

特集Ⅲ 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群に関する最近の話題

慢性疲労症候群から
筋痛性脳脊髄炎/
慢性疲労症候群への
疾患概念の変遷*

網谷 東方**

浅川 明弘**

Key Words: myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS), systemic exertion intolerance disease (SEID)

はじめに

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: ME/CFS) は、健康に生活していた人に、高度の全身倦怠感、労作後の著しい疲労感、微熱、筋肉痛などの身体症状に加え、認知の障害や抑うつなどの精神症状、睡眠障害などのさまざまな症状が出現する疾患である。軽症でも50%の活動レベル低下を認め、重症では完全介護の寝たきり状態となる。その回復率は低く、ほとんどの患者は発症前の健康状態まで戻らないと考えられている¹⁾。世界的には、ME/CFSの有病率は0.9%であり、男性に比べ、女性が1.5~2.0倍多く、ME/CFS患者数は約1,700万~2,400万人と推定されている²⁾。日本では、1999年に旧厚生省CFS研究班が、一般地域住民4,000人を対象に「疲労」の実態調査を行ったところ、ME/CFS診断基準を満たす者は0.3%であった。2012年、同一地区の一般地域住民2,000人を対象に行われた疫学調査では、ME/CFS診断基準を満たす者は0.1%であった。そのため、日本におけるME/CFS有病

率は0.1~0.3%と推定されている。ME/CFSに関する双子研究や家系分析では、弱い遺伝的連鎖が存在することが示唆されている³⁾⁴⁾。

海外におけるME/CFSの変遷

ME、またはCFSは、類似の症状を呈する疾患が古くから知られており、Akureyri disease, epidemic neuromyasthenia, chronic EBV syndrome (CEBV), chronic fatigue immune dysfunction syndrome (CFIDS), post-viral fatigue syndrome (PVFS) など、ほかにも数多くの名称がつけられてきたため、the disease of a thousand names といわれた。1934年から1958年にかけては、米国や欧州などの世界各地で、集団発症例が60カ所以上報告されている。発症した地域名をとり、「Iceland disease」, 「Los Angeles flu」, 「Yuppie flu」 とも呼ばれていた。

1955年、英国Royal Free Hospitalとその関連施設において、4カ月間で約300人の医療スタッフに倦怠感、頭痛、抑うつなどの症状が出現し、そのうちの255人が入院となった。中枢および末梢神経系の障害も認めたことから、脳脊髄炎として報告された⁵⁾。大掛かりな原因調査を行ったにもかかわらず、病原ウイルスは特定できず、毒物も検出されず、この疾患はしばらくRoyal Free disease と呼ばれた。その後、いくつかの集団発

* Change in disease concept from chronic fatigue syndrome to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.

** Haruka AMITANI, M.D., Ph.D. & Akihiro ASAKAWA, M.D., Ph.D.: 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科学分野〔☎890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1〕; Department of Psychosomatic Internal Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima 890-8544, Japan.

表1 ME/CFS(SEID)新診断基準⁸⁾

診断には、次の3つの症状が必要である
<ol style="list-style-type: none"> 1. 仕事や学業、社会的、または個人的な活動レベルから大幅な低下を6カ月以上継続して認め、かつ疲労感を伴っている。 その疲労感は多くの場合重篤であり、発症は新規、または時期が明確である。 また、それは継続的な過度の労作の結果ではなく、休養しても回復しない。 2. 操作後に増悪する極度の倦怠感* 3. 睡眠障害(熟睡感のない睡眠)*
さらに、次の2つの症状のうち、少なくとも1つが必要である
<ol style="list-style-type: none"> 1. 認知機能の障害* 2. 起立性調節障害*

*症状の頻度と重症度を評価するべきである。患者はこれらの症状を有する時間の少なくとも半分は、中等度以上でなければならない。

生が確認されたことや中枢神経症状がみられたことから、ウイルス感染に基づく脳神経系の炎症が想定され、さらに全身の筋肉痛を主症状としていることから、MEと名づけられた⁶⁾。MEという疾患名誕生のきっかけとなったRoyal Free Hospitalでの集団発生は、ME/CSFの歴史の中で最も重要なものの一つである。

1984年、米国ネバダ州タホ湖畔において、激しい倦怠感とともに脱力、全身の痛み、思考力低下、睡眠異常などが長期に持続するため、日常生活や社会生活に支障をきたすような患者の集団発生(約200人)が報告された。発症時の発熱、咽頭痛、筋肉痛などの症状がインフルエンザなどのウイルス性疾患と類似しており、さらにリンパ節腫脹がみられる例のあることから、ウイルス病因説が有力候補としてあげられていた。米国疾病対策センター(Center for Disease Control and Prevention : CDC)は、研究者グループを組織して病因ウイルスの調査を行ったが、病因ウイルスと呼べるようなものは特定できなかった。そこで、病因解明に向けての調査対象を明確にするため、Holmesらは一つの調査基準を1988年に発表し、この症候群をCFSと名づけた⁷⁾。この基準が、その後、世界中で広く診断基準として利用されるようになったCDC診断基準である。その後、CFSという疾患名は、米国を中心として広がった。CFS患者団体は、fatigueという用語は印象が良くないといい、ほかの病名にするようにと運動を起こした。結果として、国際的にはME/CFSと併記することが一般的になった。2003年には、国際的なME/CFS診断基準が発表

され、この診断基準以降、「労作後の強い倦怠感」が必須条件となったのは注目される点である。

2015年、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health : NIH)やCDCに勧告する立場にある米国医学研究所(Institute of Medicine : IOM, 現National Academy of Medicine)は、世界中で報告されてきたMEおよびCFSに関する9,112の論文を2年間かけてレビューし、CFS/MEに対する新たな疾病概念として全身性労作不耐症(systemic exertion intolerance disease : SEID)を提唱した。この提言では、「ME/CFSは、罹患した患者の健康や活動に深刻な制限をもたらす全身性の重篤な慢性的複雑な疾患であり、重篤な場合には患者の生活そのものを破壊する深刻な病態である」と明記した上で、ME/CFSの中核となる症状を整理したSEIDの臨床診断基準の活用を勧めている。さらに、IOMは全米の臨床医に対して、SEIDが重篤な全身疾患であることを理解して、診断・治療に取り組むように提言するとともに、今後5年以内に診断基準を再検討する必要があると勧告している。この発表を受け、NIHでは全国の国立神経疾患・脳卒中研究所が中心となって対応することを決めるとともに、NIHクリニカルセンターにおいて、病因・病態の解明に向けた臨床研究を開始した。表1にSEIDの診断基準を示す⁸⁾。SEID基準では、それまでのME/CFS診断基準と比べ、基準の複雑さが軽減されているとともに、ME/CFS特有の症状に焦点が当てられている。IOMの提言後、最近の医学雑誌では、この疾患はME/CFS以外に、ME/CFS/SEIDとして報告されるようになってき

表 2-a ME/CFS 臨床診断基準 (2016 年 3 月改訂)

I. 6 カ月以上持続, ないし再発を繰り返す以下の所見を認める (医師が判断し, 診断に用いた評価期間の 50% 以上で認めること)
1. 強い倦怠感を伴う日常活動能力の低下*
2. 活動後の強い疲労・倦怠感**
3. 睡眠障害(熟睡感のない)
4. 下記の(ア)または(イ) (ア)認知機能の障害 (イ)起立性調節障害
II. 別表 1-1(本稿表 2-b)に記載されている最低限の検査を実施し, 別表 1-2(本稿表 2-c)に記載された疾病を鑑別する (別表 1-3(本稿表 2-d)に記載された疾病・病態は共存として認める)

*: 病前の職業, 学業, 社会生活, 個人的活動と比較して判断する。体質的(例: 小さいころから虚弱であった)というものではなく, 明らかに新たに発生した状態である。過労によるものではなく, 休息によっても改善しない。別表 2(本稿表 2-e)に記載された「PS(performance status)による疲労・倦怠の程度」を医師が判断し, PS 3 以上の状態であること。**: 活動とは, 身体活動のみならず, 精神的, 知的, 体位変換などのさまざまなストレスを含む。(厚労省「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」研究班)

表 2-b ME/CFS 診断に必要な最低限の臨床検査

- | |
|---|
| (1) 尿検査(試験紙法) |
| (2) 便潜血反応(ヒトヘモグロビン) |
| (3) 血液一般検査(WBC, Hb, Ht, RBC, 血小板, 末梢血液像) |
| (4) CRP, 赤沈 |
| (5) 血液生化学(TP, 蛋白分画, TC, TG, AST, ALT, LD, γ -GT, BUN, Cr, 尿酸, 血清電解質, 血糖) |
| (6) 甲状腺検査(TSH), リウマトイド因子, 抗核抗体 |
| (7) 心電図 |
| (8) 胸部単純 X 線撮影 |

(厚労省「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」研究班)

ている。

日本における ME/CFS の変遷

1990 年, 倉垣らが日本内科学会近畿地方会で CFS 症例を報告した。同年, ニューズウィーク誌日本語版において CFS の特集記事が大きく掲載され, その病因としてレトロウイルスがあげられた。当時, 日本ではエイズウイルスの感染が血液製剤を介して広がったことが大きな社会問題となっており, 日本においては CFS の集団発生の報告はないものの, CFS も血液製剤を介して広がっている可能性が危惧された。そのため, 1991 年に旧厚生省 CFS 研究班が発足し, CDC 診断基準に準拠して, CFS 診断基準が作成された。当初は, CFS をウイルス感染症に基づく病態と想定し, 原因ウイルスを探す研究が盛んに行われた

が, 多くの CFS 患者に共通した病因ウイルスは見出すことはできなかった。一方で, 多くの CFS 患者では, 神経系, 免疫系, 内分泌系の異常が存在していることが判明した^{9)~12)}。

日本を含めて世界中で用いられてきた CFS 診断基準は, 問診票を用いた症状診断と臨床検査による除外診断を組み合わせたもので, 保険診療で認められている一般臨床検査においては異常を認めないため, CFS 患者が医療機関を受診しても十分な対応を受けることが難しい状況にあった。

2015 年の IOM より発表された SEID 診断基準は, プライマリ・ケア医が医療現場で用いる診断基準としての簡便性, 利便性が認められる一方で, 特異度が低く, CDC 診断基準(1994 年改訂版)に比べて有病率が 2.8 倍になることや, 除外基準が記載されていないために, 多くの精神疾患が

表2-c 鑑別すべき主な疾患・病態

-
- (1) 臓器不全：(例；肺気腫，肝硬変，心不全，慢性腎不全，など)
 - (2) 慢性感染症：(例；AIDS，B型肝炎，C型肝炎，など)
 - (3) 膠原病・リウマチ性，および慢性炎症性疾患：(例；SLE，RA，Sjögren症候群，炎症性腸疾患，慢性膵炎，など)
 - (4) 神経系疾患：(例；多発性硬化症，神経筋疾患，てんかん，あるいは疲労感をひき起こすような薬剤を持続的に服用する疾患，後遺症をもつ頭部外傷，など)
 - (5) 系統的治療を必要とする疾患：(例；臓器・骨髄移植，がん化学療法，脳・胸部・腹部・骨盤への放射線治療，など)
 - (6) 内分泌・代謝疾患：(例；糖尿病，甲状腺疾患，下垂体機能低下症，副腎不全，など)
 - (7) 原発性睡眠障害：(例；睡眠時無呼吸症候群，ナルコレプシー，など)
 - (8) 精神疾患：(例；双極性障害，統合失調症，精神病性うつ病，薬物乱用・依存症，など)
-

(厚労省「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」研究班)

表2-d 共存を認める疾患・病態

-
- (1) 機能的な身体症候群(functional somatic syndrome:FSS)に含まれる病態線維筋痛症，過敏性腸症候群，顎関節症，化学物質過敏症，間質性膀胱炎，機能的な胃腸症，月経前症候群，片頭痛など
 - (2) 身体表現性障害(DSP-IV)，身体症状症および関連症群(DSM-5)，気分障害(双極性障害，精神病性うつ病を除く)
 - (3) その他の疾患・病態
起立性調節障害(OD)：POTS(体位性頻脈症候；postural tachycardia syndrome)を含む若年者の不登校
 - (4) 合併疾患・病態
脳脊髄液減少症，下肢静止不能症候群(RLS)
-

(厚労省「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」研究班)

含まれてしまうことなど，いくつかの問題点が指摘されている。そこで，厚生労働科学研究費補助金(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」研究班の臨床診断基準検討委員会は，①ME/CFS診断に必要な最低限の検査を明記，②鑑別すべき主な疾患・病態を記載，③共存を認める疾患・病態を記載，④PS(performance status)によるQOL評価を採用(医師が判断，判断の具体例も記載)の4点を修正し，2016年，本邦において用いるME/CFS臨床診断基準を発表した(表2-a～e)。

海外でもそうであったように，日本でもCFSという病名は，疲労が単に長く続いていることを示すような印象を与えるため，誰もが日常生活において自覚している疲労を強く訴えているにすぎないと思われがちであり，「さぼっているのではないか」といった誤解や偏見を受けやすいという問題が指摘されていた。そのため，CFSの呼び名(病名)についても同臨床診断基準検討委員会において1年間かけて検討された。プライマリ・ケ

ア医が医療現場で用いる診断基準としての簡便性，利便性を考えて，SEID基準を修正した臨床診断基準を提唱したことより，病名はME/CFS/SEIDとするべきであるという考えも示されたが，あまりに長い病名を医療現場で用いることは好ましくないという意見が多く，2016年4月以降の正式な診断名はME/CFS(筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群)とし，略語としてME/CFS/SEIDを用いることも認めるということになった。日本における現在の臨床現場では，この診断基準が用いられている。

おわりに

本稿では，海外と日本における慢性疲労症候群から筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群への疾患概念の変遷について述べた。MS/CFSの病因や病態生理は，いまだ不明であるが¹³⁾，現在もさまざまな角度から研究がなされている。日本においても，脳分子イメージングや脳機能イメージングを用いた研究が進んでいる。大阪市立大

表2-e PS(performance status)による疲労・倦怠の程度(PSは医師が判断する)

-
- 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 : 通常社会生活ができ、労働も可能であるが、疲労を感じる時がしばしばある
 2 : 通常社会生活ができ、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 *1
 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 *2
 5 : 通常社会生活や労働は困難である。軽労働は可能であるが、週のうち数日は自宅にて休息が必要である *3
 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、通常社会生活や軽労働は不可能である *4
 8 : 身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助があり、日中の50%以上は就床している *5
 9 : 身の回りのこともできず、常に介助があり、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)

- *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いう。
 *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。
-

(厚労省「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」研究班)

学、国立研究開発法人理化学研究所の研究グループは、脳内神経炎症(ミクログリアの活性化)を直接調べることが可能なポジトロン断層撮影(positron emission tomography : PET)を用いた臨床研究により、ME/CFS患者では視床、中脳および橋などにおいて神経炎症がみられ、炎症の程度と臨床病態に関連があることを2014年に世界で初めて報告している¹⁴⁾。最近、江口らは血中の細胞外小胞のタンパク質成分がME/CFSの特異的バイオマーカー候補となることを報告している¹⁵⁾、ME/CFS診断基準に客観的バイオマーカーとして追加される日も近いかもしれない。また、PET研究(国立研究開発法人日本医療研究開発機構Japan Agency for Medical Research and Development : AMED, 代表研究者 : 渡辺恭良)も進められていて、ME/CFS患者の臨床病態と神経炎症との関連が明らかとなることが期待されている。

文 献

- 1) Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* 2005 ; 55 : 20-31.
- 2) Lim EJ, Son CG. Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2020 ; 18 : 289.
- 3) Albright F, Light K, Light A, et al. Evidence for a heritable predisposition to Chronic Fatigue Syndrome. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 62.
- 4) Perez M, Jaundoo R, Hilton K, et al. Genetic Predisposition for Immune System, Hormone, and Metabolic Dysfunction in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome : A Pilot Study. *Front Pediatr* 2019 ; 7 : 206.
- 5) The Medical Staff of the Royal Free Hospital. An outbreak of encephalomyelitis in the Royal Free Hospital Group, London, in 1955. *Br Med J* 1957 ; 2 : 895-904.
- 6) Ramsey AM. Myalgic encephalomyelitis and post-viral fatigue states. In : *The Saga of Royal Free Disease*. 2nd ed. London, UK : Gower Medical Publishing ; 1986.
- 7) Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome : a working case definition. *Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 387-9.
- 8) Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic

- Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome ; Board on the Health of Select Populations ; Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome : Redefining an Illness*. Washington DC : National Academies Press ; 2015.
- 9) Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, et al. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 Suppl 1 : S62-7.
- 10) Kitani T, Kuratsune H, Fuke I, et al. Possible correlation between Borna disease virus infection and Japanese patients with chronic fatigue syndrome. *Microbiol Immunol* 1996 ; 40 : 459-62.
- 11) Kuratsune H, Yamaguti K, Sawada M, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate deficiency in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med* 1998 ; 1 : 143-6.
- 12) Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, et al. Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med* 2003 ; 12 : 225-30.
- 13) Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome : A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)* 2019 ; 9 : 91.
- 14) Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis : An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med* 2014 ; 55 : 945-50.
- 15) Eguchi A, Fukuda S, Kuratsune H, et al. Identification of actin network proteins, talin-1 and filamin-A, in circulating extracellular vesicles as blood biomarkers for human myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2020 ; 84 : 106-14.

* * *