

No abnormal finding was detected in the remaining two asymptomatic SCA2 gene carriers (cases 4 and 5).

Discussion

The present PET data clearly demonstrated that hypometabolism of specific parts of the brain preceded the clinical manifestation of the disease. Not only symptomatic patients (cases 1 and 2) but also two of the three asymptomatic SCA2 carriers showed abnormally low metabolic rates: case 3 showed decreased FDG consumption in the cerebellum and case 4 in the cerebellum and pons. In these two carriers, 6–8 years may need to elapse before disease onset (Sanpei *et al.*, 1996), indicating that regional brain hypometabolism could occur years before clinical manifestation of the disease. The remaining one asymptomatic individual (case 5) showed no PET abnormalities. This is probably attributed to very mild CAG-repeat expansion in the SCA2 gene resulting in very late onset of the disease (with possibly more than 10 years elapsing before clinical manifestation). This result indicates that PET may be useful as a tool for the early detection of the changes associated with SCA2.

In this study, we performed MRI on both SCA2 patients and asymptomatic SCA2 gene carriers – the latter has not been described before. MRI detected atrophic changes in both SCA2 patients: cases 1 and 2 showed deviation in all four parameters, and in two parameters, respectively. In addition, MRI allowed detection of atrophic brain changes as evaluated by increased fourth ventricle diameter in one asymptomatic individual (case 3). Dilatation of the fourth ventricle, which was constantly detected in the subjects, may be a reliable MRI marker for SCA2. We found that PET was more sensitive than MRI, but our small number of subjects makes it difficult to conclude that PET is more sensitive. In a clinical setting, MRI has an advantage that it can be performed relatively easily without the large and expensive equipments required for PET.

Although two of three asymptomatic SCA2 carriers were considerably younger than normal control subjects, this would not have any impact on metabolic and atrophic evaluation because no significant differences have been reported between normal young and adult subjects (Soong and Liu, 1998; Giuffrida *et al.*, 1999).

The early detection of changes in the brain of SCA2 carriers would be important for identifying subjects suitable for therapeutic intervention in the near future. Recently, it has been suggested that blockade of gene expression leads to an amelioration of behavioral phenotype in a conditional mouse model of Huntington's disease, another CAG-repeat disease (Yamamoto *et al.*,

2000). This may indicate that disease progression could be halted or even slowed in SCA2 carriers by early administration of potential neuroprotective agents.

References

- Cancel G, Durr A, Didierjean O *et al.* (1997). Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Hum Mol Genet* 6:709–715.
- Giuffrida S, Saponara R, Restivo DA *et al.* (1999). Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J Neurol* 246:383–388.
- Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC *et al.* (2000). Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 55:800–805.
- Imbert G, Saudou F, Yvert G *et al.* (1996). Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 14:285–291.
- Iwabuchi K, Tsuchiya K, Uchihara T, Yagishita S (1999). Autosomal dominant spinocerebellar degenerations. Clinical, pathological, and genetic correlations. *Rev Neurol (Paris)* 155:255–270.
- Klockgether T, Skalej M, Wedekind D *et al.* (1998). Autosomal dominant cerebellar ataxia type 1: MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types. 1, 2, and 3. *Brain* 121:1687–1693.
- Murata Y, Yamaguchi S, Kawakami H *et al.* (1998). Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado–Joseph disease. *Arch Neurol* 55:33–37.
- Payami H, Nutt J, Gancher S *et al.* (2003). SCA2 may present as levodopa-responsive parkinsonism. *Mov Disord* 18:425–429.
- Sanpei K, Takano H, Igarashi S *et al.* (1996). Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 14:277–284.
- Shan DE, Soong BW, Sun CM, Lee SJ, Liao KK, Liu RS (2001) Spinocerebellar ataxia type 2 presenting as familial levodopa-responsive parkinsonism. *Ann Neurol* 50:812–815.
- Soong BW, Liu RS (1998). Positron emission tomography in asymptomatic gene carriers of Machado–Joseph disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:499–504.
- Soong BW, Cheng CH, Liu RS, Shan DE (1997). Machado–Joseph disease: Clinical, molecular, and metabolic characterization in Chinese kindreds. *Ann Neurol* 41:446–452.
- Soong BW, Liu RS, Wu LC, Lu YC, Lee HY (2001). Metabolic characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Arch Neurol* 58:300–304.
- Stevanin G, Trottier Y, Cancel G *et al.* (1996). Screening for proteins with polyglutamine expansions in autosomal dominant cerebellar ataxias. *Hum Mol Genet* 5:1887–1892.
- Taniwaki T, Sakai T, Kobayashi T *et al.* (1997). Positron emission tomography (PET) in Machado–Joseph disease. *J Neurol Sci* 145:63–67.
- Ueyama H, Kumamoto, T, Nagao S, Mita S, Uchino M, Tsuda T (1998). Clinical and genetic studies of spinocerebellar ataxia type 2 in Japanese kindred. *Acta Neurol Scand* 98:427–432.
- Yamamoto A, Lucas JJ, Hen R (2000). Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease. *Cell* 101:57–66.

Heart rate variability during high-intensity field exercise in female distance runners

K. Sumi¹, S. Suzuki², M. Matsubara³, Y. Ando¹, F. Kobayashi⁴

¹Institute for Health & Sports Science, Faculty of Liberal Arts, Chukyo University, Nagoya, Japan, ²Faculty of Science & Technology, Meijo University, Nagoya, Japan, ³Department of Neurology, Nagoya City Rehabilitation & Sports Center, Nagoya, Japan, ⁴Department of Health & Psychosocial Medicine, School of Medicine, Aichi Medical University, Aichi, Japan
Corresponding author: Shigehiro Suzuki, Faculty of Science & Technology, Meijo University, 1-501 Shiogamaguchi, Tempaku-ku, Nagoya 468-8502, Japan. Tel: +81-52-838-2402, Fax: +81-52-832-1170, E-mail: ssuzuki@ccmfs.meijo-u.ac.jp

Accepted for publication 8 August 2005

The purposes of this study were to demonstrate the transition of heart rate variability (HRV) during trials in the field and to examine the relationship between peak frequency of high-frequency band (HF) and stride frequency. Ten healthy long-distance college female runners (age 19–21 years) performed a 3000 m realistic time trial. The time-series power spectrum analysis by maximum entropy method was used to evaluate cardiac autonomic nervous activity during the race. Cross-correlation coefficients were calculated to estimate the degree of linear co-ordination between the central peak frequency of HF and stride frequency. Just after starting, the decrease in HF (0.15–1.00 Hz) and a

transient increase of low-frequency band (LF)/HF were found. After that, the HF remained at a low level and LF/HF decreased sharply. These findings suggested that the parasympathetic activity was suppressed and sympathetic activity increased just after starting, and the sympathetic activity reached the saturated level according to continuation of high-intensity exercise. In spite of the significant decrease of HRV during trials, peak frequency of HF could be differentiated clearly. The cross-correlation coefficient of peak frequency of HF and stride frequency was from 0.703 to 0.868. This finding indicated that exercise rhythm reflected HRV during high-intensity running in the field.

Physical exercise is formed by interaction between the cardiovascular system, respiratory system and muscles. The autonomic nervous system integrates these systems and plays a role in adapting physical exercise effectively. The heart rate (HR) is dependent on and adjusted by the autonomic nervous system. Lately there have been many reports on non-invasive heart rate variability (HRV) analysis using frequency domain analysis and evaluated autonomic modulation of the heart (Akselrod et al., 1981; Nakamura et al., 1993; Macor et al., 1996; González-Camarena et al., 2000; Perini et al., 2002). Generally, HRV is divided into a low-frequency band (LF) and a high-frequency band (HF), whose boundary is at 0.15 Hz. HF is used as an index of cardiac parasympathetic nervous activity, and LF/HF is used as an index of the sympathovagal balance (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Also, HF reflects respiratory sinus arrhythmia (RSA), and it has been indicated that HF is synchronous with a change in tidal volume or breathing frequency (Hirsch & Bishop, 1981).

According to previous reports that examined HRV during exercise, right after starting, the HR increases

because of withdrawal of the parasympathetic nervous activity and an increase in sympathetic nervous activity (Rowell & O'Leary, 1990; Bernardi & Piepoli, 2001). As the load increases, the HRV decreases (Arai et al., 1989). Most of the previous studies (Nakamura et al., 1993; Macor et al., 1996; Cottin et al., 1999) used a bicycle ergometer in the laboratory because there was a limitation on HRV analysis methods. For example, as stationary data are required in traditional methods, such as fast fourier transform (FFT) and autoregressive method (AR), it has been indicated that they are inappropriate for assessing dynamic or phasic autonomic changes (Hayano et al., 1994). Lately, the analysis is conducted by using the maximum entropy method (Macor et al., 1996) or complex demodulation (Hayano et al., 1994), without stationary data. However, it is unknown whether the adjustment of the cardiac autonomic nervous system in laboratories reflects actual exercise in the field. There are still many unclear points.

Recently, Anosov et al. (2000) reported that the instantaneous frequency of HF during exercise and respiratory rate moves nearly parallel, and that breathing and HR coordinated strongly. Also, they

concluded that the adjustment of the cardiac autonomic nervous system during high-intensity exercise is strongly connected with HF. Consequently, cardiac autonomic nervous system adjustment may change in respect to frequency even during a time trial, where there is high-intensity exercise in the field. In addition, in rhythmic exercises such as running and cycling, breathing rhythm coordinates with exercise rhythm (Bechbache & Duffin, 1977; Bramble & Carrier, 1983), so it is thought that the change in breathing rhythm reflects the change in stride frequency. If we try to figure out the breathing status in the field tests, the performance could be limited. However, as breathing and HR coordinated strongly (Anosov et al., 2000), we can guess the breathing frequency by using HF peak, so it is possible to solve this problem. As mentioned above, it is hypothesized that HRV during trials is maintained in respect to peak HF level, even if the power decreases. Furthermore, it is presumed that each time-series change in HF peak (namely, breathing frequency) and running pitch interrelates mutually.

The purposes of this study are to examine the change in the cardiac autonomic nervous control during time trials in the field by using the HRV, and to examine the relationship between HF peak and stride frequency.

Methods

Subjects

The subjects consisted of 10 highly trained runners from a women's college long distance running team. This team achieved second place in the All Japan Inter-University Women's EKIDEN Championship. All the subjects were healthy females. None were on any regular medication, and none were smokers. Among the subjects, six were at the follicular stage and four at the luteal stage of their menstrual cycle. There was no paramenia present among them. Subjects' anthropometric and best performance data are presented in Table 1. The subjects were informed about the aim of study and its possible risks, and all gave their written informed consent before entering the study. This study protocol was approved by the Human Subjects Committee at Chukyo University.

Time trial

The subjects were paired according to their official times over the last 6 months for 5000 and 10000 m races. Then, 3000 m time trials were carried out on a 300 m track. The trials were

Table 1. Characteristics of 10 subjects

	Mean \pm SD
Age (years)	20.0 \pm 1.16
Height (cm)	159.4 \pm 2.27
Weight (kg)	45.7 \pm 3.08
Body mass index	18.0 \pm 0.74
Record of 3000 m trial (s)	609.8 \pm 9.31

designed to recreate the conditions of a real race with a fixed start time. Each subject was able to perform a sufficient pre-race warm-up according to her own physical condition. The running activity of each runner was filmed (200 frames/s) over each lap of the time trial using a high-speed video camera (MEMRECAMc2s, NAC, Woodland Hills, California, USA).

To avoid a temporary transformation of running movements right after starting or just before the finish line, filming was conducted on 10 m of the back straight to obtain the average stride frequency.

The recorded video images were then passed through a digital recording processor and recorded on a VCR (HSV-1000, Sony, Tokyo, Japan). This was then connected to an automatic tracking workstation (Image ExpressTM, NAC) and converted into digital format. Analysis was restricted from 10 frames before (0.05 s) the right leg came into contact with the ground to 10 frames after (0.05 s) the left leg (next step) came into contact with the ground. Within these limits, we measured the length of one stride, calculated the reciprocal amount of time needed for that and set the stride frequency. Mean values of split time and stride frequency at each round are shown in Table 2.

Measurement of cardiac autonomic activity

In order to obtain R-R interval electrocardiograms, a memory electrocardiograph (AC300, GMS, Tokyo, Japan) was attached to each subject in the laboratory by means of a bipolar chest lead (CM5). The electrocardiograph measured 57 mm in length, 84.5 mm in width and 17.5 mm in height, weighing approximately 100 g. As it is such a small attachment, its effect on the trial is minimal. In order to prevent any discomfort during trials, it was secured to the runner's waist by means of a belt. We also made the electrically conductive leads longer, so they would not stretch, we tried not to expose the electrode to force and we shielded the electrode from sweat to reduce motion artifact.

Measurements were then taken over a period extending from when each runner had completed a 10 min seated rest period to the end of the time trial. The measured R-R interval time-series data were then transferred by an A/D converter (AD12-8(PM), CONTEC, Osaka, Japan) from AC300 to a personal computer (ThinkPad s30, IBM, Armonk, New York, USA) with a sampling rate at 1 kHz. Based on the R-R interval time-series data, a time-series analysis system (MemCalc, Suwa Trust, Tokyo, Japan) was then used to obtain the power spectral distribution of HRV.

MemCalc is a newly devised procedure for time-series analysis, which is a linearized version of the nonlinear least-

Table 2. Split time and stride frequency for every lap of 3000 m time trial running

Lap	Split time (s)	Stride frequency (steps/s)
1	60.6 \pm 2.07	3.38 \pm 0.09
2	59.4 \pm 0.85	3.39 \pm 0.15
3	60.2 \pm 0.79	3.32 \pm 0.09
4	59.4 \pm 0.52	3.35 \pm 0.16
5	61.0 \pm 1.15	3.32 \pm 0.14
6	61.6 \pm 1.84	3.41 \pm 0.19
7	62.6 \pm 1.84	3.36 \pm 0.19
8	62.6 \pm 1.07	3.28 \pm 0.19
9	62.9 \pm 1.42	3.38 \pm 0.17
10	60.4 \pm 1.27	3.23 \pm 0.13

Values are means \pm SD for 10 subjects. The distance of each round is 300 m.

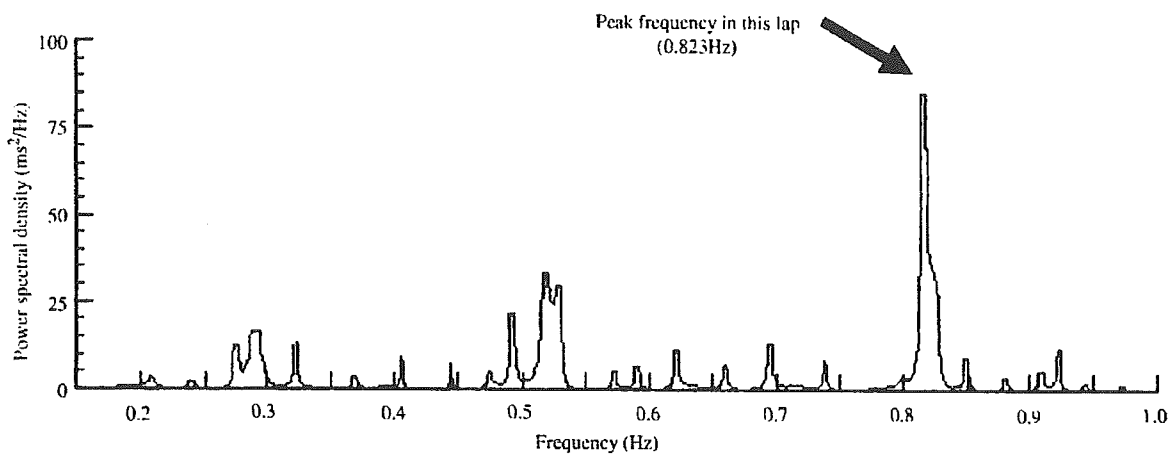


Fig. 1. Example of an estimation of peak frequency for the range of high-frequency band (HF) (0.15–1.0 Hz) in each lap during time trail running. When segment time series analysis was carried out on heart rate variability power of each subject, a number of central frequencies were obtained. We set the highest peak as the peak frequency of HF in each lap.

squares method for analyzing the time domain combined with the maximum entropy method proposed by Jaynes (1957) for spectral analysis in the frequency domain (Ohtomo et al., 1994). Widely used conventional methods of analysis have some weaknesses. FFT has poor resolution because of the effect of window shape and width of the spectrum (Ables, 1974). Furthermore, FFT is insufficient for estimating the precise power spectral density from short time-series data (Ulrych, 1972). The AR method presents a highly smoothed spectrum because of the small value of lag, which is considered to be possibly misleading. MemCalc, however, overcomes the disadvantage of conventional spectral analysis in the frequency domain (Ohtomo et al., 1994) and has a comparably high resolution despite a limited data length (Sugiyama et al., 1996). Furthermore, MemCalc cut out the voluntary segment of time and carried out segment time-series analysis by searching for the variable mechanism as a power spectral density and analyzed it. Because of this, we could analyze the time-shift of the periodic structure, which varied momentarily.

In order to filter ectopic beats in this system, we extracted R waves. First, we recognized the wave patterns, and then removed the values, which were not adequate as human R–R intervals (less than 272 ms, more than 3000 ms). If the ectopic beats mixed in between normal R waves, we removed them and made primary R–R intervals. In this study the total number of data removed from each subject was 27.4 ± 27.70 . The outlier of the original data was $1.0 \pm 1.08\%$. As the R–R interval time-series data were unequally spaced, they were made even. MemCalc interpolates data to even it out. That is, it connects antero-posterior data dots linearly and sets the height of the dot to where the straight line crosses the vertical line, which was taken at the observed time and observed value. We resampled the data at even intervals from the R–R interval time-series data, which became a continuous function. The resampling interval at rest was 1000 ms, and the data during trials were 300 ms.

The resting value was calculated as the average value taken over a 10 min period prior to commencing warm-up. To elucidate the detailed structure of HRV for every lap, segment time-series analysis was carried out. We divided the original time-series during the trial into 10 segments of subseries. In the present study each segment was the time interval of lap time of each subject. The power spectrum indices of the spectral components were then determined as follows: the LF power spectrum was the sum of the power from 0.04 to 0.15 Hz (Task

Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). The HF power spectrum was set as the sum of the power from 0.15 to 1.0 Hz considering tachypnea during exercise according to previous studies (Yamamoto et al., 1991; Perini et al., 2002). HF power (ms^2) was taken as the index of cardiac parasympathetic nervous activity; LF power (ms^2) represents both parasympathetic and sympathetic activities; and the LF/HF ratio represents the sympathovagal balance (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

We obtained a number of central frequencies within the HF range by analyzing segments. We set the highest peak as the peak frequency of HF for every lap (Fig. 1).

Statistical analysis

The mean value and standard deviation were calculated for each of the datum at rest and during the trial. A one-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures followed by Fisher's post-hoc test was used for multiple comparisons. In order to estimate the degree of linear co-ordination between the central peak frequency of HF and stride frequency, cross-correlation coefficients for lag 0 were calculated in each subject. Statistical significance was declared when $P < 0.05$ for all procedures. Statistics were calculated using StatView J5.0 for Windows and SPSS 12.0J for Windows.

Results

Table 3 shows changes in HR and HRV parameters at each frequency band. Compared with the rest, HR during trials showed a sharp increase, commencing from just after start to the third lap. After that, it continued to rise gently until the finish.

Compared with the rest, the total power decreased significantly from the first lap to the second lap ($P < 0.001$) and stayed at a low level until the finish. LF decreased exponentially from the first lap ($P < 0.0001$) to the second lap ($P < 0.05$) and remained at a low level until the finish. HF also

Table 3. Heart rate variability parameters of female distance runners at rest and during 3000 m time trial

Phase	HR (bpm)	Total power (ms ²)	LF power (ms ²)	HF power (ms ²)	LF/HF ratio
Lap rest	54.30 ± 3.44	7768.56 ± 1468.44	2098.67 ± 521.29	1185.10 ± 789.48	2.903 ± 1.971
1	138.76 ± 24.22****	4950.89 ± 4956.94***	190.31 ± 215.06****	67.60 ± 95.72****	5.888 ± 4.925****
2	157.12 ± 21.09***	33.74 ± 23.26****	1.17 ± 1.87*	10.00 ± 9.64	0.079 ± 0.063****
3	170.72 ± 4.26**	13.88 ± 6.17	0.32 ± 0.20	8.30 ± 4.73	0.045 ± 0.018
4	174.46 ± 4.51	8.22 ± 3.09	0.29 ± 0.22	6.10 ± 3.23	0.045 ± 0.018
5	176.52 ± 4.53	8.40 ± 5.97	3.24 ± 0.15	7.20 ± 6.20	0.046 ± 0.024
6	177.70 ± 4.92	9.57 ± 6.79	3.19 ± 0.12	8.30 ± 6.84	0.038 ± 0.030
7	178.86 ± 5.09	8.04 ± 3.96	3.43 ± 0.56	6.80 ± 3.88	0.065 ± 0.074
8	179.70 ± 5.07	6.95 ± 4.60	0.20 ± 0.22	6.20 ± 4.44	0.036 ± 0.039
9	180.58 ± 5.37	7.47 ± 3.20	0.22 ± 0.19	6.50 ± 3.15	0.033 ± 0.030
10	181.20 ± 5.62	19.12 ± 23.47	0.27 ± 0.17	6.40 ± 3.19	0.066 ± 0.059

Values are means ± SD for 10 subjects. HR, heart rate; LF, low-frequency component of HRV power spectrum; HF, high-frequency component of HRV power spectrum; HRV, heart rate variability.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ compared with one phase before.

decreased significantly at the first lap ($P < 0.0001$) and then stayed at this decreased level throughout the rest of the race. Compared with the rest, the LF/HF ratio showed a significant value on a temporary basis at the first lap ($P < 0.0001$), but after the second lap it adversely decreased sharply ($P < 0.0001$) and became nearly zero. After the third lap, it remained at a low level.

The peak frequency of HF of each lap during trials was checked clearly. Figure 2 showed typical examples of the changes in peak frequency of HF and stride frequency. Peak frequency of HF and stride frequency remained basically parallel. The cross-correlation coefficient of these two time-series required by every subject was from 0.703 to 0.868.

Discussion

Heart rate variability during running in a time trial

The primary purpose of this study is to evaluate the adjustment of the cardiac autonomic nervous system during trial running in the field by using HRV. The merits of HRV analysis include that one can observe body information non-invasively. There are many reports that examined autonomic nervous activity during exercise by use of HRV. However, as far as we know, this is the first study on the measurement of HRV during exercise in the field.

HR rose sharply after starting and had already reached 85% of the presumed maximum heart rate (American College of Sports Medicine, 2000) by the second lap. Also, just after starting, HF decreased rapidly and LF/HF increased temporarily. In the previous studies, a decrease in HF during exercise (Arai et al., 1989; Kamath et al., 1991; Yamamoto et al., 1991) and a significant increase in LF/HF (Yamamoto et al., 1991; Nakamura et al., 1993; Lucini et al., 1995; Macor et al., 1996) were found.

which corresponds with the current study. It is well known that the HR increases linearly as exercise intensity increases. In this study as well, it is thought that there are two causes of the sharp increase in HR after starting: the suppression of vagus nervous activity, which acts rapidly because of central command (Ekblom et al., 1972), and the operating point of the carotid baroreflex, which quickly moves to a higher operating pressure because of the central

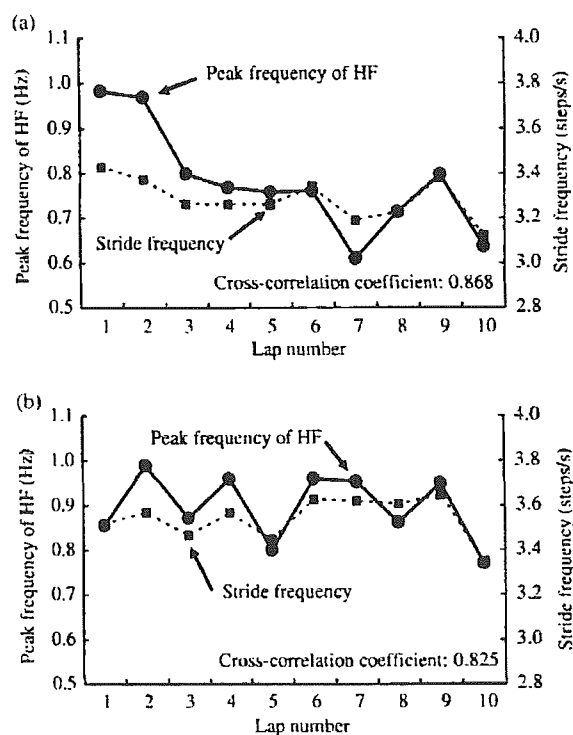


Fig. 2. (a, b) Examples of changes of peak frequency of high-frequency band and stride frequency during time trial running.

command and mechanoreflex (Potts & Mitchell, 1998).

HR continued to rise gently after the second lap until the finish. HF remained at a low level. Many researchers have reported that HF decreases during exercise (Pagani et al., 1988; Arai et al., 1989; Kamath et al., 1991; Yamamoto et al., 1991). Brenner et al. (1998) also pointed out that continuing physical activity is associated with a continued withdrawal of vagal activity. The results of this study agree with these. It is thought that the cardiac parasympathetic nervous activity is suppressed continuously. On the contrary, LF/HF decreased dramatically after the second lap and remained close to zero. Brenner et al. (1997) reported that LF/HF increased after starting exercise and decreased afterward, which is similar to our results. It is well known that sympathetic nervous activity increases at more than moderate intensity (Rowell & O'Leary, 1990; Potts & Mitchell, 1998); however, there is a report suggesting that sympathetic nervous activity can be replaced by hormone adjustment mechanisms (Kamath et al., 1991). We cannot infer whether sympathetic nervous activity kept increasing after the start of the race or if it was attenuated. However, there is an indication that HRV is evaluated by its movements rather than by the volume of autonomic nervous input (Malik & Camm, 1993). After the total power started to decrease in this study, the sympathetic nervous input became saturated (Malik & Camm, 1993), so that changes in or lack of power generated might reflect a sharp decrease in LF/HF.

The previous studies indicate that it is unlikely the availability of the cardiac autonomic nervous activity index by HRV under high-intensity exercise exceeds 70% of maximal aerobic power (Yamamoto et al., 1991; Casadei et al., 1995; Warren et al., 1997; Hautala et al., 2003). In this study, the total power after the fourth lap remained at a low level, and the fluctuation almost disappeared. Therefore, we would have to say that HRV is a poor method to evaluate the cardiac autonomic nervous activity during high-intensity exercise when exceeding a heart rate of 175 bpm (a little more than 85% of the presumed maximum heart rate).

In order to evaluate the cardiac vagus activity by using a HF component, the effect on respiratory rate (Hirsch & Bishop, 1981; Hayano et al., 1994) needs to be considered. In this study we used an actual race, so we did not look at respiratory rate. It is presumed that the respiratory rate during trials was high. Therefore, HF power was affected strongly by breathing. The relationship between its central frequency and breathing frequency was very high. Recently, Anosov et al. (2000) examined the relationship between HRV during exercise and breathing and reported that respiratory rate and instantaneous

frequency of HF are associated strongly even at high intensity. In this study, we guessed the respiratory rate using peak frequency at HF during each lap. So far it has been difficult to obtain information on breathing in field tests. This method is useful in order to examine the cardiac autonomic nervous activity and control of ventilation. As a result, although HF during the trials decreased by less than 5% during rest, the peak frequency of HF of each lap was confirmed clearly. The results of this study agree that RSA persisted in all exercise intensities and increased during the highest intensities (Blain et al., 2005). This means that HRV during trials was strong with regard to frequency level and proves our hypothesis. Furthermore, the range of peak frequency of HF was from 0.610 to 0.989 Hz, so it was assumed that the respiratory rate was very high. Therefore, we believe the respiratory rate that affects HRV during trials was significant. That is, the cardiac vagus activity during high-intensity exercise decreases significantly. It is thought that the peak frequency of HF, which reflects the mechanical stretch of the sinus node (Blain et al., 2005), was clearer.

Relationship between peak frequency of HF and stride frequency

The secondary purpose of this study was to examine the relationship between peak frequency of HF and stride frequency during high-intensity exercise. Entrainment that breathing rhythm in a rhythmical exercise like running is synchronous with exercise rhythm is a phenomenon that is often observed (Bechbache & Duffin, 1977; Bramble & Carrier, 1983; Berry et al., 1989). The cross-correlation coefficient between peak frequency of HF and stride frequency of each subject had a range from 0.703 to 0.868. This result shows that peak frequency of HF during running in the field and stride frequency coordinated. According to previous studies, entrainment during exercise is involved in exercise efficiency, which reduces metabolic cost (Bramble & Carrier, 1983; Paterson et al., 1986) and decreases perception of workload (Bonsignore et al., 1998). Bramble and Carrier (1983) observed that the coupling ratio between exercise rhythm and breathing rhythm was most often 2:1. In this study, the coupling ratio assumed by using peak frequency of HF in every lap and the stride frequency was close to 2:1 (Table 4). This supports that of the previous studies. It has been pointed out that coordination during running increases, corresponding to training and experience level (Bramble & Carrier, 1983). Therefore, considering that the subjects of this study were highly trained athletes, this result indicates that coordination among breath and exercise may happen in time trials, whereas exercise rhythm varies continuously.

Table 4. Comparison of locomotor-respiratory coupling ratios in running with previous studies

Subjects	Stride/breath	Motion	Author
Jackrabbits, dogs, and horses	1:1	Running	Bramble and Carrier (1983)
Human	4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 5:2, and 3:2	Running	Bramble and Carrier (1983)
Human	2.01:1*	Running	Present study

* Stride/breath is indicated by the number of steps by one leg during one breath. Since stride frequency in this study indicates the number of steps of both legs for one second, we divided it by two and made it the number of steps per leg. Respiratory frequency is an estimated value using peak frequency of high-frequency band (HF). Therefore, in this study we estimated Stride/breath by the ratio between stride frequency/2 and peak frequency of HF. The average ratio obtained by every lap is shown in the table. The range of every lap's ratio is 1.74–2.62.

Regarding the mechanism of entrainment, some hypotheses have been proposed, such as the mechanical visceral piston hypothesis (Bramble & Carrier, 1983), and a possibility of central neural origin, where a common drive from the hypothalamus or the medulla affects the locomotor and respiratory rhythm generator simultaneously (Eldridge et al., 1981; Romaniuk et al., 1994). However, the physiological mechanism of entrainment is not understood well. In this study, coordination among the HF peak frequency and stride frequency was shown. Peak frequency of HF during high-intensive exercise reflects breathing rhythm, so there is a possibility that the respiratory center is associated with the locomotor rhythm generator. However, this is only a guess. We must wait for further validation.

Methodological limitations

There are two points to consider on the limitation of this study:

Firstly, the error of margin for the stride of each lap is a few steps. In this study, calculating the average stride frequency of each lap depended on cinematography. It is predicted that this causes a gap between the finish line of each lap and the area where subjects contact the ground, so counting a few steps every lap will not solve this. It is possible for cinematography to do it though. However, the change in the stride frequency within each lap is not clear.

Secondly, considering that the pattern of breathing can change within each lap, there is a possibility that the peak frequencies of HF existed, which was related to the number of breathing cycles in the segment data of each lap. The actual extracted frequency is the frequency that indicates the highest power spectrum intensity in every lap. It is hard to say that it reflects a whole trial such as pace change and so on. The existing spectrum analysis method has a limitation on the resolution of time. With regard to this, it is impossible to comprehend the autonomic nervous response within a very short period of time.

Perspectives

In this study we found out that withdrawal of parasympathetic nervous activity just after starting and temporary increase of sympathetic nervous activity occur in the field. Also, although HRV during trials decreases significantly, we extracted the peak frequency of HF, which reflects breath rhythm. Furthermore, we clarified the linkage between it and stride frequency. Harmony of breath, circulation and exercise is well known experientially. It is thought that this harmony is for optimizing performance, but there are still unsolved issues regarding the mechanism.

The subjects in this study were highly trained. In applied research areas, the stable data of elite athletes are important as an advanced index. There are severe physical activities and mobilization of physiological mechanisms behind the records that athletes, who learn high exercise skills, achieve. As a result, we think that we can show the change in HRV during running and the strong relationship between breath rhythm and exercise rhythm.

Our results obtained in the field tests indicate that it will be possible to examine every athlete's peak frequency of HF and stride frequency. Furthermore, it is possible to predict a rapid disturbance of pace, such as a stall, during a race by finding out whether the parallel relationship is breaking. We think that we can point out scientifically the importance of breathing rhythm that continually changes with stride frequency by use of pace control. In the near future we will apply our method to high-level and general athletes.

Key words: cardiac autonomic modulation, distance running, stride frequency, cross-correlation, entrainment.

Acknowledgements

This study was partially supported by grants-in-aid of Chukyo University Special Project Research in 2002.

References

- Ables JG. Maximum entropy spectral analysis. *Astron Astrophys* 1974; 15(Suppl Ser): 383–393.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504): 220–222.
- American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 137–164.
- Anosov O, Patzak A, Kononovich Y, Persson PB. High-frequency oscillations of the heart rate during ramp load reflect the human anaerobic threshold. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83: 388–394.
- Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256: H132–H141.
- Bechbache RR, Duffin J. The entrainment of breathing frequency by exercise rhythm. *J Physiol* 1977; 272(3): 553–561.
- Bernardi L, Piepoli MF. Autonomic nervous system adaptation during physical exercise. *Ital Heart J* 2001; 2(8 Suppl): 831–839.
- Berry MJ, Puntenny PJ, Sandt LA. Ventilatory responses during varied stride and pedal frequencies. *Respir Physiol* 1989; 78(2): 219–228.
- Blain G, Meste O, Bermon S. Influences of breathing patterns on respiratory sinus arrhythmia in humans during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(2): H887–H895.
- Bonsignore MR, Morici G, Abate P, Romano S, Bonsignore G. Ventilation and entrainment of breathing during cycling and running in triathletes. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(2): 239–245.
- Bramble DM, Carrier DR. Running and breathing in mammals. *Science* 1983; 219(4582): 251–256.
- Brenner IKM, Thomas S, Shephard RJ. Spectral analysis of heart rate variability during heat exposure and repeated exercise. *Eur J Appl Physiol* 1997; 76: 145–156.
- Brenner IKM, Thomas S, Shephard RJ. Autonomic regulation of the circulation during exercise and heat exposure. *Sports Med* 1998; 26(2): 85–99.
- Casadei B, Cochrane S, Johnston J, Conway J, Sleight P. Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of the heart rate variability during exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 1995; 153: 125–131.
- Cottin F, Papelier Y, Escourrou P. Effects of exercise load and breathing frequency on heart rate and blood pressure variability during dynamic exercise. *Int J Sports Med* 1999; 20: 232–238.
- Eklblom B, Goldbarg AN, Kilbom A, Astrand PO. Effects of atropine and propranolol on the oxygen transport system during exercise in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30(1): 35–42.
- Eldridge FL, Millhorn DE, Waldrop TG. Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science* 1981; 211(4484): 844–846.
- González-Camarena R, Carrasco-Sosa S, Román-Ramos R, Gaitán-González MJ, Medina-Bañuelos V, Azpiroz-Leehan J. Effect of static and dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(10): 1719–1728.
- Hautala AJ, Makikallio TH, Seppanen T, Huikuri HV, Tulppo MP. Short-term correlation properties of R–R interval dynamics at different exercise intensity levels. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23(4): 215–223.
- Hayano J, Taylor JA, Mukai S, Okada A, Watanabe Y, Takata K, Fujinami T. Assessment of frequency shifts in R–R interval variability and respiration with complex demodulation. *J Appl Physiol* 1994; 77(6): 2879–2888.
- Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: H620–H629.
- Jaynes ET. Information theory and statistical mechanics. *Phys Rev* 1957; 106: 620–630.
- Kamath MV, Fallen EL, McKelvie R. Effects of steady state exercise on the power spectrum of heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 428–434.
- Lucini D, Trabucchi V, Malliani A, Pagani A. Analysis of initial autonomic adjustments to moderate exercise in humans. *J Hypertens* 1995; 13: 1660–1663.
- Macor F, Fagard R, Amery A. Power spectral analysis of RR interval and blood pressure short-term variability at rest and during dynamic exercise: comparison between cyclists and controls. *Int J Sports Med* 1996; 17(3): 175–181.
- Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821–822.
- Nakamura Y, Yamamoto Y, Muraoka I. Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability. *J Appl Physiol* 1993; 74: 875–881.
- Ohtomo N, Terachi S, Tanaka Y, Tokiwano K, Kaneko N. New method of time series analysis and its application to Wolf's sunspot number data. *Jpn J Appl Phys* 1994; 33: 2821–2831.
- Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani A. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12(6): 600–610.
- Paterson DJ, Wood GA, Morton AR, Henstridge JD. The entrainment of ventilation frequency to exercise rhythm. *Eur J Appl Physiol* 1986; 55: 530–537.
- Perini R, Fisher N, Veicsteinas A, Pendergast DR. Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(4): 700–708.
- Potts JT, Mitchell JH. Rapid resetting of carotid baroreceptor reflex by afferent input from skeletal muscle receptors. *Am J Physiol* 1998; 275: H2000–H2008.
- Romaniuk JR, Kasicki S, Kazennikov OV, Selionov VA. Respiratory responses to stimulation of spinal or medullary locomotor structures in decerebrate cats. *Acta Neurobiol Exp* 1994; 54(1): 11–17.
- Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* 1990; 69: 407–418.
- Sugiyama Y, Matsukawa T, Shamsuzzaman ASM, Okada H, Watanabe T, Mano T. Delayed and diminished pressor response to muscle sympathetic nerve activity in the elderly. *J Appl Physiol* 1996; 80(3): 869–875.
- 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* 1996; 93: 1043–1065.
- Ulrych TJ. Maximum entropy power spectrum of truncated sinusoids. *J Geophys Res* 1972; 77: 1396–1400.
- Warren JH, Jaffe RS, Wraa CE, Stebbins CL. Effect of autonomic blockade on power spectrum of heart rate variability during exercise. *Am J Physiol* 1997; 273: R495–R502.
- Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson JC. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J Appl Physiol* 1991; 71(3): 1136–1142.



脳波・筋電図の臨床

ファジィニューラルネットワークを用いた アルツハイマー病予後予測システムに関する検討

Construction of a Prognostic Assessment System of Alzheimer's Disease using Fuzzy Neural Networks

日比野 新 白滝 龍昭 松原 充隆
HIBINO Shin SHIRATAKI Tatsuki MATSUHARA Michitaka

- ・人工ニューラルネットワークの一種であるファジィニューラルネットワークを用いて、アルツハイマー病患者の予後を推定するシステムを構築した。
- ・痴呆症の評価には MMSE を用い、初回検査時の脳波と MMSE 得点から、次回検査時における MMSE 得点を推定することを試みた。
- ・数ヵ月後の推定結果では、MMSE 得点の平均推定誤差は10%以下であり、十分な精度で推定できた。
- ・3回以上検査を行った例では、初回脳波から最終回の MMSE 得点を推定し、平均2年以上後の得点に関しても10%以下の誤差で推定できた。

KEY WORDS

アルツハイマー病、脳波、予後予測、コンピュータ、人工ニューラルネットワーク

はじめに

現在、国内には65歳以上の高齢者が約2,300万人おり、西暦2020年には3,400万人を越すとされているが、このうち約5%が痴呆になるといわれている。さらに80歳以上の人口で見ると、2020年には1,100万人に近づくとされ、その約30%が痴呆症状を示すともいわれることから、2020年には痴呆症患者の数が450万人に到達し、痴呆症患者の医療、介護が社会問題となることが予想される。そのため、これらの患者を初期段階でスクリーニングし、その予後を簡便に予測することは、負担の軽減のために有用であると考えられる。

筆者らは以前の研究¹⁾で、人工ニューラルネットワーク²⁾の一種であるファジィニューラ

ルネットワーク (fuzzy neural network : FNN) を用いて、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) 患者の脳波検査時に言語課題を課すことで長谷川式簡易知能評価スケールの得点を精度良く推定するモデルを作成し、AD 患者のスクリーニングと重症度評価を支援するシステムを構築した。本研究ではそれをもとに、近年国内でも広く用いられている Mini-Mental State Examination (MMSE)³⁾ 日本語版を使用して、複数回検査を行っている AD 患者の初回検査時の脳波から、次の検査時、もしくは最後の検査時の MMSE 得点を推定するモデルを構築し、簡便な AD 患者の短期または中期的な予後予測に関する検討を行った。

名古屋総合リハビリテーションセンター
Address/HIBINO S : Nagoya City Rehabilitation Center, NAGOYA 467-8622

方 法

1. 対 象

被験者には名古屋市総合リハビリテーションセンター附属病院の外来患者で、複数回検査を受けているAD患者36名(男性13名,女性23名,初回検査時の年齢58~90歳,平均年齢76.2歳)を選んだ。各被験者の検査回数は2回から12回で,平均検査回数は4.7回であった。検査の間隔は,26日から1,912日となっており,平均では220日,初回検査時から最終回までの日数は,94日から2,169日で,平均では817日となっていた。

ADの診断はNINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)の規準¹⁾とMRI (magnetic resonance imaging:核磁気共鳴映像法), PET (positron emission tomography:陽電子放出断層撮影)のデータを併用して行った。AD患者36名から170回分の検査データが得られたが,各患者の初回と2回目,2回目と3回目のように,それぞれの検査ごとに次の回の検査データと組み合わせ,合計134組の計算用データを作成した。対象の被験者は右利きのみを選択した。

2. 脳波記録条件

安静覚醒閉眼時において,被験者に言語課題を与えながら,国際10・20法の15部位(F₃, F₇, F_z, C₃, C₁, C_z, T₃, T₇, T_z, T₅, P₃, P₇, P_z, O₁, O₂)で短絡両耳朶共通電極を使用し,デジタル脳波計CEE-GRAPH SE (Bio-logic Systems)を用いて時定数0.1sec,高域遮断周波数70Hz,低域遮断周波数1.6Hz,サンプリング周波数256Hzの条件で脳波を記録した。記録した脳波からアーティファクトの混入が少ない1分程度の部分で高速フーリエ変換を行い,9個の周波数帯(δ :3.19~4.25Hz, θ 1:4.25~5.85Hz, θ 2:5.85~7.97Hz, α 1:7.97~9.04Hz, α 2:9.04~11.16Hz, α 3:11.16~13.29Hz, β 1:13.29~14.89Hz, β 2:14.89~20.2Hz, β 3:20.2

~24.99Hz)に対する相対パワー値(%パワー値)を算出した。今回の解析では,計算に使用する変数を減らすため,9帯域それぞれの相対パワー値について,15部位すべてで平均化を行い,全部位の平均値を使用した。

3. 言語課題の内容

言語課題では,火事に関するニュースをテーブルレコーダーに録音し,安静閉眼状態で2回繰り返して被験者に聞かせた。被験者には「後から内容について質問するので,注意して聞くように」との指示を与えた。ニュースの内容は,大阪大学式老年者知能テスト²⁾の項目の一部を改変したもので,「東京銀座で火災があり,17軒が延焼して消防士が一人死亡した」という内容である。

4. FNNモデルの構成

FNNは人間の勘や経験にもとづく知識をコンピュータで取り扱うためのファジィ推論と,与えられたデータを学習することで自動的に入出力関係を得ることのできる人工ニューラルネットワークの特性を組み合わせたシステムである。本研究ではFNN Type I³⁾と呼ばれる手法を用い,9帯域の平均相対パワー値と,2回の検査の間隔(単位は日数),前回検査時のMMSE得点の計11項目から,次回検査時のMMSE得点を推定させ,実際の値と比較した。解析では計算時間短縮のため,推定誤差が小さくなる4項目までの組み合わせを取り出して入力し,FNNから得られる入出力に関するIF-THENルールを解析することで,脳波とMMSE得点との関連を調べた。

結 果

1. 前回MMSE得点による次回検査時のMMSE得点の推定

最初に9帯域の相対パワー値,検査間隔,前回MMSE得点の11項目から,変数増加法を用いて次回検査時のMMSE得点を推定する重回帰分析を行った。この次回検査時のMMSE得点推定値

を以後短期的予測値と呼ぶこととする。FNNの学習用データにあわせて、初回検査データを用いて構築した重回帰式で選択された項目は、前回MMSE得点、検査間隔、 $\beta 1$ の3つとなった。重回帰式の係数Bは、前回MMSE得点:0.827、検査間隔:-0.0106、 $\beta 1$:0.585、定数:2.54で、相関係数は $R=0.85$ であった。また、短期的予測値の平均誤差は、モデル作成に使用した初回検査データでは3.0点、テスト用の2回目以降の検査データでは2.9点であった。実際のMMSE得点を横軸、短期的予測値を縦軸にとったグラフを図1に示す。初回検査データを●、2回目以降のデータを○で示しているが、0に近いところで大きな誤差があることがわかる。

次に、重回帰分析と同じ初回検査データを使ってFNNの学習を行い、残りの2回目以降のデータで構築されたFNNの検証を行った。変数増加法を用いて11個の入力項目から最大4項目を選択し、短期的予測値を推定するモデルを構築したところ、最も推定誤差の小さかったモデルで選択さ

れた項目は、前回MMSE得点、検査間隔、 $\theta 2$ の3項目だった。FNNによる推定誤差の平均値は、初回検査データでは1.3点、2回目以降の検査データでは2.7点であった。推定結果を図2に示す。重回帰分析と比較して、FNNの短期的予測値推定結果では0点付近の誤差が小さくなった。

2. 初回検査データを用いた最後の検査結果の予測

短期的な予後予測に当たる直後の検査時のMMSE得点推定が可能であることがわかったことから、初回の検査からの中・長期的な予後予測が可能であるかどうかを調べるため、重回帰分析とFNNを用いて、初回検査時のデータから、各被験者の最後の検査におけるMMSE得点の推定を行った。この最後の検査時のMMSE得点推定値を最終予測値と呼ぶこととする。重回帰分析、FNNによる最終予測値推定結果のグラフをそれぞれ図3、図4に示す。36例のデータのうち、ランダムに全体の2/3のデータを用いて予測モデル

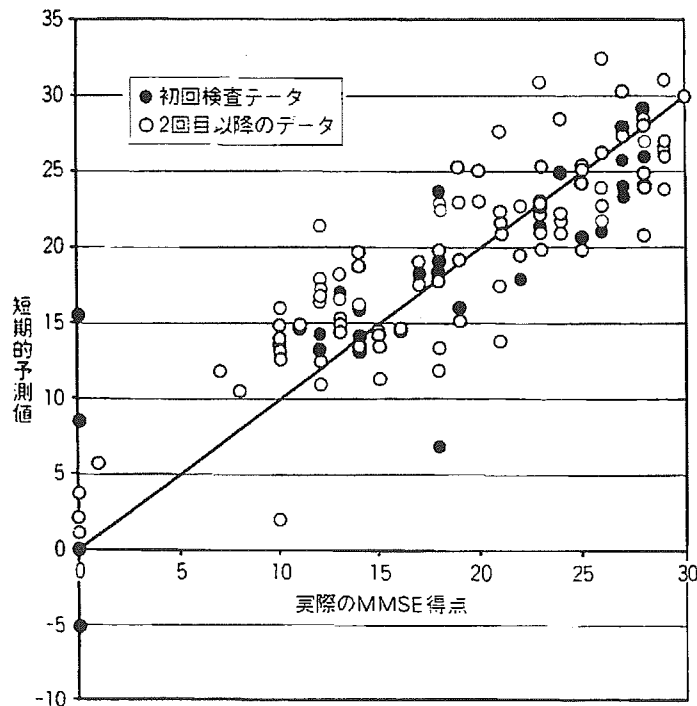


図1 重回帰分析による短期的予測値の推定結果

●: 初回検査データ, ○: 2回目以降のデータ

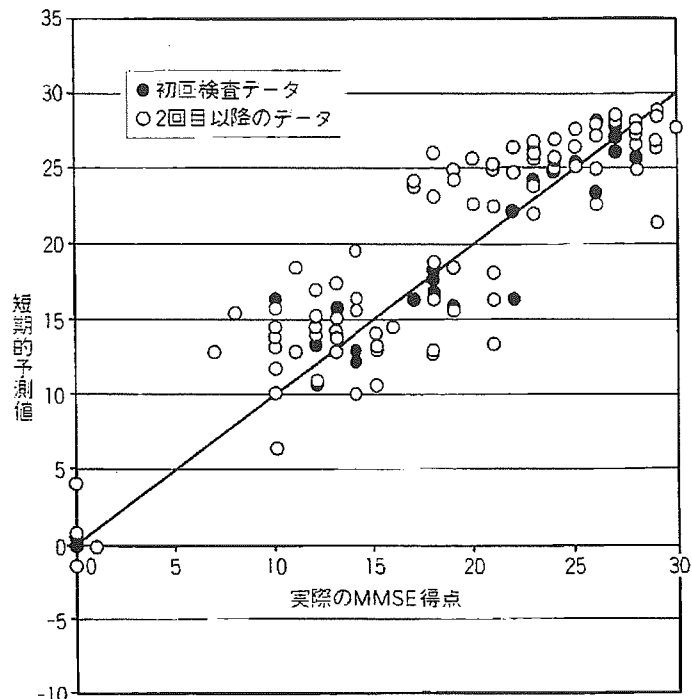


図2 ファジニューラルネットワークによる短期的予測値の推定結果
●：初回検査データ，○：2回目以降のデータ

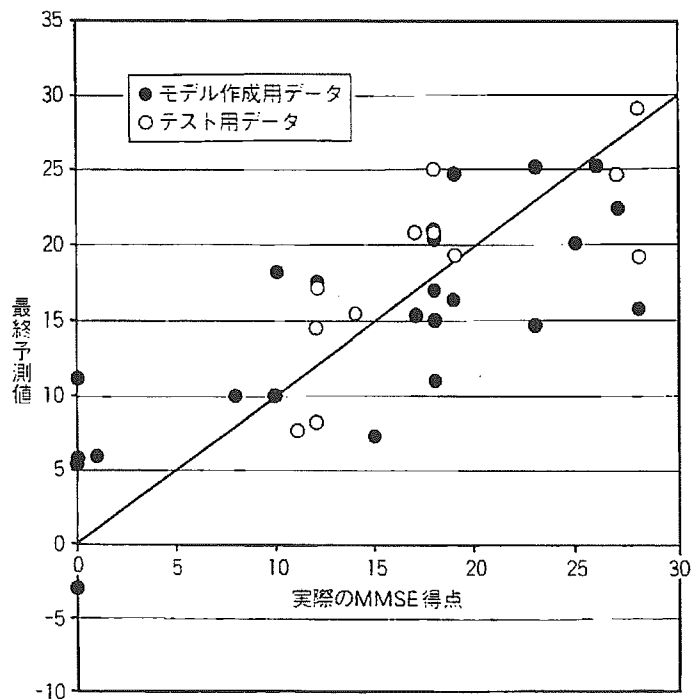


図3 重回帰分析による最終予測値の推定結果
●：モデル作成用データ，○：テスト用データ

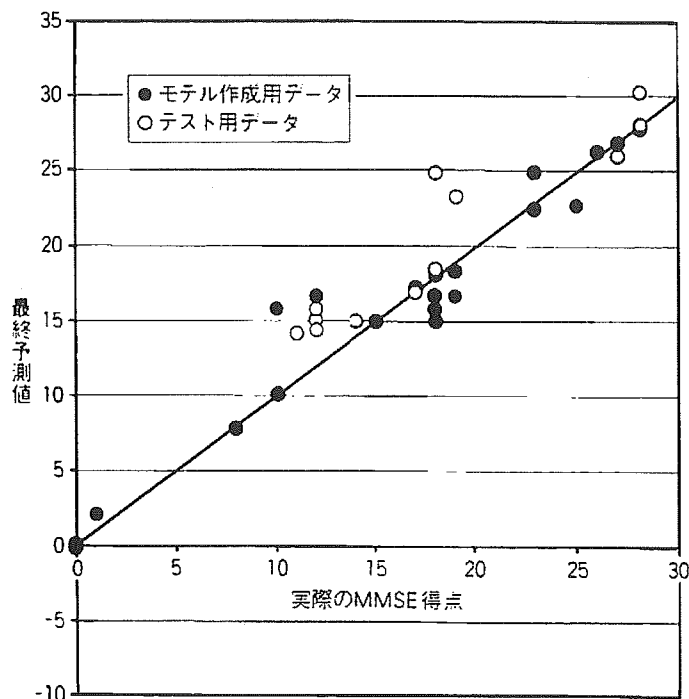


図4 ファジニューラルネットワークによる最終予測値の推定結果
●：モデル作成用データ，○：テスト用データ

を構築したところ、重回帰分析では初回 MMSE 得点と検査間隔のみが選択され、最終予測値の平均推定誤差がモデル作成用データでは4.7点、残りの1/3のテスト用データでは3.5点と、短期的予測値と比べて大きなばらつきが出た。

一方、FNN では短期的予測値推定モデルと同様、初回 MMSE 得点、検査間隔、 $\theta 2$ の3項目が選択され、最終予測値の平均推定誤差はモデル作成用データでは1.2点、テスト用データでは2.4点となり、短期的予測値と比較しても非常に高い精度で中・長期的な MMSE 得点の変化を推定することができた。

考 察

重回帰分析による短期的予測値の推定では平均誤差は約3点だったが、得点が20点以下の被験者で誤差が15点近くあるものも見られた。そのなかには、2回の検査の間で得点の変動が非常に大きい場合、逆に検査の間隔が長いにもかかわらず得

点あまり変化しない場合が含まれていた。短期的予測値の重回帰係数から見ると、検査間隔が長いほど直線的に短期的予測値が低くなるが見て取れるが、長期間症状が進行しない例や、逆に進行が急激な例に対応しきれていないことが誤差の原因であると考えられる。一方、FNNによる短期的予測値の推定では、誤差は最大8点以下であり、重回帰分析で大きくはずれていた例でも十分な精度で推定できた。

FNNによって構築された前回 MMSE 得点、検査間隔、 $\theta 2$ パワー値と短期的予測値との関連についてのルールを表1に示す。各入力項目が小さい (Small) 場合、大きい (Big) 場合に対応した表の数値の大小が、短期的予測値の傾向を表している。今回は3つの入力のなかでとくに前回 MMSE 得点が重要視されており、中程度 (Medium) を含めた3段階に細分化された。斜線部は、ルール構築に使用された人数が1.5以下で、とくに少なかったため削除した部分であるが、前回 MMSE 得点が小さい例や、検査間隔が大きい

表1 ファジニューラルネットワークによって得られた短期的予測値推定ルール

				前回 MMSE 得点		
				Small	Medium	Big
$\theta 2$	Small	検査間隔	Small	/	0.67	0.96
			Big	/	/	/
	Big		Small	/	0.47	/
			Big	/	/	/

表2 ファジニューラルネットワークによって得られた最終予測値推定ルール

				初回 MMSE 得点		
				Small	Medium	Big
$\theta 2$	Small	検査間隔	Small	/	0.61	0.90
			Big	/	/	-0.06
	Big		Small	0.05	0.50	0.60
			Big	/	-1.65	/

例に当てはまる被験者が少なく、ルールに偏りができてしまった。残りの部分からは、前回 MMSE 得点が大きくなると短期的予測値も大きくなり、 $\theta 2$ のパワーが大きくなると短期的予測値は小さくなることが読み取れたが、今後は斜線部にあたる症例を蓄積する必要があるだろう。

初回の検査データから最終予測値を推定するモデルに関しては、重回帰分析では脳波データが用いられず、誤差が大きくなる結果となった。これは、検査間隔がばらついていたうえ、長期的には脳波の変動が線形的に変化しないことが原因と考えられる。しかし、FNNの最終予測値推定結果では、誤差は最大6.8点と非常に小さくなっており、FNNではこれらの非線形的な関係も解析できると考えて良いだろう。とくに、重回帰分析では推定が難しかった MMSE 得点が0点まで落ちている場合でも、そのパターンを学習させておけば、初回の脳波と MMSE 得点から精度良く中・長期的な予後が予測可能であることが注目される。

使われた変数は FNN による短期的予測値の推定と同じであり、最終予測値推定ルールは表2のようになっている。今回のデータでは、斜線部以外の部分でほぼ均等に症例が分布しており、一般的に傾向の一致したルールを得ることができた。

例えば、初回 MMSE 得点が高くなるにつれて最終予測値が低くなるが、その際に $\theta 2$ のパワーが大きい方が、さらに得点が低い傾向にある。また、検査間隔が大きくなると、急激に最終予測値が悪くなることを表から読み取ることができた。

脳波のパワー値と MMSE 得点との関連については、Brunovsky ら¹⁾ が側頭葉 θ 帯域の相対パワー値と MMSE 得点の間に相関があること、Leuchter ら²⁾ が 2~6 Hz の相対パワー値の対数と MMSE 得点の間に相関があることを報告しており、これらの結果と FNN で得られた $\theta 2$ の増加に関するルールには一致が見られる。逆に Schreiter-Gasser³⁾ や井川ら⁴⁾ は θ 帯域では MMSE 得点との相関がほとんど見られず、 δ や α 帯域に強く見られたと述べているが、今回 FNN で δ 、 α 帯域が選択されなかった理由としては、重度の痴呆症患者ではまばたきや体動を完全に静止することができず、 δ 帯域でアーティファクトの混入が避けられない場合があったこと、予後の推定に関して、変数増加法で初回の MMSE 得点と検査間隔が重要視されたため、解析に使用する脳波の帯域数が制限されたことが考えられる。Doody らの AD 患者のフォローアップに関する研究⁵⁾ では、初回 MMSE 得点から5点

以上低下した時点での最終的な MMSE 得点は、初回 MMSE 得点と 0.57、フォローアップ年数と -0.23 の相関があると報告されており、FNN でこれらの項目が重要視されたこと一致しているが、各被験者の実際の脳機能に対応した予後推定という観点から見ると、今後脳波の入力数に関する検討も必要であろう。

おわりに

FNN を用いて、初回検査時の脳波と MMSE 得点から、数ヵ月程度の間隔をとった次回検査時の MMSE 得点を 10% 以下の誤差で推定することが

でき、同様にして 3 回以上検査を行っている場合の最終的な MMSE 得点についても精度良く推定することが可能であったことから、脳波による AD の中・長期的な予後予測の可能性が示された。今後はさらに長期的な予後のデータを蓄積し、異常行動や日常動作などの評価を加えることで、それぞれの要素を考慮した予後予測を行うことも検討したい。

本論文の一部は財団法人 堀情報科学振興財団による第 12 回研究助成を受けて行われた。また、要旨の一部を第 17 回日本エム・イー学会秋季大会 (2003 年 10 月、けいはんな学研都市) にて発表した。

文 献

- 1) 日比野新, 花井泰三, 水田映里佳ほか: ファジィニューラルネットワークを用いた痴呆症重症度の判定支援システムの構築—安静時と言語負荷時の脳波を用いた検討—. 臨床脳波 43: 109-114, 2001.
- 2) Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ: Learning representations by back-propagation errors. Nature 323: 533-536, 1986.
- 3) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psych Res 12: 189-198, 1975.
- 4) McKhann G, Drachman D, Folstein M et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34: 939-944, 1984.
- 5) 金子仁郎, 井上 修, 市丸精一ほか: メモリースケールの研究—老年者の知能測定, 厚生指標 14: 19-27, 1967.
- 6) 堀川慎一, 古橋 武, 内川嘉樹: ファジィニューラルネットワークの構成法と学習法. 日本ファジィ学会誌 4: 906-928, 1992.
- 7) Brunovsky M, Matousek M, Edman A et al: Objective assessment of the degree of dementia by means of EEG. Neuropsychobiology 48: 19-26, 2003.
- 8) Leuchter AF, Cook IA, Newton TF et al: Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures. Electroencephalogr clin Neurophysiol 87: 385-393, 1993.
- 9) Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P: Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: correlations with severity, clinical characteristics, visual EEG and CCT. Electroencephalogr clin Neurophysiol 90: 267-272, 1994.
- 10) 井川 真, 中西雅夫, 堀 士郎ほか: アルツハイマー型痴呆における脳波所見—神経生理学的所見との関連性について—. Therapeutic Research 19: 1962-1967, 1998.
- 11) Doody RS, Massman P, Dunn K: A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. Arch Neurol 58: 449-454, 2001.

■第38回日本作業療法学会セミナー

身体障害とモーターライフ

—これまでの変遷と残された問題—

土嶋 政宏* 松原 充隆*

要旨：我が国における障害者の自動車運転に関する取り組みは、1960年に、道路交通法の改正または施行により始められた。それまで障害者の自動車運転適性基準がなく、全国の公安委員会で判断ができる基準作りが3ヵ年を要し行われた。その後、手動式のアクセル・ブレーキ操作機構やハンドルを回すための旋回ノブ類の開発などが行われた。最近では、高次脳機能障害を後遺症とする障害者群が増大してきている。当センターでは、交通安全対策として15年前より、高次脳機能障害評価を含む自動車運転シミュレーション機器の開発に取り組んできた。しかし、これらの問題は公安委員会などでは評価できず、免許更新ではチェックできていないのが現状である。

作業療法 23:414~419, 2004

Key Words：(障害者自動車), (運転適性), (自動車運転シミュレーション)

障害者用自動車の法律・行政・自動車改造

わが国において、身体障害者が自動車運転免許を取得できるようになったのは、1960(昭和35)年に道路交通法が制定された以降である。これにより、「安全な運転補助具を使用することで、健常者と同様な方法にて自動車の運転免許を取得する」ことができるようになった。

しかし運転免許取得に対するの判定基準が明確化されておらず、警視庁は1964(昭和39)年に、身体障害者の適性試験(運転操作の運動能力)合格の判定基準を、両上肢、片上肢、両下肢、片下肢、障害が2つ以上重複する場合、体幹の発育不全または身体機能の障害、歩行不

可能に区分し、全国交通担当者課長会議の席上にて通達した。

そして1972(昭和47)年に、障害者の運転操作の身体的能力の測定方法と基準を検討する委員会が発足し、警視庁、数県の運転免許試験場、国立リハビリテーションセンターから委員が参加し、3ヵ年を費やし障害者の新適性基準が定められ1975(昭和50)年より実施された。

これらの道路交通法の改正経過と共に福祉制度も、自動車運転教習費の補助、自動車運転の技能取得費の貸付、通勤用自動車の購入資金の貸付、自動車改造費の助成、自動車税の減免、などが設けられた^{1)~3)}(表1)。

障害者用自動車の改造は、道路交通法改正が行われた1960(昭和35)年頃から見られるようになった。これ以前の記録としては、1954(昭和29)年頃より東厚生会理事長であった藤森が両下肢切断後、自分で運転操作のできる自動車改造を軽三輪や軽四輪の使用により始めた。

Personalized motorized mobility for people with physical dysfunctions: A change until now: progress and problems unsolved

* 名古屋市総合リハビリテーションセンター
Masahiro Tsuchijima, OTR, Michitaka Matsubara,
MD: Nagoya City Rehabilitation Center

表1 障害者が自動車を活用するのに利用できる制度

運転の状態 活用の時期	障害者本人が運転する場合	家族が障害者のために 運転する場合	窓 口
免許取得時	<ul style="list-style-type: none"> ・自動車運転教習費の助成 ・自動車運転技能修得費の貸付（世帯更生資金） ・職業訓練校・国立身障リハセンターの自動車運転訓練 		<ul style="list-style-type: none"> ・福祉事務所または市（区）役所、町村役場 ・市（区）、町村社会福祉協議会、または地区担当の民生委員、雇用促進事業団 ・公共職業安定所
車両購入時	<ul style="list-style-type: none"> ・自動車購入資金の貸付（世帯更生資金・雇用促進事業団貸付） ・自動車改造費助成 ・自動車取得税の減免 	<ul style="list-style-type: none"> ・自動車購入資金の貸付（世帯更生資金） ・自動車取得税の減免 	<ul style="list-style-type: none"> ・市（区）、町村社会福祉協議会、または地区担当の民生委員、雇用促進事業団 ・市（区）役所、町村役場 ・自動車税事務所
維持（保有） している間	<ul style="list-style-type: none"> ・駐車禁止除外ステッカーの交付 ・有料道路通行料金の割引 ・自動車（軽自動車）税の減免 ・（ガソリン税の補助）……一部の地域 	<ul style="list-style-type: none"> ・駐車禁止除外ステッカーの交付 ・自動車（軽自動車）税の減免 	<ul style="list-style-type: none"> ・所轄の警察署交通課 ・福祉事務所 ・自動車税事務所 ・福祉事務所

法改正後の1961（昭和36）年には、東洋工業（マツダ）考案による身体障害者用のノークラッチ式の軽自動車が開発された。1962（昭和37）年頃より、上肢切断者の義手装着状態でのハンドル旋回装置の開発、片手で握るノブ式や頸髄損傷者によく使用する装具式などのハンドル旋回のための補助具が、当時、国立身体障害者リハビリテーションセンターで、自動車訓練を行っていた中村らの長年の努力により進められた。1970年頃になると、現在使用されている運転補助装置の基礎型が出揃った。大別すると、ステアリング・ポスト下部からのコントロール・アームが配置され、アクセルとブレーキの操作伝達をワイヤー及びコントロール・アームの前後操作により行うコラム方式と、床面より垂直に伸びたコントロール・レバーを前後に操作し、直接ロッドにより伝達されるフロア方式とがある。トヨタ・藤森・水野・大利根（現在のニッシン）・ホンダなどで市販化するまでになった。オートマチック車でギア・セレクト

や坂道発進の際に必要なブレーキロック装置、及びウインカーの左側への延長レバー、各種スイッチの取り付けが各社で行われた。両下肢のみで運転操作ができる自動車運転補助装置（フランツ・システム）を国産車に組み込み、サリドマイドの障害者は自動車免許の取得ができるようになった。近年になり、障害者である渡邊が外国の障害者用自動車（ジョイスティック操舵装置）を輸入し、運転免許を取得した。このことにより、改造基準が改正されたことは大きな業績である。

介護用としては、一般的にワンボックス・カーの使用が多い。自動車の後部に取り外し可能なスロープを設置する方法や、電動リフトの設置により、車いすのままで乗降ができるようにしたシステムなどがある。体幹のサポートのレバーやベルト、タイヤ部分のロック機構などによって、体幹及び車いすの固定を行うシステムが軽四輪で市販されるまでになった。日産プリンスでは、自動車の補助席に車いすのままで乗

降できる介護タイプのシステムをスカイラインに組み込んでみたが、車いすパイプの強度などの問題があり現在は市販されていない。他には、手動油圧式リフトを乗用車の屋根に固定して、車いす使用者を助手席へ乗降させる装置が東山電機製作所より販売された。トヨタ自動車からは、運転席の後部に横からの昇降ができ、座席移動が可能なワンボックス車が開発された。車いすごと乗り込み自動車を運転することは障害者の長年の夢であったが、前述した渡邊らの努力により、電動車いすごと運転席まで移乗して運転することが可能となった⁴⁻⁶⁾。

障害者の運転免許取得までの過程とポイント

リハビリテーションセンターなどの医療施設では、障害者の社会復帰手段として自動車の運転に対する希望が多く、運転能力の評価や訓練が必要である。最近では、自動車運転シミュレーション装置を導入して評価や判断をしている施設も増加してきた³⁾。主なプロセスを図1に示す。

1. 自動車運転能力の評価

入院・外来者や施設入所者に対してリハビリテーションスタッフは、医学的観点から筋力や関節可動域を始めとする身体機能評価だけではなく、ADLや高次脳機能障害などの評価を行う。

2. 自動車運転適性試験・検査

運転が可能かどうか、各都道府県の公安委員会（自動車運転免許試験場）が行う運転適性試験を受ける必要がある。自動車を運転する際に、ハンドルの旋回という動作は最も重要となる。公安委員会の行う運転適性試験では、アクセル・ブレーキ操作と共に合否の判定基準となっている。しかし、最近の小型自動車へのパワーステアリング普及により、やや判定基準が緩和されてきている。適性試験の場面においても、4kgのハンドル旋回負荷量をクリアできれば合格点をくれるようになった。また、個々の経過や条件により提出書類等が異なるため、事前

に試験場に相談する。

3. 運転適合者

新規に自動車運転免許を取得する場合は、公安委員会の判定した諸条件等が付され直接運転免許試験場にて実地試験を受けるか、自動車運転教習所へ行くかの選択をする。試験場によっては、自動車の改造相談や教習所等の紹介をしてくれるところもある。すでに運転免許を持っており、更新をする場合には、通常の健常者と同様な手続きで行える。ただし受傷前に運転免許を持っていた場合には、公安委員会の適性試験を受けなければならない。

4. 運転不適合者

公安委員会の行う運転適性試験で、ハンドルの旋回能力等が基準値に達しない場合などには不適合者と判定される。特に頸髄損傷者は、自分用のハンドル旋回装置を持って十分に練習を行っておく必要がある。最近ではジョイスティックタイプもあるので選択範囲は広がった。免許をどうするかは判断は、再度医療機関にもどり再評価の後に再チャレンジを行う。手続き上は、保留にしておく。

5. 応用動作訓練

運転適合者は、作業療法士や理学療法士と相談して障害者に適合した自動車の選択を行う。ハンドルの旋回方法やアクセル・ブレーキの装置を基本的に選定する。車いすの積み込みも重要なポイントであり、筋力増強訓練や車いすの重量軽減により自分で可能となる場合もある。

6. 福祉制度の適応

自動車の購入に関しては、補助金制度があり援助してもらえる。自動車運転免許取得のための助成金制度もあり、事前に病院や施設のソーシャルワーカーに相談する。

7. 自動車の購入・自動車の改造

自動車の購入は、作業療法士や理学療法士とよく相談し、使用目的にあった適切なものを選

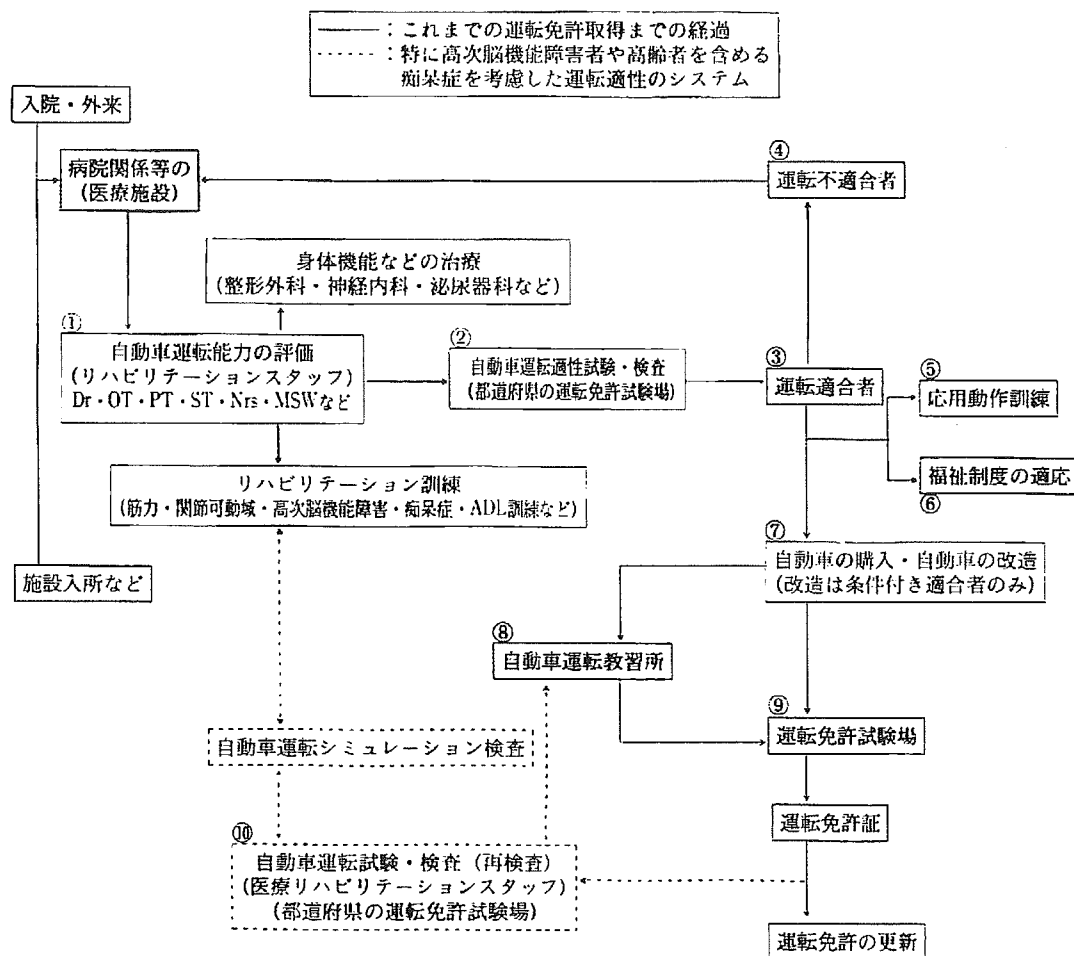


図1 障害者の運転免許取得までの過程（プロセス）

択する。特に改造が必要な場合には、自動車メーカーや自動車改造の専門業者を含め相談する。最近では、ハンドル旋回・アクセル・ブレーキ・スイッチ類を含めた障害者用自動車が市販化されてきている。

8. 自動車運転教習所

運転教習所は、障害者用改造自動車を設置しているところと、設置していないところがある。選択としては、改造自動車を設置しているところがよいが、障害者の対応経験の多い自動車教習所を選ぶ。教習所へは、自分用に改造した自動車を持ち込むこともできる。車いす使用者な

どでは、教習の部屋に入るための段差がないか、障害者用トイレの設置配慮があるかも大きなチェックポイントである。

9. 運転免許試験場

各都道府県公安委員会の運転免許試験場は、障害者専用の場所が設置されている。一般の健常者と一緒に学科試験が受けられない場合など対応してくれる。ほとんどの場合、適性試験を受けた場所になっている。合格すれば運転免許を健常者と同様に取得できる。

10. 自動車運転試験・検査（再検査）

現在、法的な制度はないが高齢者を含めて障害者の医学的観点に立ち、安全な自動車運転を指導するための再チェック機関の必要性が叫ばれている。リハビリテーションセンターを中心に、医師・作業療法士・理学療法士などによる評価機関を設置し、運転能力を評価する。今までに開発されてきた自動車運転シミュレーション装置により、安全運転のための指導・訓練を行う。

変化してきた運転相談対象者

1970年代前半までの自動車運転相談や改造を必要とする多くは、筋力低下者や関節可動域制限者、運動麻痺性の障害者であった。ハンドルの旋回装置部、アクセル・ブレーキ操作のための運転補助装置、各種スイッチ類の改造、車いすと自動車間の移乗装置、車いすの軽量化を含む自動車への格納装置などの改造・改良が重要な相談のポイントであった。1980年代後半に入ると対象者に変化が起ころし始め、脳血管障害者が急増し始めた。しかし脳血管障害や頭部外傷などの疾患では、身体的麻痺や知的障害がないのに、高次脳機能障害による半側空間無視や注意障害、構成障害などの症状を残す。このために、自動車運転の際に事故を引き起こしている障害者も少なくない。

障害レベルと運転能力

頸随損傷者では、C5B 損傷レベル者での運転免許取得までを可能としてきた。車いすと自動車間の移乗もトランスファーボードを使用して可能となり、ハンドル旋回も装具式の旋回装置にて、左右へ4kgの負荷を回転できると適性試験に合格した。筋力・座位バランスと訓練期間も6ヵ月以上を費やした。実用的には、C7 損傷レベルで上腕三頭筋が有効に機能する3+以上の筋力が要求される。

脳血管障害者では、基本的に左右一側の運動（感覚）片麻痺として障害が出現する。運転操作は、ハンドル旋回ノブ式にて対応でき健側にて操作する。右片麻痺では、アクセルペダルを

左側に移動させ、左の下肢にて操作することにより可能である。運動麻痺の状態であるが、最低でもBrunnstrom stage 3以上の機能が要求され、運転時のとっさの運動反応が必要となるためstage 5以上の機能が望ましい。感覚や知覚の障害も運転操作には大きく影響する。身体の立位・座位バランスも重要なポイントである。ただし身体機能だけでなく、高次脳機能障害の合併症が脳血管障害者では出現するため、運転適性の重要なチェックポイントとなっている。特に、運転相談の対応者が障害認識が悪いとの理由で左片麻痺者が増加しており、右片麻痺者の3倍になっている。WAIS-R検査で、言語性IQが高く動作性IQが低い場合は要注意である。その差が15以上ある場合は、総合のIQが高くても問題が発生する。動作性のIQが80以上あることが望ましい^{6,7)}。

高次脳機能障害と運転シミュレーション訓練

高次脳機能障害による半側空間無視がある場合、運転が危険であるにもかかわらず運転免許証の更新が可能となっている。特にこの障害は、自分が無視していることを自覚することが困難なところに問題がある。医療では、このような障害者に運転をしないようにアドバイスをするが、退院後、個人的に公安委員会の適性相談に行き免許を取得した場合には、危機防止対応の方法がない状態である。

当センターでは運転時のシミュレーション装置を使用し、その操作などについて説明した後に検査を行う。具体的には、道路走行中のミス操作やその反応、また処理動作について、コンピュータを使用しチェックする。特に、半盲や半側空間無視などについては何度もくり返し指導を行って、動作ミスに対して学習を重ねると共に、再現性があり、より自己認識を高める効果として、点数化できるようにシステム化した^{6,7)}。

障害者の自動車運転における残された問題

障害者用自動車の改造は、障害状態における制限や自動車の排気量制限、車検制度に付随す