

201317091A

平成25年度厚生労働科学研究

障害者対策総合研究事業
(神経の障害/神経・筋疾患分野)

報 告 書

慢性疲労症候群の病因病態の解明と
画期的診断・治療法の開発

総括研究報告書

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成26年 (2014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）

慢性疲労症候群の病因病態の解明と
画期的診断・治療法の開発

平成 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成 26 年（2014 年）3 月

目 次

I . 総括研究報告

- 慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発 …………… 1
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康福祉学部、大阪市立大学大学院医学研究科)

II . 分担研究報告

1. 慢性疲労症候群患者の実態調査とバイオマーカー探索 …………… 10
福田 早苗 (大阪市立大学大学院医学研究科、
(独) 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター)
 2. 慢性疲労の中核およびエネルギー代謝病態の研究 …………… 14
片岡 洋祐 ((独) 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター)
 3. 新たな疲労バイオマーカー「相対的酸化ストレス度」の臨床的有用性の検討 …… 15
野島 順三 (山口大学大学院医学系研究科)
 4. 38項目疲労質問表による主観的疲労評価と心拍変動解析による自律神経機能
に関する研究 …………… 20
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)
 5. 慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発 …………… 29
渡邊 恭良 ((独) 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター)
 6. 唾液中 HHV-6、HHV-7による慢性疲労症候群と労働による疲労の鑑別 …………… 31
近藤 一博 (東京慈恵会医科大学ウイルス学講座)
 7. ME/CFS 患者血清における CXCL10濃度に関する研究 …………… 36
山野 嘉久 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター)
 8. 慢性疲労症候群患者における遺伝子解析研究 …………… 41
久保 充明 ((独) 理化学研究所統合生命医科学研究センター)
 9. 多施設共同によるアメリカリウマチ学会2010診断予備基準、2011改定基準の
本邦症例での有用性検証と慢性疲労症候群併発頻度の検討 …………… 43
松本美富士 (東京医科大学医学総合研究所)
 10. 疲労と睡眠に関する研究 …………… 46
稲葉 雅章 (大阪市立大学大学院医学研究科)
 11. 心筋細胞ミトコンドリア機能における還元型 CoQ₁₀の作用に関する研究 …………… 48
局 博一 (東京大学大学院農学生命科学研究科附属食の安全研究センター)
 12. 名古屋大学医学部附属病院総合診療科における慢性疲労症候群患者の
集学的治療 …………… 51
伴 信太郎 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻)
 13. ヨガによる疲労や身体症状の改善の程度と心理状態の改善の程度との
関連について (パイロットスタディ) …………… 53
久保 千春 (九州大学病院)
 14. 2012年豊川市保健所管内における慢性疲労・慢性疲労症候群についての調査 …… 58
谷畑 健生 (厚生労働省国立保健医療科学院健康危機管理部)
- 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 66

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）
（総括）研究年度終了報告書

慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発

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	稲葉雅章	（大阪市立大学医学部教授）
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	伴信太郎	（名古屋大学医学部教授）
分担研究者	久保千春	（九州大学大学院医学部教授）
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	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	松本美富士	（藤田保健衛生大学医学部客員教授）
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）
分担研究者	田島世貴	（兵庫県立リハビリテーション中央病院医長）
分担研究者	片岡洋祐	（理化学研究所分子イメージング科学研究センター、チームリーダー）
分担研究者	久保充明	（理化学研究所ゲノム医科学研究センター、副センター長）
分担研究者	谷畑健生	（厚生労働省国立保健医療科学院健康危機管理研究部厚生労働技官）
分担研究者	山野嘉久	（聖マリアンナ医科大学医学系研究科准教授）
分担研究者	福田早苗	（理化学研究所分子イメージング科学研究センター、上級研究員）

研究要旨

本研究班では、CFSの病因に直結したバイオマーカーを確立し、画期的な診断・治療法を開発することを目的とした。まず、ポジトロンCT (PET)と活性化ミクログリアに結合するリガンド^[11C]PK-11195を用いて実施した脳分子動態解析により、CFS患者の視床、中脳、橋、海馬、扁桃体、帯状回において神経炎症が存在することを世界で初めて明らかにした。視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能の障害が強く、帯状回や視床の炎症は頭痛や筋肉痛などの痛みの程度と相関し、海馬での炎症は抑うつ症状と関係していることも見出しており、脳内炎症の部位と程度の違いが個々の症例における臨床病態を修飾している。このことは、CFSは単に脳機能の変調のような機能的な病態ではなく、神経炎症を伴う器質的な病態として位置づけられることを強く示唆している。

次に、本研究で用いた脳分子動態解析は一般の医療機関では実施が困難であるため、CFSに特異的なバイオマーカーを見出し、簡便で客観的なCFS診断法を開発すること

研究要旨（続き）

を目指した。バイオマーカーの探索研究では、身体活動レベル（PAL）の評価が重症の CFS 患者の判定に有用であることを明らかにした。さらに、新規のバイオマーカーとして炎症系のバイオマーカーと考えられるいくつかの物質の可能性を見つけるとともに、メタボローム解析によりエネルギー代謝と関連する TCA 回路内のクエン酸・イソクエン酸や、尿素回路内のオルニチン・シトルリンに特徴的な変化が存在することを発見した（特許申請中）。また、唾液中 HHV-6、HHV-7 の評価は CFS と過労などによる生理的疲労との鑑別に有用であること、酸化ストレス評価が疲労の診断として有用であることを確認するとともに、自律神経機能評価を住民健診として実施する場合におけるいくつかの課題がみつかった。慢性ウイルス性疾患で上昇するケモカイン CXCL10/IP-10 は CFS 病態とは関連していないことも判明した。遺伝子解析研究に関しては、臨床グループによるサンプルの収集状況を報告するとともに、実施した場合の臨床的意義を紹介した。

さらに、CFSの治療法の検討では、CFSの類似疾患である繊維筋痛症との関連や、疲労と睡眠との関係、還元型CoQ10の心筋細胞ミトコンドリアに与える影響、集学的治療法の効果、ヨガによる身体症状の改善効果などについていくつかの新知見を得た。

また、2012年度に実施した豊川保健所管内における慢性疲労・慢性疲労症候群の調査結果（有効回答数1,130）を分析し、現在の日本における疲労の頻度やCFSの有病率を算出した。原因不明の激しい慢性疲労で会社や学校を月のうち数日以上休まざるを得ないものが1.2%、社会生活が不可能と回答したものが0.4%、CFSの診断基準を満たす可能性のある者が0.1-0.2%存在するという現在の日本における疲労の実態を明らかにした。

本研究の初年度にあたる平成25年度において上記研究成果が上げられたことは、研究計画が極めて順調に進捗していることを示している。各研究成果の詳細は、分担者研究報告書を参照して頂きたい。

A. 研究目的

CFS の病因に直結したバイオマーカーを確立し、画期的な診断・治療法を開発する。具体的には、これまでに開発した CFS の疲労度評価検査法に加え、統合的オミックス解析（ゲノム解析・トランスクリプトーム解析・メタボローム解析）と脳分子イメージング解析を実施し、実験生物学的裏付けを行う。

B. 研究方法

ア) 実態調査

平成 25 年 1 月までに参加 5 施設に来院した患者 662 例に対し、新たに開発した疲労による問題尺度(Fatigue-related problem scale: FP scale)、背景因子などを含めた質問票を実施した。FP scale は、CFS 患者の疲労により問題が発生する日常生活行動を中心に開発し、信頼性・妥当性を検討したものである(Fukuda et al. 2012)。上記質問票に回答した患者に対し、担当医師には、次の項目を記載シートに記入するよう求めた。性別、年齢、初診年月日、確定診断年月日、現在及び最大の Performance status(PS)、身長・体重、発症年月もしくは発症年齢、診断基準、精神疾患併発の時期、発症時の感染症の有無、服薬およびサプリメント摂取状況、転帰等であった。医師による症状等記載シートは 5 施設あわせ 366 例を回収した。

イ) バイオマーカー探索

CFS 患者群と健常者群との比較を以下の項目に関して実施した。検討項目：尿酸、尿素窒素、クレアチニンキナーゼ、ビリルビン、甲状腺ホルモン、クエン酸、微量元素（ナトリウム、カルシウム、亜鉛、リン、マグネシウム、マンガン）、Interferon Gamma Inducible Protein 10 (CXCL10)、還元型・酸化型 CoenzymeQ10 (CoQ10)、メタボローム解析、酸化ストレス度評価、自律神経機能評価、ケモカイン CXCL10、唾液中 HHV-6 と HHV-7。

ウ) 脳分子動態解析

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、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195 とポジトロン CT (PET) を用いて、慢性疲労症候群の脳

内炎症像の検討を実施した。

エ) 遺伝子解析研究

CFS 患者 500 例について、約 95 万か所の一塩基多型 (SNP) を測定し、理研が保有する数万例の対照群の SNP データと比較し、CFS 患者に有意に関連する (P 値 $< 5 \times 10^{-8}$) 疾患関連遺伝子領域を同定する。

オ) 臨床診断、治療法の開発

1.線維筋痛症 (FM) との関連

FM 症例は 1990 年基準で FM と診断された症例について 2010 年基準、2011 年基準の各項目を担当医が評価した。FM による生活への影響度は JFIQ を用い、痛みと疲労の間診票で疼痛、疲労感、その他の症状を詳細に調査し、大うつ病については日本版 M.I.N.I.、日本版 BDI-II により調査した。

2.疲労と睡眠に関する研究

RA 患者 92 例(男/女 20 例/72 例, 68 才)を対象にピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) で主観的睡眠観を、MOS 36-Item Short-Form Health Survey(SF36)で健康関連 QOL を評価した。

3.心筋細胞ミトコンドリア機能における還元型 CoQ₁₀ の作用

SD ラット新生子由来の一次培養心筋細胞を用い、還元型 CoQ₁₀ 1, 10, 100, 200 μ M および対照として CoQ₁₀ 溶媒 (HCO60+ glycerol) と心筋細胞培養液のみを 24 時間作用後に、各ウェルにおける心筋細胞の酸素消費量 (OCR) を Flux Analyzer (Seahorse XF96)を用いて測定した。

4.CFS 患者に対する集学的治療

名古屋大学医学部附属病院総合診療科外来において漢方治療を実施した CFS 患者 47 例、漢方薬を用いた治療法では改善不十分なため認知行動療法 (CBT) を実施した 19 例を対象に検討した。

5.ヨガによる身体症状改善度の評価

健常成人女性 39 人を対象とし、ヨガとしては新サイクリック・メディテーション技法を用いて検討した。改善度の評価は、①週に 1 回 1 時間のヨガ教室に 8 割以上通うこと、②自宅練習を週に 2 回以上 (1 回の練習は 30 分以上) 行うことができた 24 人を解析対象とした。

カ) 2012 年度に実施した豊川保健所管内における慢性疲労・慢性疲労症候群の調査結

果分析

豊川保健所管内の市町において、選挙人名簿よりランダムに抽出した 2000 人に対して、「調査目的、研究班長から調査協力のお願い（被対象者氏名なし）及び豊川保健所長から調査協力のお願い（被対象者氏名なし）」、「調査票」、「調査協力済みはがき」および「調査協力のための土産」を郵送し、有効回答数 1130（56.5%）についての分析を行った。

（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）「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）、CFS の実態調査については（承認番号 2095）に基づき実施した。また、他機関で同様を取得された調査結果に関しては、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

ア) 実態調査（分担研究者：福田）

5 施設 662 名を対象に調査が終了し、医師記載シートの結果と合わせた調査の結果、PS による重症度分類による違い、軽快例との違いなどが明らかとなってきた。

大勢の人が参加する行事や集まりに参加する」といった行動は、CFS 患者の軽快例では、「常にできた」人が 20%を超えるのに対し、重症例では、1 例も認められなかった。また、CFS ではないかと疑いで受診したが、CFS とは診断されなかった対象は、30%以上が「常にできた」と回答した。社会生活参加の困難さは、CFS の特徴の 1 つであり、重症度に比例して困難になることが示された。

このような症例では、活動度が著しく低下していることが想定されたため、その活動度の低下を客観的に評価する装置（本検討では日立社製、ライフ顕微鏡を使用）を用いて身体活動量評価と PS との関係を CFS 患者 48 名、健常者 56 名について検討したところ、平均 METs 量、覚醒時平均 METs 量、睡眠時平均 METs 量、睡眠効率、

睡眠時間の全てで有意差が確認された。

患者群を PS の高（重症）群(PS=8)、中群(PS=5,6,7)、低群(PS=3,4)に分け、各平均値、睡眠時間、睡眠効率について一元配置の分散分析を行ったところ、平均 METs 量と覚醒時平均 METs 量で主効果が確認された。下位検定の結果、平均 METs 量、覚醒時平均 METs 量で高群と中群、低群の間に有意差が確認された。

この値を一般的な身体活動レベルの値と比較するために平均 METs 量から計算式にて身体活動レベル（PAL）を算出したところ、CFS 患者の PAL 平均値は 1.55 ± 0.12 となり、健常者の PAL 平均値 1.75 ± 0.14 より有意に低値であった（ $t=7.52$, $P<0.001$ ）。PS 高群(重症群)の PAL 平均値は 1.40 ± 0.04 であり、この値は、日本人の PAL 調査結果の 70 歳代の低いレベルの活動度レベルと同じであり、要介護 1, 2 レベルの報告とも同等であることが明らかとなった。

健常者 15 名が 21 日間計測を行った結果では、1 日平均 1.4PAL 以下になった日数は延べ 178 日中 8 日しかなく（4.5%）、1 週間平均で 1.4 以下になった対象者は 15 人中一人も認められない。したがって、身体活動レベルの評価は CFS 患者と健常者を区別する客観的指標であり、客観的な指標に基づく CFS 診断基準における 1 つの有用的な基準となる可能性が考えられた。

イ) バイオマーカー探索

1. 一般臨床検査、新規バイオマーカー探索（分担研究者：福田）

CFS 患者群と健常者群の群間比較では、尿酸、尿素窒素、クレアチニンキナーゼ、ビリルビン、甲状腺ホルモン、クエン酸など数多くの項目で有意差が認められ、CFS 患者における活動量の低下が関与していると思われた。このような変化は、CFS の病因に基づく変化ではないが病態を表す指標としては有用である可能性が考えられる。CoQ10 に関しては、還元型比率が健常者より CFS 患者で低いという特徴が明らかになった。

新規のバイオマーカーに関しては、いくつかの物質が高い者が健常群に比して患者群に多く含まれることを見出した。この物質は特に何らかの感染症のあと発症した患

者で高く、炎症系のバイオマーカーと考えられるため、今後同定を進める予定である。

2. メタボローム解析 (分担研究者：片岡)

患者群において血糖値には変化がないものの、エネルギー代謝と関連する TCA 回路内のクエン酸・イソクエン酸や、尿素回路内のオルニチン・シトルリンに特徴的な変化が見出され、これらを用いた客観的な診断が可能であることが判明した (特許出願中)。

3. 酸化ストレス解析 (分担研究者：野島)

CFS 患者 555 名の相対的酸化ストレス度 (酸化ストレス値/抗酸化能力値) を健常人 312 名と比較した結果、CFS 患者では明らかな酸化ストレス値に増加と、急性および亜急性疲労では見られなかった抗酸化力値の有意な低下が認められた。病的疲労患者では、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推測される。

また、東日本大震災被災者 369 名について震災被災 1 年後の評価を実施した結果、震災被災者の多くは亜急性疲労状態であり、勤務時間の制限による休息や、精神面のケアで不安を解消することにより疲労状態が改善されることが判明した。さらに、45 名 (12.2%) で抗酸化力値が明らかな低下を示す慢性 (病的) 疲労状態が確認されたが、震災被災 2 年後の調査では 5 名に減少していることも明らかになった。

4. 自律神経機能解析 (分担研究者：田島)

これまでの報告と同様に、LF power、HF power、Total power はいずれも加齢に伴い低下がみられ、自律神経機能活動の評価においては年齢を加味する必要性が確認された。LF/HF ratio については加齢による明らかな変化は認めなかった。

また、急性疲労においては疲労症状得点と自律神経機能指標には関連がみられていたが、今回の一般住民の結果からは自覚的な疲労症状得点と自律神経機能指標に有意な相関を見いだすことが出来なかった。この原因としては、今回の調査では計測前に十分な安静が確保されていない例が含まれていること、対象が健常者であったこと、簡易検査として実施した心拍変動計測が 1

分とかなり短い例が多く含まれていることなどが関与している可能性が考え、自律神経機能評価を住民健診として実施する場合におけるいくつかの課題がみつかった。

5. HHV-6、HHV-7 ウイルスの検討 (分担研究者：近藤)

唾液中の HHV-6 DNA 量と 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。一方、運動疲労負荷、複合疲労負荷においては、CFS 患者に比して有意に HHV-6 と HHV-7 の増加が見られた。

これらの結果は、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法が CFS と過労などによる生理的疲労との鑑別に有用であることを示しているだけでなく、CFS の疲労と過労などによる疲労が本質的に異なっていることを示唆している。

また、疲労負荷とマクロファージの分化や活性化、HHV-6 の再活性化に関する検討では、マクロファージの分化・活性化マーカーのほとんどが疲労刺激による増加することが判明し、疲労刺激に対する生体反応としてマクロファージの分化・活性化が関係することが示唆された。

6. ケモカイン CXCL10 の検討 (分担研究者：山野)

血清中の CXCL10 濃度は、ME/CFS 患者の男性：246.7±85.8 pg/ml、女性：297.2±142.9 pg/ml、健常者の男性：163.5±53.8 pg/ml、女性：452.0±348.9 pg/ml であり、ME/CFS 患者は健常者と比較して、血清 CXCL10 濃度の有意な上昇は認められなかった。

ウ) 脳分子動態解析 (分担研究者：渡辺)

PET 研究において、慢性疲労症候群患者の [¹¹C]PK-11195 結合度は健常者に比し、視床、中脳、橋、海馬、扁桃体や帯状回での炎症が増加していた。また、[¹¹C]PK-11195 結合度と慢性疲労症候群患者の各症状の程度には相関がみられた。視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能の障害が強く、帯状回や視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度が相関し、そして海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことが明らかとなった。

エ) 遺伝子解析研究 (分担研究者：久保充)

明)

現在、臨床グループの主任・分担研究者がサンプルを収集中であり、2013年度は100サンプルの収集が終了した。今後、これらの試料を用いたゲノム解析を実施することで、CFSの病因解明の一端となることが期待される。

オ) 臨床診断、治療法の開発

1.線維筋痛症(FM)との関連(分担研究者:松本)

本邦FMにおけるCFSの併発頻度の検討では、1994年CDC基準では39.9%、旧厚生省基準1995では32.1%、カナダ基準2003では32.1%、日本非僧学会基準2007では36.9%であり、従来から指摘されているように約1/3にCFSの併発を認める結果であった。CFSを合併したFM症例は疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、筋痛ないし不快感あるいは頭痛の出現頻度が、より顕著な症例であった。

2.疲労と睡眠に関する研究(分担研究者:稲葉)

RA患者92例におけるPSQIの平均値は8.6と高く(5.5以上で睡眠障害あり)、約76%の患者が睡眠障害を自覚していた。

PSQIは身体的QOLの下位尺度のうち「体の痛み」との間に有意な負の相関を認めたものの(p<0.005)、身体的QOLサマリースコアとは関係がなかった。一方で、精神的QOLは、全ての下位尺度と有意な負の相関があり、精神的QOLのサマリースコアとも有意な負の相関を認めた(p<0.05)。

RA患者では、身体的QOL(身体的疲労感)や疾患活動性よりも精神的QOL(精神的疲労感)が睡眠障害と強く関係していた。このことは、CFS患者における疲労と睡眠の関係についても説明しうる一助になると推察する。

3.心筋細胞ミトコンドリア機能における還元型CoQ₁₀の作用(分担研究者:局)

ラット新生子由来の一次培養心筋細胞に1, 10, 100, 200 μ Mの濃度の還元型CoQ₁₀を作用させ、心筋細胞の酸素消費量を測定したところ濃度依存性の増加が観察された。また、ミトコンドリアの機能阻害を有すデオキシニバレノールと還元型CoQ₁₀との共培養を行ったところ、デオキシニバレノール単独に比べて還元型CoQ₁₀の共存のほう

がミトコンドリア酸素消費量が増加する傾向が示された。今後詳細な研究が必要であるが、還元型CoQ₁₀は正常心筋細胞および障害心筋細胞においてミトコンドリア機能(電子伝達系)を十分に活性化する作用があることが示唆された。

4.CFS患者に対する集学的治療(分担研究者:伴)

慢性疲労症候群患者を1)器質的疾患(疑)、2)精神的疾患(疑)、3)慢性疲労症候群(CFS)(疑)、4)分類不能に群別した上、CFSに該当する患者(精神疾患の合併を含む)に対して、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。漢方療法で「著明改善」と「改善」で約75%の結果が得られた。

「CFS患者のための認知行動療法」に関してはこれまでの経験症例19例を分析し、CFS患者にCBTを施行する際には、そのタイミングも重要であると考えられた。まずCFS患者のうち精神的苦痛が強い患者には、内科的治療に加えて一般的な心理療法を行い、精神的な安定を図る。そして、当初の精神的苦痛の強弱に関わらず、治療経過中、主訴が行動面における理想と現実のギャップになったタイミングでCBTを導入することが効果的であると考えられた。

5.ヨガによる身体症状改善度の評価(分担研究者:久保千春)

週に1回1時間のヨガ教室に8割以上通い、自宅練習を週に2回以上、1回の練習は30分以上行うことができた24人(36.79 \pm 6.43)を解析対象とした。ヨガを始める前およびヨガを12週行った後に日本語版POMSおよび日本語版SCL-90-Rを用いて疲労感、身体症状および緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意の程度を測定した。その結果、POMSの抑うつ、怒り・敵意のスコアの変化は、疲労のスコアの変化とやや強い正の相関が認められた。また、SCL-90Rの抑うつ、不安、敵意のスコアの変化は、疲労のスコアの変化とやや強い正の相関が認められた。一方、POMSの緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意のスコアの変化と身体症状のスコアの変化との間に有意な相関は認められなかった。また、SCL-90Rの抑うつ、不安、敵意のスコアの変化と身体症状のスコアの変化との間にも有意な相関は認めら

れなかった。

今回の研究によって、健常人ではヨガによる疲労の改善の程度が大きい程、緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意といった心理状態の改善の程度が大きいことが示された。これらの結果より、ヨガによるネガティブな心理状態の改善は、疲労の軽減につながる可能性が示唆された。

カ) 2012年度に実施した豊川保健所管内における慢性疲労・慢性疲労症候群の調査結果分析(分担研究者:谷畑)

2012年度の実施した豊川保健所管内における慢性疲労・慢性疲労症候群の調査結果(有効回答数1130)を分析したところ、6か月間以上続く慢性的な疲労を自覚しているものが445例(39.4%)認められ、1999年の調査結果と同様に日本人の1/3以上の者が慢性的な疲労を抱えているという実態が明らかになった。

さらに、「通常の社会生活ができ、労働も可能であるが、全身倦怠感のため、しばしば休息が必要である」という基準を超えた原因不明の疲労自覚者が60例(5.3%)、「全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である」という基準を超えている原因不明の疲労自覚者が13例(1.2%)、「社会生活が不可能」と回答した者が5例(0.4%)認められた。

CFS症状クライテリアの調査では、「全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である」というCFS診断基準における疲労の程度を超えている原因不明の疲労自覚者13例の中で8項目を満たしCFS診断基準に合致した症例は1例(0.1%)であった。尚、症状クライテリア7項目を満たしており、医師が診察して身体クライテリア項目を確認できた場合はCFSと診断される者も1例(0.1%)確認された。

1999年に同一地区で実施した調査では、3015名中8例(0.27%)がCFS診断基準を満たしていたが、今回の調査結果でも一般地域住民の0.1~0.2%の者がCFS診断基準を満たすような原因不明の激しい慢性疲労で苦しんでいることが確認された。

D. 考察

本研究班では、CFSの病因に直結したバイオマーカーを確立し、画期的な診断・治療法を開発することを目指しているが、CFS患者の視床、中脳、橋、海馬、扁桃体、帯状回において神経炎症が存在することを脳分子動態解析により世界で初めて証明したことは極めて意義深い研究成果である。

視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能の障害が強く、帯状回や視床の炎症は頭痛や筋肉痛などの痛みの程度と相関し、海馬での炎症は抑うつの症状と関係していることも判明し、脳内炎症の部位と程度の違いが個々の症例における臨床病態を修飾していることも明らかになってきた。このことは、CFSは単に脳機能の変調のような機能的な病態ではなく、神経炎症を伴う器質的な病態として位置づけられることを強く示唆しており、本論文が公開されて以降、アメリカをはじめとした世界の多くの国々の研究者から賞賛とともに数多くの照会を受けている。

現在、今回明らかになってきたCFSにおける脳内神経炎症がセロトニンをはじめとしたどのような神経伝達物質の脳内代謝異常に結びついているのかについての解析を行うとともに、臨床病態やバイオマーカーとの関連についても検討を進めており、CFSの病因・病態を明らかにする上で極めて重要な知見が得られつつある。

また、2012年度に実施したCFSの実態調査の結果では、約20%の患者が回復し、学校や会社に復帰ができている一方で、約25%の患者は長年にわたって専門機関で治療を受けていても病状の回復が認められず、日常生活においても家族の支援が必要であるという実態も明らかになった。このような症状の重いCFS患者に対しては、公的な支援対策を急いで講じる必要がある。

しかし、これまで世界中で用いられてきたCFS診断基準は、臨床症状に基づく操作的診断法であり、客観性に乏しかったため、公的な支援を得られる難病などの認定を受けることが難しかった。この点においては、ポジトロンCT(PET)検査により脳内における神経炎症が確認された患者は1つの必要条件を満たしていることとなる。

最近、日本の多くの施設ではFDG-PET

を用いた癌検診が行われるようになってきており、PETによる検査自体はもはや特殊な検査法ではなくなってきた。

本研究における脳内における神経炎症の有無の検出は、PETと活性化ミクログリアに結合するリガンド^[11C]PK-11195を用いて実施した。そこで、このリガンドを用いれば日本中のPET検査を実施している施設において同様の評価が可能かと思われるが、ここで問題となるのが^[11C]という放射性同位体の物理学的半減期が約20分と極めて短いことである。

物理学的半減期が短いことは、被験者の被ばく量が少なくすむというメリットがある一方で、化合物を合成後に検査施設に輸送していると、極めて短時間に放射能を失ってしまうため、検査用の化合物^[11C]PK-11195を購入して使用することが難しく、各検査施設で合成する必要がある。このためにはサイクロトロンをはじめ、陽電子準備室、品質試験設備等をそろえる必要があり、最近増えてきているサイクロトロンを持たず医薬品FDGを使用してPET検査を行う施設では^[11C]PK-11195を用いた検査は困難である。

そこで、本研究ではCFS患者における脳分子動態解析を進めるとともに、一般の医療施設において検査が可能で、CFSに特異的なバイオマーカーを見出し、客観的なCFS診断法を開発することを目指している。

バイオマーカーの探索研究においては、まず身体活動レベル（PAL）の評価が重症のCFS患者の判定に有用であることが明らかになってきた。また、一般的な生化学的な評価の中にも身体活動量の低下と結びついている変化がみられることも判明した。

さらに、新規のバイオマーカーとして炎症系のバイオマーカーと考えられるいくつかの物質の可能性がみつかるとともに、メタボローム解析によりエネルギー代謝と関連するTCA回路内のクエン酸・イソクエン酸や、尿素回路内のオルニチン・シトルリンに特徴的な変化が存在することを発見した（特許申請中）。また、唾液中HHV-6、HHV-7の評価はCFSと過労などによる生理的疲労との鑑別に有用であることも確認された。これらの検査は、一般の医療機関においても実施可能なものとなると考えて

いる。

さらに、平成25年度の班研究ではCFSの治療法に関する検討も開始し、CFSの類似疾患である繊維筋痛症との関連や、疲労と睡眠との関係、還元型CoQ10の心筋細胞ミトコンドリアに与える影響、集学的治療法の効果、ヨガによる身体症状の改善効果などについても新たな知見を得た。

また、2012年度に実施した豊川保健所管内における慢性疲労・慢性疲労症候群の調査結果（有効回答数1,130）を分析し、現在の日本における疲労の頻度やCFSの有病率を算出した。原因不明の激しい慢性疲労で会社や学校を月のうち数日以上休まざるを得ない者が1.2%、社会生活が不可能と回答した者が0.4%、CFSの診断基準を満たす可能性がある者が0.1-0.2%存在するという結果は、極めて数多くの国民が原因の明らかなでない慢性的な疲労で苦しんでいるという実態を表しており、早期に簡便で客観的な疲労診断法の確立が必要であることを示唆している。各研究成果の詳細は、分担者研究報告書を参照して頂きたい。

E. 結論

ポジトロン CT (PET)と活性化ミクログリアに結合するリガンド^[11C]PK-11195を用いて実施した脳分子動態解析により、CFS患者の視床、中脳、橋、海馬、扁桃体、帯状回において神経炎症が存在することを世界で初めて明らかにした。

バイオマーカーの探索研究では、身体活動レベル（PAL）の評価が重症のCFS患者の判定に有用であること、エネルギー代謝と関連するTCA回路内のクエン酸・イソクエン酸や、尿素回路内のオルニチン・シトルリンに特徴的な変化が存在すること（特許申請中）、新規のバイオマーカーとして炎症系のバイオマーカーの可能性を見出した。CFSの治療法の検討でもいくつかの新知見が得られた。

さらに、2012年度に実施した豊川保健所管内における慢性疲労・慢性疲労症候群の調査結果分析により、疲労の頻度やCFSの有病率を算出し、現在の日本における疲労の実態を明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

巻末に研究成果の刊行に関する一覧表として記載

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特願 2013-180739

出願日:平成 25 年 8 月 30 日

発明の名称:疲労のバイオマーカーおよびその利用

発明者:片岡洋祐、久米慧嗣、大和正典、田島世貴、渡辺恭良、福田早苗、曾我朋義、山野恵美、倉恒弘彦

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

慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発

慢性疲労症候群患者の実態調査とバイオマーカー探索

研究分担者 福田 早苗 大阪市立大学大学院医学研究科 研究員/独立行政法人理化学
研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター 上級研究員
研究協力者 山口 浩二 大阪市立大学大学院医学研究科学外研究員
研究協力者 山野 恵美 大阪市立大学大学院医学研究科特任助教
研究協力者 中富 康仁 大阪市立大学大学院医学研究科研究員
研究協力者 江口 暁子 カリフォルニア大学サンディエゴ校プロジェクト研究員
研究協力者 Ariel Feldstein カリフォルニア大学サンディエゴ校 教授

研究要旨

平成 23~24 年にかけて実施した慢性疲労症候群患者（CFS）の実態調査から疲労の重症度尺度の 1 つであるパフォーマンスステータス（PS）8（身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は、就床している）に相当する患者では、「大勢の人の参加する行事や集まりに参加する」といった社会参加が、80%以上で全く実施できていないと回答した。これは、CFS 患者の抱える問題のほんの一端を表していると考えられその社会生活上の問題の深刻さがうかがわれる。しかしながら、社会生活上の問題の深刻度が高いにも関わらず、その疾病に対する認知が低いのは、客観的なバイオマーカーが未だ見つかっておらず、またその病因が不明であることに起因していると考えられている。そこで本研究では、CFS 患者の実態について更に検討を進め、CFS の診断バイオマーカー候補を探索する目的で研究を行ったので報告する。

A. 研究目的

研究目的は主に 2 つ、

ア)平成 23-24 年度にかけて実施した慢性疲労症候群（CFS）患者の実態調査と医師記載シートから現在の患者の問題点を明らかにすること。

イ)慢性疲労症候群（CFS）のバイオマーカーを探索する。

B. 研究方法

ア)実態調査

実態調査の概要

平成 25 年 1 月までに参加 5 施設に来院した患者 662 例に対し、新たに開発した疲労による問題尺度(Fatigue-related problem scale: FP scale)、背景因子などを含めた質問票を実施した。FP scale は、CFS 患者

の疲労により問題が発生する日常生活行動を中心に開発し、信頼性・妥当性を検討したものである(Fukuda et al. 2012)。上記質問票に回答した患者に対し、担当医師には、次の項目を記載シートに記入するよう求めた。性別、年齢、初診年月日、確定診断年月日、現在及び最大の Performance status(PS)、身長・体重、発症年月もしくは発症年齢、診断基準、精神疾患併発の時期、発症時の感染症の有無、服薬およびサプリメント摂取状況、転帰等であった。医師による症状等記載シートは 5 施設あわせて 366 例を回収した（全受診に対する確認終了率は 55%、引き続き継続中）。

イ)バイオマーカー探索

バイオマーカーに関しては健常者との比較を現在までに次の項目に関して検討を行

った。尿酸、尿素窒素、クレアチニンキナーゼ、ビリルビン、甲状腺ホルモン、クエン酸、微量元素(ナトリウム、カルシウム、亜鉛、リン、マグネシウム、マンガン)、Interferon Gamma Inducible Protein 10 (CXCL10)、還元型・酸化型 Coenzyme Q10(CoQ10) などであった。

(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)「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)、CFS の実態調査については(承認番号 2095)に基づき実施した。また、他機関で同様に取得された調査結果に関しては、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. 研究結果と考察

ア) 実態調査については、5施設 662名を対象に調査が終了し、医師記載シートの結果と合わせた調査の結果、PSによる重症度分類による違い、軽快例との違いなどが明らかとなってきた。特に医師評価のPSと患者評価のPSの一致率は約40%であり、自己申告との一致率はPS3-4で56%、PS5-7で65%、PS8以上で42%となった。CFS患者は通常PS3以上であるため、境界域にあるPS3-4の患者はPSをどちらかという医師評価より高く評価し、逆に重症度が高いPS8の患者では自身のPSを医師評価より低く評価する傾向があるため、低くなった。要旨でもふれたように、「大勢の人が参加する行事や集まりに参加する」といった行動は、CFS患者の軽快例(ここではPS0-2と定義)では、「常にできた」人が20%を超えるのに対し、重症例(ここではPS8と定義)では、1例も認められなかった。また、CFS疑いで本院を受診したが、CFSとは診断されなかった対象は、30%以上が「常にできた」と回答した。社会生活参加の困難さは、CFSの特徴の1つであり、重症度に比例して困難になることが示された。疲労により困っている日々の問題は、ここでは一例として「大勢の人が参加する行事や集まりに参加する」を挙げ

ているが、その他にも非常に多くの行動が疾病のために阻害されていた。

こういった症例では、活動度が著しく低下していることが想定され、その活動度の低下を客観的に表すために装置(本検討では日立社製、ライフ顕微鏡を使用した)を用いた身体活動量評価とPSとの関係を検討した。対象者は大阪市立大学医学部附属病院疲労クリニカルセンターに通院するCFS患者48名(男性14名、女性34名、平均年齢 37.2 ± 10.2 歳)、健常者56名(男性27名、女性29名、平均年齢 40.2 ± 5.2 歳)であった。身体活動量は加速度計(ライフ顕微鏡、日立株式会社)を装着し測定した。CFS患者の加速度計の装着期間は最短1日から最長7日(平均 3.8 ± 1.9 日)であった。健常者の加速度計の装着期間は3日もしくは4日間(3.9 ± 0.3 日)であった。CFS患者のPSは主治医が診断時に評価し、健常者のPSは質問票を使って自己申告されたものを用いた。対象者ごとに1分間当たりの平均値と、覚醒時、睡眠時の1分間当たりの平均値を求めた。各平均値、睡眠時間、睡眠効率の群間比較をするためにt検定を行ったところ、平均METs量、覚醒時平均METs量、睡眠時平均METs量、睡眠効率、睡眠時間の全てで有意差が確認された。患者群をPSの高(重症)群(PS=8)、中群(PS=5,6,7)、低群(PS=3,4)に分け、各平均値、睡眠時間、睡眠効率について一元配置の分散分析を行ったところ、平均METs量と覚醒時平均METs量で主効果が確認された。下位検定の結果、平均METs量、覚醒時平均METs量で高群と中群、低群の間に有意差が確認された。本件は次年度の日本疲労学会で報告予定である。この値を一般的な身体活動レベルの値と比較するために平均METs量から計算式にて身体活動レベル(PAL)を算出した。健常者のPAL平均値は 1.75 ± 0.14 であり、CFS患者のPAL平均値は 1.55 ± 0.12 であった($t=7.52$, $P<0.001$)。結果、CFS患者のPS高群(3名)のPAL平均値は 1.40 ± 0.04 であり、この値は、日本人のPAL調査結果の70歳代の低いレベルの活動度レベルと同じであり、要介護1,2レベルの報告(太田ら2013)とも同等であることが明らかとなった。PALは、計算式に基づく結果であり、精度

には問題がある可能性は否定できないが、CFS患者の活動度が同年代と比べても低く、別の健常者15名が21日間同様の計測を行った結果から、1日平均1.4PAL以下になった日数は延べ178日中8日しかなく(4.5%)、1週間平均で1.4以下になった対象者は15人中一人も認められないことも明らかとなっており、身体活動レベルは1つのCFSの病態を客観的に評価する良い指標となる可能性が示唆された。今後は、合併例が多い線維筋痛症との類似点・相違点をさらに明らかにする予定である。

イ) バイオマーカー探索

CFSと健常者の間に「いわゆる統計的な有意差を見出す」項目は実はかなり多い。それは、いわゆる一般的にほかの疾患の検査に用いられている項目にも存在する。たとえば、尿酸、尿素窒素、クレアチニンキナーゼ、ビリルビン、甲状腺ホルモン、クエン酸などが該当する。患者で高い項目は、甲状腺ホルモンであり、あとの項目は患者で低下していた。微量元素は、先行報告で鉄やマグネシウムが低下しているという報告(Antiel et al. 2011 and Manuel y Keenoy et al. 2000)が認められたために測定したが、鉄は健常群と差がなく、マグネシウムはむしろCFSで健常群より高かった。これは、便秘を訴える患者にマグネシウムを投与している事例が認められることが原因の1つではないかと推測された。活動量の低下が1つの原因と考えられるがCFSの病因ではないが病態を表す指標としては使える可能性があるかもしれない。

CoQ10に関しては、還元型比率が健常者よりCFS患者で低いという特徴を持っていた。これは、異なるCFS及び健常の対象で2回比較を実施した結果、同様の傾向を見出した(1回目の対象CFS31名、健常者46名、2回目の対象CFS34名、健常者49名)。CoQ10の絶対量に関しては、測定回により誤差が生じるが、比率に関しては1回目も2回目も差がなかった。

分担研究者の山野らは、CXCL10は、HTLV-1関連脊髄症の患者で高いことが見出されているが(Ando H, et al. 2013)、CFS患者では健常者の値と変わらなかった。

ただし、HTLV-1関連脊髄症に比べるとCFSのCXCL10値は低かった(分担研究者山野嘉久報告書参照)。

新規のバイオマーカーに関しては、いくつかの物質が高い者が健常群に比して患者群に多く含まれることを見出した。この物質は特に何らかの感染症のあとCFSを発症した患者で高く、何らかの炎症系のバイオマーカーと考えられるため今後、同定を進める予定である。

D. 結論

「活動量の低下」といった病態を表すバイオマーカーは候補が多く認められた。活動量レベルの評価はダイレクトに活動量の低下を表すであろうし、活動量の低下と関係が認められる尿酸や尿素窒素といった項目も間接的にこの病態を表す可能性が示唆された。病因に基づくバイオマーカー探索に関しては、新規の方法を用いた探索法で候補が絞れるかもしれない。また、ここでは触れていないが、メタボローム解析の結果から明らかになった尿素回路やクエン酸回路の問題(分担研究者の項参照)、PET検査によりCFS患者の脳内に神経炎症が認められたこと(Nakatomi et al. 2014)と併せて、病因に基づくバイオマーカー探索を引き続き継続する。

参考文献

1. Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*. 136 (Pt 9):2876-2887, 2013.
2. Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Nève J, De Leeuw I. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr*. 19(3):374-382, 2000.

3. 太田淳子、藤井彩乃、桑原晶子、田中清. 介護老人保健施設入所者における身体活動レベル (PAL) の推定に関する検討. 栄養学雑誌 71(5):235-241, 2013.
4. Antiel RM, Caudill JS, Burkhardt BE, Brands CK, Fischer PR. Iron insufficiency and hypovitaminosis D in adolescents with chronic fatigue and orthostatic intolerance. *South Med J.* 104(8):609-611, 2011.

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 福田早苗、谷畑健生、山口浩二、中富康仁、渡辺恭良、倉恒弘彦. 慢性疲労症候群及び一般住民集団における疲労の重症度評価質問票とパフォーマンスステータス評価の比較. 日本疲労学会誌. 8(2): 53-59, 2013.
2. Fujii H, Koyama H, Fukuda S, Tokai H, Tajima S, Koizumi J, Yamaguti K, Kuratsune H, Watanabe Y, Hirayama Y, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Autonomic function is associated with health-related quality of life in patients with end-stage renal disease: a case-control study. *Journal of Renal Nutrition.* 23(5): 340-347, 2013.
3. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka K, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a 11C-(R)-PK11195 positron emission tomography. *Journal of Nuclear Medicine* (in press), 2014.

2. 学会発表

1. 福田早苗. 慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断基準の再検証. 第9回日本疲労学会総会・学術集会, 秋田県, 2013.
2. 福田早苗. 【こころの健康・臨床、健康支援、発達障がい者支援に役立つま

ばたき研究】疲労の強さを生体反応でどこまで測定できるか?. 日本心理学会第77大会, 北海道, 2013.

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

独立行政法人理化学研究所、倉恒弘彦、公立大学法人大阪市立大学 (片岡洋祐、久米慧嗣、大和正典、田島世貴、渡辺恭良、福田早苗、曾我朋義、山野恵美、倉恒弘彦) 「疲労のバイオマーカーおよびその利用」2013年8月30日 特願2013-180739

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

慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発

慢性疲労の中核およびエネルギー代謝病態の研究

研究分担者 片岡 洋祐（独）理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター・細胞機能評価研究チーム・チームリーダー

研究要旨

慢性疲労症候群患者ならびに健常者から採取した血漿を対象にメタボローム解析を実施し、TCA 回路ならびに尿素回路に関わる代謝物の濃度に特徴的な変化を確認した。そして、慢性疲労症候群の客観的診断に資する代謝物バイオマーカーを確立した。

A. 研究目的

慢性疲労症候群患者の血漿を対象に網羅的な代謝物解析を実施し、慢性疲労症候群の客観的診断に資する代謝物バイオマーカーを確立する。

B. 研究方法

慢性疲労症候群患者ならびに健常者から血漿を採取し、メタボローム解析を実施してエネルギー代謝を中心とした代謝物の変化を見出し、診断法を策定した。

（倫理面への配慮）

すべての被験者に対してインフォームドコンセントをとり、さらに倫理委員会での指針に従って研究を実施した。

C. 研究結果

患者群において血糖値には変化がないものの、エネルギー代謝と関連する TCA 回路内のクエン酸・イソクエン酸や、尿素回路内のオルニチン・シトルリンに特徴的な変化が見出され、これらを用いた診断が可能であることがわかった。

D. 結論

今後、上記代謝物を診断バイオマーカーとして広く利用するにあたり、採血後の試料の保管法の確認に加え、安価で簡便な測定システムの整備が必要である。

E. 結論

慢性疲労症候群について、血液中の代謝物を数種類測定することで、客観的な診断が可能になるものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

片岡洋祐、久米慧嗣.メタボローム解析による疲労病態研究と慢性疲労症候群診断バイオマーカーの開発 医学のあゆみ (2014) 印刷中

2. 学会発表

Kataoka, Y., et al., Diagnostic profile of plasma metabolites levels in tricarboxylic acid and urea cycle in patients with chronic fatigue syndrome. International Association for Chronic Fatigue Syndrome (San Francisco, USA), March 20-23, 2014. (IACFS/ME:P. 77, 2014)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

特願 2013-180739

出願日:平成 25 年 8 月 30 日

発明の名称:疲労のバイオマーカーおよびその利用

発明者:片岡洋祐、久米慧嗣、大和正典、田島世貴、渡辺恭良、福田早苗、曾我朋義、山野恵美、倉恒弘彦

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

慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発

新たな疲労バイオマーカー「相対的酸化ストレス度」の臨床的有用性の検討—相対的酸化ストレス度を用いた東日本大震災被災者の疲労度評価—

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

我が国では、2011年3月11日に発生した東日本大震災により慢性的な病的疲労患者が急増していることが危惧される。最近の研究により、病的疲労は脳機能障害に伴う自律神経機能異常症であることが判明し、ポジトロンCTを用いて脳機能解析を行えば患者を診断することが可能となった。しかし、特殊な施設で極めて高額な検査が必要となり通常の診療で実施するには現実的でない。我々は、日常的な検査が可能で、簡便かつ客観的に疲労状態を評価できる新たなバイオマーカー検査として相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値/抗酸化力値）を確立し、慢性的な病的疲労を客観的に鑑別できる可能性を見出した。本研究では、これまで検査診断による分類が不可能であった急性疲労・亜急性疲労・慢性疲労状態を相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値/抗酸化力値）の変動パターンにより客観的に鑑別分類できることを明らかにした。それらのデータを基に、東日本大震災被災者の疲労状態評価を実施した結果、震災被災者の多くは亜急性疲労状態であり、勤務時間の制限による休息や、精神面のケアで不安を解消することにより疲労状態が劇的に改善されることを実証した。さらに、被災者の一部には病的疲労状態にある患者が存在していることを確認し、注意喚起を行ったところ、多くの患者で酸化ストレス度の改善が認められた。このように相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値/抗酸化力値）の評価は、病的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ことが示唆された。

A. 研究の背景および目的

疲労は、我々が日常的に経験している感覚であり、発熱・痛みとともに身体のホメオスタシス（恒常性）の乱れを知らせる三大アラーム機構の1つである。しかし、疲労症状は極めて主観的な感覚であり、また様々な病態においてもみられるため、疲労の原因や疲労を感じる機構はほとんど解明されていない。さらに問題なのは、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、客観性に欠けるため多くの臨床医が病的疲労の診断に困惑している。そのような状況の中、

2011年3月11日に発生した東日本大震災により我が国における疲労患者はさらに増大していることが危惧されている。

厚生労働省・疲労研究班の調査により、疲労には一過性の生理的疲労と慢性的な病的疲労が存在しており、病的疲労患者では、脳の代謝異常や自律神経機能異常が慢性疲労の形成に強く関連していることが示唆されている。ポジトロンCT（PET）による脳機能解析（局所脳血流量解析）において、病的疲労患者では、前頭葉を中心に脳神経細胞の活動低下が認められ、特に自律神経の中枢である前帯状回に脳機能障害が認め

られることにより、病的疲労患者は自律神経機能に異常が生じていることが明らかとなった。このように慢性的な病的疲労は、脳機能障害に伴う自律神経機能異常症であることが判明し、PETを用いて脳機能解析を行えば患者を的確に診断することが可能である。しかし、特殊な施設で検査を受ける必要があり、かつ健康保険の適用がないため極めて高額な医療費がかかり通常の診療で実施するには現実的でない。そこで我々は、日常的な検査が可能で、安価で簡便、かつ客観的に疲労状態を評価できる新たなバイオマーカー検査として、血液中の酸化ストレス度（酸化ストレス値/抗酸化能力値）測定系を確立し、慢性的な病的疲労を客観的に鑑別できる可能性を見出した。

本研究では、血液中の酸化ストレス値（Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds: d-ROMs）・抗酸化力値（Biological Antioxidant Potential: BAP）・相対的酸化ストレス度（Oxidation Stress Index: OSI）を測定することにより、種々の疲労状態（急性疲労・亜急性疲労・慢性疲労）を客観的に鑑別評価できることを明らかにし、それらのデータを基に東日本大震災被災者の疲労状態を検証した。

B. 研究方法

対象および実験モデル

1. 健常人基準範囲の設定

生活習慣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）をクリアし、睡眠状態や食事に関する問診票に問題がなく、かつ一般臨床検査値に異常を認めなかった絶対的健常人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・抗酸化力値・相対的酸化ストレス度の正常基準範囲を設定した。さらに、一般住人656名を対象に酸化ストレス値・抗酸化力値・相対的酸化ストレス度の評価を行った。

2. 各種疲労状態モデル

①急性疲労モデル：コンピューター化した単純計算課題を実施し生理的疲労状態を誘発した健常人ボランティア24名、②亜急性疲労（産業疲労）モデル：約2週間徹夜勤

務状態でコンピュータープログラミングを実施した産業疲労者24名、③慢性疲労（病的疲労）患者：臨床症候により診断が確定した慢性疲労症候群（CFS）患者555名を対象に酸化ストレス値・抗酸化力値・相対的酸化ストレス度の評価を行った。

3. 東日本大震災被災者

東日本大震災被災者である気仙沼市職員369名と山口県一般住人369名にて酸化ストレス値・抗酸化力値・相対的酸化ストレス度の比較を行った。

（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. 絶対的健常人における正常基準範囲の設定

酸化ストレス値の基準範囲は 286.9 ± 100.2 unit、抗酸化力値の基準範囲は $2541 \pm 122 \mu\text{mol/L}$ であり、さらにそのバランス比である酸化ストレス度（OSI）は 1.00 ± 0.344 であった。絶対的健常人312名と一般住人656名で酸化ストレス値・抗酸化力値・相対的酸化ストレス度を比較した結果、酸化ストレス度および抗酸化力値は共に絶対的健常人に比較して一般住人の方が有意に高かったが、相対的酸化ストレス度は両群間でほぼ一致していた（図1）。

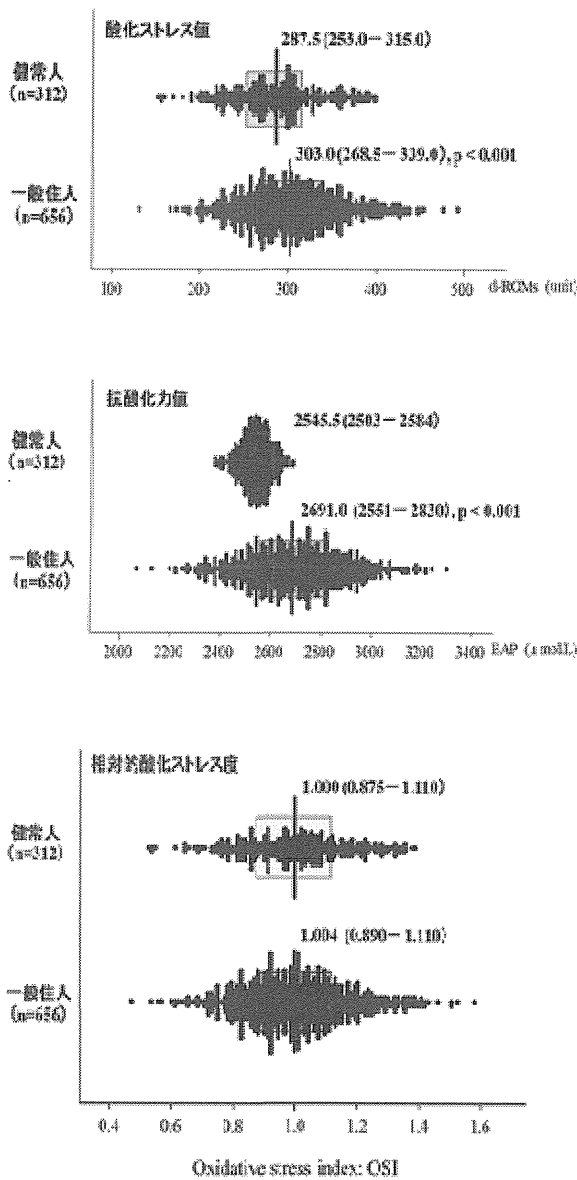


図1 絶対的健常人と一般住人におけるd-ROMs・BAP・OSIの比較

2. 各種疲労状態の客観的評価

急性疲労モデル: 健常人ボランティア 24 名を対象に精神作業負荷前後における相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値／抗酸化能力値）を評価した結果、酸化ストレス値は精神作業負荷により一過性に増加するが、酸化ストレス値の上昇を抑える抗酸化力値も同時に増加し、バランス比である酸化ストレス度が上昇するのを制御することがわかった（図 2）。

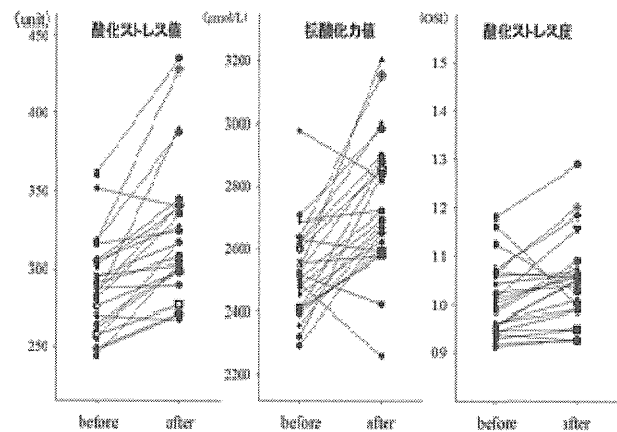


図2 急性疲労モデルにおける酸化ストレス度の変動

亜急性疲労（産業疲労）モデル: NEC 関連会社に勤務するコンピュータープログラマー 24 名を対象に勤務前後における相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値／抗酸化能力値）を評価した結果、激勤務により酸化ストレス値は大幅に増加したが、抗酸化力値は一例を除いて基準値を維持しており、一過性に酸化ストレス度は上昇するものの休息することにより改善されることがわかった（図 3）。

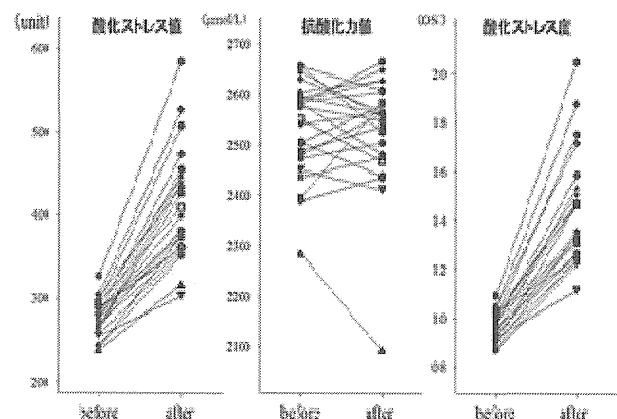


図3 亜急性疲労(産業疲労)モデルにおける酸化ストレス度の変動

慢性疲労（病的疲労）患者: CFS 患者 555 名の相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値／抗酸化能力値）を健常人 312 名と比較した結果、CFS 患者では明らかな酸化ストレス値の増加と、急性および亜急性疲労では見られなかった抗酸化力値の有意な低下が認められた。病的疲労患者では、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