

年11月(東京)

23) Jun Nagai, Lin Ma and Hiroshi Ueda: Lysophosphatidic acid and Neuropathic pain – involvement of microglia activation. SFN, 2010年11月 (サンディエゴ)

24) Hitoshi Uchida and Hiroshi Ueda: Epigenetic gene silencing via NRSF in chronic neuropathic pain. SFN, 2010年11月 (サンディエゴ)

25) 植田 弘 師 : Initiating mechanisms for neuropathic pain through lysophosphatidic acid - feed-forward biosynthesis and demyelination. 第20回日韓薬理学合同セミナー/第63回西南部会(シンポジウム)、2010年11月(鹿児島)

26) 植田弘師：末梢神経性の神経障害性疼痛発生機序、生理学研究所痛み研究会(教育講演)、2010年12月(岡崎)

27) 迎武紘、平佳代、荒木康平、西依倫子、植田弘師：線維筋痛症と種々の抗アロディニア薬- 臨床治療効果との比較、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)

28) 西健也、三浦裕、荒木康平、内田仁司、黒須洋、植田弘師：オピオイド受容体欠損マウスへの脳領域特異的遺伝子レスキューと疼痛モダリティーとの関連、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)

29) 三浦裕、西健也、荒木康平、内田仁司、黒須洋、植田弘師：恒常的活性化オピオイド受容体レスキューによる鎮痛耐性とアンチオピオイド性グルタミン酸-NMDA受容体仮説、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)

30) 荒木康平、内田仁司、植田弘師：慢性疼痛とエピジェノミクス創薬：新しい分子標的としてのヒストン脱アセチル化酵素、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)

31) 馬琳、植田弘師：神経障害性神経因性疼痛の発症機序の解明：リゾホスファチジン酸産生を介する脊髄ミクログリアの活性化、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)

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

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

線維筋痛症における多発性付着部炎と免疫学的パラメーターとの相関に関する研究

研究分担者 浦野房三 篠ノ井総合病院 リウマチ膠原病センター長

研究要旨：広範囲疼痛を有する線維筋痛症（FM）患者において、疲労感、疼痛 VAS (VAS), face scale, FM と付着部の圧痛レベル、および免疫学に関連したパラメーターとの相関を検討した。TGF- β 1 は罹病期間、七川点、MASES 点、FM 点などと統計的に有意の相関を認めた。TGF- β 1 は調査症例の 95% が従来 of 基準値より高い値を示していた。

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、疲労感および疼痛のレベル、FM と付着部の圧痛レベル、および免疫学に関連したパラメーターとの相関を検討した。初期の生体防御に重要な役割を果たし、ストレスと関係の深い NK 細胞活性、付着部炎の組織にもみられ、最も未分化な多能性幹細胞などに発現する CD34 抗原に関する CD34 の定量、そして、働きは増殖抑制であるとされ、上皮細胞、リンパ球などの多くの細胞に対して、増殖抑制因子として知られる TGF- β 1 などを検討した。

B. 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、外来受診時に疲労感、疼痛 VAS (VAS), face scale, 付着部評価点を評価した。付着部評価部位として、七川の多発性付着部炎の評価部位と MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) の評価部位 (MASES) を触診した。線維筋痛症の評価部位はアメリカリウマチ学会分類基準 (FM) の圧痛部位を触診した。

疲労感については”全く感じない”を 1 点,”少し感じる”を 2 点,”感じる”を 3 点,”ひどく感じる” 4 点, face scale は 1 から 20 までの段階付けで使用される様式を使用した。また、検者の母指圧迫に対する患者の疼痛反応状況を点数化して評価した。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、七川の部位にそれらを乗じた点数を七川点、MASES に乗じた点数を MASES 点、FM にそれらを乗じた点数を FM 点とした。血液検査では免疫学的パラメーターとして、CD34 定量（方法：フローサイトメトリー）、NK 細胞活性（方法： ^{51}Cr 遊離法）、TGF- β 1（方法：ELISA）を測定した。

C. 研究結果 平成 22 年 11 月までに結果が得られた症例は 20 例であり、全例が女性である。年齢は 31 歳から 80 歳（平均年齢 52.8 歳）、平均罹病期間 14.7 年であった。免疫学を除く各種パラメーターの平均値は疲労感が 2.65, VAS が 47.65, face scale は 11.45, 七川点が 21.25, MASES 点が 20.3, FM 点が 40.5 であった。

免疫学的データの平均値は CD34 定量が 0.886 U/ μL , NK 細胞活性が 25.05 %, そして TGF- β 1 が 19.1 ng/mL であった。TGF- β 1 については 19 例 (95%) が従来から基準値としてあげられている 1.56~3.24ng/mL に比して高い値を示した。

統計学的に有意の相関のみられたパラメーターの組み合わせは次のものである。（有意水準：5%）罹病期間と NK 細胞活性 ($r=-0.485$), 疲労感と face scale ($r=0.547$), 疲労感と MASES 点 ($r=0.471$), VAS と face scale ($r=0.746$), VAS と MASES 点 ($r=0.546$), VAS と FM 点 ($r=0.454$), face scale と MASES 点 ($r=0.771$), 七川点と MASES 点

($r=0.722$), 七川点と FM 点($r=0.761$), MASES 点と FM 点($r=0.652$), 七川点と TGF- β 1($r=0.442$), MASES 点と TGF- β 1 ($r=0.478$), FM 点と TGF- β 1 ($r=0.500$) であった。

D. 考察

七川点, MASES 点, FM 点の三者が, それぞれの組み合わせで相関がみとめられたことは, この 3 者が付着部あるいは, 付着部に近い部位であり, 圧痛点のレベルが相関していることは enthesi s organ の概念にも一脈を通ずるものがある。

調査症例の TGF- β 1 の平均値は 18.6ng/mL であった。一般に基準値としてあげられている 1.56~3.24ng/mL に比して高く, 調査症例の 95%が基準を超える高値を示していた。線維筋痛症は機能的疼痛性疾患であり, 器質的疾患とはみなされていない。しかし, 今後, 器質的疼痛性疾患と考えられる付着部炎が根幹にあり, このような侵害刺激が線維筋痛症の基礎となっている可能性も検討されなければならない。

E. 結論

TGF- β 1 は調査症例の 95%が従来の基準値より高い値を示していた。そのほか, TGF- β 1 は七川点, MASES 点, FM 点などと相関を認めた。

また, 最近数年間, 同様の研究で経験していることだが, 七川点, MASES 点など付着部の指数と FM 点は常に高度の相関をみている。

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. 総論. 神経内科 2010:72(5), 453-457

2) 浦野房三: 未分化型脊椎関節炎. モダンフィジシャン 2010:30(12), 1505-1509

3) 浦野房三: 鑑別診断. 線維筋痛症診療ガイドライン 2009 2010:20-27

4) 浦野房三: 脊椎関節炎総論. リウマチ病学テキスト 2010:156-158

5) 浦野房三: 強直性脊椎炎. リウマチ病学テキスト 2010:159-162

6) 三木健司 行岡正雄 浦野房三 後藤 眞 慢性頭痛疾患: 線維筋痛症とリウマチ性脊椎関節炎の治療反応性の相違.

日本脊椎関節炎学会 2010;2(1):79-87

2. 学会発表

1) 線維筋痛症および脊椎関節炎における付着部炎の相関に関する研究 第 48 回信州リウマチ膠

原病懇談会 松本市 2010年3月20日

2) 浦野房三 脊椎関節炎の臨床—強直性脊椎炎と未分化型脊椎関節炎— 第 54 回日本リウマチ学会総会 神戸市 2010年4月22日-25日

3) 浦野房三 脊椎関節炎の臨床—線維筋痛症との関連を考えながら 第 19 回埼玉県北部リウマチ研究会 熊谷市 2010年6月17日

4) 秋岡親司 土屋邦彦 家原知子 中島浩司 細井 創 浦野房三 若年発症の脊椎関節炎の 4 例: 小児期の臨床像について 第 20 回日本脊椎関節炎学会学術集会 大宮市 2010年9月11日

5) 浦野房三 脊椎関節炎の臨床 生物学的製剤の可能性を考える会 奈良市 2010年10月23日

6) 浦野房三 脊椎関節炎の臨床—強直性脊椎炎, 未分化型脊椎関節炎を主に— 盛岡市 2010年10月31日

7) 浦野房三 線維筋痛症と生物学的製剤 第 2 回日本線維筋痛症学会 東京 2010年11月14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与する要因の解明と治療反応性に基づいた亜型分類

研究分担者 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、三木健司医師と史賢林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。昨年からの初診患者の合計は129名であり、線維筋痛症の診断を行った患者のうち、44%が線維筋痛症であり、残りの56%の約2/3が慢性疼痛症であった。線維筋痛症患者の94%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。線維筋痛症の治療システムとして本システムが有用であると思われるため、線維筋痛症の治療に精神医療の要素を加えることが必要であると思われた。

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、精神疾患の合併率は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、日本人における検討が必要である。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、三木健司医師、そして史賢林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、DSM-IV-TRに基づいた精神科的診断を行い、必要時には精神科的治療を行う。

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。

この診療システムにおいて診察した患者129名中、線維筋痛症と診断された患者50名、および線維筋痛症ではないと診断された患者63例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129名のうち、50名が線維筋痛症、63例が線維筋痛症ではなく、16例がリウマチ専門外来を受診しなかった。リウマチ専門外来を受診しなかった16例を除くと44%が線維筋痛症で56%が線維筋痛症ではなかった。

50例の線維筋痛症のうち47例(94%)に精神科診断がなされた。その内訳は、身体表現性障害30例、大うつ病性障害7例、気分変調性障害7例、パーソナリティー障害8例、解離性障害6例、広汎性発達障害5例、適応障害2例、薬物依存1例、アルツハイマー病1例、正常範囲内3例であった(重複診断や疑い診断を含む)。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46名、男性4名であり、平均年齢は、46.7歳であった。

一方、線維筋痛症と診断されなかった63例においては、整形外科的な診断は、慢性疼痛40例、線維筋痛症ではない4例、リウマチ性脊椎炎3例、頸肩腕症候群3例、肩関節周囲炎2例、病名なし2例、その他9病名が1例ずつであった。この63例についての精神科的診断は56例(89%)において認められた。身体表現性

障害24例、大うつ病性障害10例、気分変調性障害8例、パーソナリティー障害8例、適応障害3例、統合失調症4例、広汎性発達障害4例、不安障害3例、精神遅滞3例、解離性障害2例、虚偽性障害1例、睡眠障害1例、アルツハイマー病1例、正常範囲内7例であった(重複診断や疑い診断を含む)。女性53名、男性10名であり、平均年齢は48.3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5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5例、認知症1例であった(重複診断を含む)。女性12名、男性4名であり、平均年齢は47.1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113例について、行岡正雄院長が14例、三木健司医師が50例、史賢林医師39例の診断を行っている。行岡正雄院長の14例中11例、三木健司医師の50例中19例、史賢林医師39例中20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($\chi^2=11.3$, $p=0.003$)。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、94%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、精神科を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

神科医師だけではなく、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44%であり、残りの56%のうち約2/3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、身体表現性障害60%、気分障害28%（大うつ病性障害14%、気分変調性障害14%）、パーソナリティ障害16%、広汎性発達障害10%、解離性障害10%、適応障害4%そして6%が正常範囲内であった（重複診断や疑い診断を含む）。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60%に対して43%、大うつ病性障害が14%に対して18%、気分変調性障害が14%に対して14%、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、その31%がパーソナリティ障害であったことや19%が精神科での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。

前年度と比較して人数が約三倍に増えたことからより臨床的に意義のあるデータとなっていると思われる。ただ、昨年から続けている臨床的な印象として、徐々に軽度の患者が増えているように思われる。その理由として、線維筋痛症についての情報が医師だけでなく一般社会にも認知されてきていることから、比較的早期に受診しているのではないかと考えられる。このような患者においては、適切な治療を受けられないことにより医原性の身体疾患や精神疾患を続発していないことから、治療がうまくいきやすいという印象を持っている。今後、線維筋痛症の研究が進み、精神科医が早期に介入することによりその予後を改善できることが期待される。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi N, Kazui H, Kamino K, Tokunaga H, Takaya M, Yokokoji M, Kimura R, Kito Y, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshida T, Currais A, Soriano S, Hamasaki T, Yamamoto M, Yasuda Y, Hashimoto R, Tanimukai H, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Morihara T, **Takeda M**. KIBRA genetic polymorphism influences episodic memory in Alzheimer's disease, but does not show association with disease in a Japanese cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30(4):302-8, 2010.
- 2) **Takeda M**, Martinez R, Kudo T, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Morihara T, Hashimoto R, Cacabelos R. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings. *Psychiatry Clin Neurosci*. 64(6):592-607, 2010.
- 3) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, **Takeda M**. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the *ZNF804A* Gene on Memory Function in Schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B(8):1459-64, 2010.
- 4) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Takamura H, Iike N, Kiribayashi M, Yoshida T, Hayashi N, Takahashi H, Yamamori H, Morihara T, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kamino K, Ishii R, Iwase M, Kazui H, **Takeda M**. Association study of *KIBRA* gene with memory performance in a Japanese population. *The World Journal of Biological*

Psychiatry, 11(7):852-7. 2010. 10

- 5) Mori K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Yanagida K, Kodama T, Tatsumi S, Fujii K, Tanimukai H, Hashimoto R, Morihara T, Tanaka T, Kudo T, Funamoto S, Ihara Y, **Takeda M**. The production ratios of AICD ϵ 51 and A β 42 by intramembrane proteolysis of β APP do not always change in parallel. *Psychogeriatrics*. 10(3):117-23, 2010. 9
 - 6) Takahashi H, Iwase M, Canuet L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Kurimoto R, Ishii R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, **Takeda M**. Relationship between prepulse inhibition of acoustic startle response and schizotypy in healthy Japanese subjects. *Psychophysiology*, 47(5):831-7. 2010. 9
 - 7) **Takeda M**, Hashimoto R, Kudo T, Okochi M, Tagami S, Morihara T, Sadick G, Tanaka T. Laughter and humor as complementary and alternative medicines to dementia patients. *BMC Complement Altern Med*. 10(1):28, 2010. 6
 - 8) Azechi M, Iwase M, Ikezawa K, Takahashi H, Canuet L, Kurimoto R, Nakahachi T, Ishii R, Fukumoto M, Ohi K, Yasuda Y, Kazui H, Hashimoto R, **Takeda M**. Discriminant analysis in schizophrenia and healthy subjects using prefrontal activation during frontal lobe tasks: A near-infrared spectroscopy. *Schizophr Res*, 117(1):52-60, 2010. 3
2. 学会発表
- 1) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, **Takeda M**. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. The 49th ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Miami Beach, Florida, USA, Dec 5-9(7), 2010, poster
 - 2) Hashimoto R, **Takeda M**. Schizophrenia and Dysbindin, a Susceptibility Gene, The 25th Anniversary Conference, Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, Oct 1, 2010. Oral
 - 3) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, **Takeda M**. Translational Research For Schizophrenia: Genes, Intermediate Phenotypes, and Function. 11th Australasian Schizophrenia Conference, Sydney, Australia, Sep 22-24, 2010. invited speaker
 - 4) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Ishii R, Kazui H, Iwata N, **Takeda M**. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(11), 2010. poster
 - 5) Yamamori H, Hashimoto R, Takamura H, Verral L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, **Takeda M**. Dysbindin1 and NRG genes expressions in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(13), 2010. poster
 - 6) Ohi K, **Hashimoto R**, Yasuda Y, Fukumoto M, Iike N, Yamamori H, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, **Takeda M**. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis, 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April. 10-14(12), 2010. poster
 - 7) Yasuda Y, Hashimoto R, Takamura H, Ohi K, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Ishii R, Iwase M, Kazui H, **Takeda M**. AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in patients with schizophrenia.

2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(13), 2010. poster

- 8) 中江文、橋本亮太、前田尚悟、奥知子、安達友紀、福本素由己、大井一高、安田由華、山森英長、酒井規広、阪上学、石垣尚一、上出寛子、萩平哲、**武田雅俊**、柴田政彦、眞下節、統合失調症患者の痛みの感受性、平成22年度岡崎生理研研究会『痛みの病態生理と神経・分子機構』岡崎、12. 2-3(2), 2010. 口演
- 9) 中江文、橋本亮太、前田尚悟、奥知子、安達友紀、福本素由己、大井一高、安田由華、山森英長、酒井規広、阪上学、石垣尚一、上出寛子、萩平哲、**武田雅俊**、柴田政彦、眞下節、統合失調症患者における痛覚感受性の変化、第3回日本運動器疼痛研究会、名古屋、10. 27-28(27), 2010. 口演
- 10) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、**武田雅俊**、統合失調症の中間表現型解析—その現状と展望。第32回日本生物学的精神医学会。福岡。10. 7-9(9), 2010. シンポジウム
- 11) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、紙野晃人、池澤浩二、疇地道代、岩瀬真生、数井裕光、笠井清登、**武田雅俊**、SIDMAR1遺伝子のGln2Pro多型は統合失調症のリスク及び前頭前皮質の賦活化と関連する。第32回日本生物学的精神医学会。福岡。10. 7-9(9), 2010. ポスター
- 12) 安田由華、橋本亮太、山森英長、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**、広汎性発達障害におけるリンパ芽球を用いた mRNA 発現定量解析についての検討。第32回日本生物学的精神医学会。福岡。10. 7-9(9). 2010. ポスター
- 13) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、山森英長、井池直美、岩瀬真生、数井裕光、**武田雅俊**、統合失調症における Remission の研究。第32回日本生物学的精神医学会。福岡。10. 7-9(9), 2010. ポスター
- 14) 山森英長、橋本亮太、高村明孝、Verrall Louise、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、**武田雅俊**、統合失調症患者由来のリンパ芽球における、統合失調症関連遺伝子、Dysbindin1、NRG1、の発現、Neuro2010、神戸、9. 2-4(3), 2010. ポスター
- 15) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、岩瀬真生、井池直美、疇地道代、池澤浩二、高

屋雅彦、高橋秀俊、石井良平、数井裕光、岩田仲生、**武田雅俊**、統合失調症のゲノムワイド関連解析にて見出された ZNF804A 遺伝子のリスク多型は統合失調症の記憶機能と関連する、第106回日本精神神経学会、広島、5. 20-22(22), 2010. 口演

- 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。

本邦線維筋痛症の疾患認知度の経年的変化および診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 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 本邦ではプライマリ・ケア医、リウマチ医の線維筋痛症(FM)の認知度は低かったが、第2回認知度調査ではFMの認知度は急速に改善し、認知度の高い疾患となってきたが、FM診療の受け皿であるリウマチ医は関節リウマチ(RA)を積極的診療するが、FM診療はあまり積極的に行っておらず、疾患認知度が高まっても、診療を避けている可能性が推測された。さらに、本研究班によるFMの実態解明の成果を背景にFM診療の適正化と均てん化をはかり、本邦人を対象にしたさまざまなエビデンスを収集し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインへ作成のために、現時点のエビデンスとコンセンサスに基づく診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

線維筋痛症(FM)はかつては本邦では認知度の低い機能性リウマチ性疾患である。欧米とは異なって、これまでは本邦プライマリ・ケア医のみならずリウマチ医にとってもなじみのない疾患であった。しかしながら、本研究班による住民調査では本邦の有病率は人口当たり1.7%、すなわち本邦の有病者数は約200万人と推計され、欧米の有病率にほぼ近い値を示していた。関節リウマチ(RA)よりはるかに高い有病率であり、比較的頻度の高い病態であることが明らかにされた。一方、病院あるいはリウマチ医を対象にした全国疫学調査からは極めて少ない受療患者数(3,000~4,000人)しか把握されず、その要因として本疾患の認知度の低さによると推測された。

一方、本研究班は各種団体と協力して医療者のみならず国民に対してさまざまな機会に啓蒙を行ってきた。その結果、本邦でも従来に比して急速に疾患認知度が高まってきたことと思われる、そこで、第2回の疾患認知度調査をプライマリケア医を対象に行い、FMの専門的受け皿となるリウマチ医におけるFMの受療患者数調査を実施し、本邦にけるFM患者の診療実態の経年的変化を検討した。

さらに、本研究班によるFMの実態解明の成果を背景にFM診療の適正化と均てん化をはかり、本邦人を対象にしたさまざまなエビデンスを収集し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインへ作成のために、現時点のエビデンスとコンセンサスに基づく診療ガイドラインを作成した。

B. 研究方法

本研究班の医療者へのさまざまな啓蒙活動の効果

をみるためにプライマリ・ケア医の第2回目のFM疾患認知度調査を実施した。調査対象は第1回調査と同様であり、東京都、愛知県、三重県の医師会ホームページからFM患者が受診する可能性のある診療科を標榜しているプライマリ・ケア医を対象とし、各都県の人口比あたりの抽出率で無作為に選択し、計3,127名を抽出した。これらプライマリ・ケア医に対してFMの疾患概念の認識度(疾患概念を十分に知っている、病名を知っている、病名を知らない)を無記名郵送法で調査を行った。また、(財)日本リウマチ財団登録医の全員を対象に過去1年間のFM患者、RA患者の診療患者数調査を無記名郵送法で実施した。

診療ガイドライン2009の作成は日本線維筋痛症学会と共同でガイドライン作成委員会を組織して作成を行った。FMの診療には多医療職によるトータルケアおよび患者・家族への支援も必要なことから、作成メンバーには医師のみならず、ケア、支援に重要な役割を果たす看護職と患者支援団体(NPO法人線維筋痛症友の会)も作成委員となった。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮として、疾患認知度、診療患者数調査対象は医師会、日本リウマチ財団ホームページ公開の診療機関名、医師名を用い、回答は無記名郵送法であり、全体の集計データを公開するものであり、回答者個人は特定できるものでない。診療ガイドライン作成には作成委員のメンバーおよび執筆者、執筆項目の公開を行い、出版は(財)日本リウマチ財団とした。

C. 研究結果

プライマリ・ケア医のFMの疾患認知度は2006年の第1回調査に比して、2009年第2回調査では疾患概念を知ってものは32.8が50.7%、病名を知っているものは71.2が91.0%、病名を知らないものは28.4が9.1%と、認知度はわずか4年で著しく改善していた。調査対象の3,637名にアンケートを郵送したが、所属施設移動のために37名分が未開封で返送され、このアンケート調査の回答率は37.4% (1,348/3,600例)であった。一方、リウマチ医が2009年に自らが診療したFM患者数の総計は11,000 (95%信頼区間;CI: 6,400-16,000)人と推計され、2003年では3,900 (95%CI: 3,200-4,700)人であった推計値に比して3倍程度の増加に留まっていた。これとは対照的に同時期に診療したRA患者数の総計は2004年では287,000 (95%CI: 268,000-307,000)人であったが、2009年では355,000 (328,000-442,000)人であった。また、今回調査対象となったリウマチ医は2009年には63.0%、2004年では68.3%が1年間に1例ものFMを診療しておらず、調査年による差はほとんどなかった。リウマチ医が診療するFM患者の全患者数に占める比率は、2004年が0.2%であるが、2009年もわずか0.6%にしか過ぎなかった。一方、リウマチ医によるRA診療では2004年はRA患者全体の41%、2009年は55%であり、本邦RA患者のかかなりのRA患者の診療にあたり、FM診療患者数とは対照的であった。

線維筋痛症診療ガイドライン2009は現時点での本邦の保険医療体制の枠組みでの適正医療および医療の質の均てん化を目指すために、作成委員の得意分野からなる分担執筆とした。記載の基本的方針を事前に明らかにし、日本人のエビデンスを最優先とし、エビデンスがない場合は海外の高いエビデンスものを取り入れ、エビデンスと本邦の医療提供体制を考慮して推奨度を明記した。最終的に作成委員全員によるコンセンサスミーティングにより合意を図り、監修責任者と作成委員会委員長による全体の整合を図り、(財)日本リウマチ財団から平成22年3月31日付で発刊した。その目次は、1)疾患概念と診療マニュアル作成の必要性、2)ガイドライン作成の基本方針、3)本邦疫学像と臨床像、4)診断基準、5)鑑別診断(リウマチ性疾患、整形外科疾患、心療内科疾患、精神疾患、その他の疾患:慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症)、6)治療(治療総論、薬物療法;神経障害性疼痛、向精神薬などの精神科的治療、補完。代替療法、7)小児の線維筋痛症、8)ケアおよび支援体制(ケアシステムの構築、支援体制(患者会))からなる。

D. 考察

FMの疾患認知度が高まってきたにもかかわらず、その診療にはリウマチ医でさえ積極的に診療していない実態が明らかとなった。最近のRAの治療に生

物学的製剤が導入され、治療戦略にパラダイムシフトがもたらされ、本邦RA患者の半数以上をリウマチ医が診療していることとは逆に、FMの実態が明らかにされるにつれ、本邦リウマチ医は意識的にFM診療を避けていると推測せざるを得ない。FMが機能性リウマチ性疾患であり、本邦の医療提供体制に馴染みにくいことが一つの要因と考えられる。前期からの本研究班のFMに関する医療者への啓蒙活動および、研究成果の積極的な情報発信、さらにFMの学術団体である線維筋痛症研究会が学会(日本線維筋痛症学会)に組織されるなどにより、疾患認知度は短期間で急速に改善したことが確認された。しかし、FM診療に中心的な役割を担う本邦リウマチ登録医のFM診療はRAとは対照的にむしろ意識的に避けていることが否めない結果が明らかにされた。そこで本邦のFM診療の問題を解決するために現時点での線維筋痛症診療ガイドライン2009がこの研究班と日本線維筋痛症学会の共同で完成した。本邦におけるFM診療の適正化、均てん化に大きな寄与を与えるものであり、このガイドラインの周知により日本人を対象としたさまざまなエビデンスが今後集積され、真のEBMに基づく診療ガイドライン改定への重要な一歩となることが期待される。この3年間の研究成果は、診療ガイドライン2009の周知がやや不十分であることを除けば、ほぼ初期の目標を達成できたと考えられる。

研究班の継続的な疫学調査は学術的に高いレベルのものであり、国際比較の有用な指標となる。また、診療ガイドラインの策定は疾患認知度の低いにもかかわらず、急速に一般化した疾患となった国において医療体制の整備に大きく貢献することが国際的にも期待される。また、ガイドライン策定に看護職、患者会の参加は社会的役割を十分に果たしている。

疾患認知度の急速な高まりと裏腹に、FMを積極的に診療するリウマチ医は少なく、診療避けていることが推測されたことより、その要因の分析が急務である。また、診療ガイドラインの第三者による検証が行われていないことより、この検証を行う必要があると同時に、本研究班と日本線維筋痛症学会が中心となって、本邦線維筋痛症に関するさまざまなエビデンス作成を行い、できるだけ早くEBMに基づくガイドラインへの改定が必要である。以上のように極めて効率的に研究が進められた。

E. 結論

前期からの継続的な医療者への疾患啓蒙活動により、本邦では急速に疾患認知度が向上してきたことが確認されたが、FM診療の重要な役割を担うリウマチ医でのFM診療実態はRA診療とは対照的にごく一部の患者(全体の0.6%)しか診療されておらず、むしろ回避している可能性があった。一方、本邦のFM診療

の適正化、均てん化、エビデンス蓄積のために、看護職、患者会も参加した本邦線維筋痛症診療ガイドライン2009を作成した。

F. 健康危険情報

リウマチ医へのFM/RA患者数、疾患認知度の疫学的調査であることより、リウマチ医、FM/RA患者への直接的介入でなく、匿名化調査であり、個人情報保護の観点からも健康危険情報は発生していない。
S

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kikuchi M, Mastuura 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) 松本美富士：機能性リウマチ性疾患、線維筋痛症。日本内科学会雑誌 2010; 99: 1837-1844.
- 3) 松本美富士：内科領域の線維筋痛症。神経内科 2010; 72: 465-700.
- 4) 松本美富士：関節リウマチの検査・診断、基本的診察法：問診・視診・触診（聴診）日本臨床、2010; 68巻増刊号(5)、203-208.
- 5) 松本美富士：肩甲帯部痛をきたす内科疾患。Orthotics 2010; 23(3): 67-75.
- 6) 松本美富士：診療ガイドラインニュース58、線維筋痛症診療ガイドライン。メディカル朝日 2011; 40(3): 76-79.
- 7) 松本美富士：機能性身体症候群としての線維筋痛症。日本疲労学会誌 2010; 5(2): 8-14.
- 8) 松本美富士：線維筋痛症。リウマチ病学テキスト。日本リウマチ学会、日本リウマチ財団編、診断と治療社、2010; pp410-417.
- 9) 日本線維筋痛症学会診療ガイドライン2009作成委員会：本ガイドラインの記載方法、本邦線維筋痛症の臨床疫学像、診断基準、鑑別診断：その他。線維筋痛症診療ガイドライン2009。日本リウマチ財団、2010。PP2-3, 9-16, 17-19, 46-50.

2. 学会発表

1) 松本美富士、大辻孝昭、西岡洋右：Rheumatology Emergencyの概念の必要性。第54回日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム、神戸、2010.

2) 松本美富士、大辻孝昭、西岡久寿樹：本邦プライマリ・ケア医の線維筋痛症に対する疾患認知度の経年的変化。第54回日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム、神戸、2010.

3) 松本美富士：本邦における線維筋痛症の実態と問題点。第6回日本疲労学会総会・学術集会、シンポジウムIV線維筋痛症。大阪、2010.

4) 松本美富士：線維筋痛症の米国リウマチ学会(ACR)予備的診断基準について、内科の立場から。第2回日本線維筋痛症学会学術集会、カレントトピクス①。東京、2010.

5) 松本美富士、岡 寛、西岡久寿樹：本邦リウマチ医における線維筋痛症の診療実態。第2回日本線維筋痛症学会学術集会、2010、東京.

6) 松本美富士、岡 寛、岡本連三、近藤正一、松原司、澁谷美雪、村澤 章：線維筋痛症診療における日本リウマチ財団登録リウマチケア看護師制度の意義。第2回日本線維筋痛症学会学術集会、2010、東京.

7) 松本美富士、岡 寛、岡本連三、近藤正一、松原司、澁谷美雪、村澤 章：日本リウマチ財団の取り組み；リウマチケア看護師制度。第25回日本臨床リウマチ学会、パネルディスカッション3 リウマチケア看護職、安全・安心・安楽のリウマチ医療を目指して。東京、2010.

8) 松本美富士、西岡久寿樹、浦野房三、行岡正雄、村上正人、宮岡 等、岡 寛、長田賢一、斑目健夫、横田俊平：本邦「線維筋痛症診療ガイドライン2009」、第25回日本臨床リウマチ学会、東京、2010.

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

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

身体所見に見合わない痛みを訴える症例の

精神科診断と向精神薬の効果

研究分担者 宮岡等 北里大学医学部精神科主任教授

研究協力者 宮地英雄 北里大学医学部精神科学講師

劉啓樹 北里大学医学部精神科学助教

新井紘太郎 北里大学医学部精神科学助教

研究要旨 身体疾患の所見に見合わない痛みを訴えるという理由で、身体各科から精神科外来に診察を依頼された症例の特徴、精神科診断、向精神薬の有効性などについて、後方視的に検討した。精神科診断は診断基準をどう理解するかによってばらつきが大きい。向精神薬はあまり有効でないと推測されたが、身体各科の医師も向精神薬を用いることから、これが有効である症例は精神科への診察依頼に至らず軽快している可能性がある。

A. 研究目的

線維筋痛症（Fibromyalgia、以下FMSと略）患者では、症状として精神症状、特に抑うつ症状を呈しやすいと言われ、精神疾患としてはうつ病を合併しやすいとされる。一方、精神疾患としてのうつ病は種々の身体愁訴や身体症状を呈することが知られており、痛みもしばしば認められる。FMSは何らかの神経系の異常が病因であると想定されているものの、現時点では病因不明と言うべきであり、診断も臨床症状の特徴のみからなされるため、「痛みを原因とするうつ状態なのか、あるいは痛みはうつ病の症状なのか」については複雑な議論がある。またFMSでは一部の抗うつ薬が有効であるという報告が多いが、これも痛み閾値への直接的な作用だけでなく、抑うつ症状を改善させることによって2次的に痛みを軽減する面もあると推測される。

本年度は身体所見に見合わない痛みを訴えるという理由で、内科、整形外科、歯科口腔外科などから精神科外来に診察を依頼された症例を対象として、どのような精神科診断と治療がなされたかを調査する。治療については主に抗うつ薬を含む向精神薬全般の有効性について検討する。

B. 研究方法

平成11年4月から平成23年3月の間に、北里大学東病院精神神経科に受診歴のある患者のうち、身体所見に見合わない痛みを訴えるため、内科、整形外科、歯科口腔外科などから精神科外来に診察を依頼された16症例である。主に診療録から情報を得る後方視的調査であり、直接その患者の診療に関係していない医師が診療録を調査

し、必要な部分は治療を担当した医師に詳細を確認するという方法をとった。

C. 研究結果

表1に16症例の特徴を示した。受診時年齢は30-60歳で、30、60、70歳代が多かった。また16例中女性は13例であった。当科では歯科口腔外科とのリエゾン診療を活発に行っていることから、痛みの部位に口腔顔面領域を含む者が多かった。全症例で軽度から中等度の抑うつ感を認め、特定の身体疾患に罹患しているのではないかという恐怖症状を呈している例もあった。また、うつ病や他の精神疾患の加療中に痛みが出現し、精神疾患と併行して対応を必要とするケースも見られた。身体各科では病名が付いていない症例もある。精神科診断については担当した精神科医が診断基準をどう解釈するかによって差があり、疼痛性障害、心気症、うつ病、身体疾患とうつ病の合併などがみられた。痛みは身体の比較的限られた部位で訴えられることが多く、経過中にFMSの診断基準を満たす時期があると考えられる症例は多くなかった。

向精神薬の効果については、「悪化」が2例、「不変」6例、「軽度改善」5例、「軽快」3例であった。

D. 考察

原因のはっきりしない痛みを訴える症例の精神科診断は診断基準をどう理解するかによってばらつきが大きい。これは診断基準作成の基盤となる原因不明の痛みと精神疾患の関係に関してなお様々な議論が続いている結果であろう。特に多くの身体部位に痛みを訴える症例では、身体化障害や転換性障害との異同が議論となっている。

向精神薬の効果については、半数の症例が「やや楽になった」と自覚していると推測されるが、明らかな軽快は3例に過ぎず、担当医が「非常に有効である」と判断した症例はなかった。これらより向精神薬による薬物療法はあまり有効とはいえないと思われる。さらに「悪化」や「不変」のケースは、精神科受診が続かないため今回の解析の対象になりにくかった可能性があるため、実際はもっと有効性に乏しい可能性がある。

薬物療法があまり有効ではないという結果について、精神科に診察を依頼する時点で、すでに身体各科の医師によってある程度向精神薬が用いられている症例があることは考慮する必要がある。すなわち向精神薬が有効である症例は精神科への診察依頼に至らず軽快している可能性がある。この点は今後身体各科の医師との共同研究の中で明らかにしたいと考える。

E. 結論

身体疾患の所見に見合わない痛みを訴えるという理由で、身体各科から精神科外来に診察を依頼された症例の特徴、精神科診断、向精神薬の有効性などについて、後方視的に検討した。

精神科診断は診断基準をどう理解するかによってばらつきが大きい。多くの身体部位に痛みを訴える症例では、身体化障害や転換性障害との異同が議論となる。向精神薬はあまり有効でないと推測された。身体各科の医師も抗うつ薬や抗不安薬を用いることから、向精神薬が有効である症例は精神科への診察依頼に至らず軽快している可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

宮岡等 宮地英雄 持続性身体表現性疼痛障害 精神科治療学第25巻 増刊号 今日の精神科治療ガイドライン2010年版 184-5頁 2010. 10. 22

宮岡等 宮地英雄 特集：歯科・口腔外科をめぐる心身医学 「口腔領域の愁訴と医原性要因」 心身医学 第49巻 第10号 別冊 1089-1091頁 2009. 10. 1.

宮地英雄 和気裕之 三橋晃 玉置勝司 吉田芳子 宮岡等 高齢者の口腔内セネストパチー老年精神医学雑誌 第20巻 第2号 160-164頁 2009. 2.

宮地英雄 和気裕之 宮地有香 斉田牧子 池田龍典 三橋晃 玉置勝司 宮岡等 咬み合わせの異常感を訴える症例の精神医学的検討 神奈川県精神医学会誌 57号 19-26頁 2008. 3. 31.

玉置勝司 和気裕之 三橋晃 佐氏英介 池田浩子 島田淳 宮地英雄 宮岡等 22. 精神疾患を顎関節症、咬合異常等と診断して治療を続けた 臨床のアクシデント&ピットホール/デンタルダイヤモンド社477号 66-67頁 2008. 8. 1.

2. 学会発表

第3回群馬線維筋痛症を語る会 特別講演「線維筋痛症と精神疾患の複雑な関係」(前橋市) 2010. 4. 1.

日本線維筋痛症学会 第2回学術集会 シンポジウム講演 「線維筋痛症と精神疾患の鑑別と合併」(東京都新宿区) 2010. 11. 13.

第22回日本顎関節学会総会・学術大会、第14回日本口腔顔面痛学会総会・学術大会 P-77-TMJ 「咬合違和感と精神障害の関連性について」 小林剛、三橋晃、島田淳、澁谷智明、宮地英雄、宮岡等、和気裕之、玉置勝司 (東京江戸川区) 2009. 7. 25.

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

症例番号	初診時年齢*	性別	疼痛部位	病悩期間**	身体科病名	精神科病名	向精神薬 (最大量 mg)	転帰
1	66	F	舌 口腔内	36	舌痛症	うつ病 疼痛性障害	アミトリプチン (30)、クロミプラミン (10)、 スルピド (150)、フルボキサミン (25)、 ミルチピリン (15)、セロトラミン (25)、 クロチアパム (1)、アリゾプラゾラム (1.2)、 ブロモドパム (10)、フルニトラゼパム (2)	悪化
2	76	F	口腔内	0 (うつ病が 先行)		うつ病 疼痛性障害	アミトリプチン (5)、フルボキサミン (50)、 スルピド (50)、ミルチピリン (30)、 クロチアパム (0.5)、リスパリドン (0.4)、 ビベリデン (2)、エチゾラム (1)、 ハルシオン (0.5)、フルニトラゼパム (1)	悪化
3	63	M	右顎関節 腹部 腰部	48	顎関節症	疼痛性障害	フルボキサミン (不明)、トゾドン (100) アセチルサリチル酸 (90)、サリチル酸エチルアセチルサリチン (3) ミルチピリン (50)、ハロペリドール (0.3) リスパリドン (10)、オキサリドン (2.5) バルプロ酸 (50)、クロチアパム (1.5) ビベリデン (3)、エチゾラム (2) クロチアパム (15)、ゾピクロン (7.5) ブロチゾラム (0.5)	不変 (動揺)
4	32	M	歯 顎	30	線維筋痛症	疼痛性障害	スルピド (50)、アリゾプラゾール (3)、エチ ゾラム (1)、クロチアパム (10)、 ロゼパム (1)	不変
5	50	F	上肢	0 (うつ病が 先行)	線維筋痛症	うつ病 疼痛性障害	リトリプチン (120)、ミルチピリン (15)、 ピロゼプトン (6)、アリゾプラゾラム (0.8)、ロ ゼパム (3)、リスミン (2)	不変
6	53	M	口唇左側	0 (うつ病が 先行)		疼痛性障害	クロミプラミン (25)、リトリプチン (30)、ト ゾドン (25)、ミルチピリン (45)、ミルチピ リン (30)、クロミプラミン (50)、ハロペリ ドール (1)	不変

7	55	F	舌 口腔内	83	舌痛症	疼痛性障害	リトリブリン (10)、カルバセピン (100)	不変
8	79	F	右上歯肉 背部 胸部	60		心気症	カルバセピン (600)、 バルプロ酸 (600)、クロセパム (2)、プロ ゼブ 酸チル (2)	不変
9	32	F	両側顎関節	0 (不安障害 が先行)	顎関節症	全般性不安障害	バルプロ酸 (100)、ニトセパム (10)、エ タラム (2)、ロメタセパム (1)	軽度改善
10	35	M	左顎関節	0 (統合失調 症が先行)	顎関節症	統合失調症	フルセチン (300)、ハロプロドール (6)、リス ペリドン (6)、ピペリデン (4)、 ニトセパム (10)	軽度改善
11	38	F	右上歯肉	9		疼痛性障害	アミトリアリン (50)、ハロプロドール (40)、クロル プロマジン (25)、クロセパム (1)、プロ ラム (0.25)	軽度改善
12	61	F	舌 口腔内	14	舌痛症	心気症	アミトリアリン (1.2)	軽度改善
13	70	F	腰	58	線維筋痛症	疼痛性障害	シタズロン (45)	軽度改善
14	47	F	右手指 前腕尺側	70		疼痛性障害	フルセチン (75) アミトリアリン (0.8) ロメタセパム (1)	軽快
15	63	F	口唇	0	口腔ジスキ ネジア	心気症	アミトリアリン (30)、クロミプラミン (30)、 アセチル (不明)、フルセチン (50)、 ハロプロドール (20)、アミトリアリン (0.8)、 プロラム (0.5)	軽快
16	74	F	口腔内	3 (脳梗塞が 先行)	口腔心身症	脳器質性精神障害	アミトリアリン (30)、フルセチン (125)、 スルピド (25)、チアピド (25)、 ロメタセパム (10)	軽快

表：対象となった16症例

*： 北里大学東病院精神神経科外来を初診した際の年齢（歳）

**： 疼痛が発生してから北里大学東病院精神神経科外来を初診するまでの期間（月）

気圧の変動が関節リウマチ(RA)、線維筋痛症(FM)の自律神経に与える影響に関する研究

研究分担者 行岡 正雄 医療法人行岡医学研究会 行岡病院 病院長

研究要旨 尿中カテコールアミンの測定を用いて線維筋痛症 (FM) と関節リウマチ (RA) の気圧の変動と自律神経の反応を調査しRAでは高気圧で低気圧に比べて交感神経の活動が優位であったが（高気圧で低気圧に比べて尿中アドレナリン、ノルアドレナリンが優位に高く又、ノルアドレナリンは高気圧で中間気圧に比べて有意に高かった）FMではこの逆の傾向があり、また低気圧では尿中ドーパミンが高かった。

A. 研究目的

梅雨の頃や雨天に関節リウマチ(RA)の疼痛や関節腫脹が悪化することはよく知られている。一方線維筋痛症 (FM) も症状が悪化する。われわれはこれに対して自律神経が影響している可能性を考えて、尿中カテコールアミンを測定しRA及びFMが気圧の変動によってどのような影響を受けているのかを調査したので報告する。

B. 研究方法

RA9例105尿検体, FM6例(一次性FM2例, RAに合併したFM4例)199尿検体これらの検体の24時間尿中アドレナリン, ノルアドレナリン, ドーパミン, VMAを測定し, 測定値を福田らの定義を用いて低気圧 (990~1000hpa), 中間気圧(1001~1010hpa), 高気圧 (1011~1020hpa)の3群に分類した。気圧は気象庁がホームページで公表している調査当日の大阪市の気圧を用いた。なお測定回数は低気圧RA8例中19検体, FM6例中84検体, 中間気圧RA9例中52検体, FM6例中86検体, 高気圧RA5例中34検体, FM1例中29検体であった。(倫理面への配慮)

口答での十分なインフォームドコンセントを行った。

C. 研究結果

1)尿中アドレナリン, ノルアドレナリンはRAでは低気圧に比べて高気圧で有意に上昇しており、又、ノルアドレナリンは中間気圧に比べて高気圧でも有意に上昇していた。FMではこれとは逆に高気圧でアドレナリン, ノルアドレナリンが減少する傾向があった。

	アドレナリン		ノルアドレナリン	
	RA	FM	RA	FM
低気圧 (1001hPa未満)	6.55 #1 (±5.66)	13.35 (±12.31)	133.9 #2 (±83.09)	189.19 (±89.83)
中間気圧 (1001-1010hPa)	8.13 (±6.16)	10.28 (±9.45)	151.57 #3 (±80.88)	186.81 (±72.16)
高気圧 (1011hPa以上)	10.67 #1 (±5.88)	10.53 (±7.04)	198.38 #2 (±93.67)	175.4 (±59.52)

2)尿中ドーパミンはRAでは著変が認められなかったがFMでは低気圧で高気圧に比べて有意な上昇が認められた。

	ドーパミン		VMA	
	RA	FM	RA	FM
低気圧 (1001hPa未満)	1248.01 (±642.08)	1820.64 † (±1551.38)	2.62 (±0.84)	3.1 (±1.03)
中間気圧 (1001-1010hPa)	1033.94 (±956.06)	1582.87 † (±1510.62)	2.67 (±0.78)	3.07 (±1.53)
高気圧 (1011hPa以上)	1284.19 (±1197.88)	835.68 † (±582.78)	2.96 (±1.46)	2.5 (±0.73)

#1:p=0.04 #2:p=0.02 #3:p=0.0 †1:p=0.00 †2:p=0.04
 69 65 39 55 67

D. 考察

安保らは人体は高気圧で交感神経優位、低気圧で副交感神経優位になると述べているが、RAではこの仮説が確認出来た。一方FMでは逆の傾向が認められ、FMではRAに比べてより大きな自律神経の乱れがあることが示唆された。

E. 結論

RAとFMは気圧の変動で異なった自律神経の反

応を示している。

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) 行岡正雄：行岡病院のリウマチ外来。北区医師会会誌144号。2010
- 2) 行岡正雄、行岡千佳子、村田紀和。関節リウマチに合併した線維筋痛症：臨床リウマチ。22。99-105。2010.3
- 3) 行岡正雄、行岡千佳子、三木健司。整形外科領域の線維筋痛症：神経内科72巻第5号475-479。2010.5
- 4) 行岡正雄、行岡千佳子、三木健司。膠原病とうつ病：総合臨床Vol.59.No.05.1253-1257。2010.5
- 5) 行岡正雄、行岡千佳子、三木健司。線維筋痛症と睡眠障害：ねむりと医療Vol.3.No.01.15-1。2010.9
- 6) 行岡正雄、七川歆次、行岡千佳子他。気圧の変動が関節リウマチの自律神経に及ぼす影響。臨床リウマチ。2010.9
- 7) 三木健司、行岡正雄、浦野房三他。慢性疼痛疾患：繊維筋痛症とリウマチ性脊椎関節炎の治療反応性の相違：日本脊椎関節炎学会誌2巻1号。2010.9

479。2010.11

8) 三木健司、行岡正雄。リウマチ性脊椎関節炎の治療（線維筋痛症との合併に注意）：Modern Physician Vol.30 No.12 1561.1568。2010.12

2. 学会発表

- 1) 行岡正雄他：関節リウマチ(RA)の睡眠状態、日本リハビリテーション医学会。2010.5
- 2) 行岡正雄他：線維筋痛症(FM)の睡眠状態、日本リハビリテーション医学会。2010.5
- 3) 行岡正雄：線維筋痛症(FM)と整形外科疾患、日本疲労学会。2010.6
- 4) 行岡正雄：多発性付着部炎と線維筋痛症、脊椎関節炎学会。2010.9
- 5) 行岡正雄他：線維筋痛症(FM)と整形外科(リウマチ性)疾患、第二回日本線維筋痛症学会。2010.11

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

若年性線維筋痛症の臨床的特徴と性格傾向

研究分担者 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 若年性線維筋痛症の臨床的特徴や性格傾向の検討をおこなった。発症は11.7±2.4才で、中核的臨床症状である全身疼痛と慢性疲労はそれぞれ100%、97.0%と高率で、QOL障害程度からみた重症度は66.7%がStage2以上で日常生活に支障あり、登校障害は93.9%に認められた。性格傾向は凝り性、責任感強い、負けず嫌い、真面目、我慢強い、といった妥協を許さず、頑固な気質が目立って認められた。転帰は2/3の症例が小児科や児童精神科受診や生活環境見直し目的の入院により効果を得て完全回復、または改善に至った。しかし薬物療法は概して効果が乏しかった。

A. 研究目的

当施設で経過観察し得た若年性線維筋痛症症例を対象に、その臨床的特徴や患児の性格傾向について評価を行った。

B. 研究方法

若年性線維筋痛症33例（男児9例、女児24例）を対象に末梢血白血球数、ヘモグロビン、血小板数、CRP、血清アミロイドA、甲状腺ホルモン、抗核抗体、抗SS-A/Ro抗体を測定し、線維筋痛症と他疾患との鑑別を行った。線維筋痛症症例の平均発症年齢、疾患診断年齢、調査時年齢はそれぞれ11.7±2.4才、12.7±2.4才、14.4±2.8才であった。

線維筋痛症の診断にはACRの診断基準を用いた。圧痛点については複数の小児リウマチ医による確認を行った。また診断確定までの医療機関受診歴、病型分類（原発性・続発性）、臨床症状、性格傾向、重症度、臨床経過・転帰について検討をおこなった。性格傾向についての調査は患児または保護者に、それぞれの性格傾向について、「真面目」「完全主義」「自己中心的」などの各項目について、(a)あてはまる、(b)どちらともいえない、(c)あてはまらない、のいずれかを選択してもらい、(a)=+1点、(b)=0点、(c)=-1点として集計し、検討をおこなった。

生活障害の程度については、その指標として「QOLの障害程度からみた重症度の評価」を用いて検討した。

予後については、平均観察期間31.7±23.3か月のQOL障害程度を指標に完全回復、改善、不変の3群に分けて評価した。

C. 研究結果

症例は診断確定までに平均2.8カ所の医療機関を受診しており、延べ84ヶ所の受診医療機関のうち、小児科は41施設（50%）、整形外科は21

施設（25%）を占めており、以下内科（10施設、11.9%）、児童精神科・精神科（7施設、8.3%）、神経内科（2施設、2.4%）、脳外科（1施設、1.2%）、リハビリテーション科（1施設、1.2%）、児童相談所（1施設、1.2%）などであった。発症から診断確定までに要した期間は平均11.5±14.4か月であった。

臨床症状は、全身疼痛を33例全例に認め、慢性疲労も32/33例（97.0%）と極めて高頻度であった。関節痛28/33例（84.8%）と筋肉痛23/33例（69.7%）も頻度が高く、また線維筋痛症に特徴的なアロディニアは25/33例（75.8%）に認め、睡眠障害は24/33例（72.7%）、平熱として36度未満の低体温は12/33例（36.3%）に認めた。

性格傾向についての家族・本人への調査の結果、(1)凝り性、(2)責任感強い、(3)負けず嫌い・勝気、(4)真面目、(5)我慢強い、などの性格傾向に高い点数を得た。

生活障害の程度はstage1:11/33例（33.3%）、Stage2:9/33例（27.3%）、Stage2-3:7/33例（21.2%）、Stage3:4/33例（12.1%）、Stage3-4:1/33例（3.0%）、Stage4:1/33例（3.0%）であった。33例中22例（66.7%）がStage2以上であり日常生活に支障をきたしていると判断された。また不登校、繰り返す遅刻・早退を含めた登校障害は31/33例（93.9%）にも上った。

平均観察期間31.7±23.3か月内の予後について完全回復、改善、不変の3群に分けた結果、完全回復10/33例（30.3%）、改善12/33例（36.4%）、不変11/33例（33.3%）で、約2/3の症例が完全回復または改善の転帰にあった。いずれも継続的な小児科受診と児童精神科受診、生活環境見直しのための入院を行った例であった。

一方、薬物療法は概して効果が乏しかった。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は30/33例（9

0.9%)で無効、3/33例(9.1%)で部分的な効果を認めた。ノイロトロピンは8例に試み、5例で無効、3例で部分的に効果があった。抗うつ薬は鎮痛効果に乏しく、副作用出現例が多く、三環系抗うつ薬は投与した4例とも無効、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は1例に用いたが無効、GABAトランスポーター活性剤はガバペンチン、プレガバリン投与症例それぞれ1例であったが、いずれも無効であった。

D. 考察

2008年、我々は若年性線維筋痛症24例の特徴について報告したが、症例の平均発症年齢は今回の検討とほぼ同じであった。発症から診断までに要した期間はこのとき9.9か月であったが、今回の検討でも短縮傾向はみられず、平均で一年近くの時間を要していた。本疾患の主訴である痛みは全身疼痛、関節痛、筋肉痛のいずれも頻度が高く、延べ受診医療機関のうち1/4が整形外科を占めていた実態に反映していた。また、慢性疲労の自覚も高頻度で、痛みと疲労感の二つが患児のQOLに強く影響を及ぼし、高率の登校障害を来していることが明らかになった。自験例の患児からは、“だるさのため痛みが強く感じられる”といった表現も聴取されている。これらの症状は、天候や患児の対人環境による変動が顕著で、自験例では、痛みのために動けず、ストレッチャーで入院した男児が、“この子は痛くてナースコールも押せないんですよ。”と心配する母が病棟を出た途端に、寝そべてマンガを読み始めたこともある。

小児の性格を評価する検査には質問紙法として、児童・生徒向け主要5因子性格検査(Five Factor Personality Inventory - Children (FFPI-C))やY-G性格検査(矢田部-ギルフォード性格検査)などがあるが、本症患児において、人とのコミュニケーションにストレスを自覚したり、トラブルのある症例が散見されることより、今回は対人関係における特徴のうかがえる性格傾向を含め、独自の方法により検討した。前述の2つの方法が一個人の性格傾向を最終的に分析・分類するものであるのに対し、本検討法は線維筋痛症という共通の疾患と診断された33例における性格傾向が、総スコアがプラスの項目については平均以上に目立つものとして容易に把握できた。評価の結果、妥協を許さず真面目な性格が特徴として認められた。成人例では、完全主義、強迫、執着などの性格特性がみられることが報告されているが、小児例でも共通した結果となった。また、「他人への気遣い・気配りをよくする」傾向が認められたが、当施設入院症例の実際では、この性格気質は同時に

「他人に気遣い・気配りを求める」ものでもあり、“コミュニケーション過敏”であるあまりの“コミュニケーション障害”が入院生活において垣間見えた。

E. 結論

今回の性格傾向の評価結果は、質問紙法であるため被検者の意識的側面しか捉えられず、意図的な回答の欺瞞に弱いという懸念はあるが、本症に性格特性の関与は大きいと考えられる。今後、症例数を増やし、信頼性と妥当性をより確かにした評価法を模索したい。

F. 健康危険情報

該当なし。

G.

1. 研究発表

宮前多佳子、菊地雅子、原拓磨、原良紀、今川智之、渡辺由佳、横田俊平. 小児期に発症した線維筋痛症の臨床的特徴と性格傾向. 日本小児科学会誌114巻9号(2010.12)印刷中.

2. 学会発表

宮前多佳子、原拓磨、菊地雅子、原良紀、今川智之、横田俊平. 小児期発症線維筋痛症におけるコエンザイムQの動態とその補充効果の検討. 113回日本小児科学会総会・学術集会.

菊地雅子、原拓磨、宮前多佳子、今川智之、横田俊平、奈良精悟. 多発性胃潰瘍に伴う幽門狭窄で経口摂取困難となった線維筋痛症の1男児例. 第2回線維筋痛症学会.

奈良精悟、菊地雅子、原拓磨、宮前多佳子、今川智之、横田俊平. 院内学級教師からみた線維筋痛症の1男児例. 第2回線維筋痛症学会.

宮前多佳子、菊地雅子、磯崎仁太郎、横田俊平. 顕著な摂食障害・体重減少を呈した若年性線維筋痛症症例の検討. 第2回線維筋痛症学会.

宮前多佳子. シンポジウム「線維筋通称の全体像をどうとらえるか」小児科-子どもの発育と線維筋痛症. 第2回線維筋痛症学会.

横田俊平. ランチョンセミナー 小児の線維筋痛の今～疾患の認識と子どもたちの生活向上にむけて～. 第2回線維筋痛症学会.

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。