

慢性疲労に陥るメカニズム、 環境要因、遺伝的背景

倉恒弘彦

関西福祉科学大学健康福祉学部 教授

治療(J.Therap.)別刷
Vol.90, No.3 <2008.3>

株式会社 南山堂

慢性疲労に陥るメカニズム、環境要因、遺伝的背景

倉恒弘彦

関西福祉科学大学健康福祉学部 教授

SUMMARY

- ・疲労感や倦怠感は、身体の異常や変調を自覚する重要なアラーム信号の一つである。
- ・原因疾患を特定できない慢性的な疲労はプライマリ・ケアを担っている医療機関においても重要な課題の一つになってきている。
- ・原因不明の疲労とは、通常の保険診療で認められている臨床検査で異常が見られないだけであり、ウイルス検査、内分泌学的検査、脳機能画像解析などの特殊検査では病状を説明できるような異常が存在している。
- ・慢性疲労は種々の環境要因（身体的・精神的ストレス）と遺伝的要因によって引き起こされた、神経・内分泌・免疫系の変調に基づく病態である。
- ・原因不明の慢性疲労の本体は前頭葉を中心とした脳機能低下に基づく諸症状である。

はじめに

最近の疲労疫学調査の結果によると、一般地域住民の1/3の人々が半年以上続く慢性的な疲労を感じており、その半数近くが日常生活や社会生活に何らかの支障をきたしている。その大半は明確な病因が見つからず、慢性疲労の代表的な疾患である慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome：CFS）と診断される患者も0.3%見られる。

CFSは、長期に続く原因不明の激しい疲労、倦怠感のために健全な社会生活が送れなくなるような病態の解明に向けて、米国疾病対策センター（CDC）が1988年に発表した疾病概念である^[1,2]。

通常、CFSでは疲労、倦怠感とともに、微熱、頭痛、咽頭痛、筋肉痛、脱力感、関節痛などの身体症状や、いらいら、不安、抑うつ状態などの精神・神経症状などが長期にわたって認められ、多くのCFS患者は日常生活や社会生活に重大な支障をきたしている。

しかし、CFS患者は一般的な臨床検査ではほとん

ど異常が認められないため、内科医からは身体疾患に伴う病態とはみなしてもらえない、また精神科・心療内科においても、患者が訴えるような激しい疲労を説明できるような精神・神経疾患が見られないことより診療を受けることができず、自分はどこで診療を受けたらよいのかもわからなくなり困惑している。また、会社や学校に自分の病態を説明するための診断書を提出することも難しく、周囲の人からは詐病のように取り扱われ、二重三重の苦しみに陥っている。

ここで重要なことは、異常がないように思われているのは通常の保険診療で認められているような検血、炎症反応、肝機能、腎機能、筋酵素などの血液検査の結果に関してだけであり、ウイルス検査、内分泌検査、脳機能画像解析などの特殊検査では病状を説明できるような異常が存在していることを、医師が理解して患者に接することである。

これまでの病因に関する文献では、ウイルス感

染症説、内分泌異常説、免疫異常説、代謝異常説、自律神経失調説など、さまざまな学説が研究者の立場により報告されてきたが、最近ではこれらの異常はお互いに密接に関連して慢性疲労に陥るカスケードを形成している可能性が明らかになってきた³⁾。

本特集では、ウイルス感染症、免疫・内分泌異

常、脳機能異常、スポーツ、産業ストレス、不登校・引きこもりなどの慢性疲労との関連については各専門の先生方より解説がなされているため、本稿では個々の異常についての説明は省略させて頂き、筆者らが提唱してきた慢性疲労に陥るメカニズム（とくに環境要因と遺伝的背景）について紹介する。

I. 慢性疲労に陥るメカニズム

1 生活環境要因（ストレス）との関連

CFS発病の誘引としては生活環境要因（ストレス）が重要である。しかし、生活環境ストレスには、①精神的ストレス（人間関係のあつれきなど）だけではなく、②身体的ストレス（長時間残業、過度の運動など）、③物理的ストレス（紫外線、騒音、温熱環境など）、④化学的ストレス（ホルムアルデヒドなどの化学物質）、⑤生物学的ストレス（ウイルス、細菌、寄生虫など）などを総合して考える必要がある。

はじめに、①精神的ストレスについては、CFS患者はストレスの関与に否定的な立場をとることが多い。実際、外来で「あなたはストレスが病気の発症に関係していると思いますか？」と尋ねてみると、多くのCFS患者は「ストレスはたしかに発症に関係したかもしれないが、それはだれもが抱えているもので、私が特別ストレスを抱えていたとは思わない」と答えている。

そこで、生活環境ストレスとの関連を明らかにするために、大阪大学医学部附属病院に通院中のCFS患者71人と年齢・性の一致する健常者223人に対して、社会的再適応評価尺度を用いた「人生の出来事」型ストレスに関するアンケート調査を実施し、CFS患者と健常者との比較検討を行ってみた⁴⁾。

社会ストレスの量や質については、Holmesの“The Social Readjustment Rating Scale”を成田

が日本語訳したもの（社会的再適応評価尺度）⁵⁾を用いて評価したところ、「人生の出来事」型ストレスの該当数はCFS患者では発病時期に平均8.3と、健常者の平均4.4に比較して有意に多いことが明らかになった($p < 0.01$, Mann-Whitney U検定)。

また、Holmesらによる評価点数を加えた重みづけ得点について調べてみても、健常者が平均112.3点に対しCFS患者は平均223.0点と有意に高く($p < 0.01$, Mann-Whitney U検定), Holmesらが「翌年に51%の人が何らかの疾病を罹患する」と報告している200点をCFS患者群では超えていることも判明した⁴⁾。

現在、疲労クリニックセンターの外来では、この結果をもとにそれぞれの患者に対して個別に「人生の出来事」型ストレスとの関連を説明するように心掛けている。そうすることによって初めて患者の側からも、発病時にストレスをより多く抱えていたことを理解したうえで、回復を目指したストレス対策に協力的になることができる。

健常者よりもCFS患者において有意に多く見られた項目としては、発症時では睡眠習慣の変化（睡眠時間の変化、睡眠にあてる時間帯の変化など）、担保や貸付金の損失、家族の健康上または行動上の変化、親戚とのトラブル、配偶者との和解、気晴らし・休養の取り方や頻度の変化、けがや病気、生活状況の変化（家の新築・模様替え、

家や近隣の状況の悪化など)などがある。⁴⁾

なお、CFS患者の「人生の出来事」型ストレスについて判断する場合、ストレスの絶対的な評価(多さや強さ)だけでなく、ストレスに対するコーピングや感受性、抵抗性についても評価することも重要である。

そこで、ストレスコーピングについてもCFS患者71人と健常者223人に対して質問紙coping inventory for stressful situation (CISS) 日本語版を用いて評価を行った⁴⁾。これは、ストレス状況に対する対処行動48項目についてその使用頻度を5段階で評価する自記式調査表を用いており、課題優先対処、情緒優先対処、回避優先対処の3尺度、各16項目で構成されている。今回は対処行動をどれだけ多く用いているかを知るために総得点を求め、またその対処行動全体のなかで各尺度の対処行動をどれだけ多く用いているかを明らかにするために各下位尺度の得点／総得点の比率を求めて評価を行った。その結果は、CISSの総得点には両群間に有意な差は見られず、また各下位尺度のいずれの得点／総得点の比率においても有意な差は見られず、CFS患者を全体で評価した場合にはストレスコーピングには明らかな違いは見られないというものであった。

しかし、CFS患者を精神科医の診察により、CFS発症時にもその後の経過にも精神疾患がかかっていないI群、CFS発症時には見られなかつたがその後の経過において二次的に精神疾患が併発したII群、一次的に精神疾患が発症したが同時にCFSの診断基準を満たすIII群の3つに分類して調べたところ、I群はほかのどの群と比較しても課題優先対処を行うことが多く、III群は情緒優先対処が健常者より有意に高いことが判明した。このことは、精神・神経症状の見られないI群の患者は、自分の抱えているストレスを客観的に分析し、いかにすればそのストレスを処理していくける

かについて積極的に頭を使って考えている傾向が見られるのに対して、発病時より精神・神経症状を伴うIII群の患者は、日常生活で遭遇するさまざまな出来事にストレスを感じることが多く、自分の陥ったストレスについて日々いらだちをつのらせている傾向が見られることが明らかになった。

ストレスに対する感受性や抵抗性については、個々の患者における「性格」や「気質」の違いが関与していると考えられている。そこで、2006年に大阪市立大学医学部附属病院の疲労クリニックセンターの慢性疲労外来に来院した患者と大阪府下の健常労働者を対象にCloningerのTCIを用いて、4つの気質(新奇性追求・損害回避・報酬依存・固執)と3つの性格(自己志向・協調・自己超越性)カテゴリーに分けての比較検討を行ったところ、CFS患者では精神神経症状の有無にかかわらず有意に「行動の固着」が高いことが判明した。これは、些細なことが気になつたり、仕事をする場合にすべてを自分で処理しないと気がすまない完璧主義にもつながるものであり、ストレスに対する感受性が高いと思われる。

実際、CFS患者に「電車のなかで携帯電話を使って話をしている人がいた場合、どのように感じますか?」を尋ねてみると、多くの患者は「ずっと気になって仕がない、電話の話が終わるまでいやな気がする」と答えており、このような固着性がより強くストレスを受ける要因となっている可能性がある。そこで、このことを診療のなかでCFS患者に説明すると、多くの患者が自分でも固着傾向が強いと感じていたと話している。この結果は、その後の認知行動療法における課題の一つになっており、疲労症状の回復につながっている。

次に、②身体的ストレス(長時間残業、過度の運動など)については過重労働との関係が注目されてきている。2007年4月、労働安全衛生法が改正になり、100時間/月を超える長時間の時間外労

労者に対しては、本人が希望する場合には職場の所属長とともに産業医による面談が義務化された。これは、世界的な社会問題となっている過労死を予防することが主な目的とされているが、過重労働者のなかにはその後休職して安静にしても半年以上にわたって原因が明らかでない疲労が続くことがしばしばあり、CFSの一つの要因となってきた。オリンピック選手など一流のアスリートを目指すものの中にも、オーバートレーニングによりCFSに陥るものも見られる。

③物理的ストレス(紫外線、騒音、温熱環境など)、④化学的ストレス(ホルムアルデヒドや残留農薬など)については、明確な要因に基づく急性期の疲労の場合はCFSから除外される。しかし、身体的ストレスと同様に原因となったストレッサーを除去して安静加療を続けていても半年以上にわたって原因が明らかでない疲労病態が続く場合があり、CFSと診断されている。

最後に、⑤生物学的ストレスについては、CFSでは発症時にしばしば発熱、咽頭痛、リンパ節腫脹などの急性感冒様症状が認められることや、集団発生の報告があることより感染症の関与を考える。

II. 遺伝的背景

前述の気質に関しては、遺伝的な要因の関与が考えられてきた。そこで、筆者らはCFS患者における遺伝的な関与を明らかにするため、大阪大学倫理委員会の承認のもとに、健常者50人、CFS患者83人の末梢血単核球よりゲノムDNAを抽出し、①セロトニン輸送体(5-HTT)プロモーター領域の多型、②5-HTT イントロン2の多型、③セロトニン2A受容体プロモーター領域の多型について筑波大学と共同で解析したところ、CFS患者では5-HTTのプロモーター領域の多型分布が健常者と著しく異なることが判明した⁶⁾。

これまで、代表的なウイルスとしては、EBウイルス、エンテロウイルス、単純ヘルペスウイルス、帯状ヘルペス、インフルエンザウイルスなどの感染症などがあげられる。

EBウイルスによって引き起こされる急性伝染性単核球症は予後のよい感染症の一つであるが、なかには慢性活動性EBウイルス感染症という病態に移行してCFSに陥る患者が散見されており、少なくとも一部のCFS患者ではEBウイルスが関係していることは間違いない。

また、ウイルス感染症だけでなくクラミジア、マイコプラズマ、コクシエラ、トキソプラズマ、カンジダなどの感染症がきっかけとなり発症した症例が少なからず存在することより、厚生省CFS診断基準では明らかな感染症後に発症した症例は「感染後CFS」として区別している²⁾。

以上、ここでは主に五つの生活環境ストレスについて紹介したが、人々はいくつものストレスが組み合わさった複合ストレスのなかで生活しており、総合的に評価する必要がある。なお、どのストレッサーが要因であったとしても、後述する慢性疲労に陥るメカニズムはほぼ共通している。

すなわち、5-HTTのプロモーター領域の多型分布としては繰り返し配列の回数によりS型(短いもの)、L型(長いもの)、XL型(さらに長いもの)が知られているが、正常対照者50人での遺伝子型の分布はS/S 39人(78.0%)、L/S 10人(20.0%)、L/L 1人(2.0%)であるのに対して、CFS患者78人ではS/S 42人(53.8%)、L/S 32人(41.0%)、L/L 3人(3.8%)、XL/L 1人と健常者群とCFS患者群では有意な差($p < 0.05$)が認められた。また、アレル解析でも健常者群はS型88%、L型12%であるのに対して、CFS患者群ではS型74.4%、L

型25.0%であり ($p < 0.02$)、L型を保有していることがCFS罹患の明らかな危険因子になっていることが判明した。マウスを用いた実験ではL型はS型に比較して転写効率が高い可能性が報告されて

おり、この多型の違いがストレス時におけるシナプスのセロトニン代謝の違いとして現れ、ストレスに対する抵抗性が異なる可能性がある。

III. 慢性疲労に陥るメカニズム

最近の脳画像解析の進歩により、原因不明の慢性疲労の本体は前頭葉を中心とした脳機能低下に基づく諸症状であることが明らかになってきている⁷⁾。詳細については文献⁷⁾を参考にして頂くとしてその概略を紹介すると、1992年、Ichiseら⁸⁾は60例のCFS患者と14例の健常コントロールについてSPECT解析による局所脳血流量の検討を行ったところ、CFS患者では、前頭葉(38例、63%)、側頭葉(21例、35%)、頭頂葉(32例、53%)、後頭葉(23例、38%)、基底核(24例、40%)において有意な血流低下が認められることを見出した。その後、SPECT解析によりCFS患者では局所脳血流量の低下が見られるという報告は数多くあり、CFS患者には前頭葉を中心とした脳機能異常が存在していることは間違いない、CFS病態を理解するうえで重要な所見である⁷⁾。

筆者らは、SPECT解析よりも感度や解像度の点で勝り、絶対的な局所脳血流量の値をも算出することが可能であるポジトロンCT(PET)とH₂¹⁵Oを用いて局所脳血流量の変化について検討したところ、CFS患者群では前帯状回、眼窩前頭野、背外側前頭野などの前頭葉のほか、側頭葉、後頭葉、基底核、脳幹部などさまざまな部位の脳・神経細胞の活動性が有意に低下していることを確認している⁹⁾。前帯状回は自律神経系機能の中枢であり、眼窩前頭野は情動系の情報処理に、背外側前頭野は意欲や記憶の呼び出しの際に重要な働きを演じており、人が疲れた場合にしばしば認められる自律神経失調症状やいらいら、不安、

意欲低下、短期記憶の低下などの症状や多岐にわたる不定愁訴はこのような脳の機能異常によるものと思われる。

では、なぜこのような脳機能異常がCFSでは見られるのであろうか？それは、これまでに報告されてきたウイルス感染、内分泌異常、免疫異常、代謝異常などがお互いに密接に関連して慢性疲労に陥るカスケードを形成しているからである(図1)。すなわち、CFSは種々の環境要因(身体的・精神的ストレス)と遺伝的要因によって引き起こされた神経・内分泌・免疫系の変調に基づく病態であり、NK活性低下などの免疫力の低下に伴って潜伏感染していた種々のヘルペスウイルスの再活性化が惹起され、これを制御するために産生されたTGF-βやインターフェロン(IFN)などのサイトカインにより上述のような脳・神経系の機能障害を生じていると思われる。

慢性肝炎や悪性腫瘍の治療としてIFN投与が行われるようになったが、投与時には発熱とともに強い全身倦怠感、筋肉痛、関節痛などCFS類似の症状がしばしば認められる。CFS患者ではIFNの産生増加や2-5AS経路の活性化が報告されており、従来よりその関連が指摘してきた。IFNは2-5AS経路を介したリボヌクレアーゼLの活性化によりウイルスmRNAの合成を阻害することが知られており、リボヌクレアーゼLの活性化が神経細胞のRNA合成や機能障害を引き起こしている可能性や、IFNによって引き起こされるNF-κBによる遺伝子の活性化がセロトニン系やドーパミ

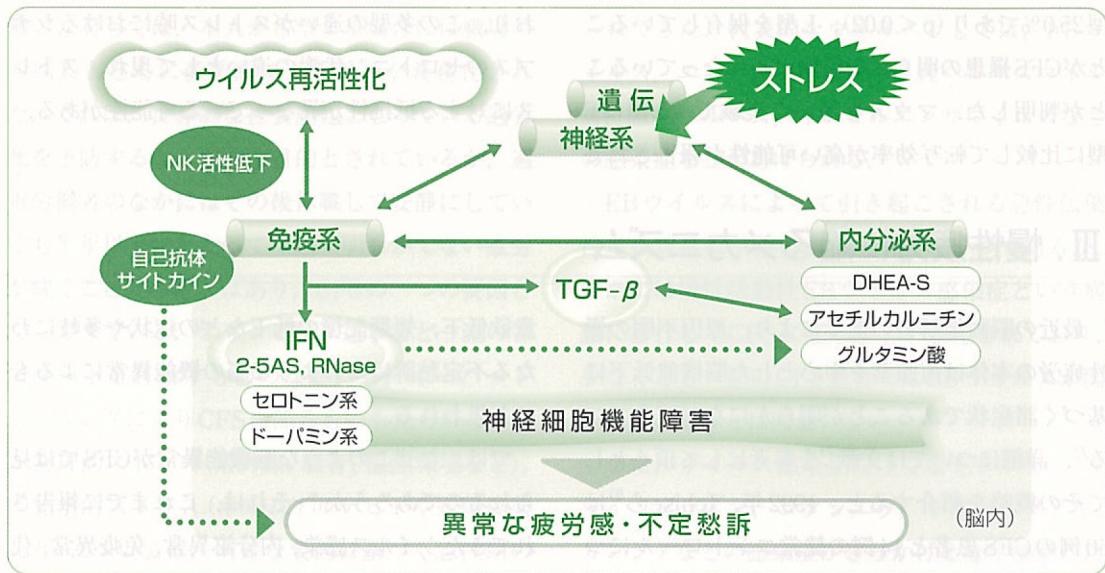


図1 慢性疲労症候群(CFS)に陥るメカニズム(仮説)

NK活性：ナチュラルキラー活性, IFN：*インターフェロン*, 2-5AS：*2-5オリゴアデニル酸合成酵素*, RNase：*リボヌクレアーゼ*, TGF- β ：*トランスフォーミング増殖因子 β* , DHEA-S：*硫酸デヒドロエピアンドロステロン*

ン系などの神経細胞の機能障害を引き起こし異常な疲労感と関連している可能性も想定される。

最近、九州大学の片渕らがpolyI:Cを腹腔内に投与した感染疲労マウスの解析を行ったところ、脳内でのIFN- α mRNAの発現増加とともにセロトニン輸送体(5-HTT) mRNAの発現増強が確認され、さらにマウスの行動量の低下はSSRI投与により回復したという¹⁰⁾。このことは、感染症などに伴う疲労病態は脳内のIFN産生を介したセロトニン神経系の異常が関与していることを示唆している。彼らは、polyI:C投与後のIFN- α mRNAとの5-HTT mRNAの発現増加パターンはほぼ一致しており、IFN- α の投与が培養細胞やマウス全脳サンプルにおいて5-HTT mRNAの発現を誘導することより、polyI:Cによって脳局所で產生された5-HTT mRNAは同じ部位で產生されたIFN- α によって誘導された可能性が高いとしている。

そこで、筆者らはCFS患者について浜松先端医療センターと共同でセロトニン輸送体に特異的な

リガンドである^{[11]C}(+)-McN5652を用いてPET画像解析を行ったところ、CFS患者群では前帯状回のBrodmann24/32野の一部(吻側部分)において健常コントロールと比較して有意に低下している部位が存在することが確認された¹¹⁾。さらに、脳内セロトニン輸送体の発現量と痛みとの関連を調べてみると、前帯状回のBrodmann24野の一部(背側部)において有意な逆相関を示すことも明らかになった。このことは、CFS患者における脳内セロトニン代謝系の異常が疲労や疼痛などの臨床症状と関係していることを示唆している。なお、痛みと関係していた部位は疲労と関係している部位とは明らかに異なっており、このことは同じセロトニン神経系であっても障害されている脳の部位により患者の自覚する症状が異なる可能性が考えられる。

また、セロトニン代謝は慢性疲労病態でしばしば認められる微熱とも関係している。通常、炎症や感染などによる発熱はプロスタグランジン(PG)E2を介した筋組織よりの熱产生に基づいており、

アスピリンなどの解熱消炎薬はPGE2の産生をブロックすることにより効果を発揮している。しかし、慢性的な心理的ストレスなどによる微熱は岡らによるとPGE2ではなく脳内セロトニン神経系の機能低下が関与している可能性があるという。疲労と微熱については本特集のなかで詳細に解説されているので参考にして戴きたい。

なお、CFSにおける脳機能異常にはセロトニン神経系だけでなく、ドーパミンやノルアドレナリン、アセチルコリン、グルタミンなどのさまざまな代謝も関係していると思われる(図1)。筆者ら

は、脳において興奮性の神経伝達物質(グルタミン酸、アスパラギン酸)の合成に利用されるアセチルカルニチンの生体内動態についてPETを用いて解析したところ、CFS患者群では、自律神経系の調節や情動などに深く関連している前帯状皮質24野と、意欲やコミュニケーションにおいて重要な前頭皮質9野において有意にアセチルカルニチンの取り込みが有意に減少していることも見えており⁹⁾、脳内のグルタミン酸代謝の異常がCFS病態を修飾している可能性も高い。

おわりに

冒頭で述べたように、最近の疫学調査の結果では一般地域住民の1/3の人々が半年以上続く慢性的な疲労を感じており、その半数近くが日常生活や社会生活に何らかの支障をきたしている。このような場合、多くの患者はまず自分の疲労を身体疾患によるものと考えてプライマリ・ケアを担っている内科医を受診しているが、一般的な血液検査ではほとんど異常は認められないことが多い。2000年、文部科学省の研究班が一般の医療機関を対象に行った調査(外来受診患者数2,180人、有効回答数1,767人:81.1%)でも、受診患者の45%に半年以上の慢性的な疲労が認められたが、その慢性的疲労が認められた患者のうち医師が疾病を特定できたのは39%に過ぎず、原因疾患を特定できない慢性的な疲労はプライマリ・ケアを担つ

ている医療機関においても重要な課題の一つになってきている。

本稿では、CFSを原因不明の慢性的な疲労を代表する病態として捉え、CFSを中心に慢性的疲労に陥るメカニズムや環境ストレスとの関連、遺伝的背景について説明してきたが、CFS患者で見られる多くの異常や慢性的疲労に陥るメカニズム、環境ストレスとの関連などは、慢性的な疲労を主訴に医療機関を受診している患者にも共通したものであり、プライマリ・ケア医が疲労を診療する際に役立つ内容であると確信している。ここで紹介した知識が一般診療において活用され、原因の明らかでない慢性的な疲労で苦しんでいる患者や家族の方々の手助けとなることを願ってやまない。



参考文献

- 1) Holmes GP, et al : Chronic fatigue syndrome : a working case definition. Ann Intern Med, 108 : 387-389, 1988.
- 2) 木谷照夫、倉恒弘彦：慢性疲労症候群. 日本内科学会雑誌, 81 : 573-582, 1992.
- 3) 倉恒弘彦(編)：慢性疲労症候群(CFS)研究の進歩と診療への手引き. Progress in Medicine, 25 (5) : 1229-1339, 2005.

- 4) 上田素子：慢性疲労症候群とストレスとの関連－患者のストレスとストレスコーピングに関する研究－。関西福祉科学大学大学院福祉臨床学専攻修士課程精神医学研究演習修士論文集, 13-34, 2003.
- 5) 成田義弘：心身症。講談社現代新書, 1993.
- 6) Narita M, et al : Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. Biochem Biophys Res Commun, 311 (2) : 264-266, 2003.
- 7) 倉恒弘彦, 他: 神経・内分泌・代謝からみた検討と疲労の客観的評価法. 日本疲労学会誌, 2008 (印刷中).
- 8) Ichise M, et al : Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. Nucl Med Commun, 13 (10) : 767-772, 1992.
- 9) Kuratsune H, et al : Brain regions involved in fatigue sensation : reduced acetylcarnitine uptake into the brain. Neuroimage, 17 (3) : 1256-1265, 2002.
- 10) 片渕俊彦, 近藤哲哉: 疲労の条件付きセロトニン. 医学のあゆみ, 204 (5) : 334-338, 2003.
- 11) Yamamoto S, et al : Reduction of serotonin transporters in patients with chronic fatigue syndrome. Neuroreport, 15 : 2571-2574, 2004.