

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究

精神作業負荷による疲労ならびに不安に対する香りの効果

—評価尺度および精神生理学的方法による検討—

主任研究者 木谷照夫 市立堺病院名誉病院長

研究協力者 遠藤俊吉 日本医科大学精神医学教室教授

鈴木博子, 森 隆夫, 木村真人, 竹澤健司, 鬼頭 諭,

日本医科大学精神医学教室

研究要旨 ストレス負荷（内田クレペリン作業負荷）による疲労および不安に対する香りの効果を、心理状態について疲労度テストと不安傾向テストによって評価し、神経生理学的反応については、脳波定量分析、事象関連電位、フラクタル次元解析を用いて検討した。その結果、香りの効果としては、自覚的疲労度、不安傾向の軽減が認められ、とくに不安傾向の軽減にはベルガモット、ラベンダーが効果的であった。また、脳波変化の検討から、香りにはストレス負荷による覚醒度の低下を防ぐ効果のあることが示された。事象関連電位の検討からは、香りによって選択的注意機能や認知情報処理過程に与える影響も異なることが判明し、従来興奮作用があるといわれるペパーミントよりも鎮静作用のあるといわれるベルガモット、ラベンダー、サンダルウッドの方がストレス負荷による選択的注意機能や認知情報処理過程に対する抑制が少ないことが示唆された。さらに、フラクタル次元値の変化率による比較の結果、脳波上からみた大脳半球部位別の検討が重要であり、香り刺激では、ベルガモットのような主観的に微香と思われる香りにも注目する必要性が示唆された。

A. 研究目的

香りの様々な心理的効果は、古くから伝承的に知られていたが、その効果は経験的、主観的な判断によるものが多かった。そしてストレスの多い現代社会において、香りのストレス緩和作用が注目されるようになった。近年、香りの精神活動や行動に対する効果とその作用機構に対する研究が重要となり、香りの中枢神経機構に対する研究が盛んに行われるようになってきている。しかし、これまでの研究では香り刺激前後の電気生理学的な変化を測定し比較検討したものがほとんどで、被験者のストレス、疲労、心理状態などを客観的に評価した研究は少ない。

今回われわれは、ストレス負荷（精神作業負荷）による疲労および不安に対する香りの影響を評価した。評価するにあたって、被験者に長時間単純作業（内田クレペリン検査）によるストレス負荷を与え、その前後と

香りの呈示後に心理評価として疲労度テスト（Fatigue test）と不安傾向テスト（State-Trait Anxiety Inventory; STAI）を行うとともに、脳波定量分析、事象関連電位（Event-Related Potentials, 以下 ERPs と略す）、フラクタル次元解析を行い検討した。

統計処理は ANOVA を用い、Fisher PSLD 法による下位検定を行った。

B. 研究方法

1) 対象

対象は健常成人男性 4 名（平均年齢 23.3 ± 2.2 歳）と健常成人女性 4 名（平均年齢 25.8 ± 3.4 歳）である。被験者はボランティアであり、研究内容を十分説明し同意を得た。また、被験者は規則正しい生活を送っている者とし、2 日前から飲酒や薬物の服用は控えさせた。

2) 使用香料と呈示方法

香料はカネボウ化粧品研究所から提供されたペパーミント、ベルガモット、ラベンダー、およびサンダルウッドの計 4 種類のエッセンシャルオイルを用いた。また、コントロールとして空気のみセッションを施行した。

呈示方法は室温 20~25℃、湿度 60%前後に保たれた脳波室（暗室）内にて、幅 7mm、長さ 14cm のにおい紙の先端 4cm に香りを浸し、プラスチック内に入れ、空気ポンペより一定の圧にて、被験者の鼻孔より約 20cm の所から呈示した。

3) ストレス負荷

ストレス負荷として作業能力検査のひとつである内田クレペリン検査¹⁾を用い、15 分間作業・5 分間休憩・15 分間作業のパターンを 5 分間の休憩をはさんで 2 回繰り返した。

4) 心理評価

(1) 疲労度テスト (Fatigue test)

日本産業衛生疲労研究会選定の、自覚症状調査票²⁾により、I 群（眠気とだるさ）、II 群（注意集中の困難）、III 群（局在する身体違和感）の各 10 項目について自覚的な疲労度を測定した。

(2) 不安傾向テスト (State-Trait Anxiety inventory:STAI)

STAI の日本語版³⁾を用い、測定時点での不安の強さを示す状態不安を測定した。

(3) 香りの嗜好性テスト (Favorite test)

それぞれの香りに対する嗜好性を「大変好ましい 5 点」、「好ましい 4 点」、「どちらでもない 3 点」、「嫌い 2 点」、「大嫌い 1 点」の 5 段階で判定した。

5) 脳波定量分析、ERPs およびフラクタル次元解析

(1) 脳波定量分析

被験者を脳波室内（暗室）にて安静・閉眼・座位の状態とし、両耳垂連結基準電極を用い、国際 10-20 法による 16 誘導部位から導出された脳波を 2 分間データレコーダ (TEAC XR-7000) に磁気記録した。脳波分析は off-line にて視察的にアーチファクトのない 30 秒間

(1 エポック 2 秒間) をシグナルプロセッサ 7T18 (NEC 三栄) により、高速フーリエ変換 (F.F.T.) を用いて、 δ (2.0~3.5Hz)、 θ (4.0~7.5Hz)、 $\alpha 1$ (8.0~9.5Hz)、 $\alpha 2$ (10.0~12.5Hz)、 $\beta 1$ (13.0~19.5Hz)、 $\beta 2$ (20.0

~29.5Hz) の各周波数帯域における平均振幅値 (μV) を求めた。今回は 16 誘導部位のうち左前頭部 (F3) の値について検討した。

(2) ERPs

脳波記録に引き続き、被験者を安静・閉眼・座位の状態とし odd-ball 課題を用いて ERPs を測定した。刺激音はヘッドフォンより両耳に呈示し、強度 75dbSL、持続時間 100msec で高頻度刺激（出現率 20%）を標的刺激としてボタン押しを指示した。検討部位として、N100 成分は Fz、P300 成分は Pz を用いた。

(3) フラクタル次元解析

脳波をデータレコーダ (TEAC XR-7000) に 2 分間磁気記録した脳波データを AD 変換したものをパーソナルコンピュータ (Power Mac 6100/90AV) へ 1 分間の脳波データとしてアプリケーション・ソフト (Acqknowledge v 3.2) を用いて取り込んだ。視察的にアーチファクトのない脳波データをサンプリング時間 30 秒間としてフラクタル解析に用いた。

この 30 秒間の脳波データを基に、フラクタル次元の計算を行うために、必要なパラメータを求める作業を行った。各誘導におけるデータからそれぞれの自己相関曲線を描き、その曲線が最初に最も 0 に近づいた時の値を τ (tau) として用いた。次に求めた τ によって得られたデータの集合を埋め込み次元に変換していった。埋め込み次元数は 15 次元に設定した。そうして作られたアトラクタを次元解析ソフトを用いてフラクタル次元を求めた。検討部位は左右前頭部 (F3,F4)、左右頭頂部 (P3,P4) とした。

6) 実験スケジュール

まず、被験者に皿電極を装着しコロジオンで接着した後、心理検査を施行し脳波室にて脳波 (2 分間) および ERPs (5 分間) を測定した。次に、別室にてストレス負荷として内田クレペリン作業 (作業時間 60 分間、休憩計 15 分間) を行った後、心理検査を施行し、再び脳波室にて脳波 (2 分間) および ERPs (5 分間) を測定した。さらにその状態のまま香り呈示とともに脳波 (2 分間) および ERPs (5 分間) を測定し、最後に香りに対する嗜好性テストを行った。また、ERPs などの日内変動を考慮して実験は全て午後 1 時に開始し、1 日 1 回の実験スケジュールとし、コン

トロールを含め香料は無作為に選択した。

7) データ処理

各被験者（8名）が4種類の香りとコントロールセッションの計5回の実験を繰り返し、総実験回数は40回であった。今回は内田クレペリン作業により疲労度テスト得点が不変か増加した31回の施行を心理的あるいは身体的にストレス負荷のかかったものとして検討した。

また、脳波振幅値についてはストレス負荷前を基準値（Baseline）として、その変化率（%）の平均を比較した。

ERPsの各成分については、ストレス負荷前の基準値に対する差の平均を比較検討した。

フラクタル次元解析で得られたフラクタル次元数（D）のうちストレス負荷後と香り呈示中の変化率（ ΔD ）を比較検討した。

変化率（ ΔD ）=（香り刺激後のフラクタル次元）/（ストレス負荷後のフラクタル次元） $\times 100$

C. 研究結果

1) 心理評価

疲労度テスト、不安傾向テスト、嗜好性テストの結果を表1に示した。

(1) 疲労度テスト

自覚的疲労度の平均値は、ストレス負荷により3.7点から5.6点に増加し、香りの呈示においてコントロールでは、6.0点と負荷後よりもさらに疲労度が増加した。4種類の香り全てで疲労度は減少していた。しかし、各セッション間で有意差はなかった。

(2) 不安傾向テスト

ストレス負荷により39.0点から41.7点に増加したが有意差はなかった。香りの呈示ではコントロールは負荷後とほとんど変化がなかったが、4種類の香り全部で不安傾向は減少した。特に、ベルガモットとラベンダーでは、コントロールに対し有意な減少を示した。

(3) 嗜好性テスト

4種類の香りおよびコントロールにおいて、嗜好性には大きな差は認められなかった。

2) 脳波定量分析

ストレス負荷前に対する負荷後と香りによる、各周波数帯域における左前頭部（F3）の振幅の変化率（%）を表2に示した。

(1) ストレス負荷による変化

ストレス負荷後は、負荷前に比して、 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ 帯域の振幅が増加を示したが、有意差はなかった。

他の周波数帯域ではほとんど変化を示さなかった。

(2) 香りによる変化

δ 帯域の振幅において、コントロールはペパーミント、ベルガモット、ラベンダーおよびストレス負荷後に比較して有意な増加を示した。 θ 帯域の振幅もコントロールではストレス負荷後に対して有意な増加を示したが、他の香りとの間では有意差は認められなかった。 $\alpha 1$ 帯域の振幅はいずれの香りにおいても変化は少なかった。 $\alpha 2$ 帯域の振幅においてはペパーミント、ベルガモット、サンダルウッド、コントロールで増加していたが、有意差は認められなかった。 $\beta 1$ 帯域の振幅はペパーミントがラベンダー、サンダルウッド、コントロール、ストレス負荷後と比較して有意な増加を示した。 $\beta 2$ 帯域の振幅ではペパーミントがベルガモット、ラベンダー、サンダルウッド、コントロール、ストレス負荷後に比して有意な増加を示した。

3) ERPs

ストレス負荷前に対する負荷後と香りによるN100とP300の振幅と潜時の差を示したのが表3である。

(1) ストレス負荷による変化

ストレス負荷後は負荷前に対してN100とP300の振幅はほとんど変化なかったが、N100とP300の潜時では若干の延長を示した。

(2) 香りによる変化

N100振幅において、ベルガモットの変化は少なかったが、コントロール、他の香りでは低下していた。ペパーミントはストレス負荷後と比較して有意な低下を示した。N100潜時において、ベルガモットは変化が少なかったが、サンダルウッドの短縮が著明であり、このサンダルウッドは、延長していたペパーミント、ラベンダー、コントロール、ストレス負荷後と比較して有意差を認めた。P300振幅において、コントロールを含めて、全ての香りで低下していた。特に、コントロールはストレス負荷後と比較して有意に低下していた。P300潜時において、ラベンダーが短

縮、それ以外は延長し、とくにペパーミントの潜時延長は著明で、ラベンダーとの間に有意差を認めた。

4) フラクタル次元解析

左右前頭部 (F3,F4), 左右頭頂部 (P3,P4) におけるストレス負荷後と香りに対するフラクタル次元値の変化率について示したのが表 4 である。

左右頭頂部で負荷後と香り呈示中の変化率は、香りの呈示でフラクタル次元の変化率が 100 を越え、フラクタル次元値がストレス負荷後に上昇していた。特に左頭頂部ではベルガモットとコントロール間では有意な差が認められた。

D. 考察

1) 心理評価の変化

今回は“眠気とだるさ”、“注意集中の困難”、“局在する身体的違和感”といった 3 つの指標からなる疲労度テストが不変か増加したもののみ検討対象として選択した。ストレス負荷後は自覚的疲労度の増加とともに不安傾向も増加しており、今回の作業負荷によって被験者が心理的および身体的負荷のかかったストレス状況に置かれたと考えた。ストレス負荷に引き続いての香りの呈示では、香りのないコントロールと比較して自覚的疲労度、不安傾向とも 4 種類の香り全てで減少を示していた。特に、自覚的不安感の減少には従来鎮静作用のあるといわれるベルガモット、ラベンダーが効果的であると考えられた。今回用いた香りでは嗜好性には差はなく、嗜好性による影響は少ないと考えられた。今後は不快感を与える香りでの検討が必要と思われる。

2) 脳波活動の変化

香りの呈示段階において、コントロールで δ 振幅と θ 振幅といった徐波が増加しており、これは覚醒度の低下を示していると考えられた。しか 4 種類の香りでは徐波の増加は認めず、これは香り刺激が覚醒度の低下を防ぐ働きのあることを示唆している。特に、ペパーミントにおいては $\beta 1$ と $\beta 2$ の速波が著明に増加しており、他の香りに比較して覚醒度がより上昇したことが示唆された。

3) ERPs の変化

N100 と P300 は両者とも選択的注意と関連

しており、N100 が課題に対する単純な刺激因子による選択性、P300 はより高次の認知因子による選択性を示しているといわれている⁴⁾。また P300 は認知文脈の更新といった認知情報処理過程とも関連していると考えられている。今回のストレス負荷後の N100 と P300 では、わずかに両者の潜時が延長した程度で振幅値はほとんど変化を示さなかった。この結果は、心理的には、疲労度や不安傾向が強く、脳波変化からはやや覚醒度が低下した状態であったが、ストレス負荷は選択的注意や認知情報処理過程にはほとんど影響を与えなかったことを示唆している。しかし、香りの呈示の段階では、心理的にも疲労度が増し、脳波上もより覚醒度が低下したコントロールにおいて、N100 と P300 の両者の振幅低下と潜時延長が認められた。一方ペパーミントのように心理的には疲労度や不安傾向が軽減し、脳波上でも覚醒度が上昇した状態においても、コントロールと同様に N100 と P300 の両方の振幅低下と潜時延長が認められた。従ってこれらの結果は定量脳波上、覚醒度が下がっている状態、あるいは上がっている状態においても、それらが過度の場合は選択的注意や認知情報処理過程に対して抑制的な作用を示すことを示唆している。

今回用いた香りの中では、ベルガモットとサンダルウッドが N100 成分で示されるようなストレス負荷に伴う選択的注意機能低下が少ないことが示唆された。また、ラベンダーは、P300 潜時の短縮から他の香りに比べて認知情報処理過程に対する抑制が少ないことが示唆された。

4) フラクタル次元解析

生体情報としての脳波自体には、周波数分析などのこれまでの方法論では得られなかった情報が、内在している可能性は否定できない。このような視点から、われわれは、脳波を非線形理論を用いたフラクタル分析による検討を行った。これまでのわれわれの研究⁵⁾では、被験者間の群間での比較では得られたフラクタル次元値がそれぞれの被験者で、さらに同一の被験者においても経時的に大きなばらつきを有していた。そこで今回は香り刺激によるフラクタル次元値の変動から変化率を算出し、それを一つのデータとして扱い、

またコントロールの変化率を求めることにより、左右前頭部におけるフラクタル次元値の変化率を比較検討した。今回の結果より、左頭頂部においてベルガモットの香り刺激とコントロールの間では有意な差が認められ、ベルガモットの香り刺激は、この部位での脳波から得られたフラクタル次元値の変化率を有意に上昇させていた。これらのことから、脳波から得られるフラクタル次元値は、大脳半球部位の局在性を持って変化することが示された。

E. 結論

- 1) ストレス負荷後の香りの効果として、今回用いた香りのすべてで、自覚的疲労度、不安傾向の軽減が認められた。とくに不安傾向の軽減には従来鎮静効果があるといわれるベルガモット、ラベンダーが効果的であると考えられた。
- 2) 脳波変化の検討から、香りにはストレス負荷による覚醒度の低下を防ぐ効果のあることが示された。
- 3) ERPs の検討から、香りによって選択的注意機能や認知情報処理過程に与える影響も異なることが判明し、従来興奮作用があるといわれるペパーミントよりも鎮静作用のあるといわれるベルガモット、ラベンダー、サンダルウッドの方がストレス負荷による選択的注意機能や認知情報処理過程に対する抑制が少ないことが示唆された。
- 4) 香りによるフラクタル次元の変化をみるうえで、脳波上からみた大脳半球部位別の検討が重要であり、香り刺激では、ベルガモットのような主観的に微香と思われる香りにも注目する必要性が示唆された。
- 5) 疲労とその改善に対する生物学的な変化は、様々な精神生理学的手段を組み合わせることで、とらえられる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Mizutani, M., Hashimoto, R., Ohta, T. et al. : The Influence of Mental Stress by Uchida-Kraepelin - scher Rechentest on the Plasma Bipterin Levels and Elevated Plasma Total Bipterin Levels in Depressives. Jpn J Psychiatr

Neurol ,48(3),671,1994.

- 2) 吉竹博：改訂・産業疲労－自覚症状からのアプローチ。労働科学研究所，1993。
- 3) 中里克治，水口公信：新しい不安尺度 STAI－日本語版の作成。心身医，22，108-112，1982。
- 4) 加我君孝，Robert,H.：N1 General Attention. 事象関連電位マニュアル。(加我君孝，古賀良彦，大澤美貴雄，他編)，篠原出版，東京，269-274，1996。
- 5) 竹澤健司，森 隆夫，鬼頭 諭，他：ストレス負荷に対する香りの精神生理学的研究 -フラクタル次元解析を用いた検討-。催眠と科学，12 (1)，35-40，1997。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 心理テストと嗜好性テストの平均値

	Prestress n=31	Poststress n=31	Peppermint n=5	Bergamot n=7	Lavender n=6	Sandalwood n=7	Control(Air) n=6
疲労度テスト	3.65 <0.66>	5.55 <0.84>	4.20 <1.86>	4.29 <1.49>	4.33 <2.38>	3.86 <1.53>	6.00 <2.62>
不安傾向テスト	38.97 <1.03>	41.68 <1.20>	36.2 <2.71>	33.72* <2.58>	33.34* <2.58>	38.71 <1.69>	41.5 <2.57>
嗜好性テスト	—	—	3.40 <0.68>	3.57 <0.48>	3.83 <0.48>	3.57 <0.43>	3.17 <0.17>

mean *;p<0.05 (Fisher PLSD)

<S.E.> (vs. Prestress,Poststress,Control)

表2 各周波数帯域における脳波パワー（平均振幅値）の変化率の比較

	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
poststress	100.9 46.3	94.0 25.2	115.6 75.3	115.3 67.8	97.5 24.7	95.42 26.8
Peppermint	98.7 35.3	100.2 22.4	114.4 29.6	126.5 66.5	132.3 71.8	193.1 221.2
Bergamote	114.6 56.4	111.9 69.7	100.2 59.5	124.5 33.3	103.3 10.1	119.1 29.0
Lavender	82.4 38.7	93.3 27.5	92.1 39.0	98.1 31.6	91.7 32.3	108.0 30.8
Sandarwood	130.6 71.3	97.5 48.1	94.1 51.4	121.0 76.0	89.4 44.7	102.4 51.3
Control	177.8 175.1	124.5 45.62	92.5 40.61	130.0 105	84.2 31.33	101.0 19.83

mean

S.E.

*

; p<0.05 (Fisher PLSD)

表3 ストレス負荷前に対するN100成分とP300成分の差の比較

	N100		P300	
	amplitude	latency	amplitude	latency
poststress	0.1 4.8	2.7 18.7	0.1 4.8	6.0 48.3
Peppermint	-2.7 4.6	4.5 4.5	-2.9 6.5	48.9 42.4
Bergamote	0.3 2.0	-1.4 14.7	-2.3 2.6	19.4 41.3
Lavender	-2.3 3.8	16.4 20.2	-3.1 8.9	-2.6 126.8
Sandarwood	-2.2 6.7	-6.8 15.0	-2.2 4.7	11.5 72.7
Control	-2.1 0.4	12.1 31.1	-4.1 6.1	6.6 15.2

mean
S.E. * ; p<0.05 (Fisher PLSD)

表4 部位別にみたフラクタル次元の変化率の比較

	F3	F4	P3	P4
Peppermint	108.0±9.7	94.5±3.5	100.2±3.8	103.5±3.3
Bergamote	100.8±7.9	110.5±11.5	119.7±19.1	111.3±11.7
Lavender	103.5±6.2	102.8±2.6	105.3±3.8	102.5±2.7
Sandarwood	94.8±3.9	98.7±3.1	103.3±3.8	100.2±2.0
Control	100.3±6.2	95.5±13.3	94.2±4.1	100.2±2.5

*p < 0.05 : Fisher's PLSD

分担研究報告書
疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究
ストレスと疲労の評価に関する研究

主任研究者 木谷照夫 市立堺病院名誉病院長
 研究協力者 村上正人 日本大学医学部第一内科講師、
 日本大学板橋病院心療内科
 松野俊夫、山本理真子 日本大学板橋病院心療内科
 江花昭一 横浜労災病院心療内科
 小池一喜 日本大学歯学部口腔診断科
 堀江孝至 日本大学医学部第一内科
 桂戴作 LCCストレス医学研究所

研究要旨 疲労にかかわる諸要因を分析する目的で、ストレスと疲労の関係、生理的指標の動きについて、うつ病、慢性疲労症候群、原発性線維筋痛症候群の3つのストレス関連疾患につき調査、検討を行った。アナログスケールで評価した自覚的疲労度は特にCFS群がもっとも強く、アシルカルニチンについては3群とも control 群に比較して低値を示した。3群とも交感神経系の興奮の高さがうかがわれたが、ストレス度や自覚的疲労度とADH、5HIAA、カルニチンなどのストレス関連物質の関係をみると、これらの3つの病態はそれぞれ異なっており、同じ疲労度、ストレス度であってもその程度、成因は異なっていると思われた。

A. 研究目的

人間が訴える疲労には生理的なエネルギー代謝の低下より生じるものから、心理的要因が大きく関与する疲労まで、さまざまな要因が深くかかわり、単純な方法では評価は難しい。特に近年の心理社会的ストレス要因が増加するに従い、人間の訴える疲労は複雑な様相を呈してきた。今回我々は、疲労にかかわる諸要因を分析する目的で、ストレスと疲労の関係、生理的指標の動きについて調査、検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象

疲労をはじめ多くの愁訴を有する3つのストレス関連疾患を有する患者をモデルケースとして調査を行い、比較検討を行った。

うつ病(うつ状態)を背景として疲労倦怠感を訴える患者、米国CDCの慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome、以下CFS)の診断基準を有する患者群、ARA(アメリカリウマチ協会)分類予備基準を満たす原発性線維筋痛症候群(primary fibromyalgia syndrome、以下PFS)患者群、の3群について調査を行った。対照として活動性が高く疲労をほとんど自覚しない多血症患者の成績を使用した。

2) カテコラミンの測定

ストレス度や疲労との関係を自律神経系の活動性について調査する目的でカテコラミンの測定を行った。今回の外来患者の検

討では24時間畜尿は困難なところより、前夜から当日の朝までの12時間の畜尿を行った。尿を持参した当日、同時に午前中空腹時の血漿カテコラミンの測定も行った。血漿カテコラミンはアドレナリン(AD)、ノルアドレナリン(NA)、ドーパミン(DA)の3分画を、12時間畜尿についてはカテコラミン代謝産物として、尿中AD、尿中NA、尿中DA、メタネフリン、ノルメタネフリン、VMA(vanillyl mandelic acid)、MHPG(methoxy hydroxy phenylethylen glycol)をそれぞれ測定した。

3) ストレス関連物質の測定

上記採血時に、疲労の程度を反映するるとされる血中カルニチン濃度を測定し、患者の生活エネルギーの指標とした。またストレス状態や生体のリズムを調整するとされるADH(anti-diuretic hormon)、 β エンドルフィンの測定も行い、相互の関連につき検討した。またセロトニンとの関連を調査する目的で12時間畜尿でその代謝産物である尿中5HIAA(5-hydroxyindole acetate acid)を測定した。

4) 疲労、ストレス度の調査

尿持参時に、疲労度を調査する目的で患者の自覚的疲労度を10段階のアナログスケールにて判定、心理社会的ストレス状態を把握するためにStress Check List(Public Health Research Center版(SCL50問、SCL30問それぞれで採点評価))を使用した。

C. 研究結果

1) 自覚的疲労度とストレス度

ストレス関連疾患患者の自覚的疲労度は対照に比較して強く、特にCFS群が10段階のアナログスケールで 6.73 ± 1.33 と最も高値で、control群の 3.25 ± 1.89 より有意に多かった。ストレスチェックリストで評価したストレス度は、3群ともSCL50が50点以上、SCL30で30点以上と、control群のそれぞれ30点台、20点台よりも高値と見られたが、例数が少ないためか、有意差は認められなかった(表1)。

2) カテコラミン

血漿カテコラミンに関しては、例数が少なく値のばらつきも大きいところより、一定の傾向は認められにくいだが、ストレス関連疾患の3群とも、NA、DAが高い印象があり、交感神経系の興奮の高さがうかがわれる。ADに関してはうつ患者がCFS群、PFS群、対照群に比較して高い傾向が認められ(表2)、持続性の不安、緊張を反映しているのかもしれない。尿中代謝産物ではVMAとMHPGの両者ともPFS群で最も低い値が観測された。特にMHPGではPFS群は有意にうつ群やCFS群より低値であり、血漿カテコラミンのデータと矛盾しているようであるが、PFSにおけるカテコラミンの代謝の違いがPFSの病態を修飾している可能性を示唆するものであろう(表3)。

なお尿メタネフリン、ノルメタネフリンには違いがなかった。

3) ストレス関連物質

総カルニチンでは、PFSがもっとも低値であり、遊離カルニチンの低値を反映しているものと思われた。アシルカルニチンについてはストレス関連疾患3群ともcontrol群に比較して低値を示した。ADHに関してはうつ患者は他の群より高い印象があるが、特にCFS患者よりは有意に高値であり、ADHの高さはうつに特徴的なものと考えられる(表4)。 β エンドルフィン、5HIAAについては、各群の間に差は見られなかった。4) 疲労とストレス関連物質の関係

患者を4群に分けずに、被験者全員の各指標間の相関をみると、自覚的疲労度はストレスチェックリストやカテコラミン、ADH、カルニチン、尿中VMA、尿中MHPGなどの測定値とも相関せず、自覚的な疲労度を説明する生理的物質は一つも認められなかった。ストレスチェックリストについても同様に、一つも相関する指標は見ら

れなかった。疲労やストレスの多様性を反映しているものと思われた。その中でアシルカルニチンは5HIAAと軽度の相関、 β エンドルフィンと有意な負の相関を見た(表5)。このことはアシルカルニチンで説明されるある種の疲労はセロトニンやオピオイドの量によって影響を受けるのかもしれない。

5) 病態別検討

結果4)で示したように、被験者全員で検討すると、疲労やストレス度を説明する生理的指標は何も見られなかったが、病態別に検討したところ、若干の知見が見られた。

うつ患者

ストレス度や自覚的疲労度は5HIAAと負の相関を示している。年齢の影響もあるかも知れないが、セロトニンの枯渇がうつ発症と関連するという仮説はよく論じられており、うつ患者の疲労を説明する因子となりうる。アシルカルニチンは β エンドルフィンやドーパミンと負の相関を示した。すなわちうつ患者においては、精神活動の活発さやストレスへの対応がアシルカルニチンの低値と関連しており、枯渇しやすいエネルギーの状態をよく表している(表6)。

CFS患者

非常に興味あることにストレス度や自覚的疲労度は、先のうつ患者と全く逆に、5HIAAと正の相関を示した。すなわちセロトニンの分泌の多さがストレスや疲労を招くことになる。またアシルカルニチンも、うつ患者とは反対にドーパミンと正の相関を示しており、他のカテコラミンとも正の相関することも併せて、CFS患者の活動性の高さをうかがわせる。自覚的疲労度については β エンドルフィン、MHPGと正の相関を示している。以上を併せて考察すると、CFS患者においては過剰なストレスへの対応や交感神経系の緊張が疲弊性の疲労を招くことになり、以前に我々が報告した強迫性、完全性、執着性に特徴づけられたCFS患者のストレス対処法の特性がこのデータからでも裏付けされる(表7)。

PFS患者

PFS患者においてはうつ患者と同様に自覚的疲労度が5HIAAと負の相関を呈しているが、他の項目ではうつ患者との共通点はない。CFS患者との相違点を拾い上げると、疲労度と5HIAAの相関関係は全く反対であること、CFSで遊離カルニチンとNA、ADとが正の相関となっているのがPFSでは負の相関になっている

こと、などである。さらに特徴的なことはADHが5HIAAと強い負の相関($r=0.92$)を示すことである。これが、うつ的な情緒変動で全身の疼痛や不定愁訴が増強するなど、心因性リウマチともいわれるPFS患者の病態をいくらかでも説明するかもしれない(表8)。

D. 考察

1) 生理的指標測定の意義について

今回の検討では、自律神経系の活動性の指標としてカテコラミンの代謝を検討した。流血中のADとNAの90%は最終代謝産物のVMAへと代謝され(3~7mg/day)の形で排泄される。一方、中枢、末梢交感神経終末に局在するカテコラミンはモノアミン酸化酵素によって methoxy hydrooxy phenylethylen glycol(MHPG)になる。MHPGの60%は中枢神経系由来と考えられており、中枢ノルアドレナリン作動神経の活動状態を反映し、中枢交感神経活動を知るための唯一の臨床検査であると考えられている。

また中枢性のストレス関連物質としてADHの検討も行った。ADHは視床下部前部の浸透圧リセプターにおける血漿浸透圧の上昇によって分泌が刺激され、血漿浸透圧調節の役割を担っている。老化、不安やストレスによっても増加し、大脳辺縁系の情動に関与し、水分やナトリウムの貯留作用によって体液量を維持する。メニエル病患者でADHが上昇、内耳のリンパ水腫を起こし、特にめまい発作の前後で高値を示すことが報告されているが、ストレス時の多彩な不定愁訴の原因にもなっている。最近では神経ペプチドとして脳の記憶(長期記憶や想起)や生体リズムの調節作用が注目されている。

5HIAAはセロトニンの代謝産物であるが、近年セロトニンとうつや不安などの情動との関連が論じられるようになり、またセロトニンの変動は多彩な自律神経症状や心身の症状をも来すことになり注目されている。

アシルカルニチンはミトコンドリア内のエネルギー産生に関与、脳の神経細胞の活動に重要な働きをしており、CFSの疲労感、思考力低下、集中力の障害などの精神神経症状に関連しているとされている。

2) ストレス関連疾患患者のストレスと疲労について

結果の項でCFS、PFSとうつなどのストレス関連疾患をモデルとして、疲労の多様性を論じた。これらの疾患と心理社会

的ストレス要因を背景とした心身症との異同や類似性はいまだ議論の多いテーマである。うつ病、CFS、PFSには共通した部分も多く、一般的な臨床検査ではほとんど差が見られず、その生理的指標でその異同について明確に区別することが難しい面もある。しかし、これらの病態にはそれぞれ生理的な異常を来す生理的要因が論じられており、特にCFSやPFSでは、ウイルス感染説、内分泌代謝異常説、免疫学的異常説など未解決な点も多い。しかし、これらの病態には心理的葛藤、フラストレーション、不適応、怒り、欲求不満などの情動因子も大きく関与しているのは多くの研究者が認めるところであり、心身の疲弊状態に自律神経系、筋肉系の機能的障害が加わり複雑な病態を呈してくるという考え方に異論はないであろう。結果で示したように、カテコラミンの動きにはそれぞれの特性があり、病態と照らし合わせ、他のストレス関連物質との関係を見ると、ストレス関連疾患それぞれの特性が少しずつ見えてきて非常に興味深い。

E. 結論

うつ病、CFS、PFSなどのストレス関連疾患患者が訴える疲労やストレスの程度や成因は、それぞれの疾患で異なっていることが示唆された。

参考文献

- 1) 村上正人、松野俊夫、桂戴作、他: 健康人のストレス状態に関する研究- ストレスによる症状のあらわれかたとその対策について一、心身医療、1(1), 72-82, 1999
- 2) 村上正人、大山昌也、桂戴作、他: 歩行障害を来した原発性線維筋痛症候群(Primary Fibromyalgia Syndrome)、日本心療内科学会誌 3(1), 73-77, 1999
- 3) Murakami M, Katsura T, Matsuno T, et al: Psychosomatic Investigation on Fibromyalgia Syndrome, Abstract Book of 15th World Congress of Psychosomatic Medicine, 109, 1999
- 4) Dailey, PA, Bishop, DG, Russell, IJ et al: Psychological stress and the fibrosists/fibromyalgia syndrome, J.Rheumatol. 17(10), 1380-1385, 1990 Vaero
- 5) Russell IJ: Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome, Rheum.dis.Clin.North. Am.15(1), 149-168, 1989

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 村上正人、大山昌也、桂戴作、他: 歩

行障害を来した原発性線維筋痛症候群 (Primary Fibromyalgia Syndrome)、日本心療内科学会誌 3 (1)、73-77、1999

2) Murakami M, Katsura T, Matsuno T, et al : Psychosomatic Investigation on Fibromyalgia Syndrome, Abstract Book of 15th World Congress of Psychosomatic Medicine, 109, 1999

3) 村上正人、松野俊雄、桂戴作、他：リウマチ疾患とストレス、ストレス科学、14 (1) 58-66、1999

4) 村上正人：ライフストレスの薬物による対処、医学の歩み、191 (9)、881-884、1999

2. 学会発表

1) Murakami M, Katsura T, Matsuno T, et al : Psychosomatic Investigation on Fibromyalgia Syndrome, 15th World Congress of Psychosomatic Medicine, (1999.5 Athens, Greek)

2) 村上正人、松野俊夫、桂戴作、他：Primary Fibromyalgia Syndrome の心身医学的検討、第40回日本心身医学会総会 (1999.6、弘前)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 ストレス疾患と疲労

	SCL50	SCL30	自覚的疲労度
Depression	56.42±18.72 (12)	33.58±11.61 (12)	5.89±2.25 (12)
CFS	51.0±18.63 (8)	31.13±10.96 (8)	6.73±1.33 (15)
PFS	52.5±9.4 (8)	33.3±4.26 (8)	6.21±2.9 ※※ (7)
Control	37.5±17.94 (4)	22.75±12.09 (4)	3.25±1.89 (4)

※※ $p \leq 0.01$ § $p \leq 0.1$

表2 ストレス疾患と血漿カテコラミン

	Adrenalin (pg/ml)	Noradrenalin (pg/ml)	Dopamin (pg/ml)
Depression	69.73±48.98 (32)	447.09±190.69 (32)	21.7±15.35 (32)
CFS	51.95±38.93 (19)	540.21±311.11 (19)	22.79±13.53 (19)
PFS	45.05±31.94 (20)	530.9±305.09 (20)	32.7±45.88 (20)
Control	52.08±40.75 (12)	382.75±203.22 (12)	11.75±4.99 (12)

※ $p \leq 0.05$ ※※ $p \leq 0.01$

表3 ストレス疾患と尿中代謝産物

	尿 VMA (mg/12hrs)	尿 MHPG (mg/12hrs)	尿 5HIAA (mg/12hrs)
Depression	1.68±0.56 (24)	1.53±0.71 (24)	1.38±0.42 (13)
CFS	1.7±0.77 ※※ (16)	1.46±0.45※ (15)	1.57±0.34 (9)
PFS	1.32±0.5 (17)	1.15±0.05 (16)	1.44±0.52 (9)
Control	1.81±0.45 (11)	1.46±0.61 (10)	1.65±0.13 (4)

※ $p \leq 0.05$ ※※ $p \leq 0.01$

表4 ストレス疾患と疲労関連物質

	総カルニチン ($\mu\text{mol/l}$)	アシルカルニチン ($\mu\text{mol/l}$)	A D H (pg/ml)	β インドルフィン (pg/ml)
Depression	64.72 \pm 13.72 (35)	10.78 \pm 3.77 (35)	2.71 \pm 1.8 (14)	9.71 \pm 3.22 (14)
C F S	60.3 \pm 10.2 (19)	10.85 \pm 2.47 (19)	1.44 \pm 0.6 (9)	10.67 \pm 4.12 (9)
P F S	54.63 \pm 10.1 (21)	10.93 \pm 3.14 (21)	1.64 \pm 0.7 (9)	9.44 \pm 3.21 (9)
Control	69.73 \pm 14.43 (8)	14.73 \pm 4.14 (8)	1.87 \pm 1.1 (3)	9.0 \pm 0.82 (4)

※ $p \leq 0.05$ ※※ $p \leq 0.01$

表5 疲労とストレス関連物質

	自覚的疲労度	SCL50	5HIAA	β インドルフィン
アシルカルニチン	$r=0.13$ n.s	$r=0.00$ n.s	<u>$r=0.50$</u> <u>$p \leq 0.1$</u>	<u>$r=-0.63$</u> <u>$p \leq 0.05$</u>
ADH	$r=0.08$ n.s	$r=-0.03$ n.s	$r=-0.14$ n.s	$r=0.14$ n.s
MHPG	$r=-0.04$ n.s	$r=0.14$ n.s	<u>$r=0.50$</u> <u>$p \leq 0.1$</u>	$r=0.17$ n.s

表6 Depression 患者群

	Age	SCL5	SCL3	疲労度	Total Carnitine	Free Carnitine	Acyl - carnitine	ADH	MHPG	β -endorphin	SHIAA	Adrenalin	Nor - adrenalin	Dopamine	尿VMA
Age	1.00														
SCL5		1.00													
SCL3		0.90	1.00												
疲労度				1.00											
Total Carnitine					1.00										
Free Carnitine					0.95	1.00									
Acylcarnitine							1.00								
ADH								1.00							
MHPG									1.00						
β endorphin										1.00					
SHIAA	-0.79	-0.68	-0.70	-0.65			-0.88				1.00				
Adrenalin				-0.62								1.00			
Noradrenalin								0.69		0.69			1.00		
Dopamine							-0.80			0.81			0.83	1.00	
尿VMA	-0.61										0.77				1.00