

2014 年度聖隷クリストファー大学大学院

リハビリテーション科学研究科 博士論文

Passive cycling movement を用いた
急性期脳梗塞患者の自律神経反応の特性に
関する研究

生体機能理学療法解析学領域

12DR05 藤田 大輔

要旨

【目的】

2009年の脳卒中治療ガイドラインによると、脳卒中の急性期リハビリテーションは廃用症候群を予防し、早期から日常生活活動の向上と社会復帰を促進するために、十分なリスク管理のもとに可及的に発症後早期から積極的なリハビリテーション介入が強く勧められている。脳卒中の発症後早期に離床、運動療法を進めると、高血圧の減少、肺炎の予防、機能的予後の改善といった効果が得られると報告されている。そのため、早期離床・運動療法はリハビリテーションを円滑に進める上で重要な概念である。しかし、急性期の脳梗塞患者の運動中の自律神経反応について十分に検証されていない。その理由は、脳梗塞後の自律神経異常によって運動負荷に対するリスクが高いことが挙げられる。そこで、本研究では限りなく運動強度が低い他動的なサイクリング運動である Passive cycling movement (PCM)を用いて、急性期脳梗塞患者の運動中の自律神経反応について検証することを目的とした。

本研究の目的を明らかにするために、3つの検討課題を設けた。まず、検討課題1と2では、健常成人男性を対象にして、PCMによる自律神経反応の定義と交感神経活動を亢進させた場合の迷走神経活動の反応を検証した。この2つの検討によって、PCMによる正常な自律神経反応を明確にした。そして、検討課題3では、検討課題1と2の結果を踏まえて、急性期の脳梗塞患者に対するPCM中の自律神経反応について検証した。

【検討課題1: Passive cycling movement が自律神経反応に及ぼす影響】

健常成人男性を対象にPCM中の自律神経反応を検証した。その結果、PCMによって迷走神経活動は有意に低下したが、HRは変化しなかった。したがって、PCMの正常な自律神経反応は、迷走神経活動を低下させることであった。以上より、PCMはHRを変化させずに迷走神経活動を低下させる運動方法であることが明らかになった。この結果より、限りなく運動強度が低いPCMは自律神経反応を起こす運動として用いることが可能になった。

【検討課題2: 異なる代謝受容器反射が Passive cycling movement 中の自律神経反応に与える影響】

健常成人男性を対象に、0%MVC課題、15%MVC課題、30%MVC課題を用いて代謝受容器反射による交感神経活動をコントロールし、運動後阻血を行うことで代謝受容器反射を維持させたままPCMを行った場合における迷走神経活動の変化を検証した。その結果、30%MVC課題のみMAPが、安静時と比較してMVC課題時と阻血時において有意に上昇した。また、MVC課題時と阻血時を比較すると有意差は認められなかった。したがって、30%MVC課題のみ交感神経活動が亢進した状態でPCMを行ったと解釈できる。各課題時における迷走神経活動

は、30%MVC 課題のみ安静時と比較して阻血中に有意な増加を示した。この反応は、動脈圧受容器反射による迷走神経活動の亢進によるものである。さらに、各 MVC 課題において PCM 時の HR は安静時と比較して有意に増加したが、課題間における HR には有意差は認められなかった。以上の結果より、交感神経活動を亢進させた状態における PCM 中の自律神経反応は、交感神経活動に拮抗するように動脈圧受容器反射を介して迷走神経活動を亢進させて、HR 増加反応を抑制することが明らかになった。

【検討課題 3：急性期脳梗塞患者における Passive cycling movement が自律神経反応に及ぼす影響】

急性期病院に入院した脳梗塞患者 7 名 (mRS \geq 4 : 3 名, mRS \leq 3 : 4 名) を対象に、PCM 中の自律神経反応について検証した。その結果、迷走神経活動は有意な変化を示さず、HR も変化しないことが明らかになった。脳卒中の重症度スコアである NIHSS と酸化ストレスの間には正の相関関係が認められ、酸化ストレスの亢進は PCM のような他動的な運動において HR 増加反応を増強させると報告されている。しかし、本研究の結果から自律神経反応や HR 反応に有意な変化は認められなかった。その理由は、脳梗塞による炎症性サイトカインの産生などによって動脈圧受容器機能が障害されるため迷走神経活動を調節できないためであると考えられる。以上より、急性期の脳梗塞患者の自律神経反応の特性は迷走神経活動を調節できないことである可能性を示唆した。

【研究の意義】

疾患の発症後、早期からの運動療法は機能的予後を改善させるが、運動療法は交感神経活動を亢進させ、頻脈や心筋梗塞のリスクを上昇させる。本研究は、運動に対する自律神経反応には迷走神経活動の調節機能が重要になる可能性を示唆している。そのため、迷走神経活動の反応性を評価することで、運動療法を安全に行う基準を作成ができる可能性を示唆しており、本研究は運動療法の安全性を向上させることに寄与できる研究であったと考えられる。

【結論】

本研究の結果より、急性期の脳梗塞患者の自律神経反応の特性は迷走神経活動を調節できない可能性を示唆した。したがって、PCMを用いることで、限りなく低強度の運動負荷において迷走神経活動の調節機能を評価できる可能性を示し、安全性の高い運動療法を提供する上で有用な研究であったと考えられる。

目次

第 I 章 序論	1
1. 研究の背景	1
2. 専門用語・略語の説明	2
3. 文献検討	4
(1) PCM による自律神経反応の機序	4
(2) PCM 中の自律神経反応を変化させる要因	4
(3) 脳卒中患者の自律神経活動	5
4. 研究の枠組み	7
(1) 目的	7
(2) 意義	7
(3) 研究の階層性	7
(4) 新規性と独創性	8
第 II 章 Passive cycling movement が自律神経反応に及ぼす影響（検討課題 1）	9
1. 目的	9
2. 対象	9
3. 方法	9
(1) 実験プロトコル	9
(2) 測定項目	9
(3) 統計学的分析	10
4. 結果	10
5. 考察	11
第 III 章 異なる代謝受容器反射が Passive cycling movement 中の自律神経反応に与える影響（検討課題 2）	13
1. 目的	13

2. 対象	13
3. 方法	13
(1) 実験プロトコル	13
(2) 測定項目と機器設定	14
(3) 統計学的分析	15
4. 結果	15
5. 考察	16
第IV章 急性期脳梗塞患者における Passive cycling movement が自律神経反応に及ぼす影響 (検討課題3)	18
1. 目的	18
2. 対象	18
3. 方法	19
(1) 実験プロトコル	19
(2) 測定項目	19
(3) 統計学的分析	20
4. 結果	20
5. 考察	22
第V章 総括	24
1. 本研究の成果	24
2. 研究の限界	24
(1) 対象者の問題	24
(2) 対象者数の問題	24
(3) 呼吸統制について	25
(4) 上肢での PCM と下肢での PCM による自律神経反応について	25
(5) 投薬による影響	25

3. 理学療法への応用	25
謝辞	27
引用文献	28

図表一覧

図 1 本研究の階層性.....	8
図 2 プロトコル①.....	14
図 3 プロトコル②.....	14
表 1 安静と PCM における各変数の平均値.....	11
表 2 各変数の安静時, MVC 課題時, 阻血時, PCM 時の平均値.....	16
表 3 除外基準と取り込み基準.....	18
表 4 本人または家族から同意を得る基準.....	19
表 5 PCM の中止基準	19
表 6 対象者の基礎情報.....	21
表 7 各変数の安静時と PCM 時の平均値.....	22

第 I 章 序論

序論では、研究の背景、博士論文で主に使用する専門用語と略語の説明、文献検討、研究の枠組みについて記載する。

1. 研究の背景

2009 年の脳卒中治療ガイドラインによると、脳卒中の急性期リハビリテーションは廃用症候群を予防し、早期から日常生活活動の向上と社会復帰を促進するために、十分なリスク管理のもとに可及的に発症後早期から積極的なリハビリテーション介入が強く勧められている（篠原, 小川, 鈴木, 片山, & 木村, 2009）。脳卒中の発症後早期に離床, 運動療法を進めると, 高血圧の減少 (Bernhardt, Dewey, Thrift, & Donnan, 2004), 肺炎の予防 (Indredavik, Bakke, Slordahl, Rokseth, & Haheim, 1999), 深部静脈血栓症の予防 (Sorbello et al., 2009), 機能的予後の改善 (Govan, Langhorne, Weir, & Stroke Unit Trialists Collaboration, 2007) といった効果が得られると報告されている。そのため, 早期離床・運動療法はリハビリテーションを円滑に進める上で重要な概念である。しかし, 脳卒中患者は離床や運動に伴う自律神経反応の障害によって心拍数の増大や血圧の上昇・降下が生じる可能性があるため, 安全管理の面から全ての症例に対して十分な運動療法を提供できているとは断言できない。さらに, 自律神経反応の障害によって運動負荷を与えることの高リスクが高いため, 急性期の脳卒中患者における運動中の自律神経反応については検証されていない。

そこで, 運動負荷が最小限になる運動を用いて自律神経反応を評価するために, 本研究では他動運動中の自律神経反応に着目し, 他動的なサイクリング運動を行う Passive Cycling Movement (PCM) を用いた。PCM は, 安静時と比較して筋活動と心拍数 (Heart Rate : HR) の増加なしに, 一回拍出量 (Stroke Volume: SV) を増加させ, 心拍出量が増加させる運動方法であるため (Nobrega, Williamson, Friedman, Araujo, & Mitchell, 1994), 運動負荷量が少なく心臓を含めた生理学的パラメータを変化させることができる。この特徴を活かすことで, 急性期脳卒中患者の他動運動中の自律神経反応を評価することが可能になる。

本研究は, PCM 中の自律神経活動の反応性から急性期の脳梗塞患者における運動中の自律神経反応の特性を明らかにする。

2. 専門用語・略語の説明

博士論文で用いている専門用語の定義と略語について説明する。

PCM (Passive cycling movement)

他動的にサイクリング運動を行う運動方法である。本研究では Passive leg movement 並びに Passive cycling exercise を同義語として扱い、PCM に統一した。生理学的には、安静時と比較して筋活動と心拍数(Heart Rate : HR)を増加させずに、一回拍出量や増加し、心拍出量が増加するため血流量を増加させることができる(Nobrega et al., 1994)。また、臨床的には下肢が動かない脊髄損傷患者((Ter Woerds, De Groot, van Kuppevelt, & Hopman, 2006))などに対して行われている運動方法であり、ICU での人工呼吸管理下においても安全に施行できることが示されている(Camargo Pires-Neto et al., 2013)。

HRV (Heart rate variability): 心拍変動

心臓は規則正しいリズムを刻んでいるようにみえるが、1つの1つの心臓の拍動の間隔は一定ではなくゆらいでいる(変動している)。このような心拍の変動を心拍変動と呼ぶ。心拍変動は洞結節の自発拍動周期を反応している自律神経活動に由来しており、心拍変動から自律神経活動を推し量る方法を、心拍変動解析と呼ぶ。

rMSSD (Square root of the mean squared differences of successive)

隣り合う RR 間隔の差を2乗した平均値を平方根した値である。先行研究において迷走神経活動を示している指標とされている(Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. 1996)。

nHF (normalized units high frequency) : ノーマル化した高周波数帯パワー

HF 成分は交感神経遮断薬であるプロプラノロールにより減少せず、ムスカリン受容体遮断薬であるアトロピンによる迷走神経遮断に対して消失することが報告されているため、心臓を支配している迷走神経活動のみを反映するとされている(Hayano et al., 1991; Pomeranz et al., 1985)。なお、個体差による影響を除くために、HF 成分と LF 成分を足した値で除し、100 を乗算した。

nLF (normalized units low frequency) : ノーマル化した低周波数帯パワー

LF 成分は交感神経ブロックで著しく減少するが、アトロピンによる迷走神経遮断に対しても減少する結果が得られていることから、交感神経と迷走神経活動の両者を反映している(Hayano et al., 1991; Pomeranz et al., 1985)。なお、個体差による影響を除くため

に、HF 成分と LF 成分を足した値で除し、100 を乗算した。

LF/HF: nLF を nHF で除した値

交感神経と迷走神経の両者を反映する指標であるLF成分を迷走神経活動の指標であるHF成分で除することで、交感神経活動を反映する指標として扱う。

NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

脳梗塞を含む脳卒中の総合的機能障害を13項目(意識, 瞳孔反射, 注視, 視野, 顔面神経, 上肢運動, 下肢運動, 足底反射, 失調, 感覚, 無視, 構音, 失語症)を0点から2~4点で評価する検査法である。

mRS (modified Rankin Scale)

脳卒中患者の社会的不利益と行動の制限をgrade 0 (まったく症候がない)からgrade 5 (重度の障害)の6段階で評価する簡便性に優れたツールである。

BI (Barthel Index)

基本的ADL(Activity of daily living)尺度である。食事, 移乗, 整容, トイレ, 入浴, 平地歩行, 階段昇降, 更衣, 尿便禁制の10項目の遂行能力を「自立」, 「一部介助があればできる」, 「全面的な介助が必要」の3段階に評価する。

3. 文献検討

文献検討では、本研究で用いた PCM が自律神経反応を変化させる機序並びに心拍数反応を変化させる要因について述べる。また、対象とする脳梗塞患者の自律神経活動について記載した。

(1) PCMによる自律神経反応の機序

PCMによる心拍数を増加させる機序は交感神経系と迷走神経系の2つに分けられる。まず、交感神経系の経路は、筋機械受容器反射によって HR を増加させる反応である (Rowell & O'Leary, 1990)。筋機械受容器反射の経路は、グループⅢ線維の末端が筋の歪みを感知してグループⅢ線維を通じて延髄にある孤束核 (NTS: nucleus tractus solitarii) に入力される。NTS から延髄腹外側吻側部 (RVLM: rostral ventrolateral medulla) を経て遠心性の交感神経線維を通じて脊髄にある脊髄中間外側核 (IML: intermediolateral cell column) から心臓へ至り、心拍数を増加させる (斎藤, 2007)。

一方、迷走神経系は、機械刺激と血圧増加反応によって迷走神経活動を低下させる反応である。PCMによってSVは安静時よりも増加し (McDaniel et al., 2010)、頸動脈に対する圧刺激は増加する。この圧刺激によるシグナルは NTS に送られ自律神経活動を調節する。このような反応は動脈圧受容器反射と呼ばれている。

動脈圧受容器反射は、血圧が上昇した場合、NTS の活動が亢進することで、RVLM の活動が低下し、交感神経活動は低下するため HR は減少する。さらに、NTS の興奮は疑核の活動を亢進させるため、迷走神経活動が亢進し、HR 減少に寄与している。反対に、血圧が降下した場合、NTS の活動は低下し、RVLM の活動が亢進することで交感神経活動は亢進するため、HR は増加する。また、NTS の活動が低下することで迷走神経活動を低下させて HR 増加を引き起こしている。

PCM では SV が増加し動脈圧受容器反射が働いて HR を減少させるように考えられるが、実際には HR を増加させる方向に働いている。その理由は、PCM は、機械的刺激によって動脈圧受容器反射を引き起こす作動点を右上方にシフトさせるため (Potts, Shi, & Raven, 1993)、迷走神経活動を低下させて HR を増加させるように働いている。

以上より、PCMによって生じる自律神経反応は、筋機械受容器反射による交感神経活動の亢進と機械的刺激による動脈圧受容器反射を介した迷走神経の減少の2つの経路が存在する。本研究では、PCMによる自律神経反応がどちらの経路を通じて反応しているのかについて明確にする。

(2) PCM中の自律神経反応を変化させる要因

PCM中の自律神経反応を低下させる要因は加齢による動脈圧受容器反射の感受性の低下である。McDaniel., et al (2010)は、健常成人と高齢者のPCM中の心拍反応を比較し、健

常成人男性と比較して高齢者ではHR増加反応が有意に低下していることを報告している。加齢による心拍反応の低下は主に動脈圧受容器の感受性が低下するため(Wray et al., 2004), HR増加反応が減弱すると考えられる。

反対に他動運動中の自律神経反応を亢進させる因子は, 高血圧症(Leal, Williams, Garry, Mitchell, & Smith, 2008), 慢性心不全(Middlekauff et al., 2004), 廃用性筋萎縮(Hayashi, Koba, & Yoshida, 2005)が挙げられる。特に慢性心不全では血中ブラジキニン濃度(Koba, Xing, Sinoway, & Li, 2010)や活性酸素種(Koba, Gao, & Sinoway, 2009)が健常者と比較して有意に増加し, これらの生化学物質がグループⅢ線維の感受性を高めて交感神経シグナルを増加させ, 過剰なHR増加反応を引き起こしている。このようなHRの過剰な反応は, 交感神経系の過剰反応であり, mechanoreflex overactivity と呼ばれている(Koba, Gao, & Sinoway, 2009)。本研究では, 交感神経活動を実験的に亢進させ筋機械受容器反射によるHR増加反応を惹起し, この反応に対して動脈圧受容器を介した迷走神経活動がどのように変化するのかについて明らかにしていく。

(3) 脳卒中患者の自律神経活動

自律神経の評価方法である Ewing test を用いて脳卒中患者の機能的予後を検討した研究では, 軽微な自律神経障害と相対的に重度な自律神経障害がある 2 群の比較を行った(Xiong et al., 2012)。その結果, 重度な自律神経障害を有する脳卒中患者では, ADL の指標である BI と機能障害の指標である mRS は軽微な自律神経障害よりも, 有意に点数が低く, 改善度合いにも有意差が認められている。また, コントロール群とラクナ梗塞, アテローム血栓症において心拍変動を比較すると, コントロール群とラクナ梗塞群と比較してアテローム血栓症において, 有意に LF 成分と LF/HF が増加し, HF 成分が減少していることが報告されている(Chen, Kuo, & Yang, 2012)。ラクナ梗塞とアテローム血栓症の NIHSS は, アテローム血栓症において有意に重症度が高いことが示されており, 脳卒中患者における自律神経活動は機能的予後に対して影響を及ぼしていることが示唆されている。

また, 脳卒中患者は重症度に比例して酸化ストレスが増強すると報告されており(Ciancarelli, Di Massimo, De Amicis, Carolei, & Tozzi Ciancarelli, 2012), 脳卒中患者は筋機械受容器反射による過剰なHR増加反応を引き起こす可能性がある。さらに, 脳卒中患者において交感神経が優位になると炎症性サイトカインや酸化ストレスが増加し, 脳血流閉塞の透過性が亢進する(van der Poll & Lowry, 1997; Watanabe et al., 2008)。そのため, 脳内の炎症が発展することで脳虚血領域が拡大し, 重症度に影響を与えている(del Zoppo, 2009; Lakhan, Kirchgessner, & Hofer, 2009)。つまり, 自律神経活動と脳卒中の重症度には関連がある。

また, 交感神経を亢進させる酸化ストレスは, 脳卒中患者に対する集中的なりハビリテーションによって重症度の改善度に合わせて酸化ストレスの改善度合いにも強い正の相関

が認められている (Ciancarelli, De Amicis, Di Massimo, Carolei, & Ciancarelli, 2012).
したがって、交感神経の抑制や酸化ストレスの軽減を図ることは脳卒中患者の予後を改善
させるために重要な因子となると考えられる。

脳卒中患者は、重症度が高い程、交感神経活動が亢進すると考えられる。しかし、交感
神経が亢進した場合の運動中の自律神経反応については不明確である。そのため、本研究
では PCM による自律神経反応を脳梗塞患者で検討していく必要がある。

4. 研究の枠組み

本研究の枠組みを、目的、意義、階層性、新規性、独創性に分けて記載する。

(1) 目的

脳卒中患者は、自律神経反応の異常により運動負荷に対して不適応な状態である。特に重症度の高い脳卒中患者では、運動負荷によるリスクが高いため運動中の自律神経反応は検討されていない。そこで、本研究では、運動負荷を最小限にした PCM を用いて急性期脳卒中患者の自律神経反応を明らかにすることを目的とした。

(2) 意義

急性期の脳卒中理学療法では早期からの離床・運動療法が推奨されているが、国外において十分に提供できていない現状がある (Otterman, van der Wees, Bernhardt, & Kwakkel, 2012)。また、国内においては検証されていない。その理由は、脳卒中後の運動に対する自律神経反応について十分に明らかになっていないためであると考えている。本研究で用いた PCM は、安静時と比較して筋活動と HR を増加させずに、心拍出量を増加させることができる (Nobrega et al., 1994)。そのため、PCM を用いることで、急性期の脳卒中患者に対する生体に対する最小負荷であれば安全に運動中の生体反応を評価できる。急性期の脳卒中患者の自律神経反応を明らかにすることで、脳卒中発症後から早期の運動療法プログラムの立案につながり、患者の予後を改善することに寄与できると考えている。

(3) 研究の階層性 (図 1)

本研究は、急性期脳卒中患者の自律神経反応の特性を明らかにすることが主題である。そのためには、PCM 中の自律神経反応を健常者で示し、その結果を踏まえて、脳梗塞患者でのデータを検討する必要がある。そこで、検討課題 1 と 2 では、健常者における PCM 中の自律神経反応を明確にする。

まず、検討課題 1 では、本研究で用いた PCM の正常な自律神経反応を明らかにするため、健常成人男性を対象に PCM の正常な自律神経反応を定義する。次に、交感神経活動は迷走神経活動と拮抗作用を有しており、交感神経活動が亢進した場合、迷走神経活動がどのように変化するのかについて PCM を用いた実験では検討されていない。また、脳卒中患者は重症度が高い程、酸化ストレスが亢進していると報告されている (Ciancarelli, Di Massimo, De Amicis, Carolei, & Tozzi Ciancarelli, 2012)。この酸化ストレスは、PCM 中の交感神経反応を亢進させる (Koba, Gao, & Sinoway, 2009)。脳梗塞患者の PCM における自律神経反応を検証するためには、交感神経活動が亢進した状態における正常な迷走神経活動を定義することが必要になる。そこで、検討課題 2 では、健常者に対して交感神経活動を亢進させた場合において PCM 中の迷走神経活動の反応について明らかにする。検討課題 1 と 2

によって PCM 中の正常な自律神経反応を示すことができる。そして、検討課題 3 では、検討課題 1・2 で得られた結果を基に、急性期脳梗塞患者の PCM 中の自律神経反応の特性について検討する。

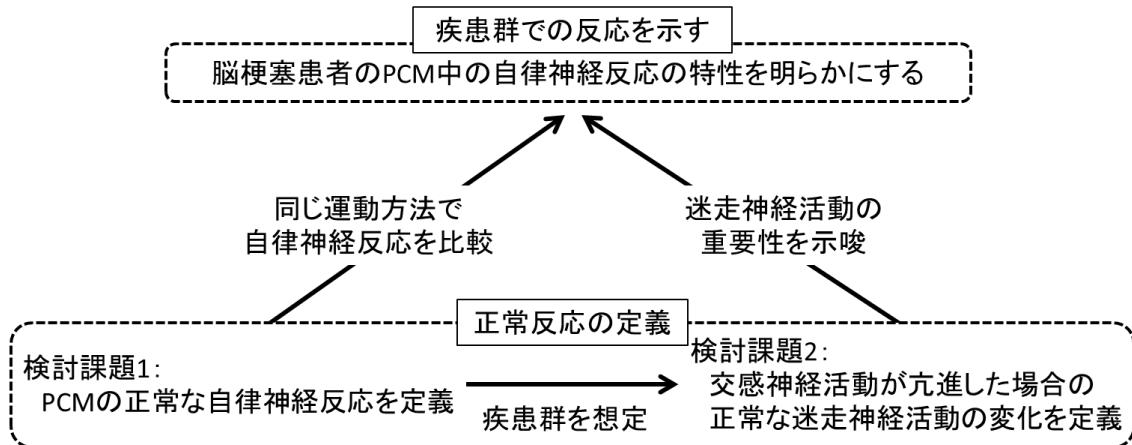


図 1 本研究の階層性

(4) 新規性と独創性

本研究の新規性は、自律神経異常を呈する急性期の脳卒中患者において運動中の自律神経反応を明らかにしている点である。

本研究の独創性は、PCM を用いて生体に対する最小限の運動負荷において自律神経反応を評価した点である。

第II章 Passive cycling movement が自律神経反応に及ぼす影響 (検討課題 1)

1. 目的

本研究の目的は、PCMによる正常な自律神経反応を定義するために、PCMが交感神経活動と迷走神経活動のどちらを変化させる運動方法であるのかについて明らかにすることである。

2. 対象

対象は、心血管系、膝関節、足関節に既往が無い健康成人男性 11 名(年齢: 23.0 ± 2.0 歳, 身長: 170.4 ± 6.1 cm, 体重: 63.1 ± 7.8 kg)とした。対象者には本研究の目的及び方法を書面並びに口頭にて十分に説明し、同意を得た。なお、本研究の実施について聖隷クリストファー大学倫理審査委員会の承認を得た(承認番号 13060)。

3. 方法

(1) 実験プロトコル

被験者をベッド上で背臥位にさせて、5 分間安静にする。安静 4 分目に被験者の足部を他動運動機器(ルームマーチ 優文製)のペダルにストラップで固定した。ペダルの回転数は 60 rpm に設定し、PCM を 5 分間実施した。PCM の運動範囲は、右股関節の最大屈曲角度が 90° になるように設定した。なお、被験者には測定の前からのアルコール摂取と高強度の身体活動を避けさせた。また、12 時間前からのカフェイン摂取、測定の前 2 時間前の飲食を禁止した。

(2) 測定項目

1) 自律神経活動の測定

CM5 誘導法で電極を被験者の胸に貼付し、モニター心電図(ベッドサイドモニタ BSM-240 日本光電社製)を用いてモニタリングした。そのデータを A / D 変換機 (Power Lab16/30 AD instruments 社製)を介してパーソナルコンピュータに記録した。測定した心拍データは、安静 5 分, PCM10 分において、時間領域解析と周波数解析を行った。時間領域解析では、HR, 平均 RR 間隔 (mRR: Mean RR interval), 隣り合う RR 間隔の差の二乗の平均の平方根 (rMSSD: Square root of the mean squared differences of successive) を算出した。周波数解析では心拍変動の周波数成分の分類を 0.04 ~ 0.15 Hz を低周波数成分 (Low Frequency: LF), 0.15 ~ 0.4 Hz を高周波数成分 (High Frequency: HF), LF を HF で除した LF/HF を算出した。

2) 血圧の測定

自動血圧計(自動血圧計 HEM - 770A オムロン製)のマンシェットを右上肢に巻いて安静 1,

3分, PCM1, 3, 5, 7, 9分で測定し, 安静時とPCM時の収縮期血圧(Systolic Blood Pressure : SBP), 拡張期血圧(Diastolic Blood Pressure: DBP), 脈圧(Pulse pressure : PP), 平均血圧(Mean Arterial Pressure : MAP)を平均化して算出した.

3) 呼吸数の測定

呼吸数は安静から回復まで, 呼気ガス分析装置(AE-300S MINATO社製)で測定し, 呼気と吸気が1:1(2秒で吸って, 2秒で吐く)になるように呼吸統制を行った. 呼吸数の統制は聴覚フィードバックとして電子メトロノームを60 bpmに設定し, 呼吸数の平均値が15 ± 1回以上に逸脱した場合, 検者が口頭にて指示を与えた.

(3) 統計学的分析

安静時とPCM時のSBP, DBP, PP, MAP, HR, mRR, rMSSD, nHF, nLF, LF/HFに対して対応のあるt検定を用いた. また, HRとMAPのPCM時から安静時を引いた変化量(Δ HRと Δ MAP)の関係性に対してpearsonの積率相関分析を行った. 統計ソフトはSPSS 19 Version for windowsを使用し, 統計学的有意確率は危険率5%未満とした.

4. 結果

表1に各変数の平均値 ± 標準偏差を示す. SBPとPP, HR, mRR, nLF, nHF, LF/HFは安静時とPCM時を比較して有意差は認められなかった. DBPとMAP, rMSSDは安静時とPCM時を比較してPCM時で有意に上昇した. PPは安静時とPCM時を比較して有意差は認められなかった. Δ HRと Δ MAPの相関は $r = 0.79$ と有意な相関が認められた ($p < 0.05$).

表1 安静とPCMにおける各変数の平均値

変数	安静			PCM		
SBP (mmHg)	122.9	±	4.7	123.8	±	4.8
DBP (mmHg)	68.4	±	6.2	70.7	±	6.3*
PP (mmHg)	54.5	±	8.3	53.1	±	6.4
MAP (mmHg)	86.5	±	4.2	88.4	±	5.0*
HR (bpm)	68.2	±	6.9	70.2	±	7.2
mRR (ms)	888.2	±	92.6	863.5	±	96.3
rMSSD (ms)	66.6	±	38.0	53.5	±	32.5*
nHF (n. u.)	65.6	±	12.0	67.9	±	10.0
nLF (n. u.)	27.5	±	10.8	26.4	±	9.1
LF/HF	0.4	±	0.2	0.4	±	0.2

平均値 ± 標準偏差

* $p < 0.05$ 安静時とPCM時を比較

SBP (Systolic Blood Pressure) : 収縮期血圧

DBP (Diastolic Blood Pressure) : 拡張期血圧

PP (Pulse Pressure) : 脈圧

MAP (Mean Arterial Pressure) : 平均血圧

HR (Heart Rate) : 心拍数

mRR (Mean RR interval) : 平均RR間隔

rMSSD : 隣接したRR間隔の差の2乗平均の平方根

nHF (Normalized High Frequency Power) : 正規化された高周波帯のパワー

nLF (Normalized Low Frequency Power) : 正規化された低周波帯のパワー

LF/HF : nLFをnHFで除した値

5. 考察

本研究は、安静時とPCM時の心拍変動を比較し、PCMはHRの変化なしに、MAPの上昇とrMSSDの低下が生じた結果となった。

PCM中の心拍変動は、迷走神経活動の指標であるHF成分が有意に減少すると報告されている(Nurhayati & Boutcher, 1998)。また、運動中の自律神経活動は、膝関節伸展運動において中等度強度まで交感神経系の興奮は引き起こされず(Wray et al., 2004)、HRが100bpmを下回っている場合においても交感神経系の興奮は引き起こされない(B. F. Robinson, Epstein, Beiser, & Braunwald, 1966)。そのため、PCMによる自律神経反応は、機械的刺激によるグループⅢ線維からのNTSを介した迷走神経活動の減少によるものであると考えられる。しかし、HRは安静時とPCM時において有意差は認めておらず、PCMはHRが増加するほどの刺激量ではなかったことがわかる。

MAPの上昇は、拡張期血圧がPCMにて有意に上昇しているためであり、運動中の拡張期血

圧の上昇は非活動筋における末梢血管抵抗の増加によるものである。運動時の血流は活動する器官へ優先的に送り、非活動器官では、交感神経性の血管収縮作用によって血流が減少する。本研究では、血圧を安静肢である右上肢にて測定していたため、安静肢の末梢血管抵抗の増大が MAP の増大として観察されたと考えられる。

また、 Δ MAP と Δ HR との間に有意な正の相関関係が認められた。この関係性は、PCM にて MAP が減少した場合、心拍反応が加速することを示している。この反応は、PCM によって安静肢の末梢血管抵抗が上昇しなかった場合、他動運動肢への血流量を増加させるために HR 反応を増加させ、心拍出量を増加させたと考えられる。

以上より、PCM は HR 増加反応を引き起こすことなく、迷走神経活動を低下させる運動方法であることが示された。

第三章 異なる代謝受容器反射が Passive cycling movement 中の自律神経反応に与える影響 (検討課題 2)

1. 目的

本研究の目的は、交感神経活動が亢進した状態における PCM の正常反応を定義するために、代謝受容器反射による交感神経活動を亢進させて PCM を行った時の自律神経反応について明らかにすることである。

2. 対象

対象は、心血管系、膝関節、足関節に既往が無い健常成人男性 9 名(年齢：22.0 ± 2.0 歳，身長：167.8 ± 7.8 cm，体重：59.6 ± 6.8 kg)とした。対象者には本研究の目的及び方法を書面並びに口頭にて十分に説明し、同意を得た。なお、本研究の実施について聖隷クリストファー大学倫理審査委員会の承認を得た(承認番号 13006)。

3. 方法

(1) 実験プロトコル

筋代謝受容器反射を惹起させるための運動負荷強度を決定するために、利き手の握力の最大等尺性随意収縮(Maximum Voluntary Contraction: MVC)を握力計によって 3 回測定し、最大値を MVC として採用した。MVC 課題の運動強度は、0% MVC, 15% MVC, 30% MVC と設定した。

実験プロトコルは、プロトコル①(図 2)を行った後、プロトコル②(図 3)を 2 回行い、計 3 回の測定を行った。

プロトコル①は安静座位 20 分，上肢の PCM2 分，MVC 課題 3 分，運動後阻血 3 分，上肢の PCM2 分で終了した。その後，15 分以上の休憩を挿入して，プロトコル②を安静 5 分，MVC 課題 3 分，運動後阻血 3 分，上肢の PCM2 分を行った。プロトコル②は，15 分以上の休憩を挿入し，2 回測定した。

MVC 課題は，利き手に握力計を把持させるハンドグリップ運動を用いて，設定された運動強度に合わせて握らせるようにした。この際，検者は握力計の数値を観察し，設定された運動強度から ± 1 kg 以上外れた場合，口頭で指示した。MVC 課題の運動強度はランダムに設定した。

MVC 後阻血は，測定前に血圧計を右上腕部に巻き，MVC 課題終了 15 秒前から圧をかけて運動終了時に 220 mmHg になるように調節し，検者は運動後阻血と PCM の間，圧を保つようにした。

PCM は，他動的サイクリング機器(ルームマーチ 優文製)を用いて，PCM 開始 1 分前に検者が両手掌をペダルに入れるようにした。PCM 実施中は上肢の力を抜くように指示した。回

転数は 60 rpm に設定した。

なお、被験者には測定の前からのアルコール摂取と高強度の身体活動を避けさせた。また、12 時間前からのカフェイン摂取、測定の前からの飲食を禁止した。

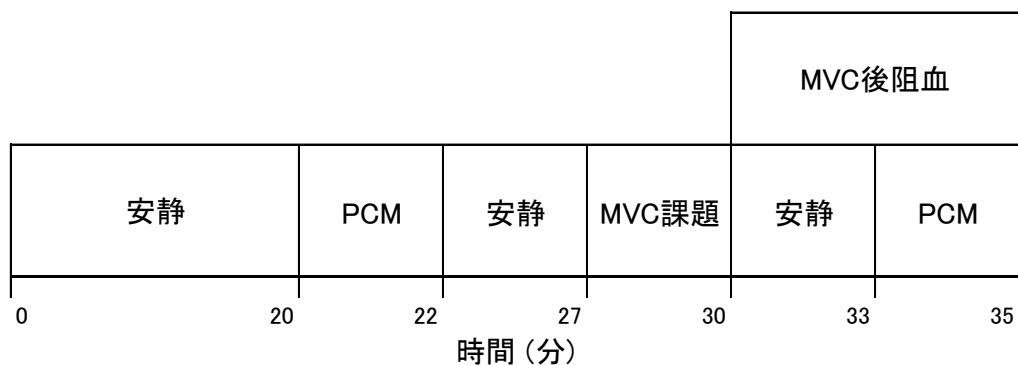


図2 プロトコル①

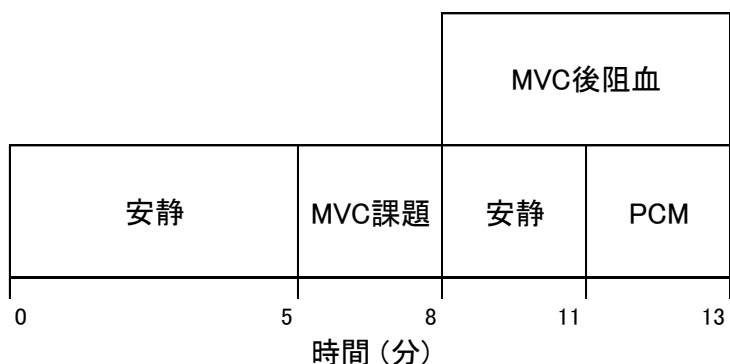


図3 プロトコル②

(2) 測定項目と機器設定

1) 自律神経活動の測定

心拍変動解析は、CM5 誘導法にてモニター心電図(ベッドサイドモニタ BSM-240 日本光電社製)を用いてモニタリングし、そのデータを A/D 変換器 (Power Lab16/30 AD instruments 社製)を介してパーソナルコンピュータに記録した。測定した心拍データは、安静 5 分、MVC 課題 3 分、MVC 後阻血 3 分、PCM 2 分の各々に対して、時間領域解析を行った。時間領域解析は、HR, mRR, rMSSD を算出した。

2) 血圧の測定

自動血圧計(自動血圧計 HEM - 770A オムロン製)のマンシェットを右上肢に巻いて安静 1, 3 分、MVC 課題 2 分、阻血 2 分で測定し、安静時は 1, 3 分を平均値化し、各々の課題において MAP を算出した。

3) 乳酸の測定

採血の方法は、検者が十分にオリエンテーションを行い、検者の指導・監視の下、被験者自身が採血を行うようにした。また、採血にあたり、アルコール綿で十分に消毒を行い、常に清潔に保つようにし、採血に使用した針および血液の付着したアルコール綿は、医療廃棄物として処分した。

4) 呼吸数

呼吸数は安静から回復まで、呼気ガス分析装置 (AE-300S MINATO 社製) で測定し、呼気と吸気が 1:1 (2 秒で吸って、2 秒で吐く) になるように呼吸統制を行った。呼吸数の統制は聴覚フィードバックとして電子メトロノームを 60bpm に設定し、呼吸数の平均値が 15 ± 1 回以上に逸脱した場合、検者が口頭にて指示を与えた。

(3) 統計学的分析

安静時、MVC 課題時、阻血時の MAP の比較、各 MVC 強度における PCM 中の rMSSD、HR、mRR の比較に一元配置分散分析を行い、主効果が認められた場合は tukey 法による多重比較検定を行った。安静時と PCM 時の HR、mRR の比較、安静時と阻血時の乳酸、rMSSD の比較には対応のある t 検定を行った。統計ソフトは SPSS Version for windows を使用し、統計学的有意確率は危険率 5%未満とした。

4. 結果

表 2 には平均値 ± 標準偏差を示した。乳酸値は安静時と阻血時で比較し、0%MVC 課題では有意差は認められなかったが、15%・30%MVC 課題では阻血時に有意に増加した。MAP は安静時と MVC 課題時、阻血時で比較し、0・15%MVC 課題では有意差は認められなかったが、30%MVC 課題では安静時と比較して MVC 課題時と阻血時において有意に上昇し、MVC 課題時と阻血時に有意差は認められなかった。HR と mRR は安静時と PCM 時を比較し、各 MVC 強度において PCM 時で有意に増加した。また、PCM 時の HR と mRR は、各 MVC 課題間において有意差は認められなかった。また、PCM 時の HR と mRR は、各 MVC 課題間において有意差は認められなかった。rMSSD は安静時と阻血時を比較し、0、15%MVC 課題では有意差は認められなかったが、30%MVC 課題では阻血時において有意に上昇した。

表2 各変数の安静時, MVC 課題時, 阻血時, PCM 時の平均値

	安静			MVC課題			阻血			PCM		
乳酸 (mg/dl)												
0% MVC	1.2	±	0.2	—	—	—	1.7	±	1.0*	—	—	—
15% MVC	1.3	±	0.5	—	—	—	2.3	±	1.2*	—	—	—
30% MVC	1.2	±	0.4	—	—	—	2.7	±	1.4*	—	—	—
MAP (mmHg)												
0% MVC	95.3	±	5.7	94.5	±	2.6	94.6	±	6.2	—	—	—
15% MVC	96.0	±	4.4	101.4	±	4.9	98.2	±	5.0	—	—	—
30% MVC	95.9	±	5.0	113.0	±	5.3*	107.4	±	4.5*	—	—	—
HR (bpm)												
0% MVC	71.1	±	10.1	71.0	±	10.8	72.1	±	10.7	76.9	±	10.9*
15% MVC	69.9	±	8.0	71.3	±	6.6	71.2	±	8.9	77.0	±	8.6*
30% MVC	69.6	±	9.2	77.7	±	9.9	70.8	±	11.0	78.5	±	12.8*
mRR (ms)												
0% MVC	858.4	±	116.5	861.3	±	123.3	848.1	±	121.6	794.5	±	116.7*
15% MVC	867.8	±	96.9	847.7	±	80.3	854.5	±	104.4	788.2	±	88.8*
30% MVC	869.6	±	123.0	783.9	±	104.6	866.8	±	137.7	784.0	±	139.9*
r MSSD (ms)												
0% MVC	50.8	±	26.4	44.7	±	24.0	37.6	±	11.5	33.2	±	16.9
15% MVC	44.6	±	20.7	48.5	±	25.2	53.0	±	29.7	36.3	±	17.2
30% MVC	49.1	±	25.7	43.9	±	20.6	58.6	±	32.6*	37.3	±	24.0

平均値 ± 標準偏差

* p < 0.05 安静時と比較

— : 測定値なし

MAP (Mean Arterial Pressure) : 平均血圧

HR (Heart Rate) : 心拍数

mRR (Mean RR interval) : 平均RR間隔

rMSSD : 隣接したRR間隔の差の2乗平均の平方根

5. 考察

本研究はハンドグリップ運動によって交感神経活動を亢進させ、MVC後に阻血を行うことで各MVC強度の交感神経活動を維持させたままPCMを行い、各MVC強度におけるPCM時の自律神経反応を比較した。

まず、交感神経活動を亢進させることのできた条件設定についてMAPを用いて検討した。0%MVC課題と15%MVC課題において安静時と比較してMVC課題時と阻血時に有意差は認められなかった。しかし、30%MVC課題では安静時と比較してMVC課題時・阻血時において有意に増加し、MVC課題時と阻血時を比較すると有意差は認められなかった。そのため、交感神

経活動の亢進が PCM に及ぼす影響は、30%MVC 課題と 0%・15%MVC 課題を比較することで検討することができる。

MVC 課題は、骨格筋において乳酸や H^+ 、ブラジキニン、 k^+ などの代謝産物を産生し、これら代謝産物は筋機械受容器反射による交感神経反応を亢進させるように働いている (Hamann et al., 2004; Sinoway, Hill, Pickar, & Kaufman, 1993)。筋機械受容器反射による研究では、筋機械受容器反射は代謝産物によって亢進されるため、MVC 強度を変化させて代謝産物の量をコントロールすることで HR 増加反応に差が出ると予測される。しかし、HR と mRR は各 MVC 強度において、安静時と比較して PCM 時で有意に増加したため、HR 増加反応は交感神経活動を亢進させても差がなかった。そこで、rMSSD を安静時と阻血時において比較すると 30%MVC 課題時のみ安静時と比較して阻血時において有意に増加していた。また、PCM 時の rMSSD は群間に差は認められなかった。この結果は、交感神経活動が亢進した場合、阻血中に動脈圧受容器反射によって迷走神経活動を亢進させ、PCM 時の HR 増加反応を抑制するように自律神経反応を調節した結果であると考えられる。したがって、交感神経活動を亢進させた場合の PCM 中の自律神経反応は、PCM 直前に迷走神経活動を亢進させることで PCM 中の HR 増加反応を抑制していることが明らかになった。

第IV章 急性期脳梗塞患者における Passive cycling movement が自律神経反応に及ぼす影響 (検討課題 3)

1. 目的

本研究の目的は、運動に対するリスクが高い急性期の脳梗塞患者に対して運動負荷量が限りなく小さいPCM中の自律神経反応を明らかにすることである。

2. 対象

2014年6月から同年9月の間にI病院へ入院し、本研究の参加基準を満たし参加同意が得られた脳梗塞患者7名とした。除外基準と取り込み基準は表3に示した。

対象者には事前に研究の主旨と方法を口頭と書面にて説明し、同意書への署名によって同意を得た。意識障害等により本人から同意が得られない場合は、医師とのインフォームドコンセントを実施した対象者の家族より同意を得た。本人から同意を得る条件と家族から同意を得る条件については、表4に示した。プロトコル実施1日前からのアルコールの摂取と激しい運動は制限し、当日は食後2時間以上を置いて測定した。

対象者の安全確保については、測定は主治医が在院している日とし、測定前に問診やバイタルサインの確認により体調の状態を確認した。また、中止基準を設けて基準に則して測定の可否を決定する(表5)。測定中に体調の不良が生じた場合には、即座に中止し意識状態の低下がないことを確認した後に、主治医へ連絡する。もしくは、意識状態の低下が認められた場合や呼吸状態やバイタルサインの低下がある場合は、コードブルー対応とし、測定した病院の緊急時対応マニュアルに沿って対応するようにした。

なお本研究のプロトコルは聖隷クリストファー大学倫理委員会(認証番号14017)とI病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

表3 除外基準と取り込み基準

除外基準	取り込み基準
脳卒中が2回目以降の患者 Bブロックを服用している患者 脳幹に障害のある患者	同意が患者もしくは家族から得られる患者 45歳以上の患者 主病棟に入院した患者 顕著なROM制限がない患者 PCM測定時に在院日数が21日以内の患者

表 4 本人または家族から同意を得る基準

本人より同意を得る場合	家族から同意を得る場合
意識レベルがJCS一桁 認知症の既往が無く，HDS-Rが21点以上	意識レベルがJCS2桁以上 認知症の既往があり，HDS-Rが20点以下

表 5 PCM の中止基準

PCMの中止基準
<ul style="list-style-type: none"> ● 安静時の平均血圧が60mmHg未満 ● 安静時・運動時の収縮期血圧が200mmHg以上の場合 ● 安静時・運動時の拡張期血圧が120mmHg以下の場合 ● 運動時に収縮期・拡張期血圧が30mmHg以上降下した場合 ● 意識消失した場合

3. 方法

(1) 実験プロトコル

被験者をベッド上で背臥位にさせて 5 分間安静にする。その後，被験者の足部を他動運動機器(ルームマーチ，優文製)のペダルにストラップで固定した。麻痺側はペダルから落ちるのを防ぐため，必要に応じて弾性包帯で足部をペダルに固定した。また，検者は PCM 中に麻痺側の運動肢を支えた。ペダルの回転数は 60 rpm に設定し，PCM を 5 分間実施した。PCM の運動範囲は右股関節の最大屈曲角度が 90° になるように設定した。なお，検者は測定の前 30 分前に被験者へ安静にするように指示した。

(2) 測定項目

1) 自律神経活動の測定

HR は，心拍計 (POLAR RS800CX・Polar Electro Oy) と胸部センサー (WearLink W. I. N. D トランスミッター・Polar Electro Oy) を用いて記録し，解析プログラムは Polar Protrainer 5 を使用した。測定した心拍データは，安静 5 分，PCM5 分の各々において，時間領域解析と周波数解析を行った。時間領域解析では，HR，mRR，rMSSD を算出した。周波数解析では心拍変動の周波数成分の分類を，0.04 ~ 0.15 Hz を低周波数成分 (Low Frequency ; LF) ，0.15 ~ 0.4 Hz を高周波数成分 (High Frequency ; HF) ，LF を HF で除した LF/HF を算出した。

2) 血圧の測定

自動血圧計 (エレマーノ血圧計 ES-H55，テルモ製)を用いて安静 1，3 分，PCM1，3 分にて測定し，各々において SBP，DBP，PP，MAP の平均値を算出した。なお，マンシエットは非麻痺側に点滴穿刺されているため，麻痺側に装着した。

3) カルテ情報の収集

入院時の年齢，入院日，退院日，在院日数，脳梗塞の種類，脳梗塞の部位，既往歴，麻痺側，転帰先，投薬状況を収集した。

4) リハビリテーション評価の抽出

初期評価並びに最終評価における脳卒中の重症度スケールである NIHSS，機能評価として mRS，ADL 評価 として BI を当院で記録しているエクセルファイルから抽出した。

(3) 統計学的分析

安静時と PCM 時の SBP，DBP，PP，MAP，HR，mRR，rMSSD，nHF，nLF，LF/HF の比較に対応のある t 検定を行った。統計ソフトは SPSS 19 Version for windows を使用し，統計学的有意確率は危険率 5%未満とした。

4. 結果

表5には対象者の基礎情報を示した。本研究の対象者の年齢は， 72.0 ± 10.0 歳であった。疾患は，アテローム血栓症が3名，心源性脳塞栓が1名，ラクナ梗塞が1名，穿通枝梗塞が1名，脳梗塞が1名であった。初期評価時のNIHSSは 8.0 ± 8.8 点，最終評価時では 8.4 ± 10.4 点であった。初期評価時のBIは 43.6 ± 45.3 点，最終評価時では 60.0 ± 39.7 点であった。

表6には，測定値の平均値 \pm 標準偏差を示した。SBP，DBP，PP，MAP，HR，mRR，rMSSD，nLF，nHF，LF/HFは安静時とPCM時を比較して有意差は認められなかった。

表6 対象者の基礎情報

全対象者 (n = 7)			
年齢 (歳)	72.0	±	10.0
身長 (cm)	161.8	±	7.4
体重 (kg)	56.0	±	11.3
疾患名 (名)			
アテローム血栓症	3		
心源性脳塞栓	1		
ラクナ梗塞	1		
穿通枝梗塞	1		
脳梗塞	1		
障害部位 (名)			
中大脳動脈M1閉塞	2		
放線冠	2		
内方後脚	3		
NIHSS (点)			
初期評価	8.0	±	8.8
最終評価	8.4	±	10.4
Barthel Index (点)			
初期評価	43.6	±	45.3
最終評価	60.0	±	39.7
転帰先 (名)			
回復期病院	4		
自宅	3		
在院日数 (日)	14.5	±	4.2
入院から測定日までの日数 (日)	9.9	±	3.7
既往歴 (名)			
高血圧症	3		
喘息	2		
アルツハイマー型認知症	1		
貧血	1		
小児てんかん	1		
難聴	1		
使用薬剤 (名)			
抗凝固剤	3		
抗血小板剤	2		
抗血小板剤	2		
利尿剤	1		
抗血小板剤	1		
高脂血症用剤	1		
消化系潰瘍剤	1		
消化系潰瘍剤	1		
アルツハイマー型認知症剤	1		
鎮咳剤	1		
気道潤滑去痰剤	1		
抗てんかん剤	1		
カルシウム拮抗薬	1		
血液凝固阻止剤	1		
緩下剤	1		

表7 各変数の安静時とPCM時の平均値

変数	安静			PCM		
SBP (mmHg)	128.7	±	24.1	133.1	±	25.9
DBP (mmHg)	69.2	±	11.0	70.1	±	11.2
PP (mmHg)	59.5	±	20.0	62.9	±	21.1
MAP (mmHg)	89.0	±	13.6	91.1	±	14.4
HR (bpm)	75.3	±	19.1	74.3	±	18.6
mRR (ms)	846.0	±	218.9	851.9	±	214.1
rMSSD (ms)	22.4	±	16.1	19.4	±	13.2
nHF (n. u.)	15.8	±	11.8	25.7	±	24.7
nLF (n. u.)	13.9	±	4.7	19.0	±	10.1
LF/HF	2.4	±	3.0	2.7	±	3.3

平均値 ± 標準偏差

SBP (Systolic Blood Pressure) : 収縮期血圧

DBP (Diastolic Blood Pressure) : 拡張期血圧

PP (Pulse Pressure) : 脈圧

MAP (Mean Arterial Pressure) : 平均血圧

HR (Heart Rate) : 心拍数

mRR (Mean RR interval) : 平均RR間隔

rMSSD : 隣接したRR間隔の差の2乗平均の平方根

nHF (Normalized High Frequency Power) : 正規化された高周波帯のパワー

nLF (Normalized Low Frequency Power) : 正規化された低周波帯のパワー

LF/HF : nLFをnHFで除した値

5. 考察

本研究は急性期の脳梗塞患者のPCM中の自律神経反応を検証した。その結果、急性期脳梗塞患者の心拍変動パラメータは、安静時と比較してPCM時では有意な変化は認められなかった。

急性期脳梗塞患者では、PCM中のHR増加反応は起こらなかった。先行研究よりNIHSSと酸化ストレスとの間には正の相関関係が認められ(Ciancarelli et al., 2012), 酸化ストレスの亢進はRVLMを活性化させ交感神経活動を亢進させる(Kishi et al., 2004; Kishi, Hirooka, Konno, Ogawa, & Sunagawa, 2010). さらに、酸化ストレスの亢進は筋機械受容器反射によるHR増加反応を増強させると報告されている(Koba et al., 2009). しかし、本研究の結果ではPCM中のHR増加反応は生じなかったため、脳梗塞患者における酸化ストレスの亢進はHR増加反応に影響しないことが示された。

また、課題1において認められたrMSSDの減少は、脳梗塞患者では認められなかった。先行研究より、脳梗塞患者は動脈圧受容器反射の感受性が低下していると報告されており(T. G. Robinson, Dawson, Eames, Panerai, & Potter, 2003), 脳梗塞患者はPCMによる

迷走神経活動の減少を引き起こすことができなかつたと考えられる。詳細なメカニズムについては不明確であるが、脳梗塞による圧受容器反射の感受性の障害は、脳損傷によって産生される炎症性サイトカインや血液脳関門の透過性の亢進などによって引き起こされていると考えられている (Sykora, Diedler, Turcani, Hacke, & Steiner, 2009)。

本研究では意識障害を呈している患者を取り込んでいる。先行研究より、麻酔薬であるプロポフォールをラットに投与し麻酔下になると筋機械受容器反射による心拍反応や昇圧反応は、覚醒した時と比較して亢進すると報告されている (matsukawa et al., 2009)。つまり、麻酔下の方が筋機械受容器反射は亢進している。しかし、本研究の結果から、rMSSD やHRは安静時と比較してPCM時において有意差は認められていない。そのため、意識障害による影響よりも脳損傷による動脈圧受容器反射の感受性が低下していることの方が、自律神経反応に影響を及ぼしていると考えられる。

また、脳梗塞の重症度による影響は、サンプル数が少ないため統計学的に検証はできないが、機能障害の指標である mRS が 4 以上の群 (3 名) と 3 以下の群 (4 名) で自律神経活動を比較した。mRS が 4 以上の群は、mRS が 3 以下群と比較して安静時の rMSSD が低く (17.7ms vs 25.8ms)、安静時の LF/HF が高くなっている (3.4 n.u. vs 1.4 n.u.)。そのため、機能障害が重度である場合、迷走神経活動が低く、交感神経活動が高い状態であることが示唆される。さらに、rMSSD を PCM 時から安静時を引いた変化量 (Δ rMSSD) は、mRS が 4 以上の群は -1.9 であるのに対し、mRS が 3 以下の群では -3.8 となっており、重症度が高い方が rMSSD の減少量が小さい。そのため、脳梗塞の重症度は PCM 中の迷走神経活動の調節に影響を及ぼしている可能性がある。

さらに、rMSSD は検討課題 2 の 30%MVC 課題における安静時、阻血時と検討課題 3 の安静時の結果を比較すると、脳梗塞患者は低い値となっている (検討課題 2 の 30%MVC 課題の安静時・阻血時 : 49.1ms・58.6ms vs 脳梗塞患者 : 22.4ms)。検討課題 2 では交感神経活動が亢進している場合、動脈圧受容器反射を介して迷走神経活動が亢進することを示した。しかし、脳梗塞患者では rMSSD が低値を示していることから、動脈圧受容器反射を介して迷走神経活動が調節できていないことが示唆される。この結果は、脳梗塞患者において迷走神経活動を亢進させるだけの予備能力が低下していることを示している。

以上より、急性期の脳梗塞患者の自律神経反応の特性は、迷走神経活動が調節できないことである可能性が示唆された。

第V章 総括

1. 本研究の成果

本研究は急性期の脳梗塞患者の自律神経反応について検証するために3つの研究課題を設けた。各研究課題から得られた成果は以下の通りである。

- (1) PCMは迷走神経活動を減少させるが、HRは変化しない運動方法である(検討課題1)。
- (2) PCM中のHR増加反応は、交感神経活動が亢進した場合、迷走神経活動を亢進させて、PCM中のHR増加反応を抑制している(検討課題2)。
- (3) 脳梗塞患者はPCM中に迷走神経活動を低下させることができない可能性(検討課題3)。

以上の成果から、検討課題1と検討課題2より、PCMはHRの増加を伴わず迷走神経活動を低下させる運動方法であり、交感神経活動を亢進させた場合、迷走神経活動を亢進させることで心拍応答を抑制しているというPCMによる自律神経反応を定義した。さらに、検討課題3において、脳梗塞患者はPCMによって迷走神経活動を低下させることができなかったことから、脳損傷によって動脈圧受容器反射の機能が低下していることを示唆した。

以上より、急性期脳梗塞患者における自律神経反応の特性は、迷走神経活動を調節できないことであることを示唆した。

2. 研究の限界

(1) 対象者の問題

本研究では、対象者を健常者成人男性と脳梗塞患者としており、年齢をマッチングさせた検討を行っていないため、脳梗塞患者の加齢による影響を取り除けていない点が限界である。

(2) 対象者数の問題

脳卒中患者のHRVと機能的予後を解析した研究のサンプル数は34名～50名(Hilz et al., 2011; Xiong et al., 2012)となっている。本研究では7名であるため、NIHSSやBIとの関連については検討できていない点が限界である。また、重症度分類による比較ができていない点も挙げられる。しかし、他動運動時の生理学的反応を検証した研究の被験者は6～10名(Nobrega et al., 1994; Ter Woerds et al., 2006; Trinity et al., 2012)であるため、PCMによる生理学的反応を示した本研究の結果は一定の信頼を得ていると考えられる。重症度との関連や脳卒中の種類については、対象者数を増やして今後の検討課題とする。

(3) 呼吸統制について

検討課題1と2では呼吸数がHF成分を変化させるため呼吸統制を行い、呼吸による心拍変動への影響を小さくし、自律神経反応を明確にするためである。検討課題1・2では、呼吸の影響を小さくしても迷走神経活動が変化しているため、結果の妥当性は高いと考えられる。検討課題3では、意識障害を呈している対象者を含んでいるため呼吸統制の実施は困難であることや呼吸統制という介入自体が対象者にとって負荷になり、自律神経活動が変化する可能性がある。そのため、検討課題3では呼吸統制をしない方が統制した場合と比較して妥当な結果が得られると考えられる。

(4) 上肢でのPCMと下肢でのPCMによる自律神経反応について

検討課題1と3ではPCMを下肢で実施していたが、検討課題2では上肢で実施した。その理由は、MVC課題を簡便に行うためであり、測定上の限界である。しかし、上肢と下肢の自律神経反応の違いは、先行研究より、PCMによる自律神経反応は、他動的に動かす骨格筋量に比例してRR間隔の減少量が大きくなると報告されている(Vianna, Oliveira, Ramos, Ricardo & Araujo, 2009)。つまり、他動的に動かしている骨格筋量が多い方がHR増加反応は大きくなる。上肢と下肢の骨格筋量を比較すると下肢の方が骨格筋量が多い(Heymsfield et al, 1990)。したがって、下肢のPCMは上肢のPCMよりもHR増加反応への影響が強くなり、心拍変動への影響も強いと考えられる。検討課題2の結果は、下肢よりも心拍変動への影響が弱い上肢でのPCMによるものである。そのため、上肢でのPCMにおいて得られた結果は、下肢でPCMを行った場合にも得られる結果であると考えられる。

(5) 投薬による影響

課題3において心拍に影響を及ぼすカルシウム拮抗薬を使用していた患者が1名存在している。カルシウム拮抗薬は頻脈になる副作用があるが、患者の安静時HRは53bpmであり、薬剤によるHRへの影響は少ないと考えられる。

3. 理学療法への応用

本研究では脳梗塞患者のPCM中の自律神経反応について検証し、急性期の脳梗塞患者の自律神経反応の特徴は、迷走神経活動を調節できないことである可能性を示唆した。本研究の結果は、脳梗塞発症後の早期からの運動療法に応用できると考えている。

運動療法は迷走神経活動を亢進させ、交感神経活動を抑制させることができるとされている(Scheuer & Tipton, 1977)。また、ICUにおいて早期からの運動療法は、筋力や運動機能を改善させることが報告されており(Burtin et al., 2009)、早期運動療法は機能予後を改善させる。しかし、運動は自律神経反応を引き起こすため、特に交感神経活動の亢進によって頻脈性心拍(Orlandi et al., 2000; Tokgozoglu et al., 1999)や心筋梗塞(Ay et

al., 2006) のリスクを上昇させるため、運動による有害事象が発生する可能性がある。しかし、検討課題2の結果より、交感神経活動が亢進した場合、迷走神経活動を亢進させることができれば、HR増加を抑制でき、運動による有害事象を減少させる可能性がある。また、PCMによる迷走神経活動の反応は運動中の動脈圧受容器反射を介した迷走神経活動の調節能を示している可能性がある。そのため、本研究の結果を用いて、安静時とPCM時の迷走神経活動から、迷走神経活動の調節機能を評価できるため、安全に運動療法ができる基準を作成していくことができる。今後、評価指標として活用できるように対象者数を増加させ基準を確立していくこと、介入前後の変化について検討する必要がある。

謝辞

本論文の作成にあたり、指導教官である聖隷クリストファー大学西田裕介教授には、多大なご指導を賜りましたことを心より感謝いたします。

また、データ測定の際に協力をして頂いた大学院生である古橋花奈さん、久保光正君、および被験者として研究に参加して頂いた皆様にお礼を申し上げます。

磐田市立総合病院においては、研究被験者のリクルートにご協力頂いた、藤本正也医師、阿部包愛医師、また研究実施に伴う業務制約について快諾して頂いた3階西病棟看護師の皆様にも心より感謝致します。また、研究の実施においてご配慮を頂いたリハビリテーション技術科の皆様にも深く感謝致します。

大学院院生室にて研究のことや仕事のことなどを語り、いつも元気を与えてくれた生体機能理学療法解析学教室の皆様にお礼を申し上げます。

いつも私を尊重し支えて下さった両親、常に笑顔を絶やさず精神的な支えとなってくれた家族に心から感謝の意を表し、私の謝辞とさせていただきます。

引用文献

- Ay, H., Koroshetz, W. J., Benner, T., Vangel, M. G., Melinosky, C., Arsava, E. M., . . . Sorensen, A. G. (2006). Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*, *66*(9), 1325-1329. doi:01.wnl.0000206077.13705.6d [pii]
- Bernhardt, J., Dewey, H., Thrift, A., & Donnan, G. (2004). Inactive and alone: Physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation*, *35*(4), 1005-1009. doi:10.1161/01.STR.0000120727.40792.40 [doi]
- Burtin, C., Clerckx, B., Robbeets, C., Ferdinande, P., Langer, D., Troosters, T., . . . Gosselink, R. (2009). Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Critical Care Medicine*, *37*(9), 2499-2505. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a38937 [doi]
- Camargo Pires-Neto, R., Fogaca Kawaguchi, Y. M., Sayuri Hirota, A., Fu, C., Tanaka, C., Caruso, P., . . . Ribeiro Carvalho, C. R. (2013). Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: Physiological and safety aspects--a case series. *PloS One*, *8*(9), e74182. doi:10.1371/journal.pone.0074182 [doi]
- Chen, P. L., Kuo, T. B., & Yang, C. C. (2012). Parasympathetic activity correlates with early outcome in patients with large artery atherosclerotic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, *314*(1-2), 57-61. doi:10.1016/j.jns.2011.10.034 [doi]
- Ciancarelli, I., De Amicis, D., Di Massimo, C., Carolei, A., & Ciancarelli, M. G. (2012). Oxidative stress in post-acute ischemic stroke patients after intensive neurorehabilitation. *Current Neurovascular Research*, *9*(4), 266-273. doi:CNR-EPUB-20120806-2 [pii]
- Ciancarelli, I., Di Massimo, C., De Amicis, D., Carolei, A., & Tozzi Ciancarelli, M. G. (2012). Evidence of redox unbalance in post-acute ischemic stroke patients. *Current Neurovascular Research*, *9*(2), 85-90. doi:CNR-EPUB-20120404-001 [pii]
- Govan, L., Langhorne, P., Weir, C. J., & Stroke Unit Trialists Collaboration. (2007). Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: Further analysis of a systematic review. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation*, *38*(9), 2536-2540. doi:STROKEAHA.106.478842 [pii]

- Hamann, J. J., Buckwalter, J. B., & Clifford, P. S. (2004). Vasodilatation is obligatory for contraction-induced hyperaemia in canine skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, *557*(Pt 3), 1013–1020. doi:10.1113/jphysiol.2004.062836 [doi]
- Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, A., Yamada, M., Mukai, S., Fujinami, T., . . . Takata, K. (1991). Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *The American Journal of Cardiology*, *67*(2), 199–204.
- Hayashi, N., Koba, S., & Yoshida, T. (2005). Disuse atrophy increases the muscle mechanoreflex in rats. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *99*(4), 1442–1445. doi:00180.2005 [pii]
- Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. (1996). *Circulation*, *93*(5), 1043–1065.
- Heymsfield, S. B., Smith, R., Aulet, M., Bensen, B., Lichtman, S., Wang, J., & Pierson, R. N., Jr. (1990). Appendicular skeletal muscle mass: Measurement by dual-photon absorptiometry. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *52*(2), 214–218.
- Hilz, M. J., Moeller, S., Akhundova, A., Marthol, H., Pauli, E., De Fina, P., & Schwab, S. (2011). High NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *42*(6), 1528–1533. doi:10.1161/STROKEAHA.110.607721 [doi]
- Indredavik, B., Bakke, F., Slordahl, S. A., Rokseth, R., & Haheim, L. L. (1999). Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: Which aspects are most important? *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *30*(5), 917–923.
- Kaufman, M. P., Longhurst, J. C., Rybicki, K. J., Wallach, J. H., & Mitchell, J. H. (1983). Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, *55*(1 Pt 1), 105–112.
- Kishi, T., Hirooka, Y., Kimura, Y., Ito, K., Shimokawa, H., & Takeshita, A. (2004). Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation*, *109*(19), 2357–2362. doi:10.1161/01.CIR.0000128695.49900.12 [doi]

- Koba, S., Gao, Z., & Sinoway, L. I. (2009). Oxidative stress and the muscle reflex in heart failure. *The Journal of Physiology*, *587*(Pt 21), 5227–5237. doi:10.1113/jphysiol.2009.177071 [doi]
- Lakhan, S. E., Kirchgessner, A., & Hofer, M. (2009). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*, *7*, 97–5876–7–97. doi:10.1186/1479–5876–7–97 [doi]
- Leal, A. K., Williams, M. A., Garry, M. G., Mitchell, J. H., & Smith, S. A. (2008). Evidence for functional alterations in the skeletal muscle mechanoreflex and metaboreflex in hypertensive rats. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *295*(4), H1429–38. doi:10.1152/ajpheart.01365.2007 [doi]
- Liu, A. J., Ling, G., Wu, J., Shen, F. M., Wang, D. S., Lin, L. L., . . . Su, D. F. (2008). Arterial baroreflex function is an important determinant of acute cerebral ischemia in rats with middle cerebral artery occlusion. *Life Sciences*, *83*(11–12), 388–393. doi:10.1016/j.lfs.2008.06.021 [doi]
- Matsukawa, K., Nakamoto, T., Kadowaki, A., Shimizu, M., Liang, N., & Endo, K. (2009). The enhancing effect of propofol anesthesia on skeletal muscle mechanoreflex in conscious cats. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, *151*(2), 111–116. doi:10.1016/j.autneu.2009.07.016 [doi]
- McDaniel, J., Hayman, M. A., Ives, S., Fjeldstad, A. S., Trinity, J. D., Wray, D. W., & Richardson, R. S. (2010). Attenuated exercise induced hyperaemia with age: Mechanistic insight from passive limb movement. *The Journal of Physiology*, *588*(Pt 22), 4507–4517. doi:10.1113/jphysiol.2010.198770 [doi]
- Middlekauff, H. R., Chiu, J., Hamilton, M. A., Fonarow, G. C., Maclellan, W. R., Hage, A., . . . Patel, J. (2004). Muscle mechanoreceptor sensitivity in heart failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *287*(5), H1937–43. doi:287/5/H1937 [pii]
- Nobrega, A. C., Williamson, J. W., Friedman, D. B., Araujo, C. G., & Mitchell, J. H. (1994). Cardiovascular responses to active and passive cycling movements. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *26*(6), 709–714.
- Nurhayati, Y., & Boutcher, S. H. (1998). Cardiovascular response to passive cycle exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *30*(2), 234–238.
- Orlandi, G., Fanucchi, S., Strata, G., Pataleo, L., Landucci Pellegrini, L., Prontera, C., . . . Murri, L. (2000). Transient autonomic nervous system

- dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*, *102*(5), 317–321.
- Otterman, N. M., van der Wees, P. J., Bernhardt, J., & Kwakkel, G. (2012). Physical therapists' guideline adherence on early mobilization and intensity of practice at dutch acute stroke units: A country-wide survey. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *43*(9), 2395–2401. doi:10.1161/STROKEAHA.112.660092 [doi]
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., . . . Cohen, R. J. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *The American Journal of Physiology*, *248*(1 Pt 2), H151–3.
- Potts, J. T., Shi, X. R., & Raven, P. B. (1993). Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. *The American Journal of Physiology*, *265*(6 Pt 2), H1928–38.
- Robinson, B. F., Epstein, S. E., Beiser, G. D., & Braunwald, E. (1966). Control of heart rate by the autonomic nervous system. studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circulation Research*, *19*(2), 400–411.
- Robinson, T. G., Dawson, S. L., Eames, P. J., Panerai, R. B., & Potter, J. F. (2003). Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *34*(3), 705–712. doi:10.1161/01.STR.0000058493.94875.9F [doi]
- Rowell, L. B., & O'Leary, D. S. (1990). Reflex control of the circulation during exercise: Chemoreflexes and mechanoreflexes. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *69*(2), 407–418.
- Scheuer, J., & Tipton, C. M. (1977). Cardiovascular adaptations to physical training. *Annual Review of Physiology*, *39*, 221–251. doi:10.1146/annurev.ph.39.030177.001253 [doi]
- Sinoway, L. I., Hill, J. M., Pickar, J. G., & Kaufman, M. P. (1993). Effects of contraction and lactic acid on the discharge of group III muscle afferents in cats. *Journal of Neurophysiology*, *69*(4), 1053–1059.
- Sorbello, D., Dewey, H. M., Churilov, L., Thrift, A. G., Collier, J. M., Donnan, G., & Bernhardt, J. (2009). Very early mobilisation and complications in the first 3 months after stroke: Further results from phase II of A very early rehabilitation trial (AVERT). *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, *28*(4), 378–383. doi:10.1159/000230712 [doi]

- Sykora, M., Diedler, J., Turcani, P., Hacke, W., & Steiner, T. (2009). Baroreflex: A new therapeutic target in human stroke? *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation*, *40*(12), e678-82. doi:10.1161/STROKEAHA.109.565838 [doi]
- Ter Woerds, W., De Groot, P. C., van Kuppevelt, D. H., & Hopman, M. T. (2006). Passive leg movements and passive cycling do not alter arterial leg blood flow in subjects with spinal cord injury. *Physical Therapy*, *86*(5), 636-645.
- Tokgozoglul, S. L., Batur, M. K., Top uoglu, M. A., Saribas, O., Kes, S., & Oto, A. (1999). Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation*, *30*(7), 1307-1311.
- Trinity, J. D., Groot, H. J., Layec, G., Rossman, M. J., Ives, S. J., Runnels, S., . . . Richardson, R. S. (2012). Nitric oxide and passive limb movement: A new approach to assess vascular function. *The Journal of Physiology*, *590*(Pt 6), 1413-1425. doi:10.1113/jphysiol.2011.224741 [doi]
- van der Poll, T., & Lowry, S. F. (1997). Lipopolysaccharide-induced interleukin 8 production by human whole blood is enhanced by epinephrine and inhibited by hydrocortisone. *Infection and Immunity*, *65*(6), 2378-2381.
- Vianna, L. C., Oliveira, R. B., Ramos, P. S., Ricardo, D. R., & Araújo, C. G. S. (2010). Effect of muscle mass on muscle mechanoreflex-mediated heart rate increase at the onset of dynamic exercise. *European Journal of Applied Physiology*, *108*(3), 429-434.
- Watanabe, M., Tomiyama-Miyaji, C., Kainuma, E., Inoue, M., Kuwano, Y., Ren, H., . . . Abo, T. (2008). Role of alpha-adrenergic stimulus in stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity. *Immunology Letters*, *115*(1), 43-49. doi:S0165-2478(07)00241-6 [pii]
- Wray, D. W., Fadel, P. J., Keller, D. M., Ogoh, S., Sander, M., Raven, P. B., & Smith, M. L. (2004). Dynamic carotid baroreflex control of the peripheral circulation during exercise in humans. *The Journal of Physiology*, *559*(Pt 2), 675-684. doi:10.1113/jphysiol.2004.066183 [doi]
- Xiong, L., Leung, H., Chen, X. Y., Han, J. H., Leung, T., Soo, Y., . . . Wong, K. S. (2012). Preliminary findings of the effects of autonomic dysfunction on functional outcome after acute ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *114*(4), 316-320. doi:10.1016/j.clineuro.2011.10.037 [doi]
- Yamamoto, K., Kawada, T., Kamiya, A., Takaki, H., Miyamoto, T., Sugimachi, M., & Sunagawa, K. (2004). Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. *American Journal of*

Physiology. Heart and Circulatory Physiology, 286(4), H1382-8.

doi:10.1152/ajpheart.00801.2003 [doi]

Zimmermann, C., Winnefeld, K., Streck, S., Roskos, M., & Haberl, R. L. (2004).

Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk.

European Neurology, 51(3), 157-161. doi:10.1159/000077662 [doi]

斎藤満 (2007). 循環調節系：自律神経系 In 斎藤満 (編), *循環II 運動時の調節と適応* (pp. 79). 東京：NAP

篠原, 幸., 小川, 彰., 鈴木, 則., 片山, 泰., & 木村, 彰. (2009). 第7章 リハビリテーション. In 脳卒中合同ガイドライン委員会, *脳卒中治療ガイドライン 2009* (pp. 272-275). 東京：財団法人 国際医学情報センター.