

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、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、 $[^{11}\text{C}]$ 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

$[^{11}\text{C}]$ 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、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