

出する。LF/HFは交感神経機能を反映し、HFは副交感神経機能を反映している。

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者群における解析では、山口らは慢性疲労症候群（CFS）による疲労感がLF/HFと正の相関があり、HFと負の相関があることを報告している<sup>(1)</sup>。うつ病の患者群では健常人と比較してLFが低いことが報告されている<sup>(2)</sup>。また、以前私たちは、重症の疼痛性障害患者において疲労感がLFと負の相関にあることや疲労感が憂うつや不安と正の相関があることを報告してきた<sup>(3)</sup>。

これらの報告より慢性疲労症候群の自律神経機能異常とうつ病や疼痛性障害の自律神経機能異常との間には、そのパターンに差異が認められている。そこで、本研究では、健常人の疲労感、CFS患者と同様に疲労の程度が大きい程、副交感神経機能が低下し、交感神経が優位な状態となることや健常人の疲労感、精神疾患と異なり疲労の程度が大きい程、憂うつや不安が増大する傾向はないと予測し、そのことを検証することを目的として、健常人における疲労感と自律神経機能およびその他の身体・精神症状との関連を調査した。

## B. 研究方法

A 大学病院の医師、心理士、学生より集めた健常人男性20名、平均年齢 $29.1 \pm 6.5$ 歳を対象とした。

被験者は、座位にて3分間安静後、加速度脈波計（APG ハートレーターSA-3000P、東京医研）を用いて3分間測定し、LF、HF、LF/HFを算出した。

疲労感、肩こり、頭重感もしくは頭痛、不安な気持ち、憂うつな気持ち、いらいら感の自覚症状を長さ10cmのVisual Analogue Scale（VAS、図1）を用いて測定した。疲労感とそれぞれの測定値との相関にはスピアマンの順位相関係数を用いた。

（倫理面への配慮）

加速度脈波計のデータの入力では氏名の入力を行わずに、IDのみの入力とした。また、VASの記入に関しても、個人が特定できないようにIDを用いた上でデジタルデータとして保存したものであり、倫理上の問題はないものと判断し

た。

## C. 研究結果

対象とした健常人の疲労感のVASは、 $30 \pm 25$ であった。

疲労感と自律神経機能との関連では、疲労感と交感神経機能（LF/HF）と正の相関（ $P = 0.0037$ ,  $rs = 0.618$ ,  $y = 0.05x + 1.04$ ,  $R_2 = 0.41$ , 図2）があり、副交感神経（lnHF）と負の相関（ $P = 0.011$ ,  $rs = 0.554$ ,  $y = -0.03x + 6.41$ ,  $R_2 = 0.42$ , 図3）があることがわかった。

また、疲労感とその他の身体との関連においては、疲労感と肩こりと正の相関（ $P = 0.0046$ ,  $rs = 0.607$ ,  $y = 0.71x + 1.66$ ,  $R_2 = 0.51$ ）が認められた（図4）。疲労感と精神症状との関連においては、疲労感、憂うつや不安との間に有意な相関は認められなかった。

## D. 考察

本研究では、健常人では疲労の程度が大きい程、副交感神経機能が低下し、交感神経が優位な状態となること、疲労の程度が大きい程、肩こりが増大すること、および疲労の程度と憂うつや不安の程度の相関はないことを示した。

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者群における過去の解析では、CFSやうつ病や疼痛性障害の報告がある<sup>(1,3)</sup>。CFSによる疲労感が交感神経機能と正の相関があり、副交感神経機能と負の相関があること<sup>(1)</sup>やうつ病の患者群では健常人と比較してLFが低いこと<sup>(2)</sup>および重症の疼痛性障害患者において疲労感がLFと負の相関にあることや疲労感が憂うつや不安と正の相関があることが報告されている<sup>(3)</sup>。これらの研究報告と今回の研究結果を表にまとめると表1ようになる。うつ病の患者群では疲労感との相関は調査されていなかったため、表1では臨床的な経験を加味した予測を用いて、疼痛性障害患者群と同様の傾向が認められるとした。

自律神経機能においては、健常人と慢性疲労症候群では疲労の程度が大きい程、交感神経機能が上昇し、副交感神経機能が低下する。一方、うつ病や疼痛性障害などの精神疾患では、疲労感と交感神経や副交感神経との関連性は認められず、疲労の程度が大きい程、LFが低下すると考えられる。つまり、自律神経機能異常



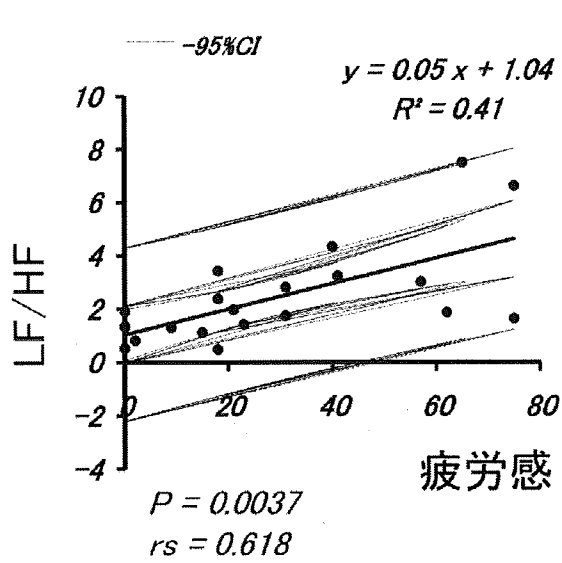


図2 健常人における疲労感と交感神経機能 (LF/HF) との関連

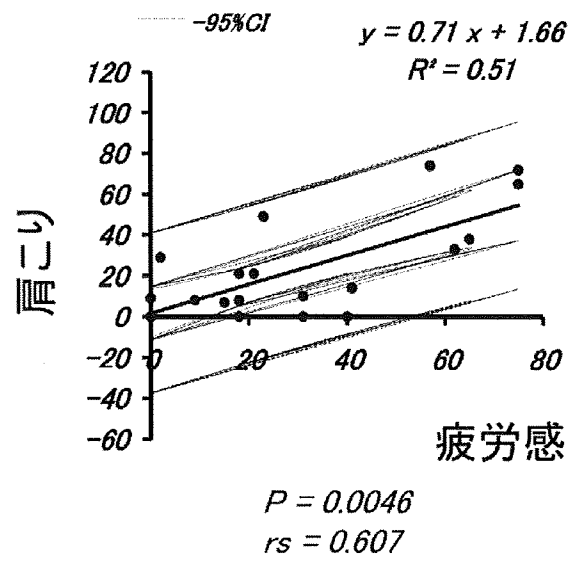


図4 健常人における疲労感と肩こりとの関連

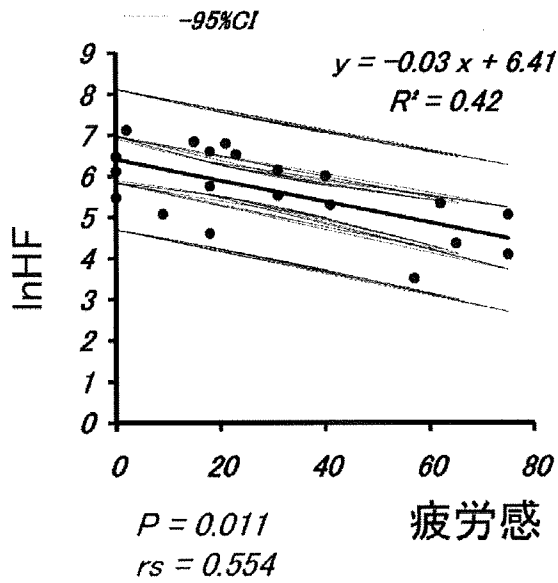


図3 健常人における疲労感と副交感神経機能 (HF) との関連

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に関する研究

## 疲労病態における酸化ストレス度評価

研究分担者 野島 順三（山口大学大学院医学系研究科教授）

### 研究要旨

#### 疲労病態における酸化ストレス度評価

肉体的および精神的疲労を客観的に評価できる病態マーカーの確立を目的として、臨床症候により診断が確定した慢性疲労症候群（CFS）患者189名と、疲労症状がほとんど見られず一般臨床検査値（血液検査・生化学検査・尿検査・感染症検査・腫瘍マーカー・内分泌検査）に異常が認められなかった健常人312名を対象に、d-ROMs test/BAP testを用いた酸化ストレス/抗酸化力の評価を行った。健常人312名の血清サンプルを用いて算出した酸化ストレス値の健常人参考値（mean±2SD）は $286.9 \pm 100.2$ unitであり、女性は男性に比較して有意に高いこと、さらに加齢により酸化ストレス値が上昇することを確認した。一方、抗酸化力値の健常人参考値は $2541 \pm 122 \mu\text{mol/L}$ で、性差および年齢差は認められなかった。CFS患者では健常人に比較して、抗酸化力に有意差は認められなかったが、酸化ストレス値が $338.5 \pm 85.6$ unitと有意に上昇していた。さらに、CFS患者における酸化ストレス値は疲労の度合いを示すPerformance Statusレベルに相関して上昇していることから、これまでの臨床診断では不可能であった客観的な疲労の定量化が期待できる。

### A. 研究目的

現在、我が国における疲労診断基準は主観的な症状を基にした操作的診断法であり、客観性に欠けるため、多くの臨床医が病的疲労の診断に困惑している。本研究では、肉体的および精神的疲労を客観的に評価できる病態マーカーの確立を目的として、疲労病態における酸化ストレス度の評価を行った。活性酸素種の産生増加や抗酸化システムの効果減衰による酸化ストレス度の亢進は、動脈硬化症・悪性腫瘍・各種生活習慣病など多くの疾患形成に関連しており、病的疲労を客観的に評価できる可能性が考えられる。

### B. 研究方法

臨床症候により診断が確定した慢性疲労症候群（CFS）患者189名と、疲労症状がほとんど見られず一般臨床検査値（血液検査・生化学検

査・尿検査・感染症検査・腫瘍マーカー・内分泌検査）に異常が認められなかった健常人312名を対象に、d-ROMs test/BAP testを用いた酸化ストレス/抗酸化力の評価を行った。

（倫理面への配慮）

すべての被験者には倫理委員会で承認された説明文を用いて説明し同意書を取得して測定を実施した。被験者のプライバシー確保に関する対策としては、血清検体は連結可能な匿名化（通し番号）にて取り扱い、山口大学研究棟のフリーザーに施錠して保管している。被験者情報および研究結果は外部と接続しないコンピューターにExcelファイル形式で入力し、研究実施責任者が外部に漏洩しないように厳重に管理している。

### C. 研究結果

#### 1. 健常人基準範囲の設定

健常人312名の血清サンプルを用いて設定した酸化ストレス値の基準範囲は186.8~387.1unitであり、女性は男性に比較して有意に高いこと、さらに加齢により酸化ストレス値が上昇することを確認した。一方、抗酸化力値の基準範囲は2419~2662  $\mu$  mol/Lで、性差および年齢差は認められなかった。

## 2. 慢性疲労病態における酸化ストレス度

CFS群と健常人群で酸化ストレスおよび抗酸化力を比較検討した結果、酸化ストレス値は、健常人群の $286.9 \pm 50.1$ unit (mean  $\pm$  SD) に比較してCFS群では $338.5 \pm 85.6$ unitと有意に高値 ( $p < 0.0001$ ; Mann-Whitney) を示した。一方、抗酸化力値は、CFS群 ( $2532 \pm 112 \mu$  mol/l) と健常人群 ( $2541 \pm 61 \mu$  mol/l) 間で有意な差は認められなかった。ただし、CFS患者の一部に抗酸化力が著しく低下もしくは上昇している症例が散見された。

## 3. 酸化ストレス度とPerformance Statusレベルの関係

CFS患者は、Performance Status (PS) レベルや身体的疲労得点にて診察時の疲労状態が詳細に分類されている。酸化ストレス度とPSレベルおよび身体的疲労得点との関係を統計学的に解析した結果、酸化ストレス度は疲労状態の重症度に関連して上昇する傾向にある可能性が示唆された。

## D. 考察

酸化ストレス度は、300unit以下をNormal levelと定め、301~320unitがBorder-line、321~340unitがLow oxidative stress level、341~400unitがMiddle oxidative stress level、401~500unitがHigh oxidative stress level、さらに500unit以上をVery high oxidative stress levelとして6レベルに分類している。今回の検討で、健常人312名中189名 (60.6%) がNormal levelであったが、52名 (16.6%) がBorder-line、23名 (7.4%) がLow oxidative stress level、48名 (15.4%) がMiddle oxidative stress levelに該当し、一般臨床検査値に異常が認められなかった健常人でも酸化ストレス度はMiddle oxidative stress levelまでは認められることが分かった。

ただ、今回検討を行った健常人312名で酸化ストレス度が400unitを超える者は認められておらず、酸化ストレス度がHigh oxidative stress levelおよびVery high oxidative stress levelに達すると、何らかの疾患に罹患している可能性を考慮しなければならないと思われる。

今回の検討で、CFS患者189例中42例 (22.2%) が酸化ストレス度High oxidative stress level以上であり、疲労病態を評価する一つのバイオマーカーとして酸化ストレス度が有用である可能性が示唆される。さらに、酸化ストレス度は疲労状態の重症度に関連して上昇していることから、これまでの臨床診断では不可能であった客観的な疲労の定量化が期待できる。

## E. 結論

現時点では、単独では病的な疲労を診断し得る確定的な病態マーカーは存在しないが、いくつかの病態マーカーを組み合わせることにより、健常人と病的疲労患者を鑑別できる可能性が考えられる。その1つとして酸化ストレス度は有力な病態マーカーである可能性を見出した。さらに、酸化ストレス度は病的疲労患者のみならず、長時間の時間外労働や特殊な環境下で勤務する重度の過重労働に伴う産業疲労においても良い指標となる可能性が十分に期待される。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

野島順三 宮川真由美 児玉麻衣 本木由香里 常岡英弘 市原清志 日野田裕治. 自動分析装置BM-1650による酸化ストレス度の測定. 医学検査59 (3) : 2010 (印刷中)

Nojima J, Iwatani Y, Ichihara K, Tsuneoka H, Ishikawa T, Yanagihara M, Takano T, Hidaka Y. Acquired activated protein C resistance is associated with IgG antibodies to protein S in patients with systemic lupus erythematosus. Thromb Res. 2009, 124, 127-131.

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
（分担）研究報告書

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に関する研究

## 脳機能解析と体液中バイオマーカーを用いた疲労の解析

研究代表者 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）

研究分担者 渡邊 恭良（理化学研究所分子イメージング科学研究センター長）

### 研究要旨

脳機能解析と体液中バイオマーカーを用いた疲労の解析を推進し、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に資する研究を行う。本年度は、脳機能解析については、脳磁図による解析、PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究を開始した。

### A. 研究目的

脳機能解析や体液中バイオマーカー計測による客観的指標により、自律神経機能低下を来す慢性疲労を評価することが目的である。

### B. 研究方法

脳磁図では、「ポケモン効果」として知られた光の間のストロボ効果が脳内で特別な周波数を持つ神経回路と同期し異常興奮を起こす現象を捉え、自律神経機能低下との関連性に研究を進める。一方PETでは、 $[^{11}\text{C}]$  PK-11195を用いて慢性疲労症候群患者の脳内炎症像を探る。

（倫理面への配慮）

ヒト試験・臨床研究を行っている大阪市立大学の倫理委員会に申請し承認を得、倫理に対して十分な配慮の元に研究を行っている。

### C. 研究結果

脳磁図の研究においては、健常人ボランティア脳では、ストロボライト点滅周波数に固有サイクルの反応が見られ、さらにこの反応は自律神経異常及び質問紙によって評価した疲労の程度と有意な相関を認め、これを慢性疲労・慢性疲労症候群患者で調べていく基盤ができた。PETでは、 $[^{11}\text{C}]$  PK-11195を理研研究員（大阪市大研究員を兼務）が大阪市大の核医学検査室で調製し品質管理試験の後、倫理委員会の承認

を得て、慢性疲労症候群患者の脳内炎症像を探る研究に着手した。現在、2名の患者の撮像が終了した。

### D. 考察

これまで調べてきたセロトニン神経系の異常についてのPET結果などとの照合を行っている。また、PETと同時にMRIでの脳局所形態についての情報も得ることができる。

### E. 結論

脳磁図では、自律神経系機能異常の元となる神経回路の異常像が検出される可能性が高い。また、慢性疲労症候群患者において脳内炎症が存在するかどうかを判定することは今後の研究の進め方を定めるのに重要な情報となる。

### F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Shigihara, Y., Tanaka, M., Tsuyuguchi, N., Tanaka, H., Watanabe, Y.: Hazardous nature of high-temporal-frequency strobe light stimulation: neral mechanisms

revealed by magnetoencephalography.  
Neuroscience, 166(2): 482-490, 2010.

2. 学会発表

Shigihara, Y., Tanaka, M., Tsuyuguchi, N.,  
Tanaka, H., Watanabe, Y.: Effect of  
temporal frequency of visual stimulation  
on central nervous system. 2009 ISACM  
Conference, Athens, Greece, Sep. 3-5, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれも該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
（分担）研究報告書

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に関する研究

## 社会環境や生活習慣における疲労関連・危険因子調査の準備

研究代表者 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学教授）  
研究分担者 酒井 一博（財団法人労働科学研究所所長）

### 研究要旨

社会環境や生活習慣における疲労関連・危険因子調査を実施するための準備をすすめた。労働科学研究所に調査チームを立ち上げ、文献調査に基づく先行研究レビュー、疫学調査項目の検討、疫学調査手法の検討、などのほか、産業現場において広範囲の業務を取り上げ、働き方の現状と疲労状態についてヒアリング調査を実施した。これらの成果を、次年度の疫学調査に反映させることによって、所期の目的である疲労予防方策の策定に勤める。

#### A. 研究目的

社会環境とりわけ労働環境ならびに長時間労働や夜勤・変則勤務への従事など、近年の働き方、さらに生活習慣における疲労関連・危険因子を解析し、疲労予防の方策策定に寄与する。

#### B. 研究方法

上記目的を達成するために、平成22年度に疫学調査を実施するが、本年度はその準備として、労働科学研究所に調査チームを立ち上げ、文献調査に基づく先行研究レビュー、疫学調査項目の検討、疫学調査手法の検討、などを繰り返し実施した。この調査チームでの検討過程で、近頃のワークシステムと労働者・技術者の働き方（雇用条件、就労条件、勤務条件、作業条件など）の変化、ならびに昨今のストレス状況をとらえないと、労働者・技術者（必要に応じ使用者、管理者も含む）の疲労解明、さらに疲労予防策の検討は難しいとの意見に基づき、産業現場において広範囲の業務を取り上げ、働き方の現状と疲労状態についてヒアリング調査を実施することになった。本年度取り上げた産業と作業ならびにヒアリング調査の協力者は以下の通りであった。

農業（群馬）：食肉牛の生産、経営主、妻、後継者（家族経営協定を締結）の3名とグループヒアリング。

製造業（群馬）中小企業3社、若手経営主と単独ヒアリング（2社）、3名（社長、専務、総務部長）とグループヒアリング。

コンビニエンスストア（群馬）：経営主と単独ヒアリング（1社）。

コールセンター（東京）：ベテランオペレータと単独ヒアリング（1社、2名）。

介護（沖縄、福島、東京多摩）：介護、事務職員とグループヒアリング（1施設（訪問介護職員を含む）、4名）、介護、看護、栄養、ケアマネージャー（1施設、5名）と単独ヒアリングならびに施設長、管理者とのグループヒアリング（2名）、介護職員と単独ヒアリング（1名）。

ダンプカー運転者（群馬）：単独ヒアリング（1名）

保育士（群馬）：単独ヒアリング（1名）。

特定郵便局局長（群馬）：単独ヒアリング（1名）。

子育て中女性パート（千葉）：単独ヒアリング（2社、2名）

2010年3月15日現在で、調査の進捗状況は以上



の通りであるが、ヒアリングにおける獲得情報は非常に重要であると判断できるので、n（エヌ）増し（継続調査）を計画する。

（倫理面への配慮）

### C. 研究結果

① 文献検索の結果、本分担研究の意図に合致する先行研究をあまり発見することができなかった。むしろ、オリジナル研究として、すすめていくことが重要であるとの確認ができた。

② 学術文献は少ないが、最近2年間の国際同時不況の影響を多角的に取り上げたルポルタージュ方式の単行本は多く刊行されている。これらの内容は玉石混淆の感が強いが、なかには本研究をすすめるうえで、重要な社会科学的な視点を提供する資料も多々あった。

③ ヒアリング調査に基づくケーススタディ1  
製造業中小企業経営主：2008年のリーマンショック以降の不況の影響をまともに受けた。最悪時には、その少し前の売上高の1割と状態が数ヶ月間継続をした。何とか切り抜けられたのは、政府の雇用調整助成金を活用したからである。経営をどうするか、従業員への説明責任をどう果たし、理解をどう求めるか、夜も眠れないほどのストレスであった。現在の売上高はピーク時の7割程度まで復活した。もう大丈夫と認識している。大手自動車メーカーとの下請関係の見直しをすすめるつもりでいる。発注元との力関係を変えられるような技術力アップと、思い切った経営方針の転換を図るような（経営者としての）開き直りが必要であるという認識にまでどうたつすることができるようになった。

ヒアリング調査によって約2年間の売上高推移、工場内の人員調節の実績、安全衛生成績などの提供を受けることができた。

④ ヒアリング調査に基づくケーススタディ2：ヒアリング調査においてコンビニエンスストア経営主より、24時間、年中無休体制を可能にする勤務の組み方に関する情報開示を受けた。店主（経営主）とその妻、後取り（息子）の3名が交代で、全時間をカバーできるようなシフトを確立した上で、繁忙時間帯を勤務年数が長く、信頼できる従業員を割り当てながら、徐々に主婦パート、学生アルバイトなどを割り

振っていく方式を採用しているようである。

群馬県高崎市郊外の中規模店舗であるが、経営主家族3名のほかに、約20名の従業員によって、24時間、年中無休体制を確立している。経営主の1ヵ月間の勤務時間（残業を含め）情報を得ることができたので、業務活動と睡眠サイクルの分析ならびに疲労状況の記述などができるようになった。

⑤ このほか、次年度へ向け、Webアンケートによる情報収集ができるような環境整備をすすめた。

### D. 考察

① 次年度の疫学調査の実施に当たっての基本的な準備をすすめた。調査項目については、1月29日班会議で報告したように、骨子はできあがっている。この骨子案に班会議でコメントのあったように、過去の疫学調査との比較ができるような内容にすることと、ヒアリング調査によって知り得た情報を調査票に反映させることが課題として残っている。

② それとは別に、近年の労働者、技術者の働き方と疲労・ストレスの関係を明らかにするために、本年度実施したヒアリング調査は継続して行う予定でいる。教員、株ディーラー、システムエンジニア、医師、看護師、長距離（長時間）運転者、観光バス運転者、ほかターゲット。

### E. 結論

疲労予防の方策を検討する上で、疲労・ストレスをつくり出す背景要因を明らかにしておくことが重要である。最終的には疫学調査によって疲労の促進要因の確定を行い、予防策を策定するが、そこまで行き着くプロセスにおいては、ヒアリング調査も有効であるので、継続していく。

### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

酒井一博、松田文子、竹内由利子、水野有

希、池上徹、経済不況のもとでの働き方変化と労働者のストレス・疲労、日本人間工学会第51回大会へ登録済み（2010年6月、北海道大学）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案  
なし
3. その他  
なし

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に関する研究

## 疲労関連データの統計学的処理 自律神経機能測定の適正化 － 健常者マスをデータとして －

研究分担者 小泉 淳一（横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門）

### 研究要旨

自律神経機能測定とその機能指標計算において、臨床において最も合理的な測定方法と計算方法を、周波数解析時系列単位の整合、起立試験区域での変動特性値定義について標準化した。また異常判定の基準値を健常人マスの解析から、二つの指標、LF/HFとTPから設定した。TPについては、ポピュレーションバランスを用い、加齢効果を数理モデルにより再現した。

#### A. 研究目的

本事業全体の目標達成のため、自律神経機能測定とその機能指標計算において、臨床において最も合理的な測定方法と計算方法の標準化を確立し、また異常判定の基準値を健常人マスの解析から求めることが目的である。

#### B. 研究方法

European Society of CardiologyとNorth American Society of Pacing Electro-physiologyのCirculation（1996）に準拠し、時間分解能1,000Hzの心電記録を、周波数解析した。0.04-0.15Hz範囲の周波数成分パワー積分値（LF）並びに0.15-0.4Hz周波数成分パワー積分値（HF）を計算した。

周波数成分の計算にあたっては、Burg（1975）が提案した、有限長さの自己相関関数から情報エントロピーが最大になるように自己相関関数の未知部分を推定する最大エントロピー法を採用した。

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しての起立試験を伴う臨床測定法検証にあたっては、大阪市立大学疲労クリニックで採録されたCFS患者並びに複数のサイトで測定された健常人データを用いた。ま

た、異常判定における基準値確定については、別途、5分間の安静閉眼時心拍変動を、428名の健常人を対象に採取し、対照とした。

#### C-1. 測定と計算方法の適正化と標準化

データ解析を目的とした実験系と異なり、臨床においては、計測・計算システムから結果として示される数値が大きく揺動することは好ましくない。比較的長時間の計算対象時系列を選択することで、見かけ上、揺動は抑えられる。しかしながら、あまりに長時間の計算対象時系列を選択すると、意味ある結果を得るに、いたずらに長時間を要することとなる。CFS患者に対しての起立試験は、それだけで患者に対して大きな負荷を与えるため、分単位での試験時間

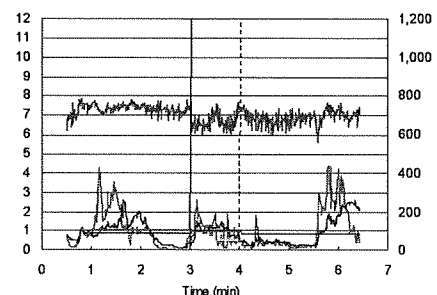


図1 30秒時系列と60秒時系列からの心拍変動の周波数解析

に限定することが望ましいと考えられる。また、上記の揺動を避けることの逆に、起立直後の応答を鋭敏に反映できる計算結果を与えなくてはならない。

これら相反する要求に応える時系列選択の結論として、30秒時系列の周波数解析を統一的な手法と提案することとなった。

30秒時系列と60秒時系列との計算例を図1に示す。図より明らかなように、60秒時系列計算値では、揺動が少なく、区間平均値に近い値を経時的に示している。逆に、起立後の応答については、それを観測するに十分ではなかった。

この結果を受け、以降の中央データセンターに蓄積するデータに関しては、30秒時系列計算から得られる代表特性値、閉眼安静座位区間平均値、開眼安静座位区間平均値、起立後変動最大値、起立後変動最大値の半値を与える最大値前の時間（倍加時間）、起立後変動最大値の半値を与える最大値後の時間（半減期）、起立後30秒平均値、起立後30-60秒平均値、立位保持区間平均値の8点と、起立後変動のパターン指標を保存することとなった。

### C-2. 健常人マスデータに基づく基準値

健常人428名のLF/HF値ヒストグラムを図2に示す。この分布を正規確率プロットでパラメトリック性を確認したところ、全体で一つの正規分布ではなく、少なくとも2つ以上、そして3つの正規分布合成と考えるのが最も合理的であるとの結論を得た。

健常人マスデータの分布を、低位群（L）、中位群（M）、高位群（H）に分けた場合、低位群と中位群の境界として適当な値は、 $\mu_L + 2\sigma_L$

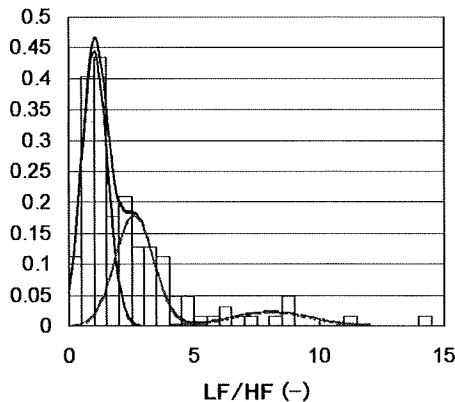


図2 健常人のLF/HF値分布

$(=1.05+2 \times 0.51)$  または  $(LF/HF)_{p(L) \rightarrow p(M)}$  となる ca.2。中位群と高位群の境界として適当な値は、 $(LF/HF)_{p(M) \rightarrow p(H)}$  となる ca.5 であった。

### C-3. ポピュレーションバランスによる加齢効果モデル

健常人428名のTP値について、20、30、40、50、60、70代の年齢群ごとのヒストグラムを図3（図はTPの自然対数をとっている）に示す。得られた分布は、加齢に伴いTPが低減していることを示している。この低減は下のポピュレーションバランスモデルで表すことができた。

$$F_i(t + \Delta t) = \sum_j J_{ij} F_j(t) - \omega(t)$$

$J_{ij}$  = asymmetric transfer matrix  
 $\omega(t)$  = noise and/or bias

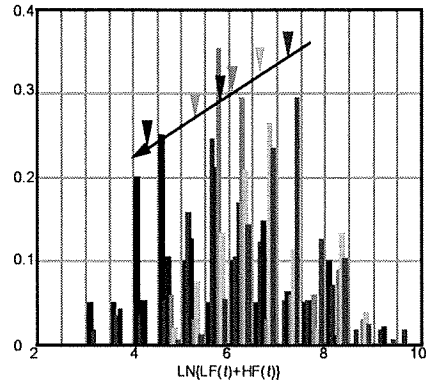


図3 健常人年齢別 ln (TP) 分布

非対称推移行列Jを下記の構造で、各成分を求めた。求めた成分値でのシミュレーション結果を図4に示す。

$$F_i(t + \Delta t) = \sum_j J_{ij} F_j(t) - \omega(t)$$

$J_{ij}$  = asymmetric transfer matrix

$$= \begin{pmatrix} 1-\lambda_1 & \kappa_{12} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu_{21} & 1-\lambda_2 & \kappa_{23} & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \nu_{31} & \mu_{32} & 1-\lambda_3 & \kappa_{34} & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \nu_{42} & \mu_{43} & 1-\lambda_4 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1-\lambda_{n-3} & \kappa_{n-3,n-2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \mu_{n-2,n-3} & 1-\lambda_{n-2} & \kappa_{n-2,n-1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \nu_{n-1,n-3} & \mu_{n-1,n-2} & 1-\lambda_{n-1} & \kappa_{n-1,n} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \nu_{n,n-2} & \mu_{n,n-1} & 1-\lambda_n \end{pmatrix}$$

$\lambda_j = \kappa_{j-1,j} + \mu_{j,j} + \nu_{j+1,j}$   
 $\omega(t)$  = noise and/or bias

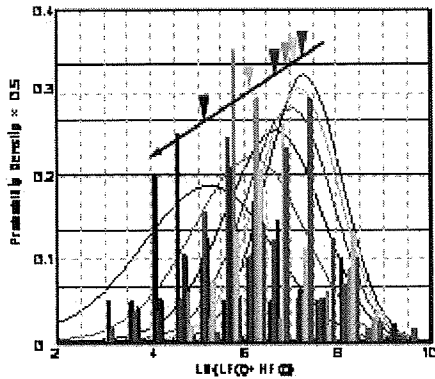


図4 ポピュレーションバランスモデルによる健康人年齢別ln (TP) 分布シミュレーション

健康人の加齢によるTPの減少は、ポピュレーションバランスモデルにより説明することができた。またこの数理モデルから、次式により自律神経機能年齢を定義することができる。

$$P(\text{age}) = \text{Putative age in autonomic nerve system}$$

$$= \frac{\sum_i R(\text{age}) \cdot F_i}{\sum_i F_i}$$

$$R(\text{age}) = \text{Representative age of } i$$

#### D. 考察

現在の疲労診断基準は主観的な症状をもとにした操作的診断法であり、客観性に欠けるため多くの医師からの信頼を得ることが出来ていない。したがって、各地の疲労診療は破綻状態にあり、数百万人に及ぶ慢性疲労患者が疲労診療体制の見直しを切望している。

また、2006年4月、労働安全衛生法が改定され、残業時間が100時間/月を超え、そして労働者が希望する場合には、産業医はその労働者に対しては過重労働に伴う過労死、メンタルヘルス障害の予防を目的に面談が義務化されている。現状は問診票を用いて疲労状態を推測しているに過ぎない。

本年度の研究結果C-2により、健康人マスタータに準拠した基準値が確定され、これにより客観的な自律神経機能異常評価系が明らかとなった。この基盤に基づき、順次蓄積される〔血液検査情報〕（アミノ酸分析、近赤外線分光解析、DNAチップ解析、酸化ストレス・抗酸化力評価（d-ROM、BAP）、ストレス関連ホルモン（ACTH、Cortisol、DHEAS））、〔唾液検査

情報〕（唾液Amylase、CgA、Cortisol、HHV-6、HHV-7のDNA量からの生物学的評価）、

〔生理学的検査情報〕（睡眠中の副交感神経系機能、覚醒・睡眠リズム解析、コンピューター化したクレペリン試験、2重負荷試験による脳機能解析）、〔問診表での主観的症狀並びに危険因子情報〕（疲労問診表、CES-D、Chalder Fatigue Scale）などとの関連を、統計学的に解析することが可能となった。これは、次に述べる、起立試験を伴う自律神経機能検査の標準化と併せ、客観的な身体的・精神的疲労を評価する診断法確立という全体目標を支えることができる。

起立試験を伴う自律神経機能検査において、従来の安静時のみの自律神経機能検査方法から、さらに踏み込んだ測定法が必要であった。また、安静時のみの機能検査では、自律神経機能代表値は1つまたは多くても3種で、概ね全体を表現できていたが、起立試験を伴う場合、LF/HFの動態に関してのみであっても、閉眼安静座位区間平均値、開眼安静座位区間平均値、起立後変動最大値、起立後変動最大値の半値を与える最大値前の時間（倍加時間）、起立後変動最大値の半値を与える最大値後の時間（半減期）、起立後30秒平均値、起立後30-60秒平均値、立位保持区間平均値という8種の特性値が必要であることが判明した。これは、客観的な評価を目指す上で、必要な対応であった。

健康人年齢別マスタータとポピュレーションバランスモデルから得た自律神経機能年齢測定法については、臨床の場で有効な説明指標になるとの指摘を受け、下記Hの項に示すよう、他の研究結果とともに、特許出願を準備している。

#### E. 結論

自律神経機能測定とその機能指標計算において、臨床において最も合理的な測定方法と計算方法を、周波数解析時系列単位の整合、起立試験区域での変動特性値定義について標準化した。また異常判定の基準値を健康人マスタータの解析から、二つの指標、LF/HFとTPから設定した。TPについては、ポピュレーションバランスを用い、加齢効果を数理的なモデルにより再現でき、自律神経機能年齢を定義できた。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

平成21年度内については、本事業に関連する研究発表はない。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

「労働負荷影響測定法（仮題）」国立大学法人横浜国立大学職務発明規則」に基づき届出、承継審査中

「抗疲労介入効果測定法（仮題）」国立大学法人横浜国立大学職務発明規則」に基づき届出、承継審査中

「自律神経機能年齢測定法（仮題）」国立大学法人横浜国立大学職務発明規則」に基づき届出、承継審査中

「過重活動による疲労の非侵襲的測定法（仮題）」国立大学法人横浜国立大学職務発明規則」に基づき届出、承継審査準備中

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
近藤一博	疲労のバイオマーカー: 唾液中ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)	渡邊 恭良	最新・疲労の科学	医歯薬出版	東京都	2010	76-80

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukuda S, Hashimoto R, Ohi K, Yamaguti K, Nakatomi Y, Yasuda Y, Kamino K, Takeda M, Tajima S, <u>Kuratsune H</u> , Nishizawa Y, <u>Watanabe Y</u> ,	A functional polymorphism in the disrupted-in-schizophrenia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome.	Life Sci.		追加分	2010 (In press)
Fukuda S., <u>Kuratsune H.</u> , Tajima S., Takashima S., Yamagutchi K., <u>Nsizawa Y.</u> , <u>Watanabe Y.</u>	Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined by the Temperament and Character Inventory.	Comr Psychiatry 2010 Jan-Feb	51 (1)	78-85	2010
Koyama H, Fukuda S, Shoji T, Inaba M, Tsujiimoto Y, Tabata T, Okuno S, Yamakawa T, Okada S, Okamura M, <u>Kuratsune H</u> , Fujii H, Hirayama Y, <u>Watanabe Y</u> , <u>Nishizawa Y</u>	Fatigue is a predictor for cardiovascular outcomes in patients undergoing hemodialysis.	Clinical Journal of American Society of Nephrology	51 (4)	659-666	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shigihara, Y., Tanaka, M., Tsuyuguchi, N., Tanaka, H., <u>Watanabe, Y.</u>	Hazardous nature of high-temporal-frequency strobe light stimulation: neural mechanisms revealed by magnetoencephalography	Neuroscience	166 (2)	482-490	2010
Sakudo A., <u>Kuratsune H.</u> , Katou Y.H., Ikuta K.	Secondary structural changes of proteins in fingernails of chronic fatigue syndrome patients from Fourier-transform infrared spectra.	Clinica Chimica Acta	402 (1-2)	75-78	2009
Sakudo A., Kato Y.H., Tajima S., <u>Kuratsune H.</u> , Ikuta K.	Visible and near-infrared spectral changes in the thumb of patients with chronic fatigue syndrome.	Clinica Chimica Acta	403 (1-2)	163-166	2009
Mizuma H., Tanaka M., Nozaki S., Mizuno K., Tahara T., Ataka S., Sugino T., Shirai T., Kajimoto Y., <u>Kuratsune H.</u> , Kajimoto O., <u>Watanabe Y.</u>	Daily oral administration of crocetin attenuates physical fatigue in human subjects.	Nutr Res.	29 (3)	145-150	2009
Matsuda Y., Matsui T., Kataoka K., Fukuda R., Fukuda S., <u>Kuratsune H.</u> , Tajima S., Yamaguti K., Kato YH., Kiriike N.	A two-year follow-up study of chronic fatigue syndrome comorbid with psychiatric disorders.	Psychiatry Clin Neurosci	63 (3)	365-373	2009
Tanaka M., Fukuda S., Mizuno K., Yoshida K., <u>Kuratsune H.</u> , <u>Watanabe Y.</u>	Stress and coping style are associated with severe fatigue in medical students.	Behavioral Medicine	35 (3)	87-92	2009



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakudo A., Kato Y.H., <u>Kuratsune H.</u> , Ikuta K.	Non-invasive prediction of hematocrit levels by portable visible and near-infrared spectrophotometer.	Clinica Chimica Acta	408 (1-2)	123-127	2009
<u>Nojima J.</u> , Iwatani Y, Ichihara K, Tsuneoka H, Ishikawa T, Yanagihara M, Takano T, Hidaka Y.	Acquired activated protein C resistance is associated with IgG antibodies to protein S in patients with systemic lupus erythematosus.	Thromb Res	124	127-131	2009
倉恒弘彦、田島世貴、 小川 正	女子大学生における疲労・抑うつと食生活、栄養摂取との関連について	Functional Food			2010 (印刷中)
倉恒弘彦、中富康仁、 神楽美香、田島世貴、 山口浩二、松井徳造、 西沢良記	慢性疲労症候群患者に対する1日2回服用タイプの補中益気湯の治療効果	Progress in Medicine			2010 (印刷中)
野島順三、宮川真由美、 児玉麻衣、本木由香里、 常岡英弘、市原清志、 野田裕治	自動分析装置BM-1650による酸化ストレス度の測定	医学検査			2010 (印刷中)
吉原一文、 <u>久保千春</u>	心身症とFunctional Somatic Syndrome (FSS) .	日本臨床	67 (9)	1652-1658	2009

