

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
総括研究報告書

研究課題：線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究

研究代表者：所属機関 東京医科大学医学総合研究所 客員教授  
氏 名 松本 美富士**【研究要旨】**

## 1) 病因

線維筋痛症(FM)を合併した慢性疲労症候群(CFS)患者と健常者を対象に、脳内のミクログリアの活性化をTranslocator proteinに結合するリガンド $^{11}\text{C}$ -PK11195を用いたPET解析で脳幹部（間脳、中脳、橋）、海馬、扁桃体、帯状回に $^{11}\text{C}$ -PK11195の結合能が有意に高く、神経炎症が存在することが確認された。疼痛の程度と $^{11}\text{C}$ -PK11195の結合能は視床において極めて強い相関がみられる部位が存在することも明らかになった。また、 $^{18}\text{F}$ -FDGを用いて年齢性別をマッチさせたコントロール群とのPET解析では、FMにおいて上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での代謝の明らかな上昇が認められた。さらに、FMモデル動物による従来薬の脳内投与による鎮痛メカニズムの検討で中脳水道灰白室(PAG)におけるSERT遺伝子の発現上昇が観察された。またSERT-siRNAをPAGへ脳局所投与すると、閾値の上昇が観察され、FM患者の疼痛の脳内分子機序の一部が明らかにされた。

## 2) 病態解析

研究プラットフォームとして、症例・検体のデータバンクを構築することにより、標準化された研究が可能となった。また、病態研究のために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。FM患者において抗VGKC複合体抗体が高頻度に認められることを検証することができた。FMの一部の症例の臨床的バイオマーカー、あるいは病因・病態と関連性が示唆された。疼痛の定量的評価のためにPainVision®を用いることの妥当性とFM患者の疼痛の性状が明らかになった。また、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。アメリカリウマチ学会(ACR)FM診断予備基準(2010年基準)、Wolfeらの改定基準(2011年基準)の本邦人への適応の妥当性を多施設症例で検証を行った。2010年基準の診断感度は67.7%、特異度は78.1%である、2011年基準では感度：71.7%、特異度：78.1%といずれも低い値であった。また、2011年基準のFM/非FMのカットオフ値(13/31)は本邦症例ではF設定できなかった。一方、FMと密接な関連のあるCFSの合併頻度について検討を行った。CFSのCDC基準(1994)では39.9%、本邦旧厚生省基準(1995):32.1%、カナダ基準(2003):32.1%、日本疲労学会基準(2007):36.9%であった。FMでCFS合併例は疲労強度、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。

## 3) 治療およびその関連

「線維筋痛症診療ガイドライン2011」の改定版として「線維筋痛症診療ガイドライン2013」を刊行することができ、(公財)日本医療機能評価機構Minds医療情報サービスのガイドライン選定に採択され、ホームページ上でも公開された。小児のFMはガイドラインに沿って診断を進め、環境分離入院により治癒を目指す環境が整った。FMと密接な関連のあるCFSのプライマリケア医の認知度は決して低くはないが、FMと同様CFSの診療経験がないことが確認された。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。FM治療の代替補完医療として漢方製剤のなかで、抑肝散がFM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確認され、状態不安の減少を認められた。一方、鍼灸治療施設におけるFM患者の割合を把握したところ、7%であり、多くのFM患者が鍼灸治療院に受療している。

分担研究者

植田 弘師 長崎大学大学院医歯薬学総合研究 科薬学系分子薬理学 教授

中島 利博 東京医科大学医学総合研究所 教授  
岡 寛 東京医科大学八王子医療センター  
リウマチ治療センター 教授  
行岡 正雄 医療法人行岡医学研究会行岡病院  
院長  
宮岡 等 北里大学医学部精神科学 教授  
横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究科  
発生小児医療学 教授  
臼井 千恵 順天堂大学医学部練馬病院メンタル科 准教授  
山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 准教授  
長田 賢一 聖マリアンナ医科大学医学部神経精神科学 准教授

#### 研究協力者

宮地 英雄 北里大学医学部精神科学専任講師  
伊藤 和憲 明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学教室准教授

#### A. 研究目的

本邦線維筋痛症(FM)患者は200万人と推計され、米国リウマチ学会(ACR)診断予備基準2010(2010年基準)による2011年のインターネット調査でも、ほぼ同様の推定患者数が確認されているにも関わらず、FMの病因・病態は不明で、治療・ケアを含めた診療体制が未だ整っていない。これまで日本線維筋痛症学会と協力して全国的な患者ケア体制を整備しつつあり、モデル動物による病因・病態解明や診療ガイドラインを学会と共同で作成するなどの成果をあげてきた。未だ解明されていない慢性疼痛の発症機序を明らかにし、関連診療科とのリエゾンケアシステムを構築し、日本人のエビデンスに基づいた標準的な治療法の確立により、日常生活動作能(ADL)、生活の質(QOL)の改善を目指し、本症の適切な診断や治療・ケアの普及を図る。研究体制には臨床研究 病態解明 病因究明という3つのステップからなり、病因解明、病態解明、治療研究の3分科会よりなり、より専門的な包括的アプローチを行い、以下の目標を設定している。

1)慢性疼痛を主症状とするFMの本邦の実態解明により大きな社会的問題となり、多くの患者が医療機関を受診しているが、現状は診断はおろか診療体制の構築が全く不備である。本研究はFMの適正診療やカウンセリウングなどリエゾンの包括的ケアシステムの基本設計の構築と確立を目的とする。2)研究プラットフォームをベースに病因・病態解明を進め、診断・病型バイオマーカー、治療薬の開発とその臨床応用を進展させ、慢性疼

痛の分子機構・神経回路を中心に病因の解析を行う。以上を基本的目標として疫学調査をもとに、診断基準、病態把握を通して診療ガイドラインを改訂し、また本研究班の到達目標は、1.病因・病態解明、2.全国的なリエゾン診療ケア体制の確立及び臨床データのデータベース化、3.プライマリケア医を対象とした診断基準の提唱、4.治療・ケアの均てん化のために、ガイドラインの改訂とその周知、5.治療薬の開発と評価法の確立である。

#### B. 研究方法

本研究は病因解明、病態解明、治療研究による3つの分科会から専門的、包括的なアプローチを行う。以下に研究方法を示す。

##### 1)病因解明

モデル動物の作成が行われ、作成した冷温ストレス(ICS)モデルを用い、原因療法と発症予防・進展抑制医療にも重要な研究に繋がると思われる共通する分子機構である原因遺伝子の特定を図る。また、モデル動物及びFM患者の脳内における疾患の責任領域と責任分子の同定とバイオマーカー探索、および分子イメージングを含む神経化学的分子機構の解明を行う。

##### 2)病態解明

分担研究者は月に2,000人以上のFM患者を診察しており、これは本邦のみならず世界的にも極めて多数の症例と考えられる。この基盤を活かし本研究では臨床バンクとDNAを含む検体バンクとなる研究プラットフォームの構築を計画した。これらプラットフォームの利用モデルを試み、FMという混乱著しい疾患に対し、治療と結び付く病型分類など臨床的側面からのマクロな視点、FMの分子病態学的研究のモデルとして検体データバンクのリンパ球を用いて痛みの分子情報伝達系の解析を行う。また診断バイオマーカーの検索を患者検体から行なった。

##### 3)治療研究

患者のリエゾンのケアネットワークの確立、本症の従来薬による医療保険への適応の評価および保険収載薬剤の推進、各診療科によるリエゾン治療・ケアの確立などが急務であるため、非薬物療法として鍼灸治療がわが国では広く行われている。そこで、鍼灸治療院に受療中の患者のなかでFMがどの程度みられるかの疫学調査を行った。また、不登校の原因とも考えられる小児のFMの治療法の確立も同時に進めていく。これと同時に、実地医家に対する啓蒙活動としてプライマリケア医のFMと極めて密接な関連のある慢性疲労症候群(CFS)の認知度調査の実施、およびコンセンサスカンファランスを開催し、診療ガイドラインの改定とその周知徹底をはかり、患者会との連携

を含めた均てん化した診療及び治療の普及を試みる。

(倫理面への配慮)

これら研究の倫理面への配慮として、動物モデル作成され、実験にあたっては、所属機関の動物実験委員会による承認、実験動物慰霊祭には当事者の参加を必須とする。生体試料、あるいは臨床データを用いる臨床研究の倫理面は大学内及び関連施設における論理委員会の承諾を得て実施するものである。さらに、遺伝子解析にあたっては、被験者の人権を保護する目的から、説明文と同意書を文章の形で残し、説明文の中にDNA研究もしくは遺伝子研究という文章を含むものとしている。当該施設・利用施設のゲノム研究倫理審査会の承認によって実施されるものである。

これら研究は国の学研究に関する関連の指針に則って行うことは当然である。

## C. 研究結果

### 1) 病因・病態研究

慢性的な激しい疲労とともに全身の筋肉痛、関節痛がみられるCFS患者(n=9)と健常者(n=10)を対象に、脳内のミクログリアが活性化したときに発現するTranslocator proteinに結合するリガンド<sup>11</sup>C-PK11195( [ (2-chloro- rophenyl)-N-methyl-(1-methylpropyl)-3- isoquino-1- inecarboxamide ] )を用いてポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)検査を実施したところ、CFS患者では脳幹部(間脳、中脳、橋)、海馬、扁桃核、帯状回において<sup>11</sup>C-PK11195の結合能が有意に高く、神経炎症が存在することが判明した。さらに、CFS患者における全身の疼痛得点と<sup>11</sup>C-PK11195の結合能との相関を調べてみると、視床において極めて強い相関がみられる部位が存在することも明らかになった。一方、<sup>118</sup>F-FDGを用いてFM患者群18名と年齢性別をマッチさせたコントロール群18名とのPETを解析したところ、FMでは上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での代謝の明らかな上昇が認められた。

FMの動物モデルとして、慢性疼痛モデルである低体温繰り返しストレス(ICS)、うつ型モデルとして精神繰り返しストレス(IPS)モデルおよび筋痛モデルとして酸性食塩水筋注のFMモデルの3モデルが作成された。これらモデル動物において既存の治療薬の治療効果解析が終了し、既存薬による慢性疼痛軽減作用が確認された。以下がその結果であるICSマウスの疼痛過敏に対して、ドネペジルの腹腔内投与を行ったところ、鎮痛効果が観察され、経日的に投与を繰り返したところ(day5-11)、ほぼ正常閾値まで閾値が回復した。ICSマウスに対して、プレガバリンの脳室内投与

を行ったところ、3日間におよぶ長期性の鎮痛効果が観察された。さらに、繰り返し処置したところ(day5,8,11)、ほぼ正常閾値まで回復し、投与中断後においても治療効果が持続していた。また、筋痛モデルマウスの作成に成功し、プレガバリンの腹腔内投与により、急性の鎮痛効果が観察された。さらに、ICSモデルマウスに対しミルタザピンの脳室内投与を行ったところ鎮痛効果が観察されたが、脊髄くも膜下腔内投与では、観察されなかった。さらに、脳内の遺伝子発現解析を行ったところ、中脳水道灰白室(PAG)におけるSERT遺伝子の発現上昇が観察された。またSERT-siRNAをPAGへ脳局所投与すると、その4日後において閾値の上昇が観察された。

FM患者の臨床的バイオマーカーの検索では、神経疾患であるアイザック症候群で陽性となる電位依存性K<sup>+</sup>チャンネル複合体抗体(抗VGKC抗体)の検索ではFM患者の20~30%に検出された。健常人では異なった集団のいずれも陰性であった。抗VGKC抗体陽性群と陰性群において、特に臨床的な特徴に差は認められなかった。現在、陽性患者の経過を観察しているが、特に筋硬直症状が悪化してくることはない。抗VGKC抗体が陽性であった症例のうち、3例に対して抗けいれん薬(ガバペンチン、クロナゼパム)で治療したところ、痛みVASが100から30前後にまで著明に改善した。

### 2) 研究プラットフォームの構築

200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、a)治療効果。B)重症度。C)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。一方、検体データバンクも200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。疾患対照としての関節リウマチと骨関節症に関しては、計300名以上の血漿、末梢血有核細胞に加え関節液、関節滑膜などのサンプリングも行った。病態研究のために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。

### 3) 各種病態解析

疼痛は自覚症状であることから、一定の客観性を持たせ、疼痛の強度を数量化を目指して、PainVision®により痛み閾値と痛み度を求めた。FMでの電流知覚閾値(以下閾値)は、男性(n=22)

が $8.27 \pm 2.25 \mu\text{A}$ (正常人: $8.7 \mu\text{A}$ )で、女性( $n=144$ 人)は $7.77 \pm 2.12 \mu\text{A}$ (正常人: $7.7 \mu\text{A}$ )であり、正常人と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、健常人、対照疾患である関節リウマチ患者に比して高かった。すなわち、FM患者では疼痛の閾値は正常であるが、痛み度が著しく高い状態であることが明らかにされた。

FM患者では歩行不能、歩行困難例があり、痛みやこわばりのために、筋骨格系、神経系に異常がないとされているが、歩行障害を有し、骨、関節、神経に異常を呈しないFMの疼痛筋肉の責任筋肉を同定し、筋痛を治療(徒手筋整復術)したところ全例歩行可能となった。FM患者の自律神経機能異常について検討を行った。64例のFM患者のPSG施行時に同時測定したECGのスペクトル分析を行ない、副交感神経機能を表わす高周波数(HF)主として交感神経機能を表わす低周波数(LF)成分に分類し、LF/HFを求めたところ、FMの睡眠時LF/HFは平均1.55でFM患者は睡眠時でも相対的に交感神経の緊張が強いことが判明した。またSASと交感神経の緊張とは関係がないように思われた。以上の結果をふまえてFM8例のホルタ ECGを用いて覚醒中、睡眠時のLF/HFを求めたところ、覚醒中LF/HF5.83、睡眠中LF/HF3.62、コントロールの覚醒中LF/HF4.11睡眠中LF/HF0.62と比べてFM患者では夜間交感神経機能が著明に亢進していることが判明した。またLF(主として交感神経機能)はコントロールでは覚醒中に高いのに比較しFMでは睡眠中LF平均427.55、覚醒中LF平均297.41と逆転していた。

#### 4)治療・治療関連

本邦人を対象としたFMの診断基準の提唱については、アメリカリウマチ学会(ACR)FM診断予備基準(2010年基準)、Wolfeらの改定基準(2011年基準)の本邦人への適応の妥当性を多施設症例で検証を行った。2010年基準の診断感度は67.7%、特異度は78.1%である、2011年基準では感度:71.7%、特異度:78.1%といずれも低い値であった。また、2011年基準のFM/非FMのcut-off値(13/31)は本邦症例ではF設定できなかつた。

FMと最も密接な関連する疾患であるCFSの認知度調査を、CFS患者が先ず最初に受診する地域のプライマリケア医を対象に行い、先のFMの認知度調査成績と比較した。東京都、愛知県、三重県下でCFS患者が受診する診療科を標榜する3,000名を対象とした。調査回収率は34.6%であり、CFSの疾患概念まで知っているものは35.1%、病名のみ知っているが49.0%(両者で84.1%)、病名を聞い

たことがあるレベルが13.1%、病名を知らないものはわずかに1.4%であり、認知度に有意な地域差はなかった。またCFSの疾患概念を否定するものが1.5%にみられた。過去1年間に調査対象者の12.2%がCFS患者の診療経験を有していた。以上のごとく、本邦プライマリケア医はCFSの疾患認知度はFMと同様に高いが、患者の診療経験はごく一部であり、本邦プライマリケア医では、CFSはなじみのない疾患であることが確認された。

一方、FM患者は診断不明、有効な薬物療法が少ないことから、わが国では鍼灸治療院を受療することが多いと予想される。そこで、鍼灸治療院にどの程度の頻度にFM患者が受療しているかを鍼灸治療院を対象に実施した。3ヶ月以上慢性的な疼痛を訴えていた患者は224名(36.1%)であり、年齢は $56.2 \pm 17.4$ 歳であった。また、痛みの罹病年数は $5.4 \pm 10.2$ 年、男女比は1:3.2、疾患名は腰部疾患が25.0%、膝疾患が14.7%、頸腕症候群が8.0%あった。また、痛みの強さはVAS評価で全体で $49.4 \pm 12.1$ mmであったが、疾患による痛みの差は認められなかった。鍼灸治療院に来院した慢性痛患者の中で、FMの2010年基準を満たすのは36.2%、鍼灸治療院に来院する患者全体の中では6.5%であった。また、FMの新しい診断ツールであるFIRSTの点数と2010年基準の相関性は $r=0.903$ ( $p<0.01$ )であり、FIRST5点以上になると2010年基準を満たすのは65.8%であった。

小児例(若年性線維筋痛症;JFM)では成人と異なった病態、臨床像、経過などが推測されることから、JFM例について臨床的解析を行った。約180例の外来受診FM症例から得た臨床項目では、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の例で下肢痛のため車椅子の使用していた。このうち約50例について「環境分離入院」(平均3週間)を行ったところ、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。

本邦で生薬、漢方性製剤が保険診療の場でかなり積極的に使用される。そこで、漢方製剤である抑肝散のFMへの効果を検討した。現在まで登録した症例は、抑肝散服薬群18症例(男性:5名、女性13名)コントロール群14症例(男性:3名、女性11名)であった。その結果、PSQI-J睡眠尺度得点では対照群と比較して抑肝散服薬群では有意に低下しており( $P<0.0001$ )、抑肝散1ヶ月服用後に睡眠障害が改善されたことを示した。JFIQ得点においては両群間に有意な差を認めなかったが、STAI得点が65点以上の不安の強い群では、低い群と比較してJFIQの得点が減少していた。JFIQとPSQI-Jの変化量において有意な正の相関を認

めた ( $P=0.0043$ )。従ってFMの臨床症状の改善と睡眠の改善は相関していることが示された。JFIQとSTAIの変化量においても有意な正の相関を認めた ( $P=0.0188$ )。従って、不安の低下とFMの臨床症状の改善が相関していることを示した。また、PSQI-JとSTAI (状態不安) の変化量においても相関傾向を示した ( $P=0.0578$ )。従って、不安が軽快し、睡眠障害が改善することが、線維筋痛症の臨床症状の改善に重要であることが示された。

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。

2011年に日本線維筋痛症学会と合同で、「線維筋痛症診療ガイドライン2011」(医歯薬出版社)を公開したが、直後に本邦でFMの治療薬としてプレガバリンが保険収載されたこと、アメリカリウマチ学会から20年ぶりにFMの診断予備基準が提唱されたことなどから、日本人を対象としたエビデンスがいくつか出てきたため診療ガイドラインの改定が必要となり、日本線維筋痛症学会と合同で「線維筋痛症診療ガイドライン2013」(医歯薬出版社)の2103年7月公開となった。このガイドラインは(公財)日本医療機能評価機構Minds医療情報サービスのガイドライン選定に採択され、ホームページ上でも公開された。

#### D. 考察

FMの病因に関しては、FDG-PET-CTによる解析、および脳内ミクログリアの活性化を分子イメージングによるPET解析で、脳内の責任領域、および同部での神経炎症が確認された。視床における神経炎症が全身の痛みと有意な相関がみられることは、この痛みは視床の炎症に伴う視床痛であり、allodyniaと呼ばれる痛みである可能性を示唆している。allodyniaに対しては、一般的な非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)であるアセチルサルチル酸やロキソプロフェンなどは無効であり、FM患者における痛みの分子神経メカニズムを理解する上で極めて重要な新知見である。すなわち、FMの疼痛は疼痛の情報システムの神経炎症の結果であることが脳画像研究で世界で初めて明らかにされた。今後は、CFSとともにFM患者の症

例数を増やして検討し、両者の病因・病態や予後との関連についても明らかにする予定である。これらの結果はFMの病因が明らかにされたと言っ てよいものであろう。これが、本研究班の最大の成果である。

また、FM患者において抗VGKC複合体抗体が高頻度に認められることを確認してきたが、異なる患者集団を用いて検証することができた。最近、メイヨークリニック研究グループからも、慢性疼痛患者において抗VGKC複合体抗体の陽性率が高いと報告されている(Klein CJ et al, Neurology, 2012)。これらの結果は、抗VGKC複合体抗体の関与するFM患者群が存在することを示唆し、これらの患者にはアイザックス症候群の治療法が応用できる可能性が示唆されるとともに、FMの一部の症例の臨床的バイオマーカーの可能性も示唆された。

一方、動物モデルによる従来薬のFMにおける分子薬理学的解析では、ドネペジル、プレガバリンおよびミルタザピンがFMマウスの疼痛過敏に対して鎮痛効果が認められ、繰り返し投与することにより、治療効果が維持されることから、長期性の鎮痛効果が痛みの悪循環を断ち切ることで回復効果をもたらすと考えられる。また、これらの薬物は脳室内投与においてその治療効果が顕著であることを手がかりに、PAG領域のSERT遺伝子の発現上昇を見出し、ノックダウン法により治療効果が認められたことから、PAG-SERT系を介した下降性抑制系の減弱がFMモデルマウスの慢性疼痛に関与することが示唆された。

国内では唯一のFMの症例、検体データバンクが完成し、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。今後、可能であれば多施設由来のバンクを充実させるとともに、FM研究の礎として広く活用されることが望まれよう。

次に、これまでにFM患者ではSPECT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FMの痛みの改善することを確認しており、FMを脳内の機能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推測される。そこでPETを用いてFMの脳の糖代謝の解析を行った。前述の結果よりFM患者では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での機能障害が示唆された。これらの領域は、認知機能をつかさどる領域でもあり、FM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FMと

default mode networkとの関連にも結び付く結果である。

疼痛は自覚症状であり、客観的評価が困難でVAS、NRSなどの質問票によるものであった。最近、痛みを電流刺激の強度で表現(PainVision®)することの妥当性が示され、疼痛の定量的評価になることから、FM患者の疼痛について健常人と対照疾患であるRA患者について検討を行った。その結果、FM患者の疼痛の定量的評価に用いることができ、またFMの疼痛は疼痛閾値は健常人と変わらないが、痛み度が著しく高いことが示され、FM痛の特徴が明らかとなった。

FM患者では自律神経の異常と推測される多彩な随伴症状があるが、筋痛もこの自律神経の乱れによって出現している可能性が強いと考えられているが、逆に全身の疼痛が自律神経の乱れを惹起している可能性があり今後の検討課題と思われる。

小児のFMについての臨床的特徴が明らかにされた。すなわち、完璧主義、過剰適応などの独特の性格の上に家族・学校関係者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。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。

一方、FMと密接な関連疾患であるCFSの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、そのうち42%が疾患概念まで知っており、疾患認知度に地域差はなかった。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ろう。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。

FMと診断されない患者が多数存在し、また患者が満足する治療法が不十分なことから、FM患者のかなりが鍼灸治療院を受療していることが予想される。そこで、慢性疼痛で鍼灸治療院を受療する患者のなかでFM患者がどれくらいいるかを推計することとした。わが国の鍼灸治療院に来院する患者のうち40%近くは慢性的な痛みの患者であり、そのうち7%がFMのACR2010年基準を満たすものであった。FMの患者の割合が国民の2%程度であると考えるとその割合は高く、鍼灸治療はFMのような慢性痛の治療の場となっている。また、FMの診断予備基準(2010)は、質問項目が多いことから新しい評価表としてFiRSTが用いられることがある。しかし、FiRSTは6問の質問で簡単ではあるが、FMの診断予備基準(2010)を満たす割合は、5点以上で70%、6点で90%であることから、5点以上の高得点の際に予備診断基準を行うことが効率的であると思われる。

FMの補完代替医療の一つとして漢方製剤がしばしば処方される。しかし、これまで行われた生薬や漢方製剤の治療はEBMによる検討は困難であった。そこで、今回抑肝散の効果をEBM的に検討が行われた。FM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「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。抑肝散がFM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、臨床症状が著明に改善する傾向を認めた。

FMとの関連で、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ところ、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た。

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、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カットオフ値:13/31でFM/非FMが区別できるものでなく、カットオフ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 出現頻度が高かつ

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。

## E. 結語

### 1) 病因

FMの合併のあるCFS患者と健常者を対象に、脳内のミクログリアの活性化をTranslocator proteinに結合するリガンド11C-PK11195を用いたPET解析で脳幹部(間脳、中脳、橋)、海馬、扁桃体、帯状回に11C-PK11195の結合能が有意に高く、神経炎症が存在することが確認された。疼痛の程度と11C-PK11195の結合能は視床において極めて強い相関がみられる部位が存在することも明らかになった。また、118F-FDGを用いて年齢性別をマッチさせたコントロール群とのPET解析では、FMにおいて上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での代謝の明らかな上昇が認められた。さらに、FMモデル動物による従来薬の脳内投与により鎮痛メカニズムの検討で中脳水道灰白室(PAG)におけるSERT遺伝子の発現上昇が観察された。またSERT-siRNAをPAGへ脳局所投与すると、閾値の上昇が観察され、FM患者の疼痛の脳内分子機序の一部が明らかにされた。

### 2) 病態解析

研究プラットフォームとして、症例・検体のデータバンクを構築することにより、標準化された研究が可能となった。また、病態研究のために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。FM患者において抗VGKC複合体抗体が高頻度に認められることを検証することができた。FMの一部の症例の臨床的バイオマーカー、あるいは病因・病態と関連性が示唆された。

疼痛の定量的評価のためにPainVision®を用いることの妥当性とFM患者の疼痛の性状が明らかになった。また、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。

### 3) 治療およびその関連

「線維筋痛症診療ガイドライン2011」の改定版として「線維筋痛症診療ガイドライン2013」を刊行することができ、(公財)日本医療機能評価機構Minds医療情報サービスのガイドライン選定に採択され、ホームページ上でも公開された。小児のFMはガイドラインに沿って診断を進め、環境分離入院により治癒を目指す環境が整った。

FM診断基準の本邦例での検証は、2010年基準の診断感度は67.7%、特異度は78.1%である、2011年基準では感度:71.7%、特異度:78.1%といずれも低い値であった。また、2011年基準のFM/非FMのカットオフ値(13/31)は本邦症例ではF設定でき

なかった。一方、FMと密接な関連のあるCFSの合併頻度について検討を行った。CFSのCDC基準(1994)では39.9%、本邦旧厚生省基準(1995):32.1%、カナダ基準(2003):32.1%、日本疲労学会基準(2007):36.9%であった。FMでCFS合併例は疲労強度、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。FMと密接な関連のあるCFSのプライマリケア医の認知度は決して低くはないが、FMと同様CFSの診療経験がないことが確認された。

鍼灸治療施設におけるFM患者の割合を把握したところ、7%であり、多くのFM患者が鍼灸治療院に受療している。FM治療の代替補完医療として漢方製剤のなかで、抑肝散がFM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確認され、状態不安の減少を認められた。また、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。

#### F. 健康危険情報

今回のヒトを対象とした疫学研究、臨床研究、および介入研究(PET-CT検査)で健康障害の発生は1件もなく実施された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakamura I1, 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.
- 10) 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 (IF: 3.973)
- 11) 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)
- 12) 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 Jun
- 13) Halder SK, Sugimoto J, Matsunaga H, Ueda H: Therapeutic benefits of 9-amino acid peptide derived from prothymosin alpha against ischemic damages. *Peptides*. 43: 68-75 2013 May
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Ma L, Nagai J, Chun Jerold, Ueda H: An LPA species (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)
- 17) Yano R, Ma L, Nagai J, Ueda H. Interleukin-1 Plays Key Roles in LPA-Induced

- Amplification of LPA Production in Neuropathic Pain Model. *Cell Mol Neurobiol.* 33(8):1033-41 2013 Nov
- 18) 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 July 19
- 19) 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
- 20) 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 2013 Jul
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsushashi 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
- 26) 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
- 27) Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, et al: An open-label long-term phase extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia, *Modern Rheumatology*, 23(6): 1108-1115, 2013.
- 28) 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 Madica* 31(): 128-129, 2013.
- 29) 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* 20(3): 217, 2013.
- 30) 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.
- 31) 岡 寛、小山洋子、中村満行: 線維筋痛症の痛みの定量化. *臨床リウマチ* 26(1): 43-48, 2014.
- 32) 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.
- 33) 行岡正雄: 多発部位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* 13(1 ): 145-150, 2011.
- 34) 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.
- 35) 行岡正雄: 線維筋痛症と整形外科的疾患の鑑別, *繊維筋痛症ガイドライン*, 40-48, 2011.
- 36) 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(4): 501, 2012.
- 37) 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(4): 240-247, 2012.
- 38) 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(8): 83-88, 2012.
- 39) 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(4): 227-233, 2012.
- 40) 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(9):1279-1291, 2013.
- 41) 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(12):1209-1212, 2013.
- 42) 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: 619-624, 2013.
- 42) 行岡正雄他: 線維筋痛症の最新薬物療法, 関節外科, 32: 47-51, 2013.
- 43) 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.
- 44) Yokota S, Kikuchi M, Miyamae T. Juvenile fibromyalgia: Guidance for management. *Pediatr Int* 2013;55:403-9.
- 45) Miyamae T, Seki M, Naga T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hyper-cholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation *Redox Rep* 2013;18:12-19.
- 46) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Odawara T, Takeuchi T, Shiganami T, Tsuchida K, Oshima Y, Uchimura N, Akaho R, Watanabe A, Taira T, Nishimura K, Hashimoto N, Usui C, Nakamura H. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry*. (in press)
- 47) Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, Katayama S, Kasuya M, Shirai Y, Morikawa F, Nakase R, Nakamura M, Ito S, Kuga H, Nakamura M, Ohnuma T, Usui C, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y; for the JAST study group The possibility that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Psychiatry Res*. (in press)
- 48) Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, Kotajima M, Nakajyo M, Usui C, Yoshioka Y, Koga T, Takahashi K Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. (in press)
- 49) Hatta K, Kishi Y, Takeuchi T, Wada K, Odawara T, Usui C, Machida Y, Nakamura H; for the DELIRIA-J Group. The predictive value of a change in natural killer cell activity for delirium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. (in press)
- 50) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, 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
- 51) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Dennis C Turk, Matsumoto Y, Nishioka K. An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. *Arthritis Care & Research* (in press)
- 52) 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 polycondritis. *Mod Rheumatol*, 24(1): 129-136, 2014.
- 53) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Res Ther*, 15:R130, 2013.
- 54) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Itoh 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*, 23(5):846-850, 2013..
- 55) 山野嘉久、他21名. 線維筋痛症と神経内科的疾患の鑑別. 線維筋痛症診療ガイドライン2013, 日本線維筋痛症学会編, 67-71 / 219, 日本医事新報社, 2013.
- 56) 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
- 57) 長田賢一、線維筋痛症、こころの科学、83-86, 2013
- 58) 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
- 59) 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

60) Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y. : Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 positron emission tomography study" J Nucl Med (in press, 2014)

61) Yamaguti K, Tajima S and Kuratsune H. Autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Advances in Neuroimmune Biology* (in press, 2014)

62) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized trial of trigger point acupuncture treatment for chronic shoulder pain: A preliminary study. *J Acupunct Meridian Stud*, in press.

63) 齊藤真吾, 伊藤和憲, 北小路博司. 咬筋へのマスタードオイル投与により引き起こされた口腔顔面痛に対する鍼通電の効果. *Pain Res*, 28(3): 167-176, 2013.

3) 伊藤和憲, 齊藤真吾. 咬筋に対する遅発性筋痛モデル作成の試み. *慢性疼痛*, 32(1):177-182, 2013.

64) 齊藤真吾, 伊藤和憲. 炎症モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果の検討. *慢性疼痛*, 32(1):171-176, 2013.

65) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性があるか? *慢性疼痛*, 32(1):207-212, 2013.

66) 伊藤和憲, 内藤由規, 佐原俊作, 齊藤真吾. 鍼灸刺激による脳内物質の変化から神経内科領域の可能性を探る. *神経内科*, 78(5):543-549, 2013.

## 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的な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.

3) 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)

4) 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

5) 植田弘師: 慢性疼痛とリゾホスファチジン酸(LPA)、第46回広島神経医科学研究会、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)

6) 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

7) 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

8) 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

9) 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

10) 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

11) 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)

12) 1) Nakajima T: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. *Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2013* (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)

13) 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)

14) 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会総会(2013年6月1日、東京)

15) 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)

16) 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)

17) 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)

18) 中島利博: 東京医科大学 - 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)

19) 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)

20) 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)

21) 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<sup>+</sup>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)

22) 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)

23) 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)

24) 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)

25) 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)

26) 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)

27) 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)

28) 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)

29) 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)

30) 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 - 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 - 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)

31) 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)

32) 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)

33) 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)

34) 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

35) 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

36) 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)

37) 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

38) 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)

39) 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)

40) 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、他2名：FM患者における抗電位依存性K<sup>+</sup>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)

41). 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)

42) 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.

43) 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.

44) 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.

45) 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109回 日本精神神経学会学術総会 5/23-25, 2013 福岡

46) C Usui, K Hatta, H Nakamura, N Asukai Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients:19 months follow-up after the Great East Japan Disaster 11th World Congress of Biological Psychiatry 23-27 June 2013 Kyoto

47) 三木健司、臼井千恵、岡 寛、渋谷美雪：ケースカンファレンス「線維筋痛症の診断告知、精神面への対応」第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

48) 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.

49) 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.

50) 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.

51) 行岡正雄、渡邊牧代、村田紀和他：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.

52) 行岡正雄、渡邊牧代、村田紀和他：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.

53) 行岡正雄：リウマチとうつ、中之島リウマチセミナー、2012.

54) 行岡正雄、関節リウマチと疼痛の治療、北区RAセミナー、2013.

55) 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.

56) 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.

57) 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.

58) 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.

59) 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」日本疲労学会第9回学術集会、2013.6.7、秋田

60) 宮岡等：線維筋痛症の科学性と社会性、日本線維筋痛症学会第5回学術集会、2013.10.05、横浜

61) 宮地英雄：シンポジウム口腔領域の痛みにどう対応するか「精神科医の立場から」日本線維筋痛症学会第5回学術集会；：2013.10.06

62) 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、第37回神奈川心身医学会総会・学術集会 2013.9.14

63) 山野嘉久、渡辺 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、中村郁郎、岡 寛、中島 利博、西岡久寿樹：線維筋痛症患者における抗電位依存性K<sup>+</sup>チャンネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率 第5回線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

64) 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、中村郁郎、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 第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

65) 中村郁郎、臼井千恵、長田賢一、西岡健弥、山野嘉久、西岡久寿樹：線維筋痛症専門医療機関への患者紹介の現状 第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

66) 臼井千恵 ECTの多様性 第二回精神科医学会学術大会 11/14-15 2013大宮

8.臼井千恵、八田耕太郎：線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性：東日本大震災後 19

ヵ月間の追跡研究 第26回 日本総合病院精神医学会総会 11/29-11/30, 2013 京都

67) 八田耕太郎、岸泰宏、和田健、竹内崇、小田原俊成、臼井千恵、中村裕之 : ラメルテオンのせん妄予防効果に関する多施設共同プラセボ対照ランダム化臨床試験 11/29-11/30, 2013 京都

68) 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<sup>+</sup>チャネル(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4日・5日, 横浜.

69) 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)

70) 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)

71) 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)

72) 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)

73) 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)

74) Kuratsune H, Nakatomi Y, Mizuno K, Watanabe Y.: Neuroinflammation in patients with CFS/ME: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]PK(R)-11195. The 11th International IACFS/ME Biennial Conference (March 20-23, 2014, San Francisco, USA)

75) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. ラットを用いた伸張運動負荷による顎関節症モデル作成の試み. 第42回慢性疼痛学会(東京), 114, 2013.

76) 齊藤真吾, 伊藤和憲: 筋痛モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果. 第42回慢性疼痛学会(東京), 113, 2013.

77) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性はあるか? 第42回慢性疼

痛学会(東京), 125, 2013.

78) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. 線維筋痛症患者に森林セラピーを取り入れることの臨床的意義. 第42回慢性疼痛学会(東京), 83, 2013.

79) 伊藤和憲: 線維筋痛症患者にヨガを指導することの臨床的意義. 日本ペインクリニック学会, 20(3):434, 2013.

80) 内藤由規, 齊藤真吾, 佐原秀作, 伊藤和憲: 美容鍼(ローラー鍼)が身体の痛みを変化させるか? 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 136, 2013.

81) 伊藤和憲, 内藤由規, 佐原秀作, 齊藤真吾. 美容鍼が線維筋痛症患者の痛みに与える影響. 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 133, 2013.

8) 伊藤和憲: ラットの咬筋を用いた遅発性筋痛モデル作成の試み. Pain Res, 28(2):86, 2013.

82) Itoh K, Saito S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomised trial of cosmetic facial acupuncture on fibromyalgia: A preliminary study for a pragmatic trial. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 31, 2013.

83) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Electrical acupuncture reduces mustard oil-induced craniofacial pain in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 41, 2013.

84) 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, 2013.

#### 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: 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

2) 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

3) 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

4) 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

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

