

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

身体活動量から得られる睡眠指標および活動指標による 慢性疲労病態判別の感度・特異度の検討

研究代表者 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 田島 世貴（兵庫県立リハビリテーション中央病院

子どもの睡眠と発達医療センター 医長）

研究要旨

本研究の目的は、睡眠関連指標が慢性疲労病態における客観的バイオマーカーとして有用であるかを検討することである。対象は十分な説明の後インフォームドコンセントを得た、175名の健常人と208名の慢性疲労症候群患者とした。AMI社のMicroMiniを用いてゼロクロス法による活動量計測を行い、AW2ソフトウェアより覚醒時平均活動量、居眠り回数、睡眠時間、睡眠時平均活動量、中途覚醒、入眠潜時、睡眠効率の七つの睡眠関連指標指標を得た。これら指標から、三つの異なる線形／非線形の判別分析を行い、それぞれの慢性疲労病態診断に関する感度、特異度を求めた。線形・非線形の三手法を用いて身体活動量からみた慢性疲労病態診断の感度と特異度を検討したが、いずれも60～80%であった。線形判別分析とランダムフォレスト分析の結果から、判別に大きく寄与する因子は覚醒時平均活動量、睡眠時間、中途覚醒回数であることが示された。

A. 研究目的

慢性疲労（Chronic Fatigue, CF）病態は感染症様、膠原病様あるいは睡眠異常等の症状に加えパフォーマンスの低下が特徴であるため、これまでも身体活動量を指標として睡眠異常と日中のパフォーマンスに関する検討・報告がなされている。我々も、代表的なCF病態である慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome, CFS）患者において、覚醒時平均活動量の低下、居眠り回数の増加、睡眠時間の延長、中途覚醒回数の増加が有意に認められることを報告している^{1,2)}。

1997年にVercoulenらが強い疲労感を特徴とする2疾患、CFS患者、多発性硬化症（Multiple sclerosis, MS）患者と健常人の活動量の違いを論じている³⁾。彼らの報告では、CFS患者、MS患者ともに健常人より活動量が明らかに少ない

が、自覚的疲労感と活動量の低下がよく相関しているのはCFS患者においてであり、MS患者においては必ずしも疲労感とは相関がなかったことを示した。このことは、アクティグラフはdisabilityを客観的に示しているが、その原因が疲労にあるのか神経変性疾患によるのかを教えるはくれないことを意味する。別の見方をすれば、行動量からみた活動の制限とよく相関する指標は何であることを検討することによって診断の補助にもなるといえよう。翌年、Sistoらは、CFS患者に対して運動負荷をおこない、その前後における活動量の変化を検討している。その結果、運動負荷1～4日までは明らかな変化はないものの5～7日まで活動量が減少することを示した⁴⁾。CFS患者においては運動によって筋肉中のATPが健常人よりも急速に減少することが知られている⁵⁾が、疲労病態から運動による急性期

の影響だけではなく中～長期にわたる影響もあることが示されたという点でこの研究は興味深い。2000年には、van der WerfらによりCFS患者では全体的に活動量が少ないことを再確認している⁶⁾。さらに、CFS患者の中でも活動量がピークを維持する時間が短く、その後続く休息状態の時間が長い群がみられることを報告しており、そのような活動量の違いによって治療的な介入を検討すべきであると述べている。2002年のOhashiらによる報告では、トレッドミルによる運動負荷の前後でどのような活動量の変化が見られるかが示された⁷⁾。この報告では、自己相関係数から得られたサーカディアンリズムについて論じているが、CFS患者では運動負荷後のサーカディアンリズムが24時間より延長しており生体リズムの異常を引き起こしていることが確認されている。その結果から、CFSの特徴的な症状である“軽度の負荷でも24時間以上遷延する疲労感”と生体リズム異常の間に関係があるのかもしれないと結論づけている。2004年、Tryonらも先行研究と同様、日中の活動量の低下と活動・休息リズムの規則性が低下していることを示した⁸⁾。2005年にはKopらにより、活動量の低下は先行する痛みや疲労感の増悪と関連があるが、活動量の低下に続く症状の変化とは関連がないことが示された⁹⁾。すなわち、主観的な疲労感が活動量の低下を惹起しているという一貫性が示されていると考えられる。

覚醒時平均活動量の低下と居眠り回数増加については、2002年KorszunらがCFSの類縁疾患である線維筋痛症患者のうち、うつを伴わない群と健常者とでは覚醒時の活動量に有意な差はないと報告したのに対して¹⁰⁾、我々のデータでCFS患者のうち抑うつなどの精神的問題を伴わないサブグループであるCFS1群のみと健常人の比較を行うと覚醒時平均活動量の低下と居眠り回数増加に関する有意差が見られたことを報告した²⁾。この点はCFSの類縁疾患といわれる線維筋痛症患者において報告されていた結果と異なり、痛みを主とした疾患と疲労を主とした疾患の違いを示しているのかもしれない。

これらの研究にみられるような、活動量、睡眠時間、サーカディアンリズムの検討から、慢性疲労病態がどのような行動の変化をもたらすかが明らかにされてきた。近年、なぜそのよう

な違いが出てくるのか、その背景にあるダイナミクスの推定を活動量データそのものから行う試みも始まっている。2004年、Ohashiらは健常人とCFS患者の活動量変化におけるフラクタル性の比較をし、特に日中、CFS患者の活動量が示すフラクタル性の低下があると報告している¹¹⁾。活動量のような時系列データにおけるフラクタル性とは、ごく短い時間スケールでみても全体的に俯瞰しても同じような変化の特徴を示すことである。これは、さまざまなイベントに対して適切な行動を選択して対応しているという柔軟性の中にも、生体としてもつ決定論的な行動戦略が一貫していることを示している。このような適応性の高さと背景の一貫性は、多種多様な環境の変化に対応しなければならない生体にとって必要不可欠なシステムであるが、病的慢性疲労状態によってその柔軟性が失われていることが行動という側面からも示されていることは大変重要な意味を持っていると考えている。我々もdetrended fluctuation analysis (DFA) による検討の結果、覚醒時間後3時間の活動量変化に注目すると健常人に比べて慢性疲労症候群患者はフラクタル性が低くなっていることを報告した¹²⁾。

このようにCF病態に伴う客観的指標としての有用性は示されているが、診断における感度・特異度等の検討はほとんどなされていなかった。そこで、本研究では身体活動量から得られる指標を用いてCF病態診断を行う場合の感度と特異度を検討することを目的とする。

B. 研究方法

対象：本研究を分担する各医療機関でCFSと診断された患者208名と、年齢性別をマッチングさせた健常人178名を対象とした。健常人は医師の面談の結果、生活リズムが整っており、現在病的疲労感がなく日常生活に支障がない上に、疲労に関わる疾患の既往歴および現病歴がないことを確認し、特にCFS診断基準におけるパフォーマンスステータスが0ないし1のものに限定した。

倫理面への配慮：対象者から本研究を分担する各医療機関の倫理委員会で承認された研究計画に基づき、インフォームドコンセントを得た。

方法：身体活動量は腕時計型加速度計MicroMini（米国AMI社、図1）を非利き手に72時間装着した。2～3Hzの加速度変化を閾値 $0.01G \cdot \text{rad/sec}$ で検知し、0をまたぐ回数を数え（Zero crossing method）、毎分の加速度変化回数を記録した。睡眠判定にはCole式を用いた。Coleらの判定式は睡眠ポリグラフと比較して90%前後の精度があり、非侵襲的な簡易検査としては十分な精度と実績がある。



図1. アクティグラフ

解析：解析ソフトウェアAW2（米国AMI社）を用いて、覚醒時平均活動量（DA）、居眠り回数（Naps）、睡眠時間（TST）、睡眠時平均活動量（NA）、中途覚醒（Aw）、入眠潜時（SL）、睡眠効率（SE）の七つの指標を得た。

これら指標から、三つの異なる線形／非線形の判別分析を行い、それぞれのCF病態診断に関する感度、特異度を求めた。線形の方法論としては線形判別分析、非線形の方法論としてはサポートベクターマシン（SVM）とRandom Forest（RF）を用いた。

C. 研究結果

結果：図2に七つの指標のデータ分布を箱ひげ図で示す。

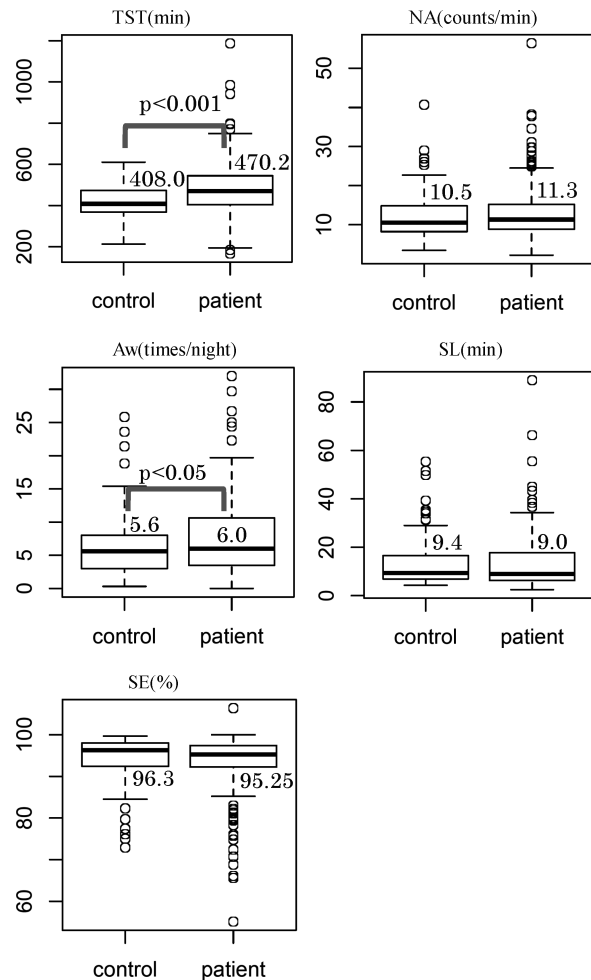
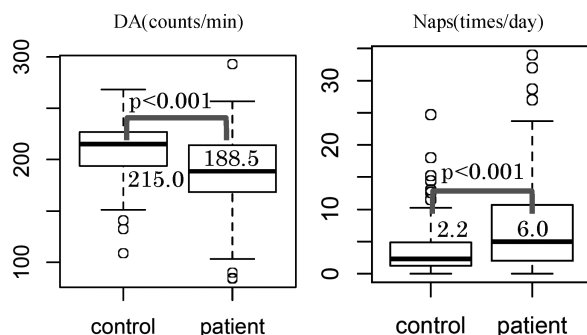


図2. 覚醒時平均活動量（DA）、居眠り回数（Naps）、睡眠時間（TST）、睡眠時平均活動量（NA）、中途覚醒（Aw）、入眠潜時（SL）、睡眠効率（SE）のデータ分布（箱ひげ図）

次に、七つの指標の線形結合が健常人か患者かを判別すると仮定し、線形判別分析を行った。変数の選択はブートストラップ法により変数を選択し、TSTとDA、NAのみが採用された。以下に判別式を示す。

$$\text{Diag} = -0.00420 \times \text{TST} + 0.0259 \times \text{DA} - 0.0617 \times \text{NA} - 2.479$$

（Diag ≥ 0 ; healthy controls, Diag < 0 ; patients with CFS）

縦軸にDA、横軸にTSTをとりデータ分布を示したものが図3である。

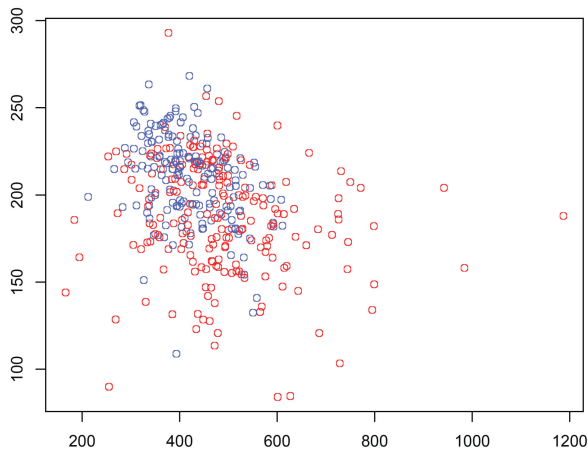


図3. 線形判別分析に基づくデータ分布（青丸が健常人、赤丸がCFS患者）

この判別式による判別結果を集計したものが表1である。

表1. 線形判別分析結果

		臨 床 診 断	
		健常者	CFS患者
モデル 判 定	健常者	111	64
	CFS患者	64	144

表1より、線形判別分析から得られる感度は63.4%、特異度は69.2%である。

SVMによる判別結果を集計したものが表2である。全てのデータを教師データとして用い、得られたモデルを原データに適応して得られたものを示している。

表2. SVM分析結果

		臨 床 診 断	
		健常者	CFS患者
モデル 判 定	健常者	136	58
	CFS患者	39	150

表2より、SVMから得られる感度は77.7%、特異度は72.1%である。

交差検定による予測精度68.7%であった。

RFによる判別結果を集計したものが表3である。ツリー数を20000として検討を行った場合の予測精度の推移を図4に示す。

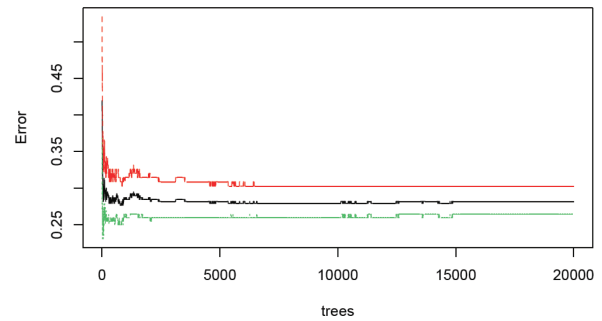


図4. ツリー数による予測エラーの推移（赤線が健常者の判定エラー、緑線がCFS患者の判定エラー、黒線がOOB）

表3. RF分析結果

		臨 床 診 断	
		健常者	CFS患者
モデル 判 定	健常者	122	54
	CFS患者	53	154

表3より、RFから得られる感度は69.7%、特異度は74.0%である。予測精度は72.1%であった。

モデルに対する因子の寄与度を示す2指標を表4に、それらをプロットしたものを図5に示す。

表4.

	平均予測精度減少	平均Gini指標減少
DA	6.92	35.76
TST	6.06	33.03
Naps	6.78	30.76
Aw	5.15	25.32
SE	3.97	22.03
NA	3.65	21.54
SL	1.92	21.03

いずれの指標も大きいほどモデルに対する寄与が大きいことを示す。この結果から、7つの指標のうちDA、TST、Napsのモデルへの寄与が大きいことが示された。

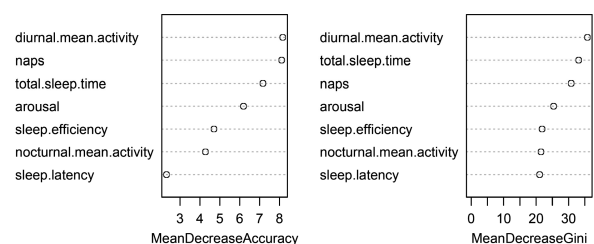


図5. 因子毎の平均予測精度、平均Gini指標減少

D. 考察

線形・非線形の三手法を用いて身体活動量からみたCF病態診断の感度と特異度を検討したが、いずれも60台～70台%であった。線形判別分析とRFの結果から、判別に大きく寄与する因子はDA、TSTであることが示された。

今後はSVMのカーネル関数の最適化を検討すること、ベイズ推定に基づく判別法などさらに精度が高く安定的な判別モデルの開発を行う必要がある。

E. 結論

まとめ：身体活動量からのCF病態診断感度、特異度は60～80%であると推定される。また、睡眠関連指標でバイオマーカーとして有用性が期待されるものは、DA、TSTであることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Daisuke K, Tajima S, Koizumi J, Yamaguti K, Sasabe T, Mizuno K, Tanaka M, Okawa N, Mito H, Tsubone H, Watanabe Y, Inoue M, and Kuratsune H. Changes in reaction time, coefficient of variance of reaction time, and autonomic nerve function in the mental fatigue state caused by long-term computerized Kraepelin test workload in healthy volunteers. *World Journal of Neuroscience*. In press.

2. 学会発表

- 慢性疲労症候群における睡眠異常の検討と、新しい睡眠評価の試み：田島世貴 第7回日本疲労学会総会・学術集会，名古屋市，2011年5月
- 慢性疲労症候群における睡眠異常の検討と、バイオマーカー適性の検証：田島世貴，中富康仁，山口浩二，稲葉雅章，倉恒弘彦，渡辺恭良 日本睡眠学会第36回定期学術集会，京都市，2011年10月

引用文献

- 1) 倉恒弘彦：1. 1. 1 “慢性疲労症候群（CFS）の全体像の解明”，文部科学省科学技術振興調整費 生活者ニーズ対応研究「疲労及び疲労感の分子神経メカニズムとその防御に

関する研究」報告書。

- 2) 田島世貴，他：特集 慢性疲労症候群 アクティグラフ，アクティブトレーサーを用いた方法，*日本臨牀* 第65巻第6号：1057-1064，2007.
- 3) Vercoulen JH, et al.: Physical activity in chronic fatigue syndrome: assessment and its role in fatigue. *J Psychiatric Res* 31(6): 661-673, 1997.
- 4) Sisto SA, et al.: Physical activity before and after exercise in women with chronic fatigue syndrome. *QJM* 91(7): 465-473, 1998.
- 5) Wong R, et al.: Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 102(6): 1716-1722, 1992.
- 6) van der Werf SP, et al.: Identifying physical activity patterns in chronic fatigue syndrome using actigraphic assessment. *J Psychosom Res* 49(5): 373-379, 2000.
- 7) Ohashi K, Yamamoto Y, Natelson BH.: Activity rhythm degrades after strenuous exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav* 77(1): 39-44, 2002.
- 8) Tryon WW, et al.: Chronic fatigue syndrome impairs circadian rhythm of activity level. *Physiol Behav* 82(5): 849-859, 2004.
- 9) Kop WJ, et al.: Ambulatory monitoring of physical activity and symptoms in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum* 52(1): 296-303, 2005.
- 10) Korszun A, et al.: Use of actigraphy for monitoring sleep and activity levels in patient with fibromyalgia and depression. *J Psychosom Res* 52(6): 439-443, 2002.
- 11) Ohashi K, et al.: Decreased fractal correlation in diurnal physical activity in chronic fatigue syndrome. *Methods of information in medicine* 43(1): 26-29, 2004.
- 12) 田島世貴：疲労の生理学的計測 行動量評価，*医学のあゆみ* 第228巻6号：640-645，2009.