

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、疼痛の広がり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リウマチ性疾患（123例）、および心療内科、精神科的疾患を含む非リウマチ性疾患（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みに調査を行い、収集した情報には個人情報に含まれていない。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リ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リ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づつであり、

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 Medica 24：35-39，2006.
- 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

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

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 $\alpha$ 波干渉( $\alpha$ - $\delta$  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、一晩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、LowestSpO<sub>2</sub>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( $\alpha$ - $\delta$  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( $\alpha$ - $\delta$  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 $\alpha$ 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頰下方に自覚。

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14.5g/dL、血小板数42.9万/ $\mu$ L、赤沈値4mm/hr、CRP0.1mg/dl、総蛋白8.1g/dL、アルブミン5.4g/dL、尿素窒素14mg/dL、クレアチニン0.38mg/dL、AST37IU/L、ALT27IU/L、LDH222IU/L、CK98U/L、IgG1393mg/dL、抗核抗体(-)、リウマトイド因子<2.0mg/dL、MMP-3<15ng/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/ $\mu$ 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して診断を進めていく。

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せる。

(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)

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

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

平成19年度 研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成20(2008)年 4月

## 遺伝子改変動物による新規抗リウマチ剤開発とその評価に関する研究

分担研究者 岩倉洋一郎（東京大学医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター長・教授）

### 研究要旨

我々はこれまでに発生工学手法を用い、HTLV-Iトランスジェニック（Tg）マウスとIL-1 Ra欠損（KO）マウスの2種類の関節炎モデルマウスを独自に開発した。これらのマウスは共に自己免疫性の関節炎を発症し、病態は関節リウマチにきわめて類似しているが、両者のサイトカイン依存性は異なっていることがわかっている。関節炎発症時に発現変化の見られた遺伝子と関節炎発症との関連を解析し、Dectin-1やDcirなどのC型レクチンが発症に関与していることを見だし、これらの分子が新たな治療薬の標的となる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

我々はこれまでに発生工学手法を用い、HTLV-I TgマウスとIL-1 Ra KOマウスの2種類の関節炎モデルマウスを独自に開発した。これらのモデルマウスの関節炎発症機構を解析するなかで、2種類のモデルマウスが同様の病態を示すにもかかわらず、IL-1RaKOマウスはTNF欠損により関節炎の発症がほぼ完全に抑えられるのに対し、HTLV-I Tgマウスでは関節炎発症率に全く影響を及ぼさないことを見いだした。逆にHTLV-I-TgマウスはIL-6欠損により強く発症が抑制されるのに対し、IL-1RaKOマウスでは全く影響を受けなかった。このように両モデルの発症メカニズムは必ずしも同じでないが、多くの遺伝子が共通に発現変動していることもわかり、両者に共通のメカニズムも存在するものと考えられる。本研究では両モデルマウスにおけるサイトカイン依存性の違いをもたらす原因を明らかにすると共に、共通に発症に関与している遺伝子を解明することを目指した。今年度はこの内、発症に共通に関与する遺伝子について、新たにC型レクチンの関与を見いだした。

### B. 研究方法

HTLV-I Tg, IL-1RaKOマウスはそれぞれ8世代以上BALB/cマウスに戻し交配した。関節部位およびPBMCからmRNAを調製し、アフィメトリクス社のGene Chipを用いて解析した。さらに、発現変動の見られた遺伝子について新たにKOマウスを作製し、関節炎の病態形成に対する影響を検討した。

### 倫理面への配慮

以上の実験は東京大学医科学研究所組み換えDNA安全委員会及び動物実験委員会の承認を得た上で、規則に従って行った。

### C. 研究結果・考察

1. マイクロアレイで発現変化の認められた遺伝子をクラスタリング解析したところ、HTLV-I-TgマウスとIL-1RaKOマウスで共通に発現上昇する遺伝子や、それぞれのモデルで特徴的に発現変動する遺伝子があることがわかった。先に、我々はこれらの関節炎モデルの発症においてIL-17が中心的役割を果たしていることを明らかにしたが、現在IL-17産生細胞（Th17）分化におけるIL-6の役割を中心として、両モデルのサイトカイン依存性を検討している。
2. 昨年度、両モデルの関節で発現亢進の見られたC型レクチンの一つ、Dectin-1の欠損マウスを作製し、このマウスが真菌感染に易感受性となることを示す(*Nature Immunology*, 2007)と共に、コラーゲン誘導関節炎に対し耐性となることを示した。βグルカンによるDectin-1の活性化がTh17分化を促進することから、この点を中心として、関節炎発症に於けるDectin-1の役割を検討している。
3. Dectin-1と同じC型レクチンファミリーに属するDcirを欠損させたところ、これらのマウスが自己抗体の産生を伴う自己免疫を発症し、関節炎や唾液腺炎を自然発症することを見いだした。Dcirは細胞室内ドメインにITIMを持っており、樹状細胞の分化・増殖を負に制御することにより、免疫系の恒常性の維持に重要な役割

を果たしていることがわかった(*Nature Medicine*, 2008)。

#### D. 結論

我々が開発した独自の関節炎モデルをマイクロアレイで解析することにより、Dectin-1やDcirなどのC型レクチンが関節炎発症に重要な役割を果たしていることを明らかにした。これらの分子は新たな関節リウマチ治療薬の開発標的として有望である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Fujikado, N., Saijo, S., Yonezawa, T., Shimamori, K., Ishii, A., Sugai, S., Kotaki, H., Sudo, K., Nose, M., and Iwakura, Y. DCIR deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells. *Nature Med.* **14** 176-80, (2008).
- Okumura, A., Saito, T., Otani, I., Kojima, K., Yamada, Y., Ishida-Okawara, A., Nakazato, K., Asano, M., Kanayama, K., Iwakura, Y., Suzuki, K., and Yamagoe, S. Suppressive role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, **58**, 413-421 (2008).
- Aujla, S. J., Fei, M., Pociask, D. A., Reinhart, T. A., Edeal, J., Gaus, K., Kreindler, J. L., Dubin, P. J., Zheng, M., Pilewski, J. M., Myerburg, M. M., Mason, C. A., Iwakura, Y., and Kolls, J. K. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nature Med.*, **14**, 275-281 (2008).
- Ohsugi, M., Adachi, K., Horai, R., Kakuta, S., Sudo, K., Kotaki, H., Tokai-Nishizumi, N., Sagara, H., Iwakura, Y., and Yamamoto, T. Kid-mediated anaphase chromosome compaction safeguards mouse early embryos against multinuclear formation. *Cell*, **132**, 771-782 (2008).
- Pichavant, M., Goya, S., Meyer, E. H., Johnston, R. A., Kim, H. Y., Matangkasombut, P., Zhu, M., Iwakura, Y., Savage, P. B., DeKruyff, R. H., Shore, S. A., and Umetsu, D. T. Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of Natural Killer T cells and IL-17. *J. Exp. Med.*, **205**, 385-393 (2008).
- Luger, D., Silver, P. B., Tang, J., Cua, D., Chen, Z., Iwakura, Y., Bowman, E. P., Sgambellone, N. M., Chan, C.-C. and Caspi, R. R. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: context of initial Ag exposure determines dominant effector category. *J. Exp. Med.*, in press.
- 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 spontaneous development of IL-17<sup>+</sup> helper T cells that cause autoimmune arthritis. *J. Exp. Med.*, **204**, 41-47 (2007).
- 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 (2007).
- Chida, D., Nakagawa, S., Nagai, S., Sagara, H., Katsumata, H., Imaki, T., Suzuki, H., Mitani, F., Ogishima, T., Shimizu, C., Kotaki, H., Kakuta, S., Sudo, K., Koike, T., Kubo, M., and Iwakura, Y. Melanocortin receptor 2 is required for adrenal gland development, steroidogenesis and neonatal gluconeogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 18205-18210 (2007).
- Kagari, T., Tanaka, D., Doi, H., Iwakura, Y., and Shimoza, T. Anti-type II collagen antibody accelerates arthritis via CXCR2-expressing cells in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Eur. J. Immunol.*, **37**, 2753-2763 (2007).
- Kohyama, S., Ohno, S., Isoda, A., Moriya, O., Belladonna, M. L., Hayashi, H., Iwakura, Y., Yoshimoto, T., Akatsuka, T., and Matsui, M. IL-23 enhances host defense against vaccinia virus infection via a mechanism partly involving IL-17. *J. Immunol.*, **179**, 3917-3925 (2007).
- Hara, H., Ishihara, C., Takeuchi, A., Imanishi, T., Xue, L., Morris, S. W., Inui, M., Takai, T., Shibuya, A., Saijo, S., Iwakura, Y., Ohno, N., Koseki, H., Yoshida, H., Penninger, J. M., and Saito, T. The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors. *Nature Immunol.*, **8**, 619-629 (2007).
- Sato, N., Kinbara, M., Kuroishi, T., Kimura, K., Iwakura, Y., Ohtsu, H., Sugawara, S., and Endo, Y. Lipopolysaccharide promotes and augments metal allergies in mice, dependent on innate immunity and histidine decarboxylase. *Clin. Exp. Allergy*, **37**, 743-751 (2007).
- Numasaki, M., Tagawa, M., Iwata, F., Suzuki, T.,

- Nakamura, A., Okada, M., Iwakura, Y., Aiba, S., and Yamaya, M. IL-28 elicits antitumor responses against murine fibrosarcoma. *J. Immunol.*, **178**, 5086-5098 (2007).
- Hayashi, T., Ishida, Y., Kimura, A., Iwakura, Y., Mukaida, N., and Kondo, T. IFN-g protects cerulein-induced acute pancreatitis by repressing NF-kB activation. *J. Immunol.*, **178**, 7385-7394 (2007).
- Umemura, M., Yahagi, A., Hamada, S., Begum, M-D., Watanabe, H., Kawakami, K., Suda, T., Sudo, K., Nakae, S., Iwakura, Y., and Matsuzaki, G. IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis bacilli Calmette-Guerin* infection. *J. Immunol.*, **178**, 3786-3796 (2007).
- Onodera, S., Ohshima, S., Tohyama, H., Yasuda, K., Nishihira, J., Iwakura, Y., Matsuda, I., Minami, A., and Koyama, Y. A novel DNA vaccine targeting macrophage migration inhibitory factor protects joints from inflammation and destruction in murine models of arthritis. *Arthritis Rheum.*, **56**, 521-530 (2007).
- Nakae, S., Iwakura, Y., Suto, H., and Galli, S. J. Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell-differentiation by IL-17. *J. Leu. Biol.*, **81**, 1258-1268 (2007).
- Sugihara, T., Sekine, C., Nakae, T., Kohyama, K., Harigai, M., Iwakura, Y., Matsumoto, Y., Miyasaka, N., and Kohsaka, H. A new murine model defines critical mediators in the pathology and treatment of polymyositis. *Arthritis Rheum.*, **56**, 1304-1314 (2007).
- Kamari, Y., Werman-Venkert, R., Shaish, A., Werman, A., Harari, A., Gonen, A., Voronov, E., Grosskopf, I., Sharabi, Y., Grossman, E., Iwakura, Y., Dinarello, C. A., Apte, R. N., and Harats, D. Differential role and tissue specificity of interleukin-1alpha gene expression in atherogenesis and lipid metabolism. *Atherosclerosis*, **195**, 31-38 (2007).
- Nakamatsu, M., Yamamoto, N., Nakasone, C., Kinjo, T., Miyagi, K., Uezu, K., Nakamura, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., Iwakura, Y., Kaku, M., Fujita, J., and Kawakami, K. Role of interferon-gamma in Va14<sup>+</sup> natural killer T cell-mediated host defense against *Streptococcus pneumoniae* infection in murine lungs. *Microbes Infect.*, **9**, 364-374, (2007).
- Nigrovic, P. A., Binstadt, B. A., Monach, P. A., Johnsen, A., Gurish, M., Iwakura, Y., Benoist, C., Mathis, D., and Lee, D. M. Mast cells contribute to initiation of autoantibody-mediated arthritis via IL-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 2325-2330 (2007).
2. 学会発表
- Yoichiro Iwakura (Invited)  
「The roles of C-type lectins in the development of autoimmunity.」 The second international symposium on “Immune Surveillance-Its Cellular and Molecular Basis, Regulation and Maintenance”. (2007), Tokyo.
- Yoichiro Iwakura (Invited)  
「The role of cytokines in the development of autoimmune arthritis.」 The 2<sup>nd</sup> East Asian Group of Rheumatology Meeting (EAGOR 2007) (2007), Seoul, Korea
- Yoichiro Iwakura (Invited)  
「Rheumatoid arthritis models generated by using transgenic techniques.」 19<sup>th</sup> Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB), (2007), Seoul, Korea
- Yoichiro Iwakura (Invited)  
「The role of cytokines in the development of autoimmune arthritis.」 The 4<sup>th</sup> International Leukocyte Signal Transduction Workshop: Clinical Implications of Signaling Pathways, (2007), Rhodes, Greece
- 岩倉洋一郎  
「疾患モデルマウスを用いた自己免疫性関節炎発症機構の解析」東北大学21世紀COEプログラム「シグナル伝達病の治療戦略創生拠点」シンポジウム「シグナル伝達病を知る」仙台 (2007)。
- 岩倉洋一郎  
「サイトカインと関節リウマチ動物モデル」高峰カンファレンス「Osteoimmunology」。東京 (2007)。
- 岩倉洋一郎  
「関節炎モデルマウスを用いた病態形成関与遺伝子の探索」日本薬学会第127回年会シンポジウム「ポストゲノムの炎症、リウマチ研究と創薬」、富山 (2007)。
- 岩倉洋一郎  
「疾患モデルを用いた自己免疫発症機構の解析」第34回東京大学医科学研究所創立記念シンポジウム「医科学研究最前線」、東京 (2007)。
- F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得  
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

関節リウマチ及び線維筋痛症の寛解挿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

(抗リウマチ薬剤導入による軟骨細胞分化と再生)

分担研究者 妻木 範行 大阪大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨 関節リウマチでは活発な炎症により、関節軟骨が破壊される。関節炎下の軟骨では TGF- $\beta$  や骨形成因子 (BMP) シグナルを抑制する Smad7 が上昇し、軟骨修復・再生を妨げていると推測される。軟骨細胞における Smad7 の過剰発現が生体の軟骨形成にどのような影響を与えるかを調べる目的で、軟骨に Smad7 を特異的に過剰発現するコンディショナルトランスジェニックマウスを作製し、その軟骨組織を解析した。軟骨形成初期の Smad7 は軟骨の形成を著しく阻害した。また、軟骨分化後期では Smad7 は軟骨細胞の肥大化を抑制した。また Smad7 は BMP による MAP kinase の活性化を抑制することで、軟骨形成を阻害することが判明した。

#### A. 研究目的

関節リウマチでは活発な炎症により、関節軟骨が破壊される。関節軟骨進行病変部では、炎症性サイトカインである IL-1 や TNF- $\alpha$  シグナルによる軟骨基質の分解が、TGF- $\beta$  や BMP シグナルによる軟骨基質合成を上回っていると考えられる。近年の研究により、関節炎下の軟骨では TGF- $\beta$  や骨形成因子 (BMP) シグナルを抑制する Smad7 が上昇し、培養関節軟骨細胞に対し IL-1 を投与すると Smad7 の発現が上昇することが分かってきた。この Smad7 の発現上昇が関節リウマチにおける軟骨修復・再生を妨げていると推測されるが、軟骨細胞における Smad7 の過剰発現が生体の軟骨形成にどのような影響を与えるかは分かっていない。本研究では Smad7 を軟骨特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウスを作製し、生体の軟骨細胞における Smad7 の作用機序を解明する。

#### B. 研究方法

軟骨に Smad7 を特異的に過剰発現するコンディショナルトランスジェニックマウスを作製した。このマウスの発生過程における軟骨形成を解析した。組織、in situ hybridization により各マーカー遺伝子の発現を調べ、軟骨形成異常の分子メカニズムを解析した。また培養間葉系細胞に BMP を添加して軟骨分化を誘導する系において、各種シグナルの阻害剤を添加、またアデノウイルスを用いて Smad の遺伝子導入を行い、軟骨形成を調べた。

#### C. 研究結果

軟骨で Smad7 を過剰発現したマウスでは、軟骨が著しく低形成となった。間葉系細胞の凝集が抑制され、軟骨細胞への分化が阻害されていた。また軟骨細胞の肥大化も遅延しており、Smad7 は軟骨細胞の分化の各段階において抑制的に作用することが示された。またヒストン蛋白を発現する軟骨細胞数が減少しており、細胞増殖が抑制されていた。Sox9 の発

現低下と *Aldh1a2* の発現上昇が認められ、BMP シグナルが抑制されていると考えられた。次に、培養間葉系細胞に各種阻害剤を添加したところ、MAP kinase 阻害剤を添加により軟骨への分化が阻害された。また *Smad7* の過剰発現でも軟骨への分化が抑制され、ATF2 のリン酸化が抑制された。一方、*Smad6* の過剰発現では R-*Smad* のリン酸化は抑制されるものの、ATF2 のリン酸化は抑制されず、軟骨への分化は影響を受けなかった。

#### D. 考察

*Smad7* は BMP により活性化された MAP kinase 経路を抑制することにより、軟骨形成を阻害していると考えた。このメカニズムをターゲットにした治療法を開発することで、関節リウマチにおいて軟骨修復を促進できる可能性がある。

#### E. 結論

*Smad7* の過剰発現は BMP により活性化された MAP kinase 経路を抑制することにより、軟骨形成を阻害する。

F. 健康危険情報 無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Iwai, T., Harada, Y., Imura, K., Iwabuchi, S., Murai, J., Hiramatsu, K., Myoui, A., Yoshikawa, H., and Tsumaki, N. *J Bone Miner Metab* 25(6): 392-399, 2007.

##### 2. 学会発表

1. 妻木範行: 内軟骨性骨化と BMP シグナル、松本ボーンフォーラム 特別講演③、2007年5月11-12、松本
2. 妻木範行: 内軟骨性骨化と BMP シグナル、O2 カンファレンス トピックス、2007年

6月2日、大阪

3. 妻木範行: 内軟骨性骨化における BMP シグナルの作用、第14回 BMP 研究会 特別講演、2007年7月22日、大阪
4. 妻木範行、村井純子、岩井貴男、平松久仁彦、岡本美奈、吉川秀樹: BMP は内軟骨性骨形成において破骨細胞性骨吸収とリモデリングを促進する、第22回日本整形外科学会基礎学術集会 シンポジウム「骨免疫学」2007年10月25-26日、浜松
5. 妻木範行: 骨・軟骨形成における BMP の作用の解析
6. 骨粗鬆症学会 イブニングセミナー2、2007年11月13-16日、東京
7. 妻木範行: 内軟骨性骨化における BMP シグナルの役割の解析
8. 日本分子生物学会・日本生化学会合同集会、シンポジウム: 骨・軟骨疾患の分子生物学、2007年12月11-15日、横浜
9. 岩井貴男、村井純子、吉川秀樹、妻木範行: 軟骨形成における *Smad7* の役割の解析、第20回日本軟骨代謝学会、2007年3月2-3日、岡山
10. T. Iwai, J. Murai, H. Yoshikawa, N. Tsumaki : Role of *Smad7* during endochondral bone formation
11. 2007年3月23-24日 第1回 Bone research seminar、東京
12. 岩井貴男、村井純子、吉川秀樹、妻木範行: BMP シグナルと軟骨形成における *Smad6* と *Smad7* の役割、第25回日本骨代謝学会、2007年7月19-21日、大阪
13. 岩井貴男、村井純子、吉川秀樹、妻木範行: BMP シグナルと軟骨形成における

- Smad6 と Smad7 の役割、第 8 回 運動器  
科学研究会、2007 年 8 月 28-29 日、徳島
14. 岩井貴男、村井純子、吉川秀樹、妻木範  
行：軟骨形成における抑制型 Smad の発  
現と役割
15. 村井純子、岡本美奈、吉川秀樹、妻木  
範行：Rxb/Col11a2 locus における  
CTCF 結合領域の機能解析，第 22 回  
日本整形外科学会基礎学術集会 2007  
年 10 月 25-26 日，浜松
16. 村井純子、岡本美奈、吉川秀樹、妻木範  
行：In vivo での Rxb/Col11a2 locus に  
おける CTCF 結合領域の機能解析，第  
25 回日本骨代謝学会 2007 年 7 月 19-21  
日，大阪
17. 村井純子、岡本美奈、吉川秀樹、妻木範  
行：Rxb/Col11a2 locus における CTCF  
結合領域の機能解析，第 22 回日本整  
形外科学会基礎学術集会 2007 年 10 月  
25-26 日，浜松
18. 村井純子、岡本美奈、吉川秀樹、妻木範  
行：Col11a2 / Rxb ローカスにおける軟骨  
特異的転写の制御，第 1 回骨・軟骨フロ  
ンティア 2007 年 12 月 1 日，東京
19. T. Iwai, J. Murai, H. Yoshikawa, N.  
Tsumaki: Inhibitory Smad6 and Smad7  
Differently Regulate Cartilage Formation,  
29<sup>th</sup> Annual Meeting of the American  
Society for Bone and Mineral Research, Sep  
16-19, 2007, Honolulu, Hawaii, USA
20. J. Murai, M. Okamoto, H. Yoshikawa, N.  
Tsumaki: Function of the CTCF-binding  
site between the Rxb and the Col11a2  
Genes., 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the  
American Society for Bone and Mineral  
Research, Sep 15-19, 2007, Honolulu,
- Hawaii, USA
- H. 知的財産の出願・登録状況  
該当なし

平成 19 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）  
分担研究報告書

分担研究項目：抗リウマチ剤導入による骨および関節破壊制御に対する臨床的評価  
（IL-1 トランスジェニックマウスにおける COX-2 阻害薬の効果に関する研究）

分担研究者 千葉一裕 慶應義塾大学整形外科准教授

### 研究要旨

我々は IL-1・過剰発現トランスジェニックマウス(Tg マウス)を用いて、IL-1 $\alpha$  誘発性の関節炎・骨破壊に対する COX-2 阻害剤(celecoxib)の効果を解析した。

celecoxib は、IL-1 $\alpha$  過剰発現 Tg マウスの関節炎を抑制したが、反対に傍関節性骨粗鬆症を悪化させた。In vitro では、celecoxib は Tg マウスより得られた前骨芽細胞(POB)培養系における ALP, RANKL, MMP-13 の発現を抑制し、骨髄マクロファージからの RANKL による破骨細胞形成も抑制した。本 Tg マウスでは、傍関節性の骨粗鬆症を呈するが、IL-1-induced GM-CSF によって constitutive に破骨細胞形成は抑制され、いわゆる低回転型の骨粗鬆症を示すのが特徴である。したがって骨粗鬆症の悪化は、既に抑制されている破骨細胞形成の抑制よりも骨形成抑制効果の方が相対的に強く出た結果と考えられた。

#### A. 研究目的

関節リウマチにおける骨破壊の進行は著しい機能障害の原因となり、骨破壊を抑制する薬剤の開発が期待される。COX-2 阻害薬は、一般に消炎鎮痛剤として臨床で使用されるが、コラーゲン関節炎やアジュバント関節炎において、関節炎を抑制するだけでなく炎症性サイトカインに伴う傍関節性骨吸収も抑制することが報告されている。また、摩耗粉誘発モデルや OVX マウスにおける骨吸収抑制効果も報告されている。しかし一方では、PGE2 の骨形成促進作用を抑制するため骨癒合を遷延させ、COX-2 KO マウスでは骨吸収が促進するなど、統一的な見解が得られていない。

本研究の目的は、IL-1・過剰発現トランスジェニックマウス(Tg マウス)を用いて、

IL-1 $\alpha$  誘発性の関節炎・骨破壊に対する COX-2 阻害剤の効果を明らかにすることである。

#### B. 研究方法

生後 6 週齢の Tg マウスに vehicle, 10, 100 mg/kg の COX-2 阻害剤 (celecoxib) を隔日で経口投与した。8 週後、脛骨、大腿骨を採取し、骨密度(BMD)、micro CT 計測を施行した。また対側膝関節を採取し、肉眼的および病理組織学的所見を scoring した。

In vitro の系では Tg マウスおよび littermate の胎仔頭蓋冠から採取した前骨芽細胞(POB)に 0.01, 0.03, 0.1  $\cdot$  M の celecoxib を添加し、ALP, RANKL, MMP-13 の mRNA 発現を RT-PCR にて測定した。また