

メンタルヘルス関連疾患と治療

慢性疲労症候群

田島世貴 倉恒弘彦

月刊 臨牀と研究別冊

平成20年6月発行

第85巻 第6号

特集／メンタルヘルス新時代

メンタルヘルス関連疾患と治療

慢性疲労症候群

田島世貴* 倉恒弘彦**

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“学校、職場、家庭で精神的なストレスを抱えている”・“風邪などに罹患した”・“紫外線に曝露した”・“化学物質の刺激を受けた”などの社会的・物理的・化学的・生物学的ストレスがきっかけとなり、ある日突然原因不明の激しい全身倦怠感に襲われ、それ以降強度の疲労感と共に微熱、頭痛、脱力感や、思考力の障害、抑うつ等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疾患である。

このような病態が一つの疾患単位として定義され、広く認められたのは比較的最近であるが、同様の病態はかなり古くから報告されていた。最近では、1984年にネバダ州（米国）において200名のCFS集団発生が報告されている。CFSは“原因不明の激しい疲労”ということが第一の条件であるが、それだけで疾患の定義をすると非常にさまざまな病態を包括した症候群となり、その解析では疲労の本態を見出すことは難しい。そこで、米国疾病対策センター（CDC）は原因不明の慢性疲労の病因が感染症である可能性を考え、解析する症例を一定にするための1つの診断基準を発表した。これがその後世界中の臨床の場でも使用されるようになったCDCのCFS診断基準である。その後、CFSは世界中で報告されるようになり、病因・病態の解明に向けた取り組みが世界各地で行われてきた。

わが国では、1991年に厚生省のCFS研究班（班長：木谷照夫）が発足し、1999年までの9年間CFSの臨床研究が行われ、その後採択された生活者ニーズ対応研究（文部科学省、1999年～2004

関西福祉科学大学健康福祉学部健康科学科

*講師 **教授

年）では「疲労、疲労感の分子・神経メカニズムの解明とその対処法の開発」に向けた臨床と基礎研究の中で、CFSに陥るメカニズムのかなりの部分が解明されるとともに疲労病態全体を科学することを目指した疲労動物モデルの作成や客観的な疲労評価法の確立が進められてきた。この成果は、現在大阪市立大学医学部において進行している21世紀COEプログラム「疲労克服研究教育拠点の形成」（2004年～）に引き継がれ、日本疲労学会において2008年に発表された抗疲労臨床評価ガイドラインの作成に生かされている。

PubMedで“chronic fatigue syndrome”を検索すると、3,500篇を超える論文が見出されるほどに世界中でもさまざまな研究が進められており、イギリスにおいては一般開業医が感冒に次いでよく診療する疾患とまで言われるほど、医療従事者にも国民にも知られた疾患概念となっている。

残念ながら、本邦における医学教育の中ではCFSに関する十分な教育を行う体制はいまだ充実していないが、病態の理解という点では医学教育に取り入れていくためのエビデンスがかなり蓄積されているといえる。このように基礎的なエビデンスが確立してきたことをうけ、“病態解明のための診断基準”から疲労病態に悩む患者に幅広く対応できる“臨床のための診断基準”へという変革が世界的に進められており、本邦でも昨年の7月、日本疲労学会において新たなCFS診断指針（委員長：倉恒弘彦）が発表された。本稿では、過去の診断基準と新しい診断指針を比較しながら、現在のCFS診療におけるポイントをお伝えしたい。

I. CFSの病態と診断

まずは、慢性疲労病態のイメージを説明し、その後、その病態をどのように診断していくかについて解説したい。図1に主に本邦における研究を

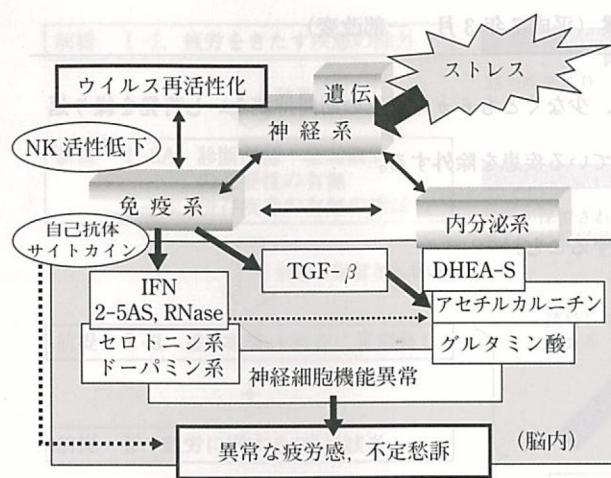


図 1 CFS に至る仮説 (倉恒弘彦: 慢性疲労症候群の疫学、病態、診断基準. 日本臨床, 65(6): 983-990, 2007年より抜粋)

元に検証されてきたCFSに至る仮説を示す。この仮説の概略は、紫外線などの物理刺激、化学物質による化学的刺激、感染症などの生物学的ストレス、対人関係などの社会的ストレスが合わさった、複合的な環境ストレスが遺伝的脆弱性と相まって免疫系・内分泌代謝系・脳機能連関の変調をきたし、その結果、異常な疲労感・脱力感・慢性感染症にみられるような諸症状・精神症状を生じるということである。

CFSのような病的慢性疲労を診断するためには、特異的なマーカーを用いることが望ましいが、まだ感度と特異度の検証が十分に行われていないため、現在のところは表1に示すような手順で臨床症候からの判断で行われる。今回は紙面の都合上、概略の紹介にとどめるが、臨床での運用においてはぜひ原著¹⁾を参照いただき、新診断指針に

表 1 日本疲労学会による新たな慢性疲労症候群診断指針 (平成20年2月)

これは、6ヶ月以上持続する原因不明の全身倦怠感を訴える患者に対する診断への指針である (以下、持続する全身倦怠感を慢性疲労と称する)。

以下の前提に従って、臨床症候を十分吟味検討する。

前提 I.

1. 疲労の原因となりうる器質的疾患・病態 (別表・省略) がないかどうかを判断する
- 2.

A) 下記疾患に関しては、当該疾患が改善され、慢性疲労との因果関係が明確になるまで、CFSの診断を保留にして経過を十分観察する。

- 1) 治療薬長期服用者 (抗アレルギー剤、降圧剤、睡眠薬など)
- 2) 肥満 ($BMI > 40$)

B) 下記の疾患については併存疾患として取り扱う

- 1) 気分障害 (双極性障害、精神病性うつ病を除く)、身体表現性障害、不安障害
3. 一般尿検査、一般生化学・血算、ECG、胸部単純Xp (具体的検査項目は省略) を基本的検査として行い、器質的疾患を除外する。

前提 II.

以上の検索によっても慢性疲労の原因が不明で、しかも下記の4項目を満たす。

- 1) この全身倦怠感は新しく発症したものであり、急激に始まった。
- 2) 十分な休養を取っても回復しない。
- 3) 現在行っている仕事や生活習慣のせいではない。
- 4) 日常の生活活動が、発症前に比べて50%以下となっている。あるいは疲労感のため、月に数日は社会生活や仕事ができず休んでいる。

前提 III.

以下の自覚症状と他覚的所見10項目のうち5項目以上を認めるとき。

- 1) 労作後疲労感 (労作後休んでも24時間以上続く)
- 2) 筋肉痛
- 3) 多発性関節痛 腫脹はない
- 4) 頭痛
- 5) 咽頭痛
- 6) 睡眠障害 (不眠、過眠、睡眠相違)
- 7) 思考力・集中力低下
- 8) 微熱
- 9) 頸部リンパ節腫脹 (明らかに病的腫脹と考えられる場合)
- 10) 筋力低下

◎前提I, II, IIIすべてを満たしたときに、臨床症候からCFSと判断する。

◎前提I, II, IIIすべてを満たす訳ではないが、原因不明の疲労病態がある場合、特発性慢性疲労 (Idiopathic Chronic Fatigue, ICF) と診断し、経過観察する。

表 2 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。検査所見で別表(省略)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)
(少なくとも1カ月以上の間隔をおいて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 3 旧診断基準(厚生労働省)と新診断指針(日本疲労学会)の比較

	旧診断基準	新診断指針
診断基準にあてはまらないが、原因不明の慢性疲労がある場合	慢性疲労症候群疑診 (CFSと同じ病態との誤解を招いている)	特発性慢性疲労 (CFSとは異なる病態と明確に位置づけられる)
気分障害、身体表現性障害、不安障害などの精神疾患(統合失調症、摂食障害は除く)の併存	① 慢性疲労発症前から精神疾患が存在:CFSから除外 ② 慢性疲労発症と同時に精神疾患発症:併存を認める*2 ③ 慢性疲労発症後の精神疾患発症:併存を認める*2	① 慢性疲労発症前から精神疾患が存在:併存を認める*1 ② 慢性疲労発症と同時に精神疾患発症:併存を認める*1 ③ 慢性疲労発症後の精神疾患発症:併存を認める*1
診断基準・指針上の大項目数	大クライテリア:2項目 1988年のHolmes Criteriaに準拠	前提II:4項目 1994年のFukuda Criteriaに準拠
診断基準・指針上の小項目	小クライテリア:14項目 (症状クライテリア11項目+身体所見クライテリア3項目)	前提III:10項目 (自覚症状7項目+他覚的所見3項目)
診断基準・指針上の他覚的所見	微熱、非滲出性咽頭炎、リンパ節腫大(頸部・腋窩)	微熱、病的頸部リンパ節腫大、筋力低下

*1 双極性障害、精神病性うつを除く

*2 大うつ、双極性障害を除く

至る経緯を含め、病態の理解を深めていただくことをお勧めする。参考のために表2に旧・厚生労働省診断基準をお示しする。表3では、旧・厚生

労働省診断基準と新・診断指針の相違点をまとめた。

1992年に作成された厚生省研究班による診断基

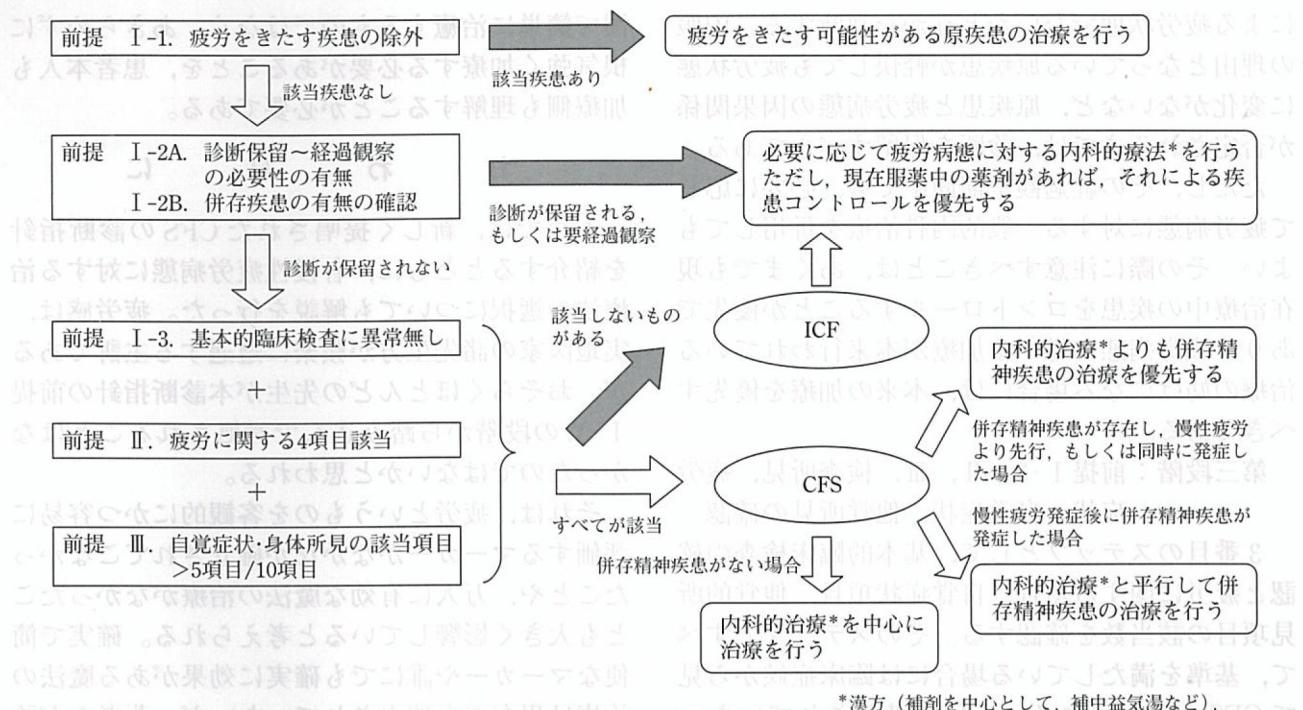


図 2 原因不明の慢性疲労患者の診断の進め方と治療法の選択
(文献1. 図「原因不明の慢性疲労患者の診断の進め方」より改変)

準試案は、1988年に出された Holmes らの working case definition²⁾が元になっている。しかし、この Holmes 診断基準を厳密に満たす症例は少なく、診療の現場では非常に使いづらいものであったため、本邦の診断基準試案では大クライテリアを満たすが、小クライテリアを満たさないものを CFS 疑診と定義し、診療の対象となることを提唱した。この CFS 疑診という概念は、後の CDC による改定診断基準 (Fukuda ら³⁾、1994 年) にも影響を与えており、Idiopathic Chronic Fatigue : 特発性慢性疲労として取り入れられている。その後、世界的には米国 CDC の Fukuda らの診断基準が標準的に用いられている現状を受け、今回の新診断指針は Fukuda らの診断基準に準拠し、これまで数多く報告された研究成果の文献的考察を踏まえ、作成されたものである。

II. CFS の診断の実際と治療法の選択

表を見ると診断は煩雑のように思われるかもしれないが、実際の運用は比較的単純であり、その過程と各診断における治療法の選択について図 2 にまとめた。

第一段階：前提 I-1. 除外すべき疾患の有無の

確認

診断の第一のステップは、疲労を来たす器質的疾患の除外である。紙面の都合上詳細は省くが、臓器不全・慢性感染症・炎症性疾患・神経疾患・代謝内分泌疾患・原発性睡眠障害・双極性障害・精神病性うつ病が除外される疾患のカテゴリーとして挙げられている。近年増加しているながら、意外に見落とされがちな疲労の原因として「過労」がある。過労も、現在継続中の場合は、除外されるもののひとつとなる。しかし、すでに過労状態は改善しているにもかかわらず、現在も病的疲労感が残る場合には除外されない。

何らかの疲労の原因となりうる疾患や状態がある場合は、まずそれらの治療や環境整備による負荷の軽減などが治療の第一選択肢となる。もちろん、それらの加療に対して妨げにならなければ、疲労病態に対する一般的な内科治療を併用することもひとつの選択肢である。疲労病態に対する一般的な内科治療の詳細については他稿⁴⁾を参照いただきたい。

第二段階：前提 I-2A, B. 診断保留の必要性の有無、併存疾患の有無

次のステップとして、上記疾患以外で長期にわたる服用が必要な疾患で治療中の場合、その影響

による疲労状態でないかどうかを判断する。内服の理由となっている原疾患が軽快しても疲労状態に変化がないなど、原疾患と疲労病態の因果関係が否定されるまでは、診断を保留すべきである。

ただし、その経過観察期間中でも、必要に応じて疲労病態に対する一般的内科治療を併用してもよい。その際に注意すべきことは、あくまでも現在治療中の疾患をコントロールすることが優先であり、疲労病態に対する加療が本来行われている治療の妨げになる場合には、本来の加療を優先すべきである。

第三段階：前提 I-3, II, III. 検査所見、疲労症状、自覚症状、他覚所見の確認

3番目のステップとして、基本的臨床検査の確認と疲労に関する項目、自覚症状項目、他覚的所見項目の該当数を確認する。そのステップですべて、基準を満たしている場合には臨床症候から見てCFSと判断される。なにか満たされていない条件があれば、ICFとして、CFSとは異なるものの慢性疲労病態にあり、診療の対象であると位置づける。ICFの場合の治療の対処は、診断を保留されている状況と同じく、必要に応じて疲労病態に対する一般的内科治療を併用してもよい。

CFSと診断された場合でも、疲労病態に対する一般的内科治療で加療できる場合と、そうでない場合がある。その境目は併存精神疾患の発症の時期である。併存精神疾患が慢性疲労病態以前、もしくは同時に発症した場合、これまでの予後調査から内科的治療のみでの根治は難しく、治療の主体は精神科専門医によって精神疾患に対して行われたものであるべきことがわかつた⁵⁾。しかし内科的治療がまったく効果がないというわけではないので、患者さんの心情等も考慮し、上記の内容を十分に説明したうえで、必要であれば精神科治療と併用してもよい。併存精神疾患が、慢性疲労病態発症後に見られた場合には、内科的治療も効果を見るが、それだけでは十分な効果を期待できないため、合わせて精神科での加療も望まれる。併存精神疾患がない場合には、内科的治療だけで経過を見てもよい。併存疾患が慢性疲労病態発症後に見られる、もしくは併存疾患がない症例に適切な治療を行った場合の予後は、2年で15%, 4年で40%程度が治癒することが分かつた⁵⁾。しかし、この数字から分かるように、短期

間で簡単に治癒するものではなく、あきらめずに根気強く加療する必要があることを、患者本人も加療側も理解することが必要である。

おわりに

本稿では、新しく提唱されたCFSの診断指針を紹介するとともに、各慢性疲労病態に対する治療法の選択についても解説を行った。疲労感は、実地医家の諸先生方が頻繁に遭遇する主訴であるが、おそらくほとんどの先生が本診断指針の前提I-1の段階から踏み込んで対処されることはなかったのではないかと思われる。

それは、疲労というものを客観的にかつ容易に評価するマーカーがなかなか確立されてこなかつたことや、万人に有効な魔法の治療がなかったことも大きく影響していると考えられる。確実で簡便なマーカーや誰にでも確実に効果がある魔法の治療は現在でも確立されていないが、著者らが診療を行っている大阪市立大学医学部附属病院・疲労クリニカルセンターが開設からわずか2年半で新規受診者1,200名余り（1日平均10名）、延べ人数では5,000名（1日平均42名）を超える患者の診療にあたってきたことを考えると、病的慢性疲労診療に対する社会的ニーズは著しく高まっていることは間違いない。このような現状では実地医家諸先生方のお力が非常に重要となる。今回の診断指針の大きな目的のひとつとして“臨床の現場で実地医家に役立つものをする”ということが挙げられているが、少しでも多くの慢性疲労病態に悩む患者が適切な治療を受けることができるようとの思いからである。

本稿が、先生方にとって日々遭遇する疲労病態の診療の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) 特集号 慢性疲労症候群診断基準の改定に向けて. 日本疲労学会雑誌, 3(2): 1-40, 2008.
- 2) Holmes, G. P. et al.: Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Intern Med, 108: 387-389, 1988.
- 3) Fukuda, K. et al.: The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med, 121: 953-959, 1994.
- 4) 田島世貴, 倉恒弘彦: 慢性疲労症候群. 総合臨牀, 55: 35-41, 2006.
- 5) 倉恒弘彦: 疲労の科学. 井上正康, 倉恒弘彦, 渡辺恭良編, 東京, 講談社, 2001.