

- (3) 現在行っている仕事や生活習慣のせいではない。
- (4) 日常の生活活動が、発症前に比べて50%以下となっている。あるいは疲労感のため、月に数日は社会生活や仕事が出来ず休んでいる。

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）

前提Ⅲ. 下記の自覚症状と他覚的所見10項目のうち5項目以上認めるとき。

- (1) 労作後疲労感（労作後休んでも24時間以上続く）。
- (2) 筋肉痛。
- (3) 多発性関節痛。腫脹はない。
- (4) 頭痛。
- (5) 咽頭痛。
- (6) 睡眠障害（不眠、過眠、睡眠相遅延）。
- (7) 思考力・集中力低下。
以下の他覚的所見は、医師が少なくとも1ヶ月以上の間隔をおいて2回認めること。
- (8) 微熱。
- (9) 頸部リンパ節腫脹。（明らかに病的腫脹と考えられる場合）
- (10) 筋力低下。

補助的検査レベル評価（0～4の5段階評価）

レベル0：

上記検査項目は全く該当しないCFS

レベル1：

上記検査項目1項目該当するCFS

レベル2：

上記検査項目2項目該当する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

尚、上記検査以外にも、起立試験、唾液中ヘルペスウイルス解析など、CFSの診断、評価に有用であると思われる検査については平成24年度以降も検証を進め、有用であることが確定した時点で診断基準に取り入れてゆくこととした。

臨床症候による臨床診断

- (1) 前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、を満たしたとき臨床的CFSと診断する。
- (2) 感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する。
- (3) 臨床病型：気分障害、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連を次のように分類する。
A群：併存疾患（病態）をもたないCFS
B群：経過中に併存疾患（病態）をもつCFS。
C群：最初の診断時から併存疾患（病態）をもつCFS。
- (4) 以上の全てに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合、特発性慢性疲労 Idiopathic Chronic Fatigue ICFと診断し、経過観察する。

手順2：以下の補助的な検査を行い、補助的検査レベル評価を0～4の5段階で実施する。

CFS診断における補助的検査

1. 身体活動量から得られる睡眠時間

4. 特殊検査によるCFS診断

ア) 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）のリガンドである $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195を用いてCFSの脳内炎症の有無を検討した。

また、疲労感のVAS尺度、末梢血中のサイトカイン（TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β とIL-6）濃度を測定し脳内炎症との関連を評価した。

10名の健常者と12名のCFS患者のPET撮像を行った。健常者に比しCFS患者は左視床と中脳の $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195結合度が有意に高かった。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。

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、 $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ 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。

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

CFS患者76例、健常者37例を対象として脳内NAA (n-aspartic acid)、choline、乳酸についてMRSを用いて検討した。その結果、MRSによるNAA/Cre (creatinine) 値はCFS: 1.57、対照者: 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、対照者: 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。

ウ) 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。

5. 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

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

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) 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。

エ) 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(このうち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。

オ) 労働者における慢性疲労状況の調査

労働者の慢性疲労状況を把握するため、就労状況、生活習慣、疲労に関する意識との関連を、郵送による紙ベース調査と、インターネット調査にて検討した。郵送配布総数: 5400部、Web調査: 600件案内配信、回収有効回答数: 2665部、回収率: 44.4%)。平均労働時間は45時間18分で、平均睡眠時間は6時間14分であった。「疲れやだるさ」に関する回答との関連では、長時間側でも疲労-健康群の割合は同数か疲労群が多い傾

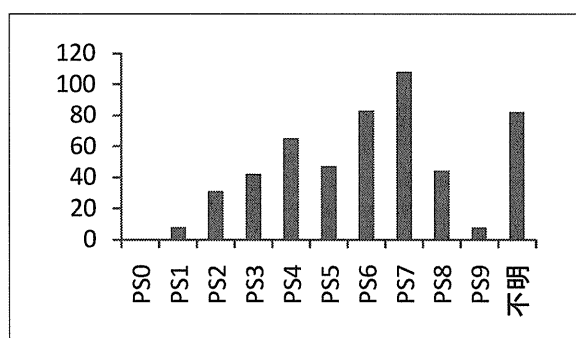
向が変わらず、労働時間の長短だけに依らない要素が存在することが伺えた。一方、睡眠時間では平均を中心に正規型の分布をしており、疲労とだるさの訴えや快眠の程度ではどの時間帯でも疲労－健康群、快眠－不眠群が同数でみられており、睡眠時間の長短に依らず疲労が慢性化している様子が伺えた。

カ) 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

運動負荷による酸化ストレス、抗酸化能、自律神経機能の変化を明らかにする目的で、馬を用いて血液のd-ROMs、BAPの変化を観察した。その結果、トレッドミル運動によって、115%VO₂max、2分間の強い運動負荷では、d-ROMs値およびBAP値が有意に上昇したが、運動終了30分目ではほぼ運動前のレベルに戻ることが明らかになった。一方、115%VO₂max、30秒走の運動負荷および馬場での軽運動（速歩）では、BAP値が運動直後に軽度上昇する傾向が示されたに留まった。心拍数および自律神経活動（LF、HFパワー）は、運動負荷時に明瞭に上昇し運動負荷の終了とともに速やかに低下した。水素水を2日間飲水摂取後の馬では、運動前、運動直後、運動終了30分目を通じてBAP値が上昇し、d-ROMs/BAPは、運動終了30分目で低下する傾向が示された。これらの結果より、運動負荷量の増大に伴って酸化ストレスおよび抗酸化能が上昇すること、健康な個体では酸化ストレスと抗酸化能のバランスが運動負荷によっても維持されること、また水素水の摂取は弱いながらも抗酸化能を高める方向に作用することが示唆された。

キ) 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患者の疲労は健康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生省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も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くために、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は極めて重要であり、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

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

（分担）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

精神作業負荷に伴う疲労の評価法の検証

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）
分担研究者 西澤 良記（大阪市立大学医学部教授）
分担研究者 小泉 淳一（横浜国立大学大学院工学研究院）
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）

研究協力者： 田島 世貴（兵庫県立総合リハビリテーションセンター中央病院）

研究協力者： 山口 浩二、笹部 哲也、中富 康仁
（大阪市立大学医学部疲労クリニックセンター）

研究協力者： 倉恒 大輔、井上 正康
（大阪市立大学医学部第1生化学教室）

研究協力者： 三戸 秀樹、廣澤 巖夫、大川 尚子、藤原 和美、池上 徹
（関西福祉科学大学健康福祉学部）

研究協力者： 局 博一（東京大学大学院農学生命科学研究科）

研究要旨

本研究では、コンピューター化された一桁の足し算を120分間連続で行うことを精神作業負荷課題として検討することにより、精神作業疲労では以下のことが明らかになった。

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。

以上より、精神作業疲労では主観的な感覚である疲労感が増強するとともに、客観的な指標として「反応時間」、「変動係数」、「LF/HF比」が増加し、休息にて回復することが判明し、「反応時間」、「変動係数」、「LF/HF比」は精神作業疲労の客観的な指標として有用であることが示された。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知ることが可能であり、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なものである。

A. 研究目的

疲労は、精神的・肉体的作業や疾病に伴って発生する心身機能の低下状態として定義され、生理的な疲労と病的な疲労に区別されている。

そこで、本研究では精神的作業負荷によって引き起こされる疲労病態を客観的に評価する手法を明らかにすることを目的として、健常者に対して行う精神的作業負荷の課題を検討するとともに、精神作業疲労時にみられる心身機能の低下状態をいくつかの客観的評価手法を用いて評価することを試みた。

B. 研究方法

1. 精神的作業負荷としてのコンピューター化された負荷試験ソフトの作成

クレッペリン試験は、一桁の足し算を一定の時間にどれだけの回数、どれだけの精度で行うことが出来るかを調べる検査であり、個人の能力や性格の特徴を明らかにする適性検査として現在も多くの企業の採用試験のときに実施されている。

我々は、この検査を長時間被験者に行わせた場合には、精神的な負荷に伴う疲労感が増悪し、一定の時間に回答できる回数や精度が低下することに気付き、以前より紙ベースのクレッペリン試験を精神作業負荷の課題として行ってきた。しかし、この評価には試験後に解答用紙を1つ1つ丹念に判定する作業が必要であり、時間と量力を要するものであった。

そこで、笹部、山口らは判定を自動で行えるコンピューター化された脳機能判定ソフトを考案した。これは、コンピューターの画面上部に一桁の数字を2つ表示するとともに、その2つの数字を足し算することを示す数式(+)を数字と数字の間に表示し、回答を画面下部に示した0から9までの10個の数字を選ぶものである(図1)。

このソフトを用いることにより、試験中に行われたすべての回答が何秒間でなされているのかが自動的に計算されるとともに、その回答が正解か否かもすべてコンピューターに記録されており、判定作業を極めて簡素化することが可能となっている。

2. 精神作業負荷に伴う疲労の誘発とその評価

i. 対象者

関西福祉科学大学の学生24名(男性4名、女性20名、19-22歳)を対象として実施した。

ii. 精神作業負荷の内容

今回の実験では、コンピューター化された単純な一桁の足し算を120分間連続で行うことを精神作業負荷とした。

iii. 主観的な疲労感の評価

疲労の評価には、心身機能の低下状態を表す客観的な評価とともに被験者が自覚する疲労感の評価も大切である。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)によると、疲労感の評価にはVisual Analogue Scale(VAS)を用いることが推奨されており、本試験においてもVASによる主観的な疲労感の評価を行った。

iv. 客観的な心身機能の低下状態の評価

今回の検討では、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)、精度を調べるとともに、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:0.04-0.15Hz)/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。

v. 精神作業負荷と上記評価法の実施時期

VASによる主観的な疲労感、ECGによる自律

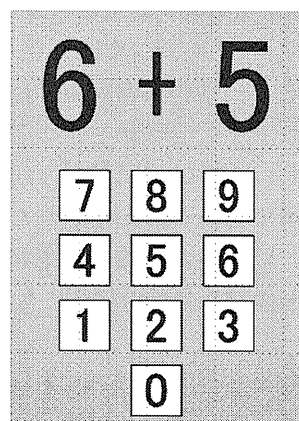


図1. コンピューター化脳機能判定ソフト

神経機能その評価は、負荷前、負荷120分後（負荷終了後）、20分間休憩後、20分間+35分間（計55分間）休憩後の4回実施した（図2）。

また、足し算の反応時間、変動係数、精度については、120分間の負荷時間の中で、開始後6-10分間、61-65分間、116-120分間について算出するとともに、20分間休憩後と20分+35分（計55分）休憩後にも4分間のコンピューター化された一桁の足し算を4分間行い、精神作業疲労に伴う変化を解析した（図2）。

また、今回の評価実験は2日間連続で実施し、1日目と2日目の結果をともに解析した。

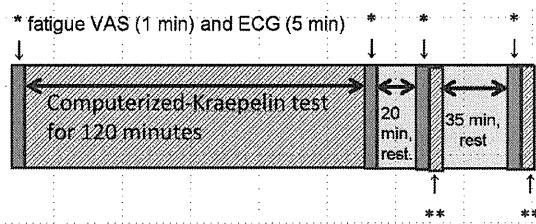


図2. コンピューター化された単純足し算による疲労誘発と疲労評価の時期と方法

* : VASによる主観的な疲労感、ECGによる自律神経機能その評価

** : 休憩後に4分間実施した一桁の足し算の反応時間、変動係数、精度の評価

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントを取るに当たり、厚生労働省のガイドラインに準拠した同意書を

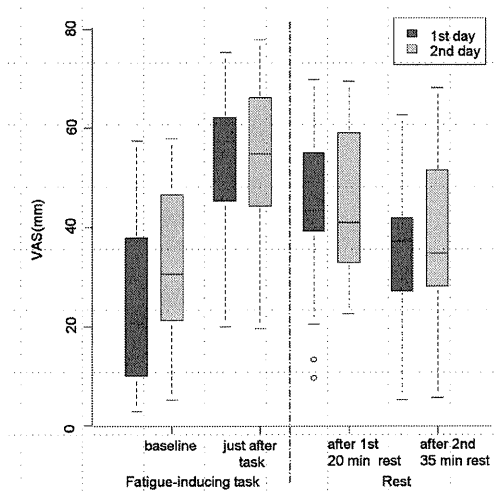


図3. 精神作業負荷とその後の休憩に伴う主観的疲労感の変化

作成し、これに被験者の同意（未成年者は保護者の同意も取得）を得た。全ての研究の過程は関西福祉科学大学・倫理委員会の承認を得たプロトコールにしたがって行われた。

C. 研究結果

1. 精神作業負荷疲労時とその後の休息に伴う主観的な疲労感の変化

120分の精神作業負荷後にはVASで表した主観的疲労感は統計学的に有意に上昇し、休憩後は減少した（type II MANOVA, $p < 0.001$ ）（図3）。

尚、2日間連続で実験を行なったため、2日目の試験開始前の主観的疲労感は1日目と結果と比較して高まっている傾向がみられた（type II MANOVA, $p = 0.0547$ ）（図3）。

2. 精神作業負荷疲労時とその後の休息に伴う客観的な心身機能の低下状態の評価

i. 簡単な足し算の反応時間、変動係数、精度の変化

反応時間については、精神作業負荷に伴い統計学的に有意に上昇し、休憩後は減少した（type II MANOVA, $p < 0.005$ ）（図4）。

また、2日目の反応時間は1日目の結果と比較するとすべて上昇している傾向がみられた（type II MANOVA, $p = 0.093$ ）（図4）。

次に、変動係数については、1日目、2日目

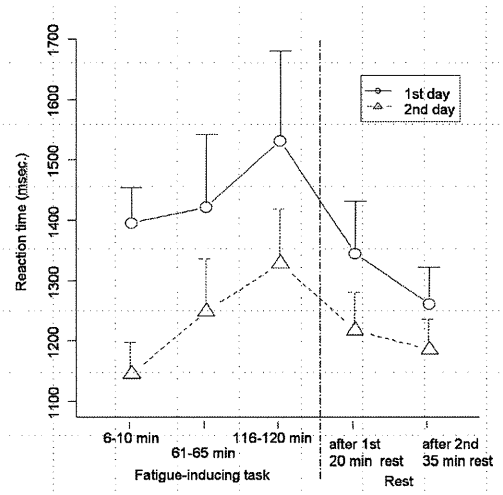


図4. 精神作業負荷とその後の休憩に伴う反応時間の変化

の結果はともに精神作業負荷に伴い統計学的に有意に上昇し、休憩後は減少した (type II MANOVA, $p < 0.001$) (図5)。しかし、2日間の相違については有意な差はみられなかった (type II MANOVA, $p = 0.549$) (図5)。

尚、回答の精度については、すべての回答の正答率が98-100%であり、精神作業負荷に伴う変化はみられなかった (図は省略)。

ii. 自律神経機能の変化について

心電図のR-R間隔の心拍変動解析を行ってLF (低周波成分: 0.04-0.15Hz) /HF (高周波成分 0.15-0.40Hz) の比を算出すると、交感神経系の活動/副交感神経系の活動の比率を把握することができ、自律神経機能解の1つの指標として汎用されている。

そこで、健常者の精神作業負荷疲労時におけるLF/HF比を検討したところ、図6に示すように精神作業負荷後に統計学的に有意に上昇し、休憩後は減少した (type II MANOVA, $p < 0.05$)。2日間の相違については有意な差はみられなかった (type II MANOVA, $p = 0.411$)。

D. 考察

内田クレペリン試験は、ドイツの精神医学者クレペリンの研究を参考に、1920年代に内田勇三郎によって開発された質問紙による検査であり、現在では一桁の数字が横に行列状に並

んでおり、縦にはその行列が30行記載されている試験紙を用いて検査が行われている。

被験者は、1行目の左端から順番に並んでいる数字の足し算を行い、その下1桁の回答を数字と数字の間に記載することを繰り返し、1分経ったところで次の行に移り2行目の左端から同じように足し算を行う。通常、15分間の計算を5分間の休憩を挟んで2回行い、一定の時間にどれだけの回数、どれだけの精度で行うことが出来るかを調べることにより、個人の能力や性格の特徴を明らかにする適性検査として汎用されている。

我々は、この検査を長時間被験者に行わせた場合には、精神的な負荷に伴う疲労感が増悪し、一定の時間に回答できる回数や精度が低下することに気づき、以前より紙ベースのクレペリン試験を精神作業負荷の課題として行ってきた。しかし、この評価には試験後に解答用紙を1つ1つ丹念に判定する作業が必要であり、時間と量力を要することより、大きな作業負担となっていた。

そこで、山口、笹部らは判定を自動で行えるコンピューター化されたクレペリン試験 (脳機能判定ソフト) を考案した。これは、前述のごとくコンピューターの画面上部に一桁の数字を2つ表示するとともに、その2つの数字を足し算することを示す数式 (+) を数字と数字の間に表示し、回答を画面下部に示した0から9までの10個の数字を選ぶものである (図1)。

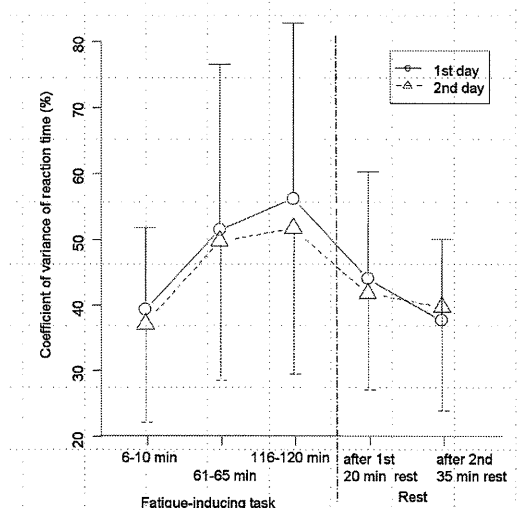


図5. 精神作業負荷とその後の休憩に伴う変動係数の変化

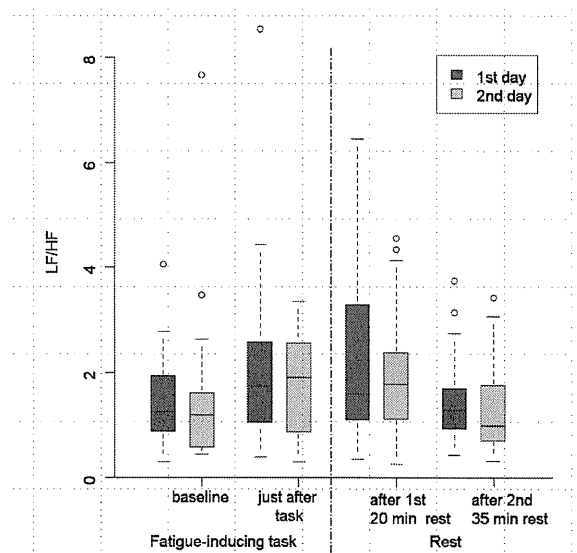


図6. 精神作業負荷とその後の休憩に伴うLF/HF比の変化

このソフトを用いることにより、試験中に行われたすべての回答の所要時間が自動的に計算されるとともに、その回答が正解か否かもすべてコンピューターに記録されており、判定作業を極めて簡素化することが可能となっている。

本研究では、このコンピューター化された単純な足し算を120分間連続で行うことを精神作業負荷課題として検討したことにより、精神作業疲労では主観的な感覚である疲労感の増強とともに、客観的な指標として解答に必要な所要時間（反応時間）、解答に必要な所要時間のばらつき（変動係数）、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）比が増加し、休息にて回復することが判明した。

自律神経系は交感神経系と副交感神経系より成り立っており、交感神経系は活動時や緊張している時に高まる自律神経であるのに対して、一方副交感神経系は休息時や睡眠時に活動が高まる癒し系の神経として知られている。

自律神経系のバランスについては、安静閉眼時に計測を行うと、健常者は通常2以下となり、比較的安定している。しかし、半年以上激しい疲労が持続する慢性疲労症候群の患者では健常者と比較するとLF/HF比が高く、相対的な交感神経系有意な状態であることを見出してきた。これは、いくら安静にしても相対的な交感神経系の優位な状態が持続していることを意味しており、「夜なかなか寝付けない」、「夜中に何度も目が覚める」などの睡眠障害と結びついている。

本研究の結果、健常者の精神作業負荷に伴う疲労においても相対的な交感神経系の優位な状態が誘発され、自律神経系が疲労と深く結びついていることが明らかになった。しかし、健常者の精神作業疲労では、比較的短時間の休息にて自律神経系のバランスは回復することも確認され、疲労回復には相対的な交感神経系の優位な状態をリセットすることも重要である可能性を示唆している。

現在、疲労の回復に対して様々なサプリメントやドリンク剤などが発売されており、その市場は年間1000億円を越えると言われている。しかし、そのほとんどが「肉体疲労時の栄養補給」を目的として記載されており、実際に疲労

に伴う心身機能の低下状態を評価して効果を検討したものはみられない。その理由の1つは、これまで疲労に伴う心身機能の低下状態を客観的に評価するための指標が確立していなかったためであり、また介入試験を行う場合の疲労回復を客観的に評価できる良い評価モデルが確立されていなかったことによる。

本研究にて作成した精神作業疲労モデルは、このような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なものであり、アロマセラピーや森林浴、鍼灸療法などさまざまな疲労回復に有効と思われる伝承療法の疲労回復効果の科学的な検証においても広く応用されることを願っている。

E. 結論

本研究では、コンピューター化された単純な足し算を120分間連続で行うことを精神作業負荷課題として検討することにより、精神作業疲労では以下のことが明らかになった。

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. 足し算の解答に必要な所要時間（反応時間）は、精神作業に伴い増加し、休息により回復した。
3. 足し算の解答に必要な所要時間のばらつき（変動係数）も、精神作業に伴い増加し、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）比）は、精神作業に伴い自覚的な疲労感、反応時間、変動係数と同様に増加し、休息により回復した。

以上より、精神作業疲労では主観的な感覚である疲労感が増強するとともに、客観的な指標として反応時間、変動係数、LF/HF比が増加し、休息にて回復することが明らかになり、精神作業疲労の客観的な指標として有用であることが示された。本研究にて作成した精神作業疲労モデルは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なものであり、疲労の臨床研究の中で広く応用されることを願っている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Sakudo A., Kuratsune H., Katou Y.H., Ikuta K. Secondary structural changes of proteins in fingernails of chronic fatigue syndrome patients from Fourier-transform infrared spectra. *Clinica Chimica Acta* 402 (1-2) :75-8., 2009 4月
2. Sakudo A., Kato Y.H., Tajima S., Kuratsune H., Ikuta K. Visible and near-infrared spectral changes in the thumb of patients with chronic fatigue syndrome. *Clinica Chimica Acta* 403 (1-2) :163-6, 2009 5月
3. Mizuma H., Tanaka M., Nozaki S., Mizuno K., Tahara T., Ataka S., Sugino T., Shirai T., Kajimoto Y., Kuratsune H., Kajimoto O., Watanabe Y. Daily oral administration of crocetin attenuates physical fatigue in human subjects. *Nutr Res.* 29 (3) :145-50, 2009 6月
4. Matsuda Y., Matsui T., Kataoka K., Fukuda R., Fukuda S., Kuratsune H., Tajima S., Yamaguti K., Kato YH., Kiriiike N. A two-year follow-up study of chronic fatigue syndrome comorbid with psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 63 (3) :365-73, 2009 6月
5. Tanaka M., Fukuda S., Mizuno K., Yoshida K., Kuratsune H., Watanabe Y. Stress and coping style are associated with severe fatigue in medical students. *Behavioral Medicine* 35 (3) :87-92, 2009 9月
6. Sakudo A., Kato Y.H., Kuratsune H., Ikuta K. Non-invasive prediction of hematocrit levels by portable visible and near-infrared spectroscopy. *Clinica Chimica Acta* 408 (1-2) :123-27, 2009 10月
7. Fukuda S., Kuratsune H., Tajima S., Takashima S., Yamaguchi K., Nishizawa Y., Watanabe Y. Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined

by the Temperament and Character Inventory. *Compr Psychiatry* 2010 Jan-Feb; 51 (1) :78-85. 1月

8. 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* (in press, 2010)
9. 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-schizophrenia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome. *Life Sciences* (in press, 2010)

和文

1. 倉恒弘彦、田島世貴、小川 正. 女子大学生における疲労・抑うつと食生活、栄養摂取との関連について Functional Food 第10号 特集号 疲労と機能性食品 (印刷中、2010年)
2. 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* (印刷中、2010年)
2. 学会発表
 1. Kuratsune H. Brain and Autonomic dysfunction under the Fatigue and Stressful Condition. シンポジウム 第83回日本薬理学会年会 (大阪) 平成22年3月16日
 2. 倉恒弘彦. 馬介在療法の科学的効果 - 内科医の視点から - 動物とヒトが共存する健康な社会 第7回北里大学農医連携シンポジウム (東京) 平成22年3月4日
 3. Kuratsune H. Changes in autonomic nerve function in the mental fatigue state caused by long-term computerized

Kraepelin test workload. Symposium
Molecular/neural mechanisms of fatigue
and fatigue sensation The 36th Congress
of the International Union of Physiological
Sciences (Kyoto) 2009年8月1日

3. 書籍等 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 倉恒弘彦、渡辺恭良
DNAチップ解析による慢性疲労の評価、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、軽微な労作にても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し、それが原因で日常生活に支障を来している。

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）。

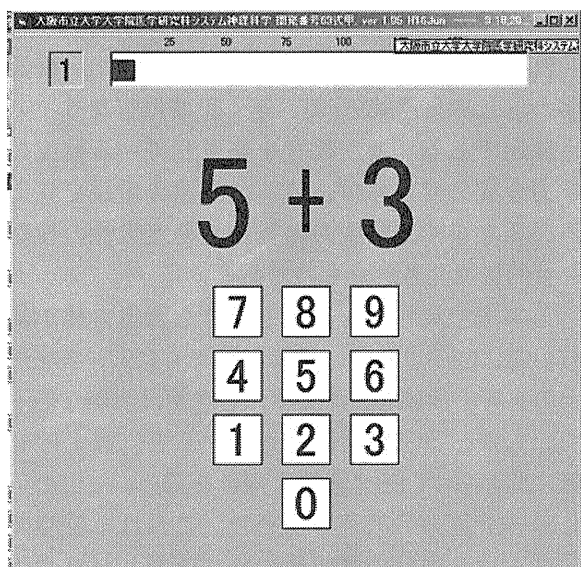


図1. 単純連続計算課題の画面提示

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)。

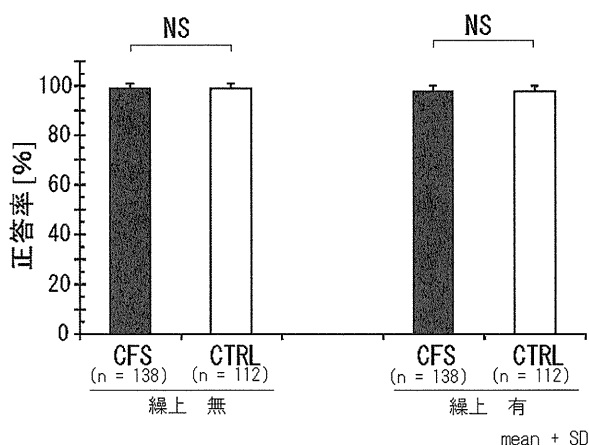


図2. 単純連続計算課題の正答率の比較

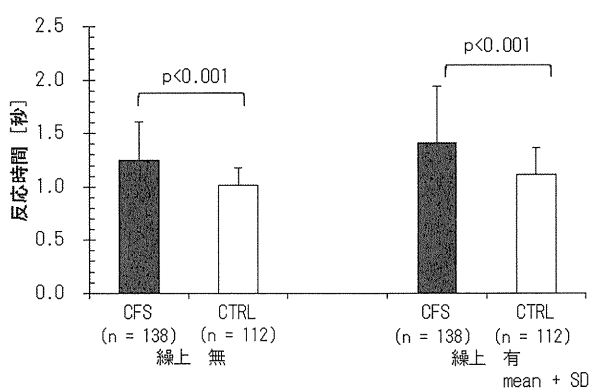


図3. 単純連続計算課題の線上げの有無別にみた反応時間の比較

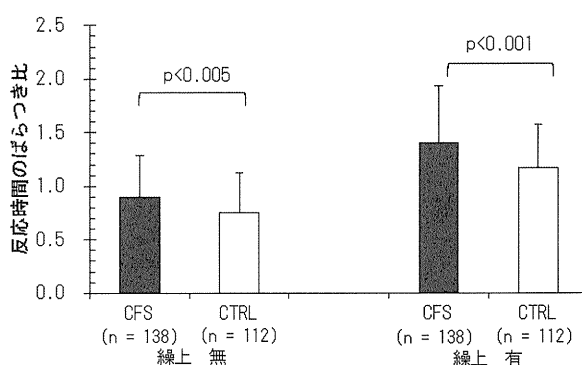


図4. 単純連続計算課題の線上げの無の時の反応時間に対する線上げ有の時の反応時間の比の比較

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、 $-1.694 \pm 2.130 (\times 10^4)$ 、CFS群が $-1.043 \pm$

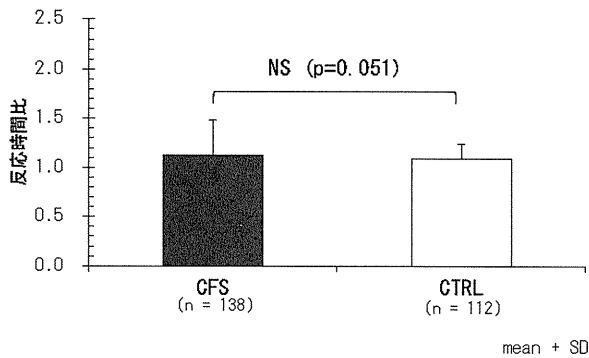


図5. 単純連続計算課題の繰上げの有無別にみた反応時間のばらつき (97.5%値-2.5%値) をメジアン値で除した値の比較

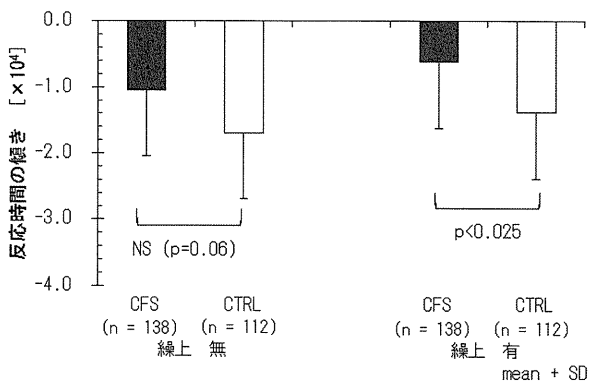


図6. 単純連続計算課題の反応時間の傾きの比較

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憶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）

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
（分担）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事業

慢性疾患における疲労 – 透析患者の疲労に関する研究 –

研究分担者 西澤 良記（大阪市立大学大学院医学研究科）

研究要旨

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た。

A. 研究目的

過労死の問題などから、心血管系疾患の発症に疲労が関与する可能性は推測されているが、その関連を直接照明した疫学データはほとんどない。本研究では、疲労度が心血管系疾患発症の予知因子になるかを透析患者のコホートにおいて検討した。

B. 研究方法

788名（男性506名、女性282名）の血液透析患者が64項目疲労質問票を用いた疲労度の調査を完了した。因子分析により疲労関連8因子（疲労度、不安とうつ、注意力・記憶力低下、痛み、過労、自律神経症状、睡眠障害、感染）の得点を求めた。コホートは26ヶ月の追跡し、致死性及び非致死性心血管疾患の発症をモニターした。（倫理面への配慮）本研究は大阪市立大学倫理委員会で承認され、患者から同意を得た。

C. 研究結果

患者の15.7%が疲労度高値を示した。この高疲労群はその他の患者に比べて2.17倍心血管疾患発症のリスクが高値であり（ $p < 0.01$ ）、この関連は既知の危険因子である年齢、糖尿病、心血管疾患の罹病歴、炎症、低栄養で調節しても有意であった。層別解析によると、高疲労得点は、栄養状態が良好で健康的な患者において特に心血管イベントの強い予知因子であった。心血管

疾患罹病歴のない患者においては、過労と自律神経症状高値も心血管イベントの発症の有意なリスク因子であった。

D. 考察

従来関連が推測されていた疲労と心血管イベントの関連が、高度リスク群である透析患者において認められた。特に健康的な患者において、疲労がより強いリスク因子となり、過労などによる自律神経失調が背後の原因かもしれない。

E. 結論

透析患者において、疲労は低栄養や炎症と独立した心血管系イベントの予知因子である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 Nephrol, 2010 in press

2. 学会発表

Koyama H, Fukuda S, Tsujimoto Y, Tabata T, Okuno S, Yamakawa T, Okada S, Okamura M, Shoji T, Kuratsune H, Watanabe Y, Nishizawa Y. Fatigue is associated with cardiovascular outcomes in patients with end-stage renal disease. Am Society of Nephrology (Renal week 2009) , Oct 2009, San Diego

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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おけるXMRV (Xenotropic Mouse Leukemia Virus-related Virus) 感染に関する検討

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

研究要旨

2009年、サイエンス誌に米国慢性疲労患者ではレトロウイルスXMRVが101名中67名に見出されると発表され、現在、世界各国では感染防止の観点からCFSの既往のあるものからの献血を中止している。そこで、日本においても輸血の安全性の確保の観点から緊急にXMRV問題に対処する必要性が生じ、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（平成22年度第3回血液事業部会運営委員会）。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

対象：

大阪市立大学医学部疲労クリニックに通院中のCFS患者100名（木谷研究班CFS診断基準、CDCのCFS診断基準を満たす患者）

方法：

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

赤十字血液センター研究部（古田先生）の3カ所に血液検体を送付して実施した。

C. 研究結果

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

D. 考察

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

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) No association of xenotropic murine leukemia virus-related virus with prostate cancer or chronic fatigue syndrome in Japan.
Furuta RA, Miyazawa T, Sugiyama T, Kuratsune H, Ikeda Y, Sato E, Misawa N, Nakatomi Y, Sakuma R, Yasui K, Yamaguti K, Hirayama F.
Retrovirology. 2011 Mar 17 ; 8 : 20.

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

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