

厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業)

引きこもりに繋がる小児慢性疲労、不登校の治療・予防に関する臨床的研究

小児 CFS 診断基準と自己免疫性疲労症候群

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助教授

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陽性の慢性的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。AIFS 患者の約 15%が、後に厚生労働省 CFS 診断基準を満たすようになる。一方、厚生労働科学研究補助金「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 13～15 年度)」において、小児における CFS の診断基準を検討してきた。今回、AIFS 患者にこの小児 CFS 診断基準を適応してその妥当性を検討した。その結果、新基準では約 54%の AIFS 患者が CFS と診断されることがわかった。不登校状態を呈した患児がほぼ全例この診断基準を満たすようになる。一方、抗 Sa 抗体陰性者が多く含まれるようになることや、subclinical シェーグレン症候群患者が基準を満たす場合も生じるなど、CFS 患者の heterogeneity が強くなることが懸念された。

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)や subchemical hypothyroidism 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。

一方、これまでの厚生労働省 CFS 診断基準(以後成人基準とする)では小児に適応されにくいことから、厚生労働科学研究補助金「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 13～15 年度)」において、新たな小児向け診断基準(以後小児基準とする)が検討されてきた(表 1)。そこで提案された新基準を AIFS 患者に適応して、その妥当性を考察した。

B.研究方法

対象は日本医大千葉北総病院小児科にて 6 年以上経過観察されてきた AIFS 患者 74 例(女子 48 例、男子 26 例)で、平均年齢は 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、さらに最近 6 か月以上受診していない患者に対し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. AIFS 患者 74 例の臨床症状の推移(表 2)

表 2 に成人基準にある 11 の小項目(1-11)と小児基準に含まれる 12 の小項目(*),その他の症状(破線の下)について 6 年間の推移をまとめた。初診時に多い症状は全身倦怠、微熱、頭痛の順であったが、全経過を通じると全身倦怠、頭痛、睡眠障害の順で、この 3 症状はほとんどの症例で観察された。筋力低下を訴えた症例は全経過を通じて 1 例もなかった。

2. CFS 診断基準を満たす症例

全経過を通じて 11 例(14.9%)が成人基準を満たしていたが、小児基準に適応すると何と 40 例(54.1%)が CFS と診断されることがわかった。その 40 例について症状の推移を表 3 にまとめた。全例が全身倦怠、頭痛、睡眠障害を呈し、その他に微熱・筋痛・集中力記憶力障害・腹痛などの中から 1 項目以上を有することで診断基準を満たすものが多かった。そしてこの 40 例は、いずれもある時期不登校状態となっていた。

3. 成人基準による症例と小児基準による症例の特徴

前述の40例を成人基準による11例と小児基準で新たに加わった29例とに分けて分析した。臨床症状では、全身倦怠、頭痛、睡眠障害はどちらも全例訴えていたが、微熱・咽頭痛・リンパ節腫脹はほとんどの成人基準例に認められたのに対し、小児基準例では咽頭痛・リンパ節腫脹は全く認めず、微熱も多くはなかった。逆に腹痛・めまいは小児基準例で多く認められた(表4)。抗核抗体価は、小児基準例の方が1管程度全体的に低い傾向があった(表5)。さらに特徴的なのは、成人基準例では全例抗Sa抗体陽性だったのに対し、小児基準例ではむしろ陰性者の方が多かったことである。

4. 他疾患との重複

対象となったAIFS74例の中には、後に線維筋痛症診断基準を満たしたものが6例あったが、そのうちの3例は小児CFS基準を満たした。また、抗Ro/SSA抗体陽性でsubclinical Sjögren症候群と診断された症例も1例存在したが、この症例も小児基準を満たした。

D. 考察

小児基準によると、予想以上に多数のAIFS患者がCFSと診断されるようになることがわかった。全身倦怠、頭痛、睡眠障害を有する多くのAIFS患者がCFSと診断される。また、不登校状態にあるほとんどの患者がCFSと診断されることになる。しかし、あらたに診断される患者は微熱・咽頭痛・リンパ節腫脹といった免疫異常を示唆する症状に乏しく、腹痛・めまいなど過敏性腸症候群や起立性調節障害様の症状が多い。また抗核抗体価が低い傾向にあるばかりでなく、抗Sa抗体陰性者が多い。さらにシェーグレン症候群や線維筋痛症との重複も認められるなど、小児基準によるCFS患者にはheterogeneityが強くなった点が懸念される結果となった。

E. 結論

今回検討された小児基準で、不登校状態の患者をほぼCFSと診断するようになることには大きな意味があるが、ややover-diagnosisとなるきらいがある。さらに検討を続け、小児に見合った診断基準を策定する努力が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Itoh Y, et al: A case with chronic fatigue syndrome positive for antinuclear antibody followed by post-partum thyroiditis. *Modern Rheumatol.* 14(5): 406 – 409, 2004
- 2) 伊藤保彦, 他. 慢性疲労症候群の自己免疫学的側面 – 自己免疫性疲労症候群との関係 – . 別冊・医学のあゆみ「疲労の科学」渡辺恭良編. pp. 125-129, 2005
- 3) 伊藤保彦, 他. 線維筋痛症・自己免疫性疲労症候群. 特集: 症例から学ぶ自己免疫疾患. *小児内科* 36(10): 1608-1611, 2004
- 4) 伊藤保彦, 他. 注目されている膠原病類縁疾患: 線維筋痛症. *小児科診療* 2005 (in press)
- 5) 伊藤保彦, 他. 子どもの集団生活と心身の健康: 慢性疲労症候群をもつ子どもと集団生活. *小児科臨床* 57 (特集号), 2005 (in press)

2. 学会発表

- 1) Itoh Y. Clinical feature of pediatric Fibromyalgia. 1st. International Symposium of Fibromyalgia. 2004.3.22. Tokyo
- 2) Itoh Y, et al: Autoantibody profiles and long term outcome in patients with autoimmune fatigue syndrome. FASEB Annual Meeting 2004. 4.17-21. Washington D.C., USA.
- 3) Itoh Y, et al. Subchemical hypothyroidism and autoimmune fatigue syndrome. 11th APLAR 2004. 9.11-15 Jeju. Korea
- 4) Itoh Y. Autoimmunity and fatigue-associated conditions in children. International Conference on Fatigue Science 2005. 2005. 2. 8-11 Nagano
- 5) 伊藤保彦, 他. 小児の線維筋痛症と不登校について 第48回日本リウマチ学会 2004.4.15-17. 岡山
- 6) 伊藤保彦, 他. 小児の線維筋痛症の病態. 第107回日本小児科学会. 2004.4.9-11. 岡山

G. 知的所有権の取得状況 なし

表 1

診断基準小項目症状の推移			
	初診時	経過中	6年後 (n=70)
0) 頭痛	20	30	8
1) 眩暈	0	10	0
2) リズミカルな頭痛	22	10	0
3) 疲労感	20	0	0
4) 肩こり	1	22	20
5) 手足のしびれ・麻痺感	21	22	21
6) 耳鳴	20	22	22
7) 聴覚過敏	2	1	2
8) 視覚過敏	0	2	2
9) 味覚過敏	1	22	22
10) 嗅覚過敏	1	22	22
11) 温度・湿度・気圧の過敏	1	22	22
12) 光過敏	19	20	10
13) 音過敏	15	10	7
14) 文字・図	2	10	12
15) 色	2	10	10
16) 温度	1	0	0
17) 湿度	5	22	21
18) 気圧	2	0	2
19) 光	2	2	0
20) 音	2	0	0
21) 味	2	0	0
22) 嗅	2	0	0
23) 温度・湿度・気圧	0	0	0

表 2

診断基準小項目症状の推移 (CFS群)			
	初診時	経過中	6年後 (n=70)
0) 頭痛	22	21	0
1) 眩暈	0	0	0
2) リズミカルな頭痛	22	10	0
3) 疲労感	0	0	0
4) 肩こり	1	10	20
5) 手足のしびれ・麻痺感	10	20	21
6) 耳鳴	10	20	10
7) 聴覚過敏	0	2	0
8) 視覚過敏	0	0	0
9) 味覚過敏	0	0	0
10) 嗅覚過敏	1	20	20
11) 温度・湿度・気圧の過敏	1	20	0
12) 光過敏	10	10	0
13) 音過敏	10	0	0
14) 文字・図	2	0	0
15) 色	2	0	0
16) 温度	0	0	0
17) 湿度	0	0	0
18) 気圧	0	0	0
19) 光	0	0	0
20) 音	0	0	0
21) 味	0	0	0
22) 嗅	0	0	0
23) 温度・湿度・気圧	0	0	0

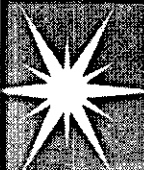
表 3

厚生省基準と小児基準による		CFS 患者の比較					
1) 臨床症状							
		初発時		経過中		6年後 (n=11/29)	
1) 微熱		2	11	11	10	2	0
2) 咽頭痛		0	0	10	10	6	0
3) リンパ節腫大		0	2	9	0	5	0
4) 筋力低下		0	0	0	0	0	0
5) 筋肉痛		1	0	9	10	9	0
6) 労作後の全身倦怠感		9	14	13	20	11	20
7) 頭痛		7	7	11	29	5	10
8) 移動性咽頭痛		0	0	0	2	0	0
9) 精神神経症状		0	0	7	9	2	2
10) 睡眠障害		1	0	11	29	7	21
11) 急性発症 発熱		0	4	10	10	0	0
12) 咽痛		2	2	2	10	3	2
13) 倦怠感		6	9	7	9	2	2
14) 下痢		1	1	1	3	1	2
15) 発熱		2	2	1	0	2	2
16) 咽痛		0	3	1	9	9	9
17) 頭痛		0	2	5	7	0	5
18) 倦怠感		0	2	0	5	0	0
19) 下痢		0	0	0	0	0	0
20) 咽痛		0	2	0	0	2	0
21) その他		0	0	0	0	0	0

表 4

厚生省基準と小児基準による		CFS 患者の比較					
2) 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		0	0	1	0	0	0
1:640		2	0	3	1	2	0
1:320		1	2	4	4	2	4
1:160		6	11	3	13	5	12
1:80		1	12	0	11	2	10
1:40		1	4	0	0	0	3
<1:40		0	0	0	0	0	0

表 5



厚生省基準と小児基準による CFS患者の比較
3) 抗Sa抗体

抗Sa抗体	厚生省基準	小児基準
陽性	11	11
陰性	0	18

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）

不登校児の cortisol 日内リズムー尿中代謝物による検討ー

分担研究者：慶應義塾大学医学部中央臨床検査部 本間桂子
研究協力者：慶應義塾大学医学部小児科 佐藤明弘、渡辺久子、長谷川奉延
国立成育医療センター 松尾宣武

研究要旨

精神疾患を有する不登校児 6 例について、24 時間蓄尿および夜間 2 時間尿（21 時から 23 時の時間尿）の cortisol 代謝物値（mg/g creatinine）を比較し、cortisol 日内リズムの異常をスクリーニングした。その結果、不登校児 6 例中 3 例において、夜間 2 時間尿値が 24 時間蓄尿値より高値を示し、cortisol 日内リズムの異常が示唆された。cortisol 日内リズムの異常を認めた 3 例中 2 例は、交感神経優位の自律神経失調症であった。不登校児の病因に、cortisol 日内リズムの異常と自律神経のバランス異常の両者がどのように関わるか明らかにすることが今後の課題である。

【緒言】

不登校児における易疲労性や睡眠リズムの異常は、児の社会復帰を妨げる大きな要因である。これらの異常は、夜型の生活や、学校や家庭内での強いストレスをきっかけに、間脳、内分泌系、自律神経系の日内リズムに変調をきたし引き起こされると推測される。児の社会復帰・再発防止には、ストレス原因の除去とともに日内リズムを正常化させる治療が必要であるが、病態の把握に有用で簡便な検査法は画一化されていない。今回我々は、内分泌系日内リズムの異常をスクリーニングするための非侵襲的かつ簡便な検査として、24 時間蓄尿および夜間 2 時間尿の cortisol（副腎皮質ホルモン）代謝物測定の有用性を検討した。

【対象】

対象は、慶應義塾大学病院で加療中の不登校児 10-19 歳、男 2 例女 4 例と健常対照 19-49 歳 男 2 例女 1 例。6 例の診断名は、1) 軽度発達障害・高次機能自閉症、性虐待後 PTSD（睡眠障害他）、2) 意識障害、解離性障害または虚偽性障害、家族機能不全、3) 身体表現性障害または虚偽性障害、4) 対人不安、起立性調節障害、5) 身体化障害、6) 摂食障害、感情障害、対人緊張、統合失調症家族素因あり。

【方法】

1) 採尿プロトコール：約 1 ヶ月ごとに 24 時間蓄尿および同日の夜間 2 時間尿（21-23 時の時間尿のうち 10ml）を採尿（1~3 回）した。2) 検査項目：尿ステロイドプロフィール検査（既報）により、尿中 cortisol 代謝物 4 種（ β THE +

α THE + β THF + α THF）の和（mg/g creatinine）を求めた。3) 患児の自己申告による起床ー就床時刻およびホルター心電図により診断した自律神経の状態を調査し、cortisol 日内リズムとの関連を検討した。

【結果】

1) 図 1 に、全症例の尿 cortisol 代謝物値（mg/g creatinine）を示す。健常対照において、夜間 2 時間尿 cortisol 代謝物値は蓄尿のそれより常に低かったが、不登校児 6 例中 3 例（症例 1、3、4）において、夜間 2 時間尿 cortisol 代謝物値は蓄尿のそれより高値を示すことがあった。

2) 表 1 に、起床ー就床時刻、自律神経の状態および cortisol 日内リズムを示す。起床ー就床時刻については、症例 1、4、5 において、恒常的に起床あるいは就床時刻が著しく遅く、夜型の生活リズムを認めた。自律神経の状態については、症例 1、3 において、交感神経優位、症例 6 において副交感神経優位を認めた。

【考察】

精神疾患を有する不登校児において、高頻度に夜間 cortisol 分泌が亢進する cortisol 日内リズムの異常を認めた。当初恒常的な日内リズムの異常と相関すると予測した、起床ー就床時刻の夜型へのシフトは、散発的な日内リズムの異常を説明するには不十分であった。一方、交感神経優位の病態は、cortisol 日内リズムの異常との間に関係があることが示唆された。今後、不登校児の病因に、cortisol 日内リズムの異常と自律神経のバランス異常の両者がどのように関わる

か明らかにしたい。

【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;尿ステロイドー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

図1. 24時間蓄尿および夜間2時間尿のコルチゾール代謝物(mg/g creatinine)

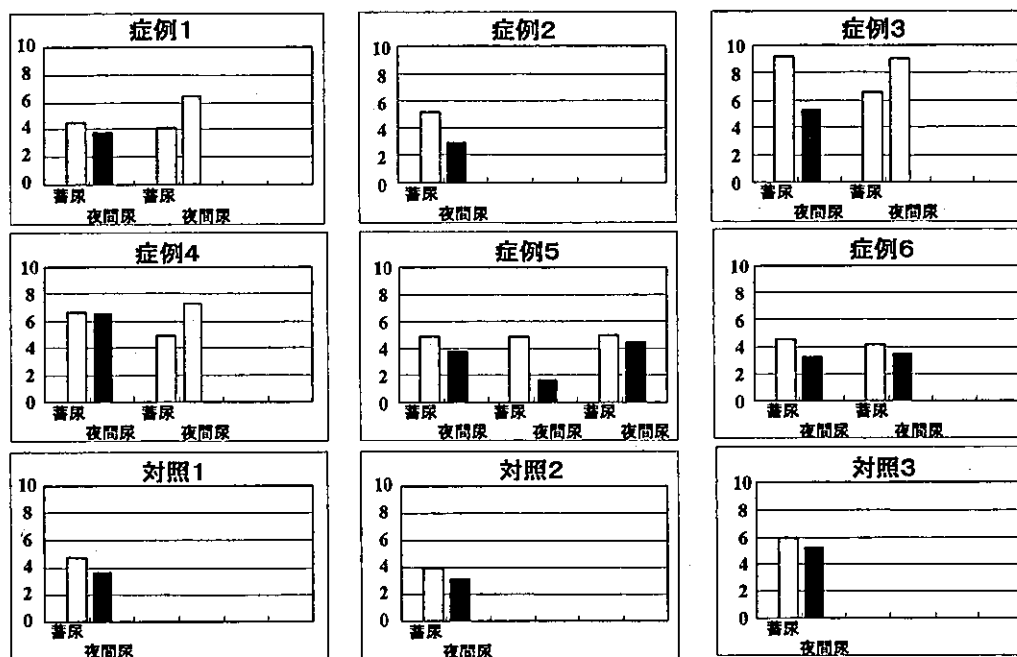


表1. 起床ー就床時刻、自律神経の状態、コルチゾール日内リズム

	採尿	起床ー就床時刻	自律神経の状態	コルチゾール日内リズム
症例1(女10歳)	1回目	10時～翌3時	交感神経優位の過覚醒	正常
	2回目	11時～翌4時		夜間高値
症例2(女12歳)	1回目	7時～22時	ほぼ正常	正常
	2回目	8時～翌2時		夜間高値
症例3(男14歳)	1回目	8時～22時	交感神経優位	正常
	2回目	8時～22時		夜間高値
症例4(女15歳)	1回目	8時～翌2時	未検査	正常
	2回目	9時～翌3時		夜間高値
症例5(男16歳)	1回目	14時～翌3時	ほぼ正常	正常
	2回目	12時～翌0時		正常
	3回目	13時～翌2時		正常
症例6(女19歳)	1回目	8時～22時	副交感神経優位	正常
	2回目	8時～22時		正常

引きこもりに繋がる小児慢性疲労、不登校の治療・予防に関する臨床的研究

CCFS 小児における自律神経検査に関する検討

(能動的起立試験の負荷時間について)

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医員

(緒言)

我々は平成14の本研究会において CCFS 小児 515 名中 167 名 (32.4%) に明らかな起立時循環異常が存在し、CCFS のフォロー、治療に起立時循環異常のスクリーニングが重要であることを報告した。この起立時循環異常を診断するために起立試験を行うが、小児が対象となる場合はできるだけ短時間、非侵襲的条件下で行わなければならない。我々は昨年度に「起立時間7分間、薬剤負荷を行わない」という短時間非侵襲的条件下では head-up tilt 試験よりも能動的起立試験の方が失神誘発に優れていることを報告した。今年度はこの「起立負荷時間7分間」という Schellong test (負荷時間10分間) よりも短い負荷が小児の起立時循環異常のスクリーニングとして妥当かを検討した。

(対象)

CCFS 小児のうち、7分以上の起立が可能であった39名(男子16名、女子23名、平均年齢 13.2 ± 2.5 才)。

(方法)

起立13分間の能動的起立試験を行い、以下を検討した。

- ① 7分以降の失神発作(低血圧発作)陽性症例数。
- ② 起立時のダイナミックな循環変動がほぼ終了する起立1分後から1〜4、4〜7、7〜10、10〜13分の4区間の血圧、心拍数の平均値を求め、起立後の経時的変化を失神発作陽性群、陰性群とで比較。
- ③ 失神発作陽性群の起立時循環異常が起立7分後に判別可能かを検討。

(結果)

- ① 起立7分以降の失神発作症例数

失神発作陽性群	6例
陰性群	33例

(陽性群6例中2例は起立7分後に、4例は起立10分後に発作誘発)

- ② 起立後経時的変化

(ア) 血圧 (図1)

収縮期、拡張期血圧ともに陽性群、陰性群間に差は認められなかった。

(イ) 心拍数 (図2)

起立後はすべての区間において陽性群の心拍数が有意に高値であった。両群ともに起立後4～7分で優位な心拍上昇が認められ、陰性群ではそれ以降の区間で心拍数上昇はなかったが陽性群ではその後もさらに心拍数が上昇する傾向が認められた。

- ③ 陽性群6例と陰性群の起立後経時的変化(図3)。(参考のために無症状健常小児の起立後心拍数も同時に示した。)点線で示した起立7分の時点で、陽性群3例(●)は $\Delta HR \geq 35\text{bpm}$ 且つ起立後 $HR \geq 115\text{bpm}$ 、2例(▲)は $\Delta HR \geq 35\text{bpm}$ と起立性調節障害のサブタイプである体位性頻脈症候群(POTS)の小児診断基準を満たした。陽性群ののこり1例(△)は $\Delta HR = 32\text{bpm}$ と基準は満たさないものの、陰性群($\Delta HR = 27$)、健常小児($\Delta HR = 17$)と比較すると明らかに高値であった。

(考察)

我々は過去にCCFS小児を対象とした7分間の能動的起立試験における失神発作誘発率を27.5%の¹と報告した。今回は負荷時間を13分に延長して能動的起立試験を行ったところ、7分以降に失神発作が誘発されたのは39例中6例(15.4%)であった。この6例は7分間の能動的起立試験では失神発作が誘発されない。しかし、失神発作誘発に至らずとも起立時循環異常を7分以内に判別可能か、を検討した。

我々は「小児の起立試験において失神発作誘発の予測は起立後の血圧低下よりも心

拍数上昇が重要である」ことを報告している¹。今回の結果においても陽性群は陰性群、健常小児より起立後心拍数は有意に高値であり、一致した結果が得られた。陰性群の起立後心拍数は4～7分までは上昇し、以後は横ばいであった。したがって、この時点で著明な心拍上昇を認めない症例は、負荷時間を延長しても以後の区間においてさらなる心拍上昇はなく、失神発作は誘発されない可能性が強いと考えられた。一方陽性群は、起立後4～7分以降も心拍上昇傾向をみとめているが、すでに起立7分の時点で6例中5例がPOTSの診断基準をみたす異常な心拍上昇を認めていた。残り1例は基準をみたさないものの、陰性群、健常小児と比較すると明らかに高値であった。すなわち、陽性群の起立時循環異常は、7分の起立負荷において失神発作に至らずとも心拍の異常上昇として判別可能であった。

以上から、CCFS小児のスクリーニングとして起立負荷時間は7分でもよいが、起立7分の時点で異常心拍数上昇を認める症例についてはさらに負荷時間を延長して失神発作誘発を試みるか、起立7分の時点での異常な心拍上昇で診断を行うべきと考えられた。

(結語)

1. CCFS小児39名を対象に能動的起立試験を行い、7分～13分に失神発作(低血圧発作)が誘発されたのは6名であった。
2. 失神発作陽性群は陰性群より起立後心拍数が有意に高値であり、その心拍異常上昇は起立7分の時点で判別可能であった。

3. CCFS 小児の起立時循環異常スクリーニングとして、能動的起立試験の負荷時間は7分でよい。しかし、起立7分の時点で心拍異常上昇を認める症例に対しては、さらに長時間負荷を行い発作誘発を試みるか、心拍異常上昇から診断を行うべきと考えられた。

(評価)

1. 達成度について

本研究目的は慢性疲労の治療・予防であるが、その第1段階として慢性疲労の病態を明らかにする目的がある。昨年までの研究において慢性疲労の3割が起立性調節障害に起因することを明らかにしているが、その方法論において、起立試験の負荷時間が7分間でよいというエビデンスが乏しかった。しかし、本研究によって、それが支持されたことから、研究目的はほぼ達成されたと考えられる。

2. 研究成果の学術的・社会的異議について

社会的意義：小児における上記起立試験の負荷時間については、国際的な研究においてもまだ結論がでていない。成人では通常30～60分の負荷時間が推奨されており、一部の小児医療施設ではこれに準じているが、多くは10～15分を採用している。しかしながら、小児においては検査の負担軽減という命題は、患者の立場に立つ医療においては、救命第一、について重要な命題となっている。本研究によって起立試験の負荷時間を7分に短縮できたことは、患者負担を著しく軽減することになり、その医療的な意義は大変に大きなものである。

学術的意義：起立試験は、生体の循環動態の変化に伴う自律神経機能の対応力を判断する。起立に伴う循環動態の変化は、起立直後から激しく生じて数分以内に適応するか、不適応を起こすはずであるが、古典的な考えでは起立数十分にも生ずるとしている。本研究によって、起立後に起こりうる循環動態の変化は、起立7分以内に予測できるとしたものであり、起立に伴う生体反応についてあらたな知見を与えるものである。

3. 今後の展望について

本研究によって、起立負荷は原則的に7分間を採用することになった。7分以内に異常の見られたケースにおいてはその検査時間を延長することになる。慢性疲労の様々な治療効果を判定する際に、この方法論を採用することになる。さらに脳循環動態についても負荷時間との関係について検討する。

¹ Matsushima R, Tanaka R, Tamai H. Comparison of the active standing test and head-up tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. *Clin Auton Res* 2004; 14: 376-384

図 1

● : 失神発作陽性群
□ : 陰性群

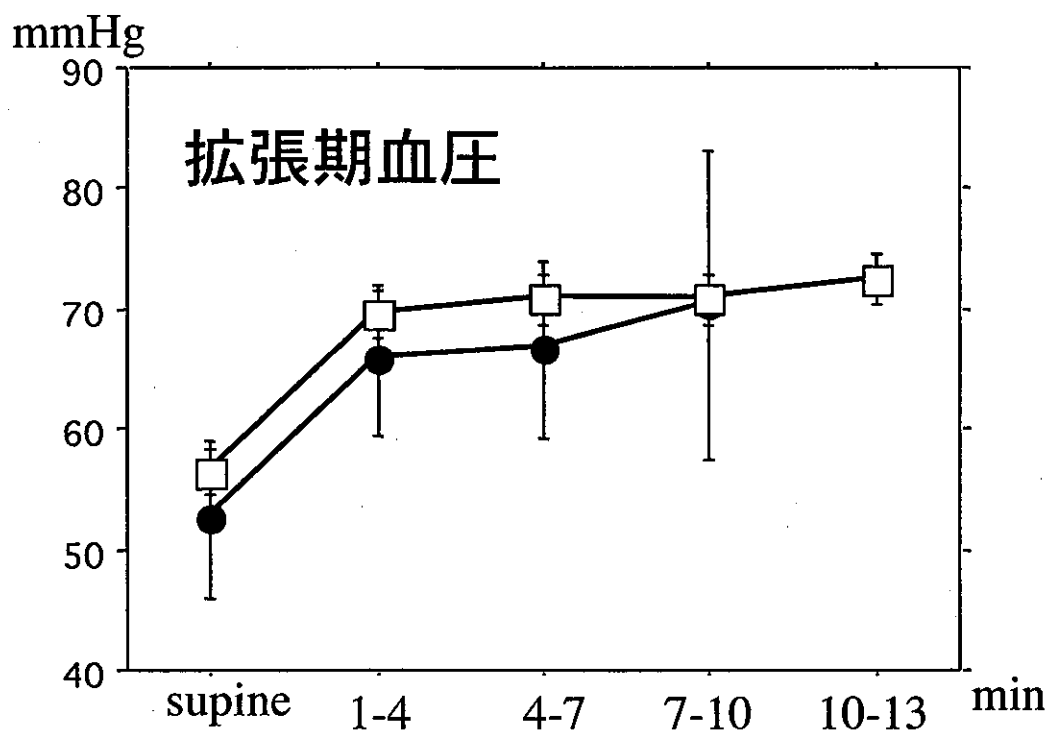
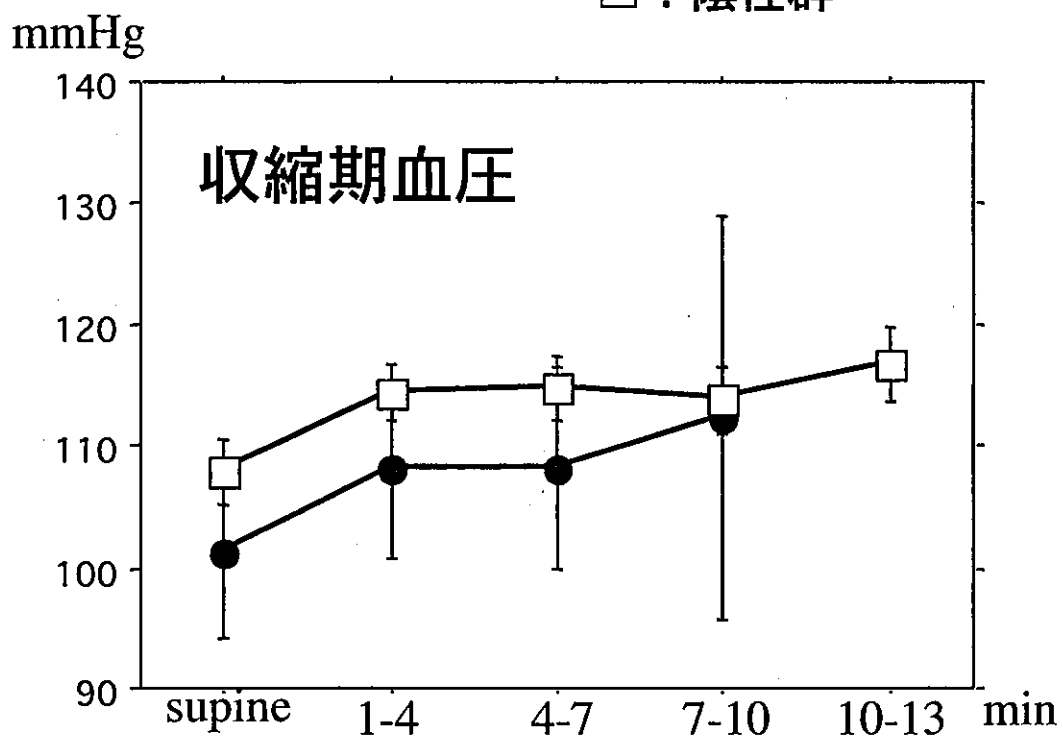
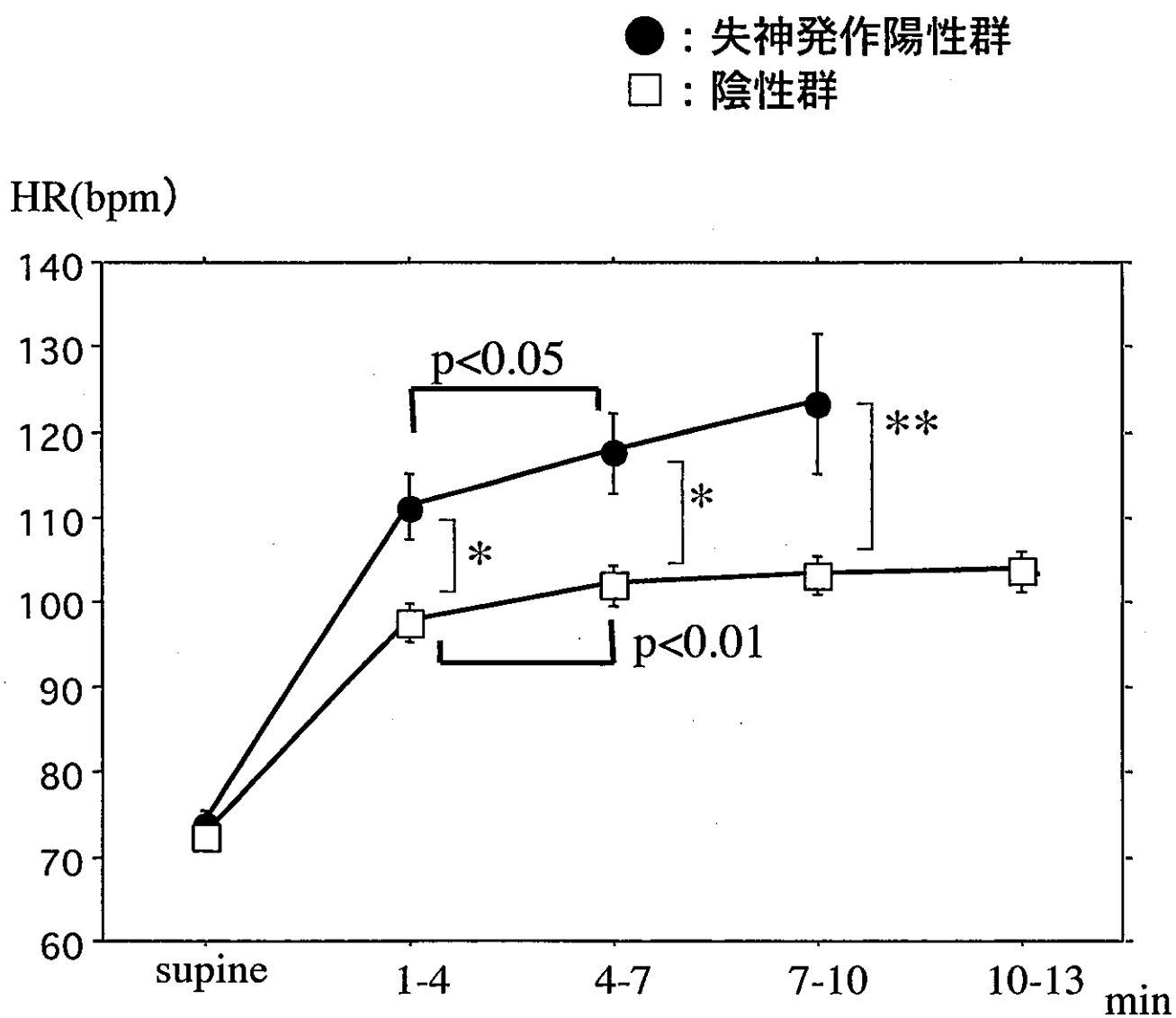


図 2

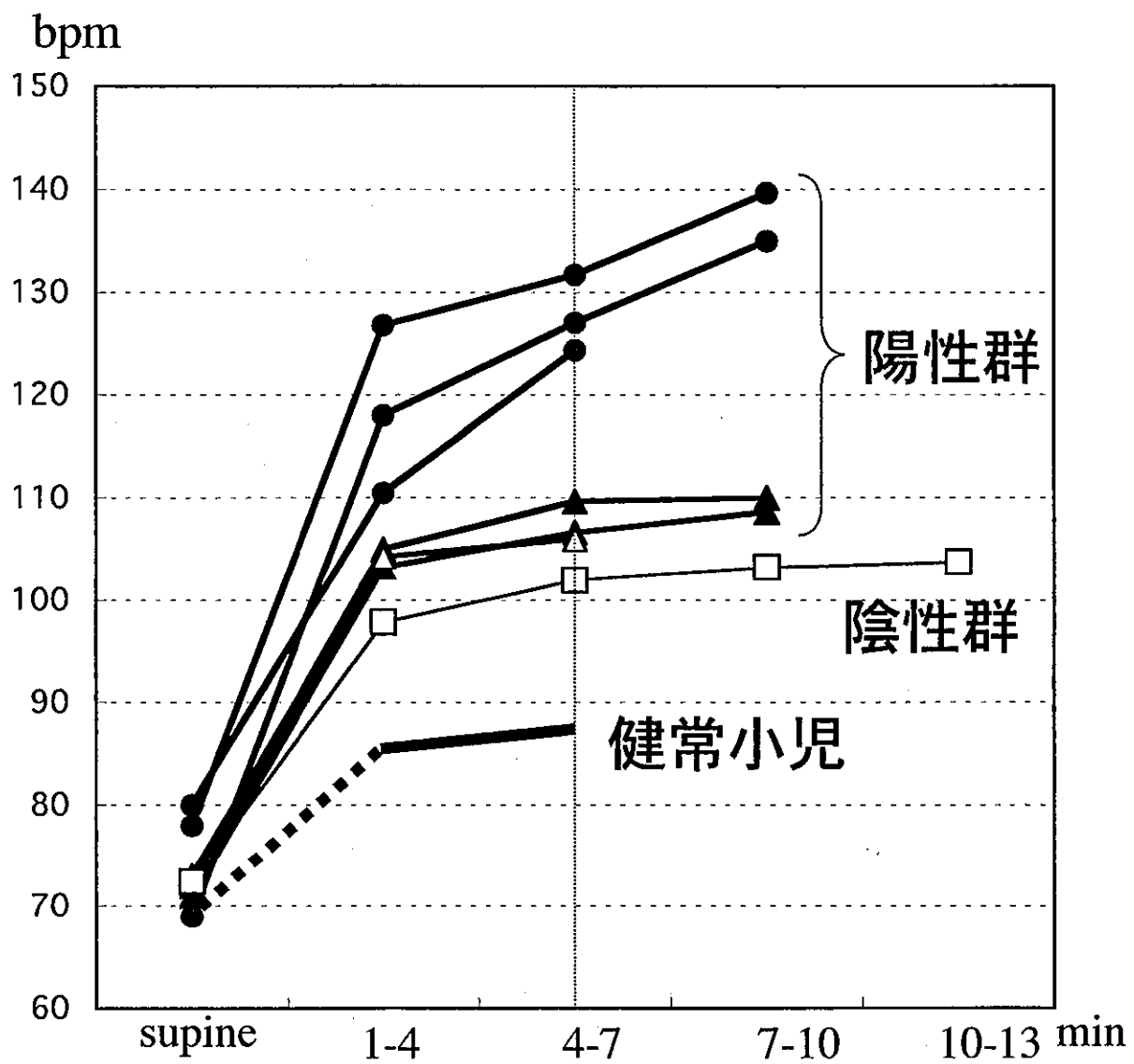


失神発作陽性群vs.陰性群

* : $p<0.05$

** : $p<0.01$

図 3



- : $\Delta HR \geq 35 \text{ bpm}$ 且つ起立後 $HR \geq 115 \text{ bpm}$
- ▲ : $\Delta HR \geq 35 \text{ bpm}$
- △ : $\Delta HR = 32 \text{ bpm}$
- : 失神発作陰性群

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

引きこもりに繋がる小児慢性疲労、不登校の治療・予防に関する臨床的研究班

小児慢性疲労症候群研究班（主任研究者：三池輝久）

慢性疲労・不登校児の脳機能イメージングによる神経伝達動態

分担研究者：大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学 渡辺恭良

研究協力者：大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学 水野 敬，田中雅彰，石井 聡

研究要旨

小児慢性疲労症候群、不登校児の学習効率の低下に着目し、我々がこれまで行ってきた疲労の分子・神経メカニズムの研究における成果を利用し、疲労度と意欲度の相互作用が学習の効率へどのような影響を及ぼすかについて、脳機能イメージングの手法により研究している。本年度はその第一歩として、まず健常成人を対象に意欲の程度を客観的に測定することができる新規的な課題を考案した。内因性の意欲を評価するために、意図的に意欲を喪失させることが可能な課題を考案した。直感的に青と白の面積の大きさを判定する課題（直感的面積判定課題）において、次のステージへ進める場合には達成感や満足感により主観的意欲が高まると考えられる。一方、強制的にステージが上がらないようにすることにより、意欲が喪失し作業効率が低下することがわかってきた。また、小児慢性疲労症候群のほぼ全例にみられる自律神経機能障害も疲労の共通の身体所見として確立されつつあるから、健常成人において極度の精神的疲労状態に陥った場合に、自律神経機能がどのように変化するかを調査した。その結果、8時間もの長時間の精神的作業負荷により小児慢性疲労症候群と同様に、過剰な交感神経活動状態になっていることがわかった。裏を返すと、これほどの疲労状態でないと過剰な交感神経活動優位にはならないことから、小児慢性疲労症候群が日常生活に支障をきたすほど心身ともに重篤な状態であることが理解できる。今日でも「怠けにより学校に行けないのではなくて、行かない」という悪しき世論は完全に排除できていない状況ではあるが、この成果を国民に対し提言することにより、病態としての認識を深めることができると考える。

【緒言】

主任研究者の三池氏らが昨年報告した小児慢性疲労症候群、不登校児の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）の測定により、それらの児童の認知機能の低下は非常に深刻な状況であることが分かってきた。さらにこの状況は彼等の学習の問題にまで発展し、学校に行きたくても行けないもどかしさの中で、焦燥感、意欲の低下、過渡の緊張状態にさらされていると考えられる。また、これらの疾患の特徴として、このような中枢神経系の機能障害だけではなく、自律神経機能の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確立されつつある。

そこで、我々は小児慢性疲労症候群、不登校児の学習効率の低下に着目し、疲労の分子・神経メカニズムの研究において我々が解明してきたことをベースに、疲労度と意欲度の相互作用により学習の効率へどのような影響を及ぼすかを脳機能イメージングの手法を用いて研究していくことを企図した。本年度

はその第一歩として、まず健常成人を対象に意欲の程度を客観的かつ定量的に測定することができる新規的な意欲行動変化測定課題を考案したので報告する。また、小児慢性疲労症候群をモデルとして、対象は健常成人ではあるが、極度の精神的疲労状態に陥った場合に、自律神経機能がどのように変化するかを調査した結果も合わせて報告する。

【対象】

(1) 意欲行動変化測定試験

健常成人12名（男性12名、21.8 ± 1.7 歳）

(2) 精神的疲労負荷試験

健常成人10名（男性6名、女性4名、27.7 ± 5.2 歳）

【方法】

(1) 意欲行動変化測定試験

(1-1) 分類式短期記憶課題

コンピュータのディスプレイ上に表示された「動物」、「文房具」や「野菜」などのい

くつかのカテゴリの範疇におけるランダムな組み合わせで出現する 12 の単語を一定時間でそれぞれのカテゴリ毎に暗記し、後に出現する 4 つの単語と全て一致しているかを判断する課題である。また、外的な報酬による意欲度の差別化をするために、同一被験者において金銭的な報酬が存在するセッションとそうでないセッションを設け、クロスオーバーデザインで試験を行った。課題中における反応時間、反応時間の変動係数、正解率および主観的意欲度を解析した。

(1-2) 直感的面積判定課題

コンピューターのディスプレイ上に 3×3 の青または白で構成された正方形において、どちらの面積が大きいかを直感的に判定する課題である (図 1)。10 トライアルの平均正解率が 80%を超えると次のステージ (4×4) に進み、課題の難易度が上がる仕組みになっている。この課題においても、意欲度の差別化をするために、そのステージをクリアし次のステージへ移ることが内的な意欲を引き出すと仮定し、意図的に意欲を喪失させるセッションとそうでないセッションを設けた。具体的には、そのステージにおいて 80 トライアル挑戦したが、次のステージに進めなかった場合に、そのステージをクリアできないように操作した (ステージのトラップ)。

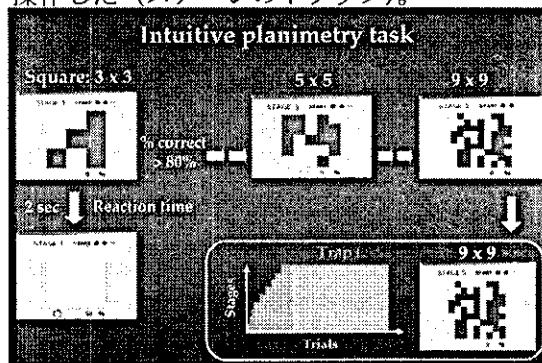


図 1. 直感的面積判定課題

(2) 精神的疲労負荷試験

被験者は精神的疲労負荷セッションとリラックスセッションの 2 試験を、約一ヶ月のインターバルで遂行した。精神的疲労負荷試験は Advanced Trail Making Test (45 分)、かな拾いテスト (30 分、鏡像模写(45 分)と 3 つのテストから構成されていて、これらを 4 セット、計 8 時間の負荷を行った。リラックスセッションは精神的疲労負荷試験と同様のタイムコースで映画鑑賞や読書などをして、比較

的自由に寛げるように設定した。

【結果】

(1) 意欲行動変化測定試験

(1-1) 分類式短期記憶課題

課題遂行前後の主観的意欲度は、金銭的報酬がある場合においては維持されているが、報酬がない場合には有意に減少することが分かった。またトライアルが増す毎に反応時間は延長していくことがわかった (図 2)。また疲労と意欲は表裏一体の関係で疲労感が増大するにつれて意欲も低下していくことが示唆された (図 3)。

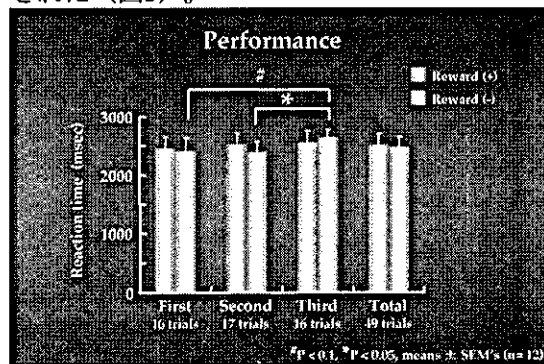


図 2 金銭的報酬がある場合とない場合での平均反応時間の比較

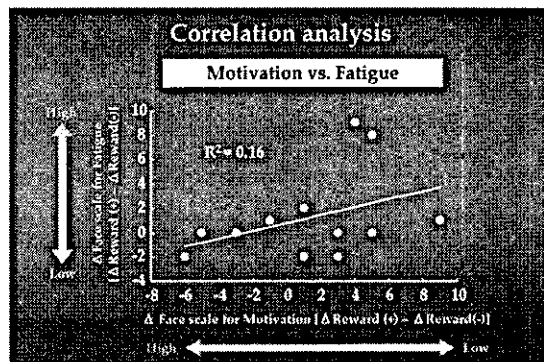


図 3. 意欲度と疲労度の関連性

(1-2) 直感的面積判定課題

課題遂行前後の主観的意欲度は、ステージのトラップがある場合は低下するが、トラップがない場合にはむしろ意欲が増大することが分かった。また、トラップが存在する場合の課題においてはトラップにかかった直後から反応時間が延長していくことも確認された (図 4)。

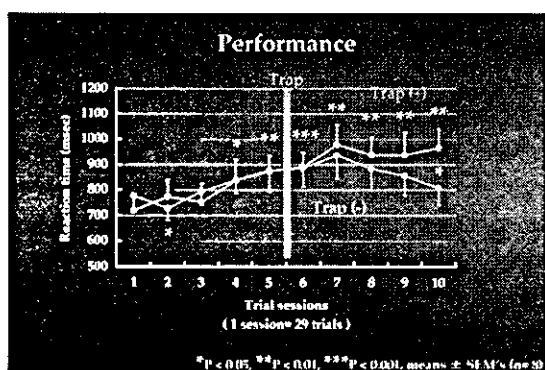


図4. ステージのトラップがある場合とない場合の平均反応時間の比較

(2) 精神的疲労負荷試験

8 時間の精神的疲労負荷時とリラックスセッション時において、自律神経機能活動を反映する指標となる交感神経成分 (LF) および副交感神経成分 (HF) の比 (LF/HF) の負荷前後における変化量を比較すると、明らかに精神的疲労負荷時に過剰な交感神経活動亢進状態であることがわかった (図5)。

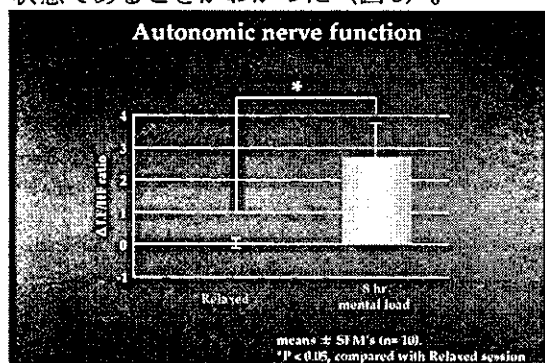


図5. 課題遂行前後におけるリラックス時と精神的疲労付加時における自律神経機能の比較

【考察】

小児慢性疲労症候群および不登校児の学習意欲問題と自律神経系機能に注目し、今年度は第一段階として、健常成人における客観的に意欲度を測定する課題を開発することを試みた。また、小児慢性疲労症候群のほぼ全例にみられる臨床症状である自律神経機能障害についても、健常成人でどの程度の疲労状態で彼らと同様の障害が引き起こされるかを検討した。

今回我々が考案した意欲による意欲行動変化測定課題においては大変興味深い結果を得ることができた。分類式短期記憶課題の結果から、従来から言われているように、外因性

の報酬 (金銭的報酬) において被験者の課題遂行中の意欲度は高まり、あるいは維持されていることは確認できた。さらに、その意欲度は反応時間という作業効率にも影響していることを見出すことができた。そして、我々の仮説を支持するように、疲労感と意欲が表裏一体の関係であることがわかってきた。この成果を子供達へ還元することを考慮すると、子供達がある目標を掲げ、このレベルに到達すれば、褒美を得られるといった条件下において、意欲度が增大している場合には、その作業の効率が上昇する可能性が示唆された。

一方、直感的面積判定課題の結果から、この課題が内因性の意欲度を測定可能な課題であるという正当性が得られた。この結果は最も興味深いものであり、この課題遂行中におけるファンクショナル MRI を用いた脳機能イメージングを試みることで、意欲の喪失あるいは上昇過程を脳機能レベルでしかもその時系列変化を捉えることができるという、新規的な発見に繋がることも予想される。

小児慢性疲労症候群における安静時においても過剰な交感神経活動亢進状態があることは非常に深刻な問題である。おそらく小児慢性疲労症候群のおよそ 80% にみられる睡眠障害の大きな要因でもあったと考えられている。今回の我々の成果から、健常成人が 8 時間もの精神的作業を行うことで、小児慢性疲労症候群と同様の自律神経機能の障害が惹起されることがわかった。裏を返すと、これほどの疲労状態でなければ過剰な交感神経活動状態にならないことから、小児慢性疲労症候群が日常生活に支障をきたすほど心身ともに重篤な状態であることが理解できる。今現在でも、怠けにより学校に行けないではなくて、行かないという悪しき世論は完全に排除できていない状況ではあるが、この成果を国民に提言することにより、病態としての認識を深めることができると考える。

これらの成果を得て、fMRI を用いた研究に進む準備ができたので、来年度はこれを行う。

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
引きこもりに繋がる小児慢性疲労、不登校の治療・予防に関する
臨床的研究班（主任研究者：三池輝久）

不登校・引きこもり児童・生徒に対する馬介在療法における生理学的評価、
免疫学的評価とバイオマーカーによる解析

分担研究者： 倉恒 弘彦^{1,5)}

研究協力者： 西牧 真里¹⁾、芦内 裕美²⁾、秋元 環^{3,5)}、柏田 恵理子^{4,5)}、
池田 卓也⁵⁾

所 属

1. 関西福祉科学大学健康福祉学部健康科学科、
2. NPO ホース・フレンズ事務局
3. 大阪大学医学部附属病院
4. 大阪市立大学医学部
5. 服部緑地乗馬センタースポーツ医学研究室

研究要旨

動物の癒し効果を利用した治療は、精神・神経疾患のみならず身体疾患に対しても広く行われており、その臨床的な有効性については数多く報告されている。しかし、それぞれの動物介在療法が実際に心身のどこに、どのような効果を与えているのかについて科学的に検証した研究は少ない。我々は、共同研究施設においてアニマルセラピーの1つである馬介在療法を行ったところ、多くの症例で臨床的には回復効果が見られ、通常の社会生活が可能になるまでに劇的に回復した症例も経験してきた。しかし、馬介在療法が具体的にどのような治療効果を有しているのかについては未だ明かでなく、客観的な評価を行う必要性が高まってきた。そこで、本研究では医師、看護師、獣医師、臨床心理士、養護教諭、乗馬センターなどが協力してその効果を科学的に検証することを企画した。本研究により、馬介在療法による生理学的な効果、心理学的な効果、社会学的な効果などが科学的に明確なものとなることは、不登校・引きこもりの治療法の確立に向けて極めて重要な意義をもつものと考えられる。尚、今年度は健常成人を対象とした乗馬に伴う騎手の運動生理についての検討も行い、常歩（なみあし）騎乗を用いたホースセラピーは男女や年齢を問わず有効な運動療法となりうることを明らかにした。

【緒言】

不登校・引きこもりは中枢神経、ホルモン分泌、自律神経、免疫、筋組織など全身の機能に障害が及ぶ総合的・全身的な疾患である。治療としては、高照度光療法、メラトニン治療のほか、免疫療法やホルモン分泌異常を背景としたホルモン補充療法、起立性障害の治療などが行われてきており、臨床症状の改善とともに脳機能の改善や神経、内分泌、免疫系の改善など一定の成果をあげている。しかし、このような治療で

症状が軽減した症例が実際に社会や学校に復帰する段階においては、なかなか乗り越えることができない1つの壁が存在しており、社会復帰には更なる一押しが必要であることも指摘されている。

我々は、学校や社会には適応することはできないが、興味を持った場合には乗馬クラブまでは自分で来ることができる程度の比較的軽症の不登校・引きこもり児童・生徒を対象に馬介在療法を実施したところ、社会への復帰が可能となった症例を数多く経

験してきた。したがって、従来の治療法により症状が軽減してきた症例の次の治療法として馬介在療法は極めて有望な治療法である可能性があり、その治療効果を科学的に検証する本研究は極めて重要なものである。

平成16年度は、研究対象となる不登校児および家族への説明会を開催するとともに、研究方法の確立、研究施設の確保を行った。また、今年度は健康成人を対象とした乗馬に伴う騎手の運動生理についての検討も行い、常歩（なみあし）騎乗を用いたホースセラピーは男女や年齢を問わず有効な運動療法となりうることを明らかにした。不登校・引きこもり児童・生徒に対する馬介在療法の計画

【対象】

今回の研究では、「何らかの心理的、情緒的、身体的、あるいは社会的要因・背景により、児童生徒が登校しないあるいはしたくともできない状況にあること」という文部科学省による不登校の基準を中学生の時代に満たしており、現在単位制の高等学校に席を置いている子供たちを対象とした。

【方法】

馬介在療法による生理学的な効果、心理学的な効果、社会学的効果は、下記検査により科学的に検証を行う予定ある。開始前、5回、10回終了後の検査：一般臨床血液検査、精神・神経疾患のチェック、問診表による自覚症状、うつ状態、認知のゆがみ、人格障害、QOLなどのチェック、臨床的中枢神経機能評価、内分泌機能評価、睡眠効率評価、認知機能評価、免疫学的評価、感染症の評価、自律神経系の評価、精神疲労の評価、身体行動量の評価
毎回の馬介在療法実施前後に行うチェック項目：

1) 問診表によるチェック 自覚症状調べ、Chalder 疲労評価尺度、SDS（うつ状態）、MOS-SF36（QOL、身体活動度）

2) 臨床心理士の面接による自覚症状、QOLのチェック、心理学的解析

馬介在療法のスケジュール

初めての馬介在療法時（1回目）◆馬の絵を描く◆人參やリンゴを持って厩舎見学◆馬とあいさつ◆写真撮影◆馬上体操、5分程度の引馬騎乗2回目◆蹄鉄磨き（磨いた蹄鉄を5回目にプレゼント）◆馬の絵を描く◆馬上体操、5分の引馬騎乗

3回目◆馬房掃除◆馬の手入れ実習◆ラチペンキ塗り等の作業◆馬上体操、10分の引馬騎乗

4回目◆馬上体操、15分の引馬騎乗◆自分自身の誘導で行う常歩騎乗5分

5回目◆馬上体操、10分の引馬騎乗◆常歩騎乗10分◆馬の絵を描く◆磨いた蹄鉄プレゼント

6回目◆馬上体操 ◆常歩騎乗10分◆指導員のもとで行う速歩騎乗10分

7回目◆馬上体操◆常歩騎乗5分◆指導員のもとで行う速歩騎乗10分◆常歩騎乗5分◆馬の絵を描く

8回目◆馬上体操◆常歩騎乗5分◆指導員のもとで行う速歩騎乗10分◆常歩騎乗5分

9回目◆馬上体操◆常歩騎乗5分◆指導員のもとで行う速歩騎乗5分◆自分自身の誘導で行う速歩騎乗5分◆常歩騎乗5分◆両親との軽食、馬の絵を描く最終回（10回目）◆馬上体操◆常歩騎乗5分◆指導員のもとで行う速歩騎乗5分◆自分自身の誘導で行う速歩騎乗5分◆常歩騎乗5分

平成17年度よりは、週1回（1時間）×10週（午前中1名、午後1名）のスケジュール（2名/3ヶ月）で開始する予定にしている。

健康成人を対象とした乗馬に伴う騎手の運動生理についての検討【目的】ホースセラピーは動物介在療法の1つであり、イヌやネコなどの小動物を用いた動物介在療法と同様にメンタル面での効果が中心に考えられてきた。しかし、最近我々が乗馬に伴う循環系、呼吸器系の変化についてスポーツ医学の観点から検討したところ、常歩騎乗のみでも被験者自身が歩行するのと同等の有酸素運動になっていることが判明した。そこで、本研究ではこの知見が統計学的に有意なものであるのか否かを明らかにするための追加検討を行った。

【方法】安静時、歩行時ならびに常歩、速歩、駆歩の騎乗時における心拍数、酸素消

費量を、ホルター心電計、ポータブルタイプの酸素消費計を用いて計測した。

【対象】

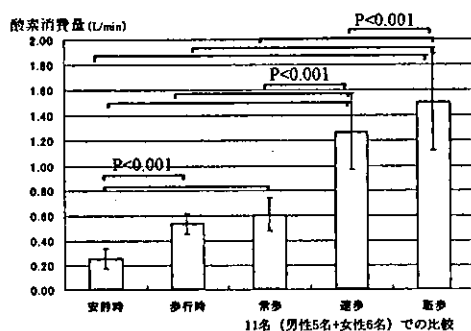
女性 6 名（年齢 33.8 ± 8.2 歳、身長 157.2 ± 5.2 cm、体重 50.0 ± 4.8 kg）、男性 5 名（年齢 32.0 ± 14.1 歳、身長 171.4 ± 3.0 cm、体重 66.2 ± 5.2 kg）、男女 11 名（年齢 33.0 ± 10.7 歳、身長 163.6 ± 8.5 cm、体重 57.4 ± 9.7 kg）

【結果】心電計と酸素消費計測系を用いた男性 5 名の検討では、安静時の心拍数は 80 ± 2.9 /分、酸素消費量は 330 ± 34 ml /分であったが、常歩騎乗のみで心拍数は 1.2 倍、酸素消費量は 2.1 倍に増加し、速歩騎乗では心拍数は 1.7 倍、酸素消費量は 4.7 倍、駈歩騎乗では心拍数は 2.0 倍、酸素消費量は 5.5 倍に増加した。

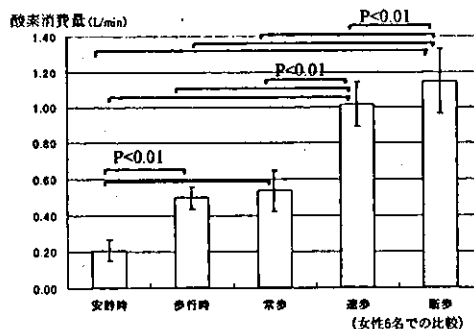
一方、女子 6 名の検討では、体格が男子に比較して小さく安静時の基礎酸素消費量は 210 ± 60 ml /分（心拍数 85.1 ± 10.8 ml /分）と低値であったが、常歩騎乗のみで 530 ml /分（心拍数 107.8 ± 12.5 /分）と約 2.5 倍に増加、これは被験者自身が歩行した時の値 500 ± 60 ml /分（心拍数 101.1 ± 15.9 /分）とほぼ同様であり、常歩騎乗は優位な有酸素運動になっていることが確認された。

また、速歩騎乗では心拍数は 155.4 ± 18.3 /分（1.8 倍）、酸素消費量は 1020 ± 130 ml /分（4.9 倍）、駈歩騎乗では 172.3 ± 10.3 /分（2.0 倍）、酸素消費量は 1150 ± 180 ml /分（5.5 倍）に増加、体格は異なっているも男性とほぼ同様の変化を示すことも判明した。

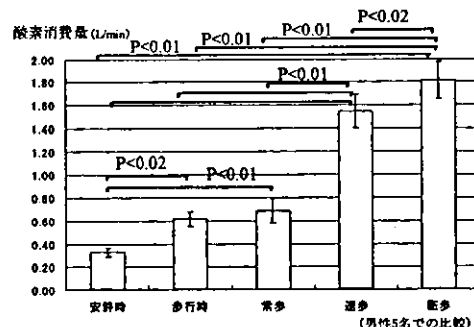
乗馬に伴う酸素消費量の変化(男・女)



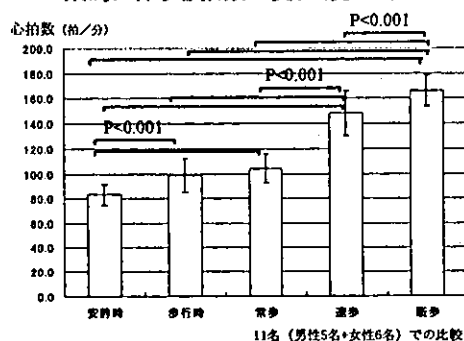
乗馬に伴う酸素消費量の変化(女性)



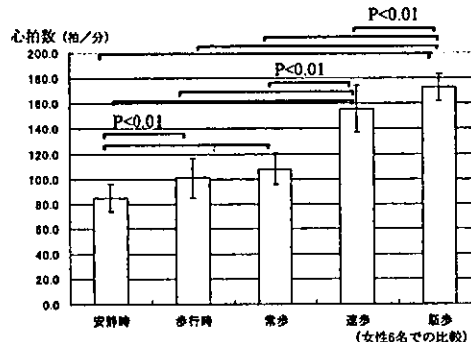
乗馬に伴う酸素消費量の変化(男性)

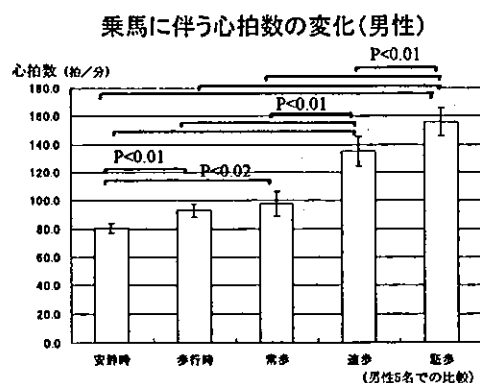


乗馬に伴う心拍数の変化(男・女)



乗馬に伴う心拍数の変化(女性)





しては技術の違いによる差異などは余りみられず、乗馬で良い成績を収めるためには、単に技量の向上を目指した練習を行うだけではなく、心肺機能などの基礎体力の向上を目指したトレーニングを行うことが重要であることを示唆している。

【文献】

危ない！慢性疲労. NHK 生活人新書（倉恒弘彦、井上正康、渡辺恭良編）NHK 出版、2004

【考案】我々は、前回までの男性被験者の検討において、特に技量の必要ない常歩（なみあし）乗馬も優位な有酸素運動になっている可能性を報告してきた。

そこで、今回は体格の異なる女性の被験者についてもポータブルタイプの酸素消費計を用いて同様の検討を加えたところ、常歩乗馬が優位な有酸素運動になっていることが確認され、性や体格に関係なく常歩乗馬は有効な運動療法であることが明らかになった。また、年齢による差も余り認められなかった。

このことは、常歩騎乗を用いたホースセラピーは男女や年齢を問わず有効な運動療法となりうることを示唆している。現在、引きこもり、不登校児などを対象に引馬などによるホースセラピーのプログラムを進めており、患児においても実際に同様の効果が見られているのか否か検証を行う予定である。

また、乗馬は運動しているのは馬であり、騎手は馬の上でバランスを取っているだけのように見えるため、騎手についての運動生理学的な検討はこれまでほとんど行われていなかった。我々は、前回までの男性被験者の検討において、速歩・駆歩乗馬の検討では最大運動負荷に匹敵する激しい運動量であることを見出していたが、今回の検討により体格の異なる女性においても同様の成績が得られた。被験者の中には、馬術のオリンピック競技に出場されていた選手から、乗馬を始めて漸く駆歩ができるようになったばかりという初心者までさまざまな技量の方が含まれているが、心拍数、酸素消費量の変化はほぼ同様の傾向を示していた。このことは、馬術に伴う運動量に関