

200904021A

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21年度 研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成22 (2010) 年 4月

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21年度 研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成22(2010)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・・・・・・・・・・ 5

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・・・・・・・・・・・・・・ 8

武田 雅俊

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

松本 美富士

藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14

宮岡 等

北里大学医学部東病院 精神科・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18

行岡 正雄

医療法人行岡医学研究会行岡病院整形外科・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22

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・・・・・・・・・・・・ 24

岡 寛

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26

長田 賢一

聖マリアンナ医科大学精神神経科・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28

半田 宏

東京工業大学統合研究院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33

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）

総括研究報告書

「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」

主任研究者：西岡久寿樹（聖マリアンナ医科大学 客員教授）

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5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。

本年度の成果としては

- ① 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。
- ② 本症の基本的知見を具体化し、また、多くの団体や医療従事者からの要請に基づき線維筋痛症診療ガイドライン2009を本年度発刊した。
- ③ 日本線維筋痛症学会と連携し診療ケアネットワークシステムの核となる診療ネットワークを構築し、これまで集積された患者臨床データをデータベース化し、線維筋痛症の臨床データベースの構築を開始した

分担研究者

精神科

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

半田 宏 東京工業大学統合研究院

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

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。

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

宮岡 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 横浜市立大学発生成育小児医療学

岡 寛 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

2) 多くの患者データ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。

長田 賢一 聖マリアンナ医科大学神経

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、本年度の到達目標として、① 病因・病態解明、② 全国的なケア体制の確立および臨床データのデータベース化、③ ガイドラインの作成とその徹底、④ 治療薬の保険適応への確立、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ことを目的とする。

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・半田
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

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ることから、確保されている臨床研究フィールドを中心に本年度発足した日本線維筋痛症学会と連携し、診療ケアネットワークシステムの確立と充実を目指す。また、基礎・臨床研究及び診療の充実のため、これまでに集積された患者臨床データのデータベース化を開始し、臨床データネットワークの構築を目指した。

C. 結果

1) 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痛炎型、筋肥大型、メンタル障害型及びその混合型の4つのタイプに対応した診療ガイドライン2009を作成した(日本リウマチ財団発刊、日本線維筋痛症学会編集、本研究班監修)。

2) 本年は昨年度まで研究していた薬剤に加えた。これにより、米国で著明な有効性を確認されたガバペンチンの有効性が確認された。

3) ガバペンチン固定化微粒子を用い、マウス脳抽出液からガバペンチン標的分子を探索し、特異的に結合する因子を同定し、ガバペンチン誘導体を合成した。

4) 小児に対してコエンザイムQを投与したところ、疼痛の改善には至らなかったが、有意な疲労改善が確認された。

5) FM患者の包括的な精神状態の評価を行ったところ、ほとんどの患者に自覚的な精神的不調が認められ、このことが精神疾患と関連している可能性が示唆された。特に、YG性格検査において、A類の平均型が最も少なく、E類の変人型が最も多かった。ま

た、抑うつ・不安の高い患者では、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型の割合が高いことが判明した。

6) 本研究班にて開発した疼痛睡眠障害チェック表の信頼性及び妥当性を評価した。結果、夜間睡眠障害因子と相関して疼痛が強くなる事が示唆された。

5) 疾患身体所見が類似している慢性関節リウマチ患者と比較調査を行ったところ、FM患者は抑うつ状態が強く、疼痛も強い傾向がみられた。しかし、その出現メカニズムは異なる可能性が示唆された。

7) 本疾患の認知度調査を実施し、前回(4年前)と比較したところ、医療側の認識が急速に広まってきた事が確認され、地域、診療科の差異が目立たなくなった。

8) 日本線維筋痛症学会と連携し診療ケアネットワークシステムの核となる診療ネットワークを構築し、まず、患者が最初にアクセスする医療機関である専門医クリニックネットワークの整備・充実を図るとともに、これまで集積された患者臨床データをデータベース化し、線維筋痛症の臨床データベースの構築を開始した。

9) 診療ケアネットワークシステムの専門クリニックネットワークの整備に伴い、精神医学的評価を行う診療システムの構築を開始した。FM患者は精神的疾患が見られる事が多いため、このシステムにより精神科医による評価ができるようになり、今後の治療方法の確立に役立つと思われる。

10) 本研究班発足からの課題であった診療ガイドラインを順次改訂していくことを前提に日本リウマチ財団より「**線維筋痛症診療ガイドライン 2009**」が平成 22 年 3 月 31

日に発刊された。このことにより、各診療機関において疾患及び診療の周知徹底が見込まれる。この「診療ガイドライン 2009」には世界で初めて小児線維筋痛症の診療ガイドラインも提唱された。

一方、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。

D. 結論

本年度は、臨床病態の解析、治療方法の確立に加え、診療ケアネットワークシステムの専門クリニックネットワークの整備及びガイドライン作成を行った。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、他疾患に保険収載されている薬剤を対症療法的に用いることにとり、症状の解寛が保険診療の枠内で出来るよう一定のコンセンサスを厚生労働省と得ているものと理解している。また臨床面では、診療ネットワーク構築及びガイドラインの発刊により、疾患認知及び治療方法の周知徹底が見込まれる。最終年である来年度は、初年度からの課題であった診療ケアネットワークの確立、また従来の治療薬以外の薬剤の有効性などの可能性についてもさらに検討し、新規薬剤の開発及び治療方法の開発を急ぎたい。

E. 健康危惧情報

本研究班としては特になし

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 岡寛、山野嘉久、西岡久寿樹. ワークショップ 種々のリウマチ性疾患:線維筋痛症に対するガバペンチンの効果. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 4月2009 東京
2. 岡寛、西岡久寿樹. シェーグレン症候群の乾燥症状に対する塩酸ピロカルピン(サジエン)の効果. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 4月2009 東京
3. 山野嘉久、澤智華、藤井亮爾、岡寛、西岡久寿樹. ギランバレー症候群後遺症として発症した線維筋痛症の1例. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 4月2009 東京
4. 西岡久寿樹. 教育講演:線維筋痛症ガイドライン2009の解説. 第1回日本線維筋痛症学会 9月2009 大阪
6. 松本美富士、大辻孝昭、西岡久寿樹. プライマリケアレベルにおける線維筋痛症の認知度第2回調査. 第1回日本線維筋痛症学会 9月2009 大阪
7. 山野嘉久、澤智華、藤井亮爾、岡寛、渡邊修、有村公良、西岡久寿樹. 線維筋痛症患者における抗 VGKC 抗体の検討. 第1回日本線維筋痛症学会 9月2009 大阪
8. 澤智華、山野嘉久、藤井亮爾、岡寛、清野研一郎、植田弘師、青木淳賢、西岡久寿樹. 線維筋痛症患者における血清中リゾホスファチジルコリンの上昇. 第1回日本線維筋痛症学会 9月2009 大阪
9. 長田賢一、増子佳世、竹鼻健司、田中孝幸、安東敏彦、松本美富士、加藤智啓、西岡久寿樹. 血漿アミノ酸成分分解による線維筋痛症とうつ病の判別の検討. 第1回日本線維筋痛症学会 9月2009 大

阪

10. 小島綾子、長田賢一、高橋忍、富永桂一朗、西岡久寿樹. 線維筋痛症における睡眠障害と疼痛の程度の関係について. 第1回日本線維筋痛症学会 9月2009 大阪
11. 臼井千恵、西岡久寿樹. 線維筋痛症は怖い病気ではありません -痛みの機序とコントロール:メンタル面からのケアアプローチ. 第1回日本線維筋痛症学会:市民公開講座 9月2009 大阪

2. 論文発表

1. 岡寛、西岡久寿樹. 神経障害性疼痛:線維筋痛症. Clinical Neuroscience 月刊 臨床神経科学 27:548-549、2009
2. 西岡久寿樹、松本美富士、浦野房三、行岡正雄、村上正人、宮岡等、岡寛、長田賢一、班目健夫、横田俊平、澁谷美雪、橋本裕子; 線維筋痛症ガイドライン2009 作成委員会. 線維筋痛症ガイドライン2009 メディカルビュー社 3月2010

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。

厚生労働科学研究補助金（免疫アレルギー疾患・治療研究事業）
分担研究報告書

慢性疼痛の分子伝達に関する研究

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]

代表的な中枢性疾患である線維筋痛症は、難治性疼痛疾患であるにも関わらずオピオイド鎮痛薬に対する低感受性が報告されており、有効な治療法の開発が求められる。これまで報告している線維筋痛症動物実験モデルとしての繰り返し低温ストレスマウスは、痛みの特徴という点において病態を反映したモデルである事が示唆されてきた。さらに近年注目されるガバペンチンが有意に疼痛閾値の緩和を示したように薬物感受性においても臨床症例を反映し、新たなメカニズム解明の手掛かりになりうるモデル動物であると期待される。そこで、本年度はオピオイド鎮痛薬に着目をし、その機構解明を目的とした検討結果を報告する。

A. 研究目的

線維筋痛症の新しい動物モデルの作製および治療戦略の基盤作り

これまでの研究で繰り返し低温ストレス（ICS：intermittent cold stress）型モデルにおける両側性の慢性疼痛、また性腺摘出後の雄性マウスが雌性マウスよりも過敏閾値の低下が緩和されるような性差学的特徴を報告してきた。さらにgabapentinの全身および脳室内投与が有意な鎮痛効果を示す事を明らかにし薬物感受性の観点からの特徴を報告している。そこで本年度は臨床症例において鎮痛効果が低い事が多く報告されているmorphineをモデル動物に投薬した時の過敏応答の変化を観察し、薬物感受性の特徴および作用機序異常の解明を目的としている。

B. 研究方法

実験動物には6週齢（体重18-22g）のC57BL/6J系雌性マウスを用いた。疼痛評価法には熱刺激誘発性疼痛試験法を用いた。

ストレス性疼痛モデルの作製

ICSモデル：マウスを30分ごとに室温（24℃）と低温（4℃）に変化させ、夜間は低温で飼育した。

CCS（Constant Cold stress）モデル：ICSと同じ実験期間中、夜間および日中連続して低温（4℃）で飼育した。またこれらの対照群として実験期間中、夜間および日中連続して室温（24℃）で飼育したマウスをcontrolとした。

薬物投与方法

ICS暴露の5日後にmorphine hydrochloride（0.3-3mg/kg）を全身皮下投与し、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評価

連続的に4℃の環境で飼育したCCSマウスと繰り返し低温ストレス曝露したICSマウスの熱刺激性疼痛閾値を評価した。その結果、ICS後1日目における疼痛閾値を測定すると、対照群が 9.29 ± 0.3 sec (n=6)であるのに対して、CCSおよびICSでは 6.28 ± 0.5 sec (n=8)、 6.19 ± 0.4 sec (n=7)とそれぞれに有意な過敏応答を示した。しかしながら、ICS後5日目においては、CCSは 9.01 ± 0.5 secとcontrolと同程度まで回復しているのに対し、ICSでは 6.10 ± 0.2 secと過敏応答が継続して観察された。さらにその1週間後にもICSの閾値は低く慢性的な過敏応答を示した。

2. ストレスモデルにおけるモルヒネ鎮痛評価

Morphine（0.3-3mg/kg）を全身投与（s.c.）した時の鎮痛効果を投与後60分間、10分毎に熱刺激性疼痛試験にて評価した。3mg/kgのmorphineを投与したcontrolにおいては、投与10分以降から有意な鎮痛効果が認められた。60分間の閾値をAUCとして評価すると、vehicle処置したcontrol群では -3.23 ± 45.8 であったのがmorphine投与群では 126.17 ± 25.7 と有意な差が認められた。一方ICSモデルでは、morphine投与後60分間ほぼ疼痛閾値に変化は認められず、明らかな鎮痛効果の減弱（AUC-vehicle： 1.38 ± 7.6 , n=5）に対し

てAUC-morphine : 39.03±19.7, n= 6) が観察された。またcontrolで認められる用量依存的な鎮痛効果は、ICSモデルにおいはいずれの用量においても鎮痛効果が認められなかった。

D. 考察

本研究では、これまで報告した繰り返しストレスモデルにおける痛みの特徴に加え、全身性morphineの鎮痛効果が低感受性である事が明らかとなった。過去の報告において、機械刺激性疼痛評価法によりICSモデルとCCSモデルの疼痛閾値(アロディニア)の変化の特徴は示していたが、本年度における熱刺激性過敏応答でも同様に一過性の疼痛を示すCCSモデルと異なり、ICSモデルは慢性疼痛を示す事が分かった。この事は、繰り返しストレス曝露が痛みの長期化を誘発する事を裏付けるとともに、今後の薬物投薬時期の設定に有用な結果であると考えられる。

また、全身性morphine投与による鎮痛効果を評価した所、controlに認められるような鎮痛効果がICSモデルではほぼ完全に消失していた。臨床において、多くの場合にmorphine鎮痛効果に対する患者の低感受性が報告されており、今回の結果はそれらを反映した結果であった。

E. 結論

ICSモデルが臨床における線維筋痛症の病態と多くの場合類似する事が次第に明らかにされてきているが、今後はそれらの点からメカニズム解明や治療指針の提案に繋げることの重要性が期待される。今回の結果から、我々は2つの結論を見いだした。まず初めにストレスにより誘発される痛みはアロディニア、過敏応答ともにストレスが繰り返される事が重要因子である事。また2つ目に、morphineが本モデルにおいて鎮痛効果をほとんど示さない事は何らかのオピオイド鎮痛機構に異常が生じている可能性がある事である。現段階でその機構は不明であるが、特にmorphineの主作用である下降性抑制賦活化機構を中心に中枢のオピオイド関連部位を探索し、機能異常の回復を目的とした治療法の開発を検討していきたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsushita Y, Ueda H: Curcumin blocks chronic morphine analgesic tolerance and brain-derived

neurotrophic factor up regulation. Neuroreport. 2009 Jan 7; 20 (1):63-8.

2) 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. 2009 Mar-Apr;54(3-4)

3) Ma L, Matsumoto M, Xie W, Inoue M, Ueda H: Evidence for lysophosphatidic acid 1 receptor signaling in the early phase of neuropathic pain mechanisms in experiments using Ki-16425, a lysophosphatidic acid 1 receptor antagonist. J Neurochem. 2009 Apr;109(2)

4) Ueda H, Ueda M: Mechanisms underlying morphine analgesic tolerance and dependence. Front Biosci. 2009 Jun 1;14:5260-72. Review.

Ueda H, Matsushita Y. Anti-opioid action of glutamate-NMDA receptor systems underlying morphine analgesic tolerance. Masui. 2009 Sep;58(9) Review. Japanese.

5) Matsumoto M, Kondo S, Usdin TB, Ueda H: Parathyroid hormone 2 receptor is a functional marker of nociceptive myelinated fibers responsible for neuropathic pain. J Neurochem. 2009 Nov 5.

6) Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Chun J, Aoki J, Ueda H: Lysophosphatidic acid-3 receptor-mediated feed-forward production of lysophosphatidic acid: an initiator of nerve injury-induced neuropathic pain. Mol Pain, 2008 Nov 13;5(64)

7) Uchida H, Sasaki K, Ma L, Ueda H.: Neuron-restrictive silencer factor causes epigenetic silencing of K(v)4.3 gene after peripheral nerve injury. Neuroscience. 2009 Dec 13.

8) Nishiyori M, Nagai J, Nakazawa T, Ueda H.: Absence of morphine analgesia and its underlying descending serotonergic activation in an experimental mouse model of fibromyalgia. Neuroscience Letters. in press

2. 学会発表

国内学会 (一般演題)

1) 佐々木恵太、三浦裕、植田弘師: エピジェネティクス制御物質クルクミンによるモルヒネ鎮痛耐性の抑制とBDNFの関与、第30回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、2009年8月(東京)

2) 澤智華、山野嘉久、藤井亮爾、岡寛、清野研一郎、植田弘師、青木淳賢、西岡久寿樹: 線維筋痛症患者における血清中リゾホスファチジルコリン濃度の上昇、第一回線維筋痛症学会、200

9年10月(大阪)

3) 西依倫子、植田弘師：線維筋痛症モデルとしてのICSモデルの有用性、第一回線維筋痛症学会、2009年10月(大阪)

4) 永井潤、植田弘師：神経因性疼痛時におけるリゾホスファチジン酸依存的な脱髄現象、平成21度生理学研究所研究会、2009年12月(名古屋)

5) 西依倫子、植田弘師：繰り返し冷温ストレスによる線維筋痛症モデルの有用性、平成21度生理学研究所研究会、2009年12月(名古屋)

4) 永井潤、植田弘師：神経障害によるリゾホスファチジン酸依存的な後根神経特異的脱髄に関する研究、第26回日本薬学会九州支部大会、2009年12月(福岡)

国内学会 (シンポジウム)

1) 植田弘師：神経の可塑性について—慢性疼痛機構におけるフィードフォワード増幅機構—、第223回日本ニューロモデュレーション学会(特別講演)、2009年6月(東京)

2) 植田弘師：神経因性疼痛とリゾホスファチジン酸生合成、第31回日本疼痛学会(シンポジウム)、2009年7月(名古屋)

3) 植田弘師：慢性痛における神経可塑性を担うエピジェネティクス異常、第32回日本神経科学大会(シンポジウム)、2009年9月(名古屋)

4) 植田弘師：10/26 "Feed-forward mechanisms of chronic pain through de novo LPA synthesis"、九大痛みの研究会(特別講演)、2009年10月(福岡)

5) 植田弘師：教育講演「神経障害性疼痛の機序と今後の研究の展望」、下山班班会議(特別講演)、2009年12月(熊本)

6) 植田弘師：痛みとオピオイド研究の最新の話—モルヒネに抵抗性の痛みのメカニズム—、和歌山悪性腫瘍研究会(特別講演)、2009年12月(和歌山)

7) 植田弘師：慢性疼痛時の神経可塑性を担うリゾホスファチジン酸、第39回日本慢性疼痛学会(特別講演)、2010年2月(東京)

国際学会 (一般演題)

1) Hitoshi Uchida, Misaki Matsumoto, Hiroshi Ueda : Profiling of pain-related genes induced by LPA1 receptor signaling in primary sensory neuron. FASEB, 2009年6月(アリゾナ)

2) Jun Nagai, Ryo Yano, Makoto Inoue, Jerold Chun, Junken Aoki and Hiroshi Ueda : Injury-induced de novo synthesis of LPA, as a reverse signal causing demyelinating neuropathic pain. FASEB,

2009年6月(アリゾナ)

国際学会 (シンポジウム)

1) Hiroshi Ueda: FASEB Symposium "Neural pathological roles for receptor mediated LPA signaling". FASEB(シンポジウム), 2009年6月(アリゾナ)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

1) 特願2009-112990

全身性疼痛症候群の治療または予防薬
(出願人：長崎大学、(株)Argenes)

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

線維筋痛症における各種パラメーターの相関に関する研究

分担究者 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

研究要旨：当院リウマチ科で加療中の線維筋痛症（FM）患者において、疼痛 visual analogue scale（VAS）と診断部位に関連した付着部の腫脹と圧痛レベル（付着部評価点）の相関、VAS あるいは付着部評価点と炎症に関連したパラメーターとの相関を検討した。評価対象部位は両膝関節と両足関節であり、血液検査はセロトニン、高感度 TNF- α 、IL-6、TARC（Th2 ケモカイン）、酸化 LDL を測定した。測定した症例は女性 23 例。年齢は 17.4 歳から 82.3 歳（平均年齢 53.8 歳）、平均罹病期間 6.7 年であった。VAS の平均値は 51.9、付着部評価点の平均値は 22.4 であった。相関係数が比較的高値を示したものは、年齢と IL-6 が 0.442 ($p < 0.05$)、付着部評価点と IL-6 が -0.429 ($p < 0.05$)、付着部評価点と VAS が 0.489 ($p < 0.05$)、圧痛点数と VAS が 0.606 ($p < 0.01$) であった。

A. 研究目的

今回、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）患者において、疼痛 visual analogue scale（VAS と略）と診断部位に関連した付着部の腫脹と圧痛レベル（付着部評価点と略）の相関、そして VAS および付着部評価点と炎症に関連したパラメーターとの相関を検討した。

B. 研究方法

評価対象は 1 次性および 2 次性を含む FM 患者であり、外来受診時に VAS と、付着部評価点を評価した。

付着部の評価部位は両膝関節と両足関節である。評価部位の詳細は、膝蓋骨下端、膝蓋靭帯脛骨付着部、アキレス腱、アキレス腱踵骨付着部であり、これらの部位の指圧に対する疼痛反応状況を点数化した。無痛 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 点とした。これらの合計を圧痛点数とした。

腫脹の評価部位は膝蓋靭帯周囲およびアキ

レス腱周囲であり、全く腫脹がなく通常の陥凹がみられるもの 0 点、軽度腫脹を 1 点、中等度膨隆している状態を 2 点、高度に膨隆している状態を 3 点とした。腫脹部位すべての合計を腫脹点とした。以上、付着部の圧痛点数と腫脹点の合計点を付着部評価点とした。

血液検査では神経伝達物質としてのセロトニン（全血）、炎症性疾患に関連の深い高感度 TNF- α 、IL-6、TARC（Th2 ケモカイン）、そして炎症性サイトカインの誘導にも関連しているといわれる酸化 LDL を測定した。

測定方法はセロトニンが HPLC、高感度 TNF- α が ELISA 法、IL-6 は CLEIA 法、TARC が ELISA 法、酸化 LDL が ELISA 法である。

（倫理面への配慮）

個人情報情報の漏出を防ぐために配慮した。

C. 研究結果

平成 21 年 11 月末までに結果が得られた症例は 23 例であり、全例が女性である。年齢は 17.4 歳から 82.3 歳（平均年齢 53.8 歳）、平均罹病期間 6.7 年であった。VAS の平均値は 51.9、付着

部評価点の平均値は 22.4, セロトニンの平均値は 108.2 ng/ml, 酸化 LDL の平均値は 105.3 U/l, TARC の平均値は 271.0 pg/dl, IL-6 の平均値は 1.47 pg/ml, 高感度 TNF- α の平均値は 1.49 pg/ml であった. 相関係数が比較的高値であったものは年齢と IL-6 が 0.442 ($p < 0.05$), 付着部評価点と IL-6 が -0.429 ($p < 0.05$), 付着部評価点と VAS が 0.489 ($p < 0.05$), 圧痛点数と VAS が 0.606 ($p < 0.01$) であった.

D. 考察

FM は一般に局所の炎症所見は皆無と言われているが, 多発性付着部炎を伴う症例は相当の頻度で存在する. 今回, 炎症に関連したパラメーターを測定したが, 付着部評価点と IL-6 に負の相関が認められた. そのほか VAS と付着部評価点, VAS と圧痛点数に有意の相関がみられた.

付着部評価点と IL-6 に負の相関がみられたのは付着部炎の炎症性パラメーターの発現に関して, 何らかの阻害因子が存在することも否定はできないと考えられる.

また, 線維筋痛症の筋肉組織の病理所見には有意な異常所見がないと言うのが従来の定説であったが, 最近 Liptan (J Bodyw Mov Ther 2010) は次のような仮説を述べている. 線維筋痛症患者の病理所見に関する近年の報告では筋膜組織に線維芽細胞などが確認されており, 足底腱膜炎などと同様の所見である. これらは中枢神経系以外の病理が未だに充分検討されていないことであり, missing link になっているという指摘である. 今後, 線維筋痛症の筋膜あるいは付着部に関する基礎および臨床医学の報告が増えることが予想される.

E. 結論

現段階

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 多発性付着部炎と仙腸関節炎 関節外科 28(10)増刊号:207-216, 2009

2) 浦野房三 透析患者における線維筋痛症 Pharma Medica 27(10):121-127, 2009

3) 著書 浦野房三 臨床医のための線維筋痛症 新興医学出版 東京 2009年

2. 学会発表

1) 浦野房三 小野静一 小川英佑 鈴木貞博

線維筋痛症が初発症状であった関節リウマチの症例 第1回日本線維筋痛症学会 大阪 2009年10月11日-12日

2) 山崎秀 高梨哲生 鈴木明夫 金物壽久 浦野房三 鈴木貞博 加藤博之 松田正之 長野県内におけるDMARDsおよび生物学的製剤の使用状況 第53回日本リウマチ学会 東京 2009年4月23日-26日

3) 小川英佑 鈴木貞博 小野静一 浦野房三 難治性強膜炎を合併した血清反応陰性脊椎関節炎の一例 第19回日本脊椎関節炎研究会 長野 2009年9月12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關与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、線維筋痛症の診断・治療を求めて、医療法人 行岡医学研究会行岡病院のリウマチ専門外来に受診希望の初診患者を対象に精神医学的評価を行う診療システム作りを行った。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の診断と治療を行い、その前に精神科外来において橋本亮太医師が、精神医学的な評価を行うものである。一年間の初診患者は88名であり、線維筋痛症の診断を行った患者のうち、40%が線維筋痛症であり、残りの60%の大部分が慢性疼痛症であった。線維筋痛症患者の84%が何らかの精神疾患に罹患していた。また数症例であるが、精神科にて精神医学的評価の際に精神療法を行うことにより著明改善し、リウマチ専門外来を受診しなかった患者も存在した。詳細な解析を行うための十分な症例数に達していないため、今後症例数を増やして検討を行いたい。

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箇所以上の圧痛点があり、4kgの力で押し11箇所以上痛く、また広範囲の痛みが3ヶ月以上続いていること」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

線維筋痛症の診断・治療を求めて、医療法人 行岡医学研究会行岡病院のリウマチ専門外来に受診希望の初診患者を対象に精神医学的評価を行う診療システム作りを行った。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の診断と治療を行い、その前に、精神科外来において橋本亮太医師が、精神医学的な評価を行うものである。

このシステムにおいては、精神科にて患者が線維筋痛症であるかどうかは現時点ではわからず、リウマチ専門外来の線維筋痛症専門の医師が診断するが、「線維筋痛症では非常に高い率で精神疾患を合併しておりその評価が必要であること」を最初に患者に説明する。その後、約一時間の生活歴・病歴聴取を行い、精神医学的評価を行う。次に、心理検査としてCES-D、STAI、YGを行い、頭部MRIと精神疾患のルーチンの血液検査を行う。その後、2回にわたって、本人だけではなく、家族からも病歴の聴取を行い、D

SM-IV-TRに基づいた精神的診断を行い、必要時には精神的治療を行う。

心理検査は、CES-D(セスデー)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「憂うた」「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。

平成21年3月より、この診療システムを開始し、平成22年2月末日の時点で、受診患者は88名であった。精神科のアセスメントに約2カ月ほどかかり、その後、リウマチ専門外来を受診し線維筋痛症の診断が確定するのに、さらに1-2ヶ月かかるため、経過が確定した患者のみにおいて、線維筋痛症と診断された患者、線維筋痛症ではないと診断された患者、リウマチ専門外来を受診しなかった患者様について精神医学的な診断や心理検査の違いについて検討を行った。

統計は、SPSS Ver16.0(Windows)を用いて、Student T testと χ^2 検定を行った。

(倫理面への配慮)

線維筋痛症の診断・治療を求める患者さまには、精神症状や心理状態の把握が、診断・治療に不可欠な要素であるため、精神科におけるアセスメントを行うことを十分に説明して、精神科における診療を行った。

C. 研究結果

精神医学的評価を受けた患者88名のうち、78名についてDSM-IV-TRによる診断が終了している(リウマチ外来での診断が未確定の患者を含む)。精神科的診断は、身体表現性障害(28例：疑い1例含む)、大うつ病性障害(14例：疑いと既往5例含む)、気分変調性障害(9例：疑い1例含む)、一般身体疾患による気分障害1例、パーソナリテ

一障害(9例：疑い4例含む)、適応障害6例、統合失調症(3例：疑い1例含む)、広汎性発達障害(7例疑い2)、不安障害(2例：既往1例)、解離性障害1例、薬物依存1例、睡眠障害1例、正常範囲内9例であった(重複診断を含む)。過去の報告にあるように、身体表現性障害や気分障害が多く認められるが、それだけではなく、パーソナリティー障害や広汎性発達障害も比較的高頻度に認められた。女性69名、男性9名であり、平均年齢は、48.7歳であった。

この中から、線維筋痛症と後に診断されたものが19例、線維筋痛症と診断されなかったものが29例、精神科終了後にリウマチ専門外来を受診しなかった患者が18例、リウマチ専門外来の予約中または診断がまだついていないものが12例であった。つまり、精神科を受診した後に、27%の患者がリウマチ専門外来を受診していないこととなる。

この中から、線維筋痛症と後に診断された19例について、同様の精神医学的な分類を行うと身体表現性障害(8例：疑い1例含む)、大うつ病性障害(1例)、気分変調性障害(3例)、パーソナリティー障害(3例)、適応障害3例、広汎性発達障害(2例)、解離性障害1例、正常範囲内3例であった(重複診断を含む)。女性18名、男性1名であり、平均年齢は46.5歳であった。

一方、線維筋痛症と診断されなかった29例においては、整形外科的な診断は、22例が慢性疼痛、リウマチ性脊椎炎と線維筋痛症ではないものがそれぞれ2例ずつ、関節リウマチ、右肩関節周囲炎、病名なしがそれぞれ1例ずつであった。この29例についての精神科的診断は、身体表現性障害(6例：疑い1例含む)、大うつ病性障害(7例：疑いと既往1例含む)、パーソナリティー障害(2例：疑い1例含む)、適応障害3例、統合失調症(2例)、広汎性発達障害(1例)、不安障害(1例)、睡眠障害1例、正常範囲内7例であった(重複診断を含む)。女性25名、男性4名であり、平均年齢は51.6歳であった。

さらに、精神科終了後にリウマチ専門外来を受診しなかった患者16例については、身体表現性障害(6例)、大うつ病性障害(3例)、気分変調性障害(3例)、一般身体疾患による気分障害1例、パーソナリティー障害(4例：疑い1例含む)、広汎性発達障害(疑い1例)、不安障害1例であった(重複診断を含む)。女性14名、男性2名であり、平均年齢は48.3歳であった。

線維筋痛症群、線維筋痛症と診断されなかった群、リウマチ専門外来を受診しなかった群の3群において、男女比と年齢については違いが認

められなかった。

また、線維筋痛症の診断が行われた48例について、行岡正雄院長が12例、三木健司医師が36例の診断を行っている。行岡正雄院長の12例中9例が線維筋痛症であり、三木健司医師の36例中10例が線維筋痛症と診断されており、数が少ないながらも有意な違いが認められた($\chi^2=7.2$, $p=0.007$)。

心理検査の結果の違いについても検討すべきであるが、それぞれの3群において精神科診断が多岐にわたり、それぞれは少数しかいないため、統計的な検討を行う十分な数がなく、今回は、統計学的な比較検討を行わなかった。

D. 考察

本年度の研究においては、線維筋痛症の診断・治療を求めて、医療法人 行岡医学研究会行岡病院のリウマチ専門外来に受診希望の初診患者を対象に精神医学的評価を行う診療システム作りを行った。その結果、線維筋痛症と診断された患者のうち、84%に精神疾患が認められることが分かった。海外の研究では40-80%と報告されており、かなり多いほうであると思われる。医療法人 行岡医学研究会行岡病院では、線維筋痛症の診療を行う大阪での中核病院であり、特に重症な患者が多いことによると思われる。

また、本診療システムの構築においては、精神科特有の困難さがあった。世の中一般に精神疾患に対する誤解と偏見があることから、精神疾患に罹患しているにも関わらず、精神科に受診しない患者は数多く存在する。当院を受診する患者は、それまでに多数の整形外科、内科などの受診を行い、痛みを訴えるが、異常がないとされ、時に精神科の受診を勧められるが、受診していないこともよく認められる。また、このような患者はリウマチ専門外来において、受診するまでにさまざまな問題が起こることも多く、医療従事者が対応に困難を極めることが珍しくない。本システムにおいては、リウマチ専門外来医師と精神科医師だけでなく、看護師、事務職などのパラメディカルが協力して、対応することができるように工夫がなされていること、特徴である。

線維筋痛症と診断されたものは、リウマチ専門外来にて診断されたものの40%であり、残りの60%のうち大部分は慢性疼痛症と診断されている。慢性疼痛症の診断基準にもさまざまあり、今後、この部分に関しても検討をしていく必要があると思われる。

本システムにおいて線維筋痛症と診断された

患者の割合は順に、42%が身体表現性障害、21%が気分障害(大うつ病性障害5%、気分変調性障害16%)、16%がパーソナリティ障害と適応障害、11%が広汎性発達障害、5%が解離性障害、そして16%が正常範囲内であった。数が少ないという限界があるものの海外の報告では、大うつ病性障害と不安障害(PTSDやパニック障害)がそれぞれ20-40%とされており、これとは大きく分布が異なると考えられる。一方、パーソナリティ障害については約10%と報告されており、これはほぼ同じであると考えられる。まだ、予備的な段階であるが、日本の線維筋痛症患者は海外のそれとは違う病態である可能性がある。

また、線維筋痛症以外の診断であるものと比較すると、身体表現性障害が42%に対して21%、大うつ病性障害が5%に対して24%、気分変調性障害が16%に対して0%、さらに特記すべきこととして線維筋痛症以外の場合に統合失調症が7%存在することがある。今後、数を増やして検討する必要があると思われる。

最後に、精神科のみを受診してリウマチ専門外来を受診しなかった患者については、16名中7名が精神科受診中に中断、精神科にてフォローしているものが3名、残りの6名は精神科終了後にリウマチ専門外来を受診していないが、そのうち3名は精神科での3回の診察の間の治療によって症状が著明改善したものである。このように、これらの患者は線維筋痛症であったかどうかは不明であるが、痛みを訴えて線維筋痛症の診断・治療を求める患者の中には、精神科医が丁寧に診察することにより、短期間で著明に改善する例があることは、重要な知見であると思われる。

E. 結論

本研究では、線維筋痛症の精神医学的評価を行う診療システムの構築を行った。その結果、線維筋痛症患者の大部分に精神疾患が合併していることがあきらかとなった。今後、このシステムを発展させて、線維筋痛症の精神医学的な側面を解明することが期待される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohji K, Hashimoto R, Yasuda Y, Kiribayashi M, Iike N, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Takahashi H, Morihara T, Ishi R, Tagami S, Iwase M,

Okochi M, Kamino K, Kazui H, Tanaka T, Kudo T, **Takeda M**. TATA Box-Binding Protein gene is associated with risk for schizophrenia, age at onset and prefrontal function, *Genes Brain and Behavior*, 8(4):473-80, 2009.

Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, **Takeda M**, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. No association between the Bcl2-interacting killer (BIK) gene and schizophrenia, *Neurosci Lett* 463(1):60-63, 2009.

Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Hikita T, Taya S, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kaibuchi K, **Takeda M**, Kunugi H. Association analysis between schizophrenia and the AP-3 complex genes, *Neuroscience Res* 65(1):113-115, 2009.

Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N, Fukumoto M, Takamura H, Iwase M, Kamino K, Ishii R, Kazui H, Sekiyama R, Kitamura Y, Azechi M, Ikezawa K, Kurimoto R, Kamagata E, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Ogasawara M, Okochi M, **Takeda M**. Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: A multicenter study, *Schizophr Res* 109(1-3):80-85, 2009.

Ikezawa K, Iwase M, Ishii R, Azechi M, Canuet L, Ohi K, Yasuda Y, Iike N, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahachi T, Sekiyama R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, **Takeda M**. Impaired regional hemodynamic response in schizophrenia during multiple prefrontal activation tasks: a two-channel near-infrared spectroscopy study, *Schizophr Res* 108(1-3):93-103, 2009.

中安信夫、**武田雅俊**、清水康夫、本田秀夫「精神疾患の病態研究における早期の兆候と経過の意義」*精神科治療学* 24(8)971-985, 2009

安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、高村明孝、毛利育子、谷池雅子、**武田雅俊**「精神科における広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (PARS) 思春期・成人期尺度の有用性についての予備的検討」*精神医学* 51(12):1197-1203, 2009

橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素己、高村明孝、高橋秀俊、山森英長、**武田雅俊**、日本生物精神医学会合同シンポジウム：中間表現型を用いた精神疾患脆弱性遺伝子の同定、第 52 回日本神経化学会大会、伊香保、6. 22-24(23), 2009.

橋本亮太、安田由華、西村章、山森英長、大井一高、福本素由己、高村明孝、高橋秀俊、毛利育子、伊藤彰、谷池雅子、松本直通、**武田雅俊**、シンポジウム：広汎性発達障害の遺伝子研究はどこまで到達したか？、第 31 回日本生物学的精神医学会、京都、4. 23-25(23), 2009.

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

2. 学会発表

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

本邦プライマリケア医の線維筋痛症に対する認知度の経年的変化、
および線維筋痛症診療ガイドライン2009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 本研究班によって本邦線維筋痛(FM)は実際には多いにも関わらず、医療側(プライマリケア医)の疾患認知度は極めて低いことを明らかにし、学術団体、患者会と協力して、FMの啓発活動を行ってきた。そこで、プライマリケア医の疾患認知度の経年的変化について検討を行った。調査対象は東京都、愛知県、三重県下のFM患者が最初に受診するプライマリケア医約3,000名であり、FM疾患概念の認知度は50.6% (2006年調査33.6%)、病名のみ知っているのは40.3% (38.3%)、病名すら知らないものは9.1% (28.1%)であり、2009年調査では2006年調査に比して明らかに認知度の改善がみられたが、未だ1割近くのプライマリケア医が病名すら知らない状況であった。2006年調査では疾患認知度に地域差があったが、2006年調査とは異なって2009年調査では地域差は縮小し、各学会専門医の有無、年齢差(65歳以上/以下)に疾患認知度に差がみられた。一方、診療ガイドライン2009は日本線維筋痛症学会と合同のガイドライン作成委員会を設置し、看護職、患者会も参加し、国内外の報告にエビデンスレベルを明記し、委員会のコンセンサスカンファレンスを踏まえて推奨度を明記し、本邦の疫学、臨床徴候、診断法(鑑別診断を含む)、治療(薬物療法、非薬物療法)、ケア、さらに支援体制などについて言及したものを作成した。

A. 研究目的

われわれ厚生労働省研究班は本邦線維筋痛症(FM)の実態を明らかにするために、全国疫学調査を実施し、医療機関調査ではFMの診断名で1年間に受診した患者数(受療患者数)は3,900名と推計された。これは欧米のFMに関する疫学所見から考えても著しく少ない値であり、そこで8,000名を対象とした住民調査を実施した。その結果、本邦におけるFMの有病率は人口の約1.7%と推計され、本邦では約200万人のFM患者が存在することが推定され、受療患者数と有望者数との間に大きな乖離のみられることが明らかとなった。この患者数の乖離の要因を明らかにするために、FM患者が最初に受診する可能性のある関連診療科のプライマリケア医を対象として、医師に対する疾患認知度調査を実施した。その結果、プライマリケア医の疾患認知度は約30%であり、さらに病名すら知らない、あるいは病名のみ知っているプライマリケア医はそれぞれ約30%も存在することが明らかになった。このように本邦ではプライマリケア医の疾患認知度が低いことが有病者数と受療患者数との大きな乖離の一つの要因であることが推測された。この結果が契機となって医療側、とくに厚生労働省研究班、関連学術団体や患者団体のみならず、マスメディア等が、積極的にFMに対する調査研究、

医師の生涯教育活動や患者・社会への啓蒙活動を行いつつあり、本邦における適正なFM診療が広がりつつあることが推定される。

このような背景にあるFMを取り巻く医療の現状を踏まえて、その効果、特に厚生労働省研究班の成果を検証するため、FM患者が最初に受診する各科プライマリケア医に対して第2回目の認知度調査を実施した。

一方、本研究班により疫学的所見のみならず、診断、治療、ケアに関する知見が蓄積されてきたことを踏まえて、プライマリケア医を対象に現時点における本邦「線維筋痛症診療ガイドライン2009」作成を行う。

B. 研究方法

調査対象はFM患者が最初に受診するであろうプライマリケア医で内科、整形外科、神経内科、外科、脳神経外科、麻酔科(ペインクリニック外来)、精神科(神経科、心療内科を含む)、小児科などの基本診療科を標榜する診療所で、東京都、愛知県、三重県の医師会員の計3,127名に対して第1回目認知度調査と同様に、郵送法によって実施した。調査対象者は各地区の医師会ホームページ公開の医療機関検索画面から上記診療科を標榜する診療所を名簿順序から目標数に達するまで抽出し、その診療所の開設

者に対して調査票を郵送し、無記名回答を求めた。各地区の調査対象医療機関数は各地区の人口比率で傾斜配分を行い、計3,127名（東京1,662名、愛知808名、三重657名）を対象とした。なお、2006年第1回調査対象者とは異なった診療所を対象とした。調査項目はプライマリケア医の基本情報（開業地区、年齢、性別）、標榜診療科、主たる基本診療科、基本診療科の学会認定医・専門医資格とともに、①「FM疾患概念熟知」、②「病名を知っている」、③「病名を知らない」のいずれかに○を付し、①の場合は1年間の診療FM患者数の記載を求めた。

本邦線維筋痛症診療ガイドライン2009は日本線維筋痛症学会との合同でガイドライン作成委員会を組織した。メンバーは内科、整形外科、リウマチ科、心療内科、精神科、補完・代替療法専門家、看護職、および患者会の代表からなる。各分担者は疫学所見、本邦人の臨床像、診断、鑑別診断（内科、リウマチ科、整形外科、神経内科、心療内科、精神科疾患など）、治療（薬物療法、非薬物療法；精神療法、補完・代替療法など）、看護・ケア、患者会による支援などの各項目について、国内外のエビデンスを収集した。本邦人を対象としたエビデンスを優先し、エビデンスレベルを明記し、エビデンスレベルにより推奨度を記載したが、エビデンスがない場合は作成委員会でのコンセンサスカンファレンスにより推奨度を決定した。なお、記載にあたっては本邦の医療システム、とくに医療保険適応承認との関連についても言及した。

（倫理面への配慮）

各分担研究は本研究班の主任研究者所属機関の生命倫理委員会での承認を得ている。プライマリケア医対象の疾患認知度調査の対象者の選定は各医師会ホームページ上公開の医療機関検索システムから情報を得た。また、アンケート調査は研究への同意があった場合にのみ無記名による回答の返送であり、個人の特定はなされず、倫理的配慮はなされている。

C. 研究結果

調査票の回収率は43.0%であり、2006年調査（回収率 38.3%）と有意に高く、地域別回収率は2006年では地区ごとの有意差はなかったが、2009年調査では東京都（38.4%）、愛知県（45.1%）、三重県（51.9%）の順に高く、相互に有意差がみられた。FM疾患認知度は全体で疾患概念認知は50.7%、病名のみ認知が40.3%、病名を知らないのは9.1%であり、2006年調査ではそれぞれ32.2%、38.4%、28.4%であるのに比して疾患概念や病名の認知度は有意に上昇し、病名を知らないものは有意に減少していた。地区別検討では2006年調査では東京、愛知、三重の順序で

疾患認知度が低かったが、今回調査では地区別の疾患認知度の差異は目立たなくなった。さらに、標榜基本診療科ごとの認知度の検討では、2006年調査を異なって、整形外科、精神科、小児科の疾患認知度が増加していたが、内科では47.8%と前回調査と大きな変化はなかった。また、年齢別では65歳以上と65歳未満との間の疾患認知度の隔たりは2006年調査に比して小さくなっていた。

「線維筋痛症診療ガイドライン2009」は作成委員会の各分担者が担当項目について内外のエビデンスを収集し、エビデンスレベルの分類（I, IIa, IIb, III, IV, V）にしたがって、エビデンスレベルを決定し、エビデンスレベルにより推奨度（A～D）を記述することとし、担当分原案を作成した。エビデンスレベルや推奨度の決定ができない場合は、全体会議においてコンセンサスカンファレンスにより合議制で暫定的に決定した。また、全体会議で各分担者の原案について検討し、疑問点、問題点を洗い出し、作成委員の意見を考慮し、出典の文献の記載内容を考慮して、各分担者が原案の改定を行い、ガイドライン監修者、作成委員会委員長のピアレビューを得て最終原稿とした。まず、以下の基本方針を明記した。（本ガイドラインの記載方法）線維筋痛症は比較的頻度の高いリウマチ性疾患であるにもかかわらず、本邦では医療側を含めて疾患概念の認知度が著しく低い。その結果、医療のもとで適正にケアされている患者は極めて少なく、多くの患者は診断不明、あるいは他の疾患と扱われたりしてドクターショッピングを繰り返し、長期に病んでいる。また、医療に失望して民間療法などに流れているものも少なからずある。このようなわが国における線維筋痛症を取り巻く医療環境には大きな問題がある。幸いに、わが国の厚生労働省において線維筋痛症に関する調査研究班が組織され、わが国の線維筋痛症患者の実態調査や病因・病態、治療やケア、あるいは支援体制に対する研究が進められ、また日本線維筋痛症学会が発足するなど、日本人を対象としたエビデンスが集積しつつある。

このような状況下で、患者中心の、あるいは医療経済的視点に立ったわが国における線維筋痛症の診療体制の確立は急務である。そこで、わが国において適正な線維筋痛症の診療が実践されるために、現在までに得られたエビデンスに基づいて、わが国の医療制度に則した診療の手引きとして、診療ガイドラインとしてまとめることとした。

本ガイドラインは本邦人を対象とするものである。しかし、本邦人に対するエビデンスが未だ十分でないため、多くのものは欧米におけるエビデンスに基づいて本邦の医療事情を考慮して記載することとした。できるだけ記載内容についてエビデンスレベル

に基づく推奨度を併記して記載することとし、質の高いエビデンスのないものについては推奨度を併記することなく、単に記述するに止めた。また、本ガイドラインは線維筋痛症の確定診断に至るプロセス、および確定診断後の患者の取り扱いについて、現行の本邦保険医療制度・介護保険制度あるいは福祉制度の視点からどのように行うことが合理的であるかについて言及したものである。今後本邦人を対象としたエビデンスの蓄積により、より質の高いEBMに基づいたガイドラインの改定がなされなければならないし、今回のガイドラインの有用性の検証が第三者機関によって評価される必要がある。

なお、本ガイドラインには以下の内容も記した。

1) 保険適応外使用の標記

「*」：線維筋痛症の随伴症状・合併症に対する治療、「**」：未承認薬

2) データー記載について：本邦人を対象としたものは、データーはそのまま記載し、外国人を対象としたデーターは、本文に対象集団を明示する。例：「米国では・・・」など。

3) 推奨度の標記：可能なものは推奨度（A～D）を表記する。日本人を対象としたエビデンス（複数のRCTがあれば、推奨度A）、海外でのRCTによるものは、本邦人を対象としてないため、推奨度B、エビデンスがなく、有効とする報告がなされているものは、推奨度C、臨床家の経験的なものは推奨度を記載しない。

4) 推奨度：

推奨A：行うよう強く勧められる

推奨B：行うよう勧められる

推奨C：行うよう勧めるだけの根拠が明確でない

推奨D：行わないよう勧められる

「線維筋痛症診療ガイドライン2009」の内容は以下の構成からなる。

1) まえがき（西岡久寿樹）

2) 今なぜ線維筋痛症ガイドラインが必要か（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：a. リウマチ性疾患（浦野房三）、b. 整形外科的疾患（行岡正雄）、c. 心療内科疾患（村上正人）、d. 精神疾患（宮岡等）e. その他（松本美富士）

6) 治療：a. 治療総論（西岡久寿樹）、b. 薬物療法：1. 神経障害性疼痛改善薬と随伴症状、合併症に対する治療薬（岡寛）、2. 向精神薬などの精神科的治療（長田賢一）、c. 非薬物療法（斑目健夫）

7) 小児の線維筋痛症（横田俊平）、8) ケアおよび支援体制：a. ケア（澁谷美雪）、b. 支援体制（橋本裕子）

D. 考察

本邦での線維筋痛症（FM）の有病率は欧米とほぼ同様に人口の1.7%にみられるが、病院調査、専門医調査では極めて少ない受療患者数しか把握されていない。この乖離はプライマリケア医調査から本疾患概念に対する認知度の低さによるものであることが明らかにされた。その結果を踏まえ、本研究班、学術組織、患者会、マスメディアが本疾患の啓発活動が積極的になされ、FMと診断される症例が増加死してきている。そこで、厚労省研究班の社会的意義の検証の一つでもある疾患概念認知度調査を再度、同じ地域のプライマリケア医を対象にして実施した。前回調査からわずか3年の経過であるが、疾患認知度は大きく改善し、FM病名すら知らないプライマリケア医は10%を切った。また前回調査のような疾患認知度の地域差はなくなり、65歳を境にした年齢による認知度の差も少なくなっており、標榜基本診療科による認知度の差が前回調査ほど目立たなくなった。このように急速に本邦においてFM疾患が医療側に認知、受け入れられるようになってきた。しかし、一方では疾患概念を認知できるプライマリケア医はようやく50%を越えたに過ぎないことも重要であり、まだまだFMの診断、治療・管理が均てん化しているとはいえない状況である。

そこで、本研究班は日本線維筋痛症学会と合同でガイドライン作成委員会を組織し、EBMに基づく診療ガイドライン作成作業を行った。本邦人を対象にした質の高いエビデンスがないなかでのガイドライン作成であり、海外のエビデンスを取り入れながら、また本邦の現時点での医療・介護・福祉の提供体制を考慮し、保険診療未承認治療薬の問題など多くのハードルがあるなかで、コンセンサスカンファレンスによって合意形成めざし、エビデンスレベル、推奨度を明記した診療ガイドラインを作成した。このガイドラインのもう一つの特徴は、FMにおけるケアの重要性、患者・家族の支援の重要性から、ケア提供の中心的医療職である看護職ならびに支援に重要なかわりをもつ患者会の代表がガイドライン作成に関わったことは特記すべき点である。今回提案した診療ガイドラインによってプライマリケア医をはじめFMの診療・ケアに関わる多くの医療職によって均てん化した各種サービスが提供され、本邦FM患者を対象にしたエビデンスの蓄積がなされ、真の意味でのEBMに則ったガイドライン作成につながることを期待している。

E. 結論

FM疾患認知度調査を実施して、本舗ではわずか4年の経過で、FMに対する医療側の認識が急速に広まっ

ていることが確認された。本疾患が極めて頻度の高い機能性リウマチ性疾患として扱われるようになった。また、本邦線維筋痛症患者を対象とした診療のプロセスおよび治療・ケアに対するわが国の保険医療体制を考慮し、ケア、支援体制を含め、エビデンスレベル、推奨度を記載した診療ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 松本美富士：原発性シェーグレン症候群の筋・骨格系徴候：筋・関節病変。シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル、住田孝之、江口勝美監修、診断と治療社、東京、2009、pp144-150.

2) Kikuchi M, Matsuura K, Matsumoto Y, Inagaki T, Ueda R: Bibliographic investigation of complementary alternative medicines for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Geriatr Gerontol Int 2009; 9: 29-40.

2. 学会発表

1) 松本美富士：シンポジウムFunctional Somatic Syndrome;第5回日本疲労学会総会学術集会、福岡、2009. 日本疲労学会誌、2009; 5: 38.

2) 松本美富士：線維筋痛症、本邦の現状と問題点。第43回日本ペインクリニック学会リフレッシュコース5、名古屋、2009.5、日本ペインクリニック学会誌 2009; 16: 3

3) 松本美富士、大辻孝昭、西岡久寿樹：プライマリケアレベルにおける線維筋症の認知度調査第2回。第1回日本線維筋痛症学会、大阪、2009、ペインクリニック学会誌 2009; 16:238.

G. 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。