

事業名	長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業	
研究開発課題名	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	
機関名	関西福祉科学大学	
研究開発 担当者	所属 役職	健康福祉学部健康科学科 教授
	氏名	倉恒弘彦
実施期間	平成 27 年 7 月 1 日 ~ 平成 28 年 3 月 31 日	

## I. 研究開発目的及び内容

慢性疲労症候群（CFS）に有効な治療法は未だ確立されておらず、CFS 患者の 1/4 は長期にわたりほとんど回復がみられず、日中も臥床して生活し、生活介護も必要であることが多い。そこで、本研究では日本においてこれまで CFS 治療を実践してきている医療機関における治療実態を調査するとともに、CFS の病因・病態に即した治療法について有効性を検討する。さらに、世界中で行われている CFS 治療について科学的根拠に基づいた評価を行い、CFS 治療ガイドラインを作成する。

## II. 実施内容

### 1. 研究開発の概要

#### (1) 臨床評価グループ

平成 27 年度：

日本において CFS 診療を実施している代表的な医療機関（大阪市立大学（倉恒）、名古屋大学（伴）、九州大学（吉原）、東京医科大学（松本）において、これまでに診療してきた CFS 患者について調査し、実態を明らかにする。また、これまでに行われてきた CFS 治療の実態や予後に関する調査を行う。

漢方薬（伴）、L-カルニチン（倉恒・福田）、認知行動療法（伴・吉原）、向精神薬（吉原）、線維筋痛症併発 CFS 患者治療法（松本）の治療効果や睡眠と CFS との関連（稲葉）についての検討も開始する。本研究予算では臨床治験の実施は困難であるため、倫理委員会の承認を得て一般的な臨床試験として実施する。

評価方法は、疲労度、疼痛、認知機能、抑うつなどの自覚症状の評価とともに、患者の QOL 評価を実施する。また、治療効果の判定にはこれまで厚労省 CFS 研究班（倉恒班）が報告してきた客観的な疲労評価指標などを活用して、エビデンスに基づく、客観的な評価を行う。

#### (2) CFS 治療ガイドライン作成グループ

平成 27 年度：

これまでに日本を含めて世界中で報告されている CFS に対する治療について、タイプ別に分類するとともに、各治療法の治療効果についての科学的な根拠の有無やエビデンスレベルを明確にする（遊道）。

### 2. 成果（研究開発計画書の II.2. 担当別 研究開発概要に対応）

#### (1) 研究開発代表者 所属：関西福祉科学大学健康福祉学部

研究開発代表者 役職 氏名：教授 倉恒 弘彦

分担研究開発課題名（実施内容）：研究統括、CFS 患者の実態調査、CFS 患者に対する治療効果の評価-カルニチン、イブジラストなどの治療効果について、日本におけるな CFS 治療ガイドラインの作成

## ① 研究開発成果の内容

平成 27 年度に 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、名古屋大学医学部総合外来、九州大学医学部心療内科、(独) 桑名市総合医療センターに通院した CFS 患者 177 名 (男性 49 名、女性 127 名、男女比 1 : 1.26) (調査時年齢 41.8±11.8 歳、発病時年齢 29.1±10.8 歳、CFS 診断時年齢 33.5±10.9 歳) についての実態調査を実施した (倉恒弘彦、伴信太郎、吉原一文、松本美富士)。

その結果、初診時の平均 PS は 5.3±1.7 であったが、最終診察時の平均 PS は 4.6±2.2 と有意に改善しており ( $p < 0.001$ )、PS2 以下の状態に回復して会社や学校に復帰できているものが 22.0%みられることが明らかになった。一方、CFS 専門病院において治療を受けていても PS7 以上の状態で改善がみられず、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かかえている患者も 21.5%存在しており、症状の重い CFS 患者に対しては公的な支援が必要であることも確認された。

治療内容についての調査では、漢方薬治療 140/177 例 (79.7%) (補中益気湯、六君子湯、当帰芍薬散、抑肝散、十全大補湯、葛根湯など)、向精神薬 139/177 例 (78.5%) (SSRI、SNSI、睡眠薬、NaSSA、抗不安薬など)、鎮痛剤 100/177 例 (56.5%) (NSAID、ノイロトロピン、プレガバリン、トラムセツトなど)、ビタミン・健康補助食品 132/177 例 (74.6%) (ビタミン C、ビタミン B12、ビタミン E、CoQ10、カルニチンなど)、認知行動療法 42/177 例 (23.7%)、運動療法 53/177 例 (29.9%)、鍼灸 18/177 例 (10.2%)、ヨガ 14/177 例 (7.9%)、アロマ治療 10/177 例 (5.6%)、湯たんぽ 6/177 例 (3.4%)、和温療法 2/177 例 (1.1%) などの治療法が組み合わせられた形で実施されてきている実態が明らかになった。

分担研究者による治療効果や睡眠評価に関する研究については、平成 27 年度は以下のような成果を得た。

1. CFS 患者の睡眠障害について (稲葉雅章) CFS 患者の睡眠を睡眠脳波計で詳細に解析し、その特異性および疾患との関連性を検討した (研究予定期間 (3 年間) における目標症例数 50 例に対して、平成 27 年度は 14 例のデータを集積した)。
2. カルニチン投与による臨床病態・客観的評価による効果試験 (福田早苗) . CFS 患者 25 名 (脱落者 1 名) に対して行ったカルニチン投与によるオープントライアル試験 (服用期間は 8 週間、1 日 2000mg 投与) の解析の結果、抗体酸化力、単純計算課題の改善が認められた。
3. CFS 患者の集学的治療に関する研究 (伴信太郎) . エビデンスのある対症療法である「認知行動療法」「段階的運動療法」に、東洋医学的アプローチを加えて『CFS の集学的治療プロトコール』の構築をめざした。平成 27 年度の研究では、患者の QOL の改善には治療早期から「一般心理的サポート」の必要性を見分けるための臨床心理士によるインタビュー面接を step 1 に導入することが望ましいとの知見を得た。
4. CFS 患者における心理生理指標および治療法のプロファイル (吉原一文) . 心療内科に入院した CFS 患者の発症前の要因として虐待や感染以外にも過活動やストレス要因が多く認められること、抑うつや身体症状、恐怖症性不安がみられること、欲求不満場面では他責的ではなく自責的になること、ヒステリー (身体への転換症状) がみられ、自分の健康状態について過度に気にして悩む傾向があり、自我強度が弱いことが明らかとなった。
5. 線維筋痛症 (FM) の CFS 併発頻度と臨床像の解析 (松本美富士) . FM 症例の CFS 併存頻度は、米国 CDC 基準 (1994 年) では 40.5% (68/168 例)、本邦厚生労働省基準 (1995 年) では 32.7%

(55/168 例) であり、CFS/FM 併存例の臨床像との検討では同時発症例が 30.8% (8/26 例)、CFS 先行例が 46.2% (12/26 例)、FM 先行例が 23.1% (6/26 例) であった。併存例の FM としての重症度 (FAS31) は、 $22.0 \pm 5.7$  (7~28) 点、疲労の performance status (PS) は  $5.5 \pm 2.2$  (2-9) 点であった。

6. 日本における CFS 治療ガイドラインの作成 (遊道和雄) . 平成 27 年度は① 国内外の CFS 治療法に関する文献を収集し、② 治療法タイプ別に分類した文献群を evidence-based medicine (EBM) に基づいて評価してきた。平成 27 年 12 月 10 日中間集計時点での CFS 関連の対象文献総数は 8826 編、うち邦文は 1895 編 であった。主観的・恣意的評価のバイアスを避けるため、RCT 文献を先ず優先して抽出・評価した。上記 database 上、175 編の RCT 論文を検出、そのうち学会抄録と重複文献を削除して 88 編を精査した。その結果、RCT と認められない文献を削除し、エンドポイント、比較対照、ランダム化、盲検化を全てクリアーした試験の報告は英文 16 編、邦文 2 編、その他の外国語 (中国語) 3 編であった。GRADE scoring を用いた CFS 治療に関する論文の評価表案、ランダム化比較試験 (RCT) の meta-analysis 評価は分担研究者報告書に記載した。

## ②研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

日本における CFS 治療の実態と予後調査

最終達成目標：平成 28 年 9 月 平成 27 年度目標は 100% 達成した

CFS 患者の睡眠障害について (稲葉雅章)

最終達成目標：平成 29 年 9 月 平成 27 年度目標は 82.4% 達成した

最終目標症例数は 50 例であり、これまでに 14 例のデータを集積した。

L-カルニチン治療効果の評価 (福田早苗)

最終達成目標：平成 29 年 9 月 平成 27 年度目標は 100% 達成した

CFS 患者の集学的治療に関する研究 (伴信太郎)

最 終

達成目標：平成 29 年 9 月 平成 27 年度目標は 90% 達成した

CFS 患者における心理生理指標および治療法のプロファイル (吉原一文)

最終達成目標：平成 29 年 9 月 平成 27 年度目標は 100% 達成した

線維筋痛症 (FM) の CFS 併発頻度と臨床像の解析 (松本美富士)

最終達成目標：平成 29 年 9 月 平成 27 年度目標は 100% 達成した

日本における CFS 治療ガイドラインの作成 (遊道和雄)

世界で実施されてきた CFS 治療の文献資料の収集)

最終達成目標：平成 28 年 9 月 平成 27 年度目標は 100% 達成した

EBM の手法を用いて治療法タイプ別文献群を科学的根拠に準じて評価リストを作成

最終達成目標：平成 28 年 9 月 平成 27 年度目標は 100% 達成した

日本における CFS 治療ガイドラインの作成

科学的根拠に準じた評価リストの作成後、平成 28 年 10 月より開始予定

(2) 研究開発分担者 所属：大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学

研究開発分担者 役職 氏名：教授 稲葉雅章

分担研究開発課題名（実施内容）：CFS 患者の睡眠障害について

①研究開発成果の内容

CFS 患者の睡眠を睡眠脳波計で詳細に解析し、その特異性および疾患との関連性につき検討する。

②研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

CFS 患者の目標症例数は 50 例であり、これまでに 14 例のデータを集積した。

研究開発分担者 所属：公立大学法人大阪市立大学大学院医学研究科

研究開発分担者 役職 氏名：客員教授 福田早苗

分担研究開発課題名（実施内容）：慢性疲労症候群患者の実態調査と病因の解明及び予後調査

①研究開発成果の内容

CFS に対し、カルニチン投与による臨床病態・客観的評価による効果試験（オープントライアル試験）を実施し解析を行った。対象者は 25 名、うち脱落者 1 名であった。服用期間は 8 週間で 1 日 2000mg の投与を行った。測定項目は、血液検査 酸化ストレス 血球 CRP ALT AST LDH HDL コレステロール  $\gamma$ GTP CK TG 尿酸 血糖 HbA1c TSH F-T4 総カルニチン 遊離カルニチン アシルカルニチン等、加速度脈波、単純計算課題、アクチグラフ、近赤外分光法解析、疲労質問票（うつ・睡眠質問含む）であり、近赤外分光法解析以外のすべての解析を終了した。カルニチン投与前後で変化した項目は、抗体酸化力、単純計算課題等一部項目にとどまった。

②研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

当初の計画を達成した。今後は、カルニチン量が低い患者についての検討などを行う。

研究開発分担者 所属：名古屋大学大学院医学系研究科・総合医学専攻総合診療医学分野

研究開発分担者 役職 氏名：教授 伴信太郎

分担研究開発課題名（実施内容）：総合診療科外来を受診する CFS 患者の集学的治療に関する研究

① 研究開発成果の内容

原因不明であり、従って原因に向けた西洋医学的な治療法が確立していない慢性疲労症候群（CFS）には、エビデンスのある対症療法である「認知行動療法」「段階的運動療法」が推奨されている。我々の診療チームでは、この 2 つの治療法に東洋医学的アプローチを加えて『CFS の集学的治療プロトコル』の構築をめざしている。これまでに確立した治療プロトコルは、①step 1:治療法が確立している器質的疾患および精神疾患の除外、②step 2:CFS(疑い)の患者には「段階的運動療法+証に応じた漢方治療」を試みる、③step 3:step 2 で改善がみられない場合には「認知行動療法」を加える、というものであった。平成 27 年度の研究では、患者の QOL の改善には治療早期から「一般心理的サポート」の必要性を見分けるための臨床心理士によるインタビュー面接を step 1 に導入することが望ましいとの知見を得た。

② 研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

概ね順調であるが、系統的な「段階的運動療法」を実施する予定であった研究協力者の柔道整復師が転勤となり、その点だけが遅延している。

研究開発分担者 所属：九州大学病院 心療内科

研究開発分担者 役職 氏名：助教 吉原一文

分担研究開発課題名（実施内容）：CFS 患者における心理生理指標および治療法のプロファイル

①研究開発成果の内容

【背景】

慢性疲労症候群（CFS）患者では抑うつ・不安や不眠が合併することが多いため、抑うつ・不安や不眠に対して抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬などの向精神薬を使用することが多い。しかし、CFS 患者に対する向精神薬の治療効果は明らかになっていない。また、どのような要因が CFS 患者に対する向精神薬の治療効果に影響するのかは明らかになっていない。

そこで、心療内科を受診する CFS 患者に特徴的な要因が病態や治療法にどのように関連しているのかを明らかにするために、本年度はまず主観的指標（虐待の有無、性格特性、気分状態、精神疾患の合併など）、客観的指標（血清中の C 反応性蛋白、自律神経機能など）および治療法を調べ、CFS 患者における心理生理指標および治療法のプロファイルを明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象の適応基準は、X 年 4 月～X+7 年 3 月までに A 大学病院心療内科に入院した CFS 患者とした。除外基準は、妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者および精神疾患が主病名の患者とした。該当する患者 33 人（男性 7 人、女性 26 人、 $31.8\pm 14.0$  歳）を対象とした。

ストレス要因（既往も含む）として用いた被虐待歴や自傷行為については、初診時の問診票およびカルテ上で確認し、いじめられた経験、不登校、両親の離婚、発症前過活動・感染・外傷、発達障害の有無についてはカルテ上で確認した。また、入院時に施行した CES-D（Center for epidemiologic studies depression scale：抑うつ状態自己評価尺度）、STAI（State-Trait Anxiety Inventory：状態・特性不安検査）、症状チェックリスト、PF スタディ（絵画欲求不満テスト）、MMPI（Minnesota Multiphasic Personality Inventory：ミネソタ多面人格目録）および東大式エゴグラムを自己記入式質問票を心理指標として用いた。生理指標には、自律機能検査である CV-RR（Coefficient of variation R-R interval：心電図 RR 間隔変動係数）、血液検査（C 反応性蛋白、コルチゾール）を用いた。また、治療法としては認知行動療法施行の有無と抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬投与の有無を確認した。重症度には、DSM（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders：精神障害の診断と統計マニュアル）-IV-TR で用いられている GAF（Global Assessment of Functioning：機能の全体的評定）スコアを用いた。

【結果】

ストレス要因としては、被虐待歴が 12%、いじめられた経験が 12%、自傷行為が 21%（疫学調査 5.5～9.9%）、不登校が 12%、両親の離婚が 21%、発症前過活動が 33%、発症前感染が 45%、発症前過活動と発症前感染の両方が 21%、発症前外傷が 9%、発達障害が 3%であった。心理指標では、CES-D の平均±標準偏差（SD）が  $24\pm 11$  点（cut-off ポイントは 16 点）、STAI（不安）の状態不安は、 $45\pm 10$  点（cut-off ポイントは 42 点）、特性不安は、 $49\pm 13$  点（cut-off ポイントは 44～45 点）、症状チェックリストの下位尺度の中で健常者の平均+1SD より高値であった項目は、身体症状の  $1.40\pm 0.75$ （健常者： $0.63\pm 0.48$ ）および恐怖症性不安の  $0.48\pm 0.70$ （健常者： $0.16\pm 0.30$ ）であった。PF-スタディの評定カテゴリーの中で健常者の平均+1SD 高値または平均-1SD より低値であったものは、他責的が  $25.8\pm 13.3$ （健常者： $40.0\pm 13.1$ ）、自責的が  $37.0\pm 7.4$ （健常者： $27.0\pm 7.9$ ）であった。MMPI（性格検査）の下位尺度で T 得点が 40～60 の範囲を逸脱したものは、心気症尺度が  $68.0\pm 9.4$ 、抑うつ尺度が  $62.3\pm 11.3$ 、ヒステリー尺度（身体への転換症状）が  $69.4\pm 8.5$

と高値であり、自我強度尺度は  $39.9 \pm 15.6$  と低値であった。東大式エゴグラム（性格検査）の各尺度の中で平均値が健常者の平均値 $\pm 1SD$ を超える項目はなかった。自律機能検査（CV-RR）は、 $4.1 \pm 1.1$ （健常者の平均：4.0）であった。血液検査では、C 反応性蛋白は、 $0.09 \pm 0.14 \text{mg/dL}$ （基準値 0.30 以下）であった。コルチゾールは、 $14.2 \pm 7.7 \mu\text{g/dL}$ （基準値 6.2~19.4）であった。治療法に関しては、認知行動療法は 100% 施行していた。向精神薬を内服していた割合は 85% であった。抗うつ薬は 61%、抗不安薬は 21%、睡眠薬は 55% 内服していた。また、入院時の重症度の GAF スコアは、 $55.3 \pm 10.2$ （重大な症状があり、社会的、職業的、または学校の機能において何か重大な障害がある）であった。

#### 【結論】

これらの結果より、心療内科に入院した CFS 患者の発症前の要因として過去に報告があるような虐待や感染以外にも過活動やストレス要因が多く認められること、抑うつや身体症状、恐怖症性不安がみられること、欲求不満場面では他責的ではなく自責的になること、ヒステリー（身体への転換症状）がみられ、自分の健康状態について過度に気にして悩む傾向があり、自我強度が弱いことが明らかとなった。また、心療内科に入院した CFS 患者の多くは向精神薬を内服し、社会的、職業的、または学校の機能において何か重大な障害があることが明らかとなった。

#### ② 研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

心療内科を受診する CFS 患者に特徴的な要因が病態や治療法にどのように関連しているのかを明らかにするために、主観的指標（虐待の有無、性格特性、気分状態、精神疾患の合併など）、客観的指標（血清中の C 反応性蛋白、自律神経機能など）および治療法のデータを収集し、CFS 患者における心理生理指標および治療法のプロファイルを明らかにすることができた。

（研究協力者）九州大学病院 心療内科 野口 敬蔵

研究開発分担者 所属：東京医科大学医学総合研究所

研究開発分担者 役職 氏名：客員教授 松本 美富士

分担研究開発課題名（実施内容）：全国疫学調査から得られた本邦線維筋痛症の CFS 併発頻度と臨床像の解析および線維筋痛症/ CFS の Sarcopenia 病態の解析

#### ① 研究開発成果の内容

##### 1) 全国疫学調査から得られた本邦線維筋痛症の CFS 併存頻度と臨床像の解析

慢性疲労症候群(CFS)、線維筋痛症(FM)は、しばしば相互に併存し、病因・病態において共通性があり、類似病態である。本邦における CFS/FM の併存について検討を行った。

CFS/FM 併存については 2012~2014 年厚生労働省線維筋痛症研究班構成員所属施設（6 施設）からの FM 報告例（1990 年米国リウマチ学会分類基準満足例 168 例）、および 2012~2015 年新規に診断された自験 FM 例（1990 年米国リウマチ学会分類基準および 2010 年診断予備基準満足例 159 例）、新規診断 CFS の自験例 33 例（1995 年厚生労働省基準、1994 年 CDC 基準満足例）を用いた。これら FM 症例の CFS 併存頻度は、米国 CDC 基準（1994 年）では 40.5%（68/168 例）、本邦厚生労働省基準（1995 年）では 32.7%（55/168 例）、カナダ基準（2003 年）では 33.3%（56/168 例）および日本疲労学会基準（2007 年）では 37.5%（63/168 例）であった。また、自験 FM 例では 16.1%（26/159 例）であった。一方、自験 CFS 症例の FM（1990 年米国リウマチ学会基準）併存例は 78.8%（26/33 例）であった。今回の確認された CFS/FM 併存例の臨床像との検討では、同時発症例が 30.8%（8/26 例）、CFS 先行例が 46.2%（12/26 例）、FM 先行例が 23.1%（6/26 例）であり、併存までの期間は  $17.4 \pm 26.3$ （0~108）ヶ月であり、臨床経過は診断から評価時までで、CFS/FM

いずれかの軽快例は 38.5% (10/26 例)、悪化例が 57.7% (15/26 例) であった。併存例の FM としての重症度は (fibromyalgia activity score 31; FAS31)、 $22.0 \pm 5.7$  (7~28) 点、疲労の performance status (PS) は  $5.5 \pm 2.2$  (2~9) 点であった。

## 2) 線維筋痛症/ CFS の Sarcopenia 病態の解析

最近、高齢者の ADL 低下、転倒事故につながる病態として Sarcopenia/Frailty の概念からの検討がなされている。しかしながら、CFS/FM における Sarcopenia/Frailty の検討はほとんどなされていない。これら疾患では明らかなミオパチーがないにも関わらず、脱力、筋力低下、運動能の低下がみられ、日常生活動作能 (ADL) 低下が著しい。そこで、CFS/FM と Sarcopenia との関連について検討を行った。

現在広く用いられている Sarcopenia の判定基準は 65 歳以上の高齢者を対象としたものであり、非高齢者の判定基準はない。そこで、これまで報告された Sarcopenia の種々の基準で評価した。いずれの基準も骨格筋の減少が必須であることから、先ず筋肉量が基準以下の症例に筋力 (握力: 男 < 26Kg、女 < 18Kg)、運動能力 (歩行速度:  $\leq 0.8$ m/秒) を測定し、Sarcopenia の評価をした。筋肉量の評価は生体電気インピーダンス法 (BIA) 法で解析し、補正四肢筋肉量: SMI では男 < 7.0Kg/m<sup>2</sup>、女 < 5.8Kg/m<sup>2</sup>、筋肉率では男 < 27.3%、女 < 22.0%、日本人 18~40 歳の平均筋肉量の 2SD を超える (YAM, 2SD) 低下とした。自験 CFS 症例 17 例の Sarcopenia 該当者は、SMI 法で 11.8% (2/17 例)、筋肉率法では 5.9% (1/17 例)、YAM < 2SD 法では 41.2% (7/17 例) であった。同様に自験 FM 症例 72 例の検討では、SMI 法 2.8% (2/72 例)、筋肉率法 12.5% (9/72 例)、YAM < 2SD 法 25.0% (18/72 例) であり、筋肉量評価法により大きく結果が異なっていた。

### ② 研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

- 1) 全国疫学調査から得られた本邦 FM の CFS 併存頻度と臨床像の解析: 解析症例の確定に時間を要したが、最終年度に終了できた。
- 2) 線維筋痛症/ CFS の Sarcopenia 病態の解析: 非高齢者の Sarcopenia の評価法の検索に時間を要し、目標症例が不足したが、最終年度に評価法ごとの Sarcopenia 保有頻度が推計できた。

研究開発分担者 所属 : 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

研究開発分担者 役職 氏名 : 大学院教授 遊道和雄

分担研究開発課題名 (実施内容) : 日本における CFS 治療ガイドラインの作成

### ① 研究開発成果の内容

日本には公的な CFS の治療ガイドラインが未だ無いため、医療現場では担当医が手探りの状態で治療を行っている現状にある。そこで、科学的根拠に基づいた公的な CFS 治療ガイドラインを作成するため、平成 27 年度は① 国内外の CFS 治療法に関する文献を収集し、② 治療法タイプ別に分類した文献群を evidence-based medicine (EBM) に基づいて評価してきた。

この研究成果を基に、平成 28 年度は CFS 治療法の推奨度、推奨のエビデンスおよびエビデンスの根拠となった引用文献を詳解し、CFS 治療ガイドライン作成に反映させる。

### ② 研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

平成 27 年度研究開発項目 : 国内外の慢性疲労症候群の治療法に関する文献の収集・評価

#### (1) 平成 27 年度の到達点・達成事項

収集した国内外の CFS 治療法タイプ別の文献を科学的根拠 (EBM の手法) に基づいて解析し、各治療法の推奨度、推奨のエビデンス、エビデンスの根拠となった引用文献についての評価リストを作成した。

特に、EBM の観点からランダム化比較試験 Randomized Controlled Trial (RCT) を複数集積してメタ

アナリシスを優先して評価した。

## (2) 研究方法・結果

### i) 文献収集方法

下記の文献検索エンジンを用い、CFS or ME, 慢性疲労症候群, treatment, 治療, RCT (ランダム化比較試験) をキーワードに設定して文献検索を行なった。

#### 用いた文献検索エンジン

- MEDLINE + EMBASE (Science Direct で検証)
- Scopus (21,000 誌強の journal、5,200 万以上の文献収録)
- AMED (Allied and Complementary Medicine Database ; 代替医療、緩和ケア、補完医療、リハビリテーション・物理療法等 収録)
- 医学中央雑誌,
- CiNii (NII 学術ナビゲータ: 学会刊行物・紀要・国立図書館・博士論文)
- J-STAGE

### ii) 対象文献数

平成 27 年 12 月 10 日中間集計時点での CFS 関連の対象文献総数は 8826 編、うち邦文は 1895 編であった。

主観的・恣意的評価のバイアスを避けるため、RCT 文献を先ず優先して抽出・評価した。上記 database 上、175 編の RCT 論文を検出、そのうち学会抄録と重複文献を削除して 88 編を精査した。その結果、RCT と認められない文献を削除し、エンドポイント、比較対照、ランダム化、盲検化を全てクリアーした試験の報告は英文 16 編、邦文 2 編、その他の外国語 (中国語) 3 編であった。中国語の 3 編に関しては専門家に翻訳を依頼し、翻訳論文を解析することとした。

### iii) 対象文献の評価

収集した論文は、日本医療機能評価機構の医療情報サービス (Minds) の診療ガイドラインの作成の手引き 2014 に記載の「エビデンスの質と推奨の強さを系統的にグレーディングするアプローチ法」として下記の GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) のスコアシステムを用いた。



### The scoring system used for clinical evidence reviews

- **Type of evidence**  
Initial score based on type of evidence +4 RCTs/ SR of RCTs, +/- other types of evidence  
+2 Observational evidence (e.g. cohort, case-control)
- **Quality**  
Based on Blinding and allocation process  
Follow-up and withdrawals  
Sparse data  
Other methodological concerns (e.g., incomplete reporting, subjective outcomes)  
Score 0 No problems  
-1 Problem with 1 element  
-2 Problem with 2 elements  
-3 Problem with 3 or more elements
- **Consistency**  
Based on Degree of consistency of effect between or within studies  
Score +1 Evidence of dose response across or within studies  
0 All/most studies show similar results  
-1 Lack of agreement between studies (statistical heterogeneity between RCTs, conflicting results)
- **Directness**  
Based on The generalisability of population and outcomes from each study to our population of interest  
Score 0 Population and outcomes broadly generalisable  
-1 Problem with 1 element  
-2 Problem with 2 or more elements
- **Effect size**  
Based on The reported OR/RR/HR for comparison  
Score 0 Not all effect sizes >2 or <0.5 and significant; or if OR/RR/HR not significant  
+1 Effect size >2 or <0.5 for all studies/meta-analyses included in comparison and significant  
+2 Effect size >5 or <0.2 for all studies/meta-analyses included in comparison and significant

The final GRADE score:

4 categories of evidence quality based on the overall GRADE scores for each comparison: high (at least 4 points overall), moderate (3 points), low (2 points), and very low (one or less).

この GRADE scoring を用いた CFS 治療に関する論文の評価表案を下記に記す (平成 28 年 1 月 20 日現在)。

	文献数 (症例数)	Comparison	Outcome	Type of evidence (RCT =4)	Quality	Direct -ness	Consistency	Effect size	GRADE evaluation
1	6編 (602例)	Graded exercise versus control interventions	Fatigue	4	0	0	-1	0	Moderate
2	4編 (494例)	Graded exercise versus control interventions	Overall improvement	4	-1	0	0	0	Moderate
3	3編 (404例)	Graded exercise versus control interventions	Functional status	4	-1	0	0	0	Moderate
4	3編 (403例)	Graded exercise versus control interventions	Quality of life	4	-1	-1	0	0	Low
5	2編 (243例)	選択的セロトニン 再取り込み阻害薬 SSRI versus placebo	Fatigue	4	-1	0	-1	0	Low
6	2編 (243例)	SSRI versus placebo	Overall improvement	4	-1	0	-2	0	Very low
7	1編 (100例)	Steroid vs. SSRI vs. placebo	Fatigue	4	-3	0	0	0	Very low

CFS 治療に関するランダム化比較試験 (RCT) の meta-analysis 評価については、抽出した RCT 文献を以下の PICO combinations の方法で定式化・分類し、症例数、脱落率および統計学的知見から評価し

た。

PICO combinations 例

- P**atients: 対象、誰に?・CFS 患者  
**I**ntervention: 介入、何をすると?・Graded exercise, Medications (SSRI, steroid), etc.  
**C**omparison: 比較、何と比べて?・Control intervention, Placebo  
**O**utcome: 結果/評価・Fatigue, Overall improvement, Functional status, QOL

PICO 分類したカテゴリー例①: P (CFS 患者), I (graded exercise), C (control int.), O (fatigue)

Ref. type	Population	Outcome, Interventions	Results, statistical analysis	Favors
RCT	61 例 (CDC criteria)	Mean change in Chalder fatigue score, 12 weeks	P= 0.07	No significant No significant
RCT	136 例 (Oxford criteria)	Proportion of people with Chalder fatigue score <4, 26 weeks	Relative risk: 3.10 95% CI: 1.05 to 9.10	

PICO 分類したカテゴリー例②: P (CFS 患者), I (graded exercise), C (control int.), O (functional status)

Ref. type (NO.)	Population	Outcome, Interventions	Results, statistical analysis	Favors
RCT	241 例 (Oxford criteria)	Physical function (SF-36 physical), 52 weeks	P= 0.0005 95% CI: 4.4 to 14.4	Effective
RCT	66 例 (Oxford criteria)	Physical function (SF-36 physical), 12 weeks	P= 0.01	Effective

平成 28 年度は、非ランダム化比較試験、比較研究・相関研究・症例対照研究など、専門家委員会や権威者の意見についても、study design 毎に定式化 (PICO)、症例数、脱落率統計学的知見から CFS 治療法の推奨度、推奨のエビデンスおよびエビデンスの根拠となった引用文献を詳解し、CFS 治療ガイドライン作成に反映させる。

下記の問題点についても、継続検討していく。

- 文献・報告によって、診断基準が異なり、母集団・対象抽出にバイアスはないかについて検討を要する。
- 治療法について、コストの観点からの評価、推奨度への影響について検討を要するか協議する。

### 3. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧

掲載した論文（発表題目）	著者氏名	学会誌・雑誌等名	発表した時期	国内・外の別
Interpersonal touch suppresses visual processing of aversive stimuli.	Kawamichi H, Kitada R, <u>Yoshihara K</u> , Takahashi HK, Sadato N.	Front Hum Neurosci. Front. Hum. Neurosci. 9:164. doi: 10.3389	2015年4月	国外
Helping behavior induced by empathic concern attenuates anterior cingulate activation in response to others' distress.	Kawamichi H, <u>Yoshihara K</u> , Sugawara SK, Matsunaga M, Makita K, Hamano YH, Tanabe HC, Sadato N.	Soc Neurosci. 11(2):109-22. doi: 10.1080	2015年4月	国外
Prior chronic stress induces persistent polyI:C-induced allodynia and depressive-like behavior in rats: Possible involvement of glucocorticoids and microglia.	Chijiwa T, Oka T, Lkhagvasuren B, <u>Yoshihara K</u> , Sudo N.	Physiol Behav. 147:264-73. doi: 10.1016	2015年8月	国外
Ubiquinol-10 supplementation improves fatigue, autonomic nervous function, and cognitive function in patients with chronic fatigue syndrome	<u>Sanae Fukuda</u> , <u>Junzo Nozima</u> , Osami Kajimoto, Kouzi Yamaguti, Yasuhito Nakatomi, <u>Hirohiko Kuratsune</u> , <u>Yasuyoshi Watanabe</u> .	BioFactors DOI: 10.1002/biof.12 93	2016年4月	国外
慢性疼痛の脳科学 慢性疲労症候群におけるミクログリア活性化	<u>倉恒弘彦</u>	炎症と免疫 23(3):53-59	2015年5月	国内
【進化するリウマチ治療-診療ガイドライン2014からさらなる進化へ-】 関節リウマチ治療を支える体制 リウマチケア専門職制度	<u>松本美富士</u>	カレントセラピー	2015年8月	国内

線維筋痛症(線維筋痛症候群)	<u>松本美富士</u>	日本臨床	2015年11月	国内
ストレス・疲労の科学と健康イノベーション	<u>倉恒弘彦</u>	産業ストレス研究 22(4):307-313	2015年11月	国内
線維筋痛症 病因・病態の進歩と治療の現状	<u>松本美富士</u>	臨床リウマチ	2015年12月	国内
心身症と機能性身体症候群.	<u>吉原一文</u>	日本心療内科学会誌 19 巻 3 号	2015年	国内
線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究	<u>松本美富士</u>	臨床評価	2016年1月	国内
慢性疲労症候群の臨床症状と社会生活状況-多施設患者調査の結果から	<u>福田早苗</u> 、 <u>伴信太郎</u> 、 <u>松本美富士</u> 、 <u>山野嘉久</u> 、 <u>吉原一文</u> 、 <u>久保千春</u> 、 <u>倉恒弘彦</u>	日本疲労学会誌	2016年3月	国内

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Characteristic features of the fatigue state in children	Naoko Okawa, Yuki Katafuchi, Keiko Okamoto, Junko Shibata, Utako Matsumura, Makiko Nagami, Kazumi Fujiwara, Noriko Noguchi, Mari Hirata, Takeshi Hatta, <u>Hirohiko Kuratsune</u>	18th BIENNIAL SCHOOL NURSES INTERNATIO NAL CONFERENCE	2015年7月	国外
Relation between personality	<u>Yoshihara K.</u>	23rd World	2015年8月	国外

traits, including sensitivity to reward, and self-control. (ポスター)	Eto S, Nozaki T, Sudo N.	Congress on Psychosomatic Medicine.		
Therapeutic effects of ubiquinolone fatigue and chronic fatigue syndrome.	<u>Yasuyoshi Watanabe</u> , <u>Sanae Fukuda</u> , Kouzi Yamaguti, Osami Kajimoto, Kenji Fujii, and <u>Hirohiko Kuratsune</u>	The 8th Conference of the International Coenzyme Q10 Association	2015年10月	国外
CFS患者に対する漢方治療の有効性に関する検討(第3報)	胡曉晨、 佐藤元紀、 藤江里衣子、 佐藤寿一、 <u>伴信太郎</u>	第11回日本疲労学会。山口	2015年5月	国内
慢性疲労症候群のための認知行動療法プログラムの開発—QOL向上要因の検討—	藤江里衣子、 田中愛、 胡曉晨、 佐藤元紀、 <u>伴信太郎</u>	第11回日本疲労学会総会(山口)	2015年5月	国内
子宮頸がん予防ワクチン接種者における慢性疲労症候群/線維筋痛症(シンポジウム)	<u>松本美富士</u>	第11回日本疲労学会総会(山口)	2015年5月	国内
米国より提唱されたSEIDの概念について(口頭発表)	中富康仁、 山口浩二、 <u>倉恒弘彦</u>	第11回日本疲労学会総会・学術集会	2015年5月	国内
当院における慢性疲労症候群患者の機能性身体症候群合併の現状について	山口浩二、 笹部哲也、 中富康仁、 <u>田島世貴</u> 、 野々口陽子、 田中邦彦、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>稲葉雅章</u> 、 <u>渡辺恭良</u>	第11回日本疲労学会総会・学術集会	2015年5月	国内
慢性疲労症候群の診断における問題点	山口浩二、 笹部哲也、 中富康仁、 <u>田島世貴</u> 、 野々口陽子、	第11回日本疲労学会総会・学術集会	2015年5月	国内

	田中邦彦、 <u>倉恒弘彦</u> 、 <u>稲葉雅章</u> 、 <u>渡辺恭良</u>			
馬介在療法がうつ病患者の疲労に及ぼす影響-予備的検討	<u>福田早苗</u> 、 田中邦彦、 重田淳悟、 長見まき子、 岡田明、 倉恒大輔、 田島世貴、 中富康仁、 野々口陽子、 <u>倉恒弘彦</u>	第 11 回日本疲労学会総会・学術集会	2015 年 5 月	国内
子どもに対する客観的健康評価 - 疲労、睡眠との自律神経機能との関連について-	大川尚子、 松村歌子、 藤原和美、 平田まり、 八田武志、 柴田順子、 水野敬、 <u>倉恒弘彦</u>	第 11 回日本疲労学会総会・学術集会	2015 年 5 月	国内
シンポジウム、客観的疲労評価とストレス評価-活用の可能性	<u>福田早苗</u>	第 11 回日本疲労学会総会・学術集会（山口県）	2015 年 5 月	国内
日本における疲労の実態と客観的疲労評価法	<u>倉恒弘彦</u>	第 33 回日本生理心理学会大会	2015 年 5 月	国内
MAS5 (Microarray Analysis Suite) データにおける CFS 患者群と健常人群, ポスター発表	立花麻貴子, 小泉淳一, <u>福田早苗</u> , <u>倉恒弘彦</u>	第 11 回日本疲労学会学術集会	2015 年 5 月	国内
CFS/ME 症候群におけるミクログリア活性化	<u>倉恒弘彦</u>	日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会	2015 年 10 月	国内
子宮頸がん予防ワクチン接種後の線維筋痛症様病態発症のリスク推計のための Case-Control Study (シンポ	<u>松本美富士</u>	第 7 回日本線維筋痛症学会学術集会 (東京)	2015 年 10 月	国内

ジウム)				
内科リウマチ医が診た線維筋痛症 (口頭)	<u>松本美富士</u>	第7回日本線維筋痛症学会学術集会(東京)	2015年10月	国内
報酬に対する行動特性やパーソナリティがストレスによる怒り反応やその制御に及ぼす影響	<u>吉原一文</u> 、 <u>江藤紗奈美</u> 、 <u>野崎剛弘</u> 、 <u>須藤信行</u>	第20回日本心療内科学会総会・学術大会	2015年11月	国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

発表した演題等	発表者氏名	発表した場所(シンポジウム名等)	発表した時期	国内・外の別
慢性疲労症候群の病因・病態と疲労に陥るメカニズム	<u>倉恒弘彦</u>	CFS(慢性疲労症候群)支援ネットワーク看護の日特別講演	2015年5月	国内
慢性疲労症候群の病因・病態と疲労に陥るメカニズム	<u>倉恒弘彦</u>	CFS 市民公開セミナー&大阪交流会	2015年12月	国内

『「国民との科学・技術対話」の推進について(基本的取組方針)』(平成22年6月19日科学技術政策担当大臣、総合科学技術会議有識者議員)において、「研究活動の内容や成果を社会・国民に対して分かりやすく説明する、未来への希望を抱かせる心の通った双方向コミュニケーション活動」を「国民との科学・技術対話」と位置づけています。1件あたり年間3,000万円以上の公的研究費の配分を受ける場合には、「国民との科学・技術対話」への積極的な取り組みが求められています。詳しくは以下をご参照ください。

<http://www8.cao.go.jp/cstp/output/20100619taiwa.pdf>

(4) 特許出願一覧(発明の名称)

報告様式4別紙1の通り

### Ⅲ. 活動（運営委員会等の活動等）

1) 研究開発代表者 所属：関西福祉科学大学健康福祉学部

研究開発代表者 役職 氏名：教授 倉恒 弘彦

平成 27 年度 日本医療研究開発機構 委託研究開発費 障害者対策総合研究事業「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」研究班の班会議を下記日程にて実施した。

平成 27 年度 日本医療研究開発機構 委託研究開発費 障害者対策総合研究事業

「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 第 1 回班会議

日 時：平成 27 年 7 月 20 日（月）10:00～12:00（予定）

場 所：新大阪丸ビル別館 5 階 3 号室（5-3 会議室）

参加者 代表研究者：倉恒弘彦

分担研究者：松本美富士、伴信太郎、吉原一文、福田早苗

研究協力者：山口浩二（倉恒）、山田真介（稲葉）、佐藤元紀（伴）、藤江里衣子（伴）

欠席者 分担研究者：遊道和雄、稲葉雅章

#### 班会議プログラム

10:00～10:20	倉恒弘彦	挨拶/班員の先生方の自己紹介
10:20～10:30	山田真介	本年度の研究計画についての紹介
10:30～10:40	伴信太郎	本年度の研究計画についての紹介
10:40～10:50	松本美富士	本年度の研究計画についての紹介
10:50～11:00	吉原 一文	本年度の研究計画についての紹介
11:00～11:20	休憩	
11:20～11:30	遊道 和雄	本年度の研究計画についての紹介
11:30～11:40	福田早苗	本年度の研究計画についての紹介
11:40～11:50	倉恒弘彦	研究班全体の方向性について

平成 27 年度 日本医療研究開発機構 委託研究開発費 障害者対策総合研究事業

「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 第 2 回班会議

日時：平成 28 年 1 月 31 日（日）10:00～13:00（予定）

場所：フクラシア浜松町（D 会議室）

参加者 代表研究者：倉恒弘彦

分担研究者：松本美富士、伴信太郎、吉原一文、福田早苗、遊道和雄、稲葉雅章

研究協力者：山口浩二（倉恒）、山田真介（稲葉）、佐藤元紀（伴）、藤江里衣子（伴）

欠席者 なし

#### 班会議プログラム

10:00～10:20	倉恒弘彦	代表研究者挨拶 AMED 担当者（予定）ご挨拶
10:20～10:40	伴信太郎	総合診療科外来を受診する慢性疲労症候群患者の集学的治療の現状
10:40～11:00	福田早苗	慢性疲労症候群患者に対するカルニチン投与オープン試験
11:00～11:20	松本美富士	全国疫学調査から得られた本邦線維筋痛症の慢性疲労症候群の併発頻度



		と臨床像の解析及び慢性疲労症候群/線維筋痛症における Sarcopenia 病態の解析
11:20~11:40	吉原一文	CFS 患者における心理生理指標および治療法のプロフィール
11:40~12:00	稲葉雅章	慢性疲労症候群患者の睡眠について
12:00~12:20	遊道和雄	CFS 治療ガイドラインの作成に向けた CFS 治療効果の文献的評価
12:20~12:40	鄭 忠和	和温療法の現状と CFS 治療における展望
12:40~13:00	倉恒弘彦	医療機関における CFS 治療の実態と予後調査 (中間報告) 研究班全体の方向性について

CFS に関する情報発信、啓発活動を目的に下記活動に参加した。

①平成 27 年 5 月 12 日 (青森市) 世界 CFS 啓発デー

・公開市民講座 倉恒弘彦 「慢性疲労症候群の病因・病態と疲労に陥るメカニズム」青森中央学院大学看護学部 参加者 100 名

・青森観光物産館アスパムでのブルーライトアップセレモニー 参加者 50 名 (青森選出国會議員、青森市長、市職員、CFS 支援ネットワーク、一般市民)

<http://cfs-sprt-net.jimdo.com/>5 月 12 日 cfs-me 世界啓発デー/2015 年の実施報告/

②平成 27 年 5 月 15 日 (山口県) CFS 支援ネットワーク山口交流会 CFS についての情報交換、患者支援 参加者 20 名 (CFS 患者・家族、CFS 支援ネットワーク参加者)

<http://cfs-sprt-net.jimdo.com/>5 月 12 日 cfs-me 世界啓発デー/2015 年の実施報告/

③平成 27 年 11 月 14 日 (東京) 慢性疲労症候群医療講演 参加者 80 名 (医師、社労士、患者家族)

<https://wesym.com/ja/projects/cfstokyo2015/>

④平成 27 年 12 月 13 日 (大阪) CFS 市民公開セミナー&大阪交流会 参加者 50 名 (医師、社労士、臨床心理士、患者、家族) <http://kokucheese.com/event/index/344644/>

2) 研究開発分担者 所属 : 名古屋大学大学院医学系研究科・総合医学専攻総合診療医学分野

研究開発分担者 役職 氏名 : 教授 伴 信太郎

1 年間に 3 回の「CFS 患者の会」を行っている。この会の目的は、我々診療チームのメンバーと患者・患者の家族が参加し、以下のことを目的とし開催している。

1. 患者同士で経験を共有するとともに情報交換を行う。
2. 診療チームからは CFS の研究の進展等について報告し、患者・患者の家族の疑問にこたえる。

【平成 27 年度の実績】

2015 年 7 月 10 日、名古屋大学医学部附属病院 (名古屋市)、15 名 (内、患者・家族 11 名)

2015 年 10 月 2 日、名古屋大学医学部附属病院 (名古屋市)、9 名 (内、患者・家族 5 名)

2016 年 2 月 26 日、名古屋大学医学部附属病院 (名古屋市)、14 名 (内、患者・家族 10 名)

3) 研究開発分担者 所属 : 九州大学病院 心療内科

研究開発分担者 役職 氏名 : 助教 吉原一文

班会議で発表および情報交換を行った。

○慢性疲労症候群と精神疾患について

精神疾患は、一般的にアメリカ精神医学会によって作成された DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : 精神障害の診断と統計マニュアル) によって診断され、以前は、一部の慢性疲労症候群と DSM-IV の「身体表現性障害」を鑑別することは困難であった。「身体表現性障害」の診断では身体症状に対して医学的に説明不能であることを強調していたために診断の境界が不明瞭であった。身体症状が医学的に説明できないと決定する信頼性には限界があり、心身二元論を強化することになると考えられるようになったため、DSM-5 では「身体表現性障害」から「身体症状症および関連症群」に診断名が変更された。「身体症状症」では身体症状に対して医学的説明ができないことより、むしろ苦痛を伴う身体症状に加えて、そうした症状に対する反応としての異常な思考、感情および行動（身体症状がどのように現れ、どのように解釈されるか）に基づいて診断されるようになった。そのため、DSM-5 の身体症状症では、精神疾患以外の医学的疾患とともに診断できるようになった。つまり、慢性疲労症候群と身体症状症の両方を診断することができるようになった。

以上のように精神疾患の診断基準が変更されたため、慢性疲労症候群には従来からのうつ病や不安障害だけでなく身体症状症も併存疾患として診断可能となった。

#### 【参考文献】

DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 日本精神神経学会 (監修), 高橋 三郎 (翻訳), 大野 裕 (翻訳), 医学書院, 2014

4) 研究開発分担者 所属 : 東京医科大学医学総合研究所  
研究開発分担者 役職 氏名 : 客員教授 松本 美富士  
この研究班での慢性疲労症候群の臨床診断基準作成の関与

#### IV. 実施体制

研究開発参加者リストの通り