

201122015B

平成23年度厚生労働科学研究

障害者対策総合研究事業
(神経・筋疾患分野) 報告書

平成21～23年度総合研究報告書

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

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成24年 (2012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（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 21 ～ 23 年度総合研究報告書

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成 24 年（2012 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. 精神作業負荷に伴う疲労の評価法の検証 ----- 21
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単純連続計算課題による疲労評価 ----- 28
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
3. 慢性疾患における疲労 - 透析患者の疲労に関する研究 - ----- 32
西澤 良記 (大阪市立大学大学院医学研究科)
4. 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 ----- 34
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
5. 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 ----- 36
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
6. 慢性疲労症候群患者の自律神経機能評価 ----- 41
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
7. 慢性疲労症候群患者における起立試験評価 ----- 45
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学)
8. DNAチップによる慢性疲労症候群の臨床研究 ----- 48
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部)
9. 疲労病態における酸化ストレス、抗酸化力の評価 ----- 51
野島 順三 (山口大学大学院医学系研究科)
10. 慢性疲労患者における唾液の生物学的評価 ----- 57
近藤 一博 (東京慈恵会医科大学ウイルス学講座)
11. 採取データについての統計解析と診断決定木 ----- 66
小泉 淳一 (横浜国立大学大学院工学研究院)
12. PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究 ----- 73
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)
13. 慢性疲労症候群患者の集学的治療 ----- 75
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)
14. 慢性疲労症候群における中枢神経機能：MRSによる検討 ----- 78
下村登規夫 (国立病院機構 さいがた病院)
15. 慢性疲労における自律神経系の機能異常と心身の症状との関連および事前の
香り暴露がストレス刺激による疲労や精神・神経・内分泌系に及ぼす影響 ----- 80
久保 千春 (九州大学病院)

16. 慢性疲労症候群の各種診断基準の線維筋痛症患者への適応の問題点 -----	88
松本美富士 (藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科)	
17. 労働者の慢性疲労に関する疫学的調査 -----	91
酒井 一博 (財団法人労働科学研究所)	
18. ストレス負荷による自律神経機能および抗酸化能の変化に関する研究 ---	99
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 -----	105

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 西澤 良記（大阪市立大学医学部教授）（平成21年度）
分担研究者 稲葉 雅章（大阪市立大学医学部教授）（平成22-23年度）
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）（平成22-23年度）
分担研究者 松本美富士（藤田保健衛生大学医学部教授）（平成23年度）
分担研究者 村上 正人（日本大学医学部附属板橋病院心療内科長・准教授）（平成23年度）

研究要旨

研究目的：現在、世界中で用いられている慢性疲労症候群（CFS）の診断基準は、問診票を用いた症状診断と臨床検査による除外診断を組み合わせたものであり、疲労の客観的な評価法は用いられていない。このため、CFS患者における疲労診断を正確に行うことが難しい。そこで、種々の検査法を用いて慢性疲労病態を評価し、慢性疲労を客観的に評価できるような検査法を確立することを第1の目的とした。さらに、日本の疲労診療の構築に向けて医師が信頼して用いることのできるような新たな慢性疲労診断指針を作成することを第2の目的とした。

研究方法：現在、日本において慢性疲労を診療・臨床研究の対象と掲げている代表的な疲労診療施設である4施設に通院しているCFS患者を対象に、我々が客観的な疲労の評価法の候補と考えている生理学的検査、生化学的検査、ウイルス学的検査、脳機能解析などを実施し、客観的な疲労評価・診断法の確立を目指した。また、明らかになってきたいくつかの客観的な疲労評価法を用いて日本の診療現場における慢性疲労患者に対する新たな診断指針の作成を行った。

研究結果及び考察：

1. 簡便で客観的な疲労評価法の検証

ア) 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判別：CFS患者208名と、健康者178名を対象として、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）の七つの指標を検討したところ、CFS患者が高値な指標としてNaps（ $p < 0.001$ ）、TST

($p < 0.001$)、Aw ($p < 0.05$)、CFS患者が低値な指標としてDA ($p < 0.001$)が見出された。線形判別分析を行ったところ、TSTとDA、NAが採用され、以下の判別式を得た。 $\text{Diag} = -0.00420 \times \text{TST} + 0.0259 \times \text{DA} - 0.0617 \times \text{NA} - 2.479$ ($\text{Diag} \geq 0$; 健常人、 $\text{Diag} < 0$; CFS患者) (感度63.4%、特異度69.2%)。また、非線形の二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60~70%程度であった。

- イ) 自律神経機能評価：CFS患者1099例、健常者361例について加速度脈波検査を実施し、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 (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 (HF) を計算した。その結果、副交感神経機能を反映するHFは、健常者では年齢とともに有意に減少していた ($p < 0.005$)。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悪する程、HF帯域のパワー値の有意な減少を認めた。ROC法により年齢層別にHFパワー値のカットオフ値を求めた結果感度は中等症群で49.4~68.1%、重症群で50.5~66.7%で、特異度は中等症群で50.0~68.9%、重症群で57.3~69.4%であった。
- ウ) 単純計算課題評価：CFS患者138名と、健常人112名を対象として評価したところ、反応時間 (メジアン値) は、繰上げ無の場合、健常者が、 1.02 ± 0.16 [秒]、CFS群が 1.25 ± 0.36 [秒] で、繰上げ有の場合、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 ($p < 0.001$)。ROC曲線から算出した反応時間 (繰上げ有) カットオフ値は1.14秒であり、感度は65.9%、特異度62.5%であった。
- エ) 酸化ストレス、抗酸化力の評価：CFS患者555名と健常者398名を対象に酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値 (BAP)・酸化ストレス度 (OSI) 測定の有用性を検証した。d-ROMs・BAP・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結果、酸化ストレス値はカットオフ値を298.0unitに設定した時、曲線下面積は62.0% (感度57.5%、特異度57.5%)、抗酸化力値はカットオフ値 $2532.2 \mu\text{mol/L}$ で曲線下面積は74.7% (感度67.0%、特異度67.1%)、酸化ストレス度はカットオフ値を1.027で曲線下面積は69.3% (感度62.5%、特異度62.6%) であり、単独項目としては抗酸化力値が最も診断的有用性が高かった。
- オ) 唾液中ヘルペスウイルス (HHV) の解析：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。
- カ) 起立試験：多施設参加による多変量解析に登録されたデータのうち、すべてのデータセットが揃ったCFS患者 60名、健常者79名の解析を行ったところ、安静時・起立時の心拍の比率 (HR比) はCFS患者群が有意に高値であることが判明した ($Z = -5.04$ 、 $p < 0.001$)。ROC曲線から算出したカットオフ値は1.08であり、感度73.3%、特異度68.3%であった。
- キ) 遺伝子多型解析：
CFSの病態にはDisrupted-in schizophrenia 1 (DISC1) の遺伝子多型が関係していることを見出し、DISC1が疲労病態の病因・病態に深くかかわっていることを示した。
- ク) DNAチップ検査：CFS患者81名、健常者61名を対象に、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患者と対照健常者との間の判別性能を評価した。先行研究として実施したCFS患者229例、健常者156例の解析では、遺伝子発現の評価をgene

ontologyに基づいて行った場合、CFS患者群ではapoptosis関連遺伝子の発現増強、エネルギー産生関連遺伝子の発現低下、ホルモン関連遺伝子の発現増強などに有意な変化が認められ、これらを組み合わせた評価によりCFSを客観的に診断できる可能性が考えられていた。しかし、今回新たに解析したCFS患者 81例、健常者61例の結果では先行研究において観察されたCFS患者と健常人の間での差異が認められず、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つた。

2. 多施設参加による多変量解析と客観的な疲労評価系を取り入れたCFS診断基準の作成

平成23年度までに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、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。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。CFS患者群と健常人群の群間比較を行ったところ、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。

ア) **Primary診断における決定木**：作成決定木において、プライマリケアを担っている開業医の診療施設においても解析が可能な検査で構成されるように設定し、臨床の立場からさらにPrimary決定木を改良した。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により、感度72.0%、特異度75.6%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。

イ) **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。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93.3%、特異度98.7%、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。

尚、今回作成した診断決定木は、CFS患者75名、健常者86名をラーニングセットとして解析した結果、1つの有用な判定法が存在している可能性を見出したに過ぎない。そこで、この診断法の有用性を検証するために、平成24年度にはまったく異なったCFS患者群と健常者群を検証用セットとして評価することとした。

ウ) **各検査のカットオフ値を用いた検討**：「1. 簡便で客観的な疲労評価法の検証」において、個々の検査ごとにこれまでに蓄積されたCFS患者と健常者の検査結果より、カットオフ値、感度、特異度が示されている。そこで、今回は多施設参加による多変量解析に登録され、すべてのデータセットがそろっているCFS患者60名、健常者79名の結果をバリデーションデータとして用いて検証した。その結果、身体活動量から得られる睡眠時間（感度：71.7%、特異度：74.7%）、覚醒時平均活動量（感度：43.3%、特異度：88.6%）、自律神経機能評価（HPパワー値）（感度：58.3%、特異度：48.1%）、単純計算課題評価（反応時間（メジアン値））（感度：55.0%、特異度：69.6%）、酸化ストレス評価（抗酸化力値、BAP）（感度：76.7%、特異度：64.6%）という結果であり、この5つの検査をいくつか組み合わせることにより、健常者とCFS患者を見分けることが可能であることが判明した。

エ) 客観的な疲労評価を取り入れたCFS診断基準（試案）の作成

①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。
②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ウ) で示した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。CFS患者60名、健常者79名の結果をバリレーションデータとして検証したところ、CFS患者、健常者が該当する割合は以下のとおりであった。レベル0：CFS患者100%、健常者100%、レベル1：CFS患者100%、健常者84.8%、レベル2：CFS患者91.7%、健常者51.9%、レベル3：CFS患者61.7%、健常者は17.7%、レベル4：CFS患者41.7%、健常者は0%。したがって、このような補助的検査結果を臨床診断基準と合わせて用いることにより、より客観的に疲労病態を評価できることが示唆された。

3. CFSの病因・病態・治療、及び疲労の疫学に関する臨床研究

ア) 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

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性が生じ、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。

イ) 透析患者の疲労に関する研究

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

ウ) PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究

脳内炎症マーカーである活性化型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンドである $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195を用いて10名の健常者と12名のCFS患者の脳内炎症の有無を検討した。その結果、健常者に比しCFS患者は左視床と中脳の $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195結合度が有意に高く、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。CFS患者の左視床と中脳の $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195結合度は疲労度と正の相関関係がみられた。

エ) MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) を用いた検討

CFS患者76例、健常者37例を対象とした。MRSを用いて脳内におけるNAA (n-aspartic acid) cholineおよび乳酸を検討した。その結果、NAA/Cre (creatinine) 値はCFS：1.57、健常者：1.71であり、CFS患者において軽度低下がみられるのみであったが、choline/Cre値は、CFS：0.95、健常者：1.49であり、CFS患者で有意な低下が認められ、認知障害が存在すると考えられた。

オ) メタボローム解析

CFS患者20例、健常人20例の血漿を対象にCREST研究と共同でメタボローム解析を実施し、CFS患者群において、解糖系からTCAサイクルを含めたエネルギー代謝系の代謝物質で大きく低下するものを見出し、エネルギー産生系の評価が客観的な慢性疲労評価に極めて有用であることを発見した。

カ) 慢性疲労症候群患者の集学的治療

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。

キ) 慢性疲労症候群の各種診断基準の線維筋痛症患者への適応の問題点

原発性線維筋痛症の24例（CFS合併例は30.0%）についてCFS診断基準を適応してみると、CDC基準では最も偽陽性率（91.7%）が高く、旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近い値（41.7%）を示し、カナダ基準は比較的高い値（75.0%）を示していた。これら適合率の違いは、疲労の発症様式を急激な発症を必須とするか、除外疾患に線維筋痛症をどう扱うかによるものであった。したがって、CFS診断に操作的診断基準を用いざるを得ない状況では類似疾患・病態の扱いと発症様式の取り扱いを明確に規定する必要があり、疲労科学の進歩を踏まえてより診断的バイオマーカーの開発が望まれる。

ク) 労働者における慢性疲労状況の調査

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紙ベース調査とインターネット調査を実施し、各種属性における特性を明らかにした。

ケ) 運動負荷が酸化ストレスおよび抗酸化能に及ぼす効果に関する研究

ラットへの水浸ストレス負荷、環境温度ストレス（24℃→12℃）、および馬への運動ストレス負荷において心拍変動、体温、活動量、血液の活性酸素・フリーラジカル、抗酸化能を検討し、水浸ストレスや寒冷ストレスは自律神経活動に明瞭な変化をもたらすが、ストレスが比較的強い場合にはトータルパワー（LF、HF、VLFのすべての帯域を含む周波数領域）が低下する傾向が共通して生じること、運動負荷によって酸化ストレスと抗酸化能が変化し、それらが疲労度や疲労回復の指標になりうることなどが明らかになった。

コ) 慢性疲労症候群患者の実態調査

日本における慢性疲労症候群（CFS）患者の実態を明らかにするため、平成23年度は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。

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。

A. 研究目的

これまで健康に生活していた人が、ある日突然原因不明の激しい全身倦怠感に襲われ、それ以降強度の疲労感と共に、微熱、頭痛、筋肉痛、脱力感や、思考力の障害、抑うつ等の精神神経症状などが長期にわたって続くため、健全な社会生活が送れなくなる症候群である慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome; CFS）の存在が明らかになり、アメリカ、カナダ、イギリス、ドイツ、スウェーデン、オーストラリアなど世

界中の国々において病因・病態の解明や診断、治療法の開発が進められている。

我が国においても、1999年に行われた旧厚生省疲労研究班による疫学調査の結果、国民の1/3以上が慢性的な疲労を自覚しており、生活に支障をきたしている慢性疲労患者は約5.2%存在することが明らかになっている。CFS診断基準を満たすものも0.3%確認されており、この数字を単純に現在の日本人口1億2千万人に当てはめると、我が国ではCFS患者は実に約36万も存

在することとなる。

しかし、現在日本を含めて世界中で用いられているCFS診断基準は患者の臨床症状を元にした操作的診断法であり、客観性に乏しいためプライマリケアを担っている内科系の医療機関においてはCFSという疾患の存在は懐疑的にとらえる医師も多い。

また、慢性疲労症候群という病名のため、CFSは誰もが日常生活において自覚している疲れが単に続いている病態に過ぎないと思われがちであり、誤解や偏見を受けている患者も多い。

実際、我々が女子大生の健康に関するアンケート調査を実施したところ、284名中132名（46.5%）の学生で強い疲労症状が認められており、CFS患者にみられる疲労症状も女子大生が日ごろ訴えている症状と同様に思われていることもある。

しかし、最近明らかになってきた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を用いて調べてみると、自律神経機能や睡眠覚醒リズムなどの成績は強い疲労症状を訴えている女子大生においてもCFSと比べると明らかに異なっており、両者は違った病態であることが推察できる。

そこで、本研究ではプライマリケアを担っている医療機関において、強い疲労症状を訴えて来院してきた患者に対して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、CFS患者においては自律神経系のバランスが崩れて、副交感神経系機能低下がみられることより、1つの補助診断法となりうる可能性を見出してきた。さらに、酸化的ストレス評価、アクティグラフによる睡眠覚醒リズム解析、唾液中ヘルペスウイルスの解析、DNAチップ検査などの簡便で、かつ客観的な評価系が疲労の評価に有用である可能性を見出してきた。そこで、本研究ではこれらの個々の評価系のCFS診断における感度、特異度を明らかにするとともに、いくつかの評価系を組み合わせる慢性疲労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

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。

また、我々はPositron Emission Tomography (PET) を用いた脳機能解析により、局所脳血流量の低下をはじめ、CFS患者における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を見出してきた。最近では、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、 $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ を用いて評価することが可能となっており、CFSの病因を明らかにするとともに、CFSの確定診断に用いることのできるような検査方法を確立する。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. 簡便で客観的な疲労評価法の検証

ア) 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判別

疲労状態においては、生体の活動量が低下し、睡眠の質が悪化することは経験的によく知られている。そこで、このような変化を客観的に評価するために以下の検討を実施した。

対象と方法：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者178名を対象とした。身体活動量は腕時計型加速度計MicroMini（米国AMI社）を非利き手に72時間装着した。2~3Hzの加速度変化を閾値 $0.01\text{G}\cdot\text{rad}/\text{sec}$ 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。

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。

結果：CFS患者と健常者との比較にて、以下の指標において統計学的有意差が認められた。

CFS患者が高値な指標

居眠り回数 (Naps) ($p < 0.001$)

睡眠時間 (TST) ($p < 0.001$)

中途覚醒 (Aw) ($p < 0.05$)

CFS患者が低値な指標

覚醒時平均活動量 (DA) ($p < 0.001$)

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。

$$\text{Diag} = -0.00420 \times \text{TST} + 0.0259 \times \text{DA} - 0.0617 \times \text{NA} - 2.479$$

($\text{Diag} \geq 0$; 健常者、 $\text{Diag} < 0$; 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。線形判別分析から得られる感度は63.4%、特異度は69.2%であった。

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より、SVMから得られる感度は77.7%、特異度は72.1%であり、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。表3より、RFから得られる感度は69.7%、特異度は74.0%であり、予測精度は72.1%であった。

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

モデルに対する因子の寄与度を示す2指標を表4に示す。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。

表4. モデルに対する因子の寄与度

	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

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60~70%程度であった。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、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。

以上、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 (分担研究報告書参照)。

イ) 自律神経機能評価

厚生省慢性疲労症候群研究班の診断基準にてCFS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5）。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5）。

表5. 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
健常者	98	103	86	74	361
軽快群	31	113	55	17	216
CFS 中等症群	85	168	123	36	412
重症群	97	185	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、Visual Analogue Scale (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。

加速度脈波（Accelerated Plethysmography; 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）を計算した。

測定時間が2分間と短いことから、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。

結果：主に交感神経機能を反映するLFのパワー値は、健常者では年齢とともに有意に減少して

いた（ $p < 0.005$ ）。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。

一方、副交感神経機能を反映するHFは、健常者では、年齢とともに有意に減少していた（ $p < 0.005$ ）。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悪する程、HF帯域のパワー値の有意な減少を認めた（図1）。

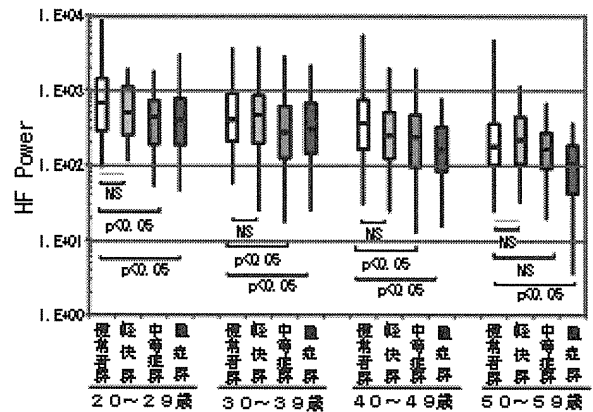


図1. 年代別、重症度別のHFパワー値

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に増加していた（ $p < 0.05$ ）。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。

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6）。またその時の、感度は中等症群で49.4～68.1%、重症群で50.5～66.7%で、特異度は中等症群で50.0～68.9%、重症群で57.3～69.4%であった（表6）。

表6. 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

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、CFSにおける自律神経機能異常という特徴を客観的に評価できる有用な検査法であり、非侵襲的でその場で結果を得ることが可能である。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ことが望ましい（分担研究報告書参照）。

ウ) 単純計算課題評価

a) 健常者に対する精神作業負荷

大学の学生24名（男性4名、女性20名、19-22歳）を対象として、コンピューター化された単純な一桁の足し算を120分間連続で行う精神作業負荷を加え、自覚的な疲労感Visual Analogue Scale (VAS) とともに客観的な評価指標として毎回の足し算の回答に要した時間（反応時間）、回答に要した時間のばらつき（変動係数）、精度を調べた。また、心電図を5分間計測してR-R間隔の心拍変動解析を行ってLF（低周波成分：0.04-0.15 Hz）/HF（高周波成分0.15-0.40Hz）の比を算出し、自律神経機能の1つの指数として評価した。

結果：

1. 自覚的な疲労感は、精神作業に伴い増加し、休息により回復した。
2. 解答に必要な所要時間（反応時間）は、精神作業疲労に伴い増加し、休息により回復した。
3. 解答に必要な所要時間のばらつき（変動係数）も、精神作業疲労に伴い増加し、休息により回復した。

4. 相対的な交感神経系の緊張状態（心電図R-R間隔の心拍変動解析により算出したLF（低周波成分：0.04-0.15Hz）/HF（高周波成分0.15-0.40Hz）の比率は、自覚的な疲労感、反応時間、変動係数と同様に、精神作業に伴い増加し、休息により減少した。

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

b) CFS患者と健常者における反応性の差異

厚生省CFS診断基準にてCFSと診断された16～61歳の患者138名（男性42例、女性96例）、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）を対象とした。

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。

結果:反応時間（メジアン値）は、繰上げ無の場合、健常者が、 1.02 ± 0.16 [秒]、CFS群が 1.25 ± 0.36 [秒] で、繰上げ有の場合、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2）。ROC曲線から算出した反応時間（繰上げ有）カットオフ値は1.14秒であり、感度は65.9%、特異度62.5%であった。

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%値と2.5%値の差）をメジアン値で除した値の比較では、繰上げ無の場合、健常者が、 0.76 ± 0.36 、CFS群が 0.90 ± 0.39 で、繰上げ有の場合、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。

尚、正答率は、繰上げ無の場合、健常者が、 99.1 ± 2.0 (mean \pm SD) [%]、CFS群が 99.0 ± 2.1 [%] で、繰上げ有の場合、健常者が、 97.8 ± 2.4 [%]、CFS群が 98.0 ± 2.2 [%] で繰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。

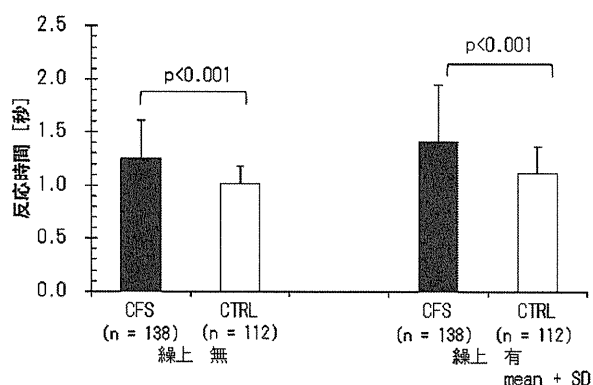


図2. 単純連続計算課題の線上げの有無別にみた反応時間の比較

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（分担研究報告書参照）。

エ) 酸化ストレス、抗酸化力の評価

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。

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。その結果、酸化ストレス値はカットオフ値を298.0unitに設定した時、曲線下面積は62.0%（感度57.5%、特異度57.5%）、抗酸化力値はカットオフ値2532.2 $\mu\text{mol/L}$ で曲線下面積は74.7%（感度67.0%、特異度67.1%）、酸化ストレス度はカットオフ値を1.027で曲線下面積は69.3%（感度62.5%、特異度62.6%）であり、単独項目としては抗酸化力値が最も診断的有用性が高かった。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で曲線下面積は

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（分担研究報告書参照）。

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により、一般的な健康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。

オ) 唾液中ヘルペスウイルスの解析

これまで、近藤ら（慈恵医科大学）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ており、平成23年度はこの方法によってこれまでに我々は、唾液中に再活性化する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患者において健康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の再活性化量は健康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（分担研究報告書参照）。

カ) 起立試験

多施設参加による多変量解析に登録されたデータのうち、すべ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LF/HF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。

結果：表7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（ $Z=-5.04$, $p<0.001$ ）。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（ $r=0.26$, $P=0.02$ ）。

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・特異度を算出した。カットオフ値は、ラーニングセットの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8）。

尚、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。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り、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（分担研究報告書参照）。

表7. 安静時・起立時の心拍の比率（HR比）、CFS患者・健常者の比較

	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

表8. 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

キ) 遺伝子多型解析

CFSの病態にはDisrupted-in schizophrenia 1 (DISC1) の遺伝子多型が関係していることを見出し、DISC1が疲労病態の病因・病態に深くかかわっていることを示した。

ク) DNAチップ検査

我々は、シスメックス株式会社中央研究所との共同研究において、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」）。

そこで、本共同研究では、新しく多施設参加による多変量解析に登録され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。

対象と方法：CFS患者81検体、健常者61検体。被験者からは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。

血液からtotal RNA抽出：PAXgene RNA採血管に採血された血液からPAXgene Blood RNA

systemを用いてtotal RNAを抽出した。

全血由来total RNAからグロビンRNAの除去：total RNA溶液（総量10 μ gを超える場合は10 μ g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。

GeneChip測定：グロビン処理前後の血液由来total RNA溶液から各2.0~2.5 μ g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15 μ g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。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。

データ解析：各検体（CFS患者81検体、対照健常者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患者と対照健常者との間の判別性能を評価した。

先行研究として実施したCFS患者229例、健常者156例の解析では、遺伝子発現の評価をgene ontologyに基づいて行った場合、CFS患者群ではapoptosis関連遺伝子の発現増強、エネルギー産生関連遺伝子の発現低下、ホルモン関連遺伝子の発現増強など有意な変化が認められ、これらを組み合わせた評価によりCFSを客観的に診断できる可能性が考えられていた。しかし、今回新たに解析したCFS患者81例、健常者61例の結果では先行研究において観察されたCFS患者と健常者の間での差異が認められず、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。

再現性が得られなかった原因としては、①CFS患者と健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CFS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（分担研究報

告書参照）。

2. 多施設参加による多変量解析

平成23年度までに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、CFS患者168名とその比較対照となる健常者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、1000 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、補正值を使用した。性についての補正は、健常者データの規模から、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患者と健常者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。

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患者群と健常者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。

ア) Primary診断における決定木

作成決定木において、プライマリケアを担っている開業医の診療施設においても解析が可能な検査として、簡便でOn siteで迅速に検査結果が得られるデータ項目（生理的意味が取りやすい変数構成、合成変数を用いず）で構成されるように設定し、交差確認法により、図3に示す決定木を候補として得た。

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決定木を図4に示す。

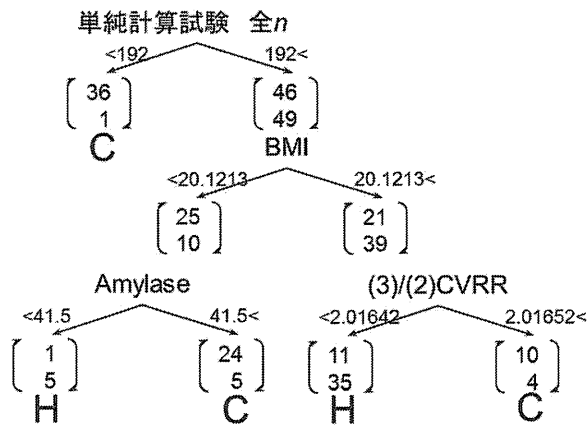


図3. Primary診断決定木の候補例

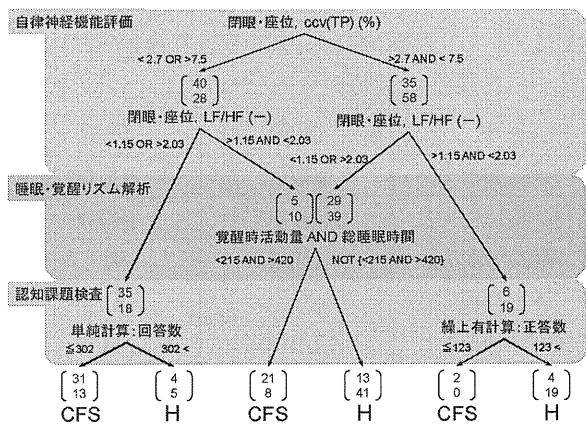


図4. Primary決定木 version2

表9. Primary決定木 version2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	

このPrimary決定木 version2の感度、特異度を表9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により、感度72.0%、特異度75.6%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。

イ) 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図5に示す。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93.3%、特異度98.7%、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（表10）。

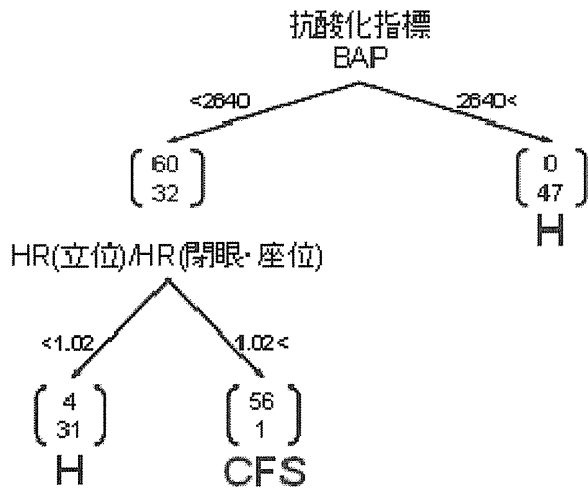


図5. 分析がOff siteとなる検査項目を加えて作成し、交差確認法で剪定したSecondary決定木

表10. 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	

尚、1つ留意すべきことは、今回作成した診断決定木はCFS患者75名、健常者86名をラーニングセットとして解析し、1つの有用な判定法が存在している可能性を見出したに過ぎないという点である。

このような診断法を確立するためには、まったく異なったCFS患者群と健常者群を検証用セットとして評価し、データの再現性を確認することが極めて重要であり、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。

ウ) 各検査のカットオフ値を用いた検討

「1. 簡便で客観的な疲労評価法の検証」において示した客観的な疲労評価法については、個々の検査ごとにこれまでに蓄積されたCFS患者と健常者の検査結果より作成されたROC曲線に基づき、カットオフ値、感度、特異度を示している。

そこで、今回は多施設参加による多変量解析に登録され、すべてのデータセットが揃ったCFS患者60名、健常者79名の結果をバリデーションデータとして用いて、「1. 簡便で客観的な疲労評価法の検証」において示された疲労の客観的な評価の中で特に有用と思われる検査手法について、感度、特異度の検証を行った。

尚、起立試験に関しては多施設参加による多変量解析に登録された症例を用いて検討されているため、今回の検証からは除外した。

a) 身体活動量から得られる睡眠時間 (TST)

カットオフ値 448.5分以上
 CFS患者 43/60 (感度 : 71.7%)
 健常者 20/79 (特異度 : 74.7%)

b) 身体活動量から得られる覚醒時平均活動量 (DA) (今回はAMI社アクティグラフを使用)

カットオフ値 189.7以下
 CFS患者 26/60 (感度 : 43.3%)
 健常者 9/79 (特異度 : 88.6%)

c) 自律神経機能評価

HPパワー値
 カットオフ値
 20歳代 365.9以下
 30歳代 349.3以下
 40歳代 250.0以下
 50歳代 122.7以下

CFS患者 35/60 (感度 : 58.3%)
 健常者 41/79 (特異度 : 48.1%)

d) 単純計算課題評価

反応時間 (メジアン値) 繰上げ有
 カットオフ値 1.217秒 以上
 CFS患者 33/60 (感度 : 55.0%)
 健常者 24/79 (特異度 : 69.6%)

e) 酸化ストレス評価

抗酸化力値 (BAP)
 カットオフ値 2532.2 $\mu\text{mol/L}$ 以下
 CFS患者 46/60 (感度 : 76.7%)
 健常者 28/79 (特異度 : 64.6%)

上記a)～e) における5つの検査をいくつか組み合わせることにより、健常者とCFS患者を見分けることが可能であることが判明した (表11)。

表11. 5つの客観的な評価法の組み合わせを用いた陽性の数毎の分布

%	健常	CFS
陽性0個以上	100.00	100.00
陽性1個以上	84.81	100.00
陽性2個以上	51.90	91.67
陽性3個以上	17.72	61.67
陽性4個以上	0.00	41.67

3. 客観的な疲労評価を取り入れたCFS診断基準 (試案) の作成

現在、日本におけるCFS診療においては、主に1992年に発表された厚生労働省 (旧厚生省) CFS診断基準が用いられている。この基準は1988年にCDC (米国疾病対策センター) より発表されたCFSの調査研究に向けたworking case

definitionを元に作成されたものであり、その後20年以上が経過した今では、様々な問題点が指摘されるようになってきた。

諸外国に目を向けてみると、2003年にはCFSの病因・病態の解明に向けて層別解析の必要性を認めたCDC診断基準が発表されており、昨年（2011年）には「Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria」と題した診断基準が発表されるなど、諸外国ではCFSの病因・病態の解明に向けた臨床研究や診断基準の見直しが進められている。

しかし、残念ながらCFSに共通した明確な病因に結びつく検査異常が見出されていないことより、いずれの診断基準も患者の症状を元にした操作的な診断法にとどまっているのが現状である。

CFS患者では、激しい疲労とともに筋肉痛、関節痛、思考力の低下、抑うつ状態などの日常生活にも支障をきたす様々な強い症状が認められるが、保険診療の範囲で行える一般的な臨床検査には通常異常がみられないことより、CFS診断における客観性に乏しく、CFSという疾患の存在自体を懐疑的にとらえる医師も多い。

実際、女子大生の健康に関するアンケート調査結果をみると、半数近くの学生に強い疲労関連症状が認められており、このような日常生活の中で自覚している疲労感をCFS患者は単に強く訴えているにすぎないと誤解されていることが多い。

しかし、本研究の中で紹介してきた疲労を客観的に評価するバイオマーカーを用いて調べてみると、強い疲労関連症状を訴える女子大生とCFS患者では明らかに異なっていることが確認される。

我々は、慢性的な激しい疲労で苦しむ多くの患者が診療を受ける施設を探すのにも苦慮している現状に配慮して、プライマリケアを担っている医師が慢性的な疲労を訴える患者を診療する際の診断手順を分かりやすく示した診断指針を取りまとめ、日本疲労学会シンポジウム「慢性疲労症候群診断基準 改定に向けて」（2007年6月30日）の中で「新たな慢性疲労症候群診断指針」を発表した。

当初、この基準の中に疲労を客観的に評価できるようなマーカーを取り入れる予定であった

が、日本疲労学会慢性疲労症候群診断基準改定委員会での検討は主に文献的な解析であったため、CFS診断基準に客観的なマーカーとして取り入れることのできるような検査所見は感度と特異度の観点から確認することはできなかった。

そこで、今後の日本におけるCFS診療においては日本疲労学会の「慢性疲労症候群診断指針」を推奨するが、数年をかけてCFS診療に携わっている日本各地の施設が協力して共通の検査方法で検証し、最終的には日本疲労学会の「慢性疲労症候群診断指針」にいくつかの客観的な疲労マーカーを取り入れたCFS診断基準を作成することが決められた。本研究は、この考えのもとに行われたものである。

平成24年度には、今回作成されたPrimary診断決定木、Secondary診断決定木の検証を行う予定であるが、現状では日本疲労学会の「慢性疲労症候群診断指針」によりCFSに該当した症例に対して、上述の「ウ）各検査のカットオフ値を用いた検討」において感度、特異度の検証を行った以下の5つの客観的疲労バイオマーカーを補助的な検査項目として用いて、レベル別評価を実施することを推奨することとした。ここで行われた補助的な疲労検査項目結果は、CFS診断に有用であるとともに、治療法の選択や治療効果の判定にも有用である。

補助的な検査項目

1. 身体活動量から得られる睡眠時間
2. 身体活動量から得られる覚醒時平均活動量
3. 自律神経機能評価（HPパワー値）
4. 単純計算課題評価 反応時間（メジアン値）
繰上げ有
5. 酸化ストレス評価：抗酸化力値（BAP）

CFSの補助的検査レベルの評価

臨床的にCFSと診断される患者に対して補助的検査レベル評価を0～4の5段階で実施する。

レベル0：

上記検査項目を評価していないCFS、もしくは該当項目数0のCFS

レベル1：

上記検査項目1項目が該当するCFS

レベル2：

上記検査項目2項目が該当するCFS

レベル3：

上記検査項目3項目が該当するCFS

レベル4：

上記検査項目4項目以上が該当するCFS

今回の多施設参加による多変量解析に登録され、すべてのデータセットが揃ったCFS患者60名、健常者79名の結果をバリデーションデータとして用いて検証した結果を表11に示した（起立試験に関してはデータが同一となるため除外）。レベル1の場合、CFS患者は100%が満たしているが健常者も84.8%が満たしていた。しかし、レベル2の場合は、CFS患者は91.7%が満たしているが健常者は51.9%としか満たしておらず、レベル3の場合にはCFS患者は61.7%が満たしているが健常者は17.7%しか満たしていない。レベル4の場合にはCFS患者は41.7%が満たしているが健常者は全例が満たしていないという結果であった。したがって、今回の補助的な検査項目を用いることにより、より客観的に疲労病態を評価できることが示唆された。

尚、CFS診断におけるレベル評価を行う場合は、実施したすべての補助的な検査項目名と該当した検査項目名を記載することとした。

慢性疲労症候群（CFS）診断基準（試案）

慢性的な疲労を主訴とした患者を診察する際の手順：

手順1：日本疲労学会「慢性疲労症候群診断指針」を一部改編した下記慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準を用いて臨床診断を実施する。

慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準

前提Ⅰ．病歴、身体所見、臨床検査を精確に行い、慢性疲労をきたす疾患・病態を除外するか、経過観察する。また併存疾患を認める。

1. CFSを除外すべき主な器質的疾患・病態
 - (1) 臓器不全：（例；肺気腫、肝硬変、心不全、慢性腎不全など）
 - (2) 慢性感染症：（例；AIDS、B型肝炎、C型肝炎など）
 - (3) リウマチ性、および慢性炎症性疾患：（例；SLE、RA、Sjogren症候群、炎症性腸疾患、慢性睪炎など）
 - (4) 主な神経系疾患：（例；多発性硬化症、神

経筋疾患、癲癇、あるいは疲労感を惹き起こすような薬剤を持続的に服用する疾患、後遺症をもつ頭部外傷など）

- (5) 系統的治療を必要とする疾患：（例；臓器・骨髄移植、がん化学療法、脳・胸部・腹部・骨盤への放射線治療など）
 - (6) 主な内分泌・代謝疾患：（例；下垂体機能低下症、副腎不全、甲状腺疾患、糖尿病など。但しコントロール良好な場合は除外しない）
 - (7) 原発性睡眠障害：睡眠時無呼吸、ナルコレプシーなど。但しコントロール良好な場合は除外しない
 - (8) 双極性障害および精神病性うつ病
2. A. 下記の患者に対しては、当該病態が改善され、慢性疲労との因果関係が明確になるまで、CFSの診断を保留にして経過を十分観察する。
 - (1) 治療薬長期服用者（抗アレルギー薬、降圧薬、睡眠薬など）
 - (2) 肥満（BMI>40）
 - B. 下記の疾患については併存疾患として取り扱う。
 - (1) 気分障害（双極性障害、精神病性うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害。
 - (2) 線維筋痛症。
 3. 下記の臨床検査を基本的検査として行い、器質的疾患を除外する。
 - (1) 尿検査
 - (2) 便潜血反応
 - (3) 血液一般検査（WBC、Hb、Ht、RBC、血小板、末梢血液像）
 - (4) CRP、赤沈（またはシアル酸）
 - (5) 血液生化学（TP、蛋白分画、TC、TG、AST、ALT、LD、 γ -GT、BUN、Cr、尿酸、血清電解質、血糖）
 - (6) 甲状腺検査（TSH）
 - (7) 心電図
 - (8) 胸部単純X線撮影

前提Ⅱ．以上の検索によっても慢性疲労の原因が不明で、しかも下記の4項目を満たすとき。

- (1) この全身倦怠感は新しく発症したものであり、急激に始まった。
- (2) 十分な休養をとっても回復しない。