

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

平成17年度研究報告書

主任研究者 三池輝久

平成18年(2006年)3月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告

- 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に関する研究
----- 1
三池輝久 (熊本大学)

II. 分担研究報告

1. 慢性疲労症候群の生活リズム評価----- 4
藤枝 憲二 (旭川医科大学)
2. 小児慢性疲労症候群における治療効果と成長曲線に関する検討----- 7
沖 潤一 (旭川厚生病院)
3. 小児自己免疫性疲労症候群における成長ホルモンの関与について----- 14
福永 慶隆 (日本医科大学)
4. 不登校児の cortisol 日内変動-尿中代謝物による検討-第二報 ----- 18
本間 桂子 (慶應義塾大学)
5. 小児CFSはどのような経過をたどるのか？
-ODを伴うCCFSにおける症状と自律神経機能の変遷- ----- 22
玉井 浩 (大阪医科大学)
6. 不登校・引きこもりに対する馬介在療法の科学的検証----- 28
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学)
7. 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----- 32
渡辺 恭良 (大阪市立大学)
8. 小児慢性疲労症候群 (CCFS) の治療法開発の試み----- 35
三池 輝久 (熊本大学)

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
総括研究報告
主任研究者：三池輝久

分担研究者：藤枝 憲二（旭川医科大学） 沖 潤一（旭川厚生病院）
福永 慶隆（日本医科大学） 玉井 浩（大阪医科大学）
本間 桂子（慶應義塾大学病院） 倉恒 弘彦（関西福祉科学大学）
渡辺 恭良（大阪市立大学）

研究要旨

引きこもりに至る、若者達の生活歴には例外なく「睡眠を削る頑張りの生活」が存在する。不登校は一時的にせよ「ひきこもり」現象であること言うことができるが、彼らの学校・社会復帰を目指すためには辺縁系の活力を取り戻すと共に高次脳機能を回復させることが必要である。不登校状態では長くて質の低下した眠りが現れておりほぼ80%が10時間睡眠を示す。この長時間睡眠は大脳皮質の過剰な興奮性と辺縁系を中心とした眠らせる脳の機能低下から成っている。従って二次的に免疫系にも障害が及び様々に臨床症状を修飾してしまう。そこで、様々な段階における病態の把握と共に根幹をなす病態を明確にする両面からの取り組みを行いながら治療崩壊発、社会復帰支援の目的に向かっている。このために、私たちはCCFSの病態を更に明確にし、臨床的診断・治療・予防法確立に関する具体的・実践的研究を進めている。ストレスが最初の引き金であることは議論を待たないが、まず自律神経機能のバランスの乱れによる不定愁訴から始まる初期疲労について解析を行うために血圧の持続的測定による自律神経機能解析法の臨床応用研究、免疫機能から見た病態評価と治療への関わり、生体リズムを中心とした病態の基本への追求と治療への応用、高次脳機能の病態評価、高解像画像解析による評価を確立するために研究を進めている。このことを基盤として生体リズムの賦活による治療法の有用性を高照度光治療で検証する、あるいはホースセラピーなどの動物による生命力維持脳の賦活を通じた治療法の確立を目指している。これまでの、検討で高照度光治療は50%程度の長期引きこもりにおける睡眠障害を改善させた。改善傾向が明確ではない症例については検討を進めており、深部体温上昇が改善しない症例を多く含むことが分かった。この深部体温リズムの改善に全力を上げなければならない。また、薬物療法としての取り組みも必要であり現在ミトコンドリア機能の賦活を目指す新しい治療法確立を目指している。

【目的】

いま、若年層を中心として広がる「社会的引きこもり」は文化あるいは社会的現象と捉えられている傾向がある。日本が豊であるから、子どもたちが自由過ぎるからと言う論評・解釈は必ずしも的を射ているとは言えない。様々な環境要因を背景として現れる子ども及び成人におけるCCFSやしばしば合併する社会的引きこもり、家庭内暴力等を含む攻撃性を医学・生物学的に解析するとそこには現代生活の生活習慣病的側面が大きく関与していることが分かる。慢性疲労、不登校は長期に渡り日常生活を破綻させ二次的に皮質（高次脳）機

能の障害をもたらすばかりでなく、小児期から思春期、青年期、成人期へと繋がる長期の闘病生活が待ち受けている事実がある。私たちは、カウンセリングのみでは解決できないこの病態を冷静に受け止め、治療・予防法開発研究に邁進することが緊急性を伴う社会的要請であると考えている。したがって、小児期から成人に至る長期の連携と展望を持ってこの研究を遂行することが重要である。小児型慢性疲労症候群（CCFS）としての不登校は現代の若者たちの実に約6割をその予備軍としており、増え続ける様相を呈している。小学校高学年に発症したものは中学校入学、中学校で発

症したものは高校入学とほぼ同時に不登校状態となる事が分かってきた。また重症化、慢性化は長期の引きこもり状態に繋がることが一般にも知られてきた。このような若者たちとその家族の苦悩を未然に防ぐ治療・予防法を開発することにより不登校学生・児童を限りなくゼロに近づけると共に、日本社会の生産性を向上させ医療費削減に寄与することが目的である。

【方法】

昨年度に引き続きCCFSの根本的な治療への解明のアプローチをおこなった。

1. 玉井らは、CCFS小児が発症後どのような経過をたどるのか、身体機能との関連性の検討
2. 福永らは自己免疫性疲労症候群(AIFS)患者におけるGHの相対的不足状態を検討
3. 藤枝らは慢性疲労症候群患児の状態を把握する上で、Actigraphyを用いて慢性疲労症候群患児を含む睡眠異常を呈する患児9例の睡眠・覚醒リズムと活動量を定量的に評価
4. 沖らは、心の問題の有無によって、成長曲線を検討
5. 松尾らは、コルチゾール代謝物の日内変動、およびコルチゾール代謝物と起床—就床時刻との関係についての検討
6. 渡辺らは小児を対象として、日常生活における学習意欲度、疲労度および疲労と意欲の相互作用を自己記入式の間診票を用いて評価
7. 倉恒らは馬介在療法にてCCFS患者のリハビリプログラムを①毎回問診表を用いた自覚症状の変化のチェック、②心理士による全体観察、③加速度脈波検査による自律神経系の評価を行うとともに、施行前と馬介在療法後(5週後)に大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンターの外來を受診して診察、生理学的検査、臨床血液検査を受け、馬介在療法に伴う生理学的、生化学的な変化を検討
8. 三池らは、CCFSの代謝に関する報告—糖負荷テストにおける糖代謝障害、MRSにおけるコリンの蓄積・ATP産生性低下、CFSにおける飢餓療法の有効性、CFSおよび睡眠欠乏時のミトコンドリアの形態異常、睡眠欠乏におけるuncoupling protein 2 (UCP 2)上昇—よりミトコンドリアエネルギー産生機能障害を疑い、CCFSのミトコンドリアにおけるエネルギー(糖)代謝の面から治療法を検討した。

【結果】

1. 玉井らは難治性ODを伴うCCFSであってもPSは思春期以降に改善する傾向があった。これは起立時循環反応の正常化に基づくと考えられ、思春期の起立時循環調節異常は年齢とともに改善することが示唆された。
2. 福永らはたまたまGH分泌不全性低身長を合併したAIFS患者2例に対してGH補充療法を行った結果、疲労感や種々の不定愁訴が改善しただけでなく、ANAが陰性化した。このことは、この2例においてはGH不足がANA産生の原因であった可能性を示唆している。
3. 藤枝らはActigraphyを用いた生活リズムの定量的評価からCCFS患者では一日の総睡眠量が長く、起きている時間の活動量は少ない傾向が示唆された。
4. 沖らは、学校に行けなくなった子どもでも、成長曲線はライフイベントの時期を反映しており、心因性か感染が契機かの鑑別診断の一助となりうることを明らかにした。ただ、神経性食欲不振症やマルトリートメントでみられる身長増加率の減少はなかった。
5. 松尾らは、21時から翌日23時まで計26時間のすべての随時尿について尿中コルチゾール代謝物を測定することにより、精神疾患を有する不登校患者におけるコルチゾール分泌の異常(低下または亢進、日内変動のシフト、分泌パターンの変化)を判定することが可能であった。日内変動と起床—就床時刻は、密接に関連していた。
6. 渡辺らは学習意欲と疲労の間には負の相関関係がみられ、表裏一体の関係であることが分かってきた。また、学習意欲と疲労は小児慢性疲労症候群の診断基準票の複数の項目、例えば、睡眠不足、記憶力の低下といったパラメーターとも関連することが見出された。以上のことから、学習意欲・疲労・睡眠は密接なトライアングルを形成していると考え

られ、主任研究者の三池教授らが提唱する睡眠不足が引き金となり慢性疲労症候群へと陥っていくことを支持するデータが得られた。

7. 倉恒らは馬介在療法を行う前に評価した脈拍の揺らぎ (%CV) の成績も健常者に比較して減少している傾向がみられ、交感神経・副交感神経の活動の切り替えがうまくいっていない可能性が考えられたが、騎乗 1 時間後の成績は前に比較して有意に増加しており、自律神経系の活動に影響を与えていることが確認された。内分泌学的な検討では、不安や緊張、思考力、集中力などに関連していると考えられている血清中の dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) は 5 例すべての症例が馬介在療法後 (5 週後) に上昇しており、有意な変化が認められた。
8. 三池らは、CCFS ではコントロール群 (健常成人) に対し、血清ピルビン酸濃度が有意に高く、ミトコンドリアにおけるエネルギー (糖) 代謝の異常が示唆された。既知の CFS のエネルギー代謝の報告とあわせて考えても、ミトコンドリアにおけるエネルギー (糖) 代謝に焦点をあわせた治療法の検討は有用であると考えられる。

【考察】

CCFS は現代の若者たちの実に約 6 割をその予備軍としており、増え続ける様相を呈している。小学校高学年に発症したものは中学校入学、中学校で発症したものは高校入学とほぼ同時に不登校状態となる事が分かってきた。また重症化、慢性化は長期の引きこもり状態に繋がるのが一般にも知られてきた。このような若者たちとその家族の苦悩を未然に防ぐ治療・予防法を開発することにより不登校学生・児童を限りなくゼロに近づけると共に、日本社会の生産性を向上させ医療費削減に寄与することが目的である。そこにはこの研究班はより「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」班であり具体的な治療法の開発と施行また、そのための評価が目的である。これまでの研究成果を基礎とした治療法が

試行され始めており、効果が確認され始めた。今後、症例数を増やしながらか、有効例と無効例の分析を行うことにより「より良い」治療法の開発が進められる。治療法に対する成果は出始めており期待される。

治療の開始に当たって、診断を一般医家に分かりやすい診断基準を提示し早期発見を容易にしていく必要があるが、免疫学的な手法や自律神経機能検査の確立、アクチグラムによる行動観察、尿中のホルモン分泌の態度などの指標が次第に明確になってきておりこれらの成果を組み入れることにより選りすぐれた診断基準を設けることができるように進めていきたい。更に、「意欲の脳機能」への取り組みは子どもたちが中枢性疲労による学業不振の源を探る研究である。一般的な面としても子どもたちの学習意欲をどのように賦活していくかと言う問題の解決に役立つ研究であり本研究班においても重要な部門となる。馬介在療法はどちらかと言えばリハビリ治療に近い側面を持つ。今後は更に検討を重ね、CCFS の根本的な治療開発と予防解明に努めていきたい。

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
（主任研究者：三池輝久）

慢性疲労症候群の生活リズム評価

分担研究者：旭川医科大学小児科 藤枝憲二

研究協力者：旭川医科大学小児科 大日向純子、三浦菜生、雨宮聡、荒木章子、田中肇

研究要旨

Actigraphy を用いて慢性疲労症候群患児を含む睡眠異常を呈する患児 9 例の睡眠・覚醒リズムと活動量を定量的に評価した。患児の睡眠異常は、問診・患者家族の記録した睡眠表から不規則型と睡眠相後退型とに分類された。不規則型においても睡眠相後退型においても、睡眠時間は長く、起きている間の活動量は少ない傾向がみられた。10 時間以上の長時間持続睡眠(ELS)がみられることも特徴としてあげられた。また、不規則型では、夜間時間帯の活動量に対する昼間時間帯の活動量(DTA index)がより低く、4 時間未満の短時間の睡眠が全睡眠に占める割合(VSS index)が高かった。

複数回の Actigraphy による評価を行えた症例については、performance status による分類とこれらの指標による評価には相関がみられた。Actigraphy による生活リズムの評価は、慢性疲労症候群患児の状態を把握する上で有用であると考えられた。

【緒言】

睡眠異常は慢性疲労症候群(CFS)の主症状のひとつである。睡眠異常が社会生活を送る上で大きな支障となる他、睡眠異常に伴う集中力、記憶力の低下などが個人の生活にも障害を及ぼしていると考えられる。

また、CFS では活動性が低下することも知られており、特に、昼間時間帯の活動量の低下、活動量の日内リズム変動が乏しいことが特徴とされている⁽¹⁾。CFS 患者の概日リズムは内分泌動態においても自律神経系においても乱れており⁽²⁾、生活リズムを整えることは非常に困難である。

これに対して、生活リズムの管理が必要となるが、実際の生活リズムを医療者側が把握するのは困難であり、その定量的評価も難しい。家族の記録する睡眠表では、睡眠パターンを正確に把握することが難しいという報告もされている⁽³⁾。

そこで我々は、Actigraphy を用いて、CFS 患児を含む睡眠異常を呈する患児の睡眠と覚醒、活動量を記録した。また、その定量的な評価の方法について検討し

たので、報告する。

【対象】

C 群として健康な 13-16 歳の男女 6 名（男児 2 名、女児 4 名）、F 群として慢性疲労症候群と診断された 12-16 歳の男女 11 名（男児 2 名、女児 9 名）を対象とした。F 群にみられた睡眠異常を問診および患者家族の記録した睡眠表から、F-1 群不規則型（女児 5 名）、F-2 群睡眠相後退型（男児 2 名、女児 4 名）に分類した。

【方法】

Actigraph は A. M. I. 社製の Micro-Mini を用いた。三方向へかかる 0.01G 以上の加速度を感知して 1 分間にかかった加速度の回数を計測するものである。非利き腕に装着し、連続 1-2 週間の記録を行った。

得られた結果について、一日の総睡眠時間(min./day)、起きている間の活動量(counts/min.)、更に以下の 3 つについて新たに定義して、これらを指標として用いた。Day time activity index (DTA index)= 8-21 時の平均活動量/0-5 時の平均活動量、Very short sleep index (VSS

症例 2

	sleep	activity	DTA	VSS	ELS
PS4	592.0	158.6	19.0	3.6	+
PS3	540.4	192.9	15.5	3.6	+

症例 3

	sleep	activity	DTA	VSS	ELS
PS4	563.3	124.0	2.4	2.3	+
PS5	461.6	172.5	1.2	18.8	+

PS: performance status

症例 1 は不規則型から睡眠相後退型へと変化した症例であり、症例 2 は睡眠相後退型のまま、症例 3 は睡眠相後退型から不規則型へと変化した症例である。

performance status の改善した症例 1、2 では、睡眠時間の短縮、起きている間の活動量の増加が認められた。症例 1 では DTA および VSS の改善もみられた。一方、performance status が悪化した症例 3 では、VSS の悪化が顕著であった。

【考察】

今回の検討では、Actigraphy を用いた生活リズムの定量的評価を試みた。評価の指標として、総睡眠時間、起きている間の活動量、DTA index、VSS index、ELS の有無を用い、以下の結果を得た。

(1) 小児 CFS 患者では、一日の総睡眠時間が長く、起きている間の活動量は少ない傾向があった。(2) 不規則型睡眠異常を呈する患者では、DTA index が低く、VSS index が高く、ELS が認められた(3) 睡眠相後退型睡眠異常を呈する患者では VSS index は高くなく、ELS が認められた。

成人 CFS 患者では活動性の低下、特に、昼間時間帯の活動量の低下、活動量の日内リズム変動が乏しいことが特徴として報告されている⁽¹⁾。今回の検討から、小児 CFS 患者においても同様であることが明らかになり、またその特徴を表すのに我々が用いた指標は有用であると考えられた。

また、小児 CFS の performance status

分類の上で改善がみられた場合には、Actigraphy の指標でも改善が認められていた。反対に、悪化がみられた症例では、Actigraphy の指標でも悪化の所見が得られていた。睡眠異常が日中の生活の上での集中力や活気、活動量と関わりがあることから考えても、生活リズムを指標にすることで臨床症状を評価することも可能である。

CFS 患者の生活リズムや症状は、客観的に評価することは困難であり、治療効果を判定する上でも苦慮することは多い。Actigraphy は Polysomnography ほど睡眠覚醒の判断が正確にできないが、簡便であり、家庭でも行うことができ、1 週間以上の持続記録が可能であるという点で優れている⁽⁴⁾。Actigraphy は生活リズムを定量的に評価する上でも効果的であり、今回用いた指標は、CFS 患者の生活リズムを評価するのに有用であると考えられる。今後、更に C 群の数も増やし、症例数を重ねた検討が必要と思われる。

【文献】

- 1) Tryon WW, Jason L, Frankenberry E, Torres-Harding S. Chronic fatigue syndrome impairs circadian rhythm of activity level. *Physiol Behav* 2004; 82: 849-853
- 2) Miike T, Tomoda A, Jhodoi T, Iwatani N, Mabe H. Learning and memorization impairment in childhood chronic fatigue syndrome manifesting as school phobia in Japan. *Brain Dev.* 2004; 26(7): 442-7.
- 3) Wiggs L, Montgomery P, Stores G. Actigraphic and parent reports of sleep patterns and sleep disorders children with subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Sleep* 2005; 1; 28(11): 1437-45.
- 4) Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep.* 2003; 26(3): 342-392

厚生労働科学研究補助金（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

小児慢性疲労症候群における治療効果と成長曲線に関する検討

Therapeutic effects on the growth curve

in children adolescents with chronic fatigue syndrome

分担研究者：旭川厚生病院 副院長 沖 潤一

研究協力者：旭川厚生病院 小児科 坂田 宏，白井 勝，高瀬雅史，梶野真弓，小久保雅代，
高橋 悟，岡本年男，町田祐子，大久保淳，更科岳大，
高橋弘典，飽田麻里，辻 賢（旭川厚生病院 小児科）
印鑰史衛 （いんやく小児科クリニック）

研究要旨

小児期の慢性疲労症候群は，不登校状態とほぼ同様の病態を呈し，performance status (PS) 5 以上になると，健全な社会生活に復帰することが困難になる。我々は，全身倦怠感などで長期間学校を休んでいる児童生徒に対して，精神症状に応じた薬物療法，教育委員会の適応指導教室や不登校学級といった多専門職と協力して治療に臨んでいる。平成 16 年度の研究で成長曲線を検討した 8 例中，CFS 診断基準に合致した 4 例に，新たな 1 例を加えた計 5 例において，CFS 治療前後の PS と成長曲線の変化を検討した。

今回対象とした 5 例の受診時年齢は，12 歳から 14 歳 3 カ月（平均 13.0 歳）であり，男児が 2 例，女児が 3 例，疲労の程度は，PS 5 が 2 例，PS 4 が 3 例だった。両親が離婚している家庭は 5 例中 3 例であり，父子家庭が 2 例，母子家庭が 1 例だった。離婚，学業不振，友人との問題といったライフイベントの後，体重が増加した例は 3 例であり，2 例は増加した。

精神症状に応じた薬物療法，多専門職の協力による治療の結果，PS 5 の 2 例（いずれも男児）では，介入して間もない 1 例は PS 5 のままであるが，他の 1 例は PS 3 にまで改善した。PS 4 だった 3 例（いずれも女児）では，1 例は 4 のままであるが，2 例は 3，1 へと改善した。治療後の成長曲線では，PS4 から 1 に回復した例では本来の成長曲線に沿った体重増加を示していたが，他の 4 例は未だ不安定である。

本来の成長曲線に沿った身長，体重の増加を確認することができるまで，治療を続ける必要があることが推察された。

【緒言】

小児の慢性疲労症候群に対して，支持療法のみではなく，認知行動療法や多専門職協同リハビリテーションといった介入を行うと回復率が高いという報告が多くなってきた¹⁻³⁾。疲労が長期間続いている例に，十分な休養が必要であり，保護者や教育機関に慢性疲労症候群についての理解を求めることが先決であるのは言うまでもない。ただ，休養をとるのみで治療を終了してしまうと，自覚症状が消失し，改善したかのようにみえるが，そのまま引き籠もりにつながり，学校や社会への復帰は容易ではない。旭川市では，長期間に渡って学校を休むようになった児童生徒を対象として，適応指導教室，不登校治療学級などを用いて，徐々に社会復帰できるよう試みている。

我々は，平成 16 年度に，全身倦怠感，頭痛，腹痛を訴えて学校に行けなくなった 8 例の成

長曲線を検討した⁴⁾。この研究によって，(1) 感染を契機として発症した例は，それ以前の成長曲線は順調な発育を示していた，(2) 心因的な要因があった例では，直接受診に繋がる出来事の前から何らかのライフイベントがあったり，本人も何時発症したか定かでなかったりした例では，かなり以前から成長曲線にも変化がでていたという点を明らかにした。

今年度は，小児慢性疲労症候群に対して，薬物療法，多専門職との協力による介入を行い，治療前後の PS および成長曲線の変化を検討したので報告する。

【対象】

平成 17 年度は，昨年度受診した 8 例のうち，登校できないような全身倦怠感が 6 カ月以上持続⁵⁾し，微熱，頭痛，運動後の倦怠などの症状を呈した 4 例に，新たに学業不振，友人とのトラブル，家庭の問題，抗核抗体陽性といった要因が絡み合った男児 1 例を加えた計

5例の小児の慢性疲労症候群を対象とした。

最も疲労が目立ったときの不登校重症度判定評価法 (Performance status: PS, 厚生労働科学研究費, 小児慢性疲労研究班: 2004 東京) は, PS5が2例, PS4が3例だった。また, 受診時の年齢は, 12~14歳3カ月 (平均13.0歳) であり, 男児が2例, 女児が3例だった。両親が離婚している家庭は5例中3例であり, 父子家庭が2例, 母子家庭が1例だった。

【治療・方法】

我々が行っている治療の, 具体的な流れを下記に列挙する。

- (1) 身体診察と必要な検査を行い, 器質的な疾患を除外する。
- (2) WISC-IIIなどを用いて本人の学習能力を理解し, どの程度学業を苦痛として感じているかを把握する。
- (3) 得られた成長曲線から, 改めて病歴を聴取する。
- (4) 精神状態を把握し, 症状に応じて抗不安薬, 抗うつ薬を投与する。
- (5) 睡眠状態を把握し (不眠, 過眠, 中途覚醒など), 昼夜逆転しないように適応指導教室や不登校治療学級を活用する。
- (6) 定期的に面談を繰り返し, 学校や家庭以外にも, 自分を見守っている人がいるという実感を持ってもらう。

学校で施行している定期的な身体計測値を可能な限り収集し, 小児科外来で計測した身長, 体重の値と合わせて成長曲線にプロットした。治療前後の成長曲線の変化, PSの変化などから, 薬物, 多専門職によるリハビリテーションの効果を検討した。

【結果】

症例 1. 倦怠感, 腹痛, 食欲低下で学校に行けなくなった13歳9カ月, 男子。

患児が5歳の時に両親が離婚し, 実父の下で育てられていた男児である (図1)。小規模な小学校から生徒数の多い中学校に入学後から, 友人に馴染まず, 学業成績も芳しくなかった。中学2年生の夏休み中に足を捻挫し, 二学期が始まった頃から朝方の吐き気, 食欲不振, 全身倦怠感が出現するようになった。WISC-IIIのIQは84と正常下限であり, 算数の評価点が4と低かった。これらの点から, 友人, 学校に馴染めない原因として学業不振があり, 併存していた起立性調節障害も絡み合っただけで食欲不振, 疲労が出現したと判断した。

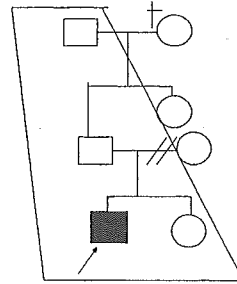


図1. 症例1の家系図

成長曲線を記録すると, 症状が出現する以前から体重減少が出現していた (図2)。平成16年度の報告書で, 慢性疲労を訴えている例において, 病歴聴取のときに気付かなかったライフイベントが明らかにするために, 成長曲線の記録は重要であるとまとめるきっかけになった例である。

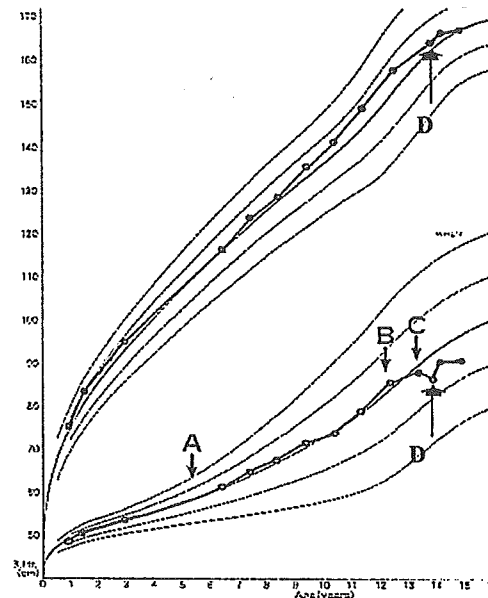


図2. 症例1の成長曲線。Aは母が家出したとき, Bは中学校入学時, Cは倦怠感, 食欲不振のため学校に行けなくなった時期。Dは厚生病院受診時。

まず, 起立性調節障害に対して, 塩酸ミトドリン (メトリジン®) を処方し, 面接を繰り返した。しかし, 朝起きられず, 学校に行けない状態が半年以上続いたため, PS5の慢性疲労症候群と診断した。

14歳3カ月から, それまで祖父と一緒に来ていた祖父ではなく, 父が付き添って病院を

訪れるようになり、薬物もフルボキサミン(ルボックス[®])に変更した。さらに、本来の学級に戻るのではなく、適応指導教室への通級を勧めた。この教室へは14歳5カ月から通えるようになり、友人もできた。また、布団に入るとすぐに眠ることができ、中途覚醒なく目覚ましで起きられるようになった。まだ本来の学級には戻れないため、PSは3としたが、表情は明るくなり、外来でも自ら話すようになった。

症例2. 腹痛、嘔吐、立ち眩みで受診した12歳4カ月、女子。

小学校低学年の頃から友人と深く係わることはなく、突然心霊現象や幽霊の話をする小学6年生の女児だった。11歳1カ月の時に両親が離婚し、母と妹が家を出た(図3)。本人は父親が可哀想だと言って父親の元に残った。この頃から、朝起きられなくなり、疲れや立ちくらみが頻回となった。同級生のいじめもあり、保健室登校となった。平均だった体重は、逆に増加していた(図4)。

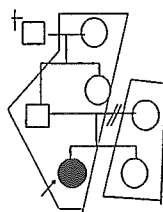


図3. 症例2の家系図

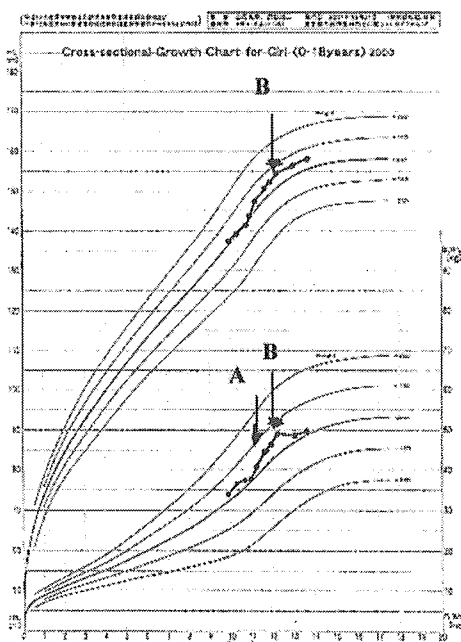


図4. 症例2の成長曲線。矢印Aは、両親が離婚した11歳1カ月。矢印Bは旭川厚生病院を受診した12歳4カ月。両親の離婚後、体重は逆に体重が増加していた。

家事や患児の食事の世話をしているのは父の妹であり、患児もこの叔母と共に厚生病院を受診していた。患児と面接を繰り返したが、自分が何をしていてか分からないといった解離症状を時々訴えていた。

患児が「父がアルコール中毒である」と話した後、父親が病院に乗り込んだこともあった。父に患児の状態、何故学校に行けないかを説明したあと、若干の理解をえることができた。また、家を出た母親にも面接を行ったが、もう縊りを戻す意思がなかったため、その後は叔母と父を主とした面接を行った。親子関係テストでは、離別した母親に対しては、自分が受け入れられていないと感じており、同居している父親は過干渉で高圧的と評価していた。自分自身は、父親を含む周囲の人を避けるという気持ちが強かった。

クロチアゼパム(リーゼ[®])やフルボキサミン(ルボックス[®])を処方したが、薬に対するコンプライアンスは不良で、処方しても家の中に残っていた。これ以上処方すると、一辺に内服する可能性もあったため、それ以後は薬物の処方中止した。

本来の学級ではなく、適応指導教室を勧め、小学校の後半から通うようになった。中学入学時は、元の学級に1カ月間通ったが、疲れや肩こりがひどく、体重の増加は停滞し、中1の二学期から保健室登校となった。初診時および現在のPSは4と変わらないが、外来受診時は自分の書いた小説を持ってきたり、積極的に不登校学級に転校することを考えるようになった。

症例3. 朝方の頭痛、腹痛で受診した12歳7カ月(中学1年生)、女児。

同級生男子のいじめにより、朝方の頭痛、腹痛、倦怠感が顕著となり学校に行けなくなった女児である。元来社交的ではなく、小学校も腹痛や頭痛を訴えて学校を休んだことがあった。中1の二学期から半日以上続く拍動性の頭痛が毎日出現し、学校に行けなくなったため受診した。

肩こりや倦怠感が強いエチゾラム(デパス[®])を開始し、面接を繰り返した。次第に、自分がいじめられたことを話すようになり、

適応指導教室には毎日通えるようになった。クラス替えがあった中学2年から本来の学級に戻って見たが、疲れなどが持続し、2カ月で再び休むようになった。14歳以降は適応指導教室に毎日通えるようになり、PSは初診時には4だったが3に改善した。平均だった体重は+1SDに増加した(図5)。本人も過食になっていることを自覚しており、この点に注意を払いながら、さらに経過を追っていく予定である。

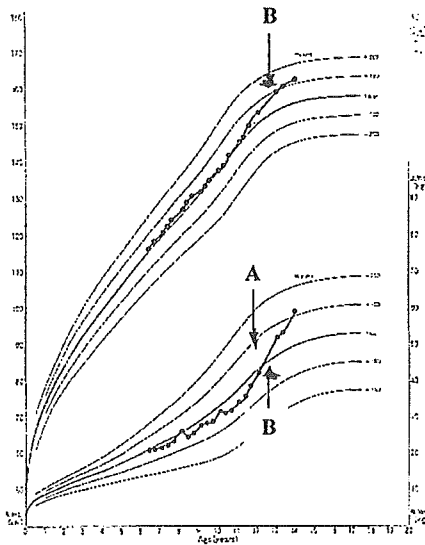


図5. 症例3の成長曲線。矢印Aは毎日頭痛、腹痛を訴えるようになった中学入学時(12歳5カ月)。矢印Bは旭川厚生病院を受診した12歳7カ月時。

症例4. 気分が悪い、頻尿のため学校に行けなくなった12歳、女児。

両親、姉の4人家族であるが、父は患児が9歳4カ月のときに単身赴任となり、姉も進学したため現在は母との2人暮らしである。図6に示したように、+1SDのラインに沿っていたが、父の単身赴任後に体重が増え、11歳の時には+2SDに達していた。元来、喜怒哀楽の表現が乏しく、何事にもコツコツと取り組むタイプであった。小学校教師の評価によると、何か問題が生じて、相手の立場を考え、自分で解決しようとする事が多かった。

11歳9カ月(小学校5年生)の時に、信頼していた同姓の友人が「反応が冷たい、言い方がきつい」と陰口をたたいていることを知り、その後授業中でも尿意を感じてトイレに行くようになった。学校も休みがちとなった

ため、12歳のときに養護教諭から紹介されて、旭川厚生病院を受診した。

不安・緊張状態が長く続き、全身倦怠感も顕著だったため、クロチアゼパム(リーゼ[®])を開始したが効果なく、学校に行けない状態が続いたためPS4と判断した。母親のみならず、単身赴任先から父親にも来院してもらい、根気よく面接を繰り返した。また、塩酸オキシブチニン(ポラキス[®])とフルボキサミン(ルボックス[®])を併用した。小学6年の三学期から保健室登校ができるようになり、中学入学後は地元の学校に戻ることができた。現在はクラブにも参加し、ほとんど休んではない。不規則だった月経も月に1回と規則的になった。PSは4から1に改善し、成長曲線も患児本来の+1SDのカーブに沿って伸びるようになった。

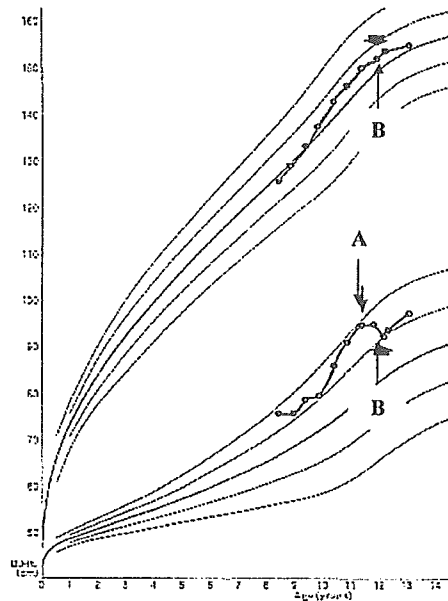


図6. 症例4の成長曲線。矢印Aは、いままで友人だと思っていた女子に「言い方がきつい」などと陰口を言われていることを知った11歳9カ月。矢印Bは、旭川厚生病院を受診した12歳0カ月。治療開始後、成長曲線の+1SDのラインに沿って、減少していた体重増加が回復した。

症例5: 14歳3カ月、中学2年の男児。

中学2年の夏休みに開催された卓球大会で敗れた後から、食後に食道が痛い訴えるようになり受診した。最初の病歴聴取では、幼児期に両親が離婚したものの、その後は大きな問題なかったとのことだった(図7)。身長は180cm、体重は56kg、背が高く痩せ型であ

った。身体所見や血液検査では異常なく、上部消化管の内視鏡検査でも正常だった。このため、大会に敗れたことによるショックで咽頭から胸部の違和感が生じたと判断した。アドバイスのみで、二学期当初は学校に通っていた。

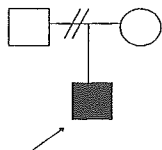


図7. 症例5の家系図

その1カ月後(中学2年の9月下旬)から、いじめられていた友人を助けることができなかったことを悩むようになり、10月から37°C前後の微熱が出現した。全身倦怠感も顕著となり、学校を休むようになったため、14歳6カ月(中2の11月)に再度旭川厚生病院を受診した。この時の血液検査では、RBC 515万/ μ l, Hb 15.8 g/dl, Ht 45%, WBC 5,800/ μ l, platelet 26.6万/ μ l, CRP 0.01 mg/dl, AST 23 IU/L, ALT 32 IU/L, LDH 171 IU/L, 抗核抗体 23.0+であり、白血球数, 赤沈, CRPでは炎症所見がなかったが、抗核抗体は23倍と上昇していた。

その後も、朝は8時に起きて食事を摂取し、「学校に行きたいなー」と言うものの、登校することができない状態が続いた(PS5)。勉強が嫌いだということもあったため、WISC-IIIを施行した。検査中は集中しており、結果が出るまでは知的障害があるようには見えなかった。しかし、IQは63と低く、特に算数の評価点が1であり、「最初に鉛筆が8本あり、6本買ってもらったなら全部で何本ですか?」という問題にも答えられなかった。

図8の成長曲線で示されるように、体重増加の停滞・減少した時期が今までに3回あった。6歳(図8の矢印A)は両親が離婚した後で小学校入学が重なった時期であり、小学校4年生(図8の矢印B)の時は、引越した先の小学校で肥満などを理由にいじめられた。中学校に入学して間もなく(図8の矢印C)は、勉強についていけなくなったときである。この頃から、ちょっと食べるとすぐ下痢をするようになり、同級生からのいじめもあった。

クロチアゼパム(リーゼ[®])を開始したが、朝方の倦怠感, 微熱, 食後の下痢は改善せず、逆に尿が近くなったという訴えがあった。(中

学2年)冬休みには若干倦怠感が改善したが、三学期が始まると再び疲れが顕著となり、現在はエチゾラム(デパス[®])による治療を行っている。また、短時間で良いから1日2回は家の周囲を散歩するようにアドバイスした。

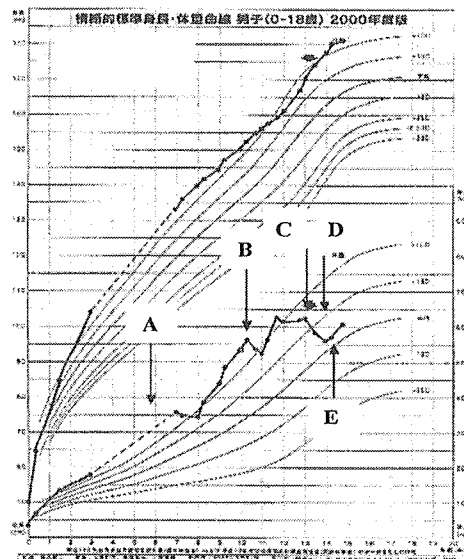


図8. A: 両親の離婚(6歳)。B: S市からA市に引越した10歳(小4)の時。母親も、家計を支えるために、朝から晩まで働き、患児の話を聴く余裕はなかった。C: 中学校入学(13歳)。勉強について行けなくなった。D: 卓球大会で敗れ、食後の違和感が生じた14歳3カ月。E: 微熱, 倦怠感により、学校を休むようになった14歳5カ月。

【考察】

今回提示した5症例の最初に訴えた症状は、全身倦怠感ではなく、腹痛・頭痛といった身体症状が3例、頻尿が1例、立ち眩みが1例だった。このような症例を慢性疲労症候群という概念の中に一纏めにしてよいかという点は議論の必要があるものの、当科を受診した時点では、全例半年以上に渡って「疲れやすい」といった症状が前面に出ており、CDCの慢性疲労症候群の診断基準にも合致していた⁵⁾。Patelら⁶⁾も、ウイルス感染が先行した例が61%と多いが、情緒的な障害が契機となっていた例も33%にみられたと報告している。

不登校という立場から考えると、今回の症例のように、様々な要因が絡み合って全身倦怠感・疲労を呈している例が多い。さらに、成長曲線を用いて丁寧に病歴を聴取すると、両親の離婚, 学業不振, 友人とのトラブル, 教師との葛藤といったライフイベントを継続的に浮かび上がらせることができる。時には、

症例5のように、本人・保護者も気づかなかった要因が判明することさえある。成人の慢性疲労症候群でも、精神疾患の有無によって原因や予後が異なってくるのと同様に、小児でもⅠ群：精神医学的に異常のない群、Ⅱ群：慢性疲労症候群によって二次的に精神症状を示す群、Ⅲ群：一次的に精神疾患と考えられる群に分けて治療すべきであり⁷⁾、成長曲線を用いた病歴聴取を併せて診療に臨むと、より密度の濃い患者把握が可能である。

三池らは、PS5以上の状態が長引くと、健全な社会生活を取り戻すことが困難になると報告している（厚生労働科学研究費，小児慢性疲労研究班：2004，東京）。Carterら⁸⁾も、小児の場合2カ月以上疲労が続くと本人の発達に障害を及ぼすため、6カ月という基準に拘らず介入すべきであると強調している。養護教諭と常に連携を取れる状態にしておく、成長曲線に変化が出現した時点で何らかのライフイベントが想定され、より早期からの介入が可能となる⁴⁾。Krilovら⁹⁾のまとめによると、体重が減少するのが38%、増加が13%であり、今回の5例中3例が減少し、2例が増加していた。神経性無食欲症¹⁰⁾やネグレクト¹¹⁾では身長増加率も低下する例もあるが、今回提示した慢性疲労症候群では罹病期間が短いこともあり身長増加率に明らかな変化はなかった。

治療法であるが、休養を取るのみでは社会復帰できない場合が多く、多専門職の協力により学校に戻れるようなプログラムを組む必要がある^{1-3,12)}。我々の施設では、慢性的に疲労が続いていることでどれだけ患児の精神面、発達面に影響が及んでいるかを、成長曲線を用いながら保護者、学校の教師に説明することから始めている。次に、精神症状などに対して必要に応じた薬物療法を行っている^{6,13)}。すなわち、うつ状態がみられた例に対してはフルボキサミンなどのSSRI、不安・緊張が強い時はクロチアゼパムを処方し、改善しなければエチゾラム、起立性調節障害の症状が強いときは塩酸ミトドリンなどを処方している。まだ、薬物の効果を判定できるほど例数はないが、薬物療法を併用しなかった時に比べ軽快する印象を持っている。

また、教育機関と連携を取りながら、適応指導教室や不登校学級を活用することは、非常に効果的である。今回の症例2,3のように、一見改善したかのように見えても本来の学級に戻ると全身倦怠感の再燃することは稀では

ない。また、保健室登校のみでは休養にはなっても、治療の目的である「生きる」活力を取り戻すまでには至らないからである¹⁴⁾。さらに、多くの例で合併している、不眠、過眠といった睡眠障害を少しでも軽減させるために、日中に通う場所を確保することは欠かすことができない。本来の学級以外にも行く場所があることを患児に提示しながら、年単位で根気よく接していくことが治療・介入を行う上で重要である。

【まとめ】

1. 5例の小児慢性疲労症候群における成長曲線を検討した。男児2例では、両親の離婚のみならず、中学に入った後学業不振が顕著となり、この時期に一致して体重減少がみられていた。3例の女児では、両親の離婚後やいじめの後に体重が増加した例が2例、いじめの後に体重が減少した例が1例だった。

2. 5例に対して、症状に応じた薬物療法、適応指導教室などの活用といった多専門職による治療を行った。この結果、PS5だった2例（いずれも男児）では、介入して間もない1例は5のままであるが、他の1例は3にまで改善した。PS4だった3例（いずれも女児）では、1例は4のままであるが、2例は3、1へと改善した。

3. 治療後の成長曲線では、PS4から1に回復した例では本来の成長曲線に沿った体重増加を示していたが、他の4例は未だ不安定である。

【文献】

- 1) Stulemeijer M, de Jong LWAM, Fiselier TJW, et al.: Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomized controlled trial. *BMJ* 330: 14-17, 2005
- 2) Viner R, Gregorowski A, Wine C, et al.: Bladen M, Fisher D, Miller M, Neil SEI. Outpatient rehabilitative treatment of chronic fatigue syndrome (CFS/ME). *Arch Dis Child* 2004; 89: 615-619
- 3) Wright B, Ashby B, Beverley D, et al.: A feasible study comparing two treatment approaches for chronic fatigue syndrome in adolescents. *Arch Dis Child* 2005; 90: 369-372.
- 4) 沖 潤一, 椎葉 豪, 梶濱あや, 他: 心の健康問題と成長曲線の関連について. *旭厚医誌* 2995; 14: 3-9.
- 5) Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, International Chronic Fatigue

- Syndrome Study Group.
The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study.
Ann Intern Med 121: 953-959, 1994
- 6) Patel MX, Smith DG, Chalder T, et al.: Chronic fatigue syndrome in children: a cross sectional survey. Arch Dis Child 2003; 88: 894-898
 - 7) 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群の病院と治療. 井上正康, 倉恒弘彦, 渡辺恭良編. 疲労の科学. 東京都: 講談社, 2001: 111-118
 - 8) Carter BD, Edwards JF, Kronenberger WG, et al.: Case control study of chronic fatigue in pediatric patients. Pediatrics 1995; 95: 179-186
 - 9) Krilov LR, Fisher M, Friedman SB, et al.: Course and outcome of chronic fatigue in children and adolescents. Pediatrics 1998; 102: 360-366.
 - 10) Swenne I, Thurfjell B: Clinical onset and diagnosis of eating disorders in premenarcheal girls is preceded by inadequate weight gain and growth retardation. Acta Paediatr 2003; 92: 1133-1137
 - 11) Stanhope R, Gohlke B: The aetiology of growth failure in psychosocial short stature. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16: 365-366
 - 12) Chalder T, Tong J, Deary V: Family cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: an uncontrolled study. Arch Dis Child 2002; 86: 95-97
 - 13) 久保千春, 千田要一: うつ病・神経症. 総合臨床 2006; 55: 102-107
 - 14) Van de Putte EM, Engelbert RH, Kuis W, et al.: Chronic fatigue syndrome and health control in adolescents and parents. Arch Dis Child 2005; 90: 1020-1024

分担研究報告書

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 小児自己免疫性疲労症候群における成長ホルモンの関与について

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： 疲労・全身倦怠は種々の要因で惹起されうるが、成人成長ホルモン(GH)分泌不全症では、主な臨床症状として、全身倦怠感、憂鬱感、不安感、情緒障害等が挙げられており、CFS に類似した病態を呈する。

自己免疫性疲労症候群(AIFS)は、疲労などの慢性的不定愁訴と抗核抗体の持続陽性を特徴とするが、GH分泌不全性低身長を合併した2症例を経験した。両症例とも、GH 補充療法の経過中に、不定愁訴の改善と抗核抗体の陰性化が認められた。

この経験をもとに、AIFS 患者では、たとえ低身長ではなくても、睡眠異常によってGHが相対的に不足となり、何らかの機序で免疫異常の原因となる可能性を考えた。ただし入院環境での負荷試験ではこの仮説の証明はできないため、preliminary な検討として、ソマトメジン C を測定してみた。現在まで 17 例のデータが得られたが、ソマトメジン C は基準値の幅が大きいこともあり、有意な結果は得られていない。日常生活下の GH 分泌状態をよりよく反映させる検査法を検討する必要がある。

A.研究目的

疲労・全身倦怠は種々の要因で惹起されうるが、内分泌疾患としては甲状腺機能低下症が代表的であり、われわれはすでに subchemical hypothyroiditis 患者が小児でも慢性疲労を呈することを報告している。近年、成人成長ホルモン(GH)分泌不全症(AGHD)が問題となっているが、主な臨床症状として、全身倦怠感、憂鬱感、不安感、情緒障害等が挙げられており、CFS に類似した病態を呈することが知られている。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が、その中に GH 分泌不全性低身長を合併した2症例を経験した。両症例とも、GH 補充療法の経過中に、不定愁訴の改善と抗核抗体の陰性化が認められた。そこで、AIFS 患者では睡眠異常に伴って GH の相対的不足が起こり、それが直接疲労の原因となっているか、あるいは自己免疫などの免疫異常を介して慢性疲労を引き起こしている可能性があると考えた。本研究の目的は、まず AIFS 患者における GH の相対的不足状態を証明することにある。

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されている AIFS 患者で、睡眠障害を伴う 17 例(女子 12 例, 男子 5 例, 平均年齢 12.4 歳)。臨床経過、

検査所見の推移、成長曲線について病歴を調査した。

ソマトメジン C は IRMA 法にて測定した。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. 症例報告:GH 分泌不全性低身長を伴った AIFS 患者2例

<症例1>(図1)

初診時8歳の男児。小学校入学頃から疲労、頭痛、腹痛、嘔気を訴え、不登校気味であった。初診時 ANA 160倍、抗Sa抗体陽性。身長-2.7 SDであったため、GH負荷試験を行い、GH補充療法を開始した。治療開始3か月後には不定愁訴はほとんど認められなくなり、6か月後にはANA 40倍に低下、2年後から検出されなくなった。昨年10月、14歳で身長158 cmに達したため治療終了。その後も体調は問題ない。

<症例2>(図2)

初診時7歳の女児。6か月前から疲労、微熱、腹痛、嘔気が認められていた。当科初診時ANA 160倍、抗Sa抗体陰性。身長は-2.3 SDであったが、負荷試験を行い、GH治療を開始した。現在治療開始してから

9か月を経過したが、体調は問題なく、ANAは陰性〜40倍である。

2. AIFS 患者の身長とソマトメジン C

図3に今回対象としたAIFS患者17例の身長分布を2000年の年齢別標準身長とのSD比で示す。今回の対象者では身長分布に一定の傾向はなく、症状の種類や程度とも特に相関は認めなかった。

図4に血清中ソマトメジン C 濃度を各年齢の正常範囲とともに示した。ソマトメジン C は年齢による変動が大きく、さらにまた正常範囲がきわめて広い。そのため、グラフからはやや低値を示す患者が多い印象はあるものの、この結果からだけでは評価は困難であった。

D. 考察

慢性疲労症候群(CFS)は、病因論的にはおそらく神経-内分泌-免疫連関の種々の局面に複合的な異常を来した病態と考えられる。これまで間脳-下垂体-副腎皮質系の問題については種々の検討がなされてきたが、GH の関与についてはあまり注目されてこなかった。GH は成長期の間は文字通り成長、特に身長の伸びを誘導するホルモンであるが、成長がすんだ個体においてはむしろ身体的精神的活動性の維持に必要なホルモンとして機能している。AGHD患者における倦怠感、うつ傾向などはそのためと考えられ、CFS ときわめて類似した病像を呈することになる。またGHの抗ストレス作用もよく知られており、ストレス回避行動としての摂食行動などは、血糖値のコントロールを介してGH分泌を促すことが関連していると考えられている。

このような直接的作用ばかりでなく、GH の障害は免疫系への作用を介して疲労発生に関与しているのではないかというのが今回の仮説である。リンパ球にはGHレセプターが存在し、その機能維持にGHが必要であり、またサイトカイン・ネットワークの一部を形成しているとも考えられている。たまたまGH分泌不全性低身長を合併したAIFS患者2例に対してGH補充療法を行った結果、疲労感や種々の不定愁訴が改善しただけでなく、ANA が陰性化した。このことは、この2例においてはGH不足がANA産生の原因であった可能性を示唆している。

慢性疲労を呈する患者の多くが睡眠障害を伴っており、睡眠中にもっとも分泌されるGHの相対的不足状態にあると考えられる。AIFS患者におけるANA産生の背景には、この相対的GH不足が存在している

と想像されるのである。ただし、相対的GH不足を臨床的にどのように診断するかは今後の検討課題である。通常GH分泌不全の診断には、種々の負荷試験に対する反応性低下を証明する必要がある。慢性疲労の患者は、通常このような反応性には問題ないと考えられる。分泌する能力はあっても分泌される時間が不足していることが問題なのである。従って負荷試験では診断できず、また入院環境での規則正しい生活条件下においては分泌不足を証明することはできない。家庭での日常生活におけるGH分泌の全体量を評価することは困難である。今回の検討では、比較的長期間のGH分泌状態を反映すると考えられているソマトメジンCを測定した。しかし、正常値の範囲と年齢による変化が大きすぎて、“相対的”不足を評価するには必ずしも適当ではないようである。

E. 結論

CFS患者の少なくとも一部には、GH不足が関与している可能性があり、それはGHそのものの作用ばかりでなく、自己免疫の惹起という状態を介した機序も想定される。さらなる検討により、CFSの病態解明、さらにはGHの治療への応用も可能となるかもしれない。ただし、その診断・評価法は今後開発されなければならない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuwabara N, Itoh Y, et al: Fibromyalgia in children: Immunological difference from chronic fatigue syndrome. *Pediatrics International*. 2006 (in press)
- 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. 血清検査(自己免疫病・膠原病). 特集「知っておきたい診療上の留意点」II. 検査-3. 小児科 46(5 増刊号): 699-705, 2005
- 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* 68(4):697-702, 2005
- 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* 58(4): 666-672, 2005
- 6) 伊藤保彦. そこが知りたい小児臨床検査のポイント. XII. 自己抗体検査. 2. リウマチ性疾患に見いだされる疾患標識自己抗体. 3) シェーグレン症候群の

疾患標識抗体. 抗 Ro/SSA 抗体, 抗 La/SSB 抗体.
小児内科 37: 358-360, 2005.

7) 伊藤保彦, 福永慶隆. 小児の線維筋痛症. 日本
医事新報 4250: 10-14, 2005

8) 伊藤保彦. 自己免疫性疲労症候群と周辺疾患.
日医大誌, 1(4): 200-203, 2005

2. 学会発表

1) Itoh Y, et al: The predominance of anti-Ro52 and
its relationship with clinical manifestations in
children with Sjogren's syndrome. 69th American
College of Rheumatology. 2005.11.12-17. San Diego,
CA. USA.

2) Itoh Y, et al: Subchemical hypothyroidism and
autoimmune fatigue syndrome. EB2005. 2005.
4.2-6. San Diego, CA. USA.

3) Itoh Y. Autoimmunity and fatigue-associated
conditions in children. International Conference on
Fatigue Science 2005. 2005. 2. 8-11 Nagano

4) 伊藤保彦. 臨床必須研修の現場に必要な小児医
薬品の基礎知識: NSAIDs; 小児リウマチ医の立場
から. 第 32 回日本小児臨床薬理学会
2005.10.21-22. 東京

5) 伊藤保彦. 小児のシェーグレン症候群と周辺疾
患. 第 14 回日本シェーグレン症候群研究会.
2005.9.16-17. 千葉

6) 伊藤保彦. 自己免疫性疲労症候群と周辺疾患.
第 15 回日本医科大学医学会公開シンポジウム.
2005.6.4. 東京

7) 伊藤保彦, 他: 小児における subchemical
hypothyroidism と自己免疫性疲労症候群の關係に
ついての検討. 第 108 回日本小児科学会学術集会.
2005.4.22-25. 東京

8) 伊藤保彦, 他: 小児における subchemical
hypothyroidism と自己免疫性疲労症候群の關係に
ついての検討. 第 108 回日本小児科学会学術集会.
2005.4.22-25. 東京

9) 伊藤保彦, 他: 小児における subclinical Sjogren
症候群と線維筋痛症の關係についての検討. 第 49
回日本リウマチ学会総会. 2005.4.17-20. 横浜

G. 知的所有権の取得状況 なし

図1

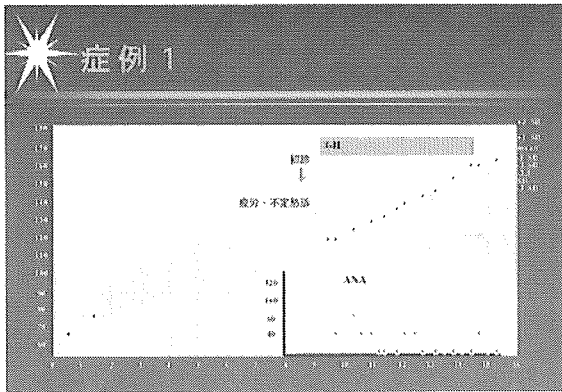


図4

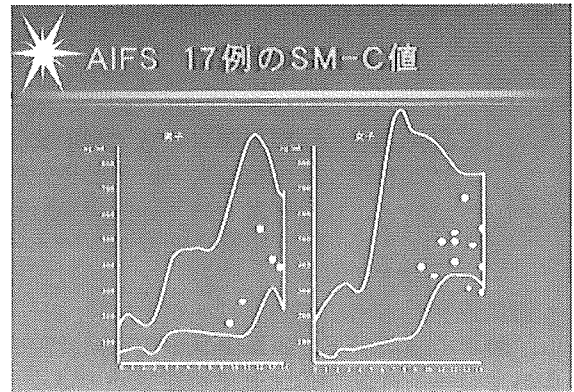


図2

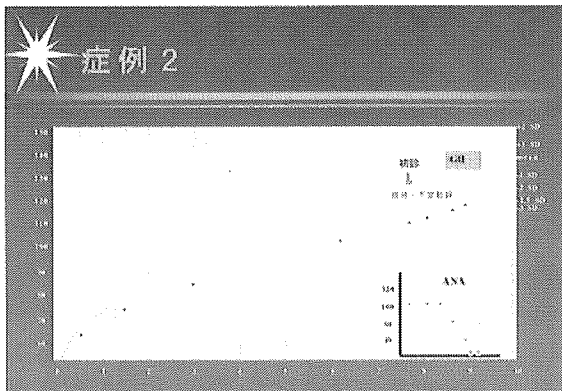
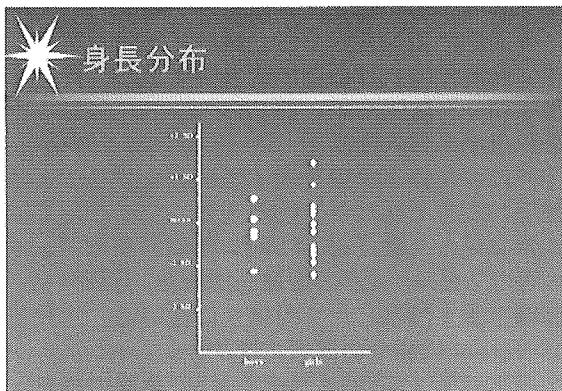


図3



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）
“不登校児の cortisol 日内変動—尿中代謝物による検討—第二報”

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
熊本大学医学部発達小児科 上土井貴子
国立成育医療センター 松尾宣武

研究要旨

昨年の検討より、cortisol 日内変動の異常を、24時間蓄尿と夜間時間尿（21時-23時）のステロイド代謝物の比較で判定するのは不十分であることが明らかになった。今年度は、健常者および精神疾患を有する不登校患者において、21時から翌日23時まで計26時間のすべての随時尿の尿ステロイドプロファイル測定し、cortisol 代謝物の日内変動、および cortisol 代謝物と起床—就床時刻との関係を検討した。成績 1）健常成人7例の cortisol 代謝物日内変動より基準範囲を設定した。2）患者6例（神経性食思不振症4例、適応障害1例、慢性疲労症候群1例）は、基準範囲内の日内変動であった。患者8例（神経性食思不振症1例、虚偽性障害1例、適応障害1例、慢性疲労症候群4例、不登校1例）および前日2時間しか睡眠していなかった健常成人1例において、異常な日内変動（分泌低下、終日あるいは就寝前分泌亢進、日内変動のシフト、変動の平坦化）を認めた。異常な日内変動の原因には、疾患に由来する代謝異常や著しい緊張状態、睡眠不足、起床就床時刻のシフト等が考えられた。

【序】昨年の検討より、cortisol 日内変動の異常を、24時間蓄尿と夜間時間尿（21時-23時）のステロイド代謝物の比較で判定するのは不十分であることが明らかになった。

【目的】今年度は、21時から翌日23時まで計26時間のすべての随時尿の尿ステロイドプロファイル測定し、精神疾患を有する不登校患者における、cortisol 代謝物と起床—就床時刻との関係について、健常対照と比較検討した。

【対象】健常成人8例（男性1例、女性7例、20～23歳）、慶應義塾大学病院小児精神保健外来受診患者11例（男性4例、女性7例、6～19歳）、熊本大学発達小児科外来受診患者3例（男性3例、成人）。患者の診断名を表1に示す。患者およびコントロール（対象が未成年の際は保護者）全員からインフォームドコンセントを得た。

【方法】1）対象者に採尿方法の説明を兼ねた尿ステロイドホルモン検査票（図1）を渡し、21時から翌日23時まで計26時間のすべての随時尿を採尿した。2）尿0.2mlについて、酵素水解、有機溶媒抽出、誘導化処理後、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、ステロイド代謝物63種を測定した^{1),2)}。cortisol 代謝物4種（5 β -tetrahydrocortisol、5 α -tetrahydrocortisol、5 β -tetrahydrocortisone、5 α -tetrahydrocortisone）の和について日内変動、および cortisol 代謝物と起床—就床

時刻との関係を検討した。

【結果】

1）健常成人の日内変動と基準値設定：健常1～6は、正常な起床就床時刻で朝高く夜低い日内変動を示した。健常7は、起床時刻が遅く、頂値が夕方シフトしていたが、1～6の変動範囲内であった。健常8は、前日の睡眠時間が2時間で、翌21時以降に一過性の増加を認めた。健常8を除く7例について、各時刻における最小最大値を求め、日内変動の基準範囲を設定した。（図2、3）

2）患者の日内変動：

①神経性食思不振症5例（図4）：症例1、2は基準範囲内変動であった。症例3も、全体としてはほぼ正常な日内変動だが、12時以降就寝前まで、4回の小さな cortisol 分泌の増加を認めた。症例4は、基準範囲下限を推移した。症例5において、1日を通して cortisol 代謝物の低値を認めた。

②適応障害3例（図5）：症例6は、2回の検査とも、基準範囲内であった。症例7において、21時以降に一過性の上昇を認めた。症例8において、深夜の著しい cortisol 分泌亢進を認めた。

③虚偽性障害1例（図6）：症例9において、終日著しい cortisol 分泌亢進を認めた。

④不登校1例（図6）：症例10では、起床時刻の数時間の遅れに一致した、日内変動のシフトを認めた。

⑤慢性疲労症候群4例（図7）：症例11は、基準範囲内の変動であった。症例12は、ほぼ基準範囲内