

- follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Res Ther*, 15:R130, 2013.
- 6) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H., Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol*, 24(1): 129-136, 2014.
 - 7) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Itoh K, Yamano Y., Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol*, 23(5):846-850, 2013.
 - 8) 山野嘉久. 希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索. 臨床評価 別冊, 41(3):504-508, 2014.
 - 9) 新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬開発の現状と将来. *血液内科*, 68 (1) 30-35, 2014.
 - 10) 宇都宮與, 山野嘉久. 慢性型 ATL の自然寛解後に HTLV-1 関連脊髄症を発症した症例. *血液フロンティア*, 23(3): 5-10, 2013.
 - 11) 山野嘉久 他 21 名. 線維筋痛症と神経内科的疾患の鑑別. 日本線維筋痛症学会編, *線維筋痛症診療ガイドライン 2013*, 67-71, 2013.
 - 12) 山野嘉久, 佐藤知雄, 宇都宮與. 白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第 2 版), 23(III): 195-199, 2013.
 - 13) 山野嘉久, 佐藤知雄. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー. *日本臨床*, 71 (5):870-875, 2013.
 - 14) 山内淳司, 八木下尚子, 安藤仁, 佐藤知雄, 新谷奈津美, Ariella, Coler-Reilly, 今井直彦, 中澤龍斗, 佐々木秀郎, 柴垣有吾, 安田隆, 力石辰也, 木村健二郎, 山野嘉久. Human T-lymphotropic virus type 1 感染者における腎移植の影響. *日本臨床腎移植学会雑誌* 1(1), 55-60, 2013.
2. 学会発表
- 1) Yamano Y., Sato T., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10 and Neopterin in cerebrospinal fluid are Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
 - 2) Sato T., Ando H., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Jacobson S., Yamano Y. Virus-induced CXCL10-CXCR3 positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
 - 3) Coler-Reilly A., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M.,

- Yamano Y., Takata A. Nation-wide epidemiological study in Japan on HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using HAM-net, a novel patient registration system. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 4) Yamano Y., Sato T., Coler-Reilly A., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10, CXCL9 and Neopterin in cerebrospinal fluid as Candidate Prognostic Biomarkers for HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 5) Yamano Y. Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP. 第6回 HTLV-1 研究会・シンポジウム／第3回 HTLV-1 国際シンポジウム 2013年8月23日・24日・25日 東京都（港区）。
- 6) 佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、Ariella Coler-Reilly、山内淳司、八木下尚子、山野嘉久。HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の治療標的としての CCR4+CD4+T 細胞。第6回 HTLV-1 研究会・シンポジウム 2013年8月23日・24日・25日 東京都（港区）。
- 7) Coler-Reilly A.L.G., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., and Takata A. The “HAM-net” HAM/TSP Patient Registration System and its Applications: A Sampling of Epidemiological Findings in Japan. 第6回 HTLV-1 研究会・シンポジウム 2013年8月23日・24日・25日 東京都（港区）。
- 8) Hasegawa A., Tamai Y., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Suehiro Y., Maeda Y., Yamano Y., Uike N., Kannagi M. 同種造血幹細胞移植後 ATL 患者からの新規 HTLV-1 特異的 CD4 エピトープの同定（Identification of novel HTLV-1-specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation.）第72回日本癌学会学術総会，2013年10月3～5日，神奈川県（横浜市）。
- 9) 山野嘉久，山内淳司，新谷奈津美，安藤仁，Ariella Coler-Reilly，八木下尚子，宇都宮與，佐藤知雄。HAM における抗 CCR4 抗体製剤の有用性に関する検討，第25回日本神経免疫学会学術集会，2013年11月27～29日（29日），山口県（下関市）。
- 10) 山野嘉久。HAM におけるバイオマーカーと炎症慢性化機構，厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「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」班 平成25年度第2回班会議，2013年12月3日，大阪府（大阪市北区）。
- 11) 山野嘉久，Ariella Coler-Reilly，八木下尚子，佐藤知雄，新谷奈津美，橋本充代，木村美也子，高田礼子。HAM 患者登録システム（HAM ねっと）の構築による疫学調査と満足度調査の概要報告，第34回日本臨床薬理学会学術総会，2013年12月4～6日（6日），東京都（千代田区）。
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
- 1) 特願 2013-121694、発明者：中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、西岡久寿樹、出願年月

日：2013年6月10日、小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. ME/CFS 患者と健常者の血清における CXCL10 濃度の男女間における比較

		性別	N	平均値	標準偏差	統計量	
健常者	CXCL10	F	10	452.0	348.9	Z=-1.86	P=0.08
		M	3	163.5	53.8		
ME/CFS	CXCL10	F	23	297.2	142.9	Z=-0.71	P=0.50
		M	7	246.7	85.8		

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における遺伝子解析研究

研究分担者 久保 充明（理化学研究所統合生命医科学研究センター・副センター長）

研究要旨

慢性疲労症候群(CFS)は、原因が明らかでない激しい慢性的な疲労を訴える疾患である。近年のゲノム医学研究の急速な進展により、従来の遺伝病のみならず多くのありふれた疾患の発症と関連する遺伝子群が同定されている。現在、本研究班において CFS 患者 500 例の DNA が収集中であり、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。

A. 研究目的

慢性疲労症候群（CFS）の発症に関連する遺伝要因を解明する。

B. 研究方法

現在、本研究班において種々の臨床診断を基に、CFS 患者から文書による同意のもとに DNA の収集が進められている。本研究では、収集予定の 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。

（倫理面への配慮）

すでに、理化学研究所および CFS 患者サンプルを収集する大阪市立大学において、ゲノム倫理指針に基づいた倫理委員会の承認を受けている。すべての症例について、本研究への参加に対し、文書による同意が取られている。

C. 研究結果

現時点では、まだ CFS 患者の DNA サンプルを収集中であるため、ゲノム解析は開始されていない。

D. 考察

2003 年にヒトゲノム計画によりヒトゲノムの全塩基配列が解読されたことを契機に、ヒトゲノム上に存在する種々の遺伝子多型、特に SNP を用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) による疾患および薬剤反応性に関する遺伝子が次々と同定されている。2014 年 4 月時点で、NHGRI のデータベースには 1871 論文、12,987 SNP の疾患・薬剤関連遺伝子の情報が登録されている。GWAS は、SNP をマーカーとしてゲノム全体を網羅的に調べる手法であることから、これまでの疾患発症メカニズムを基礎とした研究では発見が困難である新たな疾患発症機序を解明する可能性を有しており、実際、これまでに加齢黄斑変性における補体の関与やクローン病におけるオートファジーの関与が報告されている。一方、GWAS ではゲノム全体の多くの SNP をマーカーとして利用するため、少数例の解析では統計学的検出力のため、有意な結果が得られにくい。従って、CFS も原因不明の疾患であり、今後、ゲノム解析が進められることにより新たな疾患発症機序を解明する可能性があると考えられるが、早期に多くの CFS 患者のサンプル収集が完了することが期待される。

E. 結論

本研究班において、CFS 患者の DNA 収集が完了次第、GWAS を用いたゲノム解析を開始したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
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

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

研究分担者 松本 美富士 東京医科大学医学総合研究所

研究要旨

アメリカリウマチ学会(ACR)が20年ぶりに線維筋痛症(FM)診断予備基準(2010年基準)を提案し、さらにWolfeらはより簡便な基準として改定基準(2011年基準)を提案した。これら基準の本邦人への適応の妥当性を多施設症例で検証を行った。1990年基準によりFMと診断された198例をCaseとし、対照疾患は慢性疼痛を有する各種リウマチ性疾患、整形外科的疾患、慢性疼痛病態、およびうつ病を中心とした精神疾患の計169例を用いた。2010年基準の診断感度は67.7%、特異度は78.1%である、2011年基準では感度:71.7%、特異度:78.1%といずれも低い値であった。そこで対照疾患の基礎疾患群での特異度の検討では、リウマチ性疾患:90.9%、整形外科的疾患:88.4%、慢性疼痛病態:44.4%、精神疾患:50.0%であった。また、2011年基準では症状スコアで、cut-off値:13/31としているが、本邦症例ではFM/非FMのcut-off値が設定できず、FMでは1~30、非FMでは0~26に分布していた。したがって、実臨床では本邦人を対象とした場合2010年基準、2011年基準よりも1990年基準の妥当性が確認された。一方、FMと密接な関連のある慢性疲労症候群(CFS)の合併頻度について検討を行った。CFSのCDC基準(1994)では39.9%、本邦旧厚生省基準(1995):32.1%、カナダ基準(2003):32.1%、日本疲労学会基準(2007):36.9%であった。FMでCFS合併例は疲労強度、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。

A. 研究目的

本邦線維筋痛症(FM)患者は200万人と推計され、米国リウマチ学会(ACR)診断予備基準2010(2010年基準)による2011年のインターネット調査でも、ほぼ同様の推定患者数が確認されているにも関わらず、FMの病因・病態は不明で、治療・ケアを含めた診療体制が未だ整っていない。その大きな要因の一つは、プライマリケア医レベルで適格な診断や鑑別診断が行われていないことがある。FMの診断、鑑別診断には簡便かつ信頼性の高い診断基準が必要である。これまで国際的に広く用いられてきた診断基準としてACR分類基準(1990年基準)があり、前研究班で本邦人への有用性の検証が行われ、本邦人を対象としても有用であ

ることが確認されている。しかしながら、1990年基準は圧痛点の確認が必須であり、この点がプライマリケア医にとって障害となっていた。そこで、ACRが20年ぶりに診断予備基準として2010年基準を提案した。この基準は圧痛点を削除し、疼痛以外のさまざまな随伴症状を取り入れた症状の組合せからなる。さらに、2011年Wolfeらが2010基準をさらに簡便化した診断基準(2011年基準)を提案した。この基準は疫学調査にも適応可能で、自記質問票として使用できる特徴がある。これら両基準慢性疼痛と疼痛以外の臨床症状の組合せからなる操作的診断基準である。米国症例での有用性は示されているが、本邦人への適応の妥当性の検証はなされていない。そこで本研

究班のプロジェクト研究として、2010年基準、2011年基準の本邦人に対する有用性の検証を行い、またFMと類似病態である慢性疲労症候群(CFS)の本邦人の合併率について多施設共同による調査を行った。

B. 研究方法

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による評価をおこなった症例調査票、FMによる生活への影響度を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。これら調査票は無記名自記式で手渡しで行われた。対照症例(非FM例)については2010年基準と2011年基準の担当医による評価のみとした。

(倫理面への配慮)

本研究は調査対象施設の倫理委員会による承認を受け実施した。患者の調査への参加の同意は文書で行われ、介入のない臨床疫学的研究であるので、健康障害や危険性の発生は想定されない。

C. 研究結果

研究構成員の所属する6施設の医療機関からFM症例198例(51.2±15.2歳、男女比1:8)であり、対照症例169例(60.9±17.0歳、男女比1:45)であった。対照症例の基礎疾患は慢性の疼痛を有するリウマチ性疾患(関節リウマチ、脊椎関節炎、シェーグレン症候群)55例、整形外科的疾患(変形性関節症、変形性脊椎症、骨粗鬆症、頸肩腕症候群など)69例、慢性疼痛症候群9例、精神疾患(うつ病、身体表現性障害)34例であった。

これら症例による診断基準の検証結果は、2010年基準では感度:67.7%、特異度:78.1%であり、2011年基準は感度:71.7%、特異度:78.1%であり、いずれも本邦例では感度、特異度とも低い結果であった。この要因を探るために対照症例を疾患群別で特異度を検討すると、それぞれリウマチ性疾患群では90.9%、整形外科疾患では88.4%、慢性疼痛症候群では44.4%、精神疾患では50.0%であった。また、2011年基準の症状スコアの分布はFM群、対照群と

もWolfeが示したようにcut off値13/31で明確にFM群、対照群が判別できなかった。

一方、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%、日本疲労学会基準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。

D. 考察

FMの診断には臨床的に特異的なバイオマーカーがなく、圧痛以外の客観的他覚所見がなく、一般的臨床検査所見や画像所見に明らかな異常のないことより、客観的診断法は現状では困難であり、操作的診断基準を利用せざるを得ない。国際的にFMの診断にはACRの1990年分類基準が用いられてきたが、この基準は高い有用性を持つことから、国際的に受け入れられている。

しかし、その運用にあたって、圧痛点の確認が必須であり、一定の技術を要することが問題とされてきた。この基準の本邦症例を対象とした妥当性の検証が先の本研究班により多施設症例で検討され、診断感度:75.9%、特異度:97.4%と有用度:86.9%であった。対照疾患に精神疾患を含めても高い特異度を担保し、本邦症例での有用性を明らかにした。ACR症例では対照症例はリウマチ性疾患のみであり、実臨床から離れた状況での有用度の検証である。

ACRが20年ぶりにFM診断基準を改定し、分類基準から診断予備基準と変更され、FMは身体の広範な部位の慢性疼痛性病態から、慢性疼痛以外の多彩な身体、精神・身体症状を随伴する身体症状性病態へと変貌したと言っても過言ではない。1990年基準で唯一の他覚所見である圧痛点の確認を排除し、プライマリケア医に適応可能で、アメリカ精神医学会の精神疾患の診断(DSM)と同様に自覚症状・徴候の組み合わせから診断しようとする操作的診断基準である。その結果、実臨床では身体の痛みを訴えるうつ病症例を対照に含めると、その診断特異度が大きく低下する結果となった

のは当然であろう。また、慢性疼痛病態が診断特異度を低下させるのは当然であり、FM が局所性の慢性疼痛から疼痛の中樞性感作が成立し、FM に進化するとする Bennet らの疼痛の時間軸での経過から FM 基準を満たす症例が含まれているからである。

2011 年基準は 2010 年基準を多彩な 41 項目の身体、精神・神経症状のうち重要なものを 3 項目（頭痛、抑うつ気分、下腹部痙攣）のみを採用し、スコア化したもので、13/31 にカットオフ値を設定し、 $\geq 13/31$ を FM、 $< 13/31$ を非 FM としたものである。本邦症例での検討では

Cut-off 値：13/31 で FM/非 FM が区別できるものでなく、cut-off 値を設定することもできなかった。

以上のごとく、多施設本邦症例による FM の診断基準 2010 年基準、2011 年基準とも有用度が担保されず、1990 年基準の有用度が高く、本邦人に適していることが確認された。

次に、FM、CFS は相互に合併しやすい疾患群であり、従来から 1/3～1/2 の症例が相互に併発しやすいことが示され、自験例でも断面調査で FM の 43.1% が CFS を合併していた。本邦 FM 症例の CFS 合併率を明確にするために多施設症例で検討した。CFS の各種診断基準を適応してみると、30～40% の頻度であることが確認された。また、CFS を合併した FM 症例は非合併例に比して、疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大などの CFS に高頻度みられる症状、徴候の出現頻度が高かった。すなわち、CFS 病像の顕著な FM 症例が CFS との合併例であることは当然である。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

1. Nakamura I1, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K.: An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan 8.

doi: 10.1002/acr.22277

2. 松本美富士：線維筋痛症の診断基準. *関節外科* 32(12):1130-1138, 2013.

3. 倉恒 弘彦, 谷畑 健生, 福田 早苗, 稲葉 雅章, 野島 順三, 近藤 一博, 伴 信太郎, 下村 登規夫, 久保 千春, 松本 美富士, 山野 嘉久: 慢性疲労症候群(CFS)診断基準(平成 25 年 3 月改訂)の解説. *日本疲労学会誌* 2013; 8(2): 1-7.

4. 松本美富士：公益財団法人日本リウマチ財団登録リウマチケア看護師制度. *臨床看護* 2013; 39(14): 2034-2039.

5. 松本美富士：本邦線維筋痛症の臨床疫学像. *線維筋痛症診療ガイドライン* 2013. 医歯薬出版、東京、2013: 13-22.

6. 松本美富士：診断基準. *線維筋痛症診療ガイドライン* 2013. 医歯薬出版、東京、2013: 23-28.

7. 松本美富士：鑑別診断、その他（慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症. *線維筋痛症診療ガイドライン* 2013. 医歯薬出版、東京、2013: 78-82.

8. 松本美富士：原発性シェーグレン症候群の筋・骨格系徴候；筋・関節病変. *シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル*、改定第 2 版. 診断と治療社、東京、2014: 241-221.

9. 松本美富士:線維筋痛症. *EXPERT 膠原病・リウマチ改訂第 3 版*. 診断と治療社、東京、2013; 318-325.

学会発表

1. 松本美富士：ACR2010 診断予備基準、2011ACR 改定基準による線維筋痛症診断の問題点の考察. 第 5 回日本線維筋痛症学会学術集会、横浜、2013.

2. 松本美富士：慢性疲労症候群の類似病態である線維筋痛症を機能性身体症候群として捉えるメリット・デメリット. 第 9 回日本疲労学会総会学術集会、秋田、2013

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

いずれも該当なし

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

疲労と睡眠に関する研究

研究分担者 稲葉 雅章 大阪市立大学大学院医学研究科 教授
研究協力者 山田 真介 大阪市立大学大学院医学研究科 講師

研究要旨

睡眠障害は慢性疲労症候群(CFS)の診断基準項目のひとつとして挙げられているが、実際に疲労と睡眠の関係について詳細に検討した報告は少ない。今回我々は、その 80% が疲労感を自覚しているとされる関節リウマチ(RA)患者に焦点を当て、疲労と睡眠の関連につき検討した。

A. 研究目的

睡眠障害は慢性疲労症候群(CFS)の診断基準項目のひとつとして挙げられているが、実際に疲労と睡眠の関係について詳細に検討した報告は少ない。今回我々は、その 80% が疲労感を自覚しているとされる関節リウマチ(RA)患者に焦点を当て、疲労と睡眠の関連につき検討した。

B. 研究方法

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。
(倫理面への配慮)

施設内倫理委員会により承認された内容でインフォームドコンセントを行い、文書上の同意を得たうえで、ヘルシンキ宣言の原則に従い実施した。

C. 研究結果

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($p < 0.05$)。また、PSQI は RA の疾患活動性とは関係がなかった。

D. 考察

RA 患者の疲労感には、肉体的疲労感(関節の痛み・腫脹など)と精神的疲労感(薬剤や将来の不安・家族問題など)が存在する。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。

E. 結論

精神的疲労感と睡眠障害は関連する。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せず)

G. 研究発表

- 論文発表
今後発表予定
- 学会発表
日本睡眠学会第 38 回定期学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究分担者 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特任教授）

研究要旨

還元型 CoQ₁₀ が心臓のミトコンドリア機能を活性化するか否かを明らかにするためのパイロット実験を行った。ラット新生児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。

A. 研究目的

細胞内のミトコンドリアは生体における最大のエネルギー供給源であり、運動、解毒代謝、熱産生などに関与する一方、ミトコンドリア機能の低下は細胞死を招くなど生命活動の維持に直結する重要な役割を演じている。また疲労患者では還元型 CoQ₁₀ の減少の可能性があることも推測されている。本研究はミトコンドリア内における電子伝達系において重要な役割を担っている CoQ₁₀ を活性化した際のミトコンドリア機能を酸素消費量（Oxygen Consumption Rate, OCR）の測定によって検討した。

B. 研究方法

細胞培養：SD ラット新生児由来の一次培養心筋細胞を用いた。培養ウェルは 96 ウェルの専用プレートを使用した。ラットテールコラーゲンで各ウェルを処理後、上記心筋細胞を各ウェルにつき 20000 個播種した。心筋細胞を播種後は培養液中で 72 時間培養し、心筋細胞がコラーゲンシート上で全面にゆきわたり拍動が安定して出現していることを確認して、試験を行った。

酸素消費量の測定：

試験は還元型 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。

まずベースライン OCR を測定後、ミトコンドリア電子伝達系の抑制薬である oligomycin をウェル内の最終濃度が 3 μ M になるように投与して OCR 反応（ATP-linked OCR）を観察し、さらにその後ミトコンドリア電子伝達系の活性化薬である FCCP を投与（最終濃度 2.5 μ M）して OCR 反応（Reserve capacity）を観察した。これらの OCR の測定は約 50 分間にわたって連続して行われた。また、OCR を減少させることが明らかになっているカビ毒のデオキシニバレノール（DON）1.56 μ M の単独および還元型 CoQ₁₀（濃度、0 μ M、10 μ M、100 μ M）との共培養を 24 時間行い、OCR の測定を行った。

（倫理面への配慮）

動物実験の倫理規定に従い対応した。

C. 研究結果

(1) ベースライン OCR

還元型 CoQ₁₀（分子量=865.4）（1~200 μ M、各濃度 n=10）を培養心筋細胞に 24

時間作用させた時点での OCR (平均値±標準偏差、pMole/min) は、1.0 μ M~200 μ M のすべての濃度で CoQ₁₀ 溶媒 (対照) に比べて有意に高い OCR が示された (P < 0.001) (図 1,2)。1.0 μ M で 114±13.3、10 μ M で 116±17.5 と両濃度間に差がなかったが、100 μ M では 154±21.1、200 μ M では 171±14.5 と濃度依存性に増加した (P < 0.001、一元配置分散分析)。

一方、同時に測定した還元型 CoQ₁₀ の溶媒のみの作用では OCR は 46±9.7 μ M、溶媒を含まない培養液のみの作用では 104±10.9 であった。

(2) oligomycin および FCCP の効果

上記のベースライン OCR を測定後、oligomycin を作用させると、いずれの還元型 CoQ₁₀ 濃度においても OCR が減少した。oligomycin 作用直後の OCR を oligomycin 作用直前の OCR からの減少分をパーセント変化率でみると、還元型 CoQ₁₀ の各濃度で、36 % (1 μ M)、38 % (10 μ M)、47 % (100 μ M)、49 % (200 μ M) であり、還元型 CoQ₁₀ 濃度が 100 μ M 以上と高くなると減少度も大きくなる傾向がみられた (図 2)。

FCCP を作用させると、いずれの濃度においても作用直前の OCR に比べて作用直後の OCR が増加した。FCCP 作用直後の OCR を FCCP 作用直前の OCR からの差分をパーセント変化率でみると、63 % (1 μ M)、67 % (10 μ M)、65 % (100 μ M)、49 % (200 μ M) の増加を示した。FCCP 作用直後の OCR を oligomycin 作用直前からの増加率でみると、1 μ M および 10 μ M でそれぞれ 11%、10%であり、100 μ M および 200 μ M では逆に 7%、17%の減少が示された。

(3) DON に対する還元型 CoQ₁₀ の効果
DON 1.56 μ M+CoQ₁₀ 溶媒を作用させた場合 (対照) の OCR (pMole/min) は、119.2±23.9 であったのに対して、10 μ M の CoQ₁₀ を作用させた場合には 130.3±21.4、100 μ M の CoQ₁₀ では 182.3±19.0 にまで増加した (P < 0.001、一元配置分散分析)。いずれも対照に対して有意な増加を示した (P < 0.001、Dunnett-test)。

D. 考察

生体内での CoQ₁₀ は酸化型と還元型とが存在するが、ミトコンドリア内では還元型として取り込まれるとされる。また近年の研究では疲労によって酸化型に対する還元型 CoQ₁₀ の割合が減少する可能性が示唆されているものの、詳細な報告は少ない。本研究では、ミトコンドリアへの取り込みが速いと考えられる還元型 CoQ₁₀ の電子伝達系機能に及ぼす影響をラット由来培養心筋細胞の OCR を測定することによって明らかにした。還元型 CoQ₁₀ を作用させた心筋細胞では単位時間あたりの OCR が増加し、とくに 100 μ M および 200 μ M では増加度が明瞭であった。ミトコンドリア内の ATP 合成酵素 (Complex V) の抑制剤であるオリゴマイシンを作用させると、いずれの濃度の還元型 CoQ₁₀ においても OCR が減少した。通常、ベースライン OCR が高いほどオリゴマイシン作用後の OCR との格差が大きいことがわかっているが、今回の実験でも同様の傾向がみられた。しかしながら OCR の相対的減少率 (oligomycin 作用前後の差分/オリゴマイシン作用前の値) は、還元型 CoQ₁₀ の濃度が 1 μ M~200 μ M と広いにもかかわらず 36~49 %と比較的狭い範囲に収まっていた。これは還元型 CoQ₁₀ を作用させた心筋細胞では濃度が高いほどオリゴマイシン作用後も OCR が高目に維持されたことによるものである。ミトコンドリアの H⁺イオノフォアであり電子伝達系の活性化薬である FCCP を作用させたところ、いずれの還元型 CoQ₁₀ においても FCCP の作用後に OCR の増加が生じたが、その増加度は還元型 CoQ₁₀ の濃度が高いほうが低いほうに比べて小さかった。また、濃度が 100 μ M および 200 μ M では、OCR は FCCP 作用後においても oligomycin 作用前のレベルを上回らなかった。通常、ベースライン OCR が何らかの原因で抑制されている場合や正常な OCR レベルの場合、FCCP を作用させるとベースライン OCR を上回る大きさの OCR が生じる。これによってミトコンドリアの reserve capacity を測ることができるとされる。今回、還元型 CoQ₁₀ の作用によって元々の OCR が高くなっている場合には FCCP に対する反応性が減弱する可能性があるものと思われる。

還元型 CoQ₁₀ 作用時のミトコンドリア電子伝達系における H⁺ や e⁻ の動態に関するより詳細な研究が必要と思われる。

フザリウム属の真菌が産生するカビ毒の一種である DON は同じトリコテセン系カビ毒である T-2 トキシンとともに心筋細胞のミトコンドリア機能に影響することが明らかになっている。T-2 トキシンではビタミン C やカタラーゼのような抗酸化剤の共存によって、ミトコンドリア機能の低下が抑制されることから、酸化ストレスの関与が示唆されている。今回の実験では還元型 CoQ₁₀ を同時に作用させることで DON 単独作用に比べて高い OCR が得られた。このことから DON によって低下しているミトコンドリア電子伝達系機能が還元型 CoQ₁₀ によって活性化されることが示唆される。

上述の実験結果はまだパイロット試験の段階で得られた知見であり、今後は再現性も含めてさらに詳細な検討が必要である。

E. 結論

一次培養心筋細胞に対する還元型 CoQ₁₀ の作用効果を酸素消費量 (OCR) の測定によって検討したところ、OCR の明瞭な増加が観察されたことから、還元型 CoQ₁₀ が心筋細胞に直接作用する場合には、心筋のエネルギー産生のベースを高めることが示唆された。またミトコンドリアの電子伝達系を抑制する働きのあるカビ毒の作用下でも還元型 CoQ₁₀ はミトコンドリア機能を活性化する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

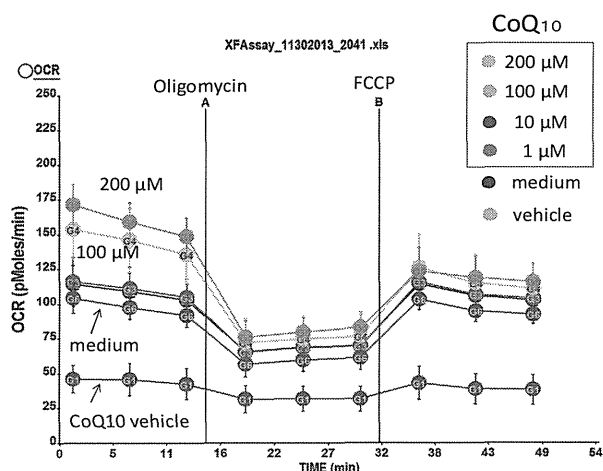


図1. 心筋細胞ミトコンドリアの酸素消費量の測定

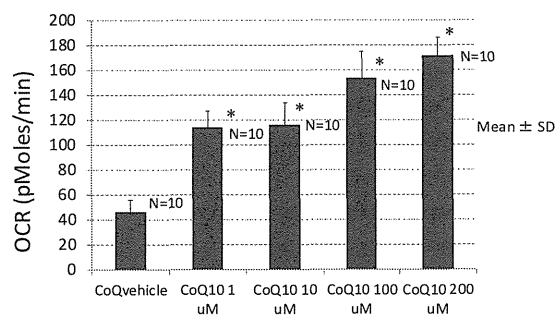


図2. 心筋細胞酸素消費量(OCR)に対する還元型CoQ₁₀の作用効果

P < 0.001, One-way ANOVA

* : P < 0.001 v.s. CoQ10-vehicle; Dunnett-test

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

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

研究分担者	伴 信太郎	名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻総合診療医学分野教授
研究分担者	佐藤 元紀	名古屋大学医学部附属病院総合診療科
研究分担者	胡 曉晨	漢方医学専門医、名古屋大学外国人研究員
研究分担者	田中 愛	臨床心理士、大学院修了者
研究分担者	藤江 里衣子	臨床心理士
研究分担者	近藤 三男	こんどうメンタルクリニック；コンサルタント精神科医

研究要旨

本研究では、治療法が確立していない慢性疲労症候群の患者に対して集学的治療の効果を評価するための症例集積研究を実施した。

総合診療医、精神科医、漢方医学専門医、臨床心理士による集学的治療チームによりプロトコールに則り治療を実施した。

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。

A. 研究目的

慢性的に疲労を訴える患者の中に慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome:以下 CFS）の患者が含まれている。CFS は、慢性的に（定義としては 6 ヶ月以上）疲労を訴える一群の人々の中に存在する原因不明の症候群で、病歴期間は年余に渡り、一様ではない病因によると思われ、未だ客観的な診断法、確実な治療法は確立されていない。

これまでのわれわれの研究では、名古屋大学医学部附属病院総合診療科外来を受診する‘6 か月以上続く慢性疲労を訴える患者’の中の約 40%が CFS である。

われわれは、これまで CFS 患者に対して漢方薬を用いた治療法で、ある程度満足すべき結果を得ているが、漢方薬を用いた治療法では改善しない患者さんもあることを経験してきた。

本年度は、漢方薬を用いた治療法では改善不

十分な患者さんに対して実施した認知行動療法（Cognitive-Behavior Therapy: CBT）の治療効果についてこれまで集積した 19 例を対象に検討した。

B. 研究方法

本研究における診療要員は前述の通りである。診療プロトコールは

1. 慢性的な疲労を訴える患者の診断の為に、米国疾病管理予防センター（US Centers for Disease Control and Prevention：CDC）の CFS（慢性疲労症候群）診断基準に基づいて、医療面接と身体診察を行う（診療医師：伴信太郎、佐藤元紀）。
2. 器質的疾患を除外するために必要な検査を行う。
3. 精神疾患を鑑別するために研究協力者である精神科医に対診を依頼する（近藤三男）。
4. 1-3. より CFS（疑い）患者を抽出する。

5. 漢方薬による治療を最低6か月間実施する（漢方診療専門医：胡 曉晨）。
6. 漢方治療で効果が不十分であった患者に対しては臨床心理士による心理療法を実施する（臨床心理士：藤江里衣子、田中 愛）

C. 研究結果

- ① 漢方治療に関しては、症例をさらに集積し、CFS患者47人（CFS28人、“CFS+二次的精神疾患者”19人）を対象として、治療効果をQOL26(WHO)を用いてさらに検討した。
 【結果】QOL26スコアは単純なCFS群とCFS+精神疾患群とも治療中の総合QOL値は治療前より有意な高値を示した。
 QOLの下位領域（身体的領域、心理的領域、社会的関係、環境）のうち、身体的領域および心理的領域については、両群とも治療後のスコアは治療前のスコアより有意に高値を呈した。
 一方、社会的関係および環境については治療前と治療中のスコアに有意差を認めなかった。
 【結論】CFSおよび二次的な精神疾患を伴う患者に対する漢方治療は、患者の身体的領域および心理的領域のQOLを改善する効果があることが示唆された。

- ② 「慢性疲労症候群のための認知行動療法」に関しては、集積した19名を対象に検討した。
 - ・ CBTを施行しやすかったのは、「動きたいのに動けない」「休みたいのに休めない」等『行動面で理想と現実ギャップがあること』を主訴としている患者であった。
 - ・ CBT施行が難しかった患者には大きく分けて2タイプがあった。
 - 介入時点での精神的苦痛が少ないタイプ:これには制約の少ない生活状況が関係しているようだった。
 - 介入時に精神的苦痛や混乱が強いタイプ:まずは一般的な心理療法を施行することが適切と考えられた。

【結論】

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る。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。

D. 考察

名古屋大学医学部附属病院総合診療科には、‘6ヶ月以上の慢性的な疲労を訴える患者’が訪れるが、その病態は概ね約40%がCFSで、約40%が精神疾患、約5%が身体疾患で、残りは病態が特定困難で経過観察が必要な疾患と分類される。

治療戦略としては、

1. まず病態分類を確実にを行い、精神疾患や身体疾患をそれぞれに適した治療の軌道に乗せることが必要である。
2. CFS患者さんに対しては、これまでの研究でエビデンスのあるのはCBTであるが、時間と手間がかかる治療法であり、feasibilityに問題がある。日本ならではの漢方薬を用いた治療法で約75%の患者でほぼ満足な結果が得られる。
3. 心理療法では一般的な心理療法とCBTを患者のおかれた状態に応じて使い分けていくことが重要であると考えられた。

E. 結論

名古屋大学医学部附属病院総合診療科では、「慢性疲労症候群」患者の集学的診療プロトコルを確立し、「漢方薬を用いた治療法」と「認知行動療法」を組み合わせた治療戦略を検討してきた。この戦略で一定の治療効果が得られている。ただし、心理療法に関しては、一般的な心理療法とCBTを患者のおかれた常用に応じて使い分けていくことが必要である。

G. 研究発表

1. 佐藤元紀、伴信太郎：大学病院における総合診療医の役割. *Pharma Medica* 31(8), 13-16, 2013.
2. 藤江里衣子、田中愛、胡曉晨、佐藤元紀、伴信太郎：「慢性疲労症候群のための認知行動療法プログラムの開発—導入タイミングの検討—」. 第10回日本疲労学会. 2014年5月, 大阪 (発表予定).

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
 該当なし

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

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）

研究分担者 久保 千春 九州大学病院 病院長
研究協力者 吉原 一文 九州大学病院心療内科 助教

研究要旨

慢性疲労状態では、疲労以外の様々な身体症状や精神症状を伴っていることが多く認められる。また、慢性疲労患者の治療においても疲労の改善とともに疲労以外の身体症状やうつ状態や不安や怒りなどの精神症状も軽減することが多い。一方、ヨガは心の平穏をもたらすと言われ、緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、疲労や身体症状が改善することが報告されている。しかし、ヨガによって疲労や身体症状が改善する程度と緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意といった心理状態の変化との関連についての報告は、私たちの知る限りではない。そこで、本研究では、ヨガによる疲労感や身体症状の改善の程度および緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意の改善の程度との関連について健常者を対象として調査した。

健常人女性 39 人をエントリーし、その中で週に 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±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 (Profile of Mood States) および日本語版 SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised) 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。

A. 研究目的

慢性疲労状態では、疲労以外の様々な身体症状や抑うつや不安や怒りといった心理状態を伴っていることが多く認められる。また、慢性疲労患者の治療においては、疲労の改善とともに疲労以外の身体症状や抑うつや不安や怒りなどの精神症状も軽減することが多い。

一方、ヨガは「ポーズ」をとったり、呼吸法や瞑想を用いることによって心の平穏をもたらすと言われ、臨床の現場では、精神科疾患の患者だけでなく、喘息や慢性肺炎などの身体疾

患の患者に対して、緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、疲労が改善することが報告されている⁽¹⁻³⁾。また、私たちは、以前、健常者を対象として 12 週間ヨガを行うことによって、緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、疲労、身体症状が改善することを報告した⁽⁴⁾。

これらの報告のように、ヨガによって緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意といった心理状態の改善だけでなく、疲労や身体症状の改善が認められることが示されている。しかし、ヨガによって改善する疲労や身体症状の程度と緊張・不

安、抑うつ、怒り・敵意といった心理状態の変化との関連についての報告は、私たちの知る限りではない。そこで、本研究では、「ヨガによる疲労や身体症状の改善の程度は、緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意の改善の程度に相関している」と予測し、そのことを検証することを目的として、健常人における疲労感と身体症状の改善の程度および緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意の改善の程度との関連を調査した。

B. 研究方法

【対象】

以下の条件を満たした女性 39 人を対象とした。

- 1) 年齢が 20 才以上 50 才未満の女性
- 2) ヨガ未経験者
- 3) 既往歴に特記すべきことがない
- 4) 現在治療中の疾患がなく、内服薬を使用していない

参加者の募集には、ヨガのトレーニングセンターやヨガのレッスンをを行っているスポーツジムにおいてポスターやビラおよびインターネットを用いた。

【ヨガ】

被験者には、週に 1 回 1 時間のヨガ教室に 8 割以上通うことおよび自宅練習を週に 2 回以上（1 回の練習は 30 分以上）行う必要があることを説明した。ヨガには、新サイクリック・メディテーション技法を用いた。

【質問紙】

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 (Profile of Mood States) および日本語版 SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised) を被験者に記入してもらった。日本語版 POMS は、0 から 4 の 5 段階の 65 項目あり、緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、活気、疲労、混乱の 6 つの因子に分類される。本研究では、これらの因子の中で緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、疲労の 4 項目を使用した。この日本語版 POMS は、一時的な気分や感情を測定できるため、リラクゼーション効果などの評価測定に多く用いられている指標である。また、日本語版 SCL-90-R は、0 から 4 の 5 段階の 90 項目あり、身体症状、強迫、対人過敏、抑うつ、不安、敵意、恐怖症性不安、妄想様観念、精神病性症状の 9 つの下位尺度があり、今回の研究では身体症状、抑うつ、不安、敵意の 4 つの下位項目を使用した。この日本語版 POMS は、症状変化に鋭敏であるという特

徴がある。

【統計解析】

今回は、パイロットスタディであるため、疲労や身体症状のスコアの変化と緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意のスコアの変化との関連を、それぞれ独立に検討した単相関をスピアマンの順位相関係数を用いて解析し、 $p < 0.05/3 = 0.017$ (Bonferroni 補正) を有意水準とした (両側検定)。

【倫理面への配慮】

すべての同意が得られた対象者に対して書面で同意書に署名を得た。本研究は、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

エントリーした健常人 39 人の中で週に 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 ± 6.43) を解析対象とした。

疲労の変化と POMS による心理状態の変化を図 1 に示す。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、疲労の変化と SCL-90R による心理状態の変化を図 2 に示す。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。

身体症状の変化と POMS による心理状態の変化を図 3 に示す。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、身体症状の変化と SCL-90R による心理状態の変化を図 4 に示す。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有意な相関は認められなかった。

D. 考察

本研究では、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明らかとなった。一方、身体症状に関しては、予想に反して身体症状の改善の程度と緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意といった心理状態の改善の程度との有意な相関は認められなかった。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。

「心と体との間に密接な関係があること」や「情動によって免疫系や自律神経系や内分泌

系に影響を及ぼしたり、逆に免疫系や自律神経系や内分泌系のバランスが崩れることによって情動に影響を及ぼしたりすること」は、心身相関と呼ばれる。Jonesらは、心身症の代表的疾患である機能性ディスペプシアにおける心理生物学的な相互作用の多次元モデルを報告している⁶⁾。その報告では、259人の機能性ディスペプシアの患者の症状などを調査し、構造方程式モデリングを用いて解析した結果、うつなどの心の状態が疲労や消化器症状などの身体症状に影響を及ぼし、逆に疲労や消化器症状などの身体症状がうつなどの心の状態に影響を及ぼすことが示された。今回の研究結果では、うつなどの心の状態と疲労との関連は明らかになったが、うつなどの心の状態と身体症状との関連は明らかではなかった。これらの過去の報告および今回の研究結果より、心身症ではない健常者においても疲労に関しては心身相関が認められる可能性が示唆された。

また、ヨガは、認知行動療法と同様に、精神疾患の患者だけではなく、身体疾患の患者や健常者の疲労に対しても有効な方法であることが示されている⁽¹⁻⁴⁾。ヨガや認知行動療法は、主に緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意などの精神症状を治療のターゲットとした治療法と考えられるが、こうした精神症状や心理状態を改善する治療法を用いることで疲労の改善につながる可能性が示唆されたことは、今後の慢性疲労患者の病態を解明し、治療戦略を立てる上での一助になると考えられる。

今後は、より多くの慢性疲労を訴える患者に対して、病態に関連する要因を分析し、より有効な治療法を探索していくことが求められる。

E. 結論

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明らかとなった。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。

【参考文献】

- 1) Lavey R, Sherman T, Mueser KT, Osborne DD, Currier M, Wolfe R. The effects of yoga on mood in psychiatric inpatients. *Psychiatr Rehabil J*. 2005 Spring;28(4):399-402.
- 2) Manocha R, Marks GB, Kenchington P, Peters D, Salome CM. Sahaja yoga in the

management of moderate to severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2002 Feb;57(2):110-5.

- 3) Sareen S, Kumari V, Gajebasia KS, Gajebasia NK. Yoga: a tool for improving the quality of life in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 21;13(3):391-7.

- 4) Yoshihara K, Hiramoto T, Oka T, Kubo C, Sudo N. Effect of 12 weeks of yoga training on the somatization, psychological symptoms, and stress-related biomarkers of healthy women. *Biopsychosoc Med*. 2014 Jan 3;8(1):1.

- 5) Jones MP, Coppens E, Vos R, Holvoet L, Luyten P, Tack J, Van Oudenhove L. A multidimensional model of psychobiological interactions in functional dyspepsia: a structural equation modelling approach. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1573-80.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshihara K, Hiramoto T, Oka T, Kubo C, Sudo N. Effect of 12 weeks of yoga training on the somatization, psychological symptoms, and stress-related biomarkers of healthy women. *Biopsychosoc Med*. 2014 Jan 3;8(1):1.

- 2) 吉原 一文. 慢性疲労症候群. 心身症. 久保千春編集. 新しい診断と治療の ABC, 最新医学社, 2013.

2. 学会発表

- 1) 吉原 一文. シンポジウム「慢性疲労の臨床に求められる心身医学的視点と心理治療」慢性疲労患者のうつ状態や疲労以外の身体症状をどうとらえるか. 第9回日本疲労学会総会・学術集会 2013年6月. 秋田.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

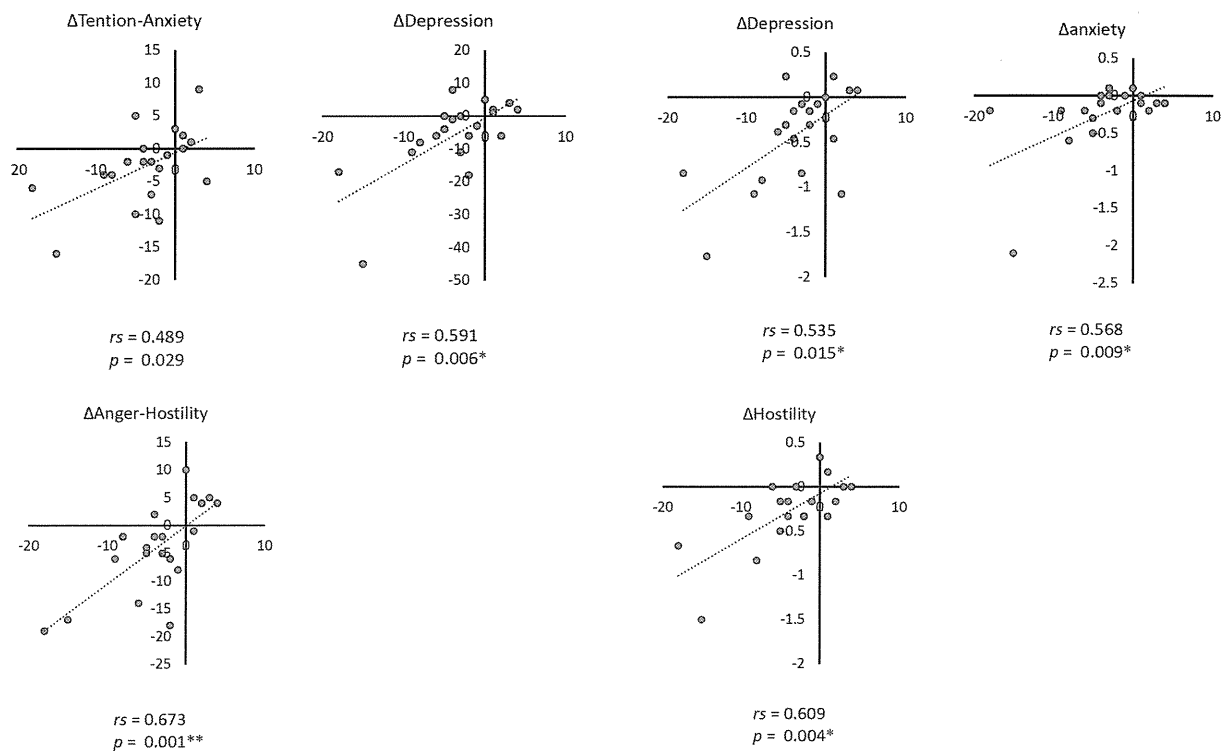


図 1. 疲労の変化と POMS による心理状態の変化

横軸に疲労のスコアの変化(マイナスでは疲労が改善する程度)、縦軸に POMS の緊張・不安 (Tension-Anxiety)、抑うつ (Depression)、怒り・敵意 (Anger-Hostility) のスコアの変化 (マイナスでは緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意が小さくなる程度) を示す。

*: $p < 0.017$, **: $p < 0.003$

図 2. 疲労の変化と SCL-90-R による心理状態の変化

横軸に疲労のスコアの変化、縦軸に SCL-90-R の抑うつ (Depression)、不安 (Anxiety)、敵意 (Hostility) のスコアの変化 (マイナスでは抑うつ、不安、敵意が小さくなる程度) を示す。

*: $p < 0.017$, **: $p < 0.003$

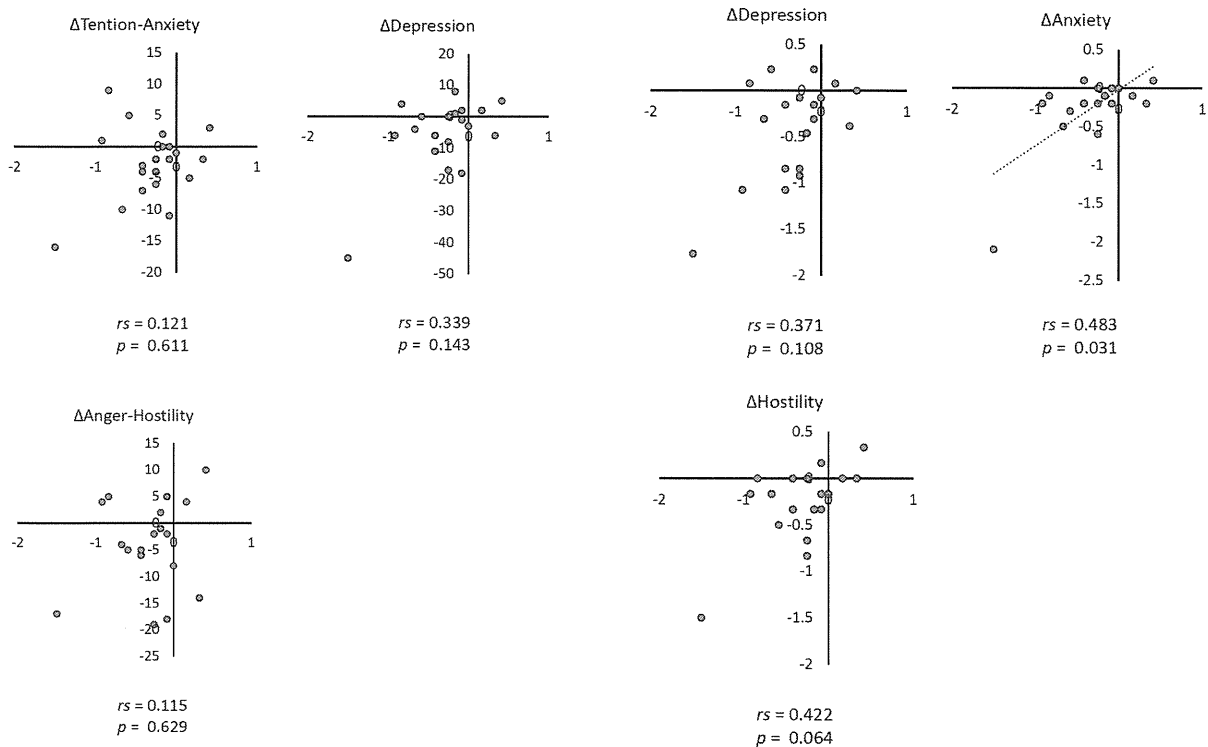


図 3. 身体症状の変化と POMS による心理状態の変化

横軸に身体症状のスコアの変化(マイナスでは身体症状が改善する程度)、縦軸に POMS の緊張・不安 (Tension-Anxiety)、抑うつ (Depression)、怒り・敵意 (Anger-Hostility) のスコアの変化を示す。

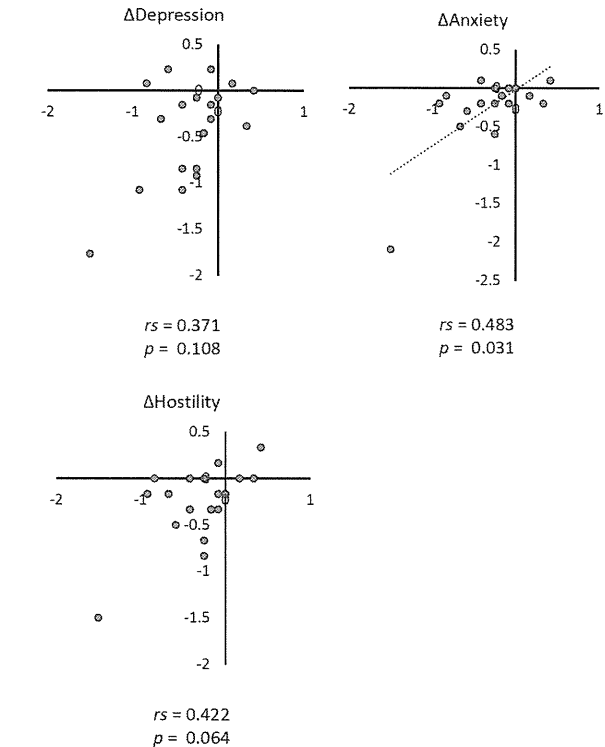


図 4. 身体症状の変化と SCL-90-R による心理状態の変化

横軸に身体症状のスコアの変化、縦軸に SCL-90-R の抑うつ (Depression)、不安 (Anxiety)、敵意 (Hostility) のスコアの変化を示す。