

慢性疲労症候群の疫学、病態、診断基準

日本臨牀 第65巻・第6号(平成19年6月号)別刷

特集：慢性疲労症候群

Chronic fatigue syndrome: Epidemiology, pathophysiology, and diagnostic criteria

日本臨牀編集委員会

慢性疲労症候群の疫学、病態、診断基準

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a disease entity characterized by chronic fatigue, causing increasing physical, cognitive, and emotional impairment, and is associated with the presence of other symptoms such as muscle pain, joint pain, headache, sore throat, lymphadenopathy, and cognitive difficulties. The cause of CFS is unknown, but it is believed that CFS is a complex disease involving multiple factors, including genetic predisposition, environmental triggers, and immunological abnormalities. The diagnosis of CFS is based on the following criteria: (1) chronic fatigue for at least six months, (2) significant impairment in physical, cognitive, or emotional function, (3) no evidence of other medical conditions that could explain the symptoms, and (4) no evidence of other diseases that could explain the symptoms. The treatment of CFS is primarily symptomatic, focusing on managing fatigue, pain, and cognitive difficulties. There is no specific treatment for CFS, but various interventions have been shown to be effective, including cognitive behavioral therapy, graded exercise, and medication.

Key words: 慢性疲労症候群、疫学、病態、診断基準、治療法

著者紹介
はしむら
倉恒弘彦

倉恒弘彦

慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome) の研究者として、多くの論文を発表。また、社会的問題としての慢性疲労症候群の取り扱いについても、多くの貢献を行っている。現在は、主に慢性疲労症候群の治療法についての研究を行っている。

概 論

慢性疲労症候群の疫学、病態、診断基準

倉 恒 弘 彦^{1,2}

Overview of chronic fatigue syndrome focusing around prevalence and diagnostic criteria

^{1,2}Hirohiko Kuratsune

¹Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of Welfare Sciences

²Clinical Center for Fatigue Science, Osaka City University Medical School

Abstract

Chronic fatigue syndrome (CFS) is an operational concept proposed by Centers for Disease Control and Prevention to clarify the unknown etiology of the syndrome characterized by the sensation of abnormally prolonged fatigue. Lots of investigators reported various abnormalities such as virus infection, immune abnormalities, HPA axis abnormalities, metabolic abnormalities, etc., but there are a few abnormalities common to vast majority cases of CFS. Therefore, lots of people as well as medical doctors are still skeptical about the presence of CFS. However, recent studies reveal that CFS can be understood to be a special condition based on the abnormality of neuroendocrine-immunologic system caused by the psycho-social stress and some genetic components. Under these conditions, a reactivation of various kinds of herpes virus infections and/or chronic infections might occur as a result of immune dysfunction, causing the abnormal production of several cytokines. A distinctive feature of CFS is thought to be the secondary brain dysfunction caused by the abnormal production of several cytokines. In this paper, I show the overview of CFS focusing around prevalence, economic impact and diagnostic criteria in Japan.

Key words: chronic fatigue syndrome, brain dysfunction, prevalence, economic impact, diagnostic criteria

はじめに

慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome: CFS)とは、これまで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、ある日突然原因不明の激しい全身倦怠感に襲われ、

それ以後疲労感とともに微熱、頭痛、脱力感や、思考力の障害、抑うつなどの精神神経症状などが長期にわたって続くため、健全な社会生活が送れなくなるという病気である¹⁾。

1984年、米国ネバダ州インクラインという人口約2万人の村で、原因不明の疲労患者の集

¹関西福祉科学大学健康福祉学部 ²大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンター

団発生が報告された。その数は200人にも及び、村の人口の約1%にも達するものであった。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ことより、米国防疫センター(CDC)がEBウイルスを含めた様々な病原体についての調査を行った。しかし、この不可解な疲労病態の存在は認めるものの、その明らかな病原体は見いだすことはできなかった。そこで、この病因・病態の解明を行うために、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)²⁾を1988年に設定した。これが、その後世界中で原因不明の慢性的な疲労患者を診察する際に広く使われるようになったCDCのHolmes診断基準である。その後、この診断基準を診療の場で用いるのには数多くの問題点が指摘され、これまでに幾つかの診断基準の改正も行われてきている。

我が国でも、1991年には厚生省疲労調査研究班(班長:木谷照夫)が発足、翌年には診断基準が作成され病因・病態の解明に向けた活動が行われてきた。そこで、本稿では我が国における疲労疫学調査結果やCFS診断基準を紹介するとともに、現在アメリカ、ヨーロッパで用いられているCDCの診断基準についても解説したい。

1. 我が国における疲労の疫学調査とCFSの有病率

我が国においては、厚生労働省(旧厚生省)において慢性疲労症候群研究班(班長:木谷照夫)が発足するまでは、疲労を主なテーマとした大規模な疫学調査は行われていないが、1979年に行われた‘体力・スポーツに関する世論調査’の中には、「日常の仕事をしていて、特に疲れをおぼえることがよくありますか、そういうことはありませんか?’という問いかがある。そこで、この質問に対する回答を調べてみると、61.9%の人が‘よく疲れる’もしくは‘ときどき疲れる’と答えており、当時から多くの人々が日常的に疲労感を感じていたことがうかがえる。

しかし、‘一晩眠れば、翌日は疲れがとれま

すか?’の問い合わせに対しては58.9%の人が‘回復する’と回答しており、当時の疲労の大半は安静や休息により回復する生理的な疲労であった。実際、同じアンケート調査の中に、‘あなたは、このところ健康だと思いますか?’という問い合わせが設けられているが、‘あまり健康でない’と答えた人は14.4%にすぎず、たとえ疲れは感じても日常生活には支障を来さない程度のものであったといえる。

ところが、1999年、厚生労働省(旧厚生省)慢性的疲労症候群研究班(班長:木谷照夫)が一般地域住民4,000人を対象に疲労の実態調査(有効回答数3,015人)を行ったところ、約6割の人が日常生活の中で疲労を感じており、1/3の人は半年以上続く慢性的な疲労で、その半数近くの人が慢性的疲労のために日常生活や労働に何らかの支障を来していることが判明した³⁾。

5年後の2004年、文部科学省の科学技術振興調整費・生活者ニーズ対応研究(研究代表者:渡辺恭良)の中で大阪地区の一般地域住民を対象に疲労の疫学調査(有効回答数2,742人)を再度行ったところ、その結果は極めて名古屋地区的ものと類似したもので、疲労を自覚している人の割合は55.9%，半年以上続く慢性的な疲労が39.3%，慢性的疲労を自覚する人の45%が疲労のために日常生活において何らかの支障を来しているという成績であった⁴⁾。したがって、疲労を感じている人の割合は以前とあまり変わりはないが、この20数年間において疲労の質が変化し、慢性的な疲労が蔓延していると思われる。

CFSの有病率に関しては、上述の1999年の調査では3,015人中8人(0.27%)、2004年の調査では2,742人中7人(0.26%)がCFS診断基準を満たしていることがわかつており、我が国でも人口千人当たり2.6-2.7人がCFSに罹患している可能性が指摘されている^{3,4)}。単純にこの数字を我が国の労働可能人口8千万人に当てはめると、CFS患者は20万人以上存在していることになる。

1999年の疲労疫学調査では、慢性的疲労の原因は病気によるもの19.4%，過労44.3%，原

因不明 36.3%と答えており、本人の自己申告では明らかな病気によるものよりも過労や原因不明の慢性疲労が圧倒的に多い。そこで、翌 2000 年、同一地区のプライマリケアを担っている診療所を対象に疲労のアンケート調査(対象: 外来受診患者 2,180 人、有効回答数 1,767 人(81.1%))を行ったところ、半年以上続く慢性的な疲労が 45% の患者に認められたが、医師が明らかな疾病による疲労と診断できたものは 39% にすぎず、過労 32%、原因不明 29% という結果であった。したがって、過労や原因不明の慢性的な疲労はプライマリケアを担っている診療所においても重要な課題の一つになってきている。

2. 慢性疲労に伴う我が国における経済損失

2004 年、CDC は独自に行った疫学調査結果を基に CFS に伴う経済損失を算出したところ、米国においては年間 91 億ドルが CFS によって失われていると発表した。

そこで、CDC による CFS の経済損失推定を参考に、CFS 患者比率を 1999 年に行われた厚生労働省の一般地域住民を対象とした疫学調査結果より 0.26% とし、1 人当たり生産力低下を日米の GDP 比率で補正し、我が国における 15~65 歳の労働可能人口を 8,000 万人として我が国における CFS および慢性疲労に伴う経済損失を検討したところ、年間 4,081.3 億円の経済損失が CFS によって引き起こされていることが推察された⁵⁾。

この金額は、CDC の報告にあるように CFS によって引き起こされる生産性の低下のみを算出したものであり、CFS に対する医療費や健康管理費用、周囲の人に対する影響、そして CFS から回復しつつある時期の生産性の低下などは算出に含まれていない。したがって、慢性疲労によって引き起こされる経済損失はより大きなものであることが容易に推察される。

そこで、感覚投入手法の一つである Successive Proportional Additive Numeration を用いて、平成 11 年度地域住民の疲労実態調査の表‘慢性

疲労の性・年齢階層別有症率住民調査’³⁾と通商産業省産業政策局新規産業課で平成 12 年 11 月に作成された報告書‘経済構造改革の効果試算について’の資料を基に、年齢階層ごとの情報通信、エネルギー、物流、金融、医療、介護育児、環境などに与える影響を算出したところ、全体で 7,645.6 億円となり、CFS に伴う経済損失を加えると、我が国における慢性疲労によって引き起こされる経済損失は年間約 1.2 兆円が想定された⁵⁾。したがって、原因の明らかでない慢性的な疲労の診療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であるとともに、CFS を含めた原因不明の慢性疲労は医学的観点のみならず経済的損失という観点からも大きな社会問題となってきている。

3. CFS の診断

上述のごとく、CFS は原因不明の慢性的な疲労の病因・病態の解明を目的に 1988 年に CDC により提唱された比較的新しい疾患概念であり、いまだ確定診断に結びつくような検査異常(バイオマーカー)は見つかっていない。したがって、その診断には臨床症状を中心とした診断法が用いられており、我が国での CFS 診断には厚生労働省(旧厚生省)の研究班が Holmes 診断基準を基に 1991 年に作成した厚生省 CFS 診断基準試案(表 1)が用いられている¹⁾。

この基準によると、CFS と診断されるには、大クライテリアに記載されている、①生活が著しく損なわれるような強い疲労を主症状とし、少なくとも 6 カ月以上の期間持続ないし再発を繰り返すことと、②慢性疲労の原因と考えられるような疾病を除外すること、の 2 項目を満たすことが必須であり、小クライテリアとして症状クライテリアの 8 項目を満たすか、症状クライテリア 6 項目と身体所見クライテリア 2 項目を満たす必要がある(表 1)¹⁾。また、大クライテリアで意味する“強い疲労”的程度をより明確にするために、表 2 に示す performance status (PS) が定められており、CFS と診断されるためには PS 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

表1 厚生省CFS診断基準試案(平成7年3月、一部改変)

A. 大クライテリア(大基準)
1. 生活が著しく損なわれるような強い疲労を主症状とし、少なくとも6カ月以上の期間持続ないし再発を繰り返す(50%以上の期間認められること)。
2. 病歴、身体所見、検査所見で表2に挙げられている疾患を除外する。
B. 小クライテリア(小基準)
ア) 症状クライテリア(症状基準)
(以下の症状が6カ月以上にわたり持続または繰り返し生ずること)
1. 微熱(腋窩温37.2-38.3°C)ないし悪寒
2. 咽頭痛
3. 頸部あるいは腋窩リンパ節の腫脹
4. 原因不明の筋力低下
5. 筋肉痛ないし不快感
6. 軽い労作後に24時間以上続く全身倦怠感
7. 頭痛
8. 腫脹や発赤を伴わない移動性関節痛
9. 精神神経症状(いずれか1つ以上) 羞明、一過性暗点、物忘れ、易刺激性、錯乱、思考力低下、集中力低下、抑うつ
10. 睡眠障害(過眠、不眠)
11. 発症時、主たる症状が数時間から数日の間に発現
イ) 身体所見クライテリア(身体所見基準)(2回以上、医師が確認)
1. 微熱、2. 非浸出性咽頭炎、3. リンパ節の腫大(頸部、腋窩リンパ節)

◎大基準2項目に加えて、小基準の「症状基準8項目」以上か、「症状基準6項目+身体所見基準2項目」以上を満たすと「CFS」と診断する。

◎大基準2項目に該当するが、小基準で診断基準を満たさない例は「CFS(疑診)」とする。

◎上記基準で診断されたCFS(疑診は除く)のうち、感染症が確診された後、それに続発して症状が発現した例は「感染後CFS」と呼ぶ。

表2 PS(performance status)による疲労・倦怠の程度

(旧厚生省 慢性疲労症候群診断基準(試案)より抜粋)(文献³⁾より引用)

- 0：倦怠感がなく平常の生活ができる、制限を受けることなく行動できる。
- 1：通常の社会生活ができる、労働も可能であるが、倦怠感を感じるときがしばしばある。
- 2：通常の社会生活ができる、労働も可能であるが、全身倦怠の為、しばしば休息が必要である。
- 3：全身倦怠の為、月に数日は社会生活や労働ができない、自宅にて休息が必要である。
- 4：全身倦怠の為、週に数日は社会生活や労働ができない、自宅にて休息が必要である。
- 5：通常の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、介助も不要ではあるが、通常の社会生活や軽作業は不可能である。
- 8：身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
- 9：身の回りのことはできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

る”以上の疲労程度であることが求められてい
る。

CFSと鑑別すべき疾患としては、悪性腫瘍、自己免疫疾患、急性・慢性細菌感染症、HIV感染症、慢性炎症性疾患、神経筋疾患、内分泌疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、消化器疾患など

があげられている¹⁾。

なお、前述のごとく1988年に設定されたHolmes診断基準は研究対象症例を明確にする目的に作られたworking case definitionであり、大クライテリアと小クライテリアをともに満たす症例のみをCFSと診断して研究対象として

いるが、実際に慢性疲労の診療を行ってみると大クライテリアを満たすが症状クライテリアの項目は満たさない患者が多くみられ、このような患者をどのように取り扱うかが問題となってきた。そこで、我が国の診断基準では実際の診療に配慮して、大クライテリアを満たすが症状クライテリアは満たさない患者を‘CFS疑診’として位置づけ、診療の対象症例とした。これは我が国の診断基準の大きな特徴の一つである。

その後、アメリカでも原因不明の慢性疲労を訴える患者を診療するための診断基準の必要性が高まり、世界中の疲労に携わる研究者や臨床医と相談して、臨床、研究ともに用いることのできるCDCのFukuda診断基準を1994年に発表した。この基準では我が国の‘CFS疑診’に該当する症例はidiopathic chronic fatigue(特発性慢性疲労)として取り上げられている。

なお、このFukuda診断基準は、現在世界中で最も広く用いられており、CFSを診断するための手順が比較的わかりやすく示されている。図1はFukuda診断基準で示されたチャートをよりわかりやすくするために著者が一部改変したものであるが、はじめに病歴や身体所見、精神状態、スクリーニング検査による臨床評価を行い、慢性疲労の原因となる病態を鑑別することが勧められている。

次に、疲労が6ヵ月以上続くか繰り返す場合、II. Aの4項目をチェックし、①発病が新しいか明確である、②現在の労作の結果ではない、③休息によって回復しない、④職場や学校で、社会的、個人的な活動量が以前より明らかに低下している、の4項目をすべて満たしているとCFSの疑いが高まる。この場合、かつII. Bの8項目のうち4項目を満たすとCFSと診断される。1ヵ月以上、6ヵ月未満持続する疲労は遷延性疲労として取り扱い、また6ヵ月以上持続する疲労(慢性疲労)が認められるが、上記A+Bを満たさない場合は特発性慢性疲労と診断してCFSとは区別する。通常の診療には、ここまでの基準を用いて対応し、更に病因・病態の解明に向けた研究を行う場合には、IIIに記載されているような精神状態や疲労の程度、期間、身

体機能の程度などによるサブグループ化を行って検討することが勧められている。

このFukuda診断基準は、比較的わかりやすく臨床、研究ともに用いることのできる基準であると思われるが、①症状による診断が中心で、特異的な検査異常が示されていないこと、②精神神経疾患との鑑別が曖昧であること、③疲労の程度を客観的にとらえていないことなど、幾つかの問題点も指摘されてきた。

そこで、2002年5月、著者らを含めた世界中のCFS研究に携わっている研究者がアトランタ(米国)に集まり、CFSに関するCDC会議が開催された。ここでは、今後CFSの病因を解明するためには何が重要かということについて主に討議されたが、結論としては、①研究対象を特定しているCFS診断基準が曖昧であり、多種多様な症例がCFSと診断されていること、②CFSから除外されるべき疾病と共存してもよい疾病が明確でないこと、③様々な疲労の重症度の患者を同一に論じていること、など様々な問題点が指摘された。そこで、これらを明確にしてCFS患者を層別に解析することが、病因・病態の解明に極めて重要であることが確認され、CFSの臨床、研究に携わる世界中の研究者や臨床医たちが利用できるCDCの新たなガイドラインを発表した⁶⁾。

我が国においても、平成17(2005)年に発足した日本疲労学会において診断基準の改正の必要性が論議され、CFS診断基準改定委員会(委員長：倉恒弘彦)が立ち上がり、CFSをより客観的に診断できるような診断基準の策定を目指した検討が進められている。CFS診断の問題点や疲労の評価法、新たなCFS診断基準に関しては、平成19(2007)年6月30日-7月1日に開催される第3回日本疲労学会(会長：下光輝一)においてシンポジウムとして取り上げられ、広く討議される予定である。

4. CFSに陥る道筋

原因不明の慢性的な疲労病態では、神経・内分泌・免疫系の変調がしばしば共通して認められるることはよく知られている。著者らは、CFS

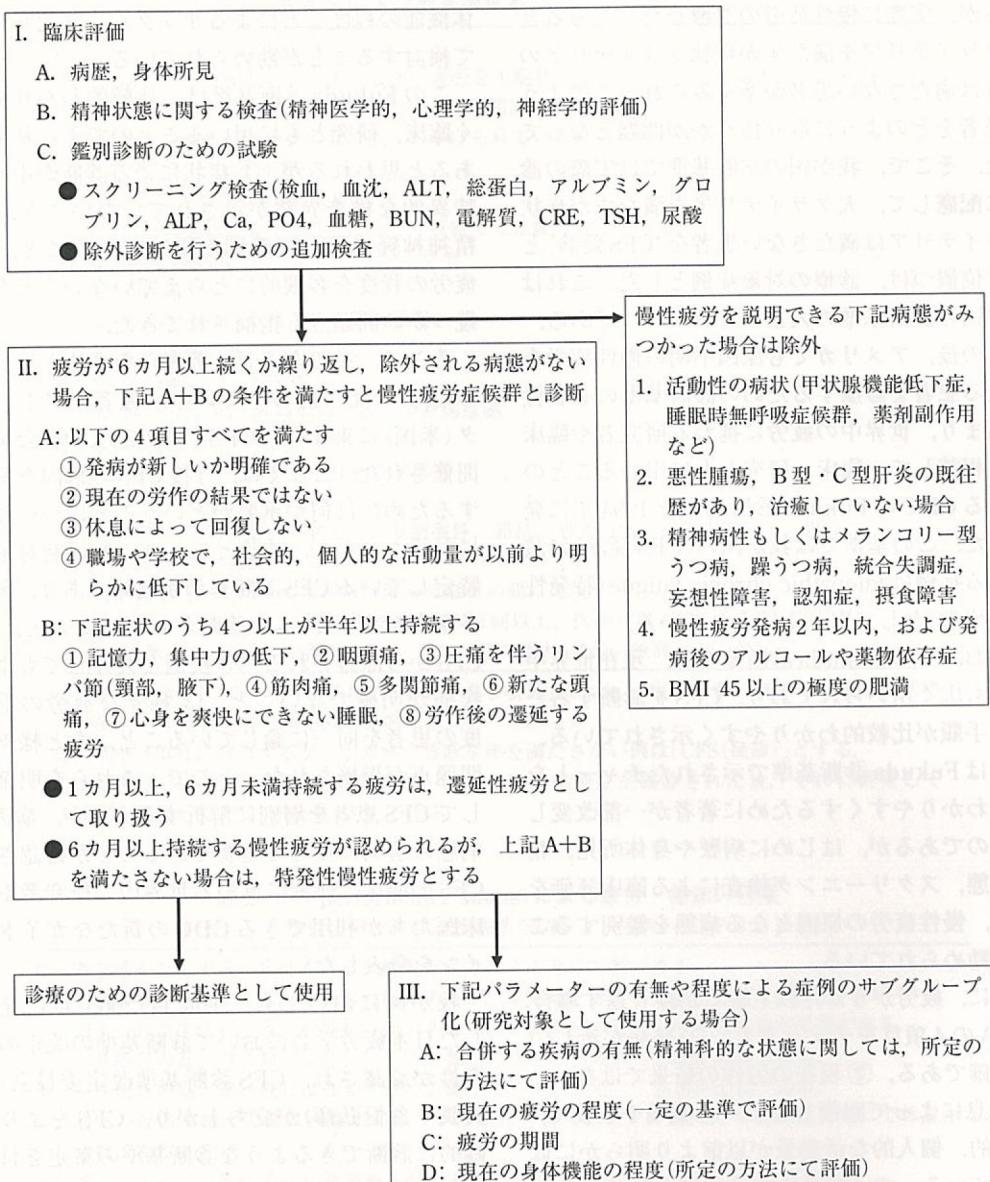


図 1 慢性疲労症候群の診断のための手引き (Fukuda 診断基準で示されたチャートより改変)

患者の生活環境ストレスや末梢血単核球の遺伝子多型の検討より、この変化は種々の環境要因(身体的、精神的、物理的、化学的、生物学的ストレス)と遺伝的要因によって引き起こされた病態であると考えてきた。このような場合、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TGF-β

やインターフェロン(IFN)などの種々のサイトカインの産生異常が引き起こされる。著者らは、CFSの本体は種々のサイトカイン(TGF-β やインターフェロンなど)の異常によって引き起こされた脳・神経系の機能障害であると考えており、この結果慢性的な疲労とともに多岐にわたる不定愁訴を生じていると推論している(図2)。誌面の関係上、CFSに陥るメカニズムの詳細

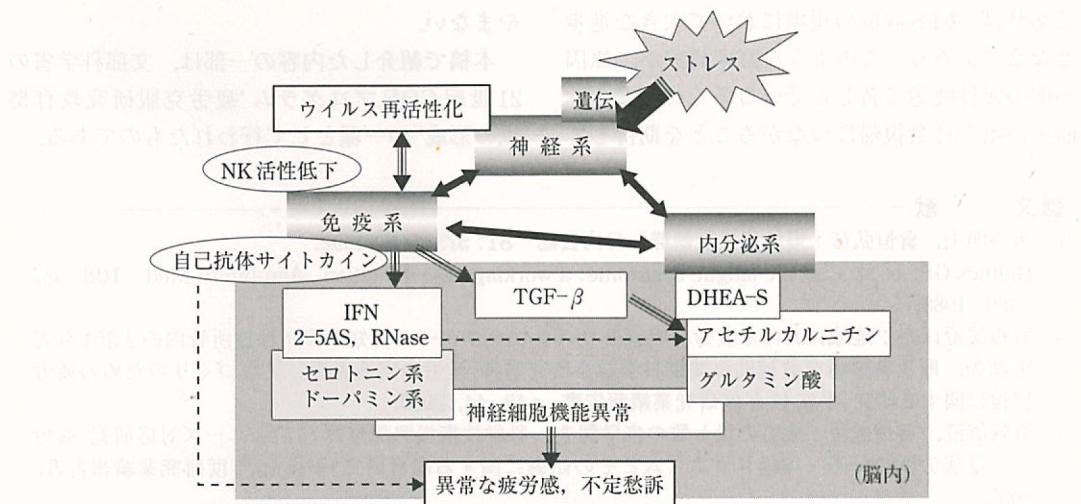


図2 慢性疲労症候群(CFS)に陥るメカニズム(仮説)

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.

については、これまでに報告してきた総説⁷⁾を参考にしていただきたい。

おわりに

最近の疫学調査によると、一般地域住民の2-3%の人々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おいて支障を来していることが明らかになってきており、このような病態はたとえ命を奪う病気ではないとしても、個人にとっては極めて深刻な問題であり、社会にとっても巨大な経済損失を引き起こす重大な問題の一つである。

アメリカでは、1992年にAmerican Association of Chronic Fatigue Syndrome (AACFS)が設立され、2年に1度の学会を開催してCFSの病因・病態の解明や治療法の開発、医療従事者や患者の教育に力が注がれてきており、2005年にはInternational Association of CFS (IACFS)に組織替えがなされ、著者らを含めた世界中の研究者や臨床医をboard memberに加えて本格的にCFSの解明と克服に取り組んでいる。

我が国においても、2005年に日本疲労学会が設立され、CFSのような病的疲労のみならず

スポーツ疲労、過労や長時間労働に伴う産業疲労など様々な分野からの本格的な疲労研究が始まっている。

著者らは、CFS研究がなかなか前進しない大きな要因の一つは客観的な診断法となるバイオマーカーのような異常を見つける検査法が見つかっていないことであると考え、診断法の開発にも力を注いできたが、昨年、大阪大学微生物病研究所との共同研究にて近赤外線分光解析を用いてCFS患者と健常者の血清を調べたところ、CFS患者を客観的に区分できることを見いだした⁸⁾。詳細な内容については、本特集の中で“可視・近赤外スペクトルの多変量解析による診断法”として紹介されているが、2007年1月、Fort Lauderdale(フロリダ)において開催されたIACFS学会の国際CFSフォーラムにおいて近赤外線分光解析によるCFS診断法を紹介し、共同研究を提唱したところ、多くの研究者の賛同を得てアメリカ、ヨーロッパにおけるCFS患者の血液サンプルをマスクサンプルとして検討することが決定した。もし、この方法が著者らの我が国での症例だけでなく、世界中のCFS患者に対しても客観的な診断法として有用

であれば、CFS診療の現場において大きな進歩となるであろう。このような臨床研究が、原因不明の慢性疲労で苦しんでいる多くの患者の診断・治療や社会復帰につながることを期待して

やまない。

本稿で紹介した内容の一部は、文部科学省の21世紀COEプログラム‘疲労克服研究教育拠点の形成’の一環として行われたものである。

■文 献

- 1) 木谷照夫, 倉恒弘彦: 慢性疲労症候群. 日内会誌 **81**: 573-582, 1992.
- 2) Holmes GP, et al: Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Intern Med **108**: 387-389, 1988.
- 3) 篠輪眞澄ほか: 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, p19-44, 2000.
- 4) 篠輪眞澄, 谷畑健生: 疲労の量と質の疫学調査. 科学技術振興調整費 生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する総合研究」平成16年度研究業績報告書, 2005.
- 5) 倉恒弘彦ほか: 慢性疲労症候群に対する治療法の確立. 科学技術振興調整費 生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する総合研究」平成16年度研究業績報告書, 2005.
- 6) 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.
- 7) 倉恒弘彦(編): 特集 慢性疲労症候群(CFS)研究の進歩と診療への手引き. Prog Med **25**(5): 1229-1339, 2005.
- 8) Sakudo A, et al: Spectroscopic diagnosis of chronic fatigue syndrome by visible and near-infrared spectroscopy in serum samples. Biochem Biophys Res Commun **345**: 1513-1516, 2006.