

厚生労働科学研究
(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

平成14年度研究報告書

平成15年3月

主任研究者 三池輝久

目次

I. 総括研究報告書	
疲れやすいと訴える子どもの高次脳機能に関する研究……………	5
三池 輝久	
II. 分担研究報告書	
1. 疲れやすいと訴える子どもの高次脳機能に関する研究……………	8
沖 潤一、藤枝 憲二	
2. 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……………	11
玉井 浩	
3. 自己免疫性疲労症候群の長期予後 ……………	14
伊藤 保彦、福永 慶隆	
4. 慢性疲労症候群 13 例の副腎皮質機能：尿ステロイドプロフィールによる評価…	18
松尾 宣武	

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

小児慢性疲労症候群研究班（主任研究者：三池輝久）

疲れやすいと訴える子どもの高次脳機能に関する研究

分担研究者：熊本大学医学部発達小児科 三池輝久

研究協力者：熊本大学医学部発達小児科 友田明美，上土井貴子，川谷淳子，田島世貴

熊本大学大学院自然科学研究科 村山伸樹，伊賀崎伴彦，水野 敬

研究要旨

中学生の2%、高校生の5%程度、大学生においては更に高率に存在する不登校状態は慢性疲労状態であり青少年達の閉じこもりの主な原因となっている。この状態はこれまでに知られた疾患概念では理解が困難である。疲労感の回復には少なくとも数カ月から数年を要するが後遺症としての易疲労性はそれ以上に長い月日に渡って患者達を苦しめる。患者数の多さと長期の闘病生活を考えるとこの病態の早期解明と治療法の確立は高齢化する日本社会において急を要する大きな問題である。青少年期における学校社会からの離脱が単なる学校嫌いや怠けとはことなる中枢性の慢性的疲労状態が含まれており、彼らの思考、記銘、集中、判断、認知、持久などの全ての能力において障害が存在することを明確にし、脳における原因病態を探りその治療法を確立する為、不登校児における事象関連電位（P300）の検討を行った。その結果、健常児童のものとは明らかに性質の異なる要素を含んだP300異常が存在し、3タイプに分類できた。今回の検討により、不登校児の高次機能疾患タイプを3型に分けることができ、事象関連電位の臨床的有用性が確かめられた。今後、治療においても指標の一つになりうると考えられた。

【緒言】

不登校状態においては、成人の慢性疲労状態に類似した臨床症状が認められること、かなひろいテストではワーキングメモリーの低下が存在することやSPECT検査において前頭葉、後頭葉領域での血流低下を我々は指摘し、脳機能の低下状態が存在することを報告した。また深部体温の測定で不登校状態にあつては睡眠時の中枢温（深部体温）が高く中枢温低下が不十分であることと体温低下の日内リズムとホルモンの分泌時計が同期していないことを既に報告している。自律神経機能の機能障害もほぼ全例に存在しており疲労の共通の身体所見として、自律神経異常が存在することが示唆されている。脳機能における認知力の低下は彼等の特徴とも言える臨床症状であるが、認知を司る神経細胞群の機能評価としての事象関連電位（P300）が延長している基礎的なデータを得ており、詳細な検討を行う必要があると考え、今回さらに不登校児数を増やし、事象関連電位（P300）の検討を行った。その結果、健常児童と明らかに性質の異なる要素を含んだ不登校児が存在し、結果3タイプに分類できた。

【対象】

対象となる不登校児の診断基準は以下の通りである。

- a) 通常の診察や検査では明らかな原因が見出せず、30日以上続く、持続性または反復性の慢性疲労である。この疲労状態は休息により改善せず、以前の学校社会的、個人的活動レベルの低下がみられるものである。
- b) 以下のうち4項目以上が存在すること。
- 1) 記銘力あるいは集中力の低下、
 - 2) 頭痛、
 - 3) 頸部あるいは腋窩リンパ節の圧痛、
 - 4) 筋痛、
 - 5) 複数の関節痛、
 - 6) 頭痛、
 - 7) 腹痛、
 - 8) 睡眠異常
 - 9) 労作後の倦怠感、
 - 10) 微熱
 - 11) 吐き気、
 - 12) めまい
- 以上の診断基準を満たし、熊本大学発達小児科外来を'99年1月から'04年11月までに受診した6~18歳までの計378名（男児26名、女児12名、平均14.0±2.4歳）を対象とした。コントロールには6~18才の健常児童233例と19~20才の健常人31例、計264例を対照とした。

【方法】

被験者は開眼安静状態で、ディスプレイの前に置かれた椅子に座らせた。被験者とディスプレイとの距離は約1m、ディスプレイの高さはほぼ被験者の目の高さにあわせた。ディスプレイに(Target)または(Non-target)の

画像を呈示し、視覚刺激を行った。呈示する画像の頻度は、それぞれが○20%が×80%で、呈示時間 300ms、呈示間隔 2000m でランダムに呈示した。実験は 50 回、画像を呈示を 1 セットとし、被験者 1 セットあたり 5 セット行った。脳波は国際 10-20 法に基づく Fz, Cz, P3, Pz, P4, O1, O2 探査電極とし、両耳朶連絡を基準電極として画像呈示 100ms 前から呈示後 1000ms をサンプリング間隔 1ms で記録した。また瞬目や眼球運動によるアーチファクト除去するため同時に眼電図 (EOG) を記録し、電位が 150 μ V を超えたものは記録を棄却した。また被験者の注意を促すために、画像呈示後 1000ms 後のキュー音を合図に、呈示されたときに限って利き手に持ったボタンを押すように指示した。統計学的検定には Student の t-test を用い、5%未満の危険率をもって有意差ありとした。

【結果】

不登校児と健常児童の刺激関連電位 (P100, N150, P200) を比較した結果、不登校児の Target 潜時、Target 振幅、Non-target 振幅はいずれも健常児童との有意差は見られなかった。つまり刺激探知の処理は正常に行なわれていることが分かった。

次に事象関連電位 (P300) を比較すると、健常児童と異なる要素を持った不登校児群が見られた。一つは Target 潜時が異常に延長する不登校児群で、もう一つは通常 Target 刺激呈示時のみしか出現しない P300 成分が Non-target 刺激呈示時にも出現し、異常な高振幅を示す不登校児群である。そこで不登校児を以下の 3TYPE に分けてそれぞれの群で P300 の検討を行なった。

1. TYPE I (n=36) : Target 潜時が各年齢における健常児童の平均値+2標準偏差を超えて延長を示す不登校児 (図1.)
2. TYPE II (n=46) : Non-target 振幅が各年齢における健常児童の平均値+標準偏差を超えて高振幅を示す不登校児 (図2.)
3. TYPE III (n=296) : TYPE I, TYPE II 以外の不登校児 (図3.)

TYPE I の刺激関連電位は健常児童と同様の結果を示した。しかし P300 の Target 潜時が延長するのに加えて、多くの部位で Target 振幅が低振幅であることが分かった。つまり刺激探知の処理は正常であるが、より高次の認知、判断処理においては脳神経細胞の不活性化が影響し、処理時間が延長していると考え

られる。

TYPE II の刺激関連電位は健常児童と同様の結果を示した。しかし、P300 Non-target 振幅が異常な高振幅を示すのに加え、多くの部位で Target 潜時が健常児童に比べ短縮していることが分かった。つまり TYPE I 同様、刺激探知の処理は正常であるが、認知、判断処理においては異常な過敏反応を示し、過緊張状態に陥っていることが示唆される。TYPE III は刺激関連電位も P300 も健常児童と同様の結果であることから、今回の検討における視覚性情報処理には異常が無いことが確認された。

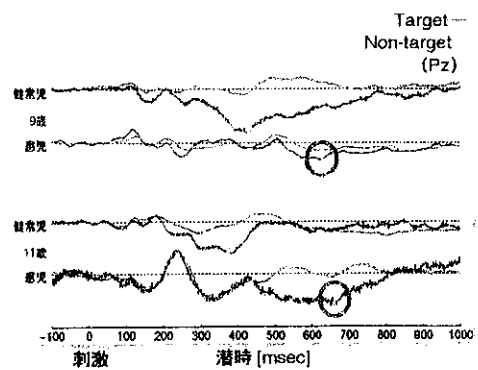


図 1. TYPE I の P300. Target 潜時が各年齢における健常児童の平均値+2 標準偏差を超えて延長を示す不登校児

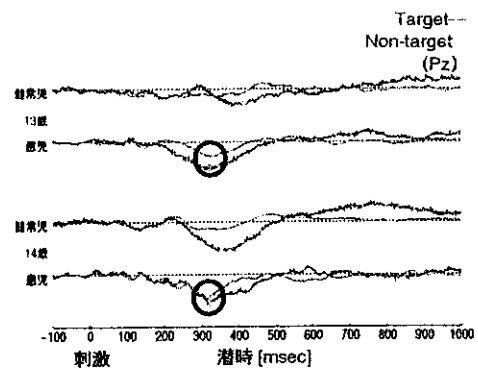


図 2. TYPE II の P300. Non-target 振幅が各年齢における健常児童の平均値+標準偏差を超えて高振幅を示す不登校児

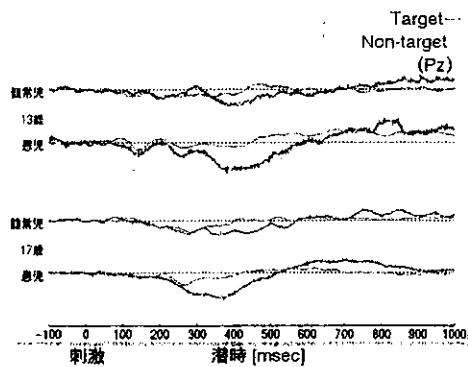


図 3. TYPE III の P300

前頭葉機能検査の一つである、かな拾いテストを患児たちに行ったところ、健常児童は平均39点であるのに対し、TYPE I は20点、TYPE II は28点、TYPE III は27点といずれも有意に低得点であった ($P < 0.001$, t 検定)。また各TYPE 間で比較をするとTYPE I が最も点数が低く、TYPE II との有意差が認められた ($P < 0.05$, t 検定)。次に内容の理解度について検討した結果、健常児童は全員が内容を十分に理解しているのに対し、TYPE I、TYPE II、TYPE III いずれも内容を理解できていない児童が見られた。TYPE 間で比較すると、TYPE I が最も理解力に欠け、TYPE I 全体の15%の児童しか内容を理解できていなかった。それに対し、TYPE II は不登校児の中で最も理解力に優れ、66%の児童が理解できていた。TYPE III は53%の児童が理解できていることが分かった。

各TYPE の不登校期間を調査し比較を行なった結果、TYPE I は平均15 ヶ月と最も期間が長く、TYPE II は10 ヶ月、TYPE III は8 ヶ月ということが分かった。

【考察】

中学生の2%、高校生の5%程度、大学生においては更に高率に存在する小児型慢性疲労症候群(不登校状態)は日常の学校生活を送れないほど慢性疲労状態であり、青少年達の閉じこもりの主な原因となっている。この状態はこれまでに知られた疾患概念では理解が困難である。疲労感の回復には少なくとも数カ月から数年を要するが、後遺症としての易疲労性は、それ以上に長い月日に渡って患者達を苦しめる。患者数の多さと長期の闘病生活を考えると、この病態の早期解明と治療法の確立は、高齢化する日本社会において

急を要する大きな問題である。我々は問題解決の鍵は体内時計を司る脳、記憶・情動を支配する脳の発生分化に関わる遺伝子にあると考えるに至った。青少年期における学校社会からの離脱が、単なる学校嫌いや怠けとは異なる中枢性の慢性的疲労状態が含まれており、彼らの思考、記銘、集中、判断、認知、持久などの全ての能力において障害が存在することを明確にし、脳における原因病態を探り、その治療法を確立する必要がある。

脳機能における認知力の低下は彼等の特徴とも言える臨床症状であるが、子どもたちの疲労と学習・記憶・認知機能障害の医学的な背景には、睡眠・覚醒リズムの混乱に伴う質・量両面の睡眠不足、深部体温調節機能障害、ホルモン分泌機能障害、など概日生体リズムの異常が中心となっており、臨床的には慢性的時差ぼけ状態として自律神経機能や食欲調節機能の問題を伴っている。この生体リズムの歯車の狂いを中心とした医学的異常を背景として、今回の検討により、高次脳機能にも問題が確認された。また今回の「かなひろいテスト」による前頭葉ワーキングメモリー低下の存在のほか、SPECT、Xe-CTによる左右前頭葉及び左視床における脳血流量減少、MRSによる前頭葉コリン蓄積など高次脳機能障害を示唆する所見が既に得られている。さらに症例数を増やして検討するとともに臨床症状との関連性を詳細に検討する必要があると考えられた。また、今後はこれらの結果をふまえて、小児型慢性疲労症候群(CFS)ともいふべき不登校状態にある患児達への治療法の確立を計りたい。

【文献】

- 1) Miike T, Tomoda A, Jhodoi T, et al. Learning and memorization impairment in childhood chronic fatigue syndrome manifesting as school phobia in Japan. *Brain Dev* in press, 2003.
- 2) 三池輝久, 友田明美. 学校過労死. 東京: 診断と治療社, 1-131, 1994
- 3) 三池輝久, 友田明美. 登校拒否と慢性疲労症候群(CFS). *臨床科学*, 29:709-716, 1993
- 4) Furusawa M, Morishita S, Kira M, et al. Evaluation of school refusal with localized proton MR spectroscopy. *Asian Oceanian J Radiology* 3: 170-174, 1998.
- 5) Tomoda A, et al. Chronic fatigue syndrome in childhood. *Brain Dev*, 21, 51-55, 1999.

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

小児慢性疲労症候群研究班（主任研究者：三池輝久）

疲れやすいと訴える子どもの高次脳機能に関する研究

分担研究者：旭川医科大学小児科 沖 潤一，藤枝憲二

研究協力者：旭川医科大学小児科 北畑 歩，大日向純子，山本美智雄，雨宮 聡，荒木章子

研究要旨

高次脳機能障害と心身症との関連を明らかにするために、言語発達の遅れで受診した幼児 261 例を長期間観察した。疾病分類では、広汎性発達障害児 121 例、知的障害児 65 例では、パニックや自傷、他害といった行動異常はみられたものの、身体症状を訴える心身症はいなかった。これに対して、幼児期に発達性言語障害と診断した 67 例では、10 例(15%)に心身症が合併した。心身症を合併した発達性言語障害児 10 例において、注意欠陥/多動性障害と診断された例は 6 例であり、不登校となった例は 2 例だった。また、WPPSI 下位項目の中央値では、算数 6、理解 4 と低かった。ただし、心身症を合併しなかった発達性言語障害児の群と比較すると、注意欠陥/多動性障害の合併率、Wechsler 系の知能検査結果には有意の差がなかった。

言語発達の遅れを契機に受診した発達障害児で心身症を合併したのは、自閉症や知的障害よりも、むしろその高次脳機能障害の程度が軽度と思われる発達性言語障害児に多かった。また、心身症の合併の有無で、発達性言語障害児の知能検査結果を比較したが、両群に有意の差はなかった。すなわち、発達障害を有する子どもでは、疲れやすいといった心身症の合併は多くなるが、高次脳機能障害の程度そのものによるのではなく、学校や家庭といった患児を取り巻く環境に影響されることが大きいことが示唆された。

【緒言】

不登校などの適応障害児を診療していると、疲れやすい、頭痛、腹痛といった身体症状の出現する背景に、学習障害や軽度知的障害が隠されていることを経験することがある¹⁻⁵⁾。我々が「心身症、神経症などの実態把握及び対策に関する研究」班で行った全国小児科外来調査結果でも、注意欠陥/多動性障害 (ADHD) 児では 64.8%、学習障害 (LD) 児では 57.7% で、二次的に心身症、対人関係の問題、睡眠障害、学校不適応といった問題を合併する例が多かった⁶⁾。

これらの結果を踏まえて今回の研究では、言葉の発達の遅れで受診した発達性言語障害児、自閉症児、知的障害児前方視的に観察し、疲れやすいといった心身症症状を訴えた割合を検討した。

【対象】

1980 年からの 20 年間に、主として幼児健康審査の場から「言葉の発達の遅れ」のため紹介された幼児を対象とした。すなわち、3 歳になっても二語文が出ていない、もしくは会話に発展しない幼児である。初診時の年齢は、2.0~5.1 (平均 3.3) 歳であり、観察期間は、2.9~21.1 (平均 10.8) 年間である。性別は、男子が 218 例、女子が 43 例の計 261 例である。

対象患児の疾病分類は、自閉症、アスペルガー症候群、特定不能の広汎性発達障害を含む広汎性発達障害 121 例 (男子 102 例、女子 19 例)、発達性表出性言語障害 71 例 (男子 64 例、女子 7 例)、知的障害児 65 例 (男子 50 例、女子 15 例) である。

【方法】

これら言語発達の遅れで受診した対象児を、学校に入学した後も観察し、疲れやすい、頭痛、腹痛といった心身症症状の発現頻度を、疾病分類毎に算出した。

さらに、小学校入学前に WPPSI、中学校入学前に WISC-R もしくは WISC - III を行い、心身症の有無について総 IQ、言語性 IQ、動作性 IQ、下位項目の評価点 (SS) を比較した。

統計学的な検討には、 χ^2 検定、student t 検定を用いた。

【結果】

1. 疾病分類毎の心身症の頻度

学童期になってから、器質的な疾患や感染症がないにもかかわらず、疲れやすい、頭が痛い、お腹が痛いと訴えた例は、発達性表出性言語障害児 67 例中 10 例 (15%) だった。この 10 例のうち、就学後に注意欠陥・多動性障害があると判断した例は 6 例であり、不登校の状態になった例は 2 例だった。心身症を訴えたこの 10 例は、いずれも小学校就学後通

常学級に在籍し、身体症状が出現したのは小学校3年生から中学校にかけてである。なお、注意欠陥/多動性障害 23 例で心身症を合併したのは6例(26%)であり、注意欠陥/多動性障害と診断されなかった48例中4例(8%)に比べると高率だったが、統計学的には有意の差はなかった。

これに対して、自閉症や知的障害児では、様々な行動異常がみられたが、身体症状を訴えた例はいなかった。

2. 心身症の有無による Wechsler 系知能検査結果の比較

発達性言語障害児を、心身症を発症した群としなかった群に分けて検討した知能検査結果を表1に示す。知能検査を行った年齢は、WPPSI は4.3~6.6(平均5.8)歳、WISC-R もしくは III は7.3~12.8(平均9.5)歳である。

就学後に心身症を呈した群では、WPPSI のFSIQ、言語性IQ(VIQ)、動作性IQ(PIQ)とも平均が85.6、83.3、93.0と低い傾向にあったが、心身症を呈さなかった群と比較すると有意の差はなかった。また、中学入学前のWISC-R、IIIでも、表1に示したように両群の結果には差がなかった。

表1. 心身症の有無で検討した発達性言語障害児における知能検査の結果(平均±SD)。

		心身症あり n=10	心身症なし n=41
WPPSI	FSIQ	85.6±12.3	92.7±20.2
	VIQ	83.3±15.2	91.0±23.5
	PIQ	93.0±16.3	97.4±18.3
WISC-R, or III	FSIQ	91.8±2.2	91.3±14.3
	VIQ	92.5±2.2	95.7±14.2
	PIQ	92.5±8.3	88.4±16.9

WPPSI の下位項目の検討では、心身症を呈した群の中央値が、算数では6、理解が4と低く、これに対して迷路が10、幾何13、積木10と高かった(図1上)。実際に本人の学業成績と臨床症状から判断しても、文章の読み取り、話の聞き取りが苦手であり、算数では数字は読めて計算問題は解けるが、文章問題や量としての数が理解できないという学習障害があった。

しかし、心身症が発症しなかった群でも、図2下段に示したように、算数、理解が低く、迷路、幾何、積木が高いという結果であり、両群における下位項目の中央値には差がなか

った。

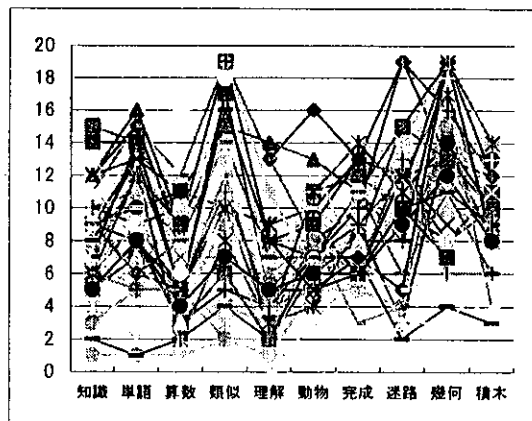
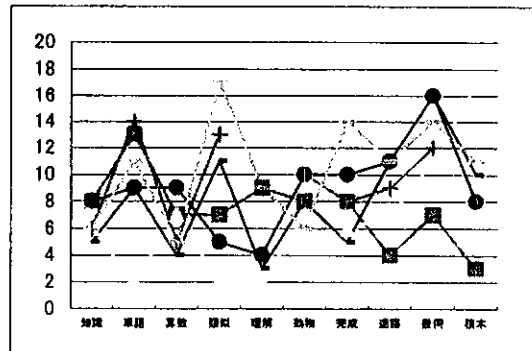


図1: 発達性言語障害児のWPPSI下位項目の評価点。—心身症の有無での比較—
上段: 心身症あり(n=10)
下段: 心身症なし(n=41)

【考察】

言葉発達の遅れが明らかとなる幼児期から学童期、青年期に至るまで経過観察したものは、Beitchmanら⁷⁾やCantwellら⁸⁾の報告がある。彼らによると、言語発達に問題がある子どもは、青年期になると不安障害や、反社会的な行動が出現しやすいとされている。また、山田ら⁹⁾は、注意欠陥/多動性障害児を長期間観察し、多動という症状が改善した頃になると、不登校などの不適応行動が出現することを明らかにした。

今回の検討は、言語発達の遅れを契機として受診した広汎性発達障害、知的障害、発達性言語障害を長期間観察し、より重度の高次脳機能障害がある広範性発達障害や知的障害では心身症の発現はなく、逆に言語面で追いついた発達性言語障害で15%に心身症の合併があったことを示したものである。すなわち、自閉症をはじめとする広汎性発達障害や知的障害では、情緒学級や特殊学級、養護学校といった教育システムが存在するのに対し、

発達性言語障害では、そのようなプログラムが不十分であり、学年が進むにつれて授業時間が苦痛になることが予想された。事実、疲れやすい、頭痛、腹痛を訴えていた例では、学校種別の変更で症状の改善がみられている。

さらに今回の検討では、発達性言語障害児の知能検査の下位項目では、心身症を呈した群と呈さなかった群では、評価点に差がなかったことを明らかにした。すなわち、学習困難といった問題があるだけで心身症が発症するのではなく、患児を取り巻く家庭、学校、友人の問題が加わっている可能性が高いことが示唆された。

阿子島⁹⁾が述べているように、言語発達の遅れがある幼児の経過を観察する場合は5歳で再度診察し、就学後に文章の読み取り障害といった学習の問題が生じる可能性が高いことを保護者・教育委員会に説明し、心身症、学校不適応の頻度を減じる協力体制が必要である。

【まとめ】

1. 言葉の発達の遅れで受診した発達性言語障害、広汎性発達障害、知的障害児を長期間観察し、心身症の発症の有無を検討した。

2. 発達性言語障害児67例中10例(15%)において、就学後に疲れやすい、頭痛、腹痛という症状を訴えることが多くなり、不登校状態になったのは2例だった。

3. 発達性言語障害児のWPPSI、WISC-RもしくはIIIにおける総IQ、VIQ、PIQは、心身症合併の有無では差がなかった。また、心身症を合併した子どもでは、WPPSIの下位項目の評価点が算数6、理解4と低かったが、合併しなかった群と比べて有意の差はなかった。

4. 発達障害を有する子どもでは、疲れやすいといった心身症の合併は多くなるが、高次脳機能障害の程度によるのではなく、学校や家庭といった患児を取り巻く環境に影響されることが大きいことが示唆された。

【文献】

- 1) Aro H, Paronen O, Aro S. Psychosomatic symptoms among 14-16 year old Finnish adolescents. *Social Psychiatry* 22:171-176, 1987
- 2) Green JW, Walker LS, Hickson G, Thompson J. Stressful life events and somatic complaints in adolescents. *Pediatrics* 75:19-22, 1985
- 3) 小枝達也. 学習障害における病態解明と実態調査に関する研究. -発達・行動面

から見た心身症の実態- 平成12年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第2/7), 2001; 436-438

- 4) 小玉友香. X.子どもの行動問題. 日本子ども資料年鑑2003, KTC中央出版, 名古屋, 2003; 329-362
- 5) 沖 潤一. 学習障害, 注意欠陥多動障害に共通の諸問題. 心身症. *小児科診療*; 65: 971-974
- 6) Beitchman JH, Wilson B, Johnson C, Atkinson L, Young A, Adlaf E, Escobar M, Douglas L. Fourteen-year follow-up of speech/language-impaired and control children: psychiatric outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(1): 75-82
- 7) Cantwell DP, Baker L. Clinical significance of childhood communication disorders: perspective from a longitudinal study. *J Child Neurol* 2:257-264, 1987
- 8) 山田佐登留, 白木澤史子, 菅野実穂, 市川宏伸, 佐藤泰三. 多動が減じた後に学校不適応がみられた多動性障害7例の経過. *小児の精神と神経* 2000; 40: 215-216
- 9) 阿子島茂美. 教育現場(教師)が期待する小児科医. *小児内科* 2001; 33: 21-23

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

—不定愁訴小児の自律神経機能—

分担研究者 玉井 浩 大阪医科大学小児科教授

研究協力者 田中英高 大阪医科大学小児科助教授

松島礼子 大阪医科大学小児科

研究要旨 通常社会生活が不可能となるほどの慢性的疲労や身体不定愁訴の原因疾患として起立性調節障害(OD)はまれではない。我々の調査では医療機関を受診した不定愁訴小児 228 名中 68 名 (29.8%) が OD であった。さらに起立時 血 圧 心 拍 反 応 が 正 常 であ っ て も 起 立 後 脳 血 液 量 が 低 下 する 症 例 も 存 在 し た。こ の よう に 医 療 機 関 を 受 診 す る 不 定 愁 訴 小 児 に は OD を は じ め と す る な ん ら か の 自 律 神 経 機 能 異 常 が 存 在 す る と 我 々 は 考 え て い る。
OD は 起 立 性 低 血 圧 を 引 き 起 こ し、身 体 不 定 愁 訴 を 伴 う こ と が 多 く、ま た、心 理 社 会 的 因 子 と 強 い 関 係 が あ る と 以 前 か ら 報 告 さ れ て い る。し か し 実 際 に 低 血 圧、身 体 不 定 愁 訴、心 理 社 会 的 因 子 の 因 果 関 係 は 明 ら か で な い 部 分 が 多 い。不 定 愁 訴 を 訴 え る 小 児 の 自 律 神 経 機 能 を 評 価 し、心 理 的 ス ト レ ス が 自 律 神 経 系 に お よ ぼ す 影 響 を 考 察 し た [1]。

対象,方法

通常の生活を送る基礎疾患のないスウェーデン、ノルショッピン市の基礎学校生徒(7才~15才) 122 名 (男子66名、女子56名)。

1) 身体不定愁訴の調査として身体症状 16 項目の健康調査 (表 1) を行い、該当する身体症状項目数で 0 項目 (groupA: 無症状群)、1~2 項目 (groupB)、3 項目以上 (groupC: 有症状群) の 3 グループに分類した。さらに 12 項目の性格特性についての質問調査 (表 2) も行った。

2) 臥位 7 分、起立 7 分の能動的起立試験を行い、連続血圧心拍数を測定した。臥位後半 (臥位 3~6 分 30 秒)、起立直後、立位後半 (起立後 4~7 分) の血圧、心拍数を有症状群、無症状群とで比較し、さらに臥位後半、起立後半の心電図 R-R 間隔 (R-R intervals)、血圧 (収縮期血圧 SAP、拡張期血圧 DAP) の周波数解析を自己回帰分析にて行い、低周波数領域 (LF: 0.04~0.15Hz)、高周波数領域 (HF: 0.15~0.49Hz) の各パワーを算出し、

$ccvHF = (\text{power spectral density of the high frequency band})^{1/2} / \text{mean R-R interval} \times 100 (\%)$

$ccvLF = (\text{power spectral density of the low frequency band})^{1/2} / \text{mean R-R interval} \times 100 (\%)$

$LF/HF = ccvLF / ccvHF$

を求め、有症状群と無症状群を比較した。

結果

1) 身体症状に関する健康調査

122 名中 6 名が能動的起立試験にて低血圧発作をきたした。この 6 名はいずれも失神発作の既往も身体症状なく、健常児においても認められる低血圧発作と考え、対象から除外した。

	groupA	groupB	groupC
該当数	0	1~2	3≤
人数	43	56	17

各 group 間で性差、年齢差は認められなかった。

2) 能動的起立試験結果

blood pressure

	groupA	groupB	groupC
臥位 (mmHg)	120/65	117/65	110*/61
%change 起立直後	-25/-25 %	-27/-27 %	-34*/-31 %
%change 臥位後半	4/16 %	6/19 %	4/20 %

(vs. groupA *: p<0.05)

heart rate

	groupA	groupB	groupC
臥位 (bpm)	79	78	77
%change 起立直後	35 %	35 %	38 %
%change 臥位後半	18 %	21 %	23 %

3) 周波数解析結果

<臥位>

R-R intervals

	groupA	groupC
ccvLF	4.5±1.9	3.2±1.2**
ccvHF	5.5±3.0	4.2±1.9
LF/HF	0.96±0.45	0.81±0.29*

blood pressure

	groupA	groupC
ccvLFSBP	3.0±1.3	2.4±0.9*
ccvLFDDBP	3.8±1.7	2.9±1.1*

(vs. groupA *: p<0.05, **: p<0.01)

<起立後半>

R-R intervals

	groupA	groupB	groupC
ccvLF	5.6±1.8	5.5±2.1	5.3±2.1
ccvHF	3.5±1.5	3.4±1.6	3.0±1.6
LF/HF	1.8±0.6	1.7±0.6	2.0±0.7
%increase in LF/HF	176± 206%	249± 244%	362*± 498%

blood pressure

	groupA	groupB	groupC
ccvLFSAP	4.2 ± 1.5	4.0 ± 1.4	4.0 ± 1.1
%increase in ccvLFSAP	56±54 %	61±57 %	95*± 102%
ccvLFDAP	5.0 ± 1.8	4.6 ± 1.6	4.8 ± 1.3
%increase in ccvLFDAP	46±46 %	65±79 %	80±71 %

(vs. groupA *: p<0.05)

有症状群は無症状群と比較して

①臥位血圧が低く、ccvLF(R-Rintervals)、ccvLF(SAP、DAP)が低値であり、②起立中の血圧、ccvLF(R-Rintervals)、ccvLF(SAP、DAP)に差はなく、臥位から起立後の上昇率が高い、という結果が得られた。

考察

「低血圧の人は不定愁訴が多い」とは一般によく言われている。しかし、低血圧が不定愁訴の原因なのか、結果なのか、同時に生じたものなのか、明らかでないことが多い。今回の調査では「不定愁訴のある小児は低血圧である」という結果であったが、能動的起立試験において起立性低血圧、起立後代償的頻脈、脳血流を低下させるほどの低血圧は生じておらず、低血圧が身体不定愁訴の直接の原因とは考えがたい。周波数解析からは不定愁訴小児の臥位安静時における交感神経機能は低下していると推測できるが、このような状態ではカテコラミンの分泌が低下していてもカテコラミン感受性が亢進しており[2]、心血管反応は見かけ上正常反応を示すことも考えられる[3]。したがって有症状群では実際の交感神経活動は低下しても分泌能力はある程度保たれており、カテコラミンに対する supersensitivity の効果で起立時のみかけの交感神経活動は無症状群と同程度になったと考えられる。すなわち、有症状群は起立による交感神経反射が亢進していると考え

られた。起立直後の血圧低下が有症状群で著明であったこともカテコラミンに対する supersensitivity を裏付けるものであろう。小児において慢性的心理ストレスは交感神経機能を低下させ、低血圧に伴う不定愁訴は、低血圧によって直接引き起こされるものではなく、適切に処理できなかった慢性的心理ストレスが自律神経系を介して生じたものではないかと考えられた。

参考文献

[1] Tanaka H, Borres M, Thulesius O, Tamai H, Ericson MO, Lindblad LE. Evidence of decreased sympathetic function in children with psychosomatic symptoms. Clin Auton Res .2002 ;12(6):477-82.

[2] 田中英高、竹中義人、小西和孝、美濃真. 小児起立性調節障害における α -作動性交感神経活動について 自律神経 24:58-63, 1987

[3] Polinsky RJ, Kopin IJ, Ebert MH, Weise V. Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. Neurol 1981; 31: 1-7

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

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の長期予後

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：われわれは抗核抗体(ANA)陽性の慢性不定愁訴患者に対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。しかし後に慢性疲労症候群(CFS)、線維筋痛症(FM)、subclinical シェーグレン症候群(SS)などと診断されうるものが認められる。類縁病態との関係、症状や登校状態など AIFS 患者の長期予後を検討した。

対象は 6 年以上観察しえた AIFS 患者 74 例。症状、検査所見等、病歴調査し、自己抗体については Western blot 法で詳細に分析した。

その結果、74 例中 11 例は後に CFS の、7 例は FM の診断基準を満たした。抗 Ro 抗体陽性の 3 例中 1 例は口唇生検にて subclinical SS と診断された。また、抗 RNP 抗体症候群と考えられる症例も 1 例存在した。ANA はほぼ全例持続陽性。多くの患者は症状が続き、23 例は不登校となった。

ANA 陽性 CFS は AIFS の重症型であり、FM は合併症として位置づけられる。抗 Ro 陽性例は SS と診断されれば除外すべきであろう。AIFS の長期予後は決して良好でなく、さらなる病態解明と治療法の開発が望まれる。

A.研究目的

われわれは抗核抗体陽性の慢性的不定愁訴を有する子供たちに注目し、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。これまでの検討で、AIFS 患者のなかには、後に慢性疲労症候群(CFS)や線維筋痛症(FM)の診断基準を満たすようになるものが存在することや、subclinical シェーグレン症候群(SS)と診断される患者も含まれることなどをすでに報告している。

また、これらの患者のなかには不登校状態に陥っているものもみられ、患者の QOL が著しく損なわれる場合も少なくない。今回、類縁病態との関係、症状や登校状態など AIFS 患者の長期予後を検討した。

B.研究方法

対象は日本医大千葉北総病院小児科にて 6 年以上経過観察しえた、女子 48 例、男子 26 例、計 74 例の AIFS 患者で、平均年齢 17.4 歳であった。臨床経過、検査所見の推移について病歴

を調査し、最近 6 か月以上来院していないものについては、電話調査も行った。

抗核抗体は HEp2 細胞を核材とした間接蛍光抗体法で測定し、40 倍以上を陽性とした。AIFS 患者に特異的に検出される抗 Sa 抗体は、HeLa 細胞核不溶性画分を抗原とした Western blot 法にて測定した。

C.研究結果

1. 臨床症状の推移

表 1 に臨床症状の推移を示す。初診時の主訴としては疲労・微熱・頭痛・腹痛の順であったが、経過中にほとんどの患者が疲労を訴えるようになり、6 年たっても 80%以上の患者が疲労を感じている。一方、初診時にはほとんどみられなかった筋痛と睡眠障害については、筋痛がほぼ半数、睡眠障害は 90%以上に認められるようになった。リンパ節腫脹も、後述する CFS 進展例を中心に、経過中に 13 例に増加した。主訴の順位は経過中には疲労、頭痛、睡眠障害、微熱となり、6 年後では疲労、睡眠障害、筋痛、

頭痛の順となっている。

なお、6か月以上の長期にわたって無症状を維持したという患者は、全経過を通じては11例いたが、6年後ではわずか6例にすぎなかった。

不登校状態については、週1日以上欠席は、初診時で32例、経過中には41例と過半数を超え、現在では18例(24.3%)となっている。登校はしても保健室登校の状態となったものも経過中22例と30%近くにまで及んだ。全く通学できなくなったものは全経過を通じて15%で、初診時および現在では数%であった(表2)。

2. 抗核抗体

抗核抗体価の推移は、初診時160倍以上が36例(49%)とほぼ半数で、経過中一度でも160倍以上になったものは62%であったが、6年後では160倍以上は初診時と同数の36例に戻っており、全体的には非常に変動が少ない印象を受けた。また経過中に一回でも40倍未満すなわち陰性を示した症例は8例あり、うち4例はその後も現在まで継続的に陰性で、その4例は全員初診時40倍であった(表3)。

3. 他疾患との関係(表4)

他疾患への進展、移行、あるいは合併については、まず、CFSの診断基準を満たすようになったものは11例(14.8%)、FM診断基準を満たしたものは7例(9.5%)であった。今回検討した74例の中にはCFS、FMの両者の診断基準を満たしたものは存在しなかった。

CFSに進行した症例は、女子6例、男子5例であった。初診時年齢は6歳から13歳、慢性疲労症候群進行時の年齢は9歳から15歳。初診時の主訴では意外に疲労を訴えていたものは少なく、初診時の臨床症状のみからは将来の予想は難しいことがわかった。抗核抗体は2例を除いて160倍以上と初診時から比較的高く、さらに抗Sa抗体が全例陽性で、この抗体の有無が将来のCFS進行のリスクファクターとして重要であると考えられた(表5)。FMを合併した患者についてですが、初発症状としては筋痛はあまり自覚されておらず、初発症状からはFMを合併するかどうかは予測できません。一方、抗核抗

体価は比較的低いものが多く、抗Sa抗体も1例を除いて陰性で、この2点についてCFSに進行する群との違いが認められた(表6)。

つぎに、初診時3例の抗Ro抗体陽性者がいたが、3例とも乾燥症状を示してはいなかったものの、口唇生検を施行したところ、1例がシェーグレン症候群に相当する所見を示した。この症例は反復性耳下腺腫脹を伴っていた。抗UIRNP抗体陽性者も1例存在していたが、この症例は後に強いレイノー症状を訴えるようになった。これまでのところSLEやMCTDの診断基準を満たしてはおらず、抗RNP抗体症候群という状態と考えられるが、今後の経過を注意深く見ていく必要がある(図1)。

D. 考察

自己免疫性疲労症候群の予後をまとめてみると、多くは長期にわたって何らかの症状がつづき、抗Sa抗体陽性者はCFSに進行する危険性が高く、抗Sa抗体陰性者の一部はFMを合併するようになる。一方、これまでに知られている病原性自己抗体、抗Ro抗体や抗RNP抗体陽性の場合、初発症状は不定愁訴であっても、やはりその自己抗体が関与する病態に発展する危険性があると言わねばならない(図2)。

E. 結論

自己免疫性疲労症候群の予後は決して良好とは言えず、他疾患への移行や合併も珍しくないことがわかりました。特に抗Sa抗体、抗Ro抗体、抗RNP抗体が陽性の場合には十分注意して経過観察をする必要があると考えられた。

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.* 12: 201-205, 2002
- 2) 伊藤保彦. 小児科領域における抗核抗体検査の意義. *日児誌* 106: 1543-1549, 2002
- 3) 伊藤保彦. 慢性疲労症候群. *リウマチエキスパート* 32: 4-5, 2002
- 4) 伊藤保彦. 小児疾患診療のための病態生理 1. IX. 膠原病と周辺疾患 13. Sjögren 症候群. *小児内*

科 34(増刊号): 1331-1334, 2002.

2. 学会発表

1) 伊藤保彦, 他. 自己免疫性疲労症候群の長期予後. 第 105 回日本小児科学会学術集会. 2002. 4.19-21.名古屋

2) 伊藤保彦, 他. 自己免疫性疲労症候群患者の長期予後に関する検討. 第 46 回日本リウマチ学会総会. 2002. 5.22-24. 神戸

3) 伊藤保彦. 慢性疲労症候群. 第 28 回リウマチ中央教育研修会. 2002.7.27-28.東京

G.知的所有権の取得状況 なし

表1

臨床症状の推移

項目	初診時	経過中	6年後
倦怠感	32	41	18
頭痛	14	22	8
肩こり	4	11	5

表5

慢性疲労症候群への進行例

No.	性別	年齢(y)	初診時	初診時	初診時
			倦怠感	頭痛	肩こり
1	F	13.1	倦怠感	頭痛	肩こり
2	F	6.7	倦怠感	頭痛	肩こり
3	F	13.5	倦怠感	頭痛	肩こり
4	M	6.3	倦怠感、頭痛、肩こり、めまい	頭痛	肩こり
5	F	8.9	倦怠感、頭痛、めまい、肩こり、肩痛	頭痛	肩こり
6	M	9.6	倦怠感、頭痛、めまい	頭痛	肩こり
7	F	14.3	頭痛、めまい、肩こり	頭痛	肩こり
8	F	13.2	倦怠感、頭痛、めまい	頭痛	肩こり
9	F	13.3	倦怠感、頭痛、めまい	頭痛	肩こり
10	F	13.5	倦怠感、頭痛、めまい	頭痛	肩こり
11	M	13.8	倦怠感、めまい	頭痛	肩こり

表2

不登校との関係

	初診時	経過中	6年後
週1日以上欠席	32	41	18
保健室登校状態	14	22	8
引きこもり状態	4	11	5

表6

線維筋痛症合併例

No.	性別	年齢(y)	初診時	初診時	CFS進行
			倦怠感	頭痛	肩こり
1	F	14.1	倦怠感、頭痛、めまい、肩こり、肩痛	頭痛	肩こり
2	F	11.6	倦怠感、頭痛、めまい、肩こり、肩痛	頭痛	肩こり
3	F	13.9	倦怠感、頭痛、めまい、肩こり	頭痛	肩こり
4	F	9.9	倦怠感、頭痛	頭痛	肩こり
5	F	12.5	倦怠感、頭痛、めまい、肩こり、肩痛	頭痛	肩こり
6	M	14.0	倦怠感、頭痛、めまい	頭痛	肩こり
7	F	8.7	倦怠感	頭痛	肩こり

表3

抗核抗体価の推移

抗核抗体価	初診時	経過中最高	6年後
≥1:1280	2	5	2
1:640	10	10	11
1:320	5	13	8
1:160	19	18	15
1:80	14	24	18
1:40	24	4	16
<1:40	0	0	4

図1

Subclinical SSと抗RNP抗体症候群

★ Subclinical SS
 症例：17歳女子（初診時13歳）
 初発症状：倦怠感、頭痛、めまい、肩こり、肩痛
 15歳頃から抗核抗体陽性陽性、移行期移行期陽性
 抗体価：SS抗体価 1:320 (初診時 1:320)
 抗RNP抗体価：SS抗体価 1:32 (初診時 1:32)
 抗Scl70抗体：経過中陽性陽性
 11歳5ヶ月にSS陽性

★ 抗RNP抗体症候群
 症例：17歳女子（初診時13歳）
 初発症状：倦怠感、頭痛、めまい、肩こり、肩痛
 抗核抗体：陽性、抗体価 1:160 (初診時 1:320)
 抗RNP抗体：陽性、抗体価 1:16 (初診時 1:8)
 抗Scl70抗体：経過中陽性陽性

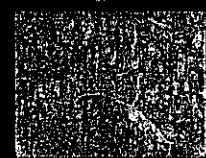
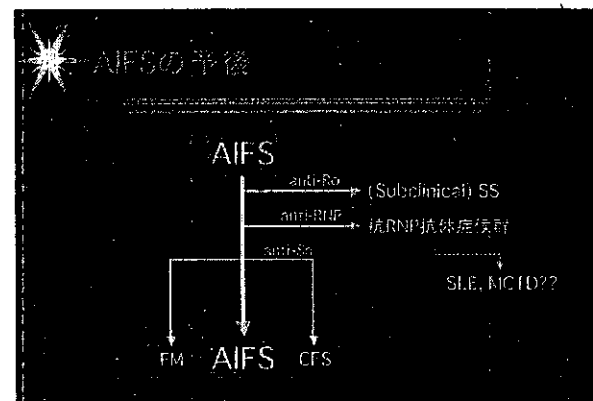


表4

他疾患への移行あるいは合併

- 慢性疲労症候群 (CFS) 11例
- 線維筋痛症 (FM) 7例
- Subclinical Sjögren症候群 (SS) 1例
- 抗RNP抗体症候群 1例

図2



分担研究者 松尾 宣武

国立成育医療センター

研究協力者 本間 桂子

慶応義塾大学医学部中央臨床検査部

研究要旨 慢性疲労症候群と診断された小児患者 13 例について、副腎皮質機能を評価するため、早朝尿・蓄尿の尿ステロイドプロフィールを検討した。1) 副腎皮質機能は、13 例中 12 例で正常、1 例で低下していた。2) $5\alpha/5\beta$ 代謝物比の平均値は、患者 12 例で、対照群に比し有意に低く、肝 5α -reductase/ 5β -reductase 活性比の低下が示唆された。上記所見より、小児慢性疲労症候群において、肝ステロイド代謝の変化が示唆された。

A. 研究目的

慢性疲労症候群（以下 CFS）の診断治療においては、副腎皮質機能低下の有無を確認する必要がある。今回我々は、慢性疲労症候群と診断された小児患者について、副腎皮質機能評価のため、ガスクロマトグラフ質量分析による尿ステロイドプロフィール検査を行った。

B. 研究方法

1) 対象

熊本大学付属病院発達小児科外来を受診し、CFS と診断された患者 13 例（10-17 歳、男 6 例、女 7 例）の入院時蓄尿 13 検体および早朝尿 13 検体と、慶応義塾大学病院小児科外来を受診した、対照 506 例（9-17 歳、男 228 例、女 278 例）の蓄尿 110 検体および早朝尿 396 検体である。

症例 13。頭痛・食欲不振を主訴とする 15 歳女性。臨床経過：中学 1 年 3 学期より、発熱・頭痛・吐き気を繰り返していた。中学 2 年 3 月初め、発熱・左頸部リンパ節腫脹・水疱、ヘルペスが疑われた。中学 2 年 3 月末、 39°C 発熱・激しい頭痛・吐き気。抗生剤無効、PSL20mg 3 日間服薬で軽減。その後も頭痛・腹痛・吐き気・全身倦怠感・微熱・リンパ節腫脹持続。中学 3

年 5 月、入院精査。尿ステロイドプロフィールより、副腎皮質機能低下疑い。5) 現在メドロール 4mg、パキシル 20mg 内服中。

2) 測定方法

尿 1-5ml について、加水分解、有機溶媒抽出、メトキシムートリメチルシリル誘導体化の前処理をほどこし、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により、尿ステロイド代謝物 63 種を一斉分析した（図 2）。副腎皮質機能評価のため、球状層由来の aldosterone 代謝物 (tetrahydro aldosterone)、束状層由来の cortisol 代謝物 (cortisol・cortisone・ 6β -hydroxycortisol・ 5α -tetrahydrocortisol・ 5β -tetrahydrocortisol・ 5α -tetrahydrocortisone・ 5β -tetrahydrocortisone・ 20α -cortol・ 20β -cortol・ 20α -cortolone・ 20β -cortolone・ $5\alpha,20\beta$ -cortolone・ 20α -dihydrocortisol・ 20β -dihydrocortisol・ 20α -dihydrocortisone・ 20β -dihydrocortisone の和) および網状層由来の DHEA 代謝物 (DHEA・androstenediol・ 16α -hydroxyDHEA・ 16β -hydroxyDHEA・ 16 -oxoandrostenediol・androstenediol の和) について、濃度値 (mg/g クレアチン) を求めた。また、肝ステロイド代謝機能評価のため、肝 5α -reductase/ 5β -reductase 活性比の指標となる 5α -

tetrahydrocortisol / 5 β -tetrahydrocortisol (5 α THF / 5 β THF) 比を求めた (図 3)。これらの濃度値あるいは比を対数変換した後、CFS 患者の SD 値を算出し、対照群の SD 値と対比した。aldosterone・cortisol 代謝物 (年齢変化少) は、9-17 歳をまとめて統計処理し、DHEA 代謝物 (年齢変化多) は、9-11 歳と 12-17 歳の 2 群において統計処理した。対照群と CFS 患者群の有意差検定は、Mann-Whitney の U 検定を用いた。

C. 結果

1) 副腎皮質機能

CFS 患者 13 例の aldosterone・cortisol・DHEA 代謝物の SD 分布を図 4 に示す。症例 13 を除く患者群 12 例の SD 平均値は、Aldosterone 代謝物 0.3 SD ($p=0.46$)、cortisol 代謝物 0.2SD ($p=0.69$)、および DHEA 代謝物 0.2SD ($p=0.87$) で、対照群との有意差を示さなかった。症例 13 は、Aldosterone 代謝物および cortisol 代謝物が、著しい低値(-2.9SD, -5.1SD)を示した。

2) 肝ステロイド代謝機能

CFS 患者 13 例の 5 β THF、5 α THF、および 5 α THF/5 β THF 比の SD 分布を図 5 に示す。症例 13 を除く CFS 患者 12 例の SD 平均値は、5 β THF 1.2SD ($p=0.0003$)、5 α THF 0.3SD ($p=0.19$)、および 5 α THF/5 β THF 比 -1.0SD ($p=0.008$) であった。

3) 蓄尿と早朝尿の比較

早朝尿が蓄尿の代用となりうるか否かを検討するため、蓄尿と早朝尿の相関解析および患者ごとの SD 値の比較を行った。蓄尿と早朝尿の相関係数は、Androstenedione・progesterone・aldosterone 代謝物および 5 α /5 β 比において、0.9 以上であったが、cortisol・corticosterone・DHEA 代謝物においては、相関係数 0.6-0.7 であった。また、患者の cortisol 代謝物との SD 値は、13 例中 8 例において、蓄尿と早朝尿の間に 1.0SD 以上の差を認めた。(図 6)。

D. 考察

1) 副腎皮質機能

症例 13 中 12 例の副腎皮質機能は、正常であったが、入院時蓄尿を試料として評価したので、入院ストレスのない在宅蓄尿を試料とした再評価を要する。症例 13 の副腎皮質機能は、低下していたが、その原因は不明である。

2) 肝ステロイド代謝機能

CFS 患者における肝 5 α -reductase / 5 β -reductase 活性比は、対照に比し、低値であった。この原因が、5 α -reductase 活性低下、5 β -reductase 活性亢進のいずれによるかは、不明である。小児 CFS の回復過程における、尿ステロイド代謝物 5 α /5 β 比を追跡する必要がある。

3) 蓄尿と早朝尿の比較

蓄尿と早朝尿の SD 値の乖離は、cortisol・corticosterone 代謝物など日内変動の大きい項目において目立った。早朝尿試料は、副腎皮質機能低下の有無を確認する目的に適さず、蓄尿試料の代用となり得なかった。

E. 結論

1. 小児慢性疲労症候群の診断治療におけるステロイドプロフィール検査の意義を明らかにするには、入院時および在宅時蓄尿試料を比較検討する必要がある。
2. 本症の経過観察において、肝ステロイド 5 α /5 β 代謝物比が病態の指標となる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. 本間桂子；尿ステロイド一斉分析によるステロイド代謝異常症の検出。検査と技術 vol.28, No.6 (2000)

図1 尿ステロイドプロフィール測定法

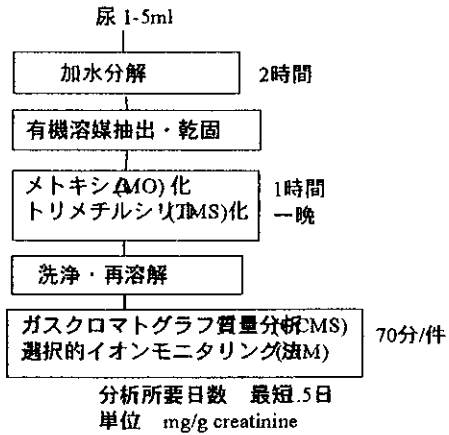


図2 測定対象

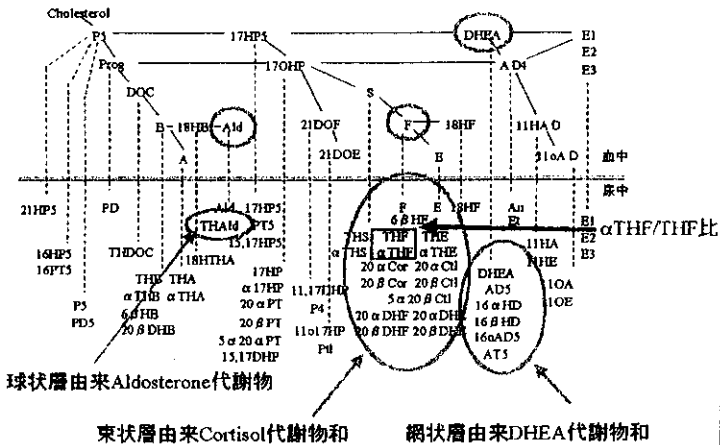


図3 5α-reductase活性/5β-reductase活性比の指標 =5αTHF/5βTHF比

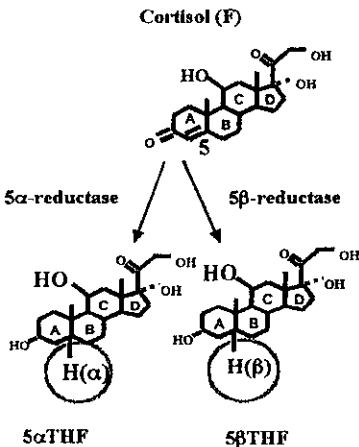


図4 CFS患者尿ステロイド排泄量のSD分布

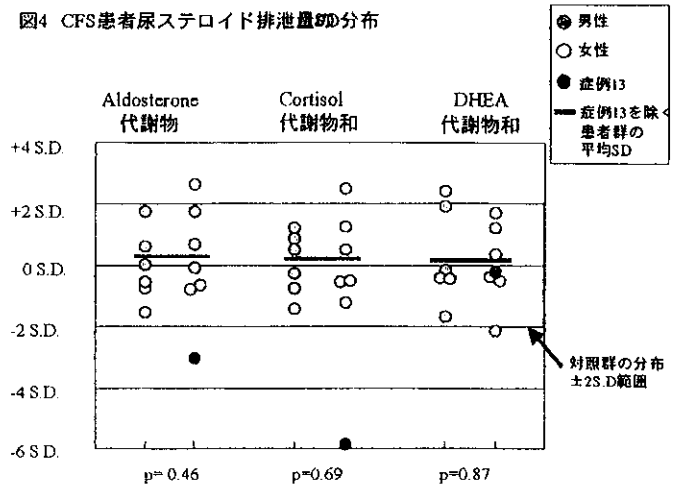


図5 CFS患者尿cortisol代謝物排泄量および比のSD分布

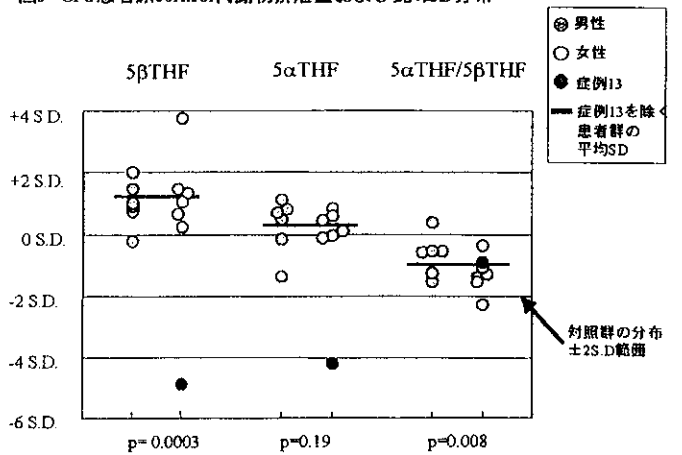


図6 CFS患者尿ステロイド排泄量のSD値-蓄尿と早朝尿の比較

