

各都県医師会ホームページの医療機関検索サイトから3,000カ所の医療機関を選択した。選択数は都県の人口比率で傾斜配分した目標数を選択した（東京都：1430ヶ所、愛知県928ヶ所、三重県642ヶ所）。これら対象医療機関の院長に調査依頼を依頼し、無記名郵送法により調査票を回収した。調査内容は、プライマリケア医の年齢、性別、主たる標榜科、CFSの疾患認知度として、①疾患概念まで知っている、②病名は知っている、③病名は聞いたことがある、④病名を知らない、⑤CFSという病気は存在しないであった。さらに、2011年の1年間にCFS患者の診療経験の有無、診療経験のある場合はその患者数（性別ごとに）の記入を依頼した。

### C. 研究結果

調査票の有効回収率は、東京都が34.7%（485/1399）、愛知県は30.4%（277/911）、三重県は40.3%（256/635）であり、全体で34.6%（1018/2945）であった。

CFSの疾患認知度は、①疾患概念まで知っているのは35.1%（95%信頼区間；CI 32.5-38.5%）、②病名は知っているが49.0%（95%CI 47.5-51.7%）とCFSの病名を認知しているものが84.1%であった。③病名は聞いたことがあるが13.1%（95%CI 11.2-15.4%）、④病名を知らないものが1.5%（95%CI 0.73-2.3%）であり、⑤CFSという病気は存在しないと回答するものが1.4%（95%CI 0.51-1.9%）であった。

2011年過去1年間にCFS患者の診療経験を有するプライマリケア医は12.2%であり、87.8%は診療経験がなかった。プライマリケア医の1年間のCFSの診療患者数は1,007名であった。

### D. 考察

慢性疲労症候群(CFS)は線維筋痛症(FM)と密接な関連があり、相互に合併することが多く、両者はいわゆる機能性身体症候群(functional somatic syndrome; FSS)の概念に

包括されるが、FMとの違いはCFSでは激しい疲労・倦怠感が中心で、FMでは全身の慢性疼痛が中心症状である。しかしながら、その他に両疾患では共通の身体症状、精神・神経症状などの多彩な不定愁訴的な随伴症状を伴う。その結果、これら患者は先ず、地域のプライマリケア医を受診することが多い。しかし、初期対応の医療機関でこれら疾患の認識がなければ、鑑別診断にも上がらず、その診断は困難であり、ドクターショッピングの原因となったり、診断の遅れから適正な医療管理がなされない結果となる。

そこで、本研究は本邦プライマリケア医を対象にCFSの疾患認知度調査を行い、先のFMの認知度調査成績と比較し、本邦におけるCFS診療実態を明らかにすることを目的とした。調査は地域差の有無についても検討するために東京都、愛知県、三重県の3都県で実施した。調査対象プライマリケア医はCFS患者が受診する可能性のある診療科を標榜する診療所、小規模有床医療機関とした。その結果、プライマリケア医の疾患認知度は84.1%と病名の認知はかなり浸透していた。そのうち42%が疾患概念まで知っていた。また、疾患認知度に有意な地域差はなかった。かつてはFMの疾患認知度が極端に低かったこととは対照的であった。しかし、FMについての最近の疾患認知度調査（2009年）でも急速にFMの疾患認知度が高まった状況と同様である。このように本邦プライマリケア医における両者疾患の認知度が浸透している要因は、両疾患とも厚生労働省の調査研究班が組織され、病因・病態解明、診断基準、治療・ケアさらには本邦の実態について精力的な研究が実施され、積極的に医療関係者への啓蒙、情報発信がなされてきた結果であり、また、日本線維筋痛症学会、日本疲労学会が組織され、厚労省研究以外に国内で積極的な学術研究が推進され、市民公開講座を開始し、一般市民に情報発信していることも見逃せ

ない。しかし一方ではFM/CFSとも現状では機能性疾患の域をでないため、プライマリケア医にとって捉えどころない病態・疾患であることから、FMと同様に実際にCFS症例の診療経験は疾患認知度とは対照的に低いものであった。CFSの確実な診断、適正な医学的管理が実践されるためにも、FMにおいて診療ガイドラインが作成されたように、プライマリケア医をも対象とした診療ガイドライン作成が喫緊の課題である。

#### E. 結論

本邦プライマリケア医を対象にCFSの疾患認知度調査を実施し、先のFMの認知度調査と比較検討した。本邦プライマリケア医のCFS疾患認知度は高く、地域差のないことが示されたが、診療経験は極めて低い結果であった。これは最近のFMの実態と同様であり、CFSの適正医療が行われるためにFMと同様に、診療ガイドラインの作成が求められる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 松本美富士：線維筋痛症のup to date. リウマチ科, 2012; 47(4): 436-445.

##### 2. 学会発表

1) 松本 美富士, 前田 伸治, 西岡 久寿樹, 岡 寛：シェーグレン症候群/線維筋痛症 線

維筋痛症の本邦疫学調査からみた脊椎関節症との関連. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、2012、東京.

2) 松本 美富士, 西岡 久寿樹, 浦野 房三, 行岡 正雄, 村上 正人, 山野 嘉久, 岡 寛, 横田 俊平, 菊地 雅子, 宮前 多佳子, 三木 健司, 松野 博明：線維筋痛症 線維筋痛症診療ガイドライン2011. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、2012、東京.

3) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン2011からみた治療と管理. 日本ペインクリニック学会第46回大会、レフレッシャーコース、2012、松江.

4) 松本 美富士, 西岡 久寿樹, 村上 正人, 山野 嘉久, 岡 寛：第109回日本内科学会講演会、2012、京都.

5) 松本 美富士：睡眠時無呼吸症候群と痛風・高尿酸血症. 第45回日本痛風・核酸代謝学会総会学術集会：シンポジウム諸領域の疾患における高尿酸血症とその病態・治療、2012、奈良

6) 中村郁朗、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、山野嘉久、友利新、一林久雄、石田光裕、松本美富士、西岡久寿樹. 本邦における線維筋痛症のインターネットによる疫学調査, 日本線維筋痛症学会第4回学術集会, 2012、長崎.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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 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が生じる難治性慢性疼痛疾患であり、現状では根本的な治療法の確立に至っていない。我々はこれまでにこの病態の病因機構解明および治療基盤確立を目指した基礎研究において本疾患モデルマウス作製に成功し、様々な疼痛の特徴を報告してきた。今年度は、本モデルを用いてこれまでに治療薬として報告しているプレガバリンを脳室内への微量連続投与することにより、もはや薬物の投与を必要としない長期的な治療効果をもたらすことを明らかにした。さらにこのプレガバリン処置回復後のマウスに対して、既存の鎮痛薬を投与しその治療効果の性格付けを行った。

A. 研究目的

本研究は線維筋痛症(FM)の病因機構解明および治療基盤の確立を目指しており、具体的には動物モデルの作成と責任分子の同定および治療薬理的解析を行うことである。本年度は、昨年度までに確立したFMモデルを用いて、プレガバリンの局所微量投与等を用いて、責任分子の同定を行うとともに持続投与による治療効果を解析することで本疾患の治療戦略を検討する。さらに、回復後の病態マウスに対して、既存の鎮痛薬を投与し、その治療効果の性格付けを行う。

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

繰り返し寒冷ストレス(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。

薬物投与法

ICS暴露5日後(P5)からプレガバリンを2日毎に3回(P5, P8, P11)脳室内投与(0.1-1 μg)、または、1日1回(P5-P11)で腹腔内投与(0.1-1 mg/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。

(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：120405号)

C. 研究結果

1. ICSモデルマウスにおける脳室内隔日繰り返しプレガバリン投与による治療評価

ICSモデルマウスに対しプレガバリンの脳室内投与(0.1-1 μg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、用量依存的な疼痛閾値の上昇が観察され、投与180分後においても鎮痛効果は持続していた。特に1 μg投与群に関しては4日間におよぶ長期的な鎮痛効果が観察された。さらに、鎮痛効果の持続が認められる投与3日後から2日おきに合計3回プレガバリン1 μgの脳室内投与を処置したところ(P5, P8, P11)、薬物投与前の疼痛閾値は上昇し、3回目投与後にはほぼ完全に対照群と同程度の閾値にまで回復していた。その後薬物投与を中止しても少なくとも10日間は疼痛閾値の低下は観察されることなく治療効果が持続したままであった。

2. ICSモデルにおける全身性繰り返しプレガバリン投与による鎮痛評価

ICSモデルに対しプレガバリンの腹腔内投与(0.1-1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与30分後において用量依存的な閾値の上昇が観察され、180分後においても鎮痛効果は持続していた。しかしながら、翌日にはその鎮痛効果は観察されず、疼痛閾値は低下していた。このことはこの鎮痛効果

が一過性であることを意味しているが、7日間連続投与を行っても薬物耐性を示さず、急性の鎮痛効果が観察された

### 3. プレガバリン処置回復後マウスにおけるモルヒネ鎮痛評価

上記1で報告したプレガバリン脳室内隔日繰返し処置 (P5, P8, P11) したICSモデルマウスに対して、腹腔内にモルヒネ (1 mg/kg) を投与し熱刺激試験法により経時的に疼痛閾値を評価したところ、モルヒネ投与による鎮痛効果は確認されなかった。一方、ICS非暴露マウスではモルヒネ投与により、投与後10分から急性の鎮痛効果が確認され投与後60分までその効果は持続していた。

## D. 考察

### 1. ICSモデルにおける脳室内隔日繰返しプレガバリン投与による治療評価

本研究室における過去の報告で、カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ 拮抗薬であるプレガバリンの腹腔内および脳室内投与により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。特に、脳室内投与では1回の投与で少なくとも4日間は持続するということが明らかにしている。そのことから、疾患モデルマウスにおいてプレガバリンの作用点が上位脳に存在することが推測され、本研究ではプレガバリンを脳室内に2日おきに3回投与する実験を行ったところ、繰返しの長期的な鎮痛効果が認められ、さらに繰返し投与することで薬物投与前の疼痛閾値が上昇しICS非暴露マウスと同程度まで回復した。さらに、投与中止後も鎮痛閾値の回復効果を維持することも明らかにした。このメカニズムについては今後の課題であるが、脳室内繰返しプレガバリン投与による長期的な鎮痛効果の維持が、痛みの悪循環を断ち切ることが一因であると考えられる。

### 2. ICSモデルにおけるプレガバリンの鎮痛評価

ICSモデルに対してプレガバリンの全身投与を繰返し行ったところ、その急性の鎮痛効果は維持しており、薬物耐性が生じないことを明らかにした。一方、全身投与を繰返し行っても、疼痛閾値を改善する効果は認められなかった。この結果はプレガバリンが線維筋痛症治療薬として繰返し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ンネル $\alpha 2\delta$ 分子の制御異常が長期的に生じていることを明らかにした。今後は、作用機序解明のためにカルシウムチャンネル関連遺伝子群の定量解析

や責任分子および責任領域の特定が課題となる。

### 3. 脳室内隔日繰返しプレガバリン処置後ICSマウスにおけるモルヒネの鎮痛評価

これまでに本研究室では、ICSモデルマウスでは2週間以上続く長期的かつ全身性の疼痛過敏を示すとともに麻薬性鎮痛薬であるモルヒネに対し鎮痛効果を示さないオピオイド抵抗性を示すことを報告している。そこで、プレガバリンにより疼痛閾値の回復したマウスに対し、そのモルヒネ鎮痛効果を検討した。その結果、プレガバリン処置マウスではモルヒネ抵抗性は改善しないことが明らかとなった。このことは、プレガバリンによる長期的な治療効果が内在性オピオイド系を介するとされる下行性抑制系とは独立したものである可能性を示唆している。

## E. 結論

本年度では、まず線維筋痛症に対する鎮痛薬として使用されているプレガバリンの局所および繰返し投与による治療効果をICSモデルにおいて検討したところ、脳室内に隔日繰返し投与することで疼痛閾値が完全に回復する治療効果を見出した。また、腹腔内繰返し投与においては一過性の鎮痛効果は得られたものの回復効果は認められなかった。さらに、プレガバリン処置回復後のICSマウスではモルヒネ抵抗性を引き続き示すことをから、プレガバリン治療効果は上位脳における下行性抑制系とは、独立した鎮痛系の存在を示唆する結果が得られた。本研究は、これまで不明であった線維筋痛症に対する発症および治療メカニズムの解明に関して分子基盤となる研究である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

- 1) Ma L, Nagai J, Sekino Y, Goto Y, Nakahira S, Ueda H: Single application of A2 NTX, a botulinum toxin A2 subunit, prevents chronic pain over long periods in both diabetic and spinal cord injury-induced neuropathic pain models. *J Pharmacol Sci.* 119(3):282-286, 2012
- 2) Halder SK, Matsunaga H, Ueda H: Neuron-specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective

damage-associated molecular patterns.

*J Neurochem.* 123(2):262-75, 2012

3) Halder SK, Yano R, Jerold Chun, Ueda H: Involvement of LPA1 receptor signaling in cerebral ischemia-induced neuropathic pain. *Neuroscience.* (in press)

4) 植田弘師、松下洋輔: 神経障害性痛の責任分子と治療創薬について. *ペインクリニック* 33(7):911-922, 2012

5) Ueda H, Matsunaga H, Halder, SK: Prothymosin  $\alpha$  plays multifunctional cell robustness roles in genomic, epigenetic, and nongenomic mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1269(1):34-43, 2012

6) Ueda H, Matsunaga H, Olaposi Omotuyi I, Nagai J: Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta.* 1831(1)61-73, 2013

7) 植田弘師、永井潤: 神経障害性疼痛における生理活性脂質LPAの生合成機構および病態機能、*ペインクリニック* 33(11): 1575-1583, 2012

8) 植田弘師、永井潤: 慢性疼痛創薬標的としてのリゾホスファチジン酸、*遺伝子医学MOOK*24号, 2013 (*in press*)

## 2. 学会発表

1) 永井潤、植田弘師: JNK/c-jun シグナル伝達を介するリゾホスファチジン酸誘発性脱髄機構、第54回日本脂質生化学会、2012年6月8日(福岡)

2) 植田弘師: 慢性痛動物モデルにおけるLPAを介する痛みのメカニズムと痛み治療のしくみ、日本ペインクリニック学会第46回大会、2012年7月7日(島根)

3) 矢野亮、植田弘師: パクリタキセル誘発性神経障害性疼痛におけるリゾホスファチジン酸の役割、第34回日本疼痛学会、2012年7月20日(熊本)

4) 迎武紘、荒木康平、植田弘師: 脳室内プレガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる、第34回日本疼痛学会、2012年7月20日(熊本)

5) 荒木康平、迎武紘、植田弘師: ミルタザピンの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる、第34回日本疼痛学会、2012年7月21日(熊本)

6) 住谷昌彦、池田和隆、植田弘師、厚生労働省 TR-CancerPain 班: がん性疼痛患者の疼痛強度には P2Y12 需要遺伝子多型が関与する、第34回日本疼痛学会、2012年7月21日(熊本)

7) Ueda H: Epigenetic silencing of sodium channel, TRP channels and opioid receptor in neuropathic pain. Milan 2012 14<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON PAIN, Topical Workshop, Aug 28, 2012 (Milan, Italy).

8) Ueda H, Nishiyori M, Araki K, Mukae T: Repeated challenges of systemic mirtazapine cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model. Milan 2012 14<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON PAIN, Poster Session, Aug 31, 2012 (Milan, Italy).

9) Mukae T, Ueda H: Repeated challenges of donepezil cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model. Milan 2012 14<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON PAIN, Poster Session, Aug 31, 2012 (Milan, Italy).

10) 西依倫子、迎武弘、植田弘師: 繰り返しストレスモデルと薬物治療、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会、シンポジウム、2012年9月15日(長崎)

11) 植田弘師: 慢性疼痛のしくみ: 神経障害性疼痛から線維筋痛症まで、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会、会長講演、2012年9月15日(長崎)

12) 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4回学術集会、教育セミナー、2012年9月16日(長崎)

13) 植田弘師: 慢性疼痛とバイオマーカーに関する最近の研究、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会、シンポジウム、2012年9月16日(長崎)

14) 迎武紘、荒木康平、植田弘師: 線維筋痛症モデルマウスにおける脳室内プレガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返し投与による治療効果の検討、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会、口頭発表、2012年9月16日(長崎)

15) 荒木康平、迎武紘、植田弘師: 繰り返し寒冷ストレス(ICS)モデルマウスにおける抗うつ薬ミルタザピンの繰り返し全身投与による完全治療効果、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会、口頭発表、2012年9月16日(長崎)

16) 森田愛、荒木康平、迎武紘、品川綾香、西依倫子、植田弘師: 繰り返し寒冷ストレス(ICS)暴露による線維筋痛症病態モデルマウスの性格付けと抗うつ薬による薬理的解析、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会、ポスタ

一発表、2012年9月15、16日（長崎）

17) Ma L, Ueda H: MALDI-TOF-MS analysis of lysophosphatidic acid production during neuropathic pain. The 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Oral Session, Oct 2, 2012 (Kobe)

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：(国際)PCT/JP2012/062776

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5月25日

2) 植田弘師

出願番号：特願2012-262007

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11月30日

3) 植田弘師

出願番号：特願2012-267599

発明者：植田弘師

発明の名称：線維筋痛症の予防または治療薬

出願人：長崎大学

出願日：2012年12月6日

4) 植田弘師

出願番号：(国際)PCT/JP2013/051547

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：2013年1月25日

5) 植田弘師

出願番号：13/756, 247

発明者：植田弘師

発明の名称：HB-EGF欠損トランスジェニック動物及びその作製方法

出願人：長崎大学

出願日：2013年1月31日

6) 植田弘師

出願番号：(国際)PCT/JP2013/053436

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：2013年2月13日

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

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  
分担研究報告書

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、本研究班に限らず、今後、当該分野の研究の振興と発展のための、共通プラットフォーム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。また、中島らが行っているシグナル伝達研究から線維筋痛症の病因・病態へのアプローチを行う。

今年度は、

1. すでに100名を超える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。対象疾患としてのリウマチ性疾患に関しては200名を超す検体が保管されている。これらの標品すでに複数の班員の研究に供されている。2. 疼痛シグナルの主要経路の一つであるカルシウムシグナルの細胞内の一端を司るシノビオリンのノックアウトマウスが完成した。

**A. 研究目的**

私たちは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。また、中島らが行っている分子病態学的アプローチを行い、から線維筋痛症の病因・病態を明らかにする。

**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・個人情報へ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：150名を超える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ることが期待される。

2. 検体データベース：100名以上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。疾患対象としての関節リウマチに関しては、上記に加え関節液、関節滑膜などのサンプリングも行っている。すでに大部分の本研究班員を前述した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ため、複数の班員に供与し、共通プラットフォームとしての意義づけがなされようとしている。

病態研究に関しては疼痛の主要シグナルの一つであるカルシウムシグナルを司る小胞体のE3ユビキチンリガーゼ シノビオリンの遺伝子改変動物が完成した。今後、これらの動物の解析を行う。

#### D. 健康危険情報

○○○○

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### E. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) Yagishita N, Aratani S, Leach C, Amano T, Yamano Y, Nakatani K, Nishioka K, Nakajima T : RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 30: 1281-6, 2012.
- 2) Tanabe C, Maeda T, Zou K, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H : The ubiquitin ligase synoviolin up-regulates amyloid  $\beta$  production by targeting a negative regulator of  $\gamma$ -secretase, Rer1, for degradation. *J Biol Chem.* 28: 287(53):44203-11, 2012.
- 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 modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity *Mod. Rheumatol.* 2012. in press. (オンラインではすでに閲覧可能)

##### 2.学会発表

- 1) Daisuke Hasegawa, Nobuyuki Matsumoto, Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Scott L. Friedman

Toshihiro Nakajima, Fumio Itoh : E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Is Involved in Liver Fibrosis, The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2012), Taipei, Taiwan, February 16-19, 2012.

- 2) Toshihiro Nakajima : Kyrgyz-Japanese collaboration in medicine, prospects of development., the jubilee international scientific-practical conference "Mirrakhimov's lectures", Kyrgyz Republic, March 27, 2012.
- 3) 中島利博 : 私たちの考える慢性疼痛への包括的医療の理想郷とは、市民公開講座「現代の痛み・難病に対する最新の治療～変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症について～」(2012年4月22日、高知)
- 4) Toshihiro Nakajima : ER stress signaling as a chronicity of inflammation, The 32nd Korean College of Rheumatology (KCR)Korean College of Rheumatology annual scientific meeting and 6th International symposium, the Sejong University Convention Center, Seoul, South Korea, May18-19, 2012.
- 5) 島津央, 澁谷美雪, 上村致信, 中谷孝, 中島利博 : チーム治療における鑑別診断について, 第46回高知リウマチ研究会 (2012年6月15日、高知)
- 6) 西森美佐子, 澁谷美雪, 上村致信, 中谷孝, 中島利博 : 線維筋痛症における関節超音波検査の有用性, 第46回高知リウマチ研究会 (2012年6月15日、高知)
- 7) Toshihiro Nakajima, Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Hidetoshi Fujita, Kusuki Nishioka : What tells us from Post-neonatal knock out of synoviolin, Ubiquitin Drug Discovery and Diagnostics 2012, University Convention Center in Seoul, South Korea, July27, 2012.
- 8) 中島利博 : リウマチ性疾患の現在—過去—未来への挑戦 —基盤研究—起業・創薬—国際貢献—, 鹿児島大学 講演会 (2012年8月27日、鹿児島)
- 9) 中島利博, 荒谷聡子, 臼井千恵, 八木下尚子, 西岡健弥, 山野嘉久, 藤田英俊, 伊藤健司, 長田賢一, 中村郁朗, 岡寛, 西岡久寿樹 : 線維筋痛症研究プラットフォームの確率と疼痛シグナル解析モデルの構築, 日本線維筋痛症学会 第4回学術集会 (2012年9月16日、長崎)
- 10) 山野嘉久, 渡邊修, 荒谷聡子, 八木下尚子, 藤田英俊, 臼井千恵, 西岡健司, 伊藤健司, 長田賢一, 中村郁朗, 岡寛, 中島利博, 西



- 岡久寿樹：線維筋痛症における抗 VGKC 複合抗体の測定，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月16日、長崎）
- 11) 岡寛、臼井千恵、西岡健弥、山野嘉久、中村郁朗、荒谷聡子、中島利博、西岡久寿樹：線維筋痛症におけるプレガバリンと CPK の上昇について - 臨床例からの解析，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月16日、長崎）
- 12) 西森美佐子、澁谷美雪、上村到信、中谷孝、中島利博：線維筋痛症における関節超音波検査の有用性，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月16日、長崎）
- 13) 薦田昭宏、窪内郁恵、澁谷美雪、中谷孝、中島利博：線維筋痛症の運動機能障害に対する理学療法について，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月15日、長崎）
- 14) 荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹、中島利博：線維筋痛症における疼痛シグナル解析モデルの構築，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月15日 - 16日、長崎）
- 15) 島津央、澁谷美雪、上村到信、中谷孝、中島利博：チーム医療における線維筋痛所の鑑別診断，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月15日 - 16日、長崎）
- 16) Chiaki Tanabe, Tomoji Maeda, Kun Zou, Junjun Liu, Shuyu Liu, Toshihiro Nakajima, and Hiroto Komano : Synoviolin is involved in the ubiquitination of Rer1 and regulates the generation of amyloid beta, XIIIth International Symposium on Proteinases, Inhibitors and Biological Control, Portoroz, Slovenia, September 22-26, 2012.
- 17) 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博：E3ユビキチン化酵素シノビオリンの機能解析，第170回東京医科大学医学会総会（2012年11月17日、東京）
- 18) 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博：Combination therapy of carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy in mouse lung metastatic model, 第170回東京医科大学医学会総会（2012年11月17日、東京）
- 19) 中島利博：E3ユビキチン化酵素シノビオリンの機能解析，第170回東京医科大学医学会総会（2012年11月17日、東京）
- 20) 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博：Combination therapy of carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy in mouse lung metastatic model, 第170回東京医科大学医学会総会（2012年11月17日、東京）
- 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

厚生省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

線維筋痛症の痛みの Pain Vision<sup>®</sup>による評価に関する研究

分担研究者 所属機関 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  
氏 名 岡 寛

研究要旨 ACR の基準を満たす線維筋痛症(FM)患者 166 人の現在の痛みを定量システム (Pain Vision<sup>®</sup>) で測定し、NRS (Numeric Rating Scale) スコアと比較検討した。その結果、FM 男性の痛み度は 771、FM 女性の痛み度 795 と男女ともに著明な高値を示し、NRS スコアと痛み度の相関は、スコアが高いほど、痛み度が高値を示す傾向を認めた。

A. 研究目的

線維筋痛症(FM)は、本邦に 200 万人の患者が存在するが、その主訴は全身の痛みである。これまで痛みの定量的な評価は、Visual Analog Scale(VAS)、Numeric Rating Scale(NRS)等によって行われてきたが、これらは主観的であり、FM ではスケールアウトすることも多い。今回、FM 患者の痛みを定量化システム (Pain Vision<sup>®</sup>) で痛み度を定量的に測定し、客観的な評価と NRS との関係と比較検討した。

B. 研究方法

(対象)当センターに通院している ACR1990 の分類基準を満たす FM 患者 166 人(男性 22 人、女性 144 人、平均年齢 42.5 歳)を測定した。有痛性疾患の対象群として、関節リウマチ (RA) 患者 217 人のうち、持続的有痛患者 31 人(男性 9 人、女性 22 人平均年齢 61.0 歳)を選択した。患者には、アンケートの得

の同意文書を取得した。

(方法)アンケートを行い、NRS スコアの記入をしたと同時に、Pain Vision<sup>®</sup>を使用し、痛みの閾値である電流知覚閾値 ( $\mu A$ ) と被験者が感じている同程度の感覚を与える電気刺激の量である痛み対応電流 ( $\mu A$ ) を測定した。痛み度は以下の数式より算出した。

痛み度 =  $100 \times \frac{\text{痛み対応電流値} - \text{電流知覚閾値}}{\text{電流知覚閾値}}$

電流知覚閾値

各測定は、2～3回同一条件で測定し、器械で自動的に算出される平均値を採用した。測定結果はすぐに当該患者に説明した。本研究では、電流知覚閾値と痛み度を FM 患者と RA 患者の測定値の比較、FM 患者の NRS スコアと痛み度を比較検討した。

(倫理面への配慮)

当研究は、末梢神経の C 線維を刺激しないため被験者に苦痛を与える検査で

はない。当研究に参加された患者はすべて同意を得たうえでコード番号表記化し、データと個人が結びつかないように配慮した。

### C. 研究結果

- ① FM での電流知覚閾値(以下閾値)は、男性 (n=22) が  $8.27 \pm 2.25 \mu A$  (正常人  $8.7 \mu A$ ) で、女性 (n=144 人) は  $7.77 \pm 2.12 \mu A$  (正常人  $7.7 \mu A$ ) であり、正常人と平均閾値では変わらなかったが、閾値の低い集団が一定の割合で存在した。痛み度は男性  $770.59 \pm 388.96$  女性  $794.95 \pm 673.47$  と男女ともに高かった。また、女性では、骨折の痛みに対応する痛み度が 1000 を超えた例が 27.1% 存在した。
- ② RA では閾値は男性 (n=9)、 $11.03 \pm 2.47 \mu A$  (正常人  $10.0 \mu A$ ) であり、女性 (n=22) では、 $8.78 \pm 2.81 \mu A$  (正常人  $8.6 \mu A$ ) と男女とも閾値は高い傾向にあった。一方痛み度は、男性では  $333.38 \pm 321.54$ 、女性は  $347.96 \pm 296.16$  であった。
- ③ FM 患者(n=161)の NRS スコア平均  $6.1 \pm 1.9$  で、1~3 と答えた 29.4% が痛み度 200 以下であり、また 7~10 と高い評価をした 72.6% が痛み度 500 以上(32.9% が 1000 以上)であった。従って NRS 高値群では、痛み度も高かった。

### D. 考察

FM の 87.0% が女性であり、痛み度 795 は、RA (女性) の痛み度 348 と比

べても極めて高い値を示した。今後、さらに症例数を蓄積していく予定である。

NRS スコアは、測定時の患者の精神状態によっても影響をうけるが、患者が感じる痛みの強さを Pain Vision<sup>®</sup> によって客観的に知ることは 1 つの認知療法として重要である。

治療によって痛み度の低下はみられたが、容易には閾値は是正されなかった。治療を続けることで、閾値の改善が図られた後、さらに痛み度が低下して治癒に向かっていくことが考える。

今後、症例を蓄積し、Pain Vision<sup>®</sup> による痛み度の測定と NRS スコアの経時的評価を進め、治療の改善、不変、悪化に分け、治療薬の選択性を検討していく。

### E. 結論

- ① FM は RA と比べ、閾値は低く、痛み度は高かった。
- ② NRS スコアで高いスコアを示した患者では、痛み度が高い傾向があった。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1). 岡寛:慢性疼痛～特に線維筋痛症の現在と未来に向けて～、かながわ難病相談・支援センター 医療講演録No.16 2012.
- 2). 岡寛:リリカ<sup>®</sup>カプセルの「線維筋痛症に伴う疼痛」に対する効能・効果追

加の案内、株式会社日本アルトマーク  
クレデンシャル September  
No.48:33,2012.

3). 岡寛: リウマチ性疾患と慢性疼痛、  
日本臨床リウマチ学会 2012.4. 臨床  
リウマチ Vol.24 P3

4). 岡寛、伊藤祥広、橋本裕子: 八王  
子医療講演会、線維筋痛症友の会会報  
第 38 号 ; 23-51.2012.

5). 岡寛: 「RP とは?」「治療薬〜ス  
テロイドと免疫抑制剤〜」、再発性多発  
軟骨炎 (RP) 患者会会報 再発性多発  
軟骨炎 (RP) 患者会設立記念創刊号  
Vol.1.10-11,2012.

6). Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka,  
Chie Usui, Masayuki Ohkura,  
Makoto Suzuki and Kusuki Nishiok:  
A randomized double-blind multi-  
center placebo-controlled phase III  
trial to evaluate the efficacy and  
safety of pregabalin in Japanese  
patients with fibromyalgia : Arthritis  
Research & Therapy 2012,14:R217

7).Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie  
Usui, Masayuki Ohkura, Makoto  
Suzuki, Kusuki Nishioka : An  
open-label long-term phase III  
extension trial to evaluate the safety  
and efficacy of pregabalin in  
Japanese patients with fibromyalgia:  
Modern Rheumatology, 2013 in  
press.

8)岡寛: 本邦における線維筋痛症の治療  
の現状、東京医科大学雑誌、第 71 巻 1  
号、2013.

## 2. 学会発表

1). 松本美富士、西岡久寿樹、村上正人、  
山野嘉久、岡寛: 関節リウマチ患者にお  
ける関節超音波画像と MRI 画像の有用  
性評価: 日本内科学会、2012 月 4 月

2). 松本美富士、西岡久寿樹、浦野房三、行  
岡正雄、村山正人、山野嘉久、岡寛、他  
5 名: 線維筋痛症ガイドライン 2012、第  
56 回日本リウマチ学会・学術集会、2012  
年 4 月 (東京)

3).松本美富士、前田伸治、西岡久寿樹、岡  
寛: 線維筋痛症の本邦疫学調査からみた  
脊椎関節症との関連: 第 56 回日本リウ  
マチ学会・学術集会、2012 月 4 月 (東  
京)

4). 岡寛、西岡久寿樹: トシリズマブ治療の  
機能的完解と臨床的完解に及ぼす因子の  
検討: 第 56 回日本リウマチ学会・学術集  
会、2012 月 4 月 (東京)

5). 岡寛: 「多発性付着部痛 (炎) を来すリ  
ウマチ性疾患の鑑別について»: 第 117  
回神奈川県臨床整形外科医会 学術講  
演会 講演 1、2012 年 5 月 (横浜)

6).岡寛、松本美富士: 「線維筋痛症の痛みの  
評価について»: 日本線維筋痛症学会  
第 4 回学術集会 教育セミナー (イブ  
ニングセミナー) IV、2012 年 9 月 (長  
崎)

7).岡寛: 「慢性疼痛症、線維筋痛症の診断の  
実際»: 日本線維筋痛症学会 第 4 回学  
術集会 教育セミナー (モーニングセ  
ミナー) V、2012 年 9 月 (長崎)

8).岡寛: 線維筋痛症のマネージメント: 第  
42 回日本慢性疼痛学会 ランチョン  
セミナー 3、2013 年 2 月 (新宿)

## 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

線維筋痛症の夜間睡眠時の自律神経

研究分担者 所属機関 医療法人行岡医学研究会 行岡病院 病院長  
氏 名 行岡 正雄

【研究要旨】睡眠ポリソムノグラフィー施行時に同時収録した心電図（AM0：00～AM5：00）をスペクトル解析し LF/HF を計測した。LF/HF は平均 1.55 で FM では夜間睡眠時において統計学的有意差をもって相対的に交感神経が優位な状態であった。

【A. 研究目的】われわれは平成 23 年度の報告で線維筋痛症（FM）の中には筋肉痛由来のものがあり、これに対してマイオチューニングアプローチ（MTA）、われわれの考案した multiple 刺絡が効果的であることを報告した。この場合の筋肉痛の原因としては筋緊張、筋うっ血（血流状態異常）が考えられるが、これには自律神経が関与している可能性がある。そこで FM の睡眠時の心電図（ECG）のスペクトル分析を行い検討したので報告する。

【B. 研究方法】：睡眠時ポリソムノグラフィー（PSG）施行時に同時に測定した心電図（ECG）のスペクトル分析を行い高周波数（high frequency：HF）低周波数（low frequency：LF）成分に分類し LF/HF を計測し、自律神経の状態を評価するとともに、同時に睡眠時無呼吸（SAS）との関連性を調査した。

PSG は Rembrandt を用いて計測し無呼吸低呼吸指数（AHI）が 5 以上を SAS と診断した。なお LF/HF > 1 以上が交感神経優位、LF/HF < 1 が副交感神経優位と考えられ、今回は午前 0 時～5 時までに測定された ECG を睡眠時 ECG と仮定して分析した。

症例は FM64 例 男 13 例、女 51 例、調査時平均年齢 50 歳であった。

【C. 研究結果】：FM64 例の睡眠時（AM0 時～5 時）の LF/HF は平均 1.55 で睡眠時でも FM 患者は有意に交感神経優位であることが判明した。低呼吸を 10 秒間呼吸が 50% 以上低下したものと定義すると AHI5 以上の SAS は 14 例（21.8%）で AHI20 以上の無呼吸は

男性 2 例（3%）のみに認められ、AHI5～20 の軽度無呼吸は男 5 例女 7 例（18.8%）に認められた。無呼吸は大部分が閉塞性無呼吸（OSAS）であった。

	n数	年齢	LF/HF	AHI
全体	64	50	1.55	4.3
男	13	44.7	1.68	10.2
女	51	51.4	1.52	2.6
AHI20 以上	2	47	1.08	41.6
男	2	47	1.08	41.6
女	0	-	-	-
AHI20 以上未満 5 以上	12	55.1	1.47	7.7
男	5	49.6	1.18	7.6
女	7	59	1.67	7.7
AHI5 未満	50	48.9	1.59	1.8
男	6	39.8	2.29	1.8
女	44	50.2	1.5	1.8

無呼吸と LF/HF の関連性では AHI20 以上 LF/HF 平均 1.08、AHI5 以上 20 未満 LF/HF 平均 1.47 これを男女別に分類すると、男性平均 1.18 女性平均 1.67 と女性では SAS で交感神経優位の傾向が認められたが、男性においてはほとんど認められず、いずれも SAS の無いものに比べて統計的有意差はな

かった。(表1)

【D. 考察】 Moldofsky (2002) は FM では閉塞性呼吸障害 (OSAS) は 5% と比較的少なく、又、Gold(2002) は FM では SAS はほとんど存在せず上気道抵抗症候群 (UARS) が多かったと報告している。今回われわれの症例では SAS が 64 例中 14 例 (21.8%) に認められ比較的多くその大部分は OSAS であった。欧米に比べて日本人には OSAS が多いと言われておりこのことが原因かもしれない。UARS の正確な測定のためには食道内圧の測定で  $-10\text{cmH}_2\text{O}$  を超えることが定義として挙げられているが、われわれの施設では食道内圧が計測出来ず、実施出来ていない。又、単位時間あたりの脳波上の中途覚醒の回数が 30 以上の場合 UARS の可能性が高いといわれているが今回は解析していない。UARS と FM の関係に関しては今後の課題としたい。

#### 【E. 結論】

- 1) FM では健常者とは異なり睡眠時でも交感神経優位であることが示唆された。
- 2) この交感神経優位は必ずしも睡眠時無呼吸によるものではなく、他の原因が関与している可能性があり今後検討を有する。

#### 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Mie Fusama, Hideko Nakahara, Masao Yukioka, Keiji Maeda, et al. Improvement of health status evaluated by Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS-2) and Short Form-36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Modern Rheumatol* 2012.1
- 2) Yukinori Okada, Chikashi Terao, Masao Yukioka, Yusuke Nakamura, Kazuhiko Yamamoto, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genetics*. 2012.5

##### 2. 学会発表

- 1) 行岡正雄: 整形外科領域の線維筋痛症. 中部日本整形外科災害外科学会. (教育講演). 2012. 4(大阪)
- 2) 行岡正雄他: 歩行困難線維筋痛症に対する multiple 刺絡の効果. 日本リハビリテーション学会. 2012. 5(福岡)
- 3) 行岡正雄他: リウマチ疾患における心のケア. 福岡リウマチのケア研究会. (教育講演). 2012. 8(福岡)

- 4) 行岡正雄: 線維筋痛症の整形外科・リウマチ科的診断とリハビリテーションを主体とする治療について. 線維筋痛症学会. (教育講演). 2012. 9(長崎)
- 5) 行岡正雄他: 歩行困難 FM に対する徒手及び刺絡治療. 線維筋痛症学会. 2012. 9(長崎)
- 6) 行岡正雄他: DHEA(S)低下の RA は BIO 投与時にステロイドが必要か? 日本臨床リウマチ学会 2012. 11. 23(神戸)
- 7) 行岡正雄他: 歩行困難リウマチ (RA) に対する徒手療法. 日本臨床リウマチ学会. 2012. 11. 23(神戸)
- 8) 行岡正雄他: 歩行困難線維筋痛症 (FM) に対する multiple 刺絡の効果. 日本臨床リウマチ学会. 2012. 11. 23(神戸)
- 9) 行岡正雄: リウマチ病とうつ. 中之島リウマチセミナー. 2012. 12. 22(大阪)

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

精神医学からみた線維筋痛症の診断と治療

研究分担者 所属機関 北里大学医学部精神科学主任教授  
氏 名 宮岡 等  
研究協力者：所属機関 北里大学医学部精神科学専任講師  
氏 名 宮地 英雄

**[研究要旨]** 今回も昨年度に引き続き、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。今回は線維筋痛症症例の精神症状、comorbidity、発達史上の問題について検討した。線維筋痛症症例に見られる精神症状、重症度は、ケースにより様々で、一定の法則があるわけではなく、随伴症状、comorbidityの関係性については、多彩な組合せの可能性が示唆された。また線維筋痛症症例の発達史、生活史上の問題についても、必ずしも一定の法則があるわけではない。ただし、特に治療反応性に乏しいケースに対しては、詳細な病歴聴取から得られる情報は、症状軽減へのアプローチに寄与する可能性が考えられた。

#### 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) 線維筋痛症症例における精神症状を見出すことによって、精神疾患とFMSとのcomorbidity、重症度の問題について検討した。
- 2) 線維筋痛症症例の発達史、生活史上の問題を評価することによって、FMSの疫学的共通点の検索や成因へのアプローチが可能かどうか検討した。

#### B. 研究方法

線維筋痛症と診断された症例につき、精神科医が面接を行った。症例は、霞ヶ関アーバンクリニックを受診し、FMSを専門とする身体科医師により、FMSと診断された症例。面接は、前述の専門医が先に診察をし、面接に同意されたケースに対して行った。面接内容は、あらかじめformを作りそれに沿って行ったが、画一化されすぎないように配慮した。また面接にかけた時間についても、FMS症例患者の身体的負担にならないようにしたことと、ケース毎に対する著しい差を生じさせないように配慮した。

なお、今回の研究面接に際しては、霞ヶ関アーバンクリニックに対し調査申請を行い、同クリニックの許可のもと行った。

#### C. 結果

面接は、平成25年1月29日と同年2月5日の両日、東京都千代田区にある霞ヶ関アーバンクリニックにて行った。症例数は、女性15例男性1例の計16例。年齢分布を図-1に示す。

1) 学歴（図-2）：面接症例の学歴は、「大学卒」、「短期大学卒」と「専門学校卒」を合わせたもの、「高校卒」で概ね三分された。

2) 職歴（図-3）と生活現状：未婚者は16例中3例。既婚者には全員挙子があった。職業歴は、営業職、事務職、技術職、自営業と分けたところ、やはり概ね四分した。無職1名は主婦業。約半数が現在も仕事を継続。「原病のため退職」となったのは、2割弱であった。

3) 病悩機関：原病に罹患している期間（月）では、最小値3、最大値600（20年）であり、平均は118.0であった。最小値と最大値がともに他の数値とかけ離れているため、双方を除外して平均をとると、91.79であった。

4) 先行症状（図-4）：明らかな症状がなかったケースが5例、以前から何となく時々痛みがでていたというケースが3例、帯状疱疹が2例、首、肩に関連したものが3例あった。精神疾患が先行していたケースは1例（うつ病）であった。

5) 発症の契機：仕事の関係（忙しかったなど）が7例と半数近くを占めた。家族の問題が2例、交通事故が契機となった例も2例あった。その他「無理な姿勢」がきっかけだったのが1例。「体操教室」や「マッサージ」といった、健康に良いと思われるのも、リラクゼーションを期待できるものなどもあった。はっきりした



契機がないケースは2例であった。

6) 症状に影響する因子：症状に悪影響を及ぼす因子は、気温（5例）、荷物を持つ（3例）、家事、姿勢（それぞれ2例）などがあった（重複あり）。「心理的負担」「痛みに関する話を聴く」と答えたケースが1例ずつあった。

良い影響と考えている因子には、動く、動かす、温める、整体、といった、運動療法や理学療法を示唆するケースと、逆に、横になる、ゆっくり動く、睡眠、といったリラクゼーションを思わせるケースに大分された。内服が2例。「痛みのことは仕方ない、あまり考えないようにする」とセルフコントロールをおこなっていると思われるケースが1例あった。

#### D. 考察

1) 患者背景、生活史、発達史：今回の面接調査における年齢性別の分布は、これまでのFMSに関連する研究の疫学的データからすると、典型的な分布といえる。学歴については、中学校卒は少なかったが、そのほかは満遍なくみられ、一定しなかった。職歴はほとんどのケースにあったが、職種は営業職、事務職、技術職、自営業と一定しなかった。中には高い技術を要すると思われる職種のケースもあった。

学歴職歴を総合すると、内容は一定しなかったものの、比較的知的生産性の高い階層が多い印象であった。

2) FMSにおける疾患経過の因子：原病に罹患している期間については、平均で7年半と長期であった。発症3年以内が2例と少なく、今回は慢性経過のケースを調査したことになった。契機については仕事関係が多かった。家族問題の関係、交通事故が契機となったケースもあった。いずれも現代社会における「ストレス」と言われるものの代表的な因子であるが、逆に、特徴的でないとも言える。先行症状は、ないものや、以前から何となく痛みがあったケースを合せると半数を占め、これらはいわゆる一次性的のものと考えられた。やはりこれらにも一定の法則性は見いだせなかった。

3) 精神疾患の関与、comorbidityの問題：精神障害の鑑別のための構造化面接もしくは半構造化面接を行っていないため、明確な診断ができていないわけではないが、先行症状を含め、うつ病を考えうるケースは4例あった。性格傾向はまじめで、自己を追い込むようなタイプが多いように思われた。このような精神症状や性格傾向を見出す作業は、初期の段階で詳細な問診をおこないかつその後も丁寧

に経過を追うことが必要であり、このことは、精神医学の観点からすれば当然なされていることである。ここに出てきた4例は、自覚していたまたは何らかの形で評価されたケースであり、残りのケースについては、十分な評価がなされてこなかったと言わざるを得ない。精神疾患の関与、comorbidityの評価については、FMSの発症初期の段階から、精神症状を詳細に評価するシステムを構築し導入することが課題であると言えよう。

精神疾患を考えにくいケースは3例あったが、これらのケースのような、一見精神疾患が見いだされなかった症例の中に、精神症状が隠れていることも稀ではなく、どこまでを精神疾患の関与、comorbidityととるかは、今後も検証を重ねていく必要がある。

また、9例が、何らかの精神疾患を考えうるケースであった。これらのケースについても同様に検証を要すると思われる。

#### E. 結論

1) 線維筋痛症症例に見られる精神症状、重症度は、ケースにより様々で、一定の法則があるわけではなく、随伴症状、comorbidityの関係性については、多彩な組合せの可能性が示唆された。

2) 線維筋痛症症例の発達史、生活上の問題についても、必ずしも一定の法則があるわけではない。特に治療反応性に乏しいケースに対しては、詳細な病歴聴取から得られる情報も、症状軽減へのアプローチに寄与する可能性が考えられた。

#### F. 研究発表

1. 宮岡等. 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. 精神神経学雑誌2011特別 S-163 頁 2011.10.

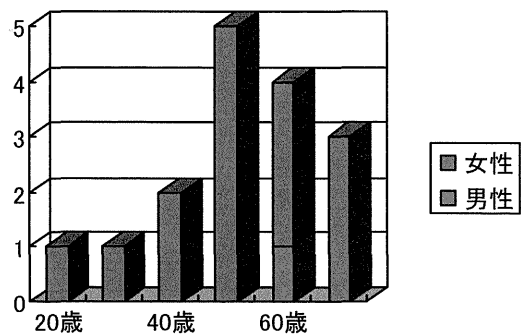
(<https://www.jspn.or.jp/journal/symposium/pdf/jspn107/ss356-359.pdf>)

2. 宮地英雄. 日本顎関節学会第25回学術集会；医療連携セミナー「精神的問題が疑われたときに歯科医師に考えてほしいこと」 2012.07.15

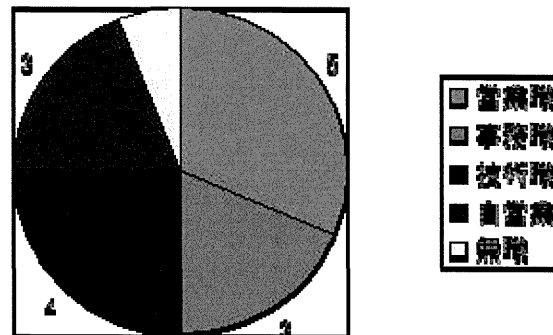
3. 宮岡等； ころの科学 身体表現性障害 総説身体表現性障害とは 日本評論社 167 (2013 No.1) 10-13頁 2013.01.01

4. 宮地英雄； ころの科学 身体表現性障害 持続性身体表現性疼痛障害 日本評論社 167 (2013 No.1) 36-39頁 2013.01.01

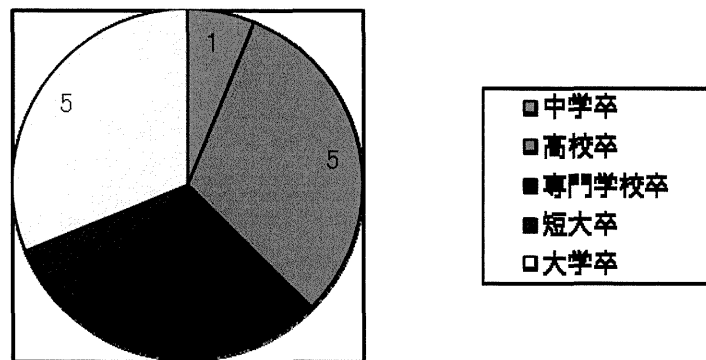
図一1 面接症例の年齢分布



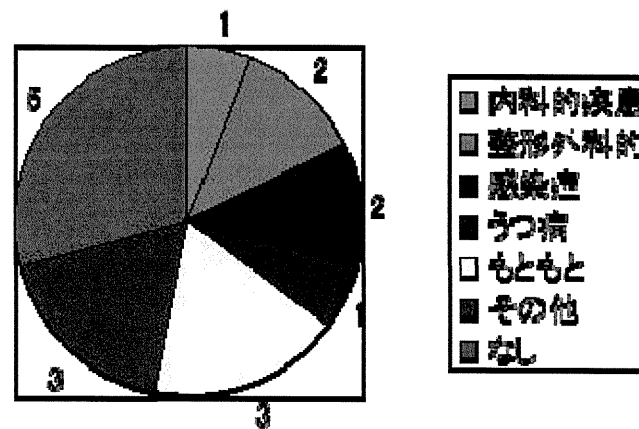
図一3 面接症例の職歴



図一2 面接症例の学歴



図一4 面接症例における先行症状



小児線維筋痛症の病態解析と治療法の確立に関する研究

研究分担者：所属機関 横浜市立大学発生成育医療学  
氏 名 横田俊平

**【研究要旨】** 全身性疼痛を主訴とする疾患の多くは骨、関節、腱付着部、筋など運動器組織の炎症を主体とする疾患が挙げられる。しかし、炎症にはよらない広範囲疼痛性疾患があり若年性線維筋痛症(juvenile fibromyalgia, JFM)はその代表的な疾患である。わが国では小児科医の間でも認知がすすんでいない疾患であるが、当科ではすでに診断例が100名を超え今後も増加する可能性が高い。

疼痛は、人にとって基本的かつもっとも忌まわしい症候である。JFMの特徴的所見であるallodyniaは皮膚に触れるだけで全身性疼痛として感じられる症候で、末梢からの神経を介した疼痛ではなく、中枢性疼痛と考えられている。その原因として、多くの小児例の観察から、思春期早期に至った独特の性格傾向をもった病児が、家族とくに母親との精神的葛藤の中で多くのストレスをため込み、恐らくは疼痛中枢が調節不全に陥り、体感疼痛として表現されたものと考えられる。この際の母親の在り様は、必ずしも虐待のような関わりではなく、むしろ過干渉により思春期早期の病児の自立傾向を阻害する働きをしていると思われる。

病児は全身疼痛のために歩行が不能となり、しばしば車椅子に頼ることになる。そこで、短期入院の形で病児を環境（家族・家庭・学校）からの分離を行いストレスからの隔離を図り、一方、病院内で新しい環境を用意することにより病状の改善を図ることを企図した。

その結果、わずか2～3週間の入院で病児は積極的に院内登校を実現し、車椅子であった病児は自立歩行が可能となった。しかし、家族、母親へのアプローチに関してはいまだ未解決であり、今後、学校関係者との対応を含め検討が必要であることが判った。

A. 研究目的

若年性線維筋痛症の重症病児の環境分離を図り、もって病状の改善を検討する。

病児の環境分離入院は一定の効果があることが判明した。しかし、病因が家族とくに母親との精神的葛藤にあるので、家族（母親）への働きかけの仕組みの必要性が痛感された。

B. 研究方法

車椅子となった病児、登校障害に至った病児を重症例と定義し、2～3週間の限定的短期入院を行った。入院後は、家族・学校関係者及び友人との面会を謝絶とし、携帯電話の使用も禁じた。一方、院内学級への積極的な参加を促し、リハビリテーションを励行することとした。また、病棟内の看護師と小児科医との連携を図り、起床時間、院内登校時間、食事時間、就寝時間の厳守を励行させた。

E. 結論

若年性線維筋痛症は、その病初期には家族との精神的葛藤がストレスになり中枢性疼痛が表れているとの仮説が、環境分離入院により病児が改善することから証明されたものと思われる。今後は病児を取り囲む環境全体を調節する仕組みが必要であろう。

C. 研究結果

入院例は8歳～15歳ですべて女児であった。このうち車椅子入院例はこの短期入院中に歩行が可能となり、院内学級への登校も十分に可能となった。心理検査にて、病児は所謂“Good Girls”で、対人対応はきわめて良好であるが、自己認識が幼く自己主張に積極性がないためにストレスに弱いという共通の所見が得られた。

F. 健康危険情報

特になし

D. 考察

G. 研究発表

1.論文発表

1)宮前 多佳子, 菊地 雅子, 野澤 智, 金高 太一, 木澤 敏毅, 今川 智之, 横田 俊平  
顕著な摂食障害・体重減少を呈した若年性線維筋痛症症例の検討. 日本小児科学会雑誌 (0001-6543)116巻2号 Page407(2012.02)

## 2.学会発表

1)横田俊平. 若年性線維筋痛症の診断基準の検討と治療法の確立. 厚労省科研費線維筋痛症研究会議. 2012.8

2) 横田俊平. 小児期の線維筋痛症の特徴と問題点. 日本線維筋痛症学会第4回学術集会. 2012年9月.

3)横田俊平. 若年性線維筋痛症診療法. 日本

小児リウマチ学会. 2012年10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