

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起立試験評価

研究代表者 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学教授）  
研究協力者 福田 早苗（大阪市立大学特任講師）  
研究協力者 山口 浩二（大阪市立大学学外研究員）  
研究協力者 中富 康仁（大阪市立大学後期臨床研究医）  
研究協力者 田島 世貴（兵庫県立リハビリテーションセンター医長）

### 研究要旨

起立試験は、慢性疲労症候群（CFS）の客観的診断候補項目の中においてプライマリーケアの場での実施が見込まれる検査の1つである。本研究では、4施設においてCFSと診断された患者を対象にした起立時の心拍と安静時心拍の比について検討したので報告する。CFSにおいては、起立時心拍/安静時心拍の値が健常群に比べ有意に高く、起立性頻脈の傾向にあることが確認された。続いてROC曲線からカットオフ値を定め、データの再現性を調べたところ、CFSにおいては高い再現性が認められた。健常者に関しては、検証用のデータを現在集積中であり、平成24年度に検討する予定である。

### A. 研究目的

慢性疲労症候群（CFS）に内分泌系・免疫系に加え、自律神経系の異常が認められると報告されている。本研究では、自律神経系の指標として、安静時の指尖脈波を用いた高周波成分（HF）と低周波成分（LF）などの指標の測定（アルテッドC、ユメディカ株式会社）、安静閉眼時、安静開眼時、起立時、起立1分～終了までのフェーズで心拍変動を測定した（きりつ名人、クロスウェル株式会社）。安静閉眼後、直接起立した場合、特にCFS患者でふらつきを起こした例が認められたため、安静閉眼後、安静開眼のフェーズを設けて実施した。起立試験は内科領域で神経調節性失神の診断に用いられており（passive head-up tilt; HUT）、不定愁訴を訴える小児611名においてその3分の1に起立不耐性があるとの報告がある（Tanaka, 2007）。欧米においては成人CFSにおいても起立時の血圧低下、起立性頻脈が認められるとの報告がある（Schondorf et al. 1999）。

### B. 研究方法

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た。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と診断された患者を対象に次の検査項目を実施した。比較のため、大阪においては健常被験者データも同検査項目で収集した。検査項目は、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、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。本稿は、特に起立時心拍/安静時心拍について検証したので報告する。

全てのデータセットが揃ったCFS患者60名、健常者79名の解析を行った。起立時の心拍変動に関しては、安静閉眼時と起立から1分間の値の

比率を用いることとした。その他LFやHF及びLFHFのバランス、等多数の項目を検証したが、起立から1分の値の平均値/安静閉眼時の値の平均の比（HR比）がCFS及び健常者で有意差が認められ、かつ再現性が良い値であったため採用することとした。

### C. 研究結果

表1にCFS患者群と健常者群の安静時・起立時の心拍の比率（HR比）の結果を示しているが、CFS患者群では有意にHR比が高値であることが判明した（ $Z=-5.04$ ,  $P<0.001$ ）。

HR比における性別による差は、CFS・健常ともに認められなかった。年齢に関しては図1に示すように健常者においては緩やかに相関する傾向にあった（ $r=0.26$ ,  $P=0.02$ ）。

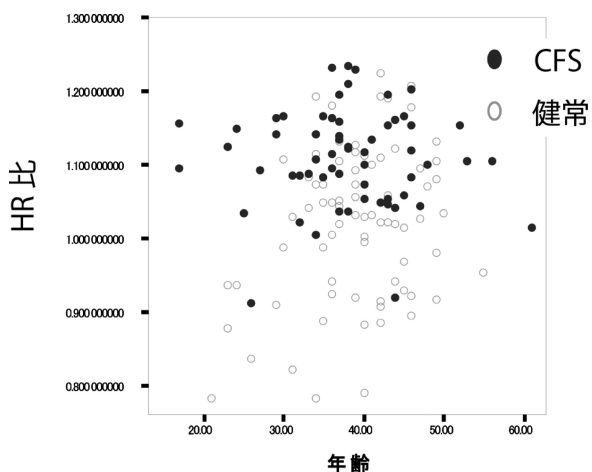


図1. 年齢と安静時・起立時の心拍の比率（HR）との関連

表1. 安静時・起立時の心拍の比率（HR比）、CFS・健常の比較

	CFS患者 (60名)	健常者 (79名)
平均±SD	1.11±0.07	1.03±0.11

CFS：慢性疲労症候群

統計解析：ノンパラメトリック検定

HR比のセット毎のROC曲線は図2のようになった。次に、ROC曲線から算出したカットオフ値を元にそれぞれの項目毎の感度（CFSがCFSと判定される確率）・特異度（健常が健常と判定される確率）を算出した。カットオフ値は、

ROC曲線から得た最適値から有効数字3桁で、切り捨てた値とし、最適値周辺の値毎の感度・特異度を表2に示した。その結果、感度、特異度ともに70%に近い値は、カットオフ値が1.08であった（表2）。

尚、現在検証用のデータセットを集積中であるが、今回の解析に用いたCFS患者60名とは異なるCFS患者65名について検討した成績では、65名中52名（80.0%）がカットオフ値1.08以上であり、高い再現性が確認された。検証用の健常者データは現在症例を集めているところであり、平成24年度に実施する厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（神経・筋疾患分野）「慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断法の検証と普及」の中で解析を行う予定である。

また、HR比と背景因子との関連を検討した結果、CFS群では影響する背景因子は現時点では、認められなかったものの、健常群では、HR比がカットオフ値以上（陽性と判定される）の群は、カットオフ値未満の群（陰性と判定される）と比較して、Body mass index（BMI）、唾液中アミラーゼ、唾液中ヘルペスウイルス値、抗酸化力などに差がみられる傾向が認められた。この点に関しては引き続き検討を続ける必要があるが、小児で不定愁訴を有するものでは、起立性調節障害がみられるとの報告もあり（Tanaka, 2007）、成人の不定愁訴とも何らかの関連がある可能性もある。

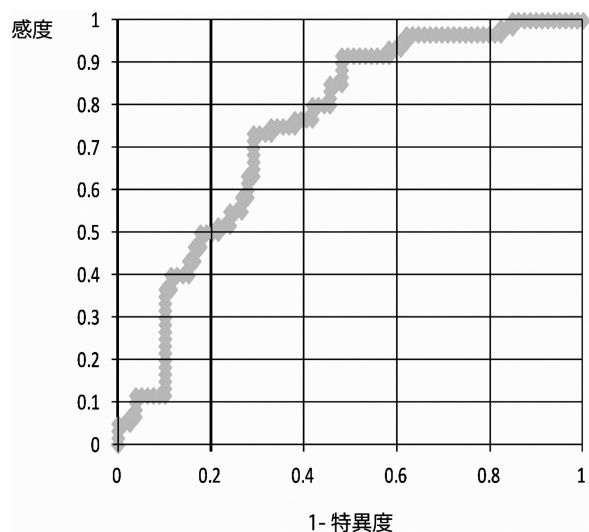


図2. ROC曲線（起立から1分の値の平均値/安静閉眼時の値の平均の比（HR比））

表2. セット毎及びカットオフ値毎の感度・特異度の比較

カットオフ値	ラーニングセット	
	感度 (%)	特異度 (%)
1.02	93.3	41.8
1.03	91.7	48.1
1.04	85.0	51.9
1.05	80.0	58.2
1.06	75.0	62.0
1.07	75.0	62.0
1.08	73.3	68.3
1.09	63.3	70.9
1.10	55.0	74.7

### E. 結論

今回の目的は、スクリーニングではなく、あくまで、臨床医が診断時に補助的に用いるという意図である。従って、あくまで医師が現在用いられているCFS診断基準（操作的診断法）によりCFSを疑った症例に対しての補助的な検査項目であることを留意しておきたい。強い疲労を訴えてプライマリケアの医師を受診される患者は多い。しかし、現時点ではCFSは症状に基づく操作的診断法により診断されているため、日ごろはCFS診療に従事していない医師にとって、CFSの確定診断を行うことは難しく、本項目を含む客観的診断項目の導入が必要であった。

また、今回の症例は精神疾患を併発しているCFSとそうでない症例の双方を含んでいるが、本研究対象者においては、起立試験におけるHR比の量群の差は認められなかった。したがって、CFSと類似の症状を訴えるうつ病など他の類縁疾患との鑑別診断補助にも有用である可能性は考えられるが、今後検証してゆく必要があり、本項目検査だけでCFSの判定や確定ができるわけではない。一方で、臨床診断においてCFSの可能性が高く、その確認を行う指標としてはかなり精度が高い指標であると結論づけることも可能である。

本項目は、CFSの特徴ある所見を示し、かつ、それぞれの数値に基づき診断の補助として採用できる可能性が十分あると考えられた。しかしながら、上記にあげた限界点もあり、今後、カットオフ値や調整因子に関する議論及び他の類縁疾患との差異・類似点の検討を更に加えるべき

であると考えられる。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

学会発表

国際学会

Fukuda, S et. al. Poor Sleep Status increases the risk fatigue. World sleep 2011, 10月, Kyoto

国内学会

福田早苗他, 「慢性疲労症候群の病態及び実情について」. シンポジウムⅢ「慢性疲労up to date」(第7回日本疲労学会、2011年5月、名古屋大学)

福田早苗. 医学研究の立場から. WS102 精神神経内分泌免疫研究の展開. - 諸領域における生理指標を利用した研究 - (日本心理学会第75回大会、2011年9月、日本大学)

### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし