

RR 間隔変動の高周波成分と呼吸性洞性不整脈

白水重憲

要旨 我々の M-BIT によるライフモニタリングも世界規模になってきた。本報では、重要パラメータの一つである副交感神経活動の指標、つまり、RR 間隔変動の高周波成分の基本的な考え方を説明し、研究の歴史を振り返り、世界中での報告例を紹介する。

キーワード: 心拍変動, 呼吸性洞性不整脈, 周波数解析, 人種, 生活環境

1. 基本的な考え方

Electrocardiography (ECG) の測定結果から求めた連続する R 波間の間隔 (RR 間隔) を抽出し、その変動を周波数解析する事は今や世界中で幅広く行われている¹⁻³⁾。本節では、その背景に存在するメカニズムに関して説明する。

心臓の中に周期的に自発的に電氣的興奮を繰り返す洞結節というものがあり、ここで発生した電氣的興奮が、心臓の内部を伝達して、心臓の外側の筋肉全体に伝わると、心臓が収縮する。収縮後、心臓全体で電氣的興奮は無くなり、次の洞結節の自発的電氣的興奮に対応できる状態になる。このプロセスの繰り返して、心臓は収縮を続けている。

心臓付近の胸部の皮膚に2つの電極を貼り付け、その間の電位差の変化の高精度な測定を行うと、この心臓の中での電氣的興奮の発生と伝達を検出する事ができる。これが ECG である。ECG は電氣的興奮が心臓の外側筋肉全体に伝わった瞬間に最大になり、ピークを示す。このピークが「R 波」と呼ばれている。心臓が1分間に何回収縮するかを数えたものが心拍数であるが、ECG データからは R 波の個数を数える事で心拍数を求める事ができる。

さて、心臓の収縮のタイミングは一定していない、つまり、RR 間隔が変動している事は良く知られている。ところが、心臓を支配している自律神経系、心臓交感神経と心臓迷走神経の影響を完全に遮断すると、洞結節の自発的興奮のタイミングは、メトロノームのように一定になってしまう事が確認されている。この時の心拍数を「内因性心拍数」と呼ぶが、この値は通常的心拍数より大きな値である。

心拍数を増加させる方向に働く心臓交感神経と、心拍数を減少させる方向に働く心臓迷走神経が拮抗的に作用している為に、RR 間隔は変動する訳である。従って、RR 間隔のデータは、自律神経活動の情報を含んでいる。

RR 間隔のデータを周波数解析する事が多いのは、“交感神経による心拍数調節は 0.15 Hz 以上の心拍変動を伝達しえないが、心臓迷走神経活動による調節は 1 Hz 前後まで伝達する。”という事実と、2つの自律神経の対応可能周波数レンジの相違に基づく。一般に、RR 間隔データを周波数解析して、スペクトル或いはパワースペクトルを求め、0.15 Hz を境として 0.15 Hz から 0.40 Hz を高周波 (HF) 領域、0.04 Hz から 0.15 Hz を低周波 (LF) 領域とし、HF 領域の成分 (HF 成分) と LF 領域の成分 (LF 成分) を求める。

こうして求めた HF 成分は、心臓迷走神経活動のみを反映する。このような心臓迷走神経活動に起因する RR 間隔の変動は、呼吸性洞性不整脈 (Respiratory

Sinus Arrhythmia, RSA) と呼ばれている。心臓迷走神経の出力ニューロンの活動は、呼吸中枢からの干渉により、吸気時に抑制され、呼気時に刺激される。また、このニューロンは圧受容体や化学受容体反射中枢と上位中枢からの入力によって刺激されるが、この入力が肺の伸展受容体からの入力によって吸気時には遮断される。このように、心臓迷走神経活動は吸気時にはほぼ消失し、呼気時にのみ現れ、従って、RR 間隔は呼気時に延長し、吸気時に短縮する。この結果、HF 成分の振幅は呼気時と吸気時の心臓迷走神経活動レベルの差を反映し、吸気時のレベルが 0 であるならば、呼気時のレベルそのものと比例する¹⁾。従って、HF 成分の周波数は「呼吸の周波数」であり、その値は心臓迷走神経活動（副交感神経活動）の指標となる¹⁾。

2. 心臓に対する交感神経の影響を遮断しての確認

安静時の被験者に交感神経を遮断する薬品であるプロパノロールを静脈投与すると、LF 成分のピークは僅かに減少するか不変であり、HF 成分のピークは減少しない。一方、心臓迷走神経活動を遮断するアトロピンを投与すると、LF 成分と HF 成分の両者が消失する⁴⁾。これらの事から、安静時は両成分とも心臓迷走神経活動を反映する事が判る。また、立位への姿勢変換により LF 成分のピークは増加するが⁵⁾、この増加はプロパノロールで抑制される⁴⁾。従って、この増加は交感神経活動を反映している事が判る。つまり、「HF 成分」は心臓迷走神経活動を、また「LF 成分」は心臓迷走神経活動と交感神経活動の両者を反映するものであることが確認できる^{1,4,5)}。

早野らは、健常男子 15 名を被験者として、プロパノロールの静脈投与により心臓交感神経を遮断した後、アトロピンを徐々に静脈投与して、平均 RR 間隔を短縮してプラトーに到達させ、心臓迷走神経活動の定量的指標である迷走神経性心臓調節量 (VCC) であるところの短縮幅を求め、この VCC とアトロピン投与前に測定した ECG データ (5 分間、呼吸調節、周波数 0.25 Hz) より求めた HF 成分の平均振幅との間には良い線形関係 ($r=0.91$) が存在する事を示した。つまり、「HF 成分の平均振幅」、或いは「スペクトル上の面積」により、心臓迷走神経活動の定量的評価が可能である事が示されたことになる。なお、RR 間隔の変動であるので、「スペクトル」や「平均振幅」の単位は msec で、「パワースペクトル」の場合は msec² とな

る^{1,4)}。

3. 初期の洞性呼吸性不整脈 (RSA) 研究

安静状態で吸気時に RR 間隔が減少し、呼気時に RR 間隔が増加するという現象は、19 世紀の中ごろから着目されてきた^{6,7)}。Hellman ら (1976) は、安静座位で測定した RSA の振幅が年齢と共に減少する傾向がある事を報告している⁸⁾。Hirsch ら (1981) は、安静座位の被験者の瞬時心拍数、自然換気量、空気流量の測定を行い、これらが同じ周波数で変化する事、息を止めると心拍数の変化が顕著に減少する事、呼吸周波数がある値以上になると RSA の振幅が減少する事等を報告している⁹⁾。Hrushesky ら (1984) は RSA が年齢と共に消失する事等から、心肺機能の年齢の尺度としての可能性を提唱している⁹⁾。RSA の年齢による変化を議論した報告では、呼吸時相と同期した正弦波状の心拍数変化データ群が示され、呼吸との関係と年齢と共に RSA の振幅が減少していく様子が浮き彫りにされている^{9,10)}。

Pomeranz ら (1987) は仰臥位と立位の心拍数変動の周波数スペクトルを示し、座位から立位への姿勢変換により LF 成分のピークが顕著に増加する事を示した⁵⁾。なお、スペクトル解析にはハードウェアのスペクトル解析器 (Hewlett-Packard 582A) が使用されていた。

Shannon ら (1987) は、これと同様の方法を使用して、スペクトルから求めた RSA パワーの年齢依存性のグラフを示した。調査は、米国マサチューセッツ州ボストンで 9 歳から 62 歳までの健康な男性被験者 33 名を対象に行われた¹¹⁾。仰臥位及び立位で、メトロノームを使用して、0.25 Hz で呼吸を行わせ、256 秒分のデータについて瞬時心拍数の変動の周波数解析^{5,11)}を行っている。0.25 Hz に呼吸周波数を調節するのは、呼吸周波数の変化の影響を避ける為である。

RSA パワーは 10~15 歳の子どもで大きな値を示し、その後、年齢の増加と共に急速に減少する。30 歳を過ぎると減少は小さくなる¹¹⁾。ここで示されたグラフは、我々が関心を持っている RSA 或いは HF 成分のパワーの年齢依存性の最初の報告例である。残念ながら縦軸の単位が示されていない為に、その後の報告値との比較ができない。

なお、これらの研究では心拍数の変動の周波数解析が行われている。

4. 世界の HF 成分の報告値とその比較1 (覚醒時の短時間の測定)

この後の研究では、「RSA」ではなく、「HF 成分のパワー」(HF パワー)という表現になっている。現在では、RR 間隔を求め、それを等間隔時系列に変換して、周波数解析を行うのが通常である。しかしながら、前節で紹介したように心拍数の周波数解析を行っている報告も多数存在する。この場合、心拍数の変動幅が同じでも、心拍数の値が異なると RR の変動幅は異なるので、比較する際は注意が必要である。RR 間隔時系列を解析する場合も、以前は、等間隔時系列に変換せずに周波数解析の手順を準用するという事も行われていた。この場合、周波数軸の単位は、Hz ではなく Hz equivalent (相当) というものになる。このような注意点と限界に着目しつつ、HF パワーの世界の報告値を概観し、比較して行く。

1991 年に、ソビエト連邦のキエフ (現ウクライナ) で行われた、HF 成分のより幅広い年齢依存性を確認する為の生後3か月から89歳までの健康な被験者354名を対象にした調査が報告された¹²⁾。この調査では、より多くの高齢の被験者を測定する事に重点が置かれ、また、食事と測定の時間帯が標準化された。測定は仰臥位で行われ、安定した256秒の心電から抽出されたRR間隔がそのまま周波数解析された¹³⁾。従って、スペクトルの周波数軸の単位は Hz 相当になる

が、HF 成分の値を議論するには問題がない。年代毎の HF 成分の平均振幅の他に、平均心拍数が報告されているので、RR 間隔を解析した HF パワー (RR タイプ) の平均値の他に、心拍数 (HR タイプ) を解析した方のものも換算して得ることができる。HR タイプしか得られない場合に備えて、両方のタイプのものを求めて、年代の平均値を年齢として、図1 (ウクライナ) (RR タイプ)、図2 (ウクライナ) (HR タイプ) の2つの年齢依存性のグラフを画いた。

図1のウクライナの例が示すように、17歳付近で最高値941 msec²を示し、それ以上30歳程度までは年齢の増加とともに大きく減少する。30歳付近で減少の度合いが緩やかになり、55歳で100 msec²以下となり、65歳で50 msec²程度になる。それ以上の年齢では変化はみられない。図2のウクライナは平均心拍数を使用して換算した HR タイプのものである。

1992年には、西ドイツのデュッセルドルフで行われた、正常な範囲を求める為の15歳から67歳までの健康な男女120名に関する調査結果が報告された¹⁴⁾。仰臥位と立位で5分間の測定が行われ、288秒間の瞬時心拍数の解析¹⁵⁾が行われた。グラフを読み取り求めた個々の HR タイプの測定値を図2 (ドイツ) に示した。仰臥位のデータである。これらの平均心拍数の値は判らないので、RR タイプは求める事ができない。この調査の個々の測定値の分布の特徴は、図2に示さ

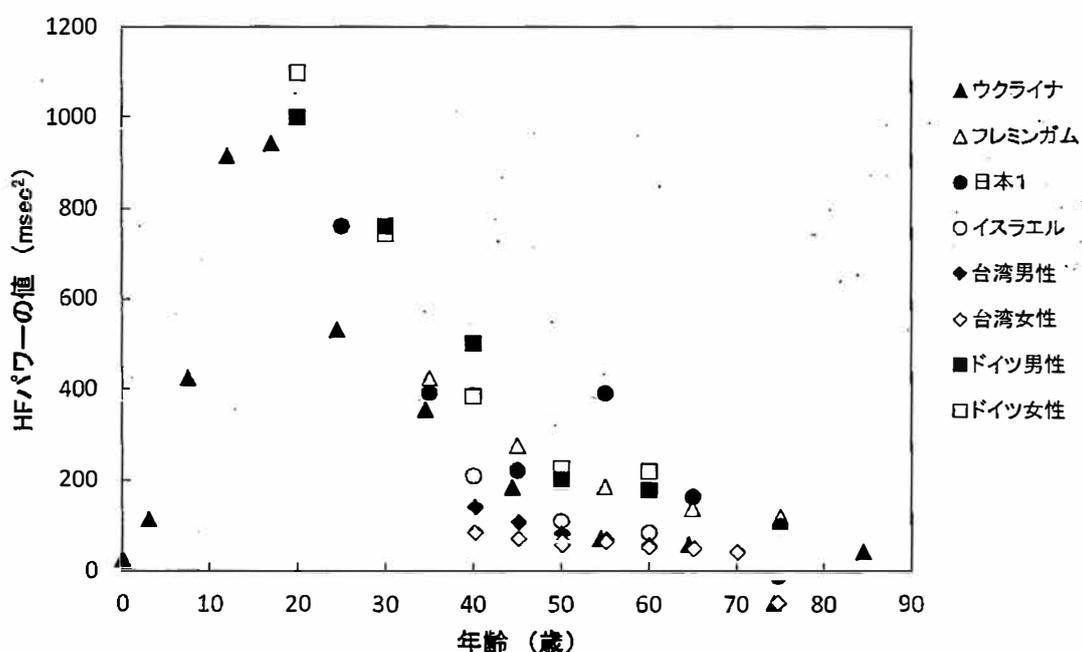


図1 HFパワーの値の年齢依存性比較 (覚醒時の短時間の測定: msec²を単位とした報告から) 比較の基準としてウクライナの年齢依存性を msec² から換算して示している。

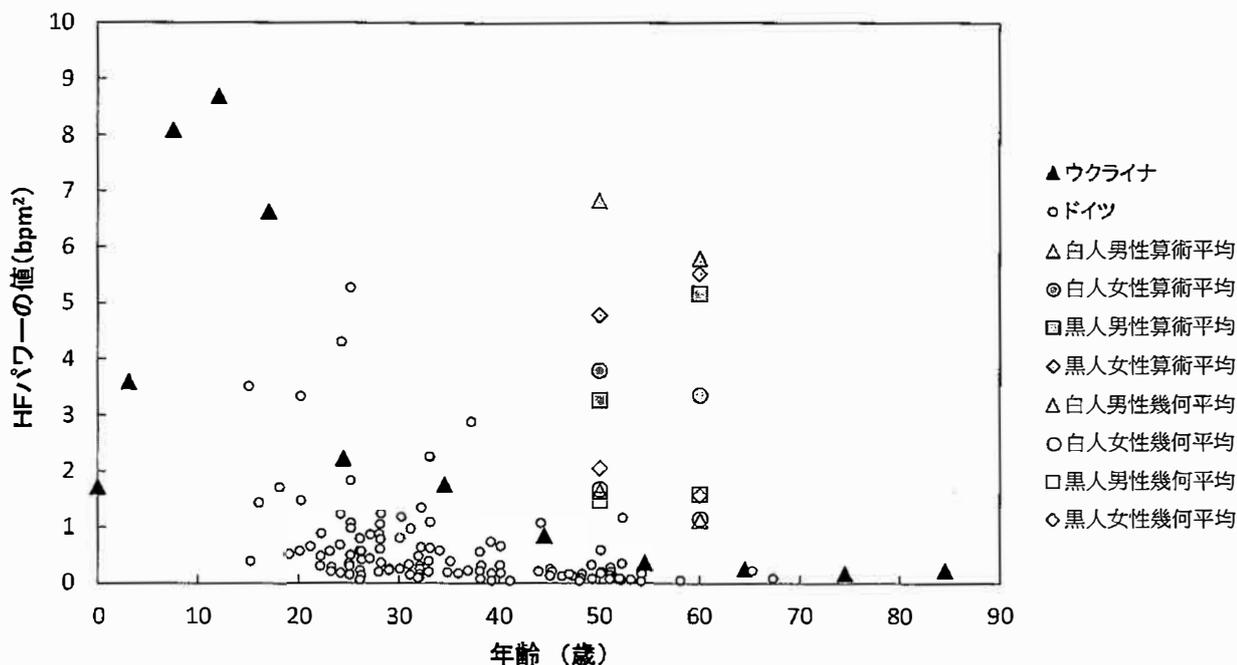


図2 HFパワーの値の年齢依存性比較(覚醒時の短時間の測定: bpm²を単位とした報告から)

れる様に、分布が偏っており、かつ、小さな値が多い事である。ウクライナの平均値並みのレベルのものもあるが、小さい値のものが圧倒的に多い。

1995年には、米国国立心臓・肺・血液研究所が地域社会におけるアテローム性動脈硬化症のリスク(ARIC)の調査の一環として行われた調査の結果が報告された。ミネソタ州ミネアポリス郊外、メリーランド州ワシントン郡、ノースカロライナ州フォルシス郡から人種を問わず選択し、ミズーリ州ジャクソンからは黒人居住者のみを選択した45歳から64歳の健康者計1,984名を対象に、仰臥位で2分間の心電測定が行われた。心拍数変化が解析され、HF・LFパワーが、45歳から54歳と、55歳から64歳の2つの年齢グループ、白人・黒人の区別及び性別で8つのグループに分割して統計解析された¹⁶⁾。ドイツでの報告と同様に、分布は偏りが大きく、分布の中で小さ目の値の数が多く、大き目の値も存在するが数は少ない。従って、この報告では、各グループのHRタイプの算術平均とは別に幾何平均の値も示されている¹⁶⁾。平均年齢を50及び60歳として、白人男性、白人女性、黒人男性、黒人女性の算術平均と幾何平均を図2(白人男性算術、白人女性算術、黒人男性算術、黒人女性算術、白人男性幾何、白人女性幾何、黒人男性幾何、黒人女性幾何)に示す。幾何平均の方は、ウクライナのものより少し大きいレベルであるが、算術平均ははるかに大きなレベルである。ドイツの場合と同様にこの米国

における調査結果の分布は小さい方に大きく偏っており、データの大半は、ウクライナの平均と同レベルであるが、中には大きなものが存在する。

1996年には、米国マサチューセッツ州フレミングムで行われていた心臓調査の一環としての結果が報告された。21歳から93歳までの健康な住民2,722名の2時間の心電測定が行われ、RR間隔をFFT解析して、HF・LFパワーの年齢・性別・その他の生活習慣による相違が検討されている。性別を区別せず、10歳幅の年齢集団での平均値が報告されている¹⁷⁾。図1(フレミングム)にRRタイプの値を示す。40歳以下の424 msec²から75歳以上の117 msec²まで単調に減少している。なお、この報告では分布の偏りに関しては報告されていない。

同じ1996年には、日本人の20代から70代までの健康な被験者106名の年代毎のRR間隔、HF成分の振幅の平均値等が報告されている¹⁷⁾。ここでは、男女の区別はされていない。この測定ではメトロノームを使用して、被験者の呼吸周波数を0.25 Hzに調節している。また、詳細は不明である。仰臥位のRRタイプを図1(日本1)に示す。55歳を除いて、ウクライナやフレミングムのものと良く一致している。

1998年には、イスラエルで行われた35歳から65歳の健康な男女の被験者294名の5分間の測定結果が報告された。被験者は仰臥位で通常の呼吸をするように指示された¹⁷⁾。図1(イスラエル)に、RRタイプの年

代毎に求められた平均値を平均年齢の位置に示す。ここでは男女の区別はされていない。やはり、ウクライナの値と良く一致している。RRタイプの値の分布に大きな偏りは無いと見えて、平均値と一緒に示されている中央値の間にも大きな相違がない。

1999年には、台湾で行われた40歳から79歳までの健常な男性472名、女性598名に関する調査が報告された。静かに横になり普通の呼吸をしている状態での5分間の測定によるRRタイプの平均値の年齢依存性を図1(台湾男性、台湾女性)に示している¹⁹⁾。他の値と比較して、全体的に小さな値を示している。この報告は、全測定RRタイプの分布を報告しているが、最大値が500 msec²で、300 msec²から500 msec²の間には少数の測定値が分布し、0 msec²~150 msec²の間に半数以上の値が分布している。

2001年には、ドイツで健康な男性173名、女性183名を対象として、静かに横になった状態で5分間の心電測定を行った結果が報告された²⁰⁾。RRタイプの値の分布には偏りが大きかった様である。年代別の平均値を図1(ドイツ男性、ドイツ女性)に示す。大体において、これまでの報告値より少し大きめの値を示している。

以上、覚醒時に横になった姿勢(多くは更に仰臥位)での短時間の測定により求められたHFパワーの値のレベルと分布をまとめると、次のことが言えるようである。

- 1) 平均値は、20歳付近で最大であり、40歳程度までは年齢の増加と共に急速に減少し、それ以上では緩やかに増加する。報告されている結果は概ね一致する。
- 2) それぞれの報告でのHFパワーの値の分布は、小さい方に大部分の値が集中し、少数の大きな値が存在するという大きく偏った分布が多い。(この為、算術平均と幾何平均を示す、あるいは対数をとって解析する等が行われる場合もある。)
- 3) 最初のドイツでの報告、台湾での報告のように、全般的に値が小さい場合もある。
- 4) ARIC調査の様に、かなり大きな値が存在する場合もある。(被験者数が2000名程度と多い為かも知れないが、同様に被験者数が大きなフレミング調査では報告されていない。)

5. 世界のHF成分の報告値とその比較2(ホルター心電計による24時間測定)

HFパワーは副交感神経活動の指標であるから、1日の中でも大きく変化する。5分間程度の短時間の測定では、1日の中のある瞬間の値を求めているに過ぎないことになる。しかも、病院や研究施設に呼び出されての測定の場合が多く、白衣高血圧と同様に緊張している、つまり、副交感神経活動が低下している状態での測定をしている可能性がある。被験者の自由な生活の中での測定の方が望ましい訳である。

1995年には、ホルター心電計による24時間の測定結果が報告されている。米国ニューヨーク州ニューヨークとミズーリ州セントルイスから集められた40歳から69歳の被験者274名を対象としている。RRタイプの値の分布は大きく偏っている。分布は100 msec²~200 msec²が最大であり、この範囲の値を100とすると0 msec²~100 msec²が約80であり、大きい方は200 msec²~300 msec²が約40、300 msec²~400 msec²が約20と大きくなるにつれて急速に減少し、700 msec²~1100 msec²は分布が無いが、1200 msec²~1800 msec²には少数が分布する場合があります、1800 msec²~2300 msec²には分布がなく、2300 msec²~2400 msec²にまで少数が分布する。平均値は229 msec²となる²¹⁾。

図3に、図1の短時間測定のRRタイプの年齢依存性から、最初に議論し比較の対象としているウクライナの値と最上限の2回目のドイツでの値を図3(ウクライナ、ドイツ男性、ドイツ女性)に再度示し、この調査の平均値229 msec²を被験者の年齢範囲の中央の55歳の位置に示す。ウクライナの値の年齢依存性の150 msec²ほど上に位置する。

2005年には日本の339名の健常被験者を対象とした24時間のRRタイプの男女の年齢グループ毎の平均値が報告された²²⁾。各年齢グループの平均値を年齢グループの中央値の位置に示す。(図3(日本男性、日本女性))ここには、測定の詳細は述べられていない。20歳以下の値はかなり大きなものであるが、それ以上の年齢では2回目のドイツでの値と同程度の様である。

睡眠時と覚醒時のHFパワーの強度は顕著に異なるので、24時間測定のデータを一つのHFパワーの値で代表するのは問題である。しかしながら、ホルター心電計のみでは睡眠・覚醒の推定ができないので、次善

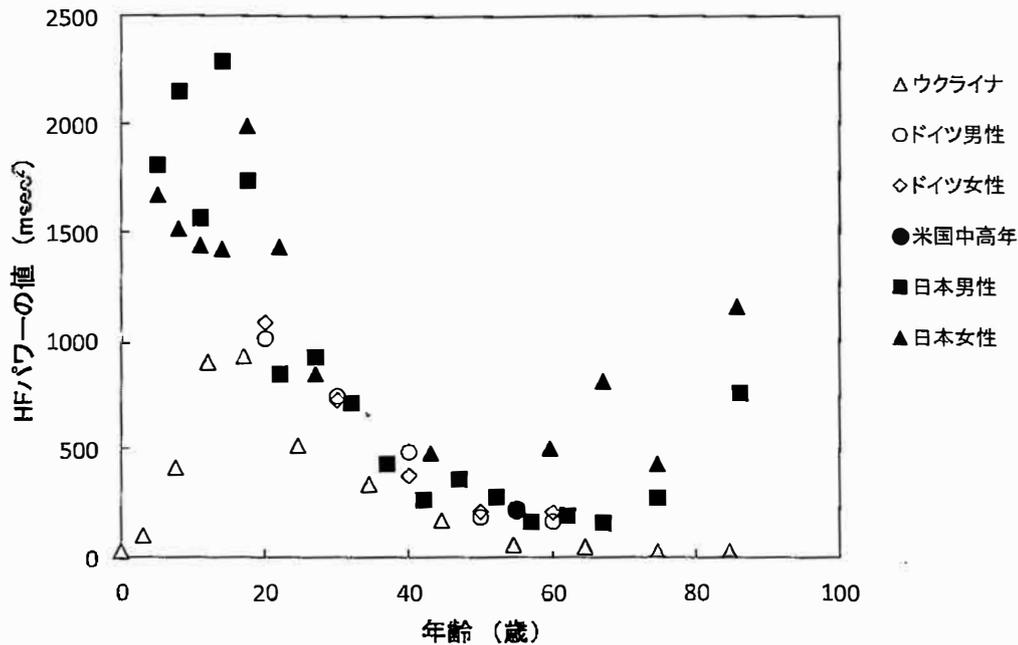


図3 HFパワーの値の年齢依存性比較 (24時間測定: msec²を単位とした報告から)
白抜きのは、比較の為の短時間測定の結果

の策として、昼間と夜間と時間帯で分けて、2つの値を報告した例もある²³⁾。しかしながら、これでは不十分であり、睡眠時と覚醒時を識別する必要がある。

ここに示した日本人の年齢依存性のデータでは、20歳以下の子どもではHFパワーの値は2000 msec²程度と大きく、それ以上の年齢では大きく低下しているが、HFパワーの分布は偏りが大きく、その前の米國中高年の分布をみれば、2400 msec²程度の値を示す被験者もある。HFパワーの値を議論する際は、分布に偏りがある事、また、そのグループの被験者の数を入れておく必要がある。日本人女性の60歳以上の値が大きいのも、この影響かも知れない。

6. 呼吸周波数との関係

呼吸周波数とRSAの振幅の関係は古くから着目されてきた。先にも述べたように、呼吸周波数がある値以上になると、RSAの振幅が減少する事等を報告している⁹⁾。この理由として、呼吸周波数が高くなると、各呼吸時相の終わりにRR間隔が飽和レベルに到達できず、離れた所で折り返し、HF成分の振幅が減少する可能性がある事が考えられる。つまり、RSAの振幅はあくまでも心臓迷走神経活動の呼吸性変動を反映するものという訳である。

早野らは、健常男子7名で、心臓交感神経を遮断

後、RR間隔と分時換気量を一定に保って、呼吸周期を3~6秒まで変化させて心拍変動の変化を測定し、心臓迷走神経活動レベルに変化がなくても、HF成分の振幅は呼吸周波数の減少によって増加し、直線的な負の相関がある事を示した^{1,24)}。

この場合、分時換気量を一定に保っている為に、呼吸周波数の増加は1回換気量の減少を伴い、吸気時の肺容量が低下して、肺の伸展受容体への刺激が弱くなり、吸気時の心臓迷走神経活動の抑制効果が不完全になり、HF成分の振幅の減少を招く事も考えられる^{1,24)}。つまり、心臓迷走神経活動のレベルが増加しなくても、呼吸周波数の減少、あるいは1回換気量の増加によりHF成分が増加する可能性がある。

Giardinoらは更に呼吸周波数の範囲を0.1 Hz以下から0.2 Hzまで変化させて、RSAのパワーとの関係を調べた。呼吸周波数0.1 Hz以下では70000 msec²/Hz程度であったRSAのパワーは、0.1 Hzを超えると減少をはじめ、0.2 Hzでは10000以下まで減少した²⁵⁾。RSA、HF成分の値を考察する際には、呼吸周波数にも注意を向ける必要があるようである。

7. RSAの肺ガス交換効率改善機能

早野らはRSAの役割は肺のガス交換の最適化にあるかもしれないと提唱している。心拍動がRSAによって吸気時に集中し、呼気時には抑制される。吸気

時に心拍動が増加し、心拍出量が増加すると、肺血流量も呼吸性変動を示して増加するであろう。つまり、RSAによって肺胞気量と肺血流量の比が呼吸周期を通じて一定化し²⁶⁾、肺ガス交換機能が改善される訳である。

彼らの論文に示されている顕著なRSAを示すといわれる犬の安静覚醒時の心電図に示されるRSAと同程度のものを、最近、我々は、人間の被験者の睡眠時等に観察している。RSAの大きさは心肺機能のレベルと関係するののかも知れない。

参考文献

- 1) 早野順一郎：心拍のゆらぎと自律神経：セラピューティック・リサーチ 17：163-235, 1996.
- 2) Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use: *Circulation* 93: 1043-1065, 1996.
- 3) Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use: *Eur. Heart J.* 17: 354-381, 1996.
- 4) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et. al: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects: *Am. J. Cardiol.* 67: 199-204, 1991.
- 5) Pomeranz B, Macauchy R J B, Caudill M A, et. al: Assessment of autonomic function in human by heart rate spectral analysis: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 248: H151-H153, 1985.
- 6) Hirsch JA and Bishop B: Respiratory sinus arrhythmia in human: how breathing pattern modulates heart rate: *Am. J. Physiol.* 241: H620-H629, 1981.
- 7) Ludwig C: Beitrage zur Kenntniss des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteme: *Arch. Anat. Physiol.* 13: 242-302, 1847.
- 8) Hellman J E and Stacy R W: Variation of respiratory sinus arrhythmia with age: *J. Appl. Physiol.* 41: 734-738, 1976.
- 9) Hrushesky W J M, Fader D, Schmitt O et. al: The respiratory sinus arrhythmia: A measure of cardiac age: *Science* 224: 1001-1004, 1984.
- 10) Meersman R E: Aging as a modulator of respiratory sinus arrhythmia: *J. Gerontology* 48: B74-B78, 1993.
- 11) Shannon D C, Carley D W and Benson H: Aging of modulation of heart rate: *Am. J. Physiol.* 253: H874-H877, 1987.
- 12) Korkushko O V, Shatilo V B, Plachinda Yu I, et. al: Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability: *J. Autonom. Nerv. Sys.* 32: 191-198, 1991.
- 13) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et. al: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog: *Circ. Res.* 59: 178-193, 1986.
- 14) Ziegler D, Laux G, Dannehl K, et. al: Assessment of cardiovascular autonomic function: Age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses: *Diabet. Med.* 9: 166-175, 1992.
- 15) Berger R D, Akselrod S, Gordon D et. al: An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability: *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 33: 900-904, 1996.
- 16) Liao D, Barnes R W, Chambless L E et. al: Age, race, and sex Differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability — The ARIC study: *Am. J. Cardiol.* 76: 906-912, 1995.
- 17) Tsuji H, Venditti F J, Manders E S et. al: Determinants of heart rate variability: *J. Am. Coll. Cardiol.* 28: 1539-1544, 1996.
- 18) Sinnreich R, Kark J D, Friedlander Y et. al: Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics: *Heart* 80: 156-162, 1998.
- 19) Kuo T B J, Lin T, Yang C C H et. al: Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate: *Am. J. Physiol.* 46: H2233-2239, 1999.
- 20) Agelink M W, Malessa, Baumann B et. al: Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate: *Clinic. Autonomic Res.* 11: 99-108, 2001.
- 21) Bigger J T, Fleiss J L, Steinman R C et. al: RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction: *Circulation* 91: 1936-1943, 1995.
- 22) 斎藤 憲, 大塚邦明, 久保 豊他：生活スタイルに映る心拍・血圧のゆらぎ：ホルター心電計。医学出版社，東京，2005.
- 23) H Tasaki, T Serita, A Irita et. al: A 15-year longitudinal follow-up study of heart rate and heart rate variability in healthy elderly persons: *J. Gerontology* 55A: M744-M749, 2000.
- 24) Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, et. al: Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 267: H33-H40, 1994.
- 25) Giardino N D, Glenney R W, Borson S: Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans: *Am. J. Physiol.* 284: H1585-H1591, 2003.
- 26) Hayano J, Yasuma F, Okada A et. al: Respiratory sinus arrhythmia — Phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency: *Circulation* 94: 842-847, 1996.