

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った。

「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、担当分の原案を作成した。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、厚生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いがたい状況である。

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。本邦人を対象と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 Soma-tic

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。

線維筋痛症を精神科医はどう理解しているか

（分担）研究者 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、大石智 北里大学医学部精神科）

**研究要旨** 精神科医とコメディカルスタッフが、線維筋痛症をどう理解しているかについて調査した。精神科医では半数以上が「よく知っている」、あるいは「割合知っている」と回答したが、線維筋痛症という病名を付けたことのある者はほとんどいなかった。コメディカルスタッフでは線維筋痛症という病名を知っている者も少数であった。線維筋痛症について、現時点では精神科医が臨床単位と認めうる段階には至っていないように思う。

**A. 研究目的**

精神科臨床において線維筋痛症という病名はほとんど用いられていないし、精神科医がどのように理解しているかという研究も見あたらない。本研究は精神科医と身体科医、研修医、精神科に関連する領域に勤務する看護師や臨床心理士が線維筋痛症をどのように理解しているかを明らかにするために行った。

**B. 研究方法**

北里大学医学部精神科同窓会、および地域連携のメーリングリストに表1の質問を載せ、可能な限り回答を求めた。

**表1：アンケート内容**

■職種

- A. 精神科医
- B. 精神科医以外の医師、初期研修医
- C. 看護師
- D. 心理職
- E. その他

■医療スタッフ歴あるいは医師歴

( )年

■質問1：線維筋痛症という疾患について、病名の必要性を認めるかどうかは別にして、知っていますか。

- A. よく知っている。
- B. 割合知っている。
- C. あまり知らない
- D. ほとんど知らない。

■質問2：（医師の方のみ）：線維筋痛症という病名を付けたことがありますか。

- A. よく付ける
- B. たまに付ける

C. ほとんど付けない

D. 付けたことはない。

■質問3：線維筋痛症という病名が付いた患者さんの診療に当たった（「高血圧やうつ病で治療中の患者さんが他の病院で線維筋痛症と診断されている」などを含む、マスコミ報道は除く）ことがありますか。

- A. よくみかける
- B. たまにみかける
- C. ほとんどみかけない
- D. 全くみかけない

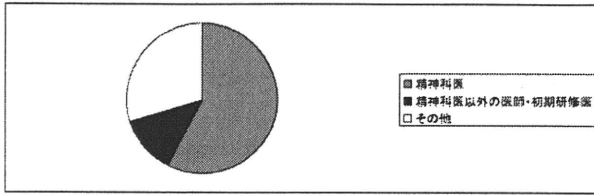
■質問4：現在のあなたが知っている範囲で線維筋痛症はどのような病気であるというイメージをもっていますか。

- A. 身体疾患
- B. うつ病、心気症などの精神疾患の症状
- C. いわゆる心因性疼痛に近い疾患
- D. 全くイメージがない
- E. その他（自由に書いてください： )

メーリングリスト会員が自分だけでなく、同僚や同じ職場のスタッフに回答を依頼してもよいとしたこと、メーリングリスト会員であってもメールのチェックが遅れる者があることなどのために、調査対象総数ははっきりしない。回答は無記名としたが、メールでの調査であるため、回答者は誰の回答かわかるという前提で答えていると推測される。

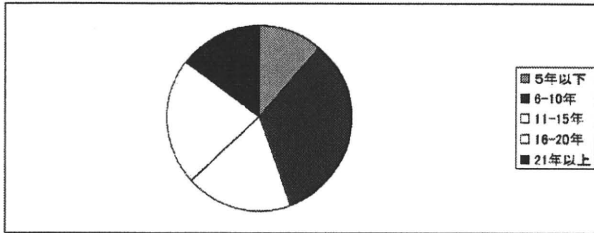
解析は回答が得られた47名（精神科医27名、精神科医以外の医師と初期研修医6名、看護師、心理士、他14名）について行った（図1）。

**図1：回答者の職種**



精神科医27名の医師歴を図2に示す。

図2：回答者のうち精神科医の医師歴



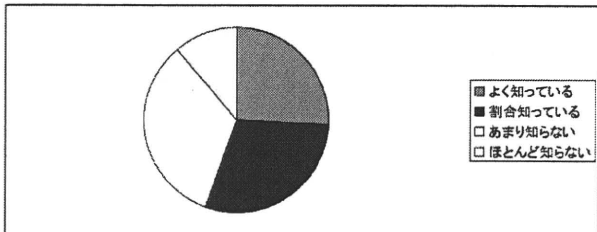
本研究の倫理面について、調査に患者の個人情報には含まれていない。回答者はメールでの調査に自ら回答していることから、自由意思の下で参加していると考えられた。

### C. 研究結果

#### 1) 線維筋痛症という疾患を知っているか

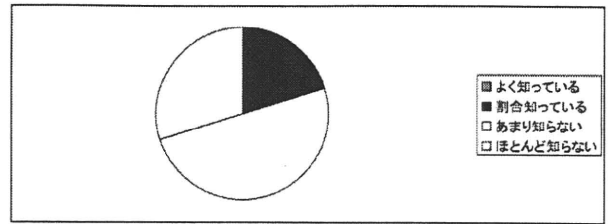
質問1における精神科医の回答分布を図3に示す。27名中15名が「よく知っている」、あるいは「割合知っている」と回答した。

図3：「線維筋痛症を知っているか」に対する精神科医の回答



精神科医以外の20名の回答を図4に示す。20名中16名が「あまり知らない」か「ほとんど知らない」と回答し、精神科医よりも知らないと答えた者が多かった。

図4：「線維筋痛症を知っているか」に対する精神科医以外の医師およびコメディカルスタッフの回答



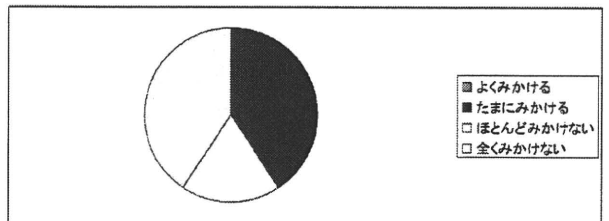
#### 2) 線維筋痛症という病名を付けたことがあるか。

質問2は医師のみに回答を求めた。精神科医27名の回答は「C. ほとんど付けない」が1名、「付けたことはない」が26名であった。精神科医以外の医師6名の回答は「たまに付ける」1名、「ほとんど付けない」3名、「付けたことはない」2名であった。

#### 3) 線維筋痛症という病名が付いた患者さんの診療に当たったことがあるか

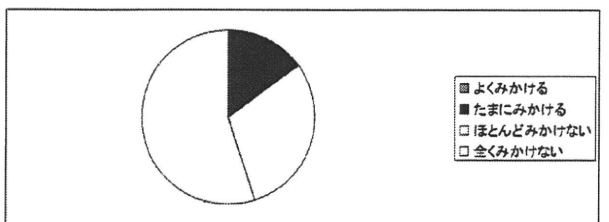
質問3に対する精神科医の回答を図5に示す。自分では診断を付けることはないものの、目にする機会は比較的多いと推測される。

図5：「線維筋痛症という病名が付いた患者さんの診療に当たったことがあるか」に対する精神科医の回答



質問3に対する精神科医以外の20名の回答を図6に示す。

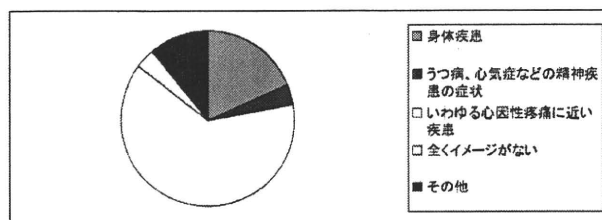
図6：「線維筋痛症という病名が付いた患者さんの診療に当たったことがあるか」に対する精神科医以外の医師およびコメディカルスタッフの回答



4) 線維筋痛症はどのような病気であるというイメージをもっているか。

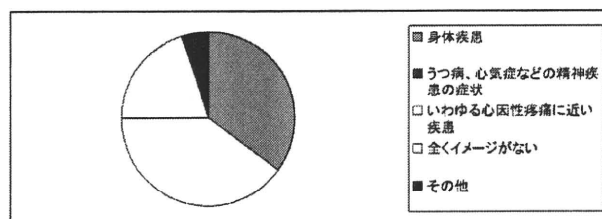
質問4に対する精神科医の回答を図7に示す。27名中17名が「いわゆる心因性疼痛に近い疾患」という回答であった。

図7：「線維筋痛症はどのような病気であるというイメージをもっているか」に対する精神科医の回答



質問4に対する精神科医以外の20名の回答を図8に示す。精神科医に比べて身体疾患であるという理解が多い。

図8：「線維筋痛症はどのような病気であるというイメージをもっているか」に対する精神科医以外の医師およびコメディカルスタッフの回答



#### D. 考察

##### 1) 調査対象

本研究の調査対象はわずか47名であり、しかも多くは同一大学の精神科に何らかの関係を揺する者からなる。したがって日本の精神科医の一般的な傾向とは異なる可能性がある。しかしメールを通して積極的に回答したという点を見れば、回答者は真剣に自分の考えを語ってくれていると思われる。そのような限界を考えた上で結果を検討することが必要であろう。

##### 2) 精神科医の理解

線維筋痛症という疾患について、「よく知っている」、「割合知っている」と答えた精神科医は半数以上であったが、線維筋痛症という病

名については27名中26名が付けたことはないと答えた。「病気のことを知らないからその診断を付けない」ではなくて「知っているが付けない」と考えている精神科医が多い。少なくとも現在広まっている線維筋痛症の診断や治療に関する情報だけでは精神科医の多くは診断名として用いないと推測される。

##### 3) 線維筋痛症の位置づけ

精神科医の半数以上はいわゆる心因性疼痛に近い疾患と考えており、精神科医以外の医師およびコメディカルスタッフでは身体疾患と考えている者も多かった。身体疾患とするには、客観的に認められる身体所見や検査所見がないため、医師は身体疾患と考えるのも難しいのであろう。

質問4において、「その他」として記述されたものをあげる。①何らかの炎症性疾患で、症状に精神面の影響が大きい、古典的「心身症」の範疇の疾患。②おそらく中核群としての線維筋痛症はあると考えるがごくわずかで、心因性疼痛が多く含まれている。③身体疾患なのかもしれないが、これまでみてきた患者はほとんど人格障害やうつ病などを発症していたので、疼痛症状に対しても精神疾患の影響のほうが大きそうである。

もう少し議論しなければ線維筋痛症という臨床単位を精神科医が認める段階には至らないのかもしれない。

#### E. 結論

精神科医とコメディカルスタッフが、線維筋痛症をどう理解しているかについて調査した。精神科医では半数以上が「よく知っている」、あるいは「割合知っている」と回答したが、線維筋痛症という病名を付けたことのある者はほとんどいなかった。コメディカルスタッフでは線維筋痛症という病名を知っている者も少数であった。もう少し研究が進まなければ線維筋痛症という臨床単位を精神科医が認める段階には至らないように思う。

#### G. 研究発表

・Okazaki S, Iwamitsu Y, Kuranami M, Todoroki K, Suzuki S, Yamamoto K, Hagino M, Watanabe M, Miyaoka H. The psychological responses of outpatient breast cancer patients before and during first medical consultation. Palliative and Supportive Care. 7(3):307-14, 2009

・Sawayama E, Takahashi M, Arai H, Nakajima

K, Kano A, Sawayama T, Miyaoka H.  
Characteristics of elderly people using  
the psychiatric emergency system.

Psychiatry and clinical neurosciences 63(4):  
577-9. 2009

・宮岡等：精神疾患の診断からみたこころのケ  
ア. JOHNS (Journal of Otolaryngology, Head  
and Neck Surgery) 、25 (5) :663-665,2009.

・宮岡等：「心気症・身体表現性障害」、治療、9  
1 (4) 、1282-1285、2009.

・宮岡等、宮地英雄、大石智：精神科診療とFun

ctional somatic syndrome. 日本臨床、67 (9) 、  
1726-1730、2009.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし (予定を含む)

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

線維筋痛症（FM）の抑うつ状態に関する研究

分担研究者 行岡 正雄  
医療法人行岡医学研究会 行岡病院

研究要旨

線維筋痛症（FM）と関節リウマチ（RA）の抑うつ状態出現頻度、VAS（visual analog scale）、MHAQ（modified Stanford health assessment questionnaire）、Face Scaleを比較し、SDS（self-rating depression scale）を用いた抑うつ状態出現頻度は（FM：75.4%、RA：39%）、VAS（FM：6.98[±2.08]vsRA：4.14[±2.6]）、Face Scale（FM：8.49[±4.74]vsRA：6.66[±4.26]）とFMで高く、MHAQは（FM：3.78[±3.87]vsRA：6.64[±6.1]）とRAで高かった。すなわちFMではRAに比べて抑うつ状態の程度および出現頻度が高く、疼痛が強くとQOLが悪い。一方RAではFMに比較して機能障害が強いことが判明した。

A. 研究目的

FMは全身の疼痛を呈する疾患であるが、身体所見に乏しい。一方RAも全身の関節の疼痛、腫脹、機能障害、関節破壊を呈する疾患で、広範囲の疼痛を呈する点では類似点があるが相異点もある。そこでFMのself-rating depression scale(SDS)、VAS、MHAQについて調査し、RAと比較を行ったので報告する。

B. 研究方法

FM患者180例（男33例、女147例）、調査時平均年齢46.3歳（22～85歳）についてSDS、VAS、MHAQ、Face scaleを調査した。FMの診断はACR（1990）FMの分類基準を用いて行った。なお、今回の調査ではRA等の明確なリウマチ性疾患を合併したFMは除外した。また平成11年度に同様な調査を行い本事業で報告したRA287例（男34例、女253例）、調査時平均年齢58歳（22～80歳）と比較した。

（倫理面への配慮）

書面上にて十分にインフォームドコンセントを行った。

C. 研究結果

1) SDSを調査出来た171例の平均SDS値は47.67（±10.54）で、SDS39点以下（正常）は42例24.56%、SDS40～49（軽度抑うつ状態あり）は54例31.58%、SDS50以上（中等度以上の抑うつ状態あり）は75例43.86%で、171例中129例75.4%に抑うつ状態が認められた。これをRAと比較すると、RAでは287例中SDS39点以下174例60.63%、40～49点79例27.53%、50点以上は34例11.85%であった。

85%で287例中82例約39%に抑うつ状態を呈しており、FMではRAに比べて抑うつ状態出現頻度が高く、抑うつ状態が強かった。

	FM(N=171)	RA(N=287)
SDS 39以下(正常)	42例(24.56%)	174例(60.63%)
SDS 40～50(軽度抑うつ状態)	54例(31.58%)	79例(27.53%)
SDS 50以上(中等度抑うつ状態)	75例(43.86%)	34例(11.85%)
抑うつ状態出現頻度	129例(75.4%)	113例(39%)

2) ①VASを調査出来たFM170例の平均は6.98（±2.08）cmで、RAの平均4.14（±2.6）cmに比べてVAS値が高かった。

②MHAQを調査したFM123例の平均は3.78（±3.87）で、RAの平均6.64（±6.1）に比べて機能障害の程度は軽かった。

③Face scaleを調査出来たFM163例の平均は8.49（±4.74）で、RAの平均6.66（±4.26）に比べてQOLが悪い傾向が示唆された。

	FM	N	RA	N
VAS	6.98(±2.08)	170	4.14(±2.6)	286
MHAQ	3.78(±3.87)	123	6.64(±6.1)	283
Face scale	8.49(±4.74)	163	6.66(±4.26)	287

3) FM、RAのSDSと各項目の相関関係（ $\gamma$ ：相関関係）を調査した。FMはSDSとVAS  $\gamma$ ：0.240793、MHAQ  $\gamma$ ：0.204787、Face scale  $\gamma$ ：0.508225であったが、RAではSDSとVAS  $\gamma$  0.40908、MHAQ  $\gamma$ ：0.36810、Face scale  $\gamma$ ：0.55198（ $p=0.0001$ ）であった。

	FM	RA	P値
VAS	$\gamma$ 0.240793	$\gamma$ 0.40908	p 0.0001
MHAQ	$\gamma$ 0.204787	$\gamma$ 0.36810	p 0.0001
Face scale	$\gamma$ 0.508225	$\gamma$ 0.55198	p 0.0001



#### D. 考察

FMではRAに比べて抑うつ状態出現頻度、抑うつ状態の程度が共に高いにも関わらず、抑うつ状態とVAS（疼痛）との間にはほとんど相関を認めなかった。このことからFMでは疼痛は抑うつ状態とは異なったメカニズムで出現している可能性が示唆される。

#### E. 結論

FMではRAに比べて抑うつ状態が強くその出現頻度も高く、又疼痛も強くQOLも悪い。一方、RAでは機能障害が強かった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- i. 行岡正雄：過労の生体反応と病気。リウマチ病セミナー20.133-142. 2009.
- ii. 三木健司、行岡正雄：線維筋痛症。複合性局所疼痛症候群CRPS. 105-111.2009.
- iii. 三木健司、行岡正雄：各科からみたCRPS（整形外科）。複合性局所疼痛症候群CRPS. 221-226. 2009.
- iv. 行岡正雄、行岡千佳子、小松原良雄他：関節リウマチの疼痛、不安、抑うつ状態、睡眠障害の関連性。臨床リウマチ21. 32-38. 2009.
- v. 行岡正雄、行岡千佳子、三木健司：線維筋痛症のリハビリテーション。JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION. Vol.18No.7. 2009.
- vi. 行岡正雄：関節リウマチの治療。暮らしと健康「健康相談室」。11月号. 82. 2009.
- vii. 行岡正雄、行岡千佳子：関節リウマチとうつ病。Progress in Medicine ; Vol.29. No.10. 83-87. 2009.
- viii. 行岡正雄：線維筋痛症患者におけるしびれ及び知覚障害。オルソタイムズ. Vol.4No.1. 5. 2009.
- ix. 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の及ぼす影響。臨床リウマチ22. 32-36. 2009.
- x. 行岡正雄、行岡千佳子、村田紀和ら：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. 2009.

##### 2. 学会発表

- i. 行岡正雄、三木健司：線維筋痛症の病態。2009.2.11. 線維筋痛症教育研究会。東京.
- ii. 行岡正雄：一般臨床における線維筋痛症の

診断と治療の実際。2009.4.2. 第2回群馬線維筋痛症を語る会。群馬.

iii. 行岡正雄：一般臨床における線維筋痛症の診断と治療の実際。2009.8.28. Bio Executive Seminar駒ヶ根。長野.

iv. 行岡正雄：一般臨床における線維筋痛症の診断と治療の実際。2009.9.27. ペインクリニック四国塾。愛媛.

v. 行岡正雄、小松原良雄、島岡康則他：線維筋痛症の睡眠状態。2009.11.20～21. 第24回日本臨床リウマチ学会。岩手.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 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  
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 線維筋痛症(FM)の病態に酸化ストレスやコエンザイムQ (CoQ)の関与が近年報告されている。小児期発症FM症例のユビキノール(還元型CoQ)動態と、ユビキノール補充効果の検討を行った。酸化ストレスの指標である%CoQ(酸化型CoQ/総CoQ)は $8.0 \pm 2.7$ と有意に高く、病態形成への関与が推察された。ユビキノールの補充により%CoQは低下傾向を呈し、臨床的には慢性疲労の改善を認めた。

A. 研究目的

線維筋痛症(FM)は疼痛と慢性疲労を中核とする原因不明の疾患で、近年その病態に酸化ストレスやコエンザイムQ (CoQ)の関与が報告されている。当院小児FM症例のユビキノール(還元型CoQ)動態と、ユビキノール補充効果の検討を行った。

B. 研究方法

アメリカリウマチ学会の分類基準をみたくFM 10例(男:女=2:8例、平均 $14.1 \pm 2.8$ 才)を対象とし、ユビキノール経口投与(カネカQHソフトカプセル100mg/日、0-12週:実薬、12-20週:プラセボ、20-32週:実薬)を行い、血漿CoQ濃度とFMの臨床症状・所見の変化を検討した。痛み、疲労、QOLの評価にそれぞれ、VAS、チャルダ一疲労質問票、PedsQL(保護者用、患児用)を用いた。

本研究については当院倫理委員会の承認を得、患児ならびにその保護者より同意を確認したうえで実施した。

C. 研究結果

総CoQ濃度は $638 \pm 168 \mu\text{M}$ であったが、ユビキノール開始2週後には $4,358 \pm 1,311 \mu\text{M}$ と有効な吸収が確認された。酸化ストレスの指標である%CoQ(酸化型CoQ/総CoQ)も $8.0 \pm 2.7\%$ であったが、ユビキノール開始2週後には、 $5.0 \pm 1.2\%$ と有意な低下を認めた。臨床的には疼痛の改善には至らなかったが、チャルダ一疲労質問票を用いた評価にて有意な疲労の改善が得られた。またプラセボへの変更により12から16週には総CoQは $4,680 \pm 844$ から $886 \pm 249 \mu\text{M}$ と低下し、%CoQは $3.4 \pm 0.5$ から $5.9 \pm 2.4\%$ と再増加し、臨床的にも疲労感の増悪を認めた(現在最終検査結果集計中)。

D. 考察

CoQの動態は加齢に伴い酸化型の割合が増加し、健常20-30才代、40-50才代、60才以上の平均%CoQは2.8、3.8、4.6%と報告されている。小児FM症例は年齢に比し、酸化ストレスの亢進状態と評価された。ユビキノール補充は、酸化ストレスと慢性疲労の改善に有用であった。

E. 結論

SSRIやSNRIなどの薬剤選択が困難で、かつ経験的には治療効果の乏しい現況のなか、小児FMにおけるユビキノール(還元型CoQ)補充は、慢性疲労の改善によるQOLの向上が期待できる。また、本症例群における酸化ストレスの指標である%CoQ(酸化型CoQ/総CoQ)の上昇は、ミトコンドリア機能異常に由来すると推察され、今後の病態解明に発展させたい。

F. 健康危険情報

該当なし。

G.

1. 研究発表

宮前多佳子, 横田俊平. 論文発表小児線維筋痛症と疲労. 日本疲労学会誌4巻2号 Page40-45(2009.02)

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. 日本小児科学会雑誌(0001-6543)113巻3号 Page503-507(2009.03)

宮前多佳子. 本邦の小児線維筋痛症の実態と臨床像. 外来小児科(1345-8043)12巻1号 Page74-78(2009.03)

2. 学会発表

宮前多佳子, 菊地雅子, 岸崇之, 原良紀, 金子

詩子, 篠木敏彦, 今川智之, 森雅亮, 横田俊平  
小児期発症線維筋痛症・Chronic Widespread Pain症例の特徴. 53回日本リウマチ学会総会・学術集会

宮前多佳子, 菊地雅子, 今川智之, 永知子, 飯塚由紀, 吉田卓麻, 内野晋也, 岸崇之, 原拓磨, 原良紀, 藤井健志, 棗田豊, 山本順寛, 横田俊平. 小児期発症線維筋痛症におけるユビキノール(還元型ユエンガムQ)とその補充効果の検討.  
第1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。

厚生労働科学研究費補助金  
(平成21年度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

線維筋痛症の痛みのPain Visionによる評価に関する研究

(分担研究者) 研究者 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 ACRの基準を満たす線維筋痛症患者113人の痛み度をPain Vision<sup>®</sup>によって評価した。その結果、男性の痛み度は297、女性の痛み度は423であり、男女とも痛み度が高く、特に女性で痛み度が高い例が多かった。

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、その主訴は全身の痛みである。これまで痛みの評価は、Visual Analog Scale (VAS) によって行われてきたが、これは主観的であり、FMの痛みではスケールアウトすることも多い。今回、FM患者の痛みをニプロ社が開発した客観的な痛みの測定装置であるPain Vision<sup>®</sup>によって評価が可能か否かを検討した。

B. 研究方法

(対象) 当センターの関連医療機関に通院しているACRの分類基準を満たすFM患者250人の中から、113人 (男性20人、女性93人、平均年齢48.4歳) を抽出した。有痛性疾患の対照群として、関節リウマチ (RA) 患者125人のうち、持続的有痛患者23人 (男性2人、女性21人、平均年齢60.7歳) を選択した。

(方法) Pain Vision<sup>®</sup>を使用し、全例当科の治療開始前に痛みの閾値である電流知覚閾値 ( $\mu$ A) と被験者が感じている同程度の感覚を与える電気刺激の量である痛み対応電流 ( $\mu$ A) を測定した。痛み度は以下の数式より算出した。

痛み度 =  $\frac{\text{痛み対応電流値} - \text{電流知覚閾値}}{\text{電流知覚閾値}}$

各測定値は、2~3回同一条件で測定し、平均値を採用した。今回の研究では、閾値と痛み度をFMとRAの測定値を比較検討した。測定結果はすぐに当該患者に連絡した。

(倫理面への配慮)

当研究は、被験者に苦痛を与える検査ではな

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

C. 研究結果

電流知覚閾値 (以下閾値) は、FM男性 (n=20) が  $8.46 \pm 2.22 \mu\text{A}$  (正常人  $8.3 \mu\text{A}$ ) で同程度であったが、FM女性 (n=93) は  $7.63 \pm 2.14 \mu\text{A}$  (正常人  $8.0 \mu\text{A}$ ) であり、正常人より低い傾向があった。一方、RA男性 (n=2) では、 $12.20 \pm 3.25 \mu\text{A}$  (正常人  $9.5 \mu\text{A}$ ) であり、RA女性 (n=21) でも、 $9.56 \pm 3.85 \mu\text{A}$  (正常人  $7.6 \mu\text{A}$ ) と男女とも閾値は高い傾向にあった。また、痛み度はFM男性がFM女性が  $297 \pm 99 \pm 264.89$  であり、女性は  $423.27 \pm 546.69$  と女性の痛み度が高かった。一方、RAでは、男性  $347.20 \pm 389.05$  であり、女性も  $354.63 \pm 434.25$  であり、男女差はなかった。正常人は痛み度が0であり、人為的な痛みを誘発しても300~400レベルであることより、FM女性の痛み度は平均して高く、特に痛み度が1,000を越えた著高例も6例存在した。

D. 考察

有田らのペインクリニックにおける痛み度の解析では、「焼け付くような痛み」が痛み度319.77、「突き刺されるような痛み」が痛み度326.26であり、今回のFM患者でみられた痛み度423.27は極めて強い痛み度であることが示唆された。FM患者では、このような強い痛みが持続的に存在し、睡眠障害、精神障害を二次的に起こしていくことが推定される。今後、対照群のRA患者の症例数を増やすことと、FM患者における治療の経過を治療の反応性等も含めてPain Vision<sup>®</sup>とPain VASや日本語FIQスコアで評価していくこと

が必要である。

## E. 結論

Pain Vision<sup>®</sup>は、FM患者の痛み度を定量化することができた。FM患者のうち、特に女性では痛み度が高いことが示唆された。

## F. 健康危険情報 特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 岡 寛、西岡久寿樹. 線維筋痛症に関するガバペンチンの効果に関する研究、厚生労働科学研究補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 線維筋痛症の発症要因の解明及び治療システムの確立と評価に関する研究 平成20年度研究報告書、27-29・2009.

2) 山田貴志、築山能大、古谷野潔、岡 寛. 電氣的痛み定量計測器を用いて治療評価を行なった線維筋痛症の症例、臨床リウマチ、21(3):249-255・2009.

3) Kenichi Osaba, Hiroshi Oka, Tatsuya Isomura, Ikuro Nakamura, Keiichiro Tominaga, Shinobu Takahashi, Ayako Kojima, Kusuki Nishio. Development of the Japanese version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ): The Psychometric assessments of reliability and validity. APLAR. J. (in press)

### 2. 学会発表

1) 岡 寛、山野嘉久、西岡久寿樹. 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、2009年.

2) 岡 寛. 線維筋痛症の痛みのPain Visionによる評価、第1回日本線維筋痛症学会、2009年.

3) 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、2009年.

4) 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1回日本線維筋痛症学会、2009年.

5) 岡 寛. 線維筋痛症の新しい治療薬、第21回中之島リウマチセミナー、2009年.

## 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

分担研究報告書

線維筋痛症の疼痛と睡眠障害に関する研究

研究分担者 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）で評価した結果では、疼痛と睡眠障害との相関関係を認めた。従って、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。疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）を日本語版 FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire)にて信頼性を検討し、その妥当性を証明した。また疼痛が強いほど、JFIQ の運動機能に障害を示し、仕事への支障に影響することが示された。睡眠障害の程度が強いほど、JFIQ の不安感、抑うつ気分が強くなることも示された。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。

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、疼痛の程度と睡眠障害の質との関連を調査することを目的とした。

そのため、疼痛の程度、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。

さらに欧米で線維筋痛症に病状の把握に広く用いられている FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire)の日本語版(JFIQ)を作成した。そこで、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）を JFIQ により検査の精度を検証した。

B. 研究方法

病歴、既往歴、心理社会的適応、精神症状、対人関係などについて診察後、線維筋痛症と米国リウマチ病学会の診断基準で診断された43症例（男性：7人、女性：36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（JFIQ）にて疼痛と睡眠障害の程度を測定した。尚 DSM-IV診断基準においてすべての症例は他の精神科疾患を合併していないことを確認した。

（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

疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）の信頼性分析の結果は、疼痛に関する10項目の $\alpha$ 係数が0.898、睡眠障害に対する $\alpha$ 係数が0.808であり、信頼性は高いと解析した。

次に、線維筋痛症の疼痛の程度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と昼間眠気因子3（無呼吸症候群因子）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、0.611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との相関係数は、0.008であった。従って、疼痛と昼間眠気因子3とは相関がないとの結果であった。

さらに、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）を JFIQ により検証するため、JFIQ の各項目との相関を検証した。

疼痛因子1とは、JFIQ の痛みの程度とは相関係数0.630であり、1%水準で有意に相

関を認めた。その他の項目では、運動機能、仕事への支障の程度、疲労感が相関を強く認めた。JFIQ 総合スコアとの相関係数は、0.693 であり、1%水準で有意に相関を認めた。

夜間睡眠障害因子 2 は JFIQ の項目の朝起床時の気分、不安感、抑うつ気分、運動機能に高い相関を認めた。JFIQ 総合スコアとの相関係数は、0.569 であり、1%水準で有意に相関を認めた。従って、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）は JFIQ の各項目で示す症状、機能障害とも高い相関を示し、線維筋痛症の症状を評価するのに充分妥当性があることが示された。

最後に、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. 考察

線維筋痛症の疼痛と睡眠障害との関係を疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）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。

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。

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は、疼痛、睡眠障害ともに JFIQ の総合スコアと強い相関を認め、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）が JFIQ と同様に線維筋痛症の症状の評価が充分可能であり、信頼妥当性が証明された。また疼痛が強いほど、JFIQ の運動機能に障害を示し、仕事への支障に影響することが示された。睡眠障害の程度が強いほど、JFIQ の不安感、抑うつ気分が強くなることも示された。

#### E. 結論

線維筋痛症において、疼痛と睡眠障害との相関関係を認めた。従って、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。

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は、信頼妥当性が証明された。

#### F. 健康危険情報 特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nakano M, Osada K, Misonoo A, Fujiwara K, Takahashi M, Ogawa Y, Haga T, Kanai S, Tanaka D, Sasuga Y, Fluvoxamine and sigma-1 receptor agonists dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate induces the Ser473-phosphorylation of Akt-1 in PC12 cells. *Life Sciences* 2010; in press.

2. Osada K, Ogawa Y, Haga T, Nakano M, Tanaka D, Sasuga Y, Asakura M, Yamaguchi N. Chronic trifluoperazine treatment increased P-glycoprotein in the rat brain. *J. St. Marianna Univ* 2010; 1: in press.

3. Takahashi K, Miyoshi H, Otomo M, Osada K, Yamaguchi N, Nakashima H. Suppression of dynamin GTPase activity by sertraline leads to inhibition of dynamin-dependent endocytosis. *Biochem Bio Res Comm* 2010; 391: 382-387.

4. 長田賢一. Blonanserin の長期投与試験の臨床評価、臨床精神薬理、2009; 12(12): 2622-2629.

5. 長田賢一、宮本聖也、丸田智子、三宅誕実、中野三穂、山口登. 統合失調症に対する blonanserin の長期投与試験、臨床精神薬理、2009; 12(11): 2337-2351.

##### 2. 学会発表

1. 高橋清文、三好洋、大友雅広、長田賢一、山口登、中島秀喜. Sertraline inhibit dynamin-dependent endocytosis by suppressing dynamin GTPase activities, 第 32 回日本分子生化学会、2009 年 12 月.

2. Y. Ogawa, H. Matsui, K. Osada, T. Haga, M. Nakano, K. Takahashi, K.

- Fujiwara, T. Yanagida, S. Kanai, D.  
Tanaka, Y. Sasuga, M. Asakura.  
Milnacipram of antidepressant bound  
with fluorescence-NBD-F passed and  
accumulated into HT22 cell. 40th  
Annual Meeting of Neuroscience,  
2009. 10.
3. K. Osada, Y. Ogawa, H. Matsui, T.  
Haga, M. Nakano, K. Takahashi, K.  
Fujiwara, T. Yanagida, S. Kanai, D.  
Tanaka, Y. Sasuga, M. Asakura.  
Chronic trifluoperazine treatment  
increased P-glycoprotein in the rat  
brain. 40th Annual Meeting of  
Neuroscience, 2009.10.
4. T. Haga, Y. Ogawa, H. Matsui, K.  
Takahashi, D. Tanaka, S. Kanani, Y.  
Sasuga, M. Nakano, T. Yanagida, K.  
Fujiwara, M. Asakura, K. Osada.  
Validation of a fluorescence-NBD-F  
high-throughput method for the  
cellular noradrenaline uptake  
activity. 40th Annual Meeting of  
Neuroscience, 2009.10.
- H. 知的財産権の出願、登録状況
1. 特許取得  
特記事項なし。
  2. 実用新案登録  
特記事項なし。
  3. その他  
特記事項なし。



## 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

分担研究者 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 教授

本症に奏功のある薬剤をナノ微粒粒子に固定化し、生体内標的因子を探索する。ケミカルバイオロジック的及び生化学的手法により薬剤の薬理機構を解析することにより本症の発症原因を分子レベルで解明しようとするのが本プロジェクトの狙いである。

本研究で用いているナノテクノロジーは東京工業大学が開発した機能性ナノ磁性微粒粒子 (FGビーズ) である。市販のガバペンチン誘導体を用いマウス脳抽出液から標的因子の精製を行い、新規の因子を単離したが、微粒粒子結合後も構造活性相関が保持されると予想される新規のガバペンチン誘導体を外注により合成した。外注した新規のガバペンチン誘導体を用いた精製は現在進行中である。

### A. 研究目的

本研究は機能性ナノ磁性微粒粒子に線維筋痛症に奏効のある薬剤（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って生体内の薬剤標的分子を単離・同定するのが目的である。薬剤標的分子を同定し、ケミカルバイオロジック的及び、生化学的手法により薬剤の薬理機構を解析し、本症の発症原因を分子レベルで解明することを目指す。

### B. 研究方法

本研究で利用する革新的ナノテクノロジーは当研究室が独自に開発した機能性ナノ磁性微粒粒子 (FGビーズ) である。FGビーズは磁性酸化鉄であるフェライトを芯に持ち、フェライトを物理的な強度なスチレン (St) とグリシジルメタクリレート (GMA) の共重合体で被覆し、それをさらにGMAで被覆した粒径200nmの磁性微粒粒子である。FGビーズは適度な親水性と高い分散性を有する高性能アフィニティ精製用担体であり、最表面がGMAで均一に覆われているため、GMAのエポキシ基を利用した共有結合による様々なリガンドの強固な固定化が可能である。これまでにFGビーズにDNAやタンパク質、様々な薬剤を固定化し、細胞粗抽出液から転写調節因子や薬剤標的タンパク質の精製・同定に成功している。本技術は細胞粗抽出液からワンステップでアフィニティ精製できることが特徴であり、比較的弱い結合因子も簡単に単離でき、相互作用する複合体を一挙に単離することができる。

### C. 研究結果

本研究班の臨床研究から線維筋痛症は中枢神経系の異常と考えられていることから、本研究ではマウス脳抽出液からの生体内薬剤標的分子のアフィニ

ティ精製を検討している。野生型成体マウスの全脳組織と、 $[^3\text{H}]$ 標識ガバペンチンの脳における局在データをふまえ、海馬組織のタンパク質抽出液の細胞質画分と細胞膜画分を調整した。細胞質画分はDignam法を用いて調製し、細胞膜画分は界面活性剤オクチルグルコシドを用いた可溶性により調製した。

ガバペンチンの微粒粒子への固定化はまず、市販の誘導体 (Fmoc-Gabapentin, NeoMPS, France) を用いた。この誘導体を用いたガバペンチンの固定化ではガバペンチンのカルボキシル基を利用するため、ガバペンチンの活性を一部損ったままアフィニティ精製を行うことになり、目的とする標的分子が得られない可能性がある。そのため平行して、ガバペンチンの活性が保持された状態で微粒粒子に固定化できるようなアミノ基誘導体を外注により、合成を行った (新成化学, 大阪)。

今年度は市販のガバペンチン誘導体を用いて野生型成体マウスの全脳組織 (細胞質画分と細胞膜画分) から精製を試みた。ネガティブコントロールとして、薬剤が固定化されていない微粒粒子のみとGABA固定化微粒粒子を用いた。用いたGABA固定化微粒粒子も市販誘導体と同様、カルボキシル基を介して微粒粒子上に固定化したものである。微粒粒子からの溶出は過剰量のガバペンチン溶液 (10mM ガバペンチン) を添加する競合阻害作用により行った。精製の結果、細胞質画分からは特異的な因子は検出できなかったが、細胞膜画分よりガバペンチンに特異的に結合する因子が検出された。この因子を500fmol程度 (50ng) 精製・単離を行い、質量分析によって同定したところ (プロテイン・リサーチ・ネットワーク, 横浜)、アクチンと判明した。

### D. 考察

アクチンは細胞質画分にも大量に存在するのにもかかわらず、今回のアフィニティ精製法では細胞

質画分からではなく膜タンパク質画分からのみ精製された。細胞膜画分のアクチンはフィラメント状のアクチンと考えられる。これまでの研究発表から、アクチンは様々な薬剤の非特異的吸着の分子として考えられていたが、その一方アクチンの形状の違いによる細胞の活性の違いも報告されているため、今後痛みに関して細胞内アクチンの形状に注目して解析する必要があると考えられる。

#### E. 結論

上記の実験と平行して外注したアミノ基を有するガバペンチン誘導体の合成に先月成功した。そして今までとは異なる微粒子への化学結合方法を検討し、効率よく結合できる反応方法を確立した。今後、固定化後も活性を示すと考えられるガバペンチン誘導体をFGビーズに固定化し、標的分子の精製を試みる予定である。そして、アクチンと新規に同定する標的分子が生体内でどのように痛み機構に関わっているのかを解析する計画である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tanaka, T. et al. "Preparation of spherical and uniform-sized ferrite nanoparticles with diameters between 50-150 nm for biomedical applications." *J. Magn. Magn. Mater.*, **321**, 1417-1420 (2009).
2. Abe, M. et al. "Preparation and medical application of magnetic beads conjugated with bioactive molecules." *J. Magn. Magn. Mater.*, **321**, 645-649 (2009).
3. Hanyu, N. et al. "High-throughput bioscreening system utilizing high-performance affinity magnetic carriers exhibiting minimal non-specific protein binding." *J. Magn. Magn. Mater.*, **321**,

1625-1627 (2009).

4. Tada, M. et al. "Synthesis of hollow ferrite nanospheres for biomedical applications." *J. Magn. Magn. Mater.*, **321**, 1414-1416, (2009).
5. Sakamoto, S. et al. "Development of application of high-performance affinity beads: toward chemical biology and drug discovery." *Chem. Rec.*, **9**, 66-85 (2009).

##### 2. 学会発表

1. 半田 宏 "高機能性ナノ磁性ビーズの開発と応用"、日立化成講演会、日立化成工業株式会社 研究開発本部、2010年1月12日
2. 半田 宏 "高機能性磁性微粒子の作製と医療バイオへの応用"、精密ネットワークワークポリマー研究会講演会、ヨコハマグランドインターコンチネンタルホテル、2009年6月29日
3. 半田 宏 "これからの天然物化学—今後20年の指針"、天然物化学討論会50周年記念シンポジウム、仙台国際センター、2009年5月15日
4. Hiroshi Handa "Highly-Functionalized Magnetic Beads"、19th Iketani Conference, The 2nd International Symposium on Advance Particles (ISAP2009)、Keio University, Yokohama、2009年4月28日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 磁性中空粒子およびその製造方法  
半田 宏他7名、特願2009-054774
2. ポリマー被覆フェライト微粒子および製造方法  
半田 宏他3名、特願2009-24990

厚生労働科学研究補助金

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

平成22年度 研究報告書

研究代表者 岡 寛

平成23(2011)年4月

線維筋痛症の特異的マーカーと痛みの定量化に関する研究

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 准教授

研究要旨 線維筋痛症の特異的マーカーが存在しないため、他の筋疾患で特異的に陽性となる電位依存性K<sup>+</sup>チャネル（voltage-gated potassium channel：VGKC）に対する抗体（抗VGKC抗体）の有無について検討した。線維筋痛症と慢性広範囲疼痛の病態の差異を痛みの定量システムを使用し、比較検討した。

A. 研究目的

FM患者が筋肉の不随意運動、こむらがえり、筋硬直、筋肥大を伴う場合が臨床的によく観察される点に着目し、全身性の疼痛は認めないがこのような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着目し、その患者で陽性となる電位依存性K<sup>+</sup>チャネル（voltage-gated potassium channel：VGKC）に対する抗体（抗VGKC抗体）の有無について検討する。また、FM患者における痛みの閾値の低下がどの臨床的段階でおこるかを痛みの定量化システム（Pain Vision）を使用して、慢性広範囲疼痛（CWP）と比較検討する。

B. 研究方法

① FM患者22例、健常者コントロール13例の血清について抗VGKCモノクローナル抗体を用いたRIA法で測定した。同じ血清について電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネル（voltage-gated calcium channel：VGCC）に対する抗体（抗VGCC抗体）も同様に検討した。

② 米国リウマチ学会（ACR）の1990年の基準を満たすFM患者116人（男性20例、女性96例）の最小感知電流（痛みの閾値）と痛み度をPain Vision®を使用して測定した。対照として、有痛性の慢性広範囲疼痛（CWP）69例（全員女性）を測定し、比較検討した。

（倫理面への配慮）

血清検体は、連結可能なコード番号化した。患者には、文書による同意を得た。

C. 研究結果

① FM患者22例、健常者コントロール13例の血清を用いて抗VGKC抗体を検討した。その結果、

5例のFM患者で抗VGKC抗体が陽性であり、2例は強陽性であった。22例のFM患者のうち、基礎にうつ病が認められる6例に関しては抗VGKC抗体が陰性であった。次に、抗VGKC抗体が陽性患者5例のうち3例において抗けいれん剤での治療を実施し、全例で痛みVASが著明に改善した。抗VGCC抗体は、22例全例が陰性であった。

② CWPの平均年齢は41.0歳であり、最小感知電流（閾値）の平均は、7.63であり、性と年齢をマッチさせた健常人と差がなかった。これに対して、FM女性98人の平均年齢は50.4歳とやや高かったが、最小感知電流は、平均で7.56と性と年齢をマッチさせた健常人より有意に低下していた。痛み度は、CWP群が217.46、FM群が458.40でFM群が有意に高かった。

D. 考察

抗VGKC抗体が陽性患者5例のうち3例において抗けいれん剤が著明に反応し、抗体価も低下した。従って、このマーカーはFMに特異的で疾患活動性の評価にも有用な可能性もある。現在、症例数を蓄積している。

FMの痛みの評価では、前年度に痛みの定量化が示されたが、今年度はFMの前段階であるCWPと比較し、閾値の低下がCWPでは認められず、FMになって初めて閾値低下が確認された、この系からも、CWPはFMの臨床的な前段階であることが示唆された。

E. 結論

① 抗VGKC抗体は、うつに分類されないFMに認められ、疾患活動性のマーカーの候補でもあった。

② FMは、CWPと比較して、痛みの閾値の低下と