

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350632

研究課題名(和文) 心不全患者の自律神経活動を是正する運動療法の確立

研究課題名(英文) Exercise therapy to correct autonomic nervous system activity in patients with heart failure

研究代表者

横山 美佐子 (Yokoyama, Misako)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号：70439149

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：今回の検討で、心不全患者は、1/fゆらぎを含む単回の機械乗馬は心不全患者の過剰な交感神経活動が減弱することが明らかになった。また、健常成人で1/fゆらぎを含む機械乗馬を継続介入した短期効果として交感神経活動が減弱することが示された。1/fゆらぎを含む乗馬機械は、心不全患者および健康な成人における自律神経活動の不均衡を改善した。したがって、1/fゆらぎを含む機械乗馬は、心臓リハビリテーションにおける新しい運動療法となりうる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In the present study, exercise using a horse riding machine with 1/f fluctuation ameliorated imbalance in autonomic nervous system activity in patients with heart failure, thereby attenuating excess sympathetic nervous system activity. Such attenuation also occurred in healthy adults as a short-term effect of continuous intervention using the exercise. In conclusion, because use of the horse riding machine with 1/f fluctuation ameliorated autonomic nervous activity imbalance in patients with heart failure as well as healthy adults, it may be considered as a new exercise therapy in cardiac rehabilitation.

研究分野：理学療法

キーワード：1/fゆらぎ 自律神経活動 心不全患者 血管内皮機能 運動療法

## 1. 研究開始当初の背景

心不全患者の自律神経活動は、交感神経活動亢進、副交感神経活動減弱と特徴づけられる。交感神経亢進は急性憎悪期を乗り越えるための代償機構であり、生命活動の維持として必須である。しかし慢性的に交感神経活動亢進が続くと、心筋酸素消費量が増加し心筋エネルギー代謝の破綻を招く。そのため心不全の治療は血行動態の改善だけでなく、交感神経活動亢進状態の改善も目的に行う必要がある。

日本循環器学会の心不全治療ガイドラインでは、筋力トレーニングや有酸素運動を中心とした心臓リハビリテーションが Class I に位置付けられているが、運動耐容能の低下や筋力低下に加え、運動の継続が困難な患者も多く、要介護状態に陥らないようリハビリテーションの確立が急務となっている。

心不全患者の自律神経活動を是正させ、自宅内でも簡易的にできる運動療法が確立できれば、心不全の治療および介護予防に貢献できる可能性がある。

一方、ギリシャ時代から継続されており欧米で普及している乗馬療法は、乗馬のリズミカルな運動がリラクゼーション効果を発揮し、筋肉の過緊張を緩和することや健常成人の副交感神経活動を賦活化させることが知られている。

このことから、乗馬療法には、自律神経活動を是正する働きがあるのではないかと考え、我々は、脳性麻痺児を対象に、乗馬療法による筋緊張緩和と自律神経活動についての関連を研究してきた。その機序として、乗馬による騎乗者の上下運動には1/f ゆらぎが含まれ、副交感神経活動を賦活化し、交感神経活動を抑制させることにより筋緊張が低下することを解明した。1/f ゆらぎとは、心拍や呼吸のリズムとも言われ、人が共通に心地よいと感じるゆらぎのことである。

そのため、乗馬のような1/f ゆらぎを持つ

機器による運動は、心不全患者の自律神経活動を是正するのではないかと仮説を立てた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、1/f ゆらぎを含む機械乗馬が自律神経活動と血管内皮機能に与える影響について検討すること、また、心不全患者の自律神経活動を是正する運動療法を考案することとした。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

対象は、健常成人男性 21 名と北里大学循環器内科に入院中の病棟内歩行 300m を終了し、本研究に対し主治医の許可を得た心不全患者 5 名とした。健常成人は、喫煙歴を有する者、週 5 回以上の運動習慣を有する者、乗馬経験を有する者、運動器疾患を有する者、中枢神経系疾患を有する者、呼吸器疾患を有する者、循環器疾患を有する者は除外対象とした。被験者には書面と口頭にて説明をし、研究への参加に同意を得て行った。

心不全患者の除外基準は、心房細動を呈す者、経皮的冠動脈形成術を施行したもの、ペースメーカーを使用している者、重度の大動脈弁狭窄症、肥大型心筋症、カテコールアミンおよび腎不全による心不全、NYHA 分類IVの重症心不全、重度の運動麻痺を呈した中枢性疾患、骨関節障害のある整形外科疾患、認知症を有する者、乗馬経験あるいは乗馬機器の使用経験があるものとした。対象者には、本研究の趣旨を説明し、口頭と書面にて同意を得た。なお、本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を得た（認証番号:B13-172）。

### (2) 測定条件

血管内皮機能や自律神経活動への影響を最小限にするため、測定前日からの激しい運動およびカフェインの摂取、測定の前2時間からの飲食を禁じた。測定および騎乗は、静かな部屋で行った。

### (3) 騎乗方法

上下運動に 1/f ゆらぎを含む乗馬機器 (EU-JA50、パナソニック電工) と、上下運動に 1/f ゆらぎを含まない乗馬機器 (FD-013、THRIVE) を用いた。乗馬機器の速度設定は、運動強度が低強度 (2METs) である馬の並足の分速約 50m と同速度になるよう、1/f ゆらぎを含む乗馬機器は手動コースの 9 段階中 2 の速度に設定し、1/f ゆらぎを含まない乗馬機器は 6 段階中 1 の速度に設定して、単身で乗馬機器に跨り 15 分間実施した。

#### (4) 研究デザイン

健常成人で機械乗馬の安全性と効果を確認した上で、心不全患者を対象に実施した。本研究は、クロスオーバー法を用いて、全ての対象者が、2 種類の乗馬機器の騎乗を順不同で行った。それぞれの機械乗馬は、一日以上の間隔を空けて実施した。1/f ゆらぎを含む機械乗馬の場合を 1/f ゆらぎ群、1/f ゆらぎを含まない機械乗馬の場合を対照群とし、2 群に分類した。また、機械乗馬の短期効果を見るために、健常成人は、5 日間 15 分間の騎乗を実施し、その後 1 週間の間隔を空けて同様に 2 種類目の乗馬機器での実験を行った。

#### (5) 研究プロトコール

自律神経活動を評価するために、騎乗前にホルター心電図 (FM-120、フクダ電子) を装着し、安静時の 5 分間における心拍変動、瞳孔径モニタ装置 (Irisorder Dual C10641、浜松ホトニクス) による瞳孔径を測定した。次に、電子血圧計 (ES-H55B、テルモ) を用いて血圧を、パルスオキシメーター (NONIN モデル、9500 オニックス) を用いて右示指指尖部の酸素飽和度と脈拍を測定した。そして、患者はベッド上で安静 10 分取った後、Endo-PAT2000 (Itamar Medical 社製、Caesarea, Israel) を用いて、血管内皮機能を測定し、15 分間の騎乗を開始した。騎乗終了後は騎乗前と同様に測定し、実験を終了した。また、健常成人は、1 日 15 分の騎乗を 5 日間実施し、5 日目の騎乗後にプロトコール通り測定した。

#### (6) 測定項目

##### 1) 基礎情報

性別、年齢、身長、体重、既往歴、合併症、服薬状況を聴取した。また Body mass index: BMI を算出した。

##### 2) 心循環動態

① 血圧自動血圧計により、騎乗前後の収縮期血圧、拡張期血圧を測定した。

##### ② 血中酸素飽和度、脈拍

パルスオキシメーターにより、騎乗前後の血中酸素飽和度と脈拍を測定した。

##### 3) 自律神経活動

##### ① 心拍変動

ホルター心電図を使用し測定開始から終了までの R-R 間隔を測定した。ホルター心電図より得られた R-R 間隔を周波数解析ソフト MemCalc (TARAWA/WIN、諏訪トラスト) を用いて周波数解析し、高周波成分 high frequency component (HF) : 0.15-0.4Hz と低周波成分 low frequency component (LF) : 0.04-0.15Hz を抽出した。HF を副交感神経活動の指標、LF/HF を交感神経活動の指標とした。HF、LF/HF はそれぞれ騎乗前安静 5 分間、騎乗後安静 5 分間における平均値を算出した。

##### ② 瞳孔径

自律神経機能モニタ装置により騎乗前後の瞳孔直径を測定し、左右の平均値を算出した。騎乗前の瞳孔径をベースラインとし、騎乗後に瞳孔径が減少した場合を副交感神経活動優位の指標、瞳孔径が増加した場合を交感神経活動優位の指標とした。

##### 4) 血管内皮機能

Endo-PAT2000 を用いて、反応性充血による血管内皮機能検査 (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry : RH-PAT) を実施し、Reactive hyperemia index (RHI) を測定した。RHI は、前腕を駆血した後、再灌流時における指尖脈波の変動を専用の PAT プローブにて検出し、反応性充血をコンピュータ解析で定量化した。

測定方法は、静かな部屋で仰臥位となり、安静 15 分後、患者の利き手側の上腕で血圧を測定した。

#### 5) 統計学的解析

健常成人の心循環動態・自律神経活動・血管内皮機能においては乗馬の効果を検討するために各群内で騎乗前、騎乗後の平均値を算出し対応のない t 検定にて比較検討した。また、健常者においては 1/f ゆらぎの効果を検討するために騎乗後の値から騎乗前の値を引いた変化量と 5 日後の値から騎乗前の値を引いた変化量を算出した後に、各群で平均変化量を算出した。その後群間比較では、対応のある t 検定にて比較検討した。

心不全患者の心循環動態の統計処理は二元配置の分散分析を用いて、騎乗前後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、血中酸素飽和度の二群間を比較した。自律神経活動と血管内皮機能の各指標は騎乗前の値に対する騎乗後の値の変化を騎乗前の値で除して変化率を算出し、各指標の変化率を Wilcoxon の符号付順位検定を用い、二群間で比較検討した。

なお、統計解析ソフトには JSTAT および SPSS 22.0 for Windows を使用し、有意水準は 5%未満とした。

#### 4. 研究成果

##### 健常成人での検討

##### (1) 背景因子

背景因子は表 1 に示す通りである。

##### (2) 心循環動態

図 1 で示すとおり、脈拍数では、1/f あり群の単回にて 1/f あり群は 1/f なし群に比し有意に減少した。さらに変化量の群間比較では、単回・短期共に有意差は認められなかった。

##### (3) 自律神経活動

図 2 で示すとおり、瞳孔径では 1/f あり群の単回と 1/f なし群の単回・短期にて有意に減少した。

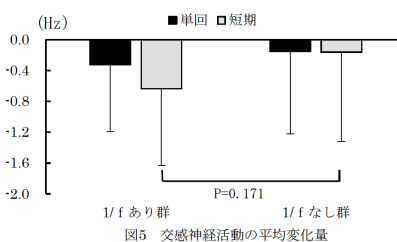
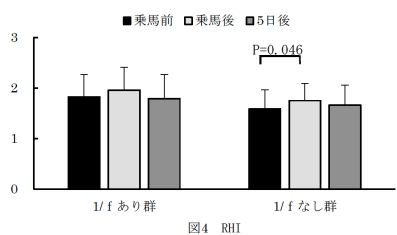
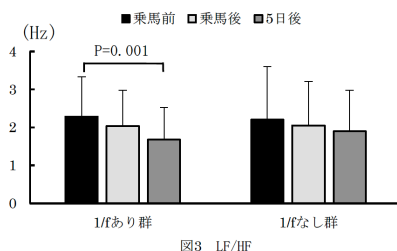
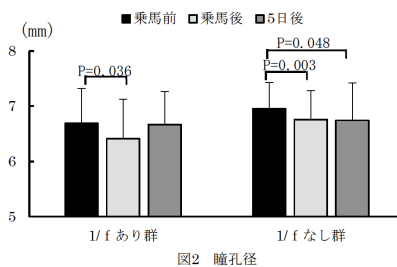
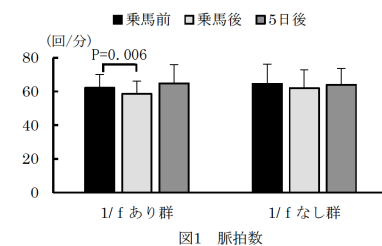
交感神経活動では、図 3 に示すように 1/f あり

り群の短期で有意に減少し、図 5 に示すように変化量では、1/f あり群の短期で減弱する傾向が認められた。

表 1 対象者背景因子

人数(名)	21
年齢(歳)	21±0.9
身長(cm)	174±5.3
体重(Kg)	65.9±7.1
BMI(Kg/cm/cm)	21.7±1.8

mean±SD、BMI:body mass index



## 心不全患者での検討

### (1) 基礎情報

対象者の背景因子を表 1 に示す。

表 1 対象者の背景因子

n=5			
男/女 (名)	4	/	1
年齢 (歳)	62	±	14.2
身長 (cm)	166.2	±	9.2
体重 (kg)	66.5	±	6.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2	±	2.6

mean±SD、BMI:body mass index

### (2) 心循環動態の変化

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、血中酸素飽和度において、騎乗前後の時間要因と騎乗条件による交互作用と主効果は認められなかった。

### (3) 自律神経活動の変化

#### ① 心拍変動

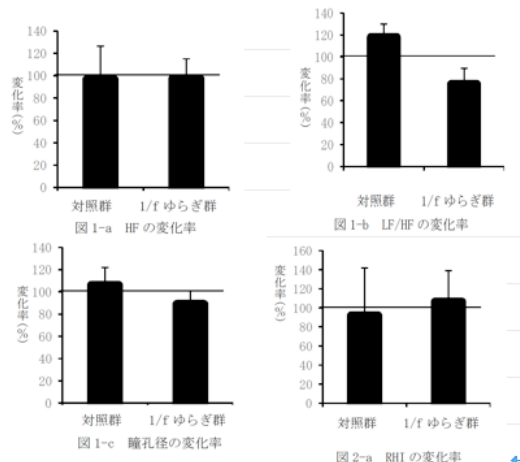
騎乗前後の HF の変化率は、両群間に有意差を認めなかった (図 1-a)。騎乗前後の LF/HF の変化率は、1/f ゆらぎ群は対照群と比較し、 $4.26 \pm 2.66$  から  $3.3 \pm 2.45$  に有意に減少した ( $P=0.04$ ) (図 1-b)。

#### ② 瞳孔径

騎乗前後の瞳孔径の変化率は、両群間に有意差を認めなかった (図 1-c)。

### (4) 血管内皮機能の変化 (RHI)

騎乗前後の RHI の変化率は、両群間に有意差を認めなかった (図 2-a)。



## 考察

本研究は、健常成人と心不全患者を対象とし、1/f ゆらぎを含む 1/f ゆらぎ群と含まない対照群の 2 群に分類したクロスオーバー法を用い、上下運動に 1/f ゆらぎを含む単回・5 日間の機械乗馬が血管内皮機能に与える影響を検討した。

健常成人男性を対象とした検討で、脈拍数は、1/f あり群の単回にて 1/f あり群は 1/f なし群に比し有意に減少した。しかし、変化量の群間比較では、単回・短期共に有意差は認められなかったことから、機械乗馬の騎乗は安全に行えることが確認できた。

自律神経活動に関しては、1/f あり群で脈拍数と瞳孔径が有意に減少した。しかし、平均変化量の群間比較では有意差は認められなかった。そのため、脈拍数が減少し瞳孔径が縮瞳したことで副交感神経が賦活化したと考えられるが、1/f ゆらぎの影響であるとは考えにくい。さらに心拍変動では、HF、LF/HF 共に有意差は認められなかった。短期の騎乗に関しては、1/f あり群にて LF/HF が有意に減少した。これは、1/f ゆらぎが環境変動に含まれたことで中脳被蓋野が活性化され、扁桃体に「快」反応を誘発し間脳視床下部に刺激が伝わり、自律神経活動に作用したことが考えられた。さらに、群間比較では、短期での LF/HF に傾向が認められた。そのため、短期的に 1/f ゆらぎを含む乗馬機器に騎乗することで交感神経活動を減弱させる可能性があると考えられる。怒りや恐れ、悲しみ、幸福などの表情あるいは感情と、心拍数や体温などの自律機能には関連が見られると言われており、被験者の測定中の情動を統制することは困難であったことが関係しているのではないかと考えられる。さらに、心拍変動の解析を騎乗終了直後ではなく、安静開始 5 分から 10 分の 5 分間の平均値を採用したことが影響していると考えられる。

血管内皮機能に関しては、1/f あり群に比

し 1/f なし群で有意に RHI が上昇した。さらに、群間比較では、単回・短期ともに有意差は認められなかった。つまり、血管内皮機能の改善には 1/f ゆらぎは関係せず、単回の機械乗馬によって改善すると考えられる。短期において改善しなかったのは、健常成人男性を被験者としていたため、1日1回15分の騎乗では運動量が適切でなかった可能性と、天井効果によって短期的に介入しても改善しなかったということが考えられる。

一方、心不全患者の自律神経活動において、1/f ゆらぎ群は対照群と比較し、LF/HF の変化率は有意に減少した。これは、1/f ゆらぎを含む機械乗馬は心不全患者の過剰な交感神経活動を減少させることが明らかになった。さらに、循環動態の結果から安全性が確認できた。

心不全の交感神経活動亢進の機序として、従来、動脈圧受容器反射、心肺圧受容器圧反射機能低下による交感神経抑制作用が減弱されていることが報告されていたが、近年、視床下部室傍核や頭側延髄腹外側野を含む中枢の役割がきわめて重要であると報告されている。頭側延髄腹外側野は、心臓血管中枢あるいは血管運動中枢として交感神経活動を規定する部位であり、この活動を遮断すると、交感神経活動はほ（も増加しているといわれている。一方、1/f ゆらぎによる自律神経活動への作用機序として、1/f ゆらぎが視床を介して視床下部に伝達されると、交感神経活動は抑制されると報告されている。

以上のことから 1/f ゆらぎの感覚情報が視床を介して視床下部に伝わることで、視床下部室傍核の作用が抑制されることにより、心不全患者の過剰な交感神経活動を減少させると考えられた。

一方、血管内皮機能の指標である RHI の変化率は両群において有意差を認めなかった。血管内皮機能が改善するには、血管平滑筋の弛緩作用などに作用する NO 産生の増加が重要である。東らは、低強度の運動 (2METs)

は血管内皮機能に影響を与えないが、中等度の運動 (3METs) は必ず応力を増大させ、NO 産生を増加させることで血管内皮機能が増強すると報告している。また、中等度の有酸素運動を 1日 30~45 分間で長期的に (12 週間連続) 継続することにより血管内皮機能は増強することも報告している。これらのことから、交感神経活動が抑制されたことにより血管が拡張された可能性が考えられたが、本研究の機械乗馬が低強度 (2METs) であったことで必ず応力が増大しなかったこと、長期的な介入ではなく単回の介入であったことから、NO 産生が増加せず血管内皮機能の変化を認めなかった可能性が示唆された。

## 結論

1/f ゆらぎを含む機械乗馬は心不全患者に対して安全に実施可能であり、過剰な交感神経活動を減少させる。

## 5. 主な発表論文等

[学会発表]

石谷周士, 田中伸弥, 高下大輔, 玉置友夏子, 浅川 賢, 増田 卓, 横山美佐子: 1/f ゆらぎを持つ機械乗馬は副交感神経活動を賦活化し血管内皮機能を改善させるか.

学会等名 第 35 回関東甲信越ブロック理学療法士学会 2016. 発表場所 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 【口述】

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

横山 美佐子 (YOKOYAMA Misako)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号: 70439149

### (2) 研究分担者

増田 卓 (MASUDA Takashi)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号: 30165716