

201419089A

# 平成26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

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成27年（2015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 26 年度 総合研究報告書

---

研究代表者 倉 恒 弘 彦

平成 27 年（2015 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)

## II . 分担研究報告

1. 慢性疲労症候群患者のバイオマーカー探索 ..... 12  
福田 早苗 (大阪市立大学大学院医学研究科、関西福祉科学大学健康福祉学部)
  2. ミトコンドリア DNA 解析 ..... 15  
豊福 利彦 (大阪大学)
  3. 疲労に関連する客観的なバイオマーカーの検索 ..... 17  
野島 順三 (山口大学大学院医学系研究科)
  4. 疲労関連データの統計学的処理 ..... 21  
小泉 淳一 (横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門)
  5. 慢性疲労の中核およびエネルギー代謝病態の研究 ..... 24  
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)
  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 ..... 25  
近藤 一博 (東京慈恵会医科大学ウイルス学講座)
  7. ポジトロンエミッショントモグラフィー (PET) を用いた解析 ..... 30  
渡邊 恭良 (理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター)
  8. 慢性疲労症候群患者における遺伝子解析研究 ..... 32  
久保 充明 (理化学研究所統合生命医科学研究センター)
  9. 子宮頸がん (HPV) ワクチン接種後副反応の線維筋痛症様病態の  
臨床的解析に関する研究 ..... 33  
松本美富士 (東京医科大学医学総合研究所)
  10. 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 ..... 36  
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)
  11. 関東における ME/CFS と類縁疾患の患者コホート形成に関する研究 ..... 39  
山野 嘉久 (聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター)
  12. 血液透析患者の疲労度を規定する因子の検討 ..... 42  
稲葉 雅章 (公立大学法人大阪市立大学大学院医学研究科)
  13. 疲労と心理状態との関連について ..... 44  
久保 千春 (前国際医療福祉大学 現九州大学)  
吉原 一文 (九州大学病院心療内科)
  14. 小児慢性疲労症候群患者の診療、病因・病態の解明 ..... 48  
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)
  15. ラット心筋細胞ミトコンドリア機能に及ぼすグルコース濃度および  
還元型 CoQ<sub>10</sub>の効果 ..... 52  
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)
- 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 56

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（九州大学総長）
分担研究者	吉原 一文（九州大学病院心療内科助教）
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	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（大阪市立大学大学院医学研究科客員教授、関西福祉科学大学健康福祉学部教授）

研究要旨

1. 研究目的：慢性疲労症候群（CFS）の重症度の高い患者における神経・内分泌・免疫系の異常や脳内炎症に直結したバイオマーカーを明らかにすることにより、病因・病態に基づいた客観的 CFS 診断法を確立し、特異的な治療法を開発する。
2. 研究方法：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。評価項目：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）、高感度 C-reactive protein (CRP)、還元型・酸化型 CoenzymeQ10(CoQ10)、d-ROMs test/BAP test、粒子タンパク質、ミトコンドリア DNA (mtDNA)、メタボローム解析、HHV-6・HHV-7 の全 DNA など。ポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）を用いた解析は、脳内炎症マーカーである活性化型ミクログリアに発現する Translocator protein のリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195 を用いて、慢性疲労症候群の脳内炎症像を検討した。CFS 患者に対する臨床評価に関しては、集学的治療効果、コホート形成に関する研究、小児慢性疲労症候群患者に関する検討を実施した。

3. 研究結果：渡辺らは、PET と PK11195 を用いて検討し、CFS 患者群は視床、橋、延髄、扁桃体、海馬、帯状回において神経炎症が存在していることを世界で初めて明らかにするとともに、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が強い場合は頭痛や筋肉痛などの痛みが、また海馬での炎症が強い場合は抑うつ症状が強いことを発見した。さらに、PET と PK11195、DASB を用いた中間解析結果では、視床、扁桃体、被殻、橋などでは神経炎症の程度とセロトニン神経活動の低下が有意に関連している傾向が明らかになってきた。このことは、CFS 病態の主体は神経炎症に伴う脳神経系機能の障害であることを示唆しており、PET と PK11195 を用いて検査することにより CFS を客観的に診断することが可能であると思われる。

福田らは、CFS に特化したバイオマーカーについて網羅的に探索を進める中で、PET を用いて評価した脳神経系の異常と関連する末梢血中等のバイオマーカーとして粒子タンパク X を同定した(特許申請中)。この粒子は特に何らかの感染症のあと発症した患者で高く、また炎症を示すマーカーの 1 つである CRP との相関が認められた。また、バイオマーカー相互の解析では、中途覚醒を頻繁に起こしている人では抗酸化力が低下し、免疫機能の低下や代謝系の問題と関係があり、認知機能は活動量の低下とよく似た項目と関係があり、自律神経機能は血液、脂質代謝の問題に関連し、D-ROMs と BAP は、炎症反応である CRP や脂質代謝関係等幅広い項目と関係していることが明らかになってきた。野島らは、酸化ストレス指標について ROC 曲線を用いて検証したところ、抗酸化力値 BAP はカットオフ値 2551.0 $\mu$ mol/L で曲線下面積が 0.82 (感度 75%, 特異度 75%) となり、診断的有用性が高いことを見出した。

豊福らは、mtDNA 量は CFS 患者血漿において健常者と比較して有意に高値を示し、mtDNA 量は CFS 患者の重症度とも相関を示すことを明らかにした。小泉らは、CFS 研究班が以前測定していた DNA チップ検査結果について Sweep Out Method により再検討を行ったところ、CFS 患者において、発現強度が高い遺伝子として Wolfram syndrome 1 (wolframin), gamma-amino butyric acid (GABA) A receptor の alpha 2 などが存在することを明らかにした。松本らは、厚生労働省から公開されている HPV ワクチン副反応報告を調査して、6 例が線維筋痛症、1 例が慢性疲労症候群の診断名がなされていることを明らかにした。

臨床評価では、伴らは 26 例を対象に、症状への統制感および情緒が、QOL にどのような影響を与えるかを検討し、まず抑うつと疲労の改善を図ることが QOL 向上に効果的であることを示唆した。山野らは日本、CDC、カナダなどの診断基準に該当する症状をまとめたところ、客観的な指標を見いだせる可能性のある症状として、循環器系(立ちくらみ、立ち上がり時の動悸、めまい、起立性低血圧、起立不耐症)の症状を認める患者の割合が高いことを示した。稲葉らは、血液透析患者の疲労度を規定する因子の検討し、Hb が高い群ほど疲労スコアが有意に低値であり、疲労スコアを従属変数とした多変量解析では透析期間と ERI が正の、HDL-C とトランスフェリン飽和度(TSAT)が負の独立した関連をもつことを

示した。吉原らは、疲労と心理状態との相関を調べた結果、「疲労」と「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」、「混乱」については有意な正の相関、「活気」と負の相関が認められることを示した。

**4. 考察：**CFS 患者の脳において神経炎症が存在し、神経炎症の程度と認知障害、疼痛、抑うつとに相関がみられることを世界で初めて証明したことは極めて重要な知見である。この発見は、米国における CFS 研究の第 1 人者 Komaroff 教授（ハーバード大学）が発表した 2014 年の世界 10 大発見の 1 つとして大きく取り上げられており、米国やヨーロッパの CFS 患者を対象とした共同臨床試験の検討が始まっている。本研究では  $^{11}\text{C}$  標識 PK11195 を用いて神経炎症の有無を検討したが、2015 年度は日本の多くの施設で神経炎症の有無を客観的に評価することができるように  $^{18}\text{F}$  で標識した新たなリガンド開発に着手する予定である。また、本班研究成果により、神経炎症と相関がみられる炎症関連因子 (X) や mtDNA などの簡便で客観的なバイオマーカー候補がいくつか明らかになってきたことも重要な知見である。PET を用いた神経炎症の評価は客観的に CFS を診断するに極めて有用であるが、多くの症例を短時間で評価することには適していない。そこで、CFS 病態が疑われる患者に対しては、血液バイオマーカーを用いてスクリーニング検査を実施し、この検査において異常がみられる患者に対して PET 検査による神経炎症の有無を診断することが、より実用的な診断法となると考えている。さらに、これまでは CFS に対する治療は漢方薬や鍼灸などの伝統療法や対症療法が主体であり、CFS に対する特効薬は皆無であったが、CFS 患者の脳において神経炎症が存在し、神経炎症の程度と認知障害、疼痛、抑うつとに相関がみられることが判明したことは CFS 患者に対する治療法の開発においても進展をもたらした。我々は、疲労モデルラットの検索においても CFS と同様の神経炎症（ミクログリアの活性化）がみられることを見出しており、ミクログリアの活性化を抑える薬剤の開発を介した CFS 特効薬の開発も可能となってきた。

## A. 研究目的

慢性疲労症候群（CFS）の重症度の高い患者における神経・内分泌・免疫系の異常や脳内炎症に直結したバイオマーカーを明らかにすることにより、病因・病態に基づいた客観的 CFS 診断法を確立し、特異的な治療法を開発する。

## B. 研究方法

### ア) バイオマーカー探索

#### 1. 新規バイオマーカー探索（福田）

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。評価項目：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）、高感度 C-reactive protein (CRP)、還元型・酸化型 CoenzymeQ10(CoQ10)、粒子タンパク質など。粒子タンパク質は更に詳細な成分の解析を実施した。CFS と健康な人で差があった項目の検討は既に行ったの

で、健康な人～CFSの間に線型性が認められるかどうかの検証の第一ステップとして、健常者及びCFS併せて113名を対象に疲労得点や睡眠の質、単純計算課題、自律神経機能の項目を相関関係が認められた項目を検証した。

## 2.ミトコンドリアDNA解析（豊福）

血清中DNAはDNA Extractor SP Kit (WAKO)を用いて抽出した。100µl血清はタンパク質分解酵素により56°Cで10分間反応させた後、タンパク質を除去するためヨウ化ナトリウムで処理した。DNAをエタノール沈殿により精製し、DNase free水で懸濁した。DNAの切断は精製したDNAをDNase Iで37°C、30分間反応させることにより行った。

mtDNA濃度の定量は、リアルタイムPCRにより判定した（検量線はPBMCの細胞可溶液から精製したDNAを用いて作製）。

## 3.酸化ストレス解析（野島）

CFSと診断された555名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人656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。

## 4.疲労関連データの統計学的処理（小泉）

研究班データセンターに集約されている334例のCFS患者と252例の健常人の血中におけるmRNA発現量匿名化データについて、特異度を高める方向での抽出法を考案し、患者群と健常人群で発現特異性の高い遺伝子群を抽出した。

## 5.慢性疲労の中核およびエネルギー代謝病態の研究（片岡）

血液採取後、室温にて一定時間、血液を放置度、メタボローム解析を実施した。また、

ラット血液採取後に0、2、5時間室温にて放置し、代謝物測定を実施するとともに、アルギナーゼ阻害剤・NOS阻害剤の効果を調べた。

## 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（近藤）

CFS患者とともに、生理的疲労、腎不全患者、がん患者を対象として、唾液中に再活性化するHHV-6とHHV-7の全DNAを、Real-time PCR法を用いてDNA量の定量を行った。

### イ) ポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)を用いた解析（渡辺）

PETにおいて、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、<sup>[11C]</sup>PK-11195を用いて、慢性疲労症候群の脳内炎症像を検討した。

### ウ) 遺伝子解析研究（久保）

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<5x10E-08)疾患関連遺伝子領域を同定する。

### エ) 臨床診断、治療法の開発

#### 1. 子宮頸がん(HPV)ワクチン接種後副反応の線維筋痛症様病態の臨床的解析に関する研究（松本）

解析資料は厚生労働省のホームページで公開されている子宮頸がん予防ワクチン副反応報告一覧（平成21年12月販売開始から平成26年8月31日までの報告分）2,463例の記載内容を解析した。記載内容にFMあるいはCFSの診断名のある場合はFM/CFS例とし、診断名のないものについては疼痛(痛み)、疲労感(脱力感・倦怠感)

の記載のある場合には、FM についてはアメリカリウマチ学会 2010 年診断予備基準を、CFS については厚労省改定基準(2007 年)を参考に、して、それぞれ FM/CFS 臨床診断例とした。

## 2. CFS 患者に対する集学的治療 (伴)

前年度に引き続き、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、当科で設定したプロトコールに則り診療を遂行し、漢方治療、心理療法の治療効果について検討した。

【プロトコール】慢性疲労患者を、CFS (1 群)、CFS+精神疾患 (2 群)、精神疾患 (3 群)、器質疾患 (4 群)、診断保留 (5 群) に群別し、CFS 患者 (精神疾患の合併を含む) に対して、まず内科的治療 (主として漢方療法) を実施し、それで改善不十分な場合は心理的サポート (一般的心理療法±認知行動療法) を追加的に実施した。

## 3. 関東における ME/CFS と類縁疾患の患者コホート形成に関する研究 (山野)

医療スタッフに ME/CFS の教育研修を実施し、平成 26 年度に受診した患者のうち情報が詳細に収集可能であった 9 例についてその特徴をまとめた。

## 4. 血液透析患者の疲労度を規定する因子の検討 (稲葉)

血液透析患者 595 名 (年齢: 60.3 歳、男/女: 382 名/213 名、透析期間: 9.1 年) を対象に、Chalder fatigue scale と Kidney Disease Quality of Life より構成した質問紙で疲労スコアを算出し、各臨床パラメーターとの関連について検討した。

## 5. 疲労と心理状態との関連 (久保、吉原)

20~29 歳の健常者 30 名を対象として、日本語版 POMS (Profile of Mood States) を用いて「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」、「活気」、「疲労」、「混乱」の 6 つの下位尺度を評価した。

## 6. 小児慢性疲労症候群患者の診療、病因・病態の解明 (田島)

兵庫県加古川市平岡南小学校 5-6 年生、平岡南中学校 1-3 年生を対象として、2014 年 4 月に取得した 874 名のデータから機械学習手法による判定アルゴリズムを作成した。そのアルゴリズムに対して 2014 年 9 月に取得した 797 名のデータで精度の検証を行った。

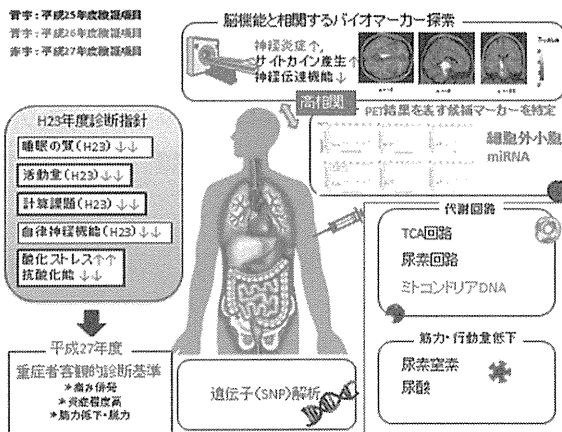
次に睡眠ログを 0-6 時、6-12 時、12-18 時、18-24 時の 4 つに区分し、それぞれの区画で睡眠時間を算出し、10 日間の平日、4 日間の週末それぞれに、これら区間での平均睡眠時間と睡眠時間標準偏差を求めた。以上の操作により 16 の睡眠指標が得られ、専門医によるリスク区分を教師情報としたランダムフォレスト法による判別分析を実施した。

さらに、睡眠ログそのものを、睡眠が 1、覚醒が 0 である  $24 \times 2 \times 14 = 672$  次元のベクトルとして、専門医によるリスク区分を教師情報とした深層学習法による判別分析を実施した。

## 7. ラット心筋細胞ミトコンドリア機能に及ぼすグルコース濃度および還元型 CoQ<sub>10</sub> の効果 (局)

ミトコンドリア電子伝達系の活性は培養ウエル内の酸素消費量 (OCR) を測定することで行い、電子伝達系を抑制するオリゴマイシンおよび促進する FCCP を用いたストレス試験を行った。





(倫理面への配慮)

倫理委員会で承認された説明文を用いて同意書を取得し実施した。検体情報は連結可能な匿名化を行い、個人情報管理委員が保管した。また、検査結果は外部接続しない機器で管理した。

## C. 研究結果

### ア) バイオマーカー探索

#### 1. 新規バイオマーカー探索 (福田)

CFS に特化したバイオマーカーについて網羅的に探索を進める中で、PET を用いて評価した脳神経系の異常と関連する末梢血中等のバイオマーカーとして粒子タンパク X を同定した (特許申請中)。この粒子は特に何らかの感染症のあと発症した患者で高く、また炎症を示すマーカーの 1 つである CRP との相関が認められた。

また、バイオマーカー相互の解析では、中途覚醒を頻繁に起こしている人では抗酸化力が低下し、免疫機能の低下や代謝系の問題と関係があり、認知機能は活動量の低下とよく似た項目と関係があり、自律神経機能は血液、脂質代謝の問題に関連し、D-ROMs と BAP は、炎症反応である CRP や脂質代謝関係等幅広い項目と関係していることが明らかになってきた。

#### 2. ミトコンドリア DNA 解析 (豊福)

mtDNA 量は CFS 患者血漿において健康者と比較して有意に高値を示した。mtDNA 量は CFS 患者の重症度と相関を示した。mtDNA 量は CFS 患者の臨床診断基準、前提 I I と相関を示した。

#### 3. 酸化ストレス解析 (野島)

慢性疲労症候群患者 (CFS) と診断された 555 名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人 656 名を対象に酸化ストレス値 (d-ROMs) ・抗酸化力値 (BAP) ・酸化ストレス度 (OSI) 測定の有用性を検証した。その結果、CFS 群の酸化ストレス値は  $319.3 \pm 73.9$  unit (mean  $\pm$  SD) と一般住人の  $305.4 \pm 54.6$  に比較して有意に高かった。

一方、CFS 群の抗酸化力値は、 $2465.0 \pm 180.6$   $\mu\text{mol/L}$  と一般住人の  $2696.3 \pm 199.4$  に比較して明らかに低かった。CFS 患者では、酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の低下を反映して、酸化ストレス度を示す OSI 値は有意に上昇していた。さらに、酸化ストレス度測定による CFS の診断的有用性を ROC 曲線にて検証した結果、抗酸化力値が、カットオフ値  $2551.0 \mu\text{mol/L}$  で曲線下面積は 0.82 (感度 75%, 特異度 75%) と、3 項目の中では最も診断的有用性が高かった。

#### 4. 疲労関連データの統計学的処理 (小泉)

開発した手法 (Sweep Out Method) により、GeneChip® データ 54,675 変数 (遺伝子) は、14,962 変数に縮退した。さらに、この 14,962 次元空間をクラスター解析により 9 分割し、それぞれの多次元尺度法が与える最大固有値の軸に投影した例では、最右端の分割区間は CFS 患者 47、健康人 1 から構成されていた。

また、ここに属す CFS 患者において、発現強度が高い遺伝子として Wolfram syndrome 1 (wolframin), gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor の alpha 2 などが含まれていた。また、群間比較全体で抽出された TCA 回路関連遺伝子群, GABA 関連遺伝子群, 体内時計関連遺伝子群が明らかになってきた (分担研究報告書参照)。

#### 5.慢性疲労の中核およびエネルギー代謝病態の研究 (片岡)

採血後の室温での放置時間によって、本研究で明らかになってきた疲労バイオマーカーの一つであるオルニチンがアルギニンの分解によって上昇することが判明した。しかし、採血管へアルギナーゼ阻害剤を添加することで、こうした採血度の代謝物変化を防止することが可能であることも見出した。

#### イ) ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) を用いた解析 (渡辺)

PET と PK11195 を用いて検討し、CFS 患者群は視床、橋、延髄、扁桃体、海馬、帯状回において神経炎症が存在していることを世界で初めて明らかにするとともに、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が強い場合は頭痛や筋肉痛などの痛みが、また海馬での炎症が強い場合は抑うつ症状が強いことを発見した。さらに、PET と PK11195、DASB を用いた中間解析結果では、視床、扁桃体、被殻、橋などでは神経炎症の程度とセロトニン神経活動の低下が有意に相関している傾向が明らかになってきた。このことは、CFS 病態の主体は神経炎症に伴う脳神経系機能の障害であることを示唆しており、PET と PK11195 を用いて検査することにより CFS を客観的に診断することが可能であ

ると思われる。

#### ウ) 遺伝子解析研究 (久保)

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、2013-2014 年度にて 150 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。

#### エ) 臨床診断、治療法の開発

##### 1. 子宮頸がん(HPV)ワクチン接種後副反応の線維筋痛症様病態の臨床的解析に関する研究 (松本)

厚生労働省から公開されている HPV ワクチン副反応報告に 6 例が線維筋痛症 (JFM)、1 例が慢性疲労症候群 (JCFS) の診断名がなされていた。これは HPV ワクチン接種者 10 万人当たり、FM は 0.18 人、CFS は 0.03 人である。小児科年齢の JFM の有病率は先の研究班の調査により人口 10 万人当たり、80 人であるに比して著しく低い値である。一方、JCFS に関する疫学的データはないが、日本人の CFS 有病率が一般人口の 0.3% (人口 10 万当たり、300 人と推計されているのに比して、さらに低い値である。

次に、副反応報告の症例ごとに、HPV ワクチン接種後に出現した副反応症状・徴候を検討し、JFM/JCFS と臨床診断できる可能性の高い症例が、FM では 71/2,463 例 (3.1%)、CFS が 24/2,463 例 (0.96%) に存在した。これは HPV ワクチン接種者全体 (340 万人) で 10 万人当たり、JFM は 2.1 人、JCFS は 0.71 人であり、いずれも自然発症 JFM/JCFS の有病率より低い値であった。

##### 2.CFS 患者に対する集学的治療 (伴)

漢方治療を行った患者 63 名を対象とし

た検討を行い、随伴症状によって、治療のポイントの「証」は異なり、「証」に従った漢方治療によって有意な改善効果を認めた。

「CFS 患者のための心理的サポート」に関しては、昨年度の研究結果より、まず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 を導入している。本年度は 26 例を対象に、症状への統制感および情緒が、QOL にどのような影響を与えるかを検討し、まず抑うつと疲労の改善を図ることが QOL 向上に効果的であることが示唆された。

### 3. 関東における ME/CFS と類縁疾患の患者コホート形成に関する研究 (山野)

関東地域の一施設に、2014 年度は 33 例の ME/CFS 患者 (男性 9 例、女性 24 例、平均年齢 42 歳) が受診した。そのうち、詳細な臨床情報を聴取可能であった 9 例について、日本、CDC、カナダなどの診断基準に該当する症状を表にまとめた。その結果、患者の多くは、急激な発症様式をとっていないことが判明した。また、客観的な指標を見いだせる可能性のある症状として、循環器系 (立ちくらみ、立ち上がり時の動悸、めまい、起立性低血圧、起立不耐症) の症状を認める患者の割合が高かったが、これはカナダの診断基準の項目には含まれているが、本邦の診断基準には含まれていないものであった。

### 4. 血液透析患者の疲労度を規定する因子の検討 (稲葉)

平均疲労スコアは 13.1 であった。平均 Hb

は 10.1g/dl であり、Hb を低値群 (<9g/dl)、中間群 (9~12g/dl)、高値群 (>12g/dl) に分け比較したところ、Hb が高い群ほど疲労スコアが有意に低値であった。全患者の 93% が平均 4765U/週のエリスロポエチン (EPO) を投与されており、平均 EPO 抵抗性 (ERI: Erythropoiesis resistance index = EPO dose/weight\*Hb) は 8.6U/kg・g/dl/週であった。疲労スコアを従属変数とした多変量解析では透析期間と ERI が正の、HDL-C とトランスフェリン飽和度 (TSAT) が負の独立した関連を示した。また、鉄が充足していると考えられる TSAT $\geq$ 20% の患者 305 名で同様の解析を施行したところ、透析期間と ERI のみが独立した正の関連を示した。

### 5. 疲労と心理状態との関連 (久保、吉原)

疲労とネガティブな心理状態 (緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、混乱) との関連を調べた結果、「疲労」のスコアと「緊張・不安」のスコアとの関連については強い正の相関 ( $r_s = 0.700, p < 0.001$ ) が認められ、「疲労」のスコアと「抑うつ」、「怒り・敵意」、「混乱」のスコアとの関連については有意な正の相関 (それぞれ  $r_s = 0.657, p < 0.001$ ,  $r_s = 0.542, p < 0.005$ ,  $r_s = 0.582, p < 0.001$ ) が認められた。一方、疲労とポジティブな心理状態 (活気) との関連については有意な負の相関 ( $r_s = -0.558, p < 0.005$ ) が認められた。

### 6. 小児慢性疲労症候群患者の診療、病因・病態の解明 (田島)

睡眠不足の蓄積を解消することで小児慢性疲労症候群の予防につなげるため、二週間の睡眠ログから、リスクのある児童生徒を抽出する技術の開発を目的に実施した。睡眠ログの特徴量を抽出し、ランダムフォ

レスト法、深層学習法によりリスク判定を行い、感度 0.71-0.86、特異度 0.81-0.93 の精度で判定できる判定アルゴリズムを作成した（分担研究報告書参照）。

#### 7. ラット心筋細胞ミトコンドリア機能に及ぼすグルコース濃度および還元型 CoQ<sub>10</sub> の効果（局）

ベースライン OCR は正常グルコース濃度（濃度：100%）でもっとも高く、低濃度グルコース（濃度：30-50%）、高濃度グルコース（200-1000%）では低かった。オリゴマイシ反応（ATP-linked OCR）も正常グルコース濃度でもっとも高かった。FCCP 反応は低濃度グルコースでもっとも高く、高濃度グルコースでもっとも低かった。還元型 CoQ<sub>10</sub> を同時に作用させると、低濃度グルコースおよび高濃度グルコースでみられた抑制性の変化は減弱した。

#### D. 考察

CFS 患者の脳において神経炎症が存在し、神経炎症の程度と認知障害、疼痛、抑うつとに相関がみられることを世界で初めて証明したことは極めて重要な知見である。この発見は、米国における CFS 研究の第 1 人者 Komaroff 教授（ハーバード大学）が発表した 2014 年の世界 10 大発見の 1 つとして大きく取り上げられており、米国やヨーロッパの CFS 患者を対象とした共同臨床試験の検討が始まっている。

今回、我々が PET 検査において神経炎症の評価に用いた PK11195 はポジロン核種 <sup>11</sup>C にて標識されていることより、半減期が 20 分と極めて短く、被験者の被ばく線量を大幅に減らすことができるという利点があるが、全国の PET 検査施設で利用する

ことは難しかった。それは、<sup>11</sup>C は半減期が極めて短いため、検査を行う施設で <sup>11</sup>C 標識 PK11195 を合成する必要があるためである。

一般的な画像診断法を用いて CFS 患者における神経炎症を診断できるか否かについて再検討を行ったが、神経炎症が確認された CFS 患者の頭部 CT 検査、MRI 検査では、明らかな異常所見を指摘することはできなかった。したがって、通常の保険診療で認められている脳画像診断法では CFS 患者にみられるような神経炎症の存在を明らかにすることは困難であり、やはりミクログリア細胞の活性化を直接評価するような PET 検査手法を用いて神経炎症を診断する必要がある。

そこで、2015 年度は <sup>18</sup>F で標識した新たなリガンド開発に着手することとした。日本ではがん検診を実施している施設では <sup>18</sup>F で標識された FDG を用いて PET 検査を実施しているところが多くあり、<sup>18</sup>F で標識したリガンドを用いて神経炎症を評価することができるようになれば、日本の多くの施設で神経炎症の有無を客観的に評価することが可能となる。

また、本班研究成果により、神経炎症と相関がみられる炎症関連因子（X）や mtDNA などの簡便で客観的なバイオマーカー候補がいくつか明らかになってきたことも重要な知見である。PET を用いた神経炎症の評価は客観的に CFS を診断するに極めて有用であるが、多くの症例を短時間で評価することには適していない。そこで、CFS 病態が疑われる患者に対しては、血液バイオマーカーを用いてスクリーニング検査を実施し、この検査において異常がみられる患

者に対して PET 検査による神経炎症の有無を診断することが、より実用的な診断法となると考えている。

2015年2月、全米アカデミーの1つである米国医学研究所（IOM: Institute of Medicine of the National Academies）より、CFS/ME に対する新たな疾病概念として SEID（systemic exertion intolerance disease）が提唱された。この内容を少し紹介すると、CFS/ME は罹患した患者の健康や活動に深刻な制限を加えるような全身性の重篤な慢性の複雑な疾患であり、重篤な場合には患者の生活そのものを破壊する深刻な病態であることが明記されている。

その上で、ME/CFS の枠組みを超えて中核となる症状を整理して SEID として再定義したものである。さらに、IOM は SEID が重篤な全身疾患であることを臨床医が理解して、診断、治療に取り組むことを推奨するとともに、今後5年間で科学的根拠に基づく診断基準の作成を行うことが望ましいと述べている。

SEID における診断基準では以下の3つの症状が必須条件としてあげられている。

1. 病前の就労、学歴、社会的、個人的な活動レベルから大幅な低下を6ヶ月以上継続してみとめること
2. 労作後に増悪する極度の倦怠感
3. 睡眠障害（熟睡感、回復感を伴わない睡眠）

また、以下の2つの症状のうち、いずれかの症状を認めることも必要である

1. 認知機能の低下
2. 起立不耐症（起立性調整障害）

我々は、既に本研究班においてIOMの推奨する科学的根拠に基づくバイオマーカー

を活用した診断基準の作成に着手してきており、平成27年度はIOMが提唱したSEIDの理念を踏まえて客観的なバイオマーカーやPET検査を活用した診断基準を策定したいと考えている。

SEID で取り上げられている起立不耐症については、本研究班の平成23年度研究班報告書においても、CFS患者60名と健常者79名を対象とした起立試験の結果、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患者群で健常者群と比較して有意に差がみられることを見出していた。今年度の山野らの報告においても、CFS病態と起立性調整障害との関係を指摘しており、平成27年度はCFSと起立性調整障害との関連についても再度検討を加える予定である。

尚、平成25年4月、障害者総合支援法の改正に伴い、障害者の定義に難病等が追加された。本研究班の平成24年度におけるCFS患者の予後調査（調査対象：CFS患者470名）では、約1/4のCFS患者は症状が重く、専門の医療機関で治療を受けても長年回復せず長期にわたって家族の支援が必要である状況にあることが判明している。

最近発表された平成26年度厚生労働省研究班（代表研究者：遊道和雄）による実態調査結果（調査対象：CFS患者251名）でも、30%が「身の回りのことができず、常に介助が必要で終日寝たきり」の状態であることが報告されている。したがって、重症のCFS患者に対しては、難病等の認定の元に障害者総合支援法に基づく生活支援を行うことが望ましい。しかし、現状のCFS診断基準は自覚症状による操作的な診断法であるため難病の認定は困難であるとされて

きた。

本班研究により、重症の CFS 病態には脳内神経炎症が深く係っていること、神経炎症と関連がみられるバイオマーカー候補がいくつかみつかったことより、平成 27 年度は客観的なバイオマーカーや PET 検査を活用した CFS 診断基準を策定し、客観的 CFS 診断基準を作成して障害者総合支援法に基づく支援を可能としたいと考えている。

さらに、これまでは CFS に対する治療は漢方薬や鍼灸などの伝承療法や対症療法が主体であり、CFS に対する特効薬は皆無であったが、CFS 患者の脳において神経炎症が存在し、神経炎症の程度と認知障害、疼痛、抑うつとに相関がみられることが判明したことは CFS 患者に対する治療法の開発においても極めて重要な知見である。我々は、疲労モデルラットの検索においても CFS と同様の神経炎症（ミクログリアの活性化）がみられることを見出しており、ミクログリアの活性化を抑える薬剤の開発を介した CFS 特効薬の開発も可能となってきたと感じている。

## E. 結論

CFS は神経炎症に伴う脳神経系機能の障害とともに、病的な免疫反応、全身のエネルギー代謝異常が関与しており、これらの客観的な指標を用いた診断、治療法の開発が可能となってきた。

## 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

○特許「疲労のバイオマーカーおよびその利用」（国際出願番号 PCT/JP2014/072834）国際出願日：2014年8月29日 発明者：片岡洋祐、渡辺恭良、倉恒弘彦ほか。出願人：理化学研究所、大阪市立大学、倉恒弘彦。

### 2. 実用新案登録 該当なし

### 3. その他 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

## 慢性疲労症候群患者の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 客員教授 関西福祉科学大学教授  
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 田中 邦彦 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 上級研究員  
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

1. 研究目的：慢性疲労症候群（CFS）の患者における神経・内分泌・免疫系の異常や脳内炎症に直結したバイオマーカーを明らかにすることにより、病因・病態に基づいた客観的 CFS 診断法を確立する。
2. 研究方法：(1). 新しいバイオマーカーに関しては更に詳細な解析を行い炎症との関連を見出した。(2). CFS 患者と健康な対象で差がある睡眠の質、自律神経機能、単純計算課題、疲労得点と相関のある生化学バイオマーカーを CFS・健康な対象併せて 113 名で検討した。
3. 研究結果・考察：昨年度から引き続き末梢血粒子タンパク中の炎症にかかわる成分 X を同定した（特許申請中）。特殊な装置や高価な機器で検査を行うことが難しいオンサイトでの活用を考え、CFS 患者と健康な対象の間で差が認められる一般生化学検査と抗酸化力値を中心に多変量解析を実施し、特殊な装置や高額な検査が実施できない環境で使用可能なその差異を検証できる予測式を作成することができた。

#### A. 研究目的

慢性疲労症候群（CFS）の患者における神経・内分泌・免疫系の異常や脳内炎症に直結したバイオマーカーを明らかにすることにより、病因・病態に基づいた客観的 CFS 診断法を確立する。

められるかどうかの検証の第一ステップとして、健常者及び CFS 併せて 113 名を対象に疲労得点や睡眠の質、単純計算課題、自律神経機能の項目を相関関係が認められた項目を検証した。

（倫理面への配慮）

#### B. 研究方法

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）、高感度 C-reactive protein（CRP）、還元型・酸化型 CoenzymeQ10（CoQ10）、粒子タンパク質などであった。粒子タンパク質は更に詳細な成分の解析を実施した。CFS と健康な人で差があった項目の検討は既に行ったので、健康な人～CFS の間に線型性が認

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）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

新規のバイオマーカーに関しては、いくつかの粒子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昨年度見出した。この粒子は特に何らかの感染症のあと発症した患者で高く、また炎症を示すマーカーの1つである CRP との相関が認められることから、何らかの炎症系のバイオマーカーと考えられたため、さらにその詳細解析を行い、同定した物質は、脳内炎症時に発現する物質は増えている一方で、肝臓疾患などで増加する物質は増えていなかったことが明らかとなった。

睡眠の質のうち、例えば中途覚醒回数と相関があった項目は、WRC (正)、BAS (負)、TG (正)、K (負)、ALT (正)、HbA1c (負)、クエン酸 (負)、BAP (負) であった。

単純計算課題の達成数と相関があった項目は、UA (正)、クレアチニン (正)、CL (正)、d-Roms (負)、BAP (正) であった。

LF/HF と関連があった項目は、WRC (正)、RBC (正)、HB (正)、HT (正)、TG (正)、HbA1b (正) であった。

BAP と D-Roms の双方に関係があったのは CRP であり、BAP と負の相関、D-Roms と正の相関関係にあった。

D-Roms は、それ以外に EOS、PLT、コレステロール、AST、LD、HbA1b と正の相関があり、BAP はそれ以外に、TP、UA、クレアチニン、HDL、K、CK、T-BIL、ALB、HbA1b、クエン酸と正の相関があり、TG を負の相関が認められた。

Chalder の疲労得点との関係では多変量解析の結果、多変量解析の結果 CL、CK、BAP、が有意で寄与率は 33% であった。

BAP は特殊な装置が必要ではあるが、一般の診療現場でも比較的容易に実施が可能な項目である。

しかしながら、健康な人でも一定数異常値が認められる項目であることと、CL などは、臨床的に意義があるとは言い難く、ただの数字合わせと考えられる点である。実際の使用に関しては検討しないといけない事柄が多くあるが、検討の価値はあると考えられる。

これらの結果を総括すると、中途覚醒を頻繁に起こしている人では、抗酸化力が低下

し、免疫機能の低下や代謝系の問題と関係があり、認知機能と関係があるのは、どちらかという活動量の低下とよく似た項目と関係があり、自律神経機能は、血液、脂質代謝の問題に関連し、D-Roms と BAP は、炎症反応である CRP と関係があるが、それ以外にも脂質代謝関係等幅広い項目と関係している。

今回の結果は、健康な人から CFS までを線型関係にあることを前提に計算しているため、今後はその仮説が真かどうかの検証を行う必要がある。「健康な人」でも睡眠の質や疲労が悪化すれば、増減が認められる項目にどんな意義があるのかについて検証が必要である。

## D. 結論

病因に基づくバイオマーカー探索に関しては、次年度さらにプロテオミクスを用いた解析を予定している。ここ数年来、かなり多くの新規のバイオマーカーに着目して探索を実施してきたが、新規のバイオマーカーであればあるほど基礎データが少なく、たとえばどのような環境影響を受けるのかであるとか、影響を及ぼす採取条件 (食事・時間等) が明らかになっていない。探索の一方で、個々のバイオマーカーの健常データの蓄積及び影響因子の検討を行う必要がある。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fujii H, Fukuda S (CA), Narumi D, Ihara T, Watanabe Y. Fatigue and sleep under large summer temperature differences. *Environmental Research* 第 12 巻 138C P.17-21, 2015.

2. Fukuda S, Koyama H, Kondo K, Fujii H, Hirayama Y, Tabata T, Okamura M, Yamakawa T, Okada S, Hirata S, Kiyama H, Kajimoto O, Watanabe Y, Inaba M, Nishizawa Y. Effects of Nutritional Supplementation on Fatigue, and Autonomic and Immune Dysfunction in Patients with End-Stage Renal Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Plos One* 第 10 巻 3 号 E0119578 doi: 10.1371/journal.pone.0119578, 2015.



## 2.学会発表

1. 福田早苗. シンポジウム「慢性疲労症候群と線維筋痛症」客観的な CFS 診断基準作成にむけて. 第 10 回日本疲労学会総会・学術集会 (大阪府) 2014 年 6 月.

2. 田中邦彦、倉恒大輔、福田早苗、田島世貴、山口浩二、倉恒弘彦. 慢性疲労症候群と健常者の身体活動量とパフォーマンスステータス. 第 10 回日本疲労学会総会・学術集会 (大阪府) 2014 年 6 月.

## F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特許出願準備中
2. 実用新案登録
3. その他

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

## ミトコンドリア DNA 解析

研究分担者 豊福利彦 大阪大学特任教授

### 研究要旨

ミトコンドリアはエネルギー供給に加え、感染や炎症における自然免疫反応のプラットフォームとして機能している。例えば、病原体/傷害関連分子パターン(PAMPs/DAMPs)刺激は、ミトコンドリア由来の活性酸素種(mROS)産生を誘導し、それに伴いミトコンドリア DNA(mtDNA)の放出やインフラマソームの活性化を促す。また、細胞外へ放出された mtDNA は DAMPs として病的な免疫反応に寄与することが知られている。今回、mtDNA の慢性疲労症候群患者における病的意義を検討した。方法は血漿中 DNA を抽出し定量 PCR によりヒトのチトクローム C オキシダーゼサブユニット(COXIII)を測定した。mtDNA 量は健常者に比較し優位に高値を示し、特に重症度と正の相関を示した。以上より mtDNA が慢性疲労症候群の病態に深く関与することが明らかとなった。

#### A. 研究目的

慢性疲労症候群では、炎症性サイトカインの脳内活性化や酸化ストレス異常が初期反応として存在し、これに伴う脳内神経炎症が病態に深く関わっている。そこで、免疫反応に関わる分子群、とりわけミトコンドリア DNA に着目して患者血漿中の変化について検討した。

#### B. 研究方法

血清中 DNA の抽出

血清中 DNA は DNA Extractor SP Kit (WAKO)を用いて抽出した。100  $\mu$ l 血清はタンパク質分解酵素により 56°C で 10 分間反応させた後、タンパク質を除去するためヨウ化ナトリウムで処理した。DNA をエタノール沈殿により精製し、DNase free 水で懸濁した。DNA の切断は精製した DNA を DNase I で 37°C、30 分間反応させることにより行った。

リアルタイム PCR

ヒトのチトクローム C オキシダーゼサブユニット III(COXIII) (forward 5' -ATGACCCACCAATCACATGC-3' と reverse 5'

-ATCACATGGCTAGGCCGGAG-3')、ヒトの NADH デヒドロゲナーゼ (forward 5' -ATACCCATGGCCAACCTCCT-3' と reverse 5' -GGGCCTTTGCGTAGTTGTAT-3')、バクテリアの 16S rRNA (forward 5' -CGTCAGCTCGTGTGTGAAA-3' と reverse 5' -GGCAGTCTCCTTGAGTTCC-3')。

SYBR Premix Ex Taq (Perfect Real Time) (TaKaRa)を用いて、ABI PRISM 7700 でリアルタイム PCR をした。検量線は PBMC の細胞可溶液から精製した DNA を用いて作製し、mtDNA 濃度を定量した。

(倫理面への配慮)

大阪大学医学附属病院臨床研究倫理規定に基づき行った。

#### C. 研究結果

mtDNA 量は CFS 患者血漿において健常者と比較して有意に高値を示した。

mtDNA 量は CFS 患者の重症度と相関を示した。

mtDNA 量は CFS 患者の臨床診断基準、前提 I I と相関を示した。

#### **D. 考察**

慢性疲労症候群の診断と重症度判定に必要なバイオマーカーは示されていない。その中で mtDNA 量は重症度の高い群で有意差をもって高値を示した。このことは疾患の病因・病態において自然免疫を含めた免疫応答反応が関与することが示唆される。

近年明らかになりつつある脳内炎症メカニズムの異常と一致する結果であった。

#### **E. 結論**

慢性疲労症候群の診断および病因・病態の把握に mtDNA 量の有用性が示唆させた。

#### **F. 研究発表**

- 1.論文発表  
なし
- 2.学会発表  
なし

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

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

## 疲労に関連する客観的なバイオマーカーの検索

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

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、疲労状態を客観的に評価できる臨床検査法の確立は急務の課題である。

本研究では、臨床症候により慢性疲労症候群患者（CFS）と診断された 555 名と慢性的な疲労症状が認められない一般住人 656 名を対象に酸化ストレス値（Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds: d-ROMs）・抗酸化力値（Biological Antioxidant Potential: BAP）・酸化ストレス度（Oxidation Stress Index: OSI）測定の有用性を検証した。その結果、CFS 群の酸化ストレス値は  $319.3 \pm 73.9$  unit (mean  $\pm$  SD) と一般住人の  $305.4 \pm 54.6$  に比較して有意に高かった。

一方、CFS 群の抗酸化力値は、 $2465.0 \pm 180.6 \mu\text{mol/L}$  と一般住人の  $2696.3 \pm 199.4$  に比較して明らかに低かった。CFS 患者では、酸化ストレス値の増加と抗酸化力値の低下を反映して、酸化ストレス度を示す OSI 値は有意に上昇していた。さらに、酸化ストレス度測定による CFS の診断的有用性を ROC 曲線にて検証した結果、抗酸化力値が、カットオフ値  $2551.0 \mu\text{mol/L}$  で曲線下面積は 0.82（感度 75%，特異度 75%）と、3 項目の中では最も診断的有用性が高かった。

### A. 研究の背景および目的

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、特に自律神経の中樞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、自動分析装置による相対的酸化ストレス度（酸化ストレス値/抗酸化能力値）測定系を確立し、健常人基準範囲を決定するとともに、各パラメーターの変動パターン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）の組合せにより慢性疲労症候群（CFS）を客観的に鑑別できる可能性を検証した。