

# 現代化学

CHEMISTRY TODAY

別 刷

東京化学同人



# 慢性疲労症候群に陥るメカニズム

倉恒 弘彦

「慢性疲労症候群（CFS）」は、風邪などをひいたことがきっかけで、それ以後に原因不明の強い全身倦怠感などが長く続き生活に支障をきたす疾患であり、疲労が半年以上続く状態をすべて含む「慢性疲労」とは区別して考えられている。しかし、いまだに病気としての認知度は低い。ここでは最近明らかになってきたCFSの本質を紹介しよう。

1999年、厚生省疲労調査班（班長：木谷照夫）が一般地域住民を対象に疲労の実態調査を行ったところ、住民の約1/3が半年以上続く慢性的な疲労を感じており、その大半は原因が不明であることが明らかになった（文献1）。本稿の課題、慢性疲労症候群（CFS）とよばれる病態も、就労可能人口の約0.3%に認められた。さらに、慢性疲労全体によってひき起こされる日本における経済損失を算出したところ、年間約1.2兆円に及ぶことが判明、慢性的な疲労は医学的な観点のみならず経済的損失という観点からも21世紀の社会が克服すべき大きな社会問題の一つとなってきた。

慢性疲労症候群（CFS）とは、健康に生活していた人が風邪などに罹患したことがきっかけとなり、それ以降に原因不明の強い全身倦怠感、微熱、頭痛、筋肉痛、精神・神経症状などが長期に続いて健全な社会生活が送れなくなるという病気であり、CDC（米国疾病管理予防センター）により1988年に提唱された比較的新しい疾患概念である。CFSの病因についてはこれまでウイルス感染症、内分泌/代謝異常、免疫異常など数多くの報告が行われてきたが、CFS全体を説明できるような学説がなく、病因が混沌とする要因となっていた。しかし、最近の研究により、CFSは化学的、生物学的、社会心理的なストレスが誘因となってひき起こされた神経・内分泌・免疫系の変調に基づく病態であり、その本体は種々のサイトカイン異常によってひき起こされた脳・神経系の機能障害であることが明らかになってきている。

そこで、ここでは最近明らかになってきたCFSに陥るメカニズムについて概説する。なお、CFSの診断・治療に興味

のある方は、文献2~4を参照していただきたい。

## ストレスとCFSとの関連

CFSの誘引には生活環境要因（ストレス）が関係している。しかし、生活環境ストレスといえば、まず精神的なストレスを思い浮かべる方が多いと思われるが、これには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。

多くのCFS患者は精神的ストレスと病態との関連に否定的な立場をとることが多い。そこで、①精神的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名と年齢・性別の一一致する健常者223名に対して、T. H. Holmesの「The Social Readjustment Rating Scale」を成田義弘が日本語訳したもの（社会的再適応評価尺度、表1、文献5）を用いて「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に比較して有意に高値であることが確かめられている（ $p < 0.01$ 、Mann-Whitney U検定、文献6）。

また、Holmesらによる評価点数（表1）を加えた重みづけ得点について調べてみても、CFS患者は健常者に比して有

意に高く、CFS患者は自分ではありません自覚していないとも健常者より多くのストレスを抱えていることは間違いない。

なお、「人生の出来事」型ストレスを評価する場合、ストレスの絶対的な多さや強さだけでなく、ストレスコーピング(ストレスへの対処の仕方)やストレスに対する感受性や抵抗性についても評価することが重要である。

そこで、ストレスコーピングについてもCFS患者71名と健常者223名に対して質問紙「Coping Inventory for Stressful Situation (CISS)」日本語版を用いて課題優先対処(T尺度)、情緒優先対処(E尺度)、回避優先対処(A尺度)の3尺度について評価を行ったが、CFS患者全体で評価した場合には、ストレスコーピングには健常者との明らかな違いはみられなかった。

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、C. R. Cloningerの「Temperament and Character Inventory (TCI)」日本語版を用いて、四つの気質(新奇性追求・損害回避・報酬依存・固執)と三つの性格(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患者では有意に「行動の固着」が高いことが明らかになった。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、たとえ同じ環境にあったとしてもストレスをより強く受けとめる傾向にある。

「気質」については、脳内神経伝達物質の代謝に関係している脳内神経伝達物質の受容体や輸送の遺伝的な多型が関与している可能性が考えられている。以前、筑波大学と共同して健常者とCFS患者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<sub>2A</sub>受容体プロモーター領域の多型について解析したところ、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という結果であった(文献7)。このことは、このような遺伝的な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っている可能性を示唆している。

つぎに、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)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、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疲労病態が続く場合は、CFSと診断されることがある。このような場合、どのストレッサーが要因であったとしても、後述する共通した

表1 社会的再適応評価尺度の項目(文献5より)

1 結婚	(評価点数) 50
2 上司とのトラブル	23
3 刑務所やその他の施設への拘留	63
4 配偶者の死	100
5 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)	16
6 親族の死	63
7 食習慣の変化 (食事量の変化、食事を取る時間や環境の変化など)	15
8 担保や貸付金の損失	30
9 個人的習慣の変化 (服装・態度・交友関係の変化など)	24
10 親友の死	37
11 軽い違反行為 (交通違反、治安の妨害など)	11
12 目立った個人的成功	28
13 妊娠	40
14 家族の健康上または行動上の変化	44
15 性的な問題	39
16 親戚とのトラブル	29
17 家族が集まることの変化 (ともに過ごす家族人数の変化など)	15
18 経済状態の変化	38
19 家族の数の増加 (誕生、養子縁組、親との同居など)	39
20 引越し	20
21 子どもとの別居 (子どもの結婚、大学への入学など)	29
22 配偶者との別居	65
23 宗教活動の変化	19
24 配偶者との和解	45
25 失業・解雇	47
26 離婚	73
27 転職	36
28 夫婦喧嘩の変化 (子育てや個人の習慣についての口論の頻度の増減など)	35
29 職場での責任の変化 (昇進・降格・異動など)	29
30 配偶者の就職や退職	26
31 勤務時間や勤務条件の変化	20
32 気晴らし・休養の取り方や頻度の変化	19
33 150~200万円程度以上の借金 (家の購入、仕事上の出費など)	31
34 150~200万円程度以下の借金 (車・テレビ・冷蔵庫の購入など)	17
35 自分の怪我や病気	53
36 仕事上の再調整 (会社の合併・倒産・組織編制など)	39
37 社会的活動の変化 (クラブ活動をする、映画を観に行く、どこかを訪ねることの変化など)	18
38 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)	25
39 退職	45
40 休暇	13
41 クリスマス	12
42 転校	20
43 入学・卒業・退学	26

異常が認められており、慢性疲労に陥るメカニズムはほぼ共通していると考えている。

なお、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、⑤生物学的ストレスである感染症の関与も忘れてはならない。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、帯状ヘルペスウイルス、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ウイルスによってひき起こされる急性伝染性单核球症は予後のよい感染症の一つであるが、中には慢性活動性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（文献2）。CFSと感染症との関連については、文献8を参考にしていただきたい。

### CFSと脳機能異常

CFS患者では保険診療で認められている一般的な臨床検査には異常が認められない。また、精神科で診察を受けてみても疲労の原因となるような明らかな精神・神経疾患は見つからないことが多く、病気の本体は末梢組織の異常なのか、脳の機能異常なのかの論議がこれまでにも数多く行われてきた。

しかし、これまでの脳機能イメージングの結果をもとに脳機能異常との関係についてまとめてみると、以下のような異常が明らかになってきており、脳機能異常がCFS病態に深くかかわっていることは間違いない（文献4）。

#### 1. 核磁気共鳴画像診断法（MRI）検査

半卵円中心、放線冠、内包、脳室周囲、皮質下などの白質部位に、T2強調画面において小さなホワイトスポット（白い斑点）が散見。疲労病態の程度と背外側前頭野の萎縮が相関。

#### 2. 単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）解析

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

#### 3. 陽電子放射断層撮影法（PET）解析

##### ・ $H_2^{15}O$ トレーサーを用いた局所脳血流量の解析

前帶状回、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

位の局所脳血流量の低下

- ・[ $^{18}F$ ] グルコース類似体（ $^{18}F$ -FDG）トレーサーを用いたグルコース代謝の解析  
右内側前頭皮質、脳幹部、帯状回やその近傍の内側皮質における糖代謝の低下

##### ・アシルカルニチン代謝の解析

自律神経系の調節や情動などに深く関連している前帶状皮質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野において有意に低下

- ・[ $^{11}C$ ] (+) McN5652 トレーサーを用いた脳内セロトニン輸送体の発現の解析

前帶状回の視覚投射（ブロードマン）24/32野の一部（吻側部分）において有意に低下

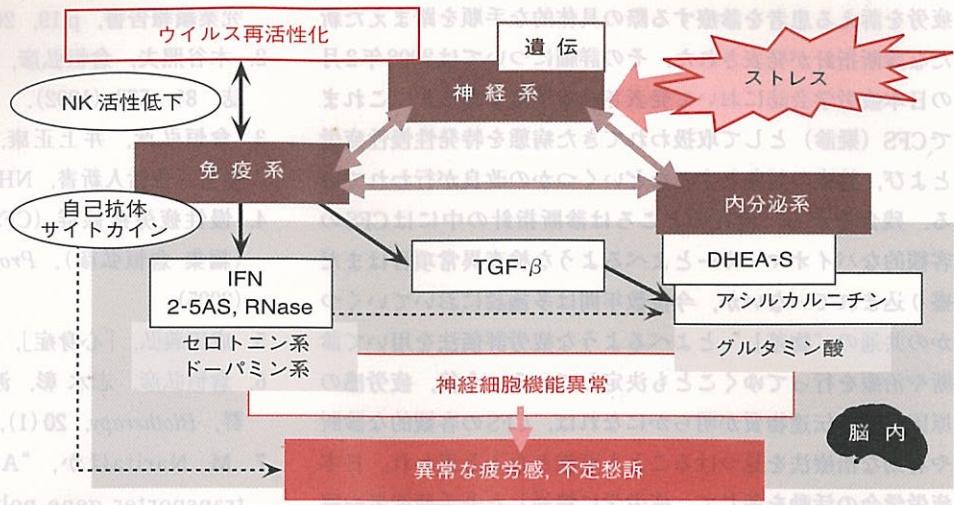
### CFSに陥る道筋

人の体の調節には、神経系・免疫系・内分泌系の働きが重要であり、神経系は神経ペプチド、免疫系はサイトカイン、内分泌系は内分泌ホルモンがそれぞれの系を調節している。

われわれは、これまでCFS患者では、免疫力の指標であるナチュラルキラー細胞の活性（NK活性）の低下、サイトカイン〔トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ （TGF- $\beta$ ）やインターフェロン（INF）〕およびそれに伴い誘導される酵素（2-5AS）の上昇、自己抗体（抗核抗体）の存在、神経ホルモンDHEA-Sの減少、アシルカルニチンの低下、前頭葉を中心とした脳機能異常など、さまざまな神経系・免疫系・内分泌系の異常がみられることを報告してきたが、最近ではこれらの異常は個々に独立したものではなく、互いに密接に関連してCFSの病態にかかわっていることがわかってきた（図1、文献4）。

すなわち、CFSは種々の生活環境要因（身体的・精神的ストレス）と遺伝的要因によってひき起こされた神経・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惹起されたウイルスの再活性化がIFNなどの免疫物質の異常産生をひき起こし、結果として脳・神経系の機能障害を生じてCFS病態を発症させていると考えている。

最近、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



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- $\beta$ ：トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ 、DHEA-S：硫酸デヒドロエピアンドロステロン。

図1 慢性疲労症候群(CFS)に陥るメカニズム(仮説)

をひき起こしている可能性や、INFによってひき起こされるNF- $\kappa$ Bによる遺伝子の活性化がセロトニン系やドーパミン系などの神経細胞の機能障害をひ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、九州大学の片瀬俊彦らがpolyI:C（人工的に合成した2本鎖RNA）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INF- $\alpha$  mRNAの発現増加とともにセロトニン輸送体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選択的セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)投与により回復したという（文献9）。このことは、われわれが風邪をひいたときに自覚する倦怠感などにもINFやセロトニン輸送体の発現増加を介したセロトニン代謝の異常が関係していることを示唆しており、保険診療では認められていないが、SSRIの投与が風邪に伴う疲労病態に対して有効である可能性も考えられる。

なお、セロトニン代謝と慢性疲労との関連に関しては、2007年に開催された第3回日本疲労学会のシンポジウムにおいて岡孝和ら（産業医科大学）が大変興味深い発表をしていたので紹介したい。CFS患者にはしばしば微熱が認められるが、アスピリンなどの解熱消炎剤では効果がみられないことが多い。このことはCFS患者を診療している医師であれば、しばしば経験しているところであろう。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)E<sub>2</sub>を介した筋組織よりの熱産生に基づいており、アスピリンなどの解熱消炎剤はPGE<sub>2</sub>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、PGE<sub>2</sub>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。実際、彼らは原因不明の微熱患者に対してSSRI投与を行ったところ解熱した患者を経験しており、慢性疲労の機序の一つとして考えてお

く必要がある。

なお、CFSにおける脳機能異常にはさまざまなサイトカインが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、グルタミンなどの代謝にも影響を及ぼしていると思われる（図1、文献2～4）。

### CFS診断の重要性

2004年、大阪市立大学より提案した「大阪市立大学21世紀COEプログラム 疲労克服研究教育拠点の形成」が採択され、①国際疲労研究センター、②疲労クリニカルセンター、③抗疲労食薬開発センターが発足した。われわれは、疲労クリニカルセンターの中で日本の国公立の大学病院では初めて慢性疲労をキーワードにした「慢性疲労外来」を大阪市立大学医学部附属病院に設立し、2005年5月12日より原因不明の慢性的な疲労を対象とした診療を開始した。これまで、全国各地より慢性的な疲労で苦しんできた患者の受診数はすでに1000名を超えており、慢性疲労の診療の重要性を痛感している。

前述のごとく、日本における慢性疲労によってひき起こされる経済損失を算出したところ、医療費を除いても年間約1.2兆円というとても巨額な金額に及ぶことも明らかになり、最近ではテレビや新聞などのマスコミに取上げられることも多く、CFSの認知度も高まっているように思われる。しかし、プライマリ・ケアの現場をみてみると、開業医の先生方の多くはいまだCFSを単なる精神科的な病態の一つであると捉えており、残念ながらCFS患者は地元の内科医からは十分な診療を受けることができないのが実情である。

そこで、2006年日本疲労学会CFS診断基準改定委員会（委員長：倉恒弘彦）が発足し、2007年6月に開催された第3回日本疲労学会において、プライマリ・ケアの現場で慢性

疲労を訴える患者を診療する際の具体的な手順を踏ました新たな診断指針が発表された。その詳細については2008年2月の日本疲労学会誌において発表される予定であるが、これまでCFS（疑診）として取扱われてきた病態を特発性慢性疲労とよび、治療の対象とするなどいくつかの改良が行われている。残念ながら、現在のところは診断指針の中にはCFSの客観的なバイオマーカーとよべるような検査異常項目はまだ盛り込まれていないが、今後数年間は多施設においていくつかの共通の“物差し”とよべるような疲労評価法を用いて診断や治療を行ってゆくことも決定している。今後、疲労感の原因物質や伝達物質が明らかになれば、CFSの客観的な診断や有効な治療法を見つけることも可能となると思われ、日本疲労学会の活動を通じて、疲労学に精通した若手研究者や臨床医がより多く育ち、全国各地に疲労クリニックのような専門外来が立ち上がる 것을 기대하고 있다.

### 参考文献

1. 篠輪真澄ほか、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、p.19、2000年3月。
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（1992）。
3. 倉恒弘彦、井上正康、渡辺恭良、『危ない！「慢性疲労』、生活人新書、NHK出版（2004）。
4. 慢性疲労症候群（CFS）研究の進歩と診療への手引き（編集 倉恒弘彦）、*Progress in Medicine*, 25 (5), 1229 (2005)。
5. 成田義弘、「心身症」、現代新書、講談社（1993）。
6. 倉恒弘彦、志水彰、渡辺恭良、ストレスと慢性疲労症候群、*Biotherapy*, 20 (1), 1 (2006)。
7. M. Naritaほか、"Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 311 (2), 264 (2003)。
8. 倉恒弘彦ほか、感染症の新しい展開——germ theoryを超えて——慢性疲労症候群（CFS）、日本内科学会雑誌、90 (12), 2431 (2001)。
9. 片渕俊彦、ウイルス感染疲労モデルにおけるサイトカイン・神経伝達物質異常、*Progress in Medicine*, 25 (5), 1320 (2005)。