

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 白井千恵

#### 【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、昨年度に引き続き、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13名と正常コントロール群13名に対して、を施行し、<sup>18</sup>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13名と年齢性別をマッチさせたコントロール群13名とのPETを解析したところ、線維筋痛症では前帯状回での糖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前帯状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認知機能との関連にも結び付く結果であった。

#### E. 結論

本年度は、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, Kuga H, Takebayashi H, Hayashi H, Ishii R, Kasuya M, Hayakawa T, Morikawa F, Hata K, Nakamura M, Usui C, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y; For the JAST study group. A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone. *Psychiatry Res.* 2012 ; 30;198(2):194-201.

2. Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, Tachikawa H. Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? *Behav Brain Funct.* 2012 May 31;8(1):28.

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.* (in press)

4. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2012 ;12;14(5):R217

5. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. An open-label long-term phase III extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Mod Rheumatol.* (in press)

### 2. 学会発表

1. Nagafumi Doi, Yoko Hoshi, Masanari Itokawa, Takeo Yoshikawa, Tomoe Ichikawa, Makoto Arai, Chie Usui, Hirokazu Tachikawa : Impact of epidemiology on molecular genetics of schizophrenia. I. Persistence criterion for nuclear susceptibility genes XXIV Paulo International Medical Symposium - Schizophrenia - Epidemiology and Biology Oulu, Finland 17-20 June, 2012

2. Nagafumi Doi, Yoko Hoshi, Masanari Itokawa, Takeo Yoshikawa, Tomoe Ichikawa, Makoto Arai, Chie Usui, Hirokazu Tachikawa : Impact of epidemiology on molecular genetics of schizophrenia.

II. Mitochondrial DNA hypothesis for schizophrenia XXIV Paulo International Medical Symposium - Schizophrenia - Epidemiology and Biology Oulu, Finland 17-20 June, 2012

3. 臼井千恵、線維筋痛症の脳イメージング 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

4. 岡 寛、臼井千恵、西岡健弥、山野嘉久、中村郁郎、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-第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

5. 太田 博嘉、岡 寛、臼井千恵、大倉征幸、鈴木 実、西岡久寿樹：プレガバリンの線維筋痛症に対する国内臨床試験成績 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

6. 中村郁郎、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 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

7. 西岡健弥、中村郁郎、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹：FAS-31を用いた線維筋痛症の治療評価 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

8. 山野嘉久、渡辺 修、荒谷聡子、八木下尚子、藤田英俊、臼井千恵、西岡健弥、伊藤健司、長田賢一、中村郁郎、岡 寛、中島 利博、西岡久寿樹：線維筋痛症患者における抗VGKC抗体の測定 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

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、中村郁郎、岡 寛、西岡久寿樹：線維筋痛症研究プラットフォームの確立と疼痛シグナル解析モデルの構築 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

10. 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、中村郁郎、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 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

11. 太田 博嘉、岡 寛、臼井千恵、大倉征幸、鈴木 実、西岡久寿樹：プレガバリンの線維筋痛症に対する国内長期投与試験成績 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

12. 西岡健弥、臼井千恵、岡 寛、長田賢一、山野嘉久、西岡久寿樹：線維筋痛症におけるRestless legs syndromeの合併と治療について 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

13. 臼井千恵、八田耕太郎：modified ACR予備診断基準2010の本邦での検証 第25回 日本総合病院精神医学会総会 11/30-12/1, 2012 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

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 所属機関 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
氏名 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を臨床的な特徴とするが、診断に寄与する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、筋硬直などの症状を伴う場合が臨床的にしばしば観察される点に着目し、全身性の慢性疼痛は認めないがこれらの不随意運動を臨床的な特徴とする疾患（アイザックス症候群）の患者で陽性となる電位依存性K<sup>+</sup>チャンネル複合体（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患者の血清を用いて検討した。昨年度は20例のFM患者のうち4例で陽性であったが、今年度は異なるFM患者群16例において検討したところ5例で陽性であり、異なる患者集団で再検証することに成功した。これら抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者は、アイザックス症候群の診断にはあてはまらない。これまで、抗VGKC複合体抗体陽性の疾患として慢性の全身性疼痛を主徴とする疾患は存在せず、今回の結果は「抗VGKC複合体抗体関連のFM」という新しい疾患概念が存在する可能性を示唆する。その確立は、FMや慢性疼痛の理解にパラダイムシフトをもたらすと期待され、今後は、さらに症例数を増やして検討するとともに、うつ病やリウマチ性疾患等との鑑別における有用性について検討する予定である。

**A. 研究目的**

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）の診断や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性の慢性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<sup>+</sup>チャンネル複合体（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20例について昨年度検討したので、今年度は、異なるFM患者（16例）で検討し、cross validationをおこなった。倫理委員会で承認された同意書を得たうえで採取・保存した患者血清を、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。測定方法は、以下のとおりである。

1. 兎の脳組織から抽出したVGKCとヨウ素125標識 $\alpha$ デンドロトキシンの複合体を

患者血清と混合。

2. 2-8°Cで24時間 インキュベーション。
3. 抗原-抗体複合体に抗ヒトIgGを加え1.5時間反応。その後、遠心し、上澄みにある比結合<sup>125</sup>I-αデンドロトキシン-VGKCを吸引除去。
4. 沈殿物の放射エネルギーをγカウンターにて測定。

### C. 研究結果

FM患者16例中5例で抗VGKC複合体抗体が陽性となり、そのうち1例は強陽性反応を示した。抗VGKC抗体陽性FM患者における臨床症状は、筋肉のこむら返りを主徴とするアイザックス症候群とは異なっており、基本的には、慢性の全身性疼痛を主徴としていた。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。

### D. 考察

昨年度、FM患者20例中4例（20%）と高率に抗VGKC複合体抗体がFM患者において陽性となることを報告したが、今年度は、異なるFM患者集団16例において検討し、5例で陽性と判明し、昨年度の結果を検証することができた。

2012年、メイヨークリニックの研究グループから、慢性疼痛に抗VGKC複合体抗体が高頻度で認められるとの報告がなされ（Klein CJ, et al., *Neurology*, 2012）、今回の我々の結果と共通点があると思われる。

これまで、抗VGKC複合体抗体陽性の疾患として慢性の全身性疼痛を主徴とする疾患は存在せず、本研究において認められた抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者は、アイザックス症候群の診断にはあてはまらないので、今回の結果は「抗VGKC複合体抗体関連のFM」という新しい疾患概念が存在する可能性を示唆する。これまでのFMの診断基準は臨床的な特徴に基づいたものであり、様々な疾患群が混在している可

能性が高い。本研究結果は、FMの診断に初めてバイオマーカーに基づく診断と、新しい疾患概念の提唱に結びつく可能性があり、FMが精神的な疾患であるという偏見をなくし、FMの病態機構解明を飛躍的に進展するうえで、画期的な成果であると考えられる。

今後は、本仮説を証明するために、うつ病やリウマチ性疾患との鑑別における有用性について検討することが必要と考える。

### E. 結論

FM患者において、抗VGKC複合体抗体陽性率が高いことを、異なる患者集団を用いてcross validationすることに成功した。抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者の臨床的な特徴から、「抗VGKC複合体抗体関連FM」という新しい疾患概念を提唱できる可能性があり、本疾患のみならず慢性疼痛の理解や研究分野に飛躍的な進歩をもたらすと思われる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H., Suzuki N.  
Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis.  
*Modern Rheumatology*, in press, 2013.
- 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 modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for

Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Modern Rheumatology*, in press, 2012.

- 3) Yagishita N., Aratani S., Leach C., Amano T., Yamano Y., Nakatani K., Nishioka K. and Nakajima T. RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med*, 30:1281-1286, 2012.
2. 学会発表
- 1) 山野嘉久. 線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定. 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」班平成 24 年度第 2 回班会議, 2013 年 2 月 11 日, 三重.
  - 2) 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立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.
  - 3) 山野嘉久、渡邊修、荒谷聡子、八木下尚子、藤田英俊、臼井千恵、西岡健弥、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹. 線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 16 日, 長崎.
  - 4) 西岡健弥、中村郁朗、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹. FAS-31 を用いた線維筋痛症の治療評価, 日本線維筋

痛症学会第 4 回学術集会 2012 年 9 月 15 日, 長崎.

- 5) 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 年 9 月 15 日, 長崎.
- 6) 西岡健弥、臼井千恵、岡寛、長田賢一、山野嘉久、西岡久寿樹. 線維筋痛症における Restless legs syndrome の合併と治療について, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.
- 7) 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, 長崎.
- 8) 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 15 日, 長崎.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許  
61/391,094. Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka. Diagnostic Agent for Fibromyalgia, Method for Diagnosing fibromyalgia and Medicament for Fibromyalgia. 8 Oct 2010.

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に関する研究

研究分担者：所属機関 聖マリアンナ医科大学神経精神科准教授  
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。不眠症の治療薬である抑肝散は、5-HT<sub>2A</sub>受容体の拮抗作用、セロトニン遊離量の増加、グルタミン酸放出抑制作用を介して、痛覚感受性の低下を起こすことが考えられる。

今回我々は、抑肝散が線維筋痛症の睡眠障害を改善し、さらに疼痛を含む臨床症状全般を改善することを認めた。また抑肝散は、状況に依存した不安尺度である状態不安の減少を認めたが、特性不安は変化を認めなかった。特に、状態不安が強い群では、臨床症状が著名に改善する傾向を認めた。

**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。

線維筋痛症とは、広範囲の部分に慢性疼痛が持続し、体幹部の特異的な圧痛点を有し、多彩な身体的・機能的・精神的な症状を呈する比較的新しい疾患概念であり、厚生労働省が2004年に実施した全国疫学調査によると人口の1.66%、約200万人が線維筋痛症の患者であると推定されている。

線維筋痛症の約8割は睡眠障害を伴うとの報告もあり、これまでは、睡眠脳波中に $\alpha$ 波の混入するalpha sleepやalpha-delta sleepが多発するとの報告が多く、stage IVの深睡眠が障害されることを報告されている。また、睡眠障害の改善に伴い疼痛が改善することが少なくないことから、睡眠障害が疼痛の重要な増悪因子である考えられている。

不眠症の治療薬である抑肝散は、5-HT<sub>2A</sub>受容体の拮抗作用、セロトニン遊離量の増加、グルタミン酸放出抑制作用を介して、痛覚感受性の低下を起こす可能性がある。

そこで、本研究では、抑肝散1ヶ月間服薬後、不眠の改善と疼痛軽減に対しても効果があったかを検討した。

**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

維筋痛症の症例とした。さらに、日本語版ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI-J)で6点以上あった不眠を伴うものを登録した。

睡眠尺度としてはPSQI-Jを、線維筋痛症の臨床症状の評価には日本語版Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ)を、不安尺度として日本語版STAIをもちい評価した。

(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。研究の趣旨を説明し、本人から文書で同意を取得した。

**C. 研究結果**

現在まで登録した症例は、線維筋痛症16症例(男性:6名、女性10名)であった。抑肝散服用前と服用後で、睡眠尺度としてはPSQI-Jを、線維筋痛症の臨床症状の評価には日本語版Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ)を、不安尺度として日本語版STAIをもちい評価し、効果を判定した。

結果としては、抑肝散服用前のPSQI-J睡眠尺度は14.4であったが、服用後には、12.9まで減少を認め、抑肝散により睡眠障害の改善を認めた。

線維筋痛症の臨床症状の評価であるJFIQ総合点数は、抑肝散服用前58.62であったが、服用後には、57.04と減少し、線維筋痛症の臨床症状の改善を認めた。

現時点の不安の尺度であるSTAI状態不安は、

抑肝散服用前58.75であったが、服用後には、57.25と減少し状態不安が低下したことを示した。しかし、普段どのような不安を感じているかのSTAI特性不安は、抑肝散服用前41.8であり、服用後には、41.2と変化を認めず、普遍的な不安を示す特性不安は、通常は性格レベルの変化が認められる時に変化する指数であるため、服薬により変化しなかったことが考えられた。

線維筋痛症の臨床症状と不安の関係に関しては、STAIが65点以上の不安が高い群と64点以下の不安が低い群の服薬前後のJFIQの変化量を比較した。STAIが65点以上の不安が高い群の方が、抑肝散服用前後のJFIQの変化量は、-9.8であるのに対して、STAIが64点以下の不安が低い群のJFIQの変化量は、+4.2と悪化していた。

よって、STAI65点以上の不安が高い群の方がJFIQの減少を認め、線維筋痛症の臨床症状が改善していた。つまり、不安が強い症例には、抑肝散により睡眠障害、疼痛を改善させる効果が出やすいことが示唆された。

#### D. 考察

線維筋痛症の疼痛発生メカニズムとして、下降性疼痛性抑制仮説がある。これは、セロトニン、ノルアドレナリンが脊髄で末梢から中枢に疼痛を伝える伝導を抑制するというメカニズムである。セロトニン、ノルアドレナリンの両方を中枢で増加させるSNRIであるミルナシプラム、デュロキセチンが、FDAで線維筋痛症の適応を取得している。

不眠症の治療薬である抑肝散は、5-HT<sub>2A</sub>受容体の拮抗作用、セロトニン遊離量の増加作用を有しており、下降性疼痛性抑制を増強し疼痛を抑制することが考えられる。

さらに、抑肝散は、グルタミン酸放出抑制作用を介して、痛覚感受性の低下を起す可能性がある。グルタミン酸の疼痛抑制メカニズムは、脊髄後角に分布するグルタミン酸受容体でもあるイオンチャンネル共役型受容体のN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体において、活動を阻害しているMg<sup>2+</sup>イオンが外れることで受容体のイオンチャンネルより流入したCa<sup>2+</sup>イオンによって疼痛刺激が増幅される「ワインドアップ」といわれる現象が生じる。NMDA受容体拮抗薬は受容体と結合することによりワインドアップを解消して鎮痛効果を発現すると考えられている。

今回は、症例数が少なく、中間解析であるが、抑肝散が線維筋痛症の睡眠障害を改善し、さらに疼痛を含む臨床症状全般を改善するこ

とが判明した。特に、状態不安が強い群では、臨床症状が著名に改善する傾向を認めた。

現在は、症例数が少なく、中間解析であるが、今後症例数を増やし検討し、来年度に報告していく予定である。

#### E. 結論

今回我々は、抑肝散が線維筋痛症の睡眠障害を改善し、さらに疼痛を含む臨床症状全般を改善することを認めた。また抑肝散は、状況に依存した不安尺度である状態不安の減少を認めたが、特性不安は変化を認めなかった。

特に、状態不安が強い群では、臨床症状が著名に改善する傾向を認めた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 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2013、125-131, 2013
- 2) 長田賢一、線維筋痛症、こころの科学、83-86, 2013
- 3) Osada K, Watanabe T, Taguchi A, Ogawa Y, Haga T, Nakano M, Fujiwara K, Yanagida T, Sasuga Y, Psychiatric treatment for fibromyalgia, Clin Rheumatol, 24(1): 12-19, 2012
- 4) Osada K, Watanabe T, Taguchi A, Ogawa Y, Haga T, Nakano M, Fujiwara K, Yanagida T, Sasuga Y, Strategy of the medical for the pian of fibromyalgia, Psychiatry, 19(4): 403-411, 2011

##### 2.学会発表

- 1) 渡邊高志、長田賢一、芳賀俊明、小川百合子、田口篤、藤原圭亮、柳田拓洋、中野三穂、貴家康男、山口登：新規抗精神病薬の長期投与後の脳におけるP糖タンパク質の機能、第31回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2012年11月（別府）
- 2) 中野三穂、芳賀俊明、長田賢一、渡邊高志、小川百合子、田口篤、藤原圭亮、柳田拓洋、貴家康男、山口登、唾液腺における時計遺伝子の発現の検討：第31回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2012年11月（別府）
- 3) 長田賢一、線維筋痛症の薬物療法と今後の展望について、第4回躁日本線維筋痛症学会、2012年9月（長崎）
- 4) T. WATANABE, K. OSADA, T. HAGA, Y. OGAWA, A. TAGUCHI, K. FUJIWARA, T. YANAGIDA, M. NAKANO, Y. SASUGA, H.

MATSUI, N. YAMAGUCHI: The function of P-glycoprotein after chronic new antipsychotic drugs in the brain. Neuroscience 2012, 2012年10月 (ニューオリンズ)

5) T. Haga, **K. Osada**, T. Watanabe, A. Taguchi, M. Nakano, Y. Sasuga, K. Fujiwara, T. Yanagida, H. Matsui, N. Yamaguchi, The investigation of the circadian rhythm to mRNA clock gene from salivary glands cells. Neuroscience 2012, 2012年10月 (ニューオリンズ)

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

#### 線維筋痛症患者の鍼灸院における実態調査

研究協力者 所属機関 明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学教室

氏 名 伊藤 和憲

#### [研究要旨]

線維筋痛症に対する調査では、線維筋痛症の患者は推定200万人存在すると言われているが、実際に診断を受けている患者の割合はそれほど多くない。そこで、鍼灸院に来院する患者の中で、全身に痛みを訴えている患者を対象に、線維筋痛症の予備診断基準を満たす患者の割合について調査を行った。対象は鍼灸治療を行っている施設（病院：2施設、はり・きゅう師養成施設の治療院：1施設、鍼灸院：2施設）に来院した296名のうち、全身に慢性的な痛みを訴える182名とした。慢性的な痛みを訴える患者の組み入れ条件、①3ヶ月以上継続的に痛みを訴えている、②全身の2箇所以上に痛みが存在している、③リウマチ性の疾患を有さないとし、該当者には線維筋痛症の新診断基準を評価した。その結果、対象となった患者の年齢は  $67.8 \pm 16.3$  歳 (mean  $\pm$  SD.)、男女比は1:2.9、罹病年数は  $10.7 \pm 11.1$  年、痛みのVASは  $51.6 \pm 21.4$  mmであった。また、現在診断されている疾患名は変形性腰痛症や頸椎症など退行性疾患が殆どであり、思い当たる明確な原因は存在していなかった。一方、3ヶ月以上慢性的な痛みを訴える患者の中で線維筋痛症の診断基準を満たすものは35.9%、鍼灸院に来院した患者全体では22.3%も存在した。今回、鍼灸院に来院した患者に対して、線維筋痛症の予備診断基準を調査したところ、鍼灸院に来院した患者の23.3%に診断基準を満たすものが存在した。以上のことから、鍼灸院に線維筋痛症の可能性のある患者が多く来院していると予想された。

#### A. 研究目的

厚生労働省の研究班による全国疫学調査では、2003年の1年間に線維筋痛症の診断名で病院を受診した患者は2600名と非常に少ないことが報告されている。また同班が行った住民への調査では、人口あたりの有病率は、都市部で2.2%、地方部で1.2%であり、人口比1.7%であることが報告されており、欧米における線維筋痛症の有病率が2%であることを考えるとその傾向はほぼ同様である。

一方、日本における慢性疼痛保有率が人口の13.4%に認められることを考えると、線維筋痛症患者は稀な慢性疼痛疾患ではない。しかしながら、線維筋痛症の認知度は低く、国民だけでなく医療者

の中にも線維筋痛症を知らないものや、名前は聞いたことがあっても病態などの詳しい内容は知らないものが多いのも現状である。実際、線維筋痛症を中心に診察しているリウマチ登録医を対象にした調査では、線維筋痛症として診断・診療した患者数は2009年の1年間でわずかに1万1000名であったとの報告もある。しかしながら、線維筋痛症患者は推定200万人いると言われていることから、線維筋痛症患者の多くは適切な診療や治療を受けられないまま、医療機関を転々としている可能性が指摘されている。

線維筋痛症患者が適切な診断や治療を受けてい

ない理由には様々なものが考えられる。特に、線維筋痛症を診断するための血液検査やレントゲン検査などの特異的な所見が存在しないことから、線維筋痛症に関する理解や専門的な知識がないと診断することは難しく、そのことが原因の1つとも考えられている。また、線維筋痛症は複雑な病態であるが故に、様々な症状を引き起こすことが報告されている。実際線維筋痛症の主症状である全身の痛みは91.7%に認められるが、その他、疲労感が90.9%、頭痛が72.1%に、不安感が64.3%、こわばりが63.7%、腹部症状が44.2%に存在することが報告されており、患者ごとの症状は異なり、多彩な症状を呈することが1つの特徴である。そのため、線維筋痛症に特異的な治療方法はなく、患者は症状ごとに様々な治療法を行っているのが現状である。

実際、線維筋痛症患者の多くは、その症状の多彩さから薬物療法や注射など従来の西洋医学に加えて、運動療法や認知行動療法、さらにはマッサージや鍼灸治療、温泉療法、漢方治療などの統合医療を治療に取り入れているものも多い。その中でも鍼灸治療は、線維筋痛症に関する臨床試験が国内外でも実施されており、痛みや不定愁訴のコントロールにある程度の効果を発揮している。そのため、2011年に作成された線維筋痛症の診察ガイドラインでも推奨度は「B」に分類されており、鍼灸院に線維筋痛症患者が来院している可能性は高い。また、本邦では、神経痛や腰痛、頸部痛などの慢性疼痛に対してはりきゅうの療養費給付が認められているが、線維筋痛症患者の多くは腰痛や頸部痛、膝痛などを訴える割合が高く、またその多くは原因不明の痛みとして取り扱われていることが多いことから、線維筋痛症患者の多くが鍼灸治療を受けている可能性が高いものと思われる。

そこで、本研究では鍼灸治療を受けている患者の中に、線維筋痛症の診断を満たしている患者がどの程度存在するのかを検討するために、全国調査を行う前段階として、ランダムに選んだ全国の5

施設で実態調査を行った。

## B. 研究方法

### 1. 調査対象

対象は鍼灸治療の施術を行っている施設（病院・はり・きゅう師養成施設の治療院・鍼灸院・鍼灸整骨院など）に依頼を行い、同意の得られた5施設（病院：2施設、はり・きゅう師養成施設の治療院：1施設、鍼灸院：2施設）に来院している患者で、かつ任意の1週間に来院された患者の中で、研究の趣旨を説明し、同意の得られた296名を対象とした。

対象患者には、来院の主訴と痛みの継続期間を確認した後、①3ヶ月以上継続的に痛みを訴えている、②全身の2箇所以上に痛みが存在している、③リウマチなどの全身性に痛みを訴える明らかな疾患を有さない（線維筋痛症は省く）の3つの条件を満たした患者に対して、アンケート調査を実施した。

なお、本研究は明治国際医療大学倫理委員会の承認を得て行った（24-74）。

### 2. 調査方法

アンケートの調査内容は、①年齢、②性別、③痛みを感じている期間、④痛みの強さ（VAS）、⑤痛みの原因、⑥線維筋痛症の間診項目（FiRST日本語版：Fibromyalgia Rapid Screen Tool）、⑦線維筋痛症の新診断基準の7項目を無記名の記述・選択混合形式で行った。また、説明が必要な患者には適宜、治療者が説明を加えた。

なお、VASは100mm幅のものをを用い、右端に「今まで経験し最大の痛み」、左端に「痛みなし」と記載した。また、FiRSTは「Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screen Tool (FiRST), Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J: C ercle d`Etude de la Douleur en Rhumatologic, pain 2010 Aug;150(2):250-6. Epub 2010 May 2 1.」を参考に訳された日本語版「FiRSTの日本語化

とその使用について、荻野祐一、他：日本ペインクリニック学会誌，19(4)，465-469，2012.」を用いた。

### 3. 解析方法

記録されたアンケート調査を回収した後、それぞれの項目を単純集計し、項目ごとにまとめた。

なお、各項目は、平均±標準偏差(mean±S.D.)で表記した。また、⑥線維筋痛症の間診項目(FiRST日本語版：Fibromyalgia Rapid Screen Tool)と⑦線維筋痛症の新診断基準に関してはその相関を求めた。

## C. 結果

### 1. 対象患者の基礎情報

研究の趣旨を説明し、同意の得られた296名のうち、①3ヶ月以上継続的に痛みを訴えている、②全身の2箇所以上に痛みが存在している、③リウマチなどの全身性に痛みを訴える明らかな疾患を有さない(線維筋痛症は省く)の3つの条件を満たした患者の182名であり、全患者の61.5%に相当した。182名の年齢は、67.8±16.3歳(mean±SD.)であり、男女比は1:2.9であった。また、対象者の罹病期間は10.7±11.1年であり、調査段階での痛みの強さ51.6±21.4mmであった。

また、対象患者の現在の診断名は、変形性腰痛症や変性性膝関節症などの退行性疾患が中心であり、全体の67%であったが、線維筋痛症の診断を受けているものも11%存在した(図1)。また、痛みのきっかけに関しては、思い当たる原因がないが71.1%と最も多く、次いでストレスが14.1%、外傷が6.5%であった(図2)。

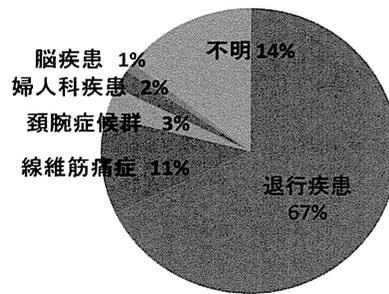


図1：診断名

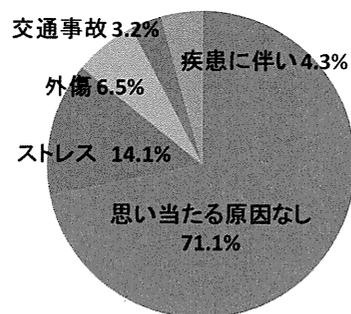


図2：痛みのきっかけ

### 2. FiRST日本語版(Fibromyalgia Rapid Screen Tool)に関する評価

対象者182名のFiRSTの平均点は2.1±1.8点であり、0点または1点が一番多く22.2%、2点が16.7%、3点が14.4%、4点が10.0%、5点が7.8%、6点が6.7%であった(図3)。また、5点を線維筋痛症のカットオフ値とした場合、3ヶ月以上痛みがある患者のうち14.5%が線維筋痛症の可能性があると考えられた。

また、鍼灸治療に来院した患者の8.8%は線維筋痛症の可能性があると考えられた。

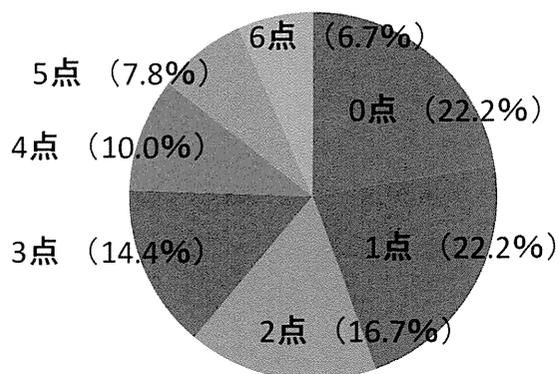


図3：FiRST日本語版の点数分布

### 3. 線維筋痛症の診断基準に関する評価

対象者182名の診断基準の評価では過去1週間の疼痛範囲(WPI)は $6.0 \pm 4.0$ 点であり、身体症状(SS)は $3.9 \pm 2.3$ 点であった(図4)。また、2つの合計値(FS)は $9.9 \pm 5.9$ 点であった。

また診断基準に従い①3ヶ月以上症状が続き、②他の疼痛を示す疾患がなく、③WPIが7点以上で身体症状が5点以上、またはWPIが3~6点で身体症状が9点以上を線維筋痛症と判断した場合、3ヶ月以上痛みがある患者のうち35.9%が線維筋痛症の可能性があると考えられた(図5)。また、鍼灸治療に来院した患者の22.3%は線維筋痛症の可能性があると考えられた(図6)。

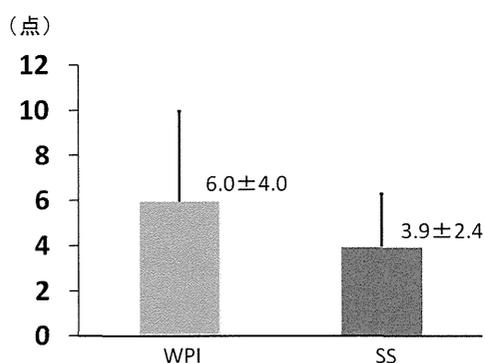


図4：新診断基準の点数分布

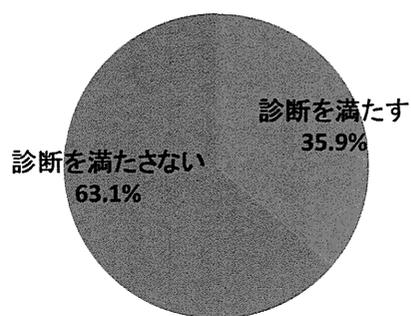


図5：3ヶ月以上の患者に絞める診断基準を満たす患者の割合

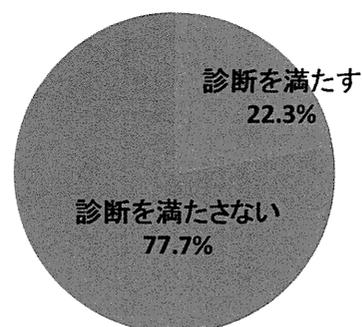


図6：全患者に絞める診断基準を満たす患者の割合

### 4. FiRST日本語版と新診断基準の相関性

今回、線維筋痛症の診断基準として、FiRST日本語版と2011年度のガイドラインに従った新診断基準を用いたが、両者の相関は $r=0.647$  ( $p<0.01$ , Bartlett検定)であった(図7)。しかしながら、FiRST日本語版では来院した患者の8.8%が、2011年度診断基準では22.3%が線維筋痛症の可能性を示唆しており、両者の間には開きが存在した。

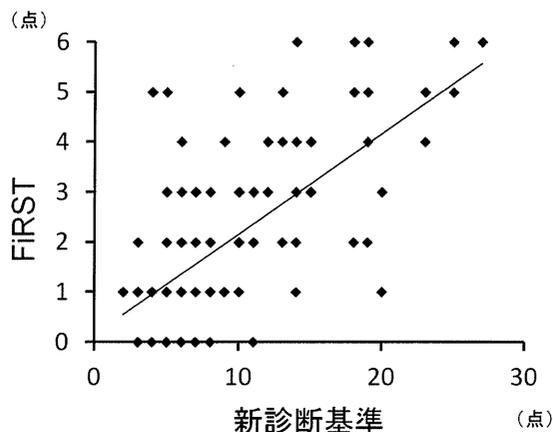


図7：FiRST日本語版と新診断基準の相関性

## D. 考察

### 1. 線維筋痛症の診断基準

線維筋痛症はpain all overと表現される全身性のびまん性疼痛、こわばり、疲労感を主訴とする疾患であり、睡眠障害や過敏性腸炎、しびれ感、頭痛など様々な症状を呈する。また、他覚的所見として全身の各部位に18カ所の圧痛点が存在するのが大きな特徴である。しかしながら、特定の部位に圧痛がある以外、炎症反応やリウマトイド因子などの膠原病で用いられる検査所見に異常がないこと、激しい運動や睡眠不足、情緒的ストレス、天候などの外的要因により悪化しやすいことからその病態は複雑であり、慢性疲労症候群や各種の膠原病、さらには精神疾患などと鑑別が必要とされている。

一方、線維筋痛症の診断には1990年にアメリカリウマチ学会が作成した。分類基準が一般的に用いられている。この基準では3ヶ月以上続く全身の慢性的な疼痛（全身とは上半身・下半身を含めた対側性の広範囲の疼痛と頸椎・前胸部・胸椎・腰椎のいずれかの疼痛が存在する）に加えて、線維筋痛症に特徴的な圧痛部位18箇所のうち、少なくとも11箇所以上に圧痛を確認することとされている。この基準は簡便であるうえ、感度が88.4%、特異度が81.1%といずれも優れていることから国際的に用いられている。しかしながら、圧痛点の存

在以外に客観的な指標が存在しないことから、診断にはある程度の熟練が必要であった。そのため、線維筋痛症に馴染みのない医療者にとっては診断が難しく、線維筋痛症の診断・治療の普及が遅れる結果となった。しかしながら、2010年の米国リウマチ学会の診断予備基準の作成を受け、本邦でも2011年の線維筋痛症ガイドラインでは、新たな予備基準として線維筋痛症の新診断基準が整備された。

本新診断基準は、痛みに関連して過去1週間の疼痛の部位を数で示す項目（WPI）と、痛み以外の項目として疲労感・起床時不快感・認知症状の3項目を0（問題なし）から3（重度）の4段階での評価と、めまいやうつ、便秘や頻尿など線維筋痛症でしばしば訴えられる愁訴を42項目にまとめ、何個該当するかを評価する部分（SS）の2つのパートからなり、①3ヶ月以上症状が続き、②他の疼痛を示す疾患がなく、③WPIが7点以上で身体症状が5点以上、またはWPIが3～6点で身体症状が9点以上を線維筋痛症の可能性が高いと判断している。この診断基準は、簡便に行えることから線維筋痛症をスクリーニングする際の予備診断として有効であると考えられる。実際、WPIとSSを合計したFS値（最大31点）は、13点カットオフ値とすると感度は96.6%と高く、10点以上でも90%以上の感度が示されている。以上のことから、新診断基準は線維筋痛症のスクリーニングには有用であると考えられる。

一方、FiRSTはフランスのSerge Perrotらが2010年に発表した線維筋痛症を効率よく検出するための問診票で、6項目の「はい・いいえ」を答える簡単なものである。5点をカットオフ値にした場合、感度は87.9%、特異度は90.5%と報告されており、国内で行われた調査でも感度は100%、特異度は74.4%と高いものである。新診断基準に比べて感度が落ちる部分もあるが、6問の簡単な問診項目であることから、その有用性は高いものと思われる。今回、両者の診断基準を用い、鍼灸治療に来院した患者の線維筋痛症の可能性を調査したが、FiRS

T日本語版では来院した患者の8.8%が、2011年度診断基準では22.3%が線維筋痛症の可能性を示唆しており、両者の間には開きが存在した。また、両者の点数の関連性は、相関係数0.647( $p < 0.01$ , Bartlett検定)となり、相関関係が認められた。

以上のことから、線維筋痛症の診断にはそのスクリーニングとして、FiRST日本語版や新診断基準などを用いて評価を行うことは有用であると考えられた。

## 2. 線維筋痛症患者に対する鍼灸院の役割

厚生労働省の調査では、線維筋痛症の患者は推定200万人存在するとされており、決して稀な疾患ではない。しかしながら、実際に線維筋痛症の診断を受けたものは少なく、多くの患者は線維筋痛症の診断を受けないまま、様々な医療機関を転々としているものと思われる。このことは、不必要な医療機関への受診や不必要な検査、さらには不必要な投薬にもつながることから、社会的にも大きな問題である。しかし、線維筋痛症の診断に有用な特異的な検査は存在しないことから、医療者側に線維筋痛症に対する理解がないと、診断には至らない。そのため、適切な診断を受けていない患者に、適切な診察や治療を行う必要がある。

一方、線維筋痛症患者は、痛み以外に不眠や便秘異常、頭痛などの多彩な症状を示すことから、患者はそれぞれの症状に応じて、様々な治療機関を転々としているものと思われる。また、症状の多彩さから、西洋医学だけでなく、鍼灸やマッサージなどの統合医療にも多くの患者が流れているものと思われる。特に鍼灸治療は、線維筋痛症に対する臨床研究も国内外で数多く行われており、その効果も高いことから、本邦のガイドラインにおいても推奨度はBであり、その有用性は示されつつある。

鍼灸治療は、従来痛みへの治療のほか不眠や便秘異常などの不定愁訴に対して効果があることが報告されている。そもそも、鍼灸をはじめとした

東洋医学では、疾患名や症状に対して治療を行うのではなく、症状を身体全体の反応として捉えて治療を行うのが一般的である。このことから、多彩な症状を示す線維筋痛症のような病態に対しては、それぞれの症状に治療を行うよりも、身体全体を捉える東洋医学的な考え方の方が効果的な場合も少なくない。

また、線維筋痛症をはじめとした慢性痛患者は、痛みをきっかけに、不眠や便秘異常などの不定愁訴を訴えるとともに、その不定愁訴が不安や恐怖を引き起こし、痛みが悪化するという「痛みの悪循環」を形成していることが報告されている。このことから、慢性痛の治療では、痛みのみ焦点をあてるのではなく、それぞれの症状に対して包括的なアプローチが求められている。以上のような観点から、線維筋痛症のような慢性疼痛患者は、診断の有無に関わらず鍼灸治療を受けている可能性が高く、慢性痛の病態を理解しながら、診察に当たる必要がある。

実際、今回の調査では鍼灸院に来院した患者の61.5%が3ヶ月以上の慢性的な痛みを訴えており、鍼灸治療における慢性疼痛患者の割合は高いものと考えられる。また、3ヶ月以上疼痛を訴えている患者のうち、診断予備基準では35.9%、FiRSTでは14.5%が、また来院患者全体のうち、診断予備基準では22.3%、FiRSTでは8.8%が線維筋痛症の可能性があると考えられた。このことは、線維筋痛症の有病者数は欧米の調査で人口の1-3%（男性：0.5%、女性：3.4%）であるとの事実を踏まえて考えても、非常に高い割合である。調査の段階では、線維筋痛症と診断されていた患者は全体の11%であったことから、診断予備基準を基準に考えると残りの11.2%の患者が線維筋痛症の診断を受けていないことになる。このことは、鍼灸院に来院した患者の10人に1名が、3か月以上痛みを訴えている患者の10人に2.5人が線維筋痛症である可能性を示しており、線維筋痛症はもはや珍しい疾患ではない。

以上のことから、鍼灸師は線維筋痛症患者に遭

遇する機会の多い医療職であることを自覚し、線維筋痛症に対する理解を深めることが大切であると思われる。

### 3. 線維筋痛症に対する鍼灸治療の可能性と問題点

線維筋痛症に対する鍼灸治療の報告は、近年海外でも数多く報告されており、殆どの論文が鍼灸治療により疼痛や睡眠障害などの症状が改善したことを報告している。このことから、鍼灸治療は痛みや睡眠障害などの線維筋痛症に対して有効である可能性がある。しかしながら、線維筋痛症に関する鍼灸治療のSystematic Reviewでは、鍼灸治療の有用性に関しては明言されていない。その理由として、殆どの論文が対象人数や対照群の有無、さらには評価方法などの実験デザインに多くの問題があることがあげられている。また、対照群を用いた研究でも効果がない症例や悪化した症例が存在することや鍼灸治療後の治療効果がどの程度持続したのか記載されていないなど不明な点も多いことから、鍼灸治療が今後線維筋痛症の治療法として認められるためには、対象人数や対照群の設定などを考慮に入れた質の高い大規模な研究が必要とされている。

一方、本邦では症例報告のみで大規模な臨床試験は行われていないことから、その有用性は未知数である。しかしながら、質の高い臨床研究は少ないにしろ過去の報告から、鍼灸治療は線維筋痛症患者の疼痛や不定愁訴に対して何らかの影響を与える可能性が示唆できる。

また、線維筋痛症患者を用いた最近の基礎研究では、健康成人の皮下への鍼刺激では血流量が変化しないのにも関わらず、線維筋痛症患者では皮下への鍼刺激で皮膚や筋肉の血流量が増加することが報告されている。これらは線維筋痛症に対する鍼灸治療の意義を裏付けする結果であり、鍼灸治療の有用性を間接的に証明している。

### E. 結語

鍼灸院に来院した患者を対象に、線維筋痛症に関するアンケート調査を行った。その結果、鍼灸治療に来院した患者のうち診断予備基準では22.3%、FiRSTでは8.8%が、また3ヶ月以上疼痛を訴えている患者のうち、診断予備基準では35.9%、FiRSTでは14.5%が、線維筋痛症の可能性があると考えられた。また、来院した患者の10%程度が線維筋痛症の診断を受けていないが診断基準を満たしていた。

以上のことから、線維筋痛症患者の一部は鍼灸治療に来院されている可能性は高く、鍼灸師が慢性痛患者を診察する際には線維筋痛症の可能性を考えて、診察を進めるべきであると考えられた。

最後に、研究にご協力いただきました、明治国際医療大学附属病院・鍼灸センター（京都府）、九州看護福祉大学（熊本）、汐咲会グループ井野病院しおさき鍼灸施術所（兵庫県）、清野鍼灸整骨院（東京都）、浅井鍼灸院（鹿児島県）のみなさまに感謝申し上げます。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 著書

1)伊藤和憲：東洋医学的アプローチ：下肢・足の痛み（菊池臣一編）．南江堂，147-159，2012.

#### 2. 論文

1)Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effect of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. J Acupunct Meridian Stud, 5(2);57-62, 2012.

#### 3. 学会発表

1)伊藤 和憲, 今井 賢治, 北小路 博司: 線維筋

- 痛症患者に対して鍼灸治療を長期間行うことの臨床的意義. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 230, 2012. 6. 8.
- 2) 蘆原 恵子, 伊藤 和憲, 田口 辰樹: 線維筋痛症患者における鍼灸治療の意識調査. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 230, 2012. 6. 8.
- 3) 田中 里実, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 薬物療法に抵抗感を示した線維筋痛症患者に対する鍼灸治療の一症例. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 229, 2012. 6. 8.
- 4) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 咬筋へマスタードオイルを注入した際の鍼通電の影響ニューロン活動を指標. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 218, 2012. 6. 8.
- 5) 浅井 紗世, 浅井 福太郎, 伊藤 和憲: 鍼通電が口腔環境に及ぼす影響. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 152, 2012. 6. 8.
- 6) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲. 咬筋の炎症により誘発された顔面痛に対する鍼通電の影響. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 406, 2012.
- 7) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 皆川 陽一: 線維筋痛症患者に対するセルフケア指導の臨床的意義. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 340, 2012.
- 8) 皆川 陽一, 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 高橋 秀則, 福田 悟: カラゲニン筋痛モデルに対するミノサイクリン投与の検討. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 301, 2012.
- 9) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路博司. マスタードオイルの投与により感作された脊髄の侵害受容ニューロンに対する鍼通電の効果. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 80, 2012.
- 10) 佐原俊作, 齊藤 真吾, 皆川陽一, 浅井福太郎, 蘆原恵子, 伊藤 和憲. 線維筋痛症患者にセルフケアを指導することの意義について. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 85, 2012.
- 11) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾. 線維筋痛症患者に美容を取り入れることの臨床的意義. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 81, 2012.
- 12) 皆川陽一, 伊藤和憲, 齊藤 真吾, 浅井福太郎, 浅井紗世, 久島達也, 上馬場和夫, 高橋秀則. 線維筋痛症患者に対する統合医療的セルフケア構築に向けての文献調査. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 92, 2012.
- 13) 浅井福太郎, 皆川陽一, 浅井紗世, 伊藤和憲. 線維筋痛症を含めた慢性疼痛患者に対するセルフケアへの意識調査. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 93, 2012.
- 14) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 佐原秀作. 慢性疼痛患者に美容の視点を取り入れることの臨床的意義. 第3回日本プライマリ・ケア連合学会学術集会, 抄録集, 190, 2012.
- 15) 伊藤 和憲, 内藤由紀, 佐原秀作, 齊藤 真吾. 慢性疼痛患者に対して森林セラピーを取り入れることの臨床的意義. 第16回日本統合医療学会学術集会, 抄録集, 147, 2012.
- 16) 伊藤 和憲. 鍼灸の作用機序から神経内科領域への可能性を考える. 第53回日本神経学学会学術集会, 抄録集, 204, 2012.
- 17) 伊藤 和憲, 福田文彦, 石崎直人, 蘆原恵子, 田口敬太. こころと身体の痛み鍼灸治療はどのように貢献できるか? 第1回エビデンスの基づく統合医療研究会学術集会, 抄録集, 58, 2012.
- 18) Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effects of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders (TMD): A preliminary RCT. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 10, 2012.
- 19) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Effects of electrical acupuncture on mustard oil-induced

d craniofacial pain in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 21, 2012.

20) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized Trial of Trigger Point Acupuncture Treatment for Chronic Shoulder Pain (Frozen Shoulder): ~A Preliminary Study~. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 22, 2012.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 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 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013.
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 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013.
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 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013.

### 雑誌

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.

(植田 弘師)

### 著書

1. Ueda H, Matsunaga H and Sebok K. Halder. Prothymosin  $\alpha$ -A Novel Endogenous Neuroprotective Polypeptide against Ischemic Damages. In: Neuropeptides in Neuroprotection and Neuroregeneration. CRC Press, 2012, pp128-143.
2. 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 MOOK24号, 2013 (印刷中)

### 雑誌

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

(中島 利博)

雑誌

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. 2012 Sep 24. [Epub ahead of print]

(岡 寛)

著書

1. 岡 寛：薬物療法、神経因性疼痛改善薬と副症状、合併症に対する治療。日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013。

雑誌

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

2. 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: Springer Link, *Modern Rheumatology*, 2013 in press.

3. 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、

(行岡 正雄)