

F. 健康危険情報

これまでの研究で、特に問題となるものはない。

(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

あり (別紙4編)

2. 学会発表

特になし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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

事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな視覚情動刺激による
疲労や神経内分泌システムの変化に及ぼす影響（パイロットスタディ）

研究分担者 久保 千春（九州大学病院 病院長）

研究協力者 吉原 一文（自然科学研究機構 生理学研究所 博士研究員）

研究協力者 古川 智一（九州大学病院心療内科 助教）

研究要旨

香りは、疲労を含めた気分の状態を変化させることが知られ、その中でもラベンダーの香りは、気分だけでなく自律神経系やストレスマーカーを好ましい方向に変化させることが報告されている。また、ネガティブな情動刺激は、気分の状態や神経内分泌システムを好ましくない方向に変化させることが知られている。しかし、事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな情動刺激による疲労や神経内分泌システムにどのような影響を及ぼすかは、今までに報告されていない。そこで、本研究では、事前のラベンダーの香り暴露が情動視覚刺激による疲労を含めた気分の状態、自律神経機能および唾液中の内分ストレスマーカーの変化に及ぼす影響についてクロスオーバーデザインを用いて行った。

健康人12名（男性8名、女性4名、年齢22-36歳）を対象とした。実験の最初と最後には、疲労を含む気分の状態について日本語版POMS（Profile of Mood State）を用いて測定し、同時に唾液中のコルチゾールを測定するために唾液の採取を行った。また、実験中は、脈波を継続して測定した。実験の手順は、まず、座位にて10分間の閉眼安静の後、10分間ラベンダーまたは水のみ（プラセボ）を蒸散させ、それらの香りに暴露させた。その後、ネガティブおよびニュートラルな情動視覚刺激をランダムに50回/10分間×2セッション提示し、視覚刺激毎に心を乱された程度（1：全くない-9：最大）および皮膚コンダクタンス反応を測定した。情動視覚刺激が終了した後にも座位にて10分間の閉眼安静を行った。

その結果、ネガティブな情動視覚刺激によって心を乱された程度の平均値は、ラベンダーとプラセボとの間に有意差は認められなかったが、ラベンダーの香り暴露後にニュートラルな視覚刺激によって心を乱された程度は、プラセボの場合と比較して有意に低値であった。また、予想に反してラベンダーの香りによる有意な疲労感の低下は、認められなかった。自律神経・内分泌系の指標に関しては、ラベンダーとプラセボとの間に有意差は認められなかった。

本実験より、ニュートラルな視覚刺激直後に心が乱される程度は、事前のラベンダーの香りの暴露によって改善することが示唆された。しかし、事前のラベンダーの香りの暴露がネガティブな情動視覚刺激による疲労感を低下させない可能性が示唆された。

A. 研究目的

香りは、疲労を含めた気分の状態を変化させることが知られ、その中でもラベンダーの香りは、不安を低下させたり、ストレス後の気分を改善させたり、落ち着かせる効果が報告されている⁽¹⁾。これらの主観的な効果のほかにも、副交感神経系を亢進させたり⁽²⁾、精神的なストレスマーカーである唾液中のクロモグラニンAを低下させることが報告されている⁽³⁾。また、ネガティブな情動刺激は、気分の状態を増悪させたり、交感神経系を亢進させたり、内分泌ストレスマーカーであるコルチゾール値を上昇させることが知られている。しかし、事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな情動刺激による疲労や神経内分泌システムにどのような影響を及ぼすかは、今までに報告されていない。そこで、本研究では、事前のラベンダーの香り暴露が情動視覚刺激による疲労を含めた気分の状態、自律神経機能および唾液中のストレスマーカーの変化に及ぼす影響を調査することを目的とした。

B. 研究方法

健常人12名（男性8名、女性4名、年齢22-36歳）を対象とした。ラベンダーまたは水のみ（プラセボ）の暴露に関してクロスオーバーデザインを用いて実験を行った。1回目の実験と2回目の実験は1週間以上の間隔を空けた。

実験の最初と最後には、疲労を含む気分の状態について日本語版POMS（Profile of Mood State）を用いて測定し、同時に唾液中のコルチゾールを測定するために唾液の採取を行った。POMSの下位尺度には、T-A：緊張-不安、D：うつ、A-H：怒り-敵意、V：活気、F：疲労、C：混乱があり、活気以外のネガティブな下位尺度のスコアは、点数の高い方が、よりネガティブな状態であることを示す。

実験の手順は、まず、座位にて10分間の閉眼安静の後、10分間ラベンダーまたは水のみ（プラセボ）を蒸散させ、それらの香りに暴露させた。その後、部屋を移動し、ネガティブおよびニュートラルな情動視覚刺激をランダムに50回/10分間×2セッション提示した。視覚刺激毎に心を乱された程度（1：全くない-9：最大）および皮膚コンダクタンス反応を測定した。情動視覚刺激が終了した後にも座位にて10分間の閉眼安静を

行った。視覚刺激にはvalenceとarousalの情動賦活が標準化されたInternational Affective Picture System（IAPS, Lang et al., 2005）から選んだ。ニュートラルな情動刺激とポジティブな情動刺激を各100枚ずつ選び、それらを各50枚の2セットに分割して、どちらのセットを提示するかはラベンダーおよびプラセボの両方の場合でカウンターバランスをとった。視覚刺激の提示方法は、最初の4秒間、ニュートラルな情動刺激またはポジティブな情動刺激の写真が提示される。次の4秒間に、心を乱された程度（1：全くない-9：最大）を評価するためのスライドが提示され、被験者はその直前に提示された写真によって心が乱された程度をキーボードで入力する。それが終了すると、2-6秒の間隔があり、その後、次の写真提示となり、それが1セッションの中で50回繰り返される。

また、実験中は、脈波を継続して測定し、心拍変動の周波数解析を行った。パワースペクトル解析によるLF（低周波数成分）およびHF（高周波数成分）を用いて、HF成分を副交感神経機能、LF/HFを交感神経機能の指標として用いた。

心理学データ、皮膚コンダクタンス反応値、唾液中のコルチゾール値の検定には、ウィルコクソンの符号順位検定を用い、心拍変動の各項目（5分毎）については、repeated measures ANOVAを用い、有意水準を5%とした。

C. 研究結果

ネガティブな情動視覚刺激によって心を乱された程度の平均値は、ラベンダーとプラセボとの間に有意差は認められなかったが、ラベンダーの香り暴露後にニュートラルな視覚刺激によって心を乱された程度は、プラセボの場合と比較して有意に低値であった（図1）。

また、プラセボでは実験前後で、POMSにおける疲労のスコアは有意に低下したが、ラベンダーの香りでは実験前後で疲労のスコアは低下しなかったため、ラベンダーとプラセボとの間に有意差が認められた（図2）。

今回調査した自律神経系および唾液中のコルチゾール濃度の指標に関しては、ラベンダーとプラセボとの間に有意差は認められなかった（データ掲載せず）。

D. 考察

本研究では、事前のラベンダーの香り暴露が、ニュートラルな視覚刺激によって心を乱された程度が軽減することが明らかとなった。また、事前のラベンダーの香り暴露は、ネガティブな視覚刺激後の疲労を低下させない可能性が示唆された。

今回の実験で、ラベンダーによってネガティブな視覚刺激によって心を乱された程度が有意に低下しなかったのは、サンプルサイズが小さかったためと考えられる。しかし、ラベンダーの香りによってニュートラルな視覚刺激に対して心を乱される程度が低下したことは、ニュートラルな視覚刺激に対しても扁桃体の活動が上昇していると報告されている心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 患者に対するラベンダーの香り暴露の治療適応など今後のさらなる研究が期待される⁽⁴⁾。

また、予想に反して事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな視覚刺激後の疲労を低下させなかったが、その理由の1つとして、ラベンダーのリラクゼーション効果によって、脱力、だるさ、眠気などの要因が影響して、疲労感が低下しなかった可能性が考えられる。しかし、ネガティブな情動視覚刺激後の疲労は、事前のラベンダーの香りの暴露により低下しない可能性があるため、疲労の改善をターゲットにする場合には、ラットやサルにおいて疲労の改善効果が示唆されている緑の香りを用いるなど、さらなる調査が必要である^(5,6)。

E. 結論

ニュートラルな視覚刺激直後に心が乱される程度は、ラベンダーの香りの暴露によって改善することが示唆された。しかし、事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな情動視覚刺激後の疲労感を低下させない可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Lehrner J, Marwinski G, Lehr S, Jhren P, Deecke L. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav.* 86: 92-5, 2005.
- 2) Kuroda K, Inoue N, Ito Y, Kubota K,

Sugimoto A, Kakuda T, Fushiki T. Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-)-linalool, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states. *Eur J Appl Physiol.* 95: 107-14, 2005.

- 3) Toda M, Morimoto K. Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. *Arch Oral Biol.* 53: 964-8, 2008.
- 4) Brunetti M, Sepede G, Mingoia G, Catani C, Ferretti A, Merla A, Del Gratta C, Romani GL, Babiloni C. Elevated response of human amygdala to neutral stimuli in mild post traumatic stress disorder: neural correlates of generalized emotional response. *Neuroscience.* 168: 670-9, 2010.
- 5) Watanabe Y, Sasabe T, Yamaguti K, Kobayashi M, Yamamoto S, Kuratsune H, Sano K, Hatanaka A, Tsukada H, Onoe H. Prevention and/or recovery effects by green odor(s) on fatigue and green-odor-responsible brain regions as revealed by PET. *Chem Senses.* 30 Suppl 1: i268-9, 2005.
- 6) Aou S, Mizuno M, Matsunaga Y, Kubo K, Li XL, Hatanaka A. Green odor reduces pain sensation and fatigue-like responses without affecting sensorimotor function. *Chem Senses.* 30 Suppl 1: i262-3, 2005.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Yoshihara K, Hiramoto T, Sudo N, Kubo C. Profile of mood states and stress-related biochemical indices in long-term yoga practitioners. *Biopsychosoc Med.* 3; 5(1): 6, 2011. 06.
2. 学会発表
 - 1) Yoshihara K. A Psychosomatic Approach to Chronic Fatigue Syndrome. The 21st World Congress on Psychosomatic Medicine (Seoul, Korea), 2011. 08.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

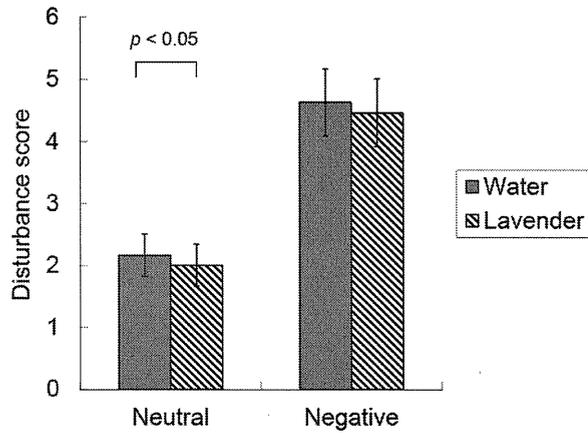


図1. ラベンダーまたは水（プラセボ）の蒸散後にネガティブまたはニュートラルな情動視覚刺激によって心を乱された程度の平均値（平均値±標準誤差）

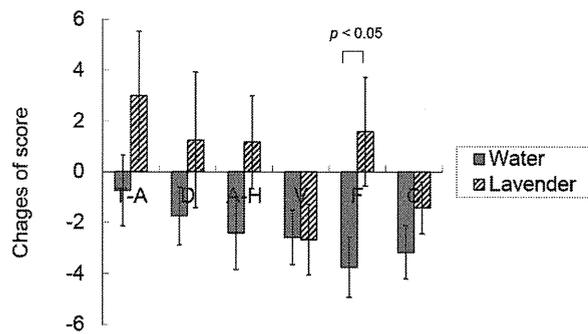


図2. ラベンダーまたは水（プラセボ）の蒸散前と実験後におけるPOMSの下位尺度のスコアの変化（平均値±標準誤差）。T-A：緊張-不安、D：うつ、A-H：怒り-敵意、V：活気、F：疲労、C：混乱。

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

慢性疲労症候群の各種診断基準の線維筋痛症患者への適応の問題点

研究分担者 松本美富士（藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科教授）

研究要旨

慢性疲労症候群の類似病態であり、しばしば相互に合併する線維筋痛症について、慢性疲労症候群の各種診断基準の適応の問題点について検討を行った。原発性線維筋痛症の24例（このうち慢性疲労症候群合併例は30.0%）について慢性疲労症候群の診断基準を適応してみると、CDC基準では最も偽陽性率（91.7%）が高く、旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近い値（41.7%）を示し、カナダ基準は比較的高い値（75.0%）を示していた。これら適合率の違いは、疲労の発症様式を急激な発症を必須とするか、除外疾患に線維筋痛症をどう扱うかによるものであった。したがって、慢性疲労症候群の診断に操作的診断基準を用いざるを得ない状況では類似疾患・病態の扱いと発症様式の取り扱いを明確に規定する必要があり、疲労科学の進歩を踏まえてより診断的バイオマーカーの開発が望まれる。

A. 研究目的

線維筋痛症は慢性疲労症候群と類似疾患であるとともに、しばしば相互に併発することが知られている。またこれら両疾患とその他の類似疾患を含めて機能性身体症候群（functional somatic syndrome; FSS, Wissely 1999）として分類されることもある。この概念に含まれる疾患は臨床像、病態の類似性、相互の合併のしやすさ、治療法の類似性があり、これら特徴を共通とする概念であり、共通の病因の存在をうかがわせるものである。これまでの疫学研究では慢性疲労症候群と線維筋痛症の相互の合併は20～50%とされているが、これは用いた慢性疲労症候群の診断基準によって大きく影響を受けることが推測される。両疾患の病因は不明であり、診断的バイオマーカーのないことから、いずれも臨床像から操作的診断にならざるを得ないのが現状である。したがって、操作的診断基準の作成や運用には慎重な姿勢が求められる。

そこで本研究は確定した線維筋痛症症例を既存の慢性疲労症候群の診断基準に適応すること

の問題点について検討を行い、将来より特異性の高い診断基準作成時の注意点を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は連続1カ月のリウマチ専門外来に受診した確定診断済の線維筋痛症患者24例の臨床データも用いた。年齢は27～78(48.7±17.3)歳、男：女=2：22であり、線維筋痛症発症からの経過年数は8カ月から14年であった。今回の症例の慢性疲労症候群合併頻度は30.0%（8/24例）であった。線維筋痛症の診断は米国リウマチ学会線維筋痛症分類基準（1990）を満たすものであった。

慢性疲労症候群の診断基準は旧厚生省改訂基準（1995）、米国CDC（Fukuda 1994）基準、日本疲労学会基準（2007）、およびカナダ症例定義（2003）を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は長崎大学動物実験委員会（IACUC）による許可を受け、長崎大学動物実験指針およ

び疼痛実験に対する国際委員会で定められる方に準じて実施した。(承認番号:0706130596号)

C. 研究結果

今回の線維筋痛症患者24例の慢性疲労症候群の各種診断基準を満たす頻度は、旧厚生省基準:41.7% (10/24例)、米国CDC基準:91.7% (22/24例)、しかし線維筋痛症を除外すると0% (0/24例)、日本疲労学会基準:41.7% (10/24例)、カナダ基準:75.0% (18/24例)であった。4つの基準をすべて満足するものは37.5% (9/24例)、3つ、2つ、あるいは1つの基準を満足するものは、それぞれ4.2% (1/24例)、33.3% (8/24例)、20.8% (5/24例)、いずれの基準も満足しないものは4.2% (1/24例)であった。旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近く、米国CDC基準は線維筋痛症を除外しなければ基準の満足度は高く、線維筋痛症を除外すれば、24例すべてが基準から外れている。

各診断基準の問題点は旧厚生省基準は除外疾患に線維筋痛症を含めていないことから、基準を満たせば慢性疲労症候群との併発を認めることとなり、発症様式を「主たる症状が数時間から数日の間に出現」と規定しているが、症状クライテリア(症状基準)11項目の一つであり、発症様式は必須ではない。米国CDC基準の発症様式は「新たに明確に発症したものと定義しており、急性発症の規定はない。除外病態・疾患については「医学的に説明がつかない」と規定しており、線維筋痛症の取り扱いが明確でない。日本疲労学会指針は除外疾患に含まれず、線維筋痛症との併存を認めているが、発症様式を「新しく発症したものであり、急激に始まった」と規定し、必須項目となっている。カナダ症例定義では線維筋痛症の併存を認め、発症様式は「新規に発症」と規定し、急性発症は必須でない。

D. 考察

今回自験リウマチ専門外来に1ヶ月間に受診した線維筋痛症の連続症例の24例を既存の慢性疲労症候群の各種診断基準を適合度について予備的検討を行ったものである。今回用いた24例の慢性疲労症候群併発頻度は30.0% (8/24例)であったが、発症から受診までの期間8カ月から14年の間の臨床像を慢性疲労症候群の診断基準に当てはめたものであった。各基準で激しい疲労

の出現、発症様式が急性発症と定義するか、新規、新たな出現と規定するか、あるいは急性発症を必須とするか、併存疾患に線維筋痛症を含めることを積極的に記載しているかの2点が基準の適合度を決定する項目であった。他の項目はいずれの基準でも慢性疲労症候群、線維筋痛症いずれにも共通性の高い臨床像であった。今回の予備的検討から線維筋痛症、慢性疲労症候群は機能性身体症候群(Wissely 1999)に含まれることから当然の結果であり、現在の両者の診断基準(分類基準、診断指針、症例定義)は特客的所見・項目が乏しく、いずれも操作的診断基準であることの限界を物語っており、ある意味では止む得ない結果である。しかし、操作的診断基準作成に当たっては、対照となるdisease controlを十分に吟味し、どのような病態を含めるかがその基準の感度、特異度のために重要である。今回の線維筋痛症、慢性疲労症候群は極めて相互に類似性の高い機能性身体症候群であることから、併存の定義付けは重要な点である。今後、病因・病態解析が進歩し、疾患特異的バイオマーカーが発見・同定され、操作的診断基準から病因・病態に基づいた客観的診断基準の策定が期待される。

さらに最近、線維筋痛症の診断基準が20年ぶりに改訂され、米国リウマチ学会診断予備基準(2010)が提案された。この基準は線維筋痛症の唯一の理学的所見で客観的指標である圧痛点を除外したことが一つの特徴であり、慢性疼痛の身体への拡大度と疼痛以外の身体症状、身体症状、精神症状の組み合わせからなる。したがって、この基準を慢性疲労症候群に適応した場合の過剰診断の可能性が懸念されるが、現在他の厚生省研究班で本邦人での検証が計画されている。

E. 結論

慢性疲労症候群の類似病態である線維筋痛症を操作的診断基準である各種慢性疲労症候群基準の適合性について予備的検討を行った。その結果、各基準で激しい疲労の発症様式(急性、急激な発症)と併存疾患に線維筋痛症を除外するか否かの2点によって両者の合併頻度が大きく影響を受けることが明らかにされた。操作的診断基準の限界であり、今後病因・病態に基づいたバイオマーカーの同定・開発により客観的指

標を取り入れた本研究班の課題である診断基準の策定が期待される。

2. 実用新案登録
なし

F. 健康危険情報

特になし

3. その他
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本美富士：本邦における線維筋痛症の実態と問題点. 日本疲労学会誌 2011；6（2）：65-72.
- 2) 松本美富士：痛風結節の治療. カレントセラピー 2011；29（7）：644.
- 3) 松本美富士：慢性疲労症候群/線維筋痛症. 治療 2011；93臨時増刊号：176-177.

2. 学会発表

- 1) 松本美富士：線維筋痛症の本邦の実態と最近の進歩. 第45回日本ペインクリニック学会レフレッシュャーコース5. 愛媛, 2011.
- 2) 松本美富士, 岡博, 西岡久寿樹：本邦リウマチ医における線維筋痛症診療実態. 第55回日本リウマチ学会総会学術集会, 神戸, 2011.
- 3) 松本美富士：線維筋痛症. 日本神経学会東海北陸教育研修会, 名古屋, 2011.
- 4) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 第21回日本脊椎・関節炎学会教育講演, 岡山, 2011.
- 5) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 第2回城北線維筋痛症研究会特別講演, 東京, 2012.
- 6) 松本美富士：リウマチ性疾患の基礎と臨床. 生体調節機構制御学会第252回定例講習会, 名古屋, 2011.
- 7) 松本美富士：リウマチ白書2010からみたわが国のリウマチ患者の実態. Medical Tribune 医学セミナー「Bone Master Course」, 名古屋, 2011.
- 8) 松本美富士：線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛と機能性リウマチ性疾患. 第1回長崎疼痛フォーラム, 長崎, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

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

労働者の慢性疲労に関する疫学的調査

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

慢性疲労症候群（CFS）の診断には臨床症状を中心とした診断法として、厚生省CFS診断基準（1991）が用いられている。既に20年を経過し、慢性疲労に陥るメカニズムには就労をめぐる社会環境や生活習慣が大きく影響することが知られてきた。本調査研究では、今日的な危険因子の抽出、解明を目的とした質問紙調査を実施し、各種属性における特性を明らかにした。

A. 研究目的

本研究では、労働者の慢性疲労状況を把握するための質問紙調査において、定量的な設問である労働時間と睡眠時間の長短に主眼をおき、就労状況、生活習慣、疲労に関する意識との関連を探った。最終的には、これらの「目に見えて誰でもわかる」定量的な指標から、慢性疲労状態に関する予防的な判定水準を導出することを目的とする。

B. 研究方法

方式：郵送による紙ベースの調査用紙による回答と、インターネット上で特設サイトを作成して、そのURLをEメール等によって告知し、回答を促すWeb調査の2通りで行った。

郵送配布総数：5400部、Web調査：600件案内配信、回収有効回答数：2665部、回収率：44.4%。

調査期間：2011年2月～5月、震災を含む3月から4月にかけては一般の就労状況も変則的であったことから、調査期間からは除外した。

対象地域：東京・大阪の近在都府県にわたり、就労産業、職務内容のバランスを考慮して配信した。

設問の構成は、大項目3カテゴリ、中項目で47設問、小項目の総数が155項目であった。

分析に際しては、調査回答時期での週あたりの労働時間（所定労働時間、所定外（賃金対象残業）、持帰り仕事・サービス残業（賃金非対象、以下、持・サ労働と略す））と一日の平均的睡眠時間の回答を軸に、性別、年齢等の基本属性のほか、運動の頻度や飲酒・喫煙といった生活習

表1. 回答者の労働時間と睡眠時間

労働時間（週あたり）	平均（分）	標準偏差
全体（N=1552）	2718	549
所定労働時間のみ（N=500）	2372	207
所定+所定外労働時間（N=536）	2806	554
所定+所定外+持帰り・サービス（N=290）	3052	673
所定+持帰り・サービス（N=226）	2845	475
睡眠時間（平日1日あたり）	平均（分）	標準偏差
全体（N=1366）	374	55
所定労働時間のみ（N=283）	385	54
所定+所定外労働時間（N=311）	378	55
所定+所定外+持帰り・サービス（N=172）	365	57
所定+持帰り・サービス（N=141）	361	56

慣属性、疲労・ストレスに対する意識属性ごとの傾向を集計した。また、労働時間・睡眠時間それぞれの平均を基準とした長時間群－短時間群について、疲労に関する自覚症状評価設問(30項目)での回答からそれぞれ因子分析を行った。

すべての参加者に対して、倫理面への配慮として、研究への参加承諾を得てから質問紙回答を実施した。

C. 研究結果

回答者の労働時間と睡眠時間に関する基本的な統計量を表1に示した。なお、この調査における有効回答数は2666部で、労働時間、睡眠時間に関する設問の完答回答数はその約半数であった。

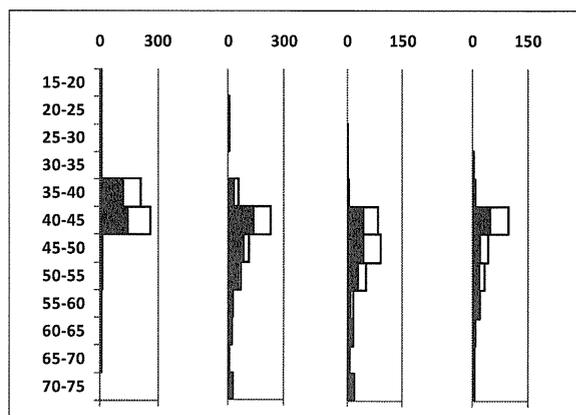
回答者全体での週あたりの平均労働時間は45時間18分で、平均睡眠時間は6時間14分であった。労働時間の内訳を詳細にみると、「所定労働時間のみ」の回答者と所定外、持・サ労働を含む回答者では、「所定労働のみ」の回答が8時間労働を厳守しているのに対し、所定外では1日あたり約1時間半の残業があり、持・サ労働を含む回答者では超過労働が約2時間であった。

睡眠時間は、労働時間との関連でみると、「所定労働時間のみ」の回答者で、最長で約6時間半、最短で約6時間と30分の差が生じていた。

図1には労働時間、図2には睡眠時間の度数分布を示した。週40時間を基準とする「所定労働時間のみ」、月内40時間を目安とする所定外労働時間を加えたパターンでの回答数はほぼ同じで、残業は長時間におよぶほど数を減らしていた。しかし持・サ労働を加えたパターンでは40-45時間の平均時間帯よりも長時間の回答者が増えており、割合としては所定、所定外の半分だが、長時間側にシフトした形で、各時間帯で似たような分布であった。

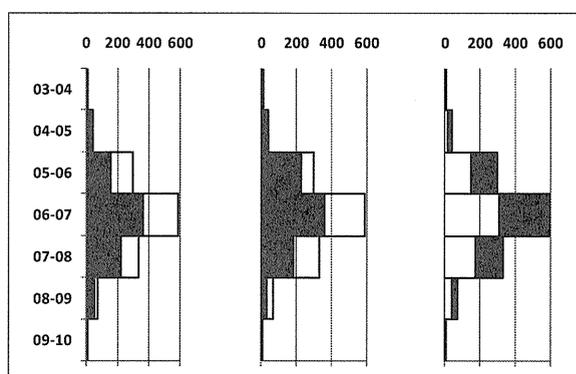
「疲れやだるさ」に関する回答との関連では、長時間側でも疲労－健康群の割合は同数か疲労群が多い傾向が変わらず、労働時間の長短だけに依らない要素が存在することが伺えた。

一方、睡眠時間では平均を中心に正規型の分布をしており、疲労とだるさの訴えや快眠の程度ではどの時間帯でも疲労－健康群、快眠－不眠群が同数でみられており、睡眠時間の長短に



左より、「所定 労働時間のみ」、「所定+所定外」、「所定+所定外+持帰り仕事・サービス残業」、「所定+持帰り・サービス」
性別－男性：■、女性：□、縦軸は5時間毎の時間帯区分

図1. 週あたり労働時間（性別）



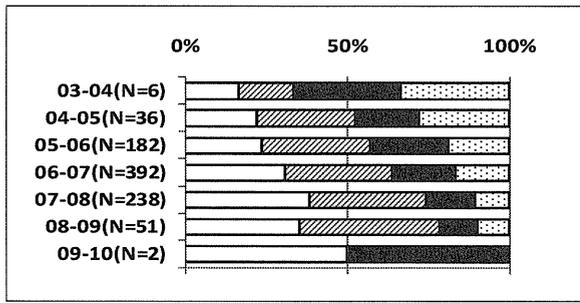
左：性別－男性：■、女性：□
中：疲労やだるさ－疲れている：■、疲れていない：□
右：快眠の程度－よく眠れた：□、あまりよく眠れなかった：■
縦軸は1時間毎の時間帯区分

図2. 平日の睡眠時間（性別、疲労、快眠の程度）

依らず疲労が慢性化している様子が伺えた（図2）。

労働時間パターンからみた睡眠時間の割合では、労働時間が延びれば、その分、余暇時間や睡眠時間が圧迫されることになる道理に従い、所定労働時間群と所定外+持・サ労働時間群がきれいに逆傾向で、睡眠時間の長短を分けた（図3）。

図4には、疲労自覚症状の評価設問に関して、



所定：□、所定+所定外：▨、
 所定+所定外+持・サ：■、所定+持・サ：▤
 図3. 労働時間パターン別にみた睡眠時間

労働時間パターン群、睡眠時間の長短での因子抽出を行い、その因子構成要素項目の順列変動を検討した結果を示した。労働時間については、所定労働時間パターンの長時間群で身体部位不調の因子が上位に変位したほか、短時間群での憤怒の因子が上位に移行した。所定外+持・サ労働パターンでは長時間群で同じく憤怒、身体

部位不調の因子が上位に移行していた。睡眠時間の長短では、大きな違いはないが、身体部位不調の因子が共に下位に移行しているほか、睡眠短時間群で憤怒の因子が上位に変位していた。

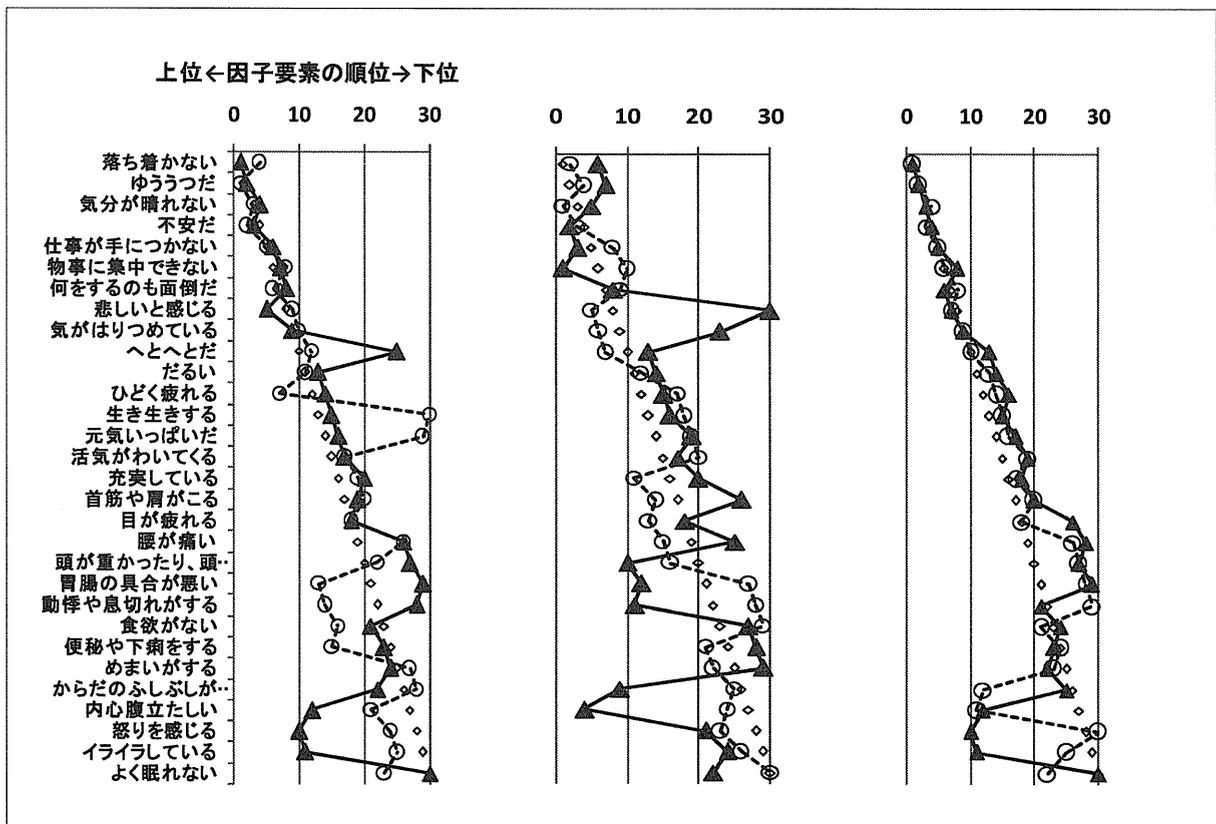
D. 考察

賃金対象外の持・サ労働において睡眠時間を短くする傾向が顕著であった点は注目に値する。

労働時間や睡眠時間は、定量的に計りやすい指標であるが、それぞれ長いなり、短いなりの疲労の要因を別に有していることが伺え、単純にその長短だけでは慢性疲労の原因を特定することは難しい。

E. 結論

労働時間と睡眠時間を同時に捉えた場合、それぞれが、相補的に連動していることは間違はなく、そこに影響しているであろう生活習慣や疲労・ストレスに対する意識属性のパターンと



左：所定労働時間のみ、中：所定+所定外+持帰・サービス
 平均時間以上（長時間、リスク高）：▲、平均時間以下：○
 右：睡眠時間

平均時間以下（短時間、リスク高）：▲、平均時間以上：○

図4. 労働時間・睡眠時間の長短からみた疲労自覚症状の因子順列の変動

の併用によって、現状の労働時間や睡眠時間の在り方を見直すことは可能であることが伺え、予防的対応のためのチェックポイントの起点としての有用性は高いと言える。

G. 研究発表

酒井一博, 松田文子, 池上 徹, 竹内由利子：
質問紙調査結果からみた労働者の慢性疲労要因の構造, 日本人間工学会第53回大会, 演題提出済み, 2012.

池上 徹, 酒井一博, 松田文子, 竹内由利子：
労働時間と睡眠時間を指標とした労働者の慢性疲労の判定水準に関する試み, 日本人間工学会第53回大会 (演題提出済み), 2012.

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

運動負荷が酸化ストレスおよび抗酸化能に及ぼす効果に関する研究

研究分担者 局 博一（東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻）

研究要旨

運動負荷は生体のエネルギー代謝を刺激すると同時に酸化ストレスをもたらすことが知られている。本研究では、運動負荷による血液の酸化ストレスならびに抗酸化能の変化、また心拍、自律神経機能の変化を明らかにする目的で、運動能力が高いことで知られている馬（サラブレッド種など）を用い、血液のd-ROMs（酸化ストレス指標）、BAP（抗酸化能指標）の変化を観察した。その結果、トレッドミル運動によって、115%VO₂max、2分間の強い運動負荷では、d-ROMs値およびBAP値が有意に上昇したが、運動終了30分目ではほぼ運動前のレベルに戻る事が明らかになった。一方、115%VO₂max、30秒走の運動負荷および馬場での軽運動（速歩）では、BAP値が運動直後に軽度の上昇する傾向が示されたに留まった。心拍数および自律神経活動（LF、HFパワー）は、運動負荷時に明瞭に上昇し運動負荷の終了とともに速やかに低下した。水素水を2日間飲水摂取後の馬では、運動前、運動直後、運動終了30分目を通じてBAP値が上昇し、d-ROMs/BAPは、運動終了30分目で低下する傾向が示された。これらの結果より、運動負荷量の増大に伴って酸化ストレスおよび抗酸化能が上昇すること、健康な個体では酸化ストレスと抗酸化能のバランスが運動負荷によっても維持されること、また機序は不明であるが、水素水の摂取は弱いながらも抗酸化能を高める方向に作用することが示唆された。

A. 研究目的

スポーツ科学分野では、オーバートレーニングなどの激しい運動負荷は生体に活性酸素（ROS）の増加をもたらすことで、筋肉などの疲労の一原因となり、また疲労からの回復遅延を招くことが知られている。一方、適度な運動負荷は全身のエネルギー代謝を適度に刺激することで心肺機能の向上、免疫力（抗病性）の充進、抗酸化能の上昇、自律神経バランスの向上など、健康を良好に維持する上で有益に働くものと思われる。本研究では、動物において強度の異なる運動負荷を与えた際の酸化ストレス（d-ROMs）および抗酸化能（BAP）の変化およびその他の生理学的変化を観察することで、これらの運動ストレスおよび疲労回復の指標としての有用性

を検討した。

B. 研究方法

I. 馬の強運動負荷による酸化ストレス、心拍数、血液生化学値の変化

1) 供試動物

馬（サラブレッド、成馬）5頭を用いた。

2) 実験プロトコール

馬専用のトレッドミル（傾斜6%）を用いて、一定の運動負荷を与えた。10分間のウォーミングアップ（1.7m/sec→3.5m/sec→1.7m/sec）の後、115%VO₂maxの強度（走速度11～13.5m/s）で30秒間および2分間の強運動（キャンター）を負荷した。強運動の直前、直後と強運動終了30分後に頸静脈より採血を行った。

3) 血液の活性酸素および抗酸化能測定

上記の採血で得られた血液から血清中の活性酸素・フリーラジカル量 (d-ROMs試験) および抗酸化能を (BAP試験) をフリーラジカル解析装置 (FREE, ウィスマー社) を用いて調べた。d-ROMsは活性酸素やフリーラジカルによる代謝物であるヒドロペルオキシド (R-OOH) 量を測定することで得られる指標である。測定は呈色法に依って、2価鉄および3価鉄を反応させて得られたアルコキシラジカル (R-O[•]) とペルオキシラジカル (R-OO[•]) にN,N-ジエチルパラフェニレンジアミン (クロモゲン基質) を作用させて得られる最終物質 [A-NH2]⁺を測定することで得られる。BAPは、標本中の還元物質 (抗酸化物質) 量を3価鉄 (FeCl³⁺) が2価鉄 (FeCl²⁺) に還元されることを応用して測定される。

4) その他の指標の測定

上記の指標のほか、心拍数、血液ヘマトクリット値、血糖値、乳酸値、クレアチニンキナーゼおよび酸素消費量を測定した。

II. 馬の軽運動負荷による酸化ストレス・抗酸化能、心拍数、自律神経活動の変化と水素水摂取の効果

馬 (クリオージョ、サラブレッド、セルフランド) を用いた。特製の水素水生成装置を用いて電気分解法により製造した水素水を厩舎内で2日間自由飲水させた。平均飲水量は25.3L/頭/日であった。水素水は空気に触れると水素分子が発散しやすくなるため、朝飼、夕飼の時刻を中心に常に新鮮な水素水を給与できるようにした。馬の軽運動負荷は、周辺環境が静かな馬場 (約25×35m) を用いて、乗馬経験が豊かな騎乗者の乗馬によって、安静5分→速歩5分→安静5~10分→速歩5分→安静 (30分まで) の順で運動負荷を行った。この間、馬の心電図 (A-B誘導) をテレメトリー法またはデータログ法で記録した。

C. 研究結果

I. 馬の強運動負荷による酸化ストレス・抗酸化能、心拍数の変化と水素水摂取の効果

1) 酸化ストレス・抗酸化能の変化

a. 30秒走

酸化ストレスを表すd-ROMs値 (平均値 ± 標準偏差、U.CARR) は、運動前、運動終了直

後、運動終了後30分目において、それぞれ151 ± 36.8、155 ± 33.6、144 ± 30.5を示したが有意な変化ではなかった。抗酸化能を表すBAP値 (平均値 ± 標準偏差、μmol/L) は、それぞれ2682 ± 89.4、2876 ± 164.2、2596 ± 268.2を示し、運動終了直後は運動終了後30分目に比べて有意 (P<0.05, paired t-test) に高い値を示した。一方、酸化ストレスと抗酸化能の比を表すd-ROMs/BAP値は運動前、運動直後および運動後30分目で一定しており、有意な変化は認められなかった。

b. 2分走

d-ROMs値は、運動前、運動終了直後、運動終了後30分目において、それぞれ153 ± 34.2、178 ± 39.2、155 ± 36.4であり、運動直後は運動前および運動終了後30分目に比べて有意 (P<0.01, paired t-test) に高い値を示した。BAP値は、それぞれ2638 ± 333、3540 ± 258、2949 ± 228を示し、運動直後は運動前および運動終了後30分目に比べて有意 (P<0.01, paired t-test) に高い値を示した。また、運動終了後30分目においてBAP値は低下したものの運動前にくらべて比較的高いレベルを示した。BAP/d-ROMs値は運動前 (18.2) に比べて運動直後 (20.7) および運動終了30分目 (20.0) でやや高い値が示されたが、有意差ではなかった。

2) 心拍数、酸素消費量

30秒走における最高心拍数 (平均値 ± 標準偏差) は184.2 ± 16.7、2分走における最高心拍数は205.8 ± 14.2であった。

30秒走における酸素消費量 (平均値 ± 標準偏差、ml/kg/min) は129.2 ± 14.7、2分走における酸素消費量は159.1 ± 16.7であった。

3) 血液生化学値

各指標における運動前、運動直後、運動終了後30分目の変化 (平均値) を下記に示す。

a. ヘマトクリット値 (%)

30秒走: 42.9→51.8→41.1

2分走: 39.3→59.4→45.1

b. 血糖値 (mg/dl)

30秒走: 103.8→117.5→107.3

2分走: 105.4→125.3→127.1

c. 乳酸値 (mmol/L)

30秒走: 0.65→6.3→2.3

2分走: 0.58→27.5→12.2

d. クレアチニンキナーゼ (IU/L)

2分走：191→214→201

II. 馬の軽運動負荷による酸化ストレス、心拍数、自律神経活動の変化と水素水摂取の効果

1) 酸化ストレス・抗酸化能の変化

d-ROMs値は運動負荷（速歩）によって軽度上昇し、運動終了後30分目には低下する傾向を示したが、これらの変化に有意差はなかった。水素水摂取の影響に関しては、d-ROMs値は運動前、運動直後、運動後30分目を通して水素水摂取後は水素水摂取前に比べてやや高い傾向が示されたが、水素水摂取前後で有意差はなかった。一方、BAP値に関しては運動前、運動直後および運動後30分目のいずれにおいても水素水摂取後は水素水摂取前に比べて有意（ $P<0.05$ ）に高かった（運動前：2746 v.s. 2265、運動直後：3029 v.s. 2532、運動後30分目：3208 v.s. 2451）。

d-ROMs/BAP値は運動前、運動直後および運動後30分目で有意な変化は示されなかったが、運動後30分目において水素水摂取後は摂取前に比べて値が小さくなる傾向が示された（ $P=0.08$ ）。

2) 心拍数、自律神経活動（HRV）の変化

心拍数は運動負荷（速歩）によって増加（運動前38～40bpm、運動中135～140bpm）し、運動負荷後5分目には58～60bpmにまで回復した。これらの心拍数の変化に対する水素水摂取の影響は認められなかった。自律神経活動は運動開始後にLFパワー、HFパワーがいずれも上昇し、運動終了後は低下した。LF/HF比は運動開始直後に上昇したが、その後は低下する傾向を示した。これらの変化に対する水素水摂取の一定した影響は認められなかった。

D. 考察

激しい筋運動は活性酸素やフリーラジカルの大幅な増加をもたらすことで筋細胞の炎症性障害や筋疲労を起こすものと考えられている（Fielding R. A. et al., 1997; Duarte J. A. et al., 1993; Powers S. K. et al., 1999; Sacheck J. M. and Blumberg J. B., 2001; König D. et al., 2001; Close G. L. et al., 2004; Aoi W. et al., 2004）。また、精神的ストレスや精神疾患と活性酸素との関連性に関する研究もなされている（Atanackovic D. et al., 2002; Mahadik S. P. et al., 2001; Zhou F.,

2007; Myint A. M. et al., 2012）。

本研究では、馬への強い運動負荷において、30秒走ではd-ROMsは有意な変化を示さなかった反面、BAPは運動直後に軽度の増加を示した。このことから30秒走では活性酸素およびフリーラジカルの産生が軽度であり、抗酸化能が上昇することによって酸化ストレスの上昇が抑制されているものと思われる。一方、2分走では運動直後のd-ROMsおよびBAPはいずれも有意に上昇した。このことから2分走においては明らかに高い酸化ストレスが生じているものと思われる。d-ROMsは運動後30分目で運動前のレベルに完全に戻ったが、BAPは30分後も運動前の値（2637.7）に比べて比較的高い値（2949.1）が保たれた。このことは強運動下での抗酸化能（BAP）の上昇は運動負荷とほぼ同時に起こり、その効果は運動終了後もしばらく持続することが示唆された。一方、BAP/d-ROMs値は運動直後および運動後30分目では運動前に比べてやや高い値が示されたが有意差ではなかった。このことから健康馬では運動によって酸化ストレスが上昇しても同時に抗酸化能が高まることで、酸化ストレスを緩和するようにバランスが維持されるものと考えられる。

Eaton（1992）のトレッドミルを使った基礎実験結果を参考にすると、馬の全力疾走での30秒走は解糖系による無酸素呼吸の割合が約60%（推定）と比較的多いが、2分走では有酸素呼吸の割合が約80%（推定）にまで高まるものと思われる。本研究では、血中乳酸値の最高が30秒走で6.5mmol/L、2分走で27.5mmol/Lであった。サラブレッドの血中乳酸蓄積開始点（OBLA）の乳酸濃度が約4mmol/Lであることを考慮すると、全力疾走ながら30秒走でのエネルギー（ATP）要求は小さく、反面、2分走ではエネルギー要求が著しく高くなることが示唆される。

本研究において30秒走では、d-ROMs値の明瞭な増加が認められなかった原因として、還元作用を持つ物質の活性上昇によって活性酸素の増加が抑制されていることが考えられる一方、有酸素呼吸による活性酸素の発生量自体がそれほど多くないことが要因である可能性が考えられる。一方、2分走では、有酸素呼吸による活性酸素の発生量が多くなり、そのことがd-ROMs値の増加をもたらすものと推測される。BAP値は

血液中のアルブミン、トランスフェリン、セロプラスミン、ビリルビン、尿酸、還元グルタチオン、カタラーゼなど還元作用を有す物質（電子供与）の全量を示すと考えられることから、2分走ではこれらの物質のいずれかの動員が大きくなり抗酸化に働くものと考えられる。このような抗酸化作用は運動中のみならず運動後もしばらくは持続することで、生体の細胞、組織を過酸化から保護し、炎症の抑制や組織傷害からの回復を早める意義が存在するものと考えられる。

本研究において馬の軽運動負荷による酸化ストレス測定では、軽運動（5分間の速歩）によってd-ROMs値が軽微に増加したものの有意差はみられなかった。一方、運動直後および運動後30分目でBAP値はd-ROMs値にくらべてやや増加の程度が大きかった。水素水摂取後のBAP値は水素水摂取前にくらべて運動前、運動直後、運動終了後30分目のいずれにおいてもBAP値が有意に高かった。最近行ったサラブレッド5頭を用い一定条件のトレッドミル運動負荷を与えた予備実験においても水素水摂取によってBAP/d-ROMs比が高くなる傾向がみられている。水素水は水素が分子状態で水に溶け込んでいるとされ、その生体作用の詳細は不明であるが何らかの機序によって生体の還元能を高める方向に作用している可能性が示唆される。

馬の心拍数は運動負荷中に明瞭に増加し、運動終了後は速やかに減少した（強運動負荷の場合、5頭のサラブレッドの平均値で運動前76.2bpm、運動終了後30分で82.2bpm）。これらの心拍数変化に対する水素水摂取の効果は認められなかった。また、心拍変動解析による自律神経活動は運動中、LFパワーおよびHFパワーが上昇する傾向が認められた。今回実験に使用された馬はいずれも健康な個体であったため心拍反応や自律神経反応が明瞭であった。しかしながら、馬の場合もヒトのアスリートの場合と同様にオーバートレーニングによる持続的な疲労症状（食欲減退、筋腱損傷、筋疲労回復遅延、安静時高心拍など）が観察されることがあり、そのような馬はトレーニング効果が減退し、競走成績も振るわないことが知られている。そのため、安静時の心拍数や自律神経緊張バランスの測定、また今回の実験で行われたような血液の

酸化ストレスや抗酸化能のモニターを行うことは疲労レベルの把握や回復過程の把握に有意義であると思われる。

E. 結論

本研究では、馬の運動負荷による酸化ストレス、抗酸化能の変化を中心に調べ、また水素水摂取の効果調べた。その結果、運動強度が高い運動負荷においては、血中の酸化ストレス指標であるd-ROMs値および抗酸化能指標であるBAP値が有意に上昇することが明らかになった。また、水素水摂取は弱いながらも抗酸化能を高める方向に作用する可能性が示唆された。心拍数および自律神経機能に対する水素水の効果は現在のところ不明であった。

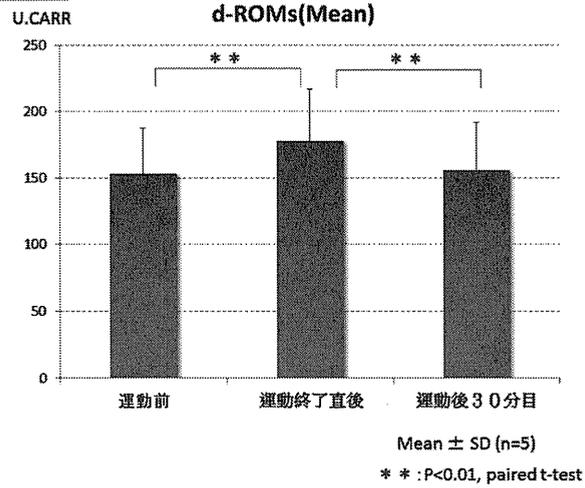
F. 研究業績

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
局 博一、遠藤麻衣子、花房真和、真鍋 昇.
ウマおよび騎乗者の乗馬運動負荷効果に関する研究～心拍・自律神経・酸化ストレス反応と水素水摂取の影響（中間報告）第4回日本動物介在教育・療法学会 2011. 10. 15（東京）.

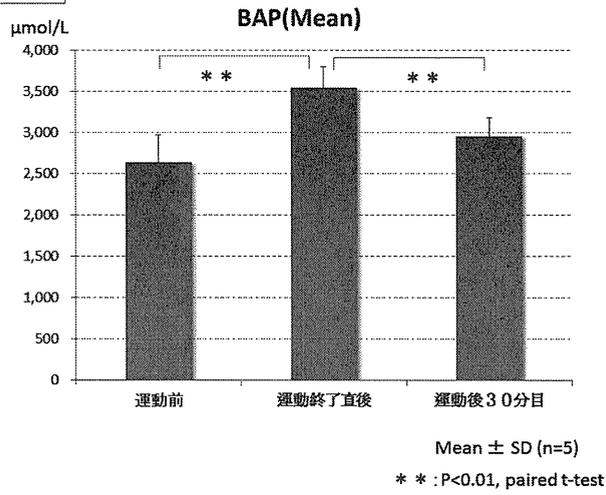
H. 知的所有権の取得状況

1. 特許所得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

2分走



2分走



2分走

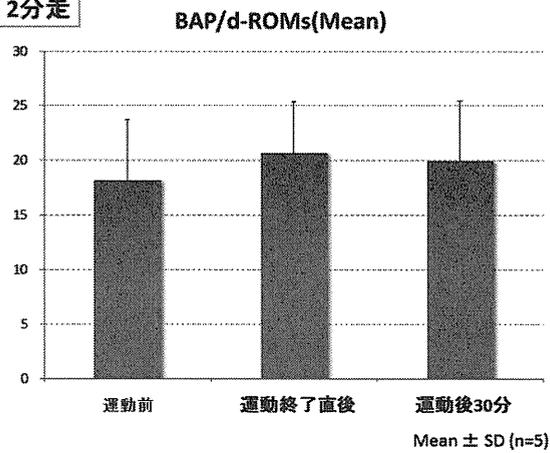


図1. サラブレッドの超最大運動（2分走）における酸化ストレス、抗酸化能の変化

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

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
Nojima J, Motoki Y, Tsuneoka H, Kuratsune H, Matsui T, Yamamoto M, Yanagihara M, Hinoda Y, Ichihara K.	'Oxidation stress index' as a possible clinical marker for the evaluation of non- Hodgkin lymphoma.	Br J Haematol.	155	528-530	2011
Tanaka M, Mizuno K, Yamaguti K, Kuratsune H, Fujii A, Baba H, Matsuda K, Nishimae A, Takesaka T, Watanabe Y.	Autonomic nervous alterations associated with daily level of fatigue	Behav. Brain. Funct	7(1)	46	2011
Mizuno K, Tanaka M, Yamaguti K, Kajimoto O, Kuratsune H, Watanabe Y	Mental fatigue caused by prolonged cognitive load associated with sympathetic hyperactivity	Behav Brain Funct	7(1)	17	2011
Tanaka M, Shigihara Y, Watanabe Y.	Central inhibition regulates motor output during physical fatigue	Brain Res	1412(20 11)	37-43	2011

Mizuno K, Tanaka M, Fukuda S, Yamano E, Shigihara Y, Imai- Matsumura K, <u>Watanabe Y.</u>	Low visual information- processing speed and attention are predictors of fatigue in elementary and junior high school students	Behav Brain Funct	7(1)	20	2011
Tanaka M, <u>Watanabe Y.</u>	Neural compensation mechanisms to regulate motor output during physical fatigue	Brain Res	1395(20 11)	46-52	2011
Mizuno K, Tanaka M, Fukuda S, Imai- Matsumura K, <u>Watanabe Y.</u>	Relationship between cognitive functions and prevalence of fatigue in elementary and junior high school students	Brain Dev	33(6)	470-479	2011
Tsutsumi K, Tanaka M, Shigihara Y, <u>Watanabe, Y</u>	Central regulation of physical fatigue via mirror visual feedback	Eur J Sport Sci			2011
Mizuno K, Tanaka M, Yamaguti K, Kajimoto O, <u>Kuratsune H,</u> <u>Watanabe Y.</u>	Mental fatigue caused by prolonged cognitive load associated with sympathetic hyperactivity.	Behav Brain Funct	7	17	2011

Tanaka M, Mizuno K, Yamaguti K, Kuratsune H, Fuji A, Baba H, Matsuda K, Nishimae A, Takesaka T, Watanabe Y.	Autonomic nervous alterations associated with daily level of fatigue.	Behav Brain Funct	7	46	2011
Mizuno K, Tanaka M, Fukuda S, Yamano E, Shigihara Y, Imai- Matsumura K, Watanabe Y.	Low visual information-processing speed and attention are predictors of fatigue in elementary and junior high school students	Behav Brain Funct	7(1)	20	2011
Yoshihara K, Hiramoto T, Sudo N, Kubo C.	Profile of mood states and stress-related biochemical indices in long-term yoga practitioners.	Biopsychosoc Med	5(1)	6	2011
Furuta RA, Miyazawa T, Sugiyama T, Kuratsune H, Ikeda Y, Sato E, Misawa N, Nakatomi Y, Sakuma R, Yasui K, Yamaguti K, Hirayama F.	No association of xenotropic murine leukemia virus-related virus with prostate cancer or chronic fatigue syndrome in Japan.	Retrovirology . 電子ジャーナル	8	20-	2011
Motoki Y, Nojima J, Yanagihara M, Tsuneoka H, Matsui T, Yamamoto M, Ichihara K.	Anti-phospholipid antibodies contribute to arteriosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus through induction of tissue factor expression and cytokine production from peripheral blood mononuclear cells.	Thromb Res			2011 (in press)