

## 1 — 19世紀までのME/CFS

### 1) 病名の変遷

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; ME/CFS) は、原因不明の疾患で、健康に生活していた人に高度の全身倦怠感、易疲労、軽微な労作後に著しく遷延化する疲労感、全身広範囲の疼痛、微熱、咽頭痛、リンパ節腫脹、起立困難などの様々な身体症状に、思考力・集中力・注意力の低下といった認知機能障害や精神症状、睡眠障害などの種々の症状をきたす。この状態が長期間持続するため、社会生活が困難になる疾患であるが、類似の症状を呈する疾患は古くから知られており、その時代時代で種々の名称がつけられてきたことから、“disease of a thousand names” “old wine in new bottles” と言われている。

倦怠感、発熱、疼痛とともに生体の三大アラームのひとつで、きわめて普遍的な症状であり、多くの疾患で見られるだけでなく、種々の生理的な状況下においても経験するものであることから、倦怠感をきたす器質的疾患が存在しないときは、精神疾患、あるいは気合・気力の不足と見なされてきた。様々な時代の様々な地域で、この論争の多い疾患を説明するために、症状、病因・病態、あるいは集団発生をした場所から名づけられた多数の病名が使用されてきた。

### 2) 病態の記録と報告

このような原因不明の疲労病態の記録をたどると、紀元前1750年頃の古バビロニアのハンムラビ王の時代の記録や、紀元前1550年頃の古代エジプトのEbers Papyrus (医学パピルス) に既に記述がある。紀元前4～5世紀にはHippocratesがCFS類似の症状群について述べていると、2世紀のギリシアの医学者Galenusの著書に記述されている。その後、欧州では暗黒時代を経てルネッサンスを迎

え、イギリスのHippocratesと言われるThomas Sydenhamが“muscular rheumatism”と名づけ、治療にパレスチナ産バルサムを用いた記録が残っている。

1750年、イギリスのRichard Manninghamが“febricula”としたものは、心理的原因による微熱に焦点を当てて説明している。1793年、ドイツのEberhardt Gmelinは、終日臥床が続く若い女性にある種の暗示催眠療法で、限られた時間ではあるが介助なく自分で動けるまで回復した症例の報告を行った。このように、既に18世紀には、富裕層の女性に同様の病態の患者が多数いた記録が残っている。

1820年5月12日、統計学に基づく医療衛生改革で有名なイギリスの看護師Florence Nightingaleが誕生した。毎年5月12日は看護の日となっているが、クリミア戦争従軍後に疲労虚脱状態に陥り、以後亡くなるまでの約50年間の大半を床上で過ごしたことから、現在ではME/CFSの世界啓発デーとして、青いリボンをつけ、この複雑な疾患への理解を求めようになり、ME/CFSの類縁疾患でもある線維筋痛症、化学物質過敏症などと合同で“May 12th International Awareness Day”と称し、国際的な啓蒙の日とされている。

19世紀になって、Awstin Flintは“nervous exhaustion”として報告するなど、現在のME/CFSに近い意味での医学文献報告がなされるようになった。1864年にCharles Taylorが米国(ニューヨーク)で裕福な上中産階級の女性の慢性疲労例、1867年にEduard Levinsteinが11年間疲労のため臥床生活をしていたドイツ(ベルリン)在住の36歳の女性の症例、1869年にSamuel Wilksがイギリス(ロンドン)のGuy病院で疲労のため終日臥床状態の女性の症例の報告がなされている。同年、George Beardは現代のME/CFSと多くの類似点がある患者の報告の中で“neurasthenia (神経衰弱)”と名づけ<sup>1)</sup>、生活関連ストレスによる中枢神経系のエネルギー枯渇の結果であると報告した。1883年にWilliam Neftelが“atremia”と、1895年にRobert Edesが“the New England invalid”と、1901年にJohn Fosterが“slut-ins”と、1906年にJules Batuaudが“neurasthenic compulsion”と名づけて報告し、19世紀後半はこのような孤発例の症例報告が続き、Edward Shorterは“first wave of chronic fatigue”と評した<sup>2)</sup>。原因不明で治療困難な患者の報告が徐々に増え、一般の医師の間にもこの奇病の存在が浸透していった。その後、第一次世界大戦を迎え、このような報告は減少した。

福田早苗

## 1 — ME/CFSの実態調査の現状

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) は長期にわたり日常生活や社会参加が著しく阻害される疾病である。患者の日常は実際に疎外されており、たとえば8割近くの患者が「洗面台の前に立つことが難しい」「階段を1階上まで昇るのが難しい」などと回答した<sup>1)</sup>。5施設の実態調査から、重症と考えられる患者は全体の11.2%、精神疾患の併発患者は51.8%、感染後の発症患者は22.3%であり、就労率は約30%であった<sup>2)</sup>。

わが国における実態調査例は非常に少なく<sup>3, 4)</sup>、医学中央雑誌、PubMedでのデータ検索では、日本での調査は3つしか認められなかった<sup>5-7)</sup>。本項では、国内外の有病率調査などの状況を文献からまとめるとともに、筆者らが実施した疫学調査の実施結果を含めて簡単に報告する。

## 2 — 文献からみた国内外の有病率調査

日本の地域住民を対象とした調査での有病率は、1998年に山梨県で行われた調査をもとに1.5% (95%信頼区間0.4~5.2%) と推計されている<sup>5)</sup>。1994年の病院を対象とした調査では1年間に0.46人/10万人の割合でCFSが発生し<sup>6)</sup>、2011年の岐阜県の民間病院における健康診断対象者の調査ではCFSの有病率は1.0% (95%信頼区間0.5~1.6%) と報告されている<sup>7)</sup>。

一方、世界各国の現状は次のようになっている。PubMedを中心に検索した結果をもとに、タイトルから推測した有病率およびそれに関連する論文 (閲覧日2017年8月22日) であるが、有病率の論文はここ10年間で17件報告され、その前の10年では9件報告されていた<sup>3)</sup>。特にここ10年で、国家レベルの地域疫

学調査の結果報告が増加した(疫学調査0件→4件)。また、調査結果はヨーロッパ<sup>8~12)</sup>、北米<sup>13, 14)</sup>、オセアニア<sup>15)</sup>、アジア<sup>16, 17)</sup>で報告されていた。

しかし、調査の方法や対象の選別方法などは一様ではなく、有病率の割合が国や調査によってばらつきが多いことも指摘されている。Johnstonらは、サンプルの抽出の仕方・質問の方法により有病率が異なることに注意すべきであるとのメタ分析を報告しており、自己申告による調査は、地域での調査や医療機関での調査に比べ割合が高いことを報告している<sup>18)</sup>。また、調査の大半はCDCの診断基準(1994年)<sup>19)</sup>を用いて実施されているが、他の基準を用いた場合、頻度の高い症状が異なるとの報告もあり<sup>15, 20, 21)</sup>、解釈には注意が必要である。診断基準に関しては、システマティックレビューが2件報告されている<sup>18, 21)</sup>。

近年では、ただ有病率を調べるだけでなく、併存疾患の状況など<sup>11, 12)</sup>、様々な角度での調査が実施されている。リスクや回復要因の研究もさることながら<sup>8, 9)</sup>、予後や自殺リスクなどについて言及されてきたのもここ10年の傾向と考えられる<sup>10, 22)</sup>。これは、1994年にCDCで診断基準が発表されたのを契機に世界中に患者が存在することが報告され、現在20年以上が経過して患者の予後調査が実施できるようになったということでもあるが、一方で、この間に有効な治療・診断方法が明確にされてこなかったという責任も痛感すべきであろう。

### 3 — 日本における疫学調査の結果

愛知県豊川保健所管内規定数2,000名とし、性・年齢を考慮し、選挙人名簿に基づき抽出した対象に質問票を送付した<sup>4, 23)</sup>。1回の催促を行った結果1,149名の回答が有効であった。質問票では、背景因子としては性別・年齢・婚姻状況・就業状況に加え、喫煙などの生活習慣を尋ねた。続いて、いくつかの診断基準(CDC<sup>19)</sup>、日本疲労学会診断基準<sup>24)</sup>およびME<sup>25)</sup>での判定が実施できるように診断基準に関連する項目を尋ねた。また、疲労の問題尺度<sup>26)</sup>、performance status(PS。重症度)、痛みに関連する項目、CFSの認知度についても尋ねた。ここでは、ME以外の診断基準に準じて判定した人数のみを報告する。

まず、CDCの基準に応じた方法に準じ、現在疲れを感じていない人、6カ月未満の疲れを感じている人704名がCFSでないと判定され、次に6カ月以上疲れを感じている人のうち重症度が2以下の人421名をCFSでないと判定した。重症度が3以上の人のうち子どもの頃から疲労が続いている3名を除き、11個の主症状のうち8個を満たすものはCFS様患者と設定したが、該当する対象は0名だった。11個の主症状のうち6~7個を満たすものは2名、全体の0.17%で

# 病因と病態

岡 孝和

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) は、神経系 (中枢神経系および自律神経系)、内分泌系、免疫系など多系統に障害をきたす疾患である。現時点では、実地臨床で測定可能なME/CFSに特異的なバイオマーカーは存在しないが、その病因・病態については様々なことが明らかになってきており、治療の方向性を示唆している (図1)。そこで本項では、ME/CFSの病因・病態について、現在行われている治療法の機序と比較しながら概説する。

なお、脳内の神経炎症、自律神経機能異常、B細胞や酸化ストレスの関与に関しては、他項 (第4) で詳しく解説されているため、ここでは簡単に紹介するにとどめたい。

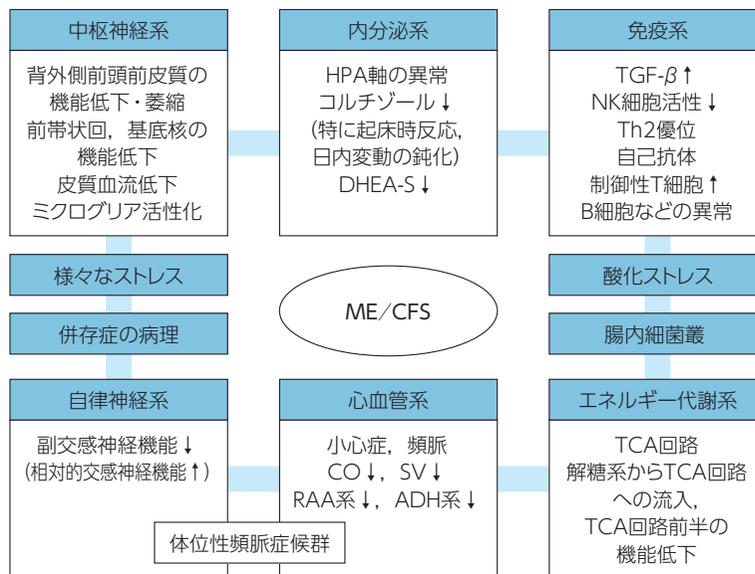


図1 ● ME/CFSの病態

HPA: hypothalamic-pituitary-adrenocortical, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate, TGF: transforming growth factor, NK: natural killer, CO: cardiac output, SV: stroke volume, RAA: renin-angiotensin-aldosterone, ADH: antidiuretic hormone, TCA: tricarboxylic acid cycle

# 1 — 内分泌系

## ▶ HPA軸の異常

ME/CFS患者では、健常者に比べて血中、尿中、唾液中のコルチゾール、さらに血中デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(dehydroepiandrosterone sulfate; DHEA-S)の値が低いなど、視床下部-下垂体-副腎皮質(hypothalamic-pituitary-adrenocortical; HPA)軸の異常が存在することが知られている。ただし、これらの値は両者の間で差がないという報告もあり、必ずしも一定の結論には至っていない<sup>1)</sup>。

最近のメタ解析によると、ME/CFS患者における最も特徴的な所見は、起床時コルチゾール反応(起床直後に生じるコルチゾール値の上昇反応)およびコルチゾールの日内変動が健常者に比べて鈍化している点である<sup>2)</sup>。いずれにしても、ME/CFSの患者でみられるHPA軸の異常は、高コルチゾール血症をきたすことが多いうつ病患者のそれとは対照的である。

# 2 — 免疫系

## ▶ 血中サイトカインの関連についての研究

多くのME/CFS患者はウイルス感染後、もしくはインフルエンザ様の症状に引き続いて、突然発症する(感染後CFS)。オーストラリアで行われた前向きコホート研究によると、急性伝染性単核球症[Epstein-Barr (EB) ウイルス, deoxyribonucleic acid (DNA) ウイルス], Q熱(コクシエラ菌), ロスリバー熱[ロスリバーウイルス, ribonucleic acid (RNA) ウイルス]にかかった人の11%が、感染後6カ月の時点でME/CFSの診断基準(CDC基準)を満たした。その発症率は病原体によらず同程度であり、感染後ME/CFSを発症するリスクは、性別・年齢・精神疾患の有無には関係せず、急性感染の重症度が唯一の予測因子であった<sup>3)</sup>。さらに、ME/CFS患者ではインフルエンザ様症状に加えて、頭痛、筋肉痛、関節痛などを訴えるため、病態に免疫系、炎症の関与が示唆される。基礎研究では、炎症性サイトカインが全身倦怠感、睡眠障害、精神症状などの疾病反応(sickness response)を引き起こすこと、低コルチゾール血症は炎症性サイトカインの増加をまねくことなどから、これまで多くの研究者がME/CFS患者の血中サイトカインに注目し研究してきた。

最近の大規模な研究で、ME/CFS患者192名と健常者392名の間で51のサ

# 日本における治療の実態と予後

倉恒弘彦

## 1 — 日本の医療機関におけるCFS治療の現状と予後

日本医療研究開発機構 長寿・障害者対策総合研究開発事業「慢性疲労症候群に対する治療法の開発と治療ガイドラインの作成」研究班において、2015～2016年度の2年間にME/CFSの専門的な治療を実施している大阪市立大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院総合診療科外来、九州大学病院心療内科、桑名市総合医療センターに通院したME/CFS患者314名（男性91名，女性223名，男女比1：2.45。調査時年齢 $42.8 \pm 11.6$ 歳，発病時年齢 $29.8 \pm 10.5$ 歳，CFS診断時年齢 $34.2 \pm 12.2$ 歳）についての治療実態調査を実施した<sup>1)</sup>。

### 1) 現状

#### ▶ 治療後も生活に大きな支障を抱える者が約24%に

今回の調査対象患者の分析では、ME/CFSの発病から診断までにかかった期間は、平均で4年間以上要しており、中には24.2年間にわたり原因が明らかでない体調不良として経過観察されていた症例もみられた。

PS (performance status) による疲労・倦怠感の程度の評価(表1)では、初診時の平均PSは $5.3 \pm 1.6$ であり、会社や学校に復帰できているME/CFS患者も一部認められたが、大半の患者は通常の社会生活や労働は困難な状況であった(図1)。

初診時とME/CFS診断確定時には大きな変化はみられなかったが、治療を受けた最終診察時の平均PSは $4.6 \pm 2.2$ と少し改善しており( $p < 0.001$ )、PS2以下の状態に回復して会社や学校に復帰できている患者が21.0%みられた(図1)。

しかし、前述のME/CFS専門施設において治療を受けていてもPS7～9の状態でも改善がみられず、軽作業も困難な状況で日常生活や社会生活に大きな支障を抱えている患者も23.9%存在しており、長期間にわたり症状の改善がみられない患者に対しては公的な支援が必要であることが確認された(図1)。

表1 ● PSによる疲労・倦怠感の程度

- 0: 倦怠感がなく平常の社会生活ができ、制限を受けることなく行動できる
- 1: 通常の社会生活ができ、労働も可能であるが、疲労を感じるときがしばしばある
- 2: 通常の社会生活ができ、労働も可能であるが、全身倦怠感のため、しばしば休息が必要である
- 3: 全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である\*<sup>1</sup>
- 4: 全身倦怠感のため、週に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である\*<sup>2</sup>
- 5: 通常の社会生活や労働は困難である。軽労働は可能である。週のうち数日は自宅にて休息が必要である\*<sup>3</sup>
- 6: 調子の良い日には軽労働は可能であるが、週のうち50%以上は自宅にて休息している
- 7: 身の回りのことはでき、介助も不要であるが、通常の社会生活や軽労働は不可能である\*<sup>4</sup>
- 8: 身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している\*<sup>5</sup>
- 9: 身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている

疲労・倦怠感の具体例 (PSの説明) : PSは医師が判断する。

- \* 1: 社会生活や労働ができない「月に数日」には、土日や祭日などの休日は含まない。また、労働時間の短縮など明らかな勤務制限が必要な状態を含む。
- \* 2: 健康であれば週5日の勤務を希望しているのに対して、それ以下の日数しかフルタイムの勤務ができない状態。半日勤務などの場合は、週5日の勤務でも該当する。
- \* 3: フルタイムの勤務はまったくできない状態。ここに書かれている「軽労働」とは、数時間程度の事務作業などの身体的負担の軽い労働を意味しており、身の回りの作業ではない。
- \* 4: 1日中、ほとんど自宅にて生活をしている状態。収益につながるような短時間のアルバイトなどはまったくできない。ここでの介助とは、入浴、食事摂取、調理、排泄、移動、衣服の着脱などの基本的な生活に対するものを言う。
- \* 5: 外出は困難で、自宅にて生活をしている状態。日中の50%以上は就床していることが重要。

PS: performance status

(文献2より引用)

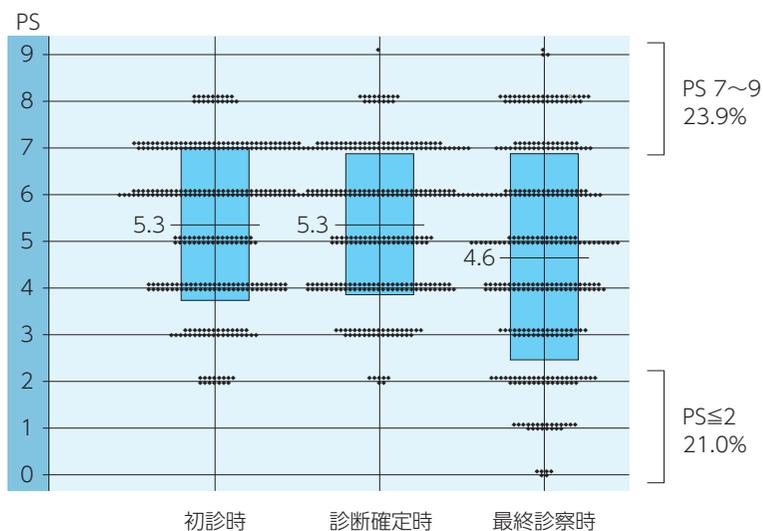


図1 ● ME/CFS患者のPS分布と治療後のPSの推移

(文献2より引用)