

アンソニー・コマロフ  
ハーバード大学教授による

マサチューセッツの患者会に向けた  
2010年の講演のまとめ

## コマロフ博士の

### マサチューセッツ CFIDS/ME&FM 協会での講演

by ケン・カサノバとリズ・ナイツ

編集者からのノート:これは2010年4月24日に行われた、マサチューセッツ CFIDS(慢性疲労免疫不全症候群)/ME(筋痛性脳脊髄炎)&FM(線維筋痛症)協会へ向けた、アンソニー・コマロフ博士の講演をまとめたものです。講演のビデオは[ここからご覧になれます](#)。

書式の講演の概説があれば、医療従事者だけでなく、患者やその家族、友人たちにも役立つだろうと考えました。皆様からのフィードバックは、今後の講演をまとめることの必要性を示すことができますので、このまとめが有益であるかどうか、お考えをお寄せいただけますようお願い致します。どうぞ[ここをクリックして](#)ご意見をお寄せください。

特記:本文中、スライドのいくつかを参照しますが、コマロフ博士が講演で使用したスライドは、[ここからご覧になれます](#)。別ウインドウが開きますので、本文を見ながら、対応するタイトルのついたスライドをクリックすれば、データをご覧いただけます。

イニシャルと略語の使用:講演の中でコマロフ博士は「CFS」というイニシャルを用いていますが、これは医療研究界で今なおよく使用されている病名、つまり Chronic Fatigue Syndrome(慢性疲労症候群)を指しています。本ウェブサイトの他のところでは、この病気を Chronic Fatigue Syndrome/Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome/Myalgic Encephalopathy(慢性疲労症候群/慢性疲労免疫不全症候群/筋痛性脳脊髄炎)の略として、CFS/CFIDS/MEと呼んでいます。

コマロフ博士がスライドの中でしばしば参照する P-バリュー(p-values)の説明については、本協会ウェブページの[研究ノート](#)をご覧ください。

### CFS を本物の身体的疾患として理解する転換期

#### はじめに——真の希望のメッセージ

マサチューセッツ CFIDS/ME&FM 協会は、2010年の連続講演第1回目のゲストスピーカーとして、CFSの研究と治療において秀でた先駆者のお一人である、ハーバード医科大学のアンソニー・コマロフ博士を再びお迎えし、大変うれしく思っています。コマロフ博士は、過去10年間におけるCFSの研究の進展について、特に焦点を当てて講演して下さいました。10年間を振り返ることは古すぎるように思われるかもしれませんが、提供された情報の大部分は、聴衆の多くの方にとって初めて聞くことばかりでした。

実際コマロフ博士は、CFSの研究と科学的知識の状況における重大な分岐点の存在について述べました。CFSの生物学的疾患としての正当性に関する数多くの大きな疑いは、ついに克服されたからです。

「CFS 患者には、客観的な生物学的マーカーが存在するのでしょうか。この問いに対する答えが得られるまでは、懐疑論は適切でした——なぜなら、生物学的要因のある疾患は、生物学的に何が悪いのかを測定できることが要求されるからです。しかし今、この問いに対する私の答えは、きっぱりと *yes!* です。論争は終わったのです！」

コマロフ博士の講演の主要なテーマは、形勢は今や一変しつつあるということです。彼は、CFS が生物学的要因のある疾患であることを示す、つい最近の蓄積されたエビデンスを振り返っただけではなく、CFS の研究と治療がさらに急速に進展するだろうとの、将来に対する楽観的な見通しも述べました。

講演では主として、CFS が体内の様々な生理系統に、どう影響を与えるのかについての研究結果を提示しています。また、この疾患の予想される原因について、ご自身の仮説を概略しました。最後に結論として、医療界や研究界が、CFS を認めるという点で大きく前進した（「望んでいるほどの進歩ではないにしても」という、内情を吐露しました。

コマロフ博士は、これまでの様々な研究を再検討することによって、様々なウイルスやある種の細菌が「本疾病の引き金となり、永続させる」ことを、はっきりと証明しました。米国疾病管理予防センター（CDC）が、本疾患の重要な生態におけるウイルスの役割を否定したのは、それほど前のことではありません。

### 初期の頃—自らの病気を実証しようと格闘する患者たち

ほとんどの患者は痛いほど良く知っている通り、CFS の歴史を通してずっと、この疾患は多くの医師や連邦研究機関によって、精神疾患の一種としての烙印を押されてきました。「不定型うつ病」、「ヤッピー・インフルエンザ」、「神経衰弱症」、「うまく対処する技能が低いためにストレスを処理する認知的/行動的な能力なし」などとよく表現されました。

コマロフ博士は、本疾患に関する深刻な懐疑論が表明されたアメリカ精神科学会の会議を思い起こして、再び 1980 年代後半に話を戻しました。この懐疑論は、精神科医だけではなく、内科医によってもはるかに広汎に反映されていました。しかし今では、「この懐疑論の日々は遠い昔に過ぎ去ったのです」と、コマロフ博士は断言しました。

1980 年代後半、本疾患についてあまりよくわかっていなかった頃は、「懐疑論を支持、又は拒否するほどの」エビデンスはほとんどなかったことを、博士は認めました。しかしこの 20 年間に、この疾患の重要な側面をはっきりさせ、明確にする膨大な量の研究がなされました。医学においては通常、病気の原因と有効な治療法を理解するには、長年に及ぶ注意深い医学の研究を築き上げることが必要であると強調しました。

そして、CFS の研究は成果をあげつつ築き上げられてきました。この 20 年間に、5000 を超える科学的な記事が発表され、そのうち 300 を超える記事は、世界で最も権威ある医学誌のいくつかに掲載されました。8 回以上の世界会議が開催され、そこでは世界中の科学者と医師による、160 を超える科学的な研究発表が行なわれました。こうした会議の一つはボストンで開かれ、国際 CFS/ME 協会とマサチューセッツ CFIDS/ME&FM 協会が共催しました。

## CFSの重症度の実態

ほとんどの患者は、CFSによる疲労の重症度を、かなりの機能を失わせるほどだと表明します。しかし、本疾患や他の疾患による疲労の重症度は、SF-36と呼ばれる手段を用いて測定し、スコア化することが可能です。この方法は様々な角度からの健康調査と特定の健康パラメーターを適用して患者を評価し、患者集団内における客観的な障害のレベルをスコア化して示すことができる方法です。

コマロフ博士は、健康な人、心不全、うつ病、CFSの患者の間で、疾病変数の数に応じて疾患の重症度を比較することによって、この方法の有用性を証明する重要な研究をレビューしました（A・コマロフ他、アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン 101(1996年)：281——スライドの *SF-36 健康状態サブスケールスコア：CFS とコントロール群の比較*を参照）。注目すべき点は、この研究に含まれた患者と健康な対照群の数が大きいこと、また測定手段であるSF-36が、疾患の状態を反映する最良の方法の一つであるとみなされていることです。

研究結果を手短に述べれば、*身体的状態*に関しては、CFSと心不全患者ではほとんど同じですが、健康な人やうつ病患者よりずっと悪い状態であることが示されています。*身体の痛み*に関しては、CFS患者はすべての集団の中で最も強く、また患者の*健康の認識*や*実際の活力と社会的機能*に関しては、すべての集団の中でCFS患者が最低であるという結果でした。しかし、*精神的な健康*に関しては、CFS患者はうつ病患者よりも大いに良好という結果でした。

### CFSによる経済への打撃

コマロフ博士は、CFS患者において日常生活活動能力は平均37%低下し、労働能力は平均57%の低下が見られたとする、米国疾病予防管理センター（CDC）の研究についても論じました。その結果生じる生産性の損失が米国経済に与える損失は、毎年91億ドルになると見積もられています（これには疾患に対する医療費は入っていません）。この経済的損失は、世界最大企業であるウォルマートの純利益を超えています。

### 慢性疲労症候群は本当か

CFSの診断は、他の疾患が除外された後、複数の症状の存在に基づいて診断が下されるため、本疾患はこれまで常に、次のような大きな問いを投げかけられ続けてきました。すなわち、「健康な人、うつ病や他の疾患の人にはみられない、体内の病理学的プロセスの客観的なエビデンスは存在するのか」という問いです。コマロフ博士はこの20年間続けてきた研究をもとに、この問いに対してきっぱりと「Yes」と答えます。そして次に、「それらの症状は何が原因で引き起こされるのか、私たちは理解しているのでしょうか」という質問を投げかけました。それに対して博士は、「No、それはまだ分からない」と答えました。しかし、最初の問いの答えを得ることによって、初めて二番目の問いの答えに近づくのでしょうか。

## CFSによって身体はどんな影響を受けるか

講演の残りの大部分は、CFS患者にみられる種々の生理系統における病理学的（異常な/有害な）変化について、概説しています。

- a. 自律神経系——体温や血圧、ある種のホルモンの働き、心拍など、体内の生命維持に必要な機能をコントロールしています。
- b. 免疫システム——ウィルスや細菌、他の病原微生物の侵入を防ぎ、排除する機能を担っています。

- c. エネルギー代謝とミトコンドリア（ミトコンドリアとは、細胞内に存在するエネルギー代謝をコントロールする細胞小器官です）
- d. 遺伝子の研究——多くの CFS 患者でみられる遺伝的背景の差異と、最近わかってきた「遺伝子発現」の活性プロセス中にみられる差異を例証します。
- e. 本疾患と感染因子との関連

## 脳

CFS によって身体はどんな影響を受けるのかを論ずるにあたり、コマロフ博士はまず脳に焦点をあてました。彼は脳が CSF の病態に強く関与していることを示す、6 つの異なった領域をあげました。それは CFS の臨床所見と、脳の画像診断異常により明らかにされたもので、神経内分泌学的異常、認知機能障害、自律神経障害、MRI 異常、SPECT 異常、脳波異常を含みます。

**神経内分泌機能不全**：脳内の神経内分泌システムは、体内の様々なホルモン分泌をコントロールし、調整しています。CFS では、大脳辺縁系、視床下部、脳下垂体の関与する、脳内での相互作用の複雑なシステムである、大脳辺縁系—視床下部—下垂体系における、神経内分泌機能不全が明らかになっています。免疫システムと消化の調節というような重要な機能を果たすことに加えて、これらは一体となってコルチゾール、プロラクチン、成長ホルモン、体内のさまざまなホルモンの生産もコントロールしています。セロトニン（5-HT）システムも影響を受けています。

CFS 患者の神経心理学的研究において、**認知（思考）に障害があるのは明らか**です。これらの研究により、情報処理のスピードはもちろん、記憶力や注意力も欠損していることが証明されており、それは**随伴性の精神疾患によって説明できません**。

**自律神経機能不全**は、CFS 患者の 30%から 80%にみられます。これは交感神経と副交感神経系にある程度の障害があるということを意味します。

CFS 患者の **MRI** スキャンでは、脳の白質に高信号の小さな斑点状のエリアを認めます。

**SPECT** スキャン：脳の血流量を測定する SPECT スキャンは、CFS 患者の脳の一部に血流量の低下を認めます。

**EEG** 検査：CFS 患者の脳内の電氣的活動を測定します。EEG 検査は、異常なスパイク波形や鋭い波形、及び CFS 独特のスペクトル・コヒーレンス・パターンを示します。コマロフ博士は、これについて後ほど詳しく取り上げます。

この時点でコマロフ博士は少し時間を取り、今述べた脳の研究は、どれも慢性的もしくは進行性の脳損傷を示すものではなく、むしろ「現れたり消えたりする」脳の異常であって、CFS 患者の多くが経験する、症状の重症度が重くなったり軽くなったりすることを、写し出していると強調しました。

**重要なことは、こうした脳の異常は、明らかに CFS 患者と健康な人々、うつ病や他の疲労を伴う疾病の患者を区別することです。**

## CFS における髄液の異常

人間の脳は脳脊髄液の中に浸されており、脳脊髄液は腰椎穿刺で採取可能です。髄液のサンプルは、脳の中で起きていることを反映しています。髄液中のたん白質を測定する最良の方法は、質量分析装置です。1/3 から 1/2 の CFS 患者から、特有の「プロテオームのマーカー」（たん白質）が見つかったが、健康な対照群からは全く見つからなかったとする一つの研究（バラニク他、スライドの髄液中のプロテオームのマーカー参照）を、コマロフ博士は引用しました。これは非常に著しい差です。これらのたん白質は、脳内の低いレベルでの炎症の存在を示唆しており、「免疫システムが排除したいあるものがあり、そのプロセスが、脊髄中のこれらのたん白質によって表わされています。」

2008 年のある研究は、多くの CFS 患者の脳脊髄液中の乳酸レベルが、健康な対照群や全般性不安障害の患者と比較して高いことも証明しました（S・マタイ他、スライドの CFS 患者の髄液中の乳酸塩：生体プロトン MR 分光測定法を参照）。この研究に関与した研究者たちは、酸化ストレスが乳酸塩の増加の原因でありえると仮定しました。isoprotane（酸化ストレスの副産物）が、脳の細動脈を収縮させて血流量を減少させ、次々と脳の乳酸レベルを増加させるという、連鎖反応を引き起こす状態です。彼らはまた、嫌気性解糖と乳酸塩の増加を引き起こす二次的なミトコンドリア機能障害によっても、乳酸が蓄積されるのではないかという仮説も立てました。

## EEG（脳波計）：スペクトル・コヒーレンスの研究

講演のこの時点でコマロフ博士は、CFS におけるスペクトル・コヒーレンスの研究のための EEG の使用について、話を戻しました（EEG は脳波計、又は脳波検査を表します）。スペクトル・コヒーレンスは、発火している二つのニューロン間で起こる脳内の障害を測定します（すなわち、一つのニューロンが発火すれば、同時に他のニューロンも発火すべきですが、それらの他のニューロンが発火しそこなうと、インコヒーレンスがつくられます）。異なった疾患であれば、異なったパターンのスペクトル・コヒーレンスを呈しえます。実際、間もなく出版のために提出されるある研究によって、薬物治療を受けていない CFS 患者を、スペクトル・コヒーレンスを用いて、90%近い正確さで診断できることが示されています（F・ダフィー他、スライドの EEG：スペクトルコヒーレンスの研究を参照）。この研究には、薬物治療を受けている CFS 患者も含まれていました。

しかしこれら患者は、およそ 73%の正確さでしか診断されませんでした。この結果は薬の治療的効果、スペクトル・コヒーレンスを多少増加させるという効果に起因している可能性があります。同研究は、健康な対照群とうつ病の対照群も正確に分類しました。さらなる研究によってこうした結果が確認され、スペクトル・コヒーレンスが CFS の信頼できる診断法として認められるようになりうるという希望を、コマロフ博士は表明しました。

## CFS 患者の労作後倦怠感の影響の測定

「やりすぎた」後にどんなことがしばしば起こるのかを、患者として私たちは知っています。私たちは「崩れ落ち」、一日中、あるいは何日もベッドで休まざるを得なくなり、痛くて具合も悪く、まるっきり力が出ません。労作後の身体への影響を、事実上少しも影響を受けない健康な人々と、影響を受ける CFS 患者の間で比較することは、果たして可能でしょうか。労作に対する病理学的生物学的反応を立証する、CFS 患者における重大な生理学的変化を、計測することはできるでしょうか。

実際コマロフ博士は、健康な人には起きないそのような生理学的変化が、CFS 患者には見られたとする主要な研究を報告しました。この研究の重要性とさらなる確証作業を、評価しすぎるということはありません。研究はアラン・ライト他が率いて行なわれ、2009年に「Pain」というジャーナルに発表されました。人間の身体は、疲労や痛みを感じる分子を含んでおり、これらの分子は、イオンチャンネル受容体、アドレナリン受容体、免疫システムの分子として生じます。血液分析の方法による研究で、運動前と運動後、運動後25分から始めて、8時間後、48時間後に、CFS患者と健康な対照群の両方の、こうした一連の分子を測定しました。運動は、25分間の腕と脚を合わせたサイクル・エルゴメーターによって実施されました。

運動後の患者と健康な対照群との間の差は、驚くほどではないかもしれませんが、極めて著しいものでした（スライドの疲労と痛みを感じる分子：健常者対CFS、運動後を参照）。

ベースライン時である運動前は、患者と「健常者」の分子の分析結果には、実際ほとんど違いは見られませんでした。運動後は運動の各間隔ごとに、患者と対照群両方において、これら分子のプロファイルが「何倍増加するか」を測定しました。対照群では、約8時間後に一番大きな変化が起きましたが、ベースラインの2.5倍以下で、アドレナリンと免疫グループの分子に見られました。

しかしCFS患者では、特定の感覚とアドレナリンと免疫の測定項目の変化が、対照群を大きく上回りました。30分後には、2つの疼痛の測定項目と、1つのアドレナリンの測定項目が4倍以上に増加しました。8時間後には、アドレナリンの測定項目が6倍、24時間後にはほぼ9倍に増加しました。24時間後と48時間後との感覚の測定項目は、アドレナリンの測定項目と同様、極めて高いままでした。ほとんどの免疫の測定項目は、運動後ずっと、健康な対照群と比較して80から100%は上回っていました。

この研究によって、CFSのさらに客観的なバイオマーカーが明らかにされますが、バイオマーカーであるこれらの分子が、労作後の倦怠感の原因であることを証明しているわけではありませんと、コマロフ博士は指摘しました。この関連は相互関係の一つであって、必ずしも原因であるわけではありません。

### CFSにおける免疫学的異常

ここでコマロフ博士は、CFSにおける免疫システムとその役割に焦点を移し、特に4つの異なったCFSの免疫学的異常に言及しました。

- 1、活性化マーカー（CD38+、HLA - DR）陽性の、CD8+「細胞傷害性」T細胞数の増加。通常このタイプの白血球は、ウィルスを攻撃します。
- 2、ナチュラルキラー（NK）細胞の機能低下——この免疫細胞はウィルス感染を攻撃します。
- 3、2.5 - A システムのアップレギュレーション——細胞内のこの抗ウィルス・システムは、RNA ウィルスが存在する時に活性化し、これは健康な対照群よりもCFS患者によくみられますが、すべてのCFS患者にみられるわけではありません。
- 4、炎症性サイトカインの産生増加——これらの免疫学的分子は、CFS患者において一定時期、例えば感染因子と戦っている間などに、著しく高まるのがわかっています。サイトカインは、細胞間でサインを送ることに

関与している小さなたん白質で、最終的に免疫反応を引き起こします。興味深いことに、人を非常に具合悪くさせるのはこのプロセスであって、感染因子そのものではありません。

## エネルギー代謝

CFSによって様々な臓器や臓器システムが影響を受けているのに加え、もっと基礎的なレベル、個々の細胞内で起きるエネルギー代謝において、機能不全があるのかもしれませんが。研究者たちは、CFSにみられるエネルギーの欠如は、個々の細胞のエネルギー出力の低下に直接関連しているのではないかと仮定しました。約10年前に国際的な科学シンポジウムで、この見解が初めて紹介された時には、コマロフ博士は大変懐疑的でした。しかし今では、「私の意見では、世界中からの多くの研究によって、細胞内部のエネルギー代謝が、CFSにおいては不利な影響を受けているという豊富なエビデンスが存在している。何が細胞内のエネルギー代謝に不利な影響を与えているのかは、まだ誰にもわからない。しかし、一つの非常によく知られている原因は、ウィルス感染である」と、彼は感じています。

## CFSの遺伝的構成要素

コマロフ博士は、CFSには遺伝的な要素があるのだろうかとの問いかけ、次に、答えはほぼ確実に「Yes」であると述べました。ますます頻繁に見つかるようになってきている、組織適合性抗原と呼ばれる遺伝子的に関連した一定の分子が存在し、本疾患においてよくみられます（著しく増加しているのは、DR-4、DR-3、DQ-3、DQ-1です）。双子の研究によると、CFSにおいては51%の遺伝率があり、一卵性双生児は二卵性双生児よりもずっと発症する可能性が高いです。

神経内分泌の遺伝子ヴァリエント——CFS患者のみが受け継ぎ、大多数の人々とは異なった遺伝子というのがあるのでしょうか。CDCの行なった研究で示されたように、確かにそのような遺伝子が少数存在しているようです。

## CFSにおける遺伝子発現の研究

おそらく、さらに役立つ調査方法は、遺伝子発現を考察する研究、つまり特定の細胞活動中に、実際に活性化している遺伝子を研究することによってもたらされます。特定の身体的プロセスの中で細胞が何を行なうかは、どの遺伝子が活性化しており、どの遺伝子が不活性化しているかによります。新しいテクノロジーによって、遺伝子発現を測定できるようになったこの10年間に、CFS患者の白血球を見て、健康な人やうつ病の人、他の疾患を持った人と同じ遺伝子と対比させ、どの遺伝子が活性化、又は不活性化しているのかを見極めることが、今では可能になりました。

事実、免疫システムの活性化やエネルギー代謝、及びストレス反応に関わる神経ホルモンの生産などに関与している遺伝子において、CFS患者には異なったパターン of 遺伝子発現が見られます。「様々な研究室の多くの研究によって、CFS患者において遺伝子がよりしばしば活性化されていることが示されています。これは、CFS患者と健康な人々を鑑別する、本疾患のもう一つの客観的な異常である」と博士は語りました。

## CFSにおける感染

### 一時的 vs 永続的

インフルエンザのように私たちが罹患する感染症のほとんどは、かかっても治るものです。身体に病原体が入り、



免疫システムが反応し、私たちはしばらく具合が悪いのですが、通常の場合は免疫システムが戦いに勝った後、病原体はすっかり根絶されます。これが一時的な感染の典型です。

しかし、私たちは人間として、体内に永続的な感染の集団も抱えています。例えば、腸の中に住むバクテリアです（体内の細胞の数よりも、腸に住むバクテリアの方が多く、腸内のこれらのバクテリアが、多くの様々な疾患において、重要な役割を果たしているかもしれないというエビデンスがあります）。けれども、病原性の感染症の中には、発症したままとどまってしまうものもあります。たとえば、ヘルペスウイルスが引き金となる感染症です。口にできる口唇ヘルペスは、ヘルペスウイルスによって引き起こされます。はれそのものは現れたり消えたりしますが、原因となるウイルスは体内に永久にとどまります。一度感染したら、ウイルスは一生ずっと体内にとどまります。免疫システムがヘルペスウイルスを根絶できる方法はありません。

ほとんどの人において、ヘルペスウイルスは免疫システムによって抑制されており、体内で活動せず、症状を引き起こしません。レトロウイルスのように、他の種類のウイルスについても同じことが言えます。一度これらに感染すると、免疫システムがそれを追い出すことはできません。できる最良のことは、ウイルスを抑制したままにしておくことです。これは重要な概念です。CFSにも当てはまると、コマロフ博士は信じているからです。

### **感染と症候群、一つ以上の微生物**

もう一つの重要な概念は、多くの症候群は、複数の異なった病原体によって引き起こされうるということです。風邪は何百もの異なったウイルスによって引き起こされます。肝炎は一群の異なったウイルスによって引き起こされます。多くの症候群は、複数の異なった微生物が引き金となりえますが、CFSについても同じことが言えるのではないかと、コマロフ博士は信じています。

ただ一つの感染因子が体内に入っただけでは発病しない疾患もありうると、コマロフ博士は特に言及しました。その代わり、人を病気にさせるには、体内のいくつかの感染因子が共同して働くことが必要であるかもしれません。

### **1989年から2010年までのCFSの時の流れを集約**

1980年代後半に、コマロフ博士が初めてマサチューセッツ CFIDS/ME&FM 協会で、その当時はほとんどわかっていなかったこの疾患について、ご自身で発展させてきた知識に基づいて話された時には、次のような見解を提示しました。

- すべての症例ではないが多くの症例において、恐らく感染因子がCFSの引き金となり、永続させえます。
- 感染因子を免疫システムによって完全に根絶することはできません。その代わり、CFSを引き起こしうるこれらの感染因子は、多くの点で互いに非常に異なっている可能性があります。CFS患者内の免疫システムによって、完全に根絶されることに抵抗するという特性を共有しています。
- CFSが新型の感染に続くこともありうるというエビデンスがあります。
- CFSは、異なった因子の相互作用によって引き起こされる可能性もあります。

## CFSに関連する感染因子

コマロフ博士は、CFS と関連づけられてきた多数の感染因子と疾患をリストにしました。

エプスタイン・バー・ウイルス (EB ウィルス)：少数の CFS 患者は、EB ウィルスに初めて感染した後で、CFS になります（これには、急性伝染性単核球症を罹患し、3~6 ヶ月後に回復する代わりに、慢性的に CFS になる人々を含みます）。

Q 熱：Q 熱を罹患後、CFS になることもあります。本疾患は普通、Q 熱バクテリアが非常に頻繁に存在する農村地域で起こります。

ロスリバー・ウイルス：ロスリバー・ウイルスは、オーストラリアと南太平洋諸島に特有の RNA ウィルスで、蚊媒介の病気であるロスバレー熱を引き起こします。

ライム病：ライム病はバクテリア (B. burgdorferi) 感染症です。コマロフ博士は、ライム病は「CFS を発症させる」と述べました。

パルボウイルスは CFS を発症させえます。「主にジョナソン・ケール氏による研究ですが、このことを非常にきちんと示す論文を、私たちは一ヶ月前に発表しました」と、コマロフ博士は述べました。

エンテロウイルスは、CFS に関連していると博士が信じている、もう一つのウイルス群です。

CFS はボルナ病ウイルスと関連しているかもしれませんが、この関連はしっかりした根拠が固まっていません。

ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6)：コマロフ博士と同僚たちは、何十年もかけてこのウイルスと CFS との関連について研究してきました。CFS とこのウイルスの役割については、さらに後ほど論じます。

異種指向性マウス白血病ウイルス (XMRV)：2009 年の 10 月に「サイエンス」というジャーナルに、このレトロウイルスと CFS との関連の可能性について、重要な論文が発表されました。この関連の可能性についても、後ほどさらに論じます。

### 2006 年のオーストラリアでの研究 (I・ヒッキー他)

米国疾病管理予防センター (CDC) によって組織されたこの研究は、少数の医師と一つの病院、一つの医療検査室しかない、オーストラリアの非常に小さな人里離れた農村地域で行なわれました。

「この地域の住民は、そこで医療を受けました。ある特定のタイプの感染症に罹患したすべての人に何が起きたかを追跡でき、しかも数年にわたってこの研究対象のすべての人の追跡調査をすることができました。このように注意深い研究が可能な場所は多くありません。」

**【編集者注：多くの CFS の研究では、最初に発症した時から患者を研究することはできません。それゆえ、経過に従った疾患の病歴と病態生理に関する患者や医師たちの記憶と共に、診療と検査記録だけしか利用できません。こうしたタイプの研究は、後ろ向き研究と呼ばれます。オーストラリアの研究は前向き研究で、患者**

たちの疾患は、最初から観察し、測定をすることが可能であったということです。その上、患者たちのことを発症前から知っていましたので、さらに客観的な結論を引き出すことができました。】

この研究は、三つの異なった感染症に罹患した 256 人の患者から成っていました。患者たちは、発症した日から 1 年間にわたって追跡調査されました（最初の報告書に掲載）。

256 人の患者は、検体検査で確認された急性 EB ウイルス、Q 熱、又はロスリバー・ウィルス感染症を罹患しており、全体の 11% が CFS を発症しました。実際に、各ウィルス集団の患者の 11% が、CFS を罹患しました。このように全く異なった各感染因子でも、同じ割合でした。

「疾患の初期症状が非常に重く、これらのサイトカインを生産している」人々に、CFS を発症する可能性がより高かったです。サイトカインは、免疫システムが感染因子と闘うのを助ける、免疫システムの物質です。コマロフ博士は、これらのサイトカインが、CFS の症状の原因である可能性が非常に高いと判断すると述べました。

### オーストラリアの研究では、うつ病患者の方が、うつ病でない患者よりも CFS にかかる可能性が高いということはない

オーストラリアの研究の重要な利点は、発症前と CFS を罹患した後の両方で、患者の精神的側面を研究する事ができたことです。研究では、CFS の発症の可能性を高めるいかなる精神疾患的要因も、人口統計的な要因も見出すことはできませんでした。

病気発症前にうつ病の病歴があった患者の中には、CFS にかかった人もいました。しかし、うつ病の既往歴のない患者で、これらの感染症の一つにかかった人々も、時には CFS へ移行しました。実際、うつ病の既往歴のない人々も、うつ病の既往歴をもつ人々と同じ頻度で CFS を罹患しました。「それゆえ、精神疾患との関連は認められませんでした。」筆頭研究者であるイアン・ヒッキー博士ご自身が、精神科医です。

CFS はウィルス感染に続いて発症しうることと、CFS を罹患した人々は、初期に他の患者よりも重症であったことを示したことで、この研究は大変有意義なものでした。また、CFS と発症前の精神疾患との間には、何ら精神医学的関連がないことも示しました。

### エンテロウィルス感染と CFS

ロサンジェルス ジョン・チア博士は、CFS におけるエンテロウィルスの役割について、多くの研究をされてきました。チア博士は、CFS 患者、典型的に胃に多くの症状を抱えている患者たちの、胃の内壁の生検を行ないました。健康な対照群よりも CFS 患者にずっと頻繁に、胃の内壁の中にエンテロウィルスを認めました。

研究の結果（スライドの、CFS におけるエンテロウィルス感染—胃前庭部の生検陽性を参照）、健康な対照群では 34 人中 7 人(20%)であったのと比較して、CFS 患者 165 人中 135 人(82%)の胃壁の中に、エンテロウィルスの感染が見られることを実証しました（ $p < 0,001$ ）。

これらの研究結果は「かなり説得力がある」と、コマロフ博士は述べましたが、今のところ、これらのエンテロウィルスが本疾患を引き起こしたかどうかは、まだわかっていません。

## 神経学的研究結果

すべての CFS 患者が、神経学的な異常のエビデンスを示すわけではありませんが、多くは示します。発症時の脳炎(脳の炎症)のエピソードを、博士は詳しく述べています。その他の神経学的研究結果には、前述した大脳白質と EGG の異常が含まれています。

### ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6)

CFS の神経学的な面について論ずる中で、コマロフ博士はある特定のウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) が脳に及ぼしうる影響について、さらに詳しく述べました。In Vitro 検査 (すなわち試験管内での検査) では、HHV-6 (CFS 患者には再活性化されている人もいるウイルス) が、神経芽細胞腫、グリオーマ細胞、グリア細胞、ニューロンを含む多種類の脳に存在する細胞に感染しうるということが証明されています。さらに、このウイルスはひとたび感染すると、最初の暴露後も長い間、脳内で感染し続けます。

HHV-6 は、免疫力が低下していても免疫が正常であっても、小児においてはけいれん発作を、若者でも老人でも同様に脳炎を引き起こすことが証明されています。脳炎に加えて、HHV-6 はグリア細胞の感染を通して、脳に脱髄を起こしえます。グリア細胞は、神経細胞の軸索の回りに髄鞘というものを作り、軸索にそって動く電気信号の速さを増すのを助ける絶縁層の役割を果たしています (このように髄鞘に包まれた軸索は有髄軸索と呼ばれており、脳の白質領域を占めているものです)。

興味深いことに、HHV-6 は多発性硬化症と側頭葉てんかんとも関連しており、両方の疾患はそれぞれ、前述の白質異常や脳波の変型のような、CFS に見られる生理学的不規則性を共有しています。しかし、コマロフ博士はすぐに、多発性硬化症や側頭葉てんかんとこうした種類の異常が共通しているからといって、異常が同一であるということでも、CFS がこれらの二つの疾患と関係があるというわけでは、全くありませんと指摘しました。しかしながら、関連する可能性はありえますし、もしそうであれば、その関連は HHV-6 によるものでありえます。

CFS とこのウイルスとの明確な関連を示す、CFS におけるこのウイルスの活動性感染を示す研究は、関連を示さない研究よりもずっと数多くあります。また、このウイルスと本疾患との関連を示した研究における患者数は、関連が認められなかった研究における患者数の 10 倍近くの高さです (これらの比較は、次のスライドに示されています—CFS における活動性 HHV-6 感染—研究結果)。陽性の研究の数 vs 陰性の研究の数は 9 対 2 でした。陽性の研究の患者数 vs 陰性の研究の患者数は 1061 対 122 でした。

それゆえ、コマロフ博士によれば、HHV-6 は CFS の症例の一部に関連があることになりましたが、HHV-6 が CFS を引き起こしうるのかどうかについては、今後の研究が必要です。

### 異種指向性マウス白血病ウイルス (XMRV)

このレトロウイルスは昨年 10 月に、一流の科学誌サイエンスに発表された研究の中で、CFS と関連があると報告されました。雑誌に掲載されるには、報告した研究者たちは、この論文を審査する科学者たちを納得させるために、多くの追加研究を実施しなければなりませんでした。コマロフ博士の意見では、この研究は「非常に強い印象を与えるものでした」。

この研究では、対象被験者 4%に対して患者の 67%——CFS 患者 101 人中 68 人 vs 対象者 218 人中 8 人から、XMRV ウィルスの RNA、あるいは人間の遺伝子に入った後の DNA が検出されました。P-value は $<0.001$  で、この結果は統計的に非常に有意であることを意味します。

またこの研究では、健康な対照群からは一人も検出できなかった（16 人中 0 人）のに比べ、患者の 63%（30 人中 19 人）から、XMRV ウィルスのたん白質も検出されました（ $p<0.00001$ ）。

さらに、実際のウィルスを細胞の中だけではなく、血漿の中で（つまり血液中の、細胞部分のみでなく液性部分でも）自由に浮いているのを検出したと報告しました。検査をした少数の患者の内、83%（12 人の患者の中の 10 人）が血漿中にこのウィルスを検出しました。一方、対照群からは一人も（12 人の対照者の中の 0 人）このウィルスを検出できませんでした。

最後に、研究者たちは CFS 患者はこのウィルスに対する抗体を保有していることを示しました。この検査を実施した少数の患者の 50%にみられ、検査された健康な対照群では一人もみられませんでした——患者 18 人中 9 人 vs 対照者 7 人中 0 人（ $p<.02$ ）。

「これはかなり印象的な数字が並んではいますが、この研究の著者たちもためらうことなく認めるでしょうが、完全な研究というわけではありません。もっと大勢の患者や対照者に対して、すべての検査を行なえばよかったと思っていることでしょう」と、コマロフ博士は述べました。しかし、いかなる研究も完全な研究とはいえません。そして、この研究は世界中の他の研究者たちによって追試することができるだろうか、という問いが寄せられます。

他の様々なグループが、サイエンスの研究（ロンバルディ他、2009 年のサイエンス、326-585）の最初の結果、つまり CFS 患者 vs 対照群における、ウィルスの核酸の存在を再確認しようと試みました。しかし、三つのヨーロッパのグループは、サイエンスの研究の後半の三つの要素、つまりウィルスたん白質、血液中のウィルスそのものの存在、血漿中のウィルス抗体を解析していません（又は結果を公表していません）。これが、ヨーロッパの研究に欠けている重要な点です。しかし、三つのヨーロッパの研究はいずれも、患者及び対照群の誰からも、XMRV のウィルス核酸を検出できませんでした。

そこで現在、最初の研究には間違いがあったのではないかという暫定的な見解が、多くの感染症の専門家の間に広がっています。最初の研究の結果を確認できなかった三つの論文に対するコマロフ博士の見解は、「それらは非常に熟練した人々によってなされており、多くの点で堅実な研究であるのだが、自分達が探しているもの、つまりウィルス核酸を検出する能力を損なわせた可能性のある一つの問題が、これらすべての論文にはある」というものです。博士の意見では、「この論争に関してはまだほこりが静まっておらず、このレトロウィルスが CFS と関連しているかどうかは、今もなおわかりません。」

### **もしこのウィルスが CFS と関連しているということが示されたなら**

XMRV ウィルスと CFS のいかなる統計的に有意な関連も、重大な研究結果となるでしょうが、その研究結果そのものは、さらに多くの質問へとつながるでしょう（すでに述べた通り、このウィルスと CFS のいかなる関連も、さらに確認されなければなりません）。この関連は、以下の二つのことを意味するでしょう。a) ウィルスが CFS の原因であり、単独で活動しているか、私たちの中に住む他のウィルスとの共同で引き起こしている。b) このウィルスは、実際にはほとんどの人に非常によくみられるものだが、ほとんどの人の中ではウィルスの量（実際のウィルスの数）はとても低く、現在の検査レベルでは検出するのが難しい。しかし、CFS においては免疫シ

システムがうまく働いていないかもしれず、いつもは眠っている XMRV ウィルスが、免疫機能障害によって覚醒されているだけで、ウィルスそのものが本疾患の原因ではない。主要な一因ではなく、結果として生じた要因でありえる。つまり原因ではなく、疾患の影響である可能性である。

もし XMRV が CFS と関連していると確定されれば、その時には、ウィルスが本疾患の原因となるのかをさらに証明する方法がいろいろあります。その最も明らかな方法は、少なくとも試験管の中ではウィルスを殺す薬を使用することです。もしこうした種類の薬によって体内のウィルスの量が低下し、患者が多いに回復すれば、XMRV が原因であるという非常に良いエビデンスとなるでしょう。

本疾患の原因である唯一の微生物というものが存在していればと、コマロフ博士は思いますが——そうすれば治療法を見つけるという皆の仕事が簡単になるのですから——「博士はそんなに簡単だとは一度も思ったことはありません」。(上記で論じたように) いくつかの感染因子が本疾患の引き金となりうることを、私たちはすでに知っています。ことによると XMRV は、CFS のよくみられる、あるいは稀な原因である感染因子の一つとなることでしょう。

### コマロフ博士の CFS における感染因子についての現在の見解

感染因子 (主にウィルス、時として細菌など) は、おそらく CFS の引き金となり、永続させうるものでしょう。「文献に十分なエビデンスが示されており、今やこのことは揺るぎないものです」。様々な感染因子は、免疫システムによっては根絶されえないという、共通の特性を共有しています。「今では、CFS が新期の感染に続くこともありうるという、確固としたエビデンスがあります。オーストラリアの研究によって、ほとんどすべての人が納得するほど決定的になりました」。CFS においては、異なった感染因子が互いに作用し合って、様々な症状が引き起こされる可能性があります。例えば、もし XMRV が関与しており、再活性化されれば、それが二番目のウィルスを再活性化し、そして本疾患の症状を引き起こすには、両方のウィルスが必要であるという可能性があります。このようなプロセスを「研究するのは骨が折れるでしょうが、実施するのは可能でしょう。」

### 結論としての見解

コマロフ博士が初めてマサチューセッツ CFIDS/ME&FM 協会で講演した、20 年以上前のことを振り返ってみますと、当時は多くの人が病気であったにもかかわらず、医療界を含む世界中のほとんどの人達は、CFS 患者が生物学的要因のある疾患に罹患しているとは、必ずしも本当には信じていませんでした。診断するための検査も、治療法もありませんでした。

20 年以上たった今、5000 以上の研究論文が発表され、世界中で何百という研究室が本疾患を研究しています。「まだ治療法もなく、診断のための本当に良い検査も存在しませんが、この疾患にかかわる医師としてまた研究者として見てみますと、どれほど私たちは学んだか、まだ私が願うほど完全には変わってはいないものの、私の周囲の医療界の態度がどれほど変わったかを思うと、深い感銘を覚えます。依然として懐疑的な人々がいるのも事実ですが。」

コマロフ博士は、約 75~80% のアメリカの医師が、CFS を真に生物学的要因のある疾患であると今では信じている事がわかったという、CDC によって調査された全国の医師たちの CFS の捉え方に関する最近の研究を引用しました。「医者は患者のための解決策が欲しいと望みますので、CFS の診療において大きな挫折感を味わい、本疾患の患者をいつも喜んで診察するわけではありません。また、治療法だけではなく、診断するための検査す

らないとすれば、医師は患者に対する責任を果たしていないように感じます。」

コマロフ博士は、2、3年の内に診断のための検査かバイオマーカーの存在を証明することができれば、CFSの研究に対する意識は急速に肯定的な方向に変わるだろうと考えています。また、現在存在している5000に及ぶ研究成果をいしずえとして、これまでの20年間にみられた以上の進歩が、この2年以内に得られるであろうと、博士は楽観視しています。

マサチューセッツ CFIDS/ME&FM 協会は、CFS/ME の理解と治療に向けた情報を見出し築き上げるために、これまで20年以上にわたって身を捧げてこられた先駆者の方々、並びに現在のCFSの研究者及び臨床医の方々に、感謝の意を表します。

\*コマロフ博士は、25年以上前から研究を続けてこられた、慢性疲労症候群の世界的権威です。本文書は、マサチューセッツ CFIDS/ME&FM 協会のホームページに掲載されているもので、同協会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：山野 嘉久（聖マリアンナ医科大学准教授）

英語の原文の URL <http://www.masscfids.org/resource-library/3/229>

### 慢性疲労症候群のさらなる理解を願って

アンソニー・コマロフ・ハーバード医科大学教授は、25年以上前から研究を続けてこられた、慢性疲労症候群の世界的権威です。2010年に行われたこの講演のまとめをお読みいただきますと、世界中でこの病気の研究がどこまで進んでいるかをご理解いただけます。患者の方々に希望を与える講演ですので、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）をともに考える会

### コマロフ教授によるマサチューセッツの患者会に向けた2010年の講演のまとめ

2011年9月 発行

発行元 「慢性疲労症候群（CFS）をともに考える会」

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/>

## 慢性疲労症候群(CFS)のバイオロジーに関する 10 の発見

1. CFS は、うつとは異なります。多くの CFS 患者に、精神障害という診断はあてはまりません。ほとんどの慢性疾患と同じく、病気によって生活が脅かされているので、CFS 患者の中にはうつ症状を持つ人もいます。しかし、ほとんどの CFS 患者は、病気になる以前はうつではなかったことが、多くの研究で示されています。
2. CFS 患者には慢性的な低レベルの免疫活動が見られます。エビデンスによって、T 細胞の活性化、免疫活動を反映する遺伝子の活性化、サイトカインと呼ばれる免疫系化学物質の増加が示されています。
3. ウイルス感染に抵抗する重要な役割を持つナチュラル・キラー細胞(白血球の一種)の機能が落ちているというエビデンスがたくさんあります。CFS 患者のナチュラル・キラー細胞の数が増えているかどうかは、研究によってバラツキがあります。
4. CFS 患者の MRI をとると、脳の白質の変異が見られます。たいていこの変異は、脳半球のもっとも外側にある脳皮質の直下で、3センチ弱の小さい部位に見られます。脳の灰白質の量の変異も認められています。
5. SPECT や PET(画像検査)により、脳の代謝の変異が見つっています。また、CFS 患者のエネルギー代謝の異常や、ミトコンドリア内の電子伝達系の異常を示す研究もあります。
6. CFS 患者は、脳の神経内分泌系に変異が見られます。特に視床下部・下垂体・副腎(HPA)軸の減退は顕著ですが、それだけでなく、視床下部・プロラクチン軸や視床下部・成長ホルモン軸にも変異が見つっています。
7. 認知能力の低下は CFS 患者に共通しています。情報処理能力、記憶、注意力等の異常が頻繁に報告されています。
8. 自律神経系の異常は数多くの独立した研究で報告されています。これらの研究では、起立後の低血圧、起立に伴う心拍の異常な反応、足の静脈への血液の異常な貯留などが示されています。血液量の減少を報告した研究もあります。
9. CFS 患者は、エネルギー代謝に重要な遺伝子が異常に発現しています。エネルギーは、それぞれの細胞内の酵素で処理された、一定の化学物質から生じてきます。これらの酵素は、特定の遺伝子によって制御されています。他の遺伝子研究では、HPA 軸の活動や、自律神経系や、免疫機能に関連する遺伝子の関与が明らかになっています。
10. さまざまなヘルペス・ウイルスやエンテロ・ウイルスが、頻繁に潜在的な感染を起こしているというエビデンスがあります。ヘルペス・ウイルスには、エプスタイン・バーや HHV-6 やサイトメガロ・ウイルスなどが含まれます。そのほかの感染性要因としては、ライム病を引き起こすバクテリア、ロス・リバー・ウイルス、Q 熱などが、CFS の引き金になっている可能性があります。

\*本文書は、ハーバード医学校教授でブリガム・アンド・ウイメンズ病院上級医であるアンソニー・コマロフ医師の提供による慢性疲労症候群研究の要約です。なお、本文書はアメリカ慢性疲労症候群協会 (The CFIDS Association of America) によって作成された文書であり、文書の使用及び日本語訳に当たっては同協会の認可を得ています。

翻 訳：細田 満和子 (ハーバード公衆衛生大学院)  
医学監修：細田 徹 (ハーバード医学校)