

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する  
客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成

## 種々の疲労状態における酸化ストレス値／抗酸化力値の評価

分担研究者 野島 順三（山口大学大学院医学系研究科教授）

### 研究要旨

現在の我が国における疲労診断基準は主観的な症状を基にした操作的診断法であり、疲労状態を客観的に評価できる臨床検査診断法の確立は急務の課題である。本研究では、①慢性疲労症候群患者（CFS）、②産業疲労者、③健常人精神作業負荷モデルを対象に、酸化ストレス値／抗酸化力値による病的疲労状態の客観的評価法の有用性を検討した。臨床症候により診断が確定したCFS患者303名を対象に酸化ストレス値／抗酸化力値の評価を実施した結果、酸化ストレス値の増加とともに、それを制御するための抗酸化力値が低下しており、酸化ストレス度の亢進が長期間続くことが慢性疲労の病態形成に強く関連している可能性が示唆された。一方、産業疲労モデルとしてNEC関連会社に勤務するコンピュータープログラマー24名を対象に激勤務時における酸化ストレス値／抗酸化力値の評価を行った結果、産業疲労者では、激勤務により酸化ストレス値が急激に増加するが抗酸化力値が基準値を保っていた。さらに、健常人ボランティア延べ24名にコンピューター化したクレッペリン試験を3時間実施し、精神作業負荷前後における酸化ストレス度の評価を行った結果、一過性に酸化ストレス値が増加するが抗酸化力値も同時に増加しており、酸化ストレス度の亢進を制御していた。このように酸化ストレス値と抗酸化力値の評価は、病的疲労状態を客観的に定量できるとともに、治療効果の判定や予後の推測にも有用であると思われる。

### A. 研究目的

生命維持のために体内に取り込まれた酸素は、エネルギー代謝過程においてスーパーオキシドから過酸化水素、さらにはヒドロキシラジカルを経て $H_2O$ となる。しかし、全ての酸素が $H_2O$ になるわけではなく、数%が化学反応性の強い活性酸素（フリーラジカル）として残存する。体内で発生した活性酸素の多くは内因性および外因性の抗酸化物質により無害化されるが、生体内の抗酸化能力を超える過剰な活性酸素が発生し、バランスが崩れて酸化に傾いた状態を酸化ストレスという。酸化ストレス度の亢進は、脂質、タンパク質、酵素、DNAを酸化変性させ、細胞や組織を障害することにより、老化を促進するのみならず各種生活習慣病など多くの疾患形成

に関連しており、病的疲労状態を客観的に評価できる可能性が考えられる。

本研究では、①慢性疲労症候群患者（CFS）、②産業疲労者、③健常人精神作業負荷モデルを対象に、酸化ストレス値／抗酸化力値による病的疲労状態の客観的評価法の有用性を検討した。

### B. 研究方法

①CFS患者303名、②産業疲労者24名、③健常人精神作業負荷モデル延べ24名、④健常人312名を対象に、d-ROMs test / BAP testを用いた酸化ストレス／抗酸化力の評価を行った。

（倫理面への配慮）

すべての被験者には倫理委員会で承認された説明文を用いて説明し同意書を取得して測定を

実施した。被験者のプライバシー確保に関する対策としては、血清検体は連結可能な匿名化（通し番号）にて取り扱い、山口大学研究棟のフリーザーに施錠して保管している。被験者情報および研究結果は外部と接続しないコンピューターにExcelファイル形式で入力し、研究実施責任者が外部に漏洩しないように厳重に管理している。

## C. 研究結果

### 1. 健常人における基準範囲の設定

生活習慣問診調査による一次除外基準（喫煙習慣・大量の飲酒習慣・メタボリックシンドローム・妊娠中および分娩後1年以内・慢性疾患で服薬中・過剰の残業習慣）をクリアーし、一般臨床検査値に異常を認めなかった健常人312名（女性164名、男性148名、平均年齢 $36.7 \pm 8.8$ 歳）を対象に酸化ストレス値と抗酸化力値の基準範囲を設定した。酸化ストレス値の基準範囲（mean  $\pm$  2SD）は $286.9 \pm 100.2$  unitであり、女性は男性に比較して有意に高いこと、さらに加齢により酸化ストレス値が上昇することを明らかにした。一方、抗酸化力値の基準範囲は $2541 \pm 122 \mu\text{mol/L}$ （mean  $\pm$  2SD）で、性差および年齢差は認められなかった。さらに、酸化ストレス度の指標となるOxidative stress ratio（酸化ストレス値  $\div$  抗酸化力値  $\times 8.85$ ）の健常基準範囲は、 $1.00 \pm 0.344$ （mean  $\pm$  2SD）であった。

### 2. CFS患者における酸化ストレス度

臨床症候により診断が確定したCFS患者303名を対象に酸化ストレス値/抗酸化力値の評価を実施した結果、CFS群の酸化ストレス値は $328.8 \pm 81.3$  unit（mean  $\pm$  SD）と健常基準範囲に比較して明らかな高値を示した（図1）。一方、CFS群の抗酸化力値は、 $2508 \pm 102.6 \mu\text{mol/L}$ と健常基準範囲より有意に低下していた（図2）。

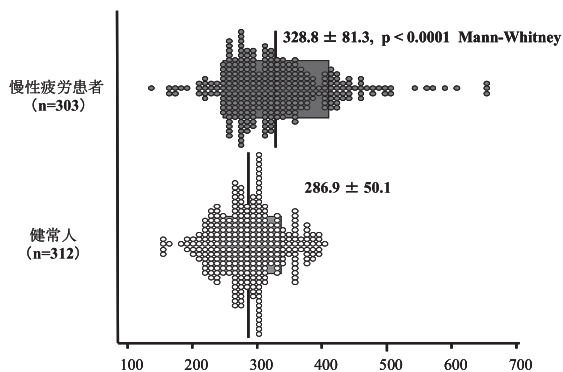


図1. 慢性疲労患者における酸化ストレス値

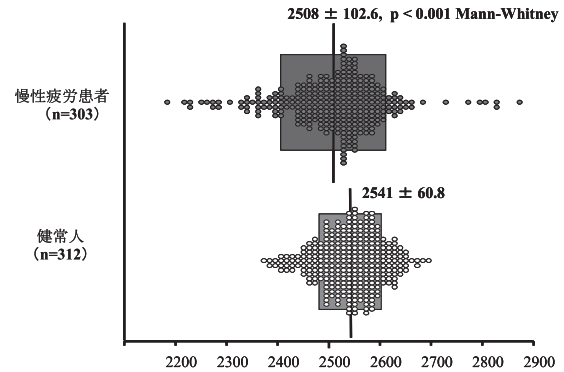


図2. 慢性疲労患者における抗酸化力値

さらに、CFS患者の重症度を示すPerformance Statusレベルと酸化ストレス度を示すOxidative stress ratioとの関係を統計学的に解析した結果、疲労状態の重症度に相関してOxidative stress ratioは増加していた（図3）。

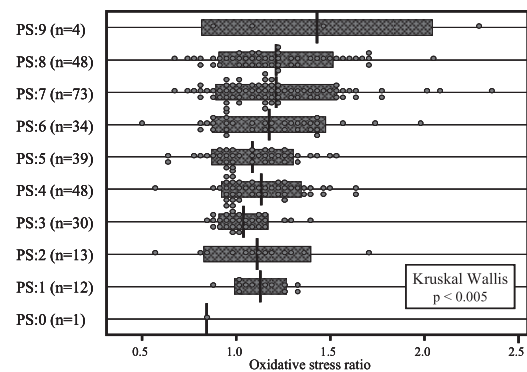


図3. Performance Statusレベルと酸化ストレス度の関係

### 3. 疲労者における酸化ストレス度

NEC関連会社に勤務するコンピュータープログラマー（24名）を対象に、激勤務時における酸化ストレス度の評価を実施した結果、酸化ストレス値は $410.0 \pm 67.0$  unitと基準範囲に比較して明らかな高値を示した（図4）。一方、抗酸化力値は、 $2527 \pm 115.5 \mu\text{mol/L}$ と健常基準値と有意な差を認めなかった（図5）。また、Oxidative stress ratioは酸化ストレス値の急激な増加を反映して $1.44 \pm 0.46$ と顕著に増加していた。

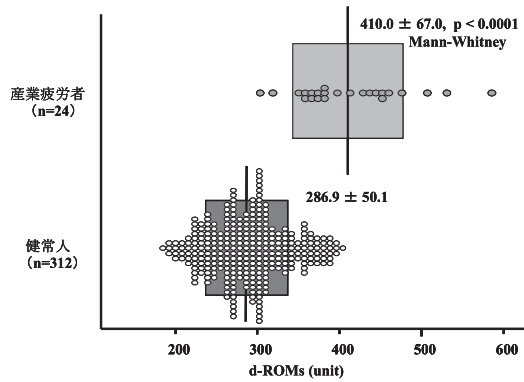


図4. 産業疲労者における酸化ストレス値の評価

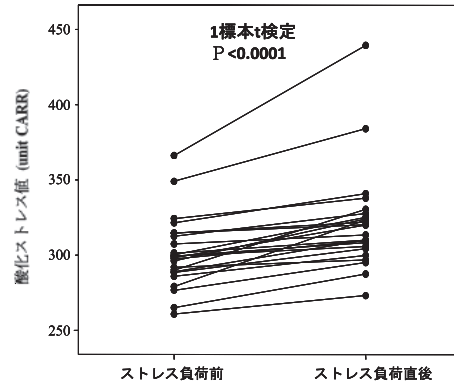


図6. 一過性のストレスにおける酸化ストレス値の評価

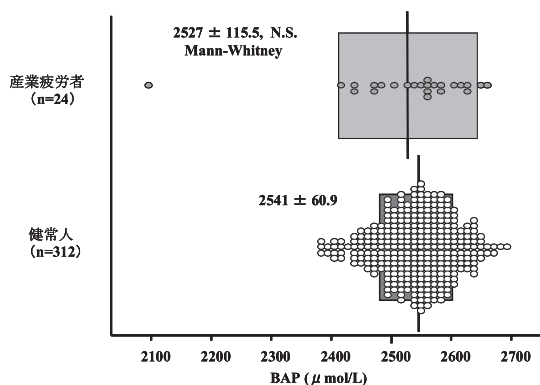


図5. 産業疲労者における抗酸化力値の評価

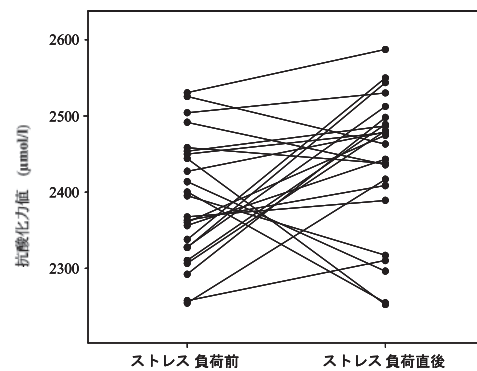


図7. 一過性のストレスにおける抗酸化力値の評価

#### 4. 健常人精神作業負荷前後における酸化ストレス度

健常人ボランティア（延べ24名）にコンピューター化したクレペリン試験を3時間実施し、精神作業負荷前後における酸化ストレス度の評価を行った結果、酸化ストレス値は精神作業負荷前の $301.3 \pm 47.2$  unit比較して精神作業負荷後では $321.2 \pm 66$  unitと有意に増加していた（図6）。一方、抗酸化力値も精神作業負荷前の $2389.6 \pm 162.4 \mu\text{mol/L}$ に比較して精神作業負荷後では $2438.8 \pm 185.8 \mu\text{mol/L}$ と有意に増加していた（図7）。その結果、酸化ストレス度を表すOxidative stress ratioは精神作業負荷前の $0.999 \pm 0.07$ に比較して精神作業負荷後では、 $1.045 \pm 0.11$ と僅かな上昇にとどまった（図8）。

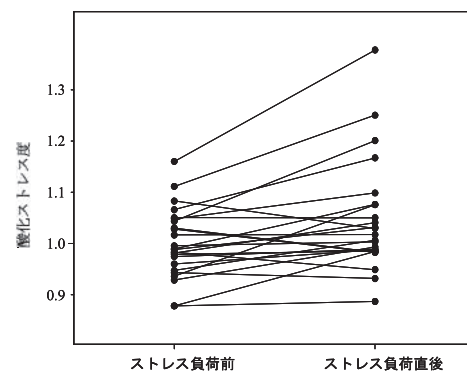


図8. 一過性のストレスにおける酸化ストレス度の評価

#### D. 考察

CFS患者では、酸化ストレス値の増加とともに、それを制御するための抗酸化力値が低下しており、酸化ストレス度の亢進が長期間続くことにより病的疲労状態に陥るとされる。一方、産業疲労者では、激勤務により酸化ストレス値が急激に増加するが抗酸化力値が基準値を保持しており、休息することにより酸化ストレス度が改善されると推測される。さらに、健常者では、

精神作業負荷により一過性に酸化ストレス値が増加するが抗酸化力値も同時に増加しており、酸化ストレス度の亢進を制御していることがわかった。このように酸化ストレス値と抗酸化力値の評価は、病的疲労状態を客観的に定量できるとともに、治療効果の判定や予後の推測にも有用であると思われる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

野島順三、宮川真由美、児玉麻衣、本木由香里、常岡英弘、市原清志、日野田裕治. 自動分析装置BM-1650による酸化ストレス度の測定. 医学検査59 (3) : 199-207, 2010

### 2. 学会発表

野島順三、常岡英弘. 疲労と酸化ストレス. 第6回日本疲労学会学術集会シンポジウムⅢ「疲労の客観的な評価」2010年6月25-26日 (大阪)

常岡英弘、野島順三. 健常人および慢性疲労症候群患者における酸化ストレス度. 第6回日本疲労学会学術集会 2010年6月25-26日 (大阪)

本木由香里、野島順三、常岡英弘、児玉麻衣、宮川真由美. 自動分析装置BM-1650による酸化ストレス度の測定. 第43回中国四国医学検査学会 2010年11月6日 (松江)