

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17730

研究課題名（和文）脳卒中患者における病的な疲労感と全身持久力の関係：新たな運動療法の開発を目指して

研究課題名（英文）Association between post-stroke fatigue and cardiorespiratory fitness

研究代表者

小宅 一彰 (Oyake, Kazuaki)

信州大学・学術研究院保健学系・助教

研究者番号：90803289

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中発症後に持続的な疲労感を訴える脳卒中後疲労は、全身持久力の低下と関連しているのかを検証することを目的に研究を遂行した。全身持久力は、高強度の運動に対する耐容能力と低強度運動に対する順応能力の二つの観点から評価した。研究の結果、脳卒中後疲労は、高強度の運動に対する耐容能力よりも低強度の運動に対する順応能力と関連していた。具体的には、脳卒中後疲労が重度な患者では、運動時に必要な酸素を身体に供給する機能が低下していることが示された。したがって、全身持久力を高める運動療法プログラムの提供は、脳卒中後疲労を有する患者にとって有益であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中後疲労は、患者の約半数に認められ、身体活動の減少、社会参加の制約、死亡率の増加に関連することが報告されている。脳卒中発症後の身体活動量減少による全身持久力の低下が、脳卒中後疲労の発症に関連していると考えられているが、この関係についての科学的なエビデンスは十分ではなかった。本研究の学術的意義は、脳卒中患者における運動に対する呼吸循環応答を詳細に評価したうえで脳卒中後疲労と全身持久力の関係を初めて報告したことである。また脳卒中後疲労を有する患者が十分な活動量を確保できるように運動プログラムを提供するサポートが必要であることを示した点は、介護予防の観点から社会的意義の高い知見である。

研究成果の概要（英文）：Physical deconditioning after stroke may induce post-stroke fatigue. However, research on this association is limited. We aimed to investigate the associations of post-stroke fatigue and cardiorespiratory fitness. Oxygen uptake (V_{O2}) at peak exercise measured during a symptom-limited graded exercise test and the time constant of oxygen uptake kinetics (V_{O2}) measured during a submaximal constant-load exercise test were measured to assess cardiorespiratory fitness. We found that post-stroke fatigue was not associated with V_{O2} at peak exercise, while it was significantly associated with a greater V_{O2} . Post-stroke fatigue was also associated with a larger time constant of cardiac output. These results suggest that the ability of the cardiorespiratory system to adapt to exercise is impaired in individuals with post-stroke fatigue. Rehabilitative exercise programs to improve cardiorespiratory fitness may be beneficial in these individuals.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：脳卒中後疲労 リハビリテーション 運動療法 酸素摂取量 心拍出量

1. 研究開始当初の背景

脳卒中後疲労は日常生活に支障をきたすような持続的な疲労感と定義されている¹。脳卒中後疲労は患者の約50%に認められ、うつ症状、運動機能低下、社会活動の制約、生活の質の低下、そして死亡率の増加など様々な因子と関連する^{2,3}。それゆえ、脳卒中リハビリテーションでは、治療効果を高めるために脳卒中後疲労に対する適切なマネジメントが重要と考えられるが、脳卒中後疲労の発症機序は十分に解明されておらず、有効な治療手段は確立していない。

脳卒中後疲労および全身持久力低下は、脳卒中発症後の身体活動量の減少と関連することが報告されている⁴。こうした知見から、脳卒中発症後の安静による全身持久力の低下が脳卒中後疲労を引き起こすと考えられるが、脳卒中後疲労と全身持久力の関係については十分に検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では、回復期病棟に入院中の脳卒中患者を対象に脳卒中後疲労と全身持久力の関係を明らかにすることを目的に、以下の4点について検討した。

(1) 脳卒中後疲労と回復期病棟における機能的帰結の関係の検討

回復期病棟では日常生活活動の再獲得に向けて集中的なリハビリテーションが提供されている。回復期病棟において脳卒中後疲労を管理する意義を評価するために、入院時における脳卒中後疲労と退院時の日常生活活動の関係を検討した。

(2) 脳卒中患者における最高酸素摂取量に関連する呼吸循環機能の検討

脳卒中患者の全身持久力の評価指標として、漸増運動負荷試験中に測定される最高酸素摂取量が広く用いられている。運動中の酸素摂取量は、酸素運搬能と酸素利用能で決定される。本研究では、脳卒中患者における最高酸素摂取量の低下は、酸素運搬能と酸素利用能のどちらの機能低下と関連するのかを検討した。

(3) 脳卒中患者における運動開始時の酸素摂取量の増加速度に関連する呼吸循環機能の検討

低強度の運動開始時に酸素摂取量は指数関数的に増加し、やがて一定になる。ここで酸素摂取量が増加する速度は、指数関数モデルから時定数として算出することができ、時定数の増加は増加速度の遅延を示す。酸素摂取量の増加速度も全身持久力の評価指標として用いられ、脳卒中患者は健常成人に比べて酸素摂取量の時定数が大きいと報告されている⁵。酸素摂取量と心拍出量の増加速度を比較することで、酸素摂取量増加速度の遅延が酸素運搬能と酸素利用能のどちらの機能低下に起因するかを評価することができる⁶。この研究手法を用いて、脳卒中患者における運動開始時の酸素摂取量増加速度の遅延には酸素運搬能と酸素利用能のどちらの機能低下が関連しているのかを検討した。

(4) 脳卒中後疲労と全身持久力の関係の検討

本研究では、脳卒中後疲労と全身持久力の指標で最高酸素摂取量および運動開始時における酸素摂取量の時定数の関係を検討した。また酸素摂取量の決定にかかわる酸素運搬能ならびに酸素利用能と脳卒中後疲労の関係についても解析した。

3. 研究の方法

(1) 脳卒中後疲労と回復期病棟における機能的帰結の関係の検討

回復期病棟に入院した脳卒中患者156名を後方視解析した。脳卒中後疲労は入院から2週間以内に質問紙(Fatigue Severity Scale; FSS)を用いて評価した。FSSは9項目を7件法で評価し、9項目の平均点が4点以上を脳卒中後疲労ありと判定した。日常生活活動はFunctional Independence Measureの運動項目(FIM)で評価した。交絡因子を制御して入院時のFSS scoreと退院時のFIM scoreの関係を解析するために、重回帰分析を用いた。

(2) 脳卒中患者における最高酸素摂取量に関連する呼吸循環機能の検討

回復期病棟に入院した脳卒中患者18名を対象に、リカンベント式自転車エルゴメータ(Strength Ergo 240)を用いて症候限界性漸増運動負荷試験を実施した。呼気ガス分析装置(Aerosonic AT-1100)および心機能計測装置(Task Force Monitor model 3040i)を用いて、酸素摂取量、心拍出量(酸素運搬能)、動静脈酸素較差(酸素利用能)の運動中の増加量を測定した。重回帰分析を用いて、酸素摂取量の増加量に関連する変数を検討した。

(3) 脳卒中患者における運動開始時の酸素摂取量の増加速度に関連する呼吸循環機能の検討

回復期脳卒中患者21名を対象に、リカンベント式自転車エルゴメータを用いた定常運動負荷試験を実施した。定常運動負荷試験では、換気性作業閾値の80%に相当する運動負荷量で6分間運動した。運動開始時における酸素摂取量、心拍出量、動静脈酸素較差の時定数を比較した。

(4) 脳卒中後疲労と全身持久力の関係の検討

回復期脳卒中患者 23 名を対象とした。脳卒中後疲労は FSS を用いて評価し、合計点数を解析に用いた。全身持久力を評価するために、症候限界性漸増運動負荷試験と定常運動負荷試験を 1 週間以内の別日に実施した。症候限界性漸増運動負荷試験では、最高酸素摂取量、最高心拍出量、最高動静脈酸素較差、最高分時換気量、最高ガス交換比、酸素摂取効率勾配を測定した。定常運動負荷試験では、酸素摂取量、心拍出量、動静脈酸素較差、分時換気量の時定数を測定した。

4. 研究成果

(1) 脳卒中後疲労と回復期病棟における機能的帰結の関係の検討⁷

単変量解析で退院時の FIM score と関連した変数を独立変数とした重回帰分析の結果、入院時の脳卒中後疲労は、退院時の FIM score を低下させる変数であることが示された(表 1)。

表 1. 回復期病棟退院時の FIM score に関する変数の重回帰分析

変数	β	t 値	p 値
入院時 FIM 運動項目 score	0.412	3.965	<0.001
Stroke Impairment Assessment Set score	0.183	1.989	0.049
入院時 FIM 認知項目 score	0.154	2.406	0.017
入院時脳卒中後疲労(あり=1, なし=0)	-0.122	-2.169	0.032
性別(男性=1, 女性=0)	0.107	1.947	0.053
年齢	-0.105	-1.811	0.072
入院期間	-0.029	-0.343	0.732

F (7, 147) = 28.9, p < 0.001, R² = 0.578, 自由度調整済み R² = 0.558

本研究の結果は、集中的なリハビリテーションを受けている環境であっても、入院時の脳卒中後疲労の有無が退院時における日常生活活動の自立度に関連することを示した。したがって、回復期病棟では、日常生活活動の改善に向けた治療介入だけでなく、脳卒中後疲労に対する介入も必要であると考えられた。

(2) 脳卒中患者における最高酸素摂取量に関連する呼吸循環機能の検討⁸

重回帰分析の結果、酸素摂取量の増加量は、心拍出量および動静脈酸素較差の両方の増加量と関連するが、関連の強さは動静脈酸素較差の増加量の方が大きいことが示された(表 2)。

表 2. 酸素摂取量の増加量に関する変数の重回帰分析

変数	β	t 値	p 値
動静脈酸素較差の増加量	0.665	9.82	<0.001
心拍出量の増加量	0.636	9.38	<0.001

F (2, 15) = 102.57, p < 0.001, R² = 0.932, 自由度調整済み R² = 0.923

本研究の結果は、脳卒中患者における最高酸素摂取量の低下は、骨格筋における酸素利用能の機能不全と強く関連していることを示した。本研究の知見は、脳卒中患者における全身持久力を改善するうえで有効な治療手段の開発に貢献すると考えられた。

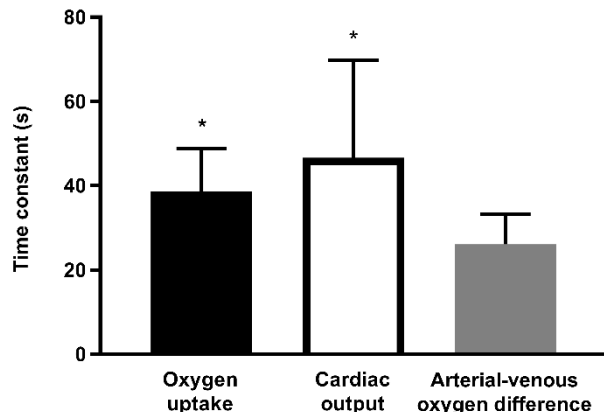
(3) 脳卒中患者における運動開始時の酸素摂取量の増加速度に関連する呼吸循環機能の検討⁹

酸素摂取量、心拍出量、動静脈酸素較差の時定数を比較した結果、動静脈酸素較差の時定数は酸素摂取量および心拍出量の時定数に比べて有意に小さいことが示された(図 1)。

図 1. 酸素摂取量、心拍出量、動静脈酸素較差の時定数の比較

黒、白、灰色の棒グラフは、それぞれ酸素摂取量、心拍出量、動静脈酸素較差の時定数の平均値を示す。

*は、動静脈酸素較差の時定数と有意差があることを示す(p < 0.05)。



本研究の結果は、運動開始後に酸素利用能は酸素運搬能よりも先行して増加し、酸素運搬能の増加の遅れが酸素摂取量の増加速度の遅延に関連していることを示している。本研究は、脳卒中患者において呼吸循環応答が運動に順応するメカニズムを解明した初めての報告であり、学術的意義は極めて高い。本研究の見解は、脳卒中患者に適した新たなリハビリテーション方略を開発する学術的基盤になると考えられる。

(4) 脳卒中後疲労と全身持久力の関係の検討

まず、脳卒中後疲労は最高酸素摂取量と酸素摂取量時定数のどちらとより強く関連するのかを解析した。その結果、脳卒中後疲労と最高酸素摂取量の間には有意な相関を認めないが(図 2a)、疲労が重度な患者ほど運動開始時における酸素摂取量の増加が遅延していることが示された(図 2b)。

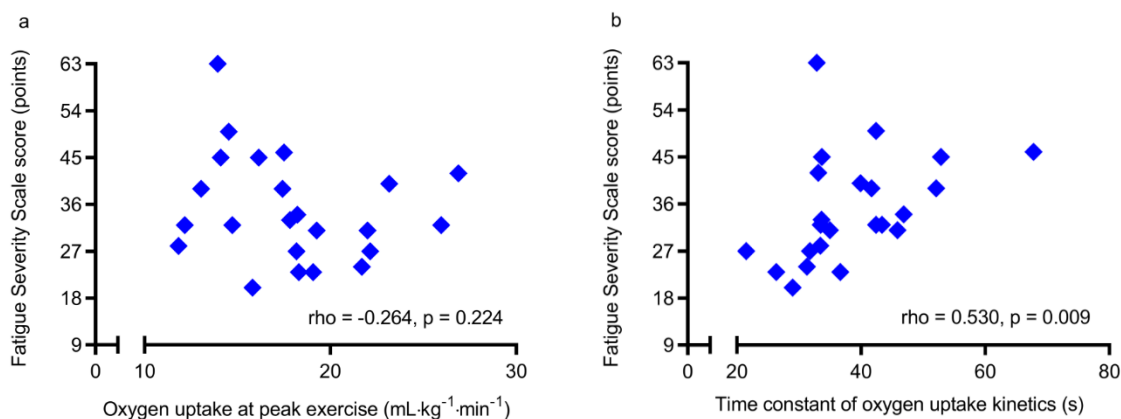


図 2. FSS score と最高酸素摂取量(a)ならびに酸素摂取量時定数(b)の関係

脳卒中後疲労と運動中の呼吸循環応答の関係について、FSS score は運動開始時の心拍出量時定数と相関したものの、その他の変数とは相関を認めなかった(表 3)。

表 3. FSS score と呼吸循環応答の関係

変数	rho (95% 信頼区間)	p 値
症候限界性漸増運動負荷試験		
最高心拍出量	-0.017 (-0.437, 0.409)	0.939
最高動静脈酸素較差	-0.106 (-0.506, 0.332)	0.632
最高分時換気量	-0.011 (-0.432, 0.414)	0.959
最高ガス交換比	0.104 (-0.334, 0.504)	0.638
酸素摂取効率勾配	-0.401 (-0.705, 0.026)	0.058
定常運動負荷試験		
心拍出量時定数	0.476 (0.067, 0.749)	0.022
動静脈酸素較差時定数	0.215 (-0.228, 0.585)	0.324
分時換気量時定数	0.234 (-0.210, 0.598)	0.283

以上のように本研究では、脳卒中後疲労が重度である患者ほど全身持久力が低下していることを示唆する結果が得られた。酸素摂取量時定数は、最高酸素摂取量に比べて、安静や運動による全身持久力の変化を鋭敏に検出できることが報告されており^{10, 11}、本研究の結果も先行研究の結果を支持するものであった。

本研究課題における検討事項(3)の結果より、運動開始時における酸素摂取量の増加速度は酸素運搬能に依存することから、酸素摂取量時定数と同様に心拍出量時定数も FSS score と関連すると考えられた。脳卒中患者において心拍出量の時定数が増加する要因については十分に解明されていないが、脳卒中後疲労と全身持久力低下を結びつける背景として身体活動量の減少があることを考慮すると、脳卒中発症後の長期安静による自律神経機能の不調や心機能の低下が運動開始時における心拍出量増加の遅延に関連する可能性があると考えられる。

脳卒中後疲労に対するリハビリテーションの効果として、認知行動療法単独よりも運動療法を組み合わせた方が有効であったとの報告がある¹²。また、運動開始時の酸素摂取量の増加速度は、運動療法介入により改善することが報告されている^{10, 11}。脳卒中後疲労を有する患者は、疲労感や脱力感が持続し日常生活の身体活動が困難な状況にある。それゆえ、リハビリテーションとして運動療法プログラムを提供し身体活動を支援することは、脳卒中後疲労を有する患者にとって有益であると考えられた。

<引用文献>

- ① Hinkle JL, Becker KJ, Kim JS, Choi-Kwon S, Saban KL, McNair N et al. Poststroke Fatigue: Emerging Evidence and Approaches to Management: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Stroke* 2017;48(7):e159-e70.
- ② Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2016;11(9):968-77.
- ③ Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke* 2015;46(3):893-8.
- ④ Thilarajah S, Mentiplay BF, Bower KJ, Tan D, Pua YH, Williams G et al. Factors Associated With Post-Stroke Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99(9):1876-89.
- ⑤ Tomczak CR, Jelani A, Haennel RG, Haykowsky MJ, Welsh R, Manns PJ. Cardiac reserve and pulmonary gas exchange kinetics in patients with stroke. *Stroke* 2008;39(11):3102-6.
- ⑥ Kemps HM, Schep G, Zonderland ML, Thijssen EJ, De Vries WR, Wessels B et al. Are oxygen uptake kinetics in chronic heart failure limited by oxygen delivery or oxygen utilization? *Int J Cardiol* 2010;142(2):138-44.
- ⑦ Oyake K, Otaka Y, Matsuura D, Honaga K, Mori N, Kondo K. Poststroke Fatigue at Admission is Associated With Independence Levels of Activities of Daily Living at Discharge From Subacute Rehabilitation Wards. *Arch Phys Med Rehabil* 2020.
- ⑧ Oyake K, Baba Y, Ito N, Suda Y, Murayama J, Mochida A et al. Cardiorespiratory factors related to the increase in oxygen consumption during exercise in individuals with stroke. *PLoS One* 2019;14(10):e0217453.
- ⑨ Oyake K, Baba Y, Suda Y, Murayama J, Mochida A, Kondo K et al. Cardiorespiratory mechanisms underlying the impaired oxygen uptake kinetics at exercise onset after stroke. *Ann Phys Rehabil Med* 2020:101465.
- ⑩ Hamasaki A, Arima S, Hirakoba K. Changes in pulmonary oxygen uptake and muscle deoxygenation kinetics during cycling exercise in older women performing walking training for 12 weeks. *Eur J Appl Physiol* 2018;118(10):2179-88.
- ⑪ Fukuoka Y, Grassi B, Conti M, Guiducci D, Sutti M, Marconi C et al. Early effects of exercise training on on- and off-kinetics in 50-year-old subjects. *Pflugers Arch* 2002;443(5-6):690-7.
- ⑫ Zedlitz AM, Rietveld TC, Geurts AC, Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2012;43(4):1046-51.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Oyake K, Baba Y, Ito N, Suda Y, Murayama J, Mochida A, Kondo K, Otaka Y, Momose K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Cardiorespiratory factors related to the increase in oxygen consumption during exercise in individuals with stroke.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE.	6. 最初と最後の頁 e0217453
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0217453.	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8件（うち招待講演 2件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Oyake K, Momose K, Baba Y, Ito N, Suda Y, Murayama J, Mochida A, Kondo K, Otaka Y.
2. 発表標題 Physiological responses during a graded exercise in individuals with post-stroke fatigue.
3. 学会等名 World Confederation for Physical Therapy congress 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oyake K, Baba Y, Ito N, Suda Y, Murayama J, Mochida A, Kunitsugu K, Otaka Y, Momose K.
2. 発表標題 Post-stroke fatigue is more related to the time constant of oxygen-uptake kinetics at the onset of submaximal exercise than oxygen consumption at peak exercise.
3. 学会等名 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress.（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場保人、小宅一彰、須田祐貴、村山潤、用田歩、近藤国嗣、大高洋平.
2. 発表標題 脳卒中患者における運動開始時の酸素摂取量の応答速度は心拍出量の応答速度と関連する.
3. 学会等名 第4回日本心血管管理理学療法学会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小宅一彰、馬場保人、須田祐貴、村山潤、用田歩、近藤国嗣、大高洋平、百瀬公人.
2. 発表標題 脳卒中後疲労は運動開始時における心拍出量の増加速度と関連する.
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小宅一彰、大高洋平、松浦大輔、補永薫、森直樹、近藤国嗣
2. 発表標題 脳卒中患者において回復期病棟入院時の慢性疲労感は退院時の日常生活活動制限と関連する
3. 学会等名 第14回日本疲労学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小宅一彰、百瀬公人、馬場保人、伊藤菜緒、須田祐貴、村山潤、用田歩、近藤国嗣、大高洋平、河野健一
2. 発表標題 脳卒中患者における全身持久力の低下に関連する運動生理機能の解明
3. 学会等名 第8回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oyake K, Baba Y, Ito N, Suda Y, Murayama J, Mochida A, Kondo K, Otaka Y, Momose K
2. 発表標題 Physiological responses during a graded exercise in individuals with post-stroke fatigue
3. 学会等名 World Confederation for Physical Therapy Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oyake K, Baba Y, Ito N, Suda Y, Murayama J, Mochida A, Kondo K, Otaka Y, Momose K
2. 発表標題 Post-stroke fatigue is more related to the time constant of oxygen-uptake kinetics at the onset of submaximal exercise than oxygen consumption at peak exercise
3. 学会等名 13th International Society of Physical and Rehabilitation World Congress (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
---------	---------