

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する
客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成

慢性疲労症候群患者の自律神経機能評価

代表研究者 倉恒 弘彦

研究協力者 山口 浩二、笹部 哲也

研究要旨

指尖加速度脈波から得られる時系列データを用いた心拍変動による自律神経機能解析で、非侵襲的に慢性疲労症候群患者の疲労の評価を試みた。Visual Analogue Scale（VAS）で申告させた主観的疲労感で軽快群、中等症群、重症群に分け、健常者と年代毎に比較検討した。疲労感の程度が増悪する程、副交感神経機能を反映する高周波帯域パワー値の減少を認め、その結果、相対的に交感神経機能の亢進が確認された。

A. 研究目的

複合ストレス社会の現在、本邦では約60%の人が疲労を自覚し、全体の37%の人が6ヶ月以上持続する慢性疲労を感じている。すなわち日本に慢性疲労に陥っている人が約3,000万人も存在している。更に、慢性疲労を訴える人の約半数で疲労が原因で欠勤や退職・休職に追い込まれたり、作業効率の低下を来している一方で、疲労回復を目的にした民間療法や健康食品が広く普及しており、疲労克服は国民的関心事となっている。疲労そのものは、万人が認めており、それに量的な性質があることも疑いのない事実であるが、疲労を医学の対象とする為の疲労の測定や評価が困難であった為、「疲労」の研究が、他の医学領域の研究に比較して出遅れていた。

疲労感の評価方法としては、疼痛等の主観的症状で用いられているVisual Analogue Scale（VAS）があるが、個体間変動が大きい等の問題点がある。また、VASは、自記式・自己申告式の為、他の各種問診票と同様の問題点も残している。

今迄、客観的な定量化手法を持ち合わせていなかった疲労という現象に対して、加速度脈波による定量化の試みについて慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome: CFS）を例に検討

した。

B. 研究方法

大阪市立大学医学部附属病院の疲労クリニックに外来通院加療中の者で、厚生省慢性疲労症候群研究班の診断基準にて慢性疲労症候群と診断された20-59歳の患者935名（男性216（255）名、女性350（386）名）について、APG検査を実施した（表1）。比較対照の健常者群としては、特に基礎疾患のない20-59歳の成人で、検査当日に「疲労」を含む体調不良の訴えがなく、且つ検査前日に十分な睡眠を取っている者166名（男性84名、女性82名）についても同様にAPG検査を実施した（表1）。

両群とも、朝食摂取後の午前9時-10時30分に、空調の効いた室内で安静座位、閉眼状態で、非利き手の第Ⅱ指の指尖部を用い、数回測定を実施

表1. 重症度別、年代別の被験者数

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	小計	
CFS	軽快群	28	67	48	3	146
	中等症群	62	143	97	30	332
	重症群	97	185	136	39	457
	CFS 小計	187	395	281	72	935
健常者群	47	42	36	41	166	

し結果が安定したものを以って測定データとした。両群とも、主観的な疲労感については、日本疲労学会の抗疲労臨床評価ガイドライン（2008年2月16日）に基づき、Visual Analogue Scale (VAS) を用いて自己申告させ、併せて検者が疲労に伴う日常生活の障害度をPerformance Status (PS)⁸⁾ により確認した。

測定は、ユメディカ社製加速度脈波測定システム「アルテットC」を用い、中心波長940nmの反射型赤外光センサーで、2msecのサンプリングレートで2分間行なった。アルテットCでは、得られた脈波時系列データよりa波を検出し、a-a間隔を決定し、得られたa-a間隔の時系列データに対して周波数解析 (LF; 0.02~0.15Hz, HF; 0.15Hz~0.50Hz) を行なう。測定時間が短いことから、解析の為に無限長の連続データを仮定する高速フーリエ変換ではなく、最大エントロピー原理という普遍的な原理に依拠し短時間の離散時系列データの解析に適した最大エントロピー法(Maximum Entropy Method: MEM)を用いた。

CFS群と健常者対照群の比較は、自律神経機能が年齢と共に変化することが既に知られている為、各群を10歳毎の年齢階級に分け、更に慢性疲労症候群患者群をVASによる疲労感の程度に応じて軽快群、中等症群、重症群の三群に分け、各年代毎に比較検討した(表1、図2)。検定はデータが非正規分布しているものについてはKruskal-Wallis検定により、多重比較を行なった。

C. 研究結果

健常者のVASは 2.1 ± 0.8 (mean \pm SD) (cm)であった。CFS群のうち健常者のmean+2SD

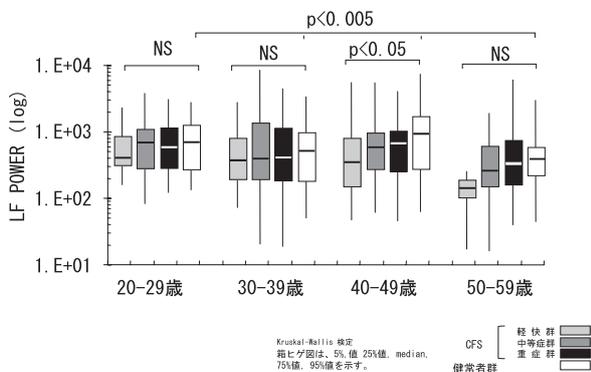


図1. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波帯域パワー値

(VAS値3.7cm) 未満を軽快群、mean+2SD (VAS値3.7cm) 以上でmean+6SD (VAS値6.8cm) 未満を中等症群、mean+6SD (VAS値6.8cm) 以上を重症群の三群に分けた(表1)。これは、軽快群がPSが0から2の日常生活に大きな支障を来たしていないものに、中等症群がPSが3から7の軽作業は可能で介助は不要なるも通常の社会生活や労働は困難となるものに、重症群がPSが8から9の日常生活に高度の支障を来たし、通常の家生活や軽労働は不可能で場合によれば介助も必要とするものに概ね一致していた。

CFS群と健常者群の自律神経機能をみる為、a-a間隔のMEMによる周波数解析を行なった。主に交感神経機能を反映する0.15Hz未満の低周波数帯域 (LF) のパワーは、健常者では年齢とともに有意 ($p<0.005$) に減少していた。年代毎に健常者とCFS群を疲労度別に比較すると、40歳代で疲労度とともにLFパワー値の有意な増加を認めたが、他の年代では疲労度とLFパワー値の間には有意な差を認めなかった(図1)。一方、副交感神経機能を反映する0.15Hz以上の高周波数帯域 (HF) のパワーも健常者では年齢とともに有意 ($p<0.005$) に減少していたが、年代毎に健常者とCFS群を疲労度別に比較すると、被験者数が他の年代に比較して少なかった50歳代を除いて、20歳代、30歳代、40歳代、いずれも疲労度が増悪する程、HFパワー値の有意な減少を認めた(図2)。

交感神経と副交感神経の機能バランスを反映するLF/HF比は健常者では加齢とともに上昇することは既に知られているが、今回の検討でも健常者では加齢とともに有意 ($p<0.05$) に増加

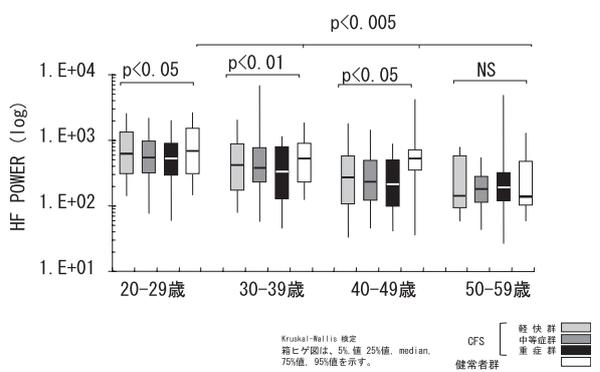


図2. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の高周波帯域パワー値

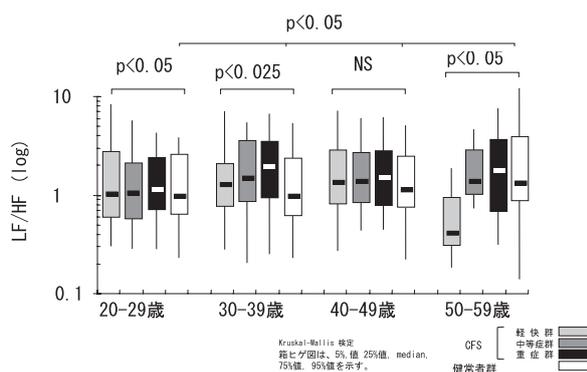


図3. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔のLF/HF

していた。年代毎に健常者と疲労度別のCFS群を比較すると、先に見た通りLFは変わらず、HFが減少していたことより、その比であるLF/HFは40歳代を除く各年代で疲労度が増す程、有意な上昇を認め、相対的交感神経機能の亢進を認めた(図3)。

D. 考察

心電図におけるR-R間隔の時系列データを高速フーリエ変換等の周波数解析(スペクトル解析)したものを用いた自律神経機能が評価は既に確立された手法として広く利用されている。各種自律神経作用薬を用いたR-R間隔の周波数解析から、0.15Hzまでの低周波成分(low frequency; LF)は主に交感神経機能を反映(一部副交感神経機能を含む)し、0.15Hz以上の高周波成分(high frequency; HF)は副交感神経機能を反映していることが明らかにされており、低周波成分/高周波成分の比(LF/HF)が自律神経機能を示している。加齢や心不全で心拍変動係数が低下したり、LF/HFが上昇することが知られている。

同時に記録した加速度脈波のa-a間隔と心電図のR-R間隔は、若年者から中高年迄、相関係数0.992と極めて高い相関を有しており、それは容積脈波の相関係数0.977と比較し、より高いものとなっている。更に容積脈波の脈拍時系列データから計算した周波数解析では、HF帯域において心電図R-R間隔から得られたパワー値から大きくずれが生じるの対して、加速度脈波のa-a間隔から得られたパワー値は心電図から得られたそれとLF帯域からHF帯域まで一致している。従って、加速度脈波を用いた自律神経機能解析は心電図のそれと同等の意義を有しているものと考えられ

る。

その加速度脈波を用いて疲労感の程度が増す程、副交感神経機能の低下とそれに伴う相対的交感神経機能の亢進が示されたことは意義深い。VASでしか評価できなかった疲労感を被験者の意思や意図と無関係に客観的に評価可能になった点の意義は特に大きい。また加速度脈波は簡便な機器のみで指先で非侵襲的に測定できることから、心電図のような測定の煩わしさがなく、電極装着のように被験者に余分な手間も取らさない。こういった利点は今後の臨床の現場、特に予防医学領域への展開において極めて有用な点と評価される。

E. 結論

CFS患者においては、VASで評価した主観的疲労感の程度に応じて、副交感神経機能低下と相対的交感神経系機能亢進を認めた。本研究で検討した手法は、疲労の客観的評価に有用なものであり、しかも、非侵襲的でその場で結果を得ることができる。従って疲労が問題となるあらゆる場面、臨床の現場、過労が問題となる産業衛生・労働の現場、スポーツ医学の現場等で応用が可能な優れた方法である。今後更に感度や特異度を高める為、他の手法と組み合わせた手法について多変量解析を用いて更に検討を進める必要がある。

F. 健康危険情報

加速度脈波のa-a間隔を用いた自律神経機能解析による疲労評価には特段危険性は認められず、非侵襲的な手法であった。

G. 研究発表

1. 論文発表(巻末にまとめて記載)
2. 学会発表
 - 1) 第6回日本疲労学会総会・学術集会(2010年6月25-26日、大阪市)シンポジウムⅢ「疲労の客観的な評価法」「慢性疲労に見る自律神経系失調」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、倉恒弘彦、西沢良記、渡辺恭良
 - 2) 第8回日本加速度脈波・複雑系研究会(2010年11月21日、大阪市)「加速度脈波にてローレンツプロットを用いた自律神経機能解析」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、

倉恒弘彦、西沢良記、渡辺恭良

3. 書籍等

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 山口浩二、笹部哲也、倉恒弘彦、渡辺恭良
ローレンツプロットによる疲労の評価診断法
(特許出願準備中)