

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

研究課題：「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その病態に基づいた治療病型の確立」

研究分担者：所属機関 東京医科大学 医学総合研究所
氏 名 中島 利博

[研究要旨]

線維筋痛症の5000例を超える患者ネットワークを有する利点を活用し、本研究班のみならず、今後、当該分野の研究の振興と発展のための、共通リサーチツールとしての線維筋痛症研究に対する臨床面からの研究プラットフォームを構築することを目的とする。

今年度は、

1. 西岡らの提唱する線維筋痛症の活動性の指標、すなわち疼痛スコア、並びに各身体症状の多変量解析を 1) 治療効果。2) 重症度。3) 予後判定の三点から行った。その結果、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に1)～3)に関与していることが明らかとなった（論文準備中）。これらの結果を各班員の有する病態モデル・細胞系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ろう。

2. 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。今後、本研究班に供与予定である。

A. 研究目的

私たちは日本線維筋痛症学会診療ネットワークの事務局の実務を担当し、かつ霞が関アーバンクリニックと海里マリン病院と連携することにより、5000例を超える線維筋痛症と約2000例の関節リウマチ患者情報を有している。これらのネットワークを活用し、本研究班のみならず緒についたばかりの線維筋痛症研究の振興と発展のため、以下の二種類の共通基盤、すなわち、研究プラットフォームを構築することを目的とする。

B. 研究方法

1-1. 上記の二つの医療施設を受診された患者のうち、同意を得られた方々より、西岡らの提唱する線維筋痛症の活動性の指標、すなわち疼痛スコア、並びに各身体症状をサンプリングする。

1-2. 得られたデータは匿名化され、かつ、エクセルにて作成したシートにデータバンク化する。具体的には、各部位の疼痛の有無を 1 もしくは0として表記する。また、身体症状も有無に応じ1もしくは0と表記される。

1-3. 上記のように暗号化され構築された症例データバンクは複数の臼井・長田・山野各分担研究員と協力し多変量解析を行う。

2-1. 1の中から、さらに末梢血の採取に同意を得られた群に関しては、情報に従い、血漿・血清、ならびに末梢血有核細胞を保存する。さらに、人工関節置換術の必要な症例に関しては関節組織の病理標本と滑膜細胞の採取・保存を行う（検体データバンク）。

(倫理面への配慮)

上記のようにデータの匿名化・暗号化を行ない、かつ十分に説明の後、書面にて納得いただいた症例のみを対象とする。患者の不利益・個人情報の遺漏には十二分に留意している。さらに、これらの研究は東京医科大学の臨床研究にて承認されている（課題名：線維筋痛症およびリウマチ性疾患の病因解明と治療法開発に関する研究 東京医科大学 医学研究倫理審査番号 1468）

C. 研究結果

1. 症例データバンク：100名前後の症例データバンクがすでに構築された。さらに、1) 治療効果。2) 重症度。3) 予後判定の三点から多変量解析を行った結果、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に1)～3)

に關与していることが明らかとなった（論文準備中）。これらの結果を各班員の有する病態モデル・細胞系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. 検体データバンク：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。今後、本研究班員を東京医科大学の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。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1.論文発表

- 1) 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)
- 2) 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 synovocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans, *Arthritis Rheum.* 63(12):3833-3842(2011)
- 3) 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)

2.学会発表

- 1) 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,July11-13
- 2) 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,July11-13

- 3)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）
- 4)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）
- 5) Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Toshihiro Nakajima:Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis,American Collage of Rheumatology The 75th Annual Scientific Meeting,Chicago,Nov7-8
- 6) Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: E3 R stress signaling as a chronicity of inflammation, 2nd Tokyo-Shanghai Rheumatology Workshop 2011,Hilton Tokyo Bay Hotel,Nov13
- 7) Toshihiro Nakajima: Locomotive syndrome meets metabolic syndrome,1st Bio-Rheumatology International Congress(BRIC)Tokyo/the 8th GARN Meeting,HiltonTokyo Bay Hotel,Nov14-16
- 8) Satoko Aratani, NaokoYagishita, 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,Nov14-16
- 9) Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Satoko Aratani, 2, Yoshihisa Yamano, Toshihiro Nakajima: Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis,1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo,/The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel,Nov14-16

F. 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

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛みの対策研究事業）
分担研究報告書

研究課題： 「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」
線維筋痛症の痛みの定量化に関する研究

研究分担者：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 教授

研究要旨 線維筋痛症(FM)とその前段階である慢性広範囲疼痛(CWP)の病態の差異を痛みの定量システム(Pain Vision)を使用し、比較検討した。その結果、健常成人に比較してCWPでは痛みの閾値の低下がなかったが、FMでは閾値の有意な低下を認めた。この閾値の低下は、治療によって痛み度が改善されても、残っていた。

A. 研究目的

FM患者の主訴である痛みを定量化できれば、痛みの認知療法となり、治療は格段に進化する。これまでFM患者の痛みを定量化できることを痛みの定量化システム(Pain Vision)を使用して明らかにしてきた。そこで、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慢性広範囲疼痛(CWP)と比較検討する。さらに治療によって、痛みの閾値がどう変化するかを経時的に検討する。

B. 研究方法

① 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。

② 治療によって著明な疼痛抑制効果が得られた3例のFMについて痛みの閾値と痛み度の変化をNRSスコアと比較して3ヶ月間前向きに検討した。

(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 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。

② 経過をみたFM3例のNRSスコアは、7.33から3.33まで速やかに低下した。Pain Visionの検討では、FMでは痛みの閾値の低下(平均：7.50)を認めたが、この閾値の低下は是正されることはなかった(平均：7.90)。これに対して、痛み度は平均：889.6から404.9まで低下する幅が大きく、痛みを抑制する効果があるものの閾値の低下に対する効果は困難な例が多かった。

D. 考察

FMの痛みの評価では、痛みの定量化が示されたが、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。しかしながらこの閾値の低下は、治療によっても容易には是正できなかった。従って、閾値の低下の前に治療介入する妥当性が示唆された。

E. 結論

① FMは、CWP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。

② 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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) Osada K, Oka H, Isomura T, Nakamura I, Tomimaga 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. 14:74-80, 2011

3) 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

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

2. 学会発表

1) 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)

2) 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)

3) 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)

4) 松本美富士、岡 寛、西岡久寿樹: Workshop 線維筋痛症, W10-1本邦リウマチ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

5) 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)

6) 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)

7) 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)

8) 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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（慢性の痛み対策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：「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」

研究分担者：所属機関 医療法人行岡医学研究会行岡病院

氏 名 行岡 正雄

【研究要旨】

歩行障害（2例は歩行不能、3例は歩行困難）を有する線維筋痛症（FM）5例に対して歩行障害の原因となる疼痛筋肉を同定し、マイオチューニングアプローチ(MTA)及びわれわれの考案した multiple 刺絡法を施行し4例が歩行可能となり1例が100メートル歩行可能となった。歩行障害を有するFMの診断・治療に疼痛筋肉を同定し治療するこれらの手技は有効と思われるので報告する。

A.研究目的

線維筋痛症（FM）は全身の疼痛を訴えるがそのうち強い筋肉痛（障害）により上肢及び下肢の機能障害を惹起している場合があると仮定し、今回われわれは歩行障害を有するFMの疼痛筋肉を同定しそれを治療することで歩行障害が改善するか否かを検討した。

B.研究方法

歩行不能3例、歩行困難2例の歩行障害を有する線維筋痛症（FM）5例を対象とした5例は全例女性で、治療時の平均年齢は52.2歳であった。なお5例中4例は関節リウマチ（RA）を合併した二次性のFMであった。このRAを合併したFM4例中2例のうち1例に左股人工関節及び右膝人工関節、他の1例に両膝人工関節が過去に施行されていたがレントゲン所見でゆるみ等はなく人工関節は良好な形で置換されていた。これら5症例に対して歩行障害に関連する疼痛筋肉を同定し、2例にMTAを、3

例にわれわれが開発した multiple 刺絡を施行した。なお multiple 刺絡とは疼痛筋肉を同定後その筋肉内の硬結のある部分を中心に multiple に刺絡を行うものである。

C.研究結果

歩行障害の原因となっている疼痛筋肉はそれぞれ腸腰筋1例、中臀筋1例、後大腿筋2例、下腿三頭筋1例の5例であった。治療を行った5例中MTAを行った2例は2回のMTA施行で平均約14日の期間で歩行可能となった。

又、multiple 刺絡を施行した3例は1回の施行後短時間で（施行直後から2～3日）疼痛が著明に改善し2例が歩行可能、1例が100メートル歩行が可能となった。

D.考察

歩行時痛を有する患者に対して骨、関節、靱帯、付着部の精査はよく行われているが筋肉の精査は一般的にあまり行われていない。

今回われわれは歩行障害FMの疼痛筋肉を同定し、これを治療することにより歩行可能となった5例を経験した。このことより下肢の疼痛を訴えるFM・RAの患者では疼痛筋肉の存在を念頭に診断治療を行うことが重要であると思われた。

MTAは高田理学療法士によって開発されたもので疼痛筋肉を同定しその疼痛を徒手的に改善する技法であるがその鎮痛メカニズムははっきりしていない。又、高田らも述べているように肉離れのような筋肉自体に障害を呈する疾患では組織的修復が完了するまで鎮痛には時間がかかる。また、われわれの考案したmultiple刺絡も筋肉痛には有効であるがやはり肉離れ等の組織修復には効果がないと思っている。

どのような疼痛にこれらの技法が有効であるのか又、その鎮痛メカニズムの解明は今後の課題であると思っている。

E. 結論

FMの歩行障害には筋痛によるものがあり疼痛筋肉の同定、加療は有効な場合がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) 行岡正雄: 線維筋痛症. 脊椎脊髄ジャーナル Vol.24 No.5
- 2) 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
- 3) 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

4) 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

5) 三木健司.行岡正雄: 線維筋痛症.

Orthopaedics Vol.24 No.12: 177-185

2011

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

7) 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

8) 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) 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

2) 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

3) 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

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

研究課題：「精神医学からみた線維筋痛症の診断と治療」

研究分担者：宮岡 等 北里大学医学部精神科学主任教授

研究協力者：宮地英雄 北里大学医学部精神科学診療講師

[研究要旨] 今回は、線維筋痛症の診断、治療において、精神医学からみた問題点について検討した。まず診断面では、Disease-mongering というしばしば呈示される視点をどう考えるべきかについて、また治療面では、線維筋痛症治療における治療手順の中で、認知行動療法や精神療法をどのように位置づけるべきかについて、それぞれ検討し考察した。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。

A. 研究目的

線維筋痛症（fibromyalgia、fibromyalgia syndrome、以下FMS）の診断、治療において、精神医学からみた問題について、以下の2点について検討、考察した。

1) FMS治療において医師ごとに患者への説明が異なることは後の治療を混乱させる。Disease-mongering というしばしば呈示される視点をどう考えるべきかについて検討した。

2) 近年FMS治療における治療に、認知行動療法（以下CBT）がよく用いられているようであるが、その適応について問題がないわけではない。そこで、FMS治療における治療手順の中で、CBTや精神療法をどのように位置づけるべきかを検討した。

B. 研究方法

上記1)、2)について、最近の精神科医療の問題点と併せて検討した。

C. 研究結果と考察

1) Disease-mongering という視点について：
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。現在の精神科医療においては、うつ病医療の混乱がある。例として、いわゆる「新型うつ病」の広がりという問題があげられる。私生活では元気だが、仕事となるとうつ状態を呈する、「病気であるため休職する」旨の診断書を要求する、等の行動を起こす一群を、「新型うつ病」と称し、積極的な治療

の対象としようとしている。しかし、疫学データや病理学的にも確立されていない概念であり、当然治療についても確立されているわけではなく、抗うつ薬を含む向精神薬の使用の氾濫や、多剤併用の一因となっている。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、対症的に、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。FMS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であろう。さらに医療機器、医療システムなどが、全くのルールなく参入すれば、患者、医療者、医療関連企業それぞれの思惑が複雑に絡まり、（真の）患者に対しての医療の不在が起こってしまう。

Disease-mongeringという問題は、FMSにおいても検討されるべきで、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。

2) FMS治療におけるCBTや精神療法を、どのように位置づけるべきか：

近年FMS治療における治療に、CBTがよく用いられているようである。疼痛の多層モデルと対応（Loeser, J. D. 1982;）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。ところが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いない、また技術者の育成も半ばである、等があり、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、ことがあげ

られる。またケースにおける「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。

「痛み」の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、使用のタイミングなどを十分に検討する必要がある、そのためには詳細な面接が不可欠である。

D. 結論

1) 製薬メーカーの思惑、患者の希望などの間で、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。

2) 「痛み、即CBT」という考え方は不適切と思われる。CBTの副作用や症候移動の検討、適切な刺激反応分析のためには詳細な面接が不可欠であり、うつ病にともなう痛みにおける抗うつ薬使用などが求められる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 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.

2. 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

3. 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 ;

4. 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

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

なし

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

研究課題：「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線維筋痛症の英文ガイドライン作成」

」

研究分担者：所属機関 横浜市立大学大学院発生成育医療学
氏 名 横田俊平

[研究要旨]

若年性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り、多彩な症状のために複数の心療科を診断に至るまでに訪れている現状である。小児科を訪れる患児はおよそ全体の半数を占めるが、小児科医の本疾患に対する認識度は、2007年に行った調査では極めて低く、今回改めて調査を行った。その結果、病名の認知度は過半数にあがったが、実際の症例の経験は依然として乏しい傾向がみられた。また、若年性線維筋痛症の英文ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

若年性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り、多彩な症状のために複数の心療科を診断に至るまでに訪れている現状である。平均発症年齢が10~11歳であるため、小児科を訪れる患児は全体のおよそ半数を占める。2007年に日本小児科学会神奈川地方会会員を対象に行ったアンケート調査では、“線維筋痛症が疑われる小・中学生を診た経験がある”小児科医はわずか1.6% (5例/313例)で、急速に増加していると推察される患者数に対して、認識の低さが伺われた。今回再度現状を把握するために全国の5都道府県を対象にアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

札幌、神奈川、愛知、兵庫、山口、鹿児島
の5都道府県を対象に、小児科医の在籍する医療機関（開業医を除く）を対象に郵送でアンケート調査用紙を送付し、FAXで回答を得た。アンケートは以下の5項の設問より構成された。

若年性線維筋痛症の調査表

選択肢の番号どれかに○をお付けください

1. 「（若年性）線維筋痛症」という疾患を知っていますか？

- ①知っている
- ②聞いたことはあるが、どのような疾患かは知らない、
- ③聞いたことがない
- ④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

2. 「（若年性）線維筋痛症」のこどもの診療を行ったことがありますか？

- ①ある（→ 人）
- ②ない

3. 「（若年性）線維筋痛症」のこどもの診療を継続的に行なっていますか？

- ①いる（→ 人）
- ②ない

4. 圧痛点の診察・検出ができますか？

- ①行える、
- ②ほぼ行えるが自信がない、
- ③どこが圧痛点であるか判らない、
- ④圧痛点とは何か分からない

5. 「（若年性）線維筋痛症」を疑うこどもに出会ったときにはどうされていますか（どうしますか）？

C. 研究結果

284施設のうち、118施設(41.5%)より回答を得た。内訳は神奈川35、兵庫22、札幌21、愛知18、山口11、鹿児島11施設であった。

1. 「（若年性）線維筋痛症」という疾患を知っていますか？の質問に対しては、①知っている 58%、②聞いたことはあるが、どのような疾患かは知らない 25%、③聞いたことがない 7%、④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 10%で、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。

2. 「（若年性）線維筋痛症」のこどもの診療を行ったことがありますか？の問いについては、1

3%があると回答し、2007年の調査と比較すると飛躍的に増加したが、それでも1割強と依然経験率の低さが示され、3. 「(若年性)線維筋痛症」のこどもの診療を継続的に行なっていますか?の回答では、さらに率は低下し、継続して患児の経過観察を行っているのは8%にとどまった。

また、4. 圧痛点の診察・検出については、①行える 5%、②ほぼ行えるが自信がない 25%、③どこが圧痛点であるか判らない 50%、④圧痛点とは何か分からない 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。

5. 「(若年性)線維筋痛症」を疑うこどもに出会ったときにはどうされていますか(どうしますか)?の質問については、①他院・他科に紹介 27%、②自院・自科にて対応 20% で残り53%は回答なしであった。

D. 考察

本邦の線維筋痛症患者の推定数は200万人であり、これまでの年齢分布より、その5%にあたる10万人の小児年齢である若年性線維筋痛症患者児が存在すると考えられる。

これまでの我々の調査では、患児の多くが診断までに複数の診療科の受診を経て、1年前後の時間を要しており、また約9割の症例に、遅刻・早退を含む登校障害をきたしていることを含めて考えると、不登校児のなかに、未診断の症例が埋没している可能性が推察される。

2007年の調査と比較して、病名の認知度は過半数にあがったものの、本疾患はその存在を疑って圧痛点の診察を試みないと診断できず、症状改善にむけた取り組みがされないまま、不定愁訴の症例として扱われる可能性が高い。頻度の高い若年性線維筋痛症の症状に、関節痛、筋痛、筋力低下などがあることより、整形外科を受診する症例も1/4ほど存在するが、圧痛点の検出は、まず関節痛との鑑別からはじまることもあり、小児リウマチ医を筆頭に積極的に診断率の向上にとりくむ必要がある。

E. 結論

現在、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” を作成中であるが、患児のよりよいmanagementにつながるのは、症例の早期診断である。未診断症例の診断率の向

上が望まれる。小児リウマチ医の圧痛点の診察時術を確かなものとし、一般小児科医にも更なる認識の拡大につとめたい。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1.論文発表

1) ・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)

2.学会発表

1) 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.

2) 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.

3) 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

4) 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児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.

5) 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.

6) 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.

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（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究年度終了報告書

研究課題：病態研究：線維筋痛症の高次脳機能の解析

研究分担者：所属機関 順天堂大学精神医学教室
氏 名 臼井千恵

【研究要旨】

線維筋痛症は全身の疼痛を主症状として不眠、抑うつ、全身の疲労感や種々の精神神経症状を伴う原因不明の疾患である。他の疾患では認められないアロデニアや知覚過敏といった疼痛に対する感受性の高まった極めて特徴的な症状が存在する。近年、増加の一途をたどり、人口の1.66%の患者が存在していることが判明した。しかし線維筋痛症の病態は全く解明されておらず、本疾患の発症機序の解明とその治療法の確立が、国家プロジェクトとして火急の問題とされていることは明白である。我々はこれまでの知見により、線維筋痛症を脳内のネットワークの障害と仮定することにより、患者内で生じていることを合理的に説明できるという思いに至った。本年度は主としてPETを用いて線維筋痛症の脳代謝・脳機能画像的解析法を行った。

A. 研究目的

線維筋痛症は全身の疼痛を主症状として不眠、抑うつ、全身の疲労感や種々の精神神経症状を伴う原因不明の疾患である。他の疾患では認められないアロデニアや知覚過敏といった疼痛に対する感受性の高まった極めて特徴的な症状が存在する。近年、増加の一途をたどり、人口の1.66%の患者が存在していることが判明した。しかし線維筋痛症の病態は全く解明されておらず、本疾患の発症機序の解明とその治療法の確立が、国家プロジェクトとして火急の問題とされていることは明白である。これまでに線維筋痛症患者では健常者に比してSPECT(Single Photon Emission Tomography)にて、default mode networkの血流異常が存在することや、電気けいれん療法にて視床の血流改善を介して線維筋痛症の痛みの改善することを確認しており、線維筋痛症を脳内のネットワークの障害と仮定することにより、患者内で生じていることを合理的に説明できるという思いに至った。本年度は、PET(positron emission tomography)を用いて主として脳代謝・脳機能画像的解析法にて解析した。解析を行った。

B. 研究方法

線維筋痛症患者群10名と正常コントロール群10名に対して、を施行し、 ^{18}F -FDG PETを用いて糖代謝を測定したデータを収集した。

（倫理面への配慮）

本研究は順天堂大学倫理委員会による許可を受け実施した。（承認番号：倫10-13号）

C. 研究結果

線維筋痛症患者群10名と年齢性別をマッチさせたコントロール群10名とのPETを解析したところ、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。

D. 考察

前述の結果より線維筋痛症患者では中側頭回および上側頭回での機能低下が示唆された。これらの領域は、認知機能をつかさどる領域でもあり、線維筋痛症では何らかの認知の問題があることが推察された。この結果は、これまでのSPECTを用いた研究でも明らかにしてきた線維筋痛症とDefault mode networkとの関連にも結び付く結果であった。

E. 結論

本年度は、まず線維筋痛症のPET画像と年齢性別をマッチさせた正常者とで比較検討した。今回の結果はこれまでにない新たな知見であり、線維筋痛症が脳機能に何らかの障害があることへのエビデンスを与えるとともに、認知機能障害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脳機能の低下領域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。今後はさらに症例を増やし、線維筋痛症患者に対する様々な治療法による脳機能の変化の研究を行っていく

予定である。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase Schizophrenia. Schizophr Res. 2011;128(1-3):127-135.
2. 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. 2012;22(1):40-4
3. 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
4. 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

2. 学会発表

1. 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、西岡久寿樹：A CR 予備基準2010 の本邦での検証 第3回 線維筋痛症学会 9/10-11, 2011
2. 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
3. 臼井千恵、八田耕太郎、新井 平伊：線維筋痛症の S P E C T 所見およびガバペント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
4. 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 CON

GRESS(BRIC) Tokyo JAPAN 14-16 November 2011

5. 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
6. 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
7. 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

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（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授
山野嘉久

研究要旨：

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）は、3 カ月以上持続する慢性の全身性疼痛と、不眠、疲労感、気分障害、認知障害などを特徴とするが、そのバイオマーカーは存在せず、診断や病態の理解を困難にしている。我々は、FM 患者が筋肉のピクツキ、こむらがえり、筋硬直、筋肥大を伴う場合が臨床的にしばしば観察される点に着目し、全身性の疼痛は認めないが FM 患者で頻繁に認められる筋肉の不随意運動を臨床的な特徴とする疾患の患者で陽性となる電位依存性 K⁺チャネル複合体（voltage-gated potassium channel：VGKC complex）に対する抗体（抗 VGKC 複合体抗体）の有無について、FM 患者 22 例、健常者コントロール 13 例の血清を用いて検討した。興味深いことに、5 例の FM 患者で抗 VGKC 抗体が陽性であり、そのうち 2 例は強陽性であった。抗 VGKC 抗体陽性群と陰性群において、特に臨床的な特徴に差は認められなかった。現在、陽性患者の経過を観察しているが、特に筋症状が悪化してくることはない。また、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 が著名に改善した。以上より、「抗 VGKC 複合体抗体関連の FM」という一群が存在する可能性が示唆され、追加検討症例を蓄積中である。

A. 研究目的

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）の病態理解に役立つバイオマーカーの探索を目的として、FM 患者でしばしば認められる筋肉の不随意運動に着目し、類似の筋肉症状を呈し全身の疼痛を認めない疾患であるアイザックス症候群で陽性となる電位依存性 K⁺チャネル複合体（voltage-gated potassium channel：VGKC complex）に対する抗体（抗

VGKC 複合体抗体）の有無について検討した。

B. 研究方法

FM の診断基準（1990 ACR criteria & 2010 ACR criteria）を満たす FM 患者 22 例、健常コントロール 13 例の血清を、鹿児島大学医学部神経内科学教室の渡邊修先生に送付し、抗 VGKC 複合体抗体を RIA 法にて測定した。

また、陽性症例の一部に対して、抗けいれん薬による治療効果について検討した。

C. 研究結果

FM 患者 22 例中 5 例で抗 VGKC 複合体抗体が陽性となり、そのうち 2 例は強陽性反応を示した。その中でも、うつ病を合併する 6 例では陰性であった。健常者 13 例では、いずれも陰性であった。抗 VGKC 抗体陽性群と陰性群において、特に臨床的な特徴に差は認められなかった。現在、陽性患者の経過を観察しているが、特に筋硬直症状が悪化してくることはない。

抗 VGKC 抗体が陽性であった 5 例のうち、3 例に対して抗けいれん薬(ガバペンチン、クロナゼパム)で治療したところ、痛み VAS が 100 から 30 前後にまで著明に改善した。

D. 考案

FM 患者において、筋肉のピクツキ、こむらがえり、筋硬直などの筋肉の不随意運動や筋肥大をしばしば認めるが、その原因についてはこれまで不明であった。今回我々は、全身性の疼痛は認めないが類似の筋症状を特徴とする疾患であるアイザックス症候群において認められることが知られている、抗 VGKC 複合体抗体の有無について FM 患者において検討し、一部に陽性患者の存在を明らかにした。この結果は、FM の病態をこれまでとは異なった視点で捉えるもので、FM の病態を理解する上で重要な知見と考えられる。

VGKC は神経細胞に存在し、神経細胞の興奮性の調節に重要な役割を果たしている。抗 VGKC 複合体抗体が存在することで VGKC による神経細胞の興奮性の調整が阻害され

過剰興奮が持続し、支配する筋肉の持続的な活動が引き起こされる。

これまで、抗 VGKC 複合体抗体陽性患者において、局所的な疼痛が出現する症例の報告は認められるが、FM のような全身性の疼痛を主徴とする疾患の報告はない。抗 VGKC 複合体抗体が運動神経のみならず感覚神経に作用することにより、持続性の疼痛が出現する可能性は考えられる。

以上より、抗 VGKC 複合体抗体関連の FM という疾患概念が存在する可能性が示唆され、現在、追加検討の症例を蓄積中である。

E. 結論

FM 患者の一部において、抗 VGKC 複合体抗体が陽性であった。これらの症例を経過観察し、筋不随意運動の症状が悪化してくることはない。これまで、VGKC 複合体抗体陽性の疾患として全身性の疼痛を主徴とする疾患の存在は報告されておらず、「抗 VGKC 複合体抗体関連線維筋痛症」という新しい疾患概念が存在する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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**, 2011 May. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

国際会議

- 1) Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011. November 2011, Tokyo.
- 2) 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.

国内会議

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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、西岡久寿樹 ACR 予備基準 2010 の本邦での検証 第3回日本線維筋痛症学会 学術集会 2011年9月10日 横浜
- 4) 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

5) 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

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

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 聖マリアンナ医科大学神経精神科
氏 名 長田 賢一

[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、大うつ病との鑑別が困難なことが多い。そこで、今回我々は、線維筋痛症と大うつ病の鑑別診断のための生物学的マーカーを探索のため、血清中の41種類のアミノ酸をHPLCにて分析した。線維筋痛症群の圧痛点数とZung SDS得点数とは相関した。また、BCAA（分枝鎖アミノ酸総和）バランス指標と圧痛点数との相関傾向が示された。線維筋痛症群でのVisual Analogue Scale (VAS)とThreonine/Serine比・Leucine/BCAA比の相関を認めた。従って、アミノ酸分析は、線維筋痛症と大うつ病の鑑別診断のための生物学的マーカーになる可能性を示唆した。

A. 研究目的

線維筋痛症とは筋骨格筋の痛みを主体とした多様な慢性疼痛に加え、不眠や抑うつ状態など種々の精神症状を伴う中枢性のneuropathic painに起因する。

線維筋痛症と診断された時に大うつ病が合併している割合は30%から50%であり、大うつ病の合併率のオッズ比は2.7倍であり、双極性障害を含めると6.2倍となるとの報告がある。

また大うつ病の疾患においても頭痛、頸部痛、腰痛などを合併することも多く、線維筋痛症と大うつ病との疾患の鑑別が困難な状況である。

従って、線維筋痛症と大うつ病との鑑別のための生物学的マーカーを探索が重要と考えられる。

B. 研究方法

対象者は、1990年 American College of Rheumatology(ACR)による診断基準を満たす線維筋痛症とした。なお、DSM-IV診断基準で大うつ病と診断された症例は線維筋痛症群からは除外した。大うつ病はDSM-IV診断基準に基づき診断した。さらに、肝機能障害、先天性アミノ酸代謝異常症、糖尿病、慢性炎症、リウマチ性疾患、栄養不良状態など疾患を併発して症例は除外した。

文書で同意を取得後、臨床的にも必要な採血に合わせて、空腹時に肘静脈採血し、血漿分離後、SRLにてアミノ酸41種類をHPLCにて分析した。

（倫理面への配慮）

本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会による申請をし、承認を受け実施した。

C. 研究結果

1. 症例背景

線維筋痛症15症例（男性：1名、女性14名）
大うつ病22症例（男性：2名、女性20名）
であり、平均年齢は、線維筋痛症群は45.1±13.7歳、大うつ病群は46.3±19.5歳であった。線維筋痛症のVisual Analogue Scale(VAS)スコアの平均が5.8±2.5、ACR tender pointsが7.7±5.9であり、大うつ病のHamilton Depression Rating Scaleが26.7±6.4であった。両群ともに重症度は中等度の症例が対象者として選択された。平均年齢は、両群間に有意差を認めなかった。

2. 線維筋痛症における分枝鎖アミノ酸の解析

線維筋痛症群の圧痛点数と分枝鎖アミノ酸（branched chain amino acid: BCAA）の内のleucine/BCAA比（ $r = -0.46$, $P = 0.083$ ）、valine/BCAA比（ $r = 0.46$, $P = 0.087$ ）、valine/leucine比（ $r = 0.49$, $P = 0.061$ ）と圧痛点数との相関傾向が示された。

線維筋痛症群でのVASスコアとThreonine/Serine比（ $r = 0.60$, $P = 0.024$ ）、Leucine/BCAA比（ $r = -0.61$, $P = 0.021$ ）の相関を認めた。

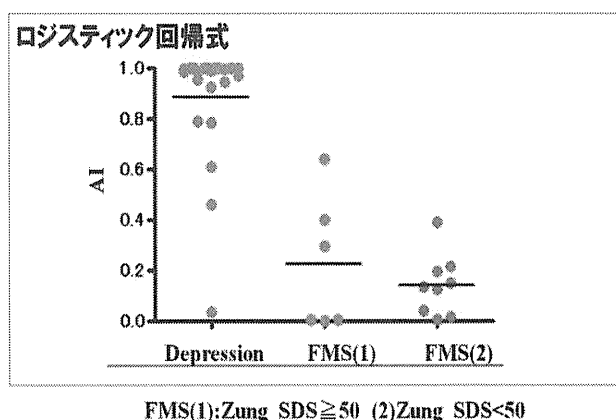
3. 線維筋痛症と大うつ病におけるアミノ酸比較

大うつ病群と比較して、線維筋痛症群では、Proline, Aminobutyric acid, Ornithineが有意に低下していた。

以下のロジスティック回帰式にて大うつ病群と線維筋痛症群を判別可能であった。Sensitivity: 0.93 (95% CI: 0.80 ~ 1.00)、Specificity: 0.95 (95% CI: 0.87 ~ 1.00)であった。判別を行う上で重要なアミノ酸はAminobutyric acid, Ornithineであることが示唆された。

$$AI = -10.96 + 0.08 \times \text{Ser} - 0.48 \times \text{ABA} + 0.22 \times \text{Trp} - 0.26 \times \text{Orn} + 0.10 \times \text{Lys}$$

線維筋痛症群を大うつ病の評価尺度であるZung SDSにより50点以上の抑うつ状態群(FMS(1))と非抑うつ状態群(FMS(2))の2群に分けて、求めたロジスティック回帰式値では、非抑うつ状態の線維筋痛症群(FMS(2))より抑うつ状態の線維筋痛症群(FMS(1))の方が点数が高く、大うつ病に近かった。



D. 考察

タンパク質を構成する20種類のアミノ酸のうち、ヒトの体内で合成できない9種類を必須アミノ酸という。そのうち側鎖に枝分かれした炭素鎖をもつアミノ酸、すなわちバリン・ロイシン・イソロイシンを分枝鎖アミノ酸(BCAA)という。

筋肉を構成している必須アミノ酸の約35-40%がBCAAで、筋肉のタンパク質分解を抑制するといわれている。筋肉内に蓄積され、活動する際にはエネルギー源となる。2000年にMaesらは、BCAAがFMS患者血漿において健常人よりも有意に低値であることを報告し、BCAAの相対的な不足が筋における蛋白合成を低下させFMSの病態に関与しているという仮説を提出している。

今回の結果でも、線維筋痛症群のleucine/BCAA比、valine/BCAA比、aline/leucine比は、圧痛点数との相関傾向が示された。さらに、線維筋痛症群でのVASスコアとThreonine/Serine比、Leucine/BCAA比の相関を認めた。

また、ロジスティック回帰式にて大うつ病

群と線維筋痛症群を判別可能であった。線維筋痛症群を抑うつ状態群と非抑うつ状態群に分けると、抑うつ状態群の方が大うつ病に近かった。

E. 結論

今回我々は、線維筋痛症と大うつ病の鑑別診断のための生物学的マーカーを探索のため、血清中の41種類のアミノ酸をHPLCにて分析した。

本年度では、BCAA(分枝鎖アミノ酸総和)バランス指標と圧痛点数との相関傾向が示された。線維筋痛症群でのVisual Analogue Scale(VAS)とThreonine/Serine比・Leucine/BCAA比の相関を認めた。また、ロジスティック回帰式にて大うつ病群と線維筋痛症群を判別可能であった。

今後、症例検討数を増加し、BCAA(分枝鎖アミノ酸総和)と線維筋痛症との相関関係とロジスティック回帰式の妥当性について検討し、線維筋痛症と大うつ病の鑑別診断のための生物学的マーカーの確立を検討する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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

8) 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

2.学会発表

1) 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）

2) 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）

3) **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）

4) **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）

5) 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）

6) 澁谷美雪、岡寛、山野嘉久、**長田賢一**、西岡久壽樹：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）

7) **長田賢一**、小川百合子、芳賀俊明、井上朋子、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）

8) 田川正秋、井上朋子、**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）

9) 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プ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）

10) 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）

11) **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）

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

研究成果の刊行に関する一覧表

(松本 美富士)

著書

1. 松本美富士：本邦線維筋痛症の臨床疫学像．日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2011、日本醫事新報出版社、東京、2011.
2. 松本美富士：診断基準．日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2011、日本醫事新報出版社、東京、2011.
3. 松本美富士：鑑別診断、その他：、慢性疲労症候群、脊髄液減少症．日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2011、日本醫事新報出版社、東京、2011.

雑誌

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.

(植田 弘師)

著書

1. 植田弘師：線維芽細胞成長因子．日本ストレス学会編、財団法人パブリックヘルスリサーチセンター ストレス科学事典、実務教育出版、東京、2011, P640
2. 植田弘師：第VI章中枢神経薬理 9. 麻薬性鎮痛薬．田中千賀子、加藤隆一編、NEW 薬理学 (改定第6版)、南江堂、東京、2011年、P362-371
3. 植田弘師、戸田一雄：はじめての痛み学．おうふう、東京、2011年、P1-170

雑誌

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