

厚生労働科研究費補助金

障害者政策総合研究事業

「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS) の
実態調査および客観的診断法の確立に関する研究

令和5年度 総括研究報告書

研究代表者 阿部 康二

令和6(2024)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の 確立に関する研究	-----	1
--	-------	---

阿部康二

(資料) 付録1 筋痛性脳脊髄炎-慢性疲労症候群 調査票_最終版	-----	3
付録2 二次調査まとめ図	-----	10
付録3 システムティックレビュー	-----	26

II. 分担研究報告

1. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群のバイオマーカーの探索	-----	40
-------------------------------	-------	----

佐藤和貴郎

2. ウイルス感染症からみた脳病理変化	-----	43
---------------------	-------	----

高尾昌樹

3. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の検体保存状況と診療状況	-----	45
--------------------------------	-------	----

矢部一郎

4. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の実態調査の体制の検討	-----	46
-------------------------------	-------	----

太田康之

5. 中枢神経系自己免疫性疾患における疲労の評価	-----	47
--------------------------	-------	----

磯部紀子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	48
---------------------	-------	----

「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」（ME/CFS）の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究

阿部 康二 国立精神・神経医療研究センター病院 院長

研究要旨

客観的診断基準の確立していないME/CFSについて、日本神経学会のネットワークを活用した実態調査を行うとともに、NCNPで得られたバイオマーカー候補について検証を進める。一次調査の回答者1657名（回収率25.0%）のうち、57名（3.4%）が患者診療を実施していた。二次調査にて19施設、33名の患者に関する詳細情報が得られた。年齢・性別・発症の契機・重症度などについては既報告と概ね一致する結果であった。また、二つの診断基準の両者を満たす症例は49%であった。バイオマーカーについては、自己免疫関連リンパ球の異常や抗自律神経受容体の脳画像との相関など判明したが、多施設検証については課題が残っている。

A. 研究目的

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）は、多くは感染症様症状を経て発症し、強い倦怠感に加え多様な神経機能異常（睡眠や認知、疼痛/感覚過敏、自律神経障害等）や「労作後の消耗」を特徴とし、WHOで神経系疾患(ICD-11 8E49)と分類されているものの、客観的診断基準が確立していないため、診療・研究・治療開発が立ち遅れている。しかし近年、発症機序に関連する生物学的変化を評価するバイオマーカーの研究が世界で急速に進んでいる。例えば Scheibenbogen らによる、ME/CFS 患者 40%程度で抗自律神経受容体抗体（ $\beta 2$ および $\beta 1$ adrenergic receptor に対する自己抗体）が検出されるという報告については、NCNPのAMED研究によって日本人患者でも同様の結果が確認された（Fujii et al. J Neuroimaging 2020）。その他NCNPでは、B細胞受容体レパトア解析によるIg遺伝子使用偏倚（Sato W et al. Brain, Behaviour, Immunity 2021）や頭部MRI拡散テンソル画像異常（Kimura et al. Neuroimaging, 2019）を見出している。しかし単施設の研究結果であり、ガイドラインや診断基準策定に必要なエビデンスは不十分である。

本研究の目的は、日本神経学会のネットワークを活用し、本邦におけるME/CFS患者の実態調査体制を構築し、実態調査を行うことである。国際的に用いられているカナダ基準や倉恒らによる慢性疲労症候群（CFS）臨床診断基準を元に、全国の患

者の実態を明らかにする。そのうえでNCNPにて得られたバイオマーカー候補について、多施設での検証を進める。得られた情報は、将来の診断基準、ガイドライン策定に活用される。

B. 研究方法

NCNP病院は現在、200例以上のME/CFS症例について診療を実施しており、病院の放射線診療部や免疫研究部と連携し、病態解明・バイオマーカー研究を行っている。本研究では、日本神経学会のネットワークを生かし、全国のME/CFS患者の実態調査を行うとともに、NCNPで得られたバイオマーカー候補を多施設で検証する。また、NCNP病院ではコロナ後遺症外来を設置し、コロナ罹患後の遷延する症状をもつ患者の診療を行っているが、その一部はME/CFSを発症している。このことから、コロナ罹患後症状を呈する患者に関する調査研究も行う。

実態調査の方法については、過去の調査事業（平成26年度 日常生活困難度調査事業）を参考にすが、参加施設の特性を生かし、より発展的に多彩な脳機能異常に関する評価も検討する。全国の神経内科領域の中核病院が参加することにより、神経難病の調査研究の経験・方法が活用される。研究班員の構成は、神経免疫学の専門家に加え、実臨床での経験や地域中核施設としての実績に基づき選定され、研究目的のために拡充される可能性がある。

（倫理面への配慮）

患者実態調査に当たっては、NCNP倫理審査委

員会で承認された方法で実施する。またバイオマーカー解析についても同様にNCNP倫理審査委員会の承認を得て、患者から文書による同意を得て実施する。

C. 研究結果

日本神経学会所属の神経内科専門医に対し、一次、二次調査を実施した。実施のための倫理審査の承認手続き、調査票の作成を行った。2023年1月初めに倫理承認を受け、同月全国の神経内科専門医6627名に患者診療の有無を問う一次調査を開始（郵送）し、1657名（回収率25.0%）から回答を得た。その結果57名の医師（3.4%）がME/CFSの患者診療を実施していることが判明した。2023年度、二次調査のための倫理承認を得て、協力可能と回答した45名の医師を対象に二次調査を実施した。その結果、41%にあたる19施設から回答が得られ、33名のME/CFS患者に関する詳細な臨床情報が得られた。年齢・性別・発症の契機・重症度などについては既報告と概ね一致する結果であった。また、二つの診断基準の両者を満たす症例は49%に留まった。

以下について図にまとめた（付録2を参照）

図1：19施設の内訳

図2：基本情報（年齢と性別）

図3：発症年

図4：発症の契機

図5：既往歴

図6：診断基準（カナダ基準）

図7：併存疾患（カナダ基準）

図8：診断基準（厚労省研究班基準）

図9：二つの診断基準の一致率

図10：重症度（PS）

図11：診察所見

図12：検査異常

図13：薬物治療

図14-1および図14-2：薬物治療の具体例

図15：非薬物治療や生活指導

D. 考察

脳神経内科医が診療しているME/CFSに関する実態調査は世界的にも類例がなく、貴重な情報である。一方で、診療医が一部に限られているという実態が明らかとなった。

E. 結論

神経内科専門医を対象とした実態調査により33名のME/CFS患者に関する詳細な臨床情報が得られた。

F. 健康危険情報

該当なし

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群のバイオマーカーの探索

研究分担者：佐藤和貴郎：国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター
研究協力者：佐藤典子, 木村有喜男：同病院放射線診療部,
Ben.Raveney, 天野永一郎, 大木伸司, 山村 隆, 山口広美, 竹脇大貴, 堀内碧：以上同神経研究所免疫研究部

研究要旨

診断困難なME/CFSのバイオマーカー探索を目的として膠原病の病態への関与が示唆される自己免疫関連リンパ球について評価した。その結果、一部の患者でのPlasmablastの増加やNRP1+ヘルパーT細胞の増加などの知見を認め、ME/CFSでは、自己免疫病態と関連するリンパ球の異常を認めることが明らかとなった。

A. 研究目的

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）は、多くは感染症様症状を経て発症し、強い倦怠感に加え多様な神経機能異常や「労作後の消耗」を特徴とし、WHOで神経系疾患(ICD-11 8E49)と分類されている。しかし客観的診断基準が確立していないため、診療・研究・治療開発が立ち遅れている。この状況を打開するため、診断バイオマーカーの必要性は高い。近年、発症機序に関連する生物学的変化を評価するバイオマーカーの研究が世界で急速に進んでいる。例えば Scheibenbogen らによる、ME/CFS 患者40%程度で抗自律神経受容体抗体（ $\beta 2$ および $\beta 1$ adrenergic receptor に対する自己抗体）が検出されるという報告については、NCNPのAMED研究によって日本人患者でも同様の結果が確認された（Fujii et al. J Neuroimaging 2020）。

本研究の目的は近年のME/CFSの免疫病態や脳画像異常に関する知見を踏まえ、患者血液を用いた診断バイオマーカーを探索することである。

B. 研究方法

NCNP 病院通院中のカナダ基準を満たすME/CFS患者を対象とし、年齢/性別をマッチさせた健常者と比較した。以下の評価項目について検討した。臨床情報（重症度や抑うつ・痛み・睡眠障害等のスコア）、頭部MRI画像（T1/T2/FRAIR/DTI）、末梢血リンパ球解析（フローサイトメーターによる解析）、自己抗体（抗自律神経受容体抗体：Celltrend社）。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り、NCNP倫理委員会にて承認を得て実施した。

C. 研究結果

B細胞亜分画解析の結果、一部の患者で抗体産生細胞であるPlasmablastの増加、その前駆細胞でSLEにおける病原性細胞として報告されているIgG-CD27-CD11c+陽性B細胞の一部患者における増加、同細胞と抗自律神経受容体抗体（抗 $\beta 1$ -adr-R/ $\beta 2$ -adr-R/M3-Ach-R/M4-Ach-R-Abs）の間に弱い相関関係を認めた。ヘルパーT細胞の亜分画解析の結果、患者群におけるTEM (effector memory T cells)の増加および、NRP-1陽性Th細胞の増加を認めた。また、抗自律神経受容体抗体と頭部MRIの右弁蓋部の異常の関連を見出し、自己抗体と脳障害との関連が示唆された（Kimura, Sato et al. J of Neuroimaging, 2023）。

D. 考察

候補となるバイオマーカーが変動することや、リンパ球測定は専用の機器を必要とするため多施設での検証に不向きである点が障壁となっている。多施設での検証が可能なバイオマーカー候補として、現時点では抗自律神経受容体抗体が有力である。その理由は、保存血清で実施できること、ドイツ・スウェーデン・本邦の患者における知見があること、頭部MRI画像との関連を認め、病態との関連に関する知見が得られていることである。

E. 結論

ME/CFS における自己免疫病態と深く関連するリンパ球の異常をあきらかにしたが、汎用性のあるバイオマーカーの開発が必要である。バイオマーカーの開発が必要である。リンパ球の異常をあきらかにしたが、汎用性のあるバイオマーカーの開発が必要である。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Amano, E., Sato, W., Kimura, Y., Kimura, A., Lin, Y., Okamoto, T., ... & Yamamura, T. (2024). CD11c high B Cell Expansion Is Associated With Severity and Brain Atrophy in Neuromyelitis Optica. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 11(2), e200206.
2. Jin-Seok Lee, W Sato, CG Son. Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews* 103484-103484 2023/11/26
3. Kimura, Y., Sato, W., Maikusa, N., Ota, M., Shigemoto, Y., Chiba, E., ... & Sato, N. (2023). Free - water - corrected diffusion and adrenergic/muscarinic antibodies in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Neuroimaging*. 33(5) 845-851 2023/5/27

[書籍]

1. 佐藤和貴郎 筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群：免疫性神経疾患としてみる 特集1 筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群 脳神経内科, 99(5): 1-7, 2023
2. 佐藤和貴郎 ME/CFS と Long COVID の共通する病態機序 難病と在宅ケア p53-56, Vol.29 No.10 2024.1

2. 学会発表

(1)特別講演、シンポジウム

1. 佐藤和貴郎 特別講演「神経免疫学から見た ME/CFS一病態理解から治療へー。」第19回日本疲労学会総会・学術集会 2023年6月25日
2. 佐藤和貴郎 シンポジウム2 ME/CFS 診療の拠点と連携—取り組みと経験— 第19回日本疲労学会総会・学術集会 2023年6月25日

3. 佐藤和貴郎 シンポジウム COVID-19 罹患後症状 「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群と Long COVID の共通する病態機序」第64回日本神経学会学術大会 2023年6月1日
4. Wakiro Sato. The Neuroimmunology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). 6th Chronic Fatigue Syndrome International Symposium Daejeon, Korea, 2023, 2023年11月12日

(2)一般学会

1. Wakiro Sato, Ben J Raveney, Eiichiro Amano, Shinji Oki, Takashi Yamamura. B and T cell abnormalities with anti-GPCR antibody production in ME/CFS and long COVID. IACFS/ME 2023, 2023/Jul/28
2. Ben JE Raveney, Shinji Oki, Wakiro Sato and Takashi Yamamura. Siponimod treatment in chronic neuroinflammation: investigation of its effects on pathogenic Th cell populations. ISNI, Quebec, 22nd August 2023
3. Ben JE Raveney, Shohei Hori, Wakiro Sato, and Shinji Oki, and Takashi Yamamura. Pathogenic autoreactive Th cells in autoimmune neuroinflammation are identified by expression of Neuropilin-1 (NRP1). FOCIS, Boston, 21st June 2023
4. 佐藤和貴郎、天野永一郎、B Raveney、大木伸司、山村 隆 慢性疲労症候群と long COVID における抗 GPCR 抗体および自己免疫関連リンパ球の特徴 第51回日本臨床免疫学会総会 2023年10月6日
5. 堀内 碧、佐藤和貴郎、竹脇大貴、増岡弘晃、須田 互、山村 隆 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群における腸内細菌の異常と臨床的・免疫学的特徴 第25回日本神経消化器病学会 2023年9月29日
6. 佐藤和貴郎 慢性疲労症候群および long COVID 患者末梢血における抗 GPCR 抗体と自己免疫関連リンパ球の特徴 第35回日本神経免疫学会総会 2023年9月13日
7. Ben JE Raveney, Atsuko Kimura, Youwei Lin, Tomoko Okamoto, Atsuko Katsumoto, Reiko Saika, Wakiro Sato, Shinji Oki and Takashi Yamamura. Neuropilin-1 (NRP1): a marker for self-reactive Th cells in autoimmune neuroinflammation. 第35回日本神経免疫学会総会 2023年9月14日

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

ウイルス感染症からみた脳病理変化

研究分担者：高尾昌樹	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	臨床検査部
研究協力者：大平雅之	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	臨床検査部
長田高志	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	総合内科
木村浩晃	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	総合内科
佐野輝典	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	臨床検査部

研究要旨

COVID-19を含めたウイルス感染症に伴う脳病理変化を検討することで、COVID-19感染に伴う、慢性的な脳内炎症として指摘をされている病態を、病理学的に評価をした。また、当院におけるコロナ後遺症外来において、とくにコロナワクチン接種後に認める神経症候に關しての知見をまとめる。

A. 研究目的

ウイルス感染を契機に発症するME/CFSの存在が知られている。その中でも、COVID-19発症後に出現するME-CFSの存在も知られている。令和4年度から継続して、COVID-19の病理解剖に關しての検討を継続し、また遅発性ウイルス感染症の中で亜急性硬化性全脳炎（SSPE）と慢性炎症の観点から興味深い知見を得たので報告をする。

また、コロナワクチン接種後における様々な神経障害のなかで、機能性神経障害に焦点を絞って検討を行い、ワクチン接種後にみられるME/CFS様の病態への解明へ貢献する。

B. 研究方法

当院において病理解剖を行いブレインバンク登録がされた症例を、神経病理学的に検討。また、当院のコロナ後遺症外来において、コロナワクチン接種後の不調を訴える症例の後方視的研究。

（倫理面への配慮）

当院の倫理委員会で承認を得られている。

C. 研究結果

昨年度報告をした4例（死亡時平均年齢 72歳）のCOVID-19急性期の脳病理解剖例を継続して検討した。急性期、亜急性期の脳虚血性病変（小梗塞）を4例中3例に認めた。特に、脳内小血管の血栓を2例で認めたものの、1例は明らかに主幹動脈からの塞栓症であった。また、神経原線維変化、LATE病

理を認めた症例があった。SSPE症例は8歳で発症、42歳で死亡した症例である。病理学的にSSPE所見に加え、ミクログリアの浸潤を認めた。とくに、タウ陽性の神経原線維変化を多数認め、Cryo-EMでの検討で、タウの原子構造がchronic traumatic encephalopathy (CTE)のタウと同一の構造であった。

機能性の四肢筋力低下（機能性神経障害の部分症候）と診断された患者は9人（平均年齢30.8歳）で、男性2人、女性7人だった。7人はBioNTech/Pfizerワクチン、2人はmRNA-1273 Modernaワクチンを接種されていた。すべての患者が機能性神経障害のさまざまな陽性徴候を示した。磁気共鳴画像やコンピュータ断層撮影では、症状を説明できるような異常は認められなかった。受診時、5人の患者がうつ病、不眠症、注意欠陥多動性障害、アスペルガー症候群などの精神疾患の治療を受けていた。筋力低下は、7人の患者でワクチン接種を受けた腕以外の手足にも広がっていた。

D. 考察

COVID-19感染において、慢性炎症の存在が報告されているが、症例の蓄積や感染後長期症例でかつ急性期に重篤な脳障害等を認めなかった症例を検討する必要がある。また、混合病理の評価や背景にある基礎疾患の存在の検討も重要である。SSPEのような慢性のウイルス感染において、繰り返す頭部外傷による慢性炎症との関連が示唆されているCTEと同一構造のタウ蛋白が確認できたことは重要である。

また、ワクチン接種後に機能性神経障害を呈することは、コロナワクチンに限らず指摘がある。その機序は明らかではないし、ただちにME/CFS様の症候を呈する例との関連を明確にするものではない。現実には、ワクチン接種後に長期にわたっての神経症候を呈する症例があることもあり、機能性神経障害は詐病とも異なることから、正確な診断を与え治療に結びつけることが重要である。

E. 結論

ウイルス感染における長期症例の脳病理所見の検討を進めることは重要である。

COVID-19ワクチン接種後の機能性神経障害に関しての理解を医療サイドにも普及することは重要である。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Qi C, Hasegawa M, Takao M, Sakai M, Sasaki M, Mizutani M, Akagi A, Iwasaki Y, Miyahara H, Yoshida M, Scheres SHW, Goedert M. Identical tau filaments in subacute sclerosing panencephalitis and chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 2023 May 5;11(1):74.

2) Ohira M, Osada T, Kimura H, Sano T, Takao M. Clinical characteristics of motor functional neurological disorder manifesting as limb weakness after vaccination against coronavirus disease 2019: A case series. *eNeurologicalSci.* 2023 Nov 13;33:100487. doi: 10.1016/j.ensci.2023.100487.

2. 学会発表

1) 高尾昌樹. 新型コロナウイルス感染症における罹患後症状 ～各専門領域からのメッセージ～ 「罹患後症状としての神経症状」. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会 合同学会. 横浜, 2023/4/30

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

厚生労働科研究費補助金（障害者政策総合研究事業）

「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」（ME/CFS）の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究 分担研究報告書

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の検体保存状況と診療状況

研究分担者： 矢部一郎 北海道大学神経内科

研究協力者： 矢口裕章 北海道大学神経内科

研究要旨

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)等の神経疾患検体を臨床情報と共に保存し、自律神経障害や末梢神経障害を呈する神経疾患のバイオマーカー開発のための共同研究体制を構築することを目指した。多様な神経疾患の臨床検体の収集は順調に進捗し 2000 例以上の検体数となった。ME/CFS の検体保存や確定診断例の経験はなかった。今後も継続して臨床情報を伴う検体収集を行う予定である。

A. 研究目的

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)等の神経疾患検体を臨床情報と共に保存し、自律神経障害や末梢神経障害を呈する神経疾患のバイオマーカー開発のための共同研究体制を構築する。

B. 研究方法

北海道大学神経内科研究室において脳炎や脊髄炎、自己免疫性神経疾患を含む神経疾患の血清、血漿、髄液等の検体保存と臨床情報を管理する。ME/CFS および ME/CFS に病態が類似することが予想される COVID19 感染後遺症および COVID19 ワクチン関連事象について後方視的に調査した。北海道大学倫理委員会承認のもと、臨床情報と検体収集を継続している。

C. 研究結果

2023 年 12 月時点で、血清保存されている患者数 2,921 名、血漿保存されている患者数 2,742 名、髄液保存されている患者数 2,871 名、DNA が保存されている患者数 2,263 名であった。疾患内訳として多かったのは、多発性硬化症 645 名、パーキンソン症候群 306 名、自己免疫性脳炎 50 名であった。なお、ME/CFS の検体保存はなかった。2022 年度 1 年間に COVID19 感染後遺症が疑われた患者 11 名、COVID19 ワクチン関連事象が疑われた患者 7 名が受診していた。その愁訴は異常感覚、歩行障害、倦怠感など多彩であった。最終診断として機能性神経障害と診断された症例が最も多かったが、COVID19 感染後遺症患者のうち ME/CFS 疑いとされた症例も 1 例存在した。

D. 考察

これまで本研究班の主たる対象疾患である ME/CFS 自体の検体は保存されていないが、脳炎例と脊髄炎例の検体は増加傾向にある。脳炎患者や多発性硬化症患者においても慢性疲労を呈することがあり、これらの検体を疾患対照として用いることも検討すべきかもしれない。また、COVID19 感染後遺症疑い患者においても ME/CFS が疑われる患者の存在が確認された。因果関係については、さらなる検討が必要である。

E. 結論

今後も継続して、ME/CFS を含めた神経疾患の臨床情報を伴った検体保存に努める。また、COVID19 感染は減少傾向にあるが、未だ継続しており、関連事象として ME/CFS が潜在している可能性にも留意する必要がある。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。） 該当なし

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の実態調査の体制の検討

研究分担者：太田康之：山形大学大学院医学系研究科・内科学第三講座神経学分野

研究協力者：佐藤裕康、猪狩龍佑、近藤敏行、佐藤大祐：山形大学大学院医学系研究科・内科学第三講座神経学分野

研究要旨

「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」（ME/CFS）患者の実態調査のための体制を検討するため、2021年4月～2023年12月に当科に入院した神経疾患患者で、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を認めた患者の実態につき検討した。高齢患者は神経症状が悪化する傾向があり、今後ME/CFSについて検討を継続する必要がある。

A. 研究目的

「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」（ME/CFS）患者の実態調査のための体制を検討するため、当科に入院した神経疾患患者で、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を認めた患者の実態につき検討する。

B. 研究方法

2021年4月～2023年12月に、山形大学医学部附属病院脳神経内科に入院した神経疾患患者で、COVID-19を認めた患者9名の入院での転機を評価した。

（倫理面への配慮）

個人情報への保護に配慮した

C. 研究結果

COVID-19を認めた神経疾患患者9名の平均年齢は64.6歳であり、神経疾患は筋萎縮性側索硬化症（ALS）3名、進行性核上性麻痺（PSP）1名、多系統萎縮症（MSA）1名、脳血管性パーキンソンニズム（VP）1名、多発性硬化症（MS）1名、脳梗塞1名、てんかん1名であった。入院前と比較し、神経症状の悪化を認めた患者は5名おり、ALS 2名、MSA 1名、PSP 1名、VP 1名だった。悪化を認めた患者の平均年齢は71.6歳であり、高齢である傾向を認めた。対象患者でME/CFS診断基準は満たす患者は認めなかった。

D. 考察

高齢の神経疾患患者は、COVID-19により神経症状悪化を認める傾向がある。

E. 結論

高齢の神経疾患患者は、COVID-19により神経症状悪化を認める傾向があり、今後ME/CFSについて検討を継続する必要がある。F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
[雑誌]

Sato D, Sato H, Kondo T, Igari R, Iseki C, Kawahara H, Amano S, Ono Y, Kimura A, Shimohata T, Ohta Y. A case of anti-IgLON5 disease showing a n improvement in dysautonomia, including vocal cord palsy, via combined immunotherapy. *Intern Med* :Online ahead of print, 2024

[書籍] なし

2. 学会発表

- 1) 近藤敏行, 伊関千書, 星真行, 新藤柁, 長橋育恵, 小下弘嗣, 深見忠典, 青柳幸彦, 山田茂樹, 太田康之. 地域高齢住民における歩行,脳領域容積体積,および大脳白質病変の性差. 第64回日本神経学会学術大会, 千葉, 6月2日, 2023年
- 2) 太田康之. 山形大学医学部附属病院難病診療連携センターの立場から. 第11回日本難病医療ネットワーク学会学術集会, 愛知, 11月11日, 2023年.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

中枢神経系自己免疫性疾患における疲労の評価

研究分担者： 磯部紀子 九州大学大学院医学研究院神経内科学

研究協力者： 田中栄蔵、渡邊 充（九州大学大学院医学研究院神経内科学）

新野正明（北海道医療センター臨床研究部）

研究要旨

筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群（ME/CFS）は、感染症様症状等を契機とし、強い倦怠感に加え多様な神経機能異常や労作後の消耗を特徴とする疾患であるが、その疲労について他の疾患との異同は十分になっていない。今回、他の疲労を来たす中枢神経系自己免疫性疾患である多発性硬化症を対象に疲労の特徴を明らかにした。今後、ME/CFSとの鑑別に資することが期待される。

A. 研究目的

筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群（ME/CFS）は、感染症様症状等を契機とし、強い倦怠感に加え多様な神経機能異常や労作後の消耗を特徴とする疾患であるが、その疲労について他の疾患との異同は十分になっていない。今回、他の疲労を来たす中枢神経系自己免疫性疾患である多発性硬化症（MS）を対象に疲労の特徴を明らかにし、今後、ME/CFSとの鑑別に役立つ点を考察する。

B. 研究方法

九州大学病院脳神経内科に通院歴のあるMS患者のうち、高次脳機能の評価と共に疲労についての質問票であるFatigue Severity Scale（FSS）に回答した61名を対象とした。対象者は1年に1回、3年にわたり、FSSの他、臨床的重症度スコアであるExpanded Disability Status Scale（EDSS）も合わせて解析に用いた。

（倫理面への配慮）

九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会において許可を受けた。

C. 研究結果

対象のうち、女性は47名（77.0%）を占め、初回調査を行った、罹病期間の中央値10.5年（第1－第3四分位：5－18.5）年時点で、再発寛解型MSが56名（91.8%）、進行型MSが5名であった。発症年齢の中央値は29（22－34）歳で、オリゴクローナルバンド陽性率は64.2%であった。初年度の調査では、EDSSは2（1－2）で、FSSは中央値35.5（24.5－46.5）であった。翌年の調査では、EDSSが2（1－2.38）で、FSSは

38（27－47）、翌々年では、EDSS 1.5（0－2）でFSSは38（27.5－49）であった。

D. 考察

MSではFSSの中央値は2年目から36を越え、罹病期間の経過に伴い、疲労が蓄積する傾向にあった。既報ではME/CFS21例のFSSは平均59.94と高値であり（Krumina A, et al. Br J Med Med Res 2014）、疲労が高頻度に認められるMSよりさらに顕著な疲労を有する状況が改めて確認された。

E. 結論

中枢神経系自己免疫性疾患であるMSを対象とし疲労の状況について明らかにした。今後、日本におけるME/CFSの疲労の実際との比較対象として参考になりうると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐藤和貴 郎	筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群：免疫性神経疾患としてみる 特集1 筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群		脳神経内科	科学評論社		2023	99: 1-7
佐藤和貴 郎	ME/CFSとLong COVIDの共通する病態機序	日本プランニングセンター	難病と在宅ケア	日本プランニングセンター		2024	29:53-56

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Amano E, Sato W, Kimura Y, Kimura A, Lin Y, Okamoto T, ... & Yamamura T.	CD11c high B cell expansion is associated with severity and brain atrophy in neuroinflammation, myelitis optica.	Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation,	11	e200206	2024
Jin-Seok Lee, W Sato, CG Son.	Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging: A systematic review and meta-analysis.	Autoimmunity reviews		103484	2023
Kimura Y, Sato W, Maikusa N, Ota M, Shigemoto Y, Chiba E, ... & Sato N.	Free - water - corrected diffusion and adrenergic/muscarinic antibodies in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.	Journal of Neuroimaging	33	845-851	2023
Qi C, Hasegawa M, Takao M, Sakai M, Sasaki M, Mizutani M, Akagi A, Iwasaki Y, Miyahara H, Yoshida M, Scheres SHW, Goedert M.	Identical tau filaments in subacute sclerosing panencephalitis and chronic traumatic encephalopathy.	Acta Neuropathol Commun.	11	74	2023

Ohira M, Osada T, Kimura H, Sanjo T, Takao M	Clinical characteristics of motor functional neurological disorder manifesting as limb weakness after vaccination against coronavirus disease 2019: A case series.	NeurologicalS	33	100487	2023
Sato D, Sato H, Kondo T, Igari R, Iseki C, Kawahara H, Amano S, Ono Y, Kimura A, Shimohata T, Ohta Y	A case of anti-IgG disease showing an improvement in dysautonomia, including vocal cord palsy, via combined immunotherapy	<i>Intern Med</i>	Online ahead of print	Online ahead of print	2024

令和6年5月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中込 和幸

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業

2. 研究課題名 「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 国立精神・神経医療研究センター病院・院長
(氏名・フリガナ) 阿部 康二 (アベ コウジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中込 和幸

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業

2. 研究課題名 「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) トランスレーショナル・メディカルセンター 開発戦略室長
(氏名・フリガナ) 佐藤和貴郎・サトウワキロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中込 和幸

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業

2. 研究課題名 「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院臨床検査部・部長

(氏名・フリガナ) 高尾昌樹・タカオマサキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年3月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金 清博

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業

2. 研究課題名 「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授

(氏名・フリガナ) 矢部 一郎・ヤベ イチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2024年 4月 25日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業

2. 研究課題名 「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・第三内科神経学分野・教授
(氏名・フリガナ) 太田 康之・オオタ ヤスユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 3 月 31 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 石橋 達朗

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業
2. 研究課題名 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究(22GC1020)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 磯部 紀子・イソベ ノリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学病院	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)

当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項)
- ・該当するにチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)の調査票

回答は可能な範囲で結構です。複数の患者を診察した際には、本調査票をコピーしてお使いください。
なお、本調査票には患者が特定できる情報（貴院 ID や氏名等）を記載しないでください（対応表などで患者情報の把握をお願い致します）。

症例番号（貴院 ID 以外の任意の番号）：

年齢： 歳（調査票記載時点）

性別： 男 女

発症時期：（西暦） 年 月 日 （発症年齢： 歳）

発症の契機：感染症（伝染性単核球症・COVID-19 など）、メンタルストレスなど

家族内発症：なし あり → 具体的な発症者（ ）

既往歴：アレルギー、起立性調節障害など具体的にご記入ください

小児期

成人（18 歳）以降

記載年月日： 2023 年 月 日

貴院施設名：

記載者氏名・診療科：

電話番号：

ME/CFS のカナダ基準 (2003 Canadian Consensus Criteria)

症状	症状の説明
病的疲労 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	活動レベルを大幅に低下させる、新規の、説明のつかない、持続性または再発性の、かなりの程度の身体的および/または精神的疲労であり、労作の結果ではなく、安静によって軽減しないもの
労作後の消耗 (症状悪化) <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	軽度の労作や通常の活動の後に、消耗が生じる。消耗とは、身体的精神的なスタミナの喪失および/または他の症状の悪化。回復しにくく、回復までに24時間以上かかる。
睡眠に関する問題 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	睡眠によって、疲れが取れるということがない。 睡眠時間の減少 - 日中の過眠あるいは夜間の不眠症 及び/又は概日リズム障害 - 昼夜反転 まれには、睡眠障害がない例がある
痛み <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	痛みは広範囲にわたる場合、遊走性、限局性の場合がある： 筋肉痛、関節痛（炎症の徴候のない）、及び/又は新たな型、パターン、重症度の頭痛。まれには、痛みがない例もある
神経・認知に関する症状2つ <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	集中力低下、短期記憶障害、または語想起の障害、光・音過敏や感情の大きな負荷、混乱しやすい、見当識障害、思考緩慢、筋力低下、運動失調
(a) 自律神経の症状 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	起立不耐性、神経介在性低血圧 (NMH)、体位性起立性頻拍症候群 (POTS)、めまい感、極度の蒼白、動悸、労作性呼吸困難、頻尿、過敏性腸症候群 (IBS)、嘔気
(b) 神経内分泌の症状 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	低体温、手足の冷え、発汗過多、暑さや寒気への不耐、ストレス耐性の低下、ストレスによる症状悪化、体重変化、食欲亢進
(c) 免疫系の症状 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	インフルエンザ様症状が頻発する、喉の痛み、リンパ節痛、発熱、食品や薬品・匂い・化学物質に対する以前はなかった過敏症

※ 右欄の「症状の説明」のなかで、該当する症状があれば、○で囲んでください。

※ 分類の仕方について、不自然にところがありますが、カナダ基準の原文の分類となりますので、どうぞご理解ください。

- 病的な疲労、労作後の消耗、睡眠障害、痛み、2つ以上の認知に関する症状のすべてがある
該当する しない
- (a)自律神経系の症状、(b)神経内分泌系の症状、(c)免疫系の症状のうち、いずれか2つにおいて、1つ以上の症状がある：
該当する しない
- 疲労や他の症状が次の期間、持続ないし再発している（成人で6ヵ月以上、小児および青年で3ヵ月以上）ただし早期に暫定診断が可能な場合もある
該当する しない
- 症状が他の疾患では説明できないこと
該当する しない

症状の特徴：

- 突然の発症が最も多いが、発症が緩徐な場合もある
- 症状は、日々変化または日内変動する可能性がある
- 再発と寛解はよくみられる
- 労作後の症状再燃は労作直後に生じる場合や、24時間以上遅れて生じる場合がある
- 痛みおよび/または睡眠障害がなくても、突然発症の場合はME/CFSの診断は可能である

除外診断

ME/CFSの症状によく似た症状をもつ他の疾患が多数ある。主要な症状である疲労や睡眠障害、痛み、認知機能障害を説明しうるアクティブな疾患については、病歴や身体所見、臨床検査により除外する必要がある。以下に、比較的多くみられる除外診断を挙げる。

除外できる：

なし貧血

なし自己免疫疾患（関節リウマチ、SLEなど）

なし心疾患

なし内分泌疾患（糖尿病、アジソン病、甲状腺疾患、閉経など）

なし感染症（結核、HIV/エイズ、慢性肝炎、ライム病など）

なし腸疾患（セリアック病、クローン病など）

なし悪性腫瘍

なし神経系疾患（多発性硬化症、パーキンソン病、重症筋無力症など）

なし一次性の精神障害や薬物乱用（臨床的うつ病は除く）

なし重度の肺疾患

なし原発性睡眠障害（睡眠時無呼吸症候群など）

除外しないもの：（ある場合に)

- ME/CFSの病態に伴うもので、合併しやすいもの。
ありアレルギー、
あり線維筋痛症（fibromyalgia：FM）、
あり過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome：IBS）、
あり化学物質過敏症（multiple chemical sensitivities：MCS）などを含む
ありその他の合併疾患（具体的に：_____）
- 十分適切に治療されコントロールされているあらゆる疾患
あり（具体的に：_____）
- 除外診断するには不十分な、何らかの単発の身体所見や臨床検査値の異常
あり（具体的に：_____）

はい：患者はME/CFSの基準を満たしている

はい：基準を完全には満たしてはいないが、患者の経過観察が必要である

厚生労働省研究班による臨床診断基準

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) 臨床診断基準 (案) (2016年3月改訂)

1. 強い倦怠感を伴う日常活動能力の低下*	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
2. 活動後の強い疲労・倦怠感**	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
3. 睡眠障害、熟睡感のない睡眠	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
4. 下記の (ア) または (イ) (ア) 認知機能の障害 (イ) 起立性調節障害	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 具体的に： <input type="checkbox"/> 体位性起立頻脈症候群 (POTS) <input type="checkbox"/> 起立直後性低血圧 <input type="checkbox"/> 遅延性起立性低血圧 <input type="checkbox"/> 血管迷走神経性失神 <input type="checkbox"/> その他 ()
別表 1-1 に記載されている最低限の検査を実施し、別表 1-2 に記載された疾病を鑑別できる	<input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない
上の回答で「除外困難」と回答した理由を右欄にお書きください。	

*病前の職業、学業、社会生活、個人的活動と比較して判断する。体質的（例：小さいころから虚弱であった）というものではなく、明らかに新たに発生した状態である。過労によるものではなく、休息によっても改善しない、別表 2 に記載された「PS (performance status) による疲労・倦怠の程度」を医師が判断し、PS3 以上の状態であること。

**活動とは、身体活動のみならず、精神的、知的、体位変換などの様々なストレスを含む。

<p>別表1-1. ME/CFS診断に必要な最低限の臨床検査</p> <p>(1) 尿検査 (試験紙法)</p> <p>(2) 便潜血反応 (ヒトヘモグロビン)</p> <p>(3) 血液一般検査 (WBC, Hb, Ht, RBC, 血小板, 末梢血液像)</p> <p>(4) CRP,赤沈</p> <p>(5) 血液生化学 (TP,蛋白分画, TC, TG, AST, ALT, LD, γ-GT, BUN, Cr, 尿酸, 血清電解質, 血糖)</p> <p>(6) 甲状腺検査 (TSH)、リウマトイド因子、抗核抗体</p> <p>(7) 心電図</p> <p>(8) 胸部単純X線撮影</p>

<p>別表1-2. 鑑別すべき主な疾患・病態</p> <p>(1) 臓器不全：(例；肺気腫、肝硬変、心不全、慢性腎不全など)</p> <p>(2) 慢性感染症：(例；AIDS, B型肝炎、C型肝炎など)</p> <p>(3) 膠原病・リウマチ性、および慢性炎症性疾患： (例；SLE, RA, Sjogren症候群, 炎症性腸疾患, 慢性膵炎など)</p> <p>(4) 神経系疾患：(例；多発性硬化症、神経筋疾患、てんかん、あるいは疲労感を惹き起こすような薬剤を持続的に使用する疾患、後遺症をもつ頭部外傷など)</p> <p>(5) 系統的治療を必要とする疾患：(例；臓器・骨髄移植、がん化学療法、脳・胸部・腹部・骨盤への放射線治療など)</p> <p>(6) 内分泌・代謝疾患：(例；糖尿病、甲状腺疾患、下垂体機能不全、副腎不全など)</p> <p>(7) 原発性睡眠障害：(例；睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシーなど)</p> <p>(8) 精神疾患：(例；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)</p>
--

厚生労働省研究班による PS スコアに基づく ME/CFS の重症度分類

- ・ 現在、最も近いPSを下表より選択しご回答ください。 _____
- ・ 経過の中で最も重症時のPSを選択しご回答ください。 _____

◆PS (performance status) による疲労・倦怠の程度 (PSは医師が判断する)

0:	倦怠感がなく平常の社会生活ができ、制限を受けることなく行動できる
1:	通常 of 社会生活ができ、労働も可能であるが、疲労を感じるときがしばしばある
2:	通常 of 社会生活ができ、労働も可能であるが、全身倦怠感のため、しばしば休息が必要である
3:	全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である★1
4:	全身倦怠感のため、週に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である★2
5:	通常 of 社会生活や労働は困難である。軽労働は可能であるが、週のうち数日は自宅にて休息が必要である★3
6:	調子の良い日には軽労働は可能であるが、週のうち50%以上は自宅にて休息している
7:	身の回りのことはでき、介助も不要であるが、通常 of 社会生活や軽労働は不可能である★4
8:	身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している★5
9:	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている

疲労・倦怠感の具体例 (PSの説明)

- ★1 社会生活や労働ができない「月に数日」には、土日や祭日などの休日は含まない。また、労働時間の短縮など明らかな勤務制限が必要な状態を含む。
- ★2 健康であれば週5日の勤務を希望しているのに対して、週に数日しかフルタイムの勤務ができない状態。半日勤務などの場合は、週5日の勤務でも該当する。
- ★3 フルタイムの勤務は全くできない状態。ここに書かれている「軽労働」とは、数時間程度の事務作業などの身体的負担の軽い労働を意味しており、身の回りの作業ではない。
- ★4 1日中、ほとんど自宅にて生活をしている状態。収益につながるような短時間のアルバイトなどは全くできない。ここでの介助とは、入浴、食事摂取、調理、排泄、移動、衣服の着脱などの基本的な生活に対するものをいう。
- ★5 外出は困難で、自宅にて生活をしている状態。日中の50%以上は就床していることが重要。

AMED「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 平成27年度研究成果報告書 (総括報告) 別表2より
<https://www.fuksi-kagk-u.ac.jp/guide/efforts/research/kuratsune/index.html>

合併/併存している疾患について

様々な合併疾患について、ご記載ください。除外診断が困難である、症状に対する合併疾患の影響が考えられるなど判断が難しい場合もありますが、そのままお書きください。

・患者が有している疾患に

線維筋痛症 過敏性腸症候群 化学物質過敏症

・上記以外に下記に該当する疾患があれば、具体的な病名をご記入ください。

アレルギー疾患	
精神疾患	
神経疾患	
膠原病	
血液疾患	
内分泌代謝疾患	
循環器疾患	
その他疾患	

参考：主な鑑別疾患（米国 ME/CFS 臨床医連合作成「診断と治療」<https://mecfsccliniciancoalition.org/wp-content/uploads/2021/06/ME/CFS-Clinician-Coalition-Diagnosis-and-Treatment-Handout-V2.pdf> より翻訳し引用改変）

内分泌/代謝異常 原発性副腎不全、副腎皮質ホルモン過剰症、甲状腺機能過剰/低下、糖尿病、高Ca血症	リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性筋炎、リウマチ性多発筋痛症	神経疾患 多発性硬化症、パーキンソン病、重症筋無力症、ビタミンB12欠損症、脳脊髄液漏出症、Chiari奇形、脳外傷、脊柱管狭窄、てんかん
感染症 HIV、マダニ媒介疾患、B/C型肝炎、結核、ジアルジア感染、West Nileウイルス、Q熱、バレー熱、梅毒、EBウイルス、パルボウイルス	睡眠障害 睡眠時無呼吸、ナルコレプシー、周期性四肢運動障害	一次性精神疾患 不安障害、鬱病、双極性障害
胃腸疾患 セリアック病、食物アレルギー又は食物不耐症、炎症性腸疾患、腸内細菌異常増殖	心血管疾患 心筋症、冠動脈疾患、肺高血圧症、心臓弁膜症、不整脈	血液疾患 貧血(鉄欠乏など治療可能なもの)、鉄過剰
毒性物質 薬物乱用、環境因子への暴露(例.鉛、水銀)、カビ/カビ毒、薬物副作用、湾岸戦争症候群	悪性腫瘍 原発癌、続発性癌	その他 重度肥満(BMI>40)、過労、運動選手のオーバートレーニング症候群、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患

下線は、ME/CFSの併存症としてもよく見られるもの

診察所見・検査結果・治療内容

診察所見 (該当するものに☑し、具体的な内容をご記入ください)

・一般内科学的所見 (例：微熱・発熱・リンパ節腫脹・肥満など)

特記なし 異常あり (具体的な所見： _____)

・神経学的所見 特記なし 異常あり (具体的に： _____)

検査結果 (該当するものに☑し、具体的な内容をご記入ください)

・血液検査 異常なし 異常あり (結果： _____)

・髄液検査 実施なし 実施あり (結果： _____)

・内科画像検査 異常あり (結果： _____)

・頭部MRI 実施なし 実施あり (結果： _____)

・脳血流SPECT 実施なし 実施あり (結果： _____)

・その他の検査 (例：脳波、神経伝導検査) あり (内容： _____)

治療内容 (現在の治療について、該当する治療があれば☑をつけ、内容を記載してください)

薬物療法

疲労に対する治療薬 (薬剤名 _____)

睡眠薬 (薬剤名 _____)

鎮痛薬 (薬剤名 _____)

精神科治療薬 (抗うつ薬など) (薬剤名 _____)

循環器系治療薬 (薬剤名 _____)

消化器系治療薬 (薬剤名 _____)

呼吸器系治療薬 (薬剤名 _____)

その他 (免疫抑制剤、抗ウイルス薬など) _____

サプリメント類 (ビタミン・コエンザイム Q10 など)

(自由記載) _____

非薬物療法/生活指導

活動量の調整(ペーシング) 食事療法 (内容： _____)

理学療法 上咽頭擦過療法 (B スポット療法)

代替医療 (鍼灸、マッサージ等) (内容： _____)

その他 (自由記載) _____

併診している専門科

精神科 心療内科 漢方専門医

その他 (自由記載) _____

以上となります。 ご協力いただき、まことにありがとうございました。

施設の内訳

45施設中19施設より回答 (42.2%)
患者数33名

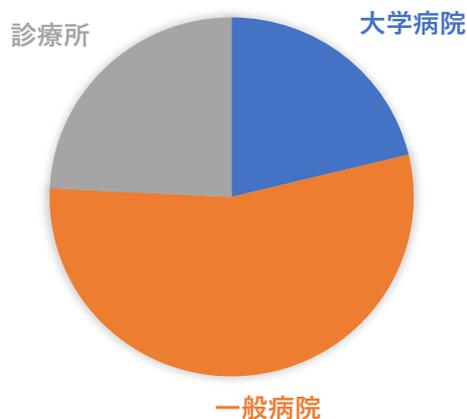
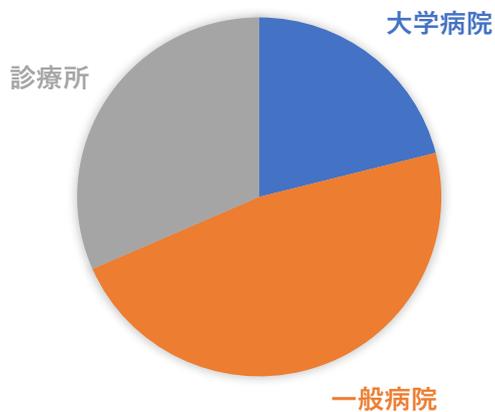
	回答施設数	患者数
大学病院	4	7
一般病院	9	18
クリニック	6	8
合計	19	33

施設数 患者数

北海道地方	1	3
東北地方	2	2
関東地方	4	6
中部地方	4	8
東海地方	1	1
北陸地方	1	6
関西地方	0	0
中国地方	0	0
四国地方	4	5
九州地方	2	2
沖縄	0	0
合計	19	33

施設数

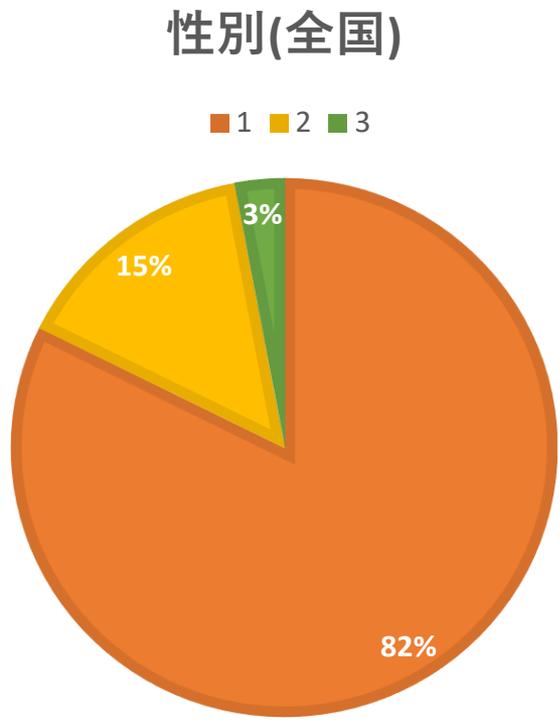
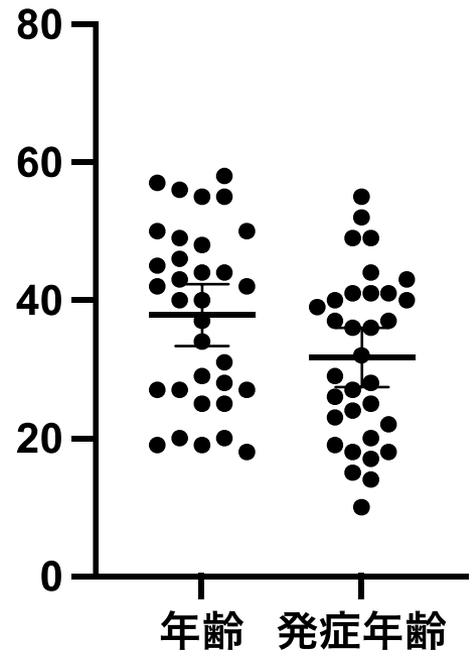
患者数



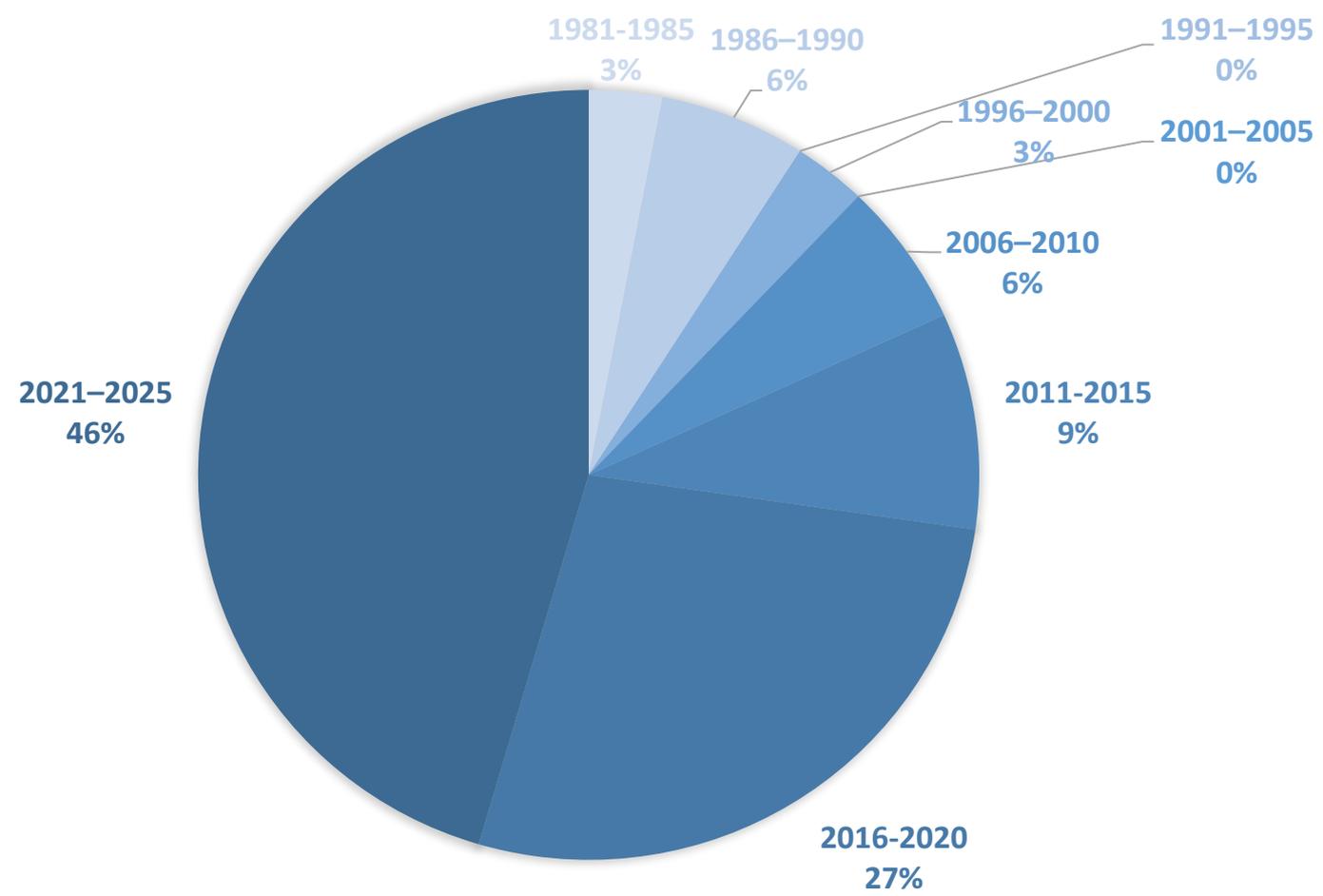
基本情報 (年齢と性別)

n=33	平均 (歳)
現在の年齢	37.88
発症年齢	31.73

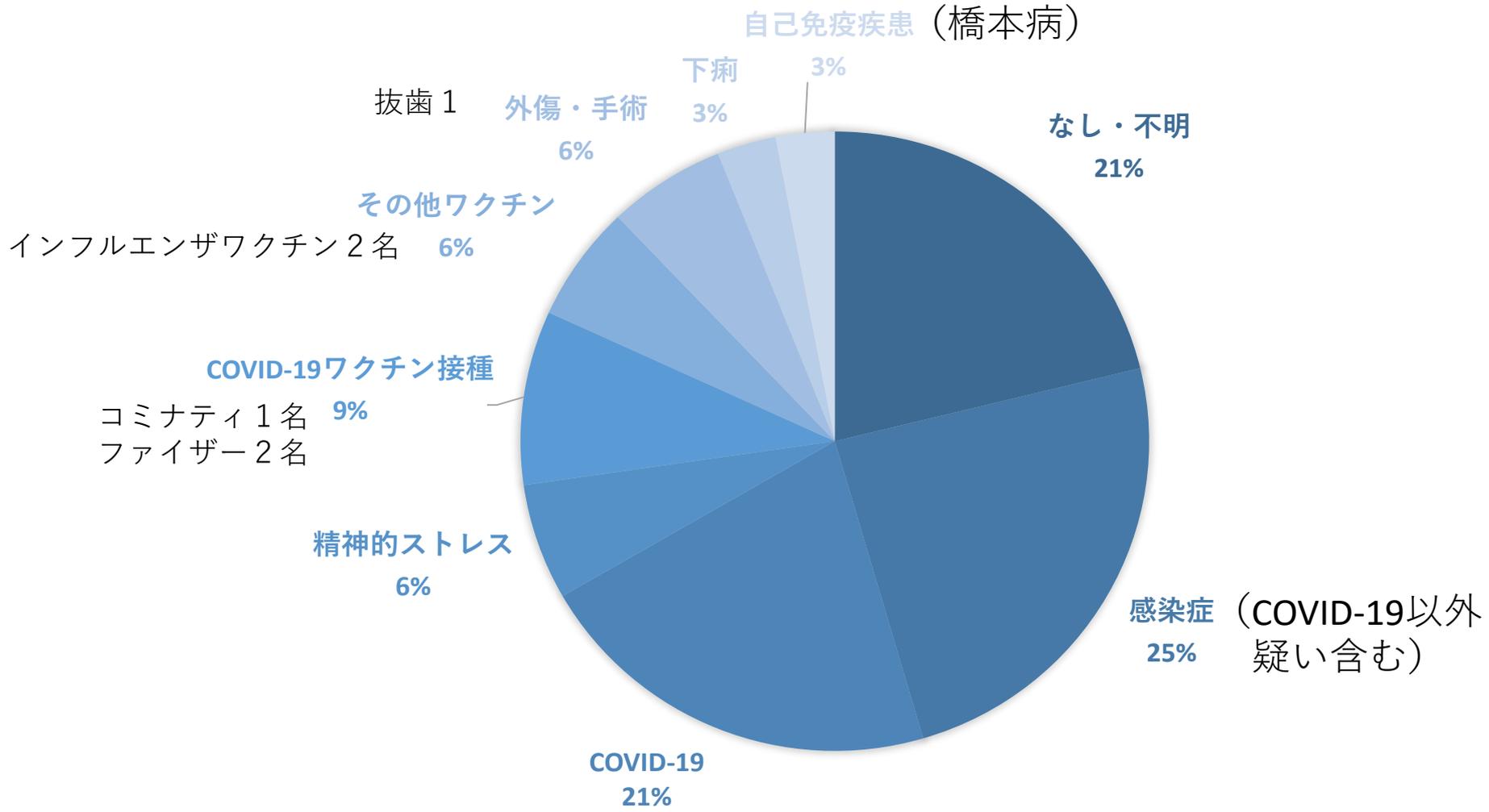
	全国
女性 (1)	28
男性 (2)	5
LGBT (3)	1



発症年（西暦）

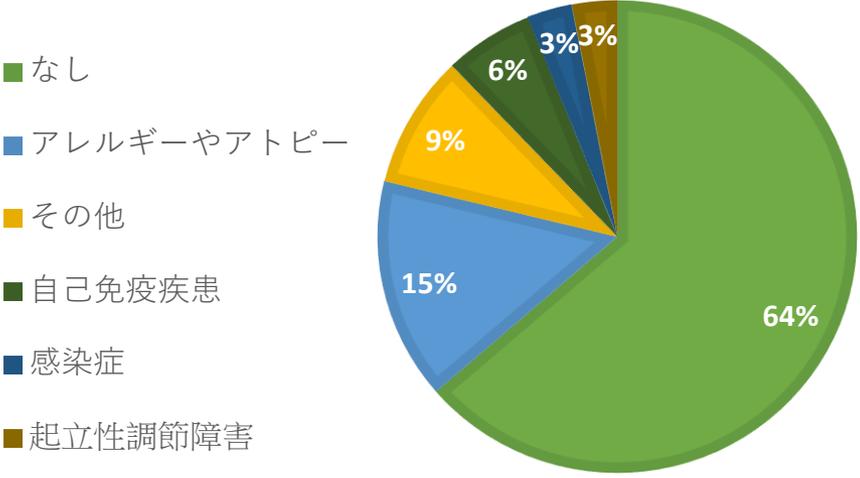


臨床的に疑われた発症の契機



既往歴

既往歴（小児期）



- 喘息 2
- 蕁麻疹 1
- アトピー性皮膚炎 1
- 犬猫アレルギー 1

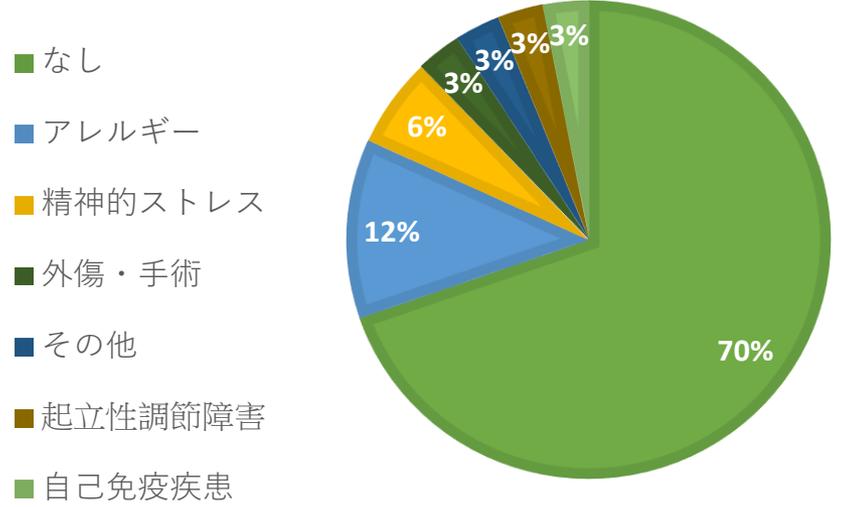
- 川崎病 2
- 若年性リウマチ 1

- サイトメガロ感染症 1

- 先天性心奇形 2

- 起立性調節障害 1

既往歴（成人期）



- アレルギー 4
(ダニ 1、食物 2、鼻炎 1)

- 膠原病（強皮症？） 1

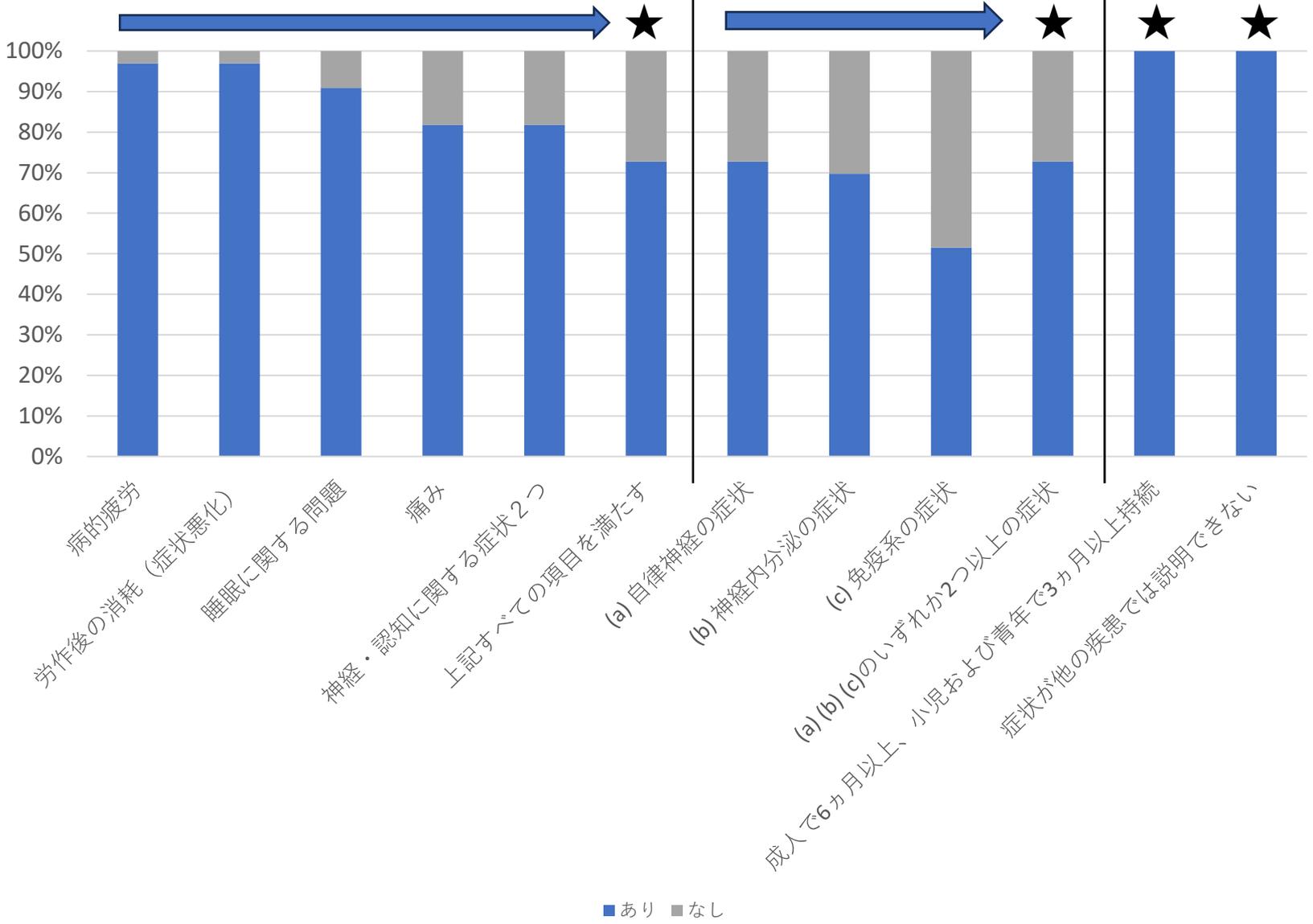
- 適応障害 1
- パニック障害 1

- POTS 1

- 骨折 1

診断基準（カナダ基準）

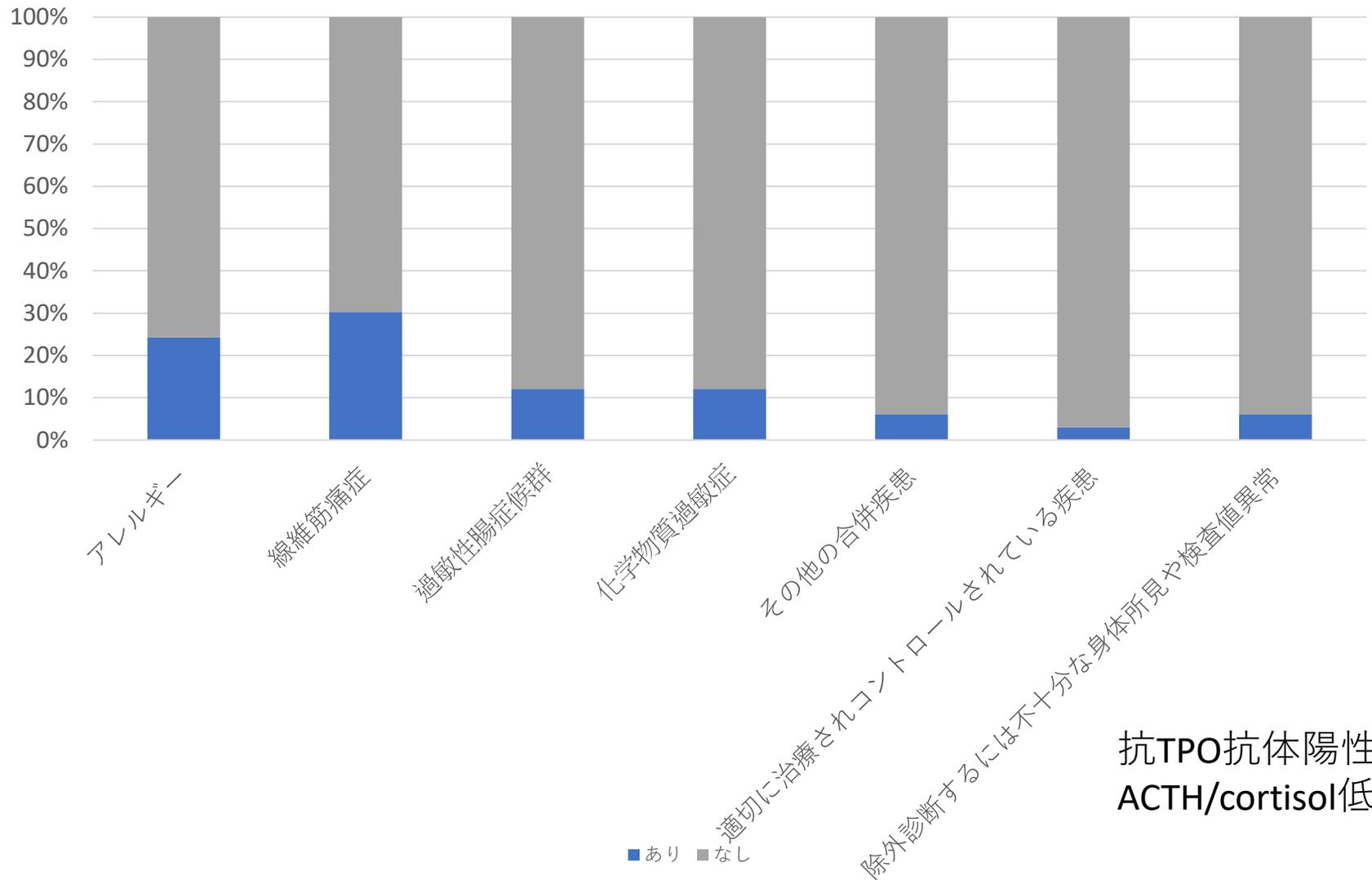
★をすべて満たす → 基準を満たす



■あり ■なし

併存疾患（カナダ基準）

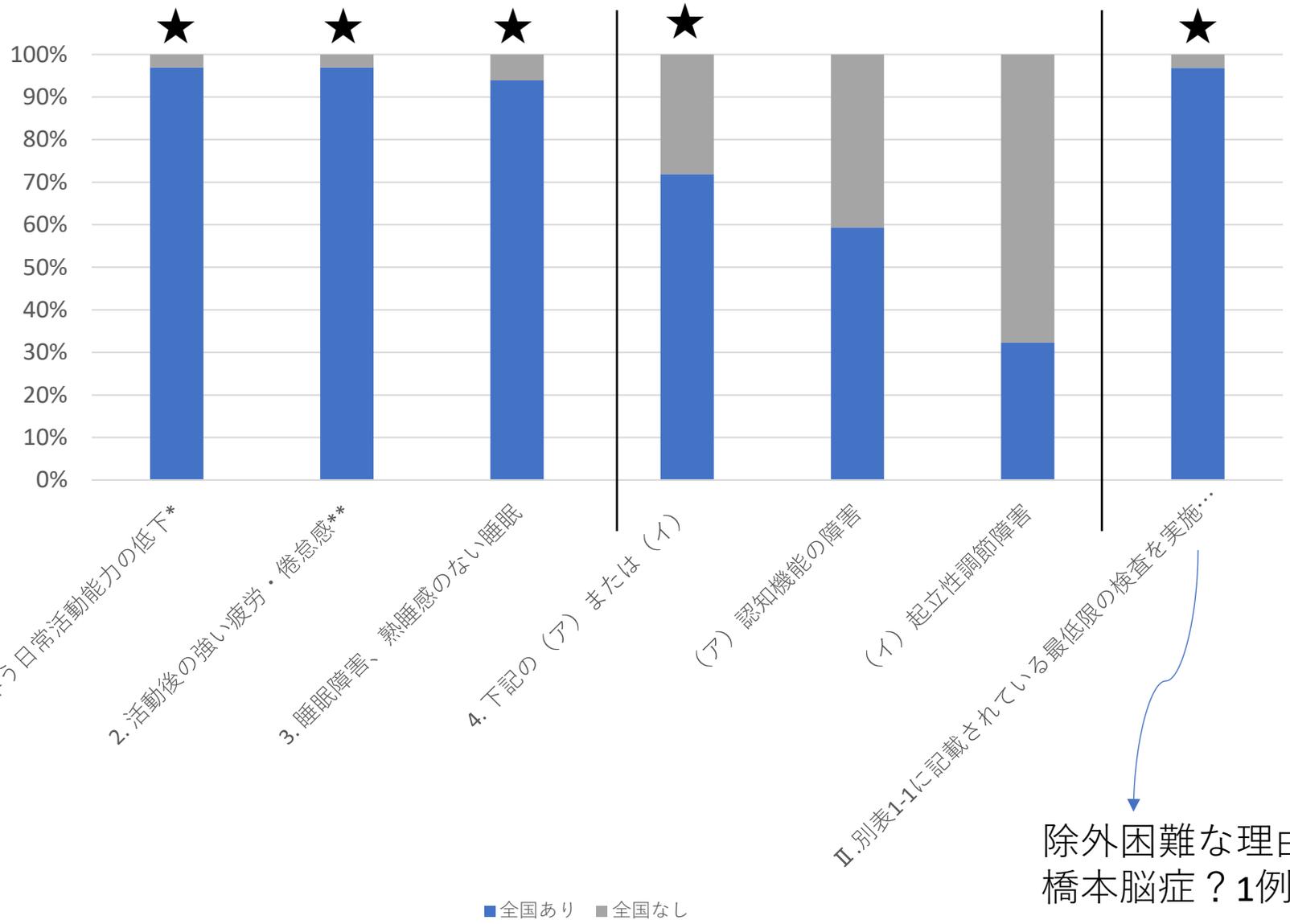
除外診断（併存可能）



抗TPO抗体陽性 1
ACTH/cortisol低値 1

診断基準（厚労省研究班基準）

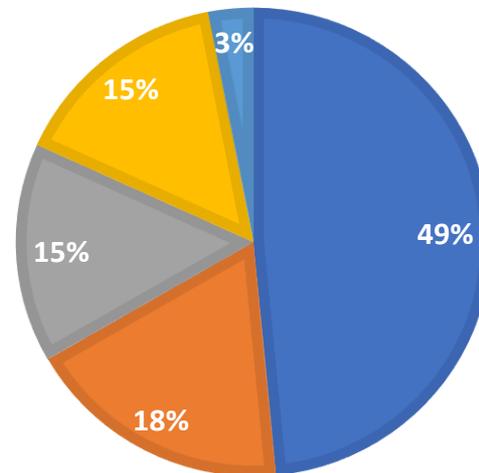
★をすべて満たす → 基準を満たす



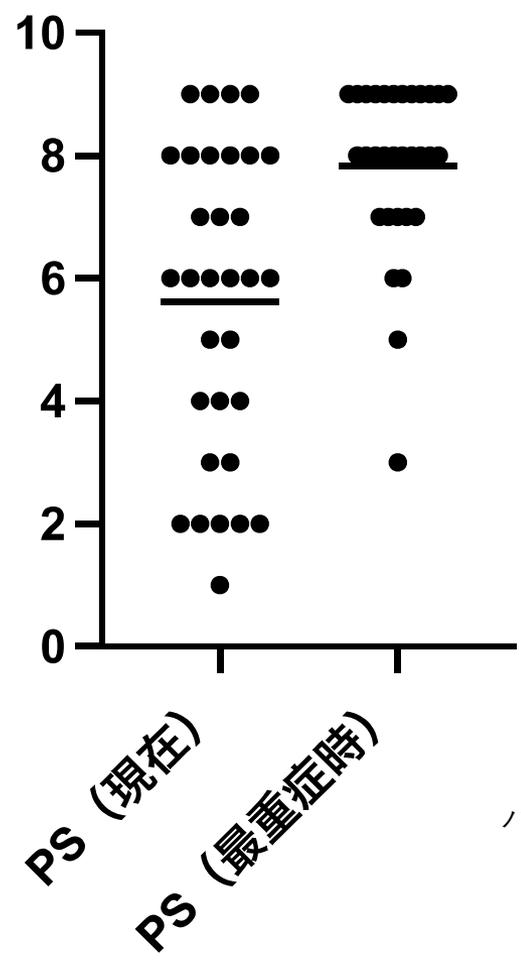
ふたつの診断基準の一致率

	実数 (33例中)	%
両者とも「満たす」	16	48.5
両者とも「満たさない」	6	18.2
カナダ基準のみ「満たす」	5	15.2
研究班基準のみ「満たす」	5	15.2
不明	1	3.0

- 両者とも「満たす」
- 両者とも「満たさない」
- カナダ基準のみ「満たす」
- 研究班基準のみ「満たす」
- 不明



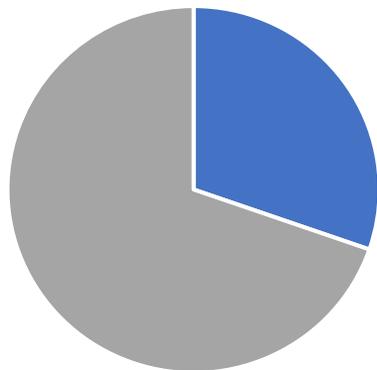
重症度 (PS)



バーは平均値

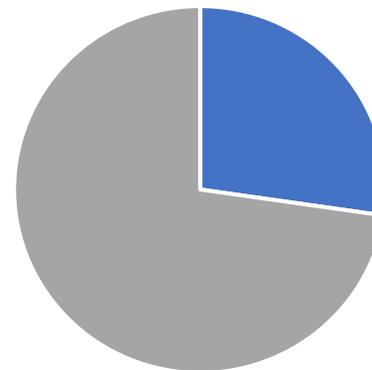
診察所見

一般内科診察



■ 異常あり ■ 異常なし

神経内科診察

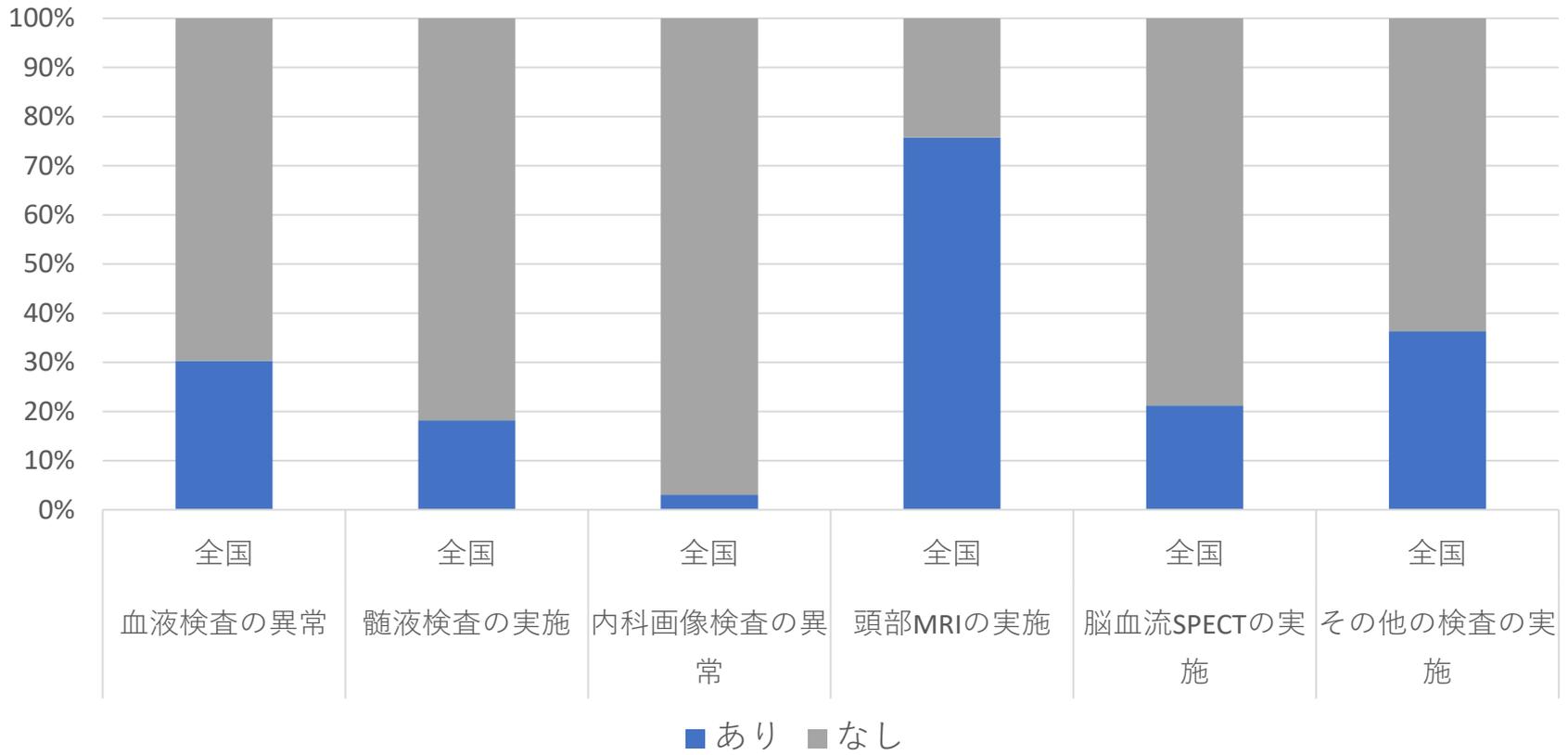


■ 異常あり ■ 異常なし

- 微熱
- 微熱
- 微熱
- 微熱、好酸球増多
- 体重減少 (49kg→37.5kg)
- 高度肥満
- 肥満
- 下肢浮腫、紅斑
- 両手頸部の痒疹
- 甲状腺腫大

- 左下垂足
- 筋力低下 (軽度)
- 筋力低下、腱反射低下、呼吸不全
- 筋力低下 (臥床)
- 右上下肢軽度筋力低下(give-way)、右上肢振戦、Mann徴候、右眼軽度Ptosis
- 複視、対麻痺
- 左間欠性外斜視
- 下肢脱力、眼瞼下垂、FNDの所見複数
- 日によって左右が入れ替わる自発痛や感覚障害

検査異常



施行6例
全て正常

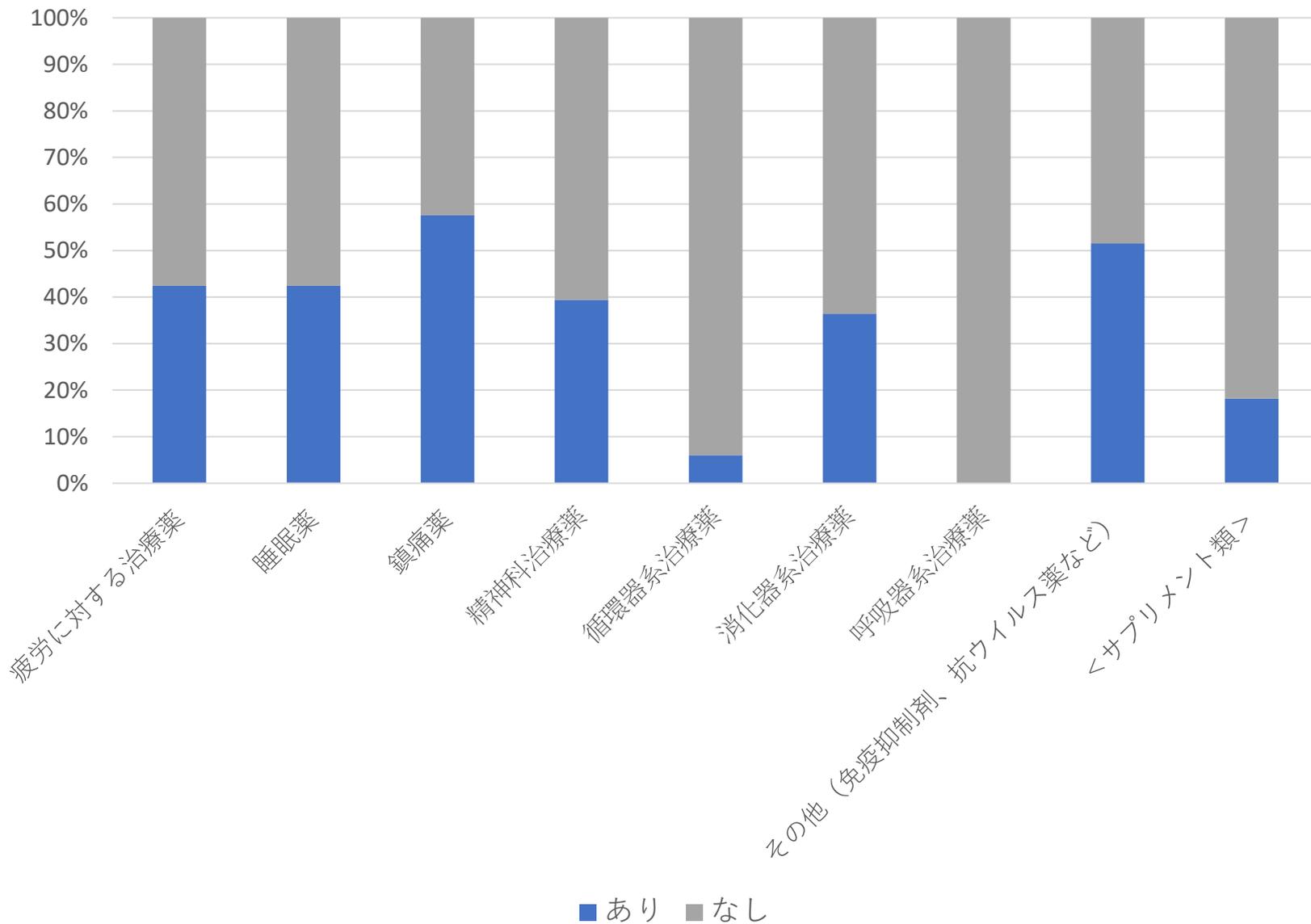
遺残胸腺

施行25例
正常23例
動脈瘤1
脳幹病変1

施行7例
異常なし2
その他5

NCS施行6例
脳波5例
筋生検1

薬物治療



疲労に対して

アマンタジン1
 エルカルチン2
 リボトリール1
 ソルメドロール2
 ビタミン1
 加味逍遙散1
 十全大補湯1
 人参養栄湯2
 八味地黄丸1
 補中益気湯2
 六君子湯1

睡眠薬

ロゼレム5
 ルネスタ4
 デエビゴ2
 メラトニン1
 エチゾラム1
 マイスリー1
 セロクエル1
 ワイパックス1
 ベルソムラ1
 トラゾドン1
 ランドセン1

鎮痛薬

アセトアミノフェン
 ロキソニン
 ナイキサン
 ジクロフェナク坐剤
 ジクトルテープ

テグレート
 タリージェ
 プレガバリン

トリプタノール
 デュロキセチン

レペタン坐剤
 フェントステープ
 ترامセット
 トラマール
 ワントラム

ノイロトロピン
 エチゾラム
 マクサルト
 桂枝加朮附湯

一剤：6名
 二剤：5名
 三剤：6名
 四剤：1名
 五剤：1名

図14-2

抗精神薬

トリプタノール
デュロキセチン
パロキセチン
ミルタザピン
オランザピン
クエチアピン
ベンラファキシン
アタラックスP
アナフラニール
アルプラゾラム
セルシン
エチゾラム
リボトリール
デパケン

消化器系薬

ビオスリー
ミヤBM

レバミピド
ファモチジン
ボノプラザン
ランソプラゾール

セレキノン

カマグ
ピコスルファート

免疫・アレルギー 抗ヘルペス薬

メトトレキサート
タクロリムス
プレドニン
ベタメタゾン

バルトレックス
ゾビラックス

ルパフィン
アレグラ

その他CNS薬

サアミオン
ドネペジル

ミグシス
フィコンパ

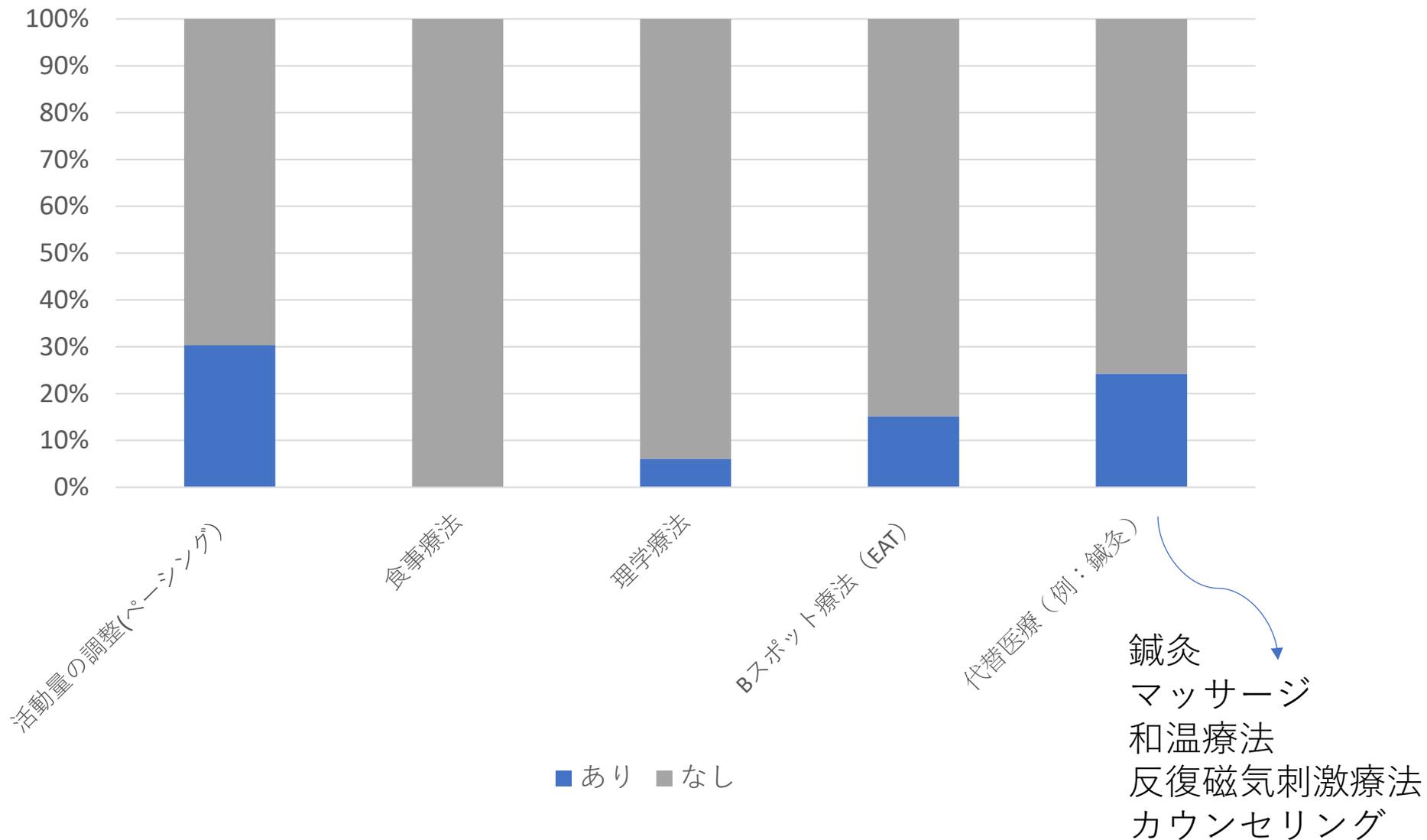
サプリメントなど

ビタミンB、B12、B1
ビタミンC
ヤクルト1000
ヨーグルトR1
スターリーミルクゴールドEx
Ca,Mg
プラセンタ

循環器薬

エンレスト (ARNI)
アムロジピン
メトリジン

非薬物治療や生活指導



COVID-19 感染と ME/CFS の関連に関する文献調査

「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS) の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究班 (研究班代表: 阿部康二)

研究要旨

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後に呼吸器症状等の急性期症状の遷延や、新たに出現する身体的不調を認めることがあり、総称して Long COVID や Post-acute sequelae SARS-CoV-2 infection (PASC)、罹患後症状などと呼ばれている (以下、Long COVID で統一する)。Long COVID には多彩な症状が含まれているが、今回、国内外の文献調査を行った結果、Long COVID 患者の一部に筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) あるいはそれに類似する症候を認めるという報告があった。COVID-19 非罹患者を対照群に設定し、COVID-19 罹患者の経過と比較した疫学研究は4つあり、COVID-19 非罹患者と比べて COVID-19 罹患者において、ME/CFS とされる症状の発症率が有意に高く、感染との関連性を疑う報告もあった一方で、厚生労働科学研究の疫学調査では、ME/CFS に類似する症候を有する者の割合は感染者と非感染者の割合は同程度で、COVID-19 の罹患と ME/CFS に類似する症候を呈することに明らかな関連性を認めなかった。以上より、現状では、COVID-19 の罹患と ME/CFS、あるいはそれに類似する症候との関連における研究結果には一定の見解が得られていないことがわかった。ME/CFS は病態が未解明であり、客観的な検査に基づく診断指針が確立していないため、研究に用いられている ME/CFS の診断基準や調査方法が多彩であることなどが、研究結果に一貫性がない原因の一つと考えられた。

ME/CFS については病態解明、客観的な診断方法の確立を目指した研究を進めていくことが重要であり、国内外のさらなる研究結果の蓄積が待たれる。

A. 研究目的

COVID-19 罹患後に、呼吸器症状等の症状が遷延する、もしくは急性期の症状が消退しても、慢性的な疲労や痛みなど様々な身体的不調が新たに出現する患者が存在し、Long COVID や Post-acute sequelae SARS-CoV-2 infection (PASC)、罹患後症状などと呼ばれている (本報告書では、以下、Long COVID で統一する)。一方、ME/CFS と呼ばれる病態が知られているが、Long COVID の一部に見られる遷延する疲労といった症候が、ME/CFS の症候と類似をすることもあり、病態の面からも共通する機序を推察する研究者もいる。そこで今回、COVID-19 感染と ME/CFS の関連に関して、現在までのところ国内外でどのようなエビデンスが存在するのかに関して文献調査を実施した。

B. 研究方法

調査は2023年6月29日までの文献を対象とした。また、令和5年度厚生労働科学研究「新型コロナウイルス感染症による医学・医療・健康に与えた中長

期的影響の調査研究 - 今後の保健・医療体制整備の観点から -」研究班が行った住民調査の結果も加えて考察した。

今回のレビューで用いた PubMed、医中誌の検索式や、文献選択の詳細な方法については、(別記)の通りである。

C. 研究結果及び考察

文献調査の結果、COVID-19 罹患の4週間後に慢性疲労を有する症例の割合を調べた論文のシステマティックレビューが1件、COVID-19 の罹患者と非罹患者の比較研究が4件 (厚生労働科学研究を含む)、COVID-19 罹患者に関して ME/CFS に合致する症例の割合を調べた単施設の観察研究が9件、その他参考となる報告8件が得られた。

今回の調査対象の論文では、ME/CFS の診断において様々な診断基準が用いられていた。ME/CFS は病態が未解明であり、客観的な検査に基づく診断基準は確立しておらず、臨床症状の組み合わせと除外診

断による、カナダ診断基準などいくつかの診断基準が国際的に使用されているのが現状である。そこで、各研究での診断方法の妥当性の評価についても考察した。

1件のシステマティックレビュー（参考文献1：参考文献は文末に一覧で記載）では、Long COVID 症例での慢性疲労症候群(CFS)の有病率を調査することを目的に、COVID-19 罹患後4週間時点の「慢性疲労」の有無を評価した文献を収集しており、2022年4月までの文献52報、127,117名の患者が対象となった。その結果、慢性疲労の有病率は45.2%

(95%CI:34.1-56.9%)であった。ただし、本システマティックレビューでは「罹患後少なくとも4週間時点」での慢性疲労の有病率が報告されている文献を対象としており、Long COVID としては、世界的に広く使用されているWHOの定義である「新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に罹患した人にみられ、少なくとも2ヵ月以上持続し、また、他の疾患による症状として説明がつかないもの」に比べて評価期間が短い。また、レビューであって対象論文は前向き研究ではなく、CFSとしても評価期間が短い。慢性疲労以外の症状に関する情報や鑑別すべき疾患の有無を考慮していないことなどから、CFSとしては現行の基準に一致しない例もふくまれ、CFSの有病率を過大評価している可能性が考えられる。

COVID-19 罹患者と非罹患者のコホートを追跡してME/CFSの発症について比較した疫学研究は、厚生労働科学研究を含め4件あった。

①スイスの単施設からの報告（参考文献2）では、COVID-19 陽性者1497名について、発症後6か月後の各症状について評価し、検査陰性の患者の結果と比較しており、その結果、「ME/CFSの診断基準」を満たす患者は、陽性者の1.1%、陰性者の0.5%であった。なお、「ME/CFSの診断基準」は、労作後の消耗を評価するDePaul質問紙票を用いて行われた。

「労作後の消耗」はME/CFSを特徴づける重要な症状であるが、自記式であり、ME/CFSの診断の確実性については不明である。また、疲労を認めた群では、背景として頭痛、慢性疼痛、疲労などを認める頻度が高く、基礎疾患などの危険因子との関連についても検討が不十分である。

②ドイツの報告（参考文献3）では、バーバリア地

方の約39万人のCOVID-19陽性者と約66万人の陰性者について、2年間の追跡調査を実施しており、その結果、陽性者の14.2%がLong COVIDと診断された。ME/CFSと診断された患者は陽性者の1.6%で、他の呼吸器感染症患者における頻度(0.6%)やCOVID-19陰性者0.3%よりも多かった。本論文でのME/CFS及びLong COVIDの診断は、ドイツ版のICD-10のコード分類に基づきなされ、具体的な診断基準は明記されていない。

③アメリカの報告（参考文献4）では、HER（電子健康記録）を用いて、COVID-19感染者の3-6か月後および6-9か月後の診断名について調査し、非感染者のそれと比較しており、その結果、ME/CFSの発症に関しオッズ比2.6倍(95%CI:1.22-2.10)で感染者の方が非感染者よりも多かった。本研究でのME/CFSの、具体的な診断基準については記載がなかった。

④厚生労働科学研究「新型コロナウイルス感染症による医学・医療・健康に与えた中長期的影響の調査研究—今後の保健・医療体制整備の観点から—令和5年度（研究代表者 門田守人）」では、八尾市の4202人、札幌市の2282人を対象としたコホート研究が行われた。この研究はアンケートを用いた調査であり、ME/CFSの診断には、詳細な除外診断を伴うカナダ基準を用いた評価は困難であったため、ME/CFSに類似した症状として、DSQ-SFのうちIOM基準に合致する回答者を「ME/CFSに類似する症候あり」として定義した。また、ME/CFSの中核症状である労作後の消耗の持続時間もあわせて評価した。感染者と非感染者の比較では、ME/CFSに類似する症候を有する者の割合は同程度(0.47~0.74%)であり、有意差を認めなかった。なお、症候を有し労作後の消耗が14時間以上続く者の割合は、感染者では0.31~0.43%、非感染者の0.08~0.15%であった。

以上より、今回の文献調査で得られた4篇の疫学研究では、統一的な見解は認められなかった。その原因の一つとして、これらの研究はいずれも、カナダ基準などの汎用されている診断基準を用いた検討ではなく、ME/CFSの診断の正確性が保証されていないことが考えられた。加えて、発症者の背景にある危険因子などが、非発症者と一致していないこと

も原因となっている可能性がある。Long COVID と ME/CFS については、いずれもその病態は未解明とされている。Long COVID には 200 以上の症候があるとされており、今後 ME/CFS の発症との関連性についても、今後国内外においてさらなる研究結果が待たれる。ME/CFS については、まずは病態の解明と診断指針（基準）の確立が重要であるが、その上で Long COVID との関連については、その他様々な点に配慮した研究が必要となる。例えば、感染前の基礎疾患の検討や Long COVID あるいは ME/CFS やそれに類似する症候を発症した患者の詳細な背景の検討、バイオマーカーの検索なども必要である。また、よく知られたように、SARS-CoV-2 は、時期によってウイルス株が変化をしており、それによる感染症候も大きく変化をしたため、そういった観点についても考慮する必要がある。ウイルス学的な疫学研究や、あるいは客観的な脳内炎症の検討、病理学的な脳内所見の検討など今後の課題は多数あるものと

参考文献

1. Salari N, Khodayari Y, Hosseinian-Far A, et al. Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *BioPsychoSocial medicine*. 2022;16(1):21.
2. Nehme M, Chappuis F, Kaiser L, Assal F, Guessous I. The prevalence, severity, and impact of post-COVID persistent fatigue, post-exertional malaise, and chronic fatigue syndrome. *Journal of General Internal Medicine*. 2023;38(3):835-839.
3. Donnachie E, Hapfelmeier A, Linde K, et al. Incidence of post-COVID syndrome and associated symptoms in outpatient care in Bavaria, Germany: a retrospective cohort study using routinely collected claims data. *BMJ open*. 2022;12(9):e064979.
4. Estiri H, Strasser ZH, Brat GA, Semenov YR, Patel CJ, Murphy SN. Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID. *BMC medicine*. 2021;19:1-10.
5. Twomey R, DeMars J, Franklin K, Culos-Reed SN, Weatherald J, Wrightson JG. Chronic fatigue and postexertional malaise in people living

考えられる。今後、より多くの研究結果が蓄積されていくことによって、Long COVID と ME/CFS あるいは ME/CFS に類似する症候との関連性についても様々なことが明らかになっていくことが期待される。

また、対照群を設定せず、COVID-19 罹患者のみを対象とする研究として、COVID-19 感染陽性者に関し ME/CFS に合致する症例の割合を調べた単施設の観察研究が 9 件あった（表 1）。（参考文献 5-13）北中米、欧州、中東、日本などの世界各地の対象者（ME/CFS 研究施設や Long COVID 専門外来、COVID-19 感染症入院患者のフォローなど）を含むものであり、患者の背景、調査方法および使用した診断基準は多様であり、得られた有病率も多様（最小 5.9%～最大 58.7%）であった。

その他、本 CQ に関連し参考となる研究 8 件について、一覧にまとめた（表 2）。（参考文献 14-21）

with long COVID: an observational study. *Physical therapy*. 2022;102(4):pzac005.

6. Kedor C, Freitag H, Arndt L, Wittke K, Hanirsch L, Zoller T. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 5104. DOI: <https://doi.org/101038/s41467-022-32507-6>.5104.
7. Tleyjeh IM, Saddik B, Ramakrishnan RK, et al. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. *Journal of infection and public health*. 2022;15(1):21-28.
8. Jason LA, Dorri JA. ME/CFS and post-exertional malaise among patients with Long COVID. *Neurology International*. 2022;15(1):1-11.
9. Tokumasu K, Honda H, Sunada N, et al. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. *Medicina*. 2022;58(7):850.
10. González-Hermosillo J, Martínez-López J,

- Carrillo-Lampón S, et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a 6-month survey in a Mexican cohort. *Brain Sci* 11 (6): 760. 2021.
11. Bonilla H, Quach TC, Tiwari A, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): Results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic. *Frontiers in neurology*. 2023;14:1090747.
12. Legler F, Meyer-Arndt L, Mödl L, et al. Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: results from a prospective observational cohort. *eClinicalMedicine*. 2023;63.
13. Reuken P, Besteher B, Finke K, et al. Longterm course of neuropsychological symptoms and ME/CFS after SARS-CoV-2-infection: a prospective registry study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2023:1-8.
14. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. *Heart Failure*. 2021;9(12):927-937.
15. Oliveira AMdSS, Carvalho MA, Nacul L, et al. Post-viral fatigue following SARS-CoV-2 infection during pregnancy: a longitudinal comparative study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(23):15735.
16. Jason LA, Islam MF, Conroy K, et al. COVID-19 symptoms over time: comparing long-haulers to ME/CFS. *Fatigue: biomedicine, health & behavior*. 2021;9(2):59-68.
17. Oliveira CR, Jason LA, Unutmaz D, Bateman L, Vernon SD. Improvement of Long COVID symptoms over one year. *Frontiers in medicine*. 2023;9:1065620.
18. Jason LA, Dorri JA. Predictors of impaired functioning among long COVID patients. *Work*. 2023(Preprint):1-10.
19. Kachaner A, Lemogne C, Dave J, Ranque B, de Broucker T, Meppiel E. Somatic symptom disorder in patients with post-COVID-19 neurological symptoms: a preliminary report from the somatic study (Somatic Symptom Disorder Triggered by COVID-19). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2022;93(11):1174-1180.
20. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)—a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina*. 2021;57(5):418.
21. Xu W, Cao Y, Wu L. No Causal Effects Detected in COVID-19 and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Two Sample Mendelian Randomization Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):2437.

(別記)

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2023/06/29

#1	慢性疲労症候群/TH	1927
#2	COVID-19 後遺症/TH	464
#3	#1 and #2	20
#4	慢性疲労症候群/AL or 筋痛性脳症/AL or 筋痛性脳脊髄炎/AL or 慢性易疲労症候群/AL or 慢性疲労免疫不全症候群/AL or 慢性伝染性単核球症様症候群/AL or 感染後疲労症候群/AL or "Chronic Fatigue Syndrome"/AL or CFIDS/AL or	2160

	"Chronic Fatigue and Immune Dysfunction syndrome"/AL or "Chronic Fatigue Syndrome"/AL or "Chronic Fatigue Disorder"/AL or "Chronic Fatigue Fibromyalgia"/AL or "Chronic Fatigue Immune Dysfunction"/AL or "Chronic Fatigue-Fibromyalgia"/AL or "Chronic Infectious Mononucleosis"/AL or "Myalgic Encephalomyelitis"/AL or "ME/CFS"/AL or "Postviral Fatigue Syndrome"/AL or "Royal Free Disease"/AL or "Royal Free 病"/AL or SEID/TA or "Systemic Exertion Intolerance"/AL	
#5	COVID-19 後遺症/TH or COVID-19 後遺症/AL or COVID19 後遺症/AL or COVID 後遺症/AL or "新型コロナウイルス感染症(COVID-19)後遺症"/AL or 新型コロナウイルス後遺症/AL or 新型コロナ後遺症/AL or COVID-19 罹患後/AL or COVID19 罹患後/AL or COVID 罹患後/AL or "新型コロナウイルス感染症(COVID-19)罹患後"/AL or 新型コロナウイルス罹患後/AL or 新型コロナ罹患後/AL or 急性期後 COVID-19 症候群/AL or 急性期後 COVID19 症候群/AL or 急性期後 COVID 症候群/AL or "急性期後新型コロナウイルス感染症(COVID-19)症候群"/AL or 急性期後新型コロナウイルス感染症候群/AL or "COVID, Long"/AL or "LONG COVID"/AL or Long-COVID/AL or "LONG HAUL COVID"/AL or LONG-COVID/AL or "LONG-HAUL COVID"/AL or "POST-ACUTE COVID"/AL or "POST ACUTE COVID"/AL or "POSTACUTE COVID"/AL or "Chronic COVID"/AL or "Persistent COVID"/AL or "AFTER CORONA"/AL or "AFTER COVID"/AL or "Post COVID"/AL or Post-COVID/AL or COVID-19 感染後/AL or COVID19 感染後/AL or COVID 感染後/AL or 新型コロナウイルス感染後/AL or COVID-19 感染症後/AL or COVID19 感染症後/AL or COVID 感染症後/AL or 新型コロナウイルス感染症後/AL or コロナアフター/AL or コロナ・アフター/AL or COVID-19 後/AL or COVID 後/AL or COVID19 後/AL or コロナ後/AL	1868
#6	COVID-19/TH or COVID/AL or COVID-19/AL or コロナウイルス/AL or CORONA/AL	79996
#7	後遺症/TH or 後遺症/AL or 続発症/AL or SEQUELA/AL	20561
#8	#6 and #7	672
#9	covid-19;合併症/TH	5630
#10	(#1 or #4) and (#2 or #5 or #8 or #9)	46

PubMed 検索：1990/01/01～2023/06/29

Search number	Query	Results
1	"Fatigue Syndrome, Chronic"[MeSH]	6,157
2	"Post-Acute COVID-19 Syndrome"[MeSH]	2,143
3	#1 AND #2	67
4	"chronic fatigue syndrome"[Title/Abstract:~3] OR "chronic fatigue syndromes"[Title/Abstract:~3] OR "mononucleosis like syndrome chronic"[Title/Abstract:~3] OR "mononucleosis like syndromes	6,764

	chronic"[Title/Abstract:~3] OR "royal free disease"[Title/Abstract:~3] OR "royal free diseases"[Title/Abstract:~3] OR "positive fatigue syndrome"[Title/Abstract:~3] OR "positive fatigue syndromes"[Title/Abstract:~3]	
5	"postviral fatigue syndrome"[Title/Abstract:~3] OR "postviral fatigue syndromes"[Title/Abstract:~3] OR "fatigue disorder chronic"[Title/Abstract:~3] OR "post viral fatigue syndrome"[Title/Abstract:~3] OR "post viral fatigue syndromes"[Title/Abstract:~3]	285
6	"fatigue disorders chronic"[Title/Abstract:~3] OR "encephalomyelitis myalgic"[Title/Abstract:~3] OR "systemic exertion intolerance"[Title/Abstract:~3] OR "Chronic Fatigue Fibromyalgia"[Title/Abstract:~3]	2,388
7	SEID[Title/Abstract] OR "ME/CFS"[Title/Abstract] OR CFIDS[Title/Abstract]	855
8	"POST ACUTE COVID"[Title/Abstract:~3] OR "POST ACUTE COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "POST ACUTE SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "POST ACUTE SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "POSTACUTE COVID"[Title/Abstract:~3] OR "POSTACUTE COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "POSTACUTE SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "POSTACUTE SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "LONG COVID"[Title/Abstract:~3] OR "LONG COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "LONG SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "LONG SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR POST-COVID[Title/Abstract] OR "POST COVID"[Title/Abstract] OR POST-COVID19[Title/Abstract] OR "POST SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "POST SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER COVID"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "AFER SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "AFER SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "PERSISTENT COVID"[Title/Abstract:~3] OR "PERSISTENT COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "PERSISTENT SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "PERSISTENT SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER COVID"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER SARS COV2"[Title/Abstract:~3]	30,437
9	(#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#2 OR #8)	256

得られた 302 文献について、以下の手順にて、文献のスクリーニングを行った。

- ステップ 1：検索式で得られた 302 文献について一次スクリーニングとして、システマティックレビュー (SR)、ランダム化比較試験 (RCT)、非ランダム化比較試験 (NRCT)、疫学研究 (cohort および case-control)、ケースシリーズ、ケースレポート、オピニオン、動物や in vitro の研究、その他 (病態研究など) に分類する作業を行った。具体的には、分担研究者および研究協力者の神経内科医 6 名が 2 名ずつのチームに分かれて実施した。
- ステップ 2：その後、今回の CQ に合致する文献を抄録の内容に基づき選択した。すなわち、両者の関連

に関する具体的なエビデンスを提示していないものは除外したのち、原著論文の内容を吟味し CQ に合致する 19 文献を選択した。

- ステップ 3：得られた 19 件に 2023 年 7 月 1 日以降 8 月 31 日までに追加された文献を Google Scholar にて検索し、2 件を追加した。また、令和 5 年度厚生労働科学研究「新型コロナウイルス感染症による医学・医療・健康に与えた中長期的影響の調査研究－今後の保健・医療体制整備の観点から－」（研究代表者 門田守人）で行われた研究の結果も加えた。
- ステップ 4：内容により、以下のように分類した。COVID-19 陽性者に関し、罹患後に慢性疲労を呈する症例の割合を調べた論文のシステマティックレビュー 1 件、COVID-19 感染症の罹患者と非罹患者の比較研究 4 件、COVID-19 陽性者に関し ME/CFS に合致する症例の割合を調べた単施設の観察研究 9 件、その他（上記の研究とは異なるが、COVID-19 感染と ME/CFS の関連の検討に役立つ可能性がある研究）8 件。
- ステップ 5：分類に沿って、レビューを作成した。なお、単施設の観察研究については、対象者や方法、結果等に関する一覧表を作成した（表 1）。

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	医中誌
256	46

search term: until 2023.6.30

Total records identified through
database searching (n = 302)

Records screened (1st Screening)
(n = 55)

Records excluded
(n = 247)

Full-text articles assessed for eligibility
(2nd Screening) (n = 19)

Full-text articles excluded,
with reasons
(n = 36)

Studies included in qualitative synthesis
(n = 21)

Search by Google scholar
(2023.7.1-2023.8.31)
(n = 2)



表1 単施設の観察研究：Long COVID 患者における ME/CFS の頻度

著者、掲載年	地域	対象	方法	結果	限界	概要
Twomey, 2022 (参考文献5)	カナダ、カルガリー	18 歳以上の Long COVID 患者（4 週間以上の遷延する症状）213 名	2021年2-4月に調査票（DSQ-PEM）によるアンケートを取得	58.7%の回答者が ME/CFS で用いられる PEM の基準をクリアした。	4 週間以上遷延する症状を対象としており、WHO の Long COVID と比べると観察期間が短い。 オンラインによる調査、クロスセクショナルなデータ、一部分の症状のみを評価（診断について不確実）。	カナダでの Web を用いた Cross sectional 研究。COVID-19 感染後の罹患後症状を呈する患者 213 名を対象に ME/CFS の中核症状である PEM について、DSQ-PEM を用いてアンケート調査を行った。その結果、58.7%の回答者が ME/CFS で用いられる PEM の基準をクリアした。（※DSQ-PEM は、ME/CFS の症状の一部の評価であり、診断基準ではない）
Kedor, 2022 (参考文献6)	ドイツ、ベルリン（ME/CF S 診療施設）	2020 年 8-11 月に受診した成人の Long COVID 患者（罹患後 6 カ月以上経過）42 名	カナダ基準を満たす患者の割合を調査	19/42（45.2%）で診断基準をみたした	ME/CFS 診療施設での調査であり、selection bias がある。	ドイツベルリンの単施設を受診した Long COVID 患者 42 名を対象とした Cross section 研究。42 名中 19 名が ME/CFS のカナダ基準を満たした。（※カナダ基準は、ME/CFS の研究用の診断基準として汎用されている）
Tleyjeh, 2022 (参考文献7)	サウジアラビア（病院）	2020 年 5-7 月に入院した PCR 陽性患者 375 名	退院約 4 か月後に、CFS 調査票（救急用）を電話にて調査	5.9%が ME/CFS と診断された	診断の正確性（電話調査）、調査期間が短い、診断基準がはっきりしない。	サウジアラビアの単施設研究。COVID-19 感染者 375 名について平均 122 日後に CFS の調査票（救急用）を用いて電話で調査した。その結果、5.9%が CFS と判定された。

Jason, 2022 (参考文献 8)	米国、シ カゴ (ME/CF S 疫学調 査 研 究 室)	ソーシャルメデ ィアを介してリ クルートされた 465 名の成人 Long COVID 患 者 (症状持続期 間に関する記載 なし)	DSQ-SF (ME/CFS 診 断 用) を用いたオン ライン調査	58% が ME/CFS と診断された	観察期間が不明であり、 Long COVID の WHO の基 準に当てはまるかが不明。ソ ーシャルメディアを介してリ クルートされており Selection bias がある。	アメリカシカゴの単施設研究。465 名の Long COVID 患者に対し、調査票を用いて ME/CFS の診断基準(カナダ基準) を満たす患者の割合 を調査した。その結果、58%が基準を満たし た。
Tokumasu, 2022 (参考文 献 9)	日本、岡 山 大 学 (コロナ 後遺症外 来)	2021 年 2 月ー 2022 年 4 月の Long COVID の 受 診 患 者 (COVID-19 感 染後 1 カ月以上 の症状持続を確 認) 279 名	ME/CFS 診断基準 (Fukuda, Canadia n, IOM)すべてに 合致する患者の割 合	16.8%が ME/CFS と診断された	感染後 1 ヶ月以上としてお り、Long COVID の WHO の 基準と比べると観察期間が不 十分である可能性がある。 大学病院単施設での結果であ り Selection bias がある	本邦の岡山大学における単施設調査。Long COVID 外来を受診した 279 名の患者につい て、3 つの ME/CFS の診断基準すべてに合致 する患者は 16.8%であった。(※Fukuda, Canadian, IOM 基準は、代表的な ME/CFS の 診断基準。Fukuda 基準は米国疾病管理予防 センター (CDC) が 1994 年に作成したもの。 IOM 基準は米国医学研究所が 2015 年に作成 した)
González- Hermosillo, 2021 (参考文 献 10)	メ キ シ コ、メキ シコシテ ィ (COVID -19 対 応 大 学 病 院)	2020 年 4-9 月 の 入院患者 130 名 (酸素を要する 中等症から重症 患者)	退院後 6 か月後の ME/CFS 診断基準 (カナダ基準) に 合致する割合	15.3%が ME/CFS と診断された	中等症から重症患者の結果	メキシコの単施設研究。対象は COVID-19 感 染症のため入院治療を受けた 130 名。6 か月後 の症状について調査した。その結果 13%が ME/CFS の診断基準 (IOM 基準) を満たし た。(※IOM 基準は潜在的な患者を同定するた めに有用性が高い反面、診断の確実性につい てはカナダ基準よりも劣るといわれている)

Bonilla, 2023 (参考文献 11)	米国、カリフォルニア（スタンフォード大 PASC 対応クリニック）	2021 年 5-2022 年 2 月に受診した 149 名の PASC 患者（COVID-19 感染後 28 日間以上の症状持続あり。入院歴ありは 12.7%）	ME/CFS 診断基準（IOM 基準）を満たす患者の割合	43%が基準を満たした	Long COVID の WHO の基準と比べると観察期間が不十分である可能性がある。ME/CFS の診療施設であった大学病院単施設の報告であり Selection bias がある。	アメリカの単施設研究（スタンフォード大）。140 名の Long COVID 患者について、アンケート調査を行った。その結果、ME/CFS の診断基準（IOM 基準）を満たす患者は 43%であった。
Legler, 2023 (参考文献 12)	ドイツ、ベルリン（ME/CF S 診療施設）	先行研究で ME/CFS に関し評価した Long COVID 患者 42 名（2020 年 7 月-2022 年 2 月）	17-20 か月後の症状の持続性について評価	Non-ME/CFS に比べて ME/CFS 例では症状の回復が乏しい	ME/CFS の診療施設であった大学病院単施設の報告であり Selection bias がある。	ドイツベルリンからの単施設研究。106 名の Long COVID 患者について、発症後 3-8 か月後の評価で ME/CFS の基準（カナダ基準）を満たした 55 名と基準を満たさなかった 51 名について、9-16 か月後と 17-20 か月後の症状について評価し比較した。基準を満たさない患者では症状が改善したのに対し、ME/CFS の基準をみたした患者では改善乏しく重篤な症状が遷延していた。
Reuken, 2023 (参考文献 13)	ドイツ、イエナ（Long COVID 対応大学病院）	2020 年 8 月から 2022 年 10 月までに受診した 1022 名の Long COVID 患者	発症後、中央値 255 日と中央値 402 日後の症状を調査し、ME/CFS 診断基準（CCC）に合致する患者の割合を調査	255 日時点では 31.3%が、402 日時点では 19.4%が診断基準を満たした	大学病院単施設の報告であり selection bias がある。	ドイツイエナ大からの報告。受診した Long COVID 患者 731 名（感染から 180 日以上経過した患者）のうち、ME/CFS の診断基準（カナダ基準）を満たす患者は、発症後平均 255 日時点で 31.3%、平均 402 日時点では、19.4%であった。

表2 その他の関連研究一覧

著者、掲載年	概要
Mancini 2021 (参考文献 14)	米国ニューヨークの単施設を受診した Long COVID 患者(急性期症状から回復後 3 カ月以上呼吸器症状が持続)41 名を対象に、Cardiopulmonary stress test を行い、運動による呼吸・循環の変化を調べた。58.5%の患者が、ME/CFS 患者に一般に認められるピーク VO2 <80%の結果を示した。労作時の循環・呼吸異常の共通性を示す報告。
Oliveira 2022 (参考文献 15)	UK ME/CFS Biobank で使用されている調査票を用いて、妊娠中に COVID-19 感染した患者について、出産後の疲労症状について評価した。その結果、出産 6 か月後において、27.8%の患者において、遷延する疲労症状を認めた。(ME/CFS の診断基準に関するデータではない。)
Jason 2021 (参考文献 16)	米国シカゴの単施設研究。278 名の Long COVID 患者(症状の持続期間に関する記載なし)と 502 名の ME/CFS 患者について調査票を用いて症状を比較した。その結果、平均 21.7 週後に、Long COVID 患者では多くの症状が改善していた。
Oliveira 2022 (参考文献 17)	米国の単施設研究。34 名の Long COVID 患者(3 カ月以上症状が持続)と 151 名の ME/CFS 患者について、診療を開始し 1 年後の ME/CFS 関連症状について DSQ を用いて調査した。その結果、Long COVID 患者では 1 年後に、病的疲労や労作後の消耗 (PEM) など、ME/CFS の中核症状について、症状の改善を認めた。一方で ME/CFS 患者では改善はなかった。
Jason 2023 (参考文献 18)	アメリカシカゴの研究。299 名の Long COVID 患者(症状持続期間の記載なし)について、発症後二週間以内のどの症状が、平均 21.7 週間後の症状を予測できるかを検討した。自律神経症状と消化器症状が後日の ME/CFS の発症を予測する結果を得た。
Kachaner 2022(参考文献 19)	フランスパリからの報告。50 人の軽症の COVID-19 感染後に神経症状の訴えがある患者について、身体症状症 (somatic symptom disorder : SSD) の有無について調査したところ、64%が DSM-5 の診断基準を満たした。また 90%は ME/CFS の診断基準 (SOFA スケール) を満たし、両者の合併例が多いことを示した。
Wong 2021 (参考文献 20)	Long COVID に関する研究で報告されている症状の多くが、ME/CFS 患者でみとめられる様々な症状と重複することを示したレビュー論文。
Xu 2023 (参考文献 21)	The COVID-19 Host Genetics Initiative で得られた GWAS データを活用し、two sample mendelian randomization 法を用い、COVID-19 感染症の重症度や入院の有無、感受性遺伝子の有無が、ME/CFS の発症と関連するか検討したが、いずれも関連しなかった。