

痛み度の上昇が明白であり、CWPの進展した状態であることが考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1). 岡寛. ペインクリニックで使用する薬の新展開: E. 疾患別治療薬、18. 線維筋痛症の薬物療法、ペインクリニック別冊秋号、2010. 10; 31: S425-431.
- 2). 岡寛. リウマチ病セミナーXXI 治療と副作用、線維筋痛症 (FM) の新しい治療薬、前田晃・小松原良雄・福田眞輔・吉川秀樹・志水正敏・塩沢俊一・村田紀和・佐伯行彦・西林保朗編、永井書店、2010. 12; 210-215.
- 3). 岡寛. 関節リウマチと鑑別が必要な疾患とその特徴、線維筋痛症、Medicina、2011. 2; 48 (2): 231-233.
- 4). Osada K, Oka H, Isomura T, Nakamura I, Tominaga K, Takahashi S, Kojima A, Nishio ka K. Development of the Japanese version of t

he Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ): The Psychometric assessments of reliability and validity, Int. J.Rheumatol Dis, 2011; 14:74-80.

##### 2. 学会発表

- 1) 岡寛. 線維筋痛症の痛みのPainVision による評価、日本線維筋痛症学会第2回学術集会、2010年11月.
- 2) 岡寛、西岡久寿樹. 線維筋痛症に対する薬物療法の考え方 「抗痙攣薬の適応と有効性」、日本線維筋痛症学会第2回学術集会、2010年11月.
- 3) 岡寛. 改訂された線維筋痛症の新しい診断基準 (ACR2010) の本邦患者の評価、第25回日本臨床リウマチ学会、2010年11月.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

FMにおける診断マーカー (国際特許申請中)

##### 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  
(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

研究課題：線維筋痛症の種々の実験動物モデルの確立と治療薬候補化合物の薬理的評価

研究分担者：所属機関 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野  
氏名 植田 弘師

**[研究要旨]**

線維筋痛症は難治性疼痛疾患の一つで、様々な治療法が試みられるものの特効薬となる治療法の確立には至っていない。我々はこれまで、基礎研究において本疾患の動物モデルを作製し様々な疼痛の特徴を報告してきた。本年度は、鎮痛薬のスクリーニングとして、抗うつ薬および塩酸ピロカルピンに認められた有効な鎮痛効果を報告する。

**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

これまでに、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、性腺摘出後の雌性マウス優位な性差学的特徴を報告してきた。薬物を用いた検討では、モルヒネの低感受性が臨床と類似する結果であった一方で、ガバペンチンの強力な上位脳における鎮痛効果を示すことを明らかにしている。本年度は、さらにあらたな治療法の確立を目的に塩酸ピロカルピンおよび抗うつ薬をモデル動物に投薬した時の過敏応答の変化を観察した。

**B. 研究方法**

実験動物には6週齢(体重18-22g)のC57BL/6J系雄性マウスを用いた。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対照群とした。

薬物投与方法

ICS暴露の5日後(P5)において、塩酸ピロカルピンを腹腔内投与し60分間10分毎に経過観察を行った。また抗うつ薬はP1またはP5において、ミルナシブラン(SNRI)、パロキセチン(SSRI)、フルボキサミン(SSRI)、アミトリプチリン(三環系)、ミアンセリン(四環系)をそれぞれ脊髄クモ膜下腔内投与し、疼痛閾値の変化を30, 60,

180分後で観測評価した。薬物の用量は、過去の論文報告および、当研究室のプレ実験で得られた既知の値を参考にして検討している。

(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

ICSマウスの熱刺激性疼痛閾値を評価した所、ICSのP1, 5, 12, 19, 25 (post stress day 1, 5, 12, 19 and 25) における疼痛閾値は、P1からP25以降まで長期に渡り、有意な過敏閾値の低下を示した。

2. ストレスモデルにおける塩酸ピロカルピンの鎮痛評価

塩酸ピロカルピンを腹腔内投与した時の鎮痛効果を、熱刺激性過敏閾値にて測定した時、過敏応答を示していたICSモデルの閾値が投与10分後以降から有意に上昇し、強い鎮痛効果を示す事が明らかとなった。この時の用量は通常ドライアイ・ドライマウスに使用されるのより低用量で副作用の問題は少ないと考えられる。また、この鎮痛効果は一過性のものであったが、5日間連続投与を行ってもその鎮痛効果の程度が減弱する事はなく、耐性はおきない事を確認した。

3. ストレスモデルにおける抗うつ薬の鎮痛評価

ミルナシブランを脊髄クモ膜下腔内投与した時の鎮痛効果を、投与後30, 60分および180分後の熱刺激性過敏閾値にて経時的に測定した。対照群においては、それぞれの用量において

閾値の変化が認められなかった。一方、ICS PIのマウスに投与すると、投与後30分に閾値は有意に上昇し、正常値レベルまで回復することが分かった。投与後60分には鎮痛作用は50-60%程度まで減弱したが持続性が認められ、180分後においても同程度の鎮痛作用が認められていた。この鎮痛効果は翌日24時間以降には再び過敏レベルまで低下していることを確認した。パロキセチン、フルボキサミン、アミトリプチリン、ミアンセリンを同様に検討したところ、それぞれミルナシプランと類似する結果が得られ有効性が認められた。

#### D. 考察

過去の報告において、ICSモデルと対照的に冷温環境で連続曝露したCCSモデルの疼痛閾値(アロディニア)の変化を比較すると、CCSモデルでは数日間しか持続しない一過性の疼痛が発現するのに対してICSモデルでは長期持続性のある過敏応答が認められることを明らかにしている。本年度においては、これがさらに長期であることを示すデータを報告しているが、この25日以降も持続する長期性は繰り返しのストレスが重要であることが考えられる。本研究では、線維筋痛症に多く併発する事で知られるシェーグレン症候群のドライアイ・ドライマウスの治療に使用される塩酸ピロカルピンが有効であった事を明らかにした。この事は、臨床使用において大変有効な治療手段になると考えられる。また、臨床使用頻度の高い抗うつ薬の脊髄クモ膜下腔内投与により、この繰り返しのストレス誘発性の中枢性疼痛機構の異常に対して有効な鎮痛効果が得られることが明らかとなり、今後の異常機構の大きな手掛かりになりうると期待される。

#### 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こと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。我々はストレスの繰り返し曝露により誘発される痛みがアロディニア、過敏応答ともに長期性に及ぶ原因の重要因子であることを報告している。本研究では、我々は2つの新たな結論を見いだしており、1つ目として長期性が過去に報告しているのよりもさらに長い期間も持続することを見いだした。また2つ目に、臨床使用頻度およびそのエビデンスレベルが高い抗うつ薬の有効性である。抗うつ薬の作用点はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害によるものであ

るとされるが、脊髄に投与することで直接的に下降性抑制を担うセロトニン神経あるいはノルアドレナリン神経系を賦活化し、有意な鎮痛効果が認められたと考えられる。現段階でその詳細は不明であるが、下降性抑制系の減弱が注目される中枢性の疼痛メカニズムの機構異常を解明する手掛かりになりうると考えている。また、これまでの臨床報告に基づき、基礎の動物モデルレベルでも抗うつ薬の有効な鎮痛作用が期待されるエビデンスになりうると考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 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.* 112: 521-530, 2010
- 2) Uchida H, Sasaki K, Ma L, Ueda H: Neuron-restrictive silencer factor causes epigenetic silencing of K(v)4.3 gene after peripheral nerve injury. *Neuroscience.* 166:1-4, 2010.
- 3) Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Aoki J, Ueda H: Evidence for de novo synthesis of lysophosphatidic acid in the spinal cord through phospholipase A2 and autotaxin in nerve injury-induced neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 333:540-546, 2010
- 4) 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. *Neurosci Lett.* 472: 184-187, 2010
- 5) Xie W, Uchida H, Nagai J, Ueda M, Chun J, Ueda H: Calpain-mediated down-regulation of myelin-associated glycoprotein in lysophosphatidic acid-induced neuropathic pain. *J Neurochem.* 113: 1002-1011, 2010
- 6) Uchida H, Ma L, Ueda H: Epigenetic gene silencing underlies C-fiber dysfunctions in neuropathic pain. *J Neurosci.* 30: 4806-4814, 2010
- 7) Ma L, Nagai J, Ueda H: Microglial activation mediates de novo lysophosphatidic acid production in a model of neuropathic pain. *J Neurochem.* 115: 643-653, 2010
- 8) Nagai J, Uchida H, Matsushita Y, Yano R, Ueda M, Niwa M, Aoki J, Chun J, Ueda H: Autotaxin

and lysophosphatidic acid1 receptor-mediated demyelination of dorsal root fibers by sciatic nerve injury and intrathecal lysophosphatidylcholine. *Mol Pain*. 6: 78, 2010

9) 植田弘師、松本みさき：化学療法に伴う神経因性疼痛メカニズム 日整会誌 84：24-30、2010

10) 植田睦美、植田弘師：動物実験からみたパクリタキセル誘発性末梢神経障害 ペインクリニック 31(7)885-892、2010

## 2. 学会発表

1) 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)

2) 植田弘師、西依倫子：線維筋痛症へのシーズ創出、第83回日本薬理学会年会(シンポジウム)、2010年3月(大阪)

3) 西依倫子、小川智世、植田弘師：線維筋痛症モデルとしての繰り返し低温ストレス(ICS)における塩酸ピロカルピンの鎮痛効果、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

4) 西依倫子、植田弘師：繰り返し低温ストレス(ICS)による線維筋痛症モデルの作成、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

5) 永井潤、馬琳、植田弘師：神経因性疼痛の初発分子機構を担うリゾホスファチジン酸(LPA)ミクログリア活性化における関与、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

6) 永井潤、馬琳、植田弘師：神経因性疼痛を担うリゾホスファチジン酸特異的脱髄、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

7) 内田仁司、植田弘師：神経因性疼痛を担う疼痛関連遺伝子のエピジェネティクス、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

8) 佐々木恵太、植田弘師：In vivo electroporation法を用いたmuオピオイド受容体遺伝子の脳局所導入とモルヒネ鎮痛の特異性、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

9) 植田弘師：慢性疼痛の初発原因分子としてのリゾホスファチジン酸 - フィードフォワード性 de novo LPA 合成、第52回脂質生化学会(招待講演)、2010年6月(群馬)

10) 植田弘師：神経障害性疼痛における de novo リゾホスファチジン酸の生合成を介するフィードフォワード機構、第32回日本疼痛学会(招待講演)、2010年7月(京都)

11) Hiroshi Ueda: Epigenetic control of opioid receptor gene expression in neuropathic pain model. INRC (招待講演)、2010年7月(スウェーデン)

12) 植田弘師：神経因性疼痛におけるオピオイド受容体遺伝子のエピジェネティクス転写制

御機構の解明、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月(名古屋)

13) 三浦裕、植田弘師：特定脳領域へのMOP遺伝子レスキューマウスにおけるモルヒネ鎮痛耐性とアンチオピオイド性グルタミン酸-NMDA受容体仮説の証明、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月(名古屋)

14) 西健也、植田弘師：モルヒネ鎮痛における疼痛モダリティー特異的な脳領域の同定、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月(名古屋)

15) Hiroshi Ueda: RESCUE OF SPECIFIC PROMOTER-REGULATED MU-OPIOID AND NMDA RECEPTOR GENE INTO BRAIN LOCI OF K/O MICE - PAIN SPECIES-SPECIFIC BRAIN LOCI FOR MORPHINE ANALGESIA AND TOLERANCE. 13<sup>th</sup> IASP (Topical Symposium), 2010年 8-9月(モントリオール)

16) Michiko Nishiyori and Hiroshi Ueda: INTERMITTENT COLD STRESS-INDUCED EXPERIMENTAL FIBROMYALGIA MODEL IN MICE - PHARMACOLOGY AND NEUROBIOLOGY. 13<sup>th</sup> IASP, 2010年 8-9月(モントリオール)

17) Michiko Nishiyori, Tomoyo Ogawa, Kouhei Araki and Hiroshi Ueda: PILOCARPINE SUPPRESSES HYPERALGESIA INDUCED BY INTERMITTENT COLD STRESS AS AN EXPERIMENTAL FIBROMYALGIA MODEL IN MICE. 13<sup>th</sup> IASP, 2010年 8-9月(モントリオール)

18) 内田仁司、植田弘師：Epigenetic gene silencing underlying negative symptoms in neuropathic pain (難治性神経因性疼痛における疼痛関連遺伝子群のサイレンシング制御機構)、日本神経化学会(Neuro2010)、2010年9月(神戸)

19) 植田弘師：Feed-forward system of peripheral and central chronic pain through lysophosphatidic acid" (リゾホスファチジン酸を介した末梢性および中枢性の慢性痛のフィードフォワード性増幅機構)、日本神経化学会 Neuro2010 (招待講演)、2010年9月(神戸)

20) 植田弘師：モルヒネによる痒み誘発と末梢性鎮痛効果に関する最近の話題、国際痒みシンポジウム(招待講演)、2010年10月(東京)

21) 植田弘師：線維筋痛症の痛みの分子生理・薬理学、第2回線維筋痛症学術会(教育講演)、2010年11月(東京)

22) 西依倫子、荒木康平、小川智世、植田弘師：線維筋痛症モデルとしての冷温繰り返しストレス(ICS)モデルマウスにおける塩酸ピロカルピンの効果、第2回線維筋痛症学術会、2010

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- $\beta$ 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- $\beta$ 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- $\beta$ 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: 51Cr 遊離法), TGF- $\beta$ 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/ $\mu$ L, NK 細胞活性が 25.05 %, そして TGF- $\beta$ 1 が 19.1 ng/mL であった。TGF- $\beta$ 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- $\beta$  1( $r=0.442$ ), MASES 点と TGF- $\beta$  1 ( $r=0.478$ ), FM 点と TGF- $\beta$  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 enthesis organ の概念にも一脈を通ずるものがある。

調査症例の TGF- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  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ついた亜型分類

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、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に基つ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。

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、SPSSVer16.0(Windows)を用いて、Student T testと $\chi^2$ 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**, Martínez 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  $\epsilon$  51 and A $\beta$  42 by intramembrane proteolysis of  $\beta$  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 25<sup>th</sup> 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. 11<sup>th</sup> Australasian Schizophrenia Conferwnce , 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. 2<sup>nd</sup> 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. 2<sup>nd</sup> 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, 2<sup>nd</sup> 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.

2<sup>nd</sup> 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**、SIDMARI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35,000 (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患者のかなりのRA患者の診療にあっており、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。

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. *Orthodics* 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。

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 齊田牧子 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/デントアルダイヤモンド社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	アリゾプリル (30)、ロキソプロフェン (10)、 スロピド (150)、ロキソプロフェン (25)、 シメチジン (15)、セロクソ (25)、 クロロパラム (1)、アリゾプロフェン (1.2)、 プロモセラム (10)、ロキソプロフェン (2)	悪化
2	76	F	口腔内	0 (うつ病が 先行)		うつ病 疼痛性障害	アリゾプリル (5)、ロキソプロフェン (50)、 スロピド (50)、シメチジン (30)、 クロロパラム (0.5)、リスプロドール (0.4)、 ヒペリデン (2)、エチゾラム (1)、 ロキソ (0.5)、ロキソプロフェン (1)	悪化
3	63	M	右顎関節 腹部 腰部	48	顎関節症	疼痛性障害	ロキソプロフェン (不明)、トラゾドン (100) アセチルサリチル酸 (90)、ロキソプロフェン (3) シメチジン (50)、ロキソプロフェン (0.3) リスプロドール (10)、ロキソプロフェン (2.5) ロキソプロフェン (50)、ロキソプロフェン (1.5) ヒペリデン (3)、エチゾラム (2) クロロパラム (15)、ロキソプロフェン (7.5) ロキソプロフェン (0.5)	不変 (動揺)
4	32	M	歯 顎	30	線維筋痛症	疼痛性障害	スロピド (50)、アリゾプロフェン (3)、ロキソ プロフェン (1)、クロロパラム (10)、 ロキソプロフェン (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	アリゾプリル (120)、シメチジン (15)、 ロキソプロフェン (6)、アリゾプロフェン (0.8)、ロキ ソプロフェン (3)、ロキソ (2)	不変
6	53	M	口唇左側	0 (うつ病が 先行)		疼痛性障害	ロキソプロフェン (25)、アリゾプリル (30)、ロキ ソプロフェン (25)、シメチジン (45)、シメチジン (30)、ロキソプロフェン (50)、ロキソプロ	不変

						(24)、オキシベン (5)、 カルマゼピン (600)、 バルプロ酸 (600)、クマゼパム (2)、ロフラ ゼプ 酸エチル (2)		
7	55	F	舌 口腔内	83	舌痛症	疼痛性障害	リトリプチン (10)、カルマゼピン (100)	不変
8	79	F	右上歯肉 背部 胸部	60		心気症	アミトリプチン (40)、クマゼパム (10)、 ゾルピデム (5)、ブチゾラム (0.5)	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)、ニトゼパム (10)、エス タゾラム (2)、ロメタゼパム (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	フルベキサシ (300)、ハロパリドール (6)、リス ペリドン (6)、ピペリデン (4)、 ニトゼパム (10)	軽度改善
11	38	F	右上歯肉	9		疼痛性障害	アミトリプチン (50)、パロチキン (40)、クロル プロマジン (25)、クマゼパム (1)、ブチゾ ラム (0.25)	軽度改善
12	61	F	舌 口腔内	14	舌痛症	心気症	アムプロプラム (1.2)	軽度改善
13	70	F	腰	58	線維筋痛症	疼痛性障害	ミルチプリン (45)	軽度改善
14	47	F	右手指 前腕尺側	70		疼痛性障害	フルベキサシ (75) アムプロプラム (0.8) ロメタゼパム (1)	軽快
15	63	F	口唇	0	口腔ジスキ ネジア	心気症	アミトリプチン (30)、クロミプラシ (30)、 アロピリン (不明)、フルベキサシ (50)、 パロチキン (20)、アムプロプラム (0.8)、 ブチゾラム (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	アミトリプチン (30)、フルベキサシ (125)、 スルピド (25)、チアピド (25)、 ケイ酸ガンドステロン (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 <sup>†</sup> (±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 <sup>†</sup> (±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