

# 慢性疲労症候群はどこまでわかったか?

How can we clarify the pathogenesis of Chronic Fatigue Syndrome?



倉恒弘彦

Hirohiko KURATSUNE

関西福祉科学大学健康福祉学部健康科学科、大阪市立大学医学部附属病院疲労クリニックセンター

◎慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome : 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あきらかとなり、それ以後、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いる社会生活が送れなくなるという病態であり、CDC(アメリカ疾病対策センター)により1988年に提唱された比較的新しい疾患概念である。その病因としては、これまでウイルス感染症説、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、さまざまな学説が報告してきた。著者らは1991年より厚生省CFS研究班を組織してCFSの病因・病態の解明をめざした臨床研究を進めてきたところ、CFS患者にみられる種々の異常は独立して存在しているのではなく、たがいに関連してカスケードを形成していることに気づいた。そこで、“疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその制御に関する研究”(文部科学省：生活者ニーズ対応研究、研究提案者：渡辺恭良、倉恒弘彦)のなかでCFSに陥るメカニズム(仮説)を提唱し、多くの共同研究者とともに包括的な疲労研究を進めてきたところ、これまで雲をつかむような存在であったCFSの病因、病態がかなり明らかになってきている。そこで、本稿ではCFS患者にみられる代表的な異常をいくつか紹介し、その異常がどのように関連し慢性疲労に結びついているのかについて紹介したい。



慢性疲労症候群(CFS)、特発性慢性疲労(ICF)、神経-内分泌-免疫系、サイトカイン、  
自律神経機能解析、脳機能

“疲れた”“しんどい”という疲労感覚は、発熱や疼痛などとともに体の異常を認知する重要なアラーム信号のひとつであり、身体に負担をかけないよう休ませるために与えられた、生体にとって重要な感覚である。実際、一昔前までは睡眠などにより体を休めることで、多くの場合は疲れを解消することができていた。ところが、すこし前から“疲れが抜けない”“寝ても疲れている”“疲れがたまっている”という人が増えてきており、昨今は慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome : CFS)<sup>1,2)</sup>という言葉をよく耳にするようになってきた。

1999年、著者らが旧厚生省疲労研究班のなかではじめて本格的な疲労疫学調査を行ったところ、59%の人が疲れを感じており、36%の人は半年以上続く慢性的な疲労を自覚していることが判明した。慢性疲労がみられる人の半数近くは作業能力

が低下していると回答しており、原因不明の日常生活、社会生活に支障をきたしている特発性慢性疲労(idiopathic chronic fatigue : ICF)<sup>3)</sup>患者も5.2%認められた。この数字を単純に労働可能年齢人口8千万人にかけ合わせると、日本では約400万人以上の人人が原因不明の慢性疲労で苦しんでいることになる。日常生活、社会生活に重篤な支障をきたすCFS患者も0.3%認められた。

この調査は愛知県豊川保健所管轄内の2市4町で、15~65歳の男女4,000人を対象に行われたもの。この結果は、“疲労大国、日本”と大きくマスコミで報じられている。しかし、1979年に行われた総理府の健康に関する調査の結果でも6割を超える人が疲れを訴えており、けっして疲労が近年増加してきたわけではない。では、その違いはというと、以前は一晩寝ると回復する生理的な疲労であったが、最近の特徴は半年以上持続するか、

繰り返すような慢性的な疲労が多くなってきたことであり、この疲労のために日常生活や社会生活に支障をきたしていることである。慢性的疲労による経済損失は年間 1.2 兆円にもおよび、大きな社会問題のひとつになってきている。そこで、本稿では著者らが 1999 年より提唱してきた“CFS に陥るメカニズム”(仮説)<sup>4)</sup>を中心に、疲労研究により明らかになってきた CFS の病因・病態について紹介する。

### ● 種々の生活環境ストレスが第一の誘因

疲労外来をはじめて受診してきた多くの CFS 患者は自分の病気とストレスとの関連を否定しているが、実際には発病に種々の生活環境要因(ストレス)の関与していることが多い。以前、大阪大学附属病院に通院中の CFS 患者 71 名と年齢・性の一致する健常人 223 名に対して、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行い CFS 患者と健常人との比較検討を行ったところ<sup>5)</sup>、“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、健常人の平均 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)。Holmes らによる評価点数を加えた重みつけ得点について調べてみても、健常人が平均 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)，健常人よりも多くのストレスを抱えていた。

健常人よりも CFS 患者において有意に多くみられる項目としては、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)などが認められている。

なお、生活環境ストレスといえば、上述の“人生の出来事”型ストレスに代表される、①精神的ストレス(人間関係のあつれきなど)を考えがちであるが、長時間残業、過度の運動などの、②身体的ストレスも重要である。最近では月 100 時間以上残業などの過重労働のために慢性的な疲労に陥

り、その後、半年以上休職して安静にしていても回復せず、著者らの疲労外来を受診して CFS と診断される患者も増えてきている。また、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)などが誘因と思われる患者も多く、生活環境ストレスを考える場合、これらを総合して検討する必要がある。

### ● 遺伝的背景の関与

ストレスの評価では絶対的なストレス量やその強さだけでなく、ストレスに対する感受性や抵抗性を評価することも重要である。実際、大阪市立大学疲労クリニックセンターに通院中の CFS 患者について性格・気質分析を行ったところ、CFS 患者では物事に対する固着性が強く、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の傾向が、健常人と比較して統計学的に有意に高いことが明らかになった。このような性格や気質の違いは、種々の神経伝達物質の輸送体や受容体の遺伝子多型が関連している可能性が考えられる。

著者らは以前、大阪大学倫理委員会の承認のもと、筑波大学との共同研究としてセロトニン輸送体のプロモーター領域の多型分布を調べたところ、正常対照者では繰返し配列の回数が少ない S 型が 88%，多い L 型が 12% であるのに対して、CFS 患者では S 型 75.3%，L 型 24.1% あり、有意に L 型が多いことを見出した( $p < 0.02$ )<sup>6)</sup>。残念ながら、CFS 患者におけるこのような遺伝子多型と気質との相関については解析できていないが、ヒトリンパ芽球を用いた研究では 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、CFS に陥る遺伝的リスクファクターとなっている可能性も考えられる。

### ● 感染症の関与

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

表 1 慢性疲労症候群(CFS)に報告されたおもな免疫異常(末梢血レベル)<sup>9)</sup>

|                                                                |                                 |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 一部ウイルス抗体値の上昇                                                   | リンパ球 IFN- $\gamma$ 産生能低下        |
| 免疫グロブリン値の変動, IgG subclass の異常                                  | 免疫グロブリン産生への T 細胞抑制活性の増強         |
| 免疫複合体の上昇                                                       | 白血球 2-5 オリゴアデニル酸合成の亢進           |
| 自己抗体出現                                                         | CD4/CD8 比の異常                    |
| 抗核抗体 : 疾患特異的抗核抗体 (lamin B1)                                    | CD8 サブレッサー (CD11b 陽性) リンパ球比率の減少 |
| 抗ムスカリノン I 型アセチルコリンレセプター抗体                                      | NK 細胞活性の低下                      |
| IL-2, IL-6, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ 活性の上昇 | NK 細胞 Subset の減少                |
| TGF- $\beta$ の上昇                                               | 単球機能の異常                         |
| リンパ球の PHA, ConA 反応性の低下                                         | 皮膚遅延型過敏反応の低下                    |
| リンパ球免疫グロブリン産生能低下                                               | 各種抗原皮膚反応テスト陽性化                  |
| リンパ球 IL-2 産生能低下                                                | アトピー, アレルギー合併                   |
|                                                                | その他                             |

や、ときに集団発生の報告があることより、感染症の関与が疑われてきた。代表的なウイルスとしては Epstein-Barr (EB) ウィルス、エンテロウイルス感染症などがある。

成人における EB ウィルスの初感染では急性伝染性单核球症が引き起こされるが、通常予後は良好であり、ほとんどの患者は 4~6 週間で治癒する。しかし、初感染時生活環境ストレスなどのために NK 活性などの免疫力が低下しているような状況にあると、一部(数%)の症例では微熱、全身倦怠感、リンパ節腫脹などが続くことが知られており、慢性活動性 EB ウィルス感染症に移行する。このような症例は、CFS 診断基準を当てはめると一致していることが多い。また、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後に CFS 症状を呈した症例が散見されており、post-viral fatigue syndrome として報告してきた<sup>7,8)</sup>。

CFS のなかには、ウイルス感染症だけでなく細菌感染やクラミジア、マイコプラズマ、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し、日本でも平成 3 年(1991)九州地方において肺炎クラミジアに感染した 86 名のうち 12 例が CFS に罹患したという集団発生例が確認されている<sup>8)</sup>。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<sup>2)</sup>。

しかし、CFS 患者でみつかってくる多くの感染症は、種々のヘルペスウイルスの再活性化やマイコプラズマ、コクシエラ、トキソプラズマなどの慢性感染症であり、免疫力の低下が関連している

ものと思われる。

## 免疫異常

CFS ではアレルギー歴を有する人が多く、また抗核抗体の出現、免疫グロブリン異常、血中免疫複合体の増加、NK 活性や単球機能の低下、リンパ球のサブセット異常、種々のサイトカインの異常などが報告されており、何らかの免疫異常が CFS 病態に関与していることは間違いない(表 1)<sup>9)</sup>。しかし、多くの CFS 患者に共通した免疫異常をみつけることは難しく、サイトカインの異常についても報告によってはまったく逆の結果もみられており、CFS 患者の病因を単一な免疫異常だけで説明することは困難である。

著者らは以前、大阪大学医学部附属病院に通院中の CFS 患者における自己抗体について検討したところ、115 例中 61 例と高率に抗核抗体を認め、18 例では抗 DFS-70 抗体が陽性であることを見出した<sup>10)</sup>。DFS-70 をコードする cDNA は RNA polymerase II 依存性転写因子や水晶体上皮由来の増殖因子の cDNA とほぼ同一であり、この抗体自身の存在が直接細胞障害を引き起こすことも報告されており、この自己抗体の存在が CFS 病態を修飾する 1 つの原因となっている可能性は考えられる。

また、自己抗体が CFS 病態を修飾しているのであれば、神経伝達物質の輸送体や受容体に対する自己抗体が存在すれば脳機能異常に直接結びつくのではないかと考え、大阪大学大学院生体情報医学講座との共同研究により、ムスカリノン I 型アセチルコリン受容体、セロトニン 1A 受容体、ドバ

ミン D2 受容体、オピオイド $\mu$ 受容体に対する抗体の検索を行ったところ、抗ムスカリン 1 型アセチルコリン受容体抗体が CFS の半数以上で陽性であり、脱力感や思考力の低下と有意に関連していることも見出した<sup>11)</sup>。これまで脳血液閥門が存在していることより、このような自己抗体が直接脳に作用するということはあまり想定されていなかったが、最近では種々の自己抗体が脳・血液閥門を越えて脳機能異常を惹起しているのではないかという考え方もあり、抗ムスカリン 1 型アセチルコリン受容体抗体が CFS 病態の 1 つの原因となっている可能性もある。

なお、著者らは免疫応答によって產生される TGF- $\beta$  やインターフェロン(IFN)、TNF など各種のサイトカインの異常が CFS に至るカスケードに重要な役割を担っているのではないかと考えており<sup>4)</sup>、サイトカインの異常と CFS との関連については慢性疲労に陥るメカニズムのところで紹介する。

### 内分泌系の異常

Demitrack らが、CFS 患者では視床下部・下垂体・副腎系の異常がみられるなどを報告<sup>12)</sup>して以降、これまでに数多くの内分泌異常が CFS 患者で報告されており、CFS 患者で何らかの内分泌異常が存在することは間違いない。これまでに報告されてきた異常としては、血清コルチゾール減少、血漿 ACTH 増加、尿中カテコールアミンの上昇、抗利尿ホルモン基礎値の減少と全身水分量の増加、ACTH 試験における副腎感受性の亢進と最大反応性の低下、インスリン誘発低血糖時におけるプロラクチンや成長ホルモンの分泌異常などがあげられる。

著者らも CFS 患者における内分泌系機能について調べていたところ、性ホルモンの前駆体である血清 dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS) が CFS 患者では明らかに減少していることを見出した<sup>13)</sup>。減少が強い症例では、脱力感や記録力の低下が強くみられていた。最近では、DHEAS は脳内で合成され、神経伝達物質の代謝に影響を与える神経ホルモンであることもわかってきています。内分泌機能異常が疲労症状を修飾している可

能性もある。

また CFS では、しばしば抑うつ状態を合併することより、うつ病との鑑別が問題となっているが、うつ病患者では血液中のコルチゾールが上昇していることが多いのにに対し CFS 患者では減少していることが多いこと、buspirone 負荷試験ではうつ病患者にみられるセロトニン受容体の up-regulation が認められないこと、3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol はうつ病患者では健常人に比べ増加しているのに対して CFS 患者では減少していることなど、CFS で認められる内分泌異常は、うつ病とはすこし異なることが報告されており、内分泌検査の結果は鑑別診断に有用かもしれない。

なお、CFS 患者に対する内分泌治療としては、血清、尿中のコルチゾールが減少している症例が多くみられることより、コルチゾール補充療法の報告がある。McKenzie らは朝 13 mg/m<sup>2</sup>(20~30 mg 程度)と夕 3 mg/m<sup>2</sup>(5 mg)のコルチゾールを CFS 患者に 3 カ月間投与したところ、プラセボ投与群に比較して有意な疲労改善効果がみられたという<sup>14)</sup>。しかし、33 例中 12 例でステロイド投与による有意な副腎機能の抑制がみられており、副作用の問題が指摘されていた。

そこで Cleare らは、コルチゾール量を 5~10 mg/day に減量して 32 例の CFS 患者に 28 日間投与したところ、副腎機能の抑制や副作用はなく、プラセボ群では 13% の患者の改善であったのに対して投与群では 34% の患者で改善がみされることを示し、少量投与が有効である可能性を示した<sup>15)</sup>。しかし、実際の診療の現場で CFS 患者を治療する場合、コルチゾール投与を 28 日と短期で終了することは難しく、少量でも長期投与を行うと副腎機能の抑制や副作用がみられることより、この報告に対しても批判的な論文がその後多く認められる。

### CFS 患者における脳・神経機能異常

CFS 患者の脳機能異常に関しては、最近のさまざまな解析により以下のような異常が明らかになってきており、CFS における不定愁訴は脳の機能異常に基づくものであると考えて間違いない<sup>16)</sup>。

## 1. MRI検査

CFS 患者では頭痛、思考力・集中力の低下や記憶力障害などの脳・神経症状がしばしば認められるため、MRI 検査による鑑別診断は必須の項目にあげられている。当然、CFS 診断基準を満たす患者においては、脳出血や脳梗塞、脳腫瘍、多発性硬化症などの病態は認められることはないが、CFS 患者群では MRI 検査の T2 強調画面において白質部位に小さな white spot がしばしば認められることが報告されている<sup>17)</sup>。Lange らは DSM-III-R を用いて精神科的な異常がみられる群(18 例)とみられない群(21 例)に分けてあらためて検討したところ、精神科的な異常がみられない群では T2 強調画面において前頭葉の白質部位にみられる異常が有意に高く、このような脳・神経系の異常が認知機能の障害に結びついている可能性を報告している<sup>18)</sup>。

著者らは、CFS 患者 16 名と、年齢、性の一致する健常コントロール 49 名を対象に、自然科学研究機構生理学研究所(岡田泰伸先生、定藤規弘先生)との共同研究として MRI 検査による脳の形態計測を行ったところ、右背外側前頭野(BA 8 to 9)と左背外側前頭野(BA 9 to 11)における灰白質の平均ボリュームは、健常人群では 17.8 ml であるのに対し、CFS 患者群では 15.7 ml と平均 11.8% 減少していることを見出した<sup>19)</sup>。

さらに、CFS 患者の生活の状態 performance status(PS)との関連を調べてみたところ、右背外側前頭野 BA9 において灰白質のボリューム減少が PS と逆相関( $r=0.71$ )していることが判明、CFS は単に脳の機能的な障害であるだけではなく、症状の強い症例においては灰白質の萎縮という器質的な病態に陥っており、その程度は PS の増悪に伴って増大していることも確認された。

その後、オランダの研究グループ(de Lange ら)も CFS 症例で灰白質のボリューム減少がみられるなどを報告しており<sup>20)</sup>、CFS 病態は単なる脳の機能異常にとどまらず、病状が進行している症例においては前頭葉の萎縮という器質的な病態にまで発展している可能性が高い。

幸い、2008 年 9 月沖縄において開催された国際疲労学会において de Lange らは、その後の CFS

患者の臨床経過について報告し、認知行動療法により病状が回復した症例では灰白質のボリューム減少も回復していたとのことであった。この報告は灰白質のボリューム減少がみられる CFS 患者への治療が可能であることを意味しており、きわめて朗報である。これまでには神経細胞は再生しないと信じられていたが、最近では脳に神経前駆細胞がみされることより再生可能と考えられてきており、神経細胞に備わる再生能力をうまく引き出す治療を行う必要が望まれる。

## 2. その他の脳機能解析

CFS 患者における脳機能解析についても数多くの知見がみつかってきているが、誌面の関係上、ここではこれまでに報告してきた異常について紹介するに留めさせていただき、詳細は文献<sup>16)</sup>を参照していただきたい。

### ① single-photon emission tomography (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

### ② positron emission tomography (PET) 解析

ア)  $H_2^{15}O$  を用いた局所脳血流量の解析

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、さまざまな部位の局所脳血流量の低下  
イ)  $[^{18}F]$  fluorine-deoxyglucose ( $^{18}FDG$ ) 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  
ウ) アセチルカルニチン代謝

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 野において有意に低下

### エ) 脳内セロトニン輸送体の発現 ( $[^{11}C](+)$ McN5652 を用いての検討)

前帯状回の Brodmann 24/32 野の一部(吻側部分)において有意に低下

## ● 慢性疲労に陥るメカニズム

最近の研究により CFS 患者でみつかってきた種々の異常は、それぞれ独立して存在しているのではなく、たがいに密接に関連していることが明

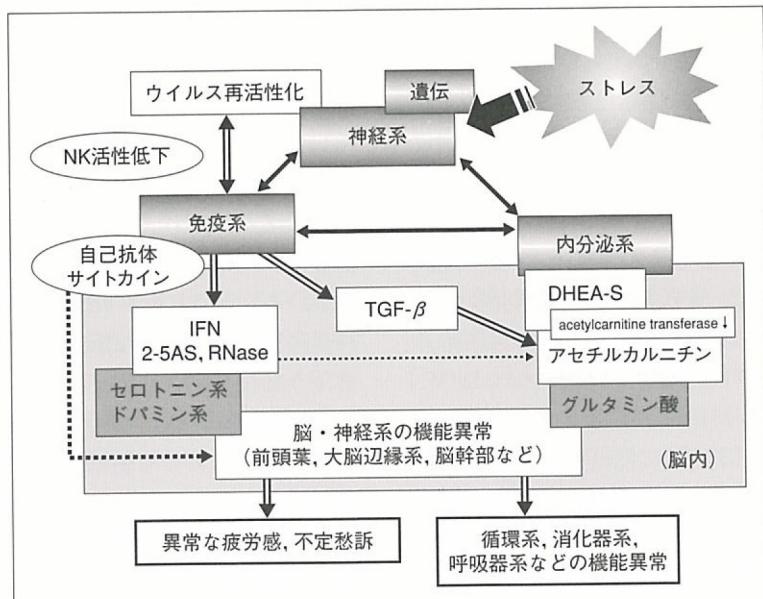


図1 慢性疲労症候群(CFS)に陥るメカニズム(仮説)

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- $\beta$ ：トランسف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。

らかになってきた(図1)。すなわちCFSは、前述の種々の環境要因(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產生されたインターフェロン(IFN)などのサイトカインによる脳・神経系の機能障害を生じているのではないかと考えている。

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、慢性疲労とIFNとの関係が疑われていた。CFS患者ではIFNの產生増加や2-5AS経路の活性化が報告されており、IFNは2-5AS経路を介したリボヌクレアーゼLの活性化によってウイルスmRNAの合成を阻害することより、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- $\kappa$ Bによる遺伝子の活性化がセロトニン系やドパミン

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、九州大学の片淵らが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、脳内のIFN- $\alpha$ 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SSRI投与により回復したという<sup>21)</sup>。このことは、われわれが風邪を引いたときに自覚する倦怠感などにも、IFN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いる。

以上の知見をまとめてみると、CFSの多くは環境要因(身体的・精神的ストレス)と遺伝的要因が関係した神経・内分泌・免疫系の変調に基づく病態であり、ウイルスの再活性化や慢性感染症によって惹起された種々のサイトカイン異常による脳機能障害である可能性が高い。

本稿ではIFNとの関係についておもに述べてきたが、癌末期など悪液質時に自覚する激しい疲労感にはTNFが関与していることも知られており、TNFを含めてTGF- $\beta$ 、IL-1、IL-4、IL-10など、さまざまなサイトカインが疲労感に関係している

可能性があり(図1), 今後それぞれのサイトカインについても、ひとつひとつどのような脳機能異常と結びついて臨床症状とつながっているのかを明らかにする必要がある。なお、免疫異常のところで紹介したように、なかには自己抗体(神経伝達物質受容体抗体や抗核抗体)が直接、脳・神経系の機能障害と関連していると思われる症例も存在しており、CFSを単一な疾患群と考えてはならない。

## おわりに

原因不明の慢性的な疲労を訴える患者は、通常の保険診療で認められている臨床検査などでは明らかな異常が見出されないことより、適切な診断がつかないことが多い。このような場合、患者は適切な治療が受けられないだけでなく、どこで治療を受けたらよいのかもわからず、さらに会社や学校を休まざるをえないほどの強い疲労症状がみられたとしても医師から診断書を書いてもらうこともできず、周囲の人びとよりさばっているのではないかと疑われ、二重三重の苦しみに陥っている。

そこで、当科を受診しCFSと診断された患者には、ストレスなどの環境因子が神経・内分泌・免疫系へ与える影響をひとつひとつ説明するとともに、現在の病態がどのような異常で引き起こされているのかを説明するように心がけている。このような説明は患者自身が陥っている状況を正確に理解し、病気を克服していく過程できわめて重要な位置を占めており、CFS患者を診療する場合の重要なポイントである。

残念ながら現在の慢性的疲労診断基準は、アメリカ疾病対策センター(CDC)、厚生労働省の基準とともに主観的な症状をもとにした操作的診断法によるものであり、客観性にかけることより多くの医師からの信頼を得ることができておらず、日本各地における慢性的疲労に対する診療はうまく稼動しているとはいがたいのが現状である。そこで、著者らはできるだけ多くの医師にCFSについての情報を発信し、理解をいただけるように努力している。

幸いなことに、最近は医師会主催の教育講演などで“みえてきた慢性的疲労に陥るメカニズム”と

題して、本稿で記載した内容を紹介する機会が増えてきた。講演後の質疑応答では「慢性的疲労に関する研究がこのように体系付けられて進んでいるとは思いませんでした。CFSは精神・神経系の疾患であり、内科領域の医師が扱う病気とはあまり考えていましたが、今後は私もCFS患者をみてみようと思います」とCFS診療に対して理解を示してくださる内科系の先生方も増えてきている。日本疲労学会が設立されて5年が過ぎ、ようやく疲労に関心をもたれる先生方も増えてきた。そこで現在、慢性的疲労に対する診療の全国ネットワーク化を進めており、できれば原因不明の慢性的疲労を診療対象とする信頼のおける医療機関と、各都道府県に1カ所以上は連携を行いたいと考えている。この趣旨にご賛同いただける先生がおられたら、大阪市立大学医学部附属病院疲労クリニックセンター事務局(ocu21coe-fcc@med.osaka-u.ac.jp)までご連絡いただけると幸いである。

本稿での執筆が原因不明の慢性的疲労を訴える患者に対する診療の手がかりとなり、このような疲労に関する臨床研究の進歩により、原因が明らかでない慢性的疲労で苦しむ多くの患者がすこしでも早く救われる日がくることを心より願っている。

## 文献

- 1) Holmes, G. P. 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 : 慢性疲労症候群診断基準の改定に向けて. 日本疲労学会誌(特集号), **3**(2) : 1-40, 2008.
- 4) 倉恒弘彦 : 慢性疲労症候群の病因・病態炎症と免疫. **9**(1) : 68-74, 2001.
- 5) 倉恒弘彦・他 : ストレスと慢性疲労症候群. *Biotherapy*, **20**(1) : 1-11, 2006.
- 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 : 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) : 2431-2437, 2001.
- 8) Behan, P.O. and Behan, W.M. : Postviral fatigue syndrome. *Crit. Rev. Neurobiol.*, **4**(2) : 157-178, 1988.
- 9) 松本美富士 : 慢性疲労症候群と免疫・内分泌異常. 治療, **90**(3) : 465-471, 2008.

- 10) 室 慶直, 倉恒弘彦: 日本人慢性疲労症候群患者における血清中抗 DFS70 抗体、アレルギーの臨床, **20**: 826-830, 2000.
- 11) Tanaka, S. et al.: Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. *Int. J. Mol. Med.*, **12**: 225-230, 2003.
- 12) Demitrack, M. A. et al.: Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **73**(6): 1224-1234, 1991.
- 13) Kuratsune, H. et al.: Dehydro-epiandrosterone sulfate deficiency in chronic fatigue syndrome. *Int. J. Mol. Med.*, **1**: 143-146, 1998.
- 14) McKenzie, R. et al.: Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, **280**: 1061-1066, 1998.
- 15) Cleare, A.J. et al.: Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet*, **353**(9151): 455-458, 1999.
- 16) 倉恒弘彦: CFS における脳代謝異常. *Progress in Medicine*, **25**(5): 1272-1278, 2005.
- 17) Schwartz, R. B. et al.: Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MR imaging and SPECT. *Am. J. Roentgenol.*, **62**(4): 935-941, 1994.
- 18) Lange, G. et al.: Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J. Neurol. Sci.*, **171**(1): 3-7, 1999.
- 19) Okada, T. et al.: Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol.*, **4**(1): 14, 2004.
- 20) de Lange, F. P. et al.: Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage*, **26**(3): 777-781, 2005.
- 21) 片渕俊彦: ウィ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): 1320-1325, 2005.

\* \* \*