

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60～80%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。

三つの判別手法のうち注目したいものはRFである。RFは弁別器としては優れた特性を持つと言われているが、今回の結果も非常にリーズナブルであった。感度>特異度であったが、健常者には健康状態こそ良好ではあっても睡眠状態が不良な者もあり、データだけではCFS患者と区別がつかないことがあるので、今回の結果はそういった特性も抽出しているものと考えられ、良好なモデルであると考えられた。

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。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表（巻末にまとめて記載）
2. 学会発表
 - 疲労病態における睡眠リズム解析：田島世貴 第6回日本疲労学会総会・学術集会、大阪市、2010年6月

引用文献

- 1) 倉恒弘彦：“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。

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

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

分担研究者 稲葉 雅章（大阪市立大学大学院医学研究科）
研究協力者 福田 早苗（大阪市立大学大学院医学研究科）
研究協力者 中富 康仁（大阪市立大学大学院医学研究科）
研究協力者 山口 浩二（大阪市立大学大学院医学研究科）

研究要旨

平成23年度第3四半期までに研究班データセンターに収集した状況と新疲労評価尺度の作成の進捗状況について報告する。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。慢性疲労症候群患者の重症度評価を視野に入れた新疲労評価尺度は、信頼性・妥当性ともに高く、患者と一般対象者との感度・特異度も高かった。

A. 研究目的

【研究1】慢性疲労症候群患者（CFS）のデータを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る。

【研究2】重症度評価に用いるCFS患者の問題に関する評価スケールを完成させる。

B. 研究方法

【研究1】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患者と診断された患者を対象に次の検査項目を実施した。検査項目は、35項目の背景データ（身長、体重、年齢等）と6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。血液検査のうち酸化ストレスマーカーは山口大学にて、FF及びFRは東京慈恵医科大学にて、唾液検査のうちヘルペスウイルスは東京慈恵医科大学にて測定され、その解析結果をデータセットに用いた。DNAチップ解析及びメタボローム解析、

XMRVに関しては、現時点では、検査の特殊性などを考慮して、データセットには加えられなかったが、今後の研究発展次第では、データセットに加わる可能性がある。

【研究2】日常生活行動が疲労による障害程度を測定する質問票として、現在までPerformance Status (PS) が用いられていたが、自己申告によるPSは、疲労による障害程度より、むしろその日に感じる疲労感に左右されやすい性質をもつなどといった弱点が指摘されている。新評価尺度は、次の段階を経て作成された。慢性疲労の専門家を対象にしたアンケートと、患者からの自由記述形式のアンケート調査に基づき、項目を絞り込んだ。その後、予備調査を実施した。予備調査では、再現性を検討するため、10日あけて2回同一対象者に予備調査用アンケートを実施した。結果、再現率は94%と高く、信頼性を示すクロンバックの α 係数も0.97と高値を示した。そこで、本アンケートに組み込まれた評価スケールを暫定的に疲労の重症度評価質問票として、患者47名と一般コントロール47名を対象とし実施し、他の検査項目との対応、既存の質問票との対応を検討するとともに、感度・特異度を計算した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会に関しては、各施設、大阪市立大学で承認されたものに準じた書類により、各施設で承認を受け実施している（下記に倫理委員会書類一覧を示す）。

| 倫理委員会書類一覧 | | |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 施設名 | タイトル | 承認番号 |
| 大阪市立大学 | 慢性疲労の診断技術に関する研究 | 1497 |
| 大阪市立大学 | アンケート調査および唾液・血液・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 | 1496 |
| 大阪市立大学 | 慢性疲労の罹患リスクの同定、ならびに診断・治療技術の開発 | 1498 |
| 横浜国立大学 | 慢性疲労の診断技術に関する研究 | 2(横浜国大) |
| 名古屋大学 | 慢性疲労を訴える患者を対象とした疲労診断法と集学的治療法確立のための研究(1)-慢性的な疲労を訴える患者の診断的研究- | 963 |
| 九州大学 | 慢性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日本における慢性疲労診断指針の作成 | 21066(九州大学) |
| 山口大学 | 山口大学医学部(保健学科)倫理委員会では、山口大学病院の患者を対象としていないことから、利益相反の審査のみで、臨床研究等の申請はせず。 検体が送られてくる病院(大学)側の倫理委員会で承認されているは大丈夫との判断である。また、検体を測定することに関しては、研究代表者 | |
| 理化学研究所 | メタボローム解析等による慢性疲労のバイオマーカーの探索および病因・病態の解明に関する研究 | KOBE-IRB-10-04 |
| シスメックス株式会社 | 慢性疲労の罹患リスクの同定、ならびに診断・治療技術の開発 | 2006-01 |
| 総合リハビリテーションセンター-中央病院診療部 | 慢性疲労の診断技術の開発に関する研究 | 1005 |
| 国立病院機構さいがた病院 | 慢性疲労の診断技術の開発に関する研究 | 10-12 |

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、他機関で同様を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

【研究1】 現在までにエントリーしたデータは、大阪市立大学108例、九州大学10例、名古屋大学7例、国立病院機構さいがた病院20例である。目標症例は、総数240例であるので、平成23年1月14日現在、60.4%を達成している。次年度は、7月末をメ切にエントリーを終了し、最終的目標である慢性疲労診断指針を確立する。

【研究2】 解析対象者は、CFS、一般コントロールともに男女比は、17:30であった。平均年齢もCFS (37.8±8.88歳)、一般コントロール (37.6±9.79歳) と両群に差は認められなかった。一般コントロールで、旧のPS2及び4をつけている対象者とCFSでPS2及び4をつけている対象者の重症度評価質問票を比較したところ、一般コントロールは、重症度には問題がないにもかかわらず、PSを高くつける傾向が認められた。他の質問票、特に疲労感を表すVisual analogue scale (VAS) との関係は、下記表に示す通り、CFSで

も一般コントロールでも、重症度得点には影響を及ぼさなかった。従って、その日の疲労感の影響は少なく、重症度段階とのみ関連しており、コントロールでは、疲労感に関わらず得点が高いことが明らかとなった。

| CFS | FP | FPindex | Chalder11 | VAS |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | Chalder11 | r=0.67 P<0.001 | r=0.66 P<0.001 | |
| VAS | r=0.22 P=0.14 | r=0.30 P=0.04 | r=0.52 P<0.001 | |
| CES-D | r=0.46 P=0.001 | r=0.43 P=0.003 | r=0.61 P<0.001 | r=0.26 P=0.06 |
| PS | r=0.56 P<0.001 | r=0.55 P<0.001 | r=0.47 P<0.001 | r=0.22 P=0.13 |

| コントロール | FP | FPindex | Chalder11 | VAS |
|--------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | Chalder11 | r=0.36 P=0.01 | r=0.33 P=0.02 | |
| VAS | r=0.20 P=0.20 | r=0.15 P=0.34 | r=0.75 P<0.001 | |
| CES-D | r=0.19 P=0.19 | r=0.13 P=0.37 | r=0.63 P<0.001 | r=0.55 P<0.001 |
| PS | r=0.16 P=0.31 | r=0.11 P=0.50 | r=0.52 P<0.001 | r=0.53 P<0.001 |

Spearman相関

客観的指標との関連は、例数が少ないことから、まだ最終結論に至るのは難しかったため、次年度の症例収集後に結果を報告する。

感度・特異度に関しては、IHPSの感度・特異度に匹敵する値が、重症度評価質問票で得られた (IHPS: 感度93.6%特異度97.9%、重症度評価質問票: 感度93.6%特異度91.5%)。他の質問票、Chalderらの疲労質問票や、VASでは、感度・特異度が、それぞれ89.4%・85.1%、76.6%・80.9%であり、いずれも本重症度評価質問票を下回った。

次年度は、他の類似疾患での本質問票の実施、重症度が高い人で困難な行動の把握などを通じ、本質問票の有効活用方法を検討する予定にしている。

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. Fukuda S., Kuratsune H., Tajima S., Takashima S., Yamagutchi K., Nsizawa Y., Watanabe Y. Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined by

- the Temperament and Character Inventory. *Comr Psychiatry* 51 (1) : 78-85, 2010.
2. Koyama H., Fukuda S., Shoji T., Inaba M., Tsujimoto Y., Tabata T., Okuno S., Yamakawa T., Okada S., Okamura M., Kuratsune H., Fujii H., Hirayama Y., Watanabe Y., Nishizawa Y. Fatigue is a predictor for cardiovascular outcomes in patients undergoing hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrology* 5 (4) : 659-66, 2010
 3. Fukuda S., Hashimoto R., Ohi K., Yamaguti K., Nakatomi Y., Yasuda Y., Kamino K., Takeda M., Tajima S., Kuratsune H., Nishizawa Y., Watanabe Y. A functional polymorphism in the Disrupted-in schizophrennia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome. *Life Sciences* 86 (19-20) : 722-725, 2010
 4. 倉恒弘彦、中富康仁、神楽美香、田島世貴、山口浩二、松井徳造、西沢良記. 慢性疲労症候群患者に対する1日2回服用タイプの補中益気湯の治療効果 *Progress in Medicine* 30 (2) : 505-510, 2010
 5. 田島世貴、山口浩二、倉恒弘彦. 生理学的バイオマーカーによる疲労の計測 アンチ・エイジング医学 - 日本抗加齢医学会雑誌 6 (3) : 329-334, 2010
2. 学会発表
 1. 片岡洋祐、金 光華、山野恵美、田島世貴、中富康仁、倉恒弘彦、渡邊恭良、合田亘人、岩井一宏、曾我朋義. 疲労モデル動物および慢性疲労症候群患者を対象としたメタボローム解析 (シンポジウム1) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
 2. 吉田雄一郎、小林雅樹、田島世貴、中富康仁、山口浩二、六反一仁、渡邊恭良、大友泰裕、倉恒弘彦. DNAチップによる慢性疲労症候群の診断法の開発 (シンポジウム1) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
 3. 田島世貴、山口浩二、中富康仁、倉恒弘彦. 疲労病態における睡眠リズム解析 シンポジウム3) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
 4. 山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、倉恒弘彦、西沢良記、渡邊恭良. 慢性疲労に見る自律神経系失調 (シンポジウム3) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
 5. 松井徳造、松田泰範、片岡浩平、深田亮介、福田早苗、倉恒弘彦、田島世貴、山口浩二、計屋由希子、切池信夫. CFS患者の転帰に及ぼす併存する精神障害の影響について 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
 6. 中富康仁、水野 敬、和田康弘、田中雅彰、高橋和弘、田沢周作、重松 誠、尾上嘉代、嶋原良仁、石井 聡、小山英則、松井徳造、片岡洋祐、川邊讓治、山口浩二、塩見 進、西沢良記、倉恒弘彦、渡邊恭良. 慢性疲労症候群における脳内免疫異常に対するPET研究：第1報 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
 7. 田島世貴、山口浩二、中富康仁、倉恒弘彦. 10項目質問表による慢性疲労症候群スクリーニング評価の試み 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
 8. 田宮久詩、小林裕美、柳原茂人、鶴田大輔、水野信之、石井正光、野島順三、中富康仁、山口浩二、倉恒弘彦. アトピー性皮膚炎患者における疲労調査 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
 9. 笹部哲也、福田早苗、山口浩二、中富康仁、神楽美香、倉恒弘彦、渡邊恭良. 芳香物質が自律神経に与える影響について - 慢性疲労症候群患者と健常者の比較 - 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)
 10. 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回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪) 第6回日本疲労学会総会・学術集会 2010年6月24-26日 (大阪)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
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

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

分担研究者 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 金光 芳郎（九州大学病院心療内科助教）

研究要旨

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。

A. 研究目的

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）患者の患者動向を調査し、慢性疲労を訴える患者に対する心療内科医の果たす役割を検討した。

B. 研究方法

平成20年度にA病院心療内科を受診した新患外来の総数および診断名別の患者の割合を調査した。また、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、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。

C. 研究結果

平成20年度にA病院心療内科を受診した新患患者の診断名別の患者の割合を図1に示す（新患外来患者の総数は、1,037名）。気分障害、不安障害、摂食障害および身体表現性障害患者の占める割合は、10%～20%であったが、CFS患者の占める割合は、1.9%であった。

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）患者の割合を図2に示す。新患の外来患者の総数に占めるCFS（疑いを含む）患者数およびその割合は、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）患者数およびその割合を図3に示す。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。

D. 考察

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、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と考えられた。

心療内科では、様々な疾患の発症と経過に関する要因（心理社会的要因を含む）として、準備因子（これらの要因では疾患を発症させるまでの心身の変化を起ささないが、これらの要因に加えて何らかの要因が加われば、疾患を発症すると推察される因子）、誘発因子（準備因子が存在した状態で、疾患を発症させるだけの心身の変化を引き起こす因子）、持続因子（発症した疾患を持続させる因子）および増悪因子（発症した疾患を増悪させる因子）を推察して病態の評価を行っている。CFS（疑いを含む）患者に対しても私たち心療内

科医は、これらの因子を推察しながら、心身の病態を把握して診療を行っている。

例えば、ストレスによる緊張状態の持続は疲労や倦怠感をもたらし、これらが長引くと免疫系などの防御機構が低下する。また、疲労に対する感受性は身体の疲労度や睡眠不足のほかに、うつ状態や不安による精神的なこだわりなどの精神状態によっても異なってくる。これらの要因が準備因子となり、感冒などの上気道炎が発症因子となる場合がある。さらに、家族などの周囲の人が理解してもらえないことが持続因子になっていたり、症状が持続することで治らないのではないかと抑うつや不安が出現することが増悪因子になったりする。

一方、抑うつや不安を併発しているとCFSの治療が困難になることが報告されている。CFSにおいて精神疾患の併存率は60～70%と報告され⁽¹⁾、CFS患者において大うつ病性障害の併存率は15～44%、不安障害の併存率は20%前後と報告されている⁽²⁾。以前の我々の報告ではA病院においてCFS（疑いを含む）患者の中でうつ病や不安障害などの精神疾患が診断された割合は75%にも上ることを報告した⁽³⁾。これらの報告と今回の調査より、難治性のCFS（疑いを含む）患者や精神疾患を併発したCFS（疑いを含む）患者の多くが心療内科を受診していると考えられ、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と考えられた。

以上のように疲労を主訴として心療内科を受診する患者の多くは、精神疾患を併発していることが多く、多くの医療機関を受診していたり、医療不信を抱いていたりとその背景には多様な心理社会的背景が認められることが少なくない。特に、疲労が持続している慢性疲労を訴える患者は一般内科での治療では改善せずに紹介されてくる場合が多いため、疲労に関わると推察される準備因子、誘発因子、持続因子および増悪因子を含めた病態を考慮して治療を行うことが重要であると思われる。また、ストレスや疲労に対するよりよい回復方法や対処法を探っていくことは、これらの慢性疲労を訴える疾患の発症や持続・増悪を防止する意味でも重要である。

最近の報告では、成育歴における幼少時期の虐待やネグレクトが、精神疾患だけでなくCFSの発症の危険因子となることが報告されてい

る⁽⁴⁾。そのため、誘発因子や持続・増悪因子だけでなく準備因子も含めて心身の病態を把握し、それに応じた治療戦略を提供することが、私たち心療内科医の専門分野であり、難治性の慢性疲労を訴える疾患に対する有効な治療法を見つけ出す手助けになると思われる。

E. 結論

心療内科を受診する人たちの中には、慢性疲労を訴える疾患の患者が一定の割合で含まれ、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。

【参考文献】

- 1) 志水 彰, 他. 厚生省特別研究事業・慢性疲労症候群の治療に関する研究. 平成7年度研究業績報告書, 72-75, 1996.
- 2) 岩瀬真生, 志水 彰: 慢性疲労症候群の精神医学的側面. 医学の歩み, 204: 392-397, 2003.
- 3) 久保千春, 吉原一文. ストレス関連疾患と慢性疲労症候群. 医学の歩み, 228巻, 6号, 2009.
- 4) Heim C, Wagner D, Maloney E, Papanicolaou DA, Solomon L, Jones JF, Unger ER, Reeves WC. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. Arch Gen Psychiatry, 63: 1258-1266, 2006.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

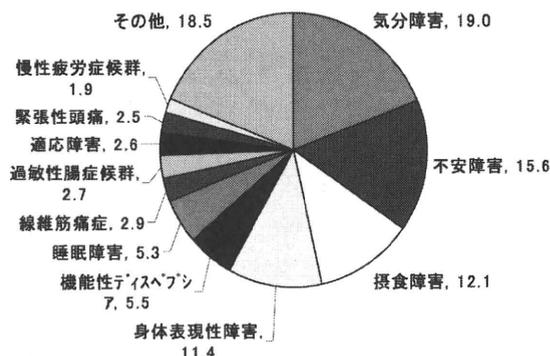


図1. 平成20年度にA病院心療内科を受診した新患患者の診断名(疑い病名を含む)別の患者の割合(診断名の後の数字は、全体に占める割合(%))を示す

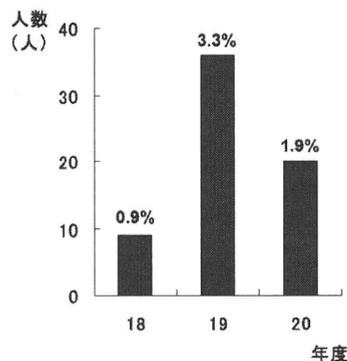


図2. 平成18年度から平成20年度までにA病院心療内科を受診した新患の外来患者の総数に占めるCFS(疑いを含む)患者数およびその割合

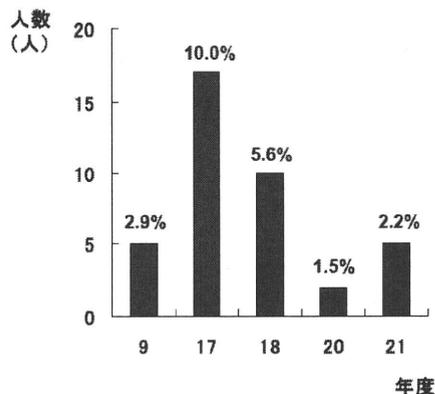


図3. 平成9年度、17-18年度、20-21年度のA病院心療内科の入院患者総数に占めるCFS(疑いを含む)患者数およびその割合

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

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

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（名古屋大学医学部附属病院総合診療科）

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 田中 愛（臨床心理士、大学院修了者）

研究要旨

研究要旨：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。

結果：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。今後はさらに治療効果データの集積を行い、データの解釈と解析を進める予定である。

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、病脳期間は年余に渡り、一様ではない病因によると思われる、未だ客観的な診断法、確実な治療法は確立されていない。

2009年までの研究では、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である。

われわれは、これまでCFS患者に対して漢方薬を用いた治療法で、ある程度満足すべき結果を得ているが、漢方薬を用いた治療法では改善しない患者さんもあることを経験してきた。

本年度は、漢方薬を用いた治療法では改善しない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を確立し、その治療効果についてパイロット的に検討を開始した。

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）
- コンサルタント精神科医：近藤三男（こんどうメンタルクリニック）

C. 研究結果

- ① 漢方治療に関しては、CFS患者22人（CFS17人、“CFS+二次的精神疾患患者”5人）を対象として、治療効果をさらに詳細に検討した。PS（performance status）スコアによる検討では、著明改善（PSレベル4段階以上の改善（症状消失も含む））27%、改善（PSレベル2-3段階の改善）41%であった。WHO-QOL26健康調査票を用いたQOLの評価では、「総合QOL」、「身体的領域」、「全般的な生活の質」において有意な改善がみられたが、「心理的領域」、「社会的関係」、「環境の領域」での改善に有意差は見られなかった。この領域の改善に認知行動療法の有用性が期待できると考えられた。
- ② 「慢性疲労症候群のための認知行動療法」に関しては、CFS患者7名を対象に導入した。「慢性疲労症候群のための認知行動療法」において我々は、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これまでの結果からは示唆される。

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ていなかった。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。今後は対象患者の人数を増やし、治療効果データの集積を行い、データの解釈と解析を進める。それらの結果をもとに、認知・行動を意識化できない患者へのプログラムも含めて、プログラムの改編、パッケージ化の作業を行う予定である。

D. 考察

名古屋大学医学部附属病院総合診療科には、「6ヶ月以上の慢性的な疲労を訴える患者」が訪れるが、その病態は概ね約40%がCFSで、約40%が精神疾患、約5%が身体疾患で、残りは病態が特定困難で経過観察が必要な疾患と分類される。

治療戦略としては、まず病態分類は確実にを行い、病態が明らかな精神疾患や身体疾患をまずそれぞれに適した治療の軌道に乗せることが必要である。CFSの患者さんに対しては、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。日本ならではの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。

研究班では、病態についての探索を進める一方で、病因不明の現段階での最善の患者サポート方法を構築することも重要な役目である。われわれは、引き続きCFSまたは病態不明の慢性疲労の患者さんに対する治療について検討を続けていく必要があると考えている。

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に対しては「漢方薬を用いた治療法」と「認知行動療法」を組み合わせた治療戦略を検討している。この戦略はfeasibilityのあるものになる可能性がある。

F. 研究発表

藤江里衣子、田中愛、胡曉晨、西城卓也、伴信太郎：CFS患者のための認知行動療法に関する

検討. 第6回日本疲労学会. 2010年6月26日. 大阪.

G. 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

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

分担研究者 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長）

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った。

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

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を用いて慢性疲労症候群患者の脳内炎症像を探る。

（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ている。

C. 研究結果

^{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を進めている。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、健常者に比し慢性疲労症候群患者は左視床の ^{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、慢性疲労症候群の左視床において炎症反応があることが示唆された。来年度、さらに数名の健常者と患者をリクルートし、最終的な結論に導く。また、健常者と慢性疲労症候群のこれまで調べてきたセロトニン神経系の異常についてのPET結果などとの照合を行っていく。

さらに、脳内炎症と同時に脳内グルコース取込量を ^{18}F FDGを用いて評価するとともに、MRIでの脳形態解析を行い、いずれも脳内炎症との関連を調べていく。

D. 考察

（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）

E. 研究発表

- 論文発表
該当なし。
- 学会発表
2-1. Mizuno, K., Takahashi, K., Tominaga, K., Tsumoto, C., Ataka, S., Watanabe, Y.: Evaluation of serotonin dynamics in the brain of functional somatic syndrome using

positron emission tomography. The 2010 World Molecular Imaging Congress (WMIC), Kyoto, Japan, September 9th, 2010. (poster presentation)

- 2-2. 中富康仁、水野 敬、和田康弘、田中雅彰、高橋和弘、田沢周作、重松 誠、尾上嘉代、嶋原良仁、石井 聡、小山英則、松井徳造、片岡洋祐、河邊讓治、山口浩二、塩見 進、西沢良記、倉恒弘彦、渡邊恭良：慢性疲労症候群における脳内免疫異常. 第6回日本疲労学会総会・学術集会、大阪、2010年6月26日（ポスター発表）

F. 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。

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

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

分担研究者 野島 順三（山口大学大学院医学系研究科教授）

研究要旨

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診断法の確立は急務の課題である。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。

A. 研究目的

生命維持のために体内に取り込まれた酸素は、エネルギー代謝過程においてスーパーオキシドから過酸化水素、さらにはヒドロキシラジカルを経て H_2O となる。しかし、全ての酸素が H_2O になるわけではなく、数%が化学反応性の強い活性酸素（フリーラジカル）として残存する。体内で発生した活性酸素の多くは内因性および外因性の抗酸化物質により無害化されるが、生体内の抗酸化能力を超える過剰な活性酸素が発生し、バランスが崩れて酸化に傾いた状態を酸化ストレスという。酸化ストレス度の亢進は、脂質、タンパク質、酵素、DNAを酸化変性させ、細胞や組織を障害することにより、老化を促進するのみならず各種生活習慣病など多くの疾患形成

に関連しており、病的疲労状態を客観的に評価できる可能性が考えられる。

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。

B. 研究方法

①CFS患者303名、②産業疲労者24名、③健常人精神作業負荷モデル延べ24名、④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。

（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. 健常人における基準範囲の設定

生活習慣問診調査による一次除外基準（喫煙習慣・大量の飲酒習慣・メタボリックシンドローム・妊娠中および分娩後1年以内・慢性疾患で服薬中・過多の残業習慣）をクリアーし、一般臨床検査値に異常を認めなかった健常人312名（女性164名、男性148名、平均年齢 36.7 ± 8.8 歳）を対象に酸化ストレス値と抗酸化力値の基準範囲を設定した。酸化ストレス値の基準範囲（mean \pm 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明らかにした。一方、抗酸化力値の基準範囲は $2541 \pm 122 \mu\text{mol/L}$ （mean \pm 2SD）で、性差および年齢差は認められなかった。さらに、酸化ストレス度の指標となるOxidative stress ratio（酸化ストレス値 \div 抗酸化力値 $\times 8.85$ ）の健常基準範囲は、 1.00 ± 0.344 （mean \pm 2SD）であった。

2. CFS患者における酸化ストレス度

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、CFS群の酸化ストレス値は 328.8 ± 81.3 unit（mean \pm SD）と健常基準範囲に比較して明らかな高値を示した（図1）。一方、CFS群の抗酸化力値は、 $2508 \pm 102.6 \mu\text{mol/L}$ と健常基準範囲より有意に低下していた（図2）。

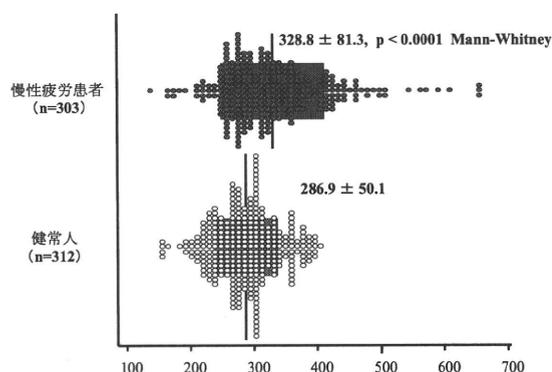


図1. 慢性疲労患者における酸化ストレス値

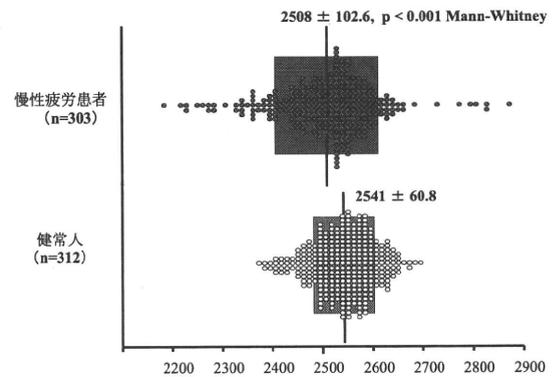


図2. 慢性疲労患者における抗酸化力値

さらに、CFS患者の重症度を示すPerformance Statusレベルと酸化ストレス度を示すOxidative stress ratioとの関係を統計学的に解析した結果、疲労状態の重症度に相関してOxidative stress ratioは増加していた（図3）。

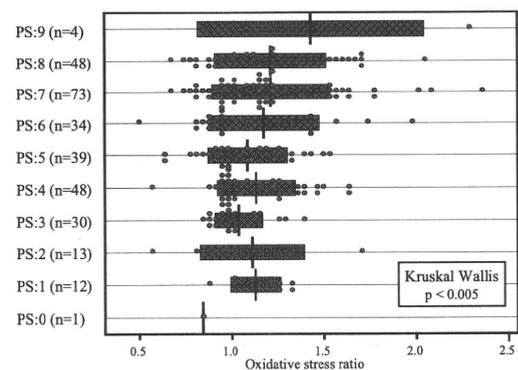


図3. Performance Statusレベルと酸化ストレス度の関係

3. 疲労者における酸化ストレス度

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度の評価を実施した結果、酸化ストレス値は 410.0 ± 67.0 unitと基準範囲に比較して明らかな高値を示した（図4）。一方、抗酸化力値は、 $2527 \pm 115.5 \mu\text{mol/L}$ と健常基準値と有意な差を認めなかった（図5）。また、Oxidative stress ratioは酸化ストレス値の急激な増加を反映して 1.44 ± 0.46 と顕著に増加していた。

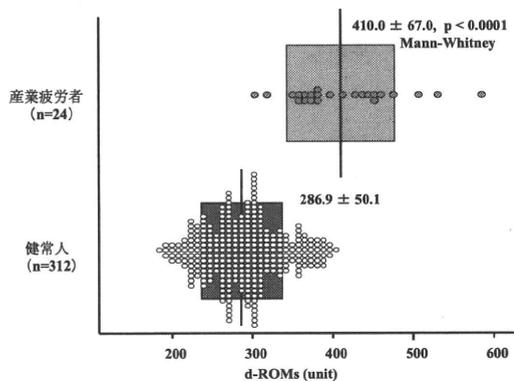


図4. 産業疲労者における酸化ストレス値の評価

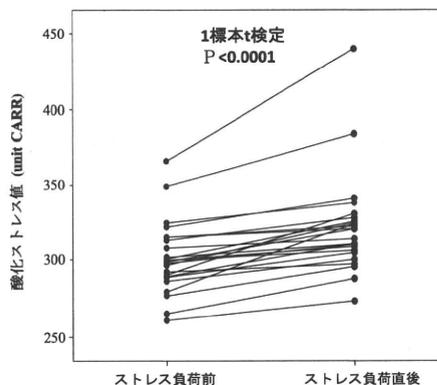


図6. 一過性のストレスにおける酸化ストレス値の評価

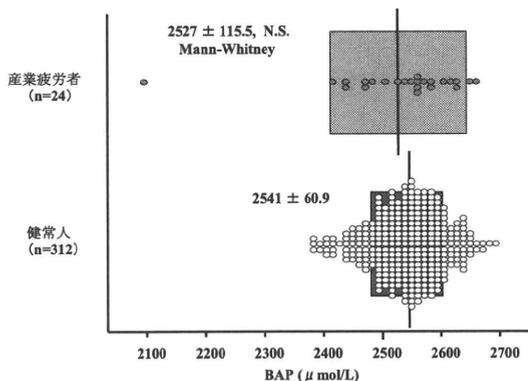


図5. 産業疲労者における抗酸化力値の評価

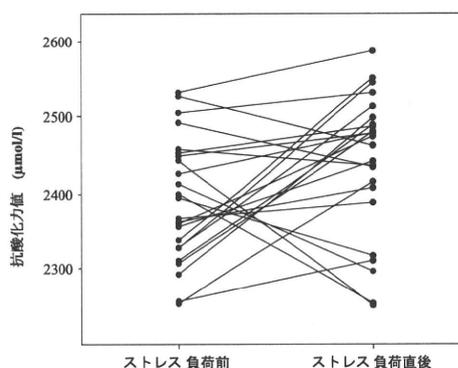


図7. 一過性のストレスにおける抗酸化力値の評価

4. 健常人精神作業負荷前後における酸化ストレス度

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、酸化ストレス値は精神作業負荷前の 301.3 ± 47.2 unit比較して精神作業負荷後では 321.2 ± 66 unitと有意に増加していた（図6）。一方、抗酸化力値も精神作業負荷前の $2389.6 \pm 162.4 \mu\text{mol/L}$ に比較して精神作業負荷後では $2438.8 \pm 185.8 \mu\text{mol/L}$ と有意に増加していた（図7）。その結果、酸化ストレス度を表すOxidative stress ratioは精神作業負荷前の 0.999 ± 0.07 に比較して精神作業負荷後では、 1.045 ± 0.11 と僅かな上昇にとどまった（図8）。

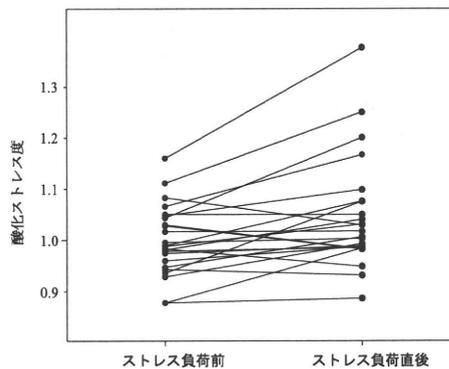


図8. 一過性のストレスにおける酸化ストレス度の評価

D. 考察

CFS患者では、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により病的疲労状態に陥ると思われる。一方、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持しており、休息することにより酸化ストレス度が改善されると推測される。さらに、健常者では、

精神作業負荷により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ることがわかった。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。

E. 研究発表

1. 論文発表

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. 健常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

慢性疲労症候群における中枢神経機能：MRSによる検討

分担研究者 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、中枢神経障害を示唆する客観的神経所見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、倫理審査指針に従って行った。

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。

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。このことは、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移住も示唆された。

E. 研究発表

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。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）（精神の障害/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

－検査項目の群間比較、感度・特異度、診断決定木－

分担研究者 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

平成23年度第3四半期までに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83名と健常人36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、交差確認法により、尤度比9.9を示す診断決定木を得た。

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ている。

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）に集約された匿名化データを用いて解析した。一部、不足の健常人データについては、別途採取し、匿名化の後、解析対象に加えた。

データセンターに集約されたデータは、慢性疲労症候群（CFS）患者83名とその比較対照となる健常人36名について、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）から構成されている。起立試験については、起立試験全体〔安静・閉眼・座位〕→〔安静・開眼・座位〕→〔起立動作・開眼〕→〔立位維持・開眼〕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周波数解析し、0.04–0.15 Hz範囲の周波数成分パワー積分値（LF）並びに0.15–0.4 Hz 周波数成分パワー積分値（HF）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120）の特性を把握するため、基礎的統計量を計算し、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。ROC計算にあたり、CFS患者集団と健常人集団のサイズを揃えた計算法を採用するため、CFS患者集団から、集団全体とほぼ同じ平均値と標準偏差を与える部分集合を、乱数を用いて抽出した（ランダム部分集合抽出回数は50。その50個の部分集合のうちから集団全体と最も近い部分集合を用いた）。

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