

## 「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)」の外部評価 (NPO 法人筋痛性脳脊髄炎の会)

ME/CFS 治療ガイドライン (案) を読ませて頂きました。「プライマリケア及び専門外来等で診療を担当する全ての臨床医が使用対象」とされていますが、本治療ガイドラインには、A 評価の治療法が一つもなく、B 評価の治療法も一つしかないなど、日本全国の医師が重症度の異なる ME/CFS 患者の診療をする際に、治療の判断に参照できる治療ガイドラインになっているとは思えません。

さらに、唯一の B 評価とされた治療法として、現在では ME/CFS の治療法としては世界的に有効性が否定され、患者の病状を悪化させる可能性が高い「段階的運動療法」(GET) を、最も有効な治療法として推奨していることは重大な問題です。本治療ガイドラインの出版により、この病気への偏見や誤解を現状よりもさらに広げる懸念があり、患者に害が及ぼされる恐れが予見されるため、当法人は本治療ガイドラインに反対です。

主な問題点と反対する理由を下記にリストアップします。

### 1. 実際に使用できる「治療ガイドライン」になっていない

国内で ME/CFS の診療を行っている医師は極めて少なく、この疾患を正しく理解している医師がごく限られている現状で、A 評価の治療法がなく、B 評価のものも一つしかない治療ガイドラインを発表する意義が理解できません。この治療ガイドラインを使用することで、「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診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」とは、到底考えられません。

「本治療ガイドラインは、小児も含めた全ての ME/CFS 患者を対象」にしていると書かれていますが、ガイドラインには患者の重症度別の記載が一切されておらず、重病患者に一律に適用された場合に、病状を悪化させ患者を危険にさらすものや、最近では世界的に有効でないとして認識されている段階的運動療法や一部の薬物療法が含まれています。

専門医が極めて少ない状況の中、これまで ME/CFS 患者を診た経験のない医師が、重症度の異なる患者を診療する際に、本治療ガイドラインをもとに適切な治療が何であるかを判断できるとは到底思えません。治療ガイドライン作成の際に文献収集と解析がいくら慎重に行われたとしても、作成された治療ガイドラインが、実際に治療にあたる医師にとって治療ガイドラインの役割を果たしていなければ、本治療ガイドラインを全国の医師に広める意味はどこにあるのか甚だ疑問です。

### 2. B 評価として「段階的運動療法」(GET) が一番有効な治療として薦められていることは重大な問題

段階的運動療法は、現在では ME/CFS の治療法として世界的に有効性が否定され、世界の医療機関でもその認識が広がっています。それにも関わらず、この病気の中核症状である労作後の不調(Post-Exertional Malaise: 日常生活における最小限の活動や簡単な知的作業などによってさえ、著しく急激に症状が悪化して身体が衰弱し、回復が非常に困難なこと)、特に有酸素運動後に微熱や認知機能低下等が起こり、あらゆる症状が悪化するとの研究論文や、臨床上の事実を無視し、古い文献や決められた文献エビデンス解析のプロセスへの忠実さを優先させ、本治療ガイドラインにおいてこの治療が一番有効な治療と結論付けたことは、重大な問題です。患者の症状が悪化することが大いに危惧されるからです。

本治療ガイドラインでは、B 評価は「行うよう薦められる」治療と定義され、段階的運動療法は、「適切な指導者のもとで行うことが薦められる」とされています。\*マーク付きで「ME/CFS 治療の有効性を再評価する動きがあり、米国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」という最新の事実が記載されているにも関わらず、文献解析の結果として、治療ガイドラインで取り上げられている治療法の中では一番有効とされ、唯一の B 評価の治療法として推薦されていることと、上記の\*以下の説明では、段階的運動療法が患者の病状を悪化させる危険性があることが伝わるとは到底思えず、大きな問題です。

運動を段階的に少しずつ増やしていくことによって、あるポイントを過ぎると病状が急激に悪化し、病気の重症化に繋がることを、当法人の ME/CFS 患者も含めて、世界の ME/CFS 患者は実際に体験しており、ようやく医療サイドがその事実を追いついたというのが現状です。

古くからこの病気に運動が有効という説はあり、2011年の医学誌ランセットには、ME/CFSの治療法として段階的運動療法(GET)と認知行動療法が有効であるとする論文(PACE trial)が掲載され、世界中の患者の間で大きな論争を巻き起こしました。この論文によって、ME/CFSは考え方を換えれば治るかのような誤解が広がり、器質的疾患としての認知を妨げていました。ところが、2015年に論文の重大な欠陥についての報告記事が掲載されて以来、この論文は厳しい批判にさらされてきました。(重大な欠陥例:「6ヶ月間の疲労以外には他の症状は何も必要とされないオックスフォード診断基準を使用して対象が選ばれた」「疲労と身体機能の2つの主要項目について、開始基準よりも健康度が悪化している場合でも正常の範囲内とする解析が含まれていた」「200人以上の参加者がまだ臨床評価中に、先入観を抱かせるニュースレターを発行していた」「治験の途中で、疲労と身体的機能の2つの主要項目のアセスメント方法のプロトコルを変更した」「研究者は主観的な結果のみに基づいて治療の効果を主張」「ヘルシンキ宣言を遵守せず、研究者達は保険業界との関係を参加者に知らせなかった」「一部の研究者に経済的利益相反があるかどうかについて参加者に明らかにされなかった」)

- 2016に、米国医療研究・品質調査機構(AHRQ)が、オックスフォード症例定義に基づく全ての研究を除外してエビデンスを再解析し、段階的運動療法と認知行動療法のエビデンスを再解析し、段階的運動療法と認知行動療法がME/CFSの効果的な治療法であることを示すエビデンスは、どこにもないと結論付けました。<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379582/>
- 治療ガイドラインのメモにも記載されているように、アメリカ疾病管理予防センター(CDC)は、症状緩和のための治療リストから2017年にGETを削除しました。<https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html> コロンビア医科大学教授のウイルス学のブログに、CDCが段階的運動療法を症状緩和のための治療リストから削除したことが書かれています。<http://www.virology.ws/2017/07/10/trial-by-error-the-cdc-drops-cbtget/>
- 1976年に設立された由緒ある患者団体であるイギリスME協会では、段階的運動療法に関して233人の患者を対象とした大規模調査を行い、2012年にGETは許容できず、効果的でも安全でもない(not acceptable, effective or safe)と結論付けています。<http://www.meassociation.org.uk/2015/05/23959/>
- この現実の例として、英国のドキュメンタリー映画「闇からの声なき声」に、段階的運動療法によって取り返しのつかないほど悪化した患者が描かれています。
- 最近、英国国立医療技術評価機構(NICE)は、ガイドラインをアップデートすると発表しました。<http://www.meassociation.org.uk/2017/09/breaking-news-nice-decides-to-fully-update-its-guideline-on-mecfs-20-september-2017/>

こうした世界的な動きを考慮した時、日本の治療ガイドラインの中で最も効果的な治療法として段階的運動療法をあげることに深い疑問を抱くと同時に、反対を表明いたします。

### 3. 分析した論文の患者はどの診断基準を使って診断されたのかが明らかではない

世界的にME/CFSにはいくつかの診断基準が存在し、最新の研究結果と臨床経験に基づいて、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作成され、2011年にジャーナル・オブ・インターナル・メディシンに発表された「筋痛性脳脊髄炎(ME)の国際的合意に基づく診断基準」には、次のように書かれています。「広く包括的な診断基準の問題点は、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、フクダ基準を使うと0.24%であるのに、リーブスの経験的基準を使うと2.54%と、10倍に増加すると推定されている。ジェysonらは、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。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はME/CFS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。」

分析された論文の患者がどの診断基準を使って診断されたのかを確認して、本治療ガイドラインが作成されたのかどうか疑問が残ります。上記に挙げたように、2016年に米国医療研究・品質調査機構(AHRQ)は、オックスフォード症例定義に基づく全ての研究を除外して段階的運動療法と認知行動療法のエビデンスを再解析し、段階的運動療法と認知行動療法がME/CFSの効果的な治療法であることを示すエビデンスはどこにもないと結論付けています。

同様に、うつ病が容易に紛れ込んでしまうような診断基準で診断された患者を対象とした論文をレビューしたために、抗うつ薬が効果的であるかのような結論に達した可能性が大きく、この疾患の誤解を広げると共に、患者に害が及ぶことを大いに危惧します。

#### 4. ME/CFS の治療薬としての抗鬱剤の評価や説明が問われる

上記で説明した診断基準の問題とは別に、ME/CFS 発症に伴い本来の暮らしが失われたことにより、二次的な症状として反応性うつを発症する方もいます。普通の社会生活を送れなくなり、学校や仕事を継続できずに経済的に苦しみ、確立した治療法もなく、医療関係者からも疑いの目を向けられ、家族や友人にまで病気の深刻さを理解してもらえない結果として、発症する場合があります。世界で最も信頼され、アメリカ国立衛生研究所(NIH)において研究対象患者を選択するために使用されている「カナダの診断基準」には、「ME/CFS 患者には、うつ病には一般に見られない関節痛と筋肉痛、激しい頭痛、繰り返す咽頭痛と上気道炎、リンパ節圧痛、心肺症状、慢性起立不耐症、頻脈、一群の認知機能障害のような症状がみられる。ME/CFS 患者の中には、病態生理学的障害や生活の質の低下により、反応性うつ病にかかることがあるかもしれないが、多くの客観的な指標によって、一次性うつ病とME/CFSを鑑別できる」と書かれていますし、ME/CFSの実用的臨床症例定義の中に、うつ病という項目はありません。また、平成26年度に厚生労働省によって実施されたME/CFS患者の実態調査においてSF-36という調査が行われ、患者のメンタルヘルスはどの重症度においても安定していることが示されました。こうした説明が本治療ガイドラインにはなく、ME/CFSへの誤解を広げるものであると思います。二次的な反応性のうつは、がんや他の難病患者においても発症することは広く知られた事実でもあります。

#### 5. 治療ガイドラインにはME/CFSがWHOで神経系疾患と分類されていることが書かれていない

2013~2016年の「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法開発」研究班の平成27年度委託研究開発成果事後報告書には、「CFSは、長期に亘り日常生活や社会レベルを著しく低下させる疾病であり、約1/4の患者は日中も横になって生活をしており、家人の生活介助が必要である。しかし、世界各国のCFS診断法は自覚症状による操作的診断であり、慢性な疲労を伴う疾患との鑑別が困難であった」と書いてあるだけであり、今回の2015年~2018年までの「慢性疲労症候群に対する治療法の開発と治療ガイドラインの作成」研究班の治療ガイドライン案にも、「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」とだけ記され、ME/CFSがWHOで神経系疾患と分類されていることが書かれていません。この疾患を「疲労が継続する疾患」と捉えるのか、「神経系難病であり疲労を伴う」と捉えるかによって、本治療ガイドラインが適応されるべき対象患者が全く変わってきます。治療ガイドライン作成委員会では、ME/CFSを神経系疾患と捉えているのかどうか問われています。

世界保健機関の国際疾病分類第10版(ICD-10)において、第6章の神経系の疾患(G00-99)のG93.3に、ウイルス感染後疲労症候群(Postviral fatigue syndrome)と良性筋痛性脳脊髄炎(Benign myalgic encephalomyelitis)が掲載されています。国際疾病分類には、1969年より良性筋痛性脳脊髄炎として神経系疾患に分類されており、慢性疲労症候群という病名が米国で提案されたのは1988年です。(参照: ICD-10 93.3 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/G90-G99>)

カナダの診断基準、筋痛性脳脊髄炎のための国際的合意に基づく診断基準、2012年に国際ME/CFS学会が発行した臨床医のための手引きに、ME/CFSがWHOで神経系疾患と分類されていることが明記されています。

また、神経系疾患であるME/CFSの本治療ガイドライン作成に、神経内科医が一人も関与しなかったことは問題だと考えます。(参照: 2015年に米国の研究拠点である国立衛生研究所(NIH)は、ME/CFSの研究を強化するために、神経疾患のセクション主導で研究を行うと発表。2016年には研究

の詳細が発表され、急性感染症を示唆する症状の後に急激に発症した患者のみを研究対象とし、免疫の観点からの研究の重要性を明確化。ウィルス感染が免疫機能を変化させ、その結果、脳に機能障害が起きるといふ仮説を立て、免疫機能障害を標的にした治療薬の効果を確かめ、国の承認を得ることを目指している。)

## 6. 患者数は 30 万人に及ぶとしている

患者数が 30 万人に及ぶとする根拠を示してください。「慢性疲労症候群に対する治療法の開発と治療ガイドラインの作成」研究班の HP に、1999 年の『疲労の実態調査と疲労回復手法に関する研究』（班長：木谷照夫先生）の中で慢性疲労の実態調査（対象：一般住民 4,000 名、有効回答者 3,015 名（75.4%））を行いましたところ……、なかでも重篤な慢性疲労状態である CFS の診断基準を満たす方も 0.3% 確認されていまして、この数字を単純に現在の日本人口 1 億 2 千万人に当てはめてみますと、我が国では CFS 患者は実に約 36 万人も存在することとなります。2012 年、13 年ぶりに同一地区の疫学調査（対象：一般住民 2,000 名、有効回答者 1,149 名（57.5%））を行った結果でも、6 か月以上の慢性的な疲労を自覚している方が 38.7% おられ……。さらに、2012 年に改定した CFS 臨床診断基準を満たす方が 0.1%、1999 年の CFS 診断基準を満たす可能性がある方が 0.2% 認められており」としています。実態調査で、重篤な慢性疲労状態の方が 0.3% 認められたとしていますが、疲労を対象とした同調査の結果を根拠として、疲労の病気ではない本疾患の患者数とすることは不適切です。一方、最新の 2012 年に改訂された CFS 臨床診断基準を満たす方は人口の 0.1% としており、AMED の研究班の最新の疫学調査で患者数は人口の 0.1% と判明したのではないのでしょうか。

## 7. 文献調査研究方法だけで治療ガイドラインを作成した

本治療ガイドラインは、国内外の ME/CFS 治療法に関する文献を収集し、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、治療法文献の評価結果を基に作成したとあります。文献調査研究方法だけで、実際の臨床データに基づいて検証することもなく、欧米で推奨されている治療法が日本人においても同様な効果が認められるかどうかを検証することもなく治療ガイドラインが作成されたことに、危険性すら感じます。ランセットに掲載された PACE trial（段階的運動療法についての論文）のように、出版後に研究の結果分析に著しい欠陥があったことが判明した研究論文もあり、「EBM に基づいた客観的で有効な ME/CFS 治療」であったとしても、それが「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」とは限らないと思いますし、本当に本治療ガイドラインに従うことで患者に害が及ばないと断言できるか大いに疑問です。

## 結論

一般的な検査では異常が見つからないため、患者達は「気のせい」、「考え方を変えれば治る」、「性格の問題」などと言われ、家族や友人からも理解を得られず、怠けているのではないかという眼差しを向けられて、今でも誤解と偏見に苦しんでいます。国内には診断できる医師が極めて少なく、その少数の医師たちが専門医としてこのように問題の多い治療ガイドラインを出版することで、ME/CFS を知らない医療関係者にさらなる誤解を広げ、結果的にさらに苦しむことになるのは患者達です。この患者に害を及ぼす危険のある治療ガイドラインが発表されることに、患者団体として反対します。厚生労働省の実態調査で、患者の約 3 割が寝たきりに近い重症患者である深刻な実態が明らかになっており、これ以上、患者達を苦しめることは許されないと考え、この治療ガイドラインの出版には患者会として反対せざるを得ません。日本において近い将来、神経内科医を中心に筋痛性脳脊髄炎学会が創立され、学会による治療ガイドラインが作成されることを切に願います。

最後に、この治療ガイドラインと同時に、専門家による解説書が出版されると伺っていますので、その解説書も読んだ上で治療ガイドラインの外部評価を提出したいと申し出ましたが、再三の要請にも関わらず、「未公開の原稿を一部の方に開示することは著作権などの問題もあり、一般の専門書と同様に発刊されるまでは公開することは難しい」との理由で、公開して頂けませんでした。また、障害者差別解消法が施行されていますので、体力のない難病者に対する合理的配慮を求め、患者として 48 ページもある治療ガイドラインの外部評価を作成するには時間がかかることを訴え、提出期日の延期のお願いしましたが断られました。さらに、外部評価を提出する前に確認したいことを幾つか質問しましたが、12 月 17 日の研究班の班会議で協議した上で対応するとして回答を頂けないまま、外部評価を提出することになったことを付記いたします。