

目 次

I. 総合研究報告	
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-----	657
三池 輝久	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 672

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）

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（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

研究要旨

慢性疲労症候群とは、間脳下垂体系および高次脳機能、神経内分泌学的、免疫機能、骨格筋機能など全身にわたる機能異常を呈する疾患であり、臨床症状の長期化と予後の悪さのため本人は勿論、家族、社会を巻き込む深刻な問題となっている。小児型慢性疲労症候群の多くは上記機能異常に伴う日常生活困難、学習能力の低下により登校できない状態となる。1999年の厚生省研究班（奥野班長）の全国調査によれば5歳以上の子どもたちの5.4%にこころの問題が潜んでおり、だるい・疲れるが最も多い訴えであった。子どもたちに疲労が蔓延していることは明確であり、その頻度は年々増加傾向を示し今や、小・中学生の2%（13万人）、高校生の5%、大学生では10%を越えるという報告もある。こうした危機的状況下において、原因、病態の研究を進めていく中で、我々は小児型慢性疲労症候群の自律神経機能、免疫機能、神経内分泌や深部体温調節機能に関する間脳・下垂体系機能、高次脳機能の検討を通して、小児と成人を同一の診断基準で評価することで多くの問題が生じることを実感してきた。その問題を解決すべく、今回、小児型慢性疲労症候群の診断基準を新たに制定し、その病態を臨床的、分子遺伝学的により明確にし、予防および治療法の確立を計ることが本研究の目的である。

【緒言】

小児型慢性疲労症候群（CCFS）とは子どもたちの日常生活を支える活動エネルギーが消耗あるいは枯渇した状態である。この状態では視床下部を中心とした生命維持に関わる脳機能低下とそれに引き続く高次脳機能低下が確認される。即ち著しい易疲労性と学習・記憶機能障害が中核症状となる。初期にはだるい、疲れると言う訴えと同時に頭痛、腹痛等の自律神経症状が出現し、エネルギー低下の状態に伴って活動性が低下する。結果として学校社会生活が破綻し始め週に一日、月に数日の休養日が必要となる。重症化するにつれて休養日が増加しついには全く登校できなくなる。疲れだるさの行き着く先が生命力低下としてのCCFSなのである。従ってまだ日常生活が持続できている初期の段階でCCFSの概念を適応し休養を与える事によって予防につなげることが極めて重要となる。

【小児のCFS診断基準の制定】

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) 以下のうち主症状2項目を含む4項目以上が存在する。
主症状

1. 記憶力あるいは集中力の障害
2. 睡眠異常
3. 疲労感（わずかな労作後でも非常に疲れ、休んでも疲れがとれない）
4. 頭痛・頭重感

副症状

1. 咽頭痛
2. 頸部あるいは腋窩リンパ節の圧痛
3. 筋骨格系の痛み
4. 腹痛・吐気
5. 微熱
6. めまい

【Performance Statusによる小児の疲労／倦怠の程度制定】

0. 通常の学校生活ができ、制限を受けることなく行動できる。
1. 通常の学校生活ができ、授業も頭にはいるがしばしば疲れを感じる。
2. 通常の学校生活ができ、授業も頭にはいるが心身不調のため、しばしば休息が必要。
(頭痛・腹痛・だるい・つかれる・気分不良・微熱・保健室訪問増加・遅刻増加・帰宅と同時に寝てしまう、等)
3. 心身不調あるいは何となく、月に数日は登校できず、自宅にて休息が必要である。
(1日/週、数日/月の休み出現、学習意欲の低下)
4. 心身不調あるいは何となく、週に2日以上は登校できず、自宅にて休息が必要である。
(休む日の増加・集中力低下や記憶力低下がみられる)
5. 全く登校できず集中力低下や記憶力低下がみられるが、外出は可能である。
(特に午後・夜間)
6. 全く登校できず集中力低下や記憶力低下がみられ、外出もできない。
7. 全く登校できず集中力低下や記憶力低下がみられ、身の回りのことはできるが、日中の50%以上は就床している。
8. 身の回りのこともできず、終日就床を必要とする。

【考察】

子どもたちが登校できなくなると、どのような背景があろうとも、極めて緊張、不安感が強く、睡眠障害、自律神経機能障害、ホルモン分泌障害といった心身の不調和を呈している。つまり、朝からの心身の活動を維持する準備ができない状態(慢性的時差ぼけ状態)となり、朝起きができず、疲れやすく、日常生活すら困難で、当然の結果として登校も不可能となる。さらに学習・記憶機能にも問題が及んでおり、学校の勉強はほとんど頭に入らなくなる。これらの生物学背景には、生命維持装置である視床下部機能障害及び高次脳機能障害、ミトコンドリアにおけるATP生産性とそれに引き続くアセチルコリンの生産性の低下によるエネルギー生産障害などの重大な問題があることを、私たちはこの3年間の研究で指摘してきた。加えて最近の私た

ちの研究から、この奇妙な慢性疲労状態はヒトの生活を維持する時計機構の狂いに端を発した中枢神経機能障害である可能性が示唆されている。こういった重大な問題が起こっているにもかかわらず、不思議なことに本人も何が起きているのか理解不能で、自己矛盾に陥る。周囲もそれを理解できず予防、早期発見が極めて困難であり、小児型慢性疲労症候群が重症化していく—それはその後の彼らの人生に大きな問題を派生させる。従って予防、早期発見の重要性を、両親、学校社会、医療関係者に認識してもらう必要がある。これらをふまえ、今回これまでの研究成果を元に小児型慢性疲労症候群の診断基準作成した。

【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.
- 6) Tomoda A, Jhodoi T, Miike T. Chronic fatigue and abnormal biological rhythms in school children. *JCFS*, 60: 607-612, 2001.
- 7) Ninomiya T, Iwatani N, Tomoda A, Miike T. Effects of exogenous melatonin on the serum levels of pituitary hormones in humans. *Clin Physiol* 21: 292-299, 2001.
- 8) Tomoda A, Miike T, Yamada Y, Ogawa M, Honda H, Moroi T, Ohtani Y, Morishita S. Chronic fatigue syndrome (CFS) in childhood. *Brain Dev* 22: 60-64, 2000.
- 9) Tomoda A, Miike T, Iwatani N, Ninomiya T, Mabe H, Kageshita T, Ito S. Effect of long-term Melatonin administration on

分担研究報告書 (平成 14-16 年)

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

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

【1】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)

(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。

④delayed 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社会生活が可能

レベル 70: 通常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び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。しかし近年の非観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考えられる。

(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. *Pediatric Res* 46:691-696,1999.

【2】不定愁訴小児の自律神経機能
(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、心率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

【3】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)

我々は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 (【1】参照)。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 β stimulant 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 \pm 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とり、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±13/-44±17
HUT	-7±15/-2±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

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自己免疫

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。AIFS 患者のなかには、後に慢性疲労症候群(CFS)の診断基準を満たすようになるものが存在する。われわれの担当した研究は、小児 CFS の自己免疫的側面についてである。まず1年目はANA 価の高いAIFS 患者に対するステロイド療法の効果を検討し、一部には有効と思われる症例が存在した。2年目はAIFS 患者の長期予後について検討した。多くのAIFS 患者は6年以上を経過しても、病態はほとんど変化していないことがわかったが、一部の患者は他の疾患への移行もしくは合併が認められた。抗 Sa 抗体陽性者は高率にCFS に移行し、抗 Ro/SSA 抗体陽性者は subclinical Sjogren 症候群に、抗 RNP 抗体陽性者は MCTD への移行に注意が必要である。またANA 価が低く、抗 Sa 抗体陰性の患者の一部は FM を合併することがあることもわかった。さらに3年目の研究で、抗甲状腺自己抗体(ATA)陽性者については subchemical hypothyroidism と診断されうる場合があり、将来橋本病の発症に注意しなければならないことが判明した。

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 患者の一部は後にCFS に進行する。AIFS 患者の約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。このようにCFS には少なからず自己免疫疾患としての側面があり、われわれは本研究班員として小児CFS の自己免疫的側面についてさらに検討を加えた。

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 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

1. 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

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)であった。

プレドニゾン(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、希望があった場合は再開した。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。

2. 自己免疫性疲労症候群の長期予後

対象は 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。

3. 自己免疫性疲労症候群と subchemical hypothyroidism の関係についての検討

対象は経過観察中の 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 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。

C. 研究結果

1. 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

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。その他の 2 例では全く効果が認められなかった。

2. 自己免疫性疲労症候群の長期予後

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 例は不登校状態を経験していた。

3. 自己免疫性疲労症候群と subchemical hypothyroidism の関係についての検討

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

D. 考察

CFS とくに ANA 陽性例においては自己免疫疾患としての側面が強い。われわれの提案は、CFS の診断基準にはこだわらず、慢性的不定愁訴と ANA 陽性を認める患者については、AIFS として共通の病態を探るべきだというものである。その観点から AIFS 患者を長期にわたって観察した結果、AIFS 診断時に既知の自己抗体が陽性の場合、その自己抗体が関与する病態に発展する可能性が否定できないことがわかった。抗 Ro 抗体陽性なら SS、抗 RNP 抗体陽性なら MCTD、ATA 陽性なら橋本病である。このような患者が AIFS 患者の約 10%前後存在することが判明したわけで、ANA 陽性者に対する詳細な対応抗原分析が非常に重要であることがわかった。

さらに、自己免疫疾患の一つとしての CFS という観点から、ANA 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

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。また、自己免疫疾患としての治療の可能性が期待できることがわかった。

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) Itoh Y, et al: A case with autoimmune fatigue syndrome followed by postpartum Hashimoto's thyroiditis. *Modern Rheumatol.* 2004 (in press)
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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.
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 伊藤保彦. 小児のシェーグレン症候群. *日本医事新報* 4163: 105-106, 2004

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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

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

疲れやすいと訴える子どもの疫学調査，高次脳機能検査に関する研究

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，山本美智雄，雨宮 聡，荒木章子，田中 肇

研究要旨

疲れやすい子どもたちの疫学・高次脳機能検査に関する研究を行った。初年度の平成13年は、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、疲れやすいこどもの頻度を検討した。疲れやすいこどもの頻度は、小学生では小児科外来受診者の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%であり、中学生では小児科外来受診者の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こどもの頻度は、年齢とともに増加したことを明らかにした。ただ、調査するフィールドによって頻度は大きく異なり、より客観的な疲れやすさの基準が必要である。平成14年度は、高次脳機能障害と心身症との関連について、言語発達の遅れで受診し、長期間観察できた261例で検討した。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、他害などの行動異常があったが、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。しかし、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。すなわち、疲れやすいといった心身症の合併は、特定の高次脳機能障害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。平成15年度は、慢性疲労症候群児童生徒において直接高次脳機能検査を行った。用いた検査は、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)であり、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）を対象とした。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。

1. 平成13年度疫学調査

1. 小児科外来を受診した児童生徒における調査

「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。

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

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。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、オッズ比は1.51(95%信頼区間1.40-1.62)と高値だった。

3. H町における小中学校の全校児童生徒における頻度

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、おなかが痛い」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。

II. 平成 14 年度調査

言葉の遅れで受診し，長期観察しえた発達障害児らにおける疲れ易いという訴えと高次脳機能検査との関連に関する研究

【方法】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 または 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) とともに平均が 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。

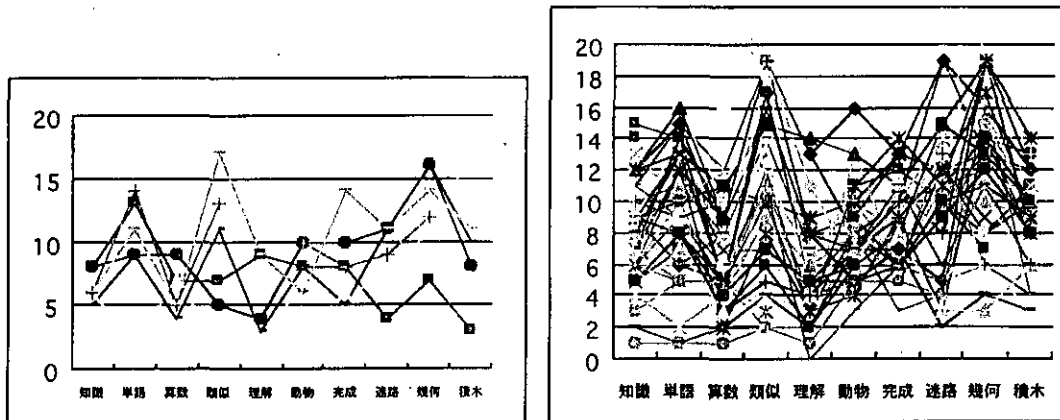


図1：発達性言語障害児の WPPSI 下位項目の評価点。—心身症の有無での比較—上段
心身症あり（n=10）下段：心身症なし（n=41）

III. 平成15年度調査

慢性疲労症候群児童生徒における Wisconsin Card Sorting Test (WCST)の結果に関する研究学校に行けない、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）を対象とした。

【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。

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

—尿ステロイドプロフィールによる小児慢性疲労症候群の副腎皮質機能精査—

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 小児慢性疲労症候群と診断された患者について、蓄尿および起床時尿の尿ステロイドプロフィールによる副腎皮質機能評価を行った。1) 30 例中 1 例に明らかな副腎不全を認め、副腎皮質機能低下の有無を確認することが重要であることを確認した。2) 起床時尿は採取が簡便であるが、日内変動の影響を受けるため、蓄尿に比べ、副腎皮質機能評価には、やや不適切であった。3) 尿ステロイド代謝物および代謝物比を指標とした、11 種のステロイド分泌能、5 種のステロイド合成酵素活性、4 種のステロイド代謝酵素活性を健常群と比較したところ、本症において一部のステロイド合成酵素および代謝酵素が、健常群と異なる可能性が示唆された。

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、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用いた CCFS の副腎皮質機能評価を行った。適切な試料を選択するため、蓄尿と起床時尿による副腎皮質機能評価の比較を行った。また、本症におけるステロイド分泌動態を把握するため、ステロイド代謝物および代謝物比を指標とした各種ステロイド分泌能、ステロイド合成酵素活性、代謝酵素活性について CCFS 患者群と健常者群の比較を行った。

B. 研究方法

1) 対象

【2002 年度】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 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患者 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。【2003 年度】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）の起床時尿および、慶応義塾大学病院小児科外来患者および検診受診者 379 例（10-30 歳、男 163 例、女 216 例）の早朝尿。

2) 方法

既報により尿ステロイド代謝物 63 種を一斉分析した。11 種のステロイド(P5, pregnenolone; Prog, progesterone; DOC, 11deoxycorticosterone; B, corticosterone; Ald, aldosterone; 17OHP5, 17OHpregnenolone; 17OHP, 17OHprogesterone; S, 11-deoxycortisol; F, cortisol; DHEA, dehydroepiandrosterone; AD4, androstenedione) 分泌能は尿ステロイド代謝物比を指標として評価した（2001-2003 年度）。5 種のステロイド合成酵素(3 β , 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase; 2 α , 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を指標として評価した（2003 年度）。4 種のステロイド代謝酵素(5 α -reductase、5 β -reductase、11 β -hydroxysteroid dehydrogenase I、11 β -hydroxysteroid dehydrogenase

II) 活性の変化は、尿ステロイド代謝物比を指標として評価した (2002 年度)。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比および代謝物比) を全例対数変換した後、男女別全対象の 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

1) 副腎皮質機能評価

CCFS30 例中 1 例に明らかな副腎不全を認めた。

2) 蓄尿と起床時尿による副腎皮質機能評価
比較副腎不全症例において、aldosterone 代謝物の成績が、蓄尿では健常群より低値、起床時尿では、健常群の範囲内と乖離した。

3) ステロイド代謝物比および代謝物比を指標とした各種ステロイド分泌能、ステロイド合成酵素活性、代謝酵素活性ステロイド分泌能：副腎不全症例を除いた患者においては、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 (起床時尿)。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 活性の指標とした代謝物比 2 種の低値を認めたが、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 (起床時尿)。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 (起床時尿)。ステロイド代謝酵素活性：本症における肝 5 α -reductase / 5 β -reductase 活性比は、健常群に比し、有意に低値であった (蓄尿)。

D. 考察

- 1) CCFS 患者 30 例中 1 例に明らかな副腎不全を認め、副腎皮質機能低下の有無を確認することが重要であることを確認した。
- 2) 起床時尿は採取が簡便であるが、日内変動の

影響を受けるため、蓄尿に比べ、副腎皮質機能評価には、やや不適切であった。

- 3) 尿ステロイド代謝物比および代謝物比を指標とした、11 種のステロイド分泌能、5 種のステロイド合成酵素活性、4 種のステロイド代謝酵素活性を健常群と比較したところ、本症において一部のステロイド合成酵素および代謝酵素が、健常群と異な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。

E. 結語

- 1) CCFS 診断治療において、蓄尿尿ステロイドプロファイルによる、副腎皮質機能評価を行うことは、極めて有用である。
- 2) CCFS 特有のステロイド合成代謝動態が存在す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
Miike T, Tomoda A, Jhodoi T, et al.	Learning and memorization impairment in childhood chronic fatigue syndrome manifesting as school phobia in Japan.	BrainDev in press			2003
Tomoda A, Jhodoi T, Miike T.	Chronic fatigue and abnormal biological rhythms in school children.	JCFS	60	607-612	2001
Ninomiya T, Iwatani N, Tomoda A, Miike T.	Effects of exogenous melatonin on the serum levels of pituitary hormones in humans. 21;	ClinPhysiol	21	292-299	2001
Tomoda A, Miike T, Yamada Y, Ogawa M, Honda H, Moroi T, Ohtani Y, Morishita S.	Chronic fatigue syndrome (CFS) in childhood.	Brain Dev 22	22	60-64	2000
Tanaka H, Borres M, Thulesius O, Tamai H, Ericsonb MO, LindbladLE.	Evidence of decreased sympathetic function in children with psychosomatic symptoms.	Clin Auton Res	12(6)	477-82	2002
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)	412-7	2002
Itoh Y, et al	Subclinical Sjögren's syndrome and anti-Ro/SSA positive autoimmunefatigue syndrome in children.	Modern Rheumatol.	12	201-205	2002
Itoh Y, et al	A case with autoimmune fatigue syndrome followed by post-paratum Hashimoto's thyroiditis.	Modern Rheumatol.			2004
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
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
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
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	小児のシェーグレン症候群.	日本医事新報	4163	105-106	2004