

日本版BDI-IIにより調査した。これら調査票は無記名自記式で手渡しで行われた。対照症例（非FM例）については2010年基準と2011年基準の担当医による評価のみとした。

（倫理面への配慮）

本研究は調査対象施設の倫理委員会による承認を受け実施した。患者の調査への参加の同意は文書で行われ、介入のない臨床疫学的研究であるので、健康障害や危険性の発生は想定されない。

C. 研究結果

研究構成員の所属する6施設の医療機関からFM症例 198例（51.2±15.2歳、男女比 1:8）であり、対照症例 169例（±歳、男女比 *）であった。対照症例の基礎疾患は慢性の疼痛を有するリウマチ性疾患（関節リウマチ、脊椎関節炎、シェーグレン症候群）55例、整形外科的疾患（変形性関節症、変形性脊椎症、骨粗鬆症、頸肩腕症候群など）69例、慢性疼痛症候群 9例、精神疾患（うつ病、身体表現性障害） 34例であった。

これら症例による診断基準の検証結果は、2010年基準では感度：67.7%、特異度：78.1%であり、2011年基準は感度：71.7%、特異度：78.1%であり、いずれも本邦例では感度、特異度とも低い結果であった。この要因を探るために対照症例を疾患群別で特異度を検討すると、それぞれリウマチ性疾患群では90.9%、整形外科疾患では88.4%、慢性疼痛症候群では44.4%、精神疾患では50.0%であった。また、2011年基準の症状スコアの分布はFM群、対照群ともWolfeが示したようにcut off値13/31で明確にFM群、対照群が判別できなかった。

一方、本邦FMにおけるCFSの併発頻度の検討では、1994年CDC基準では39.9%、旧厚生省基準1995では32.1%、カナダ基準2003では32.1%、日本非僧学会基準2007では36.9%であり、従来から指摘されているように約1/3にCFSの併発を認める結果であった。CFSを合併したFM症例は疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、筋痛ないし不快感あるいは頭痛の出現頻度が、より顕著な症例であった。

D. 考察

FMの診断には臨床的に特異的なバイオマーカーがなく、圧痛以外の客観的他覚所見がなく、一般的臨床検査所見や画像所見に明らかな異常のないことより、客観的診断法は現状では困難であり、操作的診断基準を利用せざるを得ない。国際的にFMの診断にはACRの1990年分類基

準が用いられてきたが、この基準は高い有用性を持つことから、国際的に受け入れられている。しかし、その運用にあたって、圧痛点の確認が必須であり、一定の技術を要することが問題とされてきた。この基準の本邦症例を対象とした妥当性の検証が先の本研究班により多施設症例で検討され、診断感度：75.9%、特異度：97.4%と有用度：86.9%であった。対照疾患に精神疾患を含めても高い特異度を担保し、本邦症例での有用性を明らかにした。ACR症例では対照症例はリウマチ性疾患のみであり、実臨床から離れた状況での有用度の検証である。

ACRが20年ぶりにFM診断基準を改定し、分類基準から診断予備基準と変更され、FMは身体の広範な部位の慢性疼痛性病態から、慢性疼痛以外の多彩な身体、精神・身体症状を随伴する身体症状性病態へと変貌したと言っても過言ではない。1990年基準で唯一の他覚所見である圧痛点の確認を排除し、プライマリケア医に適応可能で、アメリカ精神医学会の精神疾患の診断(DSM)と同様に自覚症状・徴候の組み合わせから診断しようとする操作的診断基準である。損結果、実臨床では身体の痛みを訴えるうつ病症例を対照に含めると、その診断特異度が大きく低下する結果となったのは当然であろう。また、慢性疼痛病態が診断特異度を低下させるのは当然であり、FMが局所性の慢性疼痛から疼痛の中樞性感作が成立し、FMに進化するとするBennetらの疼痛の時間軸での経過からFM基準を満たす症例が含まれているからである。

2011年基準は2010年基準を多彩な41項目の身体、精神・神経症状のうち重要なものを3項目（頭痛、抑うつ気分、下腹部痙攣）のみを採用し、スコア化したもので、13/31にカットオフ値を設定し、 $\geq 13/31$ をFM、 $< 13/31$ を非FMとしたものである。本邦症例での検討ではCut-off値：13/31でFM/非FMが区別できるものでなく、cut-off値を設定することもできなかった。

以上のごとく、多施設本邦症例によるFMの診断基準 2010年基準、2011年基準とも有用度が担保されず、1990年基準の有用度が高く、本邦人に適していることが確認された。

次に、FM、CFSは相互に合併しやすい疾患群であり、従来から1/3～1/2の症例が相互に併発しやすいことが示され、自験例でも断面調査でFMの43.1%がCFSを合併していた。本邦FM症例のCFS合併率を明確にするために多施設症例で検討した。CFSの各種診断基準を適応してみると、30～40%の頻度であることが確認された。また、CFSを合併したFM症例は非合併例に比し

て、疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大などのCFSに高頻度みられる症状、徴候n出現頻度が高かった。すなわち、CFS病像の顕著なFM症例がCFSとの合併例であることは当然である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K: An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan 8. doi: 10.1002/acr.22277

2. 松本美富士: 線維筋痛症の診断基準. *関節外科* 32(12):1130-1138, 2013.

3. 倉恒 弘彦, 谷畑 健生, 福田 早苗, 稲葉 雅章, 野島 順三, 近藤 一博, 伴 信太郎, 下村 登規夫, 久保 千春, 松本 美富士, 山野 嘉久: 慢性疲労症候群(CFS)診断基準(平成25年3月改訂)の解説. *日本疲労学会誌* 2013; 8(2): 1-7.

4. 松本美富士: 公益財団法人日本リウマチ財団登録リウマチケア看護師制度. *臨床看護* 2013; 39(14): 2034-2039.

5. 松本美富士: 本邦線維筋痛症の臨床疫学像. *線維筋痛症診療ガイドライン2013*. 医歯薬出版、東京、2013: 13-22.

6. 松本美富士: 診断基準. *線維筋痛症診療ガイドライン2013*. 医歯薬出版、東京、2013: 23-28.

7. 松本美富士: 鑑別診断、その他(慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症). *線維筋痛症診療ガイドライン2013*. 医歯薬出版、東京、2013: 78-82.

8. 松本美富士: 原発性シェーグレン症候群の筋・骨格系徴候; 筋・関節病変. *シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル、改定第2版*. 診断と治療社、東京、2014: 241-221.

9. 松本美富士: 線維筋痛症. *EXPERT 膠原病・リウマチ改訂第3版*. 診断と治療社、東京、2013; 318-325.

2. 学会発表

1. 松本美富士: ACR2010 診断予備基準、2011ACR 改定基準による線維筋痛症診断の問題点の考察. 第5回日本線維筋痛症学会学術集会、横浜、2013.

2. 松本美富士: 慢性疲労症候群の類似病態である線維筋痛症を機能性身体症候群として捉えるメリット・デメリット. 第9回日本疲労学会総会学術集会、秋田、20013.

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、様々な疼痛の特徴およびその候補治療薬の有効性を報告してきた。本年度はミルタザピン脳室内投与により強力な疼痛抑制作用を示すことを明らかにした。次に、本モデルマウスの脳内疼痛関連領域（ペインマトリックス）の遺伝子解析より慢性疼痛原因因子および抗うつ薬ミルタザピン作用点の候補遺伝子を明らかにした。さらに、標的遺伝子をsiRNA局所投与により、疼痛抑制効果を示すことを明らかにした。

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学的解析を行うことである。本年度は、これまでに報告しているFMモデルマウスにおける抗うつ薬ミルタザピンの責任領域を同定する為に、脳室内または脊髄くも膜下腔内投与における疼痛抑制作用を検討する。そして、慢性疼痛および疼痛抑制効果に対する責任遺伝子を解析することで本疾患の治療戦略を検討する。さらに、同マウスに対して標的遺伝子siRNAを局所微量投与し、その疼痛抑制効果を検討する。

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。

薬物投与方法

ICS暴露5日後(以下ICS-P5)マウスに対してミルタザピンを脳室内投与または脊髄くも膜下腔内投与(1 μg/5μl)し、それぞれ薬物投与後30分毎に180分までの疼痛閾値の経時的変化を測定した。

PCR遺伝子解析

ICS-P5マウスを断頭したのち脳内疼痛関連領域

(ペインマトリックス)を採取し、cDNA作成後Real-time PCR法にて評価した。

siRNA脳局所微量投与

ICS暴露3日後(以下ICS-P3)マウスに対してペントバルビタール50 mg/kgで麻酔後、マウス頭部皮膚を切開し標的とする脳領域の頭蓋骨にドリルで穴をあけ脳局所両側にsiRNAを両側にそれぞれ0.1 μg投与した。

(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ミルタザピン投与による疼痛抑制効果

ICS-P5マウスに対してミルタザピンの脳室内投与(1 μg/5μl)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与30分後において強力な閾値の上昇が観察され、180分後においても疼痛抑制効果は持続していた。しかしながら、翌日にはその疼痛抑制効果は観察されず、疼痛閾値は低下していた。一方、ミルタザピンの脊髄くも膜下腔内投与(1 μg/5μl)を行い、同様に測定したところ、閾値の有意な上昇は認められなかった。

2. ICSモデルマウスにおける脳内疼痛関連領域(ペインマトリックス)遺伝子解析

ICS-P5マウス脳内疼痛関連領域(ペインマトリックス)におけるセロトニン、ノルアドレナリ

ントランスポーター関連遺伝子をReal-time PCR法にて解析した。その結果、中脳水道灰白室(以下PAG)におけるセロトニントランスポーター(以下SERT)遺伝子および視床下部におけるアドレナリン受容体alpha 2遺伝子(以下Hypo-ADRA2)の発現上昇が観察された。

3. ICSモデルにおけるHypo-ADRAノックダウンによる疼痛抑制作用の検討

ICS-P3マウスに対してADRA2に対するsiRNAを視床下部両側にそれぞれ0.1 µgの投与を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与2日後から6日後まで閾値の上昇が観察された。従って、視床下部のADRA2はICSにおける疼痛過敏の責任領域の一つである事が明らかになった。

4. ICSモデルにおけるPAG-SERTノックダウンによる疼痛抑制作用の検討

ICS-P3マウスに対してSERTに対するsiRNAをPAG両側にそれぞれ0.1 µgの投与を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与2日後から6日後まで閾値の上昇が観察された。従って、PAGのSERTはICSにおける疼痛過敏の責任領域の一つである事が明らかになった。

5. ICSモデルにおけるsiRNA処置条件下における全身性ミルタザピン疼痛抑制効果の検討

ICS-P3マウスに対してPAG-SERTおよびHypo-ADRA2投与3日後(ICS-P6)にミルタザピン0.3 mg/kg、また投与4日後(ICS-P7)にミルタザピン1 mg/kgをそれぞれ投与し疼痛抑制効果を検討した。すると、いずれの場合もsiRNAによる疼痛抑制効果に加えミルタザピンによる一過性の疼痛抑制効果が用量依存的に観察された。従って、これら2つの疼痛過敏責任領域以外にミルタザピン効果の責任領域が存在する可能性が示唆された。さらなる解析が必要である事が必要である。

D. 健康危険情報
特になし

E. 研究発表

- 1) Halder SK, Matsunaga H, Yamaguchi H, Ueda H: Novel neuroprotective action of prothymosin alpha-derived peptide against retinal and brain ischemic damages. *J Neurochem.* 125(5):713-723 2013 Jun
- 2) Matsushita Y, Omotuyi IO, Mukae T, Ueda H: Microglia Activation Precedes the Anti-Opioid BDNF and NMDA Receptor Mechanisms Underlying

Morphine Analgesic Tolerance. *Curr Pharm Des. (in press)*

3) Uchida H, Matsushita Y, Ueda H :Epigenetic regulation of BDNF expression in the primary sensory neurons after peripheral nerve injury: implications in the development of neuropathic pain. *Neuroscience.* 240:147-154 2013

4) Halder SK, Sugimoto J, Matsunaga H, Ueda H : Therapeutic benefits of 9-amino acidpeptide derived from prothymosin alpha against ischemic damages. *Peptides.*43 : 68-75 2013May.

5) Halder SK, Matsunaga H, Ish KJ 2nd, Akira S, Miyake K, Ueda H : Retinal cell type-specific prevention of ischemia-induced damages by LPS-TLR4 signaling through microglia. *J Neurochem.* 126(2):243-260 2013 Jul

6) Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Takayasu A, Fukuda S, Yokoyama W, Nagai J, Jona M, Tokuhara Y, Okawa R, Ovaa H, Aoki J, Chun J, Yatomi Y, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N,Nanki T: Necessity of lysophosphatidic acid receptor LPA1 is essential for development of arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 65(8):2037-2047 2013 Aug

7) Ma L, Nagai J, Chun Jerold,Ueda H: An LPAspecies (18:1 LPA) plays key roles in the self-amplification of spinal LPA production in the peripheral neuropathic pain model. *Mol Pain.* 9(1):29 (in press)

8) Yano R, Ma L, Nagai J, Ueda H.Interleukin-1β Plays Key Roles in LPA-Induced Amplification of LPA Production in Neuropathic Pain Model. *Cell Mol Neurobiol.* 33(8):1033-41 2013 Nov

9) Matsushita Y, Araki K, Omotuyi OI, Mukae T, Ueda H. HDAC inhibitors restore C-fiber sensitivity in experimental neuropathic pain model. *Br J Pharmacol.* 170(5):991-8 2013 Jul

10) Omotuyi OI, Ueda H. A Novel Unified Ab initio and template-based Approach to GPCR Modeling: Case of EDG-LPA Receptors. *Current Bioinformatics.*8(5) : 603-610 2013 Nov

11) Omotuyi OI, Ueda H.Descriptor-based Fitting of Structurally Diverse LPA1 Inhibitors into a Single predictive Mathematical Model. *Journal of Physical Chemistry & Biophysics.*3:3 2013Jul

2. 学会発表

- 1) 植田弘師：神経障害性疼痛における脂質メディエーターの役割、Cinderella 研究会、2013年6月14日(大阪)
- 2) Matsushita Y, Ueda H:Microglial activation precedes anti-opioid system in morphine

analgesic tolerance. International Narcotics Research Conference 2013, 2013年7月18日(ケアンズ) ポスター

3) 植田弘師：慢性疼痛とリゾホスファチジン酸(LPA)、第46回広島神経医学研究会、2013年7月26日(広島)

Ueda H, Nagai J, Mukae T: Central pain and lysophosphatidic acid. FASEB2013, 2013年8月7日 (北海道)

4) Nagai J, Ueda H: Evidence for early and late-phase lysophosphatidic acid production underlying neuropathic pain, indicates new therapeutic targets. FASEB2013, 2013年8月7日 (北海道) ポスター

5) Ueda H, Nagai J, Mukae T, Matsushita Y: Blockade of lysophosphatidic acid receptor signaling completely cures the established chronic pain. 13th Intl Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, 2013年11月6日

6) Matsushita Y, Ueda H: Anti-opioid microglia-BDNF-NMDA receptor system in morphine analgesic tolerance. Neuroscience2013, 2013年11月11日 (サンディエゴ) ポスター

7) Mukae T, Ueda H: Pharmacological comparison of therapeutics in experimental fibromyalgia-like model mice using intermittent cold stress or intramuscular injection of acidic saline. Neuroscience. 2013, 2013年11月11日 (サンディエゴ) ポスター

8) Yarimizu D, Kondo H, Nagai J, Ueda H: LPA1 receptor signaling is involved in the post-stroke neuropathic pain following thrombosis and tPA-treatment in mice. Neuroscience2013, 2013年11月11日 (サンディエゴ) ポスター

9) Ueda H, Nagai J: Roles of amplification of LPA synthesis through microglial activation in neuropathic pain, The 5th Asian Pain Symposium, 2013年12月15日 (岡崎)

出願人：長崎大学

出願日：2012年12月6日

2 実用新案登録
なし

3 その他

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1 特許取得

1) 植田弘師

出願番号：特願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

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、今後、当該分野の研究の振興と発展のための、共通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。

今年度に関しては、引き続き、線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿のバンク化を行った。また、同検体を用い疼痛治療薬の作用機序の解析がなされている。

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・個人情報への漏洩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：両施設で合計200名を超える症例データバンクが構築された（2014年2月23日現在）。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。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：2013年2月23日現在、125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。疾患対象としてのリウマチ性疾患に関しては、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（約250名）。すでに大部分の本研究班員が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、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。

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) 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.* 2013 23(5): 846-50.
- 2) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013 136 (9): 2876-2887.
- 3) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 7(10): e2479
- 4) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Research & Therapy* 2013 15:R130
- 5) Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Saijo A, Kawano H, Goto H, Aono Y, Hanibuchi M, Horikawa H, Nakajima T, Furukawa T, Sone S, Akiyama SI, Nishioka Y. Thymidine phosphorylase regulates the expression of CXCL10 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2013 in Press

2. 学会発表

- 1) Nakajima T: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. Shanghai-Tokyo Workshop

- on Rheumatology 2013 (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)
- 2) 小松梨恵、藤井亮爾、佐藤知雄、山野嘉久、遊道和雄、別府諸兄、西岡久寿樹、中島利博: 滑膜炎関連因子SPACIA1によるCDK6の遺伝子発現調節機構の解析, 第57回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2013年4月18~20日、京都)
- 3) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博、瀬戸口靖弘: 変異型肺サーファクタント蛋白Cによる間質性肺炎におけるシノビオリンの役割, 第171回東京医科大学医学部総会 (2013年6月1日、東京)
- 4) Nakajima T, Fujita H, Aratani S, Yagishita N: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
- 5) Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Nishioka K, Nakajima T: Synoviolin inhibitors have anti-obesity activity. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
- 6) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Nishioka K, Nakajima T: The role of Synoviolin in weight control. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
- 7) 中島利博: 東京医科大学一霞が関アーバンクリニック-高知だいいちリハビリテーション病院を中心とした線維筋痛症のプラットフォームの構築とその成果, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会「招待講演」 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 8) 中島若巳、薦田昭宏、澁谷美雪、河手眞理子、中谷孝、榎田浩史、中島利博: 線維筋痛症患者に対する星状神経節近傍キセノン光治療の効果, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 9) 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、中島若巳、堤克義、梅原由香里、澁谷美雪、岡村聡子、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症の歩行障害について, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 10) 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹: FM患者における抗電位依存性K⁺チャンネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)

- 11) 荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、西岡久寿樹、中島利博: 抗疼痛薬による肥満と小胞体ストレスの関与, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 12) 西森美佐子、尾崎鈴子、梅原由加里、岡村聡子、澁谷美雪、荒谷聡子、中島若巳、堤克嘉、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所見と疾患活動性の検討, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 13) 岡村聡子、島津央、薦田昭宏、西森美佐子、梅原由加里、澤井健、澁谷美雪、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症に対する治療(医学的介入)効果について, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 14) 藤田英俊、荒谷聡子、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博、諸田沙織、内野博之、須藤カツ子: E3ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構, 第172回東京医科大学医学会総会 (2013年11月2日、東京)
- 15) 藤田英俊、八木下尚子、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構, 第90回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会 (2013年11月5日、東京)
- 16) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、榎田浩史、瀬戸口靖弘、中島利博: シノビオリンを中心とした変異型肺サーファクタント蛋白Cによる間質性肺炎の分子病態モデル, 日本肺サーファクタント・界面医学会 第49回学術研究会 (2013年11月16日、東京)
- 17) 荒谷聡子: リウマチおよび肥満に対する創薬開発を目指したE3ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤の研究, 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013年11月27日、東京)
- 18) 藤田英俊: E3ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構, 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013年11月27日、東京)
- 19) 中島利博: 新規タンパク質・脂質の共役的分解経路の発見と創薬開発への展開ーロコモティブ症候群とメタボリック症候群の新たな接点ー 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム「特別講演」 (2013年12月14日、東京)
- 20) 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、諸田沙織、内野博之、稲津正人、臼井正彦、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構の発見 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2013年12月14日、東京)
- 21) 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博: リウマチと肥満を標的としたシノビオリン阻害剤の創薬開発研究の展開 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2013年12月14日、東京)
- 22) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、榎田浩史、西岡久寿樹、瀬戸口靖弘、中島利博: サーファクタントタンパク質SP-Cの遺伝子変異をモデルとした肺線維症発症の分子機序へのアプローチ 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2013年12月14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
- 1) 発明の名称: 1, 3, 5-トリアジン誘導体を有する線維化予防又は治療剤
発明者: 中島利博、瀬戸口靖弘、中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊
出願人: 学校法人 東京医科大学
出願日: 2012年12月26日
国内外の別: 国内
- 2) 発明の名称: 小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤
発明者: 中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、西岡久寿樹
出願人: 株式会社エム・エス・エス
出願日: 2013年6月10日
国内外の別: 国内
- 3) 発明の名称: IL-2産生抑制
発明者: 中島利博、荒谷聡子、青野浩之、西岡久寿樹
出願人: 参天製薬株式会社
出願日: 2013年3月22日
国内外の別: 国内なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

研究課題： 線維筋痛症に対するノイロトロピン®注射の鎮静効果に関する研究

分担研究者 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 ACR の基準を満たす線維筋痛症（FM）患者 27 人にノイロトロピン®注射液を静注し、投与前後で Numeric Rating Scale(NRS)スコアと痛みを定量化システム(Pain Vision®)で測定し、ノイロトロピン®の鎮静効果を検討した。その結果、NRS スコアは投与前後で平均 2.0 低下し、痛み度の減少率は平均 59.62%、閾値は平均 7.04 μ A から 8.11 μ A と改善した。検討した 27 例中 20 例に、ノイロトロピン®錠内服を処方し、副作用はなかった。ノイロトロピン®は閾値の改善を伴った疼痛抑制作用を示し、副作用も少ないため、FM 治療薬として、極めて有効で内服薬を選択する目安となる。

A. 研究目的

線維筋痛症（FM）は、広範囲の痛みを主訴とする疾患であり、本邦における FM 患者は、200 万人以上と推定されている。

FM の病因は正確には不明であるが、中枢（脳）の機能異常であることが強く示唆されている。プレーキ系に作用する薬剤の 1 つが、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン®）である。

そこで、FM 患者と 3 ヶ月以上の疼痛が持続している慢性疼痛症（CP）患者にノイロトロピン®3.6 単位注射液（2 管）を徐々に静注し、鎮痛効果をノイロトロピン®静注前後で NRS スコアと痛み定量化システム（Pain Vision®：ニプロ社）で痛み度を測定した。

B. 研究方法

（対象）当センターに通院されて ACR1990 の分類基準を満たす FM 患者 27 人（平均年齢 41 歳）、対照群として、CP 患者 28 人（平均年齢 46 歳）を対象とした。

（方法）痛みアンケートを行い、NRS スコアの記入と同時に、Pain Vision®で、痛みの閾値である電流知覚閾値（ μ 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値（ μ A）を測定し、痛み度は以下の数式より算出した。

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

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
測定後、ノイロトロピン単位として7.2
単位を緩徐に静注し、30分後再びNRSス
コアの記入、Pain Vision®にて閾値、痛み
度の測定をした。結果は、その都度当該患
者に説明した。

㊦同一患者において経時的に測定する際、
電極の装着部位を変えないように、ノイ
ロトロピン®静注前後で同じ電極を使用
した。

(倫理面への配慮)

本学の医学研究倫理審査会の承認
(No.2375)を得ている。患者には文書に
て同意を得た。

C. 研究結果

NRSは、FM患者では、ノイロトロピ
ン®静注前 5.5 ± 1.4 (AV \pm SD)、静注後 3.5
 ± 1.9 ($P < 0.0001$)、CP患者では静注前 5.3
 ± 2.1 、静注後 3.9 ± 2.2 ($P < 0.0001$)を有意
に減少した。

電流知覚閾値(以下閾値)は、FM患者
で静注前 $7.04 \pm 1.48 \mu A$ 、静注後 $8.11 \pm$
 $2.05 \mu A$ ($P = 0.0003$)、CP患者で静注前
 $7.39 \pm 1.83 \mu A$ 、静注後 $8.15 \pm 2.05 \mu$
 A ($P = 0.0008$)と、いずれも有意に上昇した。

痛み度は、FM患者で静注前 $828.97 \pm$
 404.47 、静注後 $344.26 \pm$
 292.19 ($P < 0.0001$)、CP患者では、静注前
 709.94 ± 506.06 、静注後 $342.44 \pm$
 403.09 ($P < 0.0001$)と、いずれも有意に減
少した。

痛み度の減少率は、FM患者 $59.62 \pm$

23.68% 、CP患者 $58.70 \pm 24.47\%$ と両疾
患で有意差はなかった($P = 0.9866$)。

NRSの減少は、FM患者で、 -2.0 ± 1.6 、
CP患者 -1.3 ± 1.2 と有意差はなかった
($P = 0.0788$)

D. 考察

ノイロトロピン®静注前後で、FM患者
とCP患者で痛み度は、共に有意に減少
し、痛み度の減少率ではFM患者 60% 、
CP患者 59% と共に、ノイロトロピン®静
注の疼痛改善の有用性が認められた。

Pain Vision®で痛み度を測定する事で
客観的に痛みの変化を評価することが、
可能となった。

FMは、中枢の機能異常と考えられてお
り、中枢神経の反応閾値が低下すること
で、痛みをより強い痛みとして感じる、
従って閾値の改善が治癒に繋がると考え
られる。ノイロトロピン®静注前後で、閾
値はFM患者・CP患者共に、改善を得ら
れている。

検討をした55人中42人に、ノイロト
ロピン®錠内服を処方し、副作用は認めら
れなかった。今回の検討とは、別の症例
でノイロトロピン®静注後、めまい発作を
1例認めた。

今後、症例を蓄積し同剤服用を処方し、
経時的評価を進めていく。

E. 結論

ノイロトロピン®静注の効果をPain
Vision®により、痛みを客観的に評価する

事が出来た。

ノイロトロピン®は、疼痛患者の痛みの改善と閾値の改善もあり、疼痛の治療薬として安全でかつ有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Simizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, et al: Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis, Modern Rheumatology, 2013,in Press
- 2). Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, et al: An open-label long-term phase III extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia, Modern Rheumatology, Vol.23.No.6; 1108-1115,2013.
- 3). 岡 寛 : 線維筋痛症のマネージメント、釜石医師会報 No.305;17,2013.
- 4). 岡 寛 : 関節リウマチの最新治療寛解から治癒へ、(株)メディカルレビュー社 Pharma Medica Vol.31.No.5; 128-129,2013.
- 5). 岡 寛 : 東北支部便り, 線維筋痛症友の会会報、No.40; 33-34,2013.
- 6). 岡 寛 : 線維筋痛症の痛みの評価. Pain Vision による「痛み度」と NRS

スコアの比較の比較検討、Journal of Japan Society of Pain Clinicians Vol.20 No.3; 217,2013.

7). 岡 寛 : 特集 内科診療のガイドラインを生かす リウマチ・膠原病 線維筋痛症、medicina Vol.50 No.11; 381-385,2013.

8). 岡 寛、小山洋子、中村満行 : 線維筋痛症の痛み定量化, 臨床リウマチ Vol.26(1):43-48,2014.

2. 学会発表

1). 岡 寛、中村満行 : ポスターセッション「関節リウマチの治療 : 生物学的製剤(TNF 阻害薬)2」: 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013 年 4 月

2). 岡 寛、中村満行、西岡久寿樹 : ポスターセッション「線維筋痛症」: 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013 年 4 月

3). 岡 寛 : 線維筋痛症におけるトリガーポイント注射の応用 : 第 11 回筋筋膜性疼痛(MPS)研究会学術集会、2013 年 6 月(東京)

4). 岡 寛 : 線維筋痛症の痛みの評価. Pain Visio による『痛み度』と NRS スコアの比較検討 : 日本ペインクリニック学会第 47 回大会

5). 岡 寛 : 線維筋痛症の薬物療法の実際 : 日本線維筋痛症学会第 5 回学術集会 教育セミナー 1 (ランチョンセミナー)、2013 年 10 月(神奈川)

6). 岡 寛 : 線維筋痛症の診断告知、

治療、精神面への対応：日本線維筋痛症学会第5回学術集会 特別プログラム2（ケースカンファレンス）、2013年10月（神奈川）

7). 山野嘉久、渡邊 修、西岡健弥、白井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡 寛、他2名：FM患者における抗電位依存性 K⁺チャンネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率：日本線維筋痛症学会第5回学術集会、2013年10月（神奈川）

8). Akiko Aoki、Mitsuyuki Nakamura、Hiroshi Oka： Initial

dose of prednisolone and clinical course of patients with polymyalgia rheumatica at a general hospital in Japan : ACR/ARHP Annual Meeting ,October 2013(San Diego, California)

G. 知的財産の出願・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

維筋痛症患者の覚醒時、睡眠時自律神経機能の解析

研究分担者 行岡 正雄

行岡病院病院長

要 旨

線維筋痛症(FM)の自律神経状態を調査する目的でFM8例、関節リウマチ(RA)6例、健常者4例の24時間ホルター心電図(ECG)のスペクトル分析を行いFMの覚醒中、睡眠中での自律神経状態をRA健常者と比較した。結果、FMでは日中、夜間に関わらず相対的に交感神経の機能が健常者に比べて亢進していることが判明した。又、FMでは主として交感神経機能を表すLFは、睡眠中(427.55±182.95)、覚醒中(297.41±182.95)と逆転しておりFMでは健常者と異なり交感神経が抑制される夜間においても交感神経が活発に働いていることが示唆された。

1 研究目的

われわれは前回の研究報告で睡眠ポリグラフ施行時に計測した心電図のスペクトル分析を行い、FMでは夜間安静時においても相対的に交感神経が過度緊張していることを報告した。今回、健常者のコントロールをもうけて覚醒時、睡眠時の自律神経機能を調査しFMとRAと比較した。

2 研究方法

FM8例(平均年齢48歳)、RA6例(60.6歳、入院患者)、健常者4例(33.2歳)の24時間ホルターECGのスペクトル分析を行い主として副交感神経機能を表す高周波数成分(HF)、主として交感神経機能を表す低周波数成分(LF)に分類し、加えてLF/HF(LF/HF>1:交感神経相対的優位、LF/HF<1:副交感神経相対的優位)を算出し覚醒時と睡眠時の違いを調査した。なおFMの診断は米国リウマチ学会の分類基準及び2010年の予備診断基準両者を満足する症例をFMとし、睡眠時間は患者の入眠時間の記載と心拍数の低下より総合的に判定した。

(倫理面への配慮)

口答での十分なインフォームドコンセントを行った。

3 研究結果

表に記載したがFMでは睡眠中、覚醒中、全記録期間を通してLF/HFが健常者に比べて高く相対的に交感神経優位の状態にある事が判明した。RAでは全て入院中の患者を対照とした為か、睡眠中は交感神経優位であったが、覚醒時の交感神経優位は健常者に比べて低かった。主として交感神経機能を表すLFは、健常者では(覚醒中595.2±295.24VS睡眠中403.99±184.3)と覚醒時に高かったが、FMでは(覚醒中297.41±182.95VS睡眠中427.55±305.64)と逆転しており、

心体の安静を保つ睡眠時においても心体が過緊張していることが示唆された。

症例		FM患者:8名 平均年齢:48.0	RA患者:6名 平均年齢:60.6	健常者:4名 平均年齢:33.2
睡眠中 (平均)	LF	427.55 (SD±305.64)	425.69 (SD±273.56)	403.99 (SD±184.3)
	HF	164.81 (SD±122.88)	340.07 (SD±370.49)	371.64 (SD±208.11)
	LF/HF	3.62 (SD±2.31)	3.06 (SD±2.1)	1.54 (SD±0.72)
覚醒中 (平均)	LF	297.41 (SD±182.95)	377.32 (SD±321.15)	595.2 (SD±295.24)
	HF	68.77 (SD±29.36)	205.24 (SD±263.5)	157.73 (SD±60.93)
	LF/HF	5.83 (SD±2.51)	3.88 (SD±1.69)	4.8 (SD±1.26)
全記録区 間 (平均)	LF	336.89 (SD±212.69)	391.06 (SD±304.67)	541.2 (SD±225.39)
	HF	92.09 (SD±37.65)	241.15 (SD±289.94)	225.23 (SD±103.67)
	LF/HF	5.17 (SD±2.26)	3.48 (SD±1.65)	3.78 (SD±0.81)

4. 考察

以前われわれは尿中アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、VMAを用いた研究でFMに著しい自律神経の乱れがある事を報告したが、今回のホルターECGのスペクトル分析においても同様な所見が得られFMでは自律神経の強い乱れがあることが示唆された。

5. 結論

FM患者では著しい自律神経の乱れが存在し夜間睡眠中においても交感神経が過緊張している。

6. 研究発表

1. 国内

口頭発表 31件

原著論文による発表 7件

そのうち主なもの

論文発表

1) 行岡正雄他: 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.

2) 行岡正雄: 多発部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, Vol13 No1 145-150, 2011.

3) 三木健司, 行岡正雄他: 線維筋痛症. 神経障害性疼痛(克誠堂出版), 202-209. 2011.

4) 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, 40-48, 2011.

5) 行岡正雄他: 診療の秘訣 後遺症診断書の発行について, Modern Physicain, 32巻4号501, 2012.

6) 三木健司, 行岡正雄: 機能性身体症候群(中枢機能性疼痛)と線維筋痛症, Practice of pain management, 3巻4号240-247, 2012.

7) 三木健司, 橋本亮太, 行岡正雄: 日常よく見る腰痛 変形性関節症(運動器慢性疼痛)の診断と新しい鎮痛薬, 大阪府薬雑, 63巻8号83-88, 2012.

8) 三木健司, 行岡正雄他: 整形外科 リウマチ医が行う線維筋痛症 慢性痛症の診断, 治療-膠原病、精神疾患の合併に注意-日本心療内科学会誌, 16巻4号227-233, 2012.

9) 三木健司, 行岡正雄: 線維筋痛症の現状, ペインクリニック, 33巻9号1279-1291, 2013.

10) 行岡正雄, 三木健司: 関節リウマチとうつ病, 臨床整形外科, 48巻12号1209-1212, 2013.

11) 行岡正雄他: 線維筋痛症 関節リウマチの睡眠障害, 最新臨床睡眠学, 71巻619-624, 2013.

12) 行岡正雄他: 線維筋痛症の最新薬物療法, 関節外科, Vol. 32 47-51, 2013.

13) 行岡正雄, 三木健司他: 機能性疼痛症候群と線維筋痛症, 運動器慢性痛診療の手引き, 2013.

学会発表

1) 行岡正雄他: 気圧の変動が関節リウマチ

(RA)、線維筋痛症(FM)に与える影響, 第48回日本リハビリテーション医学会, 2011.

2) 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.

3) 渡辺一, 行岡正雄: 歩行困難関節リウマチ(RA)に対する徒手療法, 中部日本整形外科災害外科学会, 2012.

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, 線維筋痛症学会シンポジウム. 2012.

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.

6) 行岡正雄, 村田紀和, 正富隆他: DHEA(S)低下のRAはbio投与時にステロイドが必要か?, 臨床リウマチ学会, 2012.

7) 行岡正雄, 渡邊牧代, 村田紀和: 歩行困難関節リウマチ(RA)に対する徒手療法効果, 日本臨床リウマチ学会. 2012.

8) 行岡正雄, 渡邊牧代, 村田紀和: 歩行困難線維筋痛症に対するmultiple刺絡の効果, 日本臨床リウマチ学会, 2012.

9) 行岡正雄: リウマチとうつ, 中之島リウマチセミナー, 2012.

10) 行岡正雄, 関節リウマチと疼痛の治療, 北区RAセミナー, 2013.

11) 行岡正雄, 整形外科リウマチ疾患と線維筋痛症, 城北線維筋痛症研究会, 2013.

12) 行岡正雄, 三木健司: 線維筋痛症と睡眠障害, 第5回日本線維筋痛症学会, 2013.

13) 行岡正雄: 関節リウマチの夜間睡眠時の自律神経, 日本臨床リウマチ学会, 2013.

14) 行岡正雄: 線維筋痛症の夜間睡眠時の自律神経, 日本臨床リウマチ学会, 2013.

2) 海外

口頭発表 1件

原著論文による発表 2件

そのうち主なもの

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, Mod Rheumatol, オンライン参考URL <http://link.springer.com/article/>, 2012.

2) Yukinori Okada, Chikashi Terao, Katsunori Ikari, Masao Yukioka, Fumihiko Matsuda, Kazuhiko Yamamoto, et al. Meta-analysis identifies nine new loci a

ssociated with rheumatoid arthriris i
n the Japanese population, nature gen
etics, 44巻5号511-516 ,2012.

学会発表

1) Kumiko Yukioka, Hideko Nakahara, Mas
ao Yukioka, et al. Correlation of Depre
ssion with Patient Global Assessment
Sleep Disturbance and Health Status in
Patients with Rheumatoid Arthritis. E
ULAR. 2013.

7 知的所有権の出願・取得状況

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

研究課題：「口腔領域を含む原因不明の疼痛を訴える症例」

研究分担者 宮岡 等
所属機関 北里大学医学部精神科学
(研究協力者 宮地英雄 北里大学)

[研究要旨] 口腔領域では顎関節、舌、歯肉などに原因不明の疼痛を認めることがあり、このような症例では、身体各部位の疼痛などとともに、精神的な問題を有することが少なくない。このような症例について性別、年齢、痛みの部位や性状、合併する精神症状や精神疾患などを調査した。慢性疼痛患者においては、それぞれのケースごとに、疼痛が出現する前後で、その持っている情報や経験、思考などが異なるため、受診機転、治療反応性、治療経過も異なっていくことが示唆された。治療対応に際しては、詳細な病歴聴取を行い、そのケースに適切な方法を検討することが重要であると考えられる。

A. 研究目的

北里大学東病院の精神神経科外来にある口腔心身症外来では、口腔内に何らかの症状を持つ患者で、精神的な問題を持つ患者を診察治療している。今回この外来を受診している患者について調査することで、慢性疼痛を訴える患者の特徴を見出すことを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 精神科外来にある口腔心身症外来という特殊外来において、慢性疼痛を訴える症例を性別、年齢、痛みの部位や性状、合併する精神症状や精神疾患などを調査し精神症状・治療状況の把握を試みた。
- 2) 1) で得られたデータ、結果について、線維筋痛症症例群と、精神医学的な比較を行い、慢性疼痛患者において、その疼痛の出現部位による相違などを見出すことを試みた。

C. 研究結果と考察

1) 精神科特殊外来における、慢性疼痛を訴える症例の精神症状・治療状況の把握：口腔領域では顎関節、舌、歯肉などに原因不明の疼痛を認めることがあり、このような症例では、身体各部位の疼痛などとともに、精神的な問題を有することが少なくない。このような患者を、症状を呈している部位に関連する身体科—この場合は歯科—の外来のみで診ていくと、患者は精神的な問題も有しているため、治療の進展もうまく進まないことがしばしばみられる。北里大学東病院の精神神経科外来にある口腔心身症外来では、このような口腔内に何らかの症状を持

つ患者で、精神的な問題を持つ患者を診察治療している。この外来を受診している患者を調査し、慢性疼痛を訴える患者の精神医学的特徴を見出すことを試みた。

この様な口腔症状と精神症状を診ていく外来は全国的にも数が少なく、「口腔心身症外来」という名称は、大学病院や総合病院の歯科、口腔外科外来内や精神科病院内に歯科医師が開いているものはあるが、精神科外来内に設置されているものは殆どない。北里大学東病院口腔心身症外来は、精神神経科内に設置されている特殊外来である。平成19年4月に開設し現在も継続して、いわゆる口腔心身症の患者の診察治療に当たっている。

今回は、開設時から平成25年12月までに、当外来を受診した患者76例（女性：61例、男性15例）を調査した。

結果①性別・年齢：当外来を初診した時の年齢は60歳代の女性が25名と最も多く、平均も62.0歳、中央値65と中高齢の女性に多くみられた。

結果②主訴：当外来を受診した口腔関係の主訴は、口腔歯肉痛24名（31.6%）、舌痛16名（21.1%）、口腔内の粘つき・乾燥感12名（15.8%）、歯痛6名（7.9%）、顎運動5名（6.6%）、顎関節痛4名、かみ合わせ4名（各5.3%）、口唇痛3名（3.9%）となっている。口腔領域における痛みに関係する主訴を合わせると53例（69.7%）になる。

以降痛みを主訴とする群（以下OP(+)群）と、主訴が痛みでない群（以下OP(-)群）とで比較しながら示す。

先に示した年齢層は、OP(+)群53例（女性

44名、男性9名)が、初診時平均年齢63.5歳、OP (-)群23例(女性17例、男性6例)は初診時平均年齢60.0歳と、OP (-)群のほうが、若干若かった。

結果③先行症状：当外来受診患者は、口腔症状と精神的問題の両方を持ち合わせて経過している。その先行する症状について調べた。口腔症状が先行した例は、OP (+)群では、30/53例(56.6%)であったのに対し、OP (-)群では、7/23例(30.4%)であった。精神症状が先行した例では、OP (+)群ではうつ病が10例(18.9%)と目立った。そのほか両群とも心気障害が多かった(各7例)。

結果④契機の内容：契機がはっきりしているケースは、35例(46.1%)と、半数以下であった。契機があるケースでは、OP (+)群では、歯科などの身体治療、OP (-)群では、薬物の影響が多かった。

結果⑤紹介元：OP (+)群では、歯科医師からの紹介が、21/47例(44.7%)、内科・心療内科からが、12/47例(25.5%)であったのに対し、OP (-)群では、精神科(院内・院外合わせて)からの紹介が、11/22例(50.0%)であった。

結果⑥病悩期間：症状が発症してから、当外来を受診するまでの期間を病悩期間とした。全体76例の平均病悩期間は、34.6か月であった。OP (+)群では38.7か月、OP (-)群では21.7か月であった。

結果⑦受診医療機関数：症状が発症してから当外来に受診するまでに受診した医療機関数を調べた。全体76例の平均の受診医療機関数は、3.70箇所であった。OP (+)群では3.83箇所、OP (-)群では3.39箇所であった。

結果⑧精神科診断：当外来を受診した段階で、精神科診断を行った。全体では、心気障害が27例(35.5%)、持続性身体表現性疼痛性障害18例(23.7%)、うつ病14例(18.4%)と、この3診断が大半を占めた。OP (+)群では疼痛性障害18例(34.0%)、心気障害17例(32.1%)、うつ病9例(17.0%)。OP (-)群では心気障害10例(43.5%)、うつ病5例(21.7%)であった。

2) 線維筋痛症症例群と上記症例群の、精神医学的比較検討：前年度の当研究で、線維筋痛症のケースを面接し、生活史や経緯などを調査解析している。このケースと今回口腔心身症外来で得られたケースを比較した。線維筋痛症群をFM群とする。

結果①年齢層：OP (+)群は60歳代女性、FM群は50歳代女性が多かった。ともに中高年の女性が多い傾向であった。

結果②先行症状と契機：OP (+)群では、43.4

%で先行症状が精神症状であったのに対し、FM群では6.2%であった。契機は、OP (+)群は半数以下がはっきりしなかったが、FM群では87.5%に契機があった。共通して目立った契機としては、治療や事故などの身体的侵襲で、OP (+)では、契機がある21例中10例が、FM群では16例中2例がそれにあたる。FM群では仕事が忙しかった、などが契機として多かった(7例)。

結果③病悩期間：OP (+)群では38.7か月、FM群では118.0か月と、共に長い期間原因のわからない痛みを抱えるということがわかった。

3) 全体の考察：初診時年齢は、中高年の女性が多く、慢性の痛みを有する患者、線維筋痛症患者の年齢分布と一致する。OP (-)のケースとは、口腔内の粘つき、乾燥感や顎運動の異常(顎がガクガクする、位置が一定しない、など)を訴えるケースであり、受診年齢層ではOP (+)群に比べて若干若く、薬剤使用による影響が契機であることが多かった。一方OP (+)群は、契機がはっきりせず、痛みが先行し、病悩期間が長く、受診医療機関数が多い傾向にあった。紹介する経緯についてはそれぞれのケースごとに検討しているわけではないが、OP (+)群では歯科医師からの紹介が多かった。原因のわからない痛みに関して、歯科医師も診断治療に苦慮している可能性がある。精神科疾患は、持続性疼痛性障害、心気障害、うつ病で大半を占めた(83.0%)。

FM群との比較では、契機などの面では若干異なった傾向を認めたと、FM群のケースが少なかつたこと、調査方法も異なることから、比較が難しく、考察のできる結論も出せなかつた。

D. 結論

1) 慢性疼痛患者においては、それぞれのケースごとに、疼痛が出現する前後で、その持っている情報や経験、思考などが異なるため、受診機転、治療反応性、治療経過も異なっていくことが示唆された。治療対応に際しては、詳細な病歴聴取を行い、そのケースに適切な方法を検討することが重要であると考え

2) 慢性疼痛患者においては、症状発症の契機に、身体疾患や感染症、侵襲的治療、また仕事や家庭におけるストレスなどが関与することがあることが分かった。

E. 研究発表

1. 日本疲労学会第9回学術集会；宮地英雄：シンポジウム機能性身体症候群と慢性疲労症候群「精神科医の立場から」2013.6.7
2. 日本線維筋痛症学会第5回学術集会；宮岡等「線維筋痛症の科学性と社会性」2013.10.05

3. 日本線維筋痛症学会第5回学術集会；宮地英雄：シンポジウム口腔領域の痛みに対応するか「精神科医の立場から」 2013. 10. 06
宮地英雄 吉田勝也 宮岡等：「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛患者の精神医学的検討」
2013. 9. 14

4. 第37回神奈川心身医学会総会・学術集会

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：若年性線維筋痛症の臨床像の把握と治療法の開発に関する研究
研究分担者：横田俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
研究協力者 菊地雅子 横浜市立大学附属病院

研究要旨：若年性線維筋痛症の一般認識度は依然低い。今回臨床的特徴と明らかにし、環境分離入院を行って症例を中心に治療効果を後方視的に検討した。素因として乳児期の愛着障害が考えられ、その上に形成された性格傾向（完璧主義、過剰適応、自己主張不全）を基盤にして、早期思春期における母子分離不全の結果、本症を発症することが推察された。今後、小児の心療科との連携を視野にアプローチをすすめる必要がある。

1. 研究目的

小児期発症の線維筋痛症を同定し、小児例の臨床的特徴を明らかにする。および「環境分離入院」による臨床症状の改善から成因を明らかにする。

2. 研究方法

外来受診者の問診により臨床的症候と症状を検討する。自律神経症状、睡眠障害、平熱について問い集計する。家庭環境要因の大きい患児について短期入院を勧め、入院中の医師・看護師・院内学級講師・臨床心理士などの対応から、本症のリスク因子を明らかにし治療に結びつける。

3. 研究結果

189例の外来受診者から得た臨床項目から、発症は9～12歳に集中しており、女兒は男児の約8倍と高率であった。臨床症状として全身疼痛、腰痛がほぼ全例に認められ、頭痛、腹痛を呈する

例も多かった。他に、70%に睡眠障害を認め、50%に35℃台の低体温を認め、他に手掌発汗、便秘、胃部膨満、起立性調節障害を認めた。また、約1/3の例では下肢痛のため車椅子の使用していた。このうち54例について「環境分離入院」（平均3週間）を行った。入院中は家族との面会を止め、児童精神科において面談を繰り返し、リハビリテーションを行い、院内学級へ登校させたところ、1/3の例で独歩が可能となり、1/3の例は松葉杖で歩行が可能となった。

4. 考察

完璧主義、過剰適応、自己主張の欠落など独特の性格傾向の上に家族（とくに母親）・学校関係者（友人、教師。部活仲間）との軋轢がストレスとなり若年者の線維筋痛症が発症する経緯が判明した。その結果、交感神経系優位の自律神経調節障害も加わり、生活

破綻から不登校に至る。しかし、環境分離入院により新しい環境を用意してリハビリを含む積極的な介入により著しい改善が得られることも判明した。ただし、当科では臨床心理士がないので、積極的な心理検査、心理的アプローチが不完全であった。

5. 評価

1) 達成度について

目的に沿った達成が得られた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

この研究で得られたものをわが国の「若年性線維筋痛症診断・治療」の手引きとして英文論文化し、また「研究班ガイドライン」に収録した。

3) 今後の展望について

発症に心的ストレスが加わることで引き金になっていることが推察され、とくに乳児期の愛着障害についての検討を行う必要性が示唆された。今後、母親との面談による詳細な調査が必要と思われた。また、経過の中で交感神経優位の状況が加わり、改善の可能性が低くなる傾向については、今後、神経炎症の側面から病因を探り、薬物療法の道を開けるようにする。

4) 研究内容の効率性について

本症の患児は約 10 万人と推定される。環境分離をさらに拡大し、同時に家族の心理的支援を行い、治癒を目指す。

6. 結論

ガイドラインに沿って本症の診断をすすめ、環境分離入院により治癒を目

指す環境が整った。

7. 研究発表

1) 国内

<論文発表>

1. 厚生労働省研究班「線維筋痛症診療ガイドライン」2009～2012.
2. 横田俊平、菊地雅子、宮前多佳子、他。子どもに起こる線維筋痛症。難病と在宅ケア 2011;17:35-37.
3. 宮前多佳子、菊地雅子、原拓磨、他。小児期に発症した線維筋痛症の臨床的特徴と性格傾向。日本小児科学会誌 2010;4:40-45.
4. 横田俊平、梅林宏明、宮前多佳子、他。小児期の線維筋痛症 3 症例の経験。日本小児科学会誌 2007;111:53-57.

2) 海外

<論文発表>

1. Yokota S, Kikuchi M, Miyamae T. Juvenile fibromyalgia: Guidance for management. *Pediat Int* 2013;55:403-9.
2. Miyamae T, Seki M, Naga T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation *Redox Rep* 2013;18:12-19.

8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 1) 特許取得 なし