

2015年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

脳血管障害再発予防の評価指標開発のための基礎的研究
—急性期における身体活動量に連動して変化する
自律神経活動の検証—

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

13DR01 白井晴信

脳血管障害再発予防の評価指標開発のための基礎的研究
—急性期における身体活動量に連動して変化する自律神経活動の検証—

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
生体機能理学療法解析学領域
13DR01 白井晴信

【目的】

日本人が健康寿命を損失する最大の要因は脳血管障害である。脳血管障害は再発率が高く、再発予防により健康寿命の損失を防止できる。本研究は脳血管障害の再発予防を目的とした研究の一部である。慢性炎症の抑制は脳血管障害の再発を予防する手段となりうる。身体活動量の増加は慢性炎症を抑制するため、身体活動量の増加を脳血管障害再発予防の介入手段として用いられると考える。

自律神経活動は慢性炎症の病態を調節する。本研究では心拍変動により自律神経活動を測定した。心拍変動の超低周波領域成分 Very Low Frequency (VLF) は慢性炎症と関連があり、心血管疾患の予後とも関連している。脳血管障害患者において身体活動量と VLF の強い関連を認めた。以上より VLF は脳血管障害の予後を評価する指標になりうると考えた。

博士研究の目的は、急性期及び回復期の脳血管障害患者の再発予防を目標とした理学療法に対し、身体活動量を増加する意義と VLF で評価する根拠を確立することである。本研究により、急性期及び回復期の脳血管障害患者に対する理学療法に「脳血管障害の再発予防」という目的を追加する根拠となる。

【研究概要と階層性】

本研究では上記の研究目的を達成するために 3 つの検討課題を設けた。検討課題 1 では、回復期リハビリテーション病棟で身体活動量が増えることと、効率的に身体活動量を増やす方法を明らかにした。検討課題 2 では、身体活動量の増加が脳血管障害の再発に影響することを明らかにした。検討課題 3 では、急性期脳血管障害患者における VLF と身体活動量の変化を明らかにした。一連の研究は身体活動量が増えることを前提としており、検討課題 1 は前提となるデータを提供した。検討課題 1 と 2 により回復期での身体活動量への介入意義を明確にした。先行した研究により、回復期の脳血管障害患者で身体活動量と VLF が強い関連があることを明らかにした (副論文)。博士研究の検討課題 3 では、急性期の脳血管障害患者に対して、身体活動量と VLF が関連しているかどうかを検証した。検討課題 3 により、VLF を脳血管障害の評価指標として確立する研究の評価時期を推定できた。

【対象と方法】

検討課題 1 研究期間内に A 病院回復期リハビリテーション病棟に入院した人 60 名を対象とした。介入群および対照群を設けて無作為化比較試験を行った。対照群は通常の理学療法での励ましや教育を行い、介入群では対照群の内容に加えてグラフを用いた具体的なフィードバックを行った。Baseline と 2 週毎 8 週までの身体活動量を評価した。

検討課題 2 研究期間内に A 病院回復期病棟に入院した 40 歳以上の脳血管障害患者の診断名、身体活動量、1 年以内の再発の有無を診療録から後方視的に収集した。合計 40 名のデータを収集した。身体活動量が再発に与える影響を分析した。

検討課題 3 B 病院に入院した急性期脳血管障害患者 4 名を対象とした。発症後 2 週間の自律神経活動 VLF、身体活動量及び高感度 CRP を測定した。症例検討により高感度 CRP1.0mg/dl を基準に VLF と身体活動量が連動して変化する時期を推定した。

【結果】

検討課題 1 両群で中強度、総活動、歩行活動量が増加し、非活動時間は減少した。2 週間後の中強度活動量、2、4、8 週間後の歩行活動量の変化率が対照群より介入群で大きかった。

検討課題 2 入院後 1 か月以内の中強度活動量を 3 分位法により 3 群に分けると、身体活動量の少ない群は多い群と比較して 5.8 倍再発率が高かった。年齢や心血管疾患の既往歴で調整すると有意な結果は出なかった。また、1 か月以内に身体活動量が増えない人は増えた人に比べて 15 倍脳血管障害再発率が高かった。年齢で調整すると再発率は 31 倍となった。

検討課題 3 高感度 CRP が基準値以下になるのは脳血管障害発症 1 週間後または Branch Atheromatous Disease (BAD) 発症 1 週間後となった。BAD 例を除けば、脳血管障害発症 1 週間以降は、身体活動量と VLF の変化が連動していた。

【まとめ】

検討課題 1 の結果、回復期リハビリテーション病棟で身体活動量が増えること、グラフを用いたフィードバックが身体活動量を増やす効果がある事が明らかとなった。検討課題 2 の結果、1 か月以内に身体活動量が増える人は増えない人と比べて脳血管障害が再発しにくいことが明らかとなった。検討課題 3 の結果、脳血管障害発症 1 週間後より、身体活動量と VLF が連動して変化する事が明らかとなった。

3 つの検討課題を通して、脳血管障害の再発予防のための介入手段と評価方法を確立するための基礎的データを構築する事ができた。具体的には回復期リハビリテーション病棟での身体活動量の増加が脳血管障害の再発に影響を与える事、効率的に身体活動量を増やす方策を確立した事、急性期での VLF と身体活動量の変化の特徴を明らかにし、適切な評価時期を推定できた事が成果として得られた。得られた成果は、脳血管障害の再発を VLF で評価し、身体活動量の増加により予防する実践的な研究へ応用する事が出来る。

【図表一覧】

表 1	介入群および対照群の人口統計学的データと Baseline の身体活動量.....	13
表 2	対象者全員の身体活動量の経時的变化.....	14
表 3	身体活動量増加率の群間での比較.....	15
表 4	対象者情報.....	21
表 5	中強度活動のカテゴリー化.....	22
表 6	ロジスティック回帰分析の結果.....	22
表 7	年齢で調整したロジスティック回帰分析の結果.....	22
表 8	既往歴で調整したロジスティック回帰分析の結果.....	23
表 9	年齢及び既往歴で調整したロジスティック回帰分析の結果.....	23
表 10	クロス集計表.....	23
表 11	脳血管障害再発のオッズ比.....	24
表 12	脳血管障害再発の調整済みオッズ比.....	24
表 13	対象者基本情報.....	29
表 14	解析した対象者の情報.....	33
表 15	各対象者の生データ.....	34
表 16	VLF と身体活動量の交差相関係数.....	41
図 1	検討課題 3 の仮説の模式図.....	6
図 2	各検討課題の階層性.....	7
図 3	介入群に Visual Feedback を行うグラフ.....	11
図 4	対象者の組み入れと解析までの flow diagram.....	12
図 5	測定プロトコル.....	30
図 6	Active Tracer と装着図.....	31
図 7	case2 の高感度 CRP の変化.....	35
図 8	case2 の夜間 VLF の変化.....	36
図 9	case2 の日中合成加速度の合計.....	36
図 10	case2 の VLF と身体活動量のグラフを合成したグラフ.....	37
図 11	case3 の高感度 CRP の変化.....	37
図 12	case3 の夜間 VLF の変化.....	38
図 13	case3 の日中合成加速度の合計.....	38
図 14	case3 の VLF と身体活動量のグラフを合成したグラフ.....	39
図 15	case4 の高感度 CRP の変化.....	39
図 16	case4 の夜間 VLF の変化.....	40
図 17	case4 の日中合成加速度の合計.....	40
図 18	case4 の VLF と身体活動量のグラフを合成したグラフ.....	41

目次

第Ⅰ章 序章	1
1. 背景.....	1
2. 用語の定義.....	2
(1) 脳血管障害.....	2
(2) 脳卒中.....	3
(3) 生活習慣病.....	3
(4) 心血管疾患.....	3
(5) 慢性炎症.....	3
(6) 身体活動量.....	3
(7) 回復期.....	3
(8) 急性期.....	3
3. 文献検討.....	3
(1) 身体活動量.....	3
(2) VLF.....	4
(3) Stroke induced immunodepression syndrome.....	5
4. 研究枠組み.....	6
(1) 本研究の位置づけ及び各検討課題の階層性と目的.....	6
(2) 博士研究の目的.....	8
(3) 研究の意義.....	8
第Ⅱ章 検討課題1	9
1. 研究方法.....	9
(1) 対象.....	9
(2) 対象者の選定方法及びランダム割り付け.....	9
(3) 研究プロトコル.....	10

(4) 身体活動量の測定方法	10
(5) グラフを用いた視覚的フィードバックの方法	10
(6) 統計学的検討	11
2. 結果.....	12
(1) 対象者	12
(2) 身体活動量の変化	14
(3) 群間での身体活動量変化率の比較.....	15
3. 考察.....	16
第Ⅲ章 検討課題 2	19
1. 方法.....	19
(1) 対象.....	19
(2) データ収集方法	19
(3) 身体活動量の解析方法	20
(4) 統計学的分析	20
2. 結果.....	20
(1) 対象.....	20
(2) 入院時の身体活動量が脳血管障害の再発に与える影響.....	21
(3) 入院後 1 か月以内の身体活動量の増加が脳血管障害の再発に与える影響.....	23
3. 考察.....	24
第Ⅳ章 検討課題 3	28
1. 方法.....	28
(1) 対象.....	28
(2) 対象者の選定	29
(3) 測定プロトコル.....	30
(4) 自律神経活動及び身体活動量の測定	31
(5) 自律神経活動の解析.....	31

(6) 身体活動量の解析	32
(7) 血液データの解析	32
(8) データ解釈及び統計学的分析	32
2. 結果	33
(1) 対象	33
(2) 各対象者の高感度 CRP, VLF 及び身体活動量の変化の傾向の分析 ...	33
(3) 身体活動量と VLF の関連	41
3. 考察	42
第V章 統括	46
1. 統合と解釈	46
2. 理学療法への応用	46
3. 研究の限界と課題	47
4. 研究の成果	48
謝辞	49
引用文献	50

第 I 章 序章

1. 背景

2014 年に報告された Global Burden of Disease Study の結果によると、日本人の障害調整生命年 (Disability adjusted life year: DALY) の最大の要因は脳卒中 (脳血管障害) であった (GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. 2015). DALY とは、早死により失われた期間と疾患などによって障害を余儀なくされた期間の双方を含む指標であり、DALY の要因とは実際の健康寿命を損なう要因であるとされている。日本人の心血管疾患では脳血管障害の発症率が高く (Steg,PG., et al., 2007), 脳血管障害は発症者の 11% が 1 年以内に再発しており、10 年以内には 38% が再発している (Mohan KM., et al., 2011). 脳血管障害による健康寿命の損失を防止するためには、脳血管障害の発症予防と同時に再発予防が必要不可欠である。本研究は脳血管障害の再発予防を目的とした研究の一部分を構成する。

脳血管障害はメタボリックシンドロームの末期の病態として位置づけられている [松澤.2011]. メタボリックシンドロームは生活習慣が生体内に変化をもたらす、高血圧、高脂血症、糖尿病などを伴いながら徐々に進行する [松澤.2011]. 慢性炎症はメタボリックシンドロームを進行させる原動力となることがわかっている (Goran, K., & Jennifer, T. 2006). 慢性炎症は心血管疾患の発症をもたらすほか、脳血管障害発症後に慢性炎症状態が強い人は脳血管障害の再発が多いことも明らかとなっている (Idicula,TT., Brogger,J., Naess,H., Waje-Andreassen,U., & Thomassen,L., 2009). よって、慢性炎症を抑制することが脳血管障害の再発を予防する手段となりうることを考えた。慢性炎症を抑制する手段の一つが身体活動量の増加である。身体活動による骨格筋の繰り返しの収縮によって、骨格筋から抗炎症物質が分泌され (Pedersen,B.K. 2011), 慢性炎症を抑制する (Herder,C., et al., 2009). また、身体活動に伴う異所性脂肪細胞の減少や、褐色脂肪細胞の増加、安静時血圧の低下、骨格筋へのグルコース取り込みなどに伴って (Wolsk,E., Mygind,H., Grøndahl,T.S., Pedersen,B.K., & van Hall,G. 2010), 慢性炎症が間接的に抑制される。身体活動量の増加は心血管疾患の発症を予防する (Avila-Funes.J.A., Aguilar-Navarro.S., Gutierrez-Robleso.L.M., Ruiz-Arregui.L., & Amieva.H., 2011). 以上のことから身体活動量の増加を脳血管障害の再発予防の手段として用いることができると考える。

慢性炎症の病態は種々の生体内の機構により調節される。自律神経活動は慢性炎症の病態を調節する。自律神経活動が慢性炎症に関わる機構には主に 2 つの機構がある。一つは交感神経活動に伴う Renin-Angiotensin System (RAS) である。RAS は、交感神経活動によって細動脈が収縮し急激な血圧上昇を行う機構であるが、RAS により産生される Angiotensin II は慢性炎症物質を分泌させる (Prather,A.A., Carroll,J.E., Fury,J.M., McDade,K.K., & Ross,D., 2009). もう一つの機構は、副交感神経活動を主体とした

Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway (CAP) である。CAP は末梢のマクロファージや単球などの免疫担当細胞からの求心性迷走神経と、迷走神経の中核である延髄弧束核、及び炎症を抑制する遠心性迷走神経による反射経路からなる(Johnston, G., & Webster, N., 2009)。CAP は生体内での慢性炎症反応の収束に関わっていると考えられている。これら RAS や CAP を測定することで、生体内での慢性炎症活動調節機構を測定することができ、脳血管障害再発のための評価指標として定義することができると思う。

自律神経活動を簡便に臨床で測定する方法の一つに心拍変動を用いた方法がある[西田, 臼井, 和久田. 2012]。心拍変動は心電図の R-R 間隔データから算出される。心拍変動によるデータは解析手法により種々のデータを得ることができるが、本研究では周波数領域解析の超低周波成分 Very Low Frequency (VLF) を用いる。VLF とは、心拍変動の周波数領域解析で 0.003-0.04Hz の超低周波領域帯パワー密度のことを指す(Task Force, 1996)。VLF を用いる理由について以下に述べる。VLF は、交感神経と副交感神経の両方の要素を含み、交感神経活動により低下し副交感神経活動により増加する (Akselrod, S. & Gorodn, D., 1981 ; Taylor, J.A., Carr, D.L., Myers, C.W., & Eckberg, D.L., 1998)。また、多くの先行研究で慢性炎症との関連が認められており (Janszky, I., et al., 2004 ; Lampert, R., et al., 2008 ; Stein, P.K. & Barzilay, J.I., 2008), 心血管疾患の予後との関連も認められている (Battipaglia, I., et al., 2010; Stefano, G. & Maria, T.L., 2005)。VLF を定義した研究では、VLF は RAS を反映するとされている (Akselrod, S. & Gorodn, D., 1981)。また、メタボリックシンドロームの構成要素とも関連が強い (Assoumou, H.G., et al., 2010)。上記のような特徴から VLF は慢性炎症を調節する自律神経活動を表す可能性が高いと考えた。

博士研究の目的は、急性期及び回復期の脳血管障害患者の再発予防を目標とした理学療法に対して、身体活動量を増加する意義と VLF で評価する根拠を確立することである。本研究により、急性期及び回復期の脳血管障害患者に対する理学療法に「脳血管障害の再発予防」という目的を追加する根拠となる。また、本研究の発展的な研究により脳血管障害の再発予防のための評価と介入手段を開発する事が出来ると考えている。

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) 脳血管障害

本研究は生活習慣病予防を目的とした研究である。脳血管障害を生活習慣病の一病態として定義する。よって、明らかな先天性の血管形成異常のない脳梗塞、脳出血及びくも膜下出血の診断名がついている人を脳血管障害と定義した。先天性の血管形成異常に伴う脳出血やくも膜下出血、外傷性の脳血管障害は本研究の対象から除外した。

(2) 脳卒中

先行研究内で脳卒中という単語が使われている場合は、脳卒中という表現のまま引用したが、本論文内で脳卒中は脳血管障害と同義で用いる。

(3) 生活習慣病

生活習慣病とは、食事、運動、嗜好品などの生活習慣を主な原因として発症する疾患の総称である。生活習慣病の中に、心血管疾患、ガン、糖尿病などが含まれる。

(4) 心血管疾患

心血管疾患とは、心臓及び血管に何らかの病変が生じることにより発症する心臓疾患及び血管疾患の総称である。本論文で扱う脳血管障害は、上記のとおり生活習慣により脳の血管に狭窄や出血などの病変が生じて生じる脳疾患のことを指す。そのため、本論文での脳血管障害は心血管疾患の一種と定義する。

(5) 慢性炎症

感染や外傷に伴う急性の炎症ではなく、持続的かつ全身性に生じる炎症反応のことを指す。急性炎症はCRPにより検出されるが、慢性炎症は高感度CRPを用いて測定される。

(6) 身体活動量

エネルギー消費を伴う活動のすべての量の事を指す。

(7) 回復期

回復期リハビリテーション病棟に入院中の患者の病期を指す。概ね発症3週から6カ月後までを指す。

(8) 急性期

急性期病棟に入院中の患者の病期を指す。急性期は発症から3週間後までを指す。

3. 文献検討

文献検討により研究課題を明らかにする。

(1) 身体活動量

身体活動量の増加は生活習慣病の一次予防に効果があることは多くの研究で明らかにされている(Avila-Funes.J.A., et al., 2011; Bruunsgaard,H., 2005)。博士研究を含む脳血管障害の再発予防研究は身体活動量の増加を介入手段として用いる。身体活動量増加を介入手段として用いる研究は、身体活動量が増加することを前提として成り立つ。そのため、はじめに身体活動量が増えることを確認し、身体活動量を効率的に増やす方法を確立することが必要である。回復期リハビリテーション病棟は、病態の安定した患者がリハビリテーション目的に長期間入院する病棟である。1日に約1時間程度、理学療法を行う。理学療法介入時間以外の時間も患者は自由に活動できる。

そのため、回復期リハビリテーション病棟は身体活動量を増加する介入を行いやすい環境である。検討課題1では回復期リハビリテーション病棟での身体活動量が増加するかを確認し、さらに身体活動量を効率的に増やす方法を検証した。身体活動量を効率的に増やすためにどのような介入方法を用いれば良いだろうか。身体活動量を増やす方策を検証する先行研究の多くは地域在住者を対象としている。地域在住者の身体活動量を増やすためには、励ましやフィードバックが有効とされている

(Strath,S.J.,et al., 2011)。また歩数計などの機器を用いる方法は、有効であるとする研究(Carroll,S.L.,2012)と明らかな効果がないとする研究(Strath,S.J.,et al., 2011)がある。地域在住脳血管障害患者の身体活動量を増やす方策について、言語的な励ましやフィードバックは効果がないとする研究もある(Boysen,G., et al., 2009)。現状では以上の先行研究のように、効果的に身体活動量を増やす方法は定まっていない。一方、入院患者はリハビリテーション以外ほとんどベッド上で過ごす時間が多いというデータもある(West,T., & Bernhardt.J. 2012)。検討課題1の身体活動量を増やす方法を検証する研究は回復期リハビリテーション病棟入院中の患者を対象としている。上記のような課題から、入院患者のリハビリテーション以外の時間を効果的に使い身体活動量を増やす方法を明らかにする。検討課題1ではグラフを用いた具体的なフィードバックを、効率的に身体活動量を増やす方法として用いている。上記の文献検討の通り、身体活動量を増やすためには直接対象者にフィードバックをする方法が用いられることが多い。グラフを用いたフィードバックは、直接対象者にフィードバックが出来るほか、グラフが手元に残るため、常に自分でフィードバックをすることが出来るためフィードバックの効果が高いと推測される。以上より、検討課題1ではグラフを用いた具体的フィードバックを、身体活動量を増やす方法として採用した。

(2) VLF

主に筆者らがこれまでに行ったVLFに関する研究をまとめ、本研究との関わりについて述べる。はじめにVLFの変化の特徴を捉える研究を行った。VLFには、高周波成分 High Frequency (HF) や低周波成分 Low Frequency (LF) にはない次のような特徴を捉えることができた。心理ストレス負荷をかけ、その後の自律神経活動の変化を追った。その結果、VLFのみ心理ストレス負荷後、2時間にわたり回復が遅延した。他の指標は心理ストレス負荷終了後、すぐに回復した[臼井, 2013]。このVLFの特徴的变化は、心理ストレス負荷に伴う慢性炎症反応の変化と類似しており(Prather,A.A., et al., 2009 ; von Känel,R., et al., 2006)、VLFが炎症反応に関わる自律神経活動である可能性を示唆した。次に、回復期リハビリテーション病棟に入院中の脳血管障害患者の自律神経活動と身体活動量の関連を検証した。HFやLF/HFなど他の指標は身体活動量との関連は認められなかったが、VLFと身体活動量は強い

関連を示した(Usui.H., & Nishida.Y., 2015). VLFは予後や炎症反応と関連が強い指標である(Lampert,R., et al., 2008; Battipaglia,I., et al., 2010). VLFが脳血管障害患者の身体活動量と関連しているという結果は、身体活動量を脳血管障害の再発予防を目的とした介入手段として用いる事が出来ることを示唆している. 博士研究の検討課題3では、急性期脳血管障害患者のVLFと身体活動量の変化を調べる. 回復期脳血管障害患者で認められたVLFと身体活動量の関係が、急性期のどの時期から観察されるかを検証する.

(3) Stroke induced immunodepression syndrome

脳血管障害の急性期には発症後一時的に Stroke induced immunodepression syndrome (SIDS)と呼ばれる全身性の免疫低下が生じる(Dirnagl,U.,et al. 2007). SIDSは脳血管障害による急激なショックから中枢を防御する反応と考えられている(Dirnagl,U.,et al. 2007). SIDSに伴って、自律神経活動も大きく変動する(Yan,F.L., & Zhang,J.H., 2014). そのため、脳血管障害の急性期では自律神経活動の測定はあまり行われていない. 回復期の脳血管障害患者の身体活動量とVLFは強い関連があるが(Usui.H., & Nishida.Y., 2015), 急性期のどの時期から同様の関連が観察されるのだろうか. 急性期の脳血管障害患者の慢性炎症病態は、脳卒中重症度(Bharosay,A., Saxena,K., Varma,M., Bharosay,V.V., & Pandey,A. 2011)や長期の生命予後(Idicula,TT.,et al. 2009), 身体機能や日常生活活動(Basic Kes,V., Simundic,A.M., Nikolac,N., Topic,E., & Demarin,V. 2008)の予後と関連している. 一方、高感度CRPで測定される慢性炎症の病態に加え、SIDSにより急性炎症症状も生じる(Yan,F.L., & Zhang,J.H., 2014). 自律神経活動は炎症の一部を調節する(Johnston, G., & Webster, N., 2009). 特にVLFは慢性炎症と関連する指標であるが(Lampert,R., et al., 2008), 急性炎症にも反応して変化する(Lanza,G.A., et al., 2011). 急性期の脳血管障害患者の予後を評価する指標としてVLFを用いる場合、急性期脳血管障害における適切な測定時期を判断する必要がある. よって、検討課題3ではSIDSの影響を受けずにVLFと身体活動量が連動して変化する時期を明らかにする. また、急性炎症と慢性炎症の判断には高感度CRPが用いられる. 高感度CRPは慢性炎症のような微弱な炎症状態を反映できる指標であるが、一般に1mg/dlを超えると著明な急性炎症状態を反映している. 検討課題3の仮説を図1に図示した.

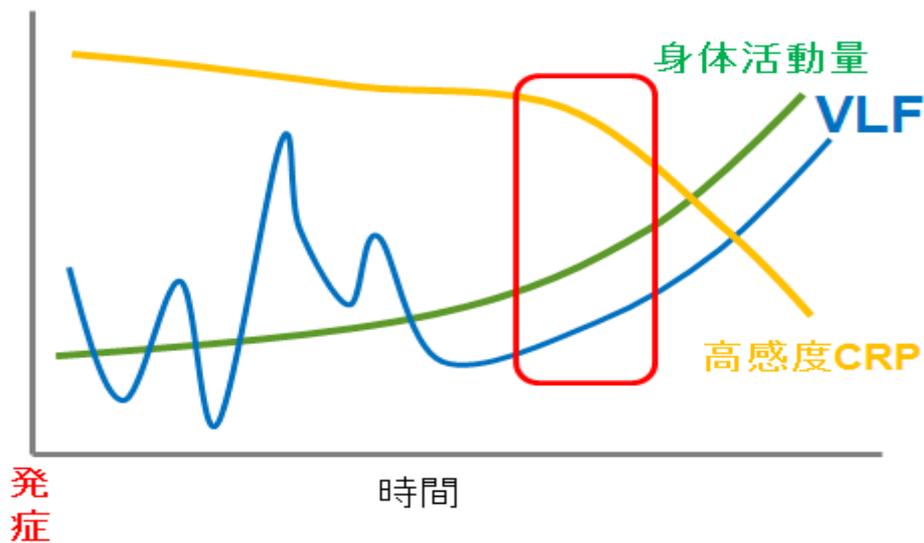


図 1：検討課題 3 の仮説の模式図

SIDS によって発症から数日は高感度 CRP が高い状態が続く。その間、VLF は身体活動量の変化に関わらず大きく変動する。急性期の炎症が収束し高感度 CRP 値が下がってきたら、VLF と身体活動量が連動して変化する（図四角部）。

4. 研究枠組み

本研究の位置づけと各検討課題の階層性、及び目的と研究意義について述べる。

(1) 本研究の位置づけ及び各検討課題の階層性と目的

【位置づけ及び階層性】

本研究は、脳血管障害の再発予防を目的とした評価方法及び介入方法を開発する研究の一部をなす。本研究では検討課題を 3 つ設定した。検討課題 1 により回復期リハビリテーション病棟で身体活動量が増加すること及び身体活動量を効率的に増加する方法を明らかにする。博士研究を含む脳血管障害の再発予防研究は、身体活動量の増加を介入方法として用いる。そのため、実際に身体活動量が増えることが必要である。検討課題 1 は後に続く検討課題及び博士研究の応用研究の前提となる研究である。検討課題 2 では実際に身体活動量が脳血管障害の再発に与える影響を明らかにする。検討課題 1 と 2 を通して脳血管障害再発予防を目的とした回復期リハビリテーション病棟の身体活動量の介入意義と方法を明確にする。身体活動量を増やす事の意義を明らかにしたのち、検討課題 3 で急性期脳血管障害患者を対象に評価時期を推定する。検討課題 3 は急性期脳血管障害患者での VLF

と炎症、身体活動量の変化を調べることで、修士研究の検討課題 2（副論文）で認められた回復期脳血管障害患者での身体活動量と VLF の関係が、脳血管障害発症後いつから観察されるかを推定する。よって検討課題 3 は VLF を評価指標として開発する研究の基礎的研究となる。検討課題 1 から 3 を通して、急性期及び回復期の脳血管障害患者の再発予防を目的とした理学療法に対して、身体活動量への介入意義と VLF で評価する根拠を得る事ができる。博士研究は実際に脳血管障害再発予防を目的とした研究に発展することができる。修士研究からの階層性を図 2 に示す。研究 1 及び 2 は修士研究で成果を上げた研究であり、研究 3 から 5 が博士研究で行った研究である。研究 6 は更なる応用研究となり、研究 5（博士研究検討課題 3）が成立することで研究 6 は実施できる。

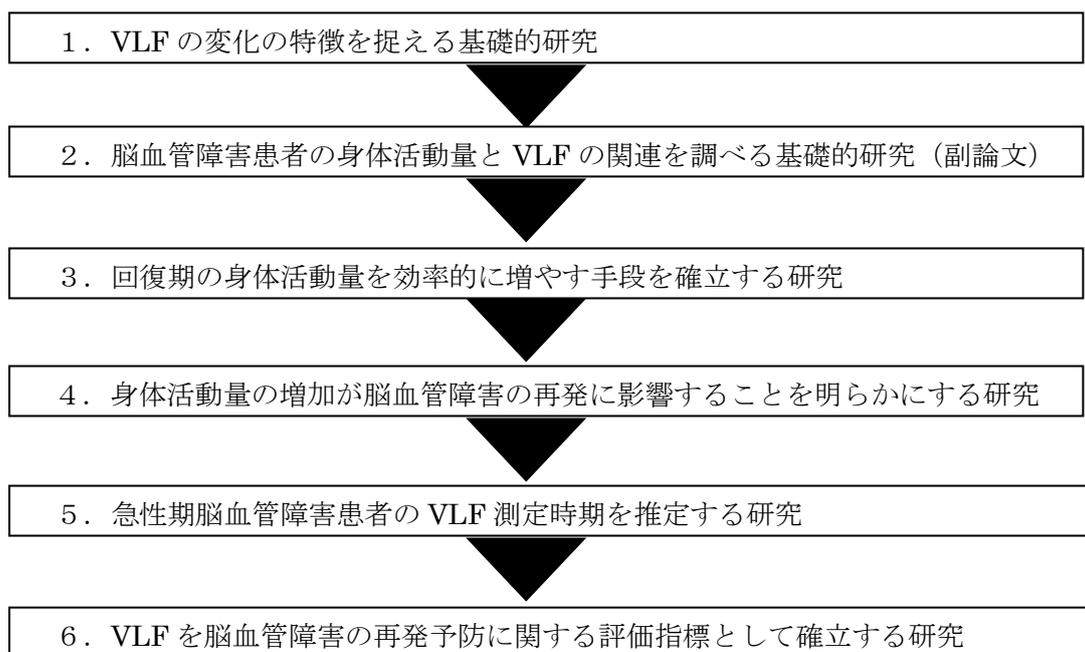


図 2：各検討課題の階層性

1, 2; 修士研究, 3, 4, 5; 博士研究 6; 応用研究

【各検討課題の目的】

検討課題 1：回復期リハビリテーション病棟で身体活動量が増えることを明らかにすること．効率的に身体活動量を増やす方法を確立すること．

検討課題 2：身体活動量の増加が脳血管障害再発の有無に与える影響を明らかにすること．

検討課題 3：身体活動量と VLF が連動して変動する時期を推定すること．

(2) 博士研究の目的

急性期及び回復期の脳血管障害患者の再発予防を目的とした理学療法に対して、身体活動量への介入意義と VLF で評価する根拠を確立すること．

(3) 研究の意義

本研究により、急性期及び回復期の脳血管障害患者に対する理学療法に「脳血管障害の再発予防」という目的を追加する根拠となる．また、本研究の発展的な研究により脳血管障害の再発予防のための評価と介入手段を開発する事が出来ると考えている．身体活動量を介入手段、VLF を評価指標として定義し脳血管障害の再発予防をすることができれば、将来的に日本人の健康寿命損失を抑制できる可能性があり、患者本人に対する利益の他、経済的な損失の減少や医療費の削減による社会的な利益を得る事が出来ると考える．

第Ⅱ章 検討課題1

検討課題1は回復期リハビリテーション病棟で身体活動量が増加することを明らかにすること及び効率的に身体活動量を増やす方法を確立することを目的とした研究である。無作為化比較試験により、グラフを用いた具体的なフィードバックが身体活動量を増やす効果があるかどうかを検証した。

1. 研究方法

(1) 対象

2013年4月から12月を研究期間とした。研究期間中にA病院回復期リハビリテーション病棟に入院した人のうち、以下に示す取り込み基準、除外基準を満たす60名が研究対象として組み入れられた。研究対象者には研究の目的や方法、測定に際する利益と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、個人情報厳重に管理し、データは研究以外では使用しないこと、発表に際して個人が特定されないようにすること、研究を中断しても一切の不利益がないことを説明した。本研究は無作為化比較試験であり、介入群にはグラフを用いたフィードバックを行い、対照群にはグラフを渡さない(詳細後述)。そのため、対照群に割り付けられた対象者の不利益に対して配慮するため、研究期間終了後に対象者にもグラフを渡し、介入群と同じ介入を行った。対照群に対する研究終了後の介入は、研究開始から8週経過した時または対象者が退院する時に行った。書面と口頭での説明に対して同意を得た人には同意書に署名をして頂いた。上記倫理事項についてはA病院倫理委員会の承認を得ている。

【取り込み基準】

- 1) 2013年4月から12月にA病院回復期リハビリテーション病棟に入院した人
- 2) 歩行が自立または修正自立の人(歩行補助具の種類は問わない)

【除外基準】

- 1) 自立または修正自立での歩行ができない人
- 2) 医師から身体活動量に制限を受けている人
- 3) 研究期間中に病態が悪化または骨折をした人
- 4) 研究内容が理解できない人
- 5) 同意が得られなかった人

(2) 対象者の選定方法及びランダム割り付け

研究期間内に入院し、取り込み基準に合致する全患者に対して説明を行った。ランダム

化はコンピュータにより乱数を発生させ、組み込まれた順に奇数の場合に対照群 (control), 偶数の場合に介入群(visual feedback)に割り付けた。均等割り付けを行うために、研究開始前に予め奇数と偶数を同数にした。

(3) 研究プロトコル

研究の同意を得た対象者に対して、次の平日から研究を開始した。全対象者に対して、初めに Baseline の身体活動量の測定を行った。その後、身体活動量の測定は 2 週間毎、8 週まで行った。研究開始から 8 週で研究期間を終了とした。身体活動量の測定は入浴のない平日の 9 時から 17 時の 8 時間行い、各測定とも 2 回測定した。対照群に対しては身体活動量について通常の理学療法で行う教育と励ましを行った。介入群に対しては対照群に行う内容に加えてグラフを用いた視覚的なフィードバックを行った。

(4) 身体活動量の測定方法

身体活動量の測定は、身体活動量計(Active style Pro HJA-350IT/OMRON)を用いた。腰部に装着し、着替えた場合は看護師に付け替えてもらうように依頼した。得られた身体活動量データはパーソナルコンピュータに取り込み、付属の解析ソフトを用いて解析した。解析ソフトを用いると身体活動は 10 秒毎の活動強度が METs (Metabolic Equivalent) により算出される。10 秒毎に算出された METs 値について、1.1METs 未満を「非活動」、1.1~2.9METs を「低強度活動」、3.0~5.9METs を「中強度活動」、6.0METs 以上を「高強度活動」として分類した。それぞれの活動強度について活動時間を算出した。身体活動量は活動強度×時間で表される。9 時から 17 時までの身体活動量を METs×分 (以下 METs・分) で表した。低強度、中強度、高強度活動について、それぞれ低強度身体活動量、中強度身体活動量、高強度身体活動量を算出した。全ての活動量の合計を総活動量とした。また、解析ソフトにより歩行による活動 (歩行活動) か歩行以外の生活による活動 (生活活動) かが算出される。よって、歩行活動量も算出した。さらに、8 時間のうち活動していない時間を非活動時間として算出した。非活動時間の算出は以下のように計算した。480 分 (8 時間分) から総活動時間を引いた時間 (分) を非活動時間とした。

(5) グラフを用いた視覚的フィードバックの方法

介入群に対して行った介入方法について説明する。本研究では、理学療法士が対象者に対してグラフを用いて視覚的なフィードバック (Visual Feedback) を行うことを介入手段とした。グラフは身体活動量計の解析ソフトによって作成される (図 3)。介入群の対象者に対して、活動量を測定後、グラフを作成する。作成したグラフを対象者に渡し、理学療法士が対象者に対して直接次のような指導を行う。グラフを見ると活動していない時間帯が一目でわかる。活動していない時間帯を示し、その時間帯に活動するように指導する。

また、活動していても活動量を増やす余地がある時間帯に対しては、活動量を増やすように指導する。十分な活動量が得られている対象者には、活動量を維持するように励ます。グラフは測定の度に渡し、測定の度に上記の介入を繰り返した。

なお、次のように各理学療法士間でフィードバック方法の統一を図った。研究開始前に回復期リハビリテーション病棟に所属する理学療法士全員に対して、研究の趣旨と内容を説明した。その際に、フィードバックの方法について文書によるマニュアルを作成し配布した。マニュアルを確認しながら、フィードバック方法を研究責任者である著者が理学療法士に説明し、理学療法士全員で方法を共有した。

項目	本日の記録値	週間平均値	月間平均値	年間平均値
活動カロリー [kcal]	301	195	195	195
総カロリー [kcal]	1,847	1,841	1,841	1,841
エクササイズ [Ex]	0.234	0.141	0.141	0.141
活動時間 [分]	4	2	2	2
歩数 [歩]	318	238	238	238



図 3 : 介入群に Visual Feedback を行うグラフ

図のグラフは解析ソフトにより作成される。グラフを渡し、対象者に直接身体活動量が少ない時間帯を示し、活動量を増やすように伝えた。

(6) 統計学的検討

介入群と対照群の性別、年齢、Baseline の身体活動量に差があるかどうかを対応のない t 検定により検証した。全対象者の身体活動量の経時的な変化を一元配置分散分析によって検証した。研究開始 2 週間後、4 週間後、6 週間後、8 週間後の各身体活動量を Baseline の活動量で割った値を身体活動量変化率として算出した。研究開始 2 週後、4 週後、6 週後、8 週後の各身体活動量変化率について、介入群と対照群の差を対応のない t 検定により検証した。有意水準は危険率 5%未満とした。

2. 結果

(1) 対象者

対象者の組み入れと解析までの flow diagram を図4に示す. 研究期間中の入院患者は162名であり, 64名は歩行が自立していないために除外された. また, 32名が認知症または高次脳機能障害のため, 医師または理学療法士が患者と接した上で介入意図を理解できないと判断されたため研究対象から除外され, 6名が早期の退院が予測されていたため研究対象から除外された. 60名が研究に組み入れられた. 介入群と対照群 30名ずつに群分けされた. 介入群では2週間以内に3名が退院し, 2名が病態の著しい悪化を認めたため解析対象から除外した. 対照群では3名が2週間以内に退院したため解析対象から除外した. よって介入群 25名, 対照群 27名を解析対象とした.

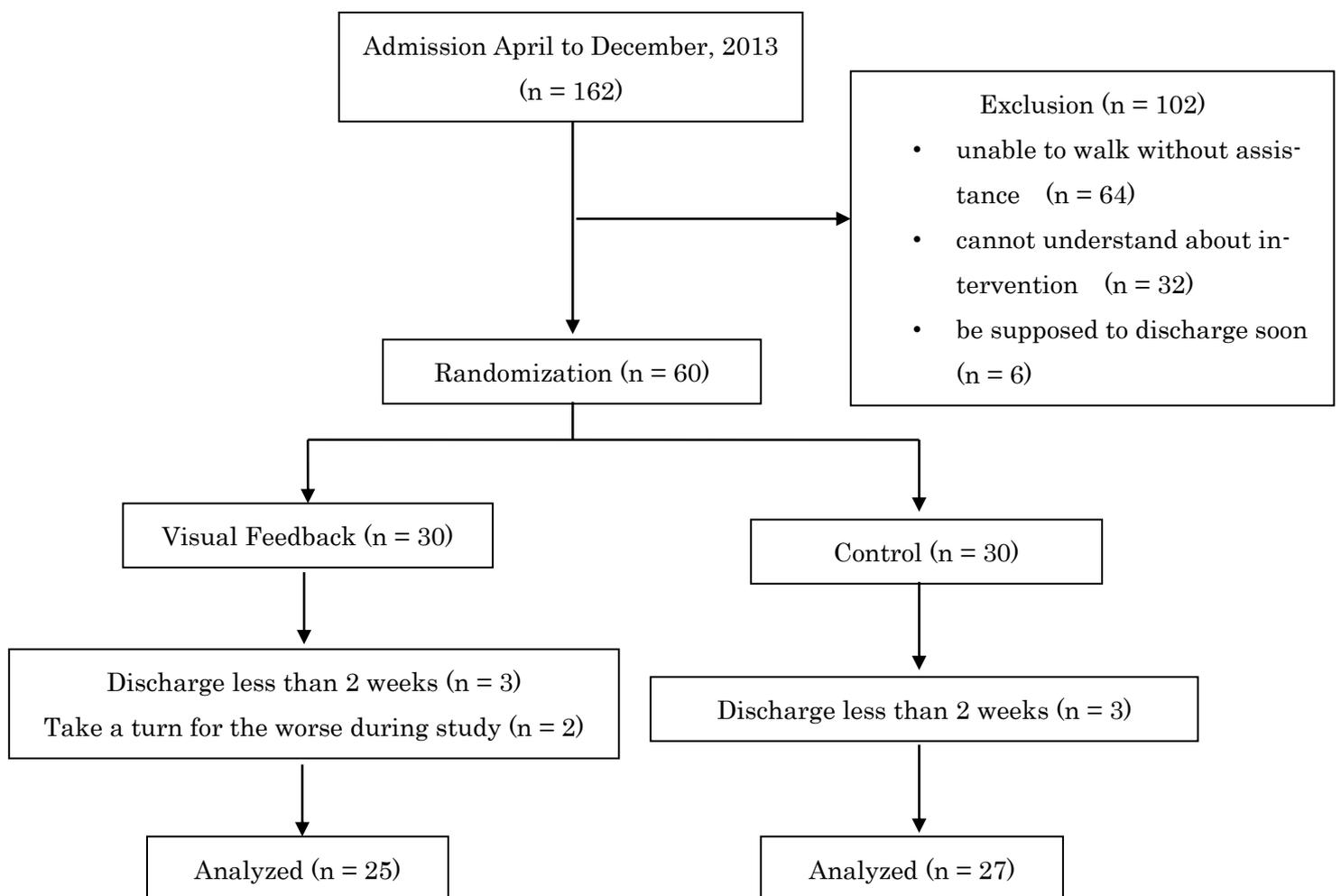


図4：対象者の組み入れと解析までの flow diagram

表 1 : 介入群および対照群の人口統計学的データと Baseline の身体活動量

	Visual Feedback n = 25	Control n = 27	p-value
Age (y.o.)	74.1 ± 10.9	75.1 ± 12.5	n.s.
Male (%)	41.7	40.7	n.s.
Diagnosis (n)			
Stroke ^a	9	8	
Fractures ^b	10	12	
Disuse Syndrome ^c	2	2	
The others ^d	4	5	
Comorbidities (n)			
Diabetes Mellitus	6	5	
Heart Diseases ^e	5	6	
Pulmonary Diseases ^f	3	3	
Orthopedics Diseases ^g	5	5	
Length of Hospital Stay(days)	80.3 ± 41.1	78.9 ± 33.0	n.s.
Total PA (Mets · min)	515.1 ± 133.4	500.5 ± 100.3	n.s.
Light PA (Mets · min)	466.2 ± 110.2	455.9 ± 96.2	n.s.
Moderate PA (Mets · min)	47.9 ± 53.0	43.2 ± 34.8	n.s.
Vigorous PA (Mets · min)	0.9 ± 1.0	2.5 ± 1.9	n.s.
Walking PA (Mets · min)	72.1 ± 62.6	69.3 ± 42.3	n.s.
Inactivity Time (min)	152.8 ± 64.4	158.5 ± 61.0	n.s.

y.o.: years old, PA; physical activity, n.s.: not significant

non-paired t-test vs. Control Value : average ± standard deviation

a : stroke は脳梗塞, 脳出血, くも膜下出血を含む b : Fractures には大腿骨骨折, 骨盤骨折, 腰椎圧迫骨折を含む c : Disuse Syndrome の主な原因は感染症及び手術後安静である.

d : The others は人工関節術後, 脊柱管狭窄症, 脊髄損傷を含む. e : Heart Diseases には心房細動, 虚血性心疾患, 心不全を含む. f : Pulmonary Diseases には肺気腫, 間質性肺炎, 気管支喘息を含む. g : Orthopedics Diseases には変形性関節症, 関節リウマチ, 頸椎症を含む.

介入群および対照群での対象者の基本的情報を表 1 に示す. 年齢, 性別, 在院日数, および Baseline の身体活動量は群間での差は認められなかった. 両群の診断名, 合併症の分布も差はなかった.

(2) 身体活動量の変化

対象者全員の身体活動量の変化を表 2 に示す. 一元配置分散分析の結果, 総活動量, 中強度活動量, 歩行活動量, 非活動時間において時間の効果を認めた.

表 2 : 対象者全員の身体活動量の経時的変化

	baseline	2W	4W	6W	8W	p value
Total PA	507.5	536.7	548.5	617.6	630.1	p < 0.05
Light PA	460.8	474.3	459.7	485.2	454.9	n.s.
Moderate PA	45.5	60.8	87.0	130.0	174.1	p < 0.05
Vigorous PA	1.2	1.6	1.7	2.4	1.1	n.s.
Walking PA	70.8	96.3	122.8	165.8	234.5	p < 0.05
Inactivity	158.5	154.7	152.0	105.0	163.4	p < 0.05

Value; average METs · min

PA; physical activity, n.s.: not significant

1 Way-ANOVA

(3) 群間での身体活動量変化率の比較

表3に介入群および対照群の身体活動量変化率及び、対応のないt検定による介入群と対照群の身体活動量変化率の差を示す。研究開始2週間後の中強度活動量と、2週、4週、8週後の歩行活動量について介入群は対照群よりも身体活動量増加率が大きかった。

表3：身体活動量増加率の群間での比較

physical activity		2w		4w		6w		8w	
		n	ratio to baseline						
Light	feedback	25	1.06	12	1.02	7	1.05	6	1.10
	control	27	1.02	13	0.98	5	1.16	3	1.11
Moderate	feedback	25	1.53*	12	2.53	7	1.93	6	2.80
	control	27	1.05	13	1.25	5	1.51	3	1.29
Vigorous	feedback	16	2.40	12	5.34	7	5.22	6	3.62
	control	16	1.23	13	1.07	5	1.71	3	0.16
Total	feedback	25	1.08	12	1.13	7	1.14	6	1.31
	control	27	1.03	13	1.00	5	1.19	3	1.12
Walk	feedback	25	1.58*	12	2.39*	7	1.85	6	2.79*
	control	27	1.15	13	1.10	5	1.21	3	0.62
Inactivity	feedback	25	0.93	12	0.95	7	0.81	6	0.77
	control	27	0.99	13	1.01	5	0.68	3	0.83

* $p < 0.05$ vs. control non paired t-test

3. 考察

本研究は、回復期リハビリテーション病棟の入院患者に対して、理学療法介入時間以外の時間で自発的に身体活動量が増加するかどうかを検証することを目的とした。そのため、歩行が自立または修正自立をしている人を研究対象とした。よって、入院から1週間以内に自立または修正自立に至らなかった人は対象から除外した。介入方法にグラフを用いて具体的に活動する時間帯を提示するフィードバックを用いている。そのため認知症や高次脳機能障害が原因で明らかに介入方法が理解できない人は予め組み入れ対象から除外した。また、2週間毎の身体活動量の増加をアウトカムとするため、2週間以内に退院が予測される人は組み入れ対象から除外した。同じ理由で研究対象として割り付けられた対象者のうち、2週間以内に退院した人は解析対象から除外した。さらに、研究期間中に骨折や病状の悪化などによって安静が必要となった対象者や他科へ転科した対象者については、身体活動量を増やす介入ができなくなったため解析対象から除外した。解析を行った対照群27名、介入群25名の年齢、性別、在院日数、診断名、合併症及びBaselineの身体活動量は両群で差を認めなかったため、無作為化比較試験の対象として成り立っていた。

全解析対象者に対して、研究期間中2週間毎の身体活動量の変化を一元配置分散分析により検証した結果、総活動量、中強度活動量、歩行活動量、非活動時間で時間の効果を認めた。総活動量、中強度活動量、歩行活動量の各活動量は、時間に伴って増加し、非活動時間は減少した。この結果は、本研究の対象者は介入の有無にかかわらず、回復期リハビリテーション病棟において身体活動量が増加していたことを示す。低強度活動量で時間の効果が認められなかったことは、本研究の対象者は歩行が自立している人であったため、活動量の増加を歩行などの中強度活動の増加に依存していたためと考えられる。また、高強度活動量については、6METs以上を高強度活動と定義したため、高強度活動ができる対象者が少なく、時間の効果が認められなかったと考えられる。

対照群、介入群での身体活動量の増加率を比較すると、2週間後の中強度活動量及び2週間後、4週間後、8週間後の歩行活動量では対照群と比較して介入群の変化率が大きかった。対象者全員では中強度活動量も歩行活動量も時間により増加しているため、中強度活動量及び歩行活動量は、介入群の方が身体活動量をより増加させることが明らかとなった。また、介入群では対照群と比較して早期に身体活動量を増加できることが示唆された。中強度活動は3.0METsから5.9METsと定義した。最も日常的に行う中強度活動は歩行である(Ainsworth, B.E., et al., 2011)。本検討課題は歩行ができる人を対象にしている。歩行の活動強度は歩行速度に依存するが(Ainsworth, B.E., et al., 2011)、本研究の対象者は3METs以上の活動強度で歩行することができていたため中強度活動量において介入群の身体活動量増加の効果が得られたと考えられる。本研究ではグラフを使った具体的なフィードバックを介入方法として用いた。先行研究では、具体的なフィードバックが有効とする研究や(Strath, S.J., et al., 2011)、地域在住脳血管障害患者に対しては言語的なフィードバックは

効果がないとする研究(Boysen,G., et al., 2009)があり、フィードバックの方法や効果は曖昧である。対照群と比較して介入群で身体活動量が増加したことから、本研究で行ったグラフを用いたフィードバックは効果があったと考えられる。本研究では入院中で回復期の脳血管障害患者を対象としている。グラフを用いたフィードバックは言語的かつ視覚的なフィードバックを行う事が出来る。身体活動量を増やす効果を検証した研究で効果が曖昧なことは、身体活動量を増やす事の利益を理解しがたく、動機づけが得られない可能性がある (Rutten,G.M., Meis,J.J., Hendriks,M.R., Hamers,F.J., Veenhof,C., & Kremers,S.P., 2014)。そのため、対象者に対する励ましやフィードバックが必要であるが、言語的フィードバックでは動機づけが得られにくい可能性がある。検討課題 1 の介入群にはグラフを用いて具体的にフィードバックを行った。グラフは手元にも残り、常に自分の身体活動量を知ることが出来るような環境を設定した。視覚的なフィードバックは身体活動量を増加する効果が高いとする報告もある (Western,M.J., Peacock,O.J., Stathi,A., & Thompson,D. 2015)。以上の事からグラフを用いた具体的なフィードバックは介入群の対象者の動機づけを得やすく身体活動量が増加したと考えられる。

身体活動量を増やすことで生活習慣病の一次予防に効果があることは多くの研究より明らかである(Avila-Funes.J.A., et al., 2011; Bruunsgaard,H., 2005)。身体活動量をどのように増やせば良いかという方法の検証がされている。身体活動量を増やす方法を検証する研究の多くは、地域住民や退院後患者を対象としている(Carroll,S.L.,2012; Strath,S.J.,et al., 2011)。しかし、入院中の身体活動量が増えないことも報告されている(West,T., & Bernhardt.J. 2012)。入院中の身体活動量を増やす方法を検証する点で本研究は意義があったと考える。身体活動量を増やす方法では、歩数計などによる具体的なフィードバックの他、他者からの励ましや教育が有効とされている(Strath,S.J.,et al., 2011)。本研究では、回復期リハビリテーション病棟という環境を生かし、理学療法士がグラフを用いて視覚的に直接フィードバックをし、理学療法以外の時間の活動量を増やす方法を用いた。介入群の対象者は具体的に身体活動量の少ない時間帯を明示され、活動時間を増やすよう教育される。そのため、対象者にはどの時間に活動を行えばよいか明確に伝わり、対象者が行動することができたと考える。その結果、早期に身体活動量を増加することができたと考えられる。一方、活動していない時間を明示し、活動するように教育をしているが、非活動時間には群間で差を認めなかった。本研究に用いた身体活動量計は、安静座位を 1METs と測定し、座位で作業を行うと 1.1METs と計測する。本研究では 1.0METs 以下の時間を非活動時間とした。回復期リハビリテーション病棟にはデイルームがあり、入院患者はデイルームで製作などの作業や他者との交流を楽しんでいた。そのため、座位での活動時間が長く、群間に差を生じるほどの非活動時間が計測されなかったと考えられる。介入群の対象者は、座位での作業を歩行などの活動に変更して身体活動量を増やしていた可能性がある。本研究の対象者は歩行ができる人であるため、歩行を推奨した介入を行い、活動量の増加は歩

行量の増加に依存している可能性がある。研究対象者の組み入れの際に、半数以上の人を歩行ができないことを理由に対象から除外した。歩行ができない人に対する身体活動量の増加方法を検証することも今後の課題となる。

検討課題 1 では身体活動量を効率的に増やすための方法が無作為化比較試験によって検証した。結果、グラフを用いた具体的なフィードバックが回復期病棟入院患者の身体活動量を効率的に増やす効果がある事が明らかとなった。身体活動を増やす研究は、地域在住者が対象のものが多く、電話によるフィードバックを用いている方法が多い。本研究の新規性は、入院患者に対して直接言語的かつ視覚的なフィードバックを行う方法を用いている点にある。回復期リハビリテーション病棟は医療的処置が少ない患者が多く入院しており、リハビリテーション以外の時間は患者が自由に活動できる場合が多い。しかし、入院患者の身体活動量が少ない事は課題となっている。検討課題 1 により回復期リハビリテーション病棟で身体活動量を増やすために効果的な方法が提唱できたと考えられる。また、検討課題 1 により回復期リハビリテーション病棟で身体活動量が実際に増えることが明らかとなった。検討課題 1 の結果は、応用的な研究において脳血管障害再発予防の介入手段に身体活動量の増加を臨床で用いられることを示した。応用的な研究の基礎的な前提となるデータを示したことも検討課題 1 の成果である。

第Ⅲ章 検討課題 2

検討課題 1 では入院患者の身体活動量を早期に増やす方法が明らかとなった。では、身体活動量を増やす事で、本当に脳血管障害の再発予防ができるのだろうか。検討課題 2 では、回復期リハビリテーション病棟での身体活動量の増加が脳血管障害の再発の有無に与える影響を明らかにすることを目的としている。身体活動量の増加を再発予防の介入手段として確立する上での根拠となる研究である。

1. 方法

(1) 対象

本研究は後方視的にデータを収集することにより行った。データ収集対象は 2013 年 4 月から 2014 年 3 月に A 病院回復期リハビリテーション病棟に脳血管障害の診断名で入院した 40 歳以上の患者であり、次のデータが揃う人とした。40 歳未満の人については、脳血管障害の発症原因が先天性血管奇形によることが多いと考えられるため除外した。

- 1) 診断名（脳梗塞，脳出血またはくも膜下出血）
- 2) 身体活動量
- 3) 1 年以内のイベント発生の有無

なお，3)1 年以内のイベント発生のイベントとは脳血管障害の再発または死亡とした。

本研究において収集するデータは全て診療業務中に得られるデータであり，データ収集に伴う対象者への身体的，精神的，時間的負担は生じない。本研究のデータ利用に関しては A 病院の倫理委員会の承認を得ている。また，得られたデータは研究以外では使用しないこととし，厳重に個人情報情報を管理した。なお，診療上得られたデータの研究利用については，本研究の対象者全てが入院時に口頭または文書にて同意している。

(2) データ収集方法

A 病院回復期リハビリテーション病棟の診療録中の医師及び理学療法士が記載した記録からデータを収集した。回復期リハビリテーション病棟の診療録により外来通院者の診療記録も参照することができる。また，併設の介護老人保健施設はまおかの記録から通所リハビリテーションサービス利用者や介護老人保健施設入居者の記録を収集した。各データの収集内容を以下に示す。

1) 診断名

脳梗塞，脳出血，くも膜下出血の診断名での入院歴を収集

2) 身体活動量

入院から 1 か月以内の身体活動量の評価結果を収集した。1 か月以内に 2 回以上測定している対象者は全ての身体活動量データを収集した。なお，2 回以上とは 1 回目と 2 回目の測

定に2週間以上の間隔をあけて測定したものとする。2週間未満に2回以上測定している場合は、それらの平均値を同一時期に測定した1回の結果として扱った。

3)1年以内のイベント発生の有無

初めの入院の原因となった脳血管障害発症日を起算日とし、起算日から1年以内に脳血管障害（脳梗塞、脳出血またはくも膜下出血）の再発の有無を収集した。また1年以内の死亡の有無を収集した。再発または死亡のイベントが発生している場合、イベント発生日時を収集した。外来通院者や通所リハビリテーションサービス利用者、介護老人保健施設入居者のデータで脳血管障害再発の記録がない場合は「再発なし」とした。以上の記録から情報が確認できない人は「不明」とし、解析対象から除外した。

（3）身体活動量の解析方法

検討課題1の身体活動量の解析方法と同じである。

（4）統計学的分析

脳血管障害再発の有無を従属変数、回復期リハビリテーション病棟入院後1カ月以内に測定した身体活動量指標及び年齢、心血管疾患の既往歴を独立変数として変数減少法によるロジスティック回帰分析を行った。なお、心血管疾患とは先行研究により脳血管障害発症と関連している虚血性心疾患、心房細動、心不全とした。

次に1か月以内に身体活動量を2回測定していた対象者28名について、身体活動量の増加の有無が脳血管障害の再発の有無に与える影響の程度を、クロス集計表を用いてオッズ比を算出した。次に交絡因子として年齢、心血管疾患の既往歴を調整したオッズ比を算出した。年齢を調整する際、中央値を基準に年齢の高い群と低い群に2分し調整したオッズ比を算出した。

2. 結果

（1）対象

脳梗塞、脳出血またはくも膜下出血の診断名で、入院1か月以内に身体活動量の測定データがあった患者は51名であった。うち11名は情報がないため脳血管障害再発の有無が「不明」であった。よって解析対象者は40名であった。対象者情報を表4に示す。対象者のうち28名が1か月以内に2回の身体活動量の測定を行っていた。対象者40名のうち1年以内に脳血管障害を再発した人は4名であった。4名はいずれも入院後1か月以内に身体活動量を2回測定していた。対象者の65%は男性であり、平均年齢は71.4歳であった。診断名は脳梗塞が最も多く29名であった。併存疾患は糖尿病が4名、心疾患が延べ6名、呼吸器疾患が2名、癌などのその他併存症が5名であった。発症から入院までの日数は平均27.9日であり、最も遅い人は発症後86日目に回復期リハビリテーション病棟に入院してい

た。在院日数は平均 111.3 日であった。1 年以内に死亡した人はいなかった。

表 4：対象者情報

		対象者情報
性別（男性%）		65
年齢（歳）		71.4±12.1
診断名	脳梗塞（n）	29
	脳出血（n）	8
	クモ膜下出血（n）	3
併存症	糖尿病（n）	4
	心房細動（n）	2
	虚血性心疾患（n）	1
	心不全（n）	1
	その他心疾患（n）	2
	呼吸器疾患（n）	2
	その他併存症（n）	5
発症から入院までの日数（日）		27.9±29.9
在院日数（日）		111.3±52.4

年齢，発症から入院までの日数，在院日数は平均値±標準偏差

その他心疾患には発作性上室性頻拍，大動脈弁狭窄症が含まれる。

その他併存症には，胃がん，肝臓がん，前立腺がん，シェーグレン症候群，脊髄小脳変性症が含まれる。日数は発症日を 0 日目として算出した。

（2）入院時の身体活動量が脳血管障害の再発に与える影響

身体活動量の指標のうち，総活動量と低強度活動量，総活動量と中強度活動量，低強度活動量と中強度活動量，中強度活動量と歩行活動量には多重共線性が認められた。よって，身体活動量指標では中強度活動量と非活動時間を従属変数として採用した。ロジスティック回帰分析の解釈を容易にするため，中強度活動量を三分位法により 3 群にカテゴリー化をした。三分位法によるカテゴリー分けの結果，33 パーセンタイル値は 25.77METs・min であり 67 パーセンタイル値は 59.18 METs・min であった。中強度活動量の少ない群から順に低活動群，中活動群，高活動群とした（表 5）。

表 5：中強度活動のカテゴリー化

中強度活動	活動量 (METs・min)	例数	脳卒中再発例数
低活動群	0 - 25.77	13	3
中活動群	25.78 - 59.17	14	1
高活動群	59.18 -	13	0

身体活動量，年齢，心血管疾患の既往歴を独立変数として，尤度比による変数減少法を用いてロジスティック回帰分析を行った．結果は表 6 のようになり，独立変数として中強度活動量のみが採用された．ロジスティック回帰モデルの X^2 乗検定は $p < 0.05$ で有意であった．Hosmer & Lemeshow 検定の結果は $p = 0.632$ であり，判別的中率は 90%であった．

表 6：ロジスティック回帰分析の結果

	標準回帰係数	オッズ比	95%信頼区間	
中強度活動	-1.73	0.17	0.022	1.34
定数	0.59			

モデル X^2 乗検定： $p < 0.05$

判別的中率：90%

変数減少法によるロジスティック回帰分析において，年齢，既往歴が独立変数から除外された．交絡因子として年齢及び既往歴を強制投入法により独立変数に加えた結果を調整済みオッズ比として以下に記載する．

はじめに年齢を独立変数として加えた結果を表 7 に記載する．

表 7：年齢で調整したロジスティック回帰分析の結果

	標準回帰係数	オッズ比	95%信頼区間	
中強度活動	-1.73	0.18	0.023	1.38
年齢	-0.001	0.99	0.89	1.12
定数	0.64			

年齢を独立変数として加えると，回帰式は有意ではなくなった．次に既往歴を独立変数に加えた結果を表 8 に記載する．

表 8 : 既往歴で調整したロジスティック回帰分析の結果

	標準回帰係数	オッズ比	95%信頼区間	
中強度活動	-1.69	0.18	0.024	1.42
既往歴	0.39	1.48	0.11	20.79
定数	0.64			

既往歴を独立変数として加えた場合も回帰式は有意ではなくなった。次に年齢及び既往歴の両方を独立変数に加えた結果を表 9 に記載する。

表 9 : 年齢及び既往歴で調整したロジスティック回帰分析の結果

	標準回帰係数	オッズ比	95%信頼区間	
中強度活動	-1.67	0.19	0.024	1.47
年齢	0.01	1.01	0.88	1.15
既往歴	0.48	1.62	0.08	30.85
定数	0.64			

年齢及び既往歴の両方を独立変数として加えた場合も回帰式は有意ではなかった。

(3) 入院後 1 か月以内の身体活動量の増加が脳血管障害の再発に与える影響

回復期リハビリテーション病棟への入院 1 か月以内の身体活動量増加の有無と、脳血管障害発症後 1 年以内の脳血管障害再発の有無により群分けしたクロス集計表を表 10 に示す。

表 10 : クロス集計表 (n = 28)

		脳血管障害再発	
		あり	なし
身体活動量増加	あり	1	20
	なし	3	4

28 名の対象者のうち、身体活動量が増加した人は 21 名で、その中で脳血管障害が再発した人は 1 名、再発しなかった人は 20 名であった。身体活動量が増加しなかった人は 7 名であり、脳血管障害が再発した人は 3 名、再発しなかった人は 4 名であった。次に、クロス集計表より算出したオッズ比を表 11 に表す。身体活動量が増えなかった人が増えた人に対して脳血管障害が再発する割合は 15.0 倍であり、95%信頼区間は下限が 1.2, 上限が 183.6 であり、算出したオッズ比は統計学的に有意であった。

表 11：脳血管障害再発のオッズ比

オッズ比	95%信頼区間	
	下限	上限
15.00	1.225	183.6

オッズ比は、身体活動量が増えなかった人が増えた人に対して脳血管障害が再発する割合を表す。

次に対象者 28 名の年齢の中央値（72 歳）を基準に高齢群と若年群に分け、年齢を交絡因子として調整したオッズ比を算出した。脳血管障害の再発は高齢群で 2 例、若年群で 2 例であった。なお、例数が少ないため既往歴を交絡因子として調整したオッズ比は算出することができなかった。年齢により調整した調整済みオッズ比を表 12 に記載する。年齢で調整すると、身体活動量が増えなかった人が増えた人に対して脳血管障害が再発する割合は 31.7 倍となり、95%信頼区間は下限が 1.1、上限が 950.8 であり、算出したオッズ比は統計学的に有意であった。

表 12：脳血管障害再発の調整済みオッズ比

オッズ比	95%信頼区間	
	下限	上限
31.67	1.06	950.8

オッズ比は、身体活動量が増えなかった人が増えた人に対して脳血管障害が再発する割合を表す。

年齢を共変量（交絡因子）として調整した。

3. 考察

本研究は A 病院の診療録を用いた後方視的なデータ収集により行った。A 病院のある A 市は人口 3 万人程度の小規模な市であり、人の他地域への転出や他地域からの転入も比較的少ない。また A 病院の入院患者は A 市や周辺地域の在住者が多い。A 病院に入院した患者が脳血管障害を再発した場合、同病院を受診する可能性が極めて高い。そのため、本検討課題のデータ収集方法は成り立つと考えられる。本研究は、回復期リハビリテーション病棟の入院患者を対象としている。回復期とは博士論文序論で発症後 3 週程度から 6 ヶ月までと定義した。本研究の対象者は、発症から入院までの日数が平均で 27 日であり、平均在院日数は 117 日であるため回復期の定義を満たしている。

本検討課題のロジスティック回帰分析の結果、回復期リハビリテーション病棟入院後 1 か月以内の中強度活動量が脳血管障害の再発に影響する事が明らかとなった。日中の中強

度活動が 25.7METs・min 未満の低活動群は 25.7METs・min 以上の中活動群に比べて 5.8 倍脳血管障害が再発する可能性がある。検討課題 2 での中強度活動量は 3METs から 5.9METs の強度の活動量である。低活動群に属する人が、中強度活動により脳血管障害の再発の可能性を減らす場合、歩行程度の活動強度の運動を 10–15 分程度増やす必要がある。本研究の対象である回復期リハビリテーション病棟入院 1 か月以内の患者は、脳血管障害発症から概ね 2 か月以内の患者である。脳血管障害後の慢性炎症反応が強い人は、将来脳血管障害を再発する可能性が高い事が分かっている (Idicula,TT., et al., 2009)。自律神経活動の VLF は慢性炎症 (Lampert,R., et al., 2008) や心血管疾患の予後 (Battipaglia,I., et al., 2010) と関連が強いが、回復期の脳血管障害患者では、身体活動量と VLF には強い関連がある (Usui.H., & Nishida.Y., 2015)。身体活動の増加は、慢性炎症を抑制する (Herder,C., et al., 2009)。特に中強度身体活動は歩行程度の活動であり、下肢や体幹に多く存在する Type I 型筋線維の骨格筋収縮が多い。Type I 型筋線維の収縮は、慢性炎症を抑制する効果が強い (Pedersen,B.K. 2011)。以上の事から、回復期の脳血管障害患者の中強度身体活動量が脳血管障害の再発を予測したと考えられる。

先行研究では心房細動(Lin,Y.S., et al., 2015)、虚血性心疾患(Lin,Y.S., et al., 2015)、心不全(Abdul-Rahim,A.H., et al., 2015)などの心血管疾患の既往歴があると脳血管障害の発症の可能性が増加する。また、年齢が高いほど脳血管障害の発症率も高まる(Priya,P., et al., 2015)。本検討課題で行ったロジスティック回帰分析は尤度比による変数減少法を用いた。尤度比による変数減少法では、既往歴や年齢が独立変数から除外された。既往歴や年齢は交絡因子となる可能性が高いと考えられるため、強制投入法により既往歴及び年齢を独立変数に加えて再度ロジスティック回帰分析を行った。その結果、既往歴または年齢のどちらか及び両方を独立変数に加えると、有意な回帰式を得ることができなかった。この結果は、身体活動量は脳血管障害の再発に影響するが、年齢や既往歴の影響も考慮する必要があることを表していると考えられる。本検討課題の対象者では再発例が 4 例と少ないことが原因の一つと考えられる。今後、さらに追跡した研究が必要であると考えられる。

一方、身体活動量増加の有無が脳血管障害再発に与える影響をクロス集計表により判定すると、1 か月以内に身体活動量が増えなかった人は増えた人に比べて脳血管障害再発の割合が 15 倍大きいという事が分かった。脳血管障害の再発の原因の一つを慢性炎症反応の増加 (Idicula,TT., et al., 2009)とすると、身体活動量が増える事により慢性炎症反応が抑制されると脳血管障害の再発が予防されると考えられる。慢性炎症反応は自律神経活動により一部が調節されている (Johnston, G., & Webster, N., 2009)。身体活動量の増加は、上記のような骨格筋収縮による直接的な炎症反応の低下の他に次のような効果がある。身体活動量の増加は、活動時の交感神経活動を活性化する。その結果、安静時の副交感神経活動も活性化される (Manrique,C., Lastra,G., Gardner,M., & Sowers,J.R. 2009)。安静時の副交感神経活動の活性化は CAP を介して、炎症反応を抑制する (Johnston, G., & Webster, N.,

2009). その他, 身体活動の増加に伴った心理ストレスの低減効果により, RAS が抑制され慢性炎症反応が低下する(Black,P.H., 2006). 以上により, 身体活動量の増加により脳血管障害の再発が予防されたと考える.

加齢により脳血管障害再発の危険は高まる(Priya,P., et al., 2015). 年齢を交絡因子として調整したオッズ比を算出したところ, 身体活動量が増えない人は身体活動量が増える人に対して脳血管障害が再発するリスクは 31 倍高いという結果となり, 統計学的にも有意であった. 年齢の影響を取り除いても身体活動量が増えることは脳血管障害の再発を予防する手段となりうると言える. しかし, クロス集計表を用いた交絡因子を調整したオッズ比を算出する際に, 年齢の中央値を基準に 2 群に分けて解析した. 脳血管障害の再発数は 4 例と少なく, 高齢群と若年群に 2 例ずつ再発例が分布した. 95%信頼区間も非常に広いため, 年齢を考慮したオッズ比を算出するためにはさらに例数を増やして検証する必要があるかもしれない. 追跡研究は今後の課題となる.

脳血管障害患者のうち 1 年以内に 11%, 10 年以内に 38%が再発をしている(Mohan KM., et al., 2011). 本検討課題での対象者の 1 年以内再発率は 10%であり先行研究と概ね一致している. 脳血管障害の再発に関する先行研究では, 高感度 CRP や LDL コレステロールなどの血液データを予測因子としている研究が多い(Idicula,TT., et al. 2009). 本研究では身体活動量を予測因子として用いている点が研究の新規性である. 身体活動量でも血液データと同様に脳血管障害再発の予測因子となり得た要因は次のように考えられる. 身体活動量とくに中強度活動量は歩行などの全身の骨格筋を使用する動作が多い. 骨格筋を使用する事で, 異所性脂肪細胞の減少や, 褐色脂肪細胞の増加, 安静時血圧の低下, 骨格筋へのグルコース取り込み(Wolsk,E., et al., 2010), 慢性炎症の低下(Pedersen,B.K. 2011; Herder,C., et al., 2009)などの身体的な効果がある. 特に慢性炎症反応は心血管疾患の発症や再発, 予後の悪化 (Idicula,TT.,2009)に影響する. 身体活動量の増加によりもたらされる慢性炎症反応の抑制が脳血管障害の再発を予防する可能性がある.

回復期リハビリテーション病棟では脳血管障害患者が, 主に身体機能の回復と日常生活活動の再獲得, 社会復帰を目的に理学療法が行われている. 本検討課題の結果より, 回復期リハビリテーション病棟での脳血管障害患者に対するリハビリテーションが脳血管障害の再発予防に寄与できる可能性が示唆された. 特に, 入院後 1 か月以内に歩行などの中強度の身体活動量を増やす事は, 再発予防に貢献する可能性がある. また, 歩行が出来ない場合も出来る限り身体活動量を増やす事で脳血管障害の再発を予防できることが示唆された. 本検討課題の結果は, 回復期リハビリテーション病棟での従来の機能回復や日常生活活動の再獲得などの目標に加えて, 脳血管障害再発予防という目標を追加し, 身体活動量の増加という理学療法プログラムを提言する根拠となる.

検討課題2では身体活動量が脳血管障害の再発に影響を与えるかどうかを検証した。結果、回復期リハビリテーション病棟に入院している脳血管障害患者の身体活動量は脳血管障害の再発を予測し、さらに1か月以内に身体活動量が増える人は増えない人と比べて脳血管障害が再発しにくいことが明らかとなった。脳血管障害の再発率は高く、社会的にも大きな課題となっている。脳血管障害の再発を予測し、対処する事は非常に重要であるが、予測因子には主に血液データが用いられている。本検討課題の新規性は脳血管障害の再発を予測する因子として身体活動量を用いている点にある。身体活動量により脳血管障害の再発を予測する事で、リハビリテーションの分野で再発予防を目的とした根拠とする事が出来る。身体活動量とその増加を脳血管障害の再発予測因子として確立できた点が検討課題2の成果である。

第IV章 検討課題3

検討課題1と検討課題2を通して脳血管障害再発予防を目的とした回復期リハビリテーション病棟の身体活動量の介入意義と方法が明らかとなった。脳血管障害の再発予防を目的とした介入と評価のためには、急性期からの介入が効果的であると予想される。検討課題3では急性期脳血管障害患者を対象に、発症から2週間の身体活動量と自律神経活動及び炎症反応を測定した。回復期の脳血管障害患者を対象にしたデータでは、身体活動量とVLFに関連を認めた(Usui.H., & Nishida.Y. 2015)。脳血管障害急性期には、SIDSと呼ばれる一時的な炎症反応の増加や自律神経活動の変動が観察される。検討課題3は急性期脳血管障害患者でのVLFと炎症、身体活動量の変化を調べることで、回復期脳血管障害患者での身体活動量とVLFの関係が、脳血管障害発症後いつから観察されるかを推定する。再発予防を目的とした介入方法、評価方法の開発のため、脳血管障害急性期での自律神経活動と炎症反応、身体活動量の変動を調べ、身体活動量と自律神経活動VLFが連動して変動する時期を推定することが本研究の目的である。検討課題3はVLFを評価指標として開発する研究の基礎的研究となる。

1. 方法

(1) 対象

対象は急性期脳血管障害患者4名である。2014年10月から研究を開始し、B病院に入院した人を対象とした。取り込み基準、除外基準を以下のように設定した。

【取り込み基準】

- 1) 脳梗塞または脳出血の診断名で入院した人
- 2) 40歳以上
- 3) 入院時 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) が17点未満

【除外基準】

- 1) 心房細動
- 2) 同意が得られなかった人
- 3) 感染症や重篤な合併症が併発している人

次に対象者情報を（表 13）に示す.

表 13 : 対象者基本情報

	年齢	性別	診断名	合併症	入院時 NIHSS
Case1	66	M	脳梗塞	糖尿病	7
Case2	84	M	脳梗塞	糖尿病	8
Case3	81	M	脳梗塞	糖尿病	5
Case4	48	M	脳出血		3

M : male

NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

研究対象者には研究の目的や方法，測定に際する利益と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，個人情報厳重に管理し，データは研究以外では使用しないこと，発表に際して個人が特定されないようにすること，研究を中断しても一切の不利益がないことを説明した。書面と口頭での説明に対して同意を得た人には同意書に署名をして頂いた。上記倫理事項については聖隷クリストファー大学及び B 病院院倫理委員会の承認を得ている。

（2）対象者の選定

本研究の対象者は B 病院の神経内科医師（以下，主治医）の指示のもとに選定した。上記取り込み基準と除外基準に合致する患者のうち，研究対象として適切かどうかを主治医が医学的に判断して対象者を選定した。また，本研究は 2 週間の連続した測定を行うため，入院期間が 2 週間以上と予想される患者を主治医が選定した。主治医が対象者を選定した後，理学療法士の研究協力者（以下，研究協力者）及び主治医が対象者と家族に対して研究内容を説明し同意を得た。以上の患者の選定は，入院翌日またはリハビリテーションの処方が発行された日に行った。

(3) 測定プロトコル

研究の同意を得た日またはその翌日から測定を開始した。測定は測定開始日から2週間、日曜日を除く12回行った。測定項目は自律神経活動、身体活動量及び高感度CRPである。高感度CRPは主治医が採血をしてB病院内で解析された。自律神経活動及び身体活動量は14時から12時の22時間測定した。血液サンプルは月曜、水曜、金曜の週3回と研究開始時、研究終了時に実施した。血液サンプルの採取は朝食前に行った。測定プロトコルを図5に示す。なお、発症日をday0とし翌日よりday1、day2…と日数を計算した。

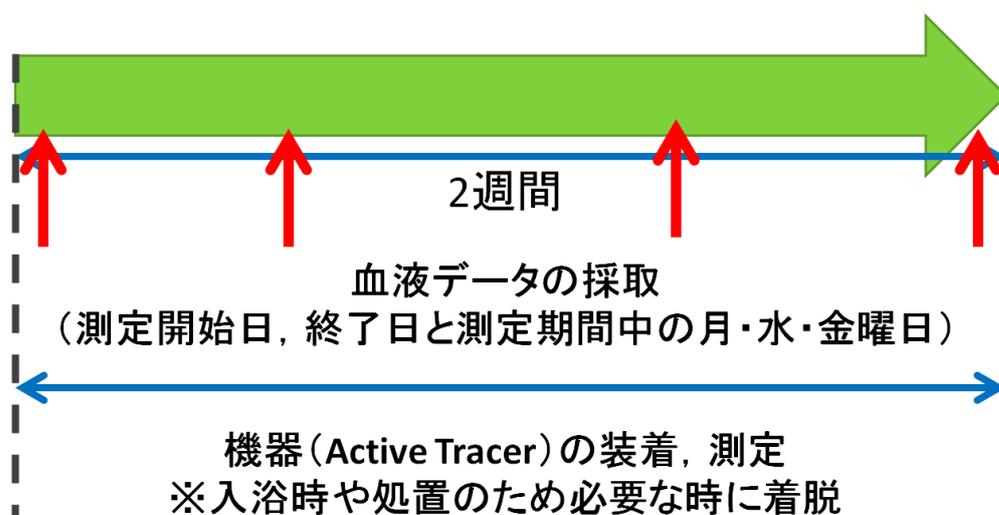


図5: 測定プロトコル

(4) 自律神経活動及び身体活動量の測定

自律神経活動及び身体活動量は Active Tracer (GMS 社) を用いて測定した。Active Tracer は図 6 に示す機械であり、心電図及び加速度を測定する。図 6 の通りに電極を貼りつけ、腰部にベルトで本体を固定した。身体活動によるノイズの混入を減らすために、リード線はサージカルテープで固定した。Active Tracer は測定日の 14 時前に研究協力者が装着し、翌日 12 時過ぎに外した。入浴、清拭や検査時、その他看護的処置により Active Tracer を外す必要が生じた時は、担当看護師により着脱を行った。再装着の際、電極は新たなものを使うこととした。測定終了後、すぐにデータはコンピュータに取り込んだ。

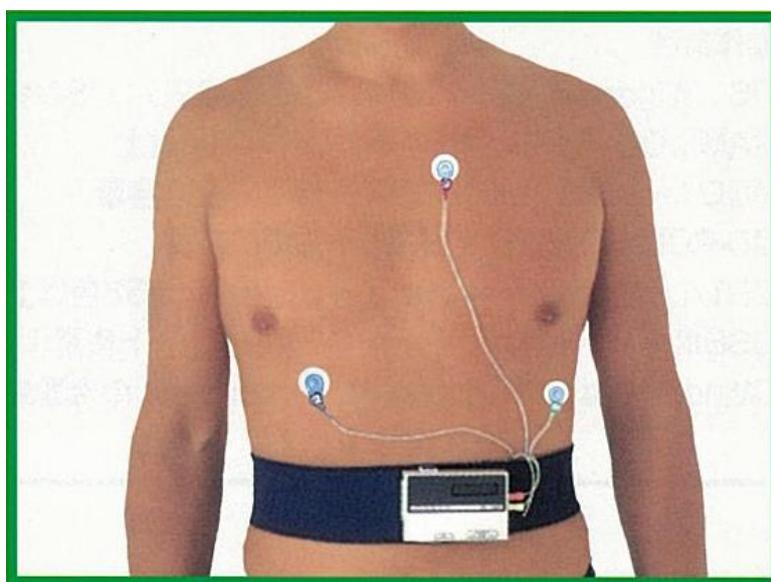


図 6 : Active Tracer と装着図

写真のように電極を貼り、CM5 誘導によって心電図 RR 間隔を測定する。

写真の腰部にある四角い機械が Active Tracer 本体であり 3 軸加速度センサーが内蔵されている。Active Tracer 本体は加速度の測定と記録及び RR 間隔の記録を行う。

(5) 自律神経活動の解析

Active Tracer で得られた R-R 間隔のデータを解析ソフト(Memcalc/Tarawa)にて周波数領域解析を行った。0.003~0.04Hz の領域を VLF として 2 秒ごとに解析を行った。14 時から翌日 12 時までの平均値を 24 時間データ、21 時から翌日 5 時までの平均値を夜間データとした。得られた VLF データは自然対数により対数変換を行った。対数変換をした VLF データを lnVLF と表す。夜間は身体活動や心理ストレスなどの影響を受けにくくデータが安定するため、夜間データを解析に用いた。

(6) 身体活動量の解析

Active Tracer により合成加速度(SA: Synthetic acceleration)が算出される。合成加速度データを身体活動量のデータとして用いた。合成加速度データを次のように解析した。14時から翌日 12 時までの合計を 24 時間活動量データ、14 時から 21 時までと翌日 5 時から 12 時までのデータの合計を日中活動量データとした。本研究は日中の活動量を増やすことで、脳血管障害の再発予防を目指すものである。そのため日中の身体活動量を解析に用いた。

(7) 血液データの解析

血液は B 病院の検査室で高感度 CRP データを解析した。

(8) データ解釈及び統計学的分析

高感度 CRP の値 1.0mg/dl を急性炎症反応の基準とした。高感度 CRP 値が 1.0mg/dl 以上の時は、急性炎症の影響が強く、高感度 CRP 値が 1.0mg/dl 未満の時は急性炎症の影響が弱いと判断した。高感度 CRP が 1.0mg/dl 以上から 1.0mg/dl 未満になる時期を基準日として、基準日前及び基準日後のそれぞれの VLF 及び身体活動量のデータを分析した。分析方法は、各対象者の時系列でのデータ変動の傾向について、折れ線グラフを観察して症例検討により分析した。その後、分析結果を裏付けるために VLF 及び身体活動量のデータについて交差相関係数を用いて、先行指標の特定と各指標の関連を検討した。

交差相関係数とは、時系列で測定した 2 つのデータの関連を検証する統計学的手法である。時系列で測定したデータの場合、同時期の測定では関連がない場合でも、時期をずらして検証する事で関連が認められる事もある。時期のずれの事をラグと言い、交差相関係数ではラグも含めて 2 つのデータの関連を検証する。本検討課題のように 1 日ずつ経時的に測定したデータについて、データ A に対してデータ B がラグ-1 で関連があった場合は、データ A と B は連動しているが、データ A がデータ B に対して 1 日先行して変化していると解釈する。なお、一般に交差相関係数では、 $r = 0.50$ 以上の相関係数で強い相関があると解釈する。

2. 結果

(1) 対象

対象者 4 名のうち、1 名 (case1) は上室性不整脈により VLF の解析ができなかった。よって 3 名のデータを解析した。解析した 3 名(case2~case4)の情報を表 14 に示す。

表 14 : 解析した対象者の情報

	入院日	処方日	測定		NIHSS		測定中イベント
			開始日	終了日	入院時	終了時	
Case2	0	1	2	17	8	8	BAD による増悪
Case3	1	1	2	16	5	3	
Case4	0	1	1	15	3	1	

BAD : Branch Atheromatous Disease

NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

入院日、処方日、測定開始および終了日は、発症日を 0 とした時の日数を示す。

処方日とはリハビリテーションの処方が主治医から出された日を指す。

NIHSS 終了時はデータ測定終了日の NIHSS を示す。

(2) 各対象者の高感度 CRP、VLF 及び身体活動量の変化の傾向の分析

各対象者の生データを表 15 に示す。各対象者とも計 12 回の身体活動量及び VLF の測定、計 6 回の高感度 CRP の測定が出来た。各対象者の生データをもとに作成したグラフと監察結果を図 7 から図 18 に示す。

表 15 : 各対象者の生データ

		Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day8	Day9	Day10	Day11	Day12	Day13	Day14	Day15
Case2	VLF		6.58	6.75	6.33	5.89		6.48	6.77	5.37	5.97	7.10	6.45		5.75	5.80
	SA		325	353	425	312		319	196	225	276	209	163		257	391
	CRP			0.35		1.00			2.54		1.06		0.52			0.22
Case3	VLF	4.87	5.31	4.68	5.02	4.75	5.13	4.97		5.06	4.43	4.75	5.13	4.42		
	SA	353	356	455	342	276	312	571		388	442	372	495	356		
	CRP	0.26		0.12		0.13			0.16		0.22		0.71			
Case4	VLF	7.25	6.08	6.72	6.44		7.46	6.84	7.04	7.05	7.04	6.45		6.84	6.34	
	SA	180	314	431	199		305	326	374	484	336	316		380	434	
	CRP			1.90			1.01		0.71		0.46			0.30		0.30

VLF: very low frequency

SA: synthetic acceleration

CRP: C-reactive protein

VLF は対数変換した夜間 VLF の値, SA は日中合成加速度の値 (単位;千), CRP は高感度 CRP の値を示す.

<case2>

高感度 CRP 値は day8 まで上昇し、その後収束するが day12 に基準値 1 を下回った (図 7).

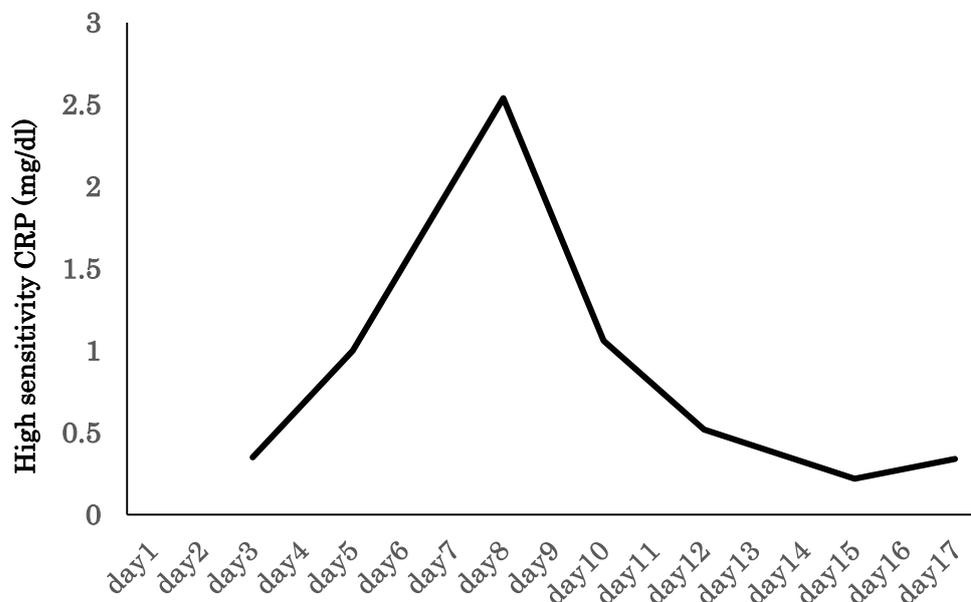


図 7 : case2 の高感度 CRP の変化

CRP: C-reactive protein

高感度 CRP の変化を示す. 測定は day3,5,8,10,12,15,17 に行った.

本ケースは脳梗塞による入院治療を行っていたが day3 に Branch Atheromatous Disease (BAD) を発症した. BAD は脳血管障害後に生じる進行性の血管病変であり, 脳血管障害の症状を増悪する. 夜間 VLF の変化を図 8 に日中合成加速度のグラフを図 9 に示す.

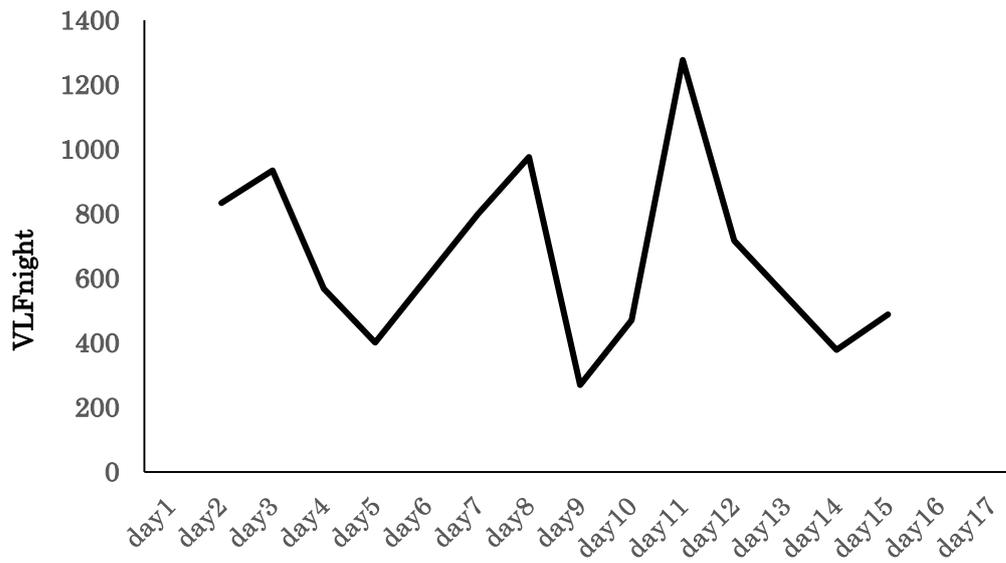


図 8 : case2 の夜間 VLF の変化

VLF: very low frequency

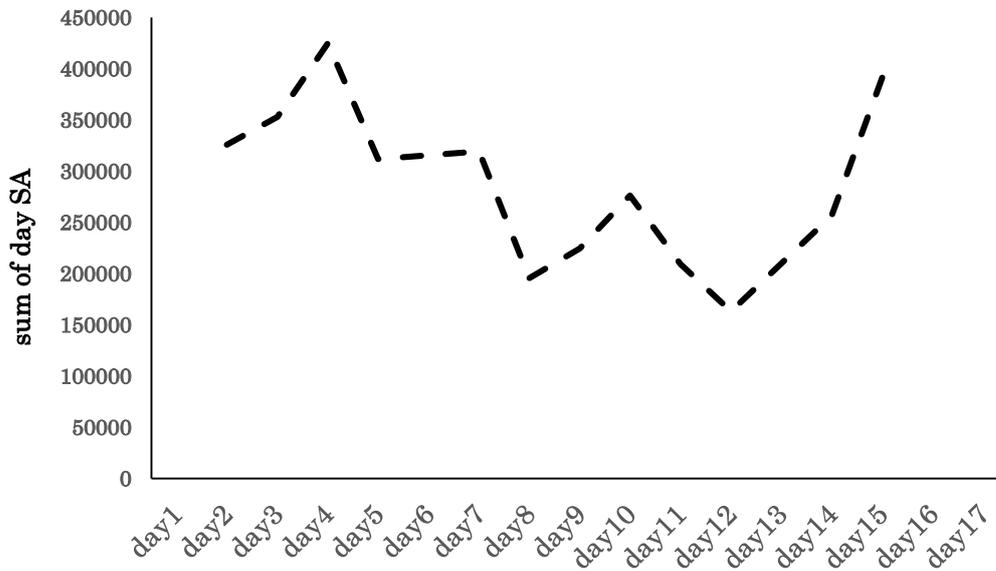


図 9 : case2 の日中合成加速度の合計

SA: synthetic acceleration

VLF のグラフと合成加速度のグラフを合成し、グラフを検証した結果 (図 10), 身体活動量と VLF は day12 以降に連動していた。

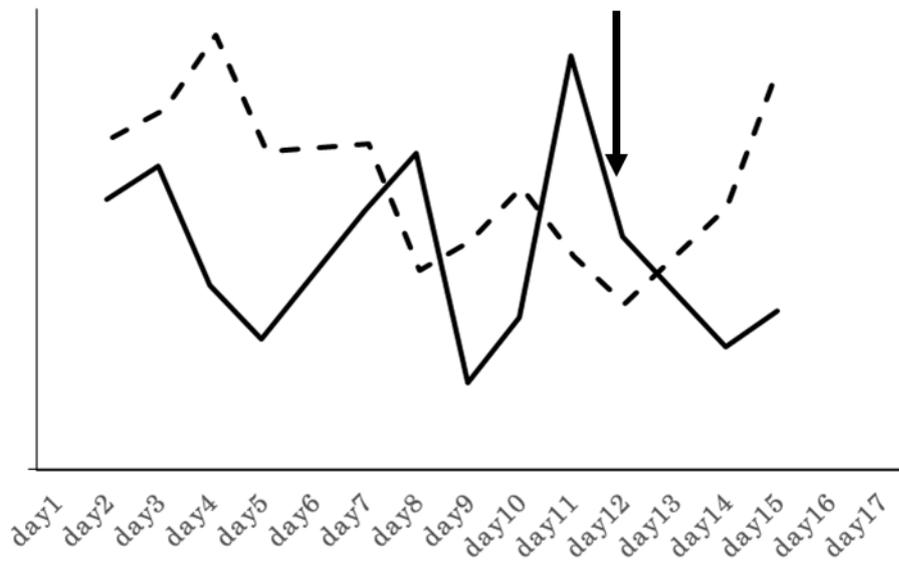


図 10 : case2 の VLF と身体活動量のグラフを合成したグラフ

実線は VLF, 点線は合成加速度を示す.

矢印部 (day12) より VLF と身体活動量の連動が観察された.

<case3>

高感度 CRP 値は常に基準値以下であった (図 11).

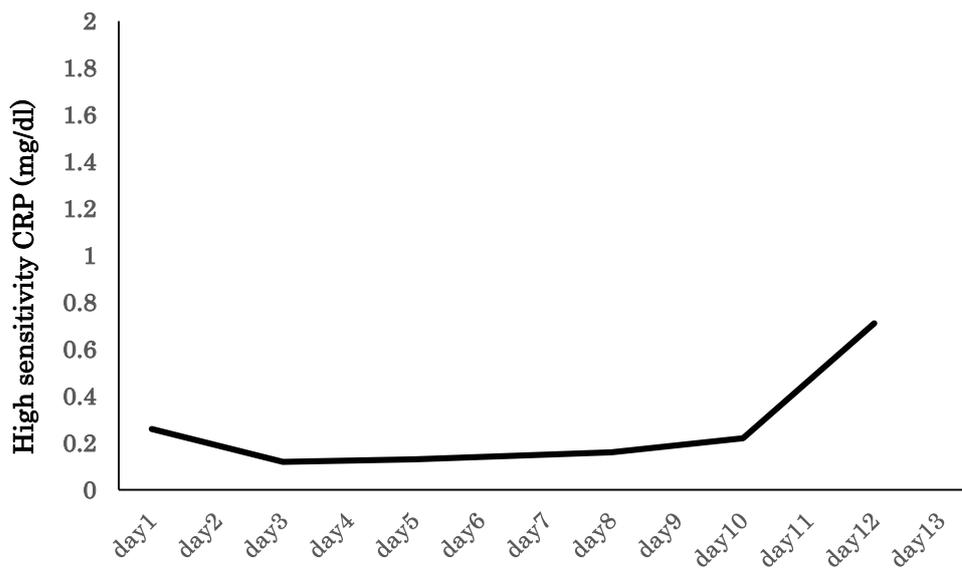


図 11 : case3 の高感度 CRP の変化

CRP: C-reactive protein

高感度 CRP の変化を示す. 測定は day1,3,5,7,10,13 に行った.

次に夜間 VLF の変化を図 12 に日中合成加速度のグラフを図 13 に示す.

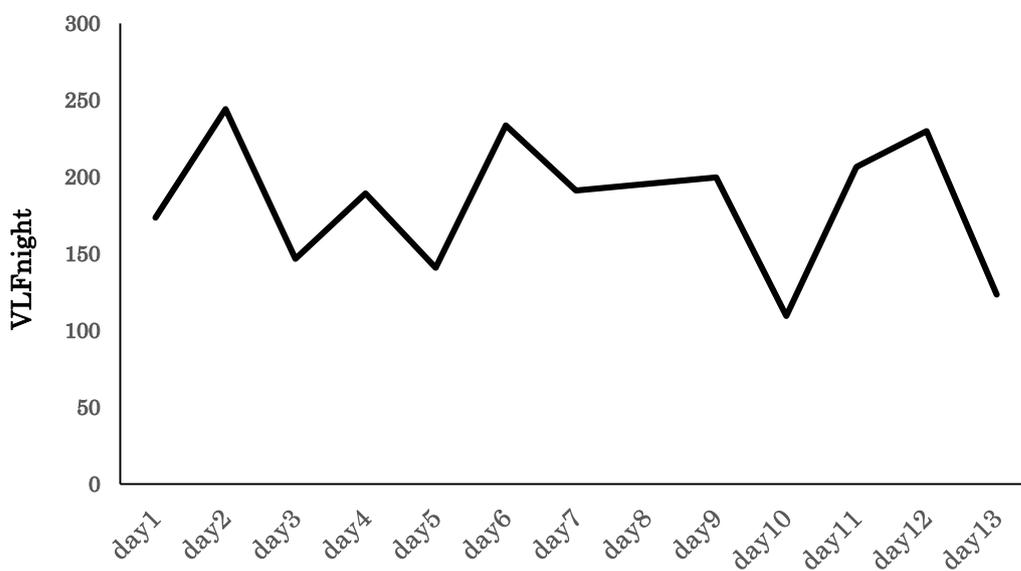


図 12 : case3 の夜間 VLF の変化

VLF: very low frequency

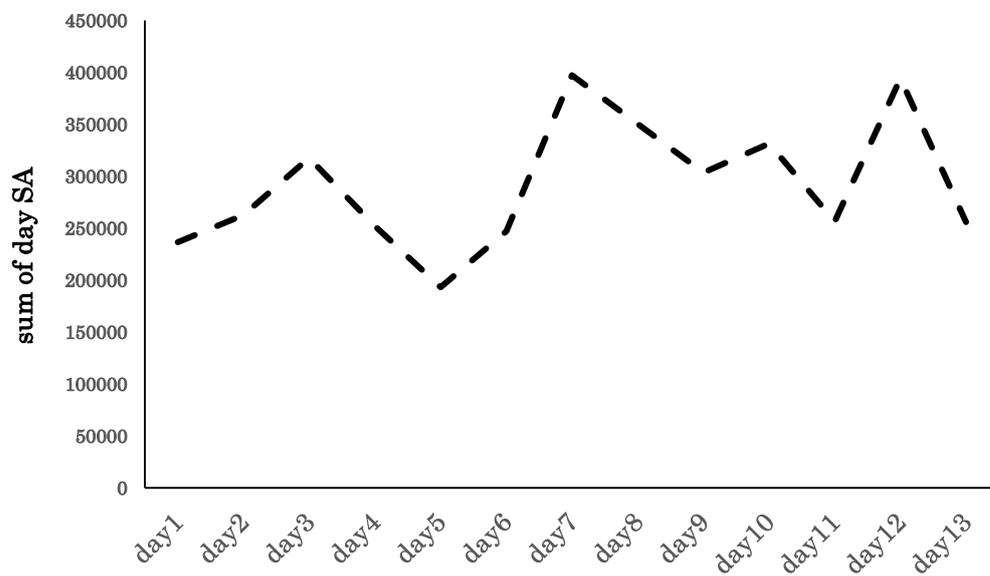


図 13 : case3 の日中合成加速度の合計

SA: synthetic acceleration

VLF と身体活動量のグラフを合成して検証した結果 (図 14), 身体活動量と VLF は測定全日を通して連動していた.

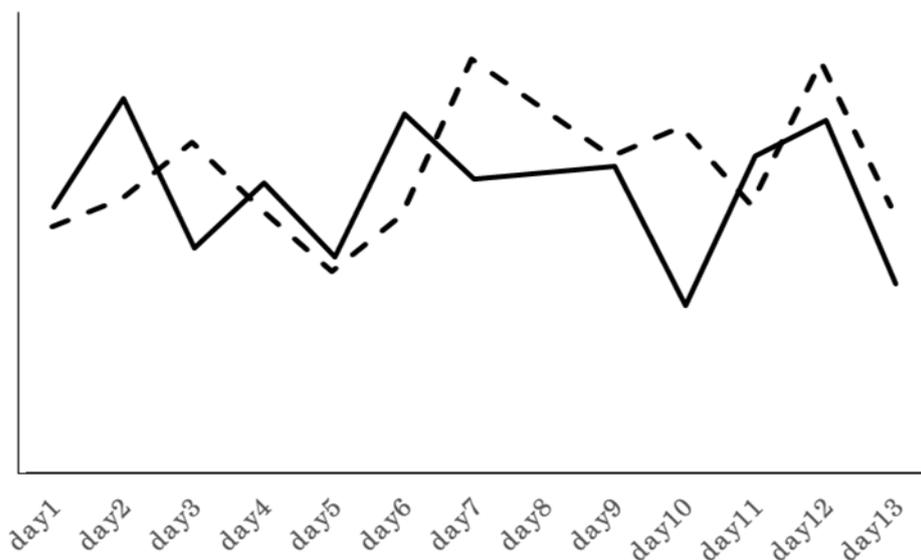


図 14 : case3 の VLF と身体活動量のグラフを合成したグラフ

実線は VLF, 点線は合成加速度を示す.

<case4>

高感度 CRP 値は day6 に基準値を下回った (図 15).

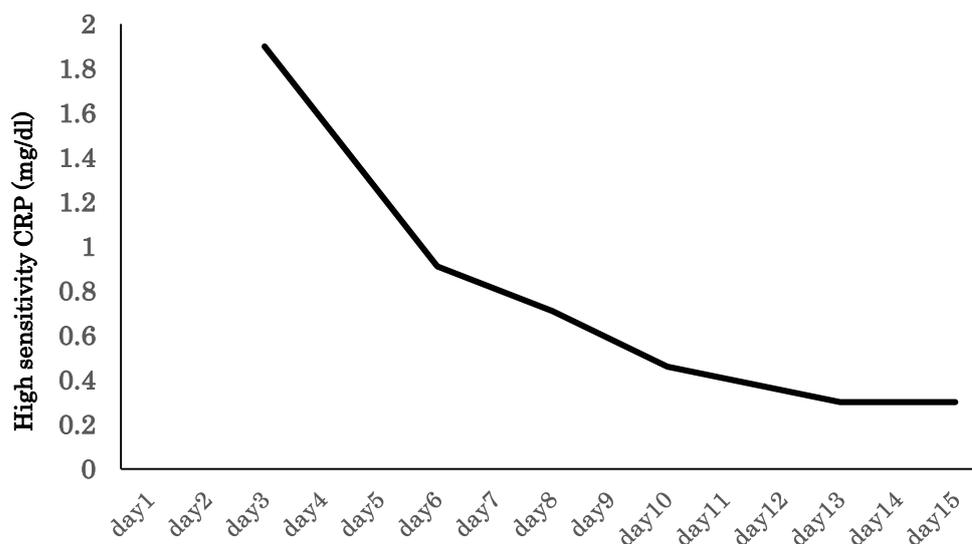


図 15 : case4 の高感度 CRP の変化

CRP: C-reactive protein

高感度 CRP の変化を示す. 測定は day3,6,8,10,13,15 に行った.

次に夜間 VLF の変化を図 16 に日中合成加速度のグラフを図 17 に示す。

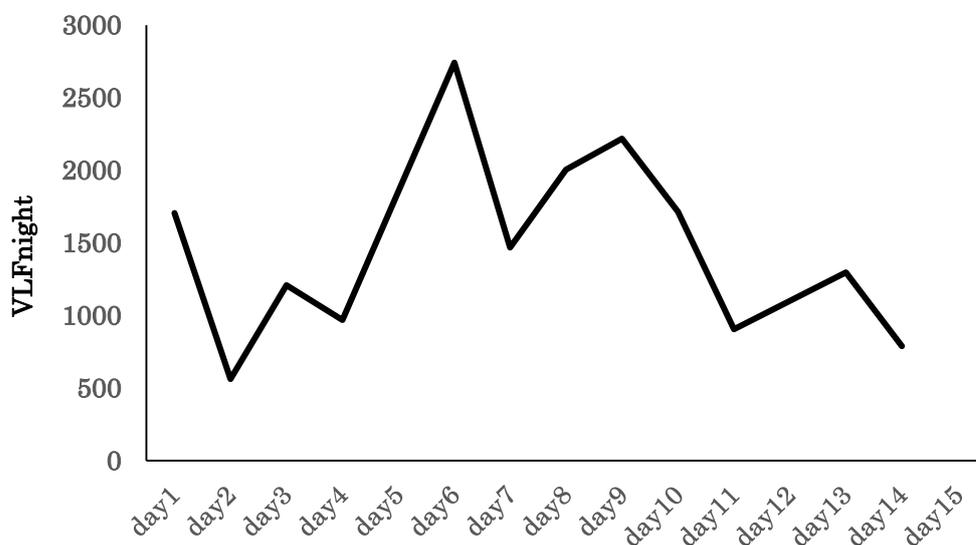


図 16 : case4 の夜間 VLF の変化

VLF: very low frequency

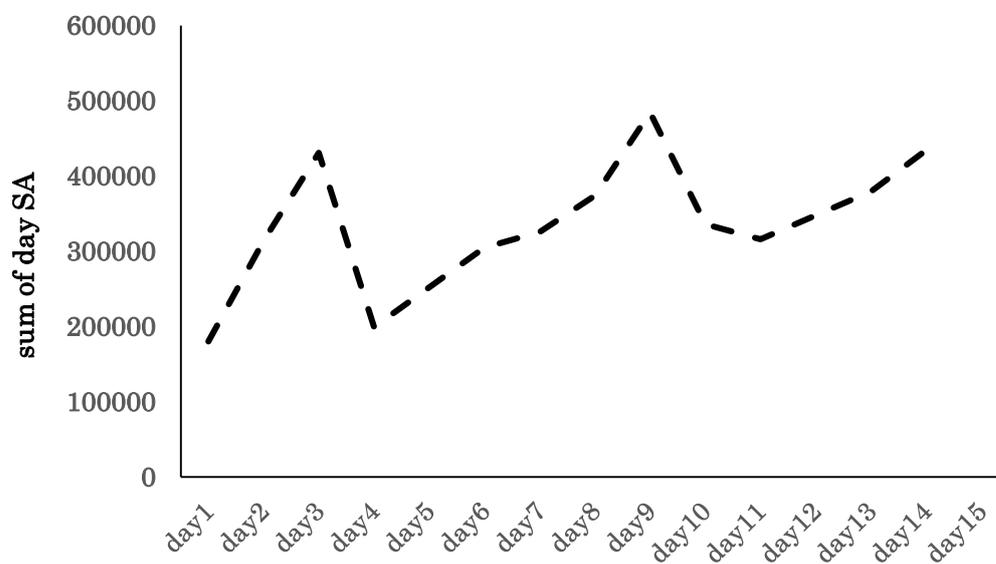


図 17 : case4 の日中合成加速度の合計

SA: synthetic acceleration

VLF と身体活動量のグラフを合成して検証した結果 (図 18), 身体活動量と VLF は day7 以降に連動していた。

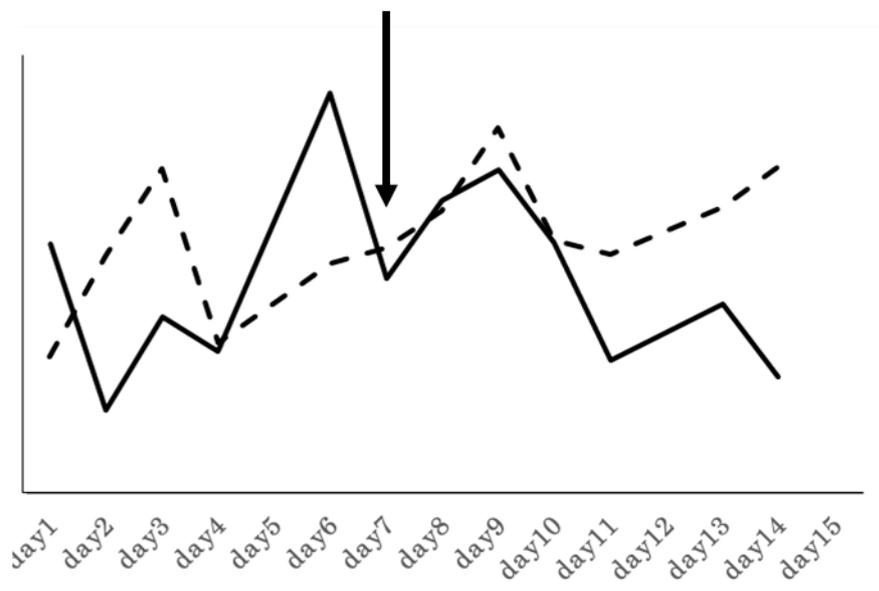


図 18 : case4 の VLF と身体活動量のグラフを合成したグラフ

実線は VLF, 点線は合成加速度を示す.

矢印部 (day7) より VLF と身体活動量の連動が観察された.

(3) 身体活動量と VLF の関連

上記のグラフによる検証の結果, day7 以降または BAD 発症後 1 週間以降に VLF と身体活動量の連動した変化が観察された. よって, case3,case4 について day1-7, day8 以降に分けて交差相関係数を算出した. Case2 について, BAD 発症後 1 週間である day10 までの交差相関係数を算出した. なお, case2 の day11 以降の交差相関係数はデータ量が少なく算出できなかった.

交差相関係数を表 16 に示す.

表 16 : VLF と身体活動量の交差相関係数

	Case2		Case3		Case4	
	Day1-10	Day11-	Day1-7	Day8-	Day1-7	Day8-
ラグ-2	-.138		-.192	.492	-.262	-.399
ラグ-1	.316		.500	-.430	.130	.412
ラグ 0	.274		-.004	.575	-.144	.118
ラグ 1	.006		-.183	.007	-.260	-.040
ラグ 2	.033		-.049	-.445	.534	-.283

各相関係数は身体活動量を伴った VLF の交差相関係数を示す. ラグ 0 とは身体活動量と VLF が同時期に変動し, ラグ 1 とは VLF が 1 日先行して変動し, ラグ-1 とは身体活動量が 1 日先行して変動することを示す.

Case2 は day10 まで中程度以上の相関は認められなかった。Case3 では day7 まではラグ-1 で最も強い相関 ($r = 0.50$) を認め、day8 以降はラグ 0 で最も強い相関 ($r = 0.58$) を認めた。Case4 では day7 まではラグ 2 で最も強い相関 ($r = 0.53$) を認め、day8 以降はラグ-1 で最も強い相関 ($r = 0.41$) を認めた。

3. 考察

本検討課題では脳血管障害急性期の自律神経活動 (VLF) と身体活動量、慢性炎症の変化を明らかにする事を目的としている。対象は 2 週間以上の入院が見込まれる脳血管障害患者であった。また理学療法や看護介入により身体活動量を増やすことができると予測される軽度から中程度の障害患者を対象とする必要があったため NIHSS が 17 点未満の患者を対象とした。自律神経活動は RR 間隔の変動を解析するため、RR 間隔が 1 拍ごとに大きく変動する心房細動例は解析ができないため除外した。取り込まれた対象者のうち、1 例は上室性不整脈により RR 間隔が不整であったことがデータ測定後に判明したため解析対象から除外した。高感度 CRP 値を 10mg/dl 以上増加させる主な原因は細菌感染症である[松尾. 2015]。その他、ウイルス感染症によっても高感度 CRP は 2 から 3mg/dl の増加をきたす[松尾. 2015]。本検討課題の対象の選定において感染症や炎症性疾患の診断がついた人は除外した。また、解析対象者に研究期間内に感染症や炎症性疾患の診断がついた人はいなかった。よって、高感度 CRP を大幅に増加させるほどの原因は研究対象者からは除外できていると考えられる。実際に、解析対象者 3 名の高感度 CRP は 2mg/dl 以上の変動は認めなかった。解析の出来た 3 症例の症例検討の結果、個人差はあるが概ね慢性炎症反応を基準とした VLF と身体活動量の変化をとらえる事が出来た。各対象者の変化について以下に考察する。

本研究の仮説は次のとおりである。脳血管障害発症後の 1 週間程度は炎症反応が高い状態で推移し、自律神経活動も身体活動量の変化に関わらず大きく変動すると考えた。炎症反応が収束した後は VLF と身体活動量が連動して変化すると考えた。回復期の脳血管障害患者において VLF と身体活動量は強い関連がある (Usui.H., & Nishida.Y., 2015)。急性期の脳血管障害患者では、SIDS と呼ばれる症状が生じる場合がある (Dirnagl,U.,et al. 2007)。SIDS は自律神経活動の急激な変化を伴った、局所的な炎症性変化や免疫活動の低下を主症状とする (Dirnagl,U.,et al. 2007)。SIDS は急性の脳血管障害によるショックから中枢機能を防御する活動と考えられている (Dirnagl,U.,et al. 2007)。SIDS が生じている間、生体内は急性の炎症反応に支配されており、自律神経活動も大きく変動する (Yan,F.L., & Zhang,J.H., 2014)。VLF は慢性炎症と関連の強い指標であるが (Lampert,R., et al., 2008)、急性炎症によっても変化する (Lanza,G.A., et al., 2011)。SIDS の症状の多くは脳血管障害発症後 1 週間程度で収束し、急性炎症指標も低下する (Yan,F.L., & Zhang,J.H., 2014)。以

上が本検討課題の仮説の根拠である。最も仮説に近い変化を示したのが case4 であった。Case4 では day8 の高感度 CRP が 1.0mg/dl を下回り、脳血管障害発症後約 1 週間で高感度 CRP の値は収束した。Day8 以降について VLF と身体活動量の変化を検証すると、身体活動量と VLF は連動して変化しているが、身体活動量は VLF に 1 日先行して変化していた。一方、day7 以前は上記のような関係は認められなかった。よって、炎症反応が収束する day8 以降に身体活動量の変化に伴って VLF が変化することが分かった。Case3 でも同様の連動が認められたが、day8 以降は身体活動量と VLF が同日に連動して変化し、day7 以前は身体活動量が VLF に 1 日先行して変化していた。上記の VLF と身体活動量の関連は正の相関を示しており、脳血管障害患者の身体活動量と自律神経活動の関連を横断的に調べた先行研究の結果とも一致している(Usui.H., & Nishida.Y. 2015)。炎症反応が収束した day8 以降は身体活動量が増加したのち、VLF が変化する可能性がある。急性期脳血管障害患者の身体活動量は離床やリハビリテーションによって増加する。身体活動量の増加によって、骨格筋への血流配分や中枢への必要な血流量の増加、重力の変化に伴う血圧の変化などにより身体は血行動態の変化を必要とする(Shimizu,K.,et al., 2007)。生体での血行動態は自律神経活動により調節される。急激な血行動態の変化は急性の交感神経活動及び副交感神経活動の変動により生じる。一方、VLF は急性の変動ではなく持続的な自律神経活動の変動を示す指標である[臼井, 2013]。VLF が大きいと持続的な変動は少なく、VLF が小さいと持続的な自律神経活動の変動は大きい事を表す[臼井, 2013]。身体活動による交感神経活動の亢進と副交感神経活動の低下は、安静時の副交感神経活動の活性化を促す(Manrique,C., et al., 2009)。安静時の副交感神経活動の活性化は CAP を介して、炎症反応を抑制する(Johnston, G., & Webster, N., 2009)。また、身体活動の増加に伴い、安静時の RAS が抑制される(Black,P.H., 2006)。以上のような身体活動に伴う自律神経活動の変化を VLF が反映したと考えられる。以上が、身体活動量が VLF に先行して変化した理由である。

高感度 CRP は単球やマクロファージの血管内での反応を約 6 時間後から 48 時間後に反映するため、半日から 2 日程度の潜伏期間がある[松尾. 2015]。そのため、day8 で測定された高感度 CRP が実際は day6 から day7 の炎症反応を反映すると考えられる。本検討課題の VLF は夜間値を採用している。VLF の測定時間は 14 時から翌 12 時までであるため、day7 の夜間 VLF は実際も day7 の夜間 VLF を示す。Case3 と case4 において、高感度 CRP は day8 に測定されている。以上のことから、高感度 CRP の潜伏期間を考慮しても、day7 までと day8 からの 2 つの時期に分けて行った解析は妥当であり、研究結果にも影響しなかったと言える。

Case2 は day3 に BAD を発症した。BAD は脳血管障害後に生じる症状の進行であり、day3 以降高感度 CRP も上昇した。Day10 に収束し、day10 までと day11 以降に分けて分析したところ、高感度 CRP が収束する day10 まででは VLF と身体活動量の関連を認めな

かった。Day11以降はデータ数が少なく交差相関係数の計算に至らなかった。Case2では他の症例と比べて高感度CRPが1.0mg/dl程度、大きく変動している。感染症の場合は2mg/dl以上変動するため[松尾, 2015], 感染症が原因であるとは考えにくい。Case2で高感度CRPが変動した原因はBADによる変化であると考えられる。BADは徐々に進行する。Case2ではday3にBADを発症し、day10に症状が寛解した。高感度CRPはday8まで増加しているため、潜伏期を考慮するとBADによる症状進行が炎症性変化をもたらしたと考えられる。

本研究の結果、高感度CRPが1.0未満に低下し、急性の炎症反応が収束する時期より、身体活動量と自律神経活動が連動して変化することが明らかとなった。高感度CRPは慢性炎症を示す指標であるが、急性炎症反応によっても大幅に増加する。一般にCRP値が1.0以上の場合、急性炎症反応が生じているとされる。SIDSの状態の場合、急性の局所的かつ劇的な炎症反応が生じている可能性がある。特に、脳血管障害の急性期では脳機能を防御するため、免疫反応に応じて自律神経活動も大幅な変動を示し、身体活動量の変化に伴った変動をしない可能性がある。脳血管障害後の脳を防御するための上記のような活動は概ね1週間程度で収束すると考えられる(Yan, F.L., & Zhang, J.H., 2014)。BAD例についてはBAD発症時を脳血管障害発症日とすると、同様に1週間程度での収束が観察されている。以上が、脳血管障害発症1週間後以降に自律神経活動と身体活動量が連動して変化した理由と考えられる。先行研究でのSIDSに伴う炎症反応の増加が、脳血管障害発症後1週間程度で収束している(Worthmann, H., et al. 2015)ことも本研究の結論を裏付ける。

本研究の先行研究として回復期リハビリテーション病棟に入院中の脳血管障害患者を対象に、自律神経活動と身体活動量の関連を調べた。発症後1ヶ月から3ヶ月の回復期の脳血管障害患者では、VLFと身体活動量に強い相関を認めた(Usui, H., & Nishida, Y. 2015)。VLFは主に心血管疾患の予後(Battipaglia, I., et al., 2010; Stefano, G., & Maria, T.L., 2005)や死亡率(Ryan, M.L., et al. 2011)などを示す指標であり、脳血管障害患者の再発予防に対してVLFを評価指標として用いられることが示唆されている。本研究の検討課題1と検討課題2により、脳血管障害再発予防を目的とした回復期リハビリテーション病棟の身体活動量の介入意義と方法が明らかとなった。一方、急性期の慢性炎症反応が、脳血管障害の再発を予測することが分かっており(Bharosay, A., et al., 2011), 脳血管障害の再発予防には急性期からの介入が必要であると考えられる。急性期の脳血管障害患者にも適用できる評価指標の開発が必要である。VLFなど心拍変動を用いた自律神経活動の評価は、簡便かつ安価で継続的に評価が可能である[西田ら., 2012]。急性期脳血管障害患者に対して、VLFと身体活動量が連動して変化する時期を推定することで、急性期の脳血管障害患者へ適応する評価の開発研究を行う事が出来る。本検討課題の結果、BAD例でない場合、脳血管障害発症から1週間以上経過した時にVLFと身体活動量が連動して変化すると結論付けられる。

検討課題3では急性期脳血管障害患者の慢性炎症反応、身体活動量及びVLFの変化を検

証した。結果、脳血管障害発症 1 週間後より、身体活動量と VLF が連動して変化することが明らかとなった。脳血管障害発症後は、SIDS という現象により一時的に炎症反応と自律神経活動が大きく変動することがわかっている。本研究の新規性は発症後の VLF と身体活動量に着目して、2 週間の経時的な変化を観察する点にある。以前行った研究により脳血管障害患者の VLF と身体活動量は強い相関があることが明らかとなった。しかし脳血管障害の急性期では SIDS により、VLF と身体活動量が連動して変化しない可能性があった。VLF と身体活動量が脳血管障害発症 1 週間以降に連動する事が明らかとなったことが本検討課題の成果である。本検討課題により、今後、脳血管障害急性期での VLF と身体活動量を測定する時期が推定でき、VLF を脳血管障害の再発を評価する指標として確立する研究に応用する事が出来る。

第V章 統括

1. 統合と解釈

本研究は、3つの検討課題を通して脳血管障害の再発予防のための介入手段と評価方法を確立するための基礎的データを構築し、身体活動量への介入意義とVLFで評価する根拠を確立することを目的としていた。

検討課題1により、回復期病棟において脳血管障害患者の身体活動量が増加することが明らかとなった。また身体活動量を効率的に増やす方法を明らかにした。博士研究は身体活動量の増加を脳血管障害の再発予防のための介入手段として確立する基礎的研究である。検討課題1で得られたデータによりその後の検討課題の前提となるデータを得ることができた。検討課題2により、回復期の脳血管障害患者の身体活動量は脳血管障害の再発を予測し、1か月以内に身体活動量が増える人は増えない人と比べて脳血管障害が再発しにくいことが明らかとなった。検討課題1と検討課題2により、脳血管障害患者において身体活動量の増加は脳血管障害の再発を予防する理学療法手段となりうることが示唆された。検討課題3により、脳血管障害発症1週間後より、身体活動量とVLFが連動して変化することが明らかとなった。検討課題3では検討課題1及び2で明らかとなった脳血管障害患者に対する身体活動量増加の効果をVLFにより判定できうることが示唆された。検討課題3の結果はVLFを脳血管障害の再発予防の評価手段として確立するための基礎的データとなる。

3つの検討課題を通して、回復期の身体活動量の増加が脳血管障害の再発に影響を与える事、身体活動量を増やす方策を確立した事、急性期でのVLFと身体活動量の変化の特徴が明らかとなった。本研究の独創性は、急性期から回復期までの入院患者を対象とし、脳血管障害の再発を理学療法の目標に、身体活動量の増加を介入手段として、VLFを評価手段として用いる根拠を確立した点にある。博士研究で得られた成果は、脳血管障害の再発をVLFで評価し、身体活動量の増加により予防する実践的な研究へ応用する事が出来る。

2. 理学療法への応用

本研究で得られた成果の理学療法への応用の可能性について述べる。脳血管障害に対する理学療法は、主に身体機能の回復と廃用症候群の予防による日常生活活動の再獲得、社会復帰を目的に行われている。急性期や回復期脳血管障害患者を対象にした多くの理学療法研究も、身体機能や日常生活活動能力をアウトカムとしている。脳血管障害は再発率が高く再発による障害の増悪が患者本人にとっても社会にとっても不利益が大きいの。本研究では脳血管障害の再発予防を目的に行った。本研究で得られた成果により、理学療法によ

って脳血管障害の「再発予防」が可能である根拠を示す事が出来たと考えている。特に回復期リハビリテーション病棟において、脳血管障害患者の身体活動量を増加させる事は理学療法の重要な目的となることが示唆された。また、急性期においても身体活動量を増やす事で予後に関わる自律神経活動が改善する事が明らかとなった。急性期の理学療法においても出来る限り身体活動量を増やすことの利益が明らかとなった。以上が理学療法への応用であり、理学療法の新たな目的を開発する事が出来たと考えている。

3. 研究の限界と課題

各検討課題の限界について述べる。検討課題1では、対象者が歩行の自立している人とした点である。本研究により認められた身体活動量の増加効果は主に歩行に依存していた。実際に研究対象者の組み入れの際に、半数以上の人を歩行ができないことを理由に対象から除外した。そのため、車椅子駆動やその他活動などによる身体活動量の増加効果は検証できなかった。歩行ができない人に対する身体活動量の増加方法を検証することは今後の課題となる。さらに、無作為化比較試験であるが、介入が患者に対する理学療法士による教育という特性のため、盲検化が出来なかった点も検討課題1の限界である。また、研究対象者の平均年齢は75歳であった。介入方法が理解できない人は予め研究対象から除外した。しかし、解析対象者全員が介入方法を理解できたかどうかはわからないという点も本研究の限界である。理解できたかどうかを判断することはできないが、介入群と対照群を比較して介入群で身体活動量増加の効果が得られている点から、介入内容の理解度に関わらず本検討課題で用いた方法は身体活動量増加の効果があると考えられる。しかし、高齢者でもさらにわかりやすい介入方法を検討することで、本検討課題で効果が認められなかった、総活動量や非活動時間に対しても効果があるかもしれない。本検討課題は入院患者を対象としている。そのため、対象者に対して医療関係職種が多く関わる事ができる。リハビリテーション職種と看護師や介護士らによる他職種連携は身体活動量を増やす上で効果的な方法だと考えられる。今後の検討課題である。検討課題2では、後方視的なデータ収集のため、身体活動量の測定時期が対象者によってばらつきがあった点が限界である。また、再発例が4例と少なく、年齢や既往歴といった交絡因子を調整すると有意な回帰式を得られなかった点や、クロス集計表を用いた分析では交絡因子を調整すると、有意ではあるが信頼区間が非常に広がった点は今後の追跡研究が必要であることを認識する結果となった。今後、身体活動量を増やして実際に脳血管障害の再発を予防する介入研究が必要となる。検討課題3では、2週間連続の測定のため、対象者数が少ないことが研究の限界である。また、急性期脳血管障害患者が対象のため、上室性不整脈やBADなどの血管イベントにより解析対象者が限られたことも対象者数を減らした要因になった。各対象者への症例検討により結論を導き出したが、さらなる例数の増加が必要かもしれない。

4. 研究の成果

本研究の目的と課題及び得られた成果について以下に箇条書きで整理する

研究目的

急性期及び回復期の脳血管障害患者の再発予防を目的とした理学療法に対して、身体活動量への介入意義と自律神経活動により評価する根拠を確立すること

研究課題

検討課題 1: 回復期リハビリテーション病棟入院患者の身体活動量に対して、グラフを用いた具体的なフィードバックを用いた理学療法介入が効率的に身体活動量を増やす効果があるかどうかを無作為化比較試験により検証した。

検討課題 2: 回復期リハビリテーション病棟に入院した脳血管障害患者の身体活動量及び脳血管障害再発の有無について後方視的にデータを収集し、身体活動量の増加が脳血管障害の再発の有無に与える影響を検証した。

検討課題 3: 急性期脳血管障害患者に対して発症から 2 週間の自律神経活動 (VLF) と炎症反応、身体活動量の変動を経時的に測定した。急性炎症反応が収束する時期を基準に身体活動量と VLF が連動して変化することを観察し、急性期脳血管障害患者に適した自律神経活動の測定時期を推定した。

研究で得られた成果

- ・回復期リハビリテーション病棟入院患者の身体活動量に対して、従来の理学療法プログラムにグラフを用いた具体的なフィードバックを用いた理学療法プログラムを追加すると身体活動量を増やす効果が大きいことが明らかとなった。
- ・回復期リハビリテーション病棟の脳血管障害患者において、入院後に身体活動量が増えなかった患者は、増えた患者よりも脳血管障害再発率が高かったことから、身体活動量の増加が脳血管障害の再発に影響することが示唆された。
- ・急性期脳血管障害患者において、発症 1 週間後に急性炎症反応が収束した後、身体活動量の増加に伴い、同日または翌日に VLF が上昇することが明らかとなった。この結果により、回復期の脳血管障害患者で VLF と身体活動量が正の相関関係を示すという先行研究 (副論文) の結果が、脳血管障害発症 1 週間以降の急性期患者でも観察される事を証明し、脳血管障害発症 1 週間以降が、脳血管障害患者に対する自律神経活動の評価時期として推奨できた。VLF を脳血管障害再発の評価指標として開発する研究に応用できるデータとなった。

謝辞

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

聖隷クリストファー大学の学部生の時にはじまり，博士前期過程から博士論文の作成に至るまでの長い間，惜しみないご指導を頂きましたリハビリテーション科学研究科の西田裕介教授に心より感謝を申し上げます。研究協力を頂きました，東京都済生会中央病院神経内科，リハビリテーション科の皆様，市立御前崎総合病院リハビリテーション科の皆様
に心より感謝を申し上げます。

最後に常に応援し支えてくれた家族に感謝の意を表し，博士論文の謝辞といたします。

引用文献

- Abdul-Rahim,A.H., Perez,A.C., Fulton,R.L., Jhund,P.S., Latini,R., Tognoni,G., . . .G
ISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators. (2015). Risk
of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: An
analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure
(CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'
Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation*, 28;131
(17), 1486-1494.
- Ainsworth,B.E., Haskell,W.L., Herrmann,S.D., Meckes,N., Bassett,D.R.Jr., Tudor-Lo
cke.C., . . . Leon,A.S. (2011). Compendium of Physical Activities: A Second
Update of Codes and MET Values. *Med Sci Sports Exerc*, 43(8), 1575-1581.
- Akselrod,S., & Gorodon,D. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuati
on: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213,
220-222.
- Assoumou,HG., Pichot,V., Barthelemy,J.C., Dauphinot,V., Celle,S., Gosse,P., . . . Ro
che,F. (2010). Metabolic syndrome and short-term and long-term heart rate
variability in elderly free of clinical cardiovascular disease: The PROOF st
udy. *Rejuvenation Res*, 13(6), 653-663.
- Avila-Funes.J.A., Aguilar-Navarro.S., Gutierrez-Robleso.L.M., Ruiz-Arregui.L., & A
mieva.H. (2011). Cognitive impairment and low physical activity are the c
omponents of frailty more strongly associated with disability. *JNHA*, 15(8),
683-689.
- Basic Kes,V., Simundic,A.M., Nikolac,N., Topic,E., & Demarin,V. (2008). Pro-inflam
matory and anti-inflammatory cytokines in acute ischemic stroke and their
relation to early neurological deficit and stroke outcome. *Clin Biochem*. 41
(16-17), 1330-1334.
- Battipaglia,I., Barone,L., Mariani,L., Infusino,F., Remoli,R., Careri,G., . . . Tarzia,P.
(2010). Relationship between cardiac autonomic function and sustained ve

entricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillators. *Europace*, 12(12), 1725-1731.

Bharosay,A., Saxena,K., Varma,M., Bharosay,V.V., & Pandey,A. (2011). Correlation between proinflammatory serum markers: high sensitivity C-reactive protein, interleukin-6 with disability score in acute ischemic stroke. *Indian J Clin Biochem*. 26(3), 279-282.

Black,P.H. (2006). The inflammatory consequences of psychologic stress: Relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type. *Med Hypotheses*, 879-891.

Boysen,G., Krarup,L.H., Zeng,X., Oskedra,A., Kōrv,J., . . . Truelsen,T.(2009). ExStroke Pilot Trial of the effect of repeated instructions to improve physical activity after ischaemic stroke: a multinational randomised controlled clinical trial. *BMJ*, 22, 339, b2810.

Bruunsgaard,H. (2005). Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J.Leukocyto.Biol*, 78, 819-835.

Carroll,S.L., Greig,C.A., Lewis,S.J., McMurdo,M.E., Sniehotta,F.F., . . . Mead,G.E.(2012). The use of pedometers in stroke survivors: are they feasible and how well do they detect steps? *Arch Phys Med Rehabil*, 93(3), 466-470.

Dirnagl,U., Klehmet,J., Braun,J.S., Harms,H., Meisel,C., . . . Meisel,A. (2007). Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke*. 38(2), 770-773.

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators.(2015). Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 385, 117-178.

Goran, K., & Jennifer, T. (2006). Viewpoint The immune system and atherosclerosis. *Circulation*, 19, f145-146.

- Herder,C., Peltonen,M., Koenig,W., Sütffels,K., Lindström,J., Martin,S. , & Ilanne-P
 arikka,P. (2009). Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnis
 h Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*, 52(3), 433-442.
- Idicula,TT., Brogger,J., Naess,H., Waje-Andreassen,U., & Thomassen,L. (2009). Ad
 mission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with st
 roke severity and mortality: the 'Bergen stroke study'. *BMC Neurol*, 28, 9-
 18.
- Janszky,I., Ericson,M., Lekander,M., Blom,M., Buhlin,K., Georgiades,A., & Ahnve,S.
 (2004). Inflammatory markers and heart rate variability in women with c
 oronary heart disease. *J Intern Med*, 256(5), 421-428.
- Johnston, G., & Webster, N. (2009). Cytokines and the immunomodulatory functio
 n of the vagus nerve. *Brit J Anaesthesia*, 102, 453-462.
- Lampert,R., Bremner,J.D., Su,S., Miller,A., Lee,F., Cheema,F., . . . Vaccarino,V. (20
 08). Decreased heart rate variability is associated with higher levels of infl
 ammation in middle-aged men. *Am Heart J*, 156(4), 759,e1-7.
- Lanza,G.A., Barone,L., Scalone,G., Pitocco,D., Sgueglia,G.A., Mollo,R., . . . Crea,F.
 (2011). Inflammation-related effects of adjuvant influenza A vaccination on
 platelet activation and cardiac autonomic function. *J Intern Med*, 269(1), 1
 18-125.
- Lin,Y.S., Tung,T.H., Wang,J., Chen,Y.F., Chen,T.H., Lin,M.S., . . . Chen,M.C. (2015).
 Peripheral arterial disease and atrial fibrillation and risk of stroke, heart f
 ailure hospitalization and cardiovascular death: A nationwide cohort study.
Int J Cardiol, 17(203), 204-211.
- Manrique,C., Lastra,G., Gardner,M., & Sowers,J.R. (2009). The renin angiotensin
 aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidativ
 e stress. *Med Clin North Am*, 93(3), 569-582.

- Mohan, K.M., Wolfe, C.D., Rudd, A.G., Heuschmann, P.U., Kolominsky-Rabas, P.L., & Grievette, A.P. (2011). Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 42, 1489-1494.
- Pedersen, B.K. (2011). Muscles and their myokines. *J Exp Biol*, 15(214(Pt 2)), 337-346.
- Prather, A.A., Carroll, J.E., Fury, J.M., McDade, K.K., & Ross, D. (2009). Gender differences in stimulated cytokine production following acute psychological stress. *Brain Behav Immun*, 23(5), 622-628.
- Priya, P., Rita, Krishnamurthi., Arfan, M.I., Albert, H., Saira, S.M., Yury, V., . . . Stroke Riskometer™ Collaboration Writing Group. (2015). The Stroke Riskometer™ App: Validation of a data collection tool and stroke risk predictor. *Int J Stroke*. 10(2), 231-244.
- Rutten, G.M., Meis, J.J., Hendriks, M.R., Hamers, F.J., Veenhof, C., & Kremers, S.P. (2014). The contribution of lifestyle coaching of overweight patients in primary care to more autonomous motivation for physical activity and healthy dietary behaviour: results of a longitudinal study. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 16(11), 86.
- Ryan, M.L., Ogilvie, M.P., Pereira, B.M., Gomez-Rodriguez, J.C., Manning, R.J., . . . Proctor, K.G. (2011). Heart rate variability is an independent predictor of morbidity and mortality in hemodynamically stable trauma patients. *J Trauma*, 70(6), 1371-1380.
- Shimizu, K., Kimura, F., Akimoto, T., Akama, T., Kuno, S., & Kono, I. (2007). Effect of free-living daily physical activity on salivary secretory IgA in elderly. *Med Sci Sports Exerc*, 39(4), 593-598.
- Stefano, G., & Maria, T.L. (2005). Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Euro Heart J*, 26, 357-362.

- Steg,PG., Bhatt,DL., Wilson,PW., D'Agostino,R.,Sr,..... Goto,S.(2007). One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*, 297 (11),1197-1206.
- Stein,P.K. , & Barzilay,J.I. (2008). Higher levels of inflammation factors and greater insulin resistance are independently associated with higher heart rate and lower heart rate variability in normoglycemic older individuals the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*, 56, 315-321.
- Strath,S.J., Swartz,A.M., Parker,S.J., Miller,N.E., Grimm,E.K., & Cashin,S.E.(2011). A pilot randomized controlled trial evaluating motivationally matched pedometer feedback to increase physical activity behavior in older adults *J Phys Act Health*, 8(2) : S267-74.
- Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. (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.
- Taylor,J.A., Carr,D.L., Myers,C.W., & Eckberg,D.L. (1998). Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*, 98, 547-555.
- Usui,H., & Nishida.Y. (2015). Relationship between physical activity and the very low-frequency component of heart rate variability after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 24(4), 840-843.
- von Känel,R., Kudielka,B.M., Preckel,D., & Hanebuth,D.F. (2006). Delayed response and lack of habituation in plasma interleukin-6 to acute mental stress in men. *Brain Behav Immun*, 20, 40-48.
- Western,M.J., Peacock,O.J., Stathi,A., & Thompson,D. (2015). The understanding and interpretation of innovative technology-enabled multidimensional physical activity feedback in patients at risk of future chronic disease. *PLoS One*.

4, 10(5), e0126156.

West,T., & Bernhardt.J.(2012). Physical activity in hospitalised stroke patients. *Stroke Res Treat*, 813765.

Wolsk,E., Mygind,H., Grøndahl,T.S., Pedersen,B.K., & van Hall,G. (2010). IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299(5), E832-840.

Worthmann,H., Tryc,A.B., Dirks,M., Schuppner,R., Brand,K., . . . Weissenborn,K. (2015). Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation*, 23, 12-13.

Yan,F.L., & Zhang,J.H.(2014). Role of the sympathetic nervous system and spleen in experimental stroke-induced immunodepression. *Med Sci Monit*. 1, 20, 2 489-2496.

臼井晴信. (2013). 回復期リハビリテーション病棟の脳血管障害患者における身体活動量と慢性炎症に関連する持続的な自律神経活動との関係. 2012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 修士論文

西田裕介, 臼井晴信, 和久田未来. (2012). 自律神経系の測定法-エビデンスにつなげるための臨床場面で身近に使える測定法-. *理学療法*, 29(10), 1169-1177.

松尾収二. (2015). CRP(C反応性蛋白). *Medecina*, 52(4), 159-161.

松澤佑次. (2011). メタボリックシンドロームの概念とその変遷. *日本臨牀*, 69(増刊号1), 15-19.