

201023009B

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

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

総合研究報告書

研究代表者 岡 寛

平成23年3月

目 次

I. 総合研究報告書

岡 寛

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

II. 平成20年度研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21

III. 平成21年度研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48

IV. 平成22年度研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77

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）

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

研究代表者：岡 寛

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授

研究要旨

- ① 線維筋痛症（FM）のプライマリケア医における疾患認識度の掲示的变化
- ② FM モデルマウスによる治療薬の薬物効果
- ③ FM 治療薬の標的分子の解析
- ④ FM の特異的マーカーの検索
- ⑤ FM における睡眠障害因子
- ⑥ FM の精神医学的評価を含む診療システムの構築, 身体表現性障害との鑑別
- ⑦ 気圧の変動と自律神経に与える影響
- ⑧ 線維筋痛症における多発性付着部炎の評価
- ⑨ 若年性 FM の臨床症状
- ⑩ FM における痛みの定量的評価
- ⑪ FM の新しい基準（ACR 2010）の妥当性
- ⑫ FM 診療ガイドラインの作成

分担研究者

（平成 20 年度）

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
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 （平成 21 年度）
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
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
 長田 賢一 聖マリアンナ医科大学神経精神科
 半田 宏 東京工業大学統合研究院
 研究協力者
 宮地 英雄 北里大学医学部精神科
 大石 智 北里大学医学部精神科

(平成 22 年度)

植田 弘師 長崎大学医歯薬学総合研究科分子薬理学分野
 半田 宏 東京工業大学統合研究院大学院生命理工学研究科
 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
 長田 賢一 聖マリアンナ医科大学神経精神科
 武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
 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 横浜市立大学医学部小児科学
 研究協力者
 山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
 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

A. 研究目的

(1) 線維筋痛症 (FM) を含む慢性疼痛に対する社会的な関心が高まっており、厚生労働省「慢性の痛みに関する検討会」からの提言も 2010 年 9 月に発表されている。2004 年度に行った疾患認識度と診療実態調査を再度 (2009 年) 行う。

(松本、岡)

(2) FM の疾患モデルマウスとして確立した ICS モデルマウスを使用し、実臨床で明らかな効果のある抗けいれん薬および抗うつ薬の効果と作用機序を明らかにする。また実臨床で効果のあるピロカルピン塩酸塩の効果も合わせて検討する。(植田)

また、現在の実臨床で効果が確認されているガバペンチンの標的分子を検索する。(半田)

FM の病系分類とそれを区別するマーカーを検索する (山野、岡)。

(3) FM の治療の現場が混迷を極める中、2009 年に初版の「診療ガイドライン」が発刊されたが、その後プレガバリンの「末梢性神経障害性疼痛」の保険収載や

新しい抗うつ薬の治療も開始されたため、「診療ガイドライン 2010」に改訂する。(松本、岡、長田、宮岡、浦野、行岡) 小児についての診療ガイドラインも再検討する。(横田)

(4) FM との鑑別が問題となる精神科疾患 (大うつ病、身体表現性障害) との差異を検討し、診療システムを構築する。(武田、宮岡)

(5) FM の痛みと睡眠障害の相関関係を解析する (長田)。

(6) 気圧変動における自律神経の反応性を検討する。(行岡)

(7) FM における多発性付着部炎の評価を行う。(浦野)

(8) ACR が 2010 年に提唱した新しい FM の予備基準を本邦患者にも有用か否かを検討する。(岡、松本)

(9) 痛みの定量化を可能にした Pain vision® を使用し、CWP (慢性広範囲疼痛) と FM 差異を検討する。(岡)

B. 方法

研究班のプロジェクトと主な研究員を以下のように配置した。

研究班のプロジェクト概要と主な研究員

- a. **病因・病態研究** → 植田・半田・山野・岡
- b. **疫学 (診療実態検査)** → 松本・岡
- c. **評価法** → 岡・長田・行岡・浦野
- d. **診断基準 (ACR2010)** → 岡・松本
- e. **鑑別 (精神神経科)** → 武田・宮岡・長田
- f. **診療ガイドライン 2010** → 西岡・岡・宮岡・長田・浦野・行岡・横田 (小児) (改訂第 2 版)

倫理面の配慮

動物実験は、聖マリアンナ医科大学、長崎大学の実験動物の倫理審査委員会の承認を得ている。患者データは連結可能なコード番号化して管理している。臨床研究では、患者に説明し、文書にて同意を得た。

C. 結果

- (a) **病因・病態**

(1) 植田により、ICS モデルマウスの検討では、抗痙攣薬（プレガバリン、ガバペンチン）と唾液分泌亢進剤（ピロカルピン塩酸塩）の疼痛閾値の容量依存性の改善効果が確認された。モルヒネの経口投与、脳室内投与とも効果が認められなかった。抗うつ薬の髄液クモ膜下腔の投与は著明な効果が得られた。

(2) 前班長の西岡らが、FM を3つの臨床的クラスターに分類し、それぞれの推奨薬物をまとめた。これは診療ガイドラインにも反映されている。

(3) 半田により、ガバペンチンの結合蛋白が固定され、フィラメント状と考えられるアクチンを同定した。

(4) 山野、岡らにより、電位依存性 K⁺チャンネル（voltage-gated potassium channel : VGKC）に対する抗体（抗 VGKC 抗体）の陽性例がうつ症状のない FM の16例中5例存在し、今後の FM マーカーとなる可能性が示唆された。この抗体は、慢性疲労症候群や正常人には全例陰性であり、特異的マーカーの候補になった。

(b) 疫学

松本により、2004年に FM 認識度は32.8%であったが、2009年では50.7%まで上昇しており、班研究の成果が明らかになった。しかし、リウマチ専門医の FM の受診率は0.6%の留まり、FM 診療に積極的に関わっていない医師の存在も認められた。

(c) 評価法

岡・西岡により、J・FIQ スコア・Pain vision の有用性が示された。CWP では閾値低下がなかったが、FM の女性では痛みの閾値低下が確認された。

長田により、疼痛と睡眠障害との相関関係を認めた。疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）を、JFIQ を用いて検証した結果、信頼妥当性が証明された。

(d) 診断基準

ACR2010 の予備診断基準に対して本部の FM 患者（68名）、対照群（49名）で感度・特異度を検討し、カットオフポイントとして13点で感度73.5%、特異度90.0%であり、新しい基準のある程度の有用性が示された。

(e) 精神科疾患との鑑別診断

FM の診断時点でのうつ病が不安障害の合併が20～35%と高率に存在した。精神医学的評価を含む診療システムが示された（図3）。（武田ら）

(f) 診療ガイドライン（2010）

診療ガイドライン2009が2010年に発刊さ

れ、抗けいれん薬や抗うつ薬などを含めた治療のフローチャートが示された。しかし、その後プレガバリンの適応拡大などもあり、2010年に改訂を進めている。

D. 考察

FM のモデル動物では、抗痙攣薬の有効性とモルヒネの無効性が示された。昨今、慢性疼痛症にオピオイドが認可されているが、FM では治療が長期のわたり、依存性のあるオピオイドの使用は不適であると考えている。

FM の1部の患者では、筋肉の不随意運動を特徴とする疾患であるアイザックス症候群に陽性となる抗 VGKC 抗体の陽性例が存在したことは特記すべきことであり、今後さらなる検討が必要である。

FM に認知度は、班研究の成果、日本線維筋痛症学会の設立、線維筋痛症診療ガイドラインの発刊等により、確実に増加してきている。しかし、FM と神経精神科疾患との合併や、鑑別などが多数例で検討されておらず、治療薬で抗痙攣薬や抗うつ薬を使用している現状からも、神経精神科専門医による集中的な検討が望まれる。

E. 結論

① 基礎研究において、実臨床で使用されている抗けいれん薬の痛みに対する効果が再確認された。

② うつ症状のない FM において、特異的なマーカー（抗 VGKC 抗体）の存在が示唆された。

③ 診療ガイドラインにより、本邦患者の一定の診療指針が示された。

④ 整形外科疾患や精神科疾患の鑑別には、診療システムの構築が必要であった。

⑤ ACR（2010）の基準の妥当性と疾患活動性評価に応用できるかを検討することが必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙参照
2. 学会発表
別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

① マグネタイト微粒子の製造方法

特許第4621911号 平成22年11月12日

② ポリマー被覆微粒子の製造方法ポリマー被覆
微粒子

③ 特許第 4669951 号 平成 23 年 1 月 28 日
線維筋痛症の診断マーカー（国際特許申請中）

2 件取得 1 件申請中

2. 実用新案登録

該当なし

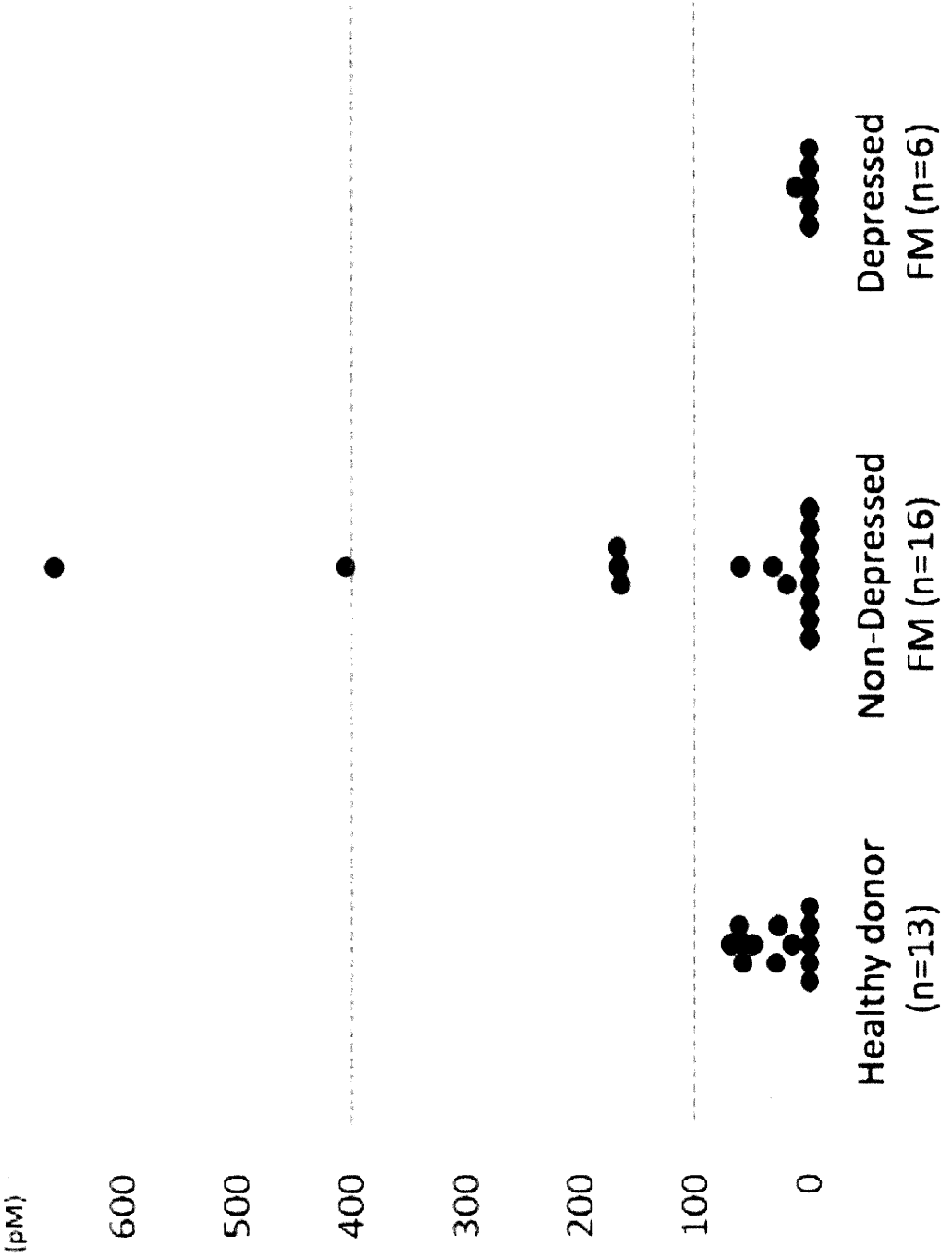
3. その他

該当なし

研究班のプロジェクト概要と主な研究員

- ◆ 病因・病態研究 → 植田・半田・山野・岡 (達成度: 70%)
- ◆ 疫学(診療実態検査) → 松本・岡 (達成度: 90%)
- ◆ 評価法 → 岡・長田 (達成度: 90%)
- ◆ 診断基準(ACR2010) → 岡・松本 (達成度: 80%)
- ◆ 鑑別(精神神経科) → 武田・宮岡・長田 (達成度: 70%)
- ◆ 診療ガイドライン2010 → 西岡・岡・宮岡・長田・浦野・行岡・横田(小児)
(初版2009,改訂第2版2010) (達成度: 70%)

FM患者の血清中における抗VGKC抗体濃度



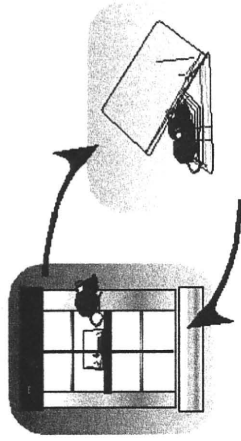
中枢性線維筋痛症モデル動物における薬物効果

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子薬理学分野 植田 弘師

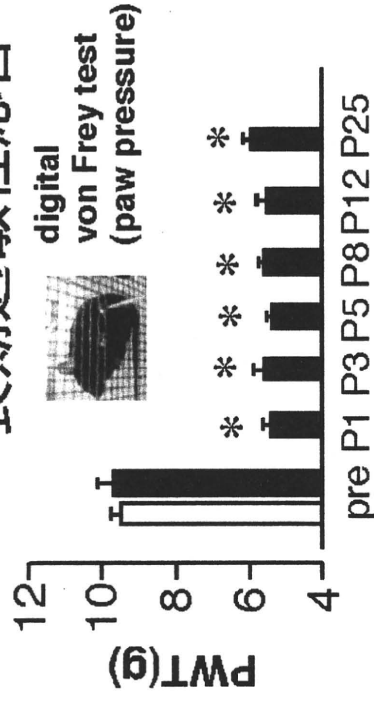
1. 繰り返しストレスによる長期過敏性応答

ICS: Intermittent cold stress

cold(4°C) control(24°C)

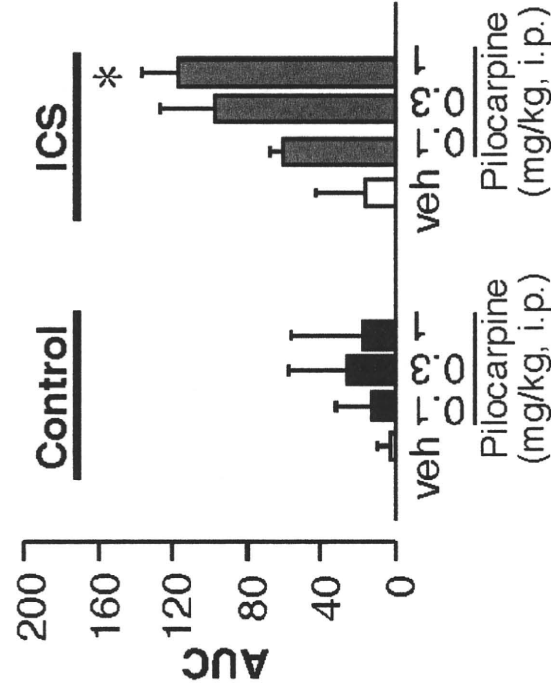


10:00~16:30
常温と低温を30分毎に繰り返し
16:30~夜間
低温環境に維持

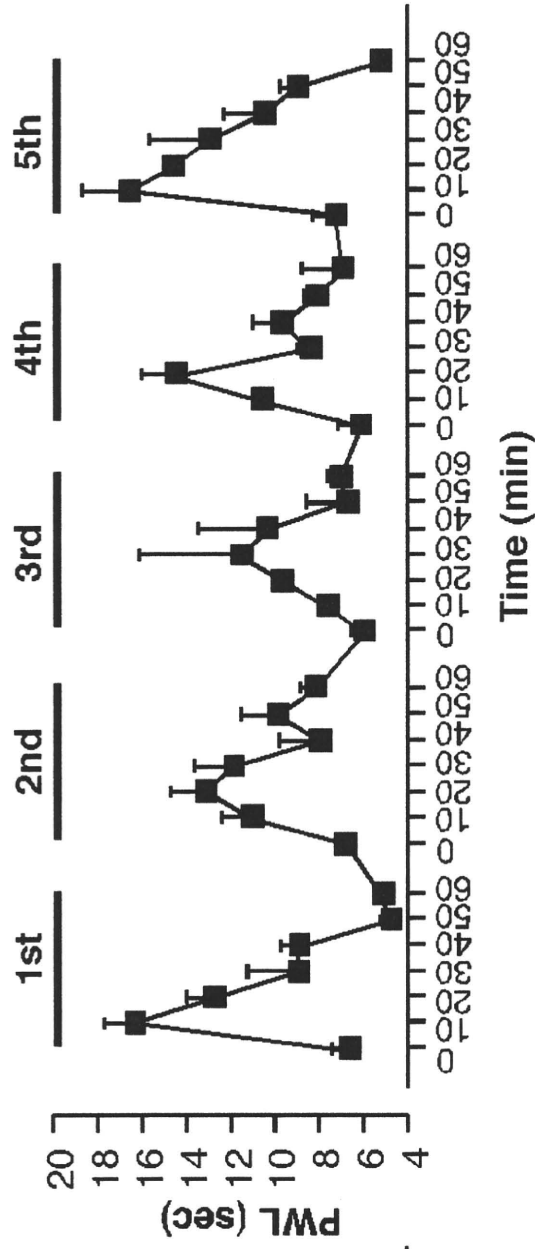


2. 塩酸ピロカルピンの鎮痛効果

A. 用量



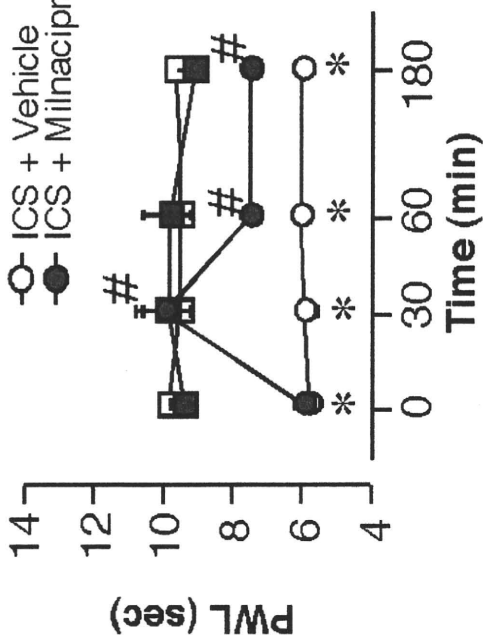
B. 5日間連続投与



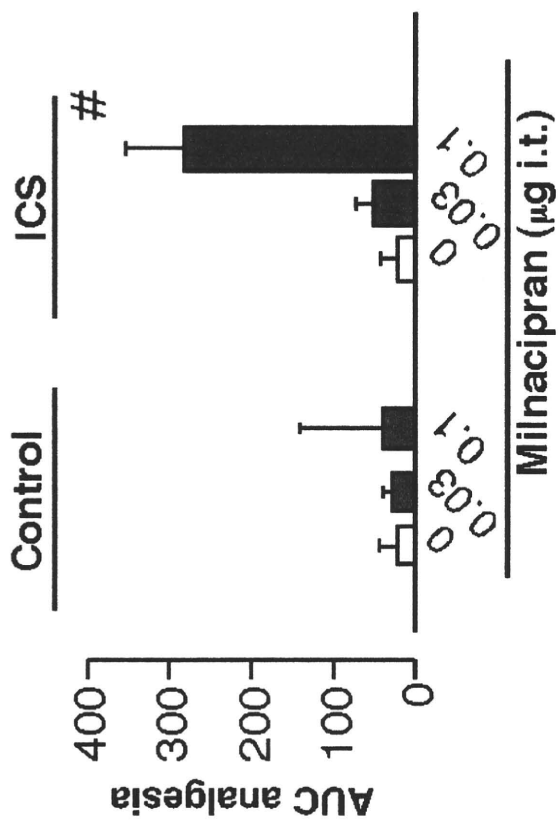
抗うつ薬、脊髄下腔内投与による鎮痛効果

A. 時間経過

- Control + Vehicle
- Control + Milnacipran (0.1μg, i.t.)
- ICS + Vehicle
- ICS + Milnacipran (0.1μg, i.t.)

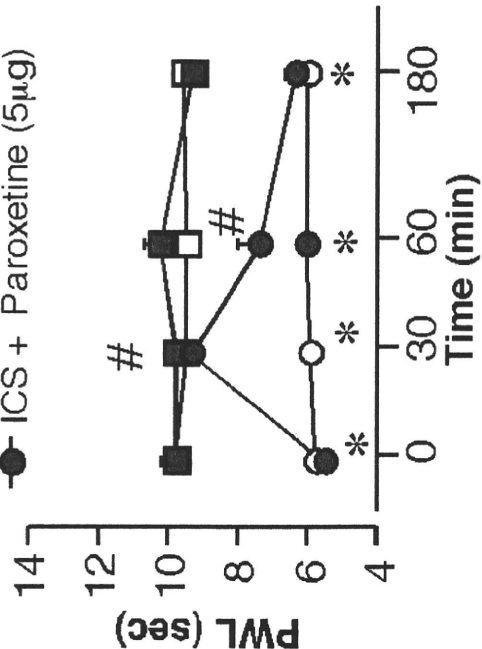


B. 用量

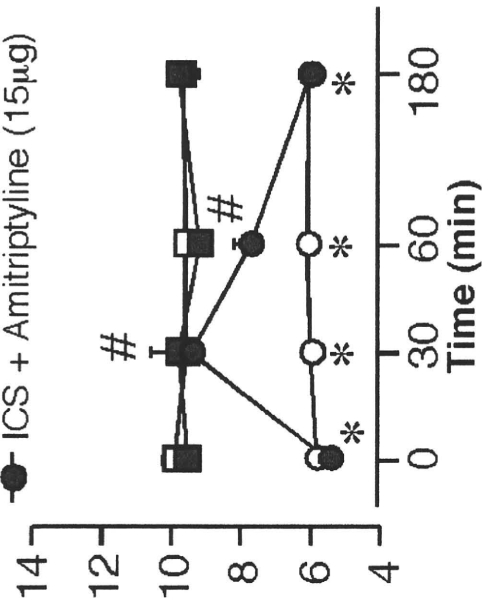


C. その他の抗うつ薬

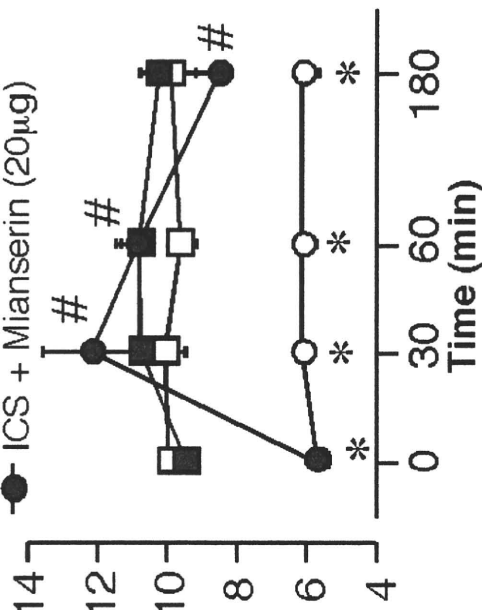
- Control + Vehicle
- Control + Paroxetine (5μg)
- ICS + Vehicle
- ICS + Paroxetine (5μg)



- Control + Vehicle
- Control + Amitriptyline (15μg)
- ICS + Vehicle
- ICS + Amitriptyline (15μg)



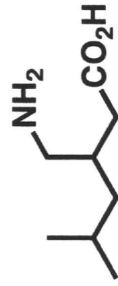
- Control + Vehicle
- Control + Mianserin (20μg)
- ICS + Vehicle
- ICS + Mianserin (20μg)



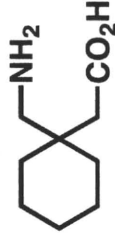
線維筋痛症に奏功のある薬剤の標的分子の解明

目的:

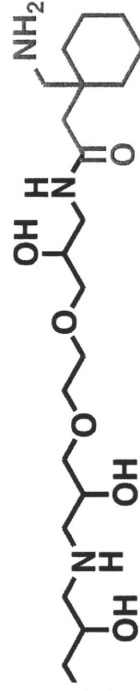
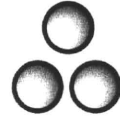
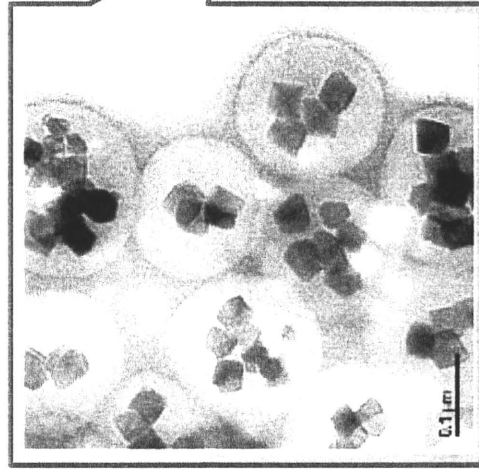
機能性ナノ磁性微粒子に線維筋痛症に奏功のある薬剤(ガバペンチン、プレガバリン等)を固定化し、アフィニティ精製により生体内標的分子を単離・同定する。ケミカルバイオロジー的及び、生化学的手法により薬剤の薬理機構を解析し、本症の発症原因を突き止める。



プレガバリン



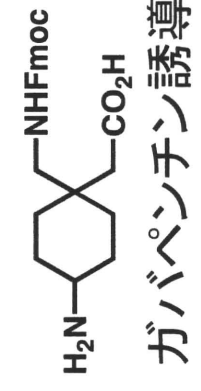
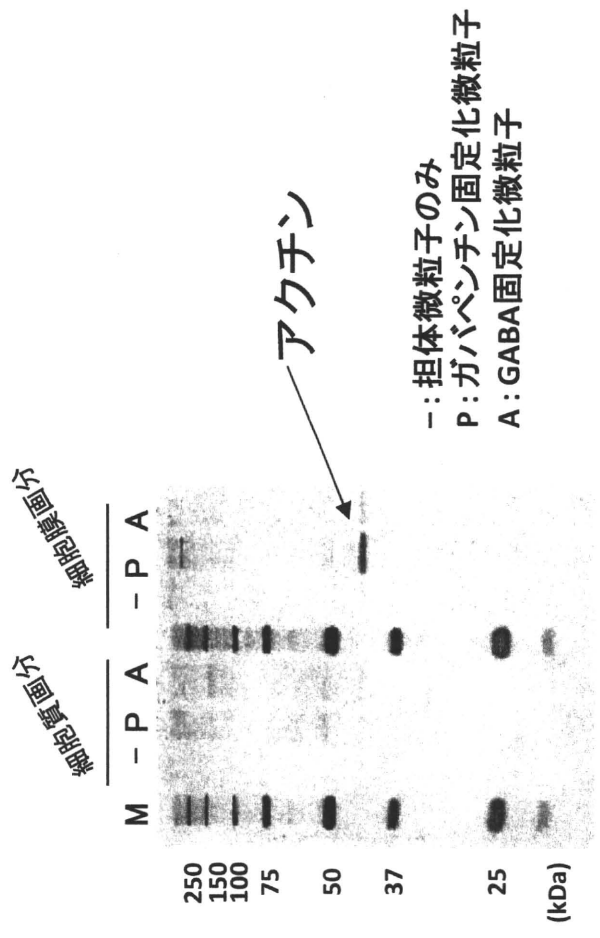
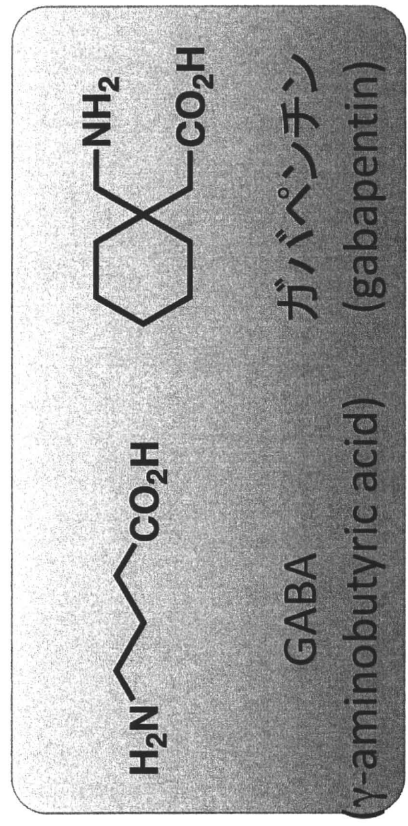
ガバペンチン



昨年度の固定化方法

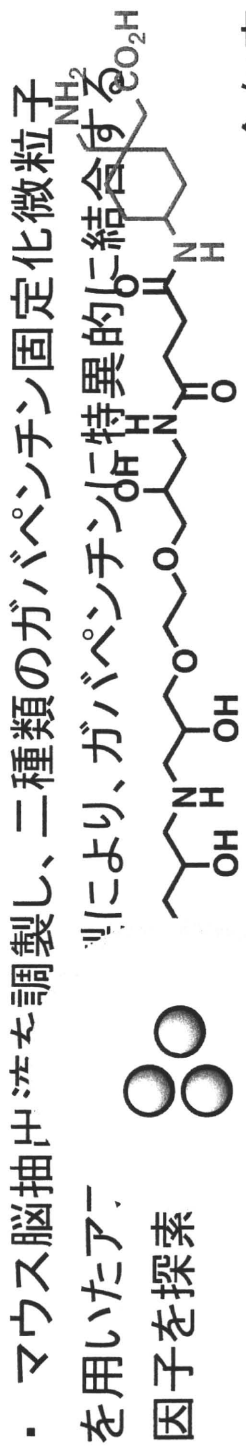
機能性ナノ磁性微粒子

ガバペンチン固定化微粒子を用いた マウス脳抽出液からのガバペンチン標的分子の探索



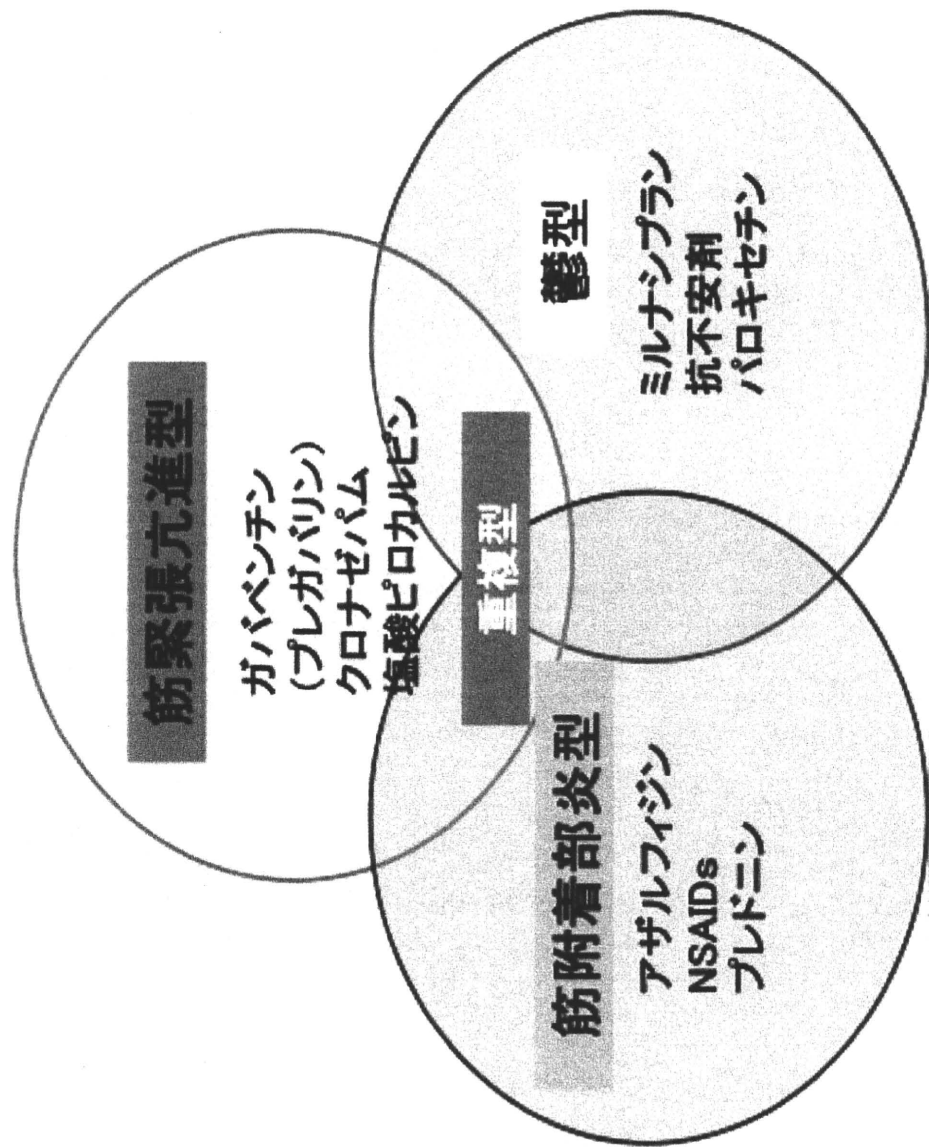
今年度の成果

- ・ 新規Fmocガバペンチン誘導体IIの合成に成功した。
- ・ 新規Fmocガバペンチン誘導体IIとFmocリジン誘導体を用いて微粒子に固定化した。



今年度の固定化方法

線維筋痛症のクラスター分類と新しい 薬物治療に基づく薬物治療の提唱(西岡)



本邦プライマリケア医の線維筋痛症認知度の経年的変化

調査年	疾患概念認識	病名のみ知っている	病名も知らない
2006年 (95%CI)	32.8% (30.5～33.9)	38.4% (36.7～40.1)	28.4% (26.8～30.0)
2009年 (95%CI)	50.7* (48.0～53.4)	40.3* (37.6～42.9)	9.1* (8.9～9.2)

*P<0.01～0.0001

睡眠障害の項目と因子負荷量

質問項目		因子1	因子2
睡眠2	夜中に2・3回以上目が覚める	.857	
睡眠8	眠りが浅く熟睡した感じがない	.821	
睡眠1	寝付くまでに30分以上かかる	.737	
睡眠9	夢をよく見る	.674	
睡眠4	朝起きた時にだるい	.670	
睡眠3	いつもより朝目が覚めるのが1時間以上早い	.589	
睡眠10	いびきをかく	.201	-.113
睡眠7	仕事中や人と話している時も眠ってしまう		.859
睡眠6	座っているとすぐに居眠りをする		.732
睡眠5	乗り物に乗っているときに眠ってしまう		.628

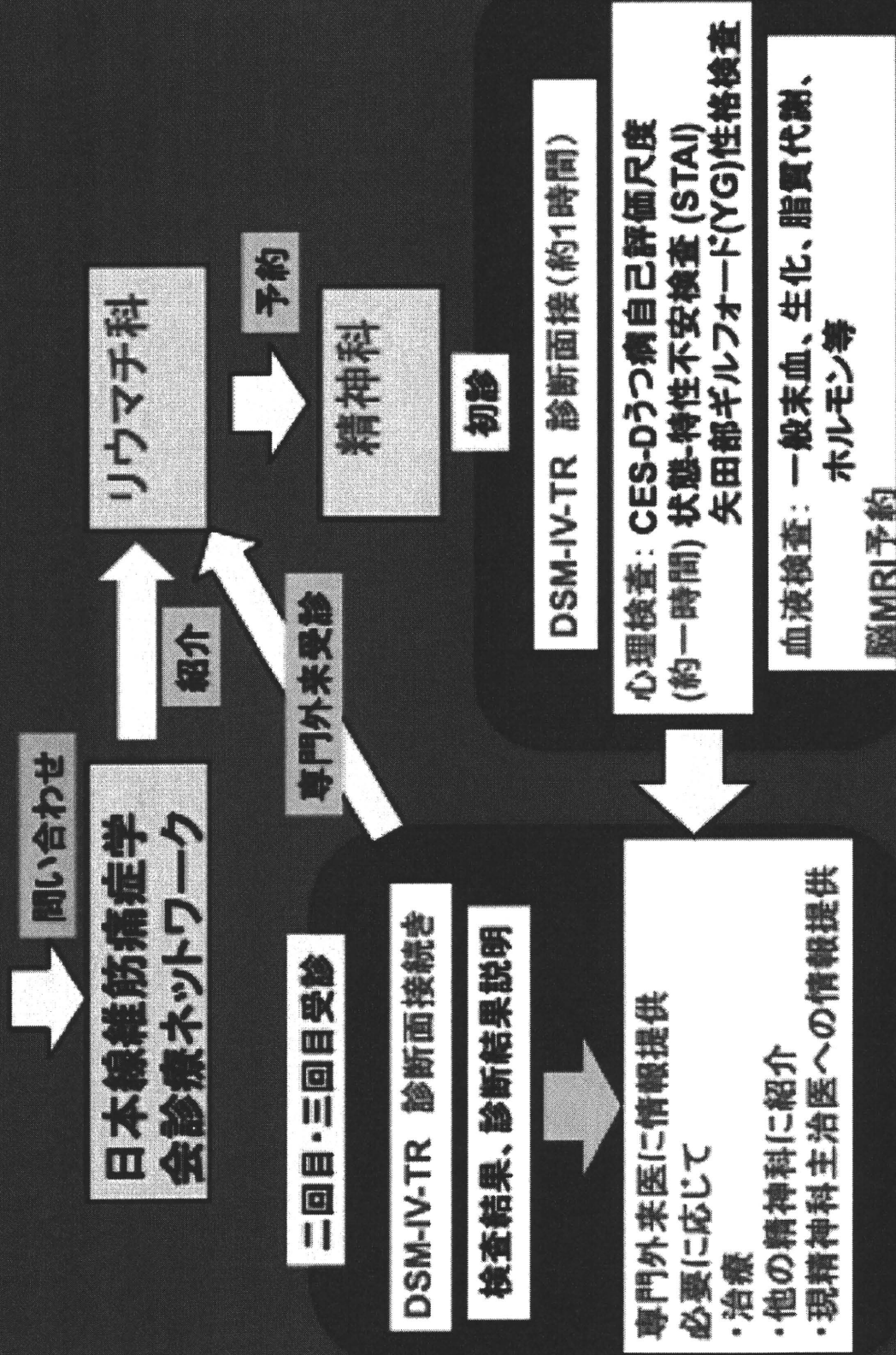
夜間睡眠
障害因子

→項目削除

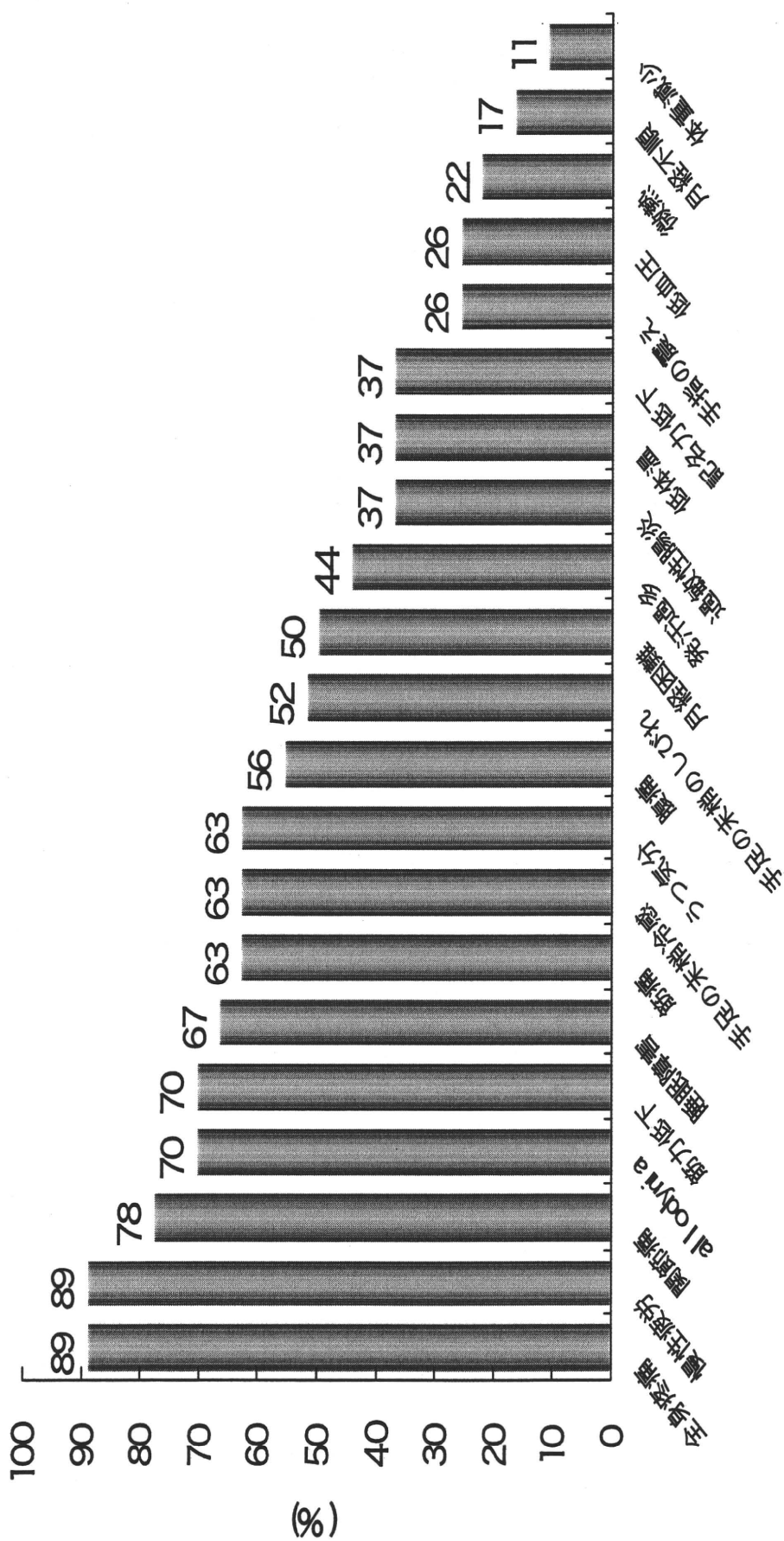
昼間睡眠
障害因子

信頼性分析 夜間睡眠障害因子6項目 $\alpha = .872$ 昼間睡眠障害因子3項目 $\alpha = .720$

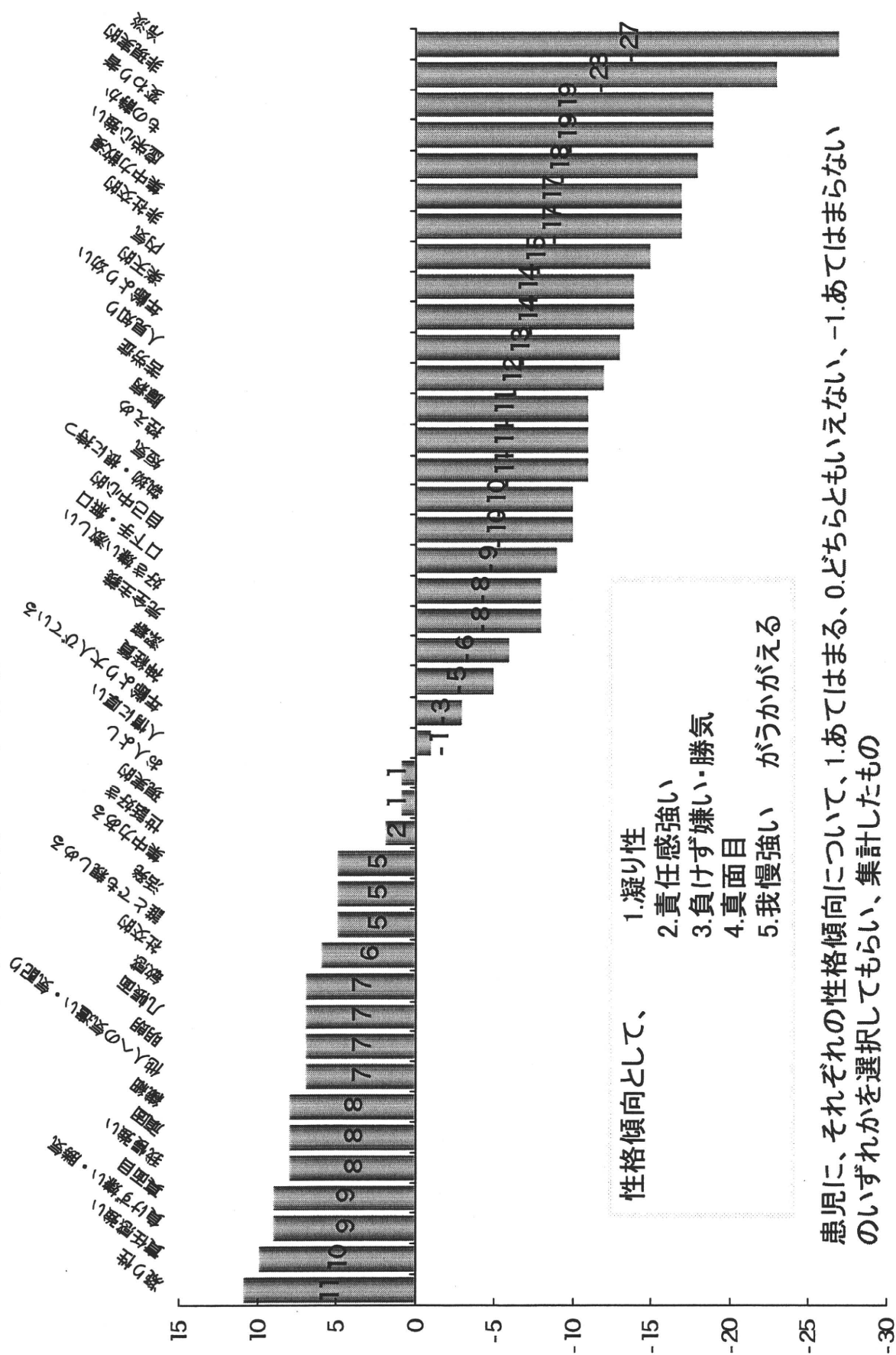
線維筋痛症の精神医学的評価を含む診療システムの構築



若年性線維筋痛症の臨床症状



若年性線維筋痛症の性格傾向



「線維筋痛症診療ガイドライン(2009)」作成委員会

(厚生労働省線維筋痛症研究班・日本線維筋痛症学会)

研究班長：西岡 久寿樹(東京医科大学医学総合研究所長)

作成委員会委員長：松本 美富士(藤田保健衛生大学内科教授)

作成委員：浦野 房三(長野健厚生連篠ノ井総合病院リウマチ科科长)

行岡 正雄(行岡病院院長)

村上 正人(日本大学板橋病院心療内科科長)

宮岡 等(北里大学精神医学教授)

岡 寛(聖マリアンナ医科大学難治研准教授)

長田 賢一(聖マリアンナ医科大学神経精神科講師)

斑目 健夫(東京女子医科大学青山自然療法研究所講師)

横田 俊平(横浜市立大学大学院発達小児科学教授)

澁谷 美雪(虎の門会統括看護師)

橋本 裕子(NPO法人線維筋痛症友の会理事長)

線維筋痛症
診療
ガイドライン
2009

厚生労働省研究班

発行：線日本リウマチ財団

(執筆順)

「線維筋痛症診療ガイドライン(2009)」の目次(1)

1. 疾患概念と診療マニュアル作成の必要性(西岡久寿樹)
2. マニュアル作成の基本方針(松本美富士)
3. 本邦疫学像と臨床像(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) 心療内科疾患(村上正人)
 - 4) 精神科疾患(宮岡 等)
 - 5) その他の疾患(慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症)
(松本美富士)