

B. 研究方法

対象および実験モデル

臨床症候により 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。

(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. CFS 患者と一般住人における酸化ストレス度の比較

臨床症候により 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 名とで酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値 (BAP)・相対的酸化ストレス度 (OSI) の評価を実施した結果、CFS 群の酸化ストレス値は 319.3 ± 73.9 unit (mean \pm SD) と一般住人の 305.4 ± 54.6 unit に比較して有意に高かった (図 1-A)。

一方、CFS 群の抗酸化力値は、 2465.0 ± 180.6 $\mu\text{mol/L}$ と一般住人の 2696.3 ± 199.4 $\mu\text{mol/L}$ に比較して顕著に低かった (図 1-B)。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、相対的な酸化ストレス度を示す OSI 値は有意に上昇していた (1.15 ± 0.28 vs. 1.00 ± 0.17 ; 図 1-C)。

2. CFS の診断的有用性の検証

酸化ストレス値 (d-ROMs)・抗酸化力値 (BAP)・酸化ストレス度 (OSI) の 3 検査項目を変数として ROC 曲線を作成し CFS の診断的有用性を検証した (図 2)。

その結果、酸化ストレス値はカットオフ値を 306.5 unit に設定した時、曲線下面積

は 0.54 (感度 53%、特異度 53%)、抗酸化力値はカットオフ値 2551.0 $\mu\text{mol/L}$ で曲線下面積は 0.82 (感度 75%、特異度 75%)、酸化ストレス度はカットオフ値を 1.04 で曲線下面積は 0.67 (感度 61%、特異度 61%) であり、単独項目としては抗酸化力値が最も診断的有用性が高かった。

これらの結果より、酸化ストレス値の上昇よりも抗酸化力値の低下が慢性的な病的疲労状態の形成に強く関連している可能性が示唆された。

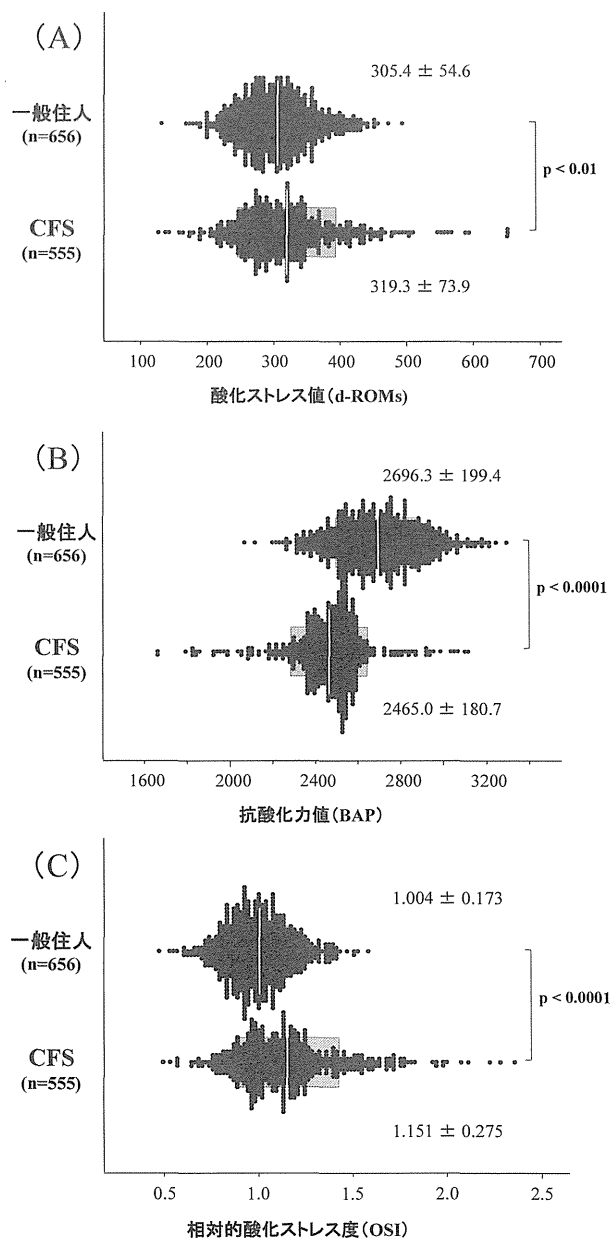


図 1 慢性疲労症候群患者と一般住人における酸化ストレス度の比較

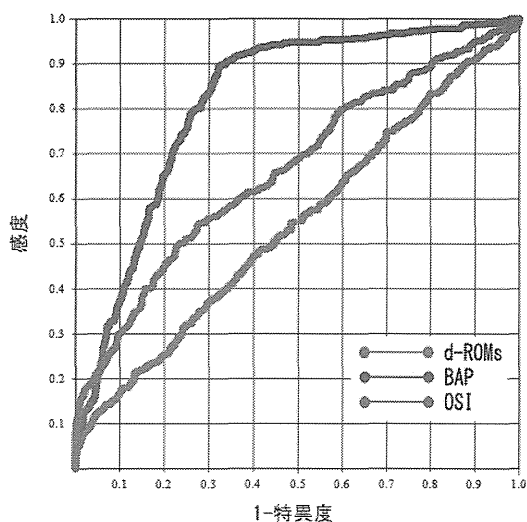


図 2 慢性疲労症候群患者の診断的有用性の検証

D. 考察

現時点では、単独で CFS 患者を診断し得る確定的な病態マーカーは存在していないが、幾つかの項目を組み合わせることにより一般的な健常人と病的疲労状態に陥っている CFS 患者を客観的に鑑別できる可能性が示唆される。その一つとして酸化ストレス値と抗酸化力値のバランスを評価することは CFS 診断の有力な病態マーカーとなる可能性を見出した。酸化ストレス度のモニタリングは、病的な疲労患者における治療効果判定や予後推測にも有用であると思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Nojima J, Motoki Y, Aoki N, Tsuneoka H, Ichihara K. A novel ELISA system for simultaneous detection of six subclasses of anti-phospholipid antibodies for prediction of thrombotic complications among SLE patients. *Thromb Res.* 133(6): 1135-1140, 2014.

本木由香里, 青木なつみ, 常岡英弘, 市原清志, 野島順三. Multiple aPL-ELISAs を用いた抗リン脂質抗体症候群検査診断の有用性. *日本検査血液学会雑誌.*15(2): 154-161, 2014.

2. 学会発表

本木由香里, 野島順三. 抗リン脂質抗体による血栓形成作用. 第 15 回 TTM フォーラム 2015 年 3 月 7 日 東京 (TTM フォーラム賞受賞)

本木由香里, 野島順三. 日本における抗リン脂質抗体 ELISA の標準化に向けて. 日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム 2014 2015 年 2 月 28 日 東京

野島順三. 血管内皮細胞が掌る血栓制御機構—血小板・凝固・線溶機構のバランスと破綻. 山口県臨床検査技師技師会臨床血液部門講演会. 2015 年 2 月 14 日 山口 (招待講演)

Makiko Osato, Jun-ichi Nishimura, Yukari Motoki, Satoru Hayashi, Yasutaka Ueda, Junzo Nojima, and Yuzuru Kanakura. Oxidative Stress and Intravascular Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *The American Society of Hematology 2014 December 6-9, 2014. San Francisco, CA, USA.*

野島順三. 抗リン脂質抗体症候群の検査診断と病態発症機序について. 第 20 回東海 KOAG 研究会 特別講演 2014 年 9 月 18 日 名古屋 (招待講演)

野島順三. 心肺停止症候群の予後因子としての相対的酸化ストレス度. 第 12 回酸化ストレス・抗酸化セミナー 2014 年 7 月 27 日 東京

藤田基, 荻野泰明, 中原貴志, 野島順三, 宮内崇, 金田浩太郎, 河村宜克, 小田泰崇, 鶴田良介. 重症敗血症患者におけるリコンビナントトロンボモジュリンの酸化ストレス抑制効果の検討. 第 42 回日本救急医学会総会・学術集会. 2014 年 10 月 28 - 30 日 福岡

藤田基, 荻野泰明, 中原貴志, 野島順三, 宮内崇, 金田浩太郎, 河村宜克, 小田泰崇, 鶴田良介. 重症敗血症患者における rhTM の効果について—後方視的検討—. 山口県

救急フォーラム 2014. 2014 年 4 月 30 日
山口

疲労関連データの統計学的処理

研究分担者 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

研究要旨

CFS 患者の臨床病態に応じた層別解析を、必要に応じ比較すべき健常人についても層別解析を施し、続く客観的 CFS 診断基準作成の基盤データ処理方法を構築した。今年度は、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。

A. 研究目的

マルチミックス解析の一翼を形成するゲノミックスのうち、白血球における mRNA 発現量測定により得られた情報に対し、CFS 患者の臨床病態に応じた層別解析に対応できる発見的探索を行い、続く客観的 CFS 診断基準に活用可能な指標を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

生体情報を提供いただく被験者のコントロールとマネジメントは、実験動物を用いる測定とは大きく異なるところがある。その測定を、臨床の場で行う場合は、コントロールとマネジメントが不完全であるという前提で臨む必要がある。研究班データセンターに集約されている CFS 患者(334 例)と健常人(252 例)の GeneChip® (Affymetrix) データは、通院時に採取した血液をソースとしたデータであり、試料調整・測定・MAS5 補正までのプロセスにおいて、様々な Artifacts が混入していると考えるのが当然である。

完全な被験者コントロールとマネジメントが難しいヒト試料からの MAS5 データについて高いロバスト性を与える手法考案について、本年度は特異性向上を目標としたデータ抽出を志向した。2011 年までの研究班データセンターに保存され、匿名化され

た MAS5 データを用いた。データ全体から、ロバスト性が付与されたデータ構成への変換手法については、横浜国立大学の知財管理部門（産学連携推進部）の点検が終わっていないため、手法の結果のみ示すが、t-検定ランキング法で得られる結果の部分集合を、より早く抽出する Sweep-out 法を考案した。また、得た各遺伝子ごとの mRNA 発現量から、全体は 9 つのクラスターに分けることができ、それらの多次元尺度法に基づく位置関係を求めた。

（倫理面への配慮）

関西福祉科学大学・関西女子短期大学研究倫理委員会において研究承認された「慢性疲労症候群の実態調査・診療体制の確立と病因・病態の解明」（承認番号 11-13）の研究方法に従い、研究対象者に対しての人権擁護上に派生する事象に対し配慮し、また研究対象者に対する不利益、危険性が排除されていること、研究参加を取りやめることの自由等を、十分に説明し、同意を得た上で実施・取得され、匿名化されたデータのみを、解析にあたっては使用した。

C. 研究結果

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, 健常人 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-amino butyric 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を示す。

リスト 1 CFS 患者群と健常人群との群間比較において、抽出された遺伝子群 (TCA 回路関連)

Gene Title	Gene Symbol
acetyl-CoA acyltransferase 2	ACAA2
arginase, liver	ARG1
arginase, type II	ARG2
arginine vasopressin-induced 1	AVPI1
bone gla protein	BGLAP
ceroid-lipofuscinosis, neuronal 3	CLN3
citrate lyase beta like	CLYBL
cyclin-dependent kinase 5 (p35)	CDK5R1
F-box protein 11	FBXO11
fumarate hydratase	FH
G protein-coupled receptor	GPRC5D
glutamate decarboxylase 2	GAD2
glutamate receptor	GRINL1A
glutamate receptor, metabotropic 1	GRM1
glutamate-cysteine ligase	GCLC
glutamate-cysteine ligase	GCLM
Isocitrate dehydrogenase 1	IDH1
malic enzyme 1	ME1
, NADP(+)-dependent	
myosin VI	MYO6
protein arginine methyltransferase 3	PRMT3
protein arginine methyltransferase 6	PRMT6
protein kinase, cAMP-dependent, purinergic receptor P2X	PRKACA
purinergic receptor P2X	P2RX1
purinergic receptor P2X	P2RX7
saccharopine dehydrogenase	SCCPDH
succinate dehydrogenase complex, subunit C,	SDHC
integral membrane protein, 15kDa	
succinate receptor 1	SUCNR1

succinate-CoA ligase, GDP-forming, beta subunit SUCLG2

リスト 2 CFS 患者群と健常人群との群間比較において、抽出された遺伝子群 (GABA 関連)

Gene Title	Gene Symbol
adrenergic, alpha-1A-, receptor	ADRA1A
diazepam binding inhibitor (GABA receptor modulator, acyl-CoA binding protein)	DBI
gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor, 1	GABBR1
solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, betaine/GABA), member 12	SLC6A12
trafficking protein, kinesin binding 2	TRAK2
ubiquitin specific peptidase 46	USP46
v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	KRAS

リスト 3 CFS 患者群と健常人群との群間比較において、抽出された遺伝子群 (体内時計等関連)

Gene Title	Gene Symbol
atonal homolog 7 (Drosophila)	ATOH7
Period homolog 3 (Drosophila)	PER3
amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile)	ALS2
synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)	SNCA
prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prosta-glandin G/H synthase and cyclooxygenase)	PTGS2

G. 研究発表

1. 論文発表

R. Thapa Chhetri, I. Suzuki, T. Fujita, M. Takeda, J. Koizumi, Y. Fujikawa, A. Minami, T. Hamasaki, M. Sugahara, " Bacterial diversity in biological filtration system for the simultaneous removal of arsenic, iron and manganese from groundwater," J. Water Environ. Technol., vol.12, no.2, pp.135-149, 2014.

2. 学会発表

小泉淳一, 小林史佳, 立花麻貴子, "安静・閉眼・座位での自律神経自体の揺動周期分布—自律神経測定に必要な時間長推定のために", 日本疲労学会誌, vol.10, no.1, pp.57, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

横浜国立大学知財管理部門（産学連携推進部）と調整中。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

慢性疲労の中枢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チームリーダー

研究要旨

慢性疲労症候群患者の血漿を対象にしたメタボローム解析によって、エネルギー代謝異常を中心とした代謝物バイオマーカーを開発した。さらに当該バイオマーカーを安定して測定するための血漿採取技術を開発した。

A. 研究目的

慢性疲労症候群の客観的診断に資する血漿代謝物バイオマーカーを確立し、さらに血漿採取後のプロセスを最適化することで、安定したバイオマーカー測定を可能にする。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）

ヒトおよび動物試験は倫理指針に則って実施した。特にヒト試験ではインフォームドコンセントもとった。

C. 研究結果

採血後の室温での放置時間によって、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した。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った。

D. 考察

一般クリニックでは採血直後に血液処理を実施することは困難であるが、疲労バイオマーカー測定用にアルギナーゼ阻害剤を

添加した採血管を使用することで安定した疲労診断が可能となり、一般診療へ向けて技術基盤が整えられた。

E. 結論

採血後、室温中でCFSバイオマーカーであるオルニチン濃度が変化するが、アルギナーゼ阻害剤によりこうした変化を防止できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kume, S., et al., Potential biomarkers of fatigue identified by plasma metabolome analysis in rats. PLOS ONE, 10(3): e0120106, 2015.

2. 学会発表

片岡洋祐、田村泰久、大和正典、久米慧嗣、中野真行 中枢神経炎症と疲労に関する動物モデル研究 第10回日本疲労学会 平成26年5月30-31日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許第5491749

疲労度の判定処理システム

登録日 平成26年3月7日

特願2014-36554

疲労の評価方法

出願日 平成26年2月27日

他

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

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

分担研究者 近藤 一博 東京慈恵会医科大学ウイルス学講座教授
研究協力者 小林 伸行 東京慈恵会医科大学ウイルス学講座助教

研究要旨

これまでに我々は、唾液中 HHV-6、HHV-7 が生理的疲労の客観的バイオマーカーとして有用であり、CFS 診断に利用可能であることを示してきた。今回我々は、唾液中 HHV-6、HHV-7 が、生理的疲労と病的疲労の枠組みを超えて、末梢組織由来の疲労のバイオマーカーとなっていることを明らかにすることができた。また、これまで病的疲労として一括りにされてきた、CFS の疲労と腎不全やガンなどの慢性疾患による疲労が、質的に全くことなつたものであることも示した。唾液中の HHV-6、HHV-7 による疲労測定法は、これらの違いを判別するのに有用であることも判り、CFS 患者の診断や疲労回復法の選定に重要な判断基準となることが示唆された。

A. 研究目的

疲労には、心身の生理的な活動による生理的疲労と、生理的な活動があまりないにも関わらず、脳が疲労感を強く感じる病的疲労とがあることが明らかとなつてきている。慢性疲労症候群(CFS)は、病的疲労の代表例と考えられる。従来 of 疲労測定は、疲労感の問診や脳の変化を検出するものであったために、生理的疲労と病的疲労を客観的に判別することが難しかった。

さらにこの問題を難しくしているのが、「病的疲労」という言葉にまつわる混乱である。病的疲労という言葉は、病気による疲労というニュアンスを含むため、単純に病的疲労という用語を用いると、疾患による疲労も含まれてしまう。慢性疲労症候群(CFS)は、異常な疲労感を特色とする慢性疾患で、ウイルス感染などによって引き起こされた中枢神経系の機能異常が原因と考えられている。そこで、CFS やうつ病による疲労を他の状態とより鮮明に区別するには、疲労の原因が末梢組織に由来する（末梢由来疲労）と疲労が脳の疲労認識機構の異常に由来する（中枢由来疲労）に鑑別する方が、より正確に CFS の疲労を研究対象とできると考えた。

これまでに我々は、生理的疲労に特異的

な疲労バイオマーカーを開発し、CFS と労働による疲労を判別することを研究してきた。その結果、唾液中に再活性化するヒトヘルペスウイルス HHV-6 と HHV-7 が疲労の客観的測定に有用であることや、この方法が CFS の疲労の鑑別に有用であることを報告してきた。

今年度は、さらにこの成果を拡張し、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法が、末梢由来疲労と中枢由来疲労との鑑別に有用であるかどうかの検討を行った。また、この方法を健康診断において使用することで、どのような疲労を積極的にとらえることが可能であるかも検討した。

B. 研究方法

1. 腎不全患者の疲労を対象とした唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法を利用した末梢由来疲労と中枢由来疲労の鑑別法の検討

これまでの研究によって、HHV-6 および HHV-7 の再活性化が労働や運動の疲労によって生じることが明らかになったので、CFS 患者における HHV-6、HHV-7 の再活性化の検討を行った。

また、CFS 患者の結果と比較することで、労働などによる生理的な疲労と CFS 患者

における疲労を判別可能であるかを検討することとした。方法としては、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。

さらに、一般的には病的疲労とされることもある腎不全患者の疲労において、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法がどの様に機能するかも検討し、CFS 患者の疲労と腎不全患者の疲労との異動の検討を行った。

2. ガン患者の疲労を対象とした唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法を利用した末梢由来疲労と中枢由来疲労の鑑別法の検討

腎不全患者で行ったのと同様の検討を、抗ガン剤投与を受けているガン患者の疲労の評価においても行った。生理的疲労と病的疲労という分類では、ほとんどの研究者が、ガン患者の疲労を病的疲労として分類している。このため、ガン患者における検討は、末梢由来疲労と中枢由来疲労という枠組みをより鮮明にすることが可能であると考えられた。

3. 唾液中 HHV-6、HHV-7 による生理的疲労と病的疲労の鑑別法の健康診断への応用

慢性的な過労状態にある IT 関係の労働者における疲労を、唾液中 HHV-6、HHV-7 を用いた客観的疲労測定法と疲労の VAS、さらにうつ病の指標であるベックのうつ病スコア(BDI)によって評価した。

C. 研究結果

1. 唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法を利用した末梢由来疲労と中枢由来疲労の鑑別法の開発

ヘルペスウイルスの再活性化は血液中で検討されることが多かったが、この方法では免疫の低下が結果を大きく変化させる可能性が高い。また、CFS 患者では NK 細胞機能などの免疫機能が低下する場合もあることが報告されている。

このため、唾液中の HHV-6、HHV-7 による生理的疲労の測定方を用いて、CFS との判別を行うために、免疫機能の影響を避けることができる唾液腺からのウイルス再

活性化を検討した(図 1)。

CFS 患者と健常人の唾液中 HHV-6 量の比較 CFS 患者、運動疲労負荷、複合疲労負荷、健常人コントロールから採取した唾液中のウイルス DNA 量を Real-time PCR で定量した。この結果、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(図 2)。

腎不全患者の疲労と栄養食品による疲労回復を唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法で検討した。

この結果、腎不全による疲労の栄養成分による回復は、唾液中 HHV-7 のウイルス DNA コピー数を有意に減少させた。

この結果、唾液中 HHV-7 は、腎不全による末梢組織由来の疲労の客観的なバイオマーカーとなることが示唆された。

また、唾液中 HHV-6 においても同様の傾向が観察された。

これらの結果から、唾液中 HHV-6、HHV-7 による疲労測定法は、病的疲労よりもむしろ、生理的疲労と病的疲労の中で、末梢組織由来の疲労の客観的バイオマーカーとなると考えられた。

HHV-6、7の潜伏感染からの再活性化

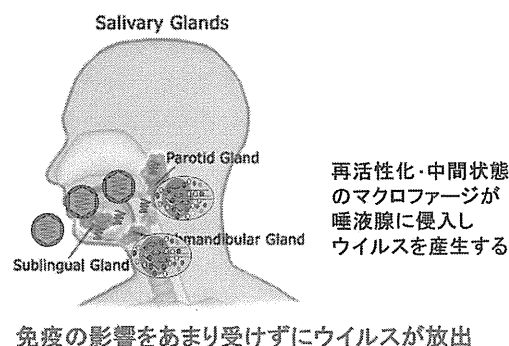


図 1: HHV-6、HHV-7 の再活性化と唾液中への放出

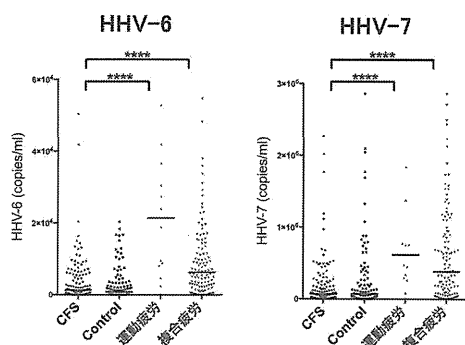


図2:唾液中HHV-6、HHV-7によるCFS、運動疲労、複合疲労の判別

CFS患者、運動疲労負荷、複合疲労負荷、健常人コントロールから採取した唾液中のウイルスDNA量をReal-time PCRで定量した。

2. ガン患者の疲労を対象とした唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法を利用した末梢由来疲労と中枢由来疲労の鑑別法の検討

抗ガン剤投与を受けているガン患者の疲労と補完医療成分(AHCC)による疲労回復を唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法で検討した。

この結果、ガンと抗ガン剤による疲労のAHCCによる回復は、唾液中HHV-6のウイルスDNAコピー数を有意に減少させた。

この結果、唾液中HHV-6は、ガンと抗ガン剤による末梢組織由来の疲労の客観的なバイオマーカーとなることが示唆された。

また、唾液中HHV-7においても同様の傾向が観察された。

これらの結果から、ガン患者における検討においても、唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法は、病的疲労よりもむしろ、生理的疲労と病的疲労の中で、末梢組織由来の疲労の客観的なバイオマーカーとなると考えられた。

3. 唾液中HHV-6、HHV-7による生理的疲労と病的疲労の鑑別法の健康診断への応用

唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測

定法の意義をさらに明らかにするために、慢性的な過労状態にあるIT関係の労働者における疲労を、唾液中HHV-6、HHV-7を用いた客観的な疲労測定法と疲労のVAS、さらにはうつ病の指標であるベックのうつ病スコア(BDI)によって評価した。

この結果、唾液中HHV-7による疲労測定法によって末梢組織由来の疲労が標準以下であると判定された人では、疲労のVASとうつ病スコアであるBDIが強く相関した。対照的に、唾液中HHV-7による疲労測定法によって末梢組織由来の疲労が標準より高いと判定された人では、疲労のVASとBDIの相関関係は見られなかった。

このことは、末梢組織由来の疲労のない人の疲労感、うつ症状の一つである中枢由来の疲労と同質のものであることを強く示唆していた。

また、生理的疲労が客観的に確認される人では、疲労感とうつ病症状には相関関係がないことも判った。

D. 考察

今回我々は、これまでに生理的疲労の客観的なバイオマーカーとして有用性を示してきた唾液中HHV-6、HHV-7が、生理的疲労と病的疲労の枠組みを超えて、末梢組織由来の疲労のバイオマーカーとなっていることを明らかにすることができた。

同時に、これまで病的疲労として一括りにされてきた、CFSの疲労と腎不全やガンなどの慢性疾患による疲労が、質的に全く違ったものであることを示すこともできた。唾液中のHHV-6、HHV-7による疲労測定法は、これらの違いを判別するのに有用であることも判り、患者の診断や疲労回復法の選定に重要な判断基準となることが示唆された。

E. 結論

病的疲労には、末梢組織由来のものと同様に中枢由来のものがあることを明らかにし、唾液中HHV-6、HHV-7を利用した疲労測定法がこれらの判別に有用であることを示した。

これらの知見は、患者の診断や疲労回復

法の選定に重要な判断基準となると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 2015 Mar 6;10(3):e0119578

2. Nagata T, Kobayashi N, Ishii J, Shinagawa S, Nakayama R, Shibata N, Kuerban B, Ohnuma T, Kondo K, Arai H, Yamada H, Nakayama K.

Association between DNA Methylation of the BDNF Promoter Region and Clinical Presentation in Alzheimer's Disease.

Dementia and geriatric cognitive disorders extra 2015;5(1): 64-73.

3. Ito T, Urushima H, Sakaue M, Yukawa S, Honda H, Hirai K, Igura T, Hayashi N, Maeda K, Kitagawa T, Kondo K.

Reduction of Adverse Effects by a Mushroom Product, Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in Patients With Advanced Cancer During Chemotherapy-The Significance of the Levels of HHV-6 DNA in Saliva as a Surrogate Biomarker During Chemotherapy.

Nutr Cancer. 2014 Apr;66(3):377-82

4. Nagata T, Kobayashi N, Shinagawa S, Yamada H, Kondo K, Nakayama K.

Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease.

Journal of neural transmission. 2014 121(4):433-41.

2. 学会発表

1. Oka N, Kobayashi N, Shimada K, Kondo K.

Molecular mechanism of depressive disorder caused by HHV-6 latent infection. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop 2014. Kobe. 2014 7.

2. Kobayashi N, Oka N, Shimada K, Kondo K.

Novel human herpesvirus 6 stress-related latent protein induces depression and suicide. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop 2014. Kobe. 2014 7.

3. Kazuya Shimada, Nobuyuki Kobayashi, Naomi Oka, Masayuki Osawa, Kazuhiro Kondo

Human Cytomegalovirus (HCMV) Latency-Associated Protein ORF152 Induces Calcium Signaling and Promotes Differentiation of Myeloid Progenitor Cells.

The 39th Annual International Herpesvirus Workshop 2014. Kobe. 2014 7.

4. 近藤一博. シンポジウム「ストレス・睡眠・疲労」 疲労のメカニズムの解明による疲労関連疾患の治療と予防、第10回日本疲労学会、大阪、2014年5月。

5. 岡直美、小林伸行、嶋田和也、倉恒弘彦、杉野友啓、梶本修身、近藤一博. 疲労によるヒトヘルペスウイルス再活性化の分子メカニズムの解明.第10回日本疲労学会、大阪、2014年5月。

6. 小林伸行、岡直美、嶋田和也、鈴木豪、徳野慎一、丹生谷正史、三谷圭司、小原健幸、山本哲生、向井保雄、清水邦夫、丸山徹、立花正一、妻鳥元太郎、倉恒弘彦、杉野友啓、梶本修身、渡辺恭良、近藤一博. 唾液中ヒトヘルペスウイルス量変化を利用した客観的疲労評価法による、生理的疲労と慢性疲労症候群との鑑別. 第10回日本疲労学会、大阪、2014年5月。

7. 小林伸行、嶋田和也、岡直美、玉井将人、

近藤一博. 疲労・ストレスによるヒトヘルペスウイルス 6 の再活性化機構の検討. 第 62 回日本ウイルス学会、横浜、2014 年 11 月.

8. 嶋田和也、小林伸行、岡直美、大澤正亨、近藤一博
ヒトサイトメガロウイルスの潜伏感染タンパク質 ORF152 が潜伏感染・再活性化に与える影響. 62 回日本ウイルス学会、横浜、2014 年 11 月.

9. 永崎栄次郎、林和美、鈴木一史、荒川泰弘、宇和川匡、柵山年和、小林直、小林伸行、近藤一博、相羽恵介. がん化学療法に誘発される疲労の解析. 日本臨床腫瘍学会、福岡、2014 年 7 月.

10. 青木亮、小林伸行、山寺亘、岩下正幸、近藤一博、伊藤洋、中山和彦. 客観的疲労評価測定による閉塞性睡眠時無呼吸症候群の重症度評価に関する検討. 日本睡眠学会第 39 回定期学術集会、徳島、2014 年 7 月.

H. 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。

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

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 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 センター長
分担研究者 稲葉 雅章 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学教授

研究要旨

分子イメージングの方法論を活用した脳分子動態解析と血液中のトランスクリプトーム解析から慢性疲労症候群の病因病態の解明を目指す研究を行う。慢性疲労症候群患者の脳内炎症に焦点を当て、PETを用いた分子イメージング研究を行い、脳の広範囲領域における炎症を発見し、かつ、線維筋痛症合併症例でこれらの脳部位における炎症の程度が強いことを明らかにした。

A. 研究目的

脳分子動態解析と体液中バイオマーカー解析により得られた客観的指標に基づき、慢性疲労症候群の病因病態を解明することが目的である。

B. 研究方法

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、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195 を用いて、慢性疲労症候群の脳内炎症像を探る。末梢血中の RNA を基にした cDNA 技術を用いて網羅的に遺伝子発現解析を行う。

（倫理面への配慮）

ヒト試験・臨床研究を行っている大阪市立大学の倫理委員会に申請し承認を得て、倫理に対して十分な配慮のもとに研究を行った。

C. 研究結果

PET 研究において、慢性疲労症候群患者の $[^{11}\text{C}]$ PK-11195 結合度は健常者に比し、視床、中脳、橋、海馬、扁桃体や帯状回で増加しており、脳の広範囲で炎症を確認した。かつ、線維筋痛症の診断基準も満たす合併症例では、自覚的疼痛の程度が高いだけでなく、視床、中脳、海馬、扁桃体および帯状回の炎症の程度が強いことを明らか

にした。

末梢血中のトランスクリプトーム解析は現在進めている。

D. 考察

慢性疲労症候群患者の中枢神経障害に脳内炎症が関連しているだけでなく、線維筋痛症合併症例では、脳の広範囲に亘り炎症が強く、特に疼痛制御に関わる帯状回、視床や中脳の炎症が重症度と密接に関連していると考えられる。

今後、脳内炎症の PET 診断により、機能的な身体症候群にみられる各種合併症を加味した病態理解がさらに進展し、客観的な指標に基づく診断法の確立や、新規治療法の開発につながることを期待できる。

E. 結論

慢性疲労症候群患者において脳内炎症が認められるだけでなく、線維筋痛症合併症例においてその炎症の程度が強いことを明らかにした。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, 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 study. J Nucl Med 55(6):945-950, 2014.

2. 学会発表

2-1. 中富康仁ら. 第 10 回日本疲労学会総会・学術集会, 大阪, 2014 年 5 月 30 日
(口頭発表)

2-2. Kuratsune H, Nakatomi Y, Mizuno K, Watanabe Y. Neuroinflammation in patients with CFS/ME: a positron emission tomography study with [¹¹C]PK(R)-11195. 11th IACFS/ME Research and Clinical Conference. Mar 20-23, 2014 (California, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

3. その他

いずれも該当なし。

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

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 180 例の DNA 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。

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、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 150 サンプルの収集が終了した。

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。

今後、本研究班において収集された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。

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する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 本研究における論文はなし
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

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
（副反応検討部会公開資料 2,463 例の解析から）

分担研究者 松本 美富士 東京医科大学医学総合研究所客員教授

研究要旨

線維筋痛症発症の一つの誘因としてワクチン接種の報告もある。わが国において、human papilloma virus (HPV)ワクチン接種後に副反応として慢性の疼痛や脱力、疲労感、認知症状など多彩な症状の出現することが報告されていることから、厚生労働省から公開されている HPV ワクチン接種後副反応症例を検討し、HPV ワクチン接種後の FM/CFS 疑い例発症の臨床的解析を行った。

国から公開されている HPV ワクチン副反応報告に 6 例が若年性線維筋痛症 (JFM)、1 例が若年性慢性疲労症候群 (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、JFM は 0.18 人、JCFS 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、JFM が 71/2,463 例 (3.1%)、JCFS 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。

今回の結果は、医療機関、製薬企業から国に報告された症例の解析であり、HPV ワクチン接種後の副反応として、JFM/JCFS の発症者・有病者数の把握には 340 万人接種者全員調査、いくつかの地域のコホート解析や case-control study が必須である。

A. 研究目的

これまでの疫学的検討から、線維筋痛症 (FM)発症誘因として様々なイベントが報告されている。そのなかで、アジュバント物質を含むワクチンも誘因となりえる報告が散見される。

一方、わが国において子宮頸がん対策の一環で、ワクチン接種緊急促進事業(2010)として公費による子宮頸がん予防ワクチン (human papilloma virus; HPV ワクチン)が定期接種となり、すでに約 340 万人の対象者に計 890 万回の HPV ワクチン接種がなされた。

しかし、ワクチン接種後に一部の接種者に副反応として慢性の疼痛や脱力、疲労感、認知症状など多彩な症状の出現することが報告されている。これらワクチン接種副反

応症例の中には、若年性線維筋痛 (JFM)の臨床診断がなされたものあり、また国への報告のあった約 2,463 例の副反応報告例から、小児 FM あるいは、FM と同一疾患とされている若年性慢性疲労症候群 (JCFS) が疑われる症例がみられる。

そこで、厚生労働省から公開されている HPV ワクチン接種後副反応症例を検討し、HPV ワクチン接種後の FM/CFS 疑い例発症の臨床的解析を行った。

B. 研究方法

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 については厚生労働省改定基準(2007 年)を参考に、して、それぞれ FM/CFS 臨床診断例とした。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省の個人が特定できる情報を含まない公開資料の解析であり、直接副反応発症者とは直接関わることのない調査対象施設の倫理委員会による承認を受け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

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。

D. 考察

FM の病因・病態は不明であるが、これまでのさまざまな疫学調査、あるいは症例報告からワクチン接種が引き金となって FM を発症する可能性も誘因の一つとして推測されている。わが国では、HPV ワクチンが子宮頸がん予防の公衆衛生的観点から、

国の定期接種のワクチンに組み入れられ、公費により思春期の少女：約 340 万人に定期接種された。ワクチン接種に際して、ある一定の頻度で副反応の発生することが知られているが、HPV ワクチンでも同様であった。しかしながら、他のワクチンに比して接種後に疼痛を中心とした様々な副反応の発生が報告されるようになった。報告例に記載されている副反応の症状・徴候をみると、FM あるいは CFS を発症していることを疑わせる症例が散見された。ワクチン接種後の FM/CFS の発症例は原因不明の両疾患の病因・病態を考える上で、まさに experiment of nature 的な症例である。

そこで、厚生労働省のホームページ上に公開されている HPV ワクチン接種後副反応発症例について網羅的な解析が必要と考え、報告されている副反応について個別的に検討を行い、発症頻度を推計することとした。

その結果、副反応として直接 FM/CFS の臨床診断された症例以外に、FM/CFS を発症していると診断すべき症例が少なからずあることが明らかとなった。その頻度は過去のわが国における FM/CFS の有病率と比較したところ、接種者数約 340 万人の集団における FM/CFS の有病率は、いずれも明らかに低い数値でしかなかった。これは FM/CFS のすべてが HPV ワクチン接種によって発症するとした場合の推計値であり、両疾患とも multifactorial な状況で発症・誘発されるものであることから、HPV ワクチンの関与のウェイトを示した頻度と理解した方がよいかもしれない。さらに、厚生労働省ホームページで公開された資料は、予防接種法の規定に基づき、医療機関と製造機関が把握できている症例の副反応報告であり、また国の基準によりワクチン接種後 30 日以内に出現したものをワクチン接種副反応とすることから、遅発性の副反応報告が含まれていない可能性が高いことなどを考慮して今回の推計値を理解する必要がある。

HPV ワクチン接種後の副反応と FM/CFS との関連について疫学的に推計するためには、HPV ワクチン接種者：340 万人の全例調査、いくつかの地域のコホート踏査や case-control study による検討が必

須であることは当然であり、今回の調査の限界を示していると言えよう。

E. 結論

HPV ワクチン接種後の副反応として、慢性疼痛、疲労・脱力感、認知症状などの多彩な臨床徴候の出現することが報告されており、これら一部は J-FM/J-CFS の発症例の存在を示唆する。そこで、国へ報告され、公開されている HPV ワクチン接種後副反応症例 2,643 例を解析した。JFM が 71/2,463 例 (3.1%)、JCFS が 24/2,463 例 (0.96%) の存在が強く疑われた。しかしながら、これら有病者数は一般人口での自然発症 FM/CFS の有病率より、はるかに低い値であった。今後、全例調査、コホート調査あるいは case-control study による解析が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y: Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human palliomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS). Int J Rheum Dis 2014; 17(suppl.2):29.

2) 松本美富士: 慢性疲労症候群、線維筋痛症. 今日の治療指針 2015、福井次矢・高木誠・小室一成編、医学書院、東京、436-437、2015.

3) Nakamura I, 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; 66(7): 1093-1101.

4) 岡寛、小山洋子、中村満行、松本美富士、他: 線維筋痛症の痛みの定量化. 臨床リウマチ 2014; 26(1):45-50.

2. 学会発表

1) 松本美富士、岡寛、中島利博、行岡正雄、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一: 多施設による本邦線維筋痛症の慢性疲労症候群合併および臨床的特徴の検討. 第 10 回日本疲労

学会総会学術集会、2014.6、大阪

2) 松本美富士: 本邦における線維筋痛症研究の進歩. 第 10 回日本疲労学会総会学術集会、2014.6、大阪

3) 松本美富士、岡寛、西岡久寿樹: 線維筋痛症 ACR2010 診断予備基準および 2011 改定基準による疾患概念の自験例による検討. 第 59 回日本リウマチ学会総会学術集会、2014.4、東京

4) 松本美富士: 教育講演 2 わが国における線維筋痛症ガイドラインの現況について. 日本線維筋痛症学会第 6 回学術集会、2014.9、長野

5) 松本美富士: シンポジウム 4 HANS 症候群の分類予備基準(2014). 日本線維筋痛症学会第 6 回学術集会、2014.9、長野

6) 松本美富士、植田弘師: 経過中アルツハイマー病を併発し、ドネペジル、リバスチグミン投与によって寛解した線維筋痛症の 1 例. 日本線維筋痛症学会第 6 回学術集会、2014.9、長野

H. 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

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

分担主任研究者 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
分担研究者 佐藤 元紀 名古屋大学医学部附属病院総合診療科助教
分担研究協力者 胡 曉晨 漢方医学専門医、名古屋大学外国人研究員
分担研究協力者 田中 愛 臨床心理士、大学院修了者
分担研究協力者 藤江 里衣子 臨床心理士 寄付講座助教
分担研究協力者 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

本研究は、治療法が確立していない慢性疲労症候群（CFS）の患者に対しての集学的治療の効果を評価するための症例集積研究である。

研究方法：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（一般的心理療法士認知行動療法）を追加的に実施した。

検討結果：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。

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、感染、身体的・精神的ストレスを契機にした自律神経失調の状態、病悩期間は年余に渡り、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’（多くは紹介患者）の中の約40%がCFSであった。

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きたが、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、追加的な治療として心理療法を併用してきた。

本年度は、さらに対象症例数を増やすとともに、漢方治療および心理療法の治療効果についてより詳細に分析した。

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.器質的疾患を除外のための検査を実施。

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（近藤三男）。

4.1-3.より慢性疲労を訴える患者を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。

5.漢方薬を中心にした内科的治療を最低6か月間実施（漢方診療専門医：胡 曉晨、伴信太郎、佐藤元紀）。

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（臨床心理士：藤江里衣子、田中 愛）。

C. 研究結果

平成14年2月から平成26年11月の期間に当科を受診した慢性疲労を訴える患者193名のうち、CFSと診断された者（1群）は47名、CFS+精神疾患（2群）は27名、精神疾患（3群）は70名、器質疾患（4群）は16名、診断保留（5群）は33名であった。

①漢方治療の効果

漢方治療に関しては、以下の検討を行った。

【方法】 今回の検討は1群と2群のうち、漢方治療を行った患者63名を対象として、随伴症状の出現頻度および処方方剤の頻度を調査した。又、WHO-QOL26健康調査票（QOL26）を治療の前後で行い治療効果の判定を行った。

【結果】 1) 疲労以外の主な随伴症状：記憶力・集中力低下 24名（38%）；咽頭痛 33名（52%）；リンパ節圧痛・腫れ 33名（52%）；筋痛 22名（35%）；関節痛 33名（52%）；頭痛 33名（52%）；睡眠障害 40名（64%）；精神症状 33名（52%）；微熱 28名（44%）；皮膚疾患 15名（24%）；眩暈・浮遊感 8名（13%）；気圧低下で悪化

10名（16%）；排便異常 10名（16%）；冷え・火照り 20名（32%）。

2) 初診時に処方された方剤：頻度の高い順に、加味帰脾湯、柴胡桂枝湯、補中益気湯、桂枝加朮附湯、加味逍遙散、防風通聖散であった。

3) QOL26スコア：治療後の総合QOL値は治療前より有意に改善していた。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、治療後のスコアは治療前より有意に改善した。

【結論】 CFS患者の随伴症状によって、治療のポイントの「証」は異なる。「証」に従った漢方治療によって、有意な改善効果を認めた。

②心理療法の効果

「CFSのための心理的サポート」に関しては、以下の検討を行った。

【方法】 今回の検討は、治療導入前、質問紙に回答した26名を対象にした。患者には、SF36(QOL)、POMS（情緒状態）、簡易版疾患認識尺度に解答してもらった。そして、SF36の8下位尺度を従属変数、簡易版疾患認識尺度のうち病気への統制感を測定する1項目、POMSの6下位尺度（あるいはTotal Mood Disturbance(以下TMD))を独立変数とする重回帰分析を行った。さらにこれらの尺度間の相関係数も算出した。

【結果】 相関係数(r)・標準偏回帰係数(β)共に有意(p<.05以下)であった結果のみ述べる。「心の健康」に対して、抑うつ(r=-.87; β=-.61)、Total Mood Disturbance(以下TMD)(r=-.81, β=-.81)。また「活力」において、疲労(r=-.68, β=-.68)、TMD(r=-.55, β=-.56)。さらに「日常役割機能(精神)」ではTMD(r=-.63, β=-.60)。また「体の痛み」についてTMD(r=-.52, β=-.54)。

【結論】

今回の結果から、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。