

原 著

## 慢性疲労症候群患者に対する 1日2回服用タイプの補中益気湯の治療効果

倉恒 弘彦 中富 康仁 神楽 美香 田島 世貴  
山口 浩二 松井 徳造 西沢 良記

## 原 著

# 慢性疲労症候群患者に対する 1日2回服用タイプの補中益気湯の治療効果

Kuratsune Hirohiko

倉恒 弘彦<sup>1-3)</sup>

Yamaguti Koji

山口 浩二<sup>2)</sup>

Nakatomi Yasuhito

中富 康仁<sup>2)</sup>

Matsui Tokuzo

松井 徳造<sup>5)</sup>

Kagura Mika

神楽 美香<sup>2)</sup>

Nishizawa Yoshiki

西沢 良記<sup>2, 6)</sup>

Tajima Seiki

田島 世貴<sup>2, 4)</sup>

## 要 旨

慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome : CFS)は、長期にわたって続く原因不明の強い全身疲労・倦怠感のために、健全な社会生活が送れなくなる病態である。治療としては、非薬物療法に加え、症状に応じた薬物治療が行われているが、あまり改善しない患者も増加しており、CFSの病態は、より複雑化・難治化してきている可能性が考えられる。また、慢性的な疲労のため睡眠覚醒リズムの障害が著しく、服薬を毎食後(1日3回)行うことが難しく、その対応に苦慮している患者も多い。

そこで、本研究では難治で当センターを受診した精神疾患を合併しないperformance status (PS)2以上の中CFS患者26例を対象に、1日2回服用タイプの補中益気湯を12週間投与し、その有効性と安全性、および免疫能に与える影響について検討を行った。評価は、疲労重症度の客観的な指標としてPSを用い、また疲労の程度はvisual analogue scale(VAS)を用いて行い、臨床症状の程度については、患者への問診表により5段階評価した。免疫能の指標としてはNK活性の測定も行った。その結果、有効性の解析対象となった9/22例(41.0%)でPS評価における1段階以上の改善が認められた( $p < 0.05$ )。一方、疲労感のVAS値の評価では有意な改善は認められなかつたが、13/21例(61.9%)でVAS値が低下した。各臨床症状においては、のどの痛み・腫れ、筋肉痛、頭痛、まぶしくて目がくらむ、物忘れをする、ボーッとする、集中力が低下する、の16項目中7項目で有意な改善( $p < 0.05$ )が得られた。また、NK活性は有意な変動はなかつたが、14/22例(63.6%)で上昇していた。補中益気湯によると思われる副作用は、26例中軽微な発疹の1例のみであった。

以上の結果より、精神疾患を合併しないCFS患者では1日2回服用タイプの補中益気湯の投与は、難治例であっても12週間の比較的短期でPSや各臨床症状の改善が得られることが示され、生活リズム障害や睡眠障害のために覚醒時間を十分に確保できないことが多いCFS患者にとっては、標準的治療法となり得るものと考えられた。

## はじめに

慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome : CFS)<sup>1)</sup>は、それまで健康に生活していた人に突然原因不明の強い全身倦怠感、微熱、頭痛、咽頭痛、筋肉痛、脱力感などの身体症状や、いらいら、不安、抑うつ状態などの精神・神経症状などが起こり、長期間にわたって

続くため健全な社会生活が送れなくなる病態である。1984年、アメリカにおいて集団発生がみられたため、1988年にアメリカ疾病対策センター(CDC)が初めて診断基準を発表した。日本においても、1992年厚生省(現・厚生労働省)慢性疲労症候群研究班が厚生省CFS診断基準試案を作成し<sup>2)</sup>、1999年に8/3,045人(0.27%)がCFS診断基準を満たしていることを報告した。その

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ックセンター 3) 東京大学大学院農学生命科学研究科  
4) 兵庫県立総合リハビリテーションセンター子どもの睡眠と発達医療センター 5) 大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学  
6) 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

## 対 象

5年後の2004年に文部科学省の疲労の疫学調査においても同様の結果が得られ、人口1,000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。

上記の診断基準では、CFSと診断されるために、強い疲労が6カ月以上の長期間続くこと、および疲労を来す他の疾患を除外することの大クライテリア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。また、よりプライマリ・ケアで利用しやすいCFS診断・治療の指針として、2008年2月には日本疲労学会より新たな慢性疲労病態の診療ガイドラインも発表されている<sup>3)</sup>。

病因に関してはこれまでウイルス感染症説、内分泌・代謝異常説をはじめとする様々な学説が報告されてきたが、最近では、物理的・化学的刺激、生物学的ストレス、社会的ストレスなどによる複合的な環境ストレスと遺伝的要因が密接に関連して、免疫系、内分泌代謝系、脳機能関連の変調を来すことにより慢性疲労の状態を生じている可能性が明らかになってきた<sup>4,5)</sup>。まだ確立された治療法はないが、一般的には認知行動療法、段階的運動療法などの非薬物療法に加えて、症状に応じた薬物治療が行われる。すなわち、疼痛に対しては非ステロイド性抗炎症薬が、うつ症状には抗うつ薬が、不安症状には抗不安薬、不眠には睡眠薬が用いられる<sup>6,7)</sup>。疲労や不眠に対する効果を期待して、アスコルビン酸やメコバラミンなどのビタミン製剤などの内服治療も行われている。また、それぞれの症状に適した漢方薬の内服も積極的に試みられている<sup>8-11)</sup>。

大阪市立大学疲労クリニカルセンターでは、CFS患者に対する一般的な内科治療として、虚弱体質や疲労倦怠などに使用される漢方薬「補中益気湯」やアスコルビン酸、あるいはメコバラミンなどの投与を行っており、これらの内服により微熱や倦怠感をはじめとするCFSの各症状が軽減することをしばしば経験してきた<sup>12)</sup>。しかし、前述のごとく慢性的な疲労のため睡眠覚醒リズムの障害が著しく、服薬を毎食後(1日3回)行なうことが難しく、その対応に苦慮している患者も多い。そこで今回は、1日2回服用タイプの補中益気湯を用いて、CFS患者における疲労・倦怠感、微熱などの各臨床症状に対する有効性、および免疫能に与える影響について検討を行った。

2006年3月から2009年3月までに大阪市立大学附属病院疲労外来を受診し、CFS診断基準(1992年厚生省CFS研究班)により慢性疲労症候群と診断され、PS2以上であった患者26例を対象とした。なお、試験開始前4週間以内に漢方薬または生薬製剤による治療を行った患者、抗精神病薬、SSRI(セロトニン再取り込み阻害薬)などの抗うつ薬を使用している患者は対象から除外したが、抗不安薬、睡眠薬については継続使用を可とした。

## 方 法

対象患者に対して、クラシエ補中益気湯エキス細粒<sup>®</sup>(7.5 g/日、分2)を12週間投与した。上記の製剤には、人参4.0 g、白朮4.0 g、黄耆4.0 g、当帰3.0 g、大棗2.0 g、柴胡2.0 g、甘草1.5 g、生姜0.5 g、升麻1.0 g、陳皮2.0 gより抽出したエキス粉末6.4 gを含有する。また、未治療患者についてはアスコルビン酸粉末(3.0 g/日、分3)を原則として併用投与した。試験期間中は、他の漢方薬は使用禁止とした。また、従来から服用していたアスコルビン酸、メコバラミン、消炎鎮痛薬など薬剤はそのまま継続するが、試験期間中は用法・用量を変更しないこととし、新たな薬剤の使用は原則として禁止した。

疲労感の客観的な評価として、生活状態をPS0「倦怠感がなく平常の社会生活ができ、制限を受けることなく行動できる」状態からPS9「身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就寝を必要としている」状態の10段階で分類するPSを用いた(表1)。疲労の程度についてはVASを用いる評価も実施した。CFS診断基準記載の臨床症状の重症度については、患者への問診表を用いて各症状[0: 症状なし、1: ほとんどない、2: 時々ある、3: よくある、4: 非常によくある]の5段階で評価した。症状項目は、「疲労・倦怠感」「微熱」「のどの痛み・腫れ」「筋肉痛」「労作後の疲労・倦怠感」「頭痛」「関節痛」「睡眠の異常(過眠)」「睡眠の異常(不眠)」「まぶしくて目がくらむ」「目の前の一部が見えなくなる」「物忘れをする」「興奮する」「ボーッとする」「集中力が低下する」「うつ状態になることがある」の16項目である。

また、有効性判定の参考値として、NK活性(E/T=10/1)を測定し、補中益気湯が免疫能に与える影響に

表1 PSによる疲労・倦怠の程度

- 0：倦怠感がなく平常の社会生活ができ、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、疲労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、全身倦怠感のため、しばしば休息が必要である。  
 3：全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができない、自宅にて休養が必要である。  
 4：全身倦怠感のため、週に数日は社会生活や労働ができない、自宅にて休養が必要である。  
 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：調子の良い日に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、介助も不要であるが、通常の社会生活や軽労働は不可能である。  
 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：身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

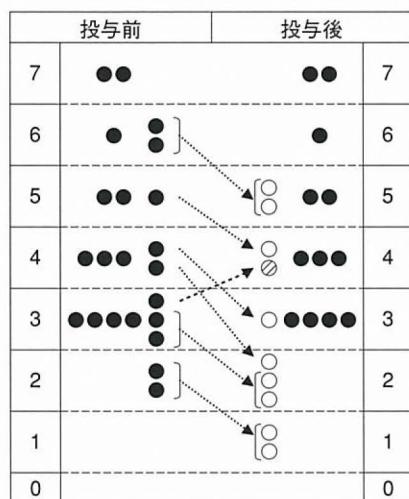


図1 補中益氣湯投与前後におけるPSの変化

補中益氣湯の投与により、PSによる疲労・倦怠の程度に有意な改善が得られた。

Wilcoxon signed-rank test :  $p < 0.05$ .

○：投与後改善、●：投与前および投与後不变、○：投与後悪化。

についても検討した。

## 結果

### 1. 解析対象症例

26例中、試験開始後に中止・脱落した4症例を除いた22例を有効性の解析対象とした。中止・脱落症例における理由は、1例が副作用による中止、残り3例は来院せずなどにより投与後のデータが回収できなかつたためである。

有効性の解析対象症例の平均年齢は $28.9 \pm 9.0$ 歳(15～48歳)、男性7例、女性15例、PS  $4.2 \pm 1.5$ (2～7)であった。併用薬は、21例にアスコルビン酸、8例にメコバラミン、3例で抗不安薬や睡眠薬の継続使用、11

表2 補中益氣湯投与前後におけるVAS値の変化

	投与前	終了後	改善率*	Paired t-test
VAS(cm)	$6.5 \pm 2.2$	$6.1 \pm 2.1$	13/21	n.s.

\*VASが投与後低下した症例数/全体症例数。

例で胃粘膜保護薬が用いられた。

### 2. PS

PSの評価において、補中益氣湯投与は、有意な改善効果を示した(図1、Wilcoxon signed-rank test :  $p < 0.05$ )。PSの改善度は、2段階改善1/22(4.5%)、1段階改善8/22例(36.5%)、不变12/22例(54.5%)、悪化1/22例(4.5%)であった。PSの初期値2～6の症例ではいずれも改善例があったが、PS7(2例)のみ改善例がなかった。

### 3. 疲労の程度(VAS)

VASによる疲労の程度の評価では、補中益氣湯の投与前後の疲労の程度において、有意な変化は認められなかったが、投与前 $6.5 \pm 2.2$ から投与後 $6.1 \pm 2.1$ になり、13/21例(61.9%)で補中益氣湯投与によりVAS値の改善が得られた(表2)。なお、1例は欠測値となつたため21例の結果となった。

### 4. 臨床症状

投与前に症状があった各項目について、補中益氣湯投与による症状改善効果を検討した。補中益氣湯の投与により、のどの痛み・腫れ( $p < 0.05$ )、筋肉痛( $p < 0.05$ )、頭痛( $p < 0.05$ )、まぶしくて目がくらむ(羞明)( $p < 0.05$ )、物忘れをする( $p < 0.01$ )、ボーッとする( $p < 0.01$ )、集中力が低下する( $p < 0.05$ )の7/16項目でWilcoxon signed-rank testによる有意な改善が得られた(表3)。補中益氣湯が有意な改善を示した各症状の改善度は、1段階改善以上がそれぞれ9/19例(47.4%)、

表3 補中益氣湯投与前後における臨床症状の項目別改善度

項目	有症状例数	2段階改善以上	1段階改善	不变	悪化	改善率* (%)	Wilcoxon signed-rank test
疲労・倦怠感	22	1	4	16	1	22.7	n.s.
微熱	17	0	5	10	2	29.4	n.s.
のどの痛み・腫れ	19	3	6	9	1	47.4	p<0.05
筋肉痛	18	1	9	6	2	55.6	p<0.05
労作後の疲労・倦怠感	22	3	2	15	2	22.7	n.s.
頭痛	21	1	8	12	0	42.9	p<0.05
関節痛	15	3	5	3	4	53.3	n.s.
過眠	20	3	2	9	6	25.0	n.s.
不眠	18	0	8	8	2	44.4	n.s.
まぶしくて目がくらむ	13	1	6	5	1	53.8	p<0.05
目の前の一部が見えなくなる	7	0	3	4	0	42.9	n.s.
物忘れをする	21	2	11	7	1	61.9	p<0.01
興奮する	11	2	0	7	2	18.2	n.s.
ポーッとする	22	2	10	10	0	54.5	p<0.01
集中力が低下する	22	3	6	12	1	40.9	p<0.05
うつ状態になる	16	0	7	7	2	43.8	n.s.

以下の5段階のスコアで評価を行った。〔0：症状なし、1：ほとんどない、2：ときどきある、3：よくある、4：非常によくある〕

のどの痛み・腫れ、筋肉痛、頭痛、まぶしくて目がくらむ、物忘れをする、ポーッとする、集中力が低下する、の7項目で有意な改善が得られた。

\* 1段階以上改善した症例数/有症状例数。

10/18例(55.6%)、9/21例(42.9%)、7/13例(53.8%)、13/21例(61.9%)、12/22例(54.5%)、9/22例(40.9%)であった。疲労・倦怠感、労作後の疲労・倦怠感の改善率は22.7%と低かった。関節痛(53.3%)、不眠(44.4%)、うつ状態になる(43.8%)の各項目については、有症状例数がやや少なく有意な差は得られなかったが、比較的高い改善率を示していた。

## 5. NK活性

NK活性は、補中益氣湯の投与前後で有意な変化は認められなかつたが、補中益氣湯投与後にNK活性が上昇した症例は14/22例(63.6%)で多い傾向であった(図2)。

## 6. 副作用

投与期間中の補中益氣湯によると思われる副作用は26例中の中止脱落により有効性解析対象外であった軽微な発疹の1例のみであった。なお、中止により副作用症状は回復、消失した。

## 考 察

今回の検討では、CFSと診断されPS2以上であった患者26例に、1日2回投与の補中益氣湯を12週間投与

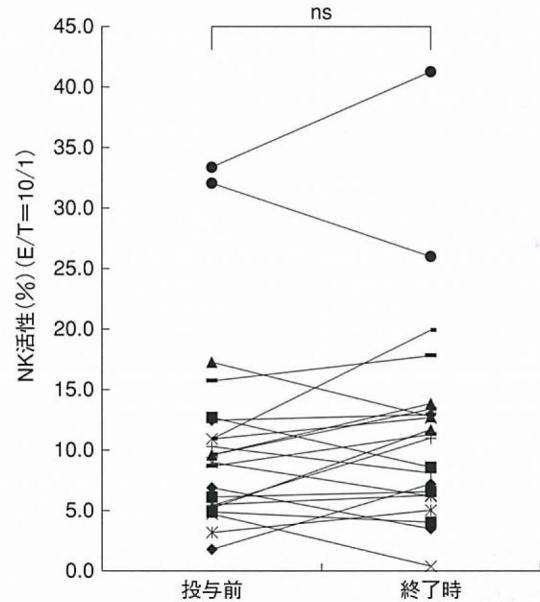


図2 補中益氣湯投与前後におけるNK活性の変化  
NK活性の有意な変化は認められなかつたが、補中益氣湯の投与により14/22例(63.6%)でNK活性の上昇を示した。

し、有効性の評価は中止脱落例4例を除く22症例において検討した。有効性の評価は、CFSの重症度の指標としても使用されており、10段階の生活状態の分類で疲労の程度を客観的に評価するPSを用いた。その結果、

補中益氣湯を投与することで9/22例(41.0%)にPSの1段階以上改善が得られた( $p<0.05$ )。また、各臨床症状においても以前と同様、「のどの痛み・腫れ」「筋肉痛」「頭痛」「まぶしくて目がくらむ」「物忘れをする」「ボーッとする」「集中力が低下する」の7/16項目で有意な改善が得られた。投与期間中の補中益氣湯によると思われる副作用は26例中軽微な発疹の1例のみであり、比較的体力がない状態にあるCFS患者においても安全に使用できる漢方薬であると考えられた。また、布団から起きられないなどで、1日の日常生活活動の時間が短い場合もあるCFS患者には、1日3回の服薬は困難であることをわれわれは従来から経験しているが、今回用いた1日2回服用タイプの補中益氣湯製剤は、服薬コンプライアンスの観点からも負担が少なく適していたものと思われた。

われわれは十数年前にも、補中益氣湯の投与によりCFS患者12/29例(41.4%)でPSの改善が得られ、筋肉痛や脱力感、集中力の低下、羞明などの多くの疲労関連症状も改善がみられたことを報告している<sup>13)</sup>。このときも、今回と同様に未治療患者についてはアスコルビン酸粉末(3.0 g/日、分3)を原則として併用投与し、試験期間中は、他の漢方薬は使用禁止とした。また、従来から服用していたアスコルビン酸、メコバラミン、消炎鎮痛薬など薬剤はそのまま継続するが、試験期間中は用法・用量を変更しないこととし、新たな薬剤の使用は原則として禁止した。したがって、今回の1日2回服用タイプの補中益氣湯製剤の評価は、前回の1日3回服用タイプの補中益氣湯製剤の評価と同条件での評価であり、PSの改善がともに約4割の症例に認められたことは興味深い。

前回の評価ではPSが3段階改善した著効例も数例みられていたが、今回の検討ではそのような著効例はみられなかった。その理由としては、対象症例の質の変化が関与している可能性が考えられる。以前、補中益氣湯の効果を検討した時期はCFSという病態があまり知られておらず、慢性的な疲労が持続していても一般的な臨床検査結果に異常がみられないため、そのまま無治療で経過観察されていた症例も多くみられた。しかし、今回の検討ではCFSの疾患そのものの認知度も高まり、一般内科でもある程度の治療が行われるようになってきており、当センターを受診する患者のほとんどは、一般的治療では改善せずに紹介されてくる難治患者である。また、家庭、学校、会社での人間関係の複雑化や、不景気による経済状況や雇用環境の悪

化などにより、心理的、身体的、社会的なストレスも増加していると考えられ、ストレス関連疾患も急増している。このような「ストレス社会」といわれる現代社会の中、CFS患者においても多様な心理社会的背景が認められ<sup>4,14)</sup>、CFSの病態が複雑化、難治化してきている可能性も考えられる。

疲労感の変化については、今回は投与前後のVAS値による改善効果の検討も行ったが、13/21例(61.9%)にVAS値の改善が得られたものの有意差は認められず、PSにおけるCFS重症度改善は必ずしもVAS値に反映されていなかった。VASは患者自身が評価するその時点で感じている一過性の疲労度を示すものであることから、疲労程度の感じ方が個々人によって違うこと、PSや各臨床症状の改善に伴い日常生活での活動性が高くなることは新たな疲労感の増加に直結することなどが影響している可能性が考えられる<sup>15)</sup>。臨床症状の検討において、疲労関連症状である「疲労・倦怠感」「労作後の疲労・倦怠感」の改善率があまり高くないことも、上記の推定を裏づけるものである。しかし、「物忘れをする」「まぶしくて目がくらむ」「ボーッとする」「集中力が低下する」などの日常活動性の変化と独立したCFS関連諸症状の大部分で高い改善率が得られ(表3)，これらの症状の改善はCFS患者の生活の質の向上につながっており、重要な知見である。

補中益氣湯がCFS患者の免疫能に与える影響については、natural killer(NK)活性(E/T=10/1)の測定を実施し、有効性判定の参考値として検討を行った。CFSの病因・病態は、その臨床症状や類似病態の検討から、当初から免疫異常との関連が想定されて種々の研究が行われており、免疫系の異常だけでも多様な病態が報告されている<sup>5,16)</sup>。その中でも、多くのCFS患者の免疫異常を特徴づけるものの1つとして、NK活性の低下が知られている<sup>5)</sup>。われわれは、種々の生活環境ストレスにより引き起こされたNK活性の低下などの免疫機能低下が慢性的疲労に陥るメカニズムの重要な因子の1つであり、このような状態では生体に潜伏感染していた種々のヘルペスウイルスなどの再活性化が惹起され、そのウイルスの増殖を抑えるために產生されたTGF-βやIFNなどのサイトカインがセロトニン系・ドーパミン系などの脳・神経系の機能に影響を与えて、慢性的な疲労感とともに体中の筋肉、関節の痛みや、不安、抑うつなどの精神神経症状を引き起こすという仮説を提唱してきた<sup>4,5,16)</sup>。補中益氣湯には、NK活性の上昇、腸管上皮間リンパ球からのIFNγ産生によるTh1/Th2

バランスの調整などの様々な免疫薬理作用が報告されており<sup>17,18)</sup>、補中益気湯の服用に伴う臨床症状の改善はこのような免疫機能の改善が関係しているものと考えられている。今回の検討でも、投与前後の2群間比較では統計学的な有意差は認められなかったが、補中益気湯の投与後14/22例(63.6%)でNK活性の上昇がみられており、補中益気湯によるCFS病態の改善にNK活性などの免疫系を介する作用機序が関与している可能性が考えられる。

CFS患者においては、日常生活における活動性(PS)や各臨床症状は患者のQOLに直接結びつくため、治療ではそれらの改善が非常に重要である。現在、CFS患者を取り巻く環境や病態は複雑化しており、治療においてもそれぞれの病態に応じて適切に選択される必要がある。漢方薬は、病名に対してではなく、症状に応じて様々な処方が用いられる場合が多い。補中益気湯と類似の補益剤に分類される人参養榮湯単独<sup>8)</sup>、補中益気湯・六君子湯・十全大補湯の3剤併用<sup>10)</sup>などによってCFSの多様な症状に対応する処方選択を行い、良好な結果が得られたとの報告もある。また、精神症状を有するCFSに対しては、今回の結果にも示されるように補中益気湯のみによってもある程度の精神症状の改善もみられているが、補中益気湯に加味逍遙散を併用することによって、より高い改善率が得られたとの報告もある<sup>9)</sup>。しかし、CFS患者では30~70%においてうつ病が併存しているという報告<sup>19)</sup>もあるように、精神疾患も有している患者が多い。以前、われわれがCFS患者の予後調査を行ったところ、精神疾患(うつ病、不安障害など)の併存CFS症例の治癒率は、併存しないCFS症例の治癒率と比較して内科的な治療のみでは低いという結果であった。そこで、現在は精神疾患(うつ病、不安障害など)の併存CFS症例に対しては向精神薬や抗うつ薬などによる治療も必要であると考えており、今回の検討では対象外とした。

結論として、今回検討した精神疾患を合併しないCFS患者に対する1日2回服用タイプの補中益気湯による治療法は、3カ月程度の比較的短期でPSや各臨床症状の改善が得られることが確認された。この効果は、以前解析を行った1日3回服用タイプの補中益気湯とほぼ同様であり、生活リズム障害や睡眠障害のために覚醒時間を十分に確保できないことが多いCFS患

者にとっては、標準的治療法となり得るものと考えられた。

## 文 献

- 倉恒弘彦：慢性疲労症候群の疫学、病態、診断基準。日本臨牀 2007; 65: 983-990.
- 木谷照夫、倉恒弘彦：慢性疲労症候群。日本内科学会雑誌 1992; 81: 573-582.
- 田島世貴、倉恒弘彦：慢性疲労の診断指針。総合臨牀 2008; 57: 2355-2357.
- 倉恒弘彦：慢性疲労に陥るメカニズム、環境要因、遺伝的背景。治療 2008; 90: 449-456.
- 松本美富士：慢性疲労症候群と免疫・内分泌異常。治療 2008; 90: 465-471.
- 田島世貴、倉恒弘彦：慢性疲労症候群の診療の実際—診断指針と検査、治療。医学のあゆみ 2009; 228: 671-677.
- 神田享勉：慢性疲労症候群。Modern Physician 2008; 28: 260-261.
- 小川良一、巽 義男、斎藤雄二ほか：Chronic fatigue syndrome患者における人参養榮湯の臨床効果について。和漢医薬学雑誌 1991; 8: 414-415.
- 合地研吾、後藤守孝、川杉和夫ほか：慢性疲労症候群に対する補中益気湯と加味逍遙散の併用療法に関する検討。和漢医薬学雑誌 1997; 14: 410-411.
- 内田温士、堀江泰夫ほか：慢性疲労症候群(CFS)のNK細胞活性。臨床免疫 1993; 25: 1640-1645.
- 班目健夫、田中朱美、川嶋 朗：CFS漢方治療の実際。治療 2007; 89: 1755-1758.
- 田島世貴、倉恒弘彦：慢性疲労症候群。総合臨牀 2006; 55: 35-41.
- 倉恒弘彦、山口浩二、徳嶺進洋ほか：慢性疲労症候群における漢方製剤の検討—補中益気湯の臨床効果について—。臨床と研究 1997; 74: 1837-1845.
- 久保千春、吉原一文：ストレス関連疾患と慢性疲労症候群。医学のあゆみ 2009; 228: 687-692.
- 福田早苗：質問票法による疲労の評価。医学のあゆみ 2009; 228: 635-639.
- 倉恒弘彦：慢性疲労症候群はどこまでわかったか？医学のあゆみ 2009; 228: 679-686.
- 大野修輔：漢方薬「補中益気湯」のNatural-Killer細胞活性に及ぼす影響。アレルギー 1988; 37: 107-114.
- 川喜多卓也：漢方薬の免疫薬理作用—慢性疾患の改善作用の主要機序として—。日薬理誌 2008; 132: 276-279.
- 松井徳造、松田泰範：疲労と精神医学—精神科領域における慢性疲労の診断と評価—。医学のあゆみ 2009; 228: 701-704.