

第3章 CFSと感染

Joseph F John, Jr., M.D.

Kenneth Friedman, Ph.D.

多くのCFS患者が、発熱、咽頭痛、リンパ節の腫れや圧痛を訴えている。これらの症状群は微生物疾患を強く示唆するものであるため、多くの医師は、CFS患者に対して、少なくともその初期段階では、感染症を主因、または”トリガー“であると考え、治療をおこなっている。50%以上のCFS患者が、この症候群の初期の誘因として、何らかの感染歴を持っていることが明らかになっている。⁴¹ いくつかの症例においては、明らかに単核球増加症様の疾患が誘因となっている場合があり、また、まれに標準的なEBVによる単核球増加症の場合がある。より多くみられるのは、非特異性の上気道感染、副鼻腔炎や気管支炎であり、重度の筋肉痛、高熱、重度の倦怠感を特徴とするインフルエンザ様疾患の場合もある。発症した日付や時間、そのときの出来事について、そのときから健康が失われてしまったがために、はっきりと説明できる患者もいるかもしれない。しかし、皮肉なことに、CFS患者の多くは、時間とともに初期症状の記憶が薄れてしまい、数年後の病歴問診において、初期症状を思い出すことは困難であろう。

疫学／病態生理学

多くの感染因子がCFSの誘因となり得ると考えられるが、特定の感染因子との疫学的な関連を詳細に検討した研究は少ない。初期の研究として、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）との関連が考えられている、ネバダ州・インクラインヴィレッジの集団発生に関する研究がある。この集団発生に

おいて、Bリンパ球減少とCFSに一致する症状が見られている。^{42,43} ヨーロッパの古い研究では、筋痛性脳脊髄炎と呼ばれる疾患の集団発生を示唆する報告があり、また、この集団発生が感染性・伝染性であることが示唆されている。⁴³ そして、CFSの病因が、単核球増加症やインフルエンザなどのウイルス感染後の長期化する二次感染であると考えたくなるが、現在のCFSの定義となる様々な症状や徴候の原因が単一の感染因子であるとするのは難しい。

しかし、複数の長期感染/持続感染とCFSが関連していると考えられるある程度の証拠がある。例えば、ほとんどのCFS患者は、EBVの一部、特にウイルス外殻抗原、早期抗原、核内抗原に対する抗体が常に高く、また、顕著に増加することもある。HHV-6に対しても、確証は低いですが、同じことが言えるであろう。HHV-6の血清検査で高い反応を示す患者の一部は、間欠的にHHV-6ウイルス血症を起こすであろう。しかし、血中のHHV-6の除去を考慮した研究がおこなわれていないために、この重要性はまだ確認されていない。最近、ベルギーとフランスの共同研究者によって、いくつかの特定のマイコプラズマが症状の悪化と疾患の長期化に関連していることが報告されている。⁴¹

CFSが感染症であることを示すその他の証拠としては、主要な抗ウイルス経路の一つに機能障害があるという最近の観察があげられる。この10年間で、CFS患者ではRNase Lと呼ばれる細胞内酵素の量に異常が見られることが明らかになっている。⁴¹

^{44, 45} 活性化RNase Lは、より一般的な抗ウイルス機構における最後の武器となる。これは、初期に細胞外インターフェロンによって誘引される。外来の二本鎖DNAに対する反応において、インターフェロンは単鎖のウイルスRNAやおそらく他のメッセンジャーRNAを分解するRNase Lを活性化させる2-5 Adenylate活性を誘導する。^{44, 45} ある意味では、このシステムは、特定の液性抗体や細胞応答へ引き継ぐ前に、非特異的な免疫防御機構として働く。CFS患者は、機能を持つ高分子量RNase L (80 kDa) を断片化し、その代わりに機能しない低分子量RNase L (37 kDa) を生成する傾向がある。

鑑別診断

ほとんどの感染症は、CFS患者にみられるような症状群や多様性を示さない。最もCFSに似た疾患としては、急性/亜急性EBV感染症があるが、単核球増加症の患者はより年齢が低い傾向があり、また、認知機能障害、睡眠障害、異痛症など、そのほかのCFSの主症状を訴えることはない。それにもかかわらず、エプスタインバーウイルス (EBV) は、当初、CFSの原因であると考えられていた。EBV複製酵素に対する抗体を調べるために、CFS患者から血清を採取したところ、対照群に比べて2倍の頻度で、抗体価の異常が認められた (34.1% 対 17.1%)。この結果は、CFS患者ではEBVの発症頻度が高いこと、一部のCFS患者でEBVがCFSを悪化させることを示唆するものであるが、EBVがCFSに共通の悪化要因/病因ではない。⁴⁶ Buchwaldら (1996) は、CFS患者を含む548人の慢性疲労を訴える患者に対して、13種のウイルスに対する抗体陽性率と幾何平均抗体価の両方、またはいずれか一方の検査をおこなった。その結果、この2つのパラメーターのどちらにも、CFS患者において一貫した差異は認められなかった。アメリカ疾病予防管理センター (CDC) のMawleら (1995) による初期の研究

では、CFS患者において、どのヘルペスウイルスに対しても抗体価の上昇は認められず、エンテロウイルスに曝された証拠も得られていない。⁴⁷ 最近、患者群26人とコントロール群52人を対象に、HHV-6とHHV-7の有無に関する検査がCDCによりおこなわれたが、患者群とコントロール群の間に差異は認められていない。⁴⁸ 日本の労働人口の3分の1に影響しているであろうという、日本でのCFSの“集団発生”が最近報告⁴⁹されたことにより、CFSの病因となる感染因子を特定しようとする研究が再び注目されるかもしれない。予備研究の結果によると、この集団発生は、B型肝炎ワクチンの接種後に生じており、おそらく細菌汚染によるものであろう (De Merleir, 2000)。すべてのCFS患者に共通した単一のウイルスを発見できなかったことにより、単一のウイルスがCFSの病因となっているのではないと主張する研究者もいる。しかし、病因のウイルス抗原を特定できなかったからといって、まだ知られていないウイルスによる感染や複数の既知/未知のウイルスの重複感染がCFSの病因である可能性も残されている。医師は、短期間 (長期化することはない) であればCMV疾患は、CFSと似た症状を呈することに留意する必要がある。一部の患者は、口腔におけるヘルペス様の病変の再発を訴えており、これは単純ヘルペスウイルスの定期的な再発を示唆している。

Lernerらにより、CFSの症状はウイルスによるチャネロパシーであるとする興味深い仮説が提案されている。⁵⁰ 同研究グループは、別の論文で、心電図に見られる変化を心室細胞膜イオンチャンネルの機能の変化により説明している。⁵¹ そして、ウイルスによってこれらの変化が生じていると考え、抗ウイルス剤の長期投与が有効であると主張している。CFS研究ではないが、ウイルス感染が興奮性膜の活性を変化させる可能性があることが示している文献がある。

単純ヘルペスウイルスは、モルモットの神経細胞の膜の興奮性を下げるが（脊髄後根神経節細胞の形質膜におけるナトリウムチャンネル活性を減少させる）、⁵² ヒト免疫不全ウイルス1（HIV-1）は、ヒトグリア細胞中の大コンダクタンスカリウムチャンネルを抑制することが示されている。⁵³ したがって、ウイルスによる膜興奮性の変化は、CFSの病態生理学的メカニズムである可能性があるが、確認されてはいない。

ウイルス感染の持続に関して、間接的な免疫学的知見が得られている。CFS患者では、軽度から中度のCD4+とCD8+リンパ球数の低下を含む、リンパ球の枯渇がみられている。この場合、HIV感染におけるCD4+の枯渇と混同してはならない。HIVにおいては、多くの場合、CD4+/CD8+比率の逆転がみられている。しかし、わずかでもレトロウイルスが危険因子と考えられる場合には、そのすべてのCFS患者に対して、HIV抗体検査をおこなうべきである。Brucella, Bartonella, Cyclosporaなどを含む、細菌、ウイルス、寄生虫は、疲労症状群と関連している。⁵⁴ あまり知られてはいないが、Bartonella henselaeによる猫ひっかき病は、慢性的な疲労性疾患の原因となることが報告されている。⁵¹ Bartonella菌感染に関しては、頻繁に猫に舐められている、よく猫と一緒に寝ているなどの履歴、猫ひっかき病の血清検査、血中Bartonella菌のDNA増幅などの最近の技術などを用いることで、診断をおこなうことができるであろう。

口唇カンジダや口腔カンジダの再発を訴えている患者もいる。また、慢性的な酵母による感染症であると主張する患者もいるだろう。これは、診断の困難な多くの患者はイーストコネクションと呼ばれるCandida albicansによる深在化し長期化した真菌感染であると考えている一部の医療関係者によって流布された偽集団発生の名残である。⁵⁵ しかし、C. albicansが患者の口腔などから培養により見つかる場合があり、粘膜感染

の治療のためアゾールの経口投与を行った結果、患者は疲労の改善を報告している。

ライム病の患者は、例外的な症状を呈する場合があるが、極度の疲労、筋骨格系の深部痛、認知機能障害は通常みられない。しかし、Borrelia burgdorferiによるライム病が風土病として知られている地域では、CFS患者も医者もライム病を病因の1つだと疑うであろう。混同しやすい臨床像として、ライム病には慢性型があり、血清検査における陽性反応が発症初期から数年間続くことがある。リケッチアと関連する細菌により引き起こされるエーリキア症は、ライム病と同じ地域で新たに発生した風土病である。しかし、E. canisがCFSなどの慢性疾患の病因となる可能性に関する研究は、まだおこなわれていない。

ベルギーの研究者は、CFSと循環末梢血細胞性Mycoplasma fermentansとの関係を概要として報告している。誘因のひとつとして、または日和見病原体として働いているこの細胞壁をもたない偏性細胞内細菌のCFSにおける役割を明らかにするためには、今後詳細な研究が必要である。マイコプラズマは細胞機構に様々な影響を与えるが、これには抗菌化学療法が有効である。

また、バイオテロを含め、いくつかの新しい感染病原体が現れるこの時代において、慢性疲労を引き起こすような新しい病原体が出現してもおかしくはない。

臨床検査

多くのCFS患者に対する標準的な臨床検査の概要に関しては、第1章と第2章にまとめられている。一次医療においては、EBV, HHV-6, CMV, トキソプラズマ症、HIVの血清検査がおこなわれ、そして、次段階の検査としては、そのほかの血清検査、HHV-6の持続感染の有無、RNase-Lの測定、そしてマイコプラズマ、リケッチア、クラミジアに対するDNA増幅法（PCR）による検査などが含まれる。保険の種類によっては、

後者の検査を受けるのは難しいであろう。患者は、自分自身でそれらの検査に最も適切な医療機関を探し、保険適用の手続きや支払をおこなわなければならない場合が多い。そして、それは患者に大きなストレスのかかる手続でもある。特定の臨床検査を手配するには、地域の専門医療機関に尋ねるといいであろう。CFSの診断を補強するためや、他の感染症の可能性を検討するための特定の検査をおこなう場合、一次医療にあたる医師には、CFSを専門とする感染症医の助言が有効であろう。表3-1に、CFS患者に考えられる感染因子に関する臨床検査の概要が示されている。

治療

抗感染剤をCFSの治療に一般的に使用することを裏付ける研究はない。⁴⁰ しかし、CFSは各個人に大きな影響を与えるものであり、持続感染と関連していると推論できる知見が得られていることから、抗ウイルス剤、抗菌剤、場合によっては抗真菌剤などの薬剤を実験的に注意深く試みることは妥当である。発症初期であり、DNAウイルスに対する抗体価が高いCFS患者は、抗ウイルス剤を1〜2ヶ月間試すといいだろう。一般的には、バラシクロビルなどの薬剤を500mg、1日2〜3回の服用をおこなう。そして、その2ヶ月間で何の反応も見られない場合には、その治療は中止すべきである。

アンプリジェンは、二本鎖RNA (polyI-polyC₁₂U) から成る50塩基対化合物で、いくつかの研究で、健康状態の程度を表すKarnofsky scoreの改善が報告されている。⁵⁶ また、アンプリジェンが低分子量RNase Lの量を減らすと思われる予備的証拠も示されている。FDAで認可されるかどうかは、現在おこなわれているアンプリジェンのプラセボを用いた臨床試験の結果により決定される。

過去に偶然服用した抗菌剤に対して顕著な反応を示したことがあるという患者もいるだろう。マクロライドやキノロンなどの薬剤の実験的な使用の根拠となる研究はないが、患者が衰弱している場合には、過去にそういった有効な反応を示している特定の患者に対しては、1〜2カ月の投与を試みるのは適当だと思われる。こういった患者における、抗細菌剤の効果を確かめるために、活性化マイコプラズマ感染のPCR検査や血清検査を用いた、新たな研究が進行中である。そのほかには、サイトカインの調節がCFSに何らかの役割を果たしていると考えられることから、サイトカイン経路を調節するイソプリノシン、Infliximab、サリドマイドなどの薬剤の臨床試験が潜在的に興味深い分野であろう。⁵⁷⁻⁵⁹

結言

多くの感染因子は、それによる多くの症状の一つとして、疲労を生じさせる。したがって、それら感染因子の鑑別診断が必要である。これらの病原体が、CFSを発症させる、または慢性化させていることを示す知見が得られているが、コッホの原則が示されているものはない。HHV-6などの最近取り上げられている因子は、再活性化し日和見感染を引き起こすと考えられており、持続性症状の発生において何らかの役割を持っていると考えられる。経験的治療法となるが、抗菌療法や抗ウィウイルスは、一部の患者に有用である。将来、DNAマイクロ・アレイや最新の免疫学的手法を用いた研究により、CFSにみられる免疫系の変化の役割や日和見感染症の影響が解明されるであろう。

翻訳：藤平、阿部、Co-Cure-Japan

医学監修：K.Tokoyoda, Ph.D.

表 3－1 慢性疲労症候群の病因となる感染因子を除外するために有効な臨床検査

感染因子	血清検査	培養検査	DNA 増幅検査
CMV	●	●*	
EBV	●		
HHV-6	●	●	●
<i>Borrelia burgdorferi</i>	●		?
<i>Bartonella henslae</i>	●		●
<i>Brucella canis</i>	●		
<i>Mycoplasma fermentans</i>			●
<i>Tropheryma whippelii</i>			●

*尿培養が最も有効

