

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
-慢性疲労症候群と線維筋痛症-

研究分担者 倉恒 弘彦
関西福祉科学大学健康福祉学部教授

研究要旨

本研究では平成24年厚生労働省CFS診断基準をみたす患者195名（男性56名、女性139名）を対象に、2010年に米国リウマチ学会より発表された「線維筋痛症（FM）に関する予備的診断基準」を用いてCFS患者におけるFM併存の頻度や臨床的特徴について検討を行った。その結果、驚いたことにCFS患者195名中142例（72.8%）と極めて高率にCFS患者はFMを併存していることが判明した。さらに、FMをWPIスコア（疼痛箇所の数）が3～6点の比較的全身の疼痛が軽微な群と、WPIスコア7点以上の疼痛が強い群の2つに分け、FM併存がみられない群と合わせて3群間の特徴を調べたところ、WPIスコアが高く疼痛箇所が多くみられる群ほど疲労、筋力低下、PSの悪化が強く、またFM診断基準を満たした群はFMの併存がみられない群と比較して思考力低下、筋肉痛、脱力感、関節痛、リンパ節腫脹、不眠、頭痛、羞明、ボーッとす、胸やけ、心窩部痛、発疹、耳鳴りなどの身体症状がより強いことも判明した。この調査結果は、疼痛箇所の多いCFS患者は痛みだけでなく種々の身体的兆候も高いことを明確に示しており、CFS診療において疼痛対策が重要であることを示唆している。

尚、障害者政策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」(代表研究者：倉恒弘彦)において、症状の強い9名のCFS患者と10名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロンCT（脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、[¹¹C] PK-11195を使用)を用いて調べたところ、病状の重いCFS患者では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃核、海馬のなどに神経炎症が存在し、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能の障害などが有意な相関がみられることが判明した。特に視床における神経炎症の程度と痛みは極めて高い正の相関がみられており、CFSとFMを併発した患者における全身の激しい痛みはこのような神経炎症が関与している可能性が考えられる。今後、CFS / FMの病因・病態の解明とともに客観的な診断法や有効な治療法の開発に向けて、ポジトロンCTを用いた脳内の分子イメージング診断法の活用が期待される。

A . 研究目的

線維筋痛症診療ガイドライン 2013 (日本線維筋痛症学会編)には、「線維筋痛症(FM)とは、原因不明の全身の疼痛 (wide-spread pain) を主症状とし、不眠、うつ病などの精神神経症状、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、過活動性膀胱などの自律神経症状を随伴する病気である」と記載されている。

一方、慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome: CFS) とは、これまで健康に生活していた人がある日突然原因不明の激しい全身倦怠感に襲われ、それ以降強度の疲労感と共に、微熱、頭痛、筋肉痛、脱力感や、思考力の障害、抑うつ等の精神神経症状などが長期にわたって続くため、健全な社会生活が送れなくなるという疾患の病因・病態の解明を目的に 1988 年、米国疾病対策センター (CDC) より発表された概念である。CFS では、原因不明の激しい慢性的な全身倦怠感とともに筋肉痛、関節痛などを認める症例が多いことより、FM 診断基準を満たしている症例が多数存在することが指摘されてきた。

2010 年米国リウマチ学会 (ACR) が発表した「線維筋痛症 (FM) に関する予備的診断基準」では、身体部位 19 か所における痛みの有無 (WPI スコア: 疼痛箇所の数) とともに、疲労、起床時不快感、認知症状の程度の 3 つの症状の重症度、過敏性腸症候群、うつ、神経質、耳鳴りなどの身体症状の程度から FM の診断を行うこととされており、これまで用いられてきた FM 診断基準 (ACR 1990 年) を用いた FM 診断より身体症候性病態が多く含まれる可能性が高い。

そこで、本研究では平成 24 年厚生労働省

CFS 診断基準をみたく CFS 症例を対象に 2010 年に ACR より発表された「FM に関する予備的診断基準」について検討を行った。

B . 研究方法

対象症例：大阪市立大学医学部附属病院に通院し、平成 24 年度厚生労働省 CFS 診断基準をみたく CFS 症例 195 名 (男性 56 名、女性 139 名、調査時の年齢 40.4 ± 9.7 歳、発病時の年齢 29.4 ± 10.0 歳) を調査対象とし、「FM に関する予備的診断基準」(ACR 2010) を満たすか否かを検討した。

また、各臨床症状については、「FM に関する予備的診断基準」を満たさない CFS と、基準を満たす CFS に分類し、さらに基準を満たす症例については、WPI スコアが 3~6 の群と 7 以上の 2 群に分類して解析した。調査内容：平成 24 年厚生労働省 CFS 診断基準に記載されている臨床症状、Performance Status (PS)、Chalder 疲労得点、CES-D 抑うつ得点、「FM に関する予備的診断基準」(ACR2010) に記載されている臨床症状、WPI スコア、SS 症候、SS 身体症候について解析した。

尚、障害者政策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」(代表研究者：倉恒弘彦)において、症状の強い 9 名の CFS 患者と 10 名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロン CT (脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現する Translocator protein のリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195 を使用) を用いて調べた結果も紹介する。

(倫理面への配慮)

本研究にて実施した CFS 患者に対する調

査については、安全性、個人情報の保護などについて大阪市立大学医学倫理委員会の承認を受けて実施した（課題名：慢性疲労症候群の実態解明とその原因に関する研究（承認番号 2095））。

C. 研究結果

今回、平成 24 年厚生労働省 CFS 診断基準を満たし、「FM に関する予備的診断基準」（ACR 2010）の調査を実施した 195 名の CFS 患者の特徴は以下のとおりである。

CFS 症例 195 名（男性 56 名、女性 139 名）

調査時の年齢 40.4 ± 9.7 歳

発病時の年齢 29.4 ± 10.0 歳

Performance Status (PS)

調査時	4.9 ± 2.1
最悪時	6.7 ± 1.6
Chalder 疲労得点	28.0 ± 7.6
CES-D 抑うつ得点	23.5 ± 11.8
WPI スコア	7.8 ± 5.2
SS 症候	6.8 ± 1.6
SS 身体症候	2.1 ± 0.4

ア) CFS 患者における線維筋痛症 (FM) の

併存頻度：CFS 患者 195 例中「FM に関する予備的診断基準」（ACR 2010）を満たす割合、症例の特徴は以下の通りであった。

FM 併存なし 53 例（27.2%）

男性 24 例、女性 29 例、

平均年齢 38.6 ± 10.2 歳

FM 併存あり 142 例（72.8%）

WPI スコア 3~6 点 29 例（14.9%）

男性 10 例、女性 19 例、

平均年齢 38.1 ± 8.3 歳

WPI スコア 7 点以上 113 例（57.9%）

男性 22 例、女性 91 例、

平均年齢 41.9 ± 9.6 歳

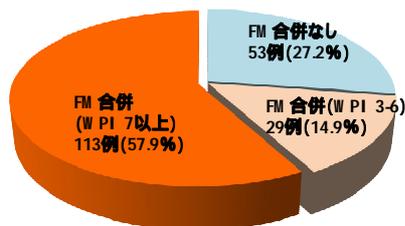


図 1.

CFS 患者における FM 併存頻度

イ) CFS 患者における FM 併存の有無と臨床症状との関連

CFS 患者 195 例を、A) FM の併存なし(53 例)、B) FM の併存あり (WPI スコア 3~6 点(29 例)、C) 線維筋痛症の併存あり(WPI スコア 7 点以上)(113 例)の 3 群に分類し、CFS 診断基準に記載されている臨床症状、Performance Status (PS)、Chalder 疲労得点、CES-D 抑うつ得点、「線維筋痛症に関する予備的診断基準」（ACR2010）に記載されている臨床症状について解析した結果を表 1~6、図 2~7 に示す。

表 1. 3 群における疲労、抑うつ、PS、握力

	A	B	C
Chalder 疲労得点	24.5 ± 10.5	29.9 ± 8.9	29.2 ± 8.4
CES-D 抑うつ得点	21.0 ± 12.2	25.7 ± 10.3	24.2 ± 11.9
PS	4.6 ± 1.9	5.0 ± 2.0	5.4 ± 1.9
握力・左	26.7 ± 10.5	25.4 ± 8.9	21.1 ± 8.4

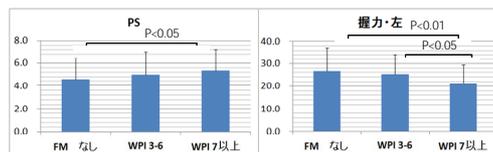
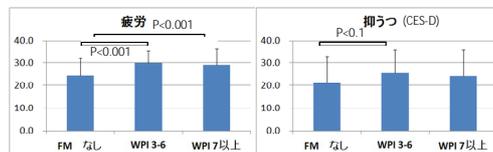


図2. 3群における疲労、抑うつ、P S、握力

表2. 3群における思考力低下、筋肉痛、抑うつ、脱力感

	A		B		C	
思考力低下	2.0 ± 1.2	2.9 ± 1.0	2.7 ± 1.1	2.7 ± 1.1	2.7 ± 1.1	2.7 ± 1.1
筋肉痛	1.4 ± 1.1	2.5 ± 1.2	2.6 ± 1.2	2.6 ± 1.2	2.6 ± 1.2	2.6 ± 1.2
抑鬱気分	1.6 ± 1.3	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3
脱力感	1.8 ± 1.3	2.4 ± 1.1	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2

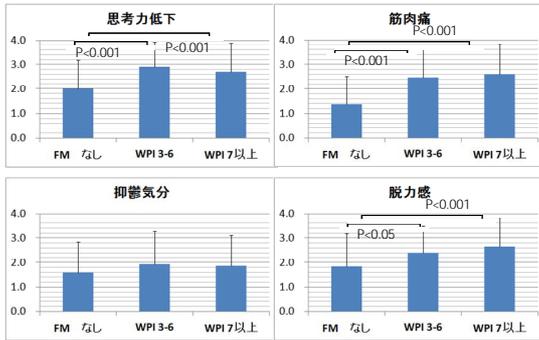


図3. 思考力低下、筋肉痛、抑うつ、脱力感

表3. 3群における咽頭痛、関節痛、リンパ節腫脹、不眠

	A		B		C	
咽頭痛	1.5 ± 1.1	1.9 ± 1.2	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.2
関節痛	1.2 ± 1.1	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.3
リンパ節腫脹	0.8 ± 1.1	1.5 ± 1.3	1.6 ± 1.2	1.6 ± 1.2	1.6 ± 1.2	1.6 ± 1.2
不眠	1.8 ± 1.4	2.2 ± 1.4	2.2 ± 1.5	2.2 ± 1.5	2.2 ± 1.5	2.2 ± 1.5

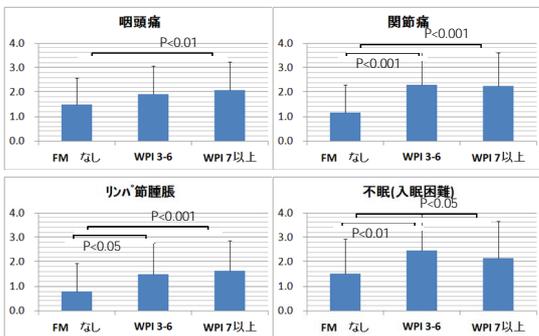


図4. 咽頭痛、関節痛、リンパ節腫脹、不眠

表4. 3群における頭痛、羞明、物忘れ、「ボーッ」とする

	A		B		C	
頭痛・頭重感	1.6 ± 1.3	2.8 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.2
羞明	0.8 ± 1.1	1.9 ± 1.4	1.5 ± 1.3	1.5 ± 1.3	1.5 ± 1.3	1.5 ± 1.3
もの忘れ	1.7 ± 1.2	2.3 ± 1.4	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.2
「ボーッ」とする	1.8 ± 1.2	2.8 ± 1.1	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2

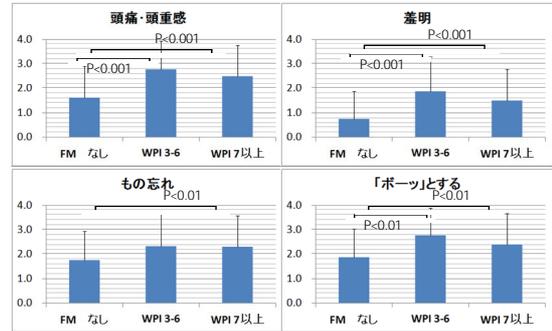


図5. 頭痛、羞明、物忘れ、「ボーッ」とする

表5. 3群における立ち眩み、掻痒、口腔乾燥、ドライアイ

	A		B		C	
立ち眩み	1.1 ± 1.1	2.4 ± 1.3	1.8 ± 1.3	1.8 ± 1.3	1.8 ± 1.3	1.8 ± 1.3
掻痒	1.3 ± 1.4	1.4 ± 1.3	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4
口腔乾燥	1.3 ± 1.2	1.7 ± 1.2	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.3
ドライアイ	1.1 ± 1.2	2.0 ± 1.5	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4

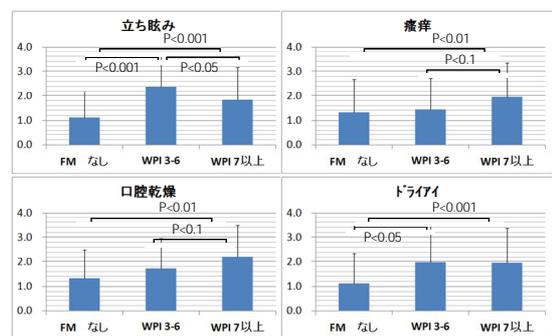


図6. 立ち眩み、掻痒、口腔乾燥、ドライアイ

表 6. 3 群における胸やけ、心窩部痛、発疹、耳鳴り

胸やけ	0.6 ± 1.0	1.3 ± 1.2	1.3 ± 1.2
心窩部痛	0.4 ± 0.8	1.1 ± 1.2	1.0 ± 1.1
発疹	0.5 ± 0.9	1.2 ± 1.3	1.3 ± 1.4
耳鳴り	0.8 ± 0.9	1.6 ± 1.4	1.3 ± 1.2

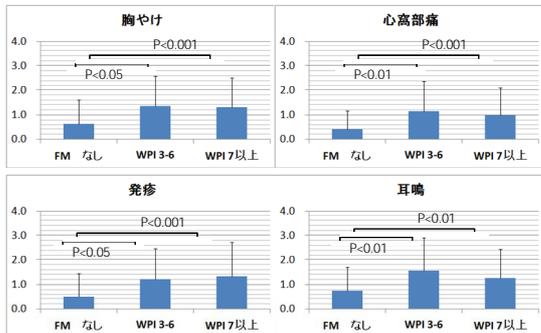


図 7 胸やけ、心窩部痛、発疹、耳鳴り

ウ) CFS 診断基準項目の陽性率

平成 24 年厚生労働省 CFS 診断基準(前提)に記載されている自覚症状と他覚的所見 10 項目のうち、ほぼ全員が陽性であった労作後の疲労を除く 9 項目について 3 群間の陽性率を表 7 にまとめた。

表 7. 3 群における自覚症状と他覚的所見の陽性率

陽性率(%)	筋肉痛	多発性関節痛	頭痛
FM なし	67.3	51.9	76.9
WPI 3-6	86.2	69.0	75.9
WPI 7以上	92.9	75.9	89.3

陽性率(%)	咽頭痛	睡眠障害	思考力・集中力低下
FM なし	71.2	90.4	90.4
WPI 3-6	89.7	93.1	96.6
WPI 7以上	82.1	91.1	85.7

医師が確認			
陽性率(%)	微熱	筋力低下	頸部リンパ節腫脹
FM なし	59.6	71.7	32.7
WPI 3-6	58.6	82.8	37.9
WPI 7以上	69.6	85.7	48.2

エ) 筋痛性脳脊髄炎診断基準項目の陽性率

イギリスでは、CDC (米国) が CFS の概念を発表する以前からウイルス感染症などがきっかけとなった慢性的な疲労を主症状とする病態を myalgic encephalomyelitis (ME) と診断してきた。これは、1955 年 Royal Free Hospital において 300 名近くのポリオ類似の脳脊髄炎患者がみられたことや、その後の ME 患者において単なる精神症状だけでなく、脳神経系の炎症様症状がみとめられることによる。2011 年には、国際医学雑誌に ME 診断基準が発表されている。

そこで、ME 診断基準に記載されている自律神経症状、神経内分泌症状、免疫症状について調べたので、その陽性率を表 8 に示す。

表 8. 3 群における ME 診断基準項目の陽性率

自律神経症状			
陽性率(%)	立ちくらみ	過敏性腸症候群	膀胱機能不全
FM なし	58.5	49.1	18.9
WPI 3-6	79.3	55.2	27.6
WPI 7以上	75.0	58.0	40.2

神経内分泌症状		
陽性率(%)	低体温	発汗異常
FM なし	11.3	32.1
WPI 3-6	10.3	34.5
WPI 7以上	33.9	48.6

免疫症状			
陽性率(%)	リンパ節痛	反復する咽頭痛	化学物質過敏
FM なし	35.8	73.6	11.3
WPI 3-6	51.7	72.4	24.1
WPI 7以上	65.2	87.5	33.0

免疫症状		
陽性率(%)	反復する感冒	食物薬物アレルギー
FM なし	66.0	22.7
WPI 3-6	62.1	36.4
WPI 7以上	84.8	49.3

オ)ポジトロンCTを用いた脳内分子イメージング診断法

障害者政策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」(代表研究者:倉恒弘彦)において、症状の強い9名のCFS患者と10名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロンCT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195を使用)を用いて調べたところ、病状の重いCFS患者では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃核、海馬のなどに神経炎症が存在し、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能の障害などが有意な相関がみられることが判明した。特に視床における神経炎症の程度と痛みは極めて高い正の相関がみられており、CFSとFMを併発した患者における全身の激しい痛みはこのような神経炎症が関与している可能性が高い。

D. 考察

今回調査を行ったCFS患者195例(男性56名、女性139名)の特徴をみると、女性が男性より約2.5倍多く、調査時の平均年齢は 40.4 ± 9.7 歳(発病時の年齢 29.4 ± 10.0 歳)でCFS発病後約10年以上経過した症例が多く含まれている。また、調査時における平均PSは4.9と未だに通常の社会生活や労働は困難な状況にあり、Chalder疲労得点、CES-D抑うつ得点、WPIスコア(疼痛箇所の数)、SS症候、SS身体症候はすべて高いという特徴を有していた。

このCFS患者195例を対象に、今回初めて「FMに関する予備的診断基準」(ACR

2010)のチェックを行ったところ、驚いたことにFM併存が142例(72.8%)に認められることが判明した。厚生労働省FM研究班の代表を務める松本美富士らの報告では、CFS患者におけるFMの併存率、FM患者におけるCFSの併存率は約1/3~1/2程度とされており、今回の調査結果ではCFSは極めて高率にFMを併存していることとなる。

この理由を考えてみると、これまでは多くの施設で1990年に米国リウマチ学会(ACR)が発表したFM診断基準を用いてFM診断が行われてきたが、今回の調査ではFM予備的診断基準(ACR2010)を用いたことが関係していると思われる。

1990年のFM診断基準では医師が全身18か所の圧痛点を診察して11か所以上に痛みを感じることを求められており、主に全身の痛みを愁訴とする患者がFMと診断されていた。しかし、FM予備的診断基準(ACR2010)では従来の圧痛点は除外され、WPIスコア(疼痛箇所の数)とともに、疲労感、起床時不快感、認知症状などの身体兆候ポイントがFM診断に採用されているため、身体兆候ポイントが極めて高いCFS病態では筋肉痛を3か所以上認める場合はFM予備的診断基準(ACR2010)を満たすこととなる。

そこで、CFS患者をFM併存がみられない群とともに、WPIスコア(疼痛箇所の数)が3~6点の比較的全身の疼痛が軽微な群、WPIスコア7点以上の疼痛が強い群の3群間における患者背景や臨床病態について調べたところ、WPIスコアが高い群ほど女性の比率がより高いという特徴が明らかになった。また、WPIスコアが高く疼痛箇所が

多くみられる群ほど疲労、筋力低下、PSの悪化が強く、またFM診断基準を満たした群はFMの併存がみられない群よりも思考力低下、筋肉痛、脱力感、関節痛、リンパ節腫脹、不眠、頭痛、羞明、ボーッとする、胸やけ、心窩部痛、発疹、耳鳴りなどの身体症状がより強いことも判明した。

さらに、平成24年厚生労働省CFS診断基準（前提）に記載されている自覚症状と他覚的所見10項目の陽性率を調べた結果でも、筋肉痛、関節痛、頭痛、咽頭痛、微熱、筋力低下、リンパ節腫脹などの陽性率がFM併存群は高く、ME診断基準に記載されている自律神経症状、神経内分泌症状、免疫症状などの陽性率もFM併存群が高いことも明らかになった。

我々は、これまでCFS診療の中で全身の疼痛がCFS患者のQOL低下の主な要因の1つとなっていることを感じていたが、今回の調査結果は疼痛箇所の多いCFS患者は痛みだけでなく種々の身体的兆候も高いことを明確に示しており、CFS診療において疼痛対策が重要であることを示唆している。

今回は、診療時間の関係でFM予備的診断基準（ACR 2010）を用いてCFS患者におけるFM併存の有無について調査を行ったが、CFS患者の約3/4がFM予備的診断基準を満たすことより、従来のFM診断基準（1990年）にある圧痛点がみられるのか否かの鑑別は、患者の病態把握とともに治療法の選択にも重要であり、平成26年度はFM研究班と連携して臨床診断を進めていく予定である。

尚、我々は平成11年度に採択された文部科学省・科学技術振興調整費による生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分

子・神経メカニズムとその防御に関する研究」（平成11-16年度、研究代表者：渡辺恭良）の申請において、

以下のメカニズムを提唱し、その実証研究に取り組んできた。

種々の生活環境ストレス（身体的、精神的、物理的、化学的、生物学的ストレス）体内における潜伏感染ウイルスの再活性化や慢性炎症 サイトカインの異常産生（末梢組織だけでなく脳内における産生も確認） 休息しても回復しない異常な疲労感、全身の痛み、抑うつ、不安感などの臨床病態が持続

上記仮説を提唱し15年が経過した今、末梢におけるウイルスRNA刺激にて惹起した感染疲労モデル動物（生物学的ストレスモデル）においては、IL-1 β やインターフェロンなどのサイトカインは末梢で産生されて脳内に移行するのではなく、脳内において直接産生が高まっていることがmRNAの上昇にて確認されており、この変化がシナプスにおけるセロトニン輸送体の発現の上昇と結びつき、種々の臨床病態を発現していることもわかってきた。

また、人の臨床研究においてもポジトロンCTを用いた脳内の分子イメージング診断法の活用により、通常の保険診療で認められている検査法では全く異常がみられなかった患者においても、神経炎症や脳内におけるモノアミン系の代謝異常が存在していることも判明してきた。

このような脳内における神経炎症や代謝異常は、その異常が惹起された脳内の部位や神経伝達物質の種類により、疲労、痛み、自律神経系の諸症状、抑うつ、不安などの臨床病態を修飾していることは間違いない。

尚、CFS や FM の発病のきっかけとなる種々の生活環境ストレス(身体的、精神的、物理的、化学的、生物学的ストレス)には、過重労働、オーバートレーニング、精神的な軋轢、シックハウス症候群、ウイルス感染症、骨盤内炎症性疾患、ワクチン接種など極めて多様な生活環境ストレスが散見されており、今後期待される客観的な診断法の確立や有効な治療法の開発には、臨床病態の把握とともに脳内の分子イメージング診断法の活用が不可欠であると考えている。

E . 研究発表

1. 論文発表

1. 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 ¹¹C-(R)-PK11195 positron emission tomography study" J Nucl Med (in press, 2014)

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

2. 学会発表

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

F . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 , Watanaabe Y.	Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a ¹¹ C-(R)-PK11195 positron emission tomography study"	J Nucl Med			(in press, 2014)
Yamaguti K, Tajima S and Kuratsune H	Autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome.	Advances in Neuroimmune Biology			(in press, 2014)