

Vesicular Release of FGF-1 Involvement of calcium-induced calcium release. 20th IUBMB(International Congress of Biochemistry and Molecular Biology) and 11th FAOBMB Congress,Kyoto,2006.6

2. H. Matsunaga, H. UEDA: Stress-Induced Non-Vesicular Release of FGF-1 Involvement of N-type calcium-channel activity in the stress-induced interaction of FGF-1 and S100A13. 20th IUBMB(International Congress of Biochemistry and Molecular Biology) and 11th FAOBMB Congress,Kyoto,2006.6

3. M. Nishiyori, W. Xie, M. Matsumoto, M. Inoue, H. UEDA: Chronic Pain Blocks Morphine Tolerance, 37th International Narcotic Research Conference Symposium, St.Paul, 2006, 7.

4. J. Nagai, M. Kurokawa, H. Takeshima, H. UEDA: Nociceptin Receptor (NOP) Defficient Mice Show Memory and Learning Enhancement in a Novel Kurobox Apparatus Using Stress-free Positive Cue Task, 37th International Narcotic Research Conference Symposium, St.Paul, 2006, 7.

5. R. Yano, L. Ma, N. Kiguchi, M. Inoue, E. Shimoyama, H. UEDA: Cancer Pain Blocks Morphine Tolerance and Anti-opioid NMDA Epsironi (NR2A), 37th International Narcotic Research Conference Symposium, St.Paul, 2006, 7.

6. T. Soda, J. Nagai, S. Kubo, H. Takeshima, H. UEDA: Enhanced Rewarding Effects to Morphine Addiction in Mice Defficient of Anti-opioid Nociceptin Receptor (NOP) Gene, 37th International Narcotic Research Conference Symposium, St.Paul, 2006, 7.

7. M. Horiguchi, J. Nagai, S. Kubo, Y. Mishina, H. UEDA: Enhanced Release to Morphine TAddiction in Mice Defficient of Anti-opioid NMDA Epsironi (NR2A) Gene, 37th International Narcotic Research Conference Symposium, St.Paul, 2006, 7.

国内学会 (招待講演)

1. 植田 弘師 : Molecular mechanisms for neuropathic pain -lysophosphatidic acid as the initiator、第 83 回日本生理学会大会、2006 年 3 月 (群馬)

2. 植田弘師 : 脱髄性神経因性疼痛とリゾホスファチジン酸受容体機構、第 29 回日本神経科学大会、2006 年 7 月 (京都)

3. 植田弘師、井上 誠、永井 潤 : Opioid Receptor Rescue to Identify the Specific Locus for Morphine Tolerance and Dependence by In Vivo Electroporation、第 28 回日本生物学的精神医学会、第 36 回日本神経精神薬理学会、第 49 回日本神経化学会大会合同年会、2006 年 9 月 (名古屋)

4. 植田弘師 : 難治性神経因性疼痛の分子機構と治療への展望、第 21 回日本整形外科学会基礎学術集会出島セミナー1、2006 年 10 月 (長崎)

国内学会 (一般講演)

1. 松本みさき、井上誠、Rashid, Md Harunor、植田弘師 : 神経因性疼痛機構の研究 第 1 報-モルヒネ先制鎮痛、第 79 回日本薬理学会、2006 年 3 月 (横浜)

2. 山口明日香、井上誠、植田弘師 : 神経因性疼痛機構の研究 第 2 報- 表面痛および内蔵痛誘発性脊髄リン酸化 ERK、第 79 回日本薬理学会、2006 年 3 月 (横浜)

3. 木口倫一、藤田亮介、植田弘師 : 神経因性疼痛機構の研究 第 3 報- 組織片培養系におけるリゾホスファチジン酸誘発性脱髄現象、第 79 回日本薬理学会、2006 年 3 月 (横浜)

4. 藤田亮介、植田弘師 : 脊髄後根神経線維の組織片培養におけるリゾホスファチジン酸誘発性脱髄現象、第 29 回日本神経科学大会、2006 年 7 月 (京都)

5. 木口倫一、藤田亮介、植田弘師 : 脊髄後根神経培養における LPA 誘発性ミエリンタンパク質発現減少、第 29 回日本神経科学大会、2006 年 7 月 (京都)

6. 松永隼人、植田弘師 : FGF-1 の極性を有さない非小胞性遊離機構とカルシウムイオンの関与、第 29 回日本神経科学大会、2006 年 7 月 (京都)

7. 松下洋輔、井上 誠、馬 琳、木口 倫一、下山恵美、植田弘師 : がん性神経因性疼痛モデルにおけるモルヒネ鎮痛耐性形成欠如、第 27 回 鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2006 年 9 月 (和歌山)

8. 松本みさき、井上 誠、Andreas Hald、謝維嬌、植田弘師 : 抗がん剤誘発性 A 線維過敏応答に対するギャバペンチン鎮痛効果、第 27 回 鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2006 年 9 月 (和歌山)

9. 堀口 道子、植田弘師：ミクログリア特異的なモルヒネによる脳由来栄養因子(BDNF)発現上昇機構、第 59 回日本薬理学会西南部会、2006 年 11 月 (沖縄)
10. 謝 維嬌、松本みさき、井上 誠、植田弘師：Paclitaxel-induced A-fiber hypersensitization and gabapentin analgesia、第 59 回日本薬理学会西南部会、2006 年 11 月 (沖縄)
11. 松本みさき、井上 誠、植田弘師：ニューロメーターを用いた新しい疼痛評価法による神経因性疼痛責任線維の性格付け、第 59 回日本薬理学会西南部会、2006 年 11 月 (沖縄)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) 特になし

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

透析患者における線維筋痛症と多発性付着部炎に関する研究

分担研究者 浦野房三

長野県厚生連篠ノ井総合病院リウマチ膠原病センター・リウマチ科主任医長

研究要旨 長期間の透析患者で MMP-3 が高値を示す場合は何らかの臨床病態と関連している可能性が考えられる。透析に合併した線維筋痛症群（FM群）と透析患者で線維筋痛症を有しない群（非FM群）に対して、触診により腱・靭帯付着部炎（付着部指数）を評価した。また、両群に対して、ストレスに関する Cu, Zn-SOD, MDA-LDL, ペントシジンの測定を行い平均値の比較、および測定値相互の相関を検討した。

付着部指数はFM群では 34.467, 非FM群では 22.9 であり統計的に有意差はなかったが、ACR 圧痛点数についての比較ではFM群では 16.733, 非FM群では 10 と統計的に有意差がみられた ($p=0.0014$)。FM 群および非FM 群 25 例全例の付着部指数と ACR 圧痛点数について Spearman 順位相関係数を求めると、 $\rho=0.645$ ($p=0.0016$) と高い相関を認めた。

Cu, Zn-SOD, MDA-LDL, ペントシジンに関して相関係数が有意であったものは付着部指数とペントシジンが -0.458 ($p<0.05$)、Cu, Zn-SOD と MMP-3 が 0.426 ($p<0.05$)、ペントシジンと MMP-3 が -0.456 ($p<0.05$) であった。付着部指数と MMP-3 の相関分析では Spearman 順位相関係数が $\rho=0.403$ ($p=0.048$) と有意であった。

A. 研究目的

当院人工腎センターで透析を受けている患者に対し、線維筋痛症の合併頻度を調査し、線維筋痛症（以下 FM と略）と診断された症例数は 71 例（41%）であった。透析年数が長期になるに従い、FM の合併頻度が増加していた。一方、長期の透析患者において、MMP-3 (Matrix Metalloproteinase-3) の増加が報告されており、透析患者で MMP-3 が高値を示す場合は何らかの臨床病態と関連している可能性が考えられる。昨年度は FM を有する透析患者と有しない透析患者にたいして MMP-3 の測定をおこなった。両群の平均値は健常者に比して有意に高値を計したが、両群間では有意差はなかった。

一方、長期にわたる透析患者の既往歴から、FM を有する患者はリウマチ性疾患合併

の頻度が有意に高いことが分かり、今回、リウマチ性疾患のひとつである多発性付着部炎の合併状況を調査した。

B. 研究方法

今回の調査は昨年度も調査に協力した FM を有する 40 代から 70 代までの女性透析患者（FM 群）、および、FM を有しない同年代の女性患者（非 FM 群）である。調査には実際に触診を施行し、炎症がみとめられる腱・靭帯付着部を評価した。評価方法に関して、診察部位は七川の提唱している部位（烏口突起, 上腕骨外側上顆, 仙腸関節, 膝蓋骨下端, アキレス腱踵骨付着部）と MASES (Maaslicht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) の評価部位（上前腸骨棘, 腸骨稜, 第 2 および第 7 胸肋関節, 腰椎棘突起, 後上腸骨棘, アキレス

腱)である。指圧に対する反応状況を点数により評価した。スコアリングで、無痛は0点、軽度の圧痛は1点、通常の疼痛2点、高度の疼痛(疼痛のあまり声をあげる、態度で反応する)を3点として、総合点を計算し、これを付着部指数とした。また、これらのFM群(19例)と非FM群(18例)、そして当院の女性職員(12名)に対して、ストレスに関連した①Cu, Zn-SOD, ②MDA-LDL, ③ペントシジンの測定を行い透析患者の両群間の比較、および健常者と比較をおこなった。

C. 研究結果

直接診察した透析患者は既にFMと診断されている症例および非FMの症例であり、合計25例である。年齢は51歳から70歳、(平均年齢60.8歳)全例女性である。FM症例14例の診察で、多発性付着部炎が全くみられなかった症例は1例のみで、13例(92.8%)に多発性着部炎が確認された。付着部指数は最低0点、最高60点であった。疼痛点数の高い部位は胸肋関節であり、胸骨第2肋骨間関節が平均2.14、胸骨第7肋骨間関節は平均2.03、烏口突起が平均2.3と高値を示した。

付着部指数はFM群では34.467、非FM群では22.9であり統計的に有意差はなかったが、ACR圧痛点数についての比較ではFM群では16.733、非FM群では10と統計的に有意差がみられた($p=0.0014$)。FM群および非FM群25例全例の付着部指数とACR圧痛点数についてSpearman順位相関係数を求めると、 $\rho=0.645$ ($p=0.0016$)と高い相関を認めた。

Cu, Zn-SOD, MDA-LDL, ペントシジンに関してFM群と非FM群の平均値の比較ではCu, Zn-SODでFM群が297.48 ng/ml、非FM群が233.2 ng/mlであり、健常人は16.35 ng/mlであった。MDA-LDLではFM群が78.74 U/l、非FM群が83.5 U/l、健常人が125.87 U/lであった。ペントシジンではFM群が0.533 μ g/ml、非FM群が0.609 μ g/ml、健常人が0.039 μ g/mlであった。FM群と非FM群ではいずれも平均値に有意差は認められなかった。健常人との比較では、MDA-LDLの健常人平均値と非FM群平均値で有意差がみられなかったが、その他す

べての項目で、健常人に比して透析患者は有意に異常高値、あるいは低値であり、統計学的に有意差がみられた($p<0.05$)。

付着部指数Cu, Zn-SOD, MDA-LDL, ペントシジン、昨年度に測定した、MMP-3, MMP-6との相関分析を行った。相関係数が有意であったものは付着部指数とペントシジンが -0.458 ($p<0.05$)、Cu, Zn-SODとMMP-3が0.426 ($p<0.05$)、ペントシジンとMMP-3は -0.456 ($p<0.05$)であった。付着部指数とMMP-3の相関係数は0.375であったが、Spearman順位相関では $\rho=0.403$ ($p=0.048$)と有意の相関が認められた。

D. 考察

昨年の調査で整形外科およびリウマチ性疾患の既往歴の頻度は腱鞘炎・付着部炎、関節炎および関節症、そして、頸椎捻挫・脊椎疾患がFM患者で高頻度であった。また、MMP-3は両群とも健常者に比して高い値を示しており、骨関節炎を生じやすい病態が顕著であることが推測されていたが、今回の調査でFMをきたす基盤には脊椎関節炎の根幹である多発性付着部炎が存在することが分かった。透析患者では続発性にFMを生じている症例が極めて多いと推測される。

今回の調査では付着部指数とMMP-3の相関分析で順位相関係数が $\rho=0.403$ ($p=0.048$)と有意であった。最近の免疫学的研究で透析患者のMMP-3が高値であることが報告されている。しかし、その現象を生ずる原因についてはコンセンサスが得られていない。今回の調査と昨年度の検査結果を合わせて検討することにより、ある程度の相関が示唆された。多発性付着部炎が透析患者のFMに多大な影響を与えていることが推定される。

また、アメリカリウマチ学会分類基準を参考にすると、疼痛がほとんどなく、FMではない透析症例に対して、ACRの圧痛点を確認したところ、平均10箇所の圧痛を認めた。また、FM症例と非FM症例を一群として、ACRの圧痛点数と付着部指数の相関分析を行ったところ有意な相関が認められた。非FM症例でも多発性付着部炎を有してい

る症例が相当数認められ, FM 症例と非 FM 症例との振り分けは疼痛状況が顕著で長期間認められるか,あるいは疼痛レベルが低く,短期間であるかなど自覚症状による側面が大きいと考えられる。

E. 結論

透析患者において FM は極めて高頻度に合併する。その基礎には多発性付着部炎が存在する可能性が高いといえる。FM 症例および非 FM 症例,ともに MMP-3 が高い値を示す症例が多く,両群では有意差がなかったが,多発性付着部炎をきたしている症例では MMP-3 が病態の一部を反映している可能性があると考ええる。

F. 健康危険情報

特に問題となる事例はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 線維筋痛症診断における年代別の問題。
浦野房三 臨床リウマチ 18 巻 1 号 93-97 頁 2006 年

2) 線維筋痛症のトータルケア —透析患者の線維筋痛症の調査から— 浦野房三
Pharma Medica 24 巻 6 号 49-51 頁 2006 年

3) 女性の線維筋痛症と脊椎関節炎 浦野房三
医学のあゆみ 219 巻 401-405 頁, 2006 年

2. 学会発表

1) 線維筋痛症のトータルマネジメント
2006 年 3 月 21 日 東京都 線維筋痛症公開シンポジウム

2) 第 50 回日本リウマチ学会 透析患者における線維筋痛症の合併 2006 年 4 月 25 日 長崎市

3) 第 18 回中部リウマチ学会 脊椎関節炎に対する TNF 阻害薬の治療経験 2006 年 9 月 2 日 津市

4) 第 16 回日本脊椎関節炎研究会 脊椎関節炎に対する生物学的製剤の治療経験 2006 年 9 月 9 日 奈良市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

線維筋痛症の本邦における認知度及び米国リウマチ学会分類基準(1990)の有用性の検証に関する研究

分担研究者 松本 美富士

藤田保健衛生大学医学部七栗サナトリウム内科教授

研究要旨 線維筋痛症(FM)は比較的頻度の高い特異なりウマチ性疾患であるが、これまで本邦では医療者を含め未だ十分認知された病態とはいえない。本疾患の本邦における認知度、米国リウマチ学会分類基準(1990年基準)の本邦例における妥当性の検証を行った。FM病名の一般住民における認知度は8.0%(都市部18.9%、地方部2.4%)であった。プライマリケア医のFM疾患概念認知度は32.2%(都市部ほど高い)、病名認知度38.4%、病名非認知度28.4%(都市部ほど低い)であった。一方、ACR基準の本邦例の感度は75.9%、特異度は97.4%、有用度86.9%であった。また、本邦FM患者の圧痛点あるいは疼痛のひろがりを変数としてROC解析を実施した。その結果本邦人に1990年基準を適応する場合、圧痛点は10ないし9が、疼痛のひろがり5ヶ所より4ヶ所が感度、特異度から優れている可能性が示唆された。

A. 研究目的

2003年に本邦において厚生労働省の線維筋痛症(FM)の調査研究班が設置され、本邦FMの実態調査とともに、本疾患概念の啓蒙も行われ、最近本邦でもようやくFMが注目されるようになった。そこで、FMの本邦における認知度を一般住民ならびにプライマリケア医を対象に行った。さらに、FM診断に国際的には米国リウマチ学会分類基準(1990年基準)が用いられているが、本邦症例での妥当性について検証を行った。

B. 研究方法

1) 病名認知度調査

本邦一般住民1,200名を対象に電話アンケートによるFM病名認知度調査を行った。調査対象地区は都市部として名古屋市(600名)、地方部として三重県中勢地区(667名)とした。調査回答率は、それぞれ34.2%、44.8%であり、年齢は60.0±12.3(20~89)歳、60.4±16.0(17~94)歳、男女比はそれぞれ、2.3:1、2.4:1であった。各地区の個人電話帳から無作為に目標対象数まで選択し、本人であることを確認後、FM病名認知度調査への協力を依頼し、了承が得られた場合に年齢、性別とともにFMの病名認知について回答を求めた。

プライマリケア医に対するFM認知度調査は東京都医師会(千代田区、中野区)、名古屋市医師会(瑞穂区、緑区)及び三重県医師会(中勢地区)ホームページ掲載の医療機関案内名簿から内科標榜診療所を無作為に各地区から目標対象数(東京都450名、名古屋市750名、三重県

1,577名)を選択し、郵送による無記名アンケート調査を実施した。質問項目はFM病名の認識度(FM疾患概念を知っている、FM病名を知っている、あるいはFM病名を聞いたことがない)年齢、内科以外の標榜診療科、学会専門医等の資格であった。

2) 米国リウマチ学会FM分類基準(1990年基準)の本邦症例に対する妥当性の検証

1990年基準をFMの診断基準として用いた場合、本邦症例に対する有用性をFM症例と非FM症例を用いて検証を行った。対象FM症例は本研究班によって実施された2003年全国疫学調査の二次調査で得られたFM症例のうち解析可能な257例であった。非FM症例は本研究班の臨床医の構成員から得られた各種りウマチ性疾患(123例)、および心療内科、精神科的疾患を含む非りウマチ性疾患(147例)の計270例を対照とした。また、1990年基準の本邦症例への有用性検討のため、圧痛点、痛みの分布度(1990年基準に定義化されている5ヶ所のうちの何ヶ所か)を変数としてROC(receiver operating characteristic)解析を行った。

(倫理面への配慮)

一般住民を対象としたFM認知度調査は電話帳掲載者を対象とし、電話アンケートに同意が得られたもののみに調査を行い、収集した情報には個人情報含まれていない。また、1990年基準の有用性の検証では個人情報が削除されたFM患者個人調査票であり、また対照症例も診断名、1990年基準の適合度に対する情報のみであり、

個人情報に含まないため、倫理面の配慮は十分に
なされている。

C. 研究結果

1) 疾患認知度調査

一般住民1,117名に対するFM病名認知度調査の
調査承諾率は39.4%であった。FM病名の認知度は
わずか8.0% (95%信頼区間 5.5~10.5%) であ
った。調査地区別の検討では、都市部(名古屋市)
は調査承諾率が32.9%、病名認知度は18.4%
(95%信頼区間: 13.6~25.2%) であり、地方部
(三重県)ではそれぞれ43.8%、2.4% (95%信頼
区間 0.6~4.2%) であった。都市部は地方部に
比して有意($P<0.01$, $P<0.005$)に高い値であ
った。

プライマリケア医のFM認知度調査の回収率は
全体で38.3%、地域別では東京都、名古屋市、三
重県とそれぞれ、38.7%、38.0%、38.2%と地区に
よる回収率に有意差はなかった。FMの疾患概念
認識率は東京都、名古屋市、三重県とそれぞれ、
40.8%、34.1%、30.5%と有意($P<0.01$)に低くな
っていた。病名の認知度はそれぞれ、33.3%、39.6
%、39.1%と名古屋市と三重県との間に有意差は
ないが、東京都の間に有意差($P<0.02$, $P<0.02$)
がみられた。病名知らない率はそれぞれ、25.9%、
26.9%、30.7%であり、東京都と名古屋市の間に
有意差はないが、三重県との間にそれぞれ有意
差($P<0.01$, $P<0.02$)がみられた。

2) 米国リウマチ学会分類基準の有用性の検証

米国リウマチ学会FM分類基準をFMの診断基準
として本邦症例に適用してみると、その診断感
度は75.9%、診断特異度は97.4%であり、米国症
例の感度が88.4%、特異度が81.1%であるのに比
して、有意(それぞれ $P<0.001$, $P<0.0001$)に感
度は低く、特異度は高かった。また、本邦症例
での1990年基準は陽性予測値が96.5%、陰性予測
値は80.9%であった。したがって、その基準の有
用度は86.9%であり、優れたものであった。

一方、1990年基準を圧痛点あるいは疼痛の分
布度を変数としたROC解析は診断感度を上げ、特
異度を維持するためには、圧痛点は11ヶ所以上よ
りは9ないし10ヶ所、疼痛の分布度はACRの定義
化した5ヶ所より4ヶ所が有用であることが示唆
された。

D. 考察

FMは比較的頻度の高い特異なりウマチ性疾患
であり、本邦でも厚生労働省に調査研究班が設
置されたり、マスメディアがしばしば話題にす
るなど、本邦でもようやく医療従事者を含め社
会的に認知され、注目されるようになってきた。
しかしながら、医療の現場では必ずしもFMが適

切に診断され、管理されているとはいえない。
すなわち、多くのFM患者はドクターショッピング
を繰り返しながら、診断までにさまざまな疾患・
病態の診断あるいは疑診を受け、長期診断
されないまま経過していることが2003~2004年
調査で明らかにされた。また、2005年のFMに対
する住民調査の結果、本邦FMの有病率は人口の
1.7%と、欧米の有病率にほぼ匹敵する結果であ
り、決してまれな病態でなく、本邦でも極めて
ありふれた特異なりウマチ病態であることが明
らかとなった。そこで、比較的頻度の高い疾患
であるFMの本邦における病名の認知度について、
一般住民、および患者が最初に受診するプライ
マリケア医を対象に認知度調査を行った。一般
住民調査ではわずか8%のみが病名を知っている
にすぎず、地区別では都市部が2割弱、地方部
ではわずか2.4%の住民のみが知っているに過ぎ
なかった。一方、プライマリケア医に対する認
知度調査では疾患概念を知っているもの、病名
を知っているもの、あるいはこれまで病名を聞
いたことがないものが、それぞれおおよそ1/3づ
つであった。さらに、地区別の検討では住民調
査と同様、都市部が地方部のプライマリケア医
より疾患概念の認識、病名の認知度が地方部に
比して有意に高い結果であった。これらの結果
は、比較的頻度の高い疾患でありながら、多く
の患者・家族、あるいは周囲のものが病名を知ら
ないためのみならず、医療側も約1/3の担当医の
みが疾患概念を知っているに過ぎない。したが
って、多くの患者がFMと診断されない状況にあ
ると考えられる。その結果、2004年に本研究班
によって実施された医療機関、あるいは日本リ
ウマチ財団リウマチ登録医を対象とした全国疫
学調査で年間わずか、3,000~4,000人のFM患者
のみが医療機関で診療されているに過ぎないこ
とにつながっている。これは本邦におけるFM診
療体制の大きな問題点である。

このような状況の要因として以下のことが推
測される。すなわち、本邦FM症例には欧米症例
と臨床病像に差異がみられ、本邦人特有の特徴
がある可能性であるが、本研究班による本邦症
例の臨床病像についての解析結果からは否定的
であり、基本的には欧米人の臨床病像とほぼ類
似していることが明らかにされていることより、
本邦人の特異性によるものではない。次に、本
邦における疾患の認知度がなお低い可能性であ
る。今回の調査の結果、一般住民のFM病名の認
知度は低いことが明らかとなり、さらにFM患者
が最初に受診する可能性ある開業形態のプライ
マリケア医の疾患概念の認知度、病名の認識、
病名を知らないが、それぞれ約1/3ずつであり、

これが実は多くの患者が存在するにもかかわらず、医療機関に受診し、診断されている患者数の著しく少ない原因となっている。

一方、FMの診療にあたって国際的に用いられている1990年基準の診断基準としての妥当性の問題である。1990年基準を本邦症例に当てはめてみると、診断感度は75.9%と米国症例より有意に低く、診断感度は97.4%と米国症例より有意に高いことが明らかとなった。したがって、本邦人では一部の患者は1990年基準ではFMと診断されず、この基準が本邦人では厳しすぎることを示している。すなわち、本邦人に対するFM診断基準の見直しの必要性を意味しており、1990年基準を本邦FM患者、非FM患者によるROC解析を実施した。圧痛点は11/18より9/18あるいは10/18が、また疼痛の広がりや身体部位は5ヶ所4ヶ所が診断感度、特異度から優れていた。

E. 結論

線維筋痛症の本邦における疾患認知度調査を実施した。一般住民は病名の認知度が8.0%と低く、都市部より地方部がより認知度は低かった。また、プライマリケアレベルでは疾患概念を知っている、病名を知っている、病名を知らないが、それぞれ1/3ずつであり、本邦において未だ線維筋痛症の認知が医療側でもなお低かった。また、米国リウマチ学会の分類基準は本邦症例に診断基準として用いた場合、診断感度は米国例より有意に低く、診断特異度は有意に高かった。ROC解析の結果、診断感度を上げるために、圧痛点を9ないし10ヶ所に、疼痛の広がりを5ヶ所から4ヶ所が妥当であることが示唆された

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本美富士：線維筋痛症，概念と治療．日本内科学会雑誌 95： 510-515，2006.
- 2) 松本美富士：関節リウマチの治療ケア・機能障害と社会心理，その問題点・日本臨床 63： 636-640，2006.
- 3) 松本美富士，前田伸治，玉腰暁子，西岡久寿樹：本邦線維筋痛症の臨床疫学像（全国疫学調査の結果から）．臨床リウマチ 18： 87-92，2006.
- 4) 松本美富士：線維筋痛症の疫学．Pharma Medica24： 35-39，2006.
- 5) 松本美富士，前田伸治，玉腰暁子，西岡久寿樹：本邦線維筋痛症の臨床疫学像（全国疫学調査

の結果から）．臨床リウマチ 18： 87-92，2006.

6) 松本美富士，菊地基雄，松浦健太郎：線維筋痛症の疾患概念と問題点．リウマチ科 36： 88-94，2006.

7) 松本美富士：線維筋痛症と慢性疲労症候群．今日の治療指針2007、山口潜、他編、医学書院、東京、P605-606，2007.

8) 松本美富士：線維筋痛症．EXPERT膠原病・リウマチ、改定第2版、住田孝之編、診断と治療社、東京、P380-386，2006.

9) Naniwa T, Banno S, Sugiura Y, Yokota K, Oosawa T, Maeda S, Hayam Yi, Takahashi N, Ueda R, Matsumoto Y: Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis: a three cases and review of the literature. Modern Rheumatol 17: 37-44, 2007.

2. 学会発表

- 1) 松本美富士，前田伸治，西岡久寿樹：本邦線維筋痛症患者の QOL, ADL, 生活実態の検討．第 50 回日本リウマチ学会総会学術集会、長崎、2006.
- 2) 松本美富士，黒野保三：本邦線維筋痛症の全国疫学調査報告 特に治療実態とその治療効果について．第回全日本鍼灸学会学術集会、金沢、2006.
- 3) 松本美富士，前田伸治，西岡久寿樹，玉腰暁子：本邦線維筋痛症の全国疫学調査による臨床疫学像．第103回日本内科学会講演会、東京、2006.
- 4) 松本美富士，前田伸治，西岡久寿樹：本邦線維筋痛症の臨床所見の検討、とくに疲労の慢性疲労症候群との関連について．第21回日本臨床リウマチ学会総会、東京、2006.
- 5) 松本美富士，菊地基雄，西岡久寿樹，前田伸治，大澤智代：本邦線維筋痛症の実態、特にADL, QOLについて．第21回日本臨床リウマチ学会総会、東京、2006

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

線維筋痛症と睡眠障害(睡眠ポリグラフィーを用いての研究)

分担研究者 行岡 正雄 行岡病院 院長

研究要旨

線維筋痛症(FM)の睡眠ポリグラフィーを25例に施行し、FMでは全睡眠中、徐波睡眠は平均8.4%、REM睡眠平均8.4%で質の悪い睡眠状態を呈していることが判明した。

又、睡眠時無呼吸は15名60%において合併し、周期性四肢運動(PLM)指数の平均は8.62で、これらが睡眠障害に寄与していることが判明した。

FMの睡眠障害の原因として疼痛と共に睡眠時無呼吸、PLMが関与している。

A. 目的

線維筋痛症(FM)の原因は不明であるが、その症状として高頻度に睡眠障害を随伴している。Moldofsky(1975)はFMのnon-REM睡眠(non-rapid eye movement)での α -波干渉(α - δ sleep)の存在を指摘した。また彼は若い健康人を対象に選択的にnon-REM睡眠を障害し、疼痛、疲労などFM本来の症状が出現することを実験で確認した。このようにFMと睡眠障害は密接な関係があることが示唆されているが本邦におけるこの面での研究は未だなされていない。そこで今回FM患者に睡眠ポリグラフィーを行い若干の知見を得たので報告する。

B. 方法

FM25例(男6例、女19例、調査時平均年齢49.8±13.6)の睡眠ポリグラフィーを行い(1例は簡易無呼吸検査)、FMにおける睡眠障害特に睡眠時無呼吸症候群(SAS)、周期性四肢運動(PLM)の出現頻度を調査した。なおFMの内訳は一次性FM18例、二次性FM7例であり、二次性FMは、関節リウマチ4例、強直性脊椎骨増殖症1例、ベーチェット病1例、シェーグレン症候群1例であった。睡眠ポリグラフィーはrembrandt®を用い、一晚個室に入院のうえ測定し、専用のコンピュータでの自動解析を行い睡眠状態を評価した。

C. 結果

睡眠ポリグラフィー施行時の睡眠時間は平均6.8時間で、全睡眠時間中の入眠後脳波上の覚醒(WASO)は平均21.9%にみられ、non-REM睡眠は平均でStage I 15.6%、Stage II 46.5%、Stage III、IVの徐波睡眠は8.4%でREM睡眠は平均10%にみられた。覚醒反応指数(Arousals index)の平均は25.97で、このことより、FM患者では高頻度で脳波上の中途覚醒が出現しており、またその時間も長く、non-REM睡眠でのStage I IIが

増加し、徐波睡眠、REM睡眠が減少して全体として質の悪い睡眠状態を呈していることが判明した。

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の調査ではAHI(無呼吸低呼吸指数、apnea-hypopnea index (AHI): 単位時間あたりの無呼吸数と低呼吸数)は平均11.08で、LowestSpO₂は70%~95%、平均87%であり、AHI5以上をSASと定義するとFM25例中15例(60%)にSASを認めた。このうち6例(40%)がAHI20以上の保険診療上CPAP(continuous positive airway pressure)の治療対象となる中等度以上のSASであり、SASの型は大部分が閉塞型であった。また周期性四肢運動指数の平均は8.62でこのうち脳波上の覚醒反応を伴うものは平均2.09であった。

D. 考察

以上の結果から我が国のFM患者では頻繁に出現する脳波上の中途覚醒に加えてnon-REM睡眠の第1、2段階の増加や第3、4段階の減少等の睡眠の質の悪化が認められ、日本のFMもこれまでの欧米での報告に類似していることが確認された。またFMの睡眠障害(α - δ sleep)の原因としてSASやPLMは重要な因子であることが判明した。今回の調査結果ではFMに60%と高率にSASを合併していたが、この結果はこれまでの欧米での報告に比べてFMにおけるSASの出現頻度が我が国では極めて高いことを示している。この原因として、今回調査したFM症例は長期間他の治療に反応せず外来通院を続けている症例が多く、そのためにbiasがかかりSASの頻度が上昇したのではないかと考えているが、日本人のFMにはSASが多い可能性もあり、今後さらなる検討が必要であると考えられる。またSASの治療としては大部分が閉塞性無呼吸(OSAS)であるためAHIが20以上の症例を中心にCPAP(nasal continuous positive airway pressure)を用いているが、現時点では

評価が出来ていないもののFM患者では継続性が悪い印象があり、OSASの治療法に関しても他のOSAS患者に比べて多くの課題があるものと思っている。

E. 結論

FMの睡眠障害(α - δ sleep)の原因としてSAS、PLMが関与している可能性があり、FMの診断には睡眠ポリグラフィーを行い、SAS、PLMの出現をチェックする事が重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Masao Yukioka . Yoshio Komatsubara . Kazuhiko Yukioka. Tomoko Toyosaki-Maeda Kazuo Yonenobu . Takahiro Ochi . Adrenocorticotropic hormone and dehydroeandrosterone sulfate levels of rheumatoid arthritis patients treated with glucocorticoids. Mod Rheumatol, 16 : 30-35, 2006.
2. 行岡正雄. リウマチ科からみた線維筋痛症. Pharma Medica 24(6): 41-44, 2006
3. 行岡正雄. RA 活動性と睡眠障害、抑うつ状態との関連性. 臨床リウマチ, 19:17-23, 2007

2. 学会発表

- 1) 行岡正雄: 線維筋痛症と enthesopathy. 線維筋痛症公開シンポジウム, 東京, 2006年3月.
- 2) 行岡正雄, 前田晃, 島岡康則, 行岡和彦, 古満豊, 行岡秀和, 志水正敏: RA 活動性と睡眠障害、抑うつ状態との関連性. 第50回日本リウマチ学会, 長崎, 2006年4月.
- 3) 行岡正雄: 一般臨床における線維筋痛症の診断と治療の実際. 第50回日本リウマチ学会ランチョンセミナー, 長崎, 2006年4月.

4) 行岡正雄: 関節リウマチにみられる抑うつ状態と睡眠障害—その診断と治療—. 第13回大阪リウマチケア研究会ミニレクチャー, 大阪, 2006年6月.

5) 行岡正雄: 関節リウマチと線維筋痛症. 第20回神戸臨床リウマチ懇話会, 神戸, 2006年9月.

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

線維筋痛症の疼痛と睡眠障害に関する研究

分担研究者 長田賢一 聖マリアンナ医科大学医学部講師

研究要旨：線維筋痛症の疼痛と睡眠障害の相関を明らかにし、疼痛改善には睡眠障害の治療が必要であることを証明した。さらに睡眠障害を改善させる治療薬の選択の重要性を示唆した。

【A. 研究目的】

臨床的には睡眠障害を改善しないと、疼痛が良くならない症例が多く認められるが、線維筋痛症の疼痛と睡眠障害の関係については、国内外を見ても未だ研究がないのが現状である。そこで本研究は、疼痛、睡眠障害尺度を4段階で評価し、各症状を客観的に評価できる10項目を、自己記入出来る評価試験として、疼痛睡眠障害チェック表（聖マリアンナ医科大学式）を開発し、疼痛と睡眠障害の関係を比較検討し、病態の解明を試みた。

【B. 研究方法】

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後、線維筋痛症患者と米国リウマチ病学会の診断基準で診断された42症例に対して、疼痛睡眠障害チェック表（聖マリアンナ医科大学式）、並びに治療薬への薬剤反応性について経時的追跡を行った。

（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と睡眠障害について、自己記入式の疼痛睡眠障害チェック表（聖マリアンナ医科大学式）の結果を解析した。疼痛睡眠障害チェック表（聖マリアンナ医科大学式）試験の信頼度をCronbachの α 係数を用いて評価した結果、 $\alpha=0.825$ であり、十分に信頼度が高い検査であることが証明された。

疼痛と睡眠障害の合計点数による相関係数は $r=0.394$ であり、有意に疼痛と睡眠障害は正の相関があった。さらに疼痛得点の高い郡と低い郡に分け、睡眠障害の程度を比較検討すると $t=-2.778$ 、 $p=0.01$ であり有意に、疼痛の程度が高いほど、睡眠障害の程度が大きくなるとの結果が示された。また逆に睡眠障害の程度が高度な郡と低い郡に分け、疼痛の程度を比較すると、 t

$=-2.791$ 、 $p=.009$ で有意に、睡眠障害の程度が高いほど、疼痛の程度が大きくなるとの結果であった。

また因子分析の結果、疼痛は一因子に解析されたが、睡眠障害は夜間の不眠と昼間の眠気の2因子に分離された。疼痛因子は不眠因子とは正の相関があり、眠気の因子とは負の相関があった。

【D, E 考察および結論】

線維筋痛症の疼痛と睡眠障害との関係を国内外で初めて調査した結果、疼痛と睡眠障害とは相関があり、疼痛の程度が高いほど、睡眠障害の程度が大きくなること、睡眠障害の程度が高いほど、疼痛の程度が大きくなるとの関係を証明した。さらに、夜間の不眠があるほど、線維筋痛症の疼痛はひどくなるが、疼痛と昼間の眠気とは負の相関があり、昼間居眠りなどできる場合は、疼痛は軽快する方向にあることが証明された。

この結果から、疼痛と睡眠障害は負のスパイダルを形成しており、疼痛が悪化すると、睡眠障害も悪化し、逆に、睡眠障害が悪化しても疼痛が悪化するという悪循環を形成しているため、疼痛の治療にはこの悪循環を改善しなければならないことになる。

臨床的にもこの結果は重要であり、線維筋痛症の睡眠障害をきちんと治療しないと、疼痛も軽快しないことが示された。

しかし、睡眠障害を改善する薬物もどれでも同じではなく、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体阻害作用を有するトラゾドンは睡眠障害を改善はするが、疼痛悪化している症例も認めることを考えると、 $\alpha 2$ 受容体の関与が疼痛誘発に関与していることが考えられる。トラゾドンは $\alpha 2$ アドレナリン受容体阻害作用を有しノルエピネフリンの遊離を促進するが、長期に投与されると $\alpha 2$ 受容体が脱感作し、ノルエピネフリンの遊離を抑制するため、疼痛が誘発される可能性が考えられる。従って下行性疼痛を抑制するにはノルエピネフリンが重要であるとの新しい見解も発見した。

【G. 研究発表】

論文発表

K.Osada, Diagnosis for functional somatic syndrome, Modern Physican, 26:2, 283, 2006.

K.Osada, A.Misonoo, Neuropsychiatric pharmacological treatment for fibromyalgia syndrome. Pharma Medica, 24:6, 45-48, 2005.

学会発表

長田賢一、線維筋痛症のトータルマネージメント、日本リウマチ財団公開シンポジウム「線維筋痛症の進歩」、2007.2月

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

関節リウマチ及び線維筋痛症の寛解導入を目的とした新規医薬品の導入・開発及び
評価に関する包括的研究

分担研究者 横田俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授

研究要旨

小児期の線維筋痛症について検討を行った。第一に、小児症例について詳しい解析を行い症例を蓄積することにより全体像を推し量ることが可能になろう。診断の手引き、除外診断、治療法の提示などを今後検討する。またわが国での本症の実態を検討するため疫学的調査が必要である。

A. 研究目的

小児領域における線維筋痛症は、欧米ではすでに1980年代から症例報告、病態解析が進んでいたが、本邦においては2000年に入ってから症例報告すら行われていない。厚生労働省研究班における成人の線維筋痛症の疫学調査から、わが国では約200万人の罹患者が存在することが判明したが、小児例についての疫学調査はこれから進めていかなければならない課題である。

本邦では、線維筋痛症の子どもは何か所もの小児科を巡り、同じ検査を何度も繰り返し、あるいは効果も判らない試みの治療を施され、しかし結局は何事も改善しないという結果に終わっているのが現状であろう。小児医療の側も、この疾患の認識を充分行った上で、全人的な対処を行う必要がある。

これまでわが国では小児線維筋痛症の報告は皆無といって過言ではなく、私たちの日本小児科学会誌での3症例についての発表論文が唯一のものである。したがって研

究目的は、1)小児期の線維筋痛症の臨床症状、経過、治療の組み立てなど、まず症例検討を推進する、2)わが国における発症頻度を調査して今後の対策に役立てる必要がある。

B. 研究方法

このような事態を背景に今年度は、1)小児期の線維筋痛症の症例からその特徴を抽出すること、2)学校現場で、不登校児の中から本症の患児を抽出し、今後の早期診断、医療的ケアへの橋渡しを行うシステムを構築すること、の2点についての検討を行った。

1)については、私たちの外来診療において線維筋痛症の診断が確定した症例の詳細な検討を行い、診断の手順、必要な検査項目、鑑別診断、疾患の考え方、治療の組み立て方などについて診断・治療ガイドラインの作成を行う。

2)については、横浜市のすべての小学校、中学校に対し、「不登校児」の中で疼痛を主訴にして休学している病児を抽出し、個別

面接を行うことで線維筋痛症の症例を検出する。

C. 研究結果

1. 症例検討

今回の調査期間で5例の線維筋痛症児を診断した。多くの例で発症の引き金となる心因性負荷が認められ、家族内での葛藤や不和、学校では教師との軋轢などが推察された例などを経験している。生活上の社会的負荷についての例もあり、引越し、家族の死や病気、学校内でのストレスなどがある。心因性負荷や性格傾向が認められたとしても、その表現がなぜ疼痛かという疑問が生じる。本症の多くの例が、既往に外傷や疼痛性疾患を経験していることが知られている。精神的要因がたいへん強い疾患でもあり、社会背景が異なれば頻度も異なるはずである。今後、全国的な疫学的調査が必要と思われる。

2. 症例呈示

線維筋痛症5例について検討を行った。なお、3例はすでに日本小児科学会誌上に発表しており、最近経験した2症例について検討する。

症例1： M.F. 9歳、男児。

主訴：関節痛、既往歴：なし、家族歴：6才、3才の妹、両親は学校の教師。

現病歴：2007. 4月、明らかな誘因なく左足関節痛が出現、

5月、右足関節痛が追って出現。両側とも持続的な疼痛を内顆下方に自覚。

6月、両足関節痛軽減することなく、さらに両手関節痛が出現しNSAIDsが無効であったため若年性特発性関節炎疑いで当科受診。来院時、車椅子で入室。関節に腫脹、熱感を認めず、血液検査にても炎症所見は

なく、リウマトイド因子(-)、CRP(-)で若年性特発性関節炎は否定された。

現症：車いすにて来院。両足関節、手関節痛著しく、立位保持や歩行は不能。発熱(-)、皮疹(-)。圧痛点0/18カ所で陽性。身長136.27cm、体重26.2kg、体温36.4℃、胸部：心・肺野に異常なく、腹部にも異常を認めなかった。整形外科、神経内科的にも異常なく、手根管・足根管症候群、腱鞘炎や神経筋疾患は否定された。

家族関係では、両親が学校の教師で、患児はいわゆる“優等生”で反抗態度を示したこともなく、潜在的なストレスの存在を伺わせた。

検査所見：白血球数 9100、ヘモグロビン 14.5 g/dL、血小板数 42.9 万/ μ L、赤沈値 4 mm/hr、CRP 0.1mg/dl、総蛋白 8.1 g/dL、アルブミン 5.4 g/dL、尿素窒素 14 mg/dL、クレアチニン 0.38 mg/dL、AST 37 IU/L、ALT 27 IU/L、LDH 222 IU/L、CK 98 U/L、IgG 1393 mg/dL、抗核抗体(-)、リウマトイド因子 <2.0 mg/dL、MMP-3 <15 ng/mL、ヒアルロン酸 20ng/dl、

・大腿筋 MRI：脂肪抑制、T2 強調画像にて異常所見なかった。

・他炎症性疾患の鑑別の目的でFDG-PETを試行したが、異常な集積は認められなかった。

・関節痛の経過の中で血液検査、画像検査を含む検査所見の異常は認められず、リウマト

イド因子は陰性であった。

・足部～足関節、手部～手関節に異常な疼痛を認めたが、圧痛点0/18カ所で陰性であった。経過：各種検査結果で異常のないことを明確に示し、月に一度の外来経過観察

を行った。一時的に膝関節痛も出現したが、次第に痛みは消失し、車いすから離脱し、松葉杖も数ヶ月の経過で不要となった。

症例2 K.S. 14歳、 女児。

主 訴：全身痛、関節痛、微熱、既往歴：なし。

家族歴：仲の良かった16才(高1)の姉が、2007年4月より寮生活に入り別居となった。

現病歴：

2007年4月、テニス中に転倒して後頭部を打撲したが、翌日の脳外科診察では異常を指摘されなかった。その後、明らかな誘因はなく左足関節痛が出現した。

5月より肘、肩、頸部などをはじめとして全身痛が出現。とくに右肩の疼痛強く右上腕の挙上が不可能となった。6月、頸部の疼痛のため首の回旋が困難となり近医を受診。頭頸部CT、MRIでは異常所見は認められなかった。7月より全身の疼痛が増悪し、とくに背部・腰部の痛みのため歩行困難をきたしたため9月、和歌山県立医大に入院。全身の圧痛が顕著で圧痛点18/18で陽性であったため線維筋痛症が疑われ、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)が投与されたが、多少の疼痛の軽減がみられる程度の反応であった。その後も疼痛のコントロールが困難であるため12月、当科受診となった。

現症：独歩にて来院。四肢体幹の筋痛と両指PIP、肩、顎、股関節の自発痛・圧痛を認めた。両足関節、手関節痛著しく、立位保持や歩行は不能。皮疹(-)。圧痛点18/18カ所で陽性。身長156.0cm、体重45.0kg、体温37.5℃、胸部：心・肺野に異常なく、腹部にも異常を認めなかった。

家族関係では、仲のよかった姉が別居したことによる精神的ストレスがあるように見受けられたが、発症後、それ以前に熱中していたテニスから離れて目標を失ったことが経過を増長させたとも考えられる。圧痛点18/18カ所で陽性で線維筋痛症の病態と判断した。

検査所見：白血球数6000/ul、ヘモグロビン12.1g/dL、血小板数24.6万/ μ L、赤沈値6mm/hr、CRP0.1mg/dL、総蛋白6.8g/dL、アルブミン4.3g/dL、尿素窒素17mg/dL、クレアチニン0.37mg/dL、AST17IU/L、ALT11IU/L、LDH161IU/L、CK70U/L、IgG897mg/dL、抗核抗体(-)、抗SS-A抗体(-)、リウマトイド因子<2.0mg/dL。

他の炎症性疾患の鑑別の目的でFDG-PETを試行したが、異常な集積は認められなかった。

経過：各種検査にて他の器質性疾患を否定。聴取できなかった家族背景の存在を考慮し、3週間の入院生活を行った。入院当時、疼痛のため夜間不眠で、午前中は疼痛が強く臥床したがらなかった。なるべく疼痛の話題を避け、本人の希望によりSSRIを再開したが、明らかな症状の改善を認めず退院となった。

以上、線維筋痛症の小児例2例を報告した。すでに報告した3症例と同様に、小児期の線維筋痛症の特徴を表していた。

1) 診断の手がかり

診断は以下の項目に従って、炎症性変化、腫瘍性変化がないことを確認する。まずは圧痛点18カ所の検索を行い、疼痛の程度、時間などを検索した上で以下の検査を参考に診断を進めていく。

①筋痛、関節痛に関わる「炎症」「腫瘍」の

精査。

②筋の把握痛・萎縮、関節の熱感・腫脹の有無。

③筋痛・付着部痛・関節痛などの確定。

④血液検査：ESR/CRP、CK/アルドラーゼ、RF/抗 CCP 抗体、抗核抗体など。

⑤画像検査：CT、MRI、骨シンチなど。

⑥神経学的異常の精査（とくに感覚神経系）。

⑦Allodynia の存在。

⑧自律神経徴候：チアノーゼ、末梢冷感、Raynaud 現象など。

⑨母子関係、兄弟関係、学校関係（教師・友人）の聞き取り。

⑩病児の性格傾向。

今後、病児の性格傾向、家族関係などを客観的に評価する方法が必要である。症例を蓄積してさらに詳細な病態の解明をすすめる。

2) 対処方法

小児に特有の処方薬剤について検討が必要であるが、以下の方法を利用することで病児を寛解に持ち込める可能性がある。

(1) 母子分離・環境分離を図る。

(2) 病棟スタッフおよび看護チームと協議を行い、疼痛に関する話題を避けることを申し合わる。

(3) 段階的にリハビリテーションを開始する。

(4) 院内学級で他の病児との交流を図る。

(5) 疼痛に対してはアタラックス-P を用いる。

2. 疫学的調査

横浜市教育委員会に対し線維筋痛症調査を行うため協力を要請した。学校長会議、養護教諭会議などに調査票を示し、調査の意義について述べ、約半年にわたり調査依頼を行ってきたが、最終的に協力が得られ

ず調査を行うことができなかった。今後は、医療機関を通じての調査に切り替える予定である。すなわち横浜市小児科医会、神奈川県小児科医会、神奈川小児科学会等に調査依頼をすすめていくこととする。

D. 考察

小児の線維筋痛症の診断は、筋痛、関節痛、全身痛を徴候とする。ときに局所的疼痛を訴えることもある。まず臨床的経緯を明らかにして炎症性疾患、外傷、腫瘍性疾患などを除外し、神経学的診察でも異常所見のないことを確認し、さらに allodynia を確認するとともに指を用いて 18 カ所の圧痛点を明らかにする。血液検査や画像検査にて炎症性疾患、自己免疫疾患、血液悪性腫瘍などを鑑別する。すなわち器質的異常はないことを確定することがなによりも重要である。診断のためには病歴や成育歴も重要で、家族内とくに母親との関係や学校内の教師・生徒との関係などを尋ねるだけでなく、問診時の反応や言葉使いなども十分な観察を行う。性格的な傾向にも注意を向ける。既往歴では、外傷や疼痛性疾患の既往がないか尋ねる。以上の諸点につき検討した上で診断を確定していく

対処方法は依然として暗中模索の状態にあるが、当科のわずかな経験からも関節・筋の診察が可能な小児科医が病児を総合的に診療できる体制整備が必須である。

E. 結論

本症は、筋・関節の診断法に習熟した小児科医のみが診断できる疾患である。若年性特発性関節炎や若年性皮膚筋炎の診察が充分に行える小児科医にとっての上位疾患とも言える。したがって、今後四肢の診察法の普及がなにより大切で、本症の理解と

ともに四肢診察法の普及が急務である。また血液検査、画像検査などを十分に活用して炎症性病変、腫瘍性病変のないことを確認する作業が重要である。

今後治療法は、さまざまな施設での成功例を持ち寄り、より適切な方法を樹立すべきである。

F. 研究発表

<論文発表>

1. 横田俊平. 小児期の線維筋痛症. *Pharma Medica* 24:53-57, 2006.
2. 横田俊平. 小児の関節痛、筋肉痛の診かた. *診断と治療* 94:1195-1200, 2006.
3. 横田俊平、梅林宏明、宮前多佳子、今川智之、森 雅亮. 小児線維筋痛症3例の経験。日本小児科学会雑誌 (印刷中)

研究成果の刊行に関する一覧表

(西岡 久寿樹)

1. 西岡久寿樹. リウマチアレルギー学. 日本医事新報. 4271 : 23-30,2006
2. Sheng-Ming Dai, Zheng-Zheng Shan, Hiroshi Nakamura, Kayo Masuko-Hongo, Tomohiro Kato, Kusuki Nishioka, and Kazuo Yudo. Catabolic Stress Induces Features of Chondrocyte Scenscene Through Overexpression of Caveolin1. *Arthritis & Rheumatism*. 54:3:818-831,2006
3. Tomoo Sato, Koji Konomi, Satoshi Yamasaki, Satoko Aratani, Kaneyuki Tsuchimochi, Masahiro Yokouchi, Kayo Masuko-Hongo, Naoko Yagishita, Hiroshi Nakamura, Setsuro Komiya, Moroe Beppu, Haruhito Aoki, Kusuki Nishioka, and Toshihiro Nakajima. Comprehensive Analysis of Gene Expression Profiles in Intact and Damaged Regions of Human Osteoarthritic Cartilage. *Arthritis & Rheumatism*. 54:3:808-817,2006
4. 松本美富士、前田伸治、玉腰暁子、西岡久寿樹. 本邦線維筋通症の臨床疫学像 (全国疫学調査の結果から). *臨床リウマチ*. 18 : 1 : 87-92,2006
5. 西岡久寿樹. 線維筋痛症の現状と展望. *Pharma Medica*. 24:6:9-13,2006
6. Satoshi Yamasaki, Naoko Yagishita, Kaneyuki Tsuchimochi, Yukihiro Kato, Takeshi Sasaki, Tetsuya Amano, Moroe Beppu, Haruhito Aoki, Hiroshi Nakamura, Kusuki Nishioka and Toshihiro Nakajima. Resistance to endoplasmic reticulum stress is an acquired cellular characteristic of rheumatoid synovial cells. *International Journal of Molecular Medicine*. 18:113-117,2006
7. 八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博. 滑膜細胞の秘めたポテンシャル. *分子リウマチ*. 3:3:47(231)-54(238),2006
8. Hiroshi OKA, Kusuki NISHIOKA, Masanori TOGO and Takahiro OCHI. The efficacy of infliximab for patients with rheumatoid arthritis in Japan: results of 5000 cases by post-marketing surveillance data. *Asia Pacific League of Associations for Rheumatology*. 9:142-145,2006
9. 西岡久寿樹. 新しいミレニアムに入った関節リウマチの治療. *リハビリテーション医学別刷*. Vol.43 NO.10,2006
10. 西岡久寿樹. 線維筋痛症. *暮らしと健康*. 61(12): 32-35,2006
11. Y.Xiang, K.Masuko-Hongo, T.Sekine, H.Nakamura, K.Yudoh, K.Nishioka, T.Kato. Expression of proteinase-activated receptors(PAR)-2 in articular chondrocytes is modulated by IL-1 β ,TNF- α and TNF- β . *Osteoarthritis and Cartilage*. 14:1163-1173,2006
12. 西岡久壽樹. プラタナスの樹の下から見えるもの. *日本医事新報*. 11:1,2006
13. 岡寛、西岡久寿樹. 生物学的製剤または生物学的製剤以外の抗リウマチ薬治療を受けている関節リウマチ患者におけるアバタセプトの安全性について1年間の臨床研究結果. *日本医事新報*. 10:48,2006

14. 岡寛、西岡久寿樹. 糖尿病発症への ACE 阻害薬ラミプリルの効果. 日本医事新報. 11:48,2006
15. 西岡久寿樹. APLAR 2006 から Medical-Expo APLAR 2008 へ. NEWS LETTER リウマチ. 12:13,2006
16. Satoshi Yamasaki, Naoko Yagishita, Takeshi Sasaki, Minako Nakazawa, Yukihiro Kato, Tadayuki Yamada, Eunkyung Bae, Sayumi Toridera, Rie Ikeda, Lei Zhang, Kazuko Fujitani, Eunkyung Yoo, Kaneyuki Tsuchimochi, Tomohiko Ohta, Natsumi Araya, Hidetoshi Fijita, Satoko Aratani, Katsumi Eguchi, Setsuro Komiya, Ikuro Maruyama, Nobuyo Higashi, Mitsuru Sato, Haruki Senoo, Takahiro Ochi, Shigeyuki Yokoyama, Tetsuya Amano, Jaeseob Kim, Steffen Gay, Akiyoshi Fukamizu, Kusuki Nishioka, Keiji Tanaka, Toshihiro Nakajima. Cytoplasmic destruction of p53 by the endoplasmic reticulum-resident ubiquitin ligase 'Synoviolon'. *The EMBO Journal*. 26(1):113-122,2007
17. Kosuke Matsuo, Yang Xiang, Hiroshi Nakamura, Kayo Masuko, Kazuo Yudoh, Koji Noyori, Kusuki Nishioka, Tomoyuki Saito, Tomohiro Kato. Identification of novel citrullinated autoantigens of synovium in rheumatoid arthritis using a proteomic approach. *Arthritis Research & Therapy*. 8:R175,2006

(岩倉 洋一郎)

1. Shimizu, M., Shimamura, M., Owaki, T., Asakawa, M., Fujita, K., Kudo, M., Iwakura, Y., Takeda, Y., Mizuguchi, J., and Yoshimoto, T. Antiangiogenic and antitumor activities of IL-27. *J. Immunol.*176、7317-7324、2006
2. Kotani, M., Hirata, K., Ogawa, S., Habiro, K., Araki, M., Ishi, T., Ishida, Y., Tanuma, S., Tanabe, K., Toma, Horai, R., Iwakura, Y., and Abe, R. Presence of CD28-dependent and independent pathways in autoimmune arthritis developed in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Arth. Rheum.*,54、473-481、2006
3. Matsuki, T., Nakae, S., Sudo, K., Horai, R., and Iwakura, Y. Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1 receptor antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. Immunol.*18、399-407、2006
4. Ishigame, H., Nakajima, A., Saijo, S., Komiyama, Y., Mastuki, T., Nakae, S., Horai, R., Kakuta, S., and Iwakura, Y. The role of TNF α and IL-17 in the development of excess IL-1 signaling-induced inflammatory diseases in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Ernst Schering Res. Found. Workshop* 5、6129-153、2006
5. Vonk, A. G., Netea, M. G., van Krieken, J. H., Iwakura, Y., van der Meer, J. W. M., and Kullberg, J. B. Endogenous interleukin-1 β and interleukin-1 α are crucial for host defense against disseminated candidiasis. *J. Infect. Dis.*193、1419-1426、2006
6. Nambu, A., Nakae, S., and Iwakura, Y. IL-1 β , but not IL-1 α , is required for antigen-specific T cell activation and the induction of local inflammation in the

- delayed-type hypersensitivity responses. *Int. Immunol.* 18, 701-712, 2006
7. O'Sullivan, B. J., Thomas, H. E., Pai, S., Santamaria, P., Iwakura, Y., Steptoe, R. J., Kay, T. W. H., and Thomas, R. IL-1 β breaks tolerance through expansion of CD25⁺ effector T cells. *J. Immunol.*, 176, 7278-7287, 2006
 8. Iwakura, Y., and Ishigame, H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J. Clin. Invest.*, 116, 1218-1222, 2006
 9. Komiyama, Y., Nakae, S., Matsuki, T., Nambu, A., Ishigame, H., Kakuta, S., Sudo, K., and Iwakura, Y. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 177, 566-573, 2006
 10. Murakami, M., Iwai, S., Hiratsuka, S., Yamauchi, M., Nakamura, K., Iwakura, Y., and Shibuya, M. Signaling of vascular endothelial growth factor receptor-1 tyrosine kinase promotes rheumatoid arthritis through activation of monocyte/macrophage. *Blood*, 108, 1849-1856, 2006
 11. Fujikado, N., Saijo, S., and Iwakura, Y. Identification of arthritis-related gene clusters by microarray analysis of two independent mouse models for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 8, 1-13, 2006
 12. Furuta, T., Kikuchi, T., Iwakura, Y., and Watanabe, N. Protective roles of mast cells and mast cell-derived tumor necrosis factor in murine malaria. *J. Immunol.* 177, 3294-3302, 2006
 13. Voronov, E., Dayan, M., Zinger, H., Gayvoronsky, L., Lin, J. P., Iwakura, Y., Apte, R. N., and Mozes, E. IL-1 β -deficient mice are resistant to induction of experimental SLE. *Eur. Cytokine Netw.* 17, 109-116, 2006
 14. Sato, K., Suematsu, A., Okamoto, K., Yamaguchi, A., Morishita, Y., Kadono, Y., Tanaka, S., Kodama, T., Shizuo, A., Iwakura, Y., Cua, D. J., and Takayanagi, H. T_H17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J. Exp. Med.* 203, 2673-2682, 2006
 15. Ito, R., Shin-Ya, M., Kishida, T., Urano, A., Takada, R., Sakagami, J., Imanishi, J., Kita, M., Ueda, Y., Iwakura, Y., Kataoka, K., Okanoue, T., and Mazda, O. Interferon-gamma is causatively involved in experimental inflammatory bowel disease in mice. *Clin. Exp. Immunol.* 146, 330-338, 2006
 16. Tsurutani, N., Yasuda, J., Yamamoto, N., Choi, B., Kadoki, M., and Iwakura, Y. Nuclear import of the pre-integration complex is blocked upon infection by HIV-1 in mouse cells. *J. Virol* 81, 677-688, 2006
 17. Saijo, S., Fujikado, N., Furuta, T., Chung, S., Kotaki, H., Seki, K., Sudo, K., Akira, S., Adachi, Y., Ohno, N., Kinjo, T., Nakamura, K., Kawakami, K., and Iwakura, Y. Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nature Immunol.* 8, 39-46, 2006
 18. Hirota, K., Hashimoto, M., Yoshitomi, H., Tanaka, S., Nomura, T., Yamaguchi, T., Iwakura, Y., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S. T cell self-reactivity forms cytokine milieu for