

者の相互の合併は20～50%とされているが、これは用いたCFSの診断基準によって大きく影響を受けることが推測される。両疾患の病因は不明であり、診断的バイオマーカーのないことから、いずれも臨床像からの操作的診断にならざるを得ないのが現状である。したがって、操作的診断基準の作成や運用には慎重な姿勢が求められる。そこで本研究は確定したFM症例を既存のCFSの各種診断基準に適応することにより、FMとCFSとの本邦人の合併率について多施設共同による調査を行った。

さらに、FMの診断・分類にはこれまで国際的に広く用いられてきたものとしてACR分類基準(1990年基準)があり、前研究班で本邦人への有用性の検証が行われ、本邦人を対象としても有用であることが確認されている。しかしながら、1990年基準は圧痛点の確認が必須であり、この点がプライマリケア医にとって実施困難な手技となっていた。そこで、ACRが20年ぶりに診断予備基準として2010年基準を提案した。この基準は圧痛点を削除し、疼痛以外のさまざまな随伴症状を取り入れた臨床症状の組合せからなる。さらに、2011年Wolfeらが2010基準をさらに簡便化した診断基準(2011年基準)を提案した。この基準は疫学調査にも適応可能で、自記式質問票として使用できる特徴がある。これら両基準慢性疼痛と疼痛以外の臨床症状の組合せからなる操作的診断基準である。米国症例での有用性は示されているが、本邦人への適応の妥当性の検証はなされていない。そこで本研究班のプロジェクト研究として、2010年基準、2011年基準の本邦人に対する有用性の検証を行った。

B. 研究方法

調査対象はCFSならびにFM患者が受診する可能性のある診療科を標榜するプライマリケア医である。標榜診療科は内科、小児科、外科、整形外科、産婦人科、精神科、心療内科、神経内科、リウマチ科、ペインクリニックである。調査対象地域と医療機関は東京都、愛知県、三重県であり、上記診療科を標榜する診療所、小規模民間病院を各都県医師会ホームページの医療機関検索サイトから3,000カ所の医療機関をランダムに選択した。選択数は都県の人口比率で傾斜配分した目標数を選択した(東京都:1430ヶ所、愛知県928ヶ所、三重県642ヶ所)。これら対象医療機関の院長に調査依頼を依頼し、無記名郵送法により調査票を回収した。調査内容は、プライマリケア医の年齢、性別、主たる標榜科、CFSの疾患認知度として、①疾患

概念まで知っている、②病名は知っている、③病名は聞いたことがある、④病名を知らない、⑤CFSという病気は存在しないであった。さらに、2011年の1年間にCFS患者の診療経験の有無、診療経験のある場合はその患者数(性別ごとに)の記入を依頼した。

対象は連続1カ月のリウマチ専門外来に受診した確定診断済の線維筋痛症患者24例の臨床データも用いた。年齢は27～78(48.7±17.3)歳、男:女=2:22であり、線維筋痛症発症からの経過年数は8カ月から14年であった。今回の症例の慢性疲労症候群合併頻度は30.0%(8/24例)であった。線維筋痛症の診断は米国リウマチ学会線維筋痛症分類基準(1990)を満たすものであった。

一法、FMとCFSの合併率の検討は、CFSの診断基準は旧厚生省改訂基準(1995)、米国CDC(Fukuda 1994)基準、日本疲労学会基準(2007)、およびカナダ症例定義(2003)を用いた。FM症例は1990年基準でFMと診断された症例について2010年基準、2011年基準の各項目を担当医による評価をおこなった症例調査票、痛みと疲労の間診票で疼痛、疲労感、その他の症状を詳細に調査し、大うつ病については日本版M. I. N. I.、日本版BDI-IIにより調査し、うつ病が強く疑われる症例を除外した。これら調査票は無記名自記式による。対照症例(非FM例:各種リウマチ性疾患、整形外科的疾患、慢性疼痛病態。およびうつ病)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

CFSの疾患認知度調査は、調査票の有効回収率は、東京都が34.7%(485/1399)、愛知県は30.4%(277/911)、三重県は40.3%(256/635)であり、全体で34.6%(1018/+2945)であった。CFSの疾患認知度は、①疾患概念まで知っているは35.1%(95%信頼区間; CI 32.5-38.5%)、②病名は知っているが49.0%(95%CI: 47.5-51.7%)とCFSの病名を認知しているものが84.1%であった。③病名は聞いたことがあるが13.1%(95%CI 11.2-15.4%)、④病名を知らないものが1.5%(95%CI 0.73-2.3%)であり、⑤CFSという病気は存在しないと回答するもの

が1.4% (95%CI 0.51-1.9%)であった。2011年過去1年間にCFS患者の診療経験を有するプライマリケア医は12.2%であり、87.8%は診療経験がなかった。調査対象のプライマリケア医の1年間のCFSの診療患者数は1,007名であった。

次に本邦FM患者のCFS合併率の検討は、自験例 (N=24) での予備的検討で、CFSの各種診断基準を満たす頻度は、旧厚生省基準：41.7% (10/24例)、米国CDC基準：91.7% (22/24例)、しかしFMの併存の除外を適応すると0% (0/24例)、日本疲労学会基準：41.7% (10/24例)、カナダ基準：75.0% (18/24例)であった。4つの基準をすべて満足するものは37.5% (9/24例)、3つ、2つ、あるいは1つの基準を満足するものは、それぞれ4.2% (1/24例)、33.3% (8/24例)、20.8% (5/24例)、いずれの基準も満足しないものは4.2% (1/24例)であった。旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近く、米国CDC基準は線維筋痛症を除外されなければ基準の満足度は高く、線維筋痛症を除外すれば、24例すべてが基準から外れている。同様の検討を多施設症例で検討すると、本邦FMにおけるCFSの合併頻度は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%、日本疲労学会基準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の合併を認める結果であった。CFSを合併したFM症例は非合併FM症例に比して、疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、筋痛・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。

これら多施設FM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%であった。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。

D. 考察

CFSはFMと密接な関連があり、相互に合併することが多く、両者はいわゆる機能性身体症候群 (functional somatic syndrome; FSS) の概念に包括されるが、FMとの違いはCFSでは激しい疲労・倦怠感が中心で、FMでは全身の慢性疼痛が中心症状である。しかしながら、その他に両

疾患では共通の身体症状、精神・神経症状などの多彩な不定愁訴的な随伴症状を伴う。その結果、これら患者は先ず、地域のプライマリケア医を受診することが多い。しかし、初期対応の医療機関でこれら疾患の認識がなければ、鑑別診断にも上がらず、その診断は困難であり、ドクターショッピングの原因となったり、診断の遅れから適正な医療管理がなされない結果となる。そこで、本邦プライマリケア医を対象にCFSの疾患認知度調査を行い、先のFMの認知度調査成績と比較し、本邦におけるCFS診療実態を明らかにすることを目的とした。調査は地域差の有無についても検討するために東京都、愛知県、三重県の3都県で実施した。調査対象プライマリケア医はCFS患者が受診する可能性のある診療科を標榜する診療所、小規模有床医療機関とした。その結果、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ていた。そのうち42%が疾患概念まで知っていた。また、疾患認知度に有意な地域差はなかった。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り、また、日本線維筋痛症学会、日本疲労学会が組織され、厚労省研究以外に国内で積極的な学術研究が推進され、市民公開講座を開始し、一般市民に情報発信していることも見逃せない。しかし一方では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。

次に本邦のFM患者のCFS合併率の検討を、先ず自験リウマチ専門外来に1ヶ月間に受診したFMの連続症例の24例を既存のCFSの各種診断基準を適合度について予備的検討を行ったものである。自験例 (N=24) でのCFSの各種診断基準を満たす頻度は、旧厚生省基準：41.7% (10/24例)、米国CDC基準：91.7% (22/24例)、

しかし、FMの併存の除外を適応すると0% (0/24例)、日本疲労学会基準：41.7% (10/24例)、カナダ基準：75.0% (18/24例)であった。いずれの基準も満足しないものは、わずか4.2% (1/24例)であった。旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近く、米国CDC基準は線維筋痛症を除外されなければ基準の満足度は高く、線維筋痛症を除外すれば、24例すべてが基準から外れている。そこで、同様の検討を多施設症例で検討すると、本邦FMにおけるCFSの合併頻度は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%、日本疲労学会基準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の合併を認める結果であった。このような基準による合併率の差異は、激しい疲労の出現、発症様式が急性発症と定義するか、新規、新たな出現と規定するか、あるいは急性発症を必須とするか、併存疾患にFMを含めることを積極的に記載しているかの2点が基準の適合度を決定する項目であった。他の項目はいずれの基準でもCFS、FMいずれにも共通性の高い臨床像であった。FM、CFSともにFSSの概念に含まれることから当然の結果であり、現在の両者の診断基準(分類基準、診断指針、症例定義)は特客観的所見・項目が乏しく、いずれも操作的診断基準であることの限界を物語っており、ある意味では止むを得ない結果である。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、徴候の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。

一方、最近FMの診断基準が20年ぶりに改訂され、ACR診断予備基準(2010)が提案された。この基準は線維筋痛症の唯一の理学的所見で客観的指標である圧痛点を除外したことが一つの特徴であり、慢性疼痛の身体への拡大度と疼痛以外の身体症状、身体症状、精神症状の組み合わせからなる。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。我々は今回実臨床で遭遇する疾患を対照症例に含めた。より簡便な診断基準としてACR2010年基準、さらに簡便化したWolfeらの2011年基準であり、広範囲慢性疼痛以外の多彩な身体、精神・神経症状の随伴症状を重要視した基準である。2010年基準では疲労、起床時不快感、認知症状とともに多彩な41項目の身体、精神・神経症状の出現の有無により診断するものであり、2011年基準は41項目のうち重要な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。これら基準の有用性の検証に対照疾患はやはりリウマチ性疾患であり、実臨床で遭遇する非リウマチ性疾患が含まれていないことが大きな問題である。今回の本邦人例での検証では、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。しかも、2011年基準のカットオフ値：13/31はFM/非FMが区別できるものでなかった。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。

E. 結論

本邦プライマリケア医のCFSの疾患認知度はFMと同様に高い認知度であるが、CFSの診療経験は極めて少ないことが示された。FM/CFSは類似病態であることから、両者の合併は多施設の本邦例で約1/3であり、自験例による予備的検討と同様であった。圧痛点を削除した2010年基準、2011年基準の多施設本邦例による有用性の検討では、対照疾患にうつ病や慢性疼痛病態を含めると著しく診断特異度を示し、また2011年基準のFM/非FMのカットオフ値(13/31)はせつてできず、いずれの基準も本邦例では1990年基準より明らかに劣っていた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 松本美富士：本邦における線維筋痛症の実態と問題点. 日本疲労学会誌 2011; 6(2): 65-72.
- 2) 松本美富士：痛風結節の治療. カレントセラピー 2011; 29(7): 644.
- 3) 松本美富士：慢性疲労症候群/線維筋痛症. 治療 2011; 93臨時増刊号: 176-177.
- 4) 松本美富士：線維筋痛症のup to date. リウマチ科, 2012; 47(4): 436-445.
- 5) 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
- 6) 松本美富士：線維筋痛症の診断基準. 関節外科 32(12):1130-1138, 2013.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 松本美富士：線維筋痛症. EXPERT膠原病・リウマチ改定第3版. 診断と治療社、東京、2013; 267-278.

学会発表

- 1) 松本美富士：線維筋痛症の本邦の実態と最近の進歩. 第45回日本ペインクリニック学会レフレッシャーコース5. 愛媛, 2011.
- 2) 松本美富士、岡博、西岡久寿樹：本邦リウマチ医における線維筋痛症診療実態. 第55回日本リウマチ学会総会学術集会、神戸、2011.
- 3) 松本美富士：線維筋痛症. 日本神経学会東海北陸教育研修会、名古屋、2011.
- 4) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン2011. 第21回日本脊椎・関節炎学会教育講演、岡山、2011.
- 5) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン2011. 第2回城北線維筋痛症研究会特別講演、東京、2012.
- 6) 松本美富士：リウマチ性疾患の基礎と臨床. 生体調節機構制御学会第252回定例講習会、名古屋、2011.
- 7) 松本美富士：リウマチ白書2010からみたわが国のリウマチ患者の実態. Medical Tribune医学セミナー「Bone Master Course」、名古屋、2011.
- 8) 松本美富士：線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛と機能性リウマチ性疾患. 第1回長崎疼痛フォーラム、長崎、2011.1.
- 9) 松本 美富士, 前田 伸治, 西岡 久寿樹, 岡寛：シェーグレン症候群/線維筋痛症 線維筋痛症の本邦疫学調査からみた脊椎関節症との関連. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、2012、東京.
- 10) 松本 美富士, 西岡 久寿樹, 浦野 房三, 行岡 正雄, 村上 正人, 山野 嘉久, 岡 寛, 横田 俊平, 菊地 雅子, 宮前 多佳子, 三木 健司, 松野 博明：線維筋痛症 線維筋痛症診療ガイドライン2011. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、2012、東京.
- 11) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン2011からみた治療と管理. 日本ペインクリニック学会第46回大会、レフレッシャーコース、2012、松江.
- 12) 松本 美富士, 西岡 久寿樹, 村上 正人, 山野 嘉久, 岡 寛：第109回日本内科学会講演会、2012、京都.
- 13) 松本 美富士：睡眠時無呼吸症候群と痛風・高尿酸血症. 第45回日本痛風・核酸代謝学会総会学術集会：シンポジウム諸領域の疾患における高尿酸血症とその病態・治療、2012、奈良
- 6)中村郁朗、西岡健弥、白井千恵、長田賢一、山野嘉久、友利新、一林久雄、石田光裕、松本美富士、西岡久寿樹. 本邦における線維筋痛症のインターネットによる疫学調査, 日本線維筋

痛症学会第4回学術集会, 2012、長崎.

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.

14) 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、複数の作用機序の異なる候補治療薬の有効性を報告してきた。はじめに、線維筋痛症に対して適応を持つプレガバリンが ICS モデルマウスに対して全身性に有意な疼痛抑制効果を示すことを明らかにし、さらに隔日繰り返し脳室内投与によって持続的な潜時の回復を示す治療効果を明らかにした。次に、抗うつ薬ミルタザピンの腹腔内繰り返し投与が持続的な治療効果を示すことを明らかにし、さらにその治療標的が脳内に存在することを明らかにした。そこで、病態モデルマウス脳内の疼痛関連領域における連遺伝子発現解析を行ったところ、中脳水道周辺灰白質のセロトニントランスポーターおよび視床下部のアドレナリン $\alpha 2$ 受容体遺伝子が慢性疼痛原因候補遺伝子として示唆された。さらに、新しいアプローチとして線維筋痛症の随伴症状に着目し治療薬探索を行ったところ、シェーグレン症候群治療薬であるピロカルピンが ICS モデルマウスに対して全身性に有意な疼痛抑制効果を示すことを明らかにするとともに、その治療標的が脳内に存在することも明らかにした。さらに、ドネペジルが ICS モデルマウスに対して腹腔内繰り返し投与が持続的な治療効果を示すことも明らかにした。

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。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 日間繰り返し続けた。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)マウスに対してプレガバリン(1 mg/kg)、ミルタザピン(1 mg/kg)、ピロカルピン(1 mg/kg)およびドネペジル(10 μ g/kg)を腹腔内に投与しそれぞれ薬物投与後の疼痛閾値を経時的に測定した。

また、ICS-P5 マウスに対してプレガバリン(1 μ g)、ミルタザピン(0.3 μ g)、ピロカルピン(1 μ g)およびピレンゼピン(0.3 μ g)を脳室内投与または脊髄くも膜下腔内投与し、それぞれ薬物投与後の疼痛閾値を経時的に測定した。

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、マウス脳固定機よりマウスを固定し、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 μ g 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 モデルに対するプレガバリン全身性疼痛抑制効果

ICS-P5 マウスに対してプレガバリン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 60 分持続することが明らかになった。一方、対照群に対してプレガバリンを腹腔内投与(1 mg/kg)したところ、閾値の有意な上昇は認められなかった。

2. ICS モデルに対するプレガバリン脳室内投与による疼痛抑制効果および隔日繰り返し脳室内投与による治療効果

ICS-P5 マウスに対してプレガバリン脳室内投与(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 分後において閾値の上昇が観察され、その効果は少なくとも投与後 72 時間持続することが明らかになった。さらに、プレガバリンを 2 日おきに 3 回(ICS-P5,8,11)脳室内に繰り返し投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

3. ICS モデルに対するミルタザピン全身性疼痛抑制効果および繰り返し腹腔内投与による治療効果

ICS-P5 マウスに対してミルタザピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 60 分持続することが明らかになった。さらに、ミルタザピン 1 mg/kg を ICS-P5 から P13 まで 9 日間繰り返し腹腔内投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

4. ICS モデルに対するミルタザピン脳室内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(0.3 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(0.3 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。

5. 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およびミルタザピン作用点関連遺伝子を 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(ADRA2)の発現上昇が観察された。

6. ICS モデルに対する慢性疼痛病態候補遺伝子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。同様に、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。

7. ICS モデルに対する局所 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 Hypo-ADRA2 および PAG-SERT を投与し投与 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。

8. ICS モデルに対するピロカルピン全身性および脳室内疼痛抑制効果

ICS-P5 マウスに対してピロカルピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 10 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 60 分持続することが明らかになった。さらに、ICS-P5 マウスに対してピロカルピンの脳室内投与(1 µg/5µl)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 10 分後において閾値の上昇が観察された。一方、ピロカル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。

9. ICS モデルに対するピレンゼピン脳室内前処置によるピロカルピン疼痛抑制解除効果

ICS-P5 マウスに対してピレンゼピンを脳室内投与(0.3 $\mu\text{g}/5\mu\text{l}$)し、10 分後にピロカルピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、有意な疼痛抑制効果は認められなかった。一方、ピレンゼピンを脊髄くも膜下腔内投与(0.3 $\mu\text{g}/5\mu\text{l}$)し 10 分後にピロカルピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 10 分から疼痛閾値の有意な上昇が観察された。

10. ICS モデルに対する全身性ドネペジル疼痛抑制効果および繰り返し腹腔内投与による治療効果

ICS-P5 マウスに対してドネペジル腹腔内投与(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 180 分持続することが明らかになった。さらに、ドネペジル 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を ICS-P5 から P10 まで 6 日間繰り返し腹腔内投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

D. 考察

本研究では、プレガバリン、ミルタザピンおよびドネペジルが FM マウスの疼痛過敏に対して疼痛抑制効果が認められた。さらに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、長期性の慢性疼痛治療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から ICS マウスにおける治療標的が脳内に存在することが強く示唆された。特に遺伝子発現解析から、PAG 領域の SERT 遺伝子および視床下部 ADRA2 遺伝子の発現上昇を見出し、局所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 系および Hypo-ADRA 系を介した下行性抑制系の減弱が 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。

E. 結論

これまで、繊維筋痛症病態モデルマウスとして ICS マウスにおける様々な病態能登区長を明らかにしてきたが、本研究ではプレガバリン、ミルタザピンおよびドネペジルが FM マウスの疼痛過敏に対して疼痛抑制効果がおよび慢性疼痛病態治療効果が認められた。さらに、それらの治療標的が脳室内にあることを

示唆する結果も得られた。また、遺伝子発現解析により ICS マウスでは下行性抑制系の減弱が明らかになった。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

- 1.Kakiuchi Y, Nagai J, Gotoh M, Hotta H, Murofushi H, Ogawa T, Ueda H, Murakami-Murofushi K: Antinociceptive effect of cyclic phosphatidic acid and its derivative on animal models of acute and chronic pain. **Mol Pain**.7:33, 2011
- 2.Nagai J and Ueda H: Preemptive morphine treatment abolishes nerve injury-induced lysophospholipid synthesis in mass spectrometrical analysis. **J Neurochem**. 118(2):256-65, 2011
- 3.Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, Ueda H: Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. **Mol Pain**.7:69, 2011
- 4.Halder SK and Ueda H: Regional Distribution and Cell Type-Specific Subcellular Localization of Prothymosin Alpha in Brain. **Cell Mol Neurobiol**. 32(1):59-66, 2011
- 5.Ueda H and Ueda M: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. **Clin Lipidol** 6(2):147-158, 2011
- 6.Ueda H: Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain. **Biol Pharm Bull**. 34(8):1154-1158, 2011
- 7.西依倫子、植田弘師：線維筋痛症の薬物療法. **難病と在宅ケア** 17(6): 38-42, 2011
- 8.植田 弘師：特集「臨床を裏づける神経障害性疼痛の本態」によせて. **ペインクリニック** 32(10):1455-1456, 2011
- 9.永井 潤、植田 弘師：特集：神経障害性疼痛に対するモルヒネ先制鎮痛. **ペインクリニック** 32(10):1457-1463, 2011
- 10.Ma L, Nagai J, Sekino Y, Goto Y, Nakahira S, Ueda H.: Single application of A2 NTX, a botulinum toxin A2 subunit, prevents chronic pain over long periods in both diabetic and spinal cord injury-induced neuropathic pain models. **J Pharmacol Sci**. 2012. 119(3):282-286 (IF:2.082)

11. Halder SK, Matsunaga H, Ueda H.: Neuron-specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective damage-associated molecular patterns. *J Neurochem.* 2012 Oct; 123(2):262-75. (IF:4.061)
 12. 植田弘師、松下洋輔：神経障害性痛の責任分子と治療創薬について、ペインクリニック 33(7):911-922, 2012「特集」
 13. **Ueda H**, Matsunaga, H., Halder, SK.. Prothymosin α plays multifunctional cell robustness roles in genomic, epigenetic, and nongenomic mechanisms. *Ann NY Acad Sci.* 1269(1)34-43, 2012 *Review (IF: 3.155)*
 14. Ueda H, Matsunaga H, Olaposi Omotuyi I., Nagai J: Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta.* 1831(1)61-73, 2013 *Review(IF:5.269)*
 15. 植田弘師、永井潤：神経障害性疼痛における生理活性脂質 LPA の生合成機構および病態機能、ペインクリニック 33(11): 1575-1583, 2012
 16. 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)
 17. 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)* (IF: 3.311)
 18. 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(IF: 3.122)
 19. 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 (IF: 2.522)
 20. 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.(IF:3.973)
 21. 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(IF: 7.477)
 22. 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*) (IF: 3.774)
 23. Yano R, Ma L, Nagai J, Ueda H. Interleukin-1 β Plays Key Roles in LPA-Induced Amplification of LPA Production in Neuropathic Pain Model. *Cell Mol Neurobiol.* 33(8):1033-41 2013 Nov(IF: 2.293)
 24. 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(IF:5.067)
 25. 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(IF: 2.017)
 26. 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 (IF:)
 27. 植田弘師、永井潤：慢性疼痛創薬標的としてのリゾホスファチジン酸. 遺伝子医学 MOOK24号 In press, 2012
2. 学会発表
1. **Ueda H**: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. The 4th Asian Pain Symposium (招待講演), 2011年5月(上海)
 2. Ma L and **Ueda H**: Microglia-mediated lysophosphatidic acid production initiates neuropathic pain. The 4th Asian Pain Symposium, 2011年5月(上海)
 3. 植田弘師：慢性疼痛機構におけるフィードフォワード性 LPA 生合成増幅機構、日本分子生物学会(招待講演) 第11回春季シンポジウム、2011年5月(石川)
 4. **Ueda H**, Uchida H, Araki K: HDAC inhibitors recover the epigenetically silenced mu-opioid receptor expression in neuropathic pain model. INRC2011, 2011年6月(フロリダ)
 5. Mukae T, Nishiyori M, Araki K, **Ueda H**: Morphine resistance and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. INRC2011, 2011年6月(フロリダ)
 6. **Ueda H**, Nagai J, Ma L, Taira K: Feed-forward amplification of LPA3 receptor-mediated LPA production via microglia in the initiation of neuropathic pain. FASEB

- SUMMER RESEARCH CONFERENCE- Lysophospholipid Mediators in Health & Disease- (招待講演), 2011年8月(ルッカ)
7. 植田弘師: 線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会第3回学術集会(招待講演)、2011年9月(横浜)
 8. Ma L, Nagai J, Taira K, Ueda H: Lysophosphatidic acid 3 (LPA3) receptor-mediated LPA production via microglial activation underlies the initial mechanisms of nerve injury-induced neuropathic pain. 第34回日本神経科学大会、2011年9月(横浜)
 9. Ueda H, Nagai J, Lin Ma, Yano R, Shinohara K, Shinagawa A, Taira K: LPA receptor-mediated amplification of LPA biosynthesis and demyelination underlie the initiation mechanisms for neuropathic pain. The 9th IASP Research Symposium (招待講演)、2011年10月(上海)
 10. Ueda H: Recent advances in understanding of various chronic pain mechanisms through lysophosphatidic acid (LPA) receptor signaling. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo (招待講演)、2011年11月(千葉)
 11. Araki K, Nishiyori M, Ueda H: Intermittent cold stress-induced experimental fibromyalgia model in mice - pharmacology and neurobiology. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月(千葉)
 12. Nagai J, Nishiyori M, Ueda H: Pilocarpine suppresses hyperalgesia induced by intermittent cold stress (ICS) as an experimental fibromyalgia model in mice. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月(千葉)
 13. Uchida H, Nishiyori M, Ueda H: Resistance to morphine analgesia and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8th GARN Meeting、2011年11月(千葉)
 14. Ueda H: Prothymosin α : a novel neuroprotective polypeptide against ischemic damages. 2011 Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation (招待講演)、2011年11月(台湾)
 15. 永井潤、植田弘師: 神経障害性疼痛におけるモルヒネ先制鎮痛—下行性抑制系を介するリゾホスファチジン酸合成の抑制、平成23年度岡崎生理研究研究会『痛み of 病態生理と神経・分子機構』、2011年12月(岡崎)
 16. 永井潤、植田弘師: JNK/c-jun シグナル伝達を介するリゾホスファチジン酸誘発性脱髄機構、第54回日本脂質生化学会、2012年6月8日(福岡)
 17. 植田弘師: 慢性痛動物モデルにおけるLPAを介する痛みのメカニズムと痛み治療のしくみ、日本ペインクリニック学会第46回大会、2012年7月7日(島根)
 18. 矢野亮、植田弘師: パクリタキセル誘発性神経障害性疼痛におけるリゾホスファチジン酸の役割、第34回日本疼痛学会、2012年7月20日(熊本)
 19. 迎武紘、荒木康平、植田弘師: 脳室内レガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる、第34回日本疼痛学会、2012年7月20日(熊本)
 20. 荒木康平、迎武紘、植田弘師: ミルタザピンの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる、第34回日本疼痛学会、2012年7月21日(熊本)
 21. 住谷昌彦、池田和隆、植田弘師、厚生労働省 TR-CancerPain 班: がん性疼痛患者の疼痛強度には P2Y12 需要遺伝子多型が関与する、第34回日本疼痛学会、2012年7月21日(熊本)
 22. Ueda H: Epigenetic silencing of sodium channel, TRP channels and opioid receptor in neuropathic pain. Milan 2012 14th WORLD CONGRESS ON PAIN, Topical Workshop, Aug 28, 2012 (Milan, Italy).
 23. Ueda H, Nishiyori M, Araki K, Mukae T: Repeated challenges of systemic mirtazapine cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model. Milan 2012 14th WORLD CONGRESS ON PAIN, Poster Session, Aug 31, 2012 (Milan, Italy).
 24. Mukae T, Ueda H: Repeated challenges of donepezil cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model. Milan 2012 14th WORLD CONGRESS ON PAIN, Poster Session, Aug 31, 2012 (Milan, Italy).
 25. 植田弘師、鈴木啓司: 長崎大学創薬拠点『化合物ライブラリーを活用した放射線障害防護剤スクリーニング』Chemical

- Screening of novel radioprotectors、日本放射線影響学会第 55 回大会、2012 年 9 月 7 日 (仙台)
26. 西依倫子、迎武弘、植田弘師：繰り返シストレスモデルと薬物治療、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、シンポジウム、2012 年 9 月 15 日 (長崎)
 27. 植田弘師：慢性疼痛のしくみ：神経障害性疼痛から線維筋痛症まで、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、会長講演、2012 年 9 月 15 日 (長崎)
 28. 植田弘師：線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、教育セミナー、2012 年 9 月 16 日 (長崎)
 29. 植田弘師：慢性疼痛とバイオマーカーに関する最近の研究、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、シンポジウム、2012 年 9 月 16 日 (長崎)
 30. 迎武紘、荒木康平、植田弘師：線維筋痛症モデルマウスにおける脳室内プレガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返シ投与による治療効果の検討、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、口頭発表、2012 年 9 月 16 日 (長崎)
 31. 荒木康平、迎武紘、植田弘師：繰り返シ寒冷ストレス (ICS) モデルマウスにおける抗うつ薬ミルタザピンの繰り返シ全身投与による完全治療効果、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、口頭発表、2012 年 9 月 16 日 (長崎)
 32. 森田愛、荒木康平、迎武紘、品川綾香、西依倫子、植田弘師：繰り返シ寒冷ストレス (ICS) 暴露による線維筋痛症病態モデルマウスの性格付けと抗うつ薬による薬理的解析、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、ポスター発表、2012 年 9 月 15、16 日 (長崎)
 33. Ma L, Ueda H: MALDI-TOF-MS analysis of lysophosphatidic acid production during neuropathic pain. The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Oral Session, Oct 2, 2012 (Kobe)
 34. 植田弘師：長崎大学創薬拠点の紹介と FDSS を用いたスクリーニング研究、FDSS セミナー、2012 年 10 月 26 日(東京)
 35. 植田弘師：神経障害性疼痛における脂質メデイエーターの役割、Cinderella 研究会、2013 年 6 月 14 日 (大阪)
 36. 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
 37. 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)
 38. Ueda H ,Nagai J, Mukae T: Central pain and lysophosphatidic acid.FASEB2013,2013 年 8 月 7 日 (北海道)
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. 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
 44. 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)
- 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 実用新案登録
なし
 - 3 その他
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）
分担総合研究報告書

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]

いまだ明らかにされていない線維筋痛症の病因・病態研究の振興と発展のため、共通研究プラットフォームを構築することは必要不可欠であろう。そのために、わたしは本研究班員と協力し、症例と検体のバンク化・標準化を試みた。三年間で200名を超える線維筋痛症患者の症例、ならびに末梢血125名の有核細胞、血漿がストックされた。対象疾患としてのリウマチ性疾患に関しては200名を超す検体が保管されている。これらの標品すでに複数の班員の研究に供されている。今後、これらのサンプルが広く活用されることが望まれる。

A. 研究目的

明らかな病因・病態の明らかでない難治性病態に対して、より多くの、かつき多分野からの研究者の参入がブレークスルーを果たすことはしばしば見受けられる。その際に、モデルとなる動物、病態、細胞、分子が整備されていることが重要なキーの一つであることは明白である。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。

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・個人情報への遺漏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）

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白井・長田・山野各分担研究員と協力し多変量解析を行う。

C. 研究結果

1. 症例データバンク：200名を超える症例データバンクがすでに構築された（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：2014年2月23日現在、125名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。疾患対象としての関節リウマチに関しては、関節液、関節滑膜のサンプリングを行った検体が200症例を超えている。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(例 山野班員)。

病態研究に関しては、これらのサンプルを用い疼痛制御に関する薬剤の副作用の一つである肥満のメカニズムを解明した(知的財産2)。また、同様に検体バンクを活用することにより新規疼痛制御候補薬剤の薬理作用の一端を明らかにした(知的財産3)

D. 健康危険情報

〇〇〇〇

(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) Omurzakova NA, Yamano Y, Saatova GM, Alybaeva MS, Nishioka K, Nakajima T: Prevalence of Group A β -Hemolytic Streptococcus Among Children with Tonsillopharyngitis in Kyrgyzstan: The Difficulty of Diagnostics and Therapy. *Open Rheumatol. J.* 13: 39-46 (2011)
- 2) Sato T, Fujii R, Konomi K, Yagishita N, Aratani S, Araya N, Aono H, Yudoh K, Suzuki N, Beppu M, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T : Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synovioocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans, *Arthritis Rheum.* 63(12):3833-3842(2011)
- 3) 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 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod. Rheumatol.* 22:40-44 (2012)
- 4) Yagishita N, Aratani S, Leach C, Amano T, Yamano Y, Nakatani K, Nishioka K, Nakajima T : RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 30: 1281-6, 2012.
- 5) Tanabe C, Maeda T, Zou K, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H : The ubiquitin ligase synoviolin up-regulates amyloid β production by targeting a negative regulator of γ -secretase, Rer1, for degradation. *J Biol Chem.* 28: 287(53):44203-11, 2012.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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 synovioocytes. *Arthritis Rheum.* 2013 in Press

2.学会発表

- 1) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: Synoviolin ; a novel regulator for fibrosis, Ubiquitin Drug Discovery and Diagnostics 2011, Four Seasons Hotel, Philadelphia, PA, USA, July 11-13
- 2) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Is Involved in Liver Fibrogenesis, Ubiquitin

- Drug Discovery and Diagnostics 2011, Four Seasons Hotel, Philadelphia, PA, USA, July 11-13
- 3) 八木下尚子、荒谷聡子、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博：Locomo meets Metabo、第12回運動器科学研究会（2011年9月2日～3日、高知）
 - 4) 臼井千恵、荒谷聡子、八木下尚子、西岡健弥、伊藤健司、山野嘉久、中島利博、西岡久寿：ACR予備基準2010の本邦での検証、日本線維筋痛症学会第3回学術集会（2011年9月10日～11日、横浜）
 - 5) Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Toshihiro Nakajima: Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis, American Collage of Rheumatology The 75th Annual Scientific Meeting, Chicago, Nov 7-8
 - 6) Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: ER stress signaling as a chronicity of inflammation, 2nd Tokyo-Shanghai Rheumatology Workshop 2011, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 13
 - 7) Toshihiro Nakajima: Locomotive syndrome meets metabolic syndrome, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/the 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
 - 8) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Teruhisa Kanazawa, Fukami Nakajima, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: The functions of the post-translational modifications in rheumatoid arthritis, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
 - 9) Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Toshihiro Nakajima: Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
 - 10) Daisuke Hasegawa, Nobuyuki Matsumoto, Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Scott L. Friedman, Toshihiro Nakajima, Fumio Itoh: E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Is Involved in Liver Fibrosis, The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2012), Taipei, Taiwan, February 16-19, 2012.
 - 11) Toshihiro Nakajima: Kyrgyz-Japanese collaboration in medicine, prospects of development., the jubilee international scientific-practical conference "Mirrakhimov's lectures", Kyrgyz Republic, March 27, 2012.
 - 12) 中島利博：私たちの考える慢性疼痛への包括的医療の理想郷とは、市民公開講座「現代の痛み・難病に対する最新の治療～変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症について～」(2012年4月22日、高知)
 - 13) Toshihiro Nakajima: ER stress signaling as a chronicity of inflammation, The 32nd Korean College of Rheumatology (KCR) Korean College of Rheumatology annual scientific meeting and 6th International symposium, the Sejong University Convention Center, Seoul, South Korea, May 18-19, 2012.
 - 14) 島津央、澁谷美雪、上村致信、中谷孝、中島利博：チーム治療における鑑別診断について、第46回高知リウマチ研究会（2012年6月15日、高知）
 - 15) 西森美佐子、澁谷美雪、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検査の有用性、第46回高知リウマチ研究会（2012年6月15日、高知）
 - 16) Toshihiro Nakajima, Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Hidetoshi Fujita, Kusuki Nishioka: What tells us from Post-neonatal knock out of synoviolin, Ubiquitin Drug Discovery and Diagnostics 2012, University Convention Center in Seoul, South Korea, July 27, 2012.
 - 17) 中島利博：リウマチ性疾患の現在－過去－未来への挑戦－基盤研究－起業・創薬－国際貢献－、鹿児島大学 講演会（2012年8月27日、鹿児島）
 - 18) 中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹：線維筋痛症研究プラットフォームの確率と疼痛シグナル解析モデルの構築、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会（2012年9月16日、長崎）
 - 19) 山野嘉久、渡邊修、荒谷聡子、八木下尚子、藤田英俊、臼井千恵、西岡健司、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹：線維筋痛症における抗 VGKC 複合抗体の測定、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会（2012年9月16日、長崎）
 - 20) 岡寛、臼井千恵、西岡健弥、山野嘉久、中村郁朗、荒谷聡子、中島利博、西岡久寿樹：

- 線維筋痛症におけるプレガバリンと CPK の上昇について - 臨床例からの解析, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月16日、長崎)
- 21) 西森美佐子、澁谷美雪、上村到信、中谷孝、中島利博 : 線維筋痛症における関節超音波検査の有用性, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月16日、長崎)
 - 22) 薦田昭宏、窪内郁恵、澁谷美雪、中谷孝、中島利博 : 線維筋痛症の運動機能障害に対する理学療法について, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月15日、長崎)
 - 23) 荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹、中島利博 : 線維筋痛症における疼痛シグナル解析モデルの構築, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月15日 - 16日、長崎)
 - 24) 島津央、澁谷美雪、上村到信、中谷孝、中島利博 : チーム医療における線維筋痛所の鑑別診断, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月15日 - 16日、長崎)
 - 25) Chiaki Tanabe, Tomoji Maeda, Kun Zou, Junjun Liu, Shuyu Liu, Toshihiro Nakajima, and Hiroto Komano : Synoviolin is involved in the ubiquitination of Rer1 and regulates the generation of amyloid beta, XIIIth International Symposium on Proteinases, Inhibitors and Biological Control, Portoroz, Slovenia, September 22-26, 2012.
 - 26) 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博 : E3ユビキチン化酵素シノビオリンの機能解析, 第170回東京医科大学医学会総会 (2012年11月17日、東京)
 - 27) 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博 : Combination therapy of carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy in mouse lung metastatic model, 第170回東京医科大学医学会総会 (2012年11月17日、東京)
 - 28) 中島利博 : E3ユビキチン化酵素シノビオリンの機能解析, 第170回東京医科大学医学会総会 (2012年11月17日、東京)
 - 29) 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博 : Combination therapy of carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy in mouse lung metastatic model, 第170回東京医科大学医学会総会 (2012年11月17日、東京)
 - 30) Nakajima T: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2013 (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)
 - 31) 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)
 - 32) 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)
 - 33) 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)
 - 34) 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)
 - 35) 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)
 - 36) 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)
 - 37) 中島若巳、薦田昭宏、澁谷美雪、河手真理子、中谷孝、槇田浩史、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)
 - 38) 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)
 - 39) 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)
 - 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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部総会 (2013年11月2日、東京)
- 44) 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)
- 45) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、槇田浩史、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)
- 46) 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)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 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)
- 50) 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)
- 51) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、槇田浩史、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： 線維筋痛症の痛みの Pain Vision[®]による痛みの評価と治療薬の
反応性に関する研究

分担研究者 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
岡 寛

FM の 87.0% が女性であり、痛み度 795 は、RA（女性）の痛み度 348 と比べても極めて高い値を示した。治療によって痛み度の低下はみられたが、容易には閾値は是正されなかった。治療を続けることで、閾値の改善が図られた後、さらに痛み度が低下して治癒に向かっていることが考える。その点、ノイロトロピンの治療は、痛みだけでなく、閾値の改善が得られたことは意義が大きい。今後、多数例の検討を続けていく。ノイロトロピンは、FM の閾値改善と痛み度の改善が可能な治療薬であった。

A 研究目的

線維筋痛症(FM)は、本邦に 200 万人の患者が存在するが、その主訴は全身の痛みである。これまで痛みの定量的な評価は、Numeric Rating Scale (NRS)等による主観的評価によって行われてきた。今回、FM 患者の痛みを定量化システム (Pain Vision[®]) で痛み度を定量的に測定し、客観的な評価と NRS との関係を比較検討した。さらに第 1 選択薬としてノイロトロピン[®] の効果を検討した。

B 研究方法

(対象)当センターに通院している ACR1990 の分類基準を満たす FM 患者 166 人(男性 22 人、女性 144 人、平均年齢 42.5 歳)を測定した。有痛性疾患の対象群として、関節リウマチ (RA) 患者 217 人のうち、持続的有痛患者 31 人(男性 9 人、女性 22 人平均年齢 61.0 歳)を選択した。FM 患者の中から 22 人に

ノイロトロピンを投与した。

(方法)アンケートを行い、NRS スコアの記入をしたと同時に、Pain Vision[®]を使用し、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 (μ A)を測定した。痛み度は以下の数式より算出した。

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

本研究では、電流知覚閾値と痛み度を FM 患者と RA 患者の測定値の比較、FM 患者の NRS スコアと痛み度を比較検討した。FM 患者の中で、初診時にノイロトロピン 1A を静脈投与し、反応性があった例には同剤の内服治療を行った。

(倫理面への配慮)

当研究に参加された患者はすべて同意を得たうえでコード番号表記化し、データと個人が結びつかないように配慮した。

当研究は、大学内の倫理委員会で承認されている。

C 研究結果

- ① FM での電流知覚閾値(以下閾値)は、男性 (n=22) が $8.27 \pm 2.25 \mu A$ (正常人 $8.7 \mu A$)で、女性 (n=144 人) は $7.77 \pm 2.12 \mu A$ (正常人 $7.7 \mu A$)であり、正常人と平均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 ± 388.96 女性 794.95 ± 673.47 と男女とも高かった。
- ② RA では閾値は男性 (n=9)、 $11.03 \pm 2.47 \mu A$ (正常人 $10.0 \mu A$)であり、女性 (n=22) では、 $8.78 \pm 2.81 \mu A$ (正常人 $8.6 \mu A$)と男女とも閾値は高い傾向にあった。一方痛み度は、男性では 333.38 ± 321.54 、女性は 347.96 ± 296.16 であった。
- ③ FM 患者(n=161)の NRS スコア平均 6.1 ± 1.9 で、1~3 と答えた 29.4%が痛み度 200 以下であり、また 7~10 と高い評価をした 72.6%が痛み度 500 以上(32.9%が 1000 以上)であった。従って NRS 高値群では、痛み度も高かった。
- ④ NRS は投与前後で平均 2.0 低下し、痛み度の減少率は $62.83 \pm 24.64\%$ であった。また、閾値は $6.99 \pm 1.55 \mu A$ から $8.20 \pm 2.21 \mu A$ と改善した。

D 考察と展望

FM の 87.0%が女性であり、痛み度 795 は、RA (女性) の痛み度 348 と比べても極めて高い値を示した。治療によって痛み度の低下はみられたが、容易には

閾値は是正されなかった。治療を続けることで、閾値の改善が図られた後、さらに痛み度が低下して治癒に向かっていくことが考える。その点、ノイロトロピンの治療は、痛みだけでなく、閾値の改善が得られたことは意義が大きい。今後、多数例の検討を続けていく。

E 結論

ノイロトロピンは、FM の閾値改善と痛み度の改善が可能な治療薬であった。

F 研究発表

1.論文発表

- 1). Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie Usui, Masayuki Ohkura, Makoto Suzuki and Kusuki Nishioka: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase \square trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia : Arthritis Research & Therapy 2012,14:R217.
- 2). Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie Usui, Masayuki Ohkura, Makoto Suzuki, Kusuki Nishioka : An open-label long-term phase \square extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia: Springer Link, Modern Rheumatology, 23:1116-1123, 2013.
- 3). 岡 寛 : 本邦における線維筋痛症の治療の現状、東京医科大学雑誌、第 71 巻 1 号、2013.
- 4). 岡 寛 : 内科診療にガイドラインを生かす リウマチ・膠原病 線維筋痛症 medicina (11):381-385, 2013.
- 5). 岡 寛、小山洋子、中村満行、松本美富士、西岡久寿樹 : 線維筋痛症の痛みの定量化 臨床リウマチ, 2014 印刷中

2. 学会発表

- 1). 岡 寛：「多発性付着部痛（炎）を来すリウマチ性疾患の鑑別について」：第117回神奈川県臨床整形外科医会 学術講演会 講演 1、2012年5月（横浜）
- 2). 岡寛、松本美富士：「線維筋痛症の痛みの評価について」：日本線維筋痛症学会 第4回学術集会 教育セミナー（イブニングセミナー）IV、2012年9月（長崎）
- 3). 岡 寛：「慢性疼痛症、線維筋痛症の診断の実際」：日本線維筋痛症学会 第4回学術集会 教育セミナー（モーニングセミナー）V、2012年9月（長崎）
- 4). 岡 寛：線維筋痛症のマネージメント：第42回日本慢性疼痛学会 ランチオンセミナー3、2013年2月（新宿）

G. 知的財産権の出願・登録状況

(ア)特許取得

該当なし

(イ)実用新案登録

該当なし

(ウ)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）
分担総合研究報告書

研究課題：線維筋痛症患者の自律神経機能の検討

分担研究者：所属機関 医療法人 行岡医学研究会 行岡病院
氏名 行岡 正雄

要旨：線維筋痛症(FM)の疼痛には筋肉(筋痛)由来のものがあり、筋痛と関連する筋緊張を惹起すると思われる自律神経機能は、FMでは夜間相対的に副交感神経機能に対して交感神経機能が高くなっており、又健常者では夜間睡眠中に低下する交感神経機能が、FMでは逆に覚醒時に比べて睡眠中に高くなっていることが判明した。

1 研究目的

FMは原因不明で全身の疼痛を呈するが平成23年度の研究で筋肉由来の疼痛が存在することが判明した。筋痛の原因として筋緊張、うっ血などが考えられこれには自律神経が関与している可能性が高い。そこでFMの自律神経機能について調査検討したので報告する。

2 研究方法

1) 歩行困難FMの疼痛発生筋肉の同定とその治療(平成23年度)

2) 睡眠ポリグラフィ(PSG)による睡眠時無呼吸(SAS)の調査と同時記録した心電図のスペクトル分析による睡眠時の自律神経機能の調査(平成24年度)

3) ホルターECGを用いたスペクトル分析で健常者4例(平均年齢33.2歳)とFM患者8例(48歳)RA6例(60.6歳)の覚醒、睡眠時の自律神経機能の比較調査及び、検討(平成25年度)

(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

1) 歩行不能3例、歩行困難4例の歩行障害を有し、骨、関節、神経に異常を呈しないFM患者に疼痛筋肉を同定し筋痛を治療したところ全例歩行可能となった。(平成23年度報告)

2) 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成分(HF)主として交感神経機能を表わす低周波数成分(LF)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。(平成24年度報告)

3) 以上の結果をふまえてFM8例のホルター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,健常者コントロールでの覚醒中LF/HF4.81,睡眠中LF/HF1.54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と睡眠中と覚醒中のLFが健常者と逆転していた。

4 考察

FM患者の筋痛は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。

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, 繊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.