

第1章 国際共同90日間ベッドレスト研究の目的と概要

渡辺友紀子¹、水野 康²、川島紫乃²、大島 博²

1. 目的

宇宙滞在日数が長期に及ぶと、急激な骨量減少、尿路結石リスクの増大、筋量の低下及び睡眠リズムの変化が生じることが知られている。宇宙航空研究開発機構(以下、JAXA)は、それらに対する対策法(予防的薬剤投与、抵抗トレーニング)、及び生体変化のモニタリング法を検証すること等を目的として、平成13年から14年にわたって、健康な成人コーカシアン男性 25 名を90日間擬似微小重力環境(6度ヘッドダウンベッドレスト)に曝露する実験を実施した。結果として、1名の脱落を出すことなく、計画通りデータを取得した。

研究内容は、ESAが公募・選定したヨーロッパの各研究機関からの提案(9テーマ)およびJAXA提案テーマから成り、JAXAは以下のテーマについて医学データを取得して解析を行なった。JAXA提案テーマの各目的に関しては、各章に記述した。

【JAXA提案テーマ】

- (1) 骨量減少に対する予防的薬剤投与、抵抗トレーニングの有用性の検証
- (2) 尿路結石形成リスクの上昇に対する予防的薬剤投与、抵抗トレーニングの有用性の検証
- (3) 筋量・筋力の変化に対する抵抗トレーニングの有用性の検証
- (4) 長期臥床における腰痛の実態把握
- (5) 睡眠／覚醒リズムと直腸温リズムの変化および抵抗トレーニングの影響
- (6) 身体組成モニタリング法としての生体インピーダンス法の有用性の検証

なお、ヨーロッパの各研究機関からの研究提案は以下の通りであった。

- (1) 骨量・カルシウム代謝の変化
- (2) 筋生検による筋萎縮分析
- (3) 臥床中の腰痛対策の検証
- (4) 細胞骨格タンパクの変化
- (5) 骨格筋の可塑性に関する分子生物学的研究
- (6) 心循環器系の変化
- (7) 上肢・下肢の血流動態の変化
- (8) 免疫・ストレス応答の変化
- (9) 薬物経口吸収動態の研究

¹(株)エイ・イー・エス

²宇宙航空研究開発機構 宇宙医学グループ

2. 概要

2.1 被験者選抜

被験者は、全ての研究提案からの要求事項を満たすよう配慮の上、宇宙飛行士候補者選抜に準じて設定された測定項目により選抜された。被験者は、新聞、インターネットにより公募し、730名がこれに応募した。第一次審査の後、124名が書類選考と医学心理学検査を受け、最終的に25名を選抜した。書類選考の内容は、生活習慣、学歴、職歴、参加の動機に関する質問事項と、本人の健康及び家族歴に係わる医学的な質問事項を含むものとした。書類選考と医学心理学検査により、以下の条件を満たしている被験者を選抜した。

<選抜条件>

満たすべき条件:

- 健康的なコーカシアン成人男性で、自発的な意志による応募であること。
- 英語で会話が可能であること。
- 年齢が25～45歳であること。
- 非喫煙者であること。
- アルコール・薬物依存者でないこと。医学的治療を現在受けていないこと。
- 身長165cm～185cmであること。
- 平均的な体重であること。BMI(体重/身長²)が20～27であること。
- データに影響を及ぼすような、あるいは、実験がリスクとなりうるような、急性もしくは慢性の疾患に罹患していないこと。
- ベッドレスト前後を含む4ヶ月間はどの団体にも雇用されていないこと。
- 骨密度が同年齢・同性別の平均骨量値±1SD以内であること。

除外条件:

- ベッドレスト前データ取得開始の3ヶ月前以内に、300ml以上の献血をしている。
- 既に別の医学研究に参加している被験者
- 採血されるのが苦手
- 起立不耐性(起立性低血圧)の履歴
- 不整脈
- アレルギー
- 激しいスポーツトレーニング
- 過去1年以内に骨折あるいは腱断裂を経験
- 慢性的な腰痛
- 血栓性静脈炎の既往
- 金属のインプラント
- 特別な食生活
- 睡眠障害
 - 朝型・夜型の生活
 - 長すぎる睡眠時間(10時間以上)あるいは短すぎる睡眠時間(5時間以下)。
- 光線性てんかん
- 尿路結石(腹部エコー、レントゲンにより確認)、血尿

<医学心理学検査測定項目>

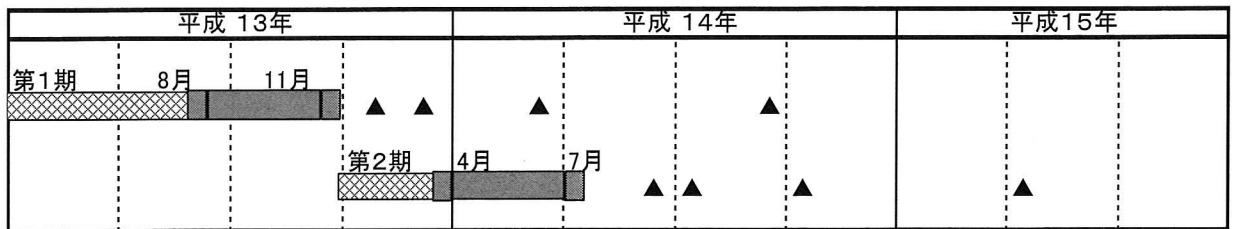
- 一般臨床検査
- 12誘導心電図
- 起立性低血圧のチェック(選抜時の他、ベッドレスト開始直前・終了直後にも実施)
 - ①仰臥位(10分間)、徐々に+80°(立位に近い状態)での傾斜位にして血圧・心拍測定(計20分間)。
 - ②仰臥位(10分間)、座位(5分間)、立位(10分間)の血圧心拍測定。
なお測定中、血圧・心拍数は常時モニターされ、万が一、異常な自・他覚症状がみられた場合には、即、仰臥位に戻される。
- 睡眠質問紙
- 心理学検査
 - 約48時間かけて実施され、90日間のベッドレストを継続する資質・意志を有すると判断された者を被験者とした。
 - ・グループで実施する検査(2時間)
Gordon Personality Inventory, Defense Mechanisms Inventory, Eysenck Personality Inventory, Bortner Stress Compartment Adaptation Questionnaire, Spielberger Inventory of the Anxiety State-Trait, Rathus Assertivity Scale, Inter-personal Values Inventory, Personal Values Inventory
 - ・1人ずつ実施する検査
 - 投影法(15分)Wagner Hand Test
 - 構造化面接(30分)
- 眼科検診:視力、眼底検査
- 血液生化学
 - 尿素、血糖、電解質(Na、Cl、Ca、P、K)、総タンパク、コレステロール、中性脂肪、クレアチニン、ビリルビン(総、直接)、尿酸、AST、ALT、 γ GTP、アルカリフォスファターゼ
- 血算
 - 白血球数、赤血球数、白血球像、血小板数、色素量、ヘマトクリット、フィブリノーゲン、凝固・線溶系(アンチトロンビンⅢ、プロテインC、プロテインS)など
- 甲状腺機能検査
 - TSH、T3、T4
- 血清検査(検査の前に必ず被験者に説明し、同意を得る。)
 - B型肝炎、C型肝炎、HIV
- 尿検査
 - 検査紙を用いて実施:潜血、糖、ケトン体、タンパク、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、pH、比重
- 薬物スクリーニング
 - バルビツール酸塩、ベンゾジアゼピン、モルヒネ、ヘロイン、コカイン、アンフェタミン、大麻
- 下肢の超音波ドップラー
- 胸部レントゲン(前面、側面)
- 歯科パノラマ撮影
- 腹部レントゲン、超音波検査(結石の有無を調べる)
- DEXAによる骨量計測(全身骨密度のTスコアが1SD以内であること)
- 最大酸素摂取量

2.2 実験デザイン

被験者 25 名 (26~45 歳) は、MEDES フランス宇宙医学・生理学研究所 (CNES 関連機関、フランス、Toulouse 市) にて、90 日間の安静臥床 (以下、ベッドレスト) を実施する実験に参加した。ベッドレスト中、被験者は食事、洗面、排泄、入浴その他すべての日常生活を 6 度ヘッドダウンさせたベッド上で行った。実験は実行上 2 回のセッションに分けて実施された。即ち、平成 13 年 9 月から 12 月までを第 1 期として 14 名が、また平成 14 年 4 月から 7 月までを第 2 期として 11 名が、90 日間ベッドレストを実施した。なお、2 名を 1 組として 1 日ずつずらして開始したので、全員が実験を開始するのに第 1 期は 7 日、第 2 期は 6 日を要した。ベッドレストを始める前の 2 週間は、ベースライン期間として、決められた食事を摂取し、各種の医学データ取得を実施した。また、ベッドレスト終了後 1 年間は、回復状況を把握するための期間 (以下、回復期) として、フォローアップした。

ベッドレスト実験の主な実施スケジュールを以下に示す。

	第 1 期	第 2 期
被験者の募集開始	平成 13 年 3 月初旬 ~	平成 13 年 12 月初旬 ~
被験者選抜		
ベッドレスト前データ取得	平成 13 年 8 月下旬 ~	平成 14 年 3 月下旬 ~
ベッドレスト期間	平成 13 年 9 月初旬 ~ 12 月初旬	平成 14 年 4 月初旬 ~ 7 月初旬
ベッドレスト後データ取得	平成 13 年 12 月初旬 ~	平成 14 年 7 月初旬 ~
被験者の解散	平成 13 年 12 月下旬	平成 14 年 7 月下旬
ベッドレスト後の計測 (45 日後)	平成 14 年 1 月中旬	平成 14 年 8 月中旬
ベッドレスト後の計測 (90 日後)	平成 14 年 3 月初旬	平成 14 年 10 月初旬
ベッドレスト後の計測 (180 日後)	平成 14 年 6 月初旬	平成 15 年 1 月初旬
ベッドレスト後の計測 (360 日後)	平成 14 年 12 月初旬	平成 15 年 7 月初旬



- 被験者募集期間
- ベッドレスト直前直後のデータ取得期間 (2 週間)
- 6 度ヘッドダウンベッドレスト期間 (3 ヶ月)
- ベッドレスト後のフォローアップ測定

2.3 実験群構成

被験者25名を3群に分け、7名には薬剤投与群としてJAXAの提案した予防的薬剤投与を、9名は運動群としてESAの提案したFly-Wheel(以下、FW)運動器を用いた抵抗トレーニングをそれぞれ実施し、9名の対照群との比較からそれらの有用性を検証した。なお、第1期に参加した14名の内訳は、対照群4名、運動群6名、薬剤投与群4名であり、第2期の11名は、対照群5名、運動群3名、薬剤投与群3名であった。

薬剤投与群には骨粗鬆症治療の目的で有用性が認められているビスフォスフォネートを静注投与し、ベッドレストにより惹起される骨量減少・骨吸収亢進・尿路結石リスクの増大等に対する予防効果を検証した。なお、薬剤選択の詳細については、第2章、第1項「背景・目的」に記載した。薬剤投与群の被験者は、ベッドレスト開始2週間前に、0.9%生理食塩水500mlに溶解させた60mgのパミドロネート(AREDIA、ノバルティスファーマ社)の静注を3時間かけて受けた。薬剤による副作用は、注射部での静脈炎が1例(2日以内に消失)、一過性の発熱が4例であった。発熱の4例に関する詳細は表1の通りである。

表1 パミドロネート投与による発熱例

	体温	持続時間	処置(解熱剤)
被験者①	38.0 °C	8 時間	Acetylsalicylate 1g
被験者②	38.2 °C	3 時間	Acetylsalicylate 2g
被験者③	38.3 °C	12 時間	Paracetamol 2g
被験者④	不明	7 時間(夜間)	処置なし

なお、薬剤投与による副作用等を確認する目的で、薬剤投与が実施された日に、血液一般検査として、下記の項目が調べられ、異常がないことが確認された。

血液一般検査: 血算(赤血球、白血球)、ヘマトクリット、血糖、電解質(Na、Cl、Ca、P、K、Mg)、総タンパク、アルブミン、クレアチニン、AST、ALT、コレステロール、中性脂肪

運動群は、微小重力下でも使用可能な運動機器として ESA が開発した FW 運動器^{1,2)}(図1)を用いて、ベッドレスト中に抵抗トレーニングを実施し、ベッドレストによる筋萎縮・骨量減少等に対する予防効果を検証した。FW 運動器は、エルゴメータの一種であり、弾み車につなげられたワイヤーによる慣性力を脚の筋で制御する運動を行うことができる。運動群の被験者は、6度仰臥位で使用できるように改造された FW 運動器を用いて、スクワットを7回×4セット、カーフ・レイズを14回×4セット、いずれもウォームアップ後に最大努力で行った(所要時間は約30分間)。被験者はこれらの運動を、ベッドレスト5日目から、3日に1回の頻度で、ベッドレスト期間中29回実施した。なお、運動中は被験者は肩パットで固定されており、被験者の下肢や体幹(腰椎)には運動によって体軸方向に負荷が加わるが、頭蓋骨や上肢には加わらない。

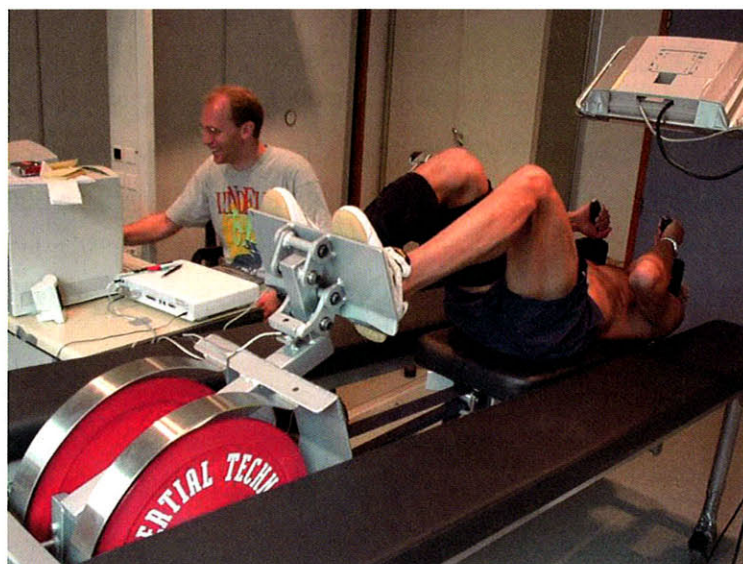


図1 FW 運動器を用いて抵抗運動を実施している風景

被験者の割り付けに際し、身体的特徴について3群がほぼ均等な分布になるよう配慮した。下記の項目において、3群間のベースライン値に統計的有意差がないことを一元配置分散分析により確認した(表2)。なお、図表中での3群の略称は、対照群を CON 群、薬剤投与群をPMD 群、運動群をEX群とした。

表2 被験者のベースライン値について

Characteristics	CON group (n = 9)	EX group (n = 9)	PMD group (n = 7)	p Value
Age (years)	32.0 ± 3.7	32.4 ± 5.1	33.4 ± 3.4	0.792
Height (cm)	173.4 ± 3.0	175.4 ± 4.6	175.1 ± 4.8	0.561
Weight (kg)	71.7 ± 5.4	70.6 ± 5.5	71.0 ± 8.6	0.932
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 1.6	22.9 ± 1.5	23.1 ± 1.7	0.473
% Body Fat (%)	18.6 ± 4.9	15.6 ± 3.6	16.8 ± 4.3	0.353
Lean Body Mass (kg)	55.4 ± 3.7	56.8 ± 3.3	55.7 ± 6.1	0.785

2.4 実験期間中の食事

ベッドレスト前後の実験期間中、被験者はそれぞれの体重に基づいて計算されたカロリー分の食事(35 kcal/kg/day)を摂取した。ベッドレスト期間中は、活動量の低下に合わせて300kcal分減らし、NASAおよびロシア宇宙機関が制定した「長期宇宙飛行時の栄養要求」³⁾を満たす食事が用意された。摂取量の計測のために、食事の前後に、重量測定が実施され、栄養計算ソフトGENI(Micro6社)のデータベースに基づいて、一日の栄養摂取量が計算された。ベッドレスト期間中はベースライン期間に比べ、摂取カロリーの減少に伴い、炭水化物、脂質、タンパク質の摂取量が有意に減少したが(表3)、他の栄養素(カルシウム、リン、ナトリウム)の摂取量は実験期間を通じて、ほぼ一定であった。

ベッドレスト期間中は、水分摂取の不足によって尿路結石のリスクが上がらないように、目標値30 ml/kg/dayを越える水分摂取が奨励され、毎日の水分摂取量・尿量の計測によって、被験者が実際に水分を充分摂取していることが確認された。コーヒー、紅茶、アルコールの摂取、および喫煙は、90日間の実験中禁止された。回復期の水分摂取量が、他の期間に比べて有意に高いが、その一因として、回復期の最初の3日間は、ベッドレスト期間中の体液減少を補うために、積極的な水分摂取が奨励されたことが考えられる。

表3 ベッドレスト前中後の栄養・水分摂取について

	Baseline (day-14 ~ day -1)	Bed rest (day 1 ~ day 90)	Recovery (day 1 ~ day 14)
Energy (kcal/day)	2426 ± 213	2113 ± 232 [#]	2352 ± 280
Fluid (l/day)	3.41 ± 0.65	3.52 ± 0.40	4.00 ± 0.69 [#]
Carbohydrate (g/day)	328 ± 36	262 ± 38 [#]	310 ± 49
Fat (g/day)	79 ± 7	73 ± 8 [#]	79 ± 9
Protein (g/day)	98 ± 8	92 ± 9 [#]	96 ± 8
Ca (mg/day)	1011 ± 110	959 ± 118	1002 ± 109
Phosphate (mg/day)	1153 ± 117	1114 ± 131	1162 ± 125
Sodium (mg/day)	3296 ± 382	3060 ± 473	3080 ± 521

Data were expressed as means ± SD.

Fluid intake data represent intake from liquid and food.

[#]p<0.005 vs baseline.

2.5 実施体制

国内外の実施体制図を、図2に示す。本研究は JAXA-ESA 間で、共同研究契約を締結の下、実施した。なお、所属組織名は実施当時の名称を記した。

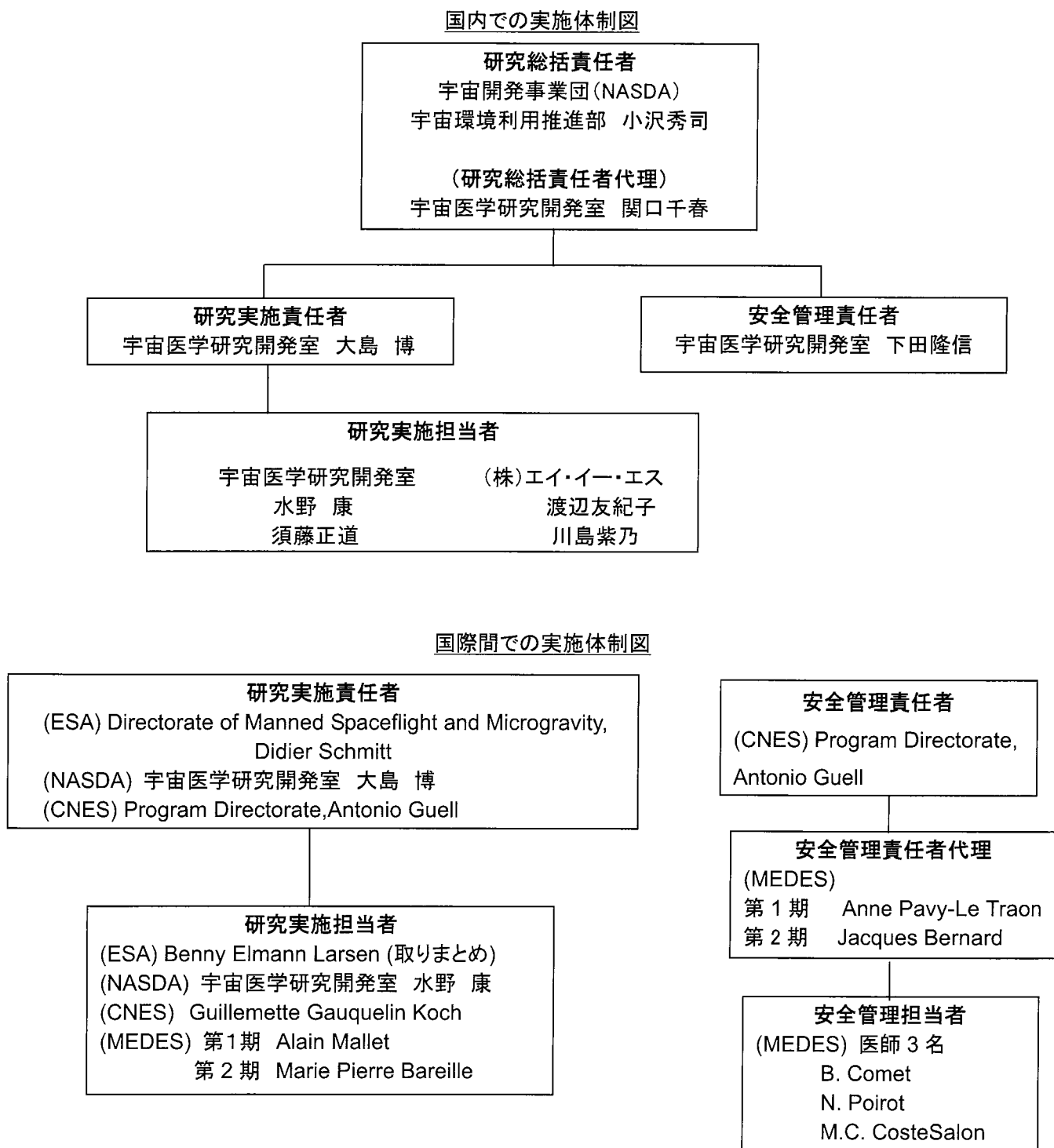


図2 国際共同ベッドレスト実験の実施体制図

2. 6 被験者の健康状態を把握するための健康管理

実施場所である MEDES の The French Institute for Space Medicine and Physiology では 3 名の医師、5 名の看護師、6 名の准看護師が所属しており、さらに外注スタッフとして数名の理学療法士が勤務している。実験期間中は、日中には、医師 1 名以上、看護師 2 名以上、准看護師は 2 名以上、夜間には 1 名の医師と 1 名の助手が勤務し、被験者の状態の把握に務めた。

被験者の毎日の健康管理として、血圧・心拍・体温(朝晩)、体重(仰臥位で測定、毎朝トイレに行った後)が測定され、記録された。また、医師(安全管理担当者)、心理学専門家、理学療法士、看護師が定期的に回診し、被験者の様子や自覚的・他覚的健康状態をチェックし、記録した。測定を実施している時は、常に医師、医療スタッフが被験者に付き添った。本実験では、とくに精神心理面で、被験者に過酷なストレスが加わることが懸念されたため、次項の通り、心理サポートが実施された。

健康管理上、治療や医学的経過観察が必要となった場合には、医療スタッフが速やかに的確に対処した。薬物服用は可能な限り避ける方針としたが、健康管理担当医が必要と判断した場合に限り、薬物を処方した。実験の進捗状況や問題点、被験者の健康状態について、MEDES から JAXA 宛てに、毎週毎に“debriefing”がメール送信された。

2. 7 ベッドレスト中の心理サポート

ベッドレスト実験に伴い、被験者が下記のような精神的ストレスを受けるリスクが想定された。

- ・プライバシーが保たれにくい環境に曝されることで、精神的ストレスが高まる可能性がある。
行動の全てが監視され、医療スタッフや実験実施担当者から指示される状況におかれ、同室の仲間を選ぶこともできず、日常接する医療スタッフを選ぶこともできないために、まるで囚人になった気分になるかもしれない。日頃指示されることのない立場にある者が被験者である場合は、役割の変化を受け入れなければならない。
- ・実験のない週は、退屈を持て余すかもしれない。
- ・長期間閉鎖隔離環境に曝されるために愛情欲求・性的欲求が満たされないことがストレスとなる可能性がある。
- ・日常的な欲求を充足させるために、他人の助けが常に必要となることを受け入れなくてはならない。

そこで、選抜段階・ベッドレスト中・ベッドレスト終了後に、下記の精神心理的対策・サポートが実施された。

○選抜段階での対処

- ・被験者選抜段階で、新しい環境に適応しやすい性質の者を選抜した。
- ・被験者が新しい環境に適応するのを支援するために、心理訓練(リラクゼーション、呼吸法、暇のつぶし方、問題の対処法、自分の感情をコントロールし他者と円滑に意思伝達するための表現法)を、ベッドレスト開始前の2週間中に実施した。

○ベッドレスト中の心理支援・被験者を退屈させない工夫

- ・被験者の選抜を担当した精神心理学専門家のチームが実験中の支援も担当し、15日毎に(さらに要望があった時はいつでも)被験者に面談を行った。日記や15分程度で書き込める質問紙を用いて定期的に被験者の心理状態の把握に努めた。
- ・日々のスケジュールとして、30分程度の下肢・背部のマッサージ、ストレッチ、足首の運動、腹式呼吸を実施した。
- ・測定や検査の無い時間帯は、読書、ゲーム、TVやコンピュータ(各被験者に貸与)等、希望に応じて活動できるようにした。また週数回の頻度で英会話教室が開かれた。ただし、家族への連絡は午後6時から午後11時まで限定された。MEDESの経験から、外部からの来訪者はかえって被験者の心理的ストレスを増し、実験継続のモチベーションに影響することが判っており、来訪者受け入れは原則的に禁止とされた。
- ・実験継続のモチベーション維持のために、有名人(宇宙飛行士やプロのラグビー選手)による訪問や、有名シェフによるディナーパーティーが、各ベッドレスト期間の半ばに1回ずつ実施された。

○ベッドレスト終了後

- ・被験者に、ベッドレスト中に感じた困難はないか、それをどのように対処したか、自由なレポート形式で報告してもらった。支援を担当した精神心理学専門家のチームは、ベッドレスト終了後の対処方針を決めるために、ベッドレスト実施前中後の被験者の様子についての観察結果報告会を実施した。
- ・被験者のグループ面談・個人面談を実施し、通常的生活への適応が円滑に進んでいるかどうか、簡単な質問紙により評価した(終了直後,45日,90日,180日,360日後)。
- ・万が一、通常的生活への適応が被験者にとって困難を感じる場合にはカウンセリング等の支

援を実施することとされた。

2.8 施設・各種装置の安全管理

施設全体は、就業時間中は秘書室により、また夜間は医師が待機する当直室により出入りを管理されており、また ID マグネットバッジによって施設内に進入できる者を限った。消防士・救急救命士はアクセスコードにより、いつ何時でも施設に入所できる体制をとった。火災発生探知センサーが要所に備え付けてあり、常時安全担当者に連絡が入るよう手配された。

装置に関しては MEDES 担当者により定期的に保守点検が実施された。操作は十分に訓練を受けた担当者によって行われた。

2.9 倫理委員会

実験の実施に先立って、全ての研究提案について MEDES の倫理委員会 (The Ethics Committee Toulouse I) による審査が行われた。また JAXA からの研究提案については、宇宙開発事業団(当時)の有人研究倫理委員会(第22回:平成13年3月)においても審査され、承認された。これらに基づき、被験者からは、MEDES の倫理委員会による実験参加に係わる同意書が取得された。

【参考文献】

1. Berg, H.E. and Tesch, A.: A gravity-independent ergometer to be used for resistance training in space. *Aviat Space Environ Med* **65**(8): 752-756, 1994.
2. Berg, H.E. and Tesch, P.A.: Force and power characteristics of a resistive exercise device for use in space. *Acta Astronaut* **42**(1-8): 219-230, 1998.
3. Lane, H.W. and Smith, S.M.: Nutrition in Space. In: Shils, M.E., Olson, J.A., Shike, M. and Ross, A.C. (eds.) *Modern Nutrition in Health and Disease*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 783-788. 1999.