

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

## 慢性疲労症候群患者の単純連続計算課題による疲労評価

代表研究者 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）  
研究協力者 山口 浩二（大阪市立大学医学部学外研究員）  
研究協力者 笹部 哲也（大阪市立大学医学部客員研究員）  
研究分担者 稲葉 雅章（大阪市立大学医学部教授）  
研究分担者 渡辺 恭良（大阪市立大学医学部教授・理化学研究所分子  
イメージング科学研究センター、センター長）

### 研究要旨

慢性疲労症候群患者では、一桁の足し算を連続的に5分間行う単純連続計算課題で、反応時間の遅延や反応時間のばらつきの増大、反応時間の傾きの減少を認めた。非侵襲的な方法で疲労時における効率の低下や集中力維持の低下、易疲労性を、非侵襲的に、比較的短時間で客観的に評価可能であった。

### A. 研究目的

慢性疲労症候群は、原因不明の高度の疲労倦怠感が6ヶ月以上の長期間に渡り持続する疾患であるが、全身倦怠感や易疲労、軽微な労作にても著しく遷延化する労作後疲労感以外にも、微熱、咽頭痛・筋痛・関節痛・頭痛等の全身の疼痛、更に知覚・記憶・学習・思考・判断等の知的機能の重大な低下を来し、それが原因で日常生活に支障を来している。

疲労の重症度評価の一環として、思考力・集中力の低下といった認知機能の低下にも着目し、単純連続計算課題により検討した。

### B. 研究方法

大阪市立大学医学部附属病院の疲労クリニック外来に通院加療中の者で、厚生省慢性疲労症候群研究班の診断基準にて慢性疲労症候群と診断された16～61歳の患者138名（男性42例、女性96例）について、単純連続計算課題を実施した。比較対照の健常者群は、特に基礎疾患のない17～57歳の、「疲労」を含む体調不良の

訴えがなく、且つ検査前日に十分な睡眠を取っている者112例（男性48名、女性64名）について単純計算課題を、午前9時30分～午前11時30分に、適度な空調の効いた室内で座位で、ノート型PCの画面にランダムに提示される二つの一桁の数字の足し算を、なるべく速く且つ正確に行うように指示し、二つの数字の和の一桁目をテンキーにより回答することを休憩なしで連続5分間実施した（図1）。

PCには、提示した二つの数字、その反応時間（msec単位）、被験者の回答した数字が記録され、後日、その結果を解析した。解析内容としては、繰上げの有無別に正答率、データ分布型が非正規分布であることから反応時間（メジアン値）、反応時間のばらつき比（97.5%値と2.5%値の差をメジアン値で除した値）、繰上げ無の時の反応時間に対する繰上げ有の時の反応時間の比、課題遂行中の反応時間の傾きを健常者群と患者群で比較検討した（図2～図6）。

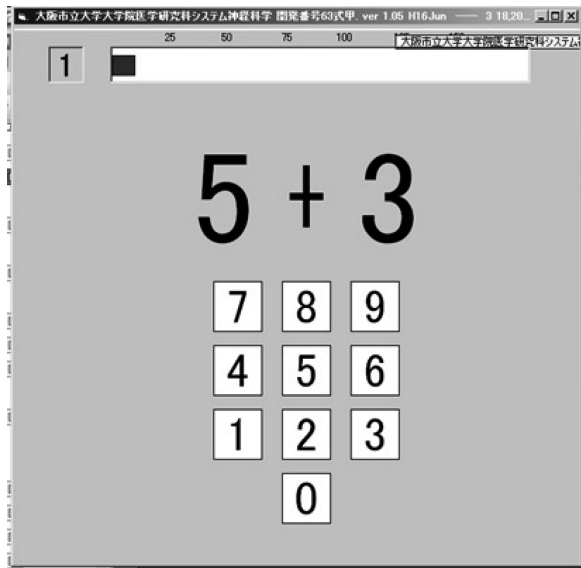


図1. 単純連続計算課題の画面提示

### C. 研究結果

正答率は、繰上げ無の場合、健常者が、 $99.1 \pm 2.0$  (mean  $\pm$  SD) [%]、CFS群が $99.0 \pm 2.1$  [%]で、繰上げ有の場合、健常者が、 $97.8 \pm 2.4$  [%]、CFS群が $98.0 \pm 2.2$  [%]で繰上げの有無によらず両群間には有意な差を認めなかった (図2)。

反応時間 (メジアン値) は、繰上げ無の場合、健常者が、 $1.02 \pm 0.16$  [秒]、CFS群が $1.25 \pm 0.36$  [秒]で、繰上げ有の場合、健常者が、 $1.12 \pm 0.25$  [秒]、CFS群が $1.42 \pm 0.53$  [秒]でいずれの場合もCFS群で有意な反応時間の遅延を認めた (図3)。

繰上げ無に対する繰上げ有の場合の反応時間の比は健常者が、 $1.09 \pm 0.12$ 、CFS群が $1.13 \pm 0.18$ で、CFS群の方が、課題がより困難な繰上げ有の場合に反応が遅延する傾向を認めたが有意な差ではなかった (図4)。

単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間のばらつき (97.5%値と2.5%値の差) をメジアン値で除した値の比較については図5に示す。これは5分間の課題遂行中、どの程度、均一なペースで課題を遂行していたかを示し、集中力の維持を評価可能である。繰上げ無の場合、健常者が、 $0.76 \pm 0.36$ 、CFS群が $0.90 \pm 0.39$ で、繰上げ有の場合、健常者が、 $1.17 \pm 0.41$ 、CFS群が $1.41 \pm 0.52$ で、CFS群の方が、いずれの場合も有意にばらつきが大きかった。

5分間に渡る単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間の推移を、個々の反応時間の対数を取り、その傾きを求めて比較した (図6)。

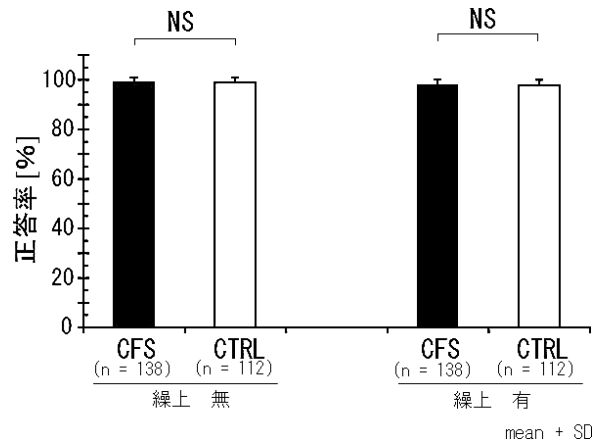


図2. 単純連続計算課題の正答率の比較

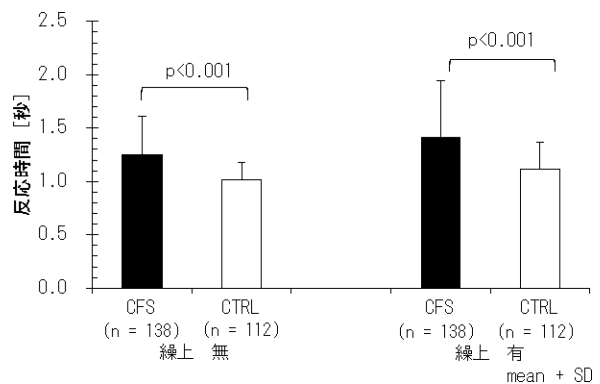


図3. 単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間の比較

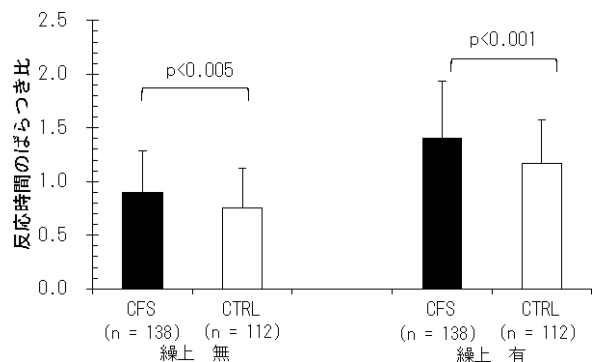


図4. 単純連続計算課題の繰上げの無の時の反応時間に対する繰上げ有の時の反応時間の比の比較

この値が負であれば課題遂行とともに反応時間が速くなることを、正であれば課題遂行とともに反応時間が遅くなることを示し、課題に対する易疲労を評価できる。繰上げ無の場合、健常者が、 $-1.694 \pm 2.130 (\times 10^4)$ 、CFS群が $-1.043 \pm$

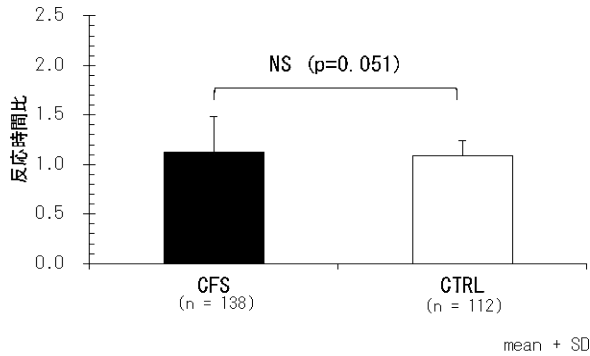


図5. 単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間のばらつき (97.5%値-2.5%値) をメジアン値で除した値の比較

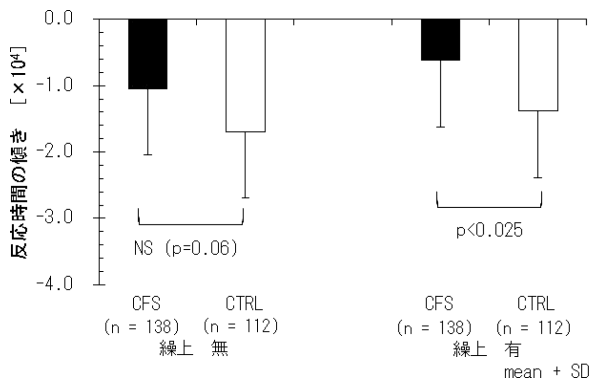


図6. 単純連続計算課題の反応時間の傾きの比較

3.268( $\times 10^4$ )で、繰上げ有の場合、健常者が、 $-1.385 \pm 2.074 (\times 10^4)$ 、CFS群が $-0.620 \pm 3.048 (\times 10^4)$ で、CFS群の方が、繰上げの有無を問わず、有意に傾きが大きかった。

また、ROC曲線を用いて、カットオフ値を求めると繰上げ有の場合の反応時間(メジアン値)は、1.141秒(感度0.659、特異度0.625)、反応時間のばらつき比(反応時間の97.5%値と2.5%値の差[sec]をメジアン値で除した値)では、1.216(感度0.638、特異度0.667)であった(表1)。

表1. 単純計算課題のカットオフ値、感度、特異度

	繰上 有		繰上 無		繰上 有/無
	反応時間	ばらつき比	反応時間	ばらつき比	
カットオフ値	1.141	1.216	1.094	0.805	1.06
感度	0.659	0.638	0.580	0.572	0.565
特異度	0.625	0.667	0.760	0.698	0.521

※ ROC曲線解析による。反応時間はメジアン値[sec]、ばらつき比は、反応時間の97.5%値と2.5%値の差[sec]をメジアン値で除した値。

#### D. 考察

PC画面上にランダムに提示される2個の一桁数字の足し算を連続5分間、速く正確に行なうという課題である。義務教育を終了している程度の学力を有していれば、特別に課題の手順を覚える必要もなく、集中力の維持や易疲労性の検討を目的に開発されたものである。

正答率で比較すると、そもそも課題自体が易しい為、CFS患者群、健常者群ともに97-98%以上の正答を達成し、両群間に有意差はつかなかった。しかし、反応時間で比較すると、繰上げ有無に関わらずCFS患者群で遅延を認め、一桁の足し算の計算力の低下を認めた。これは単位時間内における課題の達成数の差に直結し、日常生活における知的作業の効率低下を反映しているものと考えられる。繰上げの無の反応時間に対する繰上げ有の反応時間の比は両群間で差を認めなかったことは、繰上り有による計算の難易度の上昇は、健常者群、CFS患者群で大差なかったものと考えられた。反応時間のばらつき(97.5%値-2.5%値)をメジアン値で除した値は、データの分布型が正規分布の場合、標準偏差を平均値で除した値、即ち非正規分布の場合の変動係数に相当する値である。繰上りの有無を問わず、CFS患者群で健常者群より大きくなっていることは、CFS患者群では健常者群に比較して、均一のペースで5分間の課題をこなせていないことを示す。ごく易しい一桁の足し算を僅か5分間といえど均一なペースで出来ないということは集中力の維持が困難であることを示している。また5分間の時間経過に伴う反応時間の傾きは、健常者群でも負の値となっており、課題後半程、反応時間が速くなっている。学習や慣れの影響を極力受けにくい易しい課題として作られた課題であるが、僅かながらの学習や慣れの影響があるものと考えられた。しかしCFS患者群では健常者群に比較して繰上げ有の場合に、大きい(負数が絶対値が小さい)値を取ることから、この僅かながらの学習や慣れの効率が悪いのか、あるいは後半での反応時間の遅延が大きい被験者の場合は、易疲労の状態を反映しているものと考えられた。

#### E. 結論

CFS患者において、5分間の単純連続計算課題

で、反応時間の遅延や反応時間のばらつきの増大、反応時間の傾きの減少を認めた。本研究で検討した手法は、疲労の客観的評価に有用なものであり、知的作業に伴う効率の低下や集中力維持の低下、易疲労性を、非侵襲的に、比較的短時間で評価可能である。従って疲労が問題となるあらゆる場面、臨床の現場、過労が問題となる産業衛生・労働の現場、スポーツ医学の現場等で応用が可能な優れた手法である。今後更に注意力や記憶力等の認知機能を含めて、疲労時の脳機能を総合的に評価可能な手法についても更に検討を進める必要がある。

## F. 健康危険情報

本法には特段危険性は認められず、非侵襲的な手法であった。

## G. 研究発表

1. 論文発表（巻末にまとめて記載）
2. 学会発表
  - 1) 第7回日本疲労学会総会・学術集会（2011年5月21－22日，名古屋市）「慢性疲労症候群患者にける起立試験時の自律神経機能について（ローレンツプロットを用いた評価法）」山口浩二，笹部哲也，中富康仁，田島世貴，倉恒弘彦，稲葉雅章，渡辺恭良
3. 書籍等

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 山口浩二，笹部哲也，倉恒弘彦，渡辺恭良  
単純連続計算課題による疲労時の認知機能の総合的評価診断法（特許出願準備中）