

## 心拍変動を用いたバイオマーカーによる自律神経活動の評価について

### Evaluation of the autonomic nervous activity by heart rate variability

印藤 智一\* 古谷 大輔\* 久保田 杏美\*  
中村 颯花\* 佐々木 舞\* 湊 裕我\*

Tomokazu INDO\*, Daisuke FURUYA\*, Ami KUBOTA\*,  
Fuka NAKAMURA\*, Mai SASAKI\*, Yuga MINATO\*,

#### Abstract

Physical or mental imbalance can induce stress to maintain homeostasis. Such psychological stress is influential in the autonomic nervous system. Recently, development has occurred in the assessment of autonomic function, and various procedures have been described as diagnostic tools to monitor autonomic dysfunction. However, there is no accepted standard for stress evaluation, and no biomarker to assess objectively psychological stress.

The purpose of this study is to investigate stress biomarkers by analyzing Heart Rate Variability (HRV) in order to assess the autonomic nervous activity. HRV is assessed based on frequency-domain or time-domain analysis. Parameters of frequency-domain analysis are high frequency (HF) and low frequency (LF) components of HRV, LF/HF ratio (reflecting interactions of both types of autonomic modulation). Parameters of time-domain analysis are ratios of the difference between RR intervals (pNN). The healthy volunteers on Objective Structured Clinical Examination (OSCE) as mental stress load were studied using electrocardiography, heart rate (HR), coefficient of variation of R-R interval (CVRR), blood pressure (BP) was measured.

We focused on pNN and considered associations between pNN50, defined as the percentage in which the change in successive normal sinus (NN) intervals exceeds 50 ms, and parasympathetic nervous activity in mental stress. It was observed a significant decrease of pNN50 in the group with the increased heart rate on OSCE. Furthermore, we designed scoring methods to LF/HF ratio and pNN were combined. These results suggest that the relationship between the score and pNN pattern on OSCE, and to assess objectively psychological stress.

#### I. 緒言

日常生活の中で発生するストレスは、精神的にも身体上にもさまざまな影響を及ぼすことが明らかとなっている。ストレスの原因要素には労働や運動などの物理的ストレス、化学物質などによる化学的ストレス、怒りや不安などの精神的ストレスなどがあり、これらのストレスの原因（ストレッサー）により、心理的または感情的な負荷を受けて精神面の不安や抑うつなどの状況が発生する。このような

状況は業務やパフォーマンス、知的活動などに影響し、その活動成果が低下することがある。ストレスによる変化は自覚的に感じる場合もあるが、過度なストレスでは他覚的にもとらえられることもある。一方でストレス負荷による身体的な影響は、緊張などによる動悸や発汗などに現れることがあり、これらは自律神経の関与により発生することが明らかとなっており、自律神経に関係する指標を用いてストレスを評価しようとする試みがなされている<sup>1)</sup>。

\* 北海道科学大学保健医療学部臨床工学科

自律神経には交感神経と副交感神経があり、これらのバランスによりホメオスタシスが維持されている。ストレス負荷により、これらのバランスは変化し、様々な生理的反応が発生するがその一つに心拍変動（Heart Rate Variability; HRV）があげられる。通常は呼吸に反応して心拍は変動し、洞性（呼吸性）不整脈が認められ、これには脳神経の一つであり、副交感神経の代表的なものである迷走神経の活動が関与をしており、肺のガス交換の効率化に寄与している。

一方で精神的ストレス負荷が起こると、その情報は大脳皮質や大脳辺縁系を経て視床下部に伝達される。その反応として脳下垂体前葉からの刺激で副腎皮質が活性化し、糖質コルチコイドの産生が促進することで血圧上昇などが誘導される（Hypothalamic-Pituitary-Adrenal; HPA系）。また、交感神経が活動することで各臓器に作用するとともに、交感神経終末からノルアドレナリンを分泌し、副腎髄質でのカテコールアミンなどの産生が促進される（Sympathetic-Adrenal-Medullary; SAM系）。これらの反応系の中でも交感神経は即応的な反応をするので、速やかに心拍数上昇などの生理学的変化を及ぼす。ストレスと自律神経系指標の関係についてはこの生理学的変化を定量的に測定し、ストレス評価を試みる研究も行われている<sup>2)</sup>。またストレス負荷により交感神経と副交感神経のバランスに変化が起こり、心拍変動に関係する指標に影響を及ぼす。これらの指標と自律神経活動の関係についても多くの研究が行われている<sup>3)</sup>が、ストレス負荷による精神的な状況の客観的な評価に関係する研究は少ない。我々は心電図の測定により得られる指標について、自律神経活動を評価するバイオマーカーとして検討し、報告をしている<sup>4)</sup>。

本研究の目的はストレス負荷による精神的、感情的な変化について自律神経活動を介して他覚的・客観的にとらえ緊張状態を把握することである。ストレスによる影響を客観的に評価することにより、メンタルトレーニングやストレス緩和処置による効果判定やパフォーマンス低下の原因の検討などに役立てることができると考えている。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

本研究では、精神的ストレス負荷下での測定を行う必要があるため、本学の臨床工学科で実施してい

る客観的臨床能力試験（Objective Structured Clinical Examination; OSCE）の受験学生を対象とした。被験者は2020年度と2021年度のOSCE受験者15名（男性7名、女性8名）で年齢は20～21歳であった。なお、この研究は北海道科学大学保健医療学部倫理審査委員会の承認（承認番号 第476）を得て実施した。被験者には本研究の目的およびその内容を書面と口頭で説明し、同意を得て各種測定を行った。

### 2. 方法

#### (1) 使用機器

心電図測定は、ECG Explorer 500X（三栄メディス製）を使用し、安静閉眼仰臥位で双極四肢誘導にて、1回あたりの測定時間は2分間として記録した。期外収縮は心拍変動に影響を与えるため、正常洞調律の心電図のみを測定データとして記録した。

血圧は上腕式血圧計 HEM-7130-HP（オムロン社製）で測定した。

また、客観的項目として唾液アミラーゼを検討している文献<sup>5)</sup>もあることから、NIPRO社製唾液アミラーゼモニタと専用チップを用いて測定した。

#### (2) 測定条件

心電図の測定プロトコールについて図1に示す。被験者をベッドに仰臥位にさせ四肢に電極を装着した直後に2分間の測定を行い、その後2分間のインターバルを置いたのちに2回目の測定を2分間、また2分間のインターバル後に3回目の測定を2分間行った。被験者には自律神経に影響を与える可能性がある過度な運動は避け、測定1時間以内の飲食も控えることを指示した。OSCE後の測定については、試験進行上、十分な測定時間が確保できないため2回目の心電図測定で終了とした。検討には安静時の3回目、OSCE前後は1回目の測定データを使用した。検査中は閉眼、自然呼吸とし、測定担当者の被験者への会話も必要最小限とした。測定開始前とすべての測定の終了後に血圧測定を実施した。また、1回目の心電図測定直後に唾液アミラーゼ測定も行った。

#### (3) 自律神経系指標

自律神経系指標として様々な指標が検討されているが、本研究では基礎的な項目として血圧と心拍数を対象項目とし、またHRVの分析から得られる

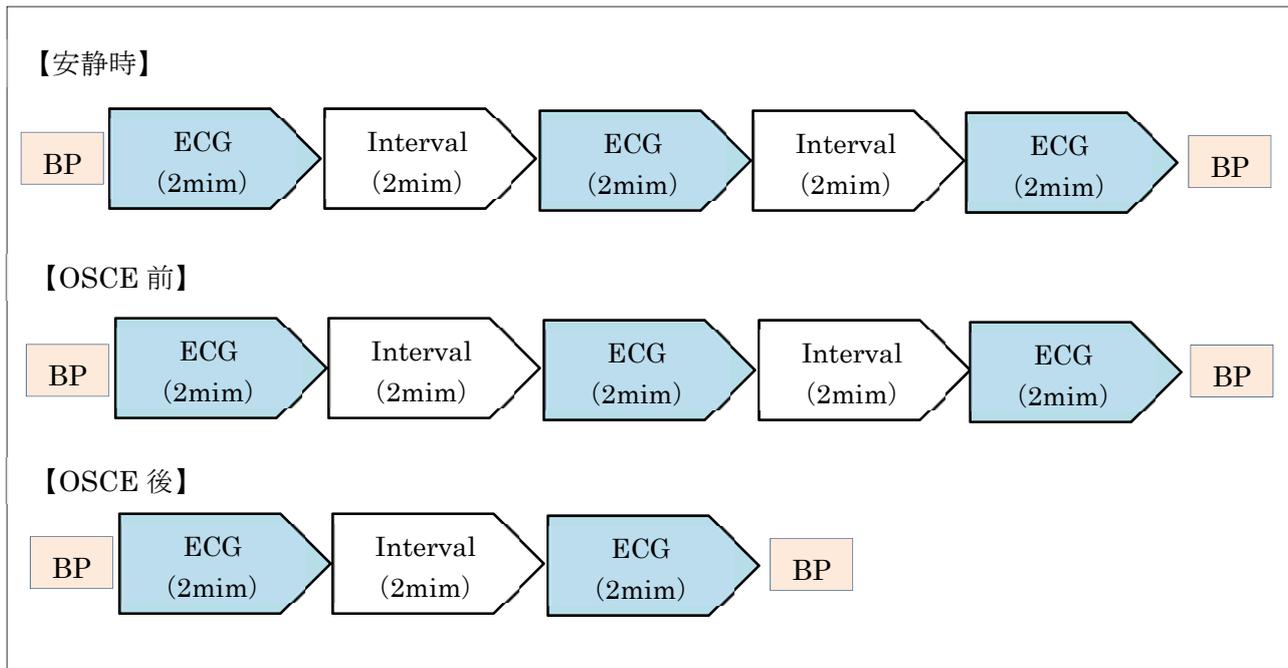


図1 心電図の測定プロトコール

時間領域パラメータとして心拍変動 (coefficient of variation of R-R interval ; CVRR), 周波数領域パラメータとして LF (low frequency), HF (high frequency), LF/HF, 時間領域パラメータとして pNN (ratios of the difference between RR intervals) を対象として検討した<sup>6)</sup>.

以下に各項目の詳細を示す。

- ・ 血圧 (blood pressure ; BP) : 上腕にて収縮期血圧と拡張期血圧を測定した。血圧は最も重要な生体変数とされており, ストレス負荷により上昇する。
- ・ 心拍数 (heart rate ; HR) : 心臓迷走神経 (副交感神経) と交感神経の作用により変動する。交感神経活性化により増加し, 心臓迷走神経活性化により減少する。
- ・ 心拍変動 (CVRR) : 心拍ごとの RR 間隔の変化をとらえたもので, CVRR は心拍変動の時間領域の指標として, 2分間の心拍変動の変動係数 (CV) を表したものである。
- ・ LF : 心拍変動の周波数領域の指標で低周波 (0.04~0.15 Hz) 成分である。血圧に対する圧受容体反射による心拍制御で, 心臓迷走神経と交感神経の両者が関与している。
- ・ HF : 心拍変動の周波数領域の指標で高周波 (0.15~0.4 Hz) 成分である。呼吸による胸腔内圧の変化と呼吸中枢からの刺激による心拍変動で, 副交感神経のみが関与している。

- ・ LF/HF : LF は交感神経と副交感神経の両者が関与しているため, それを副交感神経のみが関与している HF で除することにより, 相対的な交感神経の活動を反映すると考えられている。
- ・ pNN (%) : 隣接する RR 間隔の差の比率を表したものである。RR 間隔の差が 50 msec 以上の心拍の比率であれば pNN 50 と表示する。

#### (4) アンケート

被験者の主観的データとして, OSCE 前の心電図測定直前と OSCE 後の測定直後にアンケートも実施した。測定前のアンケート内容は【緊張度合い】, 【睡眠】, 測定後のアンケート内容は【緊張度合い】, 【実技の自己評価】, 【OSCE 中の記憶】として, それぞれ 4 段階の選択肢を設定した。

### Ⅲ. 結果

被験者の各パラメータの結果を表 1 に示す。

ストレス時の生理的パラメータのなかでも, 心拍数は交感神経の活性化により速やかに上昇することが明らかとなっているので, 各被験者の心拍変動を図 2 に示す。多くの被験者で安静時と比較すると OSCE 前および OSCE 後に心拍数が上昇していることが確認できる。この OSCE は学生にとっては臨床実習に参加するために合格しなければならない試験と設定しているため, 試験日当日の朝から緊張し, 試験後もその緊張が継続していることを示しているものと考えられる。

表 1 被験者の各パラメータ

No.	sex	安静時				OSCE 前				OSCE 後			
		CVRR	LF/HF	pNN50	HR	CVRR	LF/HF	pNN50	HR	CVRR	LF/HF	pNN50	HR
1	M	7.2	2.24	44.4	70	6.7	0.87	15.1	76	7.1	1.82	3.8	79
2	F	9.2	0.33	28.2	74	4.5	0.46	1.5	85	3.9	0.61	0.0	87
3	F	11.2	0.06	58.1	65	9.7	0.32	31.1	80	9.3	0.29	32.8	78
4	M	6.5	0.53	5.1	77	8.2	0.13	15.0	88	4.3	0.32	2.2	91
5	M	8.3	0.38	29.5	72	4.0	0.42	1.5	95	3.5	2.81	0.5	105
6	M	3.0	0.56	3.6	62	6.3	4.11	9.0	78	6.2	2.33	0.0	81
7	M	7.7	0.19	47.4	67	5.4	0.54	14.1	78	4.5	1.39	1.8	90
8	F	8.4	0.16	46.5	65	3.5	12.65	0.0	117	2.9	9.44	0.9	113
9	F	5.9	0.35	11.6	71	3.4	0.60	1.0	99	5.2	0.61	0.5	110
10	F	4.7	0.79	1.2	82	7.2	1.36	10.0	85	3.5	1.41	0.0	99
11	F	7.1	0.22	48.5	66	7.2	1.45	24.8	78	7.5	0.49	57	81
12	F	2.9	0.14	8.3	63	7.4	0.33	3.6	89	4.1	0.44	4.1	86
13	F	7.2	0.07	45.2	62	11.7	0.92	22.0	78	8.6	1.12	17.6	95
14	M	4.7	0.19	11.0	75	4.7	0.83	0.5	118	2.7	6.83	0.0	124
15	M	3.9	0.47	3.8	64	3.0	0.32	3.7	74	12.6	0.73	33.8	79

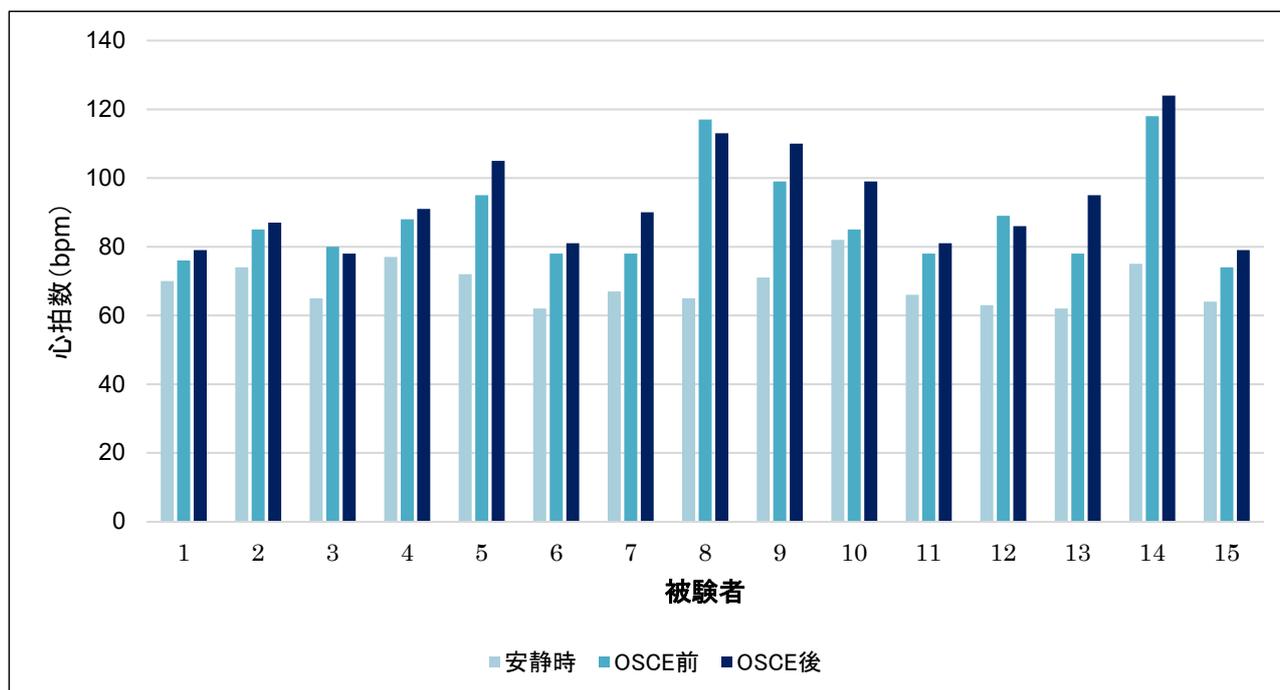


図 2 被験者の心拍数の変動

次に交感神経の活性化について検討したが、各パラメータのなかで直接交感神経活動を示すものが確立されていないため、交感神経と副交感神経の両者が関与しているといわれている LF を副交感神経のみの指標とされている HF で除することで得られる LF/HF に着目し、図 3 に示す。被験者 8 と 14 で

は安静時と比べ OSCE を契機とした著明な LH/HF の上昇が認められ、これらの被験者は OSCE 当日の脈拍数も明らかに上昇しているので交感神経活動の結果として考えられる。

緊張については、ストレスによる交感神経と副交感神経のバランスの変化で発生するので、副交感神

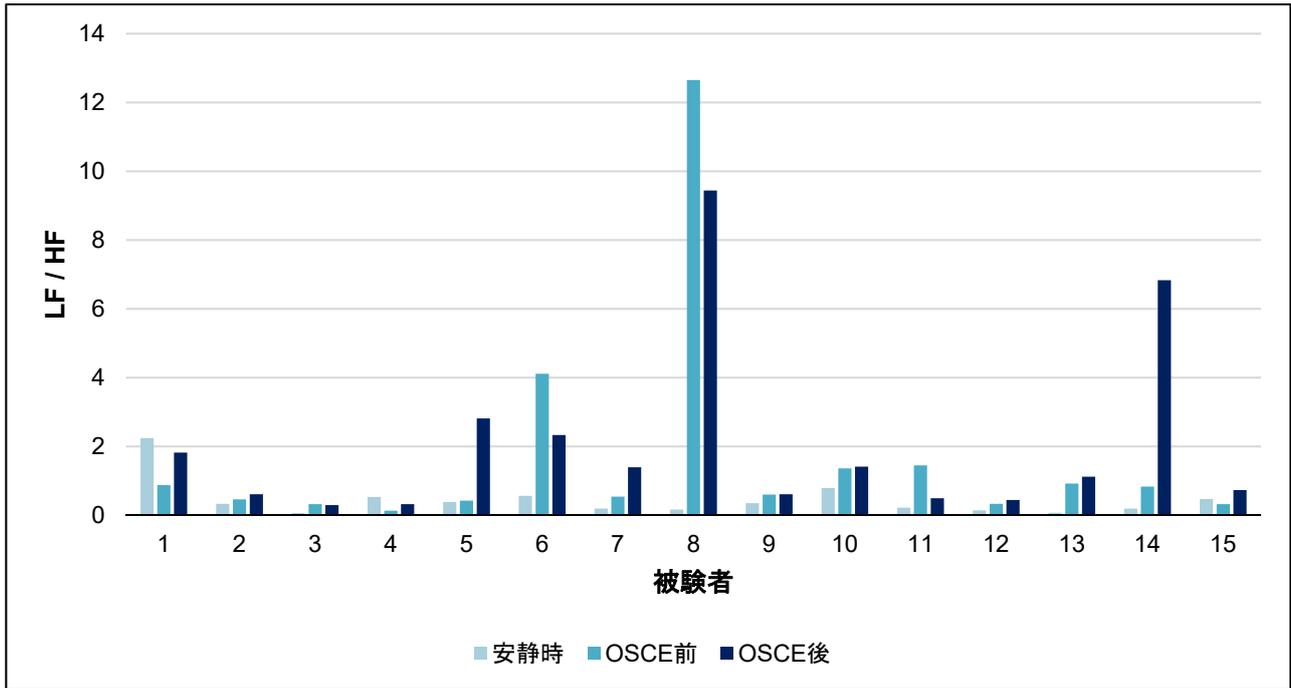


図3 被験者の LH/HF の変動

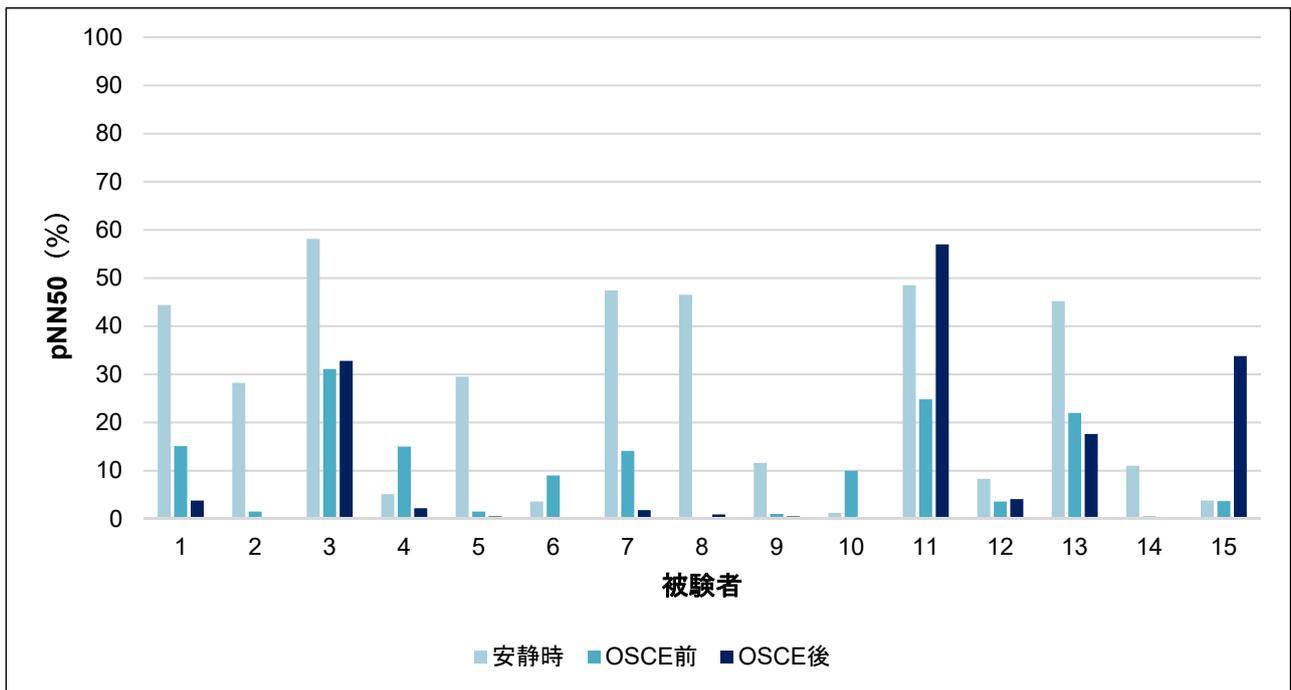


図4 被験者の pNN50 の変動

経の一つである心臓迷走神経の活動を示す pNN50 の変動を図4に示す。前述の通り、pNN50は隣り合うRR間隔の差が50 msec以上ある心拍の比率を示しているが、pNN50が高いほど副交感神経が活性化していることを示し、その反面、低下している場合は副交感神経が抑制されていることを反映している。

#### IV. 考察

ストレス負荷による生理的反応として捉えられる被験者の心拍数と相対的な交感神経活動を示す LF/HF、副交感神経活動を示す pNN50 の推移を検討すると、LF/HF で著明な上昇をしている被験者 8 および 14 については心拍数も増加しており、一定の関係性が認められる。しかし、副交感神経活動を示す pNN50 との関

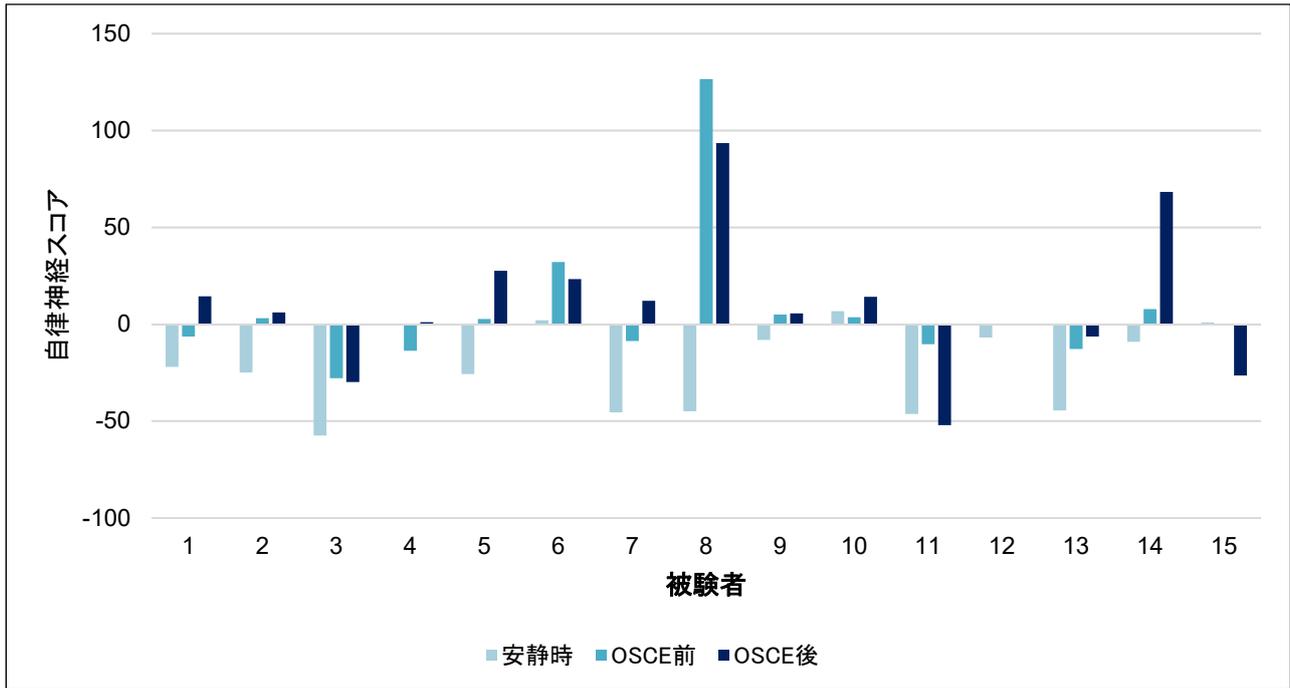


図5 被験者の自律神経スコア

係については他の被験者との差別化はできず、緊張状態の客観的な把握としては判断が難しい状況である。

そこで LF/HF と pNN50 のデータを組合せ、スコア化することを検討した。両者の数値の分布を配慮し、LF/HF データを 10 倍し、pNN50 の数値を減じることで自律神経スコアとしてグラフ化した(図 5)。交感神経活動が優位であればスコアは正となり、副交感神経が優位であれば負となることで、自律神経のバランスがより明確にとらえることができる。このグラフにて判断すると、前述の被験者 8 および 14 は大きく正に振れていることが確認できる。その反面、OSCE 当日でも負に振れている被験者 3, 11, 15 では心拍数の推移でも安静時から上昇はしているものの 80 bpm 以下にとどまっており、副交感神経優位であることが推測できる。

pNN は HRV の分析により pNN10 から pNN70 のデータが得られるが、各被験者の pNN 分布を図 5 の結果と比較すると興味深い結果となった。自律神経スコアで低いスコアとなった被験者 3 と 11 の pNN 分布をそれぞれ図 6 と図 7 に示す。pNN は副交感神経の活動を反映するが、両者ともある程度高い値を維持しており、被験者 3 では OSCE 前後でその分布は変化せず、被験者 11 では OSCE 後で上昇している。このことは被験者 3 ではほぼ緊張せずに試験を受けており、被験者 11 では試験中に少しずつ落ち着きを取り戻していることを示唆しているのではないかと思われる。OSCE 後の自律神経スコアが低値の被験者 15 につ

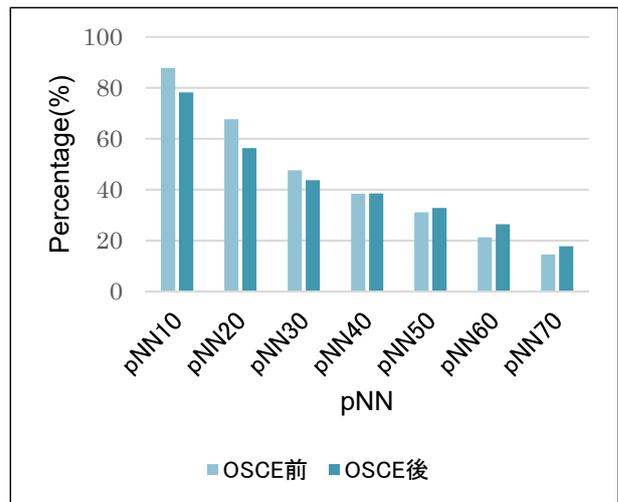


図6 被験者 3 の pNN 分布

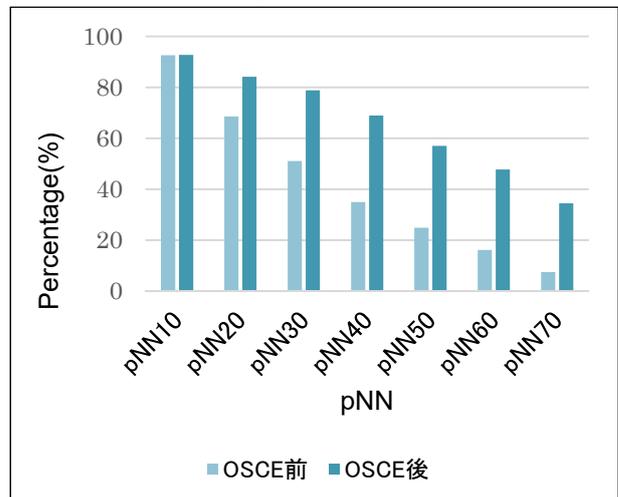


図7 被験者 11 の pNN 分布

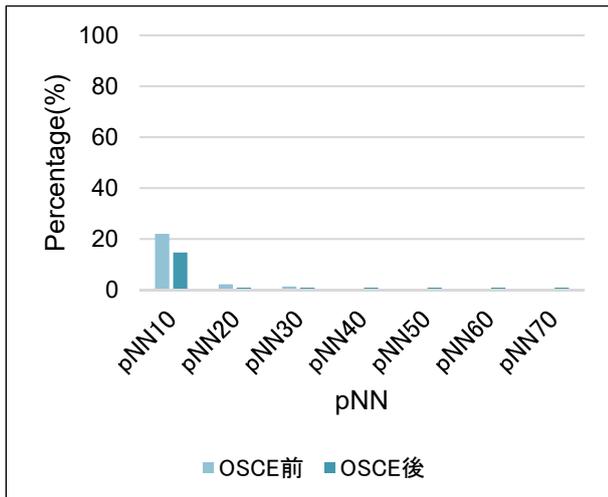


図 8 被験者 8 の pNN 分布

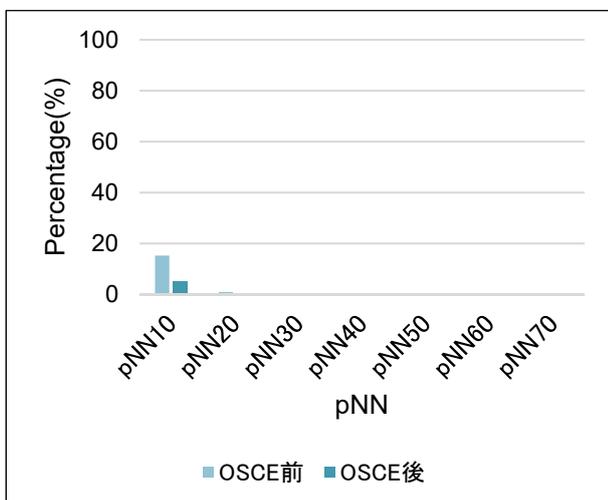


図 9 被験者 14 の pNN 分布

いても被験者 11 と同様の結果であった。主観的なデータとして行ったアンケート結果では、これら 3 名の被験者は OSCE 後の【実技の自己評価】で全員が「練習通りできた」と回答している。このことから緊張状態は軽度と判断しても矛盾はないと思われる。

さらに自律神経スコアで高スコアとなった被験者 8 と 14 の pNN 分布をそれぞれ図 8 と 9 に示す。図 6 と 7 のパターンと比較してその違いは明確であり、各 pNN は極端に低値となっており、副交感神経活動が抑制を受けていることが示唆される。このことは交感神経活動優位となっていると同時に副交感神経の抑制があり、心拍数の上昇と関連しているものと考えられる。主観的なデータであるアンケート回答結果を確認すると被験者 8 は【実技の自己評価】で「小さな失敗があった」のみで留まっているが、被験者 14 は「大きな失敗をした」と回答しており、【緊張度合い】でも「とても緊張した」と回答した。このことから高度の緊張状態であったと判断

できる。

以上のことから、交感神経活動を反映する周波数領域パラメータの LF/HF と副交感神経活動を反映する時間領域パラメータを組み合わせてスコア化することで自律神経活動を判断でき、ストレス負荷による緊張状態を把握できるのではないかと考える。また pNN 分布を合わせて確認することで、緊張のタイミングやストレス下での推移を推測できるものと考えられた。主観的なアンケートは自覚する感覚に個人差があるので、客観的データと完全に整合性を求めることは困難ではあるが、実技の自己評価や緊張感などは参考になるものと考えられた。

今回の研究では被験者に唾液アミラーゼ測定も実施した。唾液アミラーゼ活性は SAM 系の制御を受けており、交感神経の活性化により副腎髄質からノルエピネフリンが誘導され、唾液腺のアミラーゼ分泌が促進されるため、精神的ストレスの指標になると報告されている<sup>7)</sup>。しかし、本研究での安静時と OSCE 前後でのアミラーゼ活性値は、ほとんどの被験者で基準値内 (0~30 KIU/L) での変動にとどまり、交感神経活動や緊張との関連性を見出すことができなかった。OSCE は 10 分間で試験が実施されるが、短時間のストレス負荷では唾液アミラーゼ活性値の変動に反映されにくい可能性も考えられることから、測定プロトコルの再設定などを行いながら今後も継続して検討していきたい。

## V. 結語

心電図による心拍変動から得られる領域の異なるパラメータを組合せてスコア化することで、ストレス負荷による緊張状態を客観的に把握できる可能性がある。

著者の COI (conflict of interest)

本論文発表の内容に関連し、開示すべき COI はない。

## 文献

- 1) Agnieszka Zygmunt, Jerzy Stanczyk : Methods of evaluation of autonomic nervous system function, Arch Med Sci, 6(1): 11-18, 2010.
- 2) Hye-Geum Kim, Eun-Jin Cheon, Dai-Seg Bai, Young Hwan Lee, Bon-Hoon Koo. : Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature, Psychiatry Investig,

15(3): 235–245, 2018.

- 3) 雪下岳彦, 大谷悟, 小林弘幸 : メンタルストレスと自律神経 ~心拍変動解析を用いた客観的なストレス評価~, アンチ・エイジング医学 11(1): 42-47, 2015.
- 4) 印藤智一, 菅原俊継, 横山徹, 相川武司, 田西彩人, 小林海斗 : 心拍変動を用いた新たなストレスマーカーの検討(第 1 報), 北海道科学大学研究紀要 48 号, pp. 133-140, 2020.
- 5) Berntson G G et al.: Cardiac Psychophysiology and Autonomic Space in Humans: Empirical Perspectives and Conceptual Implications. Psychol Bull; 114(2):296-322. 1993.
- 6) Fred Shaffer, J. P. Ginsberg : An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms, Front. Public Health 5:258-274, 2017.
- 7) Patrick D Skosnik, Robert T Chatterton Jr, Tara Swisher, Sohee Park.: Modulation of attentional inhibition by norepinephrine and cortisol after psychological stress. Int. J. Psychophysiology 36: 59-68, 2000.