

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（神経・筋疾患分野）
（分担）研究年度終了報告書

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（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）
研究協力者 山口 浩二（大阪市立大学医学部学外研究員）
研究協力者 笹部 哲也（大阪市立大学医学部客員研究員）
研究分担者 稲葉 雅章（大阪市立大学医学部教授）
研究分担者 渡辺 恭良（大阪市立大学医学部教授・理化学研究所分子
イメージング科学研究センター、センター長）

研究要旨

非侵襲的に検査することが可能な指尖加速度脈波を用い、得られた心拍時系列データによる自律神経機能解析で、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な疲労感で軽快群、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

現代社会の様な複合ストレス社会の本邦に於いては、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。すなわち日本全体では、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・休職を余儀なくされたり、作業の効率低下を来している一方で、疲労回復や抗疲労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、疼痛等の主観的な症状の重症度評価で用いられているVisual Analogue Scale (VAS) が、従来より、しばしば用いられてきたが、個体間変動が大きい等の問

題点を有している。また、VASは、自記式・自己申告式であるが故、他の同種問診票と同様の問題点も残している。

そこで我々は、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、加速度脈波 (Accelerated Plethysmography; APG) 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外来に通院加療中の者で、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1099例について、APG検査を実施した (表1)。比較対照の健常者群は、特に基礎疾患のない20～59歳の成人で、「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361例についても同様にAPG検査を実施した (表1)。

表1. 重症度別、年代別の被験者数

	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	小計	
健常者	98	103	86	74	361	
CFS	軽快群	31	113	55	17	216
	中等症群	85	168	123	36	412
	重症群	97	185	138	51	471
	CFS小計	213	466	316	104	1099

両群とも、朝食摂取後の午前9時～11時00分に、適度な空調の効いた静穏な室内で安静座位、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、VASを用いて自己申告させ、併せて検者が疲労による日常生活障害度をPerformance Status (PS) により確認した。

APG測定は、ユメディカ社製の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により、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、国際的ガイドラインの周波数帯区分に基づき、交感神経機能を反映する0.04～0.15Hzの低周波帯域のパワー値 (low frequency; LF)、主に副交感神経機能を反映する0.15Hz～0.40Hzの高周波帯域のパワー値 (high frequency; HF) を計算する。測定時間が2分間と短いことから、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(図1～図3)。検定はデータが非正規分布しているものについてはSteel検定により、各年代の健常者群と多重比較を行なった。

更に得られたLF/HFデータから、各年代毎に、Receiver Operatorating Characteristic (ROC) 曲線解析により、中等症群、重症群のカットオ

フ値を決定し、感度・得度についても検討した。

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 (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0～2の日常生活に大きな支障を来していないものに、中等症群がPSが3～7の軽作業は可能で介助は不要なるも通常 of 社会生活や労働は困難となるものに、重症群がPSが8～9の日常生活に高度の支障を来し、通常 of 社会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、APGのa-a間隔時系列データをMEMにより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LFのパワー値は、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、CFS群で健常者より低い傾向を認めるも、疲労度との間に各年代に共通する傾向は認めなかった(図1)。

一方、副交感神経機能を反映する0.15Hz以上のHFは、健常者では、年齢とともに有意 ($p < 0.005$) に減少していた。各年代毎に健常者群とCFS群を疲労度別に比較すると、50歳代を除き、20歳代、30歳代、40歳代、いずれも疲労度が増

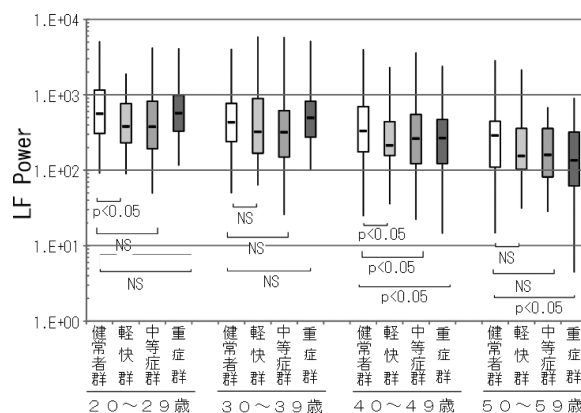


図1. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波帯域パワー値。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

悪する程、HF帯域の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通り、今回の検討でも健常者では加齢とともに有意($p < 0.05$)に増加していた。各年代毎に健常者群と疲労度別のCFS群を比較すると、先に見た通りLFパワー値は一定の傾向を認めず、HFパワー値が減少していたことより、その比であるLF/HFは各年代で疲労度が増す程、上昇する傾向を認め、特に健常者群と重症群との比較では全年代、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)。

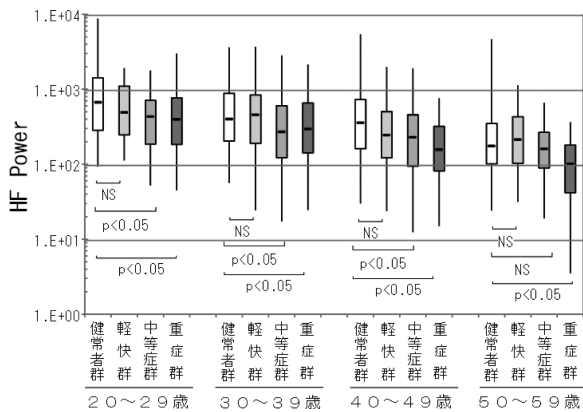


図2. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の高周波帯域パワー値。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

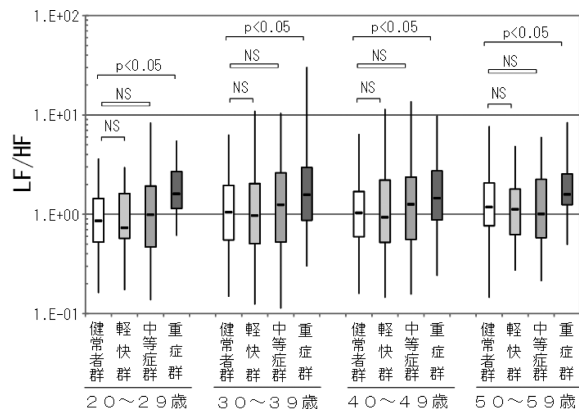


図3. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波/高周波帯域パワー比。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

ROC (Receiver Operating Characteristic) 法により年齢層別にHFパワー値のカットオフ値を求めると、中等症群で122.7~672.7、重症群で122.7~365.9であった(表2)。またその時の、感度は中等症群で0.494~0.681、重症群で0.505~0.667で、特異度は中等症群で0.500~0.689、重症群で0.573~0.694であった(表2)。

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LFパワー値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HFパワー値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)が自律神経機能のバランスを示している。加齢や心不全では、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帯域で心電図R-R間隔から得られたパワー値との差異が無視しえなくなるの対して、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パワー値と、LF帯域からHF帯域までよく一致している。従って、加速度脈波を用いた自律神経機

表2. HFパワー値のカットオフ値、感度、特異度

		HF パワー値	
		中等症	重症
カットオフ値	20~29歳	672.7	365.9
	30~39歳	349.3	349.3
	40~49歳	307.9	250.0
	50~59歳	122.7	122.7
感 度	20~29歳	0.681	0.505
	30~39歳	0.575	0.557
	40~49歳	0.659	0.667
	50~59歳	0.494	0.569
特異 度	20~29歳	0.500	0.694
	30~39歳	0.573	0.573
	40~49歳	0.570	0.628
	50~59歳	0.689	0.689

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、あるいは疲労表現の仕方の癖とは、全く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尖塔部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も更に検討を進める必要性がある。

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7回日本疲労学会総会・学術集会（2011年5月21-22日、名古屋市）「慢性疲労症候群患者にける起立試験時の自律神経機能について（ローレンツプロットを用いた評価法）」山口浩二，笹部哲也，中富康仁，田島世貴，倉恒弘彦，稲葉雅章，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）