

図1. 投与対象患者数に関する感度分析

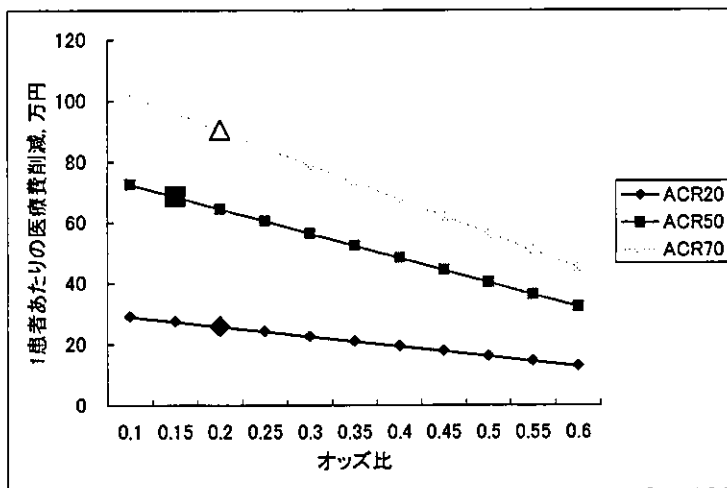


図2. 治療効果に関する感度分析

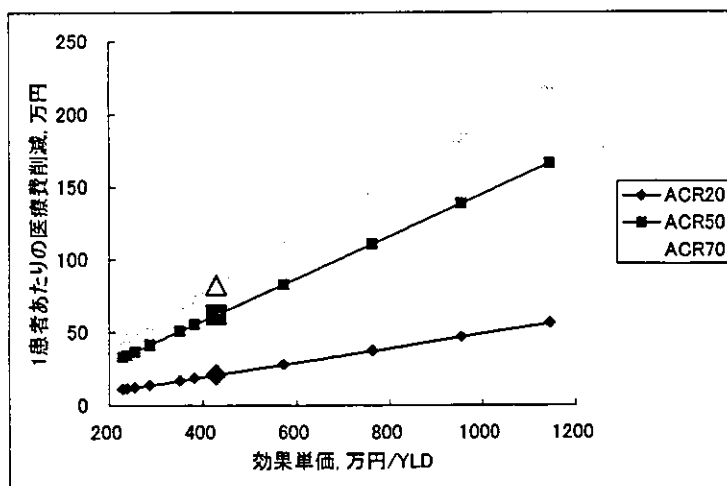


図3. 効果単価に関する感度分析

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Suka M, Yoshida K. The national burdens of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in Japan: projections to the year 2010 with future changes in severity distribution. Modern Rheumatology 2004
(印刷中)

2. 学会発表

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可

2. 実用新案登録

3. その他

新技術による創薬研究

(分担) 東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授 半田宏

研究要旨

ナノアフィニティビーズによる薬剤レセプターの探索技術を開発している。さらに進化した新規機能性ビーズの開発を行っており、これら技術はこれからの創薬を含むバイオ産業に多大な貢献が期待される。

A. 研究目的

ポストゲノム時代になって、低分子化学物質を用いて生体反応の制御機構

やネットワークを研究する「ケミカルジェネティクス」あるいは「ケミカルバイオロジー」と呼ばれる分野が大いに関心を集めるようになった。低分子化学物質である薬剤は生体内でレセプターと呼ばれる標的タンパク質に選択的に結合し、その機能や構造を変換し、それにより薬剤に特異的な効果が発揮される。ところが、薬剤とレセプターの相互作用を解析するのに、これまで数ミクロンサイズのアガロースビーズを担体としたアフィニティカラム法が常用されてきた。しかし、この従来法による解析では満足する成果が得られず、新規な技術開発が望まれる。そこで、新規のナノアフィニティビーズを構築して、その有効性を評価することにした。

B. 研究方法

(1)リガンドである薬剤をできるだけ多量にビーズ表面に固定化でき、非特異的吸着の少ない表面性状を持つナノサイズのビーズ担体を作製する。(2)高分子であるタンパク質が固定化された薬剤に結合できるように、適当な長さを持ち、しかも非特異的吸着の少ないリンカー（スペーサー）をビーズ表面に固定化する。(3)リンカーを介して、薬剤をビーズ表面に固定化する。(4)薬剤固定化ビーズを用いて、多彩なタンパク質を含む細胞粗抽出液から薬剤と選択的に結合するタンパク質をアフィニティ精製する条件を検

討する。(5)単離した薬剤結合タンパク質を同定する。(6)薬剤結合タンパク質が実際に薬効に関与し、薬剤に対するレセプターであることを証明すると共に、レセプターの関与する生体反応の制御機構やネットワークを解明する。

C. 研究結果

アフィニティ精製の担体として優れた機能を発揮するラテックスビーズ（SGビーズ）を構築した。リンカーを介して、多様な化学物質を固定化する技術を開発した。細胞粗抽出液からワンステップで薬剤レセプターを単離するシステムを開発した。単離したタンパク質を質量分析器で迅速に同定する技術を確立した。このアフィニティ精製システムの有効性や汎用性を検討するために、いくつかの薬剤のレセプターを単離・同定し、その機能や薬剤の阻害機構を明らかにしている。

D. 考察

薬剤レセプターを文字通り「一本釣り」でき、ケミカルバイオロジーの基幹となるナノビーズによるアフィニティ精製技術のプロトタイプを開発した。しかし、これは全て手作業で行われるために、多量のサンプルを同時に処理することができない。そこで、ロボットによる自動化を図るために新規ビーズの開発が必要になっている。

E. 結論

薬剤に対する標的タンパク質を単離・同定するプロトタイプを開発した。この技術により向上し、普及することが望まれている。このシステムは創薬だけでなく、毒性評価や有害物質除去等の技術開発にも有効であり、また、高機能性食品産業等にも多大な貢献が期待できる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) T.Shimajima, M.Okada, T.Nakayama, H.Ueda, K.Okawa, A.Iwamatsu, H.Handa and H.Hirose. *Drosophila* FACT contributes to Hox gene expression through physical and functional interactions with GAGA factor. *Genes Dev.* 17, 1605-1616, 2003.
 - 2) C-H.Wu, Y.Yamaguchi, L.Benjamin, M.Horvat-Gordon, J.Washinski, E.Enerly, A.Lambertsson, H.Handa and D.Gilmour. NELF and DSIF are implicated in causing promoter proximal pausing on the hsp70 promoter in *Drosophila*. *Genes Dev.*, 17, 1402-1414, 2003.
 - 3) T.Narita, Y.Yamaguchi, K.Yano, S.Sugimoto, S.Chanarat, T.Wada, D-K.Kim, J.Hasegawa, M.Omori, N.Inukai, M.Endou, T.Yamada, and H.Handa. Human transcription elongation factor NELF: Identification of novel subunits and reconstitution of the functionally active complex. *Mol. Cell. Biol.*, 23, 1863-1873, 2003.
- 1) 半田宏、川口春馬、ナノアフィニティビーズのすべて 中山書店 (2003)
 - 2) 半田宏 共訳 「ゲノム 2」 村松正實 監訳 メディカル・サイエンス・インターナショナル (2003)
 - 3) 半田宏、アフィニティナノビーズの構築と創薬への応用 Bio ベンチャー、3:90-92 羊土社 (2003)

H. 知的財産の出願・登録状況

出願：平成 15 年 7 月 31 日 特願 2003-284352
有機物質とフェライトとの複合材料とその製造方法

出願：平成 15 年 10 月 30 日 特願 2003-371127

アフィニティクロマト方法及びアフィニティクロマト吸着体

厚生労働科学研究研究費補助金
特別研究事業

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

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成16（2004）年4月

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

主任研究者 西岡 久寿樹 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター長

研究要旨

線維筋痛症（以下 FM と略す）は突発する体幹部の疼痛、特に肩やその周囲に疼痛を主症状として発症し、徐々に疼痛が抹消部まで広がりその疼痛の程度も次第に進行する原因不明の疾患であり、多彩な筋・骨格系症状の他不眠やうつ病などの心身医学的な臨床症状を伴う。本邦では本症に対する認知度が一般のみならず医療関係者の間でもきわめて低いため、本症に対して詳しい専門医で構成された研究班を組織し、実態解明、疫学調査等をまず施行した。

その結果、FM 患者は多くの中高年の女性を中心に各年代別にわたって発症しており、リウマチ科のみならず整形外科、リハビリテーション科、小児科領域や精神神経科、心療内科、民間療法施設など広範囲に診療施設を受診しており、診断が確立するまでに 20 年以上にわたって種々の診療科で適切な診断が行われないまま、有効な手段のないまま、対症療法を施行されているという深刻な実態が浮き彫りにされた。疫学調査ではリウマチ専門医のみの調査では 16 万 1,000 人の患者数が中間調査で明らかにされた。今後さらに調査が進むにつれて患者数は増加し、潜在患者も含めると欧米並みの 100 万から 150 万に上ると推定される。

また、病期の進行度に対応した診断のガイドラインも作成し、早期診断から進行した患者までに対応出来ることが可能になった。治療方法も、関連各科の協力によりクリニカルパスに基づいて病態を明らかにし、疼痛軽減のための薬物治療も一定の成果を得ている。

このように短期間内での調査であるが、その間に数多くの FM 患者の実態が解明されてきている。今後、本症に対する本格的な調査研究活動のみならず、診断及び治療方法の開発に向けた本格的な調査研究が必須である。

分担研究者	松本美富士	山梨県立看護大学短期大学部内科（リウマチ学） 教授
青葉 安里	聖マリアンナ医科大学神経精神科学 教授	宮崎 東洋 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック 教授
井上 和彦	東京女子医科大学附属第二病院 病院長・教授	村上 正人 日本大学医学部内科学・心療内科学 講師
浦野 房三	厚生連篠ノ井総合病院リウマチ膠原病センターリウマチ科 医長	行岡 正雄 行岡医学研究会行岡病院 病院長
尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授	A. 研究目的
西海 正彦	国立病院東京医療センター内科 医長	1) 線維筋痛症の疾患概念確立のための多くの潜在患者に対する実態調査。
		2) 線維筋痛症の臨床症状は、筋・骨格系を中心に激しい疼痛や種々の精神症状を呈するため、神経精神科、心療内科、小

児科、神経内科など、整形外科等の領域で把握している種々の疾患に紛れ込んでいると考えられる。そのため広範囲に及ぶ疫学的な立場からのそれぞれの専門医による実態調査。

- 3) これらの関連各多科に渡る多彩な病態像の解析と本邦における臨床診断など及び治療の指針、啓発活動。
- 4) 正確な患者数の把握のための疫学調査。
- 5) 患者の病期の進行度に対応した FM 診断のためのガイドライン作成。
- 6) ほとんど確立されていない本症に対する治療方針の確立。

以上の6点を主要研究目的として研究を遂行した。

B. 研究方法

1) 患者の実態把握

本研究班員の所属する各診療科において線維筋痛症と思われる患者の臨床症状の実態を把握した。

- 2) 日本リウマチ財団の協力を得て、同財団に登録されているリウマチ専門医 4,000 名を対象とした疫学調査を行なった。これをもとに疾患概念の検討を行なっている。
- 3) 厚生労働省の「特定疾患の病疫に関する研究班」の協力を本邦においての病院を対象とし、無作為調査を行ない、調査を依頼している。(途中)
- 4) 欧米の診断指針は本邦の患者にはほとんど役に立たないため、特に重症の患者を対象とした病類期分を作成し、それに基づいて本症の診断指針を作成した。
- 5) 本疾患に対する啓発活動に役立つような情報提供活動を、関連する学会または団体を通して行なっている。(途中)

(倫理面への配慮)

- 1) 患者の人権を保護するため、情報の公開及び生体試料の解析にあたっては本人の同意を可及的文面で得た。
- 2) 本研究に関わる倫理検討は、聖マリアンナ医科大学倫理委員会で一括して審査し、その許可の下に行なった。

C. 研究結果

1) 実態把握

本症の関心が高まるにつれ専門的に本症患者の治療にあたる施設には患者が集中し、直接的に主任研究者の関連する施設だけでも、本研究班発足後 1 年間で 150 名以上に上った。各研究班の所属する診療施設で、その患者数は 350 名以上に上り、病像はきわめて深刻である。すなわち疼痛に対する的確な診断や治療がなされていないため、患者の QOL は著しく低下していることが明らかにされた。

2) 疫学調査

日本リウマチ財団に登録されているリウマチ登録医を受診している患者は途中集計の段階で 1601,000 人であるが、その大半はまだ未回答である。2) での FM 患者が受診しそうな全国の病院を対象とした調査でその全容が明らかになると、患者数は欧米並みになると考えられる。

3) 病期分類

1990 年に提唱された米国リウマチ学会の診断基準に適應しない患者数が多いため、研究班では病期の進行度に対応したステージ分類を作成し、それに基づいて診断及び進行度分類を作成した。

- 4) 心療内科、精神神経科等、FM 患者が受診しそうな科における FM 患者の認識度を調査していたが、これらの診療科でも本症に対する認識度は低く、また患者の実態の一般へのより一層の啓発活動の必要性がある。

D. 考察及び結論

今回の調査はいわば予備的な調査研究であり、研究結果の項目でも述べたように日本における本症の実態は単に医療面のみならず、患者自身のおかれている状況、QOL の低下等、極めて深刻である。今後の実態調査、疫学調査が進むにつれて、さらにその状況は深刻になっていることが考えられ、高度に細分化された医療体系のもとでは患者は本症に対する認識度が医療関係者の間で希薄なため、いわば「たらいまわし」にされている。今後、本格的な疫学調査に基づいて患者の実態を的確に把握し、診断及び患者を受け入れる体制作り、治療方針の確立が急務である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1. Yao Z, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Suzuki-Kurokawa M, Nishioka K, Kato T.: Characterisation of cartilage intermediate layer protein (CILP)-induced arthropathy in mice. *Ann Rheum Dis* 63(3): 252-258, 2004.
2. Dai SM, Matsuno H, Nakamura H, Nishioka K, Yudoh K.: Interleukin-18 Enhances Monocyte Tumor Necrosis Factor α and Interleukin-1 β Production Induced by Direct Contact With T Lymphocytes. *Arthritis Rheum* 50(2): 432-443, 2004.
3. 中村 洋、西岡久寿樹: 線維筋痛症 治療 85(10): 166(2854)-167(2855), 2003.
4. 西岡久寿樹: 知られざる難病 線維筋痛症 調剤と情報 9(9): 37(1249)-43(1255), 2003.
5. 西岡久寿樹: 運動器科学の特集に寄せて 医学のあゆみ 205(3): 177-178, 2003.
6. Shibakawa A, Aoki H, Masuko-Hongo K, Kato T, Tanaka M, Nishioka K, Nakamura H.: Presence of pannus-like tissue on osteoarthritic cartilage and its histological character. *Osteoarthritis Cartilage* 11(2): 133-140, 2003.
3. 西岡真樹子、秋本美津子、中村 洋、星 恵子、西岡久寿樹: 線維筋痛症に付随する多彩な臨床症状の解析 第18回日本臨床リウマチ学会総会. ロイトン札幌 10/2-3, 2003.
4. 西岡真樹子、秋本美津子、中村 洋、星 恵子、西岡久寿樹: 線維筋痛症に伴う頸腕痛及び腰背部痛に対するノイロトロピンの有効性 第18回日本臨床リウマチ学会総会. ロイトン札幌 10/2-3, 2003.
5. 西岡久寿樹: 線維筋痛症の疾患概念をめぐって 第18回日本臨床リウマチ学会総会. ロイトン札幌 10/2-3, 2003.
6. Nishioka K.: Novel paradigm of research and development on "common"-rheumatic disease Osteoarthritis and Fibromyalgia. The 1st International Symposium of Rheumatism Research Center. Seoul, Korea (Catholic University of Korea) 9/25, 2003.
7. Nakamura H, Hoshi K, Kato T, Ozaki S, Nishioka M, Nishioka K.: Clinical feature of fibromyalgia syndrome in Japan and novel strategy in the treatment by bioproduct (Neurotoropin). 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
8. 西岡真樹子、秋本美津子、松本美富士、西岡久寿樹: FMS/CFS 病態とノイロトロピンの有効性について 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.

II. 学会発表

1. Nishioka K.: 基調講演 Recent advance of Fibromyalgia research 線維筋痛症国際公開シンポジウム. 都市センターホテル(東京) 3/22, 2004.
2. 西岡久寿樹: 線維筋痛症の新しい疾患概念の提唱と治療システムを考える 第4回整形外科リエゾンセミナー. 大手町サンケイプラザ 2/10, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1 特許取得

「ノイロトロピンの線維筋痛症に対する効果」特許出願

2 実用新案登録

現段階ではなし

3 その他

なし

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

心因性疼痛を伴う精神障害について、大うつ病性障害では、他精神疾患に比べ、抗うつ薬治療への薬物反応性は良好であった。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。虐待歴を持ち、自分も虐待を妻子に加えた母親は、気分変調症、解離性障害、疼痛性障害などの精神障害に罹患していた。その精神障害に付随して慢性疼痛が見られたが、抗うつ薬に対する薬物反応性は不良であった。カウンセリングなどの精神療法の併用が有用と思われた。また、薬物反応性に、三環系、SSRI、SNRI に差は見られなかった。それらの有効性には差が無いが、有害作用が少ないが少ないことから、SSRI、SNRI は有用と思われた。

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で、鎮痛作用を目的に使用され、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。うつ病もその病因については諸説あるが、単一の神経伝達物質仮説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、複数のシステムを含むモデルが、それらの調節的な相互作用を包括的に理解する作用機序として考えられている。最も説得力のある仮説の一つとしてセロトニン伝達の機能低下やノルエピネフリンの機能異常がうつ病相の引き金になっているという説であり、抗うつ薬の作用機序とも一致する。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られている。このように、セロトニンの機能異常が数多くに精神障害に関連しており、また、自律神経症状、疼痛にも関連しており、今後、セロトニン関連症状についても解析し、比較検討を試みる。

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

The effect of SSRI and SNRI to psychogenic pain
Miyuki Ino, Makoto Kamimura and Anri Aoba
International Symposium of Fibromyalgia,
22/3/2004

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

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 尾崎 承一

聖マリアンナ医科大学（リウマチ・膠原病・アレルギー内科教授）

研究要旨 線維筋痛症の実態の調査することを目的として、クリニカルパスを作製し、実際に病棟に入院の上、鑑別診断をしたところ、12名の入院のうち、4名が線維筋痛症、他は脊椎疾患が4名、糖尿病が3名に認められた。これらのことより、パスの有効性が検証され、鑑別診断が重要であることが推定された。

共同研究者

山本直弘 聖マリアンナ医科大学

（リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

中村洋 聖マリアンナ医科大学

（難病治療研究センター）

た。その結果、4名が線維筋痛症と診断された。いずれも自己免疫疾患のない一次性であった。その他、4名に脊椎疾患、3名に糖尿病を認めた。また、原因不明の広範囲の疼痛を認めるが、11箇所以上の圧痛点を認めない人は2例みられた。

A. 研究目的

入院2週間のクリニカルパスを作成し、線維筋痛症の実態を調査する。

B. 研究方法

線維筋痛症の実態を調査するために、広範囲の疼痛を認める外来患者を対象に、2週間のクリニカルパスを作成し、入院の上、鑑別診断を行なった。（表1）

対象は、平成15年6月から16年1月までの当科における外来患者。

ACRの分類基準を基に圧痛点の評価を行い線維筋痛症を診断し、また、器質的な疾患の存在の有無を、頭部MRI・CTやSPECT、髄液検査、脊椎レントゲン、筋電図などを用いて精査した。

C. 研究結果

広範囲の疼痛を認める12名に対してクリニカルパスにより入院精査が行なわれた。男性3名、女性9名であり、平均年齢は49.8歳であつ

D. 考察

今回線維筋痛症と診断された4名は、原因疾患がはっきりしなかったが、いずれも不眠症やうつ状態などの精神疾患を伴っていた。その他の患者においても、精神疾患を合併していることが多く、入院中に心理コンサルトを行なっている。2週間の精査は、器質的疾患を集中的に精査していくことにより、原因疾患の解明と患者への線維筋痛症の病態の理解ができ今後の治療に役立つと考えられた。

また、線維筋痛症以外には、脊椎疾患が多く認められた。診断までの期間が短縮でき、他疾患を鑑別するのにもクリニカルパスは有効であった。

E. 結論

原因不明の難治性疼痛において、線維筋痛症と診断する前に、まず器質的疾患を鑑別することが重要である。その点において2週間のクリニカルパスが有効であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

I. 英文原著論文

1. Kawabata D., Tanaka M., Fujita T., Umehara H., Fujita Y., Yoshifuji H., Mimori T. and Ozaki S.: Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint inflammation in a mouse model of arthritis. *Arthritis Rheum.* 50 (2):660-668,2004
2. Tanaka M., Ozaki S., Kawabata D., Kishimura M., Osakada F., Okubo M., Murakami M., Nakao K. and Mimori T.: Potential preventive effects of follistatin-related protein / TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Int. Immunol.* 15(1):71-77,2003.
3. Akamizu T., Ozaki S., Hiratani H., Uesugi H., Sobagima J., Hataya Y., Kanamoto N., Saijo M., Hattori Y., Moriyama K., Ohmori K and Nakao K.: Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 127: 92-98,2002.
4. Fujita Y., Murakami M., Ogawa Y., Masuzaki H., Tanaka M., Ozaki S., Nakao K and Mimori T.: Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 128: 21-26,2002
5. Fida S., Myers A.M., Whittingham S., Rowley J.M., Ozaki S., and Mackay R.I.: Autoantibodies to the transcriptional factor SOX13 in primary biliary cirrhosis compared with other diseases. *J. Autoimmun.* 19:251-257,2002
6. Okazaki T., Ozaki S., Nagaoka T., Kozuki, M.,

Sumita S., Tanaka M., Osakada F., Kishimura M., Kakutani T. and Nakao K.: Antigen-specific Th1 cell as direct effectors of *Propionibacterium acnes*-primed lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Int. Immunol.* 13 (5): 607-613, 2001.

II. 邦文著書

1. 尾崎承一:治療学:(免疫療法)。「内科学」(杉本恒明、小俣政男、水野美邦、総編集)朝倉書店(東京)、P240-243, 2003.
2. 尾崎承一:結節性多発動脈炎。「新・膠原病診断と治療の最新ポイント 皮膚から内臓へ」(竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編)診断と治療社(東京)、PP・100-105, 2002.
3. 尾崎承一:ANCA と血管炎。「新・膠原病診断と治療の最新ポイント 皮膚から内臓へ」(竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編)診断と治療社(東京)、PP・216-219, 2002.
4. 尾崎承一:血管炎症候群の診断と病態把握:免疫血清学的検査。「血管炎」(長澤俊彦監修・橋本博史編集)、朝倉書店(東京)、PP・113-118, 2001.
5. 尾崎承一:慢性関節リウマチ。「知っておきたい骨・関節疾患の新たな診療」(西岡久寿樹監修)真興交易(東京)、PP・46-73, 2001.

学会発表

I. 国際学会(一般演題)

1. Ozaki S., Karasawa R., Ooka S., Sekine T., Nishimura H., Mitsui K., Nukina N., Nishioka K. and Kato T.: Novel Autoantigen for Anti-Endothelial Cell Antibodies (AECA) Identified by Proteomic Surveillance. 11th International Vasculitis and ANCA Workshop. *Kidney & Blood Pressure Research.* 2003.10., Prague, Czech Republic.
2. Yamasaki Y., Yamada H., Okubo M., Yamasaki M., Azuma K., Ogawa H. and Ozaki S.: Major

- organ involvement and long term survival in 16 patients with amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis: An 18-year experience. The 67th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2003.10., Orlando, Florida, U.S.A.
3. Azuma K., Yamasaki Y., Ogawa H., Yamasaki M., Okubo M., Yamada H. and Ozaki S.: Immunosuppressive agents for the treatment of interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis and polymyositis: Prognostic factors of the clinical outcome. The 67th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2003.10., Orlando, Florida, U.S.A.
 4. Karasawa Rie., Sekine T., Ooka S., Nishimura H., Nukina N., Mitsui K., Ozaki S., Nishioka K. and Kato T.: Targets of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic vasculitis: Identification by the proteomic approach. The 67th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2003.10., Orlando, Florida, U.S.A.
 5. Fujita Y., Fujii T., Ozaki S and Mimori T: isolation of CD4+abTh1 clones that reactive with vascular smooth muscle antigens and induce Pulmonary vasculitis In MRL/Mp-Fas+/+Mice. The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002, , New Orleans, Louisiana, U.S.A.
 6. Kawabata D., Tanaka M., Fujita T., Umehara H., Mimori T and Ozaki S: Ameliorative effects of follistatin-related protein on joint inflammation in arthritis model mice. The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
 7. Yamasaki Y., Yamada H., Ohkubo M., Yamasaki M., Hama N. and Ozaki S: Stimulation of PGE2 receptor subtype, EP4, regulates progression of interstitial lung disease. The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
 8. Yamasaki M., Yamada H., Yamasaki Y., Ohkubo M., Tomohiko Yoshida., Hama N. and Ozaki S: Lung histopathological analysis is useful to predict the outcome of interstitial pneumonia in patients with polymyositis (PM)/dermatomyositis(DM). The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
 9. Tanaka M., Fujii T., Umehara H., Mimori T. and Ozaki S.: Cloning of a novel RBP1-like protein as a New Autoantigen in Rheumatoid arthritis. The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
 10. Takahama H, Yamasaki E, Minami K, Hosaka E, Matsuoka A, Haga T, Kawase A, Shibata T, Shimojo S, Yamada H, Soma Y, Ozaki S and Mizoguchi M: Three Cases of sweet's syndrome with central nervous system manifestations. The 7th China-Japan Joint Meeting of Dermatology. 2002, Guangzhou, China,
 11. Akaogi J., Yamada H., Azuma K., Hama N., Kikukawa T., Mori T. and Ozaki S.: Suppression of pannus formation by 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2 is mediated through induction of apoptosis of synovial vascular endothelial cells and fibroblast-like

synoviocytes. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.

12. Akaogi J., Yamada H., Hama N., Kikukawa T., Mori T., Kawai S. and Ozaki S. : Prostaglandin E2 receptor Subtype EP4 Mediated suppression of pannus formation in rheumatoid arthritis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
13. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Pulmonary fibrosis dose not progress during long-term follow-up in most of the patients with systemic sclerosis without cyclophosphamide treatment. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
14. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Small airway disease as an important complication of systemic sclerosis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
15. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Lipidmicrosphere-incorporated prostaglandin E1 for the treatment of pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.

II. 国内学会(シンポジウム)

1. 尾崎承一: ANCA関連血管炎。「シンポジウ

ム I 膠原病関連病態」第54回日本皮膚科学会中部支部学術大会。2003年11月8-9日。大阪。

2. 岡寛、尾崎承一、西岡久寿樹: 関節リウマチにおける生物学的製剤のクリニカルパス～診療の標準化と最適化。「シンポジウム 2: 関節リウマチの抗サイトカイン療法 展望と問題点」第18回日本臨床リウマチ学会総会。2003年10月2-3日。札幌。
3. 三森経世、田中真生、村上雅朗、尾崎承一: 慢性関節リウマチの病原的自己抗体と対応抗原。「シンポジウム 13: 新しい自己抗体と臨床的意義」第45回日本リウマチ学会総会・学術集会。2001年5月14-16日。東京。

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 出願取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

線維筋痛症に対するワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤
（ノイロトロピン）の治療効果

分担研究者：西海正彦 国立病院東京医療センター内科・医長

研究要旨：線維筋痛症（Fibromyalgia, FM）患者に対するワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤（商品名ノイロトロピン）の治療効果を検討した。対象患者は本院内科リウマチ外来を受診し、ACR 分類基準を満たした FM36 例とした。効果は投与週後に VAS で評価した。結果は 29 例（77%）が 4 週間を完遂でき、著効 2 例（7%）、有効 4 例（13%）、やや有効 4 例（13%）、不変 17 例（55%）、やや悪化（3%）であった。また重大な副作用を示した例はなかった。FM の治療におけるノイロトロピンの意義は、1) 少数ながら明らかな著効例が見られること、2) 従来の抗うつ剤に比し副作用が少なく従ってコンプライアンスがよいことである。以上から症例を選べば FM の治療として本剤が有用であると考えられた

A. 研究目的

線維筋痛症（FM）は病因がまだ不明で、その薬物療法もまだ確立されていない。従来 FM の薬物療法は抗うつ剤が中心となってきたが、今回下行性疼痛抑制系神経賦活剤として知られるワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤（商品名ノイロトロピン錠、以下 NT；日本臓器製薬）を FM に投与し、その有効性を確認できたので報告する。

B. 研究方法

平成 15 年 3 月より平成 16 年 2 月までの 1 年間に国立病院東京医療センター内科リウマチ外来を受診し、米国リウマチ協会の分類基準を満たした FM 患者 45 例を対象とした。

NT の投与量は 1 日 3 錠、分 3 食後とした。効果の判定は投与後 4 週後に visual scale analog scale (VAS) に拠った。なお本剤投与中の 4 週間は、併用薬を変更せずに同一量とし、また多剤の追加は行わなかった。

効果の評価分類は著効（70%以上の疼痛の改善）、有効（69-30%の改善）、やや有効（29

-10%の改善）、不変（±10%以内の変化）、やや悪化（10-29%の悪化）、悪化（30-69%の悪化）、および著しい悪化（70%以上の悪化）とした。

NT 投与開始時において、NT の薬理作用、FM に対する過去の治療成績について説明し、本剤の有用性について説明し NT 使用に関して了承を得た。

C. 研究結果

FM45 例中 4 週間内服を完遂出来たのは 33 例（73%）で、12 例（27%）は脱落した。脱落理由は副作用のためが 8 例（18%）で 4 例（9%）の理由は不明であった。FM33 例に対する NT の治療効果は、著効 2 例（6%）、中等度有効 4 例（12 例）、やや有効 4 例（12%）、不変 21 例（64%）、やや悪化 1 例（3%）で、悪化と著しい悪化は無かった。

次に NT の副作用については、便秘 8 例（24%）、が最も多く、他に嘔気 2 例（6%）、胃重感 2 例（6%）、食思不振、疲労感、不眠および薬疹が各 1 例（各 3%）に認められた。

D. 考察

FM の薬物療法については、従来アミトリプチリン、SSRI、SNRI などの抗うつ剤がその中心であった。2003 年になり西岡らは非抗うつ剤である NT を使って FM に対するオープン・スタディーを施行し、その有効性と安全性について報告した。今回の筆者の研究はより多数の患者を対象としたその追試である。筆者は過去に SSRI 剤フルボキサミンを FM に使用し、米国ですでに 20 年前に二重盲検試験で FM に対する有効性が確立している三環系抗うつ剤であるアミトリプチリンに比し、遜色のない効果があることを報告した。NT をこれらの二剤と比較すると、NT は脱落例が少なく、つまり重い副作用が少ないことがある。逆にそれら二剤に劣る点は、有効例の頻度が低いことである。ただ、NT の効果がプラセボ効果のみによるものではない証拠として、同一患者に対して他の二剤をすでに投与した後で投与し著効を示した例があることがある。つまり NT は初診時より投与が可能であるが、他の薬剤が無効か、または副作用のために使用不能の症例に対しては、特に試す価値があると考えられた。

E. 結論

NT は FM の薬物治療として試みる価値のある薬剤であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishikai M, Akiya K: Fluvoxamine therapy for fibromyalgia. *J Rheumatol* 30:1124-1125, 2003
- 2) Nishikai M, Akiya K, Niizeki Y, et al: Occult myopathy of the vastus intermedius muscles detected by magnet resonance imaging in subclinical dermatomyositis: record of two cases. *Mod Rheumatol* 13:356-358, 2003
- 3) Nishikai M, Ichihara N, Bito S, et al: Nondiabetic thigh muscle infarction

presenting as a possible primary antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol* 13:374-375, 2003

- 4) Nishikai M, Tomomatsu S, Hankins RW, et al: Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatology* 40:806-8010, 2001
- 5) 西海正彦：線維筋痛症の病態と診断・治療. *日本医事新報* 4148：87-89、2003
- 6) 山館由香利、西海正彦：多関節痛、発熱、抗核抗体陽性を示した若年性女性の症例. *東京内科医会誌* 18：189-191、2003
- 7) 西海正彦：長く続く微熱の患者への対応. *診断と治療* 91：975-979、2003
- 8) 西海正彦、秋谷久美子、新関寛徳、ほか：ガンマグロブリン大量療法、シクロスポリン、ステロイドパルス療法の三者併用療法により救命しえた amyopathic dermatomyositis 二合併した急速進行性間質性肺炎の 2 症例. *医療* 56：756-761、2002
- 9) 西海正彦、秋谷久美子：回帰性リウマチ. 自験 20 症例の検討. *日本医事新報* 4091：17-21、2002
- 10) 西海正彦：線維筋痛症候群. *日本リウマチ財団編 基本テキスト*. 2002、pp478-481
- 11) 西海正彦：Fibromyalgia syndrome. *リウマチ科* 298-304、2002
- 12) 西海正彦、尾中章男、門松 賢、ほか：間質性肺炎と関節炎のみで筋炎を欠く抗 Jo-1 症候群の 1 症例. *医療* 56：109-113、2002
- 13) 西海正彦：慢性疲労症候群と線維筋痛症. 高賀須、ほか監 2002 今日の治療指針、医学書院、東京、pp530-531
- 14) 西海正彦：心因性リウマチの診療. *リウマチ科* 27 (suppl 1)：944-948、2002

- 15) 西海正彦：線維筋痛症候群の診療。リウマチ科 27 (suppl 1) : 939-943, 2002
- 16) 西海正彦：シェーグレン症候群の新しい話題。II. 臨床症状。1. 腺症状（眼症状、口腔症状など）。Prog Med 22: 15-18, 2002
2. 学会発表
- 1) 八戸敏史、神山ほなみ、秋谷久美子、ほか：ループス抗凝固因子陽性を示した急性脊髄炎の1例。日本リウマチ学会関東地方会、さいたま市、2003年12月6日
- 2) 秋谷久美子、高橋一司、東条 毅、ほか：感覚性失調型ニューロパシーを呈した Sjogren 症候群4例の臨床的検討。日本リウマチ学会総会、東京、2003年4月24日
- 3) 西海正彦、秋谷久美子：悪性腫瘍を合併する皮膚筋炎の臨床的検討。日本リウマチ学会総会東京、2003年4月24日
- 4) 西海正彦、秋谷久美子：骨破壊性関節炎を伴うSLE。日本リウマチ学会総会、東京、2003年4月24日
- 5) 神山ほなみ、秋谷久美子、岩本正照、ほか：強皮症腎クリーゼにアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACE-I）とアンギオテンシン2受容体拮抗薬（ARB）が有効であった1例。日本内科学会関東地方会、東京、2003年2月8日
- 6) 秋谷久美子、朴 載源、西海正彦、ほか：遠位尿細管アシドーシスを契機に診断され、BALT リンパ種を合併したシェーグレン症候群の1例。日本内科学会関東地方会、東京、2002年12月14日
- 7) 斎藤雅之、秋谷久美子、西海正彦、ほか：視神経炎と虹彩炎を合併した高齢発症全身性エリテマトーデスの1剖検例。日本内科学会関東地方会、東京、2002年9月21日
- 8) 西海正彦、秋谷久美子：線維筋痛症における人格（性格）障害。日本リウマチ学会総会、神戸市、2002年4月23日
- 9) 西海正彦、無筋病性皮膚筋炎（amyopathic dermatomyositis）に合併した急速進行性間質性肺炎にガンマグロブリン大量療法が有効と考えられた2症例。日本リウマチ学会総会、神戸市、2002年4月23日
- 10) 西海正彦、秋谷久美子：多発性筋炎と皮膚筋炎における筋罹患部位の選択性について。日本リウマチ学会総会、神戸市、2002年4月23日
- 11) 西海正彦、秋谷久美子：回帰性リウマチの臨床的研究。日本リウマチ学会総会、神戸市、2002年4月23日
- H. 知的財産権の出願・登録
取得・申請ともにありません。

厚生労働省科学研究費補助金特別研究事業
分担研究報告書

「線維筋痛症の実態調査に基づいた疾患概念の確立に関する研究」
本邦線維筋痛症の実態を明らかにするための全国疫学調査

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

研究要旨：本邦線維筋痛症の実態を明らかにするために、2種類の全国疫学調査を企画し、実施した。一つは本邦医療機関を対象とし、他はリウマチ医を対象とした。両調査によって線維筋痛症の本邦における疫学像、各種臨床的所見、および予後、QOLの実態などが明らかにされ、本疾患に対する臨床的、あるいは厚生行政上の基礎的資料を提供するものである。いずれの調査も2003年度の症例を対象として現在進行中であり、解析結果は次年度となる。

A. 研究目的

リウマチ性疾患の一つである線維筋痛症(FM)は、その成因、病態について不明な部分が多いが、欧米では比較的なじみのある疾患であり、医療現場でもよく認知されており、日常の医療のなかで患者の管理が行われている。したがって、欧米FMS患者の疫学像、臨床所見、経過・予後、QOLの実態などは明らかにされている。

一方、本疾患に対する本邦の状況はまったく欧米と異なっており、リウマチ専門医の間でもなじみのない疾患であり、一般臨床においては疾患概念さえ認識されていないのが現状である。しかしながら、本邦においても本疾患の患者数の増加が一部の専門家の間でいわれており、またNPO組織としての「線維筋痛症友の会」(代表：橋本裕子氏)が発足するなど、社会的にも本疾患のわが国における実態、医療体制の問題などを指摘している。わが国におけるFMの実態を調査し、臨床医学的、行政的、社会的対策に対する基礎資料の確立が急務である。そこで、研究班の初年度として、全国疫学調査を実施し、FMの本邦における実態を明らかにすることとなった。

B. 研究方法

本邦FMの実態を短時間で、可能な限り詳細かつ有用な疫学的所見を得るために、以下の2つの疫学調査を企画し、実施した。いずれの調査もFMの診断は米国リウマチ学会(ACR)の分類基準(1990)を満足する場合にのみに限定した。

1. 医療機関対象全国疫学調査

FMのような認知度の低い疾患に対する疫学調査は、難病(特定疾患)の疫学調査に用いられる手法が有用である。本邦では長年、厚生労働省「特

定疾患の疫学に関する研究班」が組織され、各種特定疾患の全国疫学調査を実施し、臨床的、厚生行政に極めて有用な精度の高い疫学データを提供してきた。そこで、FMの全国疫学調査にあたって、疫学研究班(班長：順天堂大学医学部衛生学稲葉 裕教授)と共同で実施することとした。

調査方法は「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」(厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班)によった。本調査は一次長、二次調査の2段階調査法である。

調査医療機関は本邦すべての病院が対象となり、病院の規模、機能別に分類し、各分類別に無作為抽出を行い、全体で20%抽出になるように抽出して調査依頼を行った。各群の抽出率は大学病院、500床以上の病院、および特別階層病院(FMが集中する病院)は100%抽出であり、規模が小さくなるにしたがって抽出率は低くなるようにした。99床以下の病院は抽出率が7.8%であった。調査対象診療科はFM患者が受診する可能性のある診療科(内科、リウマチ科、神経内科、整形外科、小児科、精神科、心療内科、老年科)を選択し、合計19,231診療科が対象となった。このような抽出法で最終的に調査依頼診療科は5,656診療科となり、全体の29.4%(5,656/19,231診療科)であった。

一次調査は調査依頼診療科に2003年(1月1日～12月31日)に受診したFM患者数を男女別、病型別(一次性、二次性)回答するものであった。該当患者がない場合は、患者数推計のために「なし」の報告をすることとした。平成16年1月上旬に調査依頼し、回答期限を2月末とし、回答のない場合は3月に中旬に督促状を郵送予定である。

二次調査は、一次調査で該当患者ありと回答し

てきた該当診療科にのみ報告患者数に見合った個人票を郵送し、調査依頼を行う。個人票は詳細な疫学事項とともに、詳細な臨床所見（治療、経過、予後などを含め）を調査するものである。3下旬に調査依頼予定である。一次調査、二次調査ともに調査依頼診療科の責任者に郵送で調査を依頼した。同一医療機関に複数の調査依頼診療科が該当する場合は、それぞれ該当の診療科責任者に依頼した。

倫理的配慮については、本疫学調査は本邦厚生労働省、文部科学省「疫学研究に関する倫理指針2002」を遵守し、本研究班の主任研究者の所属する機関の倫理審査委員会の承認を得ている。また、一次調査は患者の基本情報はまったく含まない。一方、二次調査の個人票には診療録ID番号、氏名、生年月日、住所は含まず、連結不可能の資料である。また、個人票には2003年以前の過去の診療情報を診療録から転記するのみであり、この調査研究のために新たな介入を伴うものでない。したがって、調査協力医療機関ごとの倫理審査委員会の承認を必要としない。これら調査にあたってデータの管理は外部と接続しない電算機で管理され、特定の研究者のみがデータを扱う。

2. リウマチ医対象全国疫学調査

上記医療機関調査とは別に、リウマチ専門医を対象にFMの全国疫学調査を実施した。調査法は上記医療機関対象の全国疫学調査の一次調査と同様であった。調査対象は財団法人日本リウマチ財団により認定された「リウマチ登録医」の全員（3,912名）であった。この調査では2003年に診療したFM患者数を男女別、病型別（一次性、二次性）、および同時に診療した関節リウマチ（RA）患者数を男女別の報告を依頼した。調査依頼はリウマチ登録医に平成16年1月上旬に直接郵送で依頼した。回答の締切を2月末日とし、回答のない場合は、3月に入って督促状を郵送した。

C. 研究結果

いずれの調査も今年度進行中であるため、以下に平成16年3月11日現在までに回答のあった報告数によるものである。

1. 医療機関対象全国疫学調査

平成16年3月11日現在、5,656診療科のうち2,213診療科から回答があり、回答率は39.1%であった。該当患者ありとした診療科は134診療科であり、回答診療科の6.1%でのみFM患者が診療されていた。報告FM患者数は、678例であり、女560例、男110例と、女：男=5：1、一次性

FMが512例、二次性FMが166例で、病型比は3.1：1であった。現在回答のなかった診療科に対して督促状を送付中である。

2. リウマチ登録医対象全国疫学調査

平成16年3月11日現在、調査対象リウマチ登録医3,912人のうち、1,609人から回答があり、回答率は42.7%であった。報告されたFM患者数は1,836例であり、性別では女：男=4.9：1、病型別では一次性：二次性=3：1であった。同時に報告されたRA患者数は118,927例であり、女：男=4.8：1であった。最近の本邦RA有病率が0.68%であることから、これら報告数を基にFM患者の推計を行ってみると、おおよそ161,000人、一般人口1,000人あたり1.3人と推計された。

現在までに回答のないリウマチ登録医に対して督促状を郵送し、現在も報告症例を回収中である。

D. 考察

リウマチ性疾患の一つであるFMは、その成因、病態について不明な部分が多いが、欧米では比較的なじみのある疾患であり、医療現場でもよく認知されており、日常の医療のなかで患者の管理が行われている。したがって、欧米FMS患者の疫学像、臨床像、経過・予後などは明らかにされている。

一方、本疾患に対する本邦の状況はまったく欧米と異なっており、リウマチ専門医の間でもなじみのない疾患であり、一般臨床においては疾患概念さえ認識されていないのが現状である。しかしながら、本邦においても本疾患の患者数の増加が一部の専門家の間で言われており、またマスメディアも本疾患のわが国における患者の実態、医療体制の問題などを指摘している。わが国におけるFMSの実態を調査し、医学的、行政的、社会的対策に対する基礎資料の確立が急務である。そこで、全国疫学調査を行うこととなった。この調査は医療機関を対象とした疫学調査、およびリウマチ登録医を対象とした疫学調査の二つからなるが、これらはいずれも現在進行中であり、回答率の低い状況で各種疫学的指標を推計することは極めて困難である。現段階の中間集計では、医療機関を対象として調査では報告値を示すだけにとどめた。今後、回答率が確保された時点で、マニュアルにしたがって各種疫学指標が推計されるからである。一方、リウマチ登録医を対象とした調査は担当医から直接報告を受けるものであり、同時にRA患者数も調査依頼した。したがって、

40%の回答率の段階で予備的推計を試みたところ、リウマチ診療で診療されるFM患者数、ならびに本邦におけるRA患者の有病率で調整したFMの有病率を推計した。

しかしながら、今回示されたデータは欧米の疫学的数値よりも明らかに低い値である。この状況でも本邦においてFMの疾患概念がリウマチ診療に積極的に関わる医療者においても、いかに低いかを示しているといえる。ただ、このような低い回答率の段階ではFM症例を診療していない調査対象者からの回答の比率が高く、FM患者を積極的に診療を行っている調査対象からの回答が十分に得られていない段階での推計によることも留意する必要がある。今後、両疫学調査の回答率が確保された時点で、各種疫学的指標を推計して、欧米の指標と比較検討する予定である。

E. 結語

医療機関対象ならびにリウマチ登録医対象の2つの全国疫学調査を実施した。現在調査対象から回答を収集中であり、各種疫学的指標の推計は困難である。しかし、予備的な推計値といえども欧米のこれまでの疫学的指標に比して、著しく低い値であることがうかがわれた。今後、調査対象者からの回答が終了した時点で、本邦FMの各種疫学像を明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

本疫学調査は直接患者を対象とするものでもなく、必要な倫理的は医療がなされており、疫学調査対象の患者になんらの健康障害、不利益を発生するものでない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi S, Yano Y, Inaba Y, Hashimoto H, Matsumoto Y, et al.: Ocular involvements of Japanese patients with giant cell arteritis from the first nation-wide survey. *Arthritis Care & Research* 49(6): 867-868, 2003.
- 2) Kobayashi S, Yano Y, Matsumoto Y, et al.: Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government supported nationwide survey. *Arthritis Care & Research* 49(4): 594-598, 2003.
- 3) Sugiura Y, Banno S, Matsumoto Y, et al.: Transforming growth factor b1 gene polymorphism in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 30(7): 1520-1523,

2003.

- 4) Kobayashi S, Yano T, Ebisuka T, Yoshida M, Nakabayashi K, Matsumoto Y, et al.: Recent clinico-epidemiological manifestations of primary vasculitides. *Internal Medicine* 41(1): 49-51, 2002.
- 5) Banno S, Matsumoto Y, et al.: Reduced bone mineral density in Japanese premenopausal women with systemic lupus erythematosus treated with glucocorticoids. *Modern Rheumatol* 12: 323-328, 2002.
- 6) 松本美富士: 線維筋痛症と慢性疲労症候群. *カレントセラピー* 21(3): 257-261, 2003.
- 7) 松本美富士: 線維筋痛症と慢性疲労症候群. 最新膠原病・リウマチ学. 宮坂信之編、朝倉書店、東京、2001, PP260-264.

2. 学会発表

- 1) 松本美富士、他: 原発性痛風の新たな合併症としての睡眠時無呼吸症候群に関する臨床疫学的検討. 第100回日本内科学会講演会、福岡、2003. *日内会誌* 92(suppl) 187, 2003.
- 2) 西岡真樹子、秋本美津子、松本美富士、西岡久寿樹: FMS/CFS 様態とノイロトロピンの有効性について. 第47回日本リウマチ学会総会、東京、リウマチ 43(2): 331, 2003.

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:線維筋痛症の疼痛発生機序に関する文献的考察を行い、同時に電流知覚閾値およびフォンレイフィラメントによる検査が線維筋症の診断に役立つ可能性について前段階的検討を行った。

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、その発現機序は全く不明である。

痛みは大きく分類すると侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、心因性疼痛に分けられるが、線維筋痛症の痛みがどのような痛みから成り立っているのかを知ることはその成立機序を知り、その治療法の確立には欠かせないものであると考えられる。

B. 研究方法

線維筋痛症の疼痛機序を解明するために以下の前段階的研究を行った。①これまでに報告されている文献より発現機序に関する情報を得て、今後の研究体制を構築する。②反射性交感神経性ジストロフィの患者は線維筋痛症患者と同様な痛みを示すことに鑑み、それらの患者における電流知覚閾値およびフォンレイフィラメントの検査に対する反応を調べる。

倫理面への配慮:侵襲性の全くない検査であり、目的を理解してもらえば何ら問題はない。

C. 研究結果

①文献より得られた情報:線維筋痛症の痛みの発現機序はこれまでに得られた文献からは明らかにすることはできなかった。しかし、線維筋痛症の痛みは侵害受容性疼痛、神経因性疼痛および心因性疼痛が微妙に入り交じって形成されているという複雑な病態である可能性が示唆された。②反射性交感神経性ジストロフィ患者で、電流知覚閾値検査とフォンレイフィラメント検査で正常な部位と痛みを訴える部位において反応の差が認められた。

D. 考察

多くの論文について検討したが、現在のところ線維筋痛症の成立機序を明確に理解できるように提唱されたものはなく、他の慢性痛に関する研究結果から推測しているに過ぎないものが大部分で、線維筋痛症の本体を明らかにすることの難しさが浮き彫りにされた。電流知覚閾値検査とフォンレイフィラメントによる検査では正常な部位とアロディニアのある部位とでは明らかな差が認められ、アロディニアの部位では痛覚閾値の低下を伴うことが示唆された。また、電流知覚閾値とフォンレイフィラメントによる刺激との間