

## 「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 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 院長

### 研究要旨

客観的な診断法の確立していない「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS) について、神経学会のネットワークを活用して患者実態調査を行うとともに、NCNP で開発した診断バイオマーカー候補について、分担研究者の施設と協力して、多施設での検証を行い、将来の診断基準、ガイドライン策定のために活用される知見を得る。初年度の今年度は、神経内科専門医を対象とした一次調査と体制整備、免疫マーカー開発を実施した。

### 研究分担者

佐藤和貴郎 国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 免疫研究部 室長  
高尾昌樹 国立精神・神経医療研究センター病院  
臨床検査部 部長  
矢部一郎 北海道大学大学院医学研究院 教授  
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 教授  
磯部紀子 九州大学医学部神経内科学 教授

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。

### 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 Scheibbogen 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

### B. 研究方法

NCNPでは、神経研究所と病院が連携してME/CFSの患者診療および血液バイオマーカー解析や脳画像解析研究を進めてきた。具体的には、以下の2つのAMED研究課題 (筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群に対する診療・研究ネットワークの構築: 研究代表者 山村 隆、および筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) の血液診断法の開発: 研究代表者 佐藤和貴郎) の実施を経て、現在約200名のME/CFS患者が通院している。そこで本研究課題では、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。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。2022年度、1) ME/CFS患者実態調査のための体制整備として、共同研究期間との情報共有および意見交換のための班会議開催、実態調査の方法に関する調査および班員による検討と計画策定、そしてNCNP倫理委員会への承認申請を行う。また2) NCNP施設内の患者から同意を得て末梢血のリンパ球解析や血清中の自己抗体に関するバイオマーカー研究を継続実施する。

#### (倫理面への配慮)

患者実態調査に当たっては、NCNP 倫理審査委員会にて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た方法で、患者から文書で同意を得て実施する。

#### C. 研究結果

今年度は初年度で10月に開始となった。NCNPの研究者間での討議(阿部、高尾、佐藤)を経て、研究開発の方針を策定した上で、研究班のキックオフミーティングを2022年11月17日にオンラインにて開催した。分担研究者間で情報共有を行い、協力体制の構築に努めた。会議を経て、①日本神経学会の学会員に対し、悉皆的に調査を実施すること(一次調査:患者の有無の調査、二次調査:患者ありの施設に対し、調査票を用いた調査を実施(2023年度)の予定)、実施のための倫理審査の承認手続き、調査票の作成(倉恒らによる慢性疲労症候群(CFS)臨床診断基準および2003年カナダ基準に準拠したもの)を行った。2) NCNP施設内の患者におけるバイオマーカー研究の実施については、NCNP病院通院患者約50名から同意を得て末梢血を採取し、リンパ球亜分画解析や自己抗体測定を進めた。

#### D. 考察

進捗としては、当初計画通りに進捗している。研究成果の学術的意義については、本研究課題を進めることによりME/CFSの免疫病態に関する知見が得られ、病態解明につながり、診断法・治療法の開発が促進される。また、研究成果の行政的意義については、ME/CFSのバイオマーカーによる客観的な診断法が確立すれば、ME/CFSの客観的診断基準の策定や診療ガイドライン策定が実現し、医療均てん化に貢献し、

ME/CFS患者に対する医療提供が向上する。最後に、ME/CFSは、世界保健機関のICH-11において神経系疾患(ICD-11 8E49)と分類されているものの、海外において脳神経内科医による実態調査や研究活動はほとんど例がなく、本研究班の活動は国際的にも重要である。

#### E. 結論

病態未解明ながら多様な神経症状を呈するME/CFSについて、脳神経内科医による実態調査とバイオマーカー開発を進める研究課題が開始となり、体制整備・予備調査について順調に進捗している。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sasaki R, Yunoki T, Nakano Y, Fukui Y, Takemoto M, Morihara R, Abe K, Yamashita T. Actual Telemedicine Needs of Japanese Patients with Neurological Disorders in the COVID-19 Pandemic. *Intern Med*. Epub ahead of print, 2022.
2. Tadokoro K, Yamashita T, Sato J, Omote Y, Takemoto M, Morihara R, Nishiura K, Tani T, Abe K. Chronic Beneficial Effect of Makeup Therapy on Cognitive Function of Dementia and Facial Appearance Analyzed by Artificial Intelligence Software. *J Alzheimers Dis*. 85: 1189-1194, 2022.
3. Noguchi H, Koyama S, Yagita K, Shijo M, Matsuzono K, Hamasaki H, Kanemaru T, Okamoto T, Kai K, Aishima S, Abe K, Sasagasako N, Honda H. Silence of resident microglia in GPI anchorless prion disease and activation of microglia in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 82(1):38-48, 2022.
4. Sasaki R, Yunoki T, Nakano Y, Fukui Y, Takemoto M, Morihara R, Abe K, Yamashita T. Actual Telemedicine Needs of Japanese Patients with Neurological Disorders in the COVID-19 Pandemic. *Intern Med*. 62(3):365-371, 2023.
5. Takao M, Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Psychiatry Clin Neurosci*. 77:72-83, 2023.
6. Takao M, Ohira M. Outpatient Clinic for Long COVID (日本語). *Brain Nerve*. 74:885-891, 2022.
7. Suzuki Y, Iseki C, Igari R, Sato H, Koyama S,

- Kawahara H, Itagaki H, Sonoda Y, Ohta Y. Reduced cerebral blood flow of lingual gyrus associated with both cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*, 437:120266, 2022.
8. Iwao K, Watanabe M, Mukaino T, Fujii T, Yamasaki R, Isobe N. A case report of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with chromosomally integrated human herpesvirus 6. *Neurol Clin Neurosci*, 11:52-54, 2023.
  9. Saitoh BY, Tateishi T, Yoshimura M, Suzuki SO, Isobe N, Iwaki T, Kira JI. Cerebral Tuberculoma with Mild Posterior Cervical Pain as the Main Symptom Despite Extensive Brain Lesions. *Intern Med*. 61:2941-2945, 2022.
  10. 佐藤和貴郎, 山村 隆. 免疫性疾患としての筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群 (ME/CFS) . In: 鈴木典宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川義昭編 Annual Review 神経 2022. 東京, 中外医学社, pp240-249, 2022.
  11. 佐藤和貴郎. 複数の医療機関を経て受診した筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群. 診断と治療そして研究 特集次の一歩一歩神経筋疾患難治例をどのように治療するか, BRAIN and NERVE, 東京, 医学書院, 74(5): 652-659, 2022
  12. 佐藤和貴郎. 慢性疼痛と筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群. 特集慢性疼痛, BRAIN and NERVE, 東京, 医学書院, 75(3): 217-225, 2022.
  13. 高尾昌樹. 【耳鼻咽喉科領域におけるコロナ後遺症-どう診る, どう治す-】 COVID-19による中枢神経への影響(解説) *ENTONI*. 78:9-17, 2022.
  14. 大平雅之, 高尾昌樹. 【コロナ感染症の後遺症】精神神経症状. *カレントセラピー*. 40: 741-746, 2022.
  15. 大平雅之, 高尾昌樹, 佐野輝典, 瀬川和彦, 富田吉敏, 佐藤和貴郎, 水澤英洋. 「SARS-CoV-2の神経病原性と関連する神経疾患」 COVID-19後神経症候群. *NEUROINFECTION*. 27: 85-89, 2022.
  16. 磯部紀子. 多発性硬化症. *日内誌*. 111(8): 1555-59, 2022.
2. 学会発表
  1. Wakiro Sato. The Neuroimmunology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). The 3rd Asia-pacific school of neuroimmunology, Sydney, 2.14, 2023.
  2. Wakiro Sato, T Yamamura. Immune-related profiles of long COVID patients in the Japanese population. IACFS/ME's 15th Medical Scientific Conference. Web. 7. 30, 2022.
  3. Midori Horiuchi, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Hiroaki Masuoka, Wataru Suda, Takashi Yamamura. Dysbiosis in the gut microbiome accompanies skewed immunological and clinical parameters in patients with ME/CFS. IACFS/ME's 15th Medical Scientific Conference 2022, Web. 7.30, 2022.
  4. Shoko Fukumoto, Mitsuru Watanabe, Masaaki Niino, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Jun-ichi Kira, Noriko Isobe. Low gray matter volume can predict cognitive decline in Japanese patients with multiple sclerosis. 63rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. Hybrid. Tokyo, 5.19, 2022.
  5. 佐藤和貴郎. 「コロナ診療の最前線ー神経救急・集中治療から神経後遺症まで」ブレインフォグシンポジウム. 第36回日本神経救急学会学術集会, 川口市, 6. 25, 2022.
  6. 佐藤和貴郎. 神経免疫疾患としての筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS). 第24回日本神経消化器病学会, 旭川市, 9. 9, 2022.
  7. 大平雅之, 高尾昌樹, 佐野輝典, 瀬川和彦, 富田吉敏, 佐藤和貴郎, 水澤英洋. COVID-19 後神経症候群 シンポジウムSARS-CoV-2 の神経病原性と関連する神経疾患. 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会, 鹿児島市, 10. 14, 2022.
  8. 近藤敏行, 伊関千書, 星真行, 深見忠典, 青柳幸彦, 山田茂樹, 太田康之. 高齢住民での歩行機能と認知機能の関連性の検討. 第12回日本脳血管・認知症学会, 東京, 8. 6, 2022.
  9. 近藤敏行, 伊関千書, 星真行, 深見忠典, 青柳幸彦, 山田茂樹, 太田康之. iOSアプリを用いた高齢者の認知機能と歩行の関連性の検討. 第11回日本認知症予防学会, 福岡, 9. 23-25, 2022.
  10. 近藤敏行, 伊関千書, 星真行, 深見忠典, 青柳幸彦, 山田茂樹, 太田康之. iPhoneアプリ TDP walk (マーカーレス3D モーションキャプチャー) を用いた加齢と歩行速度, 膝関節角度との関連性の検討, 横浜, 10. 15-16, 2022.

11. 近藤敏行, 伊関千書, 星真行, 青柳幸彦, 山田茂樹, 太田康之. 高齢住民における歩行機能とVSRADでの脳萎縮との関連性の検討. 第11回日本認知症予防学会, 甲府, 10.28-29, 2022.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし