

- 野 匠, 徳山美香, 川合眞一「成人後に診断されたB細胞欠損型無 γ グロブリン血症の一例」第35回日本臨床免疫学会総会
- 13) Kusunoki Y, Takagi K, Akimioto K, Nishio S, Matsumoto N, Kawai S “A pilot study on tacrolimus treatment in patients with systemic lupus erythematosus without renal involvement.” 71st. ACR Clinical Research Conference
- 14) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T “Long-term safety and efficacy of tocilizumab (anti-IL-6 receptor monoclonal antibody) in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis.” 71st. ACR Annual Scientific Meeting
- 15) Kitahara K, Kusunoki N, Kakiuchi T, Suguro T, Kawai S “Adiponectin stimulates production of interleukin-8 from rheumatoid synovial fibroblasts.” 71st. ACR Annual Scientific Meeting
- 16) Kusunoki N, Kitahara K, Suguro T, Kawai S “Adiponectin induces cyclooxygenase-2 and membrane-associated prostaglandin E synthase-1 expressions in rheumatoid synovial fibroblasts.” 71st. ACR Annual Scientific Meeting
- 17) Kitahara K, Nishio S, Kusunki Y, Takagi K, Nozaki T, Inomata H, Takei M, Sawada S, Kawai S “The significance of the second and third generations of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies among various serological tests for rheumatoid arthritis.” 71st. ACR Annual Scientific Meeting
- 18) Kusunoki Y, Takagi K, Akimioto K, Nishio S, Matsumoto N, Kawai S “A pilot study on tacrolimus treatment in patients with systemic lupus erythematosus without renal involvement.” 71st. ACR Annual Scientific Meeting
- 19) 川合眞一「関節リウマチの治療ガイドライン」第28日本臨床薬理学会年会
- 20) 西尾信一郎, 金子開知, 松本菜穂子, 山本竜大, 秋元貴美子, 吉野 匠, 楠 芳恵, 高木賢治, 川合眞一「関節リウマチ患者におけるエタネルセプト血清濃度と臨床効果の検討」第28日本臨床薬理学会年会
- 21) 金子開知, 西尾信一郎, 高木賢治, 楠 芳恵, 松本菜穂子, 山本竜大, 秋元貴美子, 吉野 匠, 北原加奈子, 川合眞一「非RA疾患における抗CCP抗体の検討」第22回日本臨床リウマチ学会
- 22) 松本菜穂子, 楠 芳恵, 金子開知, 山本竜大, 秋元貴美子, 吉野 匠, 西尾信一郎, 高木賢治, 川合眞一「ステロイド治療が奏功した肺高血圧症合併高安病の一例」第22回日本臨床リウマチ学会
- 23) 楠木 誠, 楠 芳恵, 松本菜穂子, 西尾信一郎, 高木賢治, 川合眞一
「Cyclophosphamideに加えてRituximabが奏功した難治性全身性エリテマトーデスの一例」第18回日本リウマチ学会関東支部学術集会
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

新規抗リウマチ剤導入による破骨細胞制御メカニズムの分子レベルでの評価

分担研究者 高柳 広 東京医科歯科大学分子情報伝達学教授

研究要旨 抗リウマチ薬は、炎症や疼痛の改善において目覚ましい進歩を遂げたが、骨破壊による関節機能障害を効率よく防止することができない。このため、今なお多くの人工関節置換手術が施行されており、骨破壊の制御は関節リウマチの治療における最大の課題である。近年、関節リウマチ骨破壊の病態が次第に明らかになり、その病態に基づいて、生物学的製剤や新規抗リウマチ薬などの新しい治療薬が導入され、今後さらに先端的抗リウマチ薬の開発が計画されている。しかし、これらの新規リウマチ薬に関しても、骨破壊への作用を指標にして開発されたものではなく、骨破壊抑制効果やその作用機序は不明である。本研究においては、骨吸収細胞である破骨細胞等に注目した基礎的な検討を行い、抗リウマチ薬による骨破壊の予防法の確立に道を開いた。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）骨破壊においては、破骨細胞による骨吸収の亢進が重要な役割を果たす。近年、生物学的製剤や新しい抗リウマチ薬が導入されつつあるが、これらの新規抗リウマチ薬は免疫抑制や滑膜炎に重要な役割を果たすサイトカインを抑制する目的で開発されてきたため、骨破壊への作用を持つ場合であっても、その詳細な作用機序は明らかでない。そこで、骨破壊に直接関与する破骨細胞の分化や活性化に関わる分子機構を解明し、抗リウマチ薬がどのような分子機構で骨破壊を制御するのかを解明することで、効率よい骨破壊制御療法確立への科学的なエビデンスを構築することを目的とする。本年は、抗TNF- α 療法による骨破壊抑制機序の解明と新規カテプシンK阻害剤の開発を進めた。

B. 研究方法

TNF- α 抗体や阻害受容体を用いた生物学的製剤は、炎症を抑制して症状を緩和するだけでなく、骨破壊抑制作用をもつことが注目を集めているが、その作用機序はよくわかっていない。そこで、TNF- α による破骨細胞前駆細胞への作用を調べ、TNF- α が破骨細胞前駆細胞に直接及ぼす作用を検討した。特に、破骨細胞分化の共刺激受容体と呼ばれる免疫グロブリン様受容体（OSCAR, PIR-A, TREM-2, SIRP- β 1）発現への作用を培養細胞で解析した。また、関節炎を自然発症する TNF- α トランスジェニックマウスを用いて、TNF- α による破骨細胞分化促進作用を媒介する分子機構を検討した。

また、ラットの低カルシウム食モデルを用いて、破骨細胞による骨基質分解に関わる必須酵素の一つ、カテプシンKの阻害剤のスクリーニングを行い、新規のカテプシンK阻害剤の開発を行った。関節リウマチのモデルであるアジュバント関節炎への治療効

果を検討し、その作用標的細胞や作用機序を詳細に解析した。

C. 研究結果

TNF α で刺激した破骨細胞前駆細胞において免疫受容体発現の解析を行った結果、破骨細胞分化において必須である免疫グロブリン様受容体のうち、PIR-Aの発現が亢進していることが明らかとなった。またPIR-Aのリガンドのひとつとして知られているMHCクラスIの発現も亢進していることが明らかとなった。TNF- α による破骨細胞分化促進効果は、PIR-A-Fcによって強く抑制されたことから、TNF- α は破骨細胞前駆細胞におけるPIR-A経路の活性化を介して骨破壊を促進することが示唆された。これを生体レベルで検証するため、TNF- α トランスジェニックマウスをPIR-Aの機能しない遺伝子改変マウスと交配した。遺伝子改変マウスとしては、PIR-Aのアダプター分子であるFcR γ ノックアウトマウスと、PIR-Aのリガンドと考えられているMHCクラスIの発現に必要な β 2microglobulinノックアウトマウスを用いた。どちらにおいても、TNF- α トランスジェニックマウスに見られる破骨細胞増加が減少し、関節破壊も全身骨粗鬆症も改善していた。また、マウスへのTNF- α 抗体投与でも同様の結果が得られた。（Proc Natl Acad Sci USA 104:11394, 2007）

新規カテプシンK阻害剤NC-2300を同定し、培養破骨細胞の骨吸収活性に対する強い抑制効果を見いだした。この阻害剤はラットアジュバント関節炎の骨粗鬆化、骨びらんの両方に優れた治療効果を示した。さらに、驚くべき効果として、足趾の腫張が軽減し、ラットの活動性を著しく改善することがわかった。この作用標的を探索した結果、NC-2300は、T細胞やマクロファージには効果がないが、Toll様受容体9を介する樹状細胞の活性化に強い抑制効果

を示すことが明らかになった。NC-2300で処理した樹状細胞においては、IL-6、IL-12、IL-23などの炎症性サイトカインの産生が低下し、関節リウマチで骨破壊を引き起こす主要な原因となるTh17型のT細胞の誘導活性が著明に低下していた。以上より、カテプシンKは、単に破骨細胞の骨吸収に関与する酵素ではなく、自己免疫反応における炎症増悪に重要な役割を果たす樹状細胞の活性化にも関与することが明らかになった。(Science 319:624-627, 2008)

D. 考察

考察 TNF- α は破骨細胞前駆細胞に直接作用して免疫受容体PIR-Aとそのリガンドの発現亢進を介して、破骨細胞共刺激シグナル経路を活性化し、関節リウマチ患者における破骨細胞分化を関節局所だけでなく、全身で活性化させていることが明らかになった。抗TNF- α 抗体は、この破骨細胞共刺激シグナルの増強をブロックし、破骨細胞前駆細胞の破骨細胞へのなりやすさを減少させる。この作用によって、TNF- α 抗体は、炎症局所における骨破壊だけでなく、全身骨粗鬆症を制御できることがわかった。

カテプシンKが、樹状細胞に発現しToll様受容体9シグナルに深く重要な役割を果たしTh17細胞の誘導に関与することが明らかになり、カテプシンK阻害剤は自己免疫炎症と骨破壊細胞の両方を標的とした非常に理想的な関節リウマチの治療薬となりうることを解明された。本薬剤は、日本ケミファ社との共同研究により開発され、現在、アメリカのベンチャー企業に導出して臨床治験を開始する段階に至っており、その後日本でも臨床治験に向けて開発を進める予定である。

E. 結論

結論 抗TNF- α 療法による骨破壊抑制機構の新たなメカニズムが解明され、今後の効率よい骨破壊抑制戦略の分子基盤を提供した。カテプシンKの免疫作用を発見し、新規カテプシンK阻害剤を開発し、今後の新規関節リウマチ治療薬に道を開いた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shinohara, M., Koga, T., Okamoto, K., Sakaguchi, S., Arai, K., Yasuda, H., Takai, T., Kodama, T., Morio, T., Geha, R. S., Kitamura, D., Kurosaki, T., Ellmeier, W., and Takayanagi, H. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. **Cell** 132, 794-806(2008)

Asagiri, M., Hirai, T., Kunigami, T., Kamano, S., Gober, HJ., Okamoto, K., Nishikawa, K., Latz, E., Golenbock, DT., Aoki, K., Ohya, K., Imai, Y., Morishita, Y., Miyazono, K., Kato, S., Saftig, P., Takayanagi, H. Cathepsin K-Dependent Toll-like Receptor 9 Signaling Revealed in Experimental Arthritis. **Science** 319, 624-627 (2008)

Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto T., Sato, S., Takeuchi, K., Igarashi, K., Harada, Y., Azuma, Y., Krust, A., Yamamoto, Y., Nishina, H., Takeda, S., Takayanagi, H., Metzger, D., Kanno, J., Takaoka, K., Martin, J.T., Chambon, P., Kato, S. Estrogen Prevents Bone Loss via Estrogen Receptor α and Induction of Fas Ligand in Osteoclasts. **Cell** 130, 797-810 (2007)

Ochi, S., Shinohara, M., Sato, K., Gober H.J., Koga, T., Kodama, T., Takai T., Miyasaka N., Takayanagi H. Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss. **Proc Natl Acad Sci USA** 104, 11394-11399 (2007)

Takayanagi H. Novel signaling pathways and therapeutic targets in osteoclasts. Osteoimmunology Interactions of the Immune and Skeletal Systems -**Advances in Experimental Medicine and Biology** 602, 93-96 (2007)

Takayanagi H. The role of NFAT in osteoclast formation. Skeletal Biology and Medicine, Part A. Aspects of Bone Morphogenesis and Remodeling. Editor Mone Zaidi. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1116:227-237 (2007)

Suematsu, A., Tajiri, Y., Nakashima, T., Taka, J., Ochi, S., Oda, H., Nakamura, K., Tanaka S., and Takayanagi H. Scientific basis for the efficacy of combined use of antirheumatic drugs against bone

destruction in rheumatoid arthritis.
Mod Rheumatol, 17, 17-23 (2007)

Takayanagi, H. Interaction between the immune system and bone metabolism: an emerging field of osteoimmunology.
Proc Jpn Acad, Ser B 83, 136-143 (2007)

Shinohara M, Takayanagi H. Novel osteoclast signaling mechanisms. **Curr Osteoporos Rep** 5, 67-72 (2007)

Takayanagi, H. Osteoimmunology - shared mechanisms and crosstalk between the bone and immune systems.
Nat Rev Immunol 7, 292-304 (2007)

Asagiri, M., Takayanagi, H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. **Bone** 40, 251-264 (2007)

高柳広：特集 骨と免疫 Overview (他に、特集内容の企画・編集)
腎と骨代謝 21 (1) : 7-12 (2007)

佐藤浩二郎、高柳広：炎症と骨吸収：Th17細胞の役割
The BONE 21(6):61(737)-65(741) (2007)

高柳広：骨免疫学と疾患
免疫応答と免疫病態の統合的分子理解 (編者：谷口維紹、山本一彦 南光堂) p217-228 (2007)

高柳広：Osteoimmunologyの進歩
Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 1 (1) :39-45 (2007)

中島友紀、高柳広：Osteoimmunology - 破骨細胞の誘導と炎症。
整形外科58 (12) 1615-1624 (2007)

末松綾子、高柳広：抗リウマチ薬によるNFATc1抑制を介した破骨細胞分化制御
リウマチ科38 (1) 59-63 (2007)

中島友紀、高柳広：破骨細胞と免疫系
生体の科学58 (3) 196-204 (2007)

高柳広：Osteoimmunologyと破骨細胞

医学のあゆみ 221 (1) 37-45 (2007)

高柳広：破骨細胞分化・活性化の分子機構
CLINICAL CALCIUM 17 (4) 484-492 (2007)

高柳広：破骨細胞分化を増やすT細胞の同定
整形外科 58 (4) 406 (2007)

2. 学会発表

高柳広 関節リウマチ骨破壊と骨免疫学
盛岡臨床整形外科医会、2008.1.30、盛岡

高柳広 関節リウマチ骨破壊と骨免疫学
リウマチ性疾患研究会、2008.1.26、東京

高柳広 関節リウマチ骨破壊と骨免疫学
埼玉リウマチ研究会、2008.1.25、大宮

菖蒲池健夫、久木田敏夫、永田健吾、寺町順平、朝霧成挙、高柳広、久木田明子 カテプシンKプロモーターによりOC2Fが発現するトランスジェニックマウスの解析 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (ポスター)、2007.12.12、横浜

今井祐記、中村貴、松本高広、佐藤信吾、五十嵐勝秀、原田善史、山本陽子、竹田秀、高柳広、菅野純、高岡邦夫、加藤茂明 閉経後骨粗鬆症の分子基盤解明 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会
2007.12.14、横浜

西川恵三、高橋智、高柳広 骨芽細胞・脂肪細胞運命決定における転写因子c-Mafの役割 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会、2007.12.12、横浜

高柳広：破骨細胞分化シグナルと骨免疫学 福岡歯科大学学術フロンティア研究シンポジウム
2007.12.5、福岡

高柳広：破骨細胞分化の制御機構 第1回骨・軟骨フロンティア、2007.12.1、東京

高柳広：破骨細胞分化シグナルと骨免疫学 徳島Bone Forum、2007.11.29、徳島

朝霧成挙、平井利武、國上敏浩、鎌野俊哉、Hans-Jurgen Guber、岡本一男、西川恵三、森下保幸、高柳広 Regulation of dendritic cell function by cathepsin K. 日本免疫学会総会

学術集会、2007.11.22、東京

越智小枝、篠原正浩、佐藤浩二郎、Hans-Jurgen Goyer、古賀貴子、児玉龍彦、高井俊行、宮坂信之、高柳広 炎症関節での破骨細胞分化におけるpaired immunoglobulin-like receptor-Aの病的意義について 日本免疫学会総会学術集会、2007.11.21、東京

篠原正浩、高柳広 Tecキナーゼファミリーによる破骨細胞分化制御機構 日本免疫学会総会学術集会、2007.11.21、東京

高柳広 骨免疫学の新展開 九州歯科大学大学院セミナー、2007.11.8、福岡

高柳広 破骨細胞分化シグナルと骨免疫学 婦人科骨粗鬆症研究会、2007.11.3、東京

Hiroshi Takayanagi: Molecular mechanism of osteoclast differentiation. JSPS Core-to-Core Program, The First International Workshop on Advanced Bone and Joint Science (ABJS) 2007, 2007.10.29, Tokyo

高柳広 関節リウマチ骨破壊と骨免疫学 第35回日本臨床免疫学会ランチョンセミナー、2007.10.19、大阪

Hiroshi Takayanagi: Bone Destruction in Arthritis and Osteoimmunology. 4th International Symposium of Chosun University Hospital, 2007.9.29, Kyang Ju, Korea

Hiroshi Takayanagi: Mechanism of osteoclast differentiation Meet-the-Professor Session The 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007.9.19, Honolulu, U.S.A.

M. Shinohara, T. Koga, K. Okamoto, H. Takayanagi Tec Tyrosine Kinases Are Essential For Osteoclast

Differentiation. The 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007.9.19, Honolulu, U.S.A.

A. Suematsu, K. Sato, T. Nakashima, S. Takemoto-Kimura, K. Aoki, K. Ohya, A. Yamaguchi, T. A. Chatila, Haruhiko Bito, H. Takayanagi. The CaMK-CREB Pathway Regulates Osteoclast Differentiation and Function. (Poster) The 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007.9.19, Honolulu, U.S.A.

高柳広 骨と免疫の世界 第28回日本炎症再生医学会 特別企画シンポジウム「リウマチ研究から生まれた新しい炎症論」、2007.8.3、東京

高柳広 破骨細胞分化と骨免疫学 第28回日本炎症再生医学会 教育講演、2007.8.3、東京

佐藤浩二郎、末松綾子、岡本一男、三村俊英、高柳広 破骨細胞分化促進性T細胞サブセットの同定 第28回日本炎症再生医学会、2007.8.2、東京

越智小枝、篠原正浩、佐藤浩二郎、高柳広 炎症性骨破壊における破骨細胞共刺激因子の役割 第28回日本炎症再生医学会、2007.8.3、東京

Hiroshi Takayanagi The regulation of bone metabolism by the immune system. 第25回日本骨代謝学会学術集会 ASBMR/JSBMR合同シンポジウム、2007.7.20、大阪

篠原正浩、古賀貴子、岡本一男、高柳広 Tecキナーゼファミリーによる破骨細胞分化制御機構 第25回日本骨代謝学会学術集会、2007.7.21、大阪

末松綾子、佐藤浩二郎、中島友紀、青木和広、大谷啓一、山口朗、高柳広 CaMK/CREB経路による破骨細胞制御メカニズム 第25回日本骨代謝学会学術集会、2007.7.21、大阪

日方智宏、高石官成、松本征仁、高柳広、浅原弘嗣、戸山芳昭 PIAS3は、RANKL刺激による破骨細胞形成を抑制する 第25回日本骨代謝学会

学術集会、2007. 7. 19、大阪

久木田明子、菖蒲池健夫、朝霧成挙、高柳広、久木田敏夫 RANKLにより発現が誘導されるPOZ-ZF転写制御因子OCZFはc-Fos蛋白質を増加させる 第25回日本骨代謝学会学術集会、2007. 7. 19、大阪

趙宝紅、高見正道、山田篤、王九虎谷、須澤徹夫、宮本洋一、高柳広、上條竜太郎 IRF-8(interferon regulatory factor 8)は破骨細胞分化を抑制する転写因子である 第25回日本骨代謝学会学術集会、2007. 7. 21、大阪

菖蒲池健夫、久木田敏夫、永田健吾、寺町順平、朝霧成挙、高柳広、久木田明子 カテプシンKプロモーターによりOCZFが発現するトランスジェニックマウスの解析 第25回日本骨代謝学会学術集会、2007. 7. 21、大阪

古川満、高石官成、坂井貞興、依田昌樹、高柳広、吉田裕樹、戸山芳昭 破骨細胞分化におけるIL-27の役割 第25回日本骨代謝学会学術集会、2007. 7. 21、大阪

高柳広 関節リュウマチ骨破壊のメカニズムと骨免疫学 第8回日本リュウマチ財団 中国四国リュウマチ外科セミナー、2007. 7. 7、高知

高柳広 Th17は炎症と骨破壊を結びつける破骨細胞誘導性T細胞である 日本インターフェロンサイトカイン学会、2007. 7. 5、京都

高柳広 破骨細胞分化のメカニズム 大阪骨代謝研究会、2007. 7. 2、大阪

高柳広 関節リュウマチ骨破壊のメカニズムとTh17 発生工学疾患モデル研究会、2007. 6. 27、東京

高柳広 破骨細胞分化シグナルと骨免疫学 BMC研究会、2007. 6. 25、川越

高柳広 骨吸収制御のための新たな治療標的を求めて 日本骨形態計測学会ゴッホセミナー (イブニングセミナー)、2007. 6. 1、長崎

Hiroshi Takayanagi: Role of NFAT in Osteoclast Formation 2nd Conference on Skeletal Biology and Medicine, 2007. 4. 26,

New York, U. S. A.

末松綾子、田尻康人、中島友紀、越智小枝、織田弘美、中村耕三、田中栄、高柳広 抗リュウマチ薬の併用による破骨細胞分化抑制作用の増強 第51回日本リュウマチ学会総会・学術集会、2007. 4. 27、横浜

佐藤浩二郎、末松綾子、岡本一男、三村俊英、高柳広 Th17はリュウマチ骨破壊を促進する破骨細胞誘導ヘルパーT細胞サブセットである 第51回日本リュウマチ学会総会・学術集会、2007. 4. 27、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

線維筋痛症および脊椎関節炎患者における多発性付着部炎と炎症性パラメーターに関する研究
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・リウマチ科部長

研究要旨：広範囲疼痛を有する線維筋痛症（FM）および脊椎関節炎（SPA）患者において、腱・靭帯付着部炎の評価とFMに対する評価を施行した。また、これらの患者に対して炎症に関連した項目MMP-3, IL-6, TNF- α , 高感度CRPの測定を行った。

調査は女性のみ合計45例である。年齢は12歳から80歳、（平均年齢53.9歳）、罹病期間は0.17年から29.5年、（平均罹病期間6.12年）であった。付着部指数の平均は42.6点であり、FM指数は平均35.53点であった。炎症パラメーターの平均値はMMP-3が63.17 ng/ml, IL-6が2.65 pg/ml, TNF- α が1.19 pg/ml, 高感度CRPが2565.64 ng/mlであった。全体の傾向としては正常域の症例が大部分であった。付着部指数, FM圧痛点数, MMP-3, IL-6, TNF- α , 高感度CRPの相関分析では、相関係数が有意であったものは付着部指数とFM指数の0.7476, IL-6とMMP-3が0.4390, MMP-3と高感度CRPが0.6415であった。一方、付着部指数とMMP-3では-0.078と相関が認められなかった。

A. 研究目的

昨年までの研究では長期透析患者において、MMP-3(Matrix Metalloproteinase-3)の増加がみられており、透析患者では多発性付着部炎の病状評価項目である付着部指数とMMP-3との相関がみられることを報告した。

今回は当院リウマチ科に通院加療中の広範囲疼痛を有するFMおよびSPA患者において、付着部指数と線維筋痛症の圧痛点、そして、炎症に関連した生化学パラメーターとの相関を検討した。

B. 方法

調査対象は当科に通院加療中の広範囲疼痛を主訴とする外来患者である。全例とも主病名は脊椎関節炎であり、続発性線維筋痛症を合併していた症例である。

腱・靭帯付着部炎の評価方法に関して、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、MASSES(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。指圧に対する患者の疼痛反応状況を点数評価した。無痛は0点, 軽度の圧痛は1点, 通常疼痛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。次にFMに対する評価はアメリカリウマチ学会線維筋痛症分類基準の圧痛部位の触診をおこない、その疼痛に対する反応も前記と同様に無痛は0点, 軽度の圧痛は1点, 通常疼痛2点, 高度の疼痛を3点として総合点を計算し、これを線維筋痛症指数（FM指数）とした。また、これらの患者に対して炎症に関連した項目MMP-3, IL-6, TNF- α , 高感度CRPの測定を行った。

C. 結果

調査した患者は女性のみ合計45例である。年齢は12歳から80歳、（平均年齢53.9歳）、罹病期間は0.17年から29.5年、（平均罹病期間6.12年）であった。付着部指数は最低10点, 最高75

点,平均は 42.6 点であり,FM 指数は最低 4 点,最高 54 点,平均 35.53 点であった.測定した炎症パラメーターの平均値は MMP-3 が 63.17 ng/ml,IL-6 が 2.65 pg/ml,TNF- α が 1.191 pg/ml,高感度 CRP が 2565.64 ng/ml であった.一部の症例ではそれぞれの炎症パラメーターの項目において異常に高値が出現したが,全体の傾向としては正常域の症例が大部分であった.

付着部指数,FM 圧痛点数,MMP-3,IL-6,TNF- α ,高感度 CRP の相関分析を行った.相関係数が統計学的に有意であったものは付着部指数と FM 指数が 0.7476,IL-6 と MMP-3 が 0.4390,MMP-3 と高感度 CRP が 0.6415 であった.一方,付着部指数と MMP-3 では-0.078 と相関が認められなかった.

(倫理面への配慮)

患者の個人情報への漏出を防ぐため,データの管理には細心の注意を払った.

D. 考察

昨年度までの透析 FM 患者の調査では,理学所見の付着部指数と MMP-3 では相関が認められたが,リウマチ科通院中の FM あるいは SpA 患者においては付着部指数と MMP-3 では相関が認められなかった.透析患者では FM あるいは SpA を発病する感受性が非常に高いと考えられるが,通常の外來患者では透析線維筋痛症の患者に比して疼痛症状は比較的軽微である.

多発性付着部炎はリウマチ外來を受診する患者にとっても非常に頻度の高いものであり,その大部分が FM を合併している.ACR の圧痛点に対して疼痛レベルを同様に段階付けで評価した FM 指数は付着部指数と高い相関が認められた.

E. 結論

リウマチ外來を受診した広範囲疼痛患者において,極めて高頻度に FM を合併していることがわかったが,同時に多発性付着部炎が存在する可能性が非常に高いことも証明された.

今回,付着部指数,FM 指数ともに,MMP-3,IL-6,TNF- α ,高感度 CRP と相関は認められなかった.

F. 健康危険情報

特記すべきことはなかった.

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 浦野房三 線維筋痛症のトータルケア.線維筋痛症ハンドブック(西岡久寿樹 編)日本医事新報 140-151 頁 日本医事新報社 東京 2007年

2) 浦野房三 広範囲疼痛 臨床医が知っておきたい女性の見方のエッセンス(荒木葉子編)192-196 頁 医学書院 東京 2007年

3) 浦野房三 線維筋痛症の現況 おおぜいの患者さんと出会って一線維筋痛症の診断と治療 難病と在宅ケア 第13巻 26-29頁 2007年

4) 浦野房三 脊椎関節炎と線維筋痛症—広範囲疼痛疾患の診断と治療の実際 日本医事新報 4358号57-60頁 2007年

2. 学会発表

1) 脊椎関節炎として経過観察中大動脈炎症候群と診断した1症例.岸田大 松井俊通 鈴木貞博 小野静一 浦野房三 第6回信州膠原病セミナー 2月17日 長野市

2) 脊椎関節炎に対する生物学的製剤の治療経験 浦野房三 小野静一 松井俊通 鈴木貞博 第42回信州リウマチ膠原病懇談会 4月7日

3) メカニカルストレスと線維筋痛症・多発性付着部炎 浦野房三 第51回日本リウマチ学会総会インストラクティブコースレクチャー 4月28日 横浜市

4) 線維筋痛症と脊椎関節炎—日常診療の実際 浦野房三 第51回日本リウマチ学会総会ランチョンセミナー 4月28日 横浜市

5) 初診時リウマチ性多発筋痛症と判断され,経過中脊椎関節炎と診断した4症例 松井俊通 鈴木貞博 小野静一 浦野房三 第51回日本リウマチ学会総会 4月28日 横浜市

6) 広範囲疼痛患者における多発性付着部炎と線維筋痛症について 第17回日本脊椎関節炎研究会 9月8日 松山市

7) 広範囲疼痛患者における多発性付着部炎と線維筋痛症について 第1回線維筋痛症研究会
9月24日 東京

8) 多発性付着部炎からみた脊椎関節炎
浦野房三 小野静一 田中淳一 鈴木貞博
第43回信州リウマチ膠原病懇談会 11月10日 松本市

9) 線維筋痛症にたいする漢方療法の経験
小野静一 浦野房三 鈴木貞博 田中淳一 松井俊通
第22回 日本臨床リウマチ学会 11

月30日 鹿児島市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

線維筋痛症とシェーグレン症候群の類似性に関する臨床研究

分担研究者 松本 美富士 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科教授

研究要旨 線維筋痛症(FM)およびシェーグレン症候群(SS)は臨床病像が極めて類似性が高いため、両者は相互に誤診されやすい病態であるが、本邦FM患者の解析から両者は相互に合併しやすい病態である。また、FMは基本的には抗核抗体(ANA)陰性病態であるが、FMにおけるANAの出現は膠原病・リウマチ性疾患に合併する二次性FMである。膠原病の存在を示唆しており、患者のQOLの観点からSSを中心に合併病態の検討が必要である。

A. 研究目的

線維筋痛症(FM)は多彩な臨床症状を呈することより、確定診断までに各種膠原病・リウマチ性疾患が疑われることがしばしばである。そのなかで、dry eye, dry mouthなどの乾燥症状が比較的高い頻度で見られることより、シェーグレン症候群(SS)が疑われたり、臨床診断されることがある。また、二次性(続発性)FMではその基礎病態としてSSを伴うことがしばしば認められ、FMとSSとはその異同について相互に鑑別すべき重要な病態である。そこで、FMとSSとの関連・類似性について本邦症例を用いて検討を行った。

B. 研究方法

本研究班による全国疫学調査(2004)の二次調査から得られたFM症例(257例)の個人調査票を対象とし、dry eye, dry mouthの出現頻度、抗核抗体(ANA)陽性率とその力価の分布、その他の臨床所見を検討した。また、FMの確定診断に至るまでの臨床診断名のうちSSの病名が記載されている症例を抽出し、その臨床徴候、臨床検査所見についても解析し、FMとSSとの関連性について解析を行った。

(倫理面への配慮)

本調査の解析対象となったFM症例は、全国疫学調査から得られた症例の個人調査票である。対象患者の個人が特定できる情報は解析時には匿名化されており、この全国疫学調査は関連機関の倫理委員会の承認を得て行われたものである。

C. 研究結果

本邦FM症例(257例)を対象とした臨床徴候のうち、SSの中心症状である乾燥症状(dry eye, dry mouth)のいずれかを認める場合は49.3%にみられ、またSSの関連症状である口内炎は22.4%、

嗔声は11.0%、咳嗽は16.3%、嚥下痛が12.2%に認められた。一方、FMの確定診断がなされるまでに各種リウマチ性疾患の臨床診断がなされているが、SSが14.6%であり、関節リウマチ(RA)の41.0%に次いで多い臨床診断名であった。このような症例の臨床所見は全例が乾燥症状を訴え、口腔乾燥は78.3%、眼乾燥は91.3%に伴っており、抗核抗体(ANA)の陽性率は47.8%、抗SS-AまたはSS-B抗体の陽性率は21.7%であった。さらに、FMの確定診断がなされるまでにSSと臨床診断された症例のうち、SSの診断が確定し、かつ二次性FMの存在が確定したものが34.8%であった。しかし、FMによる乾燥症状を訴えるにもかかわらず、SSなどの基礎病態のない一次性FMが65.2%であった。次に、FMの病型分類で、二次性FMの基礎病態の検討では、合併リウマチ性疾患としては、RAが36.2%、SSが27.5%であり、二次性FMの基礎病態としてSSが比較的多かった。臨床検査所見はFM全体ではANAは40倍以上で26.4%、80倍以上で19.1%であり、80倍以上を陽性とする19.1%の陽性率であった。リウマトイド因子は6.8%に陽性であった。FMでANA陽性の場合にはSSを合併するものが27.9%にあり、何らかの膠原病(全身性エリテマトーデス、RA、全身性強皮症、混合性結合組織病など)を合併するものが3.5%にみられ、残り46.5%では膠原病の合併はなかった。一方、一次性FMではANAの陽性率は13.8%であり、本邦健康人の陽性率と有意差はなかった。また、乾燥症状の有無とANA陽性との関連はなかった。ANAの染色パターンはhomogenousないしspeckled patternであり、特徴的な染色パターンはなかった。また、ANAの抗体価は1例(320倍)を除き、160倍以下がほとんどであった。

D. 考察

FMでは高い頻度で乾燥症状を含め、多彩なりウマチ症状を訴えることから、SSの臨床診断がなされていることがしばしばある。一方、SSでは乾燥症状とともに、しばしば筋痛、関節痛、こわばり、疲労感などの多彩かつ不定のリウマチ症状を訴えることからFMの診断が疑われることがある。一方、二次性FMの基礎病態にSSが必ずしもまれでないことがこれまで報告されていることより、FMおよびSSは相互に誤診されやすいとともに、両者の合併も少なくないと考えられる。そこで今回、本邦例を対象とした検討を行ったものであるが、FMおよびSSは相互に合併しやすく、また相互に誤診されやすいことが確認された。

一方、FMと類似病態であり、相互に合併しやすい慢性疲労症候群 (CFS)では臨床検査所見として抗核抗体 (ANA)の陽性率の高いことが知られ、CFSに特異的なANAの存在も報告されている。しかしながら、これまでの報告ではFMそのものでANAの陽性率が必ずしも高くないとされている。そこで本邦FM症例におけるANA陽性率について検討を行った。すなわち、FMでANA陽性の場合、FMの合併病態としてSSを含めた膠原病の存在を検討する必要があることが明らかとなった。一次性FMでは13.8%がANA陽性(80倍以上陽性の場合)であるが、その抗体価は決して高くなく、これまでの報告と異なって、FMは基本的にはANA陽性疾患と考えるべきでないことが示された。FMでANAが明らかに陽性の場合、SS、RAなどの膠原病を基礎病態とした二次性FMであるか、SSなどの膠原病をFMと臨床診断されている可能性が考慮されるべきである。

E. 結論

FMとSSとは相互に合併しやすい、いずれも頻度の高いリウマチ性疾患の代表であり、一方、両疾患は相互に誤診されやすい病態でもある。また、FM患者では基本的にANAは陰性であり、陽性野場合は二次性FMであり、膠原病の合併を示唆しており、患者のQOLの観点からSSを中心に合併病態の検討が必要である。

F> 健康障害

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Naniwa T, Sugiura Y, Banno S, Yoshinouchi T, Matsumoto Y, Ueda R: Ribosomal P protein PO as a candidate of the target antigen of antiendothelial cell antibodies in mixed

connective tissue disease. Clin Rheumatol 2007, 56: 303-308.

2) Naniwa T, Banno S, Sugiura Y, Matsumoto Y, et al: Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. Mod Rheumatol 2007, 17: 37-44.

3) 松本美富士: ステロイドによる治療の現状. 高尿酸血症と痛風 2007, 15:149-154.

4) 松本美富士: 本邦線維筋痛症の現状と問題点. 難病と在宅ケア 2007, 13: 9-13.

5) 橋本信也、倉恒弘彦、松本美富士、他: 慢性疲労症候群診断基準の改定に向けて、臨床徴候からの検討. 日本疲労学会誌 2008, 3:4-7.

6) 近藤一博、伊藤保彦、松本美富士: 慢性疲労症候群診断基準の改定に向けて、感染・免疫からみたCFS診断法. 日本疲労学会誌 2008, 3:21-26.

7) 松本美富士: 症例に学ぶ、骨・関節疾患の画像新. 松井宣夫、他編集、メディカルビュー社、東京、2007、240-245.

8) 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. 山口徹、他監修、医学書院、東京、2007:605-606.

9) 松本美富士: 線維筋痛症の疫学. 線維筋痛症ハンドブック、西岡久寿樹編集、日本医事新報社、東京、2007:56-69.

10) 松本美富士: リウマチ医からみた薬物療法. 線維筋痛症ハンドブック、西岡久寿樹編集、日本医事新報社、東京、2007:109-120.

2. 学会発表

1) 渡邊由布子、大澤智代、松本美富士、他: 原発性シェーグレン症候群の腺外症状. 第51回日本リウマチ学会総会、プログラム集、2007:399.

2) 松本美富士、菊地基雄、村上正人、他: 米国リウマチ学会線維菌痛 d 章分類基準の本邦例による妥当性の検証. 第51回日本リウマチ学会総会、プログラム集、2007:334.

3) 松本美富士、菊地基雄、西岡久寿樹: 線維筋痛症の医療側および一般住民の疾患認知度に関する研究. 第51回日本リウマチ学会総会、プログラム集、2007:295.

4) 松本美富士: 本邦線維筋痛症の臨床疫学像. 第51回日本リウマチ学会総会、プログラム集、2007:204.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

線維筋痛症（FM）の血中セロトニン濃度

分担研究者 行岡 正雄 医療法人行岡医学研究会行岡病院 院長

研究要旨

線維筋痛症の血中セロトニン濃度を測定し、FMでは健常者に比べて有意にセロトニン濃度が低いことが判明した。また、115例の健常対象群を用いて血中セロトニンの正常基準値を57～230ng/mlと設定すると、FM188例中43例（22.9%）が血中セロトニン基準値以下の症例でその治療成績はこれまでわれわれが報告したFMの治療成績に比べて明らかに悪かった。

結論として、FMには血中セロトニン濃度の低いものがあり治療に抵抗する。

A. 研究目的

線維筋痛症（FM）の原因は不明であるが、脳脊髄液中のセロトニン濃度が低下していることが報告されている。これまで脳脊髄液中のセロトニンは、脳血液関門を通過出来ないため、血液中に流出しないと考えられてきていたが、最近脳で産生されたセロトニンが血液中に放出されている可能性があることが判明してきた。そこでFMの血中セロトニン濃度を測定し、若干の知見を得たので報告する。

B. 研究方法

FM188例（男性26例、女性162例、調査時平均年齢48.8歳）の血中セロトニン濃度を測定し（2回以上セロトニン濃度を測定している症例では初回測定値を対象とした）、健常者対象群と比較した。対象群は115例（男性54例、女性61例、調査時平均年齢31.6歳）であった。

また、正常対象群のセロトニン値によりセロトニンの正常基準値を作成し、FM患者において初回検査時にセロトニン濃度が基準値以下であった症例の出現頻度及びその治療成績を調査し、既に発表している2003年度初診のFM患者の治療成績と比較した。

【セロトニン測定方法】

血中セロトニンの測定方法は、HPLC高速液体クロマトグラフィー法を用い、株式会社SRLにて行なった。測定原理は、除蛋白後の上清を逆相分配カラムにて分離し、蛍光光度計で測定するもので、採血後の処理はEDTA-2Na入り専用容器を使用し、凍結保存を行なった。

【基準値の作成】

健常者対象群（115例）の標本解析を行ない、分布が対数正規性を持つことがわかったため基準値計算法であるパラメトリック法にて基準値を算出した（基準値算出の過程では、異

常値の棄却を意図し、反復切断法を試みたが、棄却データは皆無であった）。又、男女差については性別を考慮した共分散分析を行ない性別の影響は認めなかった。次に、年齢との関係は健常者群、FM患者群とともに年齢との相関はなかったため、年齢の考慮は行わなかった。このようにして得られた基準値は57～230ng/mlであった。

C. 研究結果

1) FMの血中セロトニン値は100.38(±4.28)ng/mlであり、健常者121.18(±5.47)ng/mlに比べて有意に低値を呈した。

対象群	対象数	平均
FM	188	100.383(±4.282)
健常者	115	121.183(±5.475)

t検定: p = 0.001(Wilcoxon p = 0.0001)

2) 血中セロトニンの基準値を57～230ng/mlと設定すると、FM患者では188例中43例（22.9%）が血中セロトニン基準値以下の症例で、その最小値は2ng/mlと著しく低く、平均値は25.58(±17.09)ng/mlであった。

3) 治療

i) 治療方法

ア) ほぼ全例にNSAIDsの投与を行い、また症例によってノイロトロピン®、抗うつ剤を併用した。

イ) ^{99m}Tcにて異常集積を認めるFMの一部にはサラゾスルファピリジンの投与を行なった。

ウ) 難治性のFMに対しては、トラマドール筋注、アセトアミノフェン内服を併用した。

エ) 運動療法はエアロ、アクアエアロビクスを全例に奨励した。

ii) 評価

評価はVASを用いて行い、優・良・可・不可と分類した。

優：疼痛消失、ほとんど消失

良：VAS1/2以上の改善

可：VAS1/2未満の改善

不可：不変および悪化

不明：追跡調査不能で除外

iii) 結果

治療成績を追跡できたセロトニン低値39症例について調査し、既に報告している2003年来院のFM55症例（セロトニン低値例を含む）の治療成績と比較し、セロトニン低値FMでは治療成績の悪いことが判明した。

<2003年(55症例)>

優: 11例(20.0%)
良: 25例(45.5%)
可: 12例(21.8%)
不可: 3例(5.5%)
不明: 4例(7.2%)

優・良: 65.5%

<セロトニン低値(39症例)>

優: 2例(5.1%)
良: 11例(28.2%)
可: 10例(25.7%)
不可: 16例(41.0%)

優・良: 33.3%

※追跡調査期間:10.6ヶ月(±7.2) ※追跡調査期間:27.3ヶ月(±17.1)

D. 考察

FMでは血中トリプトファン濃度が低下していることに始まり、その後脳脊髄血液中のセロトニン、セロトニン前駆物質の低下が報告されてきた。今回、われわれはFMの血中セロトニン濃度の低下しているものがあることを発見した。又、セロトニン基準値以上、以下での比較は今回はできなかったが、セロトニン低下FMでは既に報告している2003年度受診のFM患者の治療成績に比べて著しく悪化しており、血中セロトニン低下FMは治療に抵抗する事が示唆された。

E. 結論

血中セロトニン濃度の低いFMは、治療に抵抗し、治療成績が悪い傾向がある。

F. 健康危険情報

(特になし)

G. 研究発表

1) 論文発表

- i) 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.
- ii) 行岡正雄. 線維筋痛症. 整形外科学大系19(7章 関節リウマチと類縁疾患), 327

-330, 2007.

- iii) 行岡正雄. 線維筋痛症の病態の把握. 線維筋痛症ハンドブック, 70-81, 2007.
- iv) 行岡正雄. 強直性脊椎炎の評価方法. リウマチ科 第38巻5号, 423-428, 2007.

2) 学会発表

- i) 行岡正雄, 行岡千佳子, 志水正敏, 島岡康則, 小松原良雄, 三木健司: 線維筋痛症 (FM) と睡眠障害. 第51回日本リウマチ学会, 横浜. 2007年4月.
 - ii) 行岡正雄: 線維筋痛症のケアへのアプローチ～病態把握のために. 線維筋痛症シンポジウム, 東京. 2007年2月.
 - iii) 行岡正雄, 三木健司: 一般臨床における線維筋痛症の診断と治療の実際. 疼痛勉強会, 大阪. 2007年3月.
 - iv) 行岡正雄: 線維筋痛症と胸鎖・助関節病変. 第17回日本脊椎炎研究会, 松山. 2007年9月.
 - v) 行岡正雄: 線維筋痛症に対する自律訓練(AT). 日本自律訓練学会第30回大会, 東京. 2007年9月.
 - vi) 行岡正雄, 三木健司: 線維筋痛症の活動性評価法. 第1回線維筋痛症研究会, 東京. 2007年9月.
 - vii) 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. 徳島臨床整形外科医会, 徳島. 2007年10月.
 - viii) 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9回播磨疼痛研究会, 姫路. 2007年11月.
- 睡眠障害. 第51回日本リウマチ学会, 横浜. 2007年4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：繊維筋痛症患者 50 症例について、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）を用いて疼痛と睡眠障害について検討した。因子分析解析を行った。疼痛因子 1 と睡眠障害は、夜間睡眠障害因子 2 と無呼吸症候群因子（昼間眠気因子） 3 の 3 因子に分かれた。疼痛因子 1 と夜間睡眠障害因子 2 との相関を認め、疼痛と昼間眠気（無呼吸症候群）とは弱い負の相関であった。従って、疼痛が強くなるほど、夜間睡眠障害がひどくなる。また逆に、夜間睡眠障害があると疼痛もひどくなるとの結果であった。次に、8 週間以上～12 週間での疼痛変化量と睡眠障害因子変化量の相関係数を検討したところ、有意な正の相関を示した。従って、疼痛が改善されている人ほど、睡眠も改善されており、逆に同様に、疼痛が改善されていない人ほど睡眠が改善されていないとの結果であった。

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、疼痛が良くなる症例が多く認められるが、繊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、繊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 17 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】

繊維筋痛症患者 50 症例について、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）を用いて疼痛と睡眠障害について検討した。その結果を因子分析解析を行った。疼痛因子 1 と睡眠障害は、夜間睡眠障害因子 2 と無呼吸症候群因子（昼間眠気因子） 3 の 3 因子に分かれた。

疼痛因子 1 と夜間睡眠障害因子 2 との Pearson の相関係数は、0.461 と有意確率 0.001 であった。

疼痛が強くなるほど、夜間睡眠障害がひどくなる。また逆に、夜間睡眠障害があると疼痛もひどくなるとの結果であった。

疼痛因子 1 と昼間眠気因子 3（無呼吸症候群因子）との Pearson の相関係数は、 -0.208 で有意確率は 0.152 であった。従って、疼痛と昼間眠気（無呼吸症候群）とは弱い負の相関があった。繊維筋痛症の痛みの大きさは相関関係が見られなかったが、疼痛が軽快すれば、昼間眠気が出やすくなるとの結果であった。

夜間睡眠障害因子 2 と昼間眠気因子 3 との間には相関関係は認められなかった。従って、夜間不眠であるから昼間眠気があると言った単純な機構ではなく、疼痛因子 1 が睡眠障害影響する重要な因子であることが証明された。

次に、8 週間以上～12 週間での疼痛変化量と睡眠障害因子変化量の相関係数を検討した。Pearson の相関係数は、 0.552 で有意確率は、 0.022 であり、有意な正の相関を示した（図 1）。従って、疼痛が改善されている人ほど、睡眠も改善されており、逆に同様に、疼痛が改善されていない人ほど睡眠が改善されていないとの結果であった。

【D, E 考察および結論】

繊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、疼痛が強くなるほど、夜間睡眠障害がひどくなる。また逆に、夜間睡眠障害があると疼痛もひどくなるとの関係を証明した。さらに、8 週間以上～12 週間での疼痛変化量と睡眠障害因子変化量で比較すると、疼痛が改善されている人ほど、睡眠も改善されており、逆に同様に、疼痛が改善されていない人ほど睡眠が改善されていないとの結果であった。

また、疼痛と昼間眠気（無呼吸症候群）とは弱い負の相関があり、疼痛が軽快すれば、昼間眠気（無呼吸症候群）が出やすくなるとの結果であった。

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、繊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。

【F. 健康危険情報】

特記事項なし

【G. 研究発表】

著書

長田 賢一、御園生 篤志、中野三穂、大友雅広、高橋 清文、高橋 美保、小川百合子、金井 重人、田中 大輔、貴家 康男、朝倉 幹雄、精神科医からみた薬物療法、繊維筋痛症ハンドブック、121-129, 2007,

論文発表

1. 長田 賢一 他、日本語版Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ) の開発、臨床リウマチ学会誌、in press

2. 長田賢一、うつ病患者における SSRI, SNRI 惹起性性機能障害への対策、精神科治療学、2007、22 (11)、1265-1270

3. Hasegawa H, Osada K, Yamaguti N, Schizophrenia, Super Review、2007、25 : 1-10、学会発表

1. Osada K, Misonoo A, Nakano M, Ootomo M, Ogawa Y, Takahashi K, Takahashi M, Kanai S, Tanaka D, Asakura M, Inoue Y, Yamaguchi N, Chronic trifluoperazine treatment increased P-glycoprotein in the rat brain. 37rd Annual Meeting of Neuroscience、2007.

2. Nakano M, Misonoo A, Osada K, Kanai S, Tanaka D, Ootomo M, Sasuga M, Takahashi K, Takahashi M, Ogawa Y, Asakura M, Fluvoxamine induces phosphorylation of Akt in PC12. 37rd Annual Meeting of Neuroscience、2007.

3. 長田賢一、御園生篤志、中野三穂、高橋清文、小川百合子、高橋美保、金井重人、田中大輔、貴家康男、宮本聖也、朝倉幹雄、山口 登、Trifluoperazine のラット慢性投与後の脳内P糖蛋白質への影響、第 26 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2007.

4. 長田賢一 他、精神科からみた繊維筋痛症の薬物療法、第 1 回繊維筋痛症研究会、2007. 9 月

【H. 知的財産権の出願、登録状況】

1. 特許取得

なし

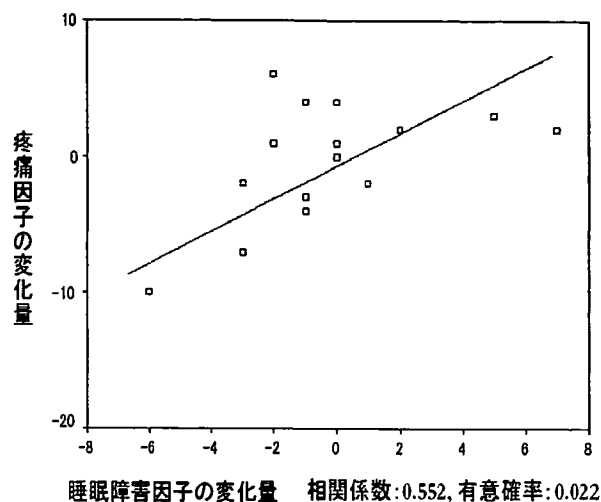
2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

図 1. 疼痛因子と睡眠障害因子の変化量の相関



小児における線維筋痛症に関する研究

分担研究者 横田俊平 横浜市立大学発生成育小児医療学 教授

研究要旨 本邦における小児科医の線維筋痛症(FMS)に対する認識と小児線維筋痛症患者の実態の把握を目的とした調査を行った。小児科医におけるFMSの経験はきわめて少なく、今後の経験の蓄積と認識の向上が必要と考えられた。小児FMS症例の症状は成人発症例に類似していたが、薬物治療の効果は乏しく、精神的アプローチが奏功する症例が認められた。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名
(分担研究者の場合は、省略)

A. 研究目的

本邦における小児科医の線維筋痛症(FMS)に対する認識と小児線維筋痛症患者の実態の把握を目的とした。

B. 研究方法

- ① 2007年7月、日本小児科学会神奈川地方会会員799名を対象に往復はがきによるアンケート調査を施行，“線維筋痛症が疑われる小・中学生を診た経験があるか”という質問への回答を依頼した。
- ② 2007年8月、小児リウマチ学会専門医の所属する17医療機関を対象に郵送によるアンケート調査を実施した。アンケートは患児・家族と主治医対象の2部より構成され、患児・家族には痛みの性状や随伴症状、日常生活への影響を、主治医には診断根拠や対応についての質問をおこなった。

(倫理面への配慮)

倫理面の問題は特記すべききことなしと考えられた。

C. 研究結果

- ① 313名(回答率39.2%)より回答を得た。うちFMSが疑われる小・中学生を診た経験のある小児科医はわずか5名(5/313例=1.6%)であった。
- ② 回答28例のうち、アメリカリウマチ学会のFMS診断基準(圧痛点18ヶ所のうち11ヶ所以上が陽性で、体の広範な疼痛が3ヶ月以上持続)をみたす24例のアンケート結果を検討した。女児19例、男児5例(女児79.2%)、年齢は13.9±2.9才であった。診断

確定までに1-4ヶ所の医療機関を訪れ、診療科としては整形外科、小児科、小児神経科を受診していた。基礎疾患をもつ二次性FMS患児は7例(29.2%)で4例は若年性特発性関節炎であった。また抗核抗体陽性例は9例(37.5%)であった。発症に際して明らかな外的誘因が認められた症例、心因的要因の関与が考えられた症例はそれぞれ5例(20.3%)であった。痛みの性状は全身痛(91.7%)、関節痛(86.4%)、筋肉痛(86.6%)と関節痛や筋肉痛を訴える症例が多く、整形外科を受診していた実態を裏付けた。他の随伴症状では筋力低下(65%)、睡眠障害(60%)、消化器症状(50%)が過半数に認められた。体重減少を来したのは5/20例(25%)であった。重症度はステージ分類1から3までに分布し、日常生活に困難を伴うステージ2が12例と最も多くみられた。実際に遅刻や欠席などの登校障害が21/22例(95.5%)と高率に認められた。経過はノイロトロピンや抗うつ薬などの薬物療法は無効例が多く、一方で薬物に頼らない精神的なアプローチのみでの症状の改善・消失を得た症例も5例(20.3%)あった。

D. 考察

小児科医におけるFMSの経験はきわめて少なく、今後の経験の蓄積と認識の向上が必要と考えられた。小児FMSの症状は成人例と類似しており、関節痛や筋肉痛を訴えて整形外科を受診している場合も多く、早期診断のためには整形外科医の認識と小児科・整形外科の連携も不可欠である。また登校障害をきたしている症例が多く、不登校児・生徒のなかに未診断のFMS症例が埋没している可能性も示唆された。薬物治療は副反応のため導入の困難な薬剤もあり、その適応については今後の検討課題である。また精神的ア

アプローチが奏功する症例もあり、小児神経科との協力のもと、患児と医療スタッフとの心の交流も重要だと思われた。

E. 結論

小児FMS診療体系は混沌とした現況であり、今後更なる認識の向上とともにその確立が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

横田俊平、梅林宏明、宮前多佳子、今川智之、森 雅亮：小児期の線維筋痛症3例の経験. 日児誌2007;111:264-268.

宮前多佳子、横田俊平：本邦における小児線維筋痛症の実態について—2007年小児リウマチ専門医所属医療機関へのアンケート調査より—. 日児誌（投稿中）

2. 学会発表

宮前多佳子、佐野史絵、笠井和子、他：小児線維筋痛症の実態. 第1回線維筋痛症研究会、2007年9月、東京

宮前多佳子、横田俊平：小児の線維筋痛症. 第4回日本疲労学会、2008年2月、熊本

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし