

FMに合併したRA

分担研究者 行岡 正雄 医療法人行岡医学研究会行岡病院 院長

研究要旨：関節リウマチ（RA）は広範囲の関節の疼痛、腫脹をきたす疾患であるが、線維筋痛症（FM）と比べてFMの圧痛点18ヵ所中平均2.7と圧痛点保有数が低かった。又RA215例中20例（9.3%）にFMを合併していた。FM発症後平均1年の経過においてRAを発症した症例が2例に認められ、早期FMはRA等リウマチ性疾患の前駆症状である可能性を念頭におく必要がある。

A. 研究目的

RAにFMが合併した場合、RAの疼痛にFMの疼痛が加わり疼痛症状が増強し治療に難渋することが考えられるが、この方面におけるわが国でのまとまった報告はない。そこでRAに合併したFMの出現頻度、臨床的特長について検討を加え報告する。

B. 研究方法

1) RA88例（調査時平均年齢58.3歳）について圧痛点の検討を行なった。
2) RA215例（調査時平均年齢58.5歳）においてFM合併頻度を調査しRAに合併したFMの抑うつ状態を中心にその臨床的特徴を検討した。なお1) 2) の調査期間は平成18年11月1日から平成19年1月30日の間でこの期間に報告者（行岡）のリウマチ外来を受診したRA患者を無作為に抽出した。FMの合併はその期間FM症状を呈していたもの及び過去にFM症状を呈したものをカルテより後ろ向きに調査し米国リウマチ学会（ACR）のFM診断基準に適合する症例をFM合併例とした。抑うつ状態はZungのSDSを主として用い一部症例でCES-Dを用いた。なおSDSは40～50点を軽度抑うつ状態あり、50点以上を中等度以上の抑うつ状態ありとし、CES-Dは16～22点を軽度抑うつ状態、23点以上を中等度以上の抑うつ状態ありとした。

C. 研究結果

1) RAにおけるFM圧痛点18ヵ所中の圧痛保有数（RAに合併したFM症例は除く）の平均は2.7でclass I, IIでの平均は2.5、class III, IVでの平均は5.6とclassが高くなる程圧痛点数が増加する傾向が認められた。
2) RA215例中20例（9.3%）にFMを合併していた。RAに合併したFM20例を症状出現時期により分類すると①初診時FMで経過中RAを発症したものの2例②初診時RAにFMが合併していたもの12例③RAの経過中FM症状が出現したものの6例に大別出来た。

①2例中1例にSDS45点と軽度抑うつ状態を認めた。2例ともCRP陰性で関節の明確な腫脹を認めず1例はリウマチ因子（RF）陰性で他の1例はRF陽性（47.8Iu/ml）であった。なお、2例はFM治療開始後1年6ヵ月及び6ヶ月でRAを発症した。

②初診時RAにFMが合併していた12例はさらにCRP陰性群とCRP陽性群に分類されたCRP陰性群5例は全例抑うつ状態を呈し、そのうち3例が中等度以上の抑うつ状態を示した。CRP陽性群7例中5例に抑うつ状態を呈し、2例は軽度、3例は中等度以上であった。

3) RAの経過中FM症状が出現したものは6例でそのうち3例にFM発症前後でのCRPの著大な上昇（平均1.9mg/dℓの上昇）を認め、2例で明確なストレスナーの存在が確認出来、残り1例ではその原因を特定出来なかった。

4) その他、今回の調査ではRAで抑うつ状態を呈しているものの圧痛点数が米国リウマチ学会（ACR）FM診断基準に合致しない症例が4例存在し、これらはRAに合併した抑うつ状態と診断した。

D. 考察

今回の調査よりRAに合併したFMでは抑うつ状態はFMの重要な因子であるが、RAの抑うつ状態＝FMではないようである。

又、RAの炎症刺激、抑うつ状態、環境因子としてのストレスナー、患者の気質因子等が複雑にからみあってFM症状が発症することが示唆された。

E. 健康危険情報

（特になし）

F. 研究発表

1) 学会発表

i) 行岡正雄他：一般臨床における線維筋痛症の診断と治療の実際。福岡臨床整形外科医会、福岡。2008年4月

- ii) 行岡正雄他：線維筋痛症（FM）の血中セロトニン濃度。第52回日本リウマチ学会，北海道。2008年4月
- iii) 行岡正雄他：RAに合併したFM。第22回日本炎症・再生学会，東京。2008年7月
- iv) 行岡正雄他：障害者病棟を用いたRA患者の入院治療。第29回リウマチセンター間連絡会。2008年7月
- v) 行岡正雄他：一般臨床における線維筋痛症の診断と治療の実際。リウマチカンファレンス，大阪。2008年8月
- vi) 行岡正雄他：線維筋痛症（FM）の血中セロトニン濃度。第2回線維筋痛症研究会，三重。2008年10月
- vii) 行岡正雄：RAに合併したFM。第23回日本臨床リウマチ学会，横浜。2008年11月
- viii) 行岡正雄：LCAPにおける自律神経の変動。第23回日本臨床リウマチ学会，横浜。2008年11月
- ix) 行岡正雄：過労の生体反応と病気。第20回中之島リウマチセミナー，大阪。2008年12月
- x) 行岡正雄他：線維筋痛症の病態。線維筋痛症教育研究会，東京。2009年2月

2) 論文発表

- i) 行岡正雄他：抑うつ状態を合併した関節リウマチの診断・治療（関節リウマチ患者のうつ対策）。整形外科59巻8号，922-927，2008年7月
- ii) 行岡正雄：自律神経とRA。リウマチ病セミナー19。10-18，2008年12月
- iii) 行岡正雄他：関節リウマチの疼痛、不安、抑うつ状態、睡眠障害の関連性。日本臨床リウマチ21巻，32-38，2009年1月

G. 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)

小児における線維筋痛症に関する研究

分担研究者 横田俊平 横浜市立大学発生成育小児医療学 教授

研究要旨 本邦における小児期発症線維筋痛症(FMS)症例に対する小児精神科的アプローチについて、小児科より小児精神神経科に併診をしえた7例について検討を行った。小児FMS診療体系は確立中であるが、症例によっては小児精神神経科との連携が必要で有効と考えられた。

A. 研究目的

本邦における小児期発症線維筋痛症(FMS)症例に対する小児精神科的アプローチについての検討を行った。

B. 研究方法

対象：小児精神神経科を受診した症例は7例。
全例、平成19年4月から平成20年3月の間に
当院小児科から、患児と保護者の同意を得たう
えで小児精神神経科に併診された。

- ・ 女児6例、男児1例
- ・ 発症時年齢：10～16歳
- ・ 小児精神神経科初診時年齢：11～17歳

方法：これら7症例の小児精神神経科受診にお
ける反応や診療経過について検討をおこなっ
た。

C. 研究結果

診療経過

7例のうち3例は一度の受診のみで、継続受診を
拒否した。2例は診療経過に伴い症状が改善し、
診療を終了できた。残る2例については現在も
継続診療中である。

<2回以上診療を行った症例の要約>

診療終了例1	12才、男児	痛み、脱力の訴え、知的境界例。 入院で症状消失 精神科診断：身体愁訴を伴う適応障害
診療終了例2	10才、女児	自発痛の訴えがない。足のふるえ、 疾患により本人に対する家族の対応が変 化した。足のふるえは退院後消失。 精神科診断：鑑別不能型身体表現性障害
診療継続例1	14才、女児	痛み、発症前から不登校、身体愁訴あり。 精神科診断：身体表現性疼痛障害
診療継続例2	12才、女児	痛み 精神科診断：持続性身体表現性疼痛障害、 転医で詳細不明。親面接なし
診療継続例3	16才、女児	痛み、拒食、体重減少(16kg/年)あり 精神科診断：持続性身体表現性疼痛障害、 摂食障害入院中は症状不変。転院後軽快。

小児精神科的には、持続性身体表現性疼痛障害
や鑑別不能型身体表現性障害と診断された。

患児の痛みの訴え方はさまざま、痛みの訴え
が主訴の中核である症例と、痛み以外のさま
ざまな愁訴が顕著な症例が存在した。痛みは、環
境の変化に伴って変化し、意外なほど痛みを訴
えないこともあった。

印象的なことに、痛みの訴えが不変でも、退院
の勧めに不満を訴えることはあまりなかった。

小児神経科医の留意点としては、

- ・ 線維筋痛症の診断がついたことで親子共に安堵している印象が強い
- ・ 痛みが軽減しないことへの不満は子どもからはほとんど聞かれない
- ・ 親子とも痛みそのものには無頓着であるように見えることもあった
- ・ 「痛みが軽減したと言われる」ことに、子どもは不満が強い。
- ・ 精神科抵抗は、非常に強い群とほとんどない群があり、両極端である
などがあった。

D. 考察

小児期発症線維筋痛症症例において、患児の痛
みの訴えの強さと客観的に見た機能障害（社会
的なものを含む）は、必ずしも相関していな
かった。患児の全体像の把握のために
親や教師などからの情報収集が必要であると思
われた。また、患児の痛みは難治、慢性化する
ため、二次的に多彩な愁訴や精神症状を呈する
症例もあり、このような場合児童精神医学的診
療が必要であると考えられた。

E. 結論

小児FMS診療体系は確立中であるが、症例によ
っては小児精神神経科との連携が必要で有効と
考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

宮前多佳子、渡辺由佳、横田俊平：わが国における線維筋痛症の実態と臨床像。日児誌（投稿中）

2. 学会発表

宮前多佳子、佐野史絵、原 良紀、他：小児線維筋痛症の実態。日本小児科学会、2008年4月、

東京

宮前多佳子、佐野史絵、原 良紀、他：小児期発症線維筋痛症の実態。日本リウマチ学会2008年4月、札幌

渡辺由佳、宮前多佳子、横田俊平、他：小児精神神経科を受診した線維筋痛症症例の検討。第2回線維筋痛症研究会、2008年9月、三重

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

線維筋痛症に関するガバペンチンの効果に関する研究

研究分担者氏名 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 ACRの基準を満たす線維筋痛症168人にガバペンチンを100～200mg/日の初期量から最高2,400mg/日まで12週間投与した。その結果、主治医判定で50%以上改善した有効例が116人(68%)であった。副作用による中止例は11例(7%)と少なく、ガバペンチンは本邦線維筋痛症患者に安全で有効な薬剤と考えられた。

A. 研究目的

線維筋痛症(FM)は、本邦に200万人の患者が存在するが、治療法は未解決であり、本邦での治療体系を作ることが急務である。今回の研究は、米国の臨床試験で効果が確認されたガバペンチン(ガバペン[®])に注目し、FMの諸症状(痛み、倦怠感、睡眠障害、うつ気分など)に対するガバペンチンの効果と安全性を検討し、日本人の至適投与量を提案するものである。

B. 研究方法

当センターの関連クリニックに通院しているACRの分類診断基準を満たすFM患者の約500人の中から、3ヶ月以上ガバペンチンの投与を受けている患者を抽出し、同剤の初期投与量、維持投与量、有効性、副作用の発現について検討した。ガバペンチンの有効性は非盲検で主治医の全体的効果の評価(VAS: 0～100mm)によって評価した。投与前と比較して20%以下の改善は「無効」、20～50%の改善は「やや有効」、50%を越える場合は「有効」とした。投与期間は12週で評価し、それ以前の中止例は「中止例」として扱った。併用薬は12週間の観察期間中に用量を変更しない条件で許容した。

(倫理面への配慮)

当研究に参加した患者は同意を得た上でコード番号表記化し、データと個人が直接結びつかないように配慮した。

C. 研究結果

- ① ガバペンチンの投与対象患者は、168人で男性26人(15%)、女性142人(85%)、平均年齢47.3歳であった。

- ② ガバペンの初期投与量は、100mg/日が5人(3%)、200mg/日が73人(44%)、300mg/日が54人(32%)、400mg/日が26人(15%)、600mg/日が8人(5%)、800mg/日が2人(1%)で平均初期投与量は286.3mg/日であった。

- ③ ガバペンチンの維持量(mg/日)は、100～200mg/日が23人(14%)、300～400mg/日が33人(20%)、500～1,000mg/日が52人(31%)、1,100～2,400mg/日が60人(35%)であり、平均維持量は925.0mg/日であったが、400mg/日以下の低用量で反応した患者が34%存在した。

- ④ 主治医の評価による有効性は、有効116人(68%)、やや有効30人(18%)、無効11人(7%)、副作用による中止11人(7%)であり、有効とやや有効を合わせると86%となり、非盲検ながら高い有効率が認められた。症状の改善は、痛みと睡眠障害が多かった。

- ⑤ 副作用による中止例は11例(7%)であったが、内訳はふらつき5例、悪化2例、頭痛・吐気2例、全身性発疹1例、眠気1例であり、重篤な副作用はなかった。

D. 考察

ガバペンチン(ガバペン[®])は、米国でNIHによる単独治療の二重盲検比較試験が行なわれ、痛みと睡眠障害等に有効性が証明されている。今回は、非盲検試験で併用治療を認めたため、高い有効性(86%)となったと考えられる。今後、国家単位での多施設での二重盲検試験の実施が強く望まれる。また、評価については、VASのみでなく、患者による印象度(PGIC)、日本版FIQスコア(J-FIQ)やMOS-Sleep Scaleによる総合的評価

がより望ましい。

E. 結論

ガバペンチン(ガバペン®)は、日本人のFMの痛み、睡眠障害に安全で有効な治療法である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 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、富永桂一郎、西岡久寿樹

日本語版 Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) 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) Susumu Sugai, Hiroki Takahashi, Shuji Ota, Makoto Nishinarita, Masami Takai, Shugemasa Sawada, Ken Yamaji, Hiroshi Oka, Hisanori Umehara, Ichiro Koni, Eiji Sugiyama, Susumu Nishiyama, Atsushi Kawakami

Efficacy and Safety of Rebamipide for the Treatment of Dry Mouth Symptoms in Patients With Sjogren's Syndrome - A Double-blind Placebo-controlled Multicenter Trial -, MODERN RHEUMATOLOGY, 2008 (online first, 印刷中)

3) Tomohito Gohda, Hiroshi Oka, Hiromichi Gotoh, Michiko Sato, Mitsuo Tanimoto, Hiroaki Io, Yoshio Shimizu, Chieko Hamada, Satoshi Horikoshi, Yasuhiko Tomino

Analysis of current perception threshold (CPT) using PainVision PS-2100 in hemodialysis patients, 日本透析医学会雑誌(JSDT), 2009 (印刷中)

2. 学会発表

1) 岡 寛、長田賢一、山野嘉久、阿座上和子、臼井千恵、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 一般演題「線維筋痛症」、2008年

2) 西岡洋右、西岡真樹子、岡 寛、長田賢一、臼井千恵、松本美富士、西岡久寿樹

プ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 一般演題「線維筋痛症」、2008年

3) 山野嘉久、阿座上和子、岡 寛、西岡久寿樹
全身性筋緊張性疼痛症候群：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 一般演題「線維筋痛症」、2008年

4) 岡 寛、西岡久寿樹
線維筋痛症の相談状況の実態、第58回神奈川リウマチ医会、2008年

5) Hiroshi Oka, Kenichi Osada, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka
Management of fibromyalgia in Japan, 第13回 APLAR Congress, 2008

6) Hiroshi Oka, Yoshifuji Matsumoto, Shinji

7) Maeda, Akiko Tamakoshi, Kusuki Nishioka
A nationwide epidemiological survey for patients with Fibromyalgia in Japan, 第13回 APLAR Congress, 2008

7) Yoshihisa Yamano, Kazuko Azakami, Hiroshi Oka, Chika Sawa, Toshihiro Nakajima, Kusuki Nishioka
Systemic myotonic pain syndrome: a new clinical entity found fibromyalgia, 第13回 APLAR Congress, 2008

8) Hiroshi Oka
Novel Sicca Syndrome in Fibromyalgia, 第13回 APLAR Congress, 2008

9) 岡 寛、長田賢一、山野嘉久、阿座上和子、臼井千恵、西岡久寿樹

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、2008年

10) 長田賢一、富永桂一郎、高橋忍、小島綾子、岡 寛、西岡久寿樹

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、2008年

11) 山野嘉久、阿座上和子、岡 寛、西岡久寿樹
全身性筋緊張性疼痛症候群：線維筋痛症から見出された新しい疾患概念、第2回線維筋痛症研究会、2008年

12) 渋谷美雪、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、2008年

13) 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、2008年

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

線維筋痛症の疼痛と睡眠障害に関する研究

分担研究者 長田賢一 聖マリアンナ医科大学医学部講師

研究要旨：線維筋痛症患者の疼痛と睡眠障害について、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）の結果と JFIQ、Pain vision の相関を解析した結果は、JFIQ の総合スコアより、疼痛睡眠障害評価試験の痛み 10 項目合計スコアの方が、生理学的な指標と考えられる PainVision との間には相関が強かった。線維筋痛症の疼痛と睡眠障害の相関を明らかにし、疼痛改善には睡眠障害の治療が必要であることを証明した。さらに睡眠障害を改善させる治療薬の選択の重要性を示唆した。

【A. 研究目的】

臨床的には睡眠障害を改善しないと、疼痛が良くなる症例が多く認められるが、線維筋痛症の疼痛と睡眠障害の関係については、国内外を見ても未だ研究がないのが現状である。

そこで本研究は、疼痛、睡眠障害尺度を 4 段階で評価し、各症状を客観的に評価できる 10 項目を、自己記入出来る評価試験として、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）を開発し、疼痛と睡眠障害の関係を比較検討し、病態の解明を試みた。

【B. 研究方法】

個人歴、発達歴、心理社会的適応、心的外傷、対人関係などについての面接後、線維筋痛症患者と米国リウマチ病学会の診断基準で診断された 40 症例（男性：7 人、女性：33 人）に対して、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）、日本語版 Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ) 並びに Pain vision にて疼痛程度の測定を行った。

（倫理面への配慮）十分なインフォームドコンセントを行い、試験の目的およびプライバシーの守秘、撤回の自由などを理解された患者のみに文章で同意を得た。尚、本試験は当院倫理委員会の承認を得ている。

【C. 研究結果】

線維筋痛症患者の疼痛と睡眠障害について、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）の結果と JFIQ、Pain vision の相関を解析した。

JFIQ の総合スコアと、PainVision の痛み対応電流の相関は、相関係数 0.424 であり、JFIQ の総合スコアと、痛み度の相関は、相関係数 0.375 であった。いずれも 5%水準で有意であるが、相関係数自体は大きくなく、生活全般的に影響する痛みの自己評価である FIQ と、生理学的な指標と考えられる PainVision との間には、強い関連は見られなかった。

疼痛睡眠障害評価試験の痛み 10 項目合計／睡眠 10 項目合計スコアと、PainVision の各下位検査との相関は、痛みの 10 項目合計と、「痛み対応電流」の相関係数は 0.467、痛み 10 項目合計と、

「痛み度」の相関係数は 0.447、いずれも 1%水準で有意に相関を認めた。睡眠 10 項目合計スコアと、「痛み対応電流」の相関係数は 0.408 であり、1%水準で有意に相関を認めた。従って、JFIQ の総合スコアより、疼痛睡眠障害評価試験の痛み 10 項目合計スコアの方が、生理学的な指標と考えられる PainVision との間には相関が強かった。また、PainVision の値と睡眠 10 項目合計スコアとの相関も認められ、生理的疼痛度と睡眠障害との関連を示唆した。

さらに、線維筋痛症患者の疼痛と睡眠障害について、疼痛睡眠障害評価試験の結果を因子分析解析を行った。

疼痛因子 1 と睡眠障害は、夜間睡眠障害因子 2 と無呼吸症候群因子（昼間眠気因子）3 の 3 因子に分かれた。

疼痛因子 1 と夜間睡眠障害因子 2 との Pearson の相関係数は、0.461 と有意確率 0.001 であった。疼痛が強くなるほど、夜間睡眠障害がひどくなる。また逆に、夜間睡眠障害があると疼痛もひどくなるとの結果であった。

疼痛因子 1 と昼間眠気因子 3（無呼吸症候群因子）との Pearson の相関係数は、-0.208 で有意確率は 0.152 であった。従って、疼痛と昼間眠気（無呼吸症候群）とは弱い負の相関があり、疼痛が軽快すれば、昼間眠気が出やすくなるとの結果であった。

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

【D, E 考察および結論】

線維筋痛症患者の疼痛と睡眠障害について、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）の結果と JFIQ、Pain vision の相関を解析した結果は、JFIQ の総合スコアより、疼痛睡眠障害評価試験の痛み 10 項目合計スコアの方が、生理学的な指標と考えられる PainVision との間には相関が強かった。また、PainVision の値と睡眠 10 項

目合計スコアとの相関も認められ、生理的疼痛度と睡眠障害との関連を示唆した。

線維筋痛症の疼痛と睡眠障害との関係を国内外で初めて調査した結果、疼痛と睡眠障害とは相関があり、疼痛が強くなるほど、夜間睡眠障害がひどくなる。また逆に、夜間睡眠障害があると疼痛もひどくなるとの関係を証明した。さらに、変化量で比較すると、疼痛が改善されている人ほど、睡眠も改善されており、逆に同様に、疼痛が改善されていない人ほど睡眠が改善されていないとの結果であった。

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

この結果から、疼痛と睡眠障害は負のスパイダルを形成しており、疼痛が悪化すると、睡眠障害も悪化し、逆に、睡眠障害が悪化しても疼痛が悪化するという悪循環を形成しているため、疼痛の治療にはこの悪循環を改善しなければならないことになる。

臨床的にもこの結果は重要であり、線維筋痛症の睡眠障害をきちんと治療しないと、疼痛も軽快しないことが示された。

【G. 研究発表】

論文発表

- 1) 長田 賢一 他、日本語版 Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ) の開発、臨床リウマチ学会誌、20(1)、19-27、2008、
- 2) Otomo, M., Takahashi, K., Miyoshi, H., Osada, K., Nakashima, H., and Yamaguchi, N. (2008) Some selective serotonin reuptake inhibitors inhibit dynamin I GTPase, Biol. Pharm. Bull. Vol. 88, p1489-1495, 2008、
- 3) 長田 賢一、高橋清文、小川百合子、芳賀俊明、中野三穂、大友雅広、藤原圭亮、柳田拓洋、金井重人、田中大輔、貴家康男、長谷川 浩、朝倉幹雄、向精神薬の脳内濃度の調節する P 糖蛋白質について、精神科、12(5)、434-439、2008、
- 4) A. Misonoo, K. Osada, M. Nakano, (1 番目、他 4 名)、Chronic treatment with fluvoxamine stimulates phosphorylation of Ser473 and Thr308 of AKT in the rat cerebral cortex, 36(3)、207-214、聖マリアンナ医科大学大学雑誌、2008、
- 5) 長田賢一、中野三穂、大友雅広、高橋清文(4 番目、他 2 名)、P 糖蛋白質 - 向精神薬の脳内濃度の調節について -、分子精神医学 2008 年 8 巻 4 号 p83-85

学会発表

長田賢一、-本邦線維筋痛症の診断マニュアルの作成-、抗うつ薬を含めた精神科薬物療法 第 2 回線維筋痛症研究会、2008.9 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

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をモデル動物に投与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.: Neuro n-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年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年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題—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

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

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

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。

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、SPSSVer16.0(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

ー障害(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%がパーソナリティー障害と適応障害、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、パーソナリティー障害については約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

Ohi 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、福本素由己、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ラ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、特に厚労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