

平成15年度厚生労働科学研究

(子ども家庭総合研究事業)

報告書 (第2 / 11)

- 20030294 主任研究者 田村正徳
(後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究)
- 0030295 主任研究者 三科潤
(全出生児を対象とした新生児聴覚スクリーニングの有効な方法及びフォローアップ、家族支援に関する研究)
- 20030297 主任研究者 吉池信男
(妊産婦、授乳婦の栄養素摂取及び栄養状態に関する基準データの策定)
- 20030298 主任研究者 小林陽之助
(小児心身症対策の推進に関する研究)
- 20030299 主任研究者 渡辺久子
(思春期やせ症(神経性食欲不振症)の実態把握及び対策に関する研究)
- 0030300 主任研究者 衛藤隆
(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)
- 20030301 主任研究者 三池輝久
(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)

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15年度研究報告書

平成16年3月

主任研究者 三池輝久

目 次

I. 総括研究報告	
小児慢性疲労症候群の診断基準に関する研究-----	639
三池輝久（熊本大学）	
II. 分担研究報告書	
1. 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	
-慢性疲労小児の診断法に関する検討	
(能動的起立試験の有用性) -----	641
玉井 浩（大阪医科大学）	
2. 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と subchemical hypothyroidism の関係についての検討	
-----	647
福永 慶隆（日本医科大学）	
3. 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	
小児慢性疲労症候群におけるコンピュータ版 Wisconsin Card Sorting Test の検討	
-----	650
藤枝 憲二（旭川医科大学）	
4. 疲労の実態調査と健康作りのための疲労回復手法に関する研究	
-小児慢性疲労症候群30例の副腎皮質機能：起床時尿ステロイドプロファイルによる評価-	
-----	653
松尾 宣武（国立成育医療センター）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	655

平成15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）

小児慢性疲労症候群の診断基準に関する研究
分担研究者：熊本大学大学院医学薬学研究科小児発達学 三池輝久
研究協力者：熊本大学大学院医学薬学研究科小児発達学
田島世貴、上土井貴子、川谷淳子

研究要旨

平成14年度班会議にて策定された小児慢性疲労診断基準草案の妥当性について、平成15年の新患を対象に検討した。診断のために満たす基準の項目数、項目の内容についてほとんどが妥当と考えられた。項目には統合する必要があると考えられるものもあった。

A. 研究目的

現在、小児の慢性疲労の診断においても成人と同じ基準が用いられており、小児にそぐわない面がみられている。本研究では、小児慢性疲労症候群の診断基準を確立し、類縁疾患との鑑別および診療の混乱を避けることを目的とした。

B. 研究方法

平成14年度の三池班にて提示された小児慢性疲労症候群診断基準草案を元に、平成15年1月～12月までに熊本大学医学部附属病院発達小児科を不定愁訴、不登校などを愁訴に受診し、小児慢性疲労もしくはその前段階であると診断された高校生までの新患124名を対象として、その有用性を検討した。平成14年度に提示された、診断基準草案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いだせず、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) 以下の項目のうち4項目以上が存在すること

- 1) 記名力あるいは集中力の障害
- 2) 咽頭痛
- 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

対象は以下の通りである。

男児 63名 14.2±2.1 y.o.

女児 61名 14.6±2.2 y.o.

C. 研究結果

まず、年齢層別の重症度分布では、学年が上になるにつれ軽症群が減り、重症群が増加し

ている(図1)。診断基準を満たす項目数は、Performance status (PS)が2以下の登校可能群で平均2.88項目、PSが3以上の不登校群で平均4.21であった。仮名拾いテストは未発症～登校可能群に比べ中等症以上の群で低下している。SDS 鬱スコアは重症度が上がるにつれ高くなった。罹病期間も、重症度が高い群が長くなっていた(図2左)。それぞれの群の何%の児が診断基準項目を満たしているかを示しているのが図2右のグラフである。記名力あるいは集中力の障害、筋痛、複数の関節痛、頭痛、睡眠異常を訴える割合は重症度が高くなるにつれて多くなった。

D. 考察

診断基準を満たす項目数については、小児慢性疲労発症の一つの基準となる $PS \geq 3$ では平均4.21項目を満たしていたことから、診断において4項目以上を満たした場合に診断するという内容は妥当であると考えられる。また、選択される割合の低い項目もありそれらの検討も必要であると思われる。

E. 結論

以上のような結果をふまえ、平成15年度の三池班会議にて最終的な小児慢性疲労の検討がなされ、決定された(別記参照)。

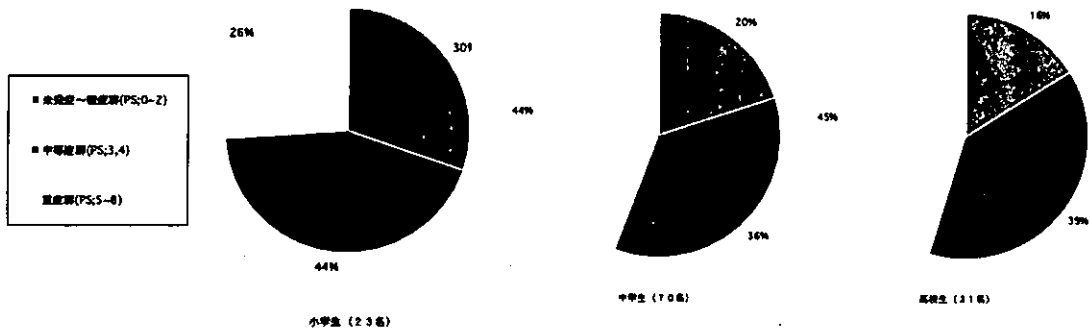


図1. 年齢層別重症度分布
年齢層が上になるほど、軽症が減り重症群が増加する。

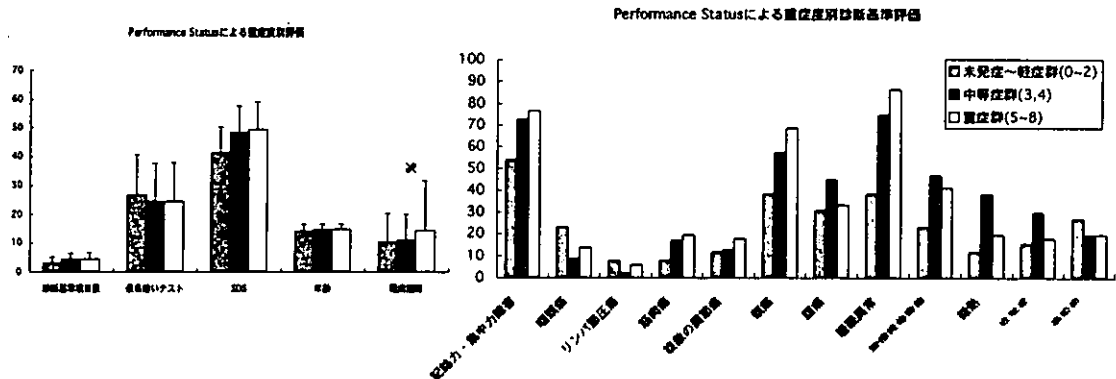


図2. 重症度別問診評価・診断基準評価

登校可能群 (PS:0-2)、不登校群 (PS \geq 3) の満たす平均診断項目数はそれぞれ 2.88、4.12 であった。記名力・集中力障害、頭痛、睡眠障害は高率にみられる項目で、重症度が上がると増加する。咽頭痛、リンパ節腫脹、筋関節症状は比較的少ない。

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

平成14年の本研究会において慢性疲労を訴える小児の約1/3で循環異常の存在を認めたと報告した。CSFに自律神経機能異常が合併することは以前より報告され、その異常は特に体位変換時に認められやすいとされている[1,2,3,4]。従って、体位変換時の循環調節異常を簡便にスクリーニングできる検査法はCSFの診断にも有用であると考えられる。起立時循環調節異常を見出すためにはhead-up-tilt試験(HUT)などの起立試験やβstimulant負荷などが行われるが、小児のスクリーニングでは短時間、非侵襲的な検査法が選択されるべきである。我々は以前から能動的起立試験とHUTを行っているが、小児を対象に短時間、非侵襲的に行う場合、いずれが循環動態異常のスクリーニングとしてより有用なのか比較し、その理由を検討した。

(対象)

慢性疲労を訴えるが一般的検査で明らかな基礎疾患の存在を否定された小児51名(男子21名、女子30名、6~16才、平均年齢12.7±2才)。

(方法)

非観血的連続血圧測定装置Finapresで収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、心拍数(HR)を連続測定しつつ臥位10分、起立7分の能動的起立試験を行った。終了後臥位にて十分な休息時間を取り、次に臥位10分、能動的起立試験と同時間の60°HUTを行った。体位変換時の循環調節異常の指標として失神発作、失神前発作が誘発された場合を検査陽性とし、陽性の場合には直ちに起立試験を中止し臥位にもどした。失神発作が誘発された症例では発作の30秒前までのデータを測定値とした。

(データ処理)

血圧、心拍数：SBP、DBP、HR各々について、臥位後半の平均値を臥位測定値とし、臥位を規準とした起立直後、起立後1分間隔の変化率をSBP、DBP、HR各々について算出した(%c-SBP、%c-DBP、%c-HR)。周波数解析：臥位後半、起立後1~4分の心電図R-R間隔から自己回帰モデルによる周波数解析を行い、0.04~0.15Hzの低周波数領域、0.15~0.49Hzの高周波数領域のパワーをHayano's method[5]で算出し、臥位、立位のLF/HF、HF、起立による変化率(%c-LF/HF、%c-HF)を算出した。

(結果)

1. 失神誘発率

失神発作は能動的起立試験において有意に高率に誘発された(p<0.001)。

		HUT		
		失神発作あり	失神発作なし	合計(名)
能動的起立試験	失神発作あり	8	6	14
	失神発作なし	1	36	37
合計(名)		9	42	51

2. 血圧、心拍数

① 臥位

		失神発作群	非発作群
能動的起立試験	SBP	104±17	106±17
	DBP	53±9	55±9
	HR	72±13	78±14
HUT	SBP	108±19	105±12
	DBP	55±11	55±9
	HR	72±15	77±13

失神発作群、非発作群の間で差はなかった。

② 起立後

失神発作群、非発作群いずれにおいても能動的起立試験では起立直後に著明な一過性の血圧低下 (Δ SBP-ID、 Δ DBP-ID、ID: initial drop) を認めた (図1)。

	Δ SBP-ID/ Δ DBP-ID (mmHg)
能動的起立試験	$-40 \pm 13 / -44 \pm 17$
HUT	$-7 \pm 15 / -2 \pm 21$

($p < 0.0001$)

起立1分以降は能動的起立試験、HUTいずれにおいても血圧の変化率に差はなかったが心拍数は失神発作群で有意に上昇していた (図2)。能動的起立試験でのみ失神発作が誘発された6例の起立後心拍上昇率を能動的起立試験とHUTで比較すると能動的起立試験でより高値であった (図3)。

3. 能動的起立時の循環動態と自律神経機能

能動的起立試験において、 $\%c$ -HR と $\%c$ -LF/HF は相関し、 $\%c$ -LF/HF は起立直後過性血圧低下 ($\%c$ -ID-SBP) と相関を認めた (図4)。

(考察)

小児を対象に短時間、非侵襲的に能動的起立試験、HUTを行った場合、失神発作は能動的起立試験で有意に高率に誘発された。失神発作群、非発作群とで血圧、心拍数を比較すると、いずれの検査においても失神発作群が起立後著明な心拍数上昇をみとめ、血圧に差は認められなかった。さらに能動的起立試験でのみ失神発作が誘発された6例では能動的起立試験の起立後心拍数上昇がHUTより著明であった。以上から失神発作誘発に重要なのは起立後の血圧低下ではなく心拍数上昇であると考えられた。周波数解析により、能動的起立試験において心拍数上昇が著明となるのは能動的起立直後の一過性血圧低下により圧受容体反射を

介したLF/HF上昇、すなわち交感神経活動が増加し、それにより心拍数が上昇すると考えられた。

(結語)

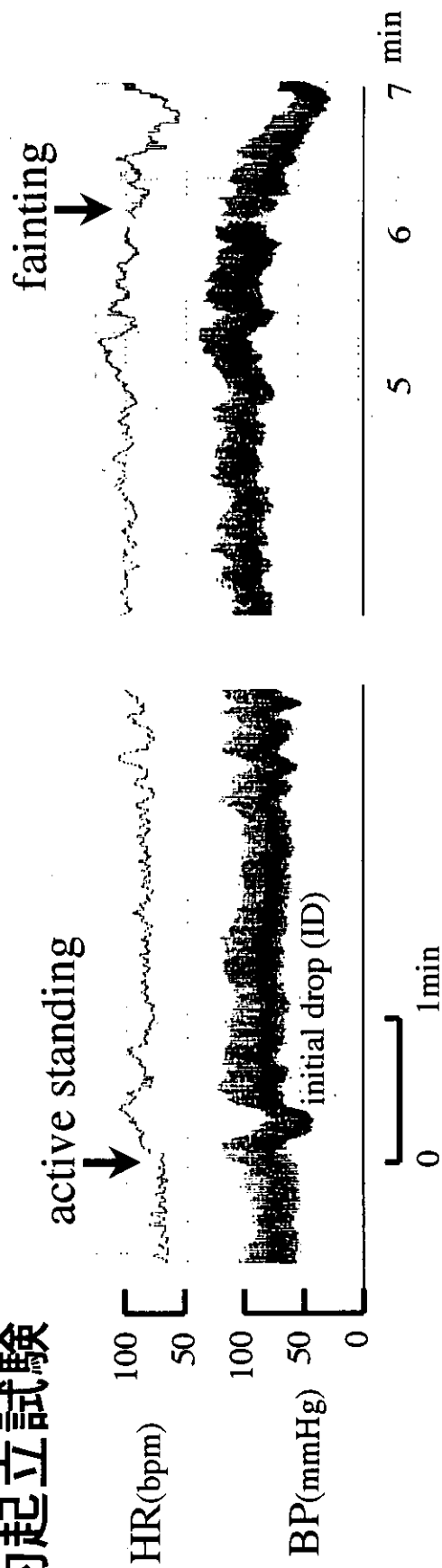
1. 小児を対象に短時間、非侵襲的に起立試験を行った場合、能動的起立試験においてHUTより高率に失神発作が誘発され、CSFの循環動態の異常検出にはより有用であった。
2. 小児において失神を誘発する重要なファクターは起立後の血圧低下ではなく心拍数増加であると考えられた。
3. 能動的起立試験では起立直後一過性血圧低下により交感神経活動が亢進し、そのためより著明な起立後心拍数上昇が得られ失神発作が誘発されやすいと考えられた。

参考文献

1. Peckerman A, LaManca JJ, Qureishi B, Dahl KA, Golfetti R, Yamamoto Y, Natelson BH. Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med.* 2003 Sep-Oct;65(5):889-95.
2. Razumovsky AY, DeBusk K, Calkins H, Snader S, Lucas KE, Vyas P, Hanley DF, Rowe PC. Cerebral and systemic hemodynamics changes during upright tilt in chronic fatigue syndrome. *J Neuroimaging.* 2003 Jan;13(1):57-67.
3. Timmers HJ, Wieling W, Soetekouw PM, Bleijenberg G, Van Der Meer JW, Lenders JW. Hemodynamic and neurohumoral responses to head-up tilt in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res.* 2002 Aug;12(4):273-80.
4. Tanaka H, Matsushima R, Tamai H, Kajimoto Y. Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *J Pediatr.* 2002 Apr;140(4):412-7.
5. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al. Diurnal variations in vagal and sympathetic cardiac control. *Am J Physiol* 1990; 258:H642-6

图1

能動的起立試験



head-up tilt

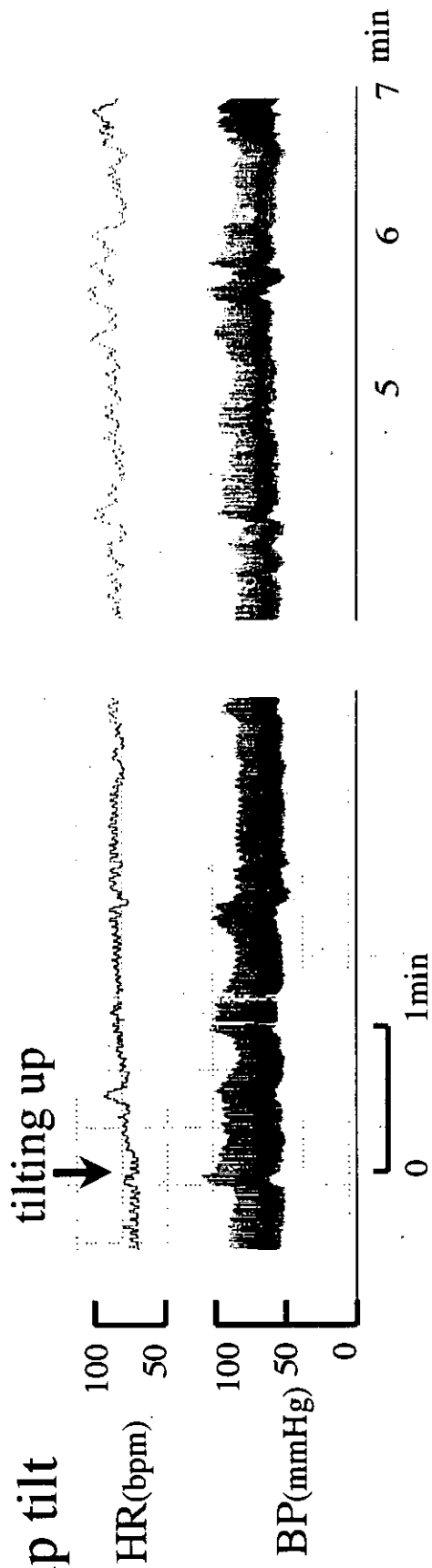
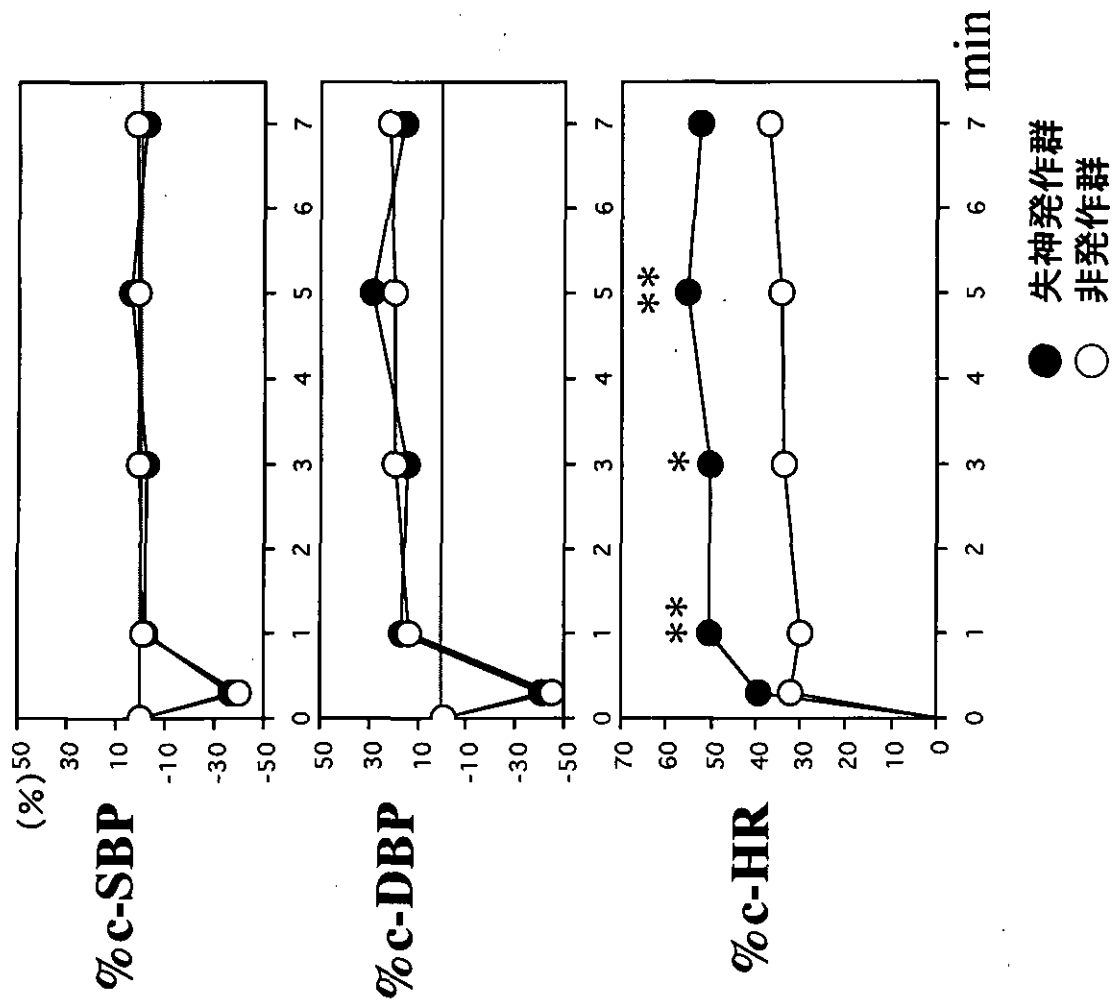
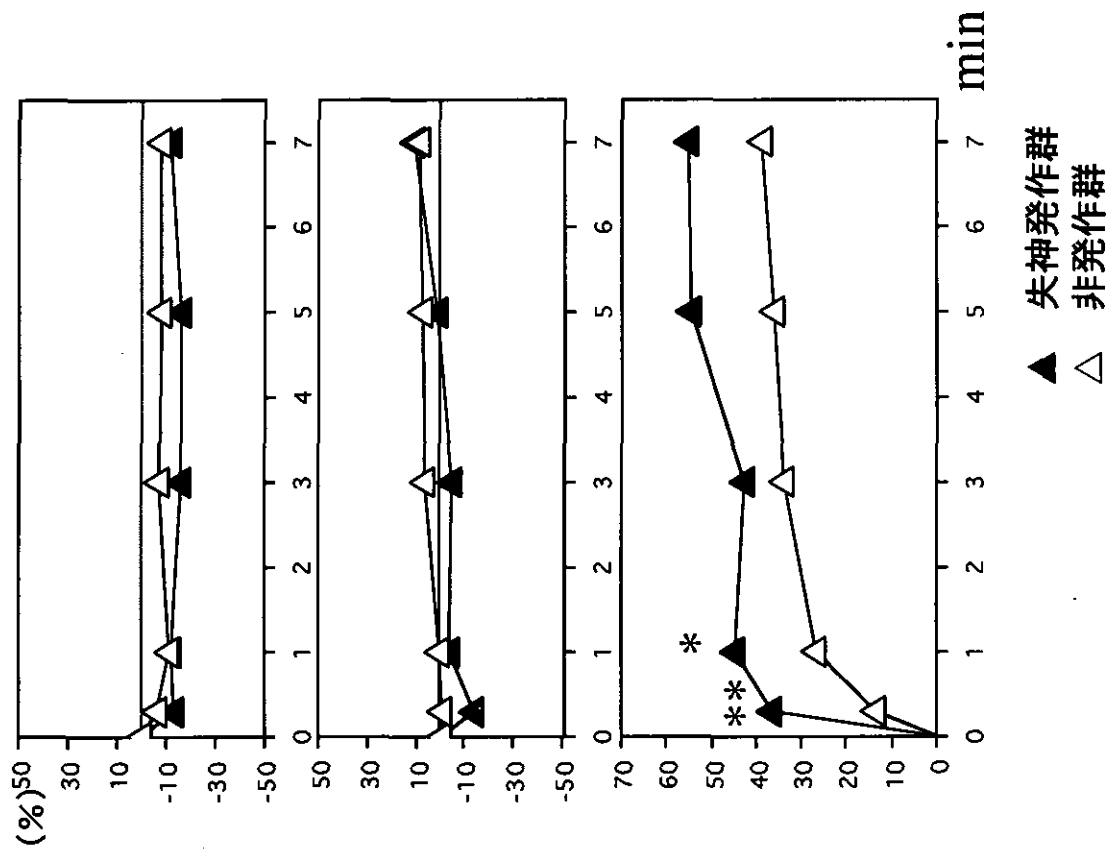


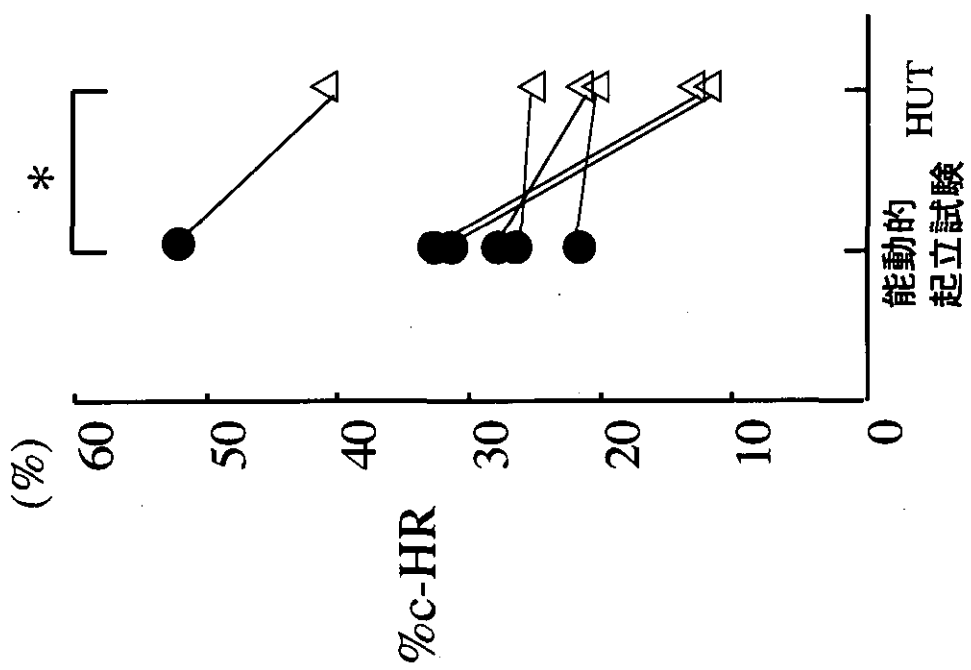
圖2

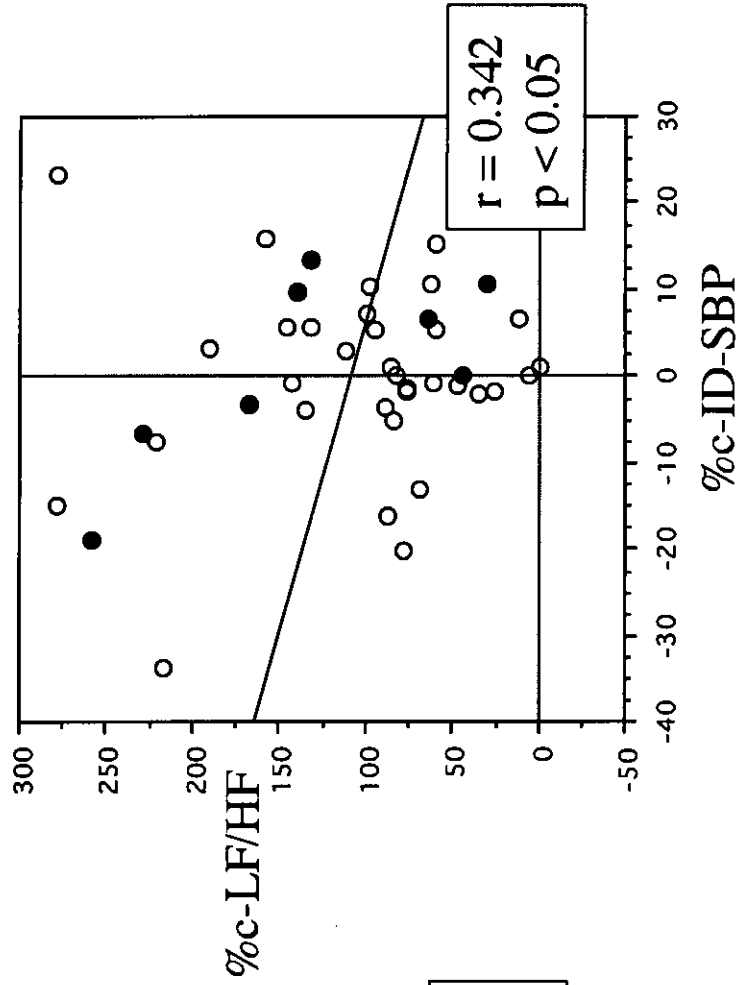
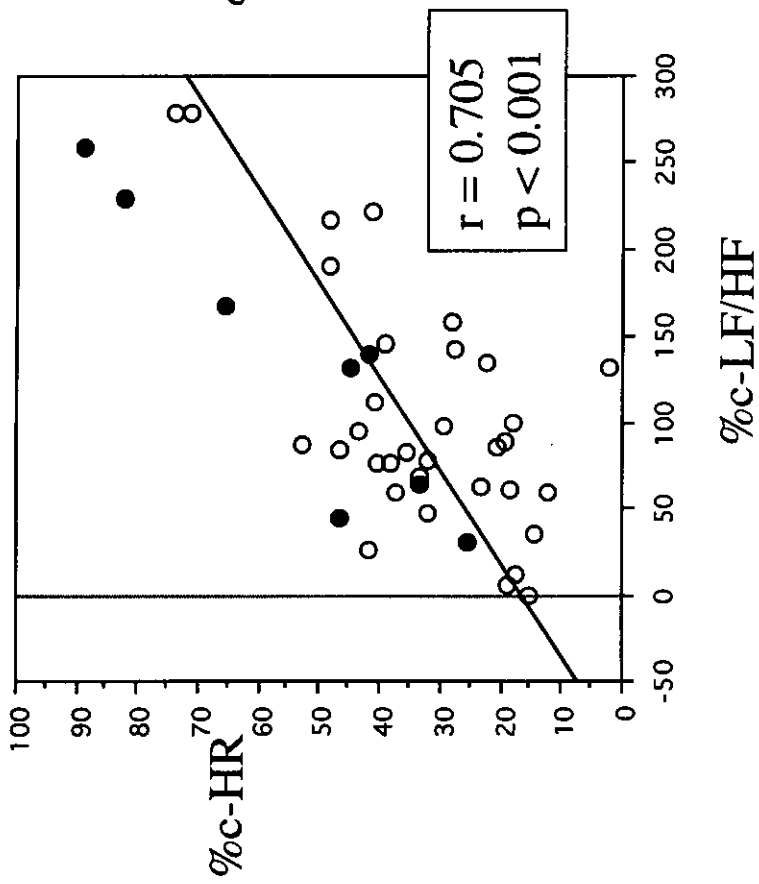
能動的起立試驗



HUT







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と subchemical hypothyroidism の
関係についての検討

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)の中には、CFS, FM, さらにシェーグレン症候群と診断しうる症例が含まれている。今回、AIFS から CFS に進行し、さらに出産後に橋本病を発症した症例を経験した。保存血清を調べたところ、妊娠まで euthyroid であったが、抗甲状腺自己抗体(ATA)は初診時から陽性であった。近年、疲労、脱毛、粘液水腫、高コレステロール血症などを呈し、euthyroid ながら ATA 陽性の患者に対し、subchemical hypothyroidism という疾患概念が提唱されている。本症例は抗 Sa 抗体陽性で、疲労は非常に強く、他に甲状腺機能低下症状もないため、橋本病発症までは subchemical hypothyroidism だけでは説明できない。しかし、AIFS 患者の中にこの病態の患者が含まれる可能性があるため、AIFS 患者の ATA 陽性率について検討を加えた。

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をすでに報告している。

今回、AIFS から CFS に進行し、さらに出産後に橋本病を発症した症例を経験した。近年、疲労、脱毛、粘液水腫、高コレステロール血症などを呈し、euthyroid ながら抗甲状腺自己抗体(ATA)陽性の患者に対し、subchemical hypothyroidism (SCHT)という疾患概念が提唱されているが、AIFS 患者の中にこの病態の患者が含まれる可能性があるため、AIFS 患者の ATA 陽性率について検討した。

B.研究方法

対象は日本医大千葉北総病院小児科にて経過観察中の AIFS 患者 42 例（女子 37 例、男子 5 例）で、平均年齢は 13.3 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、各種 ATA（マイクロソームテスト、サイロイドテスト、抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシ

ダーゼ抗体、抗 TSH レセプター抗体）および、free T3, free T4, TSH を測定し、ATA 陽性者に対しては保存血清についても同様の測定を行った。

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. 症例

1985 年 12 月生、女性

【家族歴・既往歴】 特記すべきこと無し

【現病歴】 1998 年 9 月(12 歳)、頸部リンパ節腫脹、微熱、嘔気、疲労が続き、当科受診。ANA160 倍、抗 Sa 抗体陽性（図 1）にて AIFS として経過観察されていた。1999 年初めからは不登校状態で、CFS 診断基準も満たした。同年 7 月には ANA1280 倍に上昇し、PSL 5 mg/day を開始。

一定の効果が得られ、翌 2000 年 4 月からふれあい教室に通うようになった。2001 年 1 月に PSL 中止後も比較的安定していたが、2002 年 8 月妊娠判明。2003 年 3 月 24 日、38 週、2650g で無事女児を出産した。ところが 6 月初めから微熱、頸部リンパ節腫脹、疲労が出現。7 月初め

から甲状腺腫大を認めるようになった(図2)。マイクロゾームテスト 25600 倍, 抗サイログロブリン抗体 12.0 U/ml, 抗サイロペルオキシダーゼ抗体 > 60 U/ml と ATA 強陽性で, free T3 1.5 μg/ml, free T4 0.4 μg/ml, TSH 80.0 μg/ml と甲状腺機能低下を認め, 橋本病と診断された(表1)。

ところが保存血清を調べたところ, AIFS 発症時から, 甲状腺機能は euthyroid であったものの, ATA は陽性であった(表2)。すなわち, 本症例は SCHT の状態であったことが判明した。抗 Sa 抗体も陽性で, CFS 診断基準を満たすほどの極度の疲労が, すべて SCHT として説明できるとは考えにくい, 見過ごしてはならない病態であったと考えられる。

2. AIFS 患者における ATA

そこで, 上記の症例以外に当科で経過観察中の 42 例の AIFS 患者について ATA および甲状腺機能を測定した。その結果, さらに 3 例の ATA 陽性者が発見された。3 例とも女子で, ATA は陽性だが, 甲状腺機能は正常であった。保存血清を検査したところ, 3 例とも AIFS 診断時から ATA は陽性で, 甲状腺機能は euthyroid であった(表3)。臨床症状としては, 全例疲労と頭痛を訴えていたが, 1 例に円形脱毛を認めた以外には甲状腺機能低下症を示唆する特異的な症状はなかった, ただ, 血清総コレステロール値は 3 例とも常に 200 mg/dl 以上であった。CFS で高率に陽性となる抗 Sa 抗体については, 3 例とも陰性であった(表4)。

D. 考察

今回の橋本病発症例については, CFS 診断基準を満たす著しい疲労, 抗 Sa 抗体陽性, および橋本病特異的臨床所見を認めなかったことから, 妊娠までの期間はその病態すべてを SCHT で説明できるとは思われない。しかし AIFS と診断された当時から ATA 陽性であったことは, 症状の一部を修飾していたことは否定できない。

さらに AIFS 患者 42 例中 3 例に ATA 陽性を認めたことから, 少なくとも数%の AIFS 患者は SCHT と診断されうる可能性を示唆している。

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続き, 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。さらに今回の検討で, ATA 陽性者については subchemical hypothyroidism として, 将来の橋本病への進展には十分注意が必要であることがわかった(図3)。

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。特に抗 Sa 抗体, 抗 Ro 抗体, 抗 RNP 抗体のみならず ATA 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: A case with autoimmune fatigue syndrome followed by post-paratum Hashimoto's thyroiditis. *Modern Rheumatol.* 2004 (in press)
- 2) 伊藤保彦, 他. 慢性疲労症候群の自己免疫学的側面. *医学のあゆみ* 204(5): 163-167, 2003
- 3) 伊藤保彦, 他. 自己免疫性疲労症候群. *感染・炎症・免疫* 33(1): 88-93, 2003
- 4) 伊藤保彦, 他. 思春期慢性疾患児への対応「膠原病」. *小児科* 44(10): 1489-1496, 2003
- 5) 伊藤保彦. 小児期のシェーグレン症候群. *日本医事新報*, 2004

2. 学会発表

- 1) 伊藤保彦, 他. 不定愁訴と自己免疫性疲労症候群, 慢性疲労症候群, シェーグレン症候群. 第 106 回日本小児科学会学術集会. 2003. 4.25-27. 福岡
- 2) 伊藤保彦, 他. 小児の線維筋痛症と自己免疫性疲労症候群. 第 18 回日本臨床リウマチ学会総会 2003.10.2-3 札幌
- 3) 伊藤保彦, 他. 出産を契機に橋本病を発症した自己免疫性疲労症候群の 1 例. 第 13 回日本小児リウマチ学会. 2003.10.11-12. 神奈川
- 4) 伊藤保彦, 他. 小児の線維筋痛症と自己免疫性疲労症候群. 第 18 回日本臨床リウマチ学会総会 2003.10.2-3 札幌

G. 知的所有権の取得状況 なし

図1

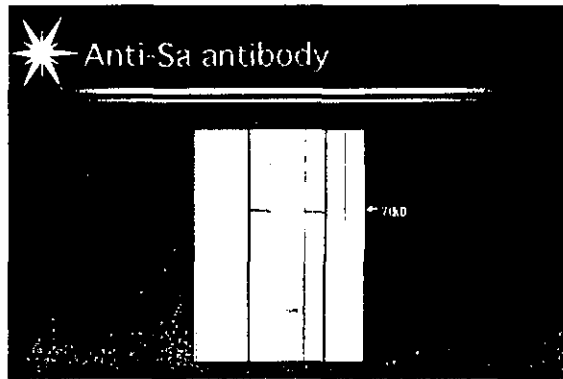


表1

橋本病発症時免疫・内分泌検査所見

hCG	1685	uIU/ml	FT3	1.5	pg/ml
hPL	173	mg/dl	FT4	0.8	ng/ml
hM	159	uIU/ml	FTI	80.0	ng/ml
hE	657	mg/dl	macroalbumin	> 25000	
hC	87	mg/dl	thyroid func	< 100	uIU/ml
hA	14	mg/dl	anti-Tg	1210	uIU/ml
hBUN	11.7	mg/dl	anti-TPO	240	uIU/ml
hP			anti-SSA	148	uIU/ml
hAFA					
hANA	< 640				
anti-SSA IgG	< 5	uIU/ml			
anti-SSA IgM	< 5	uIU/ml			
anti-Ro					
anti-La					
anti-Sm					
anti-SRP					
ADP-RP	< 2.2	U/ml			

表3

抗甲状腺自己抗体陽性例

	case 1	case 2	case 3	case 4
Age, sex	10, F	12, F	16, F	12, F
ANA (IgG)	2.0	1.5	1.0	2.5
ANA (IgM)	1.0	0.4	1.5	1.0
Anti-Tg (IgG)	15	80.0	2.4	2.8
Anti-Tg (IgM)	60.0	1500	30.0	30.0
Anti-TPO (IgG)	< 100	< 100	< 100	< 100
Anti-TPO (IgM)	2.5	10.0	5.5	2.5
Anti-RNP (IgG)	14.4	10.8	22.2	14.4
Anti-TSS (IgG)	122	148	141	173

図3

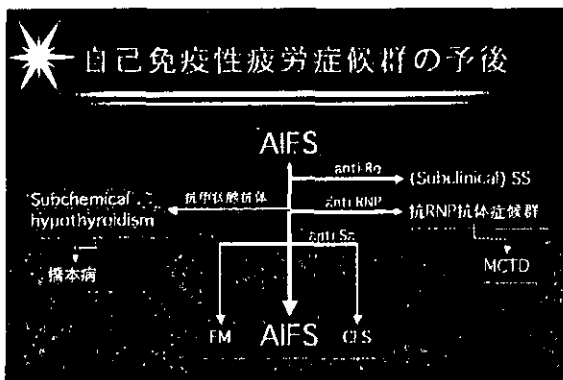


図2

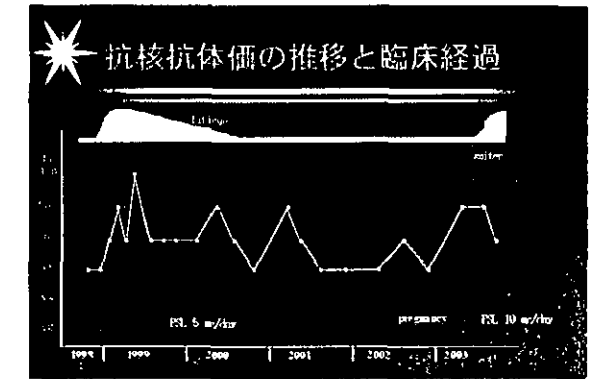


表2

甲状腺関連検査所見の推移

	98/024	99/125	99/127	01/126	03/118
FT3 (ug/ml)	2.67		3.00		1.5
FT4 (ug/ml)	1.16		1.09		0.4
FTI (ug/ml)	3.6		3.4		80.0
macroalbumin	6400	6400	6400	1600	25600
thyroid func (uIU)	< 100		< 100		< 100
anti-Tg (uIU/ml)	2.5	2.2	4.3	< 0.3	12.0
anti-TPO (uIU/ml)	14.4	16.3	16.6	3.7	> 60
anti-SSA (uIU/ml)	172		133		148

表4

抗甲状腺自己抗体陽性例

	case 1	case 2	case 3	case 4
Age, sex	10, F	12, F	16, F	12, F
ANA (I)	160	160	40	160
ANA (M)	100	100	100	100
Anti-Tg (IgG)	15	80	2.4	2.8
Anti-Tg (IgM)	60	1500	30	30
Anti-TPO (IgG)	< 100	< 100	< 100	< 100
Anti-TPO (IgM)	2.5	10	5.5	2.5
Anti-RNP (IgG)	14.4	10.8	22.2	14.4
Anti-TSS (IgG)	122	148	141	173

平成 15 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）
「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」（主任研究者：三池輝久）

小児慢性疲労症候群におけるコンピューター版 Wisconsin Card Sorting Test の検討

分担研究者：旭川厚生病院 副院長 沖 潤一
旭川医科大学小児科教授 藤枝憲二
研究協力者：旭川医科大学医学部医学科 医学特論学生 土屋映美，箭原希美
旭川医科大学小児科 大日向純子，角谷諭美，雨宮 聡，荒木章子，田中 肇

研究要旨

慢性疲労症候群では、認知障害や集中力といった脳機能の低下が知られている。今回の検討では、前頭葉機能検査の一つである Wisconsin Card Sorting Test (WCST)を用い、小児慢性疲労症候群における実行機能障害の有無を検討した。対象は、学校に行けない、疲れやすい、朝方に腹痛・頭痛の身体症状がみられたため受診した小児慢性疲労症候群 6 例（三井らの疲労／倦怠の程度は全例 grade 4）であり、コンピューター版 WCST から得られた結果を、正常コントロール 27 例と比較した。慢性疲労症候群では非保続性エラー数が 25.5（コントロール 19.6）と有意に多かったが、達成カテゴリー数、保続性エラー数に関しては差がなかった。すなわち、疲労／倦怠が grade 4 の段階では、テストの後半になると疲れたり、×が示されると混乱したりといった非特異的なエラーが多かったが、WCST で表される実行機能の障害はなかった。今後、段階の異なる慢性疲労患者で検討を重ねていく予定である。

【緒言】

慢性疲労症候群（CFS）では、作業能率や集中力の低下、意欲の低下、知覚異常や知覚鈍麻といった脳神経症状が出現することが知られている。今回の検討では、前頭葉機能検査の一つである Wisconsin Card Sorting Test (WCST)を用いて、小児の慢性疲労症候群における実行機能障害の有無を検討した。

WCST は、抽象的な認知、注意力の維持、状況の変化に対する柔軟性などが要求される検査である。従来のカードを用いたテストでは、言葉による方法の説明を理解できない患者もおり、コンピューター版 WCST の方が、より前頭葉の実行機能を反映するといわれている¹⁾。このため、今回の検討では、コンピューター版 WCST を使用した。

【対象】

この 1 年間に旭川医科大学もしくは旭川厚生病院で診察した小児慢性疲労症候群 6 名を対象とした。Fillyer²⁾、及び Tsuchiya³⁾の報告によると 7 歳以下では WCST の成績が安定しないため、中学生以上の慢性疲労症候群患者に限定してテストを行った。対象とした 6 例は、男子 2 例、女子 4 例、平均年齢は 15.7 歳であり、診察所見、今までの学業成績から、知的障害、学習障害はないと判断した。いずれも友人とのトラブルを契機に学校を休むようになり、全身倦怠感、頭痛、腹痛、喘息発作などの訴えで小児科外来を受診

した。三池らの提唱する performance status による小児の疲労／倦怠の程度(三池 2004)は、全例グレード 4 だった。すなわち、心身不調あるいは何となく、週に 2 日以上は登校できず、自宅にて休養が必要であるといった疲労／倦怠の程度である。

なお、学業に問題のない中学生、高校生、大学生 27 例を正常コントロール群として、主旨を説明したうえでテストを行った。コントロール群の平均年齢は 15.1 歳であり、対象と差はなかった。

【方法】

まず、コンピューター版 WCST の方法を示す。色、形、数のカテゴリーからなる刺激カードを上段に示し、被検者は色、形、数とも異なった下段の 4 枚のカードから刺激カードの意図するものを選んでクリックする。刺激カードの意図するカテゴリーを被検者が選ぶと○、異なった場合は×が画面に示される。一定数の同じ分類カテゴリーが続いた後、被検者に知らせることなく、分類カテゴリーが変換する。合計 128 枚の刺激を行い、分類カテゴリーの変換に被検者がどのように対応するかを検討した。

得られた結果について、達成カテゴリー数、保続性エラー、非保続性エラー数に分類した。スライドは達成カテゴリーの説明である。一定数すなわち 10 枚の刺激カードに連続して正解した場合を、達成カテゴリー 1 とした。

刺激が変更したにもかかわらず、誤った選択を続けて行った場合を保続性エラーとし、保続性エラーは、さらにミルナー型とネルソン型保続に分類した。分類カテゴリーが変換されたにもかかわらず、直前に達成されたカテゴリーに引き連られて誤回答した場合を、ミルナー型保続と判定した⁴⁾。

次に、分類カテゴリーによらず直前の誤反応と同じカテゴリーに分類された誤反応のことをネルソン型保続と分類した⁵⁾。

また、これら保続性エラーと関係がなく、連続性のない誤反応を非保続性エラーとした。

正常コントロールと比較した項目は、達成カテゴリー数、ミルナー型とネルソン型保続数、両者を合わせた保続性エラー数および非保続性エラー数である。統計学的にはt検定を用い、5%以下の危険率で有意差の有無を検定した。

【結果】

慢性疲労症候群と正常コントロールにおける各項目の結果を表1に示した。小児慢性疲労症候群6例では、平均達成カテゴリー数が8.2、保続エラー数が6.2、ミルナー型保続数が4.5、ネルソン型保続数が1.7、総保続性エラー数が6.2であり、正常コントロールと差がなかった。これに対して、非保続性エラー数は25.5であり、正常コントロールにおける18.8より有意に多かった。慢性疲労症候群児の検査中の観察では、最初のうちは正確に反応しているが、後半になると疲れがみられ、誤った回答と判断されると混乱してしまう傾向があった。

表1. 慢性疲労症候群と正常コントロールにおけるWCST各項目の比較

	慢性疲労症候群 (n=6)	正常コントロール (n=27)	t検定
達成カテゴリー数	8.2±2.1	8.8±1.3	n. s.
総エラー数	31.7±12.1	25.8±6.4	n. s.
保続エラー数	6.2±5.2	6.2±3.7	n. s.
ミルナー型	4.5±4.5	3.7±2.9	n. s.
ネルソン型	1.7±1.4	2.5±3.2	n. s.
非保続エラー数	25.5±7.3	19.6±4.2	P<0.05

【考案およびまとめ】

前頭葉機能障害が想定されている自閉性障害児では、ミルナー型などの保続エラーが多いといった実行機能の障害を示唆する報告が多い。Tsuchiyaらは³⁾、今回と同じコンピューターを用いて高機能自閉症、注意欠陥/多

動性障害児にWCSTを行い、両者とも達成カテゴリー数が少なく、保続エラー数が多かったと述べている。これに対して、小児慢性疲労症候群では、テストの後半の非保続性エラーが多いといった傾向あったが、達成カテゴリー数、保続性エラー数ともコントロールと差はなかった。すなわち、三池ら⁶⁾が述べているように、「間違わないように完璧にやらなければならない」という思いが強く、いったん間違いが続くと混乱してしまう様子が垣間見られたものの、保続性エラー数が多いといった自閉症児でみられるような実行機能障害はなかった。

これまでの慢性疲労症候群成人例では、前頭葉で著しい血流低下が認められたり⁷⁾、シニカルカルニチンの取り込みが、前帯状皮質24野（自律神経系の調節や情動に関係）および前頭皮質9野（意欲やコミュニケーションに関係）で低下したりしていることが知られている⁸⁾。小児の慢性疲労症候群でも、「かなひろいテスト」の得点が低い、事象関連電位であるp300が、本来活動の起こらないはずのノンターゲットにも強く反応するといった前頭葉機能障害を示唆する報告が多い^{6,9)}。今回対象となった小児慢性疲労症候群におけるWCSTでは、非保続性エラー数が多いといった非特異的な異常のみで、明らかな実行機能障害が見出せなかった理由として、対象がgrade4に限定されたことが考えられる。しかし、grade5以上の疲労/倦怠になると、病院に通うこと自体が困難である。今後、こちらから出向いてWCSTを行うか、慢性疲労症候群の小児を入院管理できるようにして対象の幅を広げていきたい。

【文献】

- 1) Goodlin-Jones BL, Solomon M: Contributions of psychology. In: Ozonoff S, Rogers SJ, Hendren RL, editors. Autism spectrum disorders. American Psychiatric Publishing Inc. 2003: 55-85.
- 2) Filley CM, Young DA, Reardon MS, Wilkening GN. Frontal lobe lesions and executive dysfunction in children. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1999; 12:156-160.
- 3) Tsuchiya E, Oki J, Yahara N, Fujieda K. Computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test in children with high-functioning autistic disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. Brain Dev 2004 投稿中
- 4) Milner B. Effects of different brain

- lesions on card sorting. Arch Neurol 1963; 9: 100-110.
- 5) Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. Cortex 1976; 12:313-324.
 - 6) 三池輝久. 自律神経からみた心身症と不登校の病態. 日本小児科学会雑誌 2001 ; 105 : 1324 - 1331.
 - 7) Kuratsune H, et al. Low levels of serum acylcarnitine in chronic fatigue syndrome and chronic hepatitis C, but not in other disease. Int J Mol Med 1998; 2: 51-56.
 - 8) 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群の病因・病態. 炎症と免疫 2001 ; 9 : 68 - 74
 - 9) 吉川裕子, 永田純代, 興梶文美, 村上恵美子, 木村泰子, 友田明美, 服部新三郎, 三池輝久. 不登校の現状 - 前頭葉機能との関連について -. 日本小児科学会雑誌 1995 ; 99 : 2109 - 2115.

研究要旨 小児慢性疲労症候群と診断された患者 30 例について、副腎皮質機能を評価するため、起床時尿ステロイドプロファイルを検討した。cortisol 代謝物と和は 30 例中 1 例で低下、aldosterone 代謝物と和は、全例低下を認めなかった。その他の副腎アンドロゲンや前駆ステロイド代謝物と和は健常者とほぼ同等であった。ただし、昨年度既報の副腎不全 1 症例において、蓄尿と起床時尿の aldosterone 代謝物と和の成績が乖離したこと、本症においては、起床時尿を早朝採取することが困難な場合が多いこと、から、本症の副腎皮質機能評価には、起床時尿はやや不適切であることが明らかになった。

A. 研究目的

小児慢性疲労症候群（以下 CCFS）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。我々は、昨年度に引き続き、CCFS の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ァイル検査を行った。昨年度は、蓄尿試料を用いたが、今年度はより採尿しやすい起床時尿試料を用いた。11 種のステロイド分泌能と 5 種のステロイド合成酵素活性をステロイド代謝物とおよび代謝物比を指標に、患者群と健常者群を比較し、CCFS 特有のステロイド分泌動態があるか検索した。

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、CCFS と診断された患者 30 例（10-24 歳、男 13 例、女 17 例）の入院時起床時尿 30 検体と、慶応義塾大学病院小児科外来受診者および検診受診者 379 例（10-30 歳、男 163 例、女 216 例）の早朝尿 409 検体である（表 1）。

2) 方法

既報により尿ステロイド代謝物 63 種を一斉分析 1)

した（図 1）。11 種のステロイド（P5, pregnenolone; Prog, progesterone; DOC, 11deoxycorticosterone; B, corticosterone; Ald, aldosterone; 17OHP5, 17OHPregnenolone; 17OHP, 17OHPregesterone; S, 11-deoxycortisol; F, cortisol; DHEA, dehydroepiandrosterone; AD4, androstenedione）分泌能は尿ステロイド代謝物と（図 2）を指標として評価した。5 種のステロイド合成酵素（3 β , 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase; 21, 21-hydroxylase; 11 β , 11 β -hydroxylase; 17 α , 17 α -hydroxylase; 17,20, 17,20-lyase）活性の変化は、尿ステロイド代謝物比（図 3）を指標として評価した。ステロイドの年齢変化を考慮した評価を行うため、指標（尿ステロイド代謝物とおよび代謝物比）を全例対数変換した後、男女別に 10、11、12、13、14-30 歳の 5 群に分け、健常群の平均値と SD を用い、全対象の SD 値を求めた。個々の患者については、SD が健常群の range をはずれた場合異常とした。患者群の分布については、副腎不全症例を除き、Mann-Whitney の U 検定により、健常群の分布との有意差検定（ $p < 0.05$ ）を行った。

C. 結果

11 種のステロイド分泌能

CCFS 患者の 11 種のステロイド代謝物を男女別に健常者群と比較した (図 4,5)。健常者群 (グレー背景) の range をはずれたデータを青矢印で、患者群と健常者群の分布に有意差のあった項目を * 印で示した。昨年度既報の女児 1 例において、cortisol 代謝物の著しい低値を認めた。同患者の aldosterone 代謝物は健常者と変わらなかった。その他の患者においては、臨床的に意味のあるステロイド代謝物の変化を認めなかった。

2) 5種のステロイド合成酵素活性

CCFS 患者の 11 種のステロイド代謝物比を男女別に健常者群と比較した (図 6,7)。男児 1 例において、17,20-lyase 活性の指標とした代謝物比 2 種の低値を認めた。その他の患者においては、臨床的に意味のあるステロイド代謝物比の変化を認めなかった。患者群の分布は、17 α -hydroxylase 活性の指標とした代謝物比 2 種において健常者群より有意に上昇していた。

D. 考察

1) 11種のステロイド分泌能

今回、患者起床時尿を健常者早朝尿と比較した結果、30 例中 29 例の 11 種ステロイド分泌能はほぼ正常であった。すなわち起床時尿を試料とした場合、29 例の副腎皮質機能は正常と評価された。しかし、①昨年度既報の副腎不全 1 症例において、aldosterone 代謝物比の成績が蓄尿試料では低値、起床時尿試料では正常、と乖離したこと、②本症においては、起床時尿を早朝採取することが困難な場合が多く、早朝尿の基準に照らすと分泌低下を見逃す可能性があることから、本症の副腎皮質機能評価には、起床時尿はやや不適切であることが明らかになった。

2) 5種のステロイド合成酵素活性

男児 1 例において、androgen 産生に関わる 17,20-lyase 活性の低下が示唆された。また、患者群において、17 α -hydroxylase 活性が健常群より上昇して

いる可能性が示唆された。これらの活性変化の臨床的意義は不明であるが、病態を反映したものであるとすれば興味深い。ただし、ステロイド代謝物比も日内変動を示すことから、蓄尿試料を用い、再検討する必要がある。

E. 結論

起床時尿ステロイドプロフィールにより、大多数の CCFS 患者の副腎皮質機能は正常と評価された。ただし、起床時尿は、蓄尿に比し、本症の副腎皮質機能評価にはやや不適切であった。

本症において、一部のステロイド合成酵素活性が健常者と異なる可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Homma K, Hasegawa T, Masumoto M, Takeshita E, Watanabe K, Chiba H, Kurosawa T, Takahashi T, Matsuo N 2003 Reference values for urinary steroids in Japanese newborn infants: Gas chromatography/mass spectrometry in selected ion monitoring. *Endocr J* 50, 783-792
2. 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 2000. 検査と技術 vol.28, No.6

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka H, Matsushima R, Tamai H, Kajimoto Y.	Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance.	J Pediatr	Apr;140(4)	412-417	2002
伊藤保彦, 他.	慢性疲労症候群の自己免疫学的側面.	医学のあゆみ	204(5)	163-167	2003
伊藤保彦, 他	自己免疫性疲労症候群.	感染・炎症・免疫	33(1)	88-93	2003
伊藤保彦, 他	思春期慢性疾患児への対応「膠原病」	小児科	44(10)	1489-1496	2003
伊藤保彦, 他	小児期のシェーグレン症候群	日本医事新報			2004
三池輝久	自律神経からみた心身症と不登校の病態	日本小児科学会雑誌	105	1324-1331	2001