

20102708JA

平成22年度厚生労働科学研究

障害者対策総合研究事業
(精神の障害/神経・筋疾患分野)

報告書

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える
患者に対する客観的な疲労診断法の確立と
慢性疲労診断指針の作成

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成23年（2011年）3月

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（精神の障害/神経・筋疾患分野）

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する
客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成 23 年（2011 年）3 月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告

- 自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する
客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成 ----- 1
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)

II. 分担研究報告

1. 慢性疲労症候群患者におけるXMRV (Xenotropic Mouse Leukemia
Virus-related Virus) 感染に関する検討 ----- 8
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
 2. 慢性疲労症候群患者の自律神経機能評価 ----- 10
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
 3. 身体活動量から得られる睡眠指標および活動指標による慢性疲労病態
判別の感度・特異度の検討 ----- 14
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
 4. データセンターの現状と新疲労評価スケールの作成について ----- 19
稲葉 雅章 (大阪市立大学大学院医学研究科)
 5. A病院心療内科を受診する慢性疲労を訴える患者の動向 ----- 23
久保 千春 (九州大学病院)
 6. 名古屋大学医学部附属病院総合診療科における慢性疲労を主訴とする
患者診療 ----- 26
伴 信太郎 (名古屋大学大学院医学系研究科)
 7. 慢性疲労症候群患者に対するPETを用いた脳内炎症の分子イメージング
研究 ----- 29
渡邊 恭良 (理化学研究所分子イメージング科学研究センター)
 8. 種々の疲労状態における酸化ストレス値/抗酸化力値の評価 ----- 31
野島 順三 (山口大学大学院医学系研究科)
 9. 慢性疲労症候群における中枢神経機能：MRSによる検討 ----- 35
下村 登規夫 (国立病院機構さいがた病院)
 10. 検査項目の群間比較、感度・特異度、診断決定木 ----- 37
小泉 淳一 (横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門)
 11. 慢性疲労患者における唾液の生物学的評価 ----- 41
近藤 一博 (東京慈恵会医科大学ウイルス学講座)
 12. 労働者の慢性疲労に関する疫学的調査 ----- 46
酒井 一博 (財団法人労働科学研究所)
 13. ラットにおけるストレス反応のテレメトリー計測 ----- 47
局 博一 (東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻)
- 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 52

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する 客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成

研究代表者 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）
分担研究者 稲葉 雅章（大阪市立大学医学部教授）
分担研究者 久保 千春（九州大学大学病院病院長）
分担研究者 伴 信太郎（名古屋大学医学部教授）
分担研究者 渡辺 恭良（大阪市立大学医学部教授・理化学研究所分子
イメージング科学研究センター、センター長）
分担研究者 野島 順三（山口大学大学院医学系研究科教授）
分担研究者 下村登規夫（独立行政法人国立病院機構さいがた病院病院長）
分担研究者 小泉 淳一（横浜国立大学大学院工学研究院教授）
分担研究者 近藤 一博（東京慈恵会医科大学医学部教授）
分担研究者 酒井 一博（財団法人労働科学研究所所長）
分担研究者 局 博一（東京大学大学院農学生命科学研究科教授）

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

我々は、疲労の程度と副交感神経系機能低下

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

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

C. 研究結果

1. 研究計画の遂行状況

平成22年度までに慢性疲労症候群患者のエントリーは目標症例の60.4%となり、症例収集は計画通り進捗している。平成22年度は、多施設が参加した臨床研究から得られたCFS患者と健常者データに対して、今後の多変量解析等のそれぞれのデータ特性把握のために基礎的統計量の計算とそれらに基づいた t -検定並びにROC曲線等の作成を行った。得られた感度・特異度数値から一般的多変量解析などの変数検査を含め診断法の策定のための骨子となるプログラムが作成されてきており、平成23年度（最終年度）は慢性疲労病態を診断するための客観的な評価法を確立し、疲労診断指針を作成する予定である。

2. CFS患者における自律神経機能評価

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

3. 身体活動量から得られる睡眠指標および活動指標による慢性疲労病態判別の感度・得意度の検討

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

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

4. 心療内科を受診する慢性疲労を訴える患者の動向

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

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

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

5. 総合診療科における慢性疲労を主訴とする患者診療

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

6. CFS患者に対するPETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究

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

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

7. 種々の疲労状態における酸化ストレス値／抗酸化力値の評価

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

8. CFS患者における中枢神経機能：MRSによる検討

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

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

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

9. 慢性疲労患者における唾液の生物学的評価

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

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

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

11. 労働者の慢性疲労に関する疫学的調査

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

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

12. ラットにおけるストレス反応のテレメトリー計測

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

D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

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

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

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

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

F. 健康危険情報

特になし

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する
客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成

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

研究代表者 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）
研究協力者 古田 里佳（大阪府赤十字血液センター 研究部）
宮沢 孝幸（京都大学ウイルス学研究所信号伝達学研究分野准教授）
小柳 義夫（京都大学ウイルス学研究所附属エイズ研究施設教授）

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

対象：

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

方法：

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

赤十字血液センター研究部（古田先生）の3カ所に血液検体を送付して実施した。

C. 研究結果

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

D. 考察

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

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

Retrovirology. 2011 Mar 17 ; 8 : 20.

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する
客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成

慢性疲労症候群患者の自律神経機能評価

代表研究者 倉恒 弘彦
研究協力者 山口 浩二、笹部 哲也

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

した。

B. 研究方法

大阪市立大学医学部附属病院の疲労クリニックに外来通院加療中の者で、厚生省慢性疲労症候群研究班の診断基準にて慢性疲労症候群と診断された20・59歳の患者935名（男性216（255）名、女性350（386）名）について、APG検査を実施した（表1）。比較対照の健常者群としては、特に基礎疾患のない20・59歳の成人で、検査当日に「疲労」を含む体調不良の訴えがなく、且つ検査前日に十分な睡眠を取っている者166名（男性84名、女性82名）についても同様にAPG検査を実施した（表1）。

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

表1. 重症度別、年代別の被験者数

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

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

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

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

C. 研究結果

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

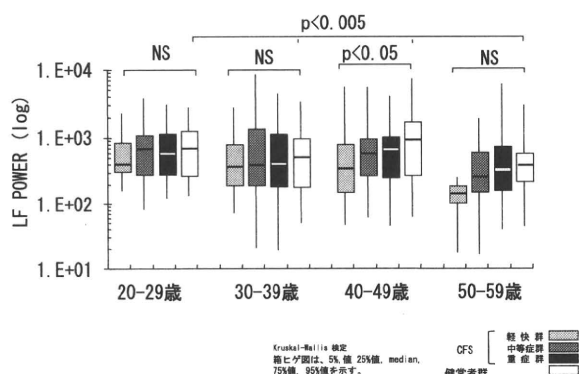


図1. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波帯域パワー値

(VAS値3.7cm) 未満を軽快群、mean+2SD (VAS値3.7cm) 以上でmean+6SD (VAS値6.8cm) 未満を中等症群、mean+6SD (VAS値6.8cm) 以上を重症群の三群に分けた (表1)。これは、軽快群がPSが0から2の日常生活に大きな支障を来していないものに、中等症群がPSが3から7の軽作業は可能で介助は不要なるも通常の社会生活や労働は困難となるものに、重症群がPSが8から9の日常生活に高度の支障を来し、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、a-a間隔のMEMによる周波数解析を行なった。主に交感神経機能を反映する0.15Hz未満の低周波数帯域 (LF) のパワーは、健常者では年齢とともに有意 ($p < 0.005$) に減少していた。年代毎に健常者とCFS群を疲労度別に比較すると、40歳代で疲労度とともにLFパワー値の有意な増加を認めたが、他の年代では疲労度とLFパワー値の間には有意な差を認めなかった (図1)。一方、副交感神経機能を反映する0.15Hz以上の高周波数帯域 (HF) のパワーも健常者では年齢とともに有意 ($p < 0.005$) に減少していたが、年代毎に健常者とCFS群を疲労度別に比較すると、被験者数が他の年代に比較して少なかった50歳代を除いて、20歳代、30歳代、40歳代、いずれも疲労度が増悪する程、HFパワー値の有意な減少を認めた (図2)。

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

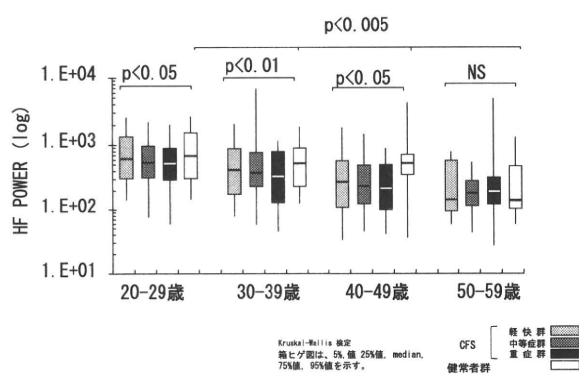


図2. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の高周波帯域パワー値

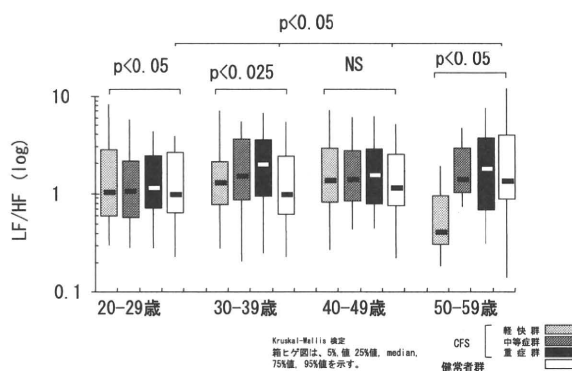


図3. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の LF/HF

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

D. 考察

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

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

る。

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

E. 結論

CFS患者においては、VASで評価した主観的疲労感の程度に応じて、副交感神経機能低下と相対的交感神経系機能亢進を認めた。本研究で検討した手法は、疲労の客観的評価に有用なものであり、しかも、非侵襲的でその場で結果を得ることができる。従って疲労が問題となるあらゆる場面、臨床の現場、過労が問題となる産業衛生・労働の現場、スポーツ医学の現場等で応用が可能な優れた方法である。今後更に感度や特異度を高める為、他の手法と組み合わせた手法について多変量解析を用いて更に検討を進める必要がある。

F. 健康危険情報

加速度脈波のa-a間隔を用いた自律神経機能解析による疲労評価には特段危険性は認められず、非侵襲的な手法であった。

G. 研究発表

1. 論文発表（巻末にまとめて記載）
2. 学会発表
 - 1) 第6回日本疲労学会総会・学術集会（2010年6月25-26日、大阪市）シンポジウムⅢ「疲労の客観的な評価法」「慢性疲労に見る自律神経系失調」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、倉恒 弘彦、西沢良記、渡辺恭良
 - 2) 第8回日本加速度脈波・複雑系研究会（2010年11月21日、大阪市）「加速度脈波にてローレンツプロットを用いた自律神経機能解析」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、

倉恒弘彦、西沢良記、渡辺恭良

3. 書籍等

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 山口浩二、笹部哲也、倉恒弘彦、渡辺恭良
ローレンツプロットによる疲労の評価診断法
(特許出願準備中)

自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する
客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成

身体活動量から得られる睡眠指標および活動指標による 慢性疲労病態判別の感度・特異度の検討

主任研究者 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）

研究協力者 田島 世貴（兵庫県立リハビリテーション中央病院 子どもの睡眠と発達医療センター）

研究要旨

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

A. 研究目的

慢性疲労（Chronic Fatigue, CF）病態は感染症様、膠原病様あるいは睡眠異常等の症状に加えパフォーマンスの低下が特徴であるため、これまでにも身体活動量を指標として睡眠異常と日中のパフォーマンスに関する検討・報告がなされている。我々も、代表的なCF病態である慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome, CFS）患者において、覚醒時平均活動量の低下、居眠り回数の増加、睡眠時間の延長、中途覚醒回数の増加が有意に認められることを報告している^{1,2)}。

1997年にVercoulenらが強い疲労感を特徴と

する2疾患、CFS患者、多発性硬化症（Multiple Sclerosis, MS）患者と健常人の活動量の違いを論じている³⁾。彼らの報告では、CFS患者、MS患者ともに健常人より活動量が明らかに少ないが、自覚的疲労感と活動量の低下がよく相関しているのはCFS患者においてであり、MS患者においては必ずしも疲労感とは相関がなかったことを示した。このことは、アクティグラフはdisabilityを客観的に示しているが、その原因が疲労にあるのか神経変性疾患によるのかを教えるはくれないことを意味する。別の見方をすれば、行動量からみた活動の制限とよく相関する指標は何であるかを検討することによって診断

の補助にもなるといえよう。翌年、Sistoらは、CFS患者に対して運動負荷をおこない、その前後における活動量の変化を検討している。その結果、運動負荷1～4日までは明らかな変化はないものの5～7日まで活動量が減少することを示した⁴⁾。CFS患者においては運動によって筋肉中のATPが健常人よりも急速に減少することが知られている⁵⁾が、疲労病態から運動による急性期の影響だけではなく中～長期にわたる影響もあることが示されたという点でこの研究は興味深い。2000年には、van der WerfらによりCFS患者では全体的に行動量が少ないことを再確認している⁶⁾。さらに、CFS患者の中でも活動量がピークを維持する時間が短く、その後続く休息状態の時間が長い群がみられることを報告しており、そのような活動量の違いによって治療的な介入を検討すべきであると述べている。2002年のOhashiらによる報告では、トレッドミルによる運動負荷の前後でどのような活動量の変化が見られるかが示された⁷⁾。この報告では、自己相関係数から得られたサーカディアンリズムについて論じているが、CFS患者では運動負荷後のサーカディアンリズムが24時間より延長しており生体リズムの異常を引き起こしていることが確認されている。その結果から、CFSの特徴的な症状である“軽度の負荷でも24時間以上遷延する疲労感”と生体リズム異常の間に関係があるのかもしれないと結論づけている。2004年、Tryonらも先行研究と同様、日中の活動量の低下と活動・休息リズムの規則性が低下していることを示した⁸⁾。2005年にはKopらにより、活動量の低下は先行する痛みや疲労感の増悪と関連があるが、活動量の低下に続く症状の変化とは関連がないことが示された⁹⁾。すなわち、主観的な疲労感が活動量の低下を惹起しているという一貫性が示されていると考えられる。

覚醒時平均活動量の低下と居眠り回数増加については、2002年KorszunらがCFSの類縁疾患である線維筋痛症患者のうち、うつを伴わない群と健常者とは覚醒時の活動量に有意な差はないと報告したのに対して¹⁰⁾、我々のデータでCFS患者のうち抑うつなどの精神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や背景の一貫性は、多種多様な環境の変化に対応しなければならない生体にとって必要不可欠なシステムであるが、病的慢性疲労状態によってその柔軟性が失われていることが行動という側面からも示されていることは大変重要な意味を持っていると考えている。我々もDetrended Fluctuation Analysis (DFA) による検討の結果、覚醒時間後3時間の活動量変化に注目すると健常人に比べて慢性疲労症候群患者はフラクタル性が低くなっていることを報告した¹²⁾。

このようにCF病態に伴う客観的指標としての有用性は示されているが、診断における感度・特異度等の検討はほとんどなされていなかった。そこで、本研究では身体活動量から得られる指標を用いてCF病態診断を行う場合の感度と特異度を検討することを目的とする。

B. 研究方法

対象：本研究を分担する各医療機関でCFSと診断された患者129名と、年齢性別をマッチングさせた健常人120名を対象とした。健常人は医師の面談の結果、生活リズムが整っており、現在の疲労感がなく日常生活に支障がない上に、疲



図1. アクティグラフ

労に関わる疾患の既往歴および現病歴がないことを確認し、特にCFS診断基準におけるパフォーマンスステータスが0ないし1のものに限定した。

倫理面への配慮：対象者から本研究を分担する各医療機関の倫理委員会で承認された研究計画に基づき、インフォームドコンセントを得た。

方法：身体活動量は腕時計型加速度計MicroMini（米国AMI社、図1）を非利き手に72時間装着した。2～3Hzの加速度変化を閾値0.01Gで検知し、0をまたぐ回数を数え（Zero crossing method）、毎分の加速度変化回数を記録した。睡眠判定にはCole式を用いた。Coleらの判定式は睡眠ポリグラフと比較して90%前後の精度があり、非侵襲的な簡易検査としては十分な精度と実績がある。

解析：解析ソフトウェアAW2（米国AMI社）を用いて、覚醒時平均活動量（DA）、居眠り回数（Naps）、睡眠時間（TST）、睡眠時平均活動量（NA）、中途覚醒（Aw）、入眠潜時（SL）、睡眠効率（SE）の七つの指標を得た。

これら指標から、三つの異なる線形／非線形の判別分析を行い、それぞれのCF病態診断に関する感度、特異度を求めた。線形の方法論としては線形判別分析、非線形の方法論としてはサポートベクターマシン（SVM）とRandom Forest（RF）を用いた。

C. 研究結果

結果：図2に七つの指標のデータ分布を箱ひげ図で示す。

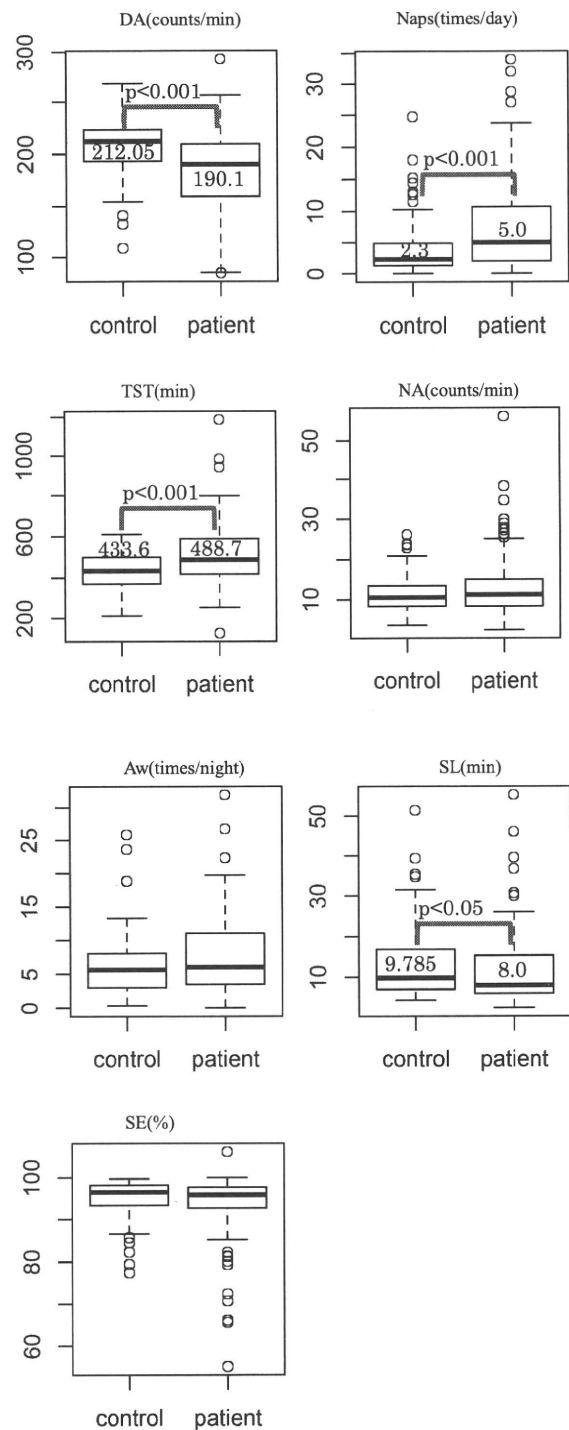


図2. 覚醒時平均活動量（DA）、居眠り回数（Naps）、睡眠時間（TST）、睡眠時平均活動量（NA）、中途覚醒（Aw）、入眠潜時（SL）、睡眠効率（SE）のデータ分布（箱ひげ図）

次に、七つの指標の線形結合が健常人か患者かを判別すると仮定し、線形判別分析を行った。変数の選択はブートストラップ法により変数を選択し、TSTとDA、NAのみが採用された。以下に判別式を示す。

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

(Diag \geq 0; healthy controls, Diag $<$ 0; patients with CFS)

縦軸にDA、横軸にTSTをとりデータ分布を示したものが図3である。

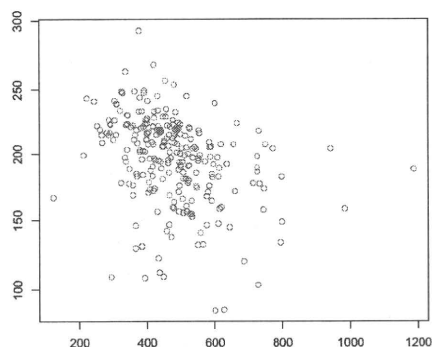


図3. 線形判別分析に基づくデータ分布 (青丸が健常人、赤丸がCFS患者)

この判別式による判別結果を集計したものが表1である。

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

表1より、線形判別分析から得られる感度は66.7%、特異度は64.3%である。

SVMによる判別結果を集計したものが表2である。全てのデータを教師データとして用い、得られたモデルを原データに適応して得られたものを示している。

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

表2より、SVMから得られる感度は81.6%、特異度は68.2%である。

交差検定による予測精度64.6%であった。

RFによる判別結果を集計したものが表3である。ツリー数を20,000として検討を行った場合の予測精度の推移を図4に示す。

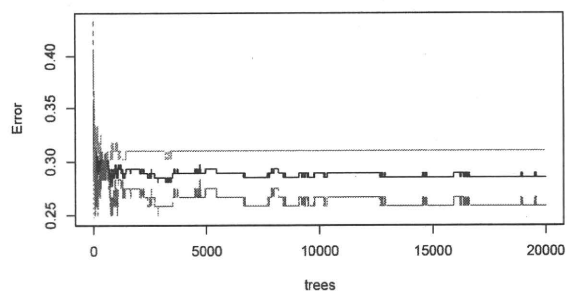


図4. ツリー数による予測エラーの推移 (赤線が健常者の判定エラー、緑線がCFS患者の判定エラー、黒線がOOB)

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	87	40
	CFS患者	33	89

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

モデルに対する因子の寄与度を示す2指標を表4に、それらをプロットしたものを図5に示す。

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

いずれの指標も大きいほどモデルに対する寄与が大きいことを示す。この結果から、7つの指標のうちTST、DAのモデルへの寄与が大きいことが示された。

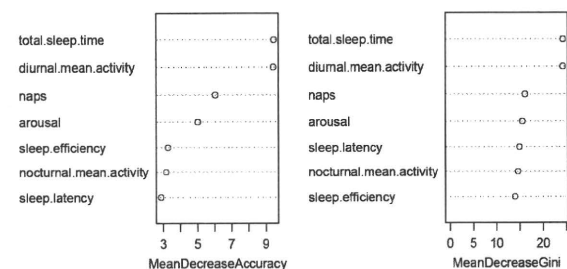


図5. 因子毎の平均予測精度、平均Gini指標減少

D. 考察

線形・非線形の三手法を用いて身体活動量が