

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 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
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⁺チャネル複合体（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。これまでの結果では 20 例の FM 患者のうち 4 例で陽性であったが、今回、異なる FM 患者 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⁺チャネル複合体（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16例における抗VGKC複合体抗体も測定し、これ

まで得られている結果のバリデーションをおこなった。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 . 兔の脳組織から抽出したVGKCとヨウ素¹²⁵標識 デンドロトキシンの複合体を患者血清と混合。
- 2 . 2-8 ℃ 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¹²⁵I- 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 カウンターにて測定。

C. 研究結果

FM患者16例中5例 (31.3%) 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

これまで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、今回、異なるFM患者集団16例において検討し、5例 (31.3%) で陽性と判明し、これまでの結果をバリデーションすることができた。

2012年、メイヨークリニックの研究グループから、被験者54,853例中1,992例 (4%) が抗VGKC抗体陽性で、そのうち詳しく調査した316例の50% (159例) に慢性疼痛が認められたという報告がなされた (Klein CJ, et al., Neurology, 2012)。この報告は、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バリデーション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

特記すべき事項はありません。

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. **Mod Rheumatol**, 24(1): 129-136, 2014.
- 2) 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.

- 3) 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..
- 4) 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.

2. 学会発表

- 1) 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4日・5日, 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし