

表1. 疲労感を伴うSLEに特徴的な臨床所見

臨床所見	疲労感 + (n=58)	疲労感 - (n=24)	P
発熱	69 %	33 %	0.0037
脱毛	74	42	0.0059
線維筋痛症 (FM)	17	0	0.0203
平均年齢	39.5才	42.9才	NS
男女比	8	13	NS
体重減少	28	17	NS
Raynaud現象	35	46	NS
日光過敏症	54	50	NS
口腔潰瘍	20	4	NS
顔面紅斑	74	58	NS
円板状紅斑	8	20	NS
漿膜炎	24	13	NS
関節炎	85	67	NS
中枢神経障害	17	8	NS
腎障害	39	17	NS
溶血性貧血	11	4	NS
白血球 / リンパ球減少	69	71	NS
栓球減少	22	4	NS
抗dsDNA抗体	56	50	NS
LE細胞	33	49	NS
梅毒反応偽陽性	15	17	NS
抗Sm抗体	17	25	NS
抗核抗体	96	100	NS
抗nRNP抗体	33	25	NS
抗La/SSB抗体	7	4	NS
抗Ro/SSA抗体	37	29	NS
抗P抗体	6	8	NS

NS: 有意差なし

表2. 線維筋痛症を伴わないSLEで高度の疲労を呈した4症例の合併症

1. 50才、F 糖尿病、肝障害、甲状腺機能低下症
2. 56才、M 糖尿病、肝障害
3. 33才、F 鉄欠乏性貧血、下垂体機能不全症、腎不全
4. 70才、F ?老年うつ病、精神的ストレス

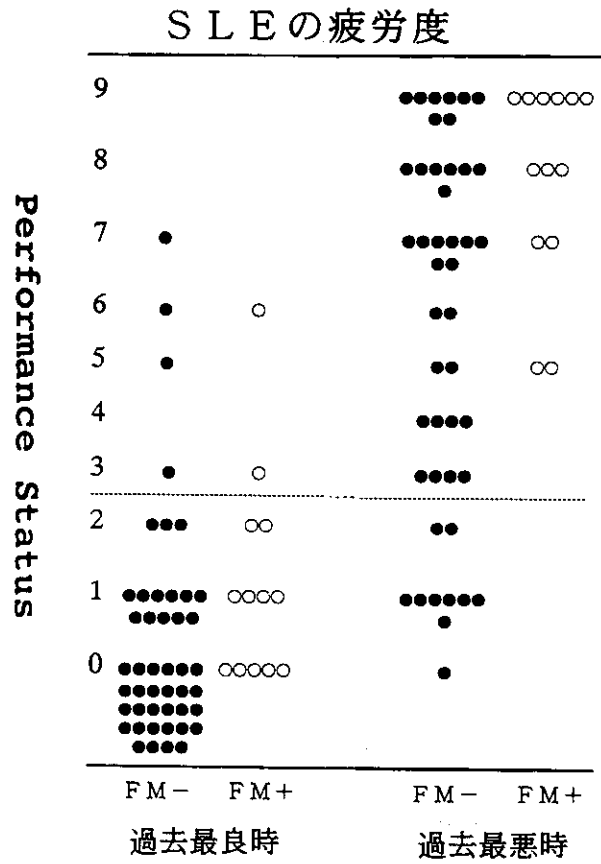


図1.

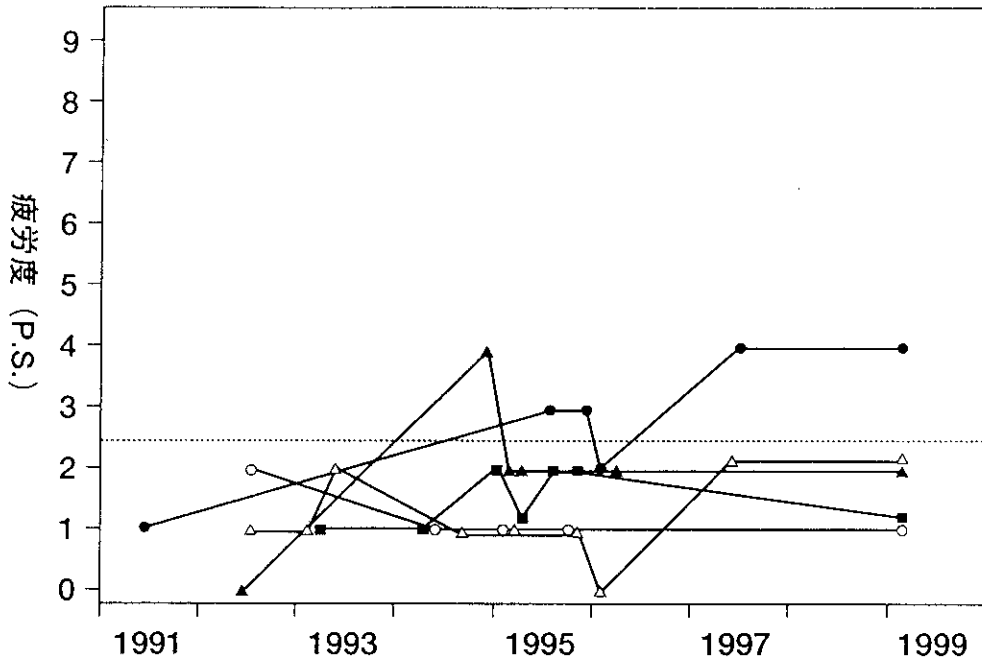


図2. 非活動期 S L E 患者に認められた疲労の経過。  
長期間観察した5症例の経過を示す。

## 分担研究報告書

### 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 慢性疲労症候群に見られる免疫異常に関する研究

分担研究者 松田 重三 帝京大学医学部内科教授

帝京大学薬学部臨床生化学教授

研究協力者 合地 研吾 帝京大学医学部内科

研究要旨 慢性疲労症候群の病因・病態にはいろいろな候補が挙げられており、その中の一つに免疫異常がある。CFS にみられる免疫異常を当院通院中の CFS182 例で検討した。何らかのリンパ球サブセットの異常は 142 症例中 36 症例 (25.3%)、NK 細胞障害活性は 32 例中 11 例 (34.3%) で低下し、血清 2.5-アデニール酸合成酵素は 169 例中 66 例 (39.0%)、血清ネオプテリン値は 59 例中 18 例 (30.5%) で高値を示した。免疫グロブリン値は 158 例中 26 例 (16.4%) で異常値を示し、抗核抗体は 128 例中 30 例で陽性であり、好中球機能は 45 例中 19 例で異常が観察された。少なくとも一個以上の免疫異常は 182 例中 66 例 (36.2%) でみられた。慢性疲労症候群の病因・病態に免疫異常が関与している可能性は確認されたが、これらの免疫異常と CFS の重症度および治療経過との間に関連はみられなかった。

#### A. 研究目的

慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome : CFS) は従来健康な生活をおくっていた人が、突然原因不明の疲労感を訴えるようになり、そのため健全な社会生活が著しく損なわれる疾患である。最近、欧米はもとより我が国でも症例数の増加がみられる。その病因・病態に関しては、内外のいろいろな施設で精力的に研究が行われており、ウイルス感染、ホルモン異常、免疫異常、ストレス、化学物質などいろいろな候補が挙げられているが、いまだ核心には迫りえないのが現状である。

今回、帝京大学で経験した CFS 症例の免疫学的検討を行ない、可能な範囲で重症度および治療経過との関連を検討したので報告す

る。

#### B. 研究方法

対象は、厚生省 CFS 研究班によって作成された CFS 診断基準試案に則り、確実に CFS と診断された 182 症例。

免疫学的検討は以下の 7 項目で行った。

- (1) リンパ球サブセット (CD3, CD4, CD8, HLA-DR)
- (2) NK 細胞障害活性
- (3) 血清 2.5-アデニール酸合成酵素 (2.5-adenylate synthetase ; 2.5-AS)
- (4) 血清ネオプテリン値
- (5) 免疫グロブリン値
- (6) 抗核抗体
- (7) 好中球機能

重症度は厚生省 CFS 研究班による Performance Status (PS) により判定した。

### C. 研究結果

リンパ球サブセット (CD3, CD4, CD8 および HLA-DR) は、CFS142 症例中なんらかの異常値が観察されたのは 36 症例 (25.3%) であった。最も多く見られたのは HLA-DR の高値であった。また一部の CFS 症例では抑制性 T リンパ球サブセットの二重染色分析をおこない正常群と比較したところ、CD8-HLA-DR リンパ球数は CFS 群では正常群に比し有意に増加していた。

血清 2.5-AS 値が正常範囲よりも高値を示したのは、CFS169 症例中 66 症例 (39%) であった。また 100pmol/dl 以上の高値を示す症例もみられたが、PS 値を指標にした疲労度の重症度と血清 2.5-AS 値との間に相関はみられなかった。さらに血清 2.5-AS 値が高値を示した 22 症例を経過を追って測定した。来院時の PS 値よりも 3 以上改善した時点で 2.5-AS 値を測定したが有意な変動は観察されず、PS 値が改善しているにも関わらず 2.5-AS 値がさらに上昇していた症例も約 1/3 に見られた。

血清 neopterin(NP)値は CFS58 症例中 18 症例 (30.5%) で高値を示し、正常群に比し有意に上昇していた。しかし、血清 2.5-AS 値と同様、重症度や PS 値との改善度と血清 NP 値との間に相関はみられなかった。

免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) 値は CFS158 症例中 26 症例 (16.4%) で異常値が観察されたが、IgG の高値を示す症例がほとんどで、低値を示す症例はみられなかった。また、PS 値と免疫グロブリン値との相関は全く観察されなかった。

抗核抗体は CFS128 症例中 30 症例 (23.4%) で力価の高値が観察されたが、その大半は 80 倍から 120 倍 (正常値 (80) で、染色型は speckle type が中心であった。関節痛や筋肉痛など CFS でみられる臨床症状と抗核抗体の出現頻度の間には関連はみられなかった。

好中球ケミルミネッセンスを指標にした好中球機能 (食食・殺菌能) の観察では CFS46 症例中 19 症例 (41.3%) で異常値がみられ、そのほとんどは低値をしめしたが、その程度は軽度で、正常群との間に相関はみられなかった。

当院 CFS 症例で上記 7 項目の免疫学的検討を行いえた 182 症例中、なんらかの測定異常値の出現頻度を表 1 に示す。7 項目中 1 つ以上の免疫異常は 66 症例 (36.2%) で観察され、2 つ以上、3 つ以上の測定値の異常はそれぞれ 37 症例 (20.3%)、19 症例 (10.4%) であった。また PS 値を指標にした重症度との関連は観察されなかった。

### D. 考察

なんらかの免疫異常が CFS の病因・病態に関与していることは、いろいろな施設からの報告からも明らかであるが、その成績は必ずしも一致していない。CFS の診断技術の違い、臨床的な重症度の違い、発症からの期間の違い、そして検査手技の違いなどがその原因として挙げられる。その中でも NK 細胞障害活性の低下は、比較的高率に共通して観察される免疫異常であるが、これとて NK 細胞障害活性の高値を示す CFS 症例の報告も

見られ、必ずしも一定した見解を示すとは限らない。

今回 T リンパ球や単球の生体内での活性化の状態を間接的に捉えるマーカーとして、血清 2.5-AS 値と血清 NP 値を測定した。血清 2.5-AS は、何らかのウイルス感染、あるいはそれらの再活性化により産生されたインターフェロンを介して誘導される酵素で、ATP を 2.5 oligoadenylate に変換しウイルスの不活化に関与する。また血清 NP は何らかの原因で活性化された T リンパ球から産生されたインターフェロンが単球/マクロファージを刺激し、細胞内の GTP 回路を介して NP が産生される。従って、CFS 患者で観察される血清 2.5-AS 値と血清 NP 値の上昇は、ウイルスなどの刺激でリンパ球やマクロファージなどの一連の免疫応答機構が活性化されている状態を反映しているものと理解することが可能である。さらに、活性化 T リンパ球の表面マーカーである HLA-DR 陽性細胞数や二重染色分析で抑制性 T リンパ球 (CD8<sup>+</sup> HLA-DR) 数の増加は、この可能性を支持するものと思われ、Landay や Barker などからも同様の報告がみられる。また、Peakman らは、CFS 症例の改善、非改善例におけるリンパ球サブセットの比較を行い、非改善例では有意に CD4CD25 陽性リンパ球や CD8HLA-DR 陽性リンパ球の増加が観察され、非改善症例ではリンパ球が持続的に活性化されている状態にあることを示唆する所見として興味深い。

また、CFS 患者の血清サイトカイン値は IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、

TGF- $\beta$  や IFN- $\alpha$ 、 $\gamma$  など炎症性サイトカイン値の上昇する報告が数多く見られ、これらの成績も免疫応答機構が何らかの原因で活性化されている状態を示しているものと思われる。それとは逆に低値を示す報告もある。さらに、CFS の症状の中で最も臨床医を悩ませる精神神経症状の出現も脳局所のサイトカインの関与が影響しているとの報告もあり、今後ますますの検討が必要であろうと思われる。

われわれの検査成績や文献的な報告をまとめて、表 2 に CFS で観察される免疫異常を示す。多種多彩な免疫異常がみられるが、その主体は概ね細胞性免疫異常のように思われる。免疫異常の程度は活性化状態から低下状態まで様々である。今回検討した範囲では、いろいろな免疫異常と CFS の臨床症状との間に関連はみられなかった。また、リンパ球サブセット、血清 2.5-AS 値、血清 NP 値と CFS の重症度の方に相関はみられず、さらに、治療により CFS の程度が改善しても、その免疫異常の程度は改善をみなかった。

#### E. 結論

CFS の 40% 近くに、程度の差こそあれ何らかの免疫異常が存在することが確認され、CFS の病因・病態に少なからぬ影響を及ぼしていることが、容易に想像できる。おそらく、これらの免疫異常は、ウイルス感染やストレスなどの影響で二次的に生じたものと思われるが、今後さらに検討する余地がある。しかし、免疫異常の全く存在しない CFS も多くみられることより、いろいろな要素が複

雑に絡み合って CFS の病因・病態を形成しているものと思われる。的確な治療法開発のためにも、さらなる検討が必要である。

表1. CFS182症例(帝京大)にみられる免疫異常の出現頻度

免疫異常	出現頻度(%)
リンパ球サブセット	36/142 (25.3%)
NK細胞障害活性	11/ 32 (34.3%)
血清2.5-アデニール酸合成酵素	66/169 (39.0%)
血清ネオプテリン値	18/ 59 (30.5%)
免疫グロブリン値	26/158 (16.4%)
抗核抗体	50/128 (39.0%)
好中球機能	19/ 46 (41.3%)
1ヶ以上の免疫異常	66/182 (36.2%)
2ヶ以上の免疫異常	37/182 (20.3%)
3ヶ以上の免疫異常	19/182 (10.4%)

表2. CFS患者で報告されている免疫異常

リンパ球サブセットの異常	
CD8 <sup>+</sup> T cell	: ↑↑↑ ~ ↓
CD4 <sup>+</sup> T cell	: ↑↑ ~ ↓
HLA-DR <sup>+</sup> cell	: ↑↑↑ ~ →
Memory T cell	: ↑↑ ~ ↓
Naive T cell	: ↑ ~ ↓↓
NK cell	
CD16 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> /CD3 <sup>-</sup>	: ↑↑ ~ ↓↓
cytotoxic activity	: → ~ ↓↓↓
炎症性サイトカイン (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ など)	: ↑↑↑ ~ ↓↓↓
リンパ球芽球化反応	: ↑ ~ ↓↓
遅延型過敏反応	: → ~ ↓↓
免疫グロブリン値 (IgG <sub>1</sub> ↓, IgG <sub>3</sub> ↓)	: ↑ ~ ↓
抗核抗体	: ↑ ~ →
免疫複合体	: ↑ ~ ↓
単球機能	: → ~ ↓
好中球の貪食, 殺菌能	: → ~ ↓

## 分担研究報告書

### 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 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

分担研究者 筒井 未春 東邦大学医学部心身医学講座教授

研究協力者 中野 博子 東邦大学医学部心理学研究室

島田 涼子、高橋 晶、松崎 淳人、今崎 牧生、中野 弘一

東邦大学医学部心身医学

**研究要旨** 慢性疲労を主症状とする患者の心理的特性を明らかにするために、患者の心理・社会的背景、ストレス因、患者本人の認識を調査する半構造化面接を行った。東邦大学心療内科を受診し、慢性疲労を主症状とする患者から心理的特性について特徴的な3症例の検討を行った。3例の患者の心理的共通点として、客観的には心理・社会的ストレスを受けているにもかかわらず、ストレスを認識しにくい、もしくは認識していても身体症状との関連性に否定的評価を与える点が認められた。

#### A. 研究目的

慢性疲労症候群（疑診例）において、これまで治療者側の心理的評価では、不安、抑うつなどの心理的症状は本症の特徴的なものである。ところが、患者本人の訴えでは慢性疲労の症状が優先され、精神的症状や心身相関としてのメカニズムについては、否定的に述べられることがしばしばである。このような症状をもつ患者に対する心理的介入の有用性を検討するためには、症状形成における患者の心身相関の認知のしかたを明らかにする必要があると考えられる。

そこで今年度は、治療者が症状と心理メカニズムの関係について肯定的評価をしているのに対し、患者は関係について否定的評価である両者の認識の相違に注目した。慢性疲労症状を呈する患者の心理・社会的背景およびストレス因、さらに患者の心理的ストレスの認識のしかたについて検討し、本症候を示す患者の病態心理の特性を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

対象は、東邦大学心療内科外来を受診した慢性疲労を主症状とする患者である。該当する患者5名に対して1～2時間の半構造化面接を行い、心理・社会的背景、ストレス因、それに対する患者の認識について調査を行った。

#### C. 研究結果

慢性疲労を主症状とする患者の特徴は以下のとおりであった。

症例1： 25歳男性、会社員。

主訴は倦怠感、疲労感、微熱。

本来健康でサッカーを愛好するスポーツマンであった。大学院修士課程1年の夏期休暇に、4～5日徹夜でドライブをした際に喉の詰まる感じが出現し、疲労感が抜けなくなった。その後も疲労感が持続するため大学院を中退。翌年4月にアメリカに語学留学するが、2～3ヶ月目より疲労感が出現。さらに秋頃より微熱が継続するようになった。1年後の



4月に帰国し、就職が内定したが秋になっても微熱は下がらないため、勤務開始を延期した。昨年4月より就職したが、症状が継続したため心療内科を受診した。

面接において患者に自分の症状に関連する思い当たることについて質問しても、患者は「別にない。」「体のだるいのさえ取れば他には何も困っていない。」とのべて、心理的ストレスの存在を否定した。最終的に、きっかけとしては「しいて言えば徹夜でドライブしたことくらいしかない。」と述べた。しかし患者の症状発生の前後の状況をより具体的に整理すると、大学院に入学した当初より指導教官や他学生になじめず、居心地が悪いようであった。またアメリカ留学中も渡米数ヶ月目より症状が出現しており、新しい環境にはいると身体症状が出現することを繰り返していることが分かった。家族については「普通。」と答え、それ以上の具体的なイメージを自分から表現することができなかった。それでもさらに具体的に聞くと、母親について「体のことに神経質で、30～40代のころはよく寝込んでいました。」と述べ患者の幼児期から思春期にかけての時期、母親が精神的にも身体的にも不安定な状態で患者に接していたことが伺えた。

症例2 : 39歳男性、音楽家。

主訴は意欲の低下、全身倦怠感、微熱、喉の痛み。

もともと専門職に就いており、資格を持って勤務していたが、妻と二人で音楽家として再出発することになり、転職とともに転居する。3年ほど前に患者にとって重要な出来事があったのと前後して身体症状が出現する。ここ1年ほどは咽頭部痛、39度台の発熱など症状増悪傾向にある。

本症例では患者自身が病気と心理的ストレスの間に関連のあることは感じているが、「これだけだるいのは身体的問題が何かあるはず。」という気持ちが強かった。心理的背景としては、同じ専門職であった父と異なる領域で達成感をもちたい気持ちの強いこと、および夫婦間にいろいろ問題のあったことを自分から述べた。また、生育歴上の問題点としても、父親に期待され厳しく教育されたことや、父親に愛されたいといつも願ってきたことが本人より述べられた。

症例3 : 42歳男性、会社員。

主訴は強い疲労感、全身倦怠感、意欲低下、睡眠障害。

大学卒業後15年間勤務した会社をリストラで退職し、別の会社に再就職した。さらに翌年、会社の部門縮小にともない転勤したが、間もなく強い下痢および疲労感が出現した。さらに海外出張で厳しい日程をこなし帰国後倦怠感が増悪した。この際に心療内科受診を開始しているが、症状は一進一退であった。約1年後家族と車を運転して外出中、急に激しい焦燥感、動悸、頭痛などの症状が出現し、以降出勤も困難となったため、療養のために長期の休暇をとった。3か月後症状がやや落ち着いてきたため出勤を開始したが、仕事が忙しくなった際に再度疲労感が増悪し、身体精査、環境調整の目的で入院となった。

症状について思い当たることとして、患者本人からは、「自分はずっと疲れやすい体質だった。」「症状がひどくなったころは仕事がとても忙しかった。」「転居によって通勤に時間がかかるようになった。」など、物理的な条件がいくつか挙げられた。この患者とはその後も面接する機会を得たが、この中で、年齢的に遅い結婚、ほぼ同時期の転職、

転勤、子供の誕生と病気、実家とのトラブルなどが集中しておこっていることが判明した。しかし、患者本人はこれらの心理的負担について指摘されてもまったくピンとこない様子だった。さらに生育歴上の問題としては、妻からの情報として、患者と患者の両親間は長期に意志の疎通が不良な状態であることが判明した。

#### D. 考察

3症例は慢性疲労症候群の厚生省班会議の診断基準に沿って診断すると確定例としての基準は満たさないが、疑診例としての基準を満たす症例である。3症例をさらにICD-10・V章の「精神および行動の障害」のFカテゴリーに沿って心理面から診断を与えると、症例1は身体化障害、症例2は気分変調症と診断でき、症例3は適応障害と診断できる。したがって3症例は疑診例としての診断と、心理診断が並存している症例であると考えられる。

次に、以上3症例についてそれぞれの特徴をまとめると次のように考えられる。症例1においては、例えば、大学院で、あるいはアメリカでの症状発生の背景に、面接者は患者の心理的ストレスや不適応感の存在を予想したが、患者にとってはその認識がない点に特徴が伺われる。また母親との関係でも、事実を追うと生育歴上の母親のに対するさまざまな気持ちがあり、影響を受けていると思われるのに患者は「普通。」以上の認識をしない点が特徴と考えられた。症例1ではこのように、面接者の印象では患者は生育歴、対人関係でストレスを受けているにもかかわらず、本人はそれを認識していないことが患者の特徴と考えた。

症例2においては、症例1と異なり、自分の心理的背景として、実父に対する思いや葛藤、夫婦間のさまざまな問題についてよく認識されていた。しかし患者はその一方で身体症状については、心理的問題よりも身体の問題と考えているようであった。つまり症例2では、本人にとって自覚できる心理的問題はあるにはあるが、それは患者にとって気持ちの問題として扱われて身体の問題とは別々に捉えたいと言う姿勢が伺われた。

症例3においては、患者は体質の問題、仕事上の多忙、通勤時間、などの物理的条件については症状との関係について肯定的であった。しかし、その他の心理的ストレスについては、面接中に話し合い、整理した結果判明した多くのことに対しても、知的には症状との関係を認めても、ピンとこない様子が伺えた。さらに事実について確認しようとして、例えば患者の親子関係について本人に聞いても、とくに隠蔽している様子もないが自分でもはっきり認識できないようであった。

以上のように、今回対象とした慢性疲労を主症状とする患者群においては、客観的には心理社会的ストレスを受けていても、ストレスを認識しにくかったり、あるいは認識していても身体症状との関連性に対しては否定的である特徴が確かめられた。

松崎(1996)は、今回対象としている患者群と同質と考えられるCFS疑診例患者を対象に心身医学の立場からストレス要因について検討し、対象となった患者群においてコントロール群と同程度のストレス要因のあったことを指摘している。今回の結果も提示したすべての症例において、心理・社会的にストレスが確認されている。それにもかかわらず、患者は必ずしもストレスを認識せず、場合に

よっては認識していても身体症状との関連を認めようとしないうちに慢性の疲労を訴える患者の心理的特徴が伺える。

Surawy ら (1995) は認知行動療法の立場から、患者は症状を身体疾患によるものとする事で社会的非難や自己に対する非難から自分を守っているという仮説を述べている。この仮説が事実であるとするならば、今後の課題として患者に対する心理的介入の際に、患者にとって自己を脅かすような心理的ストレスを指摘したり、早急に心身相関についての指摘するような介入は避ける必要があると考えられる。その代わりに、島田ら (1997) が指摘するように患者の立場を守りつつ、患者との共同作業を行う必要がある。そのためには、患者本人に受け入れることの可能な身体症状のつらさ、あるいは、症例 3 で患者が自ら受け入れることのできた物理的ストレス条件のような、患者の受け入れることのできる範囲のストレスへの共感的態度が不可欠である。今後、心理的介入について検討する際にも、このような患者の特徴をよく配慮する必要があると考えられたのでここに報告した。

10 Classification of Mental and Behavioral Disorders . Clinical and diagnostic guidelines. Geneva, WHO, 1992)

#### 文献

- 1) 松崎淳人：慢性疲労症候群擬診例の診断分類に関する研究、ストレス科学 10 (4) : 333-344、1996
- 2) Surawy C, Hackmann A, Sharpe M, *et al*: Chronic Fatigue Syndrome : A Cognitive Approach. Behav Res Ther 33 (5) : 535-544, 1995
- 3) 島田涼子、中野弘一、筒井末春 : 慢性疲労症候群の認知行動療法、心身医療 : 9 (10) : 64-69, 1997
- 4) World Health Organization : The ICD-

## 分担研究報告書

### 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 アトピー性皮膚炎患者からみた慢性疲労症候群

主任研究者 木谷 照夫 市立堺病院病院長

研究協力者 室 慶直 名古屋大学医学部皮膚科

研究要旨 慢性疲労症候群（CFS）の患者の多くにアレルギー性疾患が合併することが知られている。アトピー性皮膚炎（AD）患者におけるアシルカルニチン値と抗核抗体を調べた結果、CFS と AD における共通の病態の存在が想定できうる事が判明した。

#### A. 研究目的

慢性疲労症候群（CFS）はこれまでにその多彩な病態や臨床像から様々な病名で呼ばれてきた。例えばアレルギーが関与しているとして allergic fatigue syndrome, total allergy syndrome など、また免疫異常が示唆されるとして chronic fatigue immune dysfunction syndrome, chronic immune activation syndrome 等である。アレルギーをその半数以上に合併するといわれる CFS ではアトピー性皮膚炎（AD）、蕁麻疹といった疾患の既往、合併が報告されていたり、患者の一症状として 'skin rash'（皮疹）という記載があっても、皮膚科領域から CFS を論じた報告は殆どない。皮膚科領域における代表的なアレルギー性疾患である AD 患者について検査所見からみた CFS 的要素について検討する。

#### B. 研究方法

名古屋大学病院皮膚科を受診した AD 患者 18 例（男 6 例、女 12 例、15～36 歳、平均

22.7 歳）について血清中カルニチン分画を測定（SRL 社）、各種パラメーターとの相関について検討した。2. 同 AD 患者 64 例（1. の 18 例を含む男 30 例、女 34 例、3～43 歳、平均 23.3 歳）についてヒト培養細胞を用いた間接蛍光抗体法及びイムノプロット法 1) で抗核抗体を調べた。

#### C. 研究結果

1. AD 患者 18 例中、総カルニチン値低下例が 2 例、アシルカルニチン（AC）値低下例が 3 例存在した（図 1）。全例が検診 306 名の累積 50%（SRL 社データ）における AC 値（12mmol/l）より低値を示した。総カルニチン値と年齢、性別、履病期間、末血好酸球数、血清総 IgE 値に相関はみられなかったが、AC 値と血清総 IgE 値に相関がみられ、AC 値低下の 3 例は IgE 低値（6、25、196 IU/l）であった（図 2）。2. AD 患者 64 例中、抗細胞質抗体を含めた抗核抗体陽性者は 26 例であった。そのうち 18 例については間接蛍光抗体法とイムノプロット法のパターン

から同一種の抗核抗体であった。これとは別に、抗核抗体陽性で疲労感、関節痛等を伴い膠原病等の基礎疾患のなかった患者6人（うち CFS の診断基準を満たす3人を含む）の血清を用いて同定した抗核抗体（染色パターン（図3）と対応抗原の分子量（図4）より抗 SCS-70 [speckled & chromosome staining-70kD] 抗体と命名）と同一であった（図5）。3. AD 患者 64 例における抗 SCS-70 抗体と、年齢、性別、履病期間、気道アトピーの合併、末血好酸球数、血清総 Ig E 値を比較したが相関はみられなかった。しかし、抗 SCS-70 抗体は有意に女性患者に多く存在し（13/34 女性患者 vs. 4/30 男性患者、 $p<0.03$ ）、また陽性例は顔面紅斑を伴う難治例が多かった（17/42 顔面皮疹あり vs. 1/22 顔面皮疹なし、 $p<0.006$ ）。4. 各種膠原病患者 295 例、尋常性乾癬 22 例、健康人 40 例についても調べたが同抗体はほとんど認められなかった（表1）。

#### D. 考察

筋肉におけるエネルギー代謝異常と関連する血清中カルニチン分画の AC が CFS 患者で低下すると報告されている 2)。AD 患者の一割程度は Ig E 低値といわれておりその原因は不明であるが、成人 AD はエネルギー代謝の面からも検討されるべき病態であろう。また、近年皮膚科医がその治療に非常に難渋する成人 AD に伴う顔面紅斑の原因は不明であるがストレスによる増悪はしばしば経験することである。一部の CFS 患者で見られる抗核抗体が難治性の AD 患者にも存在したこ

とは興味深い。AC が低下している AD と抗 SCS-70 抗体との関係を論じるには、今回検討した症例数は少ないが、AC 低値の AD 3 例中 2 例に同抗体が陽性であったことも注目すべき事実と言えよう。CFS も AD も heterogenous な集団と考えられ、両者における自己免疫の関与は定かでないがストレス反応を含めた両疾患における共通の病態の存在が想定できる。目下のところ両疾患と抗 SCS-70 抗体陽性者の関係は図6のように考えられるが、今後多数の CFS 患者における同抗体についての検討、そして疲労という観点からの AD の病態検討も必要であると思われる。

#### 文献

- 1) Muro, Y. et al. Low frequency of autoantibodies against Ki-67 antigen in Japanese patients. *J. Autoimmunity* 10: 499-503, 1997
- 2) Kuratsune, H. et al. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 18 (Suppl 1): S62-67, 1994

表1. 各種疾患における抗SCS-70抗体の陽性患者数

疾患	総数	抗SCS-70抗体陽性数	陽性率(%)
強皮症	120	0	0
全身性エリテマトーデス	90	0	0
皮膚筋炎	45	1*	2
原発性シェーグレン症候群	21	1*	5
混合性結合織病及び オーバーラップ症候群	10	0	0
円板状エリテマトーデス 及びモルフェア	9	0	0
アトピー性皮膚炎	64	18	28
尋常性乾癬	22	0	0
健常人	40	1***	3

\* possible dermatomyositis の例、\*\* 抗SS-A抗体の併存例、

\*\*\* 既往にアトピー性皮膚炎あり

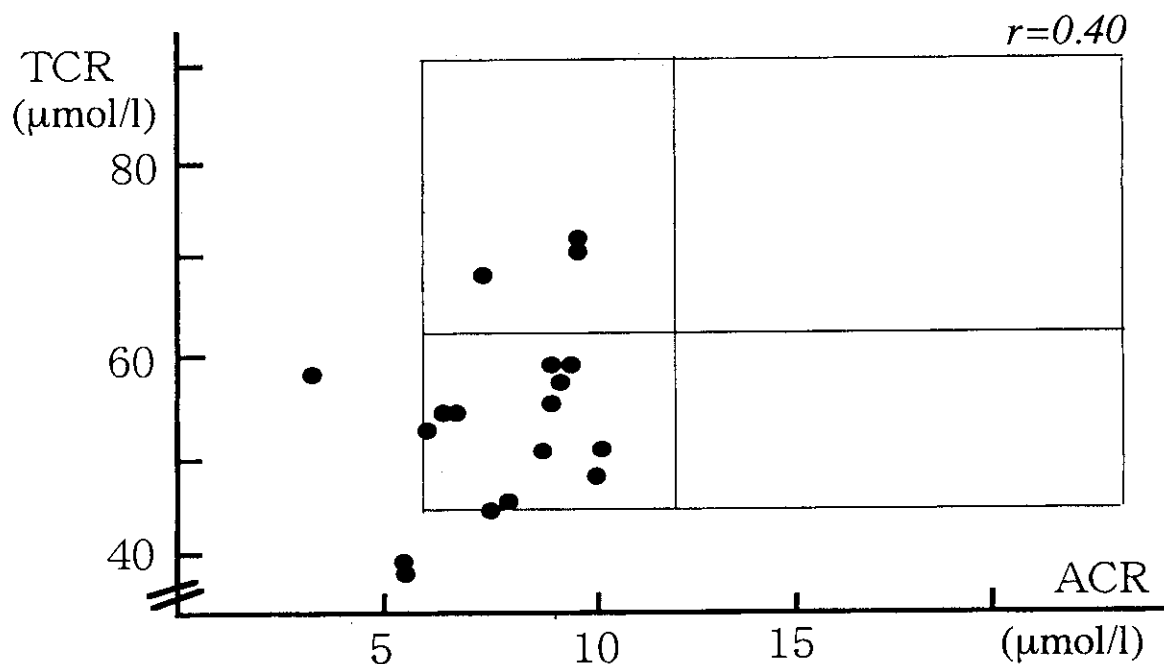


図1. AD患者18名の総カルニチン値(TCR)とアシルカルニチン値(ACR)

線で囲った枠は検診306名より算出された基準値上限と下限を、および中央の線は累積50%値を示す。

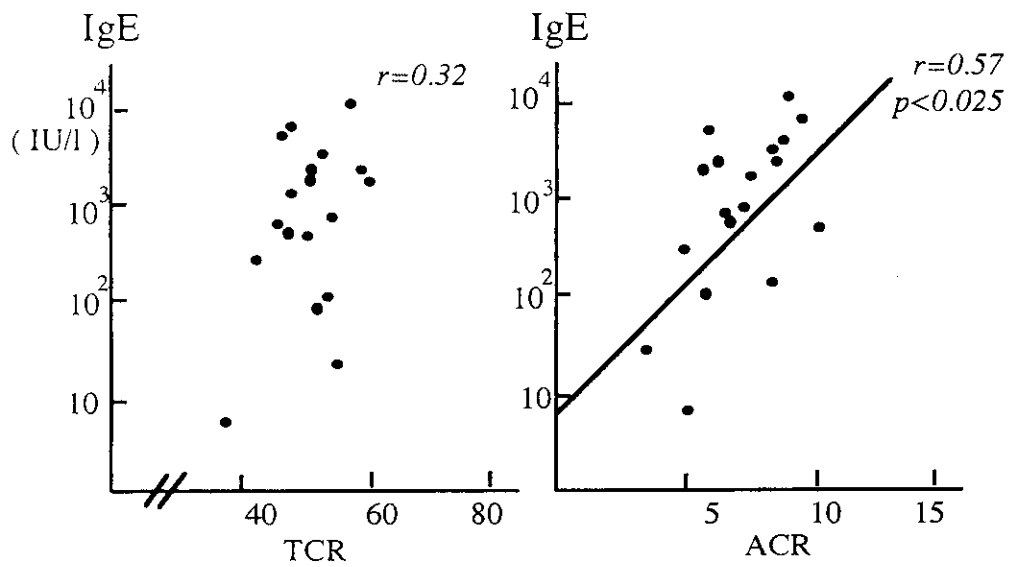


図2. AD患者18名におけるIgE RIST値とTCR、ACRとの相関

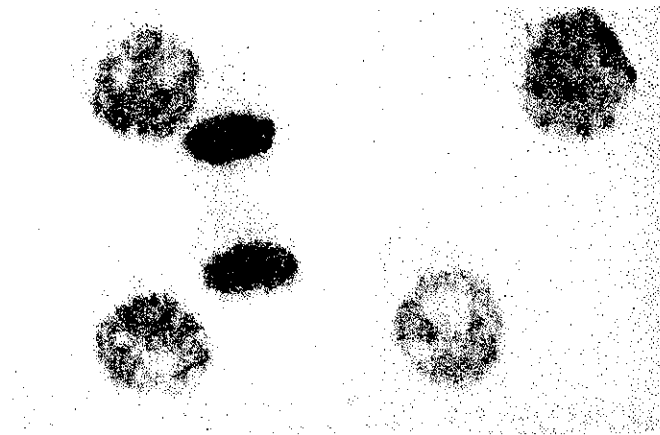


図3. 抗SCS-70抗体の間接蛍光抗体法によるHEp-2細胞の染色像

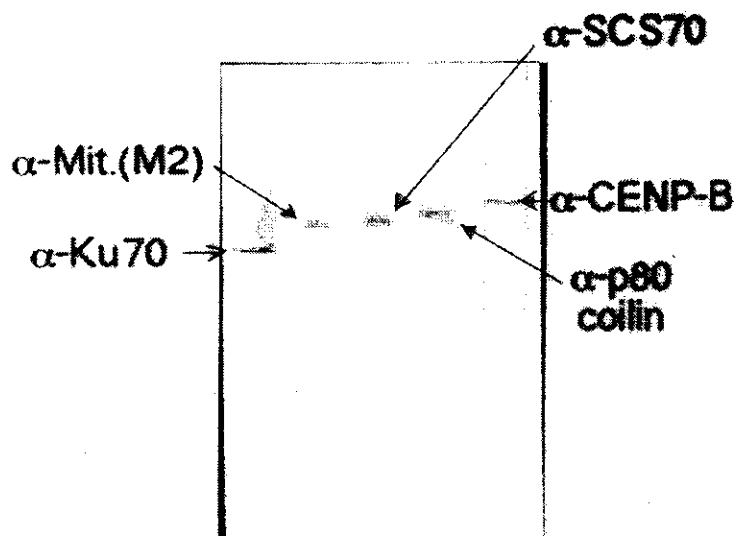


図4. HeLa細胞抽出蛋白を用いた抗SCS-70抗体及び各種自己抗体のイムノブロット

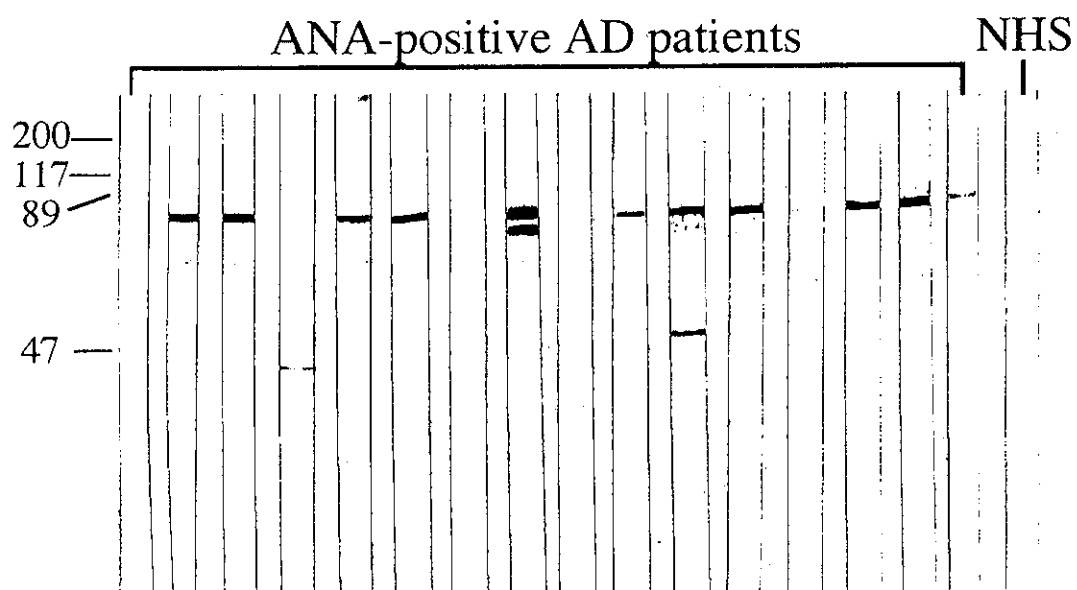


図5. 抗核抗体陽性AD患者血清のイムノプロット

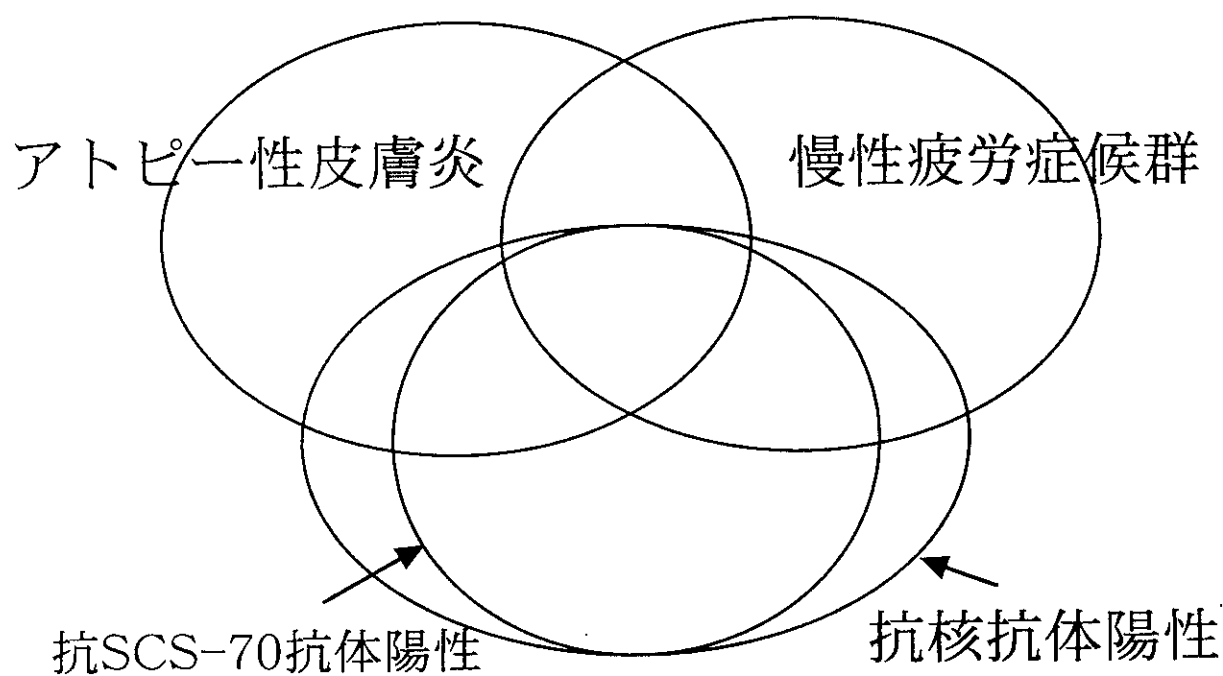


図6. AD、CFSと抗SCS-70抗体の関係 (仮説)



## 分担研究報告書

### 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 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

主任研究者 木谷 照夫 市立堺病院病院長

研究協力者 増田 彰則 鹿児島大学医学部附属病院心身医療科

胸元 孝夫、出口 大輔、野添 新一

鹿児島大学医学部附属病院心身医療科

**研究要旨** 半年以上にわたり疲労を自覚し、自分の体力と健康に自信がないと答えた勤労者の心理・行動特性と免疫機能について調査した。その結果、疲労を自覚していない健常コントロールに比べ、睡眠障害があり、仕事上の負担と多くのストレスを抱えていた。また、十分な休養がとれず、食事也不規則であった。心理的には、軽い抑うつ傾向が認められた。免疫能では、コントロールに比べて、NK細胞活性とNK細胞割合が低下していた。

慢性疲労を自覚している勤労者では、ストレスや睡眠、仕事、休養などの日常生活行動、さらに心理面についてのきめ細かい調査と対応が必要である。

#### A. 研究目的

疲労を自覚し、健康に自信がないと訴える勤労者では、NK細胞活性の低下がみられる。また、心理的に情緒不安定で内向的かつ精神的訴えが多い群は、NK細胞活性の低値が持続している者がいることが分かっている(1)。さらに、ストレスや不安、抑うつでもNK細胞活性は低下し(2)、うつの方が強いほどその低下も大きいと言われている(3)。このように免疫能は、疲労や抑うつ、ストレスに影響を受ける。

本研究では、日常慢性に疲労を自覚しているが、病院を受診するほどでなく仕事を続けている勤労者の疲労の実態について心理・行動特性と免疫能から調査した。

#### B. 研究方法

##### 対象

某職場(新聞社)の勤労者434人を対象に疲労度調査を実施した。その内、半年以上にわたり疲労が持続し、自分の体力と健康に自信がないと答えた68人(16%)中、ランダムに選んだ24人を慢性疲労群(42.0±8.6歳、男性)とした。全員、日常生活に支障はなく勤務も続けていた。疲労を自覚せず、自分の体力と健康に自信があると答えた21人をコントロール(46.0±8.6歳、男性)とした。いずれの群も、検尿、末梢血、血圧、生化学(GOT, GPT, LDH, コレステロール、中性脂肪、尿酸)、検便、胸写所見に異常は見られなかった。

## 方法

### 1. 疲労度の評価

日本産業衛生学会の作成した「自覚症状調べ」(4)を参考にして、身体的疲労度と精神的疲労度に分けそれぞれ 10 項目の質問からなる調査票を作成した(表 1)(5)。「はい」「いいえ」で答えてもらい、「はい」の数を疲労度とした。Wessely and Powell が作成した疲労度(6)とわれわれの疲労度との相関をみると、身体的疲労度では  $r=0.56$ ,  $p<0.001$  ( $n=389$ )で精神的疲労度では  $r=0.66$ ,  $p<0.001$  ( $n=389$ )と強い相関がみられた。また、質問項目の信頼性について、Cronbach の  $\alpha$  係数を調べた結果、身体的疲労度で 0.83、精神的疲労度で 0.72 と高く、信頼性も高かった。

### 2. 日常生活行動の評価

睡眠と仕事の状況について、それぞれ 5 項目の質問からなる調査票を作成した(表 2)。いずれも、「はい」「いいえ」で答えてもらい、「はい」の数をスコアとした。さらに、「十分な休養がとれているか」と「規則的な食事をする習慣があるか」の設問について、「はい」「いいえ」で聞いた。

### 3. ライフイベントストレスの評価

過去 1 年の間に自分の周りで起こった、ライフイベントストレスについて、Holmes らの作成したストレス評価表(7)を用いて、ストレスの数を調べた。

### 4. 心理・身体的自覚症と行動特性の評価

身体的及び精神的自覚症の評価は、CMI 健康調査表を用いた。性格特性については、Yatabe-Guilford 性格テストを使用し、うつの評価は SDS (Self-Rating Depression Scale)を用いた。

### 5. 免疫能

免疫能の評価は、NK 細胞活性とリンパ球表面マーカーとして、CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+, CD56+について調べた。(BML に検査依頼)

### 6. 統計解析

2 群間の比較は、paired t-test とカイ二乗検定を用いた。

## C. 研究結果

### 1. 疲労度とストレス、日常生活行動について(表 3)

慢性疲労群は、精神的にも身体的にも疲労度が強かった。特に精神的疲労度は約 2 倍であった。慢性疲労群は、ライフイベントストレスの数が多く ( $p<0.05$ )、睡眠スコア、仕事スコアが有意に大きかった( $p<0.01$ )。即ち、睡眠障害があり、仕事上の負担を多く抱えていることがわかった。さらに、十分な休養がとれている、規則的な食事をする習慣があると答えた割合はいずれも 3 割でコントロールに比べ有意に低かった( $p<0.01$ )。

### 2. 心理・身体的自覚症と行動特性(表 4)

慢性疲労群は、コントロールに比べ有意に身体的自覚症が多かった( $p<0.05$ )。一方、精

神的自覚症には有意差はなかった。心理・行動特性では、慢性疲労群は活動性が低く ( $p<0.05$ )、SDS が有意に高値であった ( $p<0.01$ )。これから、軽うつ傾向にあることがわかった。

### 3. 免疫機能 (表5)

慢性疲労群は、NK 細胞活性が軽度低下し ( $p<0.01$ )、かつ NK 細胞の表面マーカーである CD16+, CD56+細胞割合も低下 ( $p<0.05$ ) していた。これから、NK 細胞活性と同時に NK 細胞数も減少していることがわかった。

### 4. NK 細胞活性と疲労度の関係

対象者の中から過去1年のライフイベントストレスが1つ以上ある者だけを選び、慢性疲労群とコントロールで疲労度と睡眠スコア、NK 細胞活性を比較してみた (表6)。その結果、両群で睡眠スコアに有意差はなかったが、NK 細胞活性は慢性疲労群が有意に低下していた。この結果から、NK 細胞活性は、ストレスや睡眠障害よりも疲労の影響を強く受ける可能性が示唆される。

## D. 考察

慢性疲労症候群の患者は、強い疲労のため日常生活が障害されて病院を受診するが、ここで対象とした慢性疲労群は日常生活が障害されることはなく、仕事を続けている勤労者である。だれもが経験するような仕事や人間関係のもつれ、あるいは家族や身内の病気などによって、精神的あるいは身体的に疲労を自覚し、しかも体力と健康に自信がないと答

えている者である。

疲労は、一般に日常の生活リズムと関連し、休息や睡眠をとることで回復するが、過剰労働や過剰ストレスが持続すると慢性化する。さらに、適切な対処行動がとれない場合は、疲労が蓄積し過労状態となり、生体の防御機構が正常に保たれなくなる可能性がある。

今回の調査から、半年以上にわたって疲労を自覚し、自分の体力や健康に自信がないと答えた者は16%の割合にあがった。仕事内容や勤務形態なども関係すると思われるが、今回調査した職場は新聞社であり、他の職場よりも労働環境が不規則なため高い割合である可能性がある。

慢性疲労の原因に、外的因子としてストレスがあげられるが、そのストレスを受ける側の要因として、第1に性格特性や行動特性が挙げられる。元来、内向的で自己抑圧的、そして神経質性が高い群は、適切なストレス対処ができず、不安や抑うつなど精神症状が出やすく、疲労を自覚しやすい。逆に外向的で支配性が強いタイプは、何事に対しても積極的に取り組むが、自分の思うようにならないストレスが加わると身体反応が出やすい。そして、身体症状が続くと、不眠やいらいら、緊張などの精神症状に抑うつ気分が加わり疲労を自覚するようになる。第2に置かれた環境因子も関係してくる。与えられた環境や仕事が自分にとって challenging な状況であるか、non-challenging な状況であるかによっても違ってくる(8)。challenging な状況にある者には、ストレスが快刺激になることもあるが、non-challenging な者にはほと

んどは不快刺激になるからである。

今回の結果から、慢性疲労群は活動性が低く、抑うつ傾向の心理特性を持ち、睡眠や食事、休養などの日常生活行動にも問題を抱えていた。また、仕事のストレスが多かった。

40代の働き盛りでは、職場や家庭での責任が重いため、疲労を自覚しながらも休養を十分に取れず、食事も不規則になっている可能性も考えられる。免疫能では、コントロールに比べ、NK細胞活性と細胞割合の軽度低下がみられたことから、病气予防の観点から今後も長期的に経過をみていく必要がある。

慢性疲労を訴える勤労者の健康管理については、背景因子や心理・行動特性、職場状況など幅広い視点から検討し、適切なストレス対処と疲労回復の為の具体的な指導が必要である。

#### 文献

- 1) 増田彰則 他：慢性疲労を訴える健常者の心理社会的因子ならびに行動特性と免疫能について。心身医 33(4): 301-308, 1993
- 2) Locke SE, et al: Life change stress, psychiatric symptoms, and natural killer cell activity. Psychosom Med46: 441-453, 1984
- 3) Irwin M, et al: Life events, depressive symptoms, and immune function. Am J Psychiatry 144: 437-441, 1987
- 4) 青山英康 他：産業疲労とその対策。臨床スポーツ医学 3: 504-511, 1986
- 5) Masuda A, et al: Psychobehavioral and immunological characteristics of adult people with chronic fatigue and patients with chronic fatigue syndrome. Psychosom Med 56: 512-518, 1994
- 6) Wessely S, Powell R: Fatigue syndrome: A comparison of chronic "postviral" fatigue with neuromuscular and affective disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52: 940-948, 1989
- 7) Holmes TH, Rahe RH: The social readjustment rating scale. J Psychosom Res 11: 213-218, 1967
- 8) Carver CS, et al: The coronary prone behavior pattern and suppression of fatigue on a treadmill test. J Pers Soc Psychol 33: 460-466, 1976