

国民的課題として取り組む疲労研究 —客観的疲労の評価法—

倉 恒 弘 彦*^{1,2,5} 渡 辺 恭 良*^{3~5}

〔Key Words〕 疲労評価法、自律神経機能、睡眠覚醒リズム、酸化ストレス、メタボローム

はじめに

疲労感や倦怠感は、体の異常や変調を自覚する重要なアラーム信号の1つであり、健康な人でも、激しい運動や長時間の労作を行った場合、また過度のストレス状況におかれた場合などに、“だるい”、“しんどい”という感覚で自覚し、体を休めるきっかけとなっている。

一方、風邪などの感染症や炎症性疾患、悪性腫瘍などの病気に罹患した場合や自律神経系の障害に陥った場合にも疲労感を自覚する。病気に伴う疲労感は、生理学的な疲労感とは異なり、体を休めるだけではなかなか回復しない。

最近の疫学調査によると、日本人の約6割が日常生活の中で疲労を自覚しており、1/3以上の人が半年以上持続する慢性的な疲労状況に陥っていることがわかってきた。疲労は、「痛み」や「発熱」とともに、生体アラームの1つと考えられているが、これまで疲労メカニズムについての解明はほとんど進んでおらず、それに対処するための

科学技術の検討・確立が求められている。

そこで、疲労による神経・免疫・内分泌調整の破綻等の分子メカニズムの解明、あるいはどのようにして疲労を感じているのかという「疲労感」の神経メカニズムの解明、それらをもとに疲労および疲労感を和らげる方法を科学的な根拠のもとに創生することを目的として、文部科学省生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子神経メカニズムとその防御に関する研究」（代表研究者：渡辺恭良、平成11-16年、<http://www.hirou.jp/>）、21世紀COEプログラム「疲労克服研究教育拠点の形成」（代表研究者：渡辺恭良、平成16-20年）などの独創的な疲労研究が進められ、疲労病態における分子神経メカニズムの一端が次第に明らかになってきた。イメージングやバイオマーカーなどの研究は、2013年に設立された大阪市立大学健康科学イノベーションセンター（<http://www.chsi.osaka-cu.ac.jp/>、所長：渡辺恭良）、ならびに、2015年からは、現在95参画機関で構成される文科省・科学技術振興機構「健康“生き生き”羅針盤リサー

*1 関西福祉科学大学 健康福祉学部 § kura@tamateyama.ac.jp

*2 大阪市立大学大学院 医学研究科 代謝内分泌病態内科学

*3 特定国立研究開発法人 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤センター

*4 公立大学法人 大阪市立大学 健康科学イノベーションセンター

*5 健康“生き生き”羅針盤リサーチコンプレックス

チコンプレックス」プログラム (<https://rc.riken.jp/>)として展開されている。

そこで、本稿では、日本における疲労の実態を紹介するとともに、とくに、疲労に対する診療や臨床研究において求められている疲労の客観的評価法に焦点を絞って紹介する。

I. 日本における疲労の実態と経済損失

1979年に行われた「体力・スポーツに関する世論調査」において、「日常の仕事をしていて、疲れをおぼえることがよくありますか?」という質問に対する回答を調べてみると、61.9%の人が「よく疲れる」もしくは「ときどき疲れる」と答えており、当時から多くの人々が日常的に疲労感を感じていたことがうかがえる。

しかし、「一晩眠れば、翌日は疲れがとれますか?」の問いに対しては58.9%の人が「回復する」と回答しており、当時の疲労の大半は安静や休息により回復する生理的な疲労であった。実際、「あなたは、このところ健康だと思いますか?」という問いに対しては、「あまり健康でない」と答えた人は14.4%に過ぎず、たとえ疲れは感じていても日常生活には支障をきたさない程度のものであった。

ところが、1999年、厚生省研究班(班長:木谷照夫)が15~65歳の一般地域住民4,000名を対象に疲労に関する調査(有効回答数3,015)を行ったところ、約6割の人が日常生活の中で疲労を感じており、35.8%の人が半年以上続くか繰り返している慢性的な疲労を自覚していた¹⁾。慢性疲労を感じている人のうち、約4割では自覚的な作業能力が低下しており、学校や会社を時に休む、しばしば休む、休職・退職の状態にあると答えた人が7.7%認められた。このことは、21世紀を迎えるにあたり疲労の質が変化し、休息しても回復がみられない慢性的な疲労が増えてきていることを示唆している。

翌2000年、同一地区のプライマリケアを担っている診療所を対象に疲労のアンケート調査(対象:外来受診患者2,180名、有効回答1,767名)を行ったところ、半年以上続く慢性的な疲労が

45%の患者に認められたが、医師が明らかな疾病による疲労と診断できたものは39%に過ぎず、過労32%、原因不明29%という結果であった。したがって、原因の明らかでない慢性的な疲労はプライマリケアを担っている医療機関においても重要な課題の1つであることが確認された。

感覚投入手法の1つであるSuccessive Proportional Additive Numerationを用いて、年齢階層ごとの情報通信、エネルギー、物流、金融、医療、介護育児、環境などに与える影響を算出したところ、全体で7645.6億円となり、病的な疲労に伴う経済損失を加えると、日本における慢性疲労によって引き起こされる経済損失は医療費を除いて年間約1.2兆円にも及ぶことも判明した²⁾。

2012年、前回と同一地区の一般地域住民2,000名(有効回答数1,164)を対象に疲労の疫学調査を厚生労働省研究班が実施したが(代表研究者:倉恒弘彦)、445名(38.7%)の人が慢性疲労を自覚し、その5.4%が学校や会社を時に休む、しばしば休む、休職・退職の状態にあると回答しており、慢性的な疲労が蔓延している実態が確認された³⁾。

II. 客観的な疲労評価に役立つ検査法

1. 自律神経機能評価

自律神経機能については、心電図や脈波などを用いて心拍の周波数解析を行うことにより、交感神経や副交感神経の活動を客観的に判定することが可能である⁴⁾。

平成23年3月11日に発生した東日本大震災に対して実施された「東日本大震災対応・緊急研究開発成果実装支援プログラム(実装責任者:吉田俊子)」の中で、平成23年10月に実施した健康評価の中で自律神経機能を調べたところ、自律神経バランスを反映するlog LF/HFは被災地の市職員群が同年代の健常者群と比較して高値であり、疲労を感じながら支援活動に従事していた被災地市職員は交感神経系の相対的な過緊張状態に陥っていたことが判明した。市職員群の日中活動量は、log LF/HFとの間に負の相関が認められ、相対的な交感神経系の過緊張がみられる市職員は日中の活動量が低下していることも明らかになった。

また、我々が健康な関西の大学生 41 名について疲労と睡眠との関係について調べたところ、自律神経活動 ($\log(LF+HF)$) は疲労度と負の相関 ($r=-0.452, p<0.01$)、夜間睡眠効率とは正の相関 ($r=0.447, p<0.01$) が認められた。ヒトが疲労やストレス状態に陥った時、胃腸や心臓の活動や発汗などを調節している自律神経機能にはしばしば歪みられることは良く知られており、2 分間で評価が可能な自律神経機能評価は簡便な疲労指標として活用できる可能性が高い⁵⁾。

なお、自律神経活動の指標として用いられているトータルパワー値 ($\log(LF+HF)$) は個人の年齢と関連しており、加齢とともに有意に低下することが判明し、小泉らは被験者の自律神経年齢を評価することにより、実年齢との差により自律神経系の健康度を評価できると報告している(小泉ら：特許第 5455071)。図 1 は、我々が学校教員 442 名について自律神経活動を評価した結果であるが、自律神経活動を表す $\log(LF+HF)$ 値は彼らの報告通り加齢に伴い有意に低下していた ($r=-0.505, p<0.001$)。

しかし、年齢により各個人の正常値が異なるこ

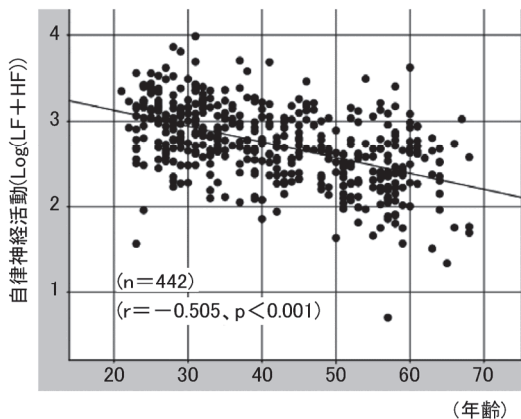


図 1 自律神経活動 ($\log(LF+HF)$) と年齢との関連

とより、この指標を用いて年齢構成の異なる集団の疲労分析を行うことは困難であることも明らかになってきた。そこで、我々は健常者 1,000 名以上のデータを用いて、各年齢の自律神経活動の分散から年齢 1 歳ごとにおける自律神経活動偏差値を算出し、年齢構成の異なる集団においても疲労分析に使用できる指標を考案した(特許出願中)。

2016 年度の神奈川県「マイ ME-BYO カルテ」事業に参画した企業 17 社の年齢構成の異なる従業員 103 名(年齢 39.1 ± 9.2 歳)を対象に自律神経評価と visual analog scale (VAS) を用いた疲労関連症状の評価を行ったところ、年齢構成の異なる集団においても自律神経活動偏差値は疲労関連症状とは負の相関、意欲とは正の相関が認められ、疲労度評価に活用できることが確認された(表 1)。さらに、職業性ストレス簡易調査問診(57 問)により高ストレス群と判定された 17 名の自律神経活動偏差値は、高ストレス群と判定されなかった 86 名と比較して有意に低下していることが判明し、企業のメンタルヘルス検査において客観的疲労指標として活用できることも明らかになってきた。

2. 睡眠覚醒リズム評価

日中の活動量や睡眠状態を、腕時計型の測定器の中に加速度センサーが内蔵された機器を用いて客観的に調べることにより、疲労病態を評価することも可能になってきた。

通常、2~3 日間測定器を装着し、その後加速度の変化を判定することより、覚醒時平均活動量、居眠り回数、睡眠時間、睡眠時平均活動量、中途覚醒回数、入眠潜時、睡眠効率などの指標を算出することができる(図 2)。このような機器で算出した睡眠評価指標は信頼性が高く⁶⁾、慢性的な疲労病態では、覚醒時平均活動量の低下、居眠り回数の増加、中途覚醒回数の増加などがみられることが確認されている⁷⁾。

表 1 自律神経活動偏差値と疲労関連症状との関連

	精神的ストレス	身体的ストレス	疲労	抑うつ	意欲	不安	緊張	イライラ	思考力低下	体の痛み
相関係数	-0.208	-0.275	-0.261	-0.248	0.264	-0.246	-0.253	-0.322	-0.286	-0.293
p 値	0.035	0.005	0.008	0.012	0.007	0.012	0.01	0.001	0.003	0.003

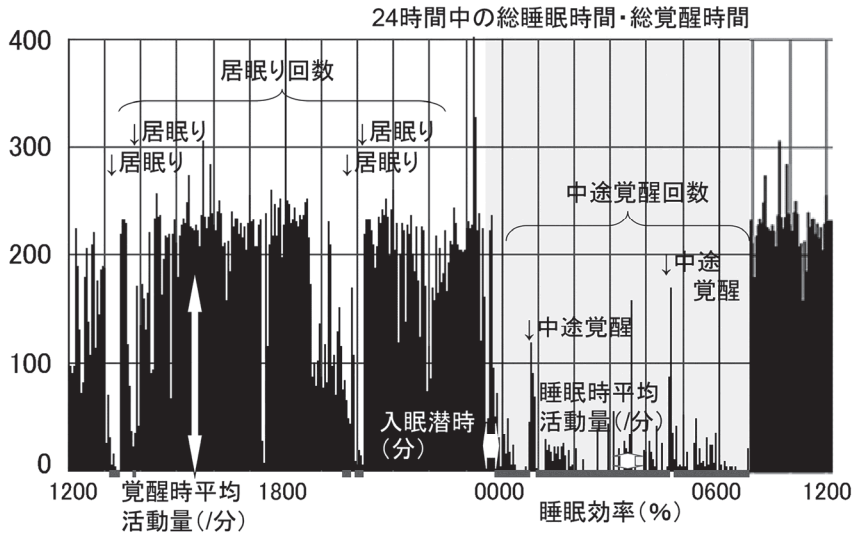


図2 アクティグラフ(AMI社製)を用いた睡眠覚醒リズム解析

東日本大震災被災地域において、2013年に小中学校教員142名を対象に実施した疲労度調査では、教員群は身体的疲労度、精神的疲労度がともに高値であり、震災後2年が経過した時点でも心身の疲労がみられていたが、客観的評価では自律神経バランスの異常(交感神経系の過緊張)とともに、覚醒時平均活動量の低下と居眠り回数の増加が確認され、少し疲弊した状態で勤務している実態が明らかになった⁸⁾。

なお、大学生77名の調査では、身体的疲労度と覚醒時平均活動量には有意な正の相関($r=0.284$, $p<0.05$)がみられており、通学が可能な大学生の場合は、部活などで忙しく活動している学生の方が強い疲労を自覚している状況もわかってきた。したがって、過重労働などに伴う疲労を判定する場合には、まだ忙しく仕事をしながら心身の疲労を自覚している状況であるのか、それとも既に疲弊して活動量が低下してきているのかを客観的に判断する指標として活用できる。

3. 酸化ストレス評価

生体に疲労状態が存在する場合、細胞レベルでは酸化ストレスの増加に伴いタンパク質や遺伝子に傷が生じていることが多い。そこで、最近では酸化ストレスを評価することにより、疲労状態の

一面を評価できることもわかってきた。

野島らは、血液中の酸化ストレスについて(株)ウイスマーの生化学自動分析装置用試薬を用いて酸化ストレス値(d-ROMs)・抗酸化力値(BAP)として評価したところ、急性疲労・亜急性疲労・慢性疲労状態を相対的酸化ストレス度の変動パターンにより客観的に鑑別分類できることを見出した⁹⁾¹⁰⁾。

健常者の急性ストレスではd-ROMsとBAPは共に上昇している。しかし、2週間程度の残業が続いた亜急性疲労では、d-ROMsの上昇はみられるがBAPの上昇は消失し、ほぼ正常値と変わらない。そして、慢性的な疲労病態ではd-ROMsは上昇しているが、BAPは低下している。したがって、d-ROMsとBAPをともに評価することにより、疲労の有無とともに疲労のステージを評価することが可能となる。

この指標を活用して、野島らが2011年に東日本大震災被災地域において救援活動に従事していた市職員369名と、被災とは無関係の山口県一般地域住民339名の評価を行ったところ、d-ROMsは被災市職員群で有意な上昇がみられ(図3-A)、酸化ストレスが上昇した疲労状態に陥っていることが判明した。

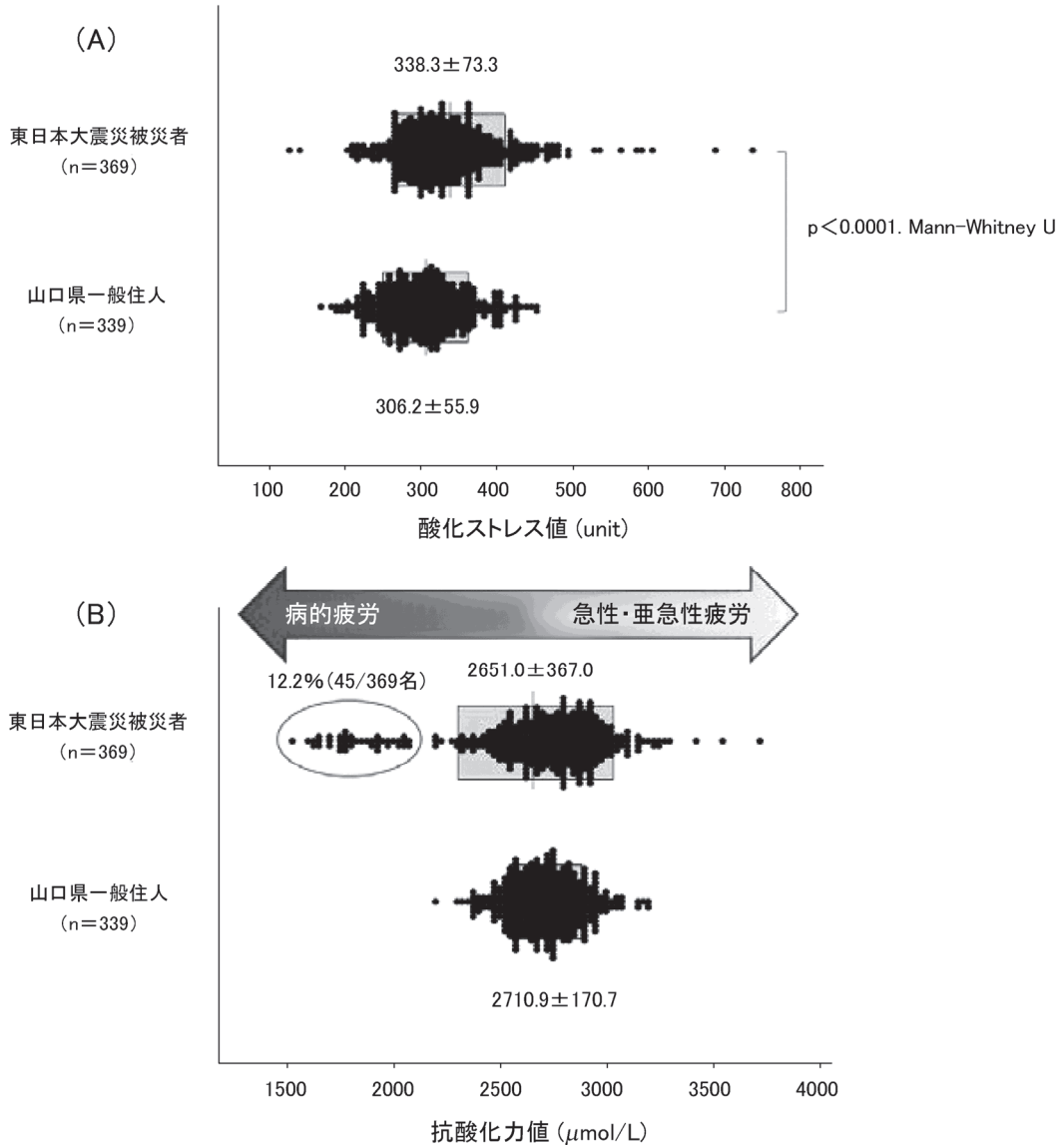


図3 東日本大震災被災者と一般地域住民との比較

しかし、抗酸化力を表す BAP についての評価では、被災市職員群と一般地域住民群の間には有意な変化はみられなかった(図 3-B)。このデータをよくみてみると、多くの被災市職員は BAP の上昇がみられており、まだ予備力のある急性ストレス反応状態であると考えられたが、一部の被災市職員は BAP の明らかな低下がみられており、酸化ストレスの上昇・抗酸化力の低下という疲弊

状態に陥っていることが明らかになった。したがって、このような評価を行うことにより、まだ頑張れる急性疲労状態であるのか、早く休養を取り体調のリセットをした方が望ましい疲弊状態であるのかの判定が可能となる。幸いなことに、翌年に行った再調査では低下がみられた大半の市職員の BAP は改善がみられた。

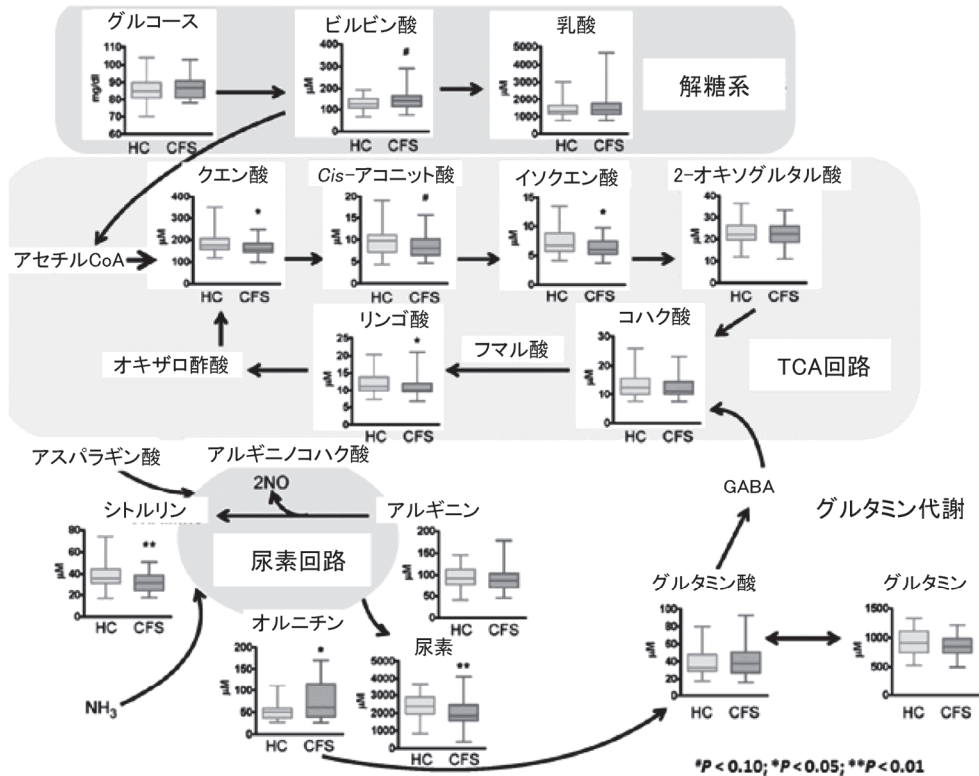


図4 メタボローム解析より定量化された代謝物の経路図(一部抜粋)
(CFS:慢性疲労症候群患者群、HC:健常者群)

4. メタボローム解析

山野、片岡らが、慢性的な激しい疲労を訴える慢性疲労症候群(CFS)患者47名と健常者46名を対象にキャピラリー電気泳動質量分析計を用いて網羅的メタボローム解析を行ったところ、解糖系のピルビン酸、TCA回路前半のクエン酸やイソクエン酸、尿素回路のオルニチンやシトルリンにおいて、CFS患者群と健常者群との間に濃度の違いがみられることを見出した¹¹⁾(図4)。

測定された代謝物質を用いてパターン識別手法による解析を行ったところ、CFS患者群と健常者群を判別するうえでイソクエン酸、ピルビン酸、シトルリンが抽出された。これは、長期的な疲労病態を反映して、①解糖系からTCA回路流入の機能低下(ピルビン酸濃度の上昇とイソクエン酸濃度の低下)と②尿素回路の機能低下(オルニチン

濃度の上昇とシトルリン濃度の低下)が顕著に起こったためと考えられた。

そこで、これらの機能低下の指標として、①ピルビン酸/イソクエン酸、②オルニチン/シトルリンの2つの代謝物質比について別のCFS患者20名と健常者20名において比較したところ、CFS群のほうが有意に高いことが確認され、2群を判別するうえで有効な指標であることが判明した¹¹⁾。彼らは、疲労負荷動物の血液代謝物においても、CFSと類似の変化がみられることを確認しており¹²⁾、疲労病態を判定する指標として代謝物質解析が有効であるとしている。

5. その他

ごく最近、脳内で炎症がおきると、脳内免疫防御を担っているミクログリア細胞が活性化し、末梢性ベンゾジアゼピン受容体と呼ばれる分子を発

現することが明らかとなり、ポジトロン断層撮影 (Positron Emission Tomography : PET) を用いて活性型ミクログリアの有無を検査することにより、脳内神経炎症の存在を直接調べることが可能となってきた。

そこで、中富らが CFS 患者 9 名と健常者 10 名を対象として、活性型ミクログリアに発現する translocator protein のリガンド PK11195 を用いた PET 検査を実施したところ、CFS 患者群では脳幹の一部 (左視床、中脳、橋) において PK11195 結合が有意に高く、臨床病態とも関連していることが判明した¹³⁾。

木山らは、ラットの低水位ストレス負荷モデルにみられる疲労病態では、アロディニアや疼痛などの症状には脊髄後角におけるミクログリアの活性化が関与していることを、片岡らは、げっ歯類を対象にした水浸疲労負荷モデルや免疫疲労負荷モデルにおいて中枢神経系のミクログリアの活性化が認められることを日本疲労学会において報告しており、ミクログリアの活性化をキーワードとした研究により、疲労の客観的な診断や特効薬と呼べるような治療法の開発が可能となってきた。

また、近藤らは、生理的疲労を定量化するためのバイオマーカーとして唾液中のヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 および HHV-7 を測定したところ、自衛隊訓練や過重労働に伴う生理学的な疲労状態では増加がみられたが、睡眠時無呼吸症候群、CFS、大うつ病性障害などの患者における疲労状態では増加がみられないことを見出し、唾液中の HHV-6、HHV-7 の評価が免疫学的機序を介して疲労状態を区別する有用なバイオマーカーの 1 つであるとしている¹⁴⁾。

III. 今後の課題

日本疲労学会では、平成 20 年に「病的疲労を伴わない健常者を対象とする肉体疲労に対する特定保健用食品の臨床評価ガイドライン」を取りまとめるとともに、平成 23 年には肉体疲労だけでなく、日々の疲労を評価することこそ重要であるとの立場より、日常生活により問題となる疲労に

対する抗疲労臨床評価ガイドラインを発表した¹⁵⁾。

このガイドラインでは、抗疲労製品 (食品・機器・空間など含む) の効果判定の医学的な有効性・安全性を検討するため、その臨床試験の標準的実施方法について、現時点で妥当と思われる方法とその一般的評価指針をまとめられており、本稿で紹介した自律神経機能、酸化ストレス、睡眠覚醒リズム、メタボローム分析などとともに、免疫、サイトカイン、パフォーマンス評価、遺伝子発現、プロテオーム、FF (Fatigue Factor)、FR (Fatigue Recovery Factor) などの評価法が推奨されている。健康の評価や予防医療にかかわっておられる方は是非参考にして頂けると幸いです。

厚生労働省では、21 世紀における国民健康づくり運動 (健康日本 21) において、特に健康を増進し、疾病の発病を予防する「一次予防」に一層の重点を置いた対策を推進している。本誌で紹介したような客観的な疲労評価は「一次予防」を推進するためには極めて重要な知見であると考えており、国民の健康の維持増進と疾病予防に活用されることを心より願っている。

文 献

- 1) 簗輪真澄, 倉恒弘彦, 志水 彰, 木谷照夫. 地域における疲労の実態とリスクファクター. 愛知県豊川保健所管内の 2 市 4 町実態調査. 厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業「疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復に関する研究」平成 11 年度報告書 2000 年 3 月; p19-44.
- 2) 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群に対する治療法の確立. 科学技術振興調整費 生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する総合研究」平成 16 年度報告書 2005 年 3 月; p305-32.
- 3) 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断法の検証と普及 厚生労働科学研究 障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野) 平成 24 年度報告書 2013 年 3 月; p1-29.
- 4) Van Ravenswaaij-Arts CM, Kollée LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118 (6): 436-47.
- 5) 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群と自律神経. 自律神経

- 2013; 50(1): 36-8.
- 6) Driller M, McQuillan J, O'Donnell S. Inter-device reliability of an automatic-scoring actigraph for measuring sleep in healthy adults. *Sleep Sci* 2016; 9(3): 198-201.
 - 7) 倉恒弘彦, 田島世貴. 身体活動量から得られる睡眠指標および活動指標による慢性疲労病態判別の感度・特異度の検討. 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「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」平成 22 年度報告書 2011 年 3 月; p14-18.
 - 8) 大川尚子, 平田まり, 倉恒大輔, 長見まき子, 野口法子, 藤原和美, その他. 東日本大震災被災地域における教職員に対する健康評価. *日本疲労学会誌* 2014; 9(2): 21-9.
 - 9) 野島順三. 新たな疲労バイオマーカー「相対的酸化ストレス度」の臨床的有用性の検討—相対的酸化ストレス度を用いた東日本大震災被災者の疲労度評価—. 厚生労働科学研究障害者対策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」平成 25 年度報告書 2014 年 3 月; p15-19.
 - 10) Fukuda S, Nojima J, Motoki Y, Yamaguti K, Nakatomi Y, Okawa N, et al. A potential biomarker for fatigue: Oxidative stress and anti-oxidative activity. *Biol Psychol* 2016; 118: 88-93.
 - 11) Yamano E, Sugimoto M, Hirayama A, Kume S, Yamato M, Jin G, et al. Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles. *Sci Rep* 2016; 6: 34990. doi: 10.1038/srep34990.
 - 12) Kume S, Yamato M, Tamura Y, Jin G, Nakano M, Miyashige Y, et al. Potential biomarkers of fatigue identified by plasma metabolome analysis in rats. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120106. doi: 10.1371/journal.pone.0120106.
 - 13) Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a 11C-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *J Nucl Med* 2014; 55(6): 945-50.
 - 14) Aoki R, Kobayashi N, Suzuki G, Kuratsune H, Shimada K, Oka N, et al. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478(1): 424-30.
 - 15) 抗疲労臨床ガイドライン：日常生活により問題となる疲労に対する抗疲労製品の効果に関する臨床評価ガイドライン. 社団法人日本疲労学会ホームページ 平成 23 年 12 月 22 日
<http://www.hirougakkai.com/guideline.pdf>