

201127005A

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と

治療法の確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松本 美富士

平成24年（2012）年 4月

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と
治療法の確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松本 美富士

平成24年（2012）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立-----	1
に関する研究	
松本 美富士	
藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科	
II. 分担研究報告	
1. 慢性疲労症候群の各種診断基準の線維筋痛症患者への適応の問題点に関する研究 --	11
松本 美富士	
藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科	
2. 線維筋痛症の病因機構の解明：動物モデル作成と責任分、診断的 -----	14
バイオマーカー同定および治療薬理学に関する研究	
植田 弘師	
長崎大学大学院医歯薬総合研究科薬学系分子薬理学分野	
3. 病態解明の統括：研究プラットフォームの確立とシグナル伝達及び -----	18
その病態に基づいた治療病型の確立に関する研究	
中島 利博	
東京医科大学医学総合研究所	
4. 線維筋痛症の痛みの定量化に関する研究 -----	20
岡 寛	
東京医科大学八王子医療センターリウマチ性疾患治療センター	
5. 線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究 -----	22
行岡 正雄	
医療法人行岡医学研究会行岡病院整形外科	
6. 精神医学からみた線維筋痛症の診断と治療に関する研究 -----	25
宮岡 等、宮地 英雄	
北里大学医学部精神科学	
7. 2011年度小児科医に対する若年性線維筋痛症アンケート調査と若年性 -----	27
線維筋痛症の英文ガイドライン作成に関する研究	
横田 俊平	
横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学	
8. 線維筋痛症の高次脳機能の解析に関する研究 -----	29
白井 千恵	
順天堂大学練馬病院メンタル科	
9. 線維筋痛症患者における抗VGKC複合体抗体の測定に関する研究 -----	31
山野 嘉久	
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	
10. 線維筋痛症の病因機構の解明：動物モデル作成と責任分子、診断的 -----	34
バイオマーカー 同定および治療薬理学に関する研究	
長田 賢一	
聖マリアンナ医科大学医学部神経精神科学	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	37

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
総括研究報告書

線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究

研究代表者 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]

ヒト線維筋痛症のモデル動物（ICS, IPS マウス）以外に疼痛モデルマウスを作製することができた。新たな治療薬として期待される認知症治療薬：ドネペジルに鎮痛効果を認めた。線維筋痛症研究の振興と発展のための共通リサーチツールとして、研究プラットフォームを構築するために臨床データのみならず、数十名の線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿がストックされた。このプラットフォームの臨床データから治療効果、重症度、予後予測因子としていくつかの臨床徴候の存在が示唆された。線維筋痛症を脳内のネットワークの障害を検証するために ^{18}F FDG-PET 解析により、側頭回および上側頭回での代謝の低下が認められた。線維筋痛症の一部に抗位依存性 K^+ チャネル複合体 (VGKC)抗体が陽性であり、このような症例は抗 VGKC 複合体抗体関連線維筋痛症と病型分類あるいはバイオマーカーとなることが示唆された。線維筋痛症と大うつ病の鑑別に血漿アミノグラムの測定が有用であること、バイオマーカーとなることが示された。Disease-mongering という問題は、線維筋痛症でも考慮されるべきで、線維筋痛症専門医にはバランスのとれた判断が求められる。また、認知行動療法においても他の治療法と同様に、副作用や症候移動という問題があり、これらの治療法の適切な使用のためには、詳細な面接が不可欠である。若年性線維筋痛症に対する小児科医の認知度は 2007 年の調査では極めて低かったが、今回の調査では過半数の小児科医に認知されていた。しかし、診療経験は極めて低かった、この実態改善のために若年性線維筋痛症診療ガイドライン（英文）を作成した。線維筋痛症の類似病態である慢性疲労症候群の操作的診断基準である各種慢性疲労症候群基準の適合性について予備的検討を行った。その結果、各基準で激しい疲労の発症様式（急性、急激な発症）と併存疾患に線維筋痛症を除外するか否かの 2 点によって両者の合併頻度が大きく影響を受けることが明らかにされた。線維筋痛症の疼痛の評価のために Pain Vision による検討を行った。慢性広範囲疼痛と比較して、痛みの閾値の低下と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。また痛みの閾値の低下は治療によっても容易に是正されなかった。線維筋痛症ではしばしば歩行障害を伴う、歩行障害の責任骨格筋を同定し、myo-tuning や multiple 刺激を行って、歩行障害が改善され、線維筋痛症の新たな代替療法である。

分担研究者

植田 弘師 長崎大学大学院医歯薬学総合研究
科薬学系分子薬理学 教授
中島 利博 東京医科大学医学総合研究所 教
授
岡 寛 東京医科大学八王子医療センタ
リウマチ治療センター 教授
行岡 正雄 医療法人行岡医学研究会行岡病院
院長
宮岡 等 北里大学医学部精神科学 教授
横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発
生生育小児医療学 教授
臼井 千恵 順天堂大学医学部練馬病院メンタ
ル科 准教授
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

長田 賢一 聖マリアンナ医科大学医学部神経
精神科学 准教授

A. 目的

これまでの線維筋痛症に関する厚生労働省の研究班によって、わが国における実態が明らかにされてきているが、未だ病因不明は不明であり、多くの病態についても不明な部分が多い。その結果本症の治療、医学的管理について手探りの状況にある。厚生労働省研究班と日本線筋痛症学会が共同で線維筋痛症の診療マニュアル的な「線維筋痛症診療ガイドライン 2009」を公開したが、その後の本症を取り巻く医療環境の大きな変化があったため、ガイドラインの改訂を行い「線維筋痛症

診療ガイドライン 2011」を公開した。このガイドラインに則って線維筋痛症の診療が実践されることにより本邦人を対象としたエビデンスが作成されることが期待され、真に evidence based medicine (EBM)に則った本邦線維筋痛症を作成が可能となる、線維筋痛症患者の日常生活機能(ADL)や生活の質(QOL)の改善を目指し、効率的な線維筋痛症診療を実践するために、新たな研究班組織を構成し、総合的、専門的に年度ごとの目標を設定し、その目標に特化して効率的に研究を進め、3年間で最終目標を達成するために本年度はモデル動物による病因・病態の探索、検体バンクを含む研究プラットフォームの構築、機能的脳画像による病態解析、診断基準の検証、類似病態との鑑別、病型分類、疾患バイオマーカーの同定、疼痛評価法の確立、代替療法の探索及び若年性線維筋痛症の実態と診療ガイドラインの作成について検討を行った。

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、疼痛評価法には熱刺激あるいは機械刺激誘発性疼痛試験法を用いた。線維筋痛症モデルマウスの作製は、ICS モデル：マウスを夜間は低温で飼育し、昼間は 30 分ごとに室温(24℃)と低温(4℃)に変化させる環境を 2 日間繰り返した。筋痛モデル：ペントバルビタール麻酔下で、Acidic saline (pH 4.0) 20 μ l を 0 日目および 5 日目にマウスの左腓腹筋に投与を行った。薬物投与法は一日一回腹腔内投与した。

症例の登録、臨床所見の蒐集、アンケート調査および検体の採取、FDG-PET 解析検査はデータの匿名化、暗号化を行なった。対象者には文書による説明と書面の同意書を得たのちに実施したものである。健常者の FDG-PET 施行にあたっては、さらに説明と同意が慎重に十分な注意を払って行い、自主的同意の得られたものの身を対象とし、費用負担は研究者の負担で実施した。

多くの情報は後ろ向き研究であるため、診療情報の収集を行い、アンケート調査は自記式郵送法により、匿名化したのち、外部との通信不可能な専用パソコンへのデータの入力を行った。疼痛の客観的評価法の開発のための Pain Vision を用い、疼痛の閾値、痛み度の測定を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は所属機関の動物実験委員会 (IACUC) による許可を受け、所属機関の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に準じて実施された。症例の登録、臨床所見の蒐集、アンケート調査および検体の採取、解析検査はデータの匿名化、暗号化を行うとともに国の

臨床研究、疫学研究等を遵守し、所属機関の倫理委員会の承認を得たのち、対象者に文書による説明と書面の同意書を得たのちに実施したものである。費用負担は研究者の負担で実施した。データお処理は外部との通信不可能な専用パソコンへのデータの入力を行って、パスワード等を設定して、入力後のデータ管理を行った。

C. 研究結果

1. 病因解明 (植田)

線維筋痛症モデルマウスを複数 (ICS, IPS マウス) 確立しており、これまで本疾患に対する治療戦略の一環として抗うつ薬などの様々な鎮痛補助薬を用いた薬理学的解析を試みてきた。本研究は線維筋痛症における責任分子の同定および治療薬理学的に解析を行うことで、最終的に発症機構の解明を目指している。本年度は、新たな治療薬として期待される認知症治療薬であるドネペジルをモデルマウスに投与し、疼痛閾値の上昇と継続投与により鎮痛効果の持続が観察された。また、新たな線維筋痛症モデルマウスとして酸性生理的食塩水刺激による筋痛モデルマウスの作成を行った。た時の疼痛過敏応答の影響を観察した。さらに筋痛モデルとして酸性食塩水を筋注する新たな線維筋痛症モデルマウスの確立を行い、このモデルにおけるプレガバリンの反復投与による治療効果の解析では疼痛閾値の上昇が持続的にみられ、プレガバリンの線維筋痛症治療薬の薬理学的解析のモデルとなることが確認された。

2. 病態解明

1) 研究プラットフォームの構築 (中島)：すでに診療ネットで登録されている 5,000 例の患者から 100 名前後の症例データバンクがすでに構築された。また検体データバンク構築のために数十例の線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿がストックされた。今後、医学研究倫理審査会に共同研究者としての承認が得られた後に各班員に供与予定である。さらに症例データバンクの臨床情報を治療効果、重症度、予後予測の観点から多変量解析を行い、いくつかの身体症状が有意差を持って他の事象とは独立して関与していることが明らかとなった。これらの結果を各班員の有する病態モデル・臨床研究モデルなどに外挿することにより病態研究に対する研究プラットフォームとなることが期待される。

2) 脳機能代謝の検討 (臼井)： 18 FDG-PET を用いて線維筋痛症患者と年齢性別をマッチさせたコントロールとの解析したところ、線維筋痛症では中側頭回および上側頭回での代謝の低下が認められた。この所見の特異性の検討のために慢性疼痛をきたす disease control との比較が必要であり、

このことによって線維筋痛症における高次脳機能異常の局在が明らかにされることが期待される。

3) 疾患バイオマーカーと病型分類 (山野、長田) : 線維筋痛症の一部 (約 1/4) に抗電位依存性Kチャネル(VGKC)複合体抗体が陽性となり、強陽性を示す症例もあった。臨床像との関連ではうつ病を合併するものは陰性であった。健常者ではいずれも陰性であった。現在までのところ陽性患者の経過を観察で筋硬直症状が悪化してくることはない。一方、抗 VGKC 抗体が陽性では抗けいれん薬 (ガバペンチン、クロナゼパム) による疼痛緩和が著明するものが多かった。したがって、抗 VGKC 抗体陽性群は線維筋痛症の一つの病型を形成し、そのバイオマーカーとなる可能性が示唆された。さらに、線維筋痛症のバイオマーカー探索の一つとして血漿中のアミノグラムをうつ病症例を対照に解析した。大うつ病に対して、線維筋痛症では、Proline, Aminobutyric acid, Ornithine が有意に低下していた。ロジスティック回帰式 ($AI = -10.96 + 0.08 \times Ser - 0.48 \times ABA + 0.22 \times Trp - 0.26 \times Orn + 0.10 \times Lys$) にて大うつ病と線維筋痛症群を判別可能であった (感度: 0.93、特異度: 0.95)。また、圧痛点数と分枝鎖アミノ酸 (BCAA) の内の leucine/BCAA 比、valine/BCAA 比、valine/leucine 比と圧痛点数との関連傾向が示された。このように血漿中アミノグラムは線維筋痛症とうつ病とのバイオマーカーとなることが示唆された。

4) 診断基準の検証 (臼井、松本) : 米国リウマチ学会によって線維筋痛症の予備的診断基準 (ACR2010) が提案されたが、本邦症例の有用性検証のために一施設内症例での検証が行われた。その結果特異性に問題があることが示唆されたが、多施設症例での検討が準備されている。また疾患重症度指標として症状スコアが有用であることも示された。

一方、線維筋痛症の類似病態である慢性疲労症候群とお合併頻度を明らかにするために、慢性疲労症候群の各種診断基準 (旧厚生省基準、米国 CDC 基準、日本疲労学会基準、カナダ症例定義) の適応について検討が行われた。この基準を機械的に線維筋痛症患者に当てはめることによる問題点が明らかとなった。すなわち、慢性疲労の発症様式 (急性発症) と除外基準の取り扱いが問題であることが示された。線維筋痛症の本邦診断基準の作成にあたって類似病態である慢性疲労症候群の取り扱いが明確化された。

5) 精神医学的課題の検討 (宮岡) : Disease-mongering とは、病気の売り込み行為のことで、製薬会社などがその販路を広めるために

医学界と共同歩調を通して特定の病気をより重要な課題として社会問題化し、治療的介入を進め、その治療薬と特定の病気の知名度が上がることをさす。精神科医療においてはうつ病医療にその状況がある。Disease-mongering が生じやすい状況として、病因や病態がはっきりしないこと、既存の治療 (薬物) が対症的、あるいは症状の軽度の改善に用いられていることなどがある。線維筋痛症はこれらの条件に合致しており、まさに Disease-mongering が生じやすい病態といえる。Disease-mongering という問題は線維筋痛症診療においても検討されるべきで、専門医にはバランスのとれた判断が求められる。

次の課題は線維筋痛症治療における認知行動療法 (CBT)、精神療法をどのように位置づけるべきかである。疼痛の多層モデルと対応においても CBT は非薬物療法の代表格のように位置づけられている。しかし、CBT にも副作用や症候移動という問題がある。現在本邦における CBT の欠点としては、元来欧米の理論であるため、「個」の考え方の違いなど日本人には合わない面がある。CBT の治療技術が育っておらず、技術者の育成も半ばである。また治療自体の副作用としては不安の想起が不可避であり、経過中強い不安が出現することがある。人格障害や外傷体験者などでは治療の焦点以外の症状が出現したり、悪化する可能性がある。また個別症例の「認知」やその「歪み」を誰がどのような基準で判断するかという問題もある。線維筋痛症の病因・病態解明が十分でない中でこれらの治療法を適切に使用するためには、個々のケースの概要を正確に把握し、適応のタイミングなどを十分に検討する必要があり、そのためには詳細な面接が不可欠である。

6) 小児の線維筋痛症 (横田) : 小児の線維筋痛症はこれまでの研究によって成人例とは多くの点で異なっていることを明らかにしてきた。また、線筋痛症に対する疾患概念の認知度も本邦では急速に高まってきている。そこで、小児科医に対して若年性線維筋痛症の認知度および診療実態のアンケート調査を実施した。全国6県の小児科医の在籍する医療機関 (診療所は除外) 対象に調査した。(若年性線維筋痛症を知っているのは58%、病名を聞いたことあるが、どのような疾患かは知らないは25%、病名を聞いたことがないが7%、成人では知っているが、小児にこの疾患があることは知らないが10%であった。過半数が病名については知っているという結果であった。さらに若年性線維筋痛症例の診療実態は、13%が診療経験あり、2007年の調査と比較すると飛躍的に増加していた。若年性線維筋痛症例を継続的に診療を行なっているものは8%にとどまった。さらに線維

筋痛症の診断重要な圧痛点の診察・評価スキルの調査では、行えるものが5%、ほぼ行えるが自信がないが25%、圧痛点であるか判らないが50%、圧痛点とは何か分らないが20%と認知度、症例経験の低さを反映して、圧痛点の診察主義の習得率も極めて低い結果であった。若年性線維筋痛症を疑った場合には他院・他科に紹介が27%、自科にて対応が20%、残53%は無回答であった。本邦における若年性線維筋痛症の実態を踏まえて、若年性線維筋痛症に対する英文ガイドライン”Juvenile fibromyalgia: Guidelines for its management Shumpei Yokota, Masako Kikuchi, Takako Miyamae”を作成中である。

3. 治療法の開発

1) 痛みの客観的指標の確立（岡）：慢性疼痛性疾患の中心症状である疼痛は自覚症状であり、痛みの程度をこれまで視覚的評価スケール(VAS)、表情評価スケール(FRS)、数値評価スケール(NRS)、および McGill 質問票(MPQ)が用いられてきたが、いずれも主観的評価である。そこで客観的評価法の確立のために線維筋痛症の前段階である慢性広範囲疼痛症例を対照として、電気的刺激による痛みの閾値、痛み度を数値化して測定する Pain Vision を用いて検討した。Pain Vision による線維筋痛症の痛みの評価は、上記の各種従来法と関連することは確認できている。しかし、線維筋痛症は慢性広範囲痛み症例と比較して、痛みの閾値の低下と痛み度の上昇が明らかであり、慢性疼痛広範囲疼痛が進展した状態であると考えられた、さらに、痛みの閾値低下状態はプレガバリンなどの治療によっても容易に是正さなかった。

2) ADL 改善のための代替療法の試み（行岡）：線維筋痛症ではQOLの著しい低下とともにADLの低下も著明であり、歩行障害が多く症例で認められる。そこで歩行障害の原因となっている疼痛筋肉を同定し、この筋肉への代替療法(myo-tuning approach、multiple 刺絡法)による歩行改善を図った。同定された骨格筋は腸腰筋、中臀筋、後大腿筋、下腿三頭筋であった。Myo-tuning 療法、multiple 刺絡法のいずれも2/3症例で有効であり、歩行が可能となり、線維筋痛症の新たな代替療法の可能性が示唆された。

3) ガイドラインの改訂・発刊：これらの成果を踏まえて、日本線維筋痛症学会と共同で「線維筋痛症診療ガイドライン 2009」の改定を行い、平成23年7月「線維筋痛症診療ガイドライン 2011」を公開、発刊した。

D. 考察

本研究は線維筋痛症の病因解明、病態解明及び治療研究の3つの分科会からなり、線維筋痛症を

モデルとして慢性疼痛の機序解明と薬物、非薬物並びにケアシステムの確立を目指すものである。この線維筋痛症の総合的、包括的な集学的研究の3年間の初年度にあたり、病因解明では病態解明研究あるいは治療研究とジョイントして病因および治療に結びつく中枢神経系における責任局在、標的分子の同定にいたる道筋ができつつある。これは線維筋痛症のモデル動物(ICSモデル、IPSモデル及び筋痛モデル)の作成に大きな進歩がみれたこととヒトの機能的脳画像解析で線維筋痛症に特異的な部位の代謝異常の存在が予備的な検討から得られたことによる。

この研究班の3年間の目標を達成するために効率的かつ質の良い臨床データ、検体サンプルが重要であることから、5,000例を超える線維筋痛症診療ネットから研究プラットフォームが構築されつつあり、本研究班のみならずわが国における線維筋痛症の基礎ならびに臨床研究に大いなる貢献することが期待できる。研究プラットフォームの利用の一つのモデルとして、臨床研究がなされ治療効果、重症度、予後予測を規定するいくつかの臨床所見が抽出されつつあり、さらなる検討が期待される。

米国リウマチ学会が20年ぶりに線維筋痛症の予備的診断基準を提案した。この基準を本邦症例にも用いることができるかの検証は緊喫の課題であるが、一施設内症例による予備的検討でいくつかの問題点の存在が示唆された。また類似疾患である慢性疲労症候群と本症の問題点が明らかにされたが、この点を含め次年度に多施設共同で本邦症例での検証を行い、プライマリケア医も対象とした診断基準として提案したい。

一方、本邦における線維筋痛症の状況に対して disease-mongering の観点から本疾患の取り扱いの過剰反応、ならびに非薬物療法として認知行動療法(CBT)への過信ともいえるべき現象が医療者のみならず患者支援組織にもあるという本邦での特殊状況についても警鐘的考察があり、慎重さと注意が必要である。

線維筋痛症の中心症状である痛みは自覚症状であり、身体科の臨床医が本疾患の取扱いに困惑する大きな要因となっている。痛みを主観的評価から客観的指標を用いた評価が必要なことから、Pain Vision による評価が期待されている。Pain Vision による線維筋痛症の前段階とされる慢性広範囲疼痛(CWP)との比較がなされ、両者で差異のあることが確認され、CWP が線維筋痛症へ進化するには慢性疼痛の質的変化をきたす要因が必要であることを示唆するものであり、線維筋痛症の発症予防要因の解明につながるものである。

一方、若年性線維筋痛症はこれまでの班研究からいくつかの点で成人例とは異なることが明ら

かにされてきたが、若年例を診療する小児科医の本疾患の認知度調査が行われ、成人例を含めた過去の成績と同様に、2007年調査に比して本邦でも認知度は高まってきていることが示された。しかし、疾患の理解はあるものの若年性線維筋痛症を診療している小児科医は極端に少ない状況が示され、その要因として本症の診断スキルの未熟さによることが明らかとなった。そこで若年性線維筋痛症の適正な診断とケアのために、「線維筋痛症診療ガイドライン2011」とは別に「若年性線維筋痛症診療ガイドライン」の必要性から現在ガイドラインが作成されつつある。

治療研究では「線維筋痛症診療ガイドライン2011」に記載された非薬物療法以外に、本症のADLに大きく寄与する歩行障害にスポットをあてて検討が行われ、歩行障害の責任骨格筋が同定され、同部への物理療法が有効であることが確認された。今後、疾患特異性、医療費への影響などを考慮されながらさらなる検討が必要でる。

このように3年間の継続研究の初年度として病因、病態解明研究に当初以上の進展がみられており、最終年度までに初期の目標はほぼ達成見込みであるが、治療研究の進展が、病因・病態研究から緒についたばかりであり、次年度以降の成果に期待される。

E. 結論

線維筋痛症の病因解明と治療法の確立に関する3年研究の初年度として、現状での診療ガイドラインの改定・発行、病因解明ではモデル動物の作成と中枢神経系の責任領域および分子標的治療にもつながる標的分子の解明に発展する結果が得られた。研究プラットフォームが構築されつつあり、診断基準、類縁疾患との鑑別、病型、診断のバイオマーカーの同定、痛みの客観的指標の確立、本症の医療を取り巻く問題点の抽出、ADL改善のための新たな非薬物療法の開発、および若年性線維筋痛症の本邦小児科医の現状と小児に特化したガイドラインの作成が行われた。

F. 健康危険情報

今回のヒトを対象にした、疫学研究、臨床研究（介入を含む）で健康障害の発生は1件もなく実施された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本美富士：本邦における線維筋痛症の実態と問題点. 日本疲労学会誌 2011; 6(2): 65-72.
- 2) 松本美富士：痛風結節の治療. カレントセラピー 2011; 29(7): 644.

- 3) 松本美富士：慢性疲労症候群/線維筋痛症. 治療 2011; 93 臨時増刊号: 176-177.
- 4) Kakiuchi Y, Nagai J, Gotoh M, Hotta H, Murofushi H, Ogawa T, Ueda H, Murakami-Murofushi K: Antinociceptive effect of cyclic phosphatidic acid and its derivative on animal models of acute and chronic pain. *Mol Pain*. 7:33, 2011
- 5) Nagai J and Ueda H: Preemptive morphine treatment abolishes nerve injury-induced lysophospholipid synthesis in mass spectrometrical analysis. *J Neurochem* 118(2): 256-65, 2011
- 6) Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, Ueda H: Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. *Mol Pain*. 7:69, 2011
- 7) Halder SK and Ueda H: Regional Distribution and Cell Type-Specific Subcellular Localization of Prothymosin Alpha in Brain. *Cell Mol Neurobiol*. 32(1):59-66, 2011
- 8) Ueda H and Ueda M: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. *Clin Lipidol* 6(2)147-158, 2011
- 9) Ueda H: Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain. *Biol Pharm Bull*. 34(8):1154-1158, 2011
- 10) 西依倫子、植田弘師：線維筋痛症の薬物療法. 難病と在宅ケア 17(6): 38-42, 2011
- 11) 植田 弘師：特集「臨床を裏づける神経障害性疼痛の本態」によせて. ペインクリニック 32(10):1455-1456, 2011
- 12) 永井 潤、植田 弘師：特集：神経障害性疼痛に対するモルヒネ先制鎮痛. ペインクリニック 32(10):1457-1463, 2011
- 13) Omurzakova NA, Yamano Y, Saatova GM, Alybaeva MS, Nishioka K, Nakajima T: Prevalence of Group A β -Hemolytic Streptococcus Among Children with Tonsillopharyngitis in Kyrgyzstan: The Difficulty of Diagnostics and Therapy. *Open Rheumatol. J*. 13: 39-46 (2011)
- 14) Sato T, Fujii R, Konomi K, Yagishita N, Aratani S, Araya N, Aono H, Yudoh K, Suzuki N, Beppu M, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T: Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synoviocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans, *Arthritis Rheum*.

63(12):3833-3842(2011)

15) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K: The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod. Rheumatol.* 22:40-44 (2012)

16) Hatta K, Otachi T, Sudo Y, Hayakawa T, Ashizawa Y, Takebayashi H, Hayashi N, Hamakawa H, Ito S, Nakase R, Usui C, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y; for the JAST study group. Difference in early prediction of anti-psychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;128(1-3): 127-135.

17) Usui C, Hatta K, Doi N, Kubo S, Kamigaichi R, Nakanishi A, Nakamura H, Hattori N, Arai H. Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;15:35(7): 1704-8

18) Nomoto H, Hatta K, Usui C, Ito M, Kita Y, Arai H. Vitamin K deficiency due to prolongation of antibiotic treatment and decrease in food intake in a catatonia patient. *Psychosomatics.* 2011;52(5):486-7

19) Osada K, Watanabe T, Taguchi A, Ogawa Y, Haga T, Nakano M, Fujiwara K, Yanagida T, Sasuga Y. Strategy of the Medical Treatment for the Pain of Fibromyalgia. *Psychiatry* 2011; 19(4):403-411.

20) 長田賢一：傾聴の姿勢と個々に合わせた治療をテーマに漢方の応用は臨床能力を高める. *Science of Kampo Medicine* 35(4): 38-39, 2011

21) 長田賢一：薬物療法、向精神薬などの精神科的治療. 線維筋痛症診断ガイドライン 121-127, 2011

22) Osada K, Oka H, Isomura T, Nakamura I, Tominaga K, Takahashi S, Kojima A, Nishioka K: Development of the Japanese version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ): The Psychometric assessments of reliability and validity. *Int. J. Rheumatol Dis.* 14(1): 74-80, 2011

23) 長田賢一：疼痛性障害に有効な治療法は. *EBM 精神疾患の治療* 163-168, 2011

24) 長田賢一：疼痛に対する SNRI の臨床応用-

線維筋痛症- . SNRI のすべて第 2 版 217-223, 2011

25) Osada K, Haga T, Ogawa Y, Nakano M, Watanabe T, Taguchi A, Inoue T, Tagawa M, Yamaguchi N: The investigation to the substrate of P-glycoprotein for Blonanserin. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 9(1):158, 2011

26) Haga T, Osada K, Ogawa Y, Nakano M, Watanabe T, Taguchi A, Yamaguchi N: Milnacipran was a substrate for P-glycoprotein in the hippocampal neuronal in vitro system of HT22 cells. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 9(1):158, 2011

27) 宮岡等. 線維筋痛症診療ガイドライン 2011 日本線維筋痛症学会編 : 4. 鑑別診断、5. 線維筋痛症と精神疾患の鑑別 ; 70-75 頁 日本医事新報社. 2011. 07. 20.

28) 宮岡等. 日本線維筋痛症学会第 3 回学術集会 ; シンポジウム ; 線維筋痛症における認知行動療法とストレス対処法「線維筋痛症治療における治療手順の考え方」 2011. 09. 11

29) 宮岡等. 日本精神神経学会第 107 回学術集会 ; 今日の新たな病気と精神医学 : Disease-mongering を超えて " Disease-mongering と 線維筋痛症" . 2011. 10. 26 ;

30) 宮岡等 宮地英雄 ; 痛みを診る 慢性痛の心理社会的特徴 メディカル レビュー社 Practice of Pain Management 2011-6 Vol. 2 No. 2 26-28 頁 2011. 06. 10

31) 横田俊平, 菊地雅子, 宮前多佳子. 【線維筋痛症治療の発展】 [第 1 部] 子どもにみる線維筋痛症. 難病と在宅ケア(1880-9200)17 巻 6 号 Page35-37(2011. 09)

32) 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*、2;48(2):231-233, 2011

33) Wakabayashi H, Oka H, Nishioka Y, Hasegawa M, Sudo A, Nishioka K : Do biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis respond better to tocilizumab than patients for whom anti-TNF agents have failed? A retrospective study. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 29:314-317, 2011

34) 岡 寛 : 線維筋痛症. *ドクターサロン* 55(5):50-54, 2011

35) 行岡正雄 「線維筋痛症」. *脊椎脊髄ジャーナル* Vol. 24 No. 5

36) 行岡正雄 「多発性付着部炎と線維筋痛症との相互作用」. *日本脊椎関節炎学会誌* Vol. 3 No. 1 145-150 2011

37) 行岡正雄 「線維筋痛症と整形外科的疾患の

鑑別」. 線維筋痛症ガイドライン 2011. 40-48 2011

38) 行岡正雄 「精神的サポート」. 関節リウマチのトータルマネジメント 185-191 2011

39) 三木健司. 行岡正雄. 「線維筋痛症」 Orthopaedics Vol. 24 No. 12 177-185 2011

40) 三木健司. 行岡正雄 「線維筋痛症」 Modern Physician Vol. 30 No. 12 1561-1568 2011

41) 三木健司. 行岡正雄 「手根管症候群の疼痛に対するプレガバリンの投与」 Practice of Pain Management Vol. 2 No. 2 54-55 2011

42) 三木健司. 行岡正雄 「線維筋痛症」 神経障害性疼痛. 202-209 2011

2. 学会発表

1) 松本美富士：線維筋痛症の本邦の実態と最近の進歩. 第 45 回日本ペインクリニック学会レクチャーコース 5. 愛媛, 2011.

2) 松本美富士、岡博、西岡久寿樹：本邦リウマチ医における線維筋痛症診療実態. 第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会、神戸、2011.

3) 松本美富士：線維筋痛症. 日本神経学会東海北陸教育研修会、名古屋、2011.

4) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 第 21 回日本脊椎・関節炎学会教育講演、岡山、2011.

5) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 第 2 回城北線維筋痛症研究会特別講演、東京、2012.

6) 松本美富士：リウマチ性疾患の基礎と臨床. 生体調節機構制御学会第 252 回定例講習会、名古屋、2011.

7) 松本美富士：リウマチ白書 2010 からみたわが国のリウマチ患者の実態. Medical Tribune 医学セミナー「Bone Master Course」、名古屋、2011.

8) 松本美富士：線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛と機能性リウマチ性疾患. 第 1 回長崎疼痛フォーラム、長崎、2011.

8) Ueda H: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. The 4th Asian Pain Symposium (招待講演), 2011年5月 (上海)

9) Ma L and Ueda H: Microglia-mediated lysophosphatidic acid production initiates neuropathic pain. The 4th Asian Pain Symposium, 2011年5月 (上海)

10) 植田弘師：慢性疼痛機構におけるフィードフォワード性LPA生合成増幅機構、日本分子生物学会 (招待講演) 第11回春季シンポジウム、2011年5月 (石川)

11) Ueda H, Uchida H, Araki K: HDAC inhibitors recover the epigenetically silenced mu-opioid

receptor expression in neuropathic pain model. INRC2011, 2011年6月 (フロリダ)

12) Mukae T, Nishiyori M, Araki K, Ueda H: Morphine resistance and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. INRC2011, 2011年6月 (フロリダ)

13) Ueda H, Nagai J, Ma L, Taira K: Feed-forward amplification of LPA3 receptor-mediated LPA production via microglia in the initiation of neuropathic pain. FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCE- Lysophospholipid Mediators in Health & Disease- (招待講演), 2011年8月 (ルッカ)

14) 植田弘師：線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会 第3回学術集会 (招待講演)、2011年9月 (横浜)

15) Ma L, Nagai J, Taira K, Ueda H: Lysophosphatidic acid 3 (LPA3) receptor-mediated LPA production via microglial activation underlies the initial mechanisms of nerve injury-induced neuropathic pain. 第34回日本神経科学大会、2011年9月 (横浜)

16) Ueda H, Nagai J, Lin Ma, Yano R, Shinohara K, Shinagawa A, Taira K: LPA receptor-mediated amplification of LPA biosynthesis and demyelination underlie the initiation mechanisms for neuropathic pain. The 9th IASP Research Symposium (招待講演)、2011年10月 (上海)

17) Ueda H: Recent advances in understanding of various chronic pain mechanisms through lysophosphatidic acid (LPA) receptor signaling. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo (招待講演)、2011年11月 (千葉)

18) Araki K, Nishiyori M, Ueda H: Intermittent cold stress-induced experimental fibromyalgia model in mice - pharmacology and neurobiology. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月 (千葉)

19) Nagai J, Nishiyori M, Ueda H: Pilocarpine suppresses hyperalgesia induced by intermittent cold stress (ICS) as an experimental fibromyalgia model in mice. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月 (千葉)

20) Uchida H, Nishiyori M, Ueda H: Resistance to morphine analgesia and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. Bio-Rheumatology International

Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月 (千葉)

21) Ueda H: Prothymosin α : a novel neuro-protective polypeptide against ischemic damages. 2011 Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation (招待講演)、2011年11月 (台湾)

22) 永井潤、植田弘師: 神経障害性疼痛におけるモルヒネ先制鎮痛-下行性抑制系を介するリゾホスファチジン酸合成の抑制、平成23年度岡崎生理研研究会『痛みの病態生理と神経・分子機構』、2011年12月 (岡崎)

23) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: Synoviolin; a novel regulator for fibrosis, Ubiquitin Drug Discovery and Diagnostics 2011, Four Seasons Hotel, Philadelphia, PA, USA, July 11-13

24) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Is Involved in Liver Fibrogenesis, Ubiquitin Drug Discovery and Diagnostics 2011, Four Seasons Hotel, Philadelphia, PA, USA, July 11-13

25) 八木下尚子、荒谷聡子、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博: Locomo meets Metabo、第12回運動器科学研究会 (2011年9月2日~3日、高知)

26) 臼井千恵、荒谷聡子、八木下尚子、西岡健弥、伊藤健司、山野嘉久、中島利博、西岡久寿: ACR予備基準2010の本邦での検証、日本線維筋痛症学会第3回学術集会 (2011年9月10日~11日、横浜)

27) Yagishita N, Hasegawa D, Aratani H, Yamano Y, Nakajima T: Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis, American Collage of Rheumatology The 75th Annual Scientific Meeting, Chicago, Nov 7-8

28) Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: ER stress signaling as a chronicity of inflammation, 2nd Tokyo-Shanghai Rheumatology Workshop 2011, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 13

29) Toshihiro Nakajima: Locomotive syndrome meets metabolic syndrome, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/the 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16

30) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Teruhisa Kanazawa, Fukami Nakajima, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: The functions of the post-translational modifications in rheumatoid arthritis, 1st Bio-Rheumatology

International Congress (BRIC) Tokyo, /The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
31) Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Satoko Aratani, 2, Yoshihisa Yamano, Toshihiro Nakajima: Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis, 1st Bio-Rheumatology Intern

ational Congress (BRIC) Tokyo, /The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
32) 臼井千恵、線維筋痛症の脳機能画像~病態解明・診断・治療にむけて、第3回線維筋痛症学会 9/10-11, 2011

33) 臼井千恵、八田耕太郎、新井 平伊: 線維筋痛症の SPECT 所見およびガバペンチンの有効性の予測について。第107回日本精神神経医学会総会、10/26-27, 2011

34) Usui C, Hatta K, Doi N, Nakanishi A, Nakamura H, Nishioka K: Brain perfusion in fibromyalgia patients and its differences between responders and poor responders to gabapentin. 1st Bio-Rheumatology international Congress (BRIC) Tokyo JAPAN 14-16 November 2011

35) 臼井千恵、八田耕太郎: ACR 予備診断基準2010の本邦での検証、第24回日本総合病院精神医学会総会、11/25-26, 2011

36) 臼井千恵、八田耕太郎、土井永史、新井平伊: 精神病症状を伴うパーキンソン病におけるECTの有効性と脳血流の変化、第24回日本総合病院精神医学会総会、11/25-26, 2011

37) 臼井千恵: ECTの新しい適応、第24回総合病院精神医学会総会、11/25-26, 2011

38) Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011. November 2011, Tokyo.

39) Sato T., Fujii R., Konomi K., Yagishita N., Aratani S., Araya N., Aono H., Yudoh K., Suzuki N., Beppu M., Yamano Y., Nishioka K., Nakajima T. SPACIA1/SAAL1: A newly identified gene associated with aberrant proliferation of synovial fibroblasts. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo: The 8th GARN Meeting November 2011, Tokyo.

40) 八木下尚子、荒谷聡子、佐藤知雄、藤井亮爾、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博 E3 ユビキチンリガーゼシノビオリンの線維化への関与、第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、2011年7月18日神戸

41) 八木下尚子、荒谷聡子、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博 Locomo meets Metabo 第12回運動器科学研究会、2011年9月3日高知

42) 澁谷美雪、岡寛、山野嘉久、長田賢一、西岡

久寿樹 線維筋痛症のストレスコーピングと症状マネジメント、第3回日本線維筋痛症学会学術集会、2011年9月11日横浜

43) 山野嘉久 線維筋痛症患者における抗 VGKC 抗体の測定、平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金慢性の痛み対策研究事業「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究」研究報告会、2012 年 2 月 11 日三重

44) 藤原圭亮、朝倉幹雄、柳田拓洋、中野三穂、金井重人、田中大輔、貴家康男、長田賢一、山口登：慢性ストレス後に生じる NE-CRH システムの遅延的感受性亢進の意義について、第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2011 年 7 月（京都）

45) 朝倉幹雄、藤原圭亮、柳田拓洋、長田賢一、抗うつ薬はうつ病の何に効くか！？：第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2011 年 7 月（京都）

46) 長田賢一、小川百合子、芳賀俊明、渡邊高志、田口篤、中野三穂、藤原圭亮、柳田拓洋、貴家康男、朝倉幹雄、山口登

HT22 海馬神経細胞における P 糖タンパク質の発現と機能について、第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2011 年 7 月（京都）

47) Osada K, Haga T, Ogawa Y, Nakano M, Watanabe T, Taguchi A, Inoue T, Tagawa M, Yamaguchi N: The investigation to the substrate of P-glycoprotein for Blonanserin. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2011 年 9 月（ソウル）

48) Haga T, Osada K, Ogawa Y, Nakano M, Watanabe T, Taguchi A, Yamaguchi N: Milnacipran was a substrate for P-glycoprotein in the hippocampal neuronal in vitro system of HT22 cells. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2011 年 9 月（ソウル）

49) 澁谷美雪、岡寛、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹：線維筋痛症のストレスコーピングと症状マネジメント、日本線維筋痛症学会第 3 回学術集会、2011 年 9 月（横浜）

50) 長田賢一、小川百合子、芳賀俊明、井上昶子、田川正秋、山口登：抗精神病薬ブロナンセリン（ロナセン）の脳移行性に関する検討、第 107 回日本精神神経学会学術総会、2011 年 10 月（東京）

51) 田川正秋、井上昶子、長田賢一、橋爪孝典、勝又隆、矢吹晶司：抗精神病薬ブロナンセリン（ロナセン）の P 糖タンパク質に対する基質評価、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、2011 年 10 月（東京）

52) 貴家康男、長田賢一、中野三穂、藤原圭亮、柳田拓洋、山口登：大うつ病におけるミルナシブ

ランとセルトラリンの抗うつ効果と副作用の比較研究、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、2011 年 10 月（東京）

53) 高橋清文、大友雅広、長田賢一、山口登、中島秀喜、三好洋：阻害剤と変異体を用いた Dynamin GTPase activity の解析、第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月（横浜）

54) 長田賢一：精神科領域からみた線維筋痛症の治療、第 41 回日本慢性疼痛学会、2012 年 2 月（東京）

55) 横田俊平. 小児のこころの発達からみた若年性線維筋痛症. 日本線維筋痛症学会第 3 回学術集会. 2011 年 9 月.

56) 菊地雅子、野澤智、木澤敏毅、宮前多佳子、今川智之、横田俊平. 若年性線維筋痛症患者における心拍変動スペクトラム解析を用いた自律神経機能評価の有用性. 日本線維筋痛症学会第 3 回学術集会. 2011 年 9 月.

57) 磯崎仁太郎、宮前多佳子、森 一越、横田俊平. 多彩な症状を呈した思春期の線維筋痛症症例の精神医学的検討. 日本線維筋痛症学会第 3 回学術集会. 2011 年 9 月

58) 細川友美、森ちづる、菊地雅子、宮前多佳子、横田俊平. 若年性線維筋痛症患者に対する看護師の関わり～一患児との経験を通して～. 日本線維筋痛症学会第 3 回学術集会. 2011 年 9 月.

59) 水落和也. 線維筋痛症に対するリハビリテーション治療. 日本線維筋痛症学会第 3 回学術集会. 2011 年 9 月.

60) 宮前多佳子. こどもの線維筋痛症 70 人の小児科現場から. 日本線維筋痛症学会第 3 回学術集会. 2011 年 9 月.

61) 岡 寛：RA 線維筋痛症の診断と治療、第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会、2011 年 7 月（神戸）

62) 山野嘉久、佐藤知雄、外丸詩野、岡崎貴裕、永渕裕子、尾崎承一、清水潤、遊道和雄、岡 寛、鈴木登：Workshop その他の膠原病 1, W93-5 再発性多発軟骨炎患者における血清中の可溶性 TREM-1 濃度の上昇、第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会、2011 年 7 月（神戸）

63) 岡 寛、山野嘉久、遊道和雄、清水潤、鈴木登：P3-535 再発性多発軟骨炎 31 例の患者の実態調査、第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会、2011 年 7 月（神戸）

64) 岡 寛、西岡久寿樹、西岡洋右：Workshop トシリズマブ 4, W49-1 関節リウマチにおけるトシリズマブ治療の臨床的および機能的寛解率、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2011 年 7 月（神戸）

65) 岡 寛、西岡久寿樹、中村郁朗：線維筋痛症

に対するピロカルピン塩酸塩（サラジェン）の使用成績調査、日本線維筋痛症学会第3回学術集会、2011年9月（横浜）

66) 岡 寛：線維筋痛症の薬物療法：最近の知見、日本線維筋痛症学会第3回学術集会、2011年9月（横浜）

67) 岡 寛：線維筋痛症のストレスコーピングと症状マネジメント、日本線維筋痛症学会第3回学術集会、2011年9月（横浜）

68) 行岡正雄：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、第3回日本線維筋痛症学会、2011年9月横浜

69) 行岡正雄 「歩行困難関節リウマチ(RA)に対する徒手療法の効果」第48回日本リハビリテーション医学会、2011年11月千葉

70) 行岡正雄：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、第48回日本リハビリテーション医学会、2011年11月千葉

出願日：2012年2月13日

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1 特許取得

1) 植田弘師

出願番号：特願 2011-119651

発明者：植田弘師

発明の名称：神経変性疾患モデル非ヒト哺乳動物

出願人：長崎大学

出願日：2011年5月27日

2) 植田弘師

出願番号：特願 2012-020376

発明者：植田弘師

発明の名称：ドネペジルを含む線維筋痛症の治療剤

出願人：長崎大学

出願日：2012年2月1日

3) 植田弘師

出願番号：特願 2012-026636

発明者：植田弘師

発明の名称：神経変性疾患モデル非ヒト哺乳動物

出願人：長崎大学

出願日：2012年2月9日

4) 植田弘師

出願番号：13/390,058

発明者：植田弘師

発明の名称：血液脳関門障害改善剤

出願人：長崎大学

出願日：2012年2月10日

5) 植田弘師

出願番号：特願 2012-28918

発明者：植田弘師

発明の名称：血液脳関門障害改善剤

出願人：長崎大学

慢性疲労症候群の各種診断基準の線維筋痛症患者への適応の問題点に関する研究

研究代表者 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]

慢性疲労症候群の類似病態であり、しばしば相互に合併する線維筋痛症について、慢性疲労症候群の各種診断基準の適応の問題点について検討を行った。原発性線維筋痛症の24例（このうち慢性疲労症候群合併例は30.0%）について慢性疲労症候群の診断基準を適応してみると、CDC基準では最も偽陽性率(91.7%)が高く、旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近い値(41.7%)を示し、カナダ基準は比較的高い値(75.0%)を示していた。これら適合率の違いは、疲労の発症様式を急激な発症を必須とするか、除外疾患に線維筋痛症をどう扱うかによるものであった。したがって、慢性疲労症候群の診断に操作的診断基準を用いざるを得ない状況では類似疾患・病態の扱いと発症様式の取り扱いを明確に規定する必要があり、疲労科学の進歩を踏まえてより診断的バイオマーカーの開発が望まれる。

A. 研究目的

線維筋痛症は慢性疲労症候群と類似疾患であるとともに、しばしば相互に併発することが知られている。またこれら両疾患とその他の類似疾患を含めて機能性身体症候群 (functional somatic syndrome; FSS, Wissely 1999) として分類されることもある。この概念に含まれる疾患は臨床像、病態の類似性、相互の合併のしやすさ、治療法の類似性があり、これら特徴を共通とする概念であり、共通の病因の存在をうかがわせるものである。これまでの疫学研究では慢性疲労症候群と線維筋痛症の相互の合併は20～50%とされているが、これは用いた慢性疲労症候群の診断基準によって大きく影響を受けることが推測される。両疾患の病因は不明であり、診断的バイオマーカーのないことから、いずれも臨床像から操作的診断にならざるを得ないのが現状である。したがって、操作的診断基準の作成や運用には慎重な姿勢が求められる。そこで本研究は確定した線維筋痛症症例を既存の慢性疲労症候群の診断基準に適応することの問題点について検討を行い、将来より特異性の高い診断基準作成時の注意点を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は連続1カ月のリウマチ専門外来に受診した確定診断済の線維筋痛症患者24例の臨床データも用いた。年齢は27～78 (48.7±17.3) 歳、男：女=2：22であり、線維筋痛症発症からの経過年数は8カ月から14年であった。

今回の症例の慢性疲労症候群合併頻度は30.0% (8/24例) であった。線維筋痛症の診断は米国リウマチ学会線維筋痛症分類基準(1990)を満たすものであった。

慢性疲労症候群の診断基準は旧厚生省改訂基準(1995)、米国CDC(Fukuda 1994)基準、日本疲労学会基準(2007)、およびカナダ症例定義(2003)を用いた。

（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に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

今回の線維筋痛症患者24例の慢性疲労症候群の各種診断基準を満たす頻度は、旧厚生省基準：41.7% (10/24例)、米国CDC基準：91.7% (22/24例)、しかし線維筋痛症を除外すると0% (0/24例)、日本疲労学会基準：41.7% (10/24例)、カナダ基準：75.0% (18/24例) であった。4つの基準をすべて満足するものは37.5% (9/24例)、3つ、2つ、あるいは1つの基準を満足するものは、それぞれ4.2% (1/24例)、33.3% (8/24例)、20.8% (5/24例)、いずれの基準も満足しないものは4.2% (1/24例) であった。旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近く、米国CDC基準は線維筋痛症を除外しなければ基準の満足度は高く、線維筋痛症を

除外すれば、24例すべてが基準から外れている。

各診断基準の問題点は旧厚生省基準は除外疾患に線維筋痛症を含めていないことから、基準を満たせば慢性疲労症候群との併発を認めることとなり、発症様式を「主たる症状が数時間から数日の間に出現」と規定しているが、症状クライテリア（症状基準）11項目の一つであり、発症様式は必須ではない。米国CDC基準の発症様式は「新たに明確に発症したも」と定義しており、急性発症も規定はない。除外病態・疾患については「医学的に説明がつかない」と規定しており、線維筋痛症の取り扱いが明確でない。日本疲労学会指針は除外疾患に含まれず、線維筋痛症との併存を認めているが、発症様式を「新しく発症したものであり、急激に始まった」と規定し、必須項目となっている。カナダ症例定義では線維筋痛症の併存を認め、発症様式は「新規に発症」と規定し、急性発症は必須でない。

D. 考察

今回自験リウマチ専門外来に1ヶ月間に受診した線維筋痛症の連続症例の24例を既存の慢性疲労症候群の各種診断基準を適合度について予備的検討を行ったものである。今回用いた24例の慢性疲労症候群併発頻度は30.0%（8/24例）であったが、発症から受診までの期間8カ月から14年の間の臨床像を慢性疲労症候群の診断基準に当てはめたものであった。各基準で激しい疲労の出現、発症様式が急性発症と定義するか、新規、新たな出現と規定するか、あるいは急性発症を必須とするか、併存疾患に線維筋痛症を含めることを積極的に記載しているかの2点が基準の適合度を決定する項目であった。他の項目はいずれの基準でも慢性疲労症候群、線維筋痛症いずれにも共通性の高い臨床像であった。今回の予備的検討から線維筋痛症、慢性疲労症候群は機能性身体症候群(Wissely 1999)に含まれることから当然の結果であり、現在の両者の診断基準（分類基準、診断指針、症例定義）は特客観的所見・項目が乏しく、いずれも操作的診断基準であることの限界を物語っており、ある意味では止む得ない結果である。しかし、操作的診断基準作成に当たっては、対照となるdisease controlを十分に吟味し、どのような病態を含めるかがその基準の感度、特異度のために重要である。今回の線維筋痛症、慢性疲労症候群は極めて相互に類似性の高い機能性身体症候群であることから、併存の定義付けは重要な点である。今後、病因・病態解析が進歩し、疾患特異的バイオマーカーが発見・同定され、操

作的診断基準から病因・病態に基づいた客観的診断基準の策定が期待される。

さらに最近、線維筋痛症の診断基準が20年ぶりに改訂され、米国リウマチ学会診断予備基準（2010）が提案された。この基準は線維筋痛症の唯一の理学的所見で客観的指標である圧痛点を除外したことが一つの特徴であり、慢性疼痛の身体への拡大度と疼痛以外の身体症状、身体症状、精神症状の組み合わせからなる。したがって、この基準を慢性疲労症候群に適応した場合の過剰診断の可能性が懸念さるが、現在他の厚生省研究班で本邦人での検証が計画されている。

E. 結論

慢性疲労症候群の類似病態である線維筋痛症を操作的診断基準である各種慢性疲労症候群基準の適合性について予備的検討を行った。その結果、各基準で激しい疲労の発症様式（急性、急激な発症）と併存疾患に線維筋痛症を除外するか否かの2点によって両者の合併頻度が大きく影響を受けることが明らかにされた。操作的診断基準の限界であり、今後病因・病態に基づいたバイオマーカーの同定・開発により客観的指標を取り入れた本研究班の課題である診断基準の策定が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) 松本美富士：本邦における線維筋痛症の実態と問題点. 日本疲労学会誌 2011; 6(2): 65-72.
- 2) 松本美富士：痛風結節の治療. カレントセラピー 2011; 29(7): 644.
- 3) 松本美富士：慢性疲労症候群/線維筋痛症. 治療 2011; 93臨時増刊号: 176-177.

2.学会発表

- 1) 松本美富士：線維筋痛症の本邦の実態と最近の進歩. 第45回日本ペインクリニック学会レフレッシュャーコース5. 愛媛, 2011.
- 2) 松本美富士、岡博、西岡久寿樹：本邦リウマチ医における線維筋痛症診療実態. 第55回日本リウマチ学会総会学術集会、神戸、2011.
- 3) 松本美富士：線維筋痛症. 日本神経学会東海北陸教育研修会、名古屋、2011.
- 4) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 第21回日本脊椎・関節炎学会教育講演、岡山、2011.

- 5) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン 2011. 第2回城北線維筋痛症研究会特別講演、東京、2012.
- 6) 松本美富士：リウマチ性疾患の基礎と臨床. 生体調節機構制御学会第252回定例講習会、名古屋、2011.
- 7) 松本美富士：リウマチ白書2010から見たわが国のリウマチ患者の実態. Medical Tribune医学セミナー「Bone Master Course」、名古屋、2011.
- 8) 松本美富士：線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛と機能性リウマチ性疾患. 第1回長崎疼痛フォーラム、長崎、2011.

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 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

研究課題：「線維筋痛症の病因機構の解明：動物モデル作成と責任分子、診断的バイオマーカー
同定および治療薬理学」

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]

線維筋痛症は全身性に痛みを生じる難治性慢性疼痛疾患であるが、現状では根本的な治療法の確立には至っていない。我々はこれまでに基礎研究において本疾患モデルマウスを作製し、様々な疼痛の特徴を報告してきた。本年度は、新たな治療薬として期待されるドネペジルに認められた鎮痛効果に加え、筋痛モデルとして酸性食塩水を筋注する新たな病態モデルの確立を行ったが、このモデルにおける既存薬の治療効果解析を報告する。

A. 研究目的

本研究室では線維筋痛症モデルマウスを複数確立しており、これまで本疾患に対する治療戦略の一環として抗うつ薬などの様々な鎮痛補助薬を用いた薬理学的解析を試みてきた。本研究は線維筋痛症における責任分子の同定および治療薬理学的に解析を行うことで、最終的に発症機構の解明を目指している。本年度は、新たな治療薬として期待されるドネペジルを本疾患モデルマウスに投与した時の疼痛過敏応答の影響を観察した。さらには、筋痛モデルとして酸性食塩水を筋注する新たな線維筋痛症モデルマウスの確立を行い、このモデルにおけるプレガバリンの治療効果の解析を行った。

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あるいは機械刺激誘発性疼痛試験法を用いた。線維筋痛症モデルマウスの作製

ICSモデル：マウスを夜間は低温で飼育し、昼間は30分ごとに室温(24℃)と低温(4℃)に変化させる環境を2日間繰り返した。また実験期間中、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。

筋痛モデル：ペントバルビタール麻酔下で、Acidic saline (pH 4.0) 20 μ lを0日目および5日目にマウスの左腓腹筋に投与を行った。Acidic salineは生理食塩水に塩酸を用いてpHの値が 4.0 ± 0.1 になるよう調整した。また、生理食塩水を同様に投与したマウスを対照群とした。なお、本手法はSlukaらの研究グループによる方法に準じるものである。

薬物投与方法

ICS暴露5日後(P5)からドネペジルを一日一回(P5-P11)で腹腔内投与(0.1-10 μ g/kg)し、それぞれ薬物投与後180分までの疼痛閾値の経時的変化を隔日に測定した。また、P11以降の投与中止後についても疼痛閾値を測定した。一方のプレガバリンについては、acidic salineの2回目投与の2日後(P7)以降、同様一日一回(P7-P13)腹腔内投与(3mg/kg)し、疼痛閾値の経日的変化を隔日に測定した。また、P13以降の投与中止後についても疼痛閾値を測定した。

(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. ICSモデルにおけるドネペジルの鎮痛評価

ICSモデルに対しドネペジルの腹腔内投与(0.1-10 μ g/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、用量依存的に投与30分後には有意な閾値の上昇が観察され、投与60分後にも鎮痛効果は持続していた。特に10 μ g/kg投与群に関しては翌日になっても鎮痛効果は維持されていた。そこで更にドネペジルの投与を継続したところ(P5-P11)、薬物投与前の疼痛閾値は上昇を続け、連続投与7日目には完全に対照群と同程度の閾値にまで回復していた。この時点で投与を中止しても少なくとも1週間は疼痛閾値の低下は観察されることなく鎮痛効果が持続したままであった。

2. 新たな線維筋痛症モデルとしての筋痛モデルマウスの有用性

筋痛モデルはAcidic salineをマウスの腓腹筋に0日目と5日目に投与することで作製した。1回目投与後は急性的な機械的疼痛過敏が認められるが、翌日には消失していた。しかしながら2回目投与後は、少なくとも2週間以上続く長期的かつ全身性の疼痛過敏を示した。一方熱刺激侵害試験に関しては、疼痛過敏が認められなかった。さらにはモルヒネによる鎮痛効果も確認されるなど、一部線維筋痛症病態には見られない症状も観察されている。

3.筋痛モデルにおけるプレガバリンの鎮痛評価

筋痛モデルに対しプレガバリンの腹腔内投与(3 mg/kg)を繰り返し行い、経日的に疼痛閾値を測定したところ、若干ではあるが疼痛閾値は上昇を続けた。また連続投与7日後の時点で投与を中止しても少なくとも1週間、疼痛閾値は低下することなく鎮痛効果が持続したままであった。

D. 考察

1. ICSモデルにおけるドネペジルの鎮痛評価

本研究室における過去の報告で、非選択的ムスカリン受容体作用薬であるピロカルピンの脳室内投与がICSモデルに対して強力な鎮痛作用を示すことを明らかにしている。そのことから、疾患モデルマウスにおいてムスカリン受容体に作用するアセチルコリン(ACh)量が脳内で減少しているのではないかと考え、今回アルツハイマー疾患治療薬として認可されているドネペジルを使用した。ドネペジルは、アセチルコリンエステラーゼによるAChの分解を阻害する作用を示すが、ICSモデルに対し投与を行ったところ強力な鎮痛効果が認められた。このことから、ドネペジルは本疾患における脳内のアセチルコリン減少を緩和させることにより、鎮痛作用をもたらしていることが考えられる。さらに興味深いのはドネペジル連続投与により、投与中止後も鎮痛効果を維持できていることにある。このメカニズムについては今後の課題となるが、ドネペジル投与による内在性のACh量増加がムスカリン受容体を介して、一旦減弱した下降性抑制系を賦活化したのではないかと考えられる。

2.新たな線維筋痛症モデルとしての筋痛モデルマウスの有用性

これまでに本研究室では、線維筋痛症Ⅲ型の身体うつ症状を反映したICSモデルマウスを確立している。一方で本年度は、Ⅰ型あるいはⅡ型の筋由来性を反映した筋痛モデルを作製し、その有用性を検討した。その結果、筋痛モデルは2週間以上続く長期的かつ全身性の疼痛過敏を示すなど、線維筋痛症病態に類似す

る点を多く含んでおり、新たな病態モデルとして適している事を明らかにした。

3.筋痛モデルにおけるプレガバリンの鎮痛評価

筋痛モデルに対してプレガバリンの全身投与を繰り返し行ったところ、若干ではあるが治療効果が認められた。この結果はプレガバリンが線維筋痛症治療薬としての有効性を示すとともに、本疾患モデルマウスにおいてプレガバリンの作用点であるカルシウムチャネル $\alpha 2\delta$ 分子の制御異常が生じていることも明らかにした。今後は、作用機序解明のためにカルシウムチャネル関連遺伝子群の定量解析、さらには責任分子および責任領域の特定が課題となる。

E. 結論

本年度では、まず線維筋痛症に対する新たな鎮痛薬として期待されるドネペジルの効果をICSモデルで検討した。今回の結果は新たな疼痛治療薬としての有効性に対して動物レベルでの良好なエビデンスを与えるとともに、アセチルコリンの関与を明らかにした。本研究は、これまで不明であった線維筋痛症の責任分子を明らかにしたものであり、発症メカニズムの解明に関して先駆的な位置づけとなる研究である。さらには、新たな線維筋痛症モデルとして筋痛モデルを作製することができた。このモデルはプレガバリンによる治療効果を示すなど、今後は筋由来性の線維筋痛症患者に対する創薬研究に貢献できるものと期待される。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1.論文発表

1) Kakiuchi Y, Nagai J, Gotoh M, Hotta H, Murofushi H, Ogawa T, Ueda H, Murakami-Murofushi K: Antinociceptive effect of cyclic phosphatidic acid and its derivative on animal models of acute and chronic pain. *Mol Pain*.7:33, 2011

2) Nagai J and Ueda H: Preemptive morphine treatment abolishes nerve injury-induced lysophospholipid synthesis in mass spectrometrical analysis. *J Neurochem*. 118(2):256-65, 2011

3) Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, Ueda H: Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal

administration of antidepressants. **Mol Pain**.7:69, 2011

4) Halder SK and **Ueda H**: Regional Distribution and Cell Type-Specific Subcellular Localization of Prothymosin Alpha in Brain. **Cell Mol Neurobiol**. 32(1):59-66, 2011

5) **Ueda H** and Ueda M: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. **Clin Lipidol** 6(2):147-158, 2011

6) **Ueda H**: Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain. **Biol Pharm Bull**. 34(8):1154-1158, 2011

6) 西依倫子、**植田弘師**：線維筋痛症の薬物療法. **難病と在宅ケア** 17(6): 38-42, 2011

7) **植田 弘師**：特集「臨床を裏づける神経障害性疼痛の本態」によせて. **ペインクリニック** 32(10):1455-1456, 2011

8) 永井 潤、**植田 弘師**：特集：神経障害性疼痛に対するモルヒネ先制鎮痛. **ペインクリニック** 32(10):1457-1463, 2011

2.学会発表

1) **Ueda H**: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. The 4th Asian Pain Symposium (招待講演), 2011年5月 (上海)

2) Ma L and **Ueda H**: Microglia-mediated lysophosphatidic acid production initiates neuropathic pain. The 4th Asian Pain Symposium, 2011年5月 (上海)

3) **植田弘師**：慢性疼痛機構におけるフィードフォワード性LPA合成増幅機構、日本分子生物学会 (招待講演) 第11回春季シンポジウム、2011年5月 (石川)

4) **Ueda H**, Uchida H, Araki K: HDAC inhibitors recover the epigenetically silenced mu-opioid receptor expression in neuropathic pain model. INRC2011, 2011年6月 (フロリダ)

5) Mukae T, Nishiyori M, Araki K, **Ueda H**: Morphine resistance and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. INRC2011, 2011年6月 (フロリダ)

6) **Ueda H**, Nagai J, Ma L, Taira K: Feed-forward amplification of LPA3 receptor-mediated LPA production via microglia in the initiation of neuropathic pain. FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCE- Lysophospholipid Mediators in Health & Disease- (招待講演), 2011年8月 (ルッカ)

7) **植田弘師**：線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会 第3回学術集

会 (招待講演)、2011年9月 (横浜)

8) Ma L, Nagai J, Taira K, **Ueda H**: Lysophosphatidic acid 3 (LPA3) receptor-mediated LPA production via microglial activation underlies the initial mechanisms of nerve injury-induced neuropathic pain. 第34回日本神経科学大会、2011年9月 (横浜)

9) **Ueda H**, Nagai J, Lin Ma, Yano R, Shinohara K, Shinagawa A, Taira K: LPA receptor-mediated amplification of LPA biosynthesis and demyelination underlie the initiation mechanisms for neuropathic pain. The 9th IASP Research Symposium (招待講演)、2011年10月 (上海)

10) **Ueda H**: Recent advances in understanding of various chronic pain mechanisms through lysophosphatidic acid (LPA) receptor signaling. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo (招待講演)、2011年11月 (千葉)

11) Araki K, Nishiyori M, **Ueda H**: Intermittent cold stress-induced experimental fibromyalgia model in mice - pharmacology and neurobiology. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月 (千葉)

12) Nagai J, Nishiyori M, **Ueda H**: Pilocarpine suppresses hyperalgesia induced by intermittent cold stress (ICS) as an experimental fibromyalgia model in mice. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月 (千葉)

13) Uchida H, Nishiyori M, **Ueda H**: Resistance to morphine analgesia and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. Bio-Rheumatology International Congress(BRIC)Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月 (千葉)

14) **Ueda H**: Prothymosin α : a novel neuroprotective polypeptide against ischemic damages. 2011 Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation (招待講演)、2011年11月 (台湾)

15) 永井潤、**植田弘師**：神経障害性疼痛におけるモルヒネ先制鎮痛ー 下行性抑制系を介するリゾホスファチジン酸合成の抑制、平成23年度岡崎生理研研究会『痛みの病態生理と神経・分子機構』、2011年12月 (岡崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1 特許取得

1) 植田弘師

出願番号：特願2011-119651

発明者：植田弘師
発明の名称：神経変性疾患モデル非ヒト哺乳動物

出願人：長崎大学
出願日：2011年5月27日

2) 植田弘師
出願番号：特願2012-020376

発明者：植田弘師
発明の名称：ドネペジルを含む線維筋痛症の治療剤

出願人：長崎大学
出願日：2012年2月1日

3) 植田弘師
出願番号：特願2012-026636

発明者：植田弘師
発明の名称：神経変性疾患モデル非ヒト哺乳動物

出願人：長崎大学
出願日：2012年2月9日

4) 植田弘師
出願番号：13/390,058
発明者：植田弘師
発明の名称：血液脳関門障害改善剤

出願人：長崎大学
出願日：2012年2月10日

5) 植田弘師
出願番号：特願2012-28918
発明者：植田弘師
発明の名称：血液脳関門障害改善剤

出願人：長崎大学
出願日：2012年2月13日

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし