

2014年11月3日（月）

CFS支援ネットワーク設立記念講演会（青森）

# 慢性疲労症候群における 最近の知見

倉恒弘彦

関西福祉科学大学健康福祉学部

大阪市立大学医学部疲労クリニック

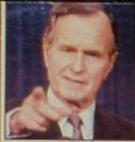
1984年、米国ネバダ州インクライン村(人口約2万人)  
原因不明の疲労患者の集団発生(200名、村人口の1%)

当時、アメリカではEpstein-Barr(EB)ウイルス感染症が微熱  
や倦怠感などと関連していることが注目されていた

米国防疫センター(CDC)がEBウイルスを含めたさまざまな  
病原体についての調査を実施

⇒ 不可解な疲労病態は存在  
明らかな病原体は確認できず

今後研究を行う対象症例を明確にするための基準(working  
case definition)を1988年に設定



フセインの人質をどうする

ソ連全土に広がる革命批判

忍耐も限界

元凶はレーニンだ

ニュースウィーク 日本版

380円

# Newsweek

THE INTERNATIONAL NEWSMAGAZINE

感染者は数百万

# 疲労病



謎のウイルスを追え

1990  
11.15

1990年11月15日発行

# 【慢性疲労症候群でみられる症状と特徴】

これまで健康に生活していた人が

- 激しい疲労感、脱力感が出現  
(持続 もしくは くり返す)
- 微熱、頭痛、のどの痛み
- リンパ節の腫れ
- 筋肉痛、関節痛、脱力
- 思考力・集中力の低下
- 睡眠障害 (不眠・過眠)
- 気分の落ち込み、自律神経症状

# 厚生労働省 慢性疲労症候群(CFS)臨床診断基準

(平成25年3月一部改訂)

## 前提 I.

1. 6か月以上持続ないし再発を繰り返す疲労を認める(CFS診断に用いた評価期間の50%以上認める)
2. 病歴、身体所見、臨床検査(別表1-1)を精確に行い、慢性疲労をきたす疾患・病態を除外するか、経過観察する。また併存疾患を認める

## ア)CFSを除外すべき主な器質的疾患・病態を別表1-2に示す

(但し、治療などにより病態が改善している場合は経過観察とし、1年間(がん、主な神経系疾患、双極性障害、統合失調症、精神病性うつ病、薬物乱用・依存症などは5年間)以上にわたって疲労の原因とは考えられない状態が続いている場合は除外しない:例えばコントロール良好な内分泌・代謝疾患、睡眠障害など)

## イ)A. 下記の患者に対しては、当該病態が改善され、慢性疲労との因果関係が明確になるまで、CFSの診断を保留にして経過を十分観察する

- (1) 治療薬長期服用者(抗アレルギー薬、降圧薬、睡眠薬など)
- (2) 肥満(BMI>40)

## B. 下記の疾患については併存疾患として取り扱う

- (1) 気分障害(双極性障害、精神病性うつ病を除く)、身体表現性障害、不安障害
- (2) 線維筋痛症、過敏性腸症候群など機能性身体症候群に含まれる病態

前提Ⅱ. 以上の検索によっても慢性疲労の原因が不明で、しかも下記の4項目を満たすとき

- (1) この全身倦怠感は新しく発症したものであり、発症の時期が明確である
- (2) 十分な休養をとっても回復しない
- (3) 現在行っている仕事や生活習慣のせいではない
- (4) 疲労・倦怠の程度は、PS (performance status: 別表1-3) を用いて医師が評価し、3以上(疲労感のため、月に数日は社会生活や仕事が出来ず休んでいる)のものとする

### 前提Ⅲ. 下記の自覚症状と他覚的所見10項目のうち5項目以上認めるとき

- (1) 労作後疲労感(労作後休んでも24時間以上続く)
- (2) 筋肉痛
- (3) 多発性関節痛。腫脹はない
- (4) 頭痛
- (5) 咽頭痛
- (6) 睡眠障害(不眠、過眠、睡眠相遅延)
- (7) 思考力・集中力低下

(以下の他覚的所見(3項目)は、医師が少なくとも1ヶ月以上の間隔をおいて2回認めること)

- (8) 微熱
- (9) 頸部リンパ節腫脹(明らかに病的腫脹と考えられる場合)
- (10) 筋力低下

# 臨床症候によるCFS診断の判定

- (1) 前提 I、II、III、を満たしたときCFSと診断する
- (2) 感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する
- (3) 気分障害(双極性障害、精神病性うつ病を除く)、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連を次のように分類する
  - A群: 併存疾患(病態)をもたないCFS
  - B群: 経過中に併存疾患(病態)をもつCFS
  - C群: 発病と同時に併存疾患(病態)をもつCFS
  - D群: 発病前から併存疾患(病態)をもつCFS
- (4) 前提 I、II、IIIのいずれかに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合、特発性慢性疲労 (Idiopathic Chronic Fatigue: ICF) と診断し、経過観察する

### 別表1-1. CFS診断に必要な最低限の臨床検査

- (1) 尿検査
- (2) 便潜血反応
- (3) 血液一般検査 (WBC、Hb、Ht、RBC、血小板、末梢血液像)
- (4) CRP、赤沈 (またはシアル酸)
- (5) 血液生化学 (TP、蛋白分画、TC、TG、AST、ALT、LD、 $\gamma$ -GT、BUN、Cr、尿酸、血清電解質、血糖)
- (6) 甲状腺検査 (TSH)
- (7) 心電図
- (8) 胸部単純X線撮影

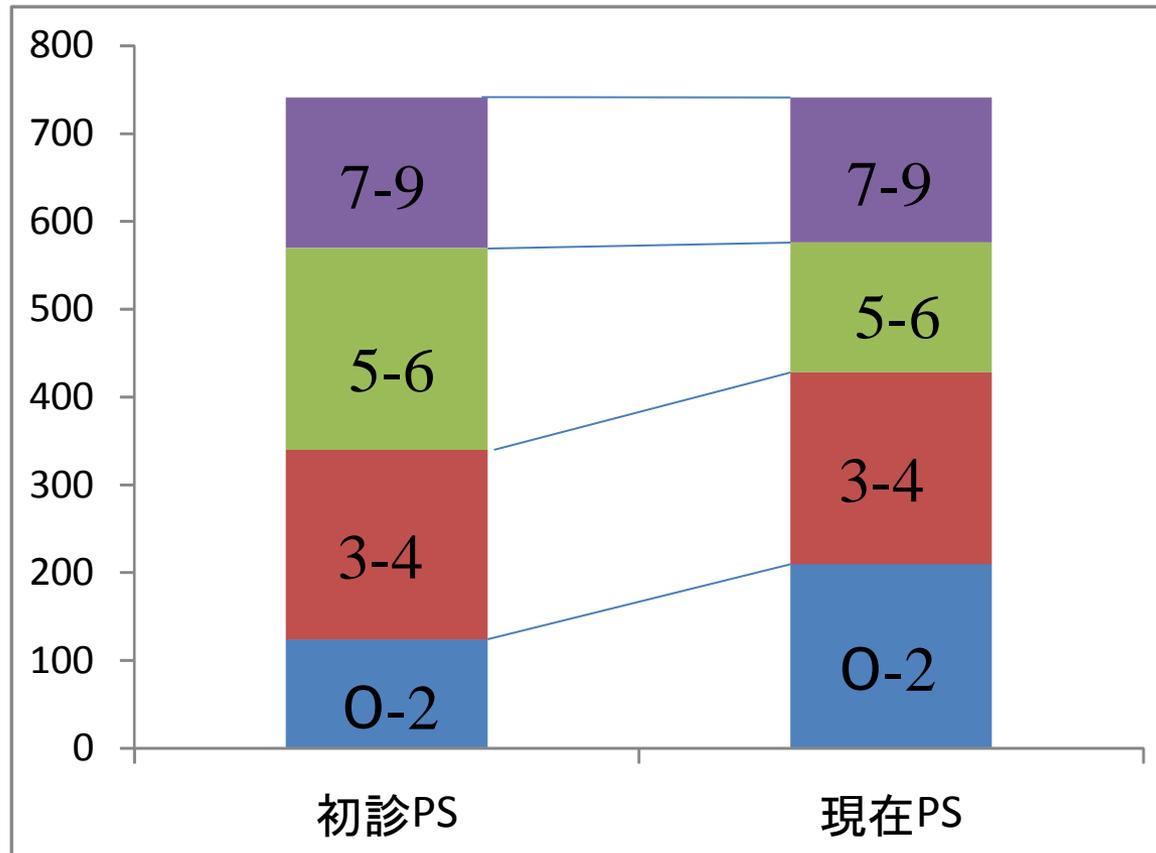
### 別表1-2. 除外すべき主な器質的疾患・病態

- (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) リウマチ性、および慢性炎症性疾患： (例；SLE、RA、Siögren症候群、炎症性腸疾患、慢性膵炎など)
- (4) 主な神経系疾患： (例；多発性硬化症、神経筋疾患、癲癇、あるいは疲労感を惹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) 主な内分泌・代謝疾患： (例；下垂体機能低下症、副腎不全、甲状腺疾患、糖尿病など)
- (7) 原発性睡眠障害： 睡眠時無呼吸、ナルコレプシーなど
- (8) 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

### 別表1-3. PS (performance status) による疲労・倦怠の程度

- 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 of 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 of 社会生活はでき、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。
- 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。
- 5: 通常 of 社会生活や労働は困難である。軽作業は可能であるが、週のうち数日は自宅にて休息が必要である。
- 6: 調子のよい日には軽作業は可能であるが、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 of 社会生活や軽労働は不可能である。
- 8: 身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。
- 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。

# CFS患者における重症度(PS)の推移



(大阪市大病院に1年以上通院したCFS患者 741名の調査結果より)

## 【慢性疲労症候群でみられる検査の結果】

- 血液検査

(検血、炎症反応、肝機能、腎機能、  
筋酵素、甲状腺ホルモン、癌反応など)

- 胸部レントゲン

- 心電図

- 筋電図、筋組織検査

(一般的な臨床検査 → 異常なし)

- 精神科の診察

→ 明らかな精神・神経疾患は認めない

# 慢性疲労症候群

微熱

思考力  
低下

## 1. ウイルスの再活性化 細菌の慢性感染症

関節の  
痛み

## 2. 免疫異常

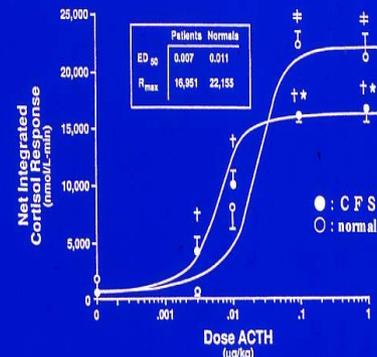
- ・ 自己抗体の産生
- ・ 疲労シグナル産生
- ・ 自殺細胞の増加

## 4. 脳代謝異常

- ・ アシルカルニチン異常
- ・ セロトニン代謝異常

## 3. 内分泌異常

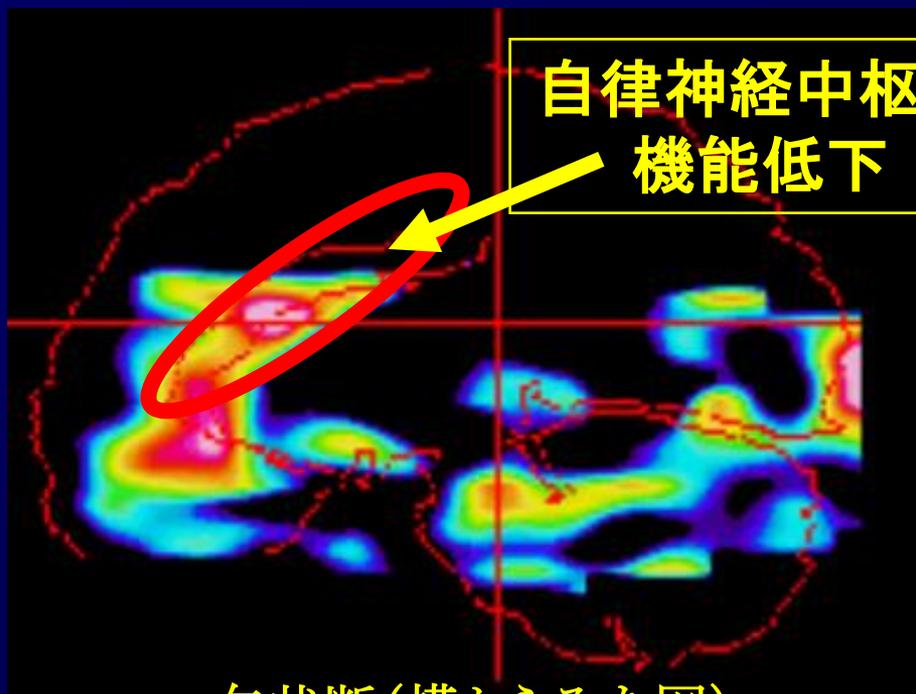
ACTH刺激時のコルチゾールの反応



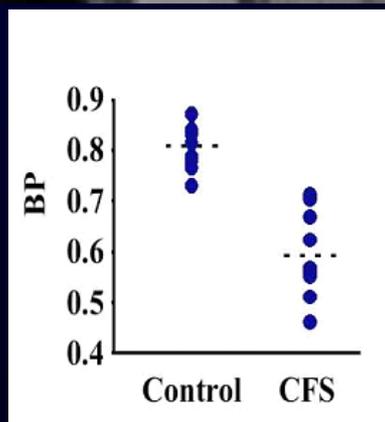
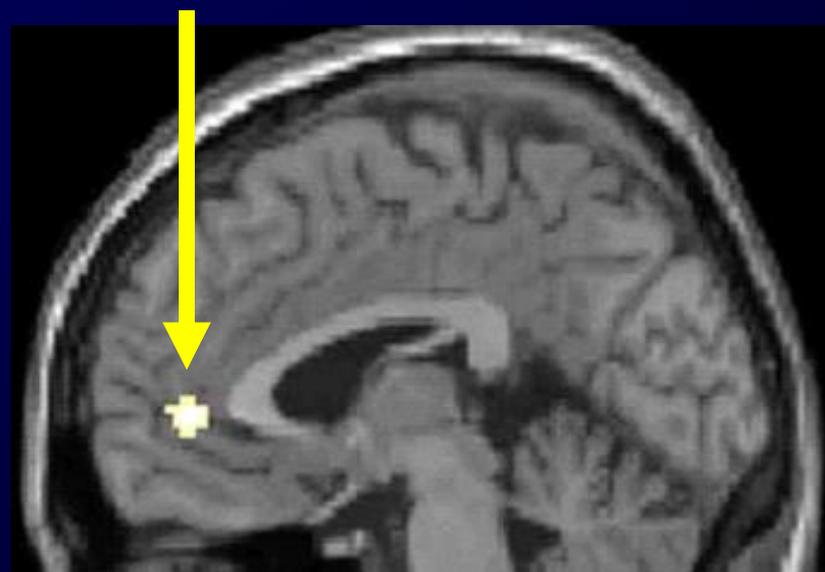
Demitrack MA et al.  
J Clin Endocrinol Metab 73:1224-1234, 1991

# ポジトロンCTによる疲労患者の脳機能解析

脳神経細胞の活動が低下している部位(局所脳血流量解析)



セロトニン輸送体の低下部位





参考資料配布

2014年4月4日

独立行政法人理化学研究所

公立大学法人大阪市立大学

学校法人玉手山学園関西福祉科学大学

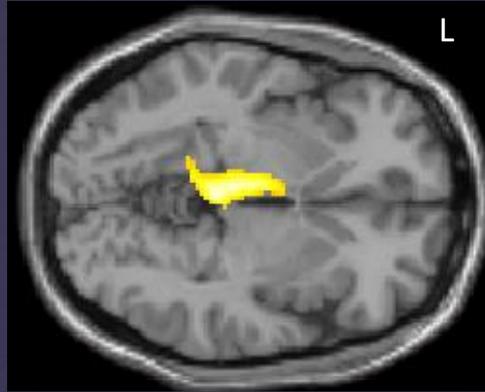
## 慢性疲労症候群と脳内炎症の関連を解明

### —脳内の神経炎症は慢性疲労の症状と関連する—

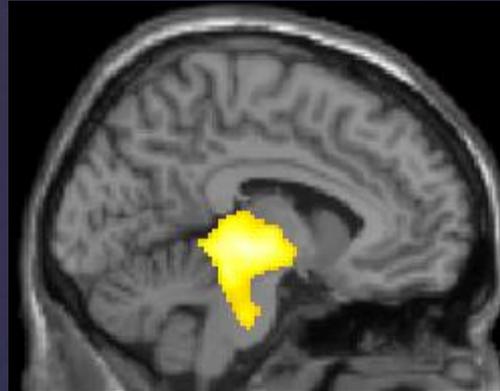
#### 本研究成果のポイント

- 慢性疲労症候群患者では脳内炎症が広い領域で生じていることをPETで確認
- 炎症の起きた脳部位は認知機能低下や抑うつなどの神経症状と関連がある
- 慢性疲労症候群の病態解明や治療法の開発に期待

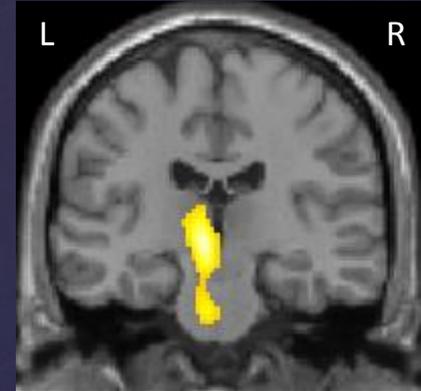
# SPM 解析による群間比較



$z = -4$

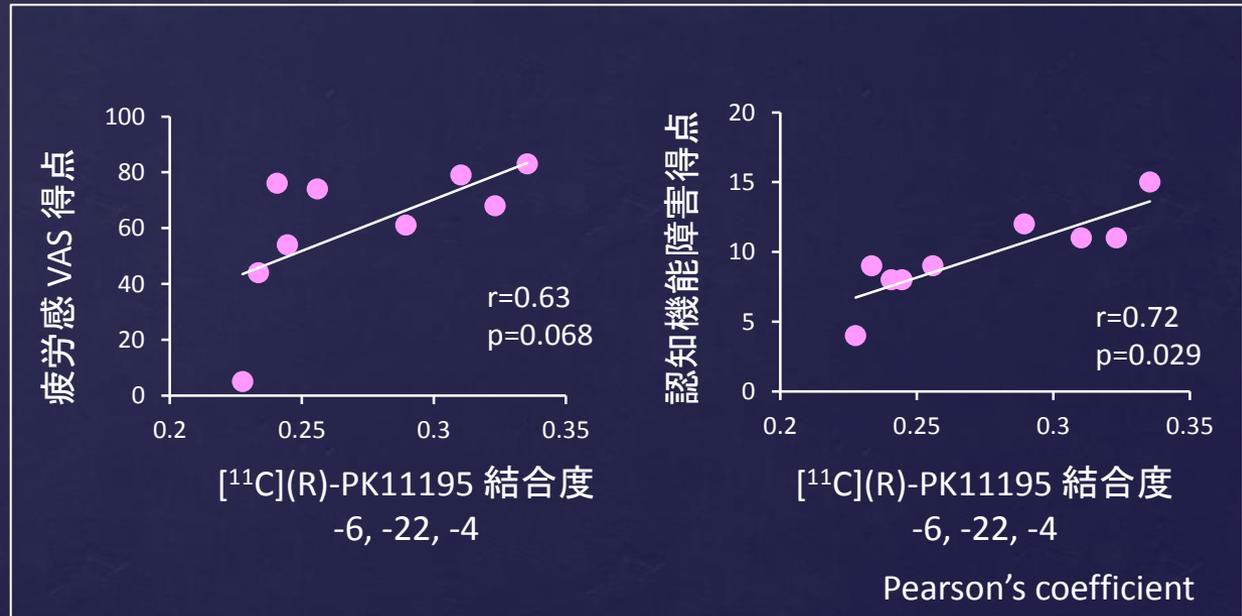
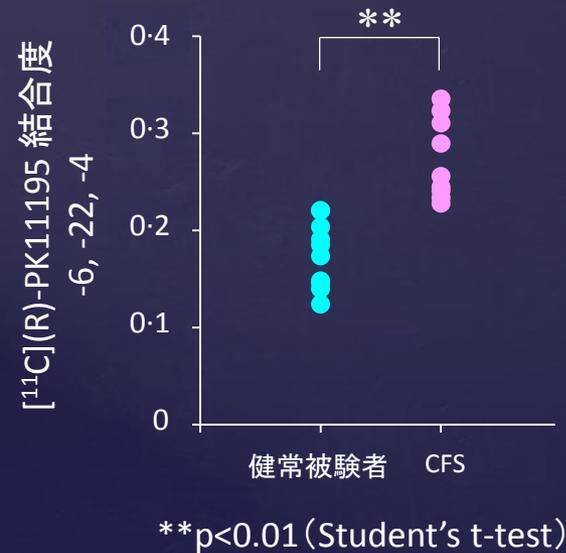


$x = -6$



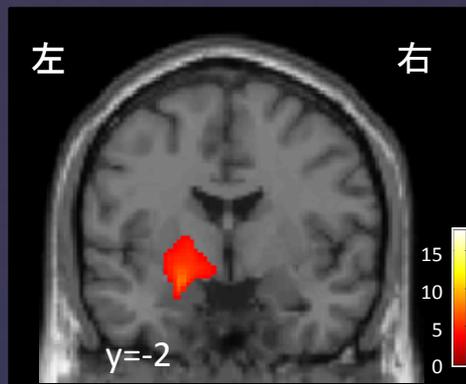
$y = -22$

T-value

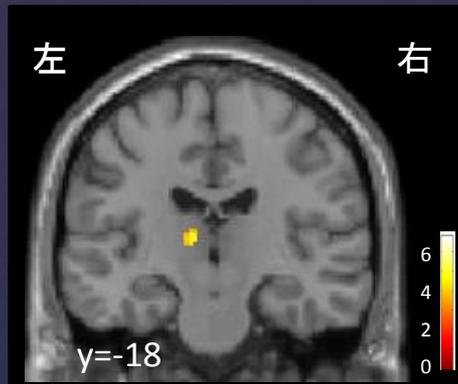


# CFS患者における症状と $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ 結合度

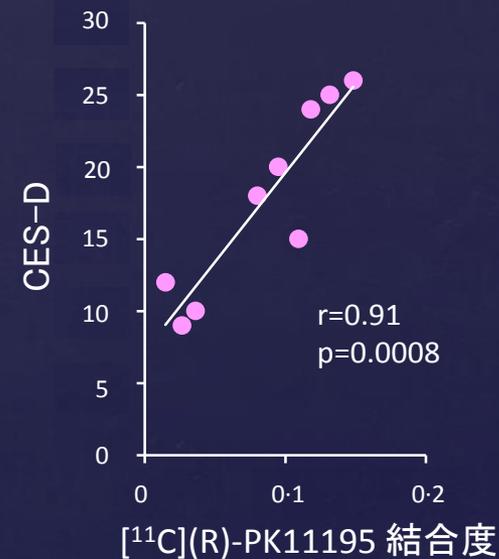
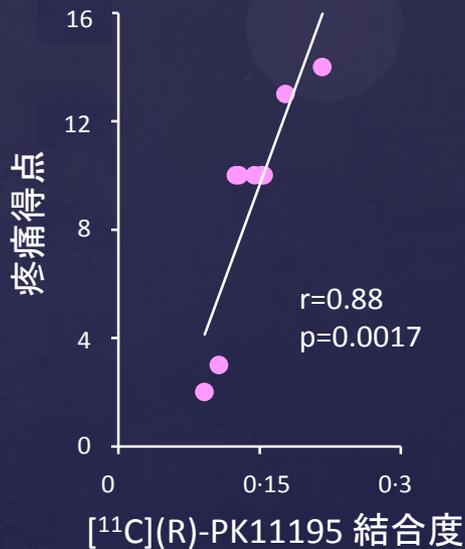
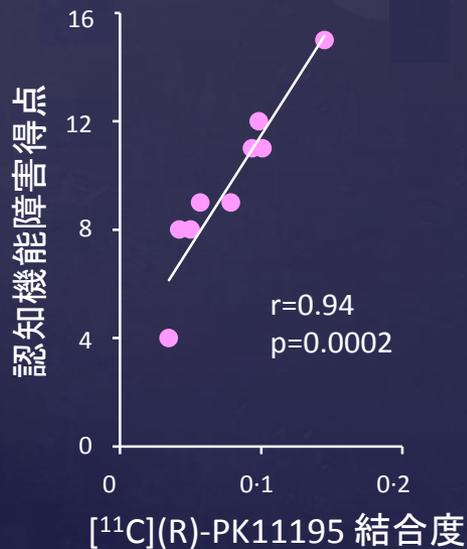
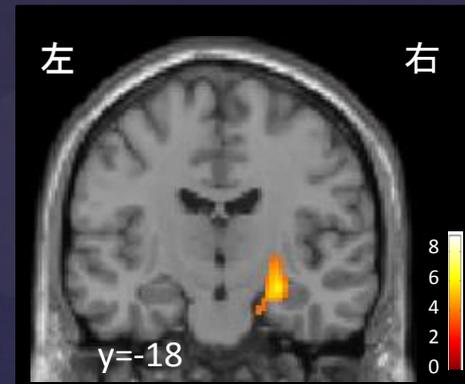
## 認知機能障害



## 疼痛



## 抑うつ症状



allodynia?

Pearson's analysis

# 慢性疲労に陥るみちすじ

## 慢性感染症

ウイルス(再活性化を含む), 細菌, マイコプラズマ, クラミジアなど

生活における  
ストレス

NK 活性の低下

神経系

免疫系

神経ペプチド

内分泌系

免疫物質の産生

内分泌ホルモン

インターフェロン

TGF- $\beta$

生活における  
ストレス

# 慢性感染症

ウイルス(再活性化を含む), 細菌,  
マイコプラズマ, クラミジアなど

遺伝的背景

神経系

内分泌系

免疫系

NK 活性の低下

免疫物質の産生

ホルモンバランスのみだれ

インターフェロン

TGF-β

アセチルカルニチンの異常

(脳内)

神経細胞の機能異常

異常な疲労感、不定愁訴

# CFSにおける病期

## Stage 1 (機能的変化):

ウイルスの再活性化などによりIL-1 $\beta$ やINFなどのサイトカインの脳内産生が高まり、セロトニン系をはじめとする神経伝達物質の代謝異常が惹起される時期

## Stage 2 (脳内炎症):

ウイルスの再活性化が持続し、ミクログリアやアストロサイトなどの活性化がみられるようになった時期

## Stage 3 (脳萎縮):

ミクログリアやアストロサイトなどの活性化が持続し、次第に脳内における神経細胞の脱落がみられるようになった時期