

平成22年度厚生労働科学研究

障害者対策総合研究事業
(精神の障害/神経・筋疾患分野)

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

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成23年（2011年）3月

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）

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成 23 年（2011 年）3 月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告

- 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 ----- 1
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)

II. 分担研究報告

- 慢性疲労症候群患者におけるXMRV (Xenotropic Mouse Leukemia
Virus-related Virus) 感染に関する検討 ----- 8
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
 - 慢性疲労症候群患者の自律神経機能評価 ----- 10
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
 - 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 ----- 14
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
 - 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 ----- 19
稲葉 雅章 (大阪市立大学大学院医学研究科)
 - A病院心療内科を受診する慢性疲労を訴える患者の動向 ----- 23
久保 千春 (九州大学病院)
 - 名古屋大学医学部附属病院総合診療科における慢性疲労を主訴とする
患者診療 ----- 26
伴 信太郎 (名古屋大学大学院医学系研究科)
 - 慢性疲労症候群患者に対するPETを用いた脳内炎症の分子イメージング
研究 ----- 29
渡邊 恭良 (理化学研究所分子イメージング科学研究センター)
 - 種々の疲労状態における酸化ストレス値/抗酸化力値の評価 ----- 31
野島 順三 (山口大学大学院医学系研究科)
 - 慢性疲労症候群における中枢神経機能：MRSによる検討 ----- 35
下村 登規夫 (国立病院機構さいがた病院)
 - 検査項目の群間比較、感度・特異度、診断決定木 ----- 37
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)
 - 慢性疲労患者における唾液の生物学的評価 ----- 41
近藤 一博 (東京慈恵会医科大学ウイルス学講座)
 - 労働者の慢性疲労に関する疫学的調査 ----- 46
酒井 一博 (財団法人労働科学研究所)
 - ラットにおけるストレス反応のテレメトリー計測 ----- 47
局 博一 (東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻)
- 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 52

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

- 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）
分担研究者 稲葉 雅章（大阪市立大学医学部教授）
分担研究者 久保 千春（九州大学大学病院病院長）
分担研究者 伴 信太郎（名古屋大学医学部教授）
分担研究者 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）
分担研究者 野島 順三（山口大学大学院医学系研究科教授）
分担研究者 下村登規夫（独立行政法人国立病院機構さいがた病院病院長）
分担研究者 小泉 淳一（横浜国立大学大学院工学研究院教授）
分担研究者 近藤 一博（東京慈恵会医科大学医学部教授）
分担研究者 酒井 一博（財団法人労働科学研究所所長）
分担研究者 局 博一（東京大学大学院農学生命科学研究科教授）

研究要旨

本研究では、3年間の研究期間内において自律神経機能をはじめとする客観的な疲労マーカーを用いて慢性疲労病態を評価し客観的な診断法を確立することを目指す。さらに、客観的な疲労マーカーを用いた疲労診療の手引きとなる慢性疲労診断指針を作成する。平成22年度（2年目）は、以下の研究成果を得た。

1. 平成22年度まで慢性疲労症候群（CFS）患者のエントリーは目標症例の60.4%であり、症例収集は計画通り進捗していた。また、CFS患者と健常者データに対して、今後の多変量解析等のそれぞれのデータ特性把握のために基礎的統計量の計算とそれらに基づいた t -検定並びにROC曲線等の作成を行った。得られた感度・特異度数値から一般の多変量解析などの変数検査を含め診断法の策定のための骨子となるプログラムが作成されてきており、平成23年度（最終年度）は慢性疲労病態を診断するための客観的な評価法を確立し、疲労診断指針を作成する予定である。
2. CFS患者の指尖加速度脈波から得られた時系列データを用いて心拍変動解析を行い、自律神経機能と疲労との関連を調べたところ、疲労の程度が増悪する程、副交感神経機能を反映する高周波帯域パワー値の減少を認め、その結果、相対的に交感神経機能の亢進が確認された。
3. 健常人とCFS患者を対象とし、MicroMini（AMI社）を用いて覚醒時活動量、睡眠中活動量、総睡眠時間、居眠り回数、中途覚醒回数、睡眠潜時、睡眠効率を求め、二群間の比較を行ったところ、CFS群において覚醒時活動量の低下、睡眠時間の増加、居眠り回数の増加が有意に認められた。
4. 平成18年度から平成20年度までにA病院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合は、1～3%前後であり、CFS患者が受診する診療科として心療内科の需要があることが明らかとなった。

5. 平成22年度までにPositron Emission Tomography (PET) において脳内炎症マーカーである [¹¹C] PK-11195を用いて6名の健常者と8名の患者の脳内炎症像を解析したところ、健常者に比しCFS患者は左視床において炎症反応がある可能性が示唆された。
6. CFS患者、産業疲労者、健常人精神作業負荷モデルを対象に、酸化ストレス値／抗酸化力値による病的疲労状態の客観的評価法の有用性を検討し、酸化ストレス値と抗酸化力値の評価が病的疲労状態の質的な判定に有用であるとともに、治療効果の判定や予後の推測にも応用可能である可能性が明らかになった。
7. CFS患者76例、健常対照者37例を対象にMRSを用いてNAA (n-aspartic acid)、cholineおよび乳酸を検討したところ、NAA/Cre値はCFS 1.57、対照者1.71とCFSで軽度の低下しか認めないのに対し、choline/Cre値は、CFS 0.95、対照者1.49と、CFSで有意な低下が認められ、CFSの認知障害と関連している可能性が考えられた。
8. 唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) を定量することによる疲労測定法を開発し、HHV-6の潜伏感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子 (FF) を同定した。また、FFを抑制する因子を検討し、疲労回復因子 (FR) を同定することにも成功した。
9. 輸血の安全性の確保の観点から緊急にレトロウイルスXMRV 問題に対処する必要性が生じ、CFS患者100名における血清中の抗体と、末梢血単核球におけるXMRV DNAを解析した。その結果、CFS患者と健常者の血清中抗体陽性率には有意な差はなく、XMRV DNAは認めなかった。
10. 労働者の慢性疲労に関わる今日的な危険因子の抽出と解明を目的に多数例の質問紙調査を実施し、各種属性における特性を明らかにした。
11. ラットの浸水刺激ストレス反応を心電図、体温、活動量を同時記録するテレメトリー法によって追跡するラットストレスモデル解析法を確立した。今後、疲労回復などを目的に発売されている特定機能食品など抗疲労効果の検証は必須であり、このモデル解析法を用いた応用研究が可能である。

A. 研究目的

最近の疫学調査結果によると、国民の1/3以上が慢性的な疲労を自覚、生活に支障をきたしている慢性疲労患者は約5.2%存在し、疲労に伴う経済損失は医療費を除いて年間1.2兆円にのぼる。しかし、現在用いられている疲労診断基準は症状に基づく操作的診断法であるため、客観性に欠けており医師から信頼されていない。このため、疲労診療はうまく稼働しておらず、数百万人に及ぶ患者が客観的診断法を切望している。そこで、本研究では疲労病態を客観的に評価できる検査方法を確立し、バイオマーカーに基づく新たな疲労診断基準の作成を行うことを目的とした。

B. 研究方法

我々は、疲労の程度と副交感神経系機能低下

には相関がみられ、1つの診断法となりうることを見出してきた。さらに、疲労病態と関連する酸化的ストレス、DNAチップ検査異常、ウイルスの再活性化、アクティグラフによる睡眠覚醒リズム解析などの客観的な疲労評価系を見出してきている。そこで、本研究ではいくつかの評価系を組み合わせることで疲労の全体像を客観的に評価できる診断法を策定する。具体的には、代表的な慢性疲労診療施設である①大阪市立大学疲労クリニックセンター、②名古屋大学医学部附属病院総合診療科、③国立病院機構さいがた病院、④九州大学病院心療内科の4施設において、統一された方法で患者から疲労情報を取得し、唾液、血液などの検体採取や、生理学的検査などを山口大学臨床検査部の協力の下に実施し、横浜国大の協力を得て客観的な疲労評価法となりうる個々の検査法の感度と特異度を決定する。

さらに、慢性疲労は前頭葉を中心とした脳機能障害が深く関わっていることが明らかになってきていることより、ここで明らかになってきた簡易で客観的な疲労バイオマーカーと脳機能異常との関連を、理化学研究所分子イメージング科学センターとの共同研究で明らかにする。最終的には、本研究にて明らかになった簡便で客観的な疲労マーカーを用いた新たな慢性疲労診断指針を作成し、日本の疲労診療の手引きとなる基準を明確にする。

C. 研究結果

1. 研究計画の遂行状況

平成22年度までに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。平成22年度は、多施設が参加した臨床研究から得られたCFS患者と健常者データに対して、今後の多変量解析等のそれぞれのデータ特性把握のために基礎的統計量の計算とそれらに基づいた t -検定並びにROC曲線等の作成を行った。得られた感度・特異度数値から一般的多変量解析などの変数検査を含め診断法の策定のための骨子となるプログラムが作成されてきており、平成23年度（最終年度）は慢性疲労病態を診断するための客観的な評価法を確立し、疲労診断指針を作成する予定である。

2. CFS患者における自律神経機能評価

指尖加速度脈波から得られる時系列データを用いた心拍変動による自律神経機能解析で、非侵襲的に慢性疲労症候群患者の疲労の評価を試みた。Visual Analogue Scale (VAS) で申告させた主観的疲労感で軽快群、中等症群、重症群に分け、健常者と年代毎に比較検討した。疲労感の程度が増悪する程、副交感神経機能を反映する高周波帯域パワー値の減少を認め、その結果、相対的に交感神経機能の亢進が確認された。

3. 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・得意度の検討

慢性疲労症候群における活動量睡眠指標の特徴を整理し、診断に用いた場合の感度、特異度を評価した。慢性疲労状態のない健常人と慢性疲労症候群患者を対象とし、非利き手手首に

MicroMini(AMI社)を72時間装着し、活動量をZero crossing法で計測した。計測値から覚醒時活動量、睡眠中活動量、総睡眠時間、居眠り回数、中途覚醒回数、睡眠潜時、睡眠効率を求め、二群間の比較を行った。また、それらの特徴量を用いて診断のための数理モデルを作成し、感度・特異度・判定精度を検討した。従来の報告と同様、慢性疲労症候群において覚醒時活動量の低下、睡眠時間の増加、居眠り回数の増加が有意に認められた。診断における感度等の検討では、線形判別式、サポートベクターマシン、ランダムフォレストといった異なる手法のいずれでも感度、特異度、予測精度ともに70～80%であった。

4. 心療内科を受診する慢性疲労を訴える患者の動向

慢性的に疲労を訴える患者の中で、うつ状態や種々の神経症状を伴う精神疾患と慢性疲労症候群 (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) との鑑別には、症状や病歴についての問診によるものが大部分であり、鑑別が困難な場合も少なくない。また、CFSであっても内科的治療により改善が認められない症例や精神科疾患を併発した症例では、心理社会的背景に様々な問題を抱えていることが多い。そのため、一般内科で治療が困難なCFS (疑いを含む) 患者の多くは、心療内科に紹介されてくる。そこで、本研究では、A病院心療内科を受診するCFS (疑いを含む) 患者の動向を調査し、慢性疲労における心療内科の果たす役割を検討した。

平成18年度から平成20年度までにA病院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFS (疑いを含む) 患者の割合を調査した。また、平成9年度、17-18年度、20-21年度のA病院心療内科の入院患者総数に占めるCFS (疑いを含む) 患者の割合を調査した。その結果、平成18年度から平成20年度までにA病院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFS (疑いを含む) 患者の割合は、1～3%前後で推移していた。また、平成9年度、17-18年度、20-21年度のA病院心療内科の入院患者総数に占めるCFS (疑いを含む) 患者の割合は、平成17-18年度は、5～10%と高い値を示し、それ以外の年度では、1～3%と新患の外来患者の総数に占めるCFS (疑いを含む) 患者の割合と同程度であった。

今回の研究によって、CFS（疑いを含む）患者が受診する診療科として心療内科の需要があり、入院加療を必要とする割合も他の疾患と同程度あるいはそれ以上あることが明らかとなった。また、難治性の慢性疲労を訴える疾患に対しては、心身の病態を把握し、その病態に応じて加療を行う必要があると思われる。

5. 総合診療科における慢性疲労を主訴とする患者診療

本研究では、全国レベルでの研究を実施するため、慢性疲労を主訴として来院する患者の診療を実施した。研究方法：診療に関与する医師、漢方医学専門医、臨床心理士による集学的治療に実施した。慢性疲労症候群患者を1) 器質的疾患（疑）、2) 精神的疾患（疑）、3) 慢性疲労症候群（CFS）（疑）、4) 分類不能に群別した上、CFSに該当する患者（精神疾患の合併を含む）に対して、漢方療法と、漢方療法で改善不十分な場合は、加えて認知行動療法を実施した。漢方療法で著明改善27%、改善41%の結果が得られた。「CFS患者のための認知行動療法」に関しては症例の集積中であるが、CFS患者の認知・行動面の特徴を、認知的な判断基準（自己基準－他者基準）、行動のパターン（活動の回避－過活動）、認知・行動を意識化できている程度（意識－無意識）の3次元の軸によって捉えている。その中で、認知・行動を意識化できている程度（意識－無意識）の軸が、プログラムの継続、治療効果に直接的に影響することが示唆されている。認知・行動を意識化できない患者は、治療の必要性や効果を実感できない傾向がある。一方、意識化できている患者は、疲労回復を妨害している認知や行動に気付く効果が得られている。

6. CFS患者に対するPETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究

Positron Emission Tomography (PET) において脳内炎症マーカーである活性化マイクログリアに発現する末梢型ベンゾジアゼピン受容体のリガンド、 $^{[11C]}$ PK-11195を用いてCFS患者の脳内炎症像を検討している。平成22年度までに6名の健常者と8名の患者の撮像が終了した。PET画像解析ソフトウェアのPMODを用いて解析した結果、健常者に比しCFS患者は左視床の

$^{[11C]}$ PK-11195の結合度が高い傾向にあった。また画像統計解析ソフトウェアのSPMを用いても同様の結果が得られ、CFSの左視床において炎症反応があることが示唆された。

7. 種々の疲労状態における酸化ストレス値／抗酸化力値の評価

本研究では、①慢性疲労症候群患者（CFS）、②産業疲労者、③健常人精神作業負荷モデルを対象に、酸化ストレス値／抗酸化力値による病的疲労状態の客観的評価法の有用性を検討した。臨床症候により診断が確定したCFS患者303名を対象に酸化ストレス値／抗酸化力値の評価を実施した結果、酸化ストレス値の増加とともに、それを制御するための抗酸化力値が低下しており、酸化ストレス度の亢進が長期間続くことが慢性疲労の病態形成に強く関連している可能性が示唆された。一方、産業疲労モデルとしてNEC関連会社に勤務するコンピュータープログラマー 24名を対象に激勤務時における酸化ストレス値／抗酸化力値の評価を行った結果、産業疲労者では、激勤務により酸化ストレス値が急激に増加するが抗酸化力値が基準値を保っていた。さらに、健常人ボランティア延べ24名にコンピューター化したクレッペリン試験を3時間実施し、精神作業負荷前後における酸化ストレス度の評価を行った結果、一過性に酸化ストレス値が増加するが抗酸化力値も同時に増加しており、酸化ストレス度の亢進を制御していた。このように酸化ストレス値と抗酸化力値の評価は、病的疲労状態を客観的に定量できるとともに、治療効果の判定や予後の推測にも有用であると思われる。

8. CFS患者における中枢神経機能：MRSによる検討

CFS患者76例、健常対照者37例を対象にMRSにてNAA (n-aspartic acid)、cholineおよび乳酸を検討し、深部反射についても検討した。NAA、choline、乳酸についてはcreatinine (Cre) との比を用いて検討した。

CFS患者では、健常対照者に比較して頸椎症を認めないにもかかわらず、四肢腱反射亢進例が有意に多く、MRSにおけるNAA/Cre値はCFS 1.57、対照者 1.71とCFSで軽度の低下しか認めな

いのに対し、choline/Cre値は、CFS 0.95、対照者 1.49と、CFS患者で有意な低下を認め、認知障害が存在すると考えられた。また、乳酸/Cre値については、CFS患者では上昇例が認められたが、健常対照者では全く認められなかった。

9. 慢性疲労患者における唾液の生物学的評価

唾液検査は採取が簡単であるため、日常の疲労測定に有用な検査である。我々は、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) を定量することによる疲労測定法を開発し、HHV-6の潜伏感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子 (FF) を同定した。今年度は、HHV-6の再活性化機構をさらに検討することによって、HHV-6に加えてHHV-7の疲労測定における有用性を示すことができた。また、FFを抑制する因子を検討し、疲労回復因子 (FR) を同定することにも成功した。さらに、HHV-6、HHV-7、FF、FRと各種生理的疲労、慢性疲労症候群 (CFS) との関係を検討し、これらの因子が運動疲労、総合疲労、CFSを感度・特異度良く測定可能であることを見いだした。

10. 慢性疲労症候群患者におけるXMRV (Xenotropic Mouse Leukemia Virus-related Virus) 感染に関する検討

2009年、サイエンス誌に米国慢性疲労患者ではレトロウイルスXMRVが101名中67名に見出されると発表され、現在、世界各国では感染防止の観点からCFSの既往のあるものからの献血を中止している。そこで、日本においても献血の安全性の確保の観点から緊急にXMRV問題に対処する必要が生じ、CFS患者100名における血清中の抗体と、末梢血単核球におけるXMRV DNAを解析した。その結果、CFS患者と健常者の陽性率には有意な差はなく、XMRV DNAは認めなかった (平成22年度第3回血液事業部会運営委員会)。

11. 労働者の慢性疲労に関する疫学的調査

通常の睡眠期では十分な回復が得られず、慢性的な疲労状態が継続するメカニズムには、現代的な労働のあり方とストレス、就労をめぐる社会環境や生活習慣が大きく影響することが知られている。本調査研究では、労働者の慢性疲

労に関わる今日的な危険因子の抽出と解明を目的に多数例の質問紙調査を実施し、各種属性における特性を明らかにした。

12. ラットにおけるストレス反応のテレメトリー計測

急性のストレス負荷によって自律神経機能をはじめとする全身の生理学的変化がもたらされることが知られているが、そのような生体反応は時々刻々と変化するため、正確なストレス反応を把握するためには、リアルタイムに観察することが必要である。本研究では、正常ラット (n=9) に2時間の水浸刺激 (底面から2cmの深度、水温22℃) を与えた際の心拍数、心拍変動、体温 (頸部皮下温) および活動量に及ぼす影響をテレメトリー法によって観察した。水浸刺激は、連続3日間にわたって明暗周期の明期開始時点の5時間後から2時間行った。その結果、水浸刺激負荷時の心拍数は水浸刺激負荷前日およびシャム負荷 (水浸なしの条件) の同じ時間帯における心拍数に比べて明瞭に高い値を示した。また体温は、水浸刺激負荷時に上昇傾向を示し、2日目および3日目では明瞭であった。一方、活動量には明瞭な差異が観察されなかった。心拍変動解析では、自律神経機能のバランス状態を示すLFパワー/HFパワーの比率は、水浸刺激負荷時に上昇傾向を示した。本研究で行われた水浸刺激に対する生体反応は急性のストレス反応として捉えることができた。ラットのストレス反応を心電図、体温、活動量を同時記録するテレメトリー法によって追跡することが可能であり、慢性疲労モデル動物への応用の可能性が示唆された。

D. 考察

疲労感や倦怠感、痛みや発熱などとともに体の異常を伝える重要なアラーム信号の1つであり、種々の疾病に罹患した場合や、健康な状態でも激しい運動や長時間の労作を行った場合、また過度のストレス状況におかれた場合などに、“だるい”、“しんどい”という感覚で自覚し、体の異常や変化を自覚するきっかけとなっている。しかし、疲労感はどのような病態においてもみられるありふれた感覚であることや、疲労を引き起こす原因となる病気そのものの調査に目が

向けられていたため、長期間持続する疲労病態そのものを病気として捉える臨床研究はこれまでほとんど行われていなかった。

1984年、米国ネバダ州インクラインでみられた原因不明の慢性疲労の集団発生がきっかけとなり、その病因の解明に向けて1988年にCDCから慢性疲労症候群（CFS）という概念が提唱された。現在ではCFSは世界中で良く知られた疾患名となっており、医学論文の検索ソフトMedlineで“chronic fatigue syndrome”を検索してみると、5千件近くの英語論文がみつかる。近年、社会・生活環境の多様化に伴い疲労の質が変化してきており、原因の明らかでない慢性的な疲労はプライマリケアを担っている医療機関において対処すべき重要な課題の1つとなってきたのである。

しかし、これまでのCFSの病因に関する報告をみると、ウイルス感染症説、内分泌異常説、免疫異常説、代謝異常説、自律神経失調説などさまざまな病因が発表されているが、一元的にCFSを説明できるような学説がみられなかったことより、CFSの存在そのものに懐疑的な立場をとる臨床医や研究者も多い。日本においても、現在のCFS診断基準は症状に基づく操作的診断法であり、客観性に欠けるため多くの医師からの信頼を得ることが出来ておらず、疲労診療はうまく稼動していない。

最近、医師会の講演会などでCFSの病因・病態、疲労に陥るメカニズムについて解説する機会が増えてきた。このような講演会でお会いした先生方の中には、CFSが科学的に検証されていることを理解され、「今後は、是非原因の明らかでない慢性的な疲労を訴える患者についても積極的に対応して行きます」とお話し下さる先生も見受けられるようになってきた。

そこで、本研究では日本のどの診療所においても安価で、簡便、かつ客観的に疲労を診断できるような手法を確立し、客観的なマーカーを用いて疲労を客観的に診断できる新たな診断指針の作成を行うことを第1の目的に掲げた。

平成21-22年度の研究成果において、数多くの疲労を客観的に評価できる指標が明らかになってきており、平成23年度（最終年度）は慢性疲労病態を診断するための客観的な評価法を確立し、疲労診断指針を作成する予定である。

本研究成果が、原因の明らかでない慢性的な疲労で苦しんでいる多くの患者にとって有益なものとなり、国民の「安全」、「安心」、「福祉」に貢献できることを心より願っている。

E. 結論

本研究では、客観的な疲労マーカーを用いて慢性疲労病態を評価し客観的な診断法を確立する。平成22年度は、年次計画で決められた検体の採取や生理学的検査の測定、解析を実施し、以下の研究成果を得た。

1. 平成22年度まで慢性疲労症候群（CFS）患者のエントリーは目標症例の60.4%であり、症例収集は計画通り進捗していた。また、CFS患者と健常者データに対して、今後の多変量解析等のそれぞれのデータ特性把握のために基礎的統計量の計算とそれらに基づいたt-検定並びにROC曲線等の作成を行った。
2. CFS患者の指尖加速度脈波を用いて心拍変動解析を行い、自律神経機能と疲労との関連を調べたところ、疲労の程度が増悪する程、副交感神経機能を反映する高周波帯域パワー値の減少を認め、その結果、相対的に交感神経機能の亢進が確認された。
3. MicroMini（AMI社）を用いて睡眠覚醒リズム解析を行ったところ、CFS群において覚醒時活動量の低下、睡眠時間の増加、居眠り回数の増加が有意に認められた。
4. 平成18年度から平成20年度までにA病院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFSの割合は、1～3%前後であり、心療内科の需要があることが明らかとなった。
5. 平成22年度までにPositron Emission Tomography（PET）において脳内炎症マーカーである ^{11}C PK-11195を用いて6名の健常者と8名の患者の脳内炎症像を解析したところ、健常者に比しCFS患者は左視床において炎症反応がある可能性が示唆された。
6. 酸化ストレス値と抗酸化力値の評価が病的疲労状態の質的な判定に有用であるとともに、治療効果の判定や予後の推測にも応用可能である可能性が明らかになった。
7. MRSを用いて脳内cholineについて検討し

たところ、choline/Cre値は、CFS 0.95、対照者 1.49と、CFSで有意な低下が認められ、CFSの認知障害と関連している可能性が考えられた。

8. 唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) を定量することによる疲労測定法を開発し、HHV-6の潜伏感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子 (FF) を同定した。また、FFを抑制する因子を検討し、疲労回復因子 (FR) を同定することにも成功した。
9. CFS患者100名における血清中の抗体と、末梢血単核球におけるXMRV DNAを解析した。その結果、CFS患者と健常者の血清中抗体陽性率には有意な差はなく、XMRV DNAは認めなかった。
10. 労働者の慢性疲労に関わる今日的な危険因子の抽出と解明を目的に多数例の質問紙調査を実施し、各種属性における特性を明らかにした。
11. ラットの水浸刺激ストレス反応を心電図、体温、活動量を同時記録するテレメトリー法によって追跡する解析法を確立した。

以上、本研究により慢性疲労病態を客観的に評価できるいくつかのバイオマーカーが明らかになってきた。平成23年度は、このバイオマーカーを組み合わせて評価することにより客観的な評価法を確立し、この評価法を組み入れた新たな疲労診断指針を作成する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

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におけるXMRV（Xenotropic Mouse Leukemia Virus-related Virus）感染に関する検討

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 古田 里佳（大阪府赤十字血液センター 研究部）
宮沢 孝幸（京都大学ウイルス学研究所信号伝達学研究分野准教授）
小柳 義夫（京都大学ウイルス学研究所附属エイズ研究施設教授）

研究要旨

2009年、サイエンス誌に米国慢性疲労患者ではレトロウイルスXMRVが101名中67名に見出されると発表され、現在、世界各国では感染防止の観点からCFSの既往のあるものからの献血を中止している。そこで、日本においても輸血の安全性の確保の観点から緊急にXMRV問題に対処する必要が生じ、CFS患者100名における血清中の抗体と、末梢血単核球におけるXMRV DNAを解析した。その結果、CFS患者と健常者の陽性率には有意な差はなく、XMRV DNAは認めなかった（平成22年度第3回血液事業部会運営委員会）。

A. 研究目的

昨年より米国で問題になってきたCFSとXMRV感染症との関係を日本においても明らかにするため、以下の検討を行った。

B. 研究方法

対象：

大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンターに通院中のCFS患者100名（木谷研究班CFS診断基準、CDCのCFS診断基準を満たす患者）

方法：

1. 抗体検査：XMRVのウイルス粒子（タンパク質）を抗原として、検体中の抗体の有無をイムノブロットング法により解析した。
2. DNA検査：末梢血単核球からDNAを抽出し、XMRV DNAの有無をgenomic-PCR法により解析した。
3. 上記解析は、京都大学ウイルス研究所の2カ所の研究部門（宮沢先生、小柳先生）、大阪府

赤十字血液センター研究部（古田先生）の3カ所に血液検体を送付して実施した。

C. 研究結果

1. CFS患者においてXMRVのGagカプシド蛋白に対する抗体が100例中2名に認められたが（陽性率 2.0%）、健常者500名の陽性率1.6%と比較して有意な差は認めなかった。また、その他のウイルス蛋白に対する抗体は認められなかった。
2. XMRV DNAについては、上記PCR解析で陽性例は認めなかった。

D. 考察

XMRVは2006年に米国前立腺がん患者から発見された新しいレトロウイルスであり、ガンマレトロウイルス（gammaretrovirus）に属している。

2009年、サイエンス誌に米国慢性疲労患者ではレトロウイルスXMRVが101名中67名に見出さ

れると発表され、現在、世界各国では感染防止の観点からCFSの既往のあるものからの献血を中止している。そこで、日本においても輸血の安全性の確保の観点から緊急にXMRV問題に対処する必要が生じ、CFS患者100名における血清中の抗体と、末梢血単核球におけるXMRV DNAを解析した。

その結果、幸いなことに日本においてはCFS患者と健常者における血液中の抗体陽性率には有意な差はみとめられず、XMRV DNAは検出されなかった。したがって、現時点ではXMRV感染症が日本におけるCFS発病の原因である可能性は低いと思われる。

しかし、今回用いた検査法の感度を高めると検出される可能性も否定できないため、引き続き調査研究を行う必要があると考えている。

E. 結論

現時点の調査結果からは、日本におけるCFSとXMRV感染症との関係は認めなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) No association of xenotropic murine leukemia virus-related virus with prostate cancer or chronic fatigue syndrome in Japan.

Furuta RA, Miyazawa T, Sugiyama T,
Kuratsune H, Ikeda Y, Sato E, Misawa N,
Nakatomi Y, Sakuma R, Yasui K, Yamaguti K,
Hirayama F.

Retrovirology. 2011 Mar 17 ; 8 : 20.

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自律神経機能評価

代表研究者 倉恒 弘彦

研究協力者 山口 浩二、笹部 哲也

研究要旨

指尖加速度脈波から得られる時系列データを用いた心拍変動による自律神経機能解析で、非侵襲的に慢性疲労症候群患者の疲労の評価を試みた。Visual Analogue Scale（VAS）で申告させた主観的疲労感で軽快群、中等症群、重症群に分け、健常者と年代毎に比較検討した。疲労感の程度が増悪する程、副交感神経機能を反映する高周波帯域パワー値の減少を認め、その結果、相対的に交感神経機能の亢進が確認された。

A. 研究目的

複合ストレス社会の現在、本邦では約60%の人が疲労を自覚し、全体の37%の人が6ヶ月以上持続する慢性疲労を感じている。すなわち日本に慢性疲労に陥っている人が約3,000万人も存在している。更に、慢性疲労を訴える人の約半数で疲労が原因で欠勤や退職・休職に追い込まれたり、作業効率の低下を来している一方で、疲労回復を目的にした民間療法や健康食品が広く普及しており、疲労克服は国民的関心事となっている。疲労そのものは、万人が認めており、それに量的な性質があることも疑いのない事実であるが、疲労を医学の対象とする為の疲労の測定や評価が困難であった為、「疲労」の研究が、他の医学領域の研究に比較して出遅れていた。

疲労感の評価方法としては、疼痛等の主観的症状で用いられているVisual Analogue Scale（VAS）があるが、個体間変動が大きい等の問題点がある。また、VASは、自記式・自己申告式の為、他の各種問診票と同様の問題点も残している。

今迄、客観的な定量化手法を持ち合わせていなかった疲労という現象に対して、加速度脈波による定量化の試みについて慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome: CFS）を例に検討

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センターに外来通院加療中の者で、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20・59歳の患者935名（男性216（255）名、女性350（386）名）について、APG検査を実施した（表1）。比較対照の健常者群としては、特に基礎疾患のない20・59歳の成人で、検査当日に「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166名（男性84名、女性82名）についても同様にAPG検査を実施した（表1）。

両群とも、朝食摂取後の午前9時・10時30分に、空調の効いた室内で安静座位、閉眼状態で、非利き手の第Ⅱ指の指尖部を用い、数回測定を実施

表1. 重症度別、年代別の被験者数

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	小計	
CFS	軽快群	28	67	48	3	146
	中等症群	62	143	97	30	332
	重症群	97	185	136	39	457
	CFS 小計	187	395	281	72	935
健常者群	47	42	36	41	166	

し結果が安定したものを以って測定データとした。両群とも、主観的な疲労感については、日本疲労学会の抗疲労臨床評価ガイドライン（2008年2月16日）に基づき、Visual Analogue Scale (VAS) を用いて自己申告させ、併せて検者が疲労に伴う日常生活の障害度をPerformance Status (PS)⁸⁾ により確認した。

測定は、ユメディカ社製加速度脈波測定システム「アルテットC」を用い、中心波長940nmの反射型赤外光センサーで、2msecのサンプリングレートで2分間行なった。アルテットCでは、得られた脈波時系列データよりa波を検出し、a-a間隔を決定し、得られたa-a間隔の時系列データに対して周波数解析 (LF; 0.02~0.15Hz, HF; 0.15Hz~0.50Hz) を行なう。測定時間が短いことから、解析の為に無限長の連続データを仮定する高速フーリエ変換ではなく、最大エントロピー原理という普遍的な原理に依拠し短時間の離散時系列データの解析に適した最大エントロピー法(Maximum Entropy Method: MEM)を用いた。

CFS群と健常者対照群の比較は、自律神経機能が年齢と共に変化することが既に知られている為、各群を10歳毎の年齢階級に分け、更に慢性疲労症候群患者群をVASによる疲労感の程度に応じて軽快群、中等症群、重症群の三群に分け、各年代毎に比較検討した (表1、図2)。検定はデータが非正規分布しているものについてはKruskal-Wallis検定により、多重比較を行なった。

C. 研究結果

健常者のVASは 2.1 ± 0.8 (mean \pm SD) (cm)であった。CFS群のうち健常者のmean+2SD

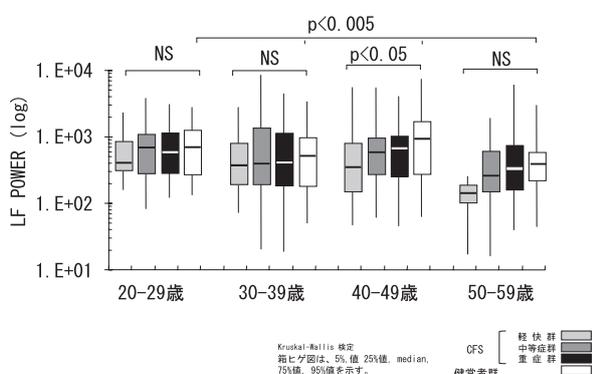


図1. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波帯域パワー値

(VAS値3.7cm) 未満を軽快群、mean+2SD (VAS値3.7cm) 以上でmean+6SD (VAS値6.8cm) 未満を中等症群、mean+6SD (VAS値6.8cm) 以上を重症群の三群に分けた (表1)。これは、軽快群がPSが0から2の日常生活に大きな支障を来たしていないものに、中等症群がPSが3から7の軽作業は可能で介助は不要なるも通常の社会生活や労働は困難となるものに、重症群がPSが8から9の日常生活に高度の支障を来たし、通常の家生活や軽労働は不可能で場合によれば介助も必要とするものに概ね一致していた。

CFS群と健常者群の自律神経機能をみる為、a-a間隔のMEMによる周波数解析を行なった。主に交感神経機能を反映する0.15Hz未満の低周波数帯域 (LF) のパワーは、健常者では年齢とともに有意 ($p < 0.005$) に減少していた。年代毎に健常者とCFS群を疲労度別に比較すると、40歳代で疲労度とともにLFパワー値の有意な増加を認めたが、他の年代では疲労度とLFパワー値の間には有意な差を認めなかった (図1)。一方、副交感神経機能を反映する0.15Hz以上の高周波数帯域 (HF) のパワーも健常者では年齢とともに有意 ($p < 0.005$) に減少していたが、年代毎に健常者とCFS群を疲労度別に比較すると、被験者数が他の年代に比較して少なかった50歳代を除いて、20歳代、30歳代、40歳代、いずれも疲労度が増悪する程、HFパワー値の有意な減少を認めた (図2)。

交感神経と副交感神経の機能バランスを反映するLF/HF比は健常者では加齢とともに上昇することは既に知られているが、今回の検討でも健常者では加齢とともに有意 ($p < 0.05$) に増加

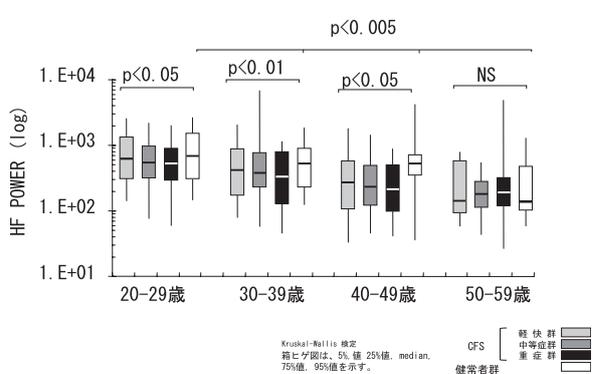


図2. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の高周波帯域パワー値

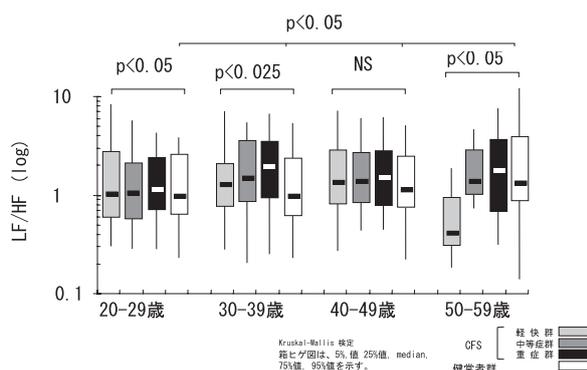


図3. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔のLF/HF

していた。年代毎に健常者と疲労度別のCFS群を比較すると、先に見た通りLFは変わらず、HFが減少していたことより、その比であるLF/HFは40歳代を除く各年代で疲労度が増す程、有意な上昇を認め、相対的交感神経機能の亢進を認めた(図3)。

D. 考察

心電図におけるR-R間隔の時系列データを高速フーリエ変換等の周波数解析(スペクトル解析)したものをを用いた自律神経機能が評価は既に確立された手法として広く利用されている。各種自律神経作用薬を用いたR-R間隔の周波数解析から、0.15Hzまでの低周波成分(low frequency; LF)は主に交感神経機能を反映(一部副交感神経機能を含む)し、0.15Hz以上の高周波成分(high frequency; HF)は副交感神経機能を反映していることが明らかにされており、低周波成分/高周波成分の比(LF/HF)が自律神経機能を示している。加齢や心不全で心拍変動係数が低下したり、LF/HFが上昇することが知られている。

同時に記録した加速度脈波のa-a間隔と心電図のR-R間隔は、若年者から中高年迄、相関係数0.992と極めて高い相関を有しており、それは容積脈波の相関係数0.977と比較し、より高いものとなっている。更に容積脈波の脈拍時系列データから計算した周波数解析では、HF帯域において心電図R-R間隔から得られたパワー値から大きくずれが生じるの対して、加速度脈波のa-a間隔から得られたパワー値は心電図から得られたそれとLF帯域からHF帯域まで一致している。従って、加速度脈波を用いた自律神経機能解析は心電図のそれと同等の意義を有しているものと考えられ

る。

その加速度脈波を用いて疲労感の程度が増す程、副交感神経機能の低下とそれに伴う相対的交感神経機能の亢進が示されたことは意義深い。VASでしか評価できなかった疲労感を被験者の意思や意図と無関係に客観的に評価可能になった点の意義は特に大きい。また加速度脈波は簡便な機器のみで指先で非侵襲的に測定できることから、心電図のような測定の煩わしさがなく、電極装着のように被験者に余分な手間も取らさない。こういった利点は今後の臨床の現場、特に予防医学領域への展開において極めて有用な点と評価される。

E. 結論

CFS患者においては、VASで評価した主観的疲労感の程度に応じて、副交感神経機能低下と相対的交感神経系機能亢進を認めた。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、しかも、非侵襲的でその場で結果を得ることができる。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方法である。今後更に感度や特異度を高める為、他の手法と組み合わせた手法について多変量解析を用いて更に検討を進める必要がある。

F. 健康危険情報

加速度脈波のa-a間隔を用いた自律神経機能解析による疲労評価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6回日本疲労学会総会・学術集会(2010年6月25-26日、大阪市)シンポジウムⅢ「疲労の客観的な評価法」「慢性疲労に見る自律神経系失調」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、倉恒弘彦、西沢良記、渡辺恭良
 - 2) 第8回日本加速度脈波・複雑系研究会(2010年11月21日、大阪市)「加速度脈波にてローレンツプロットを用いた自律神経機能解析」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
ローレンツプロットによる疲労の評価診断法
(特許出願準備中)

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

主任研究者 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 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）

研究要旨

本研究では、慢性疲労症候群における活動量睡眠指標の特徴を整理し、診断に用いた場合の感度、特異度を評価した。慢性疲労状態のない健常人と慢性疲労症候群患者を対象とし、非利き手手首にMicroMini（AMI社）を72時間装着し、活動量をZero crossing法で計測した。計測値から覚醒時活動量、睡眠中活動量、総睡眠時間、居眠り回数、中途覚醒回数、睡眠潜時、睡眠効率を求め、二群間の比較を行った。また、それらの特徴量を用いて診断のための数理モデルを作成し、感度・特異度・判定精度を検討した。従来の報告と同様、慢性疲労症候群において覚醒時活動量の低下、睡眠時間の増加、居眠り回数の増加が有意に認められた。診断における感度等の検討では、線形判別式、サポートベクターマシン、ランダムフォレストといった異なる手法のいずれでも感度、特異度、予測精度ともに70～80%であった。覚醒時活動量の低下、睡眠時間の延長、居眠りの増加は疲労によるパフォーマンスの低下、疲労回復のために睡眠要求が増加していることを示していると考えられる。これらの指標が診断のバイオマーカーとしてどの程度の有用性があるかを検討した結果では、これら単独では十分な精度を得ることが出来なかった。慢性疲労病態は複合因子によるものであり、その他の因子を加えることで診断精度を高めたモデルが必要であると考えられる。

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か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患者では全体的に行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科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129名と、年齢性別をマッチングさせた健常人120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



図1. アクティグラフ

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。

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。

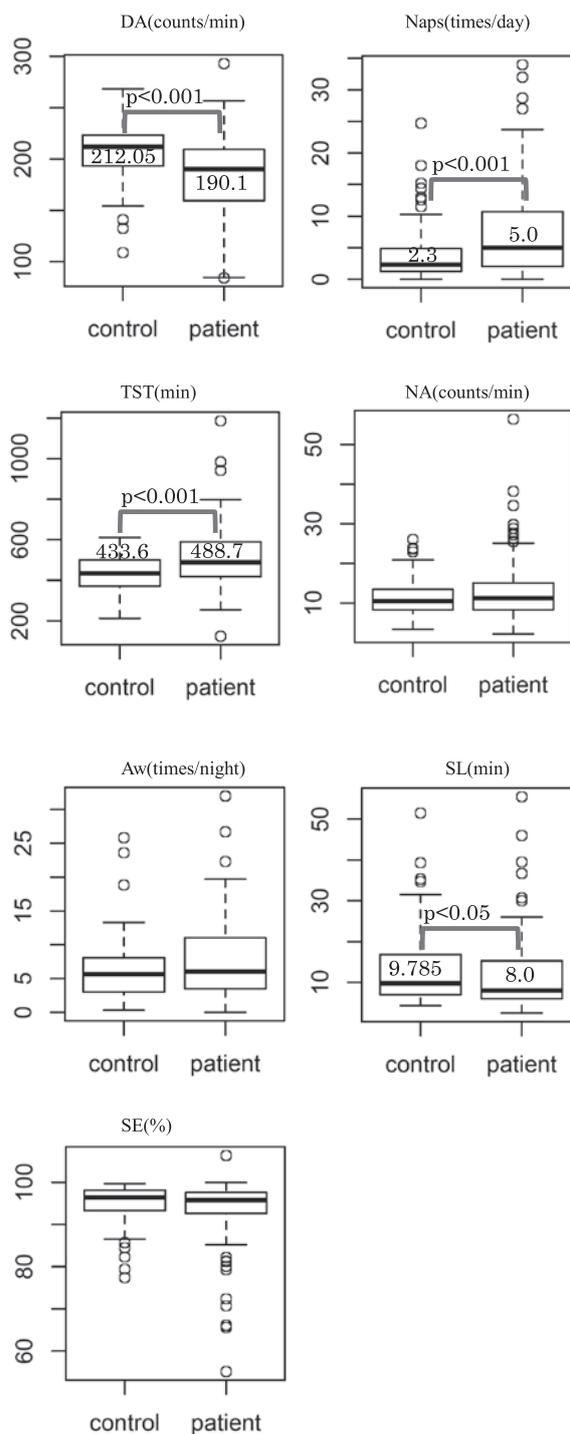


図2. 覚醒時平均活動量（DA）、居眠り回数（Naps）、睡眠時間（TST）、睡眠時平均活動量（NA）、中途覚醒（Aw）、入眠潜時（SL）、睡眠効率（SE）のデータ分布（箱ひげ図）

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。

$$\text{Diag} = -0.00449 \times \text{TST} + 0.0191 \times \text{DA} - 0.0605 \times \text{NA} - 0.885$$

(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。

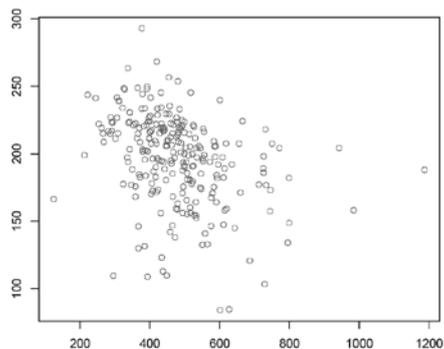


図3. 線形判別分析に基づくデータ分布（青丸が健常人、赤丸がCFS患者）

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。

結果		臨床診断	
		健常者	CFS患者
モデル判定	健常者	80	46
	CFS患者	40	83

表1より、線形判別分析から得られる感度は66.7%、特異度は64.3%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。

結果		臨床診断	
		健常者	CFS患者
モデル判定	健常者	98	41
	CFS患者	22	88

表2より、SVMから得られる感度は81.6%、特異度は68.2%である。交差検定による予測精度64.6%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20,000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。

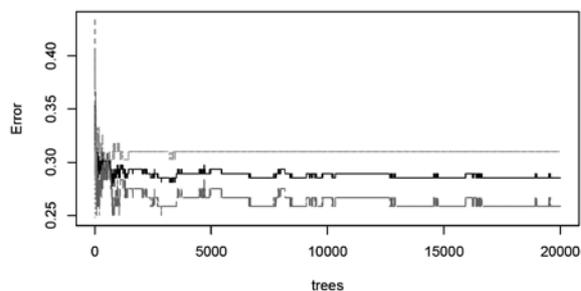


図4. ツリー数による予測エラーの推移（赤線が健常者の判定エラー、緑線がCFS患者の判定エラー、黒線がOOB）

		臨床診断	
		健常者	CFS患者
モデル判定	健常者	87	40
	CFS患者	33	89

表3より、RFから得られる感度は72.3%、特異度は69.0%である。予測精度は70.7%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。

	平均予測精度減少	平均Gini指標減少
TST	9.44	24.28
DA	9.34	24.33
Naps	5.91	16.19
Aw	4.92	15.51
SE	3.20	13.97
NA	3.13	14.57
SL	2.72	14.88

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TST、DAのモデルへの寄与が大きいことが示された。

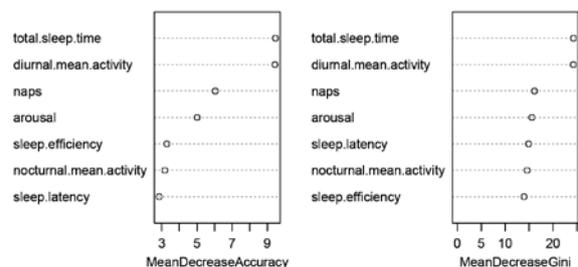


図5. 因子毎の平均予測精度、平均Gini指標減少

D. 考察

線形・非線形の三手法を用いて身体活動量が

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60～80%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。

三つの判別手法のうち注目したいものはRFである。RFは弁別器としては優れた特性を持つと言われているが、今回の結果も非常にリーズナブルであった。感度>特異度であったが、健常者には健康状態こそ良好ではあっても睡眠状態が不良な者もあり、データだけではCFS患者と区別がつかないことがあるので、今回の結果はそういった特性も抽出しているものと考えられ、良好なモデルであると考えられた。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表（巻末にまとめて記載）
2. 学会発表
 - 疲労病態における睡眠リズム解析：田島世貴 第6回日本疲労学会総会・学術集会、大阪市、2010年6月

引用文献

- 1) 倉恒弘彦：“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.

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 α 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。 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。

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

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

A 病院心療内科を受診する慢性疲労を訴える患者の動向

分担研究者 久保 千春（九州大学病院病院長）
研究協力者 吉原 一文（自然科学研究機構生理学研究所博士研究員）
研究協力者 金光 芳郎（九州大学病院心療内科助教）

研究要旨

慢性的に疲労を訴える患者の中で、うつ状態や種々の神経症状を伴う精神疾患と慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome, CFS）との鑑別には、症状や病歴についての問診によるものが大部分であり、鑑別が困難な場合も少なくない。また、CFSであっても内科的治療により改善が認められない症例や精神科疾患を併発した症例では、心理社会的背景に様々な問題を抱えていることが多い。そのため、一般内科で治療が困難なCFS（疑いを含む）患者の多くは、心療内科に紹介されてくる。そこで、本研究では、A病院心療内科を受診するCFS（疑いを含む）患者の動向を調査し、慢性疲労における心療内科の果たす役割を検討した。

平成18年度から平成20年度までにA病院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合を調査した。また、平成9年度、17-18年度、20-21年度のA病院心療内科の入院患者総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合を調査した。その結果、平成18年度から平成20年度までにA病院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合は、1~3%前後で推移していた。また、平成9年度、17-18年度、20-21年度のA病院心療内科の入院患者総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合は、平成17-18年度は、5~10%と高い値を示し、それ以外の年度では、1~3%と新患の外来患者の総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合と同程度であった。

今回の研究によって、CFS（疑いを含む）患者が受診する診療科として心療内科の需要があり、入院加療を必要とする割合も他の疾患と同程度あるいはそれ以上あることが明らかとなった。また、難治性の慢性疲労を訴える疾患に対しては、心身の病態を把握し、その病態に応じて加療を行う必要があると思われる。

A. 研究目的

慢性的に疲労を訴える患者の中で、うつ状態や種々の神経症状を伴う精神疾患と慢性疲労症候群（Chronic fatigue syndrome, CFS）との鑑別には、症状や病歴についての問診によるものが大部分であり、鑑別が困難な場合も少なくない。また、CFSであっても内科的治療により改善が認められない症例や精神科疾患を併発した症例では、心理社会的背景に様々な問題を抱えていることが多い。そのため、一般内科で治療

が困難なCFS（疑いを含む）患者の多くは、心療内科に紹介されてくる。そこで、本研究では、A病院心療内科を受診するCFS（疑いを含む）患者の患者動向を調査し、慢性疲労を訴える患者に対する心療内科医の果たす役割を検討した。

B. 研究方法

平成20年度にA病院心療内科を受診した新患外来の総数および診断名別の患者の割合を調査した。また、平成18年度から平成20年度までにA病

院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合を調査し、平成9年度、17-18年度、20-21年度のA病院心療内科の入院患者総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合を調査した。

C. 研究結果

平成20年度にA病院心療内科を受診した新患患者の診断名別の患者の割合を図1に示す（新患外来患者の総数は、1,037名）。気分障害、不安障害、摂食障害および身体表現性障害患者の占める割合は、10%～20%であったが、CFS患者の占める割合は、1.9%であった。

平成18年度から平成20年度までにA病院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合を図2に示す。新患の外来患者の総数に占めるCFS（疑いを含む）患者数およびその割合は、1～3%前後で推移していた。

また、平成9年度、17-18年度、20-21年度のA病院心療内科の入院患者総数に占めるCFS（疑いを含む）患者数およびその割合を図3に示す。入院患者総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合は、平成17-18年度は、5～10%と高い値を示し、それ以外の年度では、1～3%と新患の外来患者の総数に占めるCFS（疑いを含む）患者の割合と同程度であった。

D. 考察

本研究では、A病院心療内科を受診するCFS（疑いを含む）患者の動向を調査し、CFS（疑いを含む）患者が受診する診療科として心療内科の需要があり、入院加療を必要とする割合も他の疾患と同程度あるいはそれ以上あると考えられた。

心療内科では、様々な疾患の発症と経過に関わる要因（心理社会的要因を含む）として、準備因子（これらの要因では疾患を発症させるまでの心身の変化を起こさないが、これらの要因に加えて何らかの要因が加われば、疾患を発症すると推察される因子）、誘発因子（準備因子が存在した状態で、疾患を発症させるだけの心身の変化を引き起こす因子）、持続因子（発症した疾患を持続させる因子）および増悪因子（発症した疾患を増悪させる因子）を推察して病態の評価を行っている。CFS（疑いを含む）患者に対しても私たち心療内

科医は、これらの因子を推察しながら、心身の病態を把握して診療を行っている。

例えば、ストレスによる緊張状態の持続は疲労や倦怠感をもたらし、これらが長引くと免疫系などの防御機構が低下する。また、疲労に対する感受性は身体の疲労度や睡眠不足のほかに、うつ状態や不安による精神的なこだわりなどの精神状態によっても異なってくる。これらの要因が準備因子となり、感冒などの上気道炎が発症因子となる場合がある。さらに、家族などの周囲の人が理解してもらえないことが持続因子になっていたり、症状が持続することで治らないのではないかと抑うつや不安が出現することが増悪因子になったりする。

一方、抑うつや不安を併発しているとCFSの治療が困難になることが報告されている。CFSにおいて精神疾患の併存率は60～70%と報告され⁽¹⁾、CFS患者において大うつ病性障害の併存率は15～44%、不安障害の併存率は20%前後と報告されている⁽²⁾。以前の我々の報告ではA病院においてCFS（疑いを含む）患者の中でうつ病や不安障害などの精神疾患が診断された割合は75%にも上ることを報告した⁽³⁾。これらの報告と今回の調査より、難治性のCFS（疑いを含む）患者や精神疾患を併発したCFS（疑いを含む）患者の多くが心療内科を受診していると考えられ、入院加療を必要とする割合も他の疾患と同程度あるいはそれ以上あると考えられた。

以上のように疲労を主訴として心療内科を受診する患者の多くは、精神疾患を併発していることが多く、多くの医療機関を受診していたり、医療不信を抱いていたりとその背景には多様な心理社会的背景が認められることが少なくない。特に、疲労が持続している慢性疲労を訴える患者は一般内科での治療では改善せずに紹介されてくる場合が多いため、疲労に関わると推察される準備因子、誘発因子、持続因子および増悪因子を含めた病態を考慮して治療を行うことが重要であると思われる。また、ストレスや疲労に対するよりよい回復方法や対処法を探っていくことは、これらの慢性疲労を訴える疾患の発症や持続・増悪を防止する意味でも重要である。

最近の報告では、成育歴における幼少時期の虐待やネグレクトが、精神疾患だけでなくCFSの発症の危険因子となることが報告されてい

る⁽⁴⁾。そのため、誘発因子や持続・増悪因子だけでなく準備因子も含めて心身の病態を把握し、それに応じた治療戦略を提供することが、私たち心療内科医の専門分野であり、難治性の慢性疲労を訴える疾患に対する有効な治療法を見つ不出す手助けになると思われる。

E. 結論

心療内科を受診する人たちの中には、慢性疲労を訴える疾患の患者が一定の割合で含まれ、入院加療を必要とする割合も他の疾患と同程度あるいはそれ以上あることが明らかとなった。また、難治性の慢性疲労を訴える疾患に対しては、心身の病態を把握し、その病態に応じて加療を行う必要があると思われる。

【参考文献】

- 1) 志水 彰, 他. 厚生省特別研究事業・慢性疲労症候群の治療に関する研究. 平成7年度研究業績報告書, 72-75, 1996.
- 2) 岩瀬真生, 志水 彰: 慢性疲労症候群の精神医学的側面. 医学の歩み, 204: 392-397, 2003.
- 3) 久保千春, 吉原一文. ストレス関連疾患と慢性疲労症候群. 医学の歩み, 228巻, 6号, 2009.
- 4) Heim C, Wagner D, Maloney E, Papanicolaou DA, Solomon L, Jones JF, Unger ER, Reeves WC. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. Arch Gen Psychiatry, 63: 1258-1266, 2006.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

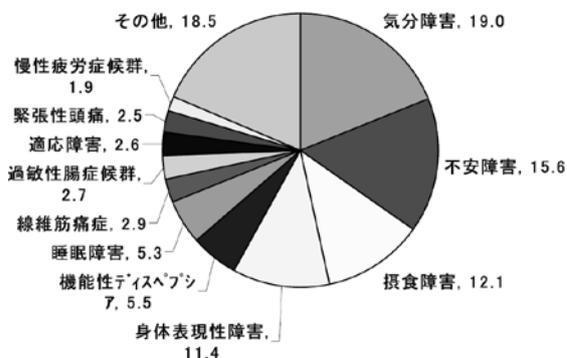


図1. 平成20年度にA病院心療内科を受診した新患患者の診断名(疑い病名を含む)別の患者の割合(診断名の後の数字は、全体に占める割合(%))を示す)

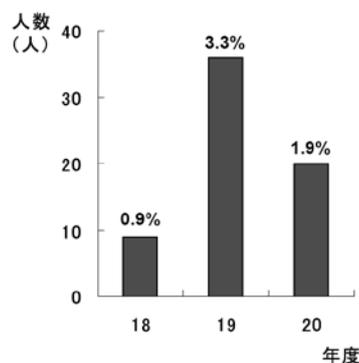


図2. 平成18年度から平成20年度までにA病院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFS(疑いを含む)患者数およびその割合

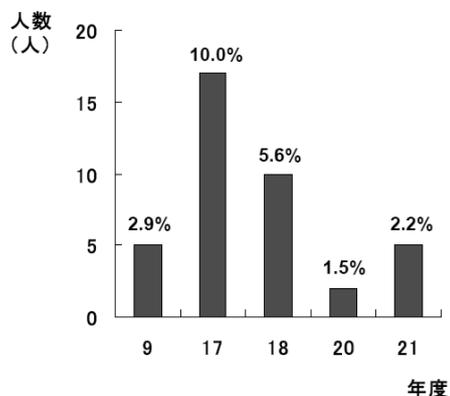


図3. 平成9年度、17-18年度、20-21年度のA病院心療内科の入院患者総数に占めるCFS(疑いを含む)患者数およびその割合

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

名古屋大学医学部附属病院総合診療科における 慢性疲労を主訴とする患者診療

分担研究者 伴 信太郎（名古屋大学大学院医学系研究科、
健康社会医学専攻総合診療医学教授）

研究協力者 西城 卓也（名古屋大学医学部附属病院総合診療科）

研究協力者 胡 暁晨（中医学専門医、名古屋大学外国人研究員）

研究協力者 田中 愛（臨床心理士、大学院修了者）

研究要旨

研究要旨：本研究では、全国レベルでの研究を実施するため、慢性疲労を主訴として来院する患者の診療を実施した。

研究方法：診療に関与する医師、漢方医学専門医、臨床心理士による集学的治療に実施。

結果：慢性疲労症候群患者を1) 器質的疾患（疑）、2) 精神的疾患（疑）、3) 慢性疲労症候群（CFS）（疑）、4) 分類不能に群別した上、CFSに該当する患者（精神疾患の合併を含む）に対して、漢方療法と、漢方療法で改善不十分な場合は、加えて認知行動療法を実施した。漢方療法で著明改善27%、改善41%の結果が得られた。

「、CFS患者のための認知行動療法」に関しては症例の集積中であるが、CFS患者の認知・行動面の特徴を、認知的な判断基準（自己基準—他者基準）、行動のパターン（活動の回避—過活動）、認知・行動を意識化できている程度（意識—無意識）の3次元の軸によって捉えている。その中で、認知・行動を意識化できている程度（意識—無意識）の軸が、プログラムの継続、治療効果に直接的に影響することが示唆されている。認知・行動を意識化できない患者は、治療の必要性や効果を実感できない傾向がある。一方、意識化できている患者は、疲労回復を妨害している認知や行動に気付く効果が得られている。今後はさらに治療効果データの集積を行い、データの解釈と解析を進める予定である。

A. 研究目的

慢性的に疲労を訴える患者の中に慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome：以下CFS）の患者が含まれている。CFSは、慢性的に（定義としては6ヶ月以上）疲労を訴える一群の人々の中に存在する原因不明の症候群で、病脳期間は年余に渡り、一様ではない病因によると思われ、未だ客観的な診断法、確実な治療法は確立されていない。

2009年までの研究では、我々の外来を受診する‘慢性疲労を訴える患者’の中の約40%がCFSである。

われわれは、これまでCFS患者に対して漢方薬を用いた治療法で、ある程度満足すべき結果を得ているが、漢方薬を用いた治療法では改善しない患者さんもあることを経験してきた。

本年度は、漢方薬を用いた治療法では改善しない患者さんに対しては、認知行動療法

(Cognitive-Behavior Therapy：CBT)を導入する治療戦略を確立し、その治療効果についてパイロット的に検討を開始した。

B. 研究方法

本研究における診療体制は下記の通りである。

- 診療医師：伴信太郎、西城卓也
- 漢方診療専門医：胡 曉晨
- 臨床心理士：
 - ・田中愛（名古屋大学大学院 医学系研究科 健康社会医学専攻・総合管理医学講座 総合診療医学 大学院生）
 - ・藤江里衣子（名古屋大学大学院 教育発達科学研究科 心理発達科学専攻 精神発達臨床科学講座 大学院生）
- コンサタント精神科医：近藤三男（こんどうメンタルクリニック）

C. 研究結果

- ① 漢方治療に関しては、CFS患者22人（CFS17人、“CFS+二次的精神疾患患者”5人）を対象として、治療効果をさらに詳細に検討した。PS（performance status）スコアによる検討では、著明改善（PSレベル4段階以上の改善（症状消失も含む））27%、改善（PSレベル2・3段階の改善）41%であった。WHO-QOL26健康調査票を用いたQOLの評価では、「総合QOL」、「身体的領域」、「全般的な生活の質」において有意な改善がみられたが、「心理的領域」、「社会的関係」、「環境の領域」での改善に有意差は見られなかった。この領域の改善に認知行動療法の有用性が期待できると考えられた。
- ② 「慢性疲労症候群のための認知行動療法」に関しては、CFS患者7名を対象に導入した。「慢性疲労症候群のための認知行動療法」において我々は、CFS患者の認知・行動面の特徴を、認知的な判断基準（自己基準—他者基準）、行動のパターン（活動の回避—過活動）、認知・行動を意識化できている程度（意識—無意識）の3次元の軸によって捉えている。その中で、認知・行動を意識化できている程度（意識—無意識）の軸が、プログラムの継続、治療効果に直接的に影響することがこれまでの結果からは示唆される。

認知・行動を意識化できない患者は、治療の必要性や効果を実感できていなかった。一方、意識化できている患者は、疲労回復を妨害している認知や行動に気付く効果が得られている。今後は対象患者の人数を増やし、治療効果データの集積を行い、データの解釈と解析を進める。それらの結果をもとに、認知・行動を意識化できない患者へのプログラムも含めて、プログラムの改編、パッケージ化の作業を行う予定である。

D. 考察

名古屋大学医学部附属病院総合診療科には、‘6ヶ月以上の慢性的な疲労を訴える患者’が訪れるが、その病態は概ね約40%がCFSで、約40%が精神疾患、約5%が身体疾患で、残りは病態が特定困難で経過観察が必要な疾患と分類される。

治療戦略としては、まず病態分類は確実にを行い、病態が明らかな精神疾患や身体疾患をまずそれぞれに適した治療の軌道に乗せることが必要である。CFSの患者さんに対しては、これまでの諸外国における研究でエヴィデンスのあるのは認知行動療法であるが、時間と手間がかかる治療法であり、feasibilityに問題がある。日本ならではの漢方薬を用いた治療法は、病態不明の患者さんに対しても治療的接近が可能であり、CFSに対する有効な治療戦略となりうる。

研究班では、病態についての探索を進める一方で、病因不明の現段階での最善の患者サポート方法を構築することも重要な役目である。われわれは、引き続きCFSまたは病態不明の慢性疲労の患者さんに対する治療について検討を続けていく必要があると考えている。

E. 結論

名古屋大学医学部附属病院総合診療科では、「慢性疲労」を主訴とする患者の診療プロセスを確立し、CFSに対しては‘漢方薬を用いた治療法’と‘認知行動療法’を組み合わせた治療戦略を検討している。この戦略はfeasibilityのあるものになる可能性がある。

F. 研究発表

藤江里衣子、田中愛、胡曉晨、西城卓也、伴信太郎：CFS患者のための認知行動療法に関する

検討. 第6回日本疲労学会. 2010年6月26日. 大阪.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

該当なし

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に対するPETを用いた 脳内炎症の分子イメージング研究

分担研究者 渡邊 恭良（理化学研究所分子イメージング科学研究センター長）

研究要旨

脳機能解析と体液中バイオマーカーを用いた疲労の解析を推進し、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に資する研究を行う。本年度は、PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究を行った。

A. 研究目的

脳機能解析や体液中バイオマーカー計測による客観的指標により、自律神経機能低下を来す慢性疲労を評価することが目的である。

B. 研究方法

Positron Emission Tomography (PET) において脳内炎症マーカーである活性化マイクログリアに発現する末梢型ベンゾジアゼピン受容体のリガンド、 ^{11}C PK-11195を用いて慢性疲労症候群患者の脳内炎症像を探る。

（倫理面への配慮）

ヒト試験・臨床研究を行っている大阪市立大学の倫理委員会に申請し承認を得、倫理に対して十分な配慮のもとに研究を行っている。

C. 研究結果

^{11}C PK-11195を理研研究員（大阪市大研究員を兼務）が大阪市大の核医学検査室で調製し品質管理試験の後、倫理委員会の承認を得て、慢性疲労症候群患者の脳内炎症像を探る研究を進めている。6名の健常者と8名の患者の撮像が終了した。PET画像解析ソフトウェアのPMODを用いて解析した結果、健常者に比し慢性疲労症候群患者は左視床の ^{11}C PK-11195の結合度が高

い傾向にあった。また画像統計解析ソフトウェアのSPMを用いても同様の結果が得られ、慢性疲労症候群の左視床において炎症反応があることが示唆された。来年度、さらに数名の健常者と患者をリクルートし、最終的な結論に導く。また、健常者と慢性疲労症候群のこれまで調べてきたセロトニン神経系の異常についてのPET結果などとの照合を行っていく。

さらに、脳内炎症と同時に脳内グルコース取込量を ^{18}F FDGを用いて評価するとともに、MRIでの脳形態解析を行い、いずれも脳内炎症との関連を調べていく。

D. 考察

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

E. 研究発表

- 論文発表
該当なし。
- 学会発表
2-1. Mizuno, K., Takahashi, K., Tominaga, K., Tsumoto, C., Ataka, S., Watanabe, Y.: Evaluation of serotonin dynamics in the brain of functional somatic syndrome using

positron emission tomography. The 2010 World Molecular Imaging Congress (WMIC), Kyoto, Japan, September 9th, 2010. (poster presentation)

- 2-2. 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、河邊讓治、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. 第6回日本疲労学会総会・学術集会、大阪、2010年6月26日（ポスター発表）

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれも該当なし。

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

種々の疲労状態における酸化ストレス値／抗酸化力値の評価

分担研究者 野島 順三（山口大学大学院医学系研究科教授）

研究要旨

現在の我が国における疲労診断基準は主観的な症状を基にした操作的診断法であり、疲労状態を客観的に評価できる臨床検査診断法の確立は急務の課題である。本研究では、①慢性疲労症候群患者（CFS）、②産業疲労者、③健常人精神作業負荷モデルを対象に、酸化ストレス値／抗酸化力値による病的疲労状態の客観的評価法の有用性を検討した。臨床症候により診断が確定したCFS患者303名を対象に酸化ストレス値／抗酸化力値の評価を実施した結果、酸化ストレス値の増加とともに、それを制御するための抗酸化力値が低下しており、酸化ストレス度の亢進が長期間続くことが慢性疲労の病態形成に強く関連している可能性が示唆された。一方、産業疲労モデルとしてNEC関連会社に勤務するコンピュータープログラマー24名を対象に激勤務時における酸化ストレス値／抗酸化力値の評価を行った結果、産業疲労者では、激勤務により酸化ストレス値が急激に増加するが抗酸化力値が基準値を保っていた。さらに、健常人ボランティア延べ24名にコンピューター化したクレッペリン試験を3時間実施し、精神作業負荷前後における酸化ストレス度の評価を行った結果、一過性に酸化ストレス値が増加するが抗酸化力値も同時に増加しており、酸化ストレス度の亢進を制御していた。このように酸化ストレス値と抗酸化力値の評価は、病的疲労状態を客観的に定量できるとともに、治療効果の判定や予後の推測にも有用であると思われる。

A. 研究目的

生命維持のために体内に取り込まれた酸素は、エネルギー代謝過程においてスーパーオキシドから過酸化水素、さらにはヒドロキシラジカルを経て H_2O となる。しかし、全ての酸素が H_2O になるわけではなく、数%が化学反応性の強い活性酸素（フリーラジカル）として残存する。体内で発生した活性酸素の多くは内因性および外因性の抗酸化物質により無害化されるが、生体内の抗酸化能力を超える過剰な活性酸素が発生し、バランスが崩れて酸化に傾いた状態を酸化ストレスという。酸化ストレス度の亢進は、脂質、タンパク質、酵素、DNAを酸化変性させ、細胞や組織を障害することにより、老化を促進するのみならず各種生活習慣病など多くの疾患形成

に関連しており、病的疲労状態を客観的に評価できる可能性が考えられる。

本研究では、①慢性疲労症候群患者（CFS）、②産業疲労者、③健常人精神作業負荷モデルを対象に、酸化ストレス値／抗酸化力値による病的疲労状態の客観的評価法の有用性を検討した。

B. 研究方法

①CFS患者303名、②産業疲労者24名、③健常人精神作業負荷モデル延べ24名、④健常人312名を対象に、d-ROMs test / BAP testを用いた酸化ストレス／抗酸化力の評価を行った。

（倫理面への配慮）

すべての被験者には倫理委員会で承認された説明文を用いて説明し同意書を取得して測定を

実施した。被験者のプライバシー確保に関する対策としては、血清検体は連結可能な匿名化（通し番号）にて取り扱い、山口大学研究棟のフリーザーに施錠して保管している。被験者情報および研究結果は外部と接続しないコンピューターにExcelファイル形式で入力し、研究実施責任者が外部に漏洩しないように厳重に管理している。

C. 研究結果

1. 健常人における基準範囲の設定

生活習慣問診調査による一次除外基準（喫煙習慣・大量の飲酒習慣・メタボリックシンドローム・妊娠中および分娩後1年以内・慢性疾患で服薬中・過剰の残業習慣）をクリアーし、一般臨床検査値に異常を認めなかった健常人312名（女性164名、男性148名、平均年齢 36.7 ± 8.8 歳）を対象に酸化ストレス値と抗酸化力値の基準範囲を設定した。酸化ストレス値の基準範囲（mean \pm 2SD）は 286.9 ± 100.2 unitであり、女性は男性に比較して有意に高いこと、さらに加齢により酸化ストレス値が上昇することを明らかにした。一方、抗酸化力値の基準範囲は $2541 \pm 122 \mu\text{mol/L}$ （mean \pm 2SD）で、性差および年齢差は認められなかった。さらに、酸化ストレス度の指標となるOxidative stress ratio（酸化ストレス値 \div 抗酸化力値 $\times 8.85$ ）の健常基準範囲は、 1.00 ± 0.344 （mean \pm 2SD）であった。

2. CFS患者における酸化ストレス度

臨床症候により診断が確定したCFS患者303名を対象に酸化ストレス値/抗酸化力値の評価を実施した結果、CFS群の酸化ストレス値は 328.8 ± 81.3 unit（mean \pm SD）と健常基準範囲に比較して明らかな高値を示した（図1）。一方、CFS群の抗酸化力値は、 $2508 \pm 102.6 \mu\text{mol/L}$ と健常基準範囲より有意に低下していた（図2）。

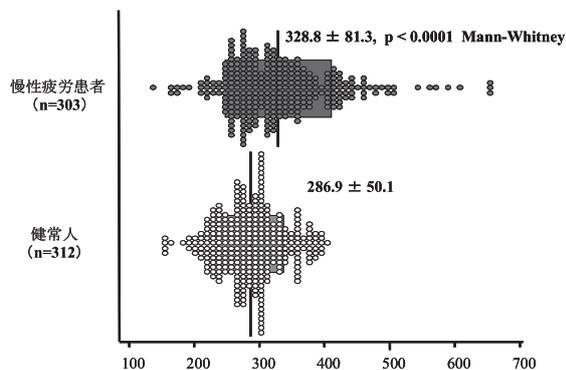


図1. 慢性疲労患者における酸化ストレス値

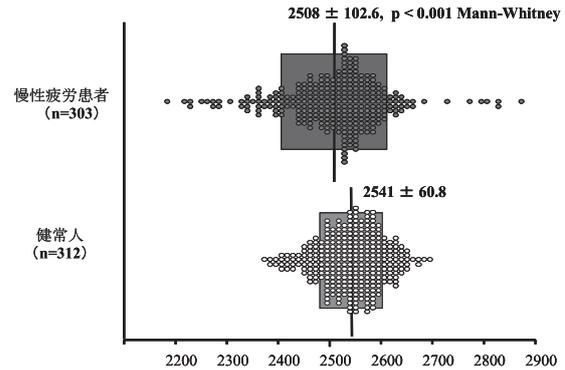


図2. 慢性疲労患者における抗酸化力値

さらに、CFS患者の重症度を示すPerformance Statusレベルと酸化ストレス度を示すOxidative stress ratioとの関係を統計学的に解析した結果、疲労状態の重症度に相関してOxidative stress ratioは増加していた（図3）。

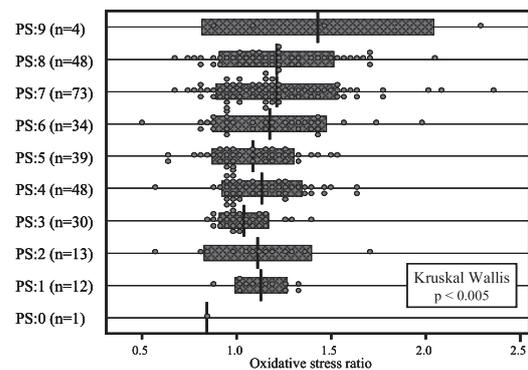


図3. Performance Statusレベルと酸化ストレス度の関係

3. 疲労者における酸化ストレス度

NEC関連会社に勤務するコンピュータープログラマー（24名）を対象に、激勤務時における酸化ストレス度の評価を実施した結果、酸化ストレス値は 410.0 ± 67.0 unitと基準範囲に比較して明らかな高値を示した（図4）。一方、抗酸化力値は、 $2527 \pm 115.5 \mu\text{mol/L}$ と健常基準値と有意な差を認めなかった（図5）。また、Oxidative stress ratioは酸化ストレス値の急激な増加を反映して 1.44 ± 0.46 と顕著に増加していた。

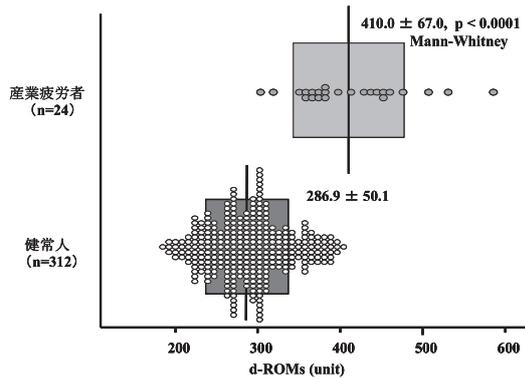


図4. 産業疲労者における酸化ストレス値の評価

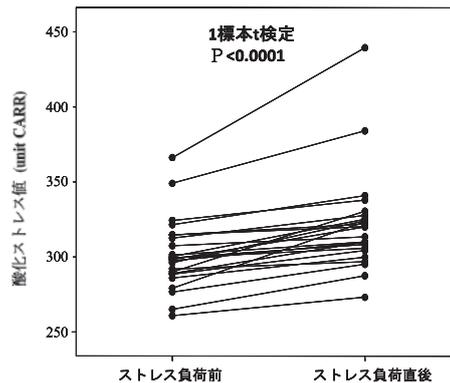


図6. 一過性のストレスにおける酸化ストレス値の評価

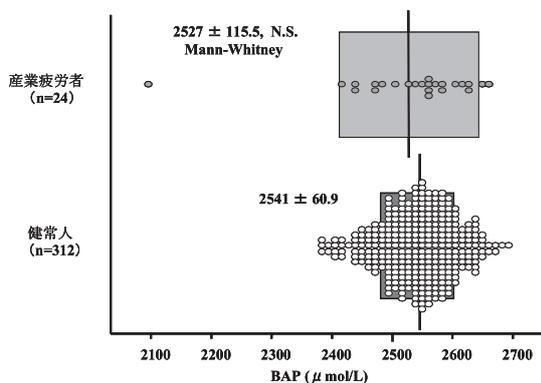


図5. 産業疲労者における抗酸化力値の評価

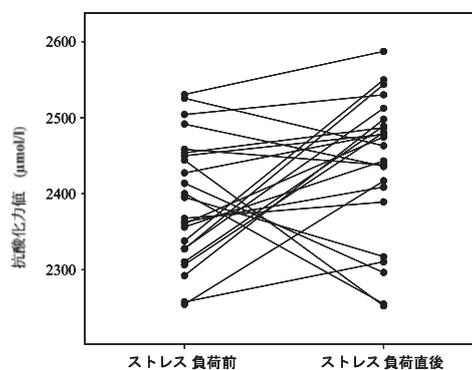


図7. 一過性のストレスにおける抗酸化力値の評価

4. 健常人精神作業負荷前後における酸化ストレス度

健常人ボランティア（延べ24名）にコンピューター化したクレペリン試験を3時間実施し、精神作業負荷前後における酸化ストレス度の評価を行った結果、酸化ストレス値は精神作業負荷前の 301.3 ± 47.2 unit比較して精神作業負荷後では 321.2 ± 66 unitと有意に増加していた（図6）。一方、抗酸化力値も精神作業負荷前の $2389.6 \pm 162.4 \mu\text{mol/L}$ に比較して精神作業負荷後では $2438.8 \pm 185.8 \mu\text{mol/L}$ と有意に増加していた（図7）。その結果、酸化ストレス度を表すOxidative stress ratioは精神作業負荷前の 0.999 ± 0.07 に比較して精神作業負荷後では、 1.045 ± 0.11 と僅かな上昇にとどまった（図8）。

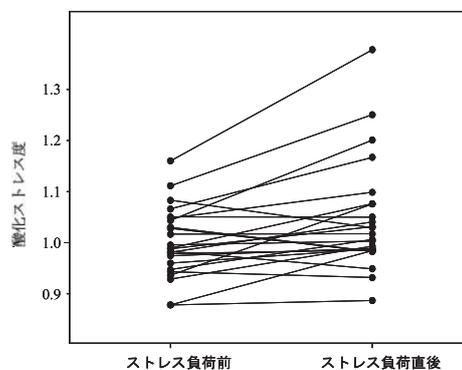


図8. 一過性のストレスにおける酸化ストレス度の評価

D. 考察

CFS患者では、酸化ストレス値の増加とともに、それを制御するための抗酸化力値が低下しており、酸化ストレス度の亢進が長期間続くことにより病的疲労状態に陥るとされる。一方、産業疲労者では、激勤務により酸化ストレス値が急激に増加するが抗酸化力値が基準値を保持しており、休息することにより酸化ストレス度が改善されると推測される。さらに、健常者では、

精神作業負荷により一過性に酸化ストレス値が増加するが抗酸化力値も同時に増加しており、酸化ストレス度の亢進を制御していることがわかった。このように酸化ストレス値と抗酸化力値の評価は、病的疲労状態を客観的に定量できるとともに、治療効果の判定や予後の推測にも有用であると思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

野島順三、宮川真由美、児玉麻衣、本木由香里、常岡英弘、市原清志、日野田裕治. 自動分析装置BM-1650による酸化ストレス度の測定. 医学検査59 (3) : 199-207, 2010

2. 学会発表

野島順三、常岡英弘. 疲労と酸化ストレス. 第6回日本疲労学会学術集会シンポジウムⅢ「疲労の客観的な評価」2010年6月25-26日 (大阪)

常岡英弘、野島順三. 健常人および慢性疲労症候群患者における酸化ストレス度. 第6回日本疲労学会学術集会 2010年6月25-26日 (大阪)

本木由香里、野島順三、常岡英弘、児玉麻衣、宮川真由美. 自動分析装置BM-1650による酸化ストレス度の測定. 第43回中国四国医学検査学会 2010年11月6日 (松江)

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

慢性疲労症候群における中枢神経機能：MRSによる検討

分担研究者 下村 登規夫（国立病院機構さいがた病院長）

研究要旨

慢性疲労症候群における中枢神経機能：MRSによる検討

慢性疲労症候群においては、集中力低下が存在しており、深部反射が亢進している症例が多く、MRSを用いた検討でも中枢神経系が強く発症に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性疲労症候群（CFS）では、中枢神経機能異常について、MRS（Magnetic Resonance Spectroscopy）を用いて、客観的に評価を行う。集中力低下などの中枢神経障害を伴っており、中枢神経障害を示唆する客観的神経所見の把握を目的とした。

B. 研究方法

CFS患者76例、健常対照者37例を対象に検討した。MRSにて、NAA（n-aspartic acid）、cholineおよび乳酸を検討し、深部反射についても検討した。NAA、choline、乳酸についてはcreatinineとの比を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

連結不可能匿名化とし、倫理審査指針に従って行った。

C. 研究結果

CFS患者では、健常対照者に比較して頸椎症を認めないにもかかわらず、四肢腱反射亢進例が有意に多く、MRSにおけるNAA/Cre（creatinine）値（CFS：1.57、対照者：1.71）でCFS患者で軽度の低下を認めたのみであったが、choline/Cre値においては、CFS：0.95、対照者：1.49でCFS患者で有意な低下を認め認知障害が存在す

ると考えられた。また、乳酸/Cre値については、CFS患者では上昇例が認められたが、健常対照者では全く認められなかった。深部反射の亢進が80%以上の症例で認められ、改善例では40%に減少していた。

D. 考察

CFS患者では、易疲労性の改善後も集中力低下などの中枢神経障害の症状が残存することが多い。今回の検討で、MRSにて脳内cholineの低下が認められた。このことは、CFS患者における集中力低下の原因を証明したものと考えられた。深部反射の亢進はCFS患者の80%で認められ、改善とともに深部反射も正常化していることから、中枢神経症状を反映していると考えられた。またミトコンドリア機能移住も示唆された。

E. 研究発表

CFS患者における集中力低下などの中枢神経異常が存在する可能性は強く示唆されたが、日内変動との関連、重症度や治療による変化などについても検討を要すると考えられた。

F. 健康危険情報

これまでの研究で、特に問題となるものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

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。

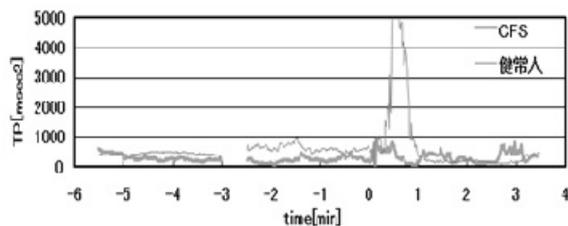


Fig.1

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。

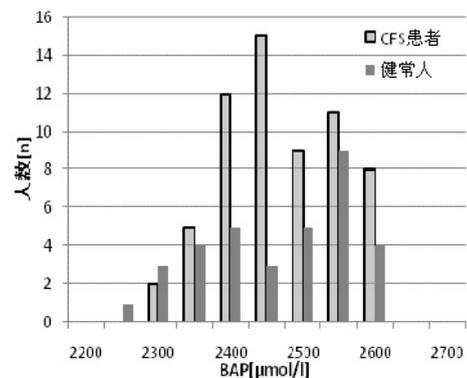


Fig.2 BAP 測定値のヒストグラム

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 $\begin{matrix} > \\ \cong \\ < \end{matrix}$ 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

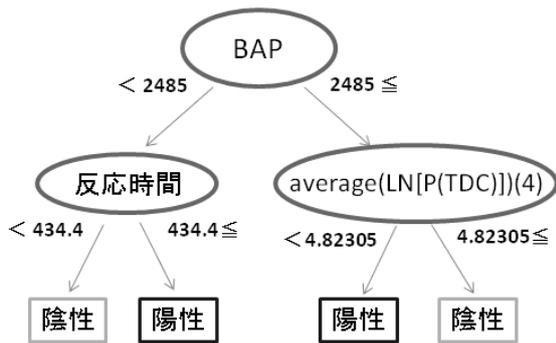


Fig.3 交差確認法により最適なサイズに選定された診断決定木

(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

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

慢性疲労患者における唾液の生物学的評価

分担研究者 近藤 一博（東京慈恵会医科大学ウイルス学講座教授）
研究協力者 小林 伸行（東京慈恵会医科大学ウイルス学講座助教）

研究要旨

唾液検査は採取が簡単であるため、日常の疲労測定に有用な検査である。我々は、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）を定量することによる疲労測定法を開発し、HHV-6の潜伏感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子（FF）を同定した。今年度は、HHV-6の再活性化機構をさらに検討することによって、HHV-6に加えてHHV-7の疲労測定における有用性を示すことができた。また、FFを抑制する因子を検討し、疲労回復因子（FR）を同定することにも成功した。さらに、HHV-6、HHV-7、FF、FRと各種生理的疲労、慢性疲労症候群（CFS）との関係を検討し、これらの因子が運動疲労、総合疲労、CFSを感度・特異度良く測定可能であることを見いだした。

A. 研究目的

「疲労」は休みなく心身を使うことによって生体機能に障害が生じた状態を、「疲労感」は疲労を脳が主観的に定量する感覚を指す。「疲労感」は、報酬や、やり甲斐などでマスクされ易いため、「疲労感」のみで「疲労」を定量しようとすると、様々な問題が生じる。そこで、「疲労」を客観的に測定するために、疲労によって変化する生体のバイオマーカーを発見し、これを利用して疲労を測定する様々な方法が検討されている。

唾液検査は採取が簡単で、日々の生活の上で疲労をチェックする方法として有用な検査手段を提供してくれる可能性がある。しかし、現在行なわれている検査では、短期的なストレスを測定することは可能であるが、ストレスの蓄積の結果生じる疲労を測定することはできない。我々は、疲れるとヘルペスがでるという良く知られた現象をヒントに、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）を定量することによる疲労測定法を開発した。

今回の研究では、（HHV-6）の潜伏感染・再活

性化機構を突き詰めることによって、疲労因子（FF）の候補を選択肢、さらに、マウスの疲労モデルを検証することにより、疲労因子（FF）を同定することに成功した。また、FFは、ヒトの末梢血を検体とした検査においても、客観的に疲労を検査できることが判明した。さらに、FFの測定は、精神疲労と肉体疲労の両者において有効であることが判明した。

これにより、唾液中HHV-6測定と血液中のFFの測定という、2つの客観的疲労測定法を得ることができた。

平成22年度は、これらの実績を踏まえ、（HHV-6）による疲労測定法のメカニズムの再検討、FFの発現を抑制する疲労回復因子（FR）の同定、（HHV-6）による疲労測定に加えてHHV-7による疲労測定法の開発を目的とした。さらに、これらの疲労測定法の感度・特異度の検討も目的とした。

B. 研究方法

1. 疲労とHHV-6潜伏感染細胞の分化と活性化の

関係の検討

これまでの検討によって、HHV-6再活性化の誘導因子が疲労であることと、HHV-6再活性化における遺伝子発現誘導が疲労因子 (FF) によって生じることが示唆された。今回は、これ以外の再活性化因子を検討するために、疲労負荷動物のDNAマイクロアレイ解析を行った。マウスに対する疲労負荷は、倫理的な観点と、疲労負荷を日常生活の負荷と類似の物にするという観点から、2時間の水泳と8～24時間の低水位の水侵負荷を行った (図1)。

2. HHV-6、HHV-7再活性化と疲労との関係の検討

上記の疲労とHHV-6潜伏感染細胞の分化と活性化の関係の検討によって、疲労負荷は、HHV-6の潜伏感染部位であるマクロファージの分化と活性化を促進することが判った。このことは、HHV-6と類似の潜伏感染部位・機構をもつと考えられるHHV-7においても同様の現象が生じることを示唆していた。

そこで、HHV-6と同様、HHV-7を用いた疲労の測定においても、HHV-6と同様の能力がえられるかどうかを検討した。

3. 慢性疲労症候群患者におけるHHV-6再活性化の検討

慢性疲労症候群 (CFS) は、強い疲労感を特徴とする原因不明の慢性疾患で、何らかの感染因子が原因であると考えられている。HHV-6の再活性化が疲労によって生じることが明らかになったので、CFS患者におけるHHV-6再活性化の検討を行った。方法としては、唾液中に再活性化するHHV-6の全DNAを、Real-time PCR法を用いてDNA量の定量を行った。

4. 慢性疲労症候群患者における疲労因子 (FF) と疲労回復因子 (FR) の検討

HHV-6再活性化研究から、疲労因子 (FF) と疲労回復因子 (FR) を見いだした。FFは、末梢臓器において疲労を発生させ、FRはFFの効果を抑制する因子である。強い疲労感を特徴とする慢性疾患であるCFS患者におけるFFとFRのmRNA発現量を、逆転写Real-time PCR法で検討した。

C. 研究結果

1. 疲労とHHV-6潜伏感染細胞の分化と活性化の関係の検討

疲労因子 (FF) 以外の再活性化因子を検討するために、疲労負荷動物のDNAマイクロアレイ解析を行った。マウスに対する疲労負荷は、2時間の水泳と8～24時間の低水位の水侵負荷を行った (図1)。他のグループによる先行研究などから、疲労によって数千の遺伝子の発現が変化することが知られている。今回の実験でも、約5,000種類の遺伝子の発現が上昇または低下することが見いだされた。その中で、HHV-6の潜伏感染部位であるマクロファージの分化や活性化に関係する分子である、CD14、CD83、CD80、CD86、CD40、TNF- α 、IL-1 β の発現量を検討した。

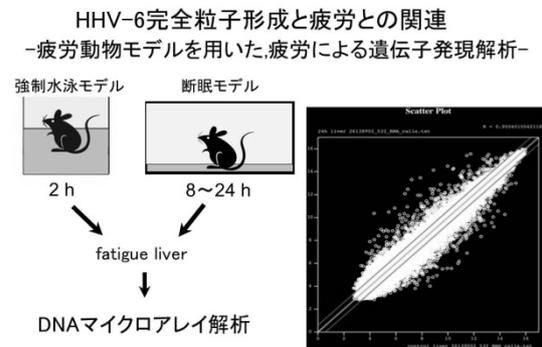
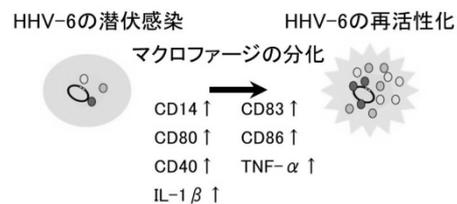


図1. 疲労負荷マウスのDNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析

2時間の水泳と8～24時間の低水位の水侵負荷を行った後、DNAマイクロアレイ解析によって約20,000遺伝子のmRNA発現量の変化を検討した。

マクロファージでのHHV-6再活性化



マクロファージの分化に伴い、HHV-6は再活性化する

図2. 疲労によるマクロファージの分化誘導と活性化

マクロファージの分化や活性化に関係する分子である、CD14、CD83、CD80、CD86、CD40、TNF- α 、IL-1 β の発現が上昇した。

その結果、何れの疲労刺激においても、これらの分子のmRNAの発現の促進が観察され、疲労がマクロファージの分化・活性化を生じさせることが判った。さらに、マクロファージの遊走に関係する受容体であるCCR7の発現も上昇していることが判った。これらの現象より、疲労は疲労因子（FF）を介する経路の他に、潜伏感染細胞であるマクロファージの分化・活性化、走化性の亢進を介しても、HHV-6再活性化を誘導することを示すものと考えられた。このことは、HHV-6が疲労という現象と想像以上に密接な関係を持つことを示すものと考えられた。

2. HHV-6、HHV-7再活性化と疲労との関係の検討

上述の様に、疲労とHHV-6潜伏感染細胞の分化と活性化の関係の検討によって、疲労負荷は、HHV-6の潜伏感染部位であるマクロファージの分化と活性化を促進することが判った。HHV-6と類似の潜伏感染部位・機構をもつと考えられるHHV-7においても同様の現象が生じることが考えられた。

そこで各種の疲労負荷においてHHV-6とHHV-7の測定を行ったところ、運動疲労、総合疲労とともに、疲労測定に使用可能であることが判った（図3、4）。また、その感度・特異度は両者で同程度であった。

これまで、HHV-6、HHV-7のウイルス学的性質から、HHV-7の再活性化はHHV-6に比べてより長時間を要するものと考えてきた。今回の疲

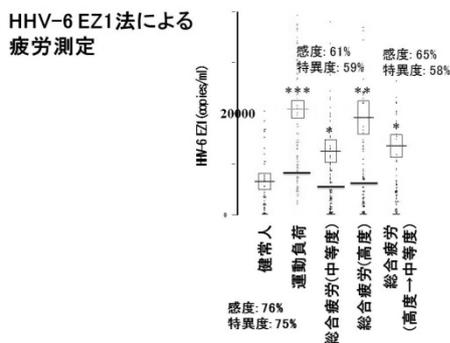


図3. 唾液中全HHV-6 DNA量と疲労負荷との関係
QIAGEN社のEZ1 virus kitを用いて、唾液中の全DNAを回収し、HHV-6 DNA量と疲労との関係を検討した。

労測定においても、両者を比較すると、HHV-7の方がより長期的に蓄積した疲労を表す傾向があった。

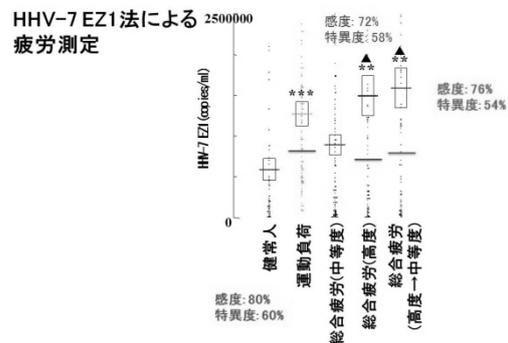


図4. 唾液中全HHV-7 DNA量と疲労負荷との関係
QIAGEN社のEZ1 virus kitを用いて、唾液中の全DNAを回収し、HHV-7 DNA量と疲労との関係を検討した。

3. 慢性疲労症候群患者におけるHHV-6再活性化の検討

慢性疲労症候群（CFS）は、強い疲労感を特徴とする原因不明の慢性疾患で、何らかの感染因子が原因であると考えられている。HHV-6も関連ウイルスの一つであると考えられており、CFS患者でHHV-6再活性化が亢進しているとする報告もある。ただし、現在ではCFS患者における単純なHHV-6再活性化に関しては、否定的な意見が多い。

HHV-6の再活性化が疲労によって生じることが明らかになったので、CFS患者におけるHHV-6再活性化の検討を行った。方法は、唾液中に再活性化するHHV-6の全DNAと、唾液中に

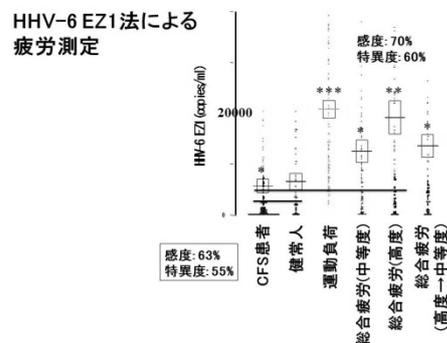


図5. 唾液中全HHV-6 DNA量と慢性疲労症候との関係

QIAGEN社のEZ1 virus kitを用いて、唾液中の全DNAを回収し、HHV-6 DNA量とCFSとの関係を検討した。

完全粒子として放出されるHHV-6 DNAを対象とし、Real-time PCR法でDNA量の定量を行った。

その結果、CFS患者でのHHV-6再活性化は、唾液中に再活性化されるHHV-6の全DNAと、唾液中に完全粒子として放出されるHHV-6 DNAの両者において、HHV-6再活性化は、CFS患者では増加せず、むしろ減少する傾向があることが判った(図5)。これは、CFSにおける疲労が通常の生活における疲労とは異なり、疲労感のみが亢進していることを示すものと考えられた。

4. 慢性疲労症候群患者における疲労因子 (FF) と疲労回復因子 (FR) の検討

これまでの研究において、我々は疲労負荷によって末梢臓器細胞中で発現し、疲労の原因となる疲労因子 (FF) と、FF発現を抑制し、細胞内で疲労を抑制する働きをされると考えられる疲労回復因子 (FR) を同定した(図6)。HHV-6再活性化の研究からは、CFSの疲労が疲労負荷によって生じる生理的な疲労とは、異なるものであることが示唆された。そこで、我々は、CFSの疲労と生理的疲労との異動およびCFSの病態を理解する目的で、CFS患者におけるFFとFRの測定を行った。この結果、CFS患者では、FF、FRともに健常人に比して有意に低い傾向があった(図7、8)。これは、HHV-6再活性化の検討と同様に、CFSの疲労が生理的疲労とは異なることを示すものであった。さらに、CFS患者で有意に疲労回復因子であるFRが低いという現象は、CFS患者の疲れやすいという病態と関係するものであると考えられた。

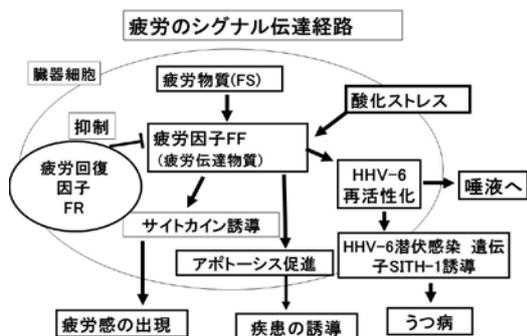


図6. 疲労のシグナル伝達経路とHHV-6再活性化との関係

疲労因子 (FF)、疲労回復因子 (FR)、HHV-6再活性化、HHV-6 SITH-1遺伝子発現関係を示す。

血液中疲労因子(FF)と慢性疲労症候群(CFS)

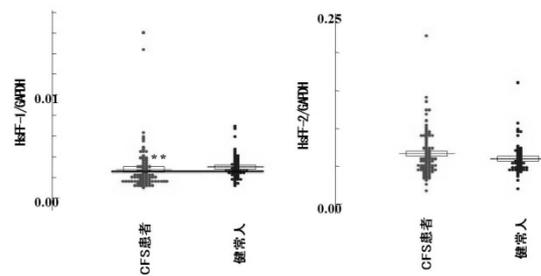


図7. 疲労因子 (FF) と慢性疲労症候群との関係
CFS患者と健常人の、末梢血における疲労因子 (FF) 発現量を検討した。

血液中疲労回復因子(FR)と慢性疲労症候群(CFS)

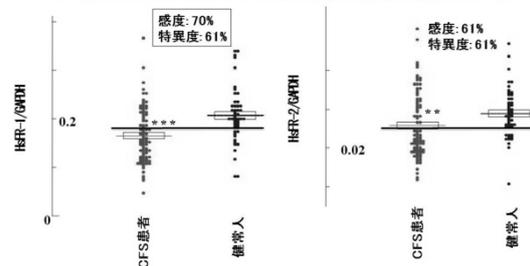


図8. 疲労回復因子 (FR) と慢性疲労症候群との関係

CFS患者と健常人の、末梢血における疲労回復因子 (FR) 発現量を検討した。感度・特異度は、FRの量でCFSを診断するとした場合の感度・特異度を表す。

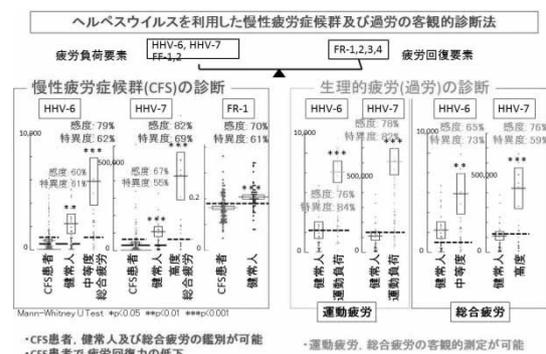


図9. 唾液中HHV-6、HHV-7と血中疲労回復因子 (FR) による各種疲労測定感度・特異度のまとめ

HHV-6、HHV-7は、各種生理的疲労だけでなくCFSも感度・特異度良く測定が可能であることが判明した。また、FRはCFSの診断に有効であった。

D. 考察

唾液検査は採取が簡単であるため、日常の疲労測定に有用な検査法を提供することが期待される。しかし、これまで製品化されている方法は、短時間のストレス反応による交感神経系の反応を検出するもので、いわゆる疲労の測定には不向きであった。我々は、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) を定量することによる疲労測定法を開発し、HHV-6の潜伏感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子 (FF) を同定した。今年度は、HHV-6の再活性化機構をさらに検討することによって、HHV-6に加えてHHV-7の疲労測定における有用性を示すことができた。また、FFを抑制する因子を検討し、疲労回復因子 (FR) を同定することにも成功した。

HHV-6、HHV-7、FF、FRと各種生理的疲労、慢性疲労症候群 (CFS) との関係を検討したところ、これらの因子が運動疲労、総合疲労、CFSを感度・特異度良く測定可能であることが判った。特に有用なものを図9にまとめた。これらの方法で得られた感度・特異度は、優秀ながんマーカーに匹敵またはそれ以上のものであり、充分実用的なレベルであると考えられた (図9)。

E. 結論

疲労のバイオマーカーとして、唾液中HHV-6、HHV-7、血中の疲労因子 (FF)、疲労回復因子 (FR) 測定法を開発した。これらを用いた疲労測定法は、感度・特異度良く各種の生理疲労と慢性疲労症候群を測定することが可能であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

学会発表

国際学会

1. K. Kondo

Symposium: Brain Science on Fatigue.

Identification of a novel HHV-6 latent-protein associated with CFS and mood disorders.

Neuro 2010 (Sep.4 Kobe 2010)

国内学会

1. 嶋田和也、近藤一博

ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の細胞特異性とスプライシング関連因子SART3の発現量に関する解析

(第58回日本ウイルス学会、徳島、2010年)

2. 小林伸行、清水昭宏、嶋田和也、近藤一博

新規ウイルス濃縮法を用いた、ヒトヘルペスウイルス (HHV-6) 再活性化機構の検討

(第58回日本ウイルス学会、徳島、2010年)

3. 清水昭宏、嶋田和也、小林伸行、近藤一博

組み換えhuman herpesvirus 6B (HHV-6B) のヒトゲノムへのintegration機構の解析

(第58回日本ウイルス学会、徳島、2010年)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

1. K. Kondo

Method for Assessing Fatigue Level and Applications Thereof

U.S. Patent No. 7,824,888 (Nov. 2 2010)

特許出願

1. K. Kondo

PROTEIN BASED METHODS FOR ASSESSING FATIGUE LEVEL AND APPLICATIONS THEREOF.

2010年9月15日 (U.S.12/883,349)

2. K. Kondo, N.Kobayashi

FACTOR INVOLVED IN LATENT INFECTION WITH HERPESVIRUS, AND USE THEREOF

2010年3月 (Israel 204641、Philippines 1-2010-500601、South Africa 2010/02424、Canada 2701668、EPC 8833887.6 他15ヶ国)。

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

労働者の慢性疲労に関する疫学的調査

分担研究者 酒井 一博（財団法人労働科学研究所所長）

研究要旨

通常の睡眠期では十分な回復が得られず、慢性的な疲労状態が継続するメカニズムには、現代的な労働のあり方とストレス、就労をめぐる社会環境や生活習慣が大きく影響することが知られている。本調査研究では、労働者の慢性疲労に関わる今日的な危険因子の抽出と解明を目的に多数例の質問紙調査を実施し、各種属性における特性を明らかにした。

A. 研究目的

1. 現代人の疲労訴え率レベルの推定
 2. 生活・労働と慢性疲労の構造的な関係解明
 3. 慢性疲労へのストレスの関与
 4. 参加型質問紙調査法の開発
 5. 倉恒らによって確立された慢性疲労インデックスとの関連分析
- などを目的に本疫学調査と取り組んだ。

B. 研究方法

質問紙調査票を新たに開発した。フェースは9問（F1～F9）、前月の労働時間を詳細に厳密に質問した。本編では、疲れとストレス、疲れの性質と疲れの程度のほか、連続48時間にわたる、勤務と睡眠時間の実態調査、参加型調査法の試行など、17問について質問した（Q1～Q17）。さらに、本調査の位置付けを明確にするために、慢性疲労インデックス問診票への回答も要請した。

大数例の調査実施前の予備的調査として6事業所に535部配布したところ、339部有効回答（回答率63.4%）を得た。

（倫理面への配慮）

調査票の冒頭において回答の承諾確認を求め、了解をとった。

C. 研究結果

- ・疲れやだるさを感じている人は63%であった。
- ・休日出勤や長時間労働は労働者の慢性疲労と関連するが、仕事の単調さ、運動不足、喫煙などは慢性疲労との関連があまりないという結果を得た。
- ・慢性疲労との関連の深い事柄について因子分析を行ったところ、第1因子として「職務不安の因子」が抽出された。第2因子は「労働時間」、第3因子は「家庭生活」、第4因子は「労働環境」、第5因子が「ライフイベント」、そして第6因子が「生活習慣」の因子であった。
- ・「疲れている」人の群と、「元気な」人の群では、疲労構造が明らかに異なっていた。
- ・慢性疲労は疲労症状が増えるだけでなく、ストレスの関与が大きいことが示された。
- ・現在、本調査分として、2,170部以上の回答を得て分析中である。近々、論文化の予定である。

D. 研究発表

1. 酒井一博ほか. 質問紙調査結果からみた労働者の慢性疲労兆候
 2. 酒井一博ほか. 慢性疲労状況に関する仮想評価設問の試み
- 以上、日本人間工学会第52回大会、東京（2011年6月6-7日開催、演題提出済み）

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

ラットにおけるストレス反応のテレメトリー計測

分担研究者 局 博一（東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻）

研究要旨

急性のストレス負荷によって自律神経機能をはじめとする全身の生理学的変化がもたらされることが知られているが、そのような生体反応は時々刻々と変化するため、正確なストレス反応を把握するためには、リアルタイムに観察することが必要である。本研究では、正常ラット（n=9）に2時間の水浸刺激（底面から2cmの深度、水温22℃）を与えた際の心拍数、心拍変動、体温（頸部皮下温）および活動量に及ぼす影響をテレメトリー法によって観察した。水浸刺激は、連続3日間にわたって明暗周期の明期開始時点の5時間後から2時間行った。その結果、水浸刺激負荷時の心拍数は水浸刺激負荷前日およびシャム負荷（水浸なしの条件）の同じ時間帯における心拍数に比べて明瞭に高い値を示した。また体温は、水浸刺激負荷時に上昇傾向を示し、2日目および3日目では明瞭であった。一方、活動量には明瞭な差異が観察されなかった。心拍変動解析では、自律神経機能のバランス状態を示すLFパワー/HFパワーの比率は、水浸刺激負荷時に上昇傾向を示した。本研究で行われた水浸刺激に対する生体反応は急性のストレス反応として捉えることができた。ラットのストレス反応を心電図、体温、活動量を同時記録するテレメトリー法によって追跡することが可能であり、慢性疲労モデル動物への応用の可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性疲労研究では、生体のストレス反応を様々な指標を用いて明らかにすることが求められている。それらのうち心拍変動解析は自律神経機能を比較的簡便に測定する上で有用性が高い方法として注目されている。実験動物においても生体内部情報をテレメトリーシステムによって計測し、データを自動的に取得できる方法が以前から開発されており、医薬品や食品の安全性試験や効果判定などに広く用いられている。本研究では、心電図、体温、活動量を同時記録することが可能なテレメトリー送信機を用いて、ラットにおける短時間のストレス負荷に対する反応性を調べることを目的とした。

B. 研究方法

1) 供試動物、心電図記録法

成熟雄ラット（Slc: Wistar; 8週齢; 9匹）（SPF）をペントバルビタール（ネンブタール）の30-40mg/kgの腹腔内投与による全身麻酔下を施した上で、心電図・体温・活動量計測用テレメトリー送信機本体（weight=3.9g, volume=1.9cc; TA10ETA-F20, Data Science, St. Paul, MN）をラットの頸背部皮下に外科的に埋入した。本体に接続された記録電極（リード線の先端）は+側を左後肢大腿部の皮下に、マイナス側を右肩甲部の皮下に設置し、標準肢Ⅱ誘導の心電図が記録できるようにした。

ラットは1匹ずつ個別のポリカーボネートケージに收容し、照明および温度の制御が可能なインキュベーションチャンバー内（容積m³）で、6匹（6ケ-

ジ)を同時に飼育した。チャンパー内の照明条件は、L(明期)=8:00-12:00、D(暗期)=20:00-8:00の12時間周期とし、温度条件は24℃とした。飼育期間中は自由飲水、自由摂餌とした。

2) ストレス負荷条件および観察プロトコル

供試ラットをテレメーター送信機の埋入手術後1週間以上の回復期間を経たのちに、水浸ストレスの負荷実験に供した。

水浸刺激は、供試ラットのホームケージと同じ条件のポリカーボネート製容器に水深が底面から2 cmになるように摂氏22度の水を張り、容器内にラット(1匹)を静かに収容した。水浸刺激は明期の開始から5時間後の13:00から開始し、15:00までの2時間とした。この水浸刺激を3日間にわたって同じ時刻に行った。また、4日目には、上記の容器内に水を入れずに他の条件は等しくした条件下でラットを収容した(シャム)。

3) データ取得、解析方法

テレメーター送信機からの心電図信号は受信ボードに無線で伝送され、受信ボードからA-Dコンバーターを介して、PCに内蔵のソフトウェア(ECG processor analyzing system、SRV2W、Softron SBP2000)を用い解析した。心電図のサンプリングレートは1msecとした。

C. 研究結果

1) 心拍数、体温、活動量

心拍数、体温、活動量の経時的変化の1例を図1に示す。いずれも明瞭な日周リズムを示した。すなわち、心拍数、体温、活動量は暗期に高く、明期に低い変化を示した(図1)。心拍数および体温は水浸刺激の期間中は、刺激前の対照およびプラセボに比べて明らかに高い値を示した(図2)。

2) 自律神経機能(心拍変動解析)

交感神経と副交感神経の両方の活動を反映するLFパワーは、第1回目(Water 1)~3回目(Water 3)の水浸刺激で明瞭な変化が認められなかった。副交感神経の活動を反映するHFパワーは、水浸刺激時に低下する傾向が示された。自律神経バランスの指標であるLFパワー/HFパワー(LF/HF比)は、第1回目(Water 1)~第3回目(Water 3)の水浸刺激において増大す

る傾向が示された。(図3)。

D. 考察

本研究において、ラットへの短時間の水浸刺激によって引き起こされる生理的反応をテレメトリー法によって観察することが可能であることが示された。水浸刺激によって同時に生じた心拍数の増加は交感神経の活動の上昇あるいは副交感神経の活動低下が考えられる。自律神経バランスを反映する指標であるLF/HF比が水浸刺激中に増大する傾向があることから、水浸刺激は自律神経バランスを相対的に交感神経側に強める効果があるものと考えられる。ヒトの慢性疲労患者では、心拍変動解析によって交感神経の緊張性が健常者に比べて上昇することが知られている。

水浸刺激中には体温の上昇が認められた。この反応は交感神経活動の増大による、いわゆるストレス性体温上昇と推測される。すなわち、交感神経活動が活発になることで筋肉、褐色脂肪組織、肝臓や心臓などの臓器の代謝が亢進し、体温上昇を招いたものと思われる。

E. 結論

本研究で行われた水浸刺激に対する生体反応は急性のストレス反応として捉えることができた。ラットのストレス反応を心電図、体温、活動量を同時記録するテレメトリー法によって追跡することが可能であり、慢性疲労モデル動物への応用の可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究業績

【論文発表】

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

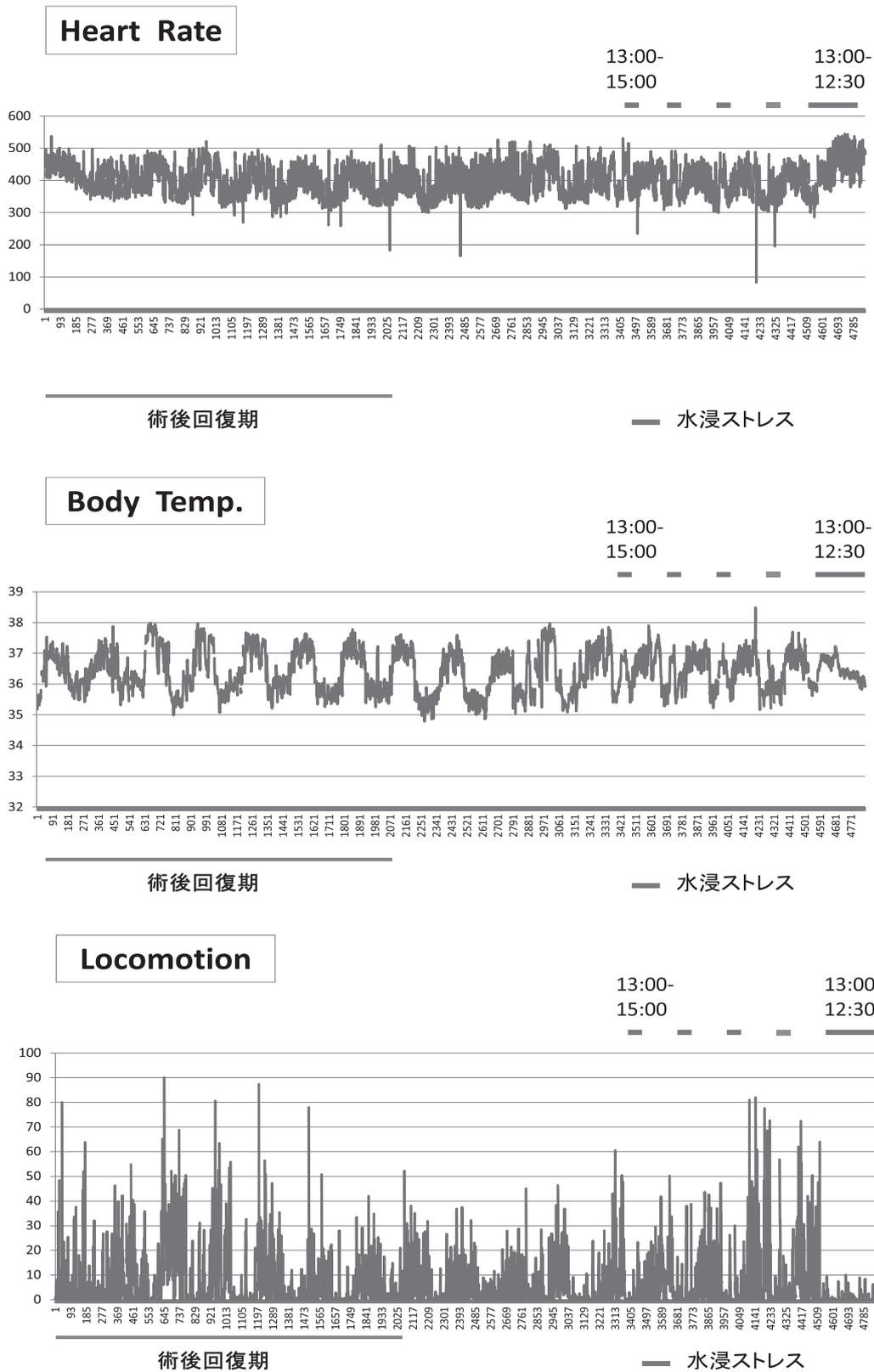
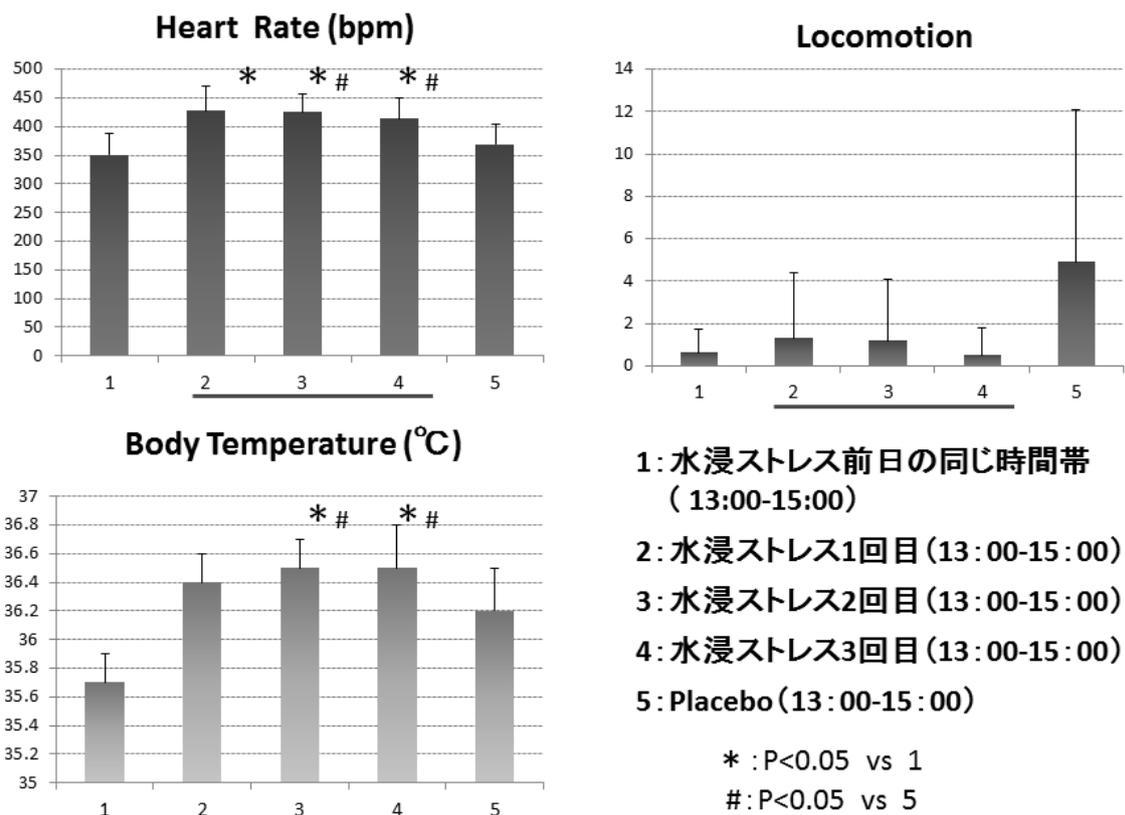
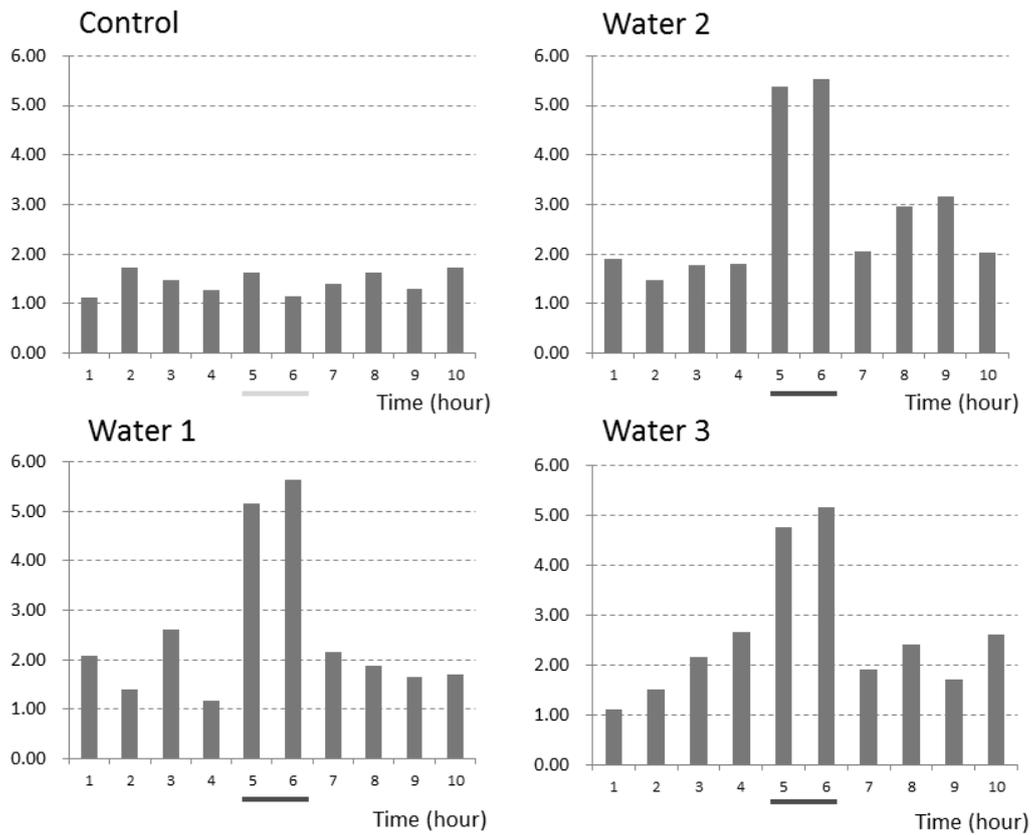


図1. テレメーター送信機の埋め込み手術後の回復期および水浸刺激の期間における心拍数（上）、体温（中）および活動量（下）の記録例（1匹のラット）



Body temperature was measured at subcutaneous region in the dorsal thorax.

図2. 水浸刺激による心拍数 (heart rate)、体温 (body temperature) および活動量 (locomotion) の変化



LF/HF Ratio

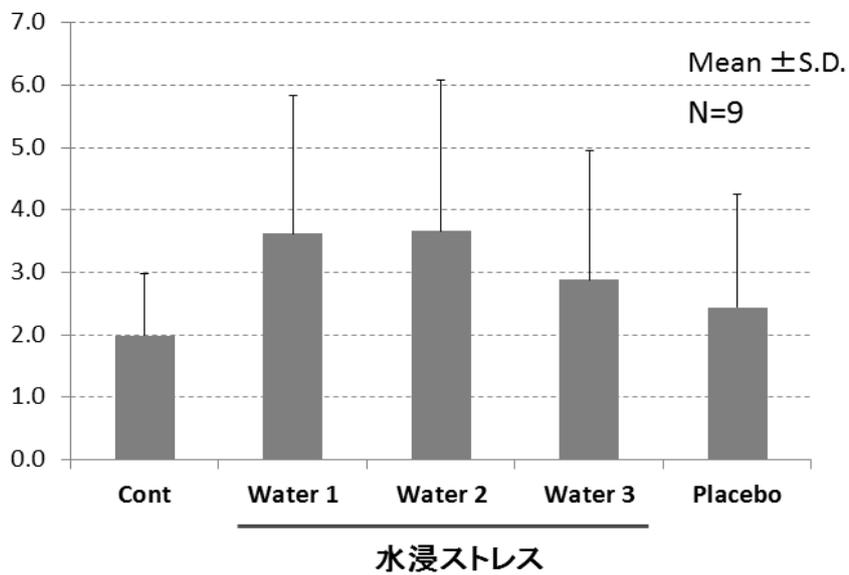


図3. 水浸刺激によるLF/HF比の変化

1個体の水浸刺激前後の変化（上図）および全個体の水浸刺激時の平均（下図）。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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 schizophrenia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome.	Life Sciences	86 (19-20)	722-725	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takeda M., 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 <i>Leptothrix cholodnii</i> .	Int. J. Biol. Macromol.	46 (2)	206-211	2010
D. M. Sahabi, Takeda M., I. Suzuki, J. Koizumi	Comparison of arsenate, lead, and cadmium adsorption onto aged biofilter media.	J. Environ. Eng.	136 (5)	493-500	2010
Kuratsune H, Umigai N, Takeno R, Kajimoto Y, Nakano T.	Effect of crocetin from <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis on sleep: a pilot study.	Phytomedicine	86 : (19-20) :	722-725	2010
Tajima S, Yamamoto S, Tanaka M, Kataoka Y, Iwase M, Yoshikawa E, Okada H, Onoe H, Tsukada H, Kuratsune H, Ouchi Y, and Watanabe Y	Medial orbitofrontal cortex is associated with fatigue sensation.	Neurology research international 電子ジャーナル	Article ID 671421.		Jun 10. 2010
Shishioh-Ikejima N, Ogawa T, Yamaguti K, Watanabe Y, Kuratsune H, Kiyama H.	The increase of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the plasma of chronic fatigue syndrome patients.	BMC Neurol. 電子ジャーナル	10	73-	Aug 23. 2010
Furuta RA, Miyazawa T, Sugiyama T, Kuratsune H, Ikeda Y, Sato E, Misawa N, Nakatomi Y, Sakuma R, Yasui K, Yamaguti K, Hirayama F.	No association of xenotropic murine leukemia virus-related virus with prostate cancer or chronic fatigue syndrome in Japan.	Retrovirology 電子ジャーナル	8	20-	Mar 17. 2011
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
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
野島 順三、宮川真由美、 児玉 麻衣、本木由香里、 常岡 英弘、市原 清志、 日野田裕治	自動分析装置BM-1650による酸化ストレス度の測定	医学検査	59 (3)	199-207	2010

