

計畫編號：DOH88-TD-1003

行政院衛生署八十八年度科技發展計畫

新浮現疾病「慢性疲勞症候群」的研究：

感染、免疫功能與精神狀態

研究報告

執行機構：台北醫學院

計畫主持人：呂思潔副教授

研究人員：蔡尚穎主任、蘇千田醫師等

執行期間：87年7月1日至88年6月30日

目錄

中文摘要	1-3
英文摘要	4-6
前言與研究目的	7-13
方法	14-16
結果	17-18
討論	19-24
結論與建議	24-25
參考文獻	25-27
表格	28-30

摘要

背景與目的：慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome，以下縮寫為 CFS)

其主要症狀為：持續半年以上的疲勞，且導致個人身心或社會功能障礙。

CFS 乃自 1988 年才逐漸受重視的一種健康問題，國際間的研究正方興未艾，且發現可能與慢性感染、內分泌、免疫功能或神經精神狀態等因素有關，雖然目前仍然病因不明，然而在診斷與治療上若無法同時同時考慮生理、心理與環境因素，則往往導致病患到處求醫卻無良好的療效，而浪費許多醫療資源。

依據國際疾病分類(International Classification of Diseases)的診斷標準，「神經衰弱症」(neurasthenic disorder)即用來診斷無法發現生理或心理原因的慢性疲勞。雖然國人主訴「神經衰弱」者眾，但國內目前對 CFS 的研究仍然相當有限。疲勞是生理與心理疾病的常見症狀，而國內醫藥衛生界，卻尚未注意到主訴「慢性疲勞」的臨床診治與預防、對個人以及醫療資源的衝擊，因此本研究主要的目的乃欲探討本土的 CFS 個案其相關病因以及身心方面的臨床特徵。

研究方法：自綜合醫院的家庭醫學科、內科與精神科之求治病患，以美國疾病控制中心最近頒佈的 CFS 標準為診斷依據。經由內科或家醫科專科醫師評估生理狀態，精神科醫師評估心理精神狀態，並進行必要之生理狀態檢驗，再進行與 CFS 相關卻易被忽略的病毒進行篩檢 (cytomegalovirus, herpes simplex, E-B virus, human immunity deficiency

virous)，且檢測不同病因之 CFS 個案免疫功能血清中之可溶介白質素受體 (soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R) 的差異，必要時再進行相關之實驗室檢驗。

結果與發現：

本研究最後納入研究之 32 位 CFS 個案以年輕族群、女性居多，平均年齡為 32.3 歲，發生慢性疲勞之年紀平均為 24.2 歲。個案約平均由家醫科、神經內科、精神科發現，其主要主數均為長期疲勞，其中自覺有壓力者佔 75 %，精神科評估發現不論最後確切病因為何有嚴重睡眠障礙者共 23 位 (71.9%)。自認有「神經衰弱」者有 24 位(75%)，自認神經衰弱其中 19 位者主要因有睡眠困擾，故睡眠困擾亦為 CFS 常見之問題。

其中有 7 位 (21.9 %) 確定因感染而引起，其中 2 位病患感染 2 種病毒，分別為 HBV+CMV、HBV+EBV；故所有研究樣本其感染狀態為感染 B 型肝炎病毒者 5 例、巨噬細胞病毒者 3 例、EB 病毒 1 例。因其他生理疾病引起者有 6 位 (18.8 %)，其生理疾病分別是甲狀腺疾患 2 例、腎臟疾病、糖尿病、血液疾患、心血管疾病各 1 例。確定無生理及並且確定有精神科診斷者共 18 位 (56.3%)，其中重度憂鬱症 6 例(18.8%)，其他精神官能症 12 例(37.5%)。另有一位個案目前尚無法確定原因。

經進一步區分有無感染加以比較：有感染者的特徵為年紀較輕且 IgG 濃度高，生理疾病有關者為有輕微異常之生化檢查；精神疾患為主因者，有較高的自覺壓力以及憂鬱症狀。

結論： CFS 乃非單一疾病診斷，感染、精神與身體的疾病均可能為其病因，病患常合併多種非特異性症狀以致易被忽略，導致在重複求醫的過程會出現情緒困擾及不良的適應行為，而進一步影響睡眠或更加重其功能退化。故臨床上對於影響日常功能的慢性疲勞，應考慮是否診斷為 CFS 再針對可能導致慢性疲勞的生理性原因加以排除。是故，慢性疲勞症候群的病因、診斷分類、治療策略等應就生理與心理兩方面做整合性的探討，而這也將是心身醫學的另一議題。

建議： 慢性疲勞症候群往往因無特異之主訴且又易被忽略精神或感染之病因，故對於年輕卻報怨慢性疲勞者宜注意其感染，對於國內 CMV 與 E B 病毒之感染途徑以及於年輕族群之感染途徑有必要再加以調查。精神疾病尤其是憂鬱症好發於慢性疲勞症候群，尤其長期睡眠障礙往往與慢性疲勞極為有關，故國人之心理衛生尤其是睡眠問題值得加以重視。

Background and objectives

Chronic fatigue syndrome (CFS) is characterized by disabling fatigue for at least 6 months. CFS has been notified since 1988 and may be related to chronic infection, endocrine and immunity dysfunction, and neuropsychiatric problems, etc. It bears a striking resemblance to the set of symptoms labeled "neurasthenia", a term frequently used to explain the nature of minor psychiatric disorders in Taiwan. The aim of this study is to demonstrate and investigate the clinical features, related etiology, psychophysiological interaction and adaptive behavior of CFS.

We used the modified CDC criteria (American Centers for Disease Control) CFS to diagnose patients visiting the departments of psychiatry, internal medicine, and familial medicine in several general hospital. To exclude physical conditions related to chronic fatigue, all subjects fulfilling the criteria for CFS were assessed by the board doctors of the mentioned department and received a laboratory evaluation consisting of complete blood cell count with differential count, erythrocyte sedimentation rate, serum electrolytes, liver and renal function tests, thyroid-stimulating hormone, serum levels of cortisol and immunoglobulin. Where clinically indicated, additional investigations were performed. Subjects underwent psychiatric intervention and visual analogue scales were used to assess current severity of global illness outcome.

Results

A total of 32 patients were collected in this study. The mean age of the subjects is 32.3 years of age; the mean age of onset 24.2 years of age. There are 7 (21.9%) patients whose CFS are due to viral infection including hepatitis B virus, cytomegalovirus, and EB virus. There are 6 (18.8%) patients having other physical illness-induced CFS. The rest of patients (N=18, 56.3%) without any physical related problems were thought to be caused by psychiatric disorders, mainly depressive disorder (N=6, 18.8%) and other minor psychiatric morbidity. Twenty four patients represented neurasthenia, 80% of them having sleep problems. The group of infection-related CFS had significantly younger age and higher serum levels of IgG. The group of physical illness-related CFS had significant more abnormal biochemical data. The group of psychiatric related CFS had more psychosocial stressor and prevalence of depressive disorder. most

Conclusion

CFS, a heterogeneous disorder, could be precipitated or perpetuated by psychological factors. The assessment of functional disability should be emphasized in clinical management. Especially, the infection and psychiatric disorder as well as sleep problems should be checked routinely.

Suggestion

With non-specific complaints, CFS is easily neglected by general physician. The young patients complaining of persistently disabling fatigue should be considered the chronic infection of virus. However, the route of infection of CMV or EB virus in young population of Taiwan is worthy for further investigation. As neurasthenia is mistaken as sleep problem in Taiwan, the insomnia-related fatigue should be introduced to people for establishing the knowledge of psychiatric treatment.

前言：疲勞是生理或精神疾病的共同症狀；慢性疲勞症候群與多種生理或心理因素有關

※新浮現的疾病：慢性疲勞症候群，目前病因未明

疲勞是多種身、心疾病常見的症狀，而慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome，以下簡稱 CFS)則是指有注意力、記憶力或情緒等精神上的困擾，合併數種身體症狀並達到影響日常功能的長期疲勞[Holmes et al., 1988]。CFS 所界定的疲勞則包含身體的無力感與精神上的認知功能下降，可能是一種異源性疾患，其病因雖仍未確定，但目前發現可能與免疫功能[Lloyd et al., 1993]、病毒感染[Gold et al., 1990]、精神疾病[Hickie et al., 1990]、人格心理因素[Blakly et al., 1991; Wessely et al., 1996]及神經內分泌[Sharpe 1992; Cleare et al., 1995; Leese et al., 1996]等有關。雖然國際上針對 CFS 已有較明確實用的定義及診斷準則[Holmes et al., 1988; Lloyd et al., 1988; Sharpe et al., 1991; Fukuda et al., 1994]，但整體而言就 CFS 的自然病程、臨床特徵、實驗診斷學結果與治療方法迄今仍無定論[Wilson et al., 1994; Sharpe 1997]，

※「慢性疲勞症候群」較相關的可能因子：慢性感染、免疫、精神疾病

1. 免疫----目前若著重血清免疫學上的臨床證據，Lloyd 等認為 CFS 應有細胞免疫功能障礙 (cell-mediated immune function) [Lloyd et al., 1988]，目前也發現與中樞神經系統的免疫細胞分泌的細胞激素有關[Cannon et al., 1997]，而 CFS 個案也有免疫功能低下的現象。

2. 感染---而廣義的 CFS 則包括因感染而引起之感染後疲勞症候群 (post-infectious fatigue syndrome) 屬 CFS 之亞型[Sharpe et al., 1991]。與之相關的病毒包括 EB 病毒、巨噬細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、 Herpes simplex virus(HSV)、人類免疫缺乏病毒(HIV)、B 型肝炎病毒(Hepatitis B virus) 等[Sharpe et al., 1992; Levine et al., 1992; MacDonald et al., 1996]。

3. 精神疾病---除身體症狀外，CFS 極常出現情緒、認知心理方面的症狀 (98 %) 及睡眠困擾 (95 %) [Lane et al., 1991]，美國精神醫學會自 1987 年 DSM-III 界定的精神官能症中「未區分型身體化症」(undifferentiated somatoform disorder)以及國際疾病分類系統的「神經衰弱症」(neurasthenia)，即用以診斷以慢性疲勞為主要症狀的個案。因此與精神疾病、身體化症狀、心理因素等的關係也應受重視[Wessely S et al., 1996]。此外即使由感染或其他生理因素引起的 CFS，也可能出現神經心理或認知功能的退化，如記憶力下降、注意力不集中等，故病患常常因此遭受身、心雙方的困擾 [Moss-Morris et al., 1996; Wearden and Appleby 1996]。

*** 實際的問題 ***

CFS 病因未明且與生理、心理、環境因素有關，故容易被臨床醫師忽略

※慢性疲勞症候群與「神經衰弱」：部份的 CFS 個案乃屬 ICD-10 界定的「神經衰弱症」

1. 排除憂鬱症、焦慮症及病毒感染引起的慢性疲勞即：「神經衰弱症」

有關「慢性疲勞」的個案報告，可溯至 Beard[1869]對所謂「神經衰弱」(neurasthenia) 患者的描述，「神經衰弱」即沿用至目前的國際疾病分類第 10 版 (ICD-10) : 以心智或身體上易倦怠、無力為主要症狀，且排除憂鬱症、焦慮症及病毒感染引起者，則診斷為神經衰弱症[WHO, 1992]，故部份 CFS 個案依 ICD-10 的標準應可診斷為神經衰弱症[Blakly et al., 1991]。

2. 台灣社會中一般民眾普遍以「神經衰弱」解釋各種倦怠、疲勞、失眠現象

「神經衰弱」一詞在華人社會中雖已廣被用來解釋各種身心症狀，但西醫使用此病名為實際診斷的機率卻非常的少[Yeh 1992]。由於 CFS 與神經衰弱症可能是同一現象因文化因素而產生的兩種不同診斷[Abbey 1991]，以台灣地區為例：自認罹患「神經衰弱」者主要以身體症狀最多，其次依序訴有焦慮、失眠、體力疲乏、腦力疲乏[鄭泰安, 1988]等。

國外研究方興未艾，國內已知只有一篇四例案例報告

國人普遍使用「神經衰弱」一詞時，可能有慢性疲勞症候群、或因感染、免疫引起而卻從未被診斷者，國內目前僅有本研究主持人之一[蔡尚穎, 1996]提出之四例慢性疲勞症候群的臨床案例報告，國內有關慢型疲勞的另一研究[Lee et al., 1996]，則未發現合乎 CFS 診斷標準的個案。

*** 實際的問題 ***

國內民眾自認「神經衰弱」者很多,但極欠缺有關慢性疲勞或 CFS 的研究

※診斷與治療「慢性疲勞症候群」是身、心醫學的團隊工作

綜合系列的研究，CFS 的個案中達到精神疾病診斷標準的終生盛行率約 50~80%[Sharpe 1992]，在 CFS 病程中俱發（concurrent）精神疾病的比例也有 19~45%，以憂鬱症最常見[Sharpe 1992; Lane et al., 1991]；而且不論施以何種方式治療，心理因素均會影響其長期的療效[Wilson et al., 1994]，此外，生理因素、感染或精神因素引起之 CFS 個案，均會有下列共同的現象：

睡眠----CFS 病患自覺睡眠困擾極為常見，而且部份個案會有睡眠疾患，然而睡眠困擾仍未能證明與疲勞的嚴重度有關，但睡眠合併情緒困擾則可能使疲勞嚴重度達診斷為 CFS 的程度[Krupp et al., 1993]。因此評估精神狀態或睡眠困擾，並就其中之一加以治療則有助改善倦怠的程度。

過度休息----個案均在求醫過程中把倦怠歸因於身體之疾病。若依認知行為理論模式，這種疾病的認知會讓病患相信或被告知：要多休息及減少身心活動以免加劇身體不適[Bulter et al., 1991; Dobbins et al., 1995]。

無助感或情緒低落----個案會不斷尋求檢查及治療，但在求醫過程中往往因得不到滿意的治療而產生無助感（learned helplessness）及情緒低落，情緒的變化以及活動量的減少再衍生出睡眠困擾與其他身心症狀，以致更惡化或延長原本的疲勞症狀。這種由感染或身、心疾患肇始的疲勞，經不良應對方式的惡性循環，可能就是慢性疲勞會導致功能退化的原因[Powell et al., 1990; Vercoulen et al., 1996]。

可見 CFS 應有心理與生理的交互影響，故需要在身體、心理雙方面作統合性的診斷和治療。

*** 實際的問題 ***

診治 C F S 時，非精神科醫師可能忽略睡眠、情緒與行為的影響；精神科醫師容易忽略生物醫學上的症狀或可能之病因

※探究或探討「慢性疲勞症候群」對臨床醫療、公共衛生與節省醫療資源有重大的相關性

由於疲勞是許多疾病均有的症狀，國外的流行病學調查發現 2 3 % 的人一生中曾經歷過持續性的疲勞，以女性和 2 0 – 5 0 歲的年齡層居多[Price et al., 1992]，可見慢性疲勞的盛行率很高，但確切發病原因不易確認，以致常造成病患重複就醫、檢查浪費醫療資源，且得不到適當且滿意的治療[Dobbins et al., 1995; Wessely et al., 1996]。CDC 版訂出需排除下列身體疾患：惡性腫瘤、感染細菌、黴菌、寄生蟲或病毒、慢性發炎或體免疫疾病、神經肌肉、內分泌、物質依賴或濫用、藥物或毒素的副作用、已知或確定的心、肺、肝、腎、腸胃或血液的疾病，且最少需安排 20 項檢查[Homles et al., 1988]，由於相關的因素牽涉廣泛，以致於一般的檢查未必找出原因，往往細胞免疫以及感染等因素遭忽略。不但病患無法的到適當的治療而且浪費重複檢查的醫療資源，

若由感染引起者而不發覺、往往病患本身或照顧者不知加以預防或避免感染源、以致能再感染給他人。此外若能對 CFS 中因慢性感染引起者加以追蹤、

或標認其臨床特徵，得可以建立早期預防或診斷的參考。

不論在精神科或一般科若能提高 CFS 診斷的敏感性，朝感染、免疫及精神疾病等目前已知的原因做進一步探討，則在排除相關疾病的過程中將有助於找出真正的病因而給予適當治療。

國人以複雜的身體症狀求醫者多數自認罹患「神經衰弱」，其實往往罹患輕型精神官能症，卻反而在非精神科之科別求醫浪費許多之醫療資源，尤其以「疲勞」為主訴者更會到處求醫，但國內對慢性疲勞的研究僅侷限於精神醫學相關的報告。由於 CFS 與病毒感染、免疫因子已被認為極為相關，然而國內公共環境衛生的條件可能異於其他國家，故為此國內易必須建立相關之整合身心醫學的研究報告，

*** 研究目標 ***

因此本研究的主要目的乃要對於下列議題建立初步的資料，以利日後作為相關研究或防治策略的參考。

1. 國內罹患慢性疲勞症候群的病患其臨床特徵與病因分佈。
2. 慢性疲勞症候群患者的生理狀態，尤其著重於(1)肇因於病毒感染的比例、相關之病毒(2)免疫功能。
3. 慢性疲勞症候群患者的精神狀態、對疾病的認知、以及精神疾病診斷分佈。

*** 樣本與方法 ***

慢性疲勞症候群的案例收集：立意採樣收集 CFS 個案進行研究調查，所有 CFS 個案均經過精神科專科醫師與家庭醫學科或內科專科醫師診斷評估。

取樣來源：台北醫學院附設醫院與萬芳醫院、私立博仁綜合醫院之門診病患。於家庭醫學科、精神科、神經內科求診病患。

（說明：目前上述醫院精神科均開設神經衰弱特別門診；一般自覺神經衰弱者亦容易前往神經內科就診；民眾普遍無法確認身體真正病症或查不出病因的時，容易前往家庭醫學科要求健康檢查）

方式：

門診病患篩選：研究進行期間，於上述門診時段，病患就診時先由門診護士詢問(1)是否自認「神經衰弱」或是否自覺「長期疲勞、倦怠或全身無力」→若病患答「是」，再詢問是否「持續 6 個月以上且導致影響活動機能」，初步確認為研究樣本，個人資料登錄於結構化的表格。

說明：依據美國疾病控制中心 1994 年修訂之 CFS 診斷準則加以診斷，其中慢性疲勞的界定是：持續 6 個月以上且導致影響活動機能

專科醫師進行確定診斷與疾病史收集：若抱怨「持續 6 個月以上且導致影響活動機能」的疑似 CFS 個案，則以美國 CDC1994 年公佈之 CFS 診斷步驟 [Fukuda et al., 1994]進行疾病史收集，理學檢查與症狀學診斷程序如下：生理

疾病的診斷

(1)先排除已知共存的生理疾病或精神疾病、酒精、藥物濫用或服用其他藥物造成的慢性疲勞。

(2)CFS 的症狀學診斷準則 [Fukuda et al., 1994]：疲勞的嚴重度已影響工作、日常活動或性生活，且有 4 項以上下列現象：注意力或記憶力缺損；喉嚨痛；頸部或腋下淋巴腫痛；肌肉酸痛；多關節痛；頭痛；睡眠無法回復精神(unrefreshing sleep)；運動後全身沒力(post-exertion malaise)。

(3)實驗診斷學檢查[Fukuda et al., 1994]：若症狀學合乎上述診斷標準則安排常規之實驗診斷學檢查含：血液檢查（CBC&WBC/DC）、紅血球沈降速率（ESR）、血清離子（Na、K、Ca、Mg、P）、血糖、甲狀腺促進素(thyroid stimulating hormone, TSH)、肝功能（GOT、GPT、Alk-P、bilirubin）、腎功能（BUN、creatinine）、尿液分析檢查。

所有個案進行感染症篩選：含梅毒、EB 病毒、CMV 病毒、Herpes simplex 病毒。說明：目前已知可能與 CFS 有關之常見感染，且有臨床價值之檢驗[Sharpe et al., 1997]

所有個案進行免疫功能測定，實驗步驟：

一、測量血清中之 sIL-2R(soluble Interleukin-2 receptor), sIL-6R 藉酵素免疫法：

1. 取 50ml 之血清，放置於 pre-coatu.有適當抗體之 96-well 中(每一個人作 duplicate)

2. 加上等量之 Biotin-labeled anti-human sIL-2R, incubate plate 在室溫 2 個小時
3. 以緩衝液沖洗 plate 4~5 次, 再加 Streptavidin-HRP conjugate solution 至於室溫 30 分鐘
4. 再沖洗 4~5 次, 加呈色劑置於暗處 30 分鐘後再加入停止試液, 以終止反應
5. plate 置於 ELISA plate reader 以 450nm 波長讀數並比較標準值算出其值。

(6)必要時其他生理檢查：個案若先至精神科就診則再安排由家庭醫學科或內科專科醫師評估, 依病患的身體症狀懷疑的疾病, 再進行檢驗 HBV 或 HIV 病毒、Q fever、antinuclear antibody、rheumatoid factor、lymphocyte subsets、Lyme serology、各種感染之血清檢查、腦波、放射線檢查等[Lloyd et al., 1993; Lane TJ et al., 1991]。若於神經內科或家庭醫學科就診者則排除其他生理狀態後再安排精神科專科醫師進行會談評估。

(7)精神科之評估: 由精神科醫師依 DSM-IV[APA, 1994]為診斷依據對 CFS 個案進行診斷, 並評估其對疾病認知與因應方式, 以 Schwartz[1993]發展的量表加以量化疲倦嚴重度。

統計分析：

將以症狀學診斷為 CFS 的個案, 依下列各種變項加以分組：「有、無生理異常發現」；「有、無共存精神疾患」；「感染、非感染引起」；「無任何共存之生、心理因素」之 CFS 與共存感染、精神疾患之比較。

各分類依據, 應變項為類別變項者以卡方檢定；連續變項則以 t-test 或變異數分析(ANOVA), 找出有意義差異之變項。所有資料以統計軟體 SAS 進行運算。

結果

基本特徵

由於主訴「慢性疲勞」之求醫病患頗多，但四十歲以上之年長個案均已知罹患一種以上之生理疾病或容易查出有生理其他異常，故大多被排除診斷為 CFS。因此本研究最後納入研究之 32 位 CFS 個案以年輕族群、女性居多，平均年齡為 32.3 歲，發生慢性疲勞之年紀平均為 24.2 歲。個案約平均由家醫科、神經內科、精神科醫師發現，其主要主訴均為長期疲勞，其中自覺有壓力者佔 75%，精神科評估發現不論最後確切病因為何有嚴重睡眠障礙者共 23 位（71.9%）。自認有「神經衰弱」者有 24 位(75%)，自認神經衰弱其中 19 位者主要因有睡眠困擾，故睡眠困擾亦為 CFS 常見之問題。

慢性疲勞之主因

32 位符合「慢性疲勞症候群」診斷標準的個案，其中有 7 位（21.9%）確定因感染而引起，2 位病患已感染 2 種病毒，分別為 HBV+CMV、HBV+EBV；故所有研究樣本其感染狀態為感染 B 型肝炎病毒者 5 例、巨噬細胞病毒者 3 例、EB 病毒 1 例。因其他生理疾病引起者有 6 位（18.8%），其生理疾病分別是甲狀腺疾患 2 例、腎臟疾病、糖尿病、血液疾患、心血管疾病各 1 例。確定無生理疾病但確定有精神疾病診斷者共 18 位(56.3%)，其中重度憂鬱症 6 例(18.8%)，精神官能症 12 例(37.5%)。另有一位個案目前尚無法確定原因。

生活習性

個案中有 10 位有抽煙習慣，但吸菸量與疲勞嚴重度無關；2 位有酗酒情形，然而其慢性疲勞症狀均發生於開始濫用酒精以前，故上述個案均納入本研究對象。

統計結果

由表一結果顯示：病因為感染者的特徵為年紀輕($p < 0.05$)；血中 IgG 值顯著高，應與慢性感染有關。

表二結果顯示：其他生理疾病引起者，其生化檢查易出現不正常 ($p < 0.001$)，然而其他生理指標如血壓、血液血球檢查、體重、尿液檢驗、菸酒使用、sIL-2R 值均無法加以標認生理疾病與慢性疲勞之關係。

表三結果顯示：憂鬱症為常見之單一精神疾病與慢性疲勞症候群有關者，個案顯著有社會心理壓力($P < 0.001$)。

不論是何種原因引起之 CFS 其嚴重度均無明顯差異，此外細胞免疫功能之指標 sIL-2R 也均沒有顯示有何差異

* 討論 *

針對 CFS 的診斷標準

大體而言本研究之個案中其睡眠障礙之比率、憂鬱症之盛行率、病毒之感染狀況均予國際間已報告之狀況極為類似。

疲勞乃指經重複或長期的勞務後，生理上肌肉收縮運動或心理上的注意力持續度呈現功能減退的現象（ Kennedy 1988 ），所以「疲勞」一語包含肌肉、身體的沒力（ lack of energy ）以及精神上的倦怠（ mental tiredness ）；疲勞是許多疾病均有的症狀，流行病學調查發現 2 3 % 的人一生中有過持續性的疲勞，以女性和 2 0 – 5 0 歲的年齡層居多（ Price et al 1992 ），本報告收集的案例即均為女性且介於此年齡層。臨床上主訴「慢性疲勞」者部份可確認其病因，但對於不明原因的慢性疲勞者，部份個案可進一步發現某些生理變化如：異常的免疫功能，故為更了解與研究此臨床現象，必須訂定標準的案例定義方能在診斷上提高其客觀性（ Kim 1995 ）。而在尚無科學的方法加以確認此慢性疲勞現象時，診斷即以症狀為主要依據。

本研究援用的 CFS 診斷準則中（ Sharpe et al 1991; Lloyd 1988 ），其特點為強調「慢性疲勞症候群」乃是：致功能障礙的疲勞（ disabling fatigue ）並持續達六個月以上。功能的障礙指會影響日常活動或身心功能，故臨床上診斷 CFS 應對慢性疲勞的個案評估其功能，包括：職業表現、社交活動、性機能、及居家生活四方面（ Lane et al 1991 ），以決定是否達 CFS 的主要診斷條件。而本

報告之 32 個案分別在個人日常事務、學業或工作上，出現功能明顯下降以致無法勝任，均符合 CFS 之主要特徵。然而本診斷準則其主要診斷條件雖頗為明確，但僅籠統表示需排除其他可能之生理狀況，雖然 Lloyd 提出的 CFS 診斷準則需有異常之細胞免疫力，但因細胞免疫力或其他血清檢驗均尚未證實可作為 CFS 診斷或預後之生物性指標（Wilson et al 1994），故本研究不採用此診斷準則。

本研究使用 CDC 修正之（Fukuda et al 1994）診斷準則，主要居於 CFS 的診斷準則中均包括多樣的身體症狀及情緒症狀，使得合乎 CFS 診斷者往往達到 DSM-III-R 診斷準則的類身體化症（somatoform disorder），或因長期的倦怠未癒引起次發性的憂鬱症或焦慮症（Lane et al 1991），所以原先 CDC 診斷準則中必須排除所有的精神疾患，往往會造成 CFS 診斷率偏低（Manu et al 1988），且忽略精神疾患導致的慢性疲勞與 CFS 個案的心理或行為問題，因此只排除 CFS 發病之前（pre-existing）罹患的重大精神疾病者，如精神分裂症、躁鬱症、藥物濫用與器質性精神病等。然而 CFS 患者經精神科醫師診斷有上述疾患時，因 CFS 仍未被視為獨立之疾病診斷故臨床上屬俱發（concurrent）（Wilson 1994）而非共發（comorbid）精神疾患。此外，若無標準化的實驗診斷步驟，臨床上很難有把握肯定已排除所有之生物性原因，所以 CDC 版訂出需排除下列身體疾患：惡性腫瘤、感染細菌、黴菌、寄生蟲或病毒、慢性發炎或自體免疫疾病、神經肌肉、內分泌、物質依賴或濫用、藥物或毒素的副作用、已知或確定的心、肺、肝、腎、腸胃或血液的疾病，且最少需安排 20 項

檢查(Holmes et al 1988)，本報告之所有案例即依此標準參照國際間之診斷步驟，為排除上述生物因素引起的慢性疲勞例行的檢驗包括：血液檢查（CBC&WBC/DC）、紅血球沈降速率（ESR）、血清離子（Na、K、Ca、Mg、P）、肝功能（GOT、GPT、Alk-P、bilirubin）、腎功能（BUN、creatinine）、尿液分析檢查。再透過疾病史的詢問與理學檢查，必要時再安排其他檢驗，如：antinuclear antibody、rheumatoid factor、lymphocyte subsets、Lyme serology、各種感染之血清檢查、腦波、放射線檢查等(Lloyd et al 1993)。

可見由於 CFS 的異源性在安排適當的檢查項目以排除其他可能有關的疾病時，必須注重疾病史與症狀的蒐集並廣泛的考慮有關的疾病。透過如此的步驟不但能排除其他可能因素，也可能對有長期倦怠的個案找出真正的病因。本報告中的案例即循此步驟而發現有 CMV 的感染及其他生理疾病；故有必要訂定 CFS 標準化的檢驗步驟以助於診斷或研究 CFS。此外由於腎上腺皮質素（Sharpe 1992）、血清免疫球蛋白與甲狀腺功能（Lane et al 1991）曾被認為與 CFS 有關，且均是一般求醫過程中的較易忽略之檢驗項目，案例在初診時即接受該項檢查，但均無腎上腺皮質素異常，雖然有異常高的 IgG 值以致進一步找出感染原，但血清免疫球蛋白的檢驗是否有臨床上的價值仍需進一步探討。

病毒與 CFS

本研究發現有 25 % 之案例其疲勞與病毒感染有關，且感染之病毒即為常見與 CFS 有關之病毒，而上述個案中感染 CMV 與 EB 病毒之個案均因參加本研究才發現有上述病毒感染，而之前已經接受許多檢查仍無找出病因，由此可

見慢行疲勞之個案往往醫師均以考慮國人常見之肝病或肝病病毒為主，而忽略其他之病毒感染與 CFS 極為重要，而已感染為主因之 CFS 個案具有 IgG 高，年齡低之特徵，因此日後對於有疑似 CFS 的年輕個案，應加以優先考慮其他慢性病毒感染所致，如此一來可以減少個案一再求醫檢查，卻又未發現病因而帶來醫療資源的浪費，以及求醫過程病患心理的煎熬以及生活不便。

生理疾病與 CFS

對於因其他生理疾病引起者與其他因素引起者並無太大的差異，主要以個案具有較頻繁的生化檢查異常，然而此結果並無法視為是此一類個案之特徵。因為本研究步驟即包含排除一部份生理疾病引起者，因此納入本研究之個案均為初步生化檢查在正常值範圍之內，上述 5 個案雖有生化異常報告，然而並非顯著的異常因此才被納入研究，經進一步的追蹤才發現生理病因。因此是否有一系列之標準檢查步驟亦是目前國際間在區分 CFS 所面臨的問題，然而結合前述與感染有關之特徵，建議可以先進行 IgG 的檢驗，針對年紀輕者進行病毒篩檢，年紀較大而 IgG 正常值可能必須進一步釐清病情以及檢視其生化檢驗，即使有輕微異常也應加以注意。

精神狀態與 CFS

確定無生理或感染造成 CFS 者，其主要特徵為自覺壓力大，且容易以憂鬱情緒為主。由於長期身體不適即是一種壓力因此針對 CFS 個案詢問或評估其壓力嚴重度並不是相當有效的方法，但以憂鬱症佔此一群病患之三分之一，且

本研究中收集的個案以精神疾病為主因者共佔 56 %，顯示在診斷或治療 CFS 之個案精神醫學的評估極為重要。精神疾患可能與 CFS 有關者，依 DSM-III-R 系統有：憂鬱症（ major depression 或 dysthymia ）、未區分型類身體化症（ undifferentiated somatoform disorder ）、影響身體狀況之心理因素（ psychological factors affecting physical conditioning ）（ Kellner et al 1991 ）以及適應障礙合併身體不適（ adjustment disorder with physical complaints ）。

國人自認罹患「神經衰弱」者的症狀特徵為「怎麼睡也睡不著」與「身體多處不適」（鄭泰安 1988）；故 CFS 是否將被用來取代「神經衰弱」以解釋其情緒或身體化現象（Yeh 1992），頗值得日後追蹤。本研究大部分 75% 之個案表示自己為「神經衰弱症」，但其主要乃誤以為「睡眠不良」即是神經衰弱之症狀，而非慢性疲勞。依據國際疾病分類第九版、十版（ICD-9, ICD-10）神經衰弱症必須排除憂鬱症、焦慮症或生理疾病之慢性疲勞，因此對於國人常主訴之「神經衰弱」，有必要加以教育導正至正確的觀念。對於有睡眠障礙之民眾應鼓勵其前往精神科醫療單位進一步診治，而非自行服藥或一再接受無謂之生理檢查。

免疫功能與 CFS

本研究其他之臨床變項如細胞免疫功能狀態（SIL-2R）、開始呈現慢性疲勞之症狀、自述疲勞程度、其他簡易測量之血壓或體重均無法加以區別個不同病因之 CFS 個案，這也顯示 C F S 在診斷上的困難。

因此，對於 CFS 除應就可能致病的生理因素加以治療，並藉由精神醫學療法改善憂鬱情緒、減少對疾病偏頗的認知（cognitive distortion）及不當的規避行為（behavioral avoidance），才能明顯的提高療效（Krupp et al 1991）。雖然目前尚無長期有效的 CFS 特殊療法，然而唯有統合生物醫學與精神醫學的觀念，方可預防次發性障礙提高治癒成功的可能。

※結論*

CFS 乃非單一疾病診斷，來自外界的感染、精神與身體的疾病均可能為其病因，病患常合併多種非特異性症狀以致易被忽略，導致在重複求醫的過程會出現情緒困擾及不良的適應行為，而進一步影響睡眠或更加重其功能退化。故臨床上對於影響日常功能的慢性疲勞，應考慮是否診斷為 CFS 再針對可能導致慢性疲勞的生理性原因加以排除。本研究部份案例即因此而發現 CMV 與 E B 病毒感染。而主訴慢性疲勞的個案必須安排精神醫學的評估，包括：精神疾患的診斷以及個案適應行為的分析，而就可能更惡化疲勞症狀的睡眠困擾。是故，慢性疲勞症候群的病因、診斷分類、治療策略等應就生理與心理兩方面做整合性的探討，而這也將是心身醫學的另一議題。

建議

慢性疲勞症候群往往因無特異之主訴且又易被忽略精神或感染之病因，故對於報怨導致功能障礙之慢性疲勞的年輕患者宜注意其感染；對於國內 CMV 與 E B 病毒之感染途徑以及於年輕族群之感染途徑有必要再加以調查。精神疾病尤

其是憂鬱症好發於慢性疲勞症候群，尤其睡眠障礙往往是疲勞的主因或惡化因素，故國人之心理衛生尤其是睡眠問題值得加以重視。

*** 參考文獻 ***

Abbey SE, Garfinkel PE: Neurasthenia and chronic fatigue syndrome: the role of culture in making of a diagnosis. *Am J Psychiatry* 1991;148:1638-46.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders .Ed 4th (DSM-IV). Washington .DC. 1994.

Beard GM: Neurasthenia ,or nervous exhaustion. *Boston Med Surgical J* 1869 ;3(new series):217-21.

Blakely AA, Howard RC, Sosich RM, et al: Psychiatric symptoms, personality and ways of coping in chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 1991;21:347-62.

Butler S, Chalder T, Ron M, et al: Cognitive behavior therapy in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 153-8.

Cannon JG, Angel JB, Abad LW et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, and soluble interleukin-1 receptor type II secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunology* 1997; 17: 253-61.

Cleare A, Bearn J, Allain T et al.: Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affective Disord* 1995; 35: 283-9.

Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S: A randomized controlled trial of cognitive behaviour versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 408-14.

Dobbins J, Natelson B, Brassloff I, Drastal S, Sisto S: Physical, behavioral and psychological risk factors for chronic fatigue syndrome: a central role for stress? *J Chronic Fatigue Syndrome* 1995; 1: 43-58.

Fukuda F, Straus SE, Hickie I et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.

Gold D, Bowden R, Sixbey J, et al: Chronic fatigue :a prospective

- clinical and virologic study. *JAMA* 1990;264:48-53.
- Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G: The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 534-40.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al: Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108:387-9.
- Holmes GP, Schonberger LB, Straus SE, et al: Definition of the chronic fatigue syndrome[letter]. *Ann Intern Med* 1988;109:512.
- Krupp LB, Jandorf L, Coyle PK, Mendelson WB: Sleep disturbance in chronic fatigue syndrome. *J Psychosoma Res* 1993; 37 (4): 325-31
- Lane TJ, Manu P, Matthews DA: Depression and somatization in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1991;91:335-44.
- Leese G, Chattington P, Fraser W et al.: Short-term night-shift working mimics the pituitary-adrenocortical dysfunction of chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 1867-70.
- Levine PH, Jacobson S, Pocinki AG, Cheney P et al. Clinical, epidemiological, and virologic studies in four clusters of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1611-6.
- Lloyd AR, Hickie I, Brockman A, et al: Immunologic and psychological therapy for patients with chronic fatigue syndrome :a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1993;94:197-203.
- Lloyd AR, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J: What is myalgic encephalomyelitis? *Lancet* 1988;1:1286-7.
- MacDonald K, Osterholm M, LeDell K et al., A case control study to assess possible triggers and cofactors in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996; 100: 548-55.
- Moss-Morris R, Petrie K, Large R, Kydd R: Neuropsychological deficits in chronic fatigue syndrome artifact or reality? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 474-7.
- Powell R, Dolan R, Wessely S :Attribution and self-esteem in depression and chronic fatigue syndromes .*J Psychosoma Res* 1990; 34: 665-73.
- Price RK, North CS, Wesseley S, Fraser VJ: Estimating the prevalence of chronic fatigue syndrome and associated symptoms in the community. *Public Health Rep* 1992;107:514-21.
- Schwartz JE, Jandorf I, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J psychosom Res* 1993; 37: 753-62.

Sharpe M: Fatigue and chronic fatigue syndrome. *Curr Opin Psych* 1992;5:207-12.

Sharpe M, Archard LC, Banatvala JE, et al: A report — chronic fatigue syndrome :guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84: 118-21.

Sharpe M, Chalder T, palmer I, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: a practical guide to assessment and management. *Gen Hospit psychiatry* 1997; 19: 185-99.

Sharpe M, Hawton K, Seagroatt V, Pasvol G. Follow up of patients presenting with fatigue to an infectious diseases clinic. *BMJ* 1992; 305: 147-52.

Tsai SY, Yeh EK: Chronic fatigue syndrome- report of 4 cases. *Chinese Psychiatry* 1996; 10: 274-83.

Vercoulen J, Swanink C, Fennis J, et al.: Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study on the natural course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 489-94.

Wearden A, Appleby L: Research on cognitive complaints and cognitive functioning in patients with chronic fatigue syndrome (CFS): what conclusions can we draw? *J Psychosom Res* 1996; 41: 197-211.

Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D: Psychological symptoms, somatic symptoms and psychiatric disorder in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective study in primary care. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1050-9.

Wilson A, Hickie I, Lloyd A, Wakefield D: The treatment of chronic fatigue syndrome :science and speculation. *Am J Med* 1994;96:554-60.

Wilson A, Hickie I, Lloyd A, et al: Longitudinal study of outcome of chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1994;308:756-9.

World Health Organization. *International Classification of Disease. Tenth Edition.* Geneva:World Health Organization. 1992.

Yeh EK: Neurasthenia in Taiwan:A diagnostic entity or destigmatized paradigm of mental disorders ? *Psychiatr Ann* 1992 ;22:192-3.

鄭泰安：輕型精神疾病的泛文化研究：回顧與方法論之再評估。中華精醫 1988; 2: 3-10。

表一、有確定感染而引起慢性疲勞症候群之特徵

	Infection (N=7)	Non-infection (N=25)	Total (N=32)
性別			
男	4	10	14
女	3	15	18
HBV (+)*	5	0	5
CMV(+)*	3	0	3
EBV(+)	1	0	1
罹患憂鬱症	1	5	6
有抽煙	1	9	10
有酗酒	1	1	2
無服藥	4	10	14
血液血球檢查異常	1	0	1
生化檢查異常	0	5	5
尿液檢查異常	0	2	2
收縮壓異常	0	4	4
舒張壓異常	1	2	3
自覺有壓力	2	22	24
平均疲倦指標	6.8	7.2	7.1
IgG*	1760 ± 234	1111 ± 311	1253 ± 399
年紀**	25.2 ± 10.8	34.3 ± 8.9	32.3 ± 9.9
發病年齡	17.0 ± 7.0	26.3 ± 8.5	24.2 ± 8.8
sIL-2R (pg/ml)	203.9 ± 236.3	244.1 ± 259.4	235.3 ± 251.4
體重 (Kg)	57.9 ± 13.9	60.9 ± 11.7	60.2 ± 12.0

* p < 0.001

** p < 0.05

表二、有確定其他生理疾病而引起慢性疲勞症候群之特徵

	Physical diseases (N=6)	Non-physical diseases (N=26)	Total (N=32)
性別			
男	1	13	14
女	5	13	18
HBV (+)	0	5	5
CMV(+)*	0	3	3
EBV(+)	0	1	1
罹患憂鬱症	0	6	6
有抽煙	1	9	10
有酗酒	0	2	2
無服藥	2	12	14
血液血球檢查異常	0	1	1
生化檢查異常*	5	0	5
尿液檢查異常	2	0	2
收縮壓異常	0	4	4
舒張壓異常	0	3	3
自覺有壓力	5	19	24
平均疲倦指標	7	7.1	7.1
IgG	1076.0 ± 275.8	1293.9 ± 416.8	1253 ± 399
年紀	32.3 ± 11.8	32.4 ± 9.7	32.3 ± 9.9
發病年齡	25.5 ± 10.6	24.0 ± 8.5	24.2 ± 8.8
sIL-2R (pg/ml)	299.3 ± 220.6	261.8 ± 252.0	235.3 ± 251.4
體重 (Kg)	53.0 ± 7.6	61.9 ± 12.3	60.2 ± 12.0

*p< 0.001

表三、有確定精神疾病而引起慢性疲勞症候群之特徵

	Psychiatric disorders (N=18)	Non-psychiatric disorder (N=14)	Total (N=32)
性別			
男	9	5	14
女	9	9	18
HBV (+)	1	4	5
CMV(+)*	0	3	3
EBV(+)	0	1	1
罹患憂鬱症*	6	0	6
有抽煙	8	2	10
有酗酒	0	2	2
無服藥	8	6	14
血液血球檢查異常	0	1	1
生化檢查異常*	0	5	5
尿液檢查異常	0	2	2
收縮壓異常	3	1	4
舒張壓異常	2	1	3
自覺有壓力*	18	6	24
平均疲倦指標	6.9	7.3	7.1
IgG	1178.7 ± 405.7	1348.7 ± 345.2	1253 ± 399
年紀	33.9 ± 8.8	30.4 ± 11.1	32.3 ± 9.9
發病年齡	25.8 ± 8.6	22.3 ± 8.9	24.2 ± 8.8
sIL-2R (pg/ml)	181.7 ± 192.8	304.3 ± 305.0	235.3 ± 251.4
體重 (Kg)	56.4 ± 10.6	63.3 ± 12.4	60.2 ± 12.0

*p< 0.001