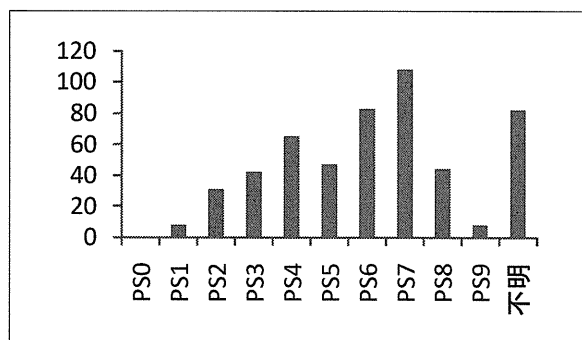


実態を調査するため、平成23年度は分担研究者に松本美富士（藤田保健衛生大学）、村上正人（日本大学）、研究協力者に山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）が加わり臨床分科会を発足させ、CFS診療を担っている代表的な施設におけるCFS患者の実態調査を実施した。今回の調査ではCFS患者は518名（男性175名、女性343名）が登録され、平均年齢は41.0歳で、最も病状が悪化した時の重症度（PS）は7のものが最も多かった。



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いたために、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患者では全体的に活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科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。

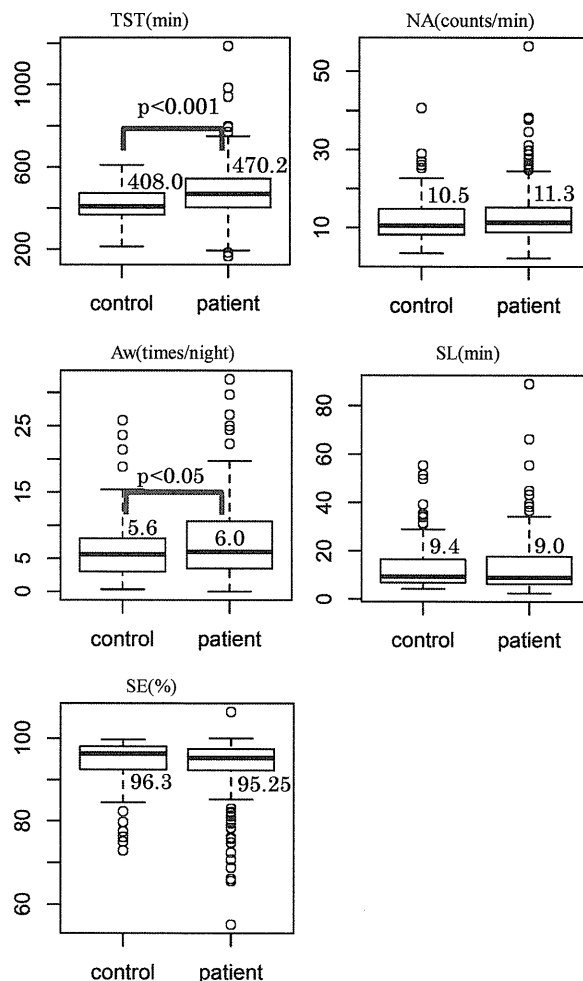
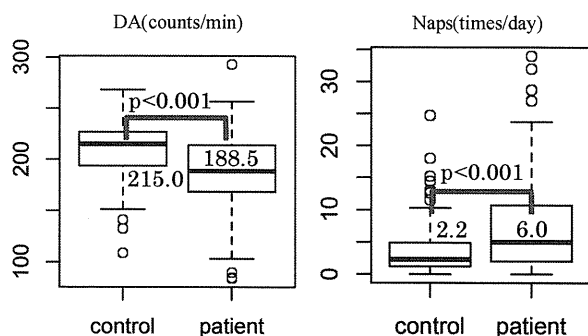


図2. 覚醒時平均活動量（DA）、居眠り回数（Naps）、睡眠時間（TST）、睡眠時平均活動量（NA）、中途覚醒（Aw）、入眠潜時（SL）、睡眠効率（SE）のデータ分布（箱ひげ図）

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 \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。

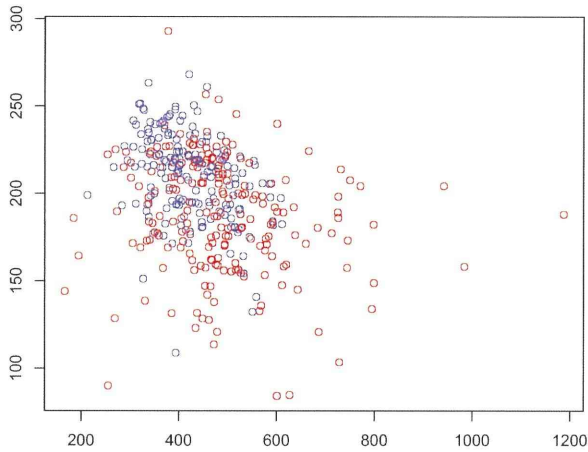


図3. 線形判別分析に基づくデータ分布（青丸が健常人、赤丸がCFS患者）

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。

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。

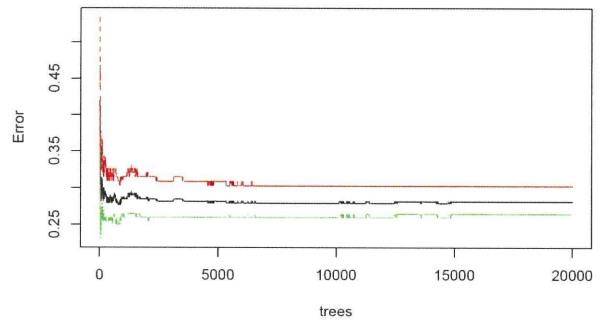


図4. ツリー数による予測エラーの推移（赤線が健常者の判定エラー、緑線がCFS患者の判定エラー、黒線がOOB）

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。

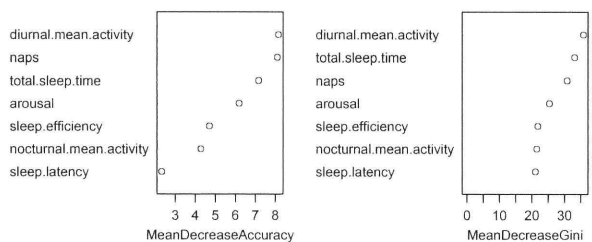


図5. 因子毎の平均予測精度、平均Gini指標減少

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	165	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 of 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 of 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

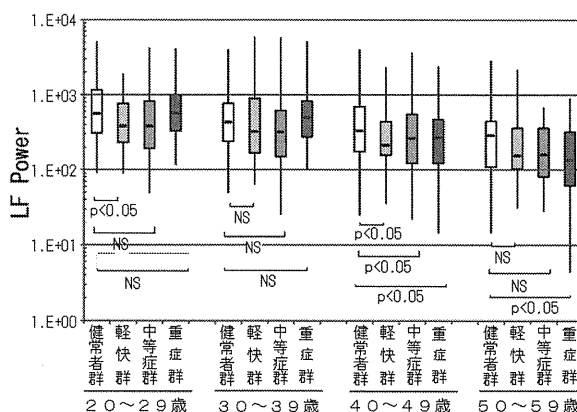


図1. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波帯域パワー値。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

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)。

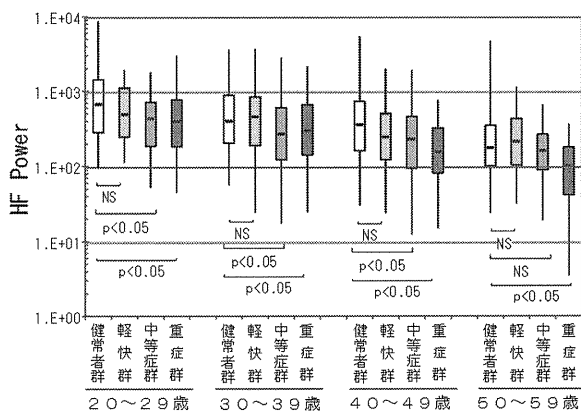


図2. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の高周波帯域パワー値。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

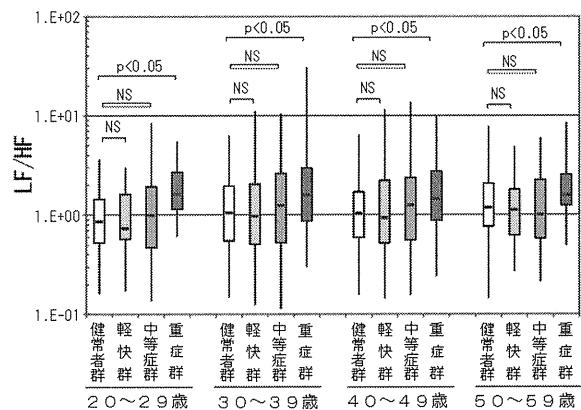


図3. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波/高周波帯域パワー比。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

ROC (Receiver Operating 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たしている。

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）。

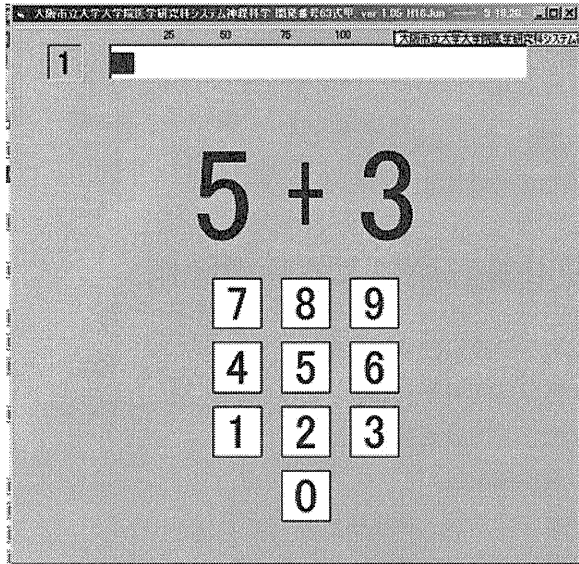


図1. 単純連続計算課題の画面提示

C. 研究結果

正答率は、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 (図2)。

反応時間 (メジアン値) は、線上げ無の場合、健常者が、 1.02 ± 0.16 [秒]、CFS群が 1.25 ± 0.36 [秒] で、線上げ有の場合、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)。

線上げ無に対する線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、課題がより困難な線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。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。

5分間に渡る単純連続計算課題の線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)。

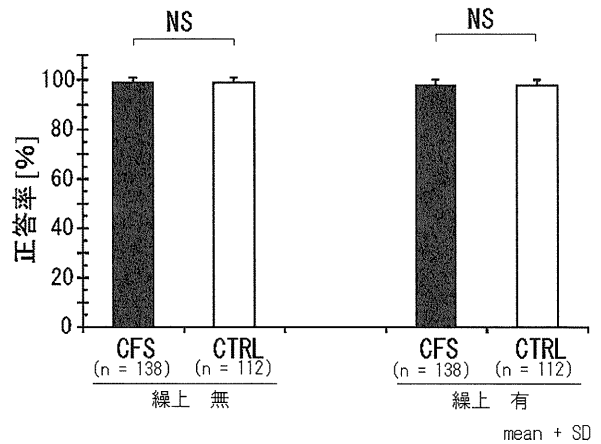


図2. 単純連続計算課題の正答率の比較

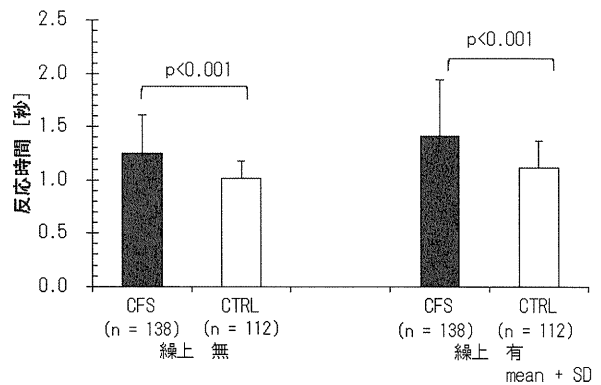


図3. 単純連続計算課題の線上げの有無別にみた反応時間の比較

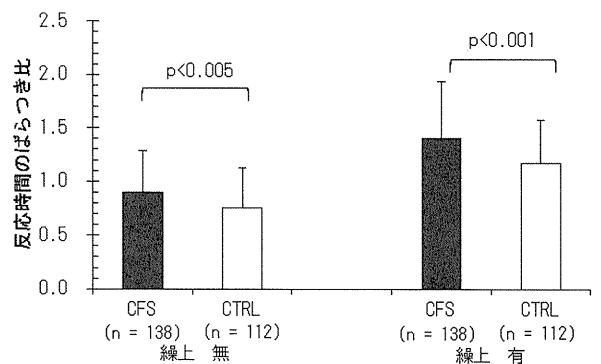


図4. 単純連続計算課題の線上げの無の時の反応時間に対する線上げ有の時の反応時間の比の比較

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を評価できる。線上げ無の場合、健常者が、 -1.694 ± 2.130 ($\times 10^4$)、CFS群が $-1.043 \pm$

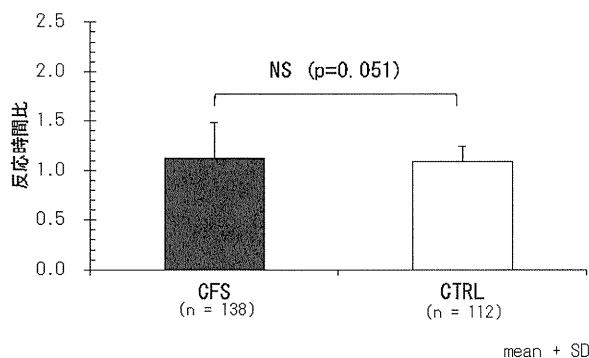


図5. 単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間のばらつき (97.5%値-2.5%値) をメジアン値で除した値の比較

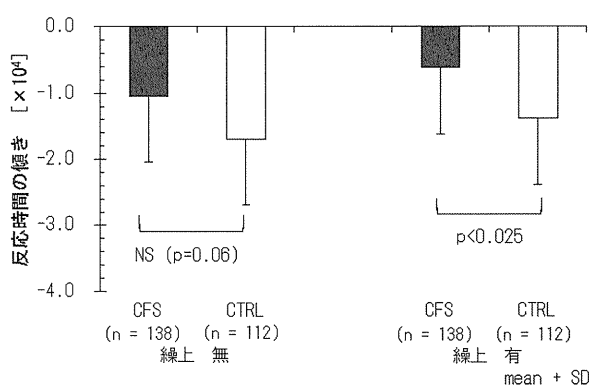


図6. 単純連続計算課題の反応時間の傾きの比較

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くい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 (負数で絶対値が小さい) 値を取るから、この僅かながらの学習や慣れの効率が悪いのか、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銘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）

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、安静時の指先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（ $r=0.26$ 、 $P=0.02$ ）。

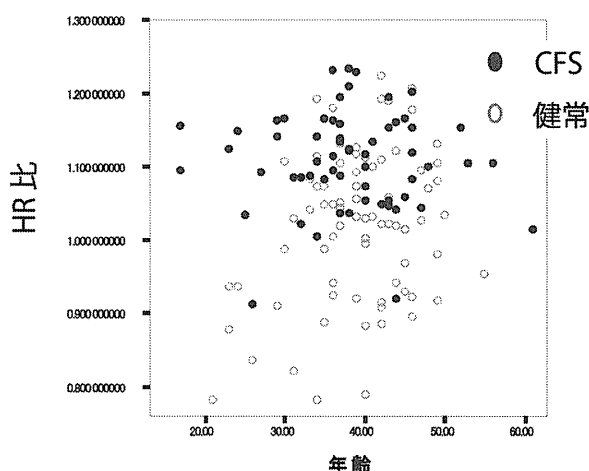


図1. 年齢と安静時・起立時の心拍の比率（HR）との関連

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）、唾液中アマラーゼ、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。

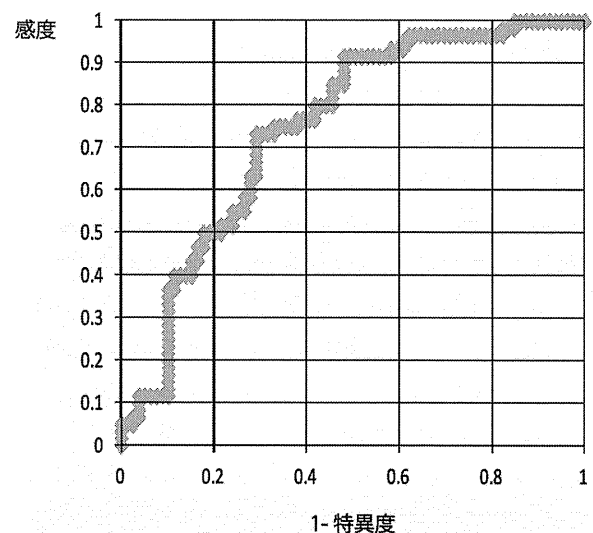


図2. ROC曲線（起立から1分の値の平均値/安静閉眼時の値の平均の比（HR比））

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、スキヤニングは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

スキヤ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、対照健常群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、健康人 156例；今回の研究CFS 81例、健康人 61例)

残念ながら先行研究において観察されたCFS患者と健康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

