

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04282

研究課題名(和文)労働環境における許容基準内の二酸化炭素吸入曝露が生体機能へ与える影響の解明

研究課題名(英文)Physiological effects of low-level inhalation exposure to carbon dioxide in workplace environments

研究代表者

清野 健(Kiyono, Ken)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：40434071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,600,000円

研究成果の概要(和文)：室内において2500ppm以下の二酸化炭素濃度環境がヒトの認知・生体機能に与える影響を評価した。ここでは、室内の二酸化炭素濃度の上限値を自動制御できる実験用チャンバーを作成し、その実験室内で認知機能評価試験、および、心拍数、心拍変動、呼吸数などの生体信号計測を行った。生体信号の分析のために、心肺相互作用の長時間相互相関解析、2次元時系列の方向依存フラクタル解析などの方法を、新たに開発した。実験用チャンバー内の二酸化炭素濃度を1500 ppmおよび2500 ppmに設定した実験では、濃度に依存した心拍変動特性の変化がみられた。今回の実験結果では、二酸化炭素濃度の生体影響に大きな個人差見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

室内の二酸化炭素濃度が上昇すると、次第に眠気、倦怠感、頭痛などの症状が現れること知られており、本研究成果は、二酸化炭素濃度の上昇が生体へ与える影響を理解する上で有用な知見となる。また、長時間相互相関解析、方向依存フラクタル解析など、生体信号時系列の新たな解析法を開発し、その数学的基盤を確立した。本研究で開発した時系列の解析法は、生体信号時系列への適用に限らず、一般的な時系列解析に適用可能であり、広い応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We evaluated effects of inhalation of carbon dioxide with 2500 ppm or less on cognitive and physiological functions. In our study, an experimental chamber automatically controlling the upper limit of the carbon dioxide concentration was developed, and cognitive function evaluation tests and biosignal measurement such as heart rate, heart rate variability, and respiratory rate were carried out using the experimental chamber. To analyze the biosignal time series, we developed methods such as long-term cross-correlation analysis of cardiopulmonary interactions and direction-dependent fractal analysis of two-dimensional time series. In our experiments in which the carbon dioxide concentration level was set to 1500 ppm and 2500 ppm, changes in heart rate variability characteristics were observed depending on the concentration level. In our study, there were large individual differences in the physiological effects of carbon dioxide concentration.

研究分野：生体情報学

キーワード：環境影響評価 生体信号解析 生体機能評価

1. 研究開始当初の背景

室内の二酸化炭素濃度が上昇すると、次第に眠気、倦怠感、頭痛などの症状が現れることが経験的に知られている。そのため、環境衛生を目的として二酸化炭素濃度を 1500 ppm 以下に保つことが推奨されている。しかし、実環境の室内（電車や自動車の車内を含む）では 2000 ppm を容易に超える実態が報告されている [岩下, 古賀 (2009); 森口ら (2011); 岩下 (2011)]. さらに最近の報告 [Satish et al. (2012); Allen et al. (2016); Allen et al. (2018); Zhang et al. (2017)] では、低濃度域とされる 1000 ppm 程度であっても、認知機能（判断力・記憶力）の低下が生じるなど、二酸化炭素の有害性が指摘されている。

室内の二酸化炭素濃度が 1000 ppm を超えて上昇すると、不快感や眠気が発生するといわれている。最近では、小型の二酸化炭素計が安価で入手可能になっており、二酸化炭素濃度を手軽に計測することができる。申請者は、換気性能が不十分な大学の講義室では、二酸化炭素濃度が容易に 1500 ppm を超えることを確認した。窓を開けて換気をすれば濃度は数分で 700 ppm 程度まで低下する。このとき、多くの学生が、眠気が消失し、頭がすっきりとした感覚になると答えるが、この原因が二酸化炭素濃度の減少によるものか、気温の低下など、その他の要因によるものかを示すことは容易ではない。例えば、真夏日では、二酸化炭素濃度の低下よりも、冷房の効果の方が、ヒトの体感や快適性へ強く影響するため、二酸化炭素濃度と眠気の関係を示すことが困難になる。さらに、二酸化炭素濃度に対する感受性に大きな個人差があることも、分析を難しくする要因である。最近では、建物内の 800 ppm を超える濃度域において、シックビルディング症候群と呼ばれる症状が発生することが、多くの疫学研究で報告されている [Seppänen et al. (1999)] (ただし、低濃度域におけるシックビルディング症候群については、他の汚染物質との混合曝露による影響の可能性が高いと考えられている)。一方で、現在の労働衛生上の許容濃度は 5000 ppm である。このことは、その環境に慣れた健常な労働者では、かなりの高濃度域まで問題なく作業を続けられるという事実を反映している。

以上のように、室内の二酸化炭素濃度上昇による生体への影響については、悪影響がある可能性が高いが、その影響の詳細は十分には明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下である：

- (1) 生体信号解析に基づく生理学指標を新たに開発し導入することで、二酸化炭素濃度が生体機能に与える影響の評価を実現にする。
- (2) 室内二酸化炭素濃度を自動制御可能な実験用チャンバーを開発・実装する。
- (3) 二酸化炭素濃度の上昇が認知機能および生体信号特性に与える影響を評価する。

本研究では、これまで客観的かつ定量的な評価が困難であった低濃度域の二酸化炭素の生体機能への影響を調査する方法論を開発する。

3. 研究の方法

- (1) 生体信号解析の方法論の開発

長時間相関、非ガウス性などの生体信号時系列の複雑性に注目した、時系列解析法を開発する。時系列解析法の数理的基盤を確立するとともに、具体的応用例を示し、提案した時系列解析法の有用性を示す。

- (2) 室内二酸化炭素濃度を自動制御可能な実験用チャンバーの開発

室内の二酸化炭素濃度センサから得られる情報に基づき、換気量を制御し、室内の二酸化炭

素濃度を一定に制御する。二酸化炭素濃度に加えて、室内気温の制御も可能にし、気温変化が生体に与える影響を除外できるようにする。

(3) 二酸化炭素濃度上昇が認知機能および生体信号特性に与える影響の評価

前項で開発する実験用チャンバーを活用し、室内の二酸化炭素濃度の違いが認知機能、および、生体信号特性に与える影響を評価する。

4. 研究成果

(1) 生体信号解析の方法論の開発

Savitzky-Golayフィルタを用いた非定常時系列の長時間相互相関解析

生体システムにみられる長時間相関では、パワースペクトル密度が周波数 f に逆比例する現象が数多く報告されており、そのような現象は $1/f$ ゆらぎと呼ばれる。生体において観測される $1/f$ ゆらぎの代表例として、心臓の拍動リズムのゆらぎを表す心拍変動がある。心拍変動では、パワースペクトル密度のスケーリング指数の変化が、加齢、疾患の有無、死亡リスクに関連することが報告されており、重要なバイオマーカーとして認識されている。したがって、スケーリング指数の精度の高い推定には、臨床的にも重要な意義がある。

近年、一変量の時系列だけでなく、二変量時系列間の相互相関にも長時間相関がみられることが報告されるようになってきている。この場合、二変量時系列の相互相関関数やクロススペクトル密度にべき的な振る舞いがみられる。ここでは、そのような振る舞いを長時間相互相関と呼び、一変量時系列の特性である長時間自己相関と区別する。

生体信号時系列に見られるような非定常性を有する時系列のスケーリング指数の推定においては、時系列に含まれる滑らかなトレンド成分の除去が必要である。なぜなら、そのようなトレンド成分は、確率的変動とは無関係なスケーリング則を満たすことがあるため、目的とするスケーリング指数の推定に悪影響を及ぼすからである。そのため、スケーリング指数の推定法（スケーリング解析）として、自動的な非定常トレンドの除去演算を含む、トレンド除去変動解析（Detrended Fluctuation Analysis : DFA）や移動平均トレンド除去自己相関解析（Detrending Moving Average Analysis : DMA）といった方法が広く用いられるようになってきている。それらの解析法は、長時間相互相関の推定にも拡張され、それぞれ、トレンド除去相互相関解析（Detrended Cross Correlation Analysis : DCCA）、移動平均トレンド除去相互相関解析（Detrending Moving-average Cross-correlation Analysis : DMCA）と呼ばれている。

これまで、DMAやDMCAについては、Wiener-Khinchineの定理のような数学的な基礎は十分に確立していない。そこで、本研究では、DMAおよびDMCAの数学的基礎を確立し、応用のための指針を示した。ここではまず、トレンド除去演算を含まない解析法としてランダムウォーク解析（Random walk analysis）およびクロスランダムウォーク解析（Cross random walk analysis）を導入し、その枠組みを一般化した。この一般化された枠組みは、DMAおよびDMCAを含んでおり、一般化された理論に基づきDMAおよびDMCAの数学的基礎を確立した。これらの成果を、以下の論文とし出版した：

Nakata A, Kaneko M, Shigematsu T, Nakae S, Evans N, Taki C, Kimura T, Kiyono K (2019). Generalized theory for detrending moving-average cross-correlation analysis: A practical guide. *Chaos, Solitons & Fractals*: X, 3, 100022.

心肺相互作用にみられる長時間相互相関解析

非侵襲的に自律神経系機能を評価する方法として、心拍変動の周波数領域指標である高周波（high frequency, HF : 0.15-0.40 Hz）および低周波（low frequency, LF : 0.04-0.15 Hz）帯域パワーが広く使用されてきた。HF帯域は呼吸と同期した周期的変動（約0.25 Hz）を含み、その

パワーは、迷走神経副交感神経活動によって主に媒介されている。したがって、HFパワーは心臓副交感神経活動の指標として活用されてきた。一方、LF帯域は、Mayer波として知られる動脈血圧振動と同期した成分に関連している。LF帯域パワーは、交感神経活動と副交感神経活動の両方を反映すると考えられている。しかし、LF帯域パワーと交感神経活動との関連については否定的な意見があり、その解釈には注意が必要である。これまで、心拍変動に対する呼吸変動や動脈血圧変動の影響は、それぞれ、HF帯域およびLF帯域に見られる周期的変動に注目して評価されてきた。しかし、呼吸変動および動脈血圧変動が、確率的変動成分である心拍変動の1/fのゆらぎに与える影響については、研究されていない。そこで、本研究では、この点を検証した。

本研究の結果、呼吸間隔と心拍変動に注目した場合、心肺相互作用において長時間相関に共通の要因は見られなかった。この発見は、心肺相互作用が主に呼吸振幅によって変調されているが、呼吸数によっては変調されていないことを示唆している。これらの成果を、以下の論文として出版した：

Nakata A, Kaneko M, Taki C, Evans N, Shigematsu T, Kimura T, Kiyono K (2021). Assessment of long-range cross-correlations in cardiorespiratory and cardiovascular interactions. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 379(2212), 20200249.

方向依存フラクタル解析

平衡感覚などの機能評価を可能にするため重心動揺などの2次元面上のゆらぎを解析する方法を新たに開発した。この方法は、2次元軌道の非一様性を解析することで、元信号に含まれる特徴的方向成分を検出することができる。ここでは、異なる2方向のそれぞれで、異なるフラクタル性をもつ2次元変動が存在すると仮定し、それらの合成である2次元軌道が観測されることを仮定した。この仮定のもと、合成された2次元軌道から、元の2方向を検出し、元信号へと分解することができることを数学的に示した。さらに、この方法を立位時の重心動揺の分析へと応用した。これらの成果を、以下の論文として出版した：

Seleznov I, Popov A, Kikuchi K, Kolosova E, Kolomiets B, Nakata A, Kiyono K (2020). Detection of oriented fractal scaling components in anisotropic two-dimensional trajectories. *Scientific Reports*, 10(1), 1-11.

(2) 室内二酸化炭素濃度を自動制御可能な実験用チャンバーの開発

室内の二酸化炭素濃度センサから得られる情報に基づき、換気量を制御し、室内の二酸化炭素濃度を一定に制御できる実験室を構築した。二酸化炭素濃度に加えて、室内気温の制御も可能にし、気温変化が生体に与える影響を除外できるようにした。

(3) 二酸化炭素濃度上昇が認知機能および生体信号特性に与える影響の評価

前項で開発した実験用チャンバーを用いて、室内の二酸化炭素濃度の違いが認知機能、および、生体信号特性に与える影響を評価した。ここでは、室内二酸化炭素濃度を、1500ppm、2500 ppmに設定した場合の結果を例として示す（その他の条件のデータについては、今後さらに分析を行う）。7名の健常男性（ 23.7 ± 1.7 歳）が実験に参加した。なお、本実験は大阪大学大学院基礎工学研究科のヒトを対象とした倫理委員会の承認をえて実施した。

認知機能テストとして、ストループ・カラー・ワード・テスト、および、内田クレペリン検査を用いた。ストループ・カラー・ワード・テストは、色を表す文字と異なる色を組み合わせ、文字の意味、あるいは、色のどちらかを正しく選択するテストである。例えば、青色で印刷された文字「あか」の色名を答える（答えは「あお」）。内田クレペリン検査は、簡単な一桁の足し算を1分毎に行を変えながら、休憩をはさみ前半と後半で各15分間ずつ合計30分間行う。全体の計算量（作業量）、1分毎の計算量の変化の仕方と誤答から、被験者の能力面と性格や行動面の特徴を総合的に評価する。

生体信号の計測では、心拍数、心拍変動、および、呼吸気流を計測した。心拍変動については、

SDNN, RMSSD, LFパワー, HFパワーなどの一般的な心拍変動指標を計算した。また, 心拍変動と呼吸変動の相互作用をコヒーレンス解析, および, 長時間相互相関解析を用いて評価した。

7名の健常男性の分析結果では, ストロープ・カラー・ワード・テスト, および, 内田クレペリン検査については, 1500ppmと2500 ppmの二酸化炭素濃度環境で, 有意差は見られなかった(表1)。

表1: ストロープ・カラー・ワード・テストの結果

condition	trial	time	Reverse Stroop index	Stroop index	1 digit addition response time
1500ppm	trial 1	14:00-14:10	0.054 ± 0.077	0.156 ± 0.051	1026.426 ± 307.262
	trial 2	16:00-16:10	0.10 ± 0.068	0.151 ± 0.131	1212.970 ± 245.128
	trial 3	16:20-16:30	0.072 ± 0.085	0.148 ± 0.055	1128.367 ± 249.268
2500ppm	trial 1	14:00-14:10	0.044 ± 0.069	0.141 ± 0.103	1171.177 ± 180.100
	trial 2	16:00-16:10	0.077 ± 0.051	0.111 ± 0.054	1059.886 ± 138.291
	trial 3	16:20-16:30	0.060 ± 0.062	0.075 ± 0.073	981.808 ± 157.697

心拍変動指標についても, 7名の平均値に有意差は見られなかった。しかし, 個人内のデータに注目すると, 心拍変動指標(図1)や, 呼吸と心拍変動の相互作用に顕著な違いが見られる例があった。このことから, 二酸化炭素の吸引暴露の影響については, 個人ごとの感受性の違いが大きい可能性が示唆された。

本研究の実験では, 被験者に共通する平均的特性として, 認知機能や生体信号特性に二酸化炭素濃度依存性は見られなかった。しかし, 本研究で用いた生理学的指標を活用して, 二酸化炭素の吸引暴露の感受性を評価できる可能性が示唆された。心拍変動および呼吸変動は, ウェアラブル生体センサを用いて, 日常生活中や工作中に計測可能であるので, 本研究で得られた知見は, 職場の二酸化炭素濃度上昇の影響評価に応用可能である。本研究の成果は, 統計数理研究所共同研究集会「健康・医療情報学, 生体計測・生体信号解析とその周辺2」において発表した。現在, 本研究の成果をまとめた論文を準備中である。

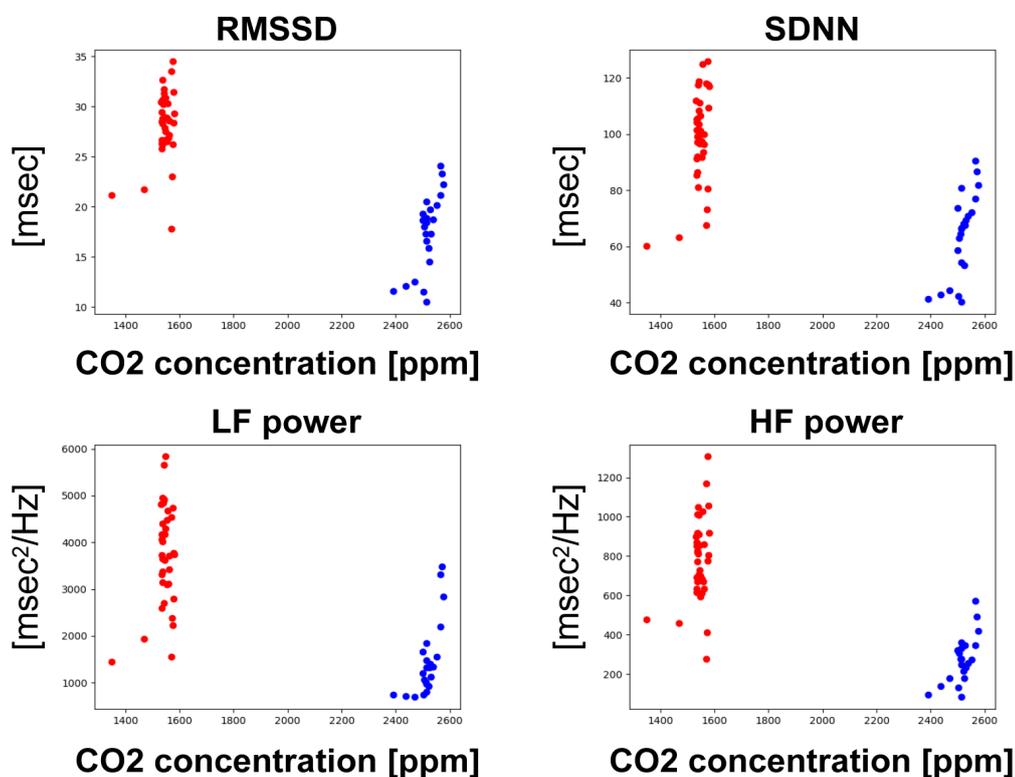


図1: 環境二酸化炭素濃度の違いに依存した心拍変動指標の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ivan Seleznov, Anton Popov, Kazuhei Kikuchi, Elena Kolosova, Bohdan Kolomiiets, Akio Nakata, Miki Kaneko, Ken Kiyono	4. 巻 10
2. 論文標題 Detection of oriented fractal scaling components in anisotropic two-dimensional trajectories	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21892
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-78807-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakata Akio, Kaneko Miki, Shigematsu Taiki, Nakae Satoshi, Evans Naoko, Taki Chinami, Kimura Tetsuya, Kiyono Ken	4. 巻 3
2. 論文標題 Generalized theory for detrending moving-average cross-correlation analysis: A practical guide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chaos, Solitons & Fractals: X	6. 最初と最後の頁 100022 ~ 100022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.csf.2020.100022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 中江 悟司、金子 美樹、清野 健	4. 巻 72
2. 論文標題 スマート衣服を活用した職場環境のウェルネス管理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 繊維機械学会誌：せんい	6. 最初と最後の頁 445-452
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakata Akio, Kaneko Miki, Taki Chinami, Evans Naoko, Shigematsu Taiki, Kimura Tetsuya, Kiyono Ken	4. 巻 379
2. 論文標題 Assessment of long-range cross-correlations in cardiorespiratory and cardiovascular interactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences	6. 最初と最後の頁 20200249
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1098/rsta.2020.0249	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 野村駿也, 緒形ひとみ, 金子美樹, 重松大輝, 清野健
2. 発表標題 不等間隔サンプリング心拍変動時系列を用いた呼吸周期推定とその応用
3. 学会等名 日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤本雄大, 金子美樹, 重松大輝, 清野健
2. 発表標題 生体信号にみられる長時間相関を再現する非整数差分一次自己回帰モデル
3. 学会等名 日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小南日向, 古屋秀隆, 井上明男, 中江悟司, 金子美樹, 重松大輝, 清野健
2. 発表標題 RGB-D カメラを用いたマウスの 3 次元姿勢動態の長期連続モニタリングの実現
3. 学会等名 日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高吉聡司, 清野健, 金子美樹, 重松大輝
2. 発表標題 呼吸様式の違いが心拍変動特性に与える影響
3. 学会等名 日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ivan Seleznov, Ivan Kotiuchyi, Anton Popov, Akio Nakata, Volodymyr Kharytonov, Miki Kaneko, Ken Kiyono
2. 発表標題 Multiscale detrended cross-correlation of EEG and RR intervals during focal epilepsy
3. 学会等名 Signal Processing Workshop (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子美樹、中江悟司、中田章夫、清野健
2. 発表標題 生体・環境センサを用いた室内二酸化炭素濃度上昇の生理学的影響評価
3. 学会等名 システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中江悟司、金子美樹、清野健
2. 発表標題 スマート衣服を活用した工事作業者の暑熱ストレス評価
3. 学会等名 システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Nakata, I Shiga, M. Kaneko, T. Shigematsu, K. Kiyono
2. 発表標題 Long-range auto- and cross-correlation analysis of non-stationary biosignal time series
3. 学会等名 SICE LIFE ENGINEERING SYMPOSIUM 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子美樹、中江悟司、清野健
2. 発表標題 小型加速度センサを用いた呼吸計測の検討
3. 学会等名 生体医工学
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清野健
2. 発表標題 暑熱環境下での作業リスク管理システムの開発
3. 学会等名 日本繊維機械学会第26回秋季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y Isoyama, K Kiyono
2. 発表標題 Heat Stress Assessment using a Wearable Biosensor Network in Workplace Environments
3. 学会等名 2022 IEEE 4th Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken Kiyono
2. 発表標題 Healthcare digital transformation using smart wearables
3. 学会等名 The 48th Textile Research Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yichin Weng, 清野健
2. 発表標題 室内二酸化炭素濃度上昇の生体影響
3. 学会等名 統計数理研究所共同研究集会「健康・医療情報学, 生体計測・生体信号解析とその周辺2」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北中宏明, 金子美樹, 重松大輝, 清野健
2. 発表標題 静止立位姿勢時の足圧中心動揺にみられる非直交成分
3. 学会等名 日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本雄大, 金子美樹, 重松大輝, 清野健
2. 発表標題 高次フラクタル解析を用いた心拍変動のスケーリングクロスオーバー現象の評価
3. 学会等名 日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 堀照夫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 267
3. 書名 スマートテキスタイルの開発と応用	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	金子 美樹 (Kaneko Miki) (10795735)	大阪大学・基礎工学研究科・助教 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関