

厚生省特別研究事業

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

平成10年度研究業績報告書

平成11年3月

主任研究者 木谷照夫

厚生省特別研究事業

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

平成10年度研究業績報告書

平成11年3月

主任研究者 木谷照夫

目次

研究組織	1
I 平成10年度年次総括報告	3
	木谷 照夫
付表1 平成10年度班会議班長報告	
付表2 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」平成10年度班会議、 第4回慢性疲労症候群（CFS）研究会プログラム	
II 平成10年度年次分担研究報告	
1. 慢性疲労疫学調査計画検討経過	21
	簗輪眞澄、倉恒弘彦、志水 彰、木谷照夫
2. 症例・対象研究による慢性疲労症候群の疫学的発症要因に関する研究	34
	松本美富士、難波大丈、横山徹爾、田中平三、橋本 勉、大野良之
3. 疲労／疲労感の分子神経メカニズムを探る	39
	倉恒弘彦、渡辺恭良、山口浩二、木谷照夫、高橋 守、 Gudrun Lindh, Birgitta Evengård, Bengt Långström
4. 脳における疲労関連物質のイメージング	47
	松村 潔、小林茂夫、倉恒弘彦、渡辺恭良、Mats Bergström、 Bengt Långström
5. ヒト由来ボルナ病ウイルスの分離	50
	生田和良、中屋百合絵、中屋隆明、高橋宏和、岩橋 和彦、 鈴野 清、谷山弘行
6. 慢性疲労症候群患者血清中におけるIL-10, IL-4, 及びIFN- γ について	53
	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
7. 全身性エリテマトーデスと慢性疲労症候群における疲労の比較検討	56
	西海正彦
8. 慢性疲労症候群に見られる免疫異常に関する研究	60
	松田重三、合地研吾
9. 慢性疲労を主症状とする非器質的疾患患者への 心理的介入についての検討	65
	筒井末春、中野博子、島田涼子、高橋 晶、松崎淳人、今崎牧生、 中野弘一

10.	アトピー性皮膚炎患者からみた慢性疲労症候群	69
	木谷照夫、室 慶直	
11.	慢性疲労を自覚している勤労者の心理・行動特性と免疫能について	74
	木谷照夫、増田彰則、胸元孝夫、出口大輔、野添新一	
12.	慢性疲労症候群の自律神経機能	
	—起立試験、心拍変動スペクトル解析、コロモコフ音図の検討—	80
	久保千春、稲光哲明、呉 越、三宅夕美	
13.	小児の慢性疲労と起立性調節障害	
	—とくに起立直後性低血圧と慢性疲労について—	85
	木谷照夫、田中英高、松島礼子、竹中義人、山口 仁、永井 章、 金 泰子、玉井 浩	
14.	小児における慢性疲労症候群に関する研究	93
	三池輝久、白石晴士、友田明美	
15.	慢性疲労症候群（CFS）の予後について	95
	志水 彰、岡島 詳二、梶本修身、倉恒弘彦、山口浩二	
Ⅲ	研究成果の刊行に関する発表文研リスト	101

研究組織

研究者名	分担する研究項目	最終卒業学校・卒業年次 学位及び専攻科目	所属施設	所属施設に おける職名
【主任研究者】				
木谷 照夫	臨床研究と研究の総括	大阪大・医学部、昭和32卒 医学博士、内科学・血液学	市立堺病院	病院長
【分担研究者】				
生田 和良	ウイルス学的検討	大阪大・大学院、昭和54修 医学博士、ウイルス学	北海道大学免疫科学 研究所血清学部門	教授
赤枝 恒雄	臨床研究	東京医大、昭和43卒 医学博士、産科婦人科学	赤枝医学研究財団	理事長
箕輪 眞澄	疫学	金沢大・医学部、昭和44卒 医学博士、疫学	国立公衆衛生院 疫学部	疫学部長
松田 重三	臨床研究	日本大・医学部、昭和44卒 医学博士、免疫血液学	帝京大学薬学部 臨床生化学	教授
橋本 信也	臨床研究	慈恵医大・大学院、昭和39修 医学博士、内科・膠原病学	慈恵医大第3内科	教授
筒井 末春	心身医学の面 からの検討	東邦大・医学部、昭和33卒 医学博士、心身医学	東邦大学大森病院 心療内科	教授
西海 正彦	臨床研究	慶応大・大学院、昭和43修 医学博士、内科学・膠原病学	国立病院東京 医療センター内科	医長
松本 美富士	臨床研究	名古屋市大・医学部、昭和43卒 医学博士、内科学・膠原病学	豊川市民病院内科	副院長
松村 潔	脳・神経科学 からの検討	大阪大・大学院昭和 修 医学博士、生理学	京都大学大学院情報学 研究科知能情報学	助教授
山西 弘一	ウイルス学的検討	大阪大・医学部、昭和42卒 医学博士、ウイルス学	大阪大学医学部 細菌学	教授
倉恒 弘彦	臨床研究	大阪大・大学院、昭和62修 医学博士、内科学・血液学	大阪大学医学部 血液・腫瘍内科	講師
渡辺 恭良	脳・神経科学 からの検討	京都大・大学院、昭和55修 医学博士、神経科学	大阪ハイサイエンス研究所 神経科学部門	部長
志水 彰	精神医学 からの検討	大阪大・医学部、昭和33卒 医学博士、精神神経医学	関西福祉科学大学 社会福祉学部	学部長
西連寺 剛	ウイルス学的検討	茨城大・農学部、昭和42卒 医学博士、ウイルス学	鳥取大学医学部 生体情報学	教授
三池 輝久	臨床研究	熊本大・医学部、昭和43卒 医学博士、小児発達学	熊本大学医学部 小児発達学	教授

研究者名	分担する研究項目	最終卒業学校・卒業年次 学位及び専攻科目	所属施設	所属施設に おける職名
【分担研究者】				
久保 千春	臨床研究	九州大・医学部、昭和48卒 医学博士、精神身体医学	九州大学医学部 精神身体医学	教授
【研究協力者】				
高田 賢蔵	ウイルス学的検討	北大・医学部、昭和47卒 医学博士、ウイルス学	北海道大学医学部 ウイルス学	教授
今井 浩三	臨床研究	札幌医大、昭和47卒 医学博士、消化器病学	札幌医科大学 消化器病学	教授
合地 研吾	臨床研究	帝京大・医学部、昭和54卒 医学博士、免疫血液学	帝京大医学部 内科学	講師
田中 朱美	臨床研究	東女医大、昭和38卒 医学博士、精神医学	東京女子医科大学 精神医学	教授
伊藤 保彦	臨床研究	日本医大、昭和58卒 医学博士、小児科学	日本医科大学 小児科学	講師
室 慶直	臨床研究	名古屋大・大学院、平成2修 医学博士、皮膚科	名古屋大学医学部 皮膚科	講師
井上 正康	細胞のレドックス 代謝からの検討	岡山大・大学院、昭和49修 医学博士、生化学	大阪市立大学医学部 生化学第1	教授
田中 英高	臨床研究	大阪医大・大学院、昭和61修 医学博士、小児科	大阪医科大学 小児科学	助教授
増田 彰則	精神医学 からの検討			

I 平成10年度年次総括報告

主任研究者 木谷 照夫

市立堺病院

総括研究報告書

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

主任研究者 木谷 照夫 市立堺病院病院長

研究要旨 疲労は心身の過労状態や感染をはじめ多くの疾患の存在を知らせ、休養を求める警告シグナルとも言うべき自覚症である。疲労はしばしば長期にわたり、慢性疲労となって日常生活を損ないこの状態に悩まされる人は少なくない。そこで本研究ではまず一般地域社会における疲労の実態を知るため保有率や程度とともに、これらに關与すると思われる心身への負荷や生活習慣を調査することとし、本年度はその調査票の策定を行った。また医療機関受診者では疲労の自覚例が多く、受診動機となることから、疾病との関連を含め同じく実態調査を行なうこととし、調査票を作製した。両調査は次年度実施を予定している。

疲労感是最も普遍的な自覚症であるが、その病態や発現メカニズムについては運動による筋肉疲労を除きほとんど不明と言ってよい。本研究では原因不明の疲労感を主徴とする慢性疲労症候群（CFS）を疲労病態のモデル対象とし、病因、病態、発現機序などの研究を行った。そのうち最も興味ある得られた多くの知見は本疾患で特異的に血中での低下が見られるアシルカルニチンのアセチル基を標識し、PET を用いて CFS 患者脳内への取り込みを検討したところ Brodmann24 野と 9 野に限局的な取り込み低下が見られたことである。この知見は疲労に関する中枢神経系での最初の分子神経学的知見とも言えるもので今後の展開が期待される。

A. 研究目的

疲労感は肉体的、精神的過労状態や外因性、内因性の各種疾患における警告シグナルとして極めて重要な自覚症である。この警告に応じて心身の安静や疾病の治療が求められ、それに従うことにより、個体の更なる障害が防がれることとなる。しかし現代社会において、このようなシグナルがあっても必ずしもこの警告に従い休養が得られるとは限らず、それどころか更に過重な負荷を強要されることすら少なくない。このような現状において一般社会で慢性的に疲労に悩まされている人の比率は高く、欧米の調査では全人口の0.1%にも達すると報告されており、日常生活への影響も多大で、疲労への対応は保健、医療における重要な今日的課題である。そこで本研究では、まず我が国社会における疲労の実態を知るため一般地域住民の疲労状態ならびにこの原因となりうる心身への負荷、生活習慣などの因子について疲労調査を行うことにした。

また欧米の調査によると医師を訪れる患者

の20~40%に疲労感があり、これを主訴として受診することが多いとされている。感染や代謝異常、内分泌疾患、自己免疫・アレルギー疾患、中枢神経系の機能的器質的疾患では特に強い疲労を自覚症とすることが多い。また感染症などで原疾患が治癒したように思われても、なお強い疲労感が持続することも知られている。ところが我が国では医療機関受診者における疲労についての調査は見られない。そこで次に医療機関受診者の疲労状態、受診動機への疲労自覚の關与などを調査し、病名との関連から初期医療対応や慢性疾患のQOLへの対処を考えるうえでの基礎的資料を得ることを計画した。

今日疲労の病因、発現機序については筋疲労を除き中枢性疲労ではほとんど不明であるといって過言ではない。本研究班員の多くは著しい疲労感を主徴としながら病因も病態も明かでない慢性疲労症候群（CFS）の研究に携わってきた。このような疲労感そのものが疾病主体である病態は疲労研究の好個の対象

であり、この病態機序の解明は疲労発現メカニズム解明に寄与すること大なるものと考えられる。このような観点からCFSの病因、病態の研究を本研究の主なるもう1つの課題とした。

疲労の一般的地域住民ならびに医療機関受診者における実態調査によって得られたデータは前者では心身への負荷状況、ならびに生活習慣病的観点からの検討により栄養、休養、運動という三方面からの対処により健康増進に資することになり、後者では病者における疲労の意義とその対応に寄与することになる。

B. 研究方法

1. 地域住民の疲労状態の実態調査

本邦における疲労自覚者のこれまでの実態調査はほとんど勤働者における労働と疲労との関係を調べたもので、労働問題の一環として行われたものである。今回本研究では本邦における代表的な地方都市の一地域を選び、一般地域住民を調査対象として疲労自覚者の保有率をアンケート法により明らかにし、それと共に関連要因を明らかにしようとするものである。このためには単に疲労の有無を問うだけではなく、程度、既往歴、ライフスタイル、性格なども含めた調査が必要である。そこでこれらの解析を可能にし、かつ回答が容易で回収率の良い質問票の作製が求められ、本年度のこの作製を行う。

2. 医療機関受診者における疲労の実態調査

医師を訪れる端緒として疲労の自覚は重要かつ頻度の高い受診動機と考えられ、欧米ではプライマリーケア受診者の10~40%が強い疲労感を主訴としていることが知られている。

このような調査成績は疾患病名との関連を

明らかにするのみならず、疲労感自覚から受診までの期間などより疾病進展の状態や予防、治療との関連が知られることになる。本邦では未だこのような調査は行われておらず、今回一般住民調査と同じく本年度は調査票の作製と医療機関選定を行う。

3. 慢性疲労の病因、病態の研究

休養によって改善をみない特発的または疾病に伴う慢性疲労の発現機序は、現在のところほとんど分かっていない。慢性疲労は多様な病態において発現すること、ならびに慢性疲労を研究するための適当な動物モデルが存在しないことから、この病因、病態の研究が困難である。そこで慢性疲労を主症状とする慢性疲労症候群(CFS)を取り上げ、この患者において病因、病態の研究を行うこととした。

a) 感染症、特にウイルス感染と慢性疲労の関連についての研究

1) ボルナ病ウイルスの検出法の確立

CFSは集団発生が欧米各地でみられたことより感染症の関与が疑われ、CFS病因ウイルス発見の努力がなされて来たが、未だ特定のウイルスが同定されるには到っていない。EBウイルス、HHV-6、エンテロウイルスなどが高率にCFS患者からみいだされてはいるが、病因となりうるのか、再活性化状態であるのか明確でなくむしろ後者とする説が強い。我々は馬の脳炎の病因となることが知られているボルナ病ウイルス(BDV)がCFS患者の末梢血で、そのRNAをPCRで検出し、かつ抗体価陽性の例が健康人対照群に比して明らかに高率に見出されることを明らかにしている。BDVは近年人において精神疾患への関与が疑われているウイルスで神経好性のウイルスである。BDVがCFSの中樞神経系に感染し、慢性疲労を発現している可能性を想定しているが、そのためにはCFS患者の脳内に、特に

特定の部位に感染していることを証明せねばならない。そこで末梢血単核球ならびに中枢神経試料よりウイルス分離を行うためのウイルス検出法を確立する。

2) サイトカインの関与についての研究

感染症や免疫異常状態において発現がみられるサイトカインは疲労感に関与していることが知られている。治療に用いるIFNは強い疲労感を惹起することは良く知られ、TNF, TGF- β なども疲労と関連することが考えられている。CFS患者ではTGF- β が有意に血中で高値であるという報告があり、我々もそれを報告してきたが、更にこれらを確認可能なものとし、更に多くのサイトカインの関与を調べ、特に中枢神経系内での発現や作用について明らかにする。

b) 慢性疲労における代謝異常

1) アシルカルニチンの関与について

筋肉疲労においては解糖系との関連や乳酸の蓄積など代謝面での関与が良く知られている。しかし今回問題としている慢性疲労は現在では筋肉疲労の関与は少なく、中枢性疲労の可能性は高いと考えている。CFS研究初期に筋脱力などを訴えることより全身の代謝異常の関与を考え、脂肪酸分解によるエネルギー産生に関与する遊離カルニチン(FCR)及びアシルカルニチン(ACR)を血中で測定したところFCRには変化がないがACRに有意な低下を見出した。しかしその後の研究ではミトコンドリアでのペーサー酸化の異常など直接の異常は見い出されていない。そこでACRの低下が中枢神経系に何らかの作用を及ぼしていることを考え、PETを用い脳内への取り込みを調べ、またACRのアセチル基の各種代謝物質への移行を検討する。

2) 乳酸と中枢神経系代謝との関連について

筋疲労原因物質と考えられる乳酸が神経細胞で利用されているという報告がある。その詳細を、我々が確立したポジトロン放出核種による画像化法によりラットを用いて脳への取り込み、代謝について検討する。

c) 免疫系の関与の検討

前記サイトカインの動態を明らかにするほか、各種免疫学的パラメーターの変動を調べ慢性疲労における免疫系の異常をあきらかにする。またCFSでは高率な自己抗体の出現やアレルギー疾患との合併が高頻度であることが知られているので、これらの疾患との共通性因子を疲労との関連において解析する。

d) 精神的、心理的な要素の関与の解析

強いストレスが疲労感を惹起することやうつ病などの精神疾患において慢性疲労が高率にみられることは良く知られている。これらの関与について精神医学的に解析する。

e) 自律神経系についての検討

CFSでは起立性低血圧が高率にみられることが知られているが、このときに生ずる血行動態ならびにノルアドルナリンなどの反応を検討する。

f) 症例、対照研究による慢性疲労発現の関与因子の検討

CFS患者でcase-control studyにより慢性疲労に関する因子を明らかにし、予防に資することを旨とする。

g) 小児における慢性疲労

小児の慢性疲労をCFSという病態との関連において調べた研究は少ないが、近縁ないしは同一病態と想定しうる。この小児慢性疲労を自律神経系の面から検討するとともに不登校児童との関連についても検討する。

h) 慢性疲労の治療

休養や安静で回復をみない慢性疲労は病因、

病態が不明なこともあって有効な治療法は確立されていない。上記CFSの病態についての成績をもとに、有効な治療法や予防法の開発に努める。

C. 研究結果

1. 地域住民ならびに医療機関受診者における慢性疲労保有率の調査

本年度はこの両調査を行うためのアンケート調査票の作製を行った。地域住民疲労実態調査は郵送法で行うこととし、調査内容は慢性疲労の程度、持続期間などを求めることのほかライフスタイルなど個人の背景を可能な限り知ることによりそこに含まれる因子との関連を知るように設定した。医療機関受診者では住民調査の内容に加えて疾病との関連、受診行為への動機付けとしての意義などを知りうるように調査票を作製した。現在、両調査、地域を選定中で、明年度において調査を実施し、得られた資料について解析を行うことを予定している。

2. 慢性疲労の病因としてのウイルス感染

慢性疲労はウイルス感染など感染症の後遺症的な症状として認められることの多いことが経験的に知られている。しかし、この発症メカニズムは未だ全く不明であるといっても過言ではない。病因候補ウイルスとして多くのウイルスが挙げられてきたが、我々は馬の脳脊髄炎ウイルスであるボルナ病ウイルス(BDV)が慢性疲労と関連があることを示唆するいくつかの成績を示して来た。BDVは神経好性ウイルスで、近年人の精神疾患との関連が注目されているウイルスである。我々は抗BDV抗体の陽性、末梢血単核中でのPCRによるBDV部分RNAの検出によりこのウイルスのCFSへの関与を示唆したが、この関連を確定するためにはBDVをウイルスそのもの

として分離することが必要である。即ちウイルスRNAの存在された末梢血単核球からの分離に加え中枢神経系への感染と、更に疲労に関与する中枢領域があるとすれば特にその部への感染をその部よりのウイルス分離により確認せねばならない。しかし現在BDVの人材料からの有効な分離法は確立されていない。そこで本年度はその分離法を検討しその有効性を検討した。CFS患者材料からの直接の分離に先立ち、BDVの中枢神経への感染の可能性が高い精神分裂症患者剖検脳材料を用いた。ヒトオリゴデンドロサイト(OL)細胞と脳ホモジネートとの共培養ではBDV抗原発現は認められなかったが、仔スナネズミ脳内へ接種するとBDV RNAシグナルが脳及び脊髄に認められ、これをOL細胞と共培養するとBDV抗原の発現が認められた。この人BDVは馬BDVに高感受性のC6細胞を用いると抗原陽性反応は認められなかった。今後この分離法を用い、CFS患者末梢血、脳材料からのBDV分離を行い感染を確認する。

3. 免疫異常の検討

慢性疲労において各種の免疫異常が見い出されることが知られており、今回我々もそれを確認したが、疲労そのものとの関連は未だ明らかでなく、神経、免疫、内分泌系の相互関連からの影響も考慮せねばならない。しかし近年、免疫反応において産生される各種のサイトカインが疲労発現に関与することが推定されている。今回我々の成績ではCFS患者末梢血でIL-4、 ν IL-10、IFN- α が少数例に陽性であるにとどまり、慢性疲労との関連は明らかにしえなかったが、我々は既にTGF- β が高率に陽性であることを認めている。今後脳内におけるサイトカインの役割の検討を予定している。

慢性疲労患者では自己免疫疾患、アレルギー

一疾患との合併が高率にみられることが知られている。SLEでの活動期に疲労が出現するが非活動状態では軽快することが明らかとなった。アトピー性皮膚炎患者ではCFS患者で特異的に低値とされるアシルカルニチンの低値例があり、また特異な抗核抗体であるSCS-70が両疾患において陽性例がみられることを明らかにした。CFSとこのような免疫異常を示す疾患との共通因子の検討は今後の検討課題である。

4. CFS患者の症例対象研究

慢性疲労発現に関連する疫学的危険因子を生活習慣、既往歴の中から63項目を選び、CFS48症例においてcase control studyを行った。対照は厚生省難病調査班によるpooled controlを用いた。CFSではアレルギー体質、睡眠不足、易感冒罹患、偏った食生活の関連が示唆された。今後研究対象例の規模を拡大し、より綿密な調査を予定し、その調査計画・調査票を設定した。次年度実施を予定している。

5. 慢性疲労と代謝異常の研究

i) アシルカルニチンの脳内動態

我々はミトコンドリアへの脂肪酸の移行とミトコンドリア内でのacetyl-CoAと共役関係にあり、脂肪酸β酸化によるエネルギー産生と深く関連を持つ遊離カルニチン(FCR)ならびにアシルカルニチン(ACR)をCFS患者で測定したところ血清中FCRには変化はないがACR有意の低下がみられ、この現象はその後、活動性C型肝炎でも認められたが他の疾患ではみられない特異な成績であることを知った。この低下はミトコンドリア機能低下を意味しているのか今のところ明らかではないが、生体内動態を知るためPETを用いて¹¹C標識ACRのサルの体内臓器移行をみたところ明らかに脳内に取りこまれていることを知った。そ

こでCFS患者におけるACRの脳内取り込みとその分布を知るためカロリンスカ研究所、ならびにウプサラ大学PETセンターとの協力研究のもとにスウェーデン人CFS患者8名でACRの脳内取り込みならびにH₂¹⁵Oによる局所脳血流量を調べ健常人8名と対比検討した。結果は脳血流量は前帯状回、海馬、中脳、橋など種々の部位で低下が認められ、この成績はこれまでSPECTなどによって脳各所に血流量の低下をたという報告に一致する。

極めて興味ある成績はACRの取り込みで、CFS患者では自律神経調節や情動と深く関連するBrodmann24野ならびに意欲やコミュニケーションにかかわるBrodmann9野において特異的に取り込みが低下しており、これは脳血流量の低下とは無関係であった。

[2-¹⁴C] アセチルカルニチン投与時のマウスにおける脳代謝物解析では興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸やアスパラギン酸合成にアセチル基が移行利用されていることが明らかとなった。

ii) 乳酸の神経細胞への摂取、利用

筋運動による嫌気性解糖の結果生じた疲労物質の1つと考えられる乳酸をラット脳スライスを用いて取り込み、代謝を見たところ、3位炭素¹¹C標識乳酸は大脳皮質に取り込みが特に高く、気相に有意な¹¹CO₂が検出されたが、カルボキシル標識は取り込みは低く、無酸状態では取り込みが抑制された。

6. 精神医学的研究

心理・精神医学的解析では疲労はストレス負荷、睡眠障害、不規則な生活者に多く、CFSの半構造化面接ではストレスを認識しにくく、またストレスと身体症状との関連を否定する傾向にあった。なお、精神疾患や精神症状を伴う例の方が疲労改善の予後が悪い傾向がみられた。

7. 小児の慢性疲労

小児の10%に慢性疲労を認め、これらは小児科領域ではCFSとするよりは起立性調節障害と理解されている。これらの例では起立時ノルアドレナリン反応の低下がある。このような自律神経系調節異常は成人のCFSにもしばしば認められ起立時の血行動態異常があり、交感神経緊張亢進がみられた。小児不登校児には成人のCFS診断基準に合致する例が多くあり、やはり交感神経接続的緊張と深部体温日内リズムの異常が見られている。

D. 考察

本年度の研究報告成績において最も注目されるのはアシルカルニチンの体内動態と代謝を中心とした成績である。疲労には末梢性疲労（筋肉疲労）と中枢性疲労（精神疲労）とがあることは様々な検討によってよく知られている。このお両疲労のうち筋肉疲労は代謝面からの研究も進み、ほぼその全容が明らかにされているのに対し、中枢性疲労は存在は現象的には知られていても、脳内発現のメカニズム、特に分子神経メカニズムは全く未知であると言っても過言ではない。

様々な疾病で疲労（感）が発現し、その程度や発現率の高い疾患が知られているが、その原病と疲労発現との相関、発現メカニズムも不明である。ただ近年ある種のcytokineを投与した時強い疲労感が出現することが知られるようになり、cytokineの疲労発現への関与が想定されている。しかしこれとても疲労感発現メカニズムにおける役割が細胞生理学的、分子生物学的なレベルで明らかになったというものではない。

このような疲労研究、特に中枢性疲労研究の現況において今回のアシルカルニチンを中心とした中枢神経での動態や代謝の成績はこ

の病態解明に新しいページを記したとも言えるものである。

CFSは疲労感を中心症状とした疾患であり、身体的に現在の検査法では異常が見られず、中枢神経に何らかの異常が推定されている疾患であり、この異常からウイルス感染や精神的負荷、それに続発する免疫異常やサイトカイン過剰産生、内分泌異常などにより惹起されるのではないかと推定されて来た病態である。CFSは表現する各種の症状から大脳辺縁系になんらかの異常が疑われていたが、それを示す客観的な検査上の所見は得られていない。今回のACRの局所的な取り込みの異常とその部の既知の機能からみて、この領域に機能異常が存在するとすればCFS病態の理解は飛躍的に前進したことになる。これまでMRIやCTなどの画像診断ではCFSの脳に明らかな異常は見出されておらず、勿論Brodmann24、及び9野に異常がみられるという成績はない。このことは脳神経細胞の壊死、変性などの細胞死を伴う器質的变化はなく、機能的異常のみが存在する可能性を示唆している。これはまたボルナ病ウイルスの様なnon-cytopathicなウイルス感染による脳神経細胞機能異常の可能性を検索する必要を示すものである。

ACRの脳内取り込みが細胞機能上のような働きをしているのかは不明であるが、[2-¹¹C]acetyl-carnitineは[1-¹¹C]標識のものより脳内貯留が大なることは単にacetyl基のエネルギー源としての利用のみとは考えられない。事実 [2-¹⁴C]アセチルカルニチンを用いた脳内代謝物解析グルタミン酸やアスパラギン酸への合成利用が認められる今回の成績はアシルカルニチンの脳内での未知の代謝経路や機能物質移行を示唆している。以上の成績はCFSという強い慢性疲労を示す患者にみら

れたことから、上記のアセチルカルニチン取り込み低下領域は、また疲労関連中枢である可能性も想定させるもので、今後の研究の進展に多大の期待が持たれる重要な所見である。

また、乳酸の脳での利用の成績は骨格筋-脳の物質ネットワークの存在を示唆している。

CFSにおける免疫系の変化やサイトカイン異常産生、自律神経系失調などの成績が疲労発現とどのように関わっているかは今後の課題で更に前記のウイルス感染や脳内代謝異常と関連しながら研究を続けて行かねばならない。

また小児の慢性疲労は学業の遂行の障害や不登校との関連において新たな視点から研究すべき重要な課題であり、今回の研究成果はその端緒となるものである。

E. 結論

CFSという疲労を主徴とする特殊な疾患を利用し疲労発現のメカニズムについて研究を行った。この疾患のアシルカルニチン血中レベルの低下という特異な現象に着目し、アセチル基に標識したACRをトレーサーとしてPETを用いCFS患者の脳内取り込みによる脳内動態をみたところ、Brodmann24野と9野に限局した取り込み低下という全く新しい知見を得た。これは疲労についての脳内分子神経メカニズムについての最初の知見とも言えるもので、この両野が疲労発現に深くかかわっていることを示唆し、疲労中枢とも言える機能中枢の可能性すら考えさせるものである。またアセチル基のグルタミン酸など興奮性神経伝達物質への移行の成績はこの物質が中枢神経機能と密接に関連していることを示唆している。

一般地域住民ならびに医療機関受診での疲労の実態調査は調査票を完成させ実施の準備

がととのった。

付表1

厚生省厚生科学研究事業
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報告

平成10年度班会議
班長報告

木谷 照夫（市立堺病院）

平成11年2月27日（土）

名古屋市立大学 医学部

教育実習棟

プログラム

平成 11 年 2 月 27 日 (12:00 - 13:00)

*平成 10 年度厚生科学総合研究事業「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」連絡会議

*第 4 回慢性疲労症候群 (CFS) 研究会世話人会

進行 倉恒 弘彦
(大阪大学血液・腫瘍内科)

○厚生省挨拶

岩尾 総一郎
(厚生省地域保健・健康増進栄養課長)

○主任研究者挨拶と班長報告

木谷 照夫
(市立堺病院長)

○厚生科学総合研究事業「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」連絡事項

◇疲労の実態調査について

蓑輪 眞澄
(国立公衆衛生院疫学部長)

◇業績報告書の提出について

倉恒 弘彦
(大阪大学血液・腫瘍内科)

○第 4 回慢性疲労症候群 (CFS) 研究会世話人会

◇会長挨拶

松本 美富士
(豊川市民病院内科)

◇事務連絡・議事

倉恒 弘彦
(大阪大学血液・腫瘍内科)

◇次期会長挨拶

班長報告・協議事項

I. 研究班の発足

旧「慢性疲労症候群研究班」の改組と拡大新研究班の発足

II. 疲労の実態調査

- 1) 一般地域住民における疲労発生の実態調査（発現の要因と実態）
- 2) 医療機関受診者における主訴ならびに症状としての疲労の実態と疾病との関連

III. 慢性疲労症候群に関する研究

- 1) 病因と病態
 - a) 中枢神経病変の検索
 - ※ウィルスとの関連
 - ※PET などによる機能的病変部位の決定
 - b) アレルギー、自己免疫との関連
 - c) 精神医学的病態との関連
- 2) 患者対象研究
- 3) 小児におけるCFS
- 4) 類縁疾患との異同
 - 繊維筋痛症、化学物質過敏症
 - シックハウス症候群など

IV. 共通研究課題

- 1) 疲労物質の解明
- 2) 中枢性疲労発現のメカニズム
- 3) 疲労回復の手法と病的疲労の治療法の開発

付表 2

プログラム

2月27日(土曜日)

午前の部(9:40~12:00)

開会の辞(9:40~9:50)

会長 松本 美富士

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」
平成10年度研究報告(9:50~12:00)

座長 倉恒 弘彦
(大阪大学血液・腫瘍内科)

1) [2-¹⁴C] acetyl-L-carnitine の脳内代謝物分析

大阪大学血液・腫瘍内科 ○山口 浩二 倉恒 弘彦 待井 隆志 金倉 謙
京都大学大学院情報学 松村 潔
市立堺病院 木谷 照夫
大阪バイオサイエンス研究所神経科学部門 渡辺 恭良

2) 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

京都大学大学院情報学 ○松村 潔 小林 茂夫
大阪バイオサイエンス研究所神経科学部門 小林 真之 渡辺 恭良
ウプサラ大学PETセンター Mats Bergström Bengt Långström
大阪大学血液・腫瘍内科 倉恒 弘彦

3) 自己免疫性疲労症候群患者における圧痛点の分布と線維筋痛症との関連について

日本医科大学千葉北総病院小児科 ○伊藤 保彦 五十嵐 徹 福永 慶隆

4) 全身性エリテマトーデスと慢性疲労症候群における疲労の比較検討

国立病院東京医療センター内科 ○西海 正彦

5) 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

鳥取大学生体情報 ○西連寺 剛 小山 佳久 大西 英子
国立感染症研究所感染病理 倉田 毅
大阪大学細菌学 山西 弘一
大阪大学血液・腫瘍内科 倉恒 弘彦
市立堺病院 木谷 照夫

6) Chronic fatigue syndrome (CFS)とFatigue-non-CFSの心理・行動特性と免疫能の相違について

鹿児島大学心身医療科 ○増田 彰則 胸元 孝夫 出口 大輔 鷲山 健一郎
野添 新一

7) 慢性疲労を主症状とする非器質的疾患患者への心理的介入についての検討

東邦大学心理学 ○中野 博子
東邦大学心身医学 島田 涼子 高橋 晶 松崎 淳人 今崎 牧生
中野 弘一 筒井 末春

8) 慢性疲労症候群 (CFS) の予後について—第二報—

水間病院	○岡嶋 詳二	
大阪外国語大学	梶本 修身	
関西福祉科学大学社会福祉学部	志水 彰	
大阪大学血液・腫瘍内科	山口 浩二	倉恒 弘彦

9) 慢性疲労症候群の疫学的発症要因解析のための Case-Control Study の予備的検討

豊川市民病院内科	○松本美富士	難波 大夫
東京医科歯科大学難治研疫学部	横山 徹爾	田中 平三
和歌山県立医科大学公衆衛生	橋本 勉	
名古屋大学予防医学	大野 良之	

10) 地域および医療機関外来における慢性疲労調査の計画

国立公衆衛生院疫学部	○簗輪 眞澄
大阪大学血液・腫瘍内科	倉恒 弘彦
市立堺病院	木谷 照夫

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」

平成10年度事務連絡会議・慢性疲労症候群 (CFS) 研究会世話人会 (12:00~13:00)

午後の部 (13:00~17:00)

一般演題 I (13:00~13:27)

座長 伊藤 保彦
(日本医科大学千葉北総病院小児科)

1) 慢性疲労症候群患者対照研究実施計画

国立公衆衛生院疫学部	○簗輪 眞澄
豊川市民病院内科	松本 美富士
大阪大学血液・腫瘍内科	倉恒 弘彦
市立堺病院	木谷 照夫

2) 慢性疲労症候群と線維筋痛症における疾患特異性自己抗体

国立病院東京医療センター内科	○西海 正彦	
(株) 保健科学研究所	友松 聡子	Raleigh W. Hankins
慶宮医院	宮地 清光	

3) シックハウス症候群と化学物質過敏症

国立名古屋病院皮膚科	○深谷 元継
------------	--------

一般演題 II (13:27~13:54)

座長 稲光 哲明
(九州大学心療内科)

4) 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

真生会富山医院内科	○平谷 和幸
サンスター株式会社中央研究所	藤田 晃人
甲田病院	甲田 光雄
大阪大学血液・腫瘍内科	倉恒 弘彦

- 5) 疲労とストレス、ライフスタイル、心理・行動特性との関連について
 鹿児島大学心身医療科 ○出口 大輔 中山 孝史 増田 彰則 野添 新一
- 6) 慢性疲労症候群の自律神経機能-心拍変動スペクトル解析、起立試験、コロトコフ音図の検討-
 九州大学心療内科 ○稲光 哲明 呉 越 三宅 夕美 久保 千春

特別講演 I (14:00~15:00)

座長 渡辺 恭良
 (大阪バイオサイエンス研究所神経科学部門)

【活性酸素ストレスと生物の生存戦略】

大阪市立大学第1生化学 ○井上 正康

ワークショップ (15:00~17:00)

【我が国の慢性疲労症候群の現状と問題点】

座長 松田 重三
 (帝京大学内科学)
 西海 正彦
 (国立病院東京医療センター内科)

- 1) 疲労病の原因は何か-CFSは内分泌/代謝疾患か?
 大阪大学血液・腫瘍内科 ○倉恒 弘彦
- 2) 疲労病の原因は何か-CFSは免疫異常か?
 帝京大学内科 ○合地 研吾
 帝京大学内科、帝京大学薬学部臨床生化学 松田 重三
- 3) CFSとリウマチ性疾患との関係に関する現在の問題点
 国立病院東京医療センター内科 ○西海 正彦
- 4) 疲労病の原因は何か-精神科の立場から-
 関西福祉科学大学社会福祉学部 ○志水 彰
 水間病院 岡嶋 詳二
 大阪大学血液・腫瘍内科 山口 浩二 倉恒 弘彦
- 5) 心療内科から見た慢性疲労症候群
 東邦大学心療内科 ○中野 弘一 松崎 淳人 芝山 幸久 筒井 未春

懇親会 (17:30~19:00)