

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_{2A}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 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_{2A}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 (FIQ)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 (FIQ)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FIQ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_{2A}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こす可能性がある。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Mg²⁺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Ca²⁺イオンによって疼痛刺激が増幅される「ウィンドアップ」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ウィ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回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、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