

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：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

分担研究者 長田 賢一
聖マリアンナ医科大学神経精神科学准教授

[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、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。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、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為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（ $P=0.0043$ ）。従って線維筋痛症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、不安の低下と線維筋痛症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。

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。

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。

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したが、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。

D. 健康危険情報

特になし

E. 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)

F. 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