

200935061A

平成21年度厚生労働科学研究
(こころの健康科学研究事業)

報 告 書

主任研究者 倉 恒 弘 彦

(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)

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成 22 年 (2010 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)

II. 分担研究報告

1. 精神作業負荷に伴う疲労の評価法の検証 ----- 16
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学)
2. 慢性疾患における疲労 - 透析患者の疲労に関する研究 - ----- 23
西澤 良記 (大阪市立大学)
3. 慢性疲労患者における唾液の生物学的評価 ----- 25
近藤 一博 (東京慈恵会医科大学)
4. 名古屋大学医学部附属病院総合診療科における慢性疲労を
主訴とする患者診療の体制整備 ----- 33
伴 信太郎 (名古屋大学)
5. 慢性疲労症候群 (CFS) における自律神経異常および深部反射亢進の検討
- 治療効果判定への応用の可能性 - ----- 35
下村 登規夫 (独立行政法人国立病院機構さいがた病院)
6. 心療内科を受診する慢性疲労を訴える患者の診療、客観的なバイオマーカー
を用いた疲労の解析、うつ状態、種々の神経症状に関する研究 ----- 37
久保 千春 (九州大学)
7. 疲労病態における酸化ストレス度評価 ----- 41
野島 順三 (山口大学)
8. 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 ----- 43
渡邊 恭良 (大阪市立大学・理化学研究所)
9. 社会環境や生活習慣における疲労関連・危険因子調査の準備 ----- 45
酒井 一博 (財団法人労働科学研究所)
10. 疲労関連データの統計学的処理 自律神経機能測定の適正化 ----- 48
- 健常者マスをデータを基準として -
小泉 淳一 (横浜国立大学大学院工学研究院)
- 研究成果刊行に関する一覧表 ----- 52

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

（総括）研究報告書

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

精神作業負荷に伴う疲労の評価法の検証

主任研究者	倉恒 弘彦	（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）
分担研究者	西澤 良記	（大阪市立大学医学部教授）
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	伴信 太郎	（名古屋大学医学部教授）
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	久保 千春	（九州大学大学病院病院長）
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	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	酒井 一博	（財団法人労働科学研究所所長）
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）

研究要旨

本研究では、3年間の研究期間内において自律神経機能をはじめとする客観的な疲労マーカーを用いて慢性疲労病態を評価し客観的な診断法を確立することを目指す。さらに、客観的な疲労マーカーを用いた疲労診療の手引きとなる慢性疲労診断指針を作成する。平成21年度は、代表的な疲労診療4施設において慢性疲労症候群（CFS）200名に対して統一された種々の疲労評価法を実施し、客観的な評価系となりうる検査について感度や特異度を明確にするための詳細な研究実施計画書を作成し、年次計画で決められた被験者数に応じた検体の採取や生理学的検査の測定、解析を開始した。そして、以下の研究成果を得た。

1. 精神作業疲労の客観的な指標として「反応時間」、「変動係数」、「LF/HF比」が有用であることを見出した。
2. 788人の透析患者調査にて、高い疲労得点を有する患者において心臓発作（心筋梗塞等）や脳卒中などの心血管イベントのリスクが2倍以上増加していることを確認し、疲労の評価は身体疾患の予後とも深く関わっていることを明らかにした。
3. 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、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を見出した。
4. CFS患者には自律神経異常ならびに中枢神経異常が存在していることを示した。
5. 健常人においてもCFS患者と同様に疲労の程度が大きい程、副交感神経機能が低下し、交感神経が優位な状態となることを見出した。
6. 酸化ストレスの正常値を定めるとともに、女性は男性に比して高いこと、加齢により上昇することを確認した。CFS患者では酸化ストレス値が有意に上昇していることを見出した。
7. 倫理委員会の承認を得て、 $[^{14}\text{C}]$ PK-11195を用いて慢性疲労症候群患者の脳内炎症像を探る研究に着手した。現在、4名の患者の撮像が終了した。

8. 自律神経機能測定とその機能指標計算において、最も合理的な測定方法と計算方法を周波数解析時系列単位の整合、起立試験区域での変動特性値定義について標準化した。
9. 社会環境や生活習慣における疲労関連・危険因子調査を実施するため、労働科学研究所に調査チームを立ち上げ、先行研究レビュー、疫学調査項目の検討、疫学調査手法の検討、働き方の現状と疲労状態についてヒアリング調査を実施した。

A. 研究目的

最近の疲労疫学調査結果では、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%存在し、経済損失は医療費を除いても年間1.2兆円に及んでいる。しかし、現在の疲労診断基準は症状に基づく操作的診断法であり、客観性に欠けるため、医師から信頼されておらず、疲労診療はうまく稼動していない。したがって、数百万人に及ぶ患者が客観的診断法を切望している。

そこで、本研究では3年間の研究期間内において自律神経機能をはじめとする客観的な疲労マーカーを用いて慢性疲労病態を評価し客観的な診断法を確立する。さらに、客観的な疲労マーカーを用いた疲労診療の手引きとなる慢性疲労診断指針を作成し、日本の疲労診療の手引きとなる基準を明確にする。

また、社会環境や生活習慣における疲労関連・危険因子を調査し、今後の厚生行政における疲労予防の方策を策定する

B. 研究方法

我々は、疲労の程度と副交感神経系機能低下には相関がみられ、1つの診断法となりうることを見出してきた。さらに、疲労病態と関連する酸化的ストレス、DNAチップ検査異常、ウィルスの再活性化、アクティグラフによる睡眠覚醒リズム解析などの客観的な疲労評価系を見出してきている。そこで、本研究ではいくつかの評価系を組み合わせることで疲労の全体像を客観的に評価できる診断法を策定する。具体的には、代表的な慢性疲労診療施設である①大阪市立大学疲労クリニカルセンター、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。さらに、慢性疲労は前頭葉を中心とした脳機能障害が深く関わっていることが明らかになってきていることより、ここで明らかになってきた簡易で客観的な疲労バイオマーカーと脳機能異常との関連を、理化学研究所分子イメージング科学センターとの共同研究で明らかにする。最終的には、本研究にて明らかになった簡便で客観的な疲労マーカーを用いた新たな慢性疲労診断指針を作成し、日本の疲労診療の手引きとなる基準を明確にする。

C. 研究結果

1. 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マーカーの感度と特異度を決定し、このバイオマーカーを用いた新たな慢性疲労診断指針を作成するための実施計画書の作成と遂行

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①大阪市立大学疲労クリニカルセンター（120例）、②名古屋大学医学部附属病院総合診療科（30例）、③国立病院機構さいがた病院（60例）、④九州大学病院心療内科（30例）の4施設において約200名に対して統一された種々の疲労評価法を実施し、客観的な評価系となりうる検査について感度や特異度を明確にするための詳細な研究実施計画書を作成し、研究の年次計画で決められた被験者数に応じた検体の採取や生理学的検査の測定を開始した。

（詳細は資料1を参照、研究実施計画書の作成に際しては、福田早苗：大阪市立大学大学院医学研究科COE生体情報解析学、藤井比佐子：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、中富康仁：大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンターの協力を得た）

2. 精神作業負荷に伴う疲労評価法の検証

コンピューター化された一桁の足し算を精神作業負荷課題として行い、精神作業疲労では以下のことが明らかになった。

1. 自覚的な疲労感は、精神作業に伴い増加し、休息により回復した。
2. 解答に必要な所要時間（反応時間）は、精神作業疲労に伴い増加し、休息により回復した。
3. 解答に必要な所要時間のばらつき（変動係数）も、精神作業疲労に伴い増加し、休息により回復した。
4. 相対的な交感神経系の緊張状態（心電図R-R間隔の心拍変動解析により算出したLF（低周波成分：0.04-0.15Hz）/HF（高周波成分0.15-0.40 Hz）の比率は、自覚的な疲労感、反応時間、変動係数と同様に、精神作業に伴い増加し、休息により減少した。

本研究にて作成した精神作業疲労モデルは、極めて簡便に疲労に伴う心身機能の低下状態を評価することが可能であり、サプリメントやドリンク剤など客観的な効果の検証にも応用が可能なものである。

3. 透析患者の疲労に関する研究

788人の透析患者に対し、独自に開発した問診票を用いて疲労度を評価し、これらの患者を26ヵ月間追跡した結果、高い疲労得点を有する患者において、心臓発作（心筋梗塞等）や脳卒中などの心血管イベントのリスクが2倍以上増加していることが確認され、疲労の評価は身体疾患の予後とも深く関わっていることが示された。

4. 慢性疲労患者における唾液の生物学的評価

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）の候補を選択し、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測定と血液中の疲労因子（FF）の測

定という、2つの客観的疲労測定法を得ることが可能となった。

5. 慢性疲労症候群（CFS）における自律神経異常および深部反射亢進の検討—治療効果判定への応用の可能性—

CFS患者では、健常対照者に比較して心拍数が有意に多く、血漿BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）値（CFS：13.9pg/mL、対照者：99.3pg/mL）の有意な上昇を認め軽度の心不全状態が存在すると考えられた。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。CFS患者に自律神経異常ならびに中枢神経異常が存在する可能性は強く示唆されたが、日内変動との関連、重症度や治療による変化などについても検討を要すると考えられた。

6. 客観的なバイオマーカーを用いた疲労の解析、うつ状態、種々の神経症状に関する研究

本研究では、まず健常人における疲労感と自律神経機能との関連および疲労感とその他の身体・精神症状との関連を調査した。健常人男性20名、平均年齢 29.1 ± 6.5 歳を対象とし、座位にて3分間安静後、加速度脈波計を用いて3分間測定し、心拍変動の周波数解析にて低周波成分（LF）や高周波成分（HF）、LF/HFを算出した。また、疲労感、肩こり、頭重感もしくは頭痛、不安な気持ち、憂うつな気持ち、いらいら感の自覚症状をVisual Analogue Scaleを用いて測定した。

その結果、疲労感は交感神経機能（LF/HF）と正の相関があり、副交感神経（lnHF）と負の相関があることがわかった。また、疲労感は肩こりと正の相関が認められた。

今回の研究によって、健常人では慢性疲労症候群患者と同様に疲労の程度が大きい程、副交感神経機能が低下し、交感神経が優位な状態となること、および精神疾患と異なり疲労の程度が大きい程、憂うつや不安が増大する傾向はないことが明らかとなった。

7. 疲労病態における酸化ストレス度評価

慢性疲労症候群（CFS）患者189名と、疲労症状がほとんど見られず一般臨床検査値（血液

検査・生化学検査・尿検査・感染症検査・腫瘍マーカー・内分泌検査)に異常が認められなかった健常人312名を対象に、d-ROMs test/BAP testを用いた酸化ストレス/抗酸化力の評価を行った。健常人312名の血清サンプルを用いて算出した酸化ストレス値の健常人参考値(mean±2SD)は 286.9 ± 100.2 unitであり、女性は男性に比較して有意に高いこと、さらに加齢により酸化ストレス値が上昇することを確認した。一方、抗酸化力値の健常人参考値は $2541 \pm 122 \mu\text{mol/L}$ で、性差および年齢差は認められなかった。CFS患者では健常人に比較して、抗酸化力に有意差は認められなかったが、酸化ストレス値が 338.5 ± 85.6 unitと有意に上昇していた。さらに、CFS患者における酸化ストレス値は疲労の度合いを示すPerformance Statusレベルに相関して上昇していることから、これまでの臨床診断では不可能であった客観的な疲労の定量化が期待できる。

8. 疲労病態の脳機能解析

脳磁図では、「ポケモン効果」として知られた光の間歇的ストロボ効果が脳内で特別な周波数を持つ神経回路と同期し異常興奮を起こす現象を捉え、自律神経機能低下との関連性に研究を進める。一方、PET(ポジトロンCT)では ^{11}C PK-11195を用いて慢性疲労症候群患者の脳内炎症像を探る。

本年度は、脳磁図の研究においては、健常人ボランティア脳では、ストロボライト点滅周波数に固有サイクルの反応が見られ、さらにこの反応は自律神経異常及び質問紙によって評価した疲労の程度と有意な相関を認め、これを慢性疲労・慢性疲労症候群患者で調べていく基盤ができた。

また、PETでは ^{11}C PK-11195を理研研究員(大阪市大研究員を兼務)が大阪市大の核医学検査室で調製し品質管理試験の後、倫理委員会の承認を得て、慢性疲労症候群患者の脳内炎症像を探る研究に着手した。現在、4名の患者の撮像が終了した。

9. 社会環境や生活習慣における疲労関連・危険因子調査の準備

社会環境や生活習慣における疲労関連・危険

因子調査を実施するための準備を進めた。労働科学研究所に調査チームを立ち上げ、文献調査に基づく先行研究レビュー、疫学調査項目の検討、疫学調査手法の検討、などのほか、産業現場において広範囲の業務を取り上げ、働き方の現状と疲労状態についてヒアリング調査を実施した。これらの成果を、次年度の疫学調査に反映させることによって、所期の目的である疲労予防方策の策定に努める。

10. 疲労関連データの統計学的処理 自律神経機能測定の適正化

自律神経機能測定とその機能指標計算において、臨床において最も合理的な測定方法と計算方法を、周波数解析時系列単位の整合、起立試験区域での変動特性値定義について標準化した。また異常判定の基準値を健常人マスのデータの解析から、二つの指標、LF/HFとTPから設定した。TPについては、ポピュレーションバランスを用い、加齢効果を数理モデルにより再現した。

D. 考察

内科での通常の診療においては、患者の訴えや診察時の理学的所見に基づき疾病を推測し、その診断を裏付ける検査所見によって確定診断を行い治療に当たっている。しかし、慢性的な疲労を訴える多くの患者では保険診療で認められている一般臨床検査には異常がみられず、かつ現在の慢性疲労症候群(CFS)の診断基準が症状のみに基づく操作的診断法であることより客観性に欠けているため、CFSの存在自体に疑念を抱いている医師が多いのが現状である。したがって、慢性的な疲労を訴える患者の診療はうまく稼動しておらず、数百万人に及ぶ患者が客観的診断法を切望している。

一般に、体の異常を自覚した患者が医療機関を受診した場合、血液検査や生理学的検査、画像検査などの臨床検査によりその原因となる疾病が明らかになると思われているが、我々がプライマリケアを担っている開業医の協力を得て2180名の外来受診患者を対象(有効回答数1767名、81.1%)に疲労の疫学調査を行ったところ、半年以上の慢性疲労を認める患者が45%みられたが、そのうち医師が疲労の原因となる病気を

特定できていたのはわずか39%であり、残りの32%は過労、29%は原因不明の慢性疲労として診療を受けていた。

したがって、原因が特定できない慢性的な疲労はプライマリケアを担っている医療機関においても対処すべき重要な課題になってきている。

この原因が明らかでない慢性疲労を自覚する多くの患者は、内科では疲労の原因は身体疾患ではなく、精神的な病態に基づく可能性を説明され、精神科/心療内科へ紹介される。しかし、ここでも慢性疲労の原因となる疾病を特定することができないことが多く、立ちくらみや動悸、発汗異常などの自律神経失調症状がみられることより自律神経失調症として治療を受けているがなかなか回復していないのが実情である。

我々は、このような原因が明らかでない慢性疲労がみられる患者を1990年より調査してきたところ、多くの患者では自律神経機能異常とともに、免疫異常、ウイルスの再活性化、内分泌異常、酸化ストレスの増加など、身体のさまざまな異常がみられることを明らかにしてきた。すなわち、この慢性疲労患者では異常がみられないのではなく、保険診療で認められている検血や炎症反応、肝機能などの一般検査に異常がみられないだけであり、少し踏み込んだ検査を行うと異常の存在が明らかになるのである。

さらに、脳機能をポジトロンCT (PET) にて解析したところ、ほぼ全例で前頭葉を中心とした脳機能障害がみられ、特に自律神経系の中樞である前帯状回に異常がみられることより、自律神経機能異常を生じていることが判明している。したがって、PETを用いて脳機能解析を行えば、疲労は診断できる状況にある。しかし、PETを用いて脳機能解析を行うためには特殊な施設で検査を受ける必要があり、かつ健康保健の適用がないため、極めて高額な医療費がかかり、通常の診療でこの検査を行うことは現実的ではない。

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

現在、本研究の年次計画で決められた被験者数に応じた検体の採取や生理学的検査の測定、解析が順調に進められており、平成22年度末にはこれまでに明らかになってきた疲労の客観的な指標となりうると思われる自律神経機能解析、酸化的ストレス、DNAチップ検査異常、ウイルスの再活性化、アクティグラフによる睡眠覚醒リズム解析などのCFSにおける感度と特異度を多施設研究により決定し、日本の診療における客観的な疲労の評価・診断法を発表できると考えている。

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

E. 結論

本研究では、客観的な疲労マーカーを用いて慢性疲労病態を評価し客観的な診断法を確立する。平成21年度は、多施設間で実施する詳細な研究実施計画書を作成し、年次計画で決められた検体の採取や生理学的検査の測定、解析を開始した。また、以下の研究成果を得た。

1. 精神作業疲労の評価において「反応時間」、「変動係数」、「LF/HF比」が客観的な指標として有用である。
2. 疲労の評価は身体疾患の予後とも深く関わっている。
3. 疲労因子 (FF) を同定することに成功、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。
4. 健常人でもCFS患者と同様に疲労の程度が大きい程、副交感神経機能が低下し、交感神経が優位な状態となる。
5. 酸化ストレスの正常値を設定するとともに、CFS患者では酸化ストレス値が有意に上昇していることを確認。
6. $[^{11}\text{C}]$ PK-11195を用いて慢性疲労症候群患者の脳内炎症像を探る研究に着手。
7. 自律神経機能測定とその機能指標計算において、最も合理的な測定方法と計算方法を周波数解析時系列単位の整合、起立試験区域での変動特性値定義について標準化した。

8. 社会環境や生活習慣における疲労関連・危険因子調査を実施するための準備・調査を実施した。

F. 健康危険情報

特になし

資料1.

E&D CF研究計画の詳細

＜研究課題名＞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
(Evaluation & Diagnosis for Chronic Fatigue)

目次

1.	目的	2
2.	試験方法	7
2.1.	試験デザイン	7
2.2.	試験方法	7
2.3.	検査項目	7
2.4.	検査スケジュール	10
2.5.	被験者が守るべき事項	10
3.	インフォームド・コンセントのための手続き	10
4.	各実施医療機関で収集したデータ／検体の回収方法	11
5.	結果の統計解析について	11
6.	研究予定期間	12
7.	研究予定症例数	12
8.	個々の被験者の中止・脱落基準	12
9.	試験の中止、中断	12
10.	研究終了後の資料の保存、利用又は廃棄の方法	12
11.	研究組織	13
11.1.	研究責任者	13
11.2.	実施分担者	13
11.3.	実施医療機関	14
11.4.	中央データセンター	14
11.5.	資料・検体郵送先	14
表1	検査項目概要	15
表2	各施設のルーチン作業	16
図1	体制イメージ図	17

1. 目的

疲労の診療、研究に携わっている専門家が集結し、自律神経機能をはじめとする客観的な疲労マーカーを用いて慢性疲労病態を評価し客観的な診断法を確立する。また、疲労診療の手引きとなる慢性疲労診断指針の作成を行うことを目的とした研究を実施する。

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①大阪市立大学疲労クリニカルセンター（120例）、②名古屋大学医学部附属病院総合診療科（30例）、③国立病院機構さいがた病院（60例）、④九州大学病院心療内科（30例）の4施設において約200名（括弧内は目標症例数）に対して実施し、客観的な評価系となりうる検査について感度や特異度を明確にする。

2. 試験方法

2.1. 試験デザイン

横断的臨床研究

2.2. 試験方法

試験開始前に試験責任医師または試験分担医師は、試験内容を被験者に十分に説明し、試験参加に同意した被験者の背景データを確認するとともに問診を行う。また、後述2.3に示す検査を実施する。

背景データの調査項目は以下のカルテ情報とする。

- a) 同意取得日
- b) 性別
- c) 生年月日
- d) 身長、体重（当日に測定しない場合は、身長・体重はカルテに記載されている中で一番新しいデータを記載）
- e) 発症時期（明確であれば年月を記載、不明確のときはその旨記載）
- f) 診断基準（厚生省、CDC、日本疲労学会、各々の診断基準を満たしたか）
- g) 精神疾患合併の有無（わかれば診断名およびICD-10 F番号1桁を記載）
- h) 現在の喫煙の有無
- i) 服薬およびサプリメント摂取状況
ビタミンC、ビタミンE、CoQ10、カルニチン、向精神病薬（抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬を含む）
- j) 検査時間、検査2時間前からの飲食の有無
- k) 各検査についての実施の有無

2.3. 検査項目

1) 唾液

- a) 唾液アミラーゼ測定：検査値をデータシートの該当欄に記入する。測定方法は取扱説明書を参照のこと。
- b) 唾液中のHHV-6、HHV-7のDNA量からの生物学的評価（解析担当：東京慈恵会医科大学）唾液採取及び保管方法は手順書参照のこと

2) 問診票：“きりつ名人”内の問診票、PSはCSVファイル、それ以外はコピーを大阪市立大学へ郵送。必須項目。

- a) 疲労問診票：主観的疲労感の把握
きりつ名人画面上で評価。手順書参照のこと。
- b) Performance Status(PS)：疲労による社会生活レベルの低下を担当医が0～9段階で評価。きりつ名人画面上で評価。手順書参照のこと。
- c) Chalder Fatigue Scale：主観的疲労感の把握
質問紙（14項目）に疲労感の程度を記入。様式は送付のもの。
- d) 疲労感 Visual Analog Scale(VAS)：主観的疲労感の把握
10cmの線上にバツ印で疲労感の程度を記入。様式は送付のもの。
- e) CES-D：抑うつの把握
質問紙（20項目）に抑うつ症状の頻度を記入。各施設で購入。
参考URL <http://www.saccess55.co.jp/kobetu/detail/ces-d.shtml>

3) きりつ試験：“きりつ名人”を用いた自律神経機能評価（解析担当：横浜国立大学）：CSVファイルを横浜国立大学へ送付。試験方法については“きりつ名人”付属の手順書を参照のこと。

4) 採血：午前9時から11時の間の採取が望ましい（採取時間と飲食の有無をデータシートに記入）検体は指定の内容を山口大学、シスメックス株式会社、東京慈恵会医科大学へ郵送。

- a) DNAチップ解析：遺伝子発現プロファイルによる病態判定（解析担当：シスメックス株式会社）
- b) d-ROM、BAPを用いた酸化ストレス、抗酸化力の評価（解析担当：山口大学）
- c) 自己抗体と疲労との関連解析（DFS抗体）（解析担当：山口大学）
- d) 疲労因子（Fatigue Factor）の評価（解析担当：東京慈恵会医科大学）
 - 血清、血漿をそれぞれ0.5ml×5本：スピッツは各施設研究費で購入・遠心・分注まで担当。血清0.5ml、1本を山口大学へ郵送。ドライアイスで詰めて送付（保存は、-20度もしくは-80度、-80度推奨）残り（血清4本、血漿5本）は各施設で保存
 - RNA用採血管2.5ml×4本：スピッツはシスメックス株式会社が準備。3本をシスメックス株式会社へ、1本を東京慈恵会医科大学へ郵送。ドライアイスで詰めて送付。

注：全体で約20mlの採血が必要です。ご参考までに、大阪市大では翼状針21Gを用いて採血し、18G針に付け替えて分注しております。

種類	必要量	検査項目	送付先
血清 0.5ml×5本		d-ROM、BAP DFS抗体	山口大学へ送付
		新たな検査を 追加する可能性が あるための予備	各施設で保存
血漿 0.5ml×5本		新たな検査を 追加する可能性が あるための予備	各施設で保存
RNA用 2.5ml×4本		DNAチップ解析	シスメックス株 式会社へ送付
		疲労因子（FF）	東京慈恵会医科 大学へ送付

5) 認知課題：CSVファイルを大阪市立大学へ送付

中央データセンターから送付されるプログラム（CD-ROM）をインストールする。（“きりつ名人”と同じパソコンを使用してもよい。）

- a) 単純計算課題（YS-03）（解析担当：大阪市立大学）：計算課題。精神負荷課題。手順書参照のこと。
- b) 二重負荷試験（解析担当：大阪市立大学）：前頭葉負荷試験。手順書参照のこと。

6) アクティグラフを用いた覚醒・睡眠リズムの解析（解析担当：大阪市立大学）：電子データ及び行動記録表を大阪市立大学へ送付

72時間^(注)、0クロッシング法

行動記録表には「機器の脱着、入眠（昼寝を含む）、起床、入浴」を記入

（注）72時間測定するために、アクティグラフの取り外しは記録時刻の関係から3日後の12時（正午）以降にしてください。

★アクティグラフ装着時の注意点

- 落とさない、ぶつけない。
 - 水中に浸かるようなことはしない。入浴や炊事など、その危険がある場合は、その時間帯だけはずしてもらい、はずした時間帯を記録してもらう。
 - 利き腕と反対の手首に装着する。わざと手を振ったりしない。
 - かゆい場合は、ハンカチなどを挟んだ上から装着してもらってよい。
- 装着は、自分が動いていなくても拭くティグラフがぐらぐら揺れるような不安定な状態ではなく、きちんと手首に固定された状態にする。

2.4. 検査スケジュール

測定および観察のスケジュールは以下の表の通りである。

検査は以下の順序で行うことが望ましい。問診票、質問紙票は検査当日が望ましいが検査前後1～2週間程度の誤差はよいものとする。

注：唾液採取（サリベット）において必要量を採取する時間には個人差が大きいため、大阪市大では質問紙や問診票記入時にサリベットを口に含んでいただき採取しております。

		検査日以外	検査日	3日後	所要時間
1. 同意説明、問診		○ *1			約10分
2. 唾液	HHV		○		約5～10分
	アミラーゼ		○		約3分
3. 質問紙 *2	Chalder Fatigue Scale	△	○	△	約2分
	VAS	△	○	△	約1分
	CES-D	△	○	△	約2分
4. きりつ名人	問診票、PS		○		約5分
	自律神経機能検査		○		約15分
5. 認知課題			○		約15分
6. 採血	血清		○		約5分
	血漿		○		
	RNA		○		
7. アクティグラフ			○→→	取り外し *3	約2分

*1 同意説明と同意取得は検査前に完了すること。 *2 質問紙は期間中に一回実施。

*3 12時（正午）以降であること。

2.5. 被験者が守るべき事項

検査2時間前には食事を済ませておく。水の摂取は可。

3. インフォームド・コンセントのための手続き

本研究は、各実施医療機関の倫理委員会にて審議され、承認された研究である。同意説明文書は承認された研究課題の書類を使用し、文書にて同意（複数ある場合にはすべてに同意）を得るものとする。

4. 各実施医療機関で収集したデータ／検体の回収方法

規定のデータ回収時期まで各施設にてデータ／検体を保管し、送付時期にまとめて発送する。発送時には、あらかじめ作成された宛先ラベルを利用して、指定の機関に送付する。

以下、特記事項を示す。

a) データシート：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より各実施施設に必要な部数配布する。各施設で必要情報を記入したシートは、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送付する。

- 患者識別番号：各施設で重複しない番号を付すものとする。（患者IDでも良い。）
- 登録番号は4桁の整数とし、以下のとおり千の位は施設番号で統一する。各実施施設で、1からの連番を振り、各被験者の登録番号とする。

大阪市立大学病院	1001	～	1999
さいがた病院	2001	～	2999
九州大学病院	3001	～	3999
名古屋大学病院	4001	～	4999

注1：登録番号の付与については、各施設に配布する時点で既に施設名と千の位は医薬品・食品効能評価センターにて記入をしているので、3桁の番号を施設担当者にて付与すること。

注2：登録番号の付与に当たっては、必要に応じて各施設にて被験者リストを作成するなど、重複しないように配慮すること。

- データシートに記入する項目は、患者背景（カルテ情報）・唾液アミラーゼである。

b) 質問紙（4種類）、アクティグラフの行動記録表

- 個人情報をもスクして（必要情報は、施設名、患者識別番号／登録番号、患者回答日のみ）、コピーをとり、コピーを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へ送付する。
- CES-Dの質問紙は、2部複写になっているので、2枚目をコピーする。

c) 電子データのファイル名の入力規則

- 4桁の登録番号を入力して患者データを識別できるようにする。

5. 結果の統計解析について

各検査の感度、特異度を決定。多変量解析により各検査の診断へ寄与する重み付けを決定する。

6. 研究予定期間

2009年12月末：目標数の設定はなし（2010年1月班会議での発表のため）

2010年10月：目標数の最終締め切り

2011年3月：目標数以上のデータ締め切り

資料・検体は以下のスケジュールで送付・郵送のこと。

- 1回目 2009年12月末
- 2回目 2010年4月末
- 3回目 2010年10月末 それ以降は適宜送付

7. 研究予定症例数

大阪市立大学120例（60）、国立病院機構さいがた病院60例（20）、

名古屋大学30例（10）、九州大学30例（10）

（括弧内は同一人物に全ての項目を実施する目標症例数）

8. 個々の被験者の中止・脱落基準

試験責任医師または試験分担医師は、以下に示したいずれかに該当する場合、直ちに中止するよう被験者に連絡を取る。

- 1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 試験を継続することが被験者の健康を損なうと判断された場合
- 4) 被験者が試験責任医師または分担医師の指示を守れなかったり、予定通り来院しなかったりした場合
- 5) その他の理由により、試験責任医師が試験を中止することが適当と判断した場合

9. 試験の中止、中断

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 検査機器の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 倫理委員会により、実施計画書の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき。

10. 研究終了後の資料の保存、利用又は廃棄の方法

大阪市立大学病院、九州大学病院、名古屋大学病院、国立病院機構さいがた病院において、収集された資料及び採取された試料は、連結可能匿名化の状態、個人情報のはぞかれた状態で共同研究機関である大学に運ばれ解析される。試料やそれらに由来する産物などは、被験者の同意があれば、各共同研究施設において、研究期間中、冷凍庫に適切な方法で保管され、研究終了後は破棄される。なお、新たな目的に資料（試料）を用いる場合は、改めてその研究計画を倫理委員会に諮り承認を得たうえで利用する。

11. 研究組織（個人情報保護のため、報告書には電話・FAX番号、メールアドレスは記載せず）

11.1. 研究責任者

関西福祉科学大学 健康福祉学部 教授 倉恒弘彦
 （大阪市立大学大学院医学研究科 システム神経科学 客員教授）

担当者：中富康仁（大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学）
 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

11.2. 実施分担者

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	西沢 良記
代謝内分泌病態内科学	講師	小山 英則
代謝内分泌病態内科学	後期研究医	中富 康仁
システム神経科学	学外研究員	山口 浩二
COE生体情報解析学	特任講師	福田 早苗

東京慈恵会医科大学医学研究科・研究対応部門

ウイルス学	教授	近藤 一博
-------	----	-------

名古屋大学医学部大学院医学系研究科

総合診療医学	教授	伴信 太郎
--------	----	-------

独立行政法人国立病院機構

さいがた病院	院長	下村登規夫
--------	----	-------

九州大学病院

	病院長	久保 千春
--	-----	-------

山口大学大学院医学系研究科

生体情報検査学	教授	野島 順三
---------	----	-------

独立行政法人理化学研究所

分子イメージング科学研究センター	センター長	
------------------	-------	--

（大阪市立大学大学院医学研究科 システム神経科学 教授） 渡辺 恭良

財団法人労働科学研究所

労働衛生学

所長

酒井 一博

横浜国立大学大学院

工学研究院

教授

小泉 淳一

シスメックス株式会社

主任研究員

大友 泰裕

子どもの睡眠と発達医療センター

医長

田島 世貴

11.3. 実施医療機関

(1) 大阪市立大学医学部附属病院

倉恒弘彦、山口浩二（担当者・窓口：中富康仁）

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

(2) 名古屋大学医学部附属病院

伴信太郎

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65番地

名古屋大学医学部研究棟1号館1階

(3) 独立行政法人国立病院機構 さいがた病院

下村登規夫

〒949-3193 上越市大潟区犀潟468-1

(4) 九州大学病院

久保千春

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

11.4. 中央データセンター

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

センター長 西沢良記（担当者・窓口 藤井比佐子）

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-2-7

11.5. 資料・検体郵送先（情報保護のため、記載せず）

表1 検査項目概要

検査項目	データ入力	データ取り出し	サンプル処理	送付先	備考	
カルテ情報	○	×	×	大阪市大	各施設で記入、コピーを送付	
唾液	HHV	×	○サリベット 遠心・凍結	慈恵医大	重量測定して、1g未満の場合は再採取	
	アミラーゼ	○	×	大阪市大	ニプロより各施設へ検査機器を提供	
質問紙	Chalder	×	○コピー	大阪市大	コピーを送付	
	VAS	×	○コピー	大阪市大	様式をダウンロード コピーを送付	
	CES-D	×	○コピー	大阪市大	各施設で購入 コピーを送付	
きりつ試験	問診票、PS	×	○	大阪市大	CSVファイルを送付	
	自律神経	×	○	横浜国大	CSVファイルを送付	
認知課題	単純計算 二重負荷	×	○	大阪市大	CSVファイルを送付	
採血	血清	×	×	○スピッツ・サンプル チューブなど準備・ 遠心・分注 0.5ml*5本	山口大学 サンプル チューブ1本、 残りは、各施設 で保存	クール宅急便・ドライアイス詰めて、-80度保存が望ましいが、-20度でも可
	血漿			○スピッツ・サンプル チューブ準備・遠心・ 分注・保存 0.5ml*5本	各施設で保存	-80度保存が望ましいが、-20度でも可
	RNA	×	×	2.5ml*4本	シスメックス 慈恵医大	スピッツはシスメックスが用意
アクティグラフ	×	○ ○コピー	×	大阪市大	72時間 0クロッシング法、電子ファイル 行動記録表のコピー	

図1 体制イメージ図

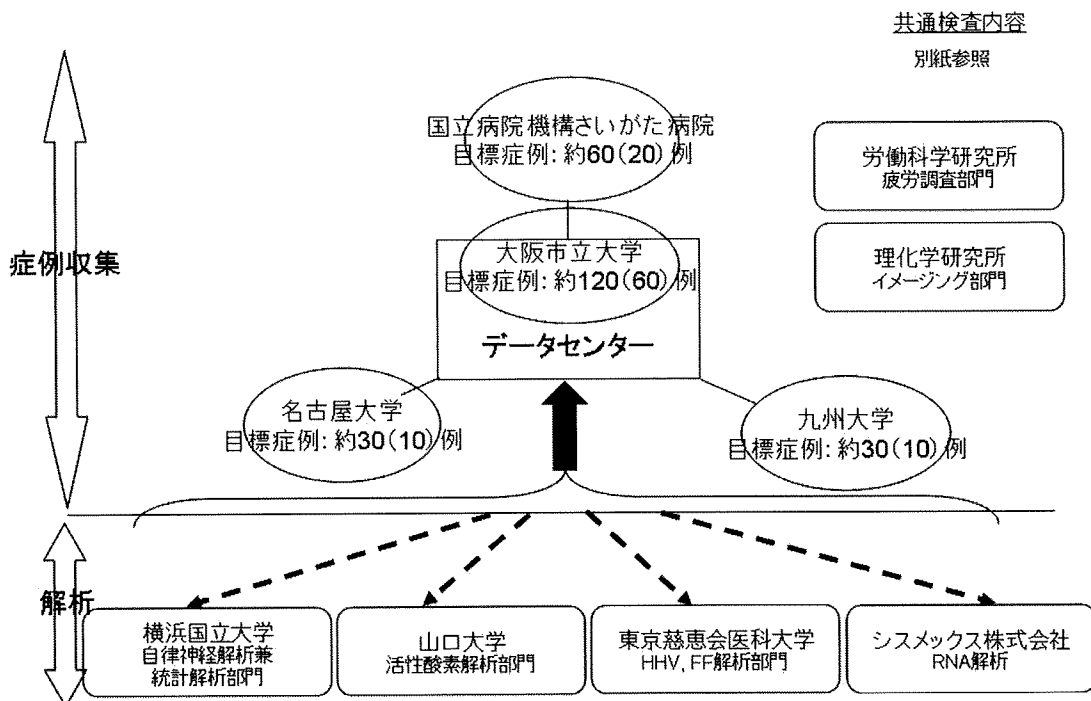


表2 各施設のルーチン作業

項目	小項目	処理	送先	送付 (1回目)	送付 (2回目)	送付 (3回目)
同意書		同意書を取得する (複数ある場合はすべて)	施設で保管			
	HHV	遠心分離→送付時まで-80度保管	慈恵医大 近藤先生 (送付前に連絡を取ること)			
唾液	アミラーゼ	データは表示されるだけで記録されないのので、 データシートに記入	大阪市大評価センター			
	Chalder	コピーをとってコピーを送付	大阪市大評価センター			
	VAS	コピーをとってコピーを送付	大阪市大評価センター			
	CES-D	2部複写の2枚目のコピーをとってコピーを送付	大阪市大評価センター			
	疲労質問票・PS	Csvデータにて取り出し	大阪市大評価センター			
まりつ名人	きりつ試験	Csvデータにて取り出し	横浜国大 小泉先生 (送付前に連絡を取ること)			
	単純計算課題	Csvデータにて取り出し	大阪市大評価センター			
認知課題	二重負荷試験	Csvデータにて取り出し	大阪市大評価センター			
	血清0.5ml×5本	0.5ml×5本に分注する	1本 山口大学 野島先生 (送付前に連絡を取ること) 4本 施設で保管	2009年12月末	2010年4月末	2010年10月末
採血	血漿0.5ml×5本	0.5ml×5本に分注する	施設で保管			
	RNA 2.5ml×4本	2.5ml×4本に分注する	3本 シンメックス 梶@大友氏 (送付前に連絡を取ること) 1本 慈恵医大 近藤先生 (送付前に連絡を取ること)			
アクティグラフ	データ	電子データにて取り出し	大阪市大評価センター			
	行動記録表	コピーをとってコピーを送付	大阪市大評価センター			
データシート	データシート	記入漏れがないことを確認した後、原本を送付	大阪市大評価センター			
	チェックリスト	記入漏れがないことを確認した後、原本を送付	大阪市大評価センター			

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
（分担）研究報告書

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

精神作業負荷に伴う疲労の評価法の検証

- 主任研究者 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）
分担研究者 西澤 良記（大阪市立大学医学部教授）
分担研究者 小泉 淳一（横浜国立大学大学院工学研究院）
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）
- 研究協力者： 田島 世貴（兵庫県立総合リハビリテーションセンター中央病院）
山口 浩二、笹部 哲也、中富 康仁
（大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンター）
倉恒 大輔、井上 正康
（大阪市立大学医学部第1生化学教室）
三戸 秀樹、廣澤 巖夫、大川 尚子、藤原 和美、池上 徹
（関西福祉科学大学健康福祉学部）
局 博一（東京大学大学院農学生命科学研究科）

研究要旨

本研究では、コンピューター化された一桁の足し算を120分間連続で行うことを精神作業負荷課題として検討することにより、精神作業疲労では以下のことが明らかになった。

1. 自覚的な疲労感は、精神作業に伴い増加し、休息により回復した。
2. 解答に必要な所要時間（反応時間）は、精神作業疲労に伴い増加し、休息により回復した。
3. 解答に必要な所要時間のばらつき（変動係数）も、精神作業疲労に伴い増加し、休息により回復した。
4. 相対的な交感神経系の緊張状態（心電図R-R間隔の心拍変動解析により算出したLF（低周波成分：0.04-0.15Hz）/HF（高周波成分0.15-0.40Hz）の比率）は、自覚的な疲労感、反応時間、変動係数と同様に、精神作業に伴い増加し、休息により減少した。

以上より、精神作業疲労では主観的な感覚である疲労感が増強するとともに、客観的な指標として「反応時間」、「変動係数」、「LF/HF比」が増加し、休息にて回復することが判明し、「反応時間」、「変動係数」、「LF/HF比」は精神作業疲労の客観的な指標として有用であることが示された。本研究にて作成した精神作業疲労モデルは、極めて簡便に疲労に伴う心身機能の低下状態を評価知ることが可能であり、サプリメントやドリンク剤など客観的な効果の検証にも応用が可能なものである。

A. 研究目的

疲労は、精神的・肉体的作業や疾病に伴って発生する心身機能の低下状態として定義され、生理的な疲労と病的な疲労に区別されている。

そこで、本研究では精神的作業負荷によって引き起こされる疲労病態を客観的に評価する手法を明らかにすることを目的として、健常者に対して行う精神的作業負荷の課題を検討するとともに、精神作業疲労時にみられる心身機能の低下状態をいくつかの客観的評価手法を用いて評価することを試みた。

B. 研究方法

1. 精神的作業負荷としてのコンピューター化された負荷試験ソフトの作成

クレッペリン試験は、一桁の足し算を一定の時間にどれだけの回数、どれだけの精度で行うことが出来るかを調べる検査であり、個人の能力や性格の特徴を明らかにする適性検査として現在も多くの企業の採用試験のときに実施されている。

我々は、この検査を長時間被験者に行わせた場合には、精神的な負荷に伴う疲労感が増悪し、一定の時間に回答できる回数や精度が低下することに気づき、以前より紙ベースのクレッペリン試験を精神作業負荷の課題として行ってきた。しかし、この評価には試験後に解答用紙を1つ1つ丹念に判定する作業が必要であり、時間と量力を要するものであった。

そこで、笹部、山口らは判定を自動で行えるコンピューター化された脳機能判定ソフトを考案した。これは、コンピューターの画面上部に一桁の数字を2つ表示するとともに、その2つの数字を足し算することを示す数式(+)を数字と数字の間に表示し、回答を画面下部に示した0から9までの10個の数字を選ぶものである(図1)。

このソフトを用いることにより、試験中に行われたすべての回答が何秒間でなされているのかが自動的に計算されるとともに、その回答が正解か否かもすべてコンピューターに記録されており、判定作業を極めて簡素化することが可能となっている。

2. 精神作業負荷に伴う疲労の誘発とその評価

i. 対象者

関西福祉科学大学の学生24名(男性4名、女性20名、19-22歳)を対象として実施した。

ii. 精神作業負荷の内容

今回の実験では、コンピューター化された単純な一桁の足し算を120分間連続で行うことを精神作業負荷とした。

iii. 主観的な疲労感の評価

疲労の評価には、心身機能の低下状態を表す客観的な評価とともに被験者が自覚する疲労感の評価も大切である。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)によると、疲労感の評価にはVisual Analogue Scale(VAS)を用いることが推奨されており、本試験においてもVASによる主観的な疲労感の評価を行った。

iv. 客観的な心身機能の低下状態の評価

今回の検討では、客観的な評価指標として毎回の足し算の回答に要した時間(反応時間)、回答に要した時間のばらつき(変動係数)、精度を調べるとともに、心電図を5分間計測してR-R間隔の心拍変動解析を行ってLF(低周波成分:0.04-0.15Hz)/HF(高周波成分0.15-0.40Hz)の比を算出し、自律神経機能の1つの指数として評価した。

v. 精神作業負荷と上記評価法の実施時期

VASによる主観的な疲労感、ECGによる自律

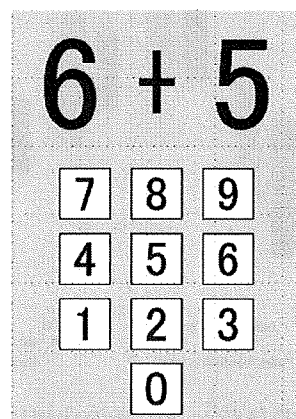


図1. コンピューター化脳機能判定ソフト