

二重積屈曲点運動負荷強度の判定の安全性の検討

熊原秀晃¹⁾ 八尋拓也²⁾ 音成道彦³⁾ 綾部誠也¹⁾
 中川久恵⁴⁾ 久野譜也⁵⁾ 清永明²⁾ 進藤宗洋²⁾
 石井好二郎¹⁾ 田中宏暁²⁾

RELATIONSHIP BETWEEN DOUBLE PRODUCT BREAK POINT AND ST SEGMENT DEPRESSION ON ECG IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS AND ELDERLY PERSONS

HIDEAKI KUMAHARA, TAKUYA YAHIRO, MICHHIKO OTONARI, MAKOTO AYABE, HISAE NAKAGAWA, SHINYA KUNO, AKIRA KIYONAGA, MUNEHICO SHINDO, KOJIRO ISHII and HIROAKI TANAKA

Abstract

Double product (DP, heart rate×systolic blood pressure) during an incremental exercise test has been known to start to increase steeply at a workload, i. e. double product break point (DPBP), which corresponds to the blood lactate threshold. The study was to investigate the relationship between DP transition and ST segment depression in electrocardiogram during exercise. Thirty-one patients of angina pectoris of effort and 140 elderly persons performed a continuous incremental exercise test using a stationary bicycle ergometer. During the entire test, HR and blood pressure were measured every 15 seconds and an electrocardiogram was recorded continuously. DPBP was then calculated. In ten of the 31 patients, ST level depression above -0.1 mV with a typical ischemic form in lead V5 was observed during the test. However, workload at the DPBP was significantly lower than that of the ischemic threshold on the electrocardiogram (i. e. -0.1mV of ST depression) in relation to work load (46+/-16 vs. 78+/-20 watts), HR (96+/-13 vs. 117+/-13 bpm), SBP (160+/-20 vs. 199+/-31 mmHg) and DP (15400+/-3400 vs. 23400+/-4900 bpm×mmHg). In elderly persons, DPBP could be determined without the ischemic ST depression in 96% of 327 tests. This study indicated that the DPBP would be an objective index of exercise intensity with lower risk for exercise prescription in cardiac patients and elderly persons.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2003, 52 Suppl : 177~184)

key word : double product, ST segment depression, exercise intensity, ischemic heart disease, elderly person

I. 緒 言

有酸素性運動は、中高齢者の健康増進のためのトレーニング法の一つとして積極的に勧められて

いる。しかし一方で運動は諸刃の剣であり、有酸素性運動とはいえ、高強度の運動強度は逆に心筋虚血を誘発するために危険であることは周知の事実である。生活習慣病の有患者の運動療法や虚

¹⁾北海道大学大学院 教育学研究科 健康スポーツ科学講座 Graduate School of Education, Hokkaido University
〒060-0811 札幌市北区北11条西7丁目

²⁾福岡大学 スポーツ科学部 運動生理学研究室 Faculty of Sport and Health Science, Fukuoka University
〒814-0180 福岡市城南区七隈8-19-1

³⁾九州大学大学院 生物資源環境科学府 生物機能科学専攻 Graduate School of Bioresource and Bioenvironmental Sciences, Kyushu University
生物機能化学講座
〒812-8581 福岡市東区箱崎6-10-1

⁴⁾医療法人 西陣健康会 堀川病院 Horikawa Hospital
〒602-0056 京都市上京区堀川通今出川上ル北舟橋町865

⁵⁾筑波大学 先端学際領域研究センター Center for Tsukuba Advanced Research Alliance, University of Tsukuba
〒305-8577 茨城県つくば市天王台1-1-1

血性心疾患患者のリハビリテーションのためのガイドラインの多くが¹⁻³⁾, 長期間にわたるトレーニングとその効果を継続させるためには, 心筋虚血を誘発しない低または中等度の運動強度を推奨している. この客観的な至適運動強度の一指標として, 乳酸閾値または無酸素性作業閾値(換気閾値)⁴⁾が信頼されており, 最も適当かつ効果の高い運動強度と考えられている⁵⁻⁹⁾. しかし, 両法ともに判定には観血的手法または高価な分析機器が必要であり, 汎用性の高い機器の開発が待望されている.

運動負荷テストを実施する際, 心拍数と血圧は通常モニタリングすべき必須のパラメーターであり, 両者を安静時, 運動負荷中および回復期に互って記録, 観察することが望ましい. ダブルプロダクト(Double product: 二重積, 以下 DP と略)は, 心拍数(HR)と収縮期血圧(SBP)の積であり, 心筋酸素需要量を簡便に評価する指標として心疾患患者の運動耐容能の評価及びトレーニング効果の確認や薬効の評価に広く普及している¹⁰⁻¹³⁾. Tanaka たち¹⁴⁾は, Ramp 式運動負荷試験中の連続的に漸増する仕事率(\dot{W})に対して DP が一定の勾配で増加していたものが, ある \dot{W} を境に DP が急増し勾配が急になることを見出している. そして, DP- \dot{W} 関係が 2 本の一次式に分かれる屈曲点を Double product break point (以下 DPBP と略)と命名した. さらに, DPBP は乳酸閾値¹⁴⁾や無酸素性作業閾値^{15,16)}との間に有意な相関関係があることを認めている. また, 若年者から高齢者さらに運動療法が有効である糖尿病, 高血圧, 心疾患などの各疾患患者に対しても DPBP の判定が可能であり, 有酸素性能力の有効な指標となり得ることが確認されている¹⁵⁻¹⁷⁾. われわれは非観血的かつ重要な生体情報を, 即時的に観察しながら測定できるように, 自動的に DP を計測, 表示できる装置と DPBP を自動判別するアルゴリズム¹⁸⁾を開発した. これらのシステムを用いることにより DPBP が極めて簡易に測定できるようになった.

一方, 心電図の ST 部分は, 心筋虚血を反映し, 虚血性心疾患の診断に重要な部分であり¹⁹⁾, 通

常 -0.1 mV または -0.2 mV 下降した時点が運動中止基準の一つとなっている²⁰⁾.

先行研究で Detry たち^{21,22)}は, 漸増運動負荷試験中に DP と心電図 ST 下降との間に密接な関係があることを認めている. 運動の安全性の観点から安静時に心筋虚血状態の者から運動誘発性心筋虚血状態まで広い範囲の病態を示す患者において, 心筋虚血の発生及び亢進と DP および DPBP がいかなる関係にあるかは興味深い課題である.

本研究の目的は, 1) 運動誘発性心筋虚血の心電図を呈する狭心症患者および健常高齢者に DPBP が安全に負荷できる強度であるかを心電図 ST 下降との関係から検討すること, 加えて 2) われわれが開発した DPBP を自動判別するアルゴリズムの運動処方作成装置としての妥当性を, DPBP 判定の確実性の面から検討することである.

II. 方 法

A. 対 象

1. 研究 1

被検者は43~82歳の男性17名, 女性14名の計31名の運動誘発性心筋虚血の心電図を呈する狭心症患者であり, 陳旧性心筋梗塞6名, 急性心筋梗塞1名が含まれた. この内14名に冠動脈造影が施行され, 12名は冠動脈造影で75%以上の狭窄が認められている. また, 狭窄が認められなかった2名と心筋シンチグラフィーで正常と判定された2名, および冠動脈造影または心筋シンチグラフィーを施行していない者は, 臨床症状と心電図(安静時, 負荷時, 24時間心電図)により労作性狭心症と診断した. WPW 症候群, 脚ブロック, 心室性期外収縮頻発の者は含まれなかった. また, 服薬状況は, β -blocker 薬(のべ5名), カルシウム拮抗薬(のべ19名), ニトログリセリン(のべ7名), 硝酸イソソビルドジニストレート(のべ10名)であった. 被検者特性を表1に示した. 被検者にはあらかじめ, 本負荷試験の必要性和安全に施行するための注意を十分に説明したのち, 同意を得た.

Table 1. Physical characteristics of exertional angina patients (Study 1).

	Men n=17	Women n=14	Total n=31
Age (yr)	67.2 ± 10.0	70.8 ± 3.5	68.8 ± 7.8
Height (cm)	160.7 ± 6.7	149.3 ± 5.3	155.6 ± 8.3
Weight (kg)	64.6 ± 13.5	52.4 ± 7.6	59.1 ± 12.7
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 4.3	23.5 ± 2.7	24.2 ± 3.7
DPBP (watts)	45.1 ± 11.4	34.8 ± 12.9	40.4 ± 13.0
DPBP/Wt (watts/kg)	0.71 ± 0.17	0.66 ± 0.22	0.69 ± 0.20
HR at DPBP (bpm)	91.4 ± 8.6	98.2 ± 11.3	94.5 ± 10.3
SBP at DPBP (mmHg)	152.6 ± 22.1	172.3 ± 26.7	161.5 ± 25.9
DP at DPBP (bpm * mmHg)	13900 ± 2600	17000 ± 3800	15300 ± 3500
Operated CAG			
No. of vessels diseased	n=10	n=4	
0 (non-stenosis)	2		
1	2	2	
2	3	1	
3	3	1	
myocardial scintigraphy (normal)		2	

Values are expressed as Mean ± SD.

BMI : body mass index, HR : heart rate, SBP : systolic blood-pressure, DP : double product, DPBP : double product break point, DPBP/wt : workload at DPBP normalized body weight.

2. 研究 2

ACSMガイドライン(第5版)²⁰⁾に従い、メディカルチェックにより運動負荷試験が可能と診断された65~81歳の大洋村に在住するボランティア高齢者140名であった。

被検者特性を表2に示した。被検者は、1999年6月から2001年6月のおよそ半年毎に一度、DPBPを測定し全体でのべ327回の運動負荷試験を実施した。被検者にはあらかじめ本負荷試験の目的、意義および測定手順を説明するとともにテストに伴う危険性と苦痛について十分説明したのち、同意書に被検者の自主的な署名を得た。

B. 運動負荷試験

電動式自転車エルゴメーター (Load社製 Rehcor)を用い Ramp 負荷試験を行った。運動負荷は、被検者の性、年齢、身長、体重、臨床所見に応じ、5、8、10、15 watts/分漸増の Ramp 負荷のいずれかを選択した。負荷試験の中止基準は、研究1の対象では自覚的的最大または医師の判断により、研究2の対象では Borg の主観的運動強度が16に到達するまでとした。

心電図は、研究1では自動心電図記録装置(フクダ電子社製 ML-4500)を用い12誘導を、研究2では自動心電図記録装置(フクダ電子社製 ML-1800)を用い V₅ 誘導を、安静から負荷終了後ま

Table 2. Physical characteristics of elderly person (Study 2).

	Men n=50	Women n=90	Total n=140
Age (yr)	70.2 ± 4.0	70.1 ± 4.3	70.1 ± 4.2
Height (cm)	160.7 ± 5.7	148.8 ± 5.8	153.0 ± 8.1
Weight (kg)	58.7 ± 6.5	53.3 ± 7.2	55.2 ± 7.4
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 2.3	24.1 ± 3.4	23.6 ± 3.1

Values are expressed as Mean ± SD.

BMI : body mass index

で連続してモニターした。ST レベルの判定には15秒毎に平均化した V_5 誘導を用い、J点より0.04秒で自動計測した。-0.1 mV の水平または右下がり型 ST 下降が 0.1 mV に到達した時点を通虚血閾値と定義した。SBP の測定には非観血的自動血圧計(旭光物産社製 CM-4003)を用い、15秒毎に連続して測定し、R波同期信号とともにDP自動判別装置(旭光物産社製)に送られ、DPBPはDPBP自動判別アルゴリズム¹⁸⁾により自動的に判定された。

C. 統計処理

データは平均値と標準偏差(SD)で示した。DPBPの判定は、研究1では独立変数を \dot{W} (watts), 従属変数を DP (bpm \times mmHg)とプロットしたグラフから、目視判定法についてよくトレーニングされた3名の目視により負荷強度を判定し、その平均値を採用した。DPBPとSTレベル-0.1 mV時点の \dot{W} (watts), HR (bpm), SBP (mmHg)およびDPの差の検定には paired *t* testsを用いた。また、DPとSTレベルの関係については単回帰分析を行い、相関係数は Pearson 相関係数(*r*)により検討した。全ての統計解析は StatView (version 5.0.1, SAS Institute, Cary, NC)を用い、いずれの検定も有意水準は5%に設定した。

Ⅲ. 結 果

A. 研究1

表1に全対象者のDPBP発現時点の \dot{W} , HR, SBP, DPおよび体重当たりの仕事率(DPBP: \dot{W}/kg)の各平均値を示した。

全対象者中24名において、DPとSTレベル間に有意な負の相関関係が認められた(相関係数の範囲は-0.630から-0.986)。相関関係が認められなかった者6名については、安静時から運動負荷試験終了時点までのSTレベルの変化がほとんど見られなかった者(0から-0.03 mV)であった。図1に負荷試験中の仕事率の増加に対するDPおよびSTレベルの反応について代表的な例を示した。

STレベルが-0.1 mVより大きな下降を示した者は10名であった。これらのST部分は全て水平または右下がり型の虚血型ST低下であった。図2にはDPBPが発現した時点およびSTレベルが-0.1 mVに到達した時点のそれぞれが発現した \dot{W} の関係およびHR, SBP, DPの各パラメーターの差について示した。いずれのパラメーターもDPBP時はSTレベル-0.1 mV時点に比べ有意に低かった(46.1 \pm 15.9 vs. 77.5 \pm 19.5 watts, 95.7 \pm 13.1 vs. 117.1 \pm 12.6 bpm, 160.3 \pm 20.0 vs. 198.7 \pm 30.9 mmHg, 15400 \pm 3400

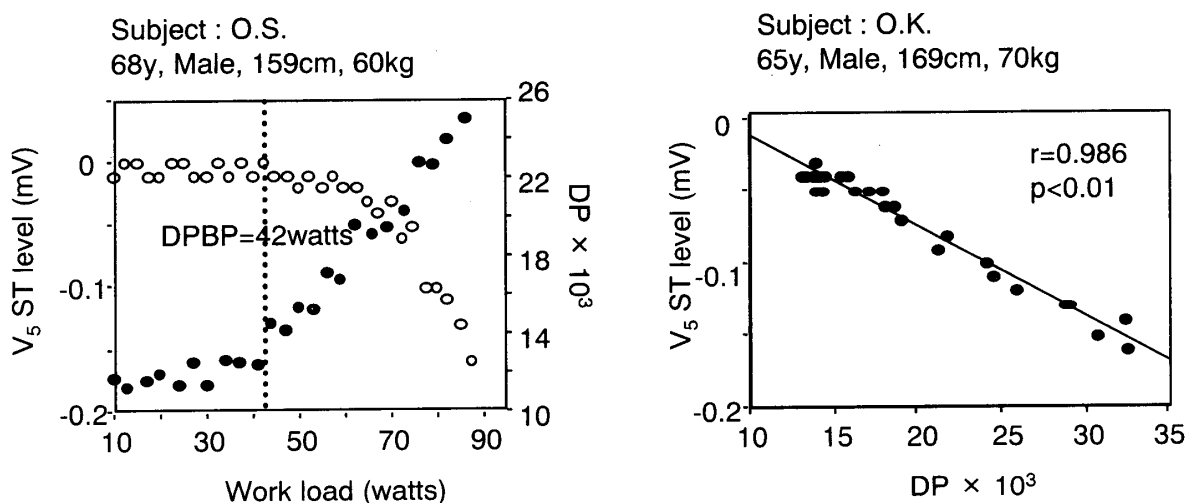


Figure 1. Typical responses of double product (DP) and ST level (left), and the relationship between DP and ST level (right) in one patient during a gradual incremental exercise test.

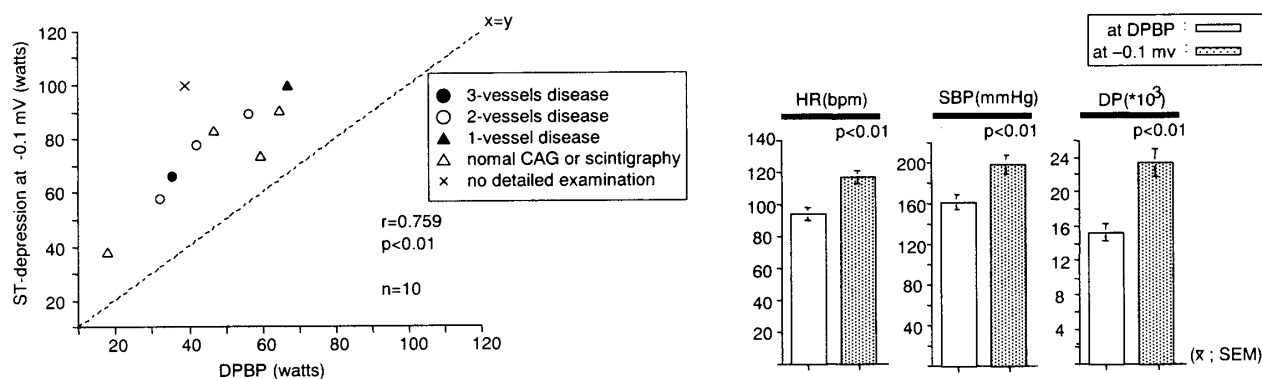


Figure 2. Relationship between intensity of double product break point (DPBP) and that of the ischemic threshold in electrocardiogram (left), and heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and double product (DP) at the both intensities (right).

vs. 23400 ± 4900 bpm * mmHg). また、DPBP 発現時の HR は、年齢から推定した最大心拍数(220-年齢)に対して、男女それぞれ 60.0 ± 6.9 , $65.8 \pm 7.4\%$ であった。

B. 研究 2

表 3 に DPBP が判定された被検者数およびその判定率を示した。全運動負荷試験の内314試験(96.0%)で DPBP が判定された。DPBP が判定できた全例で虚血性の ST 下降は認められなかった。また、DPBP が判定不可能であったのは、13例(4.0%)であった。その理由は、測定器の不具合(9例)、膝痛のための運動負荷試験中止(1例)、腰痛のための中止(1例)、運動中の不整脈発生による中止(1例)、安静時の不整脈が認められた(1例)であった。また、DPBP 発現時の HR は、年齢から推定した最大心拍数(220-年齢)に対して 60.9 ± 10.3 , $63.3 \pm 9.3\%$ であった。

IV. 考 察

本研究は、特に 1) 運動誘発性心筋虚血の心電図を呈する狭心症患者を対象として、DPBP と ST 下降の関係と、2) 健常高齢者を対象として

健康増進のための運動処方を作成する場合において、DPBP 判定とこの強度に基づく運動処方では、心筋虚血が発生しにくく安全性が高いことを確認した。本研究では DPBP は ST が -0.1 mV 以上の下降を示す \dot{W} よりも低い \dot{W} で発現しており、運動負荷試験中に心筋虚血閾値である ST レベルが -0.1 mV に達した10名についても DPBP 発現時の \dot{W} , HR, SBP および DP のいずれもが ST レベルが -0.1 mV に達した時点の \dot{W} よりも有意に低かった。

Meyer たち²³⁾は、ST 下降と換気閾値の関連性を調べた研究において、 -1.0 mV 以上に発展する虚血型の ST 下降が確認された時点(平均 0.05 mV: 範囲は $0.03 \sim 0.07$ mV)を虚血閾値と定義した場合、3 枝病変患者16名全員と1枝または2 枝病変患者11名中6名の換気閾値は ST レベルが虚血閾値に達する \dot{W} より軽い \dot{W} で出現したと報告している。本研究では、DPBP は冠動脈病変数に関係なく全例で -0.1 mV に達する \dot{W} よりも軽い \dot{W} で発現していた。また、DPBP 発現時の DP は 15300 ± 3500 であり、先行研究で換気閾値時点のそれは 15100 ²³⁾ から 17800 ²⁴⁾ と報告されており、これら報告の範囲内の値であった。Detry たち²²⁾

Table 3. Percentage of double product break point (DPBP) determination in elderly subjects (Study 2).

	The total number of exercise	Number of determination	Number of non-determination
Male	137	134 (97.8%)	3 (2.2%)
Female	190	180 (94.7%)	10 (5.3%)
Total	327	314 (96.0%)	13 (4.0%)

の研究対象の14名を平均すると, DP が15500時点の ST レベルは, -0.027 mV であり, 虚血閾値 -0.1 mV 以上の水平または右下がり型 ST 低下には達していない。

研究1の負荷試験中に安静時から ST 部分の下降が認められた対象者全てにおいて個々の DP と ST レベルの間に負の相関関係が認められた。De-try たちはトレッドミルを用いた負荷試験での運動中の DP と ST の間に有意な負の相関関係を認めており²¹⁾, その関係はトレーニング前後とも変化しないと報告している²²⁾。しかし, 本研究のように DP と ST レベルを15秒毎のインターバルで連続して記録した報告はない。また, 狭心症患者の狭心痛が発生する DP の閾値は個人毎にほぼ一定であるとの報告がある^{10,24)}。したがって本研究のように DP の反応をリアルタイムで観察することは, 運動負荷試験の安全性を確認する上でも有用であると考えられた。

労作性狭心症の症候は, アドレナリン作動性の交感神経活動の亢進により誘発される心筋の収縮力や収縮頻度の増加に伴う酸素需要量の増大に対して, 心筋の弛緩時間減少が生じ, 酸素供給量が不足することに起因すると考えられている¹³⁾。また交感神経活動亢進の指標となる血中カテコールアミンレベルは, 低強度の運動負荷ではほぼ安静時レベルであるが, ある運動強度から同じ仕事率の増加に対して指数関数的に増大し, それに伴って血中乳酸濃度^{25,26)}や肺換気量, DP²⁷⁾などが増加することが知られている。これらの屈曲点をそれぞれ, カテコラミン閾値, 乳酸閾値, 換気閾値, DPBP と呼んでいる。本研究で虚血型の ST 下降を示した者でもその全例で, -0.1 mV 以上の虚血型 ST 下降が発生する \dot{W} は, DPBP よりも 31 ± 13 watts (DPBP 強度を100%とした時, $177 \pm 39\%$) 有意に高かった。DPBP がカテコールアミンの閾値に近似するとすれば, 図1右図に示した例のように心筋の仕事率の指標になる DP の急増に伴い V_5 ST level の直線的な低下が始まり, -0.1 mV の水平または右下がり型 ST 低下に達する \dot{W} では, 交感神経の活動はかなり亢進していると推察できる。Sugiura たち²⁸⁾の研究で示唆され

るように, DPBP 以後ある程度まではカテコールアミンが相対的な心拡張時間の確保に寄与し, 虚血を起こしにくくしている可能性が考えられる。

メディカルチェックで負荷試験が可能と判断された高齢者の内96%の被検者について DPBP が判定でき, その全例で負荷の増大に伴う虚血性の ST 下降は起こらなかった。しかも, 判定不能であった13例中12例は測定器の不具合, 2例は整形外科的疾患と安静時の不整脈といった理由で運動負荷テストを行えなかった。また, 1例は運動負荷中に不整脈が発生し, 安全のために中止した。すなわち, 運動負荷テスト完了者の全員で DPBP が判別可能であった。Brubaker たち¹⁵⁾は, トレッドミルによる負荷試験を施行した心疾患患者104名の内90%で DPBP が判定できたと報告している。これらの事実はメディカルチェックで運動が可能と判断されれば, かなり安全に DPBP が判定可能であることを示唆している。

V. 結 語

われわれが開発した DPBP 自動判別アルゴリズムは, (1) 運動誘発性心筋虚血の心電図を呈する狭心症患者の ST レベルが -0.1 mV に下降した \dot{W} に比して DPBP の \dot{W} は有意に低いという安全面と, (2) 運動負荷試験による健常高齢の DPBP 判別率が高いという確実性の面から, 高齢者に対して有効な有酸素性能力の評価および運動処方作成支援装置であることが明らかになった。

謝 辞

本研究は平成11年度から13年度の科学技術庁振興調整費研究の一環として行われたものである。

(受理日 平成15年3月19日)

引用文献

- 1) Fletcher, G. F., Balady, G., Blair, S. N., Blumenthal, J., Caspersen, C., Chaitman, B., Epstein, S., Sivarajan Froelicher, E. S., Froelicher, V. F., Pina, I. L., Pollock, M. L. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, Amer-

- ican Heart Association. *Circulation*. (1996). **94**. 857-862.
- 2) Maron, B. J., Araujo, C. G., Thompson, P. D., Fletcher, G. F., de Luna, A. B., Fleg, J. L., Pelliccia, A., Balady, G. J., Furlanello, F., Van Camp, S. P., Elosua, R., Chaitman, B. R., Bazzarre, T. L. Recommendations for Preparticipation Screening and the Assessment of Cardiovascular Disease in Masters Athletes : An Advisory for Healthcare Professionals From the Working Groups of the World Heart Federation, the International Federation of Sports Medicine, and the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* .(2001). **103**. 327-334.
 - 3) Swanson GD. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med*. (2001). **343**. 1355-1361.
 - 4) Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*. (1973). **35**. 236-243.
 - 5) Tsuji, M., Saito, S., Ando, T., Moriuchi, M., Tamura, Y., Tanigawa, N., Ozawa, Y., Hatano, M., Horie, T., Ookawa, N. The clinical role of anaerobic threshold in physical training of patients with recent myocardial infarction. *J Cardiol*. (1990). **20**. 275-282. (in Japanese)
 - 6) Iwasaki, T., Tanabe, K., Murayama, M., Sugai, J., Yamada, S., Watanabe, S., Yamazaki, Y., Maeda, H., Yamamura, Y. The merit of prescribed exercise using anaerobic threshold for myocardial infarction. *J Cardiol*. (1991). **21**. 589-594. (in Japanese)
 - 7) Tanaka H, Shindo M. The benefits of the low intensity training. *Ann Physiol Anthropol*. (1992). **11**. 365-368.
 - 8) Takeda M, Tanaka K, Unno H, Hiyama T, Asano K. Changes in aerobic capacity and coronary risk factors during long-term exercise training in women with ischemic heart disease: a 36-month follow-up. *Appl Human Sci*. (1996). **15**. 115-121.
 - 9) Strzelczyk TA, Quigg RJ, Pfeifer PB, Parker MA, Greenland P. Accuracy of estimating exercise prescription intensity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiopulm Rehabil*. (2001). **21**. 158-163.
 - 10) Robinson BF. Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation*. (1967). **35**. 1073-1083.
 - 11) Blomqvist CG. Use of exercise testing for diagnostic and functional evaluation of patients with arteriosclerotic heart disease. *Circulation*. (1971). **44**. 1120-1136.
 - 12) Kitamura K, Jorgensen CR, Gobel FL, Taylor HL, Wang Y. Hemodynamic correlates of myocardial oxygen consumption during upright exercise. *J Appl Physiol*. (1972). **32**. 516-522.
 - 13) Amsterdam EA, Hughes JL, DeMaria AN, Zelis R, Mason DT. Indirect assessment of myocardial oxygen consumption in the evaluation of mechanisms and therapy of angina pectoris. *Am J Cardiol*. (1974). **33**. 737-743.
 - 14) Tanaka, H., Kiyonaga, A., Terao, Y., Ide, K., Yamauchi, M., Tanaka, M., Shindo, M. Double product response is accelerated above the blood lactate threshold. *Med Sci Sports Exerc*. (1997). **29**. 503-508.
 - 15) Brubaker, PH., Kiyonaga, A., Matrazzo, B. A., Pollock, WE., Shindo, M., Miller, H. S., Jr., Tanaka, H. Identification of the anaerobic threshold using double product in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. (1997). **79**. 360-362.
 - 16) Riley, M., Maehara, K., Porszasz, J., Engelen, MP., Bartstow, TJ., Tanaka, H., Wasserman, K. Association between the anaerobic threshold and the break-point in the double product rate relationship. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. (1997). **75**. 14-21.
 - 17) Fox, J.L., Brubaker, PH., Kiyonaga, A., Miller, HSJ., Shindo, M., Tanaka, H. Effects of exercise training on ventilatory and double product thresholds in patients with heart disease. In: Tanaka, H. & Shindo, M. Exercise for preventing common diseases. Springer-Verlag. Tokyo. (1999). 190-194.
 - 18) Tanaka, H., Kayashima, M., Kumahara, H., Kinoshita, F., Kiyonaga, A., Shindo, M. Algorithm of automation of double-product break point measurement. In: Tanaka, H. & Shindo, M. Exercise for preventing common diseases. Springer-Verlag. Tokyo. (1999). 199-203
 - 19) Maseri, A., Severi, S., Nes, MD., L'Abbate, A., Chierchia, S., Marzilli, M., Ballestra, A M., Parodi, O., Biagini, A., Distante, A. "Variant" angina : one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. *Am J Cardiol*. (1978). **42**. 1019-1035.
 - 20) American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. (1995).
 - 21) Detry JM, Piette F, Brasseur L. Hemodynamic determinants of exercise ST-segment depression in coronary patients. *Circulation*. (1970). **42**. 593-599.
 - 22) Detry JM, Bruce RA. Effects of physical training on exertional S-T-segment depression in coronary heart disease. *Circulation*. (1971). **44**. 390-396.
 - 23) Meyer, K., Samek, L., Pinchas, A., Baier, M., Betz, P., Roskamm, H. Relationship between ventilatory threshold and onset of ischaemia in ECG during stress testing. *Eur Heart J*. (1995). **16**. 623-630.
 - 24) Fortini A, Bonechi F, Taddei T, Gensini GF, Malfanti PL, Neri Serneri GG. Anaerobic threshold in patients with exercise-induced myocardial ischemia.

- Circulation.(1991). **83**. III50-53.
- 25) Mazzeo, R. S., Marshall, P. Influence of plasma catecholamines on the lactate threshold during graded exercise. *J Appl Physiol.*(1989). **67**. 1319-1322.
- 26) Schneider DA, McGuiggin ME, Kamimori GH. A comparison of the blood lactate and plasma catecholamine thresholds in untrained male subjects. *Int J Sports Med.*(1992). **13**. 562-566.
- 27) Tanaka H, Kiyonaga A, Ide K, Saeki T, Kinoshita F, Shindo M. A comparison between double product break point and plasma catecholamin threshold during a RAMP test under normoxic and hypoxic condition. *European College of Sport Science annual meeting.* (1996).
- 28) Sugiura, T., Iwasaka, T., Takahashi, N., Matsutani, M., Takayama, Y., Inada, M., Spodick, D. H. Effect of exercise on ventricular diastolic time in coronary artery disease. *Am J Cardiol.*(1987). **59**. 1089-1092.