

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）

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成 24 年（2012 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

1. 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	20
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)	
2. 慢性疲労症候群患者の自律神経機能評価	25
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)	
3. 慢性疲労症候群患者の単純連続計算課題による疲労評価	29
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)	
4. 慢性疲労症候群患者における起立試験評価	33
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学)	
5. DNAチップによる慢性疲労症候群の臨床研究	36
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)	
6. CFS患者における酸化ストレス、抗酸化力の評価	39
野島 順三 (山口大学大学院医学系研究科)	
7. 慢性疲労患者における唾液の生物学的評価	42
近藤 一博 (東京慈恵会医科大学ウイルス学講座)	
8. 採取データについての統計解析と診断決定木	47
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)	
9. PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究	52
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)	
10. 慢性疲労症候群患者の集学的治療	54
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)	
11. 中枢神経の関与に関する研究	57
下村登規夫 (国立病院機構 さいがた病院)	
12. 事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな視覚情動刺激による疲労や 神経内分泌システムの変化に及ぼす影響 (パイロットスタディ)	59
久保 千春 (九州大学病院)	
13. 慢性疲労症候群の各種診断基準の線維筋痛症患者への適応の問題点	63
松本美富士 (藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科)	
14. 労働者の慢性疲労に関する疫学的調査	66
酒井 一博 (財団法人労働科学研究所)	
15. 運動負荷が酸化ストレスおよび抗酸化能に及ぼす効果に関する研究	70
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	75

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）
分担研究者 松本美富士（藤田保健衛生大学医学部教授）
分担研究者 村上 正人（日本大学医学部附属板橋病院心療内科長・准教授）

研究要旨

研究目的：現在、世界中で用いられている慢性疲労症候群（CFS）の診断基準は、問診票を用いた症状診断と臨床検査による除外診断を組み合わせたものであり、疲労の客観的な評価法は用いられていない。このため、CFS患者における疲労診断を正確に行うことが難しい。そこで、種々の検査法を用いて慢性疲労病態を評価し、慢性疲労を客観的に評価できるような検査法を確立することを第1の目的とした。さらに、日本の疲労診療の構築に向けて医師が信頼して用いることのできるような新たな慢性疲労診断指針を作成することを第2の目的とした。

研究方法：現在、日本において慢性疲労を診療・臨床研究の対象と掲げている代表的な疲労診療施設である4施設に通院しているCFS患者を対象に、我々が客観的な疲労の評価法の候補と考えている生理学的検査、生化学的検査、ウイルス学的検査、脳機能解析などを実施し、客観的な疲労評価・診断法の確立を目指した。また、明らかになってきたいくつかの客観的な疲労評価法を用いて日本の診療現場における慢性疲労患者に対する新たな診断指針の作成を行った。

研究結果及び考察：

1. 簡便で客観的な疲労評価法の検証

ア) 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判別：CFS患者208名と、健康者178名を対象として、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）の七つの指標を検討したところ、CFS患者が高値な指標としてNaps（ $p<0.001$ ）、TST（ $p<0.001$ ）、Aw（ $p<0.05$ ）、CFS患者が低値な指標としてDA（ $p<0.001$ ）が見出さ

れた。線形判別分析を行ったところ、TSTとDA、NAが採用され、以下の判別式を得た。 $\text{Diag} = -0.00420 \times \text{TST} + 0.0259 \times \text{DA} - 0.0617 \times \text{NA} - 2.479$ ($\text{Diag} \geq 0$; 健常人、 $\text{Diag} < 0$; CFS患者) (感度63.4%、特異度69.2%)。また、非線形の二手法を用いて身体活動量からみたCF病態診断の感度と特異度を検討したが、いずれも60~70%程度であった。

- イ) **自律神経機能評価**: CFS患者1099例、健常者361例について加速度脈波検査を実施し、国際的ガイドラインの周波数帯区分に基づき、交感神経機能を反映する0.04~0.15Hzの低周波帯域のパワー値 (LF)、主に副交感神経機能を反映する0.15Hz~0.40Hzの高周波帯域のパワー値 (HF) を計算した。その結果、副交感神経機能を反映するHFは、健常者では年齢とともに有意に減少していた ($p < 0.005$)。年代毎に健常者群とCFS群を疲労度別に比較すると、50歳代を除き、20歳代、30歳代、40歳代、いずれも疲労度が増悪する程、HF帯域のパワー値の有意な減少を認めた。ROC法により年齢層別にHFパワー値のカットオフ値を求めた結果感度は中等症群で49.4~68.1%、重症群で50.5~66.7%で、特異度は中等症群で50.0~68.9%、重症群で57.3~69.4%であった。
- ウ) **単純計算課題評価**: CFS患者138名と、健常人112名を対象として評価したところ、反応時間 (メジアン値) は、繰上げ無の場合、健常者が、 1.02 ± 0.16 [秒]、CFS群が 1.25 ± 0.36 [秒] で、繰上げ有の場合、健常者が、 1.12 ± 0.25 [秒]、CFS群が 1.42 ± 0.53 [秒] でいずれの場合もCFS群で有意な反応時間の遅延を認めた ($p < 0.001$)。ROC曲線から算出した反応時間 (繰上げ有) カットオフ値は1.14秒であり、感度は65.9%、特異度62.5%であった。
- エ) **酸化ストレス、抗酸化力の評価**: CFS患者555名と健常者398名を対象に酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値 (BAP)・酸化ストレス度 (OSI) 測定の有用性を検証した。d-ROMs・BAP・OSIの3検査項目を変数としてROC曲線を作成しCFSの診断的有用性を検証した結果、酸化ストレス値はカットオフ値を298.0unitに設定した時、曲線下面積は62.0% (感度57.5%、特異度57.5%)、抗酸化力値はカットオフ値 $2532.2 \mu\text{mol/L}$ で曲線下面積は74.7% (感度67.0%、特異度67.1%)、酸化ストレス度はカットオフ値を1.027で曲線下面積は69.3% (感度62.5%、特異度62.6%) であり、単独項目としては抗酸化力値が最も診断的有用性が高かった。
- オ) **唾液中ヘルペスウイルス (HHV) の解析**: CFSとHHV-6、HHV-7の再活性化には診断価値がある程度の強い関係は見出せなかった。これに対し、運動疲労や精神疲労の負荷がかかった対象者では、HHV-6、HHV-7の再活性化量は健常人コントロールに比して大きく増加していた。このことから、CFS患者の疲労と、運動疲労や精神疲労の負荷がかかった対象者の疲労は本質的に異なったものであり、唾液中HHV-6、HHV-7を定量することによって、両者を区別できることが明らかとなった。
- カ) **起立試験**: 多施設参加による多変量解析に登録されたデータのうち、すべてのデータセットが揃ったCFS患者60名、健常者79名の解析を行ったところ、安静時・起立時の心拍の比率 (HR比) はCFS患者群が有意に高値であることが判明した ($Z = -5.04$, $p < 0.001$)。ROC曲線から算出したカットオフ値は1.08であり、感度73.3%、特異度68.3%であった。
- キ) **DNAチップ検査**: CFS患者81名、健常者61名を対象に、先行研究において抽出した判別因子のスコアを算出しCFS患者と対照健常者との間の判別性能を評価した。先行研究として実施したCFS患者229例、健常者156例の解析では、遺伝子発現の評価をgene ontologyに基づいて行った場合、CFS患者群ではapoptosis関連遺伝子の発現増強、エネルギー産生関連遺伝子の発現低下、ホルモン関連遺伝子の発現増強などに有意な変化が認められ、これらを組み合わせた評価によりCFSを客観的に診断できる可能性が考えられていた。しかし、今回新たに解析したCFS患者81例、健常者61例の結果では

先行研究において観察されたCFS患者と健常人の間での差異が認められず、先行研究により抽出された因子による判別性能を再現できなかった。

2. 多施設参加による多変量解析と客観的な疲労評価系を取り入れたCFS診断基準の作成

平成23年度までにデータセンターに集約されたデータから、精神疾患のみの患者等データを除外し、CFS患者168名とその比較対照となる健常人96名を、基本データベースとした。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。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。CFS患者群と健常人群の群間比較を行ったところ、統計的に有意な水準 ($p<0.05$) を示したデータ項目は135、そのうち $p<0.01$ を示したデータ項目は88であった。

ア) **Primary診断における決定木**：作成決定木において、プライマリケアを担っている開業医の診療施設においても解析が可能な検査で構成されるように設定し、臨床の立場からさらにPrimary決定木を改良した。認知課題検査、安静閉眼時の自律神経機能評価、睡眠・覚醒リズム解析の3つを組み合わせることにより、感度72.0%、特異度75.6%程度であった。尤度比は2.95であり、Primarilyな検査としては妥当な数値である。

イ) **Secondary診断決定木**：次いで、CFS診断を確定するために有用であるが分析がOff siteとなる検査項目を加えてSecondary診断決定木を作成した。CFSが疑われて受診した専門病院で実施するSecondary診断決定木としては、血液中の酸化ストレス評価（抗酸化能BAP評価）、起立付加試験における自律神経機能評価の組み合わせで感度93.3%、特異度98.7%、陽性尤度比73.7と、極めて正確にCFSを診断できることが判明した。

尚、今回作成した診断決定木は、CFS患者75名、健常者86名をラーニングセットとして解析した結果、1つの有用な判定法が存在している可能性を見出したに過ぎない。そこで、この診断法の有用性を検証するために、平成24年度にはまったく異なったCFS患者群と健常者群を検証用セットとして評価することとした。

ウ) **各検査のカットオフ値を用いた検討**：「1. 簡便で客観的な疲労評価法の検証」において、個々の検査ごとにこれまでに蓄積されたCFS患者と健常者の検査結果より、カットオフ値、感度、特異度が示されている。そこで、今回は多施設参加による多変量解析に登録され、すべてのデータセットがそろっているCFS患者60名、健常者79名の結果をバリデーションデータとして用いて検証した。その結果、身体活動量から得られる睡眠時間（感度：71.7%、特異度：74.7%）、覚醒時平均活動量（感度：43.3%、特異度：88.6%）、自律神経機能評価（HFパワー値）（感度：58.3%、特異度：48.1%）、単純計算課題評価（反応時間（メジアン値））（感度：55.0%、特異度：69.6%）、酸化ストレス評価（抗酸化力値、BAP）（感度：76.7%、特異度：64.6%）という結果であり、この5つの検査をいくつか組み合わせることにより、健常者とCFS患者を見分けることが可能であることが判明した。

エ) 客観的な疲労評価を取り入れたCFS診断基準（試案）の作成

①慢性疲労を訴える患者を診療する際の診断基準として、2007年6月30日に発表された日本疲労学会の「新たな慢性疲労症候群診断指針」を元に臨床診断基準を作成した。②臨床診断基準を満たし、臨床的にCFSと診断される患者に対してはウ)で示した5つの客観的な疲労診断検査を実施して補助的検査レベル評価を0～4の5段階で行うこととした。CFS患者60名、健常者79名の結果をバリデーションデータとして検証したところ、CFS患者、健常者が該当する割合は以下のとおりであった。レベル0：CFS患者100%、健常者100%、レベル1：CFS患者100%、健常者84.8%、レベル2：CFS患者91.7%、健常者51.9%、レベル3：CFS患者61.7%、健常者は17.7%、レベル4：CFS患者41.7%、健

常者は0%。したがって、このような補助的検査結果を臨床診断基準と合わせて用いることにより、より客観的に疲労病態を評価できることが示唆された。

3. CFSの病因・病態・治療、及び疲労の疫学に関する臨床研究

ア) PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究

脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンドである $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ を用いて10名の健常者と12名のCFS患者の脳内炎症の有無を検討した。その結果、健常者に比しCFS患者は左視床と中脳の $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ 結合度が有意に高く、視床と中脳の脳内炎症がCFSの病態と深く関連していることを見出した。CFS患者の左視床と中脳の $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ 結合度は、疲労度と正の相関関係がみられた。

イ) MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) を用いた検討

CFS患者76例、健常者37例を対象とした。MRSを用いて脳内におけるNAA (n-aspartic acid) cholineおよび乳酸を検討した。その結果、NAA/Cr (creatinine) 値はCFS:1.57、健常者:1.71であり、CFS患者において軽度低下がみられるのみであったが、choline/Cr値は、CFS:0.95、健常者:1.49であり、CFS患者で有意な低下が認められ、認知障害が存在すると考えられた。

ウ) 慢性疲労症候群患者の集学的治療

漢方治療を行ったCFS患者29人を対象に、初診時の証と治療効果との関係について検討を行った。初診時の主証は、虚証群13人、実証群16人であった。虚証群の罹病期間は、実証群に比して長い傾向を示した。治療開始後3ヶ月間に、証の変化により処方を変更した者は、両群間に有意差はなかった。治療6ヶ月後のPSスコアは虚証群、実証群とも初診時に比して有意に低い値を呈したが、両群間に有意差はなかった。しかし、治療6ヶ月後のPSスコアが治療目標の2以下になった者の割合は実証群で高い傾向を示した。

エ) 慢性疲労症候群の各種診断基準の線維筋痛症患者への適応の問題点

原発性線維筋痛症の24例（このうちCFS合併例は30.0%）についてCFS診断基準を適応してみると、CDC基準では最も偽陽性率（91.7%）が高く、旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近い値（41.7%）を示し、カナダ基準は比較的高い値（75.0%）を示していた。これら適合率の違いは、疲労の発症様式を急激な発症を必須とするか、除外疾患に線維筋痛症をどう扱うかによるものであった。したがって、CFS診断に操作的診断基準を用いざるを得ない状況では類似疾患・病態の扱いと発症様式の取り扱いを明確に規定する必要があり、疲労科学の進歩を踏まえてより診断的バイオマーカーの開発が望まれる。

オ) 労働者における慢性疲労状況の調査

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紙ベース調査とインターネット調査を実施し、各種属性における特性を明らかにした。

カ) 運動負荷が酸化ストレスおよび抗酸化能に及ぼす効果に関する研究

馬を用いて血液のd-ROMs、BAPの変化を観察した。その結果、2分間の強い運動負荷では、d-ROMs値およびBAP値が有意に上昇したが、運動終了30分ではほぼ運動前のレベルに戻ることが明らかになった。心拍数および自律神経活動（LF、HFパワー）は、運動負荷時に明瞭に上昇し運動負荷の終了とともに速やかに低下した。水素水を2日間飲水摂取後の馬では、運動前、運動直後、運動終了30分目を通じてBAP値が上昇し、d-ROMs/BAPは、運動終了30分目で低下する傾向が示された。

キ) 慢性疲労症候群患者の実態調査

日本における慢性疲労症候群（CFS）患者の実態を明らかにするため、平成23年度

は臨床分科会を発足させ、CFS診療を担っている代表的な施設におけるCFS患者の実態調査を実施した。

結論：本研究では、客観的に疲労を評価するための種々の検査法について検討し、CFS診断に有用な検査における感度や特異度を明らかにした。また、慢性疲労を訴える患者を診療する際の診断基準として、2007年6月30日に発表された日本疲労学会の「新たな慢性疲労症候群診断指針」を元に臨床診断基準を作成した。さらに、臨床診断基準を満たし、臨床的にCFSと診断される患者に対しては5つの客観的な疲労診断検査を実施して補助的検査レベル評価を0～4の5段階で行うこととした。また、Primary careを担っている医療機関に慢性疲労を訴える患者が受診した場合にもちいるPrimary診断決定木、CFSが疑われて受診した専門病院で実施するSecondary診断決定木を作成した。PETを用いた評価では、CFS患者における脳内炎症の存在を明らかにした。

A. 研究目的

これまで健康に生活していた人が、ある日突然原因不明の激しい全身倦怠感に襲われ、それ以降強度の疲労感と共に、微熱、頭痛、筋肉痛、脱力感や、思考力の障害、抑うつ等の精神神経症状などが長期にわたって続くため、健全な社会生活が送れなくなる症候群である慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome; CFS）の存在が明らかになり、アメリカ、カナダ、イギリス、ドイツ、スウェーデン、オーストラリアなど世界中の国々において病因・病態の解明や診断、治療法の開発が進められている。

我が国においても、1999年に行われた旧厚生省疲労研究班による疫学調査の結果、国民の1/3以上が慢性的な疲労を自覚しており、生活に支障をきたしている慢性疲労患者は約5.2%存在することが明らかになっている。CFS診断基準を満たすものも0.3%確認されており、この数字を単純に現在の日本人人口1億2千万人に当てはめると、我が国ではCFS患者は実に約36万も存在することとなる。

しかし、現在日本を含めて世界中で用いられているCFS診断基準は患者の臨床症状を元にした操作的診断法であり、客観性に乏しいためプライマリケアを担っている内科系の医療機関においてはCFSという疾患の存在は懐疑的にとらえる医師も多い。

また、慢性疲労症候群という病名のため、CFSは誰もが日常生活において自覚している疲れが単に続いている病態に過ぎないと思われがちであり、誤解や偏見を受けている患者も多い。

実際、我々が女子大生の健康に関するアンケー

ト調査を実施したところ、284名中132名（46.5%）の学生で強い疲労症状が認められており、CFS患者にみられる疲労症状も女子大生が日ごろ訴えている症状と同様に思われていることもある。

しかし、最近明らかになってきた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を用いて調べてみると、自律神経機能や睡眠覚醒リズムなどの成績は強い疲労症状を訴えている女子大生においてもCFSと比べると明らかに異なっており、両者は違った病態であることが推察できる。

そこで、本研究ではプライマリケアを担っている医療機関において、強い疲労症状を訴えて来院してきた患者に対して疲労病態を客観的に評価できる検査方法を確認し、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、CFS患者においては自律神経系のバランスが崩れて、副交感神経系機能低下がみられることより、1つの補助診断法となりうる可能性を見出してきた。さらに、酸化ストレス評価、アクティグラフによる睡眠覚醒リズム解析、唾液中ヘルペスウイルスの解析、DNAチップ検査などの簡便で、かつ客観的な評価系が疲労の評価に有用である可能性を見出してきている。そこで、本研究ではこれらの個々の評価系のCFS診断における感度、特異度を明らかにするとともに、いくつかの評価系を組み合わせることで慢性疲労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カルセンター、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。

また、我々はPositron Emission Tomography (PET) を用いた脳機能解析により、局所脳血流量の低下をはじめ、CFS患者における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を見出してきた。最近では、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、 $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195を用いて評価することが可能となっており、CFSの病因を明らかにするとともに、CFSの確定診断に用いることのできるような検査法を確立する。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. 簡便で客観的な疲労評価法の検証

ア) 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判別

疲労状態においては、生体の活動量が低下し、睡眠の質が悪化することは経験的によく知られている。そこで、このような変化を客観的に評価するために以下の検討を実施した。

対象と方法：本研究を分担する各医療機関でCFSと診断された患者208名と、年齢性別をマッチングさせた健常者178名を対象とした。身体活動量は腕時計型加速度計MicroMini（米国AMI社）を非利き手に72時間装着した。2～3Hzの加速度変化を閾値 $0.01\text{G} \cdot \text{rad}/\text{sec}$ 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。

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。

結果：CFS患者と健常者との比較にて、以下の指標において統計学的有意差が認められた。

CFS患者が高値な指標

居眠り回数（Naps）（ $p < 0.001$ ）

睡眠時間（TST）（ $p < 0.001$ ）

中途覚醒（Aw）（ $p < 0.05$ ）

CFS患者が低値な指標

覚醒時平均活動量（DA）（ $p < 0.001$ ）

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。

$$\text{Diag} = -0.00420 \times \text{TST} + 0.0259 \times \text{DA} - 0.0617 \times \text{NA} - 2.479$$

（ $\text{Diag} \geq 0$; 健常者、 $\text{Diag} < 0$; 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。線形判別分析から得られる感度は63.4%、特異度は69.2%であった。

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。表2より、SVMから得られる感度は77.7%、特異度は72.1%であり、交差検定による予測精度68.7%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。表3より、RFから得られる感度は69.7%、特異度は74.0%であり、予測精度は72.1%であった。

表1. 線形判別分析結果

		臨 床 診 断	
		健常者	CFS患者
モデル 判 定	健常者	111	64
	CFS患者	64	144

表2. SVM分析結果

		臨 床 診 断	
		健常者	CFS患者
モデル 判 定	健常者	136	58
	CFS患者	39	150

表3. RF分析結果

		臨 床 診 断	
		健常者	CFS患者
モデル 判 定	健常者	122	54
	CFS患者	53	154

モデルに対する因子の寄与度を示す2指標を表4に示す。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DA、TST、Napsのモデルへの寄与が大きいことが示された。

表4. モデルに対する因子の寄与度

	平均予測精度減少	平均Gini指標減少
DA	6.92	35.76
TST	6.06	33.03
Naps	6.78	30.76
Aw	5.15	25.32
SE	3.97	22.03
NA	3.65	21.54
SL	1.92	21.03

線形・非線形の三手法を用いて身体活動量からみたCF病態診断の感度と特異度を検討したが、いずれも60～70%程度であった。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。

今後はSVMのカーネル関数の最適化を検討すること、バ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。

以上、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。また、睡眠関連指標でバイオマーカーとして有用性が期待されるものは、DA、TSTであることが示唆された（分担研究報告書参照）。

イ）自律神経機能評価

厚生省慢性疲労症候群研究班の診断基準にてCFSと診断された20～59歳の患者1099例について、APG検査を実施した（表5）。比較対照の健常者群は、特に基礎疾患のない20～59歳の成人で、「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361例についても同様にAPG検査を実施した（表5）。

表5. 重症度別、年代別の被験者数

	20-29 歳	30-39 歳	40-49 歳	50-59 歳	小 計
健常者	98	103	86	74	361
軽 快 群	31	113	55	17	216
CFS 中等症群	85	168	123	36	412
重 症 群	97	185	138	51	471
CFS 小計	213	466	316	104	1099

両群とも、朝食摂取後の午前9時～11時に、適度な空調の効いた静穏な室内で安静座位、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よる日常生活障害度をPerformance Status（PS）により確認した。

加速度脈波（Accelerated Plethysmography: APG）測定は、ユメディカ社製の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により、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、国際的ガイドラインの周波数帯区分に基づき、交感神経機能を反映する0.04～0.15Hzの低周波帯域のパワー値（low frequency; LF）、主に副交感神経機能を反映する0.15Hz～0.40Hzの高周波帯域のパワー値（high frequency; HF）を計算した。

測定時間が2分間と短いことから、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。

結果：主に交感神経機能を反映するLFのパワー値は、健常者では年齢とともに有意に減少して

いた ($p<0.005$)。年代毎に健常者とCFS群を疲労度別に比較すると、CFS群で健常者より低い傾向を認めるも、疲労度との間に各年代に共通する傾向は認めなかった。

一方、副交感神経機能を反映するHFは、健常者では、年齢とともに有意に減少していた ($p<0.005$)。年代毎に健常者群とCFS群を疲労度別に比較すると、50歳代を除き、20歳代、30歳代、40歳代、いずれも疲労度が増悪する程、HF帯域のパワー値の有意な減少を認めた (図1)。

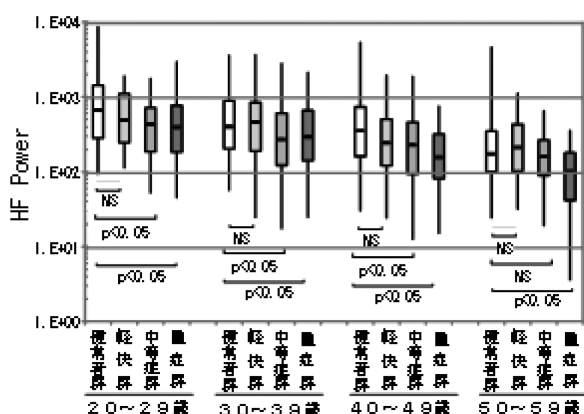


図1. 年代別、重症度別のHFパワー値

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通り、今回の検討でも健常者では加齢とともに有意に増加していた ($p<0.05$)。年代毎に健常者群と疲労度別のCFS群を比較すると、先に見た通りLFパワー値は一定の傾向を認めず、HFパワー値が減少していたことより、その比であるLF/HFは各年代で疲労度が増す程、上昇する傾向を認め、特に健常者群と重症群との比較では全年代、有意な上昇を認め、相対的交感神経機能の亢進を認めた。

ROC (Reciever Operatorating Characteristic) 法により年齢層別にHFパワー値のカットオフ値を求めると、中等症群で122.7~672.7、重症群で122.7~365.9であった (表6)。またその時の、感度は中等症群で49.4~68.1%、重症群で50.5~66.7%で、特異度は中等症群で50.0~68.9%、重症群で57.3~69.4%であった (表6)。

表6. HFパワー値のカットオフ値、感度、特異度

		HF パワー値	
		中等症	重症
カットオフ値	20~29 歳	672.7	365.9
	30~39 歳	349.3	349.3
	40~49 歳	307.9	250.0
	50~59 歳	122.7	122.7
感 度	20~29 歳	0.681	0.505
	30~39 歳	0.575	0.557
	40~49 歳	0.659	0.667
	50~59 歳	0.494	0.569
特 異 度	20~29 歳	0.500	0.694
	30~39 歳	0.573	0.573
	40~49 歳	0.570	0.628
	50~59 歳	0.689	0.689

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、CFSにおける自律神経機能異常という特徴を客観的評価できる有用な検査法であり、非侵襲的でその場で結果を得ることが可能である。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も更に検討を進めることが望ましい (分担研究報告書参照)。

ウ) 単純計算課題評価

厚生省CFS診断基準にてCFSと診断された16~61歳の患者138名 (男性42例、女性96例)、比較対照の健常者群は、特に基礎疾患のない17~57歳の、「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112例 (男性48名、女性64名) を対象とした。

単純計算課題を、午前9時30分~午前11時30分に、適度な空調の効いた室内で座位で、ノート型PCの画面にランダムに提示される二つの一桁の数字の足し算を、なるべく速く且つ正確に行うように指示し、二つの数字の和の一桁目をテンキーにより回答することを休憩なしで連続五分間実施した。

結果：反応時間 (メジアン値) は、繰上げ無の場合、健常者が、 1.02 ± 0.16 [秒]、CFS群が 1.25 ± 0.36 [秒] で、繰上げ有の場合、健常者が、 1.12 ± 0.25 [秒]、CFS群が 1.42 ± 0.53 [秒] でいずれの場合もCFS群で有意な反応時間の遅延を認めた (図2)。ROC曲線から算出した反応時間 (繰上げ有) カットオフ値は1.14秒であり、感度は65.9%、特異度62.5%であった。

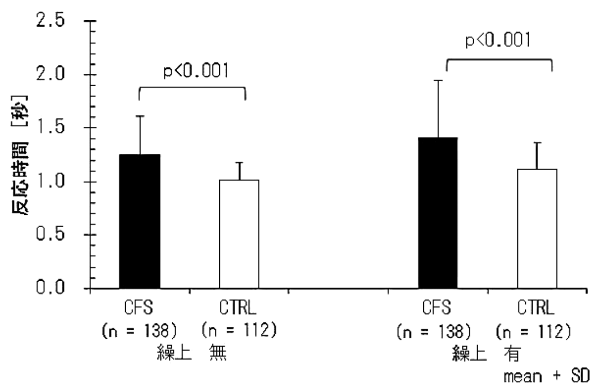


図2. 単純連続計算課題の線上げの有無別にみた反応時間の比較

単純連続計算課題の線上げの有無別にみた反応時間のばらつき（97.5%値と2.5%値の差）をメジアン値で除した値の比較では、線上げ無の場合、健常者が、 0.76 ± 0.36 、CFS群が 0.90 ± 0.39 で、線上げ有の場合、健常者が、 1.17 ± 0.41 、CFS群が 1.41 ± 0.52 で、CFS群の方が、いずれの場合も有意にばらつきが大きかった。

尚、正答率は、線上げ無の場合、健常者が、 99.1 ± 2.0 (mean $\pm$ SD) [%]、CFS群が 99.0 ± 2.1 [%]で、線上げ有の場合、健常者が、 97.8 ± 2.4 [%]、CFS群が 98.0 ± 2.2 [%]で線上げの有無によらず両群間には有意な差を認めなかった

結論：CFS患者において、5分間の単純連続計算課題で、反応時間の遅延や反応時間のばらつきの増大、反応時間の傾きの減少を認めた。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、知的作業に伴う効率の低下や集中力維持の低下、易疲労性を、非侵襲的に、比較的短時間で評価可能である（分担研究報告書参照）。

エ) 酸化ストレス、抗酸化力の評価

本研究では、臨床症候により慢性疲労症候群患者（CFS）と診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人398名を対象に酸化ストレス値（Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds; d-ROMs）・抗酸化力値（Biological Antioxidant Potential; BAP）・酸化ストレス度（Oxidation Stress Index; OSI）測定の有用性を検証した。

酸化ストレス値（d-ROMs）・抗酸化力値（BAP）・酸化ストレス度（OSI）の3検査項目を変数としてROC曲線を作成しCFSの診断的有用

性を検証した。その結果、酸化ストレス値はカットオフ値を298.0unitに設定した時、曲線下面積は62.0%（感度57.5%、特異度57.5%）、抗酸化力値はカットオフ値 $2532.2 \mu\text{mol/L}$ で曲線下面積は74.7%（感度67.0%、特異度67.1%）、酸化ストレス度はカットオフ値を1.027で曲線下面積は69.3%（感度62.5%、特異度62.6%）であり、単独項目としては抗酸化力値が最も診断的有用性が高かった。さらに、酸化ストレス値・抗酸化力値・酸化ストレス度の3項目を組み合わせることにより曲線下面積は77.7%（感度69.0%、特異度69.1%）とCFSの診断的有用性が上昇した（分担研究報告書参照）。

現時点では、単独でCFS患者を診断し得る確定的な病態マーカーは存在していないが、幾つかの項目を組み合わせることにより、一般的な健常人と病的疲労状態に陥っているCFS患者を客観的に鑑別できる可能性が示唆される。その一つとして酸化ストレス値と抗酸化力値のバランスを評価することはCFS診断の有力な病態マーカーとなる可能性を見出した。酸化ストレス度のモニタリングは、病的な疲労患者における治療効果判定や予後推測にも有用であると思われる。

オ) 唾液中ヘルペスウイルスの解析

これまで、近藤ら（慈恵医科大学）は、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス（HHV-）6とHHV-7を定量することによる、生理的な疲労の測定法を開発してきており、平成23年度はこの方法によってこれまでに我々は、唾液中に再活性化するHHV-6とHHV-7を定量することによる、生理的な疲労の測定法を開発してきた。本年度は、この方法によってCFS患者疲労が測定できるか否かを検討した。HHV-6およびHHV-7はCFS患者において健常人よりも高頻度で再活性化が生じることが報告されて来たが、これには異論も多い。また、従来の再活性化の検出は、血液中でのウイルスDNAの測定によって行われていたため、再活性化ウイルス量と免疫低下によるウイルスの増殖量との区別がついていなかった。本研究における唾液中HHV-6、HHV-7の定量は、免疫の影響を比較的受けることなくウイルスの再活性化頻度および量を観察できるものなので、CFSとHHV-6、HHV-7の再活性化

が関係するかを直接的に検討することが可能である。

この検討を行った結果、CFSとHHV-6、HHV-7の再活性化には診断価値がある程度の強い関係は見出せなかった。これに対し、運動疲労や精神疲労の負荷がかかった対象者では、HHV-6、HHV-7の再活性化量は健常人コントロールに比して大きく増加していた。このことから、CFS患者の疲労と、運動疲労や精神疲労の負荷がかかった対象者の疲労は本質的に異なったものであり、唾液中HHV-6、HHV-7を定量することによって、両者を区別できることが明らかとなった（分担研究報告書参照）。

カ) 起立試験

多施設参加による多変量解析に登録されたデータのうち、すべ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LF/HF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。

結果：表7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（ $Z=-5.04$, $p<0.001$ ）。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（ $r=0.26$, $P=0.02$ ）。

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・特異度を算出した。カットオフ値は、ラーニングセットの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8）。

尚、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。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り、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（分担研究報告書参照）。

表7. 安静時・起立時の心拍の比率（HR比）、CFS患者・健常者の比較

	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

表8. 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

キ) DNAチップ検査

我々は、シスメックス株式会社中央研究所との共同研究において、慢性疲労症候群及び慢性疲労疾患の客観的な診断技術の開発を目的として平成20年よりDNAチップを用いた血液による診断の可能性を検討してきた（「先行研究」）。

そこで、本共同研究では、新しく多施設参加による多変量解析に登録された臨床検体を用いて、これまでの研究において構築していたDNAチップによる診断法の検証を実施した。

対象と方法：CFS患者81検体、健常者61検体。被験者からは10mlの採血を行い、PAXgene RNA採血管（Becton Dickinson）中で-80℃で保存し、シスメックス中央研究所へ凍結した状態のまま輸送した。

血液からtotal RNA抽出：PAXgene RNA採血管に採血された血液からPAXgene Blood RNA systemを用いてtotal RNAを抽出した。

全血由来total RNAからグロビンRNAの除去：total RNA溶液（総量10 μ gを超える場合は10 μ gに調整）を用いてGLOBINclear-Human kitによりグロビンmRNAの除去を行った。

GeneChip測定：グロビン処理前後の血液由来total RNA溶液から各2.0～2.5 μ gのRNAを用いて、ターゲットの作成を行った。得られた断片化されたビオチン化cRNAの中から15 μ gを用いてハイブリダイゼーションを行った。染色および洗浄はFluidic Station 450を用いて行い、スキャニングはGeneChip Scanner 3000を用いて行った。スキャニングした画像データはGeneChip Operating Software (GCOS) によってCELファイルへと変換し、GeneSpringソフトウェア上で正規化を行い、各サンプルにおける測定結果間の相関係数を算出した。なお正規化のアルゴリズムはMAS5.0を用いた。

データ解析：各検体（CFS患者81検体、対照健常者61検体）について、先行研究において抽出した判別因子のスコアを算出しCFS患者と対照健常者との間の判別性能を評価した。

先行研究として実施したCFS患者229例、健常者156例の解析では、遺伝子発現の評価をgene ontologyに基づいて行った場合、CFS患者群ではapoptosis関連遺伝子の発現増強、エネルギー産生関連遺伝子の発現低下、ホルモン関連遺伝子の発現増強など有意な変化が認められ、これらを組み合わせた評価によりCFSを客観的に診断できる可能性が考えられていた。しかし、今回新たに解析したCFS患者81例、健常者61例の結果では先行研究において観察されたCFS患者と健常者の間での差異が認められず、先行研究により抽出された因子による判別性能を再現できなかった。

再現性が得られなかった原因としては、①CFS患者と健常者との差異が極めて小さいこと、②先行研究と今回の研究の症例の違い、③検体を取得した時期や施設の違いなどによるサンプリングバイアスの影響を受けた可能性などが考えられる。

本研究から、末梢血白血球の遺伝子発現プロファイルによるCFSの判別診断は、当初期待し

た十分な感度・特異度を再現できず、方法論の再検討を要するものと考えられる（分担研究報告書参照）。

2. 多施設参加による多変量解析

平成23年度までにデータセンターに集約されたデータから、精神疾患のみの患者等データを除外し、CFS患者168名とその比較対照となる健常者96名を、基本データベースとした。ここには、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）から得られるすべての検査数値を含めた。起立試験については、起立試験全体（[安静・閉眼・座位（Ⅰ位）] → [安静・開眼・座位（Ⅱ位）] → [起立動作・開眼（Ⅲ位）] → [立位維持・開眼（Ⅳ位）]）で計測した心電のR波間隔データ（分解能、1000Hz）を、最大エントロピー法によりさらに周波数解析し、0.04–0.15Hz範囲の周波数成分パワー積分値（LF）並びに0.15–0.4Hz周波数成分パワー積分値（HF）等を求め、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279）の特性を把握するため、基礎的統計量を計算するとともに、健常人データについて年齢との相関を求めた。年齢との相関係数の絶対値が0.2を越えるデータ項目については、基準年齢を40歳として、全データに年齢補正を施した、以降、補正值を使用した。性についての補正は、健常者データの規模から、それを避けた。

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。

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患者と健常者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。

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患者群と健常者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135、そのうち $p < 0.01$ を示したデータ項目は88であった。

ア) Primary診断における決定木

作成決定木において、プライマリケアを担っている開業医の診療施設においても解析が可能な検査として、簡便でOn siteで迅速に検査結果が得られるデータ項目（生理的意味が取りやすい変数構成、合成変数を用いず）で構成されるように設定し、交差確認法により、図3に示す決定木を候補として得た。

この決定木について、研究班において臨床の立場からさらに検討が加えられ、構造と検査項目の初期値選択を改めて、Primary決定木を改良した。改良したPrimary決定木を図4に示す。

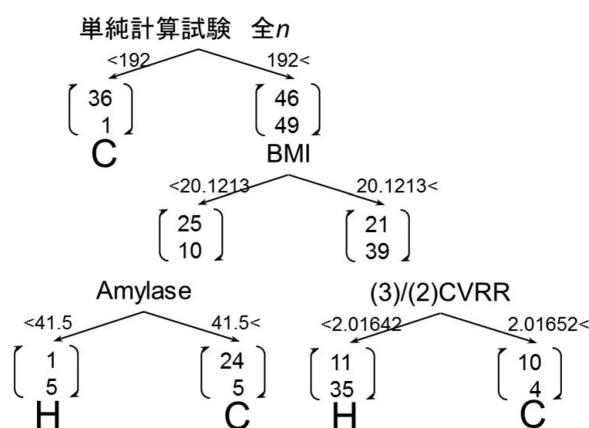


図3. Primary診断決定木の候補例

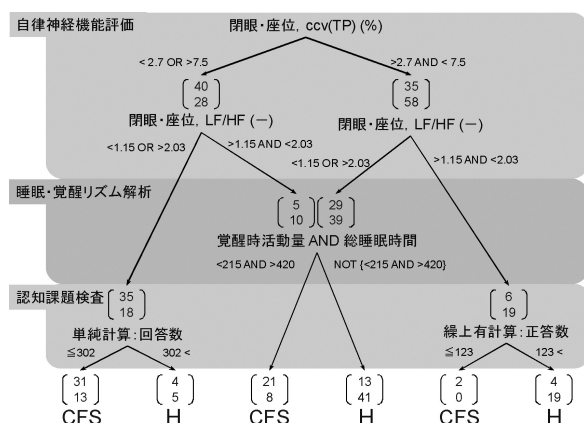


図4. Primary決定木 version2

表9. Primary決定木 version2全体の感度、特異度、尤度比

	CFS	Healthy V
Positive (CFS)	54	21
Negative (H)	21	65
Sensitivity	0.720	
Specificity	0.756	
Positive Likelihood Ratio	2.95	

このPrimary決定木 version2の感度、特異度を表9にまとめた。認知課題検査、安静閉眼時の自律神経機能評価、睡眠・覚醒リズム解析の3つを組み合わせることにより、感度72.0%、特異度75.6%程度であった。尤度比は2.95であり、Primarilyな検査としては妥当な数値である。

イ) Secondary診断決定木

次いで、CFS診断を確定するために有用であるが分析がOff siteとなる検査項目を加えてSecondary診断決定木を作成した。交差確認法で得られた決定木を図5に示す。CFSが疑われて受診した専門病院で実施するSecondary診断決定木としては、血液中の酸化ストレス評価（抗酸化能BAP評価）、起立付加試験における自律神経機能評価の組み合わせで感度93.3%、特異度98.7%、陽性尤度比73.7と、極めて正確にCFSを診断できることが判明した（表10）。

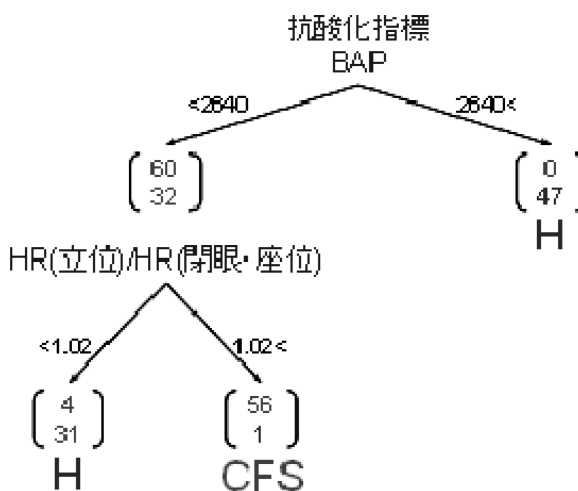


図5. 分析がOff siteとなる検査項目を加えて作成し、交差確認法で剪定したSecondary決定木

表10. Secondary決定木全体の感度、特異度、尤度比

	CFS	Healthy V
Positive (CFS)	56	1
Negative (H)	4	78
Sensitivity	0.933	
Specificity	0.987	
Positive Likelihood Ratio	73.7	

尚、1つ留意すべきことは、今回作成した診断決定木はCFS患者75名、健常者86名をラーニングセットとして解析し、1つの有用な判定法が存在している可能性を見出したに過ぎないという点である。

このような診断法を確立するためには、まったく異なったCFS患者群と健常者群を検証用セットとして評価し、データの再現性を確認することが極めて重要であり、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。

ウ) 各検査のカットオフ値を用いた検討

「1. 簡便で客観的な疲労評価法の検証」において示した客観的な疲労評価法については、個々の検査ごとにこれまでに蓄積されたCFS患者と健常者の検査結果より作成されたROC曲線に基づき、カットオフ値、感度、特異度を示している。

そこで、今回は多施設参加による多変量解析に登録され、すべてのデータセットが揃ったCFS患者 60名、健常者79名の結果をバリデーションデータとして用いて、「1. 簡便で客観的な疲労評価法の検証」において示された疲労の客観的な評価の中で特に有用と思われる検査手法について、感度、特異度の検証を行った。

尚、起立試験に関しては多施設参加による多変量解析に登録された症例を用いて検討されているため、今回の検証からは除外した。

a) 身体活動量から得られる睡眠時間（TST）

カットオフ値 448.5分以上

CFS患者 43/60（感度：71.7%）

健常者 20/79（特異度：74.7%）

b) 身体活動量から得られる覚醒時平均活動量（DA）（今回はAMI社アクティグラフを使用）

カットオフ値 189.7以下

CFS患者 26/60（感度：43.3%）

健常者 9/79（特異度：88.6%）

c) 自律神経機能評価

HFパワー値

カットオフ値

20歳代 365.9以下

30歳代 349.3以下

40歳代 250.0以下

50歳代 122.7以下

CFS患者 35/60（感度：58.3%）

健常者 41/79（特異度：48.1%）

d) 単純計算課題評価

反応時間（メジアン値） 繰上げ有

カットオフ値 1.217秒 以上

CFS患者 33/60（感度：55.0%）

健常者 24/79（特異度：69.6%）

e) 酸化ストレス評価

抗酸化力値（BAP）

カットオフ値 2532.2 μ mol/L 以下

CFS患者 46/60（感度：76.7%）

健常者 28/79（特異度：64.6%）

上記a)～e) における5つの検査をいくつか組み合わせることにより、健常者とCFS患者を見分けることが可能であることが判明した（表11）。

表11. 5つの客観的な評価法の組み合わせを用いた陽性の数毎の分布

%	健常	CFS
陽性0個以上	100.00	100.00
陽性1個以上	84.81	100.00
陽性2個以上	51.90	91.67
陽性3個以上	17.72	61.67
陽性4個以上	0.00	41.67

3. 客観的な疲労評価を取り入れたCFS診断基準（試案）の作成

現在、日本におけるCFS診療においては、主に1992年に発表された厚生労働省（旧厚生省）CFS診断基準が用いられている。この基準は1988年にCDC（米国疾病対策センター）より発

表されたCFSの調査研究に向けたworking case definitionを元に作成されたものであり、その後20年以上が経過した今では、様々な問題点が指摘されるようになってきた。

諸外国に目を向けてみると、2003年にはCFSの病因・病態の解明に向けて層別解析の必要性を認めたCDC診断基準が発表されており、昨年（2011年）には「Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria」と題した診断基準が発表されるなど、諸外国ではCFSの病因・病態の解明に向けた臨床研究や診断基準の見直しが進められている。

しかし、残念ながらCFSに共通した明確な病因に結びつく検査異常が見出されていないことより、いずれの診断基準も患者の症状を元にした操作的な診断法にとどまっているのが現状である。

CFS患者では、激しい疲労とともに筋肉痛、関節痛、思考力の低下、抑うつ状態などの日常生活にも支障をきたす様々な強い症状が認められるが、保険診療の範囲で行える一般的な臨床検査には通常異常がみられないことより、CFS診断における客観性に乏しく、CFSという疾患の存在自体を懐疑的にとらえる医師も多い。

実際、女子大生の健康に関するアンケート調査結果をみると、半数近くの学生に強い疲労関連症状が認められており、このような日常生活の中で自覚している疲労感をCFS患者は単に強く訴えているにすぎないと誤解されていることが多い。

しかし、本研究の中で紹介してきた疲労を客観的に評価するバイオマーカーを用いて調べてみると、強い疲労関連症状を訴える女子大生とCFS患者では明らかに異なっていることが確認される。

我々は、慢性的な激しい疲労で苦しむ多くの患者が診療を受ける施設を探すのにも苦慮している現状に配慮して、プライマリケアを担っている医師が慢性的な疲労を訴える患者を診療する際の診断手順を分かりやすく示した診断指針を取りまとめ、日本疲労学会シンポジウム「慢性疲労症候群診断基準 改定に向けて」（2007年6月30日）の中で「新たな慢性疲労症候群診断指針」を発表した。

当初、この基準の中に疲労を客観的に評価で

きるようなマーカーを取り入れる予定であったが、日本疲労学会慢性疲労症候群診断基準改定委員会での検討は主に文献的な解析であったため、CFS診断基準に客観的なマーカーとして取り入れることのできるような検査所見は感度と特異度の観点から確認することはできなかった。

そこで、今後の日本におけるCFS診療においては日本疲労学会の「慢性疲労症候群診断指針」を推奨するが、数年をかけてCFS診療に携わっている日本各地の施設が協力して共通の検査方法で検証し、最終的には日本疲労学会の「慢性疲労症候群診断指針」にいくつかの客観的な疲労マーカーを取り入れたCFS診断基準を作成することが決められた。本研究は、この考えのもとに行われたものである。

平成24年度には、今回作成されたPrimary診断決定木、Secondary診断決定木の検証を行う予定であるが、現状では日本疲労学会の「慢性疲労症候群診断指針」によりCFSに該当した症例に対して、上述の「ウ）各検査のカットオフ値を用いた検討」において感度、特異度の検証を行った以下の5つの客観的疲労バイオマーカーを補助的な検査項目として用いて、レベル別評価を実施することを推奨することとした。ここで行われた補助的な疲労検査項目結果は、CFS診断に有用であるとともに、治療法の選択や治療効果の判定にも有用である。

補助的な検査項目

1. 身体活動量から得られる睡眠時間
2. 身体活動量から得られる覚醒時平均活動量
3. 自律神経機能評価（HFパワー値）
4. 単純計算課題評価 反応時間（メジアン値）
繰上げ有
5. 酸化ストレス評価：抗酸化力値（BAP）

CFSの補助的検査レベルの評価

臨床的にCFSと診断される患者に対して補助的検査レベル評価を0～4の5段階で実施する。

レベル0：

上記検査項目を評価していないCFS、もしくは該当項目数0のCFS

レベル1：

上記検査項目1項目が該当するCFS

レベル2：

上記検査項目2項目が該当するCFS
レベル3:

上記検査項目3項目が該当するCFS
レベル4:

上記検査項目4項目以上が該当するCFS

今回の多施設参加による多変量解析に登録され、すべてのデータセットが揃ったCFS患者 60名、健常者79名の結果をバリデーションデータとして用いて検証した結果を表11に示した(起立試験に関してはデータが同一となるため除外)。レベル1の場合、CFS患者は100%が満たしているが健常者も84.8%が満たしていた。しかし、レベル2の場合は、CFS患者は91.7%が満たしているが健常者は51.9%としか満たしておらず、レベル3の場合にはCFS患者は61.7%が満たしているが健常者は17.7%しか満たしていない。レベル4の場合にはCFS患者は41.7%が満たしているが健常者は全例が満たしていないという結果であった。したがって、今回の補助的な検査項目を用いることにより、より客観的に疲労病態を評価できることが示唆された。

尚、CFS診断におけるレベル評価を行う場合は、実施したすべての補助的な検査項目名と該当した検査項目名を記載することとした。

慢性疲労症候群(CFS)診断基準(試案)

慢性的な疲労を主訴とした患者を診察する際の
手順:

手順1: 日本疲労学会「慢性疲労症候群診断指針」を一部改編した下記慢性疲労症候群(CFS)臨床診断基準を用いて臨床診断を実施する。

慢性疲労症候群(CFS)臨床診断基準

前提Ⅰ. 病歴、身体所見、臨床検査を精確に行い、慢性疲労をきたす疾患・病態を除外するか、経過観察する。また併存疾患を認める。

1. CFSを除外すべき主な器質的疾患・病態

- (1) 臓器不全:(例;肺気腫、肝硬変、心不全、慢性腎不全など)
- (2) 慢性感染症:(例;AIDS、B型肝炎、C型肝炎など)
- (3) リウマチ性、および慢性炎症性疾患:(例;SLE、RA、Sjogren症候群、炎症性腸疾患、慢性膵炎など)

- (4) 主な神経系疾患:(例;多発性硬化症、神経筋疾患、癲癇、あるいは疲労感を惹き起こすような薬剤を持続的に服用する疾患、後遺症をもつ頭部外傷など)
- (5) 系統的治療を必要とする疾患:(例;臓器・骨髄移植、がん化学療法、脳・胸部・腹部・骨盤への放射線治療など)
- (6) 主な内分泌・代謝疾患:(例;下垂体機能低下症、副腎不全、甲状腺疾患、糖尿病など。但しコントロール良好な場合は除外しない)
- (7) 原発性睡眠障害:睡眠時無呼吸、ナルコレプシーなど。但しコントロール良好な場合は除外しない
- (8) 双極性障害および精神病性うつ病

2. A. 下記の患者に対しては、当該病態が改善され、慢性疲労との因果関係が明確になるまで、CFSの診断を保留にして経過を十分観察する。

- (1) 治療薬長期服用者(抗アレルギー薬、降圧薬、睡眠薬など)
- (2) 肥満(BMI>40)

B. 下記の疾患については併存疾患として取り扱う。

- (1) 気分障害(双極性障害、精神病性うつ病を除く)、身体表現性障害、不安障害。
- (2) 線維筋痛症。

3. 下記の臨床検査を基本的検査として行い、器質的疾患を除外する。

- (1) 尿検査
- (2) 便潜血反応
- (3) 血液一般検査(WBC、Hb、Ht、RBC、血小板、末梢血液像)
- (4) CRP、赤沈(またはシアル酸)
- (5) 血液生化学(TP、蛋白分画、TC、TG、AST、ALT、LD、 γ -GT、BUN、Cr、尿酸、血清電解質、血糖)
- (6) 甲状腺検査(TSH)
- (7) 心電図
- (8) 胸部単純X線撮影

前提Ⅱ. 以上の検索によっても慢性疲労の原因が不明で、しかも下記の4項目を満たすとき。

- (1) この全身倦怠感は新しく発症したものであり、急激に始まった。

- (2) 十分な休養をとっても回復しない。
- (3) 現在行っている仕事や生活習慣のせいではない。
- (4) 日常の生活活動が、発症前に比べて50%以下となっている。あるいは疲労感のため、月に数日は社会生活や仕事が出来ず休んでいる。

前提Ⅲ. 下記の自覚症状と他覚的所見10項目のうち5項目以上認めるとき。

- (1) 労作後疲労感（労作後休んでも24時間以上続く）。
- (2) 筋肉痛。
- (3) 多発性関節痛。腫脹はない。
- (4) 頭痛。
- (5) 咽頭痛。
- (6) 睡眠障害（不眠、過眠、睡眠相遅延）。
- (7) 思考力・集中力低下。
以下の他覚的所見は、医師が少なくとも1ヶ月以上の間隔をおいて2回認めること。
- (8) 微熱。
- (9) 頸部リンパ節腫脹。（明らかに病的腫脹と考えられる場合）
- (10) 筋力低下。

臨床症候による臨床診断

- (1) 前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、を満たしたとき臨床的CFSと診断する。
- (2) 感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する。
- (3) 臨床病型：気分障害、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連を次のように分類する。
A群：併存疾患（病態）をもたないCFS
B群：経過中に併存疾患（病態）をもつCFS。
C群：最初の診断時から併存疾患（病態）をもつCFS。
- (4) 以上の全てに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合、特発性慢性疲労 Idiopathic Chronic Fatigue ICFと診断し、経過観察する。

手順2：以下の補助的な検査を行い、補助的検査レベル評価を0～4の5段階で実施する。

CFS診断における補助的検査

1. 身体活動量から得られる睡眠時間
2. 身体活動量から得られる覚醒時平均活動量
3. 自律神経機能評価（HFパワー値）
4. 単純計算課題評価 反応時間（メジアン値）
繰上げ有
5. 酸化ストレス評価：抗酸化力値（BAP）

補助的検査レベル評価（0～4の5段階評価）

レベル0：

上記検査項目は全く該当しないCFS

レベル1：

上記検査項目1項目が該当するCFS

レベル2：

上記検査項目2項目が該当するCFS

レベル3：

上記検査項目3項目が該当するCFS

レベル4：

上記検査項目4項目以上が該当するCFS

尚、上記検査以外にも、起立試験、唾液中ヘルペスウイルス解析など、CFSの診断、評価に有用であると思われる検査については平成24年度以降も検証を進め、有用であることが確定した時点で診断基準に取り入れてゆくこととした。

4. 特殊検査によるCFS診断

ア) PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究

脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator protein（以前は、末梢型ベンゾジアゼピン受容体と呼称）のリガンドである $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195を用いてCFSの脳内炎症の有無を検討した。

また、疲労感のVAS尺度、末梢血中のサイトカイン（TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β とIL-6）濃度を測定し脳内炎症との関連を評価した。10名の健常者と12名のCFS患者のPET撮像を行った。健常者に比しCFS患者は左視床と中脳の $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195結合度が有意に高かった。CFS患者の左視床と中脳の $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195結合度は、疲労度と正の相関関係にあった。血清中のサイトカイン濃度については、健常者とCFS患者ともに感度以下のものが多く、両群間で有意な差は認められなかった。

CFS患者の末梢血中のサイトカイン濃度評価

による脳内の炎症評価は困難であるが、PETにより視床と中脳の脳内炎症がCFSの病態と深く関連していることを見出し、 $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195を用いたPET検査がCFSの診断、病態把握に有用である可能性が示唆された。

イ) MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) を用いた検討

CFS患者76例、健常者37例を対象として脳内NAA (n-aspartic acid)、choline、乳酸についてMRSを用いて検討した。その結果、MRSによるNAA/Cre (creatinine) 値はCFS:1.57、対照者:1.71であり、CFS患者において軽度低下がみられるのみであったが、choline/Cre値は、CFS:0.95、対照者:1.49であり、CFS患者で有意な低下が認められ、認知障害が存在すると考えられた。

5. CFSの病因・病態・治療、及び疲労の疫学に関する臨床研究

ア) 慢性疲労症候群患者の集学的治療

漢方治療を行ったCFS患者29人を対象に、初診時の証と治療効果との関係について検討を行った。初診時の主証は、虚証群13人、実証群16人であった。虚証群の罹病期間は、実証群に比して長い傾向を示した。治療開始後3ヶ月間に、証の変化により処方を変更した者は、両群間に有意差はなかった。治療6ヶ月後のPSスコアは虚証群、実証群とも初診時に比して有意に低い値を呈したが、両群間に有意差はなかった。しかし、治療6ヶ月後のPSスコアが治療目標の2以下になった者の割合は実証群で高い傾向を示した。

イ) 慢性疲労症候群の各種診断基準の線維筋痛症患者への適応の問題点

原発性線維筋痛症の24例（このうちCFS合併例は30.0%）についてCFS診断基準を適応してみると、CDC基準では最も偽陽性率（91.7%）が高く、旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近い値（41.7%）を示し、カナダ基準は比較的高い値（75.0%）を示していた。これら適合率の違いは、疲労の発症様式を急激な発症を必須とするか、除外疾患に線維筋痛症をどう扱うかによるものであった。したがって、CFS診断に操作的診断基準を用いざるを得ない状況では類似疾患・病態の扱いと発症様式の取り扱いを明確に規定する必要がある、疲労科学の進歩を踏まえ

てより診断的バイオマーカーの開発が望まれる。

ウ) 労働者における慢性疲労状況の調査

労働者の慢性疲労状況を把握するため、就労状況、生活習慣、疲労に関する意識との関連を、郵送による紙ベース調査と、インターネット調査にて検討した。郵送配布総数:5400部、Web調査:600件案内配信、回収有効回答数:2665部、回収率:44.4%。平均労働時間は45時間18分で、平均睡眠時間は6時間14分であった。「疲れやだるさ」に関する回答との関連では、長時間側でも疲労-健康群の割合は同数か疲労群が多い傾向が変わらず、労働時間の長短だけに依らない要素が存在することが伺えた。一方、睡眠時間では平均を中心に正規型の分布をしており、疲労とだるさの訴えや快眠の程度ではどの時間帯でも疲労-健康群、快眠-不眠群が同数でみられており、睡眠時間の長短に依らず疲労が慢性化している様子が伺えた。

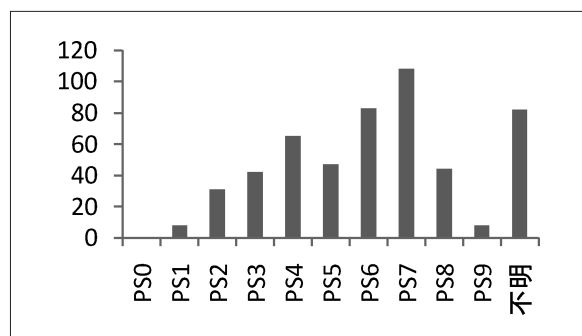
エ) 運動負荷が酸化ストレスおよび抗酸化能に及ぼす効果に関する研究

運動負荷による酸化ストレス、抗酸化能、自律神経機能の変化を明らかにする目的で、馬を用いて血液のd-ROMs、BAPの変化を観察した。その結果、トレッドミル運動によって、115%VO₂max、2分間の強い運動負荷では、d-ROMs値およびBAP値が有意に上昇したが、運動終了30分目ではほぼ運動前のレベルに戻ることが明らかになった。一方、115%VO₂max、30秒走の運動負荷および馬場での軽運動（速歩）では、BAP値が運動直後に軽度上昇する傾向が示されたに留まった。心拍数および自律神経活動（LF、HFパワー）は、運動負荷時に明瞭に上昇し運動負荷の終了とともに速やかに低下した。水素水を2日間飲水摂取後の馬では、運動前、運動直後、運動終了30分目を通じてBAP値が上昇し、d-ROMs/BAPは、運動終了30分目で低下する傾向が示された。これらの結果より、運動負荷量の増大に伴って酸化ストレスおよび抗酸化能が上昇すること、健康な個体では酸化ストレスと抗酸化能のバランスが運動負荷によっても維持されることが、また水素水の摂取は弱いながらも抗酸化能を高める方向に作用することが示唆された。

オ) 慢性疲労症候群患者の実態調査

日本における慢性疲労症候群（CFS）患者の

実態を調査するため、平成23年度は分担研究者に松本美富士（藤田保健衛生大学）、村上正人（日本大学）、研究協力者に山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）が加わり臨床分科会を発足させ、CFS診療を担っている代表的な施設におけるCFS患者の実態調査を実施した。今回の調査ではCFS患者は518名（男性175名、女性343名）が登録され、平均年齢は41.0歳で、最も病状が悪化した時の重症度（PS）は7のものが最も多かった。



D. 考察

CFSは、原因が明らかでない激しい慢性的な疲労を訴える患者には共通した病因・病態が存在していることを想定し、その解明を目的に1988年に米国疾病対策センター（CDC）により作成された概念である。

CFSの臨床診断を満たす患者には、精神症状のほとんどみられないものから、強い抑うつ症状が認められるものまで混在しており、多種・多様な病態を1つの症候群としてまとめている可能性が指摘されてきた。

また、CFSという病名の中に“疲労”という日常生活において誰もが自覚している状態を示す言葉が用いられていることにより、CFSは単に生活の疲れが続いているに過ぎないと思われがちであり、誤解や偏見を受けて苦しんでいる患者も多い。

しかし、いくつかの客観的な疲労評価法を用いて調べてみると、CFS患者の疲労は健常者が訴える疲労とは明らかに異なっていることが分かってきた。

そこで、本研究では客観的に疲労を評価するための種々の検査法について検討し、CFS患者を診断するための種々の検査法における感度や特異度を明らかにした。また、疲労診療に際して、臨床診断基準にいくつかの客観的な疲労評価法

を組み合わせた慢性疲労症候群（CFS）診断基準（試案）を作成したことにより、強い自覚的な疲労症状だけを訴える患者とCFS患者との区別が可能となり、臨床現場における一定の方向性を示すことができた。

平成24年度は、このような客観的な疲労評価法を全国の医療機関において普及させるとともに、primary careを担っている施設における1次評価、疲労専門病院における2次評価について検証を行い、その有用性を確認する予定である。

尚、発病までは全く健康に生活していたものが、何らかの感染症に罹患したことがきっかけとなり、その後にCFSを発病した患者の存在がみとめられており、今回の臨床診断基準においてもこれまでの厚労省CFS診断基準と同様に、明確な感染症後に発病したCFSを“感染症後CFS”として明記した。

イギリスやカナダでは、感染症などがきっかけとなった発病時期が明確なCFSを“筋痛性脳脊髄炎（ME）”と診断しており、CFSという病名はあまり使われていない。2011年、カナダで開催された国際CFS学会においても、CFSという病名は誤解や偏見を受ける可能性が高いことより、MEという病名に変更する提案も行われており、同年の国際医学雑誌にME診断基準が発表されている。しかし、このME診断基準をみても症状に基づいた臨床診断基準であり、MEを客観的に診断できるような検査法は組み入れられていない。

また、“筋痛性脳脊髄炎（ME）”という診断名を日本においてそのままCFS患者に対して用いることは、現状では臨床現場での混乱が予想される。理由の1つは、ウイルス感染症後に発病する“脳脊髄炎”では通常は頭部MRI検査において脳の明確な脱髄性病変を認めるが、CFS患者では脱髄性病変がみられないことより、“脳脊髄炎”という診断名を用いることによる混乱である。

今回のPETを用いた臨床検査の結果では、強い疲労病態が認められるCFS患者は健常者に比し左視床と中脳の $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195結合度が有意に高く、脳脊髄炎がみられることを示唆する成績が得られており、このような検査結果が得られた患者においてはMEという診断も可能かもしれないが、このような検査は特別の施設での

み実施可能なものであり、また保険診療の適応になっていないため、通常の診療において対応することは難しい。

また、前述のようにCDCの診断基準を満たすCFS患者には多種多様な患者が含まれており、我々のCFS患者に対してME診断基準を用いて診断した場合には大半が除外となる可能性が高い。CFS患者は、原因が明らかでない激しい疲労が長期間続くために、日常生活、社会生活が崩壊していることが多く、漸くCFSという診断にたどり着き、治療が始まった多くの患者を、再び無病名の状況に陥らせることは、絶対に避ける必要がある。

今回の臨床研究により、CFSは詐病のように偽りの症状を訴えているのではなく、訴えている慢性的な疲労症状に対応する病態が存在することが明らかになってきた。最終的には、CFSと診断された患者すべての病因が明確となり、その病因に基づいた病名が構築されることが一番望ましいことは言うまでもないが、それまでは現在の医療体制の中で対応が可能な臨床検査により、CFSを客観的に診断して、対応してゆくことが現実的であると考えている。

今後、CFSの病因解明に向けた臨床研究の継続が極めて重要であり、この臨床研究の中で病因が明らかになってきたサブグループを順次CFSという病名から卒業させて、その病因に基づいた客観的な臨床検査による診断名を与えて対応してゆくことが、最終的にCFSという病名の解消につながるものと信じている。

E. 結論

本研究では、客観的に疲労を評価するための種々の検査法について検討し、CFS診断に有用な検査における感度や特異度を明らかにした。また、慢性疲労を訴える患者を診療する際の診断基準として、2007年6月30日に発表された日本疲労学会の「新たな慢性疲労症候群診断指針」を元に臨床診断基準を作成した。さらに、臨床診断基準を満たし、臨床的にCFSと診断される患者に対しては5つの客観的な疲労診断検査を実施して補助的検査レベル評価を0～4の5段階で行うこととした。また、Primary care を担っている医療機関に慢性疲労を訴える患者が受診した場合にもちいるPrimary診断決定木、CFSが疑われ

て受診した専門病院で実施するSecondary診断決定木を作成した。PETを用いた評価では、CFS患者における脳内炎症の存在を明らかにした。

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

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

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 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 医長）

研究要旨

本研究の目的は、睡眠関連指標が慢性疲労病態における客観的バイオマーカーとして有用であるかを検討することである。対象は十分な説明の後インフォームドコンセントを得た、175名の健常人と208名の慢性疲労症候群患者とした。AMI社のMicroMiniを用いてゼロクロス法による活動量計測を行い、AW2ソフトウェアより覚醒時平均活動量、居眠り回数、睡眠時間、睡眠時平均活動量、中途覚醒、入眠潜時、睡眠効率の七つの睡眠関連指標指標を得た。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、それぞれの慢性疲労病態診断に関する感度、特異度を求めた。線形・非線形の三手法を用いて身体活動量からみた慢性疲労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。線形判別分析とランダムフォレスト分析の結果から、判別に大きく寄与する因子は覚醒時平均活動量、睡眠時間、中途覚醒回数であることが示された。

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こと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、行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、行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、主観的な疲労感が行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で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208名と、年齢性別をマッチングさせた健常人178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・rad/sec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。



図1. アクティグラフ

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。

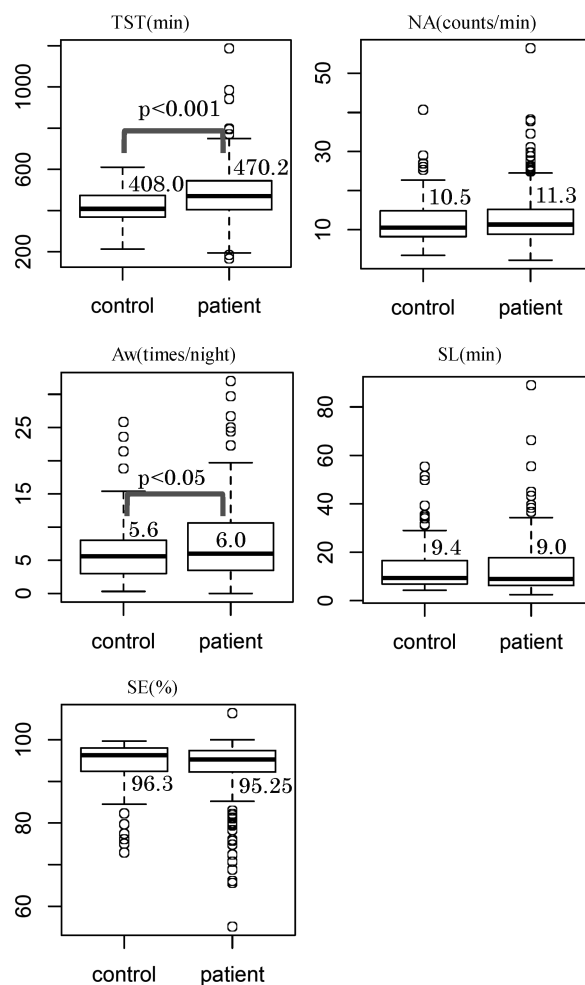
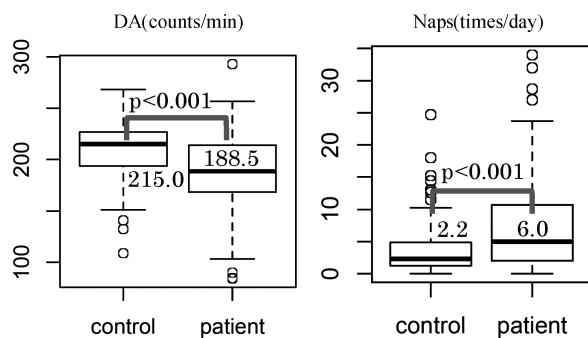


図2. 覚醒時平均活動量（DA）、居眠り回数（Naps）、睡眠時間（TST）、睡眠時平均活動量（NA）、中途覚醒（Aw）、入眠潜時（SL）、睡眠効率（SE）のデータ分布（箱ひげ図）

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。

$$\text{Diag} = -0.00420 \times \text{TST} + 0.0259 \times \text{DA} - 0.0617 \times \text{NA} - 2.479$$

（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。

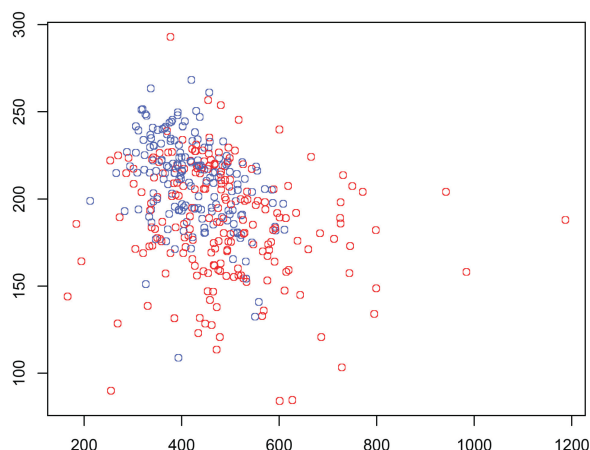


図3. 線形判別分析に基づくデータ分布（青丸が健常人、赤丸がCFS患者）

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。

表1. 線形判別分析結果

		臨 床 診 断	
		健常者	CFS患者
モデル 判 定	健常者	111	64
	CFS患者	64	144

表1より、線形判別分析から得られる感度は63.4%、特異度は69.2%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。

表2. SVM分析結果

		臨 床 診 断	
		健常者	CFS患者
モデル 判 定	健常者	136	58
	CFS患者	39	150

表2より、SVMから得られる感度は77.7%、特異度は72.1%である。

交差検定による予測精度68.7%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20000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。

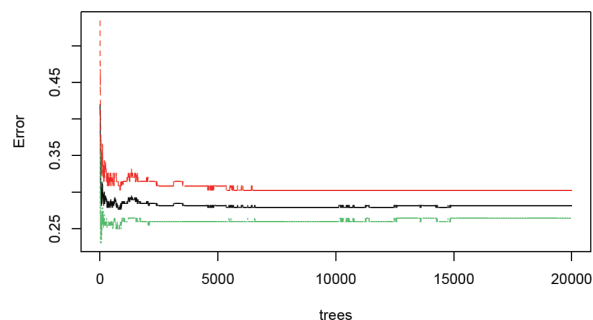


図4. ツリー数による予測エラーの推移（赤線が健常者の判定エラー、緑線がCFS患者の判定エラー、黒線がOOB）

表3. RF分析結果

		臨 床 診 断	
		健常者	CFS患者
モデル 判 定	健常者	122	54
	CFS患者	53	154

表3より、RFから得られる感度は69.7%、特異度は74.0%である。予測精度は72.1%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。

表4.

	平均予測精度減少	平均Gini指標減少
DA	6.92	35.76
TST	6.06	33.03
Naps	6.78	30.76
Aw	5.15	25.32
SE	3.97	22.03
NA	3.65	21.54
SL	1.92	21.03

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DA、TST、Napsのモデルへの寄与が大きいことが示された。

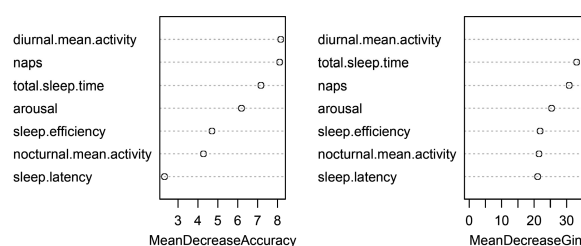


図5. 因子毎の平均予測精度、平均Gini指標減少

D. 考察

線形・非線形の三手法を用いて身体活動量からみたCF病態診断の感度と特異度を検討したが、いずれも60台～70台%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。

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。また、睡眠関連指標でバイオマーカーとして有用性が期待されるものは、DA、TSTであることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Daisuke K, Tajima S, Koizumi J, Yamaguti K, Sasabe T, Mizuno K, Tanaka M, Okawa N, Mito H, Tsubone H, Watanabe Y, Inoue M, and Kuratsune H. Changes in reaction time, coefficient of variance of reaction time, and autonomic nerve function in the mental fatigue state caused by long-term computerized Kraepelin test workload in healthy volunteers. *World Journal of Neuroscience*. In press.

2. 学会発表

- 慢性疲労症候群における睡眠異常の検討と、新しい睡眠評価の試み：田島世貴 第7回日本疲労学会総会・学術集会，名古屋市，2011年5月
- 慢性疲労症候群における睡眠異常の検討と、バイオマーカー適性の検証：田島世貴，中富康仁，山口浩二，稲葉雅章，倉恒弘彦，渡辺恭良 日本睡眠学会第36回定期学術集会，京都市，2011年10月

引用文献

- 1) 倉恒弘彦：1. 1. 1 “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）（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

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（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）
研究協力者 山口 浩二（大阪市立大学医学部学外研究員）
研究協力者 笹部 哲也（大阪市立大学医学部客員研究員）
研究分担者 稲葉 雅章（大阪市立大学医学部教授）
研究分担者 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）

研究要旨

非侵襲的に検査することが可能な指尖加速度脈波を用い、得られた心拍時系列データによる自律神経機能解析で、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な疲労感で軽快群、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

現代社会の様な複合ストレス社会の本邦に於いては、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。すなわち日本全体では、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・休職を余儀なくされたり、作業の効率低下を来している一方で、疲労回復や抗疲労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、疼痛等の主観的な症状の重症度評価で用いられているVisual Analogue Scale（VAS）が、従来より、しばしば用いられてきたが、個体間変動が大きい等の問

題点を有している。また、VASは、自記式・自己申告式であるが故、他の同種問診票と同様の問題点も残している。

そこで我々は、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、加速度脈波（Accelerated Plethysmography; APG）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外来に通院加療中の者で、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1099例について、APG検査を実施した（表1）。比較対照の健常者群は、特に基礎疾患のない20～59歳の成人で、「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361例についても同様にAPG検査を実施した（表1）。

表1. 重症度別、年代別の被験者数

		20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	小 計
CFS	健常者	98	103	86	74	361
	軽快群	31	113	55	17	216
	中等症群	85	168	123	36	412
	重症群	97	185	138	51	471
	CFS 小計	213	466	316	104	1099

両群とも、朝食摂取後の午前9時～11時00分に、適度な空調の効いた静穏な室内で安静座位、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、VASを用いて自己申告させ、併せて検者が疲労による日常生活障害度をPerformance Status (PS) により確認した。

APG測定は、ユメディカ社製の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により、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、国際的ガイドラインの周波数帯区分に基づき、交感神経機能を反映する0.04～0.15Hzの低周波帯域のパワー値 (low frequency; LF)、主に副交感神経機能を反映する0.15Hz～0.40Hzの高周波帯域のパワー値 (high frequency; HF) を計算する。測定時間が2分間と短いことから、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(図1～図3)。検定はデータが非正規分布しているものについてはSteel検定により、各年代の健常者群と多重比較を行なった。

更に得られたLF/HFデータから、各年代毎に、Receiver Operatorating Characteristic (ROC) 曲線解析により、中等症群、重症群のカットオ

フ値を決定し、感度・得度についても検討した。

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 (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、軽快群のPSが0～2の日常生活に大きな支障を来していないものに、中等症群のPSが3～7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、重症群のPSが8～9の日常生活に高度の支障を来し、通常の社会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、APGのa-a間隔時系列データをMEMにより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LFのパワー値は、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、CFS群で健常者より低い傾向を認めるも、疲労度との間に各年代に共通する傾向は認めなかった(図1)。

一方、副交感神経機能を反映する0.15Hz以上のHFは、健常者では、年齢とともに有意 ($p < 0.005$) に減少していた。各年代毎に健常者群とCFS群を疲労度別に比較すると、50歳代を除き、20歳代、30歳代、40歳代、いずれも疲労度が増

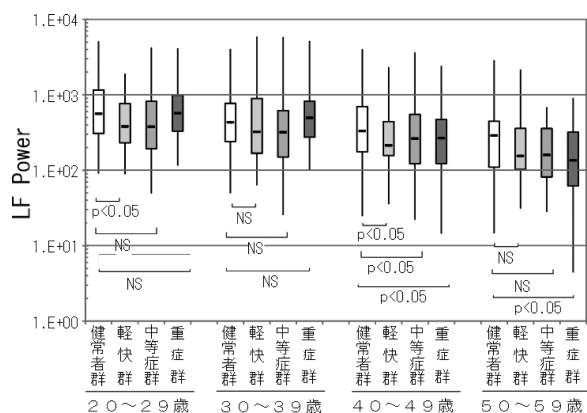


図1. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波帯域パワー値。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

悪する程、HF帯域の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通り、今回の検討でも健常者では加齢とともに有意（ $p<0.05$ ）に増加していた。各年代毎に健常者群と疲労度別のCFS群を比較すると、先に見た通りLFパワー値は一定の傾向を認めず、HFパワー値が減少していたことより、その比であるLF/HFは各年代で疲労度が増す程、上昇する傾向を認め、特に健常者群と重症群との比較では全年代、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）。

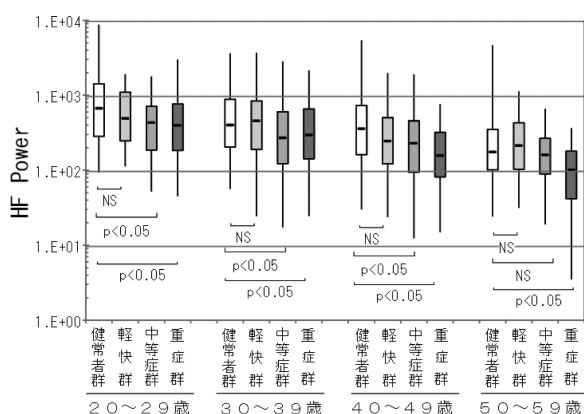


図2. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の高周波帯域パワー値。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

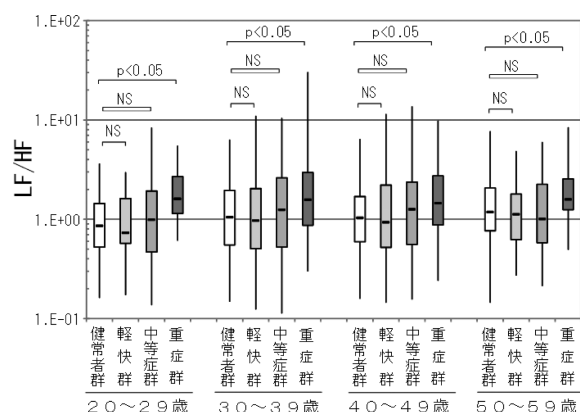


図3. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波／高周波帯域パワー比。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

ROC (Reciever Operatorating Characteristic) 法により年齢層別にHFパワー値のカットオフ値を求めると、中等症群で122.7～672.7、重症群で122.7～365.9であった（表2）。またその時の、感度は中等症群で0.494～0.681、重症群で0.505～0.667で、特異度は中等症群で0.500～0.689、重症群で0.573～0.694であった（表2）。

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LFパワー値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HFパワー値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）が自律神経機能のバランスを示している。加齢や心不全では、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帯域で心電図R-R間隔から得られたパワー値との差異が無視しえなくなるの対して、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パワー値と、LF帯域からHF帯域までよく一致している。従って、加速度脈波を用いた自律神経機

表2. HFパワー値のカットオフ値、感度、特異度

		HF パワー値	
		中等症	重症
カットオフ値	20～29 歳	672.7	365.9
	30～39 歳	349.3	349.3
	40～49 歳	307.9	250.0
	50～59 歳	122.7	122.7
感 度	20～29 歳	0.681	0.505
	30～39 歳	0.575	0.557
	40～49 歳	0.659	0.667
	50～59 歳	0.494	0.569
特 異 度	20～29 歳	0.500	0.694
	30～39 歳	0.573	0.573
	40～49 歳	0.570	0.628
	50～59 歳	0.689	0.689

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、あるいは疲労表現の仕方の癖とは、全く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尖塔部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も更に検討を進める必要性がある。

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7回日本疲労学会総会・学術集会（2011年5月21－22日，名古屋市）「慢性疲労症候群患者にける起立試験時の自律神経機能について（ローレンツプロットを用いた評価法）」山口浩二，笹部哲也，中富康仁，田島世貴，倉恒弘彦，稲葉雅章，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）

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）
（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

慢性疲労症候群患者の単純連続計算課題による疲労評価

代表研究者 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 山口 浩二（大阪市立大学医学部学外研究員）
研究協力者 笹部 哲也（大阪市立大学医学部客員研究員）
研究分担者 稲葉 雅章（大阪市立大学医学部教授）
研究分担者 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）

研究要旨

慢性疲労症候群患者では、一桁の足し算を連続的に5分間行う単純連続計算課題で、反応時間の遅延や反応時間のばらつきの増大、反応時間の傾きの減少を認めた。非侵襲的な方法で疲労時における効率の低下や集中力維持の低下、易疲労性を、非侵襲的に、比較的短時間で客観的に評価可能であった。

A. 研究目的

慢性疲労症候群は、原因不明の高度の疲労倦怠感が6ヶ月以上の長期間に渡り持続する疾患であるが、全身倦怠感や易疲労、軽微な労作にても著しく遷延化する労作後疲労感以外にも、微熱、咽頭痛・筋痛・関節痛・頭痛等の全身の疼痛、更に知覚・記憶・学習・思考・判断等の知的機能の重大な低下を来とし、それが原因で日常生活に支障を来している。

疲労の重症度評価の一環として、思考力・集中力の低下といった認知機能の低下にも着目し、単純連続計算課題により検討した。

B. 研究方法

大阪市立大学医学部附属病院の疲労クリニカルセンター外来に通院加療中の者で、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16～61歳の患者138名（男性42例、女性96例）について、単純連続計算課題を実施した。比較対照の健常者群は、特に基礎疾患のない17～57歳の、「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112例（男性48名、女性64名）について単純計算課題を、午前9時30分～午前11時30分に、適度な空調の効いた室内で座位で、ノート型PCの画面にランダムに提示される二つの一桁の数字の足し算を、なるべく速く且つ正確に行うように指示し、二つの数字の和の一桁目をテンキーにより回答することを休憩なしで連続五分間実施した（図1）。

PCには、提示した二つの数字、その反応時間（msec単位）、被験者の回答した数字が記録され、後日、その結果を解析した。解析内容としては、繰上げの有無別に正答率、データ分布型が非正規分布であることから反応時間（メジアン値）、反応時間のばらつき比（97.5%値と2.5%値の差をメジアン値で除した値）、繰上げ無の時の反応時間に対する繰上げ有の時の反応時間の比、課題遂行中の反応時間の傾きを健常者群と患者群で比較検討した（図2～図6）。

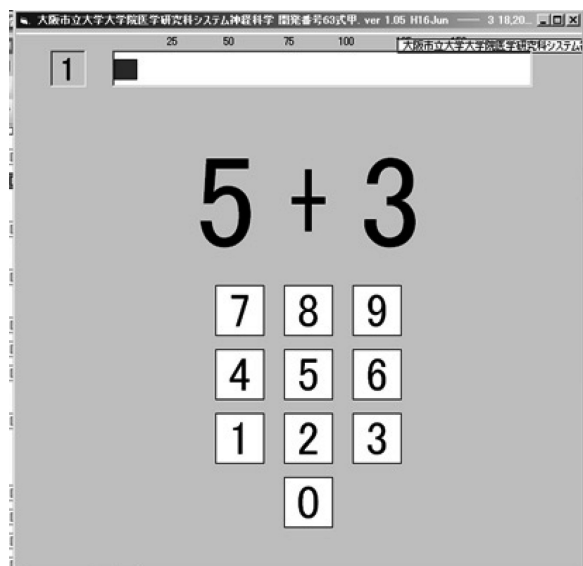


図1. 単純連続計算課題の画面提示

C. 研究結果

正答率は、繰上げ無の場合、健常者が、 99.1 ± 2.0 (mean $\pm$ SD) [%]、CFS群が 99.0 ± 2.1 [%] で、繰上げ有の場合、健常者が、 97.8 ± 2.4 [%]、CFS群が 98.0 ± 2.2 [%] で繰上げの有無によらず両群間には有意な差を認めなかった (図2)。

反応時間 (メジアン値) は、繰上げ無の場合、健常者が、 1.02 ± 0.16 [秒]、CFS群が 1.25 ± 0.36 [秒] で、繰上げ有の場合、健常者が、 1.12 ± 0.25 [秒]、CFS群が 1.42 ± 0.53 [秒] でいずれの場合もCFS群で有意な反応時間の遅延を認めた (図3)。

繰上げ無に対する繰上げ有の場合の反応時間の比は健常者が、 1.09 ± 0.12 、CFS群が 1.13 ± 0.18 で、CFS群の方が、課題がより困難な繰上げ有の場合に反応が遅延する傾向を認めたが有意な差ではなかった (図4)。

単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間のばらつき (97.5%値と2.5%値の差) をメジアン値で除した値の比較については図5に示す。これは5分間の課題遂行中、どの程度、均一なペースで課題を遂行していたかを示し、集中力の維持を評価可能である。繰上げ無の場合、健常者が、 0.76 ± 0.36 、CFS群が 0.90 ± 0.39 で、繰上げ有の場合、健常者が、 1.17 ± 0.41 、CFS群が 1.41 ± 0.52 で、CFS群の方が、いずれの場合も有意にばらつきが大きかった。

5分間に渡る単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間の推移を、個々の反応時間の対数を取り、その傾きを求めて比較した (図6)。

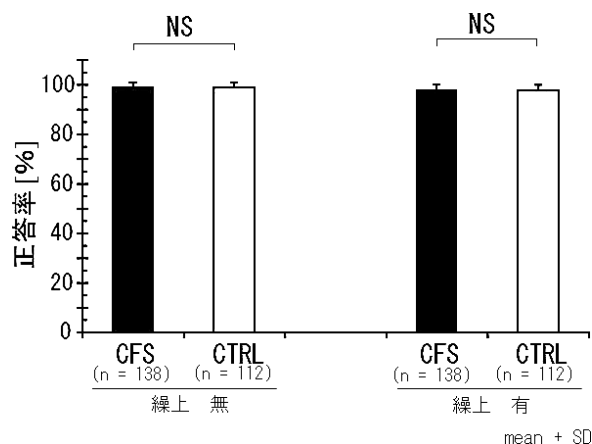


図2. 単純連続計算課題の正答率の比較

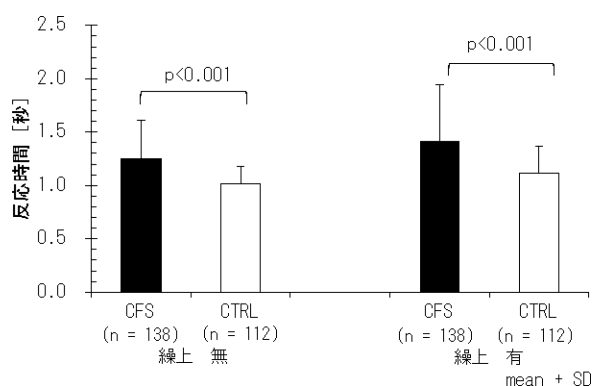


図3. 単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間の比較

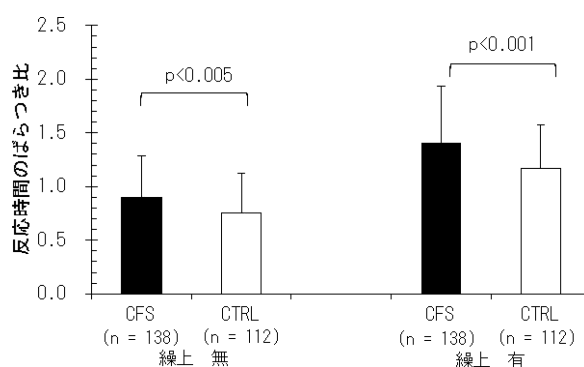


図4. 単純連続計算課題の繰上げの無の時の反応時間に対する繰上げ有の時の反応時間の比の比較

この値が負であれば課題遂行とともに反応時間が速くなることを、正であれば課題遂行とともに反応時間が遅くなることを示し、課題に対する易疲労性を評価できる。繰上げ無の場合、健常者が、 $-1.694 \pm 2.130 (\times 10^4)$ 、CFS群が $-1.043 \pm$

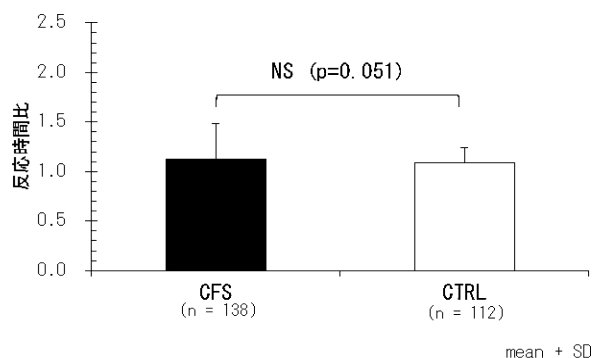


図5. 単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間のばらつき（97.5%値-2.5%値）をメジアン値で除した値の比較

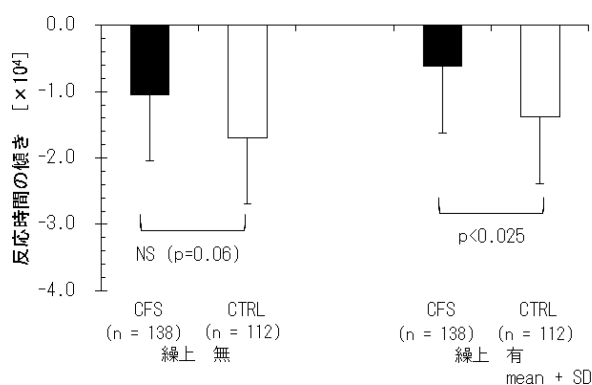


図6. 単純連続計算課題の反応時間の傾きの比較

$3.268(\times 10^4)$ で、繰上げ有の場合、健常者が、 $-1.385 \pm 2.074(\times 10^4)$ 、CFS群が $-0.620 \pm 3.048(\times 10^4)$ で、CFS群の方が、繰上げの有無を問わず、有意に傾きが大きかった。

また、ROC曲線を用いて、カットオフ値を求めると繰上げ有の場合の反応時間（メジアン値）は、1.141秒（感度0.659、特異度0.625）、反応時間のばらつき比（反応時間の97.5%値と2.5%値の差[sec]をメジアン値で除した値）では、1.216（感度0.638、特異度0.667）であった（表1）。

表1. 単純計算課題のカットオフ値、感度、特異度

	繰上 有		繰上 無		繰上 有/無
	反応時間	ばらつき比	反応時間	ばらつき比	
カットオフ値	1.141	1.216	1.094	0.805	1.06
感 度	0.659	0.638	0.580	0.572	0.565
特 異 度	0.625	0.667	0.760	0.698	0.521

※ ROC曲線解析による。反応時間はメジアン値[sec]、ばらつき比は、反応時間の97.5%値と2.5%値の差[sec]をメジアン値で除した値。

D. 考察

PC画面上にランダムに提示される2個の一桁数字の足し算を連続5分間、速く正確に行なうという課題である。義務教育を終了している程度の学力を有していれば、特別に課題の手順を覚える必要もなく、集中力の維持や易疲労性の検討を目的に開発されたものである。

正答率で比較すると、そもそも課題自体が易しい為、CFS患者群、健常者群ともに97-98%以上の正答を達成し、両群間に有意差はつかなかった。しかし、反応時間で比較すると、繰上げ有無に関わらずCFS患者群で遅延を認め、一桁の足し算の計算力の低下を認めた。これは単位時間内における課題の達成数の差に直結し、日常生活における知的作業の効率低下を反映しているものと考えられる。繰上げの無の反応時間に対する繰上げ有の反応時間の比は両群間で差を認めなかったことは、繰上り有による計算の難易度の上昇は、健常者群、CFS患者群で大差なかったものと考えられた。反応時間のばらつき（97.5%値-2.5%値）をメジアン値で除した値は、データの分布型が正規分布の場合、標準偏差を平均値で除した値、即ち非正規分布の場合の変動係数に相当する値である。繰上りの有無を問わず、CFS患者群で健常者群より大きくなっていることは、CFS患者群では健常者群に比較して、均一のペースで5分間の課題をこなせていないことを示す。ごく易しい一桁の足し算を僅か5分間といえど均一なペースで出来ないということは集中力の維持が困難であることを示している。また5分間の時間経過に伴う反応時間の傾きは、健常者群でも負の値となっており、課題後半程、反応時間が速くなっている。学習や慣れの影響を極力受けに易しい課題として作られた課題であるが、僅かながらの学習や慣れの影響があるものと考えられた。しかしCFS患者群では健常者群に比較して繰上げ有の場合に、大きい（負数が絶対値が小さい）値を取ることから、この僅かながらの学習や慣れの効率が悪い、あるいは後半での反応時間の遅延が大きい被験者の場合は、易疲労の状態を反映しているものと考えられた。

E. 結論

CFS患者において、5分間の単純連続計算課題

で、反応時間の遅延や反応時間のばらつきの増大、反応時間の傾きの減少を認めた。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、知的作業に伴う効率の低下や集中力維持の低下、易疲労性を、非侵襲的に、比較的短時間で評価可能である。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手法である。今後更に注意力や記憶力等の認知機能を含めて、疲労時の脳機能を総合的に評価可能な手法についても更に検討を進める必要がある。

F. 健康危険情報

本法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7回日本疲労学会総会・学術集会（2011年5月21－22日，名古屋市）「慢性疲労症候群患者にける起立試験時の自律神経機能について（ローレンツプロットを用いた評価法）」山口浩二，笹部哲也，中富康仁，田島世貴，倉恒弘彦，稲葉雅章，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
単純連続計算課題による疲労時の認知機能の総合的評価診断法（特許出願準備中）

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）
（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

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（ $r=0.26$, $P=0.02$ ）。

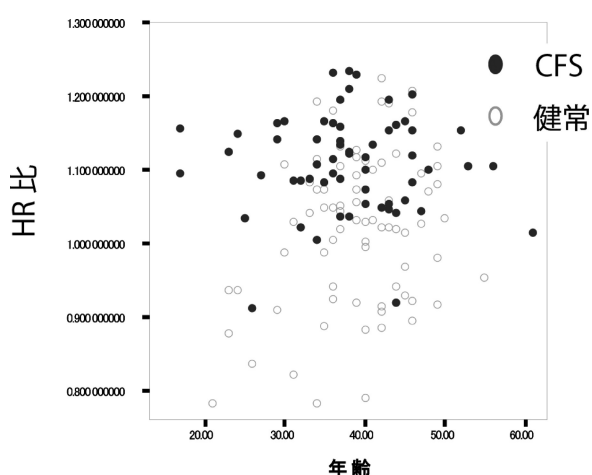


図1. 年齢と安静時・起立時の心拍の比率（HR）との関連

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。

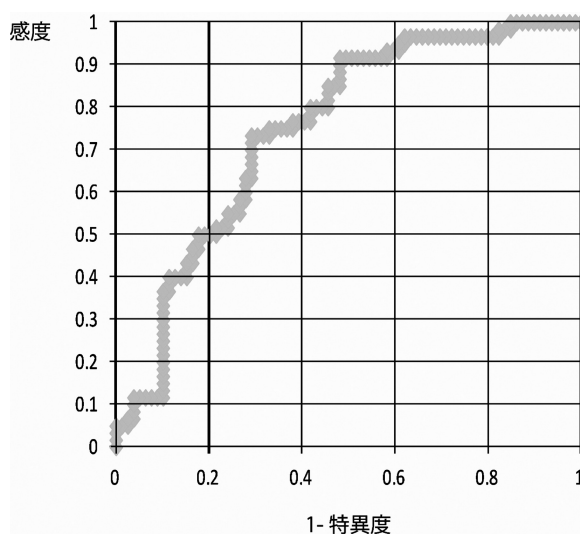


図2. ROC曲線（起立から1分の値の平均値/安静閉眼時の値の平均の比（HR比））

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

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

DNAチップによる慢性疲労症候群の臨床研究

代表研究者 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 倉田 寛一（シスメックス株式会社中央研究所所長）

分担研究者 渡辺 恭良（大阪市立大学システム神経科学教授）

【背景】

慢性疲労症候群（CFS）は原因不明の重度の疲労が半年以上の長期にわたり持続する疾患であり、潜在的な患者数は非常に多いことが明らかとなっているが、客観的診断法が無いため診断率が低いことが問題となっている。我々は慢性疲労症候群及び慢性疲労疾患の客観的な診断技術の開発を目的として平成20年よりDNAチップを用いた血液による診断の可能性を検討してきた（「先行研究」）。

本共同研究では、新しく入手した臨床検体を用いて、これまでの研究において構築していたDNAチップによる診断法の検証を実施した。

【検体】

- ・ CFS患者 81検体
- ・ 健常人 61検体

【方法】

1) 検体の入手と保存

大阪市立大学 疲労クリニカルセンターにおいて、研究への参加について同意を得ることができたCFS患者81例および対照健常人61例から10mlの採血を行い、PAXgene RNA採血管（Becton Dickinson）中で-80℃で保存し、シスメックス中央研究所へ凍結した状態のまま輸送した。

2) 血液からtotal RNA抽出

PAXgene RNA採血管に採血された血液（1検体あたり2.5もしくは5.0ml）からPAXgene Blood RNA systemを用いてtotal RNAを抽出した。詳細な方法はキットに付属のマニュアル

ルに準拠した。

- 3) 全血由来total RNAからグロビンRNAの除去
2) で得られたtotal RNA溶液（総量10ugを超える場合は10ugに調整）を用いてGLOBINclear-Human kitによりグロビンmRNAの除去を行った。詳細な方法はキットに付属のマニュアルに準拠した。
- 4) GeneChip測定
グロビン処理前後の血液由来total RNA溶液から各2.0～2.5ugのRNAを用いて、ターゲットの作成を行った。得られた断片化されたビオチン化cRNAの中から15ugを用いてハイブリダイゼーションを行った。染色および洗浄はFluidic Station 450を用いて行い、スキャニングはGeneChip Scanner 3000を用いて行った。詳細な方法はキットに付属のマニュアルに準拠した。

5)

（ア）発現データ抽出

スキャニングした画像データはGeneChip Operating Software（GCOS）によってCELファイルへと変換し、GeneSpringソフトウェア上で正規化を行い、各サンプルにおける測定結果間の相関係数を算出した。なお正規化のアルゴリズムはMAS5.0を用いた。

6) データ解析

各検体（CFS 81検体、対照健常人61検体）について、先行研究において抽出した判別因子のスコアを算出しCFSと対照健常人との間の判別性能を評価した。

【結果】

1) 判別因子のスコア分布

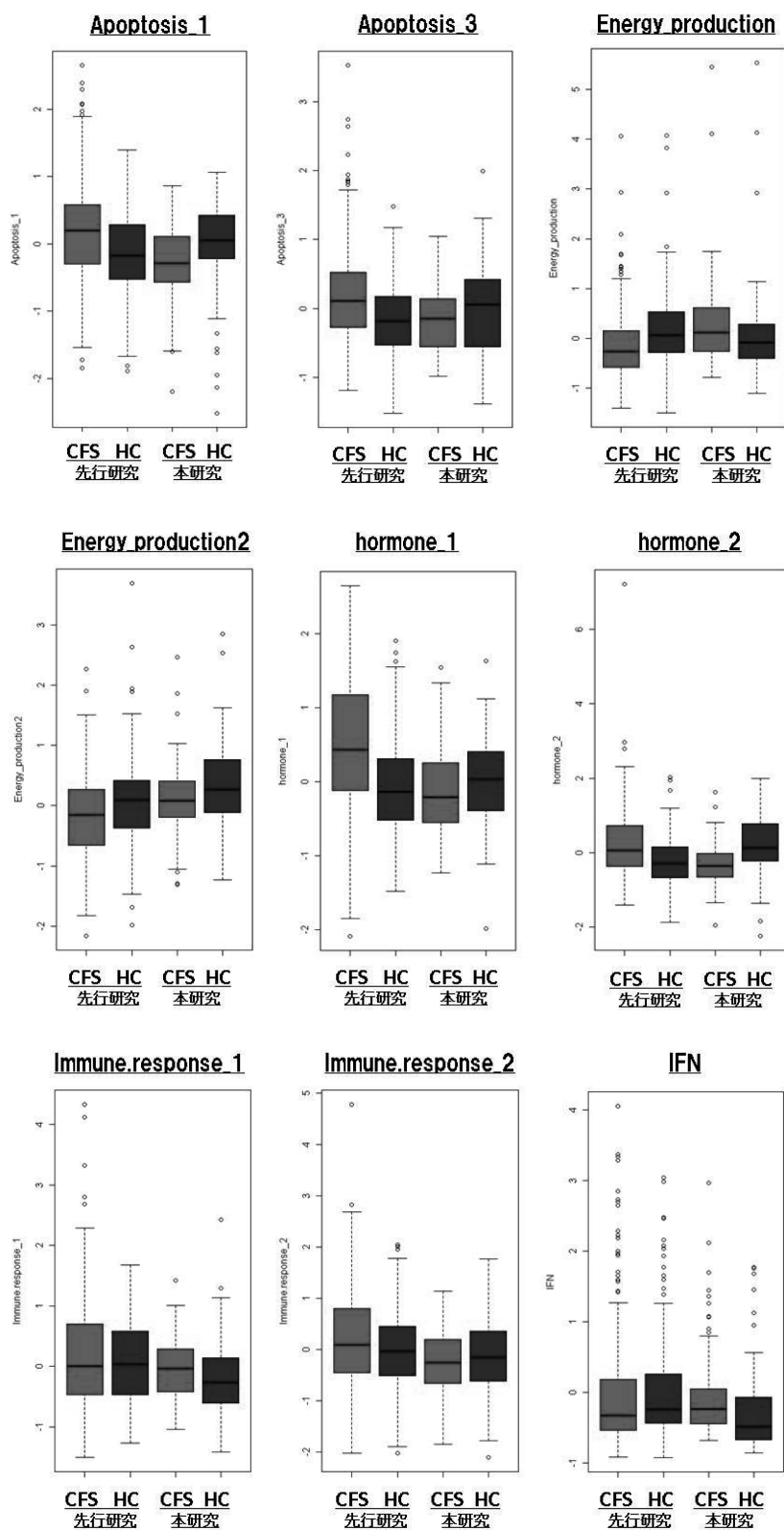
先行研究で得られていた9つの判別因子のスコア分布を以下に示す。

(左から先行研究CFS 229例、健常人 156例；今回の研究CFS 81例、健常人 61例)

残念ながら先行研究において観察されたCFS患者と健常人の間での差異が今回の検体において検証できなかった。

2) 判別式の性能検証

先行研究において作成した判別式の性能を今



回の検体のデータにより検証した。

結果を以下に示す。

9因子による判別性能

	DNAチップ	
	CFS	HC
CFS	27	52
HC	29	32

(感度34.2% 特異度52.5%)

【参考：先行研究における判別性能】

	DNAチップ	
	CFS	HC
CFS	173	56
HC	65	91

(感度75.5% 特異度58.3%)

先行研究により抽出された因子による判別性能を再現できなかった。

【考察】

結果として、先行研究において得られた判別式を再現することができなかった。再現性が得られなかった原因としては、①慢性疲労症候群と正常者との差異が極めて小さいこと、②先行研究と今回の研究の症例の違い、③検体を取得した時期や施設の違いなどによるサンプリングバイアスの影響を受けた可能性などが考えられる。

本研究から、末梢血白血球の遺伝子発現プロファイルによる慢性疲労症候群の判別診断は、当初期待した十分な感度・特異度を再現できず、方法論の再検討を要するものと考えられる。

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）
（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

CFS患者における酸化ストレス、抗酸化力の評価

研究分担者 野島 順三（山口大学大学院医学系研究科 教授）

研究要旨

酸化ストレス値・抗酸化力値測定による慢性疲労症候群患者の客観的診断

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法の確立は急務の課題である。本研究では、臨床症候により慢性疲労症候群患者（CFS）と診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人398名を対象に酸化ストレス値（Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds: d-ROMs）・抗酸化力値（Biological Antioxidant Potential: BAP）・酸化ストレス度（Oxidation Stress Index: OSI）測定の有用性を検証した。その結果、CFS群の酸化ストレス値は 319.3 ± 73.9 unit（mean $\pm$ SD）と一般住人の 288.2 ± 52.0 に比較して有意に高かった。一方、CFS群の抗酸化力値は、 $2465.0 \pm 180.6 \mu\text{mol/L}$ と一般住人の 2628.0 ± 217.7 に比較して明らかに低かった。CFS患者では、酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の低下を反映して、酸化ストレス度を示すOSI値は有意に上昇していた。さらに、酸化ストレス度測定によるCFSの診断的有用性をROC曲線にて検証した結果、単独項目としては抗酸化力値が3項目の中では最も診断的有用性が高かったが、酸化ストレス値・抗酸化力値・酸化ストレス度の3項目を組み合わせることによりCFSの診断的有用性（感度69.0%、特異度69.1%）がさらに上昇した。

A. 研究目的

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法の確立は急務の課題である。これまでの研究で、活性酸素種の過剰発生による酸化ストレス値の増加と血液中の抗酸化能力値のバランスを評価することにより病的疲労状態を客観的に定量できる可能性を見出した。本研究では、慢性疲労症候群（CFS）患者と一般健常住人を対象に酸化ストレス値（Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds: d-ROMs）・抗酸化力値（Biological Antioxidant Potential: BAP）・酸化ストレス度（Oxidation Stress Index: OSI）測定の有用性を検証した。

B. 研究方法

①臨床症候によりCFSと診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人398名を対象に、d-ROMs test/BAP testを用いた酸化ストレス値（d-ROMs）・抗酸化力値（BAP）・酸化ストレス度（OSI）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. CFS患者と一般住人における酸化ストレス度の比較

臨床症候によりCFSと診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人398名とで酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値

(BAP)・酸化ストレス度 (OSI) の評価を実施した結果、CFS群の酸化ストレス値は 319.3 ± 73.9 unit (mean $\pm$ SD) と一般住人の 288.2 ± 52.0 に比較して有意に高かった (図1-A)。一方、CFS群の抗酸化力値は、 $2465.0 \pm 180.6 \mu\text{mol/L}$ と一般住人の 2628.0 ± 217.7 に比較して明らかに低かった (図1-B)。CFS患者では、酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の低下を反映して、酸化ストレス度を示すOSI値は有意に上昇していた (1.15 ± 0.28 vs. 0.98 ± 0.19 ; 図1-C)。

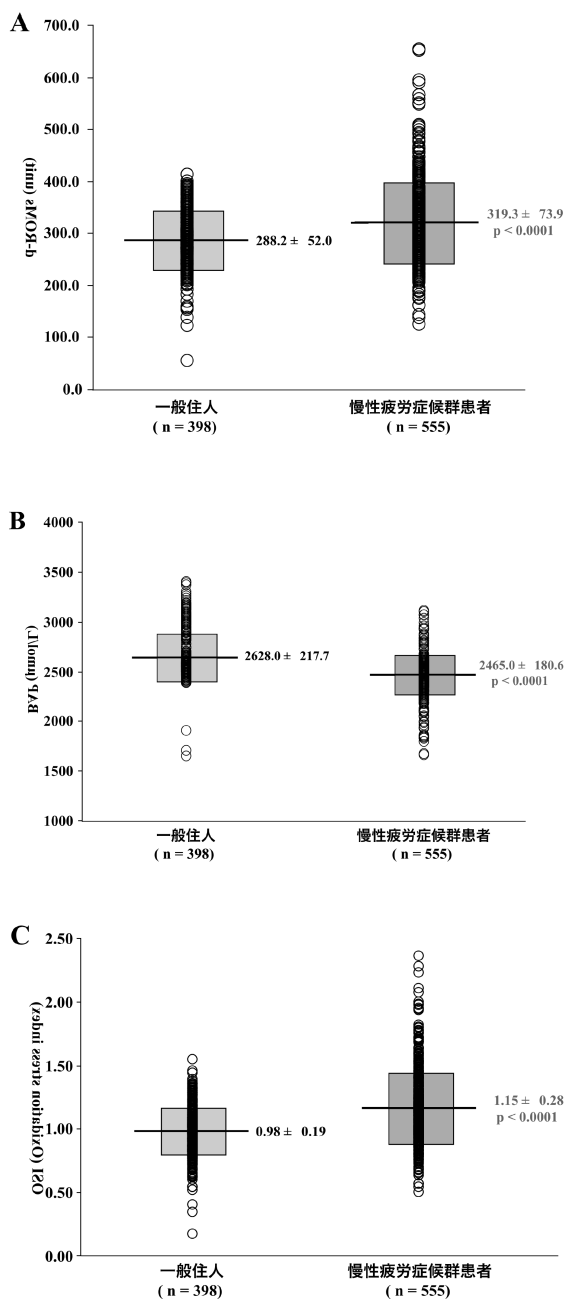


図1. CFS患者と一般住人における酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値 (BAP)・酸化ストレス度 (OSI) の比較

2. 酸化ストレス度測定によるCFSの診断的有用性の検証

酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値 (BAP)・酸化ストレス度 (OSI) の3検査項目を変数としてROC曲線を作成しCFSの診断的有用性を検証した (図2)。その結果、単独項目としては抗酸化力値が曲線下面積74.7%と3項目の中では最も診断的有用性が高かった (酸化ストレス値、62.0%; 酸化ストレス度、69.3%)。さらに、酸化ストレス値・抗酸化力値・酸化ストレス度の3項目を組み合わせることにより曲線下面積は77.7% (感度69.0%、特異度69.1%) とCFSの診断的有用性が上昇した。

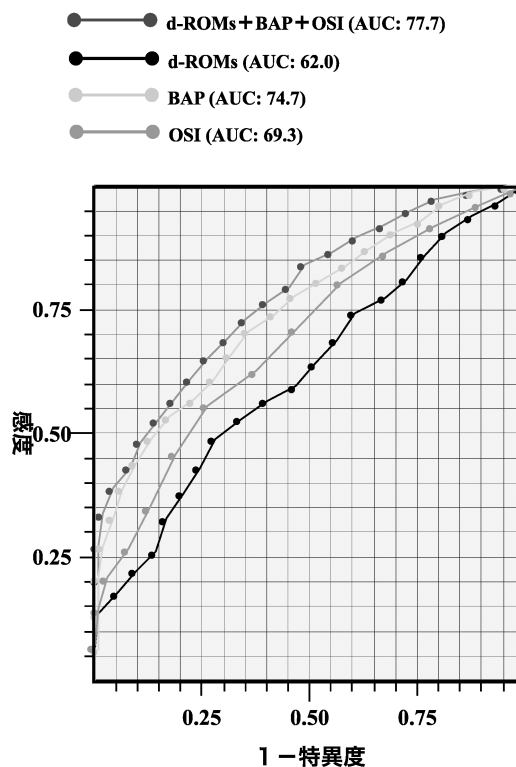


図2

D. 考察

現時点では、単独でCFS患者を診断し得る確定的な病態マーカーは存在していないが、幾つかの項目を組み合わせることにより、一般的な健康人と病的疲労状態に陥っているCFS患者を客観的に鑑別できる可能性が示唆される。その一つとして酸化ストレス値と抗酸化力値のバランスを評価することはCFS診断の有力な病態マーカーとなる可能性を見出した。酸化ストレス度のモニターリングは、病的な疲労患者における治療効果判定や予後推測にも有用であると思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Motoki Y, Nojima J, Yanagihara M, Tsuneoka H, Matsui T, Yamamoto M, Ichihara K. Anti-phospholipid antibodies contribute to arteriosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus through induction of tissue factor expression and cytokine production from peripheral blood mononuclear cells. *Thromb Res*. 2012 (in press)

Matsui T, Motoki Y, Inomoto T, Miura D, Kato Y, Hino K, Nojima J. Temperature-related effects of adenosine triphosphate-activated microglia on pro-inflammatory factors. *Neurocrit Care*. 2011 (in press)

Nojima J, Motoki Y, Tsuneoka H, Kuratsune H, Matsui T, Yamamoto M, Yanagihara M, Hinoda Y, Ichihara K. 'Oxidation stress index' as a possible clinical marker for the evaluation of non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 155: 528-530, 2011.

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. 健康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

これまでに我々は、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス（HHV-）6とHHV-7を定量することによる、生理的な疲労の測定法を開発してきた。本年度は、この方法によって慢性疲労症候群（CFS）患者疲労が測定できるか否かを検討した。HHV-6およびHHV-7はCFS患者において健常人よりも高頻度で再活性化が生じることが報告されて来たが、これには異論も多い。また、従来の再活性化の検出は、血液中でのウイルスDNAの測定によって行われていたため、再活性化ウイルス量と免疫低下によるウイルスの増殖量との区別がついていなかった。本研究における唾液中HHV-6、HHV-7の定量は、免疫の影響を比較的受けることなくウイルスの再活性化頻度および量を観察できるものなので、CFSとHHV-6、HHV-7の再活性化が関係するかを直接的に検討することが可能である。

この検討を行った結果、CFSとHHV-6、HHV-7の再活性化には診断価値がある程度の強い関係は見出せなかった。これに対し、運動疲労や精神疲労の負荷がかかった対象者では、HHV-6、HHV-7の再活性化量は健常人コントロールに比して大きく増加していた。このことから、CFS患者の疲労と、運動疲労や精神疲労の負荷がかかった対象者の疲労は本質的に異なったものであり、唾液中HHV-6、HHV-7を定量することによって、両者を区別できることが明らかとなった。

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、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23年度は、これらの実績を踏まえ、HHV-6、HHV-7による疲労測定法が慢性疲労症候群（CFS）の診断に有用であるかどうかの検討を行った。

B. 研究方法

1. 慢性疲労症候群患者におけるHHV-6、HHV-7再活性化量の唾液中ウイルスDNA量による検討

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。これまでの研究によって、HHV-6およびHHV-7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、HHV-7の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。

また、昨年度の検討によってウイルスが完全粒子を形成するために必要な、潜伏感染細胞の分化・活性化が疲労によって促進されることが判明した。このため、HHV-6、HHV-7の定量は、全ウイルスDNAを測定する方法（EZ1法）と完全ウイルス粒子のみのみを採用してウイルスDNAを定量する方法（TM法）の両者によって行った。

2. HHV-6、HHV-7再活性化の比較による生理的疲労とCFSとの異同の検討

唾液中ウイルスDNA量によるHHV-6、HHV-7再活性化測定法がCFS診断に有用であるかどうかを検討するために、CFS患者と健常人コントロールの比較に加えて、CFS患者と同様に疲労感を訴える、肉体疲労負荷のかかった対象者と、精神的疲労負荷のかかった対象者とCFS患者との比較も行った。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。

C. 研究結果

1. 慢性疲労症候群患者におけるHHV-6、HHV-7再活性化量の唾液中ウイルスDNA量

による検討

HHV-6およびHHV-7はCFS患者において健常人よりも高頻度で再活性化が生じることが報告されてきたが、これには異論も多い。また、従来の再活性化の検出は、血液中でのウイルスDNAの測定によって行われていたため、再活性化ウイルス量と免疫低下によるウイルスの増殖量との区別がついていなかった。本研究における唾液中HHV-6の定量は、免疫の影響を比較的に受けることなくウイルスの再活性化頻度および量を観察できるものなので、CFSとHHV-6の再活性化が関係するかを直接的に検討することが可能である（図1）。唾液中に出現するHHV-7は、HHV-6に比してDNAが非常に多いため、再活性化したウイルスが一端体内で増殖した後に唾液中に放出される可能性も考えられる（図2）。しかし、実際は、後述する様に、CFS患者における免疫低下はHHV-7の唾液への放出量に影響を及ぼすことはなかった。

CFS患者と健常人の唾液中HHV-6量の比較を図3に示す。大阪市立大学の疲労クリニックにて採取されたCFS患者唾液と健常人コントロール唾液において検討を行った。この結果、唾液中の全HHV-6 DNA量は、CFS患者唾液と健常人コントロールで統計上有意な差が見られなかった。しかし、完全粒子を構成するHHV-6はCFS患者で有意に低値を示すことが判明した。これまでの検討において、完全粒子の測定法の法が、全ウイルスDNA測定に比してより鋭敏に疲労を反映することが判っている。このため、HHV-6の再活性化を利用した疲労測定においては、CFS患者の方が健常人コントロールよりも疲労度が低いという結果になった。

HHV-6の再活性化は、疲労因子（FF）によって生じるので、この結果は、昨年までに検討したCFS患者では健常人コントロールよりもFFが低値であるという結果と矛盾しない。

同様に、CFS患者と健常人の唾液中HHV-7量の比較を図4に示す。唾液中の全HHV-7 DNA量は、CFS患者唾液と健常人コントロールで統計上有意な差が見られなかった。しかし、完全粒子を構成するHHV-7はCFS患者で有意に低値を示すことが判明した。HHV-6と同様にHHV-7においても、完全粒子の測定法の方が、全ウイルスDNA測定に比してより鋭敏に疲労を反映する

ことが判っている。このため、HHV-7の再活性化を利用した疲労測定においても、CFS患者の方が健常人コントロールよりも疲労度が低いという結果になった。

HHV-6の潜伏感染からの再活性化

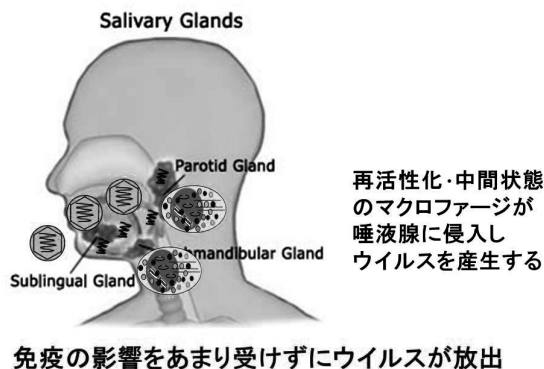


図1：HHV-6の再活性化と唾液中への放出

唾液中HHV-6の定量は、免疫の影響を比較的受けることなくウイルスの再活性化頻度および量を観察できるものなので、CFSとHHV-6の再活性化が関係するかを直接的に検討することが可能である。

HHV-7の潜伏感染からの再活性化

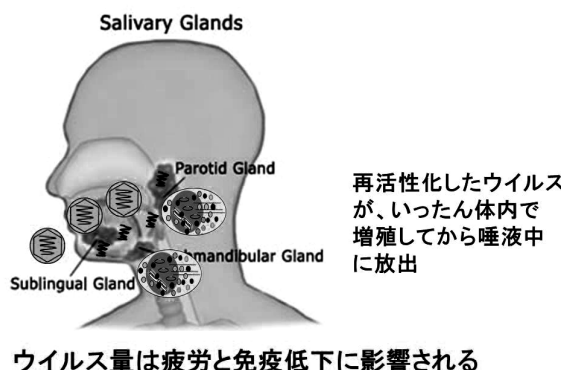


図2：HHV-7の再活性化と唾液中への放出

唾液中に出現するHHV-7は、HHV-6に比してDNAが多いため、再活性化したウイルスが一端体内で増殖した後に唾液中に放出される可能性も考えられる。しかし、実際は、後述する様に、CFS患者における免疫低下はHHV-7の唾液への放出量に影響を及ぼすことはなかった。

CFS患者での唾液中HHV-6の定量

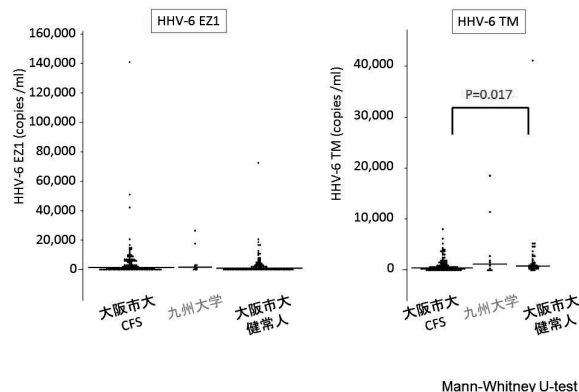


図3：CFS患者と健常人の唾液中HHV-6量の比較

CFS患者と健常人の唾液中HHV-6量の比較を示す。大阪市立大学の疲労クリニックにて採取されたCFS患者唾液と健常人コントロール唾液において検討を行った。この結果、唾液中の全HHV-6 DNA量は、CFS患者唾液と健常人コントロールで統計上有意味な差が見られなかった。しかし、完全粒子を構成するHHV-6はCFS患者で有意に低値を示すことが判明した。

CFS患者での唾液中HHV-7の定量

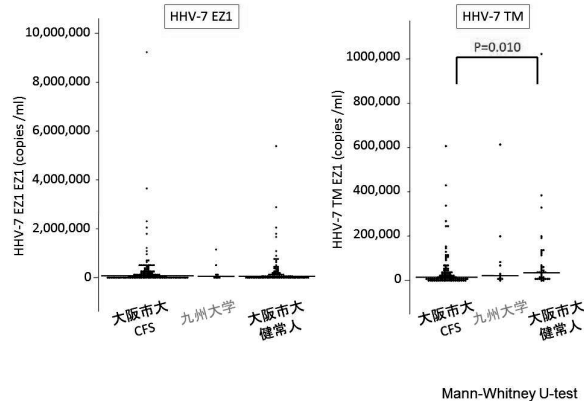


図4：CFS患者と健常人の唾液中HHV-7量の比較

唾液中の全HHV-7 DNA量は、CFS患者唾液と健常人コントロールで統計上有意味な差が見られなかった。しかし、完全粒子を構成するHHV-7はCFS患者で有意に低値を示すことが判明した。

2. HHV-6、HHV-7再活性化の比較による生理的疲労とCFSとの異同の検討

唾液中のHHV-6、HHV-7再活性化量がCFS患者と健常人コントロールで大きな差がないという結果は、一見、唾液中HHV-6、HHV-7の測定

による疲労測定法がCFSの診断には利用できないことを意味する様に感じられた。しかし、実際の臨床現場では、CFS患者と診断上の鑑別が必要とされるのは、肉体的な負荷や精神的な負荷によって生理的な疲労を感じている人であると考えられる。

このため、唾液中HHV-6、HHV-7の測定による疲労測定法が、この様な目的で利用可能であるかどうかの検討を行った。この結果、HHV-6、HHV-7ともに運動負荷や運動労働と精神負荷の両者による総合疲労において、CFS患者や健常人コントロールに比して非常に高い値を示すことが判った（図5、6）。この方法では、何らかの客観的指標がなければ難しいと考えられる慢性疲労とCFSとの鑑別が簡単な唾液の検査のみで行えるため、臨床の現場で非常に有用な手段となると考えられる。

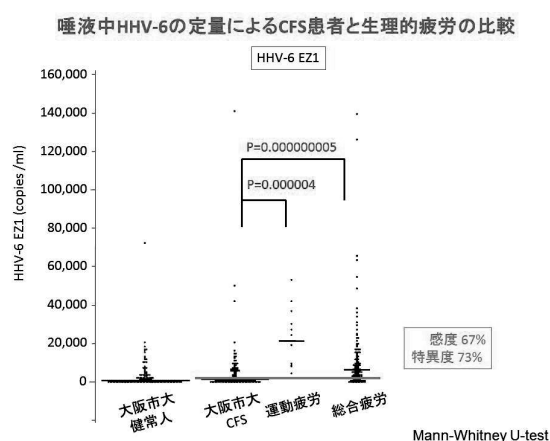


図5：CFS患者と疲労負荷対象者の唾液中HHV-6量の比較

唾液中HHV-6の値は、運動負荷や運動労働と精神負荷の両者による総合疲労において、CFS患者や健常人コントロールに比して非常に高い値を示した。

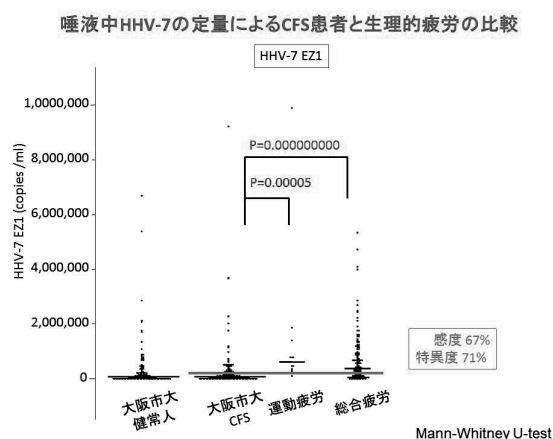


図6：CFS患者と疲労負荷対象者の唾液中HHV-7量の比較

唾液中HHV-7の値は、運動負荷や運動労働と精神負荷の両者による総合疲労において、CFS患者や健常人コントロールに比して非常に高い値を示した。

D. 考察

疲労の客観的な検査法は、運動負荷や精神負荷による疲労を定量化することで、健康管理や抗疲労薬や疲労回復法の開発に貢献できると考えられる。検査法のなかでも、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）を定量化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、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。

今年度は、唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法がCFSの診断に利用可能であるかどうかを詳細に検討した。この結果、CFS患者と健常人コントロールとではHHV-6、HHV-7の再活性化量に差が見出せなかったが、診察の際に「疲労感」を訴える運動負荷や精神負荷のかかった人とCFS患者でのウイルス量は大きな違いが観察された。このことは、実際の診察にあたっては、この検査がCFS患者の診断に極めて有用である

ことを示すものと考えられた。

E. 結論

唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法がCFSの診断に利用可能であるかどうかを詳細に検討した結果、この検査がCFS患者の診断に極めて有用であることが判明した。

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. N. Kobayashi, K. Shimada, A. Shimizu and K. Kondo
Identification of SITH-1 as novel latent protein of Human Herpesvirus 6 (HHV-6) associated with chronic fatigue syndrome (CFS) and mood disorders.
International Congress of Virology 2011 (Sep.14 Sapporo 2011)
2. A. Shimizu, N. Kobayashi, K. Kondo
Application of human herpesvirus-6 (HHV-6) for the gene therapy vector
International Congress of Virology 2011 (Sep.14 Sapporo 2011)

国内学会

1. 近藤一博
慢性疲労症候群
(第40回日本女性心身医学会学術集会7月23日 2011 東京)
2. 小林伸行
身体表現性障害と慢性疲労症候群
(第40回日本女性心身医学会学術集会7月23日 2011 東京)
3. 近藤一博
ヘルペスウイルス再活性化と疲労シグナル伝達経路の研究による疲労病態の把握
(第7回日本疲労学会、名古屋、2011年)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

1. 近藤一博、小林伸行
「ヘルペスウイルスの潜伏感染に関与する因子及びその利用」
2012年2月10日（登録番号 特許第4920084号）
2. 近藤一博
「HHV-7による生理的疲労度評価方法およびその利用」
2011年9月2日（登録番号 特許第4812708号）

特許出願

1. 近藤一博
「HHV-7による病的疲労度評価方法およびその利用」
2011年6月10日（出願番号 特願2011-129778）
2. 近藤一博
「生物学的試料中の疲労関連物質を検出する方法」
2011年9月2日（出願番号 特願2011-502767）

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）
（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

採取データについての統計解析と診断決定木

研究分担者 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

研究期間において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168名と健常人96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、産業医等を対象としたPrimary診断決定木と、専門医等を対象とするSecondary診断決定木を構築した。

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た。

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）に集約された慢性疲労症候群患者と健常人の匿名化データを用いて解析した。

データセンターに集約されたデータから、精神疾患のみの患者等データを除外し、慢性疲労症候群（CFS）患者168名とその比較対照となる健常人96名を、基本データベースとした。ここには、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）から得られるすべての検査数値を含めた。起立試験については、起立試験全体（[安静・閉眼・座位（以下、Ⅰ位）] → [安静・開眼・座位（Ⅱ位）] → [起立動作・開眼（Ⅲ位）] → [立位維持・開眼（Ⅳ位）]）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さらに周波数解析し、0.04–0.15Hz範囲の周波数成分パワー積分値（LF）並びに0.15–0.4Hz周波数成分パワー積分値（HF）等を求め、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279）の特性を把握するため、基礎的統計量を計算するとともに、健常人データについて年齢との相関を求めた。年齢との相関係数の絶対値が0.2を越えるデータ項目については、基準年齢を40歳として、全データに年齢補正を施した、以降、補正値を使用した。性についての補正は、健常人データの規模から、それを避けた。

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。

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、個人情報が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(Ⅱ位からⅢ位)によりTPが上昇しその後もとの値へと減衰する様子(Ⅲ位からⅣ位)が見られたが、CFS患者では変化がみられない。

周波数解析からのパワー値について、Ⅱ位からの値とⅢ位からの値の比に関して、0.04Hz以下のDC(直流成分)が特に顕著な群間差異を示した。

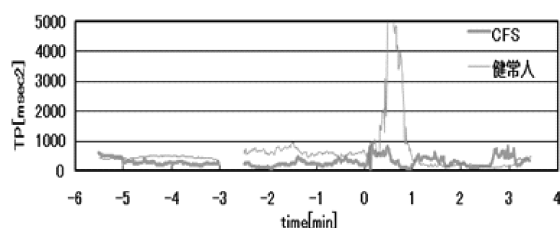


Fig. 1 規律負荷前後におけるTPの応答例

Table 1 t -検定において $p<0.05$ を示したデータ項目

Items	CFS		Healthy Volunteer		One-tailed, Homoscedas	Items	CFS		Healthy Volunteer		One-tailed, Homoscedas	Items	CFS		Healthy Volunteer		One-tailed, Homoscedas
	mean	sd	mean	sd			mean	sd	mean	sd			mean	sd	mean	sd	
アクティグラフ	541.657	129.512	405.925	63.413	5.3E-18	単純計算課題_項E	1.771	0.750	1.328	0.414	1.9E-07	HR(3)	83.145	10.980	79.179	10.515	0.0049
アクティグラフ	0.309	0.193	0.108	0.123	1.5E-16	アクティグラフ	440.365	100.023	380.819	57.536	2.1E-07	R-Rmin(1)	720.028	91.785	768.620	86.526	0.0053
BAP_dROM:BAI	2420.001	329.734	2770.314	321.258	5.9E-14	単純計算課題_項E	1.494	0.470	1.210	0.304	2.2E-07	R-Rmin(4)	640.301	103.345	677.260	104.513	0.0062
アクティグラフ	0.663	0.405	0.252	0.431	2.0E-12	単純計算課題_項E	1.143	0.650	0.754	0.438	3.6E-07	LF(1)	2.310	0.467	2.555	0.471	0.0064
アクティグラフ	189.701	30.477	216.922	24.717	5.7E-12	単純計算課題_項E	1.533	0.512	1.231	0.323	3.6E-07	SDDC(4)	2.105	0.508	2.266	0.380	0.0065
単純計算課題_項E	215.116	63.552	266.653	57.836	7.2E-10	単純計算課題_項E	1.035	0.289	0.873	0.143	3.9E-07	R-Rmin(3)	608.434	94.783	642.120	97.506	0.0069
単純計算課題_項E	1.933	0.673	1.452	0.390	8.5E-10	単純計算課題_項E	1.001	0.279	0.846	0.134	4.8E-07	R-Rmax(4)	822.614	111.081	863.154	122.380	0.0072
単純計算課題_項E	210.891	62.949	261.716	57.748	9.2E-10	単純計算課題_項E	1.651	1.101	1.023	0.626	5.0E-07	HR(4)	83.446	11.403	79.602	10.569	0.0072
単純計算課題_項E	174.457	51.552	215.674	46.697	1.1E-09	単純計算課題_項E	1.574	1.015	0.992	0.621	6.1E-07	DC(1)	1.955	0.416	2.172	0.433	0.0073
単純計算課題_項E	170.703	51.072	211.274	46.830	1.6E-09	単純計算課題_項E	0.951	0.222	0.824	0.135	6.4E-07	HHV::HHV6_TM	2.343	1.053	2.823	0.836	0.0076
単純計算課題_項E	1.429	0.448	1.127	0.214	2.2E-09	二重負荷試験:M	671.350	181.866	565.701	123.288	1.1E-06	LF30(4)	2.317	0.510	2.468	0.364	0.0092
HR(4)/(1)	0.043	0.030	0.005	0.046	2.5E-09	単純計算課題_項E	-0.383	0.311	-0.569	0.262	1.5E-06	DDC(2)	2.040	0.494	2.177	0.369	0.0149
HR(3)/(1)	0.045	0.029	0.008	0.045	3.3E-09	単純計算課題_項E	0.377	0.150	0.280	0.159	2.2E-06	SDDC(2)	2.284	0.470	2.411	0.348	0.0171
単純計算課題_項E	1.251	0.360	1.015	0.163	4.6E-09	単純計算課題_項E	-0.359	0.315	-0.545	0.274	2.8E-06	SDDC(2)	2.229	0.452	2.350	0.339	0.0177
単純計算課題_項E	4.819	2.607	3.107	1.302	6.0E-09	単純計算課題_項E	0.882	0.207	0.770	0.140	3.6E-06	BMI	20.929	3.408	21.813	2.970	0.0178
単純計算課題_項E	2.132	0.782	1.610	0.503	1.4E-08	単純計算課題_項E	0.230	0.102	0.175	0.069	4.4E-06	SDDC(1)	2.092	0.421	2.280	0.444	0.0180
単純計算課題_項E	40.186	13.348	50.442	13.521	1.5E-08	単純計算課題_項E	0.906	0.252	0.781	0.133	6.9E-06	二重負荷試験:M	934.013	205.022	875.926	201.444	0.0187
単純計算課題_項E	1.124	0.285	0.943	0.137	1.6E-08	単純計算課題_項E	0.714	0.292	0.556	0.243	1.0E-05	単純計算課題_項E	1.125	0.181	1.081	0.114	0.0198
単純計算課題_項E	40.659	13.475	50.979	13.570	1.6E-08	単純計算課題_項E	1.093	0.410	0.875	0.327	1.2E-05	二重負荷試験:T	1927.655	400.478	1825.215	310.656	0.0199
単純計算課題_項E	4.672	2.612	3.195	1.362	1.6E-08	二重負荷試験:T	1124.675	283.525	980.265	189.786	1.3E-05	単純計算課題_項E	0.000	0.000	0.000	0.000	0.0206
単純計算課題_項E	0.918	0.514	0.580	0.315	1.8E-08	単純計算課題_項E	1.410	0.523	1.138	0.421	1.8E-05	(3)/(2)DC	8.838	11.275	6.207	5.114	0.0208
単純計算課題_項E	0.247	0.257	0.061	0.224	1.8E-08	単純計算課題_項E	1.081	0.422	0.866	0.346	2.9E-05	単純計算課題_項E	0.000	0.000	0.000	0.000	0.0212
単純計算課題_項E	3.913	2.542	2.326	1.236	2.4E-08	単純計算課題_項E	0.139	0.229	0.009	0.257	3.3E-05	TP30(4)	2.527	0.456	2.645	0.350	0.0218
単純計算課題_項E	0.229	0.256	0.048	0.221	2.8E-08	単純計算課題_項E	1.394	0.538	1.126	0.430	3.6E-05	LF(4)	2.325	0.511	2.453	0.373	0.0229
単純計算課題_項E	3.100	1.460	2.167	0.884	3.7E-08	単純計算課題_項E	2.734	1.469	2.061	0.853	4.0E-05	二重負荷試験:M	1009.389	232.104	949.288	205.916	0.0237
単純計算課題_項E	1.378	0.479	1.084	0.238	4.3E-08	単純計算課題_項E	2.867	1.520	2.191	0.964	8.1E-05	SDLF(2)	2.214	0.504	2.342	0.386	0.0242
単純計算課題_項E	3.969	2.547	2.424	1.318	5.0E-08	二重負荷試験:M	810.908	170.966	734.192	125.842	1.5E-04	LN[ABS]LN[UH3]	-0.560	0.825	-0.915	1.403	0.0250
単純計算課題_項E	1.180	0.355	0.965	0.168	5.2E-08	単純計算課題_項E	0.354	0.166	0.280	0.129	1.5E-04	DC(2)	2.113	0.452	2.225	0.335	0.0261
単純計算課題_項E	2.686	1.266	1.895	0.731	5.4E-08	二重負荷試験:T	1718.007	332.826	1573.872	243.121	2.3E-04	AMY_LASE	71.558	45.186	59.653	42.609	0.0267
単純計算課題_項E	2.999	1.395	2.119	0.850	5.5E-08	二重負荷試験:M	464.267	107.803	414.564	97.066	2.5E-04	FF_FR:FF2	0.090	0.070	0.108	0.064	0.0275
単純計算課題_項E	2.592	1.166	1.858	0.718	6.0E-08	単純計算課題_項E	0.897	0.391	0.723	0.337	2.6E-04	LF30(4)SD	2.137	0.510	2.258	0.372	0.0299
単純計算課題_項E	1.015	0.235	0.872	0.121	6.1E-08	単純計算課題_項E	0.363	0.164	0.282	0.133	2.8E-04	(3)/(2)CVR	1.923	0.695	1.747	0.618	0.0308
単純計算課題_項E	1.421	0.525	1.107	0.262	6.5E-08	アクティグラフ	7.981	5.846	5.808	3.777	8.6E-04	HR(3)/(2)	1.132	0.078	1.112	0.081	0.0315
単純計算課題_項E	1.712	0.693	1.292	0.379	9.0E-08	二重負荷試験:MR	913.586	183.587	839.681	154.905	9.0E-04	R-Rmin(2)	717.675	112.249	746.329	104.489	0.0318
アクティグラフ	10.130	6.275	6.160	3.968	9.3E-08	R-Rmax(1)	897.486	122.166	976.600	117.310	0.0010	(3)/(2)TPSD	0.360	0.431	0.250	0.414	0.0330
単純計算課題_項E	1.018	0.252	0.866	0.134	9.4E-08	(3)/(2)CVRSD	4.621	3.467	3.318	2.156	0.0010	CVR30(3)SD	2.915	1.273	2.592	1.383	0.0426
単純計算課題_項E	1.205	0.383	0.979	0.185	1.0E-07	DC(4)	1.968	0.493	2.145	0.394	0.0028	単純計算課題_項E	0.057	0.208	0.007	0.235	0.0458
単純計算課題_項E	0.989	0.223	0.856	0.120	1.1E-07	SDLF(1)	2.123	0.466	2.385	0.421	0.0031	SDLF(4)	2.144	0.517	2.252	0.374	0.0477
単純計算課題_項E	0.983	0.238	0.841	0.128	1.2E-07	FF_FR:FR2	0.032	0.014	0.037	0.009	0.0035	UH(1)	0.089	0.433	0.247	0.504	0.0481
単純計算課題_項E	0.305	0.207	0.184	0.098	1.3E-07	HHV::HHV7_TM	3.783	1.313	4.417	0.813	0.0038	LF30(1)SD	2.210	0.665	2.427	0.585	0.0529
単純計算課題_項E	1.353	0.369	1.128	0.232	1.5E-07	HHV::HHV6_EZ1	2.737	1.363	2.204	1.646	0.0047	BAP_dROM:dRC	352.978	374.105	291.328	51.778	0.0562

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135、そのうち $p<0.01$ を示したデータ項目は88であった。それらを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 ($p<0.01$) を示した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、22のデータ項目での結果を示す。

Table 2 最適カットオフ値と感度・特異度

	Cutoff Value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
BAP	2644	91.4%	60.6%
dROM	318.5	35.4%	70.5%
単純計算試験:全: 正答数	191.0	92.6%	41.7%
単純計算試験:全: n	205.0	90.4%	44.6%
デュアルタスク試験:MRT1	443.0	53.4%	88.4%
デュアルタスク試験:MRT2	602.2	62.1%	68.1%
Amylase	49.41	61.1%	52.6%
FF_FR:FR2	1.033	90.0%	52.8%
覚醒区間_中途睡眠回数	3.330	66.7%	75.5%
夜間睡眠区間_中途覚醒回数	1.667	74.8%	79.6%
夜間睡眠区間_夜間睡眠時間	443	53.0%	88.3%
total sleep_中途覚醒回数	9.660	47.0%	84.8%
total sleep_1日の睡眠回数	1.667	74.2%	79.3%
total sleep_総睡眠時間	481.3	62.9%	91.3%
HR(3)	83.53	51.8%	70.3%
HR(3)/(1)	9.660	46.6%	83.9%
HR(4)/(1)	1.043	83.8%	60.7%
LF/HF(4)/(1)	13.36	18.8%	94.4%
DC(3)/(2)	5.110	58.9%	62.2%
CVRR(3)/(2)	922.1	60.0%	75.8%

Primary診断における決定木

作成決定木において、生理的意味が取りやすい変数構成（合成変数を用いず）で、On siteで迅速に検査結果が得られるデータ項目で構成されるように設定し、交差確認法により、Fig. 2に示す決定木を候補として得た。

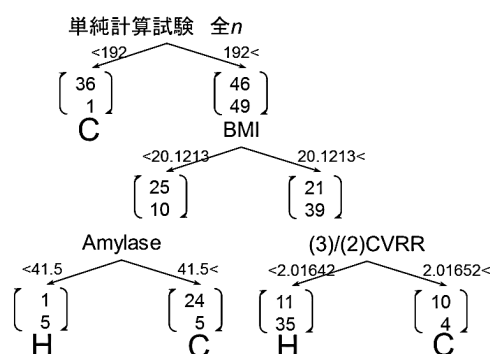


Fig. 2 Primary診断決定木の候補例

この決定木について、研究班において臨床の立場からさらに検討が加えられ、構造と検査項目の初期値選択を改めて、Primary決定木を改良した。改良したPrimary決定木をFig. 3に示す。

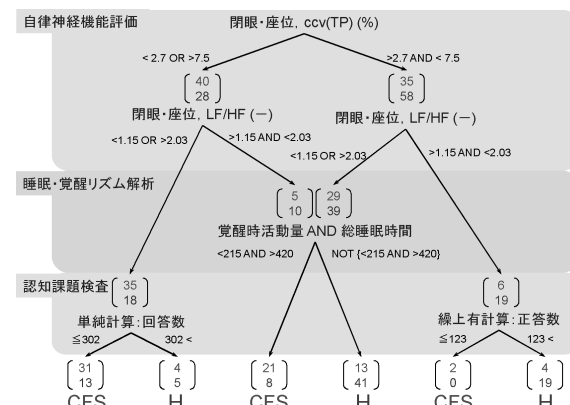


Fig. 3 Primary 決定木 version 2

このPrimary決定木version 2の感度、特異度をTable 3にまとめた。認知課題検査、安静閉眼時の自律神経機能評価、睡眠・覚醒リズム解析の3つを組み合わせることにより、感度0.720、特異度0.756程度であった。尤度比は2.95であり、Primaryな検査としては妥当な数値である。

Table 3 Primary決定木version 2全体の感度、特異度、尤度比

	CFS	Healthy V
Positive (CFS)	54	21
Negative (H)	21	65
Sensitivity	0.720	
Specificity	0.756	
Positive Likelihood Ratio	2.95	

Secondary診断決定木

次いで、CFS診断を確定するために有用であるが分析がOff siteとなる検査項目を加えてSecondary診断決定木を作成した。交差確認法で得られた決定木をFig. 4に示す。

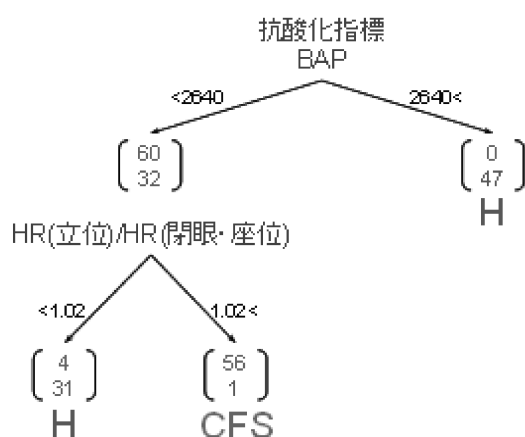


Fig. 4 分析がOff siteとなる検査項目を加えて作成し、交差確認法で剪定したSecondary決定木

CFSが疑われて受診した専門病院で実施するSecondary診断決定木としては、血液中の酸化ストレス評価（抗酸化能BAP評価）、起立付加試験における自律神経機能評価の組み合わせで感度0.933、特異度0.987、陽性尤度比73.7と、極めて正確にCFSを診断できることが判明した（Table 4）。

Table 4 Secondary決定木全体の感度、特異度、尤度比

	CFS	Healthy V
Positive (CFS)	56	1
Negative (H)	4	78
Sensitivity	0.933	
Specificity	0.987	
Positive Likelihood Ratio	73.7	

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) D. M. Sahabi, M. Takeda, I. Suzuki, J. Koizumi. "Adsorption and abiotic oxidation of arsenic by aged biofilter media: equilibrium and kinetics." J. Hazard Mater., 168 (2-3), 1310-1318, (2009).
- (2) 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).

- (3) 倉恒弘彦, 田島世貴, 大川尚子, 藤原和美, 池上 徹, 廣澤巖夫, 三戸秀樹, 宗清芳美, 局 博一, 倉恒大輔, 笹部哲也, 山口浩二, 大平辰朗, 塩見格一, 小泉淳一: 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, 5 (2) 35-41 (2010).
- (4) 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).
- (5) 小泉淳一: 慢性的な疲労に対する心拍変動解析手順と診断決定木, 日本疲労学会誌, 6 (2) 43-48 (2011).
- (6) Kondo K, Takeda M, Ejima W, Kawasaki Y, Umezumi T, Yamada M, Koizumi J, Mashima T, Katahira M: Study of a novel glycoconjugate, thiopeptidoglycan, and a novel polysaccharide lyase, thiopeptidoglycan lyase. Int J Biol Macromol. 2011 Mar 1; 48 (2): 256-62.
- (7) Takeda M, Kondo K, Yamada M, Koizumi J, Mashima T, Matsugami A, Katahira M: Solubilization and structural determination of a glycoconjugate which is assembled into the sheath of *Leptothrix cholodnii*. International Journal of Biological Macromolecules, 2010, 46, 206-211.
- (8) Takeda M, Kawasaki Y, Umezumi T, Shimura S, Hasegawa M, Koizumi J.: Patterns of sheath elongation, cell proliferation, and manganese (II) oxidation in *Leptothrix cholodnii*. Arch Microbiol. 2012 Mar 4. [Epub ahead of print]
- (9) Takeda M, Muranushi T, Inagaki S, Nakao T, Motomatsu S, Suzuki I, Koizumi J.: Identification and Characterization of a Mycobacterial (2R, 3R) -2, 3-Butanediol Dehydrogenase. Biosci Biotechnol Biochem. 2011, Vol. 75, No. 12 pp. 2384-2389.
- (10) Takeda M, Kondo K, Yamada M,

Sumikawa M, Koizumi JI, Mashima T, Katahira M.: Presence of alternating glucosaminoglycan in the sheath of *Thiothrix nivea*. *Int J Biol Macromol*. 2012 Jan 1; 50 (1): 236-44.

2. 学会発表

- (1) 小泉淳一, 小菅元気, 前田準平, 増田久美子, 倉恒邦比古, 倉恒大輔, 田島世貴, 倉恒弘彦: 心拍変動周波数解析から得られる加齢指標, 第5回日本疲労学会学術集会 (2009) (日本疲労学会誌, 5 (1) 66 (2009)).
- (2) 倉恒弘彦, 川瀬裕美, 田島世貴, 倉恒大輔, 大平辰朗, 塩見格一, 小泉淳一: 森林浴の抗疲労効果の検証, 第5回日本疲労学会学術集会 (2009) (日本疲労学会誌, 5 (1) 78 (2009)).
- (3) 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, 第6回日本疲労学会学術集会 (2010) (日本疲労学会誌, 6 (1), 40 (2010)).
- (4) 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回日本疲労学会学術集会 (2010) (日本疲労学会誌, 6 (1), 105 (2010)).
- (5) 石原世里奈, 芳住邦雄, 倉恒邦比古, 小泉淳一, 倉恒弘彦: 高機能性繊維インナー着用における快適感の心拍変動解析評価, 第7回日本疲労学会学術集会 (2011) (日本疲労学会誌, 7 (1) 81 (2011)).
- (6) 児玉哲郎, 渋谷文那, 西田 優, 福田謙一, 齋田菜緒子, 藤井智恵子, 永谷 基, 小泉淳一: 歯科治療が自律神経機能に与える影響, 第7回日本疲労学会学術集会 (2011) (日本疲労学会誌, 7 (1) 87 (2011)).
- (7) 西田 優, 増田久美子, 瀬古裕也, 貞苅 圭, 児玉哲郎, 渋谷文那, 安藤弘輝, 倉恒大輔, 福田早苗, 藤井比佐子, 田島世貴, 倉恒弘彦, 小泉淳一: 決定木モデルによる慢性疲労症候群の診断法設計, 第7回日本疲労学会学術集会 (2011) (日本疲労学会誌, 7 (1)

89 (2011)).

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 外5名: 「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

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）
（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

PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究

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）

研究分担者 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、センター長）

研究分担者 稲葉 雅章（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学、教授）

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い、慢性疲労症候群における疲労感が脳内炎症と関連することを明らかにした。

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

PETにおいて脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator protein（以前は、末梢型ベンゾジアゼピン受容体と呼称）のリガンド、 ^{11}C PK-11195を用いて慢性疲労症候群（CFS）の脳内炎症像を探る。疲労感のVAS尺度、末梢血中のサイトカイン（TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β とIL-6）濃度を測定し脳内炎症との関連を評価する。

（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た。

C. 研究結果

10名の健常者と12名のCFS患者の撮像を行った。健常者に比しCFS患者は左視床と中脳の ^{11}C PK-11195 結合度が有意に高かった。CFS

患者の左視床と中脳の ^{11}C PK-11195結合度は、疲労度と正の相関関係にあった。血清中のサイトカイン濃度については、健常者とCFS患者ともに感度以下のものが多く、両群間で有意な差は認められなかった。

D. 考察

CFS患者の末梢血中のサイトカイン濃度評価による脳内の炎症評価は困難であるが、PETにより視床と中脳の脳内炎症がCFSの病態と深く関連していることを見出した。

E. 結論

^{11}C PK-11195を用いたPET検査がCFSの診断、病態把握に有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

（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）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1-1. Tanaka, M. et al. Behav. Brain Funct., 7: 46, 2011.

1-2. Mizuno, K. et al. Behav Brain Funct., 7: 17, 2011.

2. 学会発表

2-1. 中富康仁ら. 第7回日本疲労学会総会・学術集会, 名古屋, 2011年5月21日. (口頭発表)

2-2. Nakatomi, Y. et al. The 34th annual meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, Sep 15th, 2011. (ポスター発表)

2-3. 水野 敬, 渡辺恭良. 第64回日本自律神経学会総会, 秋田, 2011年10月28日. (シンポジウム講演)

H. 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。

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）
（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

慢性疲労症候群患者の集学的治療

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（岐阜大学医学教育開発研究センター）
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 佐藤 寿一（名古屋大学医学部附属病院総合診療科講師）
研究協力者 田中 愛（臨床心理士、大学院修了者）
研究協力者 藤江里衣子（臨床心理士、名古屋大学大学院教育発達科学研究科）
研究協力者 近藤 三男（こんどうメンタルクリニック）

研究要旨

本研究では、CDC基準で慢性疲労症候群（CFS）に分類される患者を対象として漢方診療と認知行動療法を組み合わせた集学的治療を実施した。

研究方法：CFS診療を担当する医師、漢方医学専門医、臨床心理士による症例集積研究。CFS患者を対して、まず漢方療法を実施し、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。対象症例を後方視的に分析し、漢方療法（29人）および認知行動療法（13人）のそれぞれにおける特徴を分析した。

結果：漢方治療を行ったCFS患者29人を対象に、初診時の証と治療効果との関係について検討を行った。初診時の主証は、虚証群13人、実証群16人であった。虚証群の罹病期間は、実証群に比して長い傾向を示した。治療開始後3ヶ月間に、証の変化により処方を変更した者は、両群間に有意差はなかった。治療6ヶ月後のPSスコアは虚証群、実証群とも初診時に比して有意に低い値を呈したが、両群間に有意差はなかった。しかし、治療6ヶ月後のPSスコアが治療目標の2以下になった者の割合は実証群で高い傾向を示した。

CFS患者の証は多様であり、弁証論治に基づいた漢方治療が有用であること、また、経過中に証が変化する場合も多く、随証応変に基づく治療が必要であること、そして、初診時に実証を呈する者の方が、比較的短期間での漢方治療効果が期待できることが示唆された。

認知行動療法は、出来事を解釈する際の認知の偏りに注目し、それを変容させることで感情や行動パターンを変化させることを目的とする心理療法である。CFSの症状維持・悪化にも、認知や行動の影響が指摘されており、認知行動療法の有効性が実証されてきた。当院では患者の特徴を考慮し、それに応じた認知行動療法プログラムを開発・実施している。これまでの実践の結果、CFS患者は、「認知的特徴」、「行動的特徴」、「認知・行動意識化の程度」という3次元の軸によってタイプ分けできる可能性が示唆された。また、タイプに応じた認知行動療法は、CFS症状維持のメカニズムに対する患者の理解を促し、統制感を高めていることも示された。これらの結果は、患者のタイプに応じた技法を選択適用すると、認知行動療法の弾力的実践と個別的適応の重要性を示唆していると考えられた。

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、病歴期間は年余に渡り、患者の苦痛は極めて大なるものがある。病因は一様ではないと思われ、未だ客観的な診断法、確実な治療法は未確立である。

これまでの研究から、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であった。

現在我々は、CFS患者に対してまず漢方薬を用いた治療法を実施し、漢方薬を用いた治療法では改善不十分な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で対処している。

本年度の研究は、対象症例を後方視的に分析し、漢方療法（29人）および認知行動療法（13人）のそれぞれにおける特徴について分析した。

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 漢方治療を行った慢性疲労症候群（CFS）

患者29人を対象に、初診時の証と治療効果との関係について検討を行った。

初診時の主証は、虚証群13人、実証群16人であった。虚証群の罹病期間は、実証群に比して長い傾向を示した。治療前のPSスコアは両群とも4.9であった。治療開始後3ヶ月間に、証の変化により処方を変更した者は、虚証群62%、実証群56%で、両群間に有意差はなかった。

治療6ヶ月後の漢方治療が有効であった者（PSスコアが2以下またはPSが2段階以上改善した者）の割合は、虚証群77%、実証群75%で両群間に差は認めなかった。治療6ヶ月後のPSスコアは虚証群2.8、実証群2.3であり両群とも初診時に比して有意に低い値を呈したが、両群間に有意差はなかった。しかし、治療6ヶ月後のPSスコアが治療目標の2以下になった者の割合は実証群で高い傾向を示した。

CFS患者の証は多様であり、弁証論治に基づいた漢方治療が有用であること、また、経過中に証が変化する場合も多く、随証応変に基づく治療が必要であること、そして、初診時に実証を呈する者の方が、比較的短期間での漢方治療効果が期待できることが示唆された。

② 「慢性疲労症候群のための認知行動療法」に関しては、当院では患者の特徴を考慮し、それに応じた認知行動療法プログラムを開発・実施している。今回の研究ではCFS患者13名を対象に導入した結果を分析した。

その結果、CFS患者は、「認知的特徴」、「行動的特徴」、「認知・行動意識化の程度」という3次元の軸によってタイプ分けできる可能性が示唆された。また、タイプに応じた認知行動療法は、CFS症状維持のメカニズムに対する患者の理解を促し、統制感を高めていることも示された。これらの結果は、患者のタイプに応じた技法を選択適用するといった、認知行動療法の弾力的実践と個別的適応の重要性を示唆していると考えられる。

D. 考察

名古屋大学医学部附属病院総合診療科外来に来院する‘6ヶ月以上の慢性的な疲労を訴える患者’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、残りは病態の特定が困難で経過観察が必要な疾患と分類される。

CFSの患者さんに対する治療戦略としては、これまでの諸外国における研究でエビ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。さらには、社会・文化的背景が西洋とは異なる日本においては、認知行動療法の実践においても日本に適応するような工夫・開発が必要である。

また、漢方薬を用いた治療法は、病態不明の患者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。

以上のことを踏まえて、我々の施設では①まず漢方療法を実施し、約75%の有効率を得ている。②ついで、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ている。認知行動療法の有効性を云々するには症例不足であるが、有用な治療法であることは間違いないという感触は得ている。

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の患者さんに対しては「漢方薬を用いた治療法」と「認知行動療法」をsequentialに組み合わせた治療戦略を行って一定の効果をj得ている。

G. 研究発表

I. 論文発表

1. 胡 曉晨, 佐藤寿一, 西城卓也, 伴信太郎: 慢性疲労症候群に対する漢方診療～初診時の証と治療効果との関係～. 日本疲労学会誌 7巻 2号, 2011 (印刷中).
2. 藤江里衣子, 田中 愛, 西城卓也, 伴信太郎: 「慢性疲労症候群のための認知行動療法」プログラム開発. 日本疲労学会誌 7巻 2号, 2011 (印刷中).
3. 伴信太郎: II. 全身の症候「疲労・倦怠」. 日常診療でよくみる症状・病態－診断の指針・治療の指針. 総合臨床 60 (増刊号); 826–830, 2011.
4. 伴信太郎: (Editorial) 精神疾患と誤診してはならない器質的疾患. JIM 21 (2); 83, 2011.

II. 研究発表

1. 胡 曉晨, 佐藤寿一, 西城卓也, 伴信太郎: 慢性疲労症候群患者に対する漢方治療 (第8報) ～初診時の証と治療経過および治療効果との関係～. 第7回日本疲労学会, 名古屋大学, 名古屋市, 2011. 05. 22.
2. 田中 愛, 藤江里衣子, 伴信太郎: 慢性疲労症候群患者 (CFS) のための認知行動療法プ

ログラムの実践事例検討. 第7回日本疲労学会, 名古屋大学, 名古屋市, 2011. 05. 22.

3. 藤江里衣子: 「慢性疲労症候群のための認知行動療法」プログラム開発. 第7回日本疲労学会, 名古屋大学, 名古屋市, 2011. 05. 22.

III. 市民公開講座

1. 伴信太郎, 夏樹静子 (作家), 安藤明夫 (中日新聞): 疲労をめぐって. 第7回日本疲労学会, 名古屋大学, 名古屋市, 2011. 05. 22.

IV. 教育講演

1. 近藤三男: 精神科からみた慢性疲労の病態. 第7回日本疲労学会, 名古屋大学, 名古屋市, 2011. 05. 22.

H. 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

中枢神経の関与に関する研究

研究代表者又は研究分担者 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、改善による効果を客観的に把握することにより、中枢神経障害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、倫理審査委員会の承認に従って行った。

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。改善例では、MRSのcholine/Creで、CFS：0.95から1.49に有意な上昇が認められ、特に集中力の改善例で顕著であった。

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。認知症患者においても、脳内cholineの低下が認められており、この結果は認知能と関連する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のみならずMRS所見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異常も示唆された。

E. 結論

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、本症における中枢神経の関与を強く示唆すると考えられた。

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。

(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)

G. 研究発表

1. 論文発表

あり (別紙 4 編)

2. 学会発表

特になし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

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）
（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

事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな視覚情動刺激による
疲労や神経内分泌システムの変化に及ぼす影響（パイロットスタディ）

研究分担者 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 古川 智一（九州大学病院心療内科 助教）

研究要旨

香りは、疲労を含めた気分の状態を変化させることが知られ、その中でもラベンダーの香りは、気分だけでなく自律神経系やストレスマーカーを好ましい方向に変化させることが報告されている。また、ネガティブな情動刺激は、気分の状態や神経内分泌システムを好ましくない方向に変化させることが知られている。しかし、事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな情動刺激による疲労や神経内分泌システムにどのような影響を及ぼすかは、今までに報告されていない。そこで、本研究では、事前のラベンダーの香り暴露が情動視覚刺激による疲労を含めた気分の状態、自律神経機能および唾液中の内分泌ストレスマーカーの変化に及ぼす影響についてクロスオーバーデザインを用いて行った。

健常人12名（男性8名、女性4名、年齢22-36歳）を対象とした。実験の最初と最後には、疲労を含む気分の状態について日本語版POMS（Profile of Mood State）を用いて測定し、同時に唾液中のコルチゾールを測定するために唾液の採取を行った。また、実験中は、脈波を継続して測定した。実験の手順は、まず、座位にて10分間の閉眼安静の後、10分間ラベンダーまたは水のみ（プラセボ）を蒸散させ、それらの香りに暴露させた。その後、ネガティブおよびニュートラルな情動視覚刺激をランダムに50回/10分間×2セッション提示し、視覚刺激毎に心を乱された程度（1：全くない-9：最大）および皮膚コンダクタンス反応を測定した。情動視覚刺激が終了した後にも座位にて10分間の閉眼安静を行った。

その結果、ネガティブな情動視覚刺激によって心を乱された程度の平均値は、ラベンダーとプラセボとの間に有意差は認められなかったが、ラベンダーの香り暴露後にニュートラルな視覚刺激によって心を乱された程度は、プラセボの場合と比較して有意に低値であった。また、予想に反してラベンダーの香りによる有意な疲労感の低下は、認められなかった。自律神経・内分泌系の指標に関しては、ラベンダーとプラセボとの間に有意差は認められなかった。

本実験より、ニュートラルな視覚刺激直後に心が乱される程度は、事前のラベンダーの香りの暴露によって改善することが示唆された。しかし、事前のラベンダーの香りの暴露がネガティブな情動視覚刺激による疲労感を低下させない可能性が示唆された。

A. 研究目的

香りは、疲労を含めた気分の状態を変化させることが知られ、その中でもラベンダーの香りは、不安を低下させたり、ストレス後の気分を改善させたり、落ち着かせる効果が報告されている⁽¹⁾。これらの主観的な効果のほかにも、副交感神経系を亢進させたり⁽²⁾、精神的なストレスマーカーである唾液中のクロモグラニンAを低下させることが報告されている⁽³⁾。また、ネガティブな情動刺激は、気分の状態を増悪させたり、交感神経系を亢進させたり、内分泌ストレスマーカーであるコルチゾール値を上昇させることが知られている。しかし、事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな情動刺激による疲労や神経内分泌システムにどのような影響を及ぼすかは、今までに報告されていない。そこで、本研究では、事前のラベンダーの香り暴露が情動視覚刺激による疲労を含めた気分の状態、自律神経機能および唾液中のストレスマーカーの変化に及ぼす影響を調査することを目的とした。

B. 研究方法

健常人12名（男性8名、女性4名、年齢22–36歳）を対象とした。ラベンダーまたは水のみ（プラセボ）の暴露に関してクロスオーバーデザインを用いて実験を行った。1回目の実験と2回目の実験は1週間以上の間隔を空けた。

実験の最初と最後には、疲労を含む気分の状態について日本語版POMS（Profile of Mood State）を用いて測定し、同時に唾液中のコルチゾールを測定するために唾液の採取を行った。POMSの下位尺度には、T–A：緊張–不安、D：うつ、A–H：怒り–敵意、V：活気、F：疲労、C：混乱があり、活気以外のネガティブな下位尺度のスコアは、点数の高い方が、よりネガティブな状態であることを示す。

実験の手順は、まず、座位にて10分間の閉眼安静の後、10分間ラベンダーまたは水のみ（プラセボ）を蒸散させ、それらの香りに暴露させた。その後、部屋を移動し、ネガティブおよびニュートラルな情動視覚刺激をランダムに50回/10分間×2セッション提示した。視覚刺激毎に心を乱された程度（1：全くない–9：最大）および皮膚コンダクタンス反応を測定した。情動視覚刺激が終了した後にも座位にて10分間の閉眼安静を

行った。視覚刺激にはvalenceとarousalの情動賦活が標準化されたInternational Affective Picture System（IAPS, Lang et al., 2005）から選んだ。ニュートラルな情動刺激とポジティブな情動刺激を各100枚ずつ選び、それらを各50枚の2セットに分割して、どちらのセットを提示するかはラベンダーおよびプラセボの両方の場合でカウンターバランスをとった。視覚刺激の提示方法は、最初の4秒間、ニュートラルな情動刺激またはポジティブな情動刺激の写真が提示される。次の4秒間に、心を乱された程度（1：全くない–9：最大）を評価するためのスライドが提示され、被験者はその直前に提示された写真によって心が乱された程度をキーボードで入力する。それが終了すると、2–6秒の間隔があり、その後、次の写真提示となり、それが1セッションの中で50回繰り返される。

また、実験中は、脈波を継続して測定し、心拍変動の周波数解析を行った。パワースペクトル解析によるLF（低周波数成分）およびHF（高周波数成分）を用いて、HF成分を副交感神経機能、LF/HFを交感神経機能の指標として用いた。

心理学データ、皮膚コンダクタンス反応値、唾液中のコルチゾール値の検定には、ウィルコクソンの符号順位検定を用い、心拍変動の各項目（5分毎）については、repeated measures ANOVAを用い、有意水準を5%とした。

C. 研究結果

ネガティブな情動視覚刺激によって心を乱された程度の平均値は、ラベンダーとプラセボとの間に有意差は認められなかったが、ラベンダーの香り暴露後にニュートラルな視覚刺激によって心を乱された程度は、プラセボの場合と比較して有意に低値であった（図1）。

また、プラセボでは実験前後で、POMSにおける疲労のスコアは有意に低下したが、ラベンダーの香りでは実験前後で疲労のスコアは低下しなかったため、ラベンダーとプラセボとの間で有意差が認められた（図2）。

今回調査した自律神経系および唾液中のコルチゾール濃度の指標に関しては、ラベンダーとプラセボとの間に有意差は認められなかった（データ掲載せず）。

D. 考察

本研究では、事前のラベンダーの香り暴露が、ニュートラルな視覚刺激によって心を乱された程度が軽減することが明らかとなった。また、事前のラベンダーの香り暴露は、ネガティブな視覚刺激後の疲労を低下させない可能性が示唆された。

今回の実験で、ラベンダーによってネガティブな視覚刺激によって心を乱された程度が有意に低下しなかったのは、サンプルサイズが小さかったためと考えられる。しかし、ラベンダーの香りによってニュートラルな視覚刺激に対して心を乱される程度が低下したことは、ニュートラルな視覚刺激に対しても扁桃体の活動が上昇していると報告されている心的外傷後ストレス障害（PTSD）患者に対するラベンダーの香り暴露の治療適応など今後のさらなる研究が期待される⁽⁴⁾。

また、予想に反して事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな視覚刺激後の疲労を低下させなかったが、その理由の1つとして、ラベンダーのリラクセーション効果によって、脱力、だるさ、眠気などの要因が影響して、疲労感が低下しなかった可能性が考えられる。しかし、ネガティブな情動視覚刺激後の疲労は、事前のラベンダーの香りの暴露により低下しない可能性があるため、疲労の改善をターゲットにする場合には、ラットやサルにおいて疲労の改善効果が示唆されている緑の香りを用いるなど、さらなる調査が必要である^(5,6)。

E. 結論

ニュートラルな視覚刺激直後に心が乱される程度は、ラベンダーの香りの暴露によって改善することが示唆された。しかし、事前のラベンダーの香り暴露がネガティブな情動視覚刺激後の疲労感を低下させない可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Lehrner J, Marwinski G, Lehr S, Jhren P, Deecke L. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav.* 86: 92-5, 2005.
- 2) Kuroda K, Inoue N, Ito Y, Kubota K,

Sugimoto A, Kakuda T, Fushiki T. Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-)-linalool, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states. *Eur J Appl Physiol.* 95: 107-14, 2005.

- 3) Toda M, Morimoto K. Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. *Arch Oral Biol.* 53: 964-8, 2008.
- 4) Brunetti M, Sepede G, Mingoia G, Catani C, Ferretti A, Merla A, Del Gratta C, Romani GL, Babiloni C. Elevated response of human amygdala to neutral stimuli in mild post traumatic stress disorder: neural correlates of generalized emotional response. *Neuroscience.* 168: 670-9, 2010.
- 5) Watanabe Y, Sasabe T, Yamaguti K, Kobayashi M, Yamamoto S, Kuratsune H, Sano K, Hatanaka A, Tsukada H, Onoe H. Prevention and/or recovery effects by green odor(s) on fatigue and green-odor-responsible brain regions as revealed by PET. *Chem Senses.* 30 Suppl 1: i268-9, 2005.
- 6) Aou S, Mizuno M, Matsunaga Y, Kubo K, Li XL, Hatanaka A. Green odor reduces pain sensation and fatigue-like responses without affecting sensorimotor function. *Chem Senses.* 30 Suppl 1: i262-3, 2005.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshihara K, Hiramoto T, Sudo N, Kubo C. Profile of mood states and stress-related biochemical indices in long-term yoga practitioners. *Biopsychosoc Med.* 3; 5(1): 6, 2011. 06.

2. 学会発表

- 1) Yoshihara K. A Psychosomatic Approach to Chronic Fatigue Syndrome. The 21st World Congress on Psychosomatic Medicine (Seoul, Korea), 2011. 08.

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

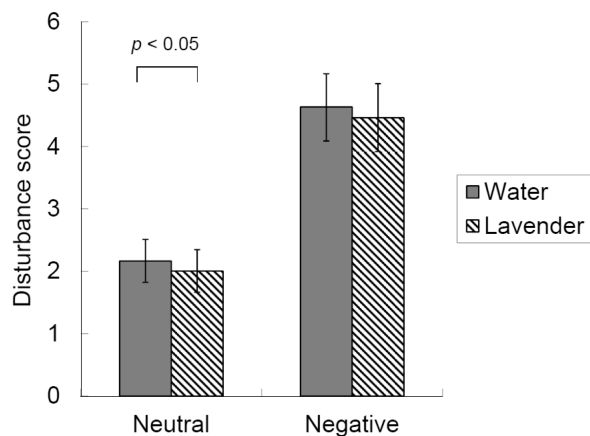


図1. ラベンダーまたは水（プラセボ）の蒸散後にネガティブまたはニュートラルな情動視覚刺激によって心を乱された程度 of 平均値（平均値 ± 標準誤差）

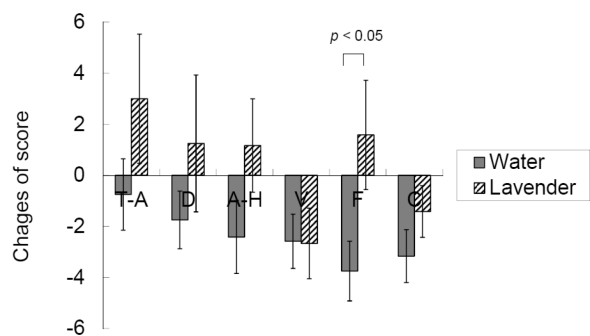


図2. ラベンダーまたは水（プラセボ）の蒸散前と実験後におけるPOMSの下位尺度のスコアの変化（平均値 ± 標準誤差）。T-A：緊張－不安、D：うつ、A-H：怒り－敵意、V：活気、F：疲労、C：混乱。

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

慢性疲労症候群の各種診断基準の線維筋痛症患者への適応の問題点

研究分担者 松本美富士（藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科教授）

研究要旨

慢性疲労症候群の類似病態であり、しばしば相互に合併する線維筋痛症について、慢性疲労症候群の各種診断基準の適応の問題点について検討を行った。原発性線維筋痛症の24例（このうち慢性疲労症候群合併例は30.0%）について慢性疲労症候群の診断基準を適応してみると、CDC基準では最も偽陽性率（91.7%）が高く、旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近い値（41.7%）を示し、カナダ基準は比較的高い値（75.0%）を示していた。これら適合率の違いは、疲労の発症様式を急激な発症を必須とするか、除外疾患に線維筋痛症をどう扱うかによるものであった。したがって、慢性疲労症候群の診断に操作的診断基準を用いざるを得ない状況では類似疾患・病態の扱いと発症様式の取り扱いを明確に規定する必要があり、疲労科学の進歩を踏まえてより診断的バイオマーカーの開発が望まれる。

A. 研究目的

線維筋痛症は慢性疲労症候群と類似疾患であるとともに、しばしば相互に併発することが知られている。またこれら両疾患とその他の類似疾患を含めて機能性身体症候群（functional somatic syndrome; FSS, Wissely 1999）として分類されることもある。この概念に含まれる疾患は臨床像、病態の類似性、相互の合併のしやすさ、治療法の類似性があり、これら特徴を共通とする概念であり、共通の病因の存在をうかがわせるものである。これまでの疫学研究では慢性疲労症候群と線維筋痛症の相互の合併は20～50%とされているが、これは用いた慢性疲労症候群の診断基準によって大きく影響を受けることが推測される。両疾患の病因は不明であり、診断的バイオマーカーのないことから、いずれも臨床像から操作的診断にならざるを得ないのが現状である。したがって、操作的診断基準の作成や運用には慎重な姿勢が求められる。

そこで本研究は確定した線維筋痛症症例を既存の慢性疲労症候群の診断基準に適応すること

の問題点について検討を行い、将来より特異性の高い診断基準作成時の注意点を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は連続1カ月のリウマチ専門外来に受診した確定診断済の線維筋痛症患者24例の臨床データも用いた。年齢は27～78(48.7±17.3)歳、男：女=2：22であり、線維筋痛症発症からの経過年数は8カ月から14年であった。今回の症例の慢性疲労症候群合併頻度は30.0%（8/24例）であった。線維筋痛症の診断は米国リウマチ学会線維筋痛症分類基準（1990）を満たすものであった。

慢性疲労症候群の診断基準は旧厚生省改訂基準（1995）、米国CDC（Fukuda 1994）基準、日本疲労学会基準（2007）、およびカナダ症例定義（2003）を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は長崎大学動物実験委員会（IACUC）による許可を受け、長崎大学動物実験指針およ

び疼痛実験に対する国際委員会で定められる方法に準じて実施した。(承認番号：0706130596号)

C. 研究結果

今回の線維筋痛症患者24例の慢性疲労症候群の各種診断基準を満たす頻度は、旧厚生省基準：41.7% (10/24例)、米国CDC基準：91.7% (22/24例)、しかし線維筋痛症を除外すると0% (0/24例)、日本疲労学会基準：41.7% (10/24例)、カナダ基準：75.0% (18/24例)であった。4つの基準をすべて満足するものは37.5% (9/24例)、3つ、2つ、あるいは1つの基準を満足するものは、それぞれ4.2% (1/24例)、33.3% (8/24例)、20.8% (5/24例)、いずれの基準も満足しないものは4.2% (1/24例)であった。旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近く、米国CDC基準は線維筋痛症を除外しなければ基準の満足度は高く、線維筋痛症を除外すれば、24例すべてが基準から外れている。

各診断基準の問題点は旧厚生省基準は除外疾患に線維筋痛症を含めていないことから、基準を満たせば慢性疲労症候群との併発を認めることとなり、発症様式を「主たる症状が数時間から数日の間に出現」と規定しているが、症状クライテリア（症状基準）11項目の一つであり、発症様式は必須ではない。米国CDC基準の発症様式は「新たに明確に発症したもの」と定義しており、急性発症の規定はない。除外病態・疾患については「医学的に説明がつかない」と規定しており、線維筋痛症の取り扱いが明確でない。日本疲労学会指針は除外疾患に含まれず、線維筋痛症との併存を認めているが、発症様式を「新しく発症したものであり、急激に始まった」と規定し、必須項目となっている。カナダ症例定義では線維筋痛症の併存を認め、発症様式は「新規に発症」と規定し、急性発症は必須でない。

D. 考察

今回自験リウマチ専門外来に1ヶ月間に受診した線維筋痛症の連続症例の24例を既存の慢性疲労症候群の各種診断基準を適合度について予備的検討を行ったものである。今回用いた24例の慢性疲労症候群併発頻度は30.0% (8/24例)であったが、発症から受診までの期間8カ月から14年の間の臨床像を慢性疲労症候群の診断基準に当てはめたものであった。各基準で激しい疲労

の出現、発症様式が急性発症と定義するか、新規、新たな出現と規定するか、あるいは急性発症を必須とするか、併存疾患に線維筋痛症を含めることを積極的に記載しているかの2点が基準の適合度を決定する項目であった。他の項目はいずれの基準でも慢性疲労症候群、線維筋痛症いずれにも共通性の高い臨床像であった。今回の予備的検討から線維筋痛症、慢性疲労症候群は機能性身体症候群（Wissely 1999）に含まれることから当然の結果であり、現在の両者の診断基準（分類基準、診断指針、症例定義）は特客観的所見・項目が乏しく、いずれも操作的診断基準であることの限界を物語っており、ある意味では止む得ない結果である。しかし、操作的診断基準作成に当たっては、対照となるdisease controlを十分に吟味し、どのような病態を含めるかがその基準の感度、特異度のために重要である。今回の線維筋痛症、慢性疲労症候群は極めて相互に類似性の高い機能性身体症候群であることから、併存の定義付けは重要な点である。今後、病因・病態解析が進歩し、疾患特異的バイオマーカーが発見・同定され、操作的診断基準から病因・病態に基づいた客観的診断基準の策定が期待される。

さらに最近、線維筋痛症の診断基準が20年ぶりに改訂され、米国リウマチ学会診断予備基準（2010）が提案された。この基準は線維筋痛症の唯一の理学的所見で客観的指標である圧痛点を除外したことが一つの特徴であり、慢性疼痛の身体への拡大度と疼痛以外の身体症状、身体症状、精神症状の組み合わせからなる。したがって、この基準を慢性疲労症候群に適応した場合の過剰診断の可能性が懸念されるが、現在他の厚労省研究班で本邦人での検証が計画されている。

E. 結論

慢性疲労症候群の類似病態である線維筋痛症を操作的診断基準である各種慢性疲労症候群基準の適合性について予備的検討を行った。その結果、各基準で激しい疲労の発症様式（急性、急激な発症）と併存疾患に線維筋痛症を除外するか否かの2点によって両者の合併頻度が大きく影響を受けることが明らかにされた。操作的診断基準の限界であり、今後病因・病態に基づいたバイオマーカーの同定・開発により客観的指

標を取り入れた本研究班の課題である診断基準の策定が期待される。

2. 実用新案登録
なし

F. 健康危険情報

特になし

3. その他
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本美富士：本邦における線維筋痛症の実態と問題点. 日本疲労学会誌 2011；6（2）：65-72.
- 2) 松本美富士：痛風結節の治療. カレントテラピー 2011；29（7）：644.
- 3) 松本美富士：慢性疲労症候群/線維筋痛症. 治療 2011；93臨時増刊号：176-177.

2. 学会発表

- 1) 松本美富士：線維筋痛症の本邦の実態と最近の進歩. 第45回日本ペインクリニック学会レフレッシュャーコース5. 愛媛, 2011.
- 2) 松本美富士, 岡博, 西岡久寿樹：本邦リウマチ医における線維筋痛症診療実態. 第55回日本リウマチ学会総会学術集会, 神戸, 2011.
- 3) 松本美富士：線維筋痛症. 日本神経学会東海北陸教育研修会, 名古屋, 2011.
- 4) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 第21回日本脊椎・関節炎学会教育講演, 岡山, 2011.
- 5) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 第2回城北線維筋痛症研究会特別講演, 東京, 2012.
- 6) 松本美富士：リウマチ性疾患の基礎と臨床. 生体調節機構制御学会第252回定例講習会, 名古屋, 2011.
- 7) 松本美富士：リウマチ白書2010からみたわが国のリウマチ患者の実態. Medical Tribune 医学セミナー「Bone Master Course」, 名古屋, 2011.
- 8) 松本美富士：線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛と機能性リウマチ性疾患. 第1回長崎疼痛フォーラム, 長崎, 2011.

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

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）
（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

労働者の慢性疲労に関する疫学的調査

研究分担者 酒井 一博（財団法人労働科学研究所 所長）

研究要旨

慢性疲労症候群（CFS）の診断には臨床症状を中心とした診断法として、厚生省CFS診断基準（1991）が用いられている。既に20年を経過し、慢性疲労に陥るメカニズムには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きた。本調査研究では、今日的な危険因子の抽出、解明を目的とした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

本研究では、労働者の慢性疲労状況を把握するための質問紙調査において、定量的な設問である労働時間と睡眠時間の長短に主眼をおき、就労状況、生活習慣、疲労に関する意識との関連を探った。最終的には、これらの「目に見えて誰でもわかる」定量的な指標から、慢性疲労状態に関する予防的な判定水準を導出することを目的とする。

B. 研究方法

方式：郵送による紙ベースの調査用紙による回答と、インターネット上で特設サイトを作成して、そのURLをEメール等によって告知し、回答を促すWeb調査の2通りで行った。

郵送配布総数：5400部、Web調査：600件案内配信、回収有効回答数：2665部、回収率：44.4%。

調査期間：2011年2月～5月、震災を含む3月から4月にかけては一般の就労状況も変則的であったことから、調査期間からは除外した。

対象地域：東京・大阪の近在都府県にわたり、就労産業、職務内容のバランスを考慮して配信した。

設問の構成は、大項目3カテゴリ、中項目で47設問、小項目の総数が155項目であった。

分析に際しては、調査回答時期での週あたりの労働時間（所定労働時間、所定外（賃金対象残業）、持帰り仕事・サービス残業（賃金非対象、以下、持・サ労働と略す））と一日の平均的睡眠時間の回答を軸に、性別、年齢等の基本属性のほか、運動の頻度や飲酒・喫煙といった生活習

表1. 回答者の労働時間と睡眠時間

労働時間（週あたり）	平均 (分)	標準 偏差
全体（N=1552）	2718	549
所定労働時間のみ（N=500）	2372	207
所定＋所定外労働時間（N=536）	2806	554
所定＋所定外＋持帰り・サービス（N=290）	3052	673
所定＋持帰り・サービス（N=226）	2845	475
睡眠時間（平日1日あたり）	平均 (分)	標準 偏差
全体（N=1366）	374	55
所定労働時間のみ（N=283）	385	54
所定＋所定外労働時間（N=311）	378	55
所定＋所定外＋持帰り・サービス（N=172）	365	57
所定＋持帰り・サービス（N=141）	361	56

慣属性、疲労・ストレスに対する意識属性ごとの傾向を集計した。また、労働時間・睡眠時間それぞれの平均を基準とした長時間群－短時間群について、疲労に関する自覚症状評価設問(30項目)での回答からそれぞれ因子分析を行った。

すべての参加者に対して、倫理面への配慮として、研究への参加承諾を得てから質問紙回答を実施した。

C. 研究結果

回答者の労働時間と睡眠時間に関する基本的な統計量を表1に示した。なお、この調査における有効回答数は2666部で、労働時間、睡眠時間に関する設問の完答回答数はその約半数であった。

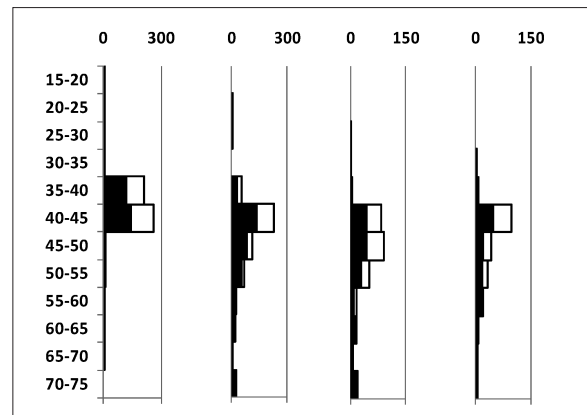
回答者全体での週あたりの平均労働時間は45時間18分で、平均睡眠時間は6時間14分であった。労働時間の内訳を詳細にみると、「所定労働時間のみ」の回答者と所定外、持・サ労働を含む回答者では、「所定労働のみ」の回答が8時間労働を厳守しているのに対し、所定外では1日あたり約1時間半の残業があり、持・サ労働を含む回答者では超過労働が約2時間であった。

睡眠時間は、労働時間との関連でみると、「所定労働時間のみ」の回答者で、最長で約6時間半、最短で約6時間と30分の差が生じていた。

図1には労働時間、図2には睡眠時間の度数分布を示した。週40時間を基準とする「所定労働時間のみ」、月内40時間を目安とする所定外労働時間を加えたパターンでの回答数はほぼ同じで、残業は長時間におよぶほど数を減らしていた。しかし持・サ労働を加えたパターンでは40－45時間の平均時間帯よりも長時間の回答者が増え、割合としては所定、所定外の半分だが、長時間側にシフトした形で、各時間帯で似たような分布であった。

「疲れやだるさ」に関する回答との関連では、長時間側でも疲労－健康群の割合は同数か疲労群が多い傾向が変わらず、労働時間の長短だけに依らない要素が存在することが伺えた。

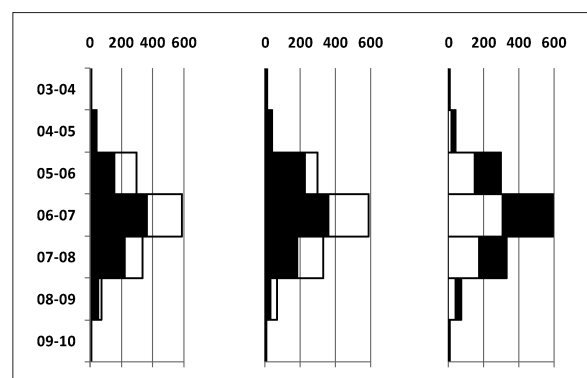
一方、睡眠時間では平均を中心に正規型の分布をしており、疲労とだるさの訴えや快眠の程度ではどの時間帯でも疲労－健康群、快眠－不眠群が同数でみられており、睡眠時間の長短に



左より、「所定 労働時間のみ」、「所定+所定外」、「所定+所定外+持帰り仕事・サービス残業」、「所定+持帰り・サービス」

性別－男性：■、女性：□、縦軸は5時間毎の時間帯区分

図1. 週あたり労働時間（性別）



左：性別－男性：■、女性：□

中：疲労やだるさ－疲れている：■、疲れていない：□

右：快眠の程度－よく眠れた：□、あまりよく眠れなかった：■

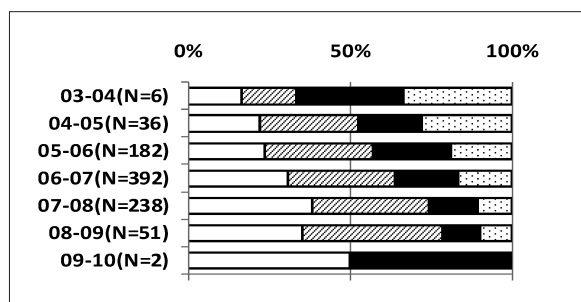
縦軸は1時間毎の時間帯区分

図2. 平日の睡眠時間（性別、疲労、快眠の程度）

依らず疲労が慢性化している様子が伺えた（図2）。

労働時間パターンからみた睡眠時間の割合では、労働時間が延びれば、その分、余暇時間や睡眠時間が圧迫されることになる道理に従い、所定労働時間群と所定外+持・サ労働時間群がきれいに逆傾向で、睡眠時間の長短を分けた（図3）。

図4には、疲労自覚症状の評価設問に関して、



所定：□、所定+所定外：▨、
所定+所定外+持・サ：■、所定+持・サ：▤
図3. 労働時間パターン別にみた睡眠時間

労働時間パターン群、睡眠時間の長短での因子抽出を行い、その因子構成要素項目の順列変動を検討した結果を示した。労働時間については、所定労働時間パターンの長時間群で身体部位不調の因子が上位に変位したほか、短時間群での憤怒の因子が上位に移行した。所定外+持・サ労働パターンでは長時間群で同じく憤怒、身体

部位不調の因子が上位に移行していた。睡眠時間の長短では、大きな違いはないが、身体部位不調の因子が共に下位に移行しているほか、睡眠短時間群で憤怒の因子が上位に変位していた。

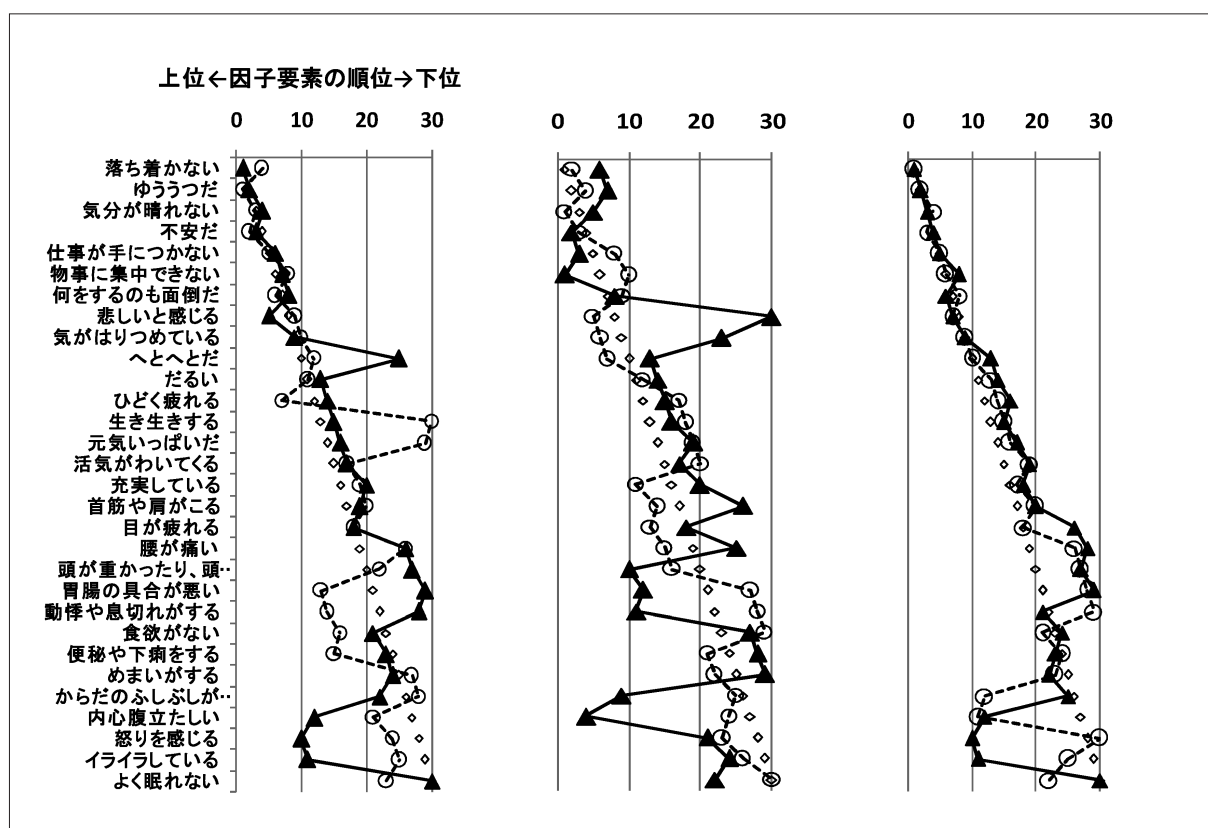
D. 考察

賃金対象外の持・サ労働において睡眠時間を短くする傾向が顕著であった点は注目に値する。

労働時間や睡眠時間は、定量的に計りやすい指標であるが、それぞれ長いなり、短いなりの疲労の要因を別に有していることが伺え、単純にその長短だけでは慢性疲労の原因を特定することは難しい。

E. 結論

労働時間と睡眠時間を同時に捉えた場合、それぞれが、相補的に連動していることは間違いなく、そこに影響しているであろう生活習慣や疲労・ストレスに対する意識属性のパターンと



左：所定労働時間のみ、中：所定+所定外+持帰・サービス

平均時間以上（長時間、リスク高）：▲、平均時間以下：○

右：睡眠時間

平均時間以下（短時間、リスク高）：▲、平均時間以上：○

図4. 労働時間・睡眠時間の長短からみた疲労自覚症状の因子順列の変動

の併用によって、現状の労働時間や睡眠時間の在り方を見直すことは可能であることが伺え、予防的対応のためのチェックポイントの起点としての有用性は高いと言える。

G. 研究発表

酒井一博，松田文子，池上 徹，竹内由利子：質問紙調査結果からみた労働者の慢性疲労要因の構造，日本人間工学会第53回大会，演題提出済み，2012.

池上 徹，酒井一博，松田文子，竹内由利子：労働時間と睡眠時間を指標とした労働者の慢性疲労の判定水準に関する試み，日本人間工学会第53回大会（演題提出済み），2012.

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

運動負荷が酸化ストレスおよび抗酸化能に及ぼす効果に関する研究

研究分担者 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

運動負荷は生体のエネルギー代謝を刺激すると同時に酸化ストレスをもたらすことが知られている。本研究では、運動負荷による血液の酸化ストレスならびに抗酸化能の変化、また心拍、自律神経機能の変化を明らかにする目的で、運動能力が高いことで知られている馬（サラブレッド種など）を用い、血液のd-ROMs（酸化ストレス指標）、BAP（抗酸化能指標）の変化を観察した。その結果、トレッドミル運動によって、115%VO₂max、2分間の強い運動負荷では、d-ROMs値およびBAP値が有意に上昇したが、運動終了30分目ではほぼ運動前のレベルに戻ることが明らかになった。一方、115%VO₂max、30秒走の運動負荷および馬場での軽運動（速歩）では、BAP値が運動直後に軽度上昇する傾向が示されたに留まった。心拍数および自律神経活動（LF、HFパワー）は、運動負荷時に明瞭に上昇し運動負荷の終了とともに速やかに低下した。水素水を2日間飲水摂取後の馬では、運動前、運動直後、運動終了30分目を通じてBAP値が上昇し、d-ROMs/BAPは、運動終了30分目で低下する傾向が示された。これらの結果より、運動負荷量の増大に伴って酸化ストレスおよび抗酸化能が上昇すること、健康な個体では酸化ストレスと抗酸化能のバランスが運動負荷によっても維持されること、また機序は不明であるが、水素水の摂取は弱いながらも抗酸化能を高める方向に作用することが示唆された。

A. 研究目的

スポーツ科学分野では、オーバートレーニングなどの激しい運動負荷は生体に活性酸素（ROS）の増加をもたらすことで、筋肉などの疲労の一原因となり、また疲労からの回復遅延を招くことが知られている。一方、適度な運動負荷は全身のエネルギー代謝を適度に刺激することで心肺機能の向上、免疫力（抗病性）の亢進、抗酸化能の上昇、自律神経バランスの向上など、健康を良好に維持する上で有益に働くものと思われる。本研究では、動物において強度の異なる運動負荷を与えた際の酸化ストレス（d-ROMs）および抗酸化能（BAP）の変化およびその他の生理学的変化を観察することで、これらの運動ストレスおよび疲労回復の指標としての有用性

を検討した。

B. 研究方法

I. 馬の強運動負荷による酸化ストレス、心拍数、血液生化学値の変化

1) 供試動物

馬（サラブレッド、成馬）5頭を用いた。

2) 実験プロトコール

馬専用のトレッドミル（傾斜6%）を用いて、一定の運動負荷を与えた。10分間のウォーミングアップ（1.7m/sec→3.5m/sec→1.7m/sec）の後、115%VO₂maxの強度（走速度11～13.5m/s）で30秒間および2分間の強運動（キャンター）を負荷した。強運動の直前、直後と強運動終了30分後に頸静脈より採血を行った。

3) 血液の活性酸素および抗酸化能測定

上記の採血で得られた血液から血清中の活性酸素・フリーラジカル量 (d-ROMs試験) および抗酸化能を (BAP試験) をフリーラジカル解析装置 (FREE, ウィスマー社) を用いて調べた。d-ROMsは活性酸素やフリーラジカルによる代謝物であるヒドロペルオキシド (R-OOH) 量を測定することで得られる指標である。測定は呈色法に依って、2価鉄および3価鉄を反応させて得られたアルコキシラジカル (R-O[•]) とペルオキシラジカル (R-OO[•]) にN,N-ジエチルパラフェニレンジアミン (クロモゲン基質) を作用させて得られる最終物質 [A-NH2]⁺を測定することで得られる。BAPは、標本中の還元物質 (抗酸化物質) 量を3価鉄 (FeCl³⁺) が2価鉄 (FeCl²⁺) に還元されることを応用して測定される。

4) その他の指標の測定

上記の指標のほかに、心拍数、血液ヘマトクリット値、血糖値、乳酸値、クレアチニンキナーゼおよび酸素消費量を測定した。

II. 馬の軽運動負荷による酸化ストレス・抗酸化能、心拍数、自律神経活動の変化と水素水摂取の効果

馬 (クリオージョ、サラブレッド、セルフランセ) を用いた。特製の水素水生成装置を用いて電気分解法により製造した水素水を厩舎内で2日間自由飲水させた。平均飲水量は25.3L/頭/日であった。水素水は空気に触れると水素分子が発散しやすくなるため、朝飼、夕飼の時刻を中心に常に新鮮な水素水を給与できるようにした。馬の軽運動負荷は、周辺環境が静かな馬場 (約25×35m) を用いて、乗馬経験が豊かな騎乗者の乗馬によって、安静5分→速歩5分→安静5～10分→速歩5分→安静 (30分まで) の順で運動負荷を行った。この間、馬の心電図 (A-B誘導) をテレメトリー法またはデータログ法で記録した。

C. 研究結果

I. 馬の強運動負荷による酸化ストレス・抗酸化能、心拍数の変化と水素水摂取の効果

1) 酸化ストレス・抗酸化能の変化

a. 30秒走

酸化ストレスを表すd-ROMs値 (平均値±標準偏差、U.CARR) は、運動前、運動終了直

後、運動終了後30分目において、それぞれ151±36.8、155±33.6、144±30.5を示したが有意な変化ではなかった。抗酸化能を表すBAP値 (平均値±標準偏差、μmol/L) は、それぞれ2682±89.4、2876±164.2、2596±268.2を示し、運動終了直後は運動終了後30分目に比べて有意 (P<0.05, paired t-test) に高い値を示した。一方、酸化ストレスと抗酸化能の比を表すd-ROMs/BAP値は運動前、運動直後および運動後30分目で一定しており、有意な変化は認められなかった。

b. 2分走

d-ROMs値は、運動前、運動終了直後、運動終了後30分目において、それぞれ153±34.2、178±39.2、155±36.4であり、運動直後は運動前および運動終了後30分目に比べて有意 (P<0.01, paired t-test) に高い値を示した。BAP値は、それぞれ2638±333、3540±258、2949±228を示し、運動直後は運動前および運動終了後30分目に比べて有意 (P<0.01, paired t-test) に高い値を示した。また、運動終了後30分目においてBAP値は低下したものの運動前にくらべて比較的高いレベルを示した。BAP/d-ROMs値は運動前 (18.2) に比べて運動直後 (20.7) および運動終了30分目 (20.0) でやや高い値が示されたが、有意差ではなかった。

2) 心拍数、酸素消費量

30秒走における最高心拍数 (平均値±標準偏差) は184.2±16.7、2分走における最高心拍数は205.8±14.2であった。

30秒走における酸素消費量 (平均値±標準偏差、ml/kg/min) は129.2±14.7、2分走における酸素消費量は159.1±16.7であった。

3) 血液生化学値

各指標における運動前、運動直後、運動終了後30分目の変化 (平均値) を下記に示す。

a. ヘマトクリット値 (%)

30秒走: 42.9→51.8→41.1

2分走: 39.3→59.4→45.1

b. 血糖値 (mg/dl)

30秒走: 103.8→117.5→107.3

2分走: 105.4→125.3→127.1

c. 乳酸値 (mmol/L)

30秒走: 0.65→6.3→2.3

2分走: 0.58→27.5→12.2

d. クレアチニンキナーゼ (IU/L)

2分走：191→214→201

II. 馬の軽運動負荷による酸化ストレス、心拍数、自律神経活動の変化と水素水摂取の効果

1) 酸化ストレス・抗酸化能の変化

d-ROMs値は運動負荷（速歩）によって軽度上昇し、運動終了後30分目には低下する傾向を示したが、これらの変化に有意差はなかった。水素水摂取の影響に関しては、d-ROMs値は運動前、運動直後、運動後30分目を通して水素水摂取後は水素水摂取前に比べてやや高い傾向が示されたが、水素水摂取前後で有意差はなかった。一方、BAP値に関しては運動前、運動直後および運動後30分目のいずれにおいても水素水摂取後は水素水摂取前に比べて有意（ $P<0.05$ ）に高かった（運動前：2746 v.s. 2265、運動直後：3029 v.s. 2532、運動後30分目：3208 v.s. 2451）。

d-ROMs/BAP値は運動前、運動直後および運動後30分目で有意な変化は示されなかったが、運動後30分目において水素水摂取後は摂取前に比べて値が小さくなる傾向が示された（ $P=0.08$ ）。

2) 心拍数、自律神経活動（HRV）の変化

心拍数は運動負荷（速歩）によって増加（運動前38～40bpm、運動中135～140bpm）し、運動負荷後5分目には58～60bpmにまで回復した。これらの心拍数の変化に対する水素水摂取の影響は認められなかった。自律神経活動は運動開始後にLFパワー、HFパワーがいずれも上昇し、運動終了後は低下した。LF/HF比は運動開始直後に上昇したが、その後は低下する傾向を示した。これらの変化に対する水素水摂取の一定した影響は認められなかった。

D. 考察

激しい筋運動は活性酸素やフリーラジカルの大幅な増加をもたらすことで筋細胞の炎症性障害や筋疲労を起こすものと考えられている（Fielding R. A. et al., 1997; Duarte J. A. et al., 1993; Powers S. K. et al., 1999; Sacheck J. M. and Blumberg J. B., 2001; König D. et al., 2001; Close G. L. et al., 2004; Aoi W. et al., 2004）。また、精神的ストレスや精神疾患と活性酸素との関連性に関する研究もなされている（Atanackovic D. et al., 2002; Mahadik S. P. et al., 2001; Zhou F.,

2007; Myint A. M. et al., 2012）。

本研究では、馬への強い運動負荷において、30秒走ではd-ROMsは有意な変化を示さなかった反面、BAPは運動直後に軽度の増加を示した。このことから30秒走では活性酸素およびフリーラジカルの産生が軽度であり、抗酸化能が上昇することによって酸化ストレスの上昇が抑制されているものと思われる。一方、2分走では運動直後のd-ROMsおよびBAPはいずれも有意に上昇した。このことから2分走においては明らかに高い酸化ストレスが生じているものと思われる。d-ROMsは運動後30分目で運動前のレベルに完全に戻ったが、BAPは30分後も運動前の値（2637.7）に比べて比較的高い値（2949.1）が保たれた。このことは強運動下での抗酸化能（BAP）の上昇は運動負荷とほぼ同時に起こり、その効果は運動終了後もしばらく持続することが示唆された。一方、BAP/d-ROMs値は運動直後および運動後30分目では運動前に比べてやや高い値が示されたが有意差ではなかった。このことから健康馬では運動によって酸化ストレスが上昇しても同時に抗酸化能が高まることで、酸化ストレスを緩和するようにバランスが維持されるものと考えられる。

Eaton（1992）のトレッドミルを使った基礎実験結果を参考にすると、馬の全力疾走での30秒走は解糖系による無酸素呼吸の割合が約60%（推定）と比較的多いが、2分走では有酸素呼吸の割合が約80%（推定）にまで高まるものと思われる。本研究では、血中乳酸値の最高が30秒走で6.5mmol/L、2分走で27.5mmol/Lであった。サラブレッドの血中乳酸蓄積開始点（OBLA）の乳酸濃度が約4mmol/Lであることを考慮すると、全力疾走ながら30秒走でのエネルギー（ATP）要求は小さく、反面、2分走ではエネルギー要求が著しく高くなることが示唆される。

本研究において30秒走では、d-ROMs値の明瞭な増加が認められなかった原因として、還元作用を持つ物質の活性上昇によって活性酸素の増加が抑制されていることが考えられる一方、有酸素呼吸による活性酸素の発生量自体がそれほど多くないことが要因である可能性が考えられる。一方、2分走では、有酸素呼吸による活性酸素の発生量が多くなり、そのことがd-ROMs値の増加をもたらすものと推測される。BAP値は

血液中のアルブミン、トランスフェリン、セロプラスミン、ビリルビン、尿酸、還元グルタチオン、カタラーゼなど還元作用を有す物質（電子供与）の全体量を示すと考えられることから、2分走ではこれらの物質のいずれかの動員が大きくなり抗酸化に働くものと考えられる。このような抗酸化作用は運動中のみならず運動後もしばらくは持続することで、生体の細胞、組織を過酸化から保護し、炎症の抑制や組織傷害からの回復を早める意義が存在するものと考えられる。

本研究において馬の軽運動負荷による酸化ストレス測定では、軽運動（5分間の速歩）によってd-ROMs値が軽微に増加したものの有意差はみられなかった。一方、運動直後および運動後30分目でBAP値はd-ROMs値にくらべてやや増加の程度が大きかった。水素水摂取後のBAP値は水素水摂取前にくらべて運動前、運動直後、運動終了後30分目のいずれにおいてもBAP値が有意に高かった。最近行ったサラブレッド5頭を用い一定条件のトレッドミル運動負荷を与えた予備実験においても水素水摂取によってBAP/d-ROMs比が高くなる傾向がみられている。水素水は水素が分子状態で水に溶け込んでいるとされ、その生体作用の詳細は不明であるが何らかの機序によって生体の還元能を高める方向に作用している可能性が示唆される。

馬の心拍数は運動負荷中に明瞭に増加し、運動終了後は速やかに減少した（強運動負荷の場合、5頭のサラブレッドの平均値で運動前76.2bpm、運動終了後30分で82.2bpm）。これらの心拍数変化に対する水素水摂取の効果は認められなかった。また、心拍変動解析による自律神経活動は運動中、LFパワーおよびHFパワーが上昇する傾向が認められた。今回実験に使用された馬はいずれも健康な個体であったため心拍反応や自律神経反応が明瞭であった。しかしながら、馬の場合もヒトのアスリートの場合と同様にオーバートレーニングによる持続的な疲労症状（食欲減退、筋腱損傷、筋疲労回復遅延、安静時高心拍など）が観察されることがあり、そのような馬はトレーニング効果が減退し、競走成績も振るわないことが知られている。そのため、安静時の心拍数や自律神経緊張バランスの測定、また今回の実験で行われたような血液の

酸化ストレスや抗酸化能のモニターを行うことは疲労レベルの把握や回復過程の把握に有意義であると思われる。

E. 結論

本研究では、馬の運動負荷による酸化ストレス、抗酸化能の変化を中心に調べ、また水素水摂取の効果を調べた。その結果、運動強度が高い運動負荷においては、血中の酸化ストレス指標であるd-ROMs値および抗酸化能指標であるBAP値が有意に上昇することが明らかになった。また、水素水摂取は弱いながらも抗酸化能を高める方向に作用する可能性が示唆された。心拍数および自律神経機能に対する水素水の効果は現在のところ不明であった。

F. 研究業績

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
局 博一、遠藤麻衣子、花房真和、真鍋 昇、ウマおよび騎乗者の乗馬運動負荷効果に関する研究～心拍・自律神経・酸化ストレス反応と水素水摂取の影響（中間報告）第4回日本動物介在教育・療学会 2011. 10. 15（東京）。

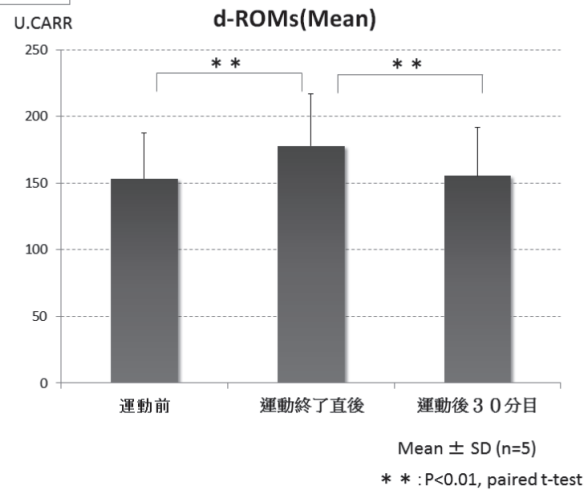
H. 知的所有権の取得状況

1. 特許所得
なし

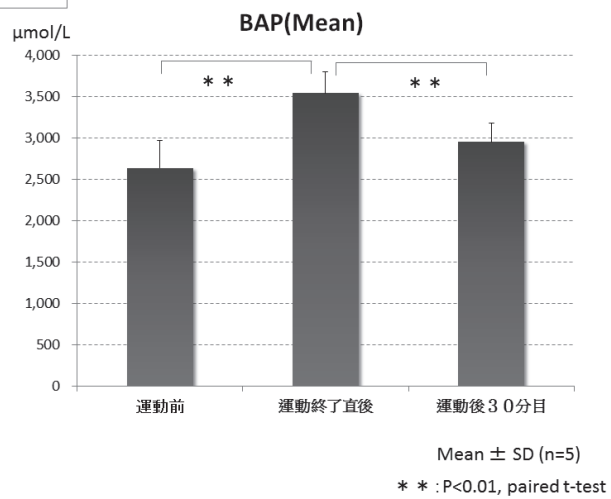
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

2分走



2分走



2分走

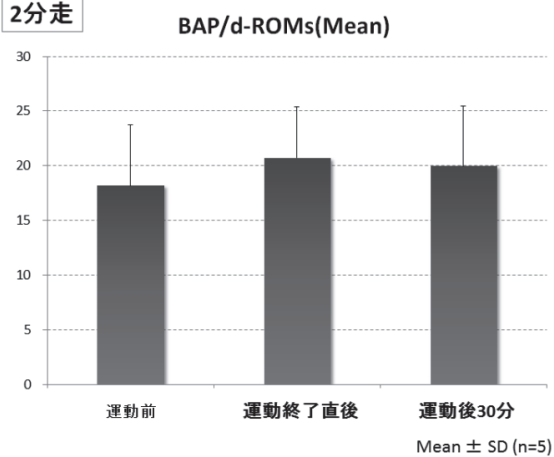


図1. サラブレッドの超最大運動（2分走）における酸化ストレス、抗酸化能の変化

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
Nojima J, Motoki Y, Tsuneoka H, Kuratsune H, Matsui T, Yamamoto M, Yanagihara M, Hinoda Y, Ichihara K.	'Oxidation stress index' as a possible clinical marker for the evaluation of non- Hodgkin lymphoma.	Br J Haematol.	155	528-530	2011
Tanaka M, Mizuno K, Yamaguti K, Kuratsune H, Fujii A, Baba H, Matsuda K, Nishimae A, Takesaka T, Watanabe Y.	Autonomic nervous alterations associated with daily level of fatigue	Behav. Brain. Funct	7(1)	46	2011
Mizuno K, Tanaka M, Yamaguti K, Kajimoto O, Kuratsune H, Watanabe Y	Mental fatigue caused by prolonged cognitive load associated with sympathetic hyperactivity	Behav Brain Funct	7(1)	17	2011
Tanaka M, Shigihara Y, Watanabe Y.	Central inhibition regulates motor output during physical fatigue	Brain Res	1412(20 11)	37-43	2011

Mizuno K, Tanaka M, Fukuda S, Yamano E, Shigihara Y, Imai- Matsumura K, <u>Watanabe Y.</u>	Low visual information- processing speed and attention are predictors of fatigue in elementary and junior high school students	Behav Brain Funct	7(1)	20	2011
Tanaka M, <u>Watanabe Y.</u>	Neural compensation mechanisms to regulate motor output during physical fatigue	Brain Res	1395 (20 11)	46-52	2011
Mizuno K, Tanaka M, Fukuda S, Imai- Matsumura K, <u>Watanabe Y.</u>	Relationship between cognitive functions and prevalence of fatigue in elementary and junior high school students	Brain Dev	33 (6)	470-479	2011
Tsutsumi K, Tanaka M, Shigihara Y, <u>Watanabe, Y</u>	Central regulation of physical fatigue via mirror visual feedback	Eur J Sport Sci			2011
Mizuno K, Tanaka M, Yamaguti K, Kajimoto O, <u>Kuratsune H,</u> <u>Watanabe Y.</u>	Mental fatigue caused by prolonged cognitive load associated with sympathetic hyperactivity.	Behav Brain Funct	7	17	2011

Tanaka M, Mizuno K, Yamaguti K, <u>Kuratsune H</u> , Fujii A, Baba H, Matsuda K, Nishimae A, Takesaka T, <u>Watanabe Y</u> .	Autonomic nervous alterations associated with daily level of fatigue.	Behav Brain Funct	7	46	2011
Mizuno K, Tanaka M, Fukuda S, Yamano E, Shigihara Y, Imai- Matsumura K, <u>Watanabe Y</u> .	Low visual information-processing speed and attention are predictors of fatigue in elementary and junior high school students	Behav Brain Funct	7(1)	20	2011
Yoshihara K, Hiramoto T, Sudo N, <u>Kubo C</u> .	Profile of mood states and stress-related biochemical indices in long-term yoga practitioners.	Biopsychosoc Med	5(1)	6	2011
Furuta RA, Miyazawa T, Sugiyama T, <u>Kuratsune H</u> , 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-	2011
Motoki Y, <u>Nojima J</u> , Yanagihara M, Tsuneoka H, Matsui T, Yamamoto M, Ichihara K.	Anti-phospholipid antibodies contribute to arteriosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus through induction of tissue factor expression and cytokine production from peripheral blood mononuclear cells.	Thromb Res			2011 (in press)

Matsui T, Motoki Y, Inomoto T, Miura D, Kato Y, Hino K, <u>Nojima J</u>	Temperature-related effects of adenosine triphosphate-activated microglia on pro-inflammatory factors	Neurocrit Care			2011 (in press)
Kuratsune D, Tajima S, Koizumi J, Yamaguti K, Sasabe T, Mizuno K, Tanaka M, Okawa N, Mito H, Tsubone H, <u>Watanabe Y</u> , Inoue M, Kuratsune H.	Changes in reaction time, coefficient of variance of reaction time, and autonomic nerve function in the mental fatigue state caused by long-term computerized Kraepelin test workload in healthy volunteers.	World Journal of Neuroscie nce			2011 (in press)
Tanaka M, <u>Watanabe Y</u> .	Supraspinal regulation of physical fatigue	Neurosci. Biobehav. Rev.	36(1)	727-734	2012
Tanaka M, Yamada H, Nakamura T, <u>Watanabe Y</u> .	Effects of pellet stove on recovery from mental fatigue	Med. Sci. Monit			2012 (in press)
Ozawa M, Takahashi K, Akazawa K, Takashima T, Nagata H, Doi H, Hosoya T, Wada Y, Cui Y, Kataoka Y, <u>Watanabe Y</u> .	Positron emission tomography imaging of aromatase in gastric parietal cells using [¹¹ C]vorozole.	J. Nucl. Med			2012 (in press)
Sakudo A, <u>Kuratsune H</u> , Hakariya KatoY, Ikuta K.	Visible and near- infrared spectra collected from the thumbs of patients with chronic fatigue syndrome for diagnosis.	Clinica Chimica Acta			2012 (in press)

倉恒弘彦、 北田友紀、 大川尚子	馬介在療法の科学的効果― 関西福祉科学大学での取り 組みを中心に（特集 馬の 活用―乗馬の楽しみとホー スセラピーに目を向けて）	畜産の研究	65 (1) ,	15-22	2011
倉恒弘彦	疲労とメンタルヘルス	臨床と研究	88 (3)	55-60	2011

