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

採取データについての統計解析と診断決定木

研究分担者　小泉　淳一（横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門）

研究要旨

研究期間において研究班データセンターに集約された慢性疲労症候群患者168名と健常人96名のデータについて、群間比較をし、有意差のあったデータ項目について、感度と特異度を計算した。また、これらの結果を基に、産業医等を対象としたPrimary診断決定木と、専門医等を対象とするSecondary診断決定木を構築した。

A. 研究目的

疲労の指標を統計学的手法により探索・検証し、慢性疲労の診断に関して十分な尤度比を与える診断決定木を求めることを目的とした。

B. 研究方法

研究班のデータセンター（大阪市立大学医学部附属病院 医薬品・食品効能評価センター）に集約された慢性疲労症候群患者と健常人の匿名化データを用いて解析した。

データセンターに集約されたデータから、精神疾患のみの患者等データを除外し、慢性疲労症候群（CFS）患者168名とその比較対照となる健常人96名を、基本データベースとした。ここには、35項目の背景データ（身長、体重、年齢等）と5つの検査（問診、血液検査、唾液検査、認知課題検査、起立試験検査）から得られるすべての検査数値を含めた。起立試験については、起立試験全体（[安静・閉眼・座位（以下、Ⅰ位)]→［安静・開眼・座位（Ⅱ位)］→［起立動作・開眼（Ⅲ位)］→［立位維持・開眼（Ⅳ位)]）で計測した心電のR波間隔データ（分解能、1,000 Hz）を、最大エントロピー法によりさらに周波数解析し、0.04－0.15Hz範囲の周波数成分パワー積分値（LF）並びに0.15－0.4Hz周波数成分パワー積分値（HF）等を求め、自律神経機能を解析した。これら解析結果は、研究班データセンターにフィードバックした。

数値化したそれぞれのデータ（データ項目総数279）の特性を把握するため、基礎的統計量を計算するとともに、健常人データについて年齢との相関を求めた。年齢との相関係数の絶対値が0.2を越えるデータ項目については、基準年齢を40歳として、全データに年齢補正を施した、以降、補正値を使用した。性についての補正は、健常人データの規模から、それを避けた。

各データ項目に対し*t*-検定等で群間比較した。統計的に有意な水準（$p<0.05$）を示したデータ項目に対しては、ROC曲線等を作成し、感度と特異度を算出した。

感度・特異度の値によりスクリーニングされたデータ項目を用い、全てのCFS患者と健常人を正しく分類できる最大の分類決定木を作成し、その原型木から漸次、交差確認法により最適なサイズに剪定した。交差確認法を含む全統計処理は統計計算アプリケーション、S-PLUS（Mathematical Systems, Inc., US）を用いた。

（倫理面への配慮）

大阪市立大学医学研究科倫理委員会において研究承認された、臨床研究（介入研究）「慢性疲労の診断技術の開発に関する研究」（承認番

号1497)、臨床研究（介入研究）「アンケート調査および唾液・液体・生体検体による慢性疲労の病因・病態の解明に関する研究」（承認番号1498)、臨床研究（介入研究）「慢性疲労の罹患リスクの同定、並びに診断・治療技術の開発」（承認番号1499）に準拠した研究計画「慢性疲労の診断技術の開発に関する研究」を、横浜国立大学ライフサイエンス研究倫理委員会に倫理審査申請し、同臨床研究倫理審査専門員会において承認（承認番号2）された研究方法に従い、研究対象者に対しての人権擁護上に派生する事象に対し配慮し、また研究対象者に対する不利益、危険性が排除されていること、研究参加を取りやめることの自由等を、十分に説明し、同意を得た上で実施した。

また、他機関で同様に取得された測定結果に関しては、匿名化された形態でのみデータを受領し、個人情報が特定されない様式のデータのみを、解析にあたっては使用した。

C. 研究結果

起立試験における自律神経応答

CFS患者と健常人のTP（=LF＋HF）の起立試験応答の時系列をFig. 1に示す。ほとんどの健常人は起立（Ⅱ位からⅢ位）によりTPが上昇しその後もとの値へと減衰する様子（Ⅲ位からⅣ位）が見られたが、CFS患者では変化がみられない。

周波数解析からのパワー値について、Ⅱ位からの値とⅢ位からの値の比に関して、0.04Hz以下のDC（直流成分）が特に顕著な群間差異を示した。

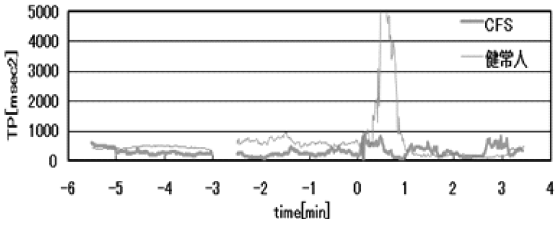

Fig. 1　規律負荷前後におけるTPの応答例

Table 1　*t*-検定において$p<0.05$を示したデータ項目

Items	CFS		Healty Volunteer		One-tailed,
	mean	sd	mean	sd	Homoscedas
アクティグラフ	541.657	129.512	405.925	63.413	5.3E-18
アクティグラフ	0.309	0.193	0.108	0.123	1.5E-16
BAP_dROM::BAI	2420.001	329.734	2770.314	321.258	5.9E-14
アクティグラフ	0.663	0.405	0.252	0.431	2.0E-12
アクティグラフ	189.701	30.477	216.922	24.717	5.7E-12
単純計算課題_項目	215.116	63.552	266.653	57.836	7.2E-10
単純計算課題_項目	1.933	0.673	1.452	0.390	8.5E-10
単純計算課題_項目	210.891	62.949	261.716	57.748	9.2E-10
単純計算課題_項目	174.457	51.552	215.674	46.697	1.1E-09
単純計算課題_項目	170.703	51.072	211.274	46.830	1.6E-09
単純計算課題_項目	1.429	0.448	1.127	0.214	2.2E-09
HR(4)/(1)	0.043	0.030	0.005	0.046	2.5E-09
HR(3)/(1)	0.045	0.029	0.008	0.045	3.3E-09
単純計算課題_項目	1.251	0.360	1.015	0.163	4.6E-09
単純計算課題_項目	4.819	2.607	3.107	1.302	6.0E-09
単純計算課題_項目	2.132	0.782	1.610	0.503	1.4E-08
単純計算課題_項目	40.188	13.348	50.442	13.521	1.5E-08
単純計算課題_項目	1.124	0.285	0.943	0.137	1.6E-08
単純計算課題_項目	40.659	13.475	50.979	13.570	1.6E-08
単純計算課題_項目	4.872	2.612	3.195	1.382	1.6E-08
単純計算課題_項目	0.918	0.514	0.580	0.315	1.8E-08
単純計算課題_項目	0.247	0.257	0.061	0.224	1.8E-08
単純計算課題_項目	3.913	2.542	2.326	1.236	2.4E-08
単純計算課題_項目	0.229	0.256	0.048	0.221	2.8E-08
単純計算課題_項目	3.100	1.460	2.167	0.884	3.7E-08
単純計算課題_項目	1.378	0.479	1.084	0.238	4.3E-08
単純計算課題_項目	3.989	2.547	2.424	1.318	5.0E-08
単純計算課題_項目	1.180	0.355	0.965	0.168	5.2E-08
単純計算課題_項目	2.686	1.266	1.895	0.731	5.4E-08
単純計算課題_項目	2.999	1.395	2.119	0.850	5.5E-08
単純計算課題_項目	2.592	1.166	1.858	0.718	6.0E-08
単純計算課題_項目	1.015	0.235	0.872	0.121	6.1E-08
単純計算課題_項目	1.421	0.525	1.107	0.262	8.5E-08
単純計算課題_項目	1.712	0.693	1.292	0.379	9.0E-08
アクティグラフ	10.130	6.275	6.160	3.968	9.3E-08
単純計算課題_項目	1.018	0.252	0.866	0.134	9.4E-08
単純計算課題_項目	1.205	0.383	0.979	0.185	1.0E-07
単純計算課題_項目	0.989	0.223	0.856	0.120	1.1E-07
単純計算課題_項目	0.983	0.238	0.841	0.128	1.2E-07
単純計算課題_項目	0.305	0.207	0.184	0.098	1.3E-07
単純計算課題_項目	1.353	0.369	1.128	0.232	1.5E-07

Items	CFS		Healty Volunteer		One-tailed,
	mean	sd	mean	sd	Homoscedas
単純計算課題_項目	1.771	0.750	1.328	0.414	1.9E-07
アクティグラフ	440.365	100.023	380.819	57.536	2.1E-07
単純計算課題_項目	1.494	0.470	1.210	0.304	2.2E-07
単純計算課題_項目	1.143	0.650	0.754	0.438	3.6E-07
単純計算課題_項目	1.533	0.512	1.231	0.323	3.6E-07
単純計算課題_項目	1.035	0.289	0.873	0.143	3.9E-07
単純計算課題_項目	1.001	0.279	0.846	0.134	4.8E-07
単純計算課題_項目	1.651	1.101	1.023	0.626	5.0E-07
単純計算課題_項目	1.574	1.015	0.992	0.621	6.1E-07
単純計算課題_項目	0.951	0.222	0.824	0.135	6.4E-07
二重負荷試験::M	671.350	181.866	565.701	123.288	1.1E-06
単純計算課題_項目	-0.383	0.311	-0.569	0.262	1.5E-06
単純計算課題_項目	0.377	0.150	0.280	0.159	2.2E-06
単純計算課題_項目	-0.359	0.315	-0.545	0.274	2.8E-06
単純計算課題_項目	0.882	0.207	0.770	0.140	3.6E-06
単純計算課題_項目	0.230	0.102	0.175	0.069	4.4E-06
単純計算課題_項目	0.906	0.252	0.781	0.133	6.9E-06
単純計算課題_項目	0.714	0.292	0.556	0.243	1.0E-05
単純計算課題_項目	1.093	0.410	0.875	0.327	1.2E-05
二重負荷試験::T	1124.875	283.525	980.265	189.786	1.3E-05
単純計算課題_項目	1.410	0.523	1.138	0.421	1.8E-05
単純計算課題_項目	1.081	0.422	0.866	0.346	2.9E-05
単純計算課題_項目	0.139	0.229	0.009	0.257	3.3E-05
単純計算課題_項目	1.394	0.538	1.126	0.430	3.6E-05
単純計算課題_項目	2.734	1.469	2.061	0.853	4.0E-05
単純計算課題_項目	2.867	1.520	2.191	0.964	8.1E-05
二重負荷試験::M	810.908	170.986	734.192	125.642	1.5E-04
単純計算課題_項目	0.354	0.166	0.280	0.129	1.5E-04
二重負荷試験::T	1718.007	332.826	1573.872	243.121	2.3E-04
二重負荷試験::M	464.267	107.803	414.564	97.066	2.5E-04
単純計算課題_項目	0.897	0.391	0.723	0.337	2.6E-04
単純計算課題_項目	0.363	0.164	0.292	0.133	2.8E-04
アクティグラフ	7.981	5.846	5.808	3.777	8.6E-04
二重負荷試験::MR	913.586	183.587	839.681	154.905	9.0E-04
R-Rmax(1)	897.486	122.166	976.600	117.310	0.0010
(3)/(2)CVRRSD	4.621	3.467	3.318	2.156	0.0010
DC(4)	1.968	0.493	2.145	0.384	0.0028
SDLF(1)	2.123	0.466	2.385	0.421	0.0031
FF_FR::FR2	0.032	0.014	0.037	0.009	0.0035
HHV::HHV7_TM	3.783	1.313	4.417	0.813	0.0038
HHV::HHV6_EZ1	2.737	1.363	2.204	1.646	0.0047

Items	CFS		Healty Volunteer		One-tailed,
	mean	sd	mean	sd	Homoscedas
HR(3)	83.145	10.980	79.179	10.515	0.0049
R-Rmin(1)	720.028	91.765	768.620	86.526	0.0053
R-Rmin(4)	640.301	103.345	677.260	104.513	0.0062
LF(1)	2.310	0.467	2.555	0.471	0.0064
SDDC(4)	2.105	0.508	2.266	0.380	0.0065
R-Rmin(3)	608.434	94.783	642.120	97.506	0.0069
R-Rmax(4)	822.614	111.081	863.154	122.360	0.0072
HR(4)	83.446	11.403	79.602	10.569	0.0072
DC(1)	1.955	0.416	2.172	0.433	0.0073
HHV::HHV6_TM	2.343	1.053	2.823	0.836	0.0076
LF30(4)	2.317	0.510	2.468	0.364	0.0092
DDC(2)	2.040	0.494	2.177	0.369	0.0149
SDDDC(2)	2.284	0.470	2.411	0.348	0.0171
SDDC(2)	2.229	0.452	2.350	0.339	0.0177
BMI	20.929	3.408	21.813	2.970	0.0178
SDDC(1)	2.092	0.421	2.280	0.444	0.0180
二重負荷試験::M	934.013	205.022	875.926	201.444	0.0187
単純計算課題_項目	1.125	0.181	1.081	0.114	0.0198
二重負荷試験::T	1927.855	400.478	1825.215	310.656	0.0199
単純計算課題_項目	0.000	0.000	0.000	0.000	0.0206
(3)/(2)DC	8.838	11.275	6.207	5.114	0.0208
単純計算課題_項目	0.000	0.000	0.000	0.000	0.0212
TP30(4)	2.527	0.456	2.645	0.350	0.0218
LF(4)	2.325	0.511	2.453	0.373	0.0229
二重負荷試験::M	1009.389	232.104	949.288	205.916	0.0237
SDLF(2)	2.214	0.504	2.342	0.386	0.0242
LN(ABS(LN(L/H3	-0.560	0.825	-0.915	1.403	0.0250
DC(2)	2.113	0.452	2.225	0.335	0.0261
AMYLASE	71.558	45.186	59.653	42.609	0.0267
FF_FR::FF2	0.090	0.070	0.108	0.064	0.0275
LF30(4)SD	2.137	0.510	2.258	0.372	0.0299
(3)/(2)CVRR	1.923	0.695	1.747	0.618	0.0308
HR(3)/(2)	1.132	0.078	1.112	0.081	0.0315
R-Rmin(2)	717.675	112.249	746.329	104.489	0.0318
(3)/(2)TPSD	0.360	0.431	0.250	0.414	0.0330
CVRR30(3)SD	2.915	1.273	2.592	1.383	0.0426
単純計算課題_項	0.057	0.208	0.007	0.235	0.0458
SDLF(4)	2.144	0.517	2.252	0.374	0.0477
L/H(1)	0.089	0.433	0.247	0.504	0.0481
LF30(1)SD	2.210	0.665	2.427	0.585	0.0529
BAP_dROM::dR(	352.976	374.105	291.328	51.778	0.0562

データ項目ごとの群間比較

データセンター収録データと別途計算した自律神経機能代表値の計120項目について、CFS患者群と健常人群の群間比較を行った。統計的に有意な水準（$p<0.05$）を示したデータ項目は135、そのうち$p<0.01$を示したデータ項目は88であった。それらをTable 1にまとめた。

データ項目の感度・特異度

統計的に有意な水準（$p<0.01$）を示したデータ項目について、ROC曲線を作成し、感度並びに特異度を計算した。Table 2に、22のデータ項目での結果を示す。

Table 2　最適カットオフ値と感度・特異度

	Cutoff Value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
BAP	2644	91.4%	60.6%
dROM	318.5	35.4%	70.5%
単純計算試験::全: 正答数	191.0	92.6%	41.7%
単純計算試験::全: n	205.0	90.4%	44.6%
デュアルタスク試験::MRT1	443.0	53.4%	88.4%
デュアルタスク試験::MRT2	602.2	62.1%	68.1%
Amylase	49.41	61.1%	52.6%
FF_FR::FR2	1.033	90.0%	52.8%
覚醒区間_中途睡眠回数	3.330	66.7%	75.5%
夜間睡眠区間_中途覚醒回数	1.667	74.8%	79.6%
夜間睡眠区間_夜間睡眠時間	443	53.0%	88.3%
total sleep_中途覚醒回数	9.660	47.0%	84.8%
total sleep_1日の睡眠回数	1.667	74.2%	79.3%
total sleep_総睡眠時間	481.3	62.9%	91.3%
HR(3)	83.53	51.8%	70.3%
HR(3)/(1)	9.660	46.6%	83.9%
HR(4)/(1)	1.043	83.8%	60.7%
LF/HF(4)/(1)	13.36	18.8%	94.4%
DC(3)/(2)	5.110	58.9%	62.2%
CVRR(3)/(2)	922.1	60.0%	75.8%

Primary診断における決定木

作成決定木において、生理的意味が取りやすい変数構成（合成変数を用いず）で、On siteで迅速に検査結果が得られるデータ項目で構成されるように設定し、交差確認法により、Fig. 2に示す決定木を候補として得た。

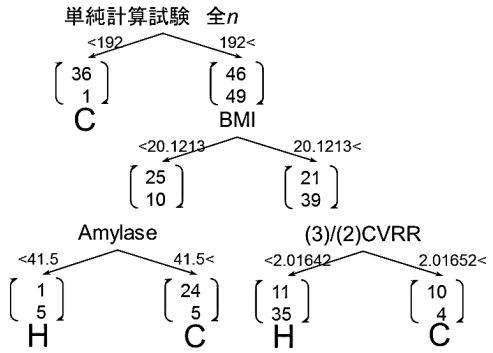

Fig. 2　Primary診断決定木の候補例

この決定木について、研究班において臨床の立場からさらに検討が加えられ、構造と検査項目の初期値選択を改めて、Primary決定木を改良した。改良したPrimary決定木をFig. 3に示す。

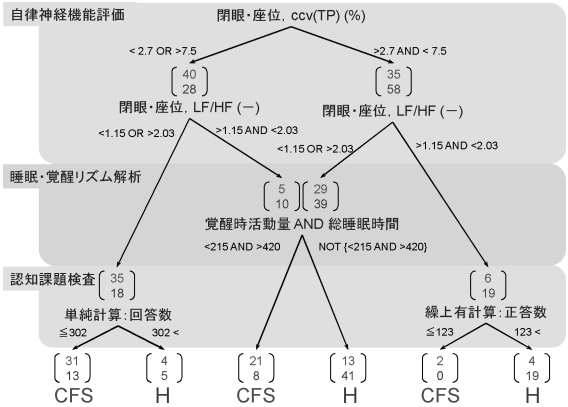

Fig. 3　Primary 決定木 version 2

このPrimary決定木version 2の感度、特異度をTable 3にまとめた。認知課題検査、安静閉眼時の自律神経機能評価、睡眠・覚醒リズム解析の3つを組み合わせることとにより、感度0.720、特異度0.756程度であった。尤度比は2.95であり、Primarilyな検査としては妥当な数値である。

Table 3　Primary決定木version 2全体の感度、特異度、尤度比

	CFS	Healthy V
Positive (CFS)	54	21
Negative (H)	21	65
Sensitivity	0.720	
Specificity	0.756	
Positive Likelihood Ratio	2.95	

Secondary診断決定木

次いで、CFS診断を確定するために有用であるが分析がOff siteとなる検査項目を加えてSecondary診断決定木を作成した。交差確認法で得られた決定木をFig. 4に示す。

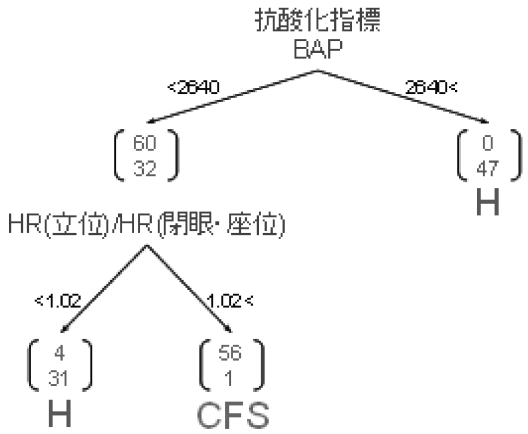

Fig. 4　分析がOff siteとなる検査項目を加えて作成し、交差確認法で剪定したSecondary決定木

CFSが疑われて受診した専門病院で実施するSecondary診断決定木としては、血液中の酸化ストレス評価（抗酸化能BAP評価）、起立付加試験における自律神経機能評価の組み合わせで感度0.933、特異度0.987、陽性尤度比73.7と、極めて正確にCFSを診断できることが判明した（Table 4）。

Table 4　Secondary決定木全体の感度、特異度、尤度比

	CFS	Healthy V
Positive (CFS)	56	1
Negative (H)	4	78
Sensitivity	0.933	
Specificity	0.987	
Positive Likelihood Ratio	73.7	

D. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

E. 研究発表

1. 論文発表

(1) D. M. Sahabi, M. Takeda, I. Suzuki, J. Koizumi. “Adsorption and abiotic oxidation of arsenic by aged biofilter media: equilibrium and kinetics.” J. Hazard Mater., 168 (2-3), 1310-1318, (2009).

(2) M. Takeda, K. Kondo, M. Yamada, J Koizumi, T. Mashima, A. Matsugami, M. Katahira, “Solubilization and structural determination of a glycoconjugate which is assembled into the sheath of *Leptothrix cholodnii*.” Int. J. Biol. Macromol., 46 (2), 206-211 (2010).

(3) 倉恒弘彦，田島世貴，大川尚子，藤原和美，池上　徹，廣澤巌夫，三戸秀樹，宗清芳美，局　博一，倉恒大輔，笹部哲也，山口浩二，大平辰朗，塩見格一，小泉淳一：精神作業疲労に対する森林浴の疲労回復効果，日本疲労学会誌，5（2）35-41（2010）.

(4) D. M. Sahabi, M. Takeda, I. Suzuki, J. Koizumi, “Comparison of arsenate, lead, and cadmium adsorption onto aged biofilter media,” J. Environ. Eng., 136 (5), 493-500, (2010).

(5) 小泉淳一：慢性的な疲労に対する心拍変動解析手順と診断決定木，日本疲労学会誌，6（2）43-48（2011）.

(6) Kondo K, Takeda M, Ejima W, Kawasaki Y, Umezu T, Yamada M, Koizumi J, Mashima T, Katahira M.: Study of a novel glycoconjugate, thiopeptidoglycan, and a novel polysaccharide lyase, thiopeptidoglycan lyase. Int J Biol Macromol. 2011 Mar 1; 48 (2): 256-62.

(7) Takeda M, Kondo K, Yamada M, Koizumi J, Mashima T, Matsugami A, Katahira M: Solibilization and structural determination of a glycoconjugate which is assembled into the sheath of Leptothrix cholodnii. International Journal of Biological Macromolecules, 2010, 46, 206-211.

(8) Takeda M, Kawasaki Y, Umezu T, Shimura S, Hasegawa M, Koizumi J.: Patterns of sheath elongation, cell proliferation, and manganese (Ⅱ) oxidation in Leptothrix cholodnii. Arch Microbiol. 2012 Mar 4. [Epub ahead of print]

(9) Takeda M, Muranushi T, Inagaki S, Nakao T, Motomatsu S, Suzuki I, Koizumi J.: Identification and Characterization of a Mycobacterial (2R, 3R) -2, 3-Butanediol Dehydrogenase. Biosci Biotechnol Biochem. 2011, Vol. 75, No. 12 pp. 2384-2389.

(10) Takeda M, Kondo K, Yamada M,

Sumikawa M, Koizumi JI, Mashima T, Katahira M.: Presence of alternating glucosaminoglucan in the sheath of Thiothrix nivea. Int J Biol Macromol. 2012 Jan 1; 50 (1): 236-44.

2. 学会発表

(1) 小泉淳一, 小菅元気, 前田準平, 増田久美子, 倉恒邦比古, 倉恒大輔, 田島世貴, 倉恒弘彦：心拍変動周波数解析から得られる加齢指標, 第5回日本疲労学会学術集会（2009）（日本疲労学会誌, 5（1）66（2009））.

(2) 倉恒弘彦, 川瀬裕美, 田島世貴, 倉恒大輔, 大平辰朗, 塩見格一, 小泉淳一：森林浴の抗疲労効果の検証, 第5回日本疲労学会学術集会（2009）（日本疲労学会誌, 5（1）78（2009））.

(3) 小泉淳一, 増田久美子, 瀬古裕也, 西田　優, 田島世貴, 倉恒弘彦：予防医療を目的とした自律神経機能検査, 第6回日本疲労学会学術集会（2010）（日本疲労学会誌, 6（1）, 40（2010））.

(4) 大川尚子, 田島世貴, 藤原和美, 池上　徹, 廣澤巌夫, 三戸秀樹, 倉恒大輔, 大平辰朗, 塩見格一, 小泉淳一, 笹部哲也, 山口浩二, 倉恒弘彦：精神作業疲労に対する森林浴の疲労回復効果, 第6回日本疲労学会学術集会（2010）（日本疲労学会誌, 6（1）, 105（2010））.

(5) 石原世里奈, 芳住邦雄, 倉恒邦比古, 小泉淳一, 倉恒弘彦：高機能性繊維インナー着用における快適感の心拍変動解析評価, 第7回日本疲労学会学術集会（2011）（日本疲学会誌, 7（1）81（2011））.

(6) 児玉哲郎, 渋谷文那, 西田　優, 福田謙一, 齋田菜緒子, 藤井智恵子, 永谷　基, 小泉淳一：歯科治療が自律神経機能に与える影響, 第7回日本疲労学会学術集会（2011）（日本疲労学会誌, 7（1）87（2011））.

(7) 西田　優, 増田久美子, 瀬古裕也, 貞苅　圭, 児玉哲郎, 渋谷文那, 安藤弘輝, 倉恒大輔, 福田早苗, 藤井比佐子, 田島世貴, 倉恒弘彦, 小泉淳一：決定木モデルによる慢性疲労症候群の診断法設計, 第7回日本疲労学会学術集会（2011）（日本疲労学会誌, 7（1）89（2011））.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(1) 小泉淳一 外1名：「自律神経機能診断装置, 生体モニタリングシステムおよびプログラム」, 特願2010-278979（平成22年12月15日）

(2) 小泉淳一 外5名：「自律神経機能年齢の判定システム及び判定方法」, 特願2011-007680（平成23年1月18日）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし