

表1 疲労度の評価

身体的疲労	精神的疲労
1) 眠気とだるさを自覚する	1) 能率の低下を自覚する
2) 首筋や肩が凝る	2) 仕事ミスが多くなった
3) 目が疲れやすい	3) 集中力の低下を自覚する
4) 動悸、息切れがする	4) イライラしやすい
5) 頭痛、頭重感がある	5) 根気がなく飽きやすい
6) めまい、耳鳴りがする	6) やる気がない
7) 体の節々が痛い	7) 考えがまとまらない
8) 胃のもたれや痛みがある	8) 他人と接するのに苦痛を感じる
9) 便秘や下痢をする	9) 眠れない
10) 風邪をひきやすい	10) 性欲の減退を自覚する

表2 睡眠、仕事状況

睡眠状況	仕事状況
1) 熟睡できない	1) 責任が重い
2) 寝つかれない	2) 身体的にきつい
3) よく目がさめる	3) いつも仕事が気になる
4) 早く目がさめ、その後眠れない	4) 人間関係がうまくいかない
5) 朝起きたときだるい	5) 仕事に満足できない

(表3) 疲労度とストレス、日常生活行動

	コントロール (n=21)	慢性疲労群 (n=24)
疲労度		
・精神的疲労度	2.8±0.4	5.0±0.4**
・身体的疲労度	3.5±0.5	5.3±0.3**
ライフイベントの数	0.7±0.2	1.3±0.2*
睡眠スコア	1.4±0.3	2.5±0.3**
仕事スコア	0.9±0.2	1.7±0.3**
十分な休養(%)	62.0	32.4 † †
規則正しい食事(%)	53.9	35.3 † †

\* p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01: コントロールとの比較

† † p&lt;0.01: コントロールとの比較 (カイ二乗検定)

(表4) 精神・身体的自覚症と行動特性

	コントロール	慢性疲労群
CMI		
身体的自覚症	16.4±1.9	25.0±2.4*
精神的自覚症	6.9±1.3	8.6±1.6
Y-G性格テスト		
情緒不安定性	30.2±4.0	30.8±4.0
社会適応性	25.3±2.5	20.0±2.2
活動性	26.5±1.6	21.3±1.7*
衝動性	25.6±1.6	22.1±1.9
内向性	23.1±1.6	21.2±1.4
指導性	21.8±2.0	24.9±1.9
SDS	33.2±1.3	42.5±1.8**

(表5) 免疫機能

	コントロール	慢性疲労群
NK細胞活性(%)		
E/T=10:1	22.5±2.6	13.6±2.0**
20:1	31.5±3.8	18.7±2.5**
リンパ球サブセット(%)		
CD3+	68.6±2.2	65.7±2.2
CD4+	42.2±1.8	39.6±1.9
CD8+	27.5±1.9	25.4±1.3
CD20+	10.6±1.1	12.9±0.8
CD16+	18.4±2.1	11.7±1.6*
CD56+	26.8±2.8	21.2±2.2*

(表6) NK細胞活性と疲労度

	コントロール (n=12)	慢性疲労群 (n=18)
疲労度	6.6±0.9	9.8±0.5*
NK細胞活性 (E/T=20:1)	32.4±4.7	19.4±2.8*
ライフイベント数	1.3±0.2	1.7±0.2
睡眠スコア	1.7±0.5	2.4±0.3

## 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

#### 慢性疲労症候群の自律神経機能

#### — 起立試験、心拍変動スペクトル解析、コロトコフ音図の検討 —

分担研究者 久保 千春 九州大学医学部心療内科教授

研究協力者 稲光 哲明, 呉 越, 三宅 夕美

九州大学医学部心療内科

**研究要旨** 低血圧症や起立性調節障害に、日常生活に支障をきたすほどの慢性疲労の症状を伴うことが知られている。そこで、慢性疲労症候群（CFS）症例について起立試験を行い、血行動態について検討した。

8名のCFS（うち6名が確診例）患者について起立試験（シェロング試験）を行い、心拍数・血圧を測定し、同時に心拍変動を記録してそのスペクトル解析を行った。また、安静臥位時において血圧を測定する際に聴こえるコロトコフ音を記録したコロトコフ音図（KSG）の型を判定した。

臥位時に洞性頻脈のみられるもの2例、低血圧が2例、脈圧狭小が1例認められ、立位時に起立性頻脈のみられるもの5例、脈圧狭小が2例、起立性低血圧が1例認められた。臥位時のKSGでは5例で虚血型を示した。

心拍変動スペクトル解析では、健常対照群と比較して臥位時のLF / HF比の上昇と標準化HF値の低下、および立位時の総パワー値の低下と標準化MF値の低下が認められた。

以上の結果よりCFSにおいては、血行動態に異常を伴う症例が多く、安静臥位時にすでに交感神経機能が亢進し、副交感神経機能が低下した状態にあることが示された。

#### A. 研究目的

慢性疲労症候群（CFS）は神経-免疫-内分泌連関の疾患として各方面から検索が進められているが、神経、なかでも自律神経の面から検討した報告は少ない。一方、イギリスの疫学調査からは、低血圧傾向のひとでめまいや疲労感を訴える率が高いことが報告されて<sup>1)</sup>。また、思春期や小児期を扱う領域では、低血圧症や起立性調節障害に慢性の疲労がしばしば認められ、不登校との関連性も報告されている<sup>2)</sup>。そこで、CFSの心拍数・血圧を中心とする血行動態および自律神経機能の特徴を明らかにする目的で、起立試験を行って検討した。

#### B. 研究方法

厚生省のCFS診断基準に合致する確診例6例（うち4例が感染後）と疑診例2例について起立試験（シェロング試験）を行った。10分間の安静臥位ののち10分間立位とし、2分おきに血圧と脈拍を測定した。また、臥位で5分以上経過した時点で血圧血行動態測定器（Paramatec GP-303S, 福岡）により血圧を測定しコロトコフ音図（KSG）を得た。

心拍変動スペクトル解析用の心電図 R-R 間隔測定は AC-300（GMS, 東京）で行い、パワースペクトル解析は最大エントロピー法を用いた解析ソフトである MemCalc（諏訪トラスト, 札幌）で行った。解析データは2分間のサンプリングを1分ずつずらしたときの、臥位および立位後の5、6、7分における解析値の平均値を採用した。

パワースペクトル成分は McCraty らの方法<sup>3)</sup>に従い、低周波数成分 LF : 0.01 ~ 0.08Hz、中周波数成分 MF : 0.08 ~ 0.15Hz、高周波数成分 HF : 0.15 ~ 0.45Hz の3成分に分け、総パワー値は LF + MF + HF とした。また、各成分のパワー値の総パワー値に占める割合を示す値を標準化パワー値とした。

#### C. 研究結果

表1にCFS群の対象となった8例のプロフィールと臥位および立位時の血行動態の所見、ならびに臥位時のKSGの型を示す。

CFSの診断では5例が感染後、2例が非感染後の確診例で、残る2例が疑診例である。安静時の異常所見は2例で洞性頻脈（心拍数が100 /分以上）、2例で低血圧症（収縮時

血圧が 100mmHg 以上)、1 例で脈圧狭小(脈圧が 25mmHg 以下)が認められた。

安静時の血圧測定時に聞こえるコロトコフ音を図示したときの型にはスワン型、平坦型、双峰型、虚血型(乏血型)、不整型などがあることが知られている<sup>4)</sup>。血圧測定用のカフを減圧するに従いコロトコフ音が聞こえ始め、次第に大きくなって最高に達した後、比較的急速に小さくなって消失する。このコロトコフ音を KSG に示すと、健康人の多くはスワン型を呈す。CFS の 8 例中スワン型は 3 例であり、残る 5 例は虚血型を示した。虚血型はコロトコフ音が聞こえるものの、終始弱い場合に示される型である。図 1 に KSG の虚血型を示す CFS 症候群(低血圧症を伴う)とスワン型を示す本態性低血圧の症例を示す。

一方、起立 5 分後で判定した心拍数と血圧値から、CFS の 5 例で起立性頻脈(起立 5 分後の心拍数の増加が 30 /分以上または、心拍数が 120 /分以上)が認められ、また、脈圧狭小が 2 例、起立性低血圧(起立 5 分後の収縮期血圧の低下が 20mmHg 以上)が 1 例に認められた。

表 1 に示す 8 例について、臥位時と起立時の心拍変動スペクトル解析を行った結果を図 2 と 3 に示す。対照は健康な男子学生で年齢は 22 ~ 25 歳である。総パワー値は、健常対照群では臥位で  $1755.2 \pm 350.1 \text{ms}^2/\text{Hz}$  (平均値  $\pm$  標準誤差、以下同様)、立位で  $2101.9 \pm 394.8 \text{ms}^2/\text{Hz}$  であり、一方 CFS 群では臥位  $932.4 \pm 211.6 \text{ms}^2/\text{Hz}$ 、立位  $648.2 \pm 165.0 \text{ms}^2/\text{Hz}$  であった(図 2 左)。パワー値は HF、LF とも年齢とともに小さくなることが知られており、健常対照群に比べて CFS 群では約 10 歳高齢であるため単純に比較はできないが、CFS 群で立位の総パワー値が低かった ( $p < 0.01$ )。

LF / HF パワー比については、健常対照群で臥位  $1.39 \pm 0.27$ 、立位  $7.96 \pm 1.35$  であり、CFS 群で臥位  $6.25 \pm 2.88$ 、立位  $14.92 \pm 5.40$  と、臥位 ( $p < 0.05$ )、立位 ( $p < 0.10$ ) とも CFS 群でより高値を示した(図 2 右)。

図 3 は各スペクトル成分の標準化パワー値を示す。健常対照群では、臥位で LF、MF、HF の標準化パワー値はそれぞれ  $0.35 \pm 0.04$ 、 $0.16 \pm 0.03$ 、 $0.32 \pm 0.04$  であり、起立により LF 値が  $0.57 \pm 0.04$ 、MF 値が  $0.22 \pm 0.03$  と上昇するに対して、HF 値が  $0.10 \pm 0.02$  と低下した。一方、CFS 群では臥位で LF、MF、

HF 値はそれぞれ  $0.43 \pm 0.07$ 、 $0.16 \pm 0.04$ 、 $0.16 \pm 0.04$  で、臥位時より LF 値が高く、一方 HF 値が低く、健常対照群の立位と同様のスペクトル配分パターンを示した。そして、この分布は立位によってもほとんど変化がなかった(LF、MF、HF 値はそれぞれ  $0.49 \pm 0.05$ 、 $0.13 \pm 0.03$ 、 $0.62 \pm 0.04$ )。統計上は臥位の HF 値と、立位の MF 値が CFS 群で健常対照群に比較して低値を示した。

#### D. 考察

CFS 患者の安静時の血圧・脈拍数についての検討では、Gilson らが CFS 群で脈拍数が低いことを報告<sup>5)</sup>しているが、その他の報告<sup>6, 7)</sup>では差がない。我々は個々の症例について調べたところ、安静臥位にて洞性頻脈や低血圧、脈圧狭小のいずれかを示すものが 8 例中 5 例に認められた。また、KSG でみられた虚血型は 8 例中 5 例に認められた。虚血型はこれまでの報告では、貧血、低血圧、起立性低血圧、自律神経失調症、ショック、肥満、バージャー病、レイノー病で特徴的にみられることが知られており<sup>4)</sup>、血行動態の異常の指標と考えられる。我々の以前の検討では、虚血型は脈圧・収縮期血圧・一回心拍出量・心係数の低値、末梢血管抵抗の高値、脈波の立ち上がりからコロトコフ音出現までの時間の短縮、心拍数の増加と関連があり、なかでも脈圧の狭小との相関が強かった。そして、虚血型のひとつではめまい、ふらつき、疲労感、頭痛頭重などが高頻度に見られた。

起立試験あるいはヘッドアップチルト試験は、起立性低血圧症や神経介在性失神(血管迷走神経性失神などとも言う)の診断法である。Bou-Holajigah らは、23 例の CFS 患者に対しチルト試験(70 °の傾斜台に 45 分間保持)を行い、16 例(70 %)で異常な血圧低下がみられ、一方、健常対照群では認められなかったと報告<sup>8)</sup>している。しかも、23 例全例でめまいや疲労感などの症状が出現しており、健常対照群ではそれが認められなかったとしている。我々の成績では、立位で低血圧を認めた症例は 1 例のみであり、5 例に起立性頻脈、すなわち血圧の低下は小さいものの著明な脈拍数の増加を認めた。こうした病態を示す一群を Low らは起立性頻脈症候群(POTS)と呼んでいる<sup>9)</sup>。POTS の診断基準として、①起立またはチルトアップの 5 分以内に心拍数が 30 /分以上増加するか、または、②心拍数が 120 /分以上を示し、

③同時にふらつき、目のかすみや視野狭窄、動悸、ふるえ、下肢の脱力などの症状が出現する、をあげている。POTSの原因としては、循環血漿量の減少、交感神経 $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体機能のバランスの異常、下半身に限局した自律神経の機能不全、中枢神経障害などが考えられている。治療薬のひとつとして交感神経 $\beta$ -遮断薬が用いられるが、我々は、CFSの症例6例に対して $\beta$ -遮断薬を使用し、4例でやや有効ないし有効をみている。

自律神経機能を調べる最近の方法として、心拍変動スペクトル解析法がある。3つに分けられたスペクトル成分は以下の評価に用いられる。LF: 交感神経機能と一部の副交感神経機能を反映する。MF: 血圧をコントロールする圧受容体活動の指標で交感・副交感の両方の活動を示す。HF: 呼吸性心拍変動と関係し、ほとんど副交感神経機能を反映しているとされる<sup>3)</sup>。

Beckerらは、起立試験時の心拍変動スペクトル解析を検討し、CFS群では起立時の心拍数と標準化LFパワー値が正常対照群に比べ有意に大きいことを報告<sup>7)</sup>している。我々の結果では、臥位時のLF/HF比の上昇、標準化HF値の低下、立位時の総パワー値の低下と標準化MF値の低下を認めた。解析法やスペクトル成分の領域のとり方の違いがあるため、また、我々の対照群のとり方が年齢の面で不十分であることより、結果をそのまま比較できないが、共通していることは、CFS群では臥位時より交感神経が優位で副交感神経機能が相対的に弱いことである。

以上のCFSで見られる自律神経の異常が、CFSの病態の原因か結果かは不明である。CFSは感染を契機として発症することが知られているが、SchondorfらはPOTSの16例中7例でウイルス感染が先行していたことを報告<sup>10)</sup>している。また、慢性の疲労感による身体活動の低下が二次的に自律神経の異常を引き起こしている可能性もある。CFS自体が種々の病態を含んだ疾患と考えられ、自律神経の面からも今後さらに検討が必要であると考える。

## 文献

- 1) Wessely S et al.: Symptoms of low blood pressure : a population study. *BMJ* 301: 362-365, 1990.
- 2) 大国真彦: 起立性調節障害. 新小児科学大系. 10D - 小児循環器病学IV (小林 登 他

編), 中山書店 (東京), 397-407, 1984.

- 3) McCraty R et al.: The effects of emotion on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 76 : 1089-1093, 1995.
- 4) 永田勝太郎 他: 非侵襲的血行動態の測定. *臨床モニター* 2: 151-156, 1991.
- 5) Gilson H et al.: Exercise performance and fatiguability in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 993-998, 1993.
- 6) Reiley M et al.: Aerobic work capacity in patients with chronic fatigue syndrome. *BMJ* 301: 953-956, 1990.
- 7) Becker PD et al.: Autonomic testing in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 105(3A): 22S-26S, 1998.
- 8) Bou-Holaigah I et al.: The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 274: 961-967, 1995.
- 9) Low PA et al.: Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 45 (Suppl 5): S19-S25, 1995.
- 10) Schondorf R et al.: Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: An attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* 43: 132-137, 1993.

表1 慢性疲労症候群の血行動態

	年齢・性	CFS型	安静時	コトコフ音図	起立時
1	20F	感染後	洞性頻脈	虚血型	POT
2	38M	感染後	低血圧	スワン型	POT
3	32M	感染後	洞性頻脈	虚血型	POT 脈圧狭小
4	57F	感染後	脈圧狭小	虚血型	脈圧狭小
5	32M	確診		スワン型	POT
6	40M	確診		虚血型	OH
7	20M	疑診	低血圧	スワン型	
8	50F	疑診		虚血型	POT

洞性頻脈：心拍数 $>100$ /分，低血圧：収縮期血圧 $<100$ mmHg，脈圧狭小：脈圧 $<25$ mmHg，POT(起立性頻脈)：起立5分後の心拍数増加 $>30$ /分，または心拍数 $>120$ /分，OH(起立性低血圧)：起立5分後の収縮期血圧の低下 $>20$ mmHg

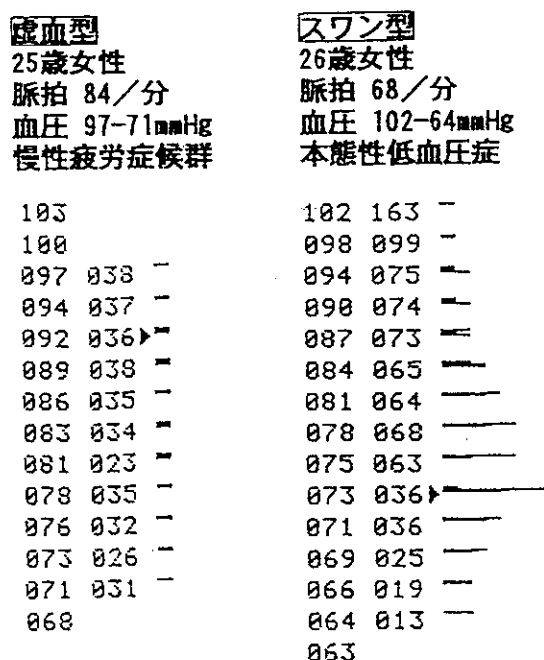


図1 コロトコフ音図

左の数字はカフ圧 (mmHg)、中央の数字は脈波の上上がりからコロトコフ音発生までの時間 (msec)、右の横線の長さがコロトコフ音の大きさを示す。

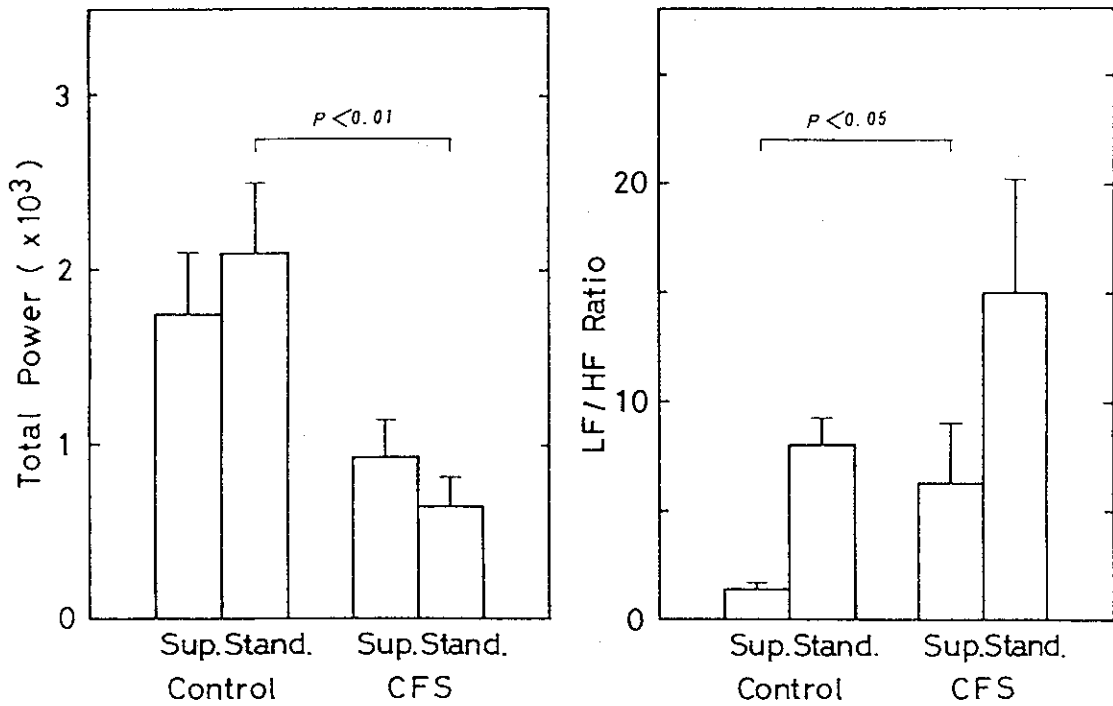


図2 慢性疲労症候群の心拍変動スペクトル解析(1)  
慢性疲労症候群(CFS)と健常対照群(Control)について臥位(Sup.)と立位(Stand.)で測定。左図は総パワー値、右図はLF/HF比を示す。

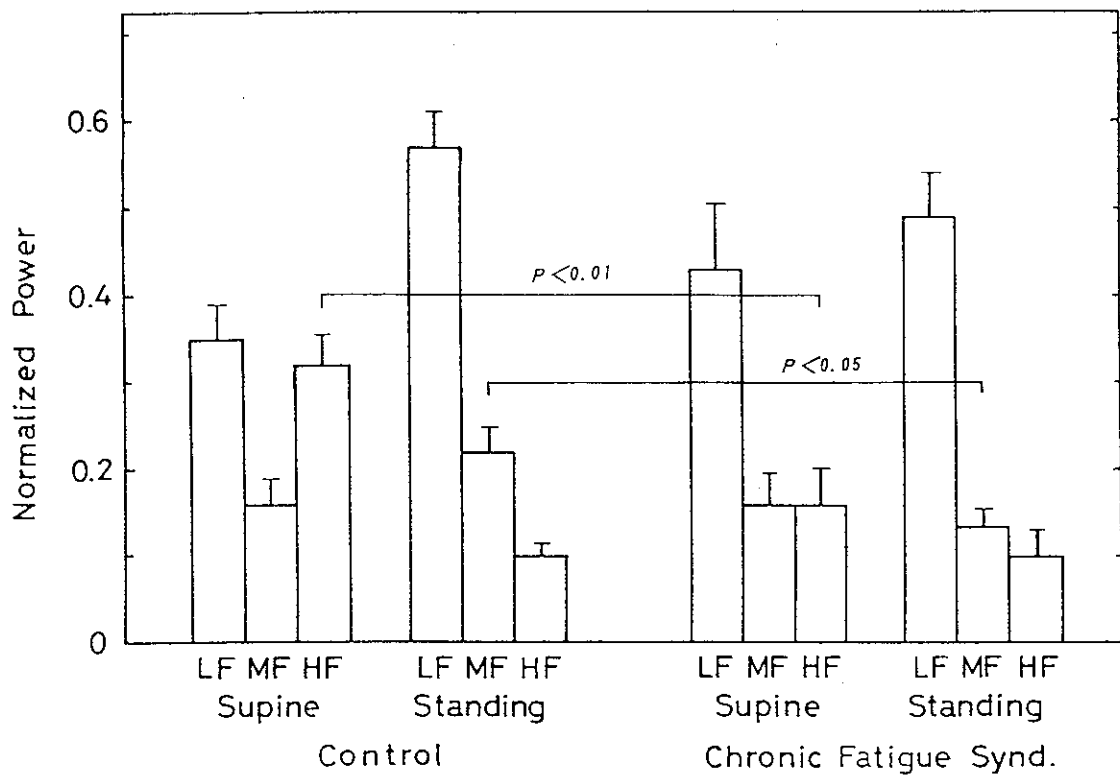


図3 慢性疲労症候群の心拍変動スペクトル解析(2)  
図2と同様、LF、MF、HF成分の標準化パワー値(全パワー値に占める各パワー値の割合)を示す。

## 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

#### 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—

主任研究者 木谷 照夫 市立堺病院病院長

研究協力者 田中 英高、松島 礼子、竹中 義人、山口 仁、

永井 章、金 泰子、玉井 浩 大阪医科大学小児科学

**研究要旨** 慢性疲労や不定愁訴を持つ子供は多く一般小児の約 5~10%にのぼると報告されている。しかし CFS の報告は小児では少ない。小児科領域では以前から起立性調節障害 (OD) という概念があり、慢性疲労や不定愁訴の小児は OD と診断されているのが現状である。

起立性調節障害 (OD) は思春期に起こりやすい自律神経機能失調と考えられており、自律神経中枢の機能異常に関連した症状 (睡眠障害、体温調節異常、精神症状) と末梢性自律神経機能異常に関連した様々な臓器症状 (起立不耐症などの心血管症状、消化器症状、皮膚汗腺症状など) を伴い、CFS と共通する臨床像を呈する疾患である。

我々は起立血圧試験において非観血連続心拍血圧測定装置を (Finapres) 用いて、一心拍毎の心拍血圧連続変動を解析している。その結果、OD の中に起立直後に強い血圧低下をきたす一群を見い出し、起立直後性低血圧 (instantaneous orthostatic hypo-tension, INOH) と名付けた。INOH は立ちくらみだけでなく、ほとんどの症例で慢性疲労を伴っている。

大阪医科大学小児科を受診した OD 患者 228 名中、107 名が強い全身倦怠感を自覚していた。既報の基準値 (起立直後の血圧低下が起立前の-60%以上または回復時間が 25 秒以上) に基づいて INOH と診断されたのは 44 名 (107 名中 41 名) であった。このうち起立 3 分以後においても 15%以上の血圧低下を認めたものを severe form (14 名)、認めないものを mild form (30 名) とした。起立時血漿ノルアドレナリン分泌反応は、起立 1 分後では mild form、severe form ともに対照よりも低下していたが、起立 5 分後では mild form は正常化し、severe form は対照の約半分であった。また 23 名が神経症的登校拒否を合併していた。

INOH は末梢血管系交感神経活動の低下による起立時ノルアドレナリン分泌不全が主原因と考えられ、小児慢性疲労の基礎疾患として重要な位置をしめると推測できる。しかしその診断には従来の起立血圧試験では不十分であり、連続血圧測定が必要となる。

#### A. 研究目的

慢性疲労や不定愁訴を持つ子供は多く一般小児の約 5~10%にのぼると報告されている。

しかし CFS の報告は小児では少ない。小児科領域では以前から起立性調節障害 (OD) という概念があり、慢性疲労や不定愁訴の小



児は OD と診断されているのが現状である。

起立性調節障害 (OD) は思春期に起こりやすい自律神経機能失調と考えられており<sup>1</sup>、自律神経中枢の機能異常に関連した症状 (睡眠リズム障害<sup>2</sup>、体温調節異常、精神症状) と末梢性自律神経機能異常に関連した様々な臓器症状 (心血管症状、消化器症状、皮膚汗腺症状など) が出現する。そしてこれらの複数の症状が不均一にまた不安定に現われることが多く、不定愁訴症候群との異同もしくはば議論となり<sup>3</sup>、慢性疲労症候群との類似点も多い。

我々は、OD の病態を正確に把握する目的で、種々の自律神経機能検査法を臨床応用してきたが<sup>4</sup>、近年、非観血的連続血圧測定装置 (フィナプレス) を用いた新しい起立試験 (フィナプレス起立試験法) を導入した<sup>5</sup>。この方法を OD 患者に実施したところ、起立に伴う血圧心拍変動にいくつかのサブタイプが存在することに気が付いた。その中でも、起立直後に強い血圧低下とそれに引き続く血圧回復の遅延という特徴的な循環反応を示す一群が多く、これを起立直後性低血圧 (INOH) と名付けた。

本研究では、今回、起立直後性低血圧に焦点を絞り、その臨床症状、循環動態、予後について報告し CFS との関連について述べる。

## B. 方法

### 1. 対象

1991~1996 までに当科を受診し、OD 診断基準を満たした 228 名に対して、フィナプレス法を実施し、既報の基準値 (表 1)<sup>6</sup> (起立直後の血圧低下が起立前の -60%以上

または回復時間が 25 秒以上) に基づいて起立直後性低血圧と診断された 44 名 (男 18 名、女 26 名) である。このうち起立 3 分以後においても 15%以上の血圧低下を認めたものを severe form (14 名、男子 5 名、女子 9 名)、認めないものを mild form (30 名、男子 13 名、女子 17 名) とした。一般検査によって甲状腺機能亢進症や貧血など、OD 症状を生ずるような基礎疾患が明らかになった患児は、今回の対象からはあらかじめ除外した。

### 2. 方法

#### フィナプレス起立試験法 (フィナプレス法)

非観血的連続血圧測定装置 (Finapres; Ohmeda, 2300) は、血圧ならびに心拍を非観血的に beat-to-beat に測定する装置であり、一定の条件下で行えば動脈内圧と高い相関を示し<sup>7</sup>、また小児における臨床応用の信頼性も報告されている。測定は専用カフを右第 3 指に装着し、10 分間の安静臥位すみやかに能動的に起立し、7 分間起立位を保つ。起立中右手は心臓の高さに保持した。Finapres での測定値は、指尖温度に大きく影響されるので<sup>8</sup>、40℃の温水にて手を暖めさせた後、手を布袋で包んで保温し、室温は 25-26℃に保った。検査を開始する前には、患者に検査についての説明を十分に行い、機械に馴染ませるなど不安が生じないように配慮した。また検査前に能動起立の練習を 2、3 回行ってから本検査を開始とした。検査は防音室にて行った。

起立試験における連続血圧心拍の解析方法は、既報したものと同一方法<sup>6</sup>で行った。

日を改めて、severe form の 5 名と mild

form の 9 名、正常血圧反応者 23 名に対して、臥位、起立時の血漿カテコラミン濃度を測定した。

### 3. 統計解析

数値は特に記載のない限り、平均値±標準偏差で示した。また有意差検定には ANOVA を用いたが、血漿カテコラミン濃度については、ノンパラメトリック法 (Mann-Whitney test) を用いた。危険率 5% 以下を統計学的有意とした。

## C. 研究結果

### 1. OD 患者における慢性疲労出現率

OD 患者 228 名中、107 名が 3 ヶ月以上続く、強い全身倦怠感があり、学校を度々欠席したり、あるいはまた不登校状態であった。診断基準によれば、彼らは概ね CFS 疑診例に相当した。またこの 107 名中、41 名が INOH であった。

### 2. INOH 患者における臨床症状

INOH に最も頻繁にみられた身体症状は、持続する全身倦怠感であり 91% に及んだ。その他、立ちくらみ (88%)、易疲労感 (84%)、睡眠障害 (73%)、失神発作 (68%)、頭痛 (68%)、食欲不振 (57%)、腹痛 (55%)、気分不良 (55%)、動悸 (54%)、37°C 前後の微熱 (37%) であった。mild form、severe form において、男女比、身長、体重に差は認めなかった。身長は各々、158±9 vs. 160±10 cm、体重は 46±13、44±7 kg であった。

QOL は mild form、severe form のいずれにおいても低下しており、23 名が不登校を生じていた。その内 10 名は 3 ヶ月以上の

不登校が持続した。23 名は後に行われた詳細な心身医学的アプローチ<sup>9</sup>によって神経症的登校拒否と診断された。

### 3. 起立試験における連続血圧心拍変動

#### 臥位における血圧心拍

mild form、severe form の収縮期/拡張期血圧は、各々 104±14/54±10、112±17/61±13 mmHg であり、両群間に差はなかった。また心拍数も各々 73±13、75±15、と差はなかった。

### 4. 能動起立試験における血圧心拍変動

能動的起立瞬時の血圧変化は図 1 に示したように、健常者では起立直後に一過性の血圧の低下を認めるが、すみやかに前値にまで回復する。一方、INOH では、mild form、severe form の代表例を図に示した如く、起立瞬時に大きな血圧低下 (ID) が認められた。ID における収縮期実測血圧値が 50mmHg 未満となった者は 44 名中 20 名であった。さらに血圧回復時間 (Rt) の延長を認め、Rt が 25 秒以上の者が 41 名であり、血圧回復が認められなかった者は 21 名であった。

起立 3 分後の心拍数増加は、31±15 拍/分であった (我々の過去の成績では健常児は 15±8 拍/分)。35 拍/分以上の強い心拍数増加を示した者は、20 名 (45.4%) であった。

### 5. 血漿カテコラミン濃度

INOH (mild form、severe form) と正常血圧反応群 (normal responders) の臥位、立位 1 分後、5 分後における血漿 adrenaline、noradrenaline 濃度 (pg / ml) を表 2 に示した。臥位では 3 群間に有意差はなかった。立位 1 分後では mild form、severe form とも

normal responders に比較して、血漿 noradrenaline 増加量は低下していた。立位 5 分後においては mild form は normal responders と同程度の血漿 noradrenaline 増加量を示したが、severe form は著しい増過量の抑制を認めた。

#### 6. 治療経過

44 名中 39 名が昇圧剤（L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine, middolin hydrochloride, dihydro-ergotamine, amezinium metylsulfate, propranolol）を服用した。服薬は 4 週から 3 6 ヶ月に及んだ。

1 年後の予後調査では、86% が改善した（その内、10% が服薬なく改善、55% が服薬にて改善し休薬中、21% が服薬を継続）。14% において症状不変であったが、悪化例はなかった。

神経症的登校拒否と診断された 23 名については、精神療法、家庭環境調整などの心身医学的治療を継続的に行った。1 年後において、14 名が時々登校していたが、精神不安定が強く完全な不登校状態にある者は 9 名であった。

#### D. 考察

本研究では、OD 診断基準を満たした 228 名の内、44 名を INOH と診断し、その臨床症状、病態生理について述べた。残りの 184 名にはその他の型の起立不耐症が含まれていたが、その詳細は他で述べる予定である。

INOH は、起立直後の強い血圧低下と、それに引き続く血圧回復の遅延という特徴的な病態を示す疾患である。この中には、起立直後の一過性血圧低下が徐々に回復し、その後

は正常血圧を示す型と、血圧低下が起立中にも認められる型が存在する。しかし、起立直後の強い血圧低下という循環反応異常こそが、本疾患の病的特徴ではないかと推論される。

血圧低下は、心拍出量低下あるいは末梢血管抵抗低下のいずれかによって生ずるが、INOH における起立直後の血圧低下時には、心拍出量は低下していなかった（データ未発表）。すなわち、INOH では起立直後に末梢血管抵抗が低下し、そのために血圧低下と血圧回復遅延が生ずると考えられる。この理由には、INOH では起立 1 分後における血漿 noradrenaline 濃度の上昇が低かったことから、起立時に交感神経活動が十分には増加せず、noradrenaline 分泌不全となり、末梢細動脈が収縮不全を生じていると考えられる。severe form では、起立 5 分後の血漿 noradrenaline 濃度の上昇が引き続いて低いことから、mild form よりも強い交感神経活動の賦活が障害されているのではないかと考えられる。

我々の少ない症例において、その半数以上に神経症的登校拒否を合併していたことは特記すべきことである。以前から OD と登校拒否は症状が類似していることが指摘され、登校拒否は OD と鑑別すべきものとされている<sup>1</sup>。しかし本研究で示したように、両者は合併することが多いという事実は、両者間の強い関係を示唆する証拠となる。すでに報告したが、severe form と神経症的登校拒否を合併した中学女子症例において、学校環境や家族関係が強い心理葛藤となり、それが INOH の増悪と相互に影響を与え合った、という明瞭な心身相関を経験した<sup>10</sup>。本多<sup>11</sup>も成人に

における起立性低血圧と心理社会的背景の関連を指摘している。INOH と登校拒否のいずれが原因であり結果であるのか、その発症において一様ではない。しかし両者は相互に、複雑に関連しているようであり、INOH は心身医学的疾患と考へて診療に当る必要がある。

INOH は、Bradbury-Eggleston type の起立性低血圧<sup>12</sup>にみられるような消化器症状、膀胱直腸障害、発汗異常はみられない。また心臓自律神経機能も保たれ、他の神経症状もみられない。また一年という短いながらもその予後を見ると65%(前述の10%+55%)が服薬なしに改善しており、大半が可逆性と言える。従って INOH の主病巣を交感神経節前、あるいは節後繊維に求めることには無理があるように思える。INOH が心理葛藤や情動によって強い影響を受けていることを考えると、むしろ血管運動中枢に対して、より上位中枢からの抑制性刺激が、INOH の本態と関係があるのかも知れない。

最後に CFS と INOH の関連について述べる。OD の約半数に慢性疲労を伴っており、かつまた INOH においては91%に及んだ。その他の CFS 診断基準項目では、睡眠障害(73%)、頭痛(68%)、微熱(37%)であり、INOH と CFS はかなり類似した点のあることが明らかとなった。INOH は OD の中でもとくに慢性疲労を生じやすい疾患であると考えられる。とくに severe form では、強い起立不耐性によって仰臥していることが多く、患者は起立時に、症状軽減するために無意識にゆっくり起立するなどしており、起立失調症状よりも全身倦怠感が前面に出ることがある。したがって起立失調症状を訴えな

い慢性疲労患者においても潜在性の INOH を持っている可能性が高く、INOH は小児慢性疲労の基礎疾患として重要な位置をしめると推測できる。未発表データであるが、INOH 患者では、起立直後から oxy-hemoglobin 量が低下している症例が多い。すなわち INOH では、起立時の脳血行障害を生じており、脳組織に十分な酸素ならびに栄養供給がなされず、このことが慢性疲労の原因となる可能性も考えられ、今後の研究の課題としたい。

#### 文献

1. 大国真彦. 起立性調節障害; 新小児医学体系 10 d, 小児循環器病学 4, 中山書店, 1984, pp397-407
2. 数馬紀夫, 白瀬江理奈, 松岡郁美, 村田光範, 大塚邦明. 朝起きの悪い起立性調節障害児の心拍変動の検討. 自律神経 (印刷中)
3. 筒井末春, 浜坂道夫, 中島昌弘, 中島雅子, 芝山幸男, 竹越至. 低血圧症に対する心身医学的検討—愁訴の特徴— 1993 日本醫事新報 3609: 29-33
4. Tanaka H, Tamai H. Recent advance of autonomic function test of the cardiovascular system in children. Med Princ Pract 1998; 7: 157-171
5. Tanaka H, Thulesius O, Yamaguchi H, Mino M. 1994 Circulatory responses in children with unexplained syncope evaluated by continuous non-invasive finger blood pressure monitoring. Acta Paediatrica 83:754-761.

6. Yamaguchi H, Tanaka H, Adachi K, Mino M. 1996 Beat-to-beat blood pressure and heart rate responses to active standing in Japanese children. *Acta Paediatr* 85:577-83.
7. Imholz BPM, Wieling W, Landgewourters GJ, van Montfrans GA. Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory. *Clin Auton Res* 1991;1:43-53
8. Tanaka H and Thulesius O. Effect of temperature on finger artery pressure evaluated by volume clamp technique. *Clin Physiol* 1993;13: 535-545
9. 田中英高、山口仁、竹中義人、岡田弘司、二宮ひとみ、美濃真、玉井浩. 登校拒否か？起立性調節障害か？（フィナプレス起立試験法を用いた不登校の心身医学的鑑別診断と治療成績の検討）日本小児心身医学会雑誌 (in press)
10. 田中英高、山口仁、松島礼子、竹中義人、尾崎孝子、玉井浩. 神経症的不登校を伴った起立直後性低血圧の病態と治療経過について. *心身医学* (in press)
11. Honda K, Araki T, Ago Y, Yanagihara M, Yo S, Fugioka K, Araki M. The study of psychosomatic medicine in relation to orthostatic hypotension. In; *Modern orthostatic hypotension*. Edt, Honda K. Edizioni Minerva Medica pp69-77, 1997, Torino
12. Robertson D. Disorders of autonomic cardiovascular regulation: Baroreflex failure, autonomic failure, and orthostatic intolerance syndromes. New York: Raven Press, 1995.

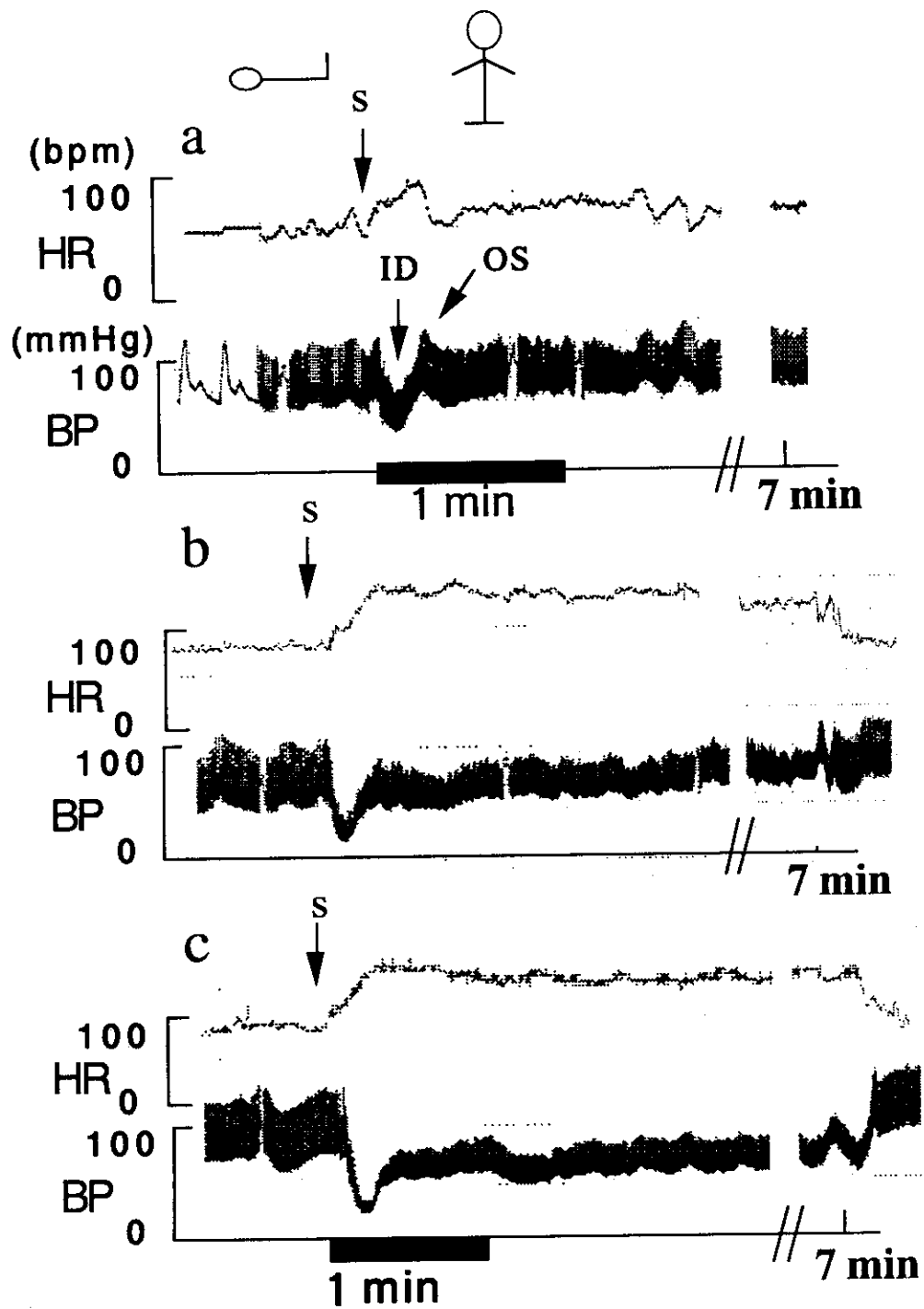


図1 (a) 健常者の起立時心拍血圧変動, (b) 起立直後性低血圧 (mild form) の起立時心拍血圧変動, (c) 起立直後性低血圧 (severe form) の起立時心拍血圧変動

表 1

Inclusion criteria for children with instantaneous orthostatic hypotension (INOH) determined in our previous study <sup>7</sup>.

1. Recurrent episodes of orthostatic intolerance such as recurrent orthostatic dizziness, light-headedness, blurred vision, associated with fatigue for more than one month,
2. Abnormal BP responses to active standing evaluated using a non-invasive finger arterial pressure monitoring system (Finapres): recovery time for MAP of more than 25 sec, or that of more than 20 sec with a 60% or greater decrease in MAP at the initial drop.
3. No underlying diseases

The false positive rate of the standing test with these criteria was found to be 2.7% in our healthy controls.

表 2 起立直後性低血圧(mild form、severe form)と起立時正常血圧反応群(normal responders)の臥位(supine)、立位 1 分後(min 1)、5 分後(min 5)における血漿 adrenaline, noradrenaline 濃度(pg / ml)。\*は、normal responders との統計的有意差 (P < 0.05) を示す。

	n	mild form (20)	severe form (10)	normal responders (8)
<i>supine</i>				
adrenaline		45+-33	34+-23	38+-23
noradrenaline		146+-87	197+-122	148+-92
<i>upright (min 1)</i>				
adrenaline		13+-15	26+-45	35+-42
noradrenaline		42+-65*	26+-42*	106+-48
<i>upright (min 5)</i>				
adrenaline		40+-31	27+-24	46+-40
noradrenaline		192+-123	115+-78*	193+-97

## 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 小児における慢性疲労症候群に関する研究

分担研究者 三池 輝久 熊本大学医学部小児発達学講座教授

研究協力者 白石晴士、友田明美 熊本大学医学部小児発達学講座

研究要旨 これまで不登校状態の学生達に慢性的疲労状態があり成人の慢性疲労症候群とほぼ同様の病態を示すことを報告して来た。彼等の医学生理学的なデータは、交感神経の持続的緊張とそれに伴う副交感神経機能抑制状態、深部体温の低下不全状態とリズムの乱れ、ホルモン分泌の低下傾向と日内リズムの混乱など生体リズムの全般的な障害が生じていることを示し持続的疲労状態にも関与していることが示唆される。今回は深部体温リズム異常を伴う睡眠障害症例の治療経過で症状改善と共に深部体温リズムが正常状態に改善した一例を報告し深部体温測定が診断と治療の経過観察に有用であると考え報告した。

#### A.研究目的

いかなる生活背景があろうとも学生達が登校できなくなった状態では明らかに彼らの生活エネルギーの欠如状態が存在する。不登校状態（慢性的疲労状態）の病態の本質に迫り初期の状態を十分に把握しその予防・治療法を開発することが目的である。

#### B.研究方法

##### 1) 症例

18歳男性。中学生になり朝起きが苦手となる。高校2年生より積極的な性格が消極的なものにかわり、学業成績も低下した。3年生より朝の不調を訴え、うつ状態、昼夜逆転傾向となり当科受診となる。深部体温測定ホルモン分泌測定などの精査を行った。睡眠は睡眠相遅延型と診断した。

#### C.研究結果

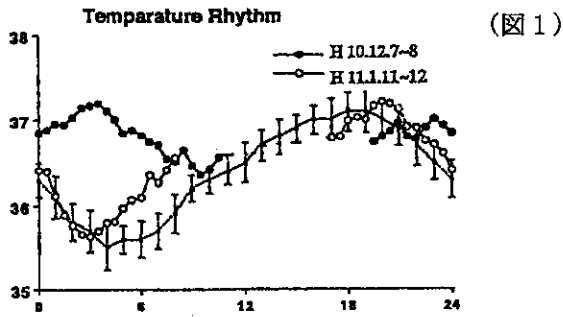
##### 1) 検査成績

自律神経機能はSSRの消失、R-R間隔では副交感神経機能低下を認めた。深部体温は夜間に高く朝に向かって低下傾向を示しておりコントロールのパターンと正反対の状態であった。(図1) ホルモン分泌ではコルチゾールの分泌リズムが明らかにずれておりピーク値は夜中の0時であった。(正常：朝6時)

##### 2) 治療経過

メラトニン、睡眠剤、抗うつ剤などによる治療を行い昼夜逆転生活は正常の睡眠覚醒パターンとなり症状の改善を見た。同時に夜間に高い体温を示した新舞体温リズムが正常型に改善した。





#### D. 考察と結論

睡眠障害は慢性疲労状態において中枢的な症状の一つである。私達は学生における慢性疲労的不登校状態において生体時計の混乱を背景とした睡眠障害およびうつ状態が中核的症狀であることを強調して来た。この症

例においては治療前の深部体温リズムが昼夜逆転現象を示しており睡眠リズムを重ねると丁度真夜中の体温が最も高い状態で睡眠を取っていることが分かる。この状態はジェットラグとほぼ同様の生活背景であることを示しており興味深い。治療により生活リズムが昼活動、夜睡眠の自然な生活に戻ると同時に深部体温リズムもまた正常なパターンを示すに至っており、このことは慢性疲労的不登校状態が時差ぼけ的生活環境の上に存在するという私達の仮説を裏付ける藻とすることができる。また今回の結果は生体リズムの一つである深部体温のリズムの観察がその臨床症状の経過とよく一致しており臨床的に有用な検査の一つであることを示した。

**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 (CFS) の予後について**

分担研究者 志水 彰 関西福祉科学大学社会福祉学部教授  
 研究協力者 岡嶋 詳二 水間病院精神科  
 梶本 修身 大阪外国語大学保健管理センター  
 倉恒 弘彦、山口 浩二 大阪大学医学部血液・腫瘍内科

**研究要旨** 前年度までにわれわれは CFS 確診例に精神医学的診察を行い、CFS 患者は精神医学的に異常のない群 (I 群)、CFS に罹患したことにより二次的に精神症状を示す群 (II 群)、一次的に精神疾患と考えられる群 (III 群) の 3 群に分かれ、各群に属する患者数は、ほぼ 1 : 1 : 1 であることを報告してきた<sup>1~6)</sup>。

CFS 患者の予後については諸外国ではいくつかの研究報告があり、症状が消失するレベルまで回復する者の割合は 0~19% であるとしている<sup>7~11)</sup>。また CFS の診断基準は必ずしも満たさないが慢性疲労を呈する者の予後調査では、高齢なほど予後が悪いとする報告が多い<sup>7, 12~14)</sup>。

今回 CFS 確診例 82 例に対して内科的および精神医学的診察を行い、平成 9 年末での予後調査を行った。

その結果、症状がほぼ消失したレベルまで回復した者は 13 例 (16%) であった。精神医学的に 3 群に分類した場合、回復した者の割合は I 群、II 群、III 群の順に、29 例中 9 例 (31%)、31 例中 3 例 (10%)、22 例中 1 例 (5%) であり、精神症状のない I 群の方が一次的に精神疾患と考えられる III 群より予後が良好であった ( $p < 0.05$ )。30 歳までの発症と 31 歳以後の発症を比較すると 30 歳までの発症で予後が良い傾向が認められた。

#### A. 研究目的

CFS 患者の予後を調査し、その予後に精神医学的分類および年齢、性別が影響を与えているか否かを検討すること。

#### B. 研究方法

大阪大学血液・腫瘍内科において CFS と診断され、比較的早い時期 (平成 4 年~平成 7 年) に精神医学的診察を受けた者のうち調査可能であった 82 例を対象とした。内訳は男性 36 例、女性 46 例、精神医学的診察を初めて受けた時点での年齢は 15 歳から 55 歳、平均年齢  $30.8 \pm 9.4$  歳であった。

調査対象に対し内科的および精神医学的診察を行い、PS (Performance Status) のスコア、疲労感の程度、抑うつ気分の程度の 3 項目を平成 9 年末または通院終了時点で評価した。

PS スコアは 0 から 9 までの 10 段階 (表 1)、

疲労感の程度と抑うつ気分の程度は 0 (なし)、1 (軽度)、2 (中等度)、3 (重度)、4 (最重度) の 5 段階で評価した。症状がほぼ消失したレベルを回復の基準としたため、評価時点で PS が 0 または 1 の者を PS が回復したとし、さらに疲労感の程度も抑うつ気分の程度も 0 または 1 である者を CFS が回復したとした。

治療はアスコルビン酸 4.0 g/日と補中益気湯 7.5 g/日の投薬が中心で、時に消炎鎮痛剤や睡眠剤等の投与を行い、特に精神医学的治療は行っていない。

#### C. 研究結果

精神医学的な初診から評価時点までの追跡期間は 2 年から 2 年 6 ヶ月の者が 30 例で最も多く、平均追跡期間は  $24.2 \pm 11.1$  ヶ月であった。

82 例を精神医学的に分類すると、精神医

学的に異常のないI群は29例、CFSに罹患したことにより二次的に精神症状を示すII群は31例、一次的に精神疾患と考えられるIII群は22例であった。

82例全体でみると13例(16%)でCFSが回復した。PSが回復した者は16例(20%)であった。

図1は精神医学的に3群に分類した場合の予後を示している。I群、II群、III群の順にCFSが回復した者の割合は31%(9/29)、10%(3/31)、5%(1/22)であり、I群がIII群より良く回復していた( $\chi^2$ 検定/ $p < 0.05$ )。図2に示すように、PSの回復でもI群がIII群より予後良好であった。

図3は発症年齢と予後の関係を示している。30歳までの発症では20%(12/61)で、31歳以後の発症では5%(1/22)でCFSが回復し、30歳までの発症で予後が良い傾向が認められた( $\chi^2$ 検定/ $p < 0.1$ )。なお回復した群の平均発症年齢は23.4±8.4歳、回復しなかった群の平均発症年齢は27.8±8.4歳であり、回復した群の方が回復しなかった群より年齢がより若い傾向が認められた(F検定にて有意水準5%で母分散が等しいとみなせる: Student's *t* 検定/ $p < 0.1$ )。

図4に示すように、PSの回復でも同様の傾向が認められた。

性別による予後では、男性で14%(5/36)、女性で17%(8/46)が回復しており男女で予後に差は認められなかった。PSの回復でも、男性で19%(7/36)、女性で20%(9/46)が回復しており、両方で差は認められなかった。

#### D. 考察

諸外国の報告では、主に郵送によるアンケート調査により初診後1~3年の時点で調査を行い、症状が消失したとする者、すなわち自覚的に治ったとする者は0~6%である報告<sup>8~11)</sup>が多く、1報告<sup>7)</sup>のみが19%の症例が回復したとしている。

本報告では大阪大学血液・腫瘍内科で診

察時にCFS患者の経過観察のために使用しているPSスコアを主として使用した。

われわれの周りにはいる普通の人を考えた場合、PSが1レベルの、しばしば疲労感を感じている人は多数いると思われるし、軽度の疲労感や軽度の抑うつ気分を感じている人も比較的多い。そこでPSスコア、疲労感の程度、抑うつ気分の程度とも0または1であることをCFSの回復の基準とした。

アンケート調査を主とする諸外国の報告と比較すると、回復した者の割合が13%というのは予後として少し良いようであるが、この一因として、主観的にCFSが治ったという判断は軽度の疲労感があればなされないこともあると考えられる。今後アンケート調査も行って比較確認していきたいと考えている。しかしながら本報告ではPSというある程度は客観的に患者の状態を反映する評価尺度を使用しており、より信憑性の高いデータであるとも考えられる。

また一次的に精神疾患と考えられるIII群より精神症状のないI群の方が予後が良好であった。すでに報告したようにこの2群間では、心理テストに関しては、I群ではIII群に比べて神経症傾向が弱く外交的(MPI)、言い換えれば情緒安定積極型(YG性格検査)である傾向が認められ<sup>1,2)</sup>、指先容積脈波の形(基線動揺)に関しては、III群ではI群に比べて持続時間が5秒から10秒のB波が有意に増加しており、不安をより強く感じて、交感神経系の過緊張状態を引き起こしているいると考えられた<sup>3)</sup>。これらの結果は両群が臨床的に異質であることを示唆している。現在までIII群に対する積極的な精神医学的治療は行っていないが、上述の視点から両群に対する治療的アプローチも変えていく必要があると考えられる。今後向精神薬による薬物療法、精神療法等の精神医学的治療をIII群には行っていく予定である。

今回の調査では発症年齢が若いほど予後が良い傾向がみられたが、このことと精神

医学的分類による予後とが関連を有するかどうかを検討するため各群の平均発症年齢を算出したところ、I群、II群、III群の順に25.0±5.6歳、27.6±8.4歳、29.1±10.2歳であった。30歳を境に予後が影響を受ける可能性があり、このことを考慮すれば年齢の影響により若干III群よりI群が予後が良くなると考えられるが、それ以上にI群の予後とIII群の予後の差は大きいと思われる。

#### E. 結論

1. CFS患者82例全体でみると精神医学的診察から平均約2年の追跡調査で16%がほぼ症状のないレベルまで回復した。
2. 精神医学的に3群に分けると回復した者の割合は、精神医学的に異常のない群では31%、一次的に精神疾患と考えられる群では5%であり、予後に差がみられた。
3. 発症年齢で見ると、回復した者は回復しなかった者より発症年齢が若い傾向がみられた。

#### 文献

- 1) 志水 彰他：CFSの精神医学的検討。厚生省特別研究事業・本邦における慢性疲労症候群の実態調査ならびに病因・病態に関する研究・平成4年度研究業績報告書、58-60、1993。
- 2) 志水 彰他：CFSの精神医学的検討。厚生省特別研究事業・本邦における慢性疲労症候群の実態調査ならびに病因・病態に関する研究・平成5年度研究業績報告書、62-66、1994。
- 3) 志水 彰他：CFSの精神医学的検討。厚生省特別研究事業・慢性疲労症候群の治療に関する研究・平成7年度研究業績報告書、72-75、1996。
- 4) 志水 彰他：CFSの精神医学的検討。厚生省特別研究事業・慢性疲労症候群の治療に関する研究・平成8年度研究業績報告書、56-64、1996。
- 5) 志水 彰他：精神科からみたCFS。臨床科学、29(6)、701-708、1993。
- 6) 志水 彰他：慢性疲労症候群は軽うつ病と異なるか。Pharma Medica、12(8)、47-53、1994。
- 7) Hinds GME et al. : A retrospective study of chronic fatigue syndrome. Proc Roy Coll Physicians, Edinburgh, 23, 10-14, 1993.
- 8) Peterson PK et al. : Chronic fatigue syndrome in Minnesota. Minnesota Medicine, 74, 21-26, 1991.
- 9) Tirelli et al. : Immunological abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. Scand J Immunol, 40, 601-608, 1994.
- 10) Vercoulen JHMM et al. : Prognosis in chronic fatigue syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 60, 489-494, 1996.
- 11) Wilson et al. : Longitudinal study of outcome of chronic fatigue syndrome. Br Med J, 308, 756-759, 1994.
- 12) Bombardier et al. : Outcome and prognosis of patients with chronic fatigue vs chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med, 155, 2105-2110, 1995.
- 13) Clark et al. : Chronic fatigue: risk factors for symptom persistence in a 2 1/2 year follow up study. 96, 187-195, 1995.
- 14) Kroenke et al. Chronic fatigue in primary care: prevalence, patient characteristics and outcome. JAMA, 260, 929-934, 1988.