

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

動脈圧受容器機能に特化した

基準値のある新たな自律神経指標の開発

リハビリテーション科学研究科 理学療法科学分野

生体機能理学療法解析学領域

12DR06 後藤未来

動脈圧受容器機能に特化した基準値のある新たな自律神経指標の開発

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

12DR06 後藤未来

【目的】

自律神経活動を評価できる心拍変動は非侵襲的な方法であり、理学療法士が運動の効果
を自律神経活動の視点から捉えることができるようになってきている。運動に対する身体
反応としては、高血圧や高血糖の改善などの変化に先行して自律神経活動の改善が報告さ
れており、心拍変動の評価は運動による身体機能改善のメカニズム解明や効果判定とし
ても有用であるといえる。しかし現在は心拍変動指標には基準値や標準値がなく横断的な 1
度の測定では値の良し悪しが判断できないことや対象者間での比較が困難であることな
どの欠点が多く存在する。この欠点により理学療法分野での自律神経研究が発展途上となっ
ている現状もある。そこで、本研究ではこれらの欠点を打開でき、かつ、理学療法士でも
臨床で簡便に測定が可能な基準値のある新たな自律神経指標を開発することを目的とした。

【研究概要と階層性】

本研究では、上記の目的を達成するために 3 つの課題を設定した。

〔検討課題 1〕 Head up tilt (HUT) 60°から背臥位への姿勢変化が動脈圧受容器反射を誘発
できる条件設定であるかを明らかにすることを目的として、自律神経活動と血圧の変化を
調査した。また、初期値の法則の観点から、対象者のベースラインと刺激に対する反応性
に関連があるかを検討して、動脈圧受容器反射が確実に誘発されているかを明らかにした。

〔検討課題 2〕 動脈圧受容器機能に特化した基準値のある新たな自律神経指標を提案する
ことを目的として、検討課題 1 で確立された条件設定にて、若年者群と高齢者群の自律神
経活動の反応性の違いから 2 群を二分する回帰式をロジスティック回帰分析により作成し
た。作成された回帰式から新たな自律神経指標を提案した。

〔検討課題 3〕 検討課題 2 により作成された新たな自律神経指標の検者内信頼性と構成概
念妥当性について検証した。さらに、意味のある変化量についても提示した。

【対象と方法】

対象は若年者 50 名 (24.7 ± 5.5 歳)、高齢者 50 名 (72.9 ± 6.4 歳) の合計 100 名とした。
測定プロトコルは HUT60°を 10 分行った後に Tilt table を背臥位まで頭を下げる時間を 30
秒設け、背臥位での測定を 5 分とした。本研究では姿勢変化を行い動脈圧受容器へ高圧刺
激を加えた際の迷走神経活動が賦活するメカニズムから迷走神経活動の変化量である Δ
(背臥位 - HUT60°) rMSSD が動脈圧受容器反射による自律神経活動を最も反映している
指標であると捉えている。さらに、測定した血圧値から平均血圧を算出した。

【結果】

〔検討課題 1〕

HUT60°から背臥位へ姿勢変化することで、両群において迷走神経活動の賦活と交感神経活動の退縮、心拍数の減少が生じた。さらに、刺激に対する自律神経活動の反応性は若年者において大きく、対象者のベースラインである背臥位での心拍数や迷走神経活動と Δ rMSSD に相関関係が認められ、初期値の法則が成立した。以上より、HUT60°から背臥位への姿勢変化により動脈圧受容器反射が誘発できたと考えられる。

〔検討課題 2〕

若年者群と高齢者群の自律神経活動を二分する境界線をロジスティック回帰式により求めた結果、以下の回帰式が作成され、判別率的中率は 88.0% であり良好な値を得た。

$$Z = 0.132 \times \Delta rMSSD - 0.190 \times \Delta \text{平均血圧} - 3.125$$

作成された回帰式に対象者毎の変数を代入し、Z 値を判別得点として算出した。その結果、基準値を 0 (ゼロ) として若年者で正、高齢者で負の値を示し、若年者と高齢者に有意な差が認められた (若年者: 3.64 ± 3.73 vs. 高齢者: -2.15 ± 1.69 , $p < 0.05$)。

〔検討課題 3〕

判別得点の 1 回目と 2 回目の測定値の ICC (1,1) は若年者で 0.853、高齢者で 0.822、全対象者では 0.925 となった。Bland-Altman 分析では加算誤差、比例誤差のいずれも認められず、検者内信頼性は担保された。また、判別得点の最小可検変化量は対象者全体で 3.12 であった。さらに、 Δ 収縮期血圧が同等であるにも関わらず、判別得点が高い人ほど刺激に対する MAP と RR 間隔の変化量が大きくなり、圧受容器反射感受性を得る際に描かれるシグモイドカーブを論理的に説明できたことから構成概念妥当性が示された。

【まとめ】

本研究では HUT60° から背臥位への姿勢変化を行うことで、動脈圧受容器反射を惹起できることを示した。この姿勢変化における自律神経活動の反応性が若年者と高齢者で異なる特性を利用して、2 群を二分化する境界線を統計学的に算出した結果、ロジスティック回帰式が作成された。この回帰式から得られる Z 値を判別得点として動脈圧受容器機能に特化した自律神経指標として提案する。判別得点は 0 (ゼロ) を基準として、値が大きいほど動脈圧受容器機能が良く、値が小さいほど動脈圧受容器機能が不良であることを示している指標である。以上より、本研究にて開発した判別得点という動脈圧受容器機能に特化した自律神経指標は基準値 0 (ゼロ) を持ち、1 回の横断的な測定で対象者の自律神経機能の良し悪しが判断でき、対象者間での比較が可能となるという点で大変有意義な指標であると考えている。

【図表一覧】

表 1	対象者情報.....	12
表 2	年齢層別における身長・体重・BMI の全国平均との比較.....	13
表 3	年齢層別における腹囲周径の全国平均との比較.....	14
表 4	各群における姿勢変化時の自律神経活動.....	19
表 5	自律神経活動の変化量に対する群間比較.....	20
表 6	各群における姿勢変化時の血圧動態.....	21
表 7	血圧の変化量に対する群間比較.....	22
表 8	自律神経活動と血圧の相関関係.....	29
表 9	多重共線性の統計量.....	30
表 10	方程式中の変数.....	30
表 11	モデル係数のオムニバス検定.....	31
表 12	Hosmer-Lemeshow の検定.....	31
表 13	分類テーブル.....	31
表 14	交絡因子に対する重回帰分析の結果.....	32
表 15	判別得点に対する検者内信頼性.....	38
図 1	頸動脈圧反射の模式モデル関数曲線とその動作パラメータ.....	6
図 2	本研究の階層性.....	9
図 3	測定プロトコル（検討課題 1）.....	16
図 4	初期値の法則.....	23
図 5	ロジスティック回帰分析によって算出された回帰式.....	32
図 6	判別得点の散布図.....	33
図 7	若年者と高齢者における判別得点の比較.....	33
図 8	測定プロトコル（検討課題 3）.....	36
図 9	1 回目と 2 回目の判別得点の相関関係.....	38
図 10	検者内信頼性に関する Bland-Altman plot.....	39
図 11	判別得点と Δ MAP の相関関係.....	40
図 12	判別得点と Δ RRI の相関関係.....	40

目次

第 I 章	序論	1
1.	研究の背景	1
2.	用語の定義	3
(1)	動脈圧受容器機能	3
(2)	変化量 (デルタ : Δ)	3
(3)	若年者群	3
(4)	高齢者群	3
3.	文献検討	4
(1)	圧受容器反射のメカニズムと条件設定	4
(2)	動脈圧受容器機能に着目した理由	4
(3)	動脈圧受容器反射における刺激-反応曲線 (シグモイドカーブ)	5
(4)	初期値の法則について	6
4.	研究枠組み	8
(1)	目的	8
(2)	各検討課題の目的と階層性	8
(3)	研究の意義	9
(4)	独創性	10
(5)	新規性	10
第 II 章	検討課題 1	11
1.	研究方法	11
(1)	対象	11
(2)	対象者の選定方法	15
(3)	測定プロトコル	15
(4)	自律神経活動の評価方法	16
(5)	血圧の測定方法	17
(6)	統計学的検討	17
2.	結果	17
(1)	対象者	17
(2)	心拍数と自律神経活動	17
3.	考察	24
第 III 章	検討課題 2	26
1.	研究方法	26

(1) 対象.....	26
(2) 動脈圧受容器機能を表す判別得点の評価方法.....	26
(3) 統計学的検討.....	26
2. 結果.....	27
(1) ロジスティック回帰モデルの作成.....	27
(2) 判別得点.....	33
3. 考察.....	34
第 IV 章 検討課題 3	36
1. 研究方法.....	36
(1) 対象.....	36
(2) 測定プロトコル.....	36
(3) 判別得点の算出方法.....	37
(4) 血圧の評価方法.....	37
(5) 統計学的検討.....	37
2. 結果.....	38
(1) 検者内信頼性.....	38
(2) 妥当性.....	40
3. 考察.....	41
第 V 章 統括	44
1. 本研究の成果.....	44
2. 理学療法分野への応用.....	45
3. 研究の限界.....	45
謝辞.....	46
参考文献.....	47

第I章 序論

1. 研究の背景

近年、自律神経解析方法の1つである心拍変動解析は心拍計を用いることで非侵襲的かつ簡便に測定が可能となった。また、心拍変動による自律神経評価はメタボリックシンドローム(Soares-Miranda et al., 2012)や疾患予後(Chen et al., 2010; Robinson, Dawson, Eames, Panerai, & Potter, 2003)と関連深いことも報告されている。このことから、患者の心拍変動を経時的に評価し、身体機能や病態の変化を診ていくことが重要であると考えられる。しかし、心拍変動解析は揺らぎを評価していることから、同一個体内でのバラつきが大きくなり定量的な評価が困難であるという問題点がある。このバラつきの大きさが心拍変動解析において基準値を設定できない要因であり、確立された臨床指標に至っていないのが現状であると考えられる。さらに、心拍変動解析による自律神経指標では、交感神経活動と副交感神経活動を同じ比重で比較できないという問題点もある。特に交感神経活動の独立した評価は困難で、交感神経活動と副交感神経活動のバランスでの評価が限界である。一方、副交感神経活動は呼吸周波数帯の揺らぎを抽出することで、独立した評価が可能である(Cooke et al., 1998; Joseph et al., 2005; Raupach et al., 2008)。つまり、心拍変動解析は心臓迷走神経活動の評価として特に有用な方法であるといえる。このバラつきの問題を解決し、心臓迷走神経活動を使用した基準値が設定できれば、対象者間での比較が可能となったり、1回の測定で自律神経機能の良し悪しが判断できたりすることから、心拍変動が臨床指標として広く用いられるようになると考えている。

自律神経機能を評価する対象者は、自律神経機能が低下している高齢者(Wu et al., 2009)や高血圧(Sridhar et al., 2010)、糖尿病(Grigoropoulou et al., 2014; Madden, Lockhart, Potter, & Cuff, 2010; Rowaiye, Jankowska, & Ponikowska, 2013)、慢性閉塞性肺疾患(Reis et al., 2010)、慢性心不全(Bernardi et al., 2002)などの患者が挙げられる。これらの対象者の自律神経機能の特徴には、動脈圧受容器反射感受性の低下による心臓迷走神経活動の低下やレニン・アンギオテンシン系の亢進と一酸化窒素や活性酸素、エンドセリンのバランス異常による筋交感神経活動の過剰応答が挙げられる(Bruno et al., 2012)。しかし、このような動脈圧受容器反射やレニン・アンギオテンシン系などの末梢の自律神経機能だけでは疾患のメカニズムが解明できず、近年では上位中枢と自律神経障害との関連も示されている(Ogawa, Hirooka, Shinohara, Kishi, & Sunagawa, 2012)。心血管疾患と自律神経障害に関する報告では、心臓迷走神経活動よりも交感神経活動との関連が多いのが現状であるが(Bruno et al., 2012)、上位中枢において交感神経出力を調整している孤束核は動脈圧受容器反射の求心性刺激の発射頻度により調整されている(Potts, 2006; 廣岡良隆, 2012)。つまり、動脈圧受容器は循環中枢部において交感神経出力を調整している生体機能の1つであるといえる。

圧受容器機能は指尖脈波を連続的に記録できる特殊で高価な装置を使用すれば圧受容器

反射感受性(Baroreflex Sensitivity:BRS)という指標を測定できる。しかし、臨床現場では連続血圧計を設置している病院や施設は少なく、設置してあっても理学療法士がその機器を安易に使用できず、BRS を簡便に測定することは困難である。動脈圧受容器は心臓迷走神経単独の支配を受けていることから、心臓迷走神経活動を測定することで圧受容器機能を評価できると考える。以上より、心拍変動解析における心臓迷走神経活動の指標から、動脈圧受容器機能に特化した簡便に測定が可能な評価指標を開発することが必要であると考えている。そこで、本研究では安静時の心拍変動解析のバラつきの問題を解決する方策として、以下の2点に着目した。1 つめは静脈還流量を増加させる操作を行い、動脈圧受容器へ高圧負荷を加えること、2 つめは姿勢変化を行った際の自律神経活動の反応性を評価とすることである。

以上より、本研究は動脈圧受容器反射を引き起こすために姿勢変化を利用し、姿勢を変化させた際の自律神経活動の反応性から若年者群と高齢者群の境界線を統計学的に探究し、その境界線を利用して基準値のある新たな自律神経指標を開発することを目的としている。

2. 用語の定義

博士論文で使用する用語について以下のように定義する。

(1) 動脈圧受容器機能

動脈圧受容器の機能のゴールドスタンダードな指標は動脈圧受容器反射感受性であるが、本研究では機器の限界により測定できていない。本研究では、動脈圧受容器反射の生理学的メカニズムを利用して、動脈圧受容器へ圧負荷を加えた際の心拍変動指標の変化を、動脈圧受容器の機能として捉えた。つまり、心拍変動指標から捉えた動脈圧受容器の機能を「動脈圧受容器機能」と表記している。

(2) 変化量 (デルタ : Δ)

本研究では Head up tilt (HUT) から背臥位 (Supine) へ姿勢変化を行い、静脈還流量を意図的に増加させて、動脈圧受容器へ刺激を加えた際の心拍変動を評価して、動脈圧受容器機能を把握している。そのため、動脈圧受容器機能を心拍変動指標の変化量 (Supine の心拍変動指標 - HUT の心拍変動指標) で評価している。変化量での評価は、自律神経活動の反応性の特徴である初期値の法則を捉える上でも重要な見方である。

(3) 自律神経または自律神経活動

本研究では自律神経または自律神経活動を、一般的に用いられる中枢神経系の 1 つとしての広義な意味と、姿勢を変化させた際の心拍変動指標の変化量 (Δ) から捉えた動脈圧受容器機能に特化した狭義の意味の 2 つの視点で用いている。

(4) 若年者群

本研究では若年者群を動脈圧受容器反射感受性が良好な 18~39 歳の母集団としている。

(5) 高齢者群

動脈圧受容器機能は加齢により低下することから、高齢者群は動脈圧受容器反射感受性が低下している 60 歳以上の母集団としている。

3. 文献検討

(1) 圧受容器反射のメカニズムと条件設定

動脈圧受容器は頸動脈洞と大動脈弓に存在し、正常血圧の場合は約 60-180mmHg の間でシグモイドカーブ(S 字状カーブ)の特性で動脈圧を神経活動に変換する(Fisher, Kim, Young, & Fadel, 2010)。頸動脈洞の圧受容器の神経活動は頸動脈洞神経を経て舌咽神経と合流し延髄孤束核に伝えられる。また、大動脈弓の圧受容器の神経活動は大動脈神経を経て迷走神経と合流し同じく延髄孤束核に伝えられる。延髄孤束核に伝えられた動脈圧受容器の神経活動は延髄内の介在ニューロンを経て、交感神経および迷走神経のプレモーターニューロンに伝達され、それらの神経活動が反射的に調整されている。これを動脈圧受容器反射と呼ぶ(Kumagai et al., 2012; Potts, 2006)。血圧を維持する圧受容器反射は動脈圧受容器反射と心肺圧受容器反射の2つが存在する。心肺圧受容器反射は低圧系(血圧の低下を引き起こして血圧を維持する生体メカニズム)の血圧調整機構であり、迷走神経を介して中枢へ情報が伝えられる。その後は脳下垂体後葉からバソプレシンが分泌され、腎臓へ働きかけて血圧を維持する。ホルモンを介した調整機構であるため長期的な血圧調整に関わるといわれている。一方、動脈圧受容器反射は高圧系の血圧調整機構であり、迷走神経や舌咽神経を介して中枢へ情報が伝えられると遠心性の迷走神経や交感神経を介して瞬時的に心拍や血圧に変化をもたらす、短期的な血圧調整に関わっている(熊谷裕生 & 大島直紀, 2012)。そこで、本研究では動脈圧受容器へ高圧負荷をかけるために、HUT60° から Supine への姿勢変化を条件設定として考えた。

(2) 動脈圧受容器機能に着目した理由

動脈圧受容器機能に着目した理由は3つある。1つめとして、動脈圧受容器反射は心臓迷走神経活動を変化させることができる点、2つめは姿勢変化により容易に反射を引き起こすことができる点、3つめは動脈圧受容器の機能は **BRS** というゴールドスタンダードな指標が開発されており、生命予後や疾患の重症度、運動の介入効果が認められている(La Rovere et al., 2003; Ormezzano et al., 2008; Tomiyama et al., 2014)点である。以下に1つずつ詳細を述べていく。

1つめの理由は、動脈圧受容器反射は心臓迷走神経活動の出力を大きく変化させることができる点である。現在の HRV 解析では交感神経活動の独立した評価は困難であるが、心臓迷走神経活動の評価は高周波数帯域パワー密度 (High Frequency: HF) や rMSSD (root mean squared of the standard deviation) などの指標を用いることで単独の評価が可能であり、圧受容器反射を HRV 指標で評価できる可能性がある。

2つめの理由としては、HUT60° から Supine へ姿勢変化することで静脈還流量を増加させて、容易に動脈圧受容器反射を引き起こすことができる点が挙げられる。

さらに、動脈圧受容器の機能低下は本態性高血圧症の成因の1つといわれ(Sridhar et al., 2010; 廣岡良隆, 2010)、心血管系疾患の疾患予後や生命予後(La Rovere et al., 2003; Ormezzano et al., 2008)とも関連深いことが報告されている。また、Masson et al. (2014)によると、ラットを対象とした8週間の運動介入に関する研究では、介入から2週間で炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6) や活性酸素種に加えて BRS の改善が生じ、4週間で HRV 指標である HF 成分の増加や安静時心拍数の減少が認められ、8週間でようやく血圧や低周波数帯域パワー密度 (Low Frequency: LF) が低下することが報告されており、運動による降圧効果に先行して特に BRS は早期に変化が生じ始めることが示唆される(Masson et al., 2014)。さらに、本態性高血圧症患者に対して運動介入を行ったところ動脈圧受容器機能の改善は降圧よりも早期に出現することが示されている(Mimura et al., 2005)。これらの報告から、運動介入を治療手段とする我々にとって、動脈圧受容器の機能を評価し、運動に対する効果や疾患への影響を把握することが重要であるといえる。

(3) 動脈圧受容器反射における刺激-反応曲線 (シグモイドカーブ)

図1は、ネックプレッシャー/ネックサクションを実施して頸動脈や大動脈へ圧刺激を加えた際の血圧または心拍数の連続的な動きをプロットすることで作成されるカーブである(Kent, Drane, Blumenstein, & Manning, 1972)。このカーブから算出される Max gain は圧受容器機能のゴールドスタンダードな指標として用いられている (式1・2)。

本研究ではこの圧受容器反射によって導かれたシグモイドカーブを利用して、開発した新たな自律神経指標の構成概念妥当性を説明する。

$$\text{MAP or HR} = A1 \times \left(1 + \exp[A2 \times (\text{ECSP} - A3)] \right)^{-1} + A4 \quad \dots \text{式 1}$$

$$\text{Max gain} = -A1 \times A2 / 4 \quad \dots \text{式 2}$$

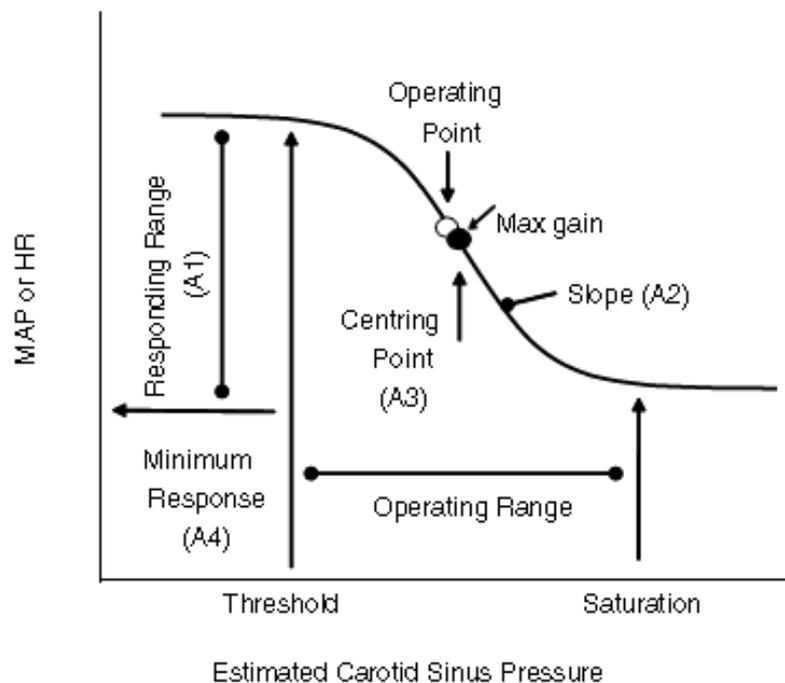


図 1 頸動脈圧反射の模式モデル関数曲線とその動作パラメータ

Responding Range (A1) は、従属変数 (MAP または HR) が変化する最大値と最小値の範囲である。Operating Range は、頸動脈圧反射における閾値 (Threshold) と飽和 (Saturation) の範囲であり、閾値 (Threshold) は頸動脈圧反射において MAP または HR の応答が最大となる点で、飽和 (Saturation) は頸動脈圧反射において MAP または HR の応答が最小となる点である。安静では、刺激前の MAP、または頸動脈圧の値である Operating Point と頸動脈圧反射による昇圧反応と降圧反応が同等となる点である Centring Point (A3) は一致する。Max gain は Centering Point のゲイン値として算出され、頸動脈圧反射の感受性の指標として応用される。頸動脈反射機能の関数曲線の傾きはゲイン係数 (A2) を表し、Minimum Response (A4) は、MAP または HR が応答する最小値である。

(Raven, Fadel, & Ogoh, 2006) 一部改変

(4) 初期値の法則について

初期値の法則 (Law of Initial Values: LIV) とは、Wilder (1957) によって提唱されたもので、刺激に対する自律神経系の反応が刺激前の自律神経系の状態に左右される現象をいう (Berntson, Uchino, & Cacioppo, 1994; WILDER, 1957)。現在、LIV と自律神経活動には関係性が示されており、安静時の HF 成分が大きい人ほど有酸素運動における酸素摂取量の反応性が高いこと (Hautala et al., 2003) や背臥位での心肺血液容量 (Cardiopulmonary Blood Volume : CPBV) が大きい人ほど、傾斜負荷時の CPBV の変化率が大きいこと (London, Weiss, Pannier, Laurent, & Safar, 1987)、心理的負荷に対する心臓自律神経の反応は非運動習慣者と比較して有酸素的適応者で大きくなること (杉浦健, 1994) などの報告がある。つまり、高い

自律神経機能を持っている対象者において心臓血管系システムはさまざまな外的刺激を調節するためのより大きい許容範囲をもっていることを示唆している。しかし、PubMedにて“law of initial value”と“autonomic”を AND 検索すると 15 論文しか検索されず、最新の論文が Berntson et al. の 1994 年の論文である。現在は結果の解釈や考察において LIV が用いられていることが多く、LIV に着目して自律神経活動の特徴を捉えた研究はほとんどみられない。

我々は LIV という自律神経活動の反応性の特徴を利用して、対象者の選定と高齢者におけるデータのバラツキの是正、姿勢変化による圧受容器反射の確認の 3 点へ応用した。まずは、対象者の選定について述べる。圧受容器反射感受性を含めた自律神経機能は加齢により低下することが報告されており (Fisher et al., 2010)、ベースラインの自律神経機能が大きく異なる若年者と高齢者を対象とすることで、自律神経機能を 2 分化できると考えた。また、高齢者における生活習慣病の種類や総数 (Sun et al., 2012)、薬物 (Grigoropoulou et al., 2014) などによるデータのバラツキを是正する手段として LIV を応用した。最終的に、疾患の罹患や薬物の影響を考慮せずに評価が可能な自律神経指標が開発できれば、適応範囲を限定せずに使用でき、汎用することができると考えている。さらに、姿勢変化前後の自律神経活動の変化だけでは、本当に動脈圧受容器反射が誘発されているかどうかは不明確であるため、動脈圧受容器反射の確認に LIV を活用した。動脈圧受容器反射が誘発された場合は、自律神経系に対して刺激が加わったことを意味するため、LIV が成立すると考えられる。そこで、姿勢変化による自律神経活動の変化が LIV に従うかを検討することで、圧受容器反射が引き起こされたかどうかを判断することとした。

4. 研究枠組み

(1) 目的

HRV 解析は疾患重症度や生命予後などを鋭敏に捉えることができるとされている。さらに運動に対する身体反応としては、高血圧や高血糖の改善などの変化が生じるのに先行して HRV の改善が報告されており (Masson et al., 2014; Mimura et al., 2005)、運動の効果判定としても鋭敏に反応する。しかし、基準値や標準値がなく横断的な 1 度の HRV 測定だけでは値の良し悪しが判断できないことや対象者間での比較が困難であること、測定時間や呼吸などの測定条件の影響を強く受けるなどの欠点が多く存在する。

そこで、本研究ではこれらの欠点を打開でき、かつ、理学療法士でも臨床で簡便に測定が可能な基準値のある新たな自律神経指標を開発することを目的とした。

(2) 各検討課題の目的と階層性

本研究では、上記の目的を達成するために 3 つの課題を設定した (図 2)。

検討課題 1 では、HUT60° から Supine への姿勢変化が動脈圧受容器反射を引き起こすことができる条件設定であるかを明らかにすることを目的とした。この目的を達成するために HUT60° から Supine へ姿勢変化させた時の自律神経活動と血圧の変化を比較検討した。また、初期値の法則の観点から、対象者のベースラインと刺激に対する反応性に関連があるかを検討して、動脈圧受容器反射が確実に誘発されているかを明らかにした。

検討課題 2 では、動脈圧受容器機能に特化した基準値のある新たな自律神経指標を提案することを目的とした。検討課題 1 において確立された条件設定を用いて、圧受容器機能が良い若年者群と加齢や慢性疾患の影響により圧受容器機能の低下した高齢者群の自律神経活動の反応性の違いから 2 群を二分する境界線 (回帰式) を統計学的に作成した。作成された回帰式を基準値 (ゼロ) として、新たな自律神経指標を提案した。

検討課題 3 では、検討課題 2 により作成された新たな自律神経指標の信頼性と妥当性について明らかにするために、検者内信頼性と構成概念妥当性について検証した。さらに、新たな自律神経指標の意味のある変化量についても提示した。

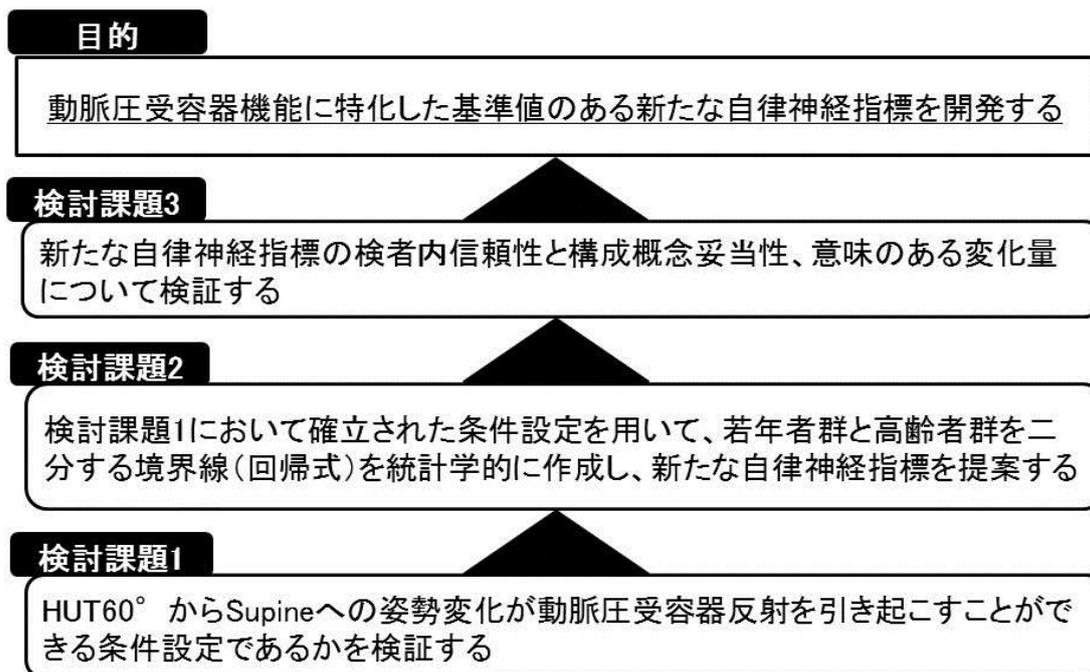


図 2 本研究の階層性

(3) 研究の意義

心拍計の開発により、理学療法士が簡便に自律神経活動を測定できるようになった。その中で内部障害系疾患患者への運動に対する効果判定をするために心拍数や自律神経活動の測定を並行して進めていくことが多い。しかし、現在は経時的にデータを測定し、一個体内での変化を捉えることしかできず、さらにその値の意味に関しては対象者にフィードバックできない状態にある。血圧では収縮期血圧/拡張期血圧が 140/90mmHg を超えたら高血圧と診断され、糖尿病では空腹時血糖が 126mg/dl 以上という明確な診断基準が存在する。本研究では血圧値や血糖値などと同様に自律神経活動にも基準値を設け、運動の介入効果の検討ができれば良いと考えている。また、運動の種類や強度、疾患特性、他の指標との関連などを基準値のある自律神経指標で評価することができれば、自律神経研究のさらなる発展に貢献できると考える。さらに、自律神経活動が鋭敏な指標であるからこそ、対象者は介入に対する効果を早期に得られ、運動継続のアドヒアランスを高める方策のひとつになるといえる。そのため、国の施策である身体活動量の増加や運動習慣の獲得、行動変容などへ結びつき、健康寿命の延伸や医療費の削減に大きく貢献できると考えている。

(4) 独創性

本研究の独創性は、若年者と高齢者の自律神経機能を分ける境界線を統計学的に算出し、その境界線を 0（ゼロ）という基準値として設定した点である。また、その境界線から算出された値（判別得点）を動脈圧受容器反射に特化した新たな自律神経指標として提言した点である。

(5) 新規性

本研究の新規性は、動脈圧受容器反射のメカニズムを利用して、姿勢変化により動脈圧受容器へ高圧負荷を与えた時の迷走神経応答から圧受容器機能に特化した評価指標を作成したことである。また、圧受容器反射が誘発されたかどうかを初期値の法則という自律神経活動の反応性の特徴から判断したことも新たな視点である。

第II章 検討課題 1

検討課題 1 では、HUT60° から Supine への姿勢変化が動脈圧受容器反射を引き起こすことができる条件設定であるかを明らかにすることを目的としている。この目的を達成するために HUT60° から Supine へ姿勢変化させた時の自律神経活動と血圧の変化を比較検討した。また、初期値の法則の観点から、対象者のベースラインと刺激に対する反応性に関連があるかを検討して、動脈圧受容器反射が確実に誘発されているかを明らかにした。

1. 研究方法

(1) 対象

対象者情報は表 1、表 2、表 3、付録（全対象者の基本情報と測定データ）に示した。対象は下記の除外基準に準じて選定された若年者 50 名（年齢：24.7 ± 5.5 歳、身長：167.1 ± 7.5cm、体重：59.4 ± 11.3kg）、高齢者 50 名（年齢：72.9 ± 6.4 歳、身長：151.6 ± 6.6cm、体重：50.8 ± 8.3kg）の合計 100 名とした。なお、全対象者に対して、研究の目的や研究方法及び測定における利益・不利益を書面と口頭にて説明した。その際、研究への参加は自由意志であること、いつでも中断できること、個人情報厳守し、データは研究以外では使用しないこと、発表に際しては決して個人が特定されることのないように行うこと、また、研究を中断しても一切の不利益や支障がないことを説明した。さらに、書面と口頭での説明に対して同意を得られた者には同意書に署名して頂いた。上記の倫理的事項及び研究内容については、聖隷クリストファー大学の倫理審査委員会に報告し、承認を得てから研究を実施した（認証番号：13051）。

【除外基準】

- ・ III度高血圧（ $\geq 180/110\text{mmHg}$ ）
- ・ 脳血管疾患と診断された者
- ・ 二次性高血圧（腎実質性高血圧、原発性アルドステロン症、褐色細胞腫など）
- ・ β 遮断薬・強心配糖体を内服している者
- ・ 現在、喫煙習慣がある者
- ・ 重篤な不整脈（Lown の分類にて II 以上）がある者
- ・ 急性の炎症症状（骨折や手術の経過が 4 週以下）が有る者
- ・ 甲状腺疾患の既往が有る者

表 1 対象者情報

	Young (n = 50)	Elderly (n = 50)	p value
Male/Female	37 / 13	14 / 36	
Age (years)	24.7 ± 5.5	72.9 ± 6.4	p<0.05
Height (cm)	167.1 ± 7.5	151.6 ± 6.6	p<0.05
Weight (kg)	59.4 ± 11.3	50.8 ± 8.3	p<0.05
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 3.2	22.1 ± 3.6	n.s.
WC (cm)	75.7 ± 8.8	83.0 ± 8.9	p<0.05
服薬 (名)			
降圧剤	—	20	
抗血小板剤	—	3	
高脂血症用剤	—	18	
冠動脈拡張剤	—	1	
糖尿病用剤 (インシュリン)	—	8 (2)	

Data are mean ± SD, n.s.: no significant

BMI: body mass index, WC: waist circumference

表 2 年齢層別における身長・体重・BMI の全国平均との比較

Sex	Age(yr)	Height(cm)		Weight(kg)		BMI(kg/m ²)	
		measured value	national average* ²	measured value	national average	measured value	national average
Male	20-29* ¹	170.4 ± 6.3	171.6 ± 5.9	63.0 ± 9.3	65.7 ± 10.5	21.6 ± 2.7	22.3 ± 3.4
	30-39	168.3 ± 4.4	171.2 ± 5.8	66.6 ± 10.9	69.2 ± 12.0	23.5 ± 4.2	23.8 ± 3.8
	60-69	155.0 ± 0.0	165.5 ± 6.1	52.0 ± 0.0	64.7 ± 9.3	21.6 ± 0.0	23.6 ± 3.0
	70-74	158.4 ± 5.2	163.3 ± 5.7	54.9 ± 5.8	62.4 ± 9.0	22.0 ± 3.1	23.4 ± 3.0
	75-79	156.4 ± 5.6	162.5 ± 5.9	47.9 ± 2.4	62.3 ± 8.7	19.6 ± 1.7	23.6 ± 2.8
	≥80	160.9 ± 3.3	159.8 ± 6.7	59.1 ± 4.4	58.7 ± 9.6	22.9 ± 2.7	23.0 ± 3.4
Female	20-29* ¹	158.2 ± 3.6	157.9 ± 5.4	46.7 ± 3.0	51.8 ± 8.8	18.7 ± 1.6	20.8 ± 3.3
	30-39	164.0 ± 0.0	158.4 ± 5.3	56.2 ± 0.0	53.5 ± 8.8	20.9 ± 0.0	21.3 ± 3.4
	60-69	151.1 ± 3.8	152.8 ± 5.3	53.2 ± 9.1	53.2 ± 8.6	23.3 ± 4.3	22.8 ± 3.5
	70-74	150.0 ± 4.5	149.9 ± 5.4	52.4 ± 6.6	51.8 ± 8.0	23.3 ± 3.0	23.1 ± 3.4
	75-79	149.4 ± 5.2	148.9 ± 5.7	49.6 ± 6.6	51.3 ± 8.5	22.2 ± 2.8	23.1 ± 3.7
	≥80	141.2 ± 5.3	145.3 ± 6.8	35.9 ± 4.0	47.3 ± 8.6	18.1 ± 2.5	22.4 ± 3.5

Data are mean ± SD, BMI: body mass index

*¹ Measured values describes 18 to 29 years old.

*² National average was referring to the National Health and Nutrition Survey in Japan, 2012.

表 3 年齢層別における腹囲周径の全国平均との比較

Sex	WC	20-29 yr* ¹			30-39 yr			60-69 yr			≥70 yr		
		measured		national* ²	measured		national	measured		national	measured		national
		N	%	%	N	%	%	N	%	%	N	%	%
Male	<85cm	27	90.0	76.6	4	57.1	59.3	1	100.0	41.5	7	53.8	41.8
	≥85cm	3	10.0	23.4	3	42.9	40.7	0	0.0	58.5	6	46.2	58.2
Female	<90cm	12	100.0	94.6	1	100.0	91.8	8	66.7	77.7	17	70.8	71.8
	≥90cm	0	0.0	5.4	0	0.0	8.2	4	33.3	23.3	7	29.2	28.2

WC: waist circumference

*¹ Measured values describes 18 to 29 years old.

*² National average was referring to the National Health and Nutrition Survey in Japan, 2012

(2) 対象者の選定方法

1) 若年者群の選定方法

聖隷クリストファー大学の学生掲示板、M 病院の掲示板に研究対象者を募集する用紙を掲示し、被験者募集を行った。興味を持った者に対して、研究実施者から研究の詳細について口頭と書面で説明した。その後、考慮時間をおいた上で同意書に署名させ、被験者協力をお願いした。主に被験者は聖隷クリストファー大学の学部生、大学院生、教員及びに M 病院の職員であった。

2) 地域在住高齢者の選定方法

森町シルバー人材センターと森町ボランティア協会へ被験者協力依頼を行った。シルバー人材センターに関しては、職員が代理で本研究のポスターにて研究の概要を説明し、興味を持った者に対して、研究協力のお願い文書を渡した。その後、測定内容に同意できる場合のみ測定日時の予約を行った。また、森町ボランティア協会の方に対しては、月 1 回実施されている意見交換会の場を借り、研究実施者がポスターと研究協力のお願い文書を利用して研究の概要を説明し、同意を得られた者に測定日時の予約を行った。予約日に再度、研究実施者から口頭にて再度、研究の詳細の説明をし、同意を得られた者のみ同意書に署名し、測定を実施した。さらに、M 病院回復期リハビリテーション病棟入院中の整形外科疾患患者に対しても医師の同意のもと、興味を持った者に対して、研究実施者が研究の詳細について口頭と書面で説明した。その後、考慮時間をおいた上で同意書に署名し、被験者協力をお願いした。主に被験者は M 町や F 市などの地域在住高齢者であった。

(3) 測定プロトコル

対象者は M 病院リハビリテーション室または聖隷クリストファー大学 3105 教室または 3103 教室にて測定を実施した。測定プロトコルは Tilt table (チルトテーブル 電動式 UA-451 OG 技研社製) を使用して、HUT60°を 10 分行った後に Tilt table を Supine まで頭を下げる時間を 30 秒設け、Supine での測定を 5 分実施した (図 3)。一連のプロトコルを通して RR 間隔 (RR interval: RRI) と上腕血圧を測定した。対象者には前日 (24 時間前) からアルコールとカフェインの摂取、高強度の身体活動を避けてもらい、当日は測定 2 時間前からの食事摂取も控えて頂いた。部屋の温度は 22~24°C に設定した。また、呼吸や測定時間に関しては統制を行っていない。

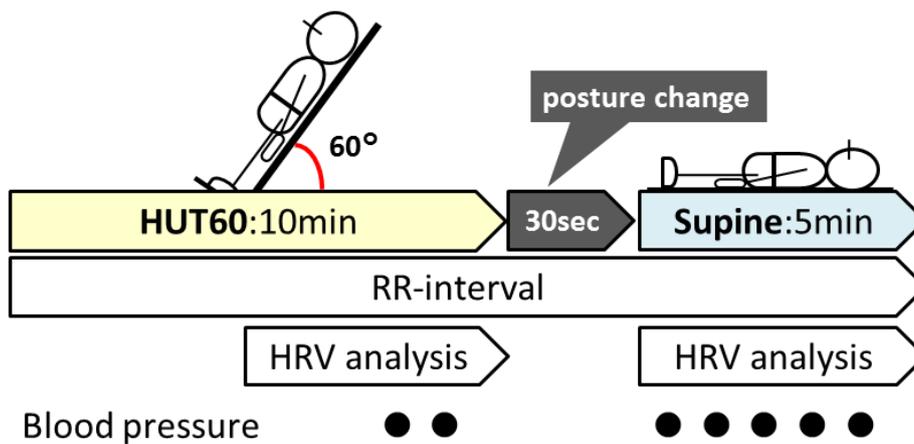


図 3 測定プロトコル（検討課題 1）

(4) 自律神経活動の評価方法

本研究では動脈圧受容器機能を HRV 解析を用いて評価した。HRV 解析は心室性脱分極、すなわち心電図波形の R 波と R 波の間隔（RRI）の揺らぎを解析するものであり、その揺らぎの周波数によって自律神経活動を把握することが可能である。RRI の記録には心拍計（Polar RS800CX Polar 社製）を用い、赤外線機能を利用して RRI の経時的なデータをパーソナルコンピュータへ移行させ、Polar ProTrainer 5 ソフトウェアにて HRV 解析を実施した。さらに、測定中に観察されるアーチファクト（皮膚と電極部のズレなどによって生じるノイズ）を除去するために、Polar ProTrainer 5 ソフトウェアのエラー修正機能（Filter Power: Moderate, Minimum Protection Zone: 6, No check to “the scissors mark” and check to “Filter from original”）を利用して、全データに対してエラー修正を実施した後に HRV 解析を行った。また、HUT60° 10 分のうち最初の 5 分は Wash out 期間とした。解析はプロトコル開始 5 分後からの 5 分間を HUT60° のデータ、Supine 5 分間を Supine のデータとして扱った。HRV 指標は Task Force(Camm et al., 1996)に従って解析し、時間領域解析（Time Domain Analysis）にて迷走神経活動の指標である rMSSD を得た。また、周波数領域解析（Frequency Domain Analysis）では 0.04~0.4Hz の全周波数帯域パワー密度（msec²/Hz）を TP（Total power）、0.04~0.15Hz の低周波数帯域パワー密度（msec/Hz）を LF、0.15~0.4Hz の高周波数帯域パワー密度を HF とした。さらに、HF と LF に対しては標準化した HFnu（HF normalize unit）、LFnu（LF normalize unit）を以下の式 3・4 にて算出し、交感神経活動の指標として LF/HF（LF を HF で除した割合）の百分率を算出した。さらに、HUT60° の rMSSD と Supine の rMSSD の差（Supine rMSSD - HUT60° rMSSD）を Δ rMSSD とした。

$$\text{HFnu} = \text{HF} / (\text{TP} - \text{VLF}) \times 100 (\%) \quad \dots \text{式 3}$$

$$\text{LFnu} = \text{LF} / (\text{TP} - \text{VLF}) \times 100 (\%) \quad \dots \text{式 4}$$

(5) 血圧の測定方法

血圧測定は姿勢変化による血圧動態や失神、起立性低血圧に対するリスク管理のために実施した。測定は左上腕とし、HUT60°の8分、9分の2回とSupineでは1分毎に上腕の収縮期血圧（Systolic blood pressure: SBP）、拡張期血圧（Diastolic blood pressure: DBP）を測定した。さらに、SBPとDBPからMAPを以下の式5にて算出した。

$$\text{MAP (mmHg)} = (\text{SBP} - \text{DBP}) / 3 + \text{DBP} \quad \dots \text{式5}$$

血圧測定には自動血圧計（オムロンデジタル自動血圧計 HEM-907 HBF-216）を使用し、測定時間を考慮して30秒前にスタートボタンを押した。

(6) 統計学的検討

全変数が正規性に従うかどうかを評価するためにKolmogorov-Smirnov検定を実施した。対象者情報に関しては、対応のないt検定を実施した。姿勢変化（posture: HUT60° vs. Supine）による各群（group: Young vs. Elderly）のHRV指標に対して、二元配置分散分析を行った。さらに、姿勢変化によるデータの変化の仕方が初期値の法則に従うかを検証するために、Supine RRI、Supine rMSSD、 Δ RRI、 Δ rMSSDに対してSpearmanの順位相関分析を実施した。全変数は平均値±標準偏差で表し、いずれも有意水準は危険率5%未満とした。解析にはSPSS（Version Statistics 19.0、IBM Corporation、Somers、NY、USA）を使用した。

2. 結果

(1) 対象者

対象者情報は表1に示した。さらに、表2・表3には、本研究の対象者の身長・体重・BMI・腹囲周径と平成24年の国民健康・栄養調査（厚生労働省2014）における全国平均の結果との比較を示した。若年者と高齢者の年齢、身長、体重、BMI、腹囲周径に対して群間比較を行った結果、BMIのみ有意差が認められなかった（表1）。また、平成24年の国民健康・栄養調査（厚生労働省2014）の結果から、加齢に伴って身長の低下・体重の減少・腹囲の増加が生じていることが分かる（表2、表3）。BMIに関しては全国平均において加齢に伴う著明な変化はみられない。

(2) 心拍数と自律神経活動

各群における姿勢変化時の自律神経活動を表4に示した。HUT60°からSupineへ姿勢

を変換させることで、両群ともに RRI、rMSSD、TP、HF、LF、LFnu、HFnu は有意に増加し、LF/HF は有意に低値を示した。群間の比較では、rMSSD、TP、HF、LF で有意な差が示され、RRI、LFnu、HFnu、LF/HF では有意差が認められなかった。また、これらの変数はすべてで交互作用が認められた。さらに、変化量 ($\Delta = \text{Supine} - \text{HUT60}^\circ$) に対して群間比較を行った結果、全変数において有意な差が認められ、高齢者よりも若年者では、姿勢変化を行った際の変化量が有意に大きくなることが示された (表 5)。

表 6 は各群の姿勢変化における血圧動態を示している。姿勢を HUT60° から Supine へ変化させることで SBP は有意に上昇し、DBP と MAP は有意に低下した。DBP と MAP では交互作用が認められた。また、群間比較では SBP と DBP に有意な差があったが、MAP では有意差は認められなかった。さらに、変化量に対して群間比較を行った結果、 Δ SBP は群間に差はみられなかったが、 Δ DBP と Δ MAP は高齢者よりも若年者において、姿勢変化を行った際の変化量が有意に大きくなることが示された (表 7)。

Supine RRI と Δ rMSSD (図 4A)、Supine rMSSD と Δ rMSSD (図 4B) に対して Spearman の順位相関分析を行った結果、有意な正の相関関係が認められた (A 若年者: $r = 0.466, p < 0.05$ 高齢者: $r = 0.295, p < 0.05$, B 若年者: $r = 0.897, p < 0.05$ 高齢者: $r = 0.485, p < 0.05$)。

表 4 各群における姿勢変化時の自律神経活動

Index	Young (n = 50)		Elderly (n = 50)		posture	group
	HUT60°	Supine	HUT60°	Supine		
RRI (ms) *	816.14 ± 122.93	1032.76 ± 161.68	901.30 ± 117.69	997.56 ± 131.66	<i>p</i> <0.05	n.s.
rMSSD (ms)*	22.54 ± 11.55	62.62 ± 30.33	18.14 ± 11.44	22.96 ± 13.84	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05
TP (ms ²) *	3127.98 ± 2759.51	4934.10 ± 3319.59	903.13 ± 663.81	1316.89 ± 1004.91	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05
LF (ms ²) *	553.62 ± 505.38	905.32 ± 939.76	109.85 ± 95.35	190.78 ± 195.54	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05
HF (ms ²) *	269.36 ± 335.76	1617.39 ± 1422.02	129.50 ± 164.06	227.50 ± 291.26	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05
LF (n.u.) *	69.66 ± 16.97	38.94 ± 18.20	53.64 ± 19.20	51.87 ± 20.65	<i>p</i> <0.05	n.s.
HF (n.u.) *	30.34 ± 16.97	61.06 ± 18.20	46.36 ± 19.20	48.13 ± 20.65	<i>p</i> <0.05	n.s.
LF/HF×100 *	384.63 ± 388.00	94.70 ± 140.97	197.96 ± 276.64	176.68 ± 209.13	<i>p</i> <0.05	n.s.

Data are mean ± SD, n.s.: no significant

RRI: RR interval, rMSSD: root mean squared of the standard deviation, TP: total power, LF: low frequency, HF: high frequency, n.u.: normalized unit (HFnu = HF / (TP - VLF) , LFnu = LF / (TP - VLF)

* Significant posture × group interaction (*p* < 0.05) with means differing from each other

表 5 自律神経活動の変化量に対する群間比較

Index	Young	Elderly	<i>p</i> value
△RRI	216.62 ± 105.93	96.26 ± 76.43	<i>p</i> <0.05
△rMSSD	40.08 ± 27.27	4.82 ± 9.27	<i>p</i> <0.05
△TP	1806.12 ± 3901.95	413.76 ± 1121.21	<i>p</i> <0.05
△LF	351.70 ± 918.64	80.94 ± 192.40	<i>p</i> <0.05
△HF	1348.03 ± 1334.54	98.00 ± 230.33	<i>p</i> <0.05
△LFnu	-29.15 ± 20.83	-1.77 ± 19.95	<i>p</i> <0.05
△HFnu	69.66 ± 16.97	1.77 ± 19.95	<i>p</i> <0.05
△LF/HF	-289.93 ± 285.32	-21.282 ± 226.14	<i>p</i> <0.05

Data are mean ± SD, △=Supine – HUT60°

RRI: RR interval, rMSSD: root mean squared of the standard deviation, TP: total power, LF: low frequency, HF: high frequency, n.u.: normalized unit (HFnu = HF / (TP - VLF), LFnu = LF / (TP - VLF))

表 6 各群における姿勢変化時の血圧動態

Index	Young (n = 50)		Elderly (n = 50)		posture	group
	HUT60°	Supine	HUT60°	Supine		
SBP(mmHg)	113.59 ± 11.17	115.22 ± 12.17	122.75 ± 15.84	126.13 ± 12.93	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05
DBP(mmHg) *	74.28 ± 7.039	61.84 ± 6.79	71.31 ± 10.07	66.96 ± 8.42	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05
MAP(mmHg) *	87.38 ± 7.80	79.63 ± 7.12	88.46 ± 10.75	86.69 ± 9.016	<i>p</i> <0.05	n.s.

Data are mean ± SD, n.s.: no significant

SBP: systolic blood pressure, MAP: mean arterial pressure, DBP: diastolic blood pressure

* Significant posture × group interaction (*p* < 0.05) with means differing from each other

表 7 血圧の変化量に対する群間比較

Index	Young	Elderly	<i>p</i> value
△SBP	1.63 ± 5.99	3.38 ± 11.68	n.s.
△DBP	-12.44 ± 4.93	-4.35 ± 5.50	<i>p</i> <0.05
△MAP	-7.75 ± 4.26	-1.77 ± 6.91	<i>p</i> <0.05

Data are mean ± SD, n.s.: no significant

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MAP: mean arterial pressure

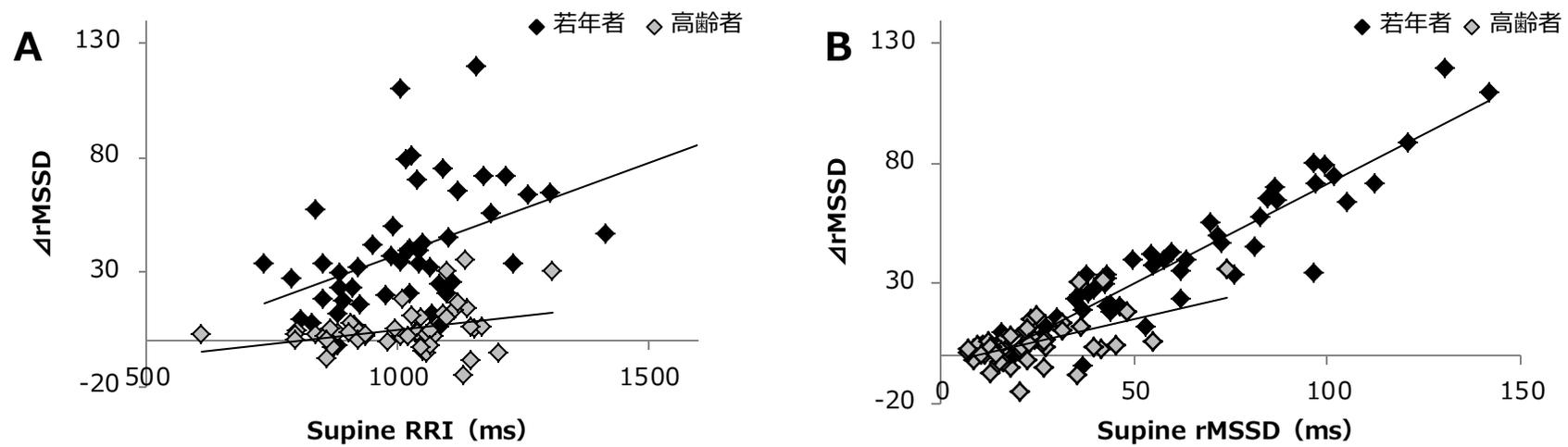


図 4 初期値の法則

A: Supine RRI と $\Delta rMSSD$ (HUT60° の rMSSD - Supine の rMSSD) の相関関係 (若年者: $r = 0.466, p < 0.05$ 高齢者: $r = 0.295, p < 0.05$) .

B: Supine rMSSD と $\Delta rMSSD$ の相関関係 (若年者: $r = 0.897, p < 0.05$ 高齢者: $r = 0.485, p < 0.05$) .

3. 考察

検討課題 1 では動脈圧受容器機能に特化した新たな自律神経指標を開発するための条件設定を検討した。これは HUT60° から Supine へ姿勢変化した際に動脈圧受容器反射が生じているかどうかを明らかにする課題である。

まずは、対象者の特性に関して述べていく。平成 24 年の国民健康・栄養調査（厚生労働省 2014）の結果によると、加齢に伴って身長は低くなり、体重は減少し、腹囲が増加することが示されている（表 2、表 3）。一方、BMI は加齢に伴う著明な変化はみられていない。本研究においても、若年者と比較して高齢者で有意に身長・体重は低値、腹囲は高値を示し（表 1）、BMI は若年者群と高齢者群に有意差が認められなかった。このことから、本研究における年齢層別の身体特徴の変化は、全国平均と類似しており、本研究における母集団は加齢による自然な変化を捉えることができていると考える。

HUT60° から Supine へ姿勢変化を急速に行うと、静脈還流量の増加を契機に血圧を維持する目的で短期的な血圧調整機構である動脈圧受容器反射が生じる。静脈還流量の増加は SBP が両群ともに上昇していることから、圧受容器への高圧負荷をかけることができたと考えている。さらに、 Δ SBP は両群の間に差がみられず、若年者と高齢者へ同等の圧負荷を加えることができた結果であるといえる。動脈圧受容器反射が生じると、求心性心臓迷走神経の電気活動を増加させて孤束核の活動を亢進させる。その後、心臓へ短時間で心拍調整をする経路と心拍調整にやや遅れて末梢血管を調整する経路の 2 つに分かれる(Potts, 2006)。前者の心拍調整に関しては孤束核から疑核を経由して直接遠心性心臓迷走神経活動を賦活させ、心拍数が低下する。本研究においても迷走神経活動の指標である rMSSD と HF、HFnu は有意に増加し、RRI が有意に延長して心拍数の低下が示されている。後者の末梢血管調節に関わる経路は、孤束核から延髄内の介在ニューロンを経て、交感神経活動の電気信号をコントロールしている。本プロトコルにおける HUT60° の起立姿勢は静水圧の影響を受けて交感神経活動を高め、末梢血管を収縮させる。筋交感神経活動の機能が破綻している脊髄損傷患者では、末梢血管抵抗を高めることができないために起立性低血圧が生じることから(Huang et al., 2013)、HUT60° では末梢血管抵抗を高めて血液が下肢へ貯留するのを防ぎ、血圧の低下を抑制していることが分かる。本研究では HUT60° から Supine へ姿勢変化した際の、交感神経活動の指標である LF、LFnu、LF/HF の有意な低下と末梢血管反応の指標である MAP の有意な低下は、HUT60° において高まっていた交感神経系の出力と末梢血管収縮が解放されたことを意味している。本条件設定において、動脈圧受容器反射が誘発された場合に生じる循環中枢系と末梢血管系の 2 つの経路を HRV 指標と血圧指標から証明できた。

さらに、自律神経活動の変化は若年者と高齢者において交互作用がみられており、姿勢変化に対する自律神経活動の変化の仕方が若年者と高齢者で異なることを示している。HRV を変化量で群間比較をすると、若年者において著明に変化量が大きいことが示された。

これは本条件における自律神経活動の変化が初期値の法則に従っていることを示唆している。初期値の法則とは、刺激前のベースライン（初期値）の相違により、同じ刺激であっても、刺激に対する自律神経の反応性の程度が異なるという法則である(Berntson et al., 1994)。つまり、自律神経活動の反応性は規則性を持ち、安静時の自律神経機能と刺激に対する自律神経活動の変化量に相関関係が認められれば、臥位時間が延長したことによる自律神経活動の変化ではなく、姿勢変化により身体へ何らかの自律神経活動の変化が生じたことを示すことができる。本研究では安静時の自律神経機能の指標を **Supine RRI** と **Supine rMSSD**、姿勢変化に伴う迷走神経活動の変化量の指標を Δ rMSSD として相関分析を行った結果、有意な正の相関関係が認められ、安静時の自律神経機能が高い人ほど、刺激に対する迷走神経活動の反応性が高いという解釈が可能となった。これは初期値の法則が成立していることを示し、本条件設定において、確実に動脈圧受容器反射が誘発できており、一定の構成概念妥当性が担保されていると考えている。

以上より、本条件設定である HUT60° から **Supine** への姿勢変化により、動脈圧受容器反射が誘発できることが示された。

第III章 検討課題 2

検討課題 2 では、動脈圧受容器機能に特化した基準値のある新たな自律神経指標を提案することを目的としている。検討課題 1 において確立された条件設定を用いて、圧受容器機能が良好な若年者群と加齢や慢性疾患の影響により圧受容器機能の低下した高齢者群の自律神経活動の反応性の違いから 2 群を二分する境界線（回帰式）を統計学的に作成した。作成された回帰式を基準値として、判別得点という新たな自律神経指標を提案した。

1. 研究方法

(1) 対象

対象は検討課題 1 と同様である（表 1）。

(2) 動脈圧受容器機能を表す判別得点の評価方法

動脈圧受容器機能に特化した自律神経指標を開発するために、まず基準値のある値を得る必要がある。そのために、群間（若年者 vs. 高齢者）の自律神経機能を判別する境界線（ロジスティック回帰式）を得て、その境界線を基準値として採用した。本研究では姿勢変化を行って、動脈圧受容器へ昇圧刺激を加えると迷走神経活動が賦活するメカニズムから迷走神経活動の変化量に着目した。迷走神経活動の変化量である $\Delta rMSSD$ は、動脈圧受容器反射による自律神経活動の変化を最も反映していると考え、ロジスティック回帰分析における説明変数の 1 つとして $\Delta rMSSD$ を採択した。また、姿勢変化に伴う迷走神経出力の変化は心拍数を変化させることから、 ΔRRI も説明変数として追加した。さらに、初期値の法則に則って考えると安静時の自律神経機能が対象者の動脈圧受容器機能を評価する上で重要であることが示唆されるため、*Supine RRI* と *Supine rMSSD* を安静時の自律神経機能として採用した。また、動脈圧受容器反射は血圧の変化により引き起こされる生体メカニズムであることから ΔMAP を説明変数に加えた。これら 5 変数（*Supine RRI*、*Supine rMSSD*、 ΔRRI 、 $\Delta rMSSD$ 、 ΔMAP ）を説明変数（共変量）として解析を行い、ロジスティック回帰式（ $Z = a * X_1 + b * X_2 + c * X_3 + \dots + \text{定数}$ ）を算出した。この回帰式へ変数を投入して Z 値を判別得点とし、動脈圧受容器機能に特化した新たな自律神経指標として提案した。

(3) 統計学的検討

ロジスティック回帰分析（変数増加法ステップワイズ：尤度比）を用いて群をカテゴリー変数（若年者:高齢者=1:2）に変換して従属変数とし、*Supine RRI*、*Supine rMSSD*、 ΔRRI 、 $\Delta rMSSD$ 、 ΔMAP を説明変数（共変量）として、群間の境界線であるロジスティック回帰

式を算出した。また、ロジスティック回帰分析における説明変数の多重共線性の影響を確認するために、Supine RRI、Supine rMSSD、 Δ RRI、 Δ rMSSD、 Δ MAP の 5 変数に対して Spearman の順位相関分析を実施した。さらに重回帰分析(線形回帰)を実施し、VIF (Variance Inflation Factor) を得た。

その後、ロジスティック回帰式から得られる判別得点 (Z 値) を対象者毎に算出し、群間比較のために対応のない t 検定を実施した。

全変数は平均値 \pm 標準偏差で表した。いずれも有意水準は危険率 5%未満とした。解析には SPSS (Version Statistics 19.0, IBM Corporation, Somers, NY, USA) を使用した。

2. 結果

(1) ロジスティック回帰モデルの作成

ロジスティック回帰式における説明変数の多重共線性の影響を Spearman の順位相関分析によって確認した結果、主要アウトカムである Δ rMSSD と Supine rMSSD が強い相関関係にあった (Young: $r = 0.90$ $p < 0.05$, Elderly: $r = 0.49$ $p < 0.05$) (表 8)。さらに、重回帰分析の結果、Supine rMSSD の VIF が 7.1 であり他の変数より高値を示した (表 9)。これらの検定の結果から、 Δ rMSSD と Supine rMSSD は多重共線性が認められる可能性が高いため、Supine rMSSD をロジスティック回帰式の説明変数から除外した。

説明変数を Supine RRI、 Δ RRI、 Δ rMSSD、 Δ MAP として、ロジスティック回帰分析を行った結果、4 つのモデルが作成された。作成されたロジスティック回帰モデルの方程式中の変数の詳細を表 10 に示した。最終 Step である Step4 が結論となる。しかし、Supine RRI の係数 (B) の符号がマイナスとなっており、回帰式への影響としては Supine RRI が小さくなるほど判別得点が高くなるという符号の逆転が生じている。符号の逆転は多重共線性の影響が考えられる。 Δ rMSSD は Supine RRI と相関関係が認められ、さらに Supine RRI は若年者と高齢者で有意な差が認められないことから群を分ける境界線の説明変数としては不適切であると考えた。

そこで、Supine RRI を説明変数から除外し、 Δ RRI、 Δ rMSSD、 Δ MAP の 3 変数で再度、ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、2 つのモデルが作成された (表 11)。回帰式のモデル適合度を示すモデル係数のオムニバス検定では、2 つの全てのモデルにおいて有意確率 (p) < 0.05 であった。同様にモデル適合度を示す Hosmer-Lemeshow の適合度検定は有意確率 (p) > 0.05 であった (表 12)。モデル適合度と変数の有意性より、本研究では再検討後の Step 2 のロジスティック回帰モデルを採用した (図 5)。回帰式は以下の通りである (式 6)。回帰式の cut off 値を 0.5 に設定した分割表を作成したところ、判別の中率は 88.0%であり良好な値を得た (表 13)。

$$Z = 0.132 \times \Delta rMSSD - 0.190 \times \Delta MAP - 3.125 \quad \dots \quad \text{式 6}$$

その後、交絡因子の影響を把握するために、モデルの変数として抽出された $\Delta rMSSD$ と ΔMAP に加えて、交絡因子となり得る性別、身長、体重、BMI、腹囲周径を共変量としてロジスティック回帰分析（ステップワイズ：尤度比）を再度実施した。その結果、身長と $\Delta rMSSD$ 、 ΔMAP が採用されたが、身長のVIFが43.26と高値を示し、多重共線性の可能性が高いため、変数から除外した。さらに、交絡因子となり得る性別、身長、体重、BMI、腹囲周径とモデルの変数として抽出された $\Delta rMSSD$ と ΔMAP と共に、重回帰分析（強制投入）を実施した。その結果、腹囲と $\Delta rMSSD$ 、 ΔMAP の有意確率が0.05未満であった（表14）。そのため、腹囲を含めた3変数を説明変数として、再度ロジスティック回帰分析を実施したが、式6と同様のモデルが作成された。

表 8 自律神経活動と血圧の相関関係

Index		Young					Elderly				
		Supine RRI	Supine rMSSD	Δ RRI	Δ rMSSD	Δ MAP	Supine RRI	Supine rMSSD	Δ RRI	Δ rMSSD	Δ MAP
Supine RRI	r	1.000	0.544	0.545	0.466	0.170	1.000	0.737	0.203	0.295	-0.062
	p	.	0.000	0.000	0.001	0.237	.	0.000	0.158	0.037	0.669
Supine rMSSD	r	0.544	1.000	0.555	0.897	0.210	0.737	1.000	0.170	0.485	0.092
	p	0.000	.	0.000	0.000	0.143	0.000	.	0.238	0.000	0.526
Δ RRI	r	0.545	0.555	1.000	0.662	0.095	0.203	0.170	1.000	0.450	-0.222
	p	0.000	0.000	.	0.000	0.510	0.158	0.238	.	0.001	0.121
Δ rMSSD	r	0.466	0.897	0.662	1.000	0.086	0.295	0.485	0.450	1.000	-0.069
	p	0.001	0.000	0.000	.	0.554	0.037	0.000	0.001	.	0.636
Δ MAP	r	0.170	0.210	0.095	0.086	1.000	-0.062	0.092	-0.222	-0.069	1.000
	p	0.237	0.143	0.510	0.554	.	0.669	0.526	0.121	0.636	.

RRI: RR interval, rMSSD: root mean squared of the standard deviation, MAP: mean arterial pressure

表 9 多重共線性の統計量

モデル		許容度	VIF	最小許容度
1	Supine/RRI	.849	1.177	.849
	Supine/rMSSD	.140	7.122	.140
	△RRI	.444	2.251	.444
	△MAP	.907	1.102	.907

RRI: RR interval, rMSSD: root mean squared of the standard deviation, MAP: mean arterial pressure

表 10 方程式中の変数

		B	SE	Wald	df	Sig	EXP(B)	EXP(B)の95%信頼区間	
								下限	上限
Step1	△rMSSD	.141	.028	25.074	1	.000	1.151	1.090	1.217
	定数	-2.278	.475	23.025	1	.000	.102		
Step2	△rMSSD	.132	.028	22.632	1	.000	1.141	1.080	1.204
	△MAP	-.190	.073	6.680	1	.010	1.209	1.047	1.396
	定数	-3.125	.684	20.851	1	.000	.044		
Step3	SupineRRI	-.006	.003	4.922	1	.027	.994	.988	.999
	△rMSSD	.158	.034	21.594	1	.000	1.171	1.096	1.252
	△MAP	-.198	.079	6.292	1	.012	1.219	1.044	1.422
	定数	2.563	2.526	1.030	1	.310	12.972		
Step4	SupineRRI	-.010	.004	6.822	1	.009	.990	.983	.998
	△RRI	.012	.006	4.364	1	.037	1.012	1.001	1.023
	△rMSSD	.139	.036	14.562	1	.000	1.149	1.070	1.234
	△MAP	-.217	.081	7.183	1	.007	1.242	1.060	1.455
	定数	4.814	3.104	2.405	1	.121	123.194		

SE: Standard error, df: degrees of freedom, Sig: significant, RRI: RR interval, rMSSD: root mean squared of the standard deviation, MAP: mean arterial pressure

表 11 モデル係数のオムニバス検定

		カイ 2 乗	自由度	有意確率
Step1	ステップ	69.966	1	$p<0.05$
	ブロック	69.966	1	$p<0.05$
	モデル	69.966	1	$p<0.05$
Step2	ステップ	9.904	1	$p<0.05$
	ブロック	79.870	2	$p<0.05$
	モデル	79.870	2	$p<0.05$

表 12 Hosmer-Lemeshow の検定

Step	カイ 2 乗	自由度	有意確率
1	3.546	8	n.s.
2	3.908	8	n.s.

n.s.: no significant

表 13 分類テーブル

		予測			正解の割合
		対象			
観測		Young	Elderly		
Step1	対象 Young	45	5	90.0	
	Elderly	8	42	84.0	
	All (%)			87.0	
Step2	対象 Young	45	5	90.0	
	Elderly	7	43	86.0	
	All (%)			88.0	

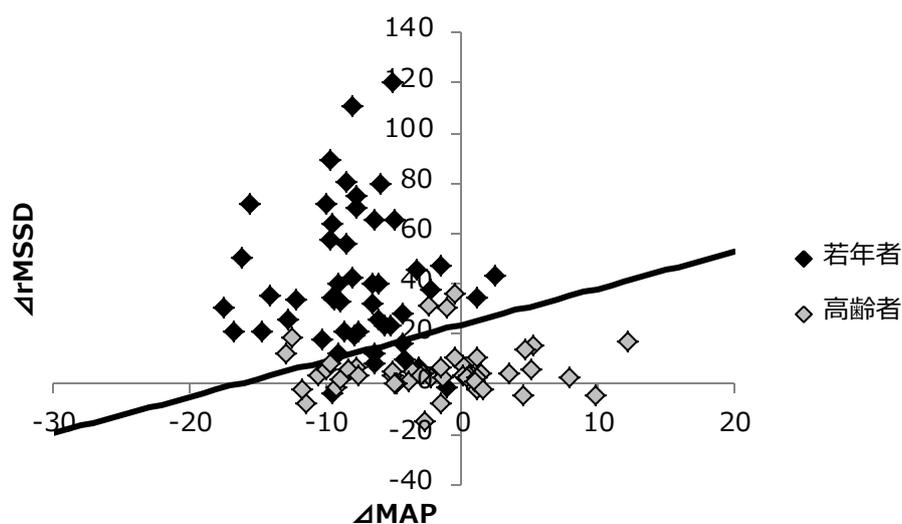


図 5 ロジスティック回帰分析によって算出された回帰式

(直線 : $Z = 0.132 \times \Delta rMSSD - 0.190 \times \Delta MAP - 3.125$)

RRI: RR interval, rMSSD: root mean squared of the standard deviation, MAP: mean arterial pressure

表 14 交絡因子に対する重回帰分析の結果

モデル	標準化されていない係数		標準化係数		有意確率
	B	標準誤差	ベータ	t 値	
1 (定数)	.117	2.592		.045	n.s.
性別 (男 1、女 2)	-.056	.082	-.056	-.681	n.s.
身長(cm)	.005	.016	.097	.285	n.s.
体重(kg)	-.045	.022	-.964	-1.988	n.s.
BMI(kg/m ²)	.063	.055	.424	1.145	n.s.
WC(cm)	.025	.005	.482	4.910	$p < 0.05$
ΔrMSSD	-.004	.001	-.207	-3.042	$p < 0.05$
ΔMAP	.015	.005	.194	3.352	$p < 0.05$

BMI: body mass index, WC: waist circumference, rMSSD: root mean squared of the standard deviation, MAP: mean arterial pressure

n.s.: no significant

(2) 判別得点

算出された回帰式 (式 6) に対象者毎の変数 ($\angle rMSSD$ 、 $\angle MAP$) を投入し、Z 値を判別得点として算出した。全対象者の判別得点の散布図は図 6 に示した。その結果、基準値を 0 (ゼロ) として若年者で正、高齢者で負の値を示し、若年者と高齢者に有意な差が認められた (Young: 3.64 ± 3.73 vs. Elderly: -2.15 ± 1.69 , $p < 0.05$) (図 7)。

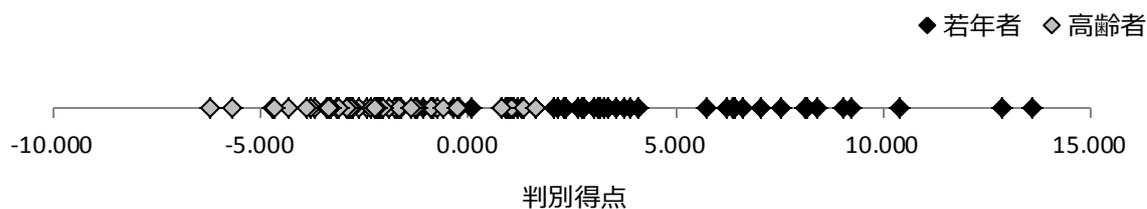


図 6 判別得点の散布図

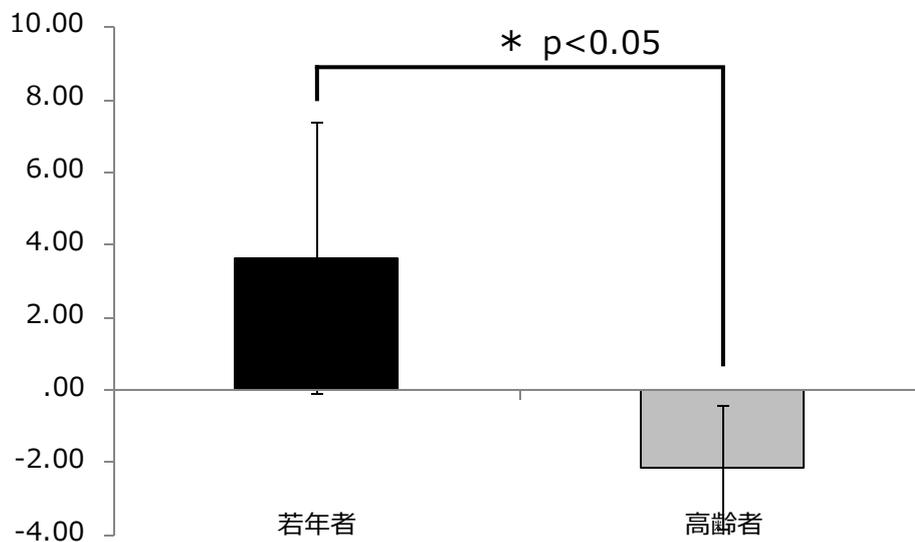


図 7 若年者と高齢者における判別得点の比較

3. 考察

検討課題 2 では若年者群と高齢者群の境界線であるロジスティック回帰式を作成し、作成した回帰式から得られる値（判別得点）を基準値のある新たな自律神経指標として開発した。

自律神経活動は心拍のゆらぎ、つまり HRV を解析することで評価ができる。しかし、この評価方法はゆらぎを評価しているために値の標準偏差が大きく、統計学的検定をした際の検定力が弱いため、統計学的な有意差が出にくいという問題点がある。実際に先行研究においても標準偏差を小さくするために、対数 (Ln) へ変換したり、標準化 (Normalized unit) したり、非線形解析という新たな自律神経指標が開発されたりしている。検定力が弱かったり、様々な単位を使用したりすることが自律神経指標の基準値が定まらない要因であり、理学療法分野での自律神経研究の発展に限界が生じている一要因であると考えている。そこで本研究では安静時の心拍のバラつきを抑えるために自律神経活動の反応性の特徴である LIV に着目した。検討課題 1 にて本プロトコルにより動脈圧受容器反射が誘発でき、かつ自律神経活動の反応性は LIV に従うことが示された。つまり、安静時の自律神経活動では自律神経機能の優劣を精度良く判断できない現在の弱点を、自律神経活動の反応性（変化量）に着目することで克服できると考えた。

本研究では動脈圧受容器反射による変化を最も鋭敏に、かつ容易に得られる指標として rMSSD を選択した。rMSSD は HRV 解析のうち時間領域解析指標であり、心臓迷走神経活動を示す指標の 1 つである。rMSSD は現在普及している表計算ソフトウェア (Microsoft Office Excel、日本マイクロソフト株式会社、日本) を使用して解析が可能であり、RRI が測定できていれば容易に得られる指標であるという利点がある。rMSSD と同様に心臓迷走神経活動の指標として用いられる HF 成分は周波数領域解析指標の 1 つであり、256 拍以上の RRI と特殊な解析ソフトが必要であること (Camm et al., 1996) や、測定の長さにより値の変化が著しく、比較が困難となることが多い。さらに、HF は呼吸性洞性不整脈の影響を強く受けることから、変化させたいものを HF 成分で捉えるためには呼吸統制をすることが望まれる。しかし、高齢者に呼吸統制を実施することは困難で、呼吸統制自体が介入になりかねない。これらの理由から、本研究では姿勢変化させた際の迷走神経活動の変化量を示す Δ rMSSD をメインアウトカムとし、ロジスティック回帰分析における共変量の 1 つとして採用した。

ロジスティック回帰分析を行った結果、2 つのモデルが作成された。回帰式のモデル適合度を示すモデル係数のオムニバス検定では、有意確率 (p) が 0.05 未満であれば「求めたロジスティック回帰式は予測に役立たない」という仮説を棄却でき、モデルが適合しているといえる。同様にモデル適合度を示す Hosmer-Lemeshow の適合度検定では有意確率 (p) が 0.05 以上であると「求めたロジスティック回帰モデルは適合している」という仮説が棄却されず、モデルが適合したと判断できる。2 つのロジスティック回帰モデルは、モデル

係数のオムニバス検定および Hosmer-Lemeshow の適合度検定の結果から予測に役立ち、適合していることが示された。モデル適合度と変数の有意性より、本研究では再検討後の Step 2 のロジスティック回帰モデルを採用した。Step2 において抽出された変数は $\Delta rMSSD$ と ΔMAP であった。 $\Delta rMSSD$ は動脈圧受容器反射により遠心性迷走神経活動の信号が高まったことによる反応を示しており、 ΔMAP は静水圧の変化による末梢血管反応を示している。つまり、作成された回帰式は循環中枢と末梢の反応の両者を把握できる変数が抽出されている点で意義があり、構成概念妥当性が高い回帰式であるといえる。Supine rMSSD と Supine RRI の 2 変数は相関係数 (表 8) や VIF (表 9)、符号の逆転 (表 10) の結果より、多重共線性が認められる可能性が高く、共変量から除外した。さらに、 ΔRRI が変数から除外された理由として、心拍数が様々な生体メカニズムを反映した指標であることが挙げられる。姿勢変化による RRI の変化には動脈圧受容器反射による心臓迷走神経活動の賦活と静水圧の変化による筋交感神経活動の退縮が影響する。さらには血流速度の変化により血管に対してずり応力が生じて内皮性の一酸化窒素 (Nitric oxide: NO) が産生されて血管を拡張したり (Wray et al., 2011)、NO が液性因子として動脈圧受容器の感受性を高めたりする (Smith, Mitchell, & Li, 2005)。つまり、RRI は身体で生じたメカニズムが統合されて出力される結果であり、検討課題 1 の結果で若年者と高齢者の RRI に差がみられなかったのも、RRI に多くの要因が含まれていることを意味しているといえる。

作成された回帰式より判別得点 (Z) を算出した。その結果、判別得点は基準値を 0 (ゼロ) として、若年者群に分類される場合は正の値、高齢者群に分類される場合は負の値をとり、若年者と高齢者の判別得点には有意な差が認められた。我々はこの判別得点を、基準値 (0: ゼロ) を持つ新たな自律神経指標として提案していく。この回帰式から得られた判別得点は、判別得点が高い人ほど自律神経機能が良く、得点が低い人ほど自律神経機能が悪いことを示すことができる。

第IV章 検討課題 3

検討課題 3 では、検討課題 2 により作成された基準値と判別得点の信頼性と妥当性について明らかにするために、検者内信頼性と構成概念妥当性について検証した。さらに、判別得点の意味のある変化量についても提示した。

1. 研究方法

(1) 対象

対象は検討課題 1 と同様である。

(2) 測定プロトコル

対象者は M 病院リハビリテーション室または聖隷クリストファー大学 3105 教室または 3103 教室にて測定を実施した。測定プロトコルは Tilt table(チルトテーブル 電動式 UA-451 OG 技研社製) を使用して、検討課題 1 と同様のプロトコル (HUT60° 10 分→姿勢変化 30 秒→Supine 5 分) を 1 セットとし、同様のプロトコルを 2 セット実施した (図 8)。1 セット目と 2 セット目の間にも姿勢変化の時間を 30 秒設けた。

対象者には前日 (24 時間前) からアルコールとカフェインの摂取、高強度の身体活動を避けてもらい、さらに、当日は測定 2 時間前からの食事摂取も控えさせた。部屋の温度は 22~24°C に設定した。また、呼吸や測定時間に関しては統制を行っていない。

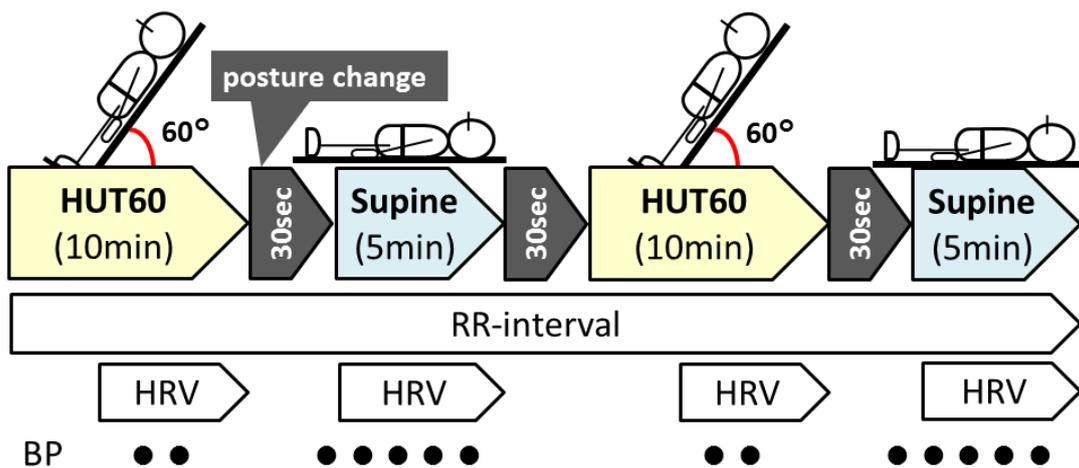


図 8 測定プロトコル (検討課題 3)

(3) 判別得点の算出方法

HRV 指標の解析方法は検討課題 1 と同様である。検討課題 2 で得た下記のロジスティック回帰式 (式 6) へ $\Delta rMSSD$ 、 ΔMAP を投入し、判別得点 (Z 値) を算出した。判別得点は両セットにおいてそれぞれ算出し、同一個体内で 2 つの判別得点を得た。

$$Z = 0.132 \times \Delta rMSSD + 0.190 \times \Delta MAP - 3.125 \quad \dots \quad \text{式 6}$$

(4) 血圧の評価方法

HUT から Supine への姿勢変化により、下肢血液が頭側へ変位し、血行動態に変化が生じているかを確認するために血圧の測定を実施した。測定は左上腕とし、HUT60° の 8 分、9 分の 2 回と Supine では 1 分毎に上腕血圧を測定した。血圧測定には自動血圧計 (オムロンデジタル自動血圧計 HEM-907 HBF-216) を使用し、測定時間を考慮して 30 秒前にスタートボタンを押した。また、HUT60° での 2 回の測定の平均値を HUT60° の血圧データ、Supine での 5 回の測定の平均値を Supine の血圧データとして扱った。さらに、動脈圧受容器反射感受性 (BRS) は MAP と関係性があることから、本研究では以下の算出式から MAP 算出した (式 5)。

(5) 統計学的検討

全変数が正規性に従うかどうかを評価するために Kolmogorov-Smirnov 検定を実施した。判別得点の検者内信頼性を検証するために、1 セット目と 2 セット目の判別得点に対して Spearman の順位相関分析、級内相関係数 (Intraclass correlation coefficients : ICC) (1,1)、Bland-Altman 分析及び最小可検変化量 (Minimal Detectable Change : MDC) を実施した。Bland-Altman 分析に関しては、誤差の許容範囲 (Limits of Agreement:LOA) と加算誤差、比例誤差を算出した。

また、判別得点が動脈圧受容器機能を反映していることを確認するため、 ΔMAP と判別得点、 ΔRRI と判別得点の関係性に対して Pearson の積率相関分析を実施した。全変数は平均値 \pm 標準偏差で表した。いずれも有意水準は危険率 5%未満とした。解析には SPSS (Version Statistics 19.0, IBM Corporation, Somers, NY, USA) を使用した。

2. 結果

(1) 検者内信頼性

判別得点の1回目と2回目の測定値に対して相関分析を行った結果、有意な強い相関関係が認められた ($r = 0.924, p < 0.05$) (図 9)。また、ICC (1,1) は若年者で 0.853、高齢者で 0.822、全対象者では 0.925 となった。Bland-Altman 分析では若年者と高齢者ともに加算誤差、比例誤差のいずれも認められなかった (若年者: 図 10A, 高齢者: 図 10B)。LOA は若年者で $-3.95 \sim 3.83$ 、高齢者で $-2.13 \sim 2.13$ であった (表 15)。MDC は若年者で 3.89、高齢者で 2.13、対象者全体では 3.12 であった。

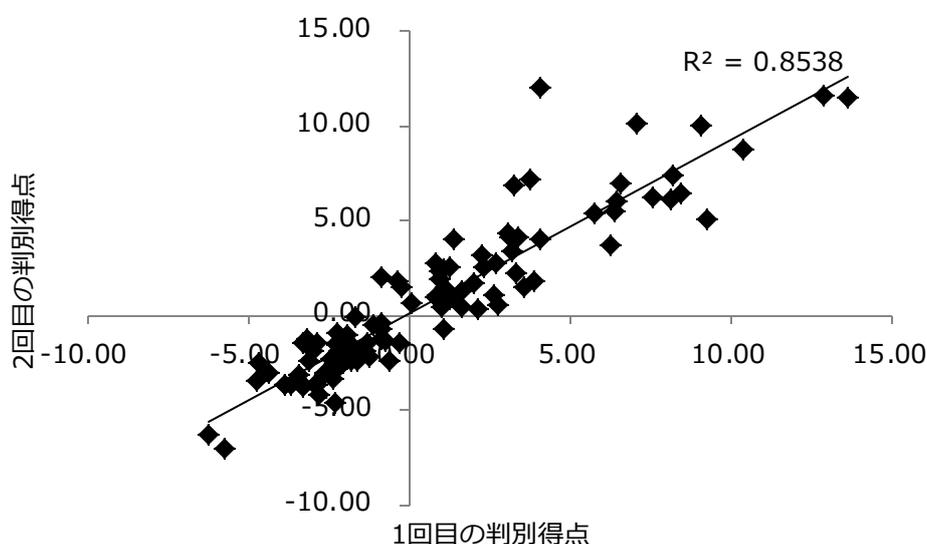


図 9 1回目と2回目の判別得点の相関関係
($n = 100, r = 0.924, p < 0.05$)

表 15 判別得点に対する検者内信頼性

	ICC(1,1)	LOA	Bland-Altman 分析			MDC
			加算誤差	比例誤差		
			95% 信頼区間	r	p value	
若年者	0.853	-3.95~3.83	-0.46~0.34	0.110	0.445	3.89
高齢者	0.822	-2.13~2.13	-0.30~0.30	-0.208	0.148	2.13
All	0.925	-3.15~3.09	-0.28~0.22	0.016	0.875	3.12

Limits of Agreement: LOA, MDC: Minimal Detectable Change

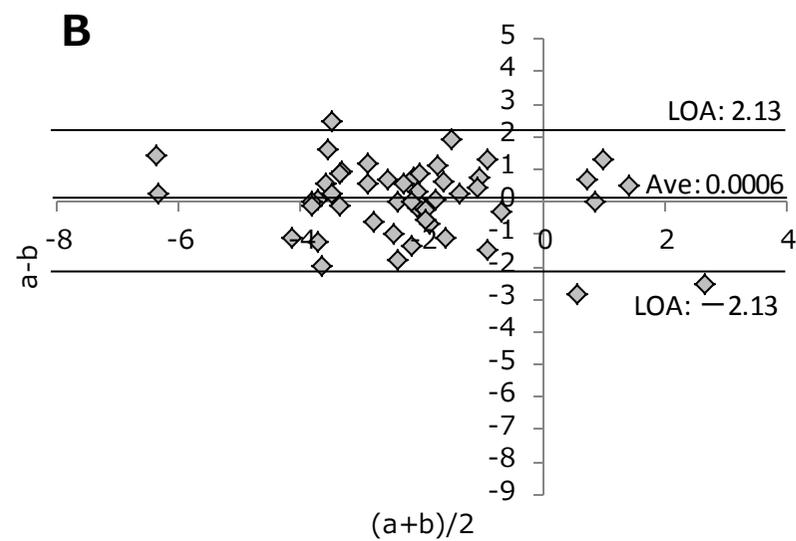
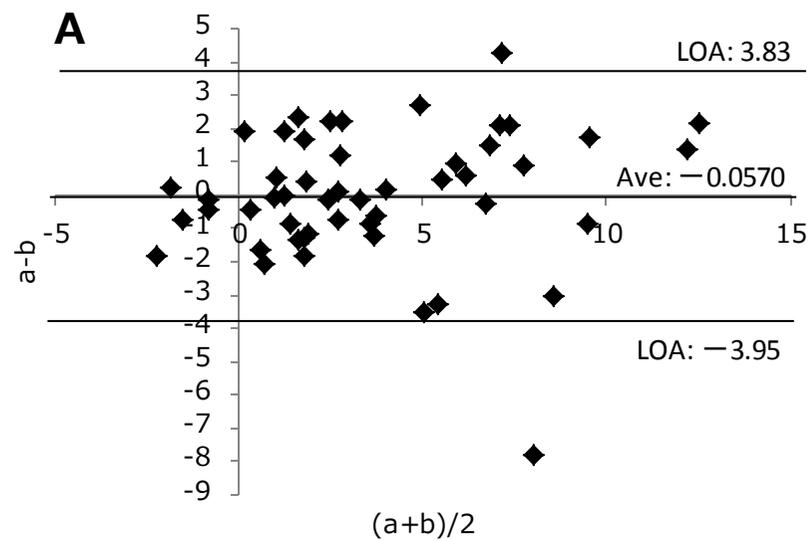


図 10 検者内信頼性に関する Bland-Altman plot

A: Bland Altman plot of young group(◆), B: Bland Altman plot of elderly group(◇).

(2) 妥当性

判別得点と Δ MAP、判別得点と Δ RRI に対して Pearson の積率相関分析を行った結果、それぞれ有意な相関関係が認められた (図 11、図 12)。

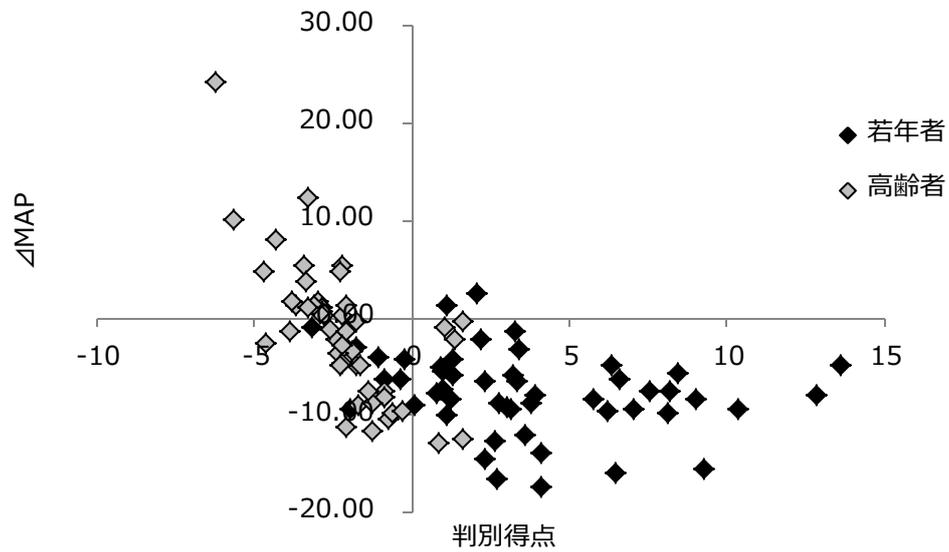


図 11 判別得点と Δ MAPの相関関係
($n = 100, r = -0.563, p < 0.05$)

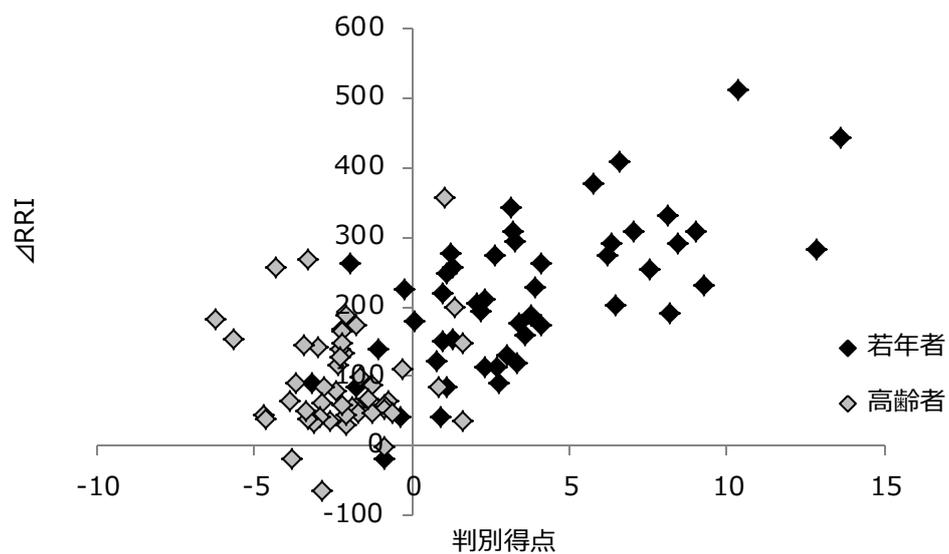


図 12 判別得点と Δ RRIの相関関係
($n = 100, r = 0.687, p < 0.05$)

3. 考察

検討課題 3 では我々が開発した判別得点という新しい評価指標の検者内信頼性と構成概念妥当性について検討を行った。その結果、判別得点は検者内信頼性が担保されている指標であることが示された。一方、妥当性に関してはゴールドスタンダードの指標を測定できていないため、基準関連妥当性の検証ができず、構成概念妥当性の検証に留まっているのが本研究の限界である。

本研究では同一検者が同一被験者を 2 回測定する再テスト法にて、検者内信頼性の検討を行った。検者内信頼性の検討は統計学的手法をいくつか使用して、総合的に判断する必要がある。今回は 1 回目と 2 回目の判別得点の相関分析と級内相関分析(1,1)、Bland-Altman 分析を使用して信頼性の検討を行った。

1 回目と 2 回目の判別得点に対して Pearson の積率相関分析を行った結果、回帰係数 0.924 ($p < 0.05$) であり、強い相関関係が認められた。さらに全対象者における ICC(1,1) は 0.925 であった。Landis and Koch (1977) による ICC の判断基準では、ICC の値が 0.0 – 0.20 slight、0.21 – 0.40 fair、0.41 – 0.60 moderate、0.61 – 0.80 substantial、0.81 – 1.00 almost perfect であり (Landis & Koch, 1977)、判別得点の結果は almost perfect と判断され、良好な値を示した。しかし、相関分析と ICC による検討では、複数の測定値間に含まれる系統誤差を検出したり、弁別したりすることができない。測定値に含まれる誤差の種類や誤差の量を把握することは、測定値の信頼性を担保するために重要な過程である。誤差は偶然誤差と系統誤差に大別される。偶然誤差は文字通り偶然生じる誤差のことであり、平均値などから双方向へ比較的対称にばらつきが生まれ、繰り返しの測定により誤差を減らすことができる。系統誤差とは真の値から構造的、系統的乖離のことで、加算誤差と比例誤差の 2 つに分けられる (下井俊典 & 谷浩明, 2008)。加算誤差とは真の値の大小にかかわらず、特定方向に生じる誤差である。対して比例誤差は真の値の大きさに比例して大きくなる誤差である。これらの系統誤差を検討する方法の 1 つに Bland-Altman 分析がある (Bland & Altman, 1986; 下井俊典 & 谷浩明, 2008)。

Bland-Altman plot は系統誤差の有無が可視的に確認でき、誤差が少ないほど平均値は 0 (ゼロ) へ近づく。さらに、1 回目と 2 回目の判別得点の差 (d) の 95% 信頼区間が 0 (ゼロ) を含まない場合は、測定値が正または負の一定方向に分布していることを示す (下井俊典 & 谷浩明, 2008)。我々の結果では若年者、高齢者、全対象者における判別得点の結果に加算誤差は認められなかった。対して比例誤差は、測定値に比例して大きくなる誤差であり、比例誤差が認められる場合は Bland-Altman plot は右側に開いた扇型となる。本研究の結果においては、若年者、高齢者、全対象者で Bland-Altman plot に相関関係は認められず、比例誤差は認められなかった。一方、Supine rMSSD や Δ rMSSD のみの値で実施した Bland-Altman 分析の結果では高齢者において加算誤差が認められ、判別得点と比較すると迷走神経活動のみの評価だけでは検者内信頼性の低い評価であることが示唆される。

判別得点は加算誤差と比例誤差のいずれの系統誤差も認められなかった。この場合、測定信頼性を低下させる誤差として考えられるものは偶然誤差である。この偶然誤差には生物学的な個体差と測定の際に生じる測定誤差に分けられる(下井俊典, 2011)。この測定誤差を検討する絶対信頼性の検討方法として最小可検変化量 (MDC) がある。若年者における判別得点の MDC は 3.89、高齢者では 2.13、全対象者では 3.12 という結果であった。つまり、判別得点が 3.12 よりも大きな変化が認められれば、それは誤差ではなく介入効果や加齢や疾患による「真の変化」であると判断することができる。

妥当性の検討に関しては動脈圧受容器の機能のゴールドスタンダードとされる動脈圧受容器反射感受性 (BRS) を測定し、平行テスト法にて基準関連妥当性を検証する必要がある。しかし、本研究では機器の限界により測定ができていない。そこで、構成概念妥当性の検証を行い、妥当性が担保されているかどうかの検討を行った。構成概念妥当性とは、測定が研究しようとする理論的概念をいかに正しく表現し得ているかということである。そこで、本研究における理論的概念を「圧受容器反射感受性を得る際に描かれるシグモイドカーブ (刺激-反応曲線) を本研究から得られたデータで説明すること」として、構成概念妥当性の検討を行った。シグモイドカーブはネックプレッシャー/ネックサクションを実施して頸動脈や大動脈へ圧刺激を加えた際の血圧または心拍数の連続的な動きをプロットすることで作成されるカーブである (図 1)。このシグモイドカーブは若年者ほど傾きが急で、高齢者ほど平坦であることが報告されており (Fisher et al., 2010)、圧受容器反射感受性が良い人ほどシグモイドカーブが急峻になる。このカーブの中心 (A3: Centering point) のゲイン値、つまり Max gain が圧受容器反射感受性のゴールドスタンダードな指標である (Raven PB et al. 2006)。そこで我々は圧受容器反射感受性のゴールドスタンダードな指標を算出するカーブを本研究から得られたデータを用いて論理的な説明ができれば、構成概念妥当性について検討することができると考えた。シグモイドカーブにおける横軸は頸動脈・大動脈圧 (Estimated carotid sinus pressure: ECSP) であり、本研究では全対象者に対して HUT60° から Supine への姿勢変化という刺激を加えていることから、横軸における Operating point が動く範囲は全対象者が同等であると考えられる。検討課題 1 の Δ SBP において若年者と高齢者に有意な差が認められなかったことから、全対象者に対して同等の ECSP をかけることができたことを示している。しかし、圧受容器機能によってシグモイドカーブの傾きが異なることから、ECSP の変化が同等である場合は若年者において MAP または RRI の変化量が大きく、逆に高齢者では変化量が小さくなるはずである。そこで、圧受容器機能の新たな指標である判別得点と MAP の変化量 (Δ MAP)、判別得点と RRI の変化量 (Δ RRI) に関して相関分析を行った結果、それぞれ $r = -0.563, p < 0.05, r = 0.687, p < 0.05$ であり、有意な相関関係が示された。つまり、「 Δ SBP が同等であるにも関わらず、判別得点が高い人ほど刺激に対する MAP と RRI の変化量が大きくなる」という本研究の結果より、圧受容器反射感受性を得る際に描かれるシグモイドカーブを論理的に説

明できた」ことから、判別得点の構成概念妥当性が担保されたといえる。

構成概念妥当性については、検討課題 1 と検討課題 2 の考察でも述べたように本研究の条件設定は動脈圧受容器反射を誘発させることができる姿勢変化であり、動脈圧受容器反射によって引き起こされる循環中枢への影響を示す心臓迷走神経活動の変化と末梢血管への影響を示す血圧の変化を得ることができた。また、作成された回帰式で採用された変数は $\Delta rMSSD$ と ΔMAP であった。 $\Delta rMSSD$ は動脈圧受容器反射により遠心性迷走神経活動の信号が高まったことによる反応を示しており、 ΔMAP は静水圧の変化による末梢血管反応を示している。つまり、作成された回帰式は循環中枢と末梢血管の反応の両者を把握できる変数が抽出されている点で意義があり、構成概念妥当性が高い回帰式であるといえる。さらに、検討課題 2 で作成された回帰式より得られた判別得点は若年者と高齢者に有意な差が認められたことから、加齢の影響を反映することができたといえる。この結果も妥当性を担保する 1 つのデータであると考えている。

第V章 統括

1. 本研究の成果

本研究では HUT60° から Supine への姿勢変化を行うことで、動脈圧受容器反射が引き起こされることを示した。この姿勢変化における自律神経活動の反応性が若年者と高齢者と異なる特性を利用して、2群を二分化する境界線を統計学的に算出した結果、ロジスティック回帰式 ($Z = 0.132 \times \Delta rMSSD + 0.190 \times \Delta MAP - 3.125$) が作成された。本研究では、まず加齢による圧受容器機能の変化を利用して回帰式を作成することを目的としており、若年者と高齢者の間に回帰式を引けたことは有意な結果であると考えている。さらに、この回帰式を作成するに当たり、様々な共変量を投入した結果、最終的に $\Delta rMSSD$ と ΔMAP が変数となり、動脈圧受容器反射のメカニズムのうち循環中枢の指標 ($\Delta rMSSD$) と末梢血管反応の指標 (ΔMAP) の2つが採用されたことにも意味があるといえる。さらに、この回帰式の判別率中率が 100% となり完全に分離された場合は回帰式が基準値 (0:ゼロ) には成り得ず、若年者群の機能の低下している者と高齢者群の機能が良い者が少し交わっている回帰式である (判別率中率: 88%) ことも、判別得点 (Z 値) の値の差を大きくする上では重要となる。加齢の影響をみるために対象を若年者と高齢者の2群としているため、回帰式が生まれるのは当然であるが、採用された変数の意味や判別率中率の程度、モデル適合度などを総合的に考えると有益な知見であると考えている。

この回帰式から得られる Z 値を判別得点として動脈圧受容器機能に特化した自律神経指標として提案する。判別得点は 0 を基準として、値が大きいほど動脈圧受容器機能が良く、値が小さいほど動脈圧受容器機能が不良であることを示している指標である。また、判別得点が 3.12 より大きな変化が認められれば、それは誤差ではなく介入効果や加齢や疾患による「真の変化」であると判断することができる。さらに、判別得点の信頼性・妥当性は検者内信頼性と構成概念妥当性を証明できている。

本研究にて開発した判別得点という動脈圧受容器機能に特化した自律神経指標は基準値 0 (ゼロ) を持ち、1回の横断的な測定で対象者の自律神経機能の良し悪しが判断できるという点で大変有意義な指標であると考えている。具体的には、Tilt table と血圧計と心拍計があれば判別得点を算出することができる。測定時間は 15 分であり比較的短時間で測定が可能で、姿勢変化という刺激であるため対象者への指示が簡便であるという利点がある。

2. 理学療法分野への応用

高血圧や高脂血症、糖尿病、心血管疾患に対する運動療法は現在、積極的に進められており(Cornelissen & Smart, 2013; Iellamo, Legramante, Massaro, Raimondi, & Galante, 2000; Madden et al., 2010; Martinez et al., 2011)、高いエビデンスレベルでの運動の効果が示されている。これらの疾患は自律神経機能の低下と関連深く(Bernardi et al., 2002; Madden et al., 2010; Reis et al., 2010; Sridhar et al., 2010)、特に高血圧は動脈圧受容器機能が低下することが成因の1つであるともいわれており(Sridhar et al., 2010; 廣岡良隆, 2010)、運動療法を介入する我々が自律神経活動を評価する必要がある。横断的な測定で自律神経活動を評価できる判別得点を利用すれば、運動の種類や強度、疾患特性、他の指標との関連などを把握しやすくなり、自律神経研究のさらなる発展に貢献できると考える。さらに、自律神経活動が鋭敏な指標であるからこそ、対象者は介入に対する効果を早期に得られ運動継続のアドヒアランスを高める方策のひとつになるといえる。そのため、国の施策である身体活動量の増加や運動習慣の獲得、行動変容などへ結びつき、健康寿命の延伸や医療費の削減に大きく貢献できると考えている。

3. 研究の限界

本研究では動脈圧受容器機能のゴールドスタンダードな評価指標である動脈圧受容器反射感受性(BRS)の測定ができておらず、基準関連妥当性の検討ができていない点が限界である。また、動脈圧受容器反射感受性を高めるとされる有酸素運動を行うことで判別得点がどの程度変化するのか、その変化量は最小可検変化量である3.12を上回るのかどうかの検討もしていないため、今後検討が必要である。基準関連妥当性に関しては研究の限界であるが、構成概念妥当性に関しては動脈圧受容器反射感受性の評価で求められる刺激-反応曲線(シグモイドカーブ)の観点から考察しており、一定の妥当性を得ていると考えている。

謝辞

博士論文を作成するにあたり、多くの方々の御協力をいただきました。ここに深く感謝の意を表します。

学部での研究活動から始まり、修士課程、現在の博士後期課程に至るまで多大なるご指導をいただいた指導教官である聖隷クリストファー大学リハビリテーション学部理学療法学科長の西田裕介教授に心より感謝を申し上げます。また、対象者の募集に際してご尽力賜りました公立森町病院リハビリテーション科科長の森上亜城洋様、理学療法士の永澤加世子様、理学療法士の古橋花奈様、公益社団法人袋井・森地域シルバー人材センターの皆様、森町ボランティア協会の皆様、同研究室の皆様には心より感謝を申し上げます。さらに、本研究の対象者として参加して下さった地域在住の皆様、公立森町病院リハビリテーション科の皆様、本学リハビリテーション学部の学生の皆様には、研究場所へご足労を頂き、大変感謝しております。

最後に、博士課程への進学を応援し、支え続け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。

参考文献

- Bernardi, L., Porta, C., Spicuzza, L., Bellwon, J., Spadacini, G., Frey, A. W., . . . Tramarin, R. (2002). Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation*, *105*(2), 143-145.
- Berntson, G. G., Uchino, B. N., & Cacioppo, J. T. (1994). Origins of baseline variance and the law of initial values. *Psychophysiology*, *31*(2), 204-210.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, *1*(8476), 307-310. doi:S0140-6736(86)90837-8 [pii]
- Bruno, R. M., Ghiadoni, L., Seravalle, G., Dell'oro, R., Taddei, S., & Grassi, G. (2012). Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Frontiers in Physiology*, *3*, 284. doi:10.3389/fphys.2012.00284 [doi]
- Camm, A., Malik, M., Bigger, J., Breithardt, G., Cerutti, S., Cohen, R., . . . Kleiger, R. (1996). 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. *Circulation*, *93*(5), 1043-1065.
- Chen, J. Y., Lee, Y. L., Tsai, W. C., Lee, C. H., Li, Y. H., Tsai, L. M., . . . Lin, L. J. (2010). Cardiac autonomic functions derived from short-term heart rate variability recordings associated with nondiagnostic results of treadmill exercise testing. *International Heart Journal*, *51*(2), 105-110. doi:JST.JSTAGE/ihj/51.105 [pii]
- Cooke, W. H., Cox, J. F., Diedrich, A. M., Taylor, J. A., Beightol, L. A., Ames, J. E., 4th, . . . Eckberg, D. L. (1998). Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *The American Journal of Physiology*, *274*(2 Pt 2), H709-18.
- Cornelissen, V. A., & Smart, N. A. (2013). Exercise training for blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, *2*(1), e004473. doi:10.1161/JAHA.112.004473 [doi]
- Fisher, J. P., Kim, A., Young, C. N., & Fadel, P. J. (2010). Carotid baroreflex control of arterial blood pressure at rest and during dynamic exercise in aging humans. *American Journal of Physiology.Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *299*(5), R1241-7. doi:10.1152/ajpregu.00462.2010 [doi]

- Grigoropoulou, P., Eleftheriadou, I., Zoupas, C., Makrilakis, K., Papassotiriou, I., Margeli, A., . . . Tentolouris, N. (2014). Effect of atorvastatin on baroreflex sensitivity in subjects with type 2 diabetes and dyslipidaemia. *Diabetes & Vascular Disease Research : Official Journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*, *11*(1), 26-33. doi:10.1177/1479164113508293 [doi]
- Hautala, A. J., Makikallio, T. H., Kiviniemi, A., Laukkanen, R. T., Nissila, S., Huikuri, H. V., & Tulppo, M. P. (2003). Cardiovascular autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary subjects. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *285*(4), H1747-52. doi:10.1152/ajpheart.00202.2003 [doi]
- Huang, S. C., May-Kuen Wong, A., Lien, H. Y., Fuk-Tan Tang, S., Fu, T. C., Lin, Y., & Wang, J. S. (2013). Systemic vascular resistance is increased and associated with accelerated arterial stiffening change in patients with chronic cervical spinal cord injury. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, *49*(1), 41-49. doi:R33122655 [pii]
- Iellamo, F., Legramante, J. M., Massaro, M., Raimondi, G., & Galante, A. (2000). Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. *Circulation*, *102*(21), 2588-2592.
- Joseph, C. N., Porta, C., Casucci, G., Casiraghi, N., Maffeis, M., Rossi, M., & Bernardi, L. (2005). Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*, *46*(4), 714-718. doi:01.HYP.0000179581.68566.7d [pii]
- Kent, B., Drane, J., Blumenstein, B., & Manning, J. (1972). A mathematical model to assess changes in the baroreceptor reflex. *Cardiology*, *57*(5), 295-310.
- Kumagai, H., Oshima, N., Matsuura, T., Iigaya, K., Imai, M., Onimaru, H., . . . Saruta, T. (2012). Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, *35*(2), 132-141. doi:10.1038/hr.2011.208 [doi]
- La Rovere, M. T., Pinna, G. D., Maestri, R., Mortara, A., Capomolla, S., Febo, O., . . . Cobelli, F. (2003). Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, *107*(4), 565-570.

- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159-174.
- London, G. M., Weiss, Y. A., Pannier, B. P., Laurent, S. L., & Safar, M. E. (1987). Tilt test in essential hypertension. differential responses in heart rate and vascular resistance. *Hypertension*, 10(1), 29-34.
- Madden, K. M., Lockhart, C., Potter, T. F., & Cuff, D. (2010). Aerobic training restores arterial baroreflex sensitivity in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Clinical Journal of Sport Medicine : Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 20(4), 312-317. doi:10.1097/JSM.0b013e3181ea8454 [doi]
- Martinez, D. G., Nicolau, J. C., Lage, R. L., Toschi-Dias, E., de Matos, L. D., Alves, M. J., . . . Rondon, M. U. (2011). Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*, 58(6), 1049-1056. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176644 [doi]
- Masson, G. S., Costa, T. S., Yshii, L., Fernandes, D. C., Soares, P. P., Laurindo, F. R., . . . Michelini, L. C. (2014). Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: Role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. *PloS One*, 9(5), e94927. doi:10.1371/journal.pone.0094927 [doi]
- Mimura, J., Yuasa, F., Yuyama, R., Kawamura, A., Iwasaki, M., Sugiura, T., & Iwasaka, T. (2005). The effect of residential exercise training on baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in patients with acute myocardial infarction. *Chest*, 127(4), 1108-1115. doi:127/4/1108 [pii]
- Ogawa, K., Hirooka, Y., Shinohara, K., Kishi, T., & Sunagawa, K. (2012). Inhibition of oxidative stress in rostral ventrolateral medulla improves impaired baroreflex sensitivity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *International Heart Journal*, 53(3), 193-198. doi:DN/JST.JSTAGE/ihj/53.193 [pii]
- Ormezzano, O., Cracowski, J. L., Quesada, J. L., Pierre, H., Mallion, J. M., & Baguet, J. P. (2008). EVALuation of the prognostic value of BARoreflex sensitivity in hypertensive patients: The EVABAR study. *Journal of Hypertension*, 26(7), 1373-1378. doi:10.1097/HJH.0b013e3283015e5a [doi]

- Potts, J. T. (2006). Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarii: Implications for baroreflex resetting during exercise. *Experimental Physiology*, *91*(1), 59-72. doi:expphysiol.2005.032227 [pii]
- Raupach, T., Bahr, F., Herrmann, P., Luethje, L., Heusser, K., Hasenfuss, G., . . . Andreas, S. (2008). Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. *The European Respiratory Journal*, *32*(2), 387-392. doi:10.1183/09031936.00109607 [doi]
- Raven, P. B., Fadel, P. J., & Ogoh, S. (2006). Arterial baroreflex resetting during exercise: A current perspective. *Experimental Physiology*, *91*(1), 37-49. doi:expphysiol.2005.032250 [pii]
- Reis, M. S., Arena, R., Deus, A. P., Simoes, R. P., Catai, A. M., & Borghi-Silva, A. (2010). Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, *65*(4), 369-375. doi:10.1590/S1807-59322010000400004 [doi]
- 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]
- Rowaiye, O. O., Jankowska, E. A., & Ponikowska, B. (2013). Baroreceptor sensitivity and diabetes mellitus. *Cardiology Journal*, *20*(5), 453-463.
- Smith, S. A., Mitchell, J. H., & Li, J. (2005). Independent modification of baroreceptor and exercise pressor reflex function by nitric oxide in nucleus tractus solitarius. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *288*(5), H2068-76. doi:00919.2003 [pii]
- Soares-Miranda, L., Sandercock, G., Vale, S., Santos, R., Abreu, S., Moreira, C., & Mota, J. (2012). Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, *28*(4), 363-369. doi:10.1002/dmrr.2281 [doi]
- Sridhar, B., Haleagrahara, N., Bhat, R., Kulur, A. B., Avabratha, S., & Adhikary, P. (2010). Increase in the heart rate variability with deep breathing in diabetic patients after 12-month exercise training. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *220*(2), 107-113. doi:JST.JSTAGE/tjem/220.107 [pii]

- Sun, K., Liu, Y., Dai, M., Li, M., Yang, Z., Xu, M., . . . Bi, Y. (2012). Accessing autonomic function can early screen metabolic syndrome. *PloS One*, 7(8), e43449. doi:10.1371/journal.pone.0043449 [doi]
- Tomiyama, H., Matsumoto, C., Kimura, K., Odaira, M., Shiina, K., & Yamashina, A. (2014). Pathophysiological contribution of vascular function to baroreflex regulation in hypertension. *Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 78(6), 1414-1419. doi:DN/JST.JSTAGE/circj/CJ-14-0064 [pii]
- Wray, D. W., Witman, M. A., Ives, S. J., McDaniel, J., Fjeldstad, A. S., Trinity, J. D., . . . Richardson, R. S. (2011). Progressive handgrip exercise: Evidence of nitric oxide-dependent vasodilation and blood flow regulation in humans. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 300(3), H1101-7. doi:10.1152/ajpheart.01115.2010 [doi]
- Wu, G. Q., Arzeno, N. M., Shen, L. L., Tang, D. K., Zheng, D. A., Zhao, N. Q., . . . Poon, C. S. (2009). Chaotic signatures of heart rate variability and its power spectrum in health, aging and heart failure. *PloS One*, 4(2), e4323. doi:10.1371/journal.pone.0004323 [doi]
- 下井俊典. (2011). 評価の絶対信頼性. *理学療法科学*, 26(3), 451-461.
- 下井俊典, & 谷浩明. (2008). Bland-altman 分析を用いた継ぎ足歩行テストの検者内・検者間信頼性の検討. *理学療法科学*, 23(5), 625-631.
- 厚生労働省 健康局がん対策・健康増進課 栄養指導室. (2014). 平成 24 年国民健康・栄養調査報告, Retrieved from <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h24-houkoku.pdf>
- 廣岡良隆. (2012). 血圧の中樞性調節機序 (第 5 土曜特集 高血圧のすべて 2012: 研究と診療の最前線)--(高血圧の成因に関する新知見). *医学のあゆみ*, 241(13), 979-984.
- 杉浦健. (1994). The cardiac autonomic responses of aerobically fit persons to the psychological stressor. *Japanese Journal of Physiological Psychology and Psychophysiology*, 12(2), 73-81.
- 熊谷裕生, & 大島直紀. (2012). 交感神経系の伝達経路と腎神経アブレーション (第 1 土曜特集 自律神経による調節とその破綻)--(延髄吻側および尾側の交感神経中枢). *医学のあゆみ*, 243(5), 357-366.

付録 全対象者の基本情報と測定データ

Subject	Group	Age (years)	Sex	Height (m)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	WC (cm)	HT	HL	DM	Supine RRI	Supine rMSSD	△RRI	△rMSSD	△MAP	Discrimination score
1	1	25	F	166.5	44.9	16.2	67				1026	63.6	119	39.6	-6.57	3.35
2	1	27	F	157.7	47.1	18.9	72				883	53.1	42	11.6	-6.40	-0.38
3	1	27	M	171	68.6	23.5	82				1218	97.2	330	71.2	-9.87	8.15
4	1	25	F	153.4	48.4	20.6	63				1091	101.9	191	74.5	-7.67	8.17
5	1	25	F	155	49	20.4	73				893	44.1	85	17.4	-10.17	1.10
6	1	19	M	178	65.4	20.6	80.5				1044	49.6	308	39.1	-6.13	3.20
7	1	20	F	158	41.7	16.7	65				838	82.5	273	57	-9.67	6.24
8	1	19	M	175.9	60.5	19.6	73.5				735	42.9	159	33.2	-12.13	3.56
9	1	21	F	155	48.4	20.1	73.5				927	30.1	225	15.7	-4.33	-0.23
10	1	20	M	167.5	54	19.2	75				992	71.9	203	49.3	-16.13	6.45
11	1	19	F	157.8	53.1	21.3	75.5				989	55.1	192	36.8	-2.28	2.17
12	1	22	M	166.5	63.1	22.8	80				1018	99.2	292	79	-5.87	8.42
13	1	21	M	170.6	56.4	19.4	69				1231	96.4	341	33.7	-9.47	3.12
14	1	21	F	162.3	49.3	18.7	69.5				978	43.1	220	20	-7.57	0.95
15	1	22	M	175.5	71	23.1	79.5				1260	105.4	308	63.5	-9.47	7.06
16	1	22	M	157.4	49.9	20.1	67.5				884	42.3	262	29.6	-17.47	4.10
17	1	21	F	158.5	44.8	17.8	67				851	36.8	120	18.4	-7.90	0.80
18	1	20	M	172	62.5	21.1	75				809	15.8	138	9.5	-4.17	-1.08
19	1	19	M	169	60.6	21.2	68				1417	72.7	294	46.4	-1.47	3.28
20	1	19	M	163.4	69.8	26.1	93				1049	36.8	262	-4.6	-9.47	-1.93
21	1	18	M	175	71.1	23.2	81.5				1008	142.1	281	109.6	-8.03	12.87
22	1	19	M	164	59.5	22.1	74				884	62.1	41	22.9	-5.17	0.88
23	1	18	M	169	49.8	17.4	68				789	39.8	153	27.2	-4.33	1.29
24	1	28	F	156.5	45	18.4	69				1049	59.7	205	42.6	2.42	2.04
25	1	28	M	164.3	46.6	17.3	66.5				911	34.8	151	23	-5.60	0.97
26	1	23	M	170.4	80.4	27.7	89				1100	46.2	114	20.3	-16.70	2.73

Subject	Group	Age (years)	Sex	Height (m)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	WC (cm)	HT	HL	DM	Supine RRI	Supine rMSSD	△RRI	△rMSSD	△MAP	Discrimination score
27	1	35	M	169.5	69.4	24.2	81				1100	46.2	114	20.3	-14.67	2.34
28	1	30	M	175.2	72.4	23.6	85.5				1023	57.7	186	39.2	-9.00	3.76
29	1	25	F	161.8	43	16.4	69				1038	86.3	253	69.7	-7.77	7.55
30	1	23	M	162.7	60.2	22.7	80				1101	81.2	175	44.6	-3.33	3.40
31	1	34	F	164	56.2	20.9	76				1174	112.2	231	71.4	-15.57	9.26
32	1	26	F	155.3	45.6	18.9	64				1606	121.1	512	88.5	-9.60	10.38
33	1	24	M	168.6	55.2	19.4	74.5				1122	84.8	291	64.7	-4.97	6.36
34	1	28	M	178.7	69	21.6	76.5				1109	38.3	273	25.2	-12.73	2.62
35	1	28	M	164.5	60.2	22.2	81.5				831	26.2	-18	7.7	-6.43	-0.89
36	1	27	M	177	70.6	22.5	84.5				1005	62.2	173	34.5	-14.07	4.10
37	1	25	M	170	70.8	24.5	81				1306	87.2	409	64.4	-6.43	6.60
38	1	26	M	167.1	53	19.0	70.6				1028	96.4	307	80.1	-8.40	9.04
39	1	39	M	172.5	74.4	25.0	91				1084	27.4	84	6	-3.10	-1.74
40	1	37	M	167.5	52.8	18.8	67				1066	43.2	91	32	-8.90	2.79
41	1	37	M	160.4	79.6	30.9	99				880	17.9	91	-2	-1.07	-3.19
42	1	28	M	177.6	91.6	29.0	99				1085	35.9	256	24.6	-6.13	1.29
43	1	37	M	166.5	69.8	25.2	84				1026	43.7	277	20.5	-8.53	1.20
44	1	21	M	171	59	20.2	69				1188	69.9	376	55.2	-8.40	5.76
45	1	21	M	163.5	57	21.3	70				950	54.3	228	41.7	-8.07	3.91
46	1	21	M	173	54.2	18.1	66				921	42.2	210	31.5	-6.60	2.29
47	1	21	M	183.5	67	19.9	73				852	37.8	248	33.5	1.10	1.09
48	1	21	M	163	63	23.7	83				1044	75.8	131	33.3	-9.33	3.04
49	1	21	M	183.5	69.2	20.6	81				1157	130.7	444	119.6	-5.00	13.61
50	1	30	M	166.7	47.6	17.1	64.5				1068	27.3	180	11.3	-9.03	0.08
51	2	75	F	147.8	45.6	20.9	77				1155	54.9	-2	5.2	-8.33	-0.86
52	2	77	F	152.5	42.9	18.4	81.5				1008	8.5	78	1.9	-2.30	-2.44
53	2	70	F	147	47.5	22.0	72.5				913	16.7	168	7.1	0.10	-2.21

Subject	Group	Age (years)	Sex	Height (m)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	WC (cm)	HT	HL	DM	Supine RRI	Supine rMSSD	△RRI	△rMSSD	△MAP	Discrimination score
54	2	77	M	158.4	50.9	20.3	80		○		1073	20.9	36	1.7	-1.40	-2.63
55	2	75	M	148	49.5	22.6	80				1059	18	43	-5.4	4.57	-4.71
56	2	82	M	164.2	54.7	20.3	86.5	○			874	8.4	89	-2.7	1.13	-3.70
57	2	63	F	146.5	61.6	28.7	92.5				1036	11.1	142	3.4	1.47	-2.95
58	2	70	M	157.4	49.2	19.9	79		○		1023	41.5	257	2.2	7.90	-4.34
59	2	78	M	157.1	46.2	18.7	72				1201	26.9	154	-5.2	9.93	-5.70
60	2	69	F	150	47.2	21.0	81.5				839	10.5	63	3	-10.53	-0.73
61	2	64	F	151.6	50.6	22.0	90	○			1009	48.2	148	18	-12.50	1.63
62	2	62	F	153	45.9	19.6	82				1167	24.5	57	5.8	-7.77	-0.88
63	2	79	M	165	48.4	17.8	70				1310	36	356	29.9	-1.07	1.02
64	2	67	F	153	55.4	23.7	88				1046	21.9	174	9.6	-0.50	-1.76
65	2	74	M	156.5	57	23.3	90	○			1131	20.7	39	-15.5	-2.70	-4.66
66	2	78	F	135.5	40.3	21.9	83.5				929	21	85	2.9	0.13	-2.77
67	2	70	F	149.5	57.2	25.6	82	○		○	880	9.9	61	3.1	0.87	-2.88
68	2	70	M	159.3	59.7	23.5	87	○	○	○	1039	39.6	133	3.2	-2.87	-2.16
69	2	86	F	140.2	29.4	15.0	65	○			608	10.5	-66	2.9	0.60	-2.86
70	2	63	F	160	64.5	25.2	101		○		1060	27.3	55	2.8	-5.10	-1.79
71	2	71	M	163.5	60	22.4	85	○			937	12.1	40	2	0.40	-2.94
72	2	84	F	136	37.4	20.2	83	○	○		854	16.5	33	1.6	1.10	-3.12
73	2	63	F	152.8	51.7	22.1	86.5		○		1145	27.3	188	5.8	-1.43	-2.09
74	2	73	M	164.7	44.9	16.6	65		○		1138	23.2	164	14.3	5.30	-2.24
75	2	63	F	153.2	57.4	24.5	86.5				920	26.7	53	5.1	-8.30	-0.87
76	2	75	F	151	45.1	19.8	86				801	9.4	55	4	-3.57	-1.92
77	2	80	M	157.5	63.5	25.6	89	○		○	1030	22.2	182	11.1	24.10	-6.24
78	2	77	F	154.5	51.9	21.7	79	○			1065	45.4	99	4	-5.10	-1.63
79	2	72	M	149	58.8	26.5	92	○	○		1065	22.4	46	-2.3	-9.20	-1.68
80	2	67	M	155	52	21.6	73.5				995	12.3	144	5.2	5.17	-3.42

Subject	Group	Age (years)	Sex	Height (m)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	WC (cm)	HT	HL	DM	Supine RRI	Supine rMSSD	△RRI	△rMSSD	△MAP	Discrimination score
81	2	72	F	145.6	59.7	28.2	92	○	○		866	23.1	46	4.9	-9.92	-0.59
82	2	74	F	160.5	52.4	20.3	84	○		○	1020	15.9	86	1.5	-8.90	-1.24
83	2	73	F	148	57.9	26.4	95			○	908	18	109	7.6	-9.67	-0.29
84	2	73	F	146.5	43	20.0	69				1148	35.2	30	-8.5	-11.37	-2.09
85	2	75	F	148.5	55.1	25.0	94				922	11.3	39	0	1.00	-3.32
86	2	71	F	153.5	54.3	23.0	86		○		870	16	-20	-3	1.60	-3.83
87	2	75	F	154.4	57.6	24.2	90	○	○	○	1112	31.5	140	13.1	4.63	-2.28
88	2	72	F	147.1	40.9	18.9	77				1048	15	48	-3	-11.77	-1.29
89	2	72	F	152.7	58.6	25.1	90	○	○		1100	42.1	199	30.6	-2.33	1.36
90	2	78	F	149	63	28.4	108	○	○		1136	73.9	36	35.4	-0.40	1.62
91	2	66	F	145	72	34.2	90				1090	36.4	83	11.3	-12.92	0.82
92	2	78	M	153.5	44.3	18.8	71				1119	24.7	269	16.4	12.30	-3.30
93	2	76	F	146.1	50.9	23.8	87	○	○		1097	31.7	44	9.7	1.17	-2.07
94	2	79	F	150	44.5	19.8	71	○	○		859	7.3	116	0.5	-3.80	-2.34
95	2	82	F	138.7	40.2	20.9	80				796	7.3	67	2.4	-7.60	-1.36
96	2	75	F	154.6	48.2	20.2	90	○	○	○	904	13.4	49	3.3	3.50	-3.35
97	2	61	F	151.6	43.3	18.8	84				937	13	147	2.7	-2.97	-2.20
98	2	88	F	150	36.6	16.3	76	○	○		797	10.4	59	-0.1	-4.70	-2.25
99	2	69	F	148.7	49.4	22.3	81.5				859	13	65	-8	-1.57	-3.88
100	2	61	F	147.4	39	18.0	66.5			○	980	14.3	127	-0.5	-4.93	-2.25

Group1: Young, Group2: Elderly, M: Male, F: Female, BMI: body mass index, WC: waist circumference, HT: hypertension, HL: hyperlipidemia, DM: diabetes mellitus, RRI: RR interval, rMSSD: root mean squared of the standard deviation, MAP: mean arterial pressure, △=Supine – HUT60°

$$\text{Discrimination score} = 0.132 \times \triangle r\text{MSSD} + 0.190 \times \triangle \text{MAP} - 3.125$$