

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みて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で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。

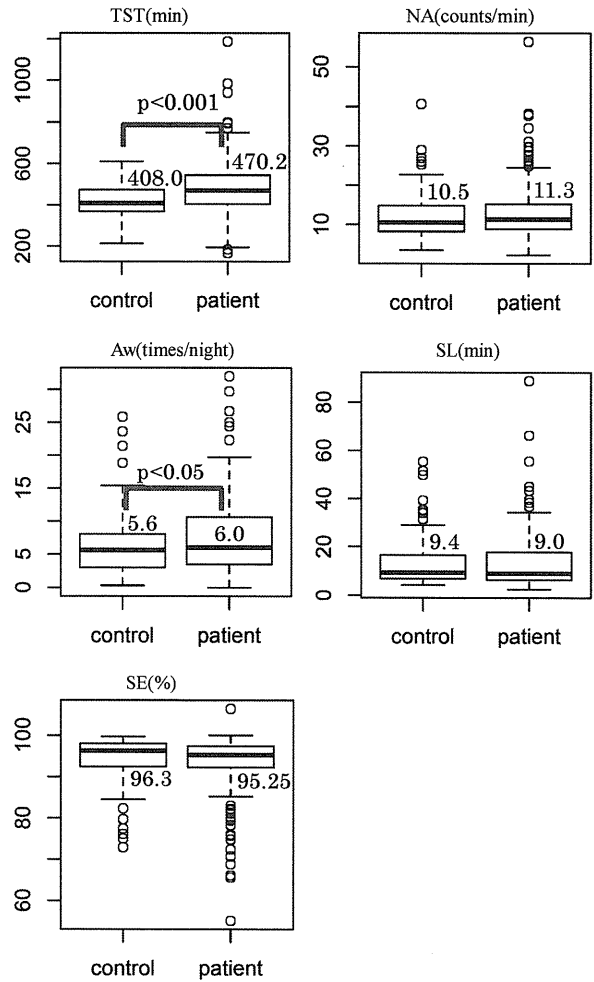
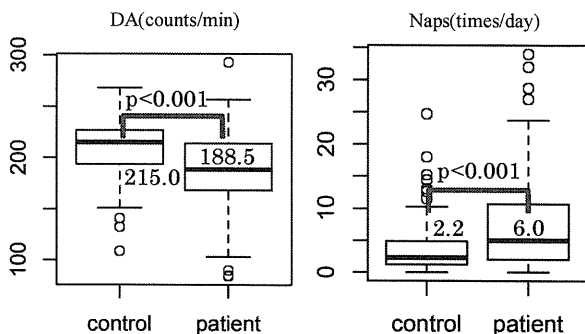


図2. 覚醒時平均活動量（DA）、居眠り回数（Naps）、睡眠時間（TST）、睡眠時平均活動量（NA）、中途覚醒（Aw）、入眠潜時（SL）、睡眠効率（SE）のデータ分布（箱ひげ図）

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。

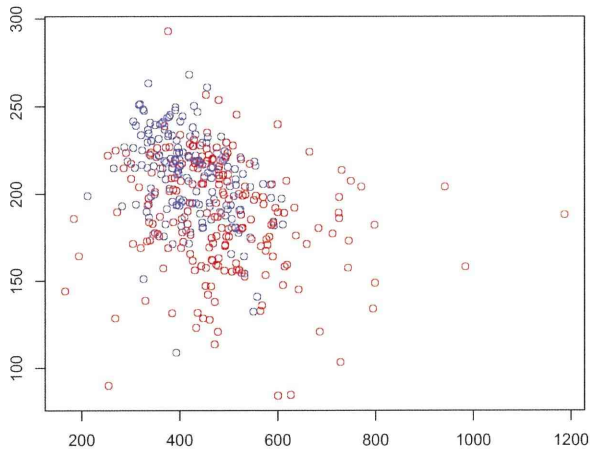


図3. 線形判別分析に基づくデータ分布（青丸が健常人、赤丸がCFS患者）

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。

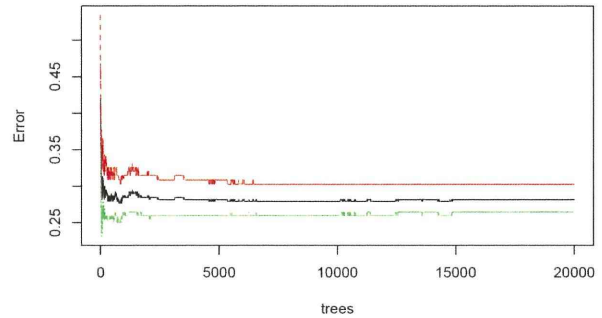


図4. ツリー数による予測エラーの推移（赤線が健常者の判定エラー、緑線がCFS患者の判定エラー、黒線がOOB）

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。

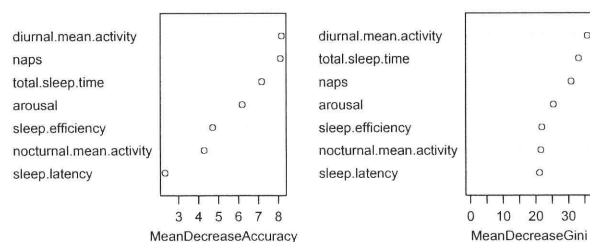


図5. 因子毎の平均予測精度、平均Gini指標減少

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	
健常者	98	103	86	74	361	
CFS	軽快群	31	113	55	17	216
	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、軽快群がPSが0～2の日常生活に大きな支障を来たしていないものに、中等症群がPSが3～7の軽作業は可能で介助は不要なるも通常の世界生活や労働は困難となるものに、重症群がPSが8～9の日常生活に高度の支障を来たし、通常の世界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

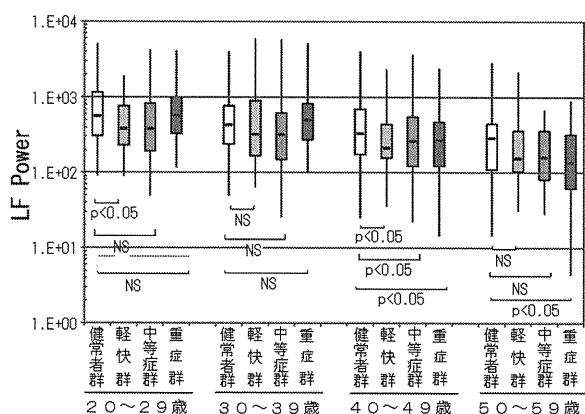


図1. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波帯域パワー値。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

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)。

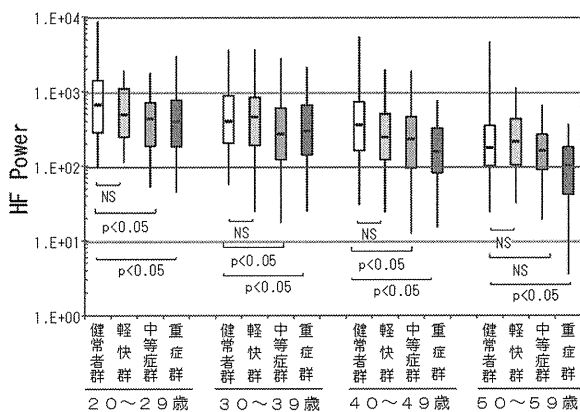


図2. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の高周波帯域パワー値。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

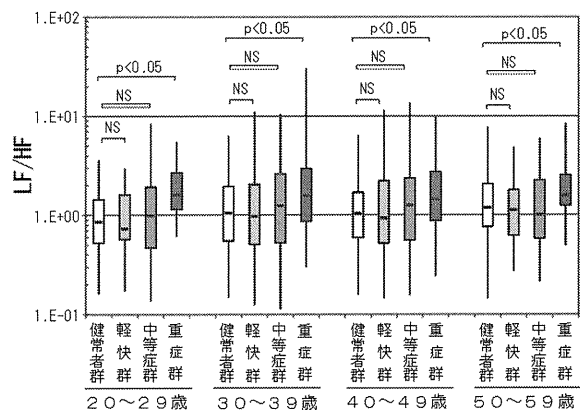


図3. 年代別・重症度別の加速度脈波a-a間隔の低周波/高周波帯域パワー比。箱ひげ図は、2.5%値、25%値、メジアン、75%値、97.5%値を示す。各年代毎にSteelの多重検定を行なった。

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)

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、安静時の指尖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（ $r=0.26$ 、 $P=0.02$ ）。

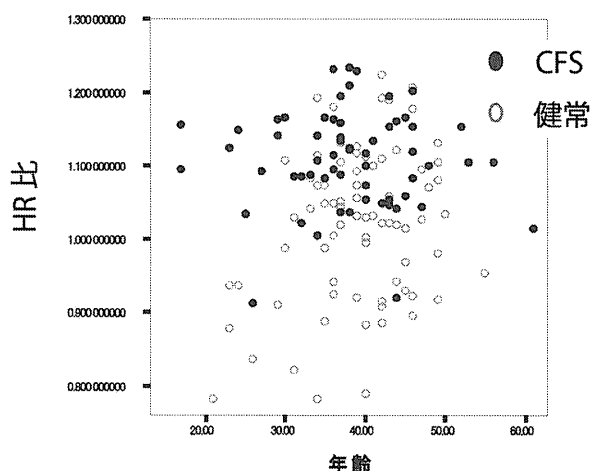


図1. 年齢と安静時・起立時の心拍の比率（HR）との関連

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。

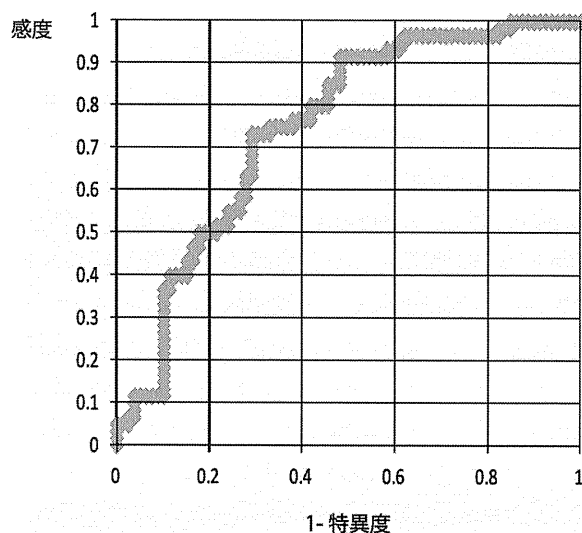


図2. ROC曲線（起立から1分の値の平均値/安静閉眼時の値の平均の比（HR比））

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ユア

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ユアルに準拠した。
- 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、スキャンは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ユアルに準拠した。
- 5) (ア) 発現データ抽出
スキャンした画像データは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

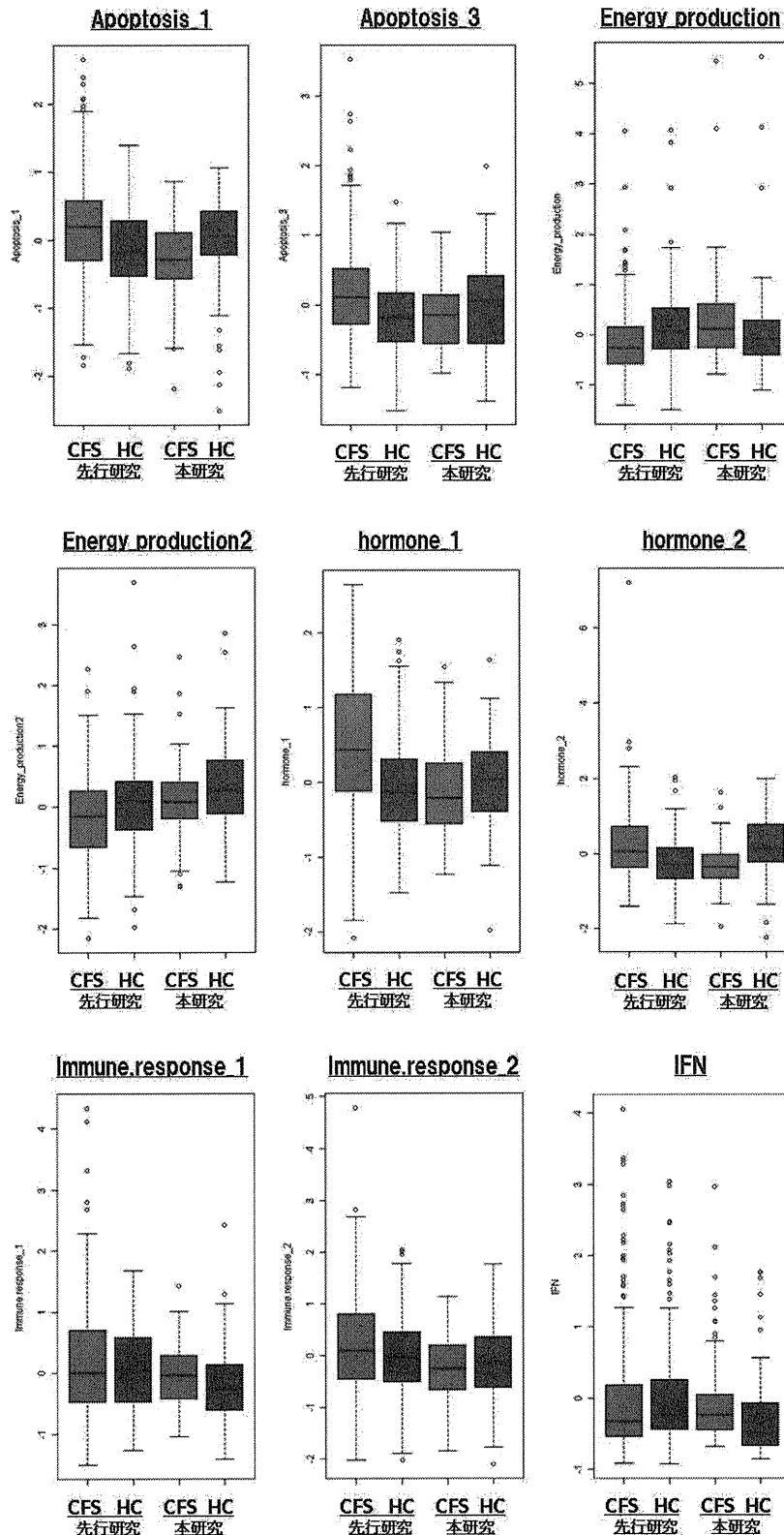
先行研究で得られていた9つの判別因子のスコア分布を以下に示す。

(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



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。

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

疲労病態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

種々の疲労状態における酸化ストレス値・抗酸化力値・酸化ストレス度の評価

活性酸素種の過剰発生あるいは抗酸化能力の低下による酸化ストレス度の亢進は、老化を促進するのみならず各種生活習慣病など多くの疾患形成に関連しており、精神のおよび肉体的疲労状態を客観的に評価できる可能性が示唆される。本研究では、①健常人、②慢性疲労症候群患者（CFS）、③産業疲労者、④健常人精神作業負荷モデル、⑤東日本大震災被災者を対象に、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）による種々の疲労状態における客観的評価法の有用性を検討した。慢性疲労（病的疲労）モデルとして、現在の診断基準にて診断が確定しているCFS患者303名および臨床症候によりCFSと診断された新規患者226名を対象に酸化ストレス値・抗酸化力値・酸化ストレス度の評価を実施した結果、酸化ストレス値の増加とともに、それを制御するための抗酸化力値が低下しており、酸化ストレス度の亢進が長期間続くことが慢性疲労の病態形成に強く関連している可能性が示唆された。一方、亜急性疲労モデルとしてNEC関連会社に勤務するコンピュータープログラマー24名を対象に激勤務時（産業疲労）における酸化ストレス値・抗酸化力値・酸化ストレス度の評価を行った結果、亜急性疲労モデルでは、激勤務により酸化ストレス値が急激に増加するが抗酸化力値が基準値を保持していた。さらに、急性疲労モデルとして、健常人ボランティア延べ24名にコンピューター化したクレッペリン試験を3時間実施し、精神作業負荷前後における酸化ストレス度の評価を行った結果、一過性に酸化ストレス値が増加するが抗酸化力値も同時に増加しており、酸化ストレス度の亢進を制御していた。これらの結果をもとに、東日本大震災発生で被災した気仙沼市職員369名を対象に震災1年後の酸化ストレス度の評価を行った結果、震災被災者群は二つのタイプの疲労状態に分類されることわかった。一つは、酸化ストレス値の増加とともに抗酸化力値も上昇している急性疲労状態であり、震災被災者の約40%がこの状態にあった。二つ目は、酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の明らかな低下が認められる病的疲労状態である。今回の調査で、震災被災者の約12%が医療の介入が必要な病的疲労状態にある可能性が示唆された。このように酸化ストレス値・抗酸化力値・酸化ストレス度による総合的な評価は、種々の疲労状態を客観的に定量できるとともに、治療効果の判定や予後の推測にも有用であると思われる。

A. 研究目的

酸化ストレスとは、活性酸素種の過剰発生あるいは抗酸化能力の低下により、生体が酸化に傾いた状態である。酸化ストレス度の亢進は、脂質、タンパク質、酵素、DNAを酸化変性させ、細胞や組織を障害することにより、老化を促進するのみならず各種生活習慣病など多くの疾患形成に関連しており、精神的および肉体的疲労状態を客観的に評価できる可能性が示唆される。

本研究では、①健常人、②慢性疲労症候群患者 (CFS)、③産業疲労者、④健常人精神作業負荷モデル、⑤東日本大震災被災者を対象に、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) による種々の疲労状態における客観的評価法の有用性を検討した。

B. 研究方法

①一般臨床検査値に異常を認めなかった健常人312名、②現在の診断基準にて確定しているCFS患者303名、臨床症候によりCFSと診断された新規患者226名、慢性的な疲労症状が認められない一般住人346名、③産業疲労者24名、④健常人精神作業負荷モデル延べ24名、⑤東日本大震災被災者 (震災1年後の気仙沼市職員) 369名および一般住人327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. 健常人における基準範囲の設定

生活習慣問診調査による一次除外基準 (喫煙習慣・大量の飲酒習慣・メタボリックシンドローム・妊娠中および分娩後1年以内・慢性疾患で服薬中・過多の残業習慣) をクリアーし、一般臨床検査値に異常を認めなかった健常人312名 (女性164名、男性148名、平均年齢 36.7 ± 8.8 歳) を対象に酸化ストレス値と抗酸化力値の基準範囲を設定した。酸化ストレス値の基準範囲 (mean \pm 2SD) は 286.9 ± 100.2 unit (図1-A) であり、女性は男性に比較して有意に高いこと、さらに加齢により酸化ストレス値が上昇することを明らかにした。一方、抗酸化力値の基準範囲は $2541 \pm 122 \mu\text{mol/L}$ (図1-B) で、性差および年齢差は認められなかった。さらに、酸化ストレス度の指標となるOxidative stress index (酸化ストレス値 \div 抗酸化力値 $\times 8.85$) の健常基準範囲は、 1.00 ± 0.344 (mean \pm 2SD) であった。(図1-C)

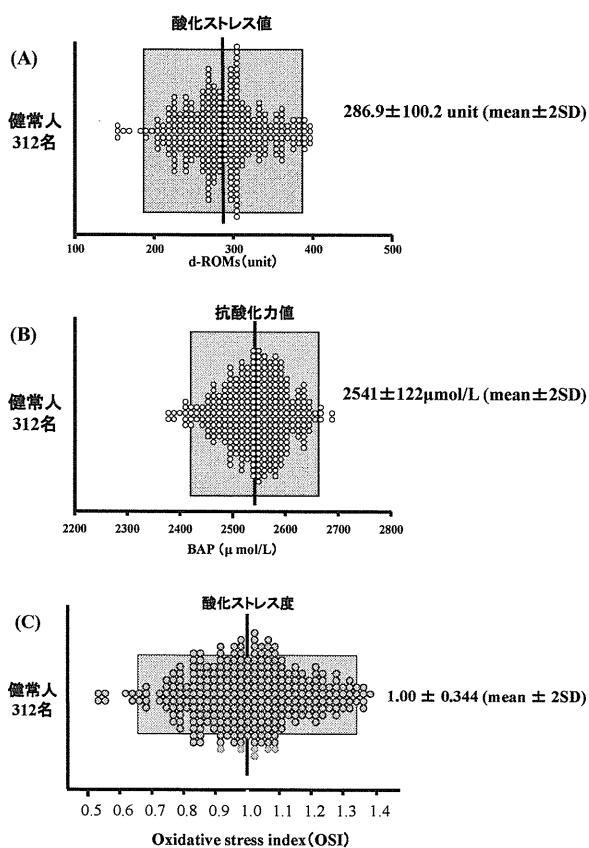


図1. 健常人における基準範囲

2. CFS患者における酸化ストレス度

現在の診断基準にて診断が確定しているCFS

患者303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) の評価を実施した結果、CFS群の酸化ストレス値は 328.8 ± 81.3 unit (mean \pm SD) と健常基準範囲に比較して明らかな高値を示した(図2-A)。一方、CFS群の抗酸化力値は、 $2508 \pm 102.6 \mu\text{mol/L}$ と健常基準範囲より有意に低下していた(図2-B)。酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の低下を反映して、OSI値は 1.16 ± 0.28 と有意に上昇していた。(図2-C)

さらに、CFS患者の重症度を示すPerformance Status (PS) レベルと酸化ストレス度を示すOSI値との関係を統計学的に解析した結果、疲労状態の重症度に相関してOSI値は上昇する傾向にあった。(図3)

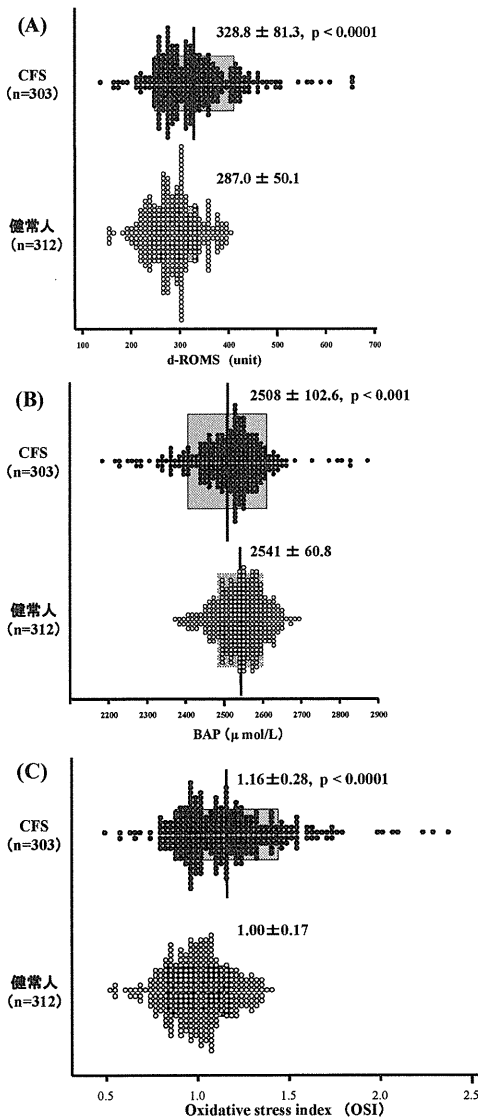


図2. CFS患者と健常人における酸化ストレス度の比較

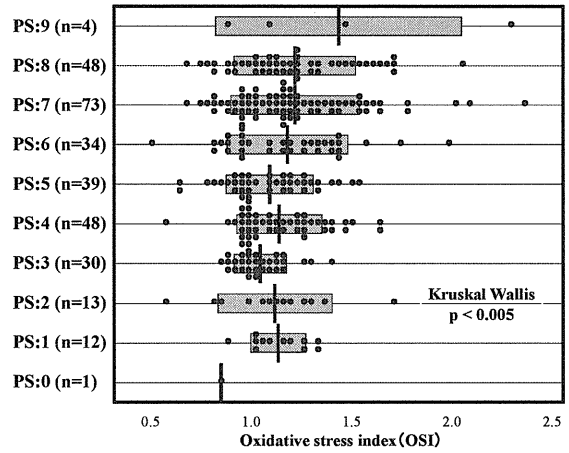


図3. CFS患者におけるPSレベルとOSIの関係

さらに、臨床症候によりCFSと診断された新規患者226名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人346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) 測定の有用性を検証した。その結果、CFS群では一般住人に比較して、酸化ストレス値の増加(CFS vs. Normal ; 320.5 ± 68.7 vs. 302.1 ± 60.4 unit ; 図4-A)、抗酸化力値の顕著な低下 (2418 ± 245 vs. $2655 \pm 295 \mu\text{mol/L}$; 図4-B)、酸化ストレス度の有意な上昇 (1.18 ± 0.28 vs. 1.01 ± 0.22 ; 図4-C)を確認した。

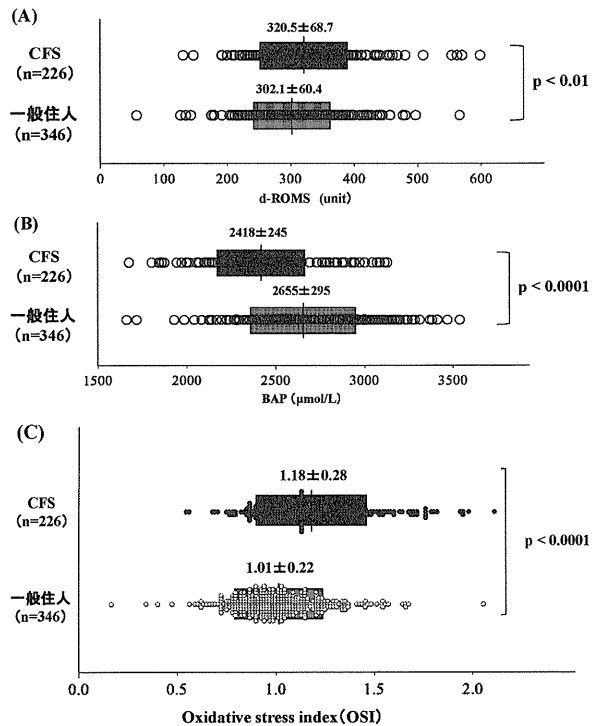


図4. CFS患者と一般住人における酸化ストレス度の比較

3. 産業疲労者における酸化ストレス度

NEC関連会社に勤務するコンピュータープログラマー（24名）を対象に、激勤務時における酸化ストレス値（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、酸化ストレス値は 410.0 ± 67.0 unitと基準範囲に比較して明らかな高値を示した（図5-A）。一方、抗酸化力値は、 $2527 \pm 115.5 \mu\text{mol/L}$ と健常基準値と有意な差を認めなかった（図5-B）。また、OSIは酸化ストレス値の急激な増加を反映して 1.44 ± 0.46 と顕著に増加していた（図5-C）。

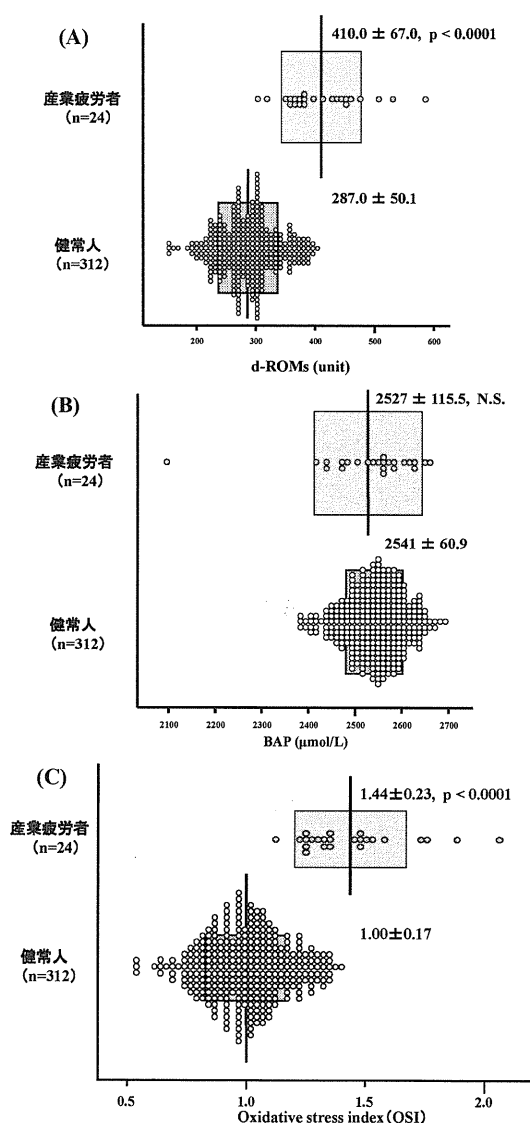


図5. 産業疲労者における酸化ストレス度の評価

4. 健常人精神負作業荷前後における酸化ストレス度

健常人ボランティア（延べ24名）にコンピューター化したクレッペリン試験を3時間実施

し、精神作業負荷前後における酸化ストレス値（d-ROMs）・抗酸化力値（BAP）・酸化ストレス度（OSI）の評価を行った結果、酸化ストレス値は精神負作業荷前の 301.3 ± 47.2 unit比較して精神負作業荷後では 321.2 ± 66 unitと有意に増加していた（図6-A）。一方、抗酸化力値も精神負作業荷前の $2389.6 \pm 162.4 \mu\text{mol/L}$ に比較して精神負作業荷後では $2438.8 \pm 185.8 \mu\text{mol/L}$ と有意に増加していた（図6-B）。その結果、酸化ストレス度を表すOSIは精神負作業荷前の 0.999 ± 0.07 に比較して精神負作業荷後では、 1.045 ± 0.11 と僅かな上昇にとどまった（図6-C）。

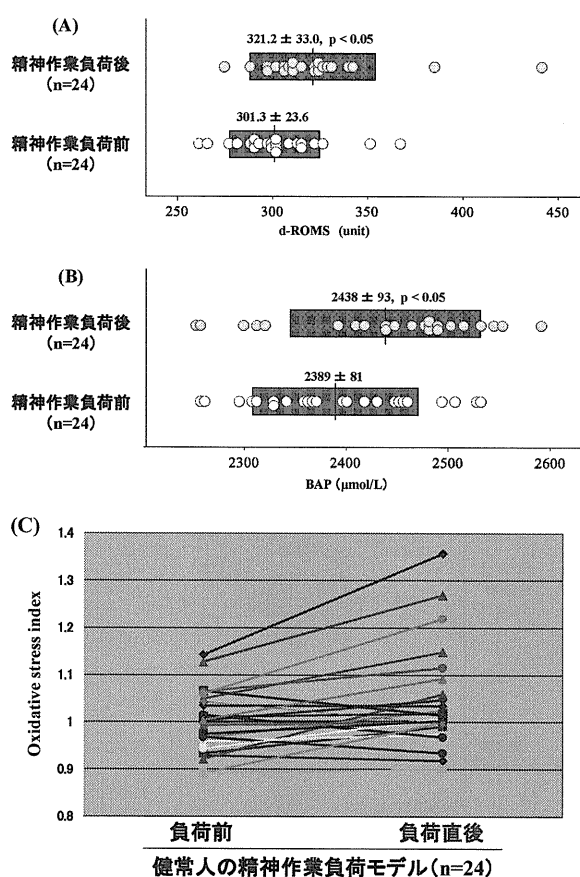


図6. 健常人精神作業負荷モデルにおける酸化ストレス度の評価

5. 東日本大震災被災者と一般住人における酸化ストレス度の比較

東日本大震災発生で被災した気仙沼市職員369名を対象に震災1年後の酸化ストレス値（d-ROMs）・抗酸化力値（BAP）・酸化ストレス度（OSI）を被災地以外の一般住人327名と比較検討した。その結果、気仙沼市職員の酸化ストレス値は 338.3 ± 73.4 unit（mean \pm SD）と一般住

人の 309.3 ± 66.9 unitに比較して有意に高値を示した(図7-A)。一方、気仙沼市職員の抗酸化力値は $2651 \pm 367 \mu\text{mol/L}$ と一般住人の $2663 \pm 301 \mu\text{mol/L}$ と比較して平均値としては有意な差は認められなかったが(図7-B)、気仙沼市職員の抗酸化力値は被災地以外の一般住人に比べてやや増加している群と明らかに低下している群とに二分された(図7-C)。また、OSIは酸化ストレス値の増加を反映して 1.16 ± 0.46 と有意に増加していた(図7-D)。

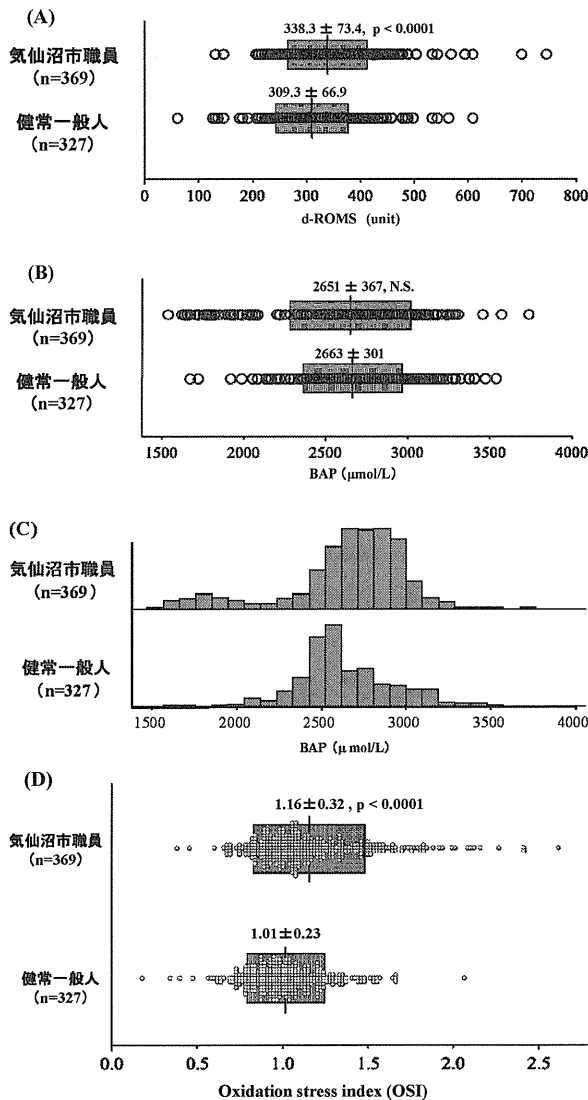


図7. 東日本大震災被災者と一般住人における酸化ストレス度の比較

D. 考察

本研究では、慢性疲労症候群患者(CFS)、産業疲労者、健常人精神作業負荷モデルなど、種々の疲労状態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)測定の有用性を検討した。その結果、CFS患者(病的疲労状態)では、酸化ストレス値の増加とともに、それを制御するための抗酸化力値が低下しており、酸化ストレス度の亢進が長期間続くことにより病的疲労状態に陥るとされる。一方、産業疲労者(亜急性疲労状態)では、激勤務により酸化ストレス値が急激に増加するが抗酸化力値が基準値を保っており、休息することにより酸化ストレス度が改善されると推測される。さらに、健常人では、精神作業負荷(急性疲労状態)により一過性に酸化ストレス値が増加するが抗酸化力値も同時に増加しており、酸化ストレス度の亢進を制御していることがわかった。

今回、東日本大震災被災者と被災地以外の一般住人における酸化ストレス度を比較した結果、震災被災者群は二つのタイプの疲労状態に分類されることわかった。一つは、酸化ストレス値の増加とともに抗酸化力値も上昇している急性疲労状態であり、震災被災者の約40%がこの状態にあった。二つ目は、酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の明らかな低下が認められる病的疲労状態である。今回の調査で、震災被災者の約12%が医療の介入が必要な病的疲労状態にある可能性が示唆された。このように酸化ストレス値と抗酸化力値の評価は、種々の疲労状態を客観的に定量できるとともに、治療効果の判定や予後の推測にも有用であると思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

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)