

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（精神の障害/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

## データセンターの現状と新疲労評価スケールの作成について

分担研究者 稲葉 雅章（大阪市立大学大学院医学研究科）  
研究協力者 福田 早苗（大阪市立大学大学院医学研究科）  
研究協力者 中富 康仁（大阪市立大学大学院医学研究科）  
研究協力者 山口 浩二（大阪市立大学大学院医学研究科）

### 研究要旨

平成23年度第3四半期までに研究班データセンターに収集した状況と新疲労評価尺度の作成の進捗状況について報告する。慢性疲労症候群患者のエントリーは、目標症例の60.4%となり、症例収集は計画通り進捗している。慢性疲労症候群患者の重症度評価を視野に入れた新疲労評価尺度は、信頼性・妥当性ともに高く、患者と一般対象者との感度・特異度も高かった。

### A. 研究目的

【研究1】慢性疲労症候群患者（CFS）のデータを4施設（大阪市立大学、九州大学、名古屋大学、国立病院機構さいがた病院）にて収集し、各種検査データのデータセットとして仕上げる。

【研究2】重症度評価に用いるCFS患者の問題に関する評価スケールを完成させる。

### B. 研究方法

【研究1】大阪市立大学、九州大学、名古屋大学、国立病院機構さいがた病院にて、CFS患者と診断された患者を対象に次の検査項目を実施した。検査項目は、35項目の背景データ（身長、体重、年齢等）と6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、活動度）から構成されている。データは、各施設から、大阪市立大学医学部医薬品・食品効能評価センターに送付され、データセットが作成された。血液検査のうち酸化ストレスマーカーは山口大学にて、FF及びFRは東京慈恵医科大学にて、唾液検査のうちヘルペスウイルスは東京慈恵医科大学にて測定され、その解析結果をデータセットに用いた。DNAチップ解析及びメタボローム解析、

XMRVに関しては、現時点では、検査の特殊性などを考慮して、データセットには加えられなかったが、今後の研究発展次第では、データセットに加わる可能性がある。

【研究2】日常生活行動が疲労による障害程度を測定する質問票として、現在までPerformance Status (PS) が用いられていたが、自己申告によるPSは、疲労による障害程度より、むしろその日に感じる疲労感に左右されやすい性質をもつなどといった弱点が指摘されている。新評価尺度は、次の段階を経て作成された。慢性疲労の専門家を対象にしたアンケートと、患者からの自由記述形式のアンケート調査に基づき、項目を絞り込んだ。その後、予備調査を実施した。予備調査では、再現性を検討するため、10日あけて2回同一対象者に予備調査用アンケートを実施した。結果、再現率は94%と高く、信頼性を示すクロンバックの $\alpha$ 係数も0.97と高値を示した。そこで、本アンケートに組み込まれた評価スケールを暫定的に疲労の重症度評価質問票として、患者47名と一般コントロール47名を対象とし実施し、他の検査項目との対応、既存の質問票との対応を検討するとともに、感度・特異度を計算した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会に関しては、各施設、大阪市立大学で承認されたものに準じた書類により、各施設で承認を受け実施している（下記に倫理委員会書類一覧を示す）。

| 倫理委員会書類一覧              |   |                |
|------------------------|---|----------------|
| 施設名                    | タイトル  | 承認番号           |
| 大阪市立大学                 | 慢性疲労の診断技術に関する研究   | 1497           |
| 大阪市立大学                 | アンケート調査および唾液・血液・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  | 1498           |
| 大阪市立大学                 | 慢性疲労の罹患リスクの同定、ならびに診断・治療技術の開発  | 1499           |
| 横浜国立大学                 | 慢性疲労の診断技術に関する研究   | 2(横浜国大)        |
| 名古屋大学                  | 慢性疲労を訴える患者を対象とした疲労診断法と集学的治療法確立のための研究(1)-慢性的な疲労を訴える患者の診断的研究-   | 963            |
| 九州大学                   | 慢性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日本における慢性疲労診断指針の作成  | 21086(九州大学)    |
| 山口大学                   | 山口大学医学部(保健学科)倫理委員会では、山口大学病院の患者を対象としていないことから、利益相反の審査のみで、臨床研究等の申請はせず。<br>検体が送られてくる病院(大学)側の倫理委員会承認されれば大丈夫との判断である。また、検体を測定することに関しては、研究代表者 |                |
| 理化学研究所                 | メタボローム解析等による慢性疲労のバイオマーカーの探索および病因・病態の解明に関する研究  | KOBE-IRB-10-04 |
| シスメックス株式会社             | 慢性疲労の罹患リスクの同定、ならびに診断・治療技術の開発  | 2008-01        |
| 総合リハビリテーションセンター中央病院診療部 | 慢性疲労の診断技術の開発に関する研究  | 1005           |
| 国立病院機構さいがた病院           | 慢性疲労の診断技術の開発に関する研究  | 10-12          |

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

【研究1】現在までにエントリーしたデータは、大阪市立大学108例、九州大学10例、名古屋大学7例、国立病院機構さいがた病院20例である。目標症例は、総数240例であるので、平成23年1月14日現在、60.4%を達成している。次年度は、7月末をメ切にエントリーを終了し、最終的目標である慢性疲労診断指針を確立する。

【研究2】解析対象者は、CFS、一般コントロールともに男女比は、17:30であった。平均年齢もCFS(37.8±8.88歳)、一般コントロール(37.6±9.79歳)と両群に差は認められなかった。一般コントロールで、旧のPS2及び4をつけている対象者とCFSでPS2及び4をつけている対象者の重症度評価質問票を比較したところ、一般コントロールは、重症度には問題がないにもかかわらず、PSを高くつける傾向が認められた。他の質問票、特に疲労感を表すVisual analogue scale(VAS)との関係は、下記表に示す通り、CFSで

も一般コントロールでも、重症度得点には影響を及ぼさなかった。従って、その日の疲労感の影響は少なく、重症度段階とのみ関連しており、コントロールでは、疲労感に関わらず得点が低いことが明らかとなった。

|        | FP        | FPindex           | Chalder11         | VAS               |                   |
|--------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| CFS    | Chalder11 | r=0.67<br>P<0.001 | r=0.68<br>P<0.001 |                   |                   |
|        | VAS       | r=0.22<br>P=0.14  | r=0.30<br>P=0.04  | r=0.52<br>P<0.001 |                   |
|        | CES-D     | r=0.46<br>P=0.001 | r=0.43<br>P=0.003 | r=0.61<br>P<0.001 | r=0.26<br>P=0.08  |
|        | PS        | r=0.56<br>P<0.001 | r=0.55<br>P<0.001 | r=0.47<br>P<0.001 | r=0.22<br>P=0.13  |
|        |           |                   |                   |                   |                   |
| コントロール | Chalder11 | r=0.36<br>P=0.01  | r=0.33<br>P=0.02  |                   |                   |
|        | VAS       | r=0.20<br>P=0.20  | r=0.15<br>P=0.34  | r=0.75<br>P<0.001 |                   |
|        | CES-D     | r=0.19<br>P=0.19  | r=0.13<br>P=0.37  | r=0.63<br>P<0.001 | r=0.55<br>P<0.001 |
|        | PS        | r=0.16<br>P=0.31  | r=0.11<br>P=0.50  | r=0.52<br>P<0.001 | r=0.53<br>P<0.001 |
|        |           |                   |                   |                   |                   |

Spearman相関

客観的指標との関連は、例数が少ないことから、まだ最終結論に至るのは難しかったため、次年度の症例収集後に結果を報告する。

感度・特異度に関しては、IHPSの感度・特異度に匹敵する値が、重症度評価質問票で得られた(旧IPS:感度93.6%特異度97.9%、重症度評価質問票:感度93.6%特異度91.5%)。他の質問票、Chalderらの疲労質問票や、VASでは、感度・特異度が、それぞれ89.4%・85.1%、76.6%・80.9%であり、いずれも本重症度評価質問票を下回った。

次年度は、他の類似疾患での本質問票の実施、重症度が高い人で困難な行動の把握などを通じ、本質問票の有効活用方法を検討する予定にしている。

### 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. Fukuda S., Kuratsune H., Tajima S., Takashima S., Yamaguchi K., Nsizawa Y., Watanabe Y. Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined by

- the Temperament and Character Inventory. *Comr Psychiatry* 51 (1) : 78-85, 2010.
2. Koyama H., Fukuda S., Shoji T., Inaba M., Tsujimoto Y., Tabata T., Okuno S., Yamakawa T., Okada S., Okamura M., Kuratsune H., Fujii H., Hirayama Y., Watanabe Y., Nishizawa Y. Fatigue is a predictor for cardiovascular outcomes in patients undergoing hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrology* 5 (4) : 659-66, 2010
  3. Fukuda S., Hashimoto R., Ohi K., Yamaguti K., Nakatomi Y., Yasuda Y., Kamino K., Takeda M., Tajima S., Kuratsune H., Nishizawa Y., Watanabe Y. A functional polymorphism in the Disrupted-in schizoprennia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome. *Life Sciences* 86 (19-20) : 722-725, 2010
  4. 倉恒弘彦, 中富康仁, 神楽美香, 田島世貴, 山口浩二, 松井徳造, 西沢良記. 慢性疲労症候群患者に対する1日2回服用タイプの補中益気湯の治療効果 *Progress in Medicine* 30 (2) : 505-510, 2010
  5. 田島世貴, 山口浩二, 倉恒弘彦. 生理学的バイオマーカーによる疲労の計測 アンチ・エイジング医学－日本抗加齢医学会雑誌 6 (3) : 329-334, 2010
2. 学会発表
    1. 片岡洋祐, 金 光華, 山野恵美, 田島世貴, 中富康仁, 倉恒弘彦, 渡邊恭良, 合田亘人, 岩井一宏, 曾我朋義. 疲労モデル動物および慢性疲労症候群患者を対象としたメタボローム解析 (シンポジウム1) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
    2. 吉田雄一郎, 小林雅樹, 田島世貴, 中富康仁, 山口浩二, 六反一仁, 渡邊恭良, 大友泰裕, 倉恒弘彦. DNAチップによる慢性疲労症候群の診断法の開発 (シンポジウム1) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
    3. 田島世貴, 山口浩二, 中富康仁, 倉恒弘彦. 疲労病態における睡眠リズム解析 シンポジウム3) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
  4. 山口浩二, 笹部哲也, 中富康仁, 田島世貴, 倉恒弘彦, 西沢良記, 渡邊恭良. 慢性疲労に見る自律神経系失調 (シンポジウム3) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
  5. 松井徳造, 松田泰範, 片岡浩平, 深田亮介, 福田早苗, 倉恒弘彦, 田島世貴, 山口浩二, 計屋由希子, 切池信夫. CFS患者の転帰に及ぼす併存する精神障害の影響について 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
  6. 中富康仁, 水野 敬, 和田康弘, 田中雅彰, 高橋和弘, 田沢周作, 重松 誠, 尾上嘉代, 嶋原良仁, 石井 聡, 小山英則, 松井徳造, 片岡洋祐, 川邊讓治, 山口浩二, 塩見 進, 西沢良記, 倉恒弘彦, 渡邊恭良. 慢性疲労症候群における脳内免疫異常に対するPET研究: 第1報 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
  7. 田島世貴, 山口浩二, 中富康仁, 倉恒弘彦. 10項目質問表による慢性疲労症候群スクリーニング評価の試み 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
  8. 田宮久詩, 小林裕美, 柳原茂人, 鶴田大輔, 水野信之, 石井正光, 野島順三, 中富康仁, 山口浩二, 倉恒弘彦. アトピー性皮膚炎患者における疲労調査 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
  9. 笹部哲也, 福田早苗, 山口浩二, 中富康仁, 神楽美香, 倉恒弘彦, 渡邊恭良. 芳香物質が自律神経に与える影響について－慢性疲労症候群患者と健常者の比較－ 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
  10. 大川尚子, 田島世貴, 藤原和美, 池上 徹, 廣澤巖夫, 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回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)

## F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし