

夫。PS 1。ツムラ桂枝湯 7.5g、ツムラ麻黄附子細辛湯 7.5g を臨時処方。

H.12.3.4：感冒症状は改善。帰宅時はまだ疲労感がある。真っ黒なベールがかかっていたのが、薄くなってきたようだ。PS 0~1。

H.12.3.25：疲れても一晩寝れば大丈夫。のどが痛くなりやすい。ツムラ桔梗湯 7.5g を臨時に処方。PS 1。

H.12.4.8：親が上京し、忙しかった。週に 2 回は早寝している。だるさが減ってきており、その分仕事をしている。少し熱っぽいときでも 36.7℃程度になっている。PS 1~2。

H.12.4.22：また“かぜ”をひいた。かぜをひく前は PS 0。“かぜ”をひいてからは PS 1。

H.12.5月10日：微熱、不安感、めまい、頭重感、咽の奥の乾燥感は消失。目の疲れがまだ残っている。PS 1~0。

H.12.6.10：体調よく過ごしている。熱発なく、36.1度と平熱である。PS 1~0。

D. 考察

CSF の診断は厚生省基準¹⁾に従った。今回提示した症例 1 は CFS の診断基準を満たすが、症例 2 は疲労感の持続期間が約 4 ヶ月しかなく、CFS とはいえず、CFS 類似症例と診断した。

CFS に関してはこれといった治療法はなく、様々な治療法が模索されている現状²⁾である。今回提示した症例も西洋医学の治療では改善せず、当研究所を受診している。

CFS の漢方治療の試みとしては補中益気湯³⁾が 29 症例で処方されており、PS が 1 以上改善した者が 41% (12 症例) でみられている。

また、人参養栄湯⁴⁾が 35 症例に投与され、26 例 (74%) に有効であり、人参養栄湯に小柴胡湯を合方すると微熱、咽頭炎、リンパ節腫大、の改善に有効⁵⁾であることも報告されている。

また、柴胡桂枝湯と加味逍遙散の同時投与で PS 5 から 2~3 まで改善した症例⁶⁾と、PS 7 から 3 まで改善した症例⁷⁾が報告されている。また、初診時には今回の症例 2 と同じく CFS の基準である“6 ヶ月”の基準を満たさなかったが、治療に難渋する

うちに極度の疲労が“6 ヶ月”をこえてしまい CFS と診断されるに至ったが、柴胡清肝湯が有効だった症例も報告⁸⁾されている。我々も柴胡清肝湯が有効だった症例を経験⁹⁾しており、柴胡桂枝乾姜湯に限らず種々の漢方薬が CFS 症例に有効である可能性が高いと考えられる。

我々は漢方治療の専門施設であり、西洋医学的な病名を目標に漢方処方をしているのではなく、患者の愁訴を可能な限り取り去ろうとする立場¹⁰⁾で治療にあたっている。今回処方したのは基本的には柴胡桂枝乾姜湯だが、下痢、月経痛、尋常性痤瘡、感冒、扁桃炎などにも漢方治療を行い、自覚症状を取り去ることに注意を払った。また、症例 2 のように腹部の“冷え”に対し、腹巻きを着用するなどの生活指導も併せて行った。

柴胡桂枝乾姜湯は傷寒論が原典とされるが、類聚方広義の頭註¹¹⁾には『労瘵、肺痿、肺癰、癰疽、瘰癧、痔瘻結毒等久しきを経て癒えず、漸く衰憊に就き、胸滿、乾嘔、寒熱交作し、動悸煩悶、盜汗自汗、痰嗽、乾咳、咽喉口燥、大便澹泄し、小便不利して面に血色なく、精神困乏して厚薬に耐えざる者は此方に宜し』とあり、CFS に多くみられる頸部のリンパ節炎も適応となることが示されている。江戸時代からの臨床経験を基に現代では柴胡桂枝乾姜湯は柴胡剤のなかでも最も虚証の者 (弱い者) に適応となると考えられ、疲労し易い、不眠、寝汗をかく、といった症状がみられるときに応用¹²⁾される処方である。

今回の 2 症例では自覚的には炎症に起因する症状が多いと考え、柴胡剤の中でも柴胡桂枝乾姜湯の適応状態と判断した。症例 1 では PS 5~6 の状態から 3 まで改善した時点で当帰芍薬散を追加処方したが、倦怠感の改善には柴胡桂枝乾姜湯が有効だったと考える。当帰芍薬散追加後に月経痛の改善、消失がみられ、2 剤併用が QOL を高めたのは確実である。2 症例とも PS が改善し、社会復帰しているが、1 週間程度休薬すると倦怠感が出現するため未だに投薬は中止できないでいる。逆にそれだけ漢方薬が効果的であると考えられる。

CFS のような各種の免疫異常が多いと考えられる病態での漢方治療は副作用が多い、とされており、

CFS15 例中 6 例 (40%)¹³⁾ に副作用がみられた報告もあるが、倉恒らの検討³⁾ では CFS29 例中補中益気湯による副作用はみられていない。今回の 2 症例では西海¹³⁾ の指摘するような軽微な副作用もなかった。

CFS 症例は若い症例が改善しやすい傾向がある³⁾ とされているが、今回経験した 2 症例はともに若い女性であり、さらに病期期間が短いことから好結果を得たと考えた。

E. 結論

CFS の治療法が確立されていない現状では患者の愁訴にあわせた漢方治療を積極的に試みるべきである。

参考文献

- 1) 木谷照夫、倉恒弘彦：慢性疲労症候群。日本内科学会雑誌。81573-582、1992。
- 2) 倉恒弘彦、山口浩二、中元伊知郎、高橋 守、木谷照夫：慢性疲労症候群で期待される治療。Pharma Medica. 12, No.8 83-90,1994。
- 3) 倉恒弘彦、山口浩二、徳嶺進洋、待井隆志、金倉 謙、木谷照夫：慢性疲労症候群における漢方製剤の検討—補中益気湯の臨床効果について—臨床と研究。72, 1837-1845,1997。
- 4) 小川良一、巽 善男、齋藤雄二、戸山靖一、松本秀俊：Chronic fatigue syndrome 患者における人參養榮湯の臨床投与について。和漢医薬学会誌。8,414-415,1991。
- 5) 小川良一、戸山靖一、松本秀俊：Chronic fatigue syndrome 患者における人參養榮湯と小柴胡湯の併用投与について。和漢医薬学会誌。9,240-242,1992。
- 6) 合地研吾、後藤守孝、川杉和夫、松田重三：慢性疲労症候群に対する補中益気湯と加味逍遙散の併用療法に関する検討。和漢医薬学会誌。14,410-411,1997。
- 7) 合地研吾、後藤守孝、川杉和夫、松田重三：柴胡桂枝湯と加味逍遙散の併用療法が奏功した慢性疲労症候群の 3 例。和漢医薬学会誌。15,458-459,1998。
- 8) 小西 守：柴胡清肝湯が有効であった慢性疲労

症候群の 1 例。漢方診療。12、5、1993 年。

9) 川越宏文、班目健夫、佐藤 弘、代田文彦、田中朱美：漢方医学的に解毒症体質と判断し柴胡清肝湯を投与後症状が改善した CFS(疑)の一例。第 4 回慢性疲労症候群研究会、要旨集。40。1999 年 3 月、名古屋。

10) 班目健夫、佐藤 弘：慢性肝疾患の伝統的考えによる治療の実際。別冊医学のあゆみ。277-279、1999 年。医歯薬出版社。

11) 尾台裕堂：類聚方広義 169。近世漢方医学集成 57 巻。名著出版。東京。昭和 55 年。

12) 杵淵 彰編：新版漢方医学。柴胡桂枝乾姜湯。262-263。1990 年。日本漢方医学研究所。

13) 西海正彦：精神科治療学。9、31-41、1994 年。

F. 健康危険管理情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 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。

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
抗 Ro 抗体陽性の自己免疫性疲労症候群と
subclinical Sjögren 症候群の関係について

研究協力者 伊藤保彦 日本医科大学付属第二病院小児科
主任研究者 木谷照夫 市立堺病院

研究要旨 われわれはこれまで抗核抗体陽性の慢性的不定愁訴児童に注目し、自己免疫性疲労症候群(AIFS)という疾患概念を提唱してきた。AIFS 患者からは抗 Sa 抗体という不溶性核抗原に対する自己抗体が検出されるが、まれに抗 Ro (SS-A)抗体陽性患者を経験する。これまで抗 Ro 抗体を検索しえた AIFS 患者 122 名の中に抗 Ro 抗体陽性者は 8 名存在した。8 名中 7 名は女子で、症状としては微熱、疲労が共通していたが、乾燥症状は 1 例も認めなかった。抗 Sa 抗体は 1 例も検出されず、7 名が Ro52 に反応した。2 例で口唇生検を施行し、軽度の subclinical Sjögren 症候群と診断された。AIFS 患者の中で、少数ではあるが抗 Ro 抗体陽性者は独立した 1 群を形成している可能性があり、subclinical Sjögren 症候群との類似性が示唆された。

A. 研究目的

われわれは自己免疫性疲労症候群(Autoimmune fatigue syndrome, AIFS)という疾患概念を提唱してきた。その約 40%には新たな自己抗体(抗 Sa 抗体)が検出される。これまで知られてきた種々の自己免疫疾患に認められる自己抗体はほとんど検出されないが、まれに抗 Ro 抗体が検出されることがある。一方、小児科領域では臨床的に明らかな Sjögren 症候群(SjS)患者はほとんどみられないものの、非特異的リウマチ様症状と組織学的レベルでの唾液腺障害を伴う subclinical SjS の存在が問題となっている。抗 Ro 抗体は SjS のマーカー的抗体であり、この両者の関係を探るため、これまでに経験した抗 Ro 抗体陽性の AIFS 患者について検討を加えた。

B. 研究方法

対象は、これまでに日本医科大学付属千葉北総病院小児科で診断された AIFS 患者で、抗 Ro 抗体を測定された 122 名のうちの抗 Ro 抗体陽性者 8 名。抗核抗体は HEp2 細胞を用いた間接蛍光抗体法で 40 倍以上を陽性とし、抗 Ro 抗体、抗 La(SS-B)抗体は二重免疫拡散法、リコンビナント抗原を用いた ELISA 法でいずれも SRL にて測定した。抗 Ro 抗体陽性者については、HeLa 細胞水溶性抽出液を用いた Western Immunoblot 法にて、Ro 抗原の 2 つの A

イソフォームである Ro60 と Ro52 に対する反応を分析した。抗 Sa 抗体は HeLa 細胞不溶性画分抽出液を抗原とした Western Immunoblot 法にて測定した。

(倫理面への配慮) 患者血清採取時に血清を自己抗体の研究に用いること、患者個人の医療情報を疲労の研究のために用いること、そのことによって患者および家族に不利益のない様にする、についてインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

AIFS 患者で、抗 Ro 抗体を測定された 122 名のうちの抗 Ro 抗体陽性者は 8 名(6.6%)であった(表 1)。

8 名の内訳は女子が 7 名、男子が 1 名で、年齢は 8 歳から 17 歳、平均 11.9 歳であった。主訴は全例に微熱と疲労感が共通しており、2 例に反復性耳下腺腫脹が認められたが、乾燥症状は 1 例も認めなかった。CFS 診断基準を満たすものは 1 例も認めなかった。抗核抗体は 40~320 倍、蛍光パターンは 2 例が speckled で、それ以外は homogeneous and speckled パターンであった。抗 Ro 抗体については二重免疫拡散法では 4~32 倍であったが、ELISA 法では 3 例が陰性と判定されていた。抗 La 抗体は 1 例も検出されなかった。8 例のうち反復性耳下腺腫脹を伴った 2 例について口唇生検を施行した。どちらの患者にも小葉間質の導管周囲を中心に形質細胞を主体

とした慢性炎症細胞浸潤がみられたが、腺房組織の萎縮性変化はごく軽度であり、軽症の subclinical SjS と診断されうる所見であった(図 1)。HeLa 細胞水溶性抽出液を抗原とした Western blot 法による各 Ro アイソフォームに対する反応性の分析では、7例で抗 Ro52 抗体陽性で、抗 Ro60 抗体は1例のみで陽性であった(図 2)。ELISA 法で抗 Ro 抗体陰性であったうちの1例は Ro60, Ro52 のどちらにも反応しなかった。48kD の La 抗原のバンドは Western blot 法でも検出されなかった。HeLa 細胞不溶性画分抽出液を抗原とした Western Immunoblot 法にて測定した抗 Sa 抗体は全例陰性であった。

D. 考察

AIFS は 3 か月以上続く慢性的不定愁訴と持続的抗核抗体陽性を認め、抗核抗体以外に医学的にその症状を説明する異常が見出せないものと定義される。慢性疲労症候群(CFS)の診断基準をみたすものは 10%前後であるが、AIFS 患者の主訴としては疲労が最も多い。AIFS 患者の約 40%からは、他の自己免疫疾患患者からは検出されない 70kD 不溶性核抗原に対する自己抗体、抗 Sa 抗体が検出される。抗核抗体陽性の CFS 患者のほとんどからこの抗 Sa 抗体が検出されることから、抗核抗体陽性 CFS は AIFS の重症型と考えられる。AIFS 患者からは膠原病などにみられる自己抗体はほとんど検出されないが、今回の検討で 6~7%の患者に抗 Ro 抗体が認められることが判明した。一方、小児科領域では乾燥症状を伴うような明らかな SjS 患者はほとんどみないものの、非特異的リウマチ様症状と組織学的レベルでの唾液腺障害を伴う subclinical SjS の存在が、近年注目されている。成人 SjS 患者は疲労や不定愁訴が強いことが良く知られているが、subclinical SjS 患者も疲労を訴えることが多いといわれている。今回反復性耳下腺腫張を伴った抗 Ro 抗体陽性 AIFS 患者 2 例に対して口唇生検を施行したところ、subclinical SjS と考えられる軽度の慢性炎症像を認めた。すなわち抗 Ro 抗体陽性の AIFS 患者の少なくとも一部は subclinical SjS と診断されることが判明し、少数ではあるが AIFS 患者群の中で独立した 1 群を形成していると考えられた。しかも、AIFS

患者の約 40%から検出され、ANA 陽性 CFS 患者のほとんどに認められる抗 Sa 抗体が、抗 Ro 抗体陽性の AIFS 患者からは 1 例も検出されていないことから、この患者群は他の AIFS 患者とは性格を異にすることが示唆された。また、成人 SjS 患者では Ro 抗原の 2 つのアイソフォームのうち Ro60 に対する反応が dominant であるといわれているのに対し、抗 Ro 抗体陽性 AIFS 患者では Ro52 に対する反応が明らかに優位であった。小児の抗 Ro 抗体陽性 AIFS 患者あるいは subclinical SjS 患者は成人 SjS 患者とは異なった病態である可能性も示唆された。今後これらの患者が CFS へ進展したり、乾燥症状を伴うようになっていくのか注意深く観察していきたいと考えている。

E. 結論

AIFS 患者のうち 6~7%は抗 Ro 抗体陽性であり、少なくともその一部は subclinical SjS と診断されうる病態であることが判明した。抗 Ro 抗体陽性 AIFS 患者では抗 Sa 抗体は検出されず、AIFS の中で独立した 1 群を形成しているものと思われる。AIFS 患者に対しては抗 Ro 抗体の検索も重要であると考えられた。

F. 健康危険管理情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Itoh Y, Igarashi T, Tatsuma N, Imai T, Yoshida J, Tsuchiya M, Murakami M, Fukunaga Y. Immunogenetic back-ground of patients with autoimmune fatigue syndrome. *Autoimmunity* 32(3): 193-197, 2000

2. 学会発表

- 1) 伊藤保彦. 慢性疲労と自己免疫. 第 5 回慢性疲労症候群(CFS)研究会 2000.2.19-20. 大阪
- 2) 伊藤保彦, 立麻典子, 五十嵐徹, 福永慶隆. 抗 Ro/SSA 抗体陽性の自己免疫性疲労症候群と subclinical Sjögren 症候群. 第 44 回日本リウマチ学会総会. 2000. 5.13-15. 横浜

- 3) 伊藤保彦. 小児の慢性疲労症候群 (招待講演).
横浜市港北区医師会第 218 回学術講演会.
2000.7.26.横浜
- 4) 伊藤保彦, 五十嵐徹, 福永慶隆. 抗 Ro/SSA 抗体陽性の自己免疫性疲労症候群と subclinical Sjögren 症候群. 第 6 回慢性疲労症候群(CFS)研究会 2001.2.16-17. 熊本

H.知的所有権の取得状況

なし

表 1 抗Ro抗体陽性AIFS患者 8 例

| 患者 | 性 | 年齢 | 主 訴 | 抗核抗体 | | 抗Ro抗体 | | 抗La抗体 | |
|-------|---|----|--------------------|-------|-----------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | 抗体価 | パターン | DID | ELISA | DID | ELISA |
| 1. TW | F | 17 | 微熱・疲労・咽頭痛・反復性耳下腺腫脹 | 1:320 | homo&spec | 1:32 | 213 | - | <7 |
| 2. YI | F | 14 | 微熱・疲労・反復性耳下腺腫脹 | 1:160 | speck | 1:16 | 87.2 | - | <7 |
| 3. AU | F | 9 | 微熱・疲労・リンパ節腫脹 | 1:160 | homo&spec | 1:16 | 21.6 | - | <7 |
| 4. TI | F | 11 | 微熱・疲労・頭痛 | 1:80 | homo&spec | 1:8 | 16.4 | - | <7 |
| 5. MI | F | 12 | 微熱・疲労・筋痛 | 1:80 | speck | 1:8 | <7 | - | <7 |
| 6. TN | F | 8 | 微熱・疲労・眩暈 | 1:80 | homo&spec | 1:4 | 17.6 | - | <7 |
| 7. HK | F | 11 | 微熱・疲労・頭痛 | 1:80 | homo&spec | 1:4 | <7 | - | <7 |
| 8. AS | M | 13 | 微熱・疲労・腹痛・嘔気 | 1:40 | homo&spec | 1:4 | <7 | - | <7 |

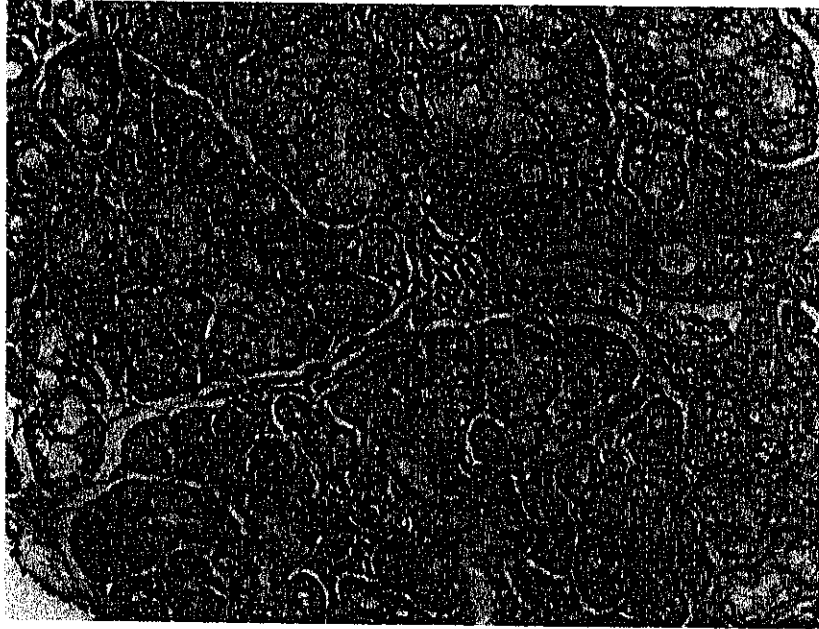


図1 症例1の口唇生検所見
軽度のSjSと診断されうる所見である

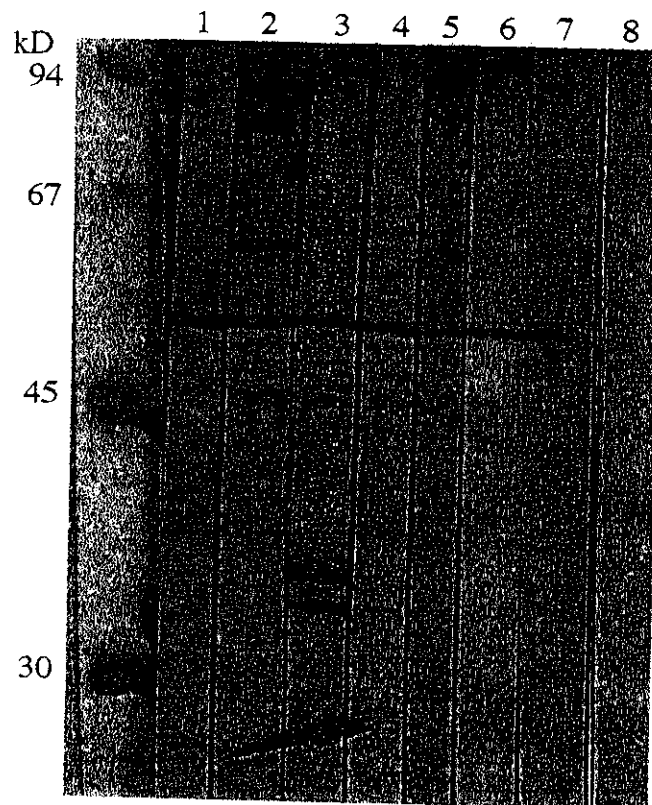


図2 HeLa 細胞水溶性抽出液を抗原とした抗 Ro 抗体陽性 AIFS 患者血清 8 例の Western Immunoblot 分析.

症例 1~7 が Ro52 に, 症例 2 は Ro60 にも反応している.

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
慢性疲労症候群患者リンパ球における 2-5A 合成酵素活性と
サイトカイン異常について

| | | |
|-------|------|---------------------|
| 研究協力者 | 生田和史 | 鳥取大学医学部生体情報学 |
| | 大西英子 | 鳥取大学医学部生体情報学 |
| | 阿川英之 | 鳥取大学医学部生体情報学 |
| | 西連寺剛 | 鳥取大学医学部生体情報学 |
| 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 | 宗川吉汪 | 京都工芸繊維大学繊維学部細胞分子工学 |
| | 山西弘一 | 大阪大学医学部細菌学 |
| 分担研究者 | 渡辺恭良 | 大阪バイオサイエンス研究所神経科学部門 |
| 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) におけるウイルス感染 (特に EB ウイルス: EBV) の関わりを調べるために、CFS 患者リンパ球における 2-5A 合成酵素活性を測定した。今回、CFS 患者リンパ球 (19 例) 及び健康成人リンパ球 (6 例) について 2-5A 合成酵素活性を測定した。CFS 患者では 12 例、健康成人では 1 例にその有意な高値が認められた。本結果から、CFS では 2-5A が誘導される要因として、EBV をはじめとする何らかのウイルス感染を伴っている可能性が考えられた。

我々は既に、一部の CFS 患者血清で ν IL-10 及び IL-4 の異常高値を認め、EBV 感染との関わりを提起している。EBV 感染 B 細胞株を用いて、これらのサイトカイン異常と 2-5A 合成酵素活性との関係を解析した。アレルギー患者由来 OB 株では、EBV 再活性化を誘導する TPA の濃度に依存して IL-4 や IgE 産生が上昇し、2-5A 合成酵素活性もその濃度依存的に上昇した。一方アレルギー陰性健康成人由来の EBV 感染細胞株 (LCL) では TPA による 2-5A 合成酵素活性の上昇は見られなかった。OB 株と LCL における TPA 刺激に対する反応性の違いが示された。EBV が CFS 病態における一因子である可能性として、CFS 患者リンパ球中の EBV 感染及び EBV 再活性化と 2-5A 合成酵素活性、サイトカイン異常等の関連を更に検討する予定である。

A. 研究目的

CFS 患者において、ウイルス感染によって誘導される 2-5A 合成酵素の活性測定やサイトカイン異常を解析することにより、CFS とウイルス感染、特に EBV の関与を明らかにすることを目的とする。

EBV 陽性 B 細胞株 (OB 株)、アレルギー陰性健康成人由来 EBV 陽性細胞株 (LCL-1、-2、-3) を用いた。これらの細胞株を TPA 刺激によって EBV 再活性化を誘導したのち、2-5A 合成酵素活性を測定し、同時に EBV 再活性化の指標である早期抗原 (early antigen; EA) を蛍光抗体間接法で検出した。

B. 研究方法

CFS 患者血液は倉恒によって収集された。Ficol-Conray 法によってリンパ球を単離した後、宗川らの方法 (Sokawa et al, Infection and Immunology 719-723 1980) によって 2-5A 合成酵素の活性を測定した。細胞株は、アトピー患者由来

C. 研究結果

1. CFS 患者リンパ球における 2-5A 合成酵素活性
 CFS 患者 19 例中 12 例 (63%) に 2-5A 合成酵素

活性の有意な高値が認められた。一方、健康成人では6例中1例(17%)のみに高値が検出された(図1)。

2. EBV感染細胞株におけるEBV再活性化と2-5A合成酵素活性

アトピー由来OB株ではTPA濃度依存的に2-5A合成酵素活性とEA陽性細胞の割合の増加が認められた。しかし健康成人由来のLCL-1、-2、-3では、2-5A合成酵素活性とEA陽性細胞の割合のどちらにも変化が見られなかった(図2)。OB株ではTPAによるEBV再活性化と2-5A合成酵素活性に相関関係が認められたが、LCLではEBV再活性化の誘導が認められず、2-5A合成酵素活性にも変動が見られなかった。

D. 考察

CFS患者リンパ球において高率に2-5A合成酵素の有意な高値が認められた。2-5A合成酵素はウイルス感染に引き続いて誘導される酵素であり、一部のCFSに何らかのウイルスが関与している可能性が示唆される。

2-5A合成酵素とEBV再活性化の相関を調べるために、アトピー由来OB細胞株と健康成人由来LCL-1、-2、-3細胞株で比較検討を行った。OB株はTPA刺激によってIgEやIL-4産生を増強させる(Ohnishi et al, Journal of Interferon and Cytokine Research 17 597-602 1997)。OB株でTPA刺激によるEBV再活性化の誘導が起り、これに伴った2-5A合成酵素の上昇が認められた。これらの結果から、EBV再活性化とIgEやIL-4の異常産生、2-5A合成酵素活性の誘導が相関している可能性が示唆される。CFS患者ではアレルギーが高率に認められている。なぜCFS患者では2-5A合成酵素が高値のまま存続しうるのか、またこのときEBV再活性化やサイトカイン異常がどのような機構で関与しているのか? これらを明らかにすることにより、CFS病態解明の手掛かりを得られることが期待される。

E. 結論

CFS患者リンパ球の多くには2-5A合成酵素活性

の高値が認められた。アトピー由来OB細胞株では、EBV再活性化と共にIL-4、IgE及び2-5A合成酵素活性が誘導された。

F. 健康危険管理情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murakami, M., Hoshikawa, Y., Satoh, Y., Ito, H., Tajima, M., Okinaga, K., Miyazawa, Y., Kurata, T. and Sairenji, T.: Tumorigenesis of Epstein-Barr virus-positive epithelial cell lines derived from gastric tissues in the SCID mouse. *Virology* 2000, 277: 20-26.
2. Kanamori, M., Tajima, M., Satoh, Y., Hoshikawa, Y., Miyazawa, Y., Okinaga, K., Kurata, T. and Sairenji, T.: Differential effects of TPA on cell growth and Epstein-Barr virus reactivation in epithelial cell lines derived from gastric tissues and B cell line Raji. *Virus Genes* 2000, 20: 117-25.
3. Ikuta, K., Satoh, Y., Hoshikawa, Y. and Sairenji, T.: Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. *Microbes and Infection* 2000, 2: 115-120.
4. Fukuda, M., Satoh, T., Takanashi, M., Hirai, K., Ohnishi, E., and Sairenji, T.: Inhibition of cell growth and Epstein-Barr virus reactivation by CD40 stimulation in Epstein-Barr virus-transformed B cells. *Viral Immunol* 2000, 13: 215-229.
5. 西連寺 剛: EBウイルス感染と胃癌. *臨床と微生物* 27: 413-417, 2000.
6. 生田和史: 健康人におけるEBウイルス排泄状況. *小児科* 41: 788-794, 2000.
7. Sairenji, T., Tajima, M., Takasaka, N., Gao, X., Kanamori, M., Murakami, M., Okinaga, K., Satoh, Y., Hoshikawa, Y., Ito, H., Miyazawa,

Y., and Kurata, T.: Characterization of EBV infected epithelial cell lines from gastric cancer bearing tissues. In: Epstein-Barr virus and human cancer. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer-Verlag (Berlin Heidelberg. New York)(in press).

2. 学会発表

国際学会

1. Satoh, T., and Sairenji, T.: The difference of mitogen-activated protein-kinase phosphorylation in Burkitt's lymphoma and lympho-blastoid cell lines. The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. June 22-27, 2000.
2. Sairenji, T., Gao, X., and Tajima, M.: Down-regulation of Epstein-Barr virus reactivation by nitric oxide in epithelial cell lines. The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. June 22-27, 2000.
3. Ikuta, K., Satoh, Y., Hoshikawa, Y., and Sairenji, T.: Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. June 22-27, 2000.
4. Kanamori, M., Murakami, M., Takahashi, T., Kamada, N., Tajima, M., Okinaga, K., Miyazawa, Y., and Sairenji, T.: Reduction of Epstein-Barr virus (EBV) genome in EBV-infected epithelial cell lines. The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on

Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. June 22-27, 2000.

5. Murakami, M., Hoshikawa, Y., Kanamori, M., Kaibara, N., Ito, H., and Sairenji, T.: Two epithelial-like cell lines established from a patient with gastric carcinoma. The Ninth Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. New Haven, CT, USA. June 22-27, 2000.

国内学会

1. 生田和史、大西英子、西連寺 剛、山西弘一、倉恒弘彦、木谷照夫：慢性疲労症候群患者血清中におけるインターフェロン α (IFN- α) について。第5回慢性疲労症候群研究会(大阪) 2000.
2. 生田和史、阿川英之、大西英子、西連寺 剛、倉恒弘彦、木谷照夫、渡辺恭良、倉田 毅：慢性疲労症候群におけるEBウイルスの関与。第10回EBウイルス感染症研究会(東京) 2000.
3. 福田 誠、田島マサ子、柳原五吉、西連寺 剛：胃癌組織由来EBV感染上皮細胞株はTGF- β 1を産生する。第15回ヘルペスウイルス研究会(定山溪) 2000.
4. 金森美紀子、高橋朋子、田中公夫、鎌田七男、田島マサ子、平井莞二、西連寺 剛：EBウイルス感染上皮系細胞株におけるEBV DNAの減少。第15回ヘルペスウイルス研究会(定山溪) 2000.
5. 西連寺 剛、貝原信明、倉田 毅、井藤久雄：胃癌とEBウイルス感染。第11回日本消化器癌発生学会(米子) 2000.
6. 村上雅尚、金森美紀子、貝原信明、井藤久雄、倉田 毅、西連寺 剛：胃癌組織由来EBV感染細胞株PT及びPNの解析。第59回日本癌学会総会(横浜) 2000.
7. 福田 誠、田島マサ子、西連寺 剛：胃癌組織由来EBV感染上皮細胞株における活性型TGF- β 1の産生及び外因性TGF- β 1によるシグナル伝達。第48回日本ウイルス学会総会(津市) 2000.

8. 阿川英之、生田和史、西連寺 剛：EBV 感染細胞における L-アルギニンの EBV 再活性化の抑制機構。第 48 回日本ウイルス学会総会（津市）2000.
9. 星川淑子、佐藤幸夫、村上雅尚、西連寺 剛：胃癌および非胃癌部組織における EBV 感染の定量的解析。第 48 回日本ウイルス学会総会（津市）2000.
10. 佐藤智久、西連寺 剛：EB ウイルス感染パーキットリンパ腫細胞株及び非腫瘍由来 B 細胞株における MAPKinase リン酸化の相違。第 50 回日本癌学会総会（横浜）2000.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

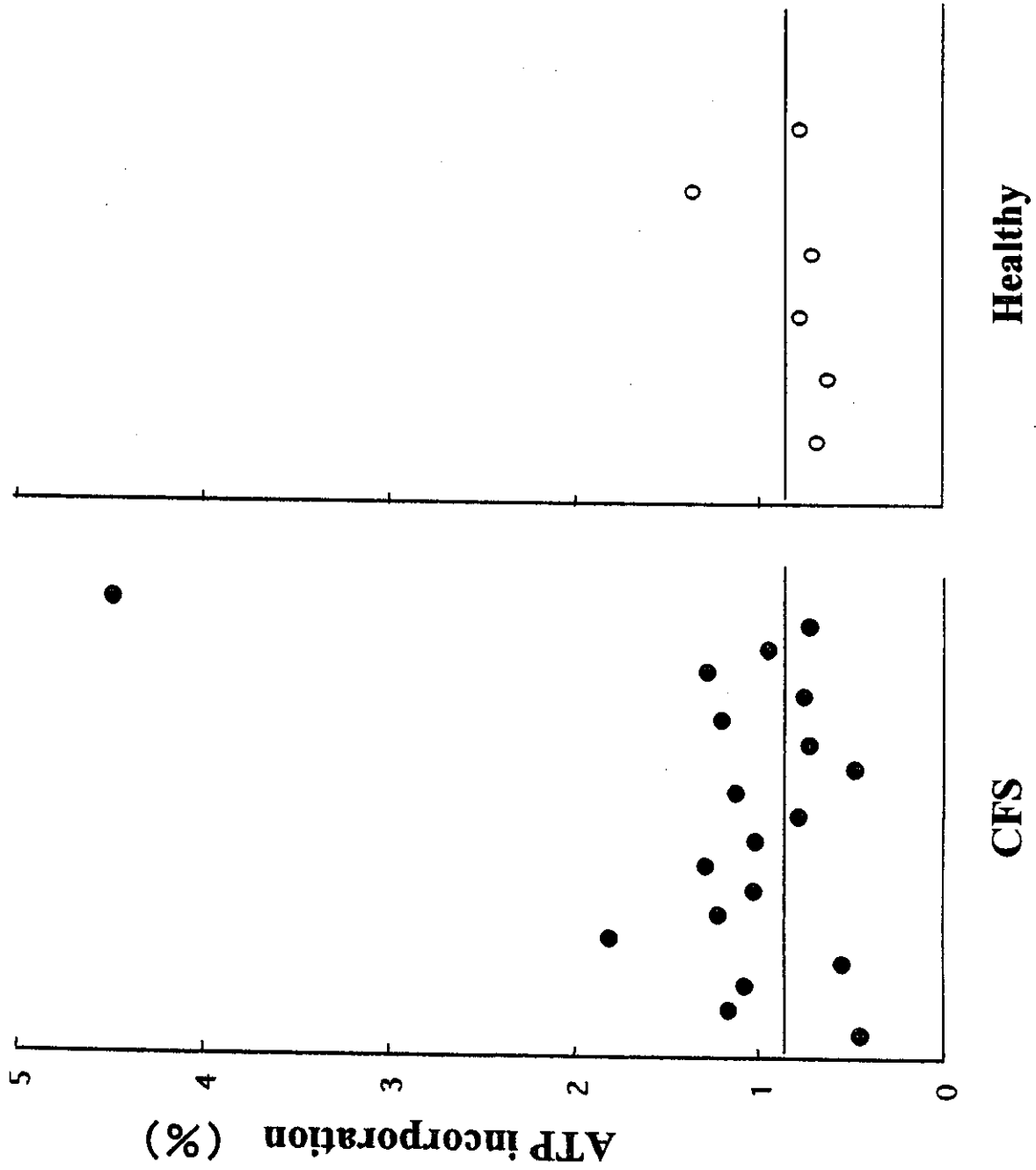


図1 CFS患者及び健康成人リンパ球における2-5A合成酵素活性

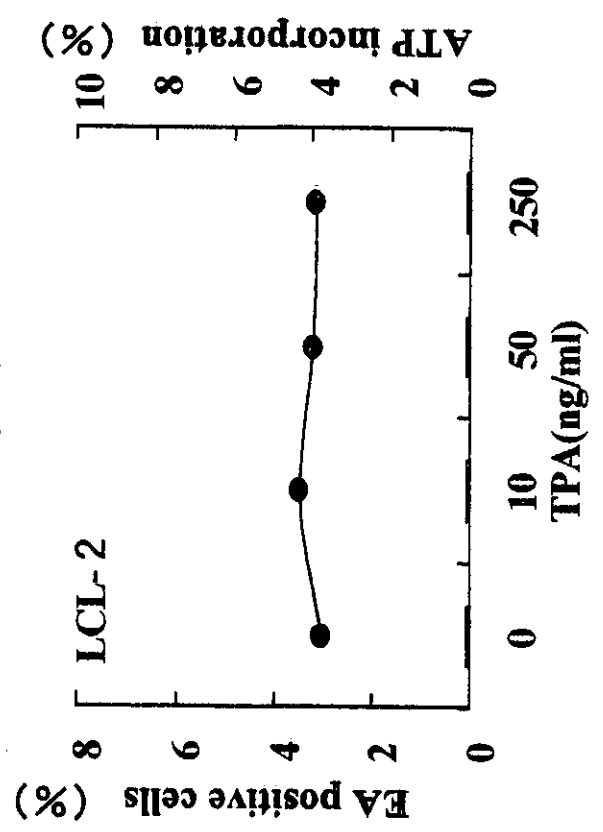
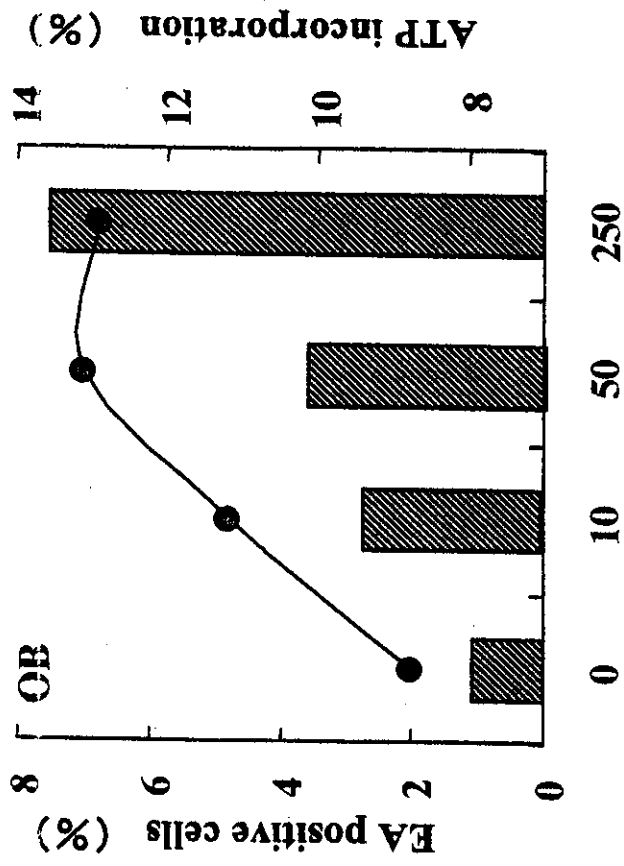
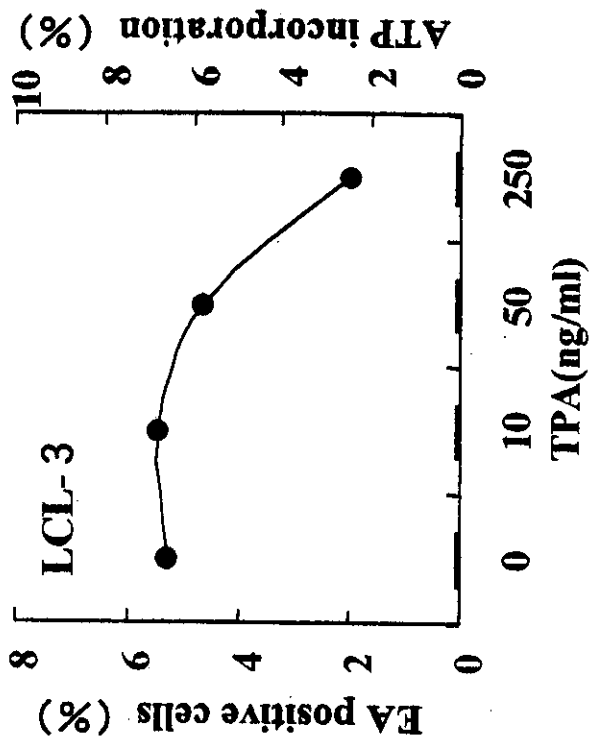
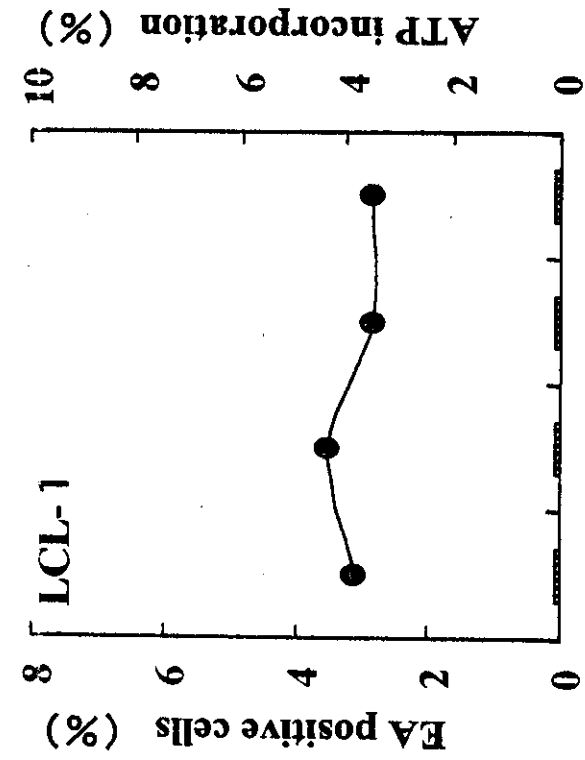


図2 EBV再活性化 (■) と2-5A合成酵素活性 (●) vs TPA concentration

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
疲労感とセロトニン代謝関連遺伝子多型の検討

| | | |
|-------|-------|------------|
| 研究協力者 | 下村登規夫 | 鳥取大学臨床検査医学 |
| | 村上文代 | 鳥取大学臨床検査医学 |
| | 猪川嗣朗 | 鳥取大学臨床検査医学 |
| 主任研究者 | 木谷照夫 | 市立堺病院 |

研究要旨 疲労とセロトニン (5-HT) 代謝と関連を分子生物学的に検討すべく、5-HTTLPR 遺伝子多型と self-rating questionnaire for depression (SRQ-D) 調査票を用いて検討を行った。20 歳代と 50 歳代とで比較した結果、SRQ-D スコアは 20 歳代で有意に高く、特に不安感が強かった。5-HTTLPR の long-type (L 型) と short-type (S 型) を比較すると S 型で不安感とうつの両方に関する項目が 20 歳代で 50 歳代に比較して有意に高かった。特に疲労感に関連した項目においては、5-HTTLPR の S 型を有する群で 20 歳代が 50 歳代に比して有意に高く、遺伝子型で疲労感に違いが認められた。これらのことから、健常者では若年者で疲労感をきたしやすく、5-HTTLPR 遺伝子型の影響を受けやすいと考えられた。

A. 研究目的

セロトニン (5-HT) は感情や気分に関連した神経伝達物質の一つで、慢性疲労症候群 (CFS) 患者では 5-HT 代謝が亢進している症例の報告もあり、疲労や CFS の発症に 5-HT 代謝が関連している可能性がある。われわれは 5-HT 担体蛋白遺伝子の調節領域にある 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) に存在する遺伝子多型が健常成人においては不安感と関連があることを指摘してきた。今回、精神症状に加えて疲労感と 5-HTTLPR 多型の関連について年齢を考慮して検討したので報告する。

B. 研究方法

1. 対象

仮面うつ病の簡易診断指標のひとつとして用いられている self-rating questionnaire for depression (SRQ-D) の施行と遺伝子検査の同意を得ることができた健常成人 792 例 (男 308 例, 女 484 例, 平均年齢: 41.5 歳) を対象とした (表 1)。

2. 方法

同意の得られた対象者の血液から DNA を採取し、

既報のごとく PCR 法にて増幅後、ポリアクリルアミド電気泳動により、PCR 産物を分離後、銀染色を実施して 5-HTTLPR 遺伝子多型を解析した。

また、SRQ-D を施行し、設問内容から anxiety score, depression score, total score (総合点) を算出するとともに、疲労に関連した設問を抽出して検討した。

(倫理的配慮) 本研究はすべて鳥取大学医学部倫理委員会規定に従って行われており、同意を取った上で採血され、遺伝子解析を実施したものである。解析結果は全て電子的にのみ管理され、個人を特定できる形で研究成果を公表することがないように特に配慮している。

C. 研究結果および考察

5-HTTLPR 遺伝子には 44 bp の挿入がある L-allele と 44 bp の挿入がない S-allele の 2 種類の allele が存在することが知られている。日本人の健常成人と Lesch らの報告を比較すると日本人では L-allele の出現頻度が Caucasian と比較して有意に少なく、S-allele の出現頻度が有意に多いことが明らかとなった (図 1)。SRQ-D を不安に関連する項目とうつに関連する項目に分けて検討

した結果では、S-allele を有する例では有意に不安に関する項目のスコアが高く、S-allele は不安感（心配性）と関連している可能性が示唆された。

年齢別の解析では20歳代と50歳代とで比較した結果、SRQ-D スコアは20歳代で有意に高く、特に不安感に関するスコアが高かった（図2）。若年者のほうが不安を感じやすい傾向が強く認められた。疲労に関連した質問項目においても20歳代と50歳代を比較すると20歳代のほうが有意に疲労に関連した項目のスコアが高かった（図3）。

5-HTTLPR 遺伝子型のL-allele を有する例（L/L型とL/S型）とS-allele をホモで有する例（S/S型）を比較するとS/S型で不安感とうつの両方に関する項目が20歳代で50歳代に比較して有意に高かった（図4）。特に疲労感に関連した項目においては、5-HTTLPR のS/S型群で20歳代が50歳代に比して有意に高く、遺伝子型で疲労感に違いが認められた（図5）。

5-HTT は5-HT 神経末端での5-HT の再取り込みに関連しており、5-HTTLPR は5-HTT の産生量に影響を及ぼしていると考えられている。特に、L/L 遺伝子型はS/S 遺伝子型の2倍の5-HTT を賛成すると考えられている。したがって、5-HTTLPR 遺伝子型の違いは5-HT 代謝回転に影響を及ぼしているものと考えられ、5-HT の関与する気分（不安・うつ）に大きく関連する可能性が高いと考えられている。これまでのわれわれの検討でも、健常者ではS/S型の例で5-HT の代謝産物である5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) がL-allele を有する例（L/L型+S/S型）よりも有意に高く、5-HT の代謝が亢進している可能性が考えられた。CFS 患者においても5-HT 代謝の亢進状態が存在する可能性が示唆されており、疲労感と5-HT 代謝との関連が強く示唆された。

D. 結論

これらのことから、健常者では若年者で疲労感をきたしやすく、5-HTTLPR 遺伝子型の影響を受けやすいと考えられた。さらに疲労感と5-HT 代謝は密接に関連している可能性があり、5-HT の代謝亢進状態が疲労感と関連していることが示唆された。

参考文献

1. Lesch KP, Bengel D, et al: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 279:1527-1531, 1996.
2. Murakami F, Shimomura T, et al: Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. *J Hum Genet* 44:15-17, 1999.
3. Sharpe M, Hawton K, et al: Increased brain serotonin function in men with chronic fatigue syndrome. *BMJ* 315(7101):164-165, 1997.

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
1. 学会発表
なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 対象

| | 例数 (男:女) | 平均年齢 |
|------|-----------------|-------------|
| 健常成人 | 792 (308 : 484) | 41.5 ± 12.6 |
| 内訳 | | |
| 20歳代 | 206 (107 : 99) | 23.5 ± 1.8 |
| 30歳代 | 80 (25 : 55) | 35.1 ± 3.0 |
| 40歳代 | 247 (85 : 162) | 44.9 ± 2.9 |
| 50歳代 | 259 (91 : 168) | 54.7 ± 3.1 |

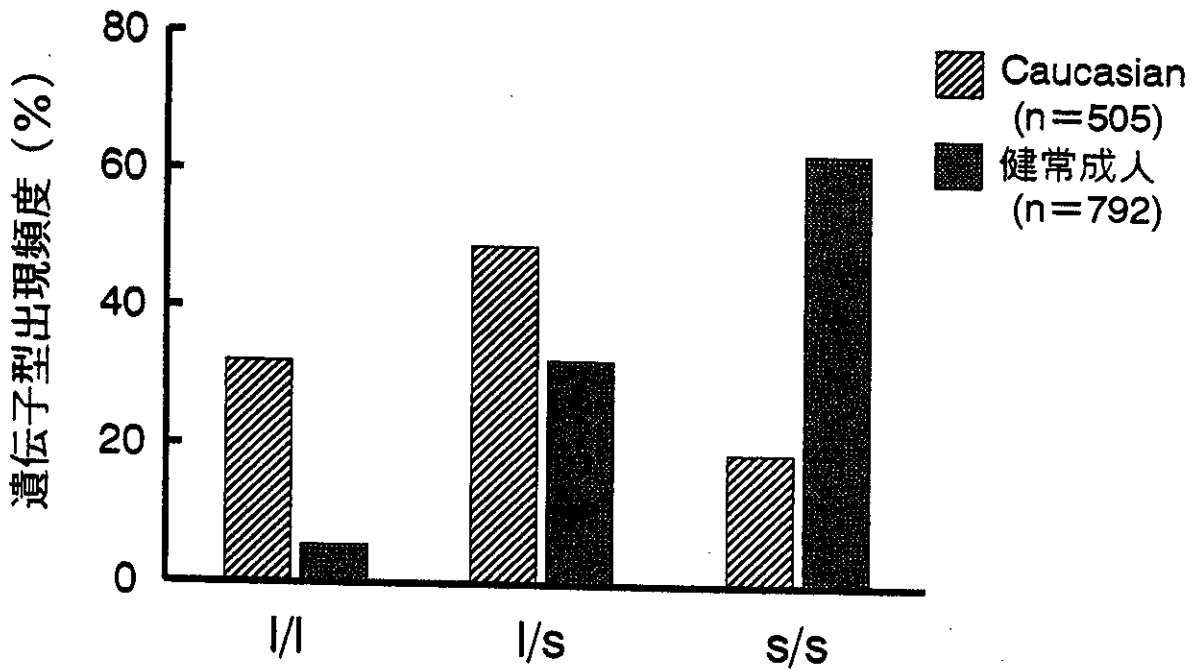


図 1. 5-HTTLPR 遺伝子型出現頻度

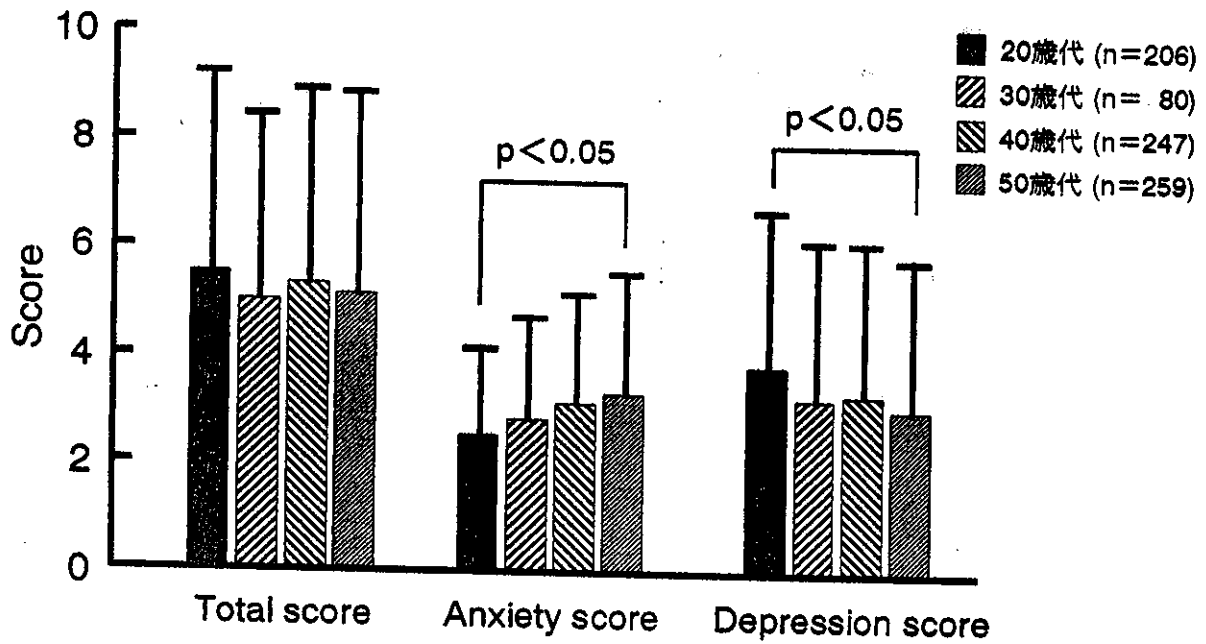
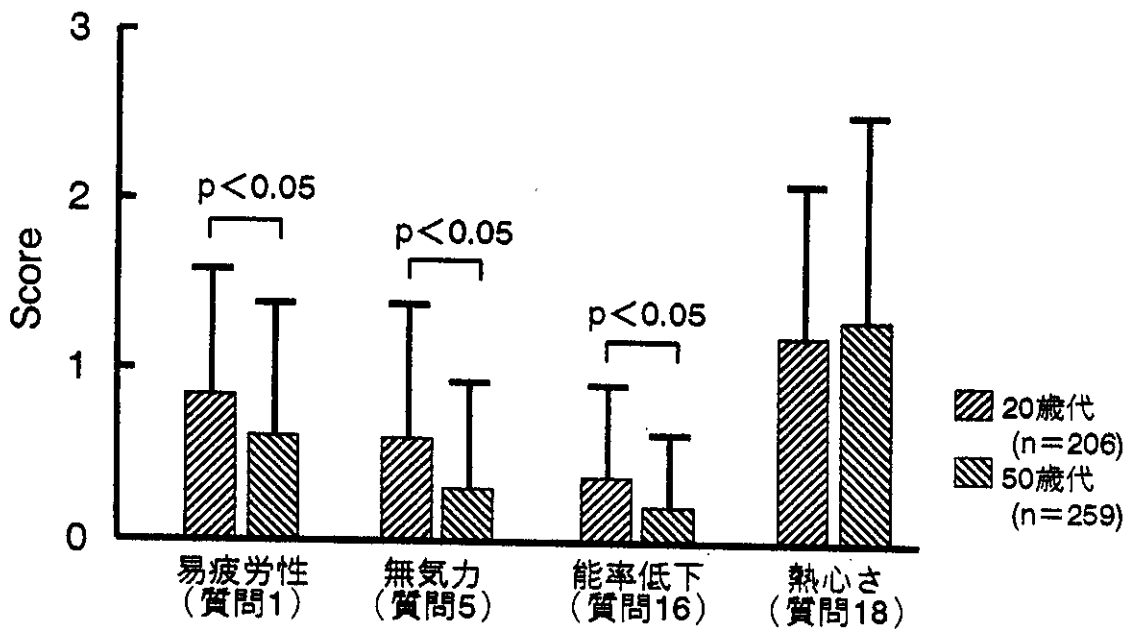


図2. 年代別 SRQ-D Score



質問1: 身体がだるく疲れやすいですか

質問5: 朝のうち特に無気力ですか

質問16: 仕事の能率があがらず何をしてもおっくうですか

質問18: 本来は仕事熱心で几帳面ですか

図3. 疲労に関する質問における年代別 SRQ-D Score

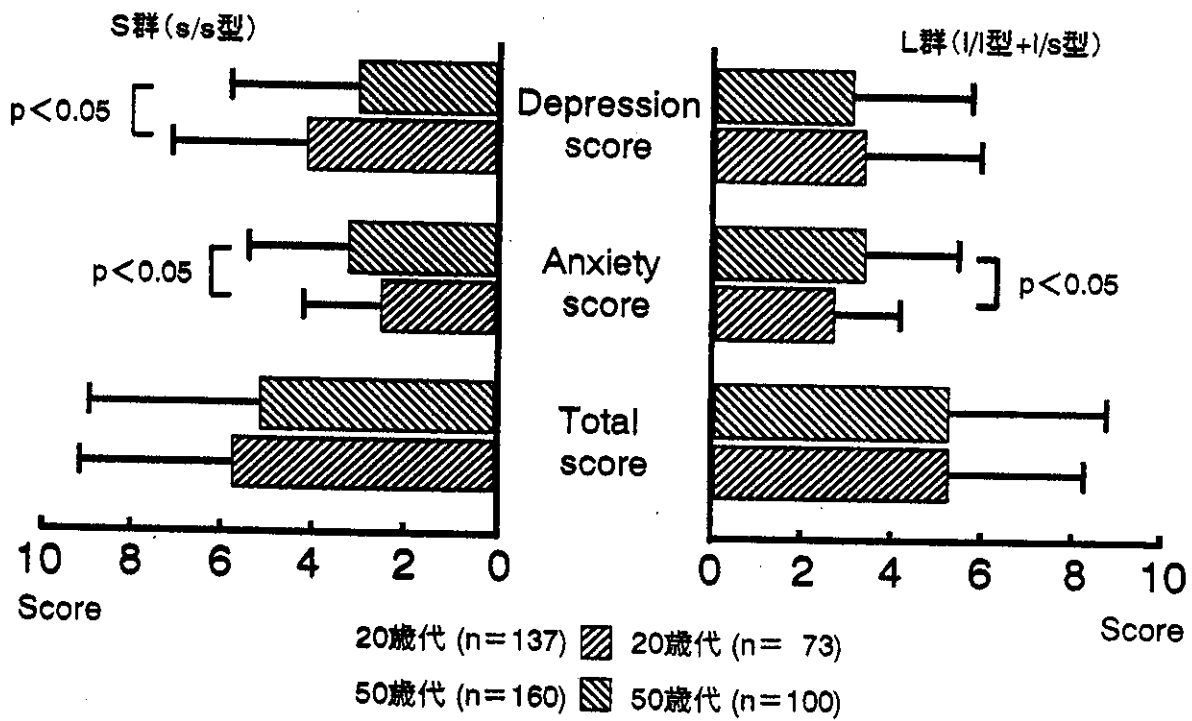


図4. 5-HTTLPR遺伝子型とSRQ-D Score

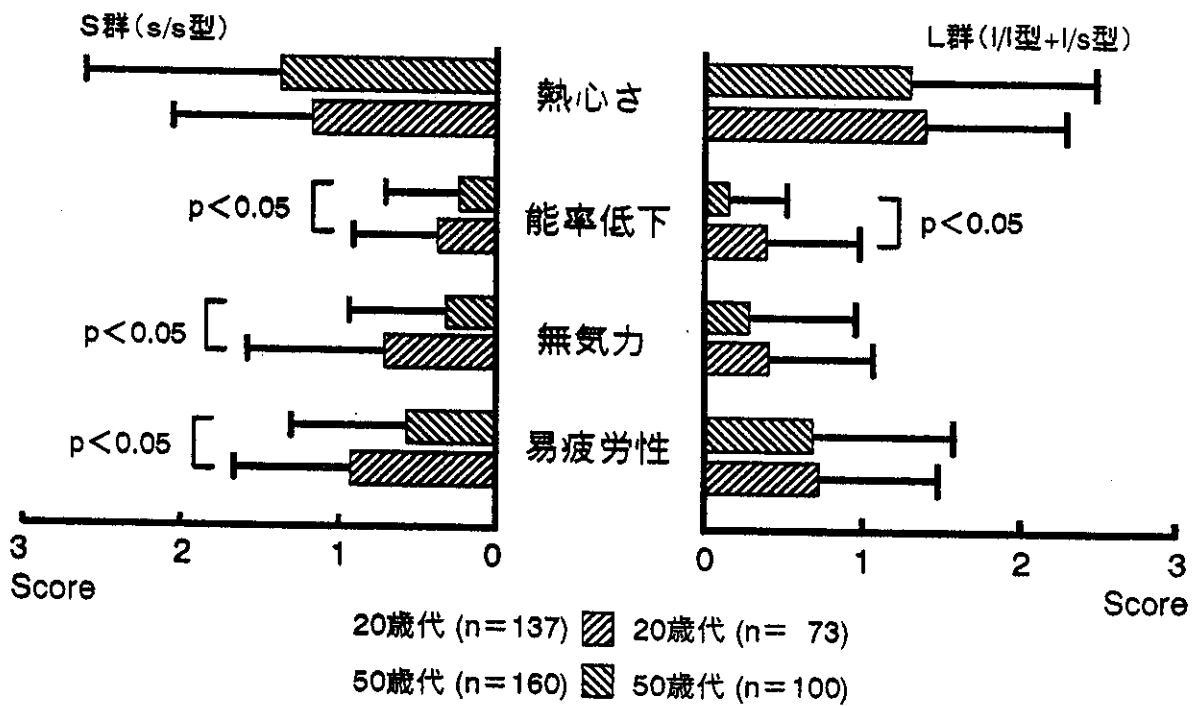


図5. 5-HTTLPR遺伝子型と疲労関連項目

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
認知行動療法に絶食療法を併用して改善した慢性疲労症候群の2例

| | | |
|-------|-------|---------------|
| 研究協力者 | 増田 彰則 | 鹿児島大学医学部第一内科学 |
| | 鄭 忠和 | 鹿児島大学医学部第一内科学 |
| 主任研究者 | 木谷 照夫 | 市立堺病院 |

研究要旨 慢性疲労症候群の二例に対して、認知行動療法に絶食療法を併用した。その結果、身体面では疲労は軽減し、NK細胞活性とCD16+、CD56+細胞割合が増加し血清カルニチンも上昇した。CRH 負荷に対する ACTH の反応は、一例は正常に改善した。心理面では、心身相関の気づきが得られ、怒りや不適応反応の改善がみられた。退院後、一例は職場復帰し、もう一例は家庭での日常生活ができるようになった。

A. 研究目的

慢性疲労症候群 (CFS) の2例に認知行動療法 (1) を実施したが、改善がみられず絶食療法 (Fasting Therapy, FT) (2) を併用した。その結果、一例は改善して社会復帰し、もう一例は通常の日常生活を送れるようになったので報告する。

B. 研究方法

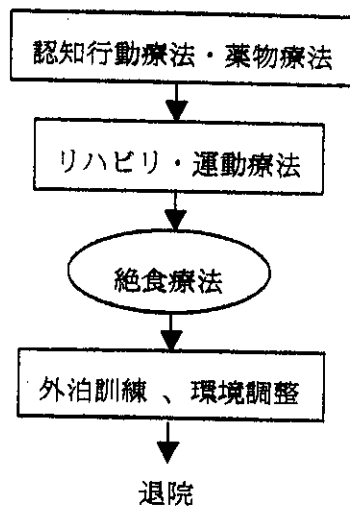
1. 症例

症例1は、35歳の女性で寝込むほどの強い疲労と微熱、引きこもりで受診した。家族歴は、両親と3人暮らしで、既往歴には特に異常はなかった。現病歴では、生来健康であったが、27歳時、神戸から東京へ転勤した。31歳でそれまで歯科衛生士の仕事をしていましたが、配置換えで事務職となり、若い社員を指導することになった。この頃から多忙と人間関係のトラブル、結婚問題などのストレスにより不眠や情緒不安定な状態が続いた。33歳の時、口唇ヘルペスに罹患、その後から微熱・倦怠感が続き、仕事に支障がでるようになったため2カ月間実家で休養した。しかし、症状の改善がみられず、頸部リンパ節も腫脹してきたため近医受診。そこで CFS の診断を受けて、内服治療を始めたが改善みられなかった。その後、漢方薬やハリ治療、短期の断食療法などを受けるも改善みられず、自宅で寝たきりの状態となった。平成12年度の CFS 研究会の発表を聞き、当科での治療を希望して入院となった。

症例2は、24歳の男性で全身倦怠感と微熱、頭

痛を主訴に受診。家族歴では、父親がC型肝炎、母、妹は健康であった。既往歴は特になかった。現病歴では、生来健康であった。平成9年4月、大学を卒業し、銀行に就職した。10月頃から、腹痛や下痢が出現し、近医にて過敏性腸症候群の診断を受けて、薬物療法が始まった。12月に風邪罹患後から立ち上がるのもきついほどの強い倦怠感が出現し当科を受診。CFS 疑診例として外来にて内服とカウンセリングを始め一時改善し仕事も続けていた。平成10年9月、風邪症状と微熱、倦怠感が続き1週間入院した。平成11年6月、再び風邪後の疲労と不眠、意欲の低下などが出現し仕事を休むようになり10月、CFS の診断で入院となった。

2. 治療の流れ (Fig.1)



家族療法はこの流れの中で随時行う。