

200832034A

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

線維筋痛症の発症要因の解明及び  
治療システムの確立と評価に関する研究

平成20年度 研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成21(2009)年4月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

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	1
--------------------------------	---

## II. 分担研究報告

植田 弘師 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬学系分子薬理学分野	7
浦野 房三 長野県厚生連篠ノ井病院リウマチ膠原病センター	9
武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室	13
松本 美富士 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科	16
宮岡 等 北里大学医学部東病院 精神科	19
行岡 正雄 医療法人行岡医学研究会行岡病院整形外科	23
横田 俊平 横浜市立大学医学部小児科	25
岡 寛 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	27
長田 賢一 聖マリアンナ医科大学精神神経科	30
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	32

## 研究要旨

本研究班はこれまで関節リウマチの先端医療の研究班の一分科会として3年前に発足したが、多くの患者や患者団体からの強い要請もあり今年度より単独班として発足した。当研究班で行っていた研究成果に基づき「線維筋痛症の発症要因の解明及び治療システムの確立と評価」を主目的として以下の研究を行った。

初年度の成果としては

- ① 線維筋痛症ケアシステムの基本設計と構築の確立を行った。
- ② 治療薬の開発とその臨床研究を進展させ、種々の神経因性慢性疼痛の分子機構を中心に病因の解析を試みた。
- ③ 治療ガイドライン作成委員会を発足させ、ガイドラインの基本的知見を具体化し、また、多くの団体や医療者からの要請に基づき線維筋痛症治療マニュアルを本年度作成した。

## 分担研究者

植田 弘師	長崎大学大学院医歯薬学総合 研究科薬学系分子薬理学分野
浦野 房三	長野県厚生連篠ノ井病院リウ マチ膠原病センター
武田 雅俊	大阪大学大学院医学系研究科 精神医学
松本美富士	藤田保健衛生大学七栗サナト リウム内科
官岡 等	北里大学医学部東病院精神科
行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会行岡 病院
横田 俊平	横浜市立大学小児科学
岡 寛	聖マリアンナ医科大学難病治 療研究センター
長田 賢一	聖マリアンナ医科大学神経精 神科

多くの患者が医療機関を訪れている。しかし、現状ではケアシステムの構築が全く不備であるため、疾患の正しい医療・看護体制やカウンセリング等を整えたケアシステムの基本設計の構築と確立を目的とした。

2) 多くの患者データベースをもとに病態及び病因解明を進めるとともに、治療薬の開発とその臨床研究を進展させ、種々の神経因性慢性疼痛の分子機構を中心に病因の解析を試みる。

以上を基本的目標として疫学調査をもとに、診断基準、病態把握を通して診断のガイドラインを作成し、また、今後2年間の到達目標として①FMの病因・病態解明、②全国的なケア体制の確立、③ガイドライン(治療マニュアル)の策定、④治療薬の開発と評価を確立するとともに、国内はもとより海外の研究者とともに本症に対する総括的研究を確立し、適切な医療管理下におかれていない多くの患者の現状を大幅に改善する。

## A. 研究目的

1) 線維筋痛症(FM)の病像が明らかにされるにつれ本邦では大きな社会的問題となり、数

## B. 研究方法

1) 本研究は病因・病態解明の**基盤的研究**とケア及び薬効の臨床評価を行う**臨床研究**に大別して行う。以下に研究計画及び班員の役割を示す。

線維筋痛症の発症要因の解明及び治療システムの確立と評価に関する研究のプロジェクトと主な研究班員	
A. 基礎研究 (病因・病態・疫学)	植田・武田・ 西岡・宮岡
B. 臨床研究	武田・岡・浦野・ 植田・行岡
C. ガイドラインの整備	松本・西岡・ 長田・岡

### 2) 病因究明の研究体制

研究としては、日本で初めてのFMの発症メカニズム解明のための①薬剤標的分子の探索(神経組織)、②筋肥大の解析(筋組織)、③疼痛特異的分子の探索(モデル動物)の3つの方向性から研究班を立ち上げた。

その結果、初年度であるがガバペンチンの作用メカニズム、特に、脳内移行と疼痛抑制の関係が明らかにされた。

### 3) 患者ケアの臨床研究の構築

臨床研究は患者のケアネットワークの確立が急務であり、確保されている臨床研究フィールドを中心に独自のプラットフォームの基本的構築を行った。また、全国レベルの医師・看護師を対象に本症に対するケア研修会を開催した。

## C. 研究結果

1) 発症の影響因子について検討したところ、FMの基本的な生活習慣における発症危険、増悪因子および予防因子のCase Control Studyで

は、基本的な生活習慣のFM発症時の出現頻度が明らかになった。頻度の高い項目は以下のごとく、既往歴では整形外科系疾患、風邪を引きやすい、自律神経失調、湿疹、うつ病、手術を受けた、過敏性腸症候群などの頻度が高く、嗜好品では飲酒習慣、喫煙習慣の頻度が高かった。

2) 上記に記載した研究体制のもとに、主として臨床的研究から腱附着部炎型、筋肥大型、メンタル障害型及びその混合型の4つのタイプがあることが判明し、それに対応した治療プログラムを開発中である。

3) FMの疼痛と睡眠障害の相関を明らかにし、疼痛改善と睡眠障害の改善が治療に関連していることを証明した。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。

4) 抗てんかん薬のガバペンチンは、日本人の疼痛、全身倦怠感、睡眠障害において多くの症例で有害事象も少なく、安全で有効な治療法であることが証明された。

5) 寒冷ストレスモデルが臨床におけるFMと類似の症状を示す事が明らかになった。分子生物学的療法(プロテオミクス)により、薬剤標的分子及びそのリガンドの解析が進化した。

今後、さらに多くの薬理学的効果を解析することで、臨床データとの類似性を明らかにし、将来、薬物スクリーニングのモデルとして利用することや、あるいは基礎薬理学研究から臨床における治療指針を提案することも可能になると期待できる。

6) ケア研修会を通して、本症に対する医師、看護師教育の第一歩を築くことができた。

## D. 結論

本年度は、臨床病態の解析、治療方法の確立に主眼をおき行った。その結果、治療薬の検

討、諸病態に基づく疾患増悪因子の解明など多くの点が明らかにされ、既存の治療薬をそれぞれの診療に対応して用いる方向性が明確に示唆された。

来年度は、さらに当面の課題であった診療ネットワークの構築、米国で承認を得ているブレガバリン及び抗うつ剤、さらには探索的研究で明らかにされつつあるガバペンチンの有効性などを検討し治療方法への開発を急ぎたい。

#### E. 健康危機情報

米国食品医薬品局 (FDA) は、2008年1月に Gabapentin を含む抗てんかん薬11剤に関する解析結果について警告を発した。その結果は、抗てんかん薬を服用した患者における自殺関連行為のリスクがプラセボに比して高いと結論され、同年12月16日に抗てんかん薬11剤を扱う全ての製薬会社に対して、自殺関連行為のリスク増加の危険性について添付文書に盛り込むように指示が出されている。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

1. 松本美富士、菊地基雄、前田伸治、西岡久寿樹. 線維筋痛症における抗核抗体陽性の検討. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 4月2008 札幌
2. 松本美富士、菊地基雄、前田伸治、西岡久寿樹. 線維筋痛症とシェーグレン症候群の臨床的類似性の検討. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 4月2008 札幌
3. 西岡洋右、西岡真樹子、岡寛、長田賢一、白井千恵、松本美富士、西岡久寿樹.

ブレガバリン服用の線維筋痛症患者の臨床経過について. 第29回日本炎症・再生医学会 7月2008 東京

4. 岡寛、長田賢一、山野嘉久、阿座上和子、白井千恵、西岡久寿樹. 線維筋痛症に対するガバペンチンの効果. 第29回日本炎症・再生医学会 7月2008 東京
5. 山野嘉久、阿座上和子、岡寛、西岡久寿樹. 全身性緊張性疼痛症候群:線維筋痛症から見出された新しい疾患概念. 第29回日本炎症・再生医学会 7月2008 東京
6. 松本美富士、前田伸治、西岡久寿樹. 全身性リウマチ疾患としての線維筋痛症の臨床病態. 第29回日本炎症・再生医学会 7月2008 東京
7. H. Oka, K. Osada, Y. Yamano, K. Nishioka. Symposium: Management of fibromyalgia in Japan. 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR2008), 9月2008, Yokohama
8. H. Oka, Y. Matsumoto, S. Maeda, A. Tamakoshi, K. Nishioka. Symposium: A nationwide epidemiological survey for patients with Fibromyalgia in Japan. 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR2008), 9月, 2008, Yokohama
9. Y. Yamano, K. Azakami, H. Oka, C. Sawa, T. Nakajima, K. Nishioka. Systemic myotonic pain syndrome: a new clinical entity found from fibromyalgia. 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations

- for Rheumatology (APLAR2008), 9月, 2008, Yokohama
10. 西岡久寿樹. 市民公開講座: 本邦線維筋痛症の今後の展望. 第2回線維筋痛症研究会 10月2008 三重
  11. 西岡久寿樹. シンポジウム: 序論: 線維筋痛症のガイドライン作成の方向性. 第2回線維筋痛症研究会 10月2008 三重
  12. 岡寛, 長田賢一, 山野嘉久, 阿座上和子, 臼井千恵, 西岡久寿樹. シンポジウム: 治療: 薬物療法(新規抗痙攣薬)線維筋痛症に対するガバペンチンの効果. 第2回線維筋痛症研究会 10月2008 三重
  13. 長田賢一, 富永桂一朗, 高橋忍, 小島綾子, 岡寛, 西岡久寿樹. シンポジウム: 治療: 薬物療法: 抗うつ薬を含めた精神科治療. 第2回線維筋痛症研究会 10月2008 三重
  14. 大辻孝昭, 松本美富士, 西岡久寿樹, 橋本裕子. 本邦線維筋痛症の発症・増悪・再燃に関わる予防要因・危険要因の解析(1) -Case-Control Studyによる解析-. 第2回線維筋痛症研究会 10月2008 三重
  15. 山野嘉久, 阿座上和子, 岡寛, 西岡久寿樹. 全身性緊張性疼痛症候群: 線維筋痛症から見出された新しい疾患概念線維筋痛症から見出された新しい疾患概念. 第2回線維筋痛症研究会 10月2008 三重
  16. 澁谷美雪, 岡寛, 西岡洋右, 山野嘉久, 西岡久寿樹. TORAM-NET FM データベースについて POS 治療戦略の作成 新たな FM データベースによる患者のコーディネートとケア導入. 第2回線維筋痛症研究会 10月2008 三重
  17. 岡寛, 西岡久寿樹. 線維筋痛症の相談状況の実態. 第2回線維筋痛症研究会 10月2008 三重
  18. 西岡久寿樹. 線維筋痛症の診断と治療. 第5回日本医師会生涯教育講座 11月2008 山口
  19. 友利新, 山野嘉久, 岡寛, 西岡久寿樹. 線維筋痛症活動性評価法の有用性に関する検討. 線維筋痛症教育研修会 2月2009 東京
  20. 西岡久寿樹. 線維筋痛症のトータルケア. 線維筋痛症教育研修会 2月2009 東京
  21. 西岡洋右, 西岡久寿樹. ガバペンチン及びプレガバリンの J-FIQ による評価. 線維筋痛症教育研修会 2月2009 東京
- ## 2. 論文発表
1. 長田賢一, 岡寛, 磯村達也, 中村郁朗, 高橋忍, 小島綾子, 富永桂一朗, 西岡久寿樹 日本語版 Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ) の開発: 言語的妥協性を担保した翻訳版の作成, 臨床リウマチ, Vol.20/No.1; 19-28, 2008
  2. Hiroki Fujisawa, Ritsuko Phtani-Kaneko, Mitsuru Naiki, Tomoyuki Okada, Kayo Masuko, Kazuo Yudoh, Naoya Suematsu, Kazuki Okamoto, Kusuki Nishioka, Tomohiro Kato. Involvement of post-translational modification of neuronal plasticity-related proteins in hyperralgesia revealed by a proteomic analysis. *Proteomics* 8:1706-1719,

2008

3. 岡寛、西岡久寿樹. 線維筋痛症. 総合臨床 57: 2916-2920, 2008

G. 知的財産権の出願・登録状況

本研究班としては特になし。

慢性疼痛の分子伝達

分担研究者 植田弘師 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
分子薬理学分野教授

〔研究要旨〕

性腺摘出した雌雄マウスにおいて、線維筋痛症モデルとしての低温繰り返しストレスを与えたとき、無処置マウスで観察された疼痛過敏およびアロディニアは雄マウスで消失したが、雌マウスでは残存した。一方、gabapentinを脳室内投与したとき、本線維筋痛症モデルでは4日以上に及ぶ疼痛過敏改善効果が観察されたが、坐骨神経障害による神経因性疼痛モデルでは認められなかった。したがって、本線維筋痛症モデルは臨床で観察される事実と同様雌性優位の性差を示すことならびに臨床で用い始められているgabapentinの有効性が観察されたことから、本実験動物モデルを用いた線維筋痛症治療薬の作用機序解明並びにスクリーニング法として有用である事が明らかとなった。

A. 研究目的

1. 線維筋痛症の新しい動物モデルの作製

これまでの研究で低温繰り返しストレス（ICS：intermittent cold stress）によるマウス線維筋痛症モデルを提唱してきた。本年度は、線維筋痛症のもつ女性優位性を検証するために性差および性腺摘出の慢性疼痛に及ぼす効果を評価することを目的とした研究を行った。

2. 線維筋痛症に対する治療戦略の基盤作り

昨年度、ICS型ストレス性疼痛モデルにおいて、gabapentin全身投与が低用量で有意な鎮痛効果を示すことを報告したが、その作用点を調べる一連の研究として本年度はgabapentinの脳室内投与を試みた。

B. 研究方法

実験動物には6週齢（体重18-22g）のC57BL/6J系雌雄マウスを用いた。疼痛評価法には機械刺激誘発性疼痛試験（Digital von Frey）法を用いた。ストレス性疼痛モデルの作製  
マウスを夜間は低温で飼育し、昼間は30分ごとに室温（24℃）と低温（4℃）に変化させる環境を2日間繰り返した。

末梢神経因性疼痛モデルの作製

6週齢の雄マウスの右側後肢部分の皮膚を切開し、露出させた坐骨神経に部分結紮を施した。

性腺摘出

6週齢の雌雄マウスに卵巣切除または去勢手術を行い、術後3週目にICSを与えた。

薬物投与方法

ICS暴露の5日後または末梢神経傷害7日後にgabapentin（1-10 μg）を脳室内投与し、疼痛閾値の変化を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は長崎大学動物実験委員会（IACUC）による許可を受け、長崎大学動物実験指針および疼痛実験に対する国際委員会で定められる方法準じて実施した。（承認番号：0706130596号）

C. 研究結果

1. ストレス誘発性疼痛閾値における性差評価

ICS後5日目における疼痛閾値における雌雄の比較を機械刺激性疼痛閾値により評価した。その結果、雄性ICS型モデルでは $5.6 \pm 0.1$  g（n=4）の閾値が観察され、雌性ICS型モデルは $5.8 \pm 0.3$  g（n=4）を示し、これらに有意な差は認められなかった。次に、ICSによる閾値低下の解析を行った。無処置対照群の雄性ICS型モデルでは $4.6 \pm 0.5$  g（n=4）であり、一方雌性ICS型モデルでは $4.2 \pm 0.5$  g（n=4）の閾値の低下が認められた。性腺摘出をそれぞれ処置し、3週間後にICS実験を行った。ICS後5日目の閾値低下は雄性モデル（ $2.6 \pm 0.4$  g, n=4）、雌性モデル（ $3.7 \pm 0.1$  g, n=4）であり、疼痛閾値の低下評価においては雄性モデルにのみ有意な減少として観察された。

2. gabapentinによる鎮痛効果解析

治療薬の効果解析として、gabapentinを脳室内投与し、機械刺激性疼痛評価法を用い鎮痛効果の評価解析を行った。また、ICSモデル（5日後）と比較する目的で、末梢神経因性疼痛モデル（7日後）を用いて同様の解析を行った。gabapentin（3-10 μg）の効果を脳室内投与後30分で評価したところ、ICSモデルでは3 μgにより、ほぼ完全な疼痛閾値低下の改善（vehicle： $6.5 \pm 0.3$  g, n=4から $9.9 \pm 0.1$  g, n=4）が観察されたが、

末梢神経因性疼痛モデルでは10 $\mu$ gによっても有意な閾値変化は観察されなかった。またICSモデルにおける有意な鎮痛効果は4日間以上持続した。

#### D. 考察

ICSによる閾値低下は、無処置対照群では雌雄に有意な差は見られなかったが、性腺摘出を処置することにより、雄性マウスにのみ閾値低下の有意な減少を示していたことから、ICSモデルにおいて性ホルモンに依存しないある種の性差が確認された。このことは、ICSモデルマウスが線維筋痛症の特徴的な雌性優位の疼痛過敏と類似の症状を示すことを明らかにしており、実験モデルとして有用である事が示唆された。

また、神経因性疼痛治療薬として注目されているgabapentinの脳室内投与は、末梢神経因性疼痛モデルにおいて効果を示さないほどの少量(3 $\mu$ g)で、有意な疼痛改善効果がみられた。さらにその疼痛過敏改善効果は4日以上にも及んだが、gabapentinがそのような長時間有効であるとは考えられない。従って、この現象はgabapentin脳室内投与により慢性疼痛における悪循環を断ち切ったことが一部に含まれると考えられる。

#### E. 結論

ICSストレスモデルが臨床における線維筋痛症と類似の症状を示すことが次第に明らかにされてきているが、今後さらに多くの薬理学的効果を解析することで臨床データとの類似性を明らかにし、薬物スクリーニングのモデル、あるいは臨床における治療指針の提案に繋げることの重要性が明らかになった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ueda H: Peripheral mechanisms of neuropathic pain-involvement of lysophosphatidic acid receptor-mediated demyelination. *Mol Pain*, 2008 Apr 14:11

2) Matsumoto M, Xie W, Ma L, Ueda H: Pharmacological switch in A $\beta$ -fiber stimulation-induced spinal transmission in mice with partial sciatic nerve injury. *Mol Pain*, 2008 Jul 11:4:25

3) Xie W, Matsumoto M, Chun J, Ueda H: Involvement of LPA<sub>1</sub> receptor signaling in the

reorganization of spinal input through A $\beta$ -fibers in mice with partial sciatic nerve injury. *Mol Pain*, 2008 Oct 15;4:46

4) Nishiyori M, Ueda H: Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Mol Pain*, 2008 Nov 6;4:52

5) Inoue M, Ma L, Aoki J, Ueda H: Simultaneous stimulation of spinal NK1 and NMDA receptors produces LPC which undergoes ATX-mediated conversion to LPA, an initiator of neuropathic pain. *J Neurochem*, 2008 Dec 107(6):1556

6) Uchida H, Matsumoto M, Ueda H: Profiling of BoNT/C3-reversible gene expression induced by lysophosphatidic acid: ephrinB1 gene up-regulation underlying neuropathic hyperalgesia and allodynia. *Neurochem Int*. 2008 Dec 7.

##### 2. 学会発表

###### 国際学会(招待講演)

Ueda H: Sustained central sensitization of pain following lysophosphatidic acid injection into thalamus. The 3rd Asian Pain Symposium, Fukuoka 2008, 7.

Ueda H: A model for fibromyalgia or generalized chronic pain syndrome (Intermittent cold stress causes a long-term allodynia & hyperalgesia in mice). International Conference on Fatigue Science, Okinawa 2008, 9  
Ueda H: Experimental Fibromyalgia Model and its Characterization Including Gender Difference. Asia Pacific League of Association for Rheumatology Congress, Yokohama 2008, 9  
Ueda H: Experimental Models for Thalamic Pain and Fibromyalgia. Asia Pacific League of Association for Rheumatology Congress, Yokohama 2008, 9

###### 国際学会(一般講演)

Nishiyori M, Ueda H: Gabapentin Shows Potent Analgesia in Experimental Fibromyalgia Model in mice. Asia Pacific League of Association for Rheumatology Congress 2008, 9

###### 国内学会(シンポジウム)

植田弘師: リゾホスファチジン酸受容体と神経因性疼痛 第5回GPCR研究会, 東京, 2008, 5

植田弘師: 化学療法に伴う神経因性疼痛のメカニズム 第41回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会. 浜松, 2008, 7

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

特になし

2. 実用新案登録及びその他

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

線維筋痛症および脊椎関節炎における付着部炎と免疫学的パラメーターの  
相関に関する研究

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長

今回は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、付着部の圧痛レベルと免疫学におけるパラメーターとして、Th1/Th2 のバランス、そして、CD34 陽性細胞（以下 CD34）の測定をおこなった。方法は七川と MASES の評価部位に疼痛反応状況に乗じて総合点を計算し、これを加重付着部点とし、FM に対する評価としてアメリカリウマチ学会線維筋痛症分類基準の圧痛部位に対して疼痛反応状況に乗じて加重 FM 点とした。加重付着部点と加重 FM 点の相関係数は  $r=0.781$  ( $p<0.0001$ ) と高度の相関がみられた。加重付着部点および加重 FM 点と Th1/Th2 比、および、CD34 とは有意な相関はみられなかった。

一方、罹病年数と CD34 の相関係数は  $r=0.378$  ( $p<0.05$ )、また、罹病年数と Th1/Th2 比の相関係数は  $r=0.589$  ( $p<0.001$ ) であり、有意な相関が認められた。

#### A. 研究目的

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線維筋痛症（FM）および脊椎関節炎（SPA）患者において、診断部位に関連した付着部の圧痛レベルと免疫学におけるパラメーターとの相関を検討した。従来、ヘルパーT細胞はTh1細胞とTh2細胞の2種類があり、Th1は細胞性免疫を活性化、Th2は液性免疫を活性化するといわれている。Th1/Th2のバランスがこれらの疾患に関与している可能性を追求した。また、未分化な細胞のマーカーとして知られるCD34陽性細胞が付着部炎の病理でも確認されていることから、CD34定量を試みた。

#### B. 方法

腱・靭帯付着部炎の評価方法に関して、評価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）および、MASES (Maastricht 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。また、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、軽度の疼痛は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、七川の部位とMASESの部位に乗じて総合点を計算し、これを加重付着部点とした。次にFMに対する評価として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、その部位の疼痛反応状況を前記と同様の点数に乗じて加重FM点を計算した。また、これらの患者に対して免疫学的パラメーターとして、Th1/Th2比、およびCD34の測定をおこなった。

（倫理面への配慮）

個人情報漏れを防ぐために配慮した。

### C. 結果

症例数は 28 例、全例が女性である。年齢は 18 歳から 78 歳、(平均年齢 49 歳 3 ヶ月)。罹病期間は 4 ヶ月から 26 年、(平均罹病期間 5 年 4 ヶ月)であった。

加重付着部点は平均 53.0(最低 12, 最高 75)、加重 FM 点は平均 40.6(最低 14, 最高 54)。アメリカリウマチ学会線維筋痛症分類基準の圧痛点は 1 例が 11 箇所未満であったが、他の 27 例は 11 箇所以上陽性であり、18 箇所陽性例は 17 例であった。

測定した各パラメーターの平均値は CD34 が 1.20 /  $\mu$  L(最低 0.12, 最高 3.12)であり、Th1/Th2 比の平均値は 11.43(最低 2.9, 最高 32.6)であった。次に年齢、罹病期間、加重付着部点、加重 FM 点および免疫学的パラメーターとの相関分析を行った。加重付着部点および加重 FM 点と免疫学的パラメーターとの相関係数は、加重付着部点と Th1/Th2 が  $r=-0.199$ 、加重付着部点と CD34 が  $r=0.069$ 、加重 FM 点と Th1/Th2 が  $r=-0.145$ 、そして加重 FM 点と CD34 が  $r=-0.004$ 、であり、いずれも統計学的には相関はみられなかった。また、加重付着部点と加重 FM 点の相関係数は  $r=0.781$ ( $p<0.0001$ )と高度の相関がみられた。一方、罹病年数と CD34 の相関係数は  $r=0.378$ ( $p<0.05$ )、また、罹病年数と Th1/Th2 比の相関係数は  $r=0.589$ ( $p<0.001$ )であり、有意な相関が認められた。

その他、膝蓋靭帯周囲の腫脹は 25 例(89.3%)にみられ、アキレス周囲の腫脹は 11 例(39.3%)、胸肋鎖関節には 2 例、烏口突起周辺の腫脹は 1 例であった。ほとんどの症例で膝蓋靭帯周囲の腫脹が認められ、その部位の圧痛が顕著であった。これは即ち局所の炎症が高頻度に認められたと判断できる。

### D. 考察

昨年報告症例では有意な相関をみとめたが、今回も身体所見で高度の相関が認められた。また、罹病期間と Th1/Th2 比に関しては比較的高い相関がみられ、罹病期間と CD34 については低い相関がみられた。統計的には有意であるが、いずれもリウマチ性疾患として免疫異常が関与していることが推測される値であり、線維筋痛症あるいは脊椎関節炎がリウマチ性疾患患者の中では重要な位置を占めていることが推測される。

### E. 結論

現段階では加重付着部点、加重 FM 点、Th1/Th2 比、CD34 の間には有意な相関は認められなかつ

たが、罹病期間と Th1/Th2 比、および CD34 の間には有意の相関が認められた。

### F. 健康危険情報

特記すべきことはなかった

### G. 業績

発表と論文

#### 1. 論文発表

1) 浦野房三 臨床痛の要因分析：線維筋痛症・脊椎関節炎の病態と臨床理学療法 25 巻 9 号 1331 頁-1336 頁 2008 年

2) 浦野房三 小野静一 松井俊通 鈴木貞博 : ankylosing tarsitis と高度の多発性付着部点を合併した脊椎関節炎の症例 日本脊椎関節炎研究会誌 1 巻 1 号 89 頁-94 頁 2008 年

3) 浦野房三 小野静一 松井俊通 鈴木貞博 : 皮膚型結節性多発動脈炎を合併した血清反応陰性脊椎関節炎の症例 日本脊椎関節炎研究会誌 1 巻 1 号 5 頁-100 頁 2008 年

4) 浦野房三 : 症例から学ぶ脊椎関節炎 新興医学出版 東京 1-139 頁 2008 年

#### 2. 学会発表

1) 浦野房三, 小野静一, 田中純一, 鈴木貞博, 未分化型(分類不能)脊椎関節炎における MRI の有効性 第 44 回信州リウマチ膠原病懇談会 松本市 2008 年 4 月 5 日

2) 浦野房三, 小野静一, 田中純一, 鈴木貞博 脊椎関節炎と二次性線維筋痛症 第 52 回日本リウマチ学会総会 札幌市 2008 年 4 月 20 日-23 日

3) 浦野房三, 小野静一, 田中純一, 鈴木貞博 脊椎関節炎における肩関節 MRI 所見の検討 第 18 回日本脊椎関節炎研究会 大阪市 2008 年 9 月 13 日

4) Fusazo Urano, Seiichi Ono, Junichi Tanaka, Sadahiro Suzuki, Minoru Hasegawa, The utility of magnetic resonance imaging of the shoulder joint for diagnosis of spondylarthritis. 13<sup>th</sup> Congress of Asia Pacific League of Association for Rheumatology, Yokohama 2008 年 9 月 23-27 日

5) 浦野房三 広範囲疼痛-脊椎関節炎、線維筋痛症-に対するアコニンサンの投与経験 第 2 回線維筋痛症研究会 津市 2008 年 10 月 12 日

6) 浦野房三, 小野静一, 田中純一, 鈴木貞博, 長谷川実 脊椎関節炎における肩関節 MRI 所見の検討 第 45 回 信州リウマチ膠原病懇談会 長野市 2008 年 11 月 1 日

### 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

線維筋痛症の症状形成に関する要因の解明と治療反応性に基づいた亜型分類

分担研究者 武田 雅俊

国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室・教授

**研究要旨** 線維筋痛症は、全身的慢性疼痛疾患であり、全身に激しい痛みが起こる病気である。うつ病や不安障害などの精神疾患の合併率が高いことが知られていることから、線維筋痛症の発症要因の解明及び治療法の確立には、精神疾患の合併や精神症状の評価が鍵となると考えられる。分担研究者は、本研究班の行岡正雄院長（医療法人 行岡医学研究会行岡病院）と三木健司医師がリウマチ専門外来にて線維筋痛症と診断した患者様36名を対象とし、CES-Dうつ病自己評価尺度、状態-特性不安検査（STAI）、矢田部ギルフォード（YG）性格検査の心理検査を行った。CES-Dにてうつ状態を評価するとうつ病を疑うカットオフポイント以上の患者は72.2%であり、極めて高い頻度で認められた。STAIにおいては、高い状態不安や特性不安が線維筋痛症患者のそれぞれ83.3%、69.4%に認められた。また、うつ病カットオフ値以上の患者の大部分において、高い不安が認められた。YG性格検査においては、A類（平均型）が11.1%、B類（注意人物型）が16.7%、C類（平穩型）が25%名、D類（管理者型）が16.7%、E類（変人型）が30.6%となっており、平均的なA類は最も少なく、E類が最も多かった。また、抑うつ・不安が高い患者では、情緒的に不安定で内向的であり社会不適応を起こしやすいE型の割合がさらに高かった（38.4%）。これらの結果は、大部分の線維筋痛症患者において自覚的な精神的な不調が認められ、それがうつ病や不安障害などの精神疾患と関連している可能性を示唆する。今後、これらの精神症状が線維筋痛症の症状にどのように関与しているかどうかを検討していきたい。

A. 研究目的

線維筋痛症は、全身的慢性疼痛疾患であり、全身に激しい痛みが起こる病気である。アメリカリウマチ学会の診断基準によると「全身に18箇所の圧痛点があり、4kgの力で押し11箇所以上痛く、また広範囲の痛みが3ヶ月続いていること」となっているが、11箇所以上でなくても専門医の判断で線維筋痛症と診断されることもあり、他の病気があっても線維筋痛症の診断は妨げられない。特に、精神疾患の合併率が高いことが知られており、線維筋痛症の診断時点でのうつ病や不安障害の合併がそれぞれ20-35%と海外の研究にて報告されている。また、線維筋痛症患者のうつ病や不安障害の罹患率は、それぞれ60-70%と非常に高い。このことは、線維筋痛症の発症要因の解明及び治療法の確立には、精神疾患の合併や精神症状の評価が鍵となることを示唆している。しかし、これらの研究は数十人のサンプルサイズの研究であることから、さらに大きなサンプルサイズによる検討が必要であると考えられる。しかも、これらの研究はすべて海外の研究であり、うつ病や不安障害の発症率に人種差があることから、日本人においての検討が必要である。また、線維筋痛症では時に性格傾向のゆがみやパーソナリティ障害な

どが認められることが臨床的によく経験され、治療が難航するひとつの原因であるが、この点に関する研究はほとんどない。性格傾向としては神経症的な傾向が強いこと、パーソナリティ障害は線維筋痛症の約9パーセントと多くはないことをそれぞれ報告する論文が一つあるのみである。そこで、本分担研究においては、線維筋痛症患者の抑うつ、不安、性格傾向について検討し、包括的な精神状態の評価を行うことを目的とする。

B. 研究方法

線維筋痛症患者は、本研究班の行岡正雄院長（医療法人 行岡医学研究会行岡病院）のご協力のもとに行岡正雄院長と三木健司医師がリウマチ専門外来にて線維筋痛症と診断した患者様約200名を対象とした。心理検査は、CES-D（セズデー）うつ病（抑うつ状態）自己評価尺度The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale、状態-特性不安検査State-Trait Anxiety Inventory（STAI）、矢田部ギルフォード（YG）性格検査を行った。CES-DはNIMH米国国立精神保健研究所によって開発されたものである。うつ病の基本的な症状の一つで「憂うつだ」「気がめいる」「気がしずむ」などの気分の落ち込み

(抑うつ気分)の傾向を評価するための質問紙であり、20の質問から構成されている。STAIは、サウスフロリダ大学のスピルバーガー教授らによって開発された、不安を喚起する事象に対する一過性の状況反応(状態不安)と不安体験に対する比較的安定した反応傾向(特性不安)を評価するための質問紙であり、それぞれ20の質問から構成されている。YG性格検査はギルフォードの作成した3種の検査をもとにして矢田部らが作成した12個の性格因子を調べるための質問紙であり、120個の質問から成り立っている。現在、心理検査は進行中であるため、3つの心理検査データがすべて完了した36名について予備的な解析を行った。平均年齢は48.4歳(標準偏差15.4歳)で、女性が33名で男性が3名で、女性が多かった。

統計は、SPSSVer16.0(Windows)を用いて、Student T test、 $\chi^2$ 検定、そして、ピアソンの相関解析を行った。

#### (倫理面への配慮)

線維筋痛症の患者さまには、精神症状や心理状態の把握が、治療に不可欠な要素であるため、リウマチ専門外来にて、その説明を行い、書面にて同意を取得したうえで、検査を行った。

### C. 研究結果

CES-Dの平均値は、23.8(標準偏差13.4)(最低が0点、最高が60点、高いほどうつ状態が強い)であり、うつ病を疑うカットオフポイント(16以上)の患者は、26名(72.2%)であり、少なくともうつ状態の頻度は極めて高いと考えられた。カットオフポイント以上の患者26名と未達の患者10名において、年齢差や男女差は認められなかった。

次に、STAIを用いて、状態不安と特性不安を検討した。状態不安の平均値は、53.9(標準偏差12.5)(最低が20点、最高が80点、高いほど不安が強い)であり、特性不安の平均値は、54.0(標準偏差14.2)(満点は80点)(最低が20点、最高が80点、高いほど不安が強い)であった。さらに、状態不安の高不安の目安とされる男性女性ともに42点以上は、女性28名と男性2名合わせて30名(83.3%)と非常に多いと考えられた。また、特性不安の高不安の目安とされる男性44点以上、女性45点以上は、女性24名と男性1名合わせて25名(69.4%)とこちらも非常に多いと考えられた。また、特性不安の高不安である患者は、すべて状態不安も高不安であった。

CES-Dにてカットオフポイント以上の患者26名

のうち、状態不安が高不安であるものが24名、特性不安が高不安であるものが22名と大部分が重なっていた。カットオフポイント未満の10名のうち、状態不安が高不安であるもの6名、特性不安が高不安であるもの3名だった。またカットオフポイント以上と未満の患者にて状態不安と特性不安の得点を比較した。カットオフポイント以上の患者では、状態不安58.5(標準偏差10.6)、特性不安59.2(標準偏差12.1)であり、未満の患者では、状態不安41.9(標準偏差8.4)、特性不安40.6(標準偏差9.7)であり、どちらも有意にカットオフポイント以上の患者において高かった( $p=0.00008$ ,  $p=0.0001$ )。次に、CES-DのスコアとSTAIのスコアの相関解析を行った。状態不安においては相関係数が0.803( $p<0.00001$ )、状態不安においては相関係数が0.813( $p<0.000001$ )であり、ともに大変高い相関が認められた。

YG検査においては、A'型2名、A''型2名、AB型3名、AC型3名、AE型2名、B型1名、B'型2名、C型2名、C'型4名、D型3名、D'型3名、E型5名、E'型4名と分類された。まとめるとA類(平均型)が4名(11.1%)、B類(注意人物型)が6名(16.7%)、C類(平穩型)が9名(25%)、D類(管理者型)が6名(16.7%)、E類(変人型)が11名(30.6%)となっており、平均的なA類は最も少なく、E類が最も多い結果となった。

CES-Dにてカットオフポイント以上の患者と未満の患者でYGの類型を調べてみると、以上では、A類が2名(7.7%)、B類が4名(15.3%)、C類が6名(23.1%)、D類が3名(11.5%)、E類が10名(38.4%)であった。一方、未満の患者では、A類が2名、B類が2名、C類が3名、D類が3名、E類が1名であり、うつ状態が強い患者では、E類が多く認められた。実際に、それぞれの系統値の平均値を比較すると、A系統値(以上:3.9、未満3.9)、B系統値(以上:3.2、未満3.8)、C系統値(以上:4.5、未満3.8)、D系統値(以上:5.0、未満3.1)、E系統値(以上:2.7、未満5.1)であり、うつ状態が強い患者でE系統値が有意に高かった( $p=0.0043$ )。

### D. 考察

CES-Dの正常群においては、平均得点が男性10.0で、女性7.7である。気分障害群の平均得点は、30.2であり、正常対照群8.9、神経症群22.5、精神病群24.8と報告されていることから、線維筋痛症のCES-Dの平均値は、正常対照群とは明らかにかけ離れており、気分障害よりも神経症や精

神病に近い分布であると考えられた。本研究でカットオフポイント以上であった患者の割合が72.2%であったが、線維筋痛症のうつ病の合併率は20-35%と報告されていることから、本対象患者ではうつ病患者が多く含まれているまたはうつ病以外の神経症や精神病などの精神疾患に罹患している可能性が示唆された。いずれにせよCES-Dはあくまで、うつ病の簡便なスクリーニングの検査であり、特にカットオフポイントの16点以上の患者については、精神科医による面接により、うつ病であるかどうかについての診断や治療が必要であると考えられる。

STAIは、正常成人においては、状態不安の平均値が36.6(標準偏差8.98)、特性不安の平均値が38.8(標準偏差9.68)である。また、状態不安・特性不安ともにわずかであるが年齢が高くなるほど得点が低くなっていく(20代と70代で男女とも平均値2-4点ほどの違い)。また、大学生においては、状態不安・特性不安ともさらに高い傾向にある(平均値46.8, 48.3)。神経症における検討においては、平均値が状態不安55.7、特性不安55.5であり、心身症の平均値は、状態不安48.4、特性不安48.4である。線維筋痛症の状態不安の平均値は53.9、特性不安の平均値は54.0であることから、ほぼ、神経症と同じレベルの不安と考えられる。しかも線維筋痛症の状態不安の高不安が83.3%であり、特性不安の高不安が69.4%である一方、線維筋痛症の不安障害の合併率は、20-35%と報告されていることから、本対象患者では神経症患者が多く含まれているまたは神経症以外のうつ病や精神病などの精神疾患に罹患している可能性が示唆された。高不安状態と考えられる線維筋痛症患者においても精神科における診断・治療が必要であると考えられた。

CES-Dでカットオフポイント以上の線維筋痛症患者の大部分が状態不安・特性不安ともに高不安であり、カットオフポイント以上と未満の患者と比較すると以上の患者で有意にどちらの不安も高く、その相関係数も大変高いため、抑うつや不安が独立に認められるわけではなく、同じ患者における精神疾患による精神症状の程度を表していると考えられた。

YG検査において線維筋痛症患者で最も多かったE類は、不安定消極型といわれており、情緒性が不安定であり、社会適応性が不適応または平均で内向的とされている。次に多かったのは、C類の9名であるが、安定消極型といわれており、情緒性は安定し、社会適応性は適応で内向的とされている。逆に最も少なかったのは、

A類であり、これは目立たない平均的なタイプである。CES-Dでカットオフポイント以上である抑うつが認められる線維筋痛症患者では、特にE類が多く、情緒的に不安定で内向的でありかつ社会不適応である性格傾向が、抑うつ・不安などの自覚症状と関連している可能性が示唆された。

## E. 結論

本研究はまだ始まったばかりであり、一部の患者でのデータを解析している段階であるが、線維筋痛症患者では、抑うつや不安が高く、性格傾向においては、しばしば社会不適応である不安定消極型が多いことが見出された。今後、これらの指標が治療効果とどのような関連があるかについて本研究期間において検討を行う予定である。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

工藤 喬、武田雅俊「抗うつ薬」認知症テキストブック日本認知症学会編 169-171, 中外医学社, 2008

工藤 喬、武田雅俊「抗不安薬」認知症テキストブック 日本認知症学会編 認知症テキストブック 日本認知症学会編 173-174, 中外医学社, 2008

武田雅俊、木下俊彦、切池信夫、米田博「日常診療におけるうつ病治療を考える」Experts' Eye Pfizer、アルタ出版、2008

武田雅俊「老年期うつ病」老年医学テキスト第三版、メジカルビュー社、348-353,2008

谷向 仁、武田雅俊「高齢者うつ病における併用療法のあり方と注意点について」Geriatric Medicine 46(4),357-362,2008

Canuet L, Ishii R, Fernandez-Concepcion O, Iwase M, Takeda M Severity of depressive symptoms as predictor of impairment of quality of life in chronic migraine: a comparison with episodic migraine Psychiat and Clinical Neurosci 62(6):738-740 2008

### 2. 学会発表

Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Tak

ahashi H, Iike N, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Fukumoto M, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Tanaka T, Kudo T, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, **Takeda M**. Promoter Variant in the Chitinase-3-Like 1 (CHI3L1) gene is associated with Risk for Schizophrenia and

Personality Traits, XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, Japan, October, 11-15(14), 2008.

大井一高、橋本亮太、安田由華、高村明孝、高橋秀俊、岩瀬真生、紙野晃人、数井裕光、沼田周助、上野修一、岩田仲生、尾崎紀夫、**武田雅俊**、CHI3L1遺伝子プロモーター領域多型と統合失調症のリスク及び性格傾向の関連、日本統合失調症学会第4回大会、大阪、1.30-31(30), 2009.

大井一高、橋本亮太、安田由華、吉田哲彦、高橋秀俊、井池直美、岩瀬真生、紙野晃人、石井良平、数井裕光、福本素由己、疇地道代、池澤浩二、谷向仁、田上真次、森原剛史、大河内正康、沼田周助、池田匡志、上野修一、田中稔久、工藤喬、大森哲郎、岩田仲生、尾崎紀夫、**武田雅俊**、CHI3L1遺伝子プロモーター領域多型と統合失調症のリスク及び性格傾向の関連、第41回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.5, 2008.

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

線維筋痛症の疫学的発症・予防要因および診療ガイドライン作成に関する研究

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）の基本的日常生活習慣における発症の危険・予防、増悪・再燃要因を明らかにするため、症例・対照研究を実施した。FM症例派は358例を収集し、対照症例は現在89例のデータを収集した。FM症例前のデータからFM発症前に既往歴、ライフイベントを含めたいくつか要因の頻度に明らかに高いものがあり、また日常生活習慣でもFM患者に頻度の高いものがあり、これら要因について対照症例が収集された時点で症例・対照研究による解析でFMの発症の危険・予防、増悪・再燃要因が明らかにされ、FM患者の生活指導のエビデンスとなることが期待される。一方、診療マニュアルについては各分担者が作成会議の議論を踏まえ最終原稿を作成中であり、年度内に完成予定である。

A. 研究目的

線維筋痛症（FM）は原因不明のリウマチ病態であり、生命予後は良好であるが、日常生活動作能（ADL）および生活の質（QOL）は極めて低く、その管理に当たってケアが重要である。そのケアにあたって、どのような生活指導を行うかについてのエビデンスは現在ないのが実情である。そこで、本邦人を対象としたエビデンスに基づいた食事、嗜好品、睡眠、運動などの基本的日常生活習慣および発症前既往歴、ライフイベントなどについて指導を行うために、FMの発症の危険・予防あるいは増悪・再燃要因を症例・対照研究（Case-Control Study）で検討を行った。また、これら知見を含め、これまで本研究班によって得られて知見を基に、本邦線維筋痛症の「診療マニュアル」作成を行う。

B. 研究方法

疫学的発症の危険・予防および増悪・再燃要因を明らかにするための症例・対照研究のFM症例はNPO法人線維筋痛症友の会員から協力が得られ、FM確定例358名を症例とし、対照は局所性慢性疼痛を訴え、FM症例と年齢（5歳階級）、性別を一致させたFMでない症例360名とした。基本的な生活習慣調査は文部科学省調慢性疲労症候群研究班によるMINOWA STUDYで用いられた自記式質問票に準拠し、一部改定したものをを用いた。FM症例では、発症前の状況と、現在の状況について2回調査を行った。症例、対照とも、調査票は無記名で郵送による回収を行った。

本邦線維筋痛症「診療マニュアル」は本研究班を中心に、マニュアル作成の目的から診断、

鑑別診断、治療（薬物療法、非薬物療法）、ケア、支援体制などについて、エビデンスレベルから推奨度のランク付けを明記して作成する。

（倫理面への配慮）

NPO法人患者会の会員、および参加医療機関受信患者のうち、自発的に協力を申し出た症例を対象としており、調査票は無記名、自記式で郵送による返送であるため、完全に回答者の匿名化なされている。また、収集したデータは外部と接続されていないパーソナルコンピュータで管理されている。この研究実施にあたっては国の臨床研究の指針を遵守して行われていることから倫理的側面は十分な配慮がなされている。

また「診療マニュアル」作成は患者等を直接対象とせず二次資料の加工・記述である。また、診療マニュアルの記載内容の推奨度や限界、データの扱いについても言及されることより倫理面の問題はない。

C. 研究結果

FMの基本的な生活習慣における発症危険、増悪因子および予防因子のCase Control Studyは現在、FM症例358名の調査票の回収を終了し、基本的な生活習慣のFM発症時の出現頻度が明らかにされ、頻度の高い項目は以下のごとくである。既往歴では婦人科系、消化器系、整形外科系疾患、風邪を引きやすい、自律神経失調、湿疹、うつ病、手術を受けた、過敏性腸症候群などの頻度が高く、嗜好品では飲酒習慣、喫煙習慣の頻度が高く、発症前に引越しやライフイベントを経験し、ストレスが多く、多忙であり、運動習慣

が少なく、睡眠時間が少ない状態が続いており、住宅環境は高圧送電線、産廃・ゴミ処理場があったり、仕事を持っている場合は、サービス業、事務業務者が多かった。これら項目について対照者を用いてCase Control Studyにより、オッズ比を求め、発症の危険・経過の増悪要因、予防要因について明らかにする予定である。

本邦FM「診療マニュアル」の内容と分担者者は以下の通りであり、各分担者の原稿を全員で検討かを実施、その議論を踏まえた最終原稿を目下作成中である。①マニュアルの目的（西岡久寿樹）、②疾患概念（西岡久寿樹）③疫学像と臨床像（松本美富士）、④診断基準（松本美富士）、⑤鑑別診断：1)リウマチ性疾患（浦野房三）、2)整形外科疾患（行岡正雄）、3)心療内科的疾患（村上正人）、4)精神科疾患（宮岡等）、5)その他：慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症、⑥治療：1)治療総論（西岡久寿樹）、2)薬物療法：a)神経因性疼痛改善薬と随伴・合併賞状の治療薬（岡寛）、b)向精神薬などの精神科的治療（長田賢一）、3)非薬物療法（斑目建夫）、⑦小児のFM（横田俊平）、⑧ケアと支援体制：1)ケア（澁谷美雪）、2)患者会（橋本裕子）

#### D. 考察

FM患者の基本的な生活習慣において、分析疫学的に比較的頻度の高いいくつかの項目が存在することが明らかとなった。局所性慢性疼痛性疾患患者を対照としてCase Control Studyにより、これら生活習慣項目のなかで、FM発症の危険要因、増悪要因あるいは発症予防要因などを明らかにするために、対照症例現在収集中であるが、目標症例数が集まったところで、各項目のオッズ比を求めることとなる。また、「診療マニュアル」は今回の知見、およびこれまで本研究班の成果を取り入れ、現時点でのエビデンス、コンセンサスを踏まえて、推奨度を取り入れたもので最終原稿を各分担者が取りまとめ中であり、年度内に完成するものと思われ、国際的にも重要な「診療マニュアル」が出来上がる予定である。

#### E. 結論

Case Control Studyにより基本的な生活習慣とFM発症の危険・増悪・予防要因を明らかにすることが可能であり、これらを用いて本邦FMを対象とした診療マニュアルが作成される予定である。

#### F. 健康危険情報

調査票によるアンケート調査であり、匿名化が図られ、国の臨床研究の指針を遵守していることから問題は発生していない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 松本美富士：関節リウマチの診療のために。基本的診察法。総合臨床 2008；57：2834-2839.
- 2) 松本美富士、菊地基雄、前田伸治、大澤智代：血清反応陰性脊椎関節症の診断に当たって線維筋痛症との鑑別は重要である。日本脊椎関節炎研究会誌 2008；1：73-78.
- 3) 松本美富士：慢性疲労症候群/線維筋痛症。治療 2008；90（臨時増刊号）；162-163.
- 4) 松本美富士：疲労の診かた、慢性疲労症候群と免疫・内分泌異常。治療 2009；90：465-471.
- 5) 松本美富士：Case 30 ペースメーカー植込み術、鍼灸全摘術後より疼痛・膀胱炎症状・こわばり等を訴える54歳女性。専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ：膠原病・リウマチ、改訂版、橋本博史（編）、日本宇新報社、東京、2008；316-325.
- 6) 橋本信也、倉恒弘彦、伴信太郎、志水彰、松本美富士、久保千春、中山和彦：慢性疲労症候群診断基準の改定に向けて、臨床徴候からみた検討。日本疲労学会誌 2008；3：4-7.
- 7) 近藤一博、伊藤彦彦、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.

##### 2. 学会発表

- 1) 松本美富士：Annual Course Lecture 1. リウマチ性疾患の基本的診察法。第52回日本リウマチ学会総会学術集会、2008、札幌
- 2) 松本美富士：ランチョンセミナー15 本邦線維筋痛症研究の進歩、その実態と問題点、第52回日本リウマチ学会総会学術集会、2008、札幌
- 3) 松本美富士、菊地基雄、前田伸治、西岡久寿樹：線維筋痛症における抗核抗体陽性の検討。第52回日本リウマチ学会総会学術集会、2008、札幌
- 4) 松本美富士、菊地基雄、前田伸治、西岡久寿樹：線維筋痛症とシェーグレン症候群の臨床液類似性の検討。第52回日本リウマチ学会総会学術集会、2008、札幌
- 5) 松本美富士：教育講演2：全身性疾患としての線維筋痛症の臨床病態。第29回日本炎症・再生医学会総会、2008、東京

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  
特になし