

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（神経・筋疾患分野）
（分担）研究年度終了報告書

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

CFS患者における酸化ストレス、抗酸化力の評価

研究分担者 野島 順三（山口大学大学院医学系研究科 教授）

研究要旨

酸化ストレス値・抗酸化力値測定による慢性疲労症候群患者の客観的診断
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法の確立は急務の課題である。本研究では、臨床症候により慢性疲労症候群患者（CFS）と診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人398名を対象に酸化ストレス値（Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds: d-ROMs）・抗酸化力値（Biological Antioxidant Potential: BAP）・酸化ストレス度（Oxidation Stress Index: OSI）測定の有用性を検証した。その結果、CFS群の酸化ストレス値は 319.3 ± 73.9 unit（mean \pm SD）と一般住人の 288.2 ± 52.0 に比較して有意に高かった。一方、CFS群の抗酸化力値は、 $2465.0 \pm 180.6 \mu\text{mol/L}$ と一般住人の 2628.0 ± 217.7 に比較して明らかに低かった。CFS患者では、酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の低下を反映して、酸化ストレス度を示すOSI値は有意に上昇していた。さらに、酸化ストレス度測定によるCFSの診断的有用性をROC曲線にて検証した結果、単独項目としては抗酸化力値が3項目の中では最も診断的有用性が高かったが、酸化ストレス値・抗酸化力値・酸化ストレス度の3項目を組み合わせることによりCFSの診断的有用性（感度69.0%、特異度69.1%）がさらに上昇した。

A. 研究目的

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法の確立は急務の課題である。これまでの研究で、活性酸素種の過剰発生による酸化ストレス値の増加と血液中の抗酸化能力値のバランスを評価することにより病的疲労状態を客観的に定量できる可能性を見出した。本研究では、慢性疲労症候群（CFS）患者と一般健常住人を対象に酸化ストレス値（Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds: d-ROMs）・抗酸化力値（Biological Antioxidant Potential: BAP）・酸化ストレス度（Oxidation Stress Index: OSI）測定の有用性を検証した。

B. 研究方法

①臨床症候によりCFSと診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人398名を対象に、d-ROMs test/BAP testを用いた酸化ストレス値（d-ROMs）・抗酸化力値（BAP）・酸化ストレス度（OSI）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. CFS患者と一般住人における酸化ストレス度の比較

臨床症候によりCFSと診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人398名とで酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値

(BAP)・酸化ストレス度 (OSI) の評価を実施した結果、CFS群の酸化ストレス値は 319.3 ± 73.9 unit (mean \pm SD) と一般住人の 288.2 ± 52.0 に比較して有意に高かった (図1-A)。一方、CFS群の抗酸化力値は、 $2465.0 \pm 180.6 \mu\text{mol/L}$ と一般住人の 2628.0 ± 217.7 に比較して明らかに低かった (図1-B)。CFS患者では、酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の低下を反映して、酸化ストレス度を示すOSI値は有意に上昇していた (1.15 ± 0.28 vs. 0.98 ± 0.19 ; 図1-C)。

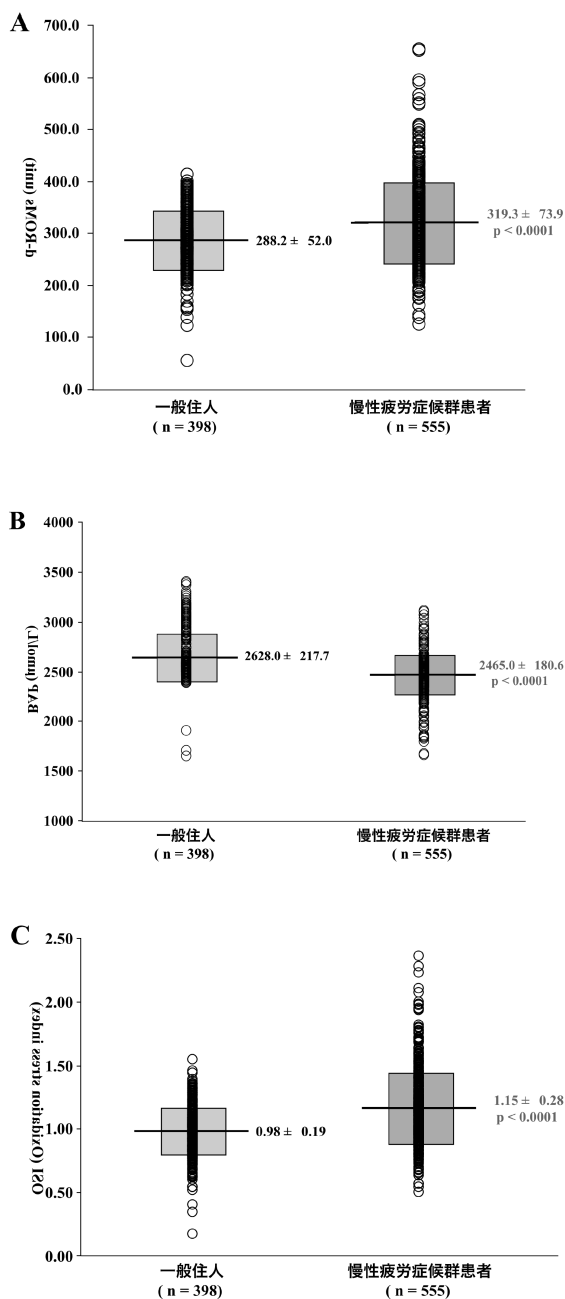


図1. CFS患者と一般住人における酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値 (BAP)・酸化ストレス度 (OSI) の比較

2. 酸化ストレス度測定によるCFSの診断的有用性の検証

酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値 (BAP)・酸化ストレス度 (OSI) の3検査項目を変数としてROC曲線を作成しCFSの診断的有用性を検証した (図2)。その結果、単独項目としては抗酸化力値が曲線下面積74.7%と3項目の中では最も診断的有用性が高かった (酸化ストレス値、62.0%;酸化ストレス度、69.3%)。さらに、酸化ストレス値・抗酸化力値・酸化ストレス度の3項目を組み合わせることにより曲線下面積は77.7% (感度69.0%、特異度69.1%) とCFSの診断的有用性が上昇した。

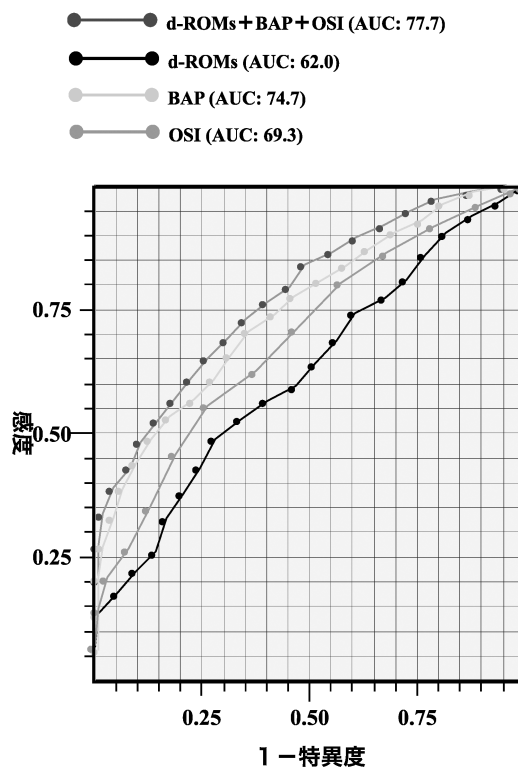


図2

D. 考察

現時点では、単独でCFS患者を診断し得る確定的な病態マーカーは存在していないが、幾つかの項目を組み合わせるにより、一般的な健康人と病的疲労状態に陥っているCFS患者を客観的に鑑別できる可能性が示唆される。その一つとして酸化ストレス値と抗酸化力値のバランスを評価することはCFS診断の有力な病態マーカーとなる可能性を見出した。酸化ストレス度のモニターリングは、病的な疲労患者における治療効果判定や予後推測にも有用であると思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Motoki Y, Nojima J, Yanagihara M, Tsuneoka H, Matsui T, Yamamoto M, Ichihara K. Anti-phospholipid antibodies contribute to arteriosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus through induction of tissue factor expression and cytokine production from peripheral blood mononuclear cells. *Thromb Res*. 2012 (in press)

Matsui T, Motoki Y, Inomoto T, Miura D, Kato Y, Hino K, Nojima J. Temperature-related effects of adenosine triphosphate-activated microglia on pro-inflammatory factors. *Neurocrit Care*. 2011 (in press)

Nojima J, Motoki Y, Tsuneoka H, Kuratsune H, Matsui T, Yamamoto M, Yanagihara M, Hinoda Y, Ichihara K. 'Oxidation stress index' as a possible clinical marker for the evaluation of non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 155: 528-530, 2011.

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. 健康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)