

博士論文

外部刺激に対する循環器応答抽出手法の開発と  
その概日リズム評価への応用

沼田 崇志

## 目次

<b>第1章 序論</b> .....	1
1.1 はじめに.....	2
1.1.1 はじめに.....	2
1.1.2 本章の要旨.....	2
1.2 本研究の背景.....	4
1.2.1 自律神経活動.....	4
1.2.2 循環器活動.....	9
1.2.3 概日リズム.....	22
1.3 本研究の目的.....	26
1.3.1 循環器変動を用いた自律神経活動評価の問題点.....	26
1.3.2 本研究の目的.....	31
1.4 本研究の構成.....	33
<b>第2章 嚙下に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響評価</b> .....	35
2.1 はじめに.....	36
2.1.1 はじめに.....	36
2.1.2 本章の要旨.....	36
2.2 嚙下に対する心拍・血圧応答.....	37
2.2.1 先行研究における循環器活動に対する嚙下の影響.....	37
2.2.2 自律神経活動評価に向けた嚙下に対する心拍・血圧応答評価.....	39
2.3 実験手法.....	40
2.3.1 実験プロトコル.....	40
2.3.2 測定項目.....	42
2.4 解析手法・結果.....	43
2.4.1 信号処理手法.....	43
2.4.2 統計解析手法.....	44
2.4.3 解析結果・考察.....	45
2.5 呼吸位相領域から時間領域への復元手法・結果.....	51
2.5.1 提案手法.....	51
2.5.2 提案手法による解析結果.....	54
2.6 考察.....	59
2.6.1 提案した信号処理手法の妥当性.....	59
2.6.2 嚙下に対する心拍・血圧応答の生理学的機序.....	59
2.6.3 嚙下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響.....	60

<b>第3章</b>	<b>呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響評価</b>	61
3.1	はじめに	62
3.1.1	はじめに	62
3.1.2	本章の要旨	62
3.2	呼吸活動変化に対する心拍・血圧応答	63
3.2.1	呼吸活動が循環器活動に影響を与える要因	63
3.2.2	先行研究における循環器活動に対する呼吸間隔変化の影響	65
3.2.3	自律神経活動評価に向けた呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答評価	66
3.3	実験手法	68
3.3.1	実験プロトコル	68
3.3.2	測定項目	70
3.4	解析手法	71
3.4.1	信号処理手法	71
3.4.2	統計解析手法	73
3.5	実験・解析結果	74
3.5.1	呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答	74
3.5.2	概日リズムによる影響	76
3.5.3	呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響	78
3.5.4	各呼吸間隔内における心拍・血圧応答変化	80
3.6	考察	83
3.6.1	呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答	83
3.6.2	呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響	83
3.6.3	呼吸間隔内の心拍・血圧応答変化	84
<b>第4章</b>	<b>10秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響評価</b>	86
4.1	はじめに	87
4.1.1	はじめに	87
4.1.2	本章の要旨	87
4.2	姿勢変化に対する心拍・血圧応答	88
4.2.1	先行研究における循環器活動に対する姿勢変化の影響	88
4.2.2	Mayer波による循環器変動を用いた自律神経活動評価	91
4.2.3	自律神経活動評価に向けた姿勢変化に対する心拍・血圧応答評価	91
4.3	実験手法	92
4.3.1	実験プロトコル	92
4.3.2	測定項目	95

4.4	解析手法 .....	96
4.4.1	信号処理手法 .....	96
4.4.2	統計解析手法 .....	98
4.5	実験・解析結果.....	99
4.5.1	10秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答 .....	99
4.5.2	概日リズムによる影響.....	102
4.5.3	10秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響.....	104
4.6	考察 .....	108
4.6.1	10秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答 .....	108
4.6.2	10秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響.....	110
 <b>第5章 匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答とその概日リズムによる影響評価</b>		111
5.1	はじめに .....	112
5.1.1	はじめに .....	112
5.1.2	本章の要旨 .....	112
5.2	匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答.....	113
5.2.1	匂い刺激.....	113
5.2.2	脳血流.....	115
5.2.3	先行研究における自律神経活動・循環器活動に対する匂い刺激の影響.....	116
5.2.4	自律神経活動評価に向けた匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答評価	117
5.3	実験手法 .....	118
5.3.1	実験プロトコル .....	118
5.3.2	測定項目 .....	121
5.4	解析手法 .....	122
5.4.1	信号処理手法 .....	122
5.4.2	統計解析手法 .....	124
5.5	実験・解析結果.....	125
5.5.1	匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答 .....	125
5.5.2	概日リズムによる影響.....	128
5.5.3	匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の概日リズムによる影響.....	130
5.6	呼吸位相領域から時間領域への復元手法・結果.....	133
5.6.1	呼吸位相領域から時間領域への復元解析手法 .....	133
5.6.2	呼吸位相領域から時間領域への復元解析結果 .....	135
5.7	考察 .....	138
5.7.1	呼吸位相領域から時間領域への復元解析 .....	138
5.7.2	匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答 .....	138

5.7.3	匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の概日リズムによる影響.....	139
<b>第6章</b>	<b>外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価 .....</b>	<b>141</b>
6.1	はじめに .....	142
6.1.1	はじめに .....	142
6.1.2	本章の要旨 .....	142
6.2	概日リズム評価の有用性.....	143
6.3	各外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価.....	144
6.3.1	識別手法 .....	144
6.3.2	嚙下に対する循環器応答を用いた概日リズム評価 .....	149
6.3.3	呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価.....	155
6.3.4	10秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価.....	161
6.3.5	匂い刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価 .....	167
6.4	外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価間の比較.....	173
6.4.1	外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価間の比較.....	173
6.4.2	概日リズム評価における個人差 .....	174
6.5	考察 .....	176
6.5.1	識別手法 .....	176
6.5.2	外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価 .....	177
<b>第7章</b>	<b>結論・展望 .....</b>	<b>178</b>
7.1	結論 .....	179
7.2	展望 .....	182
	参考文献 .....	186
	謝辞 .....	202

# 第 1 章

## 序論

## 1.1 はじめに

### 1.1.1 はじめに

本章では、本研究全体の背景、目的および構成について述べる。

第1節（本節）では、本章の概要について述べている。

第2節では、本研究の背景として、自律神経活動、循環器活動、概日リズムについて述べる。

第3節では、本研究の目的として、自律神経活動評価に向けて、外部刺激に対する循環器応答を評価すること、また概日リズムの評価への応用を目指すことについて述べる。

第4節では、本研究の構成として、序論、4種類の外部刺激に対する循環器応答評価、それぞれの応答を用いた自律神経活動評価、結論および展望、という展開であることについて述べる。

### 1.1.2 本章の要旨

自律神経は、交感神経と副交感神経の拮抗作用により各臓器を制御し、生体恒常性の維持に重要な役割を担っている。また、自律神経は、身体活動や精神負荷といった短期的な外部刺激の影響を受けている。そのため、自律神経活動を評価することは、身体活動・精神負荷の評価に有用である。

このような自律神経活動は、循環器の活動に作用しており、自律神経活動の変化に伴って循環器活動も変化する。そのため、循環器活動を計測することで、自律神経活動を推定・評価する研究が多く行われている。また、外部刺激に対する循環器の応答を評価することで、自律神経活動による循環器の制御メカニズムを解明する研究が行われている。自律神経活動の応答不全は起立性失神・低血圧や心疾患後の心臓負荷の増大につながるため、生理学的な理解の促進や疾患予兆の検出などに向けて、循環器応答を評価することは有用である。しかしながら、自律神経活動による循環器制御は、複数の経路を用いて行われており、また各臓器における反応時間が異なることから、複雑かつ冗長なフィードバック系であること、呼吸や血圧変動に起因する複数の内因的な揺らぎがあることから、循環器応答のみを抽出し、その影響を詳細に評価することは困難である。そのため、信号処理を発展させることや、再現性の高い外部刺激を繰り返し呈示することが必要とされている。

また、長期的に自律神経活動を変動させる要因として、概日リズムが挙げられる。自律神経活動は視交叉上核からの修飾を受けており、体内時計の情報を受け取ることで、自律神経活動は約24時間周期で変動している。具体的には、朝の時間帯は副交感神経活動が優位に働き、昼・夜の時間帯は交感神経活動が優位に働く。体内時計の同定は、薬効制御や心臓性突然死の原因究明に有用であると考えられるが、自律神経活動および循環器活動は安静時であっても外部環境の影響を受けること、体内時計による概日リズムは単純な正弦波を示さず、複数の時間帯において同様の活動を示すことにより、体内時計の評価は困難

である。そこで、外部刺激に対する循環器応答を用いて、その反応の大きさや反応時間を抽出することで、非侵襲的に循環器計測信号から体内時計を同定できることが期待される。

そこで本研究では、短期的な刺激に対する応答を抽出する信号処理を開発し、嚥下、呼吸間隔の影響を評価する。また長期的あるいは繰り返し刺激を再現性高く呈示するデバイスを開発し、姿勢変化、匂い刺激の影響を評価する。そして、これらの循環器応答に要する時間が異なる4種類の外部刺激に対する循環器応答を用いて、応答に対する概日リズムによる影響を解明した上で、概日リズム評価に対する有効性を評価する。

## 1.2 本研究の背景

### 1.2.1 自律神経活動

本項では、自律神経活動の解剖生理学的特性について述べた上で、自律神経活動を評価する意義および手法について述べる。尚、自律神経活動に関する基礎知識については、複数の参考文献 [Schmidt 1994] [日本睡眠学会 2000] [日本自律神経学会 2007] [Ganong 2011] [産業技術総合研究所 2013] に基づいて記述している。

#### (a) 自律神経活動

身体内の多くの過程には調節機能があり、外部の環境変化に合わせて生体の状態を一定に保つために役立っている。このような調節過程を生体恒常性（ホメオスタシス）と呼び、生体恒常性は神経系と内分泌系の作用によって維持されている。

自律神経系は、解剖学的には内臓に分布する末梢神経系を指すが、実際には自律神経機能の調節を行う中枢も含む広義の意味で用いられることが多く、本研究においても同様に用いる。自律神経系は、生体恒常性に関与する神経系の一部であり、心臓や血管、胃腸、腺などの多くの臓器を支配することで、循環、呼吸、消化、代謝、体温調節などの不随意の機能制御を担い、外部環境の変化に順応しながら、生体の情報を一定に保つ役割を果たしている。

自律神経系は、機能的に互いに拮抗する交感神経系と副交感神経系の2つの系により構成されており、多くの内臓臓器はこれら2つの神経系の二重支配によって拮抗的に制御されている。表 1.1 に、交感神経および副交感神経活動に対する各器官の応答を示す。表 1.1 に示すように、多くの場合、2つの神経活動の作用は拮抗的に働き、拮抗する効果の総和により活動の調整が行われるといえる。本研究で計測・評価対象とする循環器についても、心臓における心拍数や収縮力等、交感神経活動と副交感神経活動が拮抗的に作用している。ただし、血管系は交感神経活動のみの支配を受けていることから、心臓とは異なる自律神経支配を受けていることを考慮する必要がある。このように、自律神経活動によって各臓器の機能が調整されることで、生体恒常性が保たれている。

交感神経と副交感神経は、それぞれ中枢神経系から神経節を介して効果器に作用するが、それぞれの神経活動が効果器に作用するまでに要する時間は異なり、副交感神経活動に比べて交感神経活動の作用は時間がかかることが知られている[Saul 1990]。また、交感神経活動は $\alpha$ 受容体と $\beta$ 受容体により構成されており、さらに $\alpha$ 受容体は $\alpha_1$ 受容体、 $\alpha_2$ 受容体、 $\beta$ 受容体は $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ 受容体といった受容体により構成されていることが知られている。これらの受容体は、それぞれ作用する部位やその効果が異なっているため、各臓器における反応やその時間が異なる。また交感神経活動は、神経節を介さずに副腎髄質から血液を介して効果器に作用するという、内分泌系を介した経路を有している。そのため、自律神経活動は3つの経路を介して効果器に作用しているといえる。そのため、(1.2.2にて)後述するように、安静時に比べて外部刺激に対する応答を用いた自律神経活動評価は、より複雑で

あることを考慮する必要があるが、それぞれの経路に要する時間を考慮することで、たとえば外部刺激に対する応答にかかる時間から生理学的機序を推定することができるといえる。

以上のような自律神経活動の解剖生理学的な特性を踏まえて、自律神経活動を評価する意義について述べる。

表 1.1 自律神経活動に対する各器官の応答  
 ([Ganong 2011][日本自律神経学会 2007]より作成)

器官 (効果器)	交感神経	副交感神経
瞳孔	散瞳	縮瞳
汗腺	発汗	—
唾液腺	濃厚で粘稠な分泌	多量で漿液性の分泌
洞房結節	心拍数増加	心拍数減少
心房・心室	収縮力増加	収縮力減少
房室結節・Purkinje繊維	伝導速度増加	伝導速度減少
冠動脈	収縮 / 拡大	拡大
細動脈 (冠状血管)	収縮 / 拡大	—
体循環静脈	収縮 / 拡大	—
血液	凝固増加 グルコース・脂質増加	— —
気管支	拡大 (弛緩)	収縮
肝臓	グリコーゲン分解	—
胃・腸	運動・緊張減少	運動・緊張増加
皮膚	立毛筋収縮	—

太枠内は、自律神経活動に対する循環器の応答を示す。

## (b) 自律神経活動評価の意義

前述のように、自律神経活動は、周囲の環境変化や外部刺激の影響を受けながら、生体恒常性を維持している。そのため、自律神経活動を評価することで、生体の内部環境や外部環境・外部刺激に対する調節過程を評価可能であるといえる。自律神経活動は、様々な要因によって変化することが知られており、短期的には視覚刺激[Cohen 2012][Burtis 2014]や聴覚刺激[Valenti 2012], 嗅覚刺激[Avilov 2008][Nagai 2014], 嚙下[Nitta 2005]や姿勢変化[Hu 2011]等の身体負荷, 情動を誘起する刺激[Brown 2012]や精神負荷課題[Kotani 2007a]により変化すること, 長期的には睡眠-覚醒状態や概日リズムによって変化することが報告されている。このように、自律神経活動は、身体的・精神的要因の影響を受けて、様々な内部・外部環境, 外部刺激に応答することから、現在生理学や臨床医学, 人間工学といった様々な分野に応用されている。

臨床医学の分野においては、自律神経活動によって循環, 呼吸, 消化, 代謝, 体温調節などの不随意の機能が制御されていることから、全身性の自律神経不全症全般の検査に加えて、糖尿病性自律神経障害[Baldwa 1977]や睡眠時無呼吸症候群[Roche 1999], 概日リズム睡眠障害を含む睡眠障害の評価等に向けた応答研究が行われている。また、自律神経系は、前述のように循環器と密接な関係を持っている。そのため、自律神経活動の評価は心臓疾患の診断・評価[Carney 2005][Vaseghi 2008]や予後の評価[Liao 1997]として用いられており、広く研究が行われている。このように、臨床医学分野において、自律神経活動の評価は幅広い応用が期待されている。

また、人間工学分野においては、自律神経活動の評価により、実際の作業現場における適切な作業環境の構築や作業負荷の調整, 日常生活における生活環境・生活習慣への改善が図られている。たとえば、原子力発電所など高い緊張状態が持続する環境下での作業負荷・パフォーマンスの評価[Hwang 2008], Virtual Realityにおけるリラックス度の評価[Nomura 2001]が行われている。特に、近年では、生産現場におけるライン自動化や加工ロボットの導入, オフィスワーク・日常生活におけるパーソナルコンピュータ(PC: Personal Computer)やタブレットPC, スマートフォンの普及により、VDT (Visual Display Terminals) 作業を行う機会が増大しており、作業者の精神的負荷が占める割合が大きくなっている。そのため、実際の作業現場や生活環境, つまり実生活環境において、作業者の身体的・精神的な負荷を包括的に評価しながら、適切な作業環境の構築・作業負荷の調整を実現することが求められている。また自律神経活動は、嚙下や咳, 姿勢変化[Kotani 2007b][Hu 2011]といったように、日常生活で発生する外部刺激に応答することから、実生活環境における様々な作業に対して、自律神経活動による各臓器の制御動態を評価できることが知られている。従って、生理学や臨床医学のみならず、人間工学分野においても、自律神経活動評価の有用性は高いと考えられる。

このように、自律神経活動の評価は、生理学や臨床医学、人間工学といった幅広い分野において広く行われている。そのため、人体の生理学的機序を解明することに加えて、臨床現場や実生活環境における支援として、自律神経活動評価は有用性が高いといえる。

### (c) 自律神経活動の評価手法

これまでに、自律神経活動の生理学的特性と評価の有用性について述べた。これらを踏まえた上で、自律神経活動の評価手法について述べる。具体的には、一般的な自律神経活動の評価手法について述べた上で、実生活環境における長期評価において考慮すべき条件を記述し、その条件に適した評価手法について述べる。

前述（表 1.1）のように、自律神経活動によって、多くの器官の活動が制御されている。そのため、自律神経活動を評価する手法は、電極を自律神経活動そのものに刺入して直接計測する方法に限定されず、自律神経活動により制御されている各臓器の活動変化を計測・解析することで、間接的に自律神経活動を評価する手法が挙げられる。各器官の活動計測・解析による自律神経活動の評価手法は、低侵襲に自律神経活動を評価することが可能であるため、多くの研究において用いられている。具体的には、心電計や血圧計を用いた循環器活動の計測[Malliani 1990]、皮膚電位の計測[Lugaresi 2001]、瞳孔径の測定[Partala 2003]等の様々な手法を用いて、自律神経活動の評価が行われている。

このような生体信号を用いた自律神経活動評価は、データの客観性に加えて身体状態を連続的/断続的に評価可能であり、有用性が高いとされている。しかし、前述の実生活環境において、実際の作業や日常生活における身体・精神負荷の影響を正確に評価するためには、極めて高い水準で要求される場合が多く、可能な限り高精度かつ低侵襲・低拘束（可能であれば無侵襲・無拘束）に生体信号を計測する必要がある。また作業支援や日常生活支援に向けた評価を想定すると、測定が容易であり、長期間にわたってモニタリング可能であることが期待される。しかし、一般にこれらの条件は、生体信号の計測精度とトレードオフの関係であり、低侵襲・低拘束であるほど自律神経活動の推定精度が低下すると考えられる。たとえば、自律神経活動を計測する場合、直接神経に電極を刺入する手法により高精度に計測可能であるが、その場合の侵襲性や拘束性は非常に高い。反対に、皮膚電位の計測や画像解析による心拍数の推定[Poh 2010]から自律神経活動を評価する場合は、低侵襲・低拘束もしくは無侵襲・無拘束に評価可能であるが、その精度は低下するといえる。このようなトレードオフの関係性があるため、生体計測の特殊性は高く、可能な限り高精度かつ低侵襲・低拘束である評価手法の構築を目指して、今日までに様々な計測手法が提案されている。

これまでに述べた条件を踏まえて、心拍・血圧といった循環器活動を計測する心電計・血圧計は、以下の3つの利点を有している。

- ・非侵襲で計測を行うことが可能である
- ・連続的・長期的な測定が可能である
- ・循環器疾患等の循環機能に関する症状と密接な関係をもつ

そのため、前述の自律神経活動の評価手法の中で、実生活環境における生体計測の要件を最も満たす手法であると考えられる。他の評価手法については、前述した直接神経に電極を刺入する手法は非侵襲で計測することが困難であり、皮膚電位を計測する手法は外乱の影響を受けて精度が低くなることが考えられる。また、瞳孔径や唾液成分を計測する手法があるが、これらの手法を用いて連続的かつ長期的に計測可能な状況は限定的であり、リアルタイムにモニタリングすることは困難である。これらの手法に比べて、循環器活動の計測は非侵襲に連続的・長期的な測定が容易であると考えられる。心電計であれば、ホルター心電計により24時間以上の計測が可能となっており、多くの先行研究において長期計測が行われている[Kleiger 1987][Huikuri 1994][Li 2011]。また血圧計については、Finapresによるトノメトリ式血圧計[Kemmotsu 1991][Sato 1993]や指血圧計測[Boehmer 1987][Langequouters 1998]によって、非観血的・連続的に計測可能となっており、長期的な計測が可能となっている。以上のように、循環器活動の計測は実生活環境における自律神経活動の評価手法として有用性が高いと考えられ、本研究においても心電計・血圧計を用いた循環器活動計測を通じて、自律神経活動の評価を行う。

## 1.2.2 循環器活動

前項では、自律神経活動の解剖生理学的特性、自律神経活動評価の意義・方法について記述し、循環器活動計測による自律神経活動評価の有用性について述べた。本項では、自律神経により制御されており、自律神経活動の評価指標として有用な循環器活動および循環器活動の変動成分について述べる。尚、循環器活動に関する基礎知識については、複数の参考文献 [日本自律神経学会 2007] [Ganong 2011] [産業技術総合研究所 2013] に基づいて記述する。

まず、本研究で計測する循環器活動として心電図・血圧について説明する。次に、それらの計測データに含まれる変動成分として、心拍・血圧変動について述べる。そして、循環器活動による自律神経活動の評価について述べる。最後に、本研究で取り扱う外部刺激に対する循環器応答評価について記述する。

### (a) 循環器活動

心拍動や血圧変動といった循環器活動は、自律神経活動により制御されている。心拍動は、心臓伝導系によって発生し、心筋の全ての部位に伝播するが、心臓伝導系において心臓のペースメーカーとしての役割を担う洞房結節は、表 1.1 に示したように、交感神経活動と副交感神経活動の二重支配を受けており、心拍動は自律神経活動によって制御されている。従って、心拍動の変化を計測・解析することで、自律神経活動を評価可能であり、多くの研究に用いられている。

心拍動の解析には、心臓の全繊維の活動電位の代数的総和として、電位変動を体外から計測可能な心電図 (ECG: electrocardiogram) が用いられることが多い。心電図を用いて、一拍毎の拍動周期を算出し、その拍動周期の値を心拍動変化の評価指標として用いる。一般的な心電図波形を図 1.1 に示す。図 1.1 に示すように、心電図波形には陽性と陰性の波があり、それぞれ P, Q, R, S, T の文字が割り当てられた波で呼称されている。このうち、P 波は心房の興奮によって生じ、QRS 群は心室の脱分極、ST 部と T 波は心室の再分極によって生じる。心拍動の解析においては、心電図波形の R 波と R 波の間隔である心拍動間隔 RRI (R-R interval) を算出し、拍動周期として採用する。一般には、RRI を算出するために、計測した心電図波形を微分し、導出した微分値にトリガーをかけて R 波の生起時刻を得るという手法が用いられており、本研究においても同様の手法を用いる。

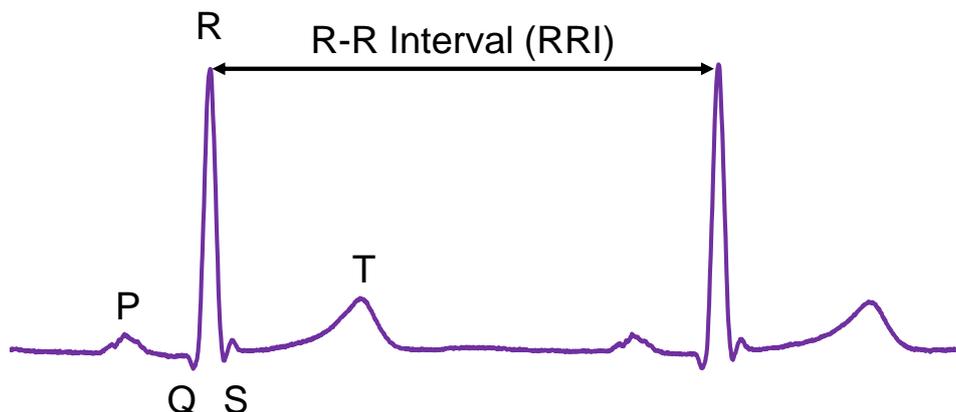


図 1.1 心電図波形

血圧は、心臓が血液を拍出する際の圧力である。心臓は収縮と拡張を繰り返して血液を全身に送っているため、それに伴い血圧も変化する。一般的な血圧波形を図 1.2 に示す。図 1.2 に示すように、血圧は、心臓の収縮に伴い（収縮期に）血圧は上昇し、拡張に伴い（拡張期に）低下する。血圧の解析としては、血圧波形から情報を抽出して評価が行われることが多く、特に収縮期において計測される最高血圧として収縮期血圧 SBP (Systolic Blood Pressure)、拡張期において計測される最低血圧として拡張期血圧 DBP (Diastolic Blood Pressure) を導出し、血圧による自律神経活動の評価指標として用いることが多い。本研究においても、血圧の指標として、SBP および DBP を用いる。

以上に述べた心拍動や血圧は、様々な内部・外部環境の状況や外部刺激の影響によって変化することが知られており、生体計測・解析により RRI, SBP, DBP を抽出することで、自律神経活動を評価することが可能である。

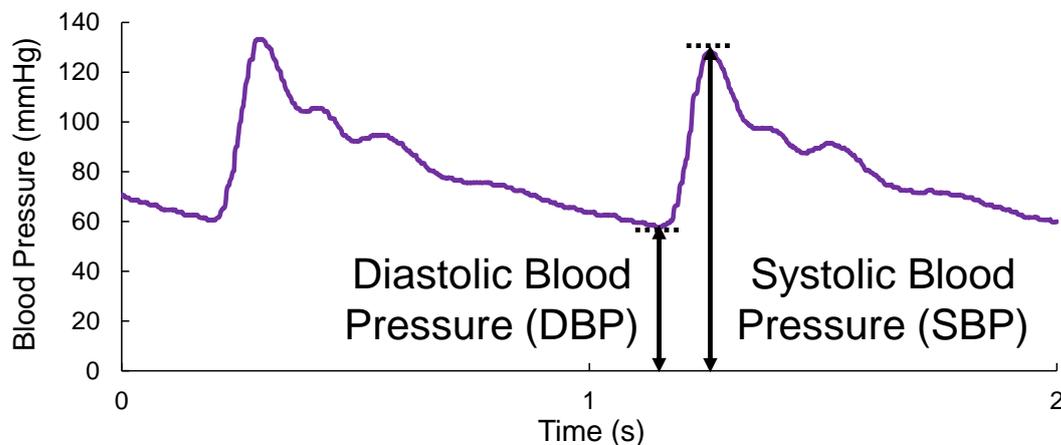


図 1.2 血圧波形

## (b) 循環器変動

前述の循環器活動は、短期的には呼吸性の変動成分である呼吸性洞性不整脈 RSA (Respiratory Sinus Arrhythmia) や、Mayer 波と呼ばれる血圧変動が反映された変動成分、長期的には概日リズムなどの内因的な成分の影響を受けて変動している[Akselrod 1981] [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996] [Sherwood 2002] [Stauss 2003]. 安静時における短期的な心拍動の変動を図 1.3 に示す. 図 1.3 に示すように、通常安静時においても心拍動間隔は絶えずゆらいでいる. 従って、外部刺激に対する短期的な循環器応答を評価する際には、これらの変動成分の影響が混ざり合ってしまう、外部刺激の影響のみを評価できない場合がある. その場合には、RSA や Mayer 波といった内因性の変動成分を (ノイズであるとみなして) 除去する必要があると考えられる.

一方で、RSA や Mayer 波といった短期的な循環器変動成分、概日リズム等の長期的な循環器変動成分も、自律神経活動の作用により変化することが知られている. 本研究においては、短期的な循環器変動を用いて自律神経活動の評価を行うとともに、長期的な循環器変動を用いて概日リズム評価への応用を試みる. 概日リズムによる循環器変動については (1.2.3 において) 後述するが、本研究で評価対象とする RSA, Mayer 波の生理学的特性について、以下に述べる.

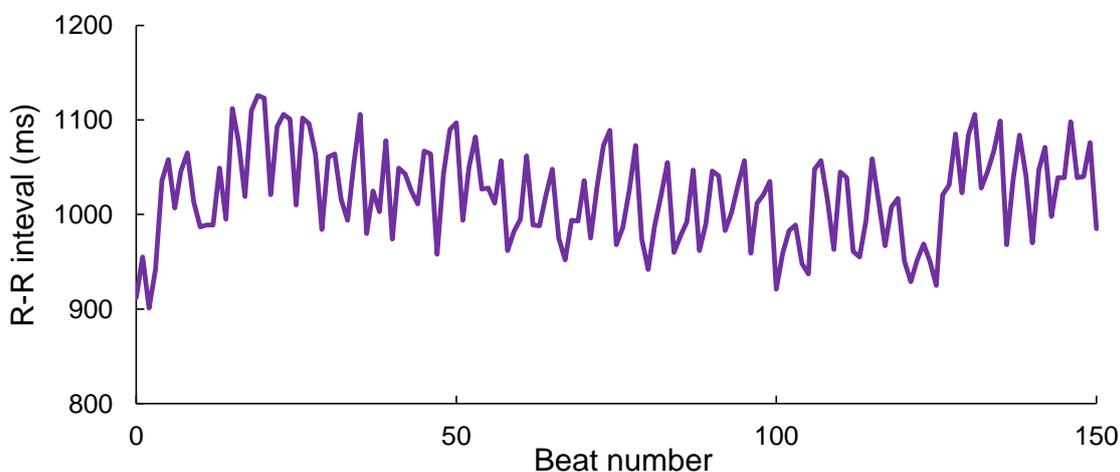


図 1.3 安静時における心拍変動

### 1) RSA

まず、RSA の生理学的特性について述べる。心拍動における変動成分のうち、RSA は呼吸性の変動成分であり、ヒトの呼吸周波数 (0.15-0.4Hz) に依存する。そのため、RSA は呼吸性の不整脈であると呼称される。一般的な呼吸活動に伴う心拍動の変化 (RSA) を図 1.4 に示す。図 1.4 に示したように、吸気時に RRI が短くなり、逆に呼気時には RRI が長くなるという、1回の呼吸に応じた1つの変動 (波) がみられるような性質を有する。

先行研究において、RSA は電極によりイヌの副交感神経の電位を直接取得し、副交感神経活動と RSA の振幅 (呼吸による心拍変動の大きさ) が比例関係であること [Katona 1975] に加えて、周波数解析による RSA のパワースペクトルは副交感神経遮断薬である atropine により減少すること [Jansen 1988] が報告されており、RSA は副交感神経活動の指標として有用性が高いとされている [Stauss 2003]。RSA は呼吸周波数 (0.15-0.4Hz) に依存していることから、その特性に合わせた信号処理手法が用いられている (詳細は後述する)。

また、RSA は心拍変動の1つであるが、その影響を受けて血圧にも呼吸性の変動成分がみられることが知られている。そのため、RSA および RSA による血圧変動を抽出して、心拍と血圧の相互作用における生理学的特性を評価する研究が行われている [Kotani 2008]。本研究では、呼吸による心拍・血圧変動成分を RM (Respiratory induced Modulation) と記述し、たとえば呼吸による SBP の変動成分であれば SBP の RM と記述する。ただし、呼吸による心拍動の変動成分については、一般的な名称として RSA が広く用いられているため、RRI の RM とは記述せずに RSA と記述する。尚、このような呼吸による心拍・血圧変動 RM を評価項目として、呼吸が自律神経活動を介して心拍・血圧に与える影響評価も行う。RSA の発生機序および呼吸が RM に与える影響の詳細については、第3章に述べる。

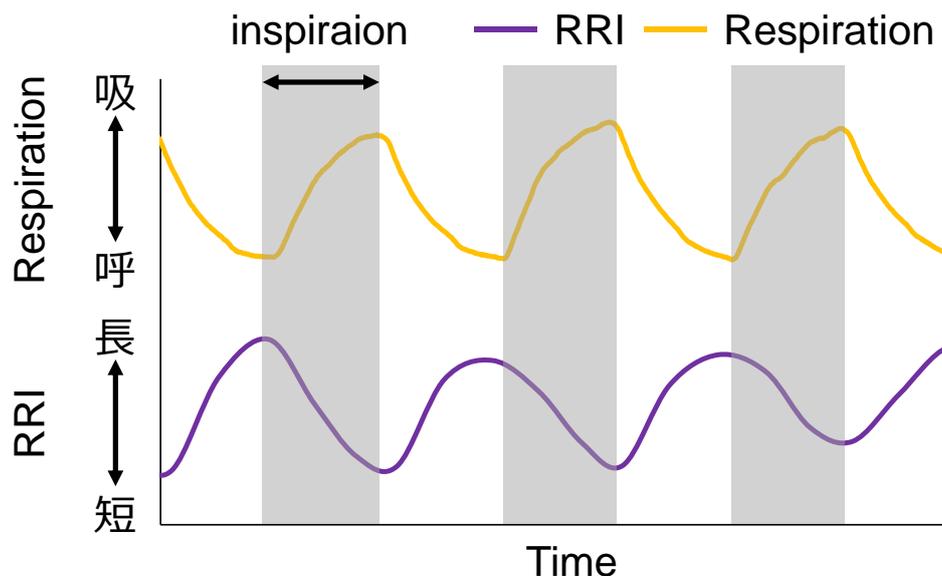


図 1.4 呼吸に伴う心拍変動

## 2) Mayer 波

次に、Mayer 波の特性について述べる。Mayer 波は、約 10 秒周期の循環器変動成分であり、RSA よりも低い周波数帯 (0.04-0.15Hz) に見られる。Mayer 波による心拍変動 MWSA (Mayer Wave related Sinus Arrhythmia) については、RSA と同様に atropine により減少することが示されていることに加えて、MWSA の大きさは交感神経遮断薬である propanolol の影響を受けることが報告されており、交感神経活動・副交感神経活動の影響を受けていることが知られている。そのため、自律神経活動の評価指標として用いられている [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996] [Stauss 2003].

Mayer 波については、心拍と血圧の相互作用により安定した振動 (リミットサイクル) が発生するという説が有力であり、圧受容器と交感神経による血管収縮の閉ループにおいて、交感神経による血管収縮作用が伝達遅れを伴うために、血圧フィードバック系に振動が起こるとされている。この血圧変動が、圧受容器を介して心臓副交感神経・交感神経の遠心路の活動に反映されることから、心拍・血圧変動として現れるとされている。しかし、脳幹あるいは脊髄に存在する内因性の振動子によって制御されている説など、複数の発生メカニズムが提案されており、議論の余地が残されている [Julen 2006].

このように、Mayer 波は交感神経活動・副交感神経活動双方の影響を受けており、その生理学的機序が明らかでないことから、RSA に比べると評価を行うことが難しいといえる。本研究においては、外部刺激に対する Mayer 波による心拍変動成分についても評価を行うことで、Mayer 波を用いた自律神経活動評価についても検討する (詳細は第 4 章にて述べる)。

以上のように、心拍・血圧そのものだけでなく、それぞれの変動成分である RM や Mayer 波は自律神経活動の影響を受けており、自律神経活動の評価指標として有用であるとされている。そのため、本研究においても、心拍・血圧といった循環器活動に加えて、循環器変動についても抽出し、自律神経活動の評価指標としての有用性を検証する。

### (c) 循環器活動による自律神経活動評価

これまでに、自律神経活動は循環器活動を制御しており、循環器活動を計測することで、自律神経活動を評価する研究が行われていることについて述べた。また非侵襲的に計測可能な循環器活動として心電図・血圧について記述し、計測した心電図や血圧から抽出可能な心拍動間隔や血圧変動、そして心拍動の変動成分である RSA や MWSA について述べた。自律神経活動評価に向けて、これらの循環器活動・変動の計測・解析は有用であるといえるが、自律神経活動を評価するためには、RSA や MWSA を高精度に抽出することが求められる。そこで、循環器活動による自律神経活動評価について、研究の現状を述べる。

前述のように、心拍・血圧変動は複数の変動成分を有しており、それぞれの変動成分の周波数が異なることが知られている。そのため、心拍動の評価において、周波数解析が広く用いられており、それぞれの周波数に応じた名称が存在する [Pomeranz 1985][Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996] [Medigue 2001] [Stauss 2003]。具体的には、表 1.2 に示すように、変動の周波数帯が最も高い RSA であれば、心拍変動の HF (High Frequency) 成分と呼ばれており、RSA よりも低い周波数帯で変動する MWSA は LF (Low Frequency) 成分、さらに低い周波数帯の変動成分は VLF (Very Low Frequency) 成分と呼ばれている。また前述のように、自律神経活動は、神経系により作用可能な周波数帯が異なっていることから、HF は副交感神経活動、LF は交感・副交感神経活動、VLF は交感・副交感神経活動および内分泌を介した作用によって制御されている。従って、それぞれの心拍変動成分を抽出することで、各作用とその変化を評価することができる。

尚、ULF (Ultra Low Frequency) と呼ばれる、より低い周波数帯の変動成分も存在するとされている [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996] が、長期的な計測を必要とすることに加えて、自律神経活動の影響が明らかになっていないため、本研究では解析対象としない。

表 1.2 心拍変動の名称と周波数

	名称	周波数帯	自律神経の作用
RSA	HF (High Frequency)	0.15 – 0.4 Hz	副交感
MWSA	LF (Low Frequency)	0.04 – 0.15 Hz	交感 副交感
超低周波成分	VLF (Very Low Frequency)	0.003 – 0.04 Hz	交感 副交感 内分泌系

また心拍変動のうち、RSA については、周波数解析より正確に抽出可能な手法として、Kotani らによって提案された呼吸位相領域による解析手法が用いられている[Kotani 2007a][Kotani 2008]. 呼吸位相領域解析とは、呼吸による心拍変動であるという RSA の特性を利用する手法であり、呼吸をオシレータとみなして位相を抽出し、その位相に合わせて心拍変動を抽出することで、RSA と他の心拍変動を分離する手法である。このような呼吸位相領域解析を適用することで、周波数解析とは異なり窓関数やデータ長の影響を受けずに RSA を抽出可能であり、抽出した RSA 波形から導出される RSA の振幅を用いて副交感神経活動を推定する研究[Gilad 2005][Kotani 2007a]や外部刺激の影響を評価する研究[Kotani 2007b], RSA による血圧変動を抽出し、変動成分の振幅や位相を用いて心拍と血圧の相互作用を評価する研究[Kotani 2008]などが行われている。本研究においても、呼吸位相に基づいた循環器波形の抽出手法を用いて、心拍・血圧変動の評価を行う。

呼吸位相領域解析における RSA 波形抽出手法の基本的な信号処理アルゴリズム[Kotani 2007a]を図 1.5 に示す。図 1.5 に示す信号処理によって、呼吸情報 ILV (Instantaneous Lung Volume) および RRI (R-R Interval) を用いて、RSA 波形を抽出できる。本研究では、それぞれの外部刺激に対する循環器応答評価において、呼吸位相領域解析の信号処理アルゴリズムを応用するため、背景として基礎的な信号処理アルゴリズムについて述べる。以下に、各信号処理について述べる。

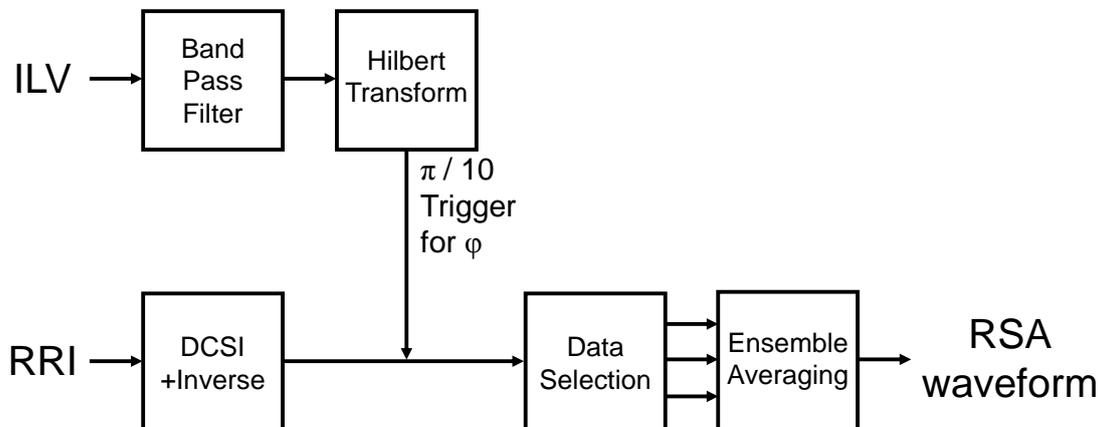


図 1.5 呼吸位相領域における RSA 波形抽出アルゴリズム[Kotani 2007a]

ILV: Instantaneous Lung Volume, RRI: R-R interval, DCSI: Derivative of Cubic Spline Interpolation method, RSA: Respiratory Sinus Arrhythmia

#### • Band Pass Filter

本手法では、呼吸情報として ILV を入力するが、計測した ILV データには低周波成分のトレンドや電気ノイズが含まれており、呼吸位相の算出に影響するという問題がある。そこで、平均値との差を求めた後に、0.1-10.0Hz のバンドパスフィルタにより、高周波・低周波成分をともにカットする。高周波成分については、バンドパスフィルタによって呼吸情報が損なわれないように、呼吸の周波数に対して十分に高い周波数を設定している。本研究では、具体的なバンドパスフィルタとして、次数を 4000 とするハミング窓付き有限インパルス応答フィルタ (Finite Impulse Response Filter, FIR フィルタ) を用いた。これにより、位相シフトやリングングを生じさせずに、急峻に周波数を遮断できる。

#### • Hilbert Transform

バンドパスフィルタにかけた後、呼吸データから解析信号に変換して、呼吸データの瞬時位相を求める。解析信号  $\psi(t)$  は、呼吸データの実信号  $s(t)$  に対して、

$$\psi(t) = s(t) + j\tilde{s}(t) = A(t)e^{j\phi(t)} \quad (1.1)$$

と表される。ここで、 $\tilde{s}(t)$  は  $s(t)$  のヒルベルト変換[重井 1982]であり、

$$\tilde{s}(t) = \pi^{-1} \text{P.V.} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{s(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad (1.2)$$

と表される。 $\tau$  は積分変数、P.V. はコーシー主値を表している。これにより、呼吸データの瞬時位相を導出できる。尚、本研究では、 $\phi(t)$  が  $0.1\pi\text{rad}$  毎にリサンプリングすることで、呼吸位相において等間隔な瞬時 RRI データを得ることができる。

#### • DCSI (Derivative of Cubic Spline Interpolation) +Inverse

離散的な RRI データを時間遅れなく補間し、等間隔である瞬時の RRI を求めるために、DCSI 法を用いる[Han 1992]。DCSI 法は、IPFM (the Integral Pulse Frequency Modulator) モデルに基づいており、心拍変調過程  $m(t)$  の積分値  $M(t)$  を考えると、 $k$  番目のパルス生起時刻を  $t_k$  としたとき、

$$M(t_k) = \int_0^{t_k} m(t) dt = kT \quad (1.3)$$

と表される。このとき、 $t_k$  は  $k$  番目の心拍動の時刻であり、 $m(t)$  は瞬時心拍数を表している。DCSI 法では、3 次スプライン補間により補間されたデータ  $M(t)$  を導出した上で、 $M(t)$  を微分して  $m(t)$  を得ることができる。

以上のような流れで、DCSI 法によって時間遅れのない瞬時心拍数  $m(t)$  を求めることができる。そして、 $m(t)$  の逆数をとることで瞬時 RRI を算出する。もし時間遅れが存在してしまふと、その遅れが時間領域では一定であっても、瞬時心拍数と呼吸位相間における遅れ

は一定でなく変化し得るという問題がある。そのため、時間遅れがなく瞬時心拍数を導出できることは、非常に重要である。

#### • Data Selection

生理学的な観点から、副交感神経活動を正確に反映しないことが想定されるデータを除去する。具体的には、呼吸が速すぎて連続した呼吸位相データ間の差が、 $0.1\pi\text{rad}$  よりも大きい場合の呼吸を除去する。

#### • Ensemble Averaging

図 1.6 に示すようなアルゴリズムによって、平均 RSA 波形および RSA 振幅を抽出する。平均的な RSA 波形は、1 呼吸分にあたる  $2\pi\text{rad}$  毎に RRI の変動を抽出し、それらを呼吸位相毎に加算平均することで抽出する。RSA 振幅については、平均 RSA 波形の最大値と最小値の差を導出する手法[Kotani 2007a]と、非線形最小二乗法によりカーブフィッティングを行うことで導出する手法[Kotani 2008]が見られる。これは、呼吸位相に応じて周期的に変化する際の RSA 振幅を導出する場合には非線形最小二乗法による導出の方が適していると考えられる一方で、外部刺激に対する循環器応答が一呼吸内で見られる場合においては、最大値と最小値の差を導出した方が適していると考えられ、条件により適した手法が異なるといえる。特に、副交感神経活動はほとんど時間遅れなく影響することから、嚙下のような短期的な外部刺激に対する応答を抽出する際には平均 RSA 波形の最大値と最小値の差を導出する方が適していると考えられる。本研究においても、外部刺激および外部刺激に対する循環器応答の特性に合わせて手法を選択し、RSA 振幅を導出する。

以上の信号処理を介して、呼吸情報と心電図より、高精度に RSA 波形を抽出できる。Kotani らの研究によって、周波数解析による HF 成分の変化よりも、呼吸位相領域解析による RSA の変化は精神負荷の大きさとの相関が強いことが示されており[Kotani 2007a]、高精度に副交感神経活動を評価可能であると考えられる。従って、前述のように、本研究においても、周波数解析による HF 成分ではなく、呼吸位相領域解析による RSA 波形を用いる。

また上記の呼吸位相領域における解析手法は、近年応用が進んでいる。前述のように、Kotani らは、呼吸位相領域での RSA 波形抽出手法を血圧変動に適用し、心拍と血圧の相互作用を評価可能な解析手法に拡張している[Kotani 2008]。このように、呼吸位相領域における解析手法を用いることは、外部刺激に対する循環器応答を評価する上で有用性が高く、本研究においても、これらの評価手法を応用して外部刺激が心拍・血圧に与える影響の評価を行う。

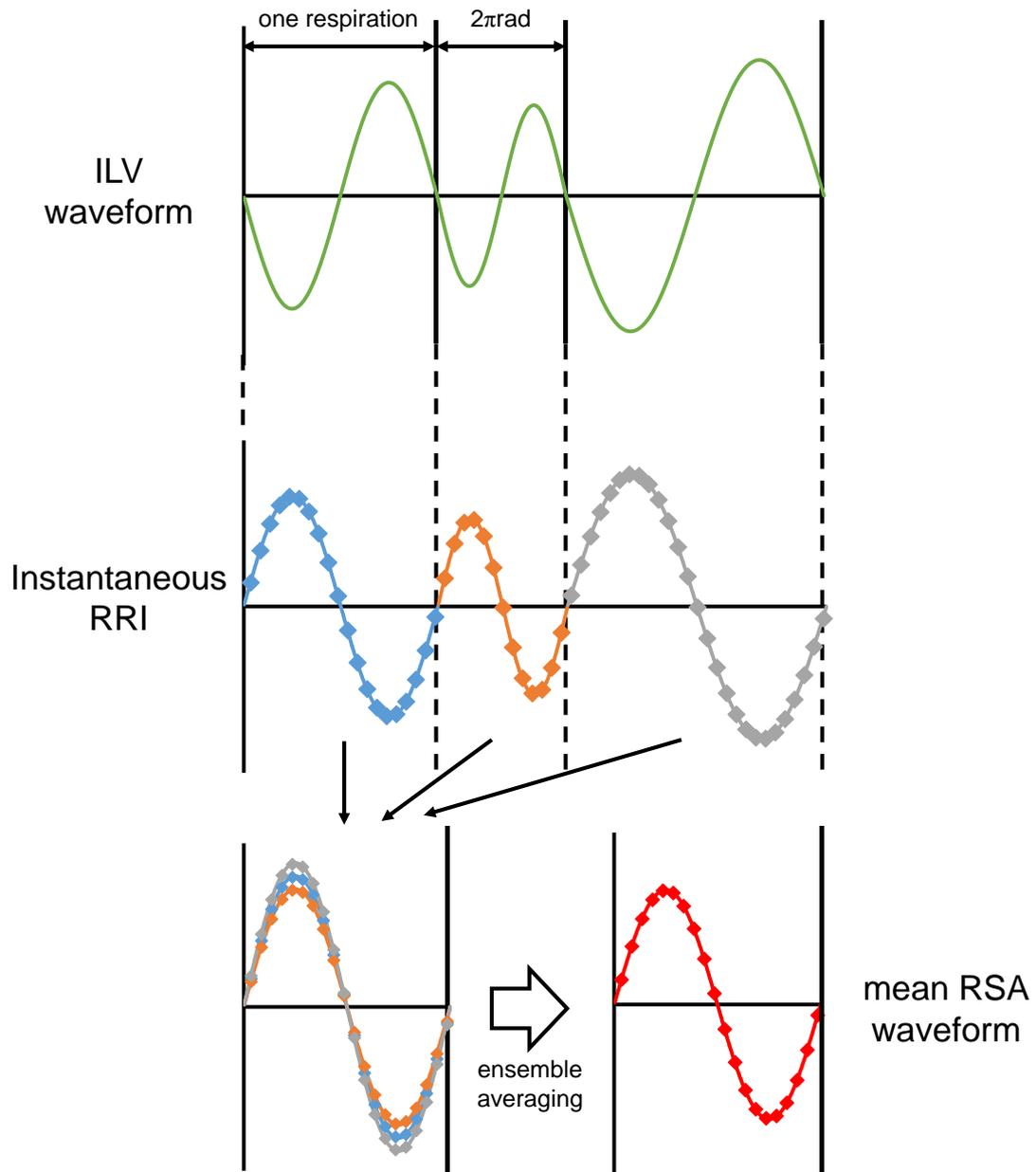


図 1.6 呼吸位相領域解析による平均 RSA 波形抽出アルゴリズムの概念図

#### (d) 外部刺激に対する循環器応答評価

これまでに、循環器活動およびその変動の生理学的特性、および循環器活動・変動を用いて自律神経活動を評価する手法について述べた。これまでに述べた循環器活動・変動を用いた自律神経活動の評価手法は、身体・精神負荷や薬理効果、疾患の影響等々を評価するために用いられている研究が多い。これらの研究では、安静時と作業時・薬理投与時の比較や、健常者と患者の比較等により、対象とした身体・精神負荷や薬理効果等を評価している。このような研究の中で、自律神経活動そのものが正常であるかについて、評価するための検査手法が提案されている。以下に、自律神経機能検査として、様々な外部刺激に対する循環器応答が評価されていることについて述べる。

主な自律神経機能検査の一部を表 1.3 に示す。表 1.3 に示したように、自律神経は多くの臓器を支配することで、様々な機能制御を担っているため、その評価手法は多岐にわたる。これらの検査のうち、実生活環境においても高精度かつ低侵襲・低拘束で実施可能な検査であり、本研究において計測する心拍・血圧から評価可能な手法として、安静時の心拍変動と外部刺激に対する循環器応答の評価が用いられている。循環機能による自律神経機能検査のうち、外部刺激として用いられる検査方法・内容について表 1.4 に示す（表 1.3 の一部を詳述する）。表 1.4 に示したように、高精度かつ低侵襲であり、容易に実施可能な検査が多く見受けられる。たとえば、起立試験は起立による血圧変化を評価する試験であり、被検査者が能動的に姿勢を変化させる試験と、ティルト台等を用いて受動的に姿勢を変化させる試験があるが、どちらも比較的容易に検査環境を構築することができる。また Valsalva 試験とは、胸腔内圧を高める負荷時の心拍・血圧を評価する試験であるが、被検査者に呼吸を止めた状態で怒責を課すことで実現可能である。このように、外部刺激を用いた循環器応答の評価により自律神経活動を評価可能であり、病態の診断や自律神経作動薬の治療効果判定に応用されている。

しかしながら、これらの外部刺激を用いた循環器応答の評価手法は、自律神経活動の正常/異常を判定するための検査である。それぞれの自律神経機能検査は、特定の疾患の有無を検査するための手法として確立されており、たとえば起立試験であれば起立性低血圧を評価するために有用であるとされている。しかし、実生活環境における自律神経活動評価においては、特定の疾患に限らず、汎用性の高い評価手法を構築することが望ましいと考えられる。また前述のように、自律神経活動による循環器制御は複雑かつ冗長なフィードバック系であることや、RSA や MWSA といった内因的な変動成分が含まれていることにより、外部刺激に対する循環器応答のみを詳細に評価することは困難である。そのため、実生活環境における身体・精神負荷等といった疾患による変化に比べて小さな変化のみを抽出し、詳細な応答抽出・評価を実現するためには、信号処理の発展および再現性の高い外部刺激の提示が必要であると考えられる。

このような状況を踏まえると、実生活環境における自律神経活動評価において、外部刺激に対する循環器応答を抽出・評価するためには、信号処理の発展および再現性の高い外

部刺激の提示が必要であると考えられる。そして、そのような詳細な応答抽出・評価から自律神経による循環器制御動態を解明することで、生理学的な理解および疾患予兆の検出の促進などを実現できると考えられる。

表 1.3 自律神経機能検査の主な種類とその意義 ([日本自律神経学会 2007]より作成)

検査方法		検査対象・目的	神経機構
循環機能	身体負荷を主とする外部刺激	血圧・心拍変動	圧受容器反射機能 / 交感神経機能
	心拍変動解析	安静時の変動成分	副交感神経機能
	生化学的測定	血圧維持の液性因子等	圧受容器反射求心路
	薬物負荷試験	低濃度ノルアドレナリン経静脈的投与等	交感神経の脱神経過敏
体温調節機能	発汗機能検査	手掌・足底での発汗 温熱負荷に対する全身の発汗分布 電気刺激等に対する汗腺に関連した電気活動	精神性発汗 温熱性発汗  交感神経
	皮膚血管反応	手指・足趾部の皮膚血流の定量的測定 各種刺激への反応性	交感神経
呼吸機能	O <sub>2</sub> ・CO <sub>2</sub> 換気応答	吸入O <sub>2</sub> ・CO <sub>2</sub> 変化時の分時換気量	呼吸中枢
	ポリグラフ検査	睡眠時の呼吸リズム	睡眠関連呼吸異常
消化管機能	胃電図	胃運動に関する3cpmを中心とした電気活動	胃のペースメーカー電位, 収縮関連電位
	胃排泄機能	アセトアミノフェン法による血中アセトアミノフェン濃度の測定	胃通過時間の推定
瞳孔機能	電子瞳孔計	瞳孔面積, 縮瞳・散瞳時間の計測	瞳孔交感・副交感神経機能
	点眼試験	アドレナリン等への反応	脱神経過敏

太枠内は、循環機能の評価による自律神経機能検査を示す。

表 1.4 外部刺激に対する循環器応答を用いた自律神経機能検査

検査方法	検査目的・対象	神経機構
起立試験	血圧・心拍変動	圧受容器反射機能
Valsalva試験		
糖負荷試験		
頸動脈洞刺激試験	反射性徐脈 / 血圧低下	頸動脈洞反射機能
等尺性運動負荷試験	血圧上昇反応	交感神経機能
寒冷昇圧試験		

### 1.2.3 概日リズム

これまでに、自律神経活動評価が有用であること、循環器活動や循環器変動の計測・抽出により自律神経活動を推定・評価できることについて述べた。また循環器活動・変動については、安静時だけでなく外部刺激に対する応答を評価することで、自律神経活動を評価可能であることについて述べた。本研究では、外部刺激に対する循環器応答を抽出・評価するとともに、概日リズムによる自律神経活動変化を組み合わせ、外部刺激に対する循環器応答と概日リズムの関係性を評価する。そして、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価への応用の有効性を検証する。具体的には、抽出した外部刺激に対する循環器応答のうち、概日リズムによって異なる自律神経活動の状態下において変化する項目を抽出して、体内時計の評価指標への応用を試みる。そこで本項では、一般的な概日リズムについて述べた上で、自律神経活動・循環器活動の概日リズムについて述べる。尚、概日リズムに関する基礎知識については、複数の参考文献 [日本自律神経学会 2007] [日本睡眠学会 2009] [Ganong 2011]に基づいて記述する。

#### (a) 概日リズム

睡眠・覚醒や体温などの身体の生理機能は、約 24 時間周期で変動することが知られており、このような変動を概日リズム（サーカディアンリズム）と呼ぶ。概日リズムの例として、先行研究において報告されている概日リズムによる深部体温（直腸温）の変動[Scales 1988]を図 1.7 に示す。図 1.7 に示すように、深部体温は深夜から朝にかけて低く、その後昼から夜まで高い値を示すことが知られている[Scales 1988]。

通常、概日リズムは外部環境における昼夜の光の周期に同調するが多いが、体内の生物時計により誘起される能動的な変動であることが知られている。体内の生物時計は、視神経交叉の上方・左右両側に位置する視交叉上核の遠心性出力によって、睡眠-覚醒サイクルや、松果体ホルモンであるメラトニンの分泌といった、あらゆる概日リズムを外界に同調させている。

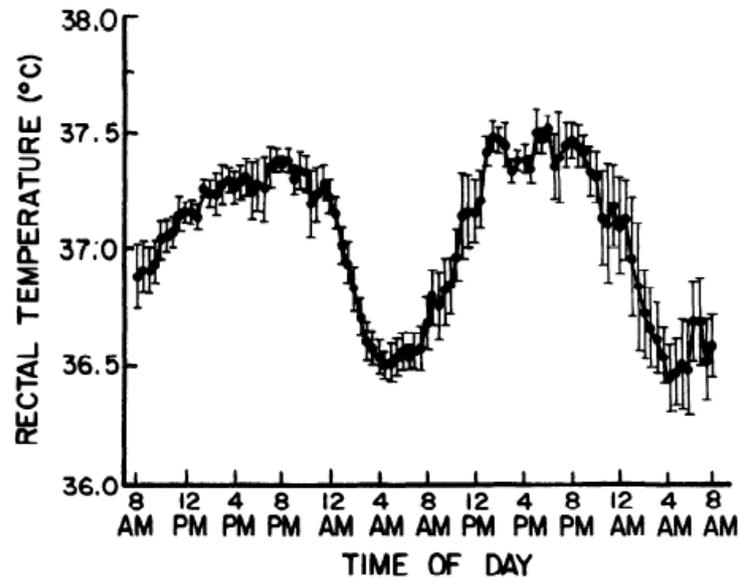


図 1.7 深部体温（直腸温）の概日リズム[Scales 1988]

概日リズムによって、身体の生理機能変動しているため、薬理投与の影響が一日の時間帯により異なることが報告されている[Ohdo 2001]. そのため、薬効を最大化し、副作用の影響を最小限に抑えられる時間帯に薬理投与を行うことが望ましく、体内の生物時計を正確に把握する必要がある。また、心臓性突然死の発生リスクが概日リズムを有していること[Muller 1987][Willich 1987]が知られており、たとえば Muller らは朝 7 時から朝 11 時にかけて心臓性突然死の発生数が増加しており、夜間には減少することを報告している[Muller 1987]. そのため、自律神経活動や循環器活動の概日リズムに関する研究[Hu 2004][Ivanov 2007]が行われており、たとえば Ivanov らは超低周波領域の心拍変動（フラクタル成分）が朝 10 時頃にピークを迎えることを明らかにしており、心拍変動の概日リズムと心臓性突然死と関係する可能性が指摘されている[Ivanov 2007].

以上のように、薬理投与の効果の最適化や心臓性突然死の原因究明に向けて、概日リズムを推定する試みが行われている。たとえば、概日リズムによりメラトニンやコルチゾールといったホルモンが変動すること[Kennaway 2002]が知られており、概日リズムの推定に有用であるとされている。また近年、Ueda らの研究によって、血液中に含まれる多種類のタンパク質の量の変動を計測することで、少数回の計測から 3 時間以内のずれで概日リズムを推定できることが報告されている[Minami 2009][Kasukawa 2012].

しかしながら、このような先行研究における概日リズムの推定手法は、血液を採取する必要があるために、侵襲性が高いといえる。そのため、より低侵襲の概日リズムの評価手法を構築することが必要とされており、非侵襲的に計測した心拍・血圧から概日リズムを識別できれば、有用性が高いと考えられる。

## (b) 自律神経活動・循環器活動の概日リズム

これまでに述べたような概日リズムは、自律神経においても見られるとされている。

Mutoh らは、マウスにおける光照射による生体各部位の交感神経活動の上昇および副交感神経活動の減弱は、視交叉上核を損傷させることによって消失すること[Mutoh 2003]を報告しており、自律神経活動は視交叉上核の修飾を受けており、概日リズムによる自律神経活動の制御機構が存在するといえる。また自律神経活動によって制御されている循環器活動においても、概日リズムが見られることが報告されている。本研究において全ての実験で評価する循環器活動として、RRI, RSA 振幅, SBP の概日リズムについて、以下に述べる。

図 1.8 に、先行研究において報告されている（実験条件として生活リズムや生活環境を制御された状況ではなく）通常生活時の循環器活動・変動の概日リズムによる変動を示す。概日リズムによる変動は、内因的な生物時計に基づく変動と、睡眠-覚醒等の生活リズムに基づく変動という 2 種類の変動が存在すると考えられるが、実生活環境ではそれらの変動成分が混ざり合っていると考えられるため、通常生活における循環器活動・変動の概日リズムを示した。図 1.8(a)に示したように、RRI については、朝に長く（心拍数が少なく）、昼・夜に短い（心拍数が多い）ことが知られている[Burgess 1997][Yoshizaki 2013]。また RSA については、図 1.8(b)に示したように、朝に RSA 振幅が大きく、昼・夜に RSA 振幅が小さくなることが報告されている[Li 2011][Xhyheri 2012]。SBP については、図 1.8(c)に示したように、朝に低く、昼・夜に高い結果が見られると報告されている[Shewood 2002]。これら 3 項目の概日リズムのうち、RRI および SBP の変動については、朝と昼・夜の間の差が顕著であり、昼と夜の間の差は小さい様子が見られる。また RSA 振幅の変動については、昼と朝・夜の間に顕著な差が見られ、朝と夜の差は小さい様子が見られる。尚、DBP については、forced desynchrony と呼ばれる 24 時間から大きく外れた周期での生活下や、Constant Routine と呼ばれる生活リズムを崩した条件下で、SBP とともに夜にピークを迎えるように変動することが報告されている[Scheer 2010][Shea 2011]一方で、通常生活時の概日リズムについては一定の知見は得られていない。

以上のように、自律神経活動および循環器活動・変動は概日リズムによって長期的に変動しており、一日の時間帯によって自律神経活動や循環器活動・変動が異なるといえる。本研究では、このような概日リズムによって異なる自律神経活動下において、外部刺激に対する循環器応答の変化を評価することで、自律神経活動評価に有用な指標を抽出するとともに、実験・解析データから朝、昼、夜の識別率を導出することで、自律神経活動の概日リズムの識別精度を評価する。

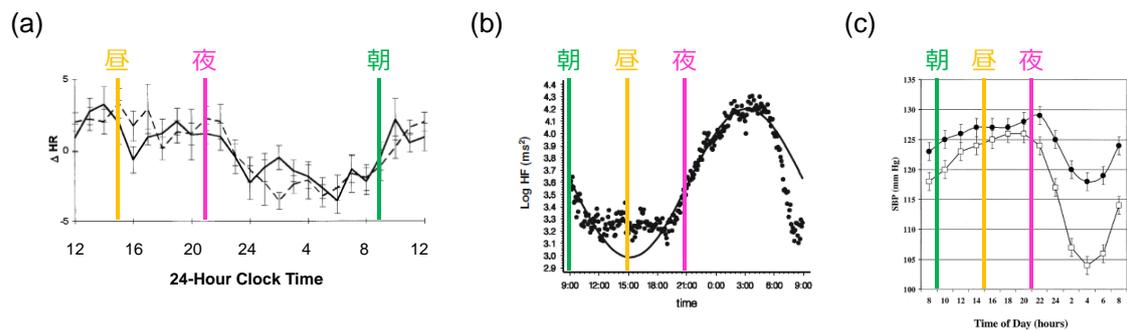


図 1.8 循環器活動・変動の概日リズム

(a) 心拍数 (実線：通常生活時，破線：断眠生活時)，(b) HF 成分 (点：通常生活時，線：フィッティング曲線)，(c) SBP (白：健常者の通常生活時，黒：Non-Dipper の通常生活時)

[Burgess 1997][Li 2011][Sherwood 2002]より改編

### 1.3 本研究の目的

#### 1.3.1 循環器活動・変動を用いた自律神経活動評価の問題点

前節までに、自律神経活動評価が有用であること、循環器活動や循環器変動である RSA・MWSA の計測・抽出により自律神経活動を推定・評価できること、概日リズムにより自律神経活動・循環器活動が長期的に変動していること、の3つについて述べた。

しかしながら、RSA および MWSA の生理学的特性・機序が解明されるにつれて、これらの循環器変動成分を用いた自律神経活動評価は不十分であることが指摘されるようになってきている。それぞれの循環器変動に対する問題点について、以下に述べる。RSA については、副交感神経活動の指標であるとされているが、副交感神経活動以外の影響を受けていることが示唆されている。たとえば Taylor らは、 $\beta$ -adrenergic blockade によって交感神経活動の遮断薬を投与した場合において、非投与時と比較して RSA の振幅が変化したことを報告している [Taylor 2001]。また Goldberger らは、特定の呼吸統制実験による圧反射刺激によって、RSA 振幅と副交感神経活動の関係性が保持されなくなることを報告している [Goldberger 2001]。また MWSA については、交感神経活動の指標であるとされているが、RSA と同様に交感神経活動以外の影響を受けることが知られている。たとえば Houle らは、イヌに対する運動負荷実験時に  $\beta$ -adrenergic blockade によって交感神経活動の遮断薬を投与した場合、交感神経活動を遮断したことにも拘らず、MWSA のパワーは増大したことを報告している [Houle 1998]。また Rahman らは、健常者及び複数種類の心疾患患者の MWSA は、交感神経活動よりも圧反射機能を反映していることを報告している [Rahman 2011]。このように、RSA・MWSA の生理学的特性・機序および自律神経活動との関係性は明らかになっておらず、交感・副交感神経活動評価に向けて、RSA・MWSA の特性とその交感・副交感神経活動との関係性を解明することが必要であると考えられる。

また、概日リズムといった小さな自律神経活動の変動を評価する場合には、安静時の循環器活動・変動を用いた自律神経活動評価は、主に2つの要因によって、必ずしも適切ではないと考えられる。1つ目の要因としては、自発性反応の影響が挙げられる。自発性反応とは、実験室内外における意図しない外部環境の変化のことであり、壁面のしみ等の視覚情報や実験室外からの聴覚情報、椅子の高さや被験者の身動き、被験者の勝手な想像や想起等、実験条件の整備・統制により完全に除去できない情報による反応のこと [産業技術総合研究所 2013]であり、これらの要因を毎回の測定において完全に統一することは困難であるといえる。特に、概日リズムの評価においては、睡眠-覚醒状態や温度等といった同程度の時間幅で変化する内因的・外因的要因が自律神経活動に影響することを考慮する必要がある。単に安静時の循環器活動・変動から概日リズムによる自律神経活動変化を抽出することは困難であるといえる。たとえば、睡眠-覚醒状態は生活リズムに合わせて変化することが多く、夜に眠気が強くなるとされているが、午後2時頃にも眠気が強くなることが知られており [日本睡眠学会 2009]、このような変化が安静時の循環器活動・変動による自律神経活動評価に影響する可能性があるといえる。2つ目の要因としては、安静時の循環器活

動・変動から取得できる情報量が十分でないことが挙げられる。前述のように、概日リズムにより心拍や血圧は約 24 時間周期で変動しており、これらの情報を参照することで概日リズムをある程度推定できると考えられるが、概日リズムによる循環器変動は単純な正弦波ではなく、また周期内で同様の RRI や SBP を示す場合があるために、体内の生体時計を推定することが難しいといえる。たとえば、RRI は朝に長く、昼・夜に短いことが知られており、昼から夜にかけての変化は小さいといえる。そのために、これらの時間帯における循環器活動・変動の抽出から体内の生体時計を詳細に推定することは難しい。しかし、血液中に含まれるホルモンの量は多様に変化している[Kasukawa 2012]ために、交感神経と副交感神経から各臓器への出力される活動の拮抗度は一致している場合においても、交感神経の各受容体の働きや副交感神経、内分泌系の活動がそれぞれ異なる挙動を示している可能性が考えられる。このような 2 つの要因によって、安静時の循環器活動・変動から概日リズムによる自律神経活動変化を評価することは困難であると考えられる。

このような問題を解決する方法として、単に安静時の循環器活動・変動を抽出するだけでなく、外部刺激に対する循環器応答を抽出することで、自律神経活動を評価することが考えられる。図 1.9 に、安静時と刺激応答時における概日リズム、自発性応答および外部刺激による影響の概念図を示す。図 1.9 より、外部刺激に対する循環器応答についても、前述の自発性応答の影響は受けると考えられるが、外部刺激による作用が十分に大きければ、自発性応答の影響を受けにくいことが期待される。また、安静時と刺激応答時の自律神経活動による各臓器の制御動態は異なる可能性が指摘されている[日本自律神経学会 2007]ため、安静時とは異なる情報を抽出できる可能性がある。前述のように、自律神経活動による循環器制御は複雑かつ冗長なフィードバック系であり、交感神経の  $\alpha$  受容体・ $\beta$  受容体、副交感神経および内分泌系を介した作用という複数の経路が存在していることに加えて、各臓器への作用が異なっている。そのような状況において、たとえば副交感神経活動のみに強く作用する外部刺激を提示することで、副交感神経活動が循環器活動に与える作用のみを抽出できる可能性が考えられる。従って、外部刺激に対する循環器応答の評価、もしくは安静時の循環器活動・変動と組み合わせた評価によって、安静時の循環器活動・変動のみを用いた場合よりも自律神経活動を正しく評価できる可能性が考えられる。

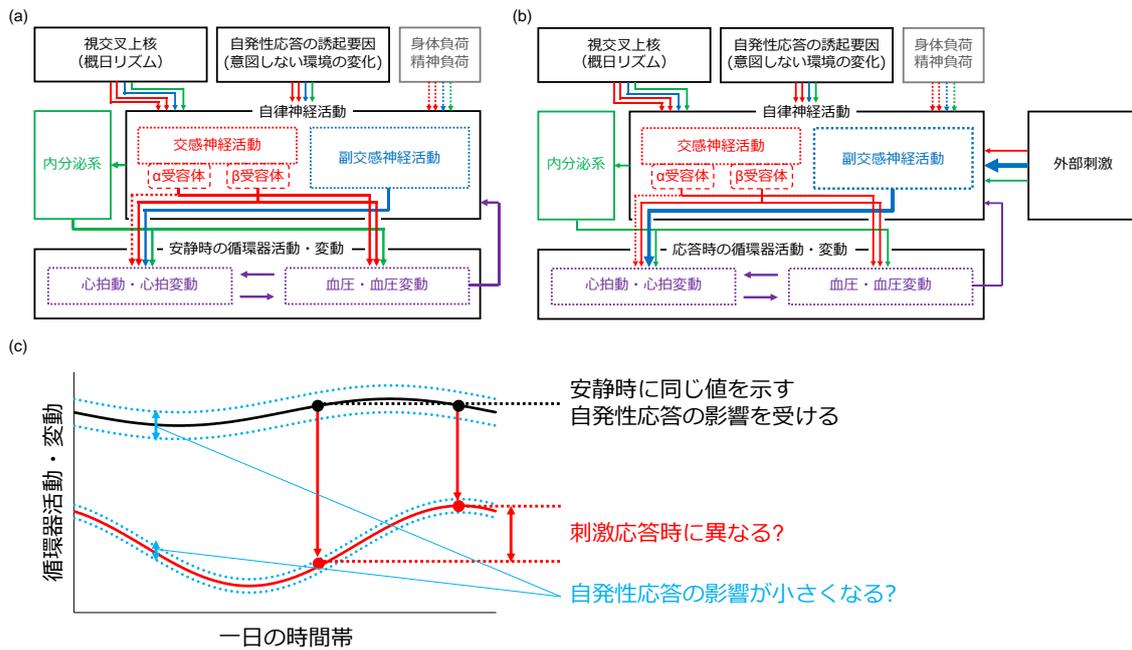


図 1.9 安静時・刺激応答時における概日リズム及び自発性応答の影響の概念図

- (a) 安静時における概日リズム・自発性応答の影響, (b) 刺激応答時における概日リズム・自発性応答および外部刺激の影響 (副交感神経活動に強く作用する外部刺激を提示した例). 身体・精神負荷も影響するが, 本研究の実験ではこれらの影響が一定であるようにした.
- (c) 安静時と刺激応答時における概日リズム・自発性応答の影響の概念図. 外部刺激に対する応答の影響が大きい場合, 相対的に自発性応答の影響は小さいと考えられる. また安静時に同じ活動であっても, 特定の神経活動のみに作用する外部刺激を提示することで, 刺激応答時には異なる活動を示す可能性がある.

しかしながら、短期・長期的な外部刺激に対する循環器応答のみを抽出し、自律神経活動による循環器制御動態を評価すること、またそのような循環器応答を概日リズム評価へと応用することを実現するためには、以下の3つの問題点を解決する必要があると考えられる。本研究で設定する3つの問題点を以下に述べる。

**A. 短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する信号処理手法が構築されていない**

先行研究において、多くの外部刺激に対する循環器応答の評価が行われており、自律神経活動が関与している可能性が示唆されている。しかしながら、前述のように循環器活動は呼吸や血圧変動といった内因的な変動成分の影響を受けており、外部刺激に対する応答が埋もれてしまうという問題や、信号処理の都合（周波数解析における窓関数やデータ長の影響）で短時間の評価が困難であるという問題がある。そのため、嚙下や呼吸間隔変化といった短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出可能な信号処理手法を構築する必要があると考えられる。

**B. 外部刺激を再現性高く繰り返し提示する装置が開発されていない**

十秒～数分といった長期的な外部刺激に対する循環器応答は、交感・副交感神経活動や、内分泌系を介した作用が複雑に影響している。このような外部刺激に対する循環器応答を詳細に解明するためには、定量的に外部刺激を提示する必要がある。そのため、姿勢変化や匂い刺激といった長期的な外部刺激を再現性高く繰り返し提示可能な装置を開発した上で、それらの装置を用いて外部刺激に対する循環器応答を評価する必要があると考えられる。

**C. 外部刺激の特性や循環器応答（評価項目）と概日リズム評価における有用性の関係は明らかでない**

先行研究において、多くの外部刺激に対する循環器応答の評価が行われており、自律神経活動が関与している可能性が示唆されている。外部刺激の種類によって、循環器応答の大きさや速さ（反応の大きさ・反応時間）は異なるが、どのような種類の外部刺激を与えることで、概日リズムによる自律神経活動変化を精度良く評価できるかについては、明らかでない。自律神経活動は、経路によって作用する時間が異なることから、循環器応答に要する時間によって外部刺激を区別することで、外部刺激の特性と概日リズム評価への有用性の関係を評価する必要があると考えられる。

また概日リズムによる自律神経活動変化の評価において外部刺激に対する循環器応答を用いる場合には、抽出された複数の応答の大きさや時間から評価項目を設定する必要があるが、どの項目を用いることが効果的であるのか、十分に検討されていない。そのため、概日リズム評価に向けて、外部刺激に対する循環器応答の評価項目を適切に設定することが必要であると考えられる。

このように、短期・長期的な外部刺激に対する循環器応答のみを抽出し、自律神経活動による循環器制御動態を評価するとともに、循環器応答を概日リズム評価へと応用するためには、以上3つの問題点を解決する必要があると考えられる。

### 1.3.2 本研究の目的

前項において、従来の外部刺激に対する循環器応答評価と概日リズム評価への応用における問題点として、短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する信号処理手法を構築する必要があること、長期的あるいは繰り返し外部刺激を再現性高く提示可能な装置を開発する必要があること、外部刺激の特性や循環器応答（評価項目）と概日リズム評価における有用性の関係を明らかにする必要があること、という3つの問題点を挙げた。これらの問題点を解決するためには、以下の3つのアプローチを組み合わせる必要がある。

#### A. 短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する信号処理手法の開発

前項において、内因的な循環器変動成分の影響を受けて、外部刺激に対する応答のみを抽出できないという問題や、信号処理の特性により短時間の評価が困難であるという問題（前項 A の問題点）について述べた。そのため、呼吸位相領域解析を応用して、外部刺激に対する循環器応答を抽出可能な信号処理手法を構築する必要があると考えられる。その上で、嚥下や呼吸間隔変化といった短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する必要があると考えられる。

#### B. 外部刺激を再現性高く繰り返し提示する装置の開発とその装置による循環器応答の抽出

前項において、外部刺激に対する循環器応答を詳細に解明するためには、定量的に外部刺激を提示する必要があること（前項 B の問題点）について述べた。そのため、姿勢変化や匂い刺激といった長期的な外部刺激を再現性高く繰り返し提示可能な装置を開発し、それらの装置を用いて外部刺激に対する循環器応答を評価する必要があると考えられる。

#### C. 外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有用性評価

前項において、外部刺激や外部刺激に対する循環器応答の特性と概日リズム評価における有用性の関係を明らかにする必要があること（前項 C の問題点）について述べた。そのため、複数の外部刺激を提示することで、それぞれの外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価により、外部刺激の特性と概日リズム評価の有用性の関係を明らかにするとともに、それぞれの外部刺激において複数の循環器応答を評価指標として抽出することで、循環器応答の特性と概日リズム評価の関係性を明らかにすることで、概日リズム評価の有用性を評価する必要があると考えられる。

そこで本研究では、上記3つのアプローチを組み合わせ、短期・長期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出するとともに、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価への応用における有用性の評価を行うことを目的とした。

具体的には、循環器応答に要する時間によって区分された嚥下、呼吸間隔変化、10秒周期の姿勢変化、匂い刺激という4種類の外部刺激について、信号処理手法の開発や再現性

の高い外部刺激提示装置の開発を実現した上で、それぞれ外部刺激に対する循環器応答を評価する。また朝・昼・夜という3つの時間帯における変化を抽出することで、概日リズムによる影響を評価し、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズムによる自律神経活動変化の評価に対する有用性を評価する。

## 1.4 本研究の構成

前節で述べたように、本研究では、短期的な外部刺激に対する応答を抽出する信号処理手法の開発や長期的・繰り返し刺激を再現性高く提示する装置の開発を行うことで、複数の外部刺激に対する循環器応答を抽出する。その上で、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価への応用を行う。具体的には、循環器応答に要する時間によって区分された嚙下、呼吸間隔変化、10秒周期の姿勢変化、匂い刺激という4種類の外部刺激に対する循環器応答を抽出するとともに、概日リズムによる影響を評価し、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有用性を評価する。

そこで、本論文の構成としては、図 1.10 に示すように、それぞれの外部刺激について、循環器応答を抽出した上で、概日リズムの評価指標としての有用性を評価することとする。

第1章（本章）では、本研究の背景、目的、構成について述べた。

第2章では、RSA や MWSA といった内因的な循環器変動の影響を除去し、短期的な刺激に対する応答を抽出する信号処理手法を開発し、刺激直後から応答がみられる嚙下に対する心拍・血圧応答を抽出するとともに、概日リズムによる循環器応答の変化を評価する。

第3章では、呼吸位相領域解析を用いて、RSA の周波数帯（3-6秒程度）で循環器応答がみられる呼吸間隔変化について、心拍・血圧応答を抽出するとともに、概日リズムによる循環器応答の変化を評価する。

第4章では、姿勢変化を繰り返し提示可能な装置を開発し、Mayer波の周波数帯で周期的に姿勢変化させた際の心拍・血圧応答を抽出するとともに、概日リズムによる循環器応答の変化を評価する。

第5章では、匂い刺激を再現性高く繰り返し提示可能な装置を開発し、数十秒から数分程度で循環器応答がみられる匂い刺激について、心拍・血圧・脳血流応答を抽出するとともに、概日リズムによる循環器応答の変化を評価する。

第6章では、第2章から第5章で抽出した外部刺激に対する循環器応答を用いて、概日リズムによる自律神経活動の評価への応用の有効性を検証する。

第7章では、第2章から第6章で得られた成果をまとめて、結論および展望を述べる。

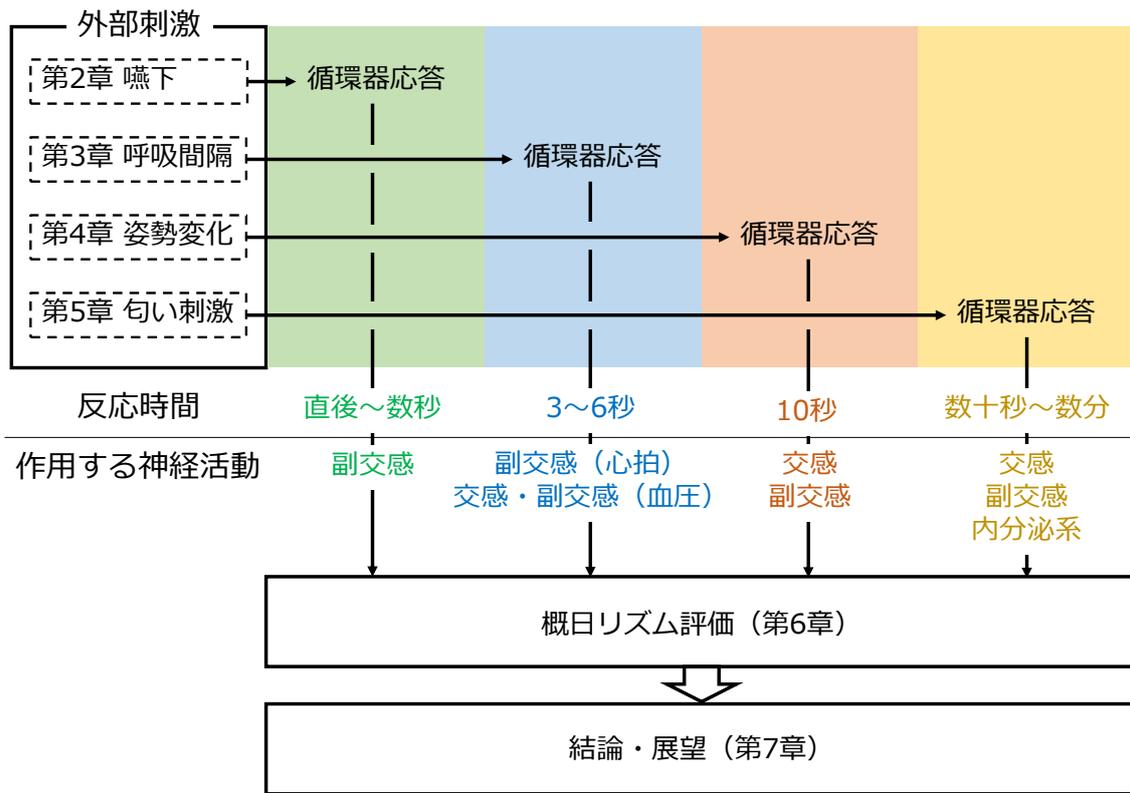


図 1.10 本論文の構成

## 第2章

嚙下に対する心拍・血圧応答と  
その概日リズムによる影響評価

## 2.1 はじめに

### 2.1.1 はじめに

本章では、呼吸位相領域における解析手法を応用し、内因的な循環器変動の影響を除去し、外部刺激に対する応答のみを抽出する手法を提案する。そして、提案手法を用いて、嚙下に対する短期的な心拍・血圧応答を抽出するとともに、それらの概日リズムによる影響を評価し、考察を行う。具体的な構成を以下に述べる。

まず、嚙下に対する循環器応答の評価の意義と研究の現状、および呼吸位相領域における外部刺激に対する循環器応答の抽出手法を述べる。次に、嚙下に対する心拍・血圧応答の評価実験の概要と適用した解析手法について述べて、心拍・血圧応答の結果を示す。さらに、心拍・血圧応答の結果を踏まえて、呼吸位相領域から時間領域に復元する信号処理を提案し、その手法を適用することで、嚙下に対する短期の心拍・血圧応答波形を抽出し、自律神経活動評価に向けた指標を導出する。最後に、自律神経活動の評価指標としての有用性を評価し、考察を行う。

### 2.1.2 本章の要旨

嚙下が循環器活動に大きな影響を与えることは知られているが、その生理学的機序および自律神経活動との関係性は明らかになっていない。そこで、朝・昼・夜の一日の異なる時間帯に嚙下に対する心拍・血圧応答の評価実験を行い、自律神経活動変化に伴う循環器応答の変化を評価した。その結果、呼吸位相領域解析によって、朝と夜の間において、安静時の RRI の RM 振幅、嚙下時の RRI の RM 振幅がともに異なることを示した。そこで、新たに呼吸位相領域から時間領域に復元する解析手法を提案し、提案手法を適用することで、安静時の RM 変化と嚙下による心拍・血圧応答を分離した。その結果、提案手法によって、RM の影響を除去し、嚙下に対する心拍・血圧応答のみを抽出可能であることを示した。また応答波形から、嚙下後 3 秒以内に頻脈のピークが見られ、8 秒以内に回復すること、頻脈と同時に DBP の上昇が見られること、頻脈後に SBP の上昇が見られることを示した。さらに、一日の時間帯によって嚙下に対する RRI の減少の大きさ、SBP の上昇ピーク時刻の 2 つの指標が異なることを示した。これらの結果から、嚙下による頻脈は副交感神経活動の変化に起因している可能性が高いと考えられる。

## 2.2 嚥下に対する心拍・血圧応答

本節では、先行研究における循環器活動に対する嚥下の影響とその問題点を挙げた上で、自律神経活動評価に向けて、嚥下に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を解明する意義について述べる。

### 2.2.1 先行研究における循環器活動に対する嚥下の影響

外部刺激の中で、嚥下（つばを飲み込む動作）は循環器活動に大きく影響することが知られている。健常者において、嚥下により頻脈が引き起こされる[Takeshima 1985] [Nitta 2003] [Sheroziya 2003] ことに加えて、場合によっては心房性頻脈性不整脈や心室房細動、失神といった疾患が引き起こされる例が報告されている[S Nakagawa 1987][H Tada 2007]。そのため、嚥下が循環器活動に与える影響を解明することは、臨床医学および生理学において重要であるといえる。

#### (a) 時間領域における嚥下の心拍応答評価

先行研究において、嚥下による循環器活動の変化は、時間領域における評価が多く見られる。嚥下による循環器の異常な活動がみられる被験者においては、心電図による心臓の活動評価が行われることが多い[Nakagawa 1987][Tada 2007]。一方、健常者であれば、任意のタイミングまたは一定間隔で嚥下を複数回課し、それらの加算平均を行うことで、嚥下による RRI の減少、つまり頻脈を抽出する手法が用いられている[Takeshima 1985] [Nitta 2003] [Sheroziya 2003]。

しかしながら、嚥下によって頻脈が引き起こされる生理学的機序や自律神経活動の作用については、明らかになっていない点が多い。たとえば、Sheroziya らは、立位と座位における頻脈の大きさが異なることを報告しており、自律神経活動が関与している可能性を示唆している[Sheroziya 2003]。一方、Nitta らは、同様の姿勢変化によって頻脈の大きさは変化しなかったとしている[Nitta 2003]。このように、嚥下による心拍応答の評価には不明な点が多く、2つの生理学的機序の可能性が考えられている。1つは、自律神経活動は関与しておらず、胸腔内圧の変化による物理的な刺激によって頻脈が引き起こされているという可能性である[Takeshima 1985][Endo 2002]。そしてもう1つは、自律神経活動、特に副交感神経活動の変化によって、頻脈が引き起こされるという可能性である。これらの可能性は、嚥下による心拍応答と RSA などの内因的な心拍変動成分が混ざり合ってしまう、先行研究において、嚥下による心拍応答のみを抽出することが実現できていないことに起因して究明できていないと考えられる。

#### (b) 呼吸位相領域における嚥下の心拍応答評価

前述の時間領域における評価に加えて、嚥下による心拍応答を抽出する手法として、呼吸位相領域における解析手法が提案されている。Kotani らは、呼吸位相領域解析を用いて、

安静時の RSA と嚥下時・嚥下後の RSA を抽出・比較している[Kotani 2007b]. その結果, 図 2.1 に示すように, 嚥下に対する心拍応答は, 嚥下時の 1 呼吸以内に大きな頻脈がみられ, 平均 RRI および RSA 振幅が異なること, 嚥下 1 呼吸後には頻脈から回復していることを明らかにしている. このように, 呼吸位相領域解析を用いることで, 嚥下に対する循環器応答を抽出できるといえる.

しかしながら, 呼吸位相領域解析における先行研究では, 嚥下による心拍応答が自律神経活動変化によって変化するかどうかについては評価されておらず, 嚥下に対する心拍応答の生理学的機序および自律神経活動との関係性は明らかになっていない.

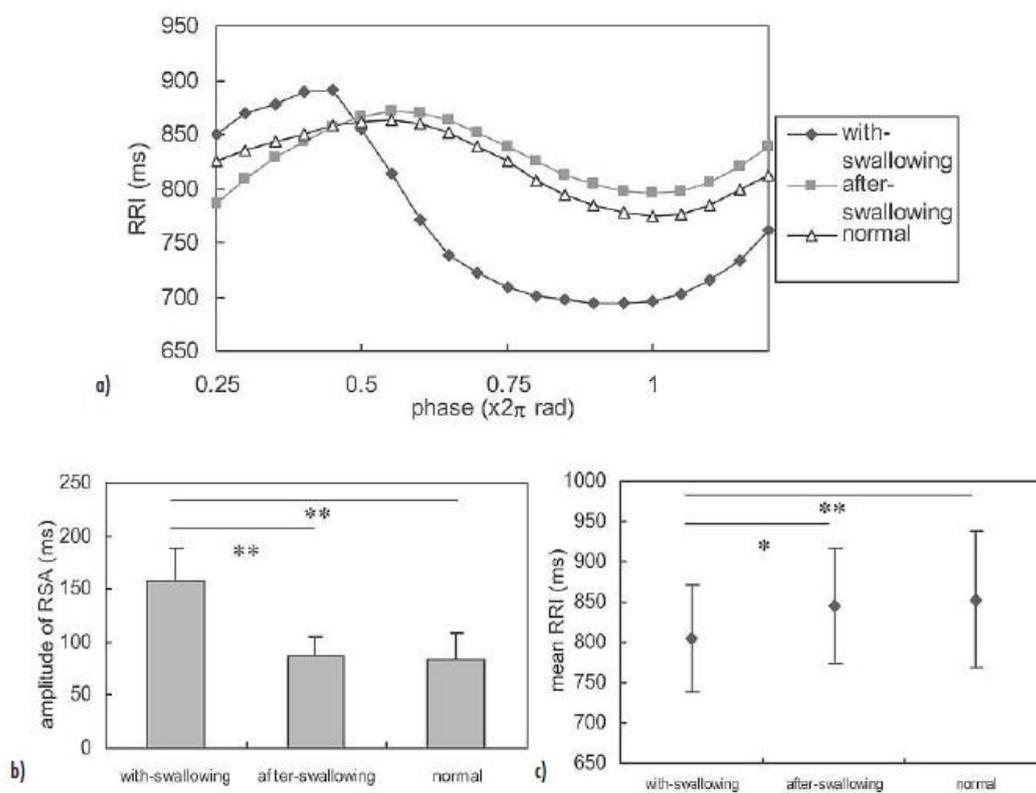


図 2.1 呼吸位相領域解析による嚥下に対する心拍応答評価[Kotani 2007b]

嚥下に対する心拍応答は, 嚥下時の 1 呼吸以内に大きな頻脈がみられ, 平均 RRI および RSA 振幅が異なること, 嚥下 1 呼吸後には頻脈から回復していることを明らかにしている.

### 2.2.2 自律神経活動評価に向けた嚙下に対する心拍・血圧応答評価

前項で述べたように、先行研究において嚙下による心拍応答の生理学的機序および自律神経活動との関係性は明らかになっていない。また嚙下による心拍応答は、呼吸位相領域解析を用いることで抽出できるとされている。そのため、呼吸位相領域解析を用いて、嚙下に対する心拍応答の概日リズムによる違いを評価することで、自律神経活動の変化による嚙下に対する循環器応答の変化を抽出し、嚙下による心拍応答の生理学的機序および自律神経活動との関係性を解明できると考えられる。

また第1章で述べたように、自律神経活動が循環器活動を制御していることに加えて、心拍と血圧は相互作用していることから、嚙下によって心拍動とともに血圧も変化する可能性が考えられる。心臓と血管に対する自律神経支配は異なることから、嚙下が循環器に与える影響に自律神経活動が関与しているとすれば、自律神経活動の変化による心拍動と血圧の変化は、異なる様相を示す可能性があるといえる。そのため、心拍応答だけでなく、嚙下に対する血圧応答も抽出することで、自律神経活動評価に有用な指標を導出できる可能性が考えられる。

そこで本研究では、自律神経活動評価に向けて、呼吸位相領域解析を用いて、嚙下に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価した。

## 2.3 実験手法

本研究では、嚥下に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価する実験を行った。具体的には、朝・昼・夜の3種類の時間帯において、嚥下を課す実験を行い、呼吸位相領域解析を用いて心拍・血圧応答を抽出した。具体的な実験プロトコル・測定項目を以下に述べる。

### 2.3.1 実験プロトコル

循環器・呼吸器に疾患の無い健常な若年男性9名(24.2±1.7才)を被験者として、実験を行った。

実験プロトコルを図2.2に示す。図2.2(a)に示すように、それぞれの被験者につき、同日内に実験を3回行った。最初の実験は午前8時30分から午前9時30分の間(「朝」と記述する)に行い、次の実験は午後2時30分から午後3時30分の間(「昼」と記述する)、最後の実験は午後8時30分から午後9時30分の間(「夜」と記述する)に行った。同日内に実験を行うため、実験順序は全被験者に共通して朝、昼、夜の順とした。

同一課題の影響の違いを評価するため、朝、昼、夜における実験プロトコルは全て共通とした。図2.2(b)に示すように、全体の計測時間は420秒とし、計13回の嚥下を課す実験を行った。実験は安静座位状態で行い、タイマーを提示して、被験者に30秒毎に嚥下を行うように指示した。また嚥下は、約30秒毎に呼気と吸気の間(呼気から吸気へ切り替えるタイミング)に行うこととした。尚、呼吸統制を課してしまうと、過呼吸の発生や自律神経活動変化を誘起する[Pinna 2006]可能性が考えられるため、自然呼吸条件で実験を行った。

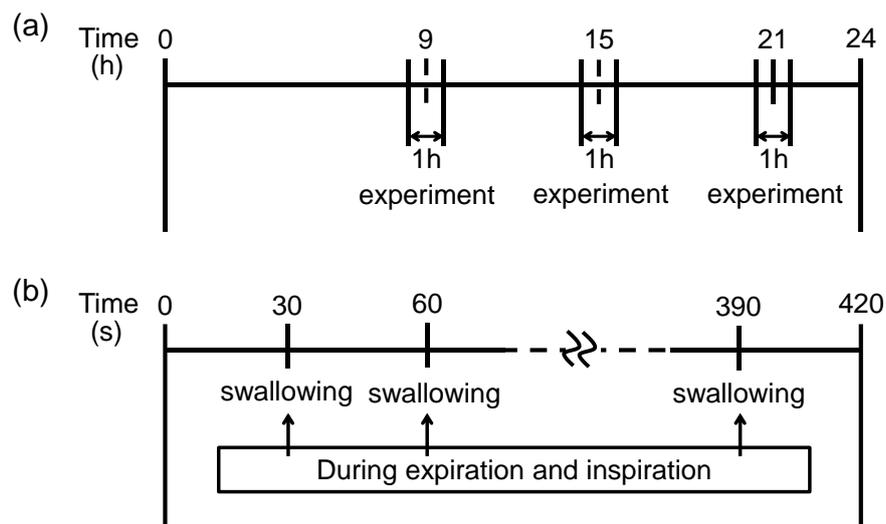


図2.2 嚥下に対する心拍・血圧応答評価の実験プロトコル

(a) 一日の時間帯に対する実験を行うタイミング, (b)各実験プロトコル

尚、本実験は概日リズムによる影響を評価するため、被験者には規則正しい生活リズムで生活することを指示した。具体的には、実験3日前から22時以降の就寝および8時以前の起床を厳守すること、実験前夜からカフェイン・アルコールの摂取、喫煙、激しい運動を避けること、の2点を指示した。また食事による血圧低下の影響[日本自律神経学会 2007]を避けるため、各実験の2時間前から実験終了まで、飲食を避けるように指示した。

また本実験は、東京大学大学院新領域創成科学研究科の倫理委員会の承認を得て行った。

### 2.3.2 測定項目

測定項目は、心拍、血圧、呼吸および加速度とした。各計測センサを装着した被験者の様子を図 2.3 に示す。

データの測定は、心拍、血圧および加速度は 1000Hz、呼吸は 100Hz で行った。心拍データは心電計 (AC-601G, 日本光電) を用いて心電図を測定した。血圧データは、トノメトリ法による血圧計 (BP-608EV, コーリンメディカルテクノロジー) により測定した。呼吸データは、誘導プレチスモグラフ (レスピトレース標準型, A.M.I) を胸部および腹部に装着して、測定した。また咽頭隆起の上下に加速度センサ (8305A2M4 および 8305B2M4, ともにキスラー) を装着して測定した。先行研究[Reddy 1991][Reddy 2000]において、咽頭部に装着した加速度センサの波形は、嚥下により特徴的な変化が再現性高く見られることが報告されており、同様の手法を用いた。本研究では、2つの加速度の波形を参照することで、嚥下を行った時刻を導出した。それぞれの計測に用いた機器を図 2.4 に示す。

また各実験時に鼓膜温計 (MC-510, オムロン) を用いて鼓膜温を計測した。鼓膜温は深部体温の一種であり、概日リズムの評価指標として有用であることが知られている[H Brinnel 1989][Scales 1988]。そこで本研究においても、概日リズムがみられることを確認するために、鼓膜温を測定した。

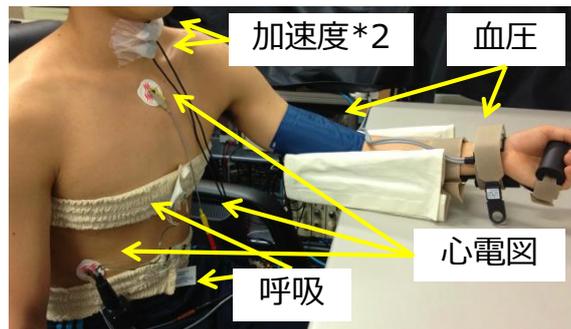


図 2.3 各計測センサを装着した被験者の様子

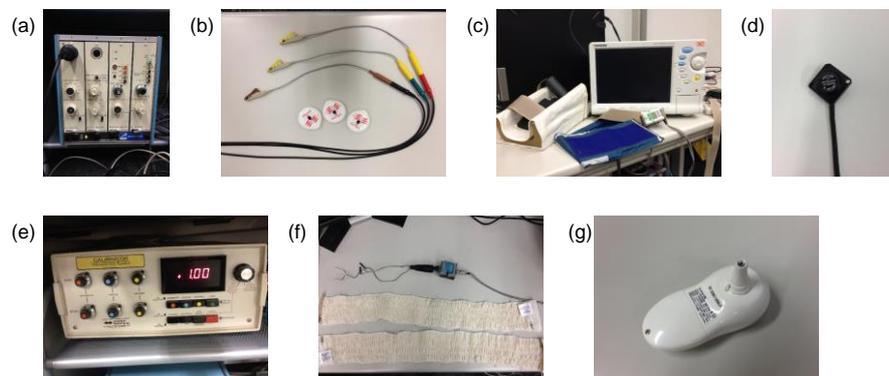


図 2.4 実験に用いた計測機器

- (a) 心電計用アンプ, (b) 心電計センサとディスプレイ電極, (c) トノメトリ式血圧計, (d) 加速度センサ, (e) 呼吸のキャリブレーションプレート, (f) 呼吸ベルト・センサ (g) 鼓膜温計

## 2.4 解析手法・結果

計測した生体信号の解析手法及び統計解析手法とその結果について、それぞれ以下に述べる。

### 2.4.1 信号処理手法

本実験の信号処理手法を図 2.5 に示す。図 2.5 に示すように、RSA の抽出アルゴリズムは、第 1 章で述べた呼吸位相領域解析における RSA 波形抽出手法と同様であるが、本実験では、RSA に加えて、呼吸が SBP および DBP に与える変動成分を抽出する手法を用いた。以後、本研究では、呼吸による心拍・血圧変動成分を RM (Respiratory induced Modulation) と記述し、たとえば呼吸による SBP の変動成分であれば SBP の RM と記述することとする。尚、呼吸による心拍動の変動成分については、一般的な名称として RSA が広く用いられているため、RRI の RM とは記述せずに RSA と記述する。

以下、それぞれの信号処理について記述する。尚、図 2.5 の信号処理のうち、Band Pass Filter, Hilbert Transform, DCSI + Inverse, Ensemble Averaging については、第 1 章で述べた呼吸位相領域解析と同様であるため、残りの CSI, Data Division について記述する。

#### ・ CSI (Cubic Spline Intarpolation)

取得した血圧データは、心拍データと同様に不等間隔かつ離散的なデータであるため、3 次スプライン補間によって補間する。具体的には、各拍動の最高値である SBP、最低値である DBP について、3 次スプライン補間によって補間し、RRI と同様に、呼吸位相に対して  $0.1\pi\text{rad}$  間隔でリサンプリングした後、 $2\pi\text{rad}$  毎に抽出する。尚、呼吸位相の抽出時に用いる SBP、DBP の生起時刻は血管特性の影響で変化するため、心電図の R 波の生起時刻に統一する。

得られた SBP、DBP のデータを、RRI とともに、次に述べるような方法で分割した後、加算平均して平均 RM 波形を得る。

#### ・ Data Division

本実験では、呼吸位相に応じて得られた RRI、SBP、DBP データについて、安静時、嚙下時、嚙下直後、の 3 パターンのデータに分けて解析・評価を行った。具体的には、加速度センサにより嚙下の開始時刻 (嚙下時刻) を同定し、得られた嚙下時刻が含まれる 1 呼吸分のデータを嚙下時のデータ、その次の 1 呼吸分のデータを嚙下直後のデータ、その他のデータを安静時のデータとした。それぞれのデータについて、加算平均して平均 RM 波形を得ることで、嚙下による循環器応答の評価を行った。尚、RM 波形の振幅については、先行研究における嚙下に対する RSA 振幅評価[Kotani 2007b]と同様に、極大値と極小値の差を算出して、それぞれの RM 振幅とした。

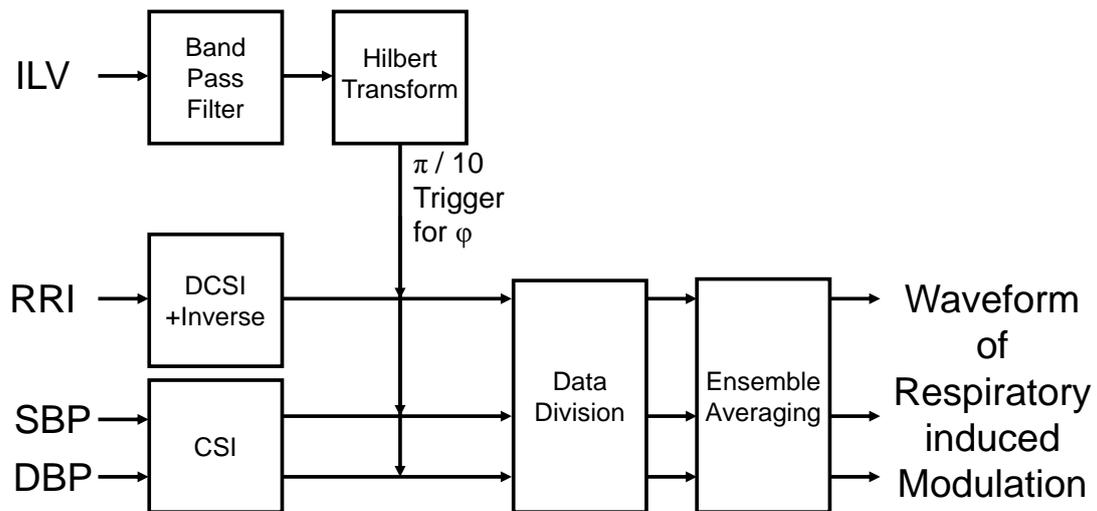


図 2.5 嚔下に対する循環器応答評価の信号処理アルゴリズム

ILV: Instantaneous Lung Volume, RRI: R-R interval, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, DCSI: Derivative of Cubic Spline Interpolation, CSI: Cubic Spline Interpolation

#### 2.4.2 統計解析手法

本実験では、嚔下に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価するため、3つのステップで評価を行った。尚、統計解析手法としては、1元配置分散分析（one-way repeated measures analysis of variance, one-way ANOVA）を用いて、その後 Bonferroni 補正つき paired t-test によって、多重比較の補正を行った上で検定を行った。それぞれの評価ステップについて、以下に記述する。

1つ目のステップとして、嚔下に対する心拍・血圧応答の評価を行った。具体的には、安静時・嚔下時・嚔下直後の RSA 振幅および SBP・DBP の RM 振幅を比較することで、嚔下に対する心拍・血圧応答の評価を行った。尚、概日リズムによる影響を除去するため、安静時・嚔下時・嚔下直後の値については、それぞれ各被験者の朝・昼・夜の平均値を用いた。

2つ目のステップとして、概日リズムの評価を行った。具体的には、朝・昼・夜の鼓膜温、安静時の平均 RRI・SBP・DBP および RSA 振幅を比較することで、概日リズムによる自律神経活動の変化を評価した。

最後のステップとして、嚔下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価を行った。具体的には、朝・昼・夜の嚔下時の RSA 振幅、SBP・DBP の RM 振幅を比較することで、嚔下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価を行った。

### 2.4.3 解析結果・考察

前述のように、本実験では、嚙下に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価するため、3つのステップで評価を行ったため、それぞれのステップについて、結果を示した上で考察を行う。

#### (a) 嚙下に対する心拍・血圧応答

嚙下に対する心拍・血圧応答の評価として、嚙下時の加速度センサの例、安静時・嚙下時・嚙下直後の RSA 波形・振幅および SBP・DBP の RM 波形・振幅の結果を図 2.6 に示す。

図 2.6(a)に示したように、嚙下時の加速度センサの波形の変化から、嚙下時刻の同定を行った。咽頭部に装着した加速度センサの波形については、嚙下時に顕著な変化がみられたことに加えて、被験者毎に嚙下時に同様の波形が確認できたため、嚙下による加速度センサの変化の再現性は高く、先行研究[Reddy 1991][Reddy 2000]と同様の波形が得られており、定量的に嚙下時刻を同定できたと考えられる。

RSA については、図 2.6(b)より、嚙下時に大きな頻脈が見られることがわかる。また嚙下直後の RSA は安静時に近い波形をしており、嚙下による頻脈は 1 呼吸以内に回復することを確認できた。図 2.6(c)に示したように、RSA 振幅についても、安静時・嚙下直後の RSA 振幅に比べて、嚙下時の RSA 振幅が有意に大きい結果が得られた。

一方で、SBP・DBP については、図 2.6(d)(f)より、嚙下後に血圧の上昇がみられた。嚙下による血圧の上昇は頻脈よりも遅い応答であり、嚙下直後においても影響が見られることを確認できた。また図 2.6(e)(g)に示したように、SBP・DBP の RM 振幅は、安静時の RM 振幅に比べて、嚙下時・嚙下直後の RM 振幅が有意に大きい結果が得られ、嚙下に対する血圧応答は 1 呼吸以内に回復しないことを確認できた。

以上の結果から、本実験において、嚙下に対する顕著な心拍・血圧応答を確認できた。このうち、RSA における嚙下時の大きな頻脈と 1 呼吸以内の回復については、先行研究 [Kotani 2007b]と同様の結果が得られた。また SBP・DBP については、呼吸変動成分の影響を受けながら、頻脈の発生から遅れて嚙下時から嚙下直後にかけて上昇が見られた。これらの結果を踏まえて、概日リズムによる影響および嚙下に対する心拍・血圧応答に概日リズムが与える影響を評価した結果を示す。

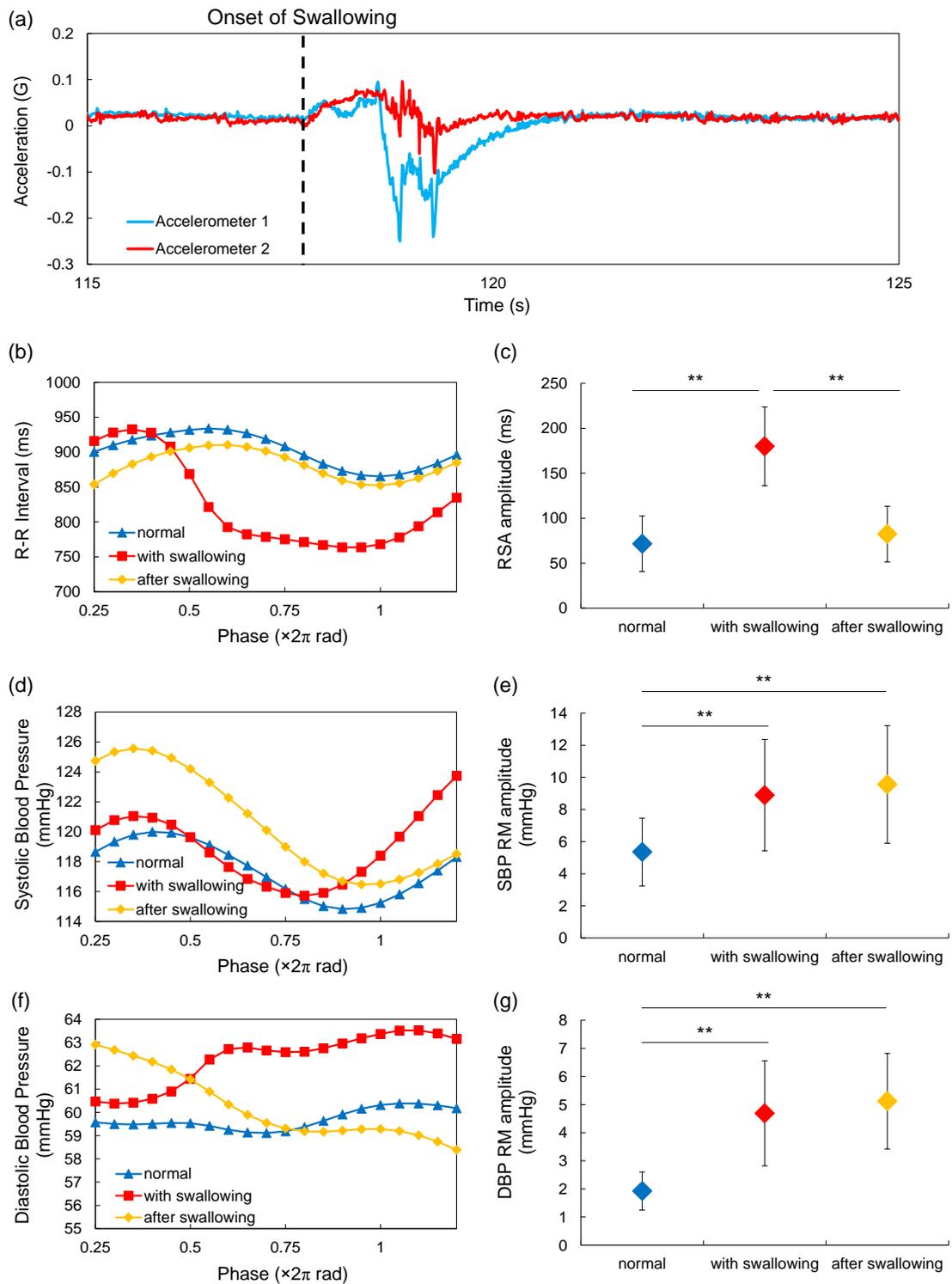


図 2.6 嚥下に対する心拍・血圧応答

(a) 嚥下時の加速度センサの波形 (1: 咽頭上部, 2: 咽頭下部), 安静時・嚥下時・嚥下直後における (b) RSA 波形 (c) RSA 振幅, (d) SBP の RM 波形, (e) SBP の RM 振幅, (f) DBP の RM 波形, (g) DBP の RM 振幅. \*\*:  $p < 0.01$

(b) 概日リズムによる影響

概日リズムによる影響の評価として、朝・昼・夜における鼓膜温、安静時の平均 RRI、平均 SBP、平均 DBP、平均 RSA 波形および振幅について、被験者 9 名の平均結果を図 2.7 に示す。それぞれの項目について、以下に結果を述べる。

鼓膜温については、図 2.7(a)より、朝の鼓膜温に比して、昼・夜の鼓膜温が有意に高かった。また RRI については、図 2.7(b)より、朝の RRI に比して、昼・夜の RRI が有意に小さかった。SBP・DBP については、図 2.7(c)(d)より、有意な差はみられなかったが、朝に比べて、昼・夜の SBP・DBP が高い値を示した。また、図 2.7(e)に朝・昼・夜の RSA 波形を示す。呼吸位相領域解析により、RSA 波形を精度良く抽出可能である。それぞれの波形の極大値と極小値の差として算出された RSA 振幅を図 2.7(f)に示す。図 2.7(f)より、朝の RSA 振幅に比べて、昼の RSA 振幅が有意に小さかった。

これらの結果は、先行研究[Scales 1988][Burgess 1997][Li 2011][Yoshizaki 2013][Shewood 2002]における鼓膜温、心拍及び血圧、RSA 振幅の概日リズムと一致しており、本実験において概日リズムが見られたといえる。

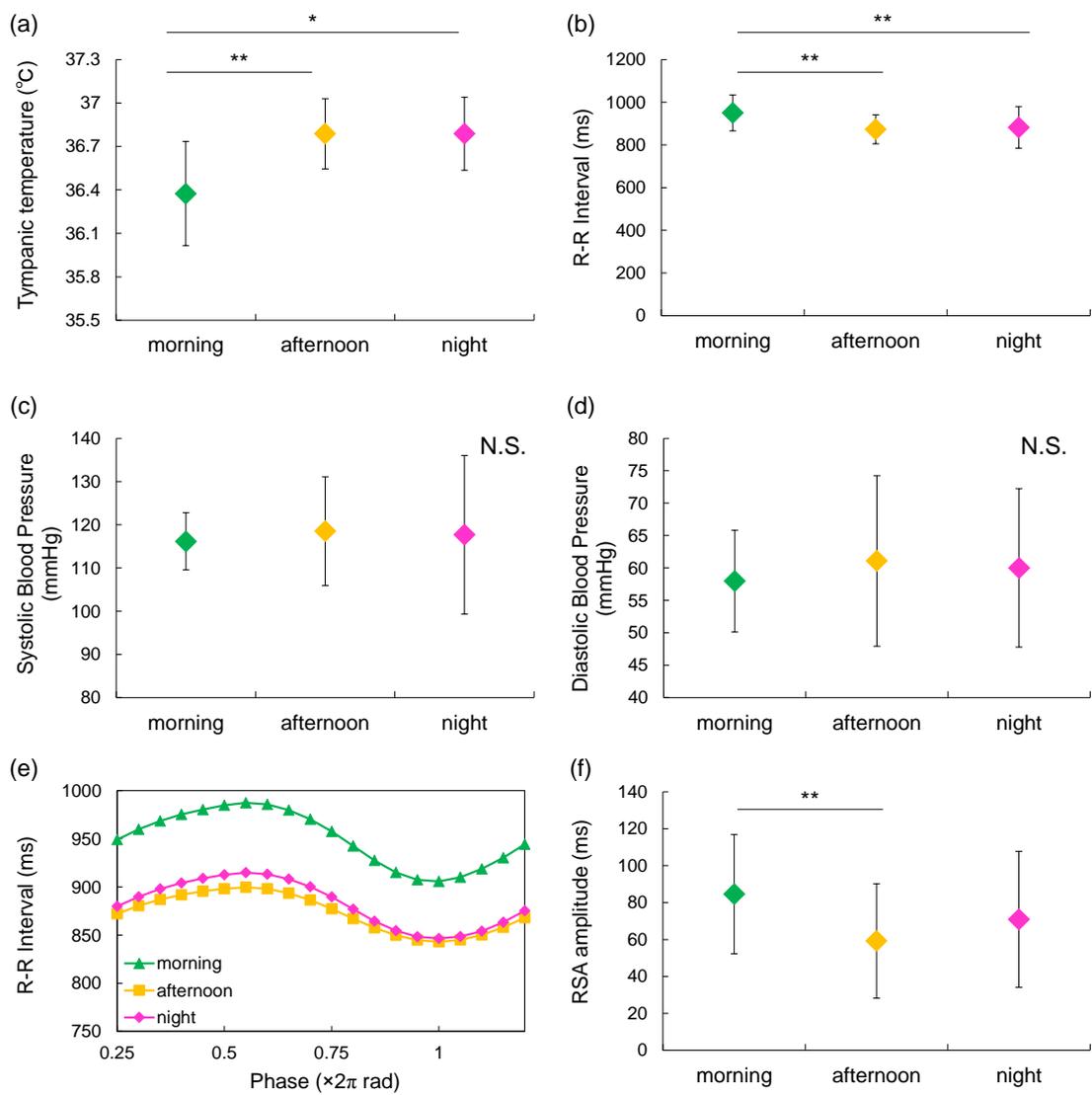


図 2.7 本実験における概日リズム

朝・昼・夜における (a) 鼓膜温, それぞれの安静時における (b) 平均 RRI, (c) 平均 SBP, (d) 平均 DBP, (e) RSA 波形, (f) RSA 振幅. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

(c) 嚙下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響

嚙下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価として、朝・昼・夜の嚙下時の RSA 波形・振幅、SBP・DBP の RM 波形・振幅の結果を図 2.8 に示す。

RSA については、図 2.8(a)(b)より、朝・昼・夜の3つの時間帯において嚙下時に大きな頻脈が見られるが、その頻脈の大きさは異なることがわかる。嚙下時の RSA 振幅については、朝に比べて、昼の RSA 振幅が有意に小さかったことから、嚙下による頻脈は朝に大きくなると考えられる。

また、SBP・DBP については、図 2.8(c)(e)より、朝・昼・夜に共通して、嚙下時に血圧の上昇がみられた。それぞれの RM 振幅を比較したところ、図 2.8(d)(f)に示したように、SBP の RM 振幅、DBP の RM 振幅ともに有意な差は見られなかったことから、概日リズムによる顕著な変化は見られなかったと考えられる。

これらの結果について、考察を行う。朝・昼・夜において嚙下による頻脈の大きさが異なったことから、概日リズムによる自律神経活動変化の影響を受けて、嚙下による頻脈の大きさが変化した可能性が示唆される。しかしながら、これらの解析結果については、2つの問題点を有していると考えられる。1つ目の問題点として、概日リズムによる朝・昼・夜の RM 振幅の変化と、嚙下による心拍・血圧応答を分離できていないという点が挙げられる。つまり、朝・昼・夜における嚙下時の RSA 振幅の違いには2つの要因が作用しており、嚙下による影響ではなく、定常的な概日リズムによる変化によって、図 2.9(b)に示した朝・昼・夜の違いが生じている可能性が考えられる。また2つ目の問題点として、SBP・DBP の応答を呼吸位相領域では適切に評価できない可能性が考えられる。図 2.7(d)-(g)に示したように、嚙下に対する血圧応答は、1呼吸後（嚙下直後の呼吸）も影響が見られている。そのため、それぞれの呼吸毎に応答を区切らず、応答の大きさや応答に要する時間を時間領域で評価することが必要であるといえる。従って、これまでの評価は、先行研究における嚙下に対する心拍応答を呼吸位相領域解析により抽出する手法[Kotani 2007b]を適用していたが、その手法を用いるだけでは嚙下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を適切に評価できていない可能性が考えられる。

そこで本研究では、呼吸位相領域から時間領域に復元する信号処理手法を提案し、その信号処理手法の妥当性の評価を行った上で、嚙下に対する心拍・血圧応答を詳細に解析する。そして、嚙下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価し、概日リズムによる自律神経活動変化の評価に向けて、嚙下に対する循環器応答における概日リズムの評価指標を抽出する。

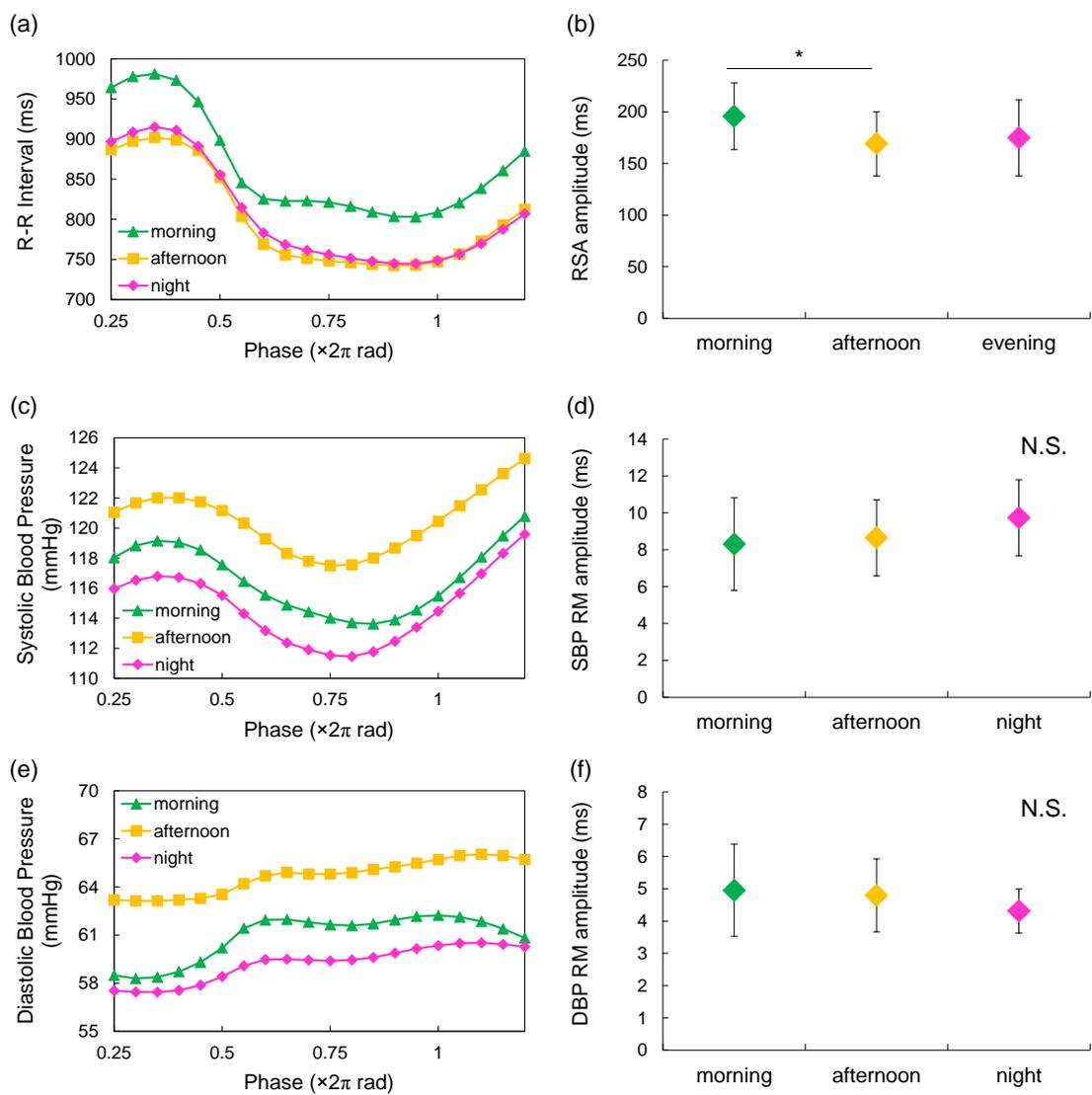


図 2.8 嚙下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響

朝・昼・夜における嚙下時の (a) RSA 波形 (b) RSA 振幅, (c) SBP の RM 波形, (d) SBP の RM 振幅, (e) DBP の RM 波形, (f) DBP の RM 振幅. \*:  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

## 2.5 呼吸位相領域から時間領域への復元手法・結果

これまでに見られた問題点を解決する解析手法として、RM や Mayer 波による内因的な循環器変動成分の影響を除去するとともに、呼吸位相領域から時間領域に復元して、外部刺激に対する循環器応答を抽出する信号処理手法を提案する。そして、その信号処理手法の妥当性の評価を行った上で、嚙下に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価する。本研究で提案する信号処理手法とその結果について、以下に述べる。

### 2.5.1 提案手法

提案手法を図 2.9 に示し、その概念図を図 2.10 に示す。

RSA を含めた RM の抽出アルゴリズムは、図 2.9(a)に示すように、前述（図 2.5）の抽出手法と同様であり、嚙下時の心拍・血圧データとそれ以外のデータを分離する。その上で、追加解析として、図 2.9(b)および図 2.10 に示すように、嚙下の前後のデータについて、呼吸位相を参照して、それぞれ呼吸位相が一致する平均 RM の値との差を算出することで、RM の影響を除去する信号処理を施す。そして、加算平均により Mayer 波やフラクタル成分といった RM 以外のゆらぎの影響を除去し、嚙下に対する心拍・血圧応答を高精度に抽出する。

図 2.9 における信号処理のうち、修正・追加部分である Data Selection, Subtraction, (b)の Ensemble Averaging について、以下に説明を述べる。

#### ・ Data Selection

加速度センサより導出した嚙下時刻を参照して、 $i$  番目の嚙下が含まれる呼吸およびその直後の 2 呼吸分の心拍・血圧データ ( $RRi_i$ ,  $SBP_i$ ,  $DBP_i$ , 以下まとめて  $X_i(t)$  と表す) を分離し、残った心拍・血圧データから導出した RM を通常時の RM ( $RRi_{RM}$ ,  $SBP_{RM}$ ,  $DBP_{RM}$ , 以下まとめて  $X_{RM}(\phi)$  と表す) とした。

#### ・ Subtraction

嚙下前後の波形について、計測した心拍・血圧データから、呼吸位相を参照して通常時の RM との差を算出する。具体的には、まず嚙下前後の波形については、嚙下前 5 秒～後 15 秒の心拍・血圧データを 4Hz でリサンプリングする。その後、 $i$  番目の嚙下について、嚙下前後のデータ  $X_i(t)$  の呼吸位相を参照して、通常時の RM  $X_{RM}(\phi)$  との差  $X_i^{sub}(t)$  を導出することで、各試行における嚙下の心拍・血圧応答波形を抽出する。

#### ・ Ensemble Averaging

各試行における嚙下の心拍・血圧応答波形  $X_i^{sub}(t)$  について、アンサンブル平均を行い、嚙下に対する平均応答波形  $X_{ave}(s)$  を導出する。

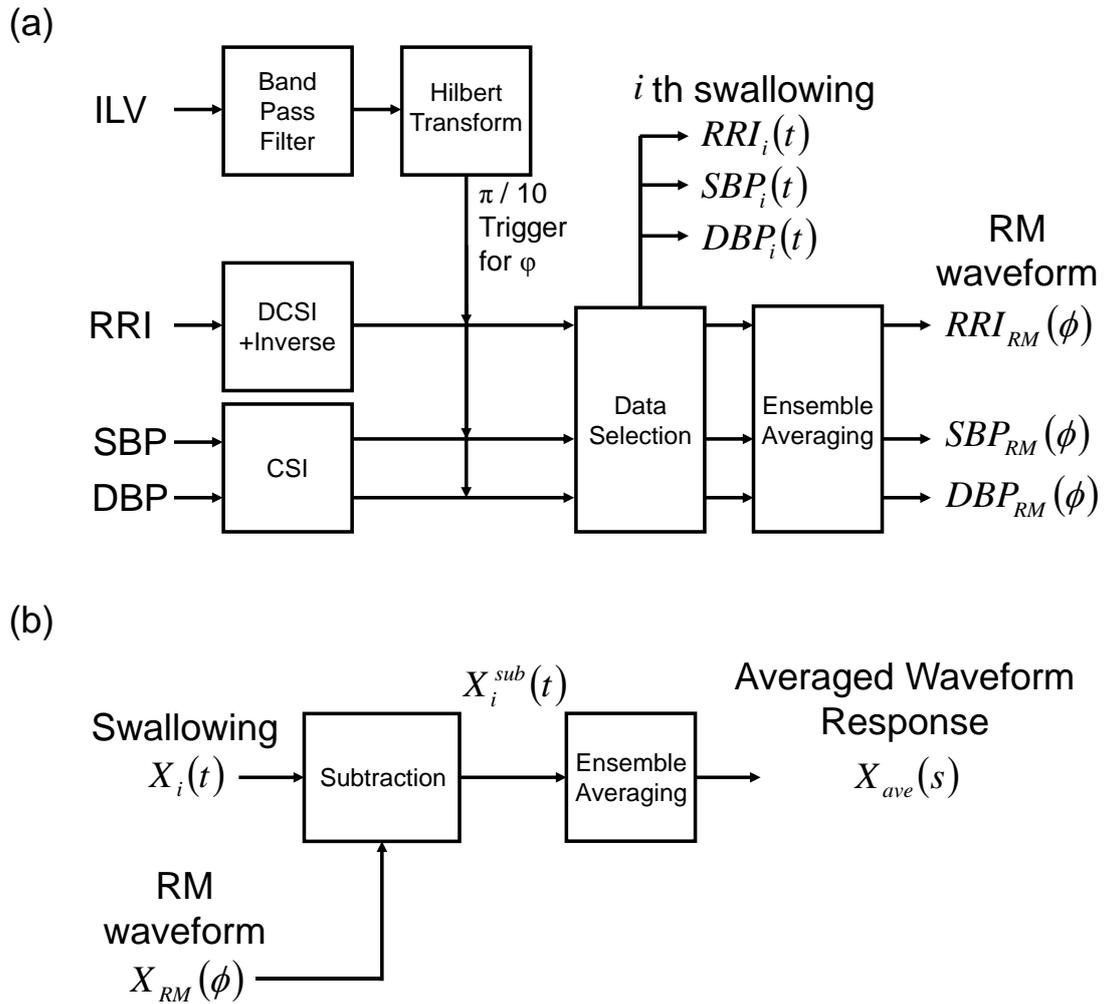


図 2.9 呼吸位相領域から時間領域に復元する信号処理アルゴリズム

(a) RM 抽出までのアルゴリズム, (b) 嚥下に対する心拍・血圧応答波形導出のアルゴリズム  
 ILV: Instantaneous Lung Volume, RRI: R-R interval, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, DCSI: Derivative of Cubic Spline Interpolation, CSI: Cubic Spline Interpolation, RM: Respiratory induced Modulation

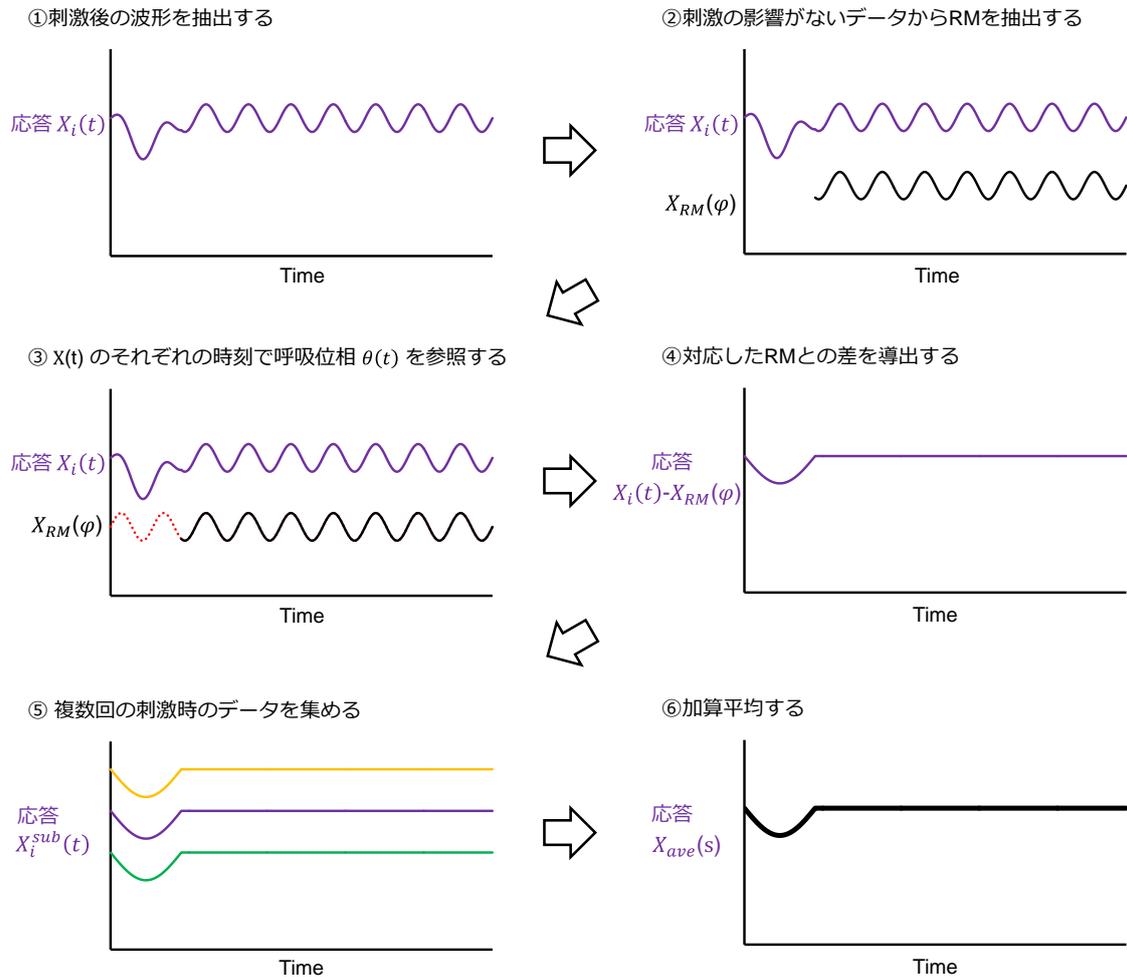


図 2.10 呼吸位相領域から時間領域に復元する信号処理アルゴリズムの概念図

以上の信号処理によって、RM や Mayer 波による内因的な循環器変動成分の影響を除去するとともに、呼吸位相領域から時間領域に復元して、外部刺激に対する循環器応答を抽出する。

本研究では、まず提案手法の妥当性を検証するため、嚔下前の心拍・血圧データにおける RM や Mayer 波による循環器変動の有無を評価した。具体的には、朝・昼・夜の全被験者平均波形を導出し、それらの嚔下 1 秒前～5 秒前の心拍・血圧データを 1 秒毎に抽出し、嚔下時の心拍・血圧データと比較した。また、嚔下に対する心拍・血圧応答を評価するため、同様に嚔下時と嚔下 1 秒後～15 秒後の 1 秒毎心拍・血圧データを比較した。これらの結果から、嚔下に対する心拍・血圧応答について、応答の大きさやピーク時刻を評価指標として、朝・昼・夜の各被験者平均波形から評価指標を抽出し、比較を行った。これらの比較については、それぞれ Bonferroni 補正つき paired t-test によって、多重比較の補正を行った上で検定を行った。

## 2.5.2 提案手法による解析結果

### (a) 嚙下に対する心拍・血圧応答波形

提案手法により導出した嚙下に対する心拍・血圧応答の結果として、朝・昼・夜の全被験者平均波形と統計解析結果を図 2.11 に示す。それぞれの結果について、以下に説明を述べる。

嚙下前の心拍・血圧波形については、大きな変化は見られず、RRI, SBP, DBP の全 3 項目において 0 に近い値を示した。また統計解析の結果、RRI, SBP・DBP の嚙下 1 秒前～5 秒前において、嚙下時のデータと比べて有意な差は見られなかった。

嚙下後の心拍・血圧波形については、RRI, SBP, DBP の全 3 項目について変化が見られた。RRI については、図 2.11(a)に示すように、呼吸位相領域における解析結果と同様に、嚙下直後から大きな頻脈が見られた。頻脈は 2 秒程度でピークを迎えて、その後 8 秒程度で回復する過程を確認できた。統計解析の結果、嚙下時に比べて、嚙下 1 秒後～5 秒後に有意に減少している結果が得られた。また嚙下 12 秒後～14 秒後においても嚙下時に比べて有意に減少している、または減少する傾向が得られ、頻脈の影響で RRI のゆらぎが見られた。SBP については、図 2.11(b)に示すように、嚙下直後にやや低下する様子が見受けられ、その後は呼吸位相領域における解析結果と同様に、嚙下数秒後から上昇する様子を確認できた。統計解析の結果、嚙下時に比して、嚙下 5 秒後に有意に上昇する傾向が見られた。最後に、DBP については、図 2.11(c)に示すように、呼吸位相領域における解析結果と同様に、嚙下直後から緩やかな上昇が見られた。その後、嚙下時よりも低下し、元の値へと揺れ戻るように変化する様子が見られた。統計解析の結果、嚙下時に比して、嚙下 2 秒後～4 秒後において有意に上昇もしくは上昇する傾向が見られ、嚙下 8 秒後～11 秒後には有意に低下もしくは低下する傾向が見られた。

これらの結果を踏まえて、嚙下に対する心拍・血圧応答について、応答の大きさやピーク時刻を用いて評価指標を設定した。RRI については、図 2.12(a)に示すように、嚙下時刻の RRI に対して、嚙下による頻脈の大きさ (N-RRI) および頻脈のピーク時刻 (tN-RRI) を設定した。SBP については、図 2.11(b)に示すように、嚙下時刻の SBP に対して、嚙下による SBP 上昇の大きさ (P-SBP) および上昇のピーク時刻 (tP-SBP) を設定した。DBP については、SBP と同様であり、図 2.11(c)に示すように、嚙下時刻の DBP に対して、嚙下による DBP 上昇の大きさ (P-DBP) および上昇のピーク時刻 (tP-DBP) を設定した。これら設定した評価指標を用いて、朝・昼・夜の各被験者平均波形について比較を行うことで、嚙下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価した。

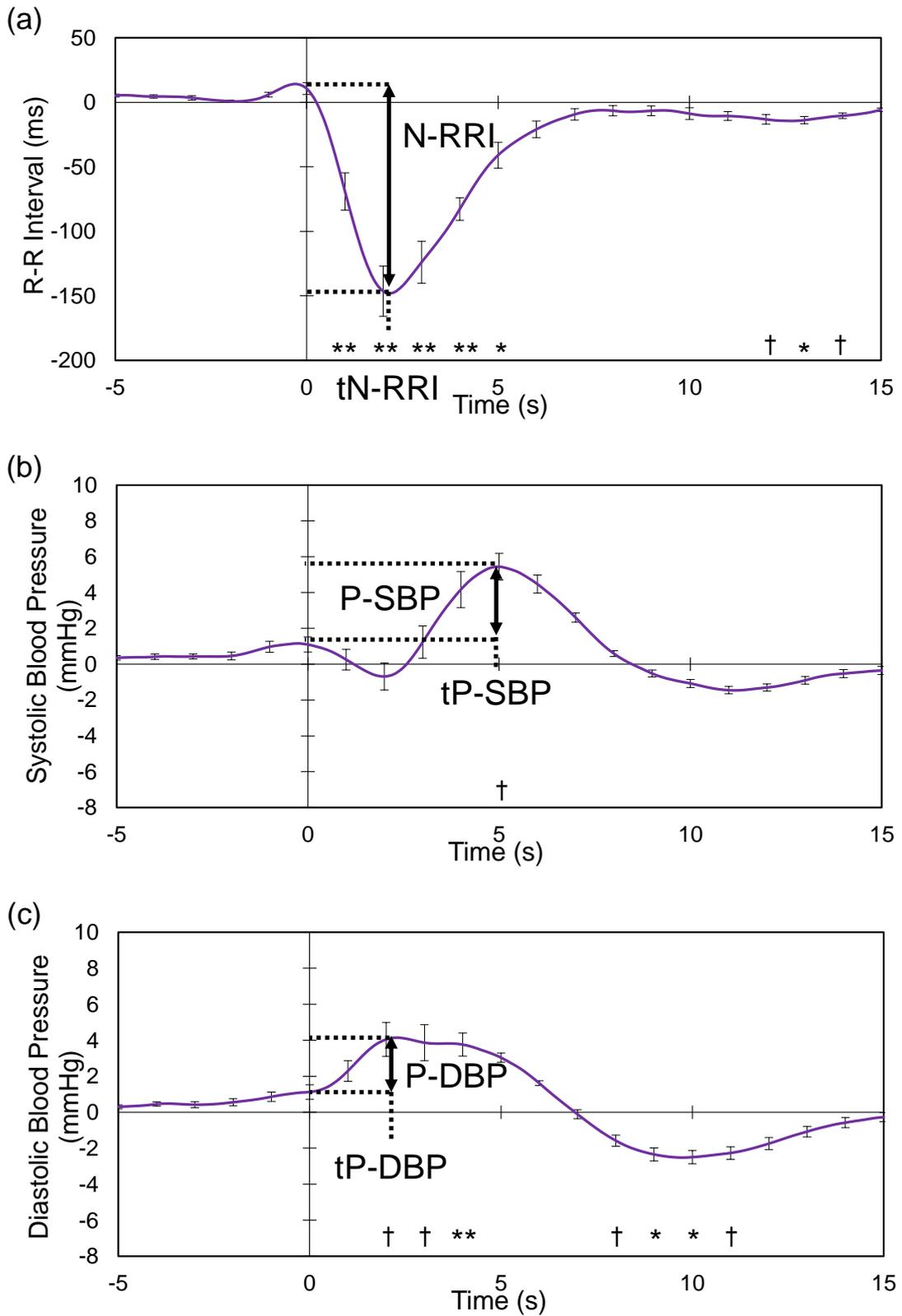


図 2.11 提案手法による嚙下に対する心拍・血圧応答 (a) RRI, (b) SBP, (c) DBP.

\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$ , † :  $p < 0.10$ ,

(b) 嚙下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響

朝・昼・夜における嚙下に対する心拍・血圧応答の結果を図 2.12, 図 2.13, 表 2.1 に示す。それぞれの結果について、以下に説明を述べる。

**RRI**については、図 2.12(a)より、朝・昼・夜に共通して、嚙下直後から大きな頻脈がみられた。頻脈は2-3秒程度でピークを迎えて、その後10秒以内に回復する過程を確認できた。また朝・昼・夜における違いについては呼吸位相領域における解析結果と同様であり、昼・夜の頻脈に比して、朝の頻脈が大きい様子が見られた。設定した評価項目のうち、頻脈の大きさとして設定した **N-RRI** は、表 2.1 および図 2.13(a)に示すように、朝の **N-RRI** に比して、昼の **N-RRI** が有意に小さい結果が得られた。

**SBP**については、朝・昼・夜に共通して、嚙下数秒後から明らかな上昇が見られた。また朝・昼・夜の違いについては、嚙下による **SBP** 上昇の大きさについてはあまり違いが見られない一方で、昼・夜の **SBP** 変化に比して、朝の **SBP** 変化は緩やかで上昇のピークが遅い様子が見られた。設定した評価項目のうち、上昇ピーク時刻として設定した **tP-SBP** については、表 2.1 および図 2.13(b)に示すように、朝の **tP-SBP** に比して、昼の **tP-SBP** の方が有意に早い結果が得られた。

**DBP**については、呼吸位相領域における解析結果と同様に、朝・昼・夜に共通して、嚙下直後から緩やかな上昇が見られた。その後、元の値よりも低下し、元の値へと揺れ戻るように変化する様子が見られた。また朝・昼・夜の違いについては、嚙下による **DBP** 上昇・低下の大きさは、昼・夜に比べて、朝の変化が大きい様子が見られた。ただ、表 2.1 に示すように、設定した評価項目において有意な差は見られなかった。

これらの結果について、提案手法の妥当性評価、嚙下に対する循環器応答の生理学的機序、概日リズムによる自律神経活動変化の評価に向けた評価項目の設定、の3つの観点から順に考察する。

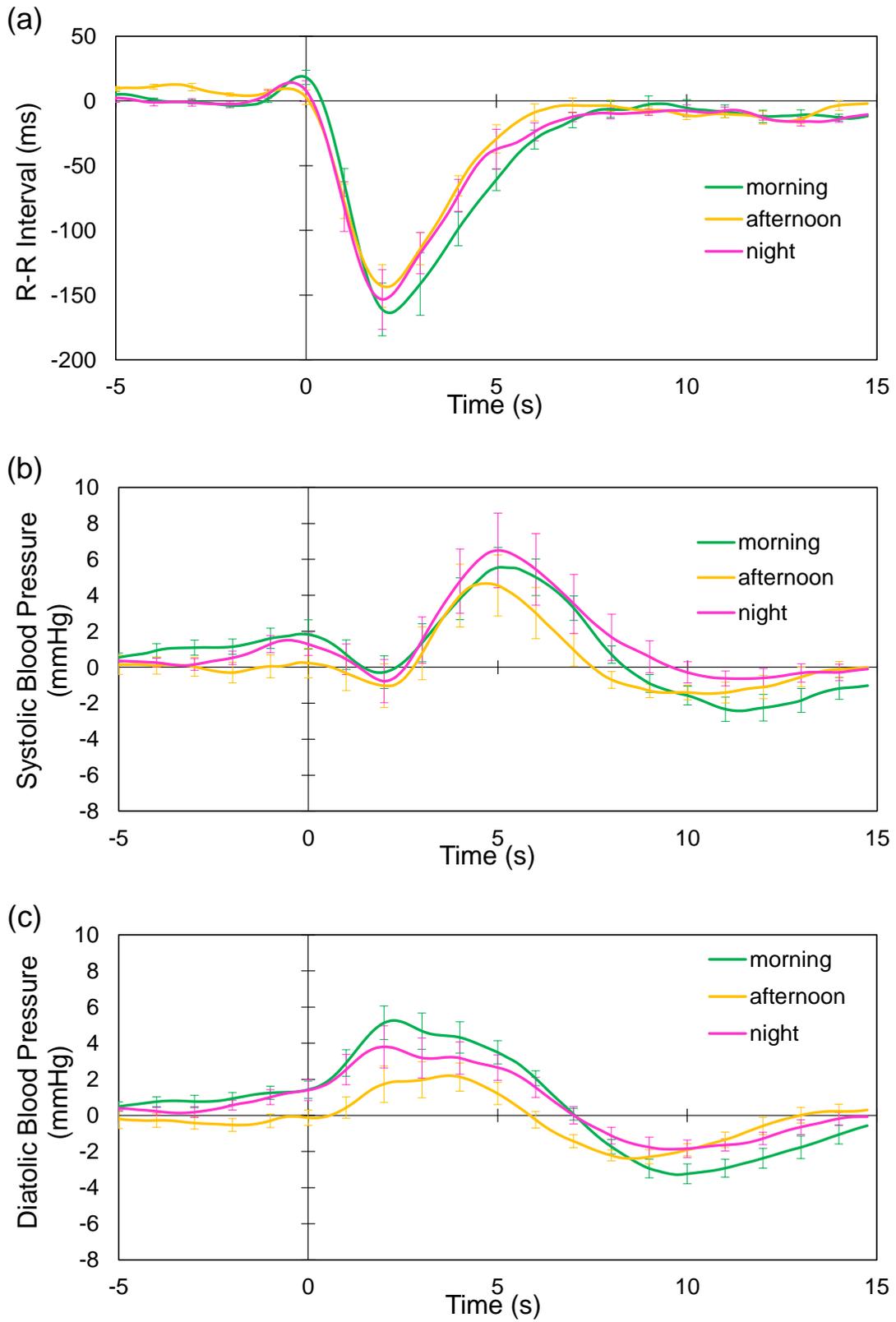


図 2.12 嚔下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響  
朝・昼・夜における嚔下前後の (a) RRI, (b) SBP, (c) DBP

表 2.1 嚙下に対する心拍・血圧応答の各評価項目の結果

評価項目	morning	afternoon	night	統計解析結果
N-RRI (ms)	-185.86 ± 69.30	-152.87 ± 51.70	-154.38 ± 54.19	p < 0.05
tN-RRI (s)	2.17 ± 0.29	2.14 ± 0.27	2.19 ± 0.35	N.S.
P-SBP (mmHg)	4.58 ± 2.54	5.16 ± 3.40	6.46 ± 6.51	N.S.
tP-SBP (s)	5.22 ± 0.49	4.69 ± 0.45	5.00 ± 0.77	p < 0.05
P-DBP (mmHg)	4.92 ± 2.45	3.97 ± 2.76	4.38 ± 2.42	N.S.
tP-DBP (s)	3.03 ± 1.20	3.53 ± 1.06	3.34 ± 1.47	N.S.

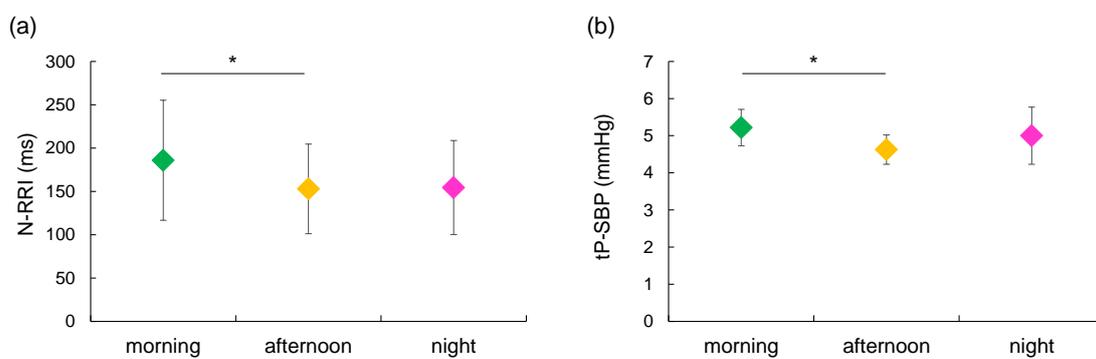


図 2.13 嚙下に対する心拍・血圧応答の評価項目の結果

(a) N-RRI, (b) tP-SBP, \*: p < 0.05

## 2.6 考察

### 2.6.1 提案した信号処理手法の妥当性

本研究で提案した信号処理手法による解析の結果、図 2.12 より、嚔下前の心拍・血圧は大きな変化が見られず、RRI, SBP, DBP の全 3 項目において 0 に近い値を示した。また統計解析の結果、RRI, SBP・DBP の嚔下 1 秒前～5 秒前において、嚔下時のデータと比べて有意な差は見られなかった。このことから、本研究で提案した信号手法により、RM や Mayer 波による内因的な循環器変動成分の影響を除去し、嚔下に対する循環器応答のみを抽出できたと考えられる。これは、例えば朝の SBP の平均 RM 振幅が  $5.90 \pm 2.66$  mmHg であった一方で、嚔下による朝の SBP の上昇は  $4.58 \pm 2.54$  mmHg であったことから、嚔下による SBP の変化と同程度の RM 成分が影響していると考えられる。そのため、嚔下に対する循環器応答を詳細に評価するためには、RM による影響を除去する必要があることを示すことができたといえる。

このように、RM や Mayer 波による内因的な循環器変動成分の影響を除去し、呼吸位相領域から時間領域に還元した循環器応答を抽出することで、応答の大きさやピーク時刻を用いて評価指標を設定し、応答の大きさや時間、応答からの回復過程を詳細に解析可能であることを示すことができた。従って、本研究で提案した信号処理手法の有用性は高いと考えられる。

尚、本提案手法は、嚔下に限らず、外部刺激に対する循環器応答を評価する上で有用であるため、他の外部刺激に適用可能であると考えられる。本研究では、匂い刺激に対する循環器応答について、嚔下と同様に時間変化を評価するために提案手法を適用する（第 5 章にて詳述する）。

### 2.6.2 嚔下に対する心拍・血圧応答の生理学的機序

2.2 で述べたように、嚔下による頻脈については、先行研究において 2 つの生理学的メカニズムが作用している可能性が指摘されている。1 つは、自律神経活動は関与しておらず、胸腔内圧の変化による物理的な刺激によって頻脈が引き起こされているという可能性である[Takeshima 1985][Endo 2002]。そしてもう 1 つは、自律神経活動、特に副交感神経活動の変化によって、頻脈が引き起こされるという可能性である[Syeroziya 2003]。もし嚔下に対する心拍・血圧応答が胸腔内圧の変化による物理的な刺激に起因しているのであれば、胸腔内圧変化により血圧が低下し、その後血圧低下の影響を受けて RRI が減少すると考えられるが、本研究の結果、RRI と SBP・DBP の変化は同時に見られるとともに、DBP は低下せずに上昇する結果が得られた。また物理的な刺激に起因している場合は、自律神経活動の状態によらず一定の応答が見られると考えられるが、本研究で得られた新たな知見として、概日リズムの影響により嚔下による頻脈の大きさ (N-RRI) および SBP の上昇ピーク時刻 (tP-SBP) が異なるという結果が得られた。

これらを踏まえると、嚙下による心拍・血圧応答は、自律神経活動の変化に起因している可能性が高いと考えられる。特に、交感神経活動は作用するまでに時間がかかる[Saul 1990]ことが知られているため、自律神経活動のうち、副交感神経活動の変化が大きく影響していると考えられる。

### 2.6.3 嚙下に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響

本研究で提案した手法を適用した結果として、朝と昼の間で **N-RRI** および **tP-SBP** において違いが見られた。**N-RRI** については、嚙下による頻脈の大きさであり、上述の呼吸位相領域解析では分離できなかった通常時の **RM** の影響を除去しても、朝と昼の間に違いが見られたことから、概日リズムによって頻脈の大きさが変わると考えられる。また **tP-SBP** については、嚙下による **SBP** 上昇のピーク時刻であり、概日リズムによる違いを確認できた。これらの結果より、**N-RRI** および **tP-SBP** の 2 項目は一日の時間帯により異なることから、これら 2 項目の循環器応答を用いることで、概日リズムによる自律神経活動変化の評価に適用できる可能性が考えられる。そこで、本研究では、これら 2 項目を用いて概日リズム評価を行い、その有用性を検証する（第 6 章に詳述する）。

以上のように、本研究で提案した信号手法により、**RM** や **Mayer** 波による内因的な循環器変動成分の影響を除去し、嚙下に対する循環器応答のみを抽出可能であることを示した。また提案手法により抽出した嚙下に対する循環器応答から、嚙下に対する循環器応答の生理学的機序および自律神経活動との関係性を明らかにするとともに、概日リズム評価に向けて有用な評価項目を抽出できたといえる。

## 第3章

呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答と  
その概日リズムによる影響評価

### 3.1 はじめに

#### 3.1.1 はじめに

本章では、呼吸位相領域解析における解析手法を応用し、呼吸間隔変化に対する短期的な心拍・血圧応答を抽出し、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価する。そして、短期の循環器動態や外部刺激に対する循環器応答について考察を行う。具体的な構成を以下に述べる。

まず、呼吸間隔変化に対する循環器応答の評価の意義と研究の現状を踏まえて、本研究で明らかにするべき問題について述べる。次に、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の評価実験の概要と適用した解析手法について述べて、心拍・血圧応答の結果を示す。そして、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価し、概日リズムによる自律神経活動変化の評価に向けた指標を抽出する。最後に、呼吸間隔変化の短期的な心拍・血圧応答評価における呼吸位相領域解析の有用性、呼吸間隔変化が循環器に与える影響とその生理学的機序、概日リズムによる自律神経活動の評価に向けた指標設定、について考察を行う。

#### 3.1.2 本章の要旨

呼吸活動は循環器活動に大きな影響を与えており、呼吸による心拍・血圧変動成分がみられることは知られているが、その生理学的機序および自律神経活動との関係性は十分に解明されていない。そこで、朝・昼・夜の一日の異なる時間帯に、呼吸間隔（呼吸の長さ）変化に対する心拍・血圧応答の評価実験を行い、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価した。その結果、呼吸位相領域解析によって、呼吸間隔変化に伴い DBP の RM 振幅増大・位相遅延が見られること、朝と昼・夜の間において呼吸間隔変化に伴う SBP の RM 振幅の変化の大きさが異なること、昼と夜の間において DBP の RM 位相の変化の大きさが異なることを示した。また、各呼吸間隔内の心拍・血圧応答の短期的変化を評価し、呼吸間隔 3 秒時の RSA 振幅減少、呼吸間隔 4 秒・6 秒時の開始 1~2 分後から 3~4 分後への SBP の RM 振幅の増大が見られることを示した。これらの結果より、呼吸が心拍・血圧に与える生理学的機序や心拍・血圧の相互作用について明らかにするとともに、概日リズム評価に向けて 2 つの指標を抽出し、交感神経活動による血管収縮作用によって呼吸間隔変化に対する血圧応答が概日リズムによる影響を受ける可能性を示した。

### 3.2 呼吸活動変化に対する心拍・血圧応答

本節では、呼吸活動が循環器活動に影響を与える要因、および先行研究における循環器活動に対する呼吸間隔の影響を踏まえた上で、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を解明する意義について述べる。

#### 3.2.1 呼吸活動が循環器活動に影響を与える要因

第1章で述べたように、呼吸活動は循環器活動に大きく影響し、呼吸による心拍・血圧変動 RM (Respiratory induced Modulation) が見られることが知られている。呼吸による血圧変動については、あまり研究が進められていないが、呼吸による心拍変動 RSA (Respiratory Sinus Arrhythmia) については多くの研究が行われており、その生理学的機序として関与している要因が示されている。RSA の生理学的機序について、以下に詳細を述べる。

RSA の発生機序及びその経路を図 3.1 に示す。図 3.1 に示すように、呼吸は肺の伸展受容器、吸気ニューロン、胸腔内圧、の3つの経路を介して、副交感神経活動に作用している[Spyer 1989][産業技術総合研究所 2013]。既に第1章で述べたように、吸気時は副交感神経活動が抑制されて RRI は短くなり、逆に呼気時には副交感神経活動が促進されて RRI は長くなる。それぞれの経路および経路を介した副交感神経活動の作用について、以下に述べる。

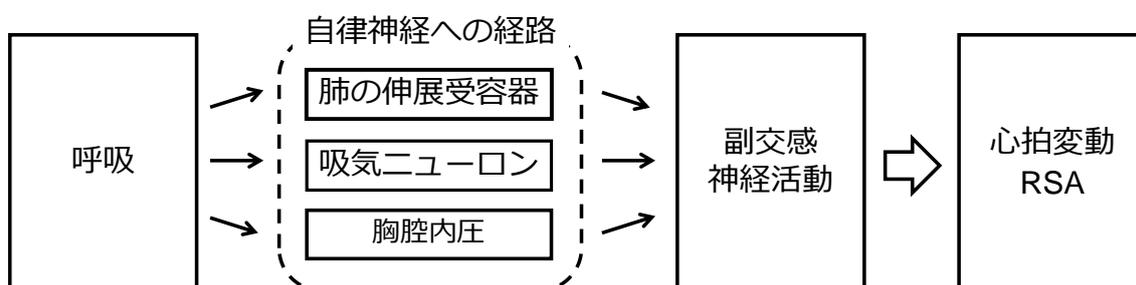


図 3.1 RSA の発生機序とその経路

#### ・肺の伸展受容器

胸腔内圧の変化による興奮性作用を抑制する作用を生じることで、間接的に副交感神経活動を抑制する。具体的には、吸気時の肺の膨張に伴い、肺の伸展受容器は副交感神経活動を抑制する作用を促進し、逆に呼気時には抑制性の作用を抑制することで、副交感神経活動を促進する。これにより、吸気時は心拍動が促進され、呼気時には心拍動が抑制される。

#### ・吸気ニューロン

延髄の疑核を介して、副交感神経活動に対して、抑制性の作用を生じる。具体的には、吸気時に疑核を介して副交感神経活動を抑制し、心拍動を促進する。

吸気ニューロンは、短い呼吸時には肺の伸展受容器と同様の役割を果たすが、深呼吸等

により吸気時間が長くなると、ヘーリング・ブロイウェル反射（Hering-Breuer reflex）により呼気を促進するために副交感神経活動を抑制しなくなることが知られている[Cohen 1968]。これにより、呼吸が長くなるにつれて、呼吸位相に対する循環器変動のタイミングがずれていく[Eckberg 1983]と考えられる。

#### ・胸腔内圧

延髄の孤束核を介して、副交感神経活動に対して興奮性の作用を与える。具体的には、吸気時には胸腔内圧が低下して陰圧となり、副交感神経活動を抑制することで、心拍動を促進する。反対に、呼気時には胸腔内圧が上昇して陽圧となり、副交感神経活動を促進することで、心拍動を抑制している。

#### ・副交感神経活動

上述の肺の伸展受容器、吸気ニューロン、胸腔内圧は、副交感神経である迷走神経の心臓抑制ニューロンに作用する。そして、呼吸に伴い、迷走神経の心臓抑制ニューロンから心拍動の抑制作用を制御し、呼吸による心拍変動である RSA を発生させている。具体的には、吸気時には肺の膨張、吸気ニューロンからの入力促進、胸腔内圧の低下によって心臓抑制ニューロンの働きが抑制されて、心拍動が促進される。逆に、呼気時には肺の収縮、吸気ニューロンからの入力抑制、胸腔内圧の上昇により心臓抑制ニューロンの働きが促進されて、心拍動が抑制される。これらの作用によって、1呼吸中に心拍動の促進と抑制が生じて、RSA が生じている。

このように、呼吸が副交感神経活動を介して心拍に作用している。既に述べたように、血圧についても呼吸による変動が見られることが知られているが、血管は交感神経のみの支配を受けていること、交感神経活動は作用するまでに時間がかかる[Saul 1990]ことから、呼吸活動が直接的に血圧の変動を引き起こしているということではなく、交感神経活動の制御を受けながら、心拍変動の影響で血圧も変動しているとされている。

### 3.2.2 先行研究における循環器活動に対する呼吸間隔変化の影響

前項において、呼吸活動が循環器活動に与える影響として、広く知られている RSA の生理学的機序について述べた。しかしながら、呼吸が循環器活動に与える影響とその詳細な生理学的機序、特に自律神経活動との関係性については十分に解明されておらず、呼吸特性の変化による RSA や血圧の RM の変化について、様々な研究が行われている。

特に、呼吸特性の1つである呼吸間隔（呼吸の長さ）により、RM の位相や振幅が変化することが報告されており、呼吸量等と比較して計測が容易であることから、盛んに研究が行われている。たとえば、Hayano らは、 $\beta$ -adrenagic blockade による交感神経活動の遮断条件において、呼吸間隔をそれぞれ 3 秒、4 秒、5 秒、6 秒とする呼吸統制実験を課した際の心拍変動の HF 成分を評価しており、その結果、図 3.2(a)に示すように、呼吸間隔が長くなるにつれて、HF 成分のパワースペクトルが大きくなることを報告している[Hayano 1994]。また Sin らは、図 3.2(b)に示すように、呼吸位相領域解析を用いて、呼吸間隔を長くするにつれて、RSA および SBP の RM の位相が変化することを報告している[Sin 2010]。このように、呼吸間隔変化によって、RSA および SBP の RM 振幅・位相が変化することが知られている。

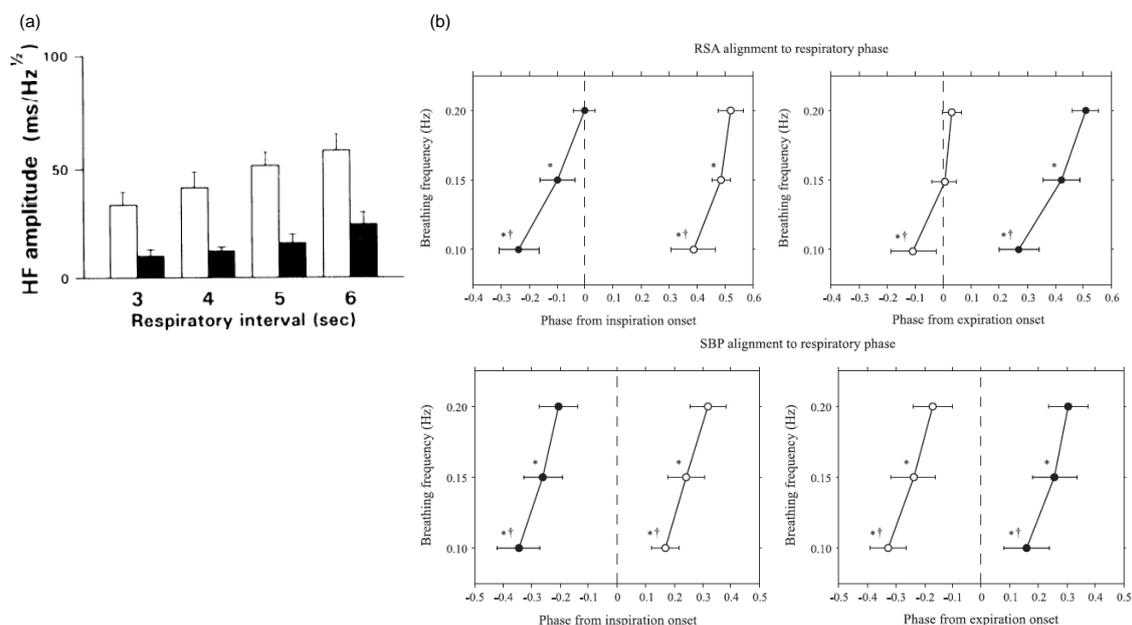


図 3.2 先行研究における呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答[Hayano 1994] [Sin 2010]

- (a) 呼吸間隔変化に対する心拍変動の HF 成分 (RSA 振幅) の変化. 白: 座位, 黒: 立位  
 (b) 呼吸間隔変化に対する RSA および SBP の RM の位相変化. 黒: 呼吸位相における SBP の極大値の位相, 白: 呼吸位相における SBP の極小値の位相

### 3.2.3 自律神経活動評価に向けた呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答評価

前項までに、呼吸間隔変化に対して心拍・血圧の RM 振幅・位相が変化することについて述べた。しかしながら、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答と自律神経活動変化の関係性については、呼吸間隔変化による複数の経路を介した作用が複雑に影響していると考えられているが、十分には解明されていない。また、呼吸間隔変化による心拍・血圧の RM 振幅・位相において、概日リズムによる自律神経活動変化に対して、どのような変化を示すのかは明らかでない。

本研究では、図 3.3 に示すように、先行研究で明らかにされていない3点について新たに評価を行う。1つ目は、呼吸間隔変化に対する DBP の RM 振幅・位相の応答である。先行研究では、主に RRI や SBP の RM 振幅・位相の変化に焦点が当てられており、DBP の RM 振幅・位相に与える影響は十分に明らかになっていない。呼吸活動によって、RRI や SBP に限らず DBP も変動していること、DBP の変化が SBP といった他の循環器活動に作用する可能性があることが報告されている[Kotani 2008]ことから、呼吸間隔変化が DBP の RM に与える影響を評価することは、呼吸活動が循環器活動に与える影響を解明する上で、有意義であると考えられる。2つ目は、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響である。概日リズムによって自律神経活動が変化した場合に、呼吸間隔変化に伴う心拍・血圧の RM 振幅・位相変化は同様であるのか、または異なる挙動を示すのかについては明らかでない。特に、本研究で対象とする呼吸間隔において、呼吸が心拍に与える影響は副交感神経活動のみを介して作用する一方で、血圧は心拍の影響に加えて、交感神経活動による血管収縮作用の影響を受けると考えられる。そのため、心拍と血圧をともに評価することで、心拍から副交感神経活動の作用、血圧から交感・副交感神経活動の作用を評価可能であり、自律神経活動による循環器制御動態を解明する上で、有意義であると考えられる。3つ目は、同じ呼吸間隔内における心拍・血圧応答である。先行研究において、短い呼吸間隔と長い呼吸間隔の影響や自然呼吸と統制呼吸による影響の比較は多く行われている[Pagani 1986] [Hayano 1994] [Sin 2010]が、特定の呼吸間隔で一定時間呼吸を課した場合の心拍・血圧の変化は十分に明らかになっていない。特定の呼吸間隔内の心拍・血圧応答評価は、それぞれの呼吸間隔が心拍・血圧に与える影響を詳細に評価する上で有意義であると考えられる。

以上より、本研究では、呼吸間隔変化に対する DBP の RM 振幅・位相変化を明らかにした上で、呼吸間隔変化に対する RSA, SBP・DBP の RM 振幅・位相変化において、概日リズムによる自律神経活動変化に対して異なる挙動を示す項目を抽出する。また、特定の呼吸間隔内における心拍・血圧応答の変化についても評価を行う。

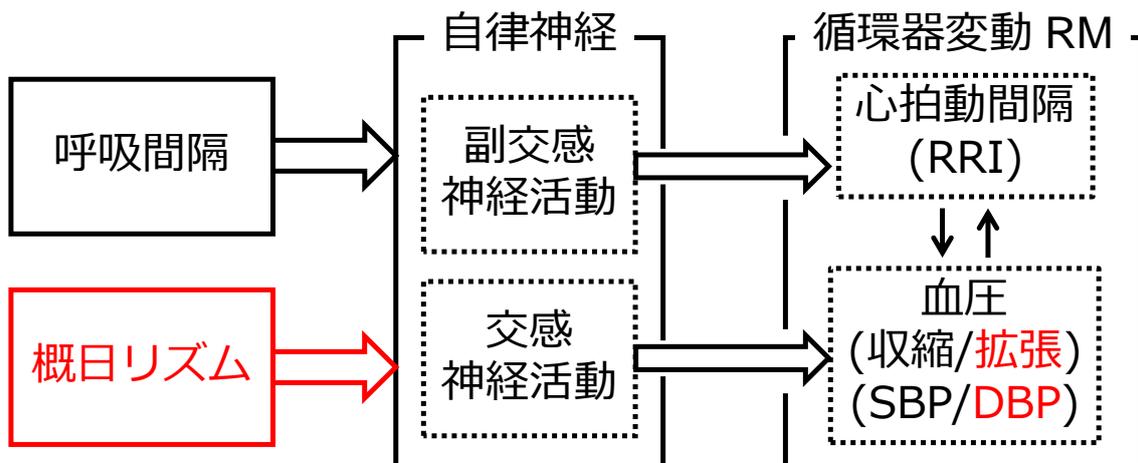


図 3.3 呼吸間隔変化および概日リズムに対する心拍・血圧応答  
赤字部として，本研究で新たに評価する点を示している。

### 3.3 実験手法

本研究では、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価する実験を行った。具体的には、朝・昼・夜の3種類の時間帯において、複数の呼吸間隔条件で呼吸統制課題を課して、呼吸位相領域解析を用いて心拍・血圧応答を抽出した。具体的な実験プロトコル・測定項目を以下に述べる。

#### 3.3.1 実験プロトコル

循環器・呼吸器に疾患の無い健常な若年男性8名(24.5±1.6才)を被験者として、実験を行った。実験プロトコルを図3.4に示す。実験を行うタイミングは第2章の嚙下実験と同様であり、図3.4(a)に示すように、それぞれの被験者につき、同日内に実験を3回行った。最初の実験は午前8時30分から午前9時30分の間(朝)、次の実験は午後2時30分から午後3時30分の間(昼)、最後の実験は午後8時30分から午後9時30分の間(夜)に行った。同日内に実験を行ったため、実験順序は全被験者に共通して朝、昼、夜の順とした。各実験における実験プロトコルは、図3.4(b)に示したように、同一課題の影響の違いを評価するため、全て共通とした。全体の計測時間は1500秒として、実験は全て座位状態で行われた。最初に300秒の自由呼吸下の安静の後、240秒の呼吸統制を4回課した。尚、呼吸統制と呼吸統制の間には、60秒間の休憩を設けた。それぞれの呼吸統制においては、呼吸間隔を3秒、4秒、5秒、6秒に維持する呼吸統制課題を課した。また、順序効果を避けるため、各呼吸間隔240秒間はランダムに統制課題を課した。尚、呼吸間隔については、メトロノーム(ME-55BK, YAMAHA)を用いて吸気時間と呼気時間が等しくなるように指示した。たとえば、呼吸間隔3秒であれば、1.5秒の吸気と1.5秒の呼気を繰り返す課題を課した。

尚、本実験は概日リズムによる影響を評価するため、第2章の嚙下実験と同様に、被験者には規則正しい生活リズムで生活することを指示した。具体的には、実験3日前から22時以降の就寝及び8時以前の起床を厳守すること、実験前夜からカフェイン・アルコールの摂取、喫煙、激しい運動を避けること、の2点を指示した。また食事による血圧低下の影響[日本自律神経学会 2007]を避けるため、各実験の2時間前から実験終了まで、飲食を避けるように指示した。

また本実験は、東京大学大学院新領域創成科学研究科の倫理委員会の承認を得て行った。

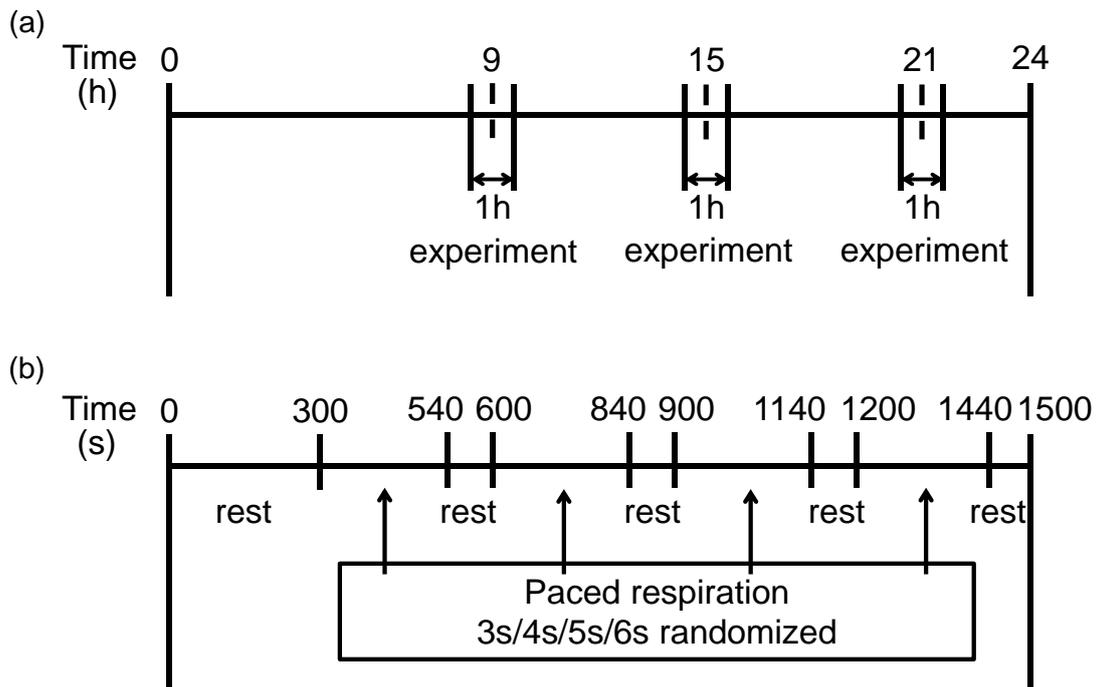


図 3.4 呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答評価の実験プロトコル  
 (a) 一日の時間帯に対する実験を行うタイミング, (b) 各実験プロトコル

### 3.3.2 測定項目

測定項目は、心拍、血圧、呼吸および二酸化炭素分圧とした。各計測センサを装着した被験者の様子を図 3.5 に示す。

データの測定は、心拍、血圧および二酸化炭素分圧は 1000Hz、呼吸は 100Hz とした。心拍、血圧、呼吸データの測定は、第 2 章の嚙下実験と同様の機器を用いた。心拍データは心電計 (AC-601G, 日本光電) を用いて測定した。血圧データは、トノメトリ法による血圧計 (BP-608EV, コーリンメディカルテクノロジー) により測定した。呼吸データは、誘導プレチスモグラフ (レスピトレース標準型, A.M.I) を胸部および腹部に装着して測定した。また呼吸統制時には過換気の恐れがある [Pinna 2006] ことから、鼻・口部に呼気炭酸ガスモニタ (OLG-2800, 日本光電) のセンサを装着し、実験中に二酸化炭素分圧をモニタリングすることで、過換気状態に陥っていないことを確認した。実験に用いた呼気炭酸ガスモニタを図 3.6 に示す。

また各実験時に鼓膜温計 (MC-510, オムロン) を用いて鼓膜温を計測した。尚、本実験は第 2 章の嚙下実験と同日に行ったため、鼓膜温については同じデータを用いた。

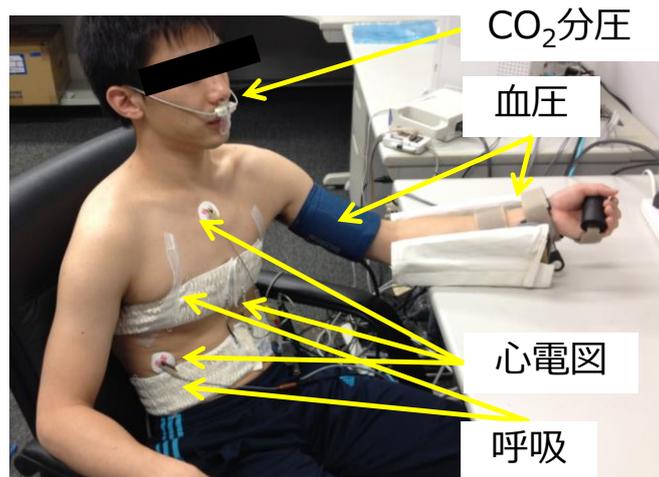


図 3.5 各計測センサを装着した被験者の様子 (予備実験時)



図 3.6 実験に用いた呼気炭酸ガスモニタ

### 3.4 解析手法

計測した生体信号の解析手法及び統計解析手法について、それぞれ以下に述べる。

#### 3.4.1 信号処理手法

本実験の信号処理手法を図 3.7 に示す。図 3.7 に示すように、RM の抽出アルゴリズムは第 2 章の嚙下実験で当初用いた信号処理アルゴリズムと同様である。ただし、図 3.7 の信号処理のうち、Data Division における処理が異なっており、また RM 振幅・位相を導出するために Nonlinear Least Squares の処理が加わっているため、これら 2 つの処理について以下に記述する。

##### ・ Data Division

本実験では、呼吸位相に応じて得られた RRI, SBP, DBP データについて、安静時、呼吸間隔 3 秒時、4 秒時、5 秒時、6 秒時の 5 パターンに分けて解析・評価を行った。

##### ・ Nonlinear Least Squares

加算平均により導出した RSA および SBP・DBP の RM 波形について、本研究では振幅、位相、平均値の 3 パラメータを設定し、非線形最小二乗法を用いて導出した。嚙下実験とは異なり、それぞれの RM 波形は、呼吸間隔に合わせたサインカーブに近い波形を示すと考えられるため、先行研究[Kotani 2008]と同様に、RM 波形を呼吸位相の関数として、

$$y(\theta) = A \cos(\theta + \alpha) + B \quad (3.1)$$

と表した。このとき、 $A$  は振幅、 $B$  は平均値、 $\alpha$  は位相のずれであり、ガウス・ニュートン法による非線形最小二乗法を用いて、これらのパラメータを導出した。尚、 $\alpha$  の範囲は  $0.5\pi \leq \alpha \leq 2.5\pi$  とした。

以上の信号処理手法により、呼吸位相領域において RM 振幅・位相を抽出・評価可能である。呼吸位相領域解析は、周波数解析に比べて窓関数やデータ長の影響を受けにくく、短時間での解析が可能である。本研究では、このような呼吸位相領域解析の利点を活かして、呼吸間隔変化の影響に加えて、各呼吸間隔内における心拍・血圧応答の変化についても評価を行う。

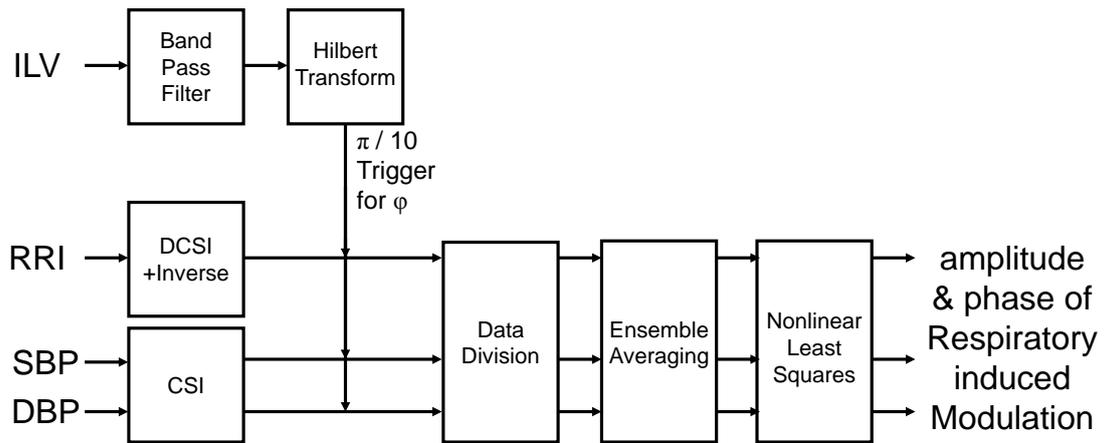


図 3.7 呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答評価の信号処理アルゴリズム

ILV: Instantaneous Lung Volume, RRI: R-R interval, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, DCSI: Derivative of Cubic Spline Interpolation, CSI: Cubic Spline Interpolation

### 3.4.2 統計解析手法

本実験では、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価するため、4つのステップで評価を行った。統計解析手法としては、1つ目・2つ目・4つ目のステップについては1元配置分散分析（one-way ANOVA）を用いて、3つ目のステップについては2元配置分散分析（two-way ANOVA）を用いて、その後 Bonferroni 補正つき paired t-test によって、多重比較の補正を行った上で検定を行った。それぞれの評価ステップについて、以下に記述する。

1つ目のステップとして、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の評価を行った。具体的には、呼吸間隔3秒時・4秒時・5秒時・6秒時の RSA 振幅・位相および SBP・DBP の RM 振幅・位相を比較することで、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の評価を行った。尚、概日リズムによる影響を除去するため、それぞれの RM 振幅・位相の値については、各被験者の朝・昼・夜の平均値を用いた。

2つ目のステップとして、概日リズムによる影響評価を行った。具体的には、朝・昼・夜の鼓膜温、安静時の平均 RRI・SBP・DBP および RSA 振幅を比較することで、概日リズムによる影響の評価を行った。

3つ目のステップとして、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価を行った。具体的には、朝・昼・夜の呼吸間隔変化時の RSA 振幅・位相および SBP・DBP の RM 振幅・位相を比較することで、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価を行った。

最後のステップとして、多くの先行研究において評価されている RSA 振幅に加えて、3つ目のステップで概日リズムによる影響が見られた項目について、同じ呼吸間隔内における心拍・血圧応答の評価を行った。具体的には、呼吸間隔3秒時・4秒時・5秒時・6秒時において、それぞれ1分毎の RSA 振幅および SBP の RM 振幅、DBP の RM 位相を比較することで、各呼吸間隔内における心拍・血圧応答変化の評価を行った。尚、呼吸間隔による影響を評価するため、それぞれ各被験者の朝・昼・夜の平均値について統計解析を行った。

### 3.5 実験・解析結果

前述のように、本実験では、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響評価について、4つのステップで評価を行ったため、それぞれのステップについて結果を示す。

#### 3.5.1 呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答

呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の評価として、呼吸間隔3秒時・4秒時・5秒時・6秒時のRSA振幅・位相、SBP・DBPのRM振幅・位相の結果を、図3.8に示す。

RSAについては、図3.8(a)(b)に示したように、呼吸間隔が長くなるにつれて、RSA振幅が有意に大きくなることを確認できた。またRSA位相については、図3.8(a)(c)に示したように、呼吸間隔3秒時から4秒時にはやや位相が遅くなった一方で、4秒時から6秒時にかけて、やや位相が早くなり、吸気開始( $0.5\pi$ )に対してRRIが極大となるタイミングが早くなったが、有意な差は見られなかった。

またSBPについては、図3.8(d)(e)に示したように、RSAと同様に、呼吸間隔が長くなるにつれて、SBPのRM振幅が有意に大きくなることを確認できた。またSBPのRM位相については、図3.8(d)(f)より、位相が早くなり、吸気開始に対してSBPが極大となるタイミングが、有意に早くなった。

DBPについては、図3.8(g)(h)より、呼吸間隔3秒時から4秒時にはやや振幅が小さくなった一方で、4秒時から6秒時にかけては、DBPのRM振幅が有意に大きくなることを確認できた。またDBPのRM位相については、図3.8(g)(i)より、SBPとは対照的に位相が遅くなり、吸気開始に対してDBPが極大となるタイミングが、有意に遅くなった。

以上の結果から、本実験において、呼吸間隔変化に対するRSA振幅、SBP・DBPのRM振幅・位相の変化を確認できた。これらの結果を踏まえて、概日リズムによる影響および呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価した結果を次項に示す。

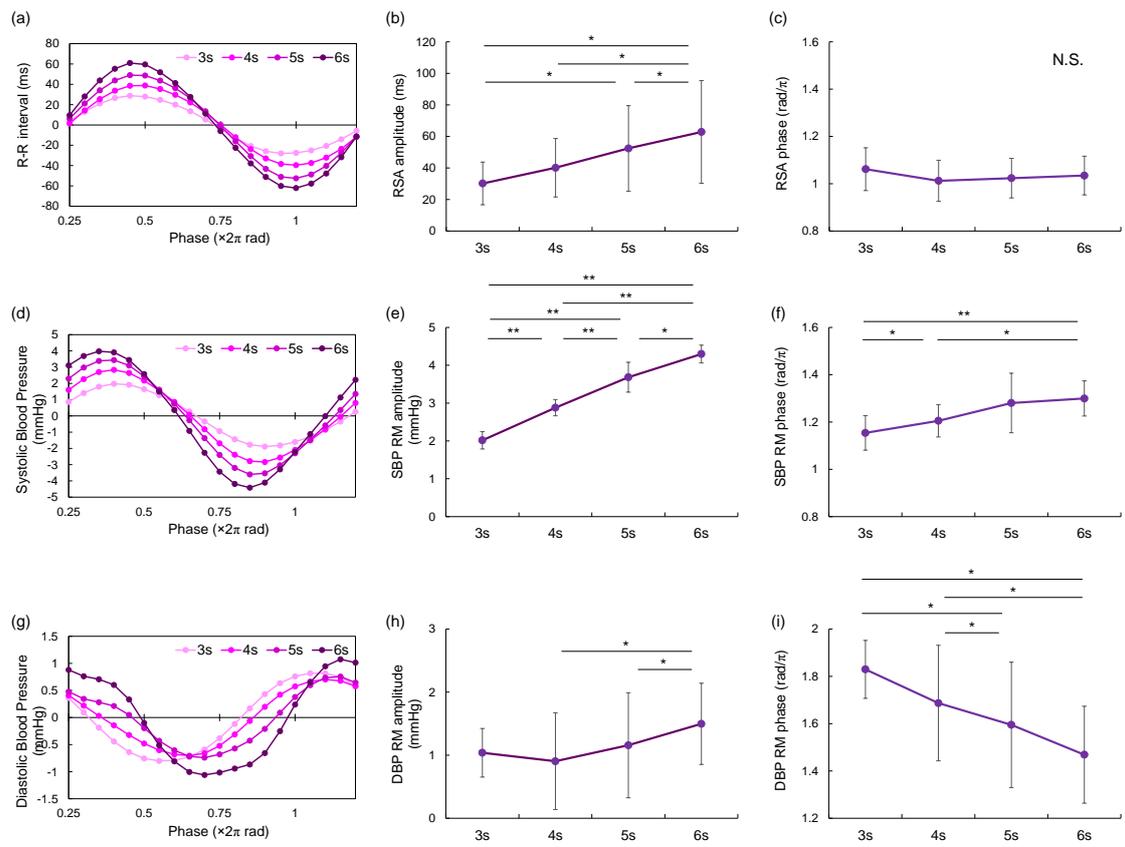


図 3.8 呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答

呼吸間隔 3 秒・4 秒・5 秒・6 秒における (a) RSA 波形, (b) RSA 振幅, (c) RSA 位相, (d) SBP の RM 波形, (e) SBP の RM 振幅, (f) SBP の RM 位相, (g) DBP の RM 波形, (h) DBP の RM 振幅, (i) DBP の RM 位相, \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

### 3.5.2 概日リズムによる影響

概日リズムによる影響の評価として、朝・昼・夜における鼓膜温、安静時の平均 RRI・SBP・DBP および RSA 振幅について、被験者 8 名の平均結果を図 3.9 に示す。それぞれの項目について、以下に結果を述べる。

鼓膜温については、図 3.9(a)より、朝の鼓膜温に比して、昼の鼓膜温が有意に高く、また夜の鼓膜温が有意に高い傾向が見られた。また RRI については、図 3.9(b)より、朝の RRI に比して、昼・夜の RRI が有意に小さかった。SBP については、図 3.9(c)より、有意な差は見られなかったが、朝に比べて昼・夜の SBP が高い値を示した。DBP については、図 3.8(d)より、朝の DBP に比して、昼の DBP が有意に高かった。最後に、図 3.9(e)より、RSA 振幅については、朝の RSA 振幅に比べて、昼の RSA 振幅が有意に小さい傾向が見られた。

これらの結果は、第 2 章の嚙下実験と同様に、先行研究[Scales 1988][Burgess 1997][Li 2011][Yoshizaki 2013][Shewood 2002]における鼓膜温、心拍及び血圧、RSA 振幅の概日リズムと一致しており、本実験においても概日リズムによる影響が見られたといえる。

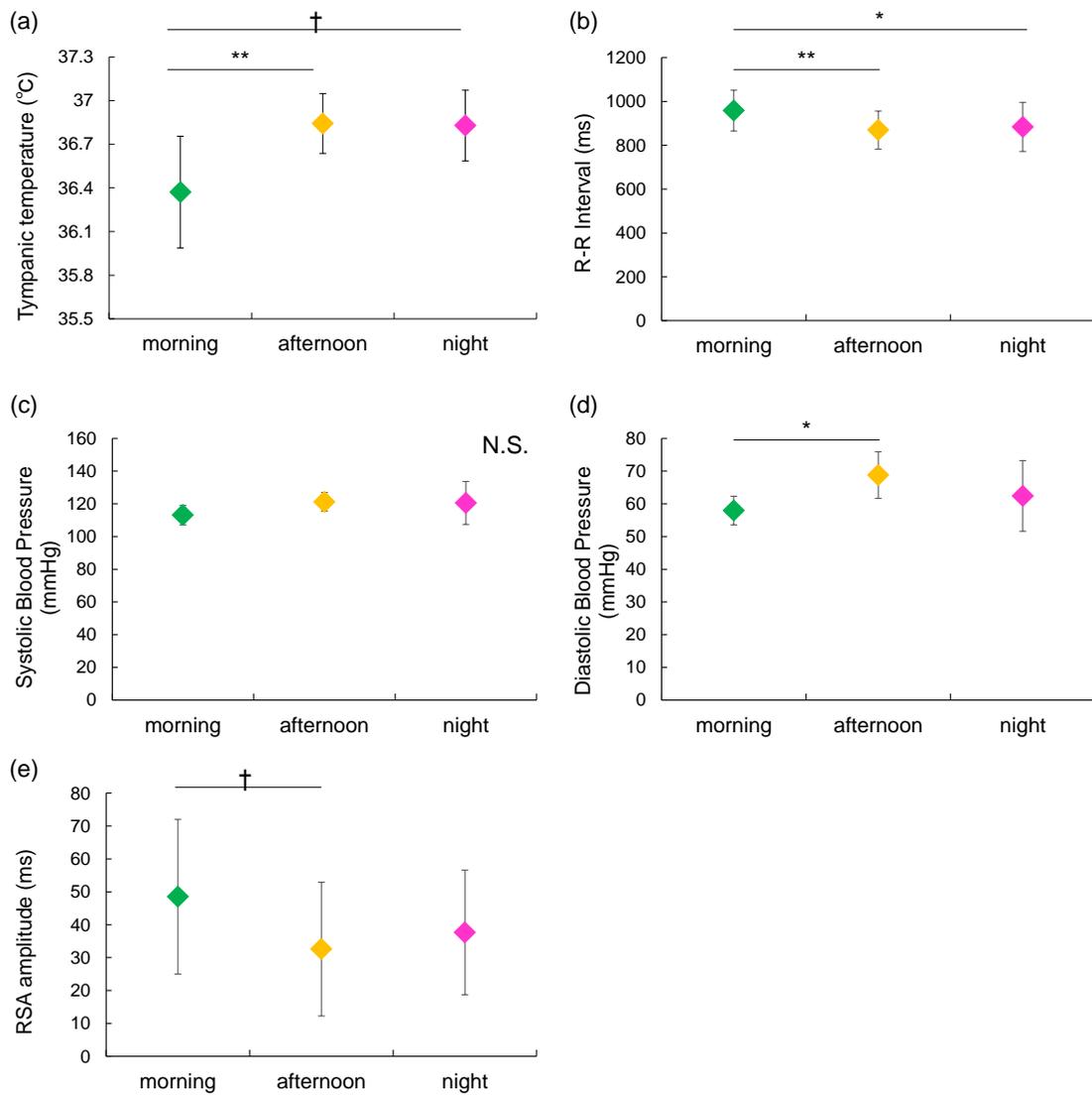


図 3.9 本実験における概日リズム

朝・昼・夜における (a) 鼓膜温, それぞれの安静時における (b) 平均 RRI, (c) 平均 SBP, (d) 平均 DBP, (e) RSA 振幅.

\*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ , † $p < 0.10$ , N.S.: Not Significant

### 3.5.3 呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響

呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価として、朝・昼・夜の呼吸間隔変化時の RSA 振幅・位相, SBP・DBP の RM 振幅・位相の結果を図 3.10 に示す。

RSA については、図 3.10(a)(b)より、朝・昼・夜の 3 つの時間帯において、それぞれ呼吸間隔が長くなるにつれて、振幅が大きくなるという共通した変化が見られ、一日の時間帯による変化の違いは見られなかった。また位相についても、朝・昼・夜の 3 つの時間帯において、共通して呼吸間隔変化に伴う位相変化は見られず、一日の時間帯による違いは見られなかった。

SBP については、図 3.10(c)(d)より、朝・昼・夜の 3 つの時間帯において、それぞれ呼吸間隔が長くなるにつれて、RM 振幅が大きくなり、RM 位相が早くなる様子が見て取れる。このうち、RM 振幅については交互作用がみられ ( $p<0.01$ )、呼吸間隔変化に伴って、朝における RM 振幅は有意な変化が見られなかった一方で、昼・夜における RM 振幅は有意な変化が見られた。

DBP については、図 3.10(e)(f)より、朝・昼・夜の 3 つの時間帯において、それぞれ呼吸間隔が長くなるにつれて、RM 振幅は 3 秒時から 4 秒時に減少した後、6 秒時にかけて増大する様子を確認できた。また RM 位相については、徐々に RM 位相が遅くなる様子を確認できた。このうち、RM 位相については有意な差が見られ、呼吸間隔 6 秒時において、夜の RM 位相に比して、昼の RM 位相が有意に遅いという結果が得られた。

以上の結果から、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答のうち、SBP の RM 振幅および DBP の RM 位相において、一日の時間帯による違いが見られ、概日リズムによる影響を確認できたといえる。これらの結果を踏まえて、多くの先行研究において評価されている RSA 振幅、概日リズムによる影響が見られた SBP の RM 振幅および DBP の RM 位相、の計 3 項目について、各呼吸間隔内の心拍・血圧応答変化を評価した結果を次項に示す。

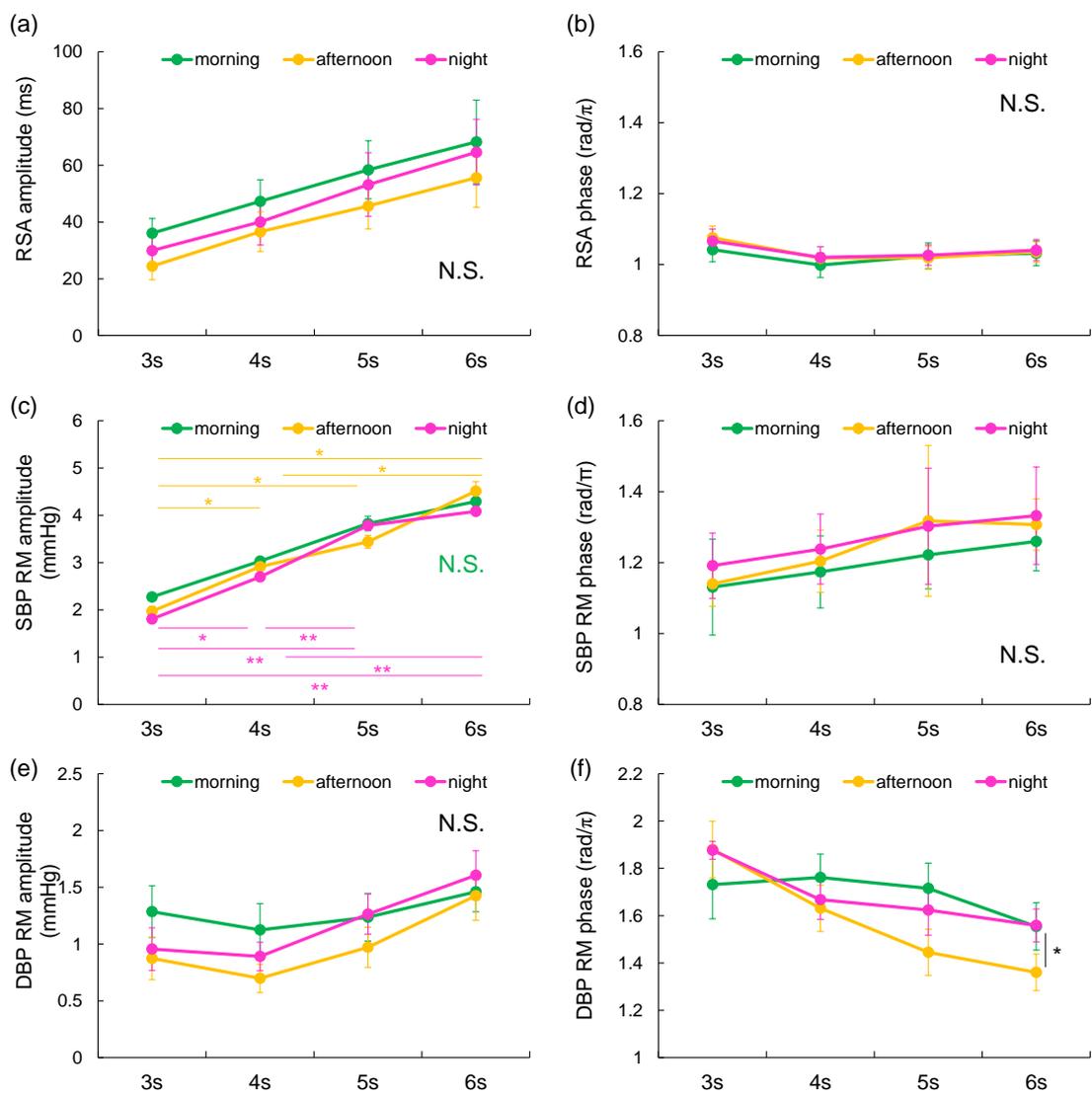


図 3.10 呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響 (±標準誤差)  
 朝・昼・夜における呼吸間隔 3 秒・4 秒・5 秒・6 秒時の (a) RSA 振幅, (b) RSA 位相, (c) SBP  
 の RM 振幅, (d) SBP の RM 位相, (e) DBP の RM 振幅, (f) DBP の RM 位相。

\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

#### 3.5.4 各呼吸間隔内における心拍・血圧応答変化

各呼吸間隔内における心拍・血圧応答変化の評価として、呼吸間隔 3 秒時・4 秒時・5 秒時・6 秒時の 1 分毎の RSA 振幅，SBP の RM 振幅および DBP の RM 位相の変化の結果を、それぞれ図 3.11，図 3.12，図 3.13 に示す。

RSA 振幅については、図 3.11(a)に示すように、呼吸間隔が最も短い 3 秒時において、時間経過とともに減少する様子が見られ、最初の 1 分間に比して、呼吸統制開始 1~2 分後および 3~4 分後において RSA 振幅が有意に減少する傾向が見られた。また、開始 2~3 分後に比して、開始 3~4 分後において RSA 振幅が有意に減少した。呼吸間隔 4~6 秒時において有意な変化は見られず、特に最も長い 6 秒時において一貫した変化は見られなかった。

SBP の RM 振幅については、図 3.12(b)(d)に示すように、呼吸間隔 4 秒および 6 秒において、呼吸統制開始 2 分後から振幅の増大が見られた。統計解析の結果、呼吸間隔 4 秒および 6 秒時において、開始 1~2 分後に比して、開始 3~4 分後において SBP の RM 振幅が有意に増大する結果が得られた。

DBP の RM 位相については、図 3.13 に示すように、各呼吸間隔内における有意な変化は見られず、一定の変化は見られなかった。

これらの結果について、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響、呼吸間隔内における心拍・血圧応答の変化、の 3 つの観点から順に考察する。

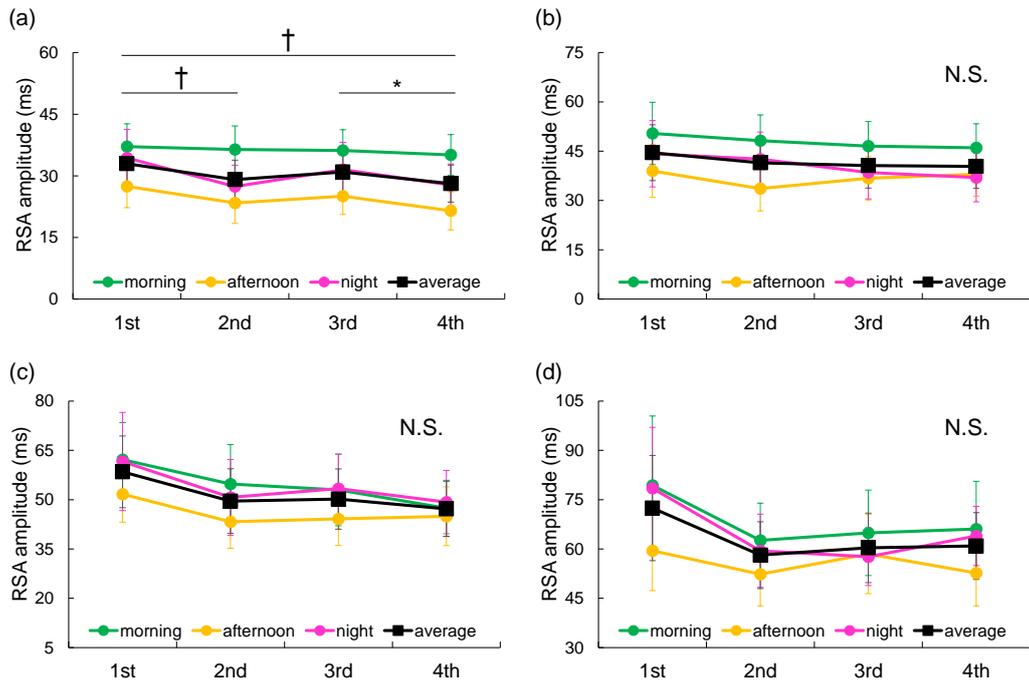


図 3.11 各呼吸間隔内の RSA 振幅の変化

呼吸間隔 (a) 3 秒時, (b) 4 秒時, (c) 5 秒時, (d) 6 秒時における 1 分毎の変化.

\*:  $p < 0.05$ , †:  $p < 0.10$ , N.S.: Not Significant

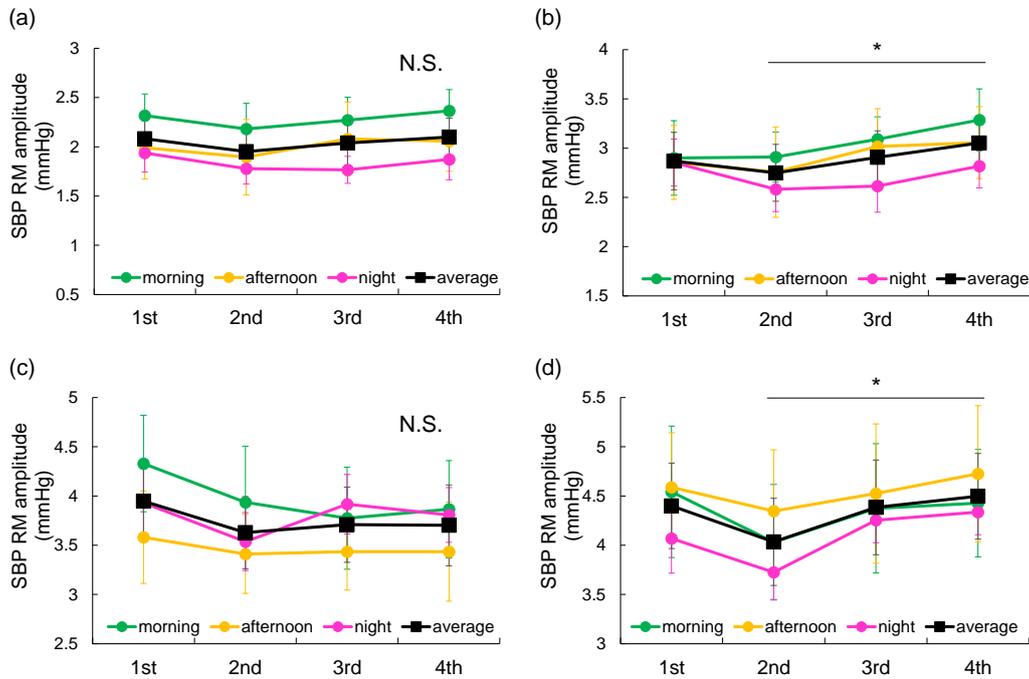


図 3.12 各呼吸間隔内の SBP の RM 振幅の変化

呼吸間隔 (a) 3 秒時, (b) 4 秒時, (c) 5 秒時, (d) 6 秒時における 1 分毎の変化.

\*:  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

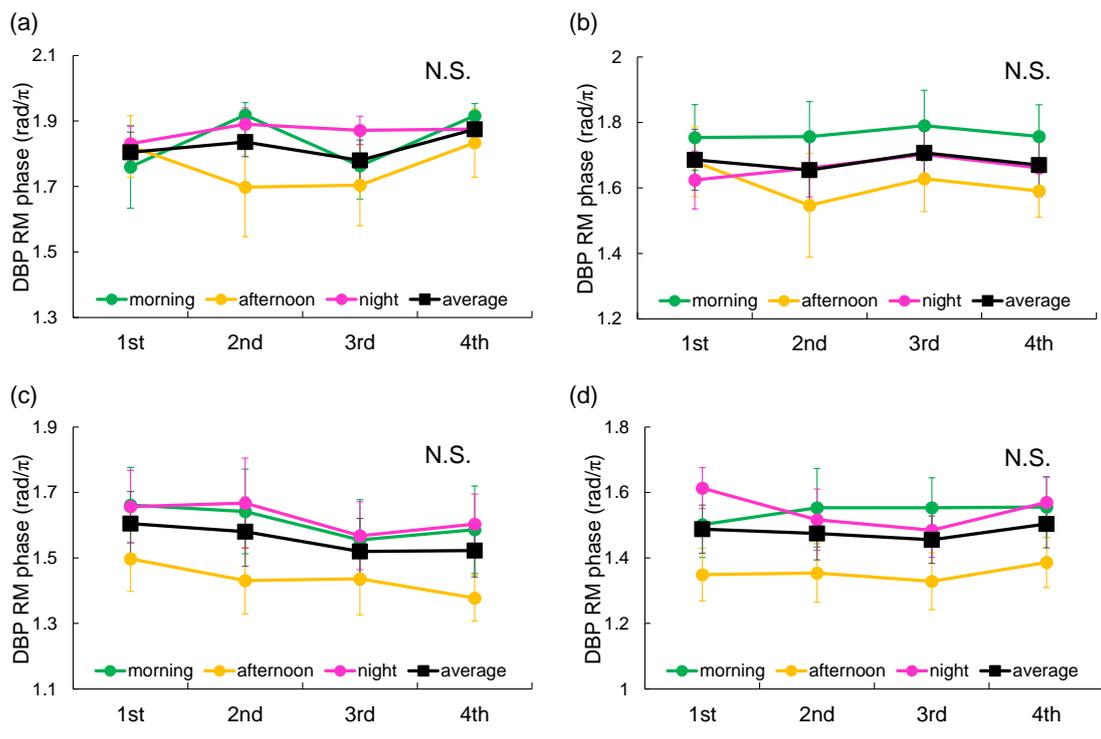


図 3.13 各呼吸間隔内の DBP の RM 位相の変化  
 呼吸間隔 (a) 3 秒時, (b) 4 秒時, (c) 5 秒時, (d) 6 秒時における 1 分毎の変化。  
 N.S.: Not Significant

### 3.6 考察

#### 3.6.1 呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答

本研究の結果のうち、RSA 振幅、SBP の RM 振幅・位相については、先行研究[[Sin 2010](#)]と同様の結果が得られた。一方、RSA 位相については、先行研究では一貫して位相が早くなった一方で、本実験では呼吸間隔 3 秒から 4 秒には位相が遅くなる様子を確認できた。これは、先行研究において呼吸間隔 5 秒から 10 秒にかけての呼吸間隔変化を比較している一方で、本研究ではより短い呼吸間隔における位相変化を抽出したことに起因していると考えられる。RSA の位相変化は、胸腔内圧や肺の伸展受容器による同調作用と、ヘーリング・ブロイウェル反射や SBP の RM 位相先行による先行作用という、2 つの働きのバランスに影響されるとされており、短い呼吸間隔においては、胸腔内圧や肺の伸展受容器による同調作用が強くなる可能性が考えられる。これにより、位相が遅くなる様子が見られたと考えられる。

また本研究では、先行研究において十分な知見が得られていない DBP の RM 振幅・位相について、呼吸間隔変化による変化を評価した。このうち、RM 振幅については、呼吸間隔 3 秒時から 4 秒時にかけて減少し、その後呼吸間隔が長くなるにつれて、振幅が大きくなる結果が得られた。また RM 位相については、呼吸間隔が長くなるにつれて、一貫して遅くなる結果が得られた。DBP の RM 振幅・位相に影響する要因は 2 つ挙げられる。1 つは、RSA 振幅や SBP の RM 振幅と同様に、胸腔内圧の変化により吸気時に DBP が低下し、呼気時に DBP が上昇する作用である。もう 1 つは、RSA 振幅が増大することで、吸気時の拡張期の短縮が促進されて、DBP が低下する作用である。これは、先行研究[[Kotani 2008](#)]において、立位と座位における RSA 振幅と DBP の振幅・位相の関係から、吸気時の拡張期の短縮が促進されることで DBP 低下作用が強くなる可能性が指摘されている。これら 2 つの作用、つまり RSA 振幅増大による DBP 低下作用と胸腔内圧の変化による DBP 上昇作用が打ち消しあうことで、呼吸間隔 4 秒において振幅が小さくなり、その後は低下作用が強くなったことで振幅の増大および位相の遅延が生じた可能性が考えられる。

このように、本研究で呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答を評価することで、特に DBP の RM 振幅・位相変化について新たな知見を得ることができたといえる。

#### 3.6.2 呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響

本実験では、概日リズムによる RSA 振幅・位相変化、SBP の RM 位相、DBP の RM 振幅に違いが見られなかった一方で、SBP の RM 振幅、DBP の RM 位相、という 2 つの項目に違いが見られた。RSA 振幅・位相については、副交感神経活動のみを介した呼吸間隔変化の作用を受けていることから、概日リズムによる副交感神経活動の変化が RSA に与える影響は小さい可能性が考えられる。[Hayano](#) らは、吸気と呼気の繰り返しにより副交感神経活動の促進と抑制が交互に生じるが、その活動の変化の大きさは平均的な副交感神経活動に依存するというモデルを提唱している[[Hayano 1994](#)]。また [Hayano](#) らのモデルは、吸気・呼

気を長く続けるほど RRI の変化は小さくなるという特性を有している。本研究の結果は、Hayano らのモデルで挙げられているこれらの特性の影響により、安静時における RSA 振幅・位相の差がそのまま維持され、呼吸間隔変化による心拍応答における概日リズムの影響は見られなかったと考えられる。

一方、SBP の RM 振幅および DBP の RM 位相については、概日リズムの影響が見られた。これは、心拍に概日リズムの影響が見られなかったことから、副交感神経活動に起因しているとは考えにくく、交感神経活動による血管収縮作用が異なっていた可能性が考えられる。従って、これら 2 項目を評価指標として用いることで、概日リズムによる自律神経活動変化を識別できる可能性が示されたといえる。そこで本研究では、これら 2 項目を用いて概日リズムによる自律神経活動の識別を行い、その有用性について評価する（第 6 章に詳述する）。

尚、SBP の RM 位相については、呼気開始のタイミングに強く影響を受けること [Sin 2010] が報告されている。また DBP の RM 振幅については、前述のように RSA 振幅の影響を強く受けると考えられることから、それぞれ有意な変化が見られなかったと考えられる。これらの要因が大きく影響したことで、概日リズムによる影響が見られなかった可能性が考えられるが、呼吸活動と自律神経・循環器活動の詳細な生理学的機序・特性を解明するためには、今後各要因の影響をそれぞれ評価することが望ましいと考えられる。

### 3.6.3 呼吸間隔内の心拍・血圧応答変化

本実験の結果として、呼吸間隔 3 秒時における RSA 振幅の減少、呼吸間隔 4 秒・6 秒時における SBP の RM 振幅の増大が見られた。

RSA 振幅の減少については、呼吸の深さが変化したことが影響した可能性が考えられる。先行研究において、呼吸の長さは RRI に影響しないが、呼吸の深さは RRI に影響し、浅い呼吸であれば RRI が短くなり、深い呼吸であれば RRI が長くなることが報告されている [Sroufe 1971]。本実験では、呼気炭酸ガスモニタを用いて二酸化炭素分圧のモニタリングを行い、過呼吸状態に陥っていないことを確認していたが、呼吸間隔 3 秒時に徐々に浅い呼吸となることで、RSA 振幅の減少が見られた可能性が考えられる。

SBP の RM 振幅の増大については、2 つの要因が影響していた可能性が考えられる。1 つは、呼吸統制課題の影響である。先行研究において、自然呼吸時と呼吸統制時における循環器活動に違いが見られること [Pagani 1987] [Hayano 1994] が報告されている。そのため、呼吸統制課題を続けることで、交感神経活動による血管収縮作用が変化し、SBP の RM 振幅が増大した可能性が考えられる。もう 1 つの要因として、呼吸統制開始時に呼吸量が過多となった反動で、呼吸統制開始 1~2 分後に呼吸量が減少し、SBP の RM 振幅が相対的に減少していた可能性が考えられる。SBP の RM 振幅は、呼吸統制開始直後からではなく、呼吸統制開始 1~2 分後から増大したことから、呼吸統制課題そのものの影響だけとは考えにくく、同じ呼吸間隔でありながら、呼吸量に変化していた可能性が考えられる。

先行研究において、このような短期的な呼吸間隔内の心拍・血圧応答の変化は明らかになっておらず、短時間の解析・評価を可能とする呼吸位相領域解析を用いることで抽出できたといえる。そのため、本研究で用いた呼吸位相領域解析の有用性を示すことができたと考えられる。今後、呼吸間隔とともに呼吸量等を計測し、呼吸位相領域解析を用いて短時間の心拍・血圧応答について詳細に解析を行うことで、呼吸が自律神経・循環器活動に与える生理学的機序や心拍と血圧の相互作用の関係性について、より詳細に評価できると考えられる。

以上のように、呼吸位相領域解析を用いて、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響、および各呼吸間隔内の心拍・血圧応答変化を抽出することで、呼吸が自律神経・循環器活動に与える生理学的機序・特性を明らかにするとともに、概日リズム評価に向けて有用な評価項目を抽出できたと考えられる。

## 第4章

### 10秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答と その概日リズムによる影響評価

## 4.1 はじめに

### 4.1.1 はじめに

本章では、姿勢変化を繰り返し提示可能な装置を開発し、Mayer 波の周波数で周期的に姿勢変化させた際の心拍・血圧応答を抽出し、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価する。そして、姿勢変化に伴う自律神経による循環器制御動態について考察を行う。具体的な構成を以下に述べる。

まず、姿勢変化に対する循環器応答の評価の意義と研究の現状を踏まえて、本研究で明らかにする問題について述べる。次に、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の評価実験の概要と適用した解析手法について述べて、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の実験・解析結果を示す。そして、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価し、概日リズムによる自律神経活動変化の評価に向けた指標を抽出する。最後に、10 秒周期の姿勢変化が循環器に与える影響とその機序、および概日リズムによる自律神経活動変化の評価に向けた指標設定、について考察を行う。

### 4.1.2 本章の要旨

姿勢変化が循環器活動に大きな影響を与えることは広く知られており、姿勢変化前後の循環器活動の違いを用いた起立試験は、起立性低血圧の有無等の自律神経機能検査に有用である。しかしながら、姿勢変化中の循環器応答および自律神経活動との関係性は、十分に明らかにされていない。また Mayer 波による約 10 秒周期の循環器変動は、自律神経活動の有用な指標であるとされているが、その生理学的機序および自律神経活動との関係性についても、十分に明らかでない。そこで、ティルトテーブルを用いて姿勢変化を繰り返し提示可能な装置を開発し、Mayer 波の周波数の周期的な姿勢変化に対する心拍・血圧応答の評価実験を行い、姿勢変化による循環器応答を評価した。その結果、10 秒周期の姿勢変化に伴い、RRI、SBP および DBP が周期的に変動する様子が見られた。また、周期的姿勢変化時のティルトテーブルの角度によって、SBP および DBP の変動の大きさが異なり、0-10 度よりも 50-60 度で周期的姿勢変化を課した場合に振幅が大きくなることがわかった。さらに、概日リズムの影響によって、0-10 度の周期的姿勢変化による DBP の振幅は朝よりも昼の方が大きいこと、0-10 度と 50-60 度における RRI の振幅の差（角度による振幅変化）は朝よりも夜の方が大きいことを示した。これらの結果より、10 秒周期の姿勢変化により Mayer 波の周波数を統制できる可能性を示すとともに、概日リズム評価に向けて 2 つの指標を抽出し、交感神経による血管収縮作用や圧受容器の働きによって 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答が概日リズムによる影響を受ける可能性を示した。

## 4.2 姿勢変化に対する心拍・血圧応答

本節では、先行研究における姿勢変化に対する心拍・血圧応答の現状、Mayer 波による心拍・血圧変動を用いた自律神経活動評価の重要性を踏まえた上で、自律神経活動評価に向けて、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を解明する意義および本研究で明らかにする点について述べる。

### 4.2.1 先行研究における循環器活動に対する姿勢変化の影響

第 1 章で述べたように、臥位から立位への姿勢変化による起立試験は、自律神経機能検査の 1 つとして広く用いられており、起立試験時の血圧応答により、起立性低血圧等の自律神経機能不全や圧受容器反射機能の評価が可能であるとされている[日本自律神経学会 2007]。一般的な姿勢変化を用いた自律神経機能検査の内容および姿勢変化による自律神経活動評価の研究の現状について、以下に述べる。

姿勢変化による自律神経機能検査は、被験者自身が姿勢を変化する能動的起立試験と、ティルトテーブル等を用いて姿勢を変化させる受動的姿勢変化による試験（HUT: Head-up Tilt 試験）の 2 種類が存在するが、能動的起立試験は被験者の能動的な動きにより姿勢が変化するため、HUT に比べて客観性を保ちにくいこと、また被験者自身の筋活動が生じることが問題点として挙げられる。そのため、HUT は広く用いられており[Samra 1988][Lipsitz 1990][Mukai 1995]、本研究においても HUT と同様にティルトテーブルを用いた姿勢変化を課すため、HUT の一般的な試験内容[日本自律神経学会 2007]について記述する。

1. ティルトテーブルの上で臥位状態となる
2. 10 分以上の安静時血圧と心拍数をモニターする
3. 被測定者が覚醒していることを確認してから、姿勢変化することを伝える
4. ティルトテーブルの角度を約 30 秒かけて 0 度から 60-80 度へと変化させる
5. 10 分程度、ティルトテーブルの角度をそのまま維持する  
(神経調節性失神の診断では、より長い時間経過を観察する)
6. ティルトテーブルを元の角度へと戻し、十分な安静時間の後、試験を終える

上記の流れにより HUT を実施可能であり、安静臥位のデータ及び臥位から姿勢変化後の定常的な立位データを取得することにより、起立性低血圧や失神等の異常の有無を確認できるとされている[Lipsitz 1990][日本自律神経学会 2007]。

また近年, Hu らの研究により, HUT による循環器応答についても, 概日リズムによる影響がみられることが報告されている[Hu 2011]. Hu らは, desynchrony protocol により 20 時間周期の生活を課した条件下で 4 時間毎に HUT を行ったところ, 図 4.1 に示すように, HUT 中の立位姿勢における心拍・血圧においても概日リズムが見られることを示し, 起立性失神が発生しやすい時間帯が存在することを報告している[Hu 2011].

このように, 姿勢変化に対する心拍・血圧応答は自律神経機能検査に有用であり, また概日リズムによる影響が見られることが知られている. しかしながら, 先行研究[Hu 2011]における概日リズムによる影響は, 臥位安静時の心拍・血圧における概日リズムによる違いの影響と, HUT による心拍・血圧応答の大きさの影響という 2 つの要因を分離できず, HUT による心拍・血圧応答の大きさ自体が概日リズムによる影響を受けているかどうかについては, 明らかになっていない(第 2 章において当初適用した信号処理手法と同様の問題点を有している). また, 従来の HUT は, 臥位および姿勢変化後の立位において安静状態を 10 分以上持続する必要があるため, 検査に長い時間を要する(Hu らの研究では 1 回 40 分以上の計測時間を要する[Hu 2011]) ことから, 第 1 章で述べた自発性応答の影響を受けやすい可能性が考えられる. 従って, 姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価するために, 上記 2 つの問題点を解決可能な実験・解析手法を提案する必要があると考えられる.

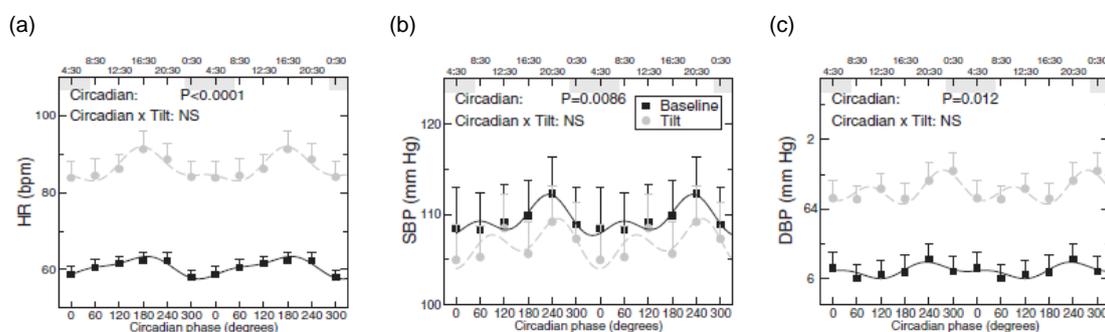


図 4.1 先行研究における姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響[Hu 2011 より改編]

(a) 心拍数, (b) 収縮期血圧 SBP, (c) 拡張期血圧 DBP

臥位安静時の心拍・血圧における概日リズムによる違いの影響と, HUT による心拍・血圧応答の大きさの影響という 2 つの要因を分離できず, 応答の大きさ自体の概日リズムによる影響は明らかでない.

このように、先行研究における姿勢変化に対する心拍・血圧応答評価には、安静時の心拍・血圧における概日リズムの影響と、姿勢変化に対する心拍・血圧応答の大きさにおける概日リズムの影響という2つの要因を分離できていないこと、自発性応答の影響を受けやすいこと、の2つの問題点が考えられる。これらの問題点を解決するためには、自発性応答の影響が小さいことが想定される姿勢変化中の心拍・血圧応答に着目し、これらの応答の大きさを抽出・比較することが有用であると考えられる。

このような姿勢変化中の心拍・血圧応答を抽出する有用な手法として、周期的な姿勢変化を課すことが考えられる。Hidakaらは、図4.2に示すように、40秒周期でティルトテーブルの角度を変化させた上で、頸動脈に空気圧を外部装置から加える課題を課している。その結果、ゆっくりとした姿勢変化においても、頸動脈洞の圧受容器にノイズが入ったことによる確率共鳴が見られ、RRIの周期的な変動が大きくなることを報告している[Hidaka 2000]。

このように、周期的姿勢変化を課すことで周期的な循環器応答を引き起こすことが可能であり、その周期的な循環器応答を抽出することで、姿勢変化中の心拍・血圧応答を評価可能であるといえる。しかしながら、周期的姿勢変化に対する循環器応答を評価した研究はHidakaら[Hidaka 2000]の他にに行われておらず、周期的姿勢変化が心拍・血圧に与える影響とその生理学的機序、自律神経活動との関係性については明らかになっていない。

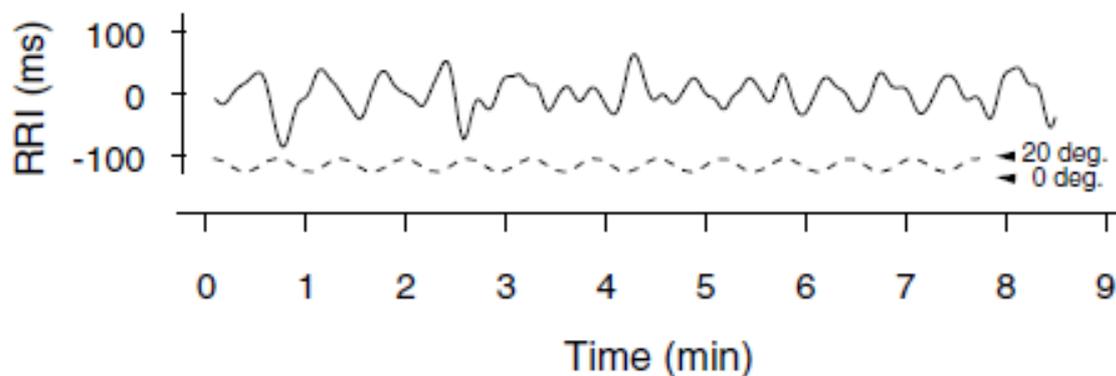


図4.2 先行研究における周期的姿勢変化に対する心拍応答[Hidaka 2000 より改編]  
ティルトテーブルの角度を変化させ、周期的に0度と20度を往復させることで、RRIに周期的な変動が見られる。

#### 4.2.2 Mayer 波による循環器変動を用いた自律神経活動評価

第 1 章で述べたように、自律神経活動評価に有用な循環器変動として、呼吸による変動成分に加えて、Mayer 波による循環器変動が挙げられる。Mayer 波は、呼吸による変動よりも遅い周波数帯であり、約 10 秒周期の循環器変動成分であるため、交感・副交感神経活動の影響をともに受けていることが知られている。

Mayer 波による循環器変動は、心拍と血圧の相互作用により安定した振動（リミットサイクル）が発生することで、変動が見られるという説が有力である。しかしながら、脳幹あるいは脊髄に存在する内因性の振動子によって制御されている説など、複数の発生メカニズムが提案されており、その生理学的機序については議論の余地が残されている [Julen 2006]。

そのため、自律神経活動評価に向けて、Mayer 波による循環器変動の生理学的機序および自律神経活動との関係性を解明することが必要とされている。特に、第 3 章で評価した呼吸間隔よりも低い周波数であることを踏まえて、そのような周波数において、交感・副交感神経活動による循環器制御動態や心拍と血圧の相互作用を解明することが必要とされていると考えられる。

#### 4.2.3 自律神経活動評価に向けた姿勢変化に対する心拍・血圧応答評価

これまでに、姿勢変化中の心拍・血圧応答を評価する上で、周期的な姿勢変化を課すことが有用であること、自律神経活動評価に向けて、約 10 秒周期の循環器変動成分である Mayer 波の生理学的特性と自律神経活動との関係性を解明する必要があること、の 2 点について述べた。

そこで本研究では、Mayer 波の周波数で周期的に姿勢変化を課す装置を開発し、10 秒周期の姿勢変化中の心拍・血圧応答を抽出する。また 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価する。これらの評価によって、姿勢変化に対する心拍・血圧応答を詳細に評価し、姿勢変化が循環器に与える影響とその生理学的機序、Mayer 波の生理学的特性および自律神経活動との関係性について考察を行う。

### 4.3 実験手法

本研究では、姿勢変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価する実験を行った。具体的には、ティルトテーブルを用いて周期的に姿勢変化を課す装置を開発し、朝・昼・夜の3種類の時間帯において、複数の角度における10秒周期の姿勢変化を課して、姿勢変化の周波数における心拍・血圧応答を抽出した。具体的な実験プロトコル・測定項目を以下に述べる。

#### 4.3.1 実験プロトコル

循環器・呼吸器に疾患の無い健常成人男性9名(24.2±1.6才)を被験者として、実験を行った。実験プロトコルを図4.3に示す。実験を行うタイミングは第2章、第3章と同様に、午前8時30分から午前9時30分の間(朝)、午後2時30分から午後3時30分の間(昼)、午後8時30分から午後9時30分の間(夜)の3種類の時間帯で行った。尚、図4.3(a)に示すように、神経性調節といった姿勢変化による長期的な影響を考慮して、3回の実験は日を分けて行い、実験順序はランダムとした。各実験における実験プロトコルは、図4.3(b)(c)に示したように、2種類の角度の範囲における10秒周期の姿勢変化を課した。それぞれ全体の計測時間は1200秒(20分)として、最初に300秒の安静の後、図4.4に示すように、ティルトテーブル(SPR-1000, 酒井医療)により10秒周期で姿勢を変化させる。それぞれティルトテーブルの角度が10度上昇/下降するまで姿勢を変化させ、その後姿勢変化開始から5秒経過するまで姿勢を維持する。その後、元の角度へと下降/上昇するまで姿勢を変化させ、その姿勢変化開始から5秒経過するまで再び姿勢を維持する。このような10度の姿勢変化の10秒間を1セットとする姿勢変化を計60回繰り返す課題を課した。その後、300秒の安静状態を設けた。姿勢変化の角度の範囲は、0度と10度の間(0-10度)、50度と60度の間(50-60度)の2種類として、0-10度の場合は0度を安静状態、50-60度の場合は60度を安静状態として、その状態から上昇と下降を繰り返す姿勢変化を課した。尚、上昇・下降終了直後はティルトテーブルが振動するため、最長4.8秒として0.2秒の静止時間を設けた。また各被験者における0-10度と50-60度の姿勢変化の実験順序はランダムとした。

ティルトテーブルの動作はアナログ入出力ユニット(AIO-121602LN-USB, CONTEC)を用いてPCから行った。ティルトテーブルの角度変化速度は荷重により異なるため、ティルトテーブルが0-10度間を上昇・下降する時間や50-60度間を下降・上昇するために要する時間は被験者によって異なる。そのため、ティルトテーブルに傾斜センサ(D5R-L02-60, オムロン)を装着し、傾斜センサによりティルトテーブルの角度を計測した。そして、その角度を参照してリアルタイムに上昇・下降時間のフィードバックを行うシステムを構築することで、ティルトテーブルの角度変化を制御した。

尚、本実験では概日リズムによる影響を評価するため、被験者には規則正しい生活リズムで生活することを指示した。具体的には、実験7日前から22時以降の就寝および8時以前の起床を厳守すること、実験前夜からカフェイン・アルコールの摂取、喫煙、激しい運

動を避けること、の 2 点を指示した。また食事による血圧低下の影響[日本自律神経学会 2007]を避けるため、各実験の 2 時間前から実験終了まで、飲食を避けるように指示した。また本実験は、東京大学先端科学技術研究センターの倫理委員会の承認を得て行った。

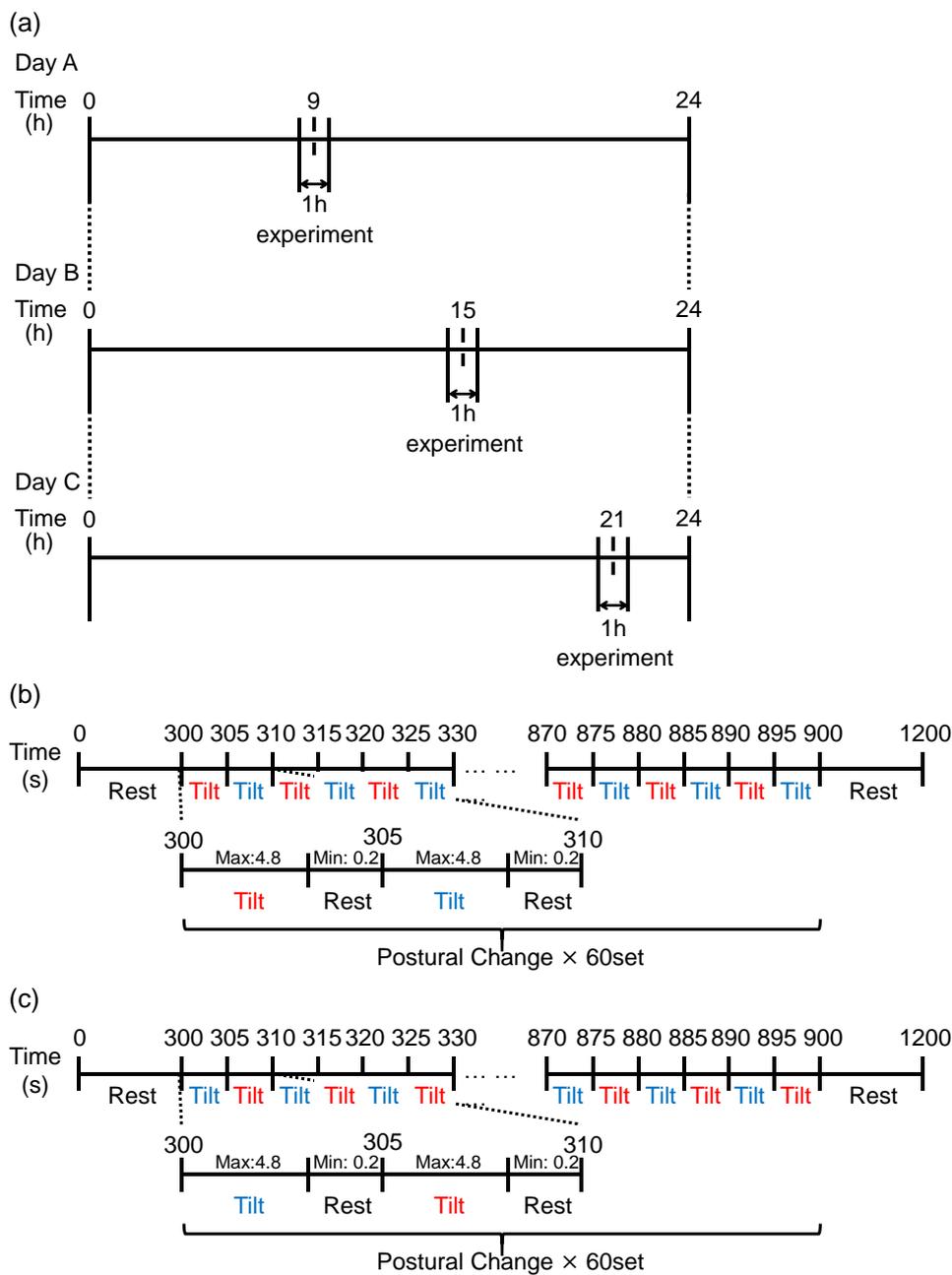


図 4.3 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答評価の実験プロトコル

(a) 3 日間における実験を行うタイミング, (b)(c) 各実験プロトコル.

(b) 0-10 度, (c) 50-60 度の 10 秒周期の姿勢変化時の実験プロトコル.

赤字の Tilt: 角度 10 度上昇, 青字の Tilt: 角度 10 度下降

角度上昇・下降に要する時間は被験者により異なるため、最長で 4.8 秒と表記している.

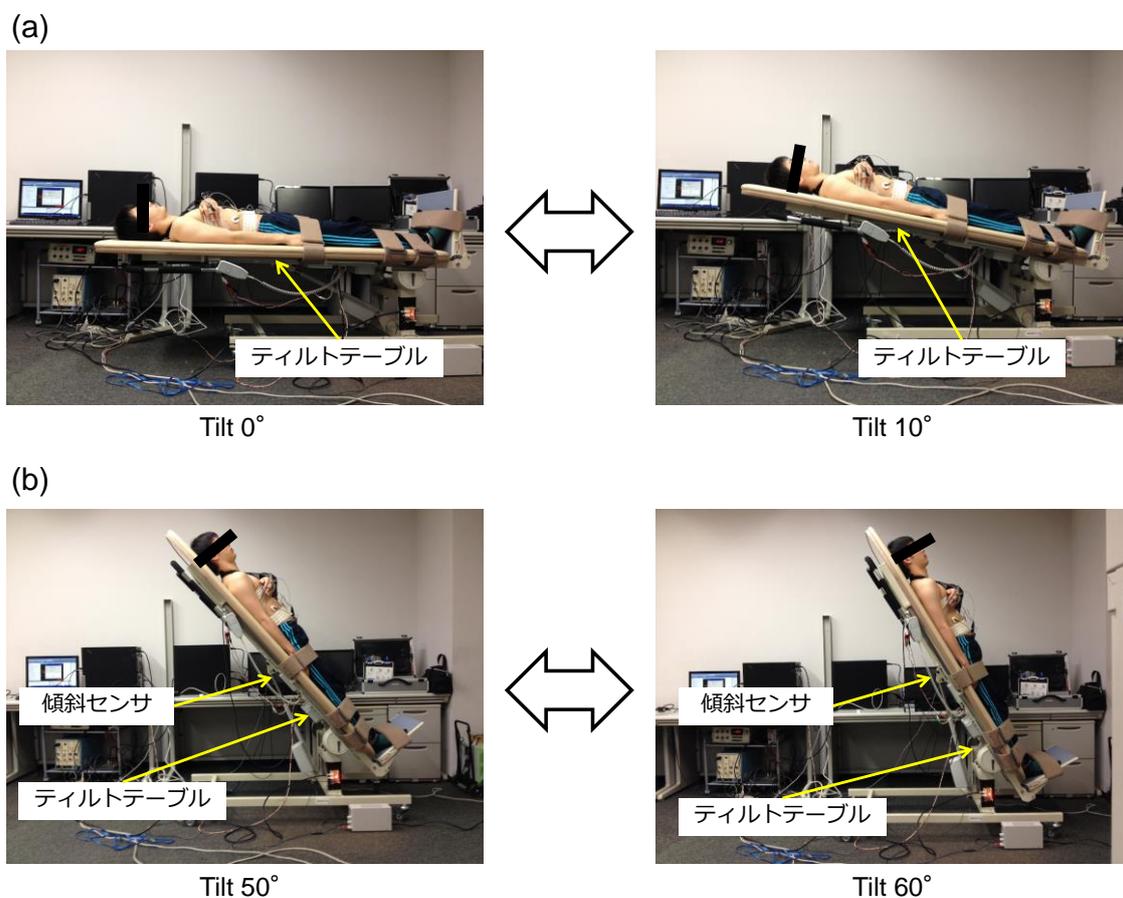


図 4.4 開発した装置を用いた 10 秒周期の姿勢変化の様子

(a) 0 度と 10 度, (b) 50 度と 60 度の間における 10 秒周期の姿勢変化.

それぞれ 10 秒間にティルトテーブルの角度を 10 度の変化をさせる動作を繰り返すことで、10 秒周期の姿勢変化を課した。ティルトテーブルには傾斜センサを装着し、フィードバックを行うことで角度制御を行った。

#### 4.3.2 測定項目

測定項目は、心拍、血圧および呼吸とした。各計測センサを装着した被験者の様子を図 4.5 に示す。

データの測定は、心拍は 1000Hz、血圧は 200Hz、呼吸は 100Hz とした。心拍・呼吸データの測定は、第 2 章・第 3 章と同様の機器を用いた。心拍データは心電計 (AC-601G, 日本光電) を用いて測定した。呼吸データは、誘導プレチスモグラフ (レスピトレース標準型, A.M.I) を胸部および腹部に装着して測定した。血圧については、第 2 章・第 3 章において用いたトノメトリ式血圧計とは異なり、図 4.6(a)に示すように、姿勢変化時にも安定して計測可能な指血圧計 (Portapres, Finapres Medical Systems) を用いて血圧を測定した。また、心臓と指の高さの関係性が大きく変わってしまうと血圧データが変化してしまうため、図 4.6(b)に示すアームホルダー (000-3651, ダイヤ工業株式会社) を用いて実験中は心臓の位置に近い場所となるように調整した。

また各実験時に鼓膜温計 (MC-510, オムロン) を用いて鼓膜温を測定し、概日リズムが見られることを確認した。

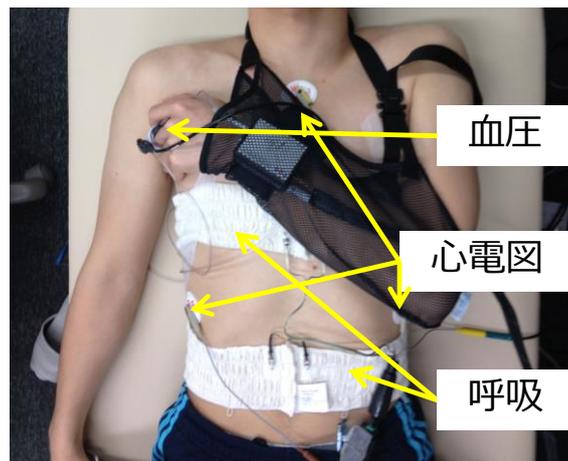


図 4.5 各計測センサを装着した被験者の様子

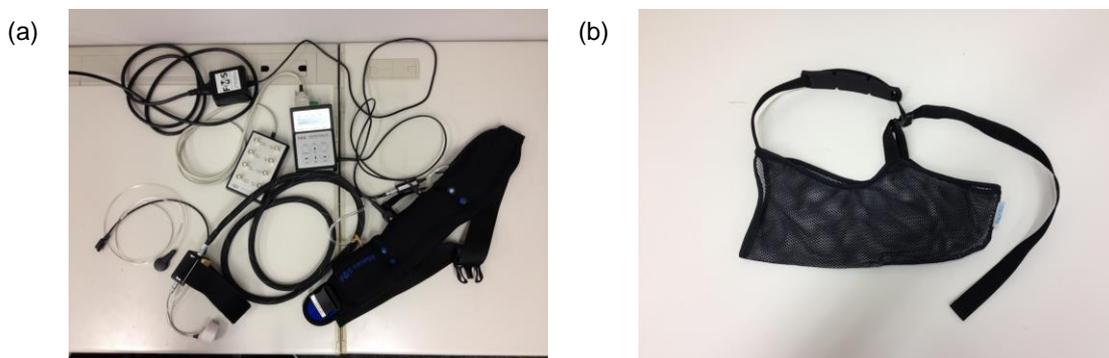


図 4.6 実験に用いた指血圧計およびアームホルダー

(a) 指血圧計, (b) アームホルダー

## 4.4 解析手法

計測した生体信号の解析手法および統計解析手法について、それぞれ以下に述べる。

### 4.4.1 信号処理手法

本実験の心拍・血圧評価に向けた信号処理手法を図 4.7 に示す。図 4.7 に示すように、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の評価手法は、第 2 章、第 3 章とは異なり、姿勢変化を課した周波数である 10 秒周期で加算平均を行う手法となっている。これまでの手法とは異なる Data Division, Ensemble Analysis, Nonlinear Least Squares, Spectral Analysis の項における処理について記述する。

尚、周期的な姿勢変化を Mayer 波の周波数で行ったことから、本研究では 10 秒周期の姿勢変化による循環器変動を MW (Mayer Wave) と表し、心拍変動を MWSA (Mayer Wave related Sinus Arrhythmia), 血圧変動をそれぞれ SBP, DBP の MW と表す。

#### • Data Division

本実験では、姿勢変化中の心拍・血圧応答評価のため、姿勢変化の前後の安静時と姿勢変化中の心拍・血圧データを分けた。具体的には、得られた RRI, SBP, DBP データについて、最初の安静時 300 秒、姿勢変化中の 600 秒、最後の安静時の 300 秒の 3 ブロックに分割した。

#### • Ensemble Averaging

ティルトテーブルの角度を周期的に変化させた周波数に合わせて、各ブロックのデータを 10 秒毎に分割し、アンサンブル平均を行うことで、それぞれ平均的な MW 波形を抽出した。

#### • Nonlinear Least Squares

加算平均により導出した MWSA および SBP・DBP の MW 波形について、非線形最小二乗法を用いて振幅を導出した。それぞれの MW 波形は、ティルトテーブルの角度を周期的に変化させた周波数に合わせたサインカーブに近い波形を示すと考えられるため、MW 波形を 10 秒周期の関数として

$$y(\theta) = A \cos(\theta + \alpha) + B \quad (4.1)$$

と表した。このとき、 $A$  は振幅、 $B$  は平均値、 $\alpha$  は位相のずれである。ガウス・ニュートン法による非線形最小二乗法を用いてこれらのパラメータを導出し、その中で振幅について比較、評価を行った。

#### • Spectral Analysis

10 秒周期の姿勢変化による影響については、第 2 章、第 3 章において評価していた RSA

に加えて、低周波の心拍変動が見られる。そこで、交感神経活動の指標とされる心拍動の LF 成分をスペクトル解析により抽出し、比較を行った。具体的には、4Hz にリサンプリングした RRI 時系列データに対して、ハミング窓付き高速フーリエ解析 (FFT: Fast Fourier Transform) により、0.04-0.15Hz の周波数帯のパワースペクトルを導出した。

以上の信号処理手法に基づいて、平均 MWSA 波形・振幅、SBP、DBP の平均 MW 波形・振幅、RRI の LF 成分を導出し、比較を行った。尚、ティルトテーブルの角度を周期的に変化させた周波数と呼吸周波数が重複すると、RM の影響が MW 波形に見られることが想定される。そこで、呼吸周波数が周期的な姿勢変化の周波数と重複していないことを確認するために、10 秒周期の姿勢変化中の各被験者の呼吸回数を導出し、評価を行った。また概日リズムによる影響を評価するため、第 2 章、第 3 章と同様の手法を用いて、平均 RRI, SBP, DBP, RSA 振幅についても導出・比較を行った。

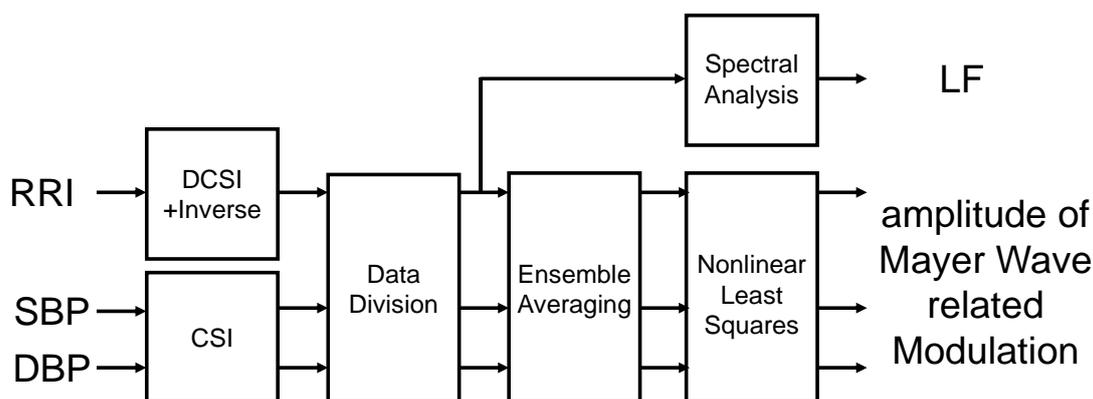


図 4.7 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答評価の信号処理アルゴリズム  
 RRI: R-R interval, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, DCSI: Derivative of Cubic Spline Interpolation, CSI: Cubic Spline Interpolation, LF: Low Frequency

#### 4.4.2 統計解析手法

本実験では、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価するため、3つのステップで評価を行った。統計解析手法としては、1元配置分散分析 (one-way ANOVA) を用いて、その後 Bonferroni 補正つき paired t-test によって、多重比較の補正を行った上で検定を行った。それぞれの評価ステップについて、以下に記述する。

1つ目のステップとして、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の評価を行った。具体的には、姿勢変化中および姿勢変化前後の安静時の MWSA 波形および SBP・DBP の MW 波形を導出することで、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の評価を行った。また、0-10 度と 50-60 度における MW 振幅を導出することで、周期的な姿勢変化の角度の範囲による心拍・血圧応答の違いを比較した。尚、概日リズムによる影響を除去するため、姿勢変化中及び姿勢変化前後の MW 波形・振幅については、それぞれ各被験者の朝・昼・夜の平均値を用いた。

2つ目のステップとして、概日リズムによる評価を行った。具体的には、朝・昼・夜の鼓膜温、0 度安静時の平均 RRI・DBP・DBP・RSA 振幅および RRI の LF 成分を比較することで、概日リズムによる自律神経活動の変化を評価した。

最後のステップとして、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価を行った。具体的には、朝・昼・夜の 0-10 度、50-60 度の 10 秒周期の姿勢変化時の MW 振幅、および 0-10 度と 50-60 度の MW 振幅の差を比較することで、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価を行った。

## 4.5 実験・解析結果

前述のように、本実験では、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価するため、3つのステップで評価を行ったため、それぞれのステップについて結果を示す。

### 4.5.1 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答

10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の評価として、姿勢変化中及び姿勢変化前後の安静時の MWSA 波形および SBP・DBP の MW 波形の結果を図 4.8 に、姿勢変化による RRI の LF 成分のパワースペクトル変化を図 4.9 に、周期的な姿勢変化を課した角度による姿勢変化中の MWSA 振幅および SBP・DBP の MW 振幅変化の結果を図 4.10 に示す。また 10 秒周期の姿勢変化中の呼吸回数を図 4.11 に示す。図 4.8 より、MWSA、SBP・DBP の MW に共通して、0-10 度、50-60 度ともに姿勢変化前後の安静時には周期的な変動が見られなかった一方で、姿勢変化中に周期的な変動が見られた。一方、図 4.9 に示したように、RRI の LF 成分のパワースペクトルは、姿勢変化前に比して有意に増大する傾向が見られたものの、その平均値の増加率は 21.3%であり、図 4.8 の振幅変化に比べて小さい結果が得られた。それぞれの姿勢変化中の結果について、以下に詳細を述べる。

MWSA の姿勢変化中の変動については、図 4.8(a)(b)より、0-10 度・50-60 度ともに上昇時に RRI の増大が見られ、上昇中に RRI 増大のピークを迎えて、その後減少する様子が見られた。このうち、50-60 度では下降中に RRI が減少し、下降終了直前に RRI 減少のピークが見られた一方で、0-10 度では下降直後に RRI が減少しなくなり、その後大きな変化は見られなかった。従って、50-60 度ではサインカーブに近い周期的な変動が見られた一方で、0-10 度では非対称的な変動が見られたといえる。また MWSA の振幅については、図 4.9(a)に示したように、有意な差は見られなかった。

SBP の姿勢変化中の MW 波形については、図 4.8(c)(d)より、0-10 度・50-60 度ともに上昇中に SBP 上昇のピークが見られ、下降中に SBP 低下のピークが見られるサインカーブに近い周期的な変動が見られた。また SBP の MW 振幅については、図 4.8(c)(d)より 50-60 度の方が顕著に大きい様子が見られ、図 4.10(b)に示したように、0-10 度に比べて、50-60 度の SBP の MW 振幅の方が有意に大きい結果が得られた。

DBP の姿勢変化中の MW 波形については、図 4.8(e)(f)より、0-10 度においては、上昇開始時に DBP 上昇のピークが見られ、上昇とともに DBP が低下し、下降開始時に低下のピークを迎え、その後上昇する様子を確認できた。一方、50-60 度は SBP の MW と同様に上昇中に DBP 上昇のピークが見られ、低下中に DBP 低下のピークが見られた。また DBP の MW 振幅については、図 4.8(e)(f)より 50-60 度の方が大きい様子が見られ、図 4.10(c)に示したように、0-10 度に比べて、50-60 度の DBP の MW 振幅の方が有意に大きい結果が得られた。

尚、図 4.11 に示したように、10 秒周期の姿勢変化中の呼吸回数は、全ての実験において姿勢変化の回数とは大きく異なっていたことがわかった。

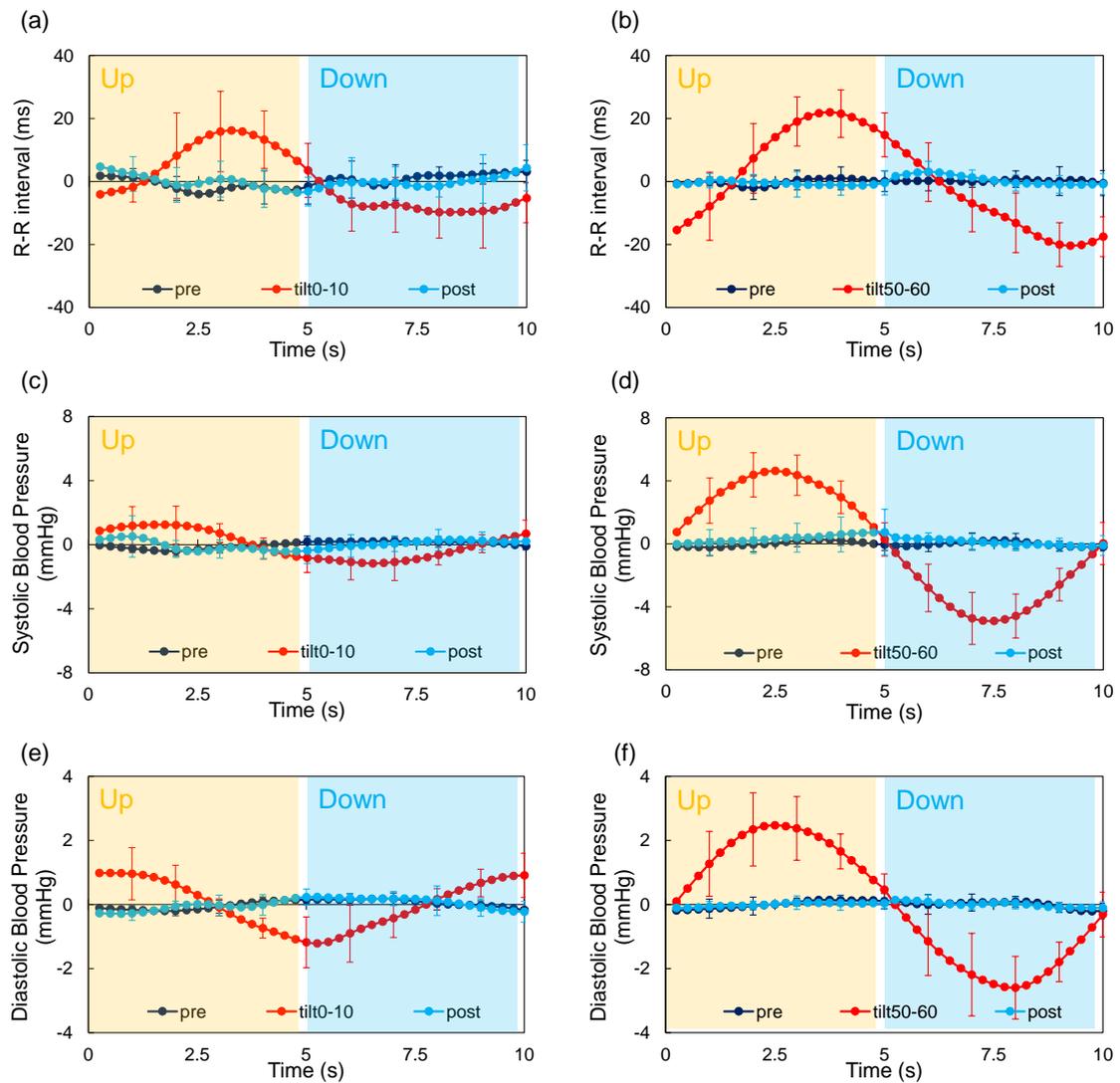


図 4.8 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答

(a) 0-10 度, (b) 50-60 度実験時の MWSA 波形, (c) 0-10 度, (d) 50-60 度実験時の SBP の MW 波形, (e) 0-10 度, (f) 50-60 度実験時の DBP の MW 波形.

Up: 10 度上昇するまで上昇する期間, Down: 10 度下降するまで下降する期間.

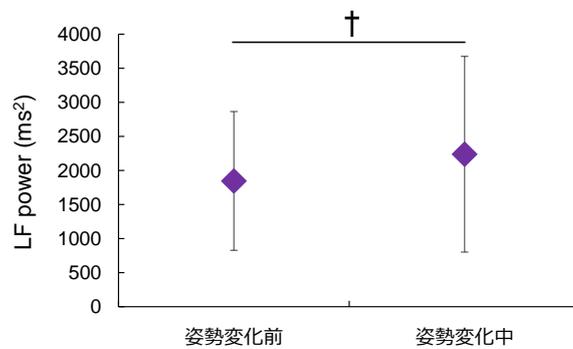


図 4.9 0-10 度の周期的姿勢変化による RRI の LF 成分のパワースペクトル変化. †:  $p < 0.10$

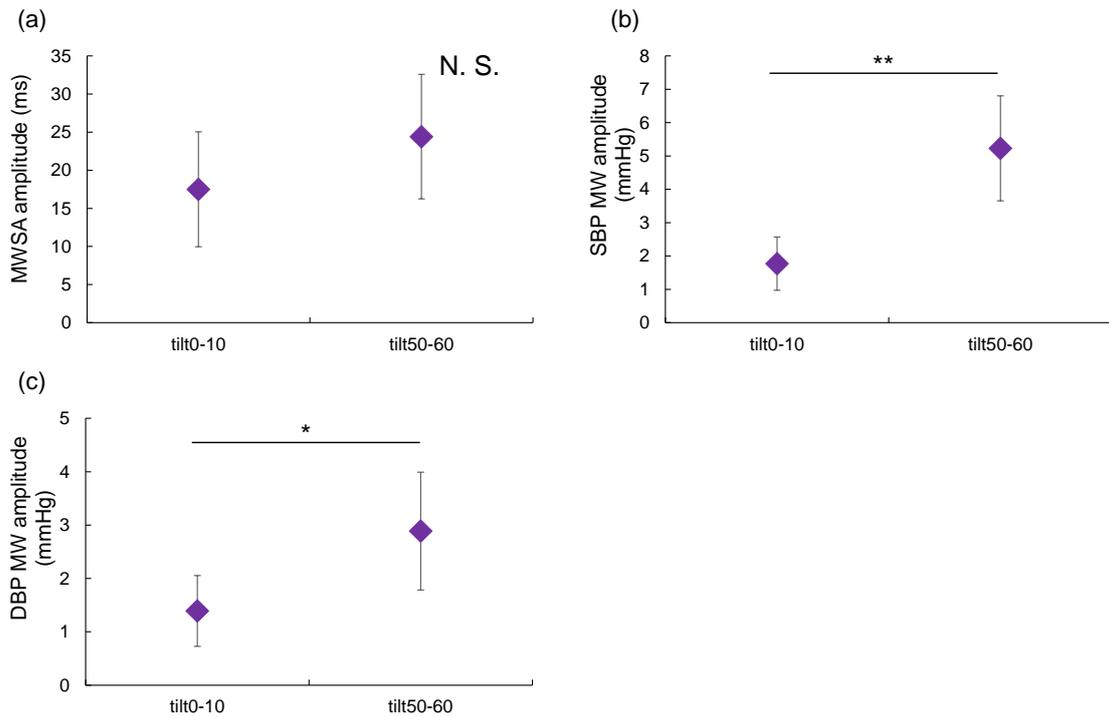


図 4.10 10 秒周期の姿勢変化中の MW 振幅と周期的な姿勢変化を課した角度による比較  
 0-10 度・50-60 度における 10 秒周期の姿勢変化中の (a) MWSA 振幅, (b) SBP の MW 振幅,  
 (c) DBP の MW 振幅. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

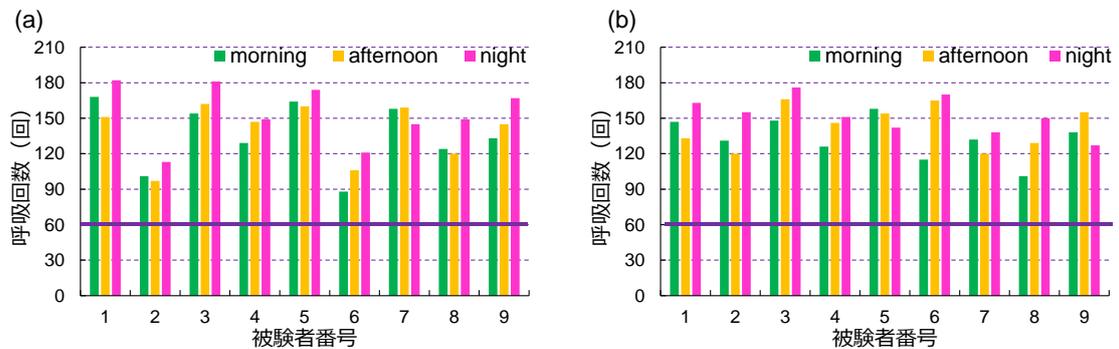


図 4.11 10 秒周期の姿勢変化中の呼吸回数  
 (a) 0-10 度, (b) 50-60 度における各実験の 10 秒周期の姿勢変化中の呼吸回数.  
 紫線は姿勢変化の回数を示す.

#### 4.5.2 概日リズムによる影響

概日リズムによる影響の評価として、朝・昼・夜における鼓膜温、0度安静時の平均 RRI・SBP・DBP・RSA 振幅および RRI の LF 成分について、被験者平均結果を図 4.12 に示す。

鼓膜温については、図 4.12(a)より、朝の鼓膜温に比して、昼の鼓膜温の方が有意に高い傾向が見られ、また夜の鼓膜温の方が有意に高い結果が得られた。また RRI については、図 4.12(b)より、有意な差は見られなかったが、朝に比べて昼・夜の RRI の方が小さい値を示した。SBP、DBP については、図 4.12(c)(d)より、有意な差が見られず、また昼に比べて朝の SBP・DBP の方が高い値を示した。RSA 振幅については、図 4.12(e)より、有意な差は見られなかったが、朝に比べて昼・夜の RSA 振幅の方が小さい値を示した。尚、RRI の LF 成分については、図 4.12(f)に示したように、朝・昼・夜における有意な差は見られなかった。

これらの結果のうち、SBP・DBP については先行研究[Shewood 2002]と結果が一致しなかった一方で、鼓膜温、RRI、RSA 振幅については、第 2 章・第 3 章と同様に、先行研究[Scales 1988][Burgess 1997][Li 2011][Yoshizaki 2013]における鼓膜温・心拍の概日リズムと一致しており、本実験においても概日リズムが見られたといえる。また、本研究では 4 名の被験者において、0-10 度の 10 秒周期の姿勢変化より前に 50-60 度の 10 秒周期の姿勢変化の実験を行っている。そのため、0 度の安静時の循環器活動が変化しており、SBP・DBP が先行研究と一致しなかった可能性が考えられる。

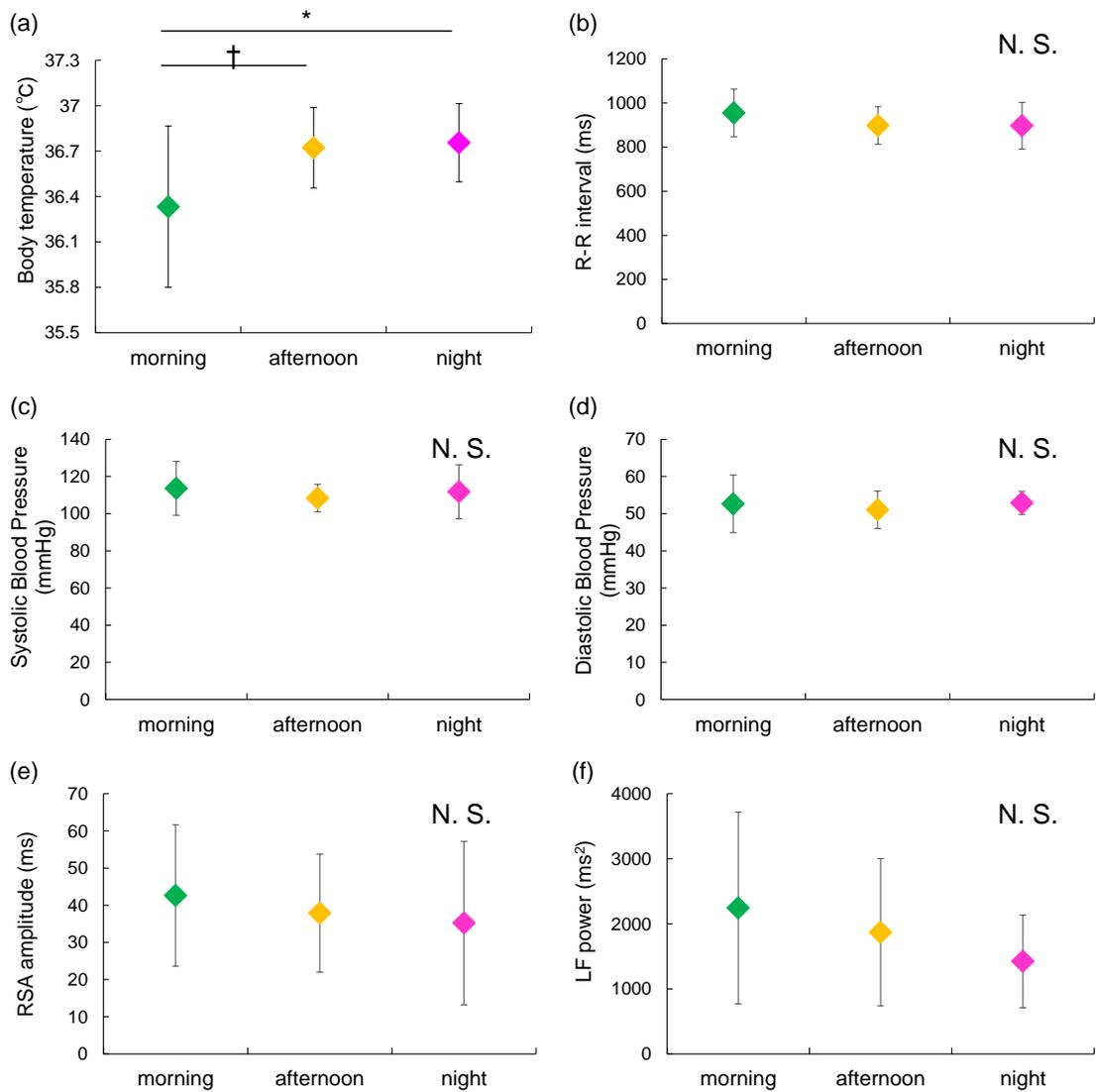


図 4.12 本実験における概日リズム

朝・昼・夜における (a) 鼓膜温, それぞれの 0 度安静時における (b) 平均 RRI, (c) 平均 SBP, (d) 平均 DBP, (e) RSA 振幅, (f) RRI の LF 成分.

\*:  $p < 0.05$ , †:  $p < 0.10$ , N.S.: Not Significant

#### 4.5.3 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響

10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価として、朝・昼・夜の 0-10 度、50-60 度の 10 秒周期の姿勢変化における MWSA 波形・振幅、SBP・DBP の MW 波形・振幅の結果を図 4.13、図 4.14、図 4.15 に示す。それぞれ朝・昼・夜に共通して 10 秒周期の姿勢変化に伴う周期的な変動が見られたことがわかる。その中で、朝・昼・夜を比較した結果について、以下に述べる。

MWSA については、図 4.13(a)(b)および図 4.14(a)(b)より、0-10 度・50-60 度における朝・昼・夜の MWSA 振幅において、有意な差は見られなかった。尚、図 4.13(a)において朝の振幅が大きいように見受けられるが、朝の MWSA 波形は上昇終了直前に最大値が見られ、下降開始直後に最小値が見られており、最大値と最小値の位相が近かったことから、図 4.13(b)において朝の振幅の値は昼・夜とほぼ同程度であった。また、図 4.15(a)に示したように、0-10 度と 50-60 度の MWSA 振幅の差について比較したところ、朝に比べて夜の MWSA 振幅の方が有意に大きく変化していることがわかった。

SBP の MW については、図 4.13(c)(d)および図 4.14(c)(d)に示したように、朝・昼・夜においてほぼ同様の波形・振幅が見られた。また図 4.15(b)より、0-10 度と 50-60 度の MWSA 振幅の差について比較した場合においても、朝・昼・夜において有意な差は見られなかった。

DBP の MW については、図 4.13(e)(f)より、0-10 度における朝・昼・夜の DBP の MW 振幅において、朝に比べて昼の DBP の MW 振幅の方が有意に大きい傾向が見られた。また図 4.14(e)(f)および図 4.15(c)より、50-60 度における DBP の MW 振幅および 0-10 度と 50-60 度の DBP の MW 振幅の差については、有意な差は見られなかった。

以上の結果から、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答のうち、0-10 度と 50-60 度の 10 秒周期の姿勢変化による MWSA 振幅の差および 0-10 度における DBP の MW 振幅において、一日の時間帯による違いが見られ、概日リズムによる影響を確認できたといえる。これらの結果を踏まえて、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムの影響について考察する。

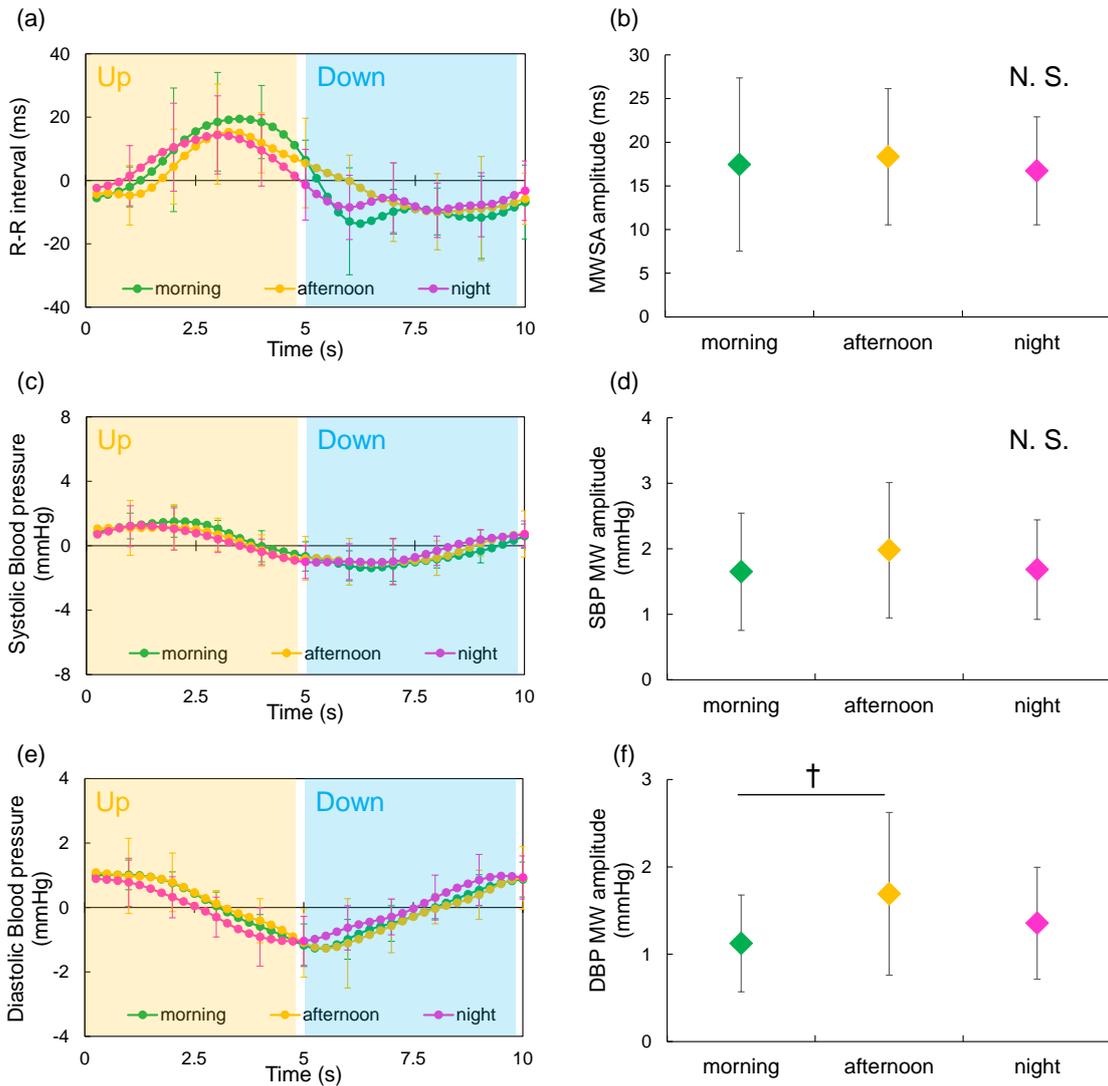


図 4.13 0-10 度の 10 秒周期の姿勢変化中の心拍・血圧応答の概日リズムによる影響  
 朝・昼・夜の(a) MWSA 波形, (b) MWSA 振幅, (c) SBP の MW 波形, (d) SBP の MW 振幅,  
 (e) DBP の MW 波形, (f) DBP の MW 振幅. †:  $p < 0.10$ , N.S.: Not Significant

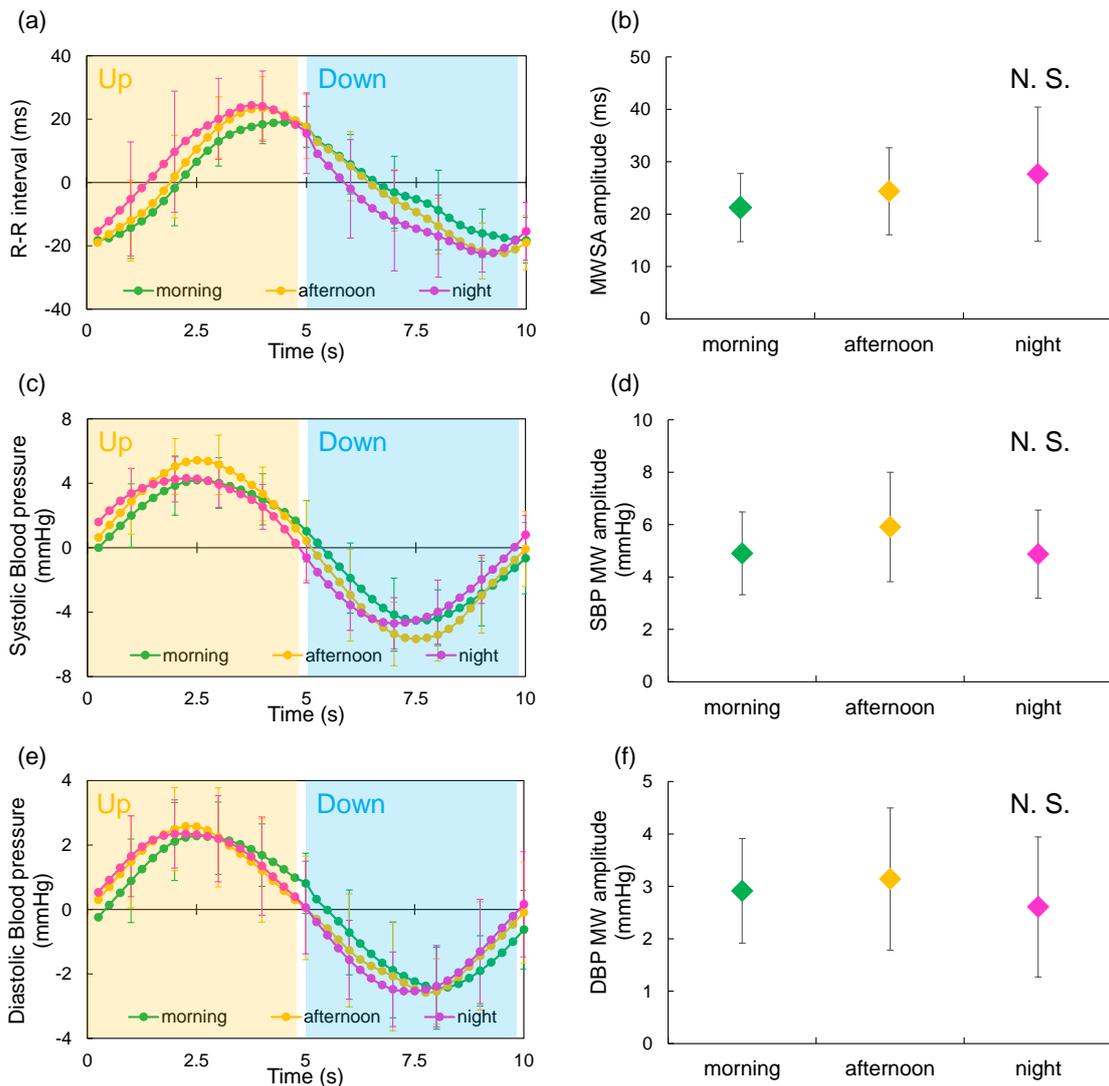


図 4.14 50-60 度の 10 秒周期の姿勢変化中の心拍・血圧応答の概日リズムによる影響  
 朝・昼・夜の(a) MWSA 波形, (b) MWSA 振幅, (c) SBP の MW 波形, (d) SBP の MW 振幅,  
 (e) DBP の MW 波形, (f) DBP の MW 振幅. N.S.: Not Significant

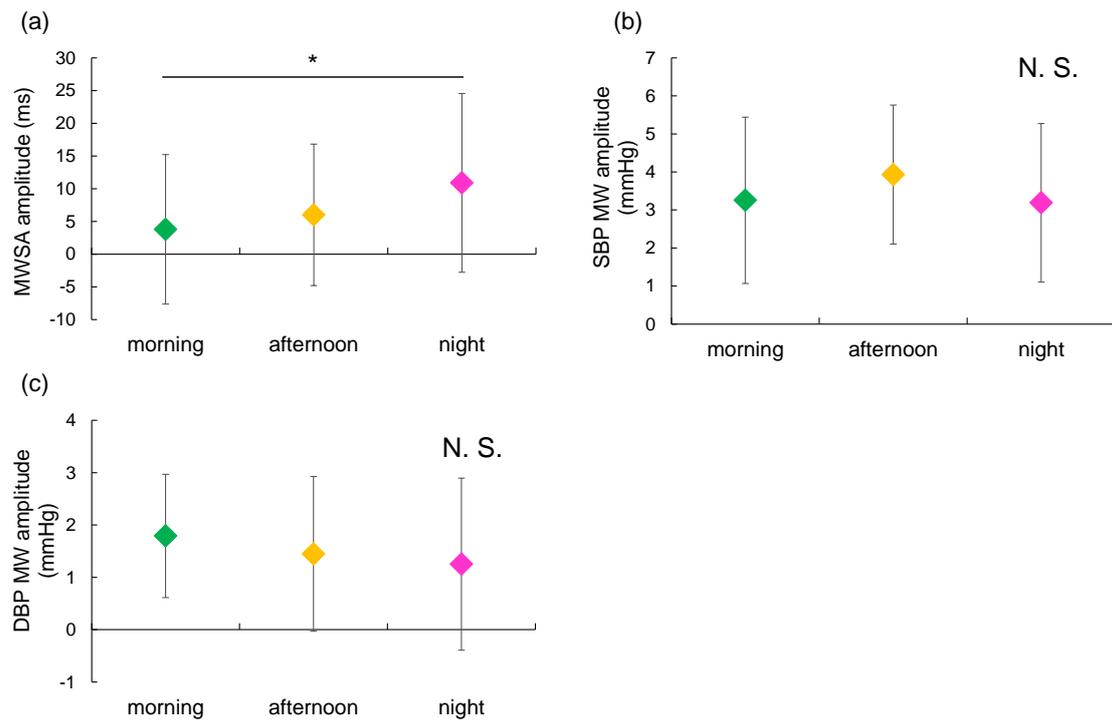


図 4.15 周期的姿勢変化の角度による MW 振幅変化の概日リズムによる影響  
 朝・昼・夜における 0-10 度と 50-60 度の(a) MWSA 振幅の差, (b) SBP の MW 振幅の差, (c)  
 DBP の MW 振幅の差. \*:  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

## 4.6 考察

### 4.6.1 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答

本研究の結果、MWSA、SBP・DBPのMWに共通して、0-10度、50-60度ともに姿勢変化前後の安静時には周期的な変動が見られなかった一方で、姿勢変化中に周期的な変動が見られた。これは、図4.9より、安静時においてもLF成分のパワーを確認できたことから、Mayer波の周波数帯は0.04-0.15Hzである一方で、本研究の周期的姿勢変化を課した周波数は0.1Hzであったため、安静時においてMayer波による循環器変動が見られなかったというよりも、安静時におけるMayer波の周波数と姿勢変化の周波数が合致していなかった可能性が高いと考えられる。そして、0.1Hzの周波数で周期的な姿勢変化を課すことにより、Mayer波の周波数を0.1Hzへと引き込むことができたことで、周期的な姿勢変化を課した周波数により心拍・血圧応答を抽出すると、姿勢変化中の周期的な心拍・血圧変動を抽出できた可能性が考えられる。また本実験における10秒周期の姿勢変化中の呼吸回数は、全ての実験において姿勢変化の回数を20回以上上回っていたことから、周期的な姿勢変化を課した周波数と呼吸周波数は異なっていたといえる。そのため、姿勢変化中の周期的な変動は呼吸活動の影響を受けておらず、第3章で述べた呼吸による循環器変動とは異なる生理学的機序によって生じていると考えられる。10秒周期の姿勢変化中に見られたMWSA、SBPおよびDBPのMWについて、それぞれ以下に考察を述べる。

MWSAについては、図4.8(a)(b)より、0-10度・50-60度ともに上昇中にRRI増大のピークを迎えて、その後減少して下降中にRRI減少のピークが見られた。一般に、姿勢が臥位に近づくほどRRIは増大し、立位に近づくほどRRIが減少することが知られており、HUTにおいてもティルト角度の上昇によりRRIの減少、低下によりRRIの増大が見られることが知られている[日本自律神経学会 2007]。このことを踏まえると、上昇によりRRIが増大し、下降によりRRIが減少したというよりも、上昇・下降による自律神経活動変化が、ティルトの角度変化からやや遅れてRRIに作用した可能性が考えられる。特に、交感神経活動は、活動変化が心拍・血圧に作用するまで時間を要することが知られている[Saul 1990]ことを踏まえると、上昇により亢進した交感神経活動の作用がやや遅れてRRIを減少させ、下降により抑制された交感神経活動の作用がやや遅れてRRIを増大させた可能性が考えられる。また、周期的姿勢変化を課した角度による違いとしては、50-60度では下降中にRRIが減少し、下降終了直前にRRI減少のピークが見られた一方で、0-10度では下降直後にRRIが減少しなくなり、その後大きな変化は見られなかった。これは、ティルトテーブルの角度変化速度が荷重により異なり、ティルトテーブルが0-10度間を上昇する時間と下降する時間が異なっていたことが影響している可能性が考えられる。0-10度におけるティルトテーブルの上昇・下降は、50-60度よりも重力の影響が大きいことから、上昇と下降に要する時間の差が大きかったといえる。そのため、10度から0度への下降時間が短く、下降による交感神経活動の抑制が速く作用することで、その前の上昇によるRRI減少作用が抑制され、非対称的なMWSAが見られた可能性が考えられる。このような非対称的な変動については、

今後周期的姿勢変化を課す角度や周波数，上昇・下降に要する時間の割合を調整し，その影響を評価することで，より詳細に評価することができると考えられる．このように，Mayer波の周波数帯で周期的な姿勢変化を課した際の RRI の変動を評価することで，姿勢変化に伴う自律神経活動，特に交感神経活動の変化を評価することができたと考えられる．

SBP・DBP の MW について，SBP の 0-10 度・50-60 度および DBP の 50-60 度においては，上昇中に SBP・DBP 上昇のピークが見られ，下降中に SBP・DBP 低下のピークが見られるサインカーブに近い周期的な変動が見られた．一般に，姿勢が臥位に近づくと血圧は一時的に上昇し，立位に近づくと低下することが知られており，HUT においてもティルト角度の上昇による SBP の低下が活用されている[日本自律神経学会 2007]．このことを踏まえると，MWSA と同様に，上昇・下降による交感神経活動の変化が，ティルトの角度変化からやや遅れて SBP・DBP に作用した可能性が考えられる．具体的には，上昇による交感神経活動の血管収縮作用促進がやや遅れて SBP・DBP を低下させ，下降により抑制された血管収縮作用がやや遅れて SBP・DBP を上昇させた可能性が考えられる．これは，周期的姿勢変化を課した角度による比較において，MWSA 振幅は違いが見られなかった一方で，SBP・DBP の MW 振幅には違いが見られたことから，交感神経活動による血管収縮作用の影響が見られた可能性が高いと考えられる．50-60 度においては，0-10 度に比べて交感神経活動が亢進しており，血管収縮作用が強く働いたことから，50-60 度において振幅が大きかったと考えられる．また，DBP の 0-10 度においては，ティルトテーブルの上昇とともに DBP が低下し，その後下降とともに上昇する様子を確認できた．これは，0-10 度のティルトテーブル下降時に RRI が大きく減少しなかったことが影響していると考えられる．第 3 章で述べたように，RRI が減少すると拡張期が短縮し，DBP が上昇する可能性[Kotani 2008]が考えられる．そのため，50-60 度では下降終了直前の RRI の減少ピークの影響を受けて，ティルトテーブルが上昇しても DBP の上昇が見られた一方で，0-10 度においては下降開始直後に RRI 減少がピークを迎えており，RRI 減少による DBP 上昇作用が下降中に強く働いた可能性が考えられる．

このように，複数の角度による 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答を比較することで，姿勢変化中の交感神経活動による循環器制御動態に加えて，心拍と血圧の相互作用についても評価できたといえる．

#### 4.6.2 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響

本実験では、概日リズムによる影響として、0-10 度と 50-60 度の 10 秒周期の姿勢変化による MWSA 振幅の差, 0-10 度における DBP の MW 振幅, という 2 項目に違いが見られた。

周期的姿勢変化を課した角度による MWSA 振幅の違いにおける概日リズムの影響については、0 度と 60 度という安静状態における姿勢の違いが交感・副交感神経活動を変化させていたことが影響していると考えられる。具体的には、朝に比べて交感神経活動が亢進している夜において、0 度と 60 度という姿勢の違いによる交感・副交感神経活動の違いが大きかったため、0-10 度と 50-60 度における姿勢変化に伴う交感神経活動の亢進・抑制が強く働いた可能性が考えられる。また、SBP の MW 振幅には違いが見られなかったことを踏まえると、単に交感神経活動の亢進・抑制作用が強く働いただけでなく、姿勢変化に伴う副交感神経活動の抑制・亢進作用が働いていた可能性が考えられる。

また 0-10 度における DBP の MW 振幅における概日リズムの影響については、周期的姿勢変化を課した角度によって RRI による DBP 上昇作用の位相が異なっていたことの影響を受けている可能性が考えられる。0-10 度においては、ティルトテーブル上昇に伴う RRI の減少が下降開始直後にピークを迎えており、下降中に DBP 上昇作用が働いていたと考えられる。また前述のように、本来下降によって DBP は上昇することから、RRI による DBP 上昇作用とティルトテーブル下降による DBP 上昇作用が組み合わさることで、DBP の MW 振幅が大きくなり、概日リズムによる自律神経活動変化の影響が顕著に見られた可能性が考えられる。

以上のように、周期的に姿勢変化を繰り返し提示可能な装置を開発し、Mayer 波の周波数で周期的な姿勢変化を課すことで、姿勢変化中の心拍・血圧応答を抽出し、姿勢変化中の自律神経活動の循環器制御動態および心拍と血圧の相互作用について、詳細に評価することができた。また 10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響評価によって、概日リズム評価に向けて有用な評価項目を抽出できたといえる。

## 第5章

匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答と  
その概日リズムによる影響評価

## 5.1 はじめに

### 5.1.1 はじめに

本章では、匂い刺激を再現性高く繰り返し提示可能な装置を開発し、匂い刺激に対する短期・長期的な心拍・血圧応答および脳血流応答を抽出し、匂い刺激に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を評価する。そして、短期・長期の循環器活動・変動や外部刺激に対する脳血流を含む循環器応答について考察を行う。具体的な構成を以下に述べる。

まず、匂い刺激に対する脳血流を含む循環器応答の評価の意義と研究の現状を述べて、本研究で明らかにするべき生理学的特性について述べる。次に、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の評価実験の概要と適用した解析手法について述べる。そして、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の結果を示し、概日リズムによる自律神経活動変化の評価に向けた指標を導出する。また第 2 章で提案した呼吸位相領域から時間領域に還元する解析手法を適用し、短期・長期の心拍・血圧応答の評価を試みる。最後に、適用した信号処理手法、匂い刺激が循環器に与える影響とその機序、および概日リズムによる自律神経活動変化の評価に向けた指標設定、について考察を行う。

### 5.1.2 本章の要旨

匂いが脳・循環器活動に影響を与えることは知られているが、その影響と自律神経活動の関係性については、十分に明らかでない。そこで、定量的かつ再現性高く匂い刺激を提示可能な装置を開発した。そして、開発した装置を用いて、朝・昼・夜の一日の異なる時間帯にグレープフルーツの匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の評価実験を行い、自律神経活動変化に伴う循環器応答の変化を評価した。その結果、呼吸位相領域解析によって、短期的な変化としては、安静前に比べて匂い刺激 30 秒後から 60 秒後における RRI について、昼・夜よりも朝の方が大きく減少する結果が得られた。また長期的な変化としては、安静前に比べて 3 回目の刺激から実験終了までの SBP、および 3 回目の刺激から 6 回目の刺激までの DBP について、夜よりも朝・昼の方が大きく上昇する結果が得られた。また呼吸位相領域から時間領域に還元する解析手法を適用し、短期の心拍・血圧応答のみを評価することで、匂い刺激に対する心拍・血圧応答の時間変化を示した。これらの結果より、概日リズム評価に向けて 3 つの指標を抽出するとともに、匂い刺激により交感神経活動の変化および内分泌を介した作用が見られる可能性を示した。

## 5.2 匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答

本節では、匂い刺激が生体を与える一般的な影響、脳血流評価の意義、先行研究における自律神経活動・循環器活動に対する匂い刺激の影響評価の現状について述べた上で、匂い刺激に対する循環器応答とその概日リズムによる影響を評価する意義について述べる。

### 5.2.1 匂い刺激

#### (a) 匂いが生体を与える影響

匂いは生体に影響することが知られており、匂いの種類によって身体的・精神的に様々な影響を与えることが広く知られている。たとえば、ラベンダーの匂いにより深い睡眠段階の時間を増大させるという報告[Goel 2005]や、睡眠時にバラの匂いを提示することで記憶パフォーマンスが向上するという報告[Rasch 2007][Diekmann 2011]がなされており、実生活環境に向けた支援の可能性が示されている。

匂いが脳・自律神経活動に与える影響の生理学的機序について記述する[Ganong 2011]。図 5.1 に示すように、まず嗅上皮にある嗅覚ニューロンが匂いの原因となる化学物質を捉えて、電気信号に変換して大脳の嗅球を介して嗅覚皮質へと伝わる。その後、嗅覚皮質では梨状皮質や嗅結節、扁桃体から視床や前頭皮質とともに視床下部に伝わり、延髄を介して自律神経へと伝わる。このような経路によって、匂いは脳・自律神経活動に影響を与えている。

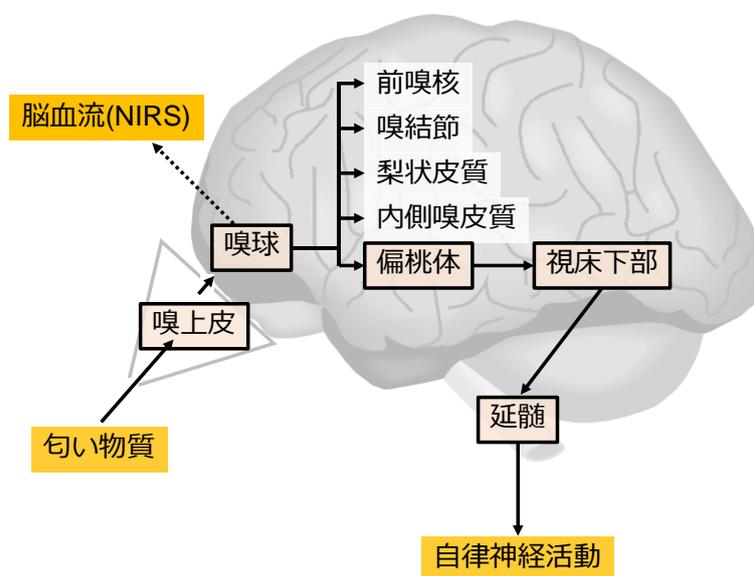


図 5.1 匂いが脳・自律神経活動に与える影響

NIRS (Near-infrared spectroscopy) による頭部表層の血流計測では嗅球の活動を直接評価することはできないが、匂い刺激により NIRS で計測した脳血流も変化する（詳細は次項にて記述する）。

また匂い刺激と概日リズムは密接に結びついていることが知られており、匂い刺激によって概日リズムが変化する可能性が示唆されている。たとえば、Amir らは、ラットにおける光刺激による概日リズムの位相変化は、スギの木の匂いを提示することによって増強され、視交叉上核の活動が変化することを報告している[Amir 1999]。また、Perret らの研究において、匂い刺激の知覚に関与している嗅球を摘除することで、光刺激による体温・身体活動量の概日リズムの変化が報告されており[Perret 2003]、自律神経活動により制御されている体温や代謝に影響する可能性が示されている。

このように、匂いは自律神経活動に影響するとともに、嗅覚路は概日リズムを制御している視交叉上核と関係することが知られている。そのため、外部刺激に対する循環器応答とその概日リズムによる影響を評価する上で、匂いによる影響評価は有意義であると考えられる。

#### (b) 匂い刺激の提示方法

前述のように匂いは生体に多様な影響を与えると考えられており、匂い刺激を提示する研究が多く行われているため、目的や環境に合わせて様々な匂い刺激の提示手法が用いられている。主な匂い刺激の提示法[産業技術総合研究所 2013]を表 5.1 に示す。目的に応じて適切な手法は異なるが、オルファクトメータは匂い刺激の濃度や時間を自在に調節可能であり、定量的な匂い刺激を提示可能であることから有用性が高く、近年オルファクトメータ法による匂い刺激の提示装置開発が進められている[Johnson 2007][Schmidt 2010][Olsson 2011][Sezille 2013]。

表 5.1 主な匂い刺激の提示法[産業技術総合研究所 2013]

提示法の名称	特徴
オルファクトメータ法	機械的操作によって匂い濃度を自在に変えて提示する
匂い紙法	アロマオイル等の匂い液を匂い紙に漬けて提示する
匂いびん法	びんの中に匂いを充満させて開栓と同時に匂いを提示する
無臭室法	部屋に匂いを充満させて被験者をその中に入れる

このように、匂いは脳・自律神経活動に影響を与えており、そのような影響を評価するために様々な匂い刺激の提示方法が用いられている。

## 5.2.2 脳血流

脳の神経活動の増加に伴い、脳血流の増加反応が見られることが知られており、直接神経活動を計測することなく脳活動を評価可能な手法として、PET (positron emission tomography) や fMRI (functional magnetic resonance imaging), NIRS (Near-infrared spectroscopy) による脳血流計測が用いられている[酒谷 2012]. その中で、NIRS は他の測定装置に比べて低拘束・低侵襲で計測可能であり、比較的長時間分解能が高いため、実生活環境における生体計測に向いているといえる. そのため、本研究においても脳血流計測として NIRS を用いる. NIRS の計測原理について、以下に述べる.

NIRS は、近赤外分光法とも言われており、近赤外光を用いることで生体内のヘモグロビン酸素代謝の変化を非侵襲的に計測できることが報告されている[Jobsis 1977]. 脳の神経活動の発火に伴って酸素消費が発生し、局所脳血流が増加する[Fox 1986]ことから、神経細胞周辺の血管では多くの酸素化 Hb (酸素化ヘモグロビン: Oxygenated-hemoglobin) が流れるため、ヘモグロビン代謝変化から脳血流量の変化を評価できるとされている. また近赤外光領域において、酸素化 Hb と脱酸素化 Hb (脱酸素化ヘモグロビン: Deoxygenated-hemoglobin) の吸光度が異なることから、近赤外光が通過する組織中の Hb (ヘモグロビン: Hemoglobin) の酸素化状態が変化すると、吸光度の差から近赤外光の強度が変化するので、この変化の違いを計測することで、酸素化 Hb の濃度変化を測定できる[酒谷 2012].

このように、近赤外光を頭部に照射することで、酸素化 Hb の濃度変化から頭部表面の脳血流量を評価できるとされている. たとえば、うつ病や統合失調症といった精神疾患患者について、言語流暢性課題や指タッピング課題時の脳血流を NIRS により計測したところ、健常者とは異なる変化が見られたことが報告されている[Suto 2004]. また NIRS により計測された脳血流は、反復経頭蓋磁気刺激法 rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) の強度に応じて変化することが知られており、その影響の強さを評価可能であるとされている[Hanaoka 2007][Aoyama 2009]. 加えて、自覚的な眠気や疲労の程度と言語流暢性課題における脳血流量の変化は相関することが報告されており[Suda 2008][Suda 2009], 実生活環境における支援にも応用できる可能性が示されている.

一方で、脳血流は脳以外の循環器活動の影響を受けることが知られている. たとえば、Kuo らは、脳血流と手指の血圧に含まれる変動成分は、高周波成分・低周波成分ともに高い相関を示すことを報告している[Kuo 1998]. このうち、作業に依存しない循環器活動の変化については、ブロックデザインと呼ばれる安静と課題を繰り返す実験プロトコルを課して、その加算平均波形を導出することで、影響を除去できるとされているが、課題の影響による循環器活動の変化については、影響が見られると考えられる. そのため、NIRS により評価可能な脳血流は、脳の神経細胞の活動由来の変化と、自律神経による循環器活動の変化の2つの要因が合わさった結果として、変化する特性を有しているといえる.

### 5.2.3 先行研究における自律神経活動・循環器活動に対する匂い刺激の影響

前節までに、匂い刺激が脳・自律神経活動に影響を与えること、脳血流計測により脳活動を評価可能であることについて述べた。本節では、先行研究において報告されている脳・自律神経活動に対する匂い刺激の影響とその問題点について述べる。

自律神経活動に影響する匂いのうち、交感神経活動の亢進および副交感神経活動の抑制を促進する匂いとしては、グレープフルーツの匂いが挙げられる[Nagai 2014]。たとえば、Tanida らは、ラットに対してグレープフルーツの主成分であるリモネンの匂いを提示すると、交感神経活動の亢進および副交感神経活動の抑制、血圧の上昇、体温の上昇が見られることを報告している[Tanida 2005][Tanida 2008]。またヒトに対する匂い刺激の影響としては、Haze らの研究において、図 5.2(a)に示すように、グレープフルーツの匂い刺激を3分間提示することで、血圧変動から推定した交感神経活動が亢進したと報告している[Haze 2002]。このように、グレープフルーツの匂い刺激を提示することで、自律神経活動および自律神経活動に制御されている循環器活動が変化することが知られている。

また脳活動に影響する匂いについては、NIRS による脳血流変化による評価としても研究が行われており[Ferrari 2012]、ストロベリーやバニラの匂い刺激を提示することで、脳血流が変化することが報告されている[Bartocci 2001][Ishimaru 2004][Harada 2006]。このような匂い刺激に対する脳血流応答については、たとえば Harada らの研究において、図 5.2(b)に示すように、匂い刺激を提示開始してから 10-15 秒後に、前頭部における酸化 Hb 濃度の上昇が見られ、刺激後 30 秒程度で元の値に戻ることが報告されており[Harada 2006]、比較的緩やかな応答が見られるとされている。このように、匂い刺激によって、自律神経活動の変化に加えて、脳血流応答が見られることが知られている。

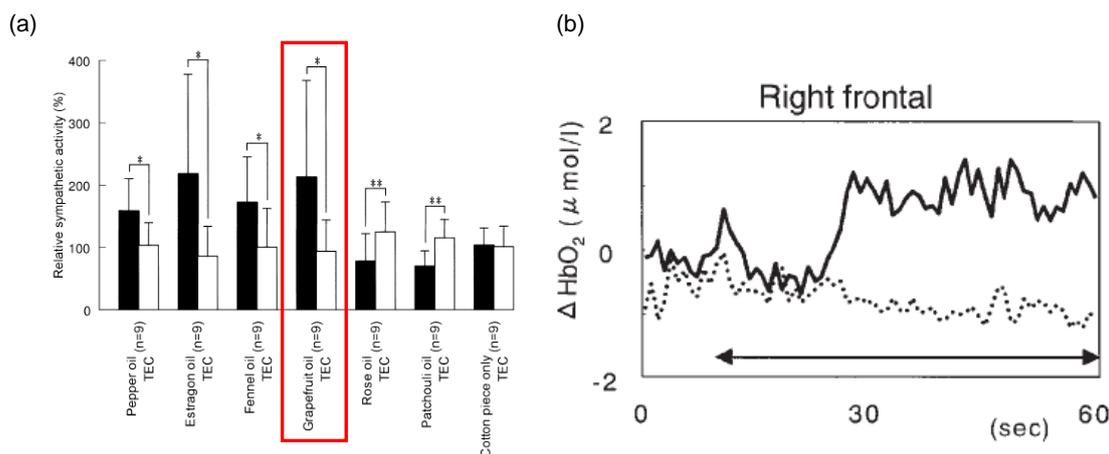


図 5.2 先行研究における匂い刺激に対する脳・自律神経活動の変化[Haze 2002][Harada 2006] ([Haze 2002]は一部改編)

(a) 匂い刺激による血圧変動から推定した交感神経活動変化。赤枠はグレープフルーツによる影響を示す。黒：グレープフルーツ，白：匂い無し，(b) 匂い刺激による脳血流変化

しかしながら、先行研究における匂い刺激に対する脳・自律神経活動の変化の評価は、匂い刺激の濃度や時間を制御できておらず、数分以上の比較的長時間の刺激に対する応答のみを評価している。たとえば、前述の Harada らによる匂い刺激に対する脳血流応答の評価[Harada 2006]や、Avilov らによる自律神経活動が異なる被験者間における匂い刺激に対する応答の違いを評価した研究[Avilov 2008]は、匂い紙法により匂い刺激を提示しており、匂い刺激の濃度や時間を精度良く制御できていない。概日リズムによる自律神経活動の変化といった、小さな活動変化を評価するためには、匂い刺激の濃度や時間を精度良く制御することで定量的な匂い刺激を提示することが必要である。また、内分泌系を介した自律神経活動の作用の影響を除いて、副交感神経活動や交感神経活動の作用を評価するためには、長くとも数十秒程度の刺激時間に限定する必要がある。このような問題点は、多くの先行研究において解決されておらず、そのために定量的な匂い刺激や短時間の匂い刺激に対する応答は十分に明らかにされていない。

#### 5.2.4 自律神経活動評価に向けた匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答評価

前節までに、匂いは自律神経活動および概日リズムを制御している視交叉上核と関係すること、匂い刺激により長期的な循環器応答が見られることを述べた。匂いによる影響は、感覚器（嗅覚）を通じて作用する点で、嚥下や呼吸間隔変化、姿勢変化といった外部刺激とは異なるが、長期的な応答が見られるために内分泌系を介した作用を評価できる可能性があるとともに、概日リズムによる影響が見られることを期待できる。そのため、定量的な匂い刺激の提示を実現し、短時間の匂い刺激に対する応答評価を含めた匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答を評価することは有用性が高いと考えられる。

そこで本研究では、上記の問題点を解決する方法として、オルファクトメータ法によって定量的かつ繰り返し匂い刺激を提示可能な装置を開発する。前述のように、オルファクトメータ法により匂い刺激装置を開発することで、匂い刺激の濃度や時間を高精度に評価可能である[Johnson 2007][Schmidt 2010][Olsson 2011][Sezille 2013]。特に、岸田らの研究によって、オルファクトメータ法による匂い刺激装置を用いて、短時間のグレープフルーツの匂い刺激の繰り返しによって RRI および RSA 振幅の変化が見られることが報告されており[岸田 2015]、循環器応答評価における有用性が示されている。

そこで本研究では、オルファクトメータ法による匂い刺激装置を開発し、刺激時間・濃度を高精度に制御したグレープフルーツの匂い刺激を提示することで、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答とその概日リズムによる影響について評価する。

### 5.3 実験手法

本研究では、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答とその概日リズムによる影響を評価する実験を行った。具体的には、朝・昼・夜の3種類の時間帯において、匂い刺激を提示する実験を行い、呼吸位相領域解析を用いて心拍・血圧応答を抽出した。またブロックデザインによる匂い刺激実験を行うことで、加算平均によって匂い刺激に対する脳血流応答を抽出した。具体的な実験プロトコル・測定項目を以下に述べる。

#### 5.3.1 実験プロトコル

循環器・呼吸器に疾患の無い、健常な若年男性7名(23.4±1.8才)を被験者として、実験を行った。実験プロトコルを図5.3に示す。実験を行うタイミングは第2章、第3章、第4章と同様に、午前8時30分から午前9時30分の間(朝)、午後2時30分から午後3時30分の間(昼)、午後8時30分から午後9時30分の間(夜)の3種類の時間帯で行った。尚、図5.3(a)に示すように、匂いに対する慣れによる影響を考慮して、3回の実験は日を分けて行い、実験順序はランダムとした。各実験における実験プロトコルは、図5.3(b)に示したように、同一刺激の影響の違いを評価するため、全て共通とした。全体の計測時間は1320秒として、実験は全て座位状態でいった。最初に300秒の安静状態の後、30秒間のグレープフルーツの匂い刺激と90秒間の安静を1セットとして、6セットの匂い刺激を繰り返した。最後に、300秒の安静状態を設けて、実験終了とした。

本実験で開発した匂い刺激装置を図5.4に示す。本装置は、先行研究[岸田 2015]に基づいて開発した装置であり、図5.4(a)に示したように、本装置はエアポンプによって送り出された空気を、エアチューブを介して被験者の鼻腔内に提示する仕組みである。空気の通り道を2種類設けて、電磁弁によって制御することで、任意の通り道を指定することができる。本実験では、通路の一方にグレープフルーツオイルを0.5ml入れた試験管を組み込んだビーカー、もう一方は同量の水のみが入ったビーカーに接続し、空気がグレープフルーツオイルの入ったビーカーを通す場合、被験者にグレープフルーツの匂い刺激を提示可能であり、逆に水のみが入ったビーカーを通す場合には匂いをつけないガスを提示可能な仕組みとなっている。そのため、電磁弁を切り替えることで、グレープフルーツ刺激から無臭の空気に切り替え可能であり、被験者の残留匂いガスの吸引を防ぐことが可能である。また電磁弁の開閉タイミングを調整することで、匂い刺激の時間を調整し、短時間の刺激を提示することも可能である。本実験では、匂い刺激装置の構成として、2500ml/minの流量のエアポンプ、匂い物質が吸着しにくいとされるフッ素樹脂加工によるタイゴンチューブ(SE-200, アズワン)、2分岐の電磁弁(025E1-2-11, コガネイ)、グレープフルーツオイルまたは水を入れるビーカーとして500mlのフィルター付ねじ口洗浄びん(6-758, 柴田化学)、エアポンプと電磁弁、電磁弁とビーカー等のチューブ接続にポリプロピレンチューブジョイント(PDSM 5-4042-30, アズワン)を用いた。

先行研究の匂い刺激装置は、手動で空気弁を操作することで、匂い刺激を提示していた

が、本研究では電磁弁を用いて匂い刺激の提示時間を制御した。また、図 5.4(b)に示すように、本実験では循環器応答を強く誘起するため、0.5ml のグレープフルーツオイル (HE0010, ハイパープランツ) を入れた 2 つのビーカーを直列に接続し、高濃度のグレープフルーツの匂い刺激を提示可能とした。

匂い刺激の濃度については、各実験において空気中の揮発性有機化合物 VOC (Volatile Organic Compounds) を計測可能な VOC センサ (VOC-121H, OSP) を用いて計測を行った。VOC センサは、被測定物質に接触することで膨潤する高分子薄膜にレーザー光を当てて、膨潤の程度によりレーザーの反射と干渉に生じた変化から、空気中の被測定物質の濃度を測定する干渉増幅反射装置法 (IER 法, Interference Enhanced Reflection Method) を用いたセンサである。この手法を用いることで、VOC センサの再現性・直線性を高めることができるとされているため、本研究においても同様の装置を用いた。また、VOC センサによるガス濃度はトルエン換算値として出力されるが、本装置を用いたグレープフルーツオイルに含まれる主要 2 成分の濃度について、高精度に解析可能なガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC-MS: Gas Chromatography Mass Spectrometry) を用いた事前分析と参照することで、より定量的に匂い濃度を確認可能としている。尚、先行研究における事前分析の結果、VOC 濃度が 10100ppm における主要 2 成分の匂い物質の濃度は、リモネン 280ppm, ミルセン 2.70ppm となっており、線形性を仮定して、本研究で提示した匂い刺激濃度を算出した。

尚、本実験は概日リズムによる影響を評価するため、被験者には規則正しい生活リズムで生活することを指示した。具体的には、実験 7 日前から 22 時以降の就寝および 8 時以前の起床を厳守すること、実験前夜からカフェイン・アルコールの摂取、喫煙、激しい運動を避けること、の 2 点を指示した。また食事による血圧低下の影響[日本自律神経学会 2007]を避けるため、各実験の 2 時間前から実験終了まで、飲食を避けるように指示した。

また本実験は、東京大学先端科学技術研究センターの倫理委員会の承認を得て行った。

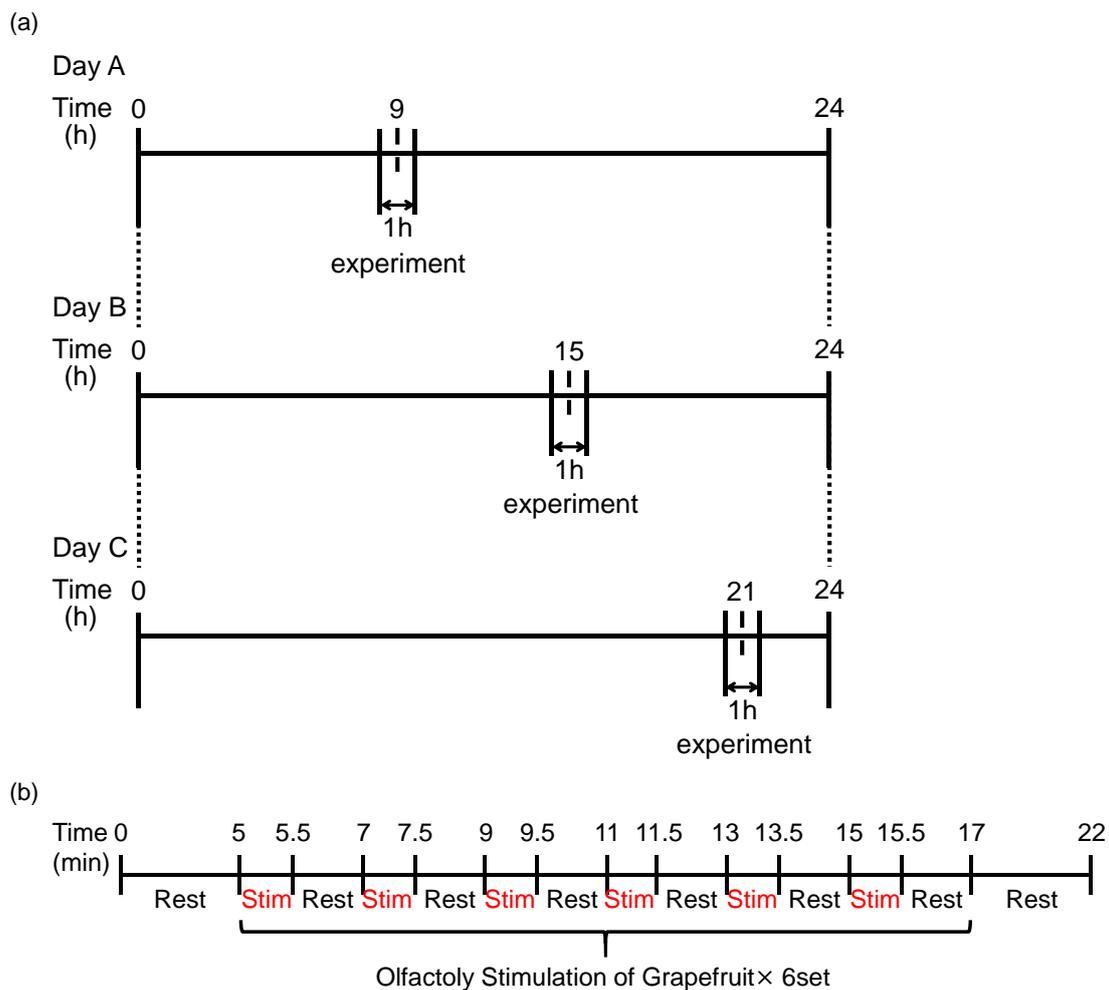


図 5.3 匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答評価の実験プロトコル

(a) 3 日間における実験を行うタイミング, (b) 各実験プロトコル

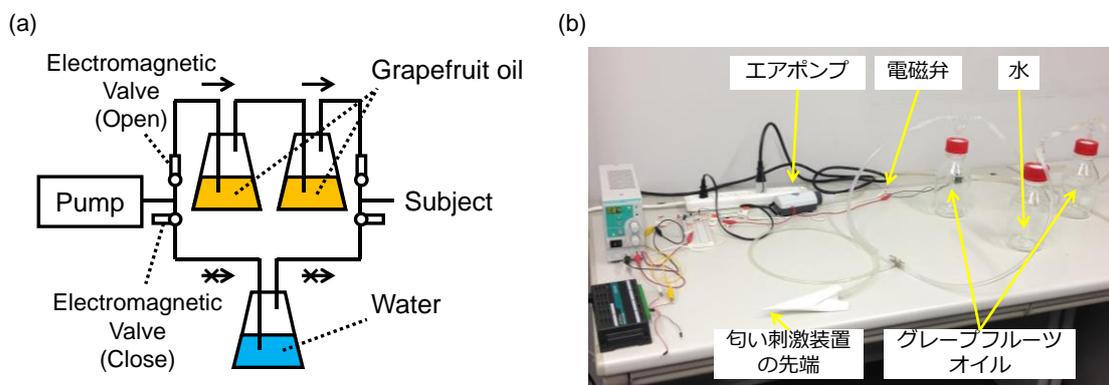


図 5.4 本実験で開発した匂い刺激装置

(a) 匂い刺激装置の概念図, (b) 実際に使用した匂い刺激装置

### 5.3.2 測定項目

測定項目は、心拍・血圧、呼吸、脳血流および加速度データとした。各計測センサを装着した被験者の様子を図 5.5 に示す。

データの測定は、心拍、血圧および加速度は 1000Hz、呼吸は 100Hz、脳血流は 10Hz で行った。心拍・血圧・呼吸・加速度データは第 2 章と同様の機器を用いて計測を行い、心拍データは心電計 (AC-601G, 日本光電) を用いて測定した。また血圧データは、トノメトリ法による血圧計 (BP-608EV, コーリンメディカルテクノロジー) により測定した。呼吸データは、誘導プレチスモグラフ (レスピトレース標準型, A.M.I) を胸部および腹部に装着して、測定した。また実験中に大きな体動が見られなかったことを確認するため、頭部に加速度センサ (8305A2M4, キスラー) を装着して測定した。脳血流については、光トポグラフィ装置 (ETG-4000, 日立メディコ) を用いて測定を行った。実験に用いた光トポグラフィ装置とそのチャンネル位置を図 5.6 に示す。

また各実験時に鼓膜温計 (MC-510, オムロン) を用いて鼓膜温を測定し、概日リズムが見られることを確認した。

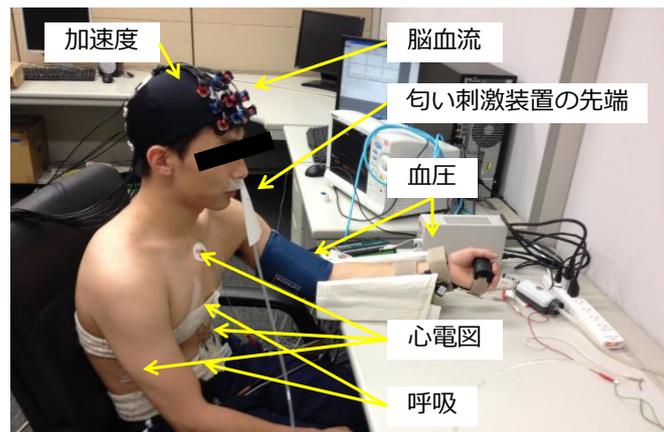


図 5.5 各計測センサを装着した被験者の様子

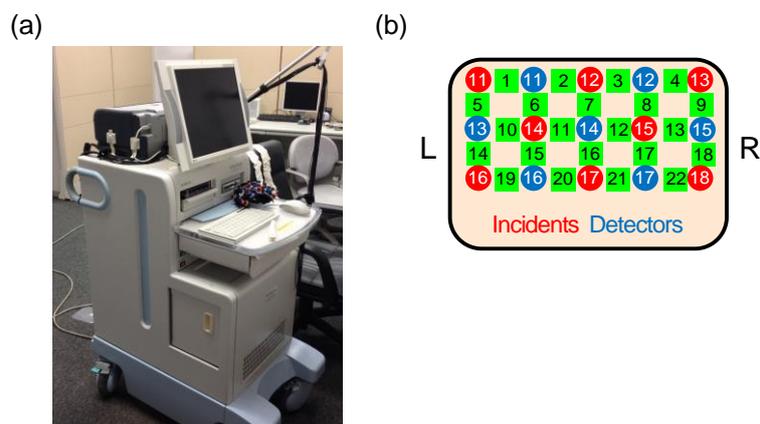


図 5.6 実験に用いた光トポグラフィ装置とチャンネル位置

(a) 実験に用いた光トポグラフィ装置, (b) チャンネル位置

## 5.4 解析手法

計測した生体信号の解析手法及び統計解析手法について、それぞれ以下に述べる。

### 5.4.1 信号処理手法

本実験の心拍・血圧評価に向けた信号処理手法を図 5.7 に示す。図 5.7 に示すように、RM の抽出アルゴリズムは第 3 章、第 4 章で用いた信号処理と同様である。ただし、図 5.7 の信号処理のうち、Data Division および Spectral Analysis における処理が異なっているため、これらの処理について記述する。

#### • Data Division

本実験では、匂い刺激中および匂い刺激後の心拍・血圧応答評価のため、呼吸位相に応じて得られた RRI, SBP, DBP データについて、安静時のデータに加えて、グレープフルーツの匂い刺激中、匂い刺激後 0 秒から 30 秒、30 秒から 60 秒、60 秒から 90 秒、の 4 ブロックに分けて RM 波形を抽出した。

また上記と併せて、匂い刺激を断続的に繰り返すことによる長期的な変化についても評価を行うため、匂い刺激前後の安静時データおよび匂い刺激の 2 セット毎の各 4 分間の 5 ブロックに分けて RM 波形を抽出した。

#### • Spectral Analysis

匂い刺激による影響については、短期的な変化に加えて、長期的な変化が見られる可能性が考えられる。そこで、交感神経活動や内分泌系の指標とされる心拍動の LF 成分および VLF 成分をスペクトル解析により抽出し、比較を行った。具体的には、RRI を 4Hz にリサンプリングした後、ハミング窓付き高速フーリエ解析 (FFT: Fast Fourier Transform) により、LF 成分は 0.04-0.15Hz, VLF 成分は 0.003-0.04Hz の周波数帯のパワースペクトルを導出した。

また、脳血流については、以下の流れで加算平均を行い、匂い刺激に対する応答を抽出した。尚、先行研究において、匂いによる脳血流変化は前頭で強く見られることが報告されている [Harada 2006] ため、信号処理に用いたチャンネルは、前頭の 4ch (ch1-4) とした。

1. 心拍動による 1Hz 付近の成分を除去するため、5 秒の移動平均処理を施す
2. NIRS の信号はゆらいでいるため、タスク前後の値によりベースラインを作成し、タスクと関連しない変動成分を除去する。具体的には、タスク前後 15 秒間のデータを用いて、最小二乗法により線形化して、線形成分をタスク時のデータから差し引く
3. タスク時のデータを用いてアンサンブル平均して、匂い刺激に対する応答を抽出する

以上の信号処理手法に基づいて、平均 RRI, SBP, DBP, RSA 振幅, RRI の LF 成分・VLF 成分, 脳血流について、比較を行った。

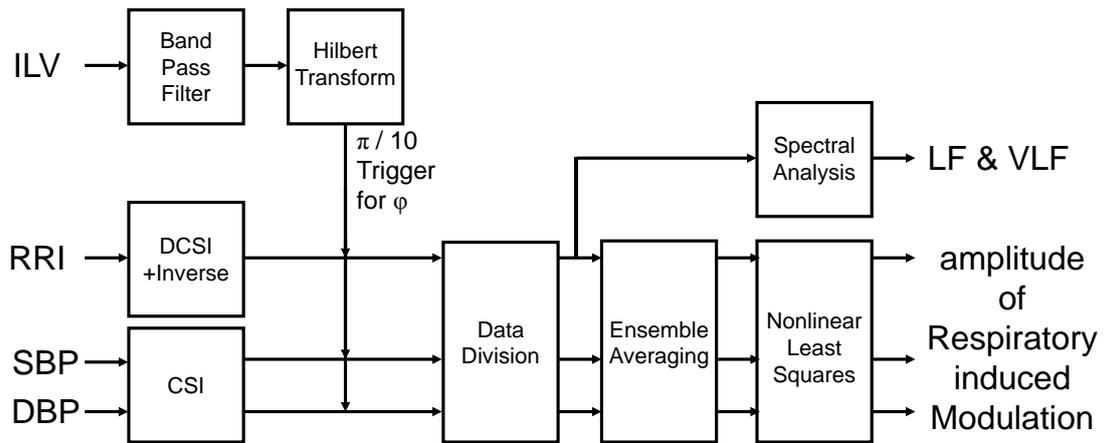


図 5.7 匂い刺激に対する心拍・血圧応答評価の信号処理アルゴリズム

ILV: Instantaneous Lung Volume, RRI: R-R interval, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, DCSI: Derivative of Cubic Spline Interpolation, CSI: Cubic Spline Interpolation, LF: Low Frequency, VLF: Very Low Frequency

#### 5.4.2 統計解析手法

本実験では、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答とその概日リズムによる影響を評価するため、第2章・第4章と同様に、3つのステップで評価を行った。尚、統計解析手法として、1つ目・2つ目のステップについては1元配置分散分析 (one-way ANOVA) を用いて、3つ目のステップについては2元配置分散分析 (two-way ANOVA) を用いて、その後 Bonferroni 補正つき paired t-test によって、多重比較の補正を行った上で検定を行った。それぞれの評価ステップについて、以下に記述する。

1つ目のステップとして、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の評価を行った。具体的には、刺激前安静時のデータに対して、グレープフルーツの匂い刺激中、匂い刺激後0秒から30秒、30秒から60秒、60秒から90秒の RRI, SBP, DBP および RSA 振幅を比較するとともに、匂い刺激毎の脳血流変化を評価することで、短期的な匂い刺激の影響を評価した。また、刺激前安静時のデータに対して、1-2回目、3-4回目、5-6の回目の刺激セットおよび刺激後安静時における RRI, SBP, DBP, RSA 振幅, RRI の LF・VLF 成分について比較することで、長期的な匂い刺激の影響を評価した。尚、概日リズムによる影響を除去するため、それぞれの心拍・血圧・脳血流データについては、各被験者の朝・昼・夜の平均値を用いた。

2つ目のステップとして、概日リズムの評価を行った。具体的には、朝・昼・夜の鼓膜温、安静時の平均 RRI・SBP・DBP および RSA 振幅を比較することで、概日リズムによる評価を行った。

最後のステップとして、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の概日リズムによる影響評価を行った。具体的には、1つ目のステップにおいて比較した心拍・血圧・脳血流応答について、朝・昼・夜の間で比較することで、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の概日リズムによる影響評価を行った。

## 5.5 実験・解析結果

前述のように、本実験では、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答とその概日リズムによる影響について、3つのステップで評価を行ったため、それぞれのステップについて、結果を示した上で考察を行う。

### 5.5.1 匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答

匂い刺激に対する短期的な心拍・血圧・脳血流応答評価として、匂い刺激前、匂い刺激中、匂い刺激後の平均 RRI・RSA 振幅・SBP・DBP、脳血流について、被験者7名の平均結果を図 5.8 に示す。それぞれの項目について、以下に結果を述べる。

RRI については、図 5.8(a)に示したように、刺激前安静時に比べて、グレープフルーツによる匂い刺激の 30 秒後から 60 秒後において、RRI が有意に低い値を示した。

RSA 振幅・SBP・DBP については、図 5.8(b)(c)(d)に示したように、グレープフルーツの匂い刺激によって、短期的には有意な変化が見られなかった。

脳血流量を反映する酸化 Hb については、図 5.8(e)に示したように、グレープフルーツの刺激開始 5-10 秒程度後から急激に低下し、刺激終了の約 15 秒後から徐々に回復する様子を確認できた。

また、匂い刺激に対する長期的な心拍・血圧応答として、刺激前安静時、1-2 回目、3-4 回目、5-6 回目の刺激セットおよび刺激後安静時における RRI, RSA 振幅, RRI の LF・VLF 成分, SBP, DBP, の結果を、図 5.9 に示す。長期的な心拍・血圧応答について、RRI, RSA 振幅, RRI の LF 成分・VLF 成分, SBP は有意な変化は見られなかった一方で、DBP において刺激前安静時に比べて 3-4 回目の刺激時に高い値を示す傾向が見られた。

以上の結果から、本実験において、匂い刺激に対する短期・長期的な心拍・血圧および短期的な脳血流応答を確認できた。これらの結果を踏まえて、概日リズムによる影響および匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の概日リズムによる影響を評価した結果を次項に示す。

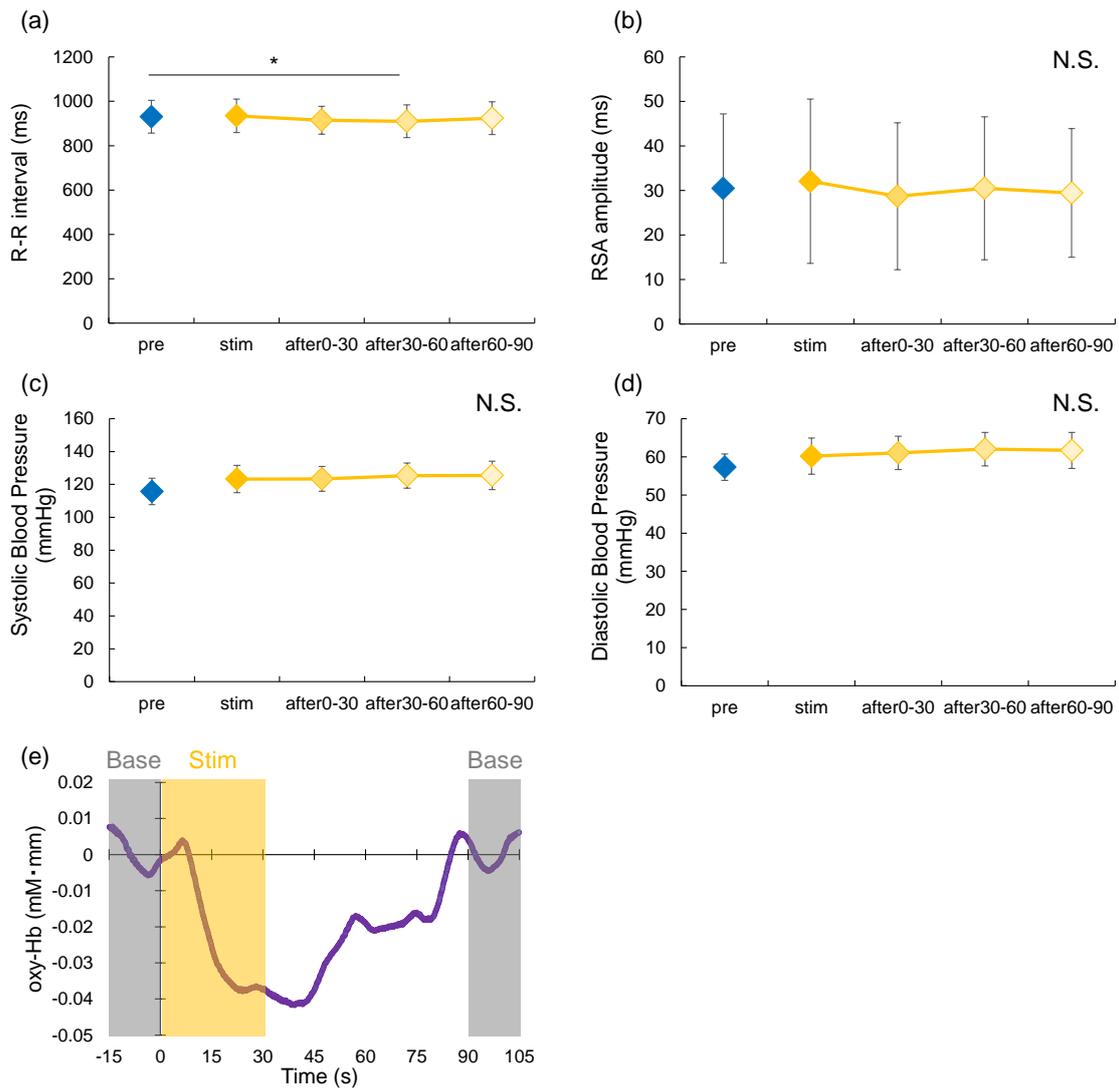


図 5.8 匂い刺激に対する短期的な心拍・血圧・脳血流応答評価

匂い刺激前, 匂い刺激中, 匂い刺激 0-30 秒後, 30-60 秒後, 60-90 秒後の (a) 平均 RRI, (b) RSA 振幅, (c) 平均 SBP, (d) 平均 DBP および (e) 匂い刺激前, 匂い刺激中, 匂い刺激後の酸化 Hb. \*:  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

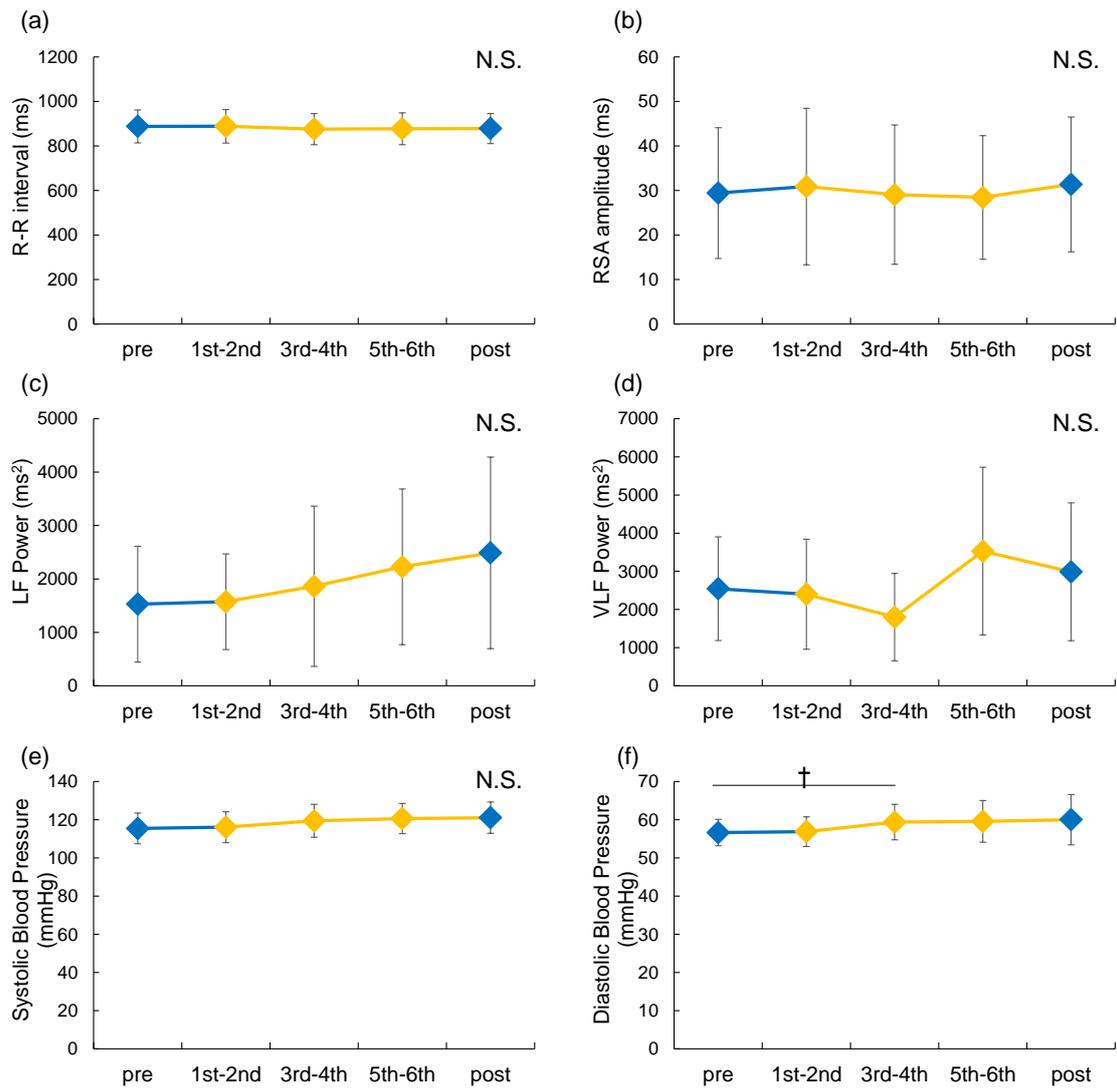


図 5.9 匂い刺激に対する長期的な心拍・血圧応答

刺激前安静時, 1-2 回目, 3-4 回目, 5-6 回目の刺激セットおよび刺激後安静時における, (a) 平均 RRI, (b) RSA 振幅, (c) RRI の LF 成分, (d) RRI の VLF 成分, (e) 平均 SBP, (f) 平均

DBP. †:  $p < 0.10$ , N.S.: Not Significant

### 5.5.2 概日リズムによる影響

概日リズムによる影響の評価として、朝・昼・夜における匂い刺激の濃度、鼓膜温、安静時の平均 RRI・RSA 振幅・SBP・DBP について、被験者 7 名の平均結果を図 5.10 に示す。それぞれの項目について、以下に結果を述べる。

匂い刺激の濃度については、図 5.10(a)より、朝・昼・夜において有意な差は見られなかった。そのため、朝・昼・夜において同程度の強度の匂い刺激を提示できたといえる。尚、全実験における平均値として、匂い刺激濃度はリモネン  $425.33 \pm 12.28 \text{ ppm}$ 、ミルセン  $4.06 \pm 0.12 \text{ ppm}$  となった。

鼓膜温については、図 5.10(b)より、朝の鼓膜温に比して、夜の鼓膜温が有意に高い結果が得られた。また RRI については、図 5.10(c)より、朝の RRI に比して、昼の RRI が有意に小さかった。RSA 振幅については、図 5.10(d)より、有意な差が見られず、また昼の RSA 振幅は朝よりも小さかったが、夜の RSA 振幅は朝よりも大きい値を示した。SBP、DBP については、図 5.10(e)(f)より、有意な差は見られなかったが、朝に比べて昼・夜の SBP・DBP が高い値を示した。

これらの結果は、RSA 振幅を除いて第 2 章・第 3 章と同様に、先行研究[Scales 1988][Burgess 1997][Li 2011][Yoshizaki 2013][Shewood 2002]における鼓膜温、心拍及び血圧の概日リズムと一致しており、本実験においても概日リズムが見られたといえる。

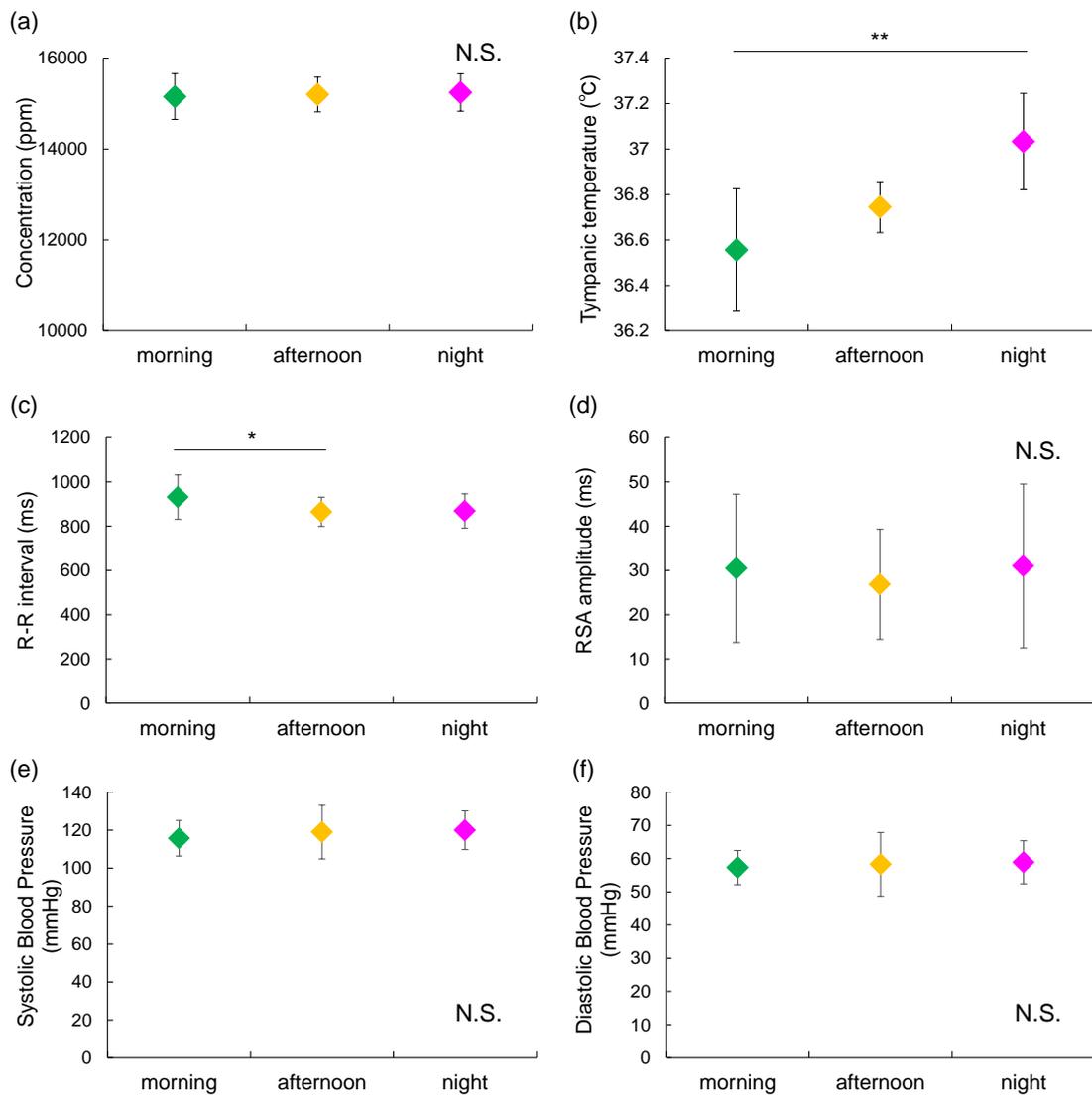


図 5.10 本実験における概日リズム

朝・昼・夜における (a)匂い刺激濃度, (b) 鼓膜温, それぞれの安静時における (c) 平均 RRI, (d) RSA 振幅, (e) 平均 SBP, (f) 平均 DBP. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

### 5.5.3 匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の概日リズムによる影響

匂い刺激が心拍・血圧・脳血流応答の概日リズムによる影響評価として、朝・昼・夜の匂い刺激時の短期的な RRI, RSA 振幅, SBP, DBP および脳血流の結果を図 5.11 に示す。

RRI については、図 5.11(a)に示したように、交互作用がみられ ( $p<0.05$ )、昼・夜では有意な差が見られなかった一方、朝においては、刺激前安静時に比べて、グレープフルーツによる匂い刺激の 30 秒後から 60 秒後において、RRI が有意に低い値を示した。また RSA 振幅については、図 5.11(b)に示したように、前項の匂い刺激に対する RSA 振幅の変化と同様に、有意な差は見られなかった。

SBP・DBP については、図 5.11(c)(d)に示したように、それぞれ交互作用がみられ ( $p<0.05$ )、匂い刺激によって昼・夜は有意な差が見られなかった一方で、朝においては匂い刺激中に有意に高い値を示した。具体的には、SBP は、刺激前安静時に比して、刺激中・刺激後の全てのブロックにおいて有意に高い値を示し、DBP は、刺激前安静時に比して、刺激直後から 30 秒後、30 秒後から 60 秒後のブロックにおいて有意に高い値を示した。

脳血流については、図 5.11(e)より、朝・昼・夜に共通して酸化 Hb の減少が見られた。その中で、図 5.11(f)より、夜における酸化 Hb の減少は、他の 2 つの時間帯に比べてやや小さい様子が見られたが、刺激中の各被験者の酸化 Hb の平均値を比較したところ、有意な差は見られなかった。

また、朝・昼・夜の匂い刺激時の長期的な RRI, RSA 振幅, RRI の LF・VLF 成分, SBP, DBP の結果を図 5.12 に示す。RRI, RSA 振幅, RRI の LF・VLF 成分については、図 5.12(a)-(d)より、前節の心拍応答と同様に、長期的な変化として有意な差は見られなかった。

SBP・DBP については、図 5.12(e)(f)より、それぞれ交互作用がみられ ( $p<0.05$ )、グレープフルーツの匂い刺激によって、夜は有意な差が見られなかった一方で、朝・昼においては匂い刺激により長期的な変化として有意に高い値、または高い傾向を示した。具体的には、SBP については、刺激前に比べて、朝においては 3-4 回目の刺激から刺激後まで有意に高い値を示し、昼においては 3-4 回目、5-6 回目の刺激において高い傾向が見られた。また DBP については、刺激前に比べて、朝においては 3-4 回目に高い傾向、5-6 回目に有意に高い値が得られ、昼においては 3-4 回目に高い傾向が見られた。

以上の結果から、匂い刺激に対する心拍・血圧応答とその概日リズムの影響として、短期的な RRI の減少および短期・長期的な SBP・DBP の上昇を確認できた。しかしながら、これらの呼吸位相領域解析では、時間変化の評価は困難であることに加えて、短期と長期の SBP・DBP の変化を分離できていない。そして刺激前の安静状態と比較しているため、長期的にのみ SBP・DBP が上昇した場合であっても、短期の SBP・DBP が上昇したという結果が得られてしまう。そこで本研究では、第 2 章で提案した呼吸位相領域から時間領域に還元する信号処理手法を適用し、短期の心拍・血圧応答のみを評価する。

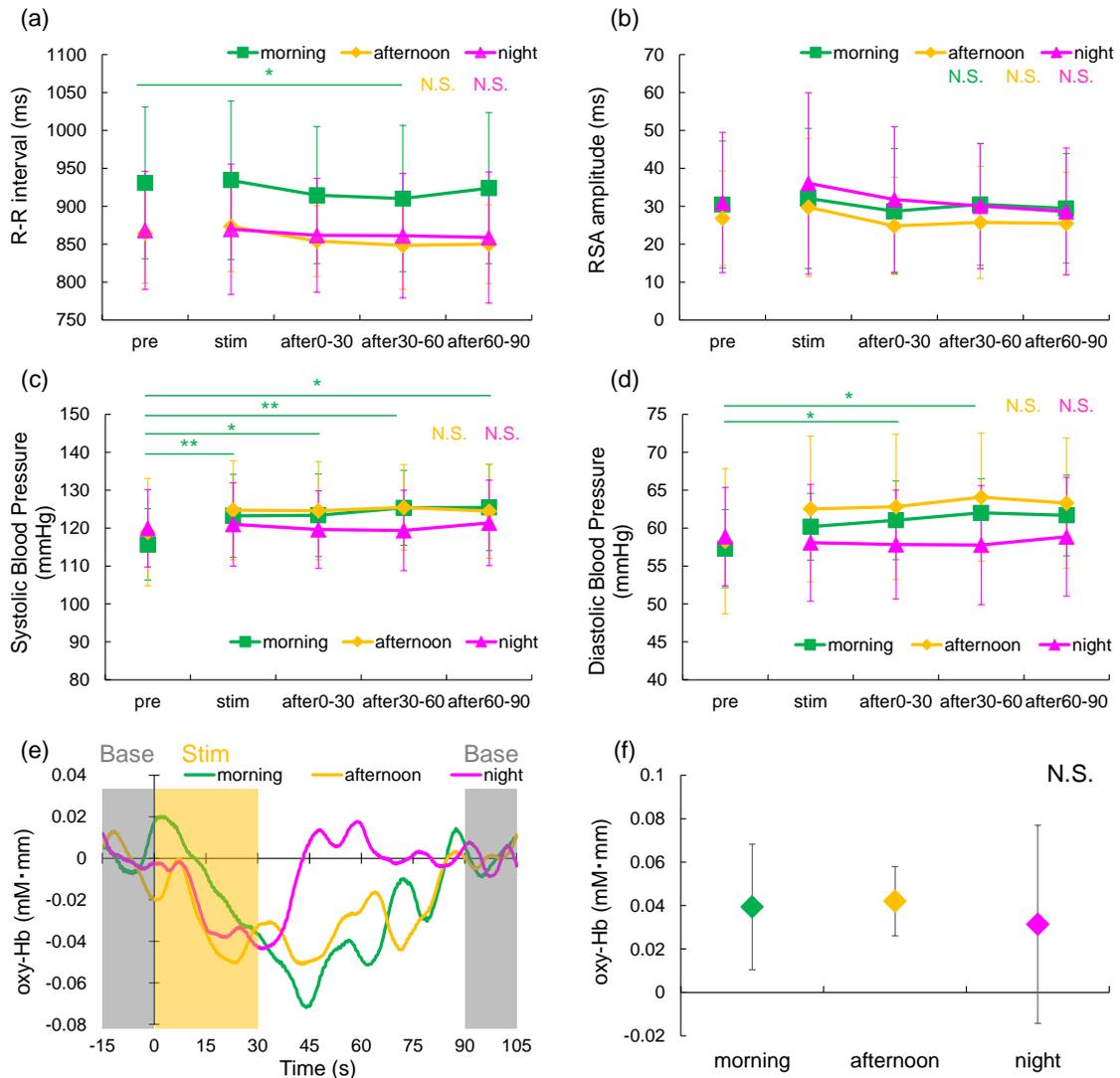


図 5.11 匂い刺激に対する短期的な心拍・血圧・脳血流応答の概リズムによる影響  
 朝・昼・夜における匂い刺激前，匂い刺激中，匂い刺激 0-30 秒後，30-60 秒後，60-90 秒後の (a) 平均 RRI, (b) RSA 振幅, (c) 平均 SBP, (d) 平均 DBP および (e) 匂い刺激前，匂い刺激中，匂い刺激後の酸化 Hb, (f) 匂い刺激中の酸化 Hb. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$ , N.S.: Not Significant

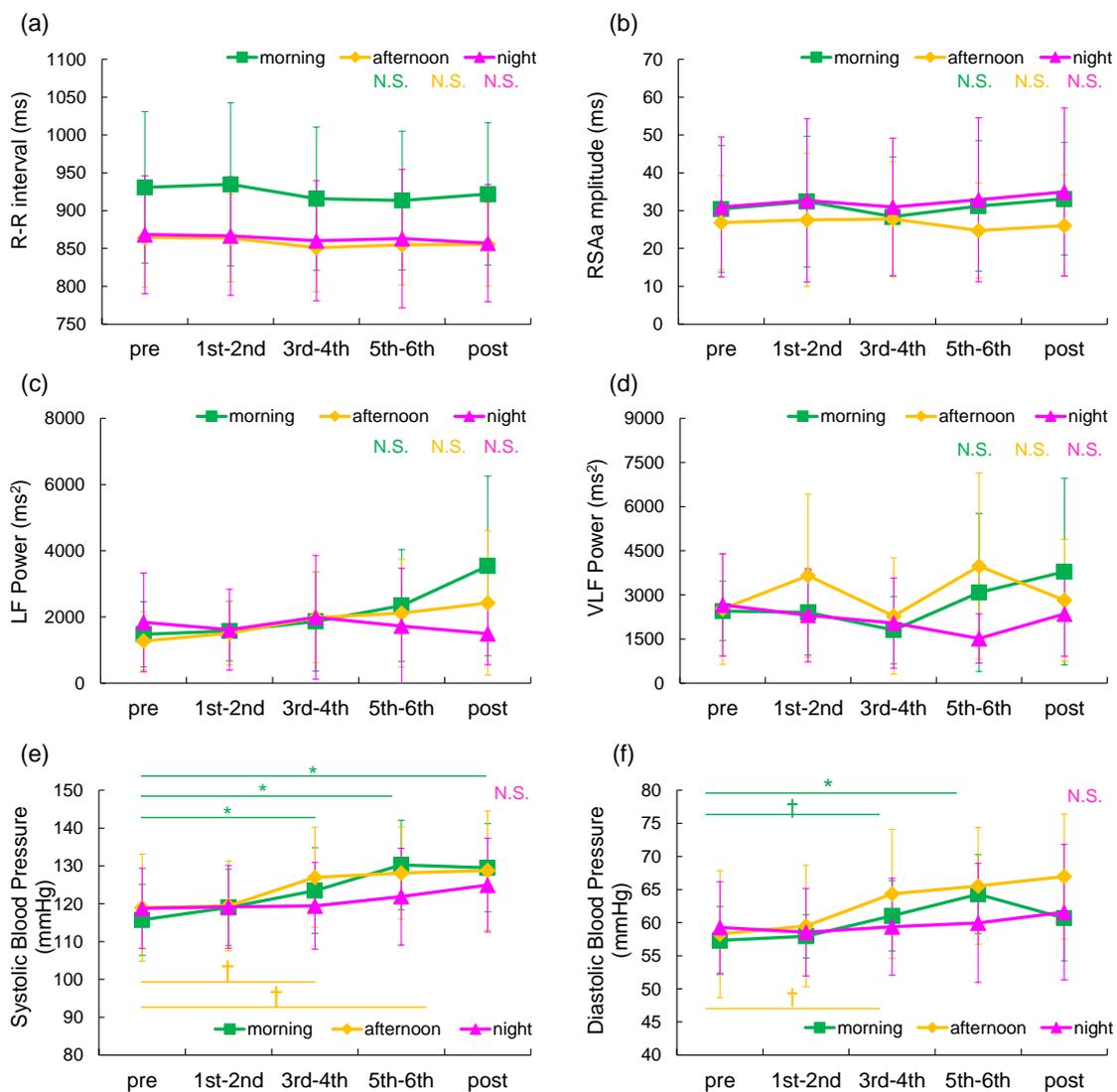


図 5.12 匂い刺激に対する長期的な心拍・血圧応答の概日リズムによる影響  
 朝・昼・夜における刺激前安静時, 1-2 回目, 3-4 回目, 5-6 回目の刺激セットおよび刺激後  
 安静時における, (a) 平均 RRI, (b) RSA 振幅, (c) RRI の LF 成分, (d) RRI の VLF 成分, (e)  
 平均 SBP, (f) 平均 DBP. \*:  $p < 0.05$ , †:  $p < 0.10$ , N.S.: Not Significant

## 5.6 呼吸位相領域から時間領域への復元手法・結果

前節で述べたように、これまでに適用した呼吸位相領域解析では、短期と長期の心拍・血圧応答を分離できておらず、刺激前の安静状態と比較した場合、長期的にのみ SBP・DBP が上昇しても、短期の SBP・DBP が上昇したという結果が得られてしまう。そこで本研究では、第2章で提案した呼吸位相領域から時間領域に復元する信号処理手法を適用し、短期の心拍・血圧応答のみを評価する。適用した信号処理手法とその結果について、以下に述べる。

### 5.6.1 呼吸位相領域から時間領域への復元解析手法

匂い刺激に対する心拍・血圧応答とその概日リズムの影響評価として、適用した信号処理手法を図 5.13 に示す。図 5.13 に示すように、第2章で適用した信号処理手法と同様の手法を用いるが、Data Selection, Subtraction の2項目における処理が異なっているため、この処理について以下に記述する。

#### ・ Data Selection

嚙下のような短期的な影響が見られる外部刺激では、嚙下前後のデータを分離することで通常時の RM を導出可能であるが、本研究の結果、刺激後の安静状態においても匂い刺激による血圧応答が見られたことから、匂い刺激前後のデータを分離して（匂い刺激の影響を受けていない）通常時の RM を導出することは困難である。従って、匂い刺激前の安静状態のデータのみを用いて、通常時の RM ( $RRI_{RM}$ ,  $SBP_{RM}$ ,  $DBP_{RM}$ , 以下まとめて  $X_{RM}(\phi)$  と表す) を導出した。

#### ・ Subtraction

匂い刺激前後の波形について、計測した心拍・血圧データから、呼吸位相を参照して通常時の RM との差を算出する。嚙下においては、嚙下 5 秒前～15 秒後のデータを抽出していたが、匂い刺激による短期的な RRI の減少は刺激 30～60 秒後に見られたことから、その前後を含めた匂い刺激 15 秒前～90 秒後の心拍・血圧データを 4Hz でリサンプリングした。その後、 $i$  番目の匂い刺激について、匂い刺激前後のデータ  $X_i(t)$  の呼吸位相を参照して、通常時の RM  $X_{RM}(\phi)$  との差  $X_i^{sub}(t)$  を導出することで、各試行における匂い刺激に対する心拍・血圧応答波形を抽出した。

以上の信号処理によって、RM や Mayer 波による内因的な循環器変動成分の影響を除去するとともに、呼吸位相領域から時間領域に復元して、外部刺激に対する循環器応答を抽出した。また、呼吸位相領域解析においては、任意のブロックに分けて心拍・血圧応答を評価したが、本研究の提案手法ではブロックに分けることなく時間変化を評価可能である。そこで、匂い刺激による短期的な RRI の減少について、朝・昼・夜における匂い刺激 0～90 秒後の RRI の最小値を算出することで、概日リズムによる影響評価を行った。尚、RRI の

減少の比較については、Bonferroni 補正つき paired t-test によって、多重比較の補正を行った上で検定を行った。

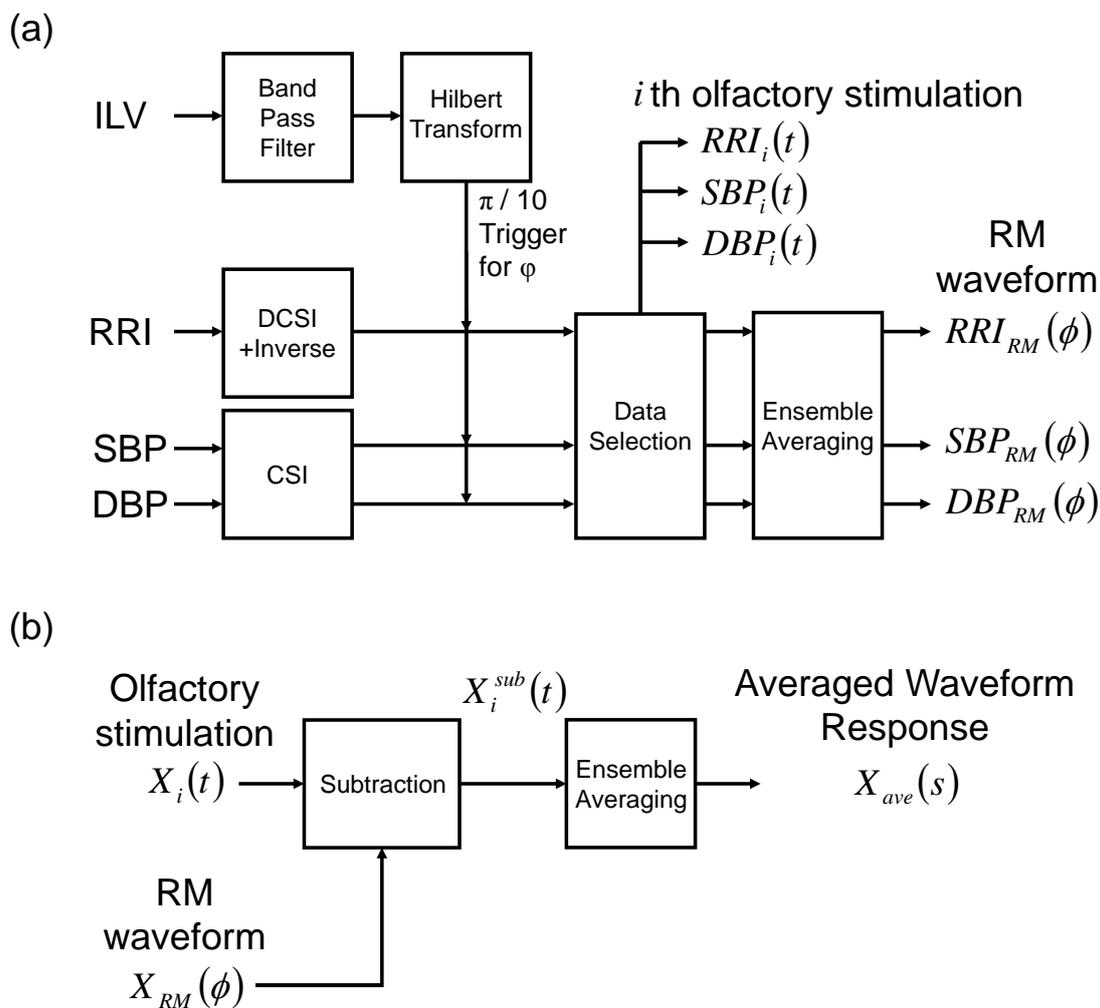


図 5.13 呼吸位相領域から時間領域への復元解析における信号処理アルゴリズム

ILV: Instantaneous Lung Volume, RRI: R-R interval, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, DCSI: Derivative of Cubic Spline Interpolation, CSI: Cubic Spline Interpolation, RM: Respiratory induced Modulation

## 5.6.2 呼吸位相領域から時間領域への復元解析結果

呼吸位相領域から時間領域への復元手法により導出した匂い刺激に対する心拍・血圧応答の結果として、朝・昼・夜の各被験者平均波形を図 5.14 に示す。それぞれの結果について、以下に説明を述べる。

RRI については、図 5.14(a)より、夜においては顕著な変化が見られなかった一方で、朝・昼においては、匂い刺激直後から徐々に減少し、刺激 60~75 秒後辺りで減少のピークを迎える様子を確認できた。そこで、朝・昼・夜における短期的な RRI の減少を比較するため、朝・昼・夜における匂い刺激 0~90 秒後の RRI の最小値 (N-RRI) を算出した結果を図 5.15 に示す。図 5.15 に示すように、匂い刺激によって、夜よりも朝の方が短期的な RRI の減少が有意に大きいという結果が得られた。

SBP・DBP については、図 5.14(b)(c)より、朝・昼・夜のいずれの時間帯においても、匂い刺激前後で顕著な変化は見られなかった。ただ、夜の SBP・DBP は匂い刺激 15 秒前~90 秒後まで 0 に近い値を示していた一方で、朝・昼の SBP・DBP は常に 0 よりも高い値を示していた。また朝・昼の SBP・DBP は、匂い刺激 15 秒前~90 秒後にかけて、徐々に上昇する様子を確認できた。

これらの結果について、適用した呼吸位相領域から時間領域への復元手法、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答とその生理学的機序、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の概日リズムによる影響と概日リズム評価に向けた評価項目の設定、の 3 つの観点から順に考察する。

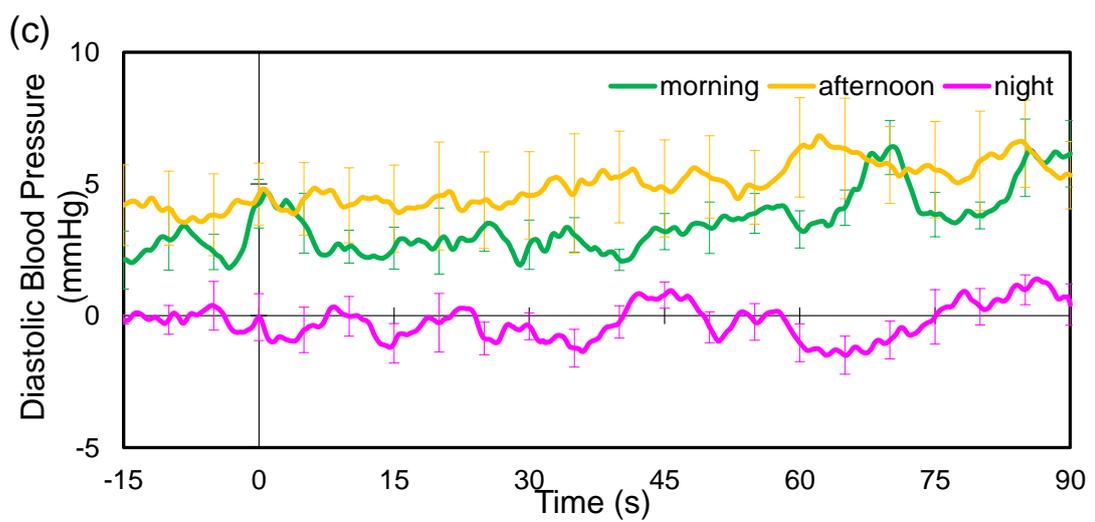
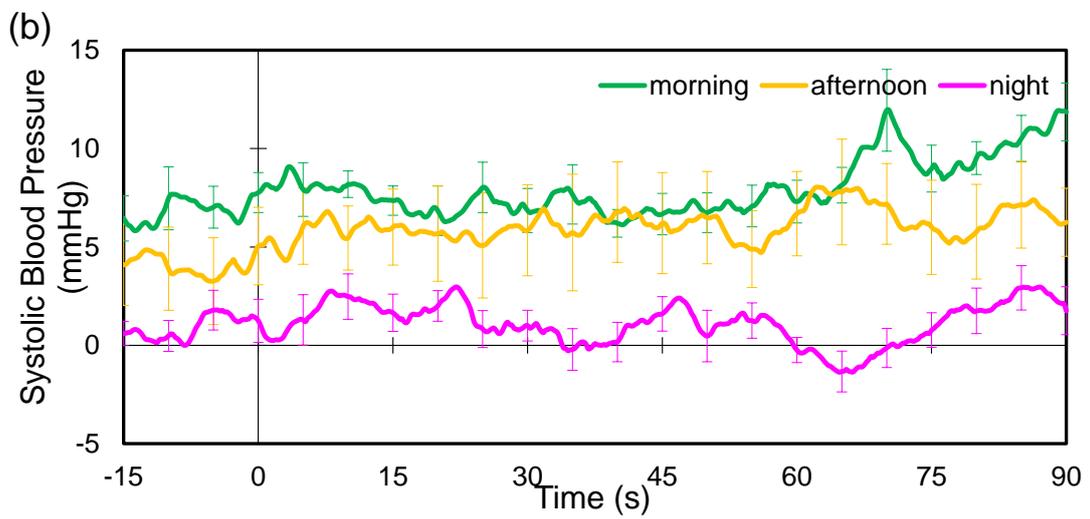
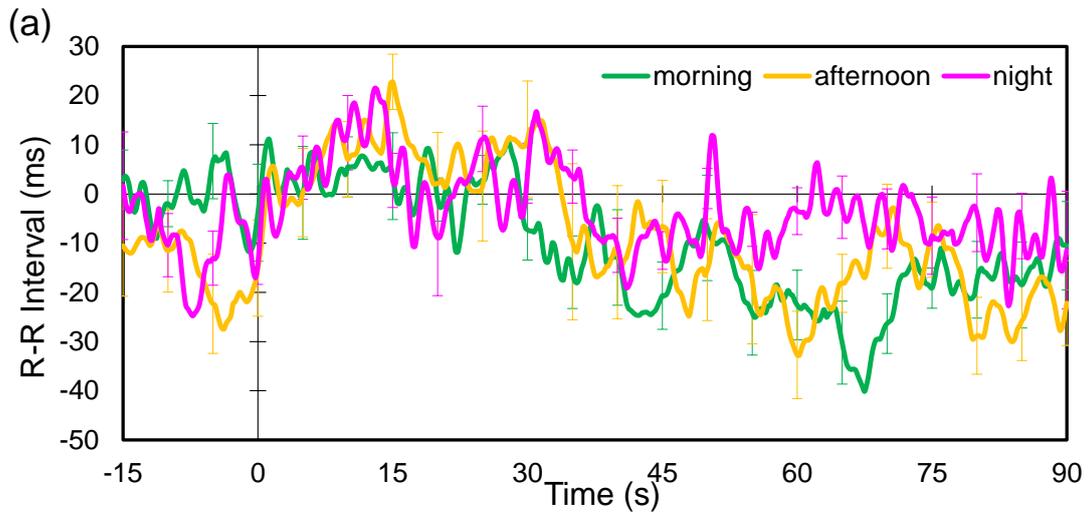


図 5.14 匂い刺激に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響  
朝・昼・夜における匂い刺激前後の(a) RRI, (b) SBP, (c) DBP

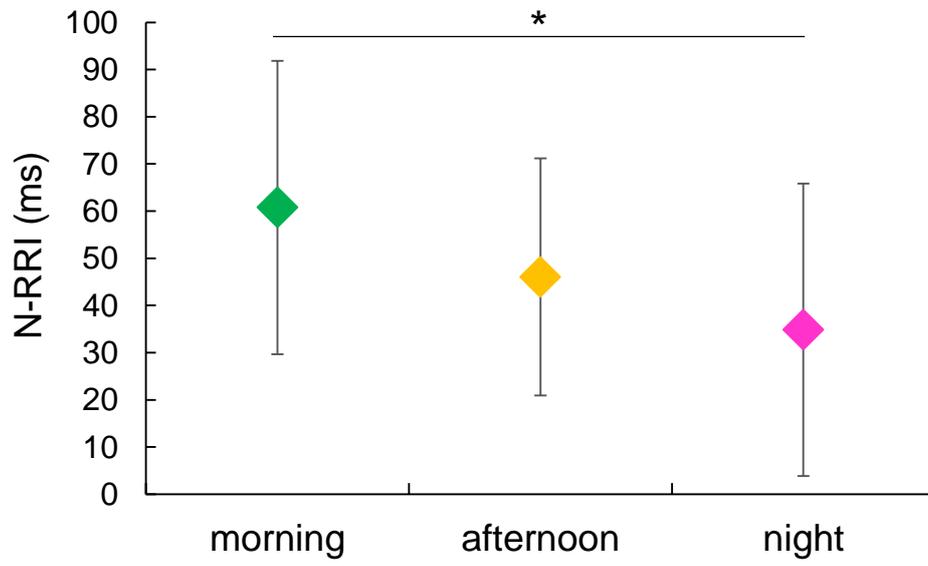


図 5.15 匂い刺激に対する RRI 減少の概日リズムによる影響

\*:  $p < 0.05$

## 5.7 考察

### 5.7.1 呼吸位相領域から時間領域への復元解析

本研究では、呼吸位相領域から時間領域への復元解析を適用することで、呼吸位相領域解析では困難であった **RRI** の時間変化、および短・長期の **SBP**・**DBP** の変化を評価した。

**RRI** の時間変化については、夜においては顕著な変化が見られなかった一方で、朝・昼においては、匂い刺激直後から徐々に減少し、刺激 60~75 秒後辺りで減少のピークを迎える様子を確認し、夜に比べて朝の方が大きく **RRI** が減少する結果が得られた。呼吸位相領域解析では、任意の解析区間を定め、その解析区間内の平均値を導出・比較する必要がある。そのため、解析区間の設定により抽出される結果が異なる場合があると考えられる。一方、呼吸位相領域から時間領域への復元解析は、解析区間内の平均値を導出不要であり、時間変化を評価することが可能である。そのため、呼吸位相領域解析のように刺激前と刺激 60~90 秒後の区間のみでの比較ではなく、刺激後 90 秒間の最小値を算出した上で、概日リズムの影響を評価することができた。

また **SBP**・**DBP** の変化については、朝・昼・夜のいずれの時間帯においても、匂い刺激前後で顕著な変化は見られなかった一方で、朝・昼の **SBP**・**DBP** は匂い刺激時刻と関係なく、徐々に上昇する様子を確認できた。そのため、呼吸位相領域解析における短期・長期の **SBP**・**DBP** 上昇は、長期的な **SBP**・**DBP** の上昇の影響を受けており、短期的な **SBP**・**DBP** の上昇は見られなかった可能性が高いと考えられる。このように、刺激前後の時間変化を抽出することで、短期と長期の変化を区別して評価できた。

このように、呼吸位相領域から時間領域への復元解析を適用することで、心拍・血圧応答のみを抽出し、時間変化の評価や短期と長期の影響の分離を実現できたといえる。従って、呼吸位相領域から時間領域への復元解析の有用性を示すことができたと考えられる。

### 5.7.2 匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答

本実験の結果、刺激前安静時に比べて、グレープフルーツによる匂い刺激の 30 秒後から 60 秒後において、**RRI** が有意に低い値を示した。また刺激前安静時に比べて、3-4 回目の刺激時に **DBP** が高い値を示した。これらの結果は、自律神経活動の変化に起因していると考えられる。特に、匂い刺激中や匂い刺激直後には **RRI** の減少が見られていないこと、**RSA** 振幅に変化が見られなかったことから、匂い刺激に対する短期的な **RRI** の変化については、副交感神経活動の作用というより、交感神経活動の亢進によって **RRI** の減少が見られた可能性が高いと考えられる。匂い刺激による **RRI** の変化については、岸田らにより 30 秒間のグレープフルーツの断続刺激に対して、1 回目の刺激後には **RRI**, **RSA** 振幅が変化しなかったこと[岸田 2015]が報告されており、先行研究とは異なる結果が得られている。これは、先行研究において匂い刺激後 90 秒間の平均値を評価に用いていることに起因していると考えられ、本研究のように 30 秒といった短い時間で解析区間を設けることで、匂い刺激による **RRI** の変化を抽出できたと考えられる。また **DBP** における長期的な変化については、短

期的な変化が見られていないことから、交感神経活動・副交感神経活動による直接的な作用よりも、内分泌系を介した作用により血圧が上昇した可能性が高いと考えられる。そのため、短期的には交感神経活動が RRI に作用し、長期的には自律神経活動の変化が内分泌系を介して血圧に作用したことで、匂い刺激による心拍・血圧応答が見られた可能性が考えられる。

脳血流については、匂い刺激開始 5-10 秒程度経過した時点から減少する様子を確認できた。先行研究における匂いによる脳血流変化としては、匂いの好き嫌いに拘らず脳血流量の増加が見られるという報告が多くなされている[Ishimaru 2004][Harada 2006]一方で、脳血流量が減少する結果[Bartocci 2001]も確認されており、生理学的機序は明らかになっていない点が多い。この点については、たとえば匂い刺激による循環器への影響は脳以外の部位に強く作用しており、全身に供給される血流量が増大した結果、相対的に脳血流量が減少した可能性が考えられるため、今後も心拍・血圧応答と併せて評価を行うことで、より詳細な生理学的機序を解明できる可能性が考えられる。

### 5.7.3 匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答の概日リズムによる影響

本実験の結果として、一日の時間帯によって、匂い刺激に対する短期的な RRI の変化および短期・長期的な SBP・DBP の変化が異なることが示された。ただし、前述のように、呼吸位相領域解析における短期的な SBP・DBP の変化は、刺激前安静時との比較であり、長期的な SBP・DBP の変化による影響であると考えられる。そのため、概日リズムによる影響として、短期的な RRI の減少および長期的な SBP・DBP の上昇が見られたと考えられる。それぞれの心拍・血圧応答について、以下に考察を述べる。

短期的な RRI については、朝に RRI が減少するという結果が得られた。一般に、朝は交感神経活動が抑制されており、副交感神経活動が活発であることから、匂い刺激により交感神経活動の亢進が促進された際に、その変化が昼・夜に比べて大きい可能性が考えられる。

また長期的な SBP・DBP については、朝・昼における血圧の上昇が見られ、朝・昼・夜の平均的な SBP の変化が見られなかったことと一致しない。これは、概日リズムの影響評価の結果として、夜において変化が見られなかったことが影響しており、血圧が変化しない夜の影響を受けて、朝・昼の血圧上昇が埋もれてしまっていた可能性が考えられる。このような長期的な SBP・DBP の変化の結果は、第 2 章や第 3 章とは異なり、内分泌系を介した自律神経活動変化による影響は緩やかであり、その影響を抽出しにくいことに起因していると考えられる。そのため、今後匂い刺激による長期的な血圧応答を抽出するためには、グレープフルーツの匂い刺激濃度を高くしたり、刺激時間を長くしたりするといった刺激パラメータの最適化に加えて、グレープフルーツとは異なる作用を有する匂い刺激との組み合わせ（たとえば副交感神経活動を促進するラベンダーとの交互刺激）により、刺激に対する応答の最大化を図ることが有用であると考えられる。以上より、短期的な RRI

および長期的な SBP・DBP の変化は自律神経活動の変化に起因しており、概日リズムによる自律神経活動変化の評価に向けて、これら 3 項目を用いることが有用である可能性が考えられる。

脳血流については、朝・昼・夜において匂い刺激に対する応答に有意な差が見られなかった。そのため、脳活動による脳血流変化が顕著であり、その影響が全身の心拍や血圧に及んでいるという可能性は低く、本実験で見られた心拍・血圧の概日リズムによる違いは、自律神経活動由来である可能性が高いことを確認できたといえる。

以上のように、呼吸位相領域解析および呼吸位相領域から時間領域への復元解析を用いて、匂い刺激が自律神経・循環器活動に与える生理学的機序・特性を明らかにするとともに、概日リズム評価に向けて有用な評価項目を抽出できたと考えられる。

## 第6章

外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価

## 6.1 はじめに

### 6.1.1 はじめに

本章では、外部刺激に対する循環器応答を用いて、概日リズムによる自律神経活動変化の評価を行う。概日リズムによる自律神経活動変化の識別手法について述べた上で、各外部刺激に対する循環器応答を用いて概日リズムを評価する。その上で、外部刺激間の概日リズム評価について比較し、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有効性について考察を行う。具体的な構成を以下に述べる。

まず、外部刺激に対する循環器応答を概日リズム評価へと応用するための識別手法を提案する。そして、提案した識別手法により、第2章から第5章における各外部刺激に対する循環器応答を用いて、概日リズムによる自律神経活動変化の識別を行う。そして、外部刺激間の概日リズム評価結果について比較する、最後に、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有効性について考察を行う。

### 6.1.2 本章の要旨

概日リズムによる体内時計の情報を評価することは、薬効制御や心臓性突然死の原因究明に有用である。これまでに、採取した血液に含まれるタンパク質を用いて、体内時計を同定する試みが行われているが、外部刺激に対する循環器応答を用いて非侵襲的に概日リズムを評価できれば、有用性が高いと考えられる。そこで、本研究で用いた外部刺激に対する循環器応答を概日リズム評価へと応用することを試みた。その結果、主成分分析により複数の主成分を抽出し、それぞれの主成分係数とそれらの主成分を組み合わせたマルチクラス識別により、概日リズムを正確に評価できる可能性を示すとともに、嚥下に対する循環器応答は、他の外部刺激よりも概日リズムを評価する上で有用である可能性を示した。

## 6.2 概日リズム評価の有用性

これまでに、嚔下、呼吸間隔変化、10秒周期の姿勢変化、匂い刺激といった4種類の外部刺激に対する循環器応答を評価するとともに、それぞれの応答における概日リズムの影響評価を行った。表6.1に概日リズムによる影響が見られた循環器活動・応答を示す。表6.1に示すように、それぞれの外部刺激に対する循環器応答において、複数の項目で概日リズムによる影響が見られた。

第1章で述べたように、薬理投与の影響が一日の時間帯により異なること[Ohdo 2001]や、心臓性突然死の発生数が概日リズムを有していること[Muller 1987][Willich]が知られている。そのため、薬理投与の効果の最適化や心臓性突然死の原因究明に向けて、概日リズムを評価することは有用であると考えられる。先行研究における概日リズムによる体内時計の評価としては、血液中に含まれる多種類のタンパク質の量の変動を計測することで、少数回の計測から3時間以内のずれで概日リズムを推定できることが報告されている[Minami 2009][Kasukawa 2012]が、血液採取を必要とするために侵襲性が高いことが問題として挙げられる。そのため、より低侵襲に概日リズムを評価する手法の構築が必要とされており、本研究のように非侵襲的に計測した心拍・血圧から概日リズムを評価できれば、有用性が高いと考えられる。特に、安静時の循環器活動は自発性応答の影響を受けやすく、周期内で同様の活動を示す場合がある一方で、外部刺激に対する循環器応答は自発性応答の影響を受けにくく、安静時とは異なる自律神経活動の作用を抽出できる可能性が考えられることから、安静時の循環器活動による評価ではなく、外部刺激に対する循環器応答、もしくは安静時の循環器活動との組み合わせ評価により、概日リズムによる自律神経活動変化を正しく評価できる可能性が考えられる。

そこで本研究では、これらの循環器活動・応答を用いて、概日リズムによる自律神経活動変化の識別を行うことで、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価への応用とその有効性の評価を行う。

表 6.1 概日リズムによる影響が見られた循環器活動・応答

	安静状態	嚔下	呼吸間隔変化	振動的姿勢変化	匂い刺激
循環器の活動・応答	平均RRI	頻脈の大きさ	SBPのRM振幅変化	MWSA振幅の変化	RRIの短期短縮 SBPの長期上昇 DBPの長期上昇
	平均SBP				
	平均DBP	SBPの上昇ピーク時刻	DBPのRM位相変化	DBPの0-10度のMW振幅	
	RSA振幅				

### 6.3 各外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価

本研究では、循環器活動および外部刺激に対する循環器応答を用いて、概日リズムによる自律神経活動変化を評価する手法として、2つの識別手法を提案した。これら2種類の識別手法を用いることで、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有効性を検証した。それぞれの識別手法について記述した上で、それぞれの外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価を行う。

#### 6.3.1 識別手法

本研究では、2種類の識別手法を用いることで、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズムによる自律神経活動変化の識別評価を行った。1つ目は、それぞれ安静時と刺激応答時のデータを用いて識別率を導出・比較する手法である。2つ目は、主成分分析により各項目の係数を導出・比較した上で、識別率を導出する手法である。本論文では、1つ目の識別手法を識別手法 A、2つ目の識別手法を識別手法 B と記述する。それぞれの識別手法について、以下に述べる。

##### (a) 識別手法 A

識別手法 A として、安静時と刺激応答時のデータを用いて、それぞれの識別率を導出し、比較する手法とその概念図を図 6.1、図 6.2 に示す。この手法により、安静時のデータ、刺激応答時のデータ、それらを合わせた全データを用いて、それぞれの識別率を導出することが可能である。そして、それらの識別率の比較により、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有効性を評価できる。識別手法 A の識別の流れについて、以下に記述する。

1. それぞれの項目について、全被験者の朝・昼・夜のデータを用いて規格化を行う。それぞれの項目について、平均値 0、標準偏差 1 となるように規格化を施す
2. 各被験者の朝・昼・夜毎の各項目データに、朝の値が最大となるように 1 または -1 の係数をかける
3. 各被験者の朝・昼・夜毎に、安静時のデータのみ、外部刺激に対する循環器応答のデータのみ、全データについての平均値をそれぞれ導出する
4. 3. でそれぞれ導出した平均値を用いて、被験者毎に朝、昼、夜の識別を行う。具体的には、朝、昼、夜の被験者平均を比較して、それらの値の大小に基づいて定性的に識別する。たとえば、朝の平均値が最も大きく、次いで昼の平均値、そして夜の平均値が最も小さい場合は、それぞれの被験者において、値が大きい順に朝、昼、夜のデータであると識別する
5. 4. における識別を安静時のみのデータ、外部刺激に対する循環器応答のみのデータ、全データに対して行い、それぞれ識別した結果として識別率を導出し、比較する

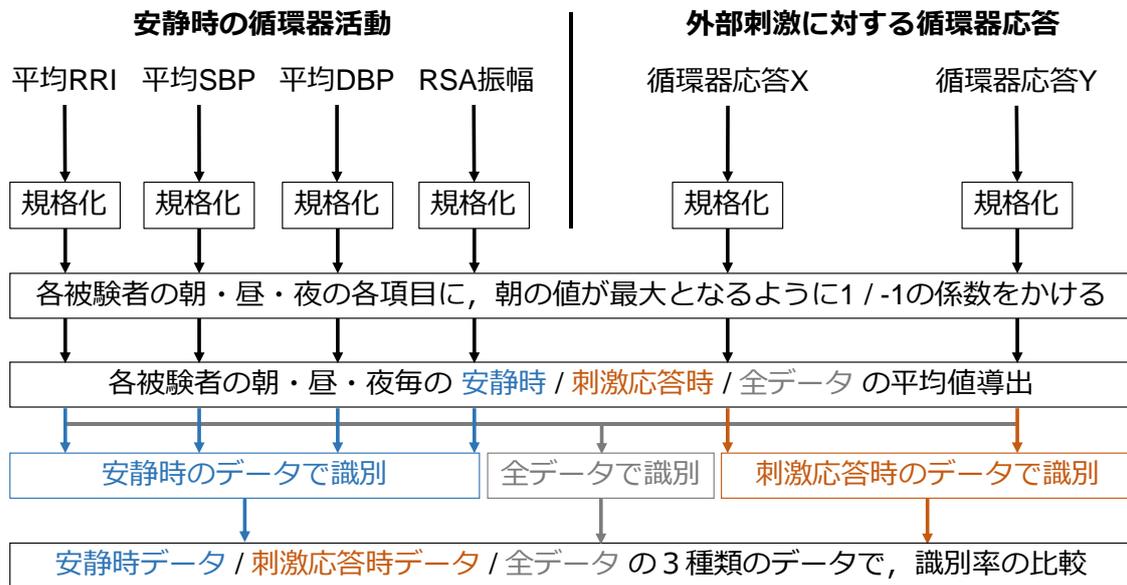


図 6.1 識別手法 A における識別の流れ

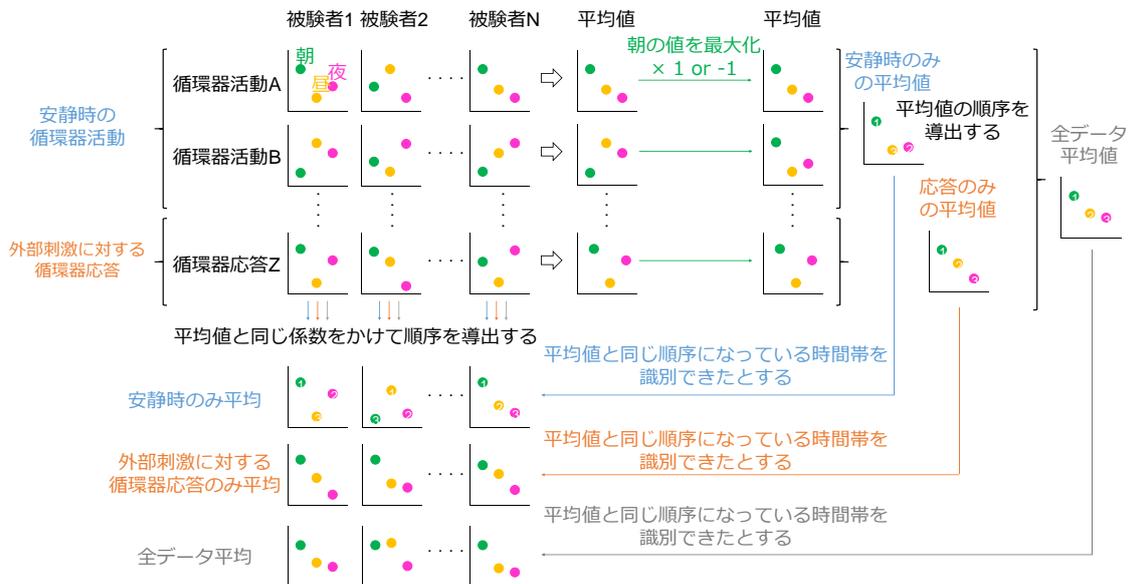


図 6.2 識別手法 A の概念図

安静時のみ，外部刺激に対する応答のみ，全データの3種類について，各被験者の値が平均値と同様の順序であるかどうかによって，識別を行う。

## (b) 識別手法 B

識別手法 B として、主成分分析により各項目の係数を導出・比較する手法とその概念図を図 6.3, 図 6.4, 図 6.5 に示す。この手法では、安静時のみや外部刺激に対する循環器応答のみによる識別率は導出できないが、循環器活動・応答の各項目の重み付け係数を導出可能であり、それらの係数を用いて外部刺激に対する循環器応答から抽出した各評価指標の有用性を評価可能である。また重み付けを行った上で識別を行うことで、識別手法 A よりも識別率を改善できる可能性があり、外部刺激間の識別率比較に向けて概日リズムの識別精度を評価可能である。識別手法 B について、以下に記述する。

1. それぞれの項目について、全被験者の朝・昼・夜のデータを用いて規格化を行う。それぞれの項目について、平均値 0, 標準偏差 1 となるように規格化を施す
2. 主成分分析を行い、それぞれの成分における各項目の係数・得点を算出する。このとき、各成分の主成分得点について、朝・昼・夜毎の平均値を導出し、それぞれ最大もしくは最小となった最初の主成分を mMAXPC (morning MAX Principal Component), aMAXPC (afternoon MAX Principal Component), nMAXPC (night MAX Principal Component) とする。他の時間帯との比較により最大・最小となった主成分とするため、第 1 主成分が 2 つの MAXPC となり、他の主成分のうちの 1 つが残りの MAXPC となる (MAXPC となる主成分は 2 つ存在する)。尚、係数の正負により最大・最小は変換可能であるため、本論文では最小であっても MAX と呼称する
3. 各被験者の朝・昼・夜毎のデータに、MAXPC となった 2 つの主成分の各項目の係数をかけて、重み付けを行う。尚、重み付けを行った上で識別する際に、主成分分析時に識別対象のデータを含むことで識別率が上がる可能性がある。そこで、その可能性を排除するために、各被験者にかかる係数は、全被験者のデータに対する主成分分析から導出される係数ではなく、識別する被験者を除いた残りの被験者データを用いた主成分分析から導出される係数を用いて (リーブワンアウト法で) 重み付けを行った
4. 3. でそれぞれ導出した平均値を用いて、被験者毎に朝, 昼, 夜の識別を行う。具体的には、朝, 昼, 夜の被験者平均を比較して、それらの値の大小に基づいて定性的に識別する。尚、本研究では識別手法 B において、2 つの MAXPC となっている第 1 主成分のみで識別する場合と、第 1 主成分に加えて、残りの MAXPC となっている主成分を用いて識別する場合、の 2 種類について、識別を行った。それぞれの識別手法の概念図を図 6.4 に示す。図 6.4(a) に示すように、第 1 主成分のみで識別する場合は、1 つの成分における値の大きさの違いを定性的に識別する。一方、図 6.4(b) に示すように、第 1 主成分と他の主成分を用いて識別を行う場合は、第 1 主成分の他に MAXPC となっている主成分で重み付けした値を用いて、その MAXPC の時間帯を識別した上で、第 1 主成分を用いて残りの 2 つの時間帯を定性的に識別するマルチクラス識別を用いた
5. 第 1 主成分のみ、第 1 主成分と他の主成分の組み合わせにより識別した結果について、識別率を導出し、比較する

尚、識別手法 B の 2 について、各 MAXPC の決定方法は 2 つ考えられる。1 つは、2 に記したように、第 1 主成分に近い主成分であることを優先して、他の 2 つの時間帯に比べて最大もしくは最小であり、第 1 主成分に近い主成分を各 MAXPC とする方法である。もう 1 つは、主成分得点の大きさを優先して、それぞれ朝・昼・夜毎に絶対値が最大である主成分得点の成分を各 MAXPC とする方法である。本研究では、嚙下に対する循環器応答を用いて、MAXPC の決定方法による識別率の比較を行い、識別率の高い決定方法を選択することとした（詳細は次項に記述する）。

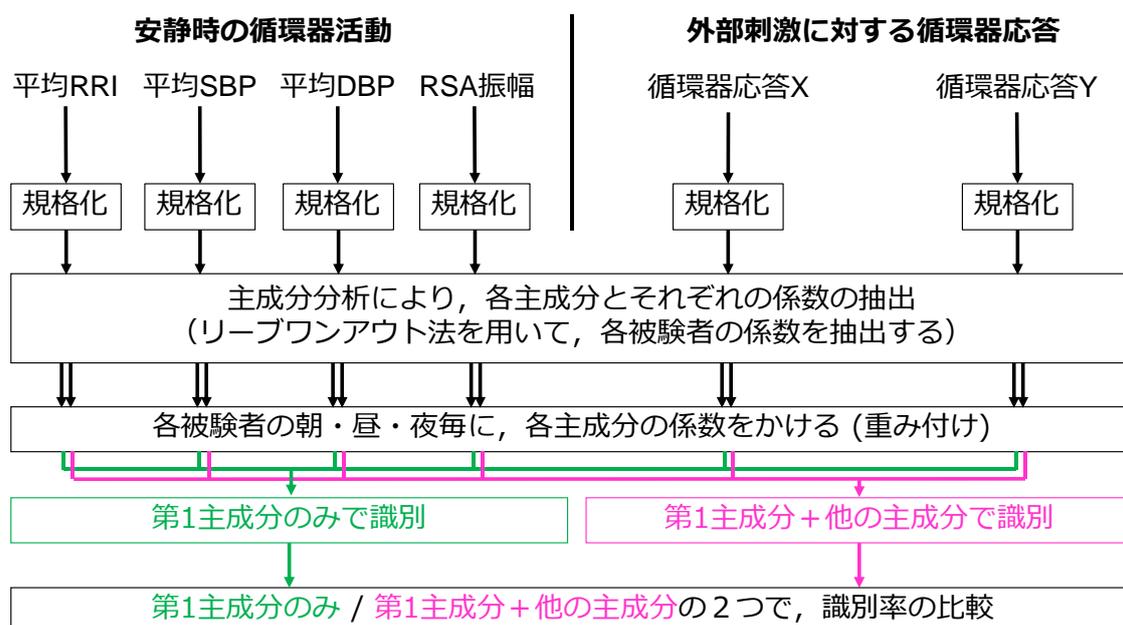


図 6.3 識別手法 B における識別の流れ

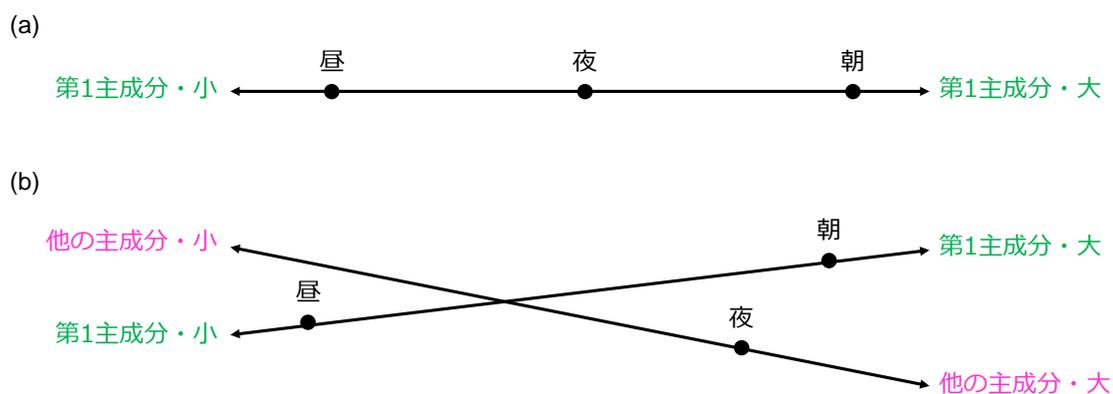


図 6.4 識別手法 B における 2 種類の識別

(a) 第 1 主成分のみの識別, (b) 第 1 主成分および他の MAXPC となった主成分を用いたマルチクラス識別

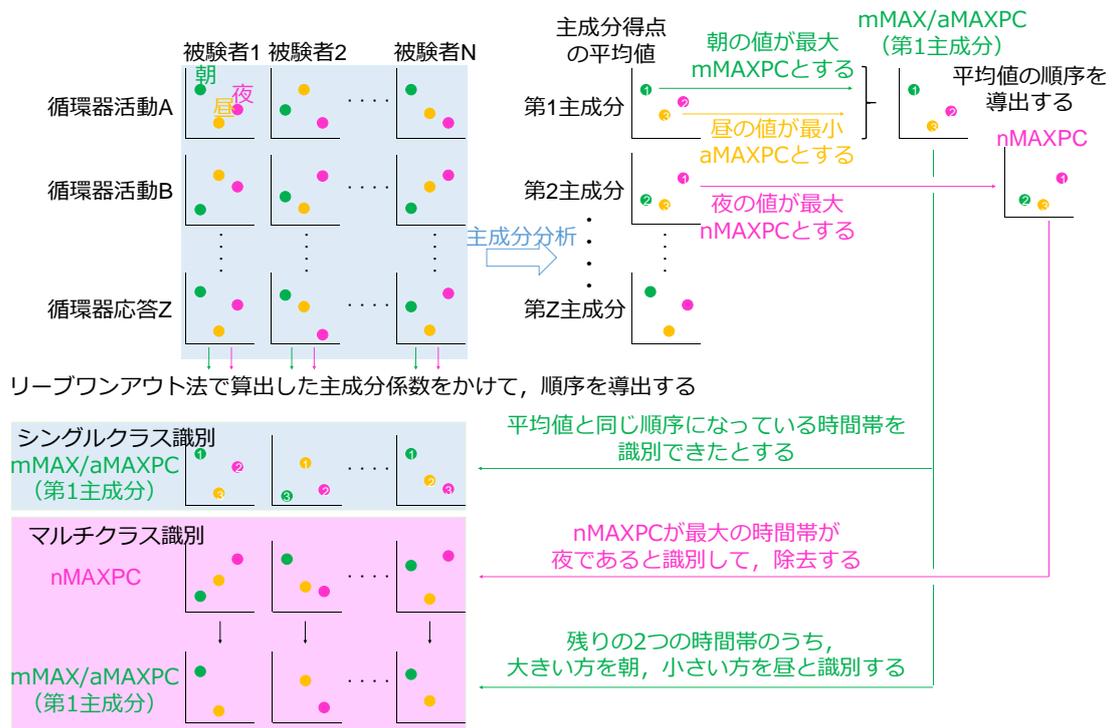


図 6.5 識別手法 B の概念図

概念図では、第 1 主成分が mMAXPC と aMAXPC、第 2 主成分が nMAXPC となった例を表している。

以上の識別手法 A, B の 2 種類により、嚥下、呼吸間隔変化、10 秒周期の姿勢変化、匂い刺激の 4 種類の外部刺激に対する循環器応答を用いて、概日リズム評価への応用の有効性を検証した。

### 6.3.2 嚙下に対する循環器応答を用いた概日リズム評価

まず、嚙下に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別結果について、識別手法 A、識別手法 B の順で記述した上で、考察を行う。

#### (a) 識別手法 A による識別結果

識別手法 A における各項目の係数を表 6.2 に示す。各項目の係数のうち、安静時の循環器活動 4 項目については、先行研究における概日リズムの影響[Burgess 1997] [Li 2011] [Sherwood 2002]を参照して、朝の値が最も大きくなるように設定した。また、嚙下に対する循環器応答については、本実験の結果を参照して、朝の値が最も大きくなるように設定した。

識別手法 A の結果として、朝・昼・夜における各被験者の安静時の循環器活動・外部刺激に対する循環器応答の平均値、安静時のみ・外部刺激に対する応答のみ・全データの朝・昼・夜毎の被験者平均値・識別率を図 6.6 に示す。

嚙下に対する循環器応答を用いた場合、図 6.6(a)に示すように、被験者平均では朝が最も大きく、次いで夜が大きく、昼の値が最も小さいという結果が得られた。そのため、これらの平均値の大小から、各被験者の安静時データ、刺激応答時データ、全データの朝、昼、夜毎のデータについて、値が大きい順に朝、夜、昼であると識別して、識別率を導出した。

安静時と刺激応答時のデータについては、被験者平均では同程度の値を示しているが、図 6.6(b)に示すように、各被験者のデータについては異なる傾向を示すデータが見られた。たとえば、昼のデータにおいて、安静時のデータでは正の値を示した一方で、刺激応答時のデータでは負の値を示したケースが見受けられた。この場合、本章では値が大きい順に朝、夜、昼と識別されるため、刺激応答時に正しく識別される可能性が高いといえる。

それぞれの識別率は、図 6.6(c)のように、刺激応答時のデータを用いることで、安静時のデータよりも高い識別率を示した。

表 6.2 嚙下に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の  
識別手法 A における各項目の係数

項目	平均 RRI	平均 SBP	平均 DBP	RSA 振幅	N-RRI	tP-SBP
係数	1	-1	-1	1	-1	1

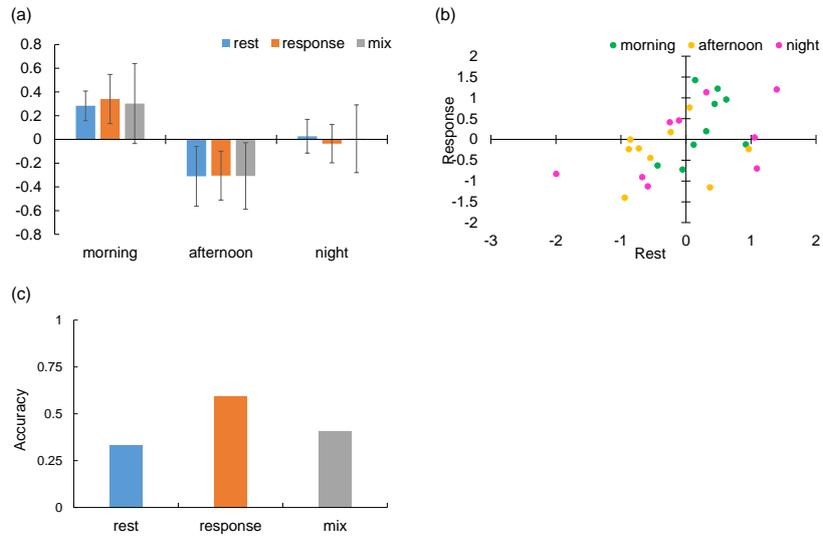


図 6.6 嚙下に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別手法 A による識別結果  
 (a) 朝・昼・夜における安静時，刺激応答時および全データの被験者平均 (±標準誤差)  
 (b) 朝・昼・夜における各被験者の安静時および刺激応答時の平均値 (識別手法 A の 3)  
 (c) 安静時データ，刺激応答時データ，全データによる識別の識別率  
 rest: 安静時データ， response: 刺激応答時データ， mix: 全データ

(b) 識別手法 B による識別結果

識別手法 B の結果として、主成分分析の係数および朝・昼・夜の平均得点を表 6.3 に示す。

嚙下に対する循環器応答を用いた識別手法 B による識別では、2 種類の MAXPC の決定方法を用いたが、主成分分析の結果、どちらの手法を用いても、表 6.3 に示すように、第 1 主成分において朝の得点が最大、昼の得点が最小となったため、共通して第 1 主成分を mMAX/aMAXPC とした。そこで、他の 2 つの時間帯に比べて最大もしくは最小であり、第 1 主成分に近い主成分である第 2 主成分に加えて、第 1 主成分以外の 4 つの主成分について、それぞれ nMAXPC とした場合の識別率を導出し、比較を行った。

それぞれの主成分について、mMAX/aMAXPC である第 1 主成分については、RRI, RSA, tP-SBP は正の係数、SBP, DBP, N-RRI は負の係数となり、識別手法 A における係数と正負が一致する結果が得られた。また RRI および RSA の係数が高く、次いで刺激応答時のデータである N-RRI の係数 (の絶対値) が高いという結果が得られた。第 2 主成分を nMAXPC とした場合は、SBP・DBP が正の高い係数を示し、その次に N-RRI が高い係数 (の絶対値) を示した。

表 6.3 嚙下に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の  
識別手法 B における主成分分析の係数および朝・昼・夜の平均得点

PCA	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
主成分係数						
RRI	0.87	0.27	0.06	0.26	-0.28	0.13
SBP	-0.60	0.75	-0.08	-0.02	0.16	0.21
DBP	-0.46	0.85	0.02	0.16	-0.12	-0.20
RSA	0.85	0.17	-0.30	0.23	0.32	-0.06
N-RRI	-0.71	-0.46	0.32	0.43	0.08	0.03
tP-SBP	0.49	0.27	0.81	-0.11	0.13	-0.02
主成分得点						
morning	0.46	0.16	0.09	0.03	-0.04	0.39
afternoon	-0.43	0.07	-0.23	0.04	-0.26	-0.18
night	-0.03	-0.23	0.15	-0.07	0.30	-0.21

第 1 主成分に近い主成分である第 2 主成分に加えて、第 1 主成分以外の 4 つの主成分について、それぞれ nMAXPC とした場合の識別率を導出した。

また、mMAX/aMAXPC、nMAXPCにおける各被験者の平均値、全被験者の平均値、それぞれの識別率を図 6.7 に示す。mMAX/aMAXPC については、図 6.7(a)(b)に示すように、被験者によるばらつきが大きいものの、平均値は朝が最も大きく、次いで夜が大きく、昼が最も小さい値となった。これらの結果は、識別手法Aにおける識別データの平均値(図 6.6(a))および表 6.3 における主成分得点と同様である。また第2主成分を nMAXPC とした場合の結果については、図 6.7(c)(d)に示すように、夜が最も小さい値を示し、表 6.3 における第2主成分と一致する結果が得られた。

識別率については、図 6.7(e)に示すように、mMAX/aMAXPC のみの識別では、全体の識別率・夜の識別率ともに低かった。これに対して、第2主成分を nMAXPC として識別を行った場合は、夜の識別率が改善しており、全体の識別率も mMAX/aMAXPC のみの識別よりも良い精度で識別できることが示された。しかし、第3~6主成分を nMAXPC として識別を行った場合は、夜の識別率および全体の識別率はあまり改善されない場合が多く、mMAX/aMAXPC と同程度の識別率となった。

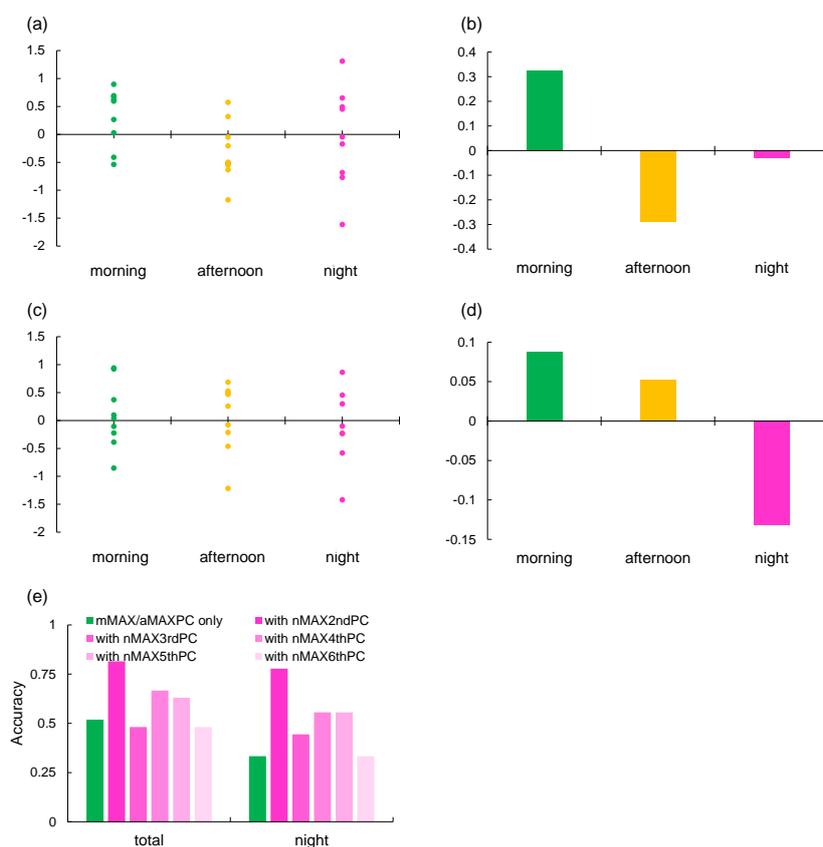


図 6.7 嚙下に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別手法 B による識別結果  
 (a) mMAX/aMAXPC による朝・昼・夜における各被験者データ、 (b) その平均値  
 (c) 第2主成分を nMAXPC とした朝・昼・夜における各被験者データ、 (d) その平均値  
 (e) mMAX/aMAXPC のみ、mMAX/aMAXPC と nMAXPC を用いた識別の全体および夜のみの識別率

### (c) 考察

本研究では、嚙下に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有用性を検証するため、2種類の識別手法を用いた。それぞれの識別手法から得られた結果について、考察を行う。

識別手法 A において、安静時の循環器活動については、第 1 章で述べた先行研究[Burgess 1997] [Li 2011] [Sherwood 2002]における循環器活動の概日リズムに応じて、朝の平均値が最も大きくなるように係数の正負を決定して入力した。その結果、図 6.6(a)より、朝の平均値が最も大きくなる結果が得られたことから、本実験においても先行研究と同様の循環器活動の概日リズムが見られ、妥当な係数を入力できた可能性が高いと考えられる。また、嚙下に対する循環器応答の 2 項目については、本実験で得られた朝・昼・夜の値を参照して、朝の平均値が最も大きくなるように係数の正負を決定したが、安静時と同様に朝の平均値が最も大きくなったことから、妥当な係数を入力できたといえる。これらの係数を用いて識別した結果としては、図 6.6(c)に示したように、全ての識別においてチャンスレベルである 33.3%以上の識別率が得られており、識別手法 A により概日リズムを評価できる可能性を示すことができた。また、嚙下に対する応答時のみを用いた場合の識別率が最も高かった。これは、図 6.6(b)に示したように、安静状態の循環器活動よりも嚙下に対する循環器応答の方が、平均的に見られる朝、昼、夜の特性に近い特性を示す被験者が多かったために、高い識別率が得られたと考えられる。これらの結果から、安静時の心拍・血圧に加えて、嚙下による心拍・血圧応答を用いることで、概日リズムによる自律神経活動変化を評価できると考えられる。

識別手法 B における主成分分析の結果、第 1 主成分である mMAX/aMAXPC において、RRI および RSA の係数が高く、次いで嚙下に対する循環器応答である N-RRI の係数（の絶対値）が高いという結果が得られた。また第 2 主成分を nMAXPC とした場合については、SBP・DBP が正の高い係数を示し、その次に N-RRI が高い係数（の絶対値）を示した。これらの結果から、N-RRI は mMAX/aMAXPC, nMAXPC とともに比較的高い係数を示しており、嚙下による頻脈の大きさは、概日リズム評価における有用性が高い可能性が示された。また、図 6.6(e)より、mMAX/aMAXPC のみの識別では夜の識別精度が低い一方で、mMAX/aMAXPC および第 2 主成分を nMAXPC とするマルチクラス識別によって夜を識別可能であり、全体識別率も高い傾向が見られた。このことから、主成分分析の第 1 主成分のみを概日リズムによる体内時計の指標として用いるのではなく、朝、昼、夜の各成分に対応する主成分を抽出することで、概日リズムを推定できる可能性を示すことができたと考えられる。そして、mMAXPC, aMAXPC, nMAXPC の決定方法については、第 3~6 主成分を nMAXPC とした場合の識別率は、mMAX/aMAXPC のみの識別率と同程度であり、マルチクラス識別による識別率向上があまりみられなかった。これは、各被験者の識別に用いる係数をリーブワンアウト法により導出しているため、平均的な主成分得点は反映されておらず、各被験者において導出した第 3~6 主成分の主成分得点において、必ずしも夜が最小とはならなかったことに起因しており、主成分分析により説明される分散の割合が

小さい主成分ではそのような結果が得られやすい可能性が考えられる。従って、主成分得点の絶対値を最大とする手法ではなく、第1主成分に近く、他の2つの時間帯と比べて最大/最小となる成分を抽出した方が、概日リズムによる自律神経活動変化を識別できると考えられる。従って次項以降は、第1主成分に近く、他の2つの時間帯と比べて最大/最小となる成分を抽出する手法を用いて、概日リズムによる自律神経活動変化を識別する。

以上より、識別手法A・Bともに、嚥下による心拍・血圧応答、特に嚥下による頻脈の大きさ(N-RRI)を用いることで、安静時の循環器活動と同等以上の精度で概日リズムによる自律神経活動変化を識別できた。従って、嚥下を外部刺激として用いた際の循環器応答を用いた概日リズム評価は、有用性が高いと考えられる。

### 6.3.3 呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価

前項と同様に、呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別結果について、識別手法 A、識別手法 B の順で記述した上で、考察を行う。

#### (a) 識別手法 A による識別結果

識別手法 A における各項目の係数を表 6.4 に示す。各項目の係数のうち、安静時の循環器活動 4 項目については、先行研究における概日リズムの影響[Burgess 1997] [Li 2011] [Sherwood 2002]を参照して、朝の値が最も大きくなるように設定した。また、呼吸間隔変化に対する循環器応答については、本実験の結果を参照して、朝の値が最も大きくなるように設定した。尚、本章では、呼吸間隔変化に伴う SBP の RM 振幅の変化は SBPamp、DBP の RM 位相の変化は DBPphase と表す。

識別手法 A の結果として、朝・昼・夜における各被験者の安静時の循環器活動・外部刺激に対する循環器応答の平均値、安静時のみ・外部刺激に対する応答のみ・全データの朝・昼・夜毎の被験者平均値・識別率を図 6.8 に示す。

前項と同様に、呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた場合、図 6.8(a)に示すように、被験者平均では朝が最も大きく、次いで夜が大きく、昼の値が最も小さいという結果が得られた。そのため、これらの平均値の大小から、各被験者の安静時データ、刺激応答時データ、全データの朝、昼、夜毎のデータについて、値が大きい順に朝、夜、昼であると識別して、識別率を導出した。

安静時と刺激応答時のデータについては、被験者平均では刺激応答時の値がやや低い値を示したが、図 6.8(b)に示すように、各被験者のデータについては異なる傾向を示しており、安静時の循環器活動を用いて正しく識別される可能性が高い値を示すデータが見られた一方で、呼吸間隔変化に対する循環器応答尾を用いて識別される可能性が高い値を示すデータも見受けられた。

それぞれの識別率については、図 6.8(c)に示すように、呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた識別は、安静時の循環器活動を用いた識別よりもやや精度が低い結果となったが、これらのデータを組み合わせた全データ識別により、安静時の循環器活動のみの識別よりも高い識別率を示した。

表 6.4 呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の  
識別手法 A における各項目の係数

項目	平均 RRI	平均 SBP	平均 DBP	RSA 振幅	SBP amp	DBP phase
係数	1	-1	-1	1	-1	1

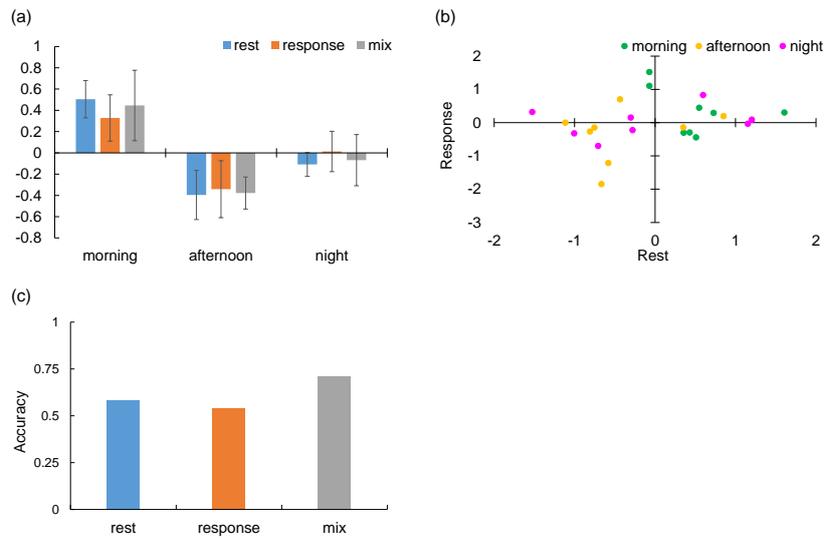


図 6.8 呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の  
識別手法 A による識別結果

- (a) 朝・昼・夜における安静時，刺激応答時および全データの被験者平均 ( $\pm$ 標準誤差)  
 (b) 朝・昼・夜における各被験者の安静時および刺激応答時の平均値 (識別手法 A の 3)  
 (c) 安静時データ，刺激応答時データ，全データによる識別の識別率  
 rest: 安静時データ， response: 刺激応答時データ， mix: 全データ

(b) 識別手法 B による識別結果

識別手法 B の結果として、主成分分析の係数および朝・昼・夜の平均得点を表 6.5 に示す。

呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた識別手法 B による識別では、表 6.5 に示すように、第 1 主成分において朝の得点が最大、昼の得点が最小となったため、前項と同様に第 1 主成分を mMAX/aMAXPC とした。一方、nMAXPC については、第 2・3 主成分では夜の得点が最大・最小とならず、第 4 主成分において夜の得点が最小となったため、第 4 主成分を nMAXPC として識別に用いた（主成分得点の絶対値は第 5 主成分のほうが大きい、嚙下に対する循環器応答を用いた識別結果を考慮して、第 1 主成分に近い主成分を選択する手法を用いた）。

それぞれの主成分について、mMAX/aMAXPC については、RRI, RSA, SBPamp, DBPphase は正の係数、SBP, DBP は負の係数となり、SBPamp を除いて識別手法 A における係数と正負が一致する結果が得られた。また安静時 4 項目の係数（の絶対値）が高く、次いで DBPphase の係数が高く、SBPamp の係数は 0.17 と低い係数を示した。一方、nMAXPC については、SBPamp の係数が最も高く、次いで RRI の係数が高く、DBPphase は DBP・RSA 振幅と同程度の係数を示した。

表 6.5 呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別手法 B における主成分分析の係数および朝・昼・夜の平均得点

PCA	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
主成分係数						
RRI	0.84	0.24	0.01	0.41	0.11	-0.22
SBP	-0.67	0.59	0.27	0.09	-0.33	-0.10
DBP	-0.77	0.41	0.19	0.32	0.32	0.11
RSA	0.85	0.36	-0.07	0.25	-0.17	0.24
SBPamp	0.17	0.81	-0.35	-0.42	0.12	-0.03
DBPphase	0.60	0.09	0.73	-0.30	0.08	0.02
主成分得点						
morning	0.62	-0.28	0.16	0.05	0.01	-0.12
afternoon	-0.53	0.21	-0.29	0.21	0.32	0.19
night	-0.09	0.07	0.13	-0.26	-0.33	-0.07

また、mMAX/aMAXPC、nMAXPCにおける各被験者の平均値、全被験者の平均値、それぞれの識別率を図 6.9 に示す。mMAX/aMAXPC については、図 6.9(a)(b)に示すように、被験者によるばらつきが大きいものの、平均値は朝が最も大きく、次いで夜が大きく、昼が最も小さい値となった。これらの結果は、識別手法 A における識別データの平均値(図 6.8(a)) および表 6.5 における主成分得点と同様である。また第 4 主成分を nMAXPC とした場合の結果については、図 6.9(c)(d)に示すように、夜が最も小さい値を示し、表 6.5 における第 4 主成分の得点結果と一致する結果が得られた。

識別率については、図 6.9(e)より、mMAX/aMAXPC のみの識別に比べて、mMAX/aMAXPC および nMAXPC の識別により、全体識別率はやや上昇したものの、夜の識別率は改善されない結果が得られた。

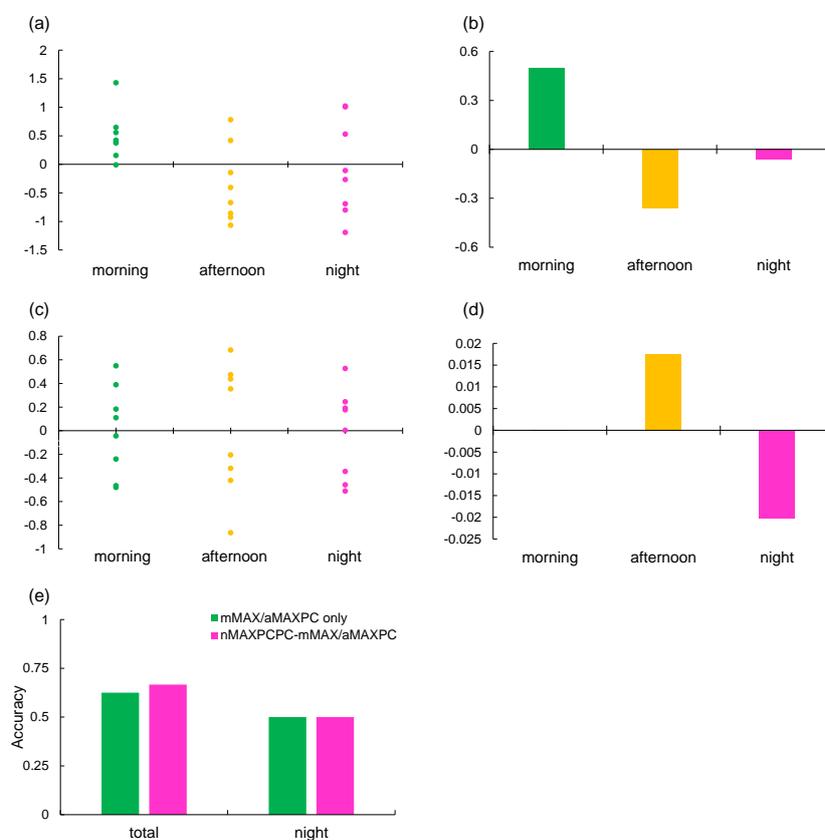


図 6.9 呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別手法 B による識別結果

- (a) mMAX/aMAXPC による朝・昼・夜における各被験者データ, (b) その平均値  
(c) 第 4 主成分を nMAXPC とした朝・昼・夜における各被験者データ, (d) その平均値  
(e) mMAX/aMAXPC のみ, mMAX/aMAXPC と nMAXPC を用いた識別の全体および夜のみの識別率

### (c) 考察

前項と同様に、呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有用性を検証するため、2種類の識別手法を用いた。それぞれの識別手法から得られた結果について、考察を行う。

識別手法 A において、安静時の循環器活動については、前項と同様に、先行研究[Burgess 1997] [Li 2011] [Sherwood 2002]における概日リズムに応じて係数の正負を決定して入力した。その結果、図 6.8(a)より、朝の平均値が最も大きくなる結果が得られたことから、本実験においても先行研究と同様の循環器活動が見られ、妥当な係数の正負を入力できた可能性が高いと考えられる。また、呼吸間隔変化に対する循環器応答については、本実験で得られた朝・昼・夜の値を参照して、朝の平均値が最も大きくなるように係数の正負を決定しており、安静時と同様に朝の平均値が最も大きくなったことから、同様に妥当な係数の正負を入力できたといえる。これらの係数を用いて識別した結果としては、図 6.8(c)に示したように、全ての識別においてチャンスレベル（33.3%）を超える識別率が得られており、識別手法 A により概日リズムを評価できる可能性が示されたといえる。また、図 6.8(c)より、呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた場合、安静時の循環器活動を用いた場合よりも低い識別率となった。このため、呼吸間隔変化に対する循環器応答よりも安静時の循環器活動を用いた方が識別できる可能性が示唆されるが、安静時の循環器活動のみを用いた場合よりも、循環器活動・応答を組み合わせた場合において、識別率が高い結果が得られた。これは、定性的に識別を行っているために、安静時の循環器活動を用いた識別において僅かな差で不適切な識別がなされた被験者について、呼吸間隔変化に対する循環器応答を組み合わせることで順序が逆転し、正しく識別された可能性が考えられる。従って、安静時の心拍・血圧に加えて、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答を適切に用いることで、概日リズムによる自律神経活動変化を評価できると考えられる。

識別手法 B における主成分分析の結果、第 1 主成分である mMAX/aMAXPC において、安静時 4 項目の係数（の絶対値）が高く、次いで DBPphase の係数が高く、SBPamp の係数は低い係数を示した結果が得られた。このことから、安静時の循環器活動には及ばないが、DBPphase の係数が高く、呼吸間隔変化に伴う DBP の RM 位相変化を加えて識別を行うことで、識別できる可能性が示された。一方、SBPamp の係数は非常に低く、また識別手法 A における係数、つまり朝・昼・夜の平均値により決定した係数の正負とは一致しない結果が得られたことから、mMAX/aMAXPC による識別に有用であるとは考えにくい。しかし、nMAXPC については、SBPamp の係数が最も高く、DBPphase は SBP を除いた循環器活動 3 項目と同程度の係数を示した。これらの結果から、特に nMAXPC を用いた識別において、呼吸間隔変化に伴う SBP の RM 振幅変化を用いることで、概日リズムによる自律神経活動変化の識別に有用である可能性が示された。また、図 6.9(e)より、mMAX/aMAXPC のみの識別に比べて、nMAXPC との組み合わせによるマルチクラス識別を用いた場合に、識別率はあまり改善しない結果が得られた。これは、前項における識別率の比較とは異なる結果

が得られたが、mMAX/aMAXPC のみの識別において、夜を比較的識別できていること、前項では nMAXPC が第 2 主成分であった一方で、nMAXPC が第 4 主成分であったこと等が影響していると考えられる。これらの違いについては、異なる外部刺激による識別精度の違いを表していると考えられ、識別率そのものの比較と併せて 6.4 にて記述する。

以上より、識別手法 A・B とともに、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答のうち、SBP の RM 振幅変化および DBP の RM 位相変化を用いることで、安静時の循環器活動のみの識別よりも高い精度で、概日リズムによる自律神経活動変化を識別できる可能性を示すことができた。従って、呼吸間隔変化を外部刺激として用いた際の循環器応答を用いた概日リズム評価は、有用性が高いと考えられる。

#### 6.3.4 10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価

これまでと同様に、10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別結果について、識別手法 A、識別手法 B の順で記述した上で、考察を行う。

##### (a) 識別手法 A による識別結果

識別手法 A における各項目の係数を表 6.6 に示す。各項目の係数のうち、安静時の循環器活動 4 項目については、先行研究における概日リズムの影響[Burgess 1997] [Li 2011] [Sherwood 2002]を参照して、朝の値が最も大きくなるように設定した。ただし、SBP・DBP については、先行研究[Sherwood 2002]における概日リズムでは朝の血圧が最低となる一方で、本実験の結果は朝の SBP・DBP は、昼よりも高く夜よりも低かったことから、1 あるいは-1 をかけても朝が最大とならない。そこで、表 6.6 に示すように、従来の知見に合わせて 1 をかけた場合と、本実験の平均値のデータに合わせて 0 をかけた場合の 2 通りの係数を入れて、識別を行った。10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答については、本実験の結果を参照して、朝の値が最も大きくなるように設定した。尚、本章では、10 秒周期の姿勢変化を課した角度による MWSA 振幅の変化は RRI0-60, 0-10 度における DBP の MW 振幅は DBP0 と表す。

識別手法 A の結果として、朝・昼・夜における各被験者の安静時の循環器活動・外部刺激に対する循環器応答の平均値、安静時のみ・外部刺激に対する応答のみ・全データの朝・昼・夜毎の被験者平均値・識別率を図 6.10 に示す。

10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた場合、図 6.10(a)(c)に示すように、SBP・DBP の係数を-1, 0 のどちらにした場合も、被験者平均では朝が最も大きく、次いで昼が大きく、夜の値が最も小さいという結果が得られた。そのため、これらの平均値の大小から、各被験者の安静時、刺激応答時、全データの朝、昼、夜毎のデータについて、値が大きい順に朝、昼、夜であると識別して、識別率を導出した。

安静時と刺激応答時のデータについては、被験者平均では昼の正負が異なる結果が得られ、また図 6.10(b)(d)に示すように、各被験者のデータについて異なる傾向が示されており、安静時の循環器活動を用いて正しく識別される可能性が高い値を示すデータが見られた一方で、10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いて正しく識別される可能性が高い値を示すデータが見受けられた。

それぞれの識別率については、図 6.10(e)に示すように、10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた識別は、安静時の循環器活動を用いた識別よりも高い識別精度を示した。また、SBP・DBP の係数については、安静時の循環器活動を用いた識別および全データを用いた識別において、SBP・DBP の係数を 0 とした場合に比して、SBP・DBP の係数を-1 とした場合の方が、識別率が低い結果が得られた。

表 6.6 10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の  
識別手法 A における各項目の係数

項目	平均 RRI	平均 SBP	平均 DBP	RSA 振幅	RRI 0-60	DBP0
係数	1	0 or -1	0 or -1	1	-1	-1

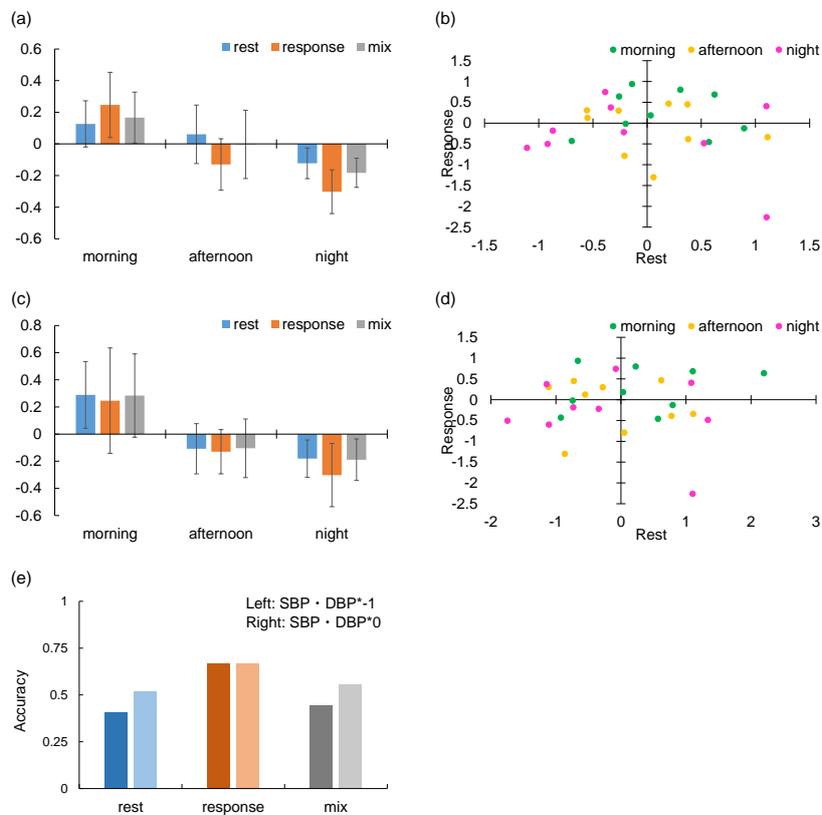


図 6.10 10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の  
識別手法 A による識別結果

SBP・DBP の係数を-1 とした場合の (a) 朝・昼・夜における安静時，刺激応答時および全データの被験者平均 ( $\pm$ 標準誤差) および (b) 各被験者の安静時・刺激応答時の平均値，SBP・DBP の係数を 0 とした場合の (c) 朝・昼・夜における安静時，刺激応答時および全データの被験者平均 ( $\pm$ 標準誤差) および (d) 各被験者の安静時・刺激応答時の平均値，(e) SBP・DBP の係数を-1, 0 とした場合の安静時，刺激応答時および全データによる識別の識別率. rest: 安静時データ, response: 刺激応答時データ, mix: 全データ

(b) 識別手法 B による識別結果

識別手法 B の結果として、主成分分析の係数および朝・昼・夜の平均得点を表 6.7 に示す。

10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた識別手法 B による識別では、表 6.7 に示すように、第 1 主成分において朝の得点が最大、昼の得点が最小となったため、これまでと同様に第 1 主成分を mMAX/aMAXPC とした。一方、nMAXPC については、第 2 主成分では夜の得点が最大・最小とならず、第 3 主成分において夜の得点が最大となったため、第 3 主成分を nMAXPC として識別に用いた。

それぞれの主成分について、mMAX/aMAXPC については、RRI, SBP, DBP, RSA, DBP0 は正の係数、RRI0-60 は負の係数となり、SBP, DBP, DBP0 を除いて識別手法 A における係数と正負が一致する結果が得られた。また安静時 4 項目の係数（の絶対値）が高く、次いで RRI0-60 の係数が高く、DBP0 の係数は 0.05 と低い係数を示した。一方、nMAXPC については、DBP の係数（の絶対値）が最も高く、次いで RRI0-60 の係数が高く、その他の項目は比較的低い係数が得られた。

表 6.7 10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の  
識別手法 B における主成分分析の係数および朝・昼・夜の平均得点

PCA	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
主成分係数						
RRI	0.83	0.40	-0.21	0.14	-0.14	0.26
SBP	0.75	-0.48	-0.05	0.05	0.45	-0.01
DBP	0.57	-0.37	0.60	-0.40	-0.16	0.03
RSA	0.75	0.58	0.01	0.15	-0.11	-0.28
RRI0-60	-0.24	0.68	0.59	0.28	0.20	0.07
DBP0	0.05	-0.76	0.17	0.61	-0.18	-0.01
主成分得点						
morning	0.30	0.12	-0.30	-0.29	-0.02	0.15
afternoon	-0.18	-0.13	-0.05	0.34	-0.33	-0.31
night	-0.12	0.01	0.36	-0.04	0.35	0.16

また、mMAX/aMAXPC、nMAXPCにおける各被験者の平均値、全被験者の平均値、それぞれの識別率を図 6.11 に示す。mMAX/aMAXPC については、図 6.11(a)(b)に示すように、被験者によるばらつきが大きいものの、平均値は朝が最も大きく、次いで夜が大きく、昼が最も小さい値となった。これらの結果は、識別手法 A における識別データの平均値（図 6.10(a)）および表 6.7 における主成分得点と同様である。また第 3 主成分を nMAXPC とした場合の結果については、図 6.11(c)(d)に示すように、夜が最も大きな値を示し、表 6.7 における第 3 主成分の得点結果と一致する結果が得られた。

識別率については、図 6.11(e)より、mMAX/aMAXPC のみの識別に比べて、mMAX/aMAXPC および nMAXPC の識別により、全体識別率および夜の識別率ともに改善され、特に夜の識別率は大きく改善される結果が得られた。

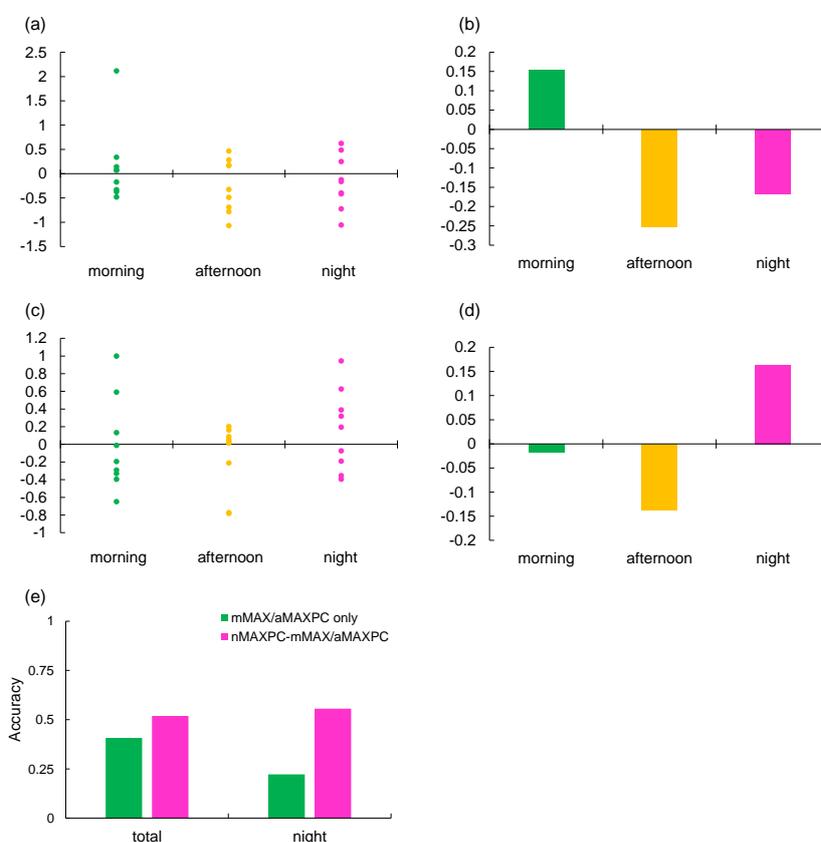


図 6.11 10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別手法 B による識別結果

- (a) mMAX/aMAXPC による朝・昼・夜における各被験者データ， (b) その平均値  
(c) 第 3 主成分を nMAXPC とした朝・昼・夜における各被験者データ， (d) その平均値  
(e) mMAX/aMAXPC のみ， mMAX/aMAXPC と nMAXPC を用いた識別の全体および夜のみの識別率

### (c) 考察

これまでと同様に、10秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有用性を検証するため、2種類の識別手法を用いた。それぞれの識別手法から得られた結果について、考察を行う。

識別手法 A において、安静時の循環器活動については、SBP・DBPを除いて、前項と同様に、先行研究[Burgess 1997] [Li 2011]における概日リズムに応じて係数の正負を決定して入力した。SBP・DBPについては、先行研究[Sherwood 2002]における循環器活動の概日リズムに応じた係数と、本実験で得られた SBP・DBP の平均値に応じた係数の2種類の係数を入力して、比較を行った。その結果、図 6.10(a)(c)(e)より、どちらにおいても朝の平均値が最も大きくなる結果が得られたが、本実験データに応じた係数よりも先行研究における循環器活動の概日リズムに応じた係数を入力した場合の方が、安静時の循環器活動を用いた際の識別率が低い値を示した。これは、第4章で述べたように、0-10度の10秒周期の姿勢変化より前に50-60度の10秒周期の姿勢変化の実験を行っている被験者の影響で、SBP・DBPが先行研究と一致しなかった可能性が考えられる。このことから、安静時のSBP・DBPは直前の変化の影響を受けやすく、先行研究と同様の循環器活動の概日リズムはみられなかったため、状況に応じて係数を変化させる必要があると考えられる。また、10秒周期の姿勢変化に対する循環器応答については、本実験で得られた朝・昼・夜の値を参照して、朝の平均値が最も大きくなるように係数の正負を決定しており、安静時と同様に朝の平均値が最も大きくなったことから、同様に妥当な係数の正負を入力できたといえる。これらの係数を用いて識別した結果としては、図 6.10(e)に示したように、全ての識別においてチャンスレベル(33.3%)を超える識別率が得られており、識別手法 A により概日リズムを評価できる可能性が示されたといえる。また、図 6.10(e)より、10秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた場合、安静時の循環器活動を用いた場合よりも高い識別率を示した。このため、安静時の循環器活動よりも10秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた方が識別できる可能性が示唆された。従って、安静時の心拍・血圧に加えて、10秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答を用いることで、概日リズムによる自律神経活動変化を評価できると考えられる。

識別手法 B における主成分分析の結果、第1主成分である mMAX/aMAXPC において、安静時4項目の係数(の絶対値)が高く、次いで RRI0-60 の係数が高く、DBP0 の係数は低い係数を示した結果が得られた。このうち、DBP0 の係数は非常に低く、また識別手法 A における係数、つまり朝・昼・夜の平均値により決定した係数の正負とは一致しない結果が得られたことから、mMAX/aMAXPC による識別に有用であるとは考えにくい。また、nMAXPC についても、DBP0 の係数は低く、主成分分析の結果として DBP0 を用いて概日リズムを評価することは困難である可能性が示唆された。一方、nMAXPC における RRI0-60 の係数は DBP に次いで高かった。これらの結果から、特に nMAXPC を用いた識別において、10秒周期の姿勢変化の角度変化に伴う MWSA 振幅変化を用いることで、概日リズムに

よる自律神経活動変化の識別に有用である可能性が示された。また、図 6.11(e)より、mMAX/aMAXPC のみの識別に比べて、nMAXPC との組み合わせによるマルチクラス識別を用いた場合に、識別率の改善が見られた。これは、特に nMAXPC を用いることで夜の識別精度が大きく向上したことで、全体の識別率が向上したと考えられる。そのため、mMAX/aMAXPC と nMAXPC を組み合わせたマルチクラス識別により、シングルクラス識別よりも概日リズムを評価できる可能性を示すことができたといえる。

以上より、識別手法 A・B とともに、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答を用いることで、安静時の循環器活動のみの識別よりも高い精度で、概日リズムによる自律神経活動変化を識別できる可能性を示すことができた。従って、10 秒周期の姿勢変化を外部刺激として用いた際の循環器応答を用いた概日リズム評価は、有用性が高いと考えられる。

### 6.3.5 匂い刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価

これまでと同様に、匂い刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別結果について、識別手法 A、識別手法 B の順で記述した上で、考察を行う。

#### (a) 識別手法 A による識別結果

識別手法 A における各項目の係数を表 6.8 に示す。各項目の係数のうち、安静時の循環器活動 4 項目については、先行研究における概日リズムの影響[Burgess 1997] [Li 2011] [Sherwood 2002]を参照して、朝の値が最も大きくなるように設定した。ただし、RSA 振幅については、先行研究[Li 2011]における概日リズムでは朝が最大となる一方で、本実験の結果は朝の RSA 振幅は、昼よりも大きく夜よりも小さかったことから、1 あるいは-1 をかけても朝が最大とならない。そこで、表 6.8 に示すように、従来知見に合わせて 1 をかけた場合と、本実験の平均値のデータに合わせて 0 をかけた場合の 2 通りの係数を入れて、識別を行った。匂い刺激に対する循環器応答については、本実験の結果を参照して、朝の値が最も大きくなるように設定した。尚、本章では、匂い刺激による短期的な RRI の減少は S-RRI、長期的な SBP・DBP の上昇はそれぞれ L-SBP、L-DBP と表す。

識別手法 A の結果として、朝・昼・夜における各被験者の安静時の循環器活動・外部刺激に対する循環器応答の平均値、安静時のみ・外部刺激に対する応答のみ・全データの朝・昼・夜毎の被験者平均値・識別率を図 6.12 に示す。

匂い刺激に対する循環器応答を用いた場合、図 6.12(a)(c)に示すように、RSA の係数を 1, 0 のどちらにした場合も、被験者平均では朝が最も大きく、次いで昼が大きく、夜の値が最も小さいという結果が得られた。そのため、これらの平均値の大小から、各被験者の安静時、刺激応答時、全データの朝、昼、夜毎のデータについて、値が大きい順に朝、昼、夜であると識別して、識別率を導出した。

安静時と刺激応答時のデータについては、被験者平均では昼の正負が異なる結果が得られ、また図 6.12(b)(d)に示すように、各被験者のデータについて異なる傾向が示されており、安静時の循環器活動を用いて正しく識別される可能性が高い値を示すデータが見られた一方で、匂い刺激に対する循環器応答を用いて正しく識別される可能性が高い値を示すデータが見受けられた。

それぞれの識別率については、図 6.12(e)に示すように、匂い刺激に対する循環器応答を用いた識別は、安静時の循環器活動を用いた識別と同等の識別精度を示し、これらのデータを組み合わせた全データによる識別で、それぞれ単独の識別よりも高い識別率を示した。また、RSA 振幅の係数については、安静時の識別において、RSA 振幅の係数を 0 とした場合に比して、RSA 振幅の係数を 1 とした場合の方が、高い識別率を示す結果が得られた。

表 6.8 匂い刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の

識別手法 A における各項目の係数

項目	平均 RRI	平均 SBP	平均 DBP	RSA 振幅	S-RRI	L-SBP	L-DBP
係数	1	-1	-1	0 or 1	1	1	1

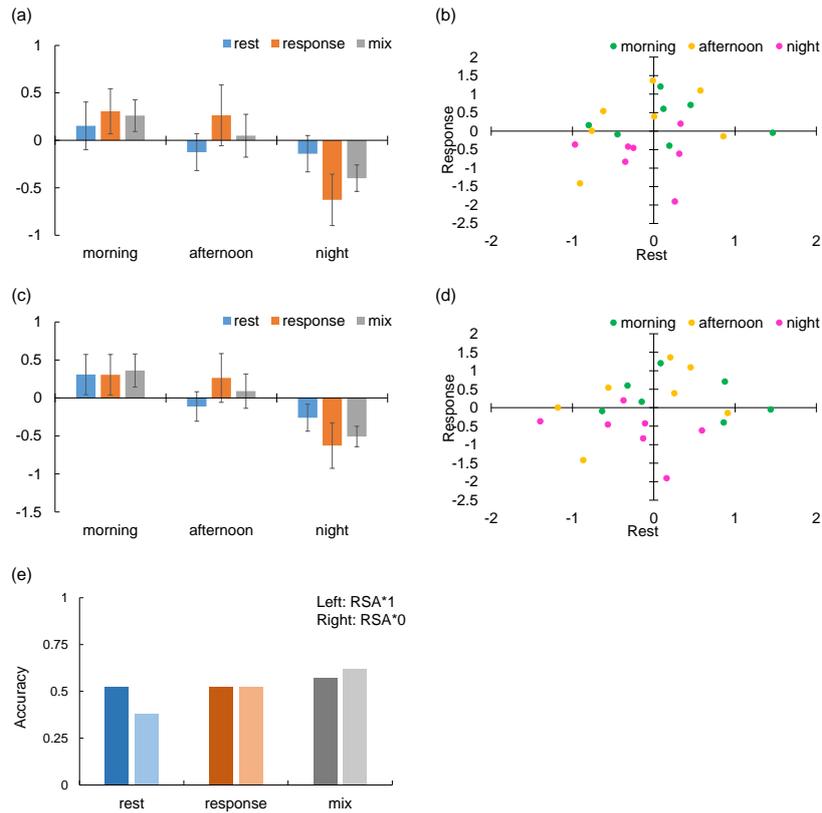


図 6.12 匂い刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の  
識別手法 A による識別結果

RSA 振幅の係数を 1 とした場合の (a) 朝・昼・夜における安静時，刺激応答時および全データの被験者平均 ( $\pm$ 標準誤差) および (b) 各被験者の安静時・刺激応答時の平均値，RSA 振幅の係数を 0 とした場合の (c) 朝・昼・夜における安静時，刺激応答時および全データの被験者平均 ( $\pm$ 標準誤差) および (d) 各被験者の安静時・刺激応答時の平均値，(e) RSA 振幅の係数を 1, 0 とした場合の安静時，刺激応答時および全データによる識別の識別率. rest: 安静時データ, response: 刺激応答時データ, mix: 全データ

(b) 識別手法 B による識別結果

識別手法 B の結果として、主成分分析の係数および朝・昼・夜の平均得点を表 6.9 に示す。

匂い刺激に対する循環器応答を用いた識別手法 B による識別では、表 6.9 に示すように、第 1 主成分において朝の得点が最大、夜の得点が最小となったため、本章では第 1 主成分を mMAX/nMAXPC とした。一方、aMAXPC については、第 2 主成分では最大あるいは最小になっておらず、第 3 主成分において昼の得点が最大となったため、第 3 主成分を aMAXPC として識別に用いた

それぞれの主成分について、mMAX/nMAXPC については、SBP、DBP、S-RRI、L-SBP および L-DBP については識別手法 A における係数と正負が一致した一方で、RRI・RSA 振幅については正負が異なる結果が得られた。また係数の大きさについては、匂い刺激に対する循環器応答の L-SBP および L-DBP が高い係数を示し、その次に SBP および DBP の係数 (の絶対値)、次いで S-RRI の係数という結果になっており、正負が一致しなかった RRI・RSA 振幅の係数は小さい値を示した。一方、aMAXPC については、RRI、SBP および DBP の安静時の RSA 振幅を除く 3 項目の係数 (の絶対値) が高く、次いで L-SBP および L-DBP の係数が高い値を示した。

表 6.9 匂い刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の  
識別手法 B における主成分分析の係数および朝・昼・夜の平均得点

PCA	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
主成分係数							
RRI	-0.26	0.67	-0.55	0.01	0.43	-0.04	-0.02
SBP	-0.62	0.35	0.61	0.02	0.09	0.35	0.02
DBP	-0.59	0.46	0.52	0.23	-0.06	-0.34	-0.01
RSA	-0.16	0.76	-0.27	-0.47	-0.33	0.01	0.05
S-RRI	0.47	0.53	-0.25	0.62	-0.20	0.12	0.01
L-SBP	0.79	0.40	0.37	-0.17	0.04	-0.00	-0.21
L-DBP	0.85	0.26	0.37	-0.10	0.16	-0.05	0.20
主成分得点							
morning	0.302	0.37	-0.18	0.07	0.45	-0.02	-0.79
afternoon	0.295	-0.00	0.36	0.06	0.08	0.07	0.87
night	-0.60	-0.37	-0.18	-0.13	-0.53	-0.06	-0.08

また、mMAX/nMAXPC、aMAXPCにおける各被験者の平均値、全被験者の平均値、それぞれの識別率を図 6.13 に示す。mMAX/nMAXPC については、図 6.13(a)(b)より、被験者によるばらつきが大きいものの、平均値では朝が最も大きく、次いで昼が大きく、夜が最も小さい値を示した。これらの結果は、識別手法 A における識別データの平均値 (図 6.12(a)) および表 6.9 における第 1 主成分の得点結果と同様である。また aMAXPC については、図 6.13(c)(d)に示すように、昼が最も大きい値を示した点で、表 6.9 における第 3 主成分の得点結果と一致する結果が得られた。

識別率については、図 6.13(e)より、mMAX/nMAXPC のみの識別では、全体の識別率・昼の識別率ともに低い値を示した。一方で、第 3 主成分を aMAXPC として識別を行った上で、マルチクラス識別によりその他の識別を行った場合は、全体の識別率・昼のみの識別率ともに識別率の向上が見られた。

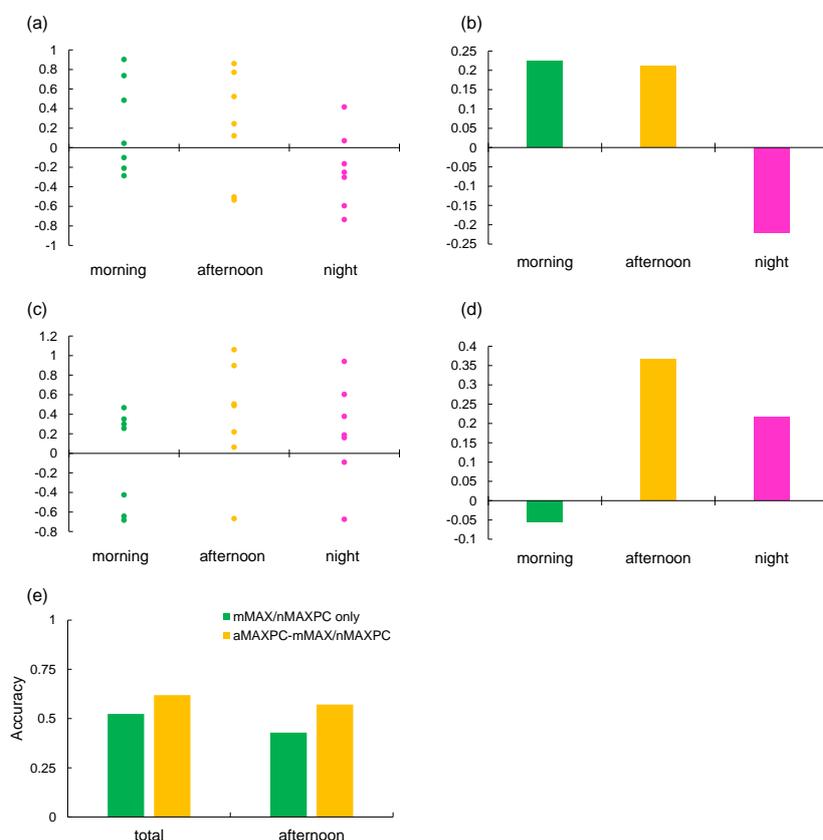


図 6.13 匂い刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別手法 B による識別結果

- (a) mMAX/aMAXPC による朝・昼・夜における各被験者データ, (b) その平均値  
(c) 第 3 主成分を nMAXPC とした朝・昼・夜における各被験者データ, (d) その平均値  
(e) mMAX/aMAXPC のみ, mMAX/aMAXPC と nMAXPC を用いた識別の全体および夜のみの識別率

### (c) 考察

これまでと同様に、匂い刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有用性を検証するため、2種類の識別手法を用いた。それぞれの識別手法から得られた結果について、考察を行う。

識別手法 A において、安静時の循環器活動については、RSA 振幅を除いて、嚙下・呼吸間隔変化と同様に先行研究[Burgess 1997] [Sherwood 2002]における循環器活動の概日リズムに応じて、朝の平均値が最も大きくなるように係数の正負を決定して入力した。RSA 振幅については、先行研究[Li 2011]における循環器活動の概日リズムに応じた係数と、本実験で得られた RSA 振幅の平均値に応じた係数の2種類の係数を入力して、比較を行った。その結果、図 6.12(a)(c)(e)より、どちらにおいても朝の平均値が最も大きくなる結果が得られたが、本実験データに応じた係数よりも先行研究における循環器活動の概日リズムに応じた係数を入力した場合の方が、安静時の識別率が高い値を示した。これは、朝・昼・夜の RSA 振幅においては、第 5 章で示したように、平均値自体は夜の RSA 振幅が最も大きいものの、夜の標準偏差も最大となっており、一部の被験者が平均値を大きく変化させていた可能性が考えられる。このことから、本実験においても先行研究と同様の循環器活動の概日リズムがみられ、先行研究に応じて係数を入力することで、妥当な係数を入力できることが示唆されると考えられる。また、安静時と刺激応答時の比較については、図 6.12(e)に示したように、全ての識別においてチャンスレベル (33.3%) 以上の識別率が得られており、識別手法 A により概日リズムを評価できる可能性を示すことができた。また匂い刺激に対する循環器応答のみを用いた場合、安静時の循環器活動のみを用いた場合と同等の識別精度を示し、これら 2 つのデータを用いて全データで識別を行った場合の識別精度が最も高かった。このことから、呼吸間隔変化と同様に、安静時の心拍・血圧に加えて、匂い刺激に対する心拍・血圧応答を適切に用いることで、概日リズムによる自律神経活動を評価できると考えられる。

識別手法 B における主成分分析の結果、これまでの識別とは異なり、第 1 主成分は  $mMAX/nMAXPC$  となった。これは、図 6.12(a)において刺激応答時の昼の平均値が朝の平均値に近い値を示したこと、表 6.9 において第 1 主成分で刺激応答時データである L-SBP および L-DBP が高い係数を示したことから、刺激応答時のデータとして入力するデータの性質によって、第 1 主成分における朝、昼、夜の関係性が異なると考えられる。これは、嚙下や呼吸間隔変化とは異なる生理学的特性を有する外部刺激を入力したことで、他の外部刺激とは異なる特性を抽出できた可能性が考えられる。また、図 6.13(e)より、 $mMAX/nMAXPC$  のみの識別に比べて、 $aMAXPC$  との組み合わせによるマルチクラス識別を用いた場合に、全体識別率・昼の識別率ともに精度が向上する結果が得られた。呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた概日リズム評価では、第 4 主成分によるマルチクラス識別で精度向上が見られなかった一方で、本項では第 3 主成分を用いており、第 1 主成分に近い主成分を用いた方が、精度向上に効果的である可能性が示された。

以上より、識別手法 A・B とともに、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答のうち、RRI の短期的な変化、SBP・DBP の長期的な上昇を用いることで、安静時の循環器活動のみを用いた識別よりも高い精度で概日リズムによる自律神経活動変化を識別できる可能性を示すことができた。従って、匂い刺激を外部刺激として用いた際の循環器応答による概日リズム評価は、有用性が高いと考えられる。

## 6.4 外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価間の比較

これまでに、各外部刺激に対する循環器応答とその概日リズムによる影響を評価することで、概日リズムによる自律神経活動変化の識別に有用な評価指標を抽出し、それぞれの識別精度を示した。本節では、これらの識別精度を比較することに加えて、概日リズム評価における個人差について評価を行う。外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズムの評価間の比較、概日リズム評価における個人差について、それぞれ以下に述べる。

### 6.4.1 外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価間の比較

まず、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズムの評価間の比較を行う。

嚥下、呼吸間隔変化、10秒周期の姿勢変化、匂い刺激の4種類の外部刺激について、各外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別率を、表6.10に示す。表6.10に示したように、本研究では2種類の識別手法（識別手法A、B）を用いており、識別手法Aでは安静時の循環器活動のみ、外部刺激に対する循環器応答のみ、それら循環器活動・応答を用いた全データ、の3種類の概日リズム評価による識別率が算出されている。また識別手法Bでは、シングルクラス識別とマルチクラス識別、という2種類の評価手法による識別率が算出されている。

これらの識別の結果、嚥下・匂い刺激に対する循環器応答を用いた識別では、識別手法Bにおけるマルチクラス識別において最も高い識別率を示した。一方、呼吸間隔変化に対する循環器応答を用いた識別では、識別手法Aにおける全データを用いた識別において、10秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた識別では、識別手法Aにおける外部刺激に対する循環器応答のみを用いた識別において、それぞれ最も高い識別率を示した。

また、刺激間の識別率の比較においては、嚥下に対する循環器応答を用いた識別のうち、識別手法Bにおけるマルチクラス識別により81%の識別率となり、最も高い識別率を示した。また各外部刺激の最高識別率は、外部刺激に対する循環器応答が長くなるにつれて、低くなるという結果が得られた。

表 6.10 各外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別率

外部刺激	嚥下	呼吸間隔	姿勢変化	匂い刺激
識別手法A				
安静時のみ	0.33	0.58	0.41	0.52
刺激応答時のみ	0.59	0.54	0.67	0.52
全データ	0.40	0.71	0.44	0.57
識別手法B				
シングルクラス	0.52	0.63	0.41	0.52
マルチクラス	0.81	0.67	0.52	0.62

それぞれの外部刺激において、最も高い識別率を示した識別手法を濃く表している。

#### 6.4.2 概日リズム評価における個人差

次に、概日リズム評価における個人差について評価を行う。本研究では、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の識別手法として、平均的な概日リズムの影響に基づいて識別する手法を用いている。そのため、平均的な概日リズムとは異なる変動を有する被験者が見られる場合、外れ値として全体的な識別精度を下げる可能性が考えられる。そこで、それぞれの外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価において、各被験者の安静時の循環器活動および外部刺激に対する循環器応答を用いた識別の可否について評価を行った。

4種類の外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価のうち、識別手法Aにおける安静時と刺激応答時の各被験者の識別率を比較した結果を図6.14に示す。図6.14より、安静時と刺激応答時の識別結果を比較すると、刺激応答時の方が精度良く識別できている被験者（図6.14の青色部）が多く存在する一方で、安静時の方が精度良く識別できる被験者（黄色部）を確認できた。また、安静時と刺激応答時の双方の識別によって、全く識別できなかった被験者（灰色）は見られなかった。このことから、平均的な概日リズムから大きく外れた被験者は見られなかった可能性が高く、本研究の実験・解析により、安静時の循環器活動および外部刺激に対する循環器応答を用いて、概日リズムを評価できたと考えられる。

また、全て識別できた場合、部分的に識別できた場合、全く識別できなかった場合の3パターンを区別して、より詳細に識別手法Aにおける安静時と刺激応答時の各被験者の識別率を比較した結果を図6.15に示す。図6.15に示したように、安静時の方が識別率が高かった被験者、および刺激応答時の識別率の方が高かった被験者において、安静時に全く識別できなかった場合は、刺激応答時に全て識別できた場合（藍色）よりも部分的に識別できるようになった場合（水色）が多く、反対に刺激応答時に全く識別できなかった場合においても、安静時に全て識別できた場合（赤色）よりも部分的に識別できるようになった場合（橙色）の方が多かった。従って、安静時と刺激応答時の識別については、一部の被験者において急激な識別率の変化が多く見られたというよりも、多くの被験者において識別率の変化が見られていたことを確認できたといえる。

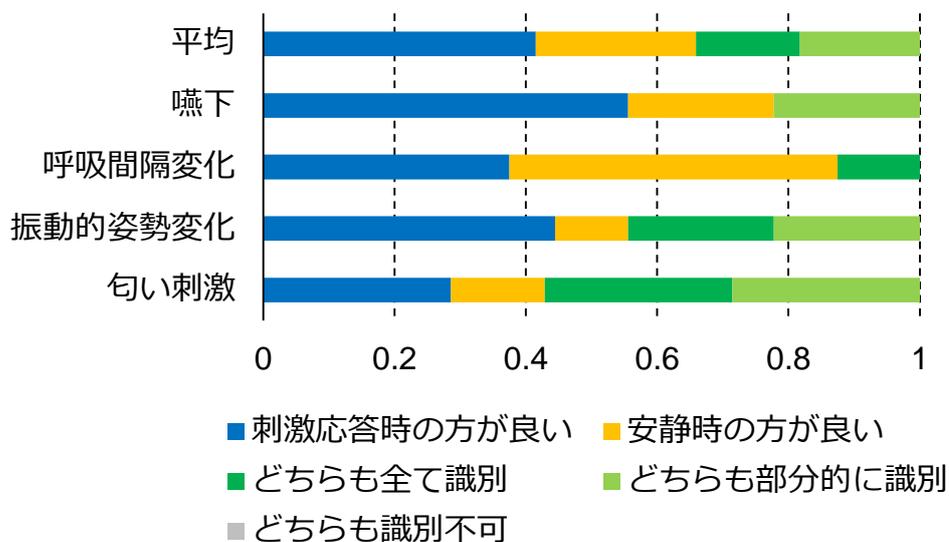


図 6.14 識別手法 A における安静時と刺激応答時の識別結果

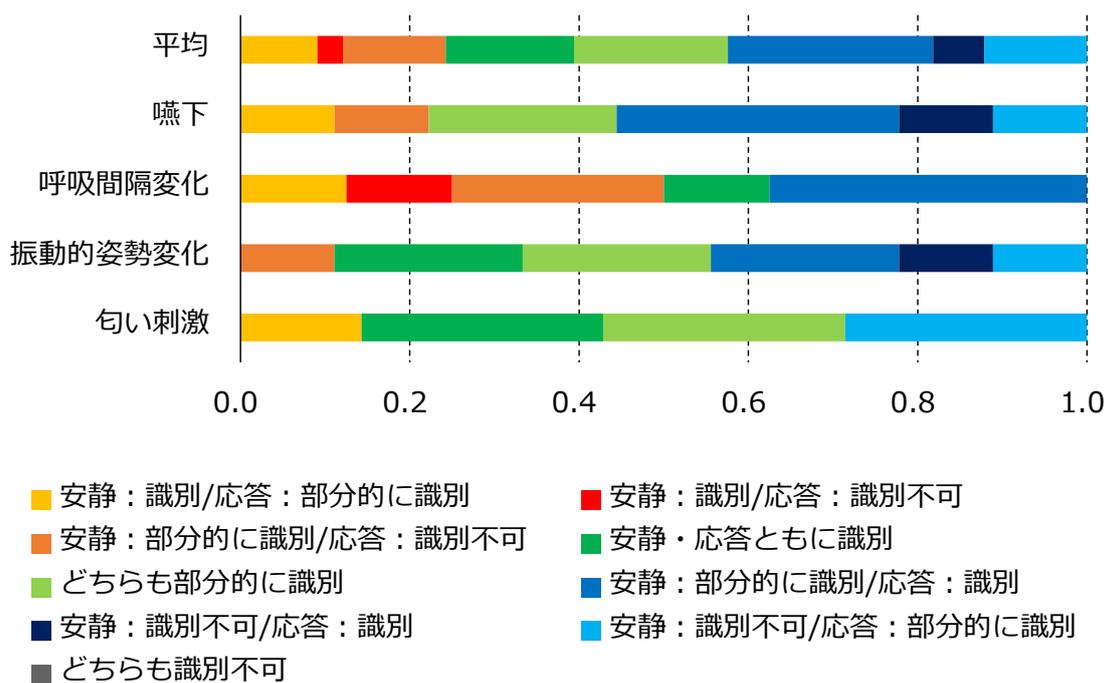


図 6.15 識別手法 A における安静時と刺激応答時の識別結果の詳細

## 6.5 考察

前節までの外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズムによる自律神経活動変化の識別結果について、識別手法による違い、外部刺激による違いの2つの観点から考察する。

### 6.5.1 識別手法

まず、識別手法による違いについて考察する。本研究の結果、表 6.10 より、識別手法 A における刺激応答時のデータを用いた識別、全データを用いた識別、または識別手法 B におけるマルチクラス識別において最も高い識別率を示した。これらの識別の共通点としては、外部刺激に対する循環器応答を用いて識別を行っていることが挙げられる。そのため、外部刺激に対する循環器応答を用いることは、概日リズムによる自律神経活動変化の識別に有用であると考えられる。また、図 6.14 に示したように、外部刺激に対する循環器応答を用いた識別率の方が高かった被験者が多く見られた一方で、安静時の循環器活動を用いた識別率の方が高い被験者を確認できた。そのため、被験者の特性に合わせて、安静時の循環器活動と外部刺激に対する循環器応答を組み合わせることで、概日リズム評価へと応用できる可能性が考えられる。

また、識別手法 A の識別率は、呼吸間隔変化および 10 秒周期の姿勢変化に対する循環器応答を用いた場合に、他の識別手法に比して識別率が最も高い値を示したが、嚙下においては比較的低い識別率を示した。従って、識別手法 A による識別精度は外部刺激に依存しており、汎用性が高いとは考えにくい。一方で、識別手法 B におけるマルチクラス識別については、嚙下・匂い刺激において最も高い識別率を示すとともに、呼吸間隔変化・10 秒周期の姿勢変化においても比較的高い識別率を示した。これは、主成分分析により重み付け係数を導出することで、有用性の高い評価項目を抽出し、概日リズムによる自律神経活動変化を識別できた可能性が考えられる。また識別手法 B における重み付け係数の導出については、嚙下に対する循環器応答を用いた識別において、第 1 主成分に近い成分であることを優先して各 MAXPC を抽出する方法と、主成分得点の大きさを優先して各 MAXPC を抽出する方法の 2 種類を比較し、第 1 主成分に近い成分を抽出する方法の識別率の方が高いことを示した。そのため、第 1 主成分に近い成分であることを優先した識別手法 B による識別によって、汎用的かつ正しく概日リズムによる自律神経活動変化を識別可能であり、概日リズム評価の有用性が高い可能性が考えられる。

本研究で提案・適用した2つの識別手法は、どちらも被験者平均を用いて、各被験者の概日リズムを評価している。そのため、個人差の影響を十分に考慮した概日リズム評価を実現できておらず、図 6.14 に示したように、外部刺激に対する循環器応答よりも安静時の循環器活動を用いた識別率の方が高い被験者が見られた。今後、概日リズムにおける個人差や外部刺激に対する循環器応答の被験者特性を考慮することで、より正確に外部刺激に対する循環器応答を用いて概日リズムを評価することが期待できると考えられる。

### 6.5.2 外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価

次に、外部刺激による違いについて考察する。本研究の結果、表 6.10 より、循環器応答が最も短期的に見られる嚙下に対する循環器応答を用いることで、呼吸間隔変化、10 秒周期の姿勢変化および匂い刺激よりも高い識別率を得ることができた。これは、他の外部刺激との違いとして、嚙下に対する循環器応答は短期的であり、副交感神経活動のみに作用されていること、他の外部刺激に比べて応答自体が大きいことの 2 点が挙げられることから、これらの要因が影響している可能性が考えられる。従って、概日リズムによる自律神経活動変化の識別について、適切な外部刺激を選択するためには、外部刺激に対する循環器応答の生理学的機序と、循環器応答の大きさを考慮することが有用である可能性が考えられる。また本研究では嚙下時の唾液の量を制御できておらず、個人間や試行間の嚙下の影響に違いが見られた可能性が考えられる。そのため、唾液の代わりに飲食物を嚙下する際の影響を評価することにより、より定量的な嚙下に対する循環器応答を評価できると考えられる。そして、今後個人差や試行差を考慮して、定量的な嚙下に対する循環器応答を抽出する信号処理の発展させることで、より高い識別率を導出し、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズムの有用性を示すことが期待できると考えられる。

上記の識別精度による外部刺激の比較に加えて、外部刺激の実用性の比較においても、他の 3 つの外部刺激に比べて、嚙下の実用性が高いと考えられる。嚙下は、他の外部刺激に比べて刺激の提示に要する時間が短いこと、および外部機器等を必要とせずに刺激を提示可能であること、の 2 つの利点を有しているため、簡便に実施可能であると考えられる。外部刺激の提示に要する時間については、嚙下を行う時間が 1 秒に満たない一方で、呼吸間隔変化は数秒、10 秒周期の姿勢変化は 10 秒、匂い刺激は 1 回 30 秒の時間を必要とする。そのため、それぞれ抽出するために加算平均を行う本研究の実験プロトコルにおいて、嚙下の実験時間は他の実験時間の半分以下であり、単試行で循環器応答を評価する場合であっても最も短く実施可能であるといえる。また外部機器の有無については、10 秒周期の姿勢変化については姿勢変化の角度と時間を制御可能な装置、匂い刺激については刺激濃度・時間を制御可能な匂い刺激装置が必要とされる一方で、嚙下は日常生活において行われている動作であり、外部機器を必要とせず簡便に実施可能であるといえる。そのため、嚙下に対する循環器応答を用いることで、高い精度と実用性で概日リズムを評価できる可能性が考えられる。

以上より、本研究の結果、外部刺激による循環器応答を抽出することで、概日リズムによる自律神経活動変化の評価へと応用できる可能性を示すとともに、提示する外部刺激と自律神経・循環器活動の関係を示すことができたといえる。

## 第7章

### 結論・展望

## 7.1 結論

本研究では、短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する信号処理手法や外部刺激を再現性高く繰り返し提示可能な装置を開発し、短期・長期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出するとともに、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価への応用における有用性の評価を行うことを目的として、研究を行った。具体的には、循環器応答に要する時間によって区分された嚙下、呼吸間隔変化、10 秒周期の姿勢変化、匂い刺激という 4 種類の外部刺激について、信号処理手法や再現性の高い外部刺激提示装置の開発を実現した上で、それぞれ外部刺激に対する循環器応答評価を行うとともに、朝・昼・夜という 3 つの時間帯における応答の変化を抽出することで、概日リズムによる影響を評価し、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズムによる自律神経活動変化の評価に対する有用性を示した。以下に、本研究で得られた結果を述べる。

まず本研究の背景として、第 1 章では、自律神経活動評価の有用性、循環器活動・変動の計測・抽出による自律神経活動の評価手法、自律神経活動評価に向けた外部刺激に対する循環器応答の評価の意義、概日リズムによる自律神経・循環器活動の長期変動とその評価の意義について述べた。その上で、従来の自律神経活動評価の問題点として、安静時の循環器活動・変動における自発性応答の影響および複数経路の作用の混在を挙げて、外部刺激に対する循環器応答を用いた自律神経活動評価の有用性について述べた。そして、本研究の目的として、短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する信号処理手法の開発、外部刺激を再現性高く繰り返し提示する装置の開発とその装置による循環器応答の抽出、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有用性評価の 3 つを挙げた上で、研究の構成について述べた。以下、それぞれの研究目的について得られた成果を記述する。

### A. 短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する信号処理手法の開発

本研究では、短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する信号処理手法を開発し、それぞれ嚙下・呼吸間隔変化という 2 つの短期的な外部刺激に対する循環器応答とその概日リズムによる影響を導出した。嚙下については、第 2 章において、呼吸による変動や Mayer 波といった内因的な循環器変動の影響を除去し、呼吸位相領域から時間領域に還元することで短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する解析手法を提案し、嚙下に対する短期の心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を導出した。呼吸間隔変化については、第 3 章において、呼吸位相領域における解析手法を用いて、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を導出した。それにより、以下の結果を得た。

- 提案した呼吸位相領域から時間領域に還元する解析手法により、呼吸や Mayer 波による循環器変動の影響を除去し、嚙下に対する心拍・血圧応答のみを抽出することで、概日リズムによる循環器変動と嚙下に対する循環器応答を分離できることを示した。

- ・提案手法により抽出した嚙下に対する心拍・血圧応答波形から、嚙下後 3 秒以内に頻脈のピークが見られ、8 秒以内に回復すること、頻脈と同時に DBP の上昇が見られること、頻脈後に SBP の上昇が見られることを示した。
- ・嚙下に対する心拍・血圧応答のうち、一日の時間帯によって嚙下に対する RRI の減少の大きさ、SBP の上昇ピーク時刻の 2 つの項目が異なることを示した。
- ・呼吸間隔の延長に伴い、呼吸間隔 3 秒時から 4 秒時には DBP の RM 振幅が減少する様子が見られ、4 秒時から 6 秒時には増大すること、呼吸間隔 3 秒時から 6 秒時に一貫して DBP の RM 位相遅延が見られることを示した。
- ・呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答のうち、一日の時間帯によって、呼吸間隔変化に対する SBP の RM 振幅変化の大きさ、DBP の RM 位相変化の大きさ、の 2 項目が異なることを示した。
- ・各呼吸間隔内の心拍・血圧応答の短期的変化を評価し、呼吸間隔 3 秒時の RSA 振幅減少、呼吸間隔 4 秒・6 秒時の開始 1~2 分後から 3~4 分後への SBP の RM 振幅の増大が見られることを示した。

#### B. 外部刺激を再現性高く繰り返し提示する装置の開発とその装置による循環器応答抽出

本研究では、姿勢変化や匂い刺激といった長期的な外部刺激を再現性高く繰り返し提示可能な装置を開発し、それらの装置を用いて姿勢変化、匂い刺激に対する循環器応答とその概日リズムの影響を導出した。姿勢変化については、第 4 章において、ティルトテーブルを用いて姿勢変化を繰り返し提示可能な装置を開発し、Mayer 波の周波数帯で周期的な姿勢変化を課すことで、10 秒周期の姿勢変化に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を導出した。匂い刺激については、第 5 章において、定量的かつ再現性高く匂い刺激を提示可能な装置を開発し、呼吸位相領域解析および周波数解析を用いて、匂い刺激に対する短期・長期的な心拍・血圧・脳血流応答とその概日リズムによる影響を導出した。それにより、以下の結果を得た。

- ・装着した傾斜センサを用いたフィードバック制御によりティルトテーブルの上昇・下降を行うことで、姿勢変化の角度と時間を制御可能な姿勢変化提示装置を開発できた。
- ・0 度と 10 度の間、50 度と 60 度の間における 10 秒周期の姿勢変化において、ともに RRI, SBP および DBP が周期的に変動することを示した。
- ・姿勢変化の角度によって、SBP・DBP の変動の大きさが異なり、0-10 度よりも 50-60 度で周期的な姿勢変化を課した場合に振幅が大きくなることを示した。
- ・姿勢変化に対する心拍・血圧応答のうち、一日の時間帯により、0-10 度と 50-60 度における RRI の振幅の差、0-10 度における DBP の振幅、の 2 項目が異なることを示した。
- ・オルファクトメータ法やガスクロマトグラフィー質量分析法を用いることで、短期的かつ定量的に匂い刺激を提示可能な装置を開発できた。

- ・呼吸位相領域解析を用いることで、グレープフルーツの匂い刺激により、短期的な RRI・脳血流量の減少、長期的な DBP の上昇が見られることを示した。
- ・呼吸位相領域から時間領域へと復元する解析手法を適用することで、匂い刺激に対する循環器応答の時間変化を評価し、短期的な RRI の減少、長期的な SBP・DBP の上昇が見られることを示した。
- ・匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答のうち、一日の時間帯によって、短期的な RRI 減少の大きさ、長期的な SBP・DBP 上昇の大きさ、の3項目が異なることを示した。

### C. 外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価の有用性評価

本研究では、第6章において、外部刺激に対する循環器応答を用いて概日リズムによる自律神経活動変化を評価する識別手法を提案し、それぞれの外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価への応用の有用性を評価した。それにより、以下の結果を得た。

- ・嚙下に対する RRI 減少の大きさ、SBP の上昇ピーク時刻を用いて、概日リズムによる自律神経活動変化の識別を行ったところ、安静時の循環器活動を用いた識別より高い識別率を示し、特に RRI 減少の大きさが概日リズム評価に有用である可能性を示した。
- ・呼吸間隔変化に対する SBP の RM 振幅変化の大きさ、DBP の RM 位相変化の大きさをを用いて、概日リズムによる自律神経活動変化の識別を行ったところ、安静時の循環器活動による識別と同程度の識別率を示し、循環器活動・応答を組み合わせることで、循環器活動のみよりも高い識別率を示した。また、朝・昼の識別については DBP の RM 位相変化、夜の識別については SBP の RM 振幅変化が有用である可能性を示した。
- ・10秒周期の姿勢変化の0-10度と50-60度における RRI の振幅の差、0-10度における DBP の振幅を用いて、概日リズムによる自律神経活動変化の識別を行ったところ、安静時の循環器活動を用いた識別より高い識別率を示した。
- ・匂い刺激に対する短期 RRI 減少の大きさ、長期 SBP・DBP 上昇の大きさをを用いて、概日リズムによる自律神経活動の識別を行ったところ、安静時の循環器活動による識別よりも高い識別率を示し、特に長期 SBP・DBP 上昇の大きさが概日リズム評価に有用である可能性を示した。
- ・外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価について比較を行ったところ、短期的な循環器応答の最高識別率の方が高く、最も短期的な嚙下に対する循環器応答を用いた概日リズム評価において、81%の識別率を示した。

以上により、信号処理手法や再現性の高い外部刺激提示装置の開発を実現した上で、本研究の目的である、短期・長期的な外部刺激に対する循環器応答評価とその概日リズムによる影響評価を実現し、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズムによる自律神経活動変化の評価に対して有用である可能性を示した。

## 7.2 展望

本研究における展望として、各外部刺激と外部刺激に対する循環器応答に関する展望について述べた上で、概日リズム評価および外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価への応用の展望として、改良・検討の余地がある点について、以下に述べる。

### ・嚥下に対する循環器応答に関する展望

本研究では、嚥下として唾液を飲み込む動作を課したが、飲み込んだ唾液の量を制御することは実現できていない。そのため、被験者毎に嚥下の影響そのものが異なる可能性や、各被験者において複数回の嚥下を繰り返すことによる影響が見られている可能性が考えられる。また本研究では、嚥下に対する心拍・血圧応答を抽出することで、他の外部刺激よりも概日リズム評価における有用性が高い可能性が示されており、その要因として、外部刺激に対する応答の大きさが影響する可能性が示された。これらを踏まえると、本研究の嚥下に対する循環器応答を踏まえて、飲食物を嚥下した場合の影響を評価することで、より大きな循環器応答を発生させ、より詳細に自律神経活動を評価できる可能性について検討することが望ましいと考えられる。飲食物を嚥下した場合は、消化器系の活動変化がみられることが想定されるため、より複雑な生理学的機序について考察する必要があるが、定量的かつ再現性のある刺激を提示できる可能性が高いと考えられる。このような刺激に対する心拍・血圧応答について、本研究で提案した呼吸位相領域から時間領域へと復元する解析手法を適用し、本研究の心拍・血圧応答と比較することで、より詳細な生理学的機序・特性を評価するとともに、外部刺激に対する循環器応答を用いた自律神経活動評価における有用性の評価に貢献できると考えられる。

また、本研究で提案した呼吸位相領域から時間領域へと復元する解析手法を、嚥下以外の外部刺激に適用できる可能性が考えられる。本研究では、嚥下に加えて、匂い刺激に対する心拍・血圧応答に適用し、短期・長期的な心拍・血圧応答の時間変化を評価できることを示した。これらの外部刺激に限らず、様々な外部刺激に対する循環器応答評価において、本研究の提案手法は適用可能であると考えられる。たとえば、自律神経機能検査として、等尺性運動負荷等の **hand-grip** 試験や寒冷昇圧試験が行われている[日本自律神経学会 2007]が、これらの外部刺激に対する循環器応答についても、呼吸による循環器変動の影響を受けていると考えられる。そのため、このような外部刺激に対する循環器応答についても、本研究で提案した呼吸位相領域から時間領域へと復元する解析手法を適用し、**RM** や **Mayer** 波といった内因性の変動成分を除去することで、短期的な心拍・血圧応答の時間変化を詳細に評価できる可能性が考えられる。このように、本研究の提案手法を様々な外部刺激に対する循環器応答に適用することで、より詳細な自律神経による循環器制御動態の解明に貢献できると考えられる。

#### ・呼吸間隔変化に対する循環器応答に関する展望

本研究では、3秒から6秒における呼吸間隔の統制課題を課すことで、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答を抽出、評価している。本研究においては、交感神経活動の作用が反映されない範囲[Saul 1990]で呼吸間隔の影響を評価することで、呼吸間隔と副交感神経活動による心拍・血圧変動の関係性を抽出・評価したが、呼吸活動が自律神経活動に作用する生理学的機序を詳細に解明するためには、交感神経活動を介した作用についても評価することが望ましいと考えられる。そのため、例えば先行研究[Sin 2010]において評価されている呼吸間隔5.0秒、6.7秒、10秒に対する心拍・血圧応答とその概日リズムによる影響を評価し、本研究における心拍・血圧応答と比較することで、交感・副交感神経活動の作用が合わさった複雑な生理学的機序・特性の解明に貢献できると考えられる。

また本研究では、呼吸位相領域解析の有用性を活かして、各呼吸間隔内の短期的な循環器応答の変化についても評価を行った。先行研究において、自然呼吸時と呼吸統制時の循環器活動の違いについては報告されている[Hayano 1994]が、呼吸統制課題における呼吸間隔が心拍・血圧の呼吸による変動成分に与える影響については、十分な知見が得られていないといえる。そのため、本研究のように呼吸位相領域解析を適用することで、上記のように様々な呼吸間隔に対する心拍・血圧応答評価に併せて、各呼吸間隔内の心拍・血圧応答を抽出することで、呼吸間隔が自律神経・循環器活動に与える生理学的機序・特性の解明に貢献できると考えられる。

#### ・周期的な姿勢変化に対する循環器応答に関する展望

本研究では、10秒周期の姿勢変化を課すことで、姿勢変化中の心拍・血圧応答を抽出、評価できた。しかし、0-10度と50-60度の2種類の範囲のみで、かつ10秒周期のみの周期的姿勢変化の影響を評価している。本研究で開発した姿勢変化装置は、姿勢変化の角度や周波数を制御可能であることから、様々な角度や周波数における姿勢変化中の心拍・血圧応答を抽出・評価することで、より詳細にMayer波による心拍・血圧変動成分の生理学的特性について評価可能であると考えられる。たとえば、本研究ではHead-up Tiltの影響を評価したが、0度よりも低い角度に変化させる（頭部が低くなるように姿勢変化を課す）Head-down Tiltの影響や、立位に近い姿勢（60度より高い角度）における姿勢変化の影響を評価することで、姿勢変化中の自律神経による循環器制御動態をより詳細に解明できる可能性が考えられる。また、周期的な姿勢変化中に角度や周波数を不規則に変化させることで、心拍と血圧の相互作用によるリミットサイクルにおける外乱の影響を評価できる可能性が考えられ、Mayer波の生理学的機序や特性の解明に貢献できると考えられる。

#### ・匂い刺激に対する循環器応答に関する展望

本研究では、グレープフルーツの匂い刺激を断続的に提示することで、匂い刺激に対する短期・長期的な心拍・血圧・脳血流応答を評価できた。しかし、1種類の匂い刺激を一定の刺激濃度・時間で提示した際の循環器応答のみを評価している。本研究で開発した匂い刺激提示装置は、匂い刺激の濃度や時間を制御可能であることから、たとえば副交感神経活動を促進することが知られているラベンダーの匂い刺激[Nagai 2014]など、様々な種類の匂い刺激の影響を評価するとともに、それらの濃度や時間を変化させた際の匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答を抽出・評価することで、より詳細に匂い刺激に対する脳・自律神経活動変化や自律神経による循環器制御動態を評価できると考えられる。

また、本研究で開発した匂い刺激装置を拡張することで、複数の匂い刺激を組み合わせで提示することが可能である。これにより、たとえば前述のラベンダーの匂い刺激 [Nagai 2014]について、グレープフルーツと組み合わせで刺激を提示することで、自律神経・循環器活動に対して相反する作用を与えることが期待できる。このような複数の匂い刺激の組み合わせや、それぞれの匂い刺激の濃度・時間の影響を評価することで、匂い刺激が自律神経・循環器活動に与える影響とその生理学的機序を解明できる可能性が考えられる。

加えて、本研究では、匂いによる慣れの影響を避けるために、朝、昼、夜の3つの時間帯における実験について、日を分けて実施することで、匂い刺激に対する循環器応答の概日リズムによる影響を示した。しかしながら、匂い刺激と概日リズムは密接に結びついていることが知られており、概日リズムによって匂い刺激の影響が異なるだけでなく、匂い刺激によって概日リズムが変化する可能性が示唆されている。たとえば、Amirらは、ラットにおける光刺激による概日リズムの位相変化は、スギの木の匂いを提示することによって増強され、視交叉上核の活動が変化することを報告している[Amir 1999]。そのため、本研究では自律神経活動の概日リズム評価に焦点を当てていたが、匂い刺激による循環器応答を長期的に評価することで、匂い刺激による自律神経活動の概日リズムの調整作用を解明できると考えられる。また、本研究では嗅覚刺激のみを提示していたが、概日リズムに影響することが知られている視覚刺激[Chang 2012]を提示することや、Amirらの研究[Amir 1999]に基づいて、視覚刺激と嗅覚刺激を組み合わせで提示する等、複数の感覚器に対する刺激を提示した際の自律神経・循環器活動を評価することで、視交叉上核による概日リズムの制御動態とその自律神経活動との関係性を詳細に解明できる可能性が考えられる。

・心拍長期変動のリアルタイム評価に関する展望

本研究では、数分間の安静状態の循環器活動や、数秒から数分程度の外部刺激に対する循環器応答により、自律神経活動の概日リズムを評価したが、より詳細に概日リズムを評価するためには、ULF といった数十分以上の長い循環器変動を抽出し、概日リズムによる評価に用いることが考えられる。長期心拍変動については、DFA (Detrended Fluctuation Analysis) や相関カスケード法を用いた解析が用いられている[Hu 2004][Kiyono 2005]が、例えば Ivanov らは、4 時間分の RRI データ解析を行い、DFA (Detrended Fluctuation Analysis) により導出したハースト指数は、身体活動量に影響を受けない概日リズムが見られることを報告している[Ivanov 2007]。従って、このような長期的な循環器変動について、リアルタイムに抽出可能な信号処理手法を構築することで、より詳細に自律神経活動の概日リズムを評価できる可能性が考えられる。

・外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価に関する展望

本研究では、外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズム評価への応用において、各実験の被験者平均データを用いて識別する手法を適用した。それにより、安静時の循環器活動、外部刺激に対する循環器応答を用いて全く識別できない被験者は見られなかったことを確認するとともに、全ての識別においてチャンスレベルを上回る識別率を得た。しかしながら、安静時の循環器活動を用いた場合の識別率と、外部刺激に対する循環器応答を用いた場合の識別率の比較においては、外部刺激に対する循環器応答を用いた方が高い識別率を示す被験者が多かった一方で、安静時の循環器活動を用いた方が高い識別率を示す被験者を確認できた。そのため、各被験者の概日リズムを正確に同定するためには、被験者平均データを用いて識別手法を構築するだけでなく、安静時の循環器活動と外部刺激に対する循環器応答を適切に組み合わせることで、各被験者に合った識別手法を開発し、正確に概日リズムを評価できる可能性が考えられる。従って、本研究では各被験者の朝・昼・夜のデータを 1 回ずつ取得したが、それぞれの時間帯のデータを複数回取得することで、非侵襲に計測可能な循環器活動・応答を用いた概日リズム評価への有用性を高めることを期待できると考えられる。

また本研究では、外部刺激に対する循環器応答を用いて、6 時間ずつ離れた朝・昼・夜の 3 つの時間帯を識別することで、概日リズム評価への応用の有効性を示した。しかしながら、薬効制御や心臓性突然死の原因究明に応用するためには、より高い識別精度が必要とされることが考えられる。そのため、血液採取等の侵襲的な評価手法[Kasukawa 2012]と同時に循環器活動・応答を計測することで、識別精度の向上を実現することが望ましいと考えられる。

## 参考文献

[Akselrod 1981]

S. Akselrod, D. Gordon, F. A. Ubel, D. C. Shannon, A. C. Berger, and R. J. Cohen: "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control", *Science*, Vol.213, pp.220-222 (1981)

[Amir 1999]

S. Amir, S. Cain, J. Sullivan, B. Robinson, and J. Stewart: "Olfactory stimulation enhances light-induced phase shifts in free-running activity rhythms and Fos expression in the suprachiasmatic nucleus", *Neuroscience*, Vol.92, No.4, pp.1165-1170 (1999)

[Aoyama 2009]

Y. Aoyama, N. Hanaoka, M. Kameyama, M. Suda, T. Sato, M. Song, M. Fukuda, and M. Mikuni: "Stimulus intensity dependence of cerebral blood volume changes in left frontal lobe by low-frequency rTMS to right frontal lobe: a near-infrared spectroscopy study", *Neuroscience research*, Vol.63, No.1, pp.47-51 (2009)

[Baldwa 1977]

V. S. Baldwa, and D. J. Ewing: "Heart rate response to Valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics", *British heart journal*, Vol.39, No.6, pp.641-644 (1977)

[Bartocci 2001]

M. Bartocci, J. Winberg, G. Papendieck, T. Mustica, G. Serra, and H. Lagercrantz: "Cerebral hemodynamic response to unpleasant odors in the preterm newborn measured by near-infrared spectroscopy", *Pediatric research*, Vol.50, No.3, pp.324-330 (2001)

[Boehmer 1987]

R. D. Boehmer: "Continuous, real-time, noninvasive monitor of blood pressure: Peñáz methodology applied to the finger", *Journal of clinical monitoring*, Vol.3, No.4, pp.282-287 (1987)

[Brinnet 1989]

H. Brinnet, and M. Cabanac: "Tympanic temperature is a core temperature in humans", *Journal of Thermal Biology*, Vol.14, No.1, pp.47-53 (1989)

[Brown 2012]

R. Brown, C. James, L. A. Henderson, and V. G. Macefield: "Autonomic markers of emotional processing: skin sympathetic nerve activity in humans during exposure to emotionally charged images." *Frontiers in physiology*, Vol.3, Article.394 (2012)

[Burgess 1997]

H. J. Burgess, J. Trinder, Y. Kim, and D. Luke: "Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Vol.273, No.4, pp.H1761-H1768 (1997)

[Burtis 2014]

D. B. Burtis, K. M. Heilman, J. Mo, C. Wang, G. F. Lewis, M. I. Davilla, M. Ding, S. W. Porges, and J. B. Williamson: "The effects of constrained left versus right monocular viewing on the autonomic nervous system", *Biological psychology*, Vol.100, pp.79-85 (2014).

[Carney 2005]

R. M. Carney, K. E. Freedland, and R. C. Veith: "Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease", *Pathophysiology*, Vol.67, pp.S29–S33 (2005)

[Chang 2012]

A-M. Chang, N. Santhi, M. S. Hilaire, C. Gronfier, D. S. Bradstreet, J. F. Duffy, S. W. Lockley, R. E. Kronauer, and C. A. Czeisler: "Human responses to bright light of different durations", *The Journal of Physiology*, Vol.590, No.13, pp.3103-3112 (2012)

[Cohen 1969]

M. I. Cohen: "Discharge patterns of brain-stem respiratory neurons during Hering-Breuer reflex evoked by lung inflation", *Journal of Neurophysiology*, Vol.32, pp.356-374 (1969)

[Cohen 2012]

H. E. Cohen, J. Hall, N. Harris, C. S. McCabe, D. R. Blake, and W. Janig: "Enhanced pain and autonomic responses to ambiguous visual stimuli in chronic Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type I", *European Journal of Pain*, Vol.16, No.2, pp.182-195 (2012)

[Diekelmann 2011]

S. Diekelmann, C. Buchel, J. Born, and B. Rasch: "Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep", *Nature neuroscience*, Vol.14, No.3, pp.381-386 (2011)

[Dornhorst 1952]

A. C. Dornhorst, P. Howard, and G. L. Leathart: "Respiratory variations in blood pressure", *Circulation*, Vol.6, No.4, pp.553-558 (1952)

[Eckberg 1983]

D. L. Eckberg: "Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow", *Journal of Applied Physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, Vol.54, No.4, pp.961-966 (1983)

[Elghozi 1991]

J. L. Elghozi, D. Laude, and A. Girard: "Effects of respiration on blood pressure and heart rate variability in humans", *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, Vol.18, No.11, pp.735-742 (1991)

[Endo 2002]

Y. Endo, K. Yamauchi, Y. Tsutsuji, Z. Ishihara, F. Yamazaki, S. Sagawa, and K. Shiraki: "Changes in blood pressure and muscle sympathetic nerve activity during water drinking in humans", *The Japanese Journal of Physiology*, Vol.52, No.5, pp.421-427 (2002)

[Ferrari 2012]

M. Ferrari, and V. Quaresima: "A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application", *Neuroimage*, Vol.63, No.2, pp.921-935 (2012)

[Fox 1986]

P. T. Fox, and M. E. Raichle: "Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.83, No.4, pp.1140-1144 (1986)

[Ganong 2011]

K. E. Barrett, S. M. Barman, S. Boitano, H. L. Brooks: "Ganong's Review of Medical Physiology 23<sup>rd</sup> Edition", 岡田泰伸監訳: 「ギャノン生理学 原書 23 版」, 丸善出版, pp.258-263, 308-320, 573-591 (2011)

[Gilad 2005]

O. Gilad, A. Swenne, L. R. Davrath, and S. Akselrod. "Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern", *American Journal of Physiology, -Heart and Circulatory Physiology*, Vol.288, pp.H504-H510 (2005)

[Goel 2005]

N. Goel, H. Kim, and R. P. Lao. "An olfactory stimulus modifies nighttime sleep in young men and women", *Chronobiology international*, Vol.22, No.5, pp.889-904 (2005)

[Han 1992]

K. Han, J.H. Nagel, and N. Schneiderman: "A continuous representation of heart rate", *Engineering in Medicine and Biology Society, 14th Annual International Conference of the IEEE*, pp.785-786 (1992)

[Hanaoka 2007]

N. Hanaoka, Y. Aoyama, M. Kameyama, M. Fukuda, and M. Mikuni: "Deactivation and activation of left frontal lobe during and after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right prefrontal cortex: a near-infrared spectroscopy study", *Neuroscience letters*, Vol.414, No.2, pp.99-104 (2007)

[Harada 2006]

H. Harada, M. Tanaka, and T. Kato: "Brain olfactory activation measured by near-infrared spectroscopy in humans", *The Journal of Laryngology & Otology*, Vo.120, No.8, pp.638-643 (2006)

[Hayano 1994]

J. Hayano, S. Mukai, M. Sakakibara, A. Okada, K. Takata, and T. Fujinami: "Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate", *American Journal of Physiology*, Vol.267, pp.H33-H40 (1994)

[Haze 2002]

S. Haze, K. Sakai, and Y. Gozu: "Effects of fragrance inhalation on sympathetic activity in normal adults", *Japanese Journal of Pharmacology*, Vol.90, pp.247-253 (2002)

[Hidaka 2000]

I. Hidaka, D. Nozaki, and Y. Yamamoto: "Functional stochastic resonance in the human brain: noise induced sensitization of baroreflex system", *Physical Review Letters*, Vol.85, No.17, pp.3740-3743 (2000)

[Hu 2004]

K. Hu, P. C. Ivanov, M. F. Hilton, Z. Chen, R. T. Ayers, H. E. Stanley, and S. A. Shea: "Endogenous circadian rhythm in an index of cardiac vulnerability independent of changes in behavior", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.101, No.52, pp.18223-18227 (2004)

[Hu 2011]

K. Hu, F. A. J. L. Scheer, M. Laker, C. Smales, and S. A. Shea: "Endogenous circadian rhythm in vasovagal response to head-up tilt", *Circulation*, Vol.123, No.9, pp.961-970 (2011)

[Huikuri 1994]

H. V. Huikuri, M. J. Niemela, S. Ojala, A. Rantala, M. J. Ikaheimo, and K. E. Airaksinen: "Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture", *Circulation*, Vol.90, No.1, pp.121-126 (1994)

[Hwang 2007]

S. L. Hwang, Y. J. Yau, Y. T. Lin, J. H. Chen, T. H. Huang, T. C. Yenn, and C. C. Hsu: "Predicting work performance in nuclear power plants", *Safety Science*, Vol.46, No.7, pp.1115-1124 (2008)

[Ishimaru 2004]

T. Ishimaru, T. Yata, K. Horikawa, and S. Hatanaka: "Near-infrared spectroscopy of the adult human olfactory cortex", *Acta Oto-Laryngologica*, Vol.124, Suppl.553, pp.95-98 (2004)

[Ivanov 2007]

P. C. Ivanov, K. Hu, M. F. Hilton, S. A. Shea, and H. E. Stanley: "Endogenous circadian rhythm in human motor activity uncoupled from circadian influences on cardiac dynamics", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.104, No.52, pp.20702-20707 (2007)

[Jansen 1988]

H.T. Jansen, and J.A. Dellinger: "Effects of atropine on respiratory sinus arrhythmia (RSA) in the rhesus macaque", *Neurotoxicology and Teratology*, Vol.10, No.2, pp.169–174 (1988)

[Jobsis 1977]

F. F. Jobsis: "Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters", *Science*, Vol.198, No.4323, pp.1264-1267 (1977)

[Johnson 2007]

B. Johnson, and N. Sobel. "Methods for building an olfactometer with known concentration outcomes", *Journal of neuroscience methods*, Vol.160, No.2, pp.231-245 (2007)

[Julen 2006]

C. Julen: "The enigma of Mayer waves: facts and models", *Cardiovascular Research*, Vol.70, No.1, pp.12–21 (2006)

[Kasukawa 2012]

T. Kasukawa, M. Sugimoto, A. Hida, Y. Minami, M. Mori, S. Honma, K. Honma, K. Mishima, T. Soga, and H. R. Ueda: "Human blood metabolite timetable indicates internal body time." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.109, No.37, pp.15036-15041 (2012)

[Katona 1975]

P. G. Katona, and F. Jih: "Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control", *Journal of Applied Physiology*, Vol.39, No.5, pp.801–805 (1975)

[Kemmons 1991]

O. Kemmons, M. Ueda, H. Otsuka, T. Yamamura, A. Okamura, T. Ishikawa, D. C. Winter, and J. S. Eckerle: "Blood pressure measurement by arterial tonometry in controlled hypotension." *Anesthesia & Analgesia*, Vol.73, No.1, pp.54-58 (1991)

[Kennaway 2002]

D. J. Kennaway, A. Voultsios, T. J. Varcoe, and R. W. Moyer: "Melatonin in mice: rhythms, response to light, adrenergic stimulation, and metabolism", *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol.282, No.2, pp.R358-365 (2002)

[Kiyono 2005]

K. Kiyono, Z. R. Struzik, N. Aoyagi, F. Togo, and Y. Yamamoto: "Phase transition in a healthy human heart rate", *Physical Review Letters*, Vol.95, 058101 (2005)

[Kleiger 1987]

R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr., A. J. Moss, and the Multicenter Post-Infarction Research Group: "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction", *The American journal of cardiology*, Vol.59, No.4, pp.256-262 (1987)

[Kotani 2007a]

K. Kotani, M. Tachibana, and K. Takamasu: "Respiratory-phase domain analysis of heart rate variability can accurately estimate cardiac vagal activity during a mental arithmetic task", *Methods of Information in Medicine*, Vol.46, pp.376-385 (2007)

[Kotani 2007b]

K. Kotani, I. Hidaka, Y. Yamamoto, and S. Ozono: "Investigation of the influence of swallowing, coughing, and vocalization on heart rate variability with respiratory-phase domain analysis", *Methods of Information in Medicine*, Vol.46, No.2, pp.179-185 (2007)

[Kotani 2008]

K. Kotani, K. Takamasu, Y. Jimbo, and Y. Yamamoto: "Postural-induced phase shift of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure variations - insight from respiratory-phase domain analysis", *American Journal of Physiology -Heart and Circulatory Physiology*, Vol.294, pp.H1481-H1489 (2008)

[Kuo 1998]

T. B-J. Kuo, C-M. Chern, W-Y. Sheng, W-J Wong, and H-H. Hu: "Frequency domain analysis of cerebral blood flow velocity and its correlation with arterial blood pressure", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, Vol.18, No.3, pp.311-318 (1998)

[Langewouters 1998]

G. J. Langewouters, J. J. Settels, R. Roelandt, and K. H. Wesseling: "Why use Finapres or Portapres rather than intraarterial or intermittent non-invasive techniques of blood pressure measurement?", *Journal of medical engineering & technology*, Vol.22, No.1, pp.37-43 (1998)

[Leimbach 1986]

W. N. Leimbach, B. G. Wallin, R. G. Victor, P. E. Aylward, G. Sundlof, and A. L. Mark: "Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure", *Circulation*, Vol.73, No.5, pp.913-919 (1986)

[Li 2011]

X. Li, M. L. Shaffer, S. R-Colon, F. He, D. L. Wolbrette, P. Alagona Jr, C. Wu, and D. Liao: "The circadian pattern of cardiac autonomic modulation in a middle-aged population", *Clinical Autonomic Research*, Vol.21, No.3, pp.143-150 (2011)

[Liao 1997]

D. Liao, J. Cai, W. D. Rosamond, R. W. Bames, R. G. Hutchinson, E. A. Whitsel, P. Rautaharju, and G. Heiss: "Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study the ARIC study", *American Journal of Epidemiology*, Vol.145, No.8, pp.696-706 (1997)

[Lipsitz 1990]

L. A. Lipsitz, J. Mietus, G. B. Moody, and A. L. Goldberger: "Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope", *Circulation*, Vol.81, No.6, pp.1803-1810 (1990)

[Lugaresi 2001]

E. Lugaresi, F. Provini, and P. Cortelli: "Sleep embodies maximum and minimum levels of autonomic integration", *Clinical Autonomic Research*, Vol.11, pp.5-10 (2001)

[Malliani 1990]

A. Malliani, F. Lombardi, M. Pagani, and S. Cerutti: "Clinical exploration of the autonomic nervous system by means of electrocardiography", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol.601, pp.234-246 (1990)

[Médigue 2001]

C. Médigue, A. Girard, D. Laude, A. Monti, M. Wargon, and J. L. Elghozi: "Relationship between pulse interval and respiratory sinus arrhythmia: a time- and frequency-domain analysis of the effects of atropine", *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, Vol.441, No.5, pp.650-655 (2001)

[Minami 2009]

Y. Minami, T. Kasukawa, Y. Kakazu, M. Iigo, M. Sugimoto, S. Ikeda, A. Yasui, G. T. J. van der Horst, T. Soga, and H. R. Ueda: "Measurement of internal body time by blood metabolomics", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.106, No.24, pp.9890-9895 (2009)

[Muller 1987]

J. E. Muller, P. L. Ludmer, S. N. Willich, G. H. Tofler, G. Aylmer, I. Klangos, and P. H. Stone: "Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death", *Circulation*, Vol.75, No.1, pp.131-138 (1987)

[Mukai 1995]

S. Mukai, and J. Hayano: "Heart rate and blood pressure variabilities during graded head-up tilt", *Journal of Applied Physiology*, Vol.78, No.1, pp.212-216 (1995)

[Murray 1975]

A. Murray, D. J. Ewing, I. W. Campbell, J. M. Neilson, and B. F. Clarke: "RR interval variations in young male diabetics", *British Heart Journal*, Vol.37, pp.882-885 (1975)

[Mutoh 2003]

T. Mutoh, S. Shibata, H-W. Korf, and H. Okanuma: "Melatonin modulates the light-induced sympathoexcitation and vagal suppression with participation of the suprachiasmatic nucleus in mice", *The Journal of physiology*, Vol.547, No.1, pp.317-332 (2003)

[Nagai 2014]

K. Nagai, A. Nijima, Y. Horii, J. Shen, and M. Tanida: "Olfactory stimulatory with grapefruit and lavender oils change autonomic nerve activity and physiological function", *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* (2014)

[Nakagawa 1987]

S. Nakagawa, S. Hisanaga, H. Kondoh, Y. Koiwaya, and K. Tanaka: "A case of swallow syncope induced by vagotonic visceral reflex resulting in atrioventricular node suppression", *Journal of Electrocardiology*, Vol.20, No.1, pp.65-69 (1987)

[Nitta 2003]

E. Nitta, Y. Iwasa, M. Sugita, C. Hirono, and Y. Shiba: "Role of mastication and swallowing in the control of autonomic nervous activity for heart rate in different postures", *Journal of Oral Rehabilitation*, Vol.30, No.12, pp.1209-1215 (2003)

[Nomura 1999]

J. Nomura, and K. Sawada: "Virtual reality technology and its industrial applications", *Control Engineering Practice*, Vol.7, pp.1381–1394 (1999)

[Ohdo 2001]

S. Ohdo, S. Koyanagi, H. Suyama, S. Higuchi, and H. Aramaki: "Changing the dosing schedule minimizes the disruptive effects of interferon on clock function", *Nature medicine*, Vol.7, No.3, pp.356-360 (2001)

[Olsson 2011]

S. B. Olsson, L. S. Kuebler, D. Veit, K. Steck, A. Schmidt, M. Knaden, B. S. Hansson: "A novel multicomponent stimulus device for use in olfactory experiments", *Journal of neuroscience methods*, Vol.195, No.1, pp.1-9 (2011)

[Pagani 1986]

M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. D. Orto, E. Piccaluga, M. Turiel, G. Baselli, S. Cerruti, and A. Malliani: "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog", *Circulation*, Vol.59, No.2, pp.178-193 (1986)

[Partala 2003]

T. Partala, and V. Surakka: "Pupil size variation as an indication of affective processing", *International Journal of Human-Computer Studies*, Vol.59, pp.185-198 (2003)

[Perret 2003]

M. Perret, F. Aujard, M. Seguy, and A. Schilling: "Olfactory bulbectomy modifies photic entrainment and circadian rhythms of body temperature and locomotor activity in a nocturnal primate", *Journal of Biological Rhythms*, Vol.18, pp.392-401 (2003)

[Pinna 2006]

G. D. Pinna, R. Maestri, M. T. L. Rovere, E. Gobbi, and F. Fanfulla: "Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigations of autonomic function", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Vol.290, No.1, pp.H424-H433 (2006)

[Poh 2010]

M. Z. Poh, D. J. McDuff, and R. W. Picard: "Non-contact, automated cardiac pulse measurements using video imaging and blind source separation", *Optics Express*, Vol.18, No.10, pp.10762-10774 (2010)

[Pomeranz 1985]

B. Pomeranz, R. J. B. Macaulay, M. A. Caudill, I. Kutz, D. Adam, D. Gordon, K. M. Kilborn, A. Clifford Barger, D. C. Shannon, R. J. Cohen, and H. Benson: "Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis", *American Journal of Physiology -Heart and Circulatory Physiology*, Vol.248, pp.H151-H153 (1985)

[Rasch 2007]

B. Rasch, C. Buchel, S. Gais, and J. Born: "Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation", *Science*, Vol.315, No.5817, pp.1426-1429 (2007)

[Reddy 1991]

N. P. Reddy, E. P. Canilang, J. Casterline, M. B. Rane, A. M. Joshi, R. Thomas, and R. Candadai: "Noninvasive acceleration measurements to characterize the pharyngeal phase of swallowing", *Journal of Biomedical Engineering*, Vol.13, No.5, pp.379-383 (1991)

[Reddy 2000]

N. P. Reddy, A. Katakam, V. Gupta, R. Unnikrishnan, J. Narayanan, E. P. Canilang: "Measurements of acceleration during videofluorographic evaluation of dysphagic patients", *Medical Engineering & Physics*, Vol.22, No.6, pp.405-412 (2000)

[Roche 1999]

F. Roche, J. M. Gaspoz, I. C. Fortune, P. Minini, V. Pichot, D. Duverney, and F. Costes: "Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis", *Circulation*, Vol.100, pp.1411-1415 (1999)

[Samra 1988]

F. A-Samra, J. D. Maloney, F. M. F-Tarazi, and L. W. Castle: "The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin." *Pacing and Clinical Electrophysiology*, Vol.11, No.8, pp.1202-1214 (1988)

[Sato 1993]

T. Sato, M. Nishinaga, A. Kawamoto, T. Ozawa, and H. Takatsuji: "Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry", *Hypertension*, Vol.21, No.6, pp.866-874 (1993)

[Saul 1990]

J. P. Saul: "Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow", *News in physiological sciences*, Vol.5, No.1, pp.32-37 (1990)

[Scales 1988]

W. E. Scales, A. J. Vander, M. B. Brown, and M. J. Kluger: "Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables", *Journal of Applied Physiology*, Vol.65, No.4, pp.1840-1846 (1988)

[Scheer 2010]

F. A. J. L. Scheer, K. Hu, H. Evoniuk, E. E. Kelly, A. Malhotra, M. F. Hilton, and S. A. Shea: "Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.107, No.47, pp.20541-20546 (2010)

[Schmidt 2010]

R. Schmidt, and W. S. Cain. "Making scents: dynamic olfactometry for threshold measurement", *Chemical senses*, Vol.35, No.2, pp.109-120 (2010)

[Sezille 2013]

C. Sezille, B. Messaoudi, A. Bertrand, P. Jousain, M. Thevenet, and M. Bensafi: "A portable experimental apparatus for human olfactory fMRI experiments", *Journal of neuroscience methods*, Vol.218, No.1, pp.29-38 (2013)

[Shea 2011]

S. A. Shea, M. F. Hilton, K. Hu, and F. A. J. L. Scheer: "Existence of an endogenous circadian blood pressure rhythm in humans that peaks in the evening", *Circulation research*, Vol.108, No.8, pp.980-984 (2011)

[Sheroziya 2003]

O. P. Sheroziya, V. V. Ermishkin, E. V. Lukoshkova, E. P. Mazygula, V. B. Ryb'yakova, and T. V. Chepetova: "Changes in swallowing-related tachycardia and respiratory arrhythmia induced by modulation of tonic parasympathetic influences", *Neurophysiology*, Vol.35, No.6, pp.434-444 (2003)

[Sherwood 2002]

A. Sherwood, P. R. Steffen, J. A. Blumenthal, C. Kuhn, and A. L. Hinderliter: "Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system", *American journal of hypertension*, Vol.15, No.2, pp.111-118 (2002)

[Sin 2010]

P. Y. W. Sin, D. C. Galletly, and Y. C. Tzeng: "Influence of breathing frequency on the pattern of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure: old questions revisited", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Vol.298, No.5, pp.H1588-H1599 (2010)

[Spyer 1989]

K. M. Spyer: "Neural mechanisms involved in cardiovascular control during affective behaviour", *Trends in Neurosciences*, Vol.12, No.12, pp.506-513 (1989)

[Sroufe 1971]

L. A. Sroufe: "Effects of depth and rate of breathing on heart rate and heart rate variability", *Psychophysiology*, Vol.8, No.5, pp.648-655 (1971)

[Stauss 2003]

H. M. Stauss: "Heart rate variability", *American Journal of Physiology -Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol.285, pp.R927-R931 (2003)

[Suda 2008]

M. Suda, T. Sato, M. Kameyama, M. Ito, T. Suto, Y. Yamagishi, T. Uehara, M. Fukuda, M. Mikuni: "Decreased cortical reactivity underlies subjective daytime light sleepiness in healthy subjects: a multichannel near-infrared spectroscopy study", *Neuroscience research*, Vol.60, No.3, pp.319-326 (2008)

[Suda 2009]

M. Suda, M. Fukuda, T. Sato, S. Iwata, M. Song, M. Kameyama, M. Mikuni: "Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex", *Brain research*, Vol.1252, pp.152-160 (2009)

[Suto 2004]

T. Suto, M. Fukuda, M. Ito, T. Uehara, and M. Mikuni: "Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study", *Biological Psychiatry*, Vol.55, No.5, pp.501-511 (2004)

[Tada 2007]

H. Tada, K. Kaseno, S. Kubota, S. Naito, M. Yokokawa, S. Hiramatsu, K. Goto, A. Nogami, S. Oshima, and K. Taniguchi: "Swallowing-induced atrial tachyarrhythmias: prevalence, characteristics, and the results of the radiofrequency catheter ablation", *Pacing and Clinical Electrophysiology*, Vol.30, No.10, pp.1224-1232 (2007)

[Takeshima 1985]

R. Takeshima, and S. Dohi: "Circulatory responses to baroreflexes, Valsalva maneuver, coughing, swallowing, and nasal stimulation during acute cardiac sympathectomy by epidural blockade in awake humans", *Anesthesiology*, Vol.63, No.5, pp.500-508 (1985)

[Tanida 2005]

M. Tanida, A. Nijjima, J. Shen, T. Nakamura, and K. Nagai: "Olfactory stimulation with scent of essential oil of grapefruit affects autonomic neurotransmission and blood pressure," *Brain research*, Vol.1058, No.1, pp.44-55 (2005)

[Tanida 2008]

M. Tanida, J. Shen, T. Nakamura, A. Nijjima, and K. Nagai: "Day–night difference in thermoregulatory responses to olfactory stimulation", *Neuroscience letters*, Vol.439, No.2, pp.192-197 (2008)

[Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996]

Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology: "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use", *Circulation*, Vol.93, No.5, pp.1043-1065 (1996)

[Valenti 2012]

V. E. Valenti, H. L. Guida, A. C. F. Frizzo, A. C. V. Cardoso, L. C. M. Vanderlei, and L. C de Abreu: "Auditory stimulation and cardiac autonomic regulation", *Clinics*, Vol.67, No.8, pp.955-958 (2012)

[Vaseghi 2008]

M. Vaseghi, and K. Shivkumar: "The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death", *Progress in cardiovascular diseases* Vol.50, No.6, pp.404-419 (2008)

[Willich 1987]

S. N. Willich, D. Levy, M. B. Rocco, G. H. Tofler, P. H. Stone, and J. E. Muller: "Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham heart study population", *The American Journal of Cardiology*, Vol.60, No.10, pp.801-806 (1987)

[Xhyheri 2012]

B. Xhyheri, O. Manfrini, M. Mazzolini, C. Pizzi, and R. Bugiardini: "Heart rate variability today", *Progress in cardiovascular diseases*, Vol.55, No.3, pp.321-331 (2012)

[Yoshizaki 2013]

T. Yoshizaki, Y. Tada, A. Hida, A. Sunami, Y. Yokoyama, F. Togo, and Y. Kawano: "Influence of dietary behavior on the circadian rhythm of the autonomic nervous system as assessed by heart rate variability", *Physiology & Behavior*, Vol.118, pp.122-128 (2013)

[産業技術総合研究所 2013]

独立行政法人産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門編「人間計測ハンドブック 普及版」，朝倉書店，pp.62-65, 82-86, 95-101, 187-193 (2013)

[酒谷 2012]

酒谷薫監修：「NIRS -基礎と臨床-」株式会社新興医学出版社，pp.3-5, 29-34, 45-48 (2012)

[重井 1982]

重井芳治：「電気系基礎シリーズ 電気通信工学」，朝倉書店，pp.46-48 (1982)

[岸田 2015]

岸田悠志，沼田崇志，竹野翔兵，小谷潔，神保泰彦：「匂い刺激のバイオフィードバック応用に向けた循環器応答の基礎的評価」，電気学会論文誌 C，Vol.135, No.1, pp.45-51 (2015)

[日本自律神経学会 2007]

日本自律神経学会編：「自律神経機能検査 第4版」，文光堂，pp.11-24, 58-62, 82-88, 129-133 (2007)

[日本睡眠学会 2009]

日本睡眠学会編：「睡眠学」，朝倉書店，pp.171-175, 518-531, (2009)

## 謝辞

本論文の執筆にあたり、多くの方にご指導・ご協力をいただきました。

はじめに、指導教員であり、このような研究の機会を与えていただいた **東京大学大学院新領域創成科学研究科 准教授 小谷潔 先生** に深く感謝申し上げます。修士課程の研究に引き続き、日々懇切丁寧にご指導・ご助言をいただき、研究における専門知識・技能に限らず、研究者としての基本的な考え方につきまして、本当に多くのことを学ばせていただきました。また研究に限らず、学生生活全般におきましても密に交流を図っていただき、様々な場面においてご助言をいただきました。本当にありがとうございます。

また、研究を遂行するにあたって、的確なご指導・ご助言をいただいた **東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 神保泰彦 先生** に深く御礼申し上げます。研究生生活を送る上で、様々な相談をさせていただきましたが、いつも非常に丁寧に対応していただき、的確なご助言をいただきました。本当にありがとうございます。

**神保・小谷研究室の先輩・同輩・後輩のみなさま**には、大変多くの場面でご助力いただきました。本研究を遂行するにあたって、積極的にご協力いただいただけでなく、学生生活を送るにあたって、活発な交流を図り、非常に楽しい時間を過ごすことができました。柏から本郷と駒場に研究室が分かれた後につきましても、研究に快くご協力いただくとともに、場所に関係なく交流を図ることで、有意義な時間を過ごすことができました。特に、本研究の遂行および本論文の執筆にあたり、小川雄太郎氏、岸田悠志くん、赤尾旭彦くん、松野茂くんには大変お世話になりました。本当に感謝しております。また駒場で学生生活を送る上で、特に牧野類くん、下野勇希くん、関本正志くん、および高橋研究室のみなさまには、大変お世話になりました。ありがとうございました。

最後に、精神的・経済的に研究・学生生活を支えてくれた家族に深く感謝します。