

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）

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

小児の疲労における光治療の検討

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, 白石晴士
熊本大学病院薬学部 瀧元美枝子, 大村孝文, 濱田哲暢, 齋藤秀之

研究要旨

1999年の調査によると15歳から65歳における日本人成人の1～2%が精神活動低下を伴い日常生活が困難となる慢性的疲労状態により退職・休職に至っていることがわかった。この奇妙な疲労状態は若い世代にも蔓延しており中学生の2.6%、高校生にいたっては5%以上が不登校状態を示す。彼等の大半が社会からの引きこもり状態となるがその15%以上が成人期に至る長期の引きこもりを続けることが分かった。医学的には記憶・学習・認知機能の低下および極めて特異的な易疲労性を伴うため社会生活が障害され、昼夜逆転や睡眠相の遅延、深部体温、ホルモン分泌などのリズム異常が認められている。この生体リズムを司る部位が視交叉上核であり、リズムの発振を行っている中枢である。発現リズムの出力として認められるのが、睡眠・覚醒、自律神経系（体温・血圧）、内分泌系（メラトニン・コルチゾール）のリズムである。近年、これら生体リズムを司る時計遺伝子が同定されて病体への作用は未だ不明であり、未解決分野の一つである。そこで、この病態を解明させることにより、若い世代の心身の健康を回復させ、ひいては家族のメンタルヘルスケアをも改善することによって日本社会における生産性を向上させ加えて医療費の削減に繋げることを目指し、適格な診断のためのシステム開発と治療法を開発する必要性が高いと考えられる。

【緒言】

小児型小児慢性疲労症候群症候群(CCSF)の患者は記憶・学習・認知機能の低下および極めて特異的な易疲労性を伴うため社会生活が障害され、昼夜逆転や睡眠相の遅延、深部体温、ホルモン分泌などのリズム異常が認められている。この生体リズムを司る部位が視交叉上核であり、リズムの発振を行っている中枢である。発現リズムの出力として認められるのが、睡眠・覚醒、自律神経系（体温・血圧）、内分泌系（メラトニン・コルチゾール）のリズムである。近年、これら生体リズムを司る時計遺伝子が同定されてCCFSの発症原因の一つに時計遺伝子の異常も示唆されている。そこで我々は時計遺伝子の発現量の周期パターンを評価することは、睡眠と覚醒の異常、ホルモン日内変動などの知見を遺伝子レベルで証明することになると考え、生体リズムの制御機構と遺伝的背景が解明されるならば、睡眠障害に対する治療法への応用が可能となり、特にヒトの時計関連遺伝子の発現に影響が大きいと考えられる高照度光療法が彼らの生体リズムを改善させ、

CCFSの治療法として確立されることが期待される。今回、健常人において、ヒトper2遺伝子の発現が一定のリズムをもち、生体リズムマーカーとして有用となる可能性が示唆されたことを受け、慢性疲労症候群の患者群におけるヒトper2遺伝子の発現を、高照度光線照射療法の前後で臨床症状とあわせて比較し、生体リズムマーカーとなり得るか検討した。

【対象】

小児型慢性疲労症候群診断

- 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こと。

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、

- 4) 休んでも疲れがとれない
- 5) 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

以上の診断基準を満たし、熊本大学発達小児科に高照度光治療を‘03年1月から’04年8月までに入院した12~24歳までの計24名(男児18名, 女児6名, 平均17.4±3.4歳)を対象とした。

【方法】

1. 時計遺伝子を経時的に測定し、ヒトにおける時計遺伝子の発現プロフィールを得ることにある。測定する時計遺伝子は、*mPer2*、*Clock*である。高照度光治療を患者に施行し臨床症状改善前後に2回患者より4時間おきに静脈血2.5mLをPAXgene Blood RNA Tubeにて採取し、real-time PCRにて目標遺伝子を定量する。内部標準物質としてβ-アクチンを用いる。これまでに集積された知見から、*mPer2*の発現の違いにより、各個人の生体リズムに差異が生じることが予想されている。さらに、リズム障害が確定した症例にはPCR法によりmRNAを増幅し、*mPer2* 遺伝子を含む時計関連遺伝子についても解析を行う予定である。そして臨床症状改善にともない変動し関与した発現量があったかどうか評価する。

1. 分子機構解明の取り組み-時計遺伝子の発現パターン評価

①CFIDS がストレスを背景とした脳のオーバーヒートの疲労状態を呈しており生体リズムに生じた脱同調状態の慢性化が疲労に関与しているとのデータの集積からヒトの時計遺伝子に問題があるとの認識を持っている。そこで、時計遺伝子の関与の有無について分子遺伝学的検討を開始する。

②患者(生体リズム障害が予測される症例)より4時間おきに静脈血2.5mLをPAXgene Blood RNA Tubeにて採取→Total RNA精製→DNase 処理→cDNA 作成→real-time PCRにて目標遺伝子を定量内部標準物質としてβ-アクチンを用いる。また生体リズムを制御する時計遺伝子のリズムパターンの

異常が確認されたならば、時計遺伝子の突然変異の有無を定法に従い確認する。

2. 高照度光療法施行し治療の前後での時計遺伝子の発現パターン評価

①24時間制御された高照度光療法室を用い2週間~4週間、24時間で照度・吸光度の違う光を照射することにより患者にとってより臨床症状を改善させる条件を設定し、治療の前後での時計遺伝子の発現パターン評価し、どの条件がより臨床症状・時計遺伝子の発現パターンともに改善させていくかを検討した。

【結果】

CCFSの患者24人の高照度光療法の前後での臨床症状、時計遺伝子、日内メラトニン、コルチゾール、日内深部体温との相関を検定した。治療前後に共通し、自覚症状、疲労のレベルとヒト*Per2*遺伝子の発現パターンには相関が認められる。また、治療後の自覚症状は、睡眠と深部体温とも相関がある。血清コルチゾール、メラトニン濃度の日内リズムは、患者群としての治療前後の比較では、明らかに改善が認められるものの、個々の症例の症状とは相関は認めない。今回、CFS群では全例に末梢単核球における*hPer2* 遺伝子発現リズムに異常が認めている。

【考察】

近年、生体リズムを司る時計遺伝子が同定されて小児型慢性疲労症候群の発症原因の一つに時計遺伝子の異常も示唆されている。そこで時計遺伝子の発現量の周期パターンを評価することは、睡眠と覚醒の異常、ホルモン日内変動などの知見を遺伝子レベルで証明することになると考え、生体リズムの制御機構と遺伝的背景が解明されるならば、睡眠障害に対する治療法への応用が可能となり、特にヒトの時計関連遺伝子の発現に影響が大きいと考えられる高照度光療法が彼らの生体リズムを改善させ、小児型慢性疲労症候群の治療法として確立されることが期待される。まず、本年度に小児型慢性疲労症候群の患者24人の時計遺伝子を経時的に測定し、健常人と比較検討し、その結果リズム異常が有意的に認められた。また、高照度光療法施行し治療の前後での時計遺伝子の発現パターン評価をも施行した。その結果、臨床症状の改善とともにリズム回復を認める事ができた。このことは、

小児型慢性疲労症候群の患者にとって *mPer2* 時計遺伝子の発現プロファイルのリズム異常は発症因子として考えられる事が示唆された。しかしながら深部体温と体内リズムと臨床症状は完全には同調せず、報告によるとメラトニン分泌と深部体温リズム、体内リズムの振動体は別のところにあり、すべて同時に改善するのではないことが示唆される。そのため高照度光療法にて症状改善する群と改善しない群との比較検討を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 (CCFS) ともいう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.
- 6) Biological rhythm disorder and childhood chronic fatigue syndrome manifesting as school phobia Karuizawa 2.10.2004.
Teruhisa, Miike, Akemi, Tomoda, Takako Joudoi