特別×対談

慢性疲労症候群に対する漢方治療

関西福祉科学大学健康福祉学部健康科学科 教授
大阪市立大学大学院医学研究科 客員教授
倉恒 弘彦 先生

京都府立医科大学 特任教授
三谷ファミリークリニック 院長
三谷 和男 先生

半年以上持続する原因不明の強い全身疲労・倦怠感のために、健全な社会生活を送れなくなる「慢性疲労症候群」について、最近ようやくその実態が明らかにされつつある。今回は、この分野の基礎から臨床にわたるご研究が長く、大阪市立大学に開設されている世界的にもユニークな疲労クリニカルセンターの客員教授でもある倉恒弘彦先生をお迎えして、慢性疲労症候群の病態とその治療における漢方薬の役割についておうかがいした。

慢性疲労症候群研究のきっかけ

三谷　疲労は誰もが日常生活の中で感じるものであり、発熱や疼痛と同様に体の異常を知らせる必要なアラームの一つでもあると思います。この疲労が慢性的にかつ耐えがたいものになったものが慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome：CFS）であると理解していますが、このようなCFSはいつ頃から注目されるようになったのでしょうか。

倉恒　歴史的には1984年に、ネバダ州のある小さな街で、それまで健康に暮らしていた200名もの人々が原因不明の強い全身倦怠感に襲われるという集団発生が初めて報告されました。それを受けて、アメリカ疾病対策センター（CDC）は、この原因不明の慢性疲労の原因が感染症である可能性を考え、解析対象症例を一定にするための診断基準を1989年に発表しています。

ちょうどその頃、私が勤務していた大阪大学の微生物病研究所に膠原病の疑いである女性が入院されました。実は、その患者さんはCFSだったのですが、たまたま私が指導していた研修医がその患者さんの受け持ちになったのが、この病気との関わりをもつ

1983年　鳥取大学医学部 卒業
1984年　大阪大学医学部医学研究科大学院 入学
1986年　和歌山県立医科大学神経病研究部 研究生
1992年　木津川厚生会加賀屋病院 勤務
1998年　同病院 院長
2003年　京都府立医科大学東洋医学講座 准教授
2007年　三谷ファミリークリニック 開設
2009年　京都府立医科大学 特任教授

ようになったきっかけです。

三谷　すると倉恒先生は、それ以来、今日まで30年以上もCFSの基礎から臨床に至る広範な研究を続けてこられているということですね。ところで、大阪市立大学ではCFSを始めとした疲労全般について科学的な研究施設として「疲労クリニカルセンター」を開設されているとのことですが、このセンターの目指すところについてご説明ください。

倉恒　大阪市立大学では、2005年5月から世界的にも珍しく国内施設では初めての「疲労クリニカルセンター」を開設し、「慢性疲労外来」の運用を始めています。これは、2004年度の文部科学省による21世紀COEプログラムに採択された大阪市立大学大学院医学研究科のプロジェクトである「疲労克服研究教育拠点の形成」の一環として開設されました。ここでは私が臨床部門の責任者となって、さらに神経科学の専門家などの協力も得て、「疲労」を学術的に研究し診療することを目標に掲げています。具体的には、疲労病態を科学的に解明するための疲労動物モデルの作成や客観的な疲労評価法の確立、さらには広範な疲労患者さんの診療を行っています。

CFSの病態と発症機序について

三谷　それでは早速ですが、CFSについて詳しく教えていただきたいと思います。まず、CFSとは具体的にどのような症状を呈するのでしょうか。

倉恒　CFSとは、健康に生活していた人が風邪などに罹患したことがきっかけとなり、それ以降、原因不明の強い全身疲労・倦怠感、微熱、頭痛、筋肉痛、精神・神経症状などが長期に続いて健全な社会生活が送れなくなるという病態です。日本でも1990年代の初め頃から注目されるようになりました。ごく普通の疲れは誰でも経験しますが、日常生活に支障をきたすほどの倦怠感が半年以上も続くことが大きな特徴です。このような病態に対し、日本疲労学会としても、プライマリ・ケアで利用しやすいように2008年にCFS診断指針を発表しています(**表1**)。

三谷　疲労の程度がひどいということですが、具体的にはどの程度の疲労を指すのでしょうか。また、自覚症状以外に他覚的な所見はないのでしょうか。

倉恒　疲労の程度は、たとえば全身の倦怠感で1ヵ月に数日は社会生活や仕事ができない、調子がよい日は軽作業ができるが1週間の半分以上は自宅で休んでいる、身の回りのある程度のことはできるがし

表1　日本疲労学会の慢性疲労症候群診断指針(2008年2月)抜粋

6ヵ月以上持続する原因不明の全身倦怠感を訴える患者が、下記の前提I、II、IIIを満たした時、臨床症候からCFSと判断する。

前提 I

1. 疲労の原因となりうる器質的疾患・病態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X線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%以下になっている。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、睡眠相遅延）
7）思考力・集中力低下
以下の他覚的所見は医師が、すくなくとも1ヵ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

ばしば介護が必要、日中の半分以上は寝て過ごす、など人によってさまざまです。重症になると、常に介護が必要で終日寝て過ごすようになることもあります。また、自覚症状が主ですが、微熱やリンパ節の腫大を伴うこともあります。

三谷　疫学的な発症頻度を教えていただけますでしょうか。

倉恒　世界各国でも調査が行われていますが、日本では、私どもが1999年に厚生省疲労研究班として、愛知県内の15～65歳の男女4000名を対象に行った調査があります。それによりますと、約6割の人が疲労を感じており、さらに約4割の人は半年以上続く慢性疲労を自覚しているという結果でした。さらに日常生活や社会生活に重篤な支障をきたしているCFS患者も労働可能年齢人口の0.3%存在することが明らかになりました。同様のことは、2004年に行われた文部科学省の疲労の疫学調査でも報告されており、人口1000人あたり2.6～2.7人がCFSに罹患している可能性が指摘されています。

三谷　慢性疲労による経済的損失も決して少なくないということですね。ところで、漢方的発想をしますと、慢性疲労症候群になりやすい体質のようなものがあるのでないかと考えますが、いかがでしょうか。

倉恒　当センターに通院中のCFS患者さんについて、性格・気質分析を行ったところ、CFS患者さんでは物事に対する固着性が強く、仕事をする場合にすべて自分で処理しないと気がすまない完璧主義の傾向が、健常人と比較して有意に高いという結果が得られています。

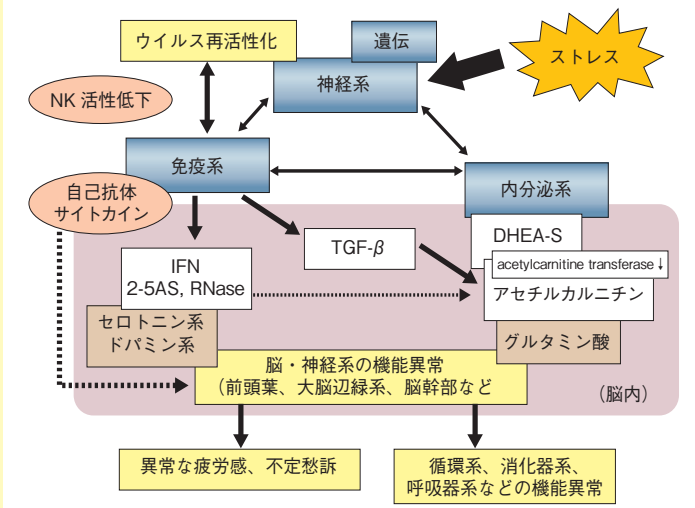
三谷　CFSの発症には、気質的なものもある程度関与するということですが、発症機序についてはどの程度明らかにされているのでしょうか。

倉恒　多くの患者さんが風邪や下痢の症状を発現してから次第に具合が悪くなっていることから、発症のきっかけはウイルス感染であるという考え方もあります。たとえば、特発性発疹の原因であるHHV6はCFS患者でしばしば再活性化が見られますが、すると体内の異物を除去する免疫系が過剰に反応し、これに伴い炎症性物質が分泌されることによって疲労が起こるという説があります。また、このようなウイルス感染にストレスが引き金になっているという研究もあります。原因としてはこの他にも内分泌異常説、免疫異常説、代謝異常説、自律神経失調説などさまざまな考え方があります。

私たちも1991年より厚生省のCFS研究班として、CFSの病因・病態の解明を目指した研究を進めており、今ではCFS患者にみられる種々の異常は独立して存在しているのではなく、お互いに関連してカスケードを形成していることを明らかにしました。つまりCFSは、種々の環境要因（身体的・精神的ストレス）と遺伝的要因によって引き起こされた神経・内分泌・免疫系の変調に基づく病態であり、NK活性低下などの免疫力の低下に伴って潜伏感染していた種々のヘルペスウイルスの再活性化が惹起され、これを制御するための産生されたインターフェロンなどのサイトカインによる脳・神経系の機能障害を生じていると考えています（**図1**）。

1987年　大阪大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2001年　同大学大学院医学研究科 講師
2002年　同大学大学院医学研究科 助教授
2003年　関西福祉科学大学健康福祉学部 健康科学科 教授
同　　年　大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンター 客員教授併任
2009年　東京大学大学院農学生命科学研究科 特任教授併任

図1　慢性疲労症候群に陥るメカニズム（仮説）



NK 活性：ナチュラルキラー活性、　IFN：インターフェロン、　2-5AS：2-5 オリゴアデニル酸合成酵素、
RNase：リボヌクレアーゼ、　TGF-β：トランスフォーミング増殖因子β、
DHEA-S：硫酸デヒドロアンドロステロン

このようなことから、これまでは雲をつかむような存在であったCFSの原因や病態が次第に明らかになってきました。

CFSの治療原則

三谷　いずれにしましてもCFSは、疲労という自覚症状がメインになるわけですが、バイオマーカーや画像診断になれている現代の医師にとっては、適切な診断がなかなか難しいのではないでしょうか。

倉恒　ご指摘のとおりです。「慢性疲労外来」を始めて痛感するのは、つらい疲労を感じる患者さんは、通常、近くの開業医を受診しますが多くの場合、異常がないと診断されます。しかし、それでも疲労が改善しないため、ドクターショッピングを繰り返し、症状によっては耳鼻科・神経内科・整形外科を受診したり、さらには精神科と渡り歩くことが少なくないです。そのような患者さんが、困り果てて大阪市立大学の「慢性疲労外来」を受診されます。

三谷　まずは正しく診断されることが治療の第一歩ということですね。それでは、正しい診断がされた後のCFSの治療について、一般的にはどのような治療が行われているのでしょうか。

倉恒　症状や原因が多岐にわたるCFSは、通り一遍の治療法では対処できないことが多いです。またCFSは、ストレスとの結びつきが強い病気で、症状はもちろんですが、患者さんのおかれた社会的状況や精神的問題なども考慮する必要があります。つまり、CFSと診断された場合でも、疲労病態に対する内科的治療だけでよい場合と、併存する精神疾患のために精神科専門医の治療を並行して行う必要のある場合があります。

三谷　精神科専門医による治療が必要になるケースとは具体的にどのような場合でしょうか。

倉恒　その目安は、併存する精神疾患が、慢性疲労病態以前あるいは同時に発症している場合です。このようなCFSでは内科的治療だけでは根治が困難で、その予後も悪いことがこれまでの経験から明らかになっています。

三谷　それでは精神疾患の関与が比較的少ないと思われるCFS患者さんの内科的治療についてお願いします。

倉恒　内科的治療の基本は、補中益気湯とビタミンB_{12}さらにビタミンCの大量投与です（**表2**）。補中益気湯は言うまでもなく生体防御機能を回復させる作用が期待されます。ビタミンB_{12}は末梢神経障害の治療のみならず最近では睡眠障害の治療にも有効であることが確認されています。またビタミンCの大量投与は活性酸素などによる組織障害を減少させることが確認されています。しかしビタミンCの大量投与は胃粘膜障害を引き起こす可能性もあるので注意が必要です。

表2　慢性疲労症候群の内科的基本処方

補中益気湯	7.5g/日、分2、食前もしくは食後
アスコルビン酸	3000～4000mg/日、分3、食後を中心に
メチルコバラミン	1500μg/日、分3、食後
その他、対症的にフルスルチアミン、トコフェロールなどを併用する場合もある	

三谷　補剤である補中益気湯がファーストチョイスになっていますが、どの程度の期間で効果を認めるのでしょうか。

倉恒　補中益気湯で徐々に免疫力を高め、自覚的に症状の緩和が実感できるまでには4～8週間程度の期間が必要です。速効的な効果は期待できませんが、CFSではあせらずゆっくり治療することが必要です。しかし、これらの投与でも効果が不十分な場合は、選択的セロトニン再吸収阻害薬（SSRI）を投与します。これは、うつ病の治療薬として使うのではなく、脳内のセロトニン代謝の異常が疲労病態に深く関わっていることが明らかにされているからです。さらに、疲労感や虚脱感だけでなく、筋肉痛や関節痛、頭痛などの「痛み」の訴えが強い時には非ステロイド系消炎鎮痛剤を、不眠症状が強い場合には睡眠導入剤を併用することもあります。

CFSに対する補中益気湯の臨床的有用性

三谷　補中益気湯は、補剤の代表的処方で脾胃の作用を高めます。つまり消化管に対する作用と交感神経系に対する緩和作用が期待されるわけですが、先生はCFSの治療に補中益気湯以外の補剤と呼ばれる漢方薬の使用経験はありますか。

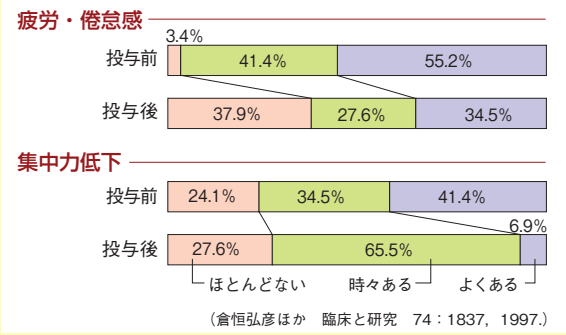
倉恒　漢方薬についてはそれほど詳しくありませんが、補中益気湯は免疫機能などに対する基礎的なデータが一番充実していたため使用しました。補中益気湯以外の使用経験はありませんが、基本的には十全大補湯、人参養栄湯などの補剤についても同様の効果が期待できるのではないでしょうか。

三谷　CFSに対する補中益気湯の臨床効果については、いくつか検討されておられるようですが、ご

紹介ください。

倉恒　以前に、CFS患者さんを対象に補中益気湯を8～12週間投与し、投与前後のパフォーマンスステータス（PS）、自覚症状、NK活性を比較検討しました。その結果、PSの中等度改善以上が41.4%と通常のプラセボ効果の範囲とされる20%を大きく上回りました。また、自覚症状では、疲労･倦怠感、微熱、筋肉痛、集中力の低下、思考力の低下などの諸症状に明らかな改善効果を認めました（**図2**）。さらに免疫力の指標であるNK活性についても多くの例で改善傾向を認めました。

図2　補中益気湯投与前後における自覚症状改善度（n=29）



（倉恒弘彦ほか　臨床と研究　74：1837，1997.）

CFS患者さんは、慢性的な疲労により睡眠覚醒リズムの障害が著しいため、服薬を毎食後（1日3回）行うことが難しいことから、1日2回服用タイプの補中益気湯を使用した臨床検討も行いました。難治で当センターを受診された精神疾患を合併しないPSが2以上のCFS患者さんを対象に、1日2回服用タイプの補中益気湯を12週間投与しました。その結果、41%の症例でPS評価が1段階以上の改善を認め（$p<0.05$）、疲労の程度の指標であるVAS値も低下傾向を示しました。さらに興味深いことは、16項目にもわたる臨床症状を投与前後で比較したところ、7項目で有意な改善を認めたことです（**表3**）。

三谷　補中益気湯は、すべてのCFS患者さんに有効というわけではありませんが、特効薬と呼べるような治療法がない現状では、まずは試みるべき治療法の1つであるということですね。

倉恒　そのとおりです。補中益気湯はCFSの基礎的な病態を改善させる作用が期待できるだけではなく、1日2回服用タイプの製剤では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患者さんにとってきわめて便利な製剤です。また、補中益気湯の投与で「まぶしくて目がくらむ」いわゆる羞明が有意に改善しました。羞明はウイルスの再活性化による軽い無菌性髄膜炎の発症の結果であろうと推測していますので、補中益気湯の投与で羞明が改善することは、興味深いことです。それ以外にも「物忘れをすることがある」がやはり有意に改善したことは患者さんのQOL改善にもつながるのではないでしょうか。

表3　補中益気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段階以上改善	1段階改善	不変	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.
「ボーッ」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］
* 1段階以上改善した症例数／有症状例数

（倉恒弘彦ほか　Prog.Med. 30; 505-510, 2010.）

疲労研究に関する今後の課題

三谷　CFSの病態やその治療について詳しく教えていただきました。冒頭にも述べましたが疲労は生体に必要なアラームの一つですが、昨今、疲労がありながらそれを疲労とは感じないため、無理を重ね、過労死やメンタルヘルス障害をきたすケースも少なくないように思われます。ご専門の立場から、今後の疲労研究の課題についておうかがいします。

倉恒　ご指摘のような問題が現実に起こっています。疲労を疲労として感じないまま過ごすと、脳が疲労を認識する機能が次第に低下してきます。社会の構造が複雑化すればするほど、そのような危険性が高くなります。そのためにも疲労をより客観的に捉えることのできるツールの開発が急がれ、われわれとしては、疲労の自己チェックリスト表の作成や、より的確なバイオマーカーの開発などを急いでいます。

三谷　慢性疲労についても「未病」の段階できちんと対応できるようになればということですね。そのような目的のために漢方薬が役立つのであれば、漢方診療を行っている立場からもいろいろ議論をさせていただきたいと思います。本日は興味深いお話をありがとうございました。