

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）研究報告書

慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断法の検証と普及

- 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 谷畑 健生（国立保健医療科学院健康危機管理部疫学調査分野
厚生労働技官）
- 分担研究者 福田 早苗（大阪市立大学大学院医学研究科特任講師）
- 分担研究者 稲葉 雅章（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
- 分担研究者 野島 順三（山口大学大学院医学系研究科教授）
- 分担研究者 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 下村 登規夫（独立行政法人国立病院機構さいがた病院病院長）
- 分担研究者 久保 千春（九州大学病院長）
- 分担研究者 松本 美富士（藤田保健衛生大学医学部教授）
- 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）

研究要旨

研究目的：本研究ではCFS患者の診療を行っている医療機関を対象にCFS患者における日常生活の問題の程度の実態調査を行うとともに、愛知県豊川保健所管内における一般地域住民を対象に疫学調査を実施し、CFS患者の有病率や生活における問題点を検討した。また、平成24年度に発表した慢性疲労病態に対する自律神経機能や酸化ストレス、睡眠覚醒リズムなどの客観的診断方法の検証を行うとともに、CFS臨床診断基準の項目や表現法についても検討し、医師が臨床の現場で活用しやすいCFS診断基準の確立を目指した。

研究方法：日本において慢性疲労を診療・研究している代表的施設である①大阪市立大学、②名古屋大学、③国立病院機構さいがた病院、④九州大学、⑤聖マリアンナ医科大学、⑥藤田保健衛生大学におけるCFS患者の実態調査を実施した。調査項目は性別、年齢、初診年月日、確定診断年月日、現在及び最大のPerformance status (PS) 評価、身長・体重、発症年月もしくは発症年齢、診断基準、精神疾患併発の時期、発症時の感染症の有無、服薬およびサプリメント摂取状況、転帰等である。また、疫学調査は1999年調査を実施した愛知県豊川保健所管内の一般地域住民2,000名を対象に実施した。調査内容は、1999年調査内容を含み、イギリス及びスウェーデンの同様の疫学調査に含まれた項目を参考に設定した。具体的には、疲労の有無、その理由（内科的・精神的な病気によるもの、および原因不明の疲労に分類）、休息による回復の有無、疲労の程度、持続期間、各種の症状、既往歴、喫煙、飲酒、等の生活習慣因子、服薬状況、PS評価、Chalderの疲労尺度、CFSのクライテリア（旧厚生省研究班CFS診断基準、平成23年度研究班臨床診断基準）に対応した症状項目、うつ病自己評価尺度（CES-D）、FP（Fatigue-related problem）scale、痛みに関する項目、CFS

に関する知識等とした。

さらに、平成23年度に報告した客観的疲労評価法(身体活動量評価から得られる睡眠時間、身体活動量評価から得られる覚醒時平均活動量、自律神経機能評価のHFパワー値、単純計算課題評価の反応時間メディアン(繰上有)、酸化ストレス評価の抗酸化力検査)についての再検証を実施した。また、平成23年度研究班CFS臨床診断基準の内容についても検討した。

研究結果及び考案：

CFS患者の実態調査：CFS患者の実態としては、家族との同居例が70%、子どもはなしが、70%、有業者割合は40%であるが、そのうちには短時間や非正規、アルバイト、在宅労働なども含まれることから、正規労働者として勤務している例は更に少ない。どの程度の日常生活ができているのかを表しているPSについては、医師評価と自己評価の中央値は変わらなかったが、完全に一致することはなく、自己と医師の評価には乖離がある事例も認められた。CFS罹患後最も悪かった時の中央値は6、現在は5であり、最悪時よりは現在は少し改善していた。PS2以下まで改善して休むことなく学校や会社に通うことができているものも、医師の評価では7.5%、自己申告では20%認められた。しかし、極めて多くの患者は社会復帰ができるような回復はみられておらず、PS7以上の状態が続いており、最低限の国民生活を営むためには社会的な支援が必要であると思われる患者も1/4近く認められた。初診後のPSの変化でみても、良好化、変化なしがそれぞれ半数ずつで、CFSに対する治療を受けていても回復がみられない患者が半数近く存在することも明らかとなった。

客観的検査の再検証：CFS患者の陽性率(感度)に関してはa)総睡眠時間、c)自律神経のHFパワー値、d)単純計算課題の繰上有の反応時間メディアンは昨年とほぼ同様であり、b)平均活動量に関しては18.8%上昇しており、ほぼ妥当な結果であった。e)抗酸化力BAPの感度に関しては、昨年と比較すると22.6%低下していたが、この原因としては今回の調査においてはCFS症例の重症度が関係している可能性がある。実際、表3に示す重症度別の解析では、中等度群は45.9%が陽性であるのに対し、重症群は66.7%が陽性であった。PS評価を組み合わせることにより、精度が向上することが明らかである。また、PS評価との組み合わせにより、CFSと判定されるCFも減少することも判明した。この結果は、特に初診時に、医師の診断の補助として、このような客観評価が有効であることを裏付けている。

疫学調査：CFSの有病率は1999年度調査では0.3%(8/3,015)であったが、今回の調査では旧厚生省CFS診断基準を用いた場合はCFSと診断される可能性があるものが0.2%(2/1,149)、平成23年度研究班CFS臨床診断基準を用いた場合は0.1%(1/1,149)で、一般地域住民の中に原因不明の慢性的な疲労で日常生活、社会生活に支障をきたしているものが少なからず存在していることが明らかになった。平成23年度研究班CFS臨床診断基準については、臨床医が診療現場で用いることのできるよう一部を変更し、診断基準をわかりやすいように表としてまとめた。

A. 研究目的

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患者の病因・病態の解明を目的に1988年に米国疾病対策センター(CDC)により作成された疾病概念である。1999年、旧厚生省研究班が名古屋地区において一般地域住民4,000名を対象に疲労の疫学調査を行ったところ、約0.3%の人がCFS診断基準を満たしていた。この数字を単純に日本の人口1億2千万人に掛け合わせると、日本には約36万人のCFS患者が存在することになる。しかし、いまだに日本におけるCFS患者の実態や有病率などは明らかでない。

そこで、本研究ではCFS患者の診療を行っている医療機関を対象にCFS患者における日常生活の問題の程度の実態調査を行うとともに、愛知県豊川保健所管内における一般地域住民を対象に疫学調査を実施し、CFS患者の有病率や生活における問題点を検討した。

また、現在世界中で用いられているCFS診断基準は、問診票を用いた症状診断と臨床検査による除外診断を組み合わせたものであり、疲労の客観的な評価法は用いられていない。このため、CFSは未だに多くの医師から身体疾患として理解されにくく、日本におけるCFS診療はうまく稼働していない。研究代表者らは、CFS患者における疲労診断を精確に行い、日本におけるCFSの一般診療を稼働させることを目標に客観的診断方法を組み入れたCFS診断基準の作成に取り組み、平成24年3月に新たなCFS診断基準を発表してきた(平成21-23年度研究)。平成24年度は、昨年度発表した慢性疲労病態に対する自律神経機能や酸化ストレス、睡眠覚醒リズムなどの客観的診断方法の検証を行うとともに、CFS臨床診断基準の項目や表現法についても検討した。

B. 研究方法

日本において慢性疲労を診療・研究している代表的施設である①大阪市立大学、②

名古屋大学、③国立病院機構さいがた病院、④九州大学、⑤聖マリアンナ医科大学、⑥藤田保健衛生大学の6施設において、CFS患者の実態調査を実施した。客観的診断基準の検証は主に①が中心となり実施した。疫学調査は、1999年調査を実施した愛知県豊川保健所管内の一般地域住民2,000名を対象に実施した。

ア) 客観的診断基準の検証

平成23年度報告にて、慢性疲労症候群の客観的な疲労の評価法を種々の生理学的検査・生化学的検査・ウイルス検査・脳機能解析などを用いて確立した。これらの客観的評価のうち、特に有用と思われる検査手法としてa)身体活動量評価から得られる睡眠時間、b)身体活動量評価から得られる覚醒時平均活動量、c)自律神経機能評価のHFパワー値、d)単純計算課題評価の反応時間メディアン(繰上有)、e)酸化ストレス評価の抗酸化力(BAP: Biological Antioxidant Potential)の3つの検査の5つの項目の組み合わせの評価法についての再検証を実施した。また、旧厚生班診断指針に用いられていた疲労のパフォーマンスステータス(PS)評価については、臨床上の有効性を鑑み、今年度報告では、PSの健常群もしくは軽快群(0-2)、中等群(3-6)、重症度群(7以上)に分けての検証も実施したが、本報告書では、十分な人数が検証できた中等群、重症度群にのみ言及する。平成24年4月～12月にかけて来院したCFS患者50名と、別途リクルートした健常者62名、CFSと診断されなかった慢性疲労者26名を対象に上記a-e)の検査において、昨年度診断指針にて定めたそれぞれの項目毎のカットオフ値に基づき感度・特異度の算出を行い、5つの項目の組み合わせ時の陽性の数の検討、PS評価の重症度別に検討した感度・特異度の算出、PS評価と客観的診断基準を組み合わせた時の陽性の数の検討を実施した。カットオフ値は、平成23年度の報告書に基づき、a)448.5分以上、b)189.7以下、c)20歳代

365.9以下、30歳代349.3以下、40歳代250.0以下、50歳代122.7以下、d)1.217秒以上、e)2532.2 μ mol/L以下とした。

イ) 実態調査

イ) -1) 実態調査の概要

平成24年12月までに参加6施設に来院したCFS患者に対し、新たに開発した疲労による問題尺度(Fatigue-related problem scale: FP scale)、背景因子などを含めた質問票を実施した。FP scaleは、CFS患者の疲労により問題が発生する日常生活行動を中心に開発し、信頼性・妥当性を検討したものである(Fukuda et al. 2012)。470名から質問票が回収でき、平均年齢は40.8 \pm 10.5歳、男性161名、女性309名であった。その他の詳しい背景因子は結果の表1に示す。

イ) -2) 医師による記載シート

医師による記載シートには次の項目を記載するよう求めた。性別、年齢、初診年月日、確定診断年月日、現在及び最大のPS、身長・体重、発症年月もしくは発症年齢、診断基準、精神疾患併発の時期、発症時の感染症の有無、服薬およびサプリメント摂取状況、転帰等であった。医師による症状等記載シートは6施設あわせて249例回収した。

イ) -3) 患者評価と専門医師評価の比較

大阪市立大医学部附属病院疲労クリニックを受診し、CFSと診断された患者のうち医師による記載シートの現在のPS評価が明らかであり、かつ、本人申告によるPS評価の値が明らかである対象者104名のFP scaleを解析対象とした。うち10名に関しては疲労のFP scale欠損等の理由により解析対象から除外された。本研究では、FP scaleからFP indexを先行研究の通り算出し検討を実施した。FP scaleの「その行動は普段からすることがない」と回答した対象者に対しては、その項目にダミー変数で真ん中の値である「2」を挿入し得点を算出した。ダミー変数を挿入・非挿入に

より平均得点等に変化がないことを確認した。本解析対象者と対象外の患者の平均年齢は39.4 \pm 9.93歳、男女比は1:2.3であった。FP scale回答の全対象者の平均は、40.8 \pm 10.5歳、男女比は、1:1.9で大きな差は認められなかった。ただし、全患者の22%しか実施できておらずその意味での選択バイアスは存在すると考えられた。

イ) -4) 統計解析

医師による記載シート及び実態調査の概要には記述統計を用いた。年齢及び質問票の得点等の連続変数に関しては、両側t検定を用い、性別等のカテゴリー変数は χ^2 検定で比較した。患者・専門医師それぞれのPS評価毎のFP scaleの得点の差は一元配置の分散分析を用いた。解析は全てSPSSJ for Windows ver.15を用いた。

ウ) 疫学調査

愛知県豊川保健所管内にて平成24年11月に調査を開始した。管内市町の選挙管理委員会から規定数(2,000名)を無作為抽出し、調査票を投函した。調査方法は、無記名自記式の郵送法とした。調査票は地元の愛知県豊川保健所宛に回収し、まとめて(社)中央調査社に送り、データの入力を行った。調査返送数は、1,164通であり、性、年齢、疲労の有無、疲労の期間の記入されていないものを除く有効回答は1,149通であった(図1)。

ウ) -1) 調査内容

調査内容は、1999年調査内容を含み、イギリス及びスウェーデンの同様の疫学調査に含まれた項目を参考に設定した。具体的には、疲労の有無、その理由(内科的・精神科的な病気によるもの、および原因不明の疲労に分類)、休息による回復の有無、疲労の程度、持続期間、各種の症状、既往歴、喫煙、飲酒、等の生活習慣因子、服薬状況、PS評価、Chalderの疲労尺度、CFSのクライテリア(旧厚生省研究班CFS診断

基準、平成23年度研究班臨床診断基準)に対応した症状項目、うつ病自己評価尺度(CES-D)、FP scale、痛みに関する項目、CFSに関する知識等とした。

ウ) -2) 評価項目

1999年調査同様、現在疲れを感じている期間が6カ月以上継続しており、「子どもの頃から疲労がある」を除いた疲労を「慢性疲労」と分類した。「疲労の原因」としては、「疲労を感じている」対象者対しては、原因疾患や障害があるか否かを尋ねた。疲労の程度としては、PS評価で判定し、うつ症状については、CES-Dを用いた。

ウ) -3) 解析方法

前回調査同様の基準に基づく判定を行った(図1)。6カ月以上の疲れを感じている人の中から子どもの頃から疲労を継続的に訴える人を除き、PS3以上の人を抽出した。また、1999年度調査結果との比較をするため、旧厚生省CFS基準に則り、11の主たる症状のうち8個以上ある対象をCFS様と設定した。また、6-7個ある対象、5個未満の対象についても人数を検討した。さらに、平成23年度障害者対策総合研究事業「自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成」研究班(代表研究者:倉恒弘彦)が発表した新たなCFS臨床診断基準に該当する割合についても検討を加えた。

C. 研究結果及び考察

ア) 客観的診断基準の検証

a)-e)の検査項目の感度・特異度を表2、3に示す。表2には、同時に平成23年度報告分の同じカットオフ値に基づく感度・特異度を記載した。全てのCFSを対象とした場合の結果を表2にPSを2つの群(中等群と重症度群)に分けた場合を表2に掲載している。

次にa-e)の5つの項目を組み合わせた場合、5つの項目にPS評価を組み合わせた場合、

について陽性判定の数を検証した。その結果を表4に示す。

表2の結果から、CFS患者の陽性率(感度)に関してはa)総睡眠時間、c)自律神経のHFパワー値、d)単純計算課題の繰上有の反応時間メディアンは昨年とほぼ同様であり、b)平均活動量に関しては18.8%上昇しており、ほぼ妥当な結果であった。e)抗酸化力BAPの感度に関しては、昨年と比較すると22.6%低下していたが、この原因としては今回の調査においてはCFS症例の重症度が関係している可能性がある。実際、表3に示す重症度別の解析では、中等度群は45.9%が陽性であるのに対し、重症群は66.7%が陽性であった。

一方、健常者の陰性率(特異度)に関しては、昨年と比較するとc)自律神経のHFパワー値、d)単純計算課題の繰上有の反応時間メディアン、e)抗酸化力BAPは上昇し、a)総睡眠時間、b)平均活動量は低下していたが、すべて60%以上との結果であり、概ね妥当な結果であった。

尚、CFS病態の診断をする際には抗酸化力BAPの結果からも重症度別の検討が不可欠であり、今後の客観的診断においては、PS評価を先立ち実施すべきであると考えられる。また、客観的指標をどう組み合わせるかによっては、CF陽性率を下げることも可能であり、PS評価との組み合わせを重視すべきであるとの結論を得た。

そこで、表4に示すように、前年同様に5つの評価を組み合わせた場合の陽性の数毎の分布と5つの評価+PS評価を組み合わせた際の同様の分布の検証を行った。表4に示すようにPS評価を組み合わせることにより、精度が向上することが明らかである。また、PS評価との組み合わせにより、CFSと判定されるCFも減少することも判明した。この結果は、特に初診時に、医師の診断の補助として、このような客観評価が有効であることを裏付けている。

また、判別分析の結果、5つの項目のうちa)c)d)の3つの組み合わせでも比較的精

度の高いCFSと健常の判別が可能であった(判別的中率78.3%)。これらの検査はon siteでの実施が可能であり、今後の簡易診断に有効な可能性を示唆した。

イ) 実態調査

イ) -1) 実態調査の概要

表1には実態調査対象者の概要を示している。表には示していないが、発症時に感染症が関連した感染後CFS例は18%で、精神疾患の合併に関しては、現在まで合併なしが44%、発症後合併が31%、発症時から合併が26%、発症前から2%、残りは不明であった。

CFS患者の実態としては、家族との同居例が70%、子どもはなしが、70%、有業者割合は40%であるが、そのうちには短時間や非正規、アルバイト、在宅労働なども含まれることから、正規労働者として勤務している例は更に少ない。疲労のPSについては、医師評価と自己評価の中央値は変わらなかったが、完全に一致することはなく、自己と医師の評価には乖離がある事例も認められた。

どの程度の日常生活ができていのかを表しているPSについては、CFS罹患後最も悪かった時の中央値は6、現在は5であり、最悪時よりは現在は少し改善している。PS2以下まで改善して休むことなく学校や会社に通うことができているものも、医師の判断では7.5%、自己申告では20%認められた。

しかし、極めて多くの患者は社会復帰ができるような回復はみられておらず、PS7(身の回りのことはでき、介助も不要であるが、通常の世界生活や軽労働は不可能である)以上の状態が続いており、最低限の国民生活を営むためには社会的な支援が必要であると思われる患者も1/4近く認められた。初診後のPSの変化でみても、良好化、変化なしがそれぞれ半数ずつで、CFSに対する治療を受けていても回復がみ

られない患者が半数近く存在することも明らかとなった。

FP scaleを更に因子解析し、重み付けした後作成したFPindexについては、平成23年度報告でカットオフを80としたが、これに基づき、CFSの陽性率を調査した結果、どの基準(旧厚生省CFS診断基準、CDC診断基準(1994)、日本疲労学会診断基準において80%以上の精度であることが判明した。

疲労による問題得点は、同居か独居かで「独居なら、一人でやらざるを得ないため得点に差があるのではないか」との指摘もあったが、独居か同居かにより有意差は認められなかった。しかしながら、有業者か無業者との間で得点差は30点あり、有業者が有意に低く、自明のことではあるが、「疲労による問題発生」の低下は、就業につながるものがあきらかとなった。また、FP indexのうち生命維持行動にカテゴリーされる行動に関しては、CFSと線維筋痛症の合併であると想定される群において有意に高いことが明らかとなった。疲労に痛みが加わることにより、生活の質の著しい低下が予想される。

PS評価は0-9の段階に分かれており、CFS患者においては0-2を軽快群、3-5を中等度群、6以上を重症群と定義している。このように有用なPS評価ではあるが、専門医師による評価と患者自身の評価が異なること、健常人とCFSにおいて同程度のPS評価でも実際の疲労の症状の度合いが異なること、健常人ではその日の疲労感に左右されやすい可能性が指摘されている(福田ら2012)。

実際の運用場面においては専門医師による評価ができないケースや、一般検診などでスクリーニングする可能性を考えると、簡便かつ精度の高い専門医師による評価を反映可能な尺度が不可欠である。我々は、疲労における問題尺度(FP scale)を開発し、その中の14項目を用いてFP indexを算出する方法を開発した(Fukuda et al 2012)。FP scaleは高い再現性と妥当性を有し、医師に

よるPS評価とほぼ同程度の感度・特異度を示した。そこで患者及び医師のPS評価の比較及び、患者及び医師のPS評価毎のFP indexの検討により、専門医師のPS評価をFP indexがどの程度反映されているかの検討を3)で実施した。

イ) - 2) 医師記載シートの結果

診断基準の記載があった対象は249例中216例であった。診断基準を満たしたパーセンテージは、厚生省CFS診断基準が58.3%、日本疲労学会による新たな診断指針が17.6%、CDC基準が45.4%、カナダ基準が19.4%であった。うち41例は、どの診断指針にもあてはまらなかった。また、1つの診断指針にのみあてはまる対象は51.9%、2つが10.6%、3つが6.5%であり、4つの診断指針全てにあてはまる対象は12.0%であった。それぞれの基準については別添資料に示した(別添1)

精神疾患の合併に関して検討した。合併なしが49.4%、発症後合併が17.6%、発症時から合併が23.0%、発症前から7.5%で不明が2.5%であった。向精神薬の服薬中のもは全体の50.8%であった。

発症時に明確な感染症があった割合は22.8%であった。

転帰に関しては治癒が1.6%、治療中が90.5%、経過観察中が7.9%であった。

イ) - 3) 患者評価と専門医師評価の比較

専門医師評価と患者評価によるPS評価の差は図2に示す通りとなった。患者が医師評価より高くつける割合は、10-50%程度、各PS段階で存在し、低くつける割合も同程度であった。各PS評価において患者評価が専門医師の評価と一致しない割合は30-77%となり、約55%の対象者において患者評価と専門医師の評価で乖離が認められた。特にPS5、6、7の評価は、7割近い対象者で乖離が認められた。

次に、患者によるPS評価、専門医師によるPS評価のそれぞれにおけるFP indexの

平均値を表5に示した。患者評価におけるFP indexの平均点と専門医師評価におけるFP indexの平均点は、PS評価2と5で10点近く異なり、PS 7では、20点近く異なった。FP indexは、CFS患者においては就業の有無の影響を強く受けるため(福田ら2012)、両者を別々に検討した。ここでの就業の有無は、職を有するか否かで判断し、特に働き方は問わないとした。各PS評価における平均得点は、専門医師評価のPS評価毎のFP index得点において特に顕著な差を示した。すなわち、専門医師評価のPS評価の段階3-7の平均FP index得点にはほとんど差が認められなかった。患者評価のPS評価では、就業有群も有意ではなかったが、PS評価があがればFP indexが増加する傾向を見せた。

次に、FP indexを20点刻みに分け、専門医師によるPS評価を検討した結果を図3に示した。FP indexは、就労有では、PS評価の段階に関わらず、中央値がほぼ一定であったが、就労無では、PS0-2軽快群か否かはFP index80点、中等度(3-5)以上か否かはFP index100点をカットオフとすることが先行データから妥当であるが就労有群と無群で判定可能な率にはかなり大きな差が認められた。

患者評価によるPSは、医師のつけたPS評価と55%程度のずれが生じる。FP scaleは、CFS患者群の中における軽快群かどうかの判別及び中等度異常か否かの判別には効果を発揮するが、現段階の評価方法では医師のつけた評価に患者のPS自己評価より近いという結論を得ることは難しかった。特に大きな問題は就労の有無による差であり、就労している場合、PS評価には関係なく得点は一定である。ただし、この問題は、「重症度」というものをどう考えるかといった点に、かなり依存しており解釈の難しい問題といえる。

PS評価のあり方、例えば「就労はどのように考えるか」、「就労しているならば一定程度活動可能と考え、疲労の重症度は低

く設定される」と捉えるべきか「就労しないと生活できないため就労しているが、疲労の重症度としては重く設定される」と捉えるべきかについては本結果も踏まえ、今後の議論が必要である。

ウ) 疫学調査

1999年度の調査と同様に愛知県豊川保健所管内の一般地域住民を対象とした疫学調査(今回は単年度調査)では、2,000名にアンケート用紙を郵送し、有効回答数1,149(57.5%)を得た。

有効回答がえられた1,149名の中で、6カ月以上の慢性的な疲労を感じているものは445名(38.7%)認められ、そのうちPS3「全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である」以上の日常生活、社会生活に明らかな支障をきたすような疲労がみられるものは24名(2.1%)確認された。

さらに、子供のころから疲労がみられる3名を除外して、PS3以上の慢性疲労がみられる21名(1.8%)の内、旧厚生省基準の主たる11項目の症状のうち8個以上満たす対象者は認められなかったが、医師がいくつかの所見を確認した場合にはCFSと診断される可能性がある6個以上の所見を満たす対象は2人認め、有効回答数の0.2%に相当した。また、平成23年度研究班により発表された新たなCFS臨床診断基準を用いた場合は、臨床症状10項目の内5個以上満たしCFSと診断される可能性がある対象は1名(0.1%)確認された。

1999年に厚生省研究班より発表された疫学調査では、複数年の班研究の中で一般地域住民4,000名を対象として実施され、有効回答数3,015(75.4%)と今回の回収率より高い回答を得ている。これは、1999年度研究では複数年の班研究の中で実施し、調査用紙の送付後3回にわたってアンケートへの回答依頼状を送付して達成したものである。一方、今回は単年度調査であり、アンケートに対する回答をお願いする依頼状

送付ができなかったことが関与していると思われる。

また、CFSの有病率は1999年度調査では0.3%(8/3,015)であったが、今回の調査でも旧厚生省CFS診断基準を用いた場合はCFSと診断される可能性があるものが0.2%(2/1,149)、平成23年度研究班CFS臨床診断基準を用いた場合も0.1%(1/1,149)の割合で認められ、一般地域住民の中に原因不明の慢性的な疲労で日常生活、社会生活に支障をきたしているものが少なからず存在していることが明らかになった。

エ) 慢性疲労症候群(CFS)診断基準の一部改定(平成25年3月改訂)

2012年3月に発表されたCFS診断基準に対する今回の改定は、医師がより簡便に疲労診療において活用できるように慢性疲労症候群(CFS)臨床診断基準(表6)とCFS診断における補助的検査(客観的疲労評価)(表7)を明示し、さらにCFS診断に必要な最低限の臨床検査(別表6-1)と除外すべき主な器質的疾患・病態(別表6-2)を表としてまとめたことにある。

また、2012年3月に発表されたCFS診断基準では「PS(performance status)による疲労・倦怠の程度」評価が削除されていたが、平成24年度の検討によりCFS患者と他の不定愁訴を訴える患者や健常者との鑑別において有用であることが確認されたため、2013年3月に策定された診断基準に、PSによる疲労・倦怠の程度評価(別表6-3)が追加された。

さらに、併存疾患として認められている気分障害(双極性障害、精神性病うつ病を除く)、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症、過敏性腸症候群など機能性身体症候群に含まれる病態については、これまでの診断基準ではCFSの発病前より認められる場合は除外されていたが、CFSの病因・病態の層別解析を進める目的にて「発病前から併存疾患(病態)をもつCFS(D群)」として包含されることとなった。

以下に、今回改定されたCFS診断基準の概要を記す。

6か月以上持続ないし再発を繰り返す慢性的な疲労を主訴とした患者を診察する場合、表6に示す慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準を用いた診断を実施し、前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、を満したときCFSと診断する。前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲのいずれかに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合は、特発性慢性疲労（Idiopathic Chronic Fatigue：ICF）と診断し、経過観察する。

CFSと診断された患者に対して、感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する。気分障害（双極性障害、精神病的うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連については併存疾患の発症時期により、A群（併存疾患をもたないCFS）、B群（経過中に併存疾患をもつCFS）、C群（発病と同時に併存疾患をもつCFS）、D群（発病前から併存疾患をもつCFS）の4群に分類する。

さらに、疲労病態の客観的な評価を行うために表7に示されている客観的疲労評価によるCFSのレベル診断を行い、補助的検査レベル評価を0～4の5段階で実施することが望ましい。

D. 考案

1) 達成度について

本研究では、平成23年度に発表した客観的に疲労を評価するための種々の検査法について再検証し、その有用性を示したこと、簡易検査の可能性を示したことにより、primary care を担っている施設における1次評価施設の拡充、疲労専門病院における2次評価が可能となり、本研究の目的は達成されたと考えている。また、診断可能な拠点病院も当初の4施設から6施設に増やし、その普及についても目的を達成させつつある。疫学調査・実態調査は患者からの要望も強い。

一般地域住民に対する疫学調査では、1999年と同様の旧厚生省CFS診断基準を用いた場合は愛知県豊川保健所管内ではCFSと判定される可能性のあるものが0.2%、平成23年度研究班により発表された新たなCFS臨床診断基準を用いた場合は0.1%みられることが明らかになった。

実態調査については、6施設約500名を対象に調査が終了しており調査に関しては目的を達成したと考えている。重症度が高いCFS患者は、痛みとの併発例が多く認められること、就業状況や独居率は低く、自立した生活を営めていない実態が明らかとなった。

2) 研究成果の学術的意義について

今回、強い疲労を愁訴に来院したもののCFSと診断されない事例についての検証も行ったため、今後は、CFSと健常の違いを見出す客観評価だけでなく、CFSと他の類似疾患の違いを見出す客観評価に発展させることが可能であり、こういった研究成果は世界でも珍しく、CFSの類似疾患研究においても学術的意義は高い。

本研究と並行して、脳のPET解析や生体内におけるメタボローム解析(本抄録には結果は含めていない)等新たなバイオマーカー探索についても着手しており、疲労病態に伴う生体における変化を世界に先駆けて学術的に明らかにすることができ、本結果は論文として投稿中である。従って、今回検証した結果とともにメタボローム解析をはじめとするオミックス解析と脳機能イメージングを組み合わせた病態解明及び治療への取り組みが可能な状態となっている。

3) 研究成果の行政的意義について

日本において、慢性的な疲労で日常生活や社会生活に重大な支障をきたしている患者は数百万人存在しており、その経済損失は医療費を除いても1.2兆円にも及ぶ。しかし、慢性的な疲労病態の診断は現在も主

観的な疲労症状を元にした操作的な診断法により行われているため、疲労病態の判断が難しく、日本の医療現場における慢性疲労診療はほとんど稼動していない状況にある。この問題を解決するためには医師が信用して活用することのできる客観的な疲労評価法の開発が必要であった。研究代表者らは平成23年度にその指針の第一版を発行し、本研究によりその検証を行い更に精度の高いものとした。

また、患者の疲労による日常生活の問題に係る実態調査を実施し、日常生活のかなり多くの部分が疾患により阻害されている実態が浮き彫りとなった。特に痛みを合併する患者において日常生活の阻害の程度が著しかった。一方で、外来受診し、適切な医療が行われることにより、改善がみられるものが約半数認められたが、残り半数近くがCFSに対する治療を受けていても回復がみられず、約1/4の患者では現在もPS7以上の状態が続いており、社会的な支援が必要であることが確認された。

今後の喫緊の課題として、全国各地においてCFS患者を診療してくれる医療体制を整えることや、軽作業もできずに日常生活において困窮している重症のCFS患者に対しては公的な扶助を行う必要があることなどが明確となり、厚生労働行政における意義も極めて大きい。

E. 結論

慢性的な疲労病態を評価する客観的な評価法を検証するとともに、医療機関に慢性疲労を訴える患者が受診した場合に診断の手引きとなるCFS診断基準を検討し、更に精度の高いものとして改良した。また、CFS患者の実態や一般集団におけるCFS有病率などを明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 国内	
口頭発表	10件
原著論文による発表	2件
それ以外（レビュー等）の発表	2件
2) 海外	
口頭発表	2件
原著論文による発表	13件
それ以外（レビュー等）の発表	1件

そのうち主なもの

論文発表

1. **Fukuda S, Kuratsune H, Kajimoto O, Watanabe Y.** Fatigue-related Problem Scale for better understanding of pathophysiology of chronic fatigue syndrome: discriminating from fibromyalgia and related pain. *Advances in Neuroimmune Biology* (2012, online first)
2. **Fukuda S, Horiguchi M, Yamaguti K, Nakatomi Y, Kuratsune H, Ichinose H, Watanabe Y.** Association of monoamine-synthesizing genes with the depression tendency in chronic fatigue syndrome patients. *Life Sciences* 92(3):186-6, 2013 Epub 2012 Dec.13.
3. **Sakudo A, Kuratsune H, Hakariya Kato Y, Ikuta K.** Visible and near-infrared spectra collected from the thumbs of patients with chronic fatigue syndrome for diagnosis. *Clinica Chimica Acta* 413(19-20):1629-32, 2012.
4. **Kuratsune D, Tajima S, Koizumi J, Yamaguti K, Sasabe T, Mizuno K, Tanaka M, Okawa N, Mito H, Tsubone H, Watanabe Y, Inoue M, and Kuratsune H.** Changes in reaction time, coefficient of variance of reaction time, and autonomic nerve function in the mental fatigue state caused by long-term computerized Kraepelin test workload in healthy volunteers. *World Journal of Neuroscience*, 2:113-8, 2012.
5. **Gondo M, Moriguchi Y, Kodama N, Sato**

N, Sudo N, **Kubo C**, Komakia G. Daily physical complaints and hippocampal function: An fMRI study of pain modulation by anxiety. *NeuroImage* 63(3) :1011–9, 2012.

6. **Tanihata T**, Kanda H, Osaki Y, Ohida T, Minowa M, Wada K, Suzuki K, Hayashi K. Unhealthy Lifestyle, Poor Mental Health , and Its Correlation Among Adolescents: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Asia Pacific Journal of Public Health* 2012. (Epub ahead of print)

7. Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito 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. *Modern Rheumatology* 2012 Sep 24 (Epub ahead of print)

8. Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, **Yamano Y**, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Modern Rheumatology* 22(1):40-4, 2012.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1. 特許「近赤外分光を用いた慢性疲労症候群（CFS）診断法および装置」（特許第4961579号）平成24年4月6日 発明者 倉恒弘彦、作道章一、生田和良.出願人：(株)疲労科学研究所、国立大学法人大阪大学、倉恒弘彦.

2. Kazuhiro Kondo、Nobuyuki Kobayashi. Diagnosis of mood disorders by detecting latent infection with human herpes virus 6 (US patent No.12/679、816).

表 1. 調査対象者の概要

項目				
年齢(平均±SD)	40.8±10.5(17-81 歳)			
性別	男性 161 名,女性 309 名			
教育年数	14.4±2.83 年			
婚姻状況	既婚 208 名,未婚 216 名, 離婚・死別等 40 名			
同居	家族と同居 380 名,家族意外と同居 10 名,独居 70 名,単身赴任 2 名			
子ども	なし 328 名,あり(末子の年齢が 7 歳以上)86 名,あり(末子の年齢 が 6 歳以下)47 名			
就業形態 有業者約 40% 無業者約 60%	有業者(主に仕事)132 名,有業者(家事のかたらわらに仕事)49 名,有業者(通学のかたらわらに仕事)1 名,無業者(家事)149 名,無 業者(通学)15 名,無業者(その他)113 名			
PS (%) 太字:中央値 (医師調査対象者のみ)		最大 (医師)	現在 (医師)	自己 申告
	0	0.0	0.9	1.9
	1	0.0	0.0	5.7
	2	0.0	6.6	12.4
	3	6.9	14.2	16.2
	4	14.9	19.8	15.2
	5	8.9	14.2	5.7
	6	15.8	18.9	20.0
	7	39.6	18.9	14.3
	8	10.9	4.7	7.6
	9	3.0	1.9	1.0
PS 変化(%)	変化なし 46.7,改善 50.5,悪化 1.0			
転機	治療中 95.4,経過観察中 4.6			

表 2. 平成 24 年度対象者における感度・特異度

項目	健常 陰性率 (特異度)	CFS 陽性率 (感度)	昨年の値
a) 総睡眠時間	62.2	81.8	76.7 感度 74.7 特異度
b) 平均活動量	64.9	62.1	43.3 感度 88.7 特異度
c) 自律神経	71.4	54.8	58.3 感度 48.1 特異度
d) 単純計算課題	78.7	49.1	55.0 感度 64.6 特異度
e) 抗酸化力(BAP)	79.2	54.2	76.7 感度 69.6 特異度

表 3. 平成 24 年度対象者における感度・特異度（重症度別）

項目	重症度	CFS 陽性率(感度)
a) 総睡眠時間	中等度	81.8
	重症度	63.6
b) 平均活動量	中等度	40.9
	重症度	45.5
c) 自律神経	中等度	42.1
	重症度	55.6
d) 単純計算課題	中等度	52.9
	重症度	77.8
e) 抗酸化力(BAP)	中等度	45.9
	重症度	66.7

表4. 平成24年度対象者における5つの客観的評価法を組み合わせた場合の判定

上段:5つのみ 下段:PS+	CFSと判定される健常者	CFSと判定されるCFS	CFSと判定されるCF
陽性1個以上	77.8(%)	96.9(%) 100.0	100.0(%) 100.0
陽性2個以上	38.9	90.6 90.6	85.7 42.9
陽性3個以上	13.9	71.9 90.6	42.9 28.6
陽性4個以上	5.56	25.0 71.9	14.3 0.0
陽性5個	0.0	3.13 21.9	0.0 0.0

太字:5つの客観的評価にPS評価を組み合わせた場合の%

表5. 患者・専門医師それぞれのパフォーマンスステータス(PS)評価毎のFP index *の得点の比較

	専門医師評価			患者評価		
	合計	就労有	就労無	合計	就労有	就労無
PS	FP index 平均±標準偏差 (N)	FP index 平均±標準偏差 (N)	FP index 平均±標準偏差 (N)	FP index 平均±標準偏差 (N)	FP index 平均±標準偏差 (N)	FP index 平均±標準偏差 (N)
0	(0)	(0)	(0)	50.5±9.19(2)	57(1)	44(1)
1	(0)	(0)	(0)	60.6±20.9(5)	60.7±27.2(3)	60.5±16.3(2)
2	62.3±16.3(9)	69.5±15.1(6)	48.0±5.29(3)	72.1±19.5(14)	76.9±18.9(11)	54.7±9.02(3)
3	87.3±24.5(14)	86.5±25.9(8)	88.3±24.8(6)	85.3±18.8(15)	81.1±21.9(8)	86.7±13.0(6)
4	96.3±31.4(18)	89.1±33.4(11)	113.2±23.6(6)	98.2±28.7(12)	98.8±28.1(9)	107.5±44.5(2)
5	112.5±40.8(11)	118.5±37.5(2)	111.2±43.6(9)	102.1±21.7(7)	106(1)	101.5±23.6(6)
6	107.3±28.2(17)	86.0±27.3(6)	118.9±21.9(11)	113.1±24.6(16)	109.4±37.6(5)	114.7±18.3(11)
7	103.5±28.2(18)	84.5±24.5(6)	113.3±27.0(11)	126.1±28.9(14)	115.0±59.4(2)	127.9±25.3(12)
8	136.0±11.9(5)	(0)	136.0(1)	130.5±19.8(8)	(0)	130.5±19.8(8)
9	(0)	(0)	(0)	172.0(1)	(0)	172.0
統計	F=4.96, P<0.001	F=1.01, P=0.43	F=4.08, P=0.002	F=10.4,P<0.001	F=1.92, P=0.10	F=8.13, P<0.001

PS 毎の FP index の差は、一元配置の分散分析で行った。就労状況が不明な者 2 名は除き、就労別解析を実施した。

* 疲労による問題尺度 (FP scale) から 14 項目を因子解析の結果抽出し重み付けし算出した

表6. 慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準

前提Ⅰ.

1. 6か月以上持続ないし再発を繰り返す疲労を認める（CFS診断に用いた評価期間の50%以上認める）
2. 病歴、身体所見、臨床検査（別表1-1）を精確に行い、慢性疲労をきたす疾患・病態を除外するか、経過観察する。また併存疾患を認める
 - ア) CFSを除外すべき主な器質的疾患・病態を別表1-2に示す
（但し、治療などにより病態が改善している場合は経過観察とし、1年間（がん、主な神経系疾患、双極性障害、統合失調症、精神病性うつ病、薬物乱用・依存症などは5年間）以上にわたって疲労の原因とは考えられない状態が続いている場合は除外しない：例えばコントロール良好な内分泌・代謝疾患、睡眠障害など）
 - イ) A. 下記の患者に対しては、当該病態が改善され、慢性疲労との因果関係が明確になるまで、CFSの診断を保留にして経過を十分観察する
 - (1) 治療薬長期服用者（抗アレルギー薬、降圧薬、睡眠薬など）
 - (2) 肥満（BMI>40）
 - B. 下記の疾患については併存疾患として取り扱う
 - (1) 気分障害（双極性障害、精神病性うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害
 - (2) 線維筋痛症、過敏性腸症候群など機能性身体症候群に含まれる病態

前提Ⅱ. 以上の検索によっても慢性疲労の原因が不明で、しかも下記の4項目を満たすとき

- (1) この全身倦怠感は新しく発症したものであり、発症の時期が明確である
- (2) 十分な休養をとっても回復しない
- (3) 現在行っている仕事や生活習慣のせいではない
- (4) 疲労・倦怠の程度は、PS（performance status：別表1-3）を用いて医師が評価し、3以上（疲労感のため、月に数日は社会生活や仕事が出来ず休んでいる）のものとする

前提Ⅲ. 下記の自覚症状と他覚的所見10項目のうち5項目以上認めるとき

- (1) 労作後疲労感（労作後休んでも24時間以上続く）
- (2) 筋肉痛
- (3) 多発性関節痛。腫脹はない
- (4) 頭痛
- (5) 咽頭痛
- (6) 睡眠障害（不眠、過眠、睡眠相遅延）
- (7) 思考力・集中力低下
- (以下の他覚的所見（3項目）は、医師が少なくとも1ヶ月以上の間隔をおいて2回認めること）
- (8) 微熱
- (9) 頸部リンパ節腫脹（明らかに病的腫脹と考えられる場合）
- (10) 筋力低下

臨床症候によるCFS診断の判定

- (1) 前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、を満たしたときCFSと診断する
- (2) 感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する
- (3) 気分障害（双極性障害、精神病性うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連を次のように分類する
 - A群：併存疾患（病態）をもたないCFS
 - B群：経過中に併存疾患（病態）をもつCFS
 - C群：発病と同時に併存疾患（病態）をもつCFS
 - D群：発病前から併存疾患（病態）をもつCFS
- (4) 前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲのいずれかに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合、特発性慢性疲労（Idiopathic Chronic Fatigue：ICF）と診断し、経過観察する

別表6-1. CFS診断に必要な最低限の臨床検査

-
- (1) 尿検査
 - (2) 便潜血反応
 - (3) 血液一般検査 (WBC、Hb、Ht、RBC、血小板、末梢血液像)
 - (4) CRP、赤沈 (またはシアル酸)
 - (5) 血液生化学 (TP、蛋白分画、TC、TG、AST、ALT、LD、 γ -GT、BUN、Cr、尿酸、血清電解質、血糖)
 - (6) 甲状腺検査 (TSH)
 - (7) 心電図
 - (8) 胸部単純X線撮影
-

別表6-2. 除外すべき主な器質的疾患・病態

-
- (1) 臓器不全：(例；肺気腫、肝硬変、心不全、慢性腎不全など)
 - (2) 慢性感染症：(例；AIDS、B型肝炎、C型肝炎など)
 - (3) リウマチ性、および慢性炎症性疾患：(例；SLE、RA、Sjögren症候群、炎症性腸疾患、慢性膵炎など)
 - (4) 主な神経系疾患：(例；多発性硬化症、神経筋疾患、癲癇、あるいは疲労感を惹き起こすような薬剤を持続的に服用する疾患、後遺症をもつ頭部外傷など)
 - (5) 系統的治療を必要とする疾患：(例；臓器・骨髄移植、がん化学療法、脳・胸部・腹部・骨盤への放射線治療など)
 - (6) 主な内分泌・代謝疾患：(例；下垂体機能低下症、副腎不全、甲状腺疾患、糖尿病など)
 - (7) 原発性睡眠障害：睡眠時無呼吸、ナルコレプシーなど
 - (8) 双極性障害、統合失調症、精神病性うつ病、薬物乱用・依存症など
-

別表6-3. PS (performance status) による疲労・倦怠の程度

-
- 0：倦怠感がなく平常の社会生活ができ、制限を受けることなく行動できる
 - 1：通常社会生活ができ、労働も可能であるが、疲労を感じるときがしばしばある
 - 2：通常社会生活はでき、労働も可能であるが、全身倦怠感のため、しばしば休息が必要である
 - 3：全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である
 - 4：全身倦怠感のため、週に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である
 - 5：通常社会生活や労働は困難である。軽作業は可能であるが、週のうち数日は自宅にて休息が必要である
 - 6：調子のよい日には軽作業は可能であるが、週のうち50%以上は自宅にて休息している
 - 7：身の回りのことはでき、介助も不要であるが、通常社会生活や軽労働は不可能である
 - 8：身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している
 - 9：身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている
-

表7. CFS診断における補助的検査（客観的疲労評価）

1. 身体活動量客観的評価機器から得られる睡眠時間
カットオフ値：448.5分以上を陽性と判定
(2~3Hzの加速度変化を閾値0.01G・rad/secで検知し、0をまたぐ加速度変化回数（ZC値）
についてCole式を用いて睡眠・覚醒の判定を実施)
2. 身体活動量客観的評価機器から得られる覚醒時平均活動量
カットオフ値：アクティグラフ（AMI社）を使用した場合、ZC値189.7以下を陽性と判定
3. 心拍変動解析による自律神経機能評価（HFパワー値）
カットオフ値：
20歳代 365.9以下
30歳代 349.3以下
40歳代 250.0以下
50歳代 122.7以下
(心電図のRR間隔、加速度脈波のAA間隔の周波数解析より算出、
年代ごとに評価し、上記のカットオフ値以下を陽性と判定)
4. 単純計算課題評価 反応時間
カットオフ値：1.217秒以上を陽性と判定
(連続5分間コンピューター画面に表示された2つの数字の足し算を行い、
回答に要した平均時間を算出、繰上げ有の結果のみを評価すること)
5. 酸化ストレス評価：抗酸化力値（BAP）
カットオフ値：2532.2 μ mol/L以下を陽性と判定
(BAPテスト試薬（榊ウイスマー）を用いて生化学自動分析装置により血液中の
抗酸化力値（BAP：Biological Antioxidant Potential）を測定)

客観的疲労評価によるCFSのレベル診断

上記5つの検査項目の該当数により、レベル0~4の評価を実施する
(レベル0：全く該当項目が確認できないCFS、レベル1：1項目が確認できたCFS、レベル2：2項目が
確認できたCFS、レベル3：3項目が確認できたCFS、レベル4：4項目以上が確認できたCFS)

○検査全般に関する注意事項○

- * 検査は基本午前中に実施する
- * 検査前日の夕食後から絶飲食として早朝空腹時に検査を行うことが望ましいが、
少なくとも検査4時間前よりは絶飲食とする（ただし、常備薬内服と飲水はOK）
- * 検査時には最終食事時間、採血実施時間を記録する
- * 全ての検査を実施する場合、自律神経機能、単純計算課題、採血、身体活動量客観的
評価機器の装着の順番とする
- * 身体活動量客観的評価機器は睡眠時も含めて終日装着し（入浴時は除く）、睡眠時間と
覚醒時平均活動量は、最低3日間の測定を行った結果を使用する
- * 身体活動量客観的評価はアクティグラフ（AMI社）以外の機器を用いても構わない
その場合、健常者とCFS患者を少なくとも30名ずつ比較し、研究班結果と同等の感度・特異度が
得られるカットオフ値を設定して使用する
- * 心拍変動解析による自律神経機能評価は、最低5分間の安静後に実施する
- * 単純計算課題は、「できるだけ、速く、正確に答える必要がある」ことを被験者に説明して実施する

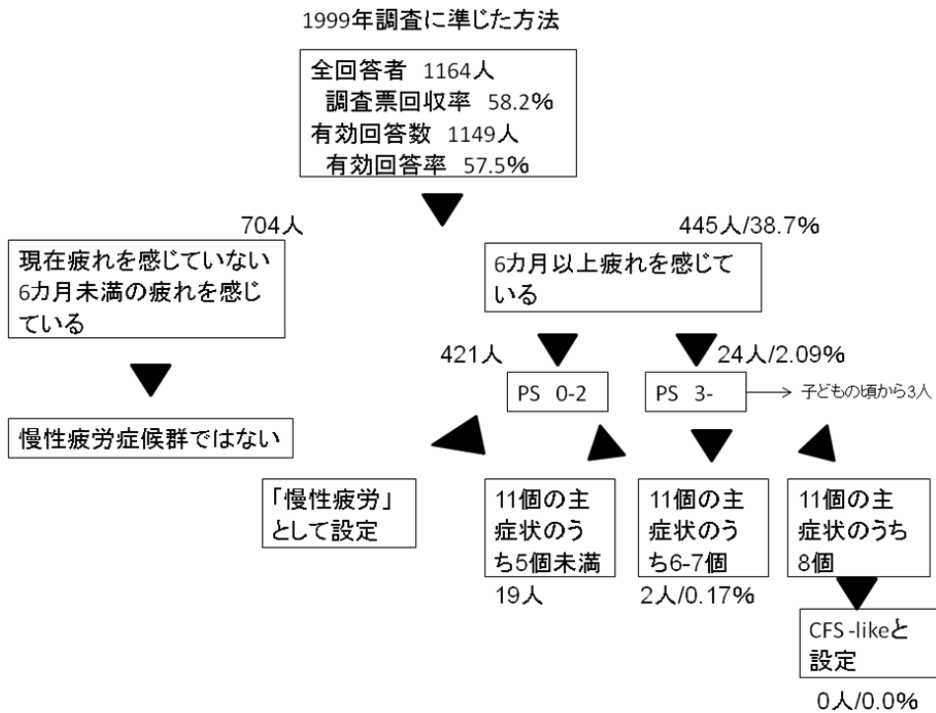


図 1. 疫学調査の概要

		専門医師 PS 評価							平均 (%)
		PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7	PS8	
患者 PS 評価	PS0	1	0	0	0	0	1	0	
	PS1	0	2	1	2	1	0	0	
	PS2	7	4	1	0	2	1	0	
	PS3	2	7	3	0	3	2	0	
	PS4	0	1	9	1	0	3	0	
	PS5	0	0	1	3	2	0	0	
	PS6	0	1	3	4	6	3	2	
	PS7	0	0	0	2	4	7	1	
	PS8	0	0	1	0	2	3	2	
	PS9	0	0	0	1	0	0	0	
合計人数		10	15	19	13	20	20	5	
患者が高く評価 (%)		10.0	40.0	26.3	23.1	40.0	50.0	40.0	32.8
患者が低く評価 (%)		20.0	13.3	19.0	53.8	30.0	15.0	0.0	21.6
合計%		30.0	53.3	45.3	76.9	70.0	65.0	40.0	54.4

- 患者の方が高くつけた段階
- 患者の方が低くつけた段階

図 2. 患者 PS 評価と専門医師 PS 評価の比較

		専門医師によるPS評価						
	FPindex (代表値)	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7	PS8
就労有	40-59 (50)	2	1	3	0	1	1	
	60-79 (70)	2	3	1	0	2	2	
	80-99 (90)	2	2	3	1	0	2	
	100-119 (110)	0	1	2	0	3	0	
	120-139 (130)	0	1	1	0	0	1	
	140-159 (150)	0	0	1	1	0	0	
	中央値	70	80	90	120	90	80	
	判別可能な%	33.3	50.0	63.6	100	50.0	20.0	
就労無	40-59 (50)	3	0	0	2	0	0	0
	60-79 (70)	0	2	1	1	0	1	0
	80-99 (90)	0	2	0	0	2	4	0
	100-119 (110)	0	1	3	1	3	2	1
	120-139 (130)	0	1	2	3	5	2	2
	140-159 (150)	0	0	0	1	0	2	2
	160-	0	0	0	1	1	0	0
		中央値	50	90	110	130	130	110
	判別可能な%	100	66.7	83.3	66.7	100	54.5	100

- FP index カットオフ値 (80 (3以上) もしくは 100 (7以上)) で判定できた対象者
- FP index カットオフ値 (80 (3以上) もしくは 100 (7以上)) で判定できなかった対象者

図 3. 就労別 FP index* (20 点刻み) と専門医師 PS 評価の関係

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（CFS）診断基準（平成25年3月改訂）

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	福田 早苗	（大阪市立大学大学院医学研究科特任講師）
分担研究者	稲葉 雅章	（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
分担研究者	野島 順三	（山口大学大学院医学系研究科教授）
分担研究者	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	下村 登規夫	（独立行政法人国立病院機構さいがた病院病院長）
分担研究者	久保 千春	（九州大学病院長）
分担研究者	松本 美富士	（藤田保健衛生大学医学部教授）
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）

研究要旨

平成21年度から3年間行われた障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）「自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成」（代表研究者：倉恒弘彦）において作成された日本における「慢性疲労症候群（CFS）の診断基準」の検討を行い、日常の疲労診療において医師がより活用しやすいように診断基準の手順を表としてまとめるとともに、一部修正を行った。以下に、今回改定されたCFS診断基準の概要を記す。

6か月以上持続ないし再発を繰り返す慢性的な疲労を主訴とした患者を診察する場合、表1に示す慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準を用いた診断を実施し、前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、を満たしたときCFSと診断する。前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲのいずれかに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合は、特発性慢性疲労（Idiopathic Chronic Fatigue：ICF）と診断し、経過観察する。

CFSと診断された患者に対して、感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する。気分障害（双極性障害、精神病性うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連については併存疾患の発症時期により、A群（併存疾患をもたないCFS）、B群（経過中に併存疾患をもつCFS）、C群（発病と同時に併存疾患をもつCFS）、D群（発病前から併存疾患をもつCFS）の4群に分類する。

さらに、疲労病態の客観的な評価を行うために表2に示されている客観的疲労評価によるCFSのレベル診断を行い、補助的検査レベル評価を0～4の5段階で実施することが望ましい。

A. 研究目的

CFSは、原因が明らかでない激しい慢性的な疲労を訴える患者の病因・病態の解明を目的に1988年に米国疾病対策センター（CDC）により作成された疾病概念である¹⁾。

日本では、1991年に厚生省特別研究事業「本邦における chronic fatigue syndrome の実態調査ならびに病因・病態に関する研究」（班長：木谷照夫）において、CDCより発表されたCFSに対する working case definition を元にCFS診断基準（試案）が作成され²⁾、これまでの日本におけるCFS診療や臨床研究の礎として活用されてきた。

しかし、その後20年が経過し、最近の諸外国で用いられているCFS診断基準に適応した臨床診断基準への修正や、疲労を客観的に評価する手法を取り入れた診断基準の作成などの要望が高まってきた。

そこで、我々は平成21年度から3年間行われた障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）「自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成」（代表研究者：倉恒弘彦）（以下「H21-23年度CFS研究班」）において、1991年に作成されたCFS診断基準を改定し、平成24年3月、客観的な指標を取り入れた「慢性疲労症候群（CFS）診断基準」として発表した³⁾。

平成24年度は、新たなCFS診断基準の問題点などを検討し、医師がより簡便に疲労診療において活用できるように改定を試みた。

B. 研究方法

日本において慢性疲労を診療・研究している代表的施設である①大阪市立大学、②名古屋大学、③国立病院機構さいがた病院、④九州大学、⑤聖マリアンナ医科大学、⑥藤田保健衛生大学の6施設において、CFS診療における臨床CFS診断基準の問題点と

共に、客観的診断基準の有用性などの検討を行った。

C. 結果

日常の疲労診療において、医師がより活用しやすいように、慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準（表1）とCFS診断における補助的検査（客観的疲労評価）（表2）をそれぞれ表にまとめた。

さらに、CFS診断に必要な最低限の臨床検査（別表1-1）と除外すべき主な器質的疾患・病態（別表1-2）をわかりやすく表としてまとめられた。

また、2012年3月に発表されたCFS診断基準では「PS（performance status）による疲労・倦怠の程度」評価が削除されていたが、平成24年度の検討によりCFS患者と他の不定愁訴を訴える患者や健常者との鑑別において有用であることが確認されたため、2013年3月に策定された診断基準に、PSによる疲労・倦怠の程度評価（別表1-3）が追加された。

さらに、併存疾患として認められている気分障害（双極性障害、精神性病うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症、過敏性腸症候群など機能性身体症候群に含まれる病態については、これまでの診断基準ではCFSの発病前より認められる場合は除外されていたが、CFSの病因・病態の層別解析を進める目的にて「発病前から併存疾患（病態）をもつCFS（D群）」として包含されることとなった。

以下に、今回改定されたCFS診断基準の概要を記す。

6か月以上持続ないし再発を繰り返す慢性的な疲労を主訴とした患者を診察する場合、表6に示す慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準を用いた診断を実施し、前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、を満たしたときCFSと診断する。前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲのいずれかに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合は、特発性

慢性疲労 (Idiopathic Chronic Fatigue : ICF) と診断し、経過観察する。

CFSと診断された患者に対して、感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する。気分障害 (双極性障害、精神病的うつ病を除く)、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連については併存疾患の発症時期により、A群 (併存疾患をもたないCFS)、B群 (経過中に併存疾患をもつCFS)、C群 (発病と同時に併存疾患をもつCFS)、D群 (発病前から併存疾患をもつCFS) の4群に分類する。

さらに、疲労病態の客観的な評価を行うために表7に示されている客観的疲労評価によるCFSのレベル診断を行い、補助的検査レベル評価を0~4の5段階で実施することが望ましい。

D. 考案

今回のCFS診断基準改定の特徴は、医師がより簡便に疲労診療において活用できるように慢性疲労症候群 (CFS) 臨床診断基準 (表1) とCFS診断における補助的検査 (客観的疲労評価) (表2) を明示し、さらにCFS診断に必要な最低限の臨床検査 (別表1-1) と除外すべき主な器質的疾患・病態 (別表1-2) を表としてまとめたことにある。また、2012年3月に発表されたCFS診断基準²⁾ では「PS (performance status) による疲労・倦怠の程度」評価が削除されていたが、平成24年度の検討によりCFS患者と他の不定愁訴を訴える患者や健常者との鑑別において有用であることが確認されたため、2013年3月に策定された診断基準に、PSによる疲労・倦怠の程度評価 (別表1-3) が追加された。

さらに、併存疾患として認められている気分障害 (双極性障害、精神病的うつ病を除く)、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症、過敏性腸症候群など機能性身体症候群に含まれる病態については、これまでの診断基準ではCFSの発病前より認められ

る場合は除外されていたが、CFSの病因・病態の層別解析を進める目的にて「発病前から併存疾患 (病態) をもつCFS (D群)」として包含されることとなった。

また、客観的な疲労評価を目的としたCFS診断における補助的検査 (表2) についても、項目ごとにおける明確なカットオフ値が記載され、簡便な5つの検査項目の該当数によるレベル評価を診療所レベルで実施することが可能となった。各項目の検査意義については平成23年度報告書³⁾の中で解説しているので参照して頂きたい。

CFS患者60名、健常者79名について補助的検査レベル評価を検証した結果では、CFS患者の91.7%がレベル2以上であり、41.7%がレベル4と診断されたが、健常者では48.1%がレベル1以下であり、レベル4を満たしている者はみられなかった³⁾。このような補助的検査異常はCFSに特有な所見ではないが、CFS臨床診断基準を満たした患者に対して客観的な疲労評価法を組み合わせたレベル評価を行うことにより、強い自覚的な疲労症状だけを訴える患者とCFS患者との区別が可能である。

最近の女子大生の健康に関するアンケート調査結果をみると、半数近くの学生に強い疲労関連症状が認められており、CFS患者ではこのような日常生活の中で健常人が自覚している疲労感を単に強く訴えているにすぎないと誤解されていることも多い。しかし、身体活動量から得られる覚醒時平均活動量を調べてみると、女子大生の疲労度と覚醒時活動量には正の相関がみられ、疲労感が強い学生ほど活動量が多いという結果であった。このことは、疲労を客観的に評価するバイオマーカーを用いて調べてみることにより強い疲労関連症状を訴える女子大生とCFS患者とを区別することができることを示唆しており、疲労の臨床現場における混乱を防ぐことが期待できる。

尚、最終的にはCFSの病因・病態を解明し、その病因・病態と密接に結び付いた検査所見によりCFSに特異的な診断法を開発

する必要があることは言うまでもない。我々は、ポジトロン CT (PET) 検査にて CFS 患者の脳では前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核などにおける局所脳血流量の低下や前帯状回を中心としたセロトニン系の代謝異常などがみられることより、CFS は種々の免疫物質によって引き起こされた脳機能障害である可能性が高いことを報告してきた⁹⁾。さらに、平成 21-23 年度 CFS 研究班において、症状の強い 12 名の CFS 患者と 10 名の健常者を対象に脳内炎症の有無を調べることのできる特殊検査 (活性型ミクログリアに結合する特殊リガンド

(¹¹C-PK11195) とポジトロン CT (PET) を用いた検査) を行ったところ、CFS 患者では左視床や中脳に炎症が存在していることを世界で初めて明らかにした¹⁰⁾。このことは、少なくとも病状の重い CFS 患者では脳内に炎症という器質的な変化もみられることを示唆しており、CFS 診断において極めて有用な客観的な所見である。しかし、これらの PET 検査は高額な検査費用が必要であり、また限られた研究所でしか実施することができないため、日常の疲労診療において活用することは困難である。

そこで、平成 25 年度からの研究班では脳の PET 検査にて明らかな異常が確認された患者を対象にして CFS 病態と密接に結び付いた簡便な検査所見を見出す臨床研究を企画しており、病因と直結したバイオマーカーを確立し、それに基づく診断・治療の開発を目指している。また、CFS は原因不明の慢性的な疲労のために日常生活や社会生活に支障をきたす病態の原因究明を目的に設定された症候群であるが、中には極めて激しい疲労関連症状が持続するため、食事、入浴、室内の移動などの基本的な活動にも介助が必要な重症例も存在している。したがって、CFS の病因・病態の解明においては症状の重篤度などにも留意した層別解析も必要であると考えている。

E. 結論

H21-23年度CFS研究班より発表されたCFS診断基準を検討し、更に精度の高いものとして改良した。

F. 健康危険情報

特になし

文献

1. Holmes GP et al.: Chronic Fatigue Syndrome: a working case definition. *Ann. Intern. Med* 108: 387-389, 1988.
2. 木谷照夫. 本邦における Chronic Fatigue Syndrome の実態調査ならびに病因・病態に関する研究. 厚生省特別研究事業平成 3 年度研究業績報告書 平成 4 年 3 月.
3. 倉恒弘彦. 自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成. 厚生労働科学研究 (障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野)) 平成 23 年度研究業績報告書 平成 24 年 (2012 年) 3 月.
4. Reeves WC et al.: Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 3(1):25, 2003.
5. Carruthers BM et al.: Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 270(4):327-38, 2011.
6. 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群診断基準の改定に向けて 日本疲労学会雑誌 3(2) : 1-40, 2008.

7. 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群ほどこまでわかったか? 医学のあゆみ 228(6):679-686, 2009.
8. 簗輪眞澄ほか. 地域における疲労の実態とリスクファクター. 愛知県豊川保健所管内の2市4町実態調査. 厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業「疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復に関する研究」平成11年度研究業績報告書 pp19-44. 2000年3月.
9. 倉恒弘彦、渡辺恭良. 慢性疲労症候群と帯状回 Clinical Neuroscience 23(11):1286-1291, 2005.
10. 渡辺恭良ほか. PETを用いた脳内炎症の分子イメージング研究. 厚生労働科学研究(障害者対策総合研究事業(神経・筋疾患分野))平成23年度研究業績報告書 pp52-53. 2012年3月.

表1. 慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準

前提Ⅰ.

1. 6か月以上持続ないし再発を繰り返す疲労を認める（CFS診断に用いた評価期間の50%以上認める）
2. 病歴、身体所見、臨床検査（別表1-1）を精確に行い、慢性疲労をきたす疾患・病態を除外するか、経過観察する。また併存疾患を認める
 - ア) CFSを除外すべき主な器質的疾患・病態を別表1-2に示す
（但し、治療などにより病態が改善している場合は経過観察とし、1年間（がん、主な神経系疾患、双極性障害、統合失調症、精神病性うつ病、薬物乱用・依存症などは5年間）以上にわたって疲労の原因とは考えられない状態が続いている場合は除外しない：例えばコントロール良好な内分泌・代謝疾患、睡眠障害など）
 - イ) A. 下記の患者に対しては、当該病態が改善され、慢性疲労との因果関係が明確になるまで、CFSの診断を保留にして経過を十分観察する
 - (1) 治療薬長期服用者（抗アレルギー薬、降圧薬、睡眠薬など）
 - (2) 肥満（BMI>40）
 - B. 下記の疾患については併存疾患として取り扱う
 - (1) 気分障害（双極性障害、精神病性うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害
 - (2) 線維筋痛症、過敏性腸症候群など機能性身体症候群に含まれる病態

前提Ⅱ. 以上の検索によっても慢性疲労の原因が不明で、しかも下記の4項目を満たすとき

- (1) この全身倦怠感は新しく発症したものであり、発症の時期が明確である
- (2) 十分な休養をとっても回復しない
- (3) 現在行っている仕事や生活習慣のせいではない
- (4) 疲労・倦怠の程度は、PS（performance status：別表1-3）を用いて医師が評価し、3以上（疲労感のため、月に数日は社会生活や仕事が出来ず休んでいる）のものとする

前提Ⅲ. 下記の自覚症状と他覚的所見10項目のうち5項目以上認めるとき

- (1) 労作後疲労感（労作後休んでも24時間以上続く）
- (2) 筋肉痛
- (3) 多発性関節痛。腫脹はない
- (4) 頭痛
- (5) 咽頭痛
- (6) 睡眠障害（不眠、過眠、睡眠相遅延）
- (7) 思考力・集中力低下

（以下の他覚的所見（3項目）は、医師が少なくとも1ヶ月以上の間隔をおいて2回認めること）

- (8) 微熱
- (9) 頸部リンパ節腫脹（明らかに病的腫脹と考えられる場合）
- (10) 筋力低下

臨床症候によるCFS診断の判定

- (1) 前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、を満たしたときCFSと診断する
- (2) 感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する
- (3) 気分障害（双極性障害、精神病性うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連を次のように分類する
 - A群：併存疾患（病態）をもたないCFS
 - B群：経過中に併存疾患（病態）をもつCFS
 - C群：発病と同時に併存疾患（病態）をもつCFS
 - D群：発病前から併存疾患（病態）をもつCFS
- (4) 前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲのいずれかに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合、特発性慢性疲労（Idiopathic Chronic Fatigue：ICF）と診断し、経過観察する

別表1-1. CFS診断に必要な最低限の臨床検査

-
- (1) 尿検査
 - (2) 便潜血反応
 - (3) 血液一般検査 (WBC、Hb、Ht、RBC、血小板、末梢血液像)
 - (4) CRP、赤沈 (またはシアル酸)
 - (5) 血液生化学 (TP、蛋白分画、TC、TG、AST、ALT、LD、 γ -GT、BUN、Cr、尿酸、血清電解質、血糖)
 - (6) 甲状腺検査 (TSH)
 - (7) 心電図
 - (8) 胸部単純X線撮影
-

別表1-2. 除外すべき主な器質的疾患・病態

-
- (1) 臓器不全：(例；肺気腫、肝硬変、心不全、慢性腎不全など)
 - (2) 慢性感染症：(例；AIDS、B型肝炎、C型肝炎など)
 - (3) リウマチ性、および慢性炎症性疾患：(例；SLE、RA、Sjögren症候群、炎症性腸疾患、慢性膵炎など)
 - (4) 主な神経系疾患：(例；多発性硬化症、神経筋疾患、癲癇、あるいは疲労感を惹き起こすような薬剤を持続的に服用する疾患、後遺症をもつ頭部外傷など)
 - (5) 系統的治療を必要とする疾患：(例；臓器・骨髄移植、がん化学療法、脳・胸部・腹部・骨盤への放射線治療など)
 - (6) 主な内分泌・代謝疾患：(例；下垂体機能低下症、副腎不全、甲状腺疾患、糖尿病など)
 - (7) 原発性睡眠障害：睡眠時無呼吸、ナルコレプシーなど
 - (8) 双極性障害、統合失調症、精神病性うつ病、薬物乱用・依存症など
-

別表1-3. PS (performance status) による疲労・倦怠の程度

-
- 0：倦怠感がなく平常の社会生活ができ、制限を受けることなく行動できる
 - 1：通常社会生活ができ、労働も可能であるが、疲労を感じるときがしばしばある
 - 2：通常社会生活はでき、労働も可能であるが、全身倦怠感のため、しばしば休息が必要である
 - 3：全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である
 - 4：全身倦怠感のため、週に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である
 - 5：通常社会生活や労働は困難である。軽作業は可能であるが、週のうち数日は自宅にて休息が必要である
 - 6：調子のよい日には軽作業は可能であるが、週のうち50%以上は自宅にて休息している
 - 7：身の回りのことはでき、介助も不要であるが、通常社会生活や軽労働は不可能である
 - 8：身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している
 - 9：身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている
-

表2. CFS診断における補助的検査（客観的疲労評価）

1. 身体活動量客観的評価機器から得られる睡眠時間
カットオフ値：448.5分以上を陽性と判定
(2~3Hzの加速度変化を閾値0.01G・rad/secで検知し、0をまたぐ加速度変化回数（ZC値）
についてCole式を用いて睡眠・覚醒の判定を実施)
2. 身体活動量客観的評価機器から得られる覚醒時平均活動量
カットオフ値：アクティグラフ（AMI社）を使用した場合、ZC値189.7以下を陽性と判定
3. 心拍変動解析による自律神経機能評価（HFパワー値）
カットオフ値：
20歳代 365.9以下
30歳代 349.3以下
40歳代 250.0以下
50歳代 122.7以下
(心電図のRR間隔、加速度脈波のAA間隔の周波数解析より算出、
年代ごとに評価し、上記のカットオフ値以下を陽性と判定)
4. 単純計算課題評価 反応時間
カットオフ値：1.217秒以上を陽性と判定
(連続5分間コンピューター画面に表示された2つの数字の足し算を行い、
回答に要した平均時間を算出、繰上げ有の結果のみを評価すること)
5. 酸化ストレス評価：抗酸化力値（BAP）
カットオフ値：2532.2 μ mol/L以下を陽性と判定
(BAPテスト試薬（楸ウイスマー）を用いて生化学自動分析装置により血液中の
抗酸化力値（BAP: Biological Antioxidant Potential）を測定)

客観的疲労評価によるCFSのレベル診断

上記5つの検査項目の該当数により、レベル0~4の評価を実施する

(レベル0：全く該当項目が確認できないCFS、レベル1：1項目が確認できたCFS、レベル2：2項目が
確認できたCFS、レベル3：3項目が確認できたCFS、レベル4：4項目以上が確認できたCFS)

○検査全般に関する注意事項○

- * 検査は基本午前中に実施する
- * 検査前日の夕食後から絶飲食として早朝空腹時に検査を行うことが望ましいが、
少なくとも検査4時間前よりは絶飲食とする（ただし、常備薬内服と飲水はOK）
- * 検査時には最終食事時間、採血実施時間を記録する
- * 全ての検査を実施する場合、自律神経機能、単純計算課題、採血、身体活動量客観的
評価機器の装着の順番とする
- * 身体活動量客観的評価機器は睡眠時も含めて終日装着し（入浴時は除く）、睡眠時間と
覚醒時平均活動量は、最低3日間の測定を行った結果を使用する
- * 身体活動量客観的評価はアクティグラフ（AMI社）以外の機器を用いても構わない
その場合、健常者とCFS患者を少なくとも30名ずつ比較し、研究班結果と同等の感度・特異度が
得られるカットオフ値を設定して使用する
- * 心拍変動解析による自律神経機能評価は、最低5分間の安静後に実施する
- * 単純計算課題は、「できるだけ、速く、正確に答える必要がある」ことを被験者に説明して実施する

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

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
<u>Fukuda S,</u> <u>Kuratsune H,</u> Kajimoto O, Watanabe Y.	Fatigue-related Problem Scale for better understanding of pathophysiology of chronic fatigue syndrome: discriminating from fibromyalgia and related pain.	Advances in Neuroimmune Biology		online first	2012
<u>Fukuda S,</u> Horiguchi M, Yamaguti K, Nakatomi Y, <u>Kuratsune H,</u> Ichinose H, Watanabe Y.	Association of monoamine-synthesizing genes with the depression tendency in chronic fatigue syndrome patients.	Life Sciences	92(3)	186-6	2013 EPUB 2012 Dec.13.
Sakudo A, <u>Kuratsune H,</u> Hakariya Kato Y, Ikuta K.	Visible and near-infrared spectra collected from the thumbs of patients with chronic fatigue syndrome for diagnosis.	Clinica Chimica Acta	413(19-20)	1629-32	2012
Kuratsune D, Tajima S, Koizumi J, Yamaguti K, Sasabe T, Mizuno K, Tanaka M, Okawa N, Mito H, Tsubone H, Watanabe Y, Inoue M, and <u>Kuratsune H.</u>	Changes in reaction time, coefficient of variance of reaction time, and autonomic nerve function in the mental fatigue state caused by long-term computerized Kraepelin test workload in healthy volunteers.	World Journal of Neuroscience	2	113-8	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gondo M, Moriguchi Y, Kodama N, Sato N, Sudo N, <u>Kubo C,</u> Komakia G.	Daily physical complaints and hippocampal function: An fMRI study of pain modulation by anxiety.	NeuroImage	63(3)	1011-9	2012
<u>Tanihata T,</u> Kanda H, Osaki Y, Ohida T, Minowa M, Wada K, Suzuki K, Hayashi K.	Unhealthy Lifestyle, Poor Mental Health, and Its Correlation Among Adolescents: A Nationwide Cross-Sectional Survey.	Asia Pacific Journal of Public Health			2012 Epub ahead of print
Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, <u>Yamano Y,</u> 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.	Modern Rheumatology			2012 Sep 24 Epub ahead of print
Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, <u>Yamano Y,</u> Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K.	The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity.	Modern Rheumatology	22(1)	40-4	2012