

日本における筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; ME/CFS）治療ガイドライン（案）

CFS 治療ガイドライン作成委員会

関西福祉科学大学健康福祉学部健康科学科 倉恒 弘彦
愛知医科大学医学教育センター 伴 信太郎
名古屋大学医学部附属病院総合診療科 佐藤 元紀
（独）桑名市総合医療センターリウマチ膠原病内科 松本 美富士
国際医療福祉大学医学部心療内科学 岡 孝和
大阪市立大学大学院代謝内分泌病態内科学 稲葉 雅章
大阪市立大学大学院代謝内分泌病態内科学 山田 真介
大阪市立大学疲労クリニカルセンター 山口 浩二
関西福祉科学大学健康福祉学部健康科学科 福田 早苗
九州大学大学院医学研究院心身医学 吉原 一文
獨協医科大学心臓血管内科 鄭 忠和
静風荘病院 天野 恵子
聖マリアンナ医科大学大学院難治性疾患病態制御学 遊道 和雄

全ての委員が、本ガイドラインの作成に関して、該当する利益相反のないことを確認した。

治療ガイドライン作成関連会議の記録

平成 27 年 7 月 20 日 大阪	「慢性疲労症候群に対する治療評価と 治療ガイドラインの作成」研究班 平成 27 年度 第 1 回班会議	ガイドライン作成委員会の 発足・作業スケジュール 調整・関連文献検索お よび解析法の検討
平成 28 年 1 月 13 日 東京	「慢性疲労症候群に対する治療評価と 治療ガイドラインの作成」研究班 平成 27 年度 第 2 回班会議	関連文献集計および解析 の中間報告一回目（治療 法別の文献分類、クリニ カルクエスチョンの策 定）
平成 28 年 7 月 3 日 大阪	「慢性疲労症候群に対する治療評価と 治療ガイドラインの作成」研究班 平成 28 年度 第 1 回班会議	関連文献集計および解析 の中間報告二回目（治療 法別の文献分類、クリニ カルクエスチョン毎の文 献解析結果報告）
平成 29 年 1 月 15 日 東京	「慢性疲労症候群に対する治療評価と 治療ガイドラインの作成」研究班 平成 28 年度 第 2 回班会議	文献集計の最終報告、解 析の中間報告三回目（治 療法別の文献分類、クリ ニカルクエスチョン毎の 文献解析結果報告）
平成 29 年 6 月 4 日 大阪	「慢性疲労症候群に対する治療評価と 治療ガイドラインの作成」研究班 平成 29 年度 第 1 回班会議	治療関連文献の解析の中 間報告四回目（治療法別 の文献分類、クリニカル クエスチョン毎の文献解 析結果報告）
平成 29 年 7 月 23 日 東京	「慢性疲労症候群に対する治療評価と 治療ガイドラインの作成」研究班 第 1 回治療ガイドライン作成分科会	治療関連文献の解析最終 報告、ガイドライン草案 作成・今後のスケジュー ル調整
平成 29 年 9 月 23 日 東京	「慢性疲労症候群に対する治療評価と 治療ガイドラインの作成」研究班 第 2 回治療ガイドライン作成分科会	治療ガイドライン草案の 校正、今後のスケジュー ル調整
平成 29 年 11～12 月	パブリックコメント、関連学会との意 見交換	パブリックコメントおよ び関連学会からの意見を ガイドラインに反映検討
平成 29 年 12 月 17 日 予定 大阪	「慢性疲労症候群に対する治療評価と 治療ガイドラインの作成」研究班 平成 29 年度 第 2 回班会議	ガイドライン報告・発表 に向けた最終確認
平成 30 年 2 月 18 日 予定 大阪	「慢性疲労症候群に対する治療評価と 治療ガイドラインの作成」研究班 最終全体会議	ガイドライン作成作業の 総括、全体会議への報告

概要

日本には公的な筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; ME/CFS）の治療ガイドラインが未だ無いため、医療現場では担当医が各々手探りの状態で治療を行っている現状にあり、本疾患の治療成績向上のためには治療指針・ガイドラインの策定が喫緊の課題として認識されている。

かかる背景を基に、科学的根拠（evidence based medicine: EBM）に基づいた治療ガイドラインを作成することを目的として、以下の手順（1~3）で、国内外の ME/CFS の治療に関する文献を収集して治療法のタイプ別に分類し、これらを EBM の手法に基づいて GRADE（The Grading of Recommendations Assessment, Development & Evaluation）システムにより評価して治療ガイドラインを作成した。

1. 国内外の ME/CFS 治療法に関する文献収集
2. 治療法タイプ別に分類した文献群を EBM に基づいて評価
3. 各治療法の推奨度、推奨のエビデンスの詳解結果を基に ME/CFS 治療ガイドラインを作成

- 本ガイドラインで紹介した治療法（大別）の推奨度（推奨グレード）抜粋

薬物療法 （本邦では本疾患に対して何れの薬剤も保険適応はない）

抗うつ薬： 考慮してもよい（さらに科学的根拠の検討・集積が必要）

漢方薬： 考慮してもよい（さらに科学的根拠の検討・集積が必要）

コルチコステロイド： 有効性について結論に至っていない

Immunoglobulin、Staphylococcus toxoid、アシクロビル、インターフェロンα等：
推奨する科学的根拠が乏しい

運動療法・リハビリテーション・温熱療法

* 段階的運動療法： 適切な指導者のもとで行うことが勧められる

和温療法： 考慮してもよい（さらに科学的根拠の検討・集積が必要）

ヨガ療法： 考慮してもよい（さらに科学的根拠の検討・集積が必要）

* 認知行動療法 考慮してもよい（さらに科学的根拠の検討・集積が必要）

栄養補助食品類（ビタミン、ミネラル、補酵素等）

考慮してもよい（さらに科学的根拠の検討・集積が必要）
または、有効性について結論に至っていない

補完代替療法 有効性について結論に至っていない

* 段階的運動療法、認知行動療法については、ME/CFS 治療の有効性を再評価をする動きがあり、米国アメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）の ME/CFS のホームページから GET の項が削除されている。

- 本ガイドラインで紹介した最新医療・治療薬の研究開発の動向 抜粋

ME/CFS 治療薬としての有効性について、B 細胞性非ホジキンリンパ腫、多発血管炎性肉芽種症や難治性ネフローゼ症候群の治療薬として本邦でも適応のある anti-CD20 抗体医薬リツキシマブや Toll like receptor 3 アゴニストである不適合 2 本鎖ポリマー RNA 製剤（米国商品名 Ampligen®）等の臨床試験が欧米の医療機関・研究機関において臨床試験が、ME/CFS 治療薬としての有効性が期待されている。

今後、治療ガイドラインにおける推奨薬剤としてエビデンスレベルを追跡調査する必要がある。

1. 治療ガイドライン作成の目的

ME/CFS は、日常生活が著しく損なわれるほどの強い全身倦怠感、微熱、リンパ節腫脹、頭痛、筋力低下、睡眠障害、思考力・集中力低下などを主訴とし、休養しても回復せず、6 か月以上の長期にわたって症状が続くといわれている。こうした ME/CFS 症状のために日常生活・社会生活に大きな支障をきたしている患者数は約 30 万人に及び、そのうち約 1/4 の ME/CFS 患者は医療機関で治療を受けていても、全身消耗性の激しい疲労、脱力、全身の関節・筋腱組織の疼痛および認知機能障害等のために、日常生活において常に介助が必要な状況にある (1-4)。しかし、有効な治療法は未だ確立されておらず、かつ、我が国には公的な ME/CFS の治療ガイドラインが無いため、医療現場では担当医が手探りの状態で治療を行っている現状にあり、治療法の選択は医師によりばらつきが目立つ。我が国では、プライマリケアを担っている医師は過去の文献報告や治療経験に基づいて手探りで ME/CFS 治療を行っている状況にあり、ME/CFS 患者に対する治療指針の作成が喫緊の課題となっている。

そこで、平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費（障害者対策総合研究事業）研究「慢性疲労症候群に対する治療評価と治療ガイドライン作成」研究班において、科学的根拠（evidence-based medicine: EBM）に基づいた公的な GRADE（The Grading of Recommendations Assessment, Development & Evaluation）システムによる ME/CFS 治療の指針・基準を作成することを目的として、i) 国内外の ME/CFS 治療法に関する文献を収集し、ii) 治療法タイプ別に分類した文献群を EBM に基づいて評価し、各治療法の推奨度、推奨のエビデンス、エビデンスの根拠となった引用文献を詳解、iii) 治療法文献の評価結果を基に ME/CFS 治療ガイドラインを作成した。本治療ガイドラインは、小児を含むすべての ME/CFS 患者を対象としており、プライマリケアおよび専門外来等で診療を担当する全ての臨床医の利用対象としている。

これにより、公的な ME/CFS 治療ガイドラインが未だ無いため担当医が手探りの状態

で治療を行っている日本において、EBM に基づいた客観的で有効な ME/CFS 治療が、地域格差なく全国どこの医療機関でも受けられるようになることが期待できる。

本ガイドラインは、平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費（障害者対策総合研究事業）研究「慢性疲労症候群に対する治療評価と治療ガイドライン作成」の研究費を基に作成された。本ガイドラインは、日本医事新報社から図書として商業出版された。

2. ガイドライン作成手順

ME/CFS 治療ガイドラインを作成するため、以下(1)～(4)の手順に従って、ME/CFS 治療に関する文献を収集し、EBM に基づいた解析を行なった。

(1) ME/CFS 治療に関する文献を網羅的に収集

国内外の ME/CFS 治療に関する文献を、MEDLINE、EMBASE、Scopus、AMED (Allied and Complementary Medicine Database；代替医療、緩和ケア、補完医療、リハビリテーション・物理療法等を収録)、医学中央雑誌、CiNii (NII 学術ナビゲータ：学会刊行物・紀要・国立図書館・博士論文を収録)、J-STAGE、Cochrane Library を文献検索エンジン・データベースとして用いて、「Chronic fatigue syndrome/Myalgic encephalomyelitis」、「筋痛性脳脊髄炎」、「慢性疲労症候群」、「treatment」、「management」、「治療」を key word に設定し、ME/CFS 治療に関する文献を検索した。検索期間は平成 28 年 12 月 31 日までとし、動物実験および症例報告のみの文献は除外した。

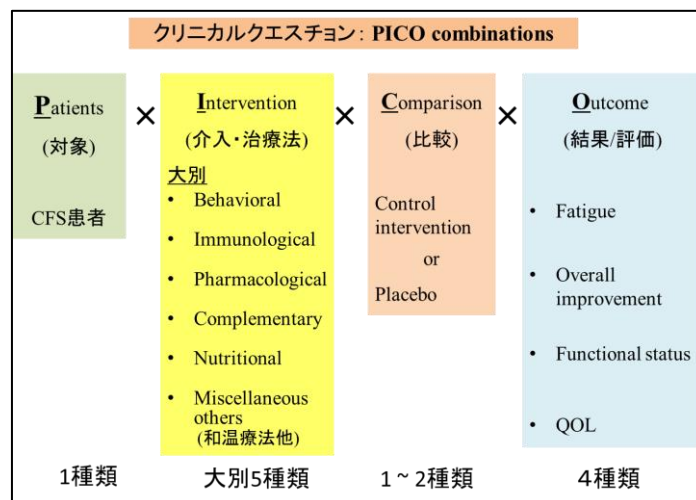
上記の検索で抽出された以外の文献や学会発表については、研究班治療ガイドライン作成分科会において採否を検討した。

(2) 治療に関する課題に基づくクリニカルクエスチョン・PICO の設定

抽出した文献を、治療に関する課題 [対象 (patients)、治療法 (intervention)、比較 (comparison)、求める成果・評価項目 (outcome) : PICO combinations] に基づいて定

式化・分類したクリニカルクエスチョン（PICO 分類）を設定した（図 1）。

図 1. PICO 分類を基にしたクリニカルクエスチョン



(3) クリニカルクエスチョンごとに収集した文献を分類・内容の評価

治療に関する文献の質と推奨の強さを系統的に解析するため、収集した文献をクリニカルクエスチョン毎に分類し、GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)の scoring system に基づいて各クリニカルクエスチョンに対する治療の有効性、推奨度および推奨のエビデンスを評価した(5,6)。

(4) 各治療法の推奨度および推奨のエビデンスを基に治療ガイドライン作成

(3)で解析した文献の質、各治療法の推奨度および推奨のエビデンスを基に、本邦における ME/CFS の治療ガイドラインを作成した。

(5) エビデンスレベルと推奨度(グレード)について

本ガイドラインでは、「エビデンスの基準: 日本医療機能評価機構「医療情報サービス (Minds) の診療ガイドラインの作成の手引き」に基づき、表 1 A, B のように各文献のエビデンスレベルを分類した(5)。

推奨度については、前述 Minds の診療ガイドラインの作成の手引きの基準に基づ

いて A、B、C、D、I の 5 段階とした（表 2）。

表 1. エビデンスレベル

I	システマティックレビュー/メタアナリシス
II	ランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）
IVb	分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
V	記述研究（症例報告、ケース・シリーズ）
VI	専門委員会や専門家の意見

表 1B. 治療法を扱った文献のエビデンスレベル 亜分類

Level	内容
(1)	対象者数が ^a 200人以上、平均（またはメディアン）追跡期間が ^b 5年以上、脱落率10%未満
(2)	対象者数が中程度（100人以上200人未満）、平均（またはメディアン）追跡期間が ^b 5年以上、脱落率10%未満
(3)	対象者数が ^a 200人以上、平均（またはメディアン）追跡期間が ^b 5年未満、脱落率10%未満
(4)	対象者数が中程度（100人以上200人未満）、平均（またはメディアン）追跡期間が ^b 5年未満、脱落率10%未満
(5)	対象者数が ^a 100人未満、平均（またはメディアン）追跡期間が ^b 5年以上、脱落率10%未満
(6)	対象者数が ^a 100人未満、平均（またはメディアン）追跡期間が ^b 5年未満、脱落率10%未満
(7)	対象者数、追跡期間によらず、脱落率が ^b 10%以上

表 2. 推奨グレード

グレード	内容
グレード A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
グレード B	行うよう勧められる
グレード C	行うことを考慮しても良いが、さらに科学的根拠の検討が必要である
グレード D	行うよう推奨する科学的根拠が乏しい、または無効・有害事象の報告がある
グレード I	相反する結果の報告があり、有効性について結論に至っていない

3. 結果（文献検索結果、治療法の推奨度・クリニカルクエスチョン毎の解析）

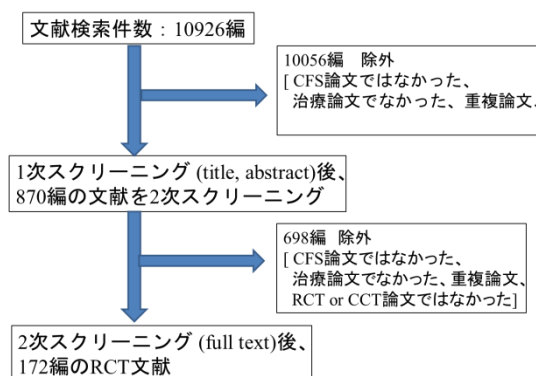
(1) 文献検索・選択、抽出論文数

収集した国内外の ME/CFS 治療に関する文献 10926 編を、表題および抄録を基に一次スクリーニングし、ME/CFS 治療とな関係のない論文であったり、重複した論文であったりした文献 10056 編を削除し、870 編の論文を再度二次スクリーニングして科学的根拠に基づく解析に資する論文を選定した。

i) エビデンスレベル 1a, b（表 1A）の文献（RCT、RCT のメタアナリシス）

第一に、主観的・恣意的評価のバイアスを避けるため表 1A の 1 の範疇（1a: randomised controlled trial (RCT)のメタアナリシス, 1b: RCT）の 172 編を抽出した（図 2）（5）。

図 2. RCT および RCT メタアナリシスの抽出



これらの RCT 文献をクリニカルクエスチョン（PICO 分類）に基に分類し、各治療法の推奨度、推奨のエビデンスの根拠となった引用文献についての評価リストを作成し、クリニカルクエスチョン毎に複数の RCT 文献によるメタアナリシスも評価した。

表 1B の「治療法を扱った文献のエビデンスレベル亜分類」も文献のエビデンス評価の参考とし、同表 level (7)の脱落率 10%以上の研究文献は本ガイドラインのための評価から除外した。

ii) ME/CFS 治療に関する既存のガイドライン、最新文献の取り扱い

既に作成されている ME/CFS 治療に関するガイドライン、メタアナリシス・システマティックレビューや、本ガイドライン作成のための文献検索期間以外の文献も渉猟しうる範囲で参考として、過去の重要な論文やエビデンスを取りこぼすことがないように注意した。

また、平成 29 年(2017 年)に報告された「ME/CFS 治療における栄養補助食品類の有用性」に関する以下のシステマティックレビューおよびメタアナリシス「Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review, J Hum Nutr Diet. 30, 247–259, doi: 10.1111/jhn.12435, 2017」(7)と「Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis, PLoS ONE 12(4): e0176631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176631>, 2017」(8)の知見もガイドライン作成に反映させた。

iii) RCT および RCT のメタアナリシス以外の文献について

非ランダム化比較試験、比較研究、相関研究および症例対照研究に関する文献についても当該ガイドライン作成手引きに則って解析を行い、ME/CFS 治療ガイドライン策定のための評価資料（各治療法の推奨度、推奨のエビデンス、エビデンスの根拠となる文献資料）を作成することとした。これら RCT およびメタアナリシス以外の CFS 治療に関する文献に関しては、表 1 B のエビデンスレベル亜分類の level (1)、(2) および(3)、すなわち症例数 100 例以上および脱落率 10%未満を、選択基準として抽出した。

2) 治療法分類ごとの解析（推奨度、クリニカルクエスチョン毎の評価結果）

クリニカルクエスチョン①

薬物療法は ME/CFS 治療として有効か？

（本項で ME/CFS 治療薬としての有効性を解析した薬剤については、いずれも本邦では本疾患に対しては保険適応外である）

<要約>

- 抗うつ薬が ME/CFS 治療に有効であるとするエビデンスを示した報告がある。今後さらに質の高いエビデンス評価の集積が求められる（推奨グレード C）。抗うつ薬は、鬱症状を呈する ME/CFS 患者に対して有効性が報告されている（推奨グレード C）。三環系抗うつ薬は、鬱症状を呈する ME/CFS における筋痛や関節痛の緩和に有効である可能性が指摘されている（推奨グレード C）。
- 漢方薬が ME/CFS 患者の疲労症状、全身消耗性症状の寛解に有効とする報告があり、今後さらに質の高いエビデンスレベルの解析や成績の集積が求められる（推奨グレード C）
- コルチコステロイドには、ME/CFS 治療に有効であるとする質の高いエビデンスは認められない（推奨グレード I）。
- Immunoglobulin G や Staphylococcus toxoid が ME/CFS 治療に有効であるとする RCT 文献はいくつかみられるが、効果については相反するエビデンスも存在し、かつ、副作用や有害事象との関連も否定できないことから、これらを ME/CFS 治療法として推奨する根拠は乏しい（推奨グレード I）。Immunoglobulin G は頭痛、Staphylococcus toxoid はアナフィラキシー症状といった有害事象のリスクが指摘されている。
- アシクロビル、インターフェロンαおよび透析性ヒト白血球抽出物については、

ME/CFS 治療に有効であるとする質の高いエビデンスは認められない（推奨グレード D）。

＜解説＞

抗うつ薬

抗うつ薬の ME/CFS 治療に関する RCT は、経過観察期間が 6 週間～12 週間程度までの試験・調査にとどまるものが多く、今後さらに長期的成績を評価する RCT が求められる。抗うつ薬が ME/CFS 症状のうち鬱症状の改善に有効であることを示した文献は多くあるが、上記のように今後さらに質の高いエビデンス評価が求められており、本ガイドラインにおいては抗うつ薬の推奨グレードは C とした。

(ア) 抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI）については 2 編の RCT を基にしたシステマティックレビューが ME/CFS 治療における有効性を詳解している（推奨グレード C）(9-11)。

(イ) 抗うつ薬のモノアミン酸化酵素(monoamine oxidase, MAO)阻害薬については 2 編の RCT とシステマティックレビューが治療効果を詳解している（推奨グレード C）(9,12,13)。

(ウ) SSRI の sertraline と三環系抗うつ薬の clomipramine の有効性を比較した RCT によれば、ME/CFS 症状の寛解効果に関して両薬間に有意差は認められなかった (14)。

漢方薬

漢方薬については、2400 編の文献を含む RCT およびシステマティックレビューを基にした 2010 年の Cochrane レビュー(15)をはじめ、我が国および中国から多くの ME/CFS 治療効果が報告されており、補中益気湯や十全大補湯等の漢方薬治療に ME/CFS 症状（疲労症状、全身性消耗症状）の緩和効果が指摘されている(16-20)（推

奨グレード C)。漢方薬については、複数の薬剤を併用したり長期投与したりすることが多いため、他の薬剤と同様に定期的血液検査による肝機能、腎機能および電解質異常の有無のチェックや副作用への留意が必要であり、専門家の意見・解説の参照、あるいは専門家の治療が望まれる。

コルチコステロイド

コルチコステロイドについては、以下の(エ)、(オ)に述べるように ME/CFS 治療における有効性は評価されているが、質の高いエビデンスは報告されていない。コルチコステロイドの ME/CFS 治療に関する RCT は経過観察期間が最長 12 週間までの試験・調査にとどまるものが多く、今後さらに長期的成績の評価が求められる。本ガイドラインにおいて、ME/CFS 症状に対して質の高いエビデンスで有効性を推奨するコルチコステロイドは挙げなかった（推奨グレード I）。

(エ) コルチコステロイドのうち fludrocortisone については、2 編の RCT を基にしたのシステマティックレビューが ME/CFS 治療における有効性を詳解しているが、有効性は導かれなかった (9)。

(オ) コルチコステロイドのうち hydrocortisone については 2 編の RCT を基にしたのシステマティックレビューが ME/CFS 治療における有効性を詳解しているが、有効性は示されなかった (9,21,22)。hydrocortisone と fludrocortisone の併用療法には、ME/CFS 患者の疲労症状を回復する効果は認められなかった (3 か月投与の RCT) (推奨グレード D) (9,23)。

アルツハイマー病治療薬

本邦でもアルツハイマー病治療薬として承認されている Galantamine（商品名レミニール[®]）が ME/CFS 治療効果を示すことが 434 例の RCT で報告されているが、有意な有効性は導き出されてていない（推奨グレード D）(9,24)。

免疫グロブリン

Immunoglobulin G については、4 編の RCT を基にしたシステマティックレビューが ME/CFS 治療における有効性を詳解しているが、有意な有効性は認められなかった（推奨グレード D）(9,25-28)。

Staphylococcus toxoid

Staphylococcus toxoid については、1 編の RCT を基にしたシステマティックレビューが治療効果を詳解しているが、有意な有効性は認められなかった（推奨グレード D）(9,29)。

アシクロビル

27 例の crossover RCT を基礎としたシステマティックレビューが ME/CFS 治療における有効性を詳解しているが、有効性はなかったことが報告されている（推奨グレード D）(9,30)。

インターフェロン α

2 編の RCT を基にしたシステマティックレビューにおいて ME/CFS 治療効果の有無が詳解されているが、有意な有効性は導き出されてていない（推奨グレード D）(9,31,32)。

透析性ヒト白血球抽出物（dialysable leukocyte extract）

本因子が ME/CFS 症状のうち疲労感や疼痛を緩和させる効果を持つか否かについて 90 例の RCT において評価され、プラセボとの有意差はないことが報告されている（推奨グレード D）(9,30)。

* リツキシマブ

B 細胞性非ホジキンリンパ腫、多発血管炎性肉芽種や難治性ネフローゼ症候群の治療薬として適応のある anti-CD20 抗体医薬リツキシマブについて、30 例の RCT および 29 例の open-label phase II study が ME/CFS 治療における有効性を報告してい

る(34,35)。

**** Ampligen (Toll like receptor 3 アゴニスト製剤)**

Toll like receptor 3 アゴニストである不適合 2 本鎖ポリマーRNA 製剤（米国商品名 Ampligen[®]、本邦未承認薬）の臨床試験結果が 234 例の RCT および総説として報告されている(36,37)。

, * リツキシマブや ampligen については様々な ME/CFS 症状を緩和させる効果が欧米の医療機関・研究機関から報告されており、ME/CFS 治療薬としての有効性が期待されている。今後、治療ガイドラインにおける推奨度を評価する薬剤としてエビデンスレベルを追跡調査する必要がある。

<注意点> 本項で紹介した薬剤については、いずれも本邦では本疾患に対しては保険適応外であることに留意が必要である。

薬物療法は次のアウトカムに有効か？

i) Fatigue

- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）： SSRI（8 週から 12 週間の内服）には、疲労改善効果が認められた（**推奨グレード C**）。
- Fludrocortisone（6 週間の内服）の ME/CFS 治療効果を検討した文献のエビデンスレベルは限定的で低く（25 症例の RCT）、かつ、有意な疲労の回復効果は認められなかった（**推奨グレード D**）。
- Hydrocortisone（4 週間の内服）は疲労回復効果を示したが、それを証明した RCT は症例規模が 32 症例と小さく、かつ、hydrocortisone 投与群とプラセボ対照群との有意差検定が行われておらず、エビデンスレベルは限定的で低かった（**推奨グレード D**）。

- Immunoglobulin G（6 か月投与）は、プラセボに比べて有意な疲労改善効果を示さなかった（推奨グレード D）。
- アシクロビルには、プラセボに比べて有意な疲労改善効果は認められなかった（推奨グレード D）。

ii) Overall improvement

- モノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬: MAO 阻害薬(Phenelzine 6 週間の内服)は ME/CFS 症状の改善に効果があると報告されているが、これを報告した文献のエビデンスレベルは限定的で低かった (Phenelzine: 30 症例の RCT)（推奨グレード C）。MAO 阻害薬の moclobemide については、ME/CFS 症状に対する有意な有効性は認められなかった (90 症例の RCT)（推奨グレード D）。
- Fludrocortisone（9 週間の内服）には、プラセボに比べて有意な ME/CFS 症状の改善効果はみられなかった（報告文献は 25 例の RCT で、エビデンスレベルは限定的で低かった）（推奨グレード D）。
- Hydrocortisone（12 週間の内服）は、ME/CFS 症状の改善効果を示したが、それを証明した RCT は症例規模が 32 症例と小さく、具体的な臨床症状の改善項目や改善度についての記述は不明確であった（推奨グレード I）。
- Immunoglobulin G（6 か月投与）が、プラセボに比べて有意な全般改善度を持つか否か明らかについては、詳細な解析はなされていなかった（推奨グレード D）
- Staphulococcus toxoid には、プラセボに比べて有意な ME/CFS 症状の改善効果が認められたが、これを報告した文献のエビデンスレベルは限定的で低かった（100 症例の RCT）（推奨グレード D）。

iii) Functional status

- Fludrocortisone（6 週間の内服）には、プラセボに比べて有意な疼痛緩和、機能障害の改善効果を認めなかった（報告文献は 25 例の RCT で、エビデンスレベルは限定的で低かった）（推奨グレード D）。
- Hydrocortisone（12 週間の内服）には、ME/CFS 患者の機能障害、活動性低下および消耗度の改善効果は見られなかった（報告文献は 65 例の RCT で、エビデンスレベルは限定的で低かった）（推奨グレード D）。
- Immunoglobulin G（6 か月投与）が、プラセボに比べて有意な疼痛緩和や機能障害の改善効果を持つか否かについては、詳細な解析がなされていなかった（推奨グレード I）

iv) Quality of life (QOL) （推奨グレード D）

- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）： SSRI は ME/CFS 患者の鬱症状および不安症状に伴う QOL の低下の改善に有効であることが示されているが、報告論文のエビデンスレベルは低かった（推奨グレード C）。
- SSRI の sertraline と三環系抗うつ薬の clomipramine の薬効を比較した RCT において、両薬間に ME/CFS 症状の改善効果に有意差はみられなかった。
- Hydrocortisone（12 週間の内服）には、鬱症状に伴う QOL の低下を改善する効果は認めなかった（推奨グレード D）。
- Immunoglobulin G（6 か月投与）が、日常生活上の支障を改善する効果を持つか否かについては、詳細な解析がなされていなかった（推奨グレード I）。

クリニカルクエスチョン（薬物療法は ME/CFS 治療として有効か？）を解析した主要論文

9. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, et al. Interventions for the treatment, management and

- rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An updated systematic review. *J R Soc Med*, 99:506–520, 2006.
10. Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, et al. Randomised, double-blind, placebo controlled treatment trial of fluoxetine and a graded exercise programme for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry*, 172:485–490, 1998.
 11. Vercoulen J, Swanink C, Zitman F. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 347:858–861, 1996.
 12. Natelson BH, Cheu J, Pareja J, et al. Randomised, double blind, controlled placebo-phase in trial of low dose phenelzine in the chronic fatigue syndrome. *Psychopharmacology*, 124:226–230, 1996.
 13. Hickie IB, Wilson AJ, Murray Wright J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry*, 61:643–648, 2000.
 14. Behan PO, Hannifan H. 5-HT reuptake inhibitors in CFS. *J Immunol Immunopharmacol*, 15:66–69, 1995.
 15. Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S. Traditional chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane database of systematic reviews* 2009, issue 4. Art. No.: CD006348.
 16. 倉恒弘彦、山口浩二、徳嶺進洋、待井隆志、金倉 譲、木谷照夫。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* 74(7):1837-1845, 1997.
 17. 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。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 *Progress in Medicine* 30(2):505-510, 2010.
 18. 堀江克典、佐藤寿一、胡 曉晨、伴 信太郎：慢性疲労症候群患者の漢方治療－特に「証」に基づくことの重要性について－. *Nikkei Medical* 2003 年 10 月号 別冊付録, 16-16, 2003.
 19. 胡 曉晨、佐藤寿一、西城卓也、伴 信太郎：慢性疲労症候群に対する漢方診療～初診時の証と治療効果との関係. *日本疲労学会誌* 7(2), 49-53, 2012.
 20. 伴 信太郎、西城卓也、胡 曉晨、佐藤寿一、桑畠愛：慢性疲労患者に対する内科的治療. *治療* 90(3), 489-494, 2008.

21. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280:1061–1066, 1998.
22. Cleare AJ, Heap E, Malhi G, et al. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet*, 353:455–458, 1999.
23. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, et al. Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med*, 114:736–741, 2003.
24. Blacker CVR, Greenwood DT, Wesnes KA, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292:1195–1204 2004.
25. Peterson PK, Shepard J, Macres M, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med*, 89:554–560, 1990.
26. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med*, 89:561–568, 1990.
27. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, et al. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med*, 103:38–43, 1997.
28. Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res*, 31:133–147, 1997.
29. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, et al. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome – a randomised controlled trial. *Eur J Pain*, 6:455–466, 2002.
30. Straus SE, Dale JK, Tobi M, et al. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 319:1692–1698, 1988.
31. See DM, Tilles JG. Alpha interferon treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Immunol Invest*, 25:153–164, 1996.
32. Brook M, Bannister B, Weir W. Interferon-alpha therapy for patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis*, 168:791–792, 1993.
33. Lloyd A, Hickie I, Brockman A, et al. Immunologic and psychologic therapy for patients

with chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med* 94:197–203, 1993.

34. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, Næss H, Dahl O, Nyland H, Mella O. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One*, 6(10):e26358. doi: 10.1371/journal.pone.0026358. Epub 2011.
35. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Kristoffersen EK, Sørland K, Bruland O, Dahl O, Mella O. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS One*, 10(7):e0129898. doi: 10.1371/journal.pone.0129898. eCollection 2015.
36. Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, Lapp CW, Peterson DL; Chronic Fatigue Syndrome AMP-516 Study Group, Mitchell WM. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One*, 7(3):e31334. doi: 10.1371/journal.pone.0031334. Epub 2012.
37. Mitchell WM. Efficacy of rintatolimod in the treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 9(6):755-70. doi: 10.1586/17512433.2016.1172960, 2016.

クリニカルクエスチョン②

運動療法・リハビリテーションおよび温熱療法は ME/CFS 治療として有効か？

<要約>

- 段階的運動療法（graded exercise therapy: GET）は疲労度の改善、身体症状や疼痛の緩和に有効である（推奨グレード B）。
- リハビリテーション専門医や理学療法士による適切な指導・教育のもと施行される GET は、文献や指導書・案内文のみによる GET 指導よりも ME/CFS 症状の緩和に有効である（推奨グレード B）。
- 60℃の遠赤外線乾式均等サウナ治療を基本とする和温療法には ME/CFS 症状を軽減する効果があり、ME/CFS 治療に有効であることが指摘されている（推奨グレード C）。
- ヨガ療法には ME/CFS 患者の疲労症状と疼痛を緩和する効果がみられる（推奨グレード C）。

<解説>

段階的運動療法（GET）

GET は、リハビリテーション専門医や理学療法士のもと、段階的に運動を行っていくことで身体機能を高めて、疲労感や機能障害等の症状を改善させるための治療法である。ME/CFS における GET は、理学療法士の指導のもと、患者と一緒に目標を立て、その目標に向かって柔軟に対応しながら「徐々に運動量を増やし、最終的に患者が自立して以前の日常生活を取り戻すこと」を目標としている(38)。

GET については、2013 年の Cochrane レビュー(38)、4 編のシステマティックレビュー(9,39-41)、RCT(10,42,43)およびメタアナリシスの結果、ME/CFS の様々な症状に対して有効であるという高いエビデンスが導き出された。特に、2013 年までの 8 編の RCT（1518 症例）およびメタアナリシスを基礎とした Cochrane レビューにお

いて、GET の ME/CFS 治療における有効性に関する詳細な解析を行なれ、GET の高い有効性が確認されている（推奨グレード B）(38)。

3 編の RCT（症例総数 263 例）からなるシステマティックレビューにおいても、同様に ME/CFS に対する GET の有効性が認められている(10,38,41,42)。他の 2 編のシステマティックレビュー(9,41)および RCT(43-45)やそれらのメタアナリシスにおいても、同様の GET の有効性が導き出された（推奨グレード B）。特に、リハビリテーション専門医や理学療法士による適切な指導・教育の下に施行される GET は、文献や指導書・案内文のみによる GET 指導よりも ME/CFS 症状の緩和に有効であることが明らかにされている（推奨グレード B）(44)。

小児～青年期の ME/CFS 患者を対象とした GET については、22 例の患者からなる RCT を含むシステマティックレビューで詳細な解析が行われてきたが、GET による小児～青年期の患者の疲労感および身体症状・活動性の改善効果については、有意なエビデンスは認められなかった（この RCT の研究における GET 施行期間は、4 週間の短期間の試験・調査にとどまっており、長期的成績を示されていない）(45)。有害事象については、641 症例の ME/CFS 患者を対象とした RCT 文献において GET を受けた患者群 160 例中の 13 例（8%）に有害事象が報告されている（有害事象の詳細および GET との関連性については明確な記載はなかった）(15)。また、136 症例の ME/CFS 患者を対象とした RCT 文献において、原因は不明であるが GET を受けた患者群において 37%の脱落率が報告されている(46)。

和温療法

近年、ME/CFS 患者を多く診療している医師や医療機関において、和温療法を ME/CFS 治療に導入して、様々な症状の緩和効果がみられ、ME/CFS 治療における和温療法の有効性が報告されている(47-54)（推奨グレード C）。

和温療法は、室内を均等の 60℃に設定した遠赤外線乾式均等サウナ治療室で全

身を 15 分間温めて、サウナ出浴後さらに 30 分間の安静保温を追加して、最後に発汗に見合う水分を補給する治療法で、心身をリラックスさせて爽快な発汗をもたらし、気分・食欲・睡眠・便通を改善し、鬱気分を軽減させる全身的・全人的治療法である。全身の血管抵抗を低下させるので、心臓に対する前負荷・後負荷は軽減し、心拍出量を増加させる効果があり、慢性心不全において高い治療効果が証明されている (55-58)。ME/CFS 患者においても症状の緩和効果とともに脳血流の促進が確認されている (54)。

今後、多施設共同臨床試験や長期成績の検討等を通じて質の高いエビデンスの知見を集約することで、さらに有効な治療法として評価されることが期待される。

ヨガ療法

ヨガについても、RCT によりアイソメトリックヨガプログラムの ME/CFS 症状の改善効果（疲労、疼痛の寛解効果）が報告されており、ME/CFS 治療としての有効性が示されている (59,60)（推奨グレード C）。今後さらに長期的成績の報告や複数の RCT に基づくメタアナリシスを追跡調査していく必要がある。

* 岡孝和：慢性疲労症候群 筋痛性脳脊髄炎 ME CFS 患者さんのための臥位で行うアイソメトリックヨガプログラム（You Tube で視聴可能，https://www.youtube.com/watch?v=Izp_rQ_EVco）

運動療法は次のアウトカムに有効か？

i) Fatigue （推奨グレード B）

GET（特に有酸素運動を用いた運動）は、疲労症状の改善に有効であることが明らかにされている。特に、リハビリテーション専門医や理学療法士による適切な指導・教育のもとに施行される GET は、文献や指導書・案内文のみによる GET

指導よりも疲労症状の緩和効果がより高いことが報告されている。

ii) Overall improvement (推奨グレード B)

GET は、ME/CFS 患者の全般改善度の向上に高い有効性を示すことが確認されている。

iii) Functional status (推奨グレード B)

GET（特に有酸素運動を用いた運動）は、疼痛改善や身体症状の緩和に有効であることが確認されている。リハビリテーション専門医や理学療法士による適切な指導・教育のもと施行される GET は、文献や指導書・案内文のみによる GET 指導よりも疼痛緩和、身体機能・活動性の改善効果がより高いことが認められている。

iv) Quality of life (QOL) (推奨グレード C)

GET は、鬱症状および不安症状の改善効果を最長 1 年間有することが確認されている。

<総括>

GET については Cochrane レビューやシステマティックレビューで有効性が評価されており、ME/CFS 治療法の一つとして GET は推奨されている（推奨グレード B）。しかし、GET については、質の高い文献・研究が欧米に偏っている現状にあり、エビデンスレベルの評価のみに依存して GET の有効性を総括した場合、日本の運動療法及びリハビリテーションの実情と隔たりのある現実的でない推奨になる可能性があり、GET の選択に際しては実施体制や計画に十分な検討を要する。

* GET については、2016 年に米国の患者団体の要請に基づいた ME/CFS 治療の有効性を再評価をする動きがあり、米国アメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease

Control and Prevention : CDC) の ME/CFS のホームページから GET の項が削除されている。

クリニカルクエスチョン（運動療法・和温療法は ME/CFS 治療として有効か？）を解析した主要文献

9. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, et al. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An updated systematic review. J R Soc Med, 99:506–520, 2006.
10. Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, et al. Randomised, double-blind, placebo controlled treatment trial of fluoxetine and a graded exercise programme for chronic fatigue syndrome. Br J Psychiatry, 172:485–490, 1998.
38. Larun L, McGuire H, Edmonds M, et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. In: The Cochrane Library: Issue 2, 2010, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2004.
39. Knight SJ, Scheinberg A, Harvey AR. Interventions in pediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. J Adolesc Health. 3(2):154-65, 2013.
40. Van Cauwenbergh D, De Kooning M, Ickmans K, Nijs J. How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines. Eur J Clin Invest. 42(10):1136-44, 2012.
41. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. BMJ, 314:1647–1652, 1997.
42. Wallman KE, Morton AR, Goodman C, et al. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. Med J Aust, 180:444–448, 2004.

43. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, et al. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol*, 10:245–259, 2005.
44. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, et al. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ*, 322:387–390, 2001.
45. Gordon BA1, Knapman LM, Lubitz L. Graduated exercise training and progressive resistance training in adolescents with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil*, 24(12):1072-9, 2010.
46. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinton J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M; PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 377(9768):823-36, 2011.
47. Masuda A, Kihara T, Fukudome T, Shinsato T, Minagoe S, Tei C. The effects of repeated thermal therapy for two patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 58: 383-387, 2005.
48. Masuda A, Munemoto T, Tei C. A new treatment: thermal therapy for chronic fatigue syndrome. *Nihon Rinsho* 65:1093-1098, 2007(in Japanese, Abstract in English).
49. Masuda A, Nakazato M, Kihara T, Minagoe S, Tei C. Repeated thermal therapy diminishes appetite loss and subjective complaints in mildly depressed patients. *Psychosom Med* 67: 643-647, 2005.
50. Masuda A, Miyata M, Kihara T, Minagoe S, Tei C. Repeated sauna therapy reduces urinary 8-epi-prostaglandin F (2 alpha). *Jpn Heart J* 45: 297-303, 2004.

51. Matsushita K, Masuda A, Tei C. Efficacy of Waon therapy for fibromyalgia. *Inter Med* 47: 1473-1476, 2008.
52. Soejima Y, Munemoto T, Masuda A, Uwatoko Y, Miyata M, Tei C. Effects of Waon therapy on chronic fatigue syndrome: a pilot study. *Intern Med*, 54(3):333-338, 2015.
53. Amano K, Yanagihori R, Tei C. Waon Therapy is Effective as the Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Jpn Soc Balneol Climatol Phys Med*, 78 (3):285-302, 2015.
54. Munemoto T, Soejima Y, Masuda A, Nakabeppu Y, Tei C. Increase in the Regional Cerebral Blood Flow following Waon Therapy in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Pilot Study. *Intern Med*, 56(14):1817-1824, 2017.
55. Miyata M, Kihara T, Kubozono T, Ikeda Y, Shinsato T, Izumi T, Matsuzaki M, Yamaguchi T, Kasanuki H, Daida H, Nagayama M, Nishigami K, Hirata K, Kihara K, Tei C. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: results of a prospective multicenter study. *J Cardiol*, 52(2):79-85, 2009.
56. Kihara T, Miyata M, Fukudome T, Ikeda Y, Shinsato T, Kubozono T, Fujita S, Kuwahata S, Hamasaki S, Torii H, Lee S, Toda H, Tei C. Waon therapy improves the prognosis of patients with chronic heart failure. *J Cardiol*, 53(2):214-218, 2009.
57. Tei C, Imamura T, Kinugawa K, Masuyama T, Inoue H, Noike H, Muramatsu T, Takeishi Y, Saku K, Harada K, Daida H, Kobayashi Y, Hagiwara N, Nagayama M, Momomura S, Yonezawa K, Ito H, Gojo S, Akashi M, Miyata M, Ohishi M, and WAON-CHF Study Investigators: Waon Therapy for Managing Chronic Heart Failure -Results From a Multicenter Prospective Randomized WAON-CHF Study-. *Circ Journal* 80: 827-834, 2016.
58. Ichiki T, Burnett JC, Scott CG, Heublein DM, Miyata M, Kinugawa K, Inoue T, Tei C and WAON-CHF Study Investigators. Neurohumoral Modulation During Waon Therapy in

Chronic Heart Failure: Subanalysis of Waon-CHF Study. *Circulation Journal* 81: 709-716, 2017.

59. Oka T, Tanahashi T, Chijiwa T, Lkhagvasuren B, Sudo N, Oka K. Isometric yoga improves the fatigue and pain of patients with chronic fatigue syndrome who are resistant to conventional therapy: a randomized, controlled trial. *Biopsychosoc Med*, 11;8(1):27. doi: 10.1186/s13030-014-0027-8. eCollection 2014.
60. Oka T, Wakita H, Kimura K. Development of a recumbent isometric yoga program for patients with severe chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A pilot study to assess feasibility and efficacy. *Biopsychosoc Med*, 3;11:5. doi: 10.1186/s13030-017-0090-z. eCollection 2017.

認知行動療法（cognitive behavior therapy: CBT）は ME/CFS 治療として有効か？

<要約>

- ME/CFS は、専門家による適切な指導が行われた場合、成人 ME/CFS 患者の治療に有効として考慮しても良い（推奨グレード C）。
- 小児～青年期の ME/CFS 患者において、専門家の適切な指導の下に行なう CBT は疲労度の改善と学校への出席率改善に有効とする報告があり、治療法として考慮しても良い（推奨グレード C）。

<解説>

日常生活において、気分や行動は認知のあり方（ものの考え方や受け取り方）の影響を強く受ける。認知行動療法（CBT）は、この認知の偏りを修正し、問題解決を手助けすることによって治療に結び付けることを目的とした構造化された精神療法で、行動療法（学習理論に基づく行動変容法・理論）と認知療法（認知や感情に焦点を当てる心理療法）とを合わせたものと解釈されている（61－63）。

CBT の ME/CFS 治療における有効性については、3 編のシステマティックレビュー（39,40,64）、RCT およびメタアナリシスの結果（33,46,65-73）、以下のような有効性が導き出されている。15 編の RCT からなる Price J らのシステマティックレビューは、中等度のエビデンスレベルで成人 ME/CFS 患者に対する CBT が ME/CFS 症状の全般的改善度の向上に有効であることを明らかにしている（64）。さらに、小児～青年期の ME/CFS 患者を対象にした 2 編の RCT を中核としたシステマティックレビューおよび RCT は、CBT が児童・学生の通学率の改善に有効であることを示している（64,74,75）。

有害事象については、11～18 歳の ME/CFS 患者 63 症例からなる RCT 文献において CBT を受けた 1 症例が鬱症状増悪のため入院加療を要したことが報告されている（75）。また、641 症例の成人 ME/CFS 患者の RCT 文献において、7 例（4%）に有害事象がみられ

たと報告されているが、具体的な事象の記載はなかった(46)。

CBT は次のアウトカムに有効か？

i) Fatigue (推奨グレード C)

CBT は、中等度のエビデンスレベルで疲労感の改善に有効であることが確認されている。

ii) Overall improvement (推奨グレード C)

6 か月から 5 年間の CBT は、中等度のエビデンスレベルで ME/CFS 患者の全般改善度の向上に有効であることが報告されている。

iii) Functional status (推奨グレード C)

CBT は、中等度のエビデンスレベルで疼痛改善や身体症状の緩和に有効であることが導かれている。

iv) Quality of life (QOL) (推奨グレード I)

CBT は、様々な ME/CFS 症状に対する効果のなかでもメンタルヘルスの改善により有効であることが報告されているが、全般的 QOL の向上・改善効果があるか否かについては相反するエビデンスがあり、一定の結論に至っていない。

クリニカルクエスション「認知行動療法は ME/CFS 治療として有効か？」を解析した主要文献

33. Lloyd A, Hickie I, Brockman A, et al. Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Med 94:197–203, 1993.
39. Knight SJ, Scheinberg A, Harvey AR. Interventions in pediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. J Adolesc Health. 3(2):154-65,

2013.

40. Van Cauwenbergh D, De Kooning M, Ickmans K, Nijs J. How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines. *Eur J Clin Invest*. 42(10):1136-44, 2012.
61. Beck AT. Cognitive therapy: nature and relation to behavior therapy. *The Journal of Psychotherapy Practice and Research* (4): 342–56, 1993.
62. 根建金男、市井雅哉. 「認知行動療法の意義と課題:—行動医学との関連から」, 行動医学研究, 第2巻第1号, 29-36頁. 1995年.
63. 一般社団法人 日本認知・行動療法学会 <http://jabt.umin.ne.jp/index3.html>.
64. Price J, Mitchell E, Tidy E, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. In: *The Cochrane Library: Issue 2, 2010*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2008.
65. Geraghty KJ, Blease C. Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic fatigue syndrome: A narrative review on efficacy and informed consent. *J Health Psychol*. 2016 Sep 1;1359105316667798. doi: 10.1177/1359105316667798.
66. Sharpe M, Hawton K, Simkin S, et al. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMJ*, 312:22–26, 1996.
67. Deale A, Chalder T, Marks I, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 154:408–414, 1997.
68. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 357:841–847, 2001.
69. O'Dowd H, Gladwell P, Rogers CA, et al. Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: A randomised controlled trial of an outpatient group programme. *Health Technol Assess*. 10:iii–iv, ix–x, 1–121, 2006.
70. Jason LAT. Non-pharmacologic interventions for CFS: a randomized trial. *J Clin Psychol Med Settings*, 14:275–296, 2007.
71. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van de Putte EM. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet*, 14;379(9824):1412-8. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60025-7. Epub 2012.
72. Nijhof SL, Priesterbach LP, Uiterwaal CS, Bleijenberg G, Kimpen JL, van de Putte EM. Internet-based therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: long-term follow-up. *Pediatrics*, 131(6):e1788-95, 2013.
73. Deale A, Husain K, Chalder T, et al. Long-term outcome of cognitive behaviour therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow- up study. *Am J Psychiatry*, 158:2038–2042, 2001.

74. Stulemeijer M1, de Jong LW, Fiselier TJ, Hoogveld SW, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*.;330(7481):14. Epub, 2005.
75. Chalder T, Deary V, Husain K, Walwyn R. Family-focused cognitive behaviour therapy versus psycho-education for chronic fatigue syndrome in 11- to 18-year-olds: a randomized controlled treatment trial. *Psychol Med*. 40(8):1269-79, 2010.

クリニカルクエスチョン④

栄養補助食品類（Dietary supplements）は ME/CFS 治療として有効か？

<要約>

- 栄養補助食品については、様々な ME/CFS 症状のうち疲労感の改善に有効であったとする RCT が複数報告されているが、これらは経過観察期間が数週間と短期間であったり、症例数が 20～30 例の小規模な検討の報告であったりするものが多く、なかには治療効果について相反するエビデンスや有害事象の報告もあることから、ME/CFS 治療法としての栄養補助食品類の有効性については未だ結論に至っていないものが多い（推奨グレード I）。
- 2017 年に報告されたビタミンおよびミネラル類の ME/CFS 治療における有効性に関するシステマティックレビュー・メタアナリシスから、ME/CFS 症状の緩和や改善効果を有するビタミン（A, B, C, D, E）、ミネラル類（微量元素含む）や、これらの因子を含む栄養補助食品の報告がある一方、被験物質によっては有効性を証明されてない報告や相反する結果の報告もあり、栄養補助食品類の ME/CFS 治療効果については今後とも検討が必要である（推奨グレード C または I）。

<解説>

(ア) 栄養補助食品については、3 編のシステマティックレビューと 12 編の RCT が ME/CFS 治療における有効性を詳解している(7,8,9,76-87)。2017 年に報告されたシステマティックレビュー（9 つの RCT を含む）によれば、ニコチン酸アデニンジヌクレオチド（nicotinamide adenine dinucleotide, NAD）、高ココア含有ポリフェノール、プロバイオティクス食品類（乳酸菌等含有食品）、NAD とコエンザイム Q10 併用には CFS 症状（疲労感）の改善効果が認められた(7)（推奨グレード C）。しかし、被験物質によっては有効性を証明した報告もある一方、プラセボ対照と比較して治療

効果に有意差がない報告や相反する結果の報告もあり、栄養補助食品類の ME/CFS 治療効果については結論に至っていない（推奨グレード I）。これらの RCT のなかには、嘔気、疲労感増悪や上腹部痛などのため 10%以上の脱落率が報告されているものもある。

(イ) ビタミンおよびミネラル類の ME/CFS 治療における有効性は、5 編の RCT 文献と 40 編の観察研究の文献を基にしたシステマティックレビューならびに 27 編の文献のメタアナリシスにより詳解され (8)、ME/CFS 治療に有効なビタミン (A, B, C, D, E 等) またはミネラル類を含む栄養補助食品の報告がみられるが、今後さらに有効性を示す質の高いエビデンスの集積が期待される(28,68)（推奨グレード C）。

(ウ) 月見草オイル (evening primrose oil) 経口摂取について、63 例の RCT およびシステマティックレビュー・メタアナリシスで有効性が詳解されたが、プラセボ対照と比較して ME/CFS 症状（疲労感）、全般改善度、QOL を改善する有意な効果はみられなかった (28,79)（推奨グレード D）。

(エ) ニコチン酸アデニンジヌクレオチド (NAD)経口摂取の ME/CFS 治療効果について、1 編の RCT を基にしたシステマティックレビューが報告されている。これによれば、NAD には ME/CFS 症状の全般改善効果が認められると報告されているが、症例規模は 35 例の RCT で、経過観察期間も 4 週間と短く、今後さらに有効性を示す質の高いエビデンスの解析が求められている (28,87)（推奨グレード I）。

(オ) 週一回のマグネシウムの筋肉内注射が ME/CFS 患者の疲労感および全般改善度を改善する効果を持つことが、1 編の RCT を基にしたシステマティックレビューにおいて詳解されているが、それを証明した RCT は症例規模が 32 例と小さく、かつ、経過観察期間も 6 週間で長期治療効果は示されていなかった(88)。この治療法については、今後さらにエビデンスレベルの高い文献を追跡調査する必要があるとして本ガイドラインでは推奨を評価しなかった。

栄養補助食品類は次のアウトカムに有効か？

i) Fatigue

(ア) 栄養補助食品類（ビタミン類、ミネラル類、補酵素、Accllydine、米ぬかアラビノキシラン誘導体等）については、今後さらに質の高いエビデンスの解析が求められるが、疲労改善効果が示唆されている（**推奨グレード C**）。

ii) Overall improvement

(ウ) 月見草オイルには、ME/CFS 症状の全般改善効果はみられなかった（**推奨グレード D**）。

(エ) ニコチン酸アデニンジヌクレオチド (NAD)経口摂取には、症例数・経過観察期間から有効性に関する質の高いエビデンスは得られなかったが、ME/CFS 症状の全般改善効果が示唆された（**推奨グレード C**）。

iii) Functional status

(ア) 栄養補助食品類（ビタミン類、ミネラル類、補酵素、Accllydine、米ぬかアラビノキシラン誘導体等）には、質の高いエビデンスの報告は見られなかったが、プラセボに比べて疼痛改善、機能障害の改善効果が示唆されている（**推奨グレード C**）。

(ウ) 月見草オイルには、プラセボに比べて有意な疼痛改善、機能障害の改善効果は認められなかった（50 例の RCT）（**推奨グレード D**）。

iv) Quality of life (QOL)

(ウ) 月見草オイルは、プラセボに比べて有意な QOL の改善効果はみられなかった（50 例の RCT）（**推奨グレード D**）。

クリニカルクエスチョン（栄養補助食品類は ME/CFS 治療として有効か？）を解析した
主要文献

7. Campagnolo N, Johnston S, Collatz A, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review, *J Hum Nutr Diet.* 30, 247–259, doi: 10.1111/jhn.12435, 2017.
8. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM, Bakker SJL, Rosmalen JGM. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis, *PLoS ONE* 12(4): e0176631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176631>, 2017.
9. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, et al. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An updated systematic review. *J R Soc Med*, 99:506–520, 2006.
76. Brouwers FM, van der Werf S, Bleijenberg G, et al. The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *QJM*, 95:677–683, 2002.
77. McDermott C, Richards SCM, Thomas PW, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (BioBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *Q J Med*, 99:461–468, 2006.
78. The GKH, Bleijenberg G, Van der Meer JW. The effect of acetyline in chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *PLoS ClinTrials*, 2:e19, 2007.
79. Warren G, McKendrick M, Peet M. The role of essential fatty acids in chronic fatigue syndrome. A case-controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebo-controlled treatment study with high dose of EFA. *Acta Neurol Scand*, 99:112–116, 1999.
80. Fukuda S, Nojima J, Kajimoto O et al. Ubiquinol-10 supplementation improves autonomic nervous function and cognitive function in chronic fatigue syndrome. *BioFactors*, 42, 431–440, 2016.
81. Ostojic SM, Stojanovic M, Drid P et al. Supplementation with guanidinoacetic acid in women with chronic fatigue syndrome. *Nutrients*, 8, 1–9, 2016.
82. Castro-Marrero J, Cordero MD, Segundo MJ et al. Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome? *Antioxid Redox Signal*, 22, 679–685, 2015.
83. Witham MD, Adams F, McSwiggan S et al. Effect of intermittent vitamin D3 on vascular function and symptoms in chronic fatigue syndrome – a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 25, 287–294, 2015.
84. Sathyapalan T, Beckett S, Rigby AS et al. High cocoa polyphenol rich chocolate may reduce the burden of the symptoms in chronic fatigue syndrome. *Nutr J*, 9, 55, 2010.

85. Brouwers FM, Van Der Werf S, Bleijenberg G et al. The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *QJM*, 95, 677–683, 2002.
 86. Ockerman P. Antioxidant treatment of chronic fatigue syndrome. *Clinical Practice of Alternative Medicine*, 1, 88–91, 2000.
 87. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL et al. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 82, 185–191, 1999.
 88. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 337:757–760, 1991.
- 

クリニカルクエスチョン⑤

補完代替治療は ME/CFS 治療として有効か？

<要約>

- ME/CFS 治療における鍼灸（acupuncture and moxibustion）の有効性が、主に中国からエビデンスレベルの高いシステマティックレビュー・メタアナリシスの結果として報告されている（推奨グレード B）。これらの文献の大半は中国からの報告であることから、実際に我が国において施行されている鍼灸法と中国のそれとの相違について慎重に検討し、治療法として選択するか否かを考慮すべきである（推奨グレード I）。
- これまでに、主に海外から homeopathy, osteopathy と表される治療法の ME/CFS における有効性が報告されているが、治療法の詳細が不明な文献や統計学的解析が不明確な文献もあり、EBM ならびに医学的根拠の観点から homeopathy の治療ガイドラインへの推奨グレード評価は行わなかった。

<解説>

(ア) 鍼灸（acupuncture and moxibustion）については、症例総数 1066 例に及ぶ複数の RCT からなるシステマティックレビュー・メタアナリシスが ME/CFS 治療における有効性を詳解し、疲労症状および全般改善度における効果が報告されている(89,90)（推奨グレード B）。しかし、これらが中国における鍼灸治療法における研究成果が偏っている現状にあり、中国と日本の鍼灸法の違い等を考慮すると、エビデンスレベルの評価のみに依存して鍼灸の有効性を総括した場合、日本の実情と隔たりのある現実的でない推奨になる危険性がある。

(イ) Homeopathy に関するシステマティックレビューおよび 103 症例からなる RCT において、ME/CFS の疲労症状を改善する効果が示されているが、医学的根拠が確立されていない homeopathy を推奨治療法として本ガイドラインには挙げなかった。

(ウ) 教育プログラム、self management program (91,92)、group therapy 等についても、ME/CFS 治療における有効性について RCT が報告されている。各々、ME/CFS 症状の改善効果が導かれているが、経過観察期間が数週間～3 か月程で、試験症例数も 20～30 例の試験にとどまるものが多いため、治療ガイドラインにおける推奨評価に向けて、今後さらに長期的成績の報告や複数の RCT に基づくメタアナリシスを追跡調査していく必要がある。

クリニカルクエスチョン「補完代替治療は ME/CFS 治療として有効か？」を解析した主

要文献

89. Wang JJ, Song YJ, Wu ZC, Chu XO, Wang XH, Wang XJ, Wei LN, Wanf QM. A meta analysis on randomized controlled trials of acupuncture treatment of chroic fatigue syndrome. Zhen Ci Yan Jie, 34(6):421-428, 2009.
90. Zhen Ci Yan Jiu. Randomized controlled clinical trials of acupuncture and moxibustion treatment of chronic fatigue syndrome patients. Zhen Ci Yan Jiu, 39(4):313-317, 2014.
91. Pinxsterhuis I, Hellum LL, Aannestad HH, Sveen U. Development of a group-based self-management programme for individuals with chronic fatigue syndrome: a pilot study. Scand J Occup Ther, 22(2):117-125, 2015.
92. Pinxsterhuis I, Sandvik L, Strand EB, Bautz-Holter E, Sveen U. Effectiveness of a group-based self-management program for people with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. Clin Rehabil, 31(1):93-103, 2007.

おわりに

ME/CFS 治療に関しては、国内外から様々な治療法や治療成績が報告されているが、多くが欧米からの文献であった。これらの中には質の高いエビデンスを報告した文献も多くあったが、紹介された治療法が我が国の医療の実態や実情にあわないものもあった。

また、いくつかの文献では対象を未成年または成人の ME/CFS 患者に分けた解析を行ない、患者年齢による選択すべき治療法の違いを意図した報告も見られたが、重症度の異なる患者における治療効果の比較については質の高いエビデンスの報告はほとんどなく、「どのような症状・重症度の患者にはどのような治療法はより有効か」といった患者重症度毎の推奨治療についての詳細な解析が望まれる。今後、さらに新しい文献を採用し、適宜ガイドラインを改定していく必要がある。

本ガイドラインは、ME/CFS のプライマリケアを担う第一線の医師にエビデンスに基づいて、かつ、日本の実情にあった治療法を選択していただくことを目指したものであり、ME/CFS 治療の一助となることを切望する。

文献

1. Holmes GP et al.: Chronic Fatigue Syndrome: a working case definition. *Ann. Intern. Med.* 108: 387-389, 1988.
2. 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 pp19-44.
3. 厚生労働科学研究障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）平成 23 年度研究業績報告書 pp52-53.
4. 厚生労働省科研費補助金（障害者対策総合研究事業）慢性疲労症候群診断基準（平成 25 年 3 月改定）
5. 日本医療機能評価機構「医療情報サービス（Minds）の診療ガイドラインの作成の手引き, 2014」
6. 診療ガイドラインのための GRADE システム 改訂第 2 版, 相原, 凸版メディア株式会社, 2015 年 4 月改定.
7. Campagnolo N, Johnston S, Collatz A, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review, *J Hum Nutr Diet.* 30, 247–259, doi: 10.1111/jhn.12435, 2017.
8. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM, Bakker SJL, Rosmalen JGM. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis, *PLoS ONE* 12(4): e0176631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176631>, 2017.
9. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, et al. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An updated systematic review. *J R Soc Med*, 99:506–520, 2006.
10. Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, et al. Randomised, double-blind, placebo controlled treatment trial of fluoxetine and a graded exercise programme for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry*, 172:485–490, 1998.
11. Vercoulen J, Swanink C, Zitman F. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 347:858–861, 1996.
12. Natelson BH, Cheu J, Pareja J, et al. Randomised, double blind, controlled placebo-phase in trial of low dose phenelzine in the chronic fatigue syndrome. *Psychopharmacology*, 124:226–230, 1996.
13. Hickie IB, Wilson AJ, Murray Wright J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry*, 61:643–648, 2000.

14. Behan PO, Hannifah H. 5-HT reuptake inhibitors in CFS. *J Immunol Immunopharmacol*, 15:66–69, 1995.
15. Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S. Traditional chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane database of systematic reviews* 2009, issue 4. Art. No.: CD006348.
16. 倉恒弘彦、山口浩二、徳嶺進洋、待井隆志、金倉 譲、木谷照夫。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* 74(7):1837-1845, 1997.
17. 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。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 *Progress in Medicine* 30(2):505-510, 2010.
18. 堀江克典、佐藤寿一、胡 曉晨、伴 信太郎：慢性疲労症候群患者の漢方治療－特に「証」に基づくことの重要性について－. *Nikkei Medical* 2003年10月号 別冊付録, 16-16, 2003.
19. 胡 曉晨、佐藤寿一、西城卓也、伴 信太郎：慢性疲労症候群に対する漢方診療～初診時の証と治療効果との関係. *日本疲労学会誌* 7(2), 49-53, 2012.
20. 伴 信太郎、西城卓也、胡 曉晨、佐藤寿一、桑畠愛：慢性疲労患者に対する内科的治療. *治療* 90(3), 489-494, 2008.
21. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280:1061–1066, 1998.
22. Cleare AJ, Heap E, Malhi G, et al. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet*, 353:455–458, 1999.
23. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, et al. Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med*, 114:736–741, 2003.
24. Blacker CVR, Greenwood DT, Wesnes KA, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292:1195–1204 2004.
25. Peterson PK, Shepard J, Macres M, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med*, 89:554–560, 1990.
26. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med*, 89:561–568, 1990.
27. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, et al. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med*, 103:38–43, 1997.

28. Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intra- venous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res*, 31:133–147, 1997.
29. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, et al. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome – a randomised controlled trial. *Eur J Pain*, 6:455–466,2002.
30. Straus SE, Dale JK, Tobi M, et al. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 319:1692–1698, 1988.
31. See DM, Tilles JG. Alpha interferon treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Immunol Invest*, 25:153–164, 1996.
32. Brook M, Bannister B, Weir W. Interferon-alpha therapy for patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis*, 168:791–792, 1993.
33. Lloyd A, Hickie I, Brockman A, et al. Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med* 94:197–203, 1993.
34. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, Næss H, Dahl O, Nyland H, Mella O. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One*, 6(10):e26358. doi: 10.1371/journal.pone.0026358. Epub 2011.
35. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Kristoffersen EK, Sørland K, Bruland O, Dahl O, Mella O. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS One*, 10(7):e0129898. doi: 10.1371/journal.pone.0129898. eCollection 2015.
36. Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, Lapp CW, Peterson DL; Chronic Fatigue Syndrome AMP-516 Study Group, Mitchell WM. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One*, 7(3):e31334. doi: 10.1371/journal.pone.0031334. Epub 2012.
37. Mitchell WM. Efficacy of rintatolimod in the treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 9(6):755-70. doi: 10.1586/17512433.2016.1172960, 2016.
38. Larun L, McGuire H, Edmonds M, et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. In: *The Cochrane Library: Issue 2, 2010*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2004.
39. Knight SJ, Scheinberg A, Harvey AR. Interventions in pediatric chronic fatigue

- syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Adolesc Health*. 3(2):154-65, 2013.
40. Van Cauwenbergh D, De Kooning M, Ickmans K, Nijs J. How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines. *Eur J Clin Invest*. 42(10):1136-44, 2012.
 41. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ*, 314:1647–1652, 1997.
 42. Wallman KE, Morton AR, Goodman C, et al. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med J Aust*, 180:444–448, 2004.
 43. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, et al. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol*, 10:245–259, 2005.
 44. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, et al. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ*, 322:387–390, 2001.
 45. Gordon BA1, Knapman LM, Lubitz L. Graded exercise training and progressive resistance training in adolescents with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil*, 24(12):1072-9, 2010.
 46. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinton J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M; PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 377(9768):823-36, 2011.
 47. Masuda A, Kihara T, Fukudome T, Shinsato T, Minagoe S, Tei C.. The effects of repeated thermal therapy for two patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 58: 383-387, 2005.
 48. Masuda A, Munemoto T, Tei C. A new treatment: thermal therapy for chronic fatigue syndrome. *Nihon Rinsho* 65:1093-1098, 2007(in Japanese, Abstract in English).
 49. Masuda A, Nakazato M, Kihara T, Minagoe S, Tei C.. Repeated thermal therapy diminishes appetite loss and subjective complaints in mildly depressed patients. *Psychosom Med* 67: 643-647, 2005.
 50. Masuda A, Miyata M, Kihara T, Minagoe S, Tei C. Repeated sauna therapy reduces urinary

- 8-epi-prostaglandin F (2 alpha). *Jpn Heart J* 45: 297-303, 2004.
51. Matsushita K, Masuda A, Tei C. Efficacy of Waon therapy for fibromyalgia. *Inter Med* 47: 1473-1476, 2008.
 52. Soejima Y, Munemoto T, Masuda A, Uwatoko Y, Miyata M, Tei C. Effects of Waon therapy on chronic fatigue syndrome: a pilot study. *Intern Med*, 54(3):333-338, 2015.
 53. Amano K, Yanagihori R, Tei C. Waon Therapy is Effective as the Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Jpn Soc Balneol Climatol Phys Med*, 78 (3):285-302, 2015.
 54. Munemoto T, Soejima Y, Masuda A, Nakabeppu Y, Tei C. Increase in the Regional Cerebral Blood Flow following Waon Therapy in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Pilot Study. *Intern Med*, 56(14):1817-1824, 2017.
 55. Miyata M, Kihara T, Kubozono T, Ikeda Y, Shinsato T, Izumi T, Matsuzaki M, Yamaguchi T, Kasanuki H, Daida H, Nagayama M, Nishigami K, Hirata K, Kihara K, Tei C. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: results of a prospective multicenter study. *J Cardiol*, 52(2):79-85, 2009.
 56. Kihara T, Miyata M, Fukudome T, Ikeda Y, Shinsato T, Kubozono T, Fujita S, Kuwahata S, Hamasaki S, Torii H, Lee S, Toda H, Tei C. Waon therapy improves the prognosis of patients with chronic heart failure. *J Cardiol*, 53(2):214-218, 2009.
 57. Tei C, Imamura T, Kinugawa K, Masuyama T, Inoue H, Noike H, Muramatsu T, Takeishi Y, Saku K, Harada K, Daida H, Kobayashi Y, Hagiwara N, Nagayama M, Momomura S, Yonezawa K, Ito H, Gojo S, Akashi M, Miyata M, Ohishi M, and WAON-CHF Study Investigators: Waon Therapy for Managing Chronic Heart Failure -Results From a Multicenter Prospective Randomized WAON-CHF Study-. *Circ Journal* 80: 827-834, 2016.

58. Ichiki T, Burnett JC, Scott CG, Heublein DM, Miyata M, Kinugawa K, Inoue T, Tei C and WAON-CHF Study Investigators. Neurohumoral Modulation During Waon Therapy in Chronic Heart Failure: Subanalysis of Waon-CHF Study. *Circulation Journal* 81: 709-716, 2017.
59. Oka T, Tanahashi T, Chijiwa T, Lkhagvasuren B, Sudo N, Oka K. Isometric yoga improves the fatigue and pain of patients with chronic fatigue syndrome who are resistant to conventional therapy: a randomized, controlled trial. *Biopsychosoc Med*, 11;8(1):27. doi: 10.1186/s13030-014-0027-8. eCollection 2014.
60. Oka T, Wakita H, Kimura K. Development of a recumbent isometric yoga program for patients with severe chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A pilot study to assess feasibility and efficacy. *Biopsychosoc Med*, 3;11:5. doi: 10.1186/s13030-017-0090-z. eCollection 2017.
61. Beck AT. Cognitive therapy: nature and relation to behavior therapy. *The Journal of Psychotherapy Practice and Research* (4): 342–56, 1993.
62. 根建金男、市井雅哉。「認知行動療法の意義と課題:—行動医学との関連から」, 行動医学研究, 第2巻第1号, 29-36頁. 1995年.
63. 一般社団法人 日本認知・行動療法学会 <http://jabt.umin.ne.jp/index3.html>.
64. Price J, Mitchell E, Tidy E, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. In: *The Cochrane Library: Issue 2, 2010*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2008.
65. Geraghty KJ, Blease C. Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic fatigue syndrome: A narrative review on efficacy and informed consent. *J Health Psychol*. 2016 Sep 1:1359105316667798. doi: 10.1177/1359105316667798.
66. Sharpe M, Hawton K, Simkin S, et al. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMJ*, 312:22–26, 1996.
67. Deale A, Chalder T, Marks I, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 154:408–414, 1997.
68. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 357:841–847, 2001.
69. O'Dowd H, Gladwell P, Rogers CA, et al. Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: A randomised controlled trial of an outpatient group programme. *Health Technol Assess*.10:iii–iv, ix–x, 1–121, 2006.
70. Jason LAT. Non-pharmacologic interventions for CFS: a randomized trial. *J Clin Psychol*

- Med Settings, 14:275–296, 2007.
71. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpfen JL, van de Putte EM. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet*, 14;379(9824):1412-8. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60025-7. Epub 2012.
 72. Nijhof SL, Priesterbach LP, Uiterwaal CS, Bleijenberg G, Kimpfen JL, van de Putte EM. Internet-based therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: long-term follow-up. *Pediatrics*, 131(6):e1788-95, 2013.
 73. Deale A, Husain K, Chalder T, et al. Long-term outcome of cognitive behaviour therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow- up study. *Am J Psychiatry*, 158:2038–2042, 2001.
 74. Stulemeijer M1, de Jong LW, Fiselier TJ, Hoogveld SW, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*.;330(7481):14. Epub, 2005.
 75. Chalder T, Deary V, Husain K, Walwyn R. Family-focused cognitive behaviour therapy versus psycho-education for chronic fatigue syndrome in 11- to 18-year-olds: a randomized controlled treatment trial. *Psychol Med*. 40(8):1269-79, 2010.
 76. Brouwers FM, van der Werf S, Bleijenberg G, et al. The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *QJM*, 95:677–683, 2002.
 77. McDermott C, Richards SCM, Thomas PW, et al. A placebo-controlled, double- blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (BioBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *Q J Med*, 99:461–468, 2006.
 78. The GKH, Bleijenberg G, Van der Meer JW. The effect of acclidine in chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *PLoS ClinTrials*, 2:e19, 2007.
 79. Warren G, McKendrick M, Peet M. The role of essential fatty acids in chronic fatigue syndrome. A case-controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebo-controlled treatment study with high dose of EFA. *Acta Neurol Scand*, 99:112–116, 1999.
 80. Fukuda S, Nojima J, Kajimoto O et al. Ubiquinol-10 supplementation improves autonomic nervous function and cognitive function in chronic fatigue syndrome. *BioFactors*, 42, 431–440, 2016.
 81. Ostojic SM, Stojanovic M, Drid P et al. Supplementation with guanidinoacetic acid in women with chronic fatigue syndrome. *Nutrients*, 8, 1–9, 2016.
 82. Castro-Marrero J, Cordero MD, Segundo MJ et al. Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue

- syndrome? *Antioxid Redox Signal*, 22, 679–685, 2015.
83. Witham MD, Adams F, McSwiggan S et al. Effect of intermittent vitamin D3 on vascular function and symptoms in chronic fatigue syndrome – a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 25, 287–294, 2015.
 84. Sathyapalan T, Beckett S, Rigby AS et al. High cocoa polyphenol rich chocolate may reduce the burden of the symptoms in chronic fatigue syndrome. *Nutr J*, 9, 55, 2010.
 85. Brouwers FM, Van Der Werf S, Bleijenberg G et al. The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *QJM*, 95, 677–683, 2002.
 86. Ockerman P. Antioxidant treatment of chronic fatigue syndrome. *Clinical Practice of Alternative Medicine*, 1, 88–91, 2000.
 87. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL et al. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 82, 185–191, 1999.
 88. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 337:757–760, 1991.
 89. Wang JJ, Song YJ, Wu ZC, Chu XO, Wang XH, Wang XJ, Wei LN, Wanf QM. A meta analysis on randomized controlled trials of acupuncture treatment of chronic fatigue syndrome. *Zhen Ci Yan Jie*, 34(6):421-428, 2009.
 90. Zhen Ci Yan Jiu. Randomized controlled clinical trials of acupuncture and moxibustion treatment of chronic fatigue syndrome patients. *Zhen Ci Yan Jiu*, 39(4):313-317, 2014.
 91. Pinxsterhuis I, Hellum LL, Aannestad HH, Sveen U. Development of a group-based self-management programme for individuals with chronic fatigue syndrome: a pilot study. *Scand J Occup Ther*, 22(2):117-125, 2015.
 92. Pinxsterhuis I, Sandvik L, Strand EB, Bautz-Holter E, Sveen U. Effectiveness of a group-based self-management program for people with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 31(1):93-103, 2007.