

200620012A

平成18年度厚生労働科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

報 告 書

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)

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18年度研究報告書

主任研究者 三池輝久

平成19年（2007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症候群としての不登校治療・予防法開発に関する臨床的研究

三池輝久 (熊本大学)

1

II. 分担研究報告

1. 評価慢性疲労症候群の生活リズムと治療効果の評価 ----- 3
藤枝 憲二 (旭川医科大学)

2. 小児慢性疲労症候群と成長曲線のパターン分類に関する検討 (第3報) ----- 7
沖 潤一 (旭川厚生病院)

3. リコンビナント抗原を用いたELISA法による抗Sa抗体の測定と小児CFS診断における有効性について----- 12
福永 慶隆 (日本医科大学)

4. 尿コルチゾール5a/5b代謝物比は神経性食思不振症の病態指標として有用か
-神経性食思不振症におけるステロイド肝代謝動態と甲状腺ホルモン・肥満度との関係- ----- 16
本間 桂子 (慶應義塾大学)

5. 難治性ODを伴うCCFS小児における起立時循環異常の思春期以降の経過----- 19
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----- 23
倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学)

7. 引きこもりに繋がる小児慢性疲労、不登校・予防に関する臨床的研究班
小児慢性疲労症候群研究班----- 28
渡辺 恭良 (大阪市立大学)

8. メンタルヘルスケアシステムを用いた不登校・慢性疲労症候群予防への取組み-- 31
三池 輝久 (熊本大学)

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）（総合）研究報告書
引きこもりに繋がる小児慢性疲労症候群としての不登校治療・予防法開発に関する臨床的研究
（主任研究者） 三池輝久 熊本大学大学院医学薬学研究部小児発達学分野教授

研究要旨：小児慢性疲労症候群は慢性的睡眠欠乏状態から一転して長時間睡眠に至る中枢神経疲労状態であり治療法が確立していない。そこで本症の病態確認と治療法・予防法を確立すべく研究した。病態確認として、アクチグラムを用いた日内行動様式、身長体重曲線の有効な利用法が明らかにされ、ホルモン分泌状態が確認され、高次脳機能評価による意欲と疲労の関連性が示された。治療法に関しては自律神経機能評価と治療、免疫不全状態と治療法、成長ホルモンの有効性の示唆、馬介在療法の有効性が明らかになった。また高照度光治療が生活サイクルの正常化と脳機能の正常化に有効であることが実証された。最も重要な予防に関して、熊本大方式のメンタルヘルスケアシステムがウェブサイトで作動開始し実施に向けて動き始めた。

大阪医科大学小児科教授	玉井 浩
日本医科大学小児科教授	福永 慶隆
旭川医科大学小児科教授	藤枝 憲二
旭川厚生病院副院長	沖 潤一
慶応義塾大学検査部	本間 桂子
関西福祉科学大学教授	倉恒 弘彦
大阪市立大学医学研究科教授	渡辺 恭良

B. 研究方法：病態確認に関しては、成長曲線を用いた心身発育の評価、尿中ホルモン分析、抗核抗体を中心とした自己抗体の存在、神経心理学的手法を用いた高次脳機能解析、アクチグラムを用いた日内活動量の推移、治療法開発に向けて、馬介在療法の有効性、高照度光治療の評価、自律神経機能低下解析と治療、予防についてはウェブサイトを用いて評価方式の発進をそれぞれ目指した。それぞれの研究には必要に応じてインフォームドコンセントを得、あるいは倫理委員会を通した。

C. 研究結果：ホルモンの動態を通した病態が明らかになり、子ども達の心身不調が身長や体重の曲線に明らかに異常を示すことが判明した。アクチグラムは正常と患者では極めて明瞭な運動量とリズムの違いがあることを明確にした。自律神経機能障害に対する評価が重要であり、特に血圧変動に対する評価は直接治療と結びつく。自己抗体の出現した成長ホルモン分泌不全の患者治療から成長ホルモンの疲労に対する有効性が示唆された。神経心理学的手法を用いた高次脳機能の評価は本症の中心的病態を明確にした。

A. 研究目的

小児慢性疲労症候群は、現代の光にあふれた生活環境や不安をおられる過剰な情報の中での夜型生活を背景とした慢性的睡眠欠乏状態に端を発する中枢神経疲労状態である。この疲労が完成するまでに、まず自律神経機能障害に始まる明確なプロセスが認められるため、メンタルヘルスケアシステムを構築し疲労度を初期に評価することができれば予防が可能であると考えた。そこで私たちが構築した熊本大学方式のメンタルヘルスケアシステムを用いた予防法の確立と、不幸にして発病した若者たちには早期診断法を通して新しい治療法を提供したいと考えその確立を目指した。

馬介在療法は、有酸素運動であることが明らかに
なり、馬の持つ暖かさなどの心理的な側面と合わ
せて疲労回復に有効性が見出せる。高照度光治療
法は症例数の集積が行われ、生活リズムの改善と
脳機能改善が約60%に認められこれまでとして
は大きな治療法の進歩をもたらした。

予防法確立に向けての研究は、熊本大学方式メン
タルヘルスケアシステムの構築まで順調に進んだ
が現場での実施に向けて協力校が得られないため
難航してきた。昨年F県のある小中学校で協力が
得られ、第一歩を踏み出した。

D. 考察

小児慢性疲労症候群は世界で深刻な問題となり
始めているが本当の理解までには程遠いところがある。
幸い、日本では研究が世界に先駆けて進んでおりもう一歩というところで予防にも手が届く
ところまで進んできた。本症は様々なストレスを
背景に睡眠時間を削るほどの過剰な情報処理をせ
ざるを得ない状態の脳が疲労困憊し生命維持機能が
低下すると同時に高次脳機能の低下をきたした
ものである。したがって治療には抵抗性であるこ
とはやむをえない。そこで予防に力を入れる必要
性が大きい。治療に関しては、自律神経機能障害
に対する血圧維持療法、睡眠障害と疲労との関連
からの成長ホルモン有効性の示唆、高照度光治療
の有効性の確認がなされ、有酸素運動としての馬
介在療法などの選択肢が増えてきた。治療を円滑
に進めるために病態の正確な把握が必要であるが、
アクチグラムの成績、身長体重曲線研究結果、高
次脳機能評価法、ホルモン解析、などは診断と共に
治療成績の評価に有用である。今後最も力を入
れるべきこととして、予防への取り組みと、社会
への周知・広報活動が重要となるが、ウェブサイト
を中心とした取り組みは厚労省や文科省の支援
が必要であるが実効の期待がもてる。現代社会の
生活様式理解に向けて全国的な広報活動が要求さ

れる。

E. 結論

1. アクチグラム、身長体重曲線、ホルモン分泌、
高次脳機能、自律神経機能の解析は診断と治療法
効果判定に有用である。

2. 成長ホルモン療法は現在では導入できないが
有効である可能性が示唆された。

3. 馬介在療法は治療法として取り入れる価値が
あると考えられた。

4. 高照度光治療は本症における生体リズム是正の
最も有効な方法として推奨出来る。

5. メンタルヘルスケアシステムを用いた予防への
具体活動が開始され、予防できる可能性が高まった。

F. 健康危険情報

6時間を割る長期の睡眠欠乏状態は小児慢性疲労
症候群の主な原因となる。

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と治療効果の評価

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、鈴木菜生、荒木章子、高橋悟、田中肇

研究要旨

小児慢性疲労症候群患児にみられる睡眠異常には、不規則型、睡眠相後退型などのいくつかの型がある。これまでに私達は、Actigraphを用いることで、それぞれの特徴がより明らかになり、また客観的に評価できることを明らかにしてきた。

この研究では、小児慢性疲労症候群患児にみられる睡眠相後退型の睡眠異常に対してメラトニンが有効であるかどうか、Actigraphを用いて検討した。対象となった5例のうち、performance statusが改善されたものが3例、不変が2例であった。改善されたものについては、Actigraphの評価指標にも改善がみられたが、不変症例では、改善がみられず、Actigraphの結果と臨床症状との相関がみられた。また、不変症例を含め、全例で睡眠時刻が一定化する傾向がみられた。

A. 研究目的

小児慢性疲労症候群（CCFS）患児の約80%に睡眠異常が認められるといわれている⁽¹⁾。睡眠異常は不登校の原因ともなり、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。

これまでに私達は、CCFS患児の生活リズムを評価してきた。睡眠表および問診では、CCFS患児にみられる睡眠異常は不規則型と睡眠相後退型の2型に分類された。Actigraphを用いた評価では、どちらの型においても一日の総睡眠時間が長い、10時間以上の長時間持続睡眠がみられる、覚醒中の活動量が低いという結果であった。また、不規則型では昼夜の生活リズムの乱れが著しく、睡眠の分断化も目立っていた。これらActigraphを用いた評価は定量的であり、治療効果の判定における有用性も示唆された。

一方、睡眠相後退症候群および慢性疲労症候群の治療にメラトニンが有効であると報告されている^(2, 3, 4)。今回、私達はCCFS患児にみられる睡眠相後退型の睡眠異常に対するメラトニンの有効性を検

討するために、当科外来通院中の睡眠相後退型睡眠異常を呈するCCFS患児にメラトニン治療を行い、Actigraphを用いて治療効果を判定したので、報告する。

B. 研究方法

【対象】

当科および関連病院外来通院中でCCFSと診断された患児のうち、問診およびActigraph記録から睡眠相後退型の睡眠異常を伴うと診断された患児5名（12-15歳、男児3名、女児2名）を対象とした。

【方法】

メラトニンは、就床時刻の1時間前に0.5mg内服とした。なお、メラトニンについては、使用の目的と期待される効果、起こりうる副作用等について説明し、本人と保護者の同意を得た上で使用した。

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、zero-crossing methodで連続1-2週間の記録をメラトニン治療前と治療開始後1-2ヶ月後に行った。

得られた結果について、一日の総睡眠

時間 (min./day)、Extremely long time sleep (ELS)=10 時間以上の睡眠時間の頻度 (回/day)、起きている間の活動量 (counts/min.)、Day time activity index (DTA index)= 8-21 時の平均活動量/0-5 時の平均活動量、平均入眠時刻。

C. 研究結果

治療前後で performance status (PS) はそれぞれ、以下のように変化した。

	前	後	
Case 1	4	3	頭痛、疲労感消失
Case 2	6	5	
Case 3	5	3	疲労感消失
Case 4	5	5	疲労感消失
Case 5	6	5	

5 例中 3 例で PS の改善がみられた。このうちの 2 例では、疲労感や頭痛などの訴えが消失した。その他の 2 例は不変であり、悪化した症例はなかった。不変例のうち 1 例では、疲労感の訴えがなくなっている。

一日の平均総睡眠時間は、治療前は、対象の全ての症例で健康群よりも長く、ELS が認められていた。治療後、PS 改善例は 3 例とも平均総睡眠時間は短縮し、そのうち 1 例は同年齢の健康群の平均±SD 内の値にまで改善した。また、ELS の頻度は、1 例では変わらなかったが、3 例中 2 例で減少した。

一方、PS 不変例では、治療後も平均総睡眠時間も変わらない、あるいは約 40 分の増加がみられた。ELS の頻度は増加しており、特に、平均総睡眠時間の増加がみられた症例では、ELS 頻度も増加していた (図 1, 2)。

- ◆— case 1
- case 2
- ▲--- case 3
- case 4
- case 5

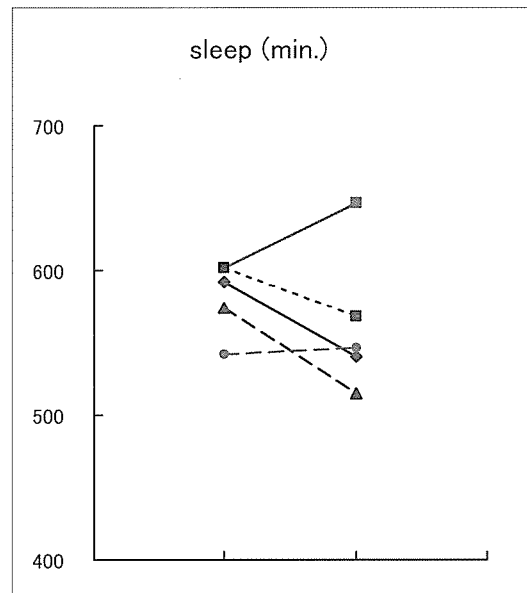


図 1 一日平均総睡眠時間

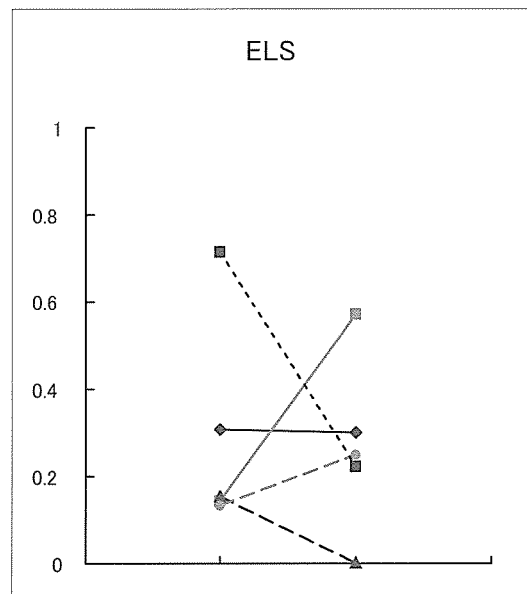


図 2 超長時間睡眠 (ELS) の頻度

起きている間の活動量は、治療前には全例が健康群に比して低い値であった。治療後、PS 改善例では 3 例中 2 例で増加がみられ、うち 1 例は、健康群の平均値±SD の値内にまで増加した。PS 不変例では、1 例で低下、1 例では不変であったが、ともに治療後の値は非常に低かった (図 3)。

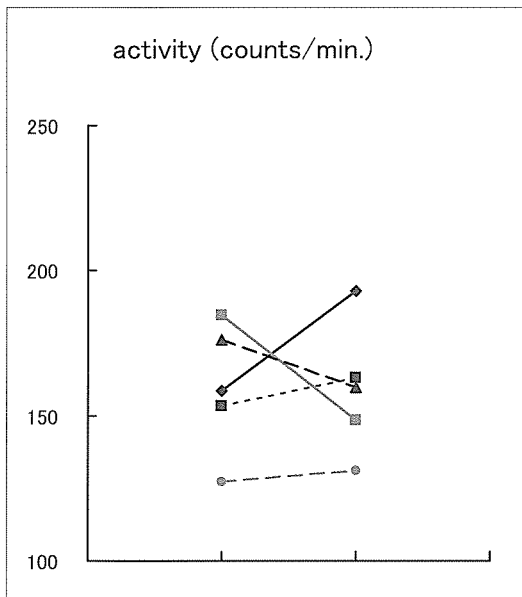


図3 起きている間の平均活動量

DTA index は、PS 改善例のうちの 1 例は、治療前より高い値であり、治療後は、それに比して低下しているが、ともに健康群の平均±SD の範囲内であった。その他の症例は、治療前には低い値を呈していたが、PS 改善例の 2 例は治療後に上昇がみられているのに対し、PS 不変例は治療後の値は低いままであった (図 4)。

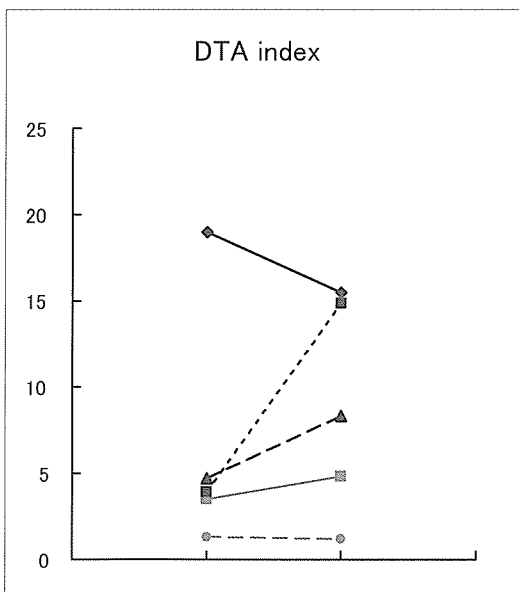


図4 DTA index

治療前後の平均入眠時刻の変化は以下の通りであった。

	前	後
Case 1	23:19±0:30	23:12±0:30

Case 2	0:29±1:38	23:58±0:43
Case 3	1:17±1:03	23:49±0:45
Case 4	2:01±3:07	3:05±1:48
Case 5	0:28±2:00	0:43±1:35

PS 改善例は、3 例とも入眠の時刻が早くなったのに対し、不変例では、2 例とも遅くなっている。ただし、全例で SD は小さくなっていた。

D. 考察

メラトニンには催眠作用と概日リズム調整作用があるといわれている。睡眠相後退症候群は入眠困難の訴えが多く、またメラトニン分泌相が後退していることが報告されている⁽⁵⁾。近年では、睡眠相後退症候群の治療として用いられることも多くなり、有効であると報告されている^(2, 3)。

この研究では、対象 5 例のうち、PS が改善した症例は、3 例であったが、PS が不変だった症例 2 例のうち 1 例では、疲労感の訴えが消失しており、臨床的には 60%以上の症例で有効であり、報告例よりもより高い有効率であった。

PS 改善例では、概ね Actigraph 所見も改善がみられていた。一方で、PS 不変例では Actigraph 所見はむしろ悪化していることが多かった。

PS 改善例では特に、一日の総睡眠時間の短縮と ELS の減少、DTA index の改善が目立った。起きている間の活動量に大きな変化がないにも関わらず、DTA index が改善したのは、昼間時間帯になっても起きられずにいたものが、睡眠時間が短くなり、起きる時間が早まったことにより、生活リズムが整ったことを示唆する所見である。

メラトニン治療の効果としては、後退していたメラトニン分泌相を前進させることによって、入眠時刻が早まるのが最も期待される。今回の検討した結果、平均入眠時刻は、PS 改善例では 3 例とも前進がみられたが、不変例ではむしろ後退していた。しかし SD は小さくなっており、入眠時刻のパラツキが少なくなった

ことが示唆される。これがメラトニンの効果なのか、入眠時刻を意識するようになったことによるものなのかは、不明である。

Polysomnographyとは異なり、睡眠段階の評価ができないことがActigraphyの欠点であり、メラトニン内服によって睡眠の内容がどのように変化したのかについても不明である。また、メラトニンの作用機序についても解明されていない部分は多い。しかし、なかなか眠れず、なかなか起きられない状態にあり、不定愁訴が多かった患児が、メラトニン内服によって、睡眠および生活リズムが改善し、それに伴って不定愁訴も消失したことは興味深い。

E. 結論

小児慢性疲労症候群にみられる睡眠相後退型の睡眠異常には、メラトニン治療は有効であった。臨床症状の改善の他に、睡眠時間の短縮、生活リズムの改善がみられた。また、入眠時刻の前進の他、一定時刻に入眠できる傾向がみられた。

【参考文献】

- 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.* 2004; 26:442-447
- 2) Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J et al. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991; 337 ; 1221-1124
- 3) Kamei Y, Hayakawa T, Urata J, et al. Melatonin treatment for circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000; 54(3):381-2.
- 4) Van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG et al. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. *Eur J Neurol.* 2006; 13:55-60
- 5) Shibui K, Uchiyama M, Okawa M.

Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms.* 1999; 14(1) ; 72-6

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
 - 1) 大日向純子、鈴木菜生、荒木章子、高橋悟、田中肇、藤枝憲二. 睡眠障害を呈する児のアクチグラフによる生活リズム評価. 北海道小児保健研究会平成18年度総会. 2006. 6. 10. 札幌
 - 2) 大日向純子、鈴木菜生、荒木章子、高橋悟、田中肇、藤枝憲二. アクチグラフを用いた慢性疲労症候群の生活リズム評価. ミニシンポジウム 不登校・引きこもりと慢性疲労. 第2回日本疲労学会. 2006. 7. 22-23. 大阪
 - 3) 大日向純子、鈴木菜生、荒木章子、高橋悟、田中肇、藤枝憲二. 3歳時発症ナルコレプシーの一例. 第1回北日本睡眠研究会 2006. 10. 7. 札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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（平成 18 年度）

小児慢性疲労症候群と成長曲線のパターン分類に関する検討（第 3 報）

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，雨宮 聡，大久保淳，土田悦司
更科岳大，五十嵐加弥乃

いんやく小児科クリニック

印鑰史衛

研究要旨

小児慢性疲労症候群における成長曲線は、ライフイベントを反映し、疲労の軽減に伴って本来の成長曲線に回復することが多いため、病歴聴取や治療・介入の効果判定に有用である。平成 18 年度の研究では、成長曲線を 3 群に分類し（第 1 群：全身倦怠感出現後に体重が減少した群，第 2 群：発症後に体重が増加した群，第 3 群：発症前から体重の増減が不安定だった群），小児慢性疲労症候群特有の変化の有無やスクリーニングの指標として用いることができるかを検討した。今回対象とした小児慢性疲労症候群は 8 例で，第 1 群は 13 歳の男女各 1 例，第 2 群は 10～12 歳の女子 3 例，第 3 群は 11～14 歳の男子 2 例，女子 1 例だった。主症状，副症状，家庭・学校・友人関係，抗核抗体，学校・社会復帰状況について各群間で差はなく，身長増加率の低下例もなかった。成長曲線の変動は，慢性疲労自体というより，ストレスに対する食行動の異常や運動量に依存するところが大きかった。成長曲線単独で，スクリーニングの指標とするのは難しいが，長期間学校を休んでいる児童生徒の成長曲線を記録し，学校・家庭・医療機関の連携を密にすべきである。

【緒言】

小児慢性疲労症候群は，急激に発症する例や徐々に全身倦怠感が強くなり日常生活を維持することが困難になる例が存在する^{1,2)}。また，風邪様症状の後に出現してくるもの，幼児期からの精神的緊張の果てに起こるもの³⁾，行き過ぎた部活動や受験勉強が続いた後⁴⁾，過剰なメディア漬け（テレビゲーム，携帯電話，インターネットなど）の果てに起きてくるもの⁵⁾などが報告され，多因子性疾患と考えられている。

三池⁴⁾は，これらの要因が積み重なっても無理し続けると，睡眠後退症候群などの睡眠障害が出現し，回復しない疲労が続くといった悪循環に陥ると強調している。このため，全身倦怠感を訴えて学校に行けない子どもの診察では，家族背景⁶⁾，友人や教師との関係，学業成績などを明らかにすることが重要である。ただ，どれが重要なライフイベントか否かは，本人さえ認識していないことがある。

我々は，小児慢性疲労症候群の成長曲線を検討し，平成 16 年度は，家庭生活や学業に問題があると全身倦怠感が出現する以前から体重増加率の低下がみられるのに対し，風邪様症状の後の小児慢性疲労症候群では，

それ以前の成長曲線には異常のなかったことを報告した。

平成 17 年度には，小児慢性疲労症候群の performance status (PS) が改善した例では，本来の成長曲線に沿った体重増加を取り戻し，PS が改善しない例では体重増加曲線も不安定であることを明らかにした。

すなわち成長曲線は，ライフイベントを探る有効な手段であるのはもちろん，治療・介入の効果判定にも有用である^{7,8)}。

平成 18 年度は，小児慢性疲労症候群の成長曲線をいくつかのパターンに分類し，成長曲線の変化は何に起因するか，スクリーニングを行う時に指標となりうるかを検討した。

【対象】

平成 16 年から 18 年の 3 年間，全身倦怠感，頭痛，腹痛などを訴えて受診し，小児慢性疲労症候群の診断基準に合致した 8 例を対象とした。性別は，男子 3 例，女子 5 例であり，年齢は 10 歳から 14 歳（平均 12.7 歳）だった。

8 例の成長曲線を検討した結果，以下の 3 群に分類することができた。

第 1 群：発症前は正常だった体重が，全身

倦怠感出現後に減少した群

第2群：発症前は正常だった体重が、全身倦怠感出現後に増加した群

第3群：発症前から体重の増減が不安定だった群

この分類に従った三群間で、発症年齢、性別、学校に行けなくなった期間、家族・学校・友人関係の問題の有無、主症状、副症状、抗核抗体の出現率、治療に対する反応などに違いがあるかを検討した。

【結果】

第1群はいずれも13歳の男女各1例であり、第2群の3例は10~12歳の女子だった。第3群は、男子2例、女子1例の3例であり、11~14歳だった。表1に示したように、主症状や副症状の出現数、項目には有意の差はなかった。また、PSは全例4~5であり、両親の離婚などの家庭内の問題、学業成績など学校の問題、いじめの有無や友人関係について明らかな差はなかった。

年齢・性	主 症 状			副 症 状					予 後		
	記憶力低下	睡眠異常	疲労感	頭痛	咽頭痛	リンパ節痛	筋骨格痛	腹痛・嘔気		微熱	めまい
第1群：発症前は正常だった体重が、発症後に減少する群											
1	13y, F	○	○	○	○	○					元の状態復帰
2	13y, M	○	○	○	○	○					適応教室
第2群：発症前は正常だった体重が、発症後に増加する群											
3	12y, F	○	○	○	○				○		休命中
4	12y, F	○	○	○	○				○	○	不登校学校
5	10y, F	○	○	○	○				○		元の状態復帰
第3群：発症前から体重の増減が顕著だった群											
6	11y, F	○	○	○					○		元の状態復帰
7	14y, M	○	○	○					○		元の状態復帰
8	13y, M	○	○	○					○		休命中

表1. 各群における主症状・副症状の出現状況

ここで、各群の代表的な症例の経過と成長曲線を提示する。

症例1(第1群)：倦怠感、食欲不振、体重減少で受診した13歳4カ月女子(中学2年二学期)

母に神経鞘腫、叔母が膠原病(詳細不明)という家族歴があったが、患児は大きな病気もせず、中学1年生までは健康だった。中学2年の7月から鼻出血を繰り返し、アレルギー性鼻炎と診断された。また、8月から発熱はなかったが、左頸部のリンパ節が腫脹し、全身倦怠感、食欲不振、日中の眠気が1カ月続いたため入院した。

入院時の身長は159.5cm、体重44.1kg、

肥満度-26.7%であり、4月の身体測定と比較すると1kgの体重減少があった。血圧は104/62 mmHgであり、口腔内にアフタの跡を認めた以外は、身体所見に異常なかった。血液生化学などの検査では、抗核抗体(FANA法)が320倍と陽性、赤沈(1時間値)43mmと亢進していたが、外性器の潰瘍や膠原病を示唆する所見はなかった。頸部リンパ節腫脹を契機に出現した全身倦怠感で、持続的に抗核抗体が陽性だった。

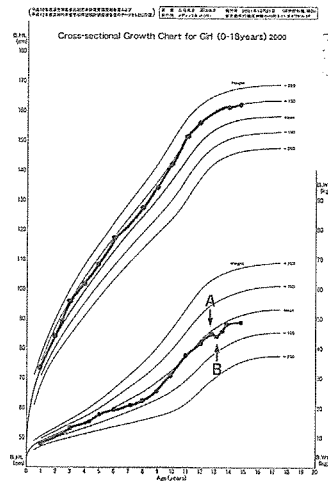


図1. 症例1の成長曲線。13歳2カ月(矢印A)で頸部リンパ節が腫脹した。全身倦怠感、食欲不振も持続したため、13歳4カ月(矢印B)の時に受診した。(沖⁸⁾2006より引用)

退院1カ月後の抗核抗体は320倍と陽性のままだったが、赤沈(1時間値)は21mmと改善し、これに伴い倦怠感も軽快した。この症例の成長曲線は(図1)、頸部リンパ節腫脹・全身倦怠感・食欲不振後に約1kg体重が減少したが、それまでは順調な成長だったことを示しており、風邪様症状、抗核抗体陽性がこの症例の慢性疲労の主因と判断した⁹⁾。約2カ月間持続した全身倦怠感、入院して安静・休養を保つことで改善し、退院後は本来の体重を取り戻して元気に登校している。

症例2(第2群)：腹痛、嘔吐、立ち眩みで受診した12歳4カ月女子(小学6年二学期)

小学校低学年の頃から友人とは深く関わることはなく、突然心霊現象や幽霊の話をする女子だった。小学校6年生の時から全身倦怠感が出現し、立ちくらみ、朝起きられなくなったので受診した。

10歳ごろから両親の不仲が顕著となり、11歳1カ月の時に離婚が成立し、母親が妹とともに家を出た。患児も母親について行きたかったが、残された父が可哀想と思いつつ残ることにした。父方祖母、父、叔母（父の妹）の4人暮らしとなり、11歳6カ月から朝起きられない、立ち眩みを繰り返し、11歳10カ月から保健室登校となった。クラスには入れないが運動会や学校行事に参加していたため、周囲の子どもたちから「早退や欠席したのに行事には来ている」と陰口をたたかれた。次第に、保健室にも行けなくなった（PS 4）。

受診した12歳4カ月から、睡眠導入薬、抗不安薬などで治療したが、眠れない、お腹が痛いといった症状が続いた。三学期になっても、朝方の倦怠感は強く、小学校に行くことができなかった（PS 5）。このため、中学校からは不登校学級に通うことになり、起床時間、睡眠時間も一定し、生活のリズムを取り戻すことができた。時々「胃が痛くなった」と訴えて週に1~2回は休むものの、学校に通えるようになった。ただ、夜寝付けない、途中で目覚めるといった睡眠の問題は続いている。

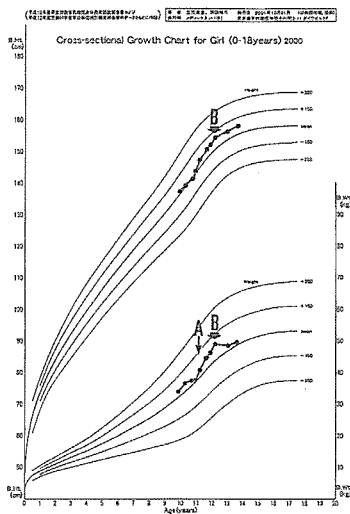


図2. 症例2の成長曲線。11歳1カ月で両親が離婚し（矢印A）、過食の状態が続いた。全身倦怠感、睡眠障害、立ち眩みが出現し、12歳4カ月の時に受診した（矢印B）。

症例2の成長曲線は（図2）、両親の離婚、母親との別離によって過食、体重増加が出現したことを示していた。不登校学級のある中学校に通えるようになってから、体重

増加は本来の曲線に沿った伸びとなり、現在の身長は156.2cm、体重48.5kgである。

症例3（第3群）：発症前に体重の増減が目立った14歳男子（中学2年生二学期）

乳幼児期の発達や小学校生活も順調であり、中学入学後は学業や友人関係も問題はなく、スポーツ系の部活動（テニス部）で一生懸命練習していた。しかし、中学2年生の6月頃から、朝方の吐き気を訴えるようになり、7月から食欲も低下してきた。夏休み中も朝からテニスの練習をし、大会で敗れた頃から下痢、頭痛、腹痛、全身倦怠感も出現してきた。さらに、なかなか眠られない、朝起きられないといった睡眠障害も伴ったため入院となった。

血液生化学検査、上部消化管（内視鏡）は異常なく、入院中は吐き気、頭痛、腹痛といった症状は消失していた。しかし、自宅に戻ると全身倦怠感が再燃し、半年以上も学校に行けない状態となったため、小児慢性疲労症候群 performance status(PS) 5と診断した。保護者、学校教師に慢性疲労症候群の概念を理解していただき、あせらず学校に復帰できるように、徐々に以前の日常生活に戻ることができるよう試みている（10-13）。

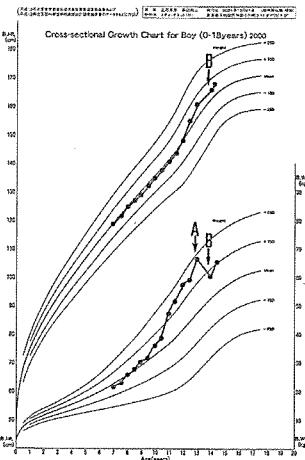


図3. 症例3の成長曲線。小学校後半から体重増加が目立ち、中学入学後にスポーツ系部活動を開始してから（矢印A）、急激に体重が減少した。13歳の時（矢印B）に、消化器症状、全身倦怠感が出現した。

この症例は、スポーツ系部活動における躓きがきっかけとなって、全身倦怠感、睡眠障害、腹痛、下痢、頭痛が出現した例で

ある。成長曲線（図1）では、小学校後半から肥満傾向となり、部活動開始後に体重増加率が低下していた。すなわち、試合に敗れたというライフイベントの以前から、部活動自体が患児の負担になっていた。これらの事実を鑑み、早く元の学校生活、部活動に戻りたいといった本人の逸る気持ちを抑えながら、睡眠時間を確保し、家の周囲の散歩から徐々に行うといった介入を行っている¹¹⁻¹³⁾。

【考案】

1) 成長曲線の変動は、何に起因するか

Krilov ら¹⁴⁾は、小児慢性疲労症候群における体重の変動を調査し、減少した例が38%、増加した例は13%だったと述べている。今回提示した8例でも、発症後に体重が減少したのは2例、増加が3例、不安定だったものが3例であり、慢性疲労症候群特有の体重変動を見出すことはできなかった。例えば、症例1は風邪様症状によって慢性疲労・食欲不振・体重減少が出現し、症例2では、両親の離婚というストレスが過食をもたらした。これに対して、症例3は、部活動の試合で敗れたというライフイベントが目立っていたが、その前から体重が減っていた。すなわち、小学校後半は肥満傾向だったが、中学校に入って急に過度な運動を課せられて体重減少に繋がったことが明らかとなった。部活動での過剰な頑張りが、症例3の慢性疲労の下地となったと推察した。

このように小児慢性疲労症候群における体重の変動は、患児の精神状態を反映しているものの、最も関連していたものは食餌摂取量と運動量だった。慢性疲労特有の体重変動を見出すことができず、虐待・ネグレクトや神経性無食欲症のような身長増加率の低下もなかった。

さらに、成長曲線の変動を、主症状（記憶力・集中力の障害、睡眠障害、疲労感、頭痛・頭重感）や副症状（咽頭痛、リンパ節の圧痛、筋骨格系の痛み、腹痛・吐気、微熱、めまい）の出現頻度、学校・家族の問題、抗核抗体出現率と検討したが、明らかな関連は得られなかった。

2) 小児慢性疲労症候群スクリーニングの指

標となりうるか

小児慢性疲労症候群においてPS5（全く登校できず、集中力低下や記憶力低下がみられる）以上の不登校状態に陥った場合は、復帰しても再発の可能性が高く、約15%が社会的な引き籠もり状態になる。Gill ら¹⁵⁾も、慢性疲労が6カ月以上続くと、元の健康状態に戻ることが難しいことを示している。Wright¹³⁾らやStulemeijer ら¹⁶⁾は、慢性疲労症候群について、本人・保護者のみならず、学校関係者が周知し、可能な限り早期に診断し、多専門職による計画的な介入が必要であると強調している。

より早期に小児慢性疲労症候群を診断するために、今回の研究では成長曲線をスクリーニングの指標として用いることが可能か否かを検討した。この結果、慢性疲労症候群における成長曲線は、ストレスによる食事摂取量や運動量の変化を反映していたが、指標となり得るような固有の変化を見出すまでには至らなかった。ただ、不登校児童生徒の中には、小児慢性疲労症候群の診断基準に合致する例がかなり潜んでいることが予想されることから、現段階では、長期間学校を休んでいる児童生徒の成長曲線を記録し、学校・家庭・医療機関の連携を密にすることが大切である。

【結論】

小児慢性疲労症候群における成長曲線は、後方視的に患児のライフイベントを明らかにし、病歴聴取のときに有用である。

ただ、成長曲線の変動は、慢性疲労自体というより、ストレスに対する食行動の異常や消化器症状の有無に依存するところが大きかった。成長曲線単独で、スクリーニングの指標とするのは難しいが、長期間学校を休んでいる児童生徒の成長曲線を記録し、学校・家庭・医療機関の連携を密にすべきである。

【文献】

- 1) Bell DS, Jordan K, Robinson M: Thirteen-year follow-up of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* 107: 994-998, 2001.
- 2) Patel MX, Smith DG, Chalder T, et al:

- Chronic fatigue syndrome in children: a cross sectional survey. *Arch Dis Child* 88: 894-898, 2003.
- 3) 三好邦雄: 学校不適應 (登校拒否) と心身の疾患による心身症の鑑別. *小児科* 40: 1788-1796, 1999.
 - 4) 三池輝久: 小児慢性疲労症候群. *総合臨床* 55: 48-51, 2006.
 - 5) 田澤雄作: 現代版「不定愁訴」の背景にあるもの: 保健室症候群・不登校の問題を抱えた子どもたち. 不定愁訴を持つ子どもへのアプローチ, 小児保健シリーズ No. 59 (高橋孝雄, 五十嵐隆編), pp22-29, 日本小児保健協会, 2005.
 - 6) Van de Putte EM, van Doornen LJP, Engelbert RHH, et al: Mirrored symptoms in mother and child with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* 117: 2074-2079, 2006.
 - 7) 沖 潤一, 宮本晶恵: 成長曲線を用いた摂食障害, 虐待・ネグレクトの早期発見について. 高橋孝雄, 渡辺久子編, 21世紀のメンタルケア—困難な時代を生きる子らを支えるために—, 小児保健シリーズ No. 58, 東京: 日本小児保健協会, 2004, pp16-28
 - 8) 沖 潤一: 小児の慢性疲労症候群. *小児科* 47: 1261-1267, 2006.
 - 9) 伊藤保彦, 福永慶隆: 抗核抗体陽性慢性疲労症候群. *小児内科* 29:1035-1039, 1997.
 - 10) Chalder T, Tong J, Deary V: Family cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: an uncontrolled study. *Arch Dis Child* 86: 95-97, 2002.
 - 11) Smith MS, Martin-Herz SP, Womack WM, et al: Comparative study of anxiety, depression, somatization, functional disability, and illness attribution in adolescents with chronic fatigue or migraine. *Pediatrics* 111: e376-e381, 2003.
 - 12) Viner R, Gregorowski A, Wine C, et al: Outpatient rehabilitative treatment of chronic fatigue syndrome (CFS/ME). *Arch Dis Child* 89: 615-619, 2004.
 - 13) Wright B, Ashby B, Beverley D, et al: A feasible study comparing two treatment approaches for chronic fatigue syndrome in adolescents. *Arch Dis Child* 90: 369-372, 2005.
 - 14) Krilov LR, Fisher M, Friedman SB, et al: Course and outcome of chronic fatigue in children and adolescents. *Pediatrics* 102: 360-366, 1998.
 - 15) Gill AC, Dosen A, Ziegler. Chronic fatigue syndrome in adolescents. A follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 225-229, 2004.
 - 16) 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.

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 リコンビナント抗原を用いた ELISA 法による抗 Sa 抗体の測定と小児 CFS 診 断における有用性について

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： 慢性的不定愁訴と抗核抗体陽性を呈する自己免疫性疲労症候群(AIFS)の約 40%の患者からは HeLa 細胞を抗原としたウェスタンブロット(WB)法で、抗 Sa 抗体という自己抗体が検出される。慢性疲労症候群(CFS)に進行する患者のほとんどは本抗体陽性である。血清の相互検討の結果、Ochs らがアトピー患者から検出した抗 DFS-70 抗体と同一であることが示唆されており、その対応抗原は transcription coactivator p75 (TCP75)であることが判明している。今回リコンビナント抗原を用いて抗 Sa 抗体の対応抗原が TCP75 であることを確認し、同時に、ELISA 法による抗 Sa 抗体の測定法を開発した。リコンビナント TCP75 を用いた ELISA 法は WB 法に比べて簡便であり、AIFS および CFS の診断にも非常に有用であると考えられた。

A.研究目的

われわれは、疲労などの慢性的不定愁訴と抗核抗体陽性を呈する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。HeLa 細胞を抗原としたウェスタンブロット(WB)法で、約 40%の AIFS 患者からは 70kD 核蛋白に対する抗 Sa 抗体という自己抗体が検出される。AIFS 患者の約 20%は後に慢性疲労症候群(CFS)に進行するが、そのほとんどは抗 Sa 抗体陽性である。一方 Ochs らは成人のアトピー性皮膚炎患者および CFS 患者から抗 DFS-70 抗体という自己抗体を報告しているが、血清の相互交換実験の結果、両抗体は同一のものであることが示唆されている (personal data)。抗 DFS-70 抗体の対応抗原はクローニングされ、transcription coactivator p75 (TCP75)であることが判明している。本研究の目的は抗 Sa 抗体の対応抗原が TCP75 であることを確認し、同時にリコンビナント抗原を用いて、ELISA 法による臨床検査としての抗 Sa 抗体の測定法を開発することにある。

B.研究方法

a) 血清

日本医大小児科にて経過観察されている AIFS

患者 226 例(うち CFS 診断基準を満たすもの 36 例)、シェーグレン症候群(SS)患者 14 例、アトピー性皮膚炎 (AD) 患者 29 例、川崎病 (KD)患者 40 例からインフォームド・コンセントを得て採血し、遠心分離の後、血清を -30°C で凍結保存した。

b) WB 法

凍結 HeLa 細胞 pellet 1 容積に蒸留水 2 容積を加えて超音波破碎し、抗原とした。SDS-10%PAGE、ニトロセルロース膜への転写後、垂直方向に幅 2 mm 程度に切離し。1血清検体について1本のストリップを使用した。血清は特に記載のない限り100倍希釈で反応させ、さらにアルカリフォスファターゼ標識抗ヒトIgG抗体、NBT/BCIP基質を順次反応させた。

c) ELISA 法

Protein One 社製リコンビナント TCP75 を ELISA プレートに固層化した。血清は特に記載のない限り100倍希釈で反応させ、さらにアルカリフォスファターゼ標識抗ヒトIgG抗体、PNPP基質を順次反応させた。抗体価は標準血清の希釈列から得られた基準曲線により、U/mlで算出した。

C. 研究結果

a) 各種疾患患者における抗 TCP75 抗体価

健康者血清(NHS)の平均+2SD 14.64U/ml を cut-off とした. AIFS 患者全体では約 40%が陽性であり, Western blot 法による抗 Sa 抗体の陽性者と完全に一致していた. CFS 診断基準を満たす症例では, さらに陽性率, 抗体価とも高かった. シェーグレン症候群(SS)では, 14 例中4例で抗 TCP75 抗体陽性であり, うち2例では実際 CFS 診断基準を満たしていた. Ochs らの報告と異なり, 小児アトピー性皮膚炎(AD)患者はほとんど陰性であった. 川崎病(KD)患者は全く本抗体陰性であった(図1).

すべての血清について Western blot 法で抗 Sa 抗体の有無を検討したが, 結果はほぼ完全に抗 TCP75 抗体の有無と一致していた(写真省略).

b) ステロイド治療時の抗 TCP75 抗体価の推移

図2にステロイド治療に反応を示した CFS 症例の経過を提示した. CFS 診断基準の各小項目についての本人の重症度判定を%化した数値の推移と抗核抗体価, 抗 TCP75 抗体価の推移はよく相関しているのがわかる. ELISA 法を用いて抗 TCP75 抗体価が定量化されることによって, 診断のみならず, 病勢評価の指標としても有用なものになることがわかった.

c) Western blot 法における抗 Sa 抗体との比較

図3に7例の血清について Western blot 法における抗 Sa 抗体のバンドと ELISA 法における抗 TCP75 抗体価を示す. 抗 Sa 抗体のバンドの濃さと抗 TCP75 抗体の抗体価がよく相関しているのがわかる. Lane 1 の場合, 抗 Sa 抗体のバンドに極めて近い位置にバンドが観察できるが, ELISA の結果を見ると, この抗体は抗 TCP75 抗体ではないことがわかる. このように ELISA 法を用いることで, Western blot 法で紛らわしい位置のバンドの判定が用意になるというメリットもある.

d) 抗 Sa 抗体の対応抗原は TCP75

1. TCP75 による Western blot 法における抗 Sa 抗体の反応阻害

図4は Western blot 法において血清とニトロセルロース膜の反応の前に, 血清希釈に TCP75 を加え

て pre-incubate (30 min)した結果である. 10 μ g/ml の TCP75 と pre-incubation した 100 倍希釈の血清の反応は, 1,000,000 倍希釈の無処置の血清よりも低く抑えられているのがわかる.

2. Western blot から抽出した抗 Sa 抗体の ELISA 法における TCP75 との反応

図5のように, 70kD に相当する高さで水平方向に切り出したストリップを用いて, そこに一旦結合した抗 Sa 抗体を glycine-HCl で遊離させる方法で抗 Sa 抗体を精製した. 回収した抗体溶液はストリップとの反応時に用いた血清希釈液(100 倍)の全体量になるまで濃縮し, ELISA 法で抗 TCP75 抗体価を測定した. 陰性コントロールとして, 同様に抗 Sa 抗体と無関係の 40kD の水平ストリップから回収した抗体溶液についても測定した. その結果, 精製抗 Sa 抗体は明らかに抗 TCP75 抗体として反応していることがわかった(図6).

以上の結果から抗 Sa 抗体の対応抗原は TCP75 と確定された.

D. 考察

自己免疫性疲労症候群(autoimmune fatigue syndrome; AIFS)は何らかの自己免疫現象に伴って, 疲労を中心とした多彩な不定愁訴を慢性的に訴える症候群である. これまで, 抗核抗体陽性でありながら, 既存の自己免疫疾患の診断ができない症例の存在が問題となっていたが, その多くは本症候群と考えられる. また抗核抗体陽性の CFS は AIFS の重症型と捉えることができる. AIFS 患者には免疫遺伝学的背景の存在も示唆され, その約 40%の患者からは特異的自己抗体である抗 Sa 抗体が検出される. 今回その対応抗原 TCP75 が同定され, さらにリコンビナント抗原を用いて抗原の安定供給可能な ELISA 法が開発された. この ELISA 法はこれまでの WB 法とよく相関していると同時に定量性にも優れているため, AIFS および CFS の診断のみならず病勢評価にも有用であることが示された.

TCP75 は Lens epithelium derived growth factor (LEDGF)とも呼ばれているが, 近年の研究で2つの

興味ある特性が明らかにされている。一つは HIV 感染の成立に深く関わる特性で、HIV が宿主 DNA に進入するために、まず HIV integrase が結合する蛋白が TCP75 であることが明らかになっている。もう一つの特性は、ストレスに対するアポトーシス回避システムの中核的役割を担うサバイバル蛋白であるという点である。特に後者の機能は、ストレス時にヒートショック蛋白、抗酸化蛋白、アルコール脱水素酵素などのストレス反応蛋白の遺伝子発現をプロモートするというもので、もしこの機能が自己抗体によって障害されれば、生体としてもストレス回避反応が低下することが予想される。しかも TCP75 は前述したように LEDGF としての性格も有しているため、細胞膜上あるいは細胞外にも存在し、自己抗体とは容易に出会える自己抗原である。以上のようなことから抗 Sa 抗体は AIFS および CFS の発症機序にふかく関わっている可能性が強く、その測定は臨床上也重要な情報を提供するものと考えられる。

E. 結論

AIFS および CFS 患者で検出される抗 Sa 抗体の対応抗原は TCP75 であることが確認された。また、リコンビナント抗原を用いることで、臨床検査としても有用な ELISA 法による抗 Sa 抗体の測定法が開発された。TCP75 はストレス回避システムの中核を担う蛋白であり、それに対する自己抗体の存在は AIFS および CFS の発症メカニズムにも関与していると考えられる。抗 Sa 抗体の測定が広く普及することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Itoh Y, et al: The target antigen of anti-Sa and an ELISA system using recombinant antigen as a diagnostic tool for CFS. *Modern Rheumatology*. 2007 (submitted)
- 2) 伊藤保彦. 血管炎症候群. *小児科診療* 69: 327-330, 2006
- 3) 伊藤保彦, 他. 若年性特発性関節炎におけるメトトレキサートの使い方と問題点. *小児科* 47(4): 511-516, 2006

2. 学会発表

- 1) Itoh Y, et al. Autoantibodies generating fatigue long before the onset of the diseases in children. *The American Association of Immunologists* 2006. 2006. 5. 12-16 Boston, MA, USA
- 2) Itoh Y, et al. The target antigen of anti-Sa and an ELISA system using recombinant antigen as a diagnostic tool for CFS. 2nd. Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2006.12.8-10, Tokyo
- 3) 伊藤保彦, 他: 抗 U1-RNP 抗体を伴う自己免疫性疲労症候群の4例. 第50回日本リウマチ学会総会. 2006.4.23-26.長崎
- 4) 伊藤保彦, 他: サラゾスルファピリジンによるネフローゼ症候群を併発した多関節型 JIA の1男児例. 第1回 千葉小児膠原病懇話会. 2006.5.26.千葉
- 5) 伊藤保彦, 他: 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と治療の可能性について. 第2回日本疲労学会. 2006.7.22-23, 大阪

G. 知的所有権の取得状況 なし

图1

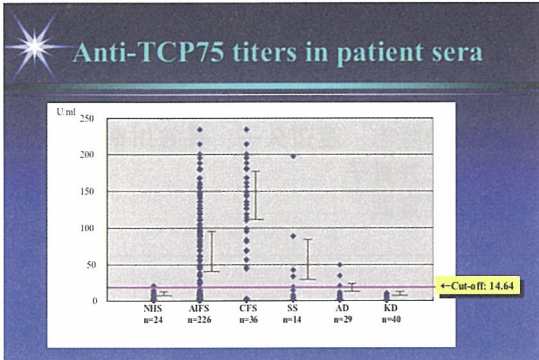


图2

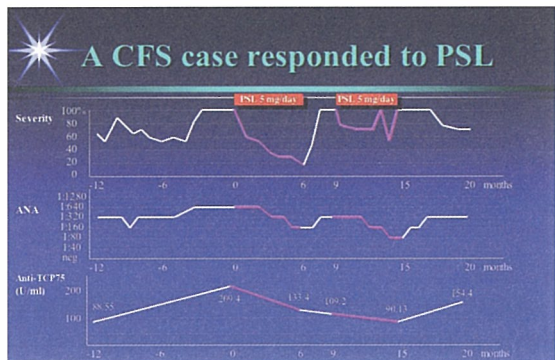


图3

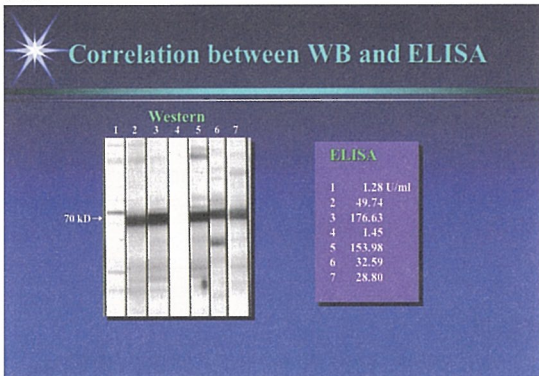


图4

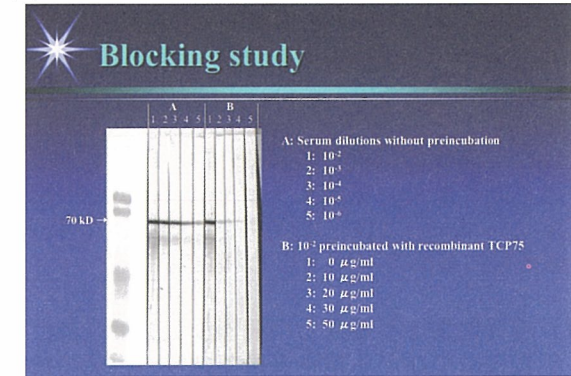


图5

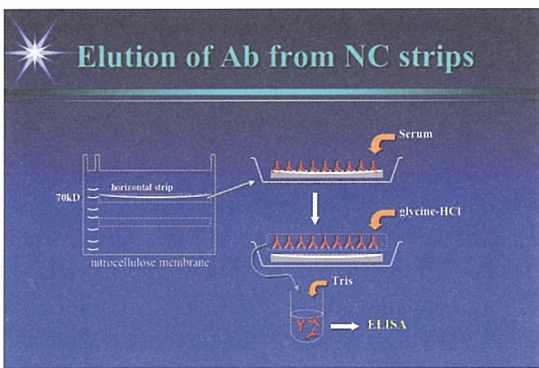


图6

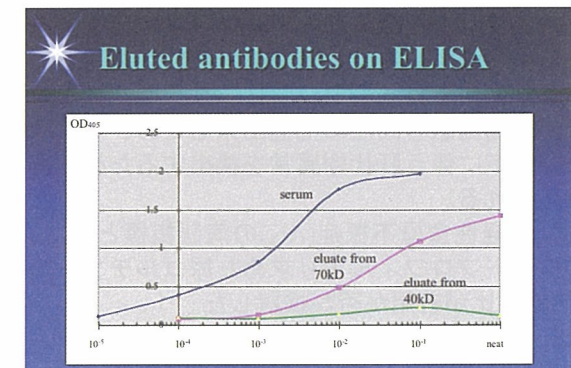
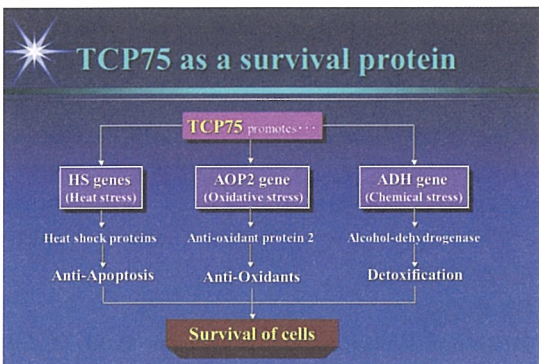


图7



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）

“尿コルチゾール 5a/5b 代謝物比は神経性食思不振症の病態指標として有用か
-神経性食思不振症におけるステロイド肝代謝動態と甲状腺ホルモン・肥満度との関係-”

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 江崎隆志、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

甲状腺ホルモン異常を伴う神経性食思不振症(AN)の病態指標として、尿コルチゾール5a/5b代謝物比が有用か否か検討した。AN女性39例141件（6-23歳）および健常女性192例（1-25歳）の蓄尿（ANは治療前後を含む141件、健常女性は192件）について、尿ステロイドプロフィールGCMS法によりコルチゾール代謝物5aTHFおよび5bTHFを定量し、代謝物比5aTHF/5bTHF（5a/5b）を求めた。5a/5b比、甲状腺ホルモン（FT3、T3、T4）および肥満度について、互いの相関性と患者別経時変化に調べたところ、1）5a/5b比は、採尿と同時期の甲状腺ホルモンFT3、T3、T4および肥満度と、相関係数 ρ 値0.72、0.70、0.44、0.70で有意に相関した（Spearmanの順位相関、 $p<0.0001$ ）。2）5a/5b比の患者別経時変化は、FT3、T3、肥満度との高い相関性を反映し、平行して変動した。これより、尿コルチゾール5a/5b代謝物比は、甲状腺ホルモンの肝代謝酵素5a-reductaseと5b-reductaseの活性調節作用を反映し、ANにおける甲状腺ホルモン作用の指標として、ANの病態把握に極めて有用と思われた。

【背景】神経性食思不振症も小児慢性疲労症候群と同様、不登校につながる精神疾患であり、再発の危険があるため経過観察をかせない。神経性食思不振症においては、視床下部・下垂体異常や低栄養を反映する甲状腺ホルモン検査が病態把握に有用とされている。尿ステロイドプロフィール検査は、ステロイド分泌代謝動態を簡便に把握出来るため、甲状腺ホルモン低下に伴う肝代謝異常を検出するために有用と考えられる。

【目的】神経性食思不振症(AN)の病態指標として、尿ステロイドプロフィールより求めた尿コルチゾール5a/5b代謝物比が有用か否か検討した。

【対象】AN女性39例（6-23歳、治療前後を含む）、健常女性192例（1-25歳）。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】蓄尿または随時尿0.2mlについて、酵素水分解、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^{1), 2)}により、コルチゾール代謝物（5b-tetrahydrocortisol、5a-tetrahydrocortisol）2種の代謝物比5aTHF/5bTHF（5a/5b比）を求めた。An5例における5a/5b比の日内変動、An39例と対照の5a/5b比の分布、An39例における5a/5b比と甲状腺ホルモン（FT3、T3、T4）、肥満度の相関性および治療経過に伴う変化を解析した。

【結果】

1）AN5例における5a/5b比の日内変動は、対照8例と比べ、時間的ずれはなかった（図1）。

2）治療前後のAn39例の5a/5b比は、高頻度に基準範囲下限より低値を示した（図2）。

3）5a/5b比は、採尿と同時期の血中甲状腺ホルモンFT3、T3、T4および肥満度と、相関係数 ρ 値0.72、0.70、0.44、0.70で有意に相関した（Spearmanの順位相関、 $p<0.0001$ ）（図3、図4）。

4）経時的に観察した5a/5b比は、FT3、T3、肥満度とほぼ平行して変動する傾向を認めた（図5）。

5）An肥満度20%以下の病態において採尿できたAN29例中、24例において5a/5b比は基準範囲下限より低値、5例において基準範囲内であった。一方、An肥満度20%以上の病態において、5a/5b比が基準範囲下限より低値を示した症例が3例あった（図6）。

【考察】尿コルチゾール代謝物5a/5b比は、甲状腺ホルモンの肝代謝酵素5a-reductaseと5b-reductaseの活性調節作用を反映し、ANにおける甲状腺ホルモン作用の指標として、ANの病態把握に有用と思われた。5a/5b比と肥満度の変動は、一部の症例において経過中一致しないことがあり、さらなる病態の解析が必要と思われた。

【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 Pregnanetriolone Definitively Establishes the Diagnosis of Classical 21-Hydroxylase Deficiency in Term and Preterm Neonates. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89:6087-91