

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、今回の症例を増やした集計では、その病態はCFS（精神疾患の合併を含む）が約39%、精神疾患が約36%、身体疾患が約8%で、残り17%は病態が特定困難で経過観察が必要と分類された。

治療戦略としては、今回の研究を踏まえて、下記の点が重要である。

- 1) まず病態分類を確実に言い、精神疾患（36%）や身体疾患（8%）をそれぞれに適した治療の軌道に乗せる。
- 2) CFS患者さんに対しては、漢方治療は有用であるが、随伴症状によって治療のポイントとなる「証」は異なるので、「証」に従った治療を行う必要がある。これまでの研究では、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ている。
- 3) 心理療法は、日本の今日の診療体系では実施には困難を伴うが、CFS患者は怒り、不安、混乱など様々な感情の動きを経験しており、このような情緒面のサポートは重要である。今回の分析から、中でも‘抑うつ’の低減が「心の健康」の向上につながることを示唆された。ただ、積極的に「活力」を向上させるには、疲労自体の軽減が必要なようである。さらに抑うつや疲労が低減することはTotal Mood Disturbanceの減少にもつながるが、それは心理的要因や痛みによる生活上の制約を直接的に低減させることも示唆された。

E. 結論

名古屋大学医学部附属病院総合診療科では、CFS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‘心理療法（一般的心理療法＋認知行動療法）’を組み合わせた治療戦略を検討してきた。確立された治療法が無い現状と、限られた医療専門職のマンパワーを考えると、「証に応じた漢方治療→（効果が不十分な場合）抑うつの軽減をターゲットとした心理療法」の治療戦略が有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 藤江里衣子、田中 愛、胡曉晨、佐藤元紀、伴信太郎：慢性疲労症候群への認知行動療法導入タイミング—2つの事例の比較—。第74回日本心身医学会中部地方会、2014年11月22日

2) 胡 曉晨、佐藤 元紀、藤江 里衣子、佐藤寿一、伴 信太郎：CFS患者に対する漢方治療の有効性に関する検討（第3報）。第11回日本疲労学会。2015年5月、山口（発表予定）。

3) 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—QOL向上要因の検討—。第11回日本疲労学会。2015年5月、山口（発表予定）。

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。

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

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

研究分担者 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

研究要旨

筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群（ME/CFS）は、重度の身体的・精神的疲労を引き起こし、患者の日常生活や社会生活を長期にわたり破壊する深刻な疾患であり、有効な治療法が確立していない現状においては、社会福祉支援体制の環境整備が急務である。平成 24 年 6 月に成立した障害者総合支援法では、制度の谷間のない支援を提供する観点から、障害者の定義に「難病等（治療方法が確立していない疾病その他の特殊の疾病であって政令で定めるものによる障害の程度が厚生労働大臣が定める程度である者）」が追加された。深刻は ADL 低下により悲惨な生活を強いられている本疾患はその対象となる可能性が高いが、その為に必要となる客観的な指標を取り入れた診断基準が本疾患は存在せず、障害者総合支援法の対象となっていないのが現状である。そのため本研究班では、病態研究を進展させ、客観的な指標を取り入れた診断基準の作成に取り組んでいる。その診断基準を確立するためには、類縁疾患も取り入れた患者集団における検証が求められ、その全国的な実施に向け、本研究では関東地域での ME/CFS と類縁疾患の患者コホート形成を行い、その患者像を解析した。その結果、症例が少数であったため、解釈には注意を要するが、ME/CFS 患者には循環器系の症状を呈するものが多く認められ、診断基準の客観的指標として有用な可能性が示唆された。本研究班をもとに、診断基準が確立されれば、障害者支援法の対象疾患となるだけでなく、本疾患を診療可能な施設が増え、全国に潜在する患者にとって福音となることが期待される。

A. 研究目的

筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群（ME/CFS）は、重度の身体的・精神的疲労を引き起こし、患者の日常生活や社会生活を長期にわたり破壊する深刻な疾患であり、有効な治療法が確立していない現状においては、社会福祉支援体制の環境整備が急務である。

平成 24 年 6 月に成立した障害者総合支援法では、制度の谷間のない支援を提供する観点から、障害者の定義に「難病等（治療方法が確立していない疾病その他の特殊の疾病であって政令で定めるものによる障害の程度が厚生労働大臣が定める程度である者）」が追加された。病気の進行により深刻な ADL の低下を来す本疾患は「難病等」として支援の対象となる可能性が高いが、その為に必要となる客観的な指標を取り入

れた診断基準が本疾患は存在せず、現時点で障害者総合支援法の対象となっておらず、患者は困窮している。

そのため本研究班では、病態研究を進展させ、客観的な指標を取り入れた診断基準の作成に取り組んでいる。その診断基準を確立するためには、類縁疾患も取り入れた患者集団における検証が求められ、その全国的な実施に向け、本研究では関東地域での ME/CFS と類縁疾患の患者コホート形成を行い、その患者像を解析する。

B. 研究方法

ME/CFS の類縁疾患である線維筋痛症患者が多数来院する診療所において、医療スタッフに ME/CFS の教育研修を実施し、ME/CFS 患者の診療体制を構築した。その上で、ME/CFS 患者の診療を受け入れ、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。

(倫理面への配慮)

本研究では、ヘルシンキ宣言に基づき、個人情報個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシーの保護に努めた。

C. 研究結果

関東地域の一施設に、この 1 年で、33 例の ME/CFS 患者が受診した。性別は男性 9 例、女性 24 例。年齢は 24 歳から 68 歳 (平均 42 歳) であった。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、本邦、米国 CDC、カナダなどの様々な診断基準に該当する症状を表にまとめた (表 1)。

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わかった。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。

D. 考察

ME/CFS の診療は、経験のない医療機関ではスタッフの理解が必要不可欠であるが、診療所でその教育を実施することにより、不十分な部分は大いに残るが、対応が可能であることが示された。まだ経験が浅いために問題点や改善点の把握までは至っていないが、今後はそれらを明らかにしていくことが求められる。

また、少数例での検討であるためその解釈には注意が必要であるが循環器系の自律神経症状を合併している症例が多いことは注目に値する (表 1)。客観的な診断指標が求められている状況において、これまでの診断基準で診断されている患者を出来るだけ多く含む様な指標が最も好ましいと考えられるが、その意味でも、この観察結果は重要な示唆を与えるものであろう。さらに、循環器系の自律神経症状は、国際的なカナ

ダの基準にも採用されており、診断基準の国際的な同意を得やすい可能性が高いと考えられる。

E. 結論

今回は関東での限定された地域での患者を検討し、診断基準の客観的指標となりうる症状やデータの検討、また希少難病の診療体制確立の可能性について検討した。

その中で、循環器系の自律神経症状は合併率が高く、また国際的な診断基準にも採用されていることから、それを反映する客観的指標の開発は一つの方向性である可能性が示唆された。

本研究をもとに、より客観的な診断指標が確立することで、今後診療可能な施設が拡大することが期待され、すでに診断されている患者のみならず、全国に潜在する患者にとっても福音となることが期待される。

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

表 1: ME/CFS 患者における症状の分布

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9
主要症状									
慢性疲労の原因が不明	○	○	○	○	○	○	○	○	○
6ヶ月以上持続	○	○	○	○	○	○	○	○	○
急激に発症	×	×	○	×	—	×	○	×	×
休養で回復しない	○	○	○	○	○	○	○	○	○
仕事等のせいではない	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ADLが50%以下あるいは月に数日は仕事不可能	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状・他覚症状									
労作後疲労感	○	○	○	○	○	○	○	○	○
筋肉痛	○	○	×	○	○	○	○	×	×
多発性関節痛（腫脹なし）	×	—	×	×	○	×	○	×	×
移動性関節痛	○	○	○	×	○	○	×	×	×
頭痛（新たな）	○	○	○	○	○	○	×	○	×
睡眠障害	○	○	○	○	○	○	○	○	○
微熱	×	—	×	×	○	○	○	○	○
筋力低下	○	—	○	—	○	×	○	○	×
精神神経症状									
羞明	○	○	×	×	×	○	○	×	×
一過性暗点	×	×	×	×	×	×	×	×	×
健忘	○	○	○	○	×	○	○	○	×
思考力低下・集中力低下	○	○	○	○	○	○	○	○	○
注意力の低下	○	○	○	○	○	○	○	○	○
抑うつ	○	×	—	×	×	×	○	×	×
免疫症状									
頸部リンパ節腫脹	○	×	×	×	×	×	×	×	×
咽頭痛	×	○	○	○	×	○	○	○	○
化学物質過敏症	×	×	○	×	×	○	○	×	×
物理的刺激に対する過敏症	○	○	○	×	○	○	×	×	×
自律神経症状									
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	○	○	○	×	×	○	×	○	○
消化器系：過敏性腸症候群	○	○	×	○	○	×	○	○	×
泌尿器系：頻尿、膀胱機能不全	×	×	○	○	×	○	○	○	×
精神内分泌症状									
低体温	×	○	×	×	—	×	×	×	×
発汗減少	×	○	○	○	×	×	×	○	×
繰り返す四肢の冷感と熱感	×	○	×	○	×	○	×	×	○
ストレスによる症状の悪化	○	○	○	○	○	○	○	×	○

○：該当する、×：該当しない、—：不明

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

血液透析患者の疲労度を規定する因子の検討

研究分担者 稲葉 雅章 公立大学法人大阪市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

血液透析患者の疲労度は心血管イベント発症の予知因子となるが、血液透析患者の疲労度を規定する因子について検討した報告はない。そこで、595人の血液透析患者を対象に、独自に開発した質問紙で疲労スコアを算出し、疲労度に影響を与える因子について検討した。結果、血液透析患者では、貧血が進行するほど疲労度が高くなる傾向を認め、特にエリスロポエチン抵抗性が強くなるほど疲労度が上昇することが確認された。

A. 研究目的

我々は、心血管イベントの高リスク群である血液透析患者において、加齢、糖尿病、心血管疾患既往などの既知の危険因子と独立して、疲労度が心血管イベントの予知因子となることを報告しているが、疲労度を規定する因子について詳細に検討した報告はない。本研究では、血液透析患者の疲労度に影響を与える因子について検討した。

B. 研究方法

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、各臨床パラメータとの関連について検討した。疲労スコアは40点満点で、慢性疲労症候群患者では28.9点、健常者では6.3点であったとの報告がある。

C. 研究結果

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。

D. 考察

透析患者では、貧血は死亡リスク因子の一つとして挙げられている。またEPO使用量が多く目標Ht値に未到達であると死亡リスクが上昇することも報告されている。

本研究において、貧血とERIが血液透析患者の疲労度につよく影響していることがわかった。貧血とERIは疲労の増強を介して死亡リスクの上昇に寄与している可能性が考えられる。

E. 結論

血液透析患者では、貧血が進行するほど疲労度が高く、特にエリスロポエチンの効果が得られにくい患者ほど疲労度がつよい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

Yamasaki A, Yoda K, Koyama H, Yamada S, Tabata T, Okuno S, Okada S, Inaba M. Association of erythropoietin resistance, but not hemoglobin levels, with fatigue in hemodialysis patients. under submission

2.学会発表

山崎彰代、与田紘一郎、奥野仙二、田畑勉、岡田茂樹、小山英則、稲葉雅章. EPO抵抗性はHD患者の慢性疲労に関連する. 第88回日本内分泌学会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

疲労感と心理状態との関連について

前研究分担者 久保 千春 前国際医療福祉大学副学長 現九州大学 総長
現研究分担者 吉原 一文 九州大学病院心療内科 助教授

研究要旨

慢性疲労状態では、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、治療によって疲労が改善する場合には疲労の改善に伴って抑うつや不安や怒りなどのネガティブな心理状態も軽減することが多い。過去の報告より健常者において疲労とネガティブな心理状態との間に密接な関連があることが示唆される。

しかし、健常者における「疲労」と「抑うつ」、「混乱」、「活気」との関連は明らかではない。そこで、本研究では、健常者における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）やポジティブな心理状態（活気）との関連を調査した。

健常人 30 人を対象として疲労や心理状態の自己記入式質問紙である日本語版 POMS (Profile of Mood States) を施行し、その下位尺度である「疲労」、「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」および「活気」の程度を測定した。疲労のスコアと心理状態（緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、活気、混乱）のスコアとの関連は、それぞれ独立に検討した単相関を Spearman の順位相関係数を用いて解析した。 $p < 0.01$ (Bonferroni 補正) を有意水準とした。

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

健常者の疲労感に「不安・緊張」、「怒り・敵意」だけでなく、「抑うつ」、「混乱」、「活気」が関係していることが示されたことは、今後の慢性疲労患者の病態を検討する上で重要である。今後は、慢性疲労を訴える患者に対して、疲労に関連すると推察される「抑うつ」や「混乱」を含むネガティブな心理的要因や「活気」などのポジティブな心理的要因を含めて病態を評価していくことが求められる。

A. 研究目的

ストレスの蓄積による慢性疲労や抑うつは大きな社会損失となっている。慢性疲労状態では、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、治療によって疲労が改善する場合には疲労の改善に伴って抑うつや不安や怒りなどのネガティブな心理状態も軽減することが多い。以前、私たちは、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」が改善することおよび疲労の改善の程度が大きい程、「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」といったネガティブな心理状態の改善の程度が大きいことを報告した⁽¹⁾。また、大西らは疲労や心理状態（緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、活気、混乱）の評価の指標として POMS (Profile of Mood States) 短縮版を用いて健常者の疲労と心理状態を調べた結果、「疲労」とポジティブな心理状

態である「活気」との間には明らかな関連は認められなかったことを報告し、「活気」のスコアが正常値であった群では「疲労」と「抑うつ」、「混乱」との間には明らかな関連は認められなかったが、「活気」のスコアが低い群では「疲労」とネガティブな心理状態である「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」、「混乱」との間に正の相関関係が認められたことを報告している²⁾。これらの過去の報告より、健常者において「疲労」と「緊張・不安」、「怒り・敵意」との間に密接な関連があることが示唆される。しかし、健常者における「疲労」と「抑うつ」、「混乱」、「活気」との関連は明らかではない。そこで、本研究では、POMSを用いて健常者における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）やポジティブな心理状態（活気）との関連を調査した。

B. 研究方法

【対象】

20～29歳の健常者の被験者を募集し、30人の健常者を対象とした。

【自己記入式質問紙】

疲労や心理状態の自己記入式質問紙である日本語版POMS (Profile of Mood States) を被験者に記入してもらった。POMSは、0から4の5段階で回答する5件法である。POMSの質問項目は全部で65項目あり、「緊張・不安」、「抑うつ」、「怒り・敵意」、「活気」、「疲労」、「混乱」の6つの下位尺度に分類される。

【統計解析】

疲労のスコアと心理状態（緊張・不安、抑うつ、怒り・敵意、活気、混乱）のスコアとの関連は、それぞれ独立に検討した単相関をSpearmanの順位相関係数を用いて解析した。 $p < 0.05/5 = 0.01$ (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、倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

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）との相関

を調べた結果を図1～4に示す。

「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 ($rs = 0.700, p < 0.001$) が認められ (図1)、「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 $rs = 0.657, p < 0.001$ 、 $rs = 0.542, p < 0.005$ 、 $rs = 0.582, p < 0.001$) が認められた (図2～4)。

一方、疲労とポジティブな心理状態（活気）との相関を調べた結果を図5に示す。「疲労」のスコアと「活気」のスコアとの関連については有意な負の相関 ($rs = -0.558, p < 0.005$) が認められた。

D. 考察

本研究では、健常者において「疲労」と「抑うつ」、「混乱」との正の相関および「疲労」と「活気」との負の相関が明らかとなった。これらの結果より、健常者において疲労感は「抑うつ」や「混乱」を含むネガティブな心理状態や「活気」などのポジティブな心理状態と関連することが示唆された。

今回の結果において「疲労」のスコアと「緊張・不安」、「怒り・敵意」のスコアとの関連について有意な正の相関が認められたことは過去の報告と同様の結果であり、疲労と不安や怒りとの関連が再確認できた。

過去の報告では、健常者において「疲労」と「抑うつ」、「混乱」、「活気」との間に有意な関連が認められていなかったが²⁾、今回の調査では「疲労」と「抑うつ」、「混乱」との間に正の相関が認められ、「疲労」と「活気」との間に負の相関が認められた。「疲労」と「抑うつ」、「混乱」、「活気」に関する過去の報告は今回の結果と違って、被験者数が少なかったり、POMSが短縮版であったりしたために有意差が認められなかった可能性が考えられた。

また、がん患者に用いられる疲労評価スケール (Fatigue Symptom Inventory) のシステムティックレビューでは、疲労評価スケールは「抑うつ」との正の相関があり「活気」と負の相関があることが報告されているため³⁾、今回の結果を含めて考えると、がん患者だけでなく健常者においても「疲労」と「抑うつ」やポジティブな心理

状態である「活気」との関連が深いことが示唆された。

「心と体との間に密接な関係があること」や「心理状態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心理状態に影響を及ぼしたりすること」は、心身相関と呼ばれる。身体疾患の発症や経過にこの心身相関のメカニズムを介した心理社会的要因が強く関係する病態は心身症と診断される。この心身症の代表的疾患である機能性ディスぺプシアの患者の症状に関して、抑うつやネガティブな心理状態が疲労などの身体症状に影響を及ぼし、逆に疲労などの身体症状が抑うつやネガティブな心理状態に影響を及ぼすことが報告されている⁴⁾。

これらの過去の報告および今回の研究結果より、心身症と同様に健常者においても疲労に関する心身相関が認められることが示唆された。

健常者の疲労感に「不安・緊張」、「怒り・敵意」だけでなく、「抑うつ」、「混乱」、「活気」が関係していることが示されたことは、今後の慢性疲労患者の病態を検討する上で重要である。

今後は、慢性疲労を訴える患者に対して、疲労に関連すると推察される「抑うつ」や「混乱」を含むネガティブな心理的要因や「活気」などのポジティブな心理的要因を含めて病態を評価していくことが求められる。

E. 結論

健常者における「疲労」は「不安・緊張」や「怒り・敵意」だけでなく、「抑うつ」や「混乱」や「活気」との相関が認められた。

これらの結果より、健常者において疲労感には「抑うつ」や「混乱」を含むネガティブな心理状態や「活気」などのポジティブな心理状態と密接な関連があることが示唆された。

【参考文献】

1) 久保千春、吉原一文. 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). 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. 2015.

2) 大西夏子、田中美里、福島亜梨花ほか. 色温度環境が注意の持続に及ぼす影響-実験前の心理状態の影響の検討-. The 28th Annual Conference of the Japanese Society for Artificial Intelligence. 2014.

3) Donovan KA, Jacobsen PB. The Fatigue Symptom Inventory: a systematic review of its psychometric properties. Support Care Cancer. 2010 Feb;19(2):169-85.

4) 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) Kawamichi H, Yoshihara K, Sasaki AT, et al. Perceiving active listening activates the reward system and improves the impression of relevant experiences. Soc Neurosci. 2015; 10: 16-26. 2013.

2. 学会発表

1) 宮田 典幸、岡 孝和、古川 智一、吉原一文、須藤 信行. 当科CFS治療プログラムによって良好な経過を得た慢性疲労症候群の一例. 第54回日本心身医学会九州地方会 2015年1月. 福岡.

2) 吉原一文. シンポジウム「機能性身体症候群と心身相関」心身症と機能性身体症候群. 第19回日本心療内科学会学術大会 2014年11月. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

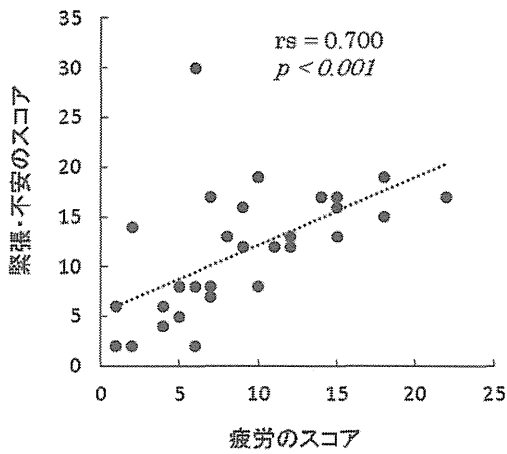


図 1.
疲労のスコアと緊張・不安のスコアとの関連

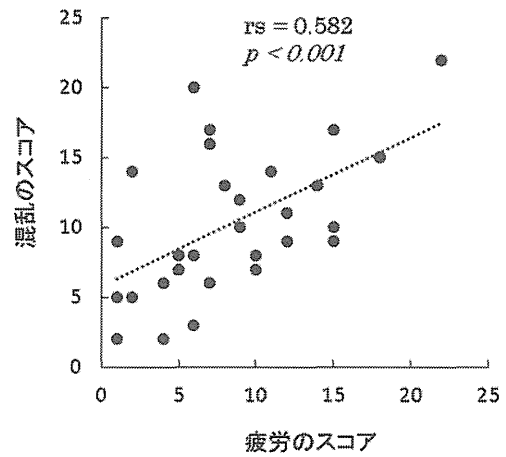


図 4.
疲労のスコアと混乱のスコアとの関連

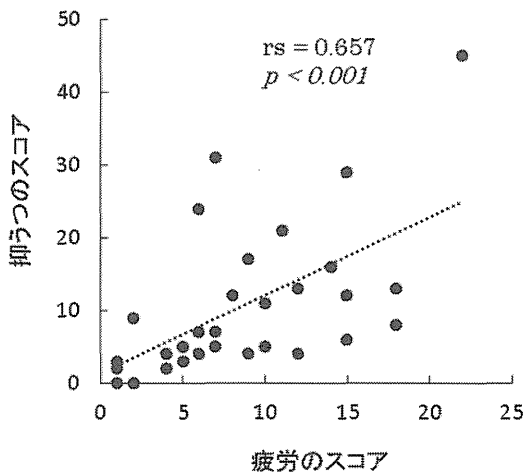


図 2.
疲労のスコアと抑うつのスコアとの関連

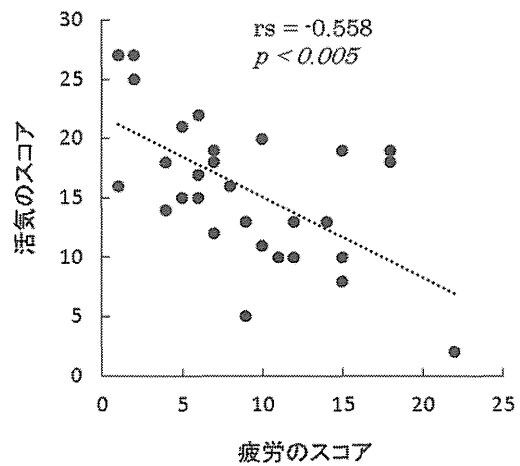


図 5.
疲労のスコアと活気のスコアとの関連

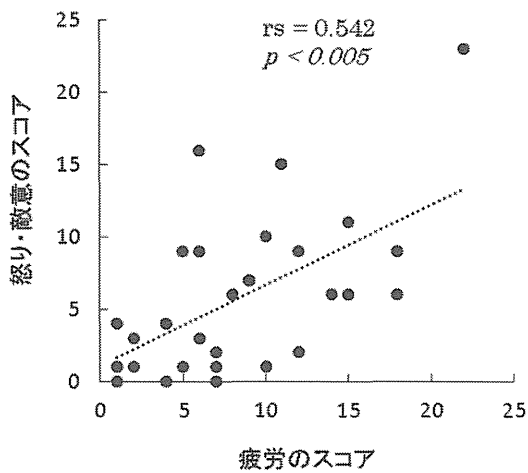


図 3.
疲労のスコアと怒り・敵意のスコアとの関連

小児慢性疲労症候群患者の診療、病因・病態の解明

研究分担者 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医長

研究要旨

本邦における小児慢性疲労症候群発症には睡眠不足の蓄積が関係しており、時計遺伝子の発現を端緒として内分泌、エネルギー代謝、高次脳機能などの機能不全が生じ、慢性疲労病態に陥っていることが明らかにされてきた。成人の慢性疲労症候群と同様、治療には困難が伴う。特に様々な面での発達成長のマイルストーンがある小児思春期に慢性疲労症候群に罹患することに伴う損失は計り知れない。本研究では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がるため、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。今後、このアルゴリズムに基づき、予防活動に十分有効であるか、介入試験を行う予定である。

A. 研究目的

小児慢性疲労症候群は成人の慢性疲労症候群と同様、原因不明であり、十分な休養をとっても遷延する、日常生活に著しい支障が生じるほど強度の慢性的な疲労状態が継続する病態をさす。成人の慢性疲労症候群は脳神経系、内分泌系、免疫系の機能バランスが崩れることで生じている症候であると考えられている¹⁾。脳神経系の機能変調として認知機能・情動・記憶の問題が報告されている。また、自律神経失調症状が高頻度でみられ、特に起立性調節障害が併存することも報告されている²⁾。内分泌系の問題としては HPA axis 関連の異常が報告されている³⁾。免疫系の問題も、ウイルス感染、マイコプラズマ感染、リケッチア感染などに続発して発症していることや、サイトカインの異常が関係していることなどが報告されている⁴⁾。

小児慢性疲労症候群でも同様の問題が観察されている。本邦における小児慢性疲労症候群患者では、認知機能の問題として仮名拾い試験のパフォーマンス低下がみられることを示してきた⁵⁾。

また自律神経機能において全体の揺らぎが低下しており、特に副交感神経機能低下

が強く観察されるために相対的交感神経優位状態になっていることが示されている⁶⁾。内分泌の問題としてはコルチゾールおよびメラトニンの分泌相後退がみられることを示してきた⁷⁾。

さらに代謝系の問題として、経口糖負荷試験で血糖値の降下が遅くなる、あるいは血糖値の上昇が二峰性でみられる現象を報告している⁸⁾。免疫系では TGF- β 1 の産生低下と mRNA 発現減少がみられることを報告している⁹⁾。

さらに生体リズムという観点では、時計遺伝子の一つである hPer2 発現の位相が後退していることが示され、治療に反応する群では位相が前進し健常群との有意差がなくなるのに対し、治療無効群では位相が変わらないことも分かってきた¹⁰⁾。SPECT、XeCT によって脳血流を検討した結果、小児慢性疲労症候群患者では健常児と比較して前頭葉・側頭葉・視床の血流低下、基底核の血流上昇を認めた。

さらに、集中力低下の程度に応じて視床の血流低下が強くなることと、疲労の程度に応じて基底核血流が上昇していることも示された¹¹⁾。脳の代謝を MR スペクトロスコピーで検討すると、小児慢性疲労症候群

患者において前頭葉におけるコリン蓄積が認められた¹²⁾。疲労病態においてコリンが蓄積する原因については、睡眠不足によって誘導される脱共役蛋白が糖代謝障害を誘発、その後アセチル CoA 産生が低下し、アセチル CoA+コリン→アセチルコリンの反応が進まずコリンの蓄積を来しているのではないかと考察している。

これらの知見から、小児慢性疲労症候群の病態は、睡眠不足が蓄積することで時計遺伝子の発現に異常を来し、内分泌、エネルギー代謝、自律神経機能、認知等脳高次機能の問題が生じることによって発現すると考えることが出来る¹³⁾。

小児慢性疲労症候群は成人の慢性疲労症候群と同じく、脳神経系、内分泌系、免疫系の変調に基づくものであるが、発達という小児期特有の問題が関わるために成人とは異なるアプローチが必要となる。特にどんな治療よりも疲労回復に本質的な睡眠のシステムが小児期に破綻することで、疲労病態が長期間にわたって遷延することが問題となる。そのために、治療戦略としても睡眠覚醒リズムの回復が重要になる。

自分の意志だけで生活リズムを構築することが出来ない小児期においては、家族の病態理解と支援を得ることも大きな課題であるが、医師だけでその役割を担うことは難しく、看護、臨床心理といったコメディカルとの連携にとどまらず、教育機関との連携も重要になってくる。特に、広汎性発達障害の傾向がある例では同級生の誤解が生じやすい。周囲が無理解の状態では同級生という存在は本人にとってストレス源であるが、本人の特性を理解し、助け合える関係となった場合、両親や教師よりも本人の力をのばしてくれる存在となる。周囲の大人にとっては、そのような学級運営が出来るように本人と同級生の方向付けをしていくことが最大の課題になると考えている。このようにひとたび小児慢性疲労症候群を発症するとその治療には困難を極め、治療開始1年後でパフォーマンスステータスが3以下に改善し学校生活に戻れたものは60%強に留まるという現状がある。

このことから予防活動が最も重要になると考え、当センターの三池は2007年から福井県若狭町において小学生への睡眠教育を

地域を挙げて実施し、5年目には中学校での不登校発生を0に抑制するに至った介入試験結果を得た。この介入試験では、主任研究者である三池がそれまでの臨床経験に基づき2週間の睡眠ログをすべて目視でリスク判定を行って実施された。この介入試験の効果は明らかであるが、これ以上の規模で実施するためには目視でのリスク判定では不可能である。

本研究では、予防活動を拡大する準備として、2週間の睡眠ログから睡眠状態にリスクがあるかについての専門医の判断を再現できるアルゴリズムを作成できるか検討を行いたい。

B. 研究方法

対象： 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。

(倫理面への配慮)

本研究の実施主体は教育機関であり、当センターはデータ解析のみを受託している。実施に際し、兵庫県立リハビリテーション中央病院倫理委員会の承認を得た。本研究の趣旨、データの扱いについて、教育機関より本人と保護者に十分な説明がなされ、インフォームドコンセントを得た。データの取得は各学校単位で実施・匿名化されたのち、当センターにて解析を実施した。

記録方法： 朝のホームルームの時間に前夜の睡眠状態を睡眠ログとして記入させ、時間経過での記憶変容の影響を最小限にした。睡眠ログは光学スキャナで読み取り、30分/エポックの睡眠ログとしてデジタルデータ化した。

解析： デジタル化された睡眠ログを専門医の目視によるリスク判定を行い、A、AB、B、BC、C、CD、Dの7段階に区分した。Aは問題のない睡眠、Dは今すぐ介入が必要な睡眠である。個別介入を要しないAからCまでを低リスク群、特に注意を要するCDとDを高リスク群と二群に分け、判別分析の教師情報として使用した。

2014年4月に取得した874名のデータから後述の手順に従い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た。さらに、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。

これらの解析には解析環境 R¹⁴⁾を用いた。

C. 研究結果

ランダムフォレスト法による判定アルゴリズムの精度について表 1 に示す。

		アルゴリズム判定	
		高リスク	低リスク
専門医判定	高リスク	44	18
	低リスク	65	670

感度：0.71、特異度：0.91

アルゴリズムによって低リスクと誤判定された 18 名のうち、5 名が見逃してはいけない D 判定であった。

深層学習法による判定アルゴリズムの精度について表 2 に示す。

		アルゴリズム判定	
		高リスク	低リスク
専門医判定	高リスク	50	8
	低リスク	135	585

14 日間すべてのデータがない 19 名は判定不能のため除外

感度：0.86、特異度：0.81

アルゴリズムによって低リスクと誤判定された 8 名のうち、2 名が見逃してはいけない D 判定であった。

いずれのアルゴリズムで判定しても低リスク群と誤判定されたものは 2 名あり、1 時間以上の中途覚醒がランダムに出現する例であった。

D. 考察

今回の結果から、専門医が臨床経験で得た睡眠ログの目視リスク判定を機械学習モデルで高精度に再現できる可能性が示された。しかし、不規則に中途覚醒が生じる例では機械学習単独では判定困難であることも明らかになった。

本研究で作成したアルゴリズム判定結果を専門医にフィードバックしたところ、自身の判定で修正すべき点が確認でき、判断基準のブラッシュアップに有効であったという指摘もあった。

今後は機械学習手法だけではなく、機械学習で判定が難しい例の蓄積をすすめ、ヒューリスティックアプローチを併用して高リスク群を軽減する工夫を重ねる必要がある。

E. 結論

まとめ：二週間の睡眠ログから、小児慢性疲労症候群のリスクとなりうる睡眠覚醒リズムを鑑別し、発症を予防できると考えられる。

今後実運用に至る目標として、アルゴリズムで高リスクと判定される睡眠ログを専門医が目視判定することを想定している為、高リスク例を見逃さないために感度を高めることが最優先、次に最小限の目視数を目指すために特異度の向上が挙げられる。現在のアルゴリズムでも 797 名のうち約 23% 以下に要目視判定数を減らすことができる。見落としをなくし、過剰に高リスクと判定することで要目視数が増加することを避ける為、今後の精度目標を感度・特異度ともに 95%以上として検討を進める必要がある。

また、アルゴリズムの精度上げるためには数千の学習データが必要になると考えられるので、引き続き、介入研究を継続し、多数地域でのデータ取得を継続する必要がある。

引用文献

- 1)田島 世貴, 倉恒 弘彦. 慢性疲労症候群. 総合臨床. 2006;55:35-41.
- 2)Beaumont A., Burton A.R., Lemon J., et al. Reduced cardiac vagal modulation impacts on cognitive performance in chronic fatigue syndrome. PLoS ONE. 2012;7:e49518.
- 3)Cleare A.J. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. Endocr Rev. 2003;24:236-252.
- 4)Bansal A.S., Bradley A.S., Bishop K. N., et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. Brain Behav Immun. 2012;26:24-31.
- 5)Tomoda A., Mizuno K., Murayama N., et al. Event-related potentials in Japanese childhood chronic fatigue syndrome. J Pediatric Neurol. 2007;5:199-208.
- 6)三池 輝久, 友田 明美. 登校拒否と慢性疲労症候群. 臨床科学. 1993;29: 709-716.
- 7)三池 輝久. 自律神経から見た心身症と不登校の病態. 日本小児科学会雑誌. 2001;105:1324-1331.
- 8)Iwatani N., Miike T., Kai Y., et al. Glucoregulatory disorders in school refusal students. Clin. Endocrinol. 1997;47:273-278.
- 9)Tomoda A., Joudoi T., Rabab E., et al. Cytokine production and modulation: Comparison of patients with chronic fatigue syndrome and normal controls. Psychiatry Research. 2005;134:101-104.
- 10)Takimoto M., Hamada A., Tomoda A., et al. Daily expression of clock genes in whole blood cells in healthy subjects and a patient with circadian rhythm sleep disorder. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005;289:R1273-9.
- 11)Tomoda A., Miike T., Honda T., et al. Single-photon emission computed tomography for cerebral blood flow in school phobia. Current therapeutic research. 1995;56:1088-1093.
- 12)Tomoda A., Miike T., Yamada E., et al. Chronic fatigue syndrome in childhood. Brain Dev. 2000;22:60-64.

- 13)Miike T., Tomoda A., Jhodoi T., et al. Learning and memorization impairment in childhood chronic fatigue syndrome manifesting as school phobia in Japan. Brain Dev. 2004;26:442-447.
- 14)R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

F. 研究発表

1. 学会発表

国内学会発表

- 1)田島 世貴: 自閉症スペクトラム障害を合併する小児慢性疲労症候群における自律神経機能の検討. 第10回日本疲労学会総会・学術集会、大阪市、2014年5月.
- 2)田島 世貴: 小児期の概日リズム睡眠障と小児慢性疲労病態. 日本睡眠学会第39回定期学術集会、徳島市、2014年7月.
- 3)田島 世貴: 疲労と睡眠・リズム障害. 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会第92回日本生理学会大会 合同大会、神戸市、2015年3月.

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

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

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 CoQ₁₀ の効果

分担研究者 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

ミトコンドリアにおける電子伝達系が正常に機能するためにはエネルギー源であるグルコースが一定の割合で供給されることが必要であり、グルコースの過不足は電子伝達系の働きに何らかの影響を及ぼす可能性が考えられる。そこで、平成 26 年度は栄養環境（糖エネルギー源）を変化させた場合の影響と、そのような環境下で還元型 CoQ₁₀ を添加した場合の効果を調べることを目的として行われた。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。その結果、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。オリゴマイシン反応（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 CoQ₁₀ 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的変化は減弱した。

上記の実験から、低濃度および高濃度のグルコース環境は心筋細胞のミトコンドリア機能（電子伝達系）に抑制性的影響を及ぼす可能性が示唆された。還元型 CoQ₁₀ の添加によって、上記の抑制性影響が改善された。これらの結果は *in vitro* の実験系によって得られた成績であるため、生体の全身機能との関わりについてはさらに検討を行う必要がある。

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。身体疲労の進行や疲労からの回復過程には細胞内ミトコンドリアの電子伝達系機能が重要に関与していることが考えられるが、とくにミトコンドリア電子伝達系の中心的存在であるユビキノン（CoQ）の働きは重要と思われる。

一方、電子伝達系が正常に機能するためにはエネルギー基質であるグルコースが一定の割合で供給されることが必要であり、グルコースの過不足は電子伝達系の働きに何らかの影響を及ぼす可能性が考えられる。

そこで、平成 26 年度は栄養環境（糖エネ

ルギー源）を変化させた場合の影響と、そのような環境下で還元型 CoQ₁₀ を添加した場合の効果を調べることを目的として行われた。

本研究ではミトコンドリア内における電子伝達系機能の観察指標として酸素消費量（Oxygen Consumption Rate, OCR）を用いた。

B. 研究方法

細胞培養: SD ラット新生子由来の一次培養心筋細胞を用いた。培養ウエルは 96 ウエ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エルを処理後、上記心筋細胞を各ウエルにつき 20,000 個播種した。心筋細胞を播種後は培養液中で 48 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。

培養液のグルコース濃度および還元型 CoQ₁₀ 濃度：培養液中のグルコース濃度は通常用いられる濃度 (3,151 mg/L) を 100 % とし、低グルコース (30%、50%) および高グルコース (200 %、500 %、1000 %) の条件を作出した。また、30 %グルコース (低グルコース)、100 %グルコースおよび 500 %グルコース (高グルコース) の培養液に 100 μM の還元型 CoQ₁₀ を添加した。なお、還元型 CoQ₁₀ の対照として、還元型 CoQ₁₀ の溶媒 (HCO60+glycerol) を用いた。なお、グルコース以外の他の化学組成は同一条件とした。

酸素消費量 (OCR) の測定：

試験は通常の培養液で心筋細胞を 48 時間培養した同一の培養プレート上の各ウェルを上記の 30、50、100、200、500、1000 % のグルコース濃度の培養液に置換し 24 時間後に OCR を測定した。各グルコース濃度における測定ウェル数 (N) は 10 とした。

また、別のプレートでは 30 %、100 %、500 % のグルコース培養液に還元型 CoQ₁₀ を添加し 24 時間の共培養を行った上で OCR を測定した。この場合も各グルコース濃度における測定ウェル数 (N) は 10 とした。OCR は細胞外フラックスアナライザー XF^e (SeahorseBioscience 社製) を用いて観察した。

OCR の測定はベースライン OCR の測定後、電子伝達系を阻害するオリゴマイシンおよび電子伝達系を活性化する FCCP を投与して、その反応性 (投与前との比較) から前者からは ATP-linked OCR、後者からは Reserve capacity (RC) を求めた。

測定結果の統計学的有意差は、グルコース濃度-OCR 反応関係については一元配置分散分析 (non-repeated measures ANOVA) を、グルコース濃度間の比較は Tukey' s test を、還元型 CoQ₁₀ の有無による比較は Mann-Whitney' s test を用いて行い、P < 0.05 で有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

ラットの細胞を用いた in vitro 実験のため、とくに倫理的な問題はない。

C. 研究結果

1. グルコース濃度変化の影響

ベースライン OCR は、培養液中のグルコース濃度によって有意差が認められ (一元配置分散分析、P < 0.01)、濃度が 100% のときがもっとも高く、低グルコースおよび高グルコースでは低くなる傾向を示した。ATP-linked OCR (オリゴマイシン反応) においても同様の傾向が認められ、100% グルコースでもっとも高かった。RC (FCCP 反応) はグルコース濃度が高いほど小さく、グルコース濃度が低いほど大きい傾向を示した (P < 0.01)。

2. 還元型 CoQ₁₀ の効果

ATP-linked OCR (オリゴマイシン反応)：低濃度グルコース (30 %) のとき還元型 CoQ₁₀ の添加は無添加に比べて有意 (P < 0.01) に上昇し、100 %グルコース濃度と同じレベルに戻った。

RC(FCCP 反応)：低濃度グルコース (30 %) および高濃度グルコース (500 %) のいずれも還元型 CoQ₁₀ の添加は無添加に比べて有意 (低濃度 P < 0.05、高濃度 P < 0.01) に上昇し、100 %グルコース濃度と同程度のレベルに戻った。

D. 考察

ベースライン OCR は低濃度グルコース環境および高濃度グルコース環境でいずれも低くなる傾向が示された。その原因については浸透圧の影響の有無も含めて今後検討する必要がある。低濃度グルコース下では還元型 CoQ₁₀ の添加によって、オリゴマイシンによる OCR 抑制反応が 100 %グルコースのときのレベルに近くなり、また FCCP による電子伝達系の活性化反応は低濃度グルコースおよび高濃度グルコースのいずれも還元型 CoQ₁₀ の添加によって上昇し、100 %グルコースのときのレベルに戻った。このことから糖質エネルギー供給の環境変化におけるミトコンドリア電子伝達系機能は還元型 CoQ₁₀ によって補助的に代償される可能性が示唆された。今回の実験では還元型 CoQ₁₀ の濃度が 100 μM を使用したが、昨年度の報告と比べて、正常グルコース濃度条件下におけるベースライン OCR への影響が小さかった。この原因も含

め、本研究結果の再現性や機序については今後さらに検討する必要がある。

E. 結論

低濃度および高濃度のグルコース環境は心筋細胞のミトコンドリア機能（電子伝達系）に抑制性の影響を及ぼすことが明らかになった。還元型 CoQ₁₀ の添加によって、抑制性の影響が改善された。これらの結果は *in vitro* の実験系によって得られた成績であるため、生体の全身機能との関わりについてはさらに検討を行う必要がある。

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

該当なし

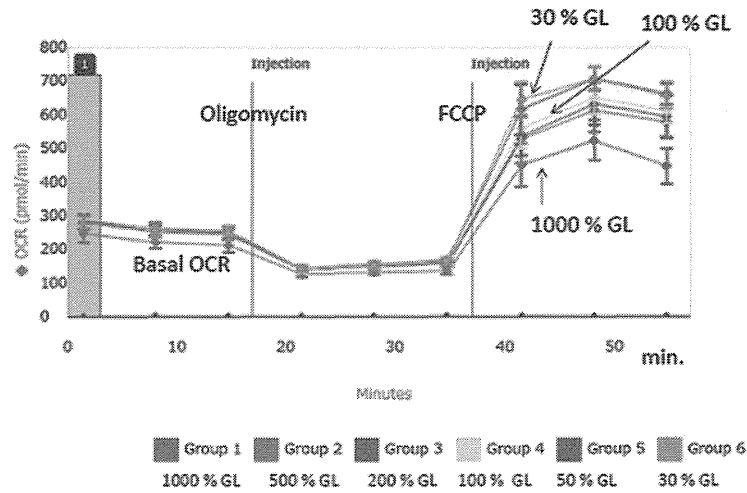


図 1. ラット心筋細胞の酸素消費量 (OCR) と培養液のグルコース濃度 (30%~100%) との関係。グルコース (GL) 3,151 mg/L=100%。

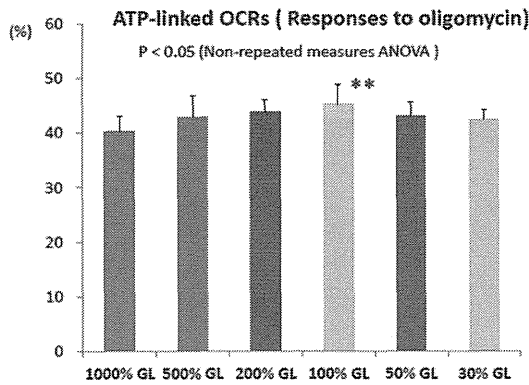


図 2. オリゴマイシンに対する OCR 反応。グルコース濃度は 30~1000%。

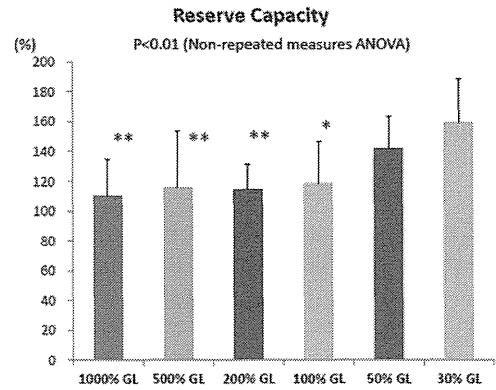


図 3. FCCP に対する OCR 反応。グルコース濃度は 30~1000%。

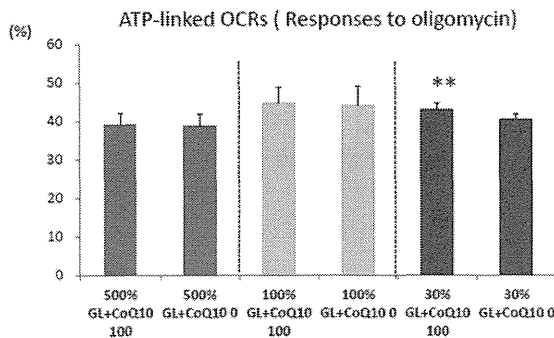


図 4. オリゴマイシンに対する OCR 反応と還元型 CoQ₁₀ の作用 (各ペアの左側)。

低グルコース (30%)、高グルコース (500%)、正常グルコース (100%)

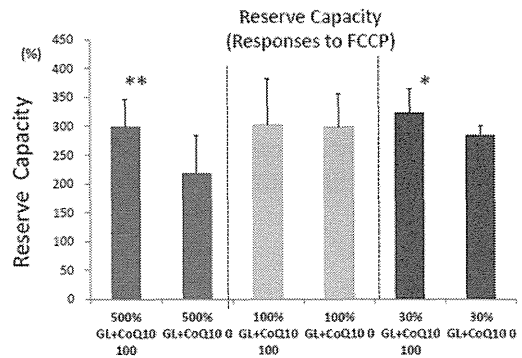


図 5. FCCP に対する OCR 反応と還元型 CoQ₁₀ の作用 (各ペアの左側)。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>松本美富士</u>	慢性疲労症候群・線維筋痛症	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2015	医学書院	東京	2015	436-437

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ito T, Urushima H, Sakaue M, Yukawa S, Honda H, Hirai K, Igura T, Hayashi N, Maeda K, Kitagawa T, <u>Kondo K.</u>	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.	66(3)	377-82	2014 Apr
Nishioka K, Yokota S, <u>Matsumoto Y.</u>	Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human palliomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS).	Int J Rheum Dis	17 (suppl.2)	2929	2014
Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, <u>Matsumoto Y.</u> Nishioka K.	An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan.	Arthritis Care Res (Hoboken).	66 (7)	1093-1101	2014
Nagata T, Kobayashi N, Shinagawa S, Yamada H, <u>Kondo K.</u> Nakayama K.	Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease.	Journal of neural transmission	121(4)	433-41	2014
R.Thapa Chhetri, I. Suzuki, T. Fujita, M. Takeda, <u>J. Koizumi.</u> 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	Journal of Water and Environment Technology	12(2)	135-149	2014

Nagata T, Kobayashi N, Ishii J, Shinagawa S, Nakayama R, Shibata N, Kuerban B, Ohnuma T, <u>Kondo K</u> , 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	5(1)	64-73	2015
Kawamichi H, <u>Yoshihara K</u> , Sasaki AT, et al.	Perceiving active listening activates the reward system and improves the impression of relevant experiences.	Soc Neurosci	10(1)	16-26	2015
Yamato, M. and <u>Kataoka, Y.</u>	Fatigue-like behavior following peripheral viral infection is likely triggered by neuroinflammation.	Neural Regen. Res.	10	203-204	2015
Cui, Y., Toyoda, H., Sako, T., Onoe, K., Hayashinaka, E., Wada, Y., Yokoyama, C., Onoe, H., <u>Kataoka, Y.</u> , and <u>Watanabe, Y.</u>	A voxel-based analysis of brain activity in high-order trigeminal pathway in the rat induced by cortical spreading depression.	Neuro Image	108	17-22	2015
Fukuda S, Koyama H, <u>Kondo K</u> , Fujii H, Hirayama Y, Tabata T, Okamura M, Yamakawa T, Okada S, Hirata S, Kiyama H, Kajimoto O, <u>Watanabe Y</u> , <u>Inaba M</u> , 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	10(3)	e0119578	2015