

慢性疲労症候群の病態機序とその治療*

渡邊 恭良**

倉恒 弘彦***

Key Words : chronic fatigue syndrome, neuroinflammation, microglia activation, positron emission tomography (PET), diagnosis

(神経治療33:40-45, 2016)

はじめに

1984年、米国ネバダ州インクラインという人口約2万人の町で、激しい疲労感とともに、脱力、全身の痛み、思考力・集中力の低下などの症状が長期に続いたため、日常生活や社会生活に支障をきたすような患者の集団発生（約200名）がみられた¹⁾。

当時、アメリカでは慢性活動性（epstein-barr: EB）ウイルス感染症が同様の症状を引き起こすことが知られていたことにより、米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）が組織した研究者グループはその病因としてウイルス感染症を考え、EBウイルスをはじめとした種々のウイルス解析を実施した。しかし、当時の調査では不可解な病態の存在は確認されたものの、明らかな病原ウイルスを同定することは出来ず、病因解明に向けて調査対象を明確にするための1つの基準を1988年に設定した。これが世界中で最も広く使用されるようになったCDCの慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome: CFS）診断基準¹⁾である。

多くのCFS患者では、発症の時期が明確であり、感染症や生活関連ストレスなどをきっかけに激しい全身倦怠感に襲われ、それ以降も疲労感、労作後に増悪する極度の倦怠感、微熱、頭痛、筋肉痛、脱力、認知機能障害、回復感を伴わない睡眠、立ちくらみなどの多彩な症状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特徴を備えている。日本におけるCFS罹病率は0.1～0.3%と推定される²⁾。

イギリスやカナダでは、CFS類似病態の多くの患者では筋

肉痛とともに脳神経系の異常に基づくと思われるようなさまざまな臨床症状がみられることより、筋痛性脳脊髄炎（myalgic encephalomyelitis: ME）という病名を用いて診療が行われている³⁾。しかし、これらの患者では頭部CT検査やMRI検査を実施してもほとんど異常がみられないため、脳脊髄炎という病名を用いることには批判的な意見も多い。

最近では、脳内の神経炎症の有無を明らかにする方法として、ミクログリアの活性化を指標に、ポジトロンエミッショントモグラフィー（positron emission tomography: PET）検査によって明らかにすることができるようになってきた。そこで、我々はCFS患者におけるミクログリアの活性化の有無をPET検査により調べたところ、症状の重いCFS患者では神経炎症が存在し、いくつかの脳部位における神経炎症の程度と認知機能障害、疼痛、抑うつなどの臨床症状とに関連があることを見出した⁴⁾。

そこで、本稿ではCFS患者でみられる脳の機能異常や神経炎症について紹介するとともに、現在の診断や治療法について解説する。

I. CFS患者で明らかになってきた神経炎症 —脳内ミクログリアの活性化—

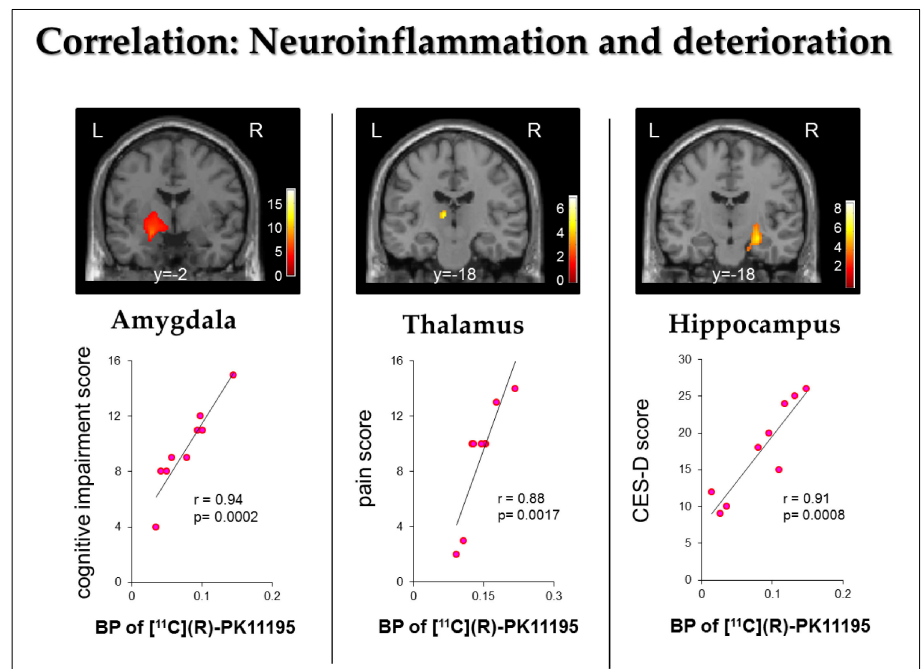
最近、脳内で炎症がおきると、脳内免疫防御を担っているミクログリア細胞が活性化し、18 kD トランスロケータータンパク質（以前は、末梢性ベンゾジアゼピン受容体と呼ばれた）分子を発現する。PETを用いて活性化ミクログリアの有無を検査することにより、脳内神経炎症の存在を調べること

* Pathophysiology and Treatment of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis

** 国立研究開発法人理化学研究所ライフサイエンス技術基盤センター Yasuyoshi WATANABE: RIKEN Center for Life Science Technologies, 大阪市立大学健康科学イノベーションセンター Center for Health Science Innovation Osaka City University, 大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学 Department of Physiology Osaka City University Graduate School of Medicine

*** 関西福祉科学大学健康福祉学部 Hirohiko KURATSUNE: Kansai University of Welfare Sciences, 大阪市立大学大学院医学研究科疲労クリニカルセンター Fatigue Clinical Center Osaka City University Graduate School of Medicine
http://doi.org/10.15082/jsnt.33.1_40

Fig. 1 Correlation of cognitive impairment, pain, and depression with extent of neuroinflammation in the brain regions of CFS patients. (from Nakatomi Y, J Nucl Med 55(6) : 945-950, 2014)



ができるようになった。そこで、我々はCFS患者9名と健常者10名を対象として、活性化ミクログリアに発現する18 kD トランスポータータンパク質のリガンド $^{[11}\text{C}]$ PK11195を用いたPET検査を実施したところ、SPM解析の結果、CFS患者群では左視床、中脳、橋において $^{[11}\text{C}]$ PK11195結合が有意に高いことを世界で初めて見出した⁴⁾。このことは、CT検査やMRI検査では異常がみられないCFS患者においても、脳内の神経炎症が存在していることを示唆している。

さらに、各自覚症状と $^{[11}\text{C}]$ PK11195結合量との関連がみられる部位を調べたところ、視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能障害が強く ($r = 0.94$, $p < 0.001$)、帯状回や視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度に相関がみられ ($r = 0.88$, $p < 0.002$)、海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことも判明した ($r = 0.91$, $p < 0.001$) (Fig. 1)⁴⁾。したがって、CFSは単に脳機能の変調のような機能的な病態にとどまらず、重症例ではミクログリアの活性化で示される器質的な病態である可能性が高い。この発見は、米国におけるCFS研究の第1人者Komaroff教授 (Harvard大学) が発表した2014年におけるCFSに関する世界10大発見の1つとして大きく取り上げられており⁵⁾、米国やヨーロッパのCFS患者を対象とした共同臨床試験の検討が始まっている。

II. CFS患者でみられる脳機能異常

1. 脳・神経細胞における活動性が低下

今回紹介したミクログリアの活性化で示される神経炎症の存在が明らかになる以前より、CFS患者では、思考力、集中力の低下や認知機能低下などがみられることより、脳神経系

の異常が臨床病態に関係している可能性が報告されてきた。局所脳血流量の相対的な評価が可能なsingle photon emission computed tomography (SPECT) 検査においては、大脳皮質や小脳における局所脳血流量の低下が報告されており⁶⁾、また脳細胞への糖の取り込みを評価する $^{[18}\text{F}]$ FDG-PET検査においてもCFS患者群では右内側前頭皮質、脳幹部、帯状回などにおいて脳・神経細胞における活動性が低下していることが示唆されてきた⁷⁾。

我々は、脳血流量の絶対値を評価することができるPETと H_2^{15}O を用いて8名のCFS患者と8名の健常人に対して脳血流量の変化について検討したところ、大脳皮質全体で評価した脳血流量は健常者群では $46.0 \pm 5.8 \text{ ml/min/100ml}$ に対してCFS患者群では $40.1 \pm 5.2 \text{ ml/min/100ml}$ とCFS群で有意に低下していることを明らかにするとともに、CFS患者群では前帯状回、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、脳幹部における局所脳血流量が有意に減少していることを見出した⁸⁾。

さらに、脳内セロトニン輸送体 [神経伝達物質として放出されたセロトニンを前シナプス部に回収するためのタンパク質、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (positron emission tomography : SSRI) の結合サイト] の発現量の変化について、CFS患者10名と健常コントロール10名を対象に、セロトニン輸送体分子に結合する $^{[11}\text{C}]$ (+)-McN5652とPETを用いて検討を行ったところ、CFS患者群では前帯状回のBrodmann24/32野の一部 (吻側部分) において健常コントロールと比較して有意に低下している部位が存在することも明らかになった⁹⁾。CFS患者で判明した疲れと痛みに関連しているセロトニン輸送体分子の関連部位は異なっていた。

セロトニン神経系は、抑うつ症状のみならず、認知機能や疲労、疼痛の自覚にも深く関わっており、CFS患者では脳内セロトニン代謝の異常が疲労、疼痛、認知機能障害などに関連している可能性が高い。これらの脳神経系の機能異常には脳内ミクログリアの活性化で示される神経炎症が関連していると思われ、脳内ミクログリアの活性化と脳内セロトニン代謝異常との関連についても現在同一患者での検討を進めている。

2. 重症例では脳容積の低下と日常生活レベルが関連

我々がMRIを用いてCFS患者の脳の容積計測を行ったところ、症状の重い症例では両側の背外側前頭前野の萎縮がみられることが判明した¹⁰⁾。特に右外側前頭前野の容積の低下は、CFS患者における日常生活レベル（performance status）の低下と相関がみとめられ、重症例では脳萎縮という器質的な変化が病状と関連していることが明らかになった。

翌年、オランダの研究チームが同様にCFS患者に対して脳容積計測を行ったところ、彼らもCFS患者において背外側前頭前野の萎縮がみられることを追試しており、CFS病態を単なる脳機能の変調として捉えることはできない¹¹⁾。また、彼らによるとその後認知行動療法により回復がみられた症例では脳萎縮の改善も確認されており、この変化は可逆的な樹状突起の張りだしの低下などによると考えられている。

III. CFSの診断法

現在、世界中で用いられているCFSやME診断基準は、客観的な検査結果に基づくものではなく、主にCFS症状の有無のチェック（主観的な臨床病態評価）に基づいて行われている。これは、これまではCFS患者に特異的な病因・病態が解明されていなかったことによる。

1. 厚生労働省CFS診断基準（2013年3月）

現在の厚生労働省CFS診断基準も、臨床病態評価に基づくCFS臨床診断基準（Table 1）が用いられてきている^{12, 13)}。

6か月以上持続ないし再発を繰り返す慢性的な疲労を主訴とした患者を診察する場合、Table 1に示すCFS臨床診断基準を用いた臨床評価を行い、前提I, II, III, を満たしたときCFSと診断する。前提I, II, IIIのいずれかに合致せず、原因不明の慢性的な疲労が認められる場合は、特発性慢性疲労（idiopathic chronic fatigue : ICF）と診断する。

CFSと診断された患者において、感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する。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、線維筋痛症などの併存疾患との関連については、その発症時期によりA群（併存疾患をもたないCFS）、B群（経過中に併存疾患をもつCFS）、C群（発病と同時に併存疾患をもつCFS）、D群（発病前から併存疾患をもつCFS）の4群に分類する。

さらに、疲労症状の訴えに関しては個人差がみられるた

め、自律神経機能、睡眠覚醒リズム解析、血液中酸化ストレス評価などいくつかの客観的な疲労評価法を用いたレベル診断を行い、補助的検査レベル評価を0～4の5段階で実施することが推奨されている^{12, 13)}。しかし、ここで示されている客観的な評価法は疲労の程度を客観的に評価するには有用であるが、CFSに特異的な変化ではないことには留意する必要がある。

現在、倉恒弘彦を班長とする厚生労働省CFS研究班ではCFS病態に特徴的な客観的指標を取り入れた診断基準の作成を目指して、世界中で発表されてきたCFSにおける神経・内分泌・免疫系やエネルギー代謝に関する論文について科学的根拠に基づいた再評価を進めており、2016年3月には新たなCFS診断基準を発表する予定である。

2. 新たな概念：SEID（systemic exertion intolerance disease）

2015年2月、全米アカデミーの1つである米国医学研究所（Institute of Medicine of the National Academies : IOM）より、CFS/MEに対する新たな疾病概念としてSEID（systemic exertion intolerance disease）が提唱された。この提言では、「CFS/MEは罹患した患者の健康や活動に深刻な制限を加えるような全身性の重篤な慢性的複雑な疾患であり、重篤な場合には患者の生活そのものを破壊する深刻な病態である」と明記されている。

その上で、CFSという呼び名は疲労という誰もが日常生活で経験している症状を病名として用いていることにより誤解や偏見を受ける可能性があることを指摘し、中核となる症状を整理してSEIDとして再定義することを推奨したのである。SEIDにおける診断基準では以下の3つの症状が必須条件としてあげられている。

1. 発症時期が明確な慢性的な疲労に伴い、病前の就労、学歴、社会的、個人的な活動レベルから大幅な低下を6ヶ月以上継続してみとめること
2. 労作後に増悪する極度の倦怠感
3. 睡眠障害（熟睡感、回復感を伴わない睡眠）

また、以下の2つの症状のうち、いずれかの症状を認めることも必要である

1. 認知機能の低下
2. 起立不耐症（起立性調整障害）

さらに、IOMは臨床医に対してこのような病態が重篤な全身疾患であることを理解して、診断、治療に取り組む重要性を提示するとともに、今後5年間で科学的根拠に基づく診断基準の作成を行うことが必要であると勧告している。

我々は、厚生労働省CFS研究班においてIOMの推奨する科学的根拠に基づくバイオマーカーを活用した診断基準の作成に着手してきており、PET検査で明らかになってきた神経炎症と関連がみられる炎症関連因子（X）などの簡便で客観的なバイオマーカー候補もいくつか見出している。そこで、

Table 1 Clinical diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome
慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準

前提I.

1. 6か月以上持続ないし再発を繰り返す疲労を認める（CFS診断に用いた評価期間の50%以上認める）
2. 病歴、身体所見、臨床検査（別表1-1）を精確に行い、慢性疲労をきたす疾患・病態を除外するか、経過観察する。また併存疾患を認める
 - ア) CFSを除外すべき主な器質的疾患・病態を別表1-2に示す
（但し、治療などにより病態が改善している場合は経過観察とし、1年間（がん、主な神経系疾患、双極性障害、統合失調症、精神病的うつ病、薬物乱用・依存症などは5年間）以上にわたって疲労の原因とは考えられない状態が続いている場合は除外しない：例えばコントロール良好な内分泌・代謝疾患、睡眠障害など）
 - イ) A. 下記の患者に対しては、当該病態が改善され、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（抗アレルギー薬、降圧薬、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、精神病的うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害
 - (2) 線維筋痛症、過敏性腸症候群など機能性身体症候群に含まれる病態

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項目を満たすとき

- (1) この全身倦怠感は新しく発症したものであり、発症の時期が明確である
- (2) 十分な休養をとっても回復しない
- (3) 現在行っている仕事や生活習慣のせいではない
- (4) 疲労・倦怠の程度は、PS（performance status：別表1-3）を用いて医師が評価し、3以上（疲労感のため、月に数日は社会生活や仕事が出来ず休んでいる）のものとする

前提III. 下記の自覚症状と他覚的所見10項目のうち5項目以上認めるとき

- (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、睡眠相遅延）
- (7) 思考力・集中力低下

（以下の他覚的所見（3項目）は、医師が少なくとも1ヶ月以上の間隔をおいて2回認めること）

- (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

臨床症候によるCFS診断の判定

- (1) 前提I, II, III. を満たしたときCFSと診断する
- (2) 感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFSと診断する
- (3) 気分障害（双極性障害、精神病的うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連を次のように分類する
 - A群：併存疾患（病態）をもたないCFS
 - B群：経過中に併存疾患（病態）をもつCFS
 - C群：発病と同時に併存疾患（病態）をもつCFS
 - D群：発病前から併存疾患（病態）をもつCFS
- (4) 前提I, II, III. のいずれかに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合、特発性慢性疲労（Idiopathic Chronic Fatigue：ICF）と診断し、経過観察する

平成28年3月に発表する新たなCFS診断基準では、IOMが提唱したSEIDの理念を踏まえて臨床診断基準についても再検討を行い、客観的なバイオマーカーやPET検査を活用した基準を発表したいと考えている。

IV. CFSの治療と予後

CFSに対する治療としては、主に内科的治療、精神科の治療、伝承療法が行われている¹⁵⁾。我々は、内科的な治療としてはNK活性低下などの免疫力低下に対して補中益気湯や十全大補湯などの漢方薬、酸化ストレスの上昇や抗酸化力の低下に抗酸化を高める治療（ビタミンC大量、還元型CoQ10、イミダペプチドなど）、カルニチン減少に対してはその補充療法を行っている。これらの治療は、できれば投与前の臨床検査において異常が確認された患者に対して行うことが望ましいが、保険診療では認められていない検査が多く、実際の診療現場では臨床病態より変化を想定せざるを得ないこともある。

厚生労働省CFS診断基準を満たす195名について、2010年に米国リウマチ学会より発表された「線維筋痛症（FM）に関する予備的診断基準」を用いて線維筋痛症（fibromyalgia：FM）の併存について調べたところ、CFS患者195名中142例（72.8%）と極めて高率にCFS患者はFMを併存していることが判明した。疼痛箇所の多いCFS患者は痛みだけでなく種々の身体的兆候も高く、CFS診療において疼痛対策も重要である。通常、筋肉痛、関節痛、頭痛などの症状が強い症例に対しては、loxoprofen, celecoxibなどの消炎鎮痛薬を使用しているが、神経障害性疼痛を併発している場合はワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液やpregabalinなどの投与が有効である。

また、抑うつや不安などの精神症状がみられない場合でも、最近のPET検査の結果、多くのCFS患者では脳内セロトニン代謝やドーパミン代謝に異常がみられることが明らかになってきた。このため、抗うつ薬に分類されているfluvoxamine maleate, paroxetine, sertralineなどのSSRIや、milnacipran HCL, duloxetine HClなどのセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors：SNRI）、さらにはドーパミンの作用を高めるamantadineなどの向精神薬に分類されている薬剤を内科医が使用することも増えてきた。

慢性的な疲労倦怠感は種々の精神疾患に伴ってもみとめられる症状であるため、CFS患者の診療においては、内科医による器質的な疾患の鑑別診断とともに、できるだけ精神科医による精神疾患の鑑別診断を行うことが望ましい。また、抑うつや不安などの精神症状が慢性疲労とともにみられる場合、精神症状が疲労の発病と同時に発病以前よりみられる場合には、内科的な治療では回復がみられないことも多く、精神科、心療内科と連携医療が肝要である。西洋医学的な治療

では回復があまりみられない場合は、種々の伝承療法や和温療法などの有用性も報告されており、患者の病状に応じた多様な治療法の選択も必要である。

尚、これまではCFSに対する特効薬は皆無であったが、CFS患者における神経炎症が判明した意義は大きい。疲労モデル動物においてもCFSと同様の神経炎症が確認されており、ミクログリアの活性化を抑える薬剤の開発を介したCFS特効薬を目指す開発も始まっている。

予後に関しては、2012年度に実施したCFS患者の実態調査で、約1/4のCFS患者は専門の医療機関で治療を受けていても長期にわたって回復せず、自立した生活が困難であるため家族の支援が必要であるという実態が判明しており¹³⁾、このような重症のCFS患者に対しては、公的な支援が必要である。また、約半数近くの患者は、長期にわたって疲労症状の軽減、増悪を繰り返し、社会復帰はできていない。したがって、自立した生活が可能となった患者に対しても、さらに社会復帰に向けての公的な支援が不可欠である。

幸い、PS2以下まで改善して、休むことなく学校や会社に通うことができている患者も、医師の判断では7.5%、自己申告では20%みられており、CFSと診断された場合も医師との信頼関係や正しい情報のもとに治療を続けることが大切であると考えられる。

おわりに

本稿で紹介したように、重症のCFSでは脳内ミクログリアの活性化で示される神経炎症が存在していることが明らかになってきたことは、CFS診断において画期的な進展である。しかし、PET検査により神経炎症が確認されたCFS患者の頭部CT検査、MRI検査の結果を見直してみても、明らかな異常所見を指摘することはできなかった。このことは、通常の保険診療で認められている脳画像診断法ではCFS患者にみられるような神経炎症の存在を明らかにすることは困難であり、CFSを客観的に診断するためにはミクログリア細胞の活性化を直接評価するようなPET検査が必要であることを示唆している。

現在の神経炎症の診断に用いられている^[11C]PK11195はポジトロン核種^{11C}を用いて標識されているため、半減期が20.4分と極めて短く、全国のPET検査施設で多くの患者に利用することが難しい。しかし、癌に対するPET検診で使用されている^[18F]FDGと同様に、物理学的半減期が110分の^{18F}で標識した新たなリガンドは、どこかで集中的に標識合成し、PETクリニックに供給することが可能であるので、日本の多くの施設で神経炎症の有無を客観的に評価することが可能である。

また、紙面の関係で紹介はできなかったが、厚生労働省CFS研究班の臨床研究により神経炎症と相関がみられる炎症関連因子（X）などの簡便で客観的なバイオマーカー候補が

いくつか明らかになってきた。そこで、将来はCFS病態が疑われる患者に対しては、血液バイオマーカーを用いてスクリーニング検査を実施し、この検査において異常がみられた患者に対してPET検査による神経炎症の有無を調べて確定診断を行うことが、より実用的な診断法となる。客観的なバイオマーカーによる評価法の開発が、的確な診断とともに有効な治療法の開発にもつながることを心より願っている。

本論文はCOI報告書の提出があり、開示すべき項目はありません。

謝 辞

中富康仁先生、水野敬先生、山口浩二先生、稲葉雅章教授、田中雅彰先生、石井聡先生、塩見進教授等の共同研究者、大阪市立大学疲労クリニックセンターの皆様へ心より謝意を表します。

文 献

- 1) Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM et al : Chronic fatigue syndrome : a working case definition. *Ann Intern Med* 108 : 387-389, 1988
- 2) 倉恒弘彦 : 慢性疲労症候群の疫学、病態、診断基準. *日臨* 65 : 983-990, 2007
- 3) Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL et al : Myalgic encephalo-mylitis : International Consensus Criteria. *J Intern Med* 270 : 327-338, 2011
- 4) Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A et al : Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalo-mylitis : a ^{11}C -(R)-PK11195 positron emission tomography study. *J Nucl Med* 55 : 945-950, 2014
- 5) Vernon SD, Komaroff A : Research Digest-December 2014 : 10 Important Advances in ME/CFS. http://solvecfs.org/research_digest_2014top10/
- 6) Lange G, Wang S, DeLuca J et al : Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 105(3A) : 50S-53S, 1998
- 7) Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M et al : Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome : preliminary data. *Am J Med* 105 : 54S-58S, 1998
- 8) Kuratsune H, Yamaguti K, Lindh G et al : Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetylcarnitine uptake into the brain. *Neuroimage* 17 : 1256-1265, 2002
- 9) Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H et al : Reduction of serotonin transporters in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport* 15 : 2571-2574, 2004
- 10) Okada T, Tanaka M, Kuratsune H et al : Mechanisms underlying fatigue : a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 4 : 14, 2004
- 11) de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G et al : Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 26 : 777-781, 2005
- 12) 倉恒弘彦, 谷畑健生, 福田早苗ほか : 慢性疲労症候群 (CFS) 診断基準 (平成 25 年 3 月改訂) の解説. *日疲労会誌* 8 : 1-7, 2013
- 13) 倉恒弘彦 : 平成 24 年度厚生労働科学研究 障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野) 報告書「慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断法の検証と普及」2013 ; 1-29
- 14) Clayton EW : Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome : an IOM Report on Redefining an Illness. *JAMA* 313 : 1101-1102, 2015
- 15) 吉原一文, 久保千春 : 慢性疲労症候群の治療法の進歩-内科的治療. *日臨* 65 : 1077-1081, 2007
- 16) Soejima Y, Munemoto T, Masuda A et al : Effects of Waon therapy on chronic fatigue syndrome : a pilot study. *Intern Med* 54 : 333-338, 2015

Pathophysiology and Treatment of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis

Yasuyoshi WATANABE*, Hirohiko KURATSUNE**

*RIKEN Center for Life Science Technologies, Center for Health Science Innovation Osaka City University, Department of Physiology Osaka City University Graduate School of Medicine

**Kansai University of Welfare Sciences, Fatigue Clinical Center Osaka City University Graduate School of Medicine

Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a disease characterized by chronic, profound, disabling, and unexplained fatigue. Although it is hypothesized that inflammation in the CNS is involved in the pathophysiology of CFS/ME, there were no direct evidence of neuroinflammation in patients with CFS/ME. Activation of microglia and/or astrocytes is related to neuroinflammation. Our recent PET study successfully demonstrated that neuroinflammation (activation of microglia and astrocytes) is present in widespread brain regions in

patients with CFS/ME, and is associated with the severity of neuropsychological symptoms. Evaluation of neuroinflammation in patients with CFS/ME may be essential for understanding the core pathophysiology, as well as for developing the objective diagnostic criteria and effective medical treatments for CFS/ME. We here describe related pathophysiological findings and topics, and mention the diagnostic and therapeutic attempts through these findings in Japan.