

大阪市立大学、渡辺グループは小児慢性疲労・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、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、疲労や意欲の程度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を用いて研究を進めた。3年間の研究を通して、下記に示すように大きく分けて3つの成果が得られた。

1. 発的意欲の脳機能イメージングのための課題開発
2. 常児の意欲および疲労の程度を測定するための質問票の確立
3. 児慢性疲労・不登校児の注意機能の評価

治療に関する研究としては熊本大学グループにおける高照度光治療が大きな成果を上げてきたが、これは早朝より5000ルクスの光が顔面に照射される方法で、内因性のメラトニン分泌を抑え覚醒を促す方法として古くより知られているものである。7機の照明器具を用いて120例程の治療を試みており約60%に有効性を認めた。具体的には、後方へずれた体内時計が引き戻され、平坦化した深部体温がリズムを取り戻す等、生物学的データにもその有効性が認められている。

関西福祉科学大学、倉恒グループは不登校児と引きこもり成人、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、自尊心尺度による評価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アクティグラフによる行動量の変化や睡眠、覚醒リズムの評価、⑤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討した結果、自覚的には参加者全員が馬介在療法への参加は楽しいと感じており、5週ともほとんど参加が可能であった。自覚症状調べでは、「気分の落ち込み、イライラ感、不安感、緊張」に明らかな改善がみられ、アクティグラフの結果から、馬介在療法を体験することにより、被験者の睡眠時間が減り、日中の活動時間が増える傾向にある推測が得られた。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、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メンタルヘルスの向上が認められた。また、加速度脈波解析による自律神経系の評価で、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良い影響を与えることが判明した。

最も重要な本研究班のポイントである予防という観点から、2525084プロジェクトが開発されウェブサイト上にメンタルヘルスケアシステムが公表され不登校、引きこもり、NEETの予防対策が現実動き始めた。

#### D. 考察

小児慢性疲労症候群（CCFS）としての不登校状態は、様々な脳機能の低下により起こる生命維持機能の低下と言う観点から病態の正確な把握と、診断に向けての生物学的なデータの集積が必要であると考えられるグループにより本研究班は組織されている。CCFSのアクチグラフによる解析では、睡眠の長さや中途覚醒の状態などが的確に判断されることが明らかとなり、睡眠の質の改善や患者の訴えと実際との比較が可能となっており診断や治療効果判定に有用であることが明らかになった。

沖らは、成長曲線に注目し、丹念な曲線の記載が様々な情報をもたらしてくれることや、診断・治療の指標として有用であることを報告した。小学校・中学校の保健室に於いて詳細な観察があれば子ども達のメンタルヘルスをケアすることに繋がるものであり評価されて良いと考える。また日本医大グループの研究結果はCCFSにおいても成人のCFS同様免疫学的な問題が引き起こされており、HHV-6の再活性化などと相俟って中枢神経機能と免疫学的関わりが改めて浮き彫りになった。本症における病態把握に大きな情報を与えたと考える。このグループによるもう一つの情報として小人症と抗核抗体陽性を伴うCCFS合併例への成長ホルモン投与が抗体価現象と共に臨床的有効性をもたらした事実を報告しており、法的な問題から現時点では治療法とは成りにくい将来の治療法として検討が必要ではないかと考えられる。

大阪医科大学グループは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、及び治療の重要性を明らかにした。

大阪市大グループは意欲の変化や評価についての積極的な研究を展開しておりこの評価法を脳機能評価につなげるイメージングに結びつけた。今後の研究の発展が伺える。

一方、一旦本症に罹患すると、回復に年余の時間が必要となるためその治療法開発は急がなければならない課題である。熊本大学グループ

は、高照度光治療並びに交感神経抑制作用を持つ薬剤の使用による睡眠質の向上を図る治療法開発に成果を上げ、関西福祉大学グループは馬介在療法が、科学的な背景を持つ有効な治療法となりうる事実を報告した。

また、本症の性格から鑑みてその予防法確立こそ最も有効な治療法となることが考えられる。予防法については株式会社ウェストフィールドの協力を得てウェブサイト上にメンタルヘルスケアシステムを展開し、某小中学校の協力の下で試験的解析を試みたところ極めて有効性が高いことを実証した。今後全国へ展開することにより若者達が慢性疲労症候群による不登校、引きこもりへの悲劇的階段を上ることがないように未然に防止する事が可能になってきた。

本研究班は、班員の熱意と一般の協力を得ることなどにより極めて大きな成果を上げることができたと自負している。

#### E. 結語

この研究班は、不登校や引きこもりに至る若者達の病態を明らかにし、診断あるいは治療成績を明確にすること、更に治療法確立と予防法確立を目差した。今後は、これらの結果についての検証と発展とを企画する研究班の立ち上げが望まれる。

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の睡眠・覚醒に関わる生活リズムを、Actigraph を用いて定量的に評価した。その結果、小児慢性疲労症候群患児には、一日の平均睡眠時間が長い、10 時間以上の長い持続睡眠がみられる、起きている間の活動量が少ないなどの特徴があることが明らかになった。不規則型の睡眠異常を呈する患児では、昼夜の生活リズムが保たれておらず、3 時間未満の睡眠を多くとっていることも明らかになった。

また、Actigraph は患児の経過を定量的に評価する方法としても有用な手段である。この評価方法を用いて、睡眠相後退型の睡眠異常を呈する児へのメラトニン治療が睡眠時間の短縮、生活リズムの改善、入眠時刻の前進に有効であることが示された。

#### A. 研究目的

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<sup>(1)</sup>。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<sup>(2)</sup>、生活リズムを整えることは非常に困難である。

しかしながら、生活リズムの改善が、集中力、記憶力の回復や社会活動への参加の機会にもつながることから、生活リズムの改善、睡眠異常の治療が CFS 治療のひとつとして重要である。

睡眠異常の治療を行うために、我々は、まず、CFS 患児の睡眠異常には具体的にはどのような問題があるのかを明らかにする必要があると考えた。そこで Actigraph を用いて生活リズムの評価を行った。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。

#### B. 研究方法

研究 1 小児 CFS 患児の生活リズム評価  
【対象】

C 群として健康な 13-16 歳の男女 8 名（男児 3 名、女児 5 名）、F 群として臨床的に診断基準を満たし、小児慢性疲労症候群と診断された 12-16 歳の男女延べ 12 名（男児 2 名、女児 10 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 5 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、一日の平均総睡眠時間 (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

index)=4 時間未満の睡眠時間/総睡眠時間、Extremely long time sleep (ELS)=10 時間以上の睡眠時間の有無 (+/-で表記)

## 研究2 睡眠相後退型 CFS 児に対するメラトニン治療の効果判定

### 【対象】

当科および関連病院外来通院中で小児 CFS と診断された患児のうち、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 記録は研究 1 と同様の方法で、メラトニン治療前と治療開始後 1-2 ヶ月に行った。

得られた結果について、研究 1 と同様の指標に加えて ELS の頻度、平均入眠時刻を算出し、比較検討した。

## C. 研究結果

### 研究 1

それぞれの指標について、C 群、F-1 群、F-2 群を比較検討した。

一日の平均総睡眠時間は、F-1 群、F-2 群ともに 500 分以上の例が多く、ともに C 群よりも有意に長かった。また F-1 群よりも F-2 群が長かった (図 1、\*; $P<0.05$ 、\*\*; $p<0.01$ )。

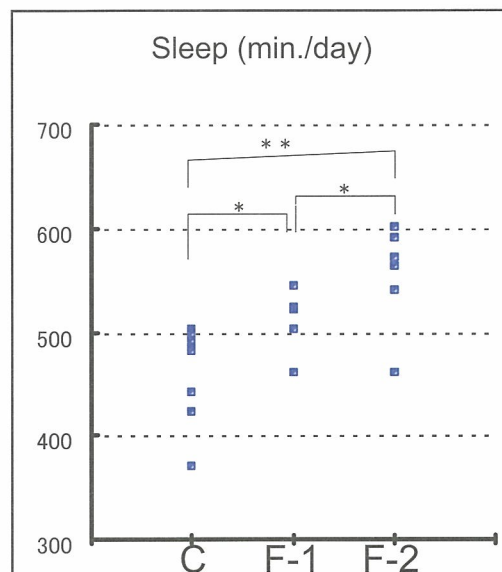
また、起きている間の活動量は、F-1 群、F-2 群ともに 200 未満であり、C 群に比して有意に低かった (図 2)。F-1 群、F-2 群間での差は認められなかった。

DTA index は C 群においても値が一定しなかったが、F-1 群では、全例 5 以下の低い値を呈した。これは、C 群、F-2 群に比べて有意に低い値であった (図 3)。

VSS index は C 群で午睡をとることを日課としている 1 例を除くと 0-1.5 であったのに対して、F-1 群では 15 以上の高い

値をとった。一方、F-2 群は 1.8-3.6 と C 群に近い値であった (図 4)。

ELS は C 群ではみられなかったのに対し、F-1 群では 5 例中 4 例、F-2 群では 6



例全例に認められた。

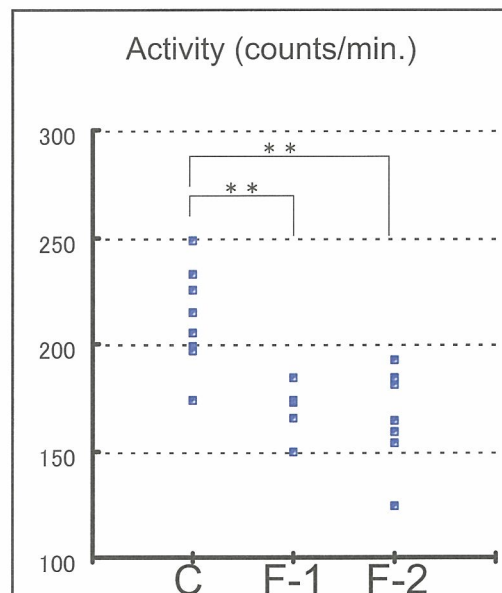


図 1 一日総平均睡眠時間

図 2 覚醒中の活動量

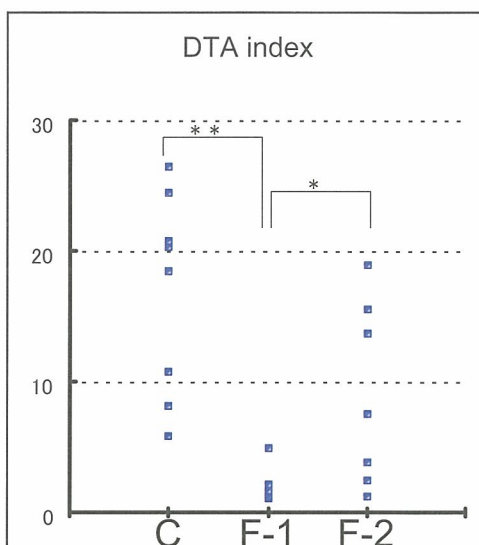


図3 DTA index

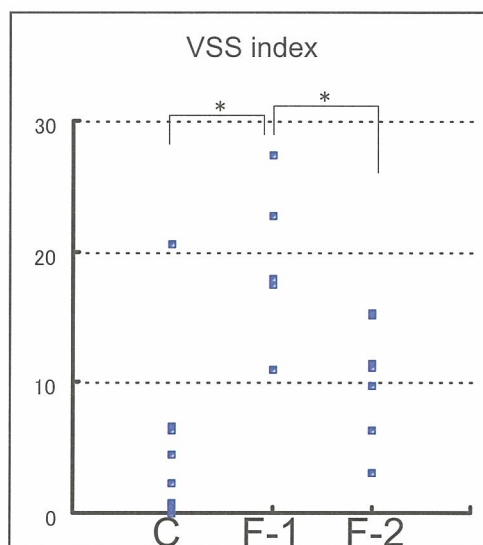


図4 VSS index

## 研究2

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。

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。

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。

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

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。ActigraphはPolysomnograph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<sup>3)</sup>。

我々は、Actigraphを用いて小児CFS患者の生活リズムの定量的評価を行った。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<sup>1)</sup>。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患者には睡眠相後退型睡眠異常を呈する者が少なくない。睡眠相後退症候群の治療にメラトニン内服が有効であるという報告がいくつかあり<sup>4, 5)</sup>、実際に睡眠相後退型睡眠異常を呈する小児CFS患者へのメラトニン投与は、有効例が多いことを我々も経験している。今回は、このような症例について臨床症状のみならず、生活リズムについてもActigraphを用いて検討した。臨床症状は5例中3例で明らかな改善がみられた。Actigraph所見は、臨床症状が改善している症例では改善がみられていた。特に、ELSが少なくなり、長かった一日の総睡眠時間が短縮されたこと、低かったDTA indexが高くなったことが目立った。

睡眠導入効果のあるメラトニン内服によって、生活リズムが改善され、それとともに臨床症状も改善されたことは、非

常に興味深い。生活リズムの改善が、小児CFSの治療法のひとつとして、重要であることが示唆される結果であった。

#### 【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) 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
- 4) Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J et al. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991; 337 ; 1221-1124
- 5) Kamei Y, Hayakawa T, Urata J, et al. Melatonin treatment for circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000; 54(3):381-2.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 田中肇：シンポジウム「生物時計の基礎と臨床」中枢神経系に障害を持つ子どもの睡眠障害とその対応。臨床神経生理学 32：69-70, 2004.
- 2) 田中肇：生物時計の基礎と臨床2。中枢神経系に障害を持つ子どもの睡眠障害とその対応。臨床脳波 46：292-297, 2004.
- 3) 田中肇：睡眠関連疾患診療のノウハウ、固有の診療科を離れた立場から一障害児一。診断と治療 92:1227-1232, 2004.
- 4) 田中肇：中枢神経系に障害を持つ児に見られる睡眠障害とその対応。平成16

年度北海道小児保健研究会会誌：2-10, 2004.

5) 田中肇, 福田郁江, 宮本晶恵, 岡隆治, 長和彦, 藤枝憲二: 重度痙直型四肢麻痺児の睡眠障害に対するtizanidine投与の効果. 脳と発達 36; 455-460, 2004.

2004. 11. 28. 札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況なし

## 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

6) 荒木章子、三浦菜生、雨宮聡、大日向純子、田中肇、藤枝憲二. メラトニンが著効した睡眠時驚愕症(夜驚症)の2例. 第7回日本小児神経学会北海道地方会 2005. 3. 5. 札幌

7) 岩佐諭美、雨宮聡、大日向純子、荒木章子、田中肇、藤枝憲二. ナルコレプシーの一男児例へ治療前後のポリグラフの検討へ. 第108回日本小児科学会 2005. 4. 22. 東京

8) 大日向純子、三浦菜生、藤根美穂、雨宮聡、荒木章子、田中肇、藤枝憲二. 不定愁訴を呈する子ども達の睡眠と活動量に関する検討. 第57回北日本小児科学会. 2005. 9. 17. 福島

9) 田中肇. 中枢神経系に障害を持つ児に見られる睡眠障害とその対応. 北海道小児保健研究会平成16年度総会 2004. 5. 15. 札幌

10) 岩佐諭美、雨宮聡、大日向純子、荒木章子、田中肇、藤枝憲二、山口一豪、田村義之、千葉茂. ナルコレプシーの一男児例. 第261回日本小児科学会北海道地方会

厚生労働科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）  
引き籠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 16 年度から平成 18 年度の三池班における 3 年間のまとめ  
小児慢性疲労症候群と成長曲線に関する検討

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 梶濱あや，五十嵐加弥乃，更科岳大，高橋弘典，  
土田悦司，野原史勝，中右弘一，町田祐子，  
椎葉 豪，大久保淳，岡本年男，雨宮 聡，  
高橋 悟，小久保雅代，梶野真弓，高瀬雅史，  
白井 勝，坂田 宏  
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は，生活に支障を来たす疲労の他に，記憶力や集中力の低下，睡眠障害，頭痛・頭重感を主症状とし，診断されないまま不登校児童生徒の中に潜んでいる可能性が高い。Performance status (PS) 5 以上になると，社会的引き籠もりの状態に繋がる可能性が高く，PS 3 の段階で診断することが肝要である。

我々は，より早期に診断・介入するために，成長曲線がスクリーニングの指標となるかを検討した。小児慢性疲労症候群における成長曲線は，ライフイベントを明らかにしたり，治療・介入効果を判定したりする点で有用だった。ただ，疲労が出現した後の体重は，増加する例や減少する例があり，スクリーニングの指標となりうる特有の変動を見出すことはできなかった。

現段階では，学校を休みがちになったり，朝起きられなくなったりした児童生徒に対して成長曲線を記録し，家庭・学校での生活環境や生育歴を明らかにするべきであるという結論に留めておく。今後も検討を重ね，医療機関，保護者および学校関係者が，小児慢性疲労症候群という疾患概念についての理解するように尽力する。

#### 1. 小児慢性疲労症候群とは

疲労症候群が成人のように群発したという報告はないが，慢性的に疲労を訴える小児が増加している。我々が平成 11 年に行った全国調査でも，ある 1 日に小児科外来を訪れた小中学生の 20% (6,521 人中 1,334 人) が，「だるい，疲れやすい」と訴えており，不登校児童生徒数も，平成 15 年度には全国の小学生で 23,967 人（小学生全体の 0.33%），中学生では 100,088 人（中学生全体の 2.73%）だった。Carter ら<sup>2)</sup>も，子どもでも慢性的な疲労を訴えている例が増加しており，感染免疫のみならず，精神疾患，家族背景，現代の子ども特有のストレスといった多方面から子どもの疲労を検討すべきであると述べている。

表 1. 小児慢性疲労症候群としての診断基準（厚生労働科学研究費補助金，小児慢性疲労症候群研究班制定：2004，東京）

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 項目以上を含む 4 項目以上が存在する。

##### <主症状>

1. 記憶力あるいは集中力の障害（新しいことを記憶する力や意欲がわかず，勉強が手につかない）
2. 睡眠異常（不眠，睡眠時間がずれる，途中で頻回に目が覚める，朝起きができないなど）
3. 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）
4. 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腫脹
3. 筋骨格系の痛み
4. 腹痛・吐気
5. 微熱
6. めまい



三池ら<sup>3)</sup>は、強い疲労を訴えて学校に行けない子どもには、睡眠障害(過眠, 不眠), 頭痛, 腹痛といった症状を合併していることが多く, 成人の慢性疲労症候群と類似していることから, 本研究班を立ち上げた。全く登校できなく状態に陥った児童生徒では, 復帰に少なくとも数カ月以上要し, 10数%が社会的な引き籠もり状態に繋がることから, 成人の診断基準<sup>4)</sup>では6カ月以上となっている疲労の持続期間を30日以上として小児慢性疲労症候群の診断基準を提唱した<sup>5)</sup>(表1)。

## 2. 小児慢性疲労症候群と成長曲線の検討

今までの研究<sup>6)</sup>から, 保護者・本人が医療機関を訪れることが期待できない神経性無食欲症, 虐待・ネグレクトでは, 成長曲線を用いたスクリーニングを行い, 早期発見, 治療・介入に努めることを強調して来た。

本研究班では, 小児慢性疲労症候群における成長曲線の変化, 治療・介入効果と成長曲線の検討, 成長曲線のパターン化とスクリーニングの指標について研究した。

### 1) 平成16年度: 小児慢性疲労症候群における成長曲線の変化に関する検討

頭痛, 腹痛などを訴え, 学校に行けなくなった児童生徒についても成長曲線を描き, 身長・体重の増加曲線が本来の発育曲線から外れているか否かについて検討してきた。初年度の平成16年には, 風邪様症状に引き続き頸部リンパ節腫脹, 日中の眠気, 全身倦怠感が出現し, 抗核抗体が陽性だった13歳女子と(図1), 父子家庭で中学入学後学業不振が顕著となり, 足首の捻挫を契機として腹痛, 食欲不振, 全身倦怠感が出現した13歳男子を経験した(図2)。

2例とも三池ら<sup>5)</sup>の提唱する小児慢性疲労症候群の診断基準に合致していた。前者は風邪様症状の出現する以前の成長発達には異常がなかったのに対し, 後者は直接の契機と考えていた足の捻挫の1年前から体重増加率の低下がみられていた。

すなわち, 小児慢性疲労症候群には, 何らかの感染が契機となった群と, 心因性の要因が大きな割合を占めている群が存在し, 成長曲線の検討で鑑別できるのではない

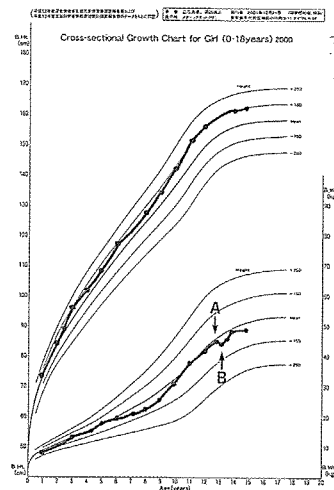


図1. 頸部リンパ節腫脹(矢印A)後に, 全身倦怠感が出現し13歳4カ月(矢印B)で入院した女子。

かという仮説を立てた。この年度は, 慢性疲労症候群の診断基準には当てはまらない例も含め, 全身倦怠感, 頭痛, 腹痛を呈して受診した8例の成長曲線をまとめた。背景に学業不振, 両親の不和などが存在した6例では, 5例において全身倦怠感が出現する以前から体重増加の低下があった。これに対して, 感染を契機として発症した抗核抗体陽性慢性疲労症候群<sup>7)</sup>などの2例では, それ以前の身長・体重の発達には異常なかった。

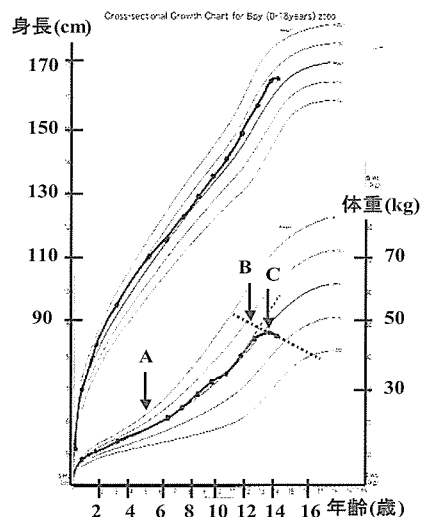


図2. 足の捻挫後に腹痛, 食欲低下, 全身倦怠感が出現した13歳男子。A: 両親が離婚し, 父親に引き取られた。B: 中学入学後に学業不振が顕著となった。C: 捻挫後に著しい疲労が出現した時期。

これらの結果から、学校健康診断での計測値から容易に描くことができる成長曲線は、不登校児童生徒に対しても、変化出現時に隠されているライフイベントを探る手段として有用である。

## 2) 平成 17 年度：治療・介入方法と、成長曲線による効果判定

二年目の平成 17 年度は、小児慢性疲労症候群 5 例について、治療・介入方法と成長曲線の関連を検討した。我々は、Viner ら<sup>8)</sup>、Wright ら<sup>9)</sup>、Stulemeijer ら<sup>10)</sup>の報告を参考にて、次のような治療・介入を行っている。

- ・ 怠けているのではなく、本人ではどうしようもない疲労が存在することを、本人、保護者、学校関係者に理解していただき、小児慢性疲労症候群という疾患概念の周知に努める
- ・ 疲労が長期間続いている例では、まず十分な休養が必要であることを強調する
- ・ 起立性調節障害(塩酸ミドドリンなど)、不安障害(クロチアゼパム、エチゾラムなど)、うつ状態(選択的セロトニン再吸収阻害薬など)、睡眠障害(抗ヒスタミン薬など)など併存症状に応じた薬物療法を行う
- ・ 旭川市では、教育委員会、学校関係者、臨床心理士、精神科医、教育大学関係者などの多専門職者と協力し、適応教室、不登校学級を活用し、昼夜逆転などを極力防ぐ
- ・ Performance status(PS)に応じ、徐々に生活・行動範囲を取り戻すような計画を立てる(本人が主体となったスケジュール作成)

対象とした 5 例の受診時の年齢は、12 歳から 14 歳 3 カ月(平均 13.0 歳)であり、男子 2 例、女子 3 例、小児慢性疲労症候群としての不登校重症度は PS4 が 3 例、PS 5 が 2 例だった。薬物療法や多専門職による介入により、3 例(PS 5→3, PS 4→3, PS 4→1)に回復傾向がみられたが、2 例(PS 5→5, PS 4→4)は未だ疲労感が続いていた。

成長曲線は、PS 4 から 1 に改善した例において本来の曲線に沿った体重増加を示したが、他の 4 例では身体発育も不安定だった。小児慢性疲労症候群においても、成長

表 2. 小児慢性疲労症候群としての不登校重症度評価法定(Performance Status=PS)  
厚生労働科学研究費補助金(小児慢性疲労症候群研究班制定:2004, 東京)

0. 通常の学校生活ができ、制限を受けることなく行動できる。
1. 通常の学校生活ができ、授業も頭に入るがしばしば疲れを感じる。
2. 通常の学校生活ができ、授業も頭に入るが心身不調のため、しばしば休息が必要。(頭痛・腹痛・だるい・疲れる・気分不良・微熱・保健室訪問・遅刻増加・帰宅と同時に寝てしまう、等)
3. 心身不調あるいは何となく、月に数日は登校できず、自宅にて休息が必要である。(1 日/週、数日/月の休み出現、学習意欲の低下)
4. 心身不調あるいは何となく、週に 2 日以上は登校できず、自宅にて休息が必要である。(休む日の増加・集中力低下や記憶力低下がみられる)
5. まったく登校できず集中力低下や記憶力低下がみられるが、外出は可能である。(特に午後・夜間)
6. まったく登校できず集中力低下や記憶力低下がみられ、外出もできない。
7. まったく登校できず集中力低下や記憶力低下がみられ、身の回りのことはできるが、日中の 50%以上は就床している。
8. 身の回りのこともできず、終日就床を必要とする。

参考 PS 2 では小児慢性疲労症候群を疑い、PS 3 の状態は発病と診断し、メラトニン(睡眠時間を知らせる松果体ホルモン:アメリカでは健康食品となっており安全なホルモン)などを用いて 2~3 週間睡眠時間を十分に確保してやることにより PS 0~1 に戻すことができるので不登校長期化を未然に予防できる。その後、原因となる緊張・不安の元についてカウンセリングや子どもたちとの十分なコミュニケーションを図るなどのケアが重要。

曲線は治療・介入効果を示す判定基準のひとつであり、本来の成長曲線に回復するまで経過観察すべきである。

## 3) 平成 18 年度：成長曲線のパターン化による原因・誘因の検討

この年度は、小児慢性疲労症候群における成長曲線を 3 つのパターン(第 1 群:発症前は正常だった体重増加が、疲労出現後に減少した群、第 2 群:発症前は正常だった体重増加が、疲労出現後に増加した群、

第3群：疲労出現前から体重の増減が不安定な群)に分類し、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検討した。

表3. 各群における主症状・副症状、予後に関する検討

年齢・性	主 症 状			副 症 状					予 後	
	記録力低下	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
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	○	○	○	○			○		休み中
4	12y, F	○	○	○	○				○	不登校学級
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		○	○	○			○		休み中

今回対照とした小児慢性疲労症候群は8例で、第1群は男子1名、女子1名であり、いずれも13歳だった。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。Krilovら<sup>11)</sup>の小児慢性疲労症候群における体重の検討では、減少が38%、増加が13%であり、本研究でも8例中減少が2例、増加が3例で特有の変動は見出せなかった。さらに、主症状、副症状、予後について各群で検討したが、症状出現頻度などに差はなかった(表2)。体重の変動に関与したのは、発症後に食欲が減退したか過食になったかという摂食の問題であった。

### 3. まとめ

- 1) 小児慢性疲労症候群における成長曲線は、患児のライフイベントを明らかにし、病歴聴取の参考にすべきである。
- 2) 治療・介入が有効だった場合は、体重増加も本来の曲線に沿った伸びを呈した。
- 3) 疲労の出現以降、体重が増加した例は8例中2例、増加した例は3例であり、一定の傾向は得られなかった。
- 4) 小児慢性疲労症候群における体重変化は、ライフイベントに対する摂食行動および食事摂取量と関連していた。

### 4. 文献

- 1) 沖 潤一, 衛籐 隆, 山縣然太朗. 医療機関および学校を対象として行った心身症, 神経症等の実態調査のまとめ. 日児誌 105: 1317-1323, 2001
- 2) Carter BD, Edwards JF, Kronenberger WG, et al.: Case control study of chronic fatigue in pediatric patients. Pediatrics 95: 179-186, 1995
- 3) 三池輝久, 友田明美. 登校拒否と慢性疲労症候群. 臨床科学 29: 709-716, 1993
- 4) Fukuda K, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med 121: 953-959, 1994
- 5) 三池輝久. 小児慢性疲労症候群. 総合臨床 55: 48-51, 2006
- 6) 沖 潤一. 成長曲線の有用性. 小児内科 37: 951-955, 2005
- 7) 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: 243-250, 1997
- 8) Viner R, Gregorowski A, Wine C, et al: Outpatient rehabilitative treatment of chronic fatigue syndrome (CFS/ME). Arch Dis Child 89: 615-619, 2004.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Krilov LR, Fisher M, Friedman SB, et al: Course and outcome of chronic fatigue in children and adolescents. Pediatrics 102: 360-366, 1998.

## 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

### 小児慢性疲労症候群における自己免疫

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講師

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(ANA)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。AIFS 患者のなかには、後に慢性疲労症候群(CFS)の診断基準を満たすようになるものが存在する。われわれの担当した研究は、小児 CFS の自己免疫的側面についてである。まず1年目は、本研究班の前身である「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」班が作成した小児慢性疲労症候群診断基準案を AIFS 患者に適応する諸条件について検討し、新基準案では約 54%の AIFS 患者が CFS と診断されることがわかった。2年目は AIFS における成長ホルモンの関与について検討し、成長ホルモン製剤による治療の可能性が示唆された。さらに3年目の研究で、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検討し、抗 Sa 抗体の対応抗原が transcription coactivator p75 であることが同定され、また、実際の臨床の場面で ELISA 法による抗 Sa 抗体の測定が有用であることが示された。このように CFS の自己免疫的側面の研究を通じて、病態解明、診断法・治療法の開発についての知見が集積されつつある。

#### A.研究目的

われわれは以前より抗核抗体陽性の慢性的不定愁訴患者に注目し、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。AIFS 患者の一部は後に CFS に進行する。AIFS 患者の約 40%から抗 Sa 抗体が検出されるが、CFS 進行例では 80%以上が陽性であり、抗核抗体陽性の CFS 患者は AIFS の重症型と考えられる。このように CFS には少なからず自己免疫疾患としての側面があり、われわれは本研究班員として小児 CFS の自己免疫的側面についてさらに検討を加えた。病態解明についてのアプローチとしては抗 Sa 抗体の対応抗原の同定と分析、診断面のアプローチとしては新診断基準案の適応についての諸条件の検討と ELISA 法による抗 Sa 抗体の測定法の開発、治療面でのアプローチとしては成長ホルモン製剤の応用の可能性について検討を加えた。

#### B.研究方法

##### 1. 小児 CFS 診断基準案と AIFS の位置づけについ

##### での検討

対象は日本医大小児科にて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。

##### 2. 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の検討

対象は日本医大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。

##### 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 診断における有用性についての検討

対象は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.

Western Blot 法は HeLa 細胞抽出液を抗原とした. ELISA 法は Protein One 社製リコンビナント transcription coactivator p75 (TCP75)を ELISA プレートに固層化し, 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

#### 1. 小児 CFS 診断基準案と AIFS の位置づけについての検討

全経過を通じて 11 例(14.9%)が成人基準を満たしていたが, 小児基準を適応すると何と 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・集中力記名力障害・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.

#### 2. 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の検討

GH 分泌不全性低身長を合併した AIFS の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.

#### 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 診断における有用性についての検討

リコンビナント TCP75 を用いた ELISA 法の開発により, Western blot 法で検出される抗 Sa 抗体の対応抗原が TCP75 であることが確認された. したがってこの ELISA 法で抗 Sa 抗体が定量的に測定でき, 診

断のみならず病勢評価にも非常に有効であることが示された. 各種疾患患者の検討では, AIFS では約 40%, CFS では 80%が陽性であったが, Ochs らの報告と異なり, 小児アトピー性皮膚炎患者のほとんどは陰性であった.

### D. 考察

CFS とくに ANA 陽性例においては自己免疫疾患としての側面が強い. われわれの提案は, CFS の診断基準にはこだわらず, 慢性的不定愁訴と ANA 陽性を認める患者については, AIFS として共通の病態を探るべきだというものである. その観点から AIFS 患者をこれまで長期にわたって観察してきたが, 新たに作成された小児 CFS 診断基準案を AIFS 患者に適応すると, ほぼその半数が CFS と診断されることになり, 小児における CFS の病因と病態がより実情に沿った形で評価されることがわかった. 自己免疫疾患としての CFS を最も特徴づける抗 Sa 抗体については, その対応抗原が TCP75 であることが確認され, これまで Western blot 法でのみ検出が可能であったが, リコンビナント TCP75 を用いて ELISA 法で定量的に測定できるようになった.

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.

さらに, 成人成長ホルモン(GH)分泌不全症では, 全身倦怠感, 憂鬱感, 不安感, 情緒障害等 CFS に類似した病態を呈することが知られているが, われ

われは GH 分泌不全性低身長を合併した AIFS2 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。成人 GH 分泌不全症同様、CFS に対しても GH 補充療法が適応されうる可能性が示された。今後 CFS 患者の生理的 GH 分泌状態を評価する方法を検討した上で、治験に結びつけていきたいと考えている。

## E. 結論

自己免疫疾患としての CFS の検討を続けてきた結果、自己抗体分析によってストレス回避システムの障害メカニズムが想定されるようになり、臨床検査としてもその測定の重要性が確認された。また神経-内分泌-免疫連関という視点から、成長ホルモンの関与とその治療への応用についても今後の研究課題として重要であることが示唆された。

## 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) Kuwabara N, Itoh Y, et al: Fibromyalgia in children: Immunological difference from chronic fatigue syndrome. *Pediatrics International.* 2007 (in press)
- 3) Itoh Y, et al: The target antigen of anti-Sa and an ELISA system using recombinant antigen as a diagnostic tool for CFS. *Modern*
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

- 9) 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.
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 伊藤保彦. 血管炎症候群. *小児科診療* 69: 327-330, 2006
- 13) 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. 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) Itoh Y, et al: The predominance of anti-Ro52 and its relationship with clinical manifestations in children with Sjogren's syndrome. 69<sup>th</sup> American College of Rheumatology. 2005.11.12-17. San Diego, CA. USA.
- 6) Itoh Y, et al: Subchemical hypothyroidism and autoimmune fatigue syndrome. EB2005. 2005. 4.2-6. San Diego, CA. USA.
- 7) 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
- 8) 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

- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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関係についての検討. 第 108 回日本小児科学会学術集会. 2005.4.22-25. 東京
- 15) 伊藤保彦, 他: 小児における subclinical Sjogren 症候群と線維筋痛症の関係についての検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会. 2005.4.17-20. 横浜
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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

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）  
“尿ステロイドプロフィールによる  
小児慢性疲労・神経性食思不振症のステロイド分泌代謝異常の解析と  
診断・経過観察への応用”

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、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

小児慢性疲労症候群(CCFs)では、内分泌学的にコルチゾール分泌日内変動異常があること、また、神経性食思不振症(AN)では、甲状腺ホルモン、性腺ホルモン、コルチゾールなど複数のホルモン異常があることが知られている。これらの内分泌学的異常は、自律神経や視床下部機能異常に伴い変化すると推測され、診断・経過観察の指標として有用と考えられる。そこで我々は、非侵襲的に副腎・性腺・肝代謝機能を把握できる尿ステロイドプロファイル検査を用い、CCFS、ANにおけるコルチゾール分泌日内変動およびコルチゾール代謝を解析し、本法をCCFS、ANの診断・経過観察への応用が可能か検討した。その結果、CCFSでは、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、コルチゾール代謝物との変動を調べることにより、起床-就寝時刻と関係する日内変動のシフトと平坦化を把握することが可能であった。蓄尿や早朝尿のみの情報では、異常を的確に把握することは出来なかった。一方、ANにおいては、コルチゾール代謝物と一日量および5a型代謝物/5b型代謝物比を調べることにより、甲状腺ホルモン低下に伴う肝代謝調節作用の異常を把握することが可能であった。以上より、尿ステロイドプロフィールは、CCFS、ANの診断・経過観察において、ステロイド分泌代謝の側面から異常を把握する手段として有用であることが確認された。

【背景】小児慢性疲労症候群(CCFs)および神経性食思不振症(AN)は、いずれも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かせない。その病態把握には、自律神経や視床下部・下垂体異常を反映する内分泌検査も有用とされている。尿ステロイドプロフィール検査は、非侵襲的にステロイド分泌代謝動態を把握出来るため、CCFSにおけるコルチゾール分泌日内変動異常、およびANにおける甲状腺ホルモン低下に伴う肝コルチゾール代謝異常を検出する指標として有用と推測される。

【目的】尿ステロイドプロフィールにより、CCFS、ANのステロイド分泌代謝に関する病態解析を行い、最も効率的に診断・経過観察を行うためのプロトコール（尿採取の仕方と指標となる項目）を設定し、本法の診断・経過観察への応用が可能か検討する。

【対象】1) 日内変動の解析：CCFS4例（男4、15歳～成人）、AN5例（女5 13～19歳）、健常対照8例（男1、女性7、20～23歳）。2) 年齢別分布の解析：CCFS12例（男7女5、10～24歳）、AN39例（女39、6～23歳）、健常対照281例（男89、女192、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<sup>1), 2)</sup>により、コルチゾール代謝物4種(5b-tetrahydrocortisol、5a-tetrahydrocortisol、5b-tetrahydrocortisone、5a-tetrahydrocortisone)の和または2種の代謝物比5aTHF/5bTHF(5a/5b比)を求めた。1) 日内変動：21時から翌日23時まで計26時間のすべての随時尿中のコルチゾール代謝物または代謝物比を経時的に解析。2) 年齢別分布：蓄尿中コルチゾール代謝物および代謝物比の年齢別分布を解析。3) ANについて、随時尿・蓄尿中コルチゾール代謝物比と同時期の血中甲状腺ホルモン(fT3、T3、T4)、肥満度との相関性および治療経過に伴う変化の解析。なお、基準範囲は、日内変動の場合は健常成人8例の最大最小値、分布の比較の場合は年齢別5-95%タイル値とした。

【結果】

1) 尿コルチゾール代謝物との日内変動(図1)：CCFS4例のうち2例において、基準範囲に比し、起床時刻のずれ(5時間、14時間)に一致したシフ



トおよび平坦化を認めた。AN5 例中 1 例において、日内変動の低値・平坦化を認めたが、日内変動のシフトはなかった。

なお、日内変動を把握するには、26 時間の随時尿をすべて解析することが必要で、早朝尿と就寝前尿のみでは不十分であった。

- 2) 尿コルチゾール代謝物  $5\alpha/5\beta$  比の日内変動 (図 2) : CCFS4 例、AN5 例いずれも、対照とほぼ同様の増減パターンを呈し、シフトはなかった。
- 3) 蓄尿コルチゾール代謝物比の年齢分布 (図 3) : CCFS12 例において基準範囲内であったが、AN39 例中 5 例に高値、5 例に低値を認めた。
- 4) 尿コルチゾール代謝物比  $5\alpha/5\beta$  比の年齢分布 (図 4) : CCFS12 例において基準範囲内であったが、AN39 例中 18 例において、低値を認めた。
- 5) AN における尿コルチゾール代謝物比と血中甲状腺ホルモン FT3、T3、T4 および肥満度の関係

(a)  $5\alpha/5\beta$  比と FT3、T3、T4 および肥満度との相関係数  $\rho$  値は、0.72、0.70、0.44、0.70 で有意な相関を認めた (Spearman の順位相関、 $p < 0.0001$ ) (図 5)。

(b) 個々の症例において  $5\alpha/5\beta$  比は、FT3、T3 とほぼ平行して変動したが、肥満度とは平行して変動する症例と一部乖離する症例があった (図 6)。

#### 【考察】

1) CCFS4 例中 2 例において、起床-就寝時刻と関係するコルチゾール分泌の日内変動のシフトおよび平坦化を認めた。これらの病態は、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、コルチゾール代謝物比の変動を調べることにより、把握することが可能であった。蓄尿や早朝尿のみの情報では、異常を的確に把握することは出来なかった。

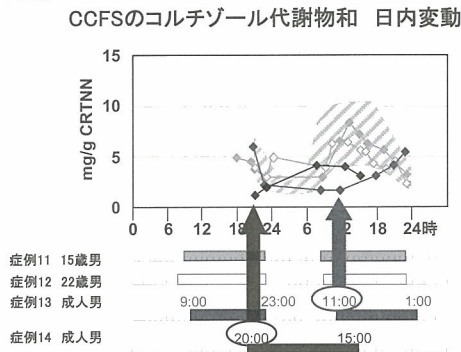
2) AN39 例中、急性期に採尿できた 18 例 (約 50%) において、甲状腺ホルモン低下に伴う肝ステロイド代謝酵素活性異常を認めた。これらの病態は、蓄尿検体のコルチゾール代謝物  $5\alpha/5\beta$  比を調べることにより把握することが可能であった。急性期～回復期における  $5\alpha/5\beta$  比は、甲状腺ホルモン、肥満度との間に有意に正の相関を認めた。個々の症例において  $5\alpha/5\beta$  比は、FT3、T3 とほぼ平行して変動したが、肥満度とは平行して変動する症例と一部乖離する症例があり、より詳細な病態解析を必要と思われた。

今回の検討より、尿ステロイドプロフィールは、CCFS、AN の診断・経過観察において、ステロイド分泌代謝の側面から異常を把握する手段として有用であることが確認された。

#### 【参考文献】

1) Homma K, Sato A, Watanabe H, Hasegawa T. The Circadian Variation of Cortisol Secretion in Patients with Anorexia Nervosa in Childhood and Adolescence after Recovery of Body Weight by Treatment Using Gas Chromatography / Mass Spectrometry in Selected ion

図1 尿中コルチゾール代謝物 日内変動  
1) CCFS4 例中 2 例に日内変動のシフトと平坦化を認めた。



- 1) AN5 例中 1 例において、日内変動の低値・平坦化を認めたが、日内変動のシフトはなかった。

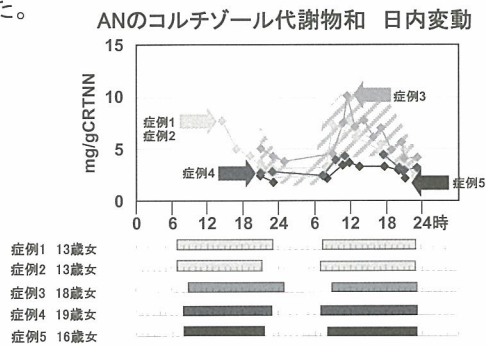
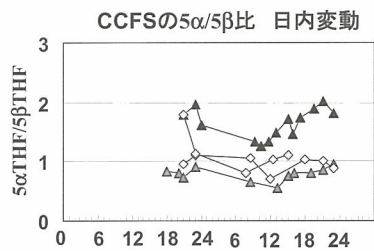


図2 尿中コルチゾール代謝物 5α/5β比 日内変動

- 1) CCFS4 例は対照とほとんど変わらなかった。



- 2) AN5 例中、2 例は基準範囲を逸脱したが、日内変動のシフトはなかった。

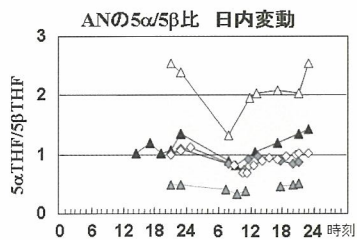
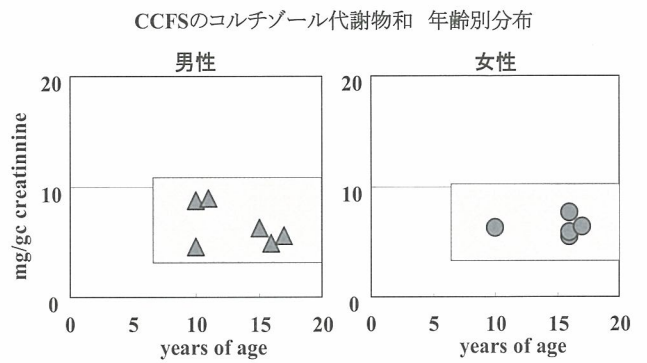


図3 蓄尿中コルチゾール代謝物 年齢分布

- 1) CCFS12 例は基準範囲内であった。



- 2) AN39 例中 5 例に高値、5 例に低値を認めた。

ANのコルチゾール代謝物 年齢別分布

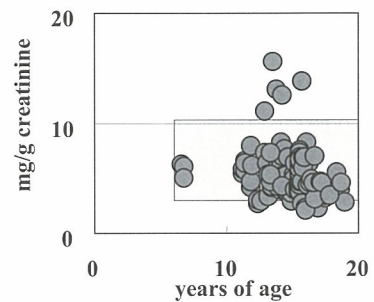
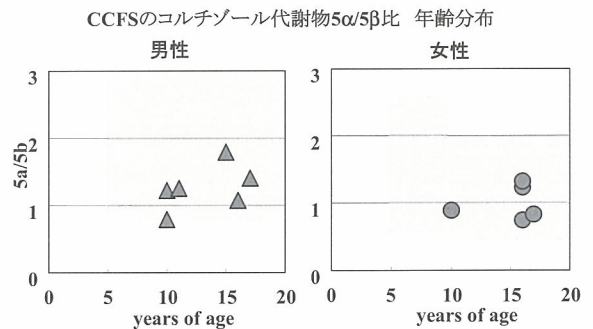


図4 蓄尿中コルチゾール代謝物 5α/5β比 年齢分布

- 1) CCFS12 例は基準範囲内であった。



- 2) AN39 例中 18 例に低値を認めた。

ANの5α/5β比の年齢分布

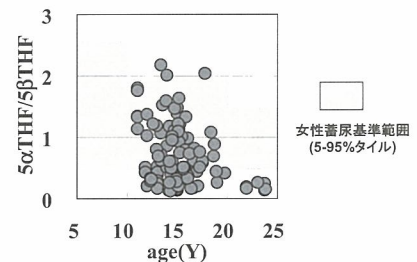


図5 ANにおける蓄尿中コルチゾール代謝物 5α/5β比と甲状腺ホルモン、肥満度との相関

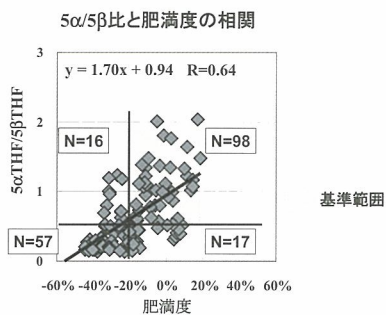
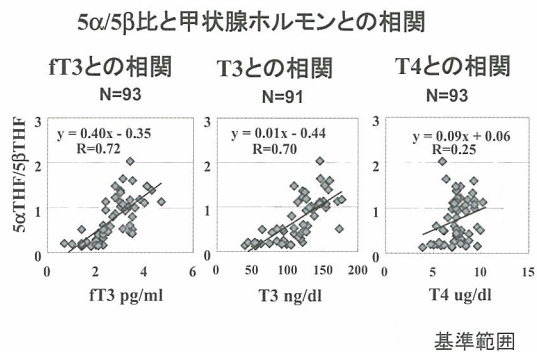
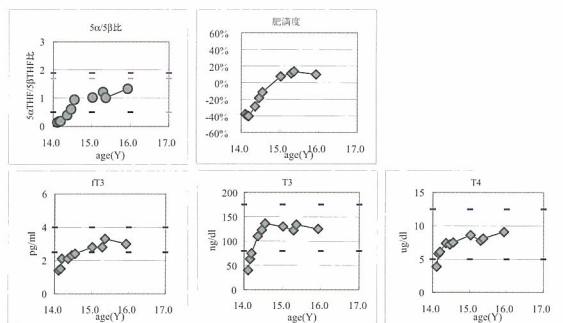
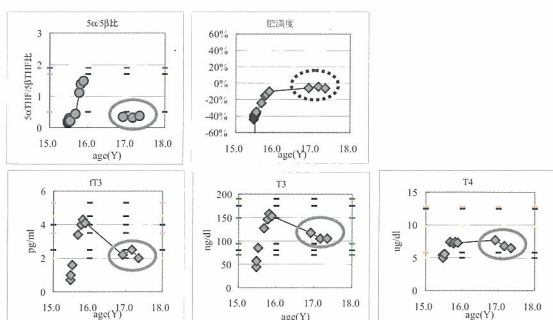


図6 ANにおける蓄尿中コルチゾール代謝物 5α/5β比、甲状腺ホルモン、肥満度の経時変化

症例1: 5α/5β比、甲状腺ホルモン、肥満度が、治療に伴い平行して増加した。



症例2: 5α/5β比、甲状腺ホルモン、肥満度が治療に伴い一端は平行して増加したが、その後5α/5β比、甲状腺ホルモンのみが低下した。



分担研究報告書（平成16-18年度）

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

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

【1】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）

（緒言）我々は H14 の本研究会において CCFS 小児の 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の起立試験は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<sup>1)</sup>。我々は能動的起立試験の負荷時間を Schellong test（負荷時間 10 分間）よりも短い 7 分で行っているが、この負荷時間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。陽性群では発作の 30 秒前までの測定値を採用した。
- 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、2）

収縮期（図 1）、拡張期血圧（図 2）ともに陽性群、陰性群間に差はなかった。

（イ）心拍数（図 3）

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