

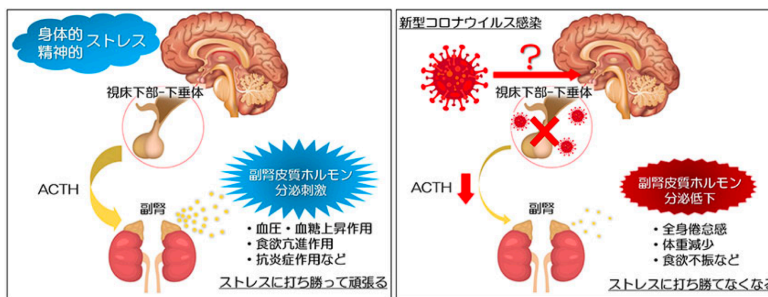
コロナ後遺症の筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)は視床下部性副腎不全を併発している

浮間中央病院腎臓内分泌代謝センター
福田昇

第 20 回日本疲労学会発表 2024 年 6 月 15 日 於大阪帝国ホテル

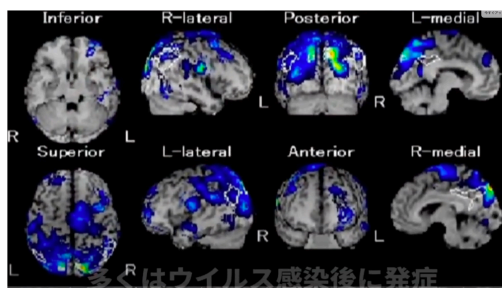
コロナ後遺症全身倦怠感の原因には2つの病態があります。一つは視床下部性副腎不全で2022年に神戸大学糖尿病内分泌内科から報告されましたが、コロナウイルスの視床下部への感染により、視床下部から下垂体・副腎への命令が障害され、副腎不全となり倦怠感が強くなります。もう一つは筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME /CFS) であり、これはコロナウイルスの脳全体の感染により、神経伝達経路が障害され、睡眠障害・自律神経障害・うつ状態を引き起こし、脳ミトコンドリア障害による労作後の回復しない倦怠感が起こります。

1. 視床下部性副腎不全： コロナウイルスの視床下部への感染

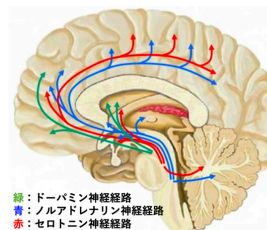


神戸大学糖尿病内分泌
内科学 *Endocr J.* 2022

2. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME /CFS): コロナウイルスの脳全体の感染



脳神経伝達経路障害



脳ミトコンドリア障害



筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS)の臨床診断基準
IACFS/ME 手引書執筆委員会からのものです。

1. 安静時の疲労

2. 労作後の疲労： 回復が遅く通常 24 時間またはそれ以上かかる。
3. 睡眠障害: 概日リズムの障害、昼夜逆転や無秩序な日中の睡眠リズム
4. 疼痛: 強度の筋肉痛・関節痛・頭痛
5. 神経・認知症状
 - 1) 集中力や短期記憶の固定力の低下、失見当識
 - 2) 情報処理・分類・言語検索障害
 - 3) 筋力低下、線維束性収縮がよくみられる。
6. 自律神経症状: 起立性低血圧、体位性頻脈、極度の蒼白、嘔気、過敏性腸症候群、頻尿
7. 神経内分泌症状: 体温調節不全、発汗現象、四肢冷感を伴う熱感の反復、極度の温熱や寒冷に対する不耐性

以上の 7 項目中 5 項目が陽性であれば ME/CFS と診断されます。

浮間中央病院でのコロナ後遺症全身倦怠感への入院精査スケジュール

入院1日目

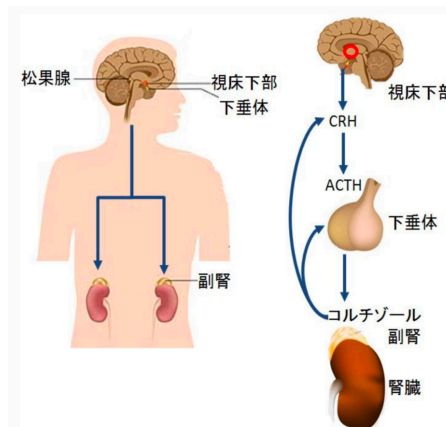
1. 脳MRI VSRAD解析
2. 24時間尿中フリーコルチゾール
3. リハビリ科でMETS単位運動範囲決定
4. ホルモン日内変動 6:00, 12:00, 18:00, 24:00
ACTH, Cortisol, TSH, GH, LH, FSH, PRL測定

入院2日目

- 下垂体4者負荷試験 GRH + CRH + LHRH + TRH
ACTH, Cortisol, TSH, FT4, GH, LH, FSH, PRL測定

入院3日目

- 迅速ACTH負荷試験 ACTH 250 μ g iv
Cortisol測定



入院 1 日目に脳 MRI 検査で VSRAD 解析をします。また 24 時間尿中フリーコルチゾールを測定します。リハビリ科による運動機能評価を行い、運動障害のある患者さんは自己リハビリ指導を行います。またホルモン日内変動を 6 時間毎に調べます。

入院 2 日目に脳下垂体を CRH + GRH + TRH + LHRH で刺激試験を行います。

入院 3 日目に副腎の機能を ACTH 負荷試験で調べ、視床下部・下垂体・副腎のどこに異常があるか判定します。

副腎機能低下症の診断は平成22年度 ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引きから判定しました。

視床下部性副腎不全の診断基準

1. ホルモン日内変動でコルチゾール値が $6 \mu\text{g/dl}$ 以下と低値でありながら ACTH が 25 pg/ml 以下
2. CRH 負荷で ACTH は正常～過大反応
3. CRH 負荷でコルチゾールは低反応および遅延反応

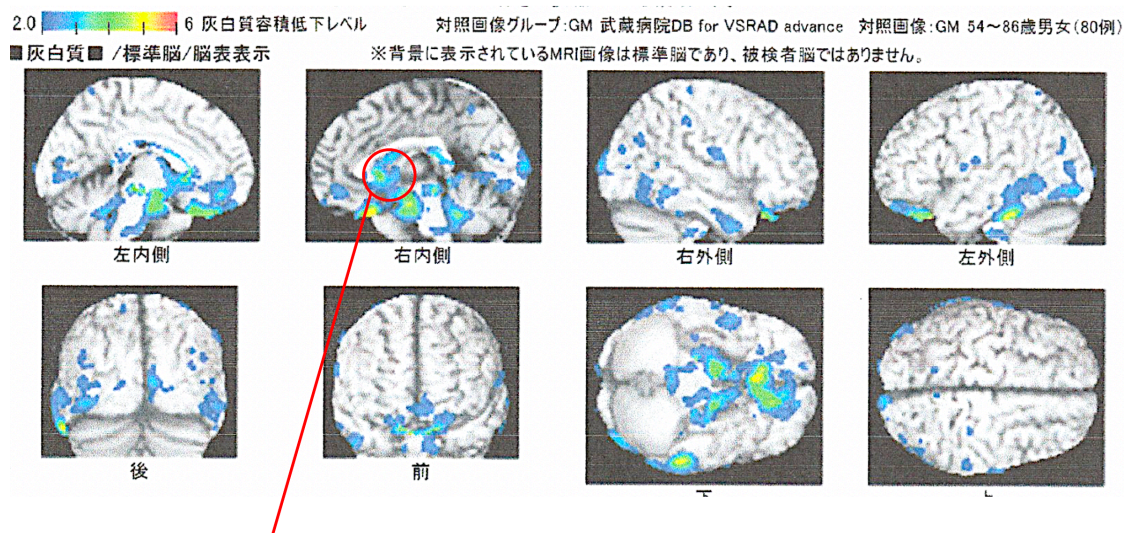
下垂体機能低下症の診断基準

CRH 負荷で血中 ACTH は低反応ないし無反応

原発性副腎機能低下症の診断基準

1. ホルモン日内変動でコルチゾールが低値で ACTH が 25 pg/ml 以上
2. 迅速 ACTH 負荷で コルチゾール値が $18 \mu\text{g/dl}$ 以下

実際の ME/CFS 患者さんの脳 MRI 検査 + VSRAD 所見



視床下部領域の灰白質容積の低下

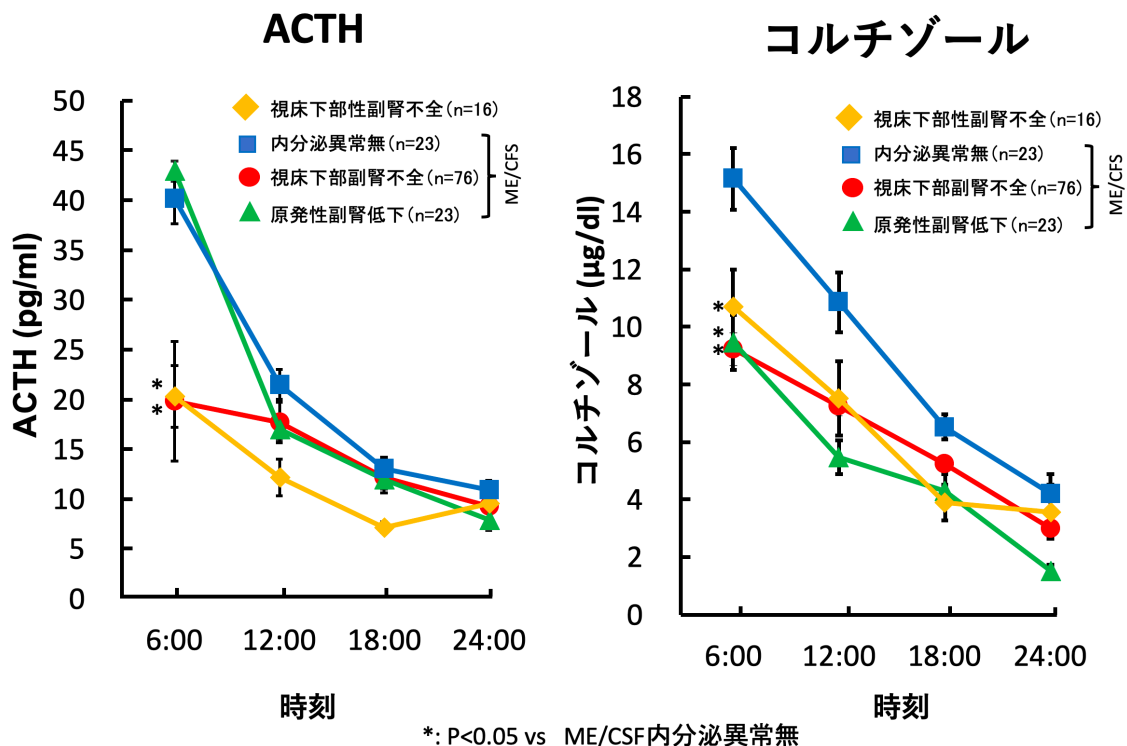
VSRAD 解析は脳灰白質の容積レベルの低下を示すもので、コロナウイルスの浸潤したあとを示唆します。この患者さんは視床下部を含め、脳全体に散在性に灰白質の容積の低下を認めており、視床下部部位に積レベルの低下を認めます。

コロナ後遺症全身倦怠感入院 144 名の精査結果を示します

1. ME/CFSおよび内分泌異常なし: 3名 (0.02%)
 2. 原発性副腎機能低下症(1名)
 3. 下垂体性副腎不全 (0名)
 4. 視床下部性副腎不全単独: 16名 (11%)
 - 原発性副腎機能低下症 (2名)
 5. ME/CFS :124名 (86%)
 - 1) 内分泌異常なし: 23名 (16%)
 - 2) 視床下部性副腎不全: 76名 (53%)
 - 原発性副腎機能低下症併発 (4名)
 - 3) 下垂体性副腎不全 : 2名(0.01%)
 - 4) 原発性副腎機能低下症: 23名(16%)
- } **副腎不全**
115名 (80%)

144 名中視床下部性副腎不全単独は 16 名、ME/CFS が 124 名で、ME/CFS のうち視床下部性副腎不全併発が 76 名、原発性副腎機能低下症の併発が 23 名であり、下垂体性副腎不全は 2 名であり、ME/CFS の約 8 割が副腎不全を併発しておりました。また全体の 144 名中 115 名に副腎不全がありました。

コロナ後遺症全身倦怠感での入院患者さんのホルモン日内変動を示します。



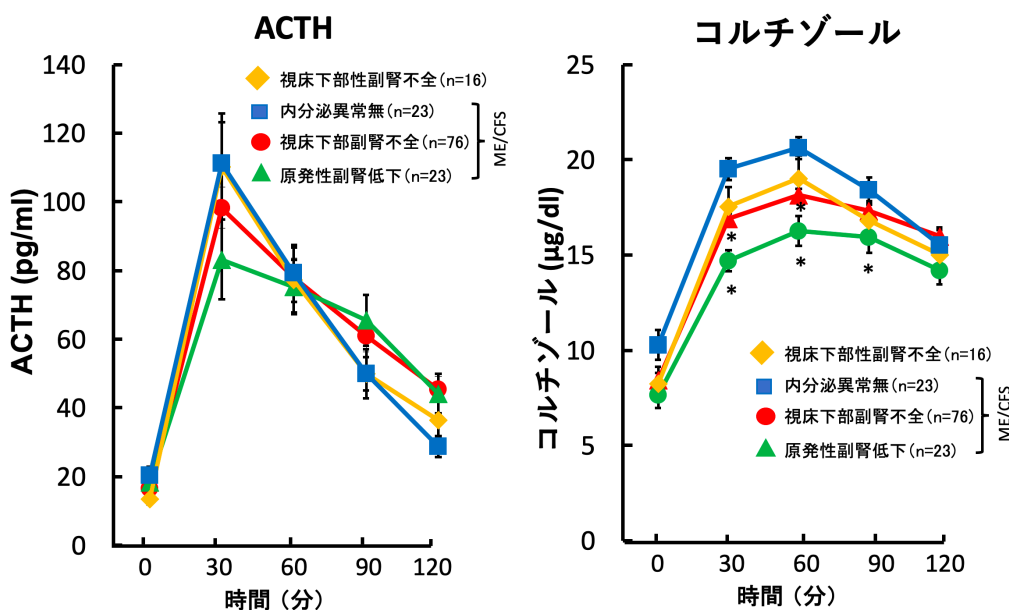
黄色の線は視床下部性副腎不全単独 (n=16) その他 3 群は ME/CFS で青色の線

は内分泌異常無し(n=23)で、コントロールになります。赤色の線が ME/CFS+視床下部性副腎不全で 76 名です。緑色の線は ME/CFS+原発性副腎機能低下症(n=23)です。

視床下部性副腎不全単独、ME/CFS+視床下部性副腎不全は同様に ACTH が 6:00 に 25 pg/ml 以下で、12:00, 18:00 も低下しております。つまり、ME/CFS も視床下部性副腎不全を併発している事がわかりました。原発性副腎機能低下症では 6:00 に ACTH が 25 pg/ml 以上でした。

右のグラフはコルチゾールの日内変動ですが、ME/CFS で内分泌異常なし(コントロール) に比し、視床下部性副腎不全単独、ME/CFS+視床下部性副腎不全原発性副腎機能低下症でコルチゾールの値が低値でありました。

下垂体 4 者負荷試験結果を示します。



*: P<0.05 vs ME/CSF内分泌異常無し

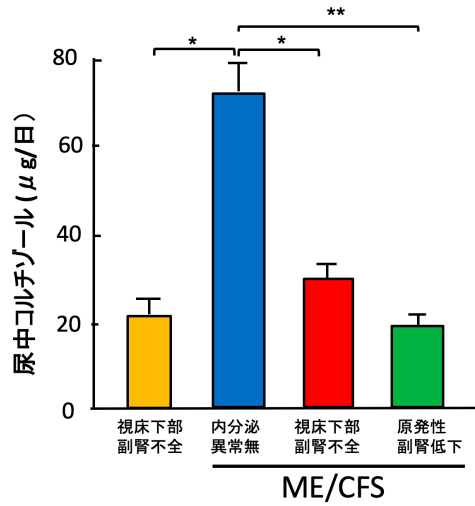
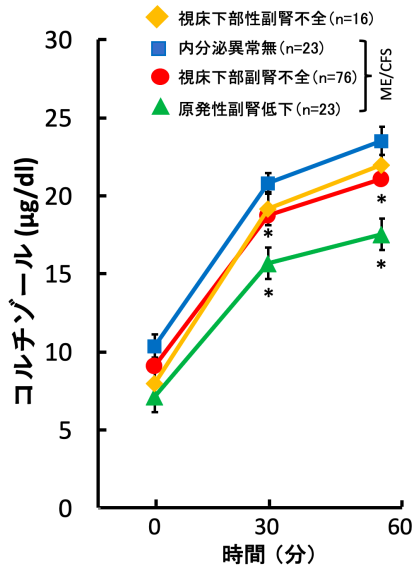
下垂体 4 者負荷試験で ACTH は視床下部性副腎不全単独でも、ME/CFS+視床下部性副腎不全、ME/CFS+原発性副腎不全でも正常に反応しており、下垂体に異常が無い事がわかります。右の図はコルチゾールの反応ですが、コントロールに比し、ME/CFS+原発性副腎不全で最も反応が低下しておりました。

外からの ACTH による副腎刺激のコルチゾールの変化ですが、ME/CFS、視床下部性副腎不全単独では正常反応、ME/CFS+原発性副腎不全では最も低反応で、視床下部性副腎不全単独、ME/CFS+視床下部性副腎不全でもコルチゾールの反応が低下していました。

ACTH 負荷に対するコルチゾールの反応と 24 時間尿中フリーコルチゾールのデータを示します。

ACTH負荷コルチゾール

24時間尿中コルチゾール



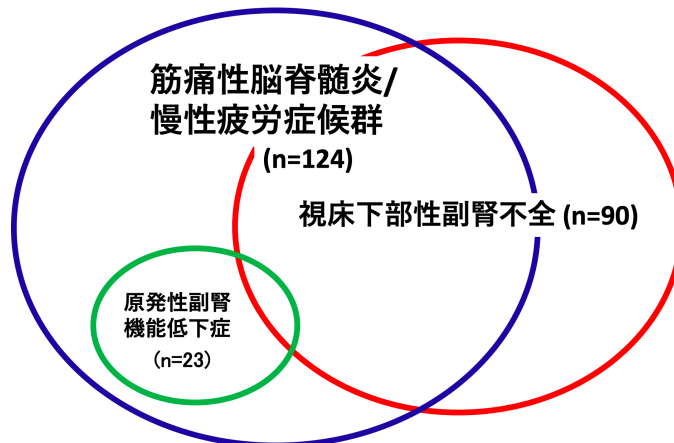
*: P<0.05 vs ME/CSF内分泌異常無

*: P<0.05, **: P<0.01

ACTH 負荷に対し、ME/CFS+原発性副腎不全ではコルチゾールの頂値は 18 μ g/dl 以下で低反応、視床下部性副腎不全単独、ME/CFS+視床下部性副腎不全でも有意に低下していた。

24 時間尿中フリーコルチゾールは ME/CFS で内分泌異常 (コントロール) に比し、視床下部性副腎不全単独、ME/CFS+視床下部性副腎不全および ME/CFS+原発性副腎機能低下症で低値でした。しかし、アジソン病のような低値はなく、反応性が低下している状態です。

以上の結果、コロナ後遺症全身倦怠感での ME/CFS と視床下部性副腎不全との関係を示します。当院入院の ME/CFS の多くの患者が視床下部性副腎不全および原発性副腎機能低下症を併発しております。



我々が確立した ME/CFS の薬物治療体系です。

視床下部性副腎不全

- コートリル：内分泌精査の結果での ACTH-Cortisol 低下に基づいて処方します。コートリルは生体にあるコルチゾールと同じ構造であり、副腎不全に補充し、副腎機能を正常化するので、プレドニンなどの抗炎症作用のためのステロイド治療と違って、副作用は殆どありません。
- 柴苓湯 8.1g 分 3（視床下部の修復を起こす）

回復しない疲労

- シンメトレル（ドーパミン刺激）が有効との報告
- 漢方薬：十全大補湯、人参養栄湯（十全大補湯で不十分な時使用）、補中益気湯（免疫低下がある時）
- フルスルチアミン 150mg（運動量の増加、脳内ドーパミン増加）

ミトコンドリアエネルギー補給

- ノイキノン (CoQ10)：30mg
- タウリン：ミトコンドリア病に効果が示されていますが、タウリン散 9g
- ファイブアミノレブリン酸(5-ALA)は 50mg で効果があります。

痛みに対しては ترامセツト を処方します。

起立性低血圧、ふらつきには ドプス や アデホス を処方します。

不眠、概日リズム異常：SSRI パキシル 10 mg（セロトニン刺激）、ロゼレム 8 mg（メラトニン刺激）を処方します。

結論・考察

浮間中央病院にコロナ後遺症全身倦怠感で入院精査した 124 名の ME/CFS 患者のうち 61%は視床下部性副腎不全を併発し、19%は原発性副腎機能低下症を併発していた。ME/CFS で倦怠感の改善のためには詳細な内分泌学的精査を行い、副腎機能低下に対し、適切な量の副腎皮質ステロイド補充が必要である。

副腎皮質ステロイド投与およびミトコンドリアエネルギー改善薬の投与により、多くの患者の PS 値が 3 程度に改善し、学校や仕事への復帰率は 8 割 5 分であった。副腎皮質ステロイド量は 6 ヶ月毎に基礎 ACTH、コルチゾール分泌を評価し漸減していく。

ME/CFS 患者のうち原発性副腎機能低下症が 19%あったが、ME/CFS 発症前から元々原発性副腎機能低下であり、ME/CFS の発症で副腎疲労が強く出たと考えられるが、原発性副腎機能低下症の原因については今後検証していく必要がある。

連絡先

浮間中央病院腎臓内分泌代謝センター

<http://www.hakueikai.or.jp/ukima/>

福田 昇

〒115-0052

東京都北区赤羽北 2-21-19

電話：03-3907-8711

E-mail: fukuda.noboru57@gmail.com