

3. 疲労病態制御技術の開発

3.1. 疲労の定量化・指標化と疲労を和らげる生活の提言

3.1.1. 疲労の定量化及び指標化技術の開発

大阪大学・大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学・倉恒弘彦

研究協力者 大阪外国語大学・梶本修身

研究協力者 大阪大学・大学院医学系研究科・高橋 励

研究協力者 大阪大学・大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学・山口浩二

研究協力者 関西福祉科学大学・上田素子 桑原美樹 池田直美 中谷文香 志水 彰

研究協力者 大阪市立大学大学院・医学研究科システム神経科学・田島世貴 渡辺恭良

(1) 要 約:

疲労感は個人により表出や表現が様々であるにも関わらず、その客観的な評価法は確立しておらず、疲労強度(重症度)は質問紙法や visual analogue scale などの主観的な情報に頼らざるを得ないのが現状である。そこで、我々は疲労時には1) 刺激に対する反応時間の遅延や思考力・集中力の低下がみられること、2) 動作が緩慢で行動量も低下することなどに着目し、脳機能の変化や行動特性を調べることにより疲労を客観的に捕らえることができないかを検討した。

脳機能の評価としては、独自に開発した ATMT ソフトウェアを用いて慢性疲労症候群(CFS)患者と健常者を対象に検討した結果、CFS患者では、健常者に比して精神疲労を来しやすく作業能力の低下を代償・補完することが困難であることが明らかになった。また、ATMT成績の低下はCFSの重症度とも相関する可能性が示され、ATMTがCFSのような病的疲労の評価に有用である可能性が考えられた。健常者を対象とした運動負荷による疲労では、運動により主観的な疲労感と身体(筋肉)疲労は強まったものの精神作業能力はむしろ向上する結果が得られ、疲労感と精神疲労は必ずしも一致しないことも判明した。

次に、Dual Testを用いた脳機能の評価では、CFS患者で全ての課題で omission error に有意にエラー数が多く、また反応時間にも延長がみられ、病的疲労に伴う脳・神経機能低下の存在が確認された。一方、健常者で急性疲労をおこさせるように身体運動負荷を行った後調べた場合、注意の強度や持続性に低下はみられずむしろ反応時間は短縮していたが、反応時間の変動係数が上昇していた。通常の生活の中では、過労状態に陥っていても明らかな身体異常やミスがおきるまで過労状況に気付かないことが多く疲労蓄積の要因となっているが、Dual Testによる疲労の評価を行うことは、疲労による身体の変化を早期に検出できる可能性が考えられた。

行動の変化については、モーションピクチャーシステムを用いて行動の俊敏性や行動特性を評価したところ、運動負荷による疲労では断続立ち座りにより移動距離が短縮され、パフォーマンスの低下を最小限にするための代償反応がみられたが、疲労を定量化できるような指標は見いだすことは出来なかった。そこで、アクティグラフを用いて行動量を検討したところ、20~40歳代の健常者の検討では加齢とともに行動量が少し減少する傾向がみられ、特に40代の男性で顕著であった。CFS患者の検討では、現在のところ症例数が少なく統計的な評価はできていないが、睡眠時間の延長とともに覚醒時における行動量の低下が顕著であり、病的な慢性疲労の指標となる可能性が考えられた。

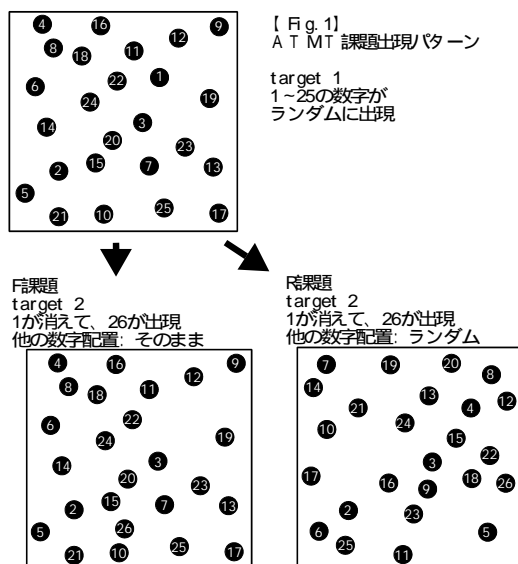
最後に、疲労の客観的で簡便な指標となる因子の同定は、疲労の制御技術を開発する上において極めて重要なテーマの1つである。現在、疲労/疲労感と関連が疑われるタウリンや活性酸素関連物質、血液粘度、TGF- β などのサイトカインの検討や疲労に関連している遺伝子についての解析や、ポジトロンCTを用いた局所脳血流量やアセチルカルニチン、神経伝達物質代謝の変化の解析を進めており、第2期研究ではこれらの成績を含めた包括的な研究成果より簡便で客観的な疲労の定量法の同定を行う予定である。

(2) 目的:

今日の社会は急激に社会構造に変化をきたし、労働環境や生活環境は大きく変化してきていて、そこには過大な肉体的、時間的労働の強制のほかに作業環境の中により精神的緊張を強いる要素が増加してきている。そのため疲労を感じている国民は著しく増加してきており、1,999年旧厚生省疲労調査研究班が行った疫学調査結果でも、一般地域住民の約6割が疲労を感じているという。しかし、疲労は自覚的、主観的な要素の強い症状のため客観的な疲労度の評価は極めて困難であり、このことが疲労研究を進める上での1つの障害となってきた。そこで、本研究では疲労の客観的な指標となるような血液因子の同定を試みるとともに、疲労状態に陥ると注意力・集中力の低下、反応時間の遅延、2つのことを同時に処理する能力の低下などがみられることに着目し、Advanced Trail Making Test (ATMT) やDual taskを用いた疲労・疲労感の定量的評価を行なった。また、疲れた場合は動作が緩慢になり、行動量も低下することより、モーションキャプチャーシステムやアクティグラフを用いて運動時の手足の動きや頭の位置、行動量の変化などについて検討し、客観的な疲労・倦怠感の評価法の開発を試みた。

(3) 方法:

ア) ATMT (Advanced Trail Making Test) を用いた精神疲労の客観的評価



【対象と方法】CFSの診断基準を満たす外来患者23名(33.7±8.9歳、男性10名・女性13名)と年齢・性別を合致させた健常者28名(33.6±7.2歳、男性14名・女性14名)を対象に、タッチパネルディスプレイ上に提示された1~25までの数字()を素早く押す視覚探索反応課題【Fig.1】を用いて精神疲労の客観的評価を試みた。従来、A4紙で行っていたTMT(ランダムに配置された1~25の数字を一筆書きの要領で線を引く課題)とは異なり、target毎の探索反応時間が測定でき、また反応毎にすべてのtargetを再配置させることや反応済targetを消して新規にtargetを追加発生させることが可能である。そのことにより課題遂行中にみられる精神疲労の増大、探索効率を高めるためのワーキングメモリー活用度などの評価が可能である。パソコンのタッチパネル上に提示された

1~25までの数字のうち、ターゲットの数字を押すとその数字が消えて新たな数字が任意の位置に出現する(1を押すと1が消えて26が出現、2を押すと2が消えて27が出現...)。〔固定(F)課題〕では、出現した数字の配置は固定されているが、〔ランダム(R)課題〕では、反応毎に全ての数字配置が変わる。この2種類の課題におけるtarget毎の座標(ベクトル)と探索反応時間を記録した。

また、一般健常者12名を対象に、40分間、400mトラックを毎週、個人が規定した時間で走る運動負荷を行い、運動に伴う疲労の前後での変化を検討した。

イ) Dual task を用いた疲労・疲労感の定量的評価

【対象と方法】被験者眼前の画面に視覚刺激系列を1500ミリ秒間ずつ連続100回呈示し、このうち標的刺激に対してできるだけ速やかかつ正確にボタン押しで反応させるタスクを作成した。本タスクは呈示刺激・標的刺激が少しずつ異なる3課題(X課題、SX課題、DX課題)からなり、後述する被験者群にこれらを連続して施行した。

X課題は選択反応課題であり、画面中央に1から5の数字を20%の等確率で呈示し、被験者は標的刺激である数字3が呈示されたときに片手でボタンを押して反応する。SX課題およびDX課題はX課題を第一課題として、これに第二課題を付加したDual taskであり、被験者は二つの課題に対して独立にボタン押しで反応する。SX課題の第二課題は視覚走査課題(S課題= Spatial 課題)である。X課

題の刺激呈示と同時に画面上部のランダムな位置に50%の出現確率で標的刺激である図形(円)が呈示される。またDX課題(= Doubled X 課題)の第二課題は、標的刺激を2および4に変え、出現確率を40%としたX課題である。画面の左右にそれぞれ1から5の数字を独立した刺激系列で呈示し、それぞれに対して独立に両課題を行う。検査施行には全て同一のパーソナルコンピュータを用い、また刺激の連続呈示および結果の記録(刺激内容、反応の有無及び刺激呈示からボタン押しまでのミリ秒単位の反応時間)はソフトウェアにより自動的に行われた。得られた記録から、分析指標としてエラー数、さらにエラーをCommission Error(以下CE)とOmission Error(以下OE)に分類してそれぞれの数、反応時間の個人内平均値、反応時間の個人内変動係数を算出した。

被験者としては、CFS患者13名(以下CF群)、健常対照者17名(以下HC群)を対象とした。HC群のうち7例では、急性の疲労を生じると考えられる身体運動の後にも本タスクを遂行させた(以下AF群)。

ウ) モーションキャプチャーシステムを用いた疲労の評価

【対象と方法】被験者は健常人13名(24.6±7.3歳、男性10名・女性3名)であり、運動負荷は、無酸素運動を8名、有酸素運動を5名行った。(無酸素運動:20W/min.の負荷増加率でエルゴメータを用い、もうこげないという所まで施行。5分の休憩をはさみ同様の負荷を計3回施行。有酸素運動:心拍数が120/min.程度を維持できる負荷として60w定常負荷のエルゴメータを用い4時間継続)。自覚的疲労感に関して運動前後にVisual Analogue Scaleにて評価した。行動の測定にはOxford Metrics社の3次元モーションキャプチャーシステムであるViconを用いた。これは、体表面上につけられた赤外線反射マーカを複数台の赤外線カメラでとらえ、各マーカの3次元位置情報をコンピュータ上で再構築するものである。測定誤差は1mm以内になるようキャリブレーションし、サンプリングレート120Hzで測定を行った。マーカは、頭頂部・前額・左右側頭・第7頸椎・第10胸椎・左右肩関節・左右肘関節・左右手関節・左右上前腸骨棘・左右後腸骨棘・左右大転子・左右膝関節・左右足関節の計22カ所につけた。測定対象とした行動は背もたれのない丸椅子からの合図にあわせて立ち座りを行うもの、背もたれのない丸椅子から連続して立ち座りするもの、両上肢を床面に水平に体幹正面に伸展し、合図にあわせて交互に45度振り上げすぐに元の位置に戻すものの3動作について測定を行った。行動解析は、それぞれの動作における速度、平均加速度、移動距離、立ち座り動作においては起立相軌跡における接線の傾きを求めた。

エ) アクティグラフを用いた行動量の評価

健康な20~40代の大学生・大学職員(女性15例、男性16例)、大阪大学医学部附属病院に通院中のCFS患者5名に、A.M.I社製アクティグラフを左前腕に連続的に装着させ、5日以上にわたる時系列データを記録した。本機は0.1G以上の加速度が生じた回数を1分間毎に積算し、その1分間の身体活動量の代表値とする。【解析】Coleの式を当てはめて睡眠と覚醒を判定し、1週間中の睡眠時間、覚醒時・睡眠時それぞれの身体活動量の個人平均値を求めた。

オ) 疲労・疲労感と相関する血液因子の同定と相互の関連についての検討

血清アシルカルニチン、血清DHEA-S、尿中17-KSS /17OHCs比、種々のサイトカイン(TGF- β 、IFN γ 、TNF α など)、血清尿酸値、血清アラントイン値、血清尿酸/アラントイン比、血清タウリン値、ビリルビン酸化物、細胞内NADP、ATP、血液中アドレナリン、ドーパミン、尿中VMAについて測定し疲労状態との関連を検討するとともに、第1班の先生方と共同して個々の検査異常相互の関連性について検討した。

(4) 研究成果:

ア) ATMT (Advanced Trail Making Test) を用いた精神疲労の客観的評価

CFSでは、一部で課題前半から反応時間が遅い者もみられたが、R課題前半は健常者とほぼ同等の成績であるにも関わらず、後半(target16~25)の反応時間の遅延が健常者に比し有意に大きく、健常者に比して「疲労しやすい」ことが示された(R課題 後半/前半 反応時間比:健常者群1.24±0.07、CFS群1.36±0.27, p<0.05)。また、F課題では、健常者で後半に反応時間の短縮が顕著にみられたが、CFS

では後半がむしろ遅延していた（F課題 後半/前半 反応時間比：健常者群 0.92 ± 0.07 、CFS 群 1.28 ± 0.36 , $p < 0.01$ ）。しかし、CFS 群でも、R課題後半に対するF課題後半の反応時間比（F課題後半/R課題後半 反応時間比）は健常者と同程度であったことから、配置記憶を探索に有効利用している（working memory が機能している）ことが示された（R課題 後半/R課題後半 反応時間比：健常者群 0.63 ± 0.05 、CFS 群 0.64 ± 0.13 , n.s.）。

一方、健常者対象運動負荷試験では反復横跳びの減少（筋肉疲労）を惹起し、かつVAS及びPOMSでは自覚的な「疲労感」を有意に高めたにもかかわらず、内田・クレペリンテスト及びATMT-R課題では、負荷後にむしろ成績が向上する傾向を認めた。又、POMSでは「活力」が向上し、「抑うつ」が軽減した。4時間の運動負荷においても、ATMT-R課題では、成績が向上する傾向がみられた。

イ) Dual taskを用いた疲労・疲労感の定量的評価

全ての課題においてCF群ではHC群よりもエラー数が大きく、特に全ての課題でOE数にHC群とCF群の間で有意な差がみられた。一方CE数には一貫した差がみられなかった。

両群ともSX課題、DX課題ともに、第二課題の反応時間が第一課題よりも短かった。また両群ともX課題-SX課題-DX課題の順に反応時間が延長したが、HC群では第一刺激・第二刺激ともに延長の度合いはほぼ一定であったのに対して、CF群ではSX課題の第一課題で著明に反応時間が延長し、第二課題では延長が軽度であるという特徴的な傾向を示した。このためSX課題の第二課題以外の、全ての条件下でCF群ではHC群に比して反応時間が有意に延長していた。SX課題の第一課題・第二課題ともに交互作用がみとめられた。

HC群ではX課題において反応時間が増大するにつれて反応時間の変動係数が減少する関係がみとめられた。SX課題の第一課題では一定の傾向を示さず、DX課題の第一課題では逆に増加する傾向をみとめた。一方CF群ではX課題から反応時間が増大するにつれて反応時間の変動係数が増大する関係が認められた。反応時間の変動係数を群間で比較すると、X課題・SX課題でCF群がHC群に比して有意に増大していたが、DX課題では差がなかった。HC群ではDX課題の第二課題において、CF群ではSX課題の第二課題においてこの群内平均値・分散ともに最大であった。

HC群のうち運動負荷を行ったAF群の運動前後での比較を行ったところエラー数、OE数、CE数については差がなかった。反応時間は運動後にX課題で有意に短縮しており、SX課題の第一課題では差がなかった。反応時間の変動係数は運動後に有意に増加していた。

ウ) モーションキャプチャーシステムを用いた疲労の評価

断続立ち座りについては、有酸素運動群の起立相における移動距離が負荷前に比べて負荷後が有意に短縮していた。しかし、連続立ち座りでは負荷前後でほとんど変化がみられなかった。上肢挙上では、統計学的有意差は付かなかったがやはり、利き手ではない左手にやや移動距離が短縮する傾向がみられた。

エ) アクティエーグラフを用いた行動量の評価

性別では女性が男性よりも覚醒時平均活動量が大きい（ $p < 0.01$, Mann-Whitney のU検定）が、同じ年代の男女間では40代でのみ差があった（ $p < 0.05$, Mann-Whitney のU検定）。男女それぞれにおいて年代間比較すると、男性では40代の覚醒時平均活動量が他の年代に比べて小さいが、少数例のため有意ではなかった（ $p = 0.089$, Kruskal-Wallis 検定・多重比較）。一方女性では年代間の差をみとめなかった。さらに男性では40代の睡眠時間が他の年代に比べ長く（ $p < 0.05$, Mann-Whitney のU検定）、女性では年代間の差をみとめなかった。男性では、統計学的に有意ではないが睡眠時間と覚醒時平均活動量の間を負の相関関係が存在する可能性があり（Pearson's $r = -0.53$, $p = 0.064$ ）疲労に関係した現象かもしれない。睡眠中の身体活動量については40代男性を含めて各群間に差はなく、少なくともこの点からみた睡眠の質には問題はないと考えられた。一方、CFS患者の検討では多くの患者で睡眠時間が明らかに延長しており、また覚醒時における平均活動量は健常者に比較して明らかに低下している症例が多くみられた。

オ) 疲労・疲労感と関連する血液因子の同定

運動後の疲労では、嫌気性解糖系が亢進する結果として筋肉中や血中の乳酸、ピルビン酸、尿酸など

が上昇することがよく知られているが、日常の社会生活で生じる疲労／疲労感と相関するような血液因子はこれまで明らかでなかった。我々は、慢性的に激しい疲労状態が持続するCFS患者を対象に種々の血液因子について検討したところ、血清アシルカルニチン、血清dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)が減少し、TGF- β 、2-5A合成酵素活性が上昇していることを見出した。また、マウスなどを用いた疲労の動物モデルの検討では、還元型／酸化型アスコルビン酸の比率が低下することや活性酸素を処理するSOD関連遺伝子の発現が低下している可能性が明らかになってきた。

(5) 考案:

ATMTを用いた疲労評価の結果からは、CFSでは「疲労している」のではなく「疲労しやすい」こと、あるいは「疲労を(持続的に)代償・補完しにくい」ことが明らかになった。これらの成績は、CFS重症度と相関する可能性があることから、今後、疲労の評価及び定量化においてATMTが有用である可能性が示唆された。また、健常者の運動後の検討では、精神疲労を精神作業能力の低下と定義した場合においては、「疲労感」と「精神疲労」は必ずしも相関しないことが明らかになり、今後、精神疲労の定量化を図るうえで、「自覚的な疲労感」と疲労現象としてみられる「精神疲労」を明確に区別して検討する必要があると考えられた。

次に、Dual Testによる疲労の評価では慢性疲労状態にあるCFS患者ではエラーが多く反応時間が延長していた。Dual Testは精神・神経機能のうち主に注意機能および処理能力を評価していると思われるため、CFS患者は注意機能あるいは処理能力に問題がある可能性が明らかになった。持続的な注意を必要とするタスクにおいて、エラーのうちCEは反応時間とのtrade-offに主に関係し、OEは注意の強度(=覚醒度)・持続性あるいは処理を短時間で言う能力に関係すると考えられるため、CFS患者では注意の強度・持続性に問題がある可能性もある。一方、急性疲労状態でのX課題においては、エラーの増加は検出されず反応時間が短縮していた。このDual Testにおける運動負荷後の反応時間の短縮は、ATMT-R課題でも負荷後に成績が向上する傾向がみられたのと同様に、運動負荷により精神疲労を生じるとすると一見矛盾しているようにみえる。しかし、反応時間の変動係数を調べてみると明らかに増加しており、疲労代償期の1つの特徴かもしれない。

疲労状態は、疲労が全くない状態、疲労が蓄積してきているが、一定の時間であれば代償することが可能な状態、疲労のためにエラーや反応時間の遅延がみられる状態、の3つに分類することができる。日常生活では、労働などの結果疲労の蓄積がみられることも多々あるが明らかなエラーをすることは稀である。また、疲れを感じてあくびや集中力の低下がみられるような状況でも、短時間の検査などでは対応が可能であり異常は見つからない。これは疲労が交感神経などの緊張により代償されている状態である。このような中、これまでの検査法では客観的に疲労状態を評価することが困難であったが、この状況でも反応時間の変動係数などに明らかな変化がおきている可能性を見いだしたことは、過労の予防などにもつながる貴重な成績である。

今回、モーションキャプチャーシステムを用いて運動後の疲労について四肢の動き(速度・加速度)についても検討したが、断続立ち座りにより移動距離が短縮され、パフォーマンスの低下を最小限にするための代償反応がみられたが、疲労を定量化できるような指標は見いだすことは出来なかった。これは、代償期の疲労状態は検査を受けている一定時間当たりの随意運動の変化で調べてみても余り変化がみられないことを示唆している。そこで、疲労状態の動きの変化を明らかにするため、単位時間当たりの動きの変化を1日単位で捕らえることの出来るアクティグラフを用いた行動量の計測を行ったところ、健常者では性・年齢によって行動量に差がある可能性が示されるとともに、慢性疲労症候群患者では睡眠時間が延長し、また覚醒時における平均活動量も健常者に比較して明らかに低下していることが明らかになってきた。したがって、疲労に伴う動きの変化という観点からアクティグラフを用いた行動量の計測は疲労状態と良く相関する指標となると思われる。

現在、スウェーデンとの共同研究により健常者に頭脳負荷を加え疲労を誘発した場合の局所脳血流量、局所脳アセチルカルニチン取り込みの変化、ドーパミン及びセロトニン合成の変化については検討中であり、第2期研究では疲労状態では脳神経系にどのような変化があるのかを明らかにするとともに、こ

の研究にて明らかになってきた成績をもとに、疲労/疲労感の客観的指標となる因子の簡易測定系の技術を確立し、一般診療の場においても容易に検索できるような疲労測定法の開発を行う予定である。

最後に、今回の第1期の研究では、疲労、疲労感を簡便にかつ客観的に評価できるような血液因子は同定することができなかったが、CFS患者で見出された種々の血液因子の異常について、第1班との共同研究として相互関連の検討を行なったところ、種々のヘルペスウイルスの再活性化とともにTGF- β やインターフェロンなどの様々なサイトカインの産生異常がみられること、TGF- β の上昇はDHEA-Sの減少と関連していること、DHEA-Sの減少が血液中のアシルカルニチンの代謝異常と結びつくこと、アシルカルニチンは脳に取り込まれて利用されていること、IFNの異常がリボヌクレアーゼを介してカルニチン代謝の異常にも影響していることなどが判明、当初研究班が目標とした仮説(慢性的な疲労にはウイルス感染、社会心理的ストレス 免疫・内分泌ホメオスタシスの悪循環 免疫抑制サイトカインの上昇(TGF- β など) ニューロステロイドの低下 脳局所のアシルカルニチン代謝異常 ミトコンドリア障害 グルタミン酸・GABA(γ -アミノ酪酸)などの主要アミノ酸ニューロトランスマITTERの低下継続 慢性疲労感)の根拠となる成績が得られ、班研究の方向性が正しかったことが確認された。第2期研究ではこれらの成績を含めた包括的な研究成果により、簡便で客観的な疲労の定量法の同定を行なう予定である。

(6) 引用文献:

なし

(7) 成果の発表

1) 原著論文による発表

1) 国内 [発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年等)](計 11 件)

1. 感染症の新しい展開 - germ theory を超えて - 慢性疲労症候群(CFS)、倉恒弘彦、近藤一博、生田和良、山西弘一、渡辺恭良、木谷照夫、日本内科学会雑誌 90(12):2431-2437, 2001
2. 慢性疲労症候群の病因・病態、倉恒弘彦、炎症と免疫 9(1):68-74, 2001 .
3. 疲労と未病 - 疲労の分子神経メカニズム、渡辺恭良、倉恒弘彦、医学のあゆみ 198(3):245-251, 2001 .
4. 初診の診断技術: 全身倦怠感、倉恒弘彦、Modern Physician . 21(5):537-542, 2001 .
5. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、疲労の科学(井上正康、倉恒弘彦、渡辺恭良編) pp106-118, 2001 .
6. 補中益気湯が有効であった慢性疲労症候群(CFS)の症例、倉恒弘彦、実地医療のためのTHE KAMPO 10:8-9, 2001
7. 日本人慢性疲労症候群患者における血清中抗DFS70抗体、室 慶直、倉恒弘彦、アレルギーの臨床 20(10):74-78, 2000 .
8. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、日本臨床(別冊)領域別症候群 32:531-534, 2000 .
9. 慢性疲労症候群(CFS)、倉恒弘彦、家庭の医学 平成12年版 :509, 2000 .
10. 全身倦怠感 倉恒弘彦、プライマリケア/主要症候 :157-164, 1999 .
11. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、感染症予防必携 320-322, 1999 .

2) 国外 [発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年等)](計 7 + (1) 件)

1. Brain regions involved in fatigue sensation: Reduced acetylcarnitine uptake into the brain. Kuratsune, H., Yamaguti, K., Lindh, G., Evengård, B., Hagberg, G., Matsumura K., Iwase M., Onoe H., Takahashi M., Machii T., Kanakura Y., Kitani T., Långström B., Watanabe Y. *Neuroimage* (Submitted, 2001).
2. Acquired activated protein C resistance is associated with the coexistence of anti-prothrombin antibodies and lupus anticoagulant activity in patients with systemic lupus erythematosus. Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Kawasaki T., Machii T., Kitani T., Iwatani Y., Kanakura Y. *Br J Haematol* (in press, 2001).
3. Delaying Brain Mitochondrial Decay and Aging with Mitochondrial Antioxidants and Metabolites. Liu J., Atamna H., Kuratsune H., Ames BN. *Ann New York Acad Sci* (in press, 2001)

4. The elevation of natural killer cell activity induced by laughter in a crossover designed. Takahashi K., Yamashita K., Iwase M., Tatsumoto Y., Ue H., Kuratsune H., Shimizu A., Takeda M. *Int J Mol Med* 8(6):645-50, 2001.
5. Anti-prothrombin antibodies combined to lupus anticoagulant activity is an essential risk factor for venous thromboembolism in patients with SLE. Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Futsukaichi Y., Yamanishi H., Machii T., Kitani T., Iwatani Y., Kanakura Y. *Br J Haematol* 114 (3):647-654, 2001.
6. Prevalence of antibodies to 2-glycoprotein I, pro-thrombin, protein C, protein S, and annexin V in SLE patients and their relation to thrombotic and thrombocytopenic complications. Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Futsukaichi Y., Yamanishi H., Machii T., Iwatani Y., Kanakura Y. *Clin Chem.* 47(6):1008-15, 2001.
7. Effect of TGF-β1 on the cell growth and EBV reactivation in EBV-infected epithelial cell lines. Fukuda, M., Yanagihara, K., Tajima, M., Kuratsune, H., and Sairenji, T. *Virology* 15;288(1):109-18, 2001.
8. Borna disease virus infection in two family clusters of patients with chronic fatigue syndrome. Nakaya T, Takahashi, H., Nakamura, Y., Kuratsune, H., Kitani, T., Machii T, Yamanishi, K., Ikuta K. *Microbiol Immunol* 43(7):679-689,1999.

2) 原著論文以外による発表の内訳

1) 国内 [発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年等)](計 9 件)

1. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、きょうの健康 156(3):133-141,2001
2. 専門医に聞く -慢性疲労症候群、倉恒弘彦、元気生活 79(8):45-49,2001
3. 慢性疲労症候群とは? 倉恒弘彦、働く人の安全と健康 2(4):341-343,2001
4. 現代の奇病 慢性疲労症候群はこうして治せ、倉恒弘彦、文藝春秋 78(6):378-387, 2000 .
5. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、婦人公論 85(8):160-162, 2000
6. ストレスやウイルス感染が原因で発症する慢性疲労症候群、倉恒弘彦、栄養と料理 66(6):79-85,2000.
7. 慢性疲労症候群、こんなときは専門医へ、倉恒弘彦、はつらつ4月号:12-13,2000.
8. わかってきた慢性疲労症候群、倉恒弘彦、きょうの健康 151(10):106-107,2000
9. 慢性疲労症候群、倉恒弘彦、健 28(4):38-41, 1999 .

2) 国外 [発表題名、発表者名、発表誌名等(雑誌名、巻、号、頁、年等)]

(計 0 件)

3) 口頭発表

1) 学会発表(国内)

1. 第11回日本疫学会(平成13年1月25-26日:茨城県)。日本における疲労の実態。簗輪眞澄, 谷畑健生, 松本美富士, 倉恒弘彦, 木谷照夫 .
2. 第12回日本疫学会(平成13年1月24-26日:東京)。外来受診者における疲労についての研究。簗輪眞澄, 谷畑健生, 松本美富士, 倉恒弘彦, 木谷照夫 .
3. 第12回日本疫学会(平成13年1月24-26日:東京)。慢性疲労は鬱状態および睡眠障害と関連があるか。谷畑健生, 簗輪眞澄, 松本美富士, 倉恒弘彦, 木谷照夫 .
4. 第6回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.16-17:熊本)(一般・口演)【2-¹⁴C】acetyl-L-carnitine と【2-¹⁴C】acetate の脳への取込み。山口浩二、倉恒弘彦、待井隆志、金倉譲、木谷照夫、松村潔、渡辺恭良 .
5. 第6回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.16-17:熊本)(一般・口演)慢性疲労症候群患者リンパ球における2,5A合成酵素(2,5AS)活性について。生田和史、大西英子、西連寺剛、倉恒弘彦、宗川吉汪、山西弘一、木谷照夫、渡辺恭良 .
6. 第6回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.16-17:熊本)(一般・口演)慢性疲労は鬱状態および睡眠障害と関連があるか。谷畑健生、簗輪眞澄、倉恒弘彦、松本美富士、木谷照夫 .
7. 第6回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.16-17:熊本)(一般・口演)(シンポジウム)モーショントラッキングシステムを用いた疲労の評価。田島世貴、中村夫左央、松村昭、田中雅彰、渡辺

- 恭良、山口浩二、高橋励、倉恒弘彦、片岡洋祐、梶本修身、三池輝久、友田明美。
8. 平成 13 年度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手法に関する研究」班会議(2.16~17:熊本)日本における疲労の実態とリスクファクター. 箕輪眞澄、谷畑健生、松本美富士、倉恒弘彦、木谷照夫。
 9. 平成 13 年度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手法に関する研究」班会議(2.16~17:熊本)慢性疲労症候群の予後及び予後に影響する精神医学的要因について. 岡嶋詳二、高橋励、高橋清武、梶本修身、志水彰、倉恒弘彦、山口浩二。
 10. 平成 13 年度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手法に関する研究」班会議(2.16~17:熊本)CFS 患者における PET 解析. 倉恒弘彦、山口浩二、待井隆志、金倉讓、木谷照夫、Gurdrun Lindh、Birgitta Evengard、Bengt Langstrom、渡辺恭良。
 11. 第 78 回 日本生理学会(3.29:同志社大学)(シンポジウム)慢性疲労症候群の病因・病態. 倉恒弘彦。
 12. 第 23 回 生物学的精神医学会(4.11:長崎)(口演)PET によるヒトの笑いの神経基盤の解明. 岩瀬真生、尾内康臣、岡田裕之、横山ちひろ、延澤秀二、吉川悦次、塚田秀夫、竹田真己、山下仰、武田雅俊、山口浩二、倉恒弘彦、志水彰、渡辺恭良。
 13. 第 63 回 日本血液学会総会(4.19-21:名古屋)(口演)抗リン脂質抗体の認識抗原の違いと Venous Thromboembolism (VTE) との関連. 野島順三、末久悦次、倉恒弘彦、待井隆志、金倉讓。
 14. 公開シンポジウム“疲れ”の科学と処方箋(9.6:ドーンセンター)(特別講演)疲労と病気. 倉恒弘彦。
 15. 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する総合的研究」平成 13 年度第 1 回班会議(9.7-8:大阪市立大学)ヒトヘルペスウイルス 6 の中枢神経系での潜伏感染と慢性疲労症候群との関係. 近藤一博、山西弘一、倉恒弘彦。
 16. 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する総合的研究」平成 13 年度第 1 回班会議(9.7-8:大阪市立大学)疲労病態における EB ウイルス感染と免疫応答異常. 西連寺剛、生田和史、下村登規夫、倉恒弘彦、渡辺恭良。
 17. 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する総合的研究」平成 13 年度第 1 回班会議(9.7-8:大阪市立大学)健常人ボランティアにおける疲労負荷の PET 研究. 田島世貴、山本茂幸、岩瀬真生、尾内康臣、岡田裕之、吉川悦次、尾上浩隆、塚田秀夫、横山ちひろ、倉恒弘彦、志水彰、三池輝久、渡辺恭良。
 18. 第 12 回 日本臨床スポーツ医学会(11.3:筑波)(ポスター)馬術競技の循環機能への影響、心電図記録による解析. 池田卓也、倉恒弘彦。
 19. 第 5 回慢性疲労症候群研究会(平成 12 年 2 月 19-20 日:大阪府)日本における疲労の実態とリスクファクター. 箕輪眞澄。
 20. 第 5 回慢性疲労症候群研究会(平成 12 年 2 月 19-20 日:大阪府)地域における慢性疲労症候群用疲労の有症率およびリスクファクター. 谷畑健生、箕輪眞澄、松本美富士、倉恒弘彦、木谷照夫。
 21. 第 5 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(特別講演)慢性疲労症候群(CFS)の病因・病態. 倉恒弘彦。
 22. 第 5 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(一般・口演)[2-¹⁴C]acetyl-L-carnitine のマウスにおける脳内代謝物分析. 山口浩二、倉恒弘彦、待井隆志、金倉讓、松村潔、木谷照夫、渡辺恭良。
 23. 第 5 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(一般・口演)滑動性追従眼球運動を用いた疲労感の定量的測定の試み. 高橋励、岡嶋詳二、倉恒弘彦、山口浩二、志水彰。
 24. 第 5 回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(一般・口演)中枢性疲労の定量

- 化の試み．片岡洋祐、崔翼龍、渡辺恭良、山口浩二、倉恒弘彦．
25. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(一般・口演)慢性疲労症候群患者血清中におけるインターフェロン(IFN-)について．生田和史、大西英子、西連寺剛、山西弘一、倉恒弘彦、木谷照夫．
 26. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(一般・口演)慢性疲労症候群(CFS)患者におけるボルナ病ウイルス(BDV)感染の疫学的検索．朝長啓造、笹尾芙蓉子、渡辺真紀子、小林剛、生田和良、倉恒弘彦．
 27. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(一般・口演)地域における慢性疲労症候群様疲労の有症率およびリスクファクター．谷畑健生、蓑輪眞澄、松本美富士、倉恒弘彦、木谷照夫．
 28. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(一般・口演)PETによるヒトの笑いに関連した脳内回路の解明．岩瀬真生、尾内康臣、岡田裕之、志水彰、倉恒弘彦、渡辺恭良．
 29. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(一般・口演)慢性疲労症候群患者における血清中抗SCS-70抗体．室慶直、倉恒弘彦．
 30. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.19-20:大阪大学)(一般・口演)慢性疲労症候群(CFS)の予後について-第三報-．岡嶋詳二、梶本修身、志水彰、倉恒弘彦、山口浩二．
 31. 第1回 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」班会議(7.13-14:軽井沢)．日本人慢性疲労症候群における主要自己免疫応答“抗DFS-70抗体”室慶直、倉恒弘彦．
 32. 第1回 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」班会議(7.13-14:軽井沢)．モーションキャプチャーシステムを用いた疲労評価．田島世貴、中村夫左央、倉恒弘彦．
 33. 第1回 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」班会議(7.13-14:軽井沢)．タッチパネルを用いた疲労評価．梶本修身*、倉恒弘彦．
 34. 第1回 科学技術振興調整費生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」班会議(7.13-14:軽井沢)．Dual Taskによる疲労評価．高橋励、倉恒弘彦．
 35. 第17回京阪血液研究会(9.30:守口市)(口演)抗リン脂質抗体の認識抗原の違いと血栓合併症との関連．野島順三、末久悦次、倉恒弘彦、待井隆志、金倉譲．
 36. 第1回 Neurobehavior 研究会(11.7:東京)(特別講演)CFS Research in Japan．倉恒弘彦．
 37. 第4回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28:名古屋市)(ワークショップ)疲労病の原因は何か-CFSは内分泌/代謝疾患か? 倉恒弘彦．
 38. 第4回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28:名古屋市)(一般演題)[2-¹⁴C] acetyl-L-carnitineの脳内代謝物分析．山口浩二、倉恒弘彦、待井隆志、金倉譲、松村潔、木谷照夫、渡辺恭良．
 39. 第4回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28:名古屋市)(一般演題)脳における疲労関連物質のイメージング:ポジトロン標識トレーサを用いたアプローチ．松村潔、小林茂夫、小林真之、渡辺恭良、M. Bergstrom、B. Langstrom、倉恒弘彦．
 40. 第4回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28:名古屋市)(一般演題)慢性疲労症候群患者血清中におけるIL-10及びIL-4について．西連寺剛、小山佳久、大西英子、倉田毅、山西弘一、倉恒弘彦、木谷照夫．
 41. 第4回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28:名古屋市)(一般演題)慢性疲労症候群(CFS)の予後について 第二報．岡嶋詳二、梶本修身、志水彰、山口浩二、倉恒弘彦．
 42. 第4回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28:名古屋市)(一般演題)地域および医療機関外来における慢性疲労調査の計画．蓑輪眞澄、倉恒弘彦、木谷照夫．

43. 第4回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28:名古屋市)(一般演題)慢性疲労症候群患者対照研究実施計画. 簗輪眞澄、松本美富士、倉恒弘彦、木谷照夫.
44. 第4回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2.27-28:名古屋市)(一般演題)慢性疲労症候群患者に対する断食療法の効果についての検討. 平谷和幸、藤田晃人、甲田光雄、倉恒弘彦.
45. 第61回日本血液学会総会(4.19-21:東京都)(示説)抗カルジオリピン抗体(aCL)とループスアンチコアグラント(LA)による血小板活性化促進作用. 野島順三、末久悦次、倉恒弘彦、待井隆志、木谷照夫、金倉讓、網野信行.
46. 第22回日本神経科学学会(7.6-8:大阪府)(シンポジウム)疲労・疲労感のイメージング. 渡辺恭良、倉恒弘彦、山口浩二、松村潔、Bengt Langstrom.
47. 第12回 日本総合病院精神医学会(12.3-4:佐賀市)(口演)慢性疲労症候群に対する精神科的治療の効果.
48. 高橋清武、志水彰、岡嶋詳二、山下仰、岩瀬真生、高橋励、梶本修身、武田雅俊、倉恒弘彦.
49. 平成11年度疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究班会議(12.6:東京)(口演)慢性疲労症候群の病因・病態(仮説)倉恒弘彦.

2) 学会発表(国外)

1. Uppsala University PET Center Symposium (August 15-19,2001:Sweden)(Oral) PET in the frontier of science, PET studies in CFS. Hirohiko Kuratsune.
2. The 16th WORLD CONGRESS on PSYCHOSOMATIC MEDICINE (August 24-29,2001:Sweden)(Oral) Pathogenetic mechanisms potentially involved in the cause of chronic fatigue syndrome, Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetylcarnitine uptake in the brain. Hirohiko Kuratsune.
3. 3rd International Symposium on Molecular Medicine (October 19-21,2000:Hersonissos, Crete, Greece)(Oral) Brain regions involved with sense of fatigue: Reduced acetylcarnitine uptake with PET into Brodmann's area 9, 24 and 33 in patients with chronic fatigue syndrome. Hirohiko Kuratsune.
4. Second World Congress on CFS and Related Disorders (September 9-12,1999:Brussels, Belgium) (Oral) Brain regions responsible for fatigue sense? Reduced acetylcarnitine uptake with PET into Brodmann's area 9 and 24 in patients with CFS. Hirohiko Kuratsune.
5. 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience (October 23-28,1999:Miami, FLA, USA) (Oral) PET imaging of fatigue state in the brains of chronic fatigue syndrome patients. Yasuyoshi Watanabe, Hirohiko Kuratsune, Kouzi Yamaguti, Gudrun Lindh, Birgitta Evengård, Kiyoshi Matsumura, Hirotaka Onoe, Gisela Hagberg, Bengt Långström.

4) 特許等出願等

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし