

- (1) 本アンケート調査は、若年女性の慢性疲労の実態を真に知ることを目的としたものであること。
- (2) 本アンケート調査が個人情報として公開されることは決してないこと。
- (3) 無記名であること。
- (4) 学業成績や個人的学生生活の評価に利用されることは決してないこと。
- (5) 納得、同意できない人は協力しなくてよいこと。また答えたくない設問には応じなくてよいこと。

その結果、当日出席した全員がアンケート調査に協力した。

### C. 研究結果

「あなたは現在、疲れやだるさを感じていますか」という設問に対し、今回の調査では377名中292名、77.5%が「だるさを感じている」と答えた(図1)。平成11年度調査では82.1%であった。

「その疲れやだるさが、内科的病気や精神的な病気または激しい運動や仕事によるものですか」という問に対して、原因不明が、141名(48.3%)、「激しい運動や仕事による」が、133名(45.5%)、何らかの病気によるものは、18名(6.2%)であった(図2)。図の右は平成11年度調査の結果である。

こうした「疲れ」や「だるさ」について、一晩寝て回復するかどうかを原因別に尋ねた結果が図3である。内科的病気や精神的病気では、一晩寝ても「回復しない」が77.7%であるのに対し、激しい運動や仕事のために「疲れた」という学生では、65.4%が一晩寝ると回復することがわかった。

問題は原因不明の「だるさ」を訴える学生(141名)であり、「一晩寝ても回復しない」が51名、36.2%いることがわかった。平成11年度調査では48.9%であった。

「疲れ」や「だるさ」を感じる学生に、その程度を尋ねた結果が、図4である。疲れを感じる学生の72.3%は、日常生活に支障がないが、無理をして何とか学校へ来ている学生が、27.4%もいることがわかった。

原因不明で、一晩寝ても回復せず6か月以上にわたって「だるさ」を感じている学生idiopathic chronic fatigue(ICF)は、今回の調査対象学生(377名)中23名(6.1%)いることがわかった。これは「だるさ」を訴える学生(292名)のうちの占める割合からみると7.9%になる。ICF学生の症状出現頻度を調べたのが表1である。表に示した症状はCFS診断基準の症状クライテリアであるが、高い出現頻度を示したのは、睡眠障害(60.9%)、脱力感(56.4%)、頭痛(34.8%)であるが、何らかの精神症状を訴えるものも多かった。

今回の調査の中にはCFSの診断基準を満たすものは1名もいなかった(昨年度調査では1名認められた)。

原因不明の慢性疲労を訴える学生について、そのライフスタイルとの関係を調べてみた。全く「だるさ」を感じていない85名の学生を対照とした。

睡眠障害については、入眠障害、熟眠障害、中途覚醒、悪夢・多夢など、さまざまなタイプの障害がICF学生でみられた(図5)。

食事の習慣について調べると、ICF学生は朝食、昼食、夕食いずれも対象に比べて、「必ず食べていない」ことがわかった。コンビニ弁当の利用度や間食については両者に差がなかった。

現代若者を夢中にさせているといわれるパソコンの利用率およびその内容についても両者に差はなかった。

「疲れ」や「だるさ」とアルバイトについては、その頻度、職種、時間帯などとくに両者に差はみられなかった。

休養について調べると、ICF学生や原因不明で寝ても回復しない学生群では休養していないことがわかった(図6)。

運動については両群とも関心はあるものの実際には普段行っておらず、コーヒー、ガム、酒、タバコなどの嗜好品については、ICF学生の方が高い数字を示したが、音楽鑑賞、読書、映画、スポーツなどの趣味については、両者に差がみられなかった。

#### D. 考察

全身倦怠感は無器特異性のない自覚症状であり、しかも日常遭遇する頻度の高い症状である。原因の明確な疲労感はその対応が容易であるが、休養をとっても回復せず、原因不明の長期にわたる慢性疲労が問題となる。

しかも慢性疲労は性差があり、女性に多く(69.9%, Morrison JD, 1980, 67.47%, Kroenke K, 1988)。

こうしたことから我々は若年女性(女子短大生、19~20才)を対象とし、日常の学生生活を送っている中に慢性疲労を訴えている者がどの程度いるのか、その実態を調査し、昨年の本研究班および第5回CF S研究会で報告した。

今回は昨年度調査した学生群とは別に、本年度入学生に対し調査し、昨年度調査と比較した。

また原因不明で、一晩寝ても回復せず6か月以上疲労感が続く者をICFと位置づけて、日常のライフスタイルと「だるさ」の関係について調べた。

現在「だるさ」を感じている学生が77.5%(昨年度調査82.1%)もいることは、やはり驚かされることであった。つまり、一見健康そうにみえて学校生活を送っている学生の約8割が、「だるい」と感じているのである。しかもそのうち原因不明が48.3%(昨年51.3%)であるから、やはり半数近くは原因不明の「だるさ」ということになる。

しかしたとえ原因不明でも、一晩寝て翌日元気になれば健康と考えられるが、一晩寝ても回復しない「だるい」人が、36.2%(51名)いることにも驚かされる。昨年度調査では48.9%(176名中86名)であったから、昨年より少ない。

こうした原因不明の疲労感があっても、日常生活にはそれ程支障はなく学生生活を送っているようであるが(72.3%)、やはり無理をして何とか通学し、勉強の能率が低下していると答えた学生が27.4%(80名)もいることは問題といえよう。とかく体調不良という訴えとともに保健室に行ったり、遅刻や早退の原因になることが予想される。

ICF学生の中でCF S診断基準に合致する者はいなかったが、睡眠障害、脱力感、頭痛を訴える者は多く、また気分の落ち込み、抑うつ、思考力・集中力の低下、感情の変化、物忘れなどの精神症状も多い。こうした多彩な身体症状、精神症状を持ちながら、一見健康と思われる若者が学生生活を送っていることは、教員として一考すべきことと考える。

ICF学生のライフスタイルとの関係については、睡眠障害がICF学生では高頻度に認められている。1日の平均睡眠時間、就寝の時刻、起床の時刻などは関係ないことから、ICFが単なる寝不足からくるものでないことが示唆された。

食事の習慣との関係では、ICF学生が朝食を食べないことは予想したが、夕食も必ずしも食べていないことがわかった。

休養との関係は重要であると思われる。ICF学生は「だるい」と感じ、一晩寝ても回復しないのであるから、日頃休養をとるよう心がけていると予想したが、「休養している」と答えた者は30.5%で、「どちらともいえない」が大半を占めていた。この傾向は、原因不明で一晩寝ても回復しない、しかし6か月以上は続いていない学生でも同様であった。その点「だるさ」を感じていない対照学生では62.4%が休養をとっている。

アルバイトも「だるさ」に関係することが予想されたが、アルバイトの有無、職種、時間などいずれも影響を及ぼしていなかった。

その他、パソコン、運動、趣味などについても差はみられなかった。趣味、嗜好品については、現代の若者とくに女性の好みそうな種類をできるだけ挙げて調べてみたが、嗜好品全体としてみると対照に比して差がみられたが、その種類については特定できなかった。

ICFはその「だるさ」の程度によって日常生活が送り得るが、ときには学校や仕事を休んだり、日常生活活動 activity of daily living(ADL)の低下をきたすこともあるだけに、この病態についての今後の検討が必要と思われる。

#### E. 結論

女子短大生377名を対象に疲労の実態調査を行った。

##### 1. 「だるさ」の頻度と内訳

- |                       |       |
|-----------------------|-------|
| (1) 現在、「だるい」と感じている    | 77.5% |
| (2) 「だるさ」の原因不明        | 48.3% |
| (3) 原因不明で一晩寝ても回復しないもの | 36.2% |
| (4) ICF               | 45.1% |
| 7.9% (だるさを訴える学生のうち)   |       |
| 6.1% (全学生のうち)         |       |

2. 以上の結果は昨年度調査とほぼ同じであった。

3. ICFでみられる症状としては、脱力感、頭痛、睡眠障害が多かった。

4. ICF学生では睡眠障害(とくに入眠障害、熟眠障害、中途覚醒、多夢・悪夢)、三度の食事の欠食、休養をし無し、などが高率に認められた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 橋本信也：慢性疲労症候群の臨床像。炎症と

免疫 9:61-67, 2001.

- 2) 橋本信也：赤血球沈降速度(赤沈)。臨床検査ガイド2001, 2002 (Medical Practice編集委員会編)。602-605, 文光堂, 2001.
- 3) 橋本信也：総合診療と臨床検査。臨床検査診断マニュアル(古沢新平 他編)。113-120, 永井書店, 2001.
- 4) 橋本信也：慢性疲労症候群。臨床医(増刊号) 26:718-721, 2000.
- 5) 橋本信也, 内山須美子, 田嶋善郎, 長明美：女子短大生における慢性疲労の実態に関する一考察。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。平成11年度研究業績報告書, 45-47, 2000.
- 6) Bauer, J., Schütt, W., Sabolovic, D., and Hashimoto, N.: Electrophoresis of particles and cells. Jpn J Electroph 43:219-223, 1999
- 7) 橋本信也：慢性疲労症候群との関連について。環境庁・本態性多様化化学物質過敏状態に関する研究報告書, 56-72, 1999.
- 8) 橋本信也：膠原病類縁疾患 診療における病態把握とコツ。日本内科学会誌, 80:1990-2011, 1999.
- 9) 橋本信也：全身倦怠感。症状からみた病態生理学。小学館, 4-9, 1999.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

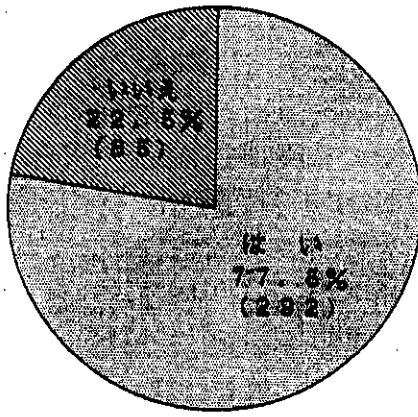
##### 2. 実用新案登録

なし

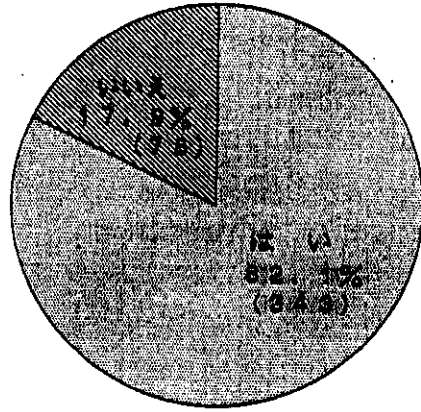
##### 3. その他

なし

図1 あなたは現在「疲れ」や「だるさ」を感じていますか。

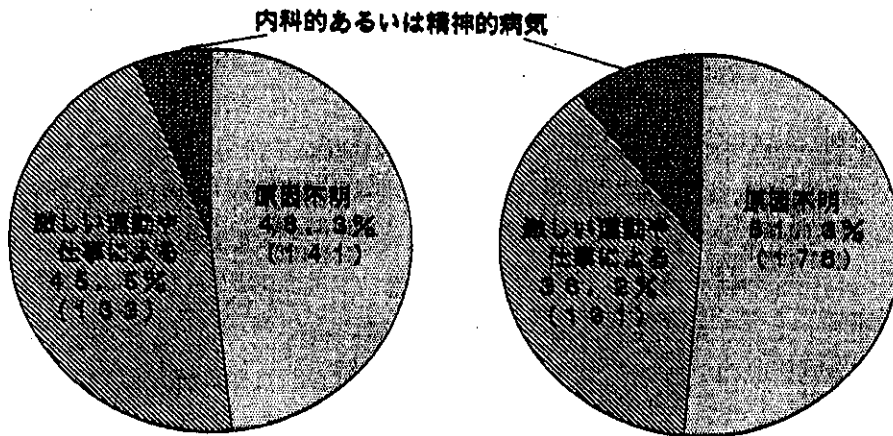


平成12年調査 (377名)



平成11年調査 (418名)

図2 その「疲れ」や「だるさ」は、内科的な病気や精神的な病気、または激しい運動や仕事によるものですか。



平成12年調査 (292名)

平成11年調査 (343名)

図3 あなたの「疲れ」や「だるさ」は、一晩寝れば一応回復しますか。

- (1) 内科的あるいは精神的病気 (18)      (2) 激しい運動や仕事のため (133)      (3) 原因不明 (141)

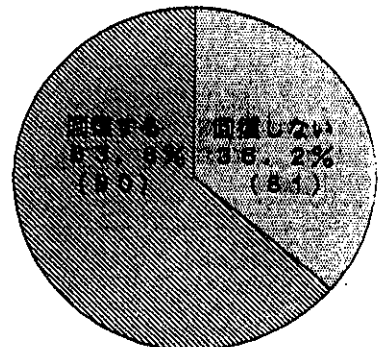
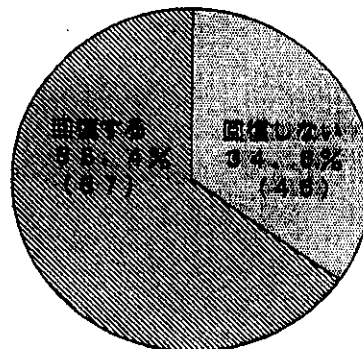
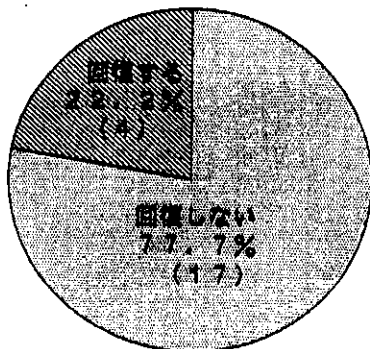


図4 あなたの「疲れ」や「だるさ」の程度は、通学などの日常生活に支障をきたすような強いものですか。それとも、余り影響しないような程度のものでしょうか。

- ① 日常生活に支障ない
- ② 通学は無理をして何とかしているが、しばしば疲れやだるさを感じ、以前に比べて能率は明らかに低下している。
- ③ 上記の②に加えて、ときに学校を休む。
- ④ 上記の③に加えて、しばしば学校を休む。

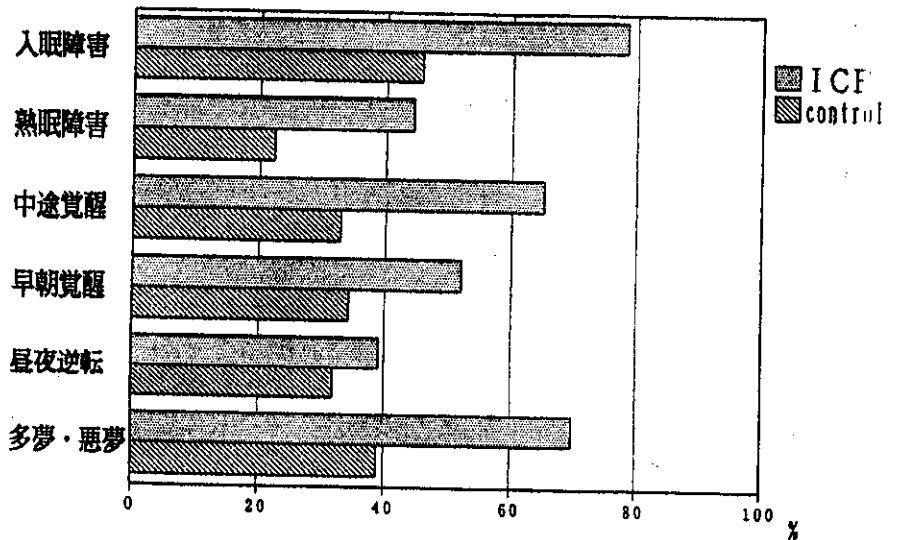
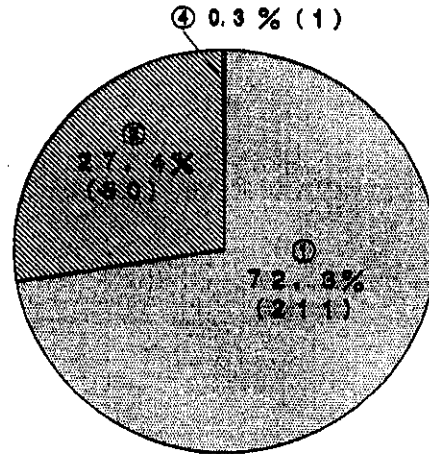


図5 ICF学生の睡眠障害について

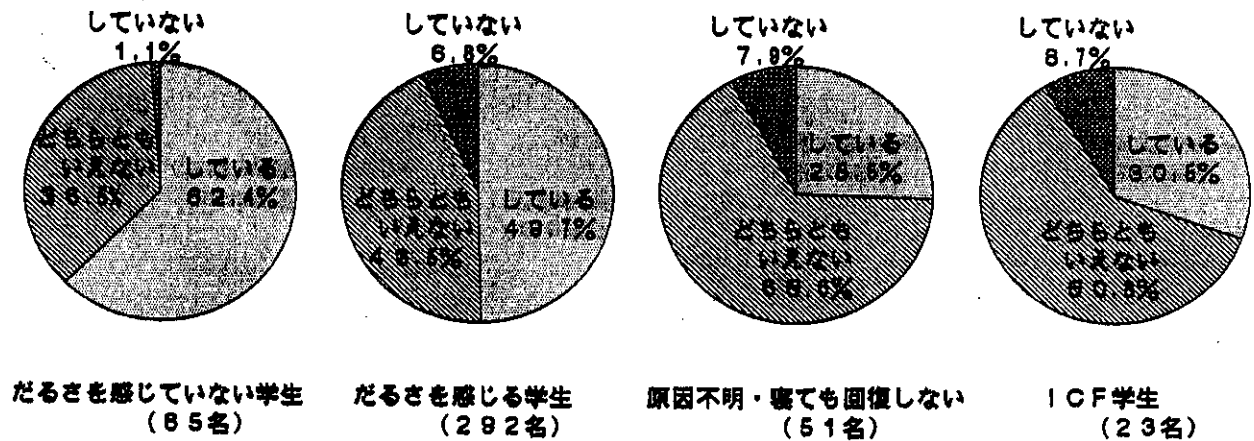


図6 「だるさ」と休養

表1 ICF学生の症状出現頻度

% (N=23)

1. 微熱	13.0 (3)
2. のどの痛み	17.4 (4)
3. リンパ節の痛み・腫れ	0
4. 脱力感	56.4 (13)
5. 筋肉痛や筋肉不快感	17.4 (4)
6. 少し動くだけで疲労感が激しくなり、 24時間以上続く	0
7. 頭痛	34.8 (8)
8. 関節の痛み	8.7 (2)
9. 精神神経症状	
(1) 光がまぶしい	4.4 (1)
(2) 目の前が一瞬暗くなる	0
(3) 物忘れ	21.7 (5)
(4) 感情の変化	26.1 (6)
(5) 意識の錯乱	4.4 (1)
(6) 思考力低下	21.7 (5)
(7) 集中力低下	26.1 (6)
(8) 気分の落ち込みや抑うつ	30.5 (7)
10. 睡眠障害	60.9 (14)
(1) 過眠	71.4 (10)
(2) 不眠	28.6 (4)
11. 急速にひどくなった	4.4 (1)

**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) 患者におけるPET解析**

分担研究者 倉恒弘彦 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科  
分担研究者 渡辺恭良 大阪市立大学大学院システム神経科学  
主任研究者 木谷照夫 市立堺病院

**研究協力者**

山口浩二、待井隆志、金倉 譲 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科  
Gurdrun Lindh, Birgitta Evengård カロリンスカ研究所フディング病院  
Bengt Långström ウプサラ大学PETセンター

**研究要旨** 疲労・倦怠感は体のホメオスタシスの乱れを知らせる重要なアラーム機構であるが、その分子・神経メカニズムについては未だほとんど解明されていない。我々は、多くのCFS患者で血清アシルカルニチンが減少しており、疲労・倦怠感のレベルと相関していることを見出したことより、アシルカルニチンの生理学的意義について検討したところ、血清アセチルカルニチンは脳内に取り込まれグルタミン酸などの神経伝達物質の合成に利用されていることを明らかにしてきた。また、CFS患者と年齢・性の一致した健常コントロールについてアセチルカルニチンの脳への取り込みを調べたところ、CFS患者では前帯状回を中心にアセチルカルニチンの取り込みが低下している可能性が見出された（平成10年度報告書）。

そこで、今回は脳における部位別のアセチルカルニチンの取り込みの違いを明らかにするため、個々の症例の画像成績をComputerized Brain Atlas (CBA)に移した後にすべて規格化し群間比較解析を行なったところ、CFS患者群におけるアシルカルニチンの取り込み低下は前帯状皮質24野、33野に加え、前頭皮質9野、島皮質、視覚野、側頭葉、小脳などでも認められた。また、統計学的な有意差を示すZ値も前帯状回では3.40と大きく、CFS患者群では有意にアセチルカルニチンの取り込みが減少していることが確かめられた。

したがって、CFS患者群ではアセチルカルニチンを介した神経伝達物質の代謝異常が存在しており、アセチルカルニチン代謝異常を介した神経伝達物質の生合成障害がCFSの臨床症状の疲労・倦怠感と関連していることが示唆される。

**A. 研究目的**

前回、我々はポジトロンCTを用いた検討にて、CFS患者群は健常対照者群に比較してラジオアイソトープで標識したアセチルカルニチンの絶対的な取り込み量が前帯状皮質24野、33野で低下していることを報告した（平成10年度報告書）。

そこで、今回は脳における部位別のアセチルカルニチンの取り込みの違いをより明確にするため、個々の症例の画像成績をComputerized

Brain Atlas (CBA)に移した後にすべて規格化 (normalization) し群間比較解析を行なった。

**B. 研究方法**

**【対象】** カロリンスカ研究所 (Huddinge Hospital, スウェーデン) に通院しているCFS患者8名 (43.3±7.4歳、女性) 及び年齢が一致する正常健常人 (40.7±6.7歳、女性) 8名 (スウェーデン) を対象とし、カロリンスカ研究所及びウプサラPETセンターの倫理委員会の承認後に

PET検査を実施した。今回対象としたCFS患者は全て血清アシルカルニチン減少が認められた症例である。

CFSの診断は、CDCのCFS診断基準「Holmes GP(1988年)もしくはFukuda K(1994年)」を用いて検討し、それぞれの基準を満たす症例をCFSと診断した。

#### 【方法】

#### 1. ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET)

##### ア) アシルカルニチンの取り込みの検討:

CFS患者ならびに対照群としての健常人に対し、無麻酔科に約600MBqの $[2-^{14}\text{C}]$  Acetyl-L-carnitineを静脈内に投与し、頭部における放射能の取り込みを1分置き(投与後30秒より9.5分まで,10フレーム)、3分置き(11.5~38.5分,10フレーム)、5分置き(42.5~57.5分,4フレーム)、10分置き(65~85分,3フレーム)に画像として取り込み、多数の部位での取り込みの経時変化を示す曲線を作成した。得られた個々の症例の画像は、Greitzらが作製したコンピューター上の標準脳アトラスに移し、すべて規格化した後にCFS患者群と正常対照群の2群間比較を行なった。

また、投与した標識化合物の血中動態を知る目的にて、投与後1,3,5,10,20,30,45,60,75,90分後に採血し、血中および血漿中の放射能を測定した。

##### イ) 脳血流量(CBF)の検討:

アシルカルニチンの取り込みの検討を行なった全ての症例に対して、脳・神経細胞の活動性の指標として脳血流量の測定を行った。約600MBqの $\text{H}_2^{15}\text{O}$ を静脈内に投与し、頭部における放射能の取り込みを5秒置き(投与直後より85秒まで,17フレーム)、20秒置き(105秒,125秒,2フレーム)に画像として取り込み、多数の部位での取り込みの経時変化を示す曲線を作成した。得られた個々の症例の画像は、アシルカルニチンの取り込みの検討と同様にGreitzらが作製したコンピューター上の標準脳アトラスに移し、

すべて規格化した後にCFS患者群と正常対照群の2群間比較を行なった。

また、動脈にカテーテルを留置し、血液中の放射活性の変化を投与直後より140秒間計測した。

#### 【統計学的解析法】

CBAを用いたピクセルごとのサブトラクション解析を行い、2.33以上のz値を有意な差と判定した( $p<0.01$ )。

#### C. 研究結果

##### ア) 脳全体での解析:

脳全体より算出したアシルカルニチンの取り込み(SUV)は、CFS患者群は $1.16 \pm 0.35$ 、健常対照群は $1.29 \pm 0.24$ で、CFS患者群は少し低い傾向がみられたが、統計学的有意差はみられなかった。一方、脳全体の血流量はCFS患者群は $40.1 \pm 5.2$  ml/min/100ml、健常対照群は $46.0 \pm 5.8$  ml/min/100mlで、CFS患者群は有意に低値であった( $p<0.05$ )。

##### イ) 脳局所での解析:

個々の症例ごとのアシルカルニチンの取り込みと局所脳血流量の成績をCBAに移した後にすべて規格化(normalization)し、群間比較解析を行なったところ、表1に示す如くアシルカルニチンの取り込みは、Brodmann's area 4, 9, 16, 17, 18, 21, 24, 33, 41において有意に減少していることが明らかになった。一方、局所脳血流量はBrodmann's area 12, 15, 16, 24, 25, 32, 33において有意に減少していた。

局所脳血流量と局所アセチルカルニチン取り込みの間には有意な正の相関が認められたが( $r=0.85$ ,  $p<0.001$ )、局所アセチルカルニチンの取り込みが減少している部位と局所脳血流量の低下がみられる部位とが一致していないところが多く、脳におけるアセチルカルニチン取り込みの異常は単に神経細胞の活動性や血流量の変化を反映しているものではない可能性が考えられた。



## D. 考案

近年、SPECTによる脳血流量の解析にてCF S患者では前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、前帯状回、脳基底核、脳幹部などの神経細胞の活動性の低下がみられ、この脳・神経細胞の機能異常がCF S患者における病態と関連している可能性が考えられている。しかし、SPECTによる検索では局在の同定が難しく、また症例を経時的に観察した場合の再現性が乏しいことなども指摘され、SPECTによる検索の有用性に疑念を抱いている研究者も多い。

我々は、SPECTに比較してはるかに高感度で局在の同定にも優れているPETを用いた脳血流量の検討を世界で初めてCF S患者に対して行ったところ、CF S患者群では脳全体の血流量が減少している傾向があり、したがって絶対値で評価した場合にはこれまでのSPECTによる報告と同様に脳の種々の部位にて局所血流量が低下していることが確認された（平成10年度報告書）。

今回は、各局在ごとの変化をより明らかにするため、個々の症例の成績を規格化し群間比較解析を行なったところ、局所血流量の変化の特に減少が著しいところは眼窩前頭野、前帯状回、島皮質であることが明らかになった。

局所アセチルカルニチンの取り込みについては、前回指摘した前帯状回における低下はZ値が3.4と高く、有意な差であることが確認された。また、今回の解析にて小脳の一部においてアセチルカルニチン取り込みが減少していることも判明した（Z値：3.27）。

近年、 $^{18}\text{F}$  fluorine-deoxyglucose (FDG) とPETを用いて脳・神経細胞の活動性を調べることも行われるようになり、CF S患者では前頭葉、側頭葉、島皮質、前帯状回における取り込みの減少がみられることも報告されている（U. Tirelli et al., Am J Med 105, 54S-58S, 1998）。この成績は、我々のアセチルカルニチン取り込みの成績ともよく一致しており、CF S患者における脳・神経細胞の機能異常の存在

を示唆している。しかし、FDGは神経細胞に取り込まれた後、FDG-6-Pより先には代謝されることが無いため、単に脳・神経細胞の活動性の指標に過ぎない。

一方、アセチルカルニチンは脳に取り込まれた後、前述の如くグルタミン酸などの神経伝達物質の合成に利用されていることを確認しており、この脳における取り込みを調べることは脳内の神経伝達物質代謝の指標にもなるものである。したがって、今回の成績はCF S患者では自律神経系の調節や情動と関連している前帯状回などにおいてアセチルカルニチン代謝異常が存在し、この代謝異常を介した神経伝達物質の生合成障害が臨床症状の疲労・倦怠感と関連している可能性を示唆していると思われる。

## E. 結論

アシルカルニチンの取り込みは、Brodmann's area 4, 9, 16, 17, 18, 21, 24, 33, 41において有意に減少していることが明らかになった。

## F. 健康危機管理情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 室 義直、倉恒弘彦. 日本人慢性疲労症候群患者における血清中抗DFS70抗体. アレルギーの臨床20(10):826-830, 2000
- 2) 倉恒弘彦. 現代の奇病 慢性疲労症候群はこうして治せ. 文藝春秋 78(6):378-387, 2000
- 3) 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群. 別冊日本臨床領域別症候群 32:531-534, 2000
- 4) 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群の病因・病態 炎症と免疫 9(1):68-74, 2001
- 5) 倉恒弘彦. 初診の診断技術：全身倦怠感 Modern Physician 印刷中(2001)

### 2. 学会発表

1) H.Kuratsune. 3rd Internatinal Symposium on Molecular Medicine (October 19-21:Hersonissos, Crete,Greece). 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.

2) 倉恒弘彦. (特別講演) 慢性疲労症候群(CFS)の病因・病態. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2000.2.19-20. 大阪)

3) 山口浩二ほか. [2-<sup>14</sup>C]acetyl-L-carnitineのマウスにおける脳内代謝物分析. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2000.2.19-20. 大阪)

4) 生田和史ほか. 慢性疲労症候群患者血清中におけるインターフェロン $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) について. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2000.2.19-20. 大阪)

5) 朝長啓造ほか. 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. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2000.2.19-20. 大阪)

6) 谷畑健生ほか. 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. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2000.2.19-20. 大阪)

7) 岩瀬真生ほか. PETによるヒトの笑いに関連した脳内回路の解明. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2000.2.19-20. 大阪)

8) 室慶直、倉恒弘彦. 慢性疲労症候群患者における血清中抗 SCS-70 抗体. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2000.2.19-20. 大阪)

9) 岡嶋詳二ほか. 慢性疲労症候群(CFS)の予後について-第三報-. 第5回慢性疲労症候群(CFS)研究会(2000.2.19-20. 大阪)

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし

**Table 1 Localization of significant differences in rSUV<sub>acc</sub> and rCBF in CFS patients group relative to healthy control group**

	Region	Brodmann's area	Side	Talairach-coordinates			z-value	
				X	Y	Z		
rSUV <sub>acc</sub>	motor	4	R	59	-3	24	2.38	
	prefrontal	9	L	-29	16	25	2.50	
	insula	16	R	32	-9	-17	2.46	
	middle occipital gyrus	17, 18	L	-5	-81	8	2.60	
	middle temporal gyrus	21	L	-46	-16	-21	2.60	
	anterior cingulate	24	R	10	12	25	3.40	
	anterior cingulate	24, 33	L/R	2	19	17	2.60	
	superior temporal gyrus	41	L	-33	-24	-1	2.43	
	cerebellum		L	-11	-34	-25	3.27	
	rCBF	orbital gyrus, cingulate	12, 25, 32	R	4	26	-7	2.87
		anterior cingulate	24, 33	R	7	27	-2	2.67
anterior cingulate		24, 33	L/R	6	19	22	3.01	
insula		15	L	-30	9	-8	2.81	
insula		15, 16	R	32	0	-12	2.44	

## 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 [2-<sup>14</sup>C] acetyl-L-carnitine と [2-<sup>14</sup>C] acetate の脳への取り込み

分担研究者	倉恒弘彦	大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科
研究協力者	山口浩二	大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科
分担研究者	渡辺恭良	大阪市立大学大学院システム神経科学
主任研究者	木谷照夫	市立堺病院

**研究要旨** 慢性疲労症候群 (CFS) は、原因不明の強い全身倦怠感を主たる症状とする症候群であるが、一般臨床検査では異常を認めない。しかし、我々は、既に血清アシルカルニチンが低下していることを報告してきた。また、血清アシルカルニチンの大半は、acetyl-L-carnitine であることより、脳への [2-<sup>11</sup>C] acetyl-L-carnitine の取り込みを健常者と CFS 患者で、PET を用いて比較検討したところ、Brodmann 9 野、24 野、33 野における取り込みが CFS 患者群で有意に低下していることも見出した。一方、acetyl-L-carnitine 投与後の脳内代謝産物の分析では、acetyl-L-carnitine は、神経伝達物質であるグルタミン酸やアスパラギン酸、GABA に変換されていることが判明し、この acetyl-L-carnitine が、疲労感の分子メカニズムを解くキー物質であるとの考えに至った。そこで、本研究では脳内における、アセチル基の挙動の違いを、acetyl-L-carnitine とアセチル基化合物で最も単純な構造の酢酸とで取り込みの局在の違いを比較し、acetyl-L-carnitine の生理学的意義を解明することを目的とした。

マウスに、[2-<sup>14</sup>C] Acetate (ACT)、及び [2-<sup>14</sup>C] acetyl-L-carnitine (ACM) を、tracer dose で投与し、その 20 分後に脳を摘出し、オートラジオグラフィーの手法を用い、両者の取り込みの局在の違いを比較検討した。

その結果、乳頭体、膝状体、海馬、視床、弓状核、背側被蓋核、手綱核、下丘、小脳顆粒層、大脳皮質等の神経細胞が多く存在するところで、ACM の取り込みは多かった。一方、唯一、脈絡叢で ACT の方が多かった。

acetyl-L-carnitine は脳において、酢酸に比較し、より優先的に神経細胞に取り込まれていることが示され、これがグルタミン酸等に代謝変換されていることより、acetyl-L-carnitine が神経伝達物質の合成に重要な役割を有していることが明らかとなった。これらより、CFS 患者でみられた脳内の幾つかの領域における acetyl-L-carnitine の取り込み低下が、CFS 患者における病的疲労感に関連している可能性が示唆され、疲労感の病態解明に重要な手がかりの 1 つであると考えられた。

#### A. 研究目的

CFS は、長期に渡り持続する原因不明の高度の全身倦怠感を主たる症状とする症候群である。CFS では、一般臨床血液検査は異常を認めないが、エネルギー代謝に関連したカルニチンについて検討すると、既に報告している通り、CFS 患者血清中でアシルカルニチンが健常者に比較して低下している。また、血清アシルカルニチンの大半を占めるアセチルカルニチンのアセチル基の 2 位を炭素 11 で標識

したアセチルカルニチンを CFS 患者と健常者に投与し、PET で脳への取り込みを比較検討すると、CFS 患者群で、Brodmann 9 野、24 野、33 野等で取り込みが有意に低下していることも明らかになっている。

更に、[2-<sup>14</sup>C] acetyl-L-carnitine (ACM) を tracer dose でマウスに投与し、その代謝産物を分析すると、脳に取り込まれた ACM は、神経伝達物質であるグルタミン酸、アスパラギン酸、GABA

等の合成に利用されていることも明らかになっている。

そこで、このアセチルカルニチンの代謝異常が病的な疲労感の分子メカニズムを解くキーになる物質の1つと考え、アセチルカルニチンの生理学的意義をより明らかにする為、アセチルカルニチンと、最も単純な構造のアセチル基化合物でアセチル基の同じ部位を標識した酢酸、即ち $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ acetate (ACT)をマウスに投与し、脳内におけるアセチル基の挙動の違いを、取り込みの局在の相違の有無を検討した。

## B. 研究方法

9週令、オスのddyマウスを用い、それぞれ生理的動態に影響を与えない低容量のACM、ACT(1匹当たり $360\mu\text{Ci}$ 、 $64.3\text{nmol}$ )を、各4匹に、尾静脈より投与し、その20分後に脳を摘出し、厚さ $10\mu\text{m}$ の冠状断凍結薄切切片を作成した。これをオートラジオグラフィ用フィルムに露光し、CCDカメラにてフィルム画像を取り込み、ニッスル染色で神経細胞を染色し、脳内各領域を同定の上、画像処理ソフトウェア(Scion Image)で、各領域の単位面積当たりの放射活性を定量した。

更に、神経細胞がグリア細胞に比して、アセチルカルニチンを酢酸より、より優先的に取り込み利用していることを検証する為、神経核等神経細胞が豊富な各領域に於ける放射活性の取り込み量の、グリア細胞が豊富な白質部分の放射活性の取り込み量に対する比を求め、ACMとACTの取り込みの相違について詳細に比較検討を行なった。

(倫理面への配慮)

本実験は、実験を実施した大阪バイオサイエンス研究所動物実験委員会に届け出て、承認を受け、動物愛護上必要な適切な措置を講じて実施した。

## C. 研究結果

ACMとACTを投与20分後における、脳への放射活性の取り込みを、脳ホモジネート及びスライスで検討した結果を図1に示す。Bregmaを通る冠状断スライス1枚に取り込まれた放射活性はACMが $134\mu\text{Ci}$ 、ACTが $63\mu\text{Ci}$ が取り込まれ、A

CMはACTの約2倍となっていた。一方、全脳ホモジネート液で検討した、脳への取り込みは、投与した総放射活性のうちACMは1.1%が、ACTは0.6%であり、ACMはACTの約2倍となっていた。

放射活性の取り込み量が異なる為、コーディングレベルを揃えた幾つかのスライスのイメージを図2に示す。ACMを投与した方は、視床等の脳の内部構造がACTを投与した方に比較してより明瞭に観察される。大脳皮質の層構造もより明瞭に観察された。また、小脳の取り込みもACTに比して相対的に高く、詳細にフィルムを観察すると、神経伝達物質としてグルタミン酸を利用している顆粒細胞層やGABAを利用しているプルキニエ細胞において取り込みが高いのが観察された。一方、ACTを投与した方は、各スライスいずれも全体に彌漫性に取り込まれており、メリハリの少ない画像となっていた。但し、唯一、脈絡叢部分における取り込みはACTの方がACMより優位であるのが観察された。

図3に、種々の感覚等の中継を行なう神経核の集合体である視床、記憶の形成過程において重要な役割を有する海馬、Bregmaを通る冠状断スライスにおける大脳皮質(1次運動野から体性感覚野にあたる)、小脳顆粒層における単位面積当たりの放射活性の取り込み量を、白質部分のそれとの比で示す。上記いずれの領域も $p<0.05$ でACM投与群の方が、ACT投与群に比して取り込み量が多かった。

今回検討した領域におけるACT、ACMの放射活性の取り込みを表1に示す。先に示した視床、海馬、大脳皮質、小脳以外では、弓状核、延髄、乳頭体、下丘、内側・外側膝状体、背側披蓋核、手綱核等の神経細胞が密に存在する部位で、ACM投与群の方が、有意に放射活性の取り込みが多かった。

自律神経系とその調節にとって重要な視床下部や、錐体外路系の皮質下における最高位の中継所と考えられている線状体を形成する尾状核-被殻においては、ACMの方が多い傾向を認めたが、有意差を認めなかったが、ACM投与群では、視床下部内の幾つかの神経核、例えば腹内側核や背内側核についても同定可能なものがあった。

唯一、ACT投与群の方が取り込みが多かったの

は血管内皮細胞からなる脈絡叢のみであった。

#### D. 考察

既にグリア細胞は、神経細胞より優先的に酢酸を取り込み利用していることが知られている。

一方、本研究で明らかにされた様に、Acetyl-L-carnitine は脳において、と acetate に比較して、より優先的に神経細胞に取込まれている。これがグルタミン酸、アスパラギン酸、GABA等に変換されていることより、Acetyl-L-carnitine は神経伝達物質の合成に重要な役割を有していることが明らかとなった。

これは、PETを用いた検討で既に明らかにされている、CFS患者でみられた Brodmann 9、24、33野における Acetyl-L-carnitine の取り込み低下が、CFS患者における病的疲労感に関連している可能性が示唆され、疲労感の病態解明に重要な手がかりの1つであると考えられた。

#### E. 結論

Acetyl-L-carnitine は、グリア細胞に比較し、神経細胞に、より優先的に取り込まれ神経伝達物質の生合成に利用されている。

#### F. 健康危険管理情報

Acetyl-L-carnitine は、インターネット上で、健康食品として販売されている。しかし、本研究で明らかにされた様に、Acetyl-L-carnitine は神経細胞に優先的に取り込まれ、神経伝達物質に変換されていることより、その取り扱いには十分に注意を払わないと、健康被害を来す可能性がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当事項なし。

##### 2. 学会発表

該当事項なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当事項なし。

#### 2. 実用新案登録

該当事項なし。

#### 3. その他

該当事項なし。

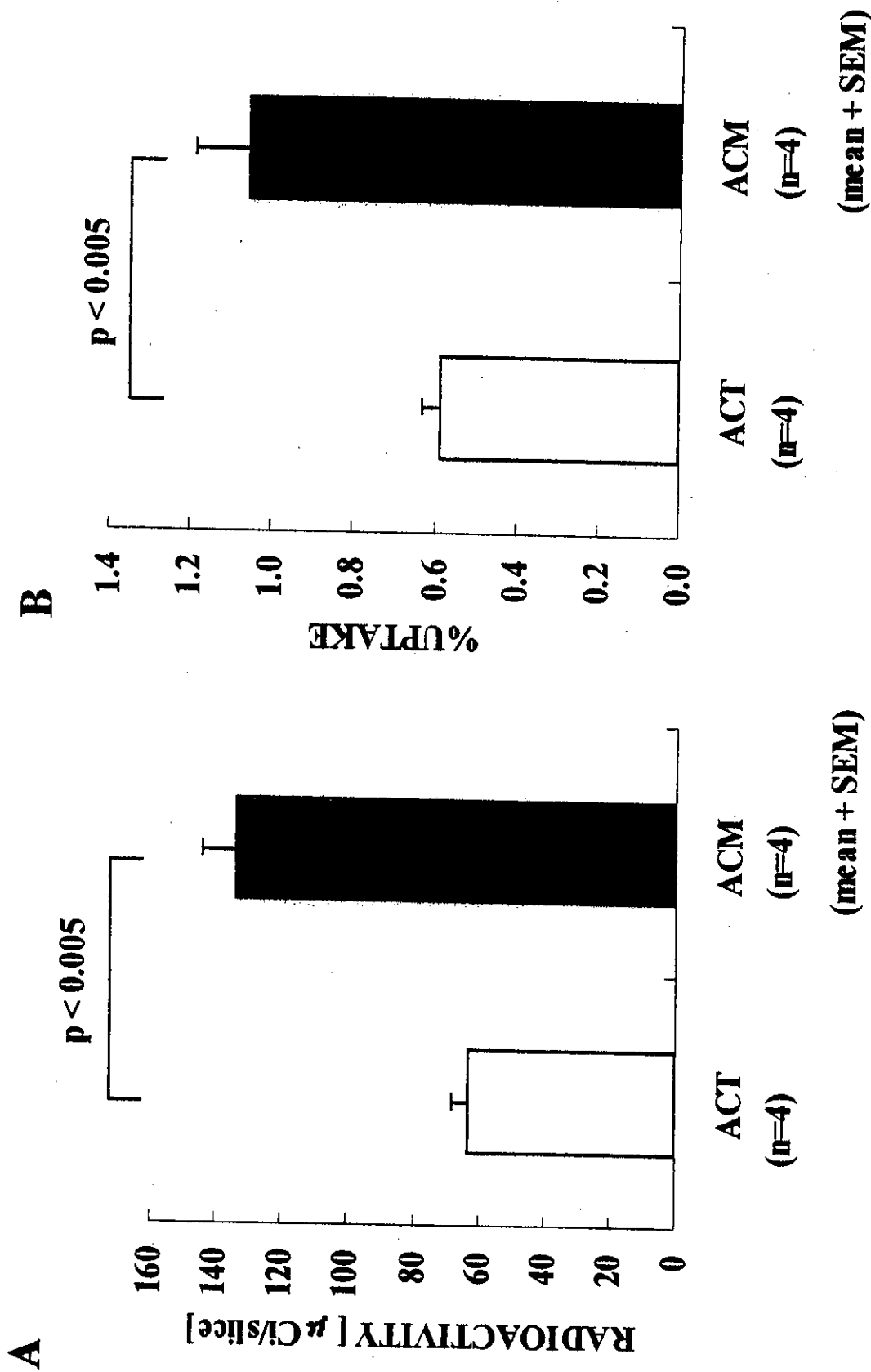


図1. アセチル-L-カルニチンの脳への取り込み。A. オートラジオグラフィによるBregmaを通る冠状断スライス1枚における放射活性の取り込み。B. 脳ホモジネートで検討した投与された放射活性のうち脳へ取り込まれた放射活性の%。

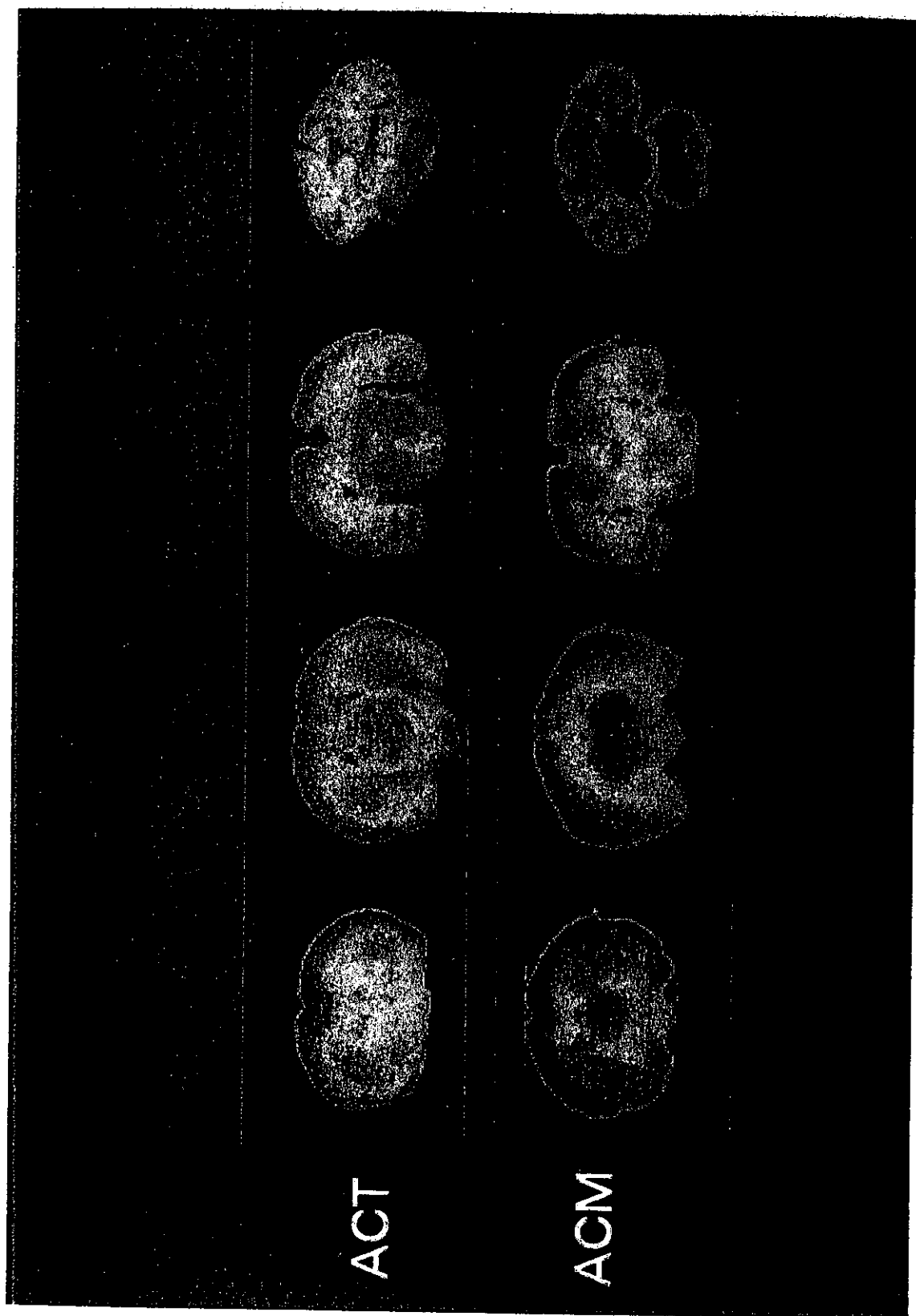
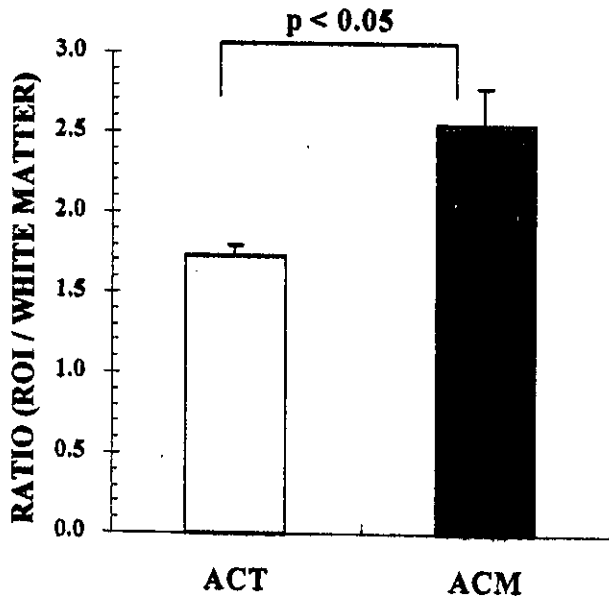


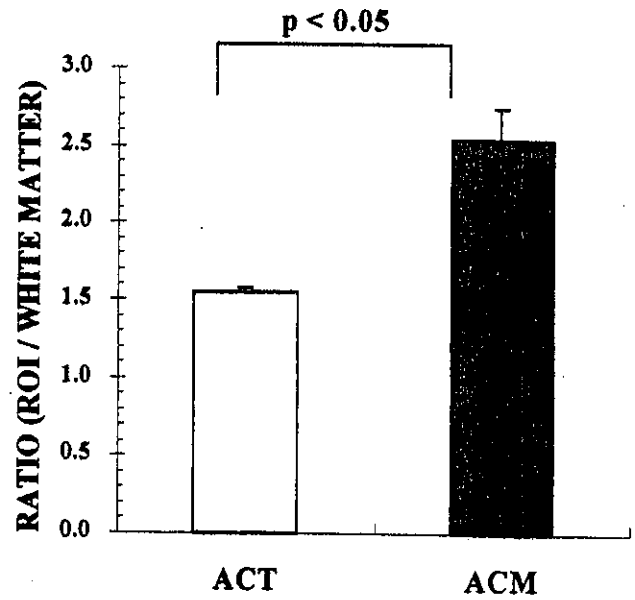
図2. 酢酸(ACT; 上段)、及びアセチル-L-カルニチン(ACM; 下段)の脳への取込み。各々冠状断切片を前方(左)より後方(右)に向けオートラジオグラフィによる取込み画像を擬似カラーで表示。ACTの取込み量は、ACMの取込み量の約半分であるため、画像を正規化している。



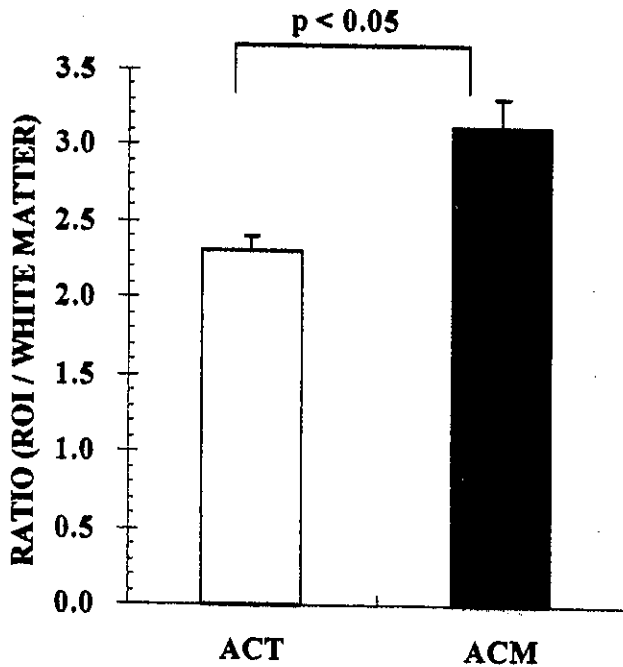
A. 視床



B. 海馬



C. 大脳皮質



D. 小脳

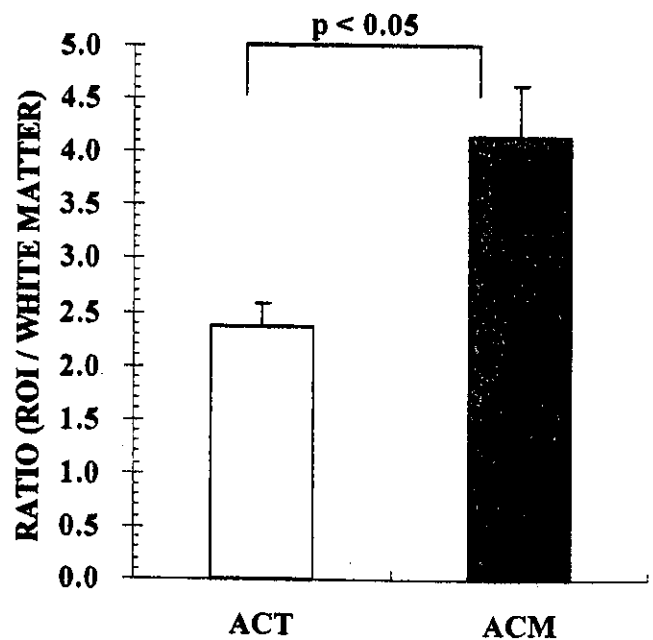


図3. 酢酸 (ACT) 及びアセチル-L-カルニチン (ACM) の視床、海馬、Bregmaを通る冠状断スライスにおける大脳皮質、小脳における放射活性の取り込み(m+SEM、n=4)。白質部分に対する取り込み量を比で示している。

ROI	ACT	ACM	p
弓状核	1.71±0.09	2.70±0.14	0.002
延髄	1.22±0.04	2.74±0.18	0.003
乳頭体	1.85±0.15	2.50±0.23	0.005
下丘	1.96±0.11	3.06±0.21	0.008
内側・外側膝状体	1.54±0.10	2.18±0.13	0.009
大脳皮質	2.31±0.09	3.13±0.18	0.013
海馬	1.55±0.04	2.54±0.20	0.015
背側披蓋核	1.73±0.09	3.15±0.36	0.025
小脳	2.38±0.21	4.15±0.49	0.028
視床	1.74±0.05	2.56±0.22	0.031
手綱核	1.87±0.11	2.47±0.18	0.038
被殻・尾状核	1.48±0.07	1.83±0.16	0.117 NS
橋皮質	1.51±0.13	2.88±0.80	0.184 NS
視床下部	1.58±0.09	1.98±0.26	0.220 NS
脈絡叢	2.76±0.15	1.30±0.07	0.001

表1. 酢酸(ACT)、及びアセチル-L-カルニチン(ACM)の脳内の各領域における放射活性の取り込み(m±SEM、n=4)。白質部分に対する取り込み量を比で示している。

## 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 慢性疲労症候群の精神医学的分類と DSM - IV による分類との関連及び発症要因について

分担研究者	志水 彰	関西福祉科学大学社会福祉学部
研究協力者	岡嶋詳二	水間病院精神科
	高橋 励	日生病院精神科
	高橋清武	大阪大学医学部精神科
	梶本修身	大阪外国語大学保健管理センター
分担研究者	倉恒弘彦	大阪大学医学部血液・腫瘍内科
研究協力者	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>1~7)</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、ほとんどの報告では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>8~14)</sup>。

前年度われわれは CFS74 例 (I群 29 例、II群 19 例、III群 26 例) を対象に、受診後 2 年および 5 年の時点での予後調査を、PS (Performance Status) のスコア、疲労感の程度、抑うつ気分の程度を指標として、カルテと郵送によるアンケートにより行った。結果は、全症例でみると受診後 2 年で PS が回復した者の割合は、74 例中 12 例、16%、3 指標でみると 9 例、12% であった。受診後 5 年では PS は 46 例中 17 例、37% で、3 指標は 13 例、28% で回復していた。

また CFS3 群のうち、I群および II群は身体的な病因が考えられるため I群+II群とし、精神的な病因が考えられる III群と比較した。I群+II群は III群に比較して、受診後 2 年の時点で、PS でみても 3 指標でみても回復率が悪かった ( $p < 0.05$ )。3 指標でみた受診後 5 年の回復率も同様の結果を示した。

今年度われわれは予後を調査した II群と III群の患者について DSM - IV を用いて診断を行い、またその発症状況等について検討した。DSM - IV による II群 19 例の内訳は大うつ病性障害 7 例、特定不能のうつ病性障害 6 例とうつ病性障害が 13 例、68% であり、残りの 6 例、32% が不安障害に属していた。III群 26 例の内訳は大うつ病性障害 11 例、特定不能のうつ病性障害 3 例を含むうつ病性障害が 15 例、58% であり、7 例、27% が身体表現性障害に、4 例、15% が不安障害に属していた。

III群の発症要因としては、男性では職場の上司の叱責等、職場での人間関係や仕事の内容に関するものが最も多く、女性では夫や同居している両親や姑との葛藤等、家庭での人間関係や看病での気苦労が最も多く認められた。この結果は、男性の主な生活の場が職場であり、女性の主な生活の場が家庭であることから当然であるとも考えられるが、女性ではその状況での人間関係における葛藤が一番大きな要因となっており、男性では人間関係における葛藤と職責を果たすことに対する心労の両者が要因となっていた。

#### A. 研究目的

前年度に予後調査を行った CFS 患者を対象として、DSM - IV による診断・分類をすること、および精神疾患を合併する症例についてはその発症要因の検討をすること

#### B. 研究方法

前年度同様、大阪大学血液・腫瘍内科において CFS と診断され平成 4 年から平成 9 年に精神医学的診察を受けた者のうち、2 年回復率が調査可能であった 74 例を、今年度の調査対象とした。内訳は男性 33

例、女性 41 例で、発症年齢は 15 歳から 51 歳、平均 27±8 歳、精神医学的診察を初めて受けた年齢は 16 歳から 55 歳、平均 31±9 歳であった。発症から初診までの期間は 6 ヶ月から 14 年、平均 43±39 ヶ月であった。

まず、精神医学的診察の記録等をカルテ上で検討して DSM - IV の診断を確定した。精神医学的診察時には従来診断をつけており、精神面に関してできるだけ多くの情報を得るよう心がけて記載しているため、この作業は比較的スムーズに進行した。次に、精神疾患を合併する症例に対して、カルテ上で発症要因の検討を行った。

### C. 研究結果

74 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 19 例、一次的に精神疾患と考えられる III 群は 26 例であった。

DSM - IV による II 群 19 例の内訳は、大うつ病性障害・単一エピソード 5 例、大うつ病性障害・反復エピソード 2 例、特定不能のうつ病性障害 6 例、社会恐怖 1 例、全般性不安障害 1 例、特定不能の不安障害 4 例であった。

III 群 26 例の内訳は、大うつ病性障害・単一エピソード 6 例、大うつ病性障害・反復エピソード 5 例、特定不能のうつ病性障害 3 例、気分変調性障害 1 例、広場恐怖を伴わないパニック障害 2 例、特定の恐怖症 1 例、特定不能の不安障害 1 例、身体化障害 2 例、鑑別不能型身体表現性障害 3 例、転換性障害 1 例、疼痛性障害 1 例であった。

III 群の女性 14 例の発症要因は、舅や姑との葛藤 3 例、夫との葛藤 1 例、職場での人間関係における葛藤 1 例、両親の不和による両親との葛藤 1 例、夫の発病による心労 1 例、母の介護による心労 1 例、転居に伴う心労 1 例、流産（心身両面に影響）1 例、パートへの就労（仕事が苦痛）1 例、新興宗教への入信（そのことに関連する状況）1 例、特に要因なし（特に誘因なくうつ状態を繰り返す者）2 例であった。

III 群の男性 12 例の発症要因は、上司との人間関係

における葛藤（叱責等）2 例、仕事内容に対する心労 3 例（クレーム処理のため顧客との対応が苦痛 2 例、苦手なパソコンを使う部署への配置転換 1 例）、会社の経営に伴う心労（多忙も含む）2 例、昇進に伴う心労 1 例、多忙な職場から暇な職場への配置転換（うつ病を発症）1 例、同居の妻の母との葛藤 1 例、無症状の脚腫瘍の指摘 1 例、女友達からもらった睡眠薬の服用 1 例であった。

2 年予後との関係を見ると女性では誰も PS（Performance Status）1 まで軽快しておらず、男性では女友達からもらった睡眠薬を服用して発症した 1 例のみが PS 1 まで軽快していた。

5 年予後との関係を見ると、女性では調査可能であった 10 例中、舅・姑との葛藤により発症した 1 例のみが軽快していた。男性では調査可能であった 9 例中、同居の妻の母との葛藤により発症した 1 例、昇進に伴う心労により発症した 1 例、多忙な職場から暇な職場への配置転換により発症した 1 例、女友達からもらった睡眠薬を服用して発症した 1 例の計 4 例が軽快していた。

### D. 考察

II 群では 68% がうつ病性障害に、32% が不安障害に属していた。III 群では 58% がうつ病性障害に、27% が身体表現性障害に、15% が不安障害に属していた。

II 群と III 群は両者とも過半数をうつ病性障害が占めているが、その内容を比較すると、II 群では、典型的には会社を休みがちとなったサラリーマンや家事のできなくなった主婦が、周囲の人々から十分に受け入れられずに発症している。希死念慮もなく、症状も軽度で自己評価も高く、CFS さえ治れば自分は社会に役立つ人間であると考えており、CFS 症状の変動に同調してうつ病性疾患が良くなったり悪くなったりする場合が多く認められた。

III 群では、メランコリー親和型の男性が妻の両親との同居に伴う葛藤により発症して自實的となり、車をガードレールに衝突させて自殺を企てたり、メランコリー親和型の女性が特に誘因なく、最近 10 年