
原 著

慢性疲労における睡眠障害および
免疫系の動態に関する研究

藤 原 憲 治

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫・微生物学*

Association of Chronic Fatigue with
Sleep Disturbance and Immune Dysfunction

Kenji Fujiwara

*Department of Microbiology and Immunology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

慢性疲労の病態については、ほとんど解明されていない。そこで本研究では、慢性疲労を訴える被験者に対して各種心理検査、睡眠障害およびサーカディアンリズム障害の客観的測定、免疫機能の評価を行い、これらの相互関係を見ることにより、その病態を明らかにすることを目的とした。心理検査としては、visual analogue scale (VAS)、疲労度チェックリスト、不安度 (STAI)、気分プロフィール (POMS)、精神的健康状態 (GHQ)、うとうと度 (JESS) を測定した。また客観的疲労度の検査にフリッカー検査を用いた。睡眠障害の客観的な評価として、アクティグラフィを用いた。免疫系の測定としては、NK細胞活性、リンパ球のサブポピュレーションを測定した。15名の慢性疲労被験者と15名の健常者について検討した結果、疲労群では、健常群に比べて、うつ、不安感、うとうと度、その他の否定的な感情が高く、フリッカー値での低値、アクティグラフィによる睡眠障害、パフォーマンスの低下、NK細胞活性やNK細胞数の低下、CD3、CD4陽性細胞の増加がみられた。心理学的疲労感、うつ度、不安度などの心理学的測定値、フリッカー値は、アクティグラフィにより測定・解析された睡眠障害やパフォーマンスの低下、NK細胞活性の低下、NK細胞数の減少、CD3、CD4陽性細胞数の増加とそれぞれ関連していた。以上の結果より、慢性疲労は、睡眠障害や、NK細胞系の抑制など免疫系の異常と関連していることが示唆された。

キーワード：慢性疲労、免疫系、睡眠障害、アクティグラフィ。

Abstract

The aim of the present study is to clarify the correlations among psychological measurements, sleep, and circadian rhythm disturbance using actigraphy and immunological measures. In determining psychological measurements, the visual analogue scale (VAS), a checklist for fatigue, the state-trait anxiety inventory (STAI), a profile of mood state (POMS), a general health questionnaire (GHQ), and

the Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) were used. In the immunological evaluation, NK cell activity and the lymphocyte subpopulation were determined. Fifteen subjects with chronic fatigue and 15 healthy controls were recruited. The results showed that greater depression, anxiety, sleepiness, and sleep disturbance assessed by actigraphy, decreased NK activity, decreased NK cell number, increased CD3-positive cell number, and increased CD4-positive cell number were noted in the subjects with fatigue compared with the healthy controls. Furthermore, there were significant correlations among psychological, actigraphic, and immunological measures. In conclusion, chronic fatigue can be closely associated with sleep disturbance and immunological dysfunction, including decreased NK cell number and activity.

Key Words: Chronic fatigue, Immune system, Sleep disturbance, Actigraphy.

はじめに

慢性疲労を自覚している者の数は、非常に多い。2004年の文部科学省技術振興調整費による疲労研究班による調査では、約60%が疲労を自覚しており、しかも39%は、半年以上続く慢性的な疲労を訴えているとしている¹⁾。

疲労により、多くの人々が、作業効率が低下するなど、日常生活に支障をきたすことも稀ではない。また、その経済的損失を見ると慢性疲労によって年間約1.2兆円に上ることが報告されている¹⁾。このように慢性疲労は医学上の大きな問題だけではなく、経済的損失を伴う社会問題ともなっている。

疲労は、あらゆる病気とっていいくらい、さまざまな病気と関連している。一般に、疲労は、急性疲労と慢性疲労、あるいは肉体的疲労と精神的疲労に分けることができる。急性疲労は一般に安静により急速に回復する。問題となるのは慢性疲労である。慢性疲労は、一般に急性疲労が日常的に繰り返されることにより蓄積し、常に疲労感を訴える状態をいう。このような状態になった場合、疲労回復は困難になる。また同時に、免疫能の低下が起こって、さまざまな感染症をはじめとする疾患に罹り易くなると考えられる。

疲労の要因としてはさまざまなものがあげられる。肉体的活動(運動)によるものや、騒音など聴覚を通じて、さらに視覚、嗅覚、触覚、味覚など五感を通した過度の刺激によるもの、精神的要因、社会的要因(テクノストレス、人

間関係など)を含めさまざまなものがある。最近では、家族をはじめとする介護者の疲労も大きく取り上げられるようになってきている。

精神的疲労と肉体的疲労は別々ではなく、それぞれが関連しており、肉体的疲労があれば精神的疲労も起こりやすく、その逆もまたしかりである。運動が肉体的疲労を起こし、そして免疫能に影響を及ぼすことは多くの研究が証明しているところである。肉体的疲労については動物実験でも比較的行きやすいことから、マウスやラットを用いて多くの実験がなされてきている²⁻⁴⁾。

動物実験だけでなく、ヒトでも多くの研究が報告されている。柔道の稽古によって肉体的及び精神的に疲労を起こすことが知られているが、このとき、オプソニン活性が有意に上昇することが示されている⁵⁾。同様の結果は、女子駅伝選手においても報告されている⁶⁾。さらに、女子柔道選手の合宿後、白血球やIgG, IgA, IgMといった免疫指標が有意に低下しており、肉体的疲労負荷は、一般的に免疫能を低下させることがわかってきている⁷⁾。

一方、精神的疲労はさまざまな要因によって起こってくる。このことから、精神的疲労の結果に対する解釈は困難である。精神的疲労の最大の要因の一つとして睡眠障害があげられる。疲労は睡眠障害と深く関係しており、睡眠障害によって疲労がまたひどくなることもよく知られている事実である。疲労と睡眠障害やサーカディアンリズム障害との関係については多くの研究がなされている。すなわち断眠実験により確実に疲労感が生じることが知られている。また急性

の睡眠遮断という手段でなくても慢性的な睡眠障害は当然疲労を起こしてくる。反対に慢性疲労は睡眠障害の誘因にもなる。またサーカディアンリズム障害も、たとえば睡眠相後退症候群などは、疲労の大きい誘因にもなっている。さまざまな疾患で睡眠障害やサーカディアンリズム障害と同時に疲労を伴うことも多い。このようなことから疲労と睡眠障害には密接な相互関係があると考えられている。

睡眠障害の免疫系への影響をみるものとして、人為的な睡眠障害である断眠実験についてのいくつかの報告がある。

一般にインターロイキン (interleukin; IL)6 は、昼間は血中濃度が低く、夜に最高値に達するというサーカディアンリズムがあるといわれている。断眠により、IL-6 のサーカディアンリズムが狂ってしまい、夜間の IL-6 レベルが低下し、免疫能の低下につながるとされている⁸⁾。しかしながら、IL-2 にはあまり影響はない⁹⁾。断眠により、白血球数の増加と NK 細胞活性の増強がみられる。また、1 日の断眠では CD4、CD16、CD56、CD57 リンパ球数は減るが、2 日間では逆に CD56 と CD57 が増加する¹⁰⁾。一般に、ナチュラルキラー (natural killer; NK) 活性は断眠によって上昇するといわれている。NK 細胞活性はさまざまな病気の要因にもなることから、必ずしも抗腫瘍活性や抗ウイルス作用といった防御作用として働いているだけではなく、病態形成にも関与しているのではないかと推測される。

このような人為的な断眠実験だけでなく、さまざまな要因で起こってくる不眠症においても研究されている。ある報告では、CD3、CD4、CD8 陽性細胞が低下していることが述べられており、これも免疫の低下につながるのだろうと推定されている¹¹⁾。このような断眠実験や睡眠障害は特殊な慢性疲労の要因であるが、その他の一般的な慢性疲労についてはよくわからないのが現状である。慢性疲労の代表的疾患として慢性疲労症候群があげられる。これらでは NK 細胞活性の著しい低下があるといわれているが、必ずしもこれも一致した見解ではないよ

うである。基礎疾患を有しない単純な慢性疲労の病態についての研究は、ほとんどなく、まして睡眠障害、免疫系との関連については、全くといっていいくらい、解明されていないのが現状である。さらに慢性疲労と睡眠障害・サーカディアンリズム障害、免疫系は相互に作用し、それぞれ相関があるようであるが、総合的にこれらを評価した研究もみあたらない。これらの相互関係を正確に評価するためには、同一被験者について、慢性疲労の評価と同時に、睡眠障害・サーカディアンリズム障害、免疫機能の測定を行う必要がある。

そこで本研究においては、慢性疲労を訴える被験者に対して、各種心理検査、睡眠障害およびサーカディアンリズム障害の客観的測定、NK 細胞活性および各種末梢血リンパ球のサブポピュレーションの測定による免疫機能の評価を行い、これらの相互関係を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

1. 被験者

本研究は、本学および西大寺プライマリーヘルスケアクリニックでの倫理審査委員会の承認を経て、行った。被験者には、十分な説明の後、文書による同意を得た。さらに、本研究は、世界医師会総会 (World Medical Assembly) において承認されたヘルシンキ宣言の精神に則って行った。

慢性疲労を訴える被験者としては、以下の選択基準に適合し、かつ以下の除外基準に該当しない者とした。

1) 選択基準

- (1) 年齢 20 から 65 歳。
- (2) 男女の性別は問わない。
- (3) 実験に対する同意能力があり、文書による同意が得られ、実験期間中の遵守事項を守れると判断された者。
- (4) 慢性的な強い疲労度を有する者。

スクリーニングとして、疲労についての visual analogue scale (VAS) で 7 以上であり、かつ 6 ヶ月以上疲労が持続している者。

2) 除外基準

(1) 重篤な疾患(慢性疲労症候群診断基準において除外されている疾患: Table 1) を有している者.

(2) 本実験に影響を与えるような医薬品やサプリメントなどを摂取している者.

(3) 妊婦または妊娠している可能性のある女性および授乳婦人.

(4) 慢性疾患・急性疾患により, 実験期間中の健康診断検査値に影響が出ると考えられる者.

(5) 生活環境に変化があった者.

(6) その他, 実験担当者により本実験の対象として不適格と判断された者.

また, 健常者としては, 上記選択基準のうち, (4) の症状のない者, すなわち疲労についてのVASで, 1以下の者とした.

その結果, 慢性疲労を訴える被験者15名およ

び健常者15名を集めることができた. 慢性疲労を訴えるもの15名のうち男性7名, 女性8名, 健常者15名のうち男性10名, 女性5名で, 平均年齢は, それぞれ疲労群で 28.87 ± 4.56 歳, 健常者群で 28.93 ± 4.54 歳で, 両群に有意差は認められなかった (Student's-t 検定: $p=0.58$).

2. 心理学的評価

1) Visual analogue scale (VAS)

VASは, 日本疲労学会の抗疲労評価ガイドライン¹²⁾ で用いられているものと同様のもので, 幅が100 mmの標準的なものを用い, 左端0 mmを疲労がない状態, 右端100 mmを想像できる最悪の状態として, 疲労状態を評価した.

2) 疲労度チェックリスト¹³⁾

過重労働による健康障害を防止する目的で厚生労働省が作成した質問紙である. 過去1ヶ月における就労環境が, 労働者の心身にどれほどの疲労の蓄積を引き起こしているのかを, 自覚

Table 1. Diseases excluded in the diagnostic criteria of chronic fatigue syndrome

1.	Malignant tumor
2.	Autoimmune diseases
3.	Localized infection (latent abscess)
4.	Acute and chronic bacterial infections (e.g., endocarditis, Lyme disease, tuberculosis)
5.	Fungal infection (e.g., histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis)
6.	Parasitic infection
7.	Human immunodeficiency virus infection
8.	Neuropsychiatric diseases (e.g., psychiatric disorders with organic brain lesions including schizophrenia, mood disturbance, brain injury, and degenerative diseases)
9.	Chronic inflammatory disease (e.g., sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, chronic hepatitis)
10.	Neuromuscular diseases (e.g., multiple sclerosis, myasthenia gravis)
11.	Endocrine diseases (e.g., hypothyroidism, Addison's disease, Cushing's syndrome)
12.	Drug addiction (e.g., alcohol, morphine, cocaine)
13.	Intoxication (e.g., solvent, insecticide, heavy metal)
14.	Other chronic diseases (e.g., respiratory, cardiac, gastrointestinal, liver, renal, hematological diseases)

症状および労働環境から得点化する。得点は0から7点となっており、得点が高いほど蓄積している疲労の度合いが強いことを示す。質問紙にはセルフチェック用と、家族(第3者)がチェックするものの両方があるが、今回の研究では、セルフチェック用のみを用いて評価を行った。

3) GHQ28

GHQ28は、精神的な健康状態に関する質問項目に対して、「できた」から「全くできなかった」までの4段階の回答の中から、最近2~3週間の状態に最も適したものを選択する質問紙法である。サブスケールとして、身体的症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ傾向をみるもので、得点が高いほど精神的な健康状態が悪いことを示す¹⁴⁾¹⁵⁾。

4) STAI

State-trait anxiety inventory (STAI) は、刻々と変化する状態不安 (state anxiety) と不安傾向 (trait anxiety) をみる検査法である。Spielbergerが、1970年に開発し¹⁶⁾、1991年に水口らにより日本語版が作成された¹⁷⁾。得点の高いほど、不安度の高いことを示す。

5) POMS

気分プロフィール (緊張—不安 tension-anxiety: T-A, うつ depression: D, 怒り—敵意 anger-hostility: A-H, 活気 vigor: V, 疲労 fatigue: F, 混乱 confusion: C) を測定するために Profile of Mood State (POMSTM 日本語版; 発行/株式会社 金子書房) を用いた。POMSは、個人の主観的な気分状態を多面的に評価する質問紙である。このテストは、性格傾向を測定するものではなく、個人のおかれた状況下で変化する一時的な気分・感情を測定できるのが特徴である。点数が高いほど上述した6つの感情尺度の各因子の傾向が強いことを示す¹⁸⁾¹⁹⁾。

6) JESS

Epworth Sleepiness Scale (ESS) 日本語版 (JESS) を用いた²⁰⁾。ESS (Epworth Sleepiness Scale) は、主観的な日中の過度の眠気を測定する尺度で、1991年にJohns MWによって作成された²¹⁾。ESSは、最近の日常生活でよく行う活動において、うとうとする可能性を測定する尺

度、すなわち睡眠障害に起因する「うとうと度」を評価するものである。

3. フリッカー検査 (critical flicker fusion; CFF) による疲労度の測定

フリッカー値は主に覚醒水準を反映し、視感覺閾値を表すといわれ、疲労の評価指標として用いられており、数値が高いほど覚醒水準が高いことを、低いほど疲労度の高いことを示す²²⁾。株式会社ナイツ(東京)製ハンディフリッカ HF-IIを用いて測定した。

4. アクティグラフィによる活動量、睡眠障害、疲労傾向の測定

アクティグラフィは、加速度計が内蔵されており、簡便で非侵襲的な方法で、就床時および起床時の活動度を測定し、睡眠・覚醒状態を正確に推定することが可能な測定器である。腕時計型をしており、16gという軽さで、連続装着していても被験者には気にならない。通常は、3日以上、アクティグラフィを装着し、睡眠障害やサーカディアンリズムの障害の程度を推定する²³⁾²⁴⁾。

本研究では、被験者の活動度が、アクティグラフィ (Mini-Motionlogger; Ambulatory Monitoring, Ardsley, New York, USA) により連続1週間測定した。本アクティグラフィでは、1分間あたりの活動量が記録されるように設定した。

測定変数は、本機に付属している解析ソフトウェア (AW2) を用いて算出した。このソフトは睡眠・覚醒の判別ソフトであり、これにより睡眠時間、睡眠率などの睡眠障害に関連する変数が算出できる。なお、本研究に用いられた変数項目の種類と定義については、Table 2に示しておく。本研究では睡眠障害の程度の評価を行うのが目的であるので、本ソフトで得られる変数は、すべて就床時のものに限った。

ここで、activity mean は、平均活動度を示し、睡眠障害では、高くなる。Wake minutes は、覚醒時間(分)を示し、睡眠障害で長くなる。Sleep minutes は、睡眠時間(分)で、短くなる。%sleep は、就床時間に対する睡眠時間の割合で、睡眠障害で低くなる。Wake after sleep onset は、入眠後の覚醒時間で、睡眠障害で長くなる。Wake

episodes は、覚醒回数で、long wake episodes は 5 分以上覚醒している回数を表わし、睡眠障害で多くなる。

さらに、これらアクティグラフィから得られたデータは、Motionlogger ActFAST というソフトを用いて、パフォーマンスや疲労に関連する変数を算出した。これらの変数項目についても Table 2 に示した。

パフォーマンス関連データとしては、以下の変数項目を算出した。

1 Effectiveness：生活パフォーマンス、予測した持続的注意力の変動速度に基づく値。

2 Mean cognitive：平均認識度、標準認識テストによる平均認識度、休息パフォーマンスに占める割合としての平均感応速度。

3 Lapse index：誤謬指数、十分休養した人との比較で注意力の散漫度を示す値。

4 Reaction time：反応時間、十分休養した人の平均反応時間を基に表示した平均反応時間の値（%表示）

5 Sleep reservoir：睡眠余力、全睡眠余力に対して現在の睡眠余力レベルの値（%表示）。

また、疲労関連データとして、以下の変数項目を算出し、評価した。

1 Recent Sleep (last 24h)：直近 24 時間の

睡眠時間。過去 24 時間以内の睡眠時間で、前日の合計時間である。

2 Chronic sleep debt：慢性睡眠負債、睡眠余力が十分にあったその時刻の最後から睡眠できないでいた時刻の連続した合計時間。

3 Out of phase：個人のサーカディアンリズムからの離脱度、その個人のサーカディアンリズムが現時点の睡眠・覚醒パターンに対する最適の位相との同期のずれの度合いを時間数で表わす。生活リズムからの逸脱、中心生活位相との時間差を示す。

5. 免疫学的評価

1) NK 細胞活性

ヒト白血病由来細胞株 K562 を Calcein-AM 色素で標識し、標的細胞として用いた。エフェクター細胞としては、フィコールパック密度遠心法にて調製した末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cells; PBMC) を用い、エフェクター (E)：標的 (T) 比をそれぞれ 1：20 の比率で 96 穴プレートの各穴に蒔きこみ、プレートを湿潤箱に入れ、37°C で 3 時間静置後、色素の放出をプレートリーダー (FLUOROSKAN ASCENT, サーマエレクトロン株式会社、横浜) を用いて 485/538 nm の 2 波長で測定し、以下の公式より NK 細胞活性を求めた²⁵⁾。

Table 2. Variables, their definitions, and their significance on actigraphic measurements.

Variable	Definition	Significance			
		Sleep disturbance	Circadian rhythm disturbance	Performance impairment	Fatigue
AW2	Activity mean	Mean activity score (counts/epoch)			higher
	Wake minutes	Total minutes scored as Wake			longer
	Sleep minutes	Total minutes scored as Sleep			shorter
	% Sleep	Percent minutes scored as Sleep (100*Sleep/Duration)			lower
	Wake after sleep onset	Wake minutes during O-O interval			longer
	Wake episodes (WE)	Number of blocks of contiguous wake epochs			more
	Long wake episodes	WE > 5 minutes			more
	Effectiveness	A score based on predicated speed on a psychomotor vigilance task (PVT)			lower
	Mean cognitive	A score that approximates the average cognitive throughput on standard cognitive tests (average speed of mental operations as a percent of rested performance)			lower
	Lapse index	A value that represents the likelihood of a lapse in attention relative to a well-rested person			higher
Reaction time	A value that is the average reaction time, expressed as a percent of the average reaction time of a well-rested person			longer	
Sleep reservoir	The current level of the sleep reservoir expressed as a percent of the full capacity			lower	
AF	Recent sleep (last 24 h)	In the last 24 h, which is the total number of hours in the previous day			shorter
	Chronic sleep debt	The cumulative number of hours of sleep that have been missed since the last time the sleep reservoir was full			larger
	Hours awake	The number of continuous hours since the last period of sleep			longer
	Time of day	An evaluation of vulnerability to error based on the person's own adjusting circadian rhythm			greater
	Out of phase	This is a measure of the degree of desynchronization of the person's own circadian rhythm relative to the optimal phase for the current pattern of a sleep and wakefulness, measured as the number of hours out of phase - a measure of "let lag" or "shifting".		greater	

AW2: ActionW2, a computer software program for analysis of actigraphic measures to discriminate between being sleep and being awake.

AF: ActFast, a computer software program for analysis of actigraphic measures to calculate performance- and fatigue-related variables.

$$\% \text{Cytotoxicity} = \frac{(F \text{ experiment} - F \text{ spontaneous})}{(F \text{ total lysis} - F \text{ spontaneous})} \times 100$$

2) リンパ球サブポピュレーション

フローサイトメトリーによるリンパ球サブポピュレーションの測定は、免疫蛍光染色法を用いて行った。そのためには以下の抗体を用いた。Fluorescein-isothiocyanate (FITC) 標識ヤギ抗ヒト免疫グロブリン γ および μ 鎖特異的モノクローナル抗体 (Tagoimmunologicals, Camarillo, CA, USA), FITC 標識 CD3, CD4, CD8, CD20 抗体 R-phycoerythrin (R-PE) 標識 CXCR3, CCR4, CD56 および CD25 抗体 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA), FITC 標識 CD16 および CD56 抗体 (Coulter Corporation, Miami, FL, USA)。すべてのモノクローナル抗体は、マニュアル (BD Biosciences) に従って、全血を用いた直接免疫蛍光染色試験に使用した。免疫蛍光陽性細胞は、フローサイトメーター (BD FACSCalibur, BD Biosciences) で測定した。

CD4陽性細胞における CXCR3 および CCR4 分子の発現の測定は、マニュアル (BD Biosciences) に従って、それぞれ FITC 標識 CD4 と R-PE 標識 CXCR3 モノクローナル抗体、および FITC 標識 CD4 と R-PE 標識 CCR4 モノクローナル抗体を用いて、2 カラーの免疫蛍光染色法で行った。また、CD3 陽性細胞における CD56 分子の発現の測定および CD4 陽性細胞における CD25 分子の発現の測定は、それぞれ FITC 標識 CD3 と R-PE 標識 CD56 モノクローナル抗体、および FITC 標識 CD4 と R-PE 標識 CD25 モノクローナル抗体を用いて、2 カラーの免疫蛍光染色法で行った。

ここで CD3 陽性リンパ球は、T リンパ球を、CD4 陽性リンパ球はヘルパー T 細胞または制御性 T 細胞 (regulatory T cell) を、CD8 陽性リンパ球は、細胞傷害性 T リンパ球を、CD20 陽性リンパ球は B リンパ球を、CD4 陽性-CCR3 陽性細胞は、1 型ヘルパー T 細胞を、CD4 陽性-CXCR4 陽性細胞は、2 型ヘルパー T 細胞を、CD3 陽性-CD56 陽性細胞は NKT 細胞を、CD4 陽性-CD25

陽性細胞は制御性 T 細胞を示している。

6. 統計学的解析

疲労群および健常群におけるデータの比較は、Student-t テストを用いて行った。P 値が、0.05 以下を有意とみなした。また心理検査、アクティグラフィによる測定変数、免疫測定値との間の相関は、Pearson の相関係数を用いて解析した。すべての統計学的解析は、SPSS (Advanced Model ver16.0) を用いて行った。

結 果

1. 疲労群および健常群における心理検査およびフリッカー (CFF) 検査

各心理検査およびフリッカー測定データのデータについて t 検定により、疲労群および健常群を比較検討した。その結果、疲労度チェックリストにおいては、肉体的疲労、精神的疲労およびそれらの合計において有意に疲労群の方が健常群に比べて有意に高かった (Table 3)。気分プロフィール検査 (POMS) では、活気を除いてすべての項目で疲労群の値が有意に高かった。活気については疲労群の方が低かったが、有意差は認められなかった。STAI では、状態不安について有意差は認められなかったが、特性不安について、疲労群の方が、不安度が有意に高かった。また、うとうと度 (JESS) では疲労群の方が高かったが、有意差は認められなかった。フリッカー値については、健常群の方が右眼においても左眼においても、有意に周波数 (Hz) が高かった。すなわち疲労群の方が、明らかに疲労度の高いことが確認された。

2. 疲労群および健常群におけるアクティグラフィ測定

疲労群および健常群において、アクティグラフィの測定結果を AW2 と ActFast の 2 つのソフトを用い解析した。まず AW2 による解析から得られた変数項目について、就床時の平均活動度 (activity mean) や覚醒時間 (wake minutes)、入眠してからの覚醒時間 (wake after sleep onset)、覚醒エピソード (wake episodes) や 5 分以上の覚醒エピソード (long wake episodes) において、疲労群の方が有意に高く、反対に睡

Table 3. Psychological measures and critical flicker fusion (CFF) in subjects with fatigue and healthy controls.

	Subjects with fatigue (n=15)		Healthy controls (n=15)		p	
	mean	SD	mean	SD		
Checklist for fatigue	Body	16.600	5.841	0.000	0.000	<0.001
	Mind	21.600	9.379	0.467	0.516	<0.001
	Body & mind	38.200	12.819	0.467	0.516	<0.001
POMS	T-A (Tension-Anxiety)	17.533	6.567	3.400	0.507	<0.001
	D (Depression)	33.267	3.527	0.000	0.000	<0.001
	A-H (Anger-Hostility)	22.400	10.796	0.000	0.000	<0.001
	V (Vigor)	8.467	5.489	12.067	8.771	0.189
	F (Fatigue)	24.867	2.503	0.000	0.000	<0.001
STAI	C (Confusion)	18.067	7.815	2.133	1.125	<0.001
	State anxiety	42.000	6.761	38.200	5.697	0.107
JESS	Trait anxiety	50.600	6.379	31.467	2.642	<0.001
		5.800	4.887	2.800	3.098	0.054
VAS		9.333	0.880	0.133	0.297	<0.001
		46.600	3.312	51.200	3.764	0.001
CFF (Hz)	Right eye	46.600	3.312	51.200	3.764	0.001
	Left eye	45.600	4.171	50.067	3.369	0.003

VAS, visual analogue scale; STAI, state-trait anxiety inventory; POMS, profile of mood state; GHQ, general health questionnaire; JESS, Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale

Table 4. Actigraphic measures in subjects with fatigue and healthy controls.

	Subjects with fatigue (n=15)		Healthy controls (n=15)		p	
	mean	SD	mean	SD		
AW2 (in bed)	Activity mean	26.161	10.182	16.427	14.809	0.045
	Wake minutes	65.022	30.399	25.278	17.485	<0.001
	Sleep minutes	287.585	94.365	358.400	84.326	0.039
	% Sleep	73.081	15.627	84.597	11.852	0.031
	Wake after sleep onset	55.943	25.361	14.214	6.018	<0.001
	Wake episodes	9.489	2.420	4.669	1.727	<0.001
	Long wake episodes	3.631	1.276	1.381	0.357	<0.001
	Max of lapse index	2.840	3.376	0.460	0.445	0.011
	Max of reaction time	124.733	34.371	102.200	3.783	0.018
	AF	Min of reservoir	82.200	19.637	96.133	3.292
Max of chronic sleep		5.690	6.243	1.238	1.037	0.011
Max of out of phase		1.262	1.309	0.668	0.325	0.099

AW2: ActionW2, a computer software program for analysis of actigraphic measures to discriminate between being asleep and being awake.

AF: ActFast, a computer software program for analysis of actigraphic measures to calculate performance- and fatigue-related variables.

眠時間 (sleep minutes) や睡眠率 (%sleep) においては、疲労群の方が有意に低かった (Table 4)。また、ActFast によるパフォーマンスや疲労関連指標については、誤り指数 (lapse index)、反応時間 (reaction time) において疲労群の方が有意に大きく、睡眠余力 (reservoir) は疲労群が有意に低かった。慢性睡眠負債 (chronic sleep debt) については疲労群の方が大きかった (Table 4)。

3. 疲労群および健常群における免疫測定

NK 細胞活性は、疲労群の方が健常群に比べて有意に低かった (Table 5)。また、リンパ球のサブpopulationをみると、NK 細胞に関連のある CD16 および CD56 陽性細胞は NK 細胞活性と一致して疲労群の方が有意に少なかった。それに対し、CD3 および CD4 陽性細胞は、疲労群の方が有意に高かった (Table 5)。

4. 心理検査結果間での相関関係

各種心理検査とフリッカー検査値同士の相関

Table 5. Immunological measures in subjects with fatigue and healthy controls.

	Subjects with fatigue (n=15)		Healthy controls (n=15)		p
	mean	SD	mean	SD	
NK cell activity (%)	13.987	5.487	45.607	11.575	<0.001
CD3	74.990	7.676	63.146	6.090	<0.001
CD4	39.503	4.098	34.727	7.679	0.043
CD8	34.515	7.467	35.682	7.054	0.663
CD16	12.094	5.850	23.933	7.446	<0.001
CD20	11.679	2.978	10.460	3.913	0.345
CD56	13.850	6.091	24.356	6.938	<0.001
CD4 / CCR4	12.635	4.084	10.611	3.449	0.154
CD4 / CXCR3	13.494	3.165	12.706	4.439	0.580
CD3 / CD56	4.061	3.090	2.314	1.561	0.061
CD4 / CD25	13.588	3.431	12.171	3.444	0.268

Table 6. Correlations between psychological measures and critical flicker fusion (CFF)

	VAS	Checklist for fatigue			CFF (Hz)		
		Body	Mind	Body & mind	Right eye	Left eye	
Checklist for fatigue	Body	.908**	—	—	-.571**	-.583**	
	Mind	.864**	—	—	-.524**	-.473**	
	Body & mind	.915**	—	—	-.564**	-.539**	
STAI	State anxiety	.265	.364*	.220	.292	-.500**	-.488**
	Trait anxiety	.870**	.922**	.842**	.908**	-.601**	-.631**
POMS	T-A (Tension-Anxiety)	.851**	.898**	.909**	.937**	-.499**	-.513**
	D (Depression)	.883**	.915**	.951**	.970**	-.505**	-.502**
	A-H (Anger-Hostility)	.854**	.879**	.970**	.965**	-.467**	-.418*
	V (Vigor)	-.279	-.253	-.450*	-.380*	-.119	-.175
	F (Fatigue)	.985**	.913**	.892**	.934**	-.536**	-.498**
GHQ	C (Confusion)	.844**	.906**	.919**	.947**	-.482**	-.483**
	(A) Somatic symptoms	.839**	.851**	.937**	.934**	-.596**	-.553**
	(B) Anxiety and	.855**	.845**	.903**	.911**	-.631**	-.605**
	(C) Social dysfunction	.447*	.517**	.715**	.654**	-.391*	-.355
JESS		.498**	.653**	.715**	.714**	-.468**	-.516**
CFF (Hz)	Right eye	.346	.476**	.422*	.462*	-.287	-.253
	Left eye	-.529**	-.571**	-.524**	-.564**	—	—
		-.486**	-.583**	-.473**	-.539**	—	—

* Pearson correlation coefficient : p<0.05

** Pearson correlation coefficient : p<0.01

VAS, visual analogue scale; STAI, state-trait anxiety inventory; POMS, profile of mood state; GHQ, general health questionnaire; JESS, Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale

を見た (Table 6). 疲労度チェックリストの肉体疲労, 精神疲労, それらの合計と VAS の間に正の相関を認めた。またフリッカー値との間では, 負の相関を認めた。STAI については, 特性不安と VAS の間, 状態不安と疲労度チェックリストの肉体疲労の間で, 特性不安と肉体疲労, 精神疲労, それらの合計との間で正の相関が,

状態不安および特性不安の間とフリッカー値とは負の相関を認めた。

POMS については, VAS と緊張—不安 (T-A), うつ状態 (D), 怒り—敵意 (A-H), 疲労 (F), 混乱 (C) の間, 疲労度チェックリストの肉体疲労, 精神疲労, それらの合計との間でと正の相関が, POMS の活気 (V) については, VAS 疲労

度チェックリストの肉体疲労, 精神疲労, それらの合計との間で負の相関を認めた。しかし, フリッカー値との間には相関を認めなかった。

GHQでは, 各サブスケールの身体的症状, 不安と不眠, 社会的活動障害, うつ傾向のいずれについても, VAS, 疲労度チェックリストの各サブスケールと合計との間で正の相関を, フリッカー値とは負の相関を認めた。また, うとうと度 (JESS) については, 疲労度チェックリスト各サブスケールと合計との間でと正の相関を認めた。

5. 心理検査結果とアクティグラフィ測定結果との相関関係

心理検査結果とAW2の解析による変数項目で見ると (Table 7), 平均活動度, 覚醒時間, 入眠後の覚醒時間 覚醒エピソード, 5分以上の覚醒エピソードについては, VAS および疲労度チェックリストの間で, 全て正の相関を認めた。

反対に睡眠時間, 睡眠率については, 負の相関を認めた。フリッカー値については, 覚醒時間, 入眠後の覚醒時間 覚醒エピソード, 5分以上の覚醒エピソードの間に負の相関を認めた。

ActFast から得られた変数項目においては, VAS および疲労度チェックリストと誤り指数, 反応時間 慢性睡眠負債の間で正の相関を, 睡眠余力との間で負の相関を認めた。また, VAS と個人のサーカディアンリズムからの離脱度 (out of phase) の間で, 正の相関を認めた。

6. 心理検査結果と免疫測定結果との相関関係

心理検査結果と免疫測定結果との間の相関を見た。その結果, VAS および疲労度チェックリストとNK細胞活性および, NK細胞を示すCD16陽性細胞およびCD56陽性細胞との間に, それぞれ負の相関を認めた (Table 8)。また, CD3陽性細胞についてはVAS および疲労度チェックリストとの間で正の相関を認め, CD4

Table 7. Correlations between actigraphic measures and psychological measures, or critical flicker fusion (CFF).

	VAS	Checklist for fatigue			CFF (Hz)		
		Body	Mind	Body & mind	Right eye	Left eye	
AW2 (in bed)	Activity mean	.394*	.371*	.441*	.427*	-.320	-.231
	Wake minutes	.660**	.686**	.820**	.791**	-.523**	-.454*
	Sleep minutes	-.405*	-.372*	-.586**	-.513**	.232	.070
	% Sleep	-.437*	-.434*	-.624**	-.563**	.215	.063
	Wake after sleep onset	.776**	.811**	.904**	.896**	-.529**	-.473**
	Wake episodes	.742**	.739**	.661**	.720**	-.636**	-.605**
	Long wake episodes	.788**	.808**	.855**	.866**	-.471**	-.422*
AF	Max of lapse index	.523**	.514**	.719**	.654**	-.230	-.126
	Max of reaction time	.488**	.488**	.656**	.606**	-.217	-.116
	Min of reservoir	-.525**	-.513**	-.689**	-.636**	.224	.121
	Max of chronic sleep	.526**	.513**	.689**	.637**	-.224	-.122
	Max of out of phase	.372*	.157	.242	.214	-.140	-.056

* Pearson correlation coefficient : $p < 0.05$

** Pearson correlation coefficient : $p < 0.01$

AW2: ActionW2, a computer software program for analysis of actigraphic measures to discriminate between being asleep and being awake.

AF: ActFast, a computer software program for analysis of actigraphic measures to calculate performance- and fatigue-related variables.

VAS: visual analogue scale.

Table 8. Correlations between immunological measures and psychological measures, or critical flicker fusion (CFF).

	VAS	Checklist for fatigue			CFF (Hz)	
		Body	Mind	Body & mind	Right eye	Left eye
NK cell activity (%)	-.888**	-.818**	-.855**	-.870**	.340	.314
CD3	.648**	.690**	.653**	.694**	-.256	-.273
CD4	.394*	.399*	.290	.349	-.023	-.107
CD8	-.098	-.130	-.021	-.070	-.011	.095
CD16	-.662**	-.602**	-.696**	-.680**	.137	.113
CD20	.196	.098	.265	.201	.142	.181
CD56	-.642**	-.625**	-.635**	-.654**	.156	.150
CD4 / CCR4	.300	.224	.159	.193	-.195	-.148
CD4 / CXCR3	.105	.160	.217	.200	.037	.024
CD3 / CD56	.323	.296	.345	.336	.010	-.028
CD4 / CD25	.228	.168	.148	.162	-.007	.000

* Pearson correlation coefficient : $p < 0.05$

** Pearson correlation coefficient : $p < 0.01$

VAS: visual analogue scale.

陽性細胞においては、VAS および疲労度チェックリストの肉体疲労について正の相関を認めた (Table 8).

7. アクティグラフィ測定結果と免疫測定結果との相関関係

AW2 による変数項目においては、NK 細胞活性は活動度、覚醒時間、入眠後の覚醒時間覚醒エピソード、5分以上の覚醒エピソードについては負の相関を認めた。また、CD16 および CD56 陽性細胞も同様の結果であった。これに対し NK 細胞活性と睡眠時間、睡眠率の間で正の相関がみられ、CD16 および CD56 陽性細胞との間でも同様の結果であった (Table 9)。

さらに、CD3 陽性細胞においては、覚醒時間、入眠後の覚醒時間、覚醒エピソード、5分以上の覚醒エピソードとの間で正の相関を認めた (Table 9)。

また、CD20 陽性細胞については、平均活動度と正の相関を、睡眠時間、睡眠率と負の相関を認めた (Table 9)。

ActFast による変数項目においては、誤り指

数、反応時間、慢性睡眠負債と、NK 細胞活性の間で、負の相関を、CD16 および CD56 陽性細胞の間でも、同様に負の相関を認めた。反対に、CD3 陽性細胞と慢性睡眠負債の間で正の相関を認めた。一方、睡眠余力については、NK 細胞活性、CD16 および CD56 細胞との間で正の相関を、CD3 細胞との間で負の相関を認めた (Table 9)。

8. 疲労群における心理検査間での相関関係

疲労群における心理検査間での相関関係を見ると、STAI の特性不安と疲労度チェックリストの肉体疲労および合計の間で正の相関を、POMS の緊張—不安 (T-A)、うつ状態 (D)、怒り—敵意 (A-H)、疲労 (F)、混乱 (C) と疲労度チェックリストの肉体疲労、精神疲労および合計との間で正の相関を認めたが、POMS の活気 (V) においては疲労度チェックリストの精神疲労および合計との間に負の相関を認めた (Table 10)。また GHQ については、身体的症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ傾向それぞれについて、疲労度チェックリストの精神疲労と合計との間で正の相関を認めた (Table 10)。

Table 9. Correlations between actigraphic and immunological measures.

	NK cell activity	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	CD56	CD4 / CCR4	CD4 / CXCR3	CD3 /CD56	CD4 / CD25	
AW2 (in bed)	Activity mean	-.385*	.194	.117	-.126	-.347	.415*	-.340	-.089	-.126	-.019	-.090
	Wake minutes	-.612**	.536**	.100	.099	-.559**	.128	-.496**	.067	-.057	.178	-.021
	Sleep minutes	.373*	-.165	-.085	.071	.285	-.429*	.219	-.246	-.332	-.126	-.194
	% Sleep	.462*	-.318	-.119	.078	.472**	-.428*	.416*	-.052	-.118	-.062	.019
	Wake after sleep onset	-.712**	.624**	.196	.075	-.629**	.167	-.573**	.146	.085	.205	.027
	Wake episodes	-.617**	.467**	.216	-.030	-.493**	.105	-.418*	.224	-.037	.240	.127
	Long wake episodes	-.745**	.638**	.205	.065	-.662**	.169	-.595**	.125	.052	.283	.127
AF	Max of lapse index	-.539**	.360	.187	-.052	-.432*	.383*	-.419*	.261	.322	.096	.251
	Max of reaction time	-.502**	.360	.180	-.037	-.419*	.352	-.411*	.260	.295	.067	.250
	Min of reservoir	.523**	-.374*	-.204	.035	.433*	-.356	.420*	-.280	-.316	-.091	-.261
	Max of chronic sleep	-.523**	.368*	.207	-.045	-.430*	.364*	-.416*	.285	.319	.097	.268
	Max of out of phase	-.263	.284	-.197	.339	-.210	-.062	-.209	-.046	-.141	.001	-.007

* Pearson correlation coefficient : p<0.05

** Pearson correlation coefficient : p<0.01

AW2: ActionW2, a computer software program for analysis of actigraphic measures to discriminate between being asleep and being awake.

AF: ActFast, a computer software program for analysis of actigraphic measures to calculate performance- and fatigue-related variables.

Table 10. Correlations between psychological measures and critical flicker fusion (CFF) in subjects with fatigue.

	VAS	Checklist for fatigue			CFF (Hz)		
		Body	Mind	Body & mind	Right eye	Left eye	
Checklist for fatigue	Body	.278	—	—	-.289	-.397	
	Mind	.242	—	—	-.194	-.099	
	Body & mind	.304	—	—	-.274	-.254	
STAI	state anxiety	-.228	.295	-.084	.073	-.415	-.446
	trait anxiety	-.306	.642**	.367	.561*	-.350	-.503
POMS	T-A (Tension-Anxiety)	.233	.593*	.679**	.767**	-.078	-.182
	D (Depression)	.298	.610*	.811**	.871**	-.070	-.147
	A-H (Anger-Hostility)	.376	.528*	.897**	.897**	-.003	.045
	V (Vigor)	-.316	-.139	-.845**	-.682**	-.103	-.231
	F (Fatigue)	.200	.333	.646**	.624*	.217	.193
	C (Confusion)	.308	.663**	.731**	.837**	-.153	-.212
GHQ	(A) Somatic symptoms	.352	.448	.796**	.787**	-.442	-.331
	(B) Anxiety and insomnia	.353	.379	.661**	.656**	-.548*	-.466
	(C) Social dysfunction	.315	.366	.766**	.727**	-.322	-.231
	(D) Severe depression	.277	.599*	.685**	.774**	-.426	-.463
JESS		-.108	.457	.288	.419	-.305	-.242
CFF (Hz)	Right eye	.135	-.289	-.194	-.274	—	—
	Left eye	.195	-.397	-.099	-.254	—	—

* Pearson correlation coefficient : p<0.05

** Pearson correlation coefficient : p<0.01

VAS, visual analogue scale; STAI, state-trait anxiety inventory; POMS, profile of mood state; GHQ, general health questionnaire; JESS, Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale

9. 疲労群における心理検査結果とアクティグラフィ測定結果との相関関係

疲労群において心理検査結果とアクティグラフィのデータ解析結果との相関を見ると、VASにおいてはAW2によって解析された変数項目のうちの平均活動度について正の相関を認めた。また、疲労度チェックリストにおいては、精神的疲労について、覚醒時間、入眠後の覚醒時間との間で正の相関を、睡眠時間、睡眠率との間で負の相関を認めた (Table 11)。

ActFastによる変数項目については、疲労度チェックリストの精神的疲労および合計と、誤り指数、反応時間、慢性睡眠負債との間で正の相関を、睡眠余力との間で負の相関を認めた。

10. 疲労群における心理検査結果と免疫測定結果との相関関係

心理検査結果と免疫測定結果を見ると、NK細胞活性と疲労度チェックリストの精神的疲労

および合計の間に負の相関を認めた (Table 12)。また、CD3/CD56 陽性細胞とフリッカー値との間で正の相関を認めた。

11. 疲労群におけるアクティグラフィ測定結果と免疫測定結果との相関関係

NK細胞活性において、多くの項目で相関を認めた (Table 13)。すなわち、NK細胞活性とAW2による変数項目の平均活動度、覚醒時間、入眠後の覚醒時間との間で負の相関を、睡眠時間、睡眠率との間で正の相関を認めた。また、NK細胞活性とActFastによる変数項目の誤り指数、反応時間、慢性睡眠負債との間で、負の相関を、睡眠余力については正の相関を認めた。その他、CD4陽性細胞は個人のサーカディアンリズムからの離脱度 (out of phase) と負の相関を、CD20細胞ではAW2変数項目の睡眠時間との間で負の相関を、誤り指数、慢性睡眠負債では、正の相関を認めた (Table 13)。

Table 11. Correlations between actigraphic measures and psychological measures, or critical flicker fusion (CFF) in subjects with fatigue.

	VAS	Checklist for fatigue			CFF (Hz)	
		Body	Mind	Body & mind	Right eye	Left eye
Activity mean	.586*	.172	.476	.426	-.203	-.134
Wake minutes	.367	.381	.808**	.765**	-.176	-.085
AW2 (in bed)						
Sleep minutes	-.417	-.103	-.738**	-.587*	-.148	-.317
% Sleep	-.510	-.248	-.765**	-.672**	-.083	-.266
Wake after sleep onset	.338	.457	.787**	.784**	-.169	-.079
Wake episodes	-.128	.221	.042	.132	-.406	-.376
Long wake episodes	.212	.406	.606*	.628*	-.116	-.042
Max of lapse index	.321	.270	.717**	.647**	.021	.165
Max of reaction time	.247	.257	.618*	.569*	.025	.162
AF						
Min of reservoir	-.298	-.268	-.654**	-.600*	-.035	-.172
Max of chronic sleep debt	.293	.265	.651**	.597*	.038	.173
Max of out of phase	.102	-.298	-.037	-.163	.179	.267

* Pearson correlation coefficient : $p < 0.05$

** Pearson correlation coefficient : $p < 0.01$

AW2: ActionW2, a computer software program for analysis of actigraphic measures to discriminate between being asleep and being awake.

AF: ActFast, a computer software program for analysis of actigraphic measures to calculate performance- and fatigue-related variables.

VAS: visual analogue scale.

Table 12. Correlations between immunological measures and psychological measures, or critical flicker fusion (CFF) in subjects with fatigue.

	VAS	Checklist for fatigue			CFF (Hz)	
		Body	Mind	Body & mind	Right eye	Left eye
NK cell activity	-.458	-.328	-.921**	-.823**	.065	-.036
CD3	-.165	.367	.262	.359	.113	.109
CD4	.203	.333	-.166	.031	-.120	-.197
CD8	-.122	-.177	.129	.014	.290	.401
CD16	.222	.033	-.467	-.327	-.145	-.231
CD20	.293	-.243	.377	.165	.002	.080
CD56	.038	-.219	-.304	-.322	.247	.106
CD4 / CCR4	.381	-.052	-.183	-.158	-.081	.017
CD4 / CXCR3	.037	.262	.399	.412	-.003	-.025
CD3 / CD56	-.219	-.044	.102	.054	.516*	.291
CD4 / CD25	.255	-.066	-.101	-.104	.105	.104

* Pearson correlation coefficient : $p < 0.05$ ** Pearson correlation coefficient : $p < 0.01$

VAS: visual analogue scale.

Table 13. Correlations between actigraphic and immunological measures in subjects with fatigue.

	NK cell activity	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	CD56	CD4 / CCR4	CD4 / CXCR3	CD3 / CD56	CD4 / CD25
Activity mean	-.609*	.055	-.023	.057	-.249	.340	-.305	-.083	-.128	-.219	-.045
Wake minutes	-.819**	.250	-.236	.250	-.422	.249	-.327	-.112	.101	-.075	-.116
AW2 Sleep minutes	.819**	-.083	-.028	-.042	.301	-.536*	.173	-.169	.400	-.019	-.231
(in % Sleep	.771**	-.266	.053	-.120	.473	-.434	.360	.018	-.399	.028	.026
bed) Wake after sleep onset	-.754**	.381	-.116	.292	-.521**	.088	-.385	-.139	.089	-.072	-.272
Wake episodes	.037	-.132	.220	-.127	.061	.079	.119	.279	.171	-.057	.209
Long wake episodes	-.549*	.289	-.163	.278	-.386	.148	-.251	-.146	.134	.042	-.010
Max of lapse index	-.805**	.103	.000	-.030	-.294	.557*	-.269	.202	.424	-.111	.226
Max of reaction time	-.705**	.135	.016	-.012	-.306	.502	-.288	.209	.385	-.133	.234
AF Min of reservoir	.756**	-.123	-.030	.007	.299	-.512	.276	-.221	-.380	.130	-.233
Max of chronic sleep	-.753**	.114	.038	-.018	-.294	.521*	-.266	.226	.388	-.121	.242
Max of out of phase	-.005	.235	-.676**	.502	-.215	-.122	-.206	-.150	-.219	-.099	-.031

* Pearson correlation coefficient : $p < 0.05$ ** Pearson correlation coefficient : $p < 0.01$

AW2: ActionW2, a computer software program for analysis of actigraphic measures to discriminate between being asleep and being awake.

AF: ActFast, a computer software program for analysis of actigraphic measures to calculate performance- and fatigue-related variables.

考 察

疲労という症状は、多くの疾患で見られるものであり、疲労という感覚は、単独ではなく多くの症状を伴っていることが多い。実際、疲労感が、うつ、不安感、イライラ感といった他の心理的状态やストレスと関連していることが報

告されている²⁶⁾。本研究においてもまずこの点について、検討を行った。

本研究においては疲労群の被験者選定に疲労についてのVASを基準とした。すなわち、疲労についてのvisual analogue scale (VAS)で7以上であり、かつ6ヶ月以上疲労が持続している者を慢性疲労の被験者とした。そこで、VASの

値とその他の心理検査との関連を検討した。その結果、疲労群および健常群において、各心理検査の測定値に有意な差がみられた。また、VASの値と各種心理検査との間で相関関係がみられた。とくにVASの値と疲労度チェックリストとの間には正の相関が、POMSについては緊張—不安 (T-A)、うつ状態 (D)、怒り—敵意 (A-H)、疲労 (F)、混乱 (C) に正の相関が、活気 (V) については負の相関がみられた。またGHQによるテストで各サブスケールの身体的症状、不安と不眠、社会的活動障害、うつ傾向についても正の相関がみられた。このように、単に疲労度だけでなく、緊張不安、うつ、怒り、心の混乱度などの心理的状态との間にも正の相関がみられたことは、慢性疲労が、多面的な心理状態と関連していることが明らかになった。

さらに比較的簡単に客観的に疲労度を測定できるフリッカー検査の有用性について検討をおこなった。フリッカー値は、疲労すると低下する。疲労群と健常群を比較すると当然ながら、疲労群の方が、健常群に比べて、有意に低下していた。また、フリッカー値と各種心理検査や疲労についてのVAS値との間では負の相関がみられた。これらの結果はフリッカー検査による客観的な疲労の測定法も主観的な心理学的測定と高い相関のあることを意味し、フリッカー検査は自覚的疲労度検査に取って代わる客観的検査法の一つになりうるということがわかった。これらの結果は、他の研究者の報告とも一致している²⁷⁾²⁸⁾。

疲労と睡眠障害の関係について、すでに多くの報告がある²⁹⁾。本研究では、睡眠障害の症状の一つであるうとうと度 (JESS) と疲労度について検討した。その結果、うとうと度と疲労度チェックリストの精神疲労および肉体疲労との間に正の相関がみられた。この結果は、睡眠障害と疲労との関連を推定させるものである。そこで、もっと正確で客観的な睡眠障害の測定法と疲労との関係を見るためにアクティグラフィを用いて検討した。

アクティグラフィは、方法の項で述べたように、簡便で非侵襲的な方法であり、1週間の連

続装着していても被験者には苦にならない。付属のソフトを用いて解析することにより、睡眠障害やサーカディアンリズムの障害の程度を推定することができる²³⁾²⁴⁾。また、睡眠障害の測定には、非常に正確で、睡眠障害の診断における gold standard となっている polysomnograph (PSG) と90%以上の相関があることが認められている³⁰⁾³¹⁾³²⁾。しかも、PSGでは、一晩のデータであるが、アクティグラフィでは、1週間のデータが得られるために、曜日による睡眠状態の違いも考慮に入れた包括的な評価が可能になる。

そこで、本研究においては、アクティグラフィを用いて睡眠障害の測定を行い、疲労との関係について検討した。アクティグラフィのデータをAW2を用いて解析して得られた変数項目について、就床時の平均活動度、覚醒時間、入眠後の覚醒時間 覚醒エピソード、5分以上の覚醒エピソードは、健常群に比べて疲労群の方が有意に高いという結果が得られた。反対に、睡眠時間や睡眠率については、健常群の方が疲労群に比べて有意に高いという結果であった。すなわち、疲労群で睡眠障害がみられることがわかった。さらに、アクティグラフィの解析変数項目と疲労度の相関関係をみると、疲労度と平均活動度、覚醒時間、入眠後の覚醒時間、覚醒エピソード、5分以上の覚醒エピソードの間に全て正の相関を認め、反対に睡眠時間、睡眠率との間に負の相関を認めた。アクティグラフィの変数項目とフリッカー値の相関を見ると、覚醒時間、入眠後の覚醒時間 覚醒エピソード、5分以上の覚醒エピソードの間に負の相関を認めた。以上の結果から、睡眠障害と疲労が密接に関連していることが明らかになった。

睡眠障害により疲労度が高くなるという報告は多くある²⁹⁾。その代表的なものとして、がん患者や慢性疲労症候群があげられる³⁰⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾。しかしながら、特に基礎疾患のない単純な慢性疲労では、今までアクティグラフィを使用した研究はなく、疲労と睡眠障害が密接に関連しているという結果が得られたことは、本研究が最初

である。

睡眠障害によってパフォーマンスの低下が起こることはよく知られている。そこで本研究では、アクティグラフィのデータを ActFast というソフトを用いて、パフォーマンスや疲労に関連する変数項目を算出し比較検討してみた。その結果、疲労群においては明らかに誤り指数、反応時間などの疲労関連指標が高く、慢性睡眠負債についても疲労群が高かった。実際、ActFast による誤り指数、反応時間などについては、psychomotor vigilance task (PVT) を用いて、PVT の結果とよく相関することが示されている³⁶⁾。本研究の結果から、慢性疲労で、睡眠障害が、疲労を惹起させ、またパフォーマンスを低下させることが、明らかとなった。

疲労と免疫について、慢性疲労と急性疲労については免疫系の動態が異なるが、本研究における慢性疲労では免疫能が低下することが示された。すなわち、健常群に比べて、疲労群では、NK 細胞活性や NK 細胞数が低下していることが示された。また、心理学的疲労度と NK 細胞活性、NK 細胞数とは負の相関があることも明らかになった。急性期の疲労では逆に NK 細胞活性が高まるという報告がなされている¹⁰⁾。このことは、急性期の疲労では、NK 細胞活性の亢進や NK 細胞数の増加が、急性期の疲労に伴う炎症反応と関連するのではないかと考えられる。しかし、慢性期に入ると NK 細胞活性の亢進の持続は、疲弊状態になり、やがては NK 細胞活性や NK 細胞数が低下するものと思われる。これが慢性疲労で免疫能の低下につながるのではないかと考えられる。

実際、がんなどにおいて免疫能が低下し、疲労感が増すことが明らかとなっている³⁷⁾。基礎疾患のない単純な慢性疲労においても同様の機構が起きていることが推察される。

一方、本研究において、CD3 陽性細胞や CD4 陽性細胞は、疲労群では健常群に比べ有意に高かった。また、これらと疲労度との相関関係を見ても、疲労度と CD4 陽性細胞に正の相関が認められた。なぜ疲労時に、CD3 や CD4 陽性細胞が増加するかは今後の課題である。

睡眠障害と免疫との関係については多くの報告があるが³⁸⁻⁴¹⁾、多くの場合は断眠実験による急性の影響を見たものである。慢性的睡眠障害の場合の免疫動態については、今まで報告されていない。本研究の慢性疲労において、多くの被験者が慢性的な睡眠障害を訴えており、アクティグラフィにより測定・解析された睡眠障害の程度と NK 細胞活性や NK 細胞数との間に負の相関が認められた。一方、CD3 陽性細胞においては、覚醒時間、入眠後の覚醒時間、覚醒エピソード、5 分以上の覚醒エピソードにおいては正の相関がみられた。CD3 陽性細胞は、T リンパ球全般を示しており、慢性的睡眠障害により、T リンパ球全体が増加する理由については今後の検討を要する。

また、CD20 陽性細胞については、平均活動度との間で正の相関が、睡眠時間、睡眠率との間で負の相関が認められた。

また、疲労群について解析したところ、CD20 細胞では AW2 変数項目の睡眠時間との間で負の相関が、誤り指数、慢性睡眠負債では正の相関を認めた。すなわち、このことは、睡眠障害およびそれに伴うパフォーマンスの低下が、B リンパ球の増加と関連していることを示すものである。睡眠障害時での T リンパ球および B リンパ球の増加は、単に免疫系の亢進を意味するものではなく、むしろ免疫系の異常を示す指標であろうと推察される。

以上をまとめると (Fig. 1)、1. 慢性疲労は、心理学的な面では不安感、うとうと度、うつ、イライラ感などと強く関連し、またフリッカー値との間でも関連が認められた。2. 慢性疲労は、アクティグラフィによる解析結果から、睡眠障害やパフォーマンス、疲労度と強く関連していた。3. 疲労と NK 細胞活性の低下、NK 細胞の減少、T 細胞、ヘルパー T 細胞の増加と関連していた。4. 睡眠障害と NK 細胞活性および数の低下、T リンパ球、B リンパ球の増加と関連していることが明らかになった。

すなわち、本研究において、慢性疲労、睡眠障害、免疫系の変化という 3 者の相互関係のあることが、明らかにされた。

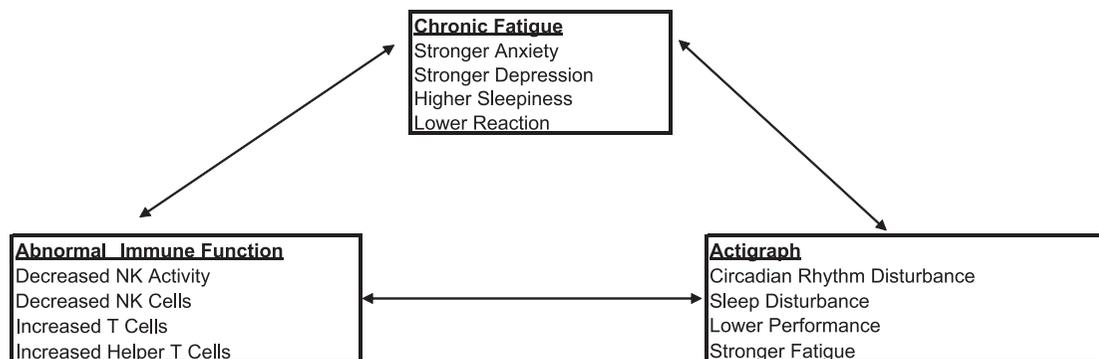


Fig. 1. Summarized scheme of interaction among the psychological measures, sleep and immune system in chronic fatigue.

結 語

- 慢性疲労を訴える被験者は、健常者に比べて、うつ、不安感、うとうと度、その他の否定的な感情が高く、フリッカー値で低値を示した。
- 疲労群では、アクティグラフィによる評価により、睡眠障害がみられ、パフォーマンスが低下していた。
- 疲労群では、NK細胞活性やNK細胞数の低下と、CD3、CD4陽性細胞の増加がみられた。
- 心理学的測定値の検査項目である心理学的疲労感、うつ度、不安度等とフリッカー値に対して、アクティグラフィにより測定・解析された睡眠障害の程度とパフォーマンスとの間で相関を認めた。
- 心理学的測定値の検査項目である心理学的疲労感、うつ度、不安度等とフリッカー値に対して、NK細胞活性、NK細胞数、CD3、CD4陽性細胞数との間で相関を認めた。
- アクティグラフィにより測定・解析された睡眠障害の程度やパフォーマンスに対して、NK細胞活性、NK細胞数、CD3、CD4、CD20陽性細胞数との間で相関を認めた。
- さらに疲労群での相関を見た場合も、上記4.、5.、6.とほぼ同様の相関傾向を認めた。
- 以上の結果より、慢性疲労は、睡眠障害や、NK細胞系の抑制など免疫系の異常と関連していることが示唆された。

謝 辞

本研究を行うにあたり、指導を頂いた京都府立医科大学大学院医学研究科免疫・微生物学今西二郎教授に深謝します。また、免疫測定を行って頂いたグランソール免疫研究所所長松尾良信博士に感謝致します。

文 献

- 渡辺恭良. 疲労とは？—疲労の統計、疲労の科学で何をつきとめなければならないか？ 医学のあゆみ 2009; 228: 593-597.
- Davis JM, Weaver JA, Kohut ML, Colbert LH, Ghaffar A, Mayer EP. Immune system activation and fatigue during treadmill running: role of interferon. Med Sci Sports Exercise 1998; 30: 863-868.
- Kohut ML, Boehm GW, Moynihan JA. Prolonged exercise suppresses antigen-specific cytokine response to upper respiratory infection. J Appl Physiol 2001; 90: 678-684.
- 北村裕美, 湊久美子. ラット疲労困憊運動後の

- TNF- α 産生能におよぼす高炭水化物食摂取の影響。和洋女子大学紀要(家政系編)2005; 45号: n47-54.
- 5) 高橋一平, 梅田 孝, 小山隆男, 八重垣誠, 小嶋新太, 山本洋祐, 益子俊志, 岡えいこ, 奥村俊樹, 中路重之. 女子柔道選手における強化合宿中の長時間・高強度の運動がオプソニン活性化に及ぼす影響について. *J Physical Fitness Nutri Immunol* 2005; 15: 121-122.
 - 6) 熊江 隆, 石井隆士, 木村直人, 小山内弘和, 伊藤 孝. 女子駅伝選手のオプソニン活性化に及ぼす2004年度の夏期合宿の影響. *J Physical Fitness Nutri Immunol* 2005; 15: 123-124.
 - 7) 松坂方士, 梅田 孝, 高橋一平, 塚本利明, 古川照美, 片桐朝美, 吉岡美子, 岡村典慶, 中路重之. 女子柔道合宿前後の身体的・精神的変化とその関連について. *J Physical Fitness Nutri Immunol* 2005; 15: 119-120.
 - 8) Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects on sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 3597-3603.
 - 9) Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects on sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 1979-1985.
 - 10) Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, Ome EC, Kapoor SC, Icaza E, Ome MT. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induce by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest* 1994; 93: 1930-1939.
 - 11) Savard J, Laroche L, Simard S, Ivers H, Morin CM. Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosomat Med* 2003; 65: 211-221.
 - 12) <http://hirougakkai.com/guideline.pdf>
 - 13) 倉恒弘彦. 2.2.6. 慢性疲労症候群に対する治療法の確立. 「文部科学省科学技術振興費成果報告書: 生活社会基盤研究事後評価: 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」. 2005; pp.305-332.
 - 14) Goldberg DP. Manual of General Health Questionnaire. Nfer-Nelson, 1978.
 - 15) 中川泰彬, 大坊郁夫. 日本版 GHQ 精神健康調査票手引. 日本文化科学社, 1985.
 - 16) Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI manual for the State-Trait Anxiety Inventory, Consulting Psychologists Press, California, 1970.
 - 17) 水口公信, 下仲順子, 中里克治. 日本版 STAI 使用手引. 1991.
 - 18) McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Profile of mood state. San Diego: Educational and Industrial Testing Service, 1992.
 - 19) 横山和仁, 荒記俊一. 日本版 POMS 手引. 金子書房, 1994.
 - 20) 福原俊一, 竹上未紗, 鈴鴨よしみ, 他. 日本語版 the Epworth Sleepiness Scale (JESS) ~これまで使用されていた多くの「日本語版」との主な差異と改訂~. *日呼吸会誌* 2006; 44: 896-898.
 - 21) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
 - 22) 大島正光, フリッカー値の意味, 「疲労の研究」, 第2版. 東京: 同文書院, 1979; pp. 40-43.
 - 23) Kripke DE, Mullaney DJ, Messin S, Wyborney V. Wrist actigraphic measures of sleep and rhythms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44: 674-676.
 - 24) Taphoorn MJ, van Someren E, Snoek FJ, Strijers RL, Swaab DF, Visscher F, et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol* 1993; 240: 446-448.
 - 25) Lichtenfels R, Biddison WE, Schulz H, Vogt AB, Martin R. CARE-LASS (calcein-release-assay), an improved fluorescence-based test system to measure cytotoxic T lymphocyte activity. *J Immunol Methods* 1994; 172: 227-239.
 - 26) 村上正人. 3.2 ストレスとこころの疲労. 井上正康他編 「疲労の科学」. 東京: 講談社, 2001; p.54-60.
 - 27) Luczak A, Sobolewski A. Longitudinal changes in critical flicker fusion frequency: an indicator of human workload. *Ergonomics* 2005; 48: 1770-92.
 - 28) 小松 紘. 疲労測定法としてのフリッカー検査法の有用性. 感性福祉研年報 2001; 2: 231-235.
 - 29) 尾上浩隆. 2.2 睡眠と疲労. 井上正康他編 「疲労の科学」. 東京: 講談社, 2001; p.11-17.
 - 30) Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Camber M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythm. *Sleep* 2003; 26: 342-392.
 - 31) Jean-Louis G. Sleep estimation from wrist movement quantified by different actigraphic modalities. *J Neurosci Methods* 2001; 105: 185-191.

- 32) Sadeh A, Sharkey KM, Carskadon MA. Activity-based sleep-wake identification: An empirical test of methodological issues. *Sleep* 1994; 17: 201-207.
- 33) Miaskowski C, Lee KA. Pain, fatigue and sleep disturbance in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 320-332.
- 34) Ohinata J, Suzuki N, Araki A, Takahashi S, Fujieda K, Tanaka H, Actigraphic assessment of sleep disorders in children with chronic fatigue syndrome. *Brain&Development* 2008; 30: 329-33.
- 35) Jason LA, Tryon WW, Frankenberry E, King C. Chronic fatigue syndrome: relationships of self-ratings and actigraphy. *Psychological Reports* 1997; 81 (3 Pt 2) : 1223-6.
- 36) Bonnefond A, Harma M, Hakola T, Sallinen M, Kandolin I, Virkkala J. Interaction of age with shift-related sleep-wakefulness, sleepiness, performance, and social life. *Experimental Aging Research* 2006; 32: 185-208.
- 37) Savard J, Simard S, Ivers H, Morin CM. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, Part II: Immunologic effects. *Psychosomat Med* 2003; 65: 211-221.