

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282211

研究課題名(和文) 思春期の易疲労性と疲労回復性の定量評価法を活用した抗疲労研究

研究課題名(英文) Anti-fatigue study based on objective evaluation methods for fatigability and recovery from fatigue in adolescence

研究代表者

水野 敬 (Mizuno, Kei)

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研究センター・上級研究員

研究者番号：60464616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：本基盤研究では、小中学生と小児慢性疲労症候群患児の生理学的メカニズムに立脚した易疲労性・疲労回復性の定量評価法を開発および疲労軽減・回復法の創出を目的とした。注意制御課題、自律神経機能評価等から疲労の定量評価試験デザイン法を確立した。小児慢性疲労症候群患児の易疲労性と疲労回復性評価だけでなく治療効果判定にも本評価法は有用であることを明らかにした。そして、疲労実態予備調査からは疲労児が増加傾向にあることが分かり、今後さらに子どもの疲労克服研究の促進が必要であることもみえてきた。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was the development of objective evaluation methods for fatigability and recovery from fatigue based on the physiological mechanisms of fatigue of elementary and junior high school students and patients childhood chronic fatigue syndrome (CCFS). Using attention control task and autonomic nerve function test, etc., objective fatigue-evaluation methods was developed. In the CCFS patients, this method was useful for identifying not only fatigability and recovery from fatigue but also treatment effect. A preliminary epidemiological survey of fatigue revealed the trend of increase in fatigued students, suggesting that it is necessary of the progress of study to overcoming fatigue in children and adolescents.

研究分野：疲労科学、脳科学

キーワード：疲労 思春期 自律神経 発達 睡眠 認知機能 パフォーマンス 小児慢性疲労症候群

### 1. 研究開始当初の背景

慢性的な疲労状態にある児童・生徒は増加している。諸外国においては約7~20%の小中学生が疲労を訴え、2006年の我々の日本での調査においても30日以上継続する疲労感を訴える子どもの割合は、小学生の9%、中学生の19%にも上っている(水野ら, 日本疲労学会誌, 9(2): 101-103, 2014)。

疲労とは作業能率が低下した状態であり、意欲、覚醒度、注意・集中力のそれぞれの低下や自律神経機能の変調を引き起こすことが知られている。我々は、不登校者に多数含まれる、3カ月以上持続する激しい疲労感とこれら中枢神経系の症状を呈する小児慢性疲労症候群(Childhood Chronic Fatigue Syndrome, CCFS) 患児においても注意・集中に関わる認知機能や自律神経機能低下が認められることを明らかにしてきた。しかしながら、これらの知見を導いた多くの研究が単回測定による疲労の定常評価に留まり、疲労の動的な側面、つまり、易疲労性や疲労回復性についての生理学的動態は明らかでなかった。CCFSの国際診断基準には、「労作後の疲労」と「疲労回復に時間を要する」が含まれ、これらはCCFSの中核愁訴であり、小中学生の疲労児にも同様の特徴がみられる。

### 2. 研究の目的

本基盤研究では、思春期の子ども達の疲労の生理学的脳内メカニズムに立脚した易疲労性・疲労回復性の定量評価法の開発を目指した。さらに、開発した評価法を用いて疲労軽減・回復を目的とした介入試験を実施し、特にCCFS患児の治療効果判定を検証し、有用性を明らかにすることも目的とした。

### 3. 研究の方法

小中学生の健常児とCCFS患児を対象とし、作業課題前、課題中、課題直後、数十分後における自律神経機能、覚醒度および主観的疲労度、意欲や眠気の評価により、労作後の易疲労性と疲労回復性の評価を試みた。

作業課題として、幾つかの候補認知課題の中から様々な検討を行い、ディスプレイ上にランダムな位置に点在する計25個で形成される数字と平仮名を交互に探索を要する(あ い ... し) 注意転換課題(Task E on modified Advanced Trial Making Test, mATMT-TaskE)が、学習効果が小さいことを見出し、かつ、我々の先行研究にて明らかにした疲労度評価への有用性の知見(Mizuno et al., Brain & Development,

33(6): 470-479, 2011.; Kawatani et al., Brain & Development, 33(10): 832-841, 2011) を鑑みて本試験で採用することとした。

mATMT作業前後および作業中は非利き手に自律神経機能評価のための計測機器を装着した(図1)。腹部には呼吸状態を把握するためのセンサーを装着した。これらのセンサーを用いて、皮膚温度、脈波、脈拍、皮膚コンダクタンス反応および呼吸数の連続計測を行った。

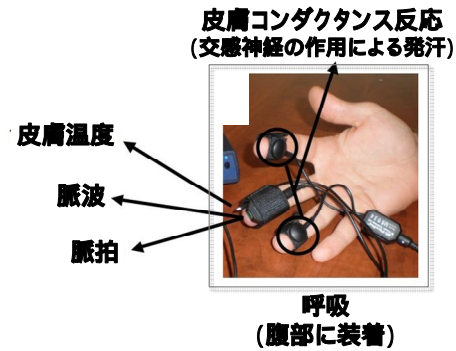


図1. 自律神経計測センサー

脈波計測から得られた脈波は高速フーリエ変換によりパワースペクトル成分を抽出した。主に交感神経活動の指標となる0.04~0.15 Hzの低周波(Low Frequency, LF)成分と副交感神経活動の指標となる0.15~0.4 Hzの高周波(High Frequency, HF)成分を基に自律神経機能の評価した。また、唾液アミラーゼも試験前後に測定し、交感神経活動を別途評価した。

試験(意欲・報酬課題)前と試験後に主観的疲労度をVisual Analogue Scale(VAS, 日本疲労学会URL参照:

<http://www.hirougakkai.com/VAS.pdf>)で記録し、自覚的疲労度进行评估した。また、試験前に被験者の普段の疲労度、学習意欲の程度を把握するため、自己記入式質問票の日本語版Chalder's Fatigue Scale(Tanaka et al., Psychological Reports, 103: 683-690, 2008)と内発的・外発的動機付け尺度および学習の努力報酬不均衡モデル調査票(Fukuda et al., Behavioral Medicine, 36(2): 53-62, 2010.)を用いた。

CCFS患児においては、2~4週間の治療後に治療効果判定試験も実施した。これらの試験は全て、研究倫理審査委員会の承認後、被験者と保護者の同意書を得て施行した。

また、2006年の小中学生と2015年の小中学生の疲労度変化を把握するために、疲労状態予備的調査を行った。

#### 4. 研究成果

CCFS 患児の注意転換課題の数字と平仮名の押し間違えによるエラー数は健常児よりも有意に高く、CCFS 患児の作業効率が低下していることが分かった。

自律神経活動における LF は CCFS 患児において、mATMT 作業中と作業後も高い傾向が認められた。反対に HF は低下している状態が続いた。また相対的交感神経活動の指標となる LF/HF 比も試験中に高い状態が続き、交感神経の持続状態が易疲労性と疲労回復性と関係していることがわかった。その他の自律神経活動の指標である皮膚コンダクタンスも同様の傾向がみられたが有意な変化ではなかった。呼吸、皮膚温度や脈拍は群間で差がみられず、これらは疲労時の自律神経機能評価として感度が低いことを示唆した。

試験前後における唾液アミラーゼ濃度は、CCFS 患児と健常児間で有意な差が認められなかった。

質問票の解析結果から、VAS による試験中の疲労感の変化として、mATMT 作業前から CCFS 患児は自覚的疲労感が高い傾向がみられたが、作業中、作業後の自覚的疲労感に群間差は認められなかった。CCFS 患児は、課題前のストレス度も高い傾向にあった。Chalder's Fatigue Scale による精神的な疲労症状と身体的な疲労症状、いずれも CCFS 患児が著しく健常児よりも高値を示した。内発的・外発的動機付け尺度スコアによる CCFS 患児の学習意欲も低い傾向にあった。

次に、高照度光療法や認知行動療法による 2~4 週間の入院治療の効果を検証した。認知課題成績については、治療前の mATMT エラー数の増加傾向に変化はみられなかったが、作業数は有意に増加していた。この結果からは、初回試験実施から 2 回目の今回試験実施までの期間が短く学習効果であることが懸念されるため、比較対象の健常児においても 2~4 週間後に再度試験を実施した。その結果、健常児において、初回試験から 2~4 週間後の試験時の mATMT のエラー数と作業数に有意な変化が認められなかった。よって、CCFS 患児の作業数改善は、治療効果として判断できることがわかった。

CCFS 患児の治療前後における自律神経活動に関しては、脈波解析による LF は mATMT 作業中と作業後に低下傾向、HF は増加傾向、相対的交感神経活動指標の LF/HF 比は低下傾向を示しました。これらの結果も学習効果の疑いがもたれるため、健常児においても 2

~4 週間後の 2 回の試験を実施し、自律神経活動変化を解析したが、LF、HF、LF/HF いずれも初回試験時と変化が認められなかった。よって、これらの自律神経機能の改善は治療効果によって導かれた結果であることが明らかとなった。皮膚コンダクタンスの結果も脈波の結果と同様に、治療により交感神経活動の低下傾向がみられた。

自覚的疲労感の VAS スコア、疲労症状を示す Chalder's Fatigue Scale や学習意欲の程度がわかる内発的・外発的動機付け尺度スコアの治療前後での変化は認められず、これら主観指標よりも注意課題成績、自律神経機能といった客観的疲労指標が治療効果判定のために感度が高いことがわかった。

以上の結果は、易疲労性と疲労回復性の定量評価法として注意制御課題と自律神経機能評価が有用であることを示した。さらに、本評価試験法は治療効果指標としての有用性も認めた。

疲労実態の予備的調査において、小学生の約 30%、中学生の約 40%が 1 ヶ月以上続く疲労状態にあることがわかり、9 年前の 2006 年調査時に比べ疲労している児童・生徒が増加傾向にあることがわかった。今後、開発した易疲労性と疲労回復性評価による客観的疲労評価の方法論も活用した子どもの疲労克服研究の促進が必要であることもみえてきた。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. Mizuno, K., Tanaka, M., Tanabe, H. C., Joudoi, T., Kawatani, I., Shigihara, Y., Tomoda, A., Miike, T., Imai-Matsumura, K., Sadato, N., Watanabe, Y.: Less efficient and costly processes of frontal cortex in childhood chronic fatigue syndrome. *Neuroimage: Clinical*, 9: 355-368, 2015.  
doi: 10.1016/j.nicl.2015.09.001 (査読有)
2. Tanaka, M., Tajima, S., Mizuno, K., Ishii, A., Yukuo, K., Miike, T., Watanabe, Y.: Frontier studies on fatigue, autonomic nerve dysfunction, and sleep-rhythm disorder. *Journal of Physiological Sciences*, 65(6): 483-498, 2015.  
doi: 10.1016/j.lfs.2015.07.023 (査読有)
3. 水野 敬, 田中雅彰, 山口浩二, 倉恒弘彦, 梶本修身, 渡辺恭良: 疲労・抗疲労と自律神経機能. *日本疲労学会誌*, 10 (2): 17-21, 2015. (査読有)

4. Mizuno, K., Tajima, K., Kuratsune, H., Watanabe, Y.: Fatigue correlates with the decrease in parasympathetic sinus modulation induced by a cognitive challenge. Behavioral and Brain Functions, 10: 25, 2014.  
doi: 10.1186/1744-9081-10-25 ( 査読有 )
5. 水野 敬, 友田明美, 渡辺恭良: 小児・思春期の疲労・慢性疲労による意欲低下. 日本疲労学会誌, 9 (2): 101-103, 2014. ( 査読有 )
6. Mizuno, K., Watanabe, Y.: Neurocognitive impairment in childhood chronic fatigue syndrome. Frontiers in Physiology, 4: 87, 2013.  
doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.004 ( 査読有 )
7. Mizuno, K., Tanaka, M., Fukuda, S., Imai-Matsumura, K., Watanabe, Y.: Divided attention of adolescents related to lifestyles and academic and family conditions. Brain & Development, 35(5): 435-440, 2013.  
doi: 10.1016/j.braindev.2012.07.007 ( 査読有 )

〔学会発表〕(計7件)

1. 水野 敬, 佐々木章宏, 田島華奈子, 渡辺恭良, 堀洋, 梶本修身, 渡辺恭良: 抗疲労に資する環境空間開発. 第127回日本森林学会大会, 日本大学生物資源科学部(藤沢), 2016年3月28日
2. 水野 敬, 定藤規弘, 渡辺恭良: 疲労による脳の構造的変化. 第11回日本疲労学会総会・学術集会, 山口県総合保健会館(山口), 2015年5月15日.
3. 水野 敬, 上土井貴子, 高野美雪, 川谷淳子, 田島華奈子, 梶本修身, 渡辺恭良: 小児慢性疲労症候群の易疲労性・疲労回復性と治療効果. 第11回日本疲労学会総会・学術集会, 山口(山口県総合保健会館), 2015年5月16日.
4. Mizuno, K., Joudoi, T.: Autonomic nerve alteration caused by fatigue in children and adolescents. The 120th Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists & the 92nd Annual Meeting of The Physiological Society of Japan, Kobe Convention Center (Kobe), Japan, Mar. 23th, 2015.
5. Mizuno K., Tajima K, Sasaki AT, Kawatani J., Joudoi T., Yoneda T, Tomoda A, Watanabe Y: Attentional and

- motivational deficits in patients with childhood chronic fatigue syndrome. 11th IACFS/ME Biennial International Research and Clinical Conference, Parc 55 Wyndham Union Square Hotel (San Francisco), USA, March 21-22, 2014
6. Mizuno K., Tajima K, Kawatani J., Joudoi T., Yoneda T, Tomoda A, & Watanabe Y: Low striatal activity during reward perception caused by adolescent chronic fatigue. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2013), Kyoto International Conference Center (Kyoto), June 20, 2013.
7. 水野 敬: 小児の疲労・慢性疲労による意欲低下の神経基盤. 第9回日本疲労学会総会・学術集会. 秋田県総合保健センター(秋田), 2013年6月8日.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
○出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等  
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 敬 (MIZUNO, Kei)  
理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤  
研究センター・上級研究員

研究者番号： 6 0 4 6 4 6 1 6

(2) 研究分担者

上土井 貴子 (JOUDOI, Takako)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号： 9 0 3 6 3 5 2 2

(3) 連携研究者

川谷 淳子 (KAWATANI, Junko)

熊本大学・医学部附属病院・診療助手

研究者番号： 3 0 4 2 3 6 6 9