

慢性疲労症候群（筋痛性脳脊髄炎）と循環器異常*

三羽邦久**

要 旨

労作後の極度の消耗、遷延する疲労感を特徴とし、多彩な症状を呈する慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome : CFS) の原因として、2011 年、筋痛性脳脊髄炎 (myalgic encephalomyelitis : ME) による中枢神経系の機能調節障害が国際委員会 (International Consensus Panel) より提唱された。本症の成因に循環器的異常が密接に関連することが、近年明らかにされた。

本症患者には small heart 例が多い。すなわち、やせ型の若年女性に多く、低血圧や起立性低血圧をしばしば認め、胸部 X 線像上、心胸郭比は小さい。心エコー検査でも左室拡張末期径が小さく、1 回拍出量、心拍出量は低値となる。左室収縮性の指標の低下は認めない。

強度の疲労、めまい、集中力低下、身震い、悪心などの症状により立位維持困難を訴える起立不耐症 (orthostatic intolerance : OI) は、CFS 患者の立位時症状としてもよくみられ、QOL、労働能力を低下させ、生活機能障害を規定する最重要因子となっている。公表された診断基準には、心血管系症状として OI が含まれた。OI の病態生理は、立位時の脳血流不足であり、交感神経系の高度緊張も症状に関わる。CFS 患者では循環血液量の減少から前負荷の低下による低心拍出量状態を認めるにもかかわらず、血漿レニン活性の上昇はなく、血漿アルドステロン系および抗利尿ホルモン (ADH) 濃度は健常人より低値である。OI の病態には、レニン-アルドステロン系および ADH 系の活性化不全も関係しているようである。

前負荷の低下による低心拍出量状態を十分認識することが、本症患者の診療の重要な手助けになるとともに、本症研究の進展の breakthrough になるであろう。

はじめに CFS は、労作後遷延する消耗感によって特徴づけられ、長期にわたって継続または反復し、休養によっても十分回復しない極度の慢

性疲労のほか、多彩な症状を伴い、日常活動や労働能力を顕著に低下させる¹⁻³⁾。経済的損失も大きく社会的にもきわめて重要な健康問題であるにもかかわらず、病因、危険因子、病態生理が不明であり、有効な診断・治療および予防戦略は、いまだ確立していない。若年者、とくに女性に多く発症し、発症率は 0.4~1.0%、患者の約 4 分の 1 は

* Circulatory impairment in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis

** K. Miwa : ミワ内科クリニック (☎ 930-0002 富山県富山市新富町 1-4-3 ミワビル 2 階)

重症で寝たきりに近い生活を余儀なくされている⁴⁾。近年、CFSの症状の成因に循環器的異常が密接に関連することが明らかになった。CFSの原因として、2011年にMEによる中枢神経系の機能調節障害が国際委員会より提唱された⁴⁾。MEは、中枢神経系および免疫系の重篤な調節障害、細胞のエネルギー代謝およびイオン輸送の機能障害、心臓血管系の異常を伴う複雑な疾患と定義される。公表された診断基準には、心血管系症状として起立不耐症が含まれた。

従来CFSによる診断基準では真のCFS例以外に紛れ込みやすかったうつ病などの精神疾患や軽症例を、新たなMEの診断基準(表1)では排除可能となった⁴⁾。しかしながら、多くの患者でCFSとMEが重複診断され、CFS患者で培われた多くの研究成果が全体としてME患者にも適用可能と考えられるため、両者を一括してCFS/MEまたはME/CFSと総称するようになった。

small heart と低心拍出量

体格に比し、心臓が小さ過ぎて心機能不全に陥りやすいという概念、“small heart syndrome”は、胸部X線像上、心陰影が小さい若年者の神経循環無力症として1944年にMasterによって提唱された^{5,6)}。やせ型の若年女性に多く、低血圧または起立性低血圧をしばしば認め、全身倦怠感、易疲労感、めまい、ふらつき、動悸、呼吸困難、胸痛、頭重感、四肢末端の冷感を訴える。内臓下垂や遊走腎、直背、扁平胸郭、僧帽弁逸脱症候群を伴いやすい。Masterは、このような症状は先天的かつ体質的な小心臓による心拍出量の低下に起因したものであるとの仮説を提唱したが、低心拍出量症候群を発症しやすい心臓疾患としてのsmall heartの病態生理学的意義は十分には認められず、疾患概念は確立されなかった。CFSの病名は1988年に提唱されたが、同患者にはsmall heart syndromeに該当する例が少なくない。すなわち、CFS/ME患者では健常人に比し、一般に胸部X線像上心胸郭比は小さく、心エコー検査でも左室拡張末期径が小さく、したがって1回拍出量は低値となる^{6~9)}。明らかな心拍数の増加はみられず、低

心拍出量となっている。左室収縮性の指標の低下は認めない。左室拡張能の異常も認められていない。CFS/MEの症状は、低心拍出量症候群のそれに類似している。実際、同症患者の症状の寛解、増悪は左室径の変化による心拍出量の増大、低下と密接に関連している¹⁰⁾。下痢、食欲不振、発汗過多などによる脱水傾向は、心拍出量のさらなる低下を介して症状を悪化させる。

2003年、Peckermanらはインピーダンス心臓図検査を行い、重症CFS患者では、対照例および軽症CFS患者に比し、仰臥位、立位いずれにおいても心拍出量が有意に低下していると報告した¹¹⁾。2008年、筆者らは、CFS群患者では心胸郭比42%以下、左室拡張末期径42mm以下というsmall heartに該当する例が多いことを初めて報告した⁷⁾。低心拍出量は病歴の長さとは関連せず、その原因を廃用性筋萎縮としては説明しにくい。Hurwitzらは、重症CFS患者においては対照者より心エコー法による評価から心容積の減少を、また、二重タグ血液量評価法により総血液量、血漿量、赤血球量の低下を報告した¹²⁾。多くのCFS患者は低心拍出量状態であり、結果としての循環不全から日常活動が困難になりやすくなっている。実際、CFS患者は、胸痛、動悸、呼吸困難や息切れ、足先の冷感、めまい、ふらつきなどのさまざまな症状を訴え、これらの症状は心血管系の機能調節異常に由来する可能性が考えられる¹³⁾。

起立不耐症

OIは、強度の疲労、頭重感、顔面蒼白、疲労感、虚弱感、めまい、集中力低下、身震い、悪心などの症状のため、立位維持困難を訴える病態であり、立位時に頻拍や血圧低下を伴いやすい^{14~16)}。重症例では、食事、入浴、軽い運動でも症状が悪化し、基本的な日常行動すら制限される。OIは、CFS/ME患者の立位時症状としてもよくみられ、QOL、労働能力を低下させることから生活機能障害を規定する最重要因子となっている^{17~19)}。OI、CFS/MEは、多くの若年者、とくに女性が多く罹患することでも共通する。立位時の症状に伴う過度の心拍数増加、すなわち体位性

表1 筋痛性脳脊髄炎：国際的合意に基づく診断基準

筋痛性脳脊髄炎は、複雑で広範な機能障害を伴う後天性神経系疾患であり、細胞のエネルギー代謝とイオン輸送障害を伴う、神経、免疫、および内分泌系の病的調節障害を特徴とする

患者は、労作後の神経免疫系の極度の消耗(A)、神経系機能障害の少なくとも3つのカテゴリーに1つ以上の症状があること(B)、免疫系/胃腸器系/泌尿生殖器系の機能障害の少なくとも3つのカテゴリーに1つ以上の症状があること(C)、エネルギー代謝/輸送の機能障害に少なくとも1つの症状があること(D)という診断基準を全て満たす必要がある

A. 労作後の神経免疫系の極度の消耗(post-exertional neuroimmune exhaustion : PENE) : 必須

主として神経免疫系に関連した顕著な症状を伴い、必要を満たす十分なエネルギーを作り出す能力が病的に欠如している。特徴は下記の通りである

1. 日常生活での活動や簡単な知的作業のような軽労作によって起こる急激な身体的または認知疲労が、身体を衰弱させ、症状の再発を引き起こす
2. 労作後の症状の悪化
3. 労作後の極度の消耗は、活動直後にも、また、数時間から数日間遅れて起こることもある
4. 回復までの期間が長引き、通常 24 時間以上要する
5. 身体的および精神的疲労(スタミナの欠如)が増幅されるとによって、活動レベルが大きく低下する

注釈：筋痛性脳脊髄炎と診断するには、患者の発症前の活動レベルが著しく低下していなければならない。軽症(発症前の活動レベルのおおよそ 50%以下)、中等症(ほとんど家から出られない)、重症(ほぼ寝たきり)、または最重症(まったく寝たきりで、ごく身の回りのことにも助けが必要)。症状の重症度はその日によって、時間によって著しく変動しうる

B. 神経系機能障害

以下の 4 つの症状カテゴリー中の少なくとも 3 つのカテゴリーに 1 つ以上の症状がある

1. 神経認知機能障害
 - a. 情報処理障害：思考の鈍化、集中力低下、失見当識、決断力低下、ゆっくりとしかしゃべれない、失読症、短期記憶の喪失、言語検索障害、情報回想力低下、作業記憶の低下
2. 疼痛
 - a. 頭痛：眼や眼後部、後頭部の痛みをしばしば伴う。偏頭痛、緊張性頭痛
 - b. 激しい痛みを筋肉、筋腱接合部、関節、腹部や胸部に感じる。非炎症性の性質をもち、しばしば移動する。線維筋痛症の診断基準を満たす場合もある
3. 睡眠障害
 - a. 睡眠リズム障害：不眠症、過眠、昼夜逆転、中途覚醒、早朝覚醒、鮮明な夢/悪夢
 - b. 疲労回復のない睡眠：睡眠時間に関係なく覚醒時に極度の疲労を感じる、日中の眠気
4. 神経感覚、知覚および運動障害
 - a. 神経感覚、および知覚：視覚の焦点が合わない、光、騒音、振動、臭気、味覚、触覚に対する過敏性、興行きの認識力低下
 - b. 運動感覚：筋力低下、痙攣、協調運動の低下、立位での不安定感、運動失調

注釈：睡眠障害は、急性期には過眠、慢性期には睡眠が昼夜逆転する。運動障害は軽症例では明瞭ではないが、重症例では継ぎ足歩行の異常や Romberg 試験陽性が認められる

C. 免疫系、胃腸器系、泌尿生殖器系の機能障害

以下の 5 つの症状カテゴリーの中の少なくとも 3 つのカテゴリーに 1 つ以上の症状がある

1. インフルエンザ様症状が繰り返され、慢性化する、労作によって悪化する
2. ウイルスに罹患しやすく、回復期間が長引く
3. 胃腸管：嘔気、腹痛、腹部膨満、過敏性腸症候群
4. 泌尿生殖器：尿意切迫感または頻尿、夜間頻尿
5. 食物、薬物、臭気、または化学物質に対する過敏性

D. エネルギー産生/輸送の機能障害：少なくとも一つの症状がある

1. 心血管系：背中を直立位にした姿勢に耐えられない(起立不耐症)、神経調節性低血圧、体位性起立頻脈症候群、動悸、頭のふらつき感/めまい
2. 呼吸器系：空気飢餓感、努力呼吸、胸壁筋の疲労
3. 恒温調節不全：低体温、著明な日内変動、発汗現象、微熱や熱感の反復、四肢冷感
4. 温度変化に対する極度の不耐性

[文献 4) より引用]

起立頻拍(postural orthostatic tachycardia)は、OI患者の多数に認められる^{15,20~22)}。このほか、即時性または遅発性起立性低血圧や心拍数の減少を伴う神経調節性低血圧が、簡易起立試験や head-up tilt 試験により症状を伴って検出される。OIの症状の多くは、詳細な機序は明らかではないが、脳血流減少に関係していると想定されており、右心への不十分な体静脈還流から生ずる1回拍出量の低下に関係している^{20,23,24)}。下半身への過度の静脈血滞留による、遅発性起立性低血圧などを伴う脳血流低下が、CFS/ME患者の立位時の疲労の機序として重要である²⁵⁾。Fuら²⁶⁾は、体位性起立頻拍症候群患者のMRI検査と血液量計測から、非活動性健常対照者よりも心臓のサイズが小さく、心筋量も少ないことを見出した。本症患者における顕著な起立性頻拍は、1回拍出量の低下に対する生理的代償反応であると考えられ、運動訓練療法はほとんどの患者において本症の改善をもたらした²⁶⁾。下肢筋肉ポンプ機能の強化から静脈還流が増加したためと考えられる。立位時における代償レベルを超えた過剰の交感神経緊張を伴う自律神経機能異常が、症状をもたらす主要な機序であると提唱している研究者は少なくないが^{14,20~23,27)}、Fuらの筋交感神経圧反射および心臓迷走神経圧反射の評価では、本症候群患者の自律神経機能には異常はみられなかった²⁶⁾。すなわち、本症候群患者にみられる交感神経緊張を伴う自律神経変化は原発性の異常ではなく、循環血液量減少からの代償性の二次的の反応として理解できる。

最近、XenonCT血流検査の研究から、健常者に比しCFS患者では、脳皮質全般、とくに両側の中大脳動脈領域における絶対的な血流低下を伴う、脳全体の循環不全があることが示された²⁸⁾。OIを伴う若年CFS患者の起立試験中の、near-infrared spectroscopy(近赤外線分光光度計)を用いた脳の酸素化ヘモグロビン濃度の持続的測定所見から、脳血流減少による脳の酸素化障害が、起立直後より遷延して生じていることが示された²⁹⁾。立位時、血圧や心拍数の変化からは、一見、正常血行動態と考えられるにもかかわらず、脳の酸素化ヘモグロビン濃度の低下を伴うOIを訴え

ることもあり、脳循環の自動調節能の障害もOIの成立機序に含まれる。CFS/ME患者ではOIの合併の有無にかかわらず、対照者に比し収縮期および拡張期血圧が低いことが認められている^{30,31)}。

OI患者の立位時の血行動態的变化として、体位性起立頻拍のほか、遅発性起立性低血圧や神経調節性低血圧などがあげられる。一般に頻拍の改善はOI症状の改善を伴うことが多いが、逆に症状の悪化を伴うこともある。実際、CFS/ME患者では体調に波があり、“good day”と“bad day”の簡易起立試験の結果を比較すると、“bad day”では体位性起立頻拍の悪化、すなわち頻拍の程度がより強くなっている例が多いが、逆に“bad day”に頻拍が明らかに改善している例も少なからず認められている³²⁾。安静時にすでに交感神経の緊張亢進が強いと立位時にさらなる緊張亢進を生じえず、逆に活性化不全を伴うこともあると考えられる。起立時、著明な頻拍例では、左室充満時間を確保し、有効な左室充満を回復させる意図から、少量の交感神経β受容体遮断薬や洞結節抑制薬による治療の有効性が報告されているものの^{33~35)}、交感神経活性化不全状態では有効性は必ずしも期待できない。

OIの病態生理は、立位時の脳血流不足であり、代償性の交感神経系の高度緊張も症状に関わる。また、過度の頻拍や血圧の著明な低下を伴わずにOIを生じることもあり、脳循環自動調節能の破綻の可能性も想定されている。パニック発作から過呼吸を生ずる患者が少なからずみられるが、脳循環自動調節能の破綻に伴う低酸素になりやすい脳の状態が過呼吸を起こしやすい背景として考えられる。CFS/ME患者は、頭に霧がかかったような状態(brain fog)にたとえられる、集中力低下、短期記憶障害、注意力散漫、情報処理能力低下、とくに言語認識、対応能力の低下をしばしば訴える。これは前頭葉、とくに前頭前野の活動低下と関係しており、同部位の血流低下が観察されている^{36,37)}。

起立不耐症の治療

交感神経系の過度の賦活亢進状態を生来するこ

となく、脳血流量を無理なく増大させることが、有効な治療に必要であろう。交感神経 α_1 受容体刺激薬 phenylephrine の静脈内投与が、末梢動静脈の強力な収縮作用の結果、OI を改善したとの報告³³⁾はあるが、単純に血管収縮薬を投与しても、脳血管抵抗の上昇により脳血流の増加を招来しない。塩分摂取や fludrocortisone 投与による体液量の増加は、循環血液量の増加から OI の治療となり、CFS の症状も改善する可能性がある^{16,17,19,23,24)}。衝撃耐性軍服ズボンや弾性ストッキングの着用は、下肢の圧迫から静脈還流を促進し、その結果、心拍出量を増加させるので、有効な治療法になりうる²⁵⁾。CFS 患者は、苦痛の増強から運動を制限しがちではあるが、段階的運動療法の有効性を支持する報告がある^{26,38~40)}。食欲不振、下痢、多量の発汗などの種々の増悪因子は、脱水により 1 回拍出量および心拍出量を減少させ、その結果、体、脳循環を悪化させ、症状を増悪させる。しばしば合併する下痢型過敏性腸症候群⁴⁾の治療を通して脱水を予防することも有効な治療となる。合成抗利尿ホルモン薬 desmopressin の経口投与は、とくに低尿浸透圧例において体液量を増加させるので、OI 症状を改善させ、日常生活を向上させる⁴¹⁾。

低血圧、夜間低血圧

Newton ら⁴²⁾は、24 時間携行血圧測定装置を用いて、CFS 患者では収縮期および平均血圧が低いことを確認し、低血圧、とくに血圧の日内変動の開大を伴う夜間低血圧が本症の重症例で多いことを報告した。夜間低血圧は、朝、起き出しにくいという症状にも関係しているようである。塩分、水分の十分な摂取、朝食摂取の励行が勧められる。また、食後低血圧から食後に倦怠感などの症状が悪化する例もあり、コーヒーの飲用が有効な場合がある。

循環血液量調節異常

OI を伴う CFS/ME 患者では、左室拡張末期径、1 回拍出量係数、心係数は顕著に低値である^{30,31)}。

同患者では循環血液量の減少から前負荷の低下による低心拍出量状態を認めるにもかかわらず、血漿レニン活性の上昇はなく、血漿アルドステロン濃度はむしろ健常人より低値である (renin-aldosterone paradox)^{43,44)}。また、患者例は対照例に比し ADH 濃度も有意に低値であり、循環血液量調節に関わるレニン-アルドステロン系、ADH 系はいずれも活性化不全が認められ、OI の病態に関係しているようである⁴⁴⁾。なお、血中、尿中コルチゾール濃度は、多くの CFS/ME 患者では低値であり、CRF テストや ACTH テストでもコルチゾール濃度の上昇反応は鈍いと報告されている⁴⁵⁾。したがって、脳下垂体-副腎皮質系の活性化不全があると考えられる。これらのホルモン、神経体液性因子の活性化不全または down-regulation には中枢神経系レベルでの調節異常の関与が推察される。中枢神経系レベルでの循環血液量調節障害が加わるとき、体質的な小心臓者では低心拍出量症状が発現しやすくなると考えられる。

慢性疲労症候群(筋痛性脳脊髄炎)、 起立不耐症の性差

CFS/ME の発症頻度は人口の 0.4~1.0% であり⁴⁾、決して珍しい疾患ではない。男女比は 1:2~3 と女性に多い⁴⁾。OI では 1:3~4 と女性の比率がさらに高い^{16~18)}。女性に多い理由は不明である。男性に比し、女性に small heart が多いこと⁵⁾、筋肉量が少なく下肢筋肉ポンプの働きが弱いことが立位時の低心拍出量から脳循環不全をきたしやすくなると想定され、理由として考えられる。

慢性疲労症候群(筋痛性脳脊髄炎)における 循環器異常の占める役割

1988 年、Holmes ら⁴⁶⁾が初めて CFS の病名と診断基準を提唱した。診断基準は 1994 年に Fukuda ら²⁾により改変された。いずれの診断基準にも循環器系異常をとくに意識した項目はなく、循環器異常の占める役割は大きなものとは考えられていなかった。2011 年に国際委員会から、新たに CFS に代えて ME の診断名と新たな診断基準が提唱された(表 1)⁴⁾。小基準の一つに OI が採用され、本

文中には small heart についても記載され、循環器異常が具体的に認識されるようになってきた。米国において保健福祉省 (HHS) からの要請により米国医学研究所 (IOM) は 2015 年 2 月、新たに委員会を設立し CFS/ME の簡素化された新たな診断基準を提唱した。次の 3 症状、① 6 ヶ月以上にわたって持続する原因不明の疲労感があつて、過労が原因ではなく休息によつても十分な回復が得られず、結果として職業的、教育的、社会的あるいは個人的な活動が大きく制約された状態、② 労作後の強度の消耗感、③ 睡眠障害 (unrefreshing sleep) を必須項目としており、加えて、④ 認知機能障害 (集中力低下や短期記憶障害など)、⑤ OI の少なくともいずれか 1 つを認めることを診断条件とした⁴⁷⁾。この報告では、さらに、診断名を CFS/ME から全身性労作不耐病 (systemic exertion intolerance disease: SEID) に変更することを推奨している。

治療と予後

CFS/ME に対する確立された治療法はない。臨床の現場では試行錯誤が繰り返される。いわゆる good medical care が基本となる。過度の消耗を避ける、夜更かしをしない、三食を食べる、感染を予防する、リラックスする時間をもつ、過敏性のある食物や薬を避ける、などを心掛けるよう患者に指導する。症状改善の目的で頻回に試みられる薬剤としては、coenzyme Q10、補中益気湯などの漢方薬、ビタミン C の大量投与、EPA 製剤などがあげられる。合併する線維筋痛症の疼痛緩和には神経障害性疼痛としての薬物治療 (ロキソニン、ノイロトロピン、サインバルタ、リリカ、トラムセットなど) を行う。労作後の消耗が激しいので、頑張り過ぎないようにコントロールが必要である。患者本人のみならず、医療関係者、家族、職場や学校を含めた社会全体の疾患に対する理解が重要である。循環器の治療としては、塩分、水分の十分な摂取がきわめて重要である。下肢筋肉ポンプによる静脈還流を増やすため、弾性ストッキングの着用のほか、運動や筋肉トレーニングも可能な限り勧められる。循環血液量を増加させる合

成抗利尿ホルモン薬 desmopressin が有効な場合もある⁴¹⁾。

本症が直接の死因となることはないが、ADL、QOL には多大な悪影響を及ぼす。患者の約 4 分の 1 は寝たきりに近い生活を余儀なくされる。ただ、必ずしも生涯にわたって進行性というわけではなく、約 70% の症例では若干症状が改善した部分寛解期を迎えるようである⁴⁾。病歴が長期になると症状の改善はかなり困難であるが、短期例では急速に改善することもある。

おわりに 原因不明とされていた CFS の原因として、ME による中枢神経系の機能調節障害が提唱されている。本疾患は身体疾患として位置づけられており、身体疾患として扱われるべきである。不定愁訴としての扱いを受けがちな症状を多く訴えるが、これらに対して神経学的に、内分泌学的に、消化器学的に、また循環器学的に真正面から向き合うことは可能である。とくに循環機能異常は病態に大きく関わり、OI などの症状発現に重要な役割を果たしている。多くの循環器医がこの問題に積極的に興味を抱き、診療に関与していくことが望まれる。OI 患者では低心拍出量を伴う小左室が高頻度かつ顕著にみられる。前負荷の低下による心機能障害を伴う small heart は、CFS と OI の治療のための重要な標的として考慮すべきである。

文献

- 1) Shafran SD : The chronic fatigue syndrome. Am J Med **90** : 730-739, 1991
- 2) Fukuda K et al : The chronic fatigue syndrome : a comprehensive approach to its definition and study. Ann Int Med **121** : 953-959, 1994
- 3) Afari N, Buchwald D : Chronic fatigue syndrome : a review. Am J Psychiatry **160** : 221-236, 2003
- 4) Carruthers BM et al : Myalgic encephalomyelitis : International Consensus Criteria. J Int Med **270**:327-338, 2011
- 5) Master AM : Neurocirculatory asthenia due to small heart. Med Clin North Am **28** : 577-588, 1944
- 6) Miwa K, Fujita M : Is small heart syndrome a "heart" disease or low output syndrome? Int J Cardiol **146** : 95-96, 2011
- 7) Miwa K, Fujita M : Small heart syndrome in patients

- with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol* **31** : 328-33, 2008
- 8) 三羽邦久:慢性疲労症候群の病因としての小心症候群. *日臨生理会誌* **38** : 229-234, 2008
 - 9) 三羽邦久:起立不耐症と慢性疲労症候群の成因に関するスモールハートと低心拍出量. *日疲労会誌* **7** : 72-79, 2012
 - 10) Miwa K, Fujita M: Cardiac function fluctuates during exacerbation and remission in young adults with chronic fatigue syndrome and "small heart". *J Cardiol* **54** : 29-35, 2009
 - 11) Peckerman A et al : Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* **326** : 55-60, 2003
 - 12) Hurwitz BE et al : Chronic fatigue syndrome : illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sci* **118** : 125-135, 2009
 - 13) Miwa K, Fujita M : Cardiovascular dysfunction with low cardiac output due to small heart in patients with chronic fatigue syndrome. *Intern Med* **48** : 1849-1854, 2009
 - 14) Furlan R et al : Chronic orthostatic intolerance : a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control. *Circulation* **98** : 2154-2159, 1998
 - 15) Stewart JM : Pooling in chronic orthostatic intolerance: arterial vasoconstrictive but not venous compliance defects. *Circulation* **105** : 2274-2281, 2002
 - 16) Stewart JM : Chronic orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome (POTS). *J Pediatr* **145** : 725-730, 2004
 - 17) Schondorf R, Freeman R : The importance of orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* **317** : 117-123, 1999
 - 18) Schondorf R et al : Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *J Auton Nerv Syst* **75** : 192-201, 1999
 - 19) Streeten DHP et al: The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia, and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* **320** : 1-8, 2000
 - 20) Schondorf R, Low PA : Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome : an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* **43** : 132-137, 1993
 - 21) Rowe PC et al : Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? *Lancet* **345** : 623-624, 1995
 - 22) Jacob G et al : The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* **343** : 1008-1014, 2000
 - 23) Rosen SG, Cryer PE: Postural tachycardia syndrome: reversal of sympathetic hyperresponsiveness and clinical improvement during sodium loading. *Am J Med* **72** : 847-850, 1982
 - 24) Fouad FM et al : Idiopathic hypovolemia. *Ann Int Med* **104** : 298-303, 1986
 - 25) Streeten DH : Role of impaired lower-limb venous innervations in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* **321** : 163-167, 2001
 - 26) Fu Q et al : Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* **55** : 2858-2868, 2010
 - 27) Stewart JM : Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr Res* **48** : 218-226, 2000
 - 28) Yoshiuchi K et al : Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* **26** : 83-86, 2006
 - 29) Tanaka H et al : Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *J Pediatr* **140** : 412-417, 2002
 - 30) Miwa K, Fujita M : Small heart with low cardiac output for orthostatic intolerance in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol* **34** : 782-786, 2011
 - 31) Miwa K : Cardiac dysfunction and orthostatic intolerance in patients with myalgic encephalomyelitis and a small left ventricle. *Heart Vessels* **30** : 484-489, 2015
 - 32) Miwa K : Variability of postural orthostatic tachycardia in patients with myalgic encephalomyelitis and orthostatic intolerance. *Heart Vessels* **31** : 1522-1528, 2016
 - 33) Stewart J et al : Clinical and physiological effects of an acute alpha-1 adrenergic agonist and a beta-1 adrenergic antagonist in chronic orthostatic intolerance. *Circulation* **106** : 2946-2954, 2002
 - 34) Raj SR et al : Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome : less is more. *Circulation* **120** : 725-734, 2009
 - 35) Ewan V et al : Symptom improvement in postural orthostatic tachycardia syndrome with the sinus node blocker ivabradine. *Europace* **9** : 1202, 2007
 - 36) Okada T et al : Mechanisms underlying fatigue : a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* **4** : 14, 2004
 - 37) Tirelli U et al : Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome : preliminary data. *Am J Med* **105** : 54S-58S, 1998
 - 38) Wilson A et al : The treatment of chronic fatigue syndrome : science and speculation. *Am J Med* **96** : 544-550, 1994
 - 39) Fulcher KY, White PD : Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ* **314** : 1647-1652, 1997
 - 40) Wearden AJ et al : Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* **172** : 485-490, 1998
 - 41) Miwa K : Down-regulation of renin-aldosterone and antidiuretic hormone systems in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J*

Cardiol[Epub ahead of print]

- 42) Newton JL et al : Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* **71** : 361-365, 2009
- 43) Raj SR et al : Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation* **111** : 1574-1582, 2005
- 44) Miwa K, Fujita M : Renin-aldosterone paradox in patients with myalgic encephalomyelitis and orthostatic intolerance. *Int J Cardiol* **172** : 514-515, 2014
- 45) Demitrack MA, Crofford LJ : Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann NY Acad Sci* **840** : 684-697, 1998
- 46) Holmes GP et al : Chronic fatigue syndrome : a working case definition. *Ann Intern Med* **108** : 387-389, 1988
- 47) Jason LA et al : Chronic fatigue syndrome versus systemic exertion intolerance disease. *Fatigue* **3** : 127-141, 2015