

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）（神経・筋疾患分野）
（分担）研究年度終了報告書

慢性疲労症候群（CFS）診断基準（平成25年3月改訂）

研究代表者	倉恒 弘彦	（関西福祉科学大学健康福祉学部教授）
分担研究者	福田 早苗	（大阪市立大学大学院医学研究科特任講師）
分担研究者	稲葉 雅章	（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
分担研究者	野島 順三	（山口大学大学院医学系研究科教授）
分担研究者	近藤 一博	（東京慈恵会医科大学医学部教授）
分担研究者	伴 信太郎	（名古屋大学医学部教授）
分担研究者	下村 登規夫	（独立行政法人国立病院機構さいがた病院病院長）
分担研究者	久保 千春	（九州大学病院長）
分担研究者	松本 美富士	（藤田保健衛生大学医学部教授）
分担研究者	山野 嘉久	（聖マリアンナ医科大学医学系研究科准教授）

研究要旨

平成21年度から3年間行われた障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）「自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成」（代表研究者：倉恒弘彦）において作成された日本における「慢性疲労症候群（CFS）の診断基準」の検討を行い、日常の疲労診療において医師がより活用しやすいように診断基準の手順を表としてまとめるとともに、一部修正を行った。以下に、今回改定されたCFS診断基準の概要を記す。

6か月以上持続ないし再発を繰り返す慢性的な疲労を主訴とした患者を診察する場合、表1に示す慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準を用いた診断を実施し、前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、を満たしたときCFSと診断する。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は、特発性慢性疲労（Idiopathic Chronic Fatigue：ICF）と診断し、経過観察する。

CFSと診断された患者に対して、感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する。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については併存疾患の発症時期により、A群（併存疾患をもたないCFS）、B群（経過中に併存疾患をもつCFS）、C群（発病と同時に併存疾患をもつCFS）、D群（発病前から併存疾患をもつCFS）の4群に分類する。

さらに、疲労病態の客観的な評価を行うために表2に示されている客観的疲労評価によるCFSのレベル診断を行い、補助的検査レベル評価を0～4の5段階で実施することが望ましい。

A. 研究目的

CFSは、原因が明らかでない激しい慢性的な疲労を訴える患者の病因・病態の解明を目的に1988年に米国疾病対策センター（CDC）により作成された疾病概念である¹⁾。

日本では、1991年に厚生省特別研究事業「本邦における chronic fatigue syndrome の実態調査ならびに病因・病態に関する研究」（班長：木谷照夫）において、CDCより発表されたCFSに対する working case definition を元にCFS診断基準（試案）が作成され²⁾、これまでの日本におけるCFS診療や臨床研究の礎として活用されてきた。

しかし、その後20年が経過し、最近の諸外国で用いられているCFS診断基準に適応した臨床診断基準への修正や、疲労を客観的に評価する手法を取り入れた診断基準の作成などの要望が高まってきた。

そこで、我々は平成21年度から3年間行われた障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）「自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成」（代表研究者：倉恒弘彦）（以下「H21-23年度CFS研究班」）において、1991年に作成されたCFS診断基準を改定し、平成24年3月、客観的な指標を取り入れた「慢性疲労症候群（CFS）診断基準」として発表した³⁾。

平成24年度は、新たなCFS診断基準の問題点などを検討し、医師がより簡便に疲労診療において活用できるように改定を試みた。

B. 研究方法

日本において慢性疲労を診療・研究している代表的施設である①大阪市立大学、②名古屋大学、③国立病院機構さいがた病院、④九州大学、⑤聖マリアンナ医科大学、⑥藤田保健衛生大学の6施設において、CFS診療における臨床CFS診断基準の問題点と

共に、客観的診断基準の有用性などの検討を行った。

C. 結果

日常の疲労診療において、医師がより活用しやすいように、慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準（表1）とCFS診断における補助的検査（客観的疲労評価）（表2）をそれぞれ表にまとめた。

さらに、CFS診断に必要な最低限の臨床検査（別表1-1）と除外すべき主な器質的疾患・病態（別表1-2）をわかりやすく表としてまとめられた。

また、2012年3月に発表されたCFS診断基準では「PS（performance status）による疲労・倦怠の程度」評価が削除されていたが、平成24年度の検討によりCFS患者と他の不定愁訴を訴える患者や健常者との鑑別において有用であることが確認されたため、2013年3月に策定された診断基準に、PSによる疲労・倦怠の程度評価（別表1-3）が追加された。

さらに、併存疾患として認められている気分障害（双極性障害、精神性病うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害、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については、これまでの診断基準ではCFSの発病前より認められる場合は除外されていたが、CFSの病因・病態の層別解析を進める目的にて「発病前から併存疾患（病態）をもつCFS（D群）」として包含されることとなった。

以下に、今回改定されたCFS診断基準の概要を記す。

6か月以上持続ないし再発を繰り返す慢性的な疲労を主訴とした患者を診察する場合、表6に示す慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準を用いた診断を実施し、前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、を満たしたときCFSと診断する。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は、特発性

慢性疲労（Idiopathic Chronic Fatigue : ICF）と診断し、経過観察する。

CFSと診断された患者に対して、感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する。気分障害（双極性障害、精神病的うつ病を除く）、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については併存疾患の発症時期により、A群（併存疾患をもたないCFS）、B群（経過中に併存疾患をもつCFS）、C群（発病と同時に併存疾患をもつCFS）、D群（発病前から併存疾患をもつCFS）の4群に分類する。

さらに、疲労病態の客観的な評価を行うために表7に示されている客観的疲労評価によるCFSのレベル診断を行い、補助的検査レベル評価を0～4の5段階で実施することが望ましい。

D. 考案

今回のCFS診断基準改定の特徴は、医師がより簡便に疲労診療において活用できるように慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準（表1）とCFS診断における補助的検査（客観的疲労評価）（表2）を明示し、さらにCFS診断に必要な最低限の臨床検査（別表1-1）と除外すべき主な器質的疾患・病態（別表1-2）を表としてまとめたことにある。また、2012年3月に発表されたCFS診断基準²⁾では「PS (performance status) による疲労・倦怠の程度」評価が削除されていたが、平成24年度の検討によりCFS患者と他の不定愁訴を訴える患者や健常者との鑑別において有用であることが確認されたため、2013年3月に策定された診断基準に、PSによる疲労・倦怠の程度評価（別表1-3）が追加された。

さらに、併存疾患として認められている気分障害（双極性障害、精神病的うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害、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については、これまでの診断基準ではCFSの発病前より認められ

る場合は除外されていたが、CFSの病因・病態の層別解析を進める目的にて「発病前から併存疾患（病態）をもつCFS（D群）」として包含されることとなった。

また、客観的な疲労評価を目的としたCFS診断における補助的検査（表2）についても、項目ごとにおける明確なカットオフ値が記載され、簡便な5つの検査項目の該当数によるレベル評価を診療所レベルで実施することが可能となった。各項目の検査意義については平成23年度報告書³⁾の中で解説しているので参照して頂きたい。

CFS患者60名、健常者79名について補助的検査レベル評価を検証した結果では、CFS患者の91.7%がレベル2以上であり、41.7%がレベル4と診断されたが、健常者では48.1%がレベル1以下であり、レベル4を満たしている者はみられなかった³⁾。このような補助的検査異常はCFSに特有な所見ではないが、CFS臨床診断基準を満たした患者に対して客観的な疲労評価法を組み合わせたレベル評価を行うことにより、強い自覚的な疲労症状だけを訴える患者とCFS患者との区別が可能である。

最近の女子大生の健康に関するアンケート調査結果をみると、半数近くの学生に強い疲労関連症状が認められており、CFS患者ではこのような日常生活の中で健常人が自覚している疲労感を単に強く訴えているにすぎないと誤解されていることも多い。しかし、身体活動量から得られる覚醒時平均活動量を調べてみると、女子大生の疲労度と覚醒時活動量には正の相関がみられ、疲労感が強い学生ほど活動量が多いという結果であった。このことは、疲労を客観的に評価するバイオマーカーを用いて調べてみることにより強い疲労関連症状を訴える女子大生とCFS患者とを区別することができることを示唆しており、疲労の臨床現場における混乱を防ぐことが期待できる。

尚、最終的にはCFSの病因・病態を解明し、その病因・病態と密接に結び付いた検査所見によりCFSに特異的な診断法を開発

する必要があることは言うまでもない。我々は、ポジトロン CT (PET) 検査にて CFS 患者の脳では前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核などにおける局所脳血流量の低下や前帯状回を中心としたセロトニン系の代謝異常などがみられることより、CFS は種々の免疫物質によって引き起こされた脳機能障害である可能性が高いことを報告してきた⁹⁾。さらに、平成 21-23 年度 CFS 研究班において、症状の強い 12 名の CFS 患者と 10 名の健常者を対象に脳内炎症の有無を調べることのできる特殊検査 (活性型ミクログリアに結合する特殊リガンド (¹¹C-PK11195) とポジトロン CT (PET) を用いた検査) を行ったところ、CFS 患者では左視床や中脳に炎症が存在していることを世界で初めて明らかにした¹⁰⁾。このことは、少なくとも病状の重い CFS 患者では脳内に炎症という器質的な変化もみられることを示唆しており、CFS 診断において極めて有用な客観的な所見である。しかし、これらの PET 検査は高額な検査費用が必要であり、また限られた研究所でしか実施することができないため、日常の疲労診療において活用することは困難である。

そこで、平成 25 年度からの研究班では脳の PET 検査にて明らかな異常が確認された患者を対象にして CFS 病態と密接に結び付いた簡便な検査所見を見出す臨床研究を企画しており、病因と直結したバイオマーカーを確立し、それに基づく診断・治療の開発を目指している。また、CFS は原因不明の慢性的な疲労のために日常生活や社会生活に支障をきたす病態の原因究明を目的に設定された症候群であるが、中には極めて激しい疲労関連症状が持続するため、食事、入浴、室内の移動などの基本的な活動にも介助が必要な重症例も存在している。したがって、CFS の病因・病態の解明においては症状の重篤度などにも留意した層別解析も必要であると考えている。

E. 結論

H21-23年度CFS研究班より発表されたCFS診断基準を検討し、更に精度の高いものとして改良した。

F. 健康危険情報

特になし

文献

1. Holmes GP et al.: Chronic Fatigue Syndrome: a working case definition. *Ann. Intern. Med* 108: 387-389, 1988.
2. 木谷照夫. 本邦における Chronic Fatigue Syndrome の実態調査ならびに病因・病態に関する研究. 厚生省特別研究事業平成 3 年度研究業績報告書 平成 4 年 3 月.
3. 倉恒弘彦. 自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成. 厚生労働科学研究 (障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野)) 平成 23 年度研究業績報告書 平成 24 年 (2012 年) 3 月.
4. Reeves WC et al.: Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 3(1):25, 2003.
5. Carruthers BM et al.: Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 270(4):327-38, 2011.
6. 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群診断基準の改定に向けて 日本疲労学会雑誌 3(2) : 1-40, 2008.

7. 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群ほど
こまでわかったか? 医学のあゆ
み 228(6):679-686, 2009.
8. 簗輪眞澄ほか. 地域における疲労
の実態とリスクファクター. 愛知
県豊川保健所管内の2市4町実
態調査. 厚生科学研究費補助金健
康科学総合研究事業「疲労の実態
調査と健康づくりのための疲労回
復に関する研究」平成11年度研
究業績報告書 pp19-44. 2000年
3月.
9. 倉恒弘彦、渡辺恭良. 慢性疲労症
候群と帯状回 Clinical Neuro-
science 23(11):1286-1291,
2005.
10. 渡辺恭良ほか. PETを用いた脳
内炎症の分子イメージング研究.
厚生労働科学研究(障害者対策総
合研究事業(神経・筋疾患分野))
平成23年度研究業績報告書
pp52-53. 2012年3月.

表1. 慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準

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、 γ -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、Sjögren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：身の回りのものでできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている
-

表2. CFS診断における補助的検査（客観的疲労評価）

1. 身体活動量客観的評価機器から得られる睡眠時間
カットオフ値：448.5分以上を陽性と判定
(2~3Hzの加速度変化を閾値0.01G・rad/secで検知し、0をまたぐ加速度変化回数（ZC値）
についてCole式を用いて睡眠・覚醒の判定を実施)
2. 身体活動量客観的評価機器から得られる覚醒時平均活動量
カットオフ値：アクティグラフ（AMI社）を使用した場合、ZC値189.7以下を陽性と判定
3. 心拍変動解析による自律神経機能評価（HFパワー値）
カットオフ値：
20歳代 365.9以下
30歳代 349.3以下
40歳代 250.0以下
50歳代 122.7以下
(心電図のRR間隔、加速度脈波のAA間隔の周波数解析より算出、
年代ごとに評価し、上記のカットオフ値以下を陽性と判定)
4. 単純計算課題評価 反応時間
カットオフ値：1.217秒以上を陽性と判定
(連続5分間コンピューター画面に表示された2つの数字の足し算を行い、
回答に要した平均時間を算出、繰上げ有の結果のみを評価すること)
5. 酸化ストレス評価：抗酸化力値（BAP）
カットオフ値：2532.2 μ mol/L以下を陽性と判定
(BAPテスト試薬（楸ウイスマー）を用いて生化学自動分析装置により血液中の
抗酸化力値（BAP：Biological Antioxidant Potential）を測定)

客観的疲労評価によるCFSのレベル診断

上記5つの検査項目の該当数により、レベル0~4の評価を実施する

(レベル0：全く該当項目が確認できないCFS、レベル1：1項目が確認できたCFS、レベル2：2項目が
確認できたCFS、レベル3：3項目が確認できたCFS、レベル4：4項目以上が確認できたCFS)

○検査全般に関する注意事項○

- * 検査は基本午前中に実施する
- * 検査前日の夕食後から絶飲食として早朝空腹時に検査を行うことが望ましいが、
少なくとも検査4時間前よりは絶飲食とする（ただし、常備薬内服と飲水はOK）
- * 検査時には最終食事時間、採血実施時間を記録する
- * 全ての検査を実施する場合、自律神経機能、単純計算課題、採血、身体活動量客観的
評価機器の装着の順番とする
- * 身体活動量客観的評価機器は睡眠時も含めて終日装着し（入浴時は除く）、睡眠時間と
覚醒時平均活動量は、最低3日間の測定を行った結果を使用する
- * 身体活動量客観的評価はアクティグラフ（AMI社）以外の機器を用いても構わない
その場合、健常者とCFS患者を少なくとも30名ずつ比較し、研究班結果と同等の感度・特異度が
得られるカットオフ値を設定して使用する
- * 心拍変動解析による自律神経機能評価は、最低5分間の安静後に実施する
- * 単純計算課題は、「できるだけ、速く、正確に答える必要がある」ことを被験者に説明して実施する