

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

－検査項目の群間比較、感度・特異度、診断決定木－

分担研究者 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

平成23年度第3四半期までに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83名と健常人36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、交差確認法により、尤度比9.9を示す診断決定木を得た。

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ている。

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）に集約された匿名化データを用いて解析した。一部、不足の健常人データについては、別途採取し、匿名化の後、解析対象に加えた。

データセンターに集約されたデータは、慢性疲労症候群（CFS）患者83名とその比較対照となる健常人36名について、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）から構成されている。起立試験については、起立試験全体（[安静・閉眼・座位] → [安静・開眼・座位] → [起立動作・開眼] → [立位維持・開眼]）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周波数解析し、0.04–0.15 Hz範囲の周波数成分パワー積分値（LF）並びに0.15–0.4 Hz 周波数成分パワー積分値（HF）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120）の特性を把握するため、基礎的統計量を計算し、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。ROC計算にあたり、CFS患者集団と健常人集団のサイズを揃えた計算法を採用するため、CFS患者集団から、集団全体とほぼ同じ平均値と標準偏差を与える部分集合を、乱数を用いて抽出した（ランダム部分集合抽出回数は50。その50個の部分集合のうちから集団全体と最も近い部分集合を用いた）。

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委員会において承認(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によりTPが上昇しその後もとの値へと減衰する様子が見られたが、CFS患者では変化がみられない例が多かった。

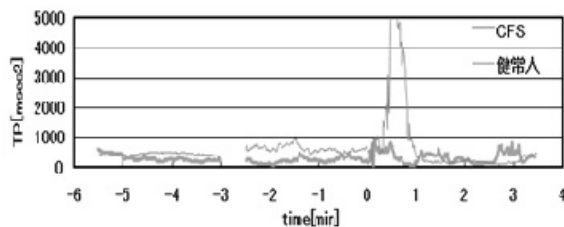


Fig.1

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54であった。それらから抜粋した例を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($p < 0.05$)を示した54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、6データ項目のみ抜粋して、結果を示す。それらの項目で感度・特異度を算出したところ、客観的な項目におい

ては認知課題検査(単純計算課題)において測定された反応時間が、感度・特異度が総合的に高かった。

血液検査による項目は有意差が出なかったが、抗酸化指標であるBAPのヒストグラムにCFS群、健常人群それぞれで双峰性が確認された。

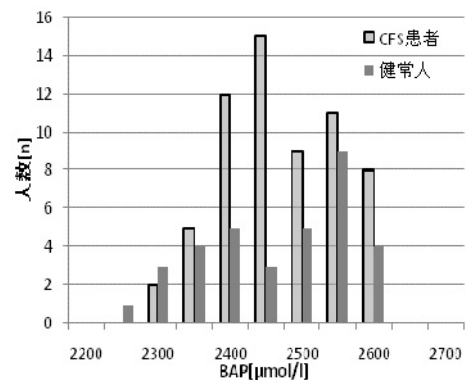


Fig.2 BAP 測定値のヒストグラム

この結果はCFS群、健常人群それぞれに属性の異なる集団が混在している可能性がある。CFS患者群の双峰のピーク頂点と健常人群の双峰のピーク頂点がほぼ一致すること、またBAPの健常基準範囲が $2,541 \pm 61 \mu \text{mol/l}$ という報告があることから、CFS患者群でBAPの値が高い分布に属するCFS患者と低い分布に属するCFS患者とは弁別して、検討する必要があるといえる。

BAP計測値を開始点とした診断決定木—十分な尤度比を与える決定木

CFS患者と健常人をBAPの値により低群・高群に分け、それぞれの群で決定木を作成した。決定木作成には群間比較で有意な差のあった問診以外の客観的な項目を対象とした。全てのCFS患者と健常人を正しく分類できる最大の木を作った後、交差確認法により最適なサイズに剪定した。交差確認法の計算結果からは、BAPの低群・高群共に1段階の分岐が最適であった。

BAPと組み合わせた最適な診断決定木をFig. 3に示す。この診断法は感度0.69、特異度0.93であった。確定診断に際しては、高い特異度が求められる。また、検査性能を表す指標である尤度比を計算したところ、得た診断決定木の尤度比は9.9であり、十分に高い尤度比を与えた。

Table 1 *t*-検定において $p < 0.05$ を示したデータ項目

大項目 細項目	<i>p</i>	CFS患者 ≧ ≦ 健常人
(BAP::dROM)	(0.056)	>
CRF::AMIL	0.00014	>
単純計算課題::反応時間_繰上なし_メジアン	1.6E-55	>
反応時間_メジアン	0.00023	>
反応時間_繰上あり_メジアン	0.00063	>
dif_5_95%_	0.0015	>
dif_繰上あり_5_95%_	0.011	>
dif_繰上なし_5_95%_	0.015	>
デュアルタスク::MRT1	1.2E-65	>
TRTduall	1.6E-55	>
MRT32	2.9E-55	>
TRTsingle	7E-55	>
TRTduall2	0.00019	>
MRT31	0.00026	>
MRT3122	0.00096	>
MRT2	0.0013	>
CESD::SUM	6.8E-105	>
疲労問診::身体疲労	1.49E-235	>
精神疲労	4.01E-165	>
膠原病様症状	5.94E-14	>
前頭葉機能障害	9.36E-13	>
感染	2.65E-12	>
自律神経失調	2.84E-12	>
不眠	9.68E-11	>
過眠	2.62E-10	>
不安抑うつ	1.38E-05	>
自律神経機能検査::average (HR) (1:閉眼座位)	0.038	>
average (HR) (2:開眼座位)	0.0036	>
average (HR) (3:開眼起立)	0.0074	>
average (HR) (4:開眼立位)	0.013	>
average[ln {P (HF)}] (3)	0.023	<
average[ln {P (HF)}] (2)	0.011	<
average[ln {P (HF)}] (1)	0.033	<
average[ln {P (LF)}] (3)	0.0133	<
average[ln {P (HF+LF)}] (3)	0.0071	<
average[ln {P (HF+LF)}] (1)	0.019	<
average[ln {P (DC (直流成分))}] (4)	0.02	<
average[ln {P (DC)}] (3)	0.031	<
average[ln {P (DC)}] (2)	0.004	<
average[ln {P (HF+LF+DC)}] (3)	0.015	<
average[ln {P (HF+LF+DC)}] (2)	0.038	<
average[ln {P (HF+LF+DC)}] (1)	0.027	<

Table 2 6データ項目についての最適カットオフ値と感度・特異度

項 目 名	<i>P</i> 値	最適カットオフ値	感 度	特異度
CRF::AMIL	0.00014	47.000	0.646	0.667
単純計算課題::反応時間_メジアン	0.00023	1.167	0.729	0.625
単純計算課題::dif_5_95%_	0.0015	1.490	0.562	0.729
自律神経機能検査::average (HR) (2)	0.0036	68.570	0.700	0.560
average (HR) (3)	0.0074	78.960	0.600	0.580
average (HR) (4)	0.013	81.840	0.500	0.680

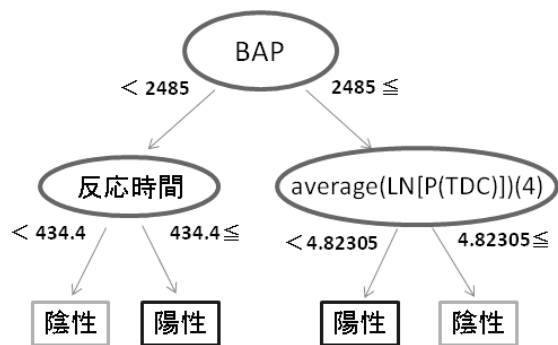


Fig.3 交差確認法により最適なサイズに選定された診断決定木

(反応時間：認知課題検査における反応時間)

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) 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).

(2) 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).

2. 学会発表

(1) 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」、日本疲労学会誌、6 (1)、40 (2010).

(2) 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」、日本疲労学会誌、6 (1)、105 (2010).

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：「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