

公益財団法人 お酒の科学財団
2021 年度 最終報告書

代表 研究者	氏 名	山川 俊貴	
	所属機関 役職	奈良先端科学技術大学院大学 情報科学領域 客員教授 (助成開始時：熊本大学 大学院先端科学研究部 准教授)	
研究領域 特定研究領域			
研究課題名 ウェアラブル自律神経モニタによる酩酊状態アラート IoT システムの開発			
助成期間		2021 年 4 月～2023 年 3 月	
共同研究者			
氏 名		所属機関および役職	担当分野
藤原 幸一		名古屋大学 大学院工学研究科・准教授	生体データ解析
久保 孝富		奈良先端科学技術大学院大学・特任准教授	神経内科医、生体数理モデル
池田 和司		奈良先端科学技術大学院大学・教授	機械学習、神経科学

研究実績の概要

研究初年度においては、飲酒による自律神経変化によって変化が生じる心拍数変動(HRV)指標の探索と、その指標の変化と名程度の相関性を明らかにする目的で、健常成人被験者 30 名程度に対する飲酒試験を熊本大学大学院先端科学研究部等倫理委員会の承認(第 H26-1)に承認された方法で実施した。

まず、事前に飲酒習慣や既往歴などを尋ねるアンケートおよび Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)をもちいてアルコール依存や関連する疾患の既往を除外すべく被験者をスクリーニングした。飲酒実験では 30 分ごとに神経学的検査を含む休息期間を挟み、被験者の飲酒慣行に沿った酒類・酒量を接種させ、先行研究で提案された呼気中アルコール濃度による酩酊度を分類した。実験中は常時当研究室で開発したウェアラブル HRV 計測デバイスを装着し、専用スマートフォンによりリアルタイム HRV 解析を実施した。神経学的検査においては重心奇跡測定、片足立位検査、数唱、Glasgow Coma Scale(GCS)による評価を実施し、実験前後で POMS2 による気分尺度評価も実施した。

データ解析では、安静時 5 分間、および各神経学的検査開始直前の 5 分間の各 HRV 指標の平均をそれぞれ算出し、解析に用いた。酩酊度と各 HRV 指標の相関を確認するために、呼気中アルコール濃度の各測定結果および重心軌跡測定結果と各 HRV 指標平均値で被験者ごとに相関分析を行った。相関分析では、スピアマン順位相関係数の無相関検定を行い、有意水準は 5%とした。

その結果、先行研究にて酩酊時の変化が表出すると示唆された副交感神経系指標(RMSSD、pNN50、HF)について、呼気中アルコール濃度については 28 名中 10 名でいずれかの指標に有意な強い相関(相関係数絶対値が 0.7 以上)が見られ、重心軌跡についても 28 名中 9 名でいずれかの指標に有意な強い相関が見られることが明らかとなった。

一方、実験時間が短く(飲酒終了が早く)神経学的検査の回数が 2 回以下と少ないことにより相関分析ができなかった被験者(≡極端に酒に弱い人)は 4 名おり、また飲酒して十分に呼気中アルコール濃度が上昇しても神経学的検査にも心拍数変動指標にも変化がほとんどない被験者(≡極端に酒に強い人)が 3 名であったことから、酒に極端に弱すぎず、かつ適度に酩酊変化が現れ爽快期・ほろ酔い期を維持できる被験者における心拍変動解析が、酩酊度推定に適していることが示唆された。

そこで研究 2 年度目においては、酒に弱いと自己申告する被験者を除外し、かつ飲酒習慣における飲酒時間が 1 時間を上回る被験者にて実験を拡大することとした。左記の健常者 20 名において前記同様の実験を実施し、飲酒前後での有意差検定を行った結果、LF/HF 以外のすべての HRV 指標で有意な差があり、また、爽快期とほろ酔い期での有意差検定を行った結果、外れ値補間処理を行った RRI である RRI_{mod} および LF に有意な差があった。一方、ほろ酔い期と酩酊初期での有意差検定を行った結果、いず

れの指標においても有意な差はなかった。また、被験者ごとの相関分析を行った結果、呼気中アルコール濃度と **RRImod** において相関が有意である被験者の割合が全体の **60%** と最も多く、呼気中アルコール濃度と副交感神経系指標の **RMSSD**、**HF** において相関が有意である被験者の割合がそれぞれ全体の **35%**、**30%** であった。一方、交感神経系指標である **LF/HF** は相関が有意であった被験者の割合が全体の **5%** であった。よって、飲酒による酪酐推移は心拍間隔と最も相関があり、交感神経の活動を反映している **HRV** 指標よりも副交感神経の活動を反映している **HRV** 指標と相関があることが示された。

本文

1. 研究開始当初の背景

適度な量の飲酒には、円滑なコミュニケーションのサポートやストレスの緩和、血行促進といった利点があることは広く知られている。今田らは、20歳から59歳までの習慣的アルコール飲用者および非習慣的アルコール飲用者500名を対象に行った調査により、習慣的アルコール飲用者は非アルコール飲用者よりも幸福感が高かったことを報告している[1]。しかし、短時間における大量の飲酒は、血中のアルコール濃度を急激に上昇させ、急性アルコール中毒を招くこともあり、呼吸困難や最悪の場合は死につながる[2]。急性アルコール中毒による救急搬送者数は平成27年が1万人以下だったのに対して、平成28年以降は1万人以上となっており、年々増加している[3]。飲酒による健康問題に対しては様々な注意喚起がされているが、それらの警告だけでは飲酒による健康問題は改善されないと考えられる。

アルコール摂取と自律神経系の関係については、これまでに様々な研究が行われてきた。湯浅らは、お酒を多く飲める人と多くは飲めない人との間では、交感神経や副交感神経活動の変化が異なることを報告している[4]。Koskinenらは、健康な男性18人を対象にアルコール摂取前および摂取後60分間の心電図を記録し、アルコール摂取前後の心拍変動指標を比較した。この実験において到達した最大血中アルコール濃度は0.7%であった。解析を行った結果、低周波数成分(LF)の上昇および高周波数成分(HF)の低下が見られたことから、アルコール摂取による交感神経の活性化および副交感神経の低下を示している[5]。この他にも複数の研究が、アルコールを摂取することにより副交感神経を反映している心拍変動指標が低下するという報告をしている[6-9]。また、交感神経を反映している心拍変動指標が上昇するという報告もある[8-9]。以上の通り、過去の複数の研究がアルコール摂取による酩酊状態が心拍変動解析による交感神経系指標の上昇ならびに副交感神経系指標の低下として観測できることを示している。

2. 研究の目的

前述の通り複数の先行研究が心拍変動解析を用いることにより飲酒による酩酊状態を観測できることを示している。しかし、先行研究はいずれもオフライン解析によるもので即時性がない。また、時間推移する酩酊状態と心拍変動との相関関係を示すモデルも明らかにしていない。リアルタイムで心拍変動を計測し、解析することで酩酊状態推移を観測することができれば、酩酊極期に至る前に飲酒中止、飲水を促すことができ、飲酒による急性期的健康憎悪を防ぐことができると考えられる。

本研究では、健常成人を対象に、申請者が開発したウェアラブルデバイスを用いた心拍変動の計測・解析を行うことで飲酒中の心拍変動データを収集し、並行して間欠的に神経学的検査および呼気中アルコール濃度の測定を実施することによって、収集した心拍変動データをもとに飲酒中の心拍変動の変化から酩酊度を明らかにする方法を探索す

するために、被験者ごとに呼気中アルコール濃度の各測定結果と各 HRV 指標平均値で相関分析を行った。相関分析では、スピアマン順位相関係数の無相関検定を実施した。

飲酒により各 HRV 指標が変化するかを確認するために、各 HRV 指標平均値を用いて飲酒前後で対応ありのノンパラメトリック検定であるウィルコクソン符号付き順位検定を行った。また、各 HRV 指標によって酔いの程度を判別できるかを確認するために、各 HRV 指標平均値を用いて爽快期とほろ酔い期、ほろ酔い期と酩酊初期でそれぞれ、対応なしのノンパラメトリック検定の 1 つであるマンホイットニーの U 検定を実施した。相関分析および有意差検定では、有意水準を 5 % とした。

4. 研究成果

下表に呼気中アルコール濃度の測定結果でラベリングした飲酒中における酩酊度別のデータ数を示す。30 分の飲酒区間の各データを 1 つとしており、飲酒区間の総データ数は 69 となった。飲酒中止理由の内訳は、呼気中アルコール濃度が 0.75 mg/l を超えたため中止した被験者が 0 名、片脚立位検査の姿勢維持可能時間が 30 秒未満であったため中止した被験者が 3 名、被験者の申告により中止した被験者が 17 名であった。

表 1：酩酊度別のデータ数

酔いの区分	データ数
爽快期末満	1
爽快期	23
ほろ酔い期	39
酩酊初期	6
酩酊期	0

下図に特徴的な心拍変動データのプロット結果を示す。図中の赤いラインは飲酒開始時を示している。図 2 では被験者は飲酒開始後に副交感神経系指標の RMSSD、pNN50、HF が低下していることがわかる。図 3 では、被験者は飲酒開始後に前図と同様に副交感神経系指標の RMSSD、pNN50、HF が低下していることがわかるが、その低下がより急峻である。本実験では、このように低下の度合いに個人差はあるが、アルコール摂取により副交感神経系指標が低下することが観測できた。この結果は、先行研究と同様の結果であった。

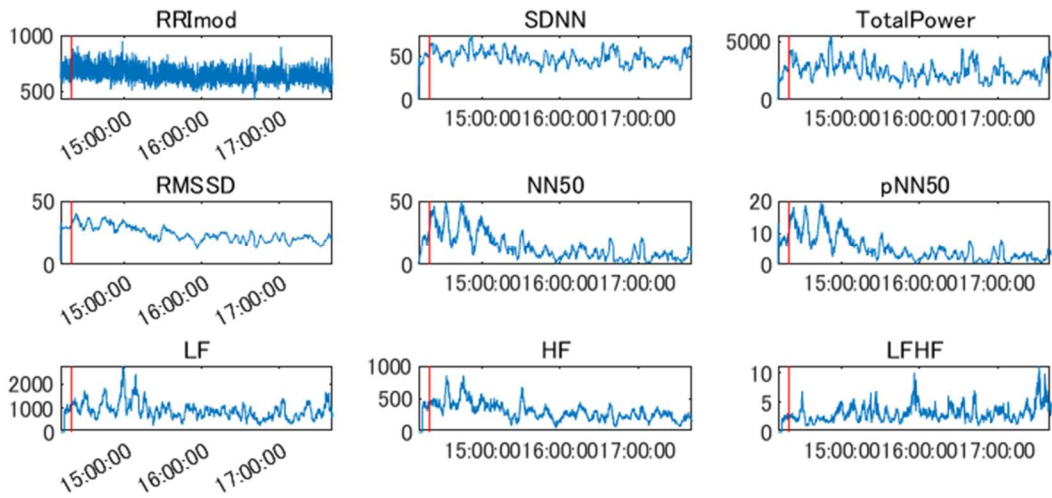


図 2：特徴的な HRV 変化(その 1)

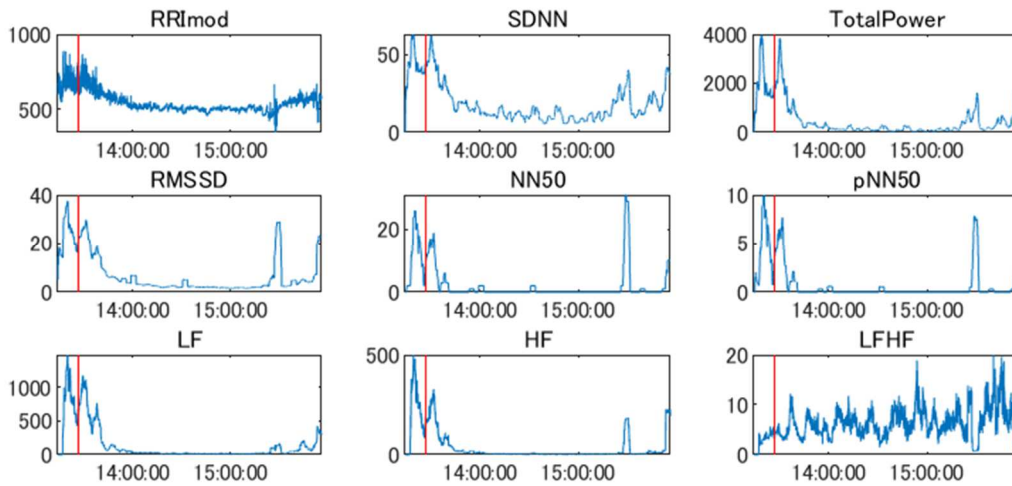


図 3：特徴的な HRV 変化(その 2)

次に安静時と飲酒開始 30 分後の各 HRV 指標における有意差検定結果を示す。

表 2：安静および飲酒開始後 30 分における各 HRV 指標の有意差検定

HRV 指標	状態	平均±標準偏差	有意差 ($\alpha=0.05$)
RRImod	安静時	672.4 ± 69.9	あり
	飲酒時	625.5 ± 69.8	
SDNN	安静時	47.6 ± 17.3	あり
	飲酒時	40.5 ± 16.8	
Total Power	安静時	2585.4 ± 2441.2	あり
	飲酒時	1944.3 ± 1815.5	

RMSSD	安静時	26.7 ± 23.2	あり
	飲酒時	19.6 ± 16.1	
NN50	安静時	14.9 ± 22.0	あり
	飲酒時	11.0 ± 21.4	
pNN50	安静時	6.3 ± 10.4	あり
	飲酒時	4.5 ± 9.5	
LF	安静時	946.9 ± 673.4	あり
	飲酒時	734.5 ± 748.2	
HF	安静時	354.8 ± 627.2	あり
	飲酒時	241.7 ± 396.2	
LF/HF	安静時	4.7 ± 2.3	なし
	飲酒時	5.0 ± 1.9	

また、呼気中アルコール濃度に基づく酔酩度にもとづき、爽快期とほろ酔い期を比較した有意差検定結果は下表の通りとなった。

表 3 : 各 HRV 指標について爽快期とほろ酔い期を比較した有意差検定

HRV 指標	状態	平均±標準偏差	有意差 ($\alpha=0.05$)
RRImod	爽快期	609.5 ± 58.6	あり
	ほろ酔い期	562.8 ± 97.3	
SDNN	爽快期	35.5 ± 14.7	なし
	ほろ酔い期	29.8 ± 18.9	
Total Power	爽快期	1496.1 ± 1115.2	なし
	ほろ酔い期	1279.3 ± 1866.2	
RMSSD	爽快期	14.8 ± 9.1	なし
	ほろ酔い期	14.0 ± 18.0	
NN50	爽快期	6.3 ± 10.9	なし
	ほろ酔い期	7.2 ± 21.6	
pNN50	爽快期	2.3 ± 4.2	なし
	ほろ酔い期	3.1 ± 10.0	
LF	爽快期	540.7 ± 427.6	あり
	ほろ酔い期	429.1 ± 744.4	
HF	爽快期	157.1 ± 175.8	なし
	ほろ酔い期	161.8 ± 436.0	
LF/HF	爽快期	5.9 ± 3.9	なし

	ほろ酔い期	5.8 ± 3.3	
--	-------	-----------	--

上記について、ほろ酔い期と酩酊初期とを比較した結果は以下の通りであった。

表 4：各 HRV 指標についてほろ酔い期と爽快期を比較した有意差検定

HRV 指標	状態	平均±標準偏差	有意差 (α=0.05)
RRImod	ほろ酔い期	562.8 ± 97.3	なし
	酩酊初期	584.1 ± 64.3	
SDNN	ほろ酔い期	29.8 ± 18.9	なし
	酩酊初期	36.0 ± 16.0	
Total Power	ほろ酔い期	1279.3 ± 1866.2	なし
	酩酊初期	1594.7 ± 1488.1	
RMSSD	ほろ酔い期	14.0 ± 18.0	なし
	酩酊初期	19.0 ± 20.2	
NN50	ほろ酔い期	7.2 ± 21.6	なし
	酩酊初期	10.1 ± 21.7	
pNN50	ほろ酔い期	3.1 ± 10.0	なし
	酩酊初期	3.9 ± 8.5	
LF	ほろ酔い期	429.1 ± 744.4	なし
	酩酊初期	440.4 ± 470.3	
HF	ほろ酔い期	161.8 ± 436.0	なし
	酩酊初期	192.4 ± 340.4	
LF/HF	ほろ酔い期	5.8 ± 3.3	なし
	酩酊初期	4.3 ± 1.7	

下図に、相関分析の結果、呼気中アルコール濃度と各 HRV 指標において、強い相関があった被験者数および相関が有意であった被験者数、相関が有意であった割合を示す。

表 5：呼気中アルコール濃度と各 HRV 指標における相関分析結果

HRV 指標	強い相関があった被験者数 (人)	相関が有意であった被験者数 (人)	全被験者に対して相関が有意であった割合 (%)
RRImod	13	12	60.0
SDNN	8	7	35.0

Total Power	7	6	30.0
RMSSD	8	7	35.0
NN50	5	2	10.0
pNN50	5	2	10.0
LF	11	8	40.0
HF	10	6	30.0
LF/HF	1	1	5.0

5. 結果に対する考察・結論

飲酒前後において LF/HF 以外のすべての HRV 指標で有意な差があることが示され、当該実験においても飲酒は自律神経活動に影響を及ぼし、それを HRV 指標によってとらえられることが再検証できた。

爽快期とほろ酔い期においては RRI_{mod} および LF に有意差があった一方、ほろ酔い期と酩酊初期においてはいずれの指標においても有意な差はなかった。ほろ酔い期、酩酊初期とラベリングしたデータ数はそれぞれ 39、6 であり 2 群のサンプルサイズの差が大きいことは念頭に置くべきだが、自律神経変化をきたす酩酊度には制限がある可能性が示唆された。

また、ほろ酔い期と酩酊初期の各 HRV 指標の平均値を比較すると、RRI_{mod} や副交感神経系指標の RMSSD、HF といった指標において、より酔いが深い酩酊初期のほうがほろ酔い期よりも値が大きくなっている。

各 HRV 指標と呼気中アルコール濃度との相関分析においては、呼気中アルコール濃度と RRI_{mod} において相関が有意である被験者が最も多く、その割合は全体の 60 %であった。呼気中アルコール濃度と副交感神経系指標の RMSSD、HF において相関が有意である被験者の割合はそれぞれ 35 %、30 %であった。同様に高い相関を有する SDNN は副交感神経活性に加え交感神経系も反映するとされている。これら 4 指標は前年度の実験においても 31%、28%、24%、24%(RRI_{mod}、RMSSD、HF、SDNN)と相関有意の割合が上位の 4 指標であったため、これら指標を統合的に分析することが有用であると考えられる。

6. 今後の展望

研究機関を通じて得られた 50 名の実験データの後ろ向き解析により、神経学的酩酊を呈する直前に変化が生じる指標をさらに探索しつつ、当該指標の被験者間差をノーマライズしつつ酔いの変化をモデル化する数理生物学的手法や、神経学的酩酊の表出を予測する機械学習的手法について検討する。特に後者の予測手法においては、当該研究チームで実施する他の研究(心拍数変動を用いた熱中症アラートの開発)において奏功した

ニューラルネットワークの一種であるオートエンコーダ(図 4)を用いた手法の応用などを検討する。

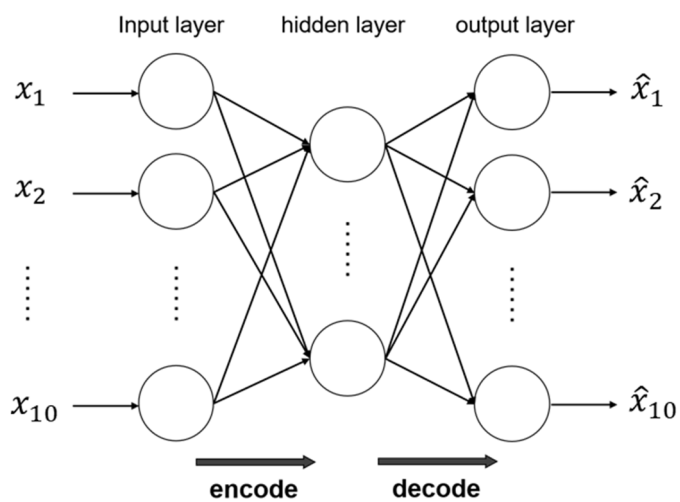


図 4 : オートエンコーダ

さらにこれらの手法を用いて実際に酔いの変化を観測する前向研究を実施し、実際の酩酊状態の変化とモデル化した酔いとの誤差検証や、酩酊予測手法の感度・特異度や偽陽性頻度を検証するなどして、提案手法の有効性を明らかにする。

引用文献

- [1] 今田純雄, 伊豆英恵, 松丸克己,他, “習慣的飲酒と幸福感・健康との関連”, 日本心理学会第77回大会, 2013.
- [2] 松下幸生, “お酒のメリット・デメリット”, https://www.suntory.co.jp/arp/merit_demerit/, (株)サントリー, 2023年1月7日閲覧.
- [3] 東京消防庁, “他人事ではない「急性アルコール中毒」～正しいお酒の飲み方で, 楽しい時間を～”, <https://www.tfd.metro.tokyo.lg.jp/lfe/kyuu-adv/201312/chudoku/>, 2023年1月7日閲覧.
- [4] 湯浅知子, 清川良文, 若井芳則, “心拍変動から見た「酔い」の評価”, 日本醸造協会誌, vol.99, no.3, pp.179-188, 2004.
- [5] Koskinen P, Virolainen J, Kupari M, “Acute alcohol intake decreases short-term heart rate variability in healthy subjects”, *Clinical Science*, vol.87, no.2, pp.225-230, 1994.
- [6] Gonzalez J.G, Llorens A.M, Novoa et al., “Effect of acute alcohol ingestion on short-term heart rate fluctuations”, *Journal of Studies on Alcohol*, vol.53, no.1, pp.86-90, 1992.
- [7] Vaschillo E.G, Bates M.E, Vaschillo B, et al., “Heart rate variability response to alcohol, placebo, and emotional picture cue challenges : effects of 0.1-Hz stimulation”, *Psychophysiology*, vol.45, no.5, pp.847-858, 2008.
- [8] Spaak J, Tomlinson G, McGowan C.L, et al., “Dose-related effects of red wine and alcohol on heart rate variability”, *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol.298, no.6, pp.H2226-H2231, 2010.
- [9] Nishimura F.T, Fukunaga T, Kajiura H, et al., “Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardiovascular and endocrine responses to alcohol in young Japanese subjects”, *Autonomic Neuroscience*, vol.102, no.1-2, pp.60-70, 2002.

特記事項

<論文発表>

なし

<学会発表>

なし

<図書発表>

なし

<産業財産権>

なし