

厚生科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

思春期の保健対策の強化及び健康教育の
推進に関する研究

三池輝久

平成13年度研究報告書

平成14年 3 月

主任研究者 三池輝久

目 次

I. 総括研究報告書

- 小児慢性疲労症候群に関する研究 ----- 351
三池 輝久

II. 分担研究報告書

1. 調査方法の違いによる疲れやすい子どもの頻度に関する研究 ----- 353
藤枝 憲二
2. 小児の慢性疲労症候群の診断（主に循環器系から）に関する研究 ----- 357
玉井 浩
3. 自己免疫性疲労症候群に対する少量ステロイド療法の試み ----- 359
福永 慶隆
4. 尿ステロイドプロファイルの日内・日差変動と年齢変化 ----- 362
松尾 宣武
5. 小児慢性疲労症候群における分子・神経メカニズムに関する研究 ----- 368
三池 輝久

平成13年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）総括研究報告書

小児慢性疲労症候群に関する研究

熊本大学 三池 輝久

「はじめに」

小児型慢性疲労症候群とは、中枢神経疲労により日常の精神・身体活動に障害が及ぶ状態であり最終的には不登校となる。この研究班は小・中・高校生を対象とした小児型慢性疲労症候群の診断基準を定め、病態機構を解明しその予防と治療法の確立を目指す。本症の臨床症状の中核には身体の易疲労性（持久力の低下）と学習・記憶機能障害（学力低下）が上げられる。不登校状態は本症の重症型であるが、これまで「本人の生き方の選択」であるとか「病気ではない」と楽観視されてきたため彼らの苦しみに全く迫ることができなかった。その要因の一つには、放置しても70%程度は何時か学校に戻る事実が上げられる。しかし登校を再開するまでの時間的経過やその予後については全く言及されていない。

「本症が重要である理由」

1) 学校に戻るまでに極めて長い期間を要する。オーストラリアや私たちの研究によれば5年後学校に戻った割合はほぼ60～70%である。その内30～35%はほぼフルタイム生活が可能であるが平均闘病期間として3年半を要している。残り30～35%は昼からの活動が可能など行動が制限されており易疲労性が残っている。

2) 学習・記憶機能の改善がなされない。学

習・記憶機能の改善にはさらに長期を要する。再登校してはいるが全く学業がふるわない子どもたちが約50%は存在する事が分かっている。

3) 再登校を急いだ場合再発が予想される。一旦不登校状態に陥った学生・生徒は5年後に置いても約70%は彼ら本来の能力が発揮できずただクラスのお客様同様の生活や引きこもりの生活を余儀なくされている事実を認識しなければならない。日本の国民には不登校が本人やご家族にとって一生を左右する大事である認識が欠けている。

「今年度の研究成果」

1) 小児慢性疲労症候群の疲労の程度評価と診断基準制定（検討中）

成人慢性疲労症候群の疲労の程度を評価するにあたりパフォーマンス・ステイタス・スコアが制定されている（1991年：厚生省木谷班）。この評価法を基にして小児に合った疲労評価の尺度を制定する。

2) 藤枝らは全国の調査により子どもたちのこころの問題を現すキーワードとして「だるい、つかれる」が重要であると指摘し早期治療への手がかりとしての重要性を示した。

3) 玉井らは、子どもたちの慢性疲労に体位変動による体循環、脳循環調節機能に障害があることを確認し、この手法による診断の手がかりと疲労との関わりに重要な示唆を得た。

4) 副永らは子どもたちの慢性的不定愁訴を示す群に抗核抗体陽性を示し後に小児慢性疲労症候群に進行する例があることを報告し自己免疫性疲労症候群と呼ぶことを提唱した。

この疾患群の存在は今後詳細に検討しなけれ

ばならない。

5) 松尾らは小児慢性疲労症候群の副腎性腺機能評価が重要と考え正常コントロールでの尿中代謝産物の分析に取り組んだ。今後各施設が協力して小児慢性疲労症候群症例の検討に入る。

6) 三池らはこれまで小児慢性疲労症候群の患児達に副交感神経機能抑制や糖代謝異常が起こっており、さらにホルモン分泌リズム・睡眠覚醒リズム・深部体温調節リズムなど生活リズムの破綻が引き起こされており慢性的

時差ぼけ状態に酷似する事実を総括した。さらに本症における学習・記憶機能障害は前頭葉領域の血流低下やコリン蓄積を背景としたコリン作動系学習・記憶神経細胞の障害による可能性を明らかにした。

今後、本症の診断基準を明確化し、疲労の程度の評価法を作製する。更にメンタルヘルスケアシステムを開発する事によって学校社会での早期発見につなげ予防・治療に全力を尽くす。

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）

小児慢性疲労症候群研究班

調査方法の違いによる疲れやすい子どもの頻度に関する研究

分担研究者 旭川医科大学小児科 沖 潤一、藤枝憲二

研究要旨

医療機関、保健室、学校、不登校児といった4つの異なった対象で、疲れやすい子どもの頻度を検討した。医療機関と保健室は全国一斉調査、学校全体の調査は北海道の町全体の小中学生からのアンケート、不登校児は市の不登校学級に入級した時の聞き取り調査によって、それぞれ頻度を算出した。

疲れやすい子どもの頻度は、小学生では外来受診者の13.7%、保健室利用者の16.2%、町の小学生全体の31.5%、不登校学級の25.0%、中学生では外来受診者の34.3%、保健室利用者の28.4%、町の中学生全体の49.5%、不登校学級の25.8%だった。いずれの調査も疲れやすい子どもの頻度は、年齢とともに増加したが、不登校児や保健室利用者より一般の児童生徒の方が、疲れやすい子どもの頻度が高かった。

このように、「疲れやすい」か否かを尋ねる質問事項のみでは、必ずしも本人の重症度を反映しない。小学校低学年以下の自分で回答できない子ども達において、「だるい・疲れやすい」といった主観的な症状の実態を把握するためには、学校を休んでいる日数といった客観的な指標を併せた質問事項が必要である。

研究協力者

旭川医科大学小児科講師： 宮本晶恵
同 医員：山本美智雄、雨宮 聡
北海道立太陽の園 伊藤淳一
山梨医科大学保健学II
教授：山縣然太郎、助教授：武田康久
東京大学大学院教育学研究科教授 衛藤 隆
日本赤十字北海道看護大学教授 奥野晃正

【緒言】

主観的な「だるい・疲れやすい」「頭やお腹が痛い」といった症状の頻度は、調査の範囲や期間、回答者などによって大きく異なってくる¹⁾。このため、(1)全国の医療機関調査(小児科外来受診者)、(2)全国の小中学校・高等学校調査(保健室利用者)、(3)H町全ての小中学生健康調査(全ての児童生徒)、(4)A市の

不登校学級調査(入級時の不登校児童生徒)の4つの調査結果を比較し、疲れやすいと訴えている子どもの頻度の差を検討した。

【対象・方法および結果】

(1) 全国の医療機関を対象とした調査²⁾

小児科学会認定医制度研修病院の外来を、平成11年10月18日(月)に受診した全ての患者を対象とし、保護者(91.0%)もしくは患者本人(9.0%)が、受診した理由、最近訴えている症状などを記載し、診察した医師が心の健康問題による症状か否かを判定した。

研修病院中 454 施設(80.4%)から回答があり、記載不十分例を除く3歳以上の患者12,719人を解析の対象とした。

「だるい・疲れやすい」は、3歳以上小児科受診患者12,719人のうち2,177人(17.1%)にみられ、小学生の5,036人中689人(13.7%)、

中学生の1,485人中510人(34.3%)だった。心の健康問題を有する740例で「だるい・疲れやすい」を訴えたのは371人(50.1%)であり、心の健康問題なしの11,979人中1,806人(15.1%)に比べ高率だった。心の健康問題の有無を従属変数として、多変量ロジスティック解析を行うと、「だるい・疲れやすい」のオッズ比は2.55(95%信頼区間2.14-3.03)と有意に高かった。これに対して、「微熱がある」のオッズ比は0.92(95%信頼区間0.71-1.19)と低かった。

(2) 全国の小中学校・高等学校における保健室を訪れた児童生徒における頻度²⁾

全国の小中学校・高等学校の5%(2,008校)で、保健室を利用した全ての児童生徒を対象とした。養護教諭が保健室を利用した児童生徒全員の来室理由、その他気付いた点について聞き取り、心の健康問題の有無は、回収した調査用紙から著者らが判定した。

回収率は2,008校中1,224校(61.0%)で、5日間に保健室を利用した児童生徒の実数は、小学生202,760人中15,683人(7.7%)、中学生120,858人中12,488人(10.3%)、高校生138,997人中10,446人(7.5%)だった。「だるい・疲れやすい」を訴えていたのは、保健室を利用した小学生のうち2,536人(16.2%)、中学生は3,551人(28.4%)、高校生は10,446人中3,389人(32.4%)だった。心の健康問題の有無を従属変数とした多変量ロジスティック解析では、1.51(95%信頼区間1.40-1.62)と高値であり、同じ方法で検討した「微熱がある」のオッズ比は0.79(0.71-0.88)と低かった。

(3) H町における小中学校の全校児童生徒における頻度³⁾

対象は、北海道の人口約1万人の農業・漁

業を基幹産業とするH町ほぼ全ての小中学生である。調査方法は、ホームルームの時間に調査用紙を配布し、小学生は保護者が、中学生は本人が記載した。調査用紙の回収率は79%だった。

疲れやすいと訴えていた小学生は、男子162名中46例(28%)、女子175名中60例(34%)であり、全体では337名中106名の31.5%だった。中学生で疲れやすいと訴えていたのは、男子141例中64例(45%)、女子138例中74例(54%)、全体では279名中138名(49.5%)だった。疲れやすいと訴えていたのは、男女とも中学生になると有意に増加し、夜眠れない日があるといった睡眠の問題と関連があった。

(4) A市の不登校治療教室に入級する時点での調査

対象は、平成10年4月からの3年間にA市の不登校学級(小学校1校、中学校3校)に入級した児童生徒99名である。小学生は30名(男子11名、女子19名)で、入級時の年齢は7.9~12.8歳(平均10.6±1.4)であり、中学生は69名(男子29名、女子40名)、年齢は12.8~15.2歳(平均14.1±0.6)だった。方法は、不登校学級入級時に保護者(主に母親)が記載した調査票を用いての検討である。

登校しなくなった理由(複数回答可)は、小学生28例中「朝になると頭が痛い、おなか痛い」という身体症状を訴えたものが15例(53.6%)と最も多く、次いで友人関係の問題が10例(35.7%)、朝になるとなんとなく行けない9例(32.1%)、だるい・疲れやすいが7例(25.0%)、勉強が嫌い7例(25.0%)、母と離れたくない6例(21.4%)だった。

中学生66例の回答では、友人関係の問題が40例(60.6%)と最も多く、次いで「朝頭やお

腹が痛い」が30例(45.5%)、なんとなく行けない23例(34.8%)、いじめ21例(31.8%)、先生が嫌い19例(31.8%)、不安18例(27.3%)だった。だるい・疲れやすいは17例(25.8%)で7番目だった。「だるい・疲れやすい」を訴えていた17例では、「朝起きてこない」が12例、「昼夜逆転」が7例と睡眠の問題を合併している例が有意に多かった。

【考察】

疲れやすいと訴えた割合は、小児科外来受診を受診した小学生の13.7%、中学生の34.3%であり、保健室を利用した小学生では16.2%、中学生28.4%だった。すなわち、小児科外来および保健室を訪れる小学生の7人に1人、中学生の3人に1人が疲れやすいと訴えていた。これに対しH町全ての児童生徒では、小学生の31.5%、中学生の49.5%が疲れやすいと訴えていた。鹿児島県児童生徒の経時的な健康調査でも⁴⁾、疲れやすいと感じている中学2年生の割合は、昭和59年でも40.4%と高率だったが、平成11年には65.5%とさらに増加していた。

Goodmanら⁵⁾は、子どもの痛みなど主観的症状の疫学では、病院を訪れた子どもを対象とした調査か、通学している児童生徒での調査かを明確にすべきと述べており、今回の検討でも彼らの結論を支持する結果だった。また、同じ学校調査でも、保健室を利用する児童生徒の場合は、小児科外来を受診する子ども達と同じ状態像を示していた。

それでは何故、一見健康に学校に通っている子ども達の方が、保健室利用者や不登校児に比べて疲れやすいと感じている割合が高いのだろうか。一つは誰が記載したかという調査方法に理由がある⁶⁾。不登校児の調査は、自己申告ではなく入級時に保護者が記載した。

すなわち保護者は、友人関係の問題や勉強についていけないといった表に現れてくる現象に目を奪われ、疲れやすいという子どもの内面には気づきにくいと考えられた。また、同じ自己申告であっても、保健室利用者より一般の児童生徒の方が、疲れやすい子どもの割合が高かった理由として、通常に登校している時は、子ども自身の中で「疲れやすい」が大きな比重を占めるが、学校を休んだり、保健室に行ったりする状態になるとその比重が小さくなることが推測された。

最後に、全国の医療機関および学校調査で検討した心の健康問題の有無と、「だるい・疲れやすい」および「微熱がある」との関連について述べる。心の健康問題があると、医療機関、学校調査とも疲れやすい子どもが多く、それぞれのオッズ比も2.55、1.51と有意に高かった。これに対して微熱を訴える子どもは、心の健康問題との関連が乏しかった。すなわち、疲れやすいと訴える子どもで微熱が続いている場合は、心の健康問題を考える前に抗核抗体上昇の有無などを検査すべきである⁵⁾。

【結論】

医療機関、保健室、学校、不登校児の4つの対象における疲れやすい子どもの頻度は、小学生では外来受診者の13.7%、保健室利用者の16.2%、町の小学生全体の31.5%、不登校学級の25.0%、中学生では外来受診者の34.3%、保健室利用者の28.4%、町の中学生全体の49.5%、不登校学級の25.8%だった。いずれの調査も疲れやすい子どもの頻度は、年齢とともに増加したが、不登校児や保健室利用者より一般の児童生徒の方が、疲れやすい子どもの頻度が高かった。また、疲れやすいに微熱を併発した場合は、抗核抗体陽性の慢性疲労症候群なども考慮すべきである。

【文献】

- 1) Goodman JE、 McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain* 1991; 46:247-264
- 2) 沖 潤一、衛藤 隆、山縣然太郎. 医療機関および学校を対象として行った心身症、神経症等の実態調査のまとめ. *日本小児科学会雑誌* 2001 ; 105 : 1317-1323
- 3) 伊藤淳一、石井朋子、沖 潤一. 小中学生の不定愁訴に関する検討. *日本小児科学会雑誌* 2000 ; 104 : 1019-1026
- 4) 久留一郎、餅原尚子、石原千草、森 吉里、羅 丹. 児童期・青年期の精神的健康に関する心理学的研究 (第 11 報). *鹿児島大学教育学部研究紀要* 2001;52:173-223
- 5) Itoh Y、 Fukunaga Y、 Igarashi T、 et al. Autoimmunity in chronic fatigue syndrome in children. *Jap J Rheumatol* 1998;8:429-437

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書

小児の慢性疲労症候群の診断における研究

（主に循環器系から）

大阪医科大学小児科

田中英高、松島礼子、玉井浩

（緒言）

慢性的疲労のために日常生活に支障をきたし、不登校や二次的に精神的ストレスを抱える小児の増加が問題となっている。しかし慢性的疲労は他覚所見に乏しく、原因も多岐に渡ることから治療に難渋することが多い。我々は以前より循環器系から慢性的疲労をとらえ、起立性調節障害(OD)が原因となりうること、治療経過、分類などを報告している。ODは思春期に好発する自律神経機能異常と考えられており、サブタイプとして体位性頻脈症候群(POTS)、起立直後性低血圧(INOH)、神経調節性失神(NMS)遅延型低血圧(delayed OH)などが存在する。これらは起立時の循環制御不全が原因であるが、脳をはじめ、全身臓器の血流障害をきたし、慢性疲労を生ずる。すなわち、小児の慢性疲労の基礎疾患としてODは重要な位置を占めると考えられる。本研究では慢性疲労小児におけるODの頻度を検討した。

（方法）慢性的疲労を訴え、一般的な血液生化学検査、内分泌検査、脳波、心電図、画像検査にて血液疾患、膠原病、内分泌疾患、心疾患など他の基礎疾患が否定された小児515名を対象とした。臥位、立位各7分間の能動

的起立試験を行った。非観血的連続血圧測定装置 Finapres(Ohmeda,2300)にて連続血圧、心拍数を測定した。近赤外光測定により脳血液量も同時に測定した。起立時血圧心拍数反応から、以下のサブタイプに分類した。

① 起立直後性低血圧 (instantaneous orthostatic hypotension: INOH) : 全身倦怠感、立ちくらみ、失神発作、頭痛、食欲不振、気分不良、動悸、睡眠障害、朝起き不良などの起立失調症状が3つ以上1ヶ月以上持続し、かつ、起立直後に、大きな血圧低下を生ずる。そのために、起立失調症状が出現する。起立後に血圧低下が持続する重症型と血圧が回復する軽症型がある。他に、循環調節異常を生ずるような基礎疾患がない。(詳細な診断基準は、文献1を参照)

② 体位性頻脈症候群 (postural tachycardia syndrome: POTS) : 全身倦怠感、立ちくらみ、失神発作、頭痛、食欲不振、気分不良、動悸、睡眠障害、朝起き不良などの起立失調症状が3つ以上1ヶ月以上持続、かつ、起立時の心拍数が115以上または心拍上昇が35以上になるものをいう。起立時の血圧低下はない。他に、循環調節異常を生ずるような基礎疾患がない。

③ 神経調節性失神 (neurally mediated syncope: NMS) 起立中に突然に生ずる血圧低下とそれに起因する起立失調症状によって起立不能となる。INOH, POTS が原因となることもある。

④ delayed orthostatic hypotension: delayed OH 立位中に徐々に血圧低下が生じて、起立三分以後に臥位収縮期血圧の15%

以上の血圧低下を示す。

疲労度の分類には以下の Kanofsky の performance status を用いた。

レベル 90：通常生活が可能

レベル 80：努力を要するが通常 of 社会生活が可能

レベル 70：通常 of 社会生活は疲労の為に不可能だが自宅生活での介助は不要

レベル 60：自宅でも介助を必要とする

(結果) 慢性疲労小児 515 名のうち、上記のサブタイプの頻度を検討した。その結果、POTS 80名(15.5%)、INOH 77名(15.0%)、NMS 8名(1.6%)、delayed OH 2名(0.4%)であった。すなわち、慢性疲労小児のうち、OD が原因となっているものは、167名(32.4%)であった。近赤外光による脳血行動態の測定結果では、起立後の脳酸素化血液量比低下が著しい症例ほど、疲労が強い傾向にあった。さらに OD を伴わない慢性疲労小児の中にも、脳酸素化血液量が低下する症例も存在した。従って、小児慢性疲労の約 1/3 は OD が原因と推測された。

(考察)

OD の診断は体位変動時の連続血圧、心拍測定が困難であることから主に自覚症状に拠って診断され、治療の評価は困難であった。しかし近年の非間血的連続血圧測定装置、近赤外光測定装置などの開発によって OD を他覚的に評価することが可能となった。今回の研究で示したように、小児慢性疲労の原因の 1/3 はその原因が、起立時の血圧心拍など

循環調節機能の異常に基づく OD であった。

OD の診断を先端技術によって明確化すること、またこれに対して適切な治療を行うことが、増加する小児慢性疲労の治療につながると思われる。

(参考文献)

- 1) Tanaka H, Yamaguchi H, Matsushima R, Tamai H. Instantaneous orthostatic hypotension in children and adolescents: A new entity of orthostatic intolerance. *Pediaer Res* 46:691-696,1999.

思春期の保健対策の強化及び健康教育の推進に関する研究
自己免疫性疲労症候群に対する少量ステロイド療法の試み

主任研究者 三池輝久 熊本大学医学部小児発達学教授

研究協力者 伊藤保彦 日本医科大学付属病院小児科講師

福永慶隆 日本医科大学付属病院小児科教授

研究要旨：自己免疫性疲労症候群(AIFS)は、慢性的不定愁訴と抗核抗体持続陽性を示す病態であり、10 数%の患者は後に慢性疲労症候群(CFS)に進行する。また約 40%から抗 Sa 抗体が検出され、CFS 進行例ではより高率に陽性である。今回 AIFS 患者に対して少量ステロイド療法を試みた。

対象は6カ月以上症状改善せず、抗核抗体 640 倍以上を示した AIFS 患者5例。PSL 5 mg/day を6カ月間投与した後3カ月以上中止した。症状が再燃し本人が希望する場合には再開し、引き続き観察した。効果判定は厚生省 CFS 診断基準について5段階評価し、抗核抗体、抗 Sa 抗体の推移などを観察した。

その結果、3 症例で症状の改善が認められたが、うち2例では PSL 中止後再燃し、治療再開した。抗核抗体価は全例で治療とともに低下し、中止後に再上昇した。

少なくとも一部の AIFS 患者では、少量ステロイド療法はある程度の効果が認められた。投与量その他についてさらに検討する余地があると思われた。

A.研究目的

われわれは以前より抗核抗体陽性の慢性的不定愁訴患者に注目し、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 患者のうち10数%は、後にCFSに進行する。AIFS 患者のうち約40%から抗 Sa 抗体が検出されるが、CFS 進行例では80%以上が陽性であり、抗核抗体陽性のCFS患者はAIFSの重症型と考えられる。CFS 治療に関してはこれまで劇的に有効なものは報告されていないが、CleareらはCFSをhypocortisolismと捉えて少量ステロイド療法を試み、一定の効果があつたことを報告している(Lancet 353:455-8,1999)。しかし、自己免疫に関する記述はなく、ホルモン補充効果なのか、抗炎症作用なのか評価不能である。そこで抗核抗体強陽性のAIFS患者に対して少量ステロイド療法を試みた。

B.研究方法

対象は当科で経過観察中のAIFS患者で6ヶ月以上症状が改善せず、抗核抗体640倍以上を示したものの5例。全例女子で、年齢は13～17

歳(平均15.2歳)であつた。

プレドニゾロン(PSL)5 mg/day を6ヶ月間経口投与し、一旦3ヶ月以上中止した。症状の再燃を認め、希望があつた場合は再開した。その場合も6ヶ月で中止し、3ヶ月以上服薬しない期間を設けた。効果判定は厚生省CFS診断基準小項目のうち急性発症を除いた各10項目と本人特有の症状につき、本人申告で5段階評価した。

抗核抗体はFANA法、抗 Sa 抗体はHeLa細胞不溶性画分抽出液を抗原としたWestern blot法で測定した。

(倫理面への配慮)本研究の趣旨、考えられる副作用等についてインフォームドコンセントを得た。

C.研究結果

表1に治療開始時点での対象患者5名のプロフィールを示す。症例2と5はCFS診断基準を満たしていた。全例に共通した項目は疲労と睡眠障害で、精神症状は1例も認めなかった。全例ほとんど不登校状態であつた。全例初診から治療開始までの間に抗核抗体640倍以上を示し、

抗 Sa 抗体も陽性を示した。PSL 治療開始前の治療に関しては、全例で補中益気湯、3例はグランダキシンを内服していた。

図1に比較的效果があった3例の自己評価の推移を示す。斜線で示した部分が PSL 服用期間を示す。一番ひどいときの合計点数を100%として、その時々合計点数を相対評価した。症例1は、1回目の投与期間中に合計点数は20%まで低下し、中止後すぐに元に戻ってしまったため、PSL 再開した。しかし1回目ほどには効果がなかった。症例2は PSL 服用で劇的に症状が改善し、中止後も以前よりは調子のよい状態が続いている。症例5は PSL 服用に伴い中等度の改善がみられ、中止後元に戻ってしまったが、再開したところ1回目と同程度の効果が認められている。しかし他の2例は治療前も治療後もほとんど変化がなく、不登校状態が続いている。

図2に効果があったと思われる3例についての抗核抗体価の推移を示す。症例1と3では PSL 服用期間中に明らかに抗核抗体価が低下し、中止後また上昇している。再開すると再び低下するという経過をたどった。症例2では PSL 服用前後も比較的変動は少ないが、若干低下している。効果のなかった2例でも PSL 服用中に1ないし2段階の低下を認めた。

図3に HeLa 細胞不溶性核分画抽出液を抗原とした Western blot 解析結果を示す。症例1は初診時は抗 Sa 抗体陰性だったが、PSL 服用開始時には陽性化していた。どの症例も少量ステロイド療法によって陰性化することはなかった。

D. 考察

抗核抗体強陽性の AIFS 患者5例に対して少量ステロイド療法を試みた。うち3例では自覚症状の改善が認められ、ある程度効果があった。全例抗核抗体価が低下しており、自己免疫状態の改善が治療効果に結びついている可能性がある。その観点から PSL 投与量、投与スケジュールを再検討する必要がある。また抗核抗体価の低い患者への効果も今後の検討課題であろう。

E. 結論

今回の結果を踏まえ、今後 double blind での

規模を広げたスタディーを計画している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Itoh Y, et al. Subclinical Sjögren's syndrome and anti-Ro/SSA positive autoimmune fatigue syndrome in children. *Modern Rheumatol.* 2002 (in press)
- 2) 伊藤保彦. 「小児の症候群」慢性疲労症候群. *小児科診療* 64 (増刊号): 368, 2001

2. 学会発表

- 1) 伊藤保彦, 他. 抗 Sa 抗体陽性自己免疫性疲労症候群とアトピー性皮膚炎の関係について. 第45回日本リウマチ学会. 2001. 5.14-16. 東京
- 2) 伊藤保彦. 疲労と自己免疫の関係について. シンポジウム「こどもはなぜつかれているか」第49回九州学校保健学会. 2001.8.26. 熊本
- 3) 伊藤保彦, 他. 自己免疫性疲労症候群患者に対するステロイド少量療法の試み. 第11回日本小児リウマチ研究会. 2001.10.27-28. 鹿児島
- 4) 伊藤保彦, 他. 小児における線維筋痛症の免疫学的検討. 第16回日本臨床リウマチ学会. 2001.11.26-27. 名古屋
- 5) 伊藤保彦, 他. 小児の線維筋痛症と慢性疲労症候群の免疫学的特徴. 第7回慢性疲労症候群研究会 2002. 2.14-15. 大阪
- 6) 伊藤保彦, 他. 自己免疫性疲労症候群患者に対する少量ステロイド療法の試み. 厚生労働省(子ども家庭総合研究事業) 思春期の保健対策の強化及び健康教育の推進に関する研究班会議. 2002. 2.16. 大阪

G. 知的所有権の取得状況 なし

表 1-a

患者プロフィール (1)

年齢	性別	病歴	検査項目	結果	検査項目	結果	検査項目	結果	検査項目	結果	検査項目	結果
20	女	関節炎	ANA	陽性	抗Sa抗体	陽性	抗核抗体価	1:100	RF	陽性	ESR	20
25	女	関節炎	ANA	陽性	抗Sa抗体	陽性	抗核抗体価	1:100	RF	陽性	ESR	20
30	女	関節炎	ANA	陽性	抗Sa抗体	陽性	抗核抗体価	1:100	RF	陽性	ESR	20
35	女	関節炎	ANA	陽性	抗Sa抗体	陽性	抗核抗体価	1:100	RF	陽性	ESR	20
40	女	関節炎	ANA	陽性	抗Sa抗体	陽性	抗核抗体価	1:100	RF	陽性	ESR	20
45	女	関節炎	ANA	陽性	抗Sa抗体	陽性	抗核抗体価	1:100	RF	陽性	ESR	20

図 3

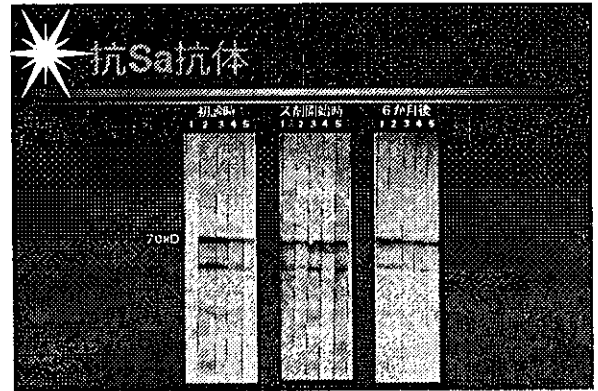


表 1-b

患者プロフィール (2)

ANA	抗Sa抗体	抗核抗体価	RF	ESR	検査項目	結果
+	+	1:100	+	20	抗核抗体価	1:100
+	+	1:100	+	20	RF	陽性
+	+	1:100	+	20	ESR	20
+	+	1:100	+	20	抗核抗体価	1:100
+	+	1:100	+	20	RF	陽性
+	+	1:100	+	20	ESR	20

図 1

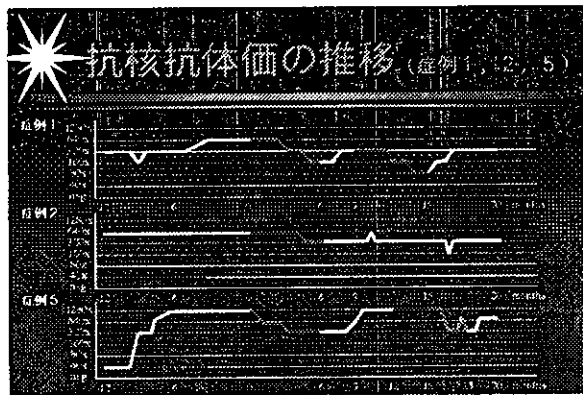
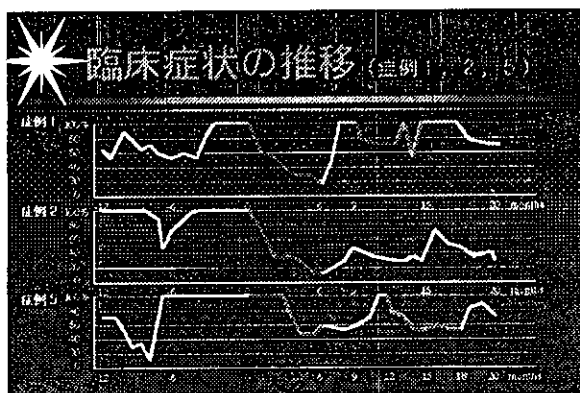


図 2



厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究
事業）分担研究報告書

尿ステロイドプロファイルの日内・ 日差変動と年齢変化

国立成育医療センター、慶応義塾大
学医学部小児科

まつお のぶたけ
松尾 宣武

慶応義塾大学医学部中央臨床検査部

ほんま けいこ
本間 桂子

<<KEY WORDS 尿ステロイドプロファイル、
ガスクロマトグラフ質量分析—選択的イオン
モニタリング (GCMS-SIM)、基準値、副腎
機能>>

サマリー

【目的】尿ステロイドプロファイル検査（ガスクロマトグラフ質量分析—選択的イオンモニタリング GCMS-SIM による尿ステロイド代謝物 69 種—斉分析）により、小児慢性疲労症候群のステロイド全般の分泌代謝動態を明らかにする。今回は、その準備として、1. 日内変動・日差変動をふまえた採尿条件の設定、

2. 早朝尿・蓄尿の男女別年齢基準値の設定、を行った。

【対象・方法】健常成人女性 1 例の連続 18 日間全随時尿 119 件、健常人 6-49 歳の蓄尿 280 件、健常人 6-49 歳の検診時早朝尿 679 件について、尿ステロイドプロファイルを測定した。各ステロイド代謝物（和）および代謝物比について、日内・日差変動を検討し、男女別年齢別基準値を設定した。なお、本稿には Cortisol 代謝物（和）（8 種）、DHEA 代謝物（和）（6 種）についてのみ記載した。

【結果】1) Cortisol 代謝物（和）の早朝尿日差変動（±39%）は、24 時間蓄尿の日差変動（±10%）より著しく大であったので、採尿は原則として蓄尿とする。また DHEA 代謝物において日差変動を認めたので、採尿は複数回行うことが望ましい。2) 蓄尿・早朝尿の男女別・年齢別基準値（中央値および 5%,95%タイル値）を設定した。項目によっては性差・年齢差を認めた。

【結語】本基準値は、日内変動・日差変動・性差・年齢差を考慮して、小児慢性疲労症候群の副腎機能・肝代謝機能を評価するうえで有用である。

本文

【研究目的】慢性疲労症候群におけるステロイド分泌については、すでに cortisol 分泌低下、DHEAS 分泌低下、日内リズムのシフト等の報告があるが、cortisol・DHEAS 以外のステロイドの分泌や、ステロイド代謝に関する報告は少ない。我々は、尿ステロイドプロフィール検査（ガスクロマトグラフ質量分析—選択的イオンモニタリング法；GCMS-SIM による尿ステロイド代謝物 69 種一斉分析）が、ステロイド分泌代謝異常症の診断に極めて有用であることを報告してきた。本研究では、本法により小児慢性疲労症候群の cortisol・DHEAS を含むステロイド全般の分泌および代謝機能を評価することを試みる。今年度は、その準備として、1. 日内変動・日差変動をふまえた採尿条件の設定、2. 早朝尿・蓄尿の男女別年齢基準値の設定、を行う。

【研究方法】対象は、1. 健常成人女性の連続 18 日間全随時尿 119 件、2. 健常人 6-49 歳の蓄尿 280 件、検診時早朝尿 679 件（表

1）である。尿ステロイドプロフィールは、尿 1-5ml について、加水分解・抽出・誘導化し、GCMS-SIM により測定した。全ステロイド代謝物（和）および代謝物比について、1. 2. の検討を行ったが、本稿には Cortisol 代謝物（和）（8 種：遊離型代謝物 cortisol、cortisone、6 β -hydroxycortisol、18-hydrocortisol とテトラヒドロ型代謝物 5 α -tetrahydrocortisol、5 β -tetrahydrocortisol、5 α -tetrahydrocortisone、5 β -tetrahydrocortisone）、DHEA 代謝物（和）（6 種：DHEA、androstenediol、16 α -hydroxyDHEA、16 β -hydroxyDHEA、16-oxoandrostenediol、androstenediol）についてのみ記載した（図 1）。基準値の設定にはパーセンタイル分析、有意差検定には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

【成績】1）日内・日差変動： 健常成人女性の Cortisol 代謝物（8 種）和は、昼高く夜低い日内変動を示した（図 2）。採尿時刻別（全検体、5-7 時早朝尿、8-14 時昼間尿、18-23

時就寝前尿)の日差変動(CV%)は、35
-42%で24時間蓄尿の日差変動(±10%)
より大であった(表2)。

DHEA代謝物の日内変動は、Cortisol代謝
物の日内変動と同期せず、午後高値となる傾
向があった。DHEA代謝物の日差変動は、
cortisol代謝物に比べ大きく、不定期であっ
た(図2)。また、副腎皮質網状層由来の
17OHpregnenolone代謝物の日差変動と同期
し、黄体由来のprogesterone代謝物の日差変
動とは一致しなかった。

2) 基準値：蓄尿・早朝尿の男女別・年齢別
中央値(N数)および5%,95%タイル値を求め
た(表3、図3-6)。採尿方法・項目によっ
ては有意な性差・年齢差を認めた

【結論】1) 随時尿は採尿時刻を一定にして
も日差変動が大きいので、採尿方法は原則と
して蓄尿とする。また、項目によっては日差
変動があるので、複数回検査するのが望まし
い。早朝尿の場合、夜間分泌を正確に把握す
るには、採尿時刻を朝6時以前とすることが
望ましい。2) 本基準値は、日内変動・日差

変動・性差・年齢差を考慮して、小児慢性疲
労症候群の副腎機能・肝代謝機能を評価する
うえで有用である。

【今後の課題】1) より正確度の高い蓄尿基
準値設定のために多数の対照小児検体の収集
に努める必要がある。2) 慢性疲労症候群患
児について、今回検討したCortisol・DHEA代
謝物の他、corticosterone・aldosterone・
androstenedione・pregnenolone・
17OHpregnenolone・17OHP・progesterone・
estrogen代謝物、5a/5b代謝物比、11oxo/11b-
hydroxy代謝物比・20a/20b代謝物比につい
ても1日分泌量・代謝物比・日内変動・日差
変動を対照と比較し、ステロイド全般の分泌
および代謝機能を評価する予定である。

表1 基準値設定：健常人6-49歳

		6-8	9-11	12-14	18-49歳
蓄尿	男 86例	10	17	20	39
	女 194例	11	22	16	145
早朝尿	男 322例	88	85	93	56
	女 357例	87	93	125	52

表2 随時尿cortisol代謝物：採尿時刻別の平均値・変動幅・CV%

		採尿時刻	件数	平均(最小-最大)	平均値を100%とした ときの変動幅 とCV
全検体			119	7.2 (3.0-12.9)	-58 ~ +79% 63%
早朝尿	(5-7)		17	4.5 (3.2- 6.1)	-30 ~ +33% 39%
昼間尿	(8-14)	35	8.8 (5.1-12.5)	-42 ~ +41%	42%
就寝前尿	(18-23)	25	7.2 (5.4- 9.9)	-26 ~ +34%	35%

表3 蓄尿・早朝尿の男女別・年齢別中央値(N数)の比較

<Cortisol 代謝物和>

F6-8	F9-11	F12-14	F18-49	M6-8	M9-11	M12-14	M18-49
------	-------	--------	--------	------	-------	--------	--------

蓄尿 6.19(11) 6.04(22) 6.00(16) 6.11(145) 6.52(10) 6.97(17) 6.03(20) 6.02(39)
 早朝尿 4.75*(87) 4.34*(94) 3.84*(127) 3.69*(53) 4.91*(88) 4.89*(85) 3.85*(93) 4.50*(56)

<DHEA 代謝物和>

	F6-8	F9-11	F12-14	F18-49	M6-8	M9-11	M12-14	M18-49
蓄尿	0.21	0.27	0.56	1.48	0.13	0.30	0.58	1.45
早朝尿	0.08*	0.24	0.38	0.75*	0.06*	0.24	0.53	1.08*

(注) *印は蓄尿・早朝尿間で、印は男女間で、Mann-Whitney のU検定により有意差あり (p<0.05)。

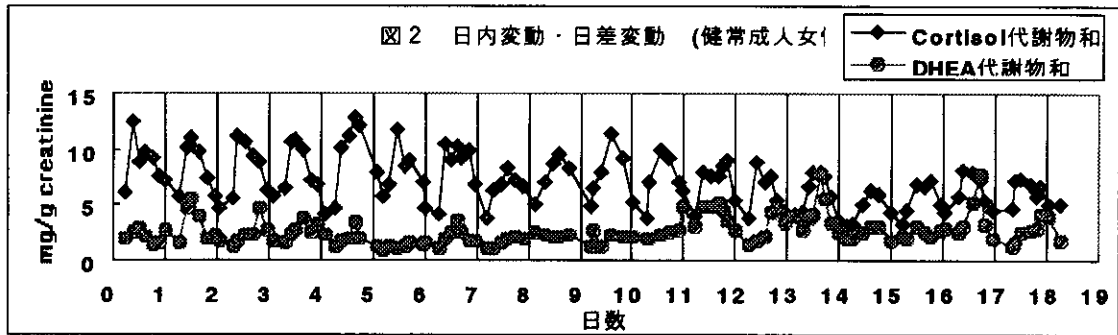


図3 男性Cortisol代謝物

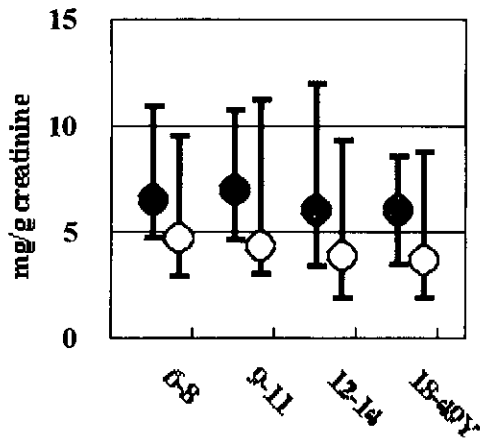


図4 女性Cortisol代謝物

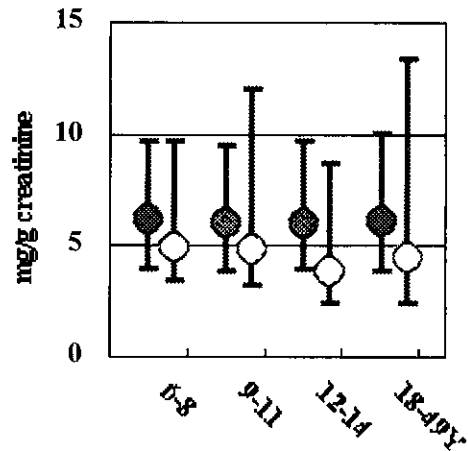


図5 男性DHEA代謝物

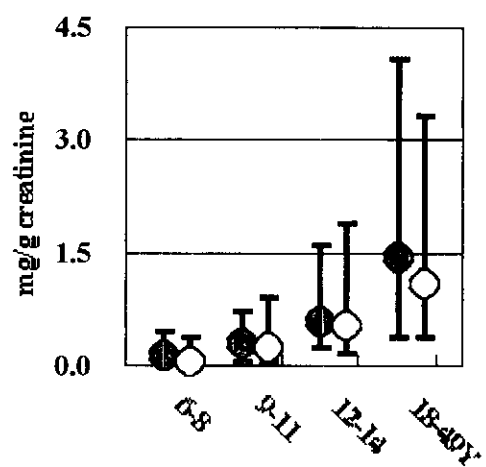
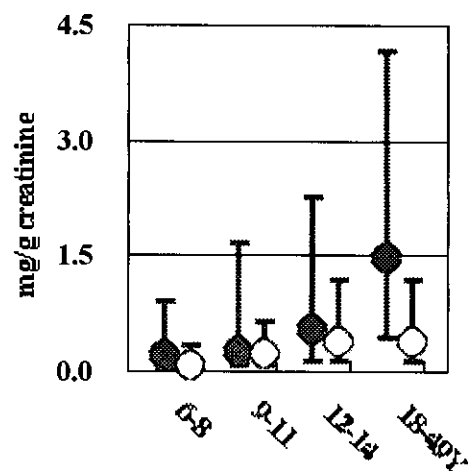


図6 女性DHEA代謝物



(注) 図 3-6 ● : 蓄尿中央値、○ : 早朝尿中央値、棒 : 5%タイル-95%タイル

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書

小児慢性疲労症候群における分子・神経メカニズム

熊本大学医学部小児発達学

三池 輝久、友田 明美

上土井貴子、岩谷 典学

間部 裕代、二宮 敏郎

熊本大学工学部電気システム工学科

村山 伸樹、伊賀崎伴彦、水野 敬

「はじめに」

若者達は疲れ果てている。1999年厚生省研究班（奥野班長）の調査によれば5歳以上の子ども達の5.4%に心の問題が潜んでおり、彼らの40~80%が疲れやだるさを訴えている。疲れの行き着く先は日常生活に支障が及ぶため登校できなくなるいわゆる不登校状態である。不登校状態では毎日の生活がほとんど全うできない極めて強い易疲労性と学習・記憶機能の障害を併せ持つことが明らかになった。彼らの中に成人型と同様の慢性疲労症候群の診断基準を満たす症例が多数存在することが分かってきた。即ち不登校状態とは小児型慢性疲労症候群（CCFS）と呼ぶことが可能である。私たちの取り組みは子どもたちと彼らを取り巻く家族を中心とした大人たちの幸せと健康を守り、全ての若者が元気で働くことができる生き生きとした社会を取り戻す事にある。

「目的」

2001年、シアトルにおける国際慢性疲労学会において米、豪、英の小児科医が「不登校は小児型慢性疲労症候群によりもたらされる」との認識を示した事は過去10数年の私たちの主張と一致する。私たちは過去15年間の研究を踏まえ、不登校状態すなわち間脳下垂体系を中心とした生命の脳機能およびそれと密接につながる高次脳機能の評価することにより小児型慢性疲労症候群（CCFS）としての不登校病態の解明を急ぎ更にその治療開発に向けて全力を尽くしたいと考えている。

「方法・対象」

1999~2001年に外来を受診し不登校の診断基準を満たすものを対象とした。不登校診断基準は以下の通りである。

）連続非連続を問わず年間30日以上登校できない状態、
）全身倦怠感、頭痛、腹痛、気分不良、睡眠障害などを訴え通常の学校生活が困難である、
）医師の診察により、
）の状態を説明しうる他の疾患が無いことが確認されたもの。

【方法】

1. 臨床的自律神経機能評価

2. エネルギー（糖・脂質）産生能検査

2. 生体リズム（睡眠・覚醒、ホルモン分泌リズム及び量、深部体温測定）

3. 臨床的脳機能検査（かなひろいテスト、P300）

4. 画像解析（SPECT, Xe-CT, MRS）

以上の方法を用いそれぞれ検討した。

（4）「研究成果」

1) 不登校状態と慢性疲労症候群 [1-3]

不登校状態にある多くの学生達が慢性疲労症候群診断基準に合致する事実を報告した。

2) 自律神経機能障害と糖代謝 []

自律神経機能の障害は明らかになった。特に副交感神経機能が強く抑制されており、血圧の維持機能が低下している。

3) 生体リズムの混乱

睡眠覚醒リズムの乱れ、ホルモン分泌リズム障害（メラトニン、コルチゾール、 β -エンドルフィン）など神経内分泌機能障害を確認した。更に深部体温リズムの破綻が存在することを確認した。これらの結果はCCFSにおいて、重要な概日リズムが脱同調しており慢性的時差ボケ状態が作られていることを示唆している。

4. 臨床的脳機能検査結果

P300脳波の検討では認知機能の障害グループと過敏グループに二大別された。かなひろいテストではCCFSにおいては前頭葉のワーキングメモリーに障害があることが示唆された。

5. 画像解析

SPECT、Xe-CTを用いた脳の血流分布に関する画像解析研究では前頭葉および視床の血流低下、基底核の血流増加を明らかにした。さらにMRSも検討し前頭葉にコリン蓄積が存在し、その量は疲労の程度に関連していることを報告した。

「考案」

CCFSにおいて、自律神経機能、ホルモン分歩