

心拍変動を用いた新たなストレスマーカーの検討(第1報)

New stress markers by analyzing heart rate variability

印藤 智一* 菅原 俊継* 横山 徹*
相川 武司* 田西 彩人** 小林 海斗***

Tomokazu INDO, Toshitsugu SUGAWARA, Toru YOKOYAMA,
Takeshi AIKAWA, Ayato TANISHI and Kaito KOBAYASHI

Abstract

The psychological stress is influential in the autonomic nervous system. Several studies have been made to evaluate the autonomic nervous activity by heart rate variability (HRV), but no biomarker to assess objectively psychological stress. The purpose of this study is to investigate new stress markers by analyzing HRV in order to assess the autonomic nervous activity. Healthy volunteers on Objective Structured Clinical Examination (OSCE) as mental load and stress were studied using electrocardiography. As useful factors for evaluating the activity of sympathetic and parasympathetic nerve, heart rate (HR), coefficient of variation of R-R interval (CVRR), high frequency (HF) and low frequency (LF) components of HRV, ratio of difference between RR intervals (pNN) were analyzed and blood pressure (BP) was measured.

As a result, the mental load of OSCE led to the elevation of HR and BP, but on the other hand it had no specific response on CVRR, HF, LF and LF/HF ratio by stress. We focused on pNN and considered associations between pNN50, defined as the percentage in which the change in successive normal sinus (NN) intervals exceeds 50 ms, and parasympathetic nervous activity in mental stress. It was observed that pNN50 decreased significantly in the group of people whose heart rate increased on OSCE. Furthermore, it was suggested that the relationship between the increase in heart rate before and after OSCE and the fluctuation in pNN10, was defined as pNN intervals exceeds 10 ms.

1 はじめに

近年、めまぐるしく変化する社会情勢において、職場などでのストレス環境や精神的ストレスに起因する疾病が増加していることから、ストレスマーカーに関する研究が進められている⁽¹⁾。一般的にストレスとは、緊張や不安などのネガティブな感情が惹起されて、パフォーマンスに悪影響を及ぼすものとして考えられている。ストレスの原因となる要素には労働や運動などの物理的ストレス、化学物質などによる科学的ストレス、怒りや不安などの精神的ストレスなどがあり、その原因刺激をストレスラーという。大学生活の中では、特にプレゼンテーションや就職面接などで精神的ストレスを受けること

が多く、それを克服することがパフォーマンスに大きく影響をする。

種々のストレスラーに対して、生体は防御・回復反応としてストレス応答をして、生理的に様々な変化が現れる。精神的ストレス負荷により、その情報は脳皮質や脳辺縁系を経て視床下部に伝達される。その反応として脳下垂体前葉からの刺激で副腎皮質が活性化し、糖質コルチコイドの産生が促進することで血圧上昇などが誘導される (HPA 系)。また、交感神経が活動することで各臓器に作用するとともに、交感神経終末からノルアドレナリンを分泌し、副腎髄質でのカテコールアミンなどの産生が促進される (SAM 系)。これらの反応系の中でも交

感神経は即応的な反応をするので、速やかに心拍数上昇などの生理学的変化を及ぼす。ストレスと自律神経系指標の関係について様々な報告があるが、近年はこの生理学的変化を定量的に測定し、ストレス評価を試みる研究も行われている⁽¹⁾。

自律神経系指標の一つとして、心電図を用いた心拍数変動の測定をして、種々の疾患を対象とした臨床研究で自律神経との関係についての研究も行われているが、心拍変動は睡眠や食事などの日常活動に影響されることも明らかになっている⁽²⁾。このような現状で、一般に活用できる客観的なストレスマーカーはいまだ確立できていない。

本研究の目的は、新たにストレスマーカーとして評価できる可能性のある指標を検討することである。精神的ストレス負荷が発生する状況下で心電図を測定し、循環器系の指標としてこれまで用いられている心拍変動およびその他の自律神経系のデータを分析し、各種指標について基礎的な検討をした。

II 対象と方法

本研究では、精神的ストレス負荷下での測定を行う前に、安静時の心電図測定における条件の検討を行った(実験1)。そのうえで、同意を得た学生に対して本学の臨床工学科で行った客観的臨床能力試験(Objective Structured Clinical Examination; OSCE)の機会に心電図測定を行い、各自律神経系指標の測定値の分析を行った(実験2)。なお、この研究は北海道科学大学保健医療学部倫理審査委員会の承認(承認番号 第388)を得て実施した。被験者には本研究の目的およびその内容を書面と口頭で説明し、同意を得て実験を行った。

1. 方法

(1) 使用機器

心電図測定は、ECG Explorer 500X(三栄メディス製)を使用し、安静閉眼仰臥位で双極四肢誘導にて、1回あたりの測定時間は2分間として記録した。期外収縮は心拍変動に影響を与えるため、正常洞調律の心電図のみを測定データとして記録した。また、血圧を上腕式血圧計 HEM-7130-HP(オムロン社製)で測定した。

(2) 自律神経系指標⁽³⁾

・ 血圧(Blood Pressure: BP): 上腕にて収縮期血

圧(Systolic Blood Pressure: sBP)と拡張期血圧(Diastolic Blood Pressure: dBP)を測定した。BPは最も重要な生体変数とされており、ストレス負荷により上昇する。

- ・ 心拍数(Heart Rate: HR): 心臓迷走神経(副交感神経)と交感神経の作用により変動する。交感神経により増加し、心臓迷走神経により減少する。
- ・ 心拍変動(CVRR): 心拍ごとのRR間隔の変化をとらえたもので、CVRRは心拍変動の時間領域の指標として、2分間の心拍変動の変動係数(CV)を表したものである。
- ・ LF: 心拍変動の周波数領域の指標で低周波(low frequency: 0.04~0.15 Hz)成分である。BPに対する圧受容体反射による心拍制御で、心臓迷走神経と交感神経の両者が関与している。
- ・ HF: 心拍変動の周波数領域の指標で高周波(high frequency: 0.15~0.4 Hz)成分である。呼吸による胸腔内圧の変化と呼吸中枢からの刺激による心拍変動で、副交感神経のみが関与している。
- ・ LF/HF: LFは交感神経と副交感神経の両者が関与しているため、それを副交感神経のみが関与しているHFで除することにより、相対的な交感神経の活動を反映すると考えられている。
- ・ pNN(Percentage of Normal to Normal intervals): 洞調律における隣接するRR間隔の差(絶対値)が対象とする時間以上である心拍数の割合(%)を表すものである。例えばpNN50が40%であれば、隣接するRR間隔の差が50 msec以上ある心拍が全体の40%であることを示し、この40%のなかにはpNN60の値とRR間隔の差が50~59 msecである心拍の割合が含まれる。またpNN10が90%であれば隣接するRR間隔が10 msec以上の心拍が90%であることを示し、残り10%の心拍はRR間隔の差が10 msec未満であることを示している。

2. 安静時の心電図測定での条件の検討(実験1)

(1) 対象

対象は健康な男子大学生8名(年齢21~22歳)とした。

(2) 測定方法

基礎実験として、安静時の測定データを収集する

ための呼吸に関する測定条件の検討を行った。過度な運動や飲食、喫煙などは基礎実験で自律神経へ影響する要因と確認できたため、影響を完全に否定できる 2 時間にこれらの要因を除外して心電図測定をした。まず、被験者の通常の呼吸状態で、ベッドへ仰臥位になった直後、5 分後、10 分後のそれぞれ 2 分間の測定をした。また、これとは別の日に、あらかじめ録音している指示に合わせて毎分 12 回の呼吸を行わせて、同様に仰臥位直後、5 分後、10 分後で測定をした。

3. OSCE におけるストレス負荷状態での検討 (実験 2)

(1) 対象

大学内で公募を行い、事前に研究の説明をして同意を得た本学臨床工学科の 3 年生の学生 7 名を対象とした。性別は男性 5 名、女性 2 名で年齢は 20 歳から 21 歳であった。健康状態は良好で、すべての被験者が安静時の測定と OSCE 前後での測定を行った。測定中の心電図で不整脈を認めることはなく、全ての測定データを検討対象とした。

(2) 測定方法

最初に、各被験者の安静状態での基礎的データを得るために、OSCE の 1 ヶ月以上前で、できるだけストレス負荷がない状態で心電図を測定した。測定前 2 時間以内の過度な運動や飲食、喫煙を控えた状態で、ベッド上での閉眼仰臥位にて測定した。室温は $26 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に設定し、測定前後で血圧測定を行った。心電図は、仰臥位直後、4 分後、8 分後にそれぞれ 2 分間測定した。測定する時間の間隔については、OSCE では 10 分毎に学生の試験を行うため、その間で十分な測定データが収集できるように、実験 1 の測定時間から変更し、10 分後の測定は実施しなかった。呼吸は実験 1 と同様に、指示にあわせて毎分 12 回となるように調整した。

OSCE は 2019 年 6 月 30 日に実施し、同日の OSCE 前後で心電図測定を行った。午前中に OSCE を実施する被験者もいたため、飲食や過度な運動、喫煙については、学生への心理的負担を軽減するため、最小限の条件として測定前 1 時間以内を禁止とした。OSCE 前の測定は、試験への影響を除外するため、試験開始 1 時間前には終了するように配慮し、事前に測定した安静時と同様にベッド上で閉眼仰臥位の状態で、仰臥位直後、4 分後、8 分後に心電図を測定した。また、測定前後に BP も測定した。OSCE 後の測定は、試験終了後すぐに測定する部屋

に通常の速さの徒歩で移動し、ベッド上に閉眼仰臥位となり、直後と 4 分後の心電図測定を行った。BP も測定前後に測定し、すべての測定終了後にアンケートを実施した。アンケートでは、試験時の自覚した緊張度合いについて、「すごく緊張した」、「少し緊張した」、「まったく緊張しなかった」の 3 つの選択肢から選ばせた。OSCE 前後での測定の際は、試験への影響を避けるために、被験者への関与は最小限度の説明のみとし、OSCE の内容に関することや測定結果などについての説明は一切行わなかった。

III 結果

1. 安静時の心電図測定での条件の検討 (実験 1)

心電図測定により収集した各指標のデータのなから、CVRR について図 1 と図 2 に、交感神経系の活動を反映した LF/HF について図 3 と図 4 に箱ひげ図で示す。図のひげの上端は最大値、箱の上端は第 3 四分位、箱の中央線は中央値 (第 2 四分位)、箱の下端は第 1 四分位、ひげの下端は最小値をそれぞれ示しており、最小値から第 1 四分位、第 1 四分位から第 2 四分位、第 2 四分位から第 3 四分位、第 3 四分位から最大値までの 4 区間に、それぞれ 25% のデータを含み、この図によってばらつきを確認することができる。CVRR では、仰臥位直後は個人差が大きい状態であったが、ベッド上での安静時間経過により、自然呼吸および呼吸調整ともに CVRR 値の収束が認められた。一方、LF/HF は呼吸調整をしながらベッド上で安静にしていた場合には時間経過により個人差が収束するのに対し、自然呼吸下では逆に個人差が拡大する傾向が認められた。このことは、自然呼吸下で何も指示がなく時間が経過することで、緊張などの影響により交感神経に対する賦活が生じた可能性が否定できない。以上のことから、安静状態の心電図測定では呼吸調整をして測定データの収集をすることとした。しかし、OSCE 前後の測定では、学生に対する影響を避けるため、呼吸調整はせずに、自然呼吸での測定をすることとした。OSCE 前後のデータ比較については、今回は仰臥位直後の測定データのみを比較検討することとした。

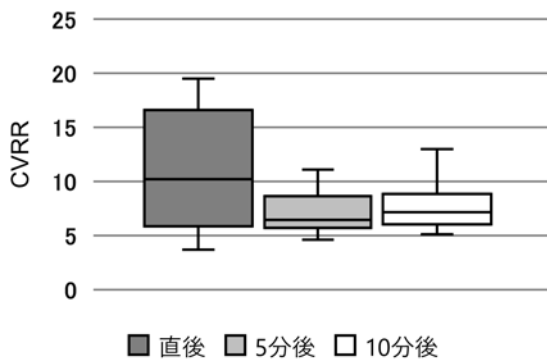


図 1 自然呼吸による CVRR の変動

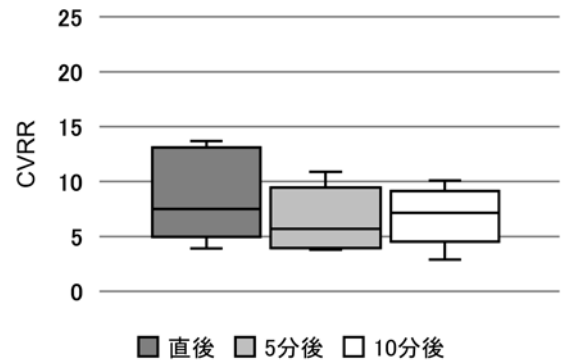


図 2 呼吸調整による CVRR の変動

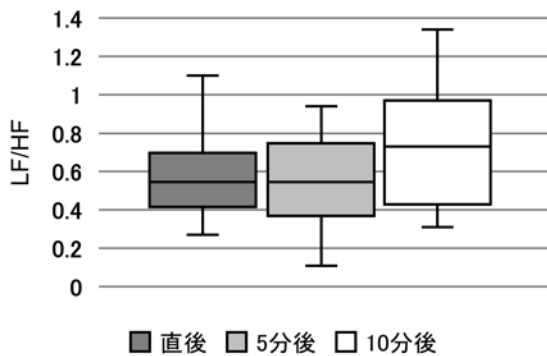


図 3 自然呼吸による LF/HF の変動

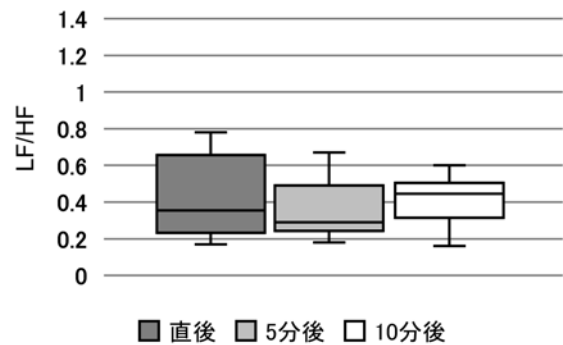


図 4 呼吸調整による LF/HF の変動

2. OSCE におけるストレス負荷状態での検討 (実験 2)

OSCE を受験する被験者の安静時、OSCE 前後の測定データを表 1 に示す。ストレスによる自律神経系指標の変化を検討するために、安静時データは実験 1 で確認したとおり、個人差が収束した呼吸調整下の 8 分後のデータを示した。OSCE 前後は仰臥位となった直後の測定データを示した。

被験者の安静時、OSCE 前後の HR の変動を図 5 に示す。同様に、収縮期血圧値の変動を図 6 に示す。HR の平均値±SD は安静時では 66 ± 11 bpm であったが、OSCE 前で 79 ± 12 bpm、OSCE 後では 92 ± 20 bpm と明らかな上昇傾向を示した。また、収縮期血圧値の平均値 ± SD も安静時で 120 ± 25 mmHg、OSCE 前で 133 ± 16 mmHg、OSCE 後で 151 ± 33 mmHg と上昇傾向を示した。

各被験者の測定データを分析すると、OSCE 前の HR は安静時と比較して 7 名中 6 名で上昇しており、その 6 名の中で OSCE 後はさらに上昇して

いる被験者が 5 名認められた。収縮期血圧値については安静時に比べ、OSCE 前で 7 名中 6 名が上昇し、そのうち 5 名が OSCE 後にさらなる上昇を認めた。しかし、HR と収縮期血圧の関係には相関が認められなかった。

CVRR および LF/HF について被験者の測定値を検討すると CVRR の平均値±SD は安静時では 6.4 ± 1.6 、OSCE 前で 8.8 ± 5.0 、OSCE 後では 7.9 ± 5.0 であった。また、LF/HF の平均値±SD では、安静時は 0.54 ± 0.35 、OSCE 前で 0.50 ± 0.51 、OSCE 後では 1.74 ± 3.16 であった。一部の被験者では OSCE 前後で LF/HF の変動が認められたので、図 7 に各被験者の測定データを示す。

各被験者の OSCE 前後の LF/HF の変化をみると、被験者 5 以外では LF/HF の上昇がみられ、そのなかでも被験者 6 では顕著な上昇が確認できた。LF/HF は相対的な交感神経の活動を示すデータである⁽⁴⁾ので、OSCE による精神的ストレスを反映したものと考えられる。

表 1 安静時（仰臥位 8 分後）、OSCE 前後（仰臥位直後）での各自律神経系指標

No.	sex	安静時				OSCE 前				OSCE 後			
		CVRR	LF/HF	sBP	HR	CVRR	LF/HF	sBP	HR	CVRR	LF/HF	sBP	HR
1	M	5.5	0.33	137	86	17.3	0.26	162	76	7.9	0.64	176	90
2	F	7.3	0.38	91	57	4.7	0.27	116	91	3.0	0.51	110	105
3	M	8.0	0.27	119	72	8.2	0.24	136	89	6.9	0.63	132	111
4	M	8.6	0.34	111	60	9.1	0.07	133	62	6.0	0.25	156	73
5	F	4.8	1.29	112	56	5.6	0.63	115	70	15.5	0.62	134	82
6	M	4.2	0.58	167	74	3.6	1.59	145	95	2.4	8.90	208	119
7	M	6.6	0.64	104	59	13.5	0.46	128	73	13.7	0.66	140	65

sBP : Systolic Blood Pressure (mmHg), HR : Heart Rate (bpm)

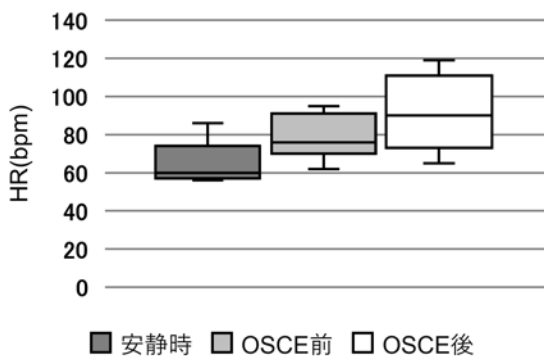


図 5 安静時，OSCE 前後での HR の変動

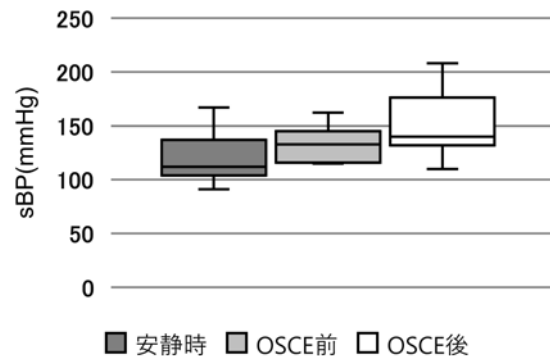


図 6 安静時，OSCE 前後での収縮期血圧の変動

被験者 6 の HR と LF/HF を確認すると、それぞれ、安静時は 74 bpm と 0.58、OSCE 前では 95 bpm と 1.59、OSCE 後では 119 bpm と 8.90 といずれも精神的ストレス負荷が強くなる環境になるほど、上昇傾向を認めた。OSCE 後の HR と収縮期血圧値では、この被験者 6 の測定値が最も高く、OSCE による精神的ストレス負荷の影響と考えられる。その一方で、被験者 7 の OSCE 後の HR は 7 名の中で最も低く、安静時と比べても明らかな変動は認められない。

さらに、心電図から分析して得られる、隣接する RR 間隔の差の割合を表した pNN について被験者のデータの比較をした。OSCE 前後で LF/HF はわずかに変化したものの、HR では最も安定していた被験者 7 の pNN10 から pNN70 までのデータを図 8 に示す。pNN50 は、迷走神経活動レベルを反映する時間領域指標であり、pNN50 を用いて副交感神経活動の評価することができる⁽⁵⁾が、被験者 7

の pNN データをみると、OSCE 前後で出現パターンはほぼ変わらず、副交感神経の活動がコンスタントに認められると判断することができる。

次に、OSCE 後の HR が最も高かった被験者 6 と次いで HR の上昇がみられた被験者 3 の pNN データをそれぞれ図 9 と図 10 に示す。

被験者 3、被験者 6 とともに、OSCE 前後での pNN パターンに大きな変化が認められ、OSCE 後の pNN 値は全体的に低下をしていた。また、OSCE 前の pNN パターンは、被験者 3 では図 8 に示す被験者 7 のパターンとほぼ同様であるが、被験者 6 では OSCE 前から pNN 値の低下が認められた。

OSCE 後のアンケート結果では、2 名が「すごく緊張した」と回答しており、4 名が「少し緊張した」、1 名が「まったく緊張していない」と回答した。

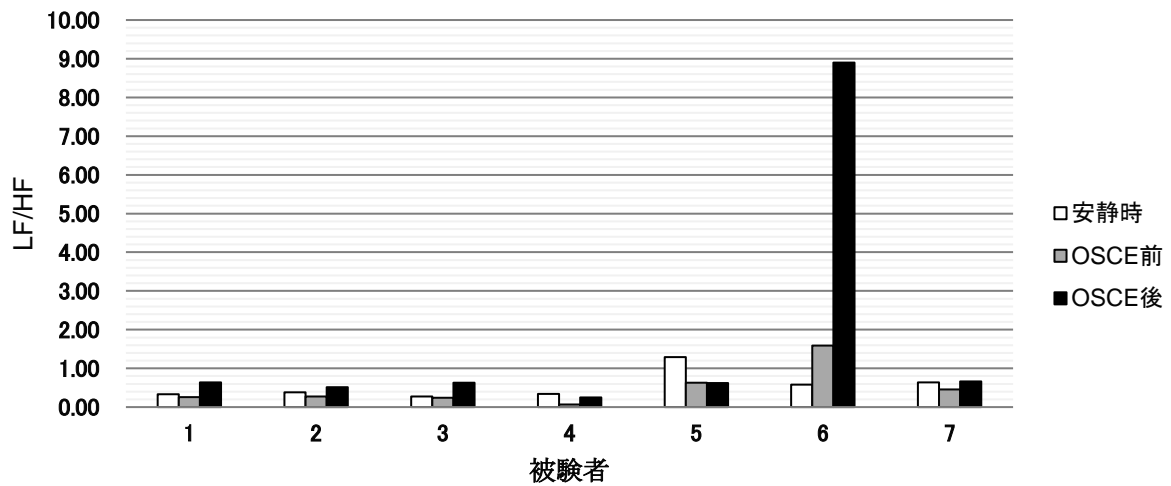


図7 安静時，OSCE 前後での LF/HF の変動

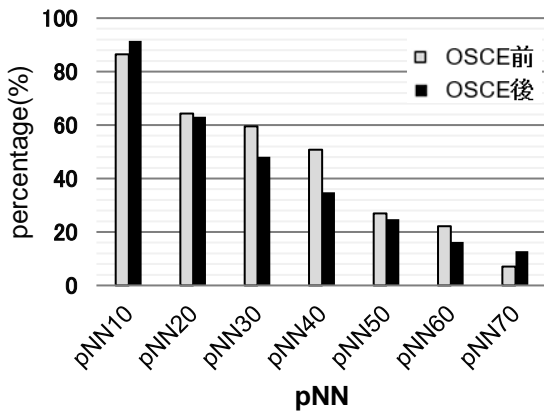


図8 OSCE 前後での pNN データ (被験者 7)

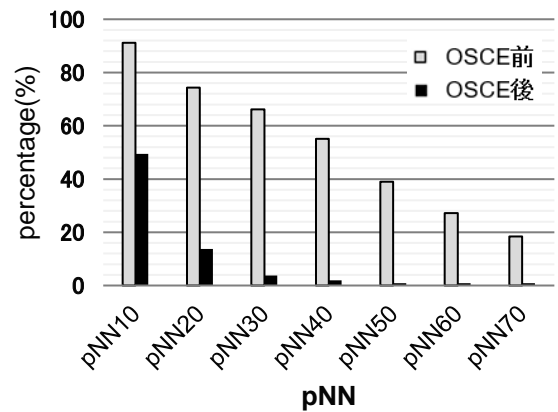


図9 OSCE 前後での pNN データ (被験者 3)

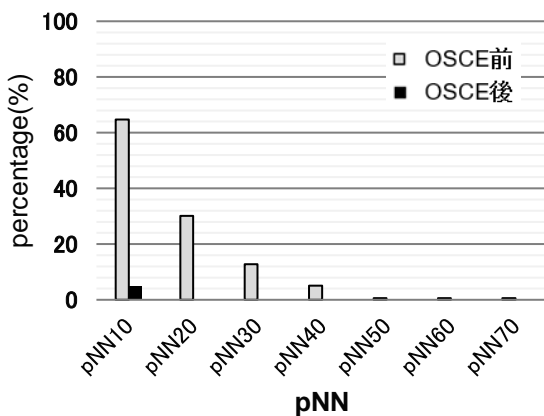


図10 OSCE 前後での pNN データ (被験者 6)

IV 考察

本研究では、実験1で基礎的な条件を確認したのちに、OSCEの試験を利用して、同意を得た学生に対して心電図測定をした。OSCEは学生にとっては臨床実習に参加するためには必須の試験であり、多くの学生が緊張をした状態で受験をする。緊張をすることで、実際のパフォーマンスは低下し、行わなければならない処置が欠落することもある。緊張については、自覚的な側面が強く、他覚的な評価ができず、また各種の自律神経系指標においても単独的確に状況を把握できるマーカーはない。もしも、客観的なストレスマーカーが確認できれば、学生に対して事前に緊張に対するメンタルトレーニングなどを施し、ストレスマーカーを基にその効果の客観的な評価ができる。そのことにより、それぞれの学生に適したトレーニングを提示することができ、

メリットは大きい。

これまでに研究されている自律神経系指標については、それぞれ長所、短所があることが明らかとなっている^(6,7,8)。最も簡便に測定できる HR は、交感神経と副交感神経の両者の支配によりコントロールされており、BP とともに圧受容体反射により調整をされている。ホメオスタシスとして、頸動脈洞や大動脈弓などに存在する動脈圧受容器にて血圧を感知し、求心性神経によりその情報は延髄の心臓血管中枢に伝達される。その情報が心臓血管中枢で総合判断され、交感神経活動に反映される。通常は血圧が低下すると交感神経活動が活性化し、HR は増加する。逆に、血圧が上昇すると HR は低下する。表 1 で示した OSCE 後の HR と血圧がともに上昇したことは、ホメオスタシスによる変化ではなく、精神的ストレスによる影響があるものと判断できる。HR はストレスにより上昇することは明らかではあるが、その調整には様々な因子が関与しており、分析は複雑で、単独ではストレスマーカーにはなりえない。

HF は副交感神経の活動を反映していることが明らかとなっている⁽⁹⁾が、呼吸の深さや速さが影響をするため、副交感神経活動を正確に把握するためには、呼吸調整が必要である。しかし、今回のような OSCE を利用して、自然呼吸下での測定では、正確なデータを取得することは難しい。

LF/HF は、交感神経と副交感神経の両者が関与している LF 値を、副交感神経のみが関与している HF 値にて除することで交感神経活動の評価をすることができる指標である⁽⁴⁾。しかし、同時にこの指標は両者のバランスを表していることとなり、その増減がどちらの影響によるものかが判断できない。また、交感・副交感神経は独立して作用するという報告もある⁽¹⁰⁾。

HF や LF が周波数領域の指標であるのに対し、pNN は時間領域指標であるので、異なる側面から副交感神経の活動を反映していると考えられている。これまでに、pNN50 を用いた自律神経の研究報告があるが⁽⁵⁾、被験者 3、被験者 6、被験者 7 の測定データを基に、副交感神経の活動を検討すると、興味深い結果が得られる。OSCE 前後で HR の変動が最も少なかった被験者 7 は OSCE 前の pNN50 は 27.0%であり、OSCE 後でも 24.8%とほとんど変動しなかった。その一方で、HR の上昇が認められた被験者 3 と被験者 6 では、OSCE 前の pNN50 はそ

れぞれ 36.0%と 0.6%であったが、OSCE 後には 0.9%と 0.0%となり、顕著に減少していた。OSCE 前後での HR と LF/HF、pNN50 を総合的に判断すると、被験者 7 では交感神経を反映する LF/HF がわずかに上昇しているものの、副交感神経を反映する pNN50 はほとんど変化をすることがないために、HR は増加しなかったと推測することができる。その一方で被験者 3 は LF/HF が軽度の上昇ではあるが、pNN50 が OSCE 後で低下していることから、副交感神経活動の抑制による HR の増加が認められたと考えることができる。さらに、LF/HF の顕著な上昇を認めた被験者 6 は交感神経活動が亢進状態で、OSCE 後の pNN パターンが極端に抑制されていることから副交感神経の活動も強く抑制されているために HR も顕著に上昇したと考えても矛盾はない。OSCE 後に実施したアンケートでは、被験者 3 と被験者 6 が「すごく緊張した」と答えていた。

さまざまな精神的負荷によるストレス評価については、客観的方法と主観的方法がある⁽¹¹⁾。今回検討した自律神経系指標は客観的方法であり、OSCE 後のアンケートは主観的方法である。今回のアンケートは、被験者の負担を軽くすることと OSCE の機会に初めて行った実験であるので、緊張の有無を確認する簡単なものであった。また、客観的方法と主観的方法はそれぞれ独立していなければならず、客観的な自律神経系指標をアンケート結果によって判断することはできない。しかし、今回検討した 3 名の被験者においては、HR、LF/HF、pNN データともに整合性のある結果となり、最終的にアンケートと照合しても、矛盾のない結果であった。

ストレス負荷による生体の反応は複雑で、単独の指標で生理的状況を把握することは難しいと考えられる。しかし、今回の検討で、少なくとも複数の自律神経系指標を組み合わせることで、ストレス状態を把握することは可能かもしれない。今回の検討の中で、pNN50 が副交感神経活動の評価に使用できる可能性が示唆されたが、もしも、今回の考察のとおり被験者 6 が強いストレス状態であった場合、pNN50 が OSCE 前から 0.0%となり、OSCE による変化(減少)が観察できていない可能性もある。

そこで、pNN10 のデータを活用できないかと考えている。各被験者の OSCE 前の pNN10 値から OSCE 後の pNN10 値を差し引き、OSCE による pNN10 値の減少を確認した(図 11)。HR の上昇を

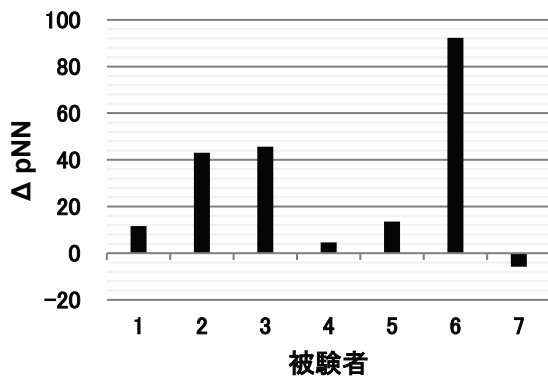


図 11 OSCE 前後での pNN10 の減少

認めなかった被験者 7 は、OSCE 前後で pNN10 はわずかに増加し、OSCE 後に血圧が上昇した被験者 6 (119 bpm)、被験者 3 (111 bpm)、被験者 2 (105 bpm) では、BP の測定値と関連するように pNN10 の減少が認められた。pNN10 であれば、副交感神経活動が初めから低下している被験者でも、変化が確認できる範囲で把握できると考えられる。この仮説が正しければ、ストレス負荷による pNN10 の減少が、副交感神経の活動抑制の指標になる可能性がある。また、以上の自律神経系指標を組み合わせ、スコア化することでストレス度を評価するマーカーとして活用できる可能性の有無についてもさらに検討する必要がある。これらの指標が、新たなストレスマーカーとして活用できるか、今後も検討を継続していきたい。

V まとめ

本研究では、精神的なストレス負荷による生体の状況を把握するために、OSCE の機会を利用して自律神経系指標を検討した。ストレス状態を単独の指標で評価することは難しいが、成因や作用機序の異なる指標を複合的に判断することで、ストレス状態を把握することの可能性を示すことができた。新たに pNN10 の活用を提案し、これがストレスマーカーとして評価できるかが、今後の研究課題の一つとなった。今後はさらに被験者数を増加して、各指標の検討を進めていきたい。

VI 利益相反

本研究に関して開示すべき利益相反関係はない。

文献

- (1) 堀 輝：客観的なストレス評価方法について，日本職業・災害医学会会誌，66,330-334,2018.
- (2) 林博史：心拍変動の臨床応用—生理的意義，病態評価，予後予測—，医学書院，1—27，1999.
- (3) 三宅晋司編集：商品開発・評価のための生理計測とデータ解析ノウハウ，日本人間工学会 PIE 研究部会編.
- (4) Pagani M 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.* Aug; 59(2):178-93. 1986.
- (5) J E Mietus, et al.: The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure, *Heart*, 88(4): 378—380. 2002.
- (6) Fred Shaffer, et al.: An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms, *Front Public Health.* 5: 258. 2017.
- (7) Bernardi L et al. : Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability, *J Am Coll Cardiol* ; 35 : 1462—1469. 2000.
- (8) Langewitz W, Ruddle H : Spectral analysis of heart rate variability under mental stress, *J Hypertens* ; 7 (Suppl 6) : S 32—33. 1989.
- (9) 豊福 史：心電図 RR 間隔のローレンツプロットによる副交感神経活動の簡易推定法の開発，*人間工学*, Vol.43, No. 4, 185-192, 2007.
- (10) Berntson G G et al. : Cardiac Psychophysiology and Autonomic Space in Humans: Empirical Perspectives and Conceptual Implications. *Psychol Bull*; 114(2):296-322. 1993.
- (11) 三宅 晋司：メンタルワークロードの主観的評価法，*人間工学*, Vol. 29, No. 6, 1993.