

令和 3 年 8 月 27 日現在

機関番号：82404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03138

研究課題名(和文) 頸髄損傷者の自律神経機能維持を目指した身体活動管理に関する研究

研究課題名(英文) The interaction between autonomic nervous system and physical activity among spinal cord injury patients

研究代表者

赤居 正美 (Akai, Masami)

国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・その他部局等・研究所顧問

研究者番号：80143452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：脊髄損傷者に対し運動刺激が自律神経の機能調節にどのように働くかを検討した。動物実験ではラットの血圧モニタリングを行い、運動刺激が血圧の低下と交感神経活動の低下を引き起こすことを示した。また、脊髄損傷者の長時間心拍モニタリングの実験では、一日を通じて自律神経活動の変動幅が極めて少ないことを明らかにした。さらに運動刺激は短期的には心拍出量を増やし、交感神経優位な状態を誘導することが示された。これらの結果から脊髄損傷者における日中時間帯の簡易運動あるいは物理刺激を用いた疑似運動は、交感神経系の賦活化をもたらし、一日を通じた自律神経活動の変化幅を増やし、その機能を高める作用があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊髄損傷者を代表とする運動が困難な障害者において、体調管理は日常の課題であるが、運動刺激をどのように体調管理に用いるかは不明であった。今回の結果は脊髄損傷者では自律神経活動の変動幅が著しく減少しており、この神経活動を賦活化するために、麻痺した筋肉への電気刺激が有用であることを示している。これは多くの慢性期の身体障害者の健康管理に寄与する知見となる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the interaction between exercise and autonomic nervous system in spinal cord injury patients. In the animal model, we revealed that exercise induces reduction of sympathetic nerve activity in a long term. In human spinal cord injury patients, we monitored heart rate for 24 hrs and evaluate autonomic nerve functions. We revealed that in those patients, the variability of autonomic nerve function is very small compared with able subjects. Activation of paralyzed muscles by neuromuscular electrical stimulation induced temporary activation of sympathetic nerves. Taken together, we assume that activation of paralyzed muscles in spinal cord injury patients has impact on autonomic nervous functions and increase the variability.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：自律神経機能 経皮的神経電気刺激

1. 研究開始当初の背景

頸髄損傷は脊髄損傷の中でも上下肢に麻痺を呈するために運動機能が著しく制限されていることと、交感神経幹の損傷により自律神経機能が障害されていることが特徴として挙げられる。本邦では年間約 4~5000 例の外傷性脊髄損傷が発生し、頸髄損傷はその中の 8 割を占めている。急性期の医療技術の発展にともない、頸髄損傷者の生命予後は改善している一方、受傷からの時間経過とともに増加する二次的な合併症に対する対応は増加傾向にある。自律神経機能は交感神経と副交感神経から構成され、頸髄損傷者においては交感神経機能が障害されるため、低血圧、徐脈を呈することとなる。また、自律神経系の機能不全により免疫力低下、易疲労性、排便障害、発汗障害が生じることが知られており、生活の質を低下させる要因となっている。自律神経機能は一般的な検査では評価が困難で、また機能調整のための薬剤治療も確立していないため、臨床現場での対応方法の開発は喫緊の課題である。

一方、頸髄損傷者は麻痺のため身体活動の著しい低下を来す。身体活動低下(不活動)は全身の様々な臓器で慢性炎症を引き起こし、代謝障害や心血管病変の誘因となり(Libby P, Nature, 2011)、その影響は神経組織にも及ぶことが知られている(Pruimboom L, Behav Neurol, 2015)。これに対し適度な運動は生活習慣病を中心に様々な病態の予防と改善に有効であることが提唱され、自律神経の調整機能を高めることも報告されている。しかし、頸髄損傷者には日常生活の中で易疲労性を訴えるケースが多く、運動習慣の実践は容易ではない。易疲労性の要因は様々であるが、自律神経機能の低下と易疲労性の関係を示す報告もあることから(Rodrigues D, Spinal cord, 2016)、頸髄損傷者は、不活動と自律神経機能低下の負のスパイラルに陥っている可能性が考えられる。

こうした状態を改善するためには頸髄損傷者に対して自律神経機能を維持するためにどれだけの量の身体活動を実践すべきか指導することが重要となるが、現状でその基準となる知見はない。したがって、身体活動と自律神経とのつながりに関する基礎的知見の集積が必要となっている。

2. 研究の目的

本研究は慢性期頸髄損傷者に対し、その自律神経機能を維持するために最適で実施可能な身体活動を指導する、あるいはそれを補完する治療法を提供する治療体系を構築する事を目的としている。交感神経機能が損なわれ、副交感神経による調整が主となっている頸髄損傷者を対象に、副交感神経系を主に反映するとされる心拍の揺らぎ(Heart Rate Variability: HRV)を指標として用いることで、自律神経の一面を的確に抽出して定量的解析を試みる点が本研究の特徴である。また、身体不活動に伴う慢性炎症が全身の臓器に影響を及ぼすことを踏まえ、中枢神経によって制御される自律神経機能が慢性炎症の影響を受けるかを検証する。身体活動と自律神経との間に慢性炎症が介在すること、そしてその主要分子が明らかになれば、適切な身体活動を指導する際の基準作りに寄与するだけでなく、新たな薬物治療への可能性を開くことにもつながる。

本研究では以下の仮説を設定し、研究期間を通じてこれを検証する。

仮説：身体不活動による慢性炎症は頸髄損傷者の自律神経機能の増悪要因である

具体的なステップとして

- 1) ヒト慢性期頸髄損傷者の横断調査において、活動量低下、慢性炎症、自律神経機能低下の3要素に関連性があるか検証する。
- 2) ヒト患者への運動介入により、HRVを変化させるために必要な活動量を決定する。
- 3) 動物実験によりHRVに影響を及ぼす活動量を負荷することが、中枢神経系の炎症反応の制御を通じて自律神経機能に作用することを細胞レベルで検証し、その関連分子を同定する。

3. 研究の方法

ラットにおける血圧モニタリング：血圧モニタリングにはテレメトリーシステムを用いた。送信機は皮下に埋め込み、大動脈内にカテーテル先端を留置した。

脊髄損傷患者における24時間心拍モニタリング：ヒト脊髄損傷患者における24時間モニタリングにはBiostamp社のMC10を用いた。事前に予備実験を行い、長時間の装着でも皮膚障害が生じない装着部位を確認して使用した。

脊髄損傷者に対する経皮的神経筋電気刺激：下肢への電気刺激にはホーマーイオン研究所が販売するベルト式骨格筋電気刺激機G-TESを用いた。刺激強度は被検者が軽度の疲労感を感じる程度とした。

脊髄損傷者における循環動態モニタリング：血行動態をモニタリングするために非侵襲的に心拍出量の計測が可能なCNAP方式を採択した機器であるLiDCOを用いた。指に装着したカフの圧を変化させながら脈波を計測し、推定式により循環血液量を算出するプロトコールを用いた。

4. 研究成果

【動物モデルの検討】

ラットの循環動態モニタリング

動物実験系の確立のためラットの循環動態モニタリングを試みた。自律神経の機能をより正確に評価するために血圧計測を試みるために血管内にカテーテルを留置する方法を採択した。

ラットモデルにおける運動による血圧変化の検討

動物実験モデルによる運動負荷とそれにとまなう自律神経変化を観察するために、トレッドミルによる運動負荷実験を行った。これまで複数の報告で運動負荷後に血圧が低下する傾向が報告されている。

研究の初期段階では野生型ラットを用いた実験を行ったが、4週間の実験介入においても血圧の有意な変化は観察されなかった。しかし、高血圧モデルであるSHRSPラットを用いたところ、運動によって血圧が低下する傾向が観察された。

運動による血圧変化のメカニズム解析

動物実験において運動刺激が血圧低下をもたらすメカニズムの検討を自律神経系を中心に実施した。血圧の制御は脳幹部のRVLM領域からの神経出力が中枢性の制御を担っていることがわかっていることから、RVLM領域の詳細な解析を行った。その結果、RVLM領域のグリア細胞においてアンジオテンシン受容体の発現が運動刺激によって減弱しているこ

とが明らかとなった。

【ヒトを対象とした実験】

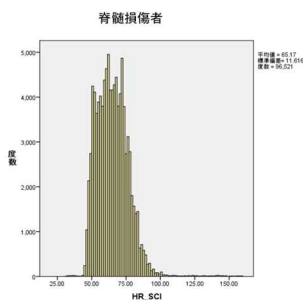
長時間心拍測定の実施

慢性期脊髄損傷者を対象に定期的な運動実践に参加するリクルートし、ベースラインとなる心拍による自律神経評価を検討した。

日中の任意の時間帯での測定では計測するタイミングによる差異が大きいことが問題となったため、24時間の持続的なモニタリングを検討することとした。脊髄損傷者は皮膚障害のリスクが高いため、計測装置を長時間装着することは困難と予想されたが、薄型で柔軟性を持つ心拍計を導入することで24時間の計測が可能となった。

脊髄損傷者の自律神経機能変動

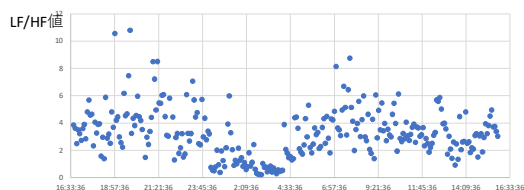
8名の頸髄損傷者を対象に24時間の心拍測定を実施した。その結果、日中の心拍数変動幅には個人差があるものの、特別な運動をしない生活においては心拍数分布は著名に低心拍数に偏っており、心拍数が100分を超える活動をする時間はほとんどない現状が明らかとなった。



さらに自律神経系の働きを評価するために交感神経と副交感神経の働きのバランスを評価するLF/HF比の算出を行った。

LF/HF比の高値は交感神経系が活発に働いていることを示し、逆に低値は副交感神経が優位に働いていることを示している。頸髄損傷者においては日中でも交感神経の活動が十分に上がらないと同時に、夜間は逆に交感神経の働きが十分に落ちていないことが示唆された。このことは脊髄損傷者において自律神経の機能が低下しており、日内の変動幅が減少していることを示している。

夕方から夜間にかけてのLF/HF変動



運動による脊髄損傷者への介入

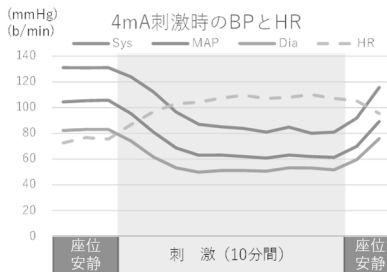
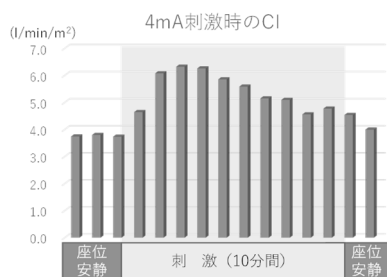
運動の実践が困難な脊髄損傷者に対し、簡便にできる運動方法として車いすの前後動作運動メニューを策定した。これは車椅子を3メートル前進させたのち、後方に3メートル下がるという前後移動を繰り返すもので、場所をとらず、一定の心拍数上昇を得ることが可

能な運動である。こうした運動を実際の脊髄損傷者において実施したところ、十分な心拍反応を得ることができた。

物理刺激による運動負荷

さらに運動の保管となる物理刺激を検討した。物理刺激としては下肢筋に対する経皮的電気刺激を検討した。脊髄損傷者のように下肢が動かせない状態であっても下肢筋に対する腰膨大部脊髄神経からの神経支配は残っていることから神経筋電気刺激によって一定の筋収縮を得ることができる。これまで麻痺領域に対する神経電気刺激が心拍応答にどのような影響を及ぼすかは明らかではなかった。検討ではリクルートした脊髄損傷者に対して20分間の下肢電気刺激を与え、心拍応答をCNAP方式の循環モニタリング法にて評価した。その結果、対象者によって反応は異なるものの、刺激によって心拍出量の増加が得られる傾向が確認された。また一部の奨励では血圧低下が観察され、これは血流の再分布によるものと考察した。

電気刺激時の循環動態



結語

本研究ではヒト・動物モデルそれぞれにおいて運動が自律神経機能にもたらす影響を解析した。動物モデルからは運動刺激は交感神経の過剰作用を抑制する効果がある結果が得られた。一方、障害者のモデルとして選定した脊髄損傷者においては日中から夜間にかけて交感神経活動の変動幅が少ないことが特徴として挙げられた。そうした中で運動刺激は短期的には心拍数の増加や心拍出量の増加をもたらすことから交感神経の活性化に寄与するものと思われる。

日中に充分交感神経活動を高めることが自立神経全般の活動性を高めることになり夜間帯の副交感神経の活動性にも影響を及ぼすと考えられる。

以上の結果から、脊髄損傷者の体調管理の視点からは日中時間帯の簡易運動あるいは物理刺激を用いた疑似運動は、交感神経系の賦活化をもたらし、一日を通じた自律神経活動の変動幅を増やし、その機能を高める作用があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ryu Youngjae, Ogata Toru, Nagao Motoshi, Sawada Yasuhiro, Nishimura Ryohei, Fujita Naoki	4. 巻 11
2. 論文標題 Early escitalopram administration as a preemptive treatment strategy against spasticity after contusive spinal cord injury in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-85961-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ito Ayumi, Hayashi Kunihiro, Suzuki Shosuke, Ideno Yuki, Kurabayashi Takumi, Ogata Toru, Seichi Atsushi, Akai Masami, Iwaya Tsutomu	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of trajectory of body mass index with knee pain risk in Japanese middle-aged women in a prospective cohort study: the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e033853 ~ e033853
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2019-033853	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ryu Youngjae, Maekawa Takahiro, Yoshino Daisuke, Sakitani Naoyoshi, Yoshikawa Yuki, Ogata Toru, Sawada Yasuhiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Mechanical Regulation Underlies Effects of Exercise on Serotonin-Induced Signaling in the Prefrontal Cortex Neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 100874 ~ 100874
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2020.100874	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	緒方 徹 (Ogata Toru) (00392192)	国立障害者リハビリテーションセンター（研究所）・病院 障害者健康増進・運動医科学支援センター（研究所併任）・ 障害者健康増進・運動医科学支援センター長 (82404)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	田島 世貴 (Tajima Seiki) (30420722)	国立障害者リハビリテーションセンター（研究所）・病院 第三診療部（研究所併任）・医長 (82404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関