

厚生労働科学研究費補助金特別研究事業
分担研究報告書

線維筋痛症の精神科的病態解析に関する研究

分担研究者 青葉安里 聖マリアンナ医科大学医学部教授

研究要旨：線維筋痛症の病態を明らかにするために心因性疼痛に代表される精神科領域の慢性疼痛との相違点について比較検討し、線維筋痛症の疼痛について精神神経学的に解明する。

A. 研究目的

線維筋痛症に対するうつ病、慢性疲労症候群の合併率は高く、また、線維筋痛症の発症にストレスが関与することや、それらの疾患群の治療に、抗うつ薬が使用されることなどからその類似点、相違点には諸説あるが、未だ明らかにされていない。線維筋痛症と疼痛を主訴とする精神疾患の病態解析、遺伝歴、発達心理学的側面、心理社会的背景、ストレス脆弱性、薬物反応性、症状の推移、随伴症状、心理的特徴などを解析、比較検討し、病態の解明を試みる。

B. 研究方法

線維筋痛症患者と疼痛を主訴として来院した精神障害患者（統合失調症を除く）および大うつ病患者に個人歴、発達歴、心理社会的適応、心的外傷、対人関係などについての面接、構造化診断面接、心理テスト、並びに治療薬への薬剤反応性について経時的追跡を行う。

（倫理面への配慮）十分なインフォームドコンセントを行い、試験の目的およびプライバシーの守秘、撤回の自由などを理解された患者のみに文章で同意を得た。尚、本試験は当院倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

線維筋痛症患者の疼痛は、抗うつ薬治療への薬物反応性は良好である群と反応性が悪い群とに別れた。大うつ病性障害などの精神障害を伴う線維筋痛症患者では、抗うつ薬による疼痛の改善はうつ症状やその他の自律神経症状と並行して軽快した。また、その経過は疼痛を伴わない大うつ病のそれと相違はなかった。抗うつ薬治療への薬物反応性は良好である群は、発症からの経過が短いこと、人格レベルに障害が少ない傾向を示した。虐待歴など人格レベルの障害が重度だと薬物反応性が悪かった。また、抗うつ薬の種類による薬物反応性は、SSRI に比較して SNRI の方が疼痛に対して有効性が高いと思われた。

D, E 考察および結論

抗うつ薬はうつ病の治療薬としての他に特に SSRI, SNRI は、パニック発作をふくむ不安障害や強迫性スペクトラム障害に有用である。また、内科領域でも慢性疼痛、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害、筋緊張性頭痛や偏頭痛、そして線維筋痛症でも、うつ病に使用されるよりも少量の抗

うつ薬で、鎮痛作用を認めている。うつ状態の関連と関係なく鎮痛作用があると認められている。抗うつ薬の作用機序としては、単一の神経伝達物質の調節だけでは既知の事実をすべて説明することは出来ないのは明らかであり、複数のシステムを調節し、相互作用をする作用機序として考えられている。抗うつ薬の作用機序として、最も説得力のある仮説の一つとしては、セロトニン、ノルエピネフリン伝達の機能改善である。特に新規抗うつ薬である SNRI はシナプス間隙でのセロトニン、ノルエピネフリン量を増加させる選択的作用が強い。

一方、線維筋痛症では 1992 年に Russell らが末梢血中の血漿セロトニンレベルの低下を、また 1997 年には髄液中のセロトニンレベルの低下を報告した。延髄の大縫線核セロトニン作動性ニューロン群は脳幹の下行性疼痛抑制系の重要な要素であり、これらの細胞の軸索は脊髄背側索を下行し、脊髄後核ニューロンを抑制するが、Russell らによる仮説では線維筋痛症ではセロトニン欠乏によってこの系の作用が減弱し疼痛感受性が上がっていると考えている。しかし最近の研究で、下行性疼痛に対してセロトニンだけを調節する SSRI よりセロトニン、ノルエピネフリンの両方を調節する SNRI の方が疼痛改善に有効であるとの報告がある。従って下行性疼痛を抑制するにはセロトニンだけでなく、セロトニン、ノルエピネフリンの両方が重要であるとの新しい見解を発表した。

F. 健康危険情報

本調査は面接のみであり、身体的侵襲性はない。また、面接や心理検査に関しての倫理的配慮はなされており調査対象の患者に健康被害や不利益を発生するものではない。

G. 研究発表

精神科領域から見た線維筋痛症の病態、第 48 回日本リウマチ学会総会学術集会抄録集、2004；130

H. 知的財産権の出願・登録状況

知的財産権の出願および登録の予定は現段階ではない

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
関節リウマチの先端的治療に関する研究班
線維筋痛症の治療法に関する研究

分担研究者 新井平伊 順天堂大学医学部精神医学教室教授
研究協力者 臼井千恵 順天堂大学医学部精神医学教室

研究要旨

線維筋痛症とは、米国で体幹部の特異的な圧痛点を有し、種々の精神症状を呈する疾患として 1970 年代から注目されてきている疾患である。患者数は徐々に増加し、2003 年の米国リウマチ学会の発表では、全米で 360 万人以上にも達すると報告されている。本邦でも近年、線維筋痛症に対して注目が集まってきている。多様な筋骨格系の痛みを主体とした慢性疼痛に加え、不眠や抑うつ状態など種々の精神症状を伴う。その症状により、生活機能障害を症例も少なくない。多くが慢性の経過を辿るが未だ原因や予後も明らかにされていないため病因の解明、治療の確立が強く期待されている。

治療は現在、種々の鎮痛剤や神経節ブロックや抗うつ薬の有効性が報告されているが、一定の成果を得ていないのが現状である。これまでに薬物治療抵抗性のうつ病や慢性疼痛患者においては電気痙攣療法(ECT)の効果が報告されている。特に視床の血流の低下を認めた神経因性疼痛に対しての ECT の有効性の報告があり、線維筋痛症も抑うつ状態と慢性疼痛を伴うため、ECT による治療効果が期待できると推測される。今回われわれは脳血流 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)にて視床部位の血流低下を認め、薬物治療抵抗性の抑うつ状態を伴った線維筋痛症患者に対しての ECT の有効性を検討した。

A. 研究目的

線維筋痛症は、三ヶ月以上続く広範囲の疼痛と、特異的な圧痛点を有し、疲労感や、不眠、不安感など種々の精神症状を伴う疾患である。難治性の抑うつ状態を伴うことも多く、抗うつ薬に治療抵抗性であるため症状が遷延し生活機能障害をも引き起こす例も少なくない。治療はこれまでに種々の鎮痛剤や神経節ブロックや抗うつ薬の有効性が報告されているが、一定の評価を得ていないのが現状である。これまでに薬物治療抵抗性のうつ病や慢性疼痛患者においては電気痙攣療法(ECT)の効果が報告されている。特に視床の血流の低下を認めた慢性疼痛症例に対しての ECT の有効性の報告があり、線維筋痛症も抑うつ状態と慢性疼痛を伴うため、ECT による治療効果が期待できると推測される。今回われわれは脳血流 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)にて視床部位の血流低下を認め、治療抵抗性の抑うつ状態を伴った線維筋痛症患者に対しての ECT の有効性を検討した。

B. 研究方法

(1)対象患者は 1990 年のアメリカリウマチ学会の線維筋痛症診断基準を満たし、抗うつ薬や睡眠導入薬などの向精神薬を用いても抑うつを主とした様々な精神症状と疼痛が改善せず生活機能障害を呈した薬物治療抵抗症例を対象とした。さらに SPECT を用いて ^{99m}Tc -ECD Patlak プロット法にて脳血流を測定し、3DSRT にて解析し、視床の血流量を小脳と比較し、正常と比べて低下している男女各 4 名を対象とした。ECT は 1 日 1 回の隔日施行で 1 クール 6 回施行した。疼痛評価として治療前後で、VAS(Visual Analog Scale)、圧痛点を行い、また治療前後で SDS(Zung's self depression scale)と BDI(Beck's self depression inventory)を用い抑うつ状態も同時に評価し比較検討した。同時に SPECT も前後で施行し症状との関連を検討した。

(2) 発表は対象患者の人権擁護上個人の特定化が生じないように配慮した。通電療法施行の際に医師から患者および家族に対しての文書および口頭で利益、不利益の説明を行い十分な納得を得て同意を得た上で行った。

C. 結果

ECTにより、VAS および圧痛点は著明に減少し、疼痛は改善を認めた。また SPECT の結果においても優位に視床の血流の上昇を認めた。抑うつ状態は改善傾向を認めたが、SDS、BDI ともに ECT 前後で有意差は認めなかった。

D. 考察

疼痛の改善と SPECT の結果が相関することより、重度の精神症状を伴う線維筋痛症では視床周辺の循環代謝が低下しており、ECT はこれを改善することによって治療効果を発揮すると考えられた。疼痛および ADL の改善に伴い抑うつ状態の改善を認めた。しかし、ECT 前後で抑うつ状態に有意差を認めなかったことや、抑うつ状態の変化のなかった症例でも鎮痛効果を認めたことより、ECT による痛みの改善は抑うつ状態の改善に伴う二次的効果ではないと考えられた。線維筋痛症の疼痛機序には視床周辺の機能低下が関与していることが示唆された。また重症の線維筋痛症に対し視床周辺の機能の改善を介した ECT の奏効機序が示唆された。今後抑うつ状態を伴わない線維筋痛症における ECT の治療効果の検討を行っていく必要があると考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. レビュー

1) 臼井千恵、新井平伊、西岡久寿樹 線維筋痛症、感染・免疫・炎症、vol.34・2, summer:56-59,2004

2) 臼井千恵、新井平伊、西岡久寿樹 精神科疾患と線維筋痛症、炎症と免疫 vol.12, no.6:22-27,2004

2. 学会発表

1) Usui C., Ohkubo T., Higashi S., Nishioka M., Ishizuka T., Hatta K., Nakamura H., Nishioka K.,Arai H.: Induction of Fibromyalgia for thoracic outlet syndrome, International symposium of Fibromyalgia 3/22, 2004

2) Usui C., Ishizuka T., Nishioka K.,Arai H.: Psychosomatic aspect for onset of Fibromyalgia, International symposium of Fibromyalgia 3/22, 2004

3) 臼井千恵、石塚卓也、西岡真樹子、中村洋、加藤 智啓、新井平伊、西岡久寿樹 線維筋痛症の発症に関する潜在因子の検討.第 48 回日本リウマチ学会 4/15-17, 2004

4) 臼井千恵、石塚卓也、新井平伊、西岡久寿樹 線維筋痛症の発症に関する潜在因子及び誘導因子の心身的要因の検討、第 100 回日本精神神経学会 5/20-23, 2004

5) 臼井千恵、石塚卓也、新井平伊、西岡真樹子、西岡久寿樹 精神科からみた線維筋痛症、第 17 回総合病院精神医学会 11/26-27,2004

G. 知的財産権の出願・取得状況

- 1 特許取得
特になし
- 2 実用新案登録
特になし
- 3 その他
特になし

厚生労働科学研究補助金（免疫アレルギー疾患・治療研究事業）
分担研究報告書

慢性関節リウマチの先端的治療に関する研究

分担研究者 植田弘師 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野教授

【研究要旨】

慢性疼痛は様々な疾患に付随されるものであるが、その痛みが著しく患者のQOLを損なうために、疼痛そのものを疾患として捉え、除去する必要がある。組織障害による炎症性疼痛や頭痛、腹痛などは多くが薬物療法により除痛されるのに対して、慢性疼痛あるいは難治性疼痛として挙げられる神経因性疼痛、慢性関節リウマチ、線維筋痛症などは作用機序の解明が完全でなく、有効な治療薬開発が見出されていない。なかでも、線維筋痛症は、病理組織学的異常や血液検査の異常所見を伴わないため、その原因が全く解明されていない。さらに、病態モデル動物が存在しないことから基礎的研究が追隨していないのが現状である。

本研究では、線維筋痛症を含む中枢性疼痛の分子機構を基礎的解析から明らかにすることを目的としている。具体的には、1) 基礎的研究データが不足していることの大きな原因である、病態モデル動物の確立を目指し、まず、動物における全身性疼痛を客観的に評価するための疼痛試験法を確立した。さらに、2) 中枢性疼痛に対するリゾホスファチジン酸の関与を評価するため、リゾホスファチジン酸の視床内投与による疼痛閾値変化を評価した。以上の結果、臨床において線維筋痛症の判定評価に使用されているトリガーポイントを指標に、電気刺激誘発性の鳴啼反応を反応閾値として捉えるEV試験法を確立した。さらに、本試験法を用いることで、リゾホスファチジン酸視床内投与による反応閾値の減少、すなわち過敏応答を確認した。従って、リゾホスファチジン酸は視床における痛み受容を変調させる可能性が示唆された。また、リゾホスファチジン酸視床内投与モデルは、新たな中枢性疼痛の評価モデルとなりうると思われる。

A. 研究目的

線維筋痛症患者は、欧米のリウマチ科ではよくある病気と考えられており、有病率は女性で3.4%、男性は0.5%、人口の2%といわれている。日本でも調査が進められ、同程度の割合で存在すると考えられている。その痛みの発生は突然起こって体幹部から四肢へと広がり、骨に近い筋肉の部分から、皮下、表皮へと次第にあがっていくといわれている。また、その痛みが両側性に広がることから、中枢性傷害に伴う機構であることが推測され、それは神経原性で、神経系や免疫系、下垂体などの内分泌系が相互に関与して病態を引き起こしていると考えられている。しかしながら、その詳細に関しては全くわかっていない。この作用機構を明らかにし、線維筋痛症に対する治療戦略を解明することを本研究の目的としている。

我々は、これまでに末梢性神経傷害誘発性の神経因性疼痛はリゾホスファチジン酸による脱髄に伴う痛み神経と触覚神経の脊髄後角

付近での混線や、痛み関連分子の発現上昇に伴うことを報告している (Inoue et al., Nature Medicine, 10, 712-718, 2004)。一方、中枢性疼痛は痛みの伝達や制御に関わる領域の傷害によって誘発されるが、特に視床の傷害は痛みを誘発することが知られており、視床痛と呼ばれている。この視床部位は痛みの二次中継点であり、痛み神経と触覚神経が近接し、痛みの一次中継点である脊髄と類似した調節を担っていると考えられる。また、線維筋痛症が視床への電気刺激によって軽減されるとも言われている。そこで、本年度は、動物における定量的な全身性疼痛評価法を確立し、リゾホスファチジン酸の視床内投与による疼痛閾値変化を検討した。

B. 研究方法

1) 実験動物

実験には全て ddY 系雄性マウス 4 週齢 (21-24 g) を使用した。マウスは、恒温 (22 ± 2 °C)、恒湿 (55 ± 5 %) の部屋で、12 時

間ずつの昼夜自然管理下で飼育し、水道水及び一般実験用の固形飼料(MF, オリエンタル酵母, Tokyo)を自由に摂取させた。

2) 使用薬物

LPA (Avanti Polar-Lipids) (10 nmol/3 μ L) は0.25%メタノール含有人工脳脊髄液(ACSF: NaCl 125 mM, KCl 3.8 mM, CaCl₂ 2.0 mM, MgCl₂ 1.0 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 26 mM, Glucose 10 mM)に溶解して用いた。ペントバルビタールナトリウムはNacalai Tesque (Kyoto, Japan)から購入したものをを用いた。

3) 電気刺激誘発性鳴啼試験法 (EV: Electrostimulation-induced Vocalization 試験法)

試験前日、トリガーポイントに相当する部位を剃毛し、除毛用クリーム(Mヘアーリムーバー、カネボウ)を用いて完全に除毛した。試験はペントバルビタール(50 mg/kg)麻酔下で行った。EV試験法では、ニューロメーター(NEUROMETER CPT/C, Neurotron, Incorporated)を用いたトリガーポイント電気刺激による鳴啼応答を評価する。まず、電極(直径1 mmの導線に直径1.5 mm程度になるようにハンダを球状につけたもの)の先に通電用のゲル(GOLDTRODE ELECTRODE)を少量(電極の先の球状の部分で擦り取れる程度)塗り、各トリガーポイントに設置した。反応は、電気刺激時の鳴啼応答を指標とした。3秒間電気刺激を行い、反応があった場合は次の電気刺激を行うまで5分以上間隔をあけた。

4) LPAの視床投与法

ペントバルビタール(50 mg/kg)麻酔下、マウスを脳固定器に設置した後、頭頂部の皮膚を切開し、頭蓋骨を露出させた。オペ用ドリルを用いて直径1 mm程度のわずかな穴を開け、そこにマイクロインジェクター(投与針30G)を挿入し、右側視床(視床外側腹側核)部位に固定した(Bregmaより-0.94 mm前方、右側1.0 mm、深さ3.0 mm)。LPAはシリンジポンプを用いて流速0.5 μ L/minで投与し、逆流を防ぐために、さらに10分間静置した後インジェクターをゆっくりと戻し、最後に切開部位を縫合した。対照群として、等量のACSFを同様に右側視床内投与した。

C. 研究結果

1) 中枢性疼痛評価法の確立 (EV試験法)

中枢性疼痛の評価法として、全身性の疼痛閾値を測定するために、ニューロメーター電気刺激を用いて鳴啼応答を評価するEV試験

法を開発した。本試験法は、マウスへの侵襲性の問題からペントバルビタール麻酔下で行った。臨床的に用いられる線維筋痛症の評価部位、トリガーポイントを指標としマウスに適用可能な部位を選択したもの(#2, #3, #5-9)、およびトリガーポイントではないもののマウスに安定した刺激が可能である部位(#1, #4, #10)を評価部位とした(図1)。

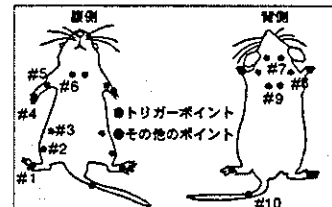


図1. マウスにおいて評価するポイント

正常マウスにおいて、#1から#10部位への電気刺激による鳴啼応答閾値を各々に測定した。反応閾値は部位によって違いが認められ、いずれの部位においても比較的安定した値が得られた(図2)。従って、実験動物モデルにおける全身性疼痛閾値の評価法としてEV試験法が確立できたといえる。また、非トリガーポイントのひとつである#1部位(hind-paw)で確認された反応閾値は、2000Hz刺激時 $853.3 \pm 28.5 \mu$ A、250Hz刺激時 $416.7 \pm 3.3 \mu$ A、5Hz刺激時 $313.3 \pm 38.4 \mu$ Aであった。特にこの部位では、安定した値が得られ、刺激方法も簡便であることから、#1部位を第一の評価部位として選択した。

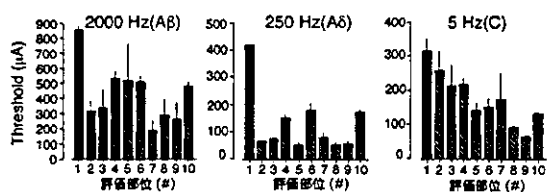


図2. EV試験法による全身性疼痛閾値の評価

2. LPA視床投与による疼痛閾値の評価

中枢性疼痛モデルとして、LPA (10 nmol/3 μ L)を右側視床内投与し、投与1日後の#1部位における疼痛閾値を、EV試験法を用いて評価した。対照群として、等量のACSF(vehicle)を右側視床内投与した。まず、2000Hz刺激を用いて評価した所、右側#1部位における反応閾値は正常マウスでは $853.3 \pm 28.5 \mu$ Aであったのに対し、LPA投与群では $513.3 \pm 15.5 \mu$ Aと有意な閾値の減少、すなわち過敏応答が認められた(図3)。また、左側#1部

位における反応閾値は、正常マウス閾値 $830.0 \pm 26.4 \mu\text{A}$ に対して、 $541.1 \pm 13.3 \mu\text{A}$ であり、右側同様に過敏応答が確認された。次に、250Hz 刺激を用いて評価した所、右側 #1 部位においては、正常マウス $416.7 \pm 3.3 \mu\text{A}$ で反応が観察されたのに対して、LPA 投与群の反応閾値は $284.4 \pm 15.7 \mu\text{A}$ であり、過敏応答が観察された。また、左側 #1 部位刺激においても、LPA 投与群では $255.5 \pm 21.8 \mu\text{A}$ と、同様に過敏応答が観察された。一方で、5Hz 刺激応答は LPA 投与群で変化が見られなかった。なお、対照群 (vehicle) では 2000Hz、250Hz、5Hz とともに閾値の変動は認められなかった。

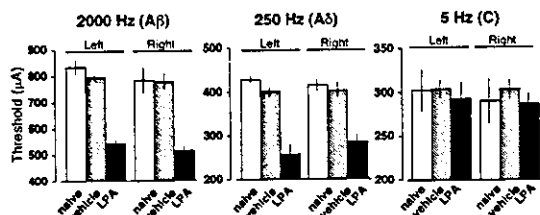


図3. LPA視床内投与1日後における疼痛閾値の評価

次に、LPA 投与後の閾値の変動を、経時変化を追って評価した (図4)。2000Hz 刺激について、LPA 投与1日後で観察された右側 #1 部位刺激による過敏応答は、投与3日後 $538.0 \pm 53.8 \mu\text{A}$ 、5日後 $642.5 \pm 49.7 \mu\text{A}$ 、7日後 $640.0 \pm 33.1 \mu\text{A}$ であり、いずれにおいても対照群と比較して有意な過敏応答が持続していた。左側 #1 部位刺激の場合もまた、同様な波形の過敏応答の持続が認められ、1日後をピークに7日後で若干閾値が回復する傾向が見られた。さらに、250Hz 刺激においても、LPA 投与1日後で認められた過敏応答が、3日後 $242.0 \pm 20.8 \mu\text{A}$ 、5日後 $282.5 \pm 24.3 \mu\text{A}$ 、7日後 $343.7 \pm 33.5 \mu\text{A}$ と持続しており、この過敏応答の持続性は左側 #1 部位刺激時にも同様に観察された。

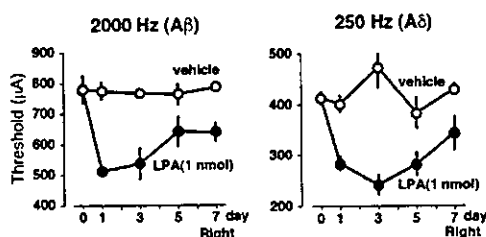


図4. LPA視床内投与後の過敏応答持続性

D. 結論

- 1) 動物における全身性疼痛閾値を、定量的かつ客観的に評価することが可能である

EV 試験法を確立し、疼痛評価に適切と思われる 10ヶ所において比較的、安定した値が得られた。

- 2) リゾホスファチジン酸の右側視床内投与は過敏応答を誘発することが明らかとなった。この効果は両足性であり、少なくとも7日間持続した。
- 3) 2) の結果より、リゾホスファチジン酸視床内投与モデルは新たな中枢性疼痛モデルになりうる可能性が示唆された。今後、このモデルにおいて、遺伝子変化や、脱髄現象を含む形態学的変化、さらに過敏応答に対する薬剤感受性を検討する予定である。

E. 健康危険情報 特になし

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
植田弘師 難治性疼痛機序の分子機構
線維筋痛症の原因・病態解明に関する分
科会公開シンポジウム 3/8, 2005

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
出願中
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

分担研究者氏名 浦野房三 長野県厚生連篠ノ井総合病院 リウマチ科主任医長

研究要旨

筋骨格系の疾患の中で最も悲惨な疾患のひとつは関節リウマチであることは、異論がないと考えられている。一方、関節破壊が生ぜず、疼痛が主たる症状であるが、一般に認識が薄い線維筋痛症も徐々に重要な疾患として認識されつつある。特に透析患者の場合、アミロイド症による関節障害は比較的知られているが、原因不明の広範囲の疼痛については認識が薄いのが現状である。今回、当院の透析患者へのアンケート調査から、線維筋痛症患者の疑いのある患者を抽出し、直接に診察を行い、線維筋痛症の診断をおこなった。また、メカニカルストレスの見地から患者自身の手術歴、外傷歴、既往歴などを調査し統計的に解析を試みることにより、線維筋痛症の発病あるいは増悪の引き金となる因子を検討した。

次に線維筋痛症は通常の血液あるいは尿検査では殆ど異常がないと言われている。診断にはアメリカリウマチ学会の分類基準を用いて診断されている。一方、文献的には線維筋痛症患者では時に低補体血症を生じることが知られている。診断的手段を構築する目的で線維筋痛症を有する透析患者群と線維筋痛症を有しない透析患者群で補体系の測定を行い、比較検討した。

わが国の透析患者総数は26万人といわれ、そのなかで、原因不明の疼痛を患っている患者は数万人に達することが推測される。今後、国民の認識が深まることを期待している。

A. 研究目的

当院では多数の慢性腎不全の患者が人工透析を受けている。透析患者は長期的には生命的な不安感を感じ、日常的には家庭内、および、社会的な制約を常に受けている。日常の透析患者は1回数時間に及ぶ同一姿勢を週3回とり、既往歴ではシャント手術、他の疾患など多くの引き金を有している。一方、慢性疼痛を訴える透析患者の疼痛病態が線維筋痛症の可能性があるという明確な報告は、まだなされていない。

また、Dinermanらは線維筋痛症患者の低補体血症を報告している。低補体血症は結合組織病に類似した症状のある患者で認められるといわれる。

今回、当院の透析患者に対してアンケート調査を行い、透析患者の線維筋痛症の合併について実態を調査した。また、線維筋痛症と診断された症例に対して補体系の測定を行った。

B. 研究方法

1) 透析患者における線維筋痛症の増悪あるいは引き金となるメカニカルストレスについての調査

アンケートの内容は次の内容で施行した。

- ①人工透析導入日、②シャント手術などの回数、③日常の透析中に辛いと感じること、④長時間同

一姿勢でいることの辛さの程度、⑤搔痒感、⑥シャント以外の手術は受けたか、⑦治療までに3ヶ月以上必要とする外傷の既往歴はあったか、⑧他に治療している病気、⑨学歴、⑩結婚歴、⑪就労、⑫過去から現在にかけて広範囲の痛みが3ヶ月以上続いたことがあったか、⑬痛い場所、⑭その症状はいつ頃から、⑮その痛みのために働けないことがあったか、⑯痛み以外の症状についてである。

その調査をもとに広範囲の疼痛を有する患者に対して直接に診察した。診断にはアメリカリウマチ学会（ACR）の分類基準を採用し、この分類基準で11箇所以上に疼痛を認識した症例を線維筋痛症と診断した。

2) 線維筋痛症の補体系の測定は次の内容で調査を施行した。

線維筋痛症を有する透析患者（A群）と有しない透析患者（B群）から無作為抽出によりそれぞれ16名、合計32名を選び、血清中の補体系の測定をおこなった。測定項目はC3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、および、CH50である。測定方法はC3とC4が免疫比濁法、C5、C6、C7、C8、およびC9がネフェロメトリ、CH50がMayer法である。

3) データの解析には透析導入前に線維筋痛症を

発病したと考えられる症例も透析に併存した症例として解析した。疼痛を有する症例で線維筋痛症と診断されなかった症例は解析から除外した。アンケート結果はStatViewを用いて、カイ2乗検定、オッズ比、95%CIを計算した。補体値の平均値の差の検定にはF検定を使用した。

4) 倫理面への配慮として、次の3点をあげる。

①アンケートは強制せず、希望者のみ回答するようにした。②調査の目的を明確に伝えた。③補体測定には個人の精神的、肉体的、経済的負担がないことを伝えた。

C. 結果

当院透析室で人工透析を受けている患者は264名である。アンケートに答えた患者は113名であった。このうち比較的広範囲の疼痛が3ヶ月以上続いている53名に直接の診察を試み、11箇所以上に疼痛を認識した症例は46例で、有病率は40.7%であった。線維筋痛症と診断されなかったが長期に疼痛を訴えていた症例は五十肩症候群が1例、膝関節症が1例であった。線維筋痛症の症状が改善したと考えられる症例は2例あった。残る3例は転居あるいは死亡しており直接の診察はできなかった。

線維筋痛症を発病した症例の内訳は女性25例、男性21例、調査時の年齢は64歳5ヶ月であった。また、透析期間は平均12年7ヶ月(最短9ヶ月、最長31年8ヶ月)であった。透析前に線維筋痛症を発病していた症例は17例であり、29例は透析後の発病であった。アメリカリウマチ学会分類基準の圧痛点の分布は15箇所以上が39例、11箇所から14箇所が7例であり、圧痛箇所の多い症例が多かった。また、顕著な透析アミロイド症を有するものは3例であり、すでに線維筋痛症の治療を受けていた症例は3例であった。

線維筋痛症を発病あるいは増悪させると考えられる事象とそのオッズ比は次のごとくである。他の疾患3.333、大きな外傷4.321、同一姿勢5.383、シャント手術の回数2.353、他の手術2.903、就業4.028が高いオッズ比を示していた。

筋骨格外症状の出現頻度では不眠33.3%、四肢のしびれ感44.4%、便秘33.3%、疲労感30.6%、口が渇いた感じ27.8%、関節痛25.0%、いらいら感25.0%、四肢の冷感22.2%、倦怠感22.2%、四肢のだるさ9.4%、頭痛6.7%、不安感13.9%、眼の奥が痛い11.1%、四肢のこわばり感11.1%、憂うつ感8.3%、悪夢8.3%、全身のこわ

ばり感8.3%、眼が乾いた感じ8.3%、レイノー現象8.3%、下痢8.3%、頻尿5.6%、関節の腫れ2.8%であった。

透析前に測定された補体系の平均値はC3がA群87.00mg/dl、B群79.75mg/dl、C4はA群が23.38mg/dl、B群が26.00mg/dl、C5はA群が11.04mg/dl、B群が10.46mg/dl、C6はA群4.56mg/dl、B群が4.08mg/dl、C7はA群が6.97mg/dl、B群が5.87mg/dl、C8はA群が7.70mg/dl、B群が7.46mg/dl、C9はA群が8.04mg/dl、B群が6.19mg/dl、CH50はA群が35.29U/ml、B群が34.58U/mlであり、A群とB群の間で統計学的に有意差がみられたのはC7(p値は0.0448)、および、C9(p値は0.0367)であった。

透析後に測定された補体系の平均値はC3がA群100.31mg/dl、B群94.56mg/dl、C4はA群が27.63mg/dl、B群が32.06mg/dl、C5はA群が11.63mg/dl、B群が11.29mg/dl、C6はA群4.95mg/dl、B群が4.68mg/dl、C7はA群が7.61mg/dl、B群が6.66mg/dl、C8はA群が8.54mg/dl、B群が8.42mg/dl、C9はA群が8.76mg/dl、B群が7.13mg/dl、CH50はA群が39.794U/ml、B群が39.288U/mlであり統計的に有意差が見られた補体の組み合わせはなかった。

D. 結論

線維筋痛症を有する透析患者の既往歴あるいは現状について得た回答を解析した。発病と増悪させる引き金について、メカニカルストレスの立場からみると1)大きな外傷、2)透析中の同一姿勢、3)シャント手術の回数、4)他の外科的手術、が関与していることが推測される。また、メカニカルストレスとは別の因子ではあるが、5)就業の状態、6)他の併存疾患、が関与していることが推測された。

また、一般の線維筋痛症の患者で見られるような補体系の低下は明確にはあらわれなかった。線維筋痛症群と非線維筋痛症群の平均値の差の検定では有意差が見られたのはC7とC9であった。

人工透析患者の線維筋痛症発症にはメカニカルストレスのみではなく、様々な負荷的要因が重圧となりうるが、週3回、長時間にわたり同一姿勢で透析を受けることがひとつの大きなストレスになっていることが推測される。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 浦野房三,小野静一, 鈴木貞博, 高齢発症 RA に対するミゾリビンの治療経験,中部リウマチ 35,132-133,2004

2. 浦野房三, 線維筋痛症とシェーグレン症候群, 医薬ジャーナル, 40,197-201,2004

3. 浦野房三, 線維筋痛症の疾患概念をめぐってー整形外科の立場からー, 臨床リウマチ, 16, 375-379, 2004

4. 浦野房三, 線維筋痛症の症状と治療, 医道の日本, 64, 25-30, 2005

2. 学会発表

1) Urano F, Neck injury and Fibromyalgia 線維筋痛症 国際公開シンポジウム 3/22,2004

2) 浦野房三, 小野静一, 鈴木貞博, 頸椎外傷を既往に有する線維筋痛症, 第16回中部リウマチ学会, 9/4,2004

3) 浦野房三, 皮膚型結節性多発動脈炎を合併した血清反応陰性脊椎関節炎の症例, 第14回日本脊椎関節炎 (AS) 研究会, 9/11, 2004

4) 浦野房三, 線維筋痛症の診断と年齢別診断, 第19回日本臨床リウマチ学会, 11/26,2004

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

線維筋痛症の画像診断に関する研究

分担研究者名 福田 国彦

所属施設名及び職名 東京慈恵会医科大学 放射線医学講座教授

研究協力者 西岡真樹子

所属施設名及び職名 東京慈恵会医科大学 放射線医学講座助手

研究要旨

線維筋痛症の主症状である多様な骨格筋の痛みを主体とした慢性疼痛について、その病態は未だ明らかとされていない。唯一の診断基準が圧痛点となっている。そのため、実際の診断がつくまでに複数の医療機関や他科を受診し、器質的疾患のスクリーニングも含めて、疼痛部位の単純X線撮影、Computed Tomography (CT)やMagnetic Resonance Imaging (MRI)、場合によっては血管造影など様々な検査が行われている。しかしながら、いずれの検査においても有意な所見が認められないのが実態で、尚一層、診断や治療方針に苦慮する症例が大半である。

一方、画像診断の分野において、線維筋痛症を含めた慢性疼痛を対象とした脳血流シンチグラフィの報告がごくわずかに散見されるのみであり、いまだ検討課題が多い。近年、核医学領域で検査装置の性能が向上し、多検出型SPECT(Single photon emission CT)が開発され、高感度かつ高分解能の画像評価が得られるようになってきている。今回当施設で行った症例では、この多検出型SPECTを利用して痛みの中核と言われる視床を中心とした脳血流を定量評価し、今後診断に有用な検査の1つになりうると思われたため、症例をかさね有用性を検討する。

A. 研究目的

核医学の分野において、シンチカメラおよびデータ処理装置などの検査装置の性能が向上し、多検出型Single Photon Emission CT(SPECT)が開発され、高感度かつ高分解能の画像評価が得られるようになってきている。また、線維筋痛症を含めた慢性疼痛を対象とした報告はごくわずかに散見される1) 2) のみ

であり様々な検討課題がある。そこで我々は、多検出型SPECTを利用し、痛みの中核と言われる視床を中心とした脳血流定量評価を行い、線維筋痛症の確定診断に結びつける画像診断法を検討していく。

B. 研究方法

臨床症状より線維筋痛症と診断された25症例を対象とした。成人1人あたりの撮影に必要な放射線核種 ^{99m}Tc -ECDを静脈注射後、撮影は2回行った。1回目は、 300MBq を急速静注し、1分40秒間安静臥床にて脳血流定量画像データの収集を行い、その後、残量を静注し、2回目は約1時間経過後に安静臥床のもと20分間、定性画像データ収集を行った。データ解析には ^{99m}Tc -ECDを用いたPatlakプロット法に基づいた測定法と3DSRTを行った。検査にあたり、被験者には当施設の倫理委員会による規定要綱に基づき、その内容を説明し同意を得た。

C. 結果

23症例中15症例で視床を中心とした領域に定量解析にて血流の低下が認められた。5症例は血流低下を認めず、3症例は脳の広範囲な血流の低下が認められた。

D. 考察

脳血流シンチグラフィは方法論が確立されている唯一の脳の動態機能検査である。脳神経変性疾患の場合は、視床のみならず、大脳半球や小脳半球の広範囲な血流低下が生じている。また、脳腫瘍や脳血管性疾患の場合はCTやMRIなどの他のモダリティーで異常が認められる部位に一致した局所の血流低下が認められる。今回、われわれが研究を行った線維筋痛症の場合は、視床の血流低下を主

体とする所見が認められ、かつ、同部位は他のモダリティーでは異常が指摘できなかった。これは、現在脳血流シンチグラフィの適応となっている他の疾患との鑑別にもなりうると思われた。一方、血流低下を認めなかった症例では、精神症状が強く、精神科領域の疾患が示唆された。

E. 結論

従来行われていたCTやMRIで捉える事のできなかった痛みの中核である視床の異常を、脳血流SPECTにより指摘することが可能であった。脳血流シンチグラフィ検査は線維筋痛症の診断に有用な検査の1つになりうると思われた。今後、多額の医療費を費やして

様々な検査を行い診断に至ってきた線維筋痛症の診断において、医療費削減にもつながる有用modalityとなりうると思われた。

F. 健康危惧情報
特になし

G. 研究発表
学会発表

1)西岡真樹子, 荻成行, 臼井千恵, 中村洋, 西岡久寿樹, 福田国彦:線維筋痛症の画像診断:第19回臨床リウマチ学会(2004.11)

厚生労働科学研究補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

本邦線維筋痛症の臨床疫学像の解明に関する研究

分担研究者 松本 美富士 山梨県立看護大学短期大学部教授 人間・健康科学
研究協力者 前田 伸治 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床研究医 臨床分子内科学
玉腰 暁子 名古屋大学大学院医学研究科助教授 予防医学／医学推計学・判断学
西岡 久寿樹 聖マリアンナ医科大学教授 難病治療研究センター長

研究要旨

線維筋痛症(FM)は中高年女性に優位に発症する比較的頻度の高い原因不明のリウマチ性疾患であり、欧米では各種疫学像を含め、その実態は明らかにされている。しかしながら、本邦 FM 患者の基本的疫学像を含めた実態はまったく不明である。そこで、本邦 FM の実態を明らかにするために厚生労働省厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業特定疾患の疫学に関する研究班と共同で、全国疫学調査を実施した。医療機関を対象とした患者数調査から 2003 年 1 年間に本邦受療患者数は 2,670 (95%信頼区間 1,850~3,490) 名と推計され、男：女=1：4.8、一次性：二次性=3：1 であった。一方、(財)日本リウマチ財団登録医を対象とした調査から、2003 年 1 年間のリウマチ登録への受療患者数は 3,930 (95%信頼区間 3,230~4,690) 名と推計された。さらに、FM 有病者数推計のための 2004 年に実施した住民調査 (2 地域：大都市部、地方部) から有病率は人口比 1.61%、大都市部 2.55%、地方部 1.21% (性別・年齢未調整) の問診票陽性者が推計された。

全国疫学調査から得られた 267 例の FM 患者の解析から、年齢 51.5±16.9 (11~84) 歳、発症から診断に要する期間は 4.9±6.9 (0~50) 年、罹患年数は 7.4±7.4 年 (1ヶ月~50 年) であり、診断までに 3.9±2.8 (1~17) 診療科を受診していた。受療科は内科、整形外科、神経内科、リウマチ科の順であった。発症は急性 26.4%、亜急性 40.0%、潜在性 33.7%であり、42.0%に発症の誘因があり、ライフイベントが 72.1%を占めていた。臨床症状は多彩であるが乾燥症状、手の腫脹、疲労以外は欧米症例と出現頻度に有意差はなかった。治療はこれまで FM]で実施されているものであり、薬物療法が 87.5%、非薬物療法は 31.7%に実施され、84.7%が主に通院で管理されていた。この 1 年間で治癒は 1.5%、軽快 51.9%、不変 37.2%、悪化 2.6%であった。現在の日常生活状況はほぼ通常が 53.6%、困難が 27.2%であり、休職・休学が 34.0%にみられ、その期間は 3.2±4.8 年 (1ヶ月~20 年) であった。これら疫学調査結果は本邦 FM 患者の厚生労働行政の基礎資料に資するものとなる。

A. 研究目的

線維筋痛症(Fibromyalgia; FM)は中高年女性に優位に発症する比較的頻度の高い原因不明のリウマチ性疾患とされている。欧米では FM の疾患概念は広く受け入れられ、各種疫学像を含めたその実態は明らかにされている。これまで本疾患の頻度には人種差があるとされ、非白人は白人に比して約 1/10 とされてきた。しかしながら、この調査の非白人には日本人はふくまれておらず、日本人

にもあてはまるかについては不明である。本邦では FM の疾患概念そのものが、医療者のみならず行政的、社会的にも極めて認識が低い状況にあり、本邦 FM 患者の基本的疫学像を含め、その実態はまったく不明である。本邦厚生労働省で現在実施されているリウマチ対策に FM]患者が含まれておらず、患者そこで、本邦 FM 患者の実態を明らかにするために、各種全国疫学調査を実施した。本邦 FM 患者の基本的疫学像を含め、その実態を明

らかにすることは本疾患の厚生労働行政の基礎資料として極めて有用な情報を提供するものである。

B. 研究方法

1. 受療患者数調査

1) 医療機関調査

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業特定疾患の疫学に関する研究班（班長：順天堂大学衛生学稲葉裕教授）と共同で全国疫学調査を実施した。同研究班が作成した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」（1994）によった。調査対象診療科は内科、神経内科、リウマチ科、心療内科、小児科、整形外科、精神科であり、全国の病院の対象 19,242 科から 5,653 科（抽出率 29.4%）を抽出し、一次調査として 2003 年 1 年間に FM の診断のもとで診療した患者数の報告を求めた。患者ありの診療科にはさらに患者の臨床疫学像を把握するために二次調査を依頼した。

2) リウマチ登録医調査

（財）日本リウマチ財団リウマチ登録医（3,910 名）のすべてに対して 2003 年 1 年間に FM、関節リウマチ(RA)の診断で受診した患者数調査を実施した。いずれの調査も郵送法により実施した。

2. 有病率調査

本邦における FM 患者の有病率調査のために住民調査を以下のごとく実施した。調査対象は大都市部（名古屋市天白保健所管内、人口 156,600 人）、および地方部（山梨県韮崎保健所管内：1 市 6 町 3 村、人口 96,200 人）の住民から 12 歳以上の各々 4,000 人を無作為抽出し、疫学調査用 FM 問診票（The London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire; LFESSQ 1999）を用いた郵送法による一次調査を 2004 年 11～12 月に実施した。この問診票の感度は 93.5%、特異度は RA 患者に対して 80.0%、健常人では 100%であり、陽性予測値は 70.6%とされている。

なお、FM、RA の診断は米国リウマチ学会のそれぞれの分類基準を満たす症例とした。これら疫学調査は本研究班の班長の所属する聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会にて審査、承認を得ると

同時に、文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」（2003）に準拠して実施された。受療患者数調査である医療機関調査、およびリウマチ登録医調査はいずれも患者数調査のみの調査、あるいは連結不可能な匿名化による個人票調査である。また、有病率調査のための住民調査は個々の調査対象者に対して文書による説明と同意を得て実施されるなど倫理的配慮はなされている。

C. 結果

1. 受療患者数推計

全国疫学調査の一次調査の回収率は 56.1%（3,169/5,649 科）、受療患者数は 1,186 名の報告があり、本邦における 2003 年 1 年間の FM の診断での受療患者数は 2,670（95%信頼区間 1,850-3,490）名と推計された。性別は F:M=4.8:1 であり、一次性:二次性=3.1:1 であった。一方、リウマチ登録医を対象とした調査では回収率が 59.3%（2,320/3,910 名）であり、2,331 名の FM 患者数が報告された。2003 年 1 年間のリウマチ登録医への受療患者推計は 3,930（95%信頼区間 3,220～4,624）名であった。同時調査の RA 患者の報告数は 170,407 名、2003 年 1 年間の RA の受療患者数推計は 287,200（95%信頼区間 267,600-306,800）名であった。性別は F:M=4.8:1、一次性:二次性=2.7:1、RA:FM=1:4.6（7.4%）であり、この同時調査の RA 患者数を参考値として、2003 年本邦 FM 患者有病者数は 25,700（19,800-32,600）名と推計された。また、リウマチ登録医の FM 患者認識率（14 名以上の RA 診療にもかかわらず FM 患者を 2003 年に 1 例も診療していない比率）は 31.7%であった。

2. 有病率推計

2004 年 11 月～12 月実施した FM 有病率に関する 2 地域の住民調査は現在一次調査として、FM 疫学調査票により実施中である。以下は回収率%での中間集計による一次調査の素データ（性別・年齢未調整）である。本邦 FM 有病率は 1.6%（95%信頼区間 0.9～2.4%）であり、都市部は 2.6%（95%信頼区間 0.8～4.3%）であり、地方部は 1.3%（95%信頼区間 0.4～2.0%）であった。

3. 本邦 FM 患者の臨床疫学像

全国疫学調査二次調査から得られた 267 例の FM 患者による臨床疫学像は以下のごとくであった。患者の調査時年齢は 51.5 土 16.9 (11~84) 歳、小児科年齢は 1.6% を占め、確定診断までに 4.9 土 2.9 (2~18) ケ所の診療科を受診し、発症から確定診断にいたるまでの期間は 4.9 土 6.9 (0~50) 年であり、推定発症年齢は 43.8 土 16.3 (10~76) 歳であった。受診診療科は内科、整形外科、神経内科、リウマチ科などの順序で主なものであった。二次性 FM の基礎疾患はリウマチ性疾患が 78.5% にみられ、約半数が RA であった。手術歴、外傷歴がそれぞれ 61.7%、16.8% にみられ、手術歴として主のものは消化器、婦人科、骨関節手術であり、外傷部位は脊椎、四肢が主なものであった。発症様式は亜急性ないし急性発症が 2/3 を占め、発症の誘因を有するものが 42.0% にみられ、その内容は他の疾患の発症であるよりも各種ライフイベントによるものが多かった。

発症から調査時までに出現した臨床症状はきわめて多彩で、これまで報告されている臨床症状のいずれもが本邦症例でも認められたが、欧米症例の出現頻度と比較すると、こわばり、手の腫脹感の出現頻度が有意に低く、逆にしびれ、疲労感、抑うつ症状、乾燥症状の出現頻度が有意に高かった。また、臨床症状と性別、あるいは病型との関連は、こわばり、口内炎が男性に優位に、乾燥症状、便通異常、膀胱炎様症状は女性に優位にみられ、手指の腫脹、こわばり、全身の冷感、熱感、膀胱炎症症状、咳嗽、睡眠障害、めまいは二次性より一次性 FM に有意に出現頻度が高かった。また、一般的臨床検査所見には明らかな異常を呈するものはほとんどなかった。FM の確定診断までに各種リウマチ性疾患を含めさまざまな精神・神経疾患の臨床診断・疑診、あるいは異常なしなどとされていた。

薬物療法は調査時点で 87.5% になされ、その内容は非ステロイド系抗炎症薬、抗うつ薬、ノイロトロピンが主なもので、その効果はそれぞれ 68.9, 87.7, 61.4% であると評価していた、漢方製剤は 4.9% に使用され、33.3% に有効であると評価していた。一方、非薬物療法が 31.7% に施行され、リ

ハビリ、精神療法、心理療法、鍼灸治療、その他であり、その有効性は 91.2% と評価していた。治療形態は 84.7% が外来治療であり、入院治療は 11.8% であった。

臨床経過はこの 1 年間で治癒 1.5%、軽快 51.9%、不変 37.2%、悪化が 2.6% と慢性に経過し、死亡はわずかに 0.4% で、合併症によるものであった。日常生活動作(ADL)は半数が正常ないしほぼ正常の ADL を有し、半数が ADL に何らかの障害をみとめ、34.0% が休職・休学に至っており、休職・休学期間は 3.2 土 4.8 年 (1 ヶ月~20 年) であった。

E. 考察とまとめ

欧米では変形性関節症(OA)に次いで頻度が高いとされている特異なリウマチ性疾患である FM に関して、今回の疫学調査で本邦では疾患概念の認識が低いことが明らかにされた。その結果、医療機関、あるいはリウマチ登録医で診療されている FM 患者数は極めて少ないことが受療患者数調査からも確認された。しかし、有病率に関してはこれまで想像されていたほど低くはない可能性が住民調査の素集計結果から推測することができた。このことはかなりの FM 患者が診断されないまま、あるいは他疾患として扱われ、適切な医療を受けていない可能性が推測される。本邦の最終的な有病率は現在回収中の住民調査の最終集計、ならび疫学調査用問診票陽性者の二次調査によって FM の確定を行ったうえで推計して行く予定である。

一方、本邦 FM 患者に疫学像について欧米の報告と比較して、いくつかの差異のあることが明らかとなった。すなわち、本邦では男性患者の比率が欧米症例よりも高く、またいくつかの臨床像の出現頻度にも欧米症例と異なるものもあった。しかしながら、治療、経過、予後などは欧米症例と明らかな差異はみられなかった。

以上のごとく、本邦ではじめて実施された全国疫学調査によって、これまでまったく不明であった本邦 FM 患者の疫学像を含め、その実態が明らかにすることができた。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本美富士、黒野保三：線維筋痛症の鍼治療の自験例による検討と本邦の実態. 医道の日本 736: 31-34, 2005.
- 2) 松本美富士：関節リウマチ、機能障害と社会心理. 日本臨床 63(suppl. 1): 636-640, 2005.
- 3) 松本美富士、前田伸治、大澤智代：本邦線維筋痛症の臨床像、自験例による検討. 臨床リウマチ 16: 368-374, 2004.
- 4) 松本美富士：線維筋痛症の疫学. 炎症と免疫 12: 659-666, 2004.
- 5) 松本美富士：日本における線維筋痛症. リウマチ科 32:503-510, 2004.

2. 学会発表

- 1) 松本美富士、前田伸治、難波大夫、坂野章吾：本邦線維筋痛症の臨床像と経過・機能予後ならびに疫学的発症要因の自験例による検討. 第 101 回日本内科学会講演会 4/8, 2004.
- 2) 松本美富士、前田伸治、坂野章吾：疫学調査からみた本邦における線維筋痛症の実態と問題点. 第 48 回日本リウマチ学会総会学術集会 4/17, 2004.
- 3) 松本美富士、前田伸治、西岡久寿樹、玉腰暁子：本邦線維筋痛症の疫学像. 第 19 回日本臨床リウマチ学会総会 11/26, 2004.
- 4) 松本美富士、前田伸治、大澤智代：線維筋痛症の診断にあたって血清反応陰性脊椎関節症 (SNSA) との鑑別が重要である. 第 19 回日本臨床リウマチ学会総会 11/26, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費(線維筋痛症の実態調査に基づいた疾患概念の確立に関する研究事業)

分担研究者 宮崎 東洋 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座教授

研究要旨:線維筋痛症に関するわが国での有病率は未だ不明である。経験的には、線維筋痛症のペインクリニックへの受診は他科に比べて少ないように思われる。そこで、その実体を知るために、日本ペインクリニック学会認定施設に対するアンケート調査を実施した。

A. 研究目的

痛みを始め、多彩な症状を呈する線維筋痛症の患者はわが国においてもかなり多く存在すると予測されるが、その実体は未だ不明である。

ところが、痛みの治療を専門とするペインクリニックの日常臨床で線維筋痛症を診察することはあまり経験しないように思われる。そこで、日本ペインクリニック学会認定施設での実情を調査する必要があると考えられる。

B. 研究方法

線維筋痛症のペインクリニックにおける受診状況を知るために、日本ペインクリニック学会認定施設 295 施設に対して以下のようなアンケート調査をした。

年間外来症例数
線維筋痛症と思われる症例数
診断が確実と思われる症例数
現在通院中の症例数
実施している具体的な治療法
倫理面への配慮:特に問題はない。

C. 研究結果

本研究は、現在も継続中であり、今回の研究結果は中間報告である。

アンケート用紙は295施設に対して送付したが、現在までに得られた回答は68通であり、アンケート回収率は23%で

ある。

現在までに得られた結果は以下の通りである。

年間外来症例数
1施設平均:約302.7例
線維筋痛症と思われる症例数
総数:7例
1施設平均:約0.5例
診断が確実と思われる症例数
総数:2例
1施設平均:約0.1例
現在通院中の症例数
なし
実施している具体的な治療法
不明

D. 考察

日本ペインクリニック学会認定施設に対して行ったアンケート調査の結果、回収率約23%の時点で、ペインクリニックを受診する疼痛症例は1施設当たり平均302.7例であるのに対し、線維筋痛症症例は僅か0.5例であり、総患者数の僅か0.0017%と極めて少ないことが判明した。

一方、膠原病、リウマチなどの診療に携わる各科からは、線維筋痛症の症例が多いと推測する報告が多く、1施設で150例を超える集計もある。

ペインクリニックに関連する教書にはかなり早い時期から、線維筋痛症に関

する情報が掲載されており、ペインクリニックに携わっている医師の認識度が低いとは考えにくい。

本研究の最終結果を得た時点で更なる考察を行ってみたい。

E. 結論

日本ペインクリニック学会認定施設に対して行ったアンケート調査の結果、途中経過ではあるが、ペインクリニックを受診する線維筋痛症例は極めて少ないと考えられた。

F. 健康危険情報

今回行った研究で患者の健康に危険なことが生じる可能性はない。

G. 研究発表

ペインクリニック27巻、2005 に掲載予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

(ア) 特許取得

なし

(イ) 実用新案登録

なし

(ウ) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

線維筋痛症に対する心身医学的特徴と診断・治療について

分担研究者 村上正人

研究協力者 松野俊夫 小池一喜

日本大学医学部内科学講座 日本大学板橋病院心療内科

日本大学歯学部口腔診断科

研究要旨

線維筋痛症（Fibromyalgia Syndrome, 以下FMS）は、全身の結合織の疼痛症状の他にさまざまな不定愁訴を呈し、病態には心理社会的要因が強く関与するが、診療する側の医療者の認知度は低く対応も今だ不十分である。原発性FMSでは一般的な臨床検査では特徴は見られないが、ストレス関連物質や性ホルモンとの関連を見ると興味深い結果が得られた。また治療的対応として抗うつ薬、抗不安薬、筋弛緩薬に加え心理的治療が奏効する症例が多いが、今回の調査ではSNRIが抗うつ効果とは独立して疼痛の抑制に有効な薬剤である事が示唆された。診療する側の意識調査を心身医学を専門とする医師に行なったところ昨年の調査に比して認識度が高まり積極的に治療に関わる医師が増加している事が示唆された。

A. 研究目的

日本における線維筋痛症候群（Fibromyalgia Syndrome, 以下FMS）は決して稀な疾患ではないにもかかわらず、その病態については疾患特異的な臨床検査所見が得られにくいところから、我国においては診断、治療について十分に検討されていないのが実情である。この度の研究は、当科で経験したFMSの症例について行動科学、心身医学的な側面からの検討を行い、発症・経過と心理社会的ストレス要因との関係を探ることにある。不定愁訴や行動特性の背景にある生理学的変化について検討を加え、疾患の特性や病態の形成にかかわる要因について解析し、FMSの心身症としての特性を明確にし、薬物療法の可能性について明らかにしたい。またFMSを診療する医療者の認識も重要であり、この研究では昨年に引き続き、心身医学を専門とする医師の意識調査を行ない、認知度、治療に対する考え方などを調査した。

B. 研究方法

FMSについてストレス状態や病態の変化と共に変動する自律神経系の活動性、生理的指標の変動を観察し、慢性疼痛や疲労、不定愁訴などの障害レベルの実態を説明する要因の解析を行う。

1) ストレス関連物質の検討

ストレス度や疲労との関係を自律神経系の活動性について調査する目的でカテコラミンの測定

を行う。外来では24時間蓄尿は困難であることより前夜から当日の朝までの12時間の蓄尿を行う。12時間蓄尿終了当日午前、血漿カテコラミンの測定（アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン）を、12時間蓄尿についてVMA (vanillyl mandelic acid)、MHPG (methoxy hydroxy phenylethylenglycol) などのカテコラミン代謝産物を測定、うつや思考、感情の調節物質とされるセロトニン代謝産物の尿中5HIAA (5-hydroxyindole acetic acid) を測定する。翌朝空腹時、ストレス関連物質である血中コルチゾール、血中カテコラミンも同時に測定、また血中アシルカルニチン濃度を測定し、患者の生活エネルギーの指標とする。またストレス状態や生体のリズムを調整するとされるADH (anti-diuretic hormone)、性ホルモンであるFSH、プロゲステロン、エステラジオール(E2)を測定し、それぞれの物質間の相関を見た。

2) 薬物による治療効果の検討

—特にSNRIの早期効果について—

FMS患者19例に対してSNRIであるミルナシプランを投与、6.8週後に痛みや全般的な苦悶度に対する効果をVAS (visual analogue scale)、face scale、SDS (self-rating depression scale) で評価した。

3) 心身医学認定医、心療内科登録医の意識調査
 —この一年で認識後が変わったか—

主に内科医、心療内科医、精神科医などによって構成される日本心身医学会の認定医と日本心療内科学会の登録医を対象に郵送によるアンケート調査を行い、その結果を解析した。アンケートは前回同様、FMSを知っているか、FMSの概念を認めるか、という基本的な問題に加え、治療経験、薬物療法時の薬剤選択、心理療法の技法選択などについて質問した。

C. 研究結果

1) ストレス関連物質の検討

人間が訴える疼痛には交感神経系の興奮や緊張など自律神経系の機能的変化、精神的要因、心身の疲労度など、さまざまな要因がかかわっており、FMSを理解するには多面的な視点が必要である。今回の検討ではセロトニンやカテコラミンの尿中代謝産物の測定と同時に血漿カテコラミン、アシルカルニチン濃度、ADH、性ホルモンなどを測定し相互の関係を検討した。その結果ノルアドレナリン、ドーパミンがコントロールに比較して高値であり、尿中MHPGと5-HIAAは低値であった。性ホルモンを見るとコントロールではE2、プロゲステロンとLH、FSHとの間に高い負の相関が見られたが、患者群ではプロゲステロンがそのような相関が見られず、性ホルモンのフィードバック機構に何らかの異常がある可能性が考えられた。また年齢に従ってコントロールではLH、FSHとは正の相関、E2、プロゲステロンは負の相関が見られたが、患者群では一定の関係が見られず、加齢と性ホルモンの不均衡も示唆された。ADHはコントロールではLH、FSHとは正の相関、E2、プロゲステロンは負の相関が見られたが、患者群では一定の関係が見られず、性ホルモンと抗利尿ホルモン間の不均衡が示唆され、水分代謝と線維筋痛症の病態とは何らかの関係があるのかもしれない。ADHとアシルカルニチンはコントロールでは高い正の相関を示すのに対して患者群は一定の関係が見られず疲労と抗利尿ホルモンとの不均衡も存在するかもしれない。

2) 薬物による治療効果の検討

わが国で唯一のSNRIであるミルナシプランを投与後約6.8週後の痛みに対する効果は、(図1, 2)のようにVASで有意に改善を示した(平

均投与量 24.2mg/日)。また(図3)のようにFace scale でみた気分の変化も有意に改善した。またSDSでみた抑うつ程度は変わっておらず(46.5 → 43.4) うつの有無にかかわらず疼痛に奏効する効果が示唆された(図4)。

図1. 痛みの改善

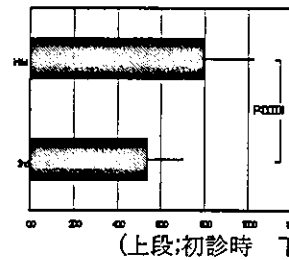


図2. 全般改善度

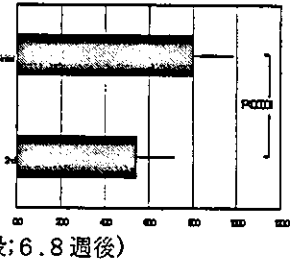


図3. Face scale の改善

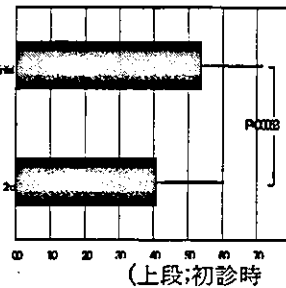
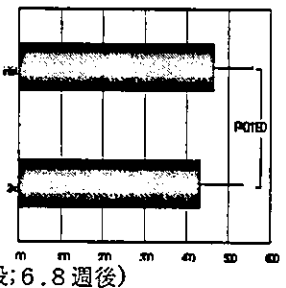


図4. SDS は変化しない



3) 心身医学認定医、心療内科登録医の意識調査

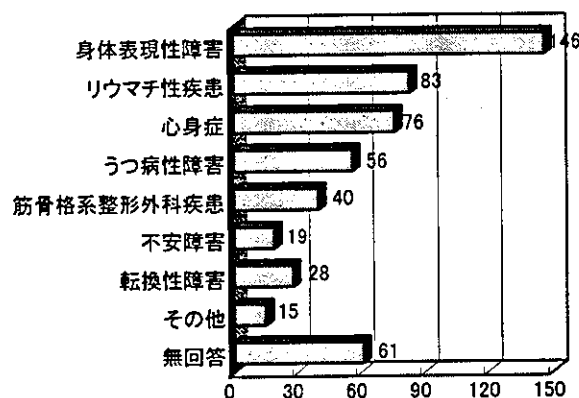
心身医学認定医、心療内科登録医計286名の意識調査を行った。FMSの概念を認めるか否かの問いには1年以上前から認めている109名(38%)、最近認めるようになった31名(11%)を合わせ計49%がFMSの病態を認めていた。また(図5)に示すようにFMSを身体表現性障害ととらえる考え方が最も多く、次にリウマチ性疾患、心身症と続いた。この2つについては昨年の心身医学認定医199名から得た結果と比較しても動向の変化は見られなかった。治療に選択する薬剤についても昨年同様SNRIやSSRIを第一選択とする医師が最も多く、次いでNSAID、その他の抗うつ薬の順になっていた(図6)。FMSの患者が訴える極度の関節や筋肉の痛みは通常の鎮痛薬や理学療法ではなかなか改善されず、治療に難渋することが多い。しかし3環系抗うつ薬やSSRI, SNRIなどの抗うつ薬、あるいはクロナゼパムなどの抗けいれん薬が有

効な事からセロトニンやノルアドレナリンを介する下行性疼痛抑制系の機能異常や筋・血管系の攣縮、血流異常、これらの悪循環などのメカニズムが考えられている。前述のようにFMS患者ではノルアドレナリンやセロトニンの代謝異常が

て公表してもよいか、という問いには、差し支えないと回答した施設は35施設(12%)、条件付きであれば受け入れるとしたの21施設(7%)であり、今後さらにこのような施設が増加する事が期待される。

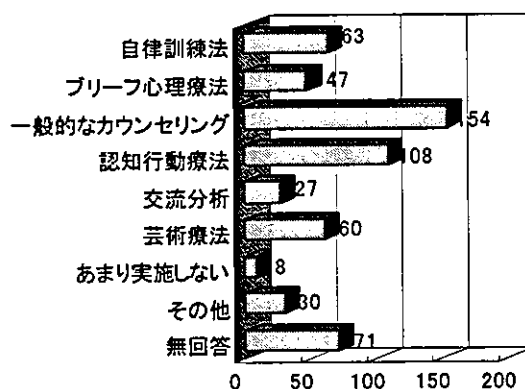
(図5) 心身医学を専門とする医師の意識調査
FMSはどの概念に最も近いか

n = 286



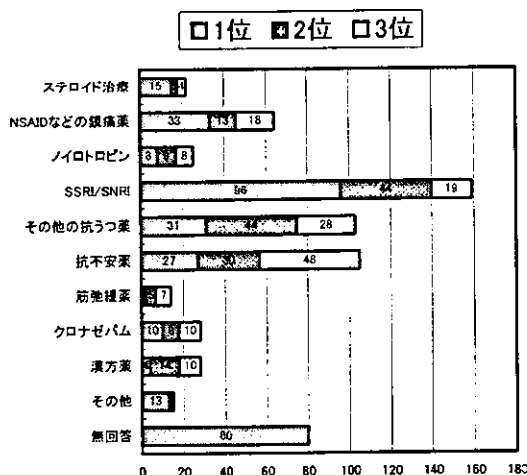
(図7) 心身医学を専門とする医師の意識調査
FMS治療に対する心理療法は?

n = 286



(図6) 心身医学を専門とする医師の意識調査
FMS治療に有効な薬物は? 選択順位は?

n = 286



示唆されており、SSRIやSNRIの奏効機序も理解出来る。FMSにはかなり心理社会的要因が関係しており心身相関が認められる病態も多いためからどのような心理療法を適用するかという問いには、一般的カウンセリング、認知行動療法と続いた(図7)。FMSの治療施設とし

E. 健康危惧情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 村上正人、武井正美、他：線維筋痛症に対する心身医学的アプローチ、臨床リウマチ 16(4)：362-367,2004

2) 佐藤弥都子、村上正人、他：線維筋痛症に対する心身医学的アプローチ、心療内科 8(3)：214-219,2004

3) Murakami, M, Matsuno, T, et al: Psychological and physical exhaustion of the patients with fibromyalgia syndrome (suppl. J Psychosomatic Research, 55 (2): 152, 2003

2. 学会発表

1) 村上正人：心療内科から見た線維筋痛症の疾患概念と病態、48回日本リウマチ学会総会シンポジウム 2004.4.17 岡山

2) Murakami, M, Matsuno, T et al: Early effect of Milnacipran for chronic pain of fibromyalgia syndrome, 11th Asian Chapter of World College of Psychosomatic Medicine, 2004.10.23, Okinawa

G. 知的財産権の出願、登録状況：特になし