

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：21301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H05107

研究課題名（和文）SBEによる慢性疾患患者の副交感神経活動リザーブ増大の実現

研究課題名（英文）Realization of slow breathing exercise to increase parasympathetic nervous activity in chronic diseases patients

研究代表者

金子 健太郎 (Kaneko, Kentaro)

宮城大学・看護学群・講師

研究者番号：40714358

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 8,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では安静時の副交感神経活動（副交感神経活動リザーブ）に着目し、慢性疾患患者に対するSlow breathing exercise：SBEの臨床効果を検討した。その結果、継続的なSBEは慢性腎臓病患者の副交感神経活動を高め、循環動態に影響をおよぼす可能性があることを認めた。また、SBEは日常生活に深呼吸を取り入れる比較的簡便な方法であるが、その効果は実施率と関連する可能性が示唆された。疾患モデルを用いた動物実験では環境エンリッチメントの継続介入により、病状が進行しても副交感神経活動は高く維持されることを認めた。今後は対象に応じたSBEの方法の検討と他の生理学的影響に関する検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自律神経活動指標を用いた看護援助技術の検証は多くあるが、安静時の副交感神経活動に着目し、かつそれを高めるための看護介入という観点から行われた研究は少ない。本研究によってSBEは有疾患患者においても副交感神経活動リザーブを高める効果を有しており、かつ、特別な道具を用いることなく、いつでも取り組むことができる安全な看護介入であることを示した。副交感神経活動リザーブを高める看護介入を早期から導入することで、発症予防や重症化抑制への寄与といった応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate the clinical effects of slow breathing exercise (SBE) in chronic disease patients, focusing on autonomic nervous activity, especially parasympathetic activity at rest. The results showed that parasympathetic nervous activity was lower in patients with chronic kidney disease than in healthy subjects. In addition, the results suggest that continuous SBE intervention may increase parasympathetic nervous activity and affect cardio dynamics, and that although SBE is a relatively simple method of incorporating deep breathing into daily life, its effectiveness may be related to the rate at which it is practiced. Furthermore, in animal experiments using disease models, continuous intervention with environmental enrichment to increase parasympathetic nerve activity was found to maintain a high level of parasympathetic nerve activity even as the disease progressed. Further study is required on subject-specific SBE methods and other physiological effects.

研究分野：基礎看護学

キーワード：副交感神経活動リザーブ Slow breathing exercise 慢性疾患患者 動物実験 環境エンリッチメント

1. 研究開始当初の背景

自律神経機能は生命活動を維持するために重要な役割を持っており、慢性疾患との関わりは非常に強い。中でも心腎連関のように心血管疾患や慢性腎臓病、糖尿病などに関しては自律神経機能などの連関が知られており、それぞれの合併症の複雑さが大きな問題となっている。たとえば、腎機能の低下を認める場合、糖尿病を合併していることで安静時の副交感神経活動が低下していることが報告されている(後藤、金子ら 2016)。安静時の副交感神経活動の高さは生体に備えられている予備能や防御能であるといえ、我々はこれを「副交感神経活動リザーブ」という概念でとらえてきた。このように、安全な生命活動が営まれているかどうか、対象者の身体状態を自律神経活動という観点から評価することは大変重要であり、あらゆる対象者における副交感神経活動リザーブを高める看護介入の確立は、これからの看護学における新たな看護介入の一手になりえると考えた。その介入方法の一つとして、深くゆっくりとした呼吸活動を毎日繰り返して実施する方法「Slow breathing exercise (SBE)」が有効であることを報告してきた(Kaneko et al., 2016)。

一方、慢性疾患患者を対象とした臨床効果の検討としては、それぞれの病態が複雑であり、副交感神経活動リザーブに影響を及ぼす要因が何であるか明確にすることは難しい。そこで、モデル動物を用いた動物実験を実施し補完することにより、より詳細な検討が可能であると考えた。

2. 研究の目的

本研究の開始当初の計画では、副交感神経活動リザーブを高める SBE を用いた慢性疾患患者の臨床効果の検討として、以下のことを明らかにすることを目的とした。

- (1) 副交感神経活動リザーブを高める SBE の確実な実施と評価のもと、慢性腎臓病患者を対象とした SBE の臨床効果を検討すること
- (2) 糖尿病性腎症モデルマウス NSY マウスを用いて副交感神経活動リザーブを高める介入が病態の進行に及ぼす影響を検討すること
- (3) 副交感神経活動リザーブの評価基準の検討と SBE による積極的看護介入の普及拡大を図ること

3. 研究の方法

(1) 慢性腎臓病患者を対象にした SBE の臨床効果の検討

本研究における SBE の臨床効果の検討として、慢性腎臓病患者を対象に継続した SBE の実施前後の生理学的評価の比較検討を行った。研究協力機関に外来通院をしている病態の安定した患者のなかで、研究参加協力への説明の後、同意を得られた患者を対象とした。全ての対象者において 12 誘導心電図を記録し、洞調律であることを確認した。不整脈を有する対象者は除いた。なお、対象者の中でも測定中に心調律異常や期外収縮などの不整脈の出現をみとめる場合は分析より除外した。

SBE 実施期間はこれまでの検討を参考にし、4 週間以上の継続実施が可能となる 1 外来期間を利用した(図 1)。研究参加の承諾の意思を示した後の初回の外来受診の際に、SBE 実施前の状態として後述する指標の測定を行い、次回の外来受診日までの SBE 実施を指示した。SBE 実施終了日は次の外来受診日前日とし、その外来受診後の SBE 実施後の状態の測定終了をもって研究参加終了とした。SBE の方法は既報の方法に基づき実施した(Kaneko et al., 2016)。呼吸回数は 6 回/分とし、呼吸様式は鼻腔から吸息し口からゆっくり呼息する腹式呼吸とした。この方法を 1 回 15 分、1 日 2 回ずつ次回外来受診日前日まで継続して実施することを目標とした。対象者には、SBE の実施回数および実施時間を各自で記録し次回外来時の測定の際に提出すること、体調がすぐれない時には無理をして SBE を実施しないこと等を指示した。対象者の記録をした SBE の実施状況をもとに、実施期間のうちに SBE を実施した回数を期間中の全回数で除した値を「実施率」として求めた。対象者への SBE 実施方法および記録管理方法の指導は、研究の説明と同意を得る面談時と初回の測定終了時に行った。

測定指標は心拍数、血圧、呼吸数、皮膚温、皮膚血流量とした。皮膚温の測定部位は左右拇趾部、左右足背部、左右手背部の計 6 点とした。皮膚血流量の測定部位は拇趾部とした。自律神経活動指標として、主に心拍変動周波数解析より算出した。

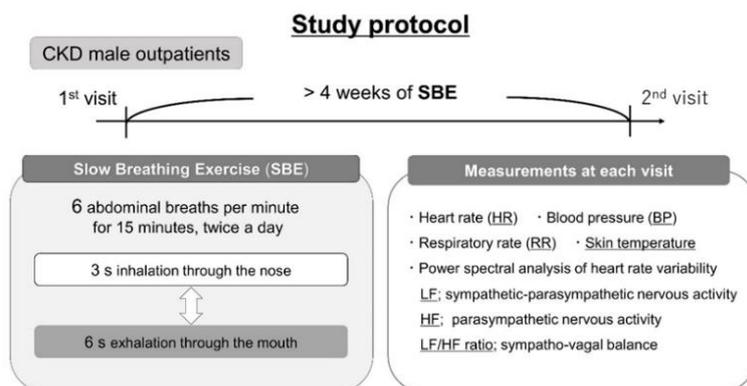


図 1 慢性腎臓病患者における SBE 実施のプロトコール

心拍変動解析プログラムを用いて、0.04~0.15Hzの成分Low frequency (LF)、0.15~0.4Hzの成分High frequency (HF)を求め、LF成分を交感神経活動と副交感神経活動の指標、HF成分を副交感神経活動の指標、LF成分とHF成分の比(LF/HF比)を交感-副交感神経バランスの指標とした。腎機能の評価にはSBE実施前および実施後いずれも測定日の外来受診時における採血データ中の推算糸球体濾過量 estimated glomerular filtration rate (eGFR)を使用した。eGFR区分(ml/分/1.73m²)はCKD診療ガイドラインに基づいた(日本腎臓学会, 2018)。測定した生理学的指標の分析には測定15分間のうち安定した5分間のデータを用いた。

(2) NSYマウスを用いた副交感神経活動リザーブを高める介入の検討

研究計画当初、短期的な介入ではなく長期的に動物モデルの副交感神経活動を高める非侵襲的な介入に関する検討はほとんどなかったため、実験動物の固有の行動を促進し、ストレス応答の減少をもたらすことが報告されている環境エンリッチメント Environmental enrichment (EE)に着目し、ケージ内に巣箱を設置することが快適な生活行動環境となることが報告されていることから、自然発症型2型糖尿病モデルで雄のNSY/Hosマウス(日本SLC)を実験に供し、飼育ケージ内の巣箱の有無による影響を検討した。

実験プロトコルとして、第一に、14週齢時のNSYマウスを無作為に通常の飼育環境に加えて後述するマウス用巣箱を設置するEE群と、通常の飼育環境のみの対照群に分けた。実験用巣箱(Shepherd Shack®, Shepherd Specialty Papers)は再生紙でできた立体(146.0×89.0×64.0mm)で、前面に一つの穴(φ40mm)が空いており、マウスが齧ったり登ったりする行動をとることが可能なものとした。両群とも16週齢時から20週齢時までの4週間の間に、心電図記録・解析として、外科的に埋入した心電図記録用テレメトリーを用いて連続的に心電図信号を記録し、それらをもとに解析ソフトウェアを用いてパワースペクトル解析による心拍変動周波数解析を行った(Kuwahara et al., 2015; Chikamoto et al., 2019)。周波数帯域は、低周波数成分(0.1~1.0Hz: LF)と高周波数成分(1.0~5.0Hz: HF)に分け(Task Force, 1996)、LF成分を交感神経活動と副交感神経活動の指標、HF成分を副交感神経活動指標、LF成分とHF成分の比(LF/HF比)を交感-副交感神経バランスの指標とした(Kuwahara et al., 1994)。得られたこれらの指標は、日内変動を判断するために24時間の期間を明期(8:00-20:00; 休息期)と暗期(20:00-8:00; 活動期)に分けて分析した。実験期間中はEE群には継続して巣箱設置を行った。第二に、NSYマウスにおける長期継続的なEEの影響について検討した。EE群には16週齢から48週齢までの間、継続して上記の巣箱を設置し、同様に心電図記録をおこなった。加えて、48週齢時に空腹時血糖値の測定と2g/kgグルコース液の経口投与による糖負荷試験を実施した。

4. 研究成果

(1) 慢性腎臓病患者を対象にしたSBEの臨床効果

外来通院している慢性腎臓病患者を対象に、外来受診期間を利用した4週間以上のSBE実施による生理学的指標の変化を比較した。実施率が80%を超える症例ではSBE実施後に安静時の心拍数が低下し、HF値が増加することを認めた。一方で、実施率が低い症例においてはSBE前後で変化がないことを認めた。症例数が少なく統計学的な分析はできなかったものの、SBEによる看護介入は継続した実施が重要であることが示唆された。くわえて、SBEを平均5週間実施した6名の慢性腎臓病患者の結果では、平均実施率77.2%のSBE実施により、SBE実施前後において、心拍数および収縮期血圧は変化をみとめなかった。一方で、拡張期血圧は有意に低下し、呼吸数は有意に減少した。また、自律神経系機能において、LF値はSBE実施前後において変化しなかったが、HF値は有意に増加し、LF/HF比は有意に減少した(図2)。さらに、末梢皮膚温において拇趾皮膚温が上昇する傾向を示したが、同部位の皮膚血流量は有意差をみとめなかった。一方で、腎機能を反映するeGFRは不変であった。この6名は比較的重症度の高い対象者であったが、SBEによって副交感神経活動リザーブが増大したことが分かった。

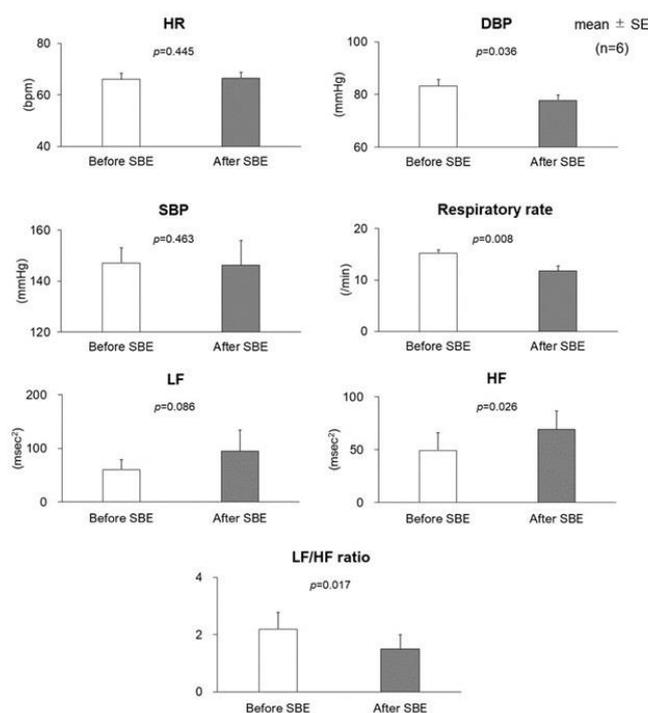


図2 慢性腎臓病患者の平均5週間のSBE実施の結果

(2) NSY マウスを用いた副交感神経活動リザーブを高める介入の検討

環境エンリッチメント材としての巣箱の設置に関する検討結果として、設置後 1 週間では NSY マウスの心拍数および自律神経活動各指標に変化をみとめなかった。その後、巣箱を設置した群は 3 週間後から LF 値および HF 値が増加する傾向を示し、4 週間後にはとくに明期において HF 値が増加することを認めた。この結果から、4 週間の巣箱の設置は NSY マウスの安静時の副交感神経活動を高めることが示された。次に、長期的な巣箱設置を行った検討においては、16 週齢から継続して巣箱を設置することによって 48 週齢における明期の HF 値が巣箱の設置をしていない対照群に比べて有意に高値を示し、心拍数が有意に低値を示すことを明らかにした。耐糖能機能に関する評価においては両群間で有意差をみとめなかった。これらのことから、安静時の副交感神経活動を増大させる介入は病状の進行した状態においても自律神経系機能を維持させる効果を有することが動物実験において実証された。

(3) 副交感神経活動リザーブの評価基準の検討と SBE による積極的看護介入の拡大

慢性疾患患者を対象とした検討においては、比較的重症例である慢性腎臓病患者への SBE による介入の結果については上述した通りであった。動物実験でも示された通り、継続した実施を行うことが副交感神経活動リザーブを高めるうえでは重要となることがわかった。一方で、軽症例・中等症例やいわゆる予備軍の状態にある対象者への SBE による副交感神経活動リザーブへの効果や病態との関連については不明なままとなった。

本研究によって SBE は有疾患患者においても副交感神経活動リザーブを高める効果を有しており、かつ、特別な道具を用いることなく、いつでも取り組むことができる安全な看護介入であることを示した。慢性腎臓病患者以外の有疾患患者における SBE の検証には至らなかったが、この方法による有害事象の発生もなく安全に用いることが示されたため、今後の発展としては多いに期待できるものであり、あらゆる対象・状況に応じた SBE の実施方法の検討を続ける必要がある。また、副交感神経活動リザーブの評価においては、心拍変動周波数解析以外にも検討を重ねた。今後は自律神経系機能の調節能にも着目し、副交感神経活動リザーブに関する詳細な評価と対象の拡大を図っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kaneko Kentaro, Chikamoto Akitoshi, Hsu Julia Chu-Ning, Tochinai Ryota, Sekizawa Shin-ichi, Yamamoto Machiko, Kuwahara Masayoshi	4. 巻 69
2. 論文標題 Effects of environmental enrichment on autonomic nervous activity in NSY mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 161 ~ 167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1538/expanim.19-0103	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 Kaneko Kentaro, Taneichi Akira, Sato Yuko, Kawaguchi Hiroshi, Machiko Yamamoto	4. 巻 28
2. 論文標題 Effects of slow breathing exercise in chronic kidney disease patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Medical Journal	6. 最初と最後の頁 681 - 983
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kentaro Kaneko, Machiko Yamamoto, Masayoshi Kuwahara
2. 発表標題 Evaluation of autonomic nervous functions in chronic kidney disease patients by tone-entropy analysis
3. 学会等名 The 44th International Congress on Electrocardiology（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子健太郎、近本明俊、関澤信一、山本真千子、桑原正貴
2. 発表標題 糖尿病モデルマウスにおける病態と自律神経系機能に及ぼす環境エンリッチメントの影響
3. 学会等名 第65回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kentaro Kaneko, Shin-ichi Sekizawa, Ryota Tochinai, Machiko Yamamoto, Masayoshi Kuwahara
2. 発表標題 Can slow breathing exercise improve the autonomic nervous imbalance in chronic kidney disease patients ?
3. 学会等名 International Congress on Electrocardiology 2019, Joint meeting of ISHNE and ISE (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔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

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