

13 カ国からの国際的合意形成のための専門委員会による

筋痛性脳脊髄炎（ME）のための

国際的合意に基づく診断基準

2011年10月

ジャーナル・オブ・インターナル・メディスン

# 筋痛性脳脊髄炎(ME)のための国際的合意に基づく診断基準

ジャーナル・オブ・インターナル・メディスン

doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x

## 抄 録

13 カ国からなる国際的合意形成のための専門委員会のメンバー：

- B・M・カルサーズ (カナダ、ブリティッシュコロンビア州バンクーバー市、無所属)
- M・I・ヴァンデサンデ (カナダ、アルバータ州カルガリー市、無所属)
- K・L・デメヤレヤ (ベルギー、ブラッセル市ヒムニタス財団、ブラッセル・ブリジ大学生理学及び医学部)
- N・G・クリマス (アメリカ、フロリダ州マイアミ市マイアミ・ミラー医科大学医学部、及びマイアミ退役軍人医療センター)
- G・ブロードリック (カナダ、アルバータ州エドモントン市アルバータ大学医学部)
- T・ミッチェル (イギリス、サフォーク州ロウストフ市ピーターボロ／ケンブリッジにおける NHS の名誉顧問医師)
- D・スタインズ (オーストラリア、クィーンズランド州サウスポート市ゴールドコースト公衆衛生局、ロビナ州ボンド大学健康科学部及び医学部)
- A・C・P・パウレス (カナダ、オンタリオ州ハミルトン市マクマスター大学健康科学部、及び聖ヨセフ・ヘルスケアー・ハミルトン)
- N・スパイト (イギリス、ダラム市、無所属)
- R・ヴァリングス (ニュージーランド、ハーウィック市ハーウィック健康医療センター)
- L・ベートマン (アメリカ、ユタ州ソルトレーク市ソルトレーク地域医療センター疲労相談クリニック、ユタ大学内科及び家庭医療学)
- B・バウムガーデン-アウストハイム (ノルウェー、オスロ大学病院 ME/CFS センター)
- D・S・ベル (アメリカ、ニューヨーク州バッファロー市ニューヨーク州立大学小児科学部)
- N・カルロ-ステラ (イタリア、パヴィア市、無所属)
- J・チア (アメリカ、カルフォルニア州ロサンジェルス市カルフォルニア大学ハーバーUCLA 医療センター、ロミタ市 EV Med リサーチ)
- A・ダラー (アイルランド、リメリック市リメリック大学)
- D・ジョー (韓国、テジョン市、コンヤン大学病院疼痛クリニック)
- D・ルーイス (オーストラリア、ヴィクトリア州ドンヴェール市ドンヴェール専門医医療センター)
- A・R ライト (アメリカ、ユタ州ソルトレーク市ユタ大学麻酔学、神経生理学及び解剖学)
- S・マーシャル-グラディスピク (オーストラリア、クィーンズランド州ロビナ市ボンド大学健康科学部及び医学部)
- I・メチ (チリ、サンチャゴ市クリニカ・ラス・コンデス核医学部)
- J・A・ミコヴィッツ (アメリカ、ネバダ州リノ市ネバダ大学ウィットモア・ピーターソン研究所)
- 三羽 邦久 (日本、富山県ミワ内科クリニック)
- M・ムロブスカ (ラトビア、リガ市リガ・ストラディン大学微生物・ウィルス学カーチェステイン研究所)
- M・L・ポール (アメリカ、オレゴン州ポートランド市ワシントン州立大学生化学及び基礎医学部)
- S・スティープンス (アメリカ、カルフォルニア州ストックトン市パシフィック大学スポーツ科学部)
- 筋痛性脳脊髄炎:国際的合意に基づく診断基準 (レビュー) ジャーナル・オブ・インターナル・メディスン 2011;270:327-338

本疾患の原因因子と病態の実態把握の欠如ゆえに、「慢性疲労症候群（CFS）」というレッテルが長年持続した。広範囲の炎症と多系統にわたる神経病理を強く示す、ごく最近の研究や臨床経験を考慮すると、「筋痛性脳脊髄炎」（ME）という用語を使用の方が適切で正確である。ME は根本に潜んでいる病態生理を表すからである。それはまた ME が世界保健機関の国際疾病分類（ICD G93.3）において、神経系疾患と分類されていることとも一致する。その結果、臨床医、研究者、大学の教員、独立した患者の権利擁護団体から成る国際的合意形成のための専門委員会が、最新の理解に基づいた診断基準を作成することを目的として組織された。委員会は、13の国の広範囲の専門分野の代表から構成された。合計すると、委員たちにはほぼ400年もの臨床と教育経験を有し、査読を受けた何百という出版物を著し、おおよそ50,000人のME患者を診断又は治療し、数人の委員は先の診断基準（訳注：カナダ基準）の共著者であった。Pub Med や他の医療情報源はもちろん、専門委員会のメンバーの専門知識や経験も、提案・草案・考察・修正を経る上で役立てられた。著者たちはいかなる後援団体からも束縛されることなく、デルフィ型のプロセスを経て、100%の合意に達した。この論文のカバーする範囲は、MEの診断基準とその臨床適用に限られており、従って診断基準は、本疾患の複雑な症候学を反映したものである。実施ノートは、様々な症状の表れ方や解釈についてのガイダンスを提供することで、さらに明確さと特異性を向上させた。臨床および研究適用ガイドラインは、主治医や他の医療提供者によってMEが最も適切に認識されることを促進し、成人及び小児患者の診断における国際的な一貫性を高め、調査研究のための患者をより明確に同定することを容易にする。

キーワード：慢性疲労症候群、診断基準、定義、診断、筋痛性脳脊髄炎

---

## 序 論

文献中では慢性疲労症候群（CFS）とも呼ばれている筋痛性脳脊髄炎（ME）は、中枢神経（CNS）<sup>1-3</sup>及び免疫システム<sup>4-8</sup>の深刻な調節障害、細胞のエネルギー代謝及びイオン輸送の機能障害<sup>9-11</sup>、心臓血管系の異常<sup>12-14</sup>を伴う、複雑な疾患である。根本に潜んでいる病態生理は、身体及び認知機能に重大な異常を引き起こし、症状を理解するための基礎を提供する。従って、最新の知識を取り入れた国際的合意に基づく診断基準の作成によって、医療従事者のMEに対する理解が向上し、臨床研究者はもちろんのこと、臨床現場の医師や患者も恩恵を受ける。

広く包括的な診断基準の問題点は<sup>15,16</sup>は、均質な患者集団を選び出さないことである。疾病管理予防センター（CDC）による有病率は、フクダ基準<sup>17</sup>を使うと0.24%であるのに、リーブスの経験的基準<sup>16</sup>を使うと2.54%と、10倍に増加すると推定されている。ジェイソンらは<sup>18</sup>、リーブスの方法論には欠陥があることを示している。なぜなら、いかなる身体的症状を伴わずとも、MEの経験的基準を満たすことが可能であり、ME/CFS患者と大うつ病性障害の患者を区別できないからである。本疾患を罹患していない人々を含む患者集団は、偏った研究結果、不適切な治療へと導き、不足している研究資金を浪費する<sup>19</sup>。

フクダ基準のいくつかの症状はうつ病と重複するが、カナダの合意に基づく診断基準<sup>20</sup>はME患者とうつ病の患者を鑑別し、より身体的に衰弱し、身体及び認知機能により重い障害を持つ患者を同定する<sup>21</sup>。

## 国際的合意に基づく診断基準

カナダの合意に基づく診断基準が出発点として用いられたが、重大な変更が加えられた。診断を下す前に6

ヶ月待つことは、もはや必要とされない。他の疾患のいかなる診断基準も、患者がその疾患にかかって6ヶ月もの間苦しみながら診断を保留することを必要とはしない。臨床的診断の期間はさまざまで、長びくこともありうるが、診断を特定の時間的要因によって制約するよりも、むしろ患者がMEを罹患していると臨床医が確信した時に、診断を下すべきである。早期の診断は、病因の初期段階での新たな知見を引き出しうるし、直ちに治療することで、重症度と身体への影響を軽減しうる。

疾患名に「疲労」を用いたことが、極端に疲労を強調し、診断基準に混乱と誤用をもたらす最大原因となってきた。他のいかなる疲労を伴う疾患、例えばがん／慢性疲労や多発性硬化性／慢性疲労などのように、ME/CFS以外に疾患名に「慢性疲労」が付いているものなどない。他の病気における疲労は、通常どのくらい努力したか、又はどのくらい持続したかに比例し、急速に回復するものであり、その日か翌日に同様に努力又は持続すれば、同程度に再現される。下記の診断基準に記されている病的に低閾値なMEの易疲労性は、最小限の身体的又は精神的労作によってしばしば起き、同日内で又は数日の間同じ活動に着手する能力の低下を招く。

国際的合意に基づく診断基準（表1）は、MEの一連の症状の独特で特有の特徴的なパターンを同定する。広範囲な症状は、臨床医に病理学的な様々な領域の注意を促すので、重要な症状をより正確に同定しうる<sup>18-20</sup>。それぞれの基準に基づく実施ノートは、症状の表れ方や文脈の解釈についてのガイダンスを提供する。これはプライマリー・ケアの現場において、主治医がME患者を同定し、治療するのを助ける。

**表1 筋痛性脳脊髄炎：国際的合意に基づく診断基準**

成人及び小児、臨床及び研究

筋痛性脳脊髄炎は、複雑で広範な機能障害を伴う、後天性神経系疾患である。細胞のエネルギー代謝及びイオン輸送障害を伴う、神経、免疫、及び内分泌系の病的調節障害を顕著な特徴とする。徴候や症状は動的に相互作用し、病因的にも関連しあっているが、診断基準は疾病に共通する手掛かりを提供するために各病態生理の領域別に分類されている。

患者は、労作後の神経免疫系の極度の消耗（A）、神経系機能障害の三つのカテゴリーのうち少なくとも一つの症状があること（B）、免疫系／胃腸器系／泌尿生殖器系の機能障害の三つのカテゴリーのうち少なくとも一つの症状があること（C）、エネルギー代謝／輸送の機能障害に少なくとも一つの症状があること（D）という診断基準を満たす必要がある。

**A. 労作後の神経免疫系の極度の消耗（PENE）：必須**

この中核症状は、主として神経免疫系領域における顕著な症状を伴い、要求に応じて十分なエネルギーを作り出す能力が病的にないことである。特徴は下記の通りである：

1. (日常生活での活動や簡単な知的作業のような最小限の)労作によって起こる著しく急激な身体的及び／又は認知疲労が、身体を衰弱させ、症状の再発を引き起こしうる。
2. 労作後の症状の悪化：例えば、急性のインフルエンザ様症状、疼痛、及び他の症状の悪化。
3. 労作後の極度の消耗は、活動直後にも起こりうるし、数時間から数日間遅延して起こることもありうる。
4. 回復までの期間が長びき、通常24時間又はそれ以上要する。ぶり返しは何日も、何週間も、又はそれ以上持続しうる。
5. 低閾値の身体的及び精神的疲労（スタミナの欠如）によって、病前活動レベルが相当に低下する。

**実施ノート：**MEと診断するには、症状の重症度ゆえに、患者の発症前の活動レベルが著しく低下していなければならない。**軽度**（発症前の活動レベルのおおよそ50%以下）、**中等度**（ほとんど家から出られない）、**重度**（ほぼ寝たきり）、又は**最重度**（全く寝たきりで、ごく身の回りのことにも助けが必要）。症状の重症度と序列はその日によって、又は時間によって著しく変動しうる。活動、状況、及び相互作用による影響を考

慮すること。**回復に要する時間**：例えば、患者が30分の読書から体力を回復するのに要する時間とは関係なく、30分の食料の買い物から体力を回復するにはずっと長く時間がかかり、たとえ可能であるとしても、次の日にもまた買い物に行けば、回復するのにさらに時間を要する。活動前に休養を取ったり、自分の限られた体力に活動レベルを合わせている人は、活動のペースを十分に調整していない人よりも、回復に要する時間が短いと思われる。**影響**：例えば、傑出した運動選手は発病前の活動レベルが50%低下したとしても、非活動的な生活をしている人よりは活動的に見えるのである。

## B. 神経系機能障害

以下の四つの症状カテゴリー中の三つのカテゴリーで、少なくとも一つの症状がある

### 1. 神経認知機能障害

- a. **情報処理障害**：思考の鈍化、集中力低下、例えば、錯乱、失見当識、認知のオーバーロード（過負荷）、決断力低下、ゆっくりとしかしゃべれない、後天的又は労作性失読症
- b. **短期記憶の喪失**：例えば、何を言いたかったのか、何を言っていたのかを思い出せない、言語検索障害、情報回想力低下、作業記憶の低下

### 2. 疼痛

- a. **頭痛**：例えば、慢性広汎性頭痛は、頸部の筋肉の緊張が関連していると思われる、目や目の後ろ、又は後頭部の痛みをしばしば伴う；偏頭痛；緊張性頭痛
- b. **激しい痛み**を、筋肉、筋腱接合部、関節、腹部や胸部に感じる。非炎症性の性質を持ち、しばしば移動する。例えば、全身性痛覚過敏、広範囲の疼痛（線維筋痛症の診断基準を満たすかもしれない）、筋筋膜痛又は放散痛

### 3. 睡眠障害

- a. **睡眠リズム障害**：例えば、不眠症、昼寝も含む過眠、昼間ほとんど寝ていて夜間ほとんど起きている、頻繁な中途覚醒、発病前よりずっと早く目覚める、鮮明な夢／悪夢
- b. **疲労回復のなされない睡眠**：例えば、睡眠時間に関係なく覚醒時に極度の疲労を感じる日中の眠け

### 4. 神経感覚、知覚及び運動障害

- a. **神経感覚、及び知覚**：例えば、視覚の焦点を合わせられない。光、騒音、振動、臭気、味覚及び触覚に対する過敏性。奥行きの認識力低下
- b. **運動感覚**：例えば、筋力低下、痙攣、協調運動の低下、立位での不安定感、運動失調

**ノート**：神経認知機能障害（報告された、又は認められたもの）は、疲労により悪化する。**オーバーロード現象**は、二つの仕事を同時に行う際に明瞭になる。瞳孔の**調節反応異常**もよくみられる。**睡眠障害**は、急性期には過眠として、時には極度の過眠として一般に表われ、慢性期には著しく睡眠のパターンが逆転する。**運動障害**は軽度または中等度の症例では明瞭ではないかもしれないが、重症例では、継ぎ足歩行の異常やロンベルグ試験陽性が認められる。

## C. 免疫系、胃腸器系、泌尿生殖器系の機能障害

以下の五つの症状カテゴリーの中の三つのカテゴリーで、少なくとも一つの症状がある

- 1. **インフルエンザ様症状は繰り返され、又は慢性的でありえ、典型例では労作によって活性化され、又は悪化する**。例えば、咽頭痛、副鼻腔炎、頸部及び／又は腋窩リンパ節の腫大、又は脈の鼓動に合わせて圧痛を感じる。
- 2. **ウイルスに罹患しやすく、回復期間が長びく**
- 3. **胃腸管**：例えば、嘔気、腹痛、腹部膨満、過敏性腸症候群
- 4. **泌尿生殖器**：例えば、尿意切迫感又は頻尿、夜間頻尿
- 5. **食物、薬物、臭気、又は化学物質に対する過敏性**

**ノート**：咽頭痛、リンパ節圧痛、及びインフルエンザ様症状は、明らかにME特有のものではないが、これ

らが労作に反応して活性化することが異常なのである。のどは痛んだり、乾燥していたり、又はちくちく感じられる。口蓋充血と三ヶ月状の発赤が扁桃腺に見られるが、これは免疫活性化の指標である。

#### D. エネルギー産生／輸送の機能障害：少なくとも一つの症状がある

- 1.心血管系：例えば、背中を起こしたままの姿勢に耐えられない—起立不耐性、神経調節性低血圧、体位性頻脈症候群、不整脈を伴うあるいは伴わない動悸、頭のふらつき感／めまい
- 2.呼吸器系：例えば、空気飢餓感、努力呼吸、胸壁筋の疲労
- 3.恒温調節不全：例えば、低体温、著明な日内変動、発汗現象、微熱を伴うあるいは伴わない熱感の反復、四肢冷感
- 4.極度の温度に対する不耐性

ノート：起立不耐性は数分遅延することもありうる。起立不耐性の患者は、四肢の斑紋、極度の蒼白、又はレイノー現象を呈する場合もある。慢性期には爪半月が後退しうる。

#### 小児科において考慮すべきこと

小児において、症状は十代の若年者や成人よりもゆっくり進行しうる。労作後の神経免疫系の極度の消耗に加えて、最も顕著な症状は、頭痛、認知機能障害、及び睡眠障害など、神経学的な傾向である。

- 1.頭痛：激しい又は慢性的頭痛は、しばしば患者を衰弱させる。偏頭痛には、体温の急激な低下、震え、嘔吐、下痢及び激しい衰弱を伴いうる。
- 2.神経認知機能障害：視覚の焦点を合わせることや、読書における困難さがよくみられる。小児は失読症になりうるが、それは疲労している時だけはっきり表われるようなこともある。情報処理の遅延によって、聴覚による指示に従うことや、ノートを取ることを困難にする。すべての認知機能障害は、身体的又は精神的な疲労によって悪化する。若年者が学校のカリキュラムを全部履修することは不可能であろう。
- 3.疼痛は一貫性がなく、急速に移動しうる。関節の過度可動性がよくみられる。

ノート：数多い顕著な症状の変動及び重症度の序列は、成人よりも急激に、且つ劇的に変化しがちである。

#### 分類

##### —筋痛性脳脊髄炎

—非定型筋痛性脳脊髄炎：労作後の神経免疫系の極度の消耗という基準は満たすが、必要とされる残りの診断基準の症状が、一つか二つ欠けている。稀に、疼痛や睡眠障害がない症例もある。

除外すべきもの：すべての他の診断と同様に、患者の病歴、理学的所見、及び適用がある場合は検体／バイオマーカー検査によって結論に達した、別途説明のできる診断は除外する。一つ以上の疾患に罹患していることもありうるが、それぞれの疾患を同定し、治療することが大切である。一次性精神疾患、身体表現性障害及び薬物乱用は除外する。小児科：一次性的な学校恐怖症。

併存疾患：線維筋痛症、筋筋膜痛症候群、顎関節症、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、レイノー現象、僧帽弁逸脱症、偏頭痛、アレルギー、化学物質過敏症、橋本病、シェーグレン症候群、反応性うつ病。偏頭痛と過敏性腸症候群は ME に先行し、その後関連してくることもありうる。線維筋痛症とは重複する。

### 診断基準は研究によって裏付けられている

診断基準中の症状は、ME 患者を同定するために最も有効な症状は何であるかを確定する、2500 人以上の患者の研究によって裏付けられている<sup>22</sup>。遺伝子発現<sup>23-27</sup>や遺伝子構造の研究は、酸化ストレスの上昇による変調<sup>4,28</sup>、免疫及びアドレナリンのシグナリングの変化<sup>29,30</sup>、及びエストロゲン受容体の発現の変化<sup>31</sup>など、分子レベルで診断基準をさらに裏付ける。加えて、ME にかかりやすい遺伝的素因を裏付けるエビデンスによって、HLA クラス II 遺伝子の関与<sup>35</sup>はもちろん、セロトニン受容体遺伝子<sup>32,33</sup>やグルチコルココイド受容体遺伝子<sup>34</sup>における修飾も示されている。こうした修飾の潜在的な組み合わせによる影響の可能性について、

今までほとんど注意が払われてこなかった<sup>33,36</sup>。初期の広範囲にわたる研究では、HLA 遺伝子型との関連はないというような、客観的な研究結果がないことを示したものもある<sup>37</sup>。双子として登録された患者の研究によって、より広範な患者集団においては、環境的要因がいかなる遺伝子的素因よりも影響が大でありうることを示された<sup>38</sup>。

研究調査結果の一貫性の欠如の裏に潜む問題点は同定されており<sup>39,40</sup>、研究がより大規模なサンプルに基づき、より明確に定義されたフェノタイプ、患者集団の中で有意なサブグループの存在の可能性を見分けられる、特定のフェノタイプの中で行われる必要性があげられている。リーブスの経験的基準を使用した研究<sup>16</sup>では、大うつ病性障害と診断されているのに CFS を罹患していると誤って分類された患者が 38% おり、CFS を罹患していると同定された患者の内 10% だけが、実際に ME に罹患していたと、ジェイソンらは報告している<sup>18</sup>。従って、この合意形成のための報告書の主目的は、病的に低閾値な易疲労性と、労作に反応して起こる症状の再燃を伴う、神経免疫系の極度の消耗を抱えた患者を同定するための、より選択的な一連の臨床診断基準を確立することである。これによって、世界中の医師や研究者に受け入れられる症例定義のもとで、患者たちが診断され、国際的な調査研究に登録されることが可能になる。

### **労作後の神経免疫系の極度の消耗 (PENE)**

辛さや疲労の漠然とした感覚<sup>41</sup>である「倦怠感」という言葉は、病的に低閾値な易疲労性と労作後の症状の再燃を表すには、不正確で不十分である。痛みと疲労は、身体を守り、さらなるダメージを防ぐために、患者が自らのしていることを修正するよう指示する、重要な生物学的警告サインである。労作後の神経免疫系の極度の消耗は、身体の包括的防御反応で、神経、免疫及び内分泌システムと、細胞の新陳代謝とイオン輸送内、及び間の調整バランスにおける機能障害と関連している<sup>42-46</sup>。活動によって、疲れがたまり、休養を取って体力が回復されるという、正常な活動／休養のサイクルが機能不全を起こしているのである。

運動によって元気になる効果の喪失<sup>20</sup>、痛みの閾値の低下<sup>47-49</sup>、脳の酸素量及び血液量／血流量の低下<sup>50-53</sup>、最大心拍数の低下<sup>54</sup>、筋肉への酸素供給機能障害<sup>55</sup>、高いレベルの一酸化窒素代謝物<sup>56</sup>、及び他の症状の悪化<sup>57</sup>のような、運動に対する生物学的反応の異常が、多数の論文に記録されている。患者は通常よりずっと少ない酸素消費レベルにおいて、無酸素性閾値及び最大運動域に達してしまう<sup>58</sup>。痛みと疲労として解釈される<sup>29</sup>脳への感覚シグナル伝達の増加<sup>59</sup>、サイトカイン活性の上昇<sup>60</sup>、症状の活性化の遅延<sup>61</sup>、少なくとも 48 時間かかる回復期間<sup>57</sup>などの、労作の長期に及ぶ影響が報告されている。運動試験を二日連続で行った場合、二日目の評価において、エネルギー生産能力の最大で 50% の低下を経験する患者がいる<sup>62</sup>。亜最大運動負荷、且つ自分のペースで行った生理学的に制限した運動でさえも、労作後の倦怠感を生じさせる<sup>48</sup>。

### **神経系機能障害**

ウイルスや細菌の中には、免疫及び神経細胞に感染し、慢性炎症を引き起こしうるものもある。脳及び脊髄内の構造的で機能的な病理学的異常<sup>3</sup>は、認知機能障害及び神経学的症状において重要な役割を果たしている<sup>20</sup>、中枢神経の制御システムと伝達ネットワークの調整障害<sup>62</sup>があることを示唆する。脳に伝搬される末梢神経の知覚情報のゲートキーパーである脊髄後根神経節の神経炎症が、脊髄の剖検によって認められている (A・ショウドウリ、2009 年の英国王立医学協会の会議)。脳脊髄液から同定されたプロテオームによって、健康な対照群及び治療後ライム病と ME 患者を鑑別できる<sup>63</sup>。神経画像解析研究によって、不可逆的な微小病巣<sup>64</sup>、灰白質量のおおよそ 10% の減少<sup>65,66</sup>、還流低下<sup>50,67-71</sup>、及び脳幹の代謝低下<sup>1</sup>が報告されている。側脳室の乳酸塩の高値は、大脳皮質の血流量の低下、ミトコンドリア機能障害及び酸化ストレスとも一致する<sup>72</sup>。中枢神経と自律神経系の調節障害は、痛みと感覚のインプット処理を変化させることが、研究によって示されている

29,47,73,74。簡単な知的作業にも相当な努力を必要とするという患者の認識は、聴覚及び空間認知による情報を処理する際に、より大きな情報収集活動と脳のより広い領域が使用されていることを示す、脳画像走査の研究によって裏付けられている<sup>75-77</sup>。注意を集中する能力と作業記憶の低下は、機能を喪失させる顕著な症状である<sup>20,75,78</sup>。

### **免疫系機能障害**

ほとんどの患者は、インフルエンザ様及び／又は呼吸器症状を伴い、急性感染症として発症する。異種指向性マウス白血病ウイルス (XMRV)<sup>79</sup> 及び他のマウス白血病ウイルス (MLV) 関連のウイルス<sup>80</sup>、エンテロウイルス<sup>81-83</sup>、エプスタイン・バー・ウイルス<sup>84</sup>、ヒトヘルペスウイルス 6 型及び 7 型<sup>85-87</sup>、クラミジア<sup>88</sup>、サイトメガロウイルス<sup>89</sup>、パルボウイルス B19<sup>90</sup>、Q 熱コクシエラ菌<sup>84</sup>などの、広範囲の感染因子が一部の患者において報告されている。胃の慢性エンテロウイルス感染、及び胃腸管内で乳酸 D を生産する細菌のレベルの変化について、調査が行われてきた<sup>82,91</sup>。最初の感染によって中枢神経と免疫システムの一部が損傷を受け、それによって様々な感染に対する深刻な脱制御、及び異常反応が引き起こされている可能性がある<sup>4</sup>。NK 細胞のシグナル伝達と機能の低下、成長因子系の異常、Th2 系への移行を伴う、好中球の呼吸性バースト及び Th1 の低下についての記述が出版されている<sup>4,8, 92,93</sup>。慢性的な免疫活性化<sup>27</sup>、炎症性サイトカイン、炎症性対立遺伝子<sup>4,8, 94-96</sup>、ケモカイン及び T リンパ球の増加、抗ウイルス・リボヌクレアーゼ L (RNase L) 経路の調節障害<sup>62, 97-100</sup>が、労作に反応して異常に再燃するインフルエンザ様症状を、引き起こす役割を果たしているのかもしれない<sup>5,92</sup>。

### **エネルギー産生／輸送の機能障害**

深刻なエネルギー低下という一貫した臨床状況は、ミトコンドリア、細胞のエネルギー代謝、及びイオン輸送の調節障害、イオンチャンネル病を示唆している<sup>9-11, 100,101</sup>。「NO/ONOO<sup>-</sup>サイクル」と呼ばれる生化学的陽性フィードバック・サイクルが、酸化ストレスの存在<sup>102-104</sup>、炎症性サイトカインの増加<sup>94-96</sup>、及びミトコンドリアの機能障害<sup>105-108</sup>という ME の慢性的な性質を維持する役割を果たし、その結果、血流量の低下と血管障害<sup>106-107</sup>を引き起こしているのかもしれない。

患者の中に、小さな左心室と心機能の低下を伴った、「小さな心臓」の人がいるという研究結果<sup>109,110</sup>は、起立不耐性にかかりやすくなる<sup>14,113</sup>、心臓と左心室の機能障害という先行する報告<sup>13,111,112</sup>を裏付ける。低血圧と極端な日内変動は、血圧の調整異常に起因しているのかもしれない<sup>114</sup>。運動中及び運動後の、コルチゾール産生の制御の変化及び低下が関与している可能性がある。起立不耐症は、機能障害と症状の重さに関連している<sup>115</sup>。測定可能な血管の異常は、背中を起こしたままの姿勢の際に、脳が十分な循環血液量を受け取っていないことを示唆しており<sup>12,113</sup>、食料品店のレジで並ぶ時のように、一つの場所に立っている際に症状が激しくなる。睡眠中の心拍数変動の著しい減少は、睡眠の質の低下と関連しており、恒常的な夜間の交換神経の過覚醒の状態を示唆している<sup>116</sup>

## **診断基準の適用**

診断基準は、二つの必要だが異なった目的、第一は臨床現場における患者の診断、第二は研究調査のための患者集団の同定という目的を果たす。

### **臨床適用**

一般に考慮すべきこと

- 1.一連の症状パターンが、根本に潜む病因体系の機能障害から来ていると予測されるものと適合するかどうかを決定する。
- 2.様々な症状は、決まった一連の症状の範囲内で動的に相互作用し合う。それらは同一の深い根本的原因を共有しているからである。患者が前後の状況を観察して得た所見は、症状パターンの相互作用の現れ方、及びその影響の重症度を決定する上で、非常に重要である。
- 3.MEと診断するには、症状の重症度の影響が、患者の発症前の活動レベルを50%以上低下させていなければならない。軽度：活動レベルがおおよそ50%以下、中等度：ほとんど家から出られない、重度：ほとんど寝たきり、最重度：寝たきりで身体的機能を介助に頼っている。
- 4.症状の重症度の序列は、治療の方向性を決めたり、チェックするのを助けるために、定期的に決定すべきである。
- 5.診断基準内のサブグループ：労作後の神経免疫系の極度の消耗は、最も顕著な特徴である。診断基準内の他のどの症状パターンが、患者の最も重症な一連の症状を一番良く表わしているかに従って、サブグループに分けることは有益でありうる：神経、免疫、エネルギー代謝/輸送面で、又はそれらの組み合わせで（様々な症状がサブグループ内に広く分布している）。
- 6.基本症状を、二次的な症状や悪化要因と区別する。病態によって形成された基本症状の複合体と、経済的不安といった、この疾患に対処する中で現れた二次的な影響を鑑別する。めまぐるしく変わる環境や毒物への暴露のような悪化要因、及びストレスを高めるものの影響と負担を決定する。
- 7.症状の重症度、相互作用及び総体的な影響を評価することによって、疾患による負担の総量を決定する。日常生活における身体的、職業的、教育的、社会的、及び個人的活動というように、患者の生活をすべての面から考慮する。自分の活動に優先順位をつける患者は、生活の他の面における活動を中止又は大幅に削減することで、一つの重要な活動を行うことが可能となる。
- 8.国際症状スケール（International Symptom Scale）は、最初の臨床面接の一部とすべきではない。一人ひとりの患者の話から得られる結果の重みづけや重要性に、割り込んできうるからである。ただし、定期的に使用すれば、グループ内での患者の位置づけや、治療計画の方向性を決め、その効果をチェックするのに役立つ。

#### 小児科において考慮すべきこと

- 1.可能ならば、両親と一緒に若年者を面接する。発症時期や、いつこの疾患が日常機能に支障をきたし始めたのかを決定するのに役立つ、異なった症状や相互作用のある出来事を、それぞれが記憶しているかもしれないからである。
- 2.現在の身体機能と発病前の身体機能との違いについて判断することを、小児に期待することはできない。小児が発病前に行っていた趣味や、教育的、社会的及びスポーツ活動と、現在の活動レベルを比べることで、影響を評価する。

3. 疲れきっている時に何かをするように言われると、小児はいらいらするように見えることもある。他方で、小児は休養を取ることで、しばしば疲労を調節することができ、怠けていると解釈されることもあるが、それは不適切である。
4. **学校恐怖症**：若年者の患者は、学校以外のほとんどの時間休んでいるが、学校恐怖症の小児は、友人と遊んだり活動に参加したりしている。しかし、MEを罹患したがゆえのいじめや学業不振のために、学校恐怖症が二次的な症状となりうる。
5. **自然経過**：小児でも非常に重症になりうるが、症状が軽度から中等度の小児は、一般的に成人よりは寛解に至る可能性が高い。予後を確実に予想することはできない。

## 研究適用

患者が本疾患についての有益な一般的知識を提供する前に、臨床診断が確定されていなければならない。患者から得られたデータによって、対照群のある有意義な観察を行え、様々な仮説を解析して、確定すべきか論駁されるべきかを示すことができる。

### 一般に考慮すべきこと

1. **疫学研究のために**、患者はすべての診断基準を満たしているべきである。もし特定のサブグループ又は非定型MEが調査研究に含まれるのであれば、そのことは明確に提示されるべきである。
2. **特異性**：診断に決定的な症状が必須であるため、厳密に患者を選び出すことを確実にする。キーとなる実施ガイドラインによって、明確さと特異性が向上される。最も煩わしい症状の序列をランク付けすることは、一部の研究で役立つだろう。
3. **信頼性**：様々な症状を、単にチェックリストにあてはめるだけではいけない。国際的合意に基づく診断基準は、症状パターンに焦点を合わせており、それによって信頼度が増す。国際症状スケールは、質問の尋ね方の一貫性が担保されており、異なった場所で集められたデータの信頼度をさらに増す。調査研究に参加する前に、患者は国際症状スケールでのチェックを終了しているべきである。

### 任意に考慮すべきこと

MEと診断された患者内で比較できるよう、サブグループによって患者を分類することは、一部の研究において有益でありうる。

1. **発症**：急性感染症による又は緩徐な発症
2. **発症時の重症度**は、慢性期における重症度をよく予測する。
3. **症状の重症度**：軽度、中等度、重度、最重度。
4. **診断基準内のサブグループ**：神経、免疫、エネルギー代謝/輸送、又はそれらの組み合わせ。  
(症状の重症度及び診断基準内のサブグループについては、臨床適用を参照。)

## 結 論

国際的合意に基づく診断基準は、公表されている調査研究結果と臨床経験から浮かび上がってくる、病態生理学的機能障害のパターンと一致する、筋痛性脳脊髄炎の診断ための基本を提供する。様々な症状パターンは、原因が関連しあっているため、動的に相互作用しあう。このことは、症状構成要因を同定するための共通因子又は主成分分析のような、確立された多変量統計テクニックを使用した一部の調査研究者たちが、公式に強調してきた<sup>117,118</sup>。他の研究者たちは、遺伝子発現プロファイルの解析を実施し<sup>28</sup>、患者のサブグループを区分するために<sup>119</sup>、このような方法を広範囲に使用してきた。本専門委員会は、こうした取り組みと関連して、根本に潜むこれらの相互作用をもとにした、国際的合意に基づく症状スケール（ICSS）を作成している。しかし、どんな診断手段であれ、定量的スコアを確立するために必要な第一歩は、本疾患に最も関連した測定可能要因を詳述することである。そのような診断基準を確立することが、この作業の主要な目標であったし、国際的合意に基づく診断基準はME固有の疾患特性を明確化するのに役立つと、私たちは信じている。

現在の重点は主として臨床評価にとどまっており、研究対象者の選別はこれからであることに、注意を払うことは重要である。それゆえ専門委員会は、国際的合意に基づく診断基準に基づいた診断プロトコール、及び最新の疾病理解を反映する治療ガイドラインを含む、臨床医のためのガイドラインを作成している。国際的合意に基づく診断基準を満たす患者はMEに罹患しており、リーブスの経験的基準、及び国立クリニカルエクセレンス研究所（NICE）の慢性疲労症候群の診断基準から、除かれるべきである。これらのガイドラインは、第一線の医療提供者による迅速な診断と治療を向上させることを願って、プライマリーケアー医が使用するよう、明確にデザインされている。これにより、短縮型スクリーニング用プロトコールをまとめるために、様々な症状を関連づける関係を基礎に置いた、追加の簡易版を作成することになるかもしれない。臨床、小児科及び研究の適用が初めて提供され、これにより筋痛性脳脊髄炎の理解が向上し、診断の一貫性を国際的に高めることになろう。必須的主要基準は、比較できるデータを様々な場所で集めることを可能にし、一貫したバイオマーカーの開発、及び筋痛性脳脊髄炎のメカニズムと病因に関する知見を、さらに発展させるのに役立つであろう。

## 資 金

本合意文書は、どこからも資金提供を受けていない。すべての著者は、自らの時間と専門的知識をボランティアとして捧げ、誰一人いかなる報酬も謝礼も受け取っていない。

## 利益相反に関する声明

すべての著者は利益相反の可能性について明らかにし、すべてのメンバーは利害関係がないことを宣言する。

## 謝 辞

本専門委員会は、ここに記された調査に参加し、支持してくれた患者とその家族に、深く感謝の意を表す。本ガイドラインはそれを基に書かれた。

## 著者の貢献

共著者一文書の構想、草案及び修正：M・B・カルサーズ、M・I・ヴァンデサンデ  
最初の提案及びその後の批判的考察：K・L・デメヤレヤ、N・G・クリマス、G・ブロードリック、T・ミッチェル、D・スタインズ、A・C・P・パウレス、N・スパイト、R・ヴァリングス、L・ベートマン、B・バウムガートン・アウ

ストハイム、D・S・ベル、N・カルロ・ステラ、J・チア、A・ダラー、D・ジョー、D・ルーイス、A・R・ライト、S・マーシャル・グラディスビク、I・メナ、J・A・ミコヴィッツ、三羽邦久、M・ムロブスカ、M・L・ポール、S・ステューブンス

## 最終的承認と同意

最終の合意文書は、著者たちから 100%の合意を得た。

M・B・カルサーズ、M・I・ヴァンデサンデ、K・L・デメヤレヤ、N・G・クリマス、G・ブロードリック、T・ミッチェル、D・スタインズ、A・C・P・パウレス、N・スパイト、R・ヴァリングス、L・ベートマン、B・バウムガーテン・アウストハイム、D・S・ベル、N・カルロ・ステラ、J・チア、A・ダラー、D・ジョー、D・ルーイス、A・R・ライト、S・マーシャル・グラディスビク、I・メナ、J・A・ミコヴィッツ、三羽邦久、M・ムロブスカ、M・L・ポール、S・ステューブンス

## 合意のまとめ役

M・I・ヴァンデサンデ

\*本文書は、ジャーナル・オブ・インターナル・メディシンに 2011 年 10 月に発表されたもので、Wiley-Blackwell 社から翻訳の許可を得ています。

翻 訳：篠原 三恵子（「慢性疲労症候群をともに考える会」代表）

医学監修：申 偉秀（東京保険医協会理事）

英語の原文の URL：

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x/pdf>

## References

- 1 Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *AmJMed* 1998;105:54S-8S.
- 2 Cook DB, Lange G, DeLuca J, Natelson BH. Relationship of brain MRI abnormalities and physical functional status in chronic fatigue syndrome. *IntJNeurosci* 2001;107:1-6.
- 3 Chen R, Liang FX, Moriya J et al. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *JIntMedRes* 2008;36:867-74.
- 4 Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *BrainBehavImmun* 2010;24:1209-17
- 5 Lorusso L, Mikhaylova SW, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *AutoimmunRev* 2009; 8:287-91.
- 6 Fletcher MA, Zeng XR, Maher K et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV. *PLoS ONE* 2010;5:e10817.
- 7 Mihaylova I, DeRuyter M, Rummens JL, Basmans E, Maes M. Decreased expression of CD69 in chronic fatigue syndrome in relation to inflammatory markers: evidence for a severe disorder in the early activation of T lymphocytes and natural killer cells. *NeuroEndocrinolLett* 2007;28:477-83.
- 8 Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *JClinMicrobiol* 1990;28:1403-10.
- 9 Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *IntJClinExpMed* 2009;2:1-16.
- 10 Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *ExpMolPathol* 2007;83:84-92.
- 11 Behan WM, More IA, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *ActaNeuropathol* 1991;83:61-5.
- 12 Streeten DH, Thomas D, Bell DS. The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *AmJMed* 2000;320:1-8.
- 13 Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in Chronic Fatigue Syndrome. *AmJMedSci* 2003;326:55-60.
- 14 Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Impaired cardiovascular response to standing in chronic fatigue syndrome. *EurJClinInvest* 2010;40:608-15.
- 15 Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE et al. A report - chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *JRSocMed* 1991;84:118-21.
- 16 Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R et al. Chronic fatigue syndrome- a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005; 3:19.
- 17 Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *AnnInternMed* 1994;121:953-9.
- 18 Jason LA, Najar N, Porter N, Reh C. Evaluating the Centers for Disease Control's empirical chronic fatigue syndrome case definition. *JDisabilPolStudies* 2009;20: 91-100. doi:10.1177/1044207308325995. Accessed on 10 February 2011 at <http://dps.sagepub.com/content/20/2.toc>.
- 19 Jason LA, Choi M. Dimensions and assessment of fatigue. In: Watanabe Y, Evengard B, Natelson BH,

- Jason LA, Kuratsune H, eds. *Fatigue Science Human Health*. Tokyo: Springer, 2008;1–16.
- 20 Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL et al. Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *JChronicFatigueSyndr*. 2003;11:7–116. Accessed on 20 March 2011 at <http://www.mefmaction.com/images/stories/Medical/ME-CFSConsensus-Document.pdf>.
- 21 Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgerson J. Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian case definition for chronic fatigue syndrome. *J.ChronicFatigu Syndr*. 2004;12:37–52. Accessed on 10 February 2011 at <http://www.cfids-cab.org/cfs-inform/CFS.case.def/jason.etal04.pdf>.
- 22 De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *JInternMed* 2001;250:234–40.
- 23 Rowe KS, Rowe KJ. Symptom patterns of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. In: Singh NN, Ollendick TH, Singh AN, eds. *Intern Perspective Child Adolescence Mental Health*. Oxford: Elsevier ScienceLtd, 2002;2.
- 24 Kaushik N, Fear D, Richards SC et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *JClinPathol* 2005;58:826–32.
- 25 Kerr JR, Burke B, Petty R et al. Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene network and clinical phenotypes. *J ClinPathol* 2008;61:730–9.
- 26 Kerr JR, Petty R, Burke B et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *JInfectDis* 2008;197:1171–84.
- 27 Aspler AL, Bolshin C, Vernon SD, Broderick G. Evidence of inflammatory immune signalling in chronic fatigue syndrome: a pilot study of gene expression in peripheral blood. *BehavBrainFunct* 2008;4:44. doi:10.1186/1744-9081-4-44.
- 28 Broderick G, Craddock RC, Whistler T, Taylor R, Klimas N, Unger ER. Identifying illness parameters in fatiguing syndromes using classical projection methods. *Pharmacogenomics* 2006; 7:407–19.
- 29 Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *JPain* 2009;10:1099–112.
- 30 Light AR, Bateman L, JoD et al. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome, and Fibromyalgia Syndrome. *JInternMed* 2011;??? : ??? . May 26. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02405.x. [Epubaheadofprint].
- 31 Graˆns H, Nilsson M, Dahlman-Wright K, Evengaˆrd B. Reduced levels of oestrogen receptor beta mRNA in Swedish patients with chronic fatigue syndrome. *JClinPathol* 2007;60:195–8.
- 32 Narita M, Nishigami N, Narita N et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *BiochemBiophysResCommun* 2003;311:264–6.
- 33 Falkenberg VR, Gurbaxani BM, Unger ER, Rajeevan MS. Functional genomics of serotonin receptor2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. *NeuromolecularMed* 2011;13:66–76.
- 34 Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *GenesBrainBehav* 2007;6:167–76.
- 35 Carlo-Stella N, Bozzini S, De Silvestri A et al. Molecular study of receptor for advanced glycation endproduct gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome. *IntJImmunopathol Pharmacol* 2009;22:745–54.
- 36 Goertzel BN, Pennachin C, de SouzaCoelho L, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006;7:475–83.
- 37 Underhill JA, Mahalingam M, Peakman M, Wessely S. Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome. *EurJImmunogenet* 2001;28:425–8.
- 38 Sullivan PF, Evengaˆrd B, Jacks A, Pedersen NL. Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychol Med* 2005;35:1327–36.
- 39 Landmark-Høyvik H, Reinertsen KV, Loge JH et al. The genetics and epigenetics of fatigue. *PMR* 2010;2:456–65.
- 40 Maher K, Klimas NG, Fletcher MA. Immunology. In: Jason LA, Fennell PA, Taylor RR, eds. *Handbook of Chronic Fatigues*. Hoboken, New Jersey & Canada: John Wiley & Sons, 2003;124–51.
- 41 W.B. Saunders Company. *Dorland’s Illustrated Medical Dictionary*, 29th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000:1049.
- 42 Jason LA, Helgerson J, Torres-Harding SR, Carrico AW, Taylor RR. Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability. *EvalHealthProf* 2003;26: 3–22.
- 43 Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL et al. A factor analysis of chronic fatigue symptoms in a community-based sample. *SocPsychiatryPsychiatrEpidemiol* 2002;37:183–9.
- 44 Dowsett EG, Ramsay AM, McCartney RA, Bell EJ. Myalgic encephalomyelitis – a persistent enteroviral infection? *PostgradMedJ* 1990;66:526–30.
- 45 Lloyd AR, Hickie I, Boughton CF, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *MedJAust* 1990;153:522–8.
- 46 Nijs J, Meeus M, McGregor NR et al. Chronic fatigue syndrome: exercise performance related to immune dysfunction. *MedSciSportsExerc* 2005;37:1647–54.
- 47 Meeus M, Roussel NA, Truijten S, Nijs J. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *JRehabilMed* 2010;42:884–90.
- 48 Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M et al. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: an experimental study. *J InternMed* 2010;268:265–78.
- 49 Whiteside A, Hansen S, Chaudhuri A. Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. *Pain* 2004;109:497–9.
- 50 Yoshiuchi K, Farkas I, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *ClinPhysiolFunctImaging* 2006;26:83–6.
- 51 Goldstein JA. *Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis*. Binghamton, New York: Haworth Medical Press, 1993:19,116.

- 52 Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *AmJMedSci* 2001;321:163–7.
- 53 Neary PJ, Roberts AD, Leavins N, Harrison MF, Croll JC, Sexsmith JR. Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *ClinPhysiolFunctImaging* 2008;28:364–72.
- 54 VanNess JM, Snell CR, Dempsey WL, Strayer DR, Stevens SR. Subclassifying chronic fatigue syndrome using exercise testing. *MedSciSportsExerc* 2003;35:908–13.
- 55 De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, DeMeirleir K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *ArchInternMed* 2000;170:3270–7.
- 56 Sua´rez A, Guillermo´ E, Roig T et al. Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *JWomensHealth(Larchmt)* 2010;19:1073–7.
- 57 VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *JWomensHealth(Larchmt)* 2010;19:239–44.
- 58 Vermeulen RCW, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *JTranslMed* 2010;8:93. doi:10.1186/1479-5876-8-93.
- 59 DemitrackMA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implication of hypothalamic-pituitary- adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann NY AcadSci* 1998;840:684–97.
- 60 White AT, Light AR, Hughen RW et al. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiol* 2010;47:615–24.
- 61 YoshiuchiK, CookDB, OhashiK et al. Areal-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *PhysiolBehav* 2007;92:963–8.
- 62 Snell CF, VanNess JM, Stayer DF, Stevens SR. Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS). *In Vivo* 2005;19:387–90.
- 63 Schutzer SE, Angel TE, Liu T et al. Distinct cerebrospinal fluid proteomes differentiate post-treatment Lyme disease from chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 2011;6:e17287.
- 64 Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *AmJMed* 1998;105:50S–3S.
- 65 de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005;26:777–81.
- 66 Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMCNeurol* 2004;4:14.
- 67 Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QIM* 1995;88:767–73.
- 68 MenaI, Villanueva-MeyerJ. Study of cerebral perfusion by NeuroSPECT in patients with chronic fatigue syndrome. In: Hyde BM, Goldstein J, Levine P, eds. *The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome*. Ottawa, Ontario & Ogdensburg, New York State: The Nightingale Research Foundation, 1992:432–8.
- 69 Goldberg MJ, Mena I, Darcourt J. NeuroSPECT findings in children with chronic fatigue syndrome. *J.Chronic FatigueSyndr.* 1997; 3: 61–6. Accessed on 22 March 2011 at <http://publ.ac.uk/archive/journals/jcfs/v03n0197.htm#5neurospect>.
- 70 Ichise M, Salit I, Abbey S et al. Assessment of regional cerebral perfusion by Tc-HMPAO SPECT in Chronic Fatigue Syndrome. *NuclMedCommun* 1995;13:767–72.
- 71 Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *JNeurolSci* 2001;301:9–11.
- 72 Mathew SJ, Mao X, Keegan KA et al. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (q)H MRS imaging study. *NMRBiomed* 2009;22:251–8.
- 73 Meeus M, Nijs J, Huybrechts S, Truijten S. Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: case control study. *ClinRheumatol* 2010;29:393–8.
- 74 Siemionow V, Fang Y, Calabrese L, Sahgal V, Yue GH. Altered central nervous system signal during motor performance in chronic fatigue syndrome. *ClinNeurophysiol* 2004;115: 2372–81.
- 75 Lange G, Steffner J, Cook DB et al. Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005; 26:513–4.
- 76 Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. EEG source analysis of chronic fatigue syndrome. *PsychiatryRes* 2010;181:155–65.
- 77 Cook DB, O’Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage* 2007;36:108–22.
- 78 Michiels V, Cluydts R, FischlerB. Attention and verbal learning in patients with chronic fatigue syndrome. *JIntNeuropsycholSoc* 1998; 4:456–66.
- 79 Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupa J et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009;326:585–9.
- 80 Lo SC, Pripuzova N, Li B et al. Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *ProcNatlAcadSciUSA* 2010;107:15874–9.
- 81 Chia J, Chia A, Voeller M, Lee T, Chang R. Acute enterovirus infection followed by myalgia encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome and viral persistence. *JClinPathol* 2010;63:163–8.
- 82 Chia J, Chia A. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *JClinPathol* 2008;61:43–8.
- 83 Chia JK. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *JClinPathol* 2005;58:1126–32.
- 84 Zang L, Gough J, Christmas D et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis. *JClinPathol* 2010;63:156–64.
- 85 Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB. Frequent HHV-6 antibody and HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *JClinVirol* 2000;16:179–91.
- 86 Chapenko S, Krumina A, Kozierewa S et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *JClinVirol* 2006;37(Suppl 1):S47–51.
- 87 Nicolson GL, Gan R, Haiser J. Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS* 2003;111:557–66.

- 88 Chia JK, Chia LY. Chronic Chlamydia pneumonia infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome. *ClinInfectDis* 1999;29:452–3.
- 89 Beqaj SH, Lerner AM, Fitzgerald JD. Immunoassay with cytomegalovirus early antigens from gene products P52 and CM 2 (UL44 and UL 57) detects active infection in patients with chronic fatigue syndrome. *JClinPathol* 2008;61:623–6.
- 90 Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P, Bernstein RM, Bruce IN. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *Clin InfectDis* 2003;36:e100–6.
- 91 Sheedy JR, Richards EH, Wettenhall REH et al. Increased Lactic acid intestinal bacteria in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *In Vivo* 2009;23:621–8.
- 92 Brenu EW, Staines DR, Baskurt OK et al. Immune and hemorheological changes in chronic fatigue syndrome. *JTranslMed* 2010; 8:1.
- 93 Klimas NG, Koneru AO. Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *CurrRheumatolRep* 2007; 9:483–7.
- 94 Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J TranslMed* 2009; 7:96.
- 95 Cameron B, Hirschberg DL, Rosenberg-Hassan Y, Ablashi D, Lloyd AR. Serum cytokine levels in postinfective fatigue syndrome. *ClinInfectDis* 2010;50:278–9.
- 96 Carlo-Stella N, Badulli C, De Sivestri A et al. The first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN gamma 874 rare alleles. *ClinExpRheumatol* 2006;24:179–82.
- 97 De Meirleir K, Bisbal C, Campine I et al. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *AmJMed* 2000;108:99–105.
- 98 Sudolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNaseL in chronic fatigue syndrome. *JInterferonCytokineRes* 1997;17:377–85.
- 99 Nijs J, Fre'mont M. Intracellular immune dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: state of the art and therapeutic implications. *ExpertOpinTherTargets* 2008;12:281–9.
- 100 Nijs J, De Meirleir K, Meeus M, McGregor Nr, Englebienne P. Chronic fatigue syndrome: intracellular immune deregulations as a possible etiology for abnormal exercise response. *MedHypotheses* 2004;62:759–65.
- 101 Wong R, Lopaschuk G, Zhu Get al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. *In vivo* assessment by <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 1992; 102:1716–22.
- 102 Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Bre'geon F, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *JInternMed* 2005;257:299–310.
- 103 Miwa K, Fujita M. Fluctuation of serum vitamin E (alphatocopherol) concentrations during exacerbation and remission phases in patients with chronic fatigue syndrome. *HeartVessels* 2010;25:319–23.
- 104 Richards RS, Wang L, Jelinek H. Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome. *ArchMedRes* 2007;38:94–8.
- 105 Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *AnnNYAcadSci* 2001;933:323–9.
- 106 Kurup RK, Kurup PA. Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis. *IntJNeurosci* 2003;113:683–701.
- 107 Pall ML. Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Binghamton, NY: Harrington Park (Haworth) Press, 2007.
- 108 Chaudhuri A, Watson WS, Pearn J, Behan PO. The symptoms of chronic fatigue syndrome are related to abnormal ion channel function. *MedHypotheses* 2000;54:59–63.
- 109 Miwa K, Fujita M. Cardiac function fluctuates during exacerbation and remission in young adults with chronic fatigue syndrome and “small heart”. *JCardiol* 2009;54:29–35.
- 110 Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *ClinCardiol* 2008;31:328–33.
- 111 Peckerman A, LaManca JJ, Qureishi B et al. Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. *PsychosomMed* 2003;65:889–95.
- 112 Lerner AM, Lawrie C, Dworkin HS. Repetitively negative changing T waves at 24-h electrocardiographic monitors in patients with the chronic fatigue syndrome. Left ventricular dysfunction in a cohort. *Chest* 1993;104:1417–21.
- 113 Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *AmJMed* 1998;105:15S–21S.
- 114 Newton JL, Sheth A, Shin J et al. Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome. *PsychosomMed* 2009;71:361–5.
- 115 Costigan A, Elliott C, McDonald C, Newton JL. Orthostatic symptoms predict functional capacity in chronic fatigue syndrome: implications for management. *QJM* 2010;103:589–95.
- 116 Burton AR, Rahman K, Kadota Y, Lloyd A, Vollmer-Conna U. Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in case-control study of chronic fatigue syndrome. *ExpBrainRes* 2010;204:71–8.
- 117 Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, Reeves WC. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. *AmJEpidemiol* 1998;148:72–7.
- 118 Priebe S, Fakhoury WK, Henningsen P. Functional incapacity and physical and psychological symptoms: how they interconnect in chronic fatigue syndrome. *Psychopathology* 2008;41:339–45.
- 119 Carmel L, Efroni S, White PD, Aslakson E, Vollmer-Conna U, Rajeevan MS. Gene expression profile of empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics* 2006; 7:375–86.

Correspondence: Dr Bruce Carruthers, 4607 Blenheim St., Vancouver, British Columbia V6L3A3, Canada. (fax:+16042639059; e-mail:bcarruth@telus.net); and Dr Gordon Broderick, Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, University of Alberta, WMC 2E4.41 WC Mackenzie Health Sciences Bldg, 8440 – 112 Street, Edmonton AB T6G 2R7, Canada. (fax:+17804076384; e-mail: gordon.broderick@ualberta.ca).

B. M. Carruthers et al. | Review: ME: Intl. Consensus Criteria

### 筋痛性脳脊髄炎 (ME) / 慢性疲労症候群 (CFS) のさらなる理解を願って

13 カ国の臨床医、研究者、大学の教員、患者の権利擁護団体からなる、国際的合意形成のための専門委員会によってまとめられたこの診断基準は、最新の研究結果と臨床経験に基づいて作成されました。この中で、慢性疲労症候群という病名より、筋痛性脳脊髄炎を使用する方が適切で正確であることが明確にされています。この新しい診断基準により、一貫したバイオマーカーの開発や、筋痛性脳脊髄炎のメカニズムと病因の研究がさらに進むことを願っています。この病気の正しい認知がさらに広がるよう、多くの方にお読みいただけることを願っております。

慢性疲労症候群 (CFS) をとともに考える会

### 筋痛性脳脊髄炎 (ME) のための国際的合意に基づく診断基準

発行 2012 年 1 月

発行元 「慢性疲労症候群 (CFS) をとともに考える会」

共同代表 篠原三恵子・有原誠治

連絡先 〒177-0033 東京都練馬区高野台 3-11-12 采明ビル 2B

TEL 03-6915-9281 FAX 03-6915-9282

HP <http://sites.google.com/site/cfsnonhome/>