

あったが、就寝前に一過性の cortisol 分泌増加を認めた。症例 13 は、起床時刻の 4,5 時間の遅れに一致した、日内変動のシフトを認めた。症例 14 は、14 時間の起床時刻の遅れに一致した、日内変動のシフトを認めた。

⑥日内変動シフト症例（3例）におけるコルチゾール分泌パターン（図8）：起床時刻および日内変動のシフトを示した症例について、起床時刻を6時に合わせて、分泌パターンを基準範囲と比較した。症例10は、起床時刻を6.5時間早めると、ほぼ基準範囲内の変動であった。症例13では、5時間早めても基準範囲から逸脱し、Cortisol 分泌の増加速度が遅く、就寝時にも低下していない傾向を認めた。症例14では、起床時刻を14時間早めると、基準範囲下限にそった増加、緩慢な低下を示した。

【考察】

1. 尿ステロイド代謝物による日内変動検査：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、コルチゾール日内変動を詳細かつ非侵襲的に検査することができた。

2. 基準範囲の設定：健常成人7例において、コルチゾール代謝物が、10時～17時尿で高値、21時、23時尿および5時～9時採尿の早朝第一尿で低値を示し、正常の日内変動と判定した。各時刻における7例の最小最大値を用い、日内変動の基準範囲を設定した。基準範囲と比較することにより、患者のコルチゾール分泌の低下または亢進、日内変動のシフト、分泌パターンの変化を判定可能となった。

3. 患者の日内変動

(1)正常：神経性食思不振症4例、適応障害1例、慢性疲労症候群1例において、基準範囲内の日内変動を認めた。

(2)分泌低下：神経性食思不振症1例において、1日を通してコルチゾール分泌の低下を認め、肝代謝機能低下が示唆された。

(3)分泌亢進

a.終日：適応障害1例、虚偽性障害1例において、著しいコルチゾール分泌亢進を認め、強いストレス下にあったと推測された。

b.就寝前のみ：前日2時間しか睡眠していなかった健常者1例、適応障害1例、慢性疲労症候群1例において、ほぼ基準範囲内の日内変動を示したが、一過性に21時以降のコルチゾール分泌増加を認めた。

(4)日内変動シフトと分泌パターン異常：不登校1例、慢性疲労症候群2例において、起床時刻のずれ(11:00、13:00、20:00)および日内変動のシフトを認めた。3例について、起床時刻を6時に合わせて基準範囲と比較した結果、慢性疲労症候群2例において、コルチゾール分泌増加あるいは減少速度が、健常者に比し緩慢で、変動が平坦化していることが判明した。

【結論】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。

【発表】なし。

【参考文献】

1)Homma K, Hasegawa T, Masumoto M, Takeshita E, Watanabe K, Chiba H, Kurosawa T, Takahashi T, Matsuo T. Reference Values for Urinary Steroids in Japanese Newborn Infants: Gas Chromatography / Mass Spectrometry in Selected Ion Monitoring. Endocrine Journal 2003; 50: 783-792

2)Homma K, Hasegawa T, Takeshita E, Watanabe K, Anzo M, Toyoura T, Jinno K, Ohashi T, Hamajima T, Takahashi Y, Takahashi T, Matsuo N. Elevated Urine Pregnenetriolone Definitively Establishes the Diagnosis of Classical 21-Hydroxylase Deficiency in Term and Preterm Neonates. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004; 89:6087-91

表1. 患者の診断名

症例1	13歳女	神経性食思不振症
症例2	13歳女	神経性食思不振症
症例3	18歳女	神経性食思不振症
症例4	19歳女	神経性食思不振症
症例5	16歳女	神経性食思不振症
症例6	13歳女	不登校、適応障害、虚偽性障害
症例7	13歳女	不登校、適応障害
症例8	6歳男	集団不適応
症例9	14歳男	不登校、虚偽性障害
症例10	15歳男	不登校
症例11	15歳男	慢性疲労症候群、適応障害
症例12	22歳男	慢性疲労症候群
症例13	成人男	慢性疲労症候群
症例14	成人男	慢性疲労症候群

図1. 検査票

尿ステロイドホルモン検査票(自宅採尿用)

氏名			
性別	男 ・ 女		
生年月日	年	月	日

生活記録

睡眠	1日目	起床 日 時	就床 日 時	夜間覚醒 回	夢 見た・見ない
	2日目	起床 日 時	就床 日 時	夜間覚醒 回	夢 見た・見ない
食事	1日目夜	時間 日 時	量	普通・たくさん・少し・無し	
	2日目朝	時間 日 時	量	普通・たくさん・少し・無し	
	昼	時間 日 時	量	普通・たくさん・少し・無し	
	夜	時間 日 時	量	普通・たくさん・少し・無し	

通し番号 検分 (O・A・X) 身体症状 (めまい・ふらつき・不安・吐きけ等)

生尿1日目	夕方以降		
2日目午前	午後		
	夕方以降		

通し番号	採尿日	採尿時刻 (必ず記入)	採尿の仕方
1	月 日	1日目 21時	相試紙管1本 残りは捨てる
2		1日目 23時	相試紙管1本 残りは捨てる
3	月 日	2日目 時 分	相試紙管1本
4		2日目 時 分	相試紙管1本
5		2日目 時 分	相試紙管1本
		2日目 時 分	相試紙管1本
		2日目 時 分	相試紙管1本
		2日目 時 分	相試紙管1本
		2日目 時 分	相試紙管1本
		2日目 時 分	相試紙管1本
		2日目 21時	相試紙管1本
最終	2日目	23時	相試紙管1本
蓄尿		蓄尿量	ml

採尿の仕方
 ◎1日目21時から2日目23時まで、精尿のたびに、採尿時刻を記入し、尿の一部を相試紙管に0分目まで入れてください。1日目、2日目と21時と23時伏かならず採尿してください。
 ◎通し番号No.1と2の検体の残りは捨ててください。通し番号No.3から最終までの検体の残りは、蓄尿用のボトルにためてください。最終に蓄尿量を記録し、蓄尿検体の一部を採尿ボトルに0分目まで入れてください。

提出の仕方
 ◎すべての相試紙管にはお名前と採尿日時をご記入ください。

保存の仕方
 ◎尿(相試紙管と採尿ボトル)と検体尿を、慶應義塾大学病院小児科 長谷川幸延・渡辺久子までお持ちください。または中継内分送 木村佳子までメールでお送りください。

その他
 ◎採尿後、翌日に病院に届けられない場合は、冷蔵庫に保存すれば1週間以内は検査に支障ありません。

〒160-8582 新宿区信濃町35 慶應義塾大学病院中継内分送 木村佳子
 03-3393-1211 内92181

図2. コルチゾール代謝物の日内変動

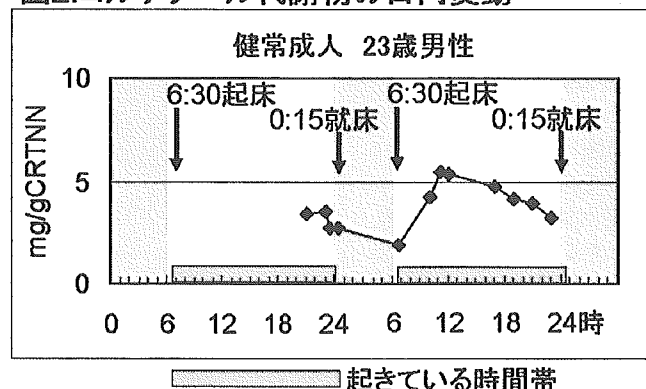


図3. 尿コルチゾール代謝物日内変動

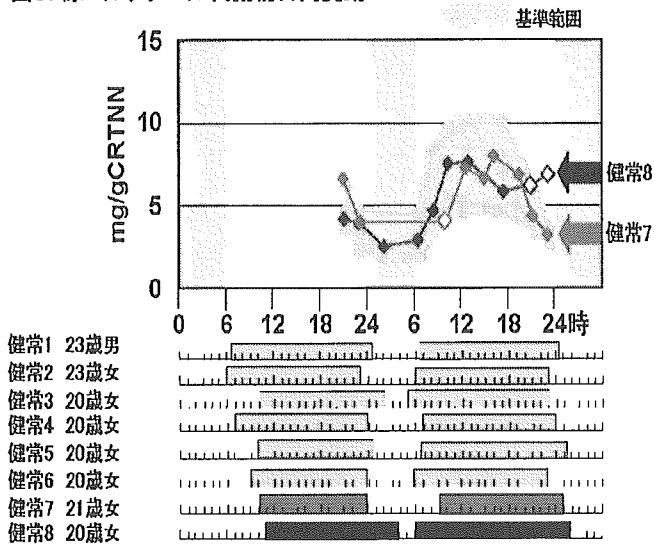


図4. 神経性食思不振症患者の日内変動

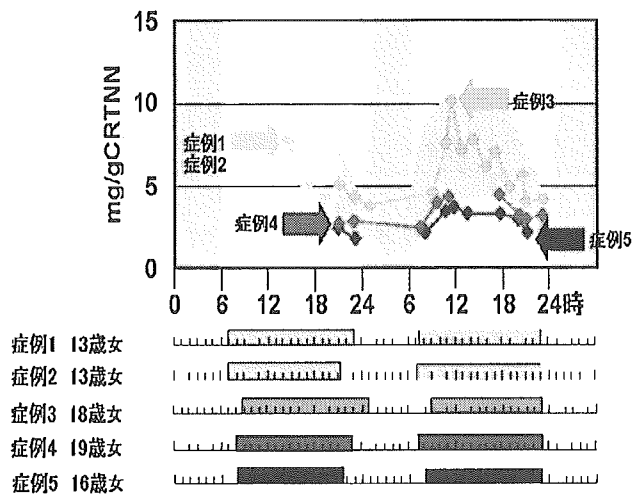


図5. 適応障害患者の日内変動

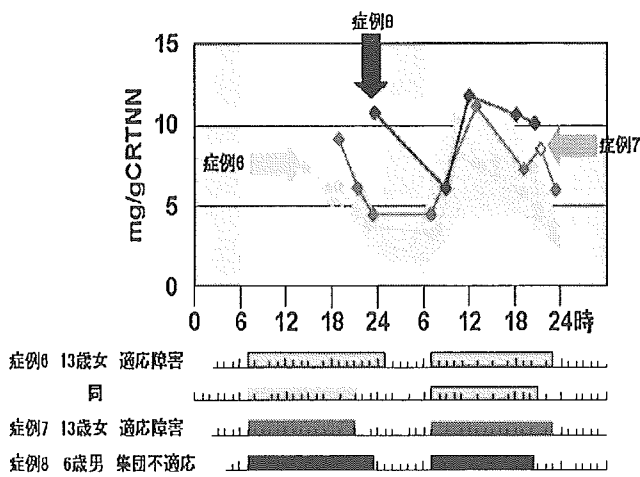


図6. 虚偽性障害-不登校患者の日内変動

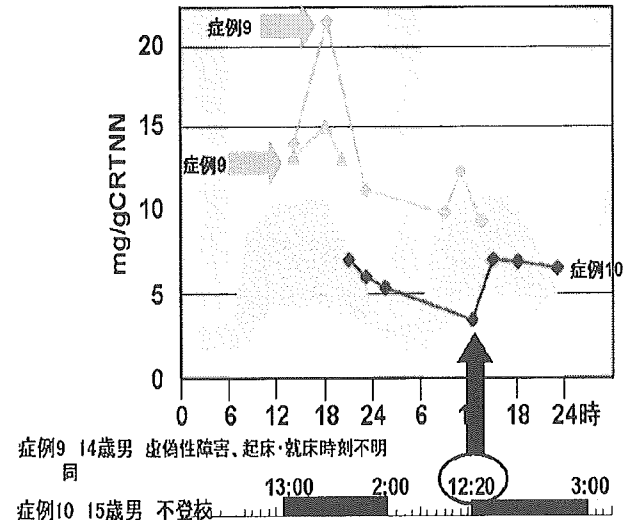


図7. 慢性疲労症候群患者の日内変動

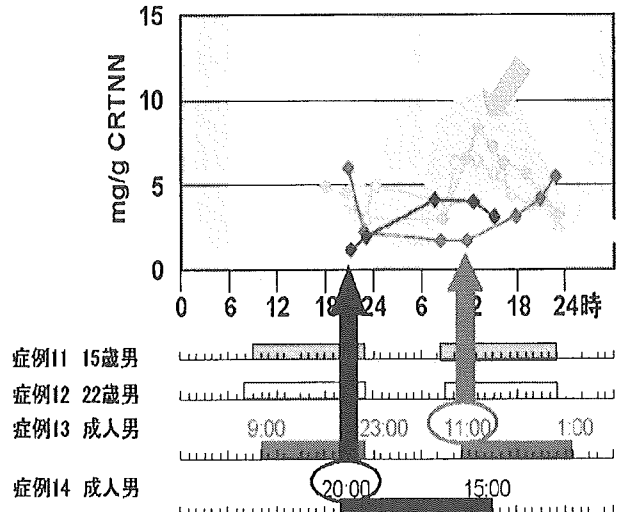
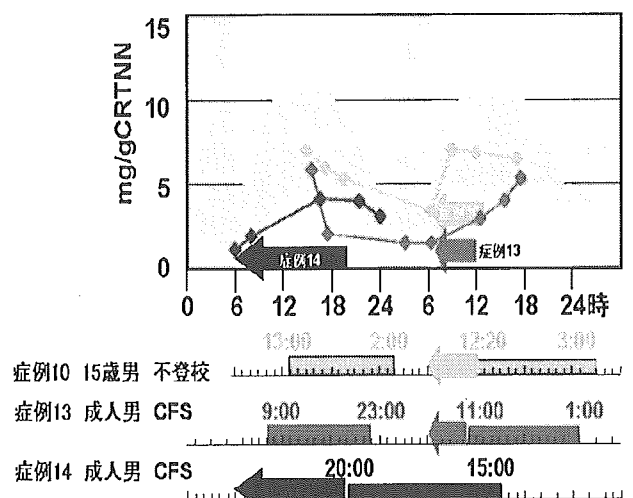


図8. 日内変動シフト症例におけるコルチゾール分泌パターン
-起床時刻を6時に合わせて基準範囲と比較-



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 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—

玉井浩 大阪医科大学小児科

田中英高 大阪医科大学小児科

松島礼子 済生会吹田病院小児科

背景

CFS小児はその疲労感の強さのために日常生活が甚だしく損なわれ、長期不登校や自宅引きこもりなどの重篤な状態に陥いる。それが遷延すると社会復帰が困難になり、その個人だけでなく社会にとっても多大な損失となる。このような悲劇を少なくするためにもCFS小児が発症後どのような経過をたどるのか、身体機能との関連から明らかにする事は極めて重要な研究である。

CFS小児のなかでも起立性調節障害(orthostatic dysregulation; OD)を伴うタイプは適切な治療的介入、すなわち自律神経作動薬、心理療法を含めた全人的対応により臨床症状が軽減し、ほとんどの症例は徐々に社会復帰が可能となる。しかしなかには難治性で長期にわたり重症の起立時循環調節異常が続き、日常生活が大きく障害される症例も存在する。これら難治性ODを伴うCCFS症例において成長発達に伴う変遷を検討したので報告する。

対象、方法

重症の起立時循環異常が持続し長期に渡り日常生活が障害された難治性 OD を伴う

CCFS7例について、performance status(PS)、能動的起立試験結果の年齢による変遷を調査した。起立時循環変動は気候により変化する場合があるので、初診時と同時期の検査結果を比較した。

難治性ODを伴うCCFS7例の初診時のprofile

	性別	初診時年齢	PS	診断
IR	M	14	5	mild INOH
MM	F	13	5	mild INOH
TH	F	15	5	POTS
HC	F	14	2	POTS
NA	F	13	6	severe INOH
SK	M	14	3	severe INOH
AM	F	13	5	severe INOH

mild INOH: 起立直後性低血圧 mild form (Fig-3-b)

POTS: 体位性頻脈症候群 (Fig-1 2)

severe INOH: 起立直後性低血圧 severe form (Fig-3-a)

結果

- 1) PS は 7 例全例で思春期以降改善した。

(年齢)

	13	14	15	16	17	18	19	20
IR			5	2	2			
MM	5	5	4	3	3	3	1	0
TH			5	4	4	4	2	2
HC		2	1	3	0			
NA	6	2	5	1	1	1	1	1
SK		3	2	1	1			
AM		5	5	1	0			

- 2) 起立時循環異常は、追跡し得た限りにおいて 7 例中 5 例が思春期以降正常化し、1 例が軽減した。

(年齢)

	13	14	15	16	17	18	19	20
IR			mI	mI				
MM	mI		P	P	P	P		W
TH			P				W	
HC		P		N	W			
NA	sI	sI	sI	sI	sI	mI	D	W
SK		sI	sI	mI				
AM		sI	P	P	W			

mI: 起立直後性低血圧 mild form (Fig 3-b)

sI: 起立直後性低血圧 severe form (Fig 3-a)

P: 体位性頻脈症候群 (Fig 2)

N: 神経調節性失神 (Fig 4)

D: 遷延性起立性低血圧 (Fig 5)

W: 正常反応 (Fig-1)

- 3) 代表例として、MM の症例を提示する。小

学校高学年から倦怠感を自覚していたが自制内であった。中学入学後に増悪し、友人とのトラブルをきっかけに完全不登校となった。トラブル解決後も倦怠感が改善しないために受診された。初診時(13 才)の起立試験(Fig6-a)にて Rt 延長をみとめ mild INOH と診断した。心理的介入とともにメシル塩酸ジヒドロエルゴタミン、L-Dops 内服を行うも倦怠感持続し、完全不登校であった。

15 才時(Fig6-b): 起立直後の血圧回復は正常化したがり立時頻脈は持続し、POTS と診断した。倦怠感は 13 才時より軽減し、1-2 日/週の登校。倦怠感増悪時にプロプラノロール短期間内服を行った。

17 才時(Fig6-c): 起立後頻脈は軽減。3-4 日/週の登校が可能であった。

成人(Fig6-d): 適職を見つけ、アルバイトから開始し現在は正社員としてフルタイムの勤務をこなし、充実した生活を送っている。季節変動で倦怠感を自覚することがあるものの自制内で起立試験も正常範囲内。しかし起立後頻脈傾向は残存し、今後何らかのストレスで症状再燃の可能性は否定できない。

考察

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。

今後症例を重ね、全人的治療介入による自律神経機能の変化を power spectral analysis による解析によって評価し、成長発達に伴う変遷を検討する予定である。

能動的起立時の血圧心拍変動 (Fig 1 ~ Fig 5)

Fig-1) 正常反応

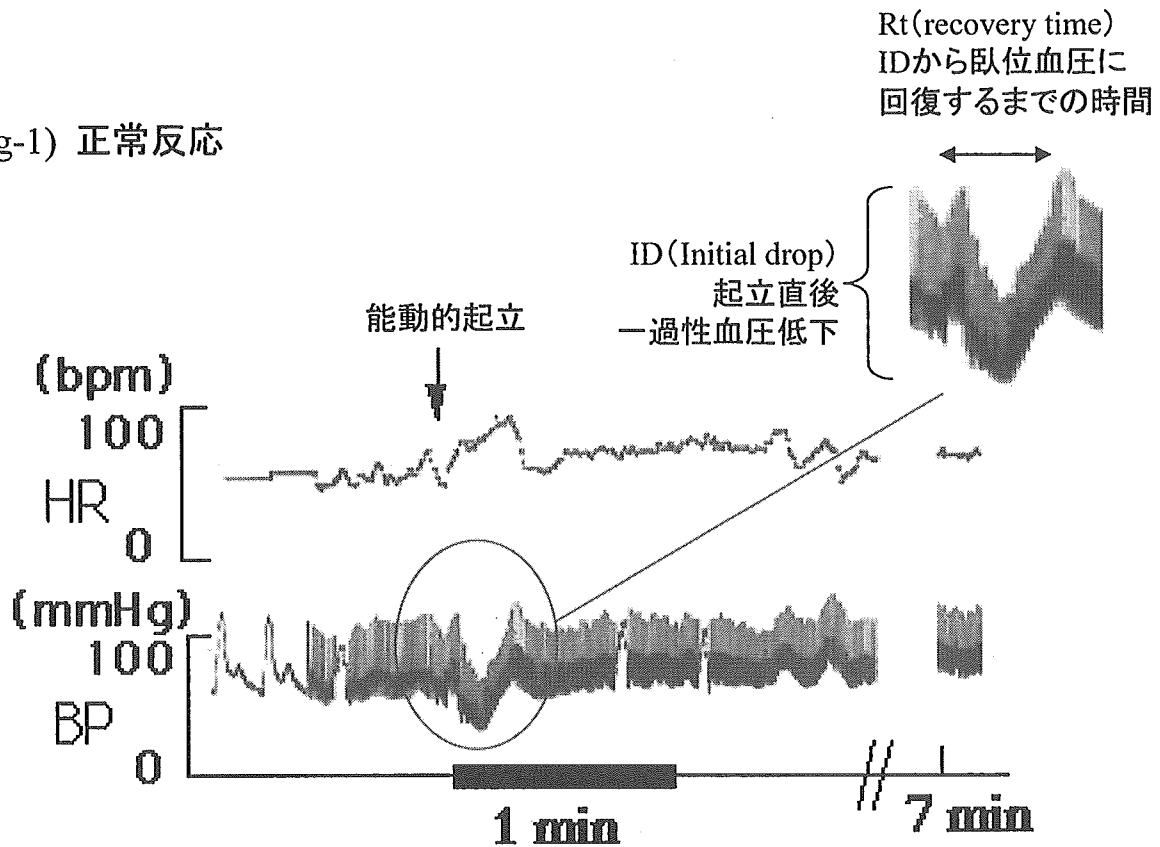


Fig-2) 体位性頻脈症候群 (postural tachycardia syndrome; POTS)

血圧変動は正常
起立後心拍数 ≥ 115 bpm and/or 起立後心拍上昇 ≥ 35 bpm

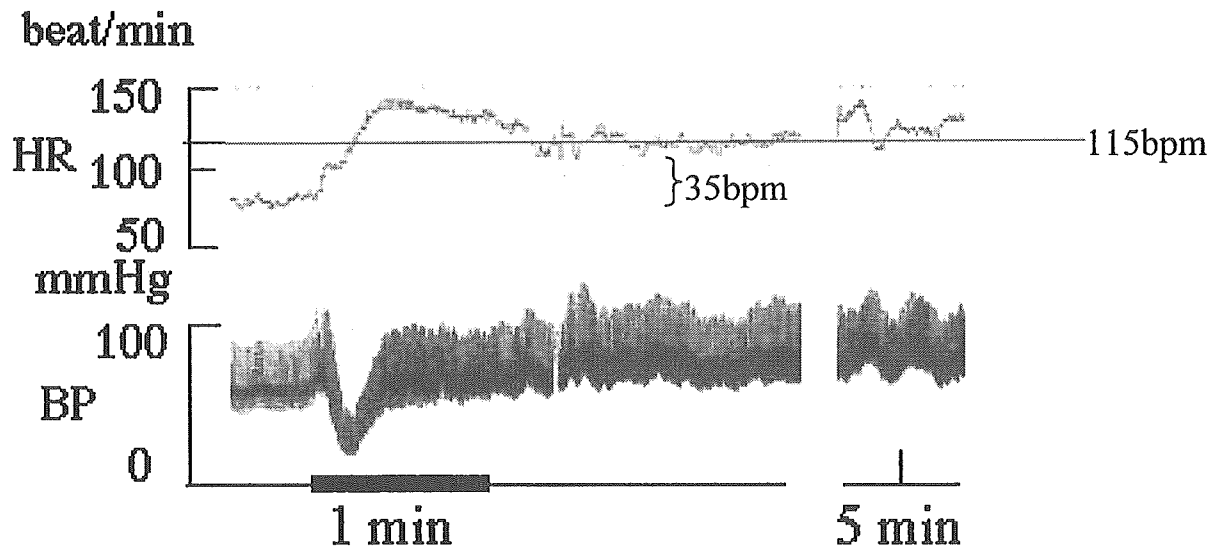


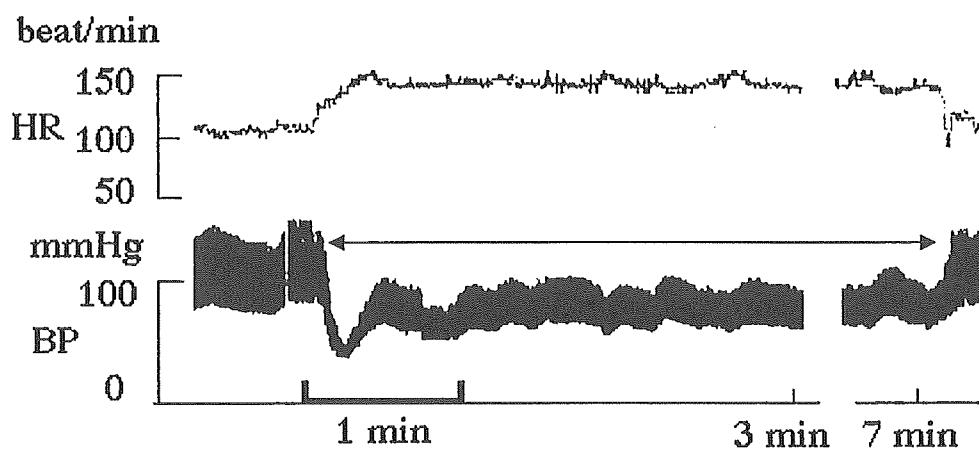
Fig 3) 起立直後性低血圧 (instantaneous orthostatic hypotension; INOH)

$Rt \geq 20s$ 且つ $ID \geq$ 臥位収縮期血圧の60%

$Rt \geq 25s$

起立中血圧が回復しないものをsevere form、回復するものをmild formとする。

(a) INOH severe form



(b) INOH mild form

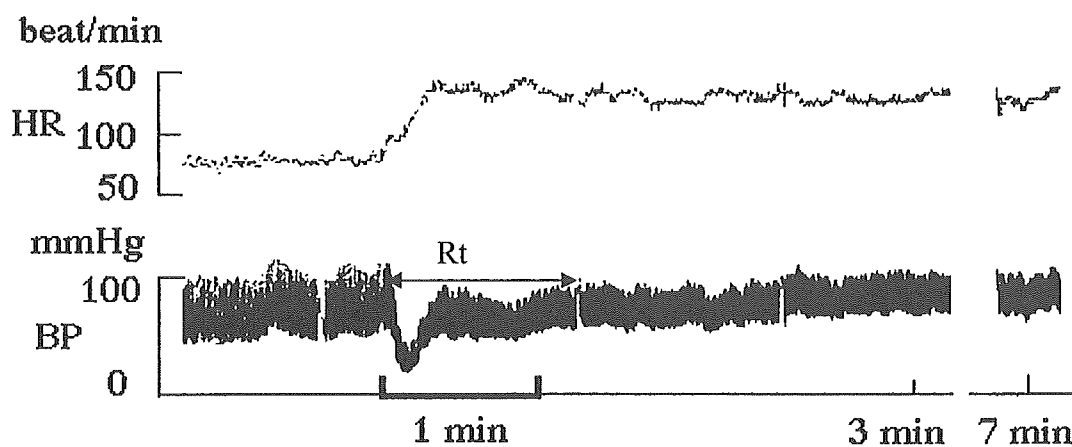


Fig 4) 神経調節性失神 (neurally mediated syncope; NMS)

起立中に突然に生ずる血圧低下、時に心拍数低下を伴う。

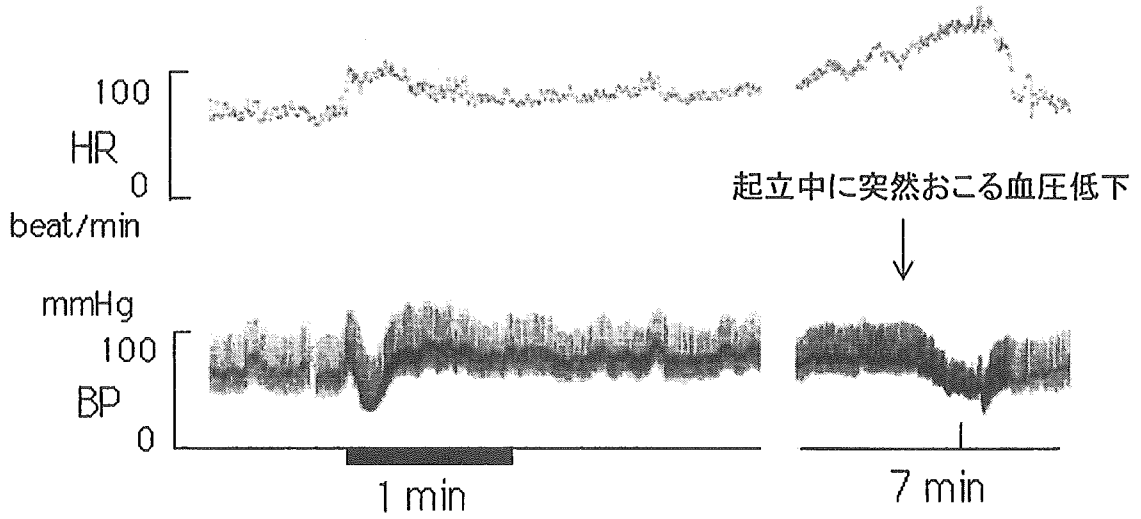


Fig 5) 遷延性起立性低血圧

起立後徐々に血圧が低下し起立3分以後の血圧低下 \geq 臥位血圧の15%。

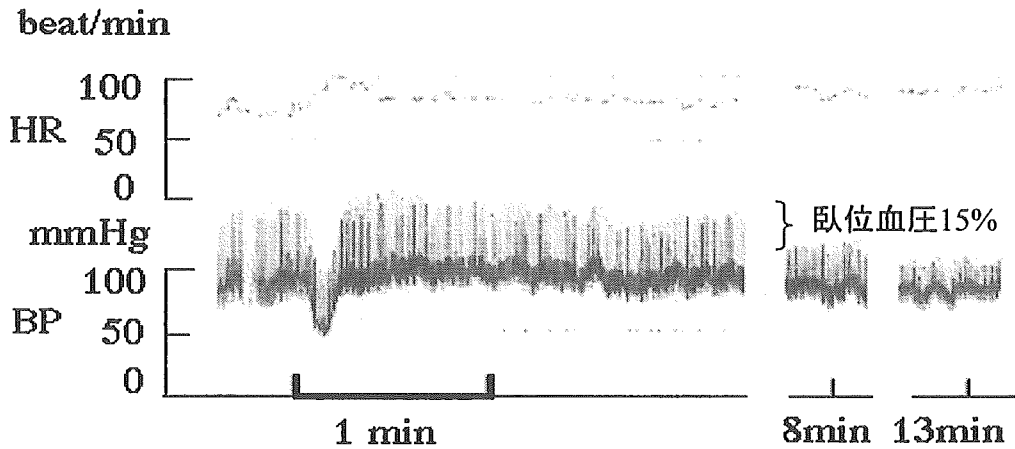
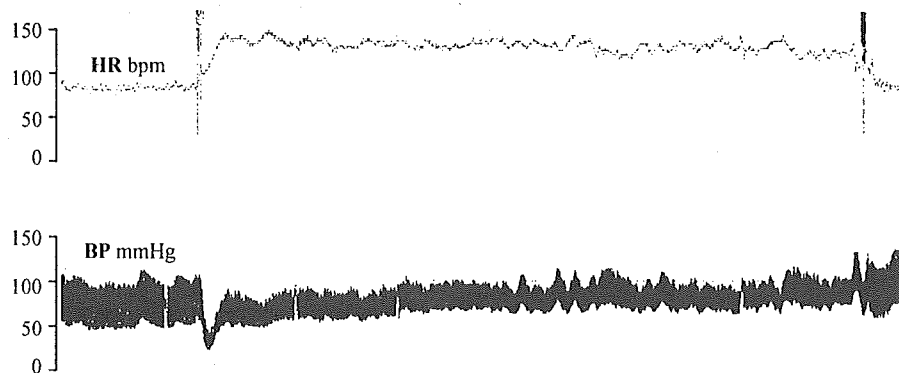
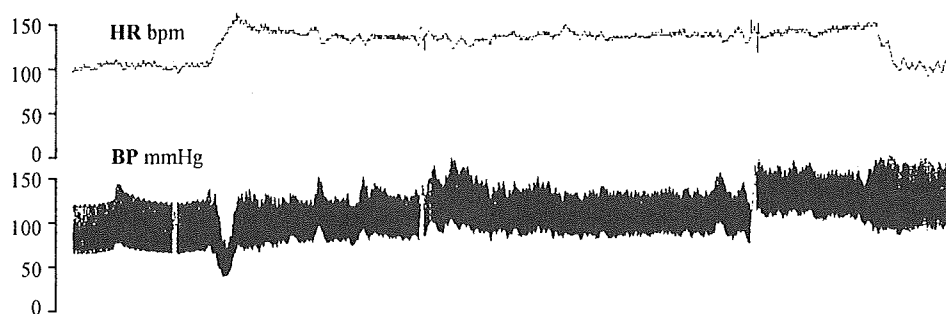


Fig 6) 症例MMIにおける起立時循環変動の変遷

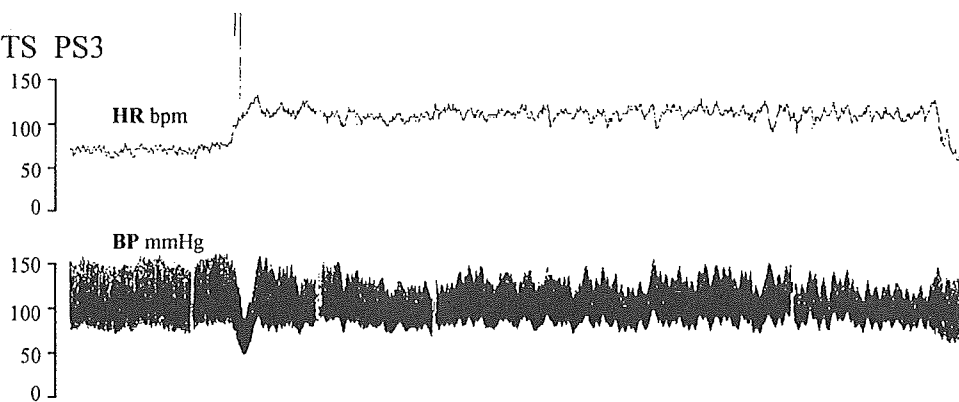
a) 13才 mild INOH PS5



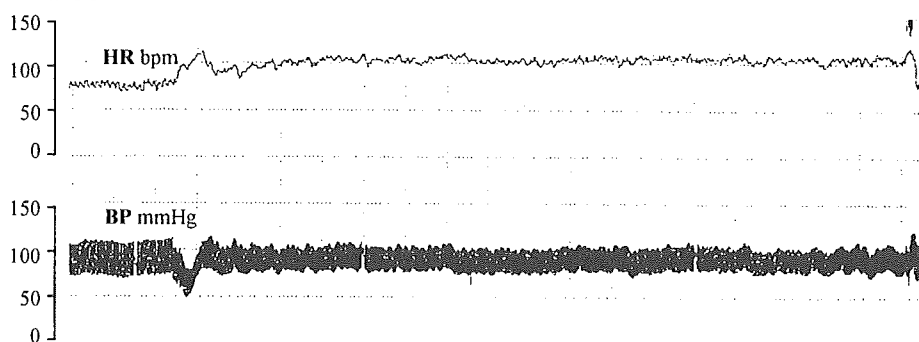
b) 15才 POTS PS4



c) 17才 POTS PS3



b) 20才 WNL PS0



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・引きこもりに対する馬介在療法の科学的検証

分担研究者： 倉恒 弘彦¹⁻⁵

研究協力者： 大西 雅子²⁾、西牧 真里¹⁾、田島世貴³⁾、芦内 裕美²⁾、
秋元 環⁴⁾、池田 卓也^{4, 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. 大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンター
4. 服部緑地乗馬センタースポーツ医学研究室
5. 日本馬術連盟医科学委員会

研究要旨

2名の不登校児と3名の引きこもり成人（男1名、女性2名）を対象に1回/週×5週間にわたって馬介在療法を実施し、①問診表を用いた自覚症状チェック、②心理士による観察、③加速度脈波検査による自律神経系評価、④臨床血液検査などによって馬介在療法の効果を科学的に検証した。その結果、自覚的には5名全員が馬介在療法への参加は楽しいと感じており、5週とも参加が可能であった。心理士による全体観察評価では、すべての症例で馬介在療法の施行に伴い以前に比較して、表情が明るくなる、家庭での会話が増える、日常生活における行動量が増加するなどの改善が認められた。また、加速度脈波解析による自律神経系の評価では、交感神経系の緊張が健常者に比較して上昇している傾向がみられたが、常歩（なみあし）騎乗1時間後にはLF・HF比が有意に低下し、脈拍の揺らぎ（%CV）が増加しており、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DHEASは5例すべての症例で馬介在療法後に上昇していた。したがって、常歩騎乗による馬介在療法は神経系・内分泌系に影響を与えていることが明らかになり、アニマルセラピーの効果を科学的に検証する1つの手がかりが得られた。

【目的】動物の癒し効果を利用した治療の臨床的な有効性については数多く報告されているが、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。そこで、本研究では服部緑地乗馬センタースポーツ医学研究室内の協力を得て馬介在療法の効果を科学的に検証することを試みた。

【方法】馬介在療法を希望する被験者ならびに保護者を対象に研究趣旨説明会を行い、倫理委員会の同意書を提出された2名の不登校児（高校生、女性）と引きこもり状態の3名の成人（男1名、女性2名）（計5名、

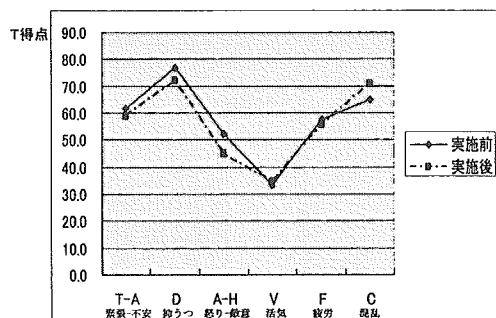
16歳～41歳）を対象とした。馬介在療法スケジュールを表1に示す。

表1 馬介在療法実施スケジュール

- 見学会…厩舎見学、馬の見学、えさやりを実施。
- 研究主旨説明会…研究主旨説明、同意書の確認。
- 診察(1回目)…診察、生理学的検査、血液検査を実施。
- 馬介在療法プログラム実施
 - 実施時間と頻度…2.5時間×5回/週1回
 - 内容…検査、騎乗、馬とのふれあい、馬の学習。
- 診察(2回目)…診察、生理学的検査、血液検査を実施。
- 結果説明会…検査結果の説明を行う。

対象者に対しては1回/週 x 5週間にわたって馬介在療法を実施し、毎回、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した。

【結果】自覚的には5名全員が馬介在療法への参加は楽しいと感じており、5週とも参加が可能であった。また、心理士による全体観察評価でもすべての症例で馬介在療法の施行に伴い以前に比較して、表情が明るくなる、家庭での会話が増える、日常生活における行動量が増加するなどの改善が認められた。しかし、POMSを用いた自覚症状の評価では5つすべての尺度で有意な変化はみられなかった（図1）。

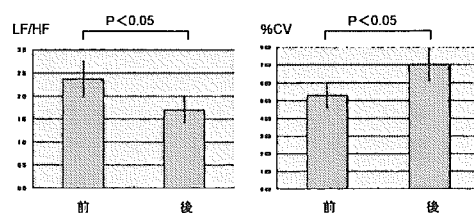


(図1) 乗馬療法におけるPOMSの変化

尚、臨床心理士による臨床心理学的考察では下記所見が得られた。

1. 表情が明るくなり、また、柔らかくなったことから、緊張感が取れ、メンタルヘルスの向上につながったと解釈できる。
2. プログラムに参加することで、他者との関係を深めることにつながり、対人コミュニケーションスキルの向上がみられた。
3. 交通機関を使って一人で来場する、乗馬に関してインストラクターやスタッフに質問したり、会話をすすめる、実際にそうした知識を利用するというプロセスを踏むことで、ソーシャルスキルの向上がみられた。
4. 騎乗の内容は、ステップアッププログラムとなっているので、達成感が得られ、大きな自信につながったと考えられる。

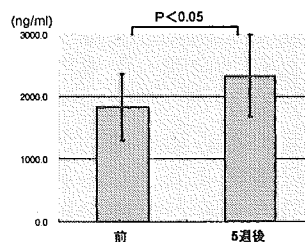
次に、生理学的検査として行った加速度脈波の周波数解析による自律神経系の評価では、馬介在療法を行う前に評価した被験者5名の成績は交感神経系の緊張が健常者に比較して上昇している傾向がみられたが、常歩（なみあし）騎乗の前後の変化を検討したところ（3週間 x 5名、15回）、馬に騎乗1時間後にはLF・HF比が有意に低下していることが判明、常歩騎乗は交感神経系の緊張を緩和する効果があることが明らかになった（図2左）。



(図2) 加速度脈波の周波数解析による乗馬前後の自律神経系の評価

また、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（図2右）、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（図3）。



(図3) 馬介在療法前後におけるDHEASの変化

ストレス関連ホルモンである血清コルチ

ゾールについては、馬介在療法前に2例が上昇、3例は正常であったが、上昇していた2例はともに馬介在療法後（5週後）に減少傾向が認められた。

【考案】今回のPOMSを用いたアンケート調査では有意な変化はみられなかったが、被験者に感想をもとめたところ、次のような感想を得た。「もう終わるのは、さみしい。全部が大変だったけど全部が楽しかった!!色々ありがとうございました!」、その保護者からは、「家では常に馬の話題があり、子どもの変化を嬉しく感じました」。

また、41歳の男性からは「非常に楽しく過ごす事ができました。出会う皆さんとの会話が楽しかったです。今は、部屋を片付けたり、久しぶりにアルバイトをしようかなど、考えたりしています。自分は価値のない人間であると考えてしまうので、みなさんが、こんな自分に、接してくれているということに感謝の気持ちをもちました。こうした社会体験が刺激になったと思っています。参加したことで、気分の落ち込みが改善し、心身の体調が良くなりました。今まで、ほとんど家を出ることがなかったのですが、昼間にも買い物に行けるようになり、外出の機会が増えました。」

さらに、別の被験者にPOMSの結果との矛盾をさらに尋ねたところ、「毎回参加していて、たのしくすごしていたので、体の調子、気分は良くなっているという実感があり、生理学的検査では良い結果が出ているのではないかという確信を持っていましたが、POMSの質問項目の中に、ネガティブな言葉がたくさんあり、自分の中の自信がないところを刺激して、記入の際、前回よりよくなっているという気持ちで記入できなかったので、残念でした。」

この事から、自己肯定感や、自尊心が低い対象者に対して検査を実施する場合、ポジティブな言葉に留意した質問を試みる必要がある事が分かり、今後は問診表を工夫して検討を進める必要が考えられた。

以上、本研究により、なみあし騎乗を中心とした馬介在療法は自律神経系のバランス是正に有効であるとともに、内分泌学的な変化もみられることが明らかになり、アニマルセラピーの効果を科学的に検証する1つの手がかりが得られたと考えている。

現在、さらに症例を追加して馬介在療法の神経・内分泌免疫系に与える影響の科学的な検証を進めている。

次に、大阪市立大学医学部附属病院では、国公立の施設では初めて「疲労」を独立した研究・診療のテーマとして取り上げた「疲労クリニカルセンター」を生活習慣病・糖尿病センター内に併設し、2005年5月12日より『慢性疲労外来』の診療を行っている。当面は慢性疲労症候群(Chronic Fatigue Syndrome, CFS)を対象としているが、将来的には疾患による2次性のものを含め、さまざまな難治性疲労を適切に診断・治療できるような疲労クリニカルセンターを目指している。開設以降6ヶ月の間に、多くの小児型慢性疲労症候群(Child type Chronic Fatigue Syndrome, CCFS)を経験したので報告する。

大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンター疲労外来の現況(平成17年5月～11月)

1. 慢性疲労外来(専門外来)

まず、CFSの疑いがあるために、当外来を紹介された場合に受診する慢性疲労の専門外来の現況について報告する。

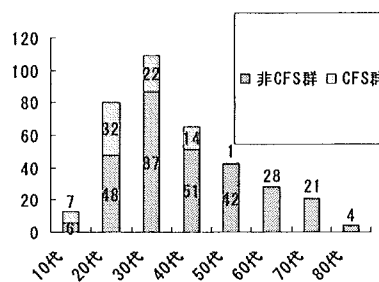


図4. 慢性疲労外来受診患者の年代別分布

5～11月に初診受診が364名みられた。男性は157名で、女性は207名であった。

受診者年齢分布(図4)では、20～40代が中心でありCFSの診断となった例も同年代がほとんどで、50代以上ではほとんど認められなかった。10代のCFSと診断された7名のうち5名がCCFSであった。

CCFSをのぞいた症例を精神疾患の有無で3群に分けて評価した。精神科疾患を伴わない1群は26名、CFS発症後に2次的うつなどを発症した2群は20名、CFS発症と

同時に何らかの精神科疾患の診断基準も満たす3群は10名、未分類は16名であった。これらのCFSもしくはCCFS、および過労の病的疲労と診断されなかった症例の疲労の原因は、何らかの器質的疾患によるものが87名、精神科疾患が先行していたためにCFSから除外されたものが99名、高齢であるため加齢による疲労感受性の亢進により診断保留としたものが11名、疲労の程度尺度であるパフォーマンスステータスで2以下であり軽症であったために病的疲労と診断しなかったなどその他の理由があるものが86名であった。

2. 疲労相談外来（総合診療センター）

疲労を主訴に来院したものの、紹介状がない場合には総合診療センターの疲労相談外来でその疲労の性質を判断し、適切な科への受診をアドバイスしている。初診受診が179名で、男性は69名で、女性は110名であった。年齢分布（図5）は、専門外来とほぼ同様20～40代が中心でありCFSの診断となった例も同年代がほとんどであったが、10代の受診患者のうち10名がCCFSであり、CCFSの鑑別診断の重要性が示唆された。今後、同様な受診者が増加することが予想され、疲労クリニカルセンターの診療についても検討が必要であると考えている。

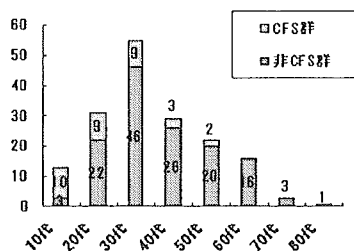


図5. 総合診療センター受診患者の年代別分布

【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

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

研究要旨

小児慢性疲労症候群、不登校児の学習意欲の低下に伴う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。

昨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と新規的な課題を考案した。具体的には内発的な意欲の低下率を評価するために、意図的に元々の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意欲が高まり、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。しかし、これらの結果というものはあくまで、ある課題を遂行したときの意欲の程度を評価しているものであり、生活習慣や家庭環境に影響される意欲度、あるいは疲労度を評価しているわけではない。そこで我々は、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することを今年度の研究テーマに掲げた。

兵庫県立の小学6年生、27名と中学1年生、28名を対象に、ここ数週間の学習意欲度および疲労度を内発的・外発的動機づけ尺度（桜井・高野，1985）およびチャルダの疲労スケール（Chalder, 1993）を用いて測定した。その結果、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。

【緒言】

主任研究者の三池教授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、過度の緊張状態にさらされていると考えられる。しかし、実際に彼らがどの程度疲労し、どの程度学習意欲が低下しているかどうかをより詳細に評価するための質問票は確立できていないのが現状である。我々の仮説では疲労と意欲は表裏一体の関係にあると考えている。すなわち、線形あるいは非線形的に疲労が蓄積していく過程で意欲も減衰し

ていくと考えている。また、その過程は食事、睡眠、家族構成、家庭環境や友人関係といった生活習慣・環境に大きく影響されるであろうという仮説のもと、小児用の学習意欲、疲労と生活習慣の質問票を用いて、健常児の学習意欲および疲労度とその相互作用について検討することを目的とした。

【対象】

兵庫県立 H 小学6年生：

27名（男子13名、女子14名）

兵庫県立 H 中学1年生：

28名（男子18名、女子10名）

【方法】

対象者全員に対して、ここ数週間の学習意

欲度および疲労度を内発的-外発的動機づけ尺度（桜井・高野, 1985）およびチャルダの疲労スケール（Chalder, 1993）を用いて測定した。内発的-外発的動機づけ尺度は、意欲度を具体的な行動や質問項目で捉えることを検討し、教室での学習場面に関する内発的-外発的な意欲を評価できる特徴を有している。チャルダの疲労スケールは、14項目から構成されており、肉体的および精神的疲労を測定することができ、世界中で広く使用されている質問票で日本語版も存在する。しかしながら、小児版は発表されておらず、本研究では成人用の質問票を用いた。また、その他にも生活習慣・環境状況を問う質問として、朝食の有無、毎日の登校の様子、友人関係、授業の理解度、内発的に勉強をしているかどうか、習い事の有無や家族と接する時間も併せて記録した。さらに小児慢性疲労症候群の診断基準票も併せて記録した。

【結果】

小学6年生と中学1年生全員の内発的-外発的動機づけ尺度による学習意欲度とチャルダの疲労スケールによる疲労度の間には、負の相関関係があることがわかった（図1）。小学6年生単独（ $R = -0.39, P = 0.046$ ）でも、中学1年生単独（ $R = -0.50, P = 0.011$ ）でも同様の結果が得られた。

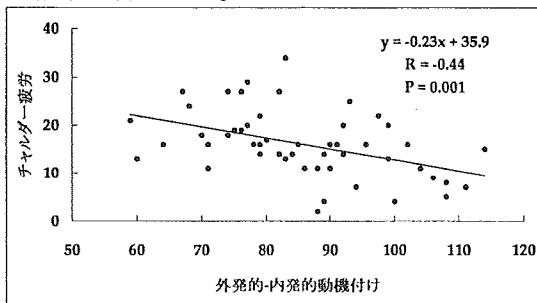


図1: 学習意欲と疲労度の関連性

生活習慣・環境に関する質問票の結果から、全体の49%の小児が「昼間も眠い」と訴えていることがわかった。そこで、小学6年生と中学1年生全体の夜間の睡眠時間と、内発的-外発的動機づけによる学習意欲度およびチャルダの疲労スケールによる疲労度との回帰分析を行った結果、学習意欲度と睡眠時間の間には有意な関係はみられなかったが、性差による解析を行うと、女子全体で疲労度と睡眠時間には有意な負の相関関係がみられた（図2）。すなわち睡眠時間が短ければ短いほ

どより疲労していることがわかった。

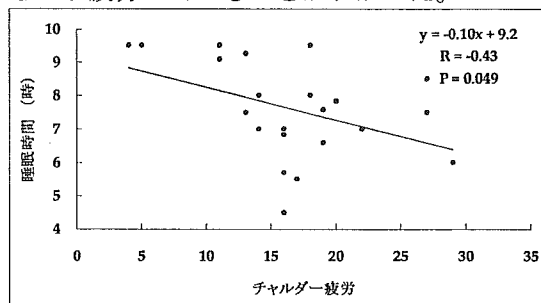


図2: 疲労度と睡眠時間の関連性

小児慢性疲労症候群の診断基準票の結果は、「30日以上続く疲労」を訴える小児は全体の5%だったが、「新しいことを覚えたりする力や、やる気がわかず、勉強が手につかない」と答えた小児が全体の29%、「頭痛や頭が重い感じ」は35%、「関節・筋肉の痛み」は40%、「立ちくらみ」は38%という結果が得られた。学習意欲度および疲労度との関係をみてみると、「新しいことを覚えたりする力や、やる気がわかず、勉強が手につかない」の症状ありの群となしの群で非常に興味深い結果が得られた（図3）。すなわち、この症状を有する群は、学習意欲が低下し、疲労も強い状態にあることがわかった。

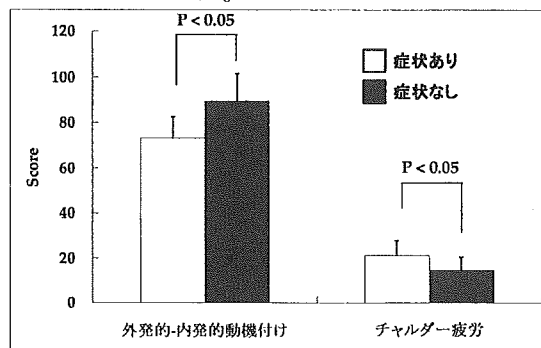


図3: 小児慢性疲労症候群の診断基準（やる気、記憶や勉強に関する項目）と学習意欲および疲労度の関係

【考察】

本研究は、健常小児を対象とした日常生活における学習意欲、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することを目的とした。実際に、これらの結果より小児の学習意欲度と疲労度は密接な関係にあることが確認された。すなわち、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（図1）。疲労は睡眠というパラメーターに大

大きく依存し（図2）、小児慢性疲労症候群の診断基準票の結果からも学習意欲・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（図3）、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現象を支持するデータが得られた。今後、例数を重ねることにより内発的-外発的動機づけ尺度およびチャルダー疲労スケールのカットオフ値を定めることにより、小児慢性疲労症候群の予備診断および診断をサポートできる可能性が見出された。なによりも未然に小児慢性疲労症候群に陥ることを防ぐことが研究班の一つの使命だと考えているが、これらの質問票を定期的に小学校・中学校にて用い、小児が学習意欲低下および疲弊状態に陥る前に、教師や保護者への状況説明、カウンセリング等といった学習意欲の低下および疲労を防御するためのシステム作りに貢献できればと考えている。

【参考文献】

Chalder, T. et al. : Development of a Fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 37(2), 147-153, 1993.

桜井茂男, 高野清純 : 内発的-外発的動機付け尺度の開発. *筑波大学心理学研究*, 7, 43-54, 1985.

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
小児慢性疲労症候群（CCFS）の治療法開発の試み

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

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いる。いわゆる小児型慢性疲労症候群（Childhood chronic fatigue syndrome:CCFS）の状態であり、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し、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という報告がある。医学的には、睡眠障害に端を発し、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る。また、改善には数年を要し、100%元に戻ることは極めて困難となる。そこで、この病態を解明し、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、治療法を開発することが急務である。

【緒言】

小児型小児慢性疲労症候群症候群(CCSF)は、慢性的睡眠欠乏状態に端を発し、中枢神経系の持続的活動後の疲労に伴う機能低下から睡眠機能そのものや、精神・運動機能に重大な障害をきたし社会生活が障害される。

これまでに、治療法として1.薬物療法：睡眠質改善、疲労回復補助剤（VB12、CoQ10、Carnitin等）、免疫機能に関わる治療（ γ -グロブリン） 2.生体リズム調整療法、低温サウナ療法、3.エネルギー補充療法（DCA）などを行ってきた。

今回、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。

【対象】

コントロール群 100名（男性38名、女性62名、20-57才 平均年齢33.35±7.96才）。CCFS群として、小児型慢性疲労症候群診断診断基準*1を満たし、熊本大学発達小児科を受診、あるいは入院治療した100名（男性46名、女性54名 9-21才 平均年齢15.06±2.32才）を対象とした。

*1：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
記憶力あるいは集中力の障害
睡眠異常
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）

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

【方法】

コントロール群、CCFS群の血清サンプル中の乳酸、ピルビン酸濃度を酵素法により測定、群別比較した。また、CCFS群においては、性、年齢、罹病期間、SDSうつスコア、Performance Status(PS)と、乳酸、ピルビン酸濃度との相関についても検討した。

【結果】

血清ピルビン酸濃度は、コントロール群に比べ、CCFS群で有意に高く、血清乳酸濃度は有意差を認めなかった。(表1) CCFS群においては、罹病期間と血清ピルビン酸濃度に負の相関が認められた。性、年齢、SDSうつスコア、Performance Status(PS)との相関は認めなかった。

	血清ピルビン酸濃度
コントロール群 (N=100)	0.62±0.16mg/dl
CCFS群 (N=100)	1.00±0.36mg/dl

(表1)血清ピルビン酸濃度

血清ピルビン酸濃度は、コントロール群に比べ、CCFS群で有意に高い。(* ** p=0.001)

【考察】

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。

ミトコンドリアにおいて、ピルビン酸はアセチルCoAを経てアセチルコリンおよびATPとなるが、この反応を触媒するのが、ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)である。この経路に異常を示す本症ではPDHCの活性化がエネルギー産生向上の要と考える。

今回、上記をふまえて、新たな治療法としてピルビン酸ナトリウムの投与を検討した。ピルビン酸ナトリウムは、ミトコンドリア異常症に投与されるジクロロ酢酸ナトリウム(DCA)と同様に、PDHCの活性化が期待される。すなわち、エネルギー産生の向上により、脳機能(特にコリン作動系神経)を改善し、日常生活を営むエネルギーの補充、睡眠欠乏状態や学習機能の低下の改善をはかることができれば、根本的な治療となり得る可能性がある。

これまでに、1例にのみピルビン酸ナトリウム3g分3を1ヶ月間投与したが、血清ピルビン酸濃度の低下と、PS、学習意欲の改善を認めた。今後、症例数を増やし、更なる検討を加えたい。

【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*, 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
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
- 3) 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.
- 4) Tomoda A, et al. Chronic fatigue syndrome in childhood. *Brain Dev*, 21, 51-55, 1999.
- 5) Biological rhythm disorder and childhood chronic fatigue syndrome manifesting as school phobia

Karuizawa 2. 10. 2004.

Teruhisa, Miike, Akemi, Tomoda, Takako
Joudoi

- 6) C. Cirelli and G. Tononi. Uncoupling
Proteins and sleep Deprivation.
Artives Italines de Biologie,
142:541-549, 2004
- 7) Honda S, Yamamoto K, et al. Successful
treatment of severe hyperammonemia
using sodium pheylacetate powder
prepared in hpspital pharmacy. Biol
Pharm Bull 2002;25:1244-1246