

博 士 論 文

手術麻酔中の麻酔科医が受ける生理学的ストレスの
心拍変動解析による評価と、心理的気分との関連

服 部 貢 士

手術麻酔中の麻酔科医が受ける生理学的ストレスの
心拍変動解析による評価と、心理的気分との関連

所 属 外科学専攻麻酔科学教室

指導教員名 山 田 芳 嗣

申請者名 服 部 貢 士

目次

0. 略語	-5-
1. 要旨	-7-
2. 序文	
2-1. 本研究の背景とモニタリングの発展	-8-
2-2. 麻酔科医とストレス	-12-
2-3. 心拍変動解析とストレス評価	-13-
3. 目的	-18-
4. 着眼点	-19-
5. 方法	
5-1. 倫理面への配慮	-23-
5-2. 実験1：同一麻酔科医に対する24時間体制での 心拍変動解析	-25-
5-3. 実験2：臨床研修医における麻酔中の心拍変動解析	
(1) 研究参加者の募集	-26-
(2) サンプルサイズの設定および評価	-29-
(3) 除外基準	-30-

(4) 使用した測定機器	-31-
(5) データ収集プロトコル	-35-
(6) 心拍変動解析方法	-37-
(7) 実験2-1, 2: 同年代健常者および業務前後での比較	-45-
(8) 実験2-3: 心拍変動パラメータ間の比較	-46-
5-3. 実験3: POMS 心理テスト	
(1) 実験3-1: 勤務前後での比較	-47-
(2) 実験3-2: 心拍変動解析値との相関	-49-
5-4. 用いた統計手法について	-50-
6. 結果	
6-1. 実験1の結果	-51-
6-2. 実験2の結果	-62-
(1) 実験2-1の結果	-63-
(2) 実験2-2の結果	-65-
(3) 実験2-3の結果	-67-
6-3. 実験3の結果	
(1) 実験3-1の結果	-71-
(2) 実験3-2の結果	-73-

7. 考察	
7-1. 結果のまとめ	-75-
7-2. 本研究から導かれる結論と意義	-78-
7-3. 本研究における発見および関連領域へのインパクト	-81-
7-4. 本研究の限界点	-82-
7-5. 今後の発展の方向性について	-85-
8. 引用文献	-87-
9. 謝辞	-99-

O. 略語

ADL	:	Activities of Daily Living
AH	:	Anger-Hostility
BMI	:	Body Mass Index
CB	:	Confusion-Bewilderment
DD	:	Depression-Dejection
ECG	:	Electrocardiogram
F	:	Friendship
FI	:	Fatigue-Inertia
HF	:	High Frequency
LF	:	Low Frequency
LF/HF	:	Low Frequency / High Frequency
POMS	:	Profile of Mood States
SDANN	:	Standard Deviation of the 5-minute Average Normal-to-Normal R-R intervals

SDNN	:	Standard Deviation of Normal-to-Normal R-R Intervals
TA	:	Tension-Anxiety
TINN	:	Triangular Interpolation of the Normal-to-Normal R-R interval histogram
TMD	:	Total Mood Disturbance
TP	:	Total Power
VA	:	Vigor-Activity

1. 要旨

手術麻酔中の麻酔科医のストレスに対して、ホルター心電計を用いた心拍変動解析に基づく自律神経機能評価とPOMS心理テストによる定量化を実施した。

まず、同一人物の連続測定では、麻酔中の自律神経機能は安静時や睡眠中に比較して有意に抑制されていた。次に臨床研修医の麻酔業務中では、勤務を通しての自律神経機能は同年代健常者のそれよりも有意に抑制され、特に麻酔導入時は抑制が顕著であった。

POMS心理テストの結果、研究参加者の心理的気分は日本人標準人口のそれと差がみられず、心拍変動の変化との間にも明確な関連がみられなかった。

心拍変動解析は、麻酔業務中の心理的気分とは異なる見地から生理的ストレスを定量的に明らかにした。本測定系から得られた知見は、今後患者への応用を踏まえた心拍変動解析の測定方法の一つとして提案できるもので、またストレス環境下にある健常者の測定結果を報告するものとなった。

2. 序文

2-1. 本研究の背景とモニタリングの発展

麻酔科医は、手術業務をその主要な業務としている。全身麻酔の歴史はここ200年ほどで急速に発達した。歴史上世界初の全身麻酔は、1804年に本邦の外科医であった華岡青洲が執刀した乳癌摘出手術で実施され、これは通仙散を用いたものであった(1,2)。西洋医学においては、それから42年後の1846年に、米国の歯科医であったWilliam Thomas Green Mortonがマサチューセッツ総合病院にて頸部腫瘍の摘出にエーテルを用いた全身麻酔に成功したものが最初の報告である(3)。しかし、この時代には現在のような患者の定量的モニタリングが十分揃っていなかった。呼吸・脈拍が重要なバイタルサインとして用いられていたが、大部分は定性的な情報として解釈されていた。

その後の生理学の発展に伴い、人体で起こっている生理的活動が定量されていくことで生体モニタリングが発展、特に我が国はこれまで、世界のモニタリング分野を牽引する役割を果たしてきた。1965年に日本光電工業の久保田弘南らによりベッドサイド・モニタ MBM-40が世界に先駆けて開発・発売された(4)。その後も、1974年に青柳卓雄らによりパルスオキシメーターが開発されるなど

(5, 6) , 様々な生体モニタが普及し、今日では手術室においても、生体モニタが麻酔下の患者の安全に欠かせないものとなった。

本研究で注目した心電図も同様に経過をたどり、ここ100年あまりで急速に発展した。19世紀半ばに、心臓において脈拍に応じた何らかの電気活動があることが解明されていた。1903年にオランダの生理学者であるWillem Einthovenが高感度の心電計装置を開発（7）したものの、開発当時は解釈方法が定かではなく、臨床応用には至らなかった。

しかし、1905年の田原淳による刺激伝導路の解明（8）が転機となり、心電図の臨床応用が大きく前進し、現在のように調律のみならず、冠病変、心筋病変、弁疾患の診断されるように広く普及するきっかけとなった。それでも心電図、特に心拍変動の分野にはまだ多くの定性的・定量的情報が潜在している可能性が高い。また、心電図が無侵襲かつ活動を制限せずに計測できる点からも、モニタリング開発に最も適した対象のひとつであるといえる。

手術室における生体モニタリングには、心電図を含め、自動血圧測定・経皮的酸素飽和度・呼気炭酸ガス分析装置・体温測定・筋弛緩モニタリングが代表例として挙げられ、特にこれらは日本麻酔科学会でも使用が推奨（9）されている。これらに加えて最近では、脳波の周波数解析による鎮静度評価・近赤外線脳酸素モニタによる脳灌流評価・感覚誘発電位および運動誘発電位による神経モ

ニタリング・Swan-Ganzカテーテルによる右心系評価・Flotrac®を用いた心拍出量評価などの循環モニタリング (10) も用いられるようになり，麻酔科医の術中全身管理においてモニタリングがもたらす情報は飛躍的に増大した。

新しいモニタが開発される一方で，既存のモニタを活用して新しいパラメータを導く研究も盛んに行われている．例えば経皮的酸素飽和度モニタから perfusion indexや血中ヘモグロビン値 (11) ，動脈圧波形からstroke volume variation, pulse pressure variationや心拍出量が高い精度で計算できるようになった。

我々が今回着目した心拍変動解析は現在すでに臨床応用されており，糖尿病性神経障害の診断・検査に本邦でも広く用いられている (12)．また，循環器領域においても，致死性不整脈の予測や冠虚血の検出，自律神経機能障害の評価において有用性が示唆されている (13)．さらに，精神科領域でも心拍変動解析の応用が始まっており，双極性障害や境界性人格障害における心拍変動の報告 (14) もみられるようになった。

一方で，手術麻酔領域における心電図モニタリング情報の二次利用はそれほど進んでいない．元来，手術麻酔は自律神経活動の大きな変動を伴う．例えば，鎮静薬や麻薬の使用による末梢血管抵抗の低下や直接的な心抑制作用をはじめ，区域麻酔による交感神経遮断，あるいは直接的な心血管作動薬の使用による交

感神経への直接および間接的作用など，これらは麻酔科学領域では頻繁に観察されうる．理学所見においても，立毛筋の弛緩や迷走神経反射による徐脈，体温の再分布などとしても認識可能である．このように，麻酔中の自律神経活動は非常に変化に富むにもかかわらず，手術麻酔における自律神経活動の定量化は，心拍変動解析を含めてもほとんど進んでいない．手術麻酔における心電図モニタリングは日本麻酔科学会においても推奨されているが(9)，もっぱらの用途は心調律・ペーシング・心筋虚血の看視および致死性不整脈の検出と治療効果判定にとどまっている．術中モニタに搭載できる心電図の性能の観点からも心拍変動の解析機能はいまだ実装されていない．

麻酔科学は，これらの生理的・心理的ストレス制御の両方に深く関与する学問であり，心拍変動解析の重要性が十分見込まれることから，本研究を立案するに至った．

2－2．麻酔科医とストレス

麻酔科医自身も全身管理や挿管・抜管および付随する様々な合併症（15）に伴うストレスを常を感じ続けてきた（16）．高度で多様な外科手術に対応し、絶え間なく生体モニタを看視し、合併症なく安全に麻酔薬・循環作動薬を運用し続けることは、技術的・精神的にも大きな負担である．一方で、手術室業務は、勤務シフトや業務内容が明瞭で業務中のストレス要因がわかりやすく、また一定している点から、ストレスのモデル化や定量的評価において考慮すべき因子が少ないと考えられた．以上の点から、自律神経機能評価が既存のストレスチェックとどのように関連しているのかを明らかにしつつ、背景因子が比較的揃っている麻酔科医やとりわけ臨床研修医を対象として、本測定法による心拍変動解析および心理テストを施行することとした．

2－3．心拍変動解析とストレス評価

ヒトの安静時の心拍変動は規則正しいリズムを示しているが，正常洞調律であってにもかかわらず揺らぎが存在する（図 1, 2）．この代表例としては呼吸性洞性不整脈がよく知られており（17），この他にも洞結節を支配する自律神経活動が生理的な心周期の揺らぎを形成している．対照的な例として，アトロピン等による自律神経遮断（18, 19）や，除神経された移植心（20）において，心周期の揺らぎが消失することが挙げられる．

心拍数（回/分）

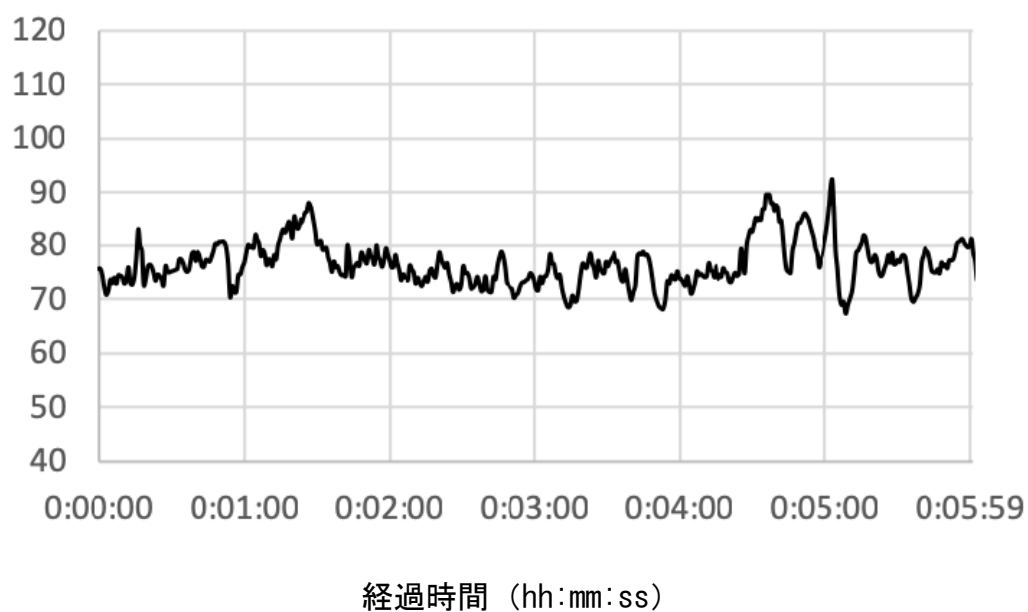


図 1 健康若年成人男性における安静時における 6 分間の心拍数変動

（自験例）

心拍数が、70～90 回/分の範囲であっても、1 心拍ごとに細かく変動している様子が観察された。

R-R 間隔 (msec.)

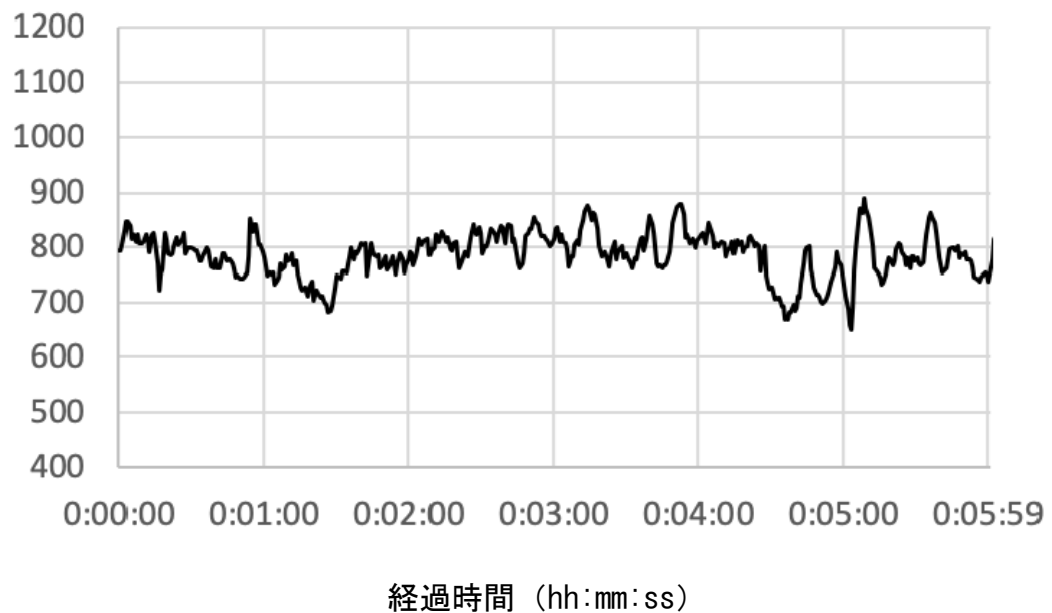


図2 健常若年成人男性における安静時における6分間のR-R間隔変動

(自験例)

R-R間隔が1心拍ごとに細かく変動している様子が観察された。本研究では、この変動のパワースペクトルおよび標準偏差に注目して定量化を行い、自律神経機能の評価を行った。

心拍変動解析は実臨床でも活用されている。すでに前項で述べたように、糖尿病性神経障害における自律神経障害の評価に R-R 間隔時間の標準偏差の測定が用いられている (12)。また、基礎疾患の存在が心拍変動に影響を与えることも知られている。例えば、Kleiger らは、急性心筋梗塞において長時間心拍変動の低下が死亡率の上昇に関連すると報告した (21)。Istenes らは 2 型糖尿病患者を対象とした研究において、高血圧の合併が、心拍変動の著しい低下を引き起こすことを報告した (22)。

心拍変動に影響を与える因子は他にもいくつか報告されている。第 1 に体位による影響については、Abad ら (23) は、坐位に比べて立位において心拍変動が抑制されると報告した。第 2 に性差による影響について、Koenig, Ryan らも報告するように (24, 25), 女性は男性に比べて心拍変動が大きいとされている。第 3 に加齢による影響について、Ryan らの報告 (25) によると、加齢に伴い standard deviation of normal-to-normal R-R intervals (SDNN) は低下し、low frequency / high frequency 比 (LF/HF 比) が上昇するとされ、さらに Ogliari G ら (26) は、高齢者の standard deviation of normal-to-normal R-R intervals (SDNN) の低下そのものが将来的な ADL の低下の予測因子となりうることを示した。第 4 に体重による影響について、心血管リスク因子評価においてはあ

が、Body Mass Index (BMI) 30 以上の肥満が心拍変動を抑制するとの報告があ

った (27)。

このように、心拍変動解析は基礎疾患や年齢・性別などのさまざまな因子による影響を受けているが、前述の気分障害に対する適応に向けた研究も進んでいる。しかし、これらの測定系はガイドラインで大まかに規定されているにすぎず、心拍変動に特化したモニタも十分開発されていない。今回は、心身ともに健康な研修医を中心に、同様の業務を行ったうえで心拍変動解析を行うことで、より安定した測定系を確立しながら、麻酔業務が心身にどのようなストレスを与えているのかを定量的に検証した。

3. 目的

- (1) 手術室における，ホルター心電計を用いた心拍変動解析の一手法を
提案する
- (2) 手術麻酔業務における，生理的ストレスを心拍変動解析により
定量化する
- (3) 心理的気分が心拍変動に及ぼす影響を明らかにする

4. 着眼点

- (1) 麻酔科医，とりわけ臨床研修医が，麻酔管理中に手術室で感じているストレスを自律神経機能に注目して定量的に評価した例は，これまで見られていない.
- (2) 研究参加者の背景および想定されるストレス要因がほぼ均一なモデルである.
- (3) 心理的気分と，心拍変動の定量的関係はまだ十分に一致した見解が示されていない.

これらの着眼点から，各実験のポイントを以下に列挙した.

(実験 1 : 同一麻酔科医に対する24時間体制での心拍変動解析)

Participant: 同一の麻酔科スタッフ (n=1)

Exposure: 当院通常の日勤麻酔業務および研修医への指導・監督

Comparison: 自宅での安静状態，睡眠

Outcome: 心拍変動抑制および自律神経機能抑制

(実験 2－1：臨床研修医における麻酔中の心拍変動解析・

主要エンドポイント)

Participant: 麻酔科 臨床研修医 (n=33)

Exposure: 当院通常の日勤麻酔業務

Comparison: 同年代健常者の安静時の心拍変動値 (以前の研究より)

Outcome: 心拍変動抑制および自律神経機能抑制

(実験 2－2：臨床研修医における麻酔中の心拍変動解析・

二次エンドポイント)

Participant: 麻酔科 臨床研修医 (n=33)

Exposure: 麻酔導入時 (鎮静・挿管)

Comparison: 麻酔症例終了後

Outcome: 心拍変動抑制および自律神経機能抑制

(実験 2－3：臨床研修医における麻酔中の心拍変動解析・

心拍変動パラメータ間の比較)

各パラメータにおけるPearsonの相関係数の算出により，評価した．

(実験 3－1：POMS*心理テストの勤務前後比較)

Participant: 麻酔科 臨床研修医 (n=33)

Exposure: 麻酔導入前

Comparison: 麻酔症例終了後

Outcome: 心拍変動抑制および自律神経機能抑制

* POMS: profile of mood states

(実験 3－2：POMS心理テストと心拍変動の関連)

Participant: 麻酔科 臨床研修医 (n=33)

Exposure: 全体的気分不良群 (POMS心理テストでTMD偏差値** ≥ 50)

Comparison: 全体的気分良好群 (POMS心理テストでTMD偏差値 < 50)

Outcome: 心拍変動抑制および自律神経機能抑制

** TMD: total mood disturbance.

本研究のFINER criteriaは次のとおりである.

Feasible: ほぼ無侵襲であり, 測定による負担はほとんどない

Interesting: 麻酔科医へのストレス調査は未だ尽くされていない

Novel: 臨床研修医を対象としたものは前例がない

Ethical: 任意性・匿名性が保証され, 労務管理・教育とは
完全に独立させている

Relevant: 適切な定量化により得られた結果は, 手術麻酔を受ける
患者などへの応用にあたっての基礎データとなる

5. 方法

5-1. 倫理面への配慮

本研究は、以下の（１）および（２）に示す倫理委員会からの承認および、臨床研究登録のもと行われた。承認番号・登録番号をあわせて記載した。

（１）The ethics committee of the University of Tokyo, Faculty of
Medicine (Tokyo, Japan, #10699)

（２）University of hospital Medical Information Network Clinical Trial
Registry (Tokyo, Japan, #UMIN000019247)

本研究は以下の研究費をもって行われた。

Grants-in-Aid Scientific Research (KAKENHI), No. 26670244

すべての著者・共同研究者において、本研究に関わる利益相反はない。

特筆すべき倫理的配慮を以下に示した.

(1) 本研究実施にあたり, 当科所属の精神神経科より監修・指導を受けた.

- a. 研究参加者募集にあたり, コミュニケーション技法のレクチャー
- b. 任意性・匿名性の保証
- c. データ収集者と解析者の完全な分離による盲検化
- d. 研究参加者への依頼や心理テスト施行環境の調整および配慮 (静かな環境で第三者のいない環境の確保)

(2) 研究参加者が担当する患者に対する, 研究に関する通知について

本研究は臨床研修医を対象としているが, 心理テストおよび心電図測定のみによる観察研究であること, および倫理委員会からも本研究のプロトコルについて承認が得られていることに基づき, 研究参加者が担当する患者に対しては, 本研究参加の事実を通知しなかった.

また, 本研究に関与する症例において, 患者における周術期の問題は麻酔に起因するものも含めて, 認められなかった.

5－2．実験1：同一麻酔科医に対する24時間体制での心拍変動解析

まず，本測定法における心拍変動解析を臨床研修医に対して施行するに先立ち，適切に測定できているか検証することとした．生来健康で飲酒・喫煙を行わない32歳の麻酔科専門医1名を対象にホルター心電計を24時間体制で合計1週間分の心拍変動を観察できるまで装着した．

測定中は行動記録をとり，それをもとに麻酔中・自宅安静時・自宅睡眠中の3つの時間帯のR-R間隔を抽出のうえ，各心拍の心拍数の瞬間値を算出し（R-R間隔を t [msec.]とすると，心拍数の瞬間値は $60000/t$ [回/分]で求められる），心拍変動解析を行った（具体的な解析方法は実験2に準じており，本論文31ページから44ページにわたり記載した）．各パラメータの分類ごとの比較は，Kruskal Wallis test および Bonferroni 法によって $P<0.05$ を有意として検定した．

5－3．実験2：臨床研修医における麻酔中の心拍変動解析

本実験は43ページまで、実験2に共通する（一部は実験1とも共通する）項目を記載し、それ以降で実験2－1から2－3に分けて記載した。

（1）研究参加者の募集

研究参加者となる臨床研修医を募集した。2016年1月から2017年3月までに東京大学医学部附属病院において麻酔科・痛みセンターで手術麻酔研修を受けた97名の臨床研修医に対して広く本研究の募集を行い、うち37名から自発的な参加意思を得た。

37名の研究対象者（表1）すべてにあらためて口頭と書面にてインフォームド・コンセントを行って同意を取得した上で、本研究に登録した。すべての研究対象者が次項に示す除外基準を含んだ図3に示した inclusion criteria に合致したため、全員が本測定に進み、測定機器の不具合等を除いた33名が解析対象となった。

表 1 解析対象者 33 名の内訳

	割合または 中央値（最低値－最高値）， 平均値±標準誤差
年齢（歳）	26（24-40）
男性の割合（%）	90.9 %
男性／女性の人数（人）	30 / 3
Body Mass Index 値（kg/m ² ）	21.3（16.9-27.4）
勤務開始時の収縮期血圧（mmHg）*	122.0±2.7
勤務開始時の拡張期血圧（mmHg）**	121.3±3.2
勤務終了時の収縮期血圧（mmHg）*	77.5±2.4
勤務終了時の収縮期血圧（mmHg）**	79.0±2.7
勤務開始時の心拍数（回/分）*	78.2±1.7
勤務終了時の心拍数（回/分）**	76.6±3.5
麻酔科経験日数（日）	30（1-120）
麻酔科に興味がある者の割合（%）	21.2 %
既往歴のあるものの割合（%）	0 %

* n=15, ** n=14.

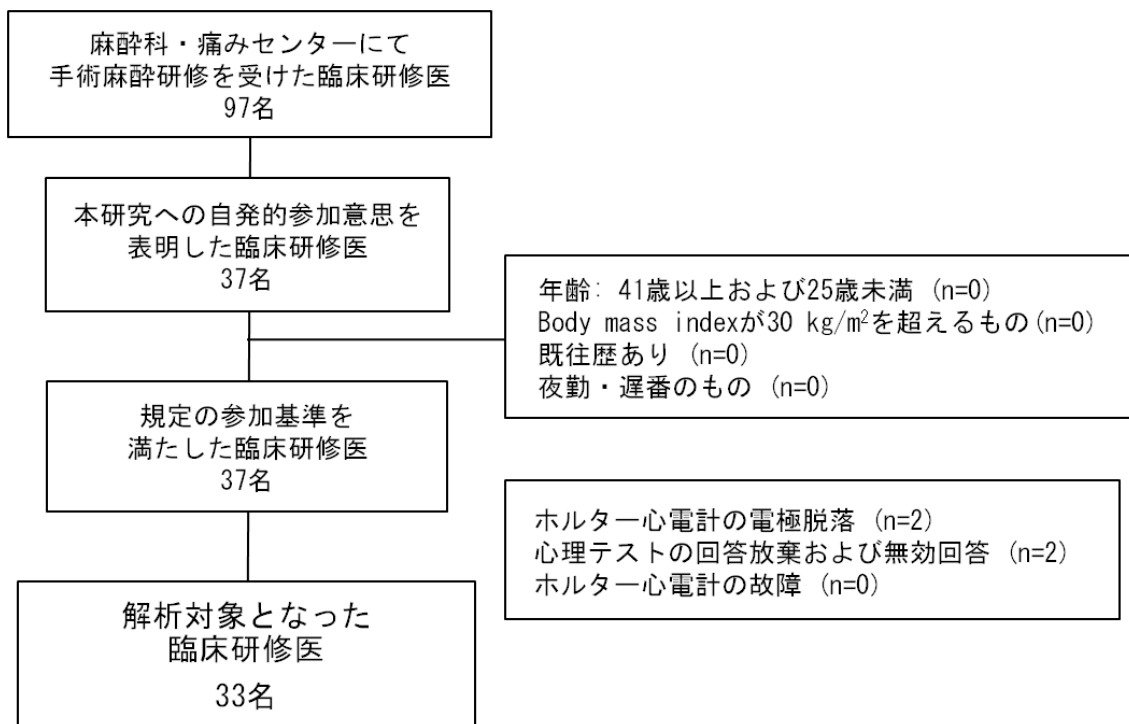


図3 本研究の参加者フローチャート（募集から解析まで）

97名の麻酔科・痛みセンター研修医のうち、自発的に参加意思を示し、参加基準を満たして解析対象となったものは33名であった。

(2) サンプルサイズの設定および評価

本研究の解析対象者は 33 名に対する、サンプルサイズの評価を行った。

Castaldo らによる心拍変動のメタアナリシス(28)においては、 $n=12\sim70$ 程度のサンプルサイズの研究を対象としており、本研究のサンプルサイズもこれらの前例にならっているものと考えられた。また、心拍変動解析では報告ごとにデータに細かい差異が見られるが、サンプルサイズや年齢などの背景が類似した Umetani らによる報告(29)によると、同年代の健常者の SDANN は 137 ± 43 msec. であり、この値を実験 2-1 において採用した。

これらを踏まえて、実験 2-1 で得られた測定値が正規分布にしたがうと仮定して、有意水準 α を 0.05、検出力 $1-\beta$ を 0.8 として Two-sample t test power calculation を行ったところ、 $n=33$ のとき平均値の差が 24.5 以上であれば SDANN に有意差があるとする結論が得られた。

(3) 除外基準

除外基準は、前述の心拍変動を抑制する可能性の有無に基づいて決定された(13, 30)。すなわち、①測定時の年齢が 41 歳以上、②BMI 30 kg/m²を超える肥満、③健康診断において過去に医療機関受診を指示される異常が指摘されたことがある場合、④心血管疾患および糖尿病の既往がある場合、の 4 つとした。

次に、測定段階で心拍変動解析が行えない心電図異常が発見された場合も、解析に含めないこととした。すなわち、II 度以上の房室ブロック・心房粗動・心房細動・上室性頻拍および Lown 分類 2 以上の 1 時間あたり 30 回以上の多発性心室性期外収縮・心室頻拍・心室細動、または胸部症状を伴う ST 変化を本研究における除外基準とした。

（４）使用した測定機器

研究参加者の勤務中の全ての R-R 間隔を測定するため、ホルター心電計 (EC-2H 2-Channel Holter ECG System, Labtech Ltd, Debrecen, Hungary) (図 4) を使用した。本機の選定に至った根拠として、第 1 に精度、第 2 に価格、第 3 に本邦での使用実績が挙げられた。まず、精度に関しては、心拍変動ガイドライン (13) に基づき、1024 Hz, 16 bit を満たすものであることを確認できるものを採用した。次に、価格に関しては、同等製品と比較して本製品が特に安価で複数台購入可能であったことから採用した。最後に、本機は本邦における遠隔医療の場でモバイルクラウド心電図として利用されていることを重視した (31)。

心電計に装着する電極には Vitrode F disposable electrodes (G208A Part No. F-150ML, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) を使用した。

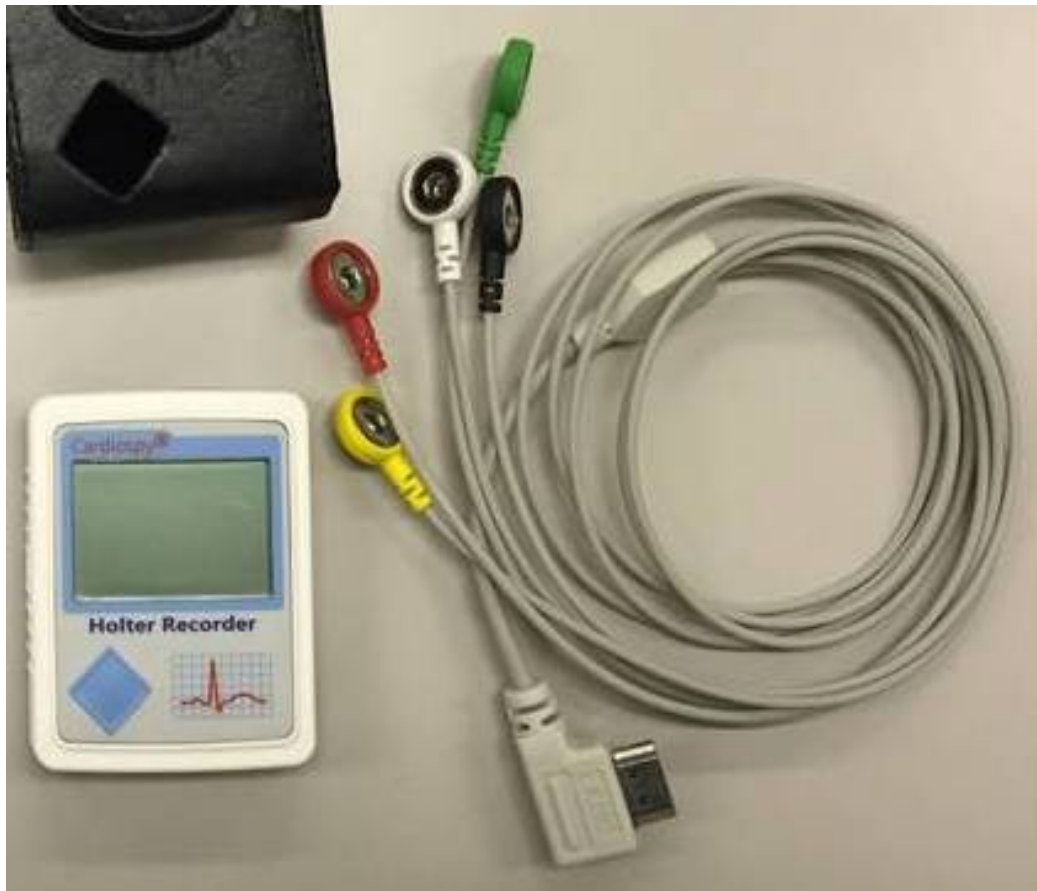


図4 本研究で使用したホルター心電計

(EC-2H 2-Channel Holter ECG System, Labtech Ltd, Debrecen, Hungary)

研究参加者の心理的気分の評価には、POMS2®心理テスト日本語版（Kaneko Shobo, Tokyo, Japan）（図5）を使用した。この心理テストは、広く一般に用いられており、直近の2週間程度の気分の変動を捉えることができる（本テストの詳細は5-3に記載した）。本研究においては、次項に示すプロトコルにしたがって、勤務開始時・勤務終了時の2回の測定を行った。

(5) データ収集プロトコル

本研究における測定プロトコルを図6に示した。

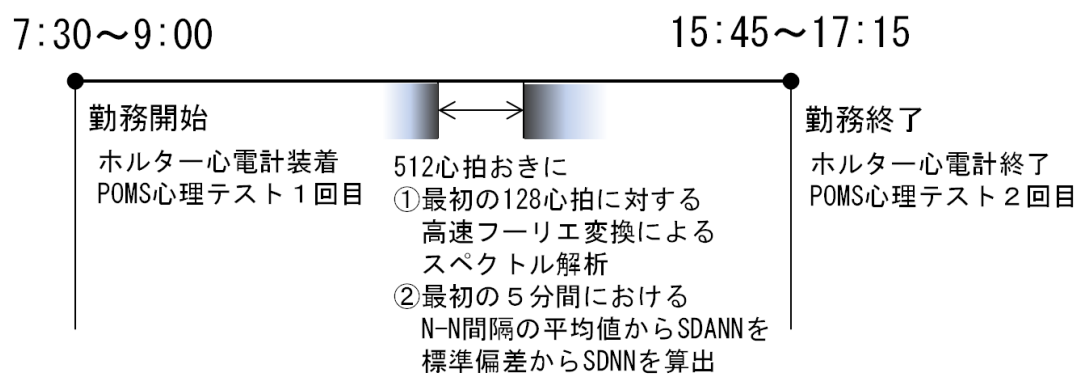


図6 データ収集プロトコル

東京大学医学部附属病院の勤務規定に基づくA勤務，L勤務によって，装置の着脱時間や麻酔開始時間が異なるが，実質労働時間は同一であった。

N-N: normal-to-normal R-R; POMS: profile of mood states; SDANN: standard deviation of the average of 5 minutes normal-to-normal R-R intervals; SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals.

我々は、研究参加者が出勤して当日の担当手術室での麻酔準備を終了する午前 7 時 30 分（勤務形態により最大で 9 時 00 分に順延することがある）よりホルター心電計による心電図の連続測定を開始した。このとき同時に 1 回目の POMS 心理テストを実施し、麻酔科の経験日数や麻酔科への関心の有無も聴取した。その後は、通常の麻酔業務を行ってもらい、麻酔業務が終了して退勤する際に、勤務開始時に装着したホルター心電計を外して、2 回目の POMS 心理テストを施行した。

各研究参加者に対して、6 文字の匿名化 ID を付与して測定データを管理した。解析はすべて匿名化 ID を用いて行い、データ収集者と解析を完全に分離することで盲検化をはかった。本研究に関与する物品は匿名化 ID リストも含めて、すべて手術部内の施錠できる金庫の中に保管された。

（６）心拍変動解析方法

以上の測定は心拍変動に関するガイドライン(13)に基づいて行われた．本研究では２つの手法を用いた．１つは高速フーリエ変換を用いた R-R 間隔のスペクトル解析（32）であり，得られる情報量が多く，心拍変動解析で最も一般的な手法のひとつである．もう１つは R-R 間隔の平均値や標準偏差に関連するパラメータによる評価であり，計算に時間を要さず，長時間のリアルタイムの測定にも適していることが期待できる手法である．具体的な手法について以下（A）～（E）において記載した．

（A）QRS 波の検出

前項の方法で実施されたホルター心電計の測定結果から，Cardiospy ソフトウェア（version 5.03.00.02, Labtech Ltd., Debrecen, Hungary）を用いて QRS 波を自動的に検出した．これをさらに解析者が目視で確認することで，すべての R-R 間隔を算出し，各 QRS 波の時刻を同定した（図 7）．



図7 Cardiospy ソフトウェア (version 5.03.00.02, Labtech Ltd., Debrecen, Hungary) の起動画面

取り込まれたホルター心電計のデータは本ソフトウェアで自動的に QRS 波が認識され、解析者の目視確認ののち、各 R-R 間隔が計算されて出力された。

(B) ポストプロセッシング

得られた R-R 間隔は 512 心拍ごとのコンポーネントに分割した。これは高速フーリエ変換の実行に、サンプルサイズが 2 の累乗である必要があるためである。ここから、次に示した心拍変動解析が行われた。

(C) 高速フーリエ変換によるスペクトル解析

まず、コンポーネント内の最初の 128 心拍に対して R-R 間隔の高速フーリエ変換によるスペクトル解析 (32) を行った。

まず、心拍変動において期待されるスペクトル解析の意義について概説する。自律神経の反応性には周波数特性が存在し、R-R 間隔のスペクトル解析によって、スペクトル特性の由来である交感神経・副交感神経の機能を明らかにすることができる。例えば、交感神経活動は血圧変動に由来する Mayer 波に由来し (33), 0.15 Hz 以上の心拍変動にはほとんど関与しないのに対して、副交感神経に属する心臓迷走神経は、脳幹における呼吸中枢や肺の伸展受容体からの心臓血管中枢への入力からの影響を受けており (34), 1 Hz 前後の変動まで伝達しうる (35) (図 8)。

スペクトル解析は、Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) を用いて、高速フーリエ変換を自動的に行う図 9 に示すマ

クロ有効のワークシートを作成した上で、各コンポーネントについて計算を行った。これにより、2つのピークをもつパワースペクトルを得た。

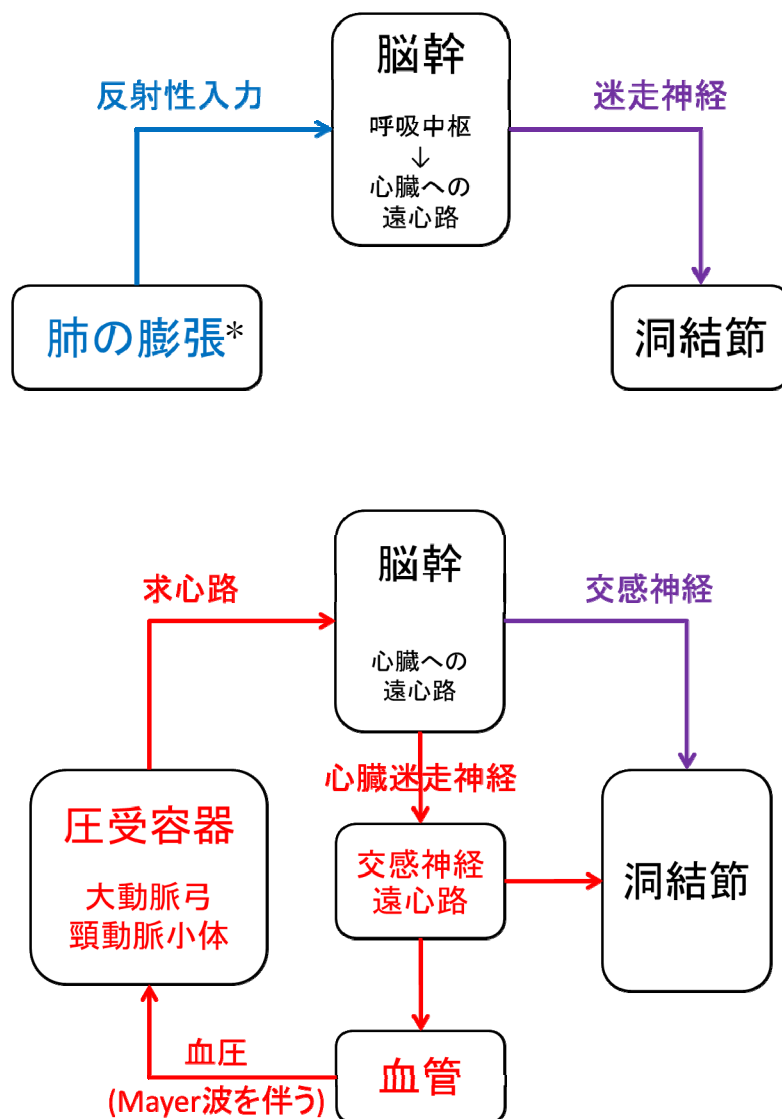


図8 心拍変動発生メカニズム（上：副交感神経*，下：交感神経）

* 副交感神経の入力は、肺の膨張のみならず、脳幹における呼吸中枢や肺の伸展受容体からの影響も受けている。

	A	C	D	E	F	G	DA
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
137							
138							
139							
140							
141							
269							
270							
398							
399							
400							
528							
529							
530							
658							
659							
660							
788							
789							
790							
918							
919							
920							
921							
1432							
1433							
46869							

		EXECUTE FFT		CLEAR ALL	
input	512	1	513	1025	
778	time	0:00	0:05	0:11	
729	LF	2.50E+03	3.16E+03	4.08E+03	
716	HF	2.84E+03	4.82E+03	3.45E+03	
715	TP	5.34E+03	7.98E+03	7.54E+03	
710	LF/HF	0.879	0.657	1.184	
702	SDNN	87.1	67.3	85.1	SDANN
701	R-R_int_avg	610.3	680.0	692.5	82.0
711	R-R_int_128	778	664	630	
541		549	727	539	
537		529	812	631	
545		540	782	587	
533					
544	FFT	-3573.015693 -2053.079955 1821.5263024			0
508					
515	IMABS	3817	2079	3073	
591					
578					
575	Freq	1.4218	1.4179	1.5984	
606					
625					
633	TP	163078	48233	118860	
666					
657					
664	LF				
653					
714					
762	HF				
665					
648					
672	R-R_int_5min	778	664	630	
672					
734					
766					

図9 本研究で用いた高速フーリエ変換計算ワークシート

C 列に R-R 間隔を入力し、D2 セルの「EXECUTE FFT」ボタンを押すことで自動的に 512 心拍おきに、高速フーリエ変換より求められるスペクトラムおよび SDNN を計算し、全心拍を対象とした SDANN をも計算、表示された。

SDANN: standard deviation of the average of 5-minutes normal-to-normal R-R intervals; SDNN: standard deviation of the average of normal-to-normal intervals.

(D) パワースペクトルからの LF および HF の算出

パワースペクトルの 2 つのピークはそれぞれ, LF 領域 (0.05~0.15 Hz), HF 領域 (0.15~0.4 Hz) と呼ばれるものである. この区間の積分値が LF および HF として計算され, LF と HF の和を自律神経全体活動の指標である total power (TP) とした. 以上で求めたパラメータから, 我々は交感神経活動を LF/HF 比にて, また副交感神経活動は HF を用いて評価した (図 10).

なお, スペクトル解析においては, 0.05 Hz 以下の超低周波成分は very low frequency 領域と呼ばれているが, 心拍変動ガイドライン (13) にしたがって, 同領域は今回の解析の対象に含めなかった. また, 0.4 Hz 以上の超高周波成分についても, HF 領域に比べて臨床的意義が小さいため, この範囲のスペクトルも同様に今回の解析対象に含めなかった.

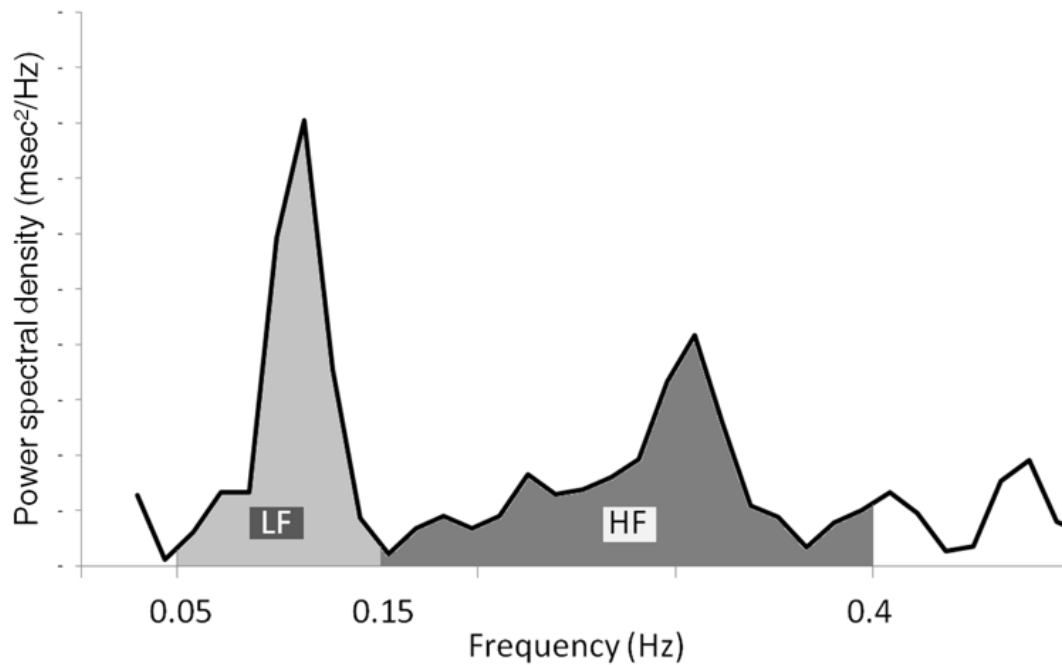


図 10 高速フーリエ変換によるパワースペクトルと LF, HF 成分

(自験例)

スペクトル解析において、0.05 Hz 以下の超低周波成分および 0.4 Hz 以上の高周波成分については、解析の対象から外した。また、TP を、LF+HF の和とした。

LF: low frequency; HF: high frequency; TP: total power.

(E) SDNN および SDANN の算出

次に、各コンポーネントにおける最初の 5 分間の N-N 間隔の標準偏差を求めた。これは standard deviation of normal-to-normal R-R intervals (SDNN) と呼ばれ、自律神経全体の機能を反映している。N-N 間隔とは、連続した洞調律の R-R 間隔を特に示す呼称である。このように SDNN は 5 分間という短時間の心拍変動のトレンドを表している。一方、長時間の自律神経機能評価には standard deviation of 5 minutes average of normal to normal intervals (SDANN), すなわち R-R 間隔の 5 分間平均値の標準偏差を用いた。

(7) 実験 2－1， 2：同年代健常者および業務前後での比較

まず，実験 2－1 において，主要エンドポイントを設定した．全勤務時間を period 1 とおいて，この時間における LF/HF 比，HF，SDANN を同年代健常者平均と Welch t 検定で比較し，これを clinical question 1 とした．

次に，実験 2－2 において，二次エンドポイントを設定した．麻酔導入はストレスが伴うことが予想されるため，これに相当する勤務開始から最初の 60 分間を period 2，および麻酔が終了してストレスが少ないと予想される，勤務終了までの 60 分間を period 3 とした．両者における LF/HF 比，HF，SDNN を Wilcoxon' s signed rank test にて比較し，clinical question 2 とした．

図 11 に，各 clinical question の対象となる時間帯を図示した．

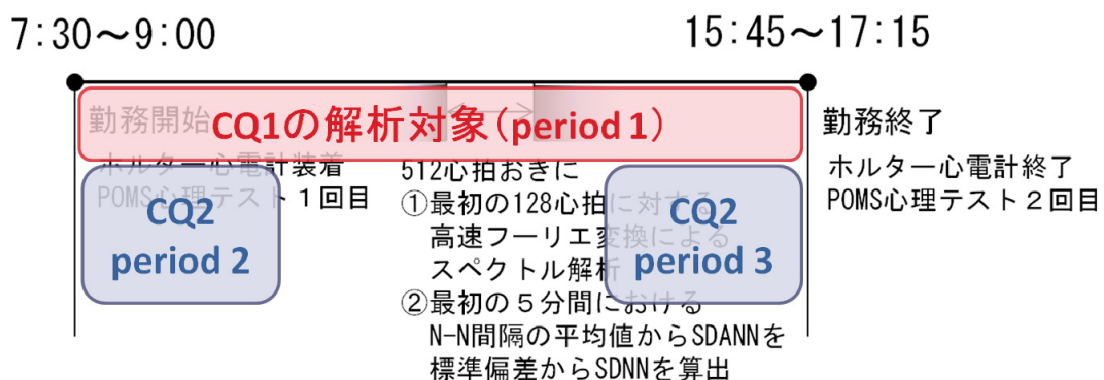


図 11 各 clinical question にあたる時間帯（図 6 を改変）

CQ: clinical question.

(8) 実験 2－3：心拍変動パラメータ間の比較

このように、本研究では 2 つの心拍変動解析手法からパラメータを得ており、手法内・手法間での測定値の関連を検証した。512 心拍おきに求めた SDNN, TP 間（全自律神経機能を求める手法間の比較）、および SDNN, LF/HF 間（全自律神経機能と交感神経機能の間の比較）、SDNN, HF 間（全自律神経機能と副交感神経機能の間の比較）について、相関係数 $r > 0.6$ を有意として、ピアソンの相関係数を算出した。

ここから、標準偏差の算出で簡便に求められた SDNN が、同時刻の心拍変動のパワースペクトルとどのような関連があるか、定量的に評価した。

5－3．実験3：POMS 心理テスト

(1) 実験3－1：勤務前後での比較

POMS 心理テスト（図5）は、米国で開発された気分状態を調べる65個の短い質問文から構成されており（36, 37, 38）、労働者のメンタルヘルスを目的として世界各国で60年以上にわたって用いられている。

日本では、POMS2®心理テスト日本語版が開発されて用いられている。これは、原版の英語版 POMS 心理テストと高い相関性を持っている（39）ほか、健康で標準的な日本人を対象とした調査結果を元にした偏差値が収載されている。なお、POMS2 心理テストの解釈には教育的および心理学的検査においてレベルBの認定を受けた調査者による監修が推奨されているため（36, 38）、当科にて精神医学・臨床心理学に十分な経験を持つ共同研究者による監修を行った。

POMS 心理テストは、図6に示したプロトコルに従い、勤務前後で1回ずつ、合計2回行った。POMS 心理テストの回答内容から、次に示す8つのパラメータが導出された。すなわち、怒り（AH: Anger-Hostility）、混乱（CB: Confusion-Bewilderment）、抑うつ（DD: Depression-Dejection）、疲労（FI: Fatigue-Inertia）、緊張（TA: Tension-Anxiety）、活気（VA: Vigor-Activity）、全体的気分悪化（TMD: Total Mood Disturbance）、友好（F: Friendship）であ

る．特に，TMD は他のパラメータの素点を $AH+CB+DD+FI+TA-F$ として計算される数値であり，心理的気分の総合的評価に用いられている．これらのスコアを前述の偏差値に換算し (36, 38, 39)，Mann Whitney U test により，日本人標準人口の偏差値との相違や，日内変動の有無を検証した．

(2) 実験 3－2：心拍変動解析値との相関

我々は、POMS 心理テストで調べた心理的気分が、自律神経活動に関連しているかどうかを調べた。前項に示した理由にしたがい、心理的気分の総合評価には TMD 値を使用した。まず、勤務開始時に実施した POMS 心理テストにおける TMD の偏差値と、勤務開始から 60 分間 (period 2, 図 11 参照) の LF/HF 比, HF, SDNN の平均値, および勤務終了時に実施した POMS 心理テストにおける TMD の偏差値と、勤務終了前の 60 分間 (period 3, 図 12 参照) の LF/HF 比, HF, SDNN の平均値とをそれぞれ関連付けた (表 4)。これらを TMD の偏差値 50 をカットオフとして、偏差値 50 以上を気分不良群 (n=29), と 50 未満を気分良好群 (n=37) と定義した。各群について、LF/HF 比, HF, SDNN のスコアを Mann-Whitney U test で比較した。

5－4．用いた統計手法について

本研究において、我々は、測定データの入力と高速フーリエ変換、ポストプロセッシング、およびデータベースの管理に Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) を使用した。本研究におけるすべての統計解析は R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) および EZR ソフトウェア (Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan) (40) を使用し、 $P < 0.05$ を統計学的有意として解析・評価を行った。

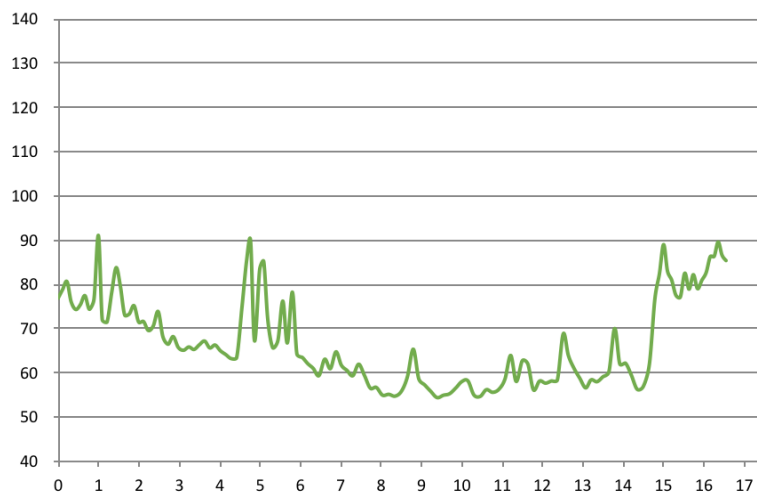
6. 結果

研究参加者は全員、いずれの除外基準にも該当せず、またいかなる心電図異常および胸部症状を認められなかった。

6-1. 実験1：同一麻酔科医に対する24時間体制の心拍変動解析の結果

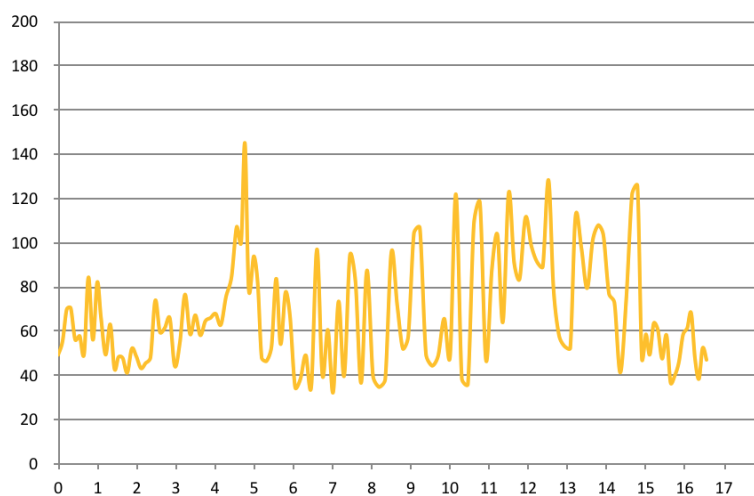
同一の健康な麻酔科医に対して、24時間体制でホルター心電計を装着して、行動記録をもとに安静時・就寝中の心拍変動を解析したところ、図12および図13に示すような心拍数およびSDNNの日内変動が観察された。

心拍数(回/分)



測定開始からの経過時間(hour)

SDNN (msec.)



測定開始からの経過時間(hour)

図 12, 13 同一人物の心拍数（上）および SDNN（下）の日内変動の一例（n=1）

（自験例．本例では 15 時より測定を開始した）

SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals.

まず、行動記録に基づく麻酔中・安静時・睡眠中の R-R 間隔の分布はそれぞれ図 14～16 の通りであった。本分布図では、心拍数が多いほど分布が左方へ偏り、心拍変動が大きいほど横軸が広いなだらかな分布となり、これは triangular interpolation of the normal-to-normal R-R interval histogram (TINN) が開大すると表現されている。本研究では、麻酔中においてより R-R 間隔が短く、TINN が短縮する傾向がみられた。定量的評価は次項で扱った。

結果、図 17 および表 2 のごとく、Kruskal Wallis test および Bonferroni 法により麻酔業務中に有意に心拍数が増大していることが明らかとなった ($P < 0.05$)。

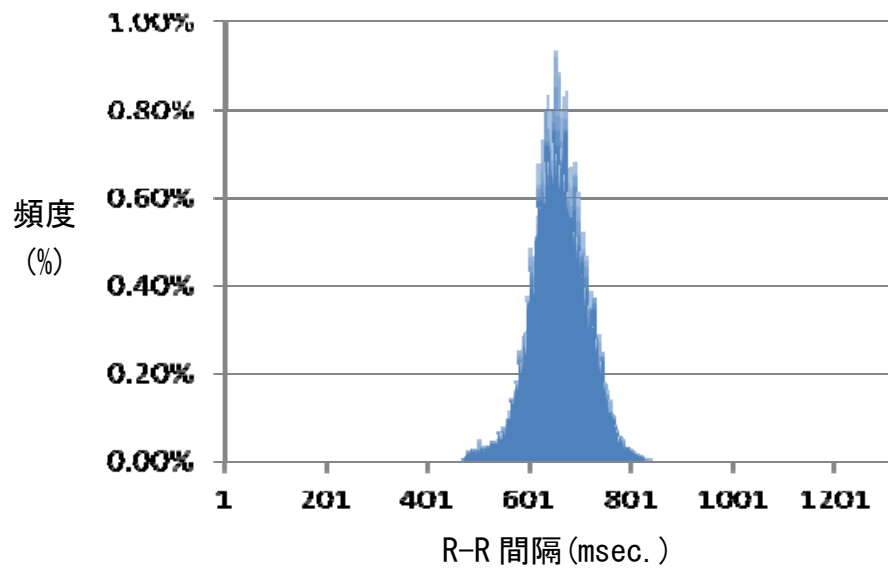


図 14 同一人物の麻酔中の R-R 間隔の分布 (n=1, TINN = 276 msec.)

TINN: triangular interpolation of the N-N interval histogram.

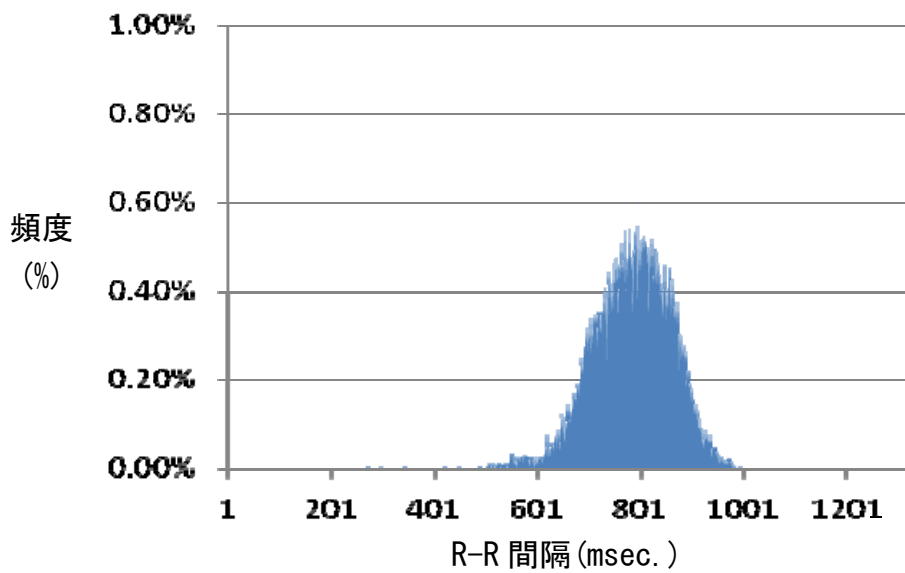


図 15 同一人物の安静時の R-R 間隔の分布 (n=1, TINN = 364 msec.)

TINN: triangular interpolation of the N-N interval histogram.

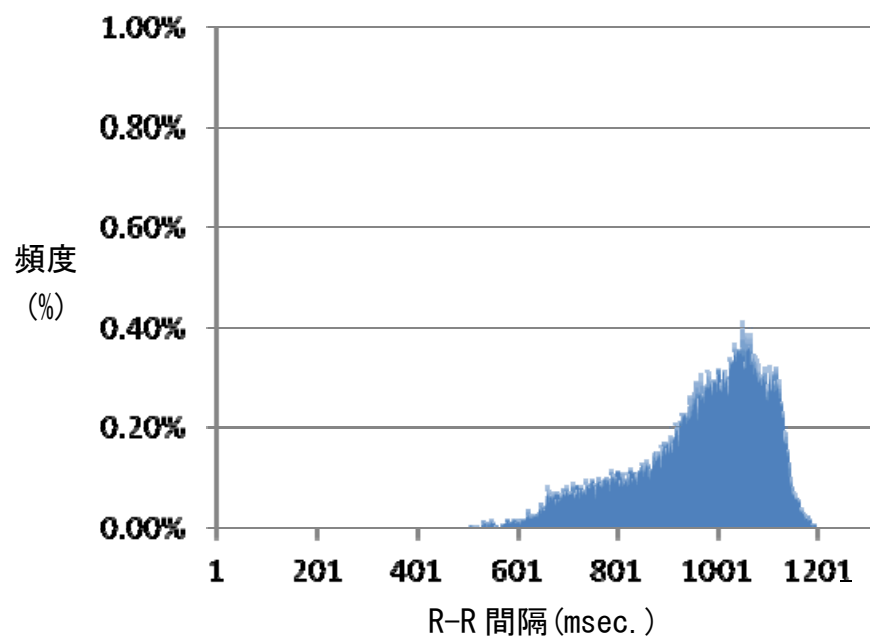


図 16 同一人物の就寝中の R-R 間隔の分布 (n=1, TINN = 577 msec.)

TINN: triangular interpolation of the N-N interval histogram.

心拍数(回/分)

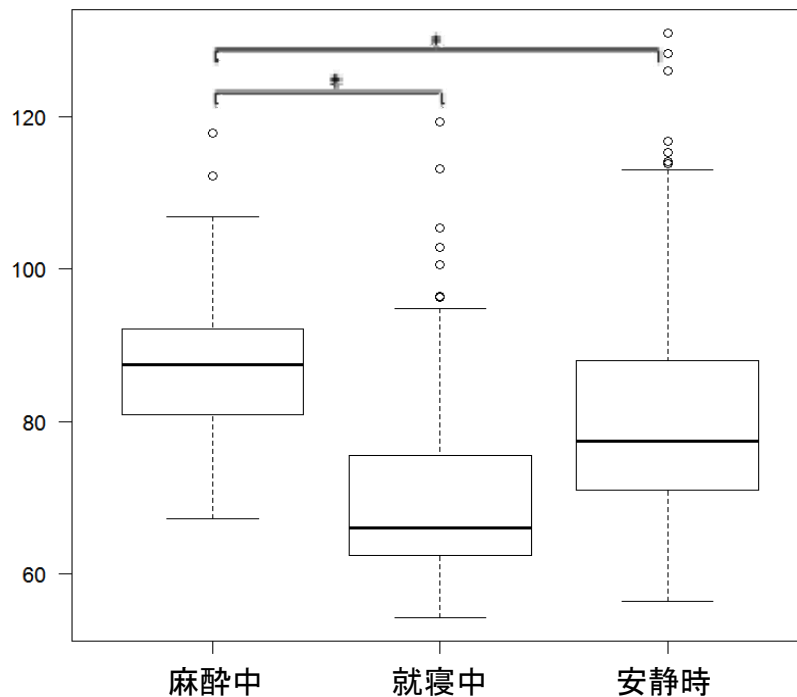


図 17 同一人物の各状態における心拍数の比較 (n=1) **

* $P < 0.05$ by Kruskal-Wallis test with Bonferroni's method.

** 箱ひげ図は、下から順に 5 %, 25 %, 50 % (中央値), 75 %, 95 %のパーセン

タイルを示しており、外れ値を○で示した。以降の箱ひげ図も同様である。

表 2 同一人物の各状態における心拍数の比較 (n=1)

	心拍数 (回/分) 平均値±標準誤差
麻酔中*	87.0±8.6
就寝中	69.5±11.0
安静時	79.7±12.8

* P<0.05 by Kruskal-Wallis test with Bonferroni's method.

注：連続測定のため調査中に血圧を測定していないが、高血圧症の既往のないことを確認した。

続いて、各状態における心拍変動の変化を解析した。麻酔業務中、就寝中、安静時それぞれについて全ての抽出されたコンポーネントの SDNN, LF/HF 比, HF を算出し、Kruskal-Wallis test および Bonferroni 法にて検定を行った。結果は図 18～20 および表 3 に示した。麻酔業務中には有意な LF/HF 比の上昇, HF の低下, SDNN の低下が観察された。

LF/HF 比(-)

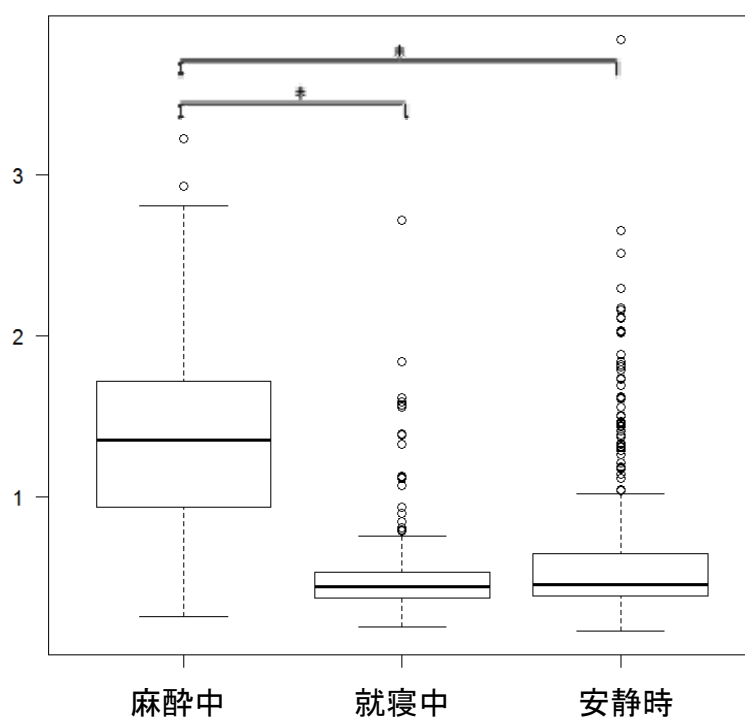


図 18 同一人物の各状態における LF/HF 比の比較 (n=1)

* $P < 0.05$ by Kruskal-Wallis test with Bonferroni's method.

HF: high frequency; LF: low frequency.

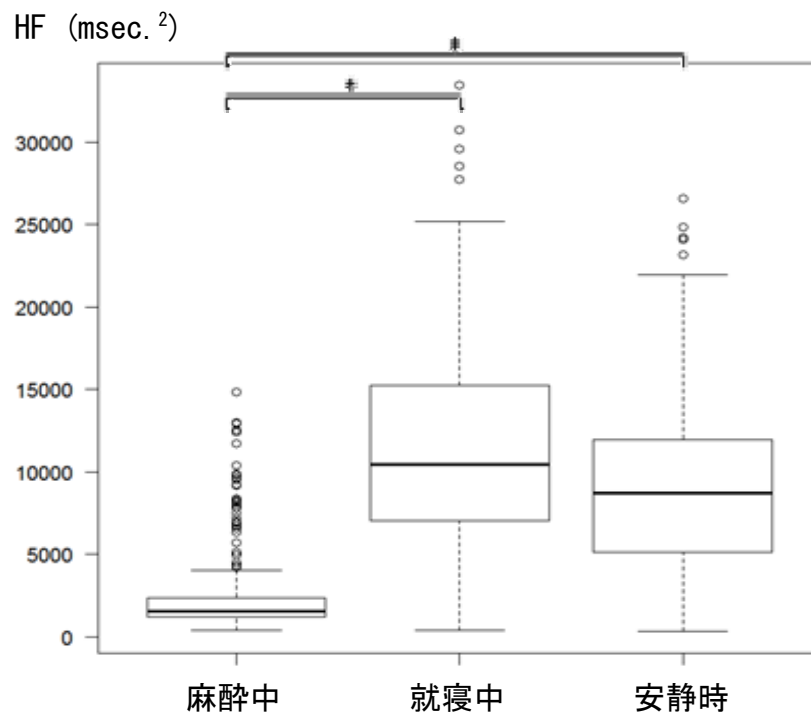


図 19 同一人物の各状態における HF の比較 (n=1)

* $P < 0.05$ by Kruskal-Wallis test with Bonferroni's method.

HF: high frequency.

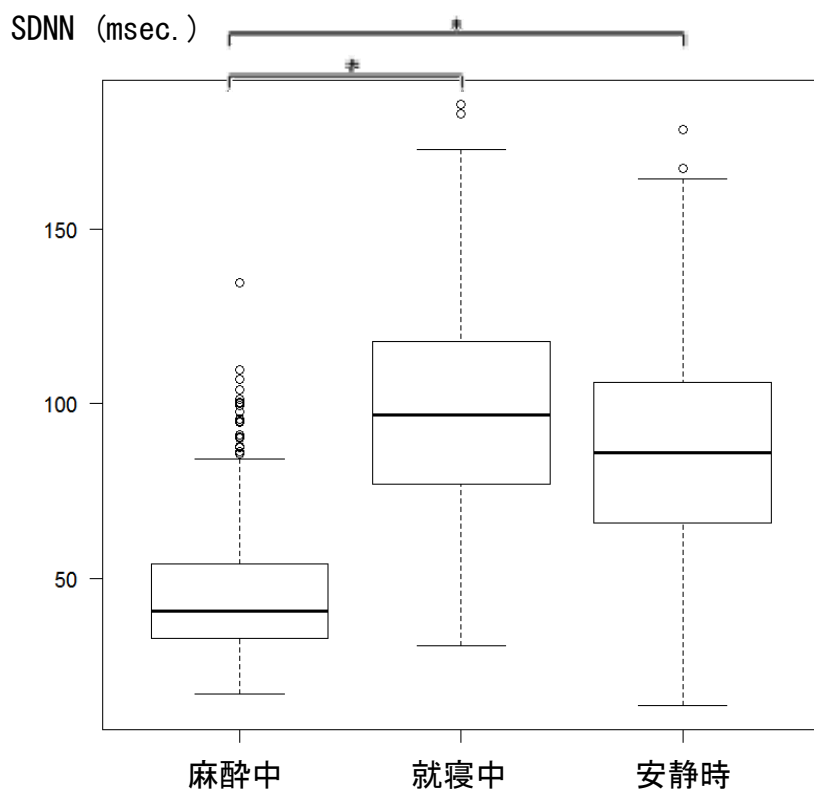


図 20 同一人物の各状態における SDNN の比較 (n=1)

* $P < 0.05$ by Kruskal-Wallis test with Bonferroni's method.

SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals.

表 3 各状態における心拍変動パラメータの比較 (n=1)

	LF/HF 比 (-) 平均値±標準誤差	HF (msec. ²) 平均値±標準誤差	SDNN (msec.) 平均値±標準誤差
麻酔中	1.345±0.579	2698±2803	47.4±20.8
就寝中	0.505±0.283	11364±5796	96.3±31.5
安静時	0.624±0.450	8740±5045	85.2±30.2

* P<0.05 by Kruskal-Wallis test with Bonferroni' s method.

HF: high frequency; LF: low frequency; SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals.

以上のことから、同一麻酔科医での比較においては、麻酔業務中に有意に心拍数が増大して、かつ自律神経活動が抑制されていることが示された。

6－2．実験2：臨床研修医における麻酔中の心拍変動解析の結果

前述の方法により，我々は手術麻酔中の臨床研修医に対して心拍変動解析を行い，以下に示される結果を得た．

まず，全研究参加者の SDNN の平均値の推移は図 21 の通りとなった．

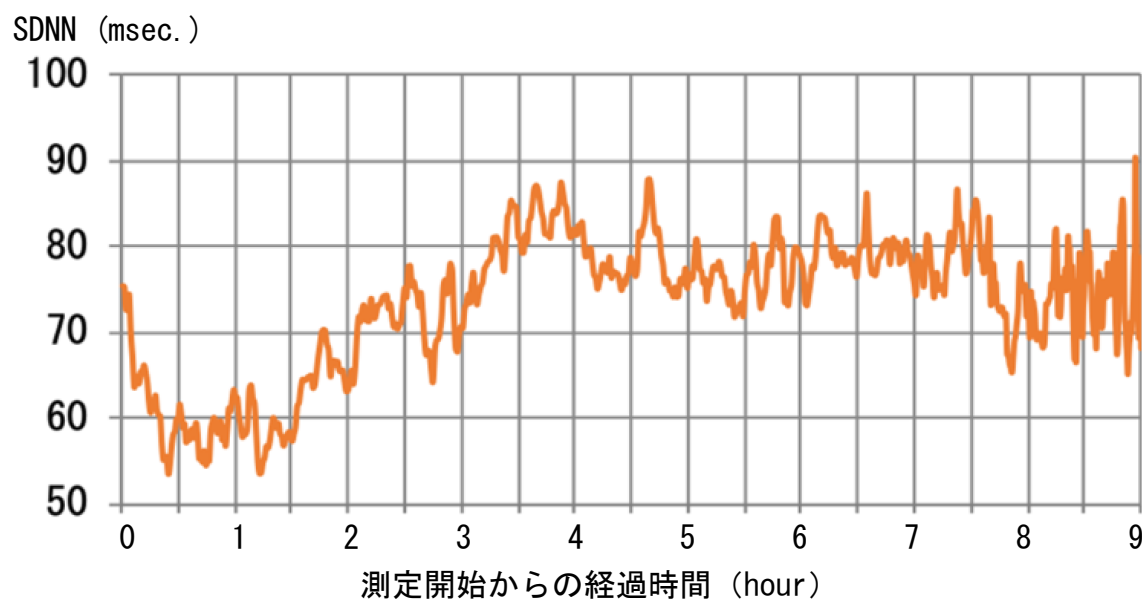


図 21 全研究参加者の SDNN の平均値の推移

SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals.

(1) 実験 2-1 : 主要エンドポイント (Clinical Question 1) の結果

解析対象となった臨床研修医 (n=33) に対して、全勤務時間 (period 1) における心拍変動解析を行ったところ、LF/HF 比, HF, SDANN において表 4 に示す結果が得られた。このうち SDANN については同年代健常者の参照値と Welch t 検定にて比較したところ、臨床研修医において有意に SDANN が低下していることが示された。

表 4 全研究対象者における period 1 の心拍変動解析値の分布 (n=33)

	四分位点での値		
	25 %	50 %	75 %
LF/HF 比 (-)	0.817	1.079	1.233
HF (msec. ²)	1927	3388	6203
SDANN (msec.) [*]	47.1	65.4	87.2

* P<0.05, 同年代健常者の SDANN (137±43 msec.) に対して Welch t 検定を実施.

上記 SDANN に対する本検定に先立ち, Kolmogorov-Smirnov 検定を行い正規分布と矛盾しないこと (P=0.078) を確認した.

HF: high frequency; LF: low frequency; SDANN: standard deviation of 5 minutes average of normal-to-normal R-R intervals.

(2) 実験 2-2 : 二次エンドポイント (Clinical Question 2) の結果

続いて、解析対象者である臨床研修医 (n=33) に対して、麻酔導入時 (period 2) と麻酔症例終了後 (period 3) の心拍変動解析を行い、LF/HF 比, HF, SDNN を比較したところ、表 5 に示される結果が得られた。Wilcoxon' s signed rank test において、period 2 において有意な LF/HF 比の増大, HF の減少, SDNN の減少が認められた。

表 5 全研究対象者における心拍変動解析値の分布 (n=33)

四分位点での値			
	25 %	50 %	75 %
LF/HF 比 (-)			
* ┌ Period 2	0.933	1.326	1.625
└ Period 3	0.535	0.846	1.166
HF (msec. ²)			
* ┌ Period 2	2027	3327	4539
└ Period 3	4222	5967	7485
SDNN (msec.)			
* ┌ Period 2	43.9	50.5	60.4
└ Period 3	72.0	79.4	99.5

* P<0.05 by Wilcoxon' s signed rank test.

Period 2: 勤務最初の 60 分間; Period 3:勤務最後の 60 分間.

HF: high frequency; LF: low frequency; SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals.

(3) 実験 2－3：心拍変動パラメータ間の比較の結果 (SDNN vs. TP, SDNN vs.

LF/HF 比, SDNN vs. HF)

解析対象者である臨床研修医 (n=33) に対して, period 1 で得られたすべてのコンポーネントにおける LF/HF 比, HF, SDNN, TP を求め, 解析手法内・手法間での関係を調べるため, これらについて Pearson の相関係数を算出した.

結果, 図 22～24 に示される結果が得られた.

図 22 においては, 全自律神経活動の強さを示す TP と SDNN の手法間較差を検証したが, 高速フーリエ変換から求められる TP と, 5 分間の標準偏差から求められる SDNN が, 有意に強く相関していた ($r=0.786$, $P<0.001$). これをもとに以後の検定では全自律神経活動の強さは SDNN で評価することとした.

次に, 図 23 において, 全自律神経活動と交感神経活動の関係を SDNN と LF/HF 比の相関係数により定量化した. 結果, SDNN の上昇にみられる全自律神経活動の増大に伴い, LF/HF 比の低下, すなわち交感神経活動抑制の傾向が見られたが, 統計学的には有意な相関は認められなかった ($r=-0.448$, $P<0.001$).

最後に, 図 24 において, 全自律神経活動と副交感神経活動の関係を SDNN と HF の相関係数により定量化したところ, いずれにも有意な正の相関が認められた ($r=0.767$, $P<0.001$).

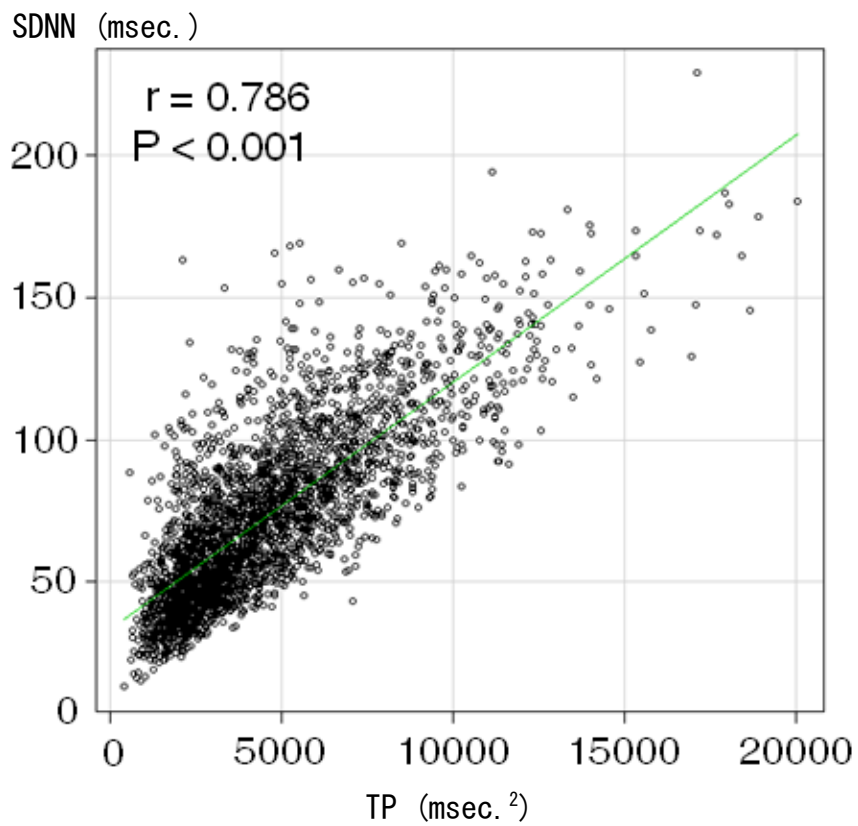


図 22 TP と SDNN の相関にみる，高速フーリエ変換と R-R 間隔の関係（n=33）

いずれも全自律神経活動の強さを示す．高速フーリエ変換から求められる TP と，5 分間の標準偏差から求められる SDNN が，有意に強く相関していた．

SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals; TP: total power.

LF/HF 比 (-)

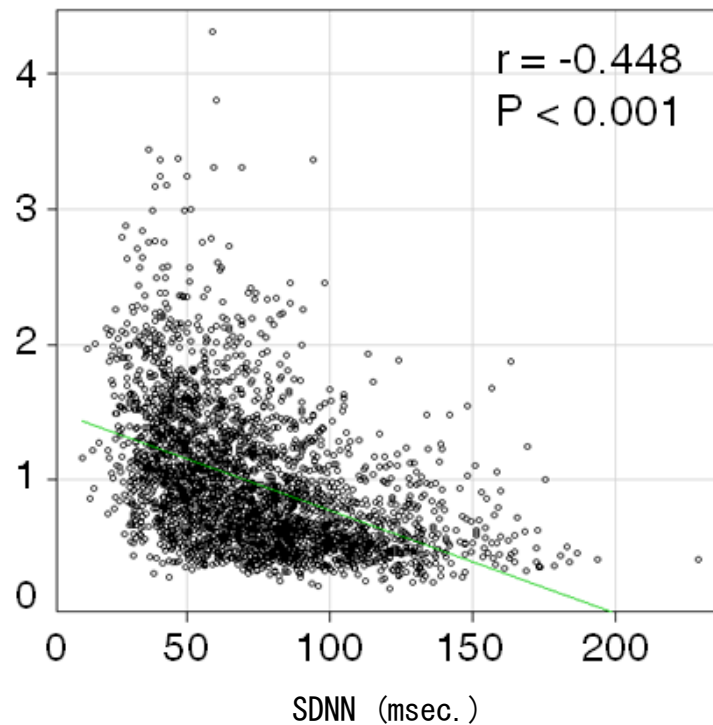


図 23 SDNN と LF/HF 比の相関にみる，全自律神経活動と交感神経活動の関係

(n=33)

SDNN の上昇にみられる全自律神経活動の増大に伴い，LF/HF 比の低下，すなわち交感神経活動抑制の傾向が見られたが，統計学的には有意な相関は認められなかった。

HF: high frequency; LF: low frequency; SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals.

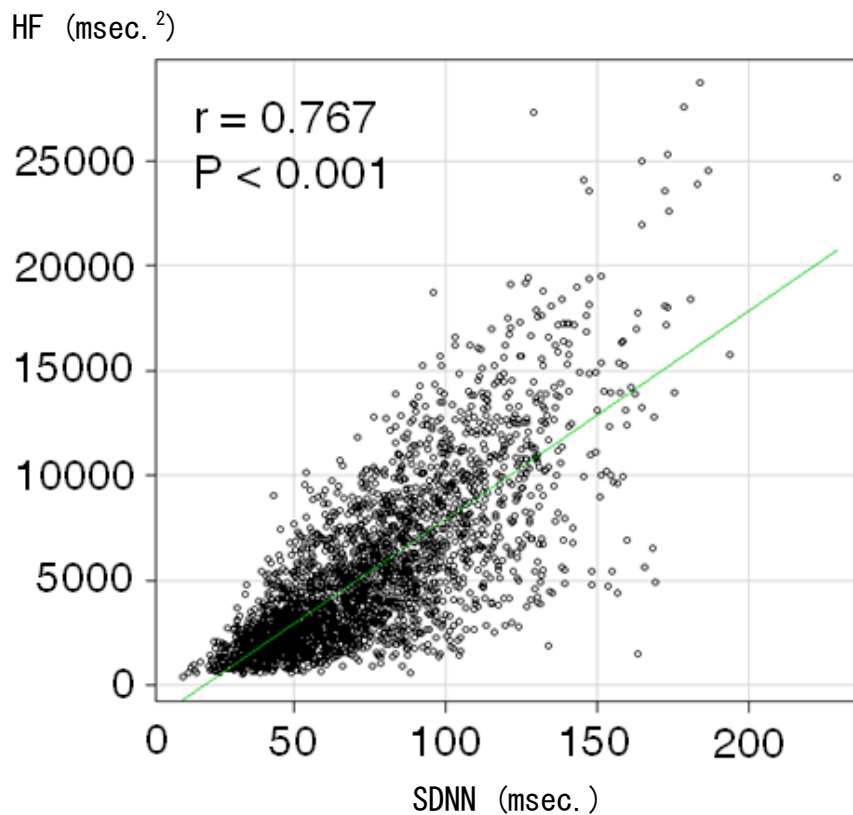


図 24 SDNN と HF の相関にみる, 全自律神経活動と副交感神経活動の関係 (n=33)

SDNN の上昇にみられる全自律神経活動の増大に伴い, HF の増大すなわち副交感神経活動の増大傾向が見られ, 統計学的にも有意な相関が認められた.

HF: high frequency; SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals.

6－3．POMS 心理テストを用いた実験の結果

(1) 実験 3－1：POMS 心理テストの勤務前後比較

次に、POMS 心理テストの結果について検証した。結果は表 6 の通りであった。勤務前後の比較では、勤務後において有意に VA、F のスコアが低下していた (Mann-Whitney U test, $P<0.05$)。勤務前の方が、怒り・混乱・抑うつ気分スコアのみならず、活気・友好気分スコアも有意に高かった。しかし、今回のエンドポイントである全体的気分悪化スコアについては、勤務前後で有意な変化は認められなかった (48 vs. 47; $P=0.368$) ほか、日本人標準人口と有意な相違を認めなかった。

表 6 業務前後における, POMS 心理テスト各項目の偏差値の変動 (n=33)

	麻酔導入時 中央値 (最低値-最高値)	麻酔終了後 中央値 (最低値-最高値)	P 値
怒り (AH)	45 (38-67)	40 (38-53)	0.077
混乱 (CB)	50 (35-68)	47 (32-68)	0.267
抑うつ (DD)	49 (40-74)	44 (40-77)	0.098
疲労 (FI)	48 (37-71)	46 (37-79)	0.499
緊張 (TA)	52 (37-69)	49 (40-68)	0.232
活気 (VA)	52 (34-83)	48 (34-74)	0.028*
全体的気分悪化 (TMD)	48 (37-66)	47 (35-69)	0.368
友好 (F)	57 (42-76)	51 (26-74)	0.023*

* $P < 0.05$ (麻酔導入時 対 麻酔終了後), by Mann-Whitney U test.

（２）実験３－２：POMS 心理テストと心拍変動解析値との相関

我々は、前項で得られた心拍変動によって観測された生理的ストレスが、心理的気分に対して影響を与えうるか検証した。

TMD の偏差値 50 をカットオフとした気分良好群および気分不良群の間では、表 7 に示すように、LF/HF 比、HF、SDNN のいずれにおいても有意差は認められなかった。

表 7 全体的気分悪化スコア 50 をカットオフ値とした，気分不良群・気分良好

群それぞれの心拍変動解析値の比較* (n=66)

	TMD \geq 50 (気分不良群) n=29 中央値 (最低値－最高値)	TMD < 50 (気分良好群) n=37 中央値 (最低値－最高値)	P 値**
LF/HF 比(-)	0.938 (0.404-2.399)	0.997 (0.368-2.150)	0.835
HF (msec. ²)	3432 (1636-12570)	5134 (1262-16674)	0.140
SDNN (msec.)	49.2 (31.2-124.6)	73.9 (26.9-147.5)	0.130

* 研究参加者 33 名は，それぞれ 2 回ずつ POMS 心理テストを受検した.

** Mann-Whitney U test では有意差は見られなかった.

HF: high frequency; LF: low frequency; SDNN: standard deviation of normal-to-normal R-R intervals; TMD: total mood disturbance.

7. 考察

7-1. 結果のまとめ

(1) 実験1：同一麻酔科医に対する24時間体制の心拍変動解析

麻酔中，安静時，就寝中の3状態で心拍数および心拍変動を比較した．

まず，心拍数分布および心拍変動の比較では，麻酔中に有意に心拍数が高く，LF/HF比が大きく，HFおよびSDNNが抑制されていた．さらに麻酔中のTINNも低値の傾向が認められた．

このことから，麻酔業務中は安静時や睡眠中と比較して全自律神経活動が抑制され，その中では副交感神経活動が特に抑制され，交感神経活動が亢進していることが示唆された．

(2) 実験2：臨床研修医における麻酔中の心拍変動解析

1) 実験2-1：主要エンドポイント

臨床研修医の全勤務時間から求めたSDANNを，既存の研究で得られた同年代健常者のSDANNと比較したところ，臨床研修医において有意にSDANNが低下していることが示された．

2) 実験 2－2：二次エンドポイント

麻酔導入時と麻酔症例終了後との比較では，前者において有意にLF/HF比が高く，HFおよびSDNNは低かった．このことから，麻酔導入中には交感神経機能が亢進する反面，副交感神経機能および全自律神経機能は抑制されることが示唆された．

3) 実験 2－3：心拍変動パラメータ間の比較

心拍変動解析で得られるパラメータの手法内・手法間の比較では，まず手法間の比較としてともに全自律神経活動をあらわすTPとSDNNで強い正の相関をしめし，手法内・手法間の比較として，SDNNとHFは有意な正の相関を示した一方，SDNNとLF/HF比は弱い負の相関がみられたものの有意なものではなかった．

(3) 実験 3：POMS心理テストに関する実験

1) 実験 3－1：POMS心理テストの勤務前後の比較

勤務前に比較して，勤務後において活気・友好の気分スコアが有意に低下した．しかし，本研究で設定した総合評価項目である全体的気分悪化スコアについては，勤務前後で有意な変化は認められず，いずれの気分スコアも日本人標準人口のデータとも有意差を示さなかった．

2) 実験 3－2：心拍変動解析値との相関

全体的気分スコア50をカットオフとした気分良好群，気分不良群における心拍変動解析値の比較では，両群で有意な差は認められなかった．

7－2．本研究から導かれる結論と意義

本研究は、心拍変動と心理テストを用いたストレスモニタリングに注目したものであった。今日、職場におけるストレスチェックは労働衛生において、非常に重要な役割を果たしており（41）、本研究を通して、手術室における曝露要因が比較的明瞭なストレスを対象にストレスの定量的評価を試み、一定の成果が得られたことは、本分野における貴重な知見のひとつとなったと考えられる。特に、心拍変動解析で明らかになった生理的ストレスが、心理的気分の問題がみられなくても認められるものであったことは、生理的ストレスの感度の高さを示唆するものであった。

また今回我々が、臨床研修医を研究参加者にした理由としては、①当科においては、臨床研修医は厳格なシフト勤務であり、超過勤務は最小限で、夜勤・当直勤務を行わないことから、生活リズムがほぼ均一な集団であることと、②年齢にばらつきが少なく、麻酔科医としての経験値も同程度で、患者の重症度や業務内容もほぼ同等であることから与える業務内容が揃っていることによるものであった。

自律神経全体、とりわけSDNNの単独評価でも副交感神経の活動レベルをある程度推定できうる一方、交感神経機能の評価が不十分になる可能性を示唆した。

なお、LF/HF比が他の心拍変動解析パラメータほど自律神経活動を定量できない可能性があることは以前の研究でも報告されており（42）、本研究もこれに矛盾しない知見が得られた。

自律神経活動において、図24に示すように副交感神経機能の寄与が大きいことが相関係数の高さからも示唆された。これは、心臓固有には内因性心拍数（20歳：107回/分、30歳：101回/分）がある（43）ことと関係していると考えられる。本研究における心拍数は概ね80回/分程度であることから、若年者は特に心拍数を抑制する方向に作用する副交感神経が恒常的に優位となっていることが考えられ、本研究でも自律神経活動において副交感神経活動と強く相関し、優位に機能していることに一致する。そして、この状態で生理的ストレスが加わると、活動の大半を占める副交感神経が有意に抑制されることは十分想定される。この点からも、自律神経活動において副交感神経活動が占める寄与が大きいことが示唆された。

また、ホルター心電計を用いた本手法は、測定環境・機器が統一され、研究参加者間で背景や環境因子の整った条件下で測定され、想定されるストレス因子に応じた一定の傾向が観察できたことから、今後の臨床研究においても十分質の高い心拍変動解析が行いうることを確認された。

POMS心理テストの結果からは、勤務前後でTMDに有意差はなかったにもかかわらず

らず、VAおよびFの有意な低下が認められた。確かに以前の研究では、麻酔業務後に気分が悪化する報告も複数みられ（44, 45）、本研究にも矛盾しない結果ではあった。しかしこれらは夜勤や24時間の日当直勤務を対象にしていた一方、本研究は厳密なシフト管理に基づく日勤であったため、TMDの悪化まではきたさなかったものであると考えられた。

7-3. 本研究における発見および関連領域へのインパクト

若年健康成人は、もともと副交感神経優位であり、生理的ストレスの曝露により副交感神経優位に自律神経活動が抑制されることが明らかとなった。また、麻酔業務を一定のストレスモデルと定義したうえで、安静時・睡眠中と比較して、心拍数の上昇や自律神経活動の抑制が観察されたこと、かつ業務内でも強いストレスがかかるとされる麻酔導入時に一致した心拍変動の有意な低下を認めたことにより、ホルター心電計によって生理的ストレスを強度依存性に定量化できることが示された。

この計算において、高速フーリエ変換およびSDNNの算出の2手法を選択したが、両者は特にTP、HF、SDNNで良好に相関したことから、計算がより簡便なSDNNを用いても自律神経活動や副交感神経の活動を十分評価できることも新たに示唆された。

本試験は手術室内の機器からの電磁干渉を受けず、測定トラブルも最初の2例のみで方法も簡便であった。今後、手術室で患者の心拍変動解析を行う上でも重要な経験となった。

7－4．本研究の限界

(1) 研究参加者の測定前日の環境のばらつきについて

臨床研修医を対象にした心拍測定では、安静時・就寝中の心拍変動を測定することができなかった。また、前日の睡眠時間・食事時間・飲酒・喫煙に規定を設けなかった。これらは心拍変動に影響を与えうる因子であるが、業務外の行動を強く規定することとなるため、その施行を見送った。ただし、勤務インターバルを14時間確保しており、良識ある研修医であればインターバル内で十分休息し、翌日に麻酔業務を行うに十分な体調管理がなされ、十分な睡眠がとられているものと考えた。

(2) 測定方法が異なるデータ間の比較の限界

心拍変動解析にはガイドラインが存在するものの、測定においては詳細に至る規定が存在しないため、報告ごとに測定値に細かいばらつきがあることに注意が必要である。このため得られた測定値と対照値との差が小さい場合には、その比較の統計的解釈に注意を要する。本研究ではサンプルサイズ評価を行ったうえで有意差を規定したこと、それに基づいて実験2の結果と対照データとの差が十分に大きかったこと、あるいは実験1で麻酔中と安静時や睡眠時で有

意な自律神経抑制の結果が得られたことから、我々は麻酔中、とりわけ麻酔導入時に強いストレスを受けると結論づけた。

（３）心理テストと心拍変動が示すストレスの期間の差

今回選択したPOMS心理テストの結果は最大で２週間単位の変動も影響するため、５分～数十分の短期トレンドに向く心拍変動解析の結果と単純に比較できない。ただし、先行研究で他に心拍変動と比較されているものとしては、精神科患者に対する潜在的連合テスト（４６）、試験前の学生を対象としたState-Trait Anxiety Inventory心理テスト（４７）、メタボリック症候群に対するヨガとMental Arithmetic Stress Testの関連（４８）などが挙げられたが、いずれも短時間の気分を反映・介入できるものではなかった。

（４）研究参加者のほとんどが男性であったこと

性差について、は男性90.9 %と大きく偏っていた。心拍変動には性差が存在していることは知られている（24, 25）ため、今回の結果はこれに留意して解釈する必要がある。しかし、性差は年齢や基礎疾患に比較すると与える影響は小さいとも考えられている。

(5) SDNN低下の病的意義や個人差に対する解釈

今回観察された健常者のSDNN低下について、その病的意義については、明確なエビデンスはまだ存在しない。SDNNの低下に影響する因子は心理的ストレスのみならず、糖尿病や心筋梗塞などの基礎疾患、体位や肥満など多岐にわたるが、少なくとも本研究において、心理的ストレスのみで有意に心拍変動が抑制されることが示唆された。

ただし、今回観察された心拍変動解析値は個人差が大きく、例えばSDNNでは終日低値をとるもの、あるいは高値をとるものもあった。本研究結果は複数の研究参加者にみられる傾向を表している点には注意が必要である。

したがって、心拍変動を短時間の測定で評価することや、本研究の結果から直ちに明確な基準値を設定してストレス状態を規定することは推奨されない。

一方で、実験1の結果から、複数回かつ長時間の測定では一定の再現性を伴う安定した測定値が得られた。これらのことから、心拍変動の解釈は個人にあわせて柔軟に行うことが望ましい。

7-5. 今後の発展の方向性について

手術麻酔を受ける患者は、合併症のみならず麻酔薬によって自律神経にさまざまな影響を受ける可能性がある。

心拍変動解析は、麻酔科学領域においても様々な可能性が潜在していると考えられる。第一に、全身麻酔導入による意識消失は、呼びかけへの応答消失・睫毛反射の消失・心拍数や血圧低下によって定性的に評価している。脳波による就眠判定も行われるが解析に15秒程度かかるうえ、就眠前は眼球運動による筋電図がアーチファクトとなり正確に測れないケースもある。また、全身状態不良や意識障害患者では従来の鎮静評価では覚醒度や生理的ストレスの評価に難渋することも想定される。ここで全身麻酔による自律神経活動の変化に着目すると、心拍変動がこれらの評価において重要な役割を果たす可能性が期待できる。現在のところ、自然睡眠中と覚醒中での迷走神経活動の変化を心拍変動により解析できることが報告されている[49]。第二に、これまで硬膜外麻酔や脊椎麻酔における鎮痛の脊髄レベル高の評価について、現在は氷や針による痛み刺激に対する反応性の消失で判定していたが、交感神経遮断や高位胸髄の心臓神経叢のブロックを心拍変動によって、侵襲なく速やかに判定できるかもしれない。Sakataら[50]は、帝王切開に対する脊髄くも膜下麻酔において、心拍

変動解析が母体低血圧の予測因子となることを報告しており、脊髄くも膜下麻酔が心拍変動解析に与える影響を強く示唆している。第三に、術中の陽圧換気の管理において、過度な気道内圧の上昇は迷走神経反射の誘発や肺外傷の原因となる一方で、不十分な換気は無気肺や高二酸化炭素血症による交感神経刺激の原因となる。これを支持する文献は十分ではないが、HF 成分は気道内圧と関連の深い呼吸性変動に基づいている点（17）に注目すると、気道内圧の調整に心拍変動が活用できる可能性がある。

また、冠虚血や心不全の麻酔管理において、心拍変動のモニタリングにより致死性不整脈や冠動脈攣縮の発症リスクの評価を行ったり、循環血漿量の評価[51]に活用したりすることに役立つ可能性がある。本研究で用いた手法により解析された心拍変動は、今後さまざまな患者への応用を重ねながら、より安全な周術期モニタリングとして発展する可能性があると考えられた。

8. 引用文献

- [1] 松木明知. 華岡青洲による最初の全身麻酔の期日について. 日本医史学雑誌 (日本医史学会). 19(2):193-197, 1973

- [2] 日本の名医: 55:503:華岡青洲. 活. 51(5):78-79, 2009

- [3] Boote F. Surgical operations performed during insensibility produced by the inhalation of sulphuric ether. Lancet. 49(1218):5-8, 1847

- [4] 福山健. ワイヤレス医療機器の道を開いた「生体情報モニタ」開発物語知遊 (日医文化総研). 23:52-63, 2015

- [5] 青柳卓雄, 岸道男, 山口一夫, 渡辺真一. イヤーピース・オキシメーターの改良. 技術と人間 (第 13 回 日本 ME 学会大会資料集). pp90-91, 1974

- [6] Severinghaus JW. Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry. *Anesth Analg.* 105(6):S1-4, 2007.

- [7] Johnson S. The History of Cardiac Surgery. 19:1898-1955, 1970

- [8] Tahara S, Fischer G. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikulärbündel und die Purkinjeschen Fäden. (mit einem Vorwort von L. Aschoff), 1906

- [9] 日本麻酔科学会. 安全な麻酔のためのモニター指針. 2009

- [10] Hattori K, Maeda T, Masubuchi T, Yoshikawa A, Ebuchi K, Morishima K, Kamei M, Yoshitani K, Ohnishi Y. Accuracy and Trending Ability of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System in Patients With Low Cardiac Index. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 31(1):99-104, 2017

- [11] Barker SJ, Badal JJ. The measurement of dyshemoglobins and total hemoglobin by pulse oximetry. *Curr Opin Anaesthesiol.* 21(6):805-810, 2008

- [12] 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013. The Japan Diabetes Society, 2013.

- [13] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 93(5):1043-1065, 1996

- [14] Carr O, de Vos M, Saunders KEA. Heart rate variability in bipolar disorder and borderline personality disorder: a clinical review. *Evid Based Ment Health.* 21(1):23-30, 2018

- [15] Asai T, Koga K, Vaughan R. Respiratory complications associated with tracheal intubation and extubation. *Br J Anaesth* 80:767-775, 1998

- [16] Adnet F, Racine SX, Borron SW, Clemessy JL, Fournier JL, Lapostolle F, Cupa M. A survey of tracheal intubation difficulty in the operating room: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 45:327–332, 2001

- [17] Ludwig C. Beitrage zur Kenntniss des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortesysteme. *Arch Anat Physiol Leipzig* 13:242–302, 1847

- [18] Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AB, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248:H151–153, 1985

- [19] Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 67:199–204, 1991

- [20] Sands KEF, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH Jr, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 79:76-82, 1989

- [21] Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 59(4):256-262 1987

- [22] Istenes I, Körei AE, Putz Z, Németh N, Martos T, Keresztes K, Kempler MS, Erzsébet VO, Vargha P, Kempler P. Istenes I, Körei AE, Putz Z, Németh N, Martos T, Keresztes K, Kempler MS, Erzsébet VO, Vargha P, Kempler P. Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. *Diabetes Metab Res Rev.* 30(4):305-312, 2014

- [23] Abad C, Kobal R, Kitamura K, Gil S, Pereira L, Loturco I, Nakamura F. Heart rate variability in elite sprinters: effects of gender and body position. *Clin Physiol Funct Imaging.* 37(4):442-447, 2017

- [24] Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 64:288-310, 2016
- [25] Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol.* 24(7):1700-1707, 1994
- [26] Ogliari G, Mahinrad S, Stott DJ, Jukema JW, Mooijaart SP, Macfarlane PW, Clark EN, Kearney PM, Westendorp RG, de Craen AJ, Sabayan B. Resting heart rate, heart rate variability and functional decline in old age. *CMAJ.* 187(15):E442-449, 2015
- [27] Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration – a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 10:57-64, 2017

- [28] Castaldo R, Melillo P, Bracale U, Caserta M, Triassi M, Pecchia L. Acute mental stress assessment via short term HRV analysis in healthy adults: A systematic review with meta-analysis. *Biomedical Signal Processing and Control* 18:370-377, 2015
- [29] Umetani K, Singer DH, McCrory R, Atkinson M. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *JACC.* 31(3):593-601, 1998.
- [30] O'Brien IA, O'Hare P, Corrall RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J.* Apr 55(4):348-354, 1986
- [31] 株式会社NTTドコモ, 東京大学医学部附属病院. 「クラウド型12誘導心電図伝送システム」をドコモより商用提供開始, -ドコモと東大病院による共同研究成果-, 報道発表資料. 2015

- [32] Cooley JW, Turkey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation* 19:297-301, 1965
- [33] Penaz J. Mayer waves: History and methodology. *Automedica* 2:135-141, 1978
- [34] Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30:183-196, 1993
- [35] Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation, I: canine atrial rate response. *Am J Physiol* 256:H142-152, 1989
- [36] Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* Jan:248(1 Pt 2) H151-153, 1985

- [37] Morfeld M, Petersen C, Krüger-Bödeker A, von Mackensen S, Bullinger M. The assessment of mood at workplace – psychometric analyses of the revised Profile of Mood States (POMS) questionnaire. Psychosoc Med:4 Doc 06, 2007
- [38] McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Manual for the Profile of Mood States. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service, 1971
- [39] Heuchert JP, McNair MM. Profile of Mood States Second Edition. 2012
- [40] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplant Mar 48(3):452-458, 2013
- [41] 厚生労働省労働基準局安全衛生部 労働衛生課産業保健支援室, 改正労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度について

- [42] Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* Feb:20(4):26, 2013
- [43] 早野順一郎. 循環器疾患と自律神経機能, 心拍変動による自律神経機能解析(医学書院). 72-109, 1996
- [44] Terakado A, Matsushima E. Work stress among nurses engaged in palliative care on general wards. *Psychooncology* Jan 24(1):63-69, 2015
- [45] Yasuda N, Shingu C, Miyagawa H, Mori M, Kitano T, Noguchi T. Assessment of anesthesiologist's stress of working overnight using profile of mood states. *Masui* Jun 57(6):764-767, 2008
- [46] Flórez G, Vila XA, Lado MJ, Cuesta P, Ferrer V, García LS, Crespo MR, Pérez M. Diagnosing Psychopathy through Emotional Regulation Tasks: Heart Rate Variability versus Implicit Association Test. *Psychopathology*. 50(5):334-341, 2017

- [47] Dimitriev DA, Saperova EV, Dimitriev AD. State Anxiety and Nonlinear Dynamics of Heart Rate Variability in Students. PLoS One. 25;11(1):e0146131, 2016

- [48] Tyagi A, Cohen M, Reece J, Telles S, Jones L. Heart Rate Variability, Flow, Mood and Mental Stress During Yoga Practices in Yoga Practitioners, Non-yoga Practitioners and People with Metabolic Syndrome. Appl Psychophysiol Biofeedback. 41(4):381-393, 2016

- [49] Balasubramanian K, Harikumar K, Nagaraj N, Pati S. Vagus Nerve Stimulation Modulates Complexity of Heart Rate Variability Differently during Sleep and Wakefulness. Ann Indian Acad Neurol. 20(4):403-407, 2017

- [50] Sakata K, Yoshimura N, Tanabe K, Kito K, Nagase K, Iida H. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section by altered heart rate variability induced by postural change. Int J Obstet Anesth. 29:34-38, 2017

- [51] Elstad M, Walløe L. Heart rate variability and stroke volume variability to detect central hypovolemia during spontaneous breathing and supported ventilation in young, healthy volunteers. *Physiol Meas.* 36(4):671–681, 2015

9. 謝辞

本研究実施にあたり，直接ご指導をいただきました，東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター 山田教授をはじめ，朝元先生・笠原先生・橋本先生・大辻先生・伊藤先生，そして研究にご参加いただきました臨床研修医のみなさまに心より感謝申し上げます．

また，平常の手術室における麻酔科研修医の勤務環境の調整にご配慮いただきました手術室のすべてのスタッフの皆様にもあわせて厚く御礼申し上げます．