回の検体のデータにより検証した。
結果を以下に示す。

9因子による判別性能

	DNAチップ	
	CFS	HC
CFS	27	52
HC	29	32

（感度34.2%　特異度52.5%）

【参考：先行研究における判別性能】

	DNAチップ	
	CFS	HC
CFS	173	56
HC	65	91

（感度75.5%　特異度58.3%）

先行研究により抽出された因子による判別性能を再現できなかった。

【考察】

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

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

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（神経・筋疾患分野）
（分担）研究年度終了報告書

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

CFS患者における酸化ストレス、抗酸化力の評価

研究分担者　野島　順三（山口大学大学院医学系研究科　教授）

研究要旨

酸化ストレス値・抗酸化力値測定による慢性疲労症候群患者の客観的診断

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

A. 研究目的

現在の我が国における疲労診断基準は主観的な症状を基にした操作的診断法であり、疲労状態を客観的に評価できる臨床検査法の確立は急務の課題である。これまでの研究で、活性酸素種の過剰発生による酸化ストレス値の増加と血液中の抗酸化能力値のバランスを評価することにより病的疲労状態を客観的に定量できる可能性を見出した。本研究では、慢性疲労症候群（CFS）患者と一般健常住人を対象に酸化ストレス値（Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds: d-ROMs）・抗酸化力値（Biological Antioxidant Potential: BAP）・酸化ストレス度（Oxidation Stress Index: OSI）測定の有用性を検証した。

B. 研究方法

①臨床症候によりCFSと診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人398名を対象に、d-ROMs test／BAP testを用いた酸化ストレス値（d-ROMs）・抗酸化力値（BAP）・酸化ストレス度（OSI）の評価を行った。

（倫理面への配慮）

すべての被験者には倫理委員会で承認された説明文を用いて説明し同意書を取得して測定を実施した。被験者のプライバシー確保に関する対策としては、血清検体は連結可能な匿名化（通し番号）にて取り扱い、山口大学研究棟のフリーザーに施錠して保管している。被験者情報および研究結果は外部と接続しないコンピューター

にExcelファイル形式で入力し、研究実施責任者が外部に漏洩しないように厳重に管理している。

C. 研究結果

1．CFS患者と一般住人における酸化ストレス度の比較

臨床症候によりCFSと診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人398名とで酸化ストレス値（d-ROMs）・抗酸化力値（BAP）・酸化ストレス度（OSI）の評価を実施した結果、CFS群の酸化ストレス値は319.3±73.9 unit（mean±SD）と一般住人の288.2±52.0に比較して有意に高かった（図1-A）。一方、CFS群の抗酸化力値は、2465.0±180.6 μmol/Lと一般住人の2628.0±217.7に比較して明らかに低かった（図1-B）。CFS患者では、酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の低下を反映して、酸化ストレス度を示すOSI値は有意に上昇していた（1.15±0.28 vs. 0.98±0.19；図1-C）。

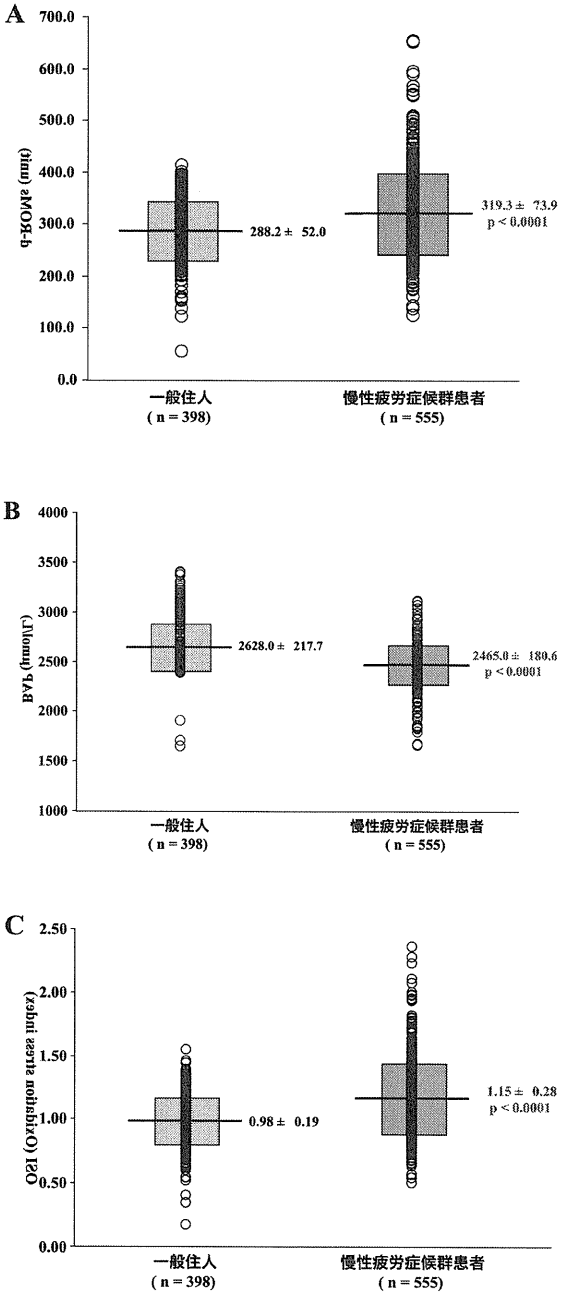

図1. CFS患者と一般住人における酸化ストレス値（d-ROMs）・抗酸化力値（BAP）・酸化ストレス度（OSI）の比較

2．酸化ストレス度測定によるCFSの診断的有用性の検証

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

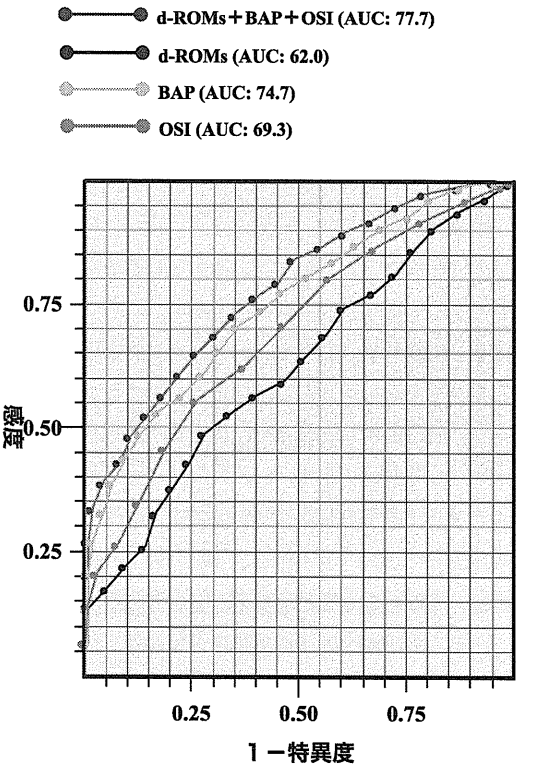

図2

D. 考察

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

E. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

野島順三，宮川真由美，児玉麻衣，本木由香里，常岡英弘，市原清志，日野田裕治．自動分析装置BM-1650による酸化ストレス度の測定．医学検査59（3）：199-207，2010

2. 学会発表

野島順三，常岡英弘．疲労と酸化ストレス．第6回日本疲労学会学術集会シンポジウムⅢ「疲労の客観的な評価」2010年6月25－26日（大阪）

常岡英弘，野島順三．健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）

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

慢性疲労患者における唾液の生物学的評価

分担研究者　近藤　一博（東京慈恵会医科大学ウイルス学講座教授）
研究協力者　小林　伸行（東京慈恵会医科大学ウイルス学講座助教）

研究要旨

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

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

A. 研究目的

「疲労」は休みなく心身を使うことによって生体機能に障害が生じた状態を、「疲労感」は疲労を脳が主観的に定量する感覚を指す。「疲労感」は、報酬や、やり甲斐などでマスクされ易いため、「疲労感」のみで「疲労」を定量しようとすると、様々な問題が生じる。そこで、「疲労」を客観的に測定するために、疲労によって変化する生体のバイオマーカーを発見し、これを利用して疲労を測定する様々な方法が検討されている。

唾液検査は採取が簡単で、日々の生活の上で疲労をチェックする方法として有用な検査手段を提供してくれる可能性がある。しかし、現在行なわれている検査では、短期的なストレスを測定することは可能であるが、ストレスの蓄積の結果生じる疲労を測定することはできない。我々は、疲れるとヘルペスがでるという良く知られた現象をヒントに、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）を定量することによる疲労測定法を開発した。今回の研究では、HHV-6の潜伏感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子（FF）の候補を選択肢、さらに、マウスの疲労モデルを検証することにより、疲労因子（FF）を同定することに成功した。また、FFは、ヒトの末梢血を検体とした検査においても、客観的に疲労を検査できることが判明した。さらに、FFの測定は、精神疲労と肉体疲労の両者において有効であること

が判明した。

これにより、唾液中HHV-6測定と血液中のFFの測定という、2つの客観的疲労測定法を得ることができた。

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

B．研究方法

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

慢性疲労症候群（CFS）は、強い疲労感を特徴とする原因不明の慢性疾患で、何らかの感染因子が原因であると考えられている。これまでの研究によって、HHV-6およびHHV-7の再活性化が疲労によって生じることが明らかになったので、CFS患者におけるHHV-6、HHV-7の再活性化の検討を行った。方法としては、唾液中に再活性化するHHV-6の全DNAを、Real-time PCR法を用いてDNA量の定量を行った。

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

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

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

C．研究結果

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

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

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

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

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

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

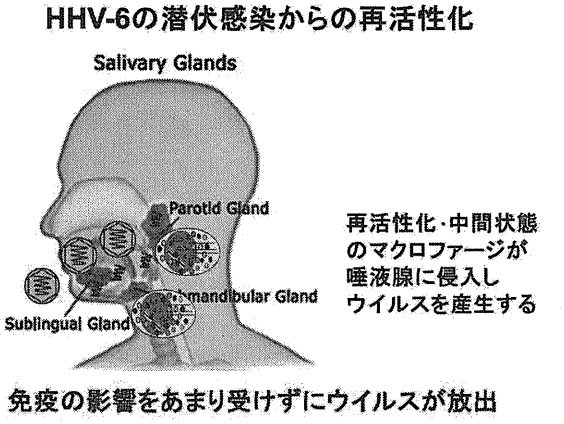

図1：HHV-6の再活性化と唾液中への放出

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

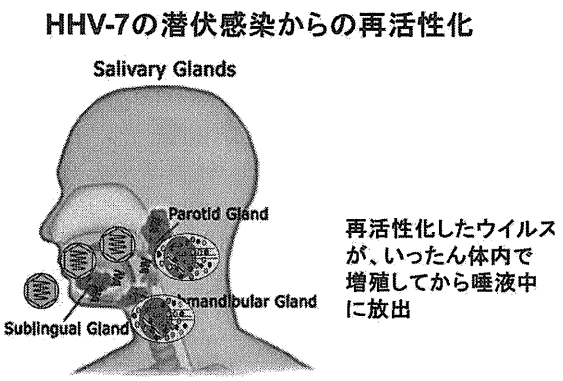

図2：HHV-7の再活性化と唾液中への放出

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

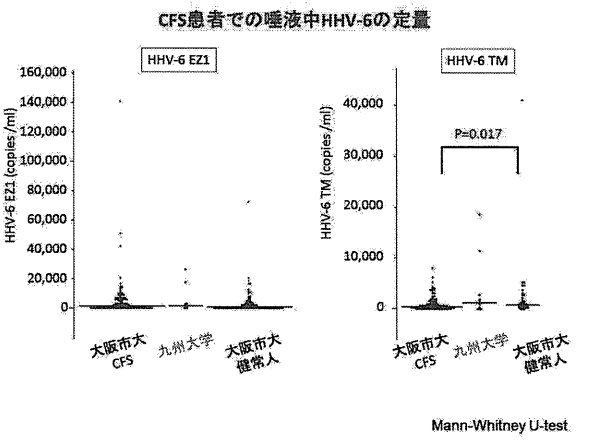

図3：CFS患者と健常人の唾液中HHV-6量の比較

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

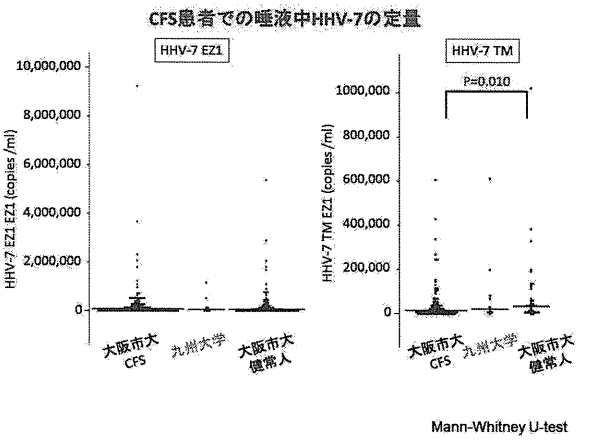

図4：CFS患者と健常人の唾液中HHV-7量の比較

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

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

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

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

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

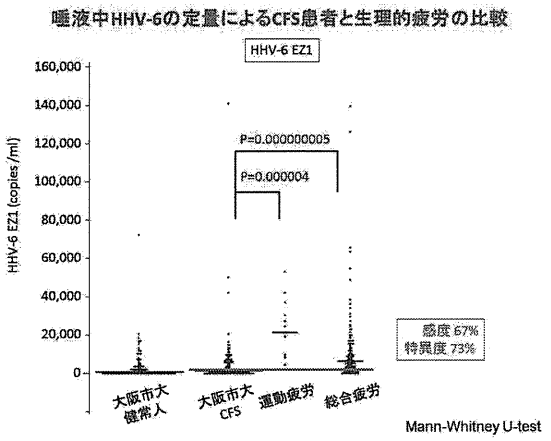

図5：CFS患者と疲労負荷対象者の唾液中HHV-6量の比較

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

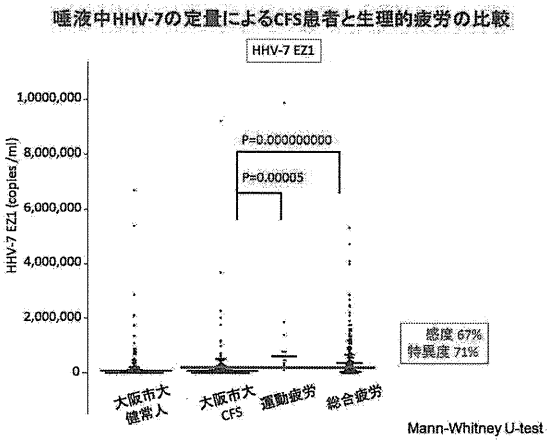

図6：CFS患者と疲労負荷対象者の唾液中HHV-7量の比較

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

D．考察

疲労の客観的な検査法は、運動負荷や精神負荷による疲労を定量化することで、健康管理や抗疲労薬や疲労回復法の開発に貢献できると考えられる。検査法のなかでも、唾液検査は採取が簡単であるため、日常の疲労測定に有用な検査法を提供することが期待される。しかし、これまで製品化されている方法は、短時間のストレス反応による交感神経系の反応を検出するもので、いわゆる疲労の測定には不向きであった。我々は、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）を定量することによる疲労測定法を開発し、HHV-6の潜伏感染・再活性化機構を突き詰めることによって、疲労因子（FF）を同定した。 また、HHV-6の再活性化機構をさらに検討することによって、HHV-6に加えてHHV-7の疲労測定における有用性を示すことができた。

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

ことを示すものと考えられた。

E．結論

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

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

学会発表

国際学会

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

国内学会

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

H．知的財産権の出願・登録状況

特許取得

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

特許出願

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

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（神経・筋疾患分野）
（分担）研究年度終了報告書

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

採取データについての統計解析と診断決定木

研究分担者　小泉　淳一（横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門）

研究要旨

研究期間において研究班データセンターに集約された慢性疲労症候群患者168名と健常人96名のデータについて、群間比較をし、有意差のあったデータ項目について、感度と特異度を計算した。また、これらの結果を基に、産業医等を対象としたPrimary診断決定木と、専門医等を対象とするSecondary診断決定木を構築した。

A. 研究目的

疲労の指標を統計学的手法により探索・検証し、慢性疲労の診断に関して十分な尤度比を与える診断決定木を求めることを目的とした。

B. 研究方法

研究班のデータセンター（大阪市立大学医学部附属病院 医薬品・食品効能評価センター）に集約された慢性疲労症候群患者と健常人の匿名化データを用いて解析した。

データセンターに集約されたデータから、精神疾患のみの患者等データを除外し、慢性疲労症候群（CFS）患者168名とその比較対照となる健常人96名を、基本データベースとした。ここには、35項目の背景データ（身長、体重、年齢等）と5つの検査（問診、血液検査、唾液検査、認知課題検査、起立試験検査）から得られるすべての検査数値を含めた。起立試験については、起立試験全体（[安静・閉眼・座位（以下、Ⅰ位)] → [安静・開眼・座位（Ⅱ位)] → [起立動作・開眼（Ⅲ位)] → [立位維持・開眼（Ⅳ位)]）で計測した心電のR波間隔データ（分解能、1,000 Hz）を、最大エントロピー法によりさらに周波数解析し、0.04－0.15Hz範囲の周波数成分パワー積分値（LF）並びに0.15－0.4Hz周波数成分パワー積分値（HF）等を求め、自律神経機能を解析した。これら解析結果は、研究班データセンターにフィードバックした。

数値化したそれぞれのデータ（データ項目総数279）の特性を把握するため、基礎的統計量を計算するとともに、健常人データについて年齢との相関を求めた。年齢との相関係数の絶対値が0.2を越えるデータ項目については、基準年齢を40歳として、全データに年齢補正を施した、以降、補正値を使用した。性についての補正は、健常人データの規模から、それを避けた。

各データ項目に対し*t*-検定等で群間比較した。統計的に有意な水準（$p<0.05$）を示したデータ項目に対しては、ROC曲線等を作成し、感度と特異度を算出した。

感度・特異度の値によりスクリーニングされたデータ項目を用い、全てのCFS患者と健常人を正しく分類できる最大の分類決定木を作成し、その原型木から漸次、交差確認法により最適なサイズに剪定した。交差確認法を含む全統計処理は統計計算アプリケーション、S-PLUS（Mathematical Systems, Inc., US）を用いた。

（倫理面への配慮）

大阪市立大学医学研究科倫理委員会において研究承認された、臨床研究（介入研究）「慢性疲労の診断技術の開発に関する研究」（承認番

号1497)、臨床研究（介入研究）「アンケート調査および唾液・液体・生体検体による慢性疲労の病因・病態の解明に関する研究」（承認番号1498)、臨床研究（介入研究）「慢性疲労の罹患リスクの同定、並びに診断・治療技術の開発」（承認番号1499）に準拠した研究計画「慢性疲労の診断技術の開発に関する研究」を、横浜国立大学ライフサイエンス研究倫理委員会に倫理審査申請し、同臨床研究倫理審査専門員会において承認（承認番号2）された研究方法に従い、研究対象者に対しての人権擁護上に派生する事象に対し配慮し、また研究対象者に対する不利益、危険性が排除されていること、研究参加を取りやめることの自由等を、十分に説明し、同意を得た上で実施した。

また、他機関で同様に取得された測定結果に関しては、匿名化された形態でのみデータを受領し、個人情報が特定されない様式のデータのみを、解析にあたっては使用した。

C. 研究結果

起立試験における自律神経応答

CFS患者と健常人のTP（=LF＋HF）の起立試験応答の時系列をFig. 1に示す。ほとんどの健常人は起立（Ⅱ位からⅢ位）によりTPが上昇しその後もとの値へと減衰する様子（Ⅲ位からⅣ位）が見られたが、CFS患者では変化がみられない。

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

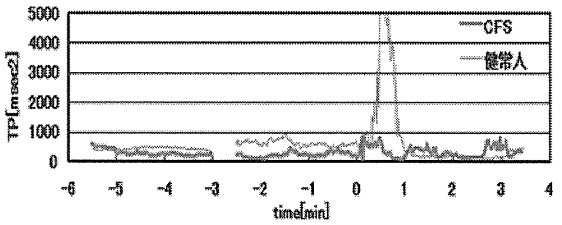

Fig. 1　規律負荷前後におけるTPの応答例

Table 1　*t*-検定において$p<0.05$を示したデータ項目

Items	CFS		Healty Volunteer		One-tailed,	Items	CFS		Healty Volunteer		One-tailed,	Items	CFS		Healty Volunteer		One-tailed,
	mean	sd	mean	sd	Homoscedas		mean	sd	mean	sd	Homoscedas		mean	sd	mean	sd	Homoscedas
アクティグラフ	541.657	129.512	405.925	63.413	5.3E-18	単純計算課題_項目	1.771	0.750	1.328	0.414	1.9E-07	HR(3)	83.145	10.980	79.179	10.515	0.0049
アクティグラフ	0.309	0.193	0.108	0.123	1.5E-16	アクティグラフ	440.365	100.023	380.819	57.536	2.1E-07	R-Rmin(1)	720.028	91.765	768.620	86.526	0.0053
BAP_dROM::BAI	2420.001	329.734	2770.314	321.258	5.9E-14	単純計算課題_項目	1.494	0.470	1.210	0.304	2.2E-07	R-Rmin(4)	640.301	103.345	677.260	104.513	0.0062
アクティグラフ	0.663	0.405	0.252	0.431	2.0E-12	単純計算課題_項目	1.143	0.650	0.754	0.438	3.6E-07	LF(1)	2.310	0.467	2.555	0.471	0.0064
アクティグラフ	189.701	30.477	216.922	24.717	5.7E-12	単純計算課題_項目	1.533	0.512	1.231	0.323	3.6E-07	SDDC(4)	2.105	0.508	2.266	0.380	0.0065
単純計算課題_項目	215.116	63.552	266.653	57.836	7.2E-10	単純計算課題_項目	1.035	0.289	0.873	0.143	3.9E-07	R-Rmin(3)	608.434	94.783	642.120	97.506	0.0069
単純計算課題_項目	1.933	0.673	1.452	0.390	8.5E-10	単純計算課題_項目	1.001	0.279	0.846	0.134	4.8E-07	R-Rmax(4)	822.614	111.081	863.154	122.360	0.0072
単純計算課題_項目	210.891	62.949	261.716	57.748	9.2E-10	単純計算課題_項目	1.651	1.101	1.023	0.626	5.0E-07	HR(4)	83.446	11.403	79.602	10.569	0.0072
単純計算課題_項目	174.457	51.552	215.674	46.697	1.1E-09	単純計算課題_項目	1.574	1.015	0.992	0.621	6.1E-07	DC(1)	1.955	0.416	2.172	0.433	0.0073
単純計算課題_項目	170.703	51.072	211.274	46.830	1.6E-09	単純計算課題_項目	0.951	0.222	0.824	0.135	6.4E-07	HHV::HHV6_TM	2.343	1.053	2.823	0.836	0.0076
単純計算課題_項目	1.429	0.448	1.127	0.214	2.2E-09	二重負荷試験::M	671.350	181.866	565.701	123.288	1.1E-06	LF30(4)	2.317	0.510	2.468	0.364	0.0092
HR(4)/(1)	0.043	0.030	0.005	0.046	2.5E-09	単純計算課題_項目	-0.383	0.311	-0.569	0.262	1.5E-06	DDC(2)	2.040	0.494	2.177	0.369	0.0149
HR(3)/(1)	0.045	0.029	0.008	0.045	3.3E-09	単純計算課題_項目	0.377	0.150	0.280	0.159	2.2E-06	SDDDC(2)	2.284	0.470	2.411	0.348	0.0171
単純計算課題_項目	1.251	0.360	1.015	0.163	4.6E-09	単純計算課題_項目	-0.359	0.315	-0.545	0.274	2.8E-06	SDDC(2)	2.229	0.452	2.350	0.339	0.0177
単純計算課題_項目	4.819	2.607	3.107	1.302	6.0E-09	単純計算課題_項目	0.882	0.207	0.770	0.140	3.6E-06	BMI	20.929	3.408	21.813	2.970	0.0178
単純計算課題_項目	2.132	0.782	1.610	0.503	1.4E-08	単純計算課題_項目	0.230	0.102	0.175	0.069	4.4E-06	SDDC(1)	2.092	0.421	2.280	0.444	0.0180
単純計算課題_項目	40.188	13.348	50.442	13.521	1.5E-08	単純計算課題_項目	0.906	0.252	0.781	0.133	6.9E-06	二重負荷試験::M	934.013	205.022	875.926	201.444	0.0187
単純計算課題_項目	1.124	0.285	0.943	0.137	1.6E-08	単純計算課題_項目	0.714	0.292	0.556	0.243	1.0E-05	単純計算課題_項目	1.125	0.181	1.081	0.114	0.0198
単純計算課題_項目	40.659	13.475	50.979	13.570	1.6E-08	単純計算課題_項目	1.093	0.410	0.875	0.327	1.2E-05	二重負荷試験::T	1927.855	400.478	1625.215	310.656	0.0199
単純計算課題_項目	4.872	2.612	3.195	1.382	1.6E-08	二重負荷試験::T	1124.875	283.525	980.265	189.786	1.3E-05	単純計算課題_項目	0.000	0.000	0.000	0.000	0.0206
単純計算課題_項目	0.918	0.514	0.580	0.315	1.8E-08	単純計算課題_項目	1.410	0.523	1.138	0.421	1.8E-05	(3)/(2)DC	8.838	11.275	6.207	5.114	0.0208
単純計算課題_項目	0.247	0.257	0.061	0.224	1.8E-08	単純計算課題_項目	1.081	0.422	0.866	0.346	2.9E-05	単純計算課題_項目	0.000	0.000	0.000	0.000	0.0212
単純計算課題_項目	3.913	2.542	2.326	1.236	2.4E-08	単純計算課題_項目	0.139	0.229	0.009	0.257	3.3E-05	TP30(4)	2.527	0.456	2.645	0.350	0.0218
単純計算課題_項目	0.229	0.256	0.048	0.221	2.8E-08	単純計算課題_項目	1.394	0.538	1.126	0.430	3.6E-05	LF(4)	2.325	0.511	2.453	0.373	0.0229
単純計算課題_項目	3.100	1.460	2.167	0.884	3.7E-08	単純計算課題_項目	2.734	1.469	2.061	0.853	4.0E-05	二重負荷試験::M	1009.389	232.104	949.288	205.916	0.0237
単純計算課題_項目	1.378	0.479	1.084	0.238	4.3E-08	単純計算課題_項目	2.867	1.520	2.191	0.964	8.1E-05	SDLF(2)	2.214	0.504	2.342	0.386	0.0242
単純計算課題_項目	3.989	2.547	2.424	1.318	5.0E-08	二重負荷試験::M	810.908	170.986	734.192	125.642	1.5E-04	LN[ABS(LN(L/H3	-0.560	0.625	-0.915	1.403	0.0250
単純計算課題_項目	1.180	0.355	0.965	0.168	5.2E-08	単純計算課題_項目	0.354	0.166	0.280	0.129	1.5E-04	DC(2)	2.113	0.452	2.225	0.335	0.0261
単純計算課題_項目	2.686	1.266	1.895	0.731	5.4E-08	二重負荷試験::T	1718.007	332.826	1573.872	243.121	2.3E-04	AMYLASE	71.558	45.186	59.653	42.609	0.0267
単純計算課題_項目	2.999	1.395	2.119	0.850	5.5E-08	二重負荷試験::M	464.267	107.803	414.564	97.066	2.5E-04	FF_FR::FF2	0.090	0.070	0.108	0.064	0.0275
単純計算課題_項目	2.592	1.166	1.858	0.718	6.0E-08	単純計算課題_項目	0.897	0.391	0.723	0.337	2.8E-04	LF30(4)SD	2.137	0.510	2.258	0.372	0.0299
単純計算課題_項目	1.015	0.235	0.872	0.121	6.1E-08	単純計算課題_項目	0.363	0.164	0.292	0.133	2.8E-04	(3)/(2)CVRR	1.923	0.695	1.747	0.618	0.0308
単純計算課題_項目	1.421	0.525	1.107	0.262	8.5E-08	アクティグラフ	7.981	5.846	5.808	3.777	8.6E-04	HR(3)/(2)	1.132	0.078	1.112	0.081	0.0315
単純計算課題_項目	1.712	0.693	1.292	0.379	9.0E-08	二重負荷試験::MR	913.586	183.587	839.681	154.905	9.0E-04	R-Rmin(2)	717.675	112.249	746.329	104.489	0.0318
アクティグラフ	10.130	6.275	6.160	3.968	9.3E-08	R-Rmax(1)	897.486	122.166	976.600	117.310	0.0010	(3)/(2)TPSD	0.360	0.431	0.250	0.414	0.0330
単純計算課題_項目	1.018	0.252	0.866	0.134	9.4E-08	(3)/(2)CVRRSD	4.621	3.467	3.318	2.156	0.0010	CVRR30(3)SD	2.915	1.273	2.592	1.383	0.0426
単純計算課題_項目	1.205	0.383	0.979	0.185	1.0E-07	DC(4)	1.968	0.493	2.145	0.384	0.0028	単純計算課題_項	0.057	0.208	0.007	0.235	0.0458
単純計算課題_項目	0.989	0.223	0.856	0.120	1.1E-07	SDLF(1)	2.123	0.466	2.385	0.421	0.0031	SDLF(4)	2.144	0.517	2.252	0.374	0.0477
単純計算課題_項目	0.983	0.238	0.841	0.128	1.2E-07	FF_FR::FR2	0.032	0.014	0.037	0.009	0.0035	LH(1)	0.089	0.433	0.247	0.504	0.0481
単純計算課題_項目	0.305	0.207	0.184	0.098	1.3E-07	HHV::HHV7_TM	3.783	1.313	4.417	0.813	0.0038	LF30(1)SD	2.210	0.665	2.427	0.585	0.0529
単純計算課題_項目	1.353	0.369	1.128	0.232	1.5E-07	HHV::HHV6_EZ1	2.737	1.363	2.204	1.646	0.0047	BAP_dROM::dR	352.976	374.105	291.328	51.778	0.0562

データ項目ごとの群間比較

データセンター収録データと別途計算した自律神経機能代表値の計120項目について、CFS患者群と健常人群の群間比較を行った。統計的に有意な水準（$p<0.05$）を示したデータ項目は135、そのうち$p<0.01$を示したデータ項目は88であった。それらをTable 1にまとめた。

データ項目の感度・特異度

統計的に有意な水準（$p<0.01$）を示したデータ項目について、ROC曲線を作成し、感度並びに特異度を計算した。Table 2に、22のデータ項目での結果を示す。

Table 2　最適カットオフ値と感度・特異度

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

Primary診断における決定木

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

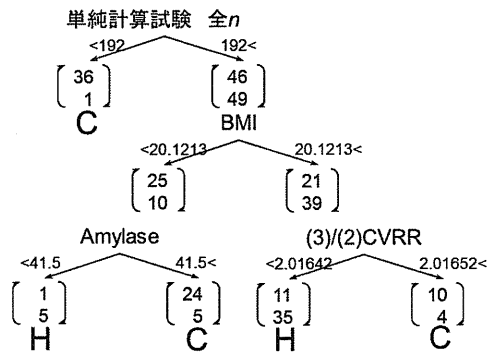

Fig. 2　Primary診断決定木の候補例

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

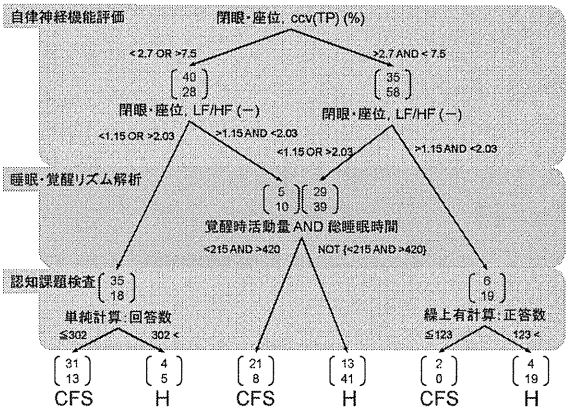

Fig. 3　Primary 決定木 version 2

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

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

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

Secondary診断決定木

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

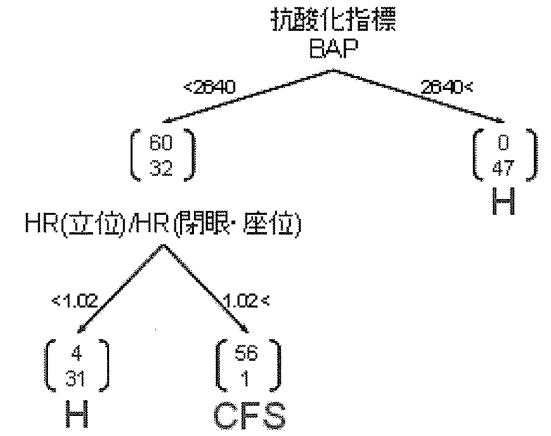

Fig. 4　分析がOff siteとなる検査項目を加えて作成し、交差確認法で剪定したSecondary決定木

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

Table 4　Secondary決定木全体の感度、特異度、尤度比

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

D. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

E. 研究発表

1. 論文発表

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

(2) M. Takeda, K. Kondo, M. Yamada, J Koizumi, T. Mashima, A. Matsugami, M. Katahira, "Solubilization and structural determination of a glycoconjugate which is assembled into the sheath of *Leptothrix cholodnii*." Int. J. Biol. Macromol., 46 (2), 206-211 (2010).

(3) 倉恒弘彦，田島世貴，大川尚子，藤原和美，池上　徹，廣澤巌夫，三戸秀樹，宗清芳美，局　博一，倉恒大輔，笹部哲也，山口浩二，大平辰朗，塩見格一，小泉淳一：精神作業疲労に対する森林浴の疲労回復効果，日本疲労学会誌，5（2）35-41（2010）.

(4) D. M. Sahabi, M. Takeda, I. Suzuki, J. Koizumi, "Comparison of arsenate, lead, and cadmium adsorption onto aged biofilter media," J. Environ. Eng., 136 (5), 493-500, (2010).

(5) 小泉淳一：慢性的な疲労に対する心拍変動解析手順と診断決定木，日本疲労学会誌，6（2）43-48（2011）.

(6) Kondo K, Takeda M, Ejima W, Kawasaki Y, Umezu T, Yamada M, Koizumi J, Mashima T, Katahira M.: Study of a novel glycoconjugate, thiopeptidoglycan, and a novel polysaccharide lyase, thiopeptidoglycan lyase. Int J Biol Macromol. 2011 Mar 1; 48 (2): 256-62.

(7) Takeda M, Kondo K, Yamada M, Koizumi J, Mashima T, Matsugami A, Katahira M: Solibilization and structural determination of a glycoconjugate which is assembled into the sheath of Leptothrix cholodnii. International Journal of Biological Macromolecules, 2010, 46, 206-211.

(8) Takeda M, Kawasaki Y, Umezu T, Shimura S, Hasegawa M, Koizumi J.: Patterns of sheath elongation, cell proliferation, and manganese (Ⅱ) oxidation in Leptothrix cholodnii. Arch Microbiol. 2012 Mar 4. [Epub ahead of print]

(9) Takeda M, Muranushi T, Inagaki S, Nakao T, Motomatsu S, Suzuki I, Koizumi J.: Identification and Characterization of a Mycobacterial (2R, 3R) -2, 3-Butanediol Dehydrogenase. Biosci Biotechnol Biochem. 2011, Vol. 75, No. 12 pp. 2384-2389.

(10) Takeda M, Kondo K, Yamada M,

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

2. 学会発表

(1) 小泉淳一, 小菅元気, 前田準平, 増田久美子, 倉恒邦比古, 倉恒大輔, 田島世貴, 倉恒弘彦：心拍変動周波数解析から得られる加齢指標, 第5回日本疲労学会学術集会 (2009) (日本疲労学会誌, 5 (1) 66 (2009)).

(2) 倉恒弘彦, 川瀬裕美, 田島世貴, 倉恒大輔, 大平辰朗, 塩見格一, 小泉淳一：森林浴の抗疲労効果の検証, 第5回日本疲労学会学術集会 (2009) (日本疲労学会誌, 5 (1) 78 (2009)).

(3) 小泉淳一, 増田久美子, 瀬古裕也, 西田　優, 田島世貴, 倉恒弘彦：予防医療を目的とした自律神経機能検査, 第6回日本疲労学会学術集会 (2010) (日本疲労学会誌, 6 (1), 40 (2010)).

(4) 大川尚子, 田島世貴, 藤原和美, 池上　徹, 廣澤巌夫, 三戸秀樹, 倉恒大輔, 大平辰朗, 塩見格一, 小泉淳一, 笹部哲也, 山口浩二, 倉恒弘彦：精神作業疲労に対する森林浴の疲労回復効果, 第6回日本疲労学会学術集会 (2010) (日本疲労学会誌, 6 (1), 105 (2010)).

(5) 石原世里奈, 芳住邦雄, 倉恒邦比古, 小泉淳一, 倉恒弘彦：高機能性繊維インナー着用における快適感の心拍変動解析評価, 第7回日本疲労学会学術集会 (2011) (日本疲学会誌, 7 (1) 81 (2011)).

(6) 児玉哲郎, 渋谷文那, 西田　優, 福田謙一, 齋田菜緒子, 藤井智恵子, 永谷　基, 小泉淳一：歯科治療が自律神経機能に与える影響, 第7回日本疲労学会学術集会 (2011) (日本疲労学会誌, 7 (1) 87 (2011)).

(7) 西田　優, 増田久美子, 瀬古裕也, 貞苅　圭, 児玉哲郎, 渋谷文那, 安藤弘輝, 倉恒大輔, 福田早苗, 藤井比佐子, 田島世貴, 倉恒弘彦, 小泉淳一：決定木モデルによる慢性疲労症候群の診断法設計, 第7回日本疲労学会学術集会 (2011) (日本疲労学会誌, 7 (1) 89 (2011)).

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(1) 小泉淳一 外1名：「自律神経機能診断装置, 生体モニタリングシステムおよびプログラム」, 特願2010-278979 (平成22年12月15日)

(2) 小泉淳一 外5名：「自律神経機能年齢の判定システム及び判定方法」, 特願2011-007680 (平成23年1月18日)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（神経・筋疾患分野）
（分担）研究年度終了報告書

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

PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究

研究代表者　倉恒　弘彦（関西福祉科学大学健康福祉学部、教授）
研究分担者　渡邊　恭良（理化学研究所分子イメージング科学研究センター、センター長）
研究分担者　稲葉　雅章（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学、教授）

研究要旨

脳機能解析と体液中バイオマーカーを用いた疲労の解析を推進し、自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成に資する研究を行う。本年度は、PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究を行い、慢性疲労症候群における疲労感が脳内炎症と関連することを明らかにした。

A. 研究目的

脳機能解析や体液中バイオマーカー計測による客観的指標により、自律神経機能低下を来す慢性疲労を評価することが目的である。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

ヒト試験・臨床研究を行っている大阪市立大学の倫理委員会に申請し承認を得、倫理に対して十分な配慮のもとに研究を行った。

C. 研究結果

10名の健常者と12名のCFS患者の撮像を行った。健常者に比しCFS患者は左視床と中脳の[^{11}C]PK-11195 結合度が有意に高かった。CFS患者の左視床と中脳の[^{11}C]PK-11195結合度は、疲労度と正の相関関係にあった。血清中のサイトカイン濃度については、健常者とCFS患者ともに感度以下のものが多く、両群間で有意な差は認められなかった。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれも該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（神経・筋疾患分野）
（分担）研究年度終了報告書

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

慢性疲労症候群患者の集学的治療

分担研究者　伴　信太郎（名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻総合診療医学　教授）
研究協力者　西城　卓也（岐阜大学医学教育開発研究センター）
研究協力者　胡　　暁晨（中医学専門医、名古屋大学外国人研究員）
研究協力者　佐藤　寿一（名古屋大学医学部附属病院総合診療科講師）
研究協力者　田中　　愛（臨床心理士、大学院修了者）
研究協力者　藤江里衣子（臨床心理士、名古屋大学大学院教育発達科学研究科）
研究協力者　近藤　三男（こんどうメンタルクニリック）

研究要旨

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

研究方法：CFS診療を担当する医師、漢方医学専門医、臨床心理士による症例集積研究。CFS患者を対して、まず漢方療法を実施し、漢方療法で改善不十分な場合は、加えて認知行動療法を実施した。対象症例を後方視的に分析し、漢方療法（29人）および認知行動療法（13人）のそれぞれにおける特徴を分析した。

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

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

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

A. 研究目的

慢性的に疲労を訴える患者の中に慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome：以下CFS）の患者が含まれている。CFSは、慢性的に（定義としては6ヶ月以上）疲労を訴える一群の人々の中に存在する原因不明の症候群で、病脳期間は年余に渡り、患者の苦痛は極めて大なるものがある。病因は一様ではないと思われ、未だ客観的な診断法、確実な治療法は未確立である。

これまでの研究から、我々の外来を受診する‘慢性疲労を訴える患者’の中の約40％がCFSであった。

現在我々は、CFS患者に対してまず漢方薬を用いた治療法を実施し、漢方薬を用いた治療法では改善不十分な患者さんに対しては、認知行動療法（Cognitive-Behavior Therapy：CBT）を導入する治療戦略で対処している。

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

B. 研究方法

本研究における診療体制は下記の通りである。

●診療医師：伴信太郎、西城卓也

●漢方診療専門医：胡　暁晨

●臨床心理士：

・田中　愛（名古屋大学大学院　医学系研究科健康社会医学専攻･総合管理医学講座　総合診療医学　大学院生)、

・藤江里衣子（名古屋大学大学院　教育発達科学研究科　心理発達科学専攻　精神発達臨床科学講座　大学院生）

●コンサタント精神科医：近藤三男（こんどうメンタルクニリック）

C. 研究結果

① 漢方治療を行った慢性疲労症候群（CFS）

患者29人を対象に、初診時の証と治療効果との関係について検討を行った。

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

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

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

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

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

D. 考察

名古屋大学医学部附属病院総合診療科外来に来院する‘6ヶ月以上の慢性的な疲労を訴える患者’の病態は概ね約40％がCFSで、約40％が精神疾患、約5％が身体疾患で、残りは病態の特定が困難で経過観察が必要な疾患と分類される。

CFSの患者さんに対する治療戦略としては、これまでの諸外国における研究でエヴィデンスのあるのは認知行動療法であるが、時間と手間がかかる治療法であり、feasibilityに問題がある。さらには、社会・文化的背景が西洋とは異なる日本においては、認知行動療法の実践においても日本に適応するような工夫・開発が必要である。

また、漢方薬を用いた治療法は、病態不明の患者に対しても治療的接近が可能であり、CFSに対する有効な治療戦略となりうる。

以上のことを踏まえて、我々の施設では❶まず漢方療法を実施し、約75％の有効率を得ている。❷ついで、漢方療法で改善不十分な場合は、加えて認知行動療法を実施している。認知行動療法の有効性を云々するには症例不足であるが、有用な治療法であることは間違いないという感触は得ている。

E. 結論

名古屋大学医学部附属病院総合診療科では、「慢性疲労」を主訴とする患者の診療プロセスを確立し、CFSの患者さんに対しては‘漢方薬を用いた治療法’と‘認知行動療法’をsequentialに組み合わせた治療戦略を行って一定の効果を得ている。

G. 研究発表

Ⅰ．論文発表

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

Ⅱ．研究発表

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

Ⅲ．市民公開講座

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

Ⅳ．教育講演

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

該当なし

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

中枢神経の関与に関する研究

研究代表者又は研究分担者　下村登規夫（国立病院機構 さいがた病院長）

研究要旨

慢性疲労症候群における中枢神経機能：MRSによる検討
慢性疲労症候群においては、集中力低下が存在しており、深部反射が亢進している症例が多く、MRSを用いた検討でも中枢神経系が強く発症に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性疲労症候群（CFS）では、中枢神経機能異常について、MRS（Magnetic Resonance Spectroscopy）を用いて、客観的に評価を行う。集中力低下などの中枢神経障害を伴っており、改善による効果を客観的に把握することにより、中枢神経障害の把握を目的とした。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）
連結不可能匿名化とし、倫理審査委員会の承認に従って行った。

C. 研究結果

CFS患者では、健常対照者に比較して頸椎症を認めないにもかかわらず、四肢腱反射亢進例が有意に多く、MRSにおけるNAA/Cre（creatinine）値（CFS：1.57、対照者：1.71）でCFS患者で軽度の低下を認めたのみであったが、choline/Cre値においては、CFS：0.95、対照者：1.49でCFS患者で有意な低下を認め認知障害が存在すると考えられた。また、乳酸/Cre値については、CFS患者では上昇例が認められたが、健常対照者では全く認められなかった。深部反射の亢進が80%以上の症例で認められ、改善例では40%に減少していた。、改善例では、MRSのcholine/Creで、CFS：0.95から1.49に有意な上昇が認められ、特に集中力の改善例で顕著であった。

D. 考察

CFS患者では、易疲労性の改善後も集中力低下などの中枢神経障害の症状が残存することが多い。今回の検討で、MRSにて脳内cholineの低下が認められた。認知症患者においても、脳内cholineの低下が認められており、この結果は認知能と関連するCFS患者における集中力低下の原因を証明したものと考えられた。深部反射の亢進はCFS患者の80%で認められ、改善とともに深部反射のみならずMRS所見も正常化していることから、中枢神経症状を反映していると考えられた。またミトコンドリア機能異常も示唆された。

E. 結論

CFS患者における集中力低下などの中枢神経異常が存在する可能性は強く示唆され、本症における中枢神経の関与を強く示唆すると考えられた。