6)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巻4号240-247,2012.
7)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巻8号83-88,2012.
8)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巻4号227-233，2012.
9)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巻9号1279-1291，2013.
10)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巻12号1209-1212，2013.
11)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巻619-624，2013.
12)行岡正雄他：線維筋痛症の最新薬物療法，関節外科，Vol.32 47-51，2013.
13)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.

学会発表

1)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.
2)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.
3)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.
4)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.
5)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.
6)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.
7)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.
8)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.
9)行岡正雄：リウマチとうつ，中之島リウマチセミナー，2012.
10)行岡正雄，関節リウマチと疼痛の治療，北区RAセミナー，2013.
11)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.
12)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.
13)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.
14)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.

2)海外

口頭発表	1件
原著論文による発表	2件

そのうち主なもの

論文発表

1)Mie Fusama, Hideko Nakahara, Masao Yukioka, Keiji Maeda, et al. Improvement of health status evaluated by Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS-2) and Short Form-36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, Mod Rheumatol, オンライン参考URL http://link.springer.com/article/ ,2012.
2)Yukinori Okada, Chikashi Terao, Katsunori Ikari, Masao Yukioka, Fumihiko Matsuda,Kazuhiko Yamamoto, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthriris in the Japanese population, nature genetics, 44巻5号511-516 ,2012.

学会発表

1)Kumiko Yukioka, Hideko Nakahara, Masao Yukioka, et al. Correlation of Depression with Patient Global Assessment Sleep Disturbance and Health Status in Patients with Rheumatoid Arthritis. EULAR. 2013.

7　知的所有権の出願・取得状況

1)特許取得

なし

2)実用新案登録

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：線維筋痛症の精神医学的側面に関する研究

分担研究者：所属機関　北里大学医学部精神科学
氏　名　宮岡等
研究協力者　宮地英雄

概要：
現状の線維筋痛症の診断基準では、その一部が精神疾患であることを否定できない。一方では狭義の線維筋痛症が精神症状や精神疾患を合併することも事実であろう。診断方法の明確化と治療における精神医学的方法の開発が今後の課題となる。

1　研究目的

当分担班は、慢性疼痛の機序を、精神医学的な観点から解明に向かうことを期待されていると、当初認識していた。ところがこの慢性疼痛の機序をいろいろと検討していく中で、臨床身体的、または薬理学的、生理学的な面を除けば、精神医学的な問題の解析、アプローチだけでは不十分であることも感じていた。そこで、当研究の初年度に、認知行動療法（以下CBT）という非薬物療法の問題のほかに、Disease-mongeringという、医療社会的問題について解析を試みた。次年度では、線維筋痛症症例の、発達史、生活史について、また、線維筋痛症症例にみられる精神症状の概要を把握し、随伴症状、comorbidity の関係について検討した。今年度は、歯科外来、精神科外来における、慢性疼痛を訴える症例の精神症状・治療状況の把握することを試みている。

2　研究方法

1）平成23年度：CBTについて、また、Disease-mongeringについて、文献や最新の発表などを集めて検討した。
2）平成24年度：霞が関アーバンクリニックにて、線維筋痛症患者16名を面接し、発達史、精神症状、随伴症状、comorbidityについて検討した。倫理面への配慮としては、当該クリニックの倫理委員会の承認を得て、当研究の趣旨を説明し、賛同した患者に対して行った。
3）平成25年度：北里大学東病院精神神経科口腔心身症に通院する口腔周囲に慢性疼痛を持つ患者を対象に、カルテを調べて、精神症状、治療状況を把握する。

3　研究結果

1）平成23年度：CBTについては、一般に、導入の際、その副作用や症候移動の検討、適切な刺激反応分析などが必要であり、そのためには詳細な面接が不可欠である。「痛み、即CBT」という考え方は不適切であると考える。うつ病にともなう痛みに対しては、抗うつ薬の使用などが求められる。また、Disease-mongeringについては、製薬メーカーの思惑、患者の希望などの間で、慢性疼痛を扱う医師、また線維筋痛症の専門医においては、バランスのとれた判断が求められる。
2）平成24年度：線維筋痛症症例にみられる精神症状、重症度は、ケースにより様々で、一定の法則性がなく、随伴症状、comorbidity の関係性については、多彩な組み合わせの可能性が示唆される。また繊維筋痛症症例の生活史についても、必ずしも一定の法則性があるわけではない。特に治療反応性に乏しいケースに対しては、詳細な病歴聴取から得られる情報も、症状軽減へのアプローチに寄与する可能性が考えられた。
3）平成25年度：北里大学東病院口腔心身症外来は、精神神経科内に設置されている特殊外来である。今回は、開設時の平成19年4月から平成25年12月までに、当外来を受診した患者76例（女性：61例、男性15例）を調査した。当外来を受診した口腔関係の主訴は、口腔歯肉痛24名（31.6%）、舌痛16名（21.1%）、口腔内の粘つき・乾燥感12名（15.8%）、歯痛6名（7.9%）、顎運動5名（6.6%）、顎関節痛4名、かみ合わせ4名（各5.3%）、口唇痛3名（3.9%）となっている。口腔領域における痛みに関係する主訴を合わせると53例（69.7%）になる。以降痛みを主訴とする群（以下OP（+）群）と、主訴が痛みでない群（以下OP（-）群）を比較すると、先に示した年齢層は、OP（+）群53例（女性44名、男性9名）が、初診時平均年齢63.5歳、OP（-）群23例（女性17例、男性6例）は初診時平均年齢60.0歳と、OP（-）群のほうが、若干若かった。初診時年齢は、中高年の女性が多く、慢性の痛みを有する患者、線維筋痛症患者の年齢分布と一致する。OP（-）のケースとは、口腔内の粘つき、乾燥感や顎運動の異常（顎がガクガクする、位置が一定しない、など）を訴えるケースであり、受診年齢層ではOP（+）群に比べて若干若く、薬剤使用による影響が契機であることが多かった。一方OP（+）群は、契機がはっきりせず、痛みが先行し、病悩期間が長く、受診医療機関数が多い傾向にあった。紹介する経緯についてはそれぞれのケースごとに検討しているわけではないが、OP（+）群では歯科医師からの紹介が多かった。原因のわからない痛みに関して、歯科医師も診断治療に苦慮している可能性がある。精神科疾患は、持続性疼痛性障害、心気障

害、うつ病で大半を占めた（83.0%）。
FM群との比較では、契機などの面では若干異なった傾向を認めたが、FM群のケースが少なかったこと、調査方法も異なることから、比較が難しく、考察のできる結論も出せなかった。

4　考察

線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛について、精神医学の観点から考えることとしては、①痛みの出現、発展の因子として、身体要因以外に考えることないか、②慢性化している原因は何か、③薬物療法、非薬物療法として適切でない対応がなされていないか、ということが挙げられよう。①、②については、線維筋痛症症例の発達史、生活史、精神症状、随伴症状、comorbidity の関係について検討することで、また③については、CBT、特に痛みに対してのCBTについて検討することで、慢性疼痛に対しての精神医学的なアプローチを考えることができると思い、研究を進めてきた。そして、この領域の医療全体、成因や対応全般について、Disease-mongeringという問題についても取り上げて検討した。結果としては、生活史、発達史、それぞれの精神症状、随伴症状などについて、一定の法則性は見いだせず、comorbidityについても様々な組み合わせの可能性が見いだせる、というものになった。対応については、CBTの効果が一定してないようであり、このことから、導入の検討は必ずしも適切にされていない可能性が示唆された。Disease-mongeringという問題については、きちんとした枠組みや対応を決めておかないと、例えば精神科領域における、うつ病や発達障害の医療のような、不適切な広がりにつながりかねないことが、注意すべきことであろう。
最終年度は、身体症状を呈しつつ、精神的問題がある、あるいは疑われるケースを調査した。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と考える。
また慢性疼痛患者においては、症状発症の契機に、身体疾患や感染症、侵襲的治療、また仕事や家庭におけるストレスなどが関与することがあることが分かった。

5　評価

1）達成度について
「線維筋痛症という身体疾患があってその発症に関係する精神面、あるいは合併する精神症状や精神疾患を検討する」ではなく、線維筋痛症の一部が精神疾患である可能性まで検討すべきであることを示す研究結果が出た。さらに治療に重要な知見も得られた。当初の目標はある程度達成された。

2）研究成果の学術的・国際的・社会的意義について
線維筋痛症の位置づけが国際的にもなおあいまいであるため、日本の現状を明らかにできたと考える。

3）今後の展望について
「線維筋痛症の一部は精神疾患であるか」、「線維筋痛症は高頻度で精神症状あるいは精神疾患を合併するか」、「線維筋痛症の治療では精神面にどのような治療が必要か」などが今後の課題である。

4）研究内容の効率性について
特に記載すべきことはない。

6　結論

現状の線維筋痛症の診断基準では、その一部が精神疾患であることを否定できない。一方では狭義の線維筋痛症が精神症状や精神疾患を合併することも事実であろう。診断方法の明確化と治療における精神医学的方法の開発が今後の課題となる。

7　研究発表

1）国内

口頭発表	２件
原著論文による発表	０件
それ以外（レビュー等）の発表	３件

そのうち主なもの

論文発表
○宮岡等「身体表現性障害　A.障害の概念について　B.身体化障害」疾患・症状別 今日の治療と看護　改訂第3版　803-806頁　2013.03.30.
○宮岡等「Disease-mongeringと線維筋痛症」精神神経学雑誌2012 114巻　第107回日本精神神経学会学術総会シンポジウム：今日の新たな病気と精神医学 SS356-359　2013.02.
○中久木康一　和気裕之　宮地英雄　六島聡一　天笠光雄　宮岡等「口腔外科における精神科リエゾン外来を10年間に受診した患者の臨床統計的検討」日本歯科心身医学会雑誌第27巻1・2号　10-18頁　2012.12.25.

学会発表
○会長講演　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　2013.10.5.
○口演　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.

2）海外

口頭発表	０件
原著論文による発表	０件
それ以外（レビュー等）の発表	０件

8　知的所有権の出願・取得状況（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

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：若年性線維筋痛症の臨床像の把握と治療法の開発に関する研究

研究分担者：横田俊平　横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授
研究協力者：菊地雅子　横浜市立大学附属病院助教
宮前多佳子　東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター

研究要旨：若年性線維筋痛症は全身痛を主訴に受診し圧痛点に疼痛を有する疾患である。当初、筋・骨格系の異常が想定され、血液・尿検査、種々の画像検査などが行われ、ときに筋生検まで実施してしまう施設も少なからず存在する。これも疾患の認知度が低いためと考えられ、研究は臨床症状とその経過の詳細な分析、血液・画像検査所見の特徴、発達・発育歴、性格傾向、母子関係と児の家族関係などを明らかにして診療ガイドラインを作成し、疾患認識を高めるとともに、疾患の本体、病因を明らかにすることを目的に研究をすすめてきた。さらに、病態生理を明らかにし、治療法を樹立することを目的とした。その結果、本症は乳児期の母児間の愛着形成に問題があり、発育・発達に伴う性格形成に偏りが生じ、9～12歳の早期思春期に至り人格形成期に入ると、母子分離不安が昂じて本症が発症することが疑われた。性格的な偏りを生じたうえに、思春期早期の母子分離不安が加わり、全身疼痛が身体表現として生じ、対人関係の確立に支障を生じ、小学校や中学校では85%が登校障害を起こす。治療法は「環境分離短期入院」を行い、入院期間中は家族の面会を謝絶し、院内に新しい環境を用意すると、約3週間の間に歩行障害の改善、生活への意欲を取り戻すことができた。以上より、病児の社会復帰には、家族関係の改善と児の心理的支援が必須で、また一時的には家族と病児の間に冷却期間をおくために数週間の入院もしくは入所を行うことが必要である。小児科医、児童精神科医、看護師、臨床心理士、学校教師などの多職種協働が可能な施設が求められている。

A. 研究目的

小児期発症の若年性線維筋痛症について、小児例の臨床的特徴を明らかにする。および「環境分離入院」による臨床症状の改善から成因を明らかにする。

B. 研究方法

外来受診者の問診により臨床的症候と症状を検討する。疼痛に関しては部位、持続時間、疼痛の誘発要因など、また自律神経症状、睡眠障害、平熱、胃腸障害などについて詳細に問診するとともに、アンケート調査を行い集計する。

家庭環境要因の大きい病児については短期入院を勧め、家族との面会を謝絶し、携帯電話など外部との通信手段も遮断し、代わって小児科医・看護師、児童精神科医・臨床心理士、学校教師、リハビリテーションなどが新しい環境を用

意して病児に対応するとともに、外来にて家族（主に母親）との面談を繰り返して発育・発達歴、性格傾向、家族内の病児の様子、学校での振る舞いなどについて詳細に記録をとる。入院中の医師・看護師・院内学級講師・臨床心理士などの対応から、本症のリスク因子を明らかにし治療に結びつける。

当科を受診した約200名の若年性線維筋痛症の症例のうち54例の入院例について、臨床症状、発達・発育における家族とくに母親との関係の詳細な面談結果、心理検査、そして診断の手順、対応方法、短期環境分離入院の効果について後方視的に検討する。

また、一般・特殊血液検査、画像検査、心理検査などを実施し、身体的機能異常の有無についての検討も行う。

C. 研究結果

(1) 男女比：1:8。発症年齢：11.7±2.4歳（発症は9～12歳に集中していた）、診断時年齢：12.7±2.4歳、調査時年齢：14.4±2.8歳。

(2) 発症契機：両親の離婚(1/3)、父親の遠隔地への単身赴任、外傷・手術、転居などが挙げられた。

(3) 理学的診察所見：全身の皮膚・筋についてわずかな力で把握を行っても、疼痛を訴えた。関節部位の発赤・腫脹はなかった。圧痛点は全例で陽性で、ほとんどの例で圧痛点18ヶ所中18ヶ所に圧痛を認めた。

(4) 臨床症状：全身疼痛、腰痛がほぼ全例に認められ、頭痛、腹痛を呈する例も多かった。慢性疲労感、交感神経優位の自律神経障害、睡眠障害（入眠障害、中途覚醒）、低体温が共通に認められた。アンケート調査では、全身痛と慢性疲労感がいずれも90%を占め、次いで関節痛(78%)、allodynia(70%)、筋力低下(70%)、睡眠障害(67%)、筋痛(63%)、手足の末梢冷感(63%)、うつ気分(63%)、手足のしびれ感(52%)、月経困難(50%)、発汗過多(44%)、過敏性腸炎(37%)、低体温(37%)、記銘力低下(37%)などが多くの症例で認められた。一部には自殺願望を有する例、醜形恐怖に苛まれる例などが存在した。

(5) 検査値の異常：一般検査に異常はなく、肝機能検査、腎機能検査、甲状腺機能検査に異常を認めなかった。遊離脂肪酸が高値で、総ケトン体が低値で、ミトコンドリア機能の異常が推定された。抗核抗体、抗dsDNA抗体、抗SS-A抗体はいずれも陰性であった。

(6) 画像検査：筋・関節のCT、MRIに炎症所見は認めなかった。

(7) 生活障害：登校障害、摂食障害、歩行障害（杖使用、車椅子使用が約1/3の症例に認められた）などが共通の所見として認められた。

(8) 性格傾向：完璧主義、コミュニケーション障害（＝「良い子」を演じてしまい、友人関係を築けない）、反抗期のない“良い子”が特徴的であった。アンケート調査によると、頻度の高かったものは凝り性、責任感が強い、負けず嫌い、真面目、我慢強い、頑固、繊細など、逆に頻度の低かったものは内気、非社交的、集

中力散漫、虚栄心が強い、もの静か、変わり者、非現実的、冷淡などであった。

(9) 心理テスト：特徴的に、「過剰適応」とともに「自己肯定感の欠如」が共通所見として得られた。

(10) 環境分離入院：家庭・学校環境から一時避難的に短期入院処置をとった（「環境分離入院」）。入院は2〜3週間に限り、この間家族の面会は謝絶とした。携帯電話も家族に持ち帰ってもらった。病棟医師・看護師、院内学級教師が積極的にかかわり、病児に新しい環境を準備した。リハビリテーションを積極的に活用した。病棟の部屋割りに配慮した。家族には外来に受診して戴き、乳幼児期の様子を詳細に聞き、家族（母親）の母子関係における意識の変更を促し、過干渉の排除に極力務めることを約束してもらうことで、退院後の受け入れの準備を行った。その結果、病児たちは1週間〜10日ほどで新しい環境に適応し、疼痛のため松葉杖を使用していた例も車椅子であった例も、全体で約2/3の症例は歩行が可能となり改善を認めた。しかし、一部は退院後再び杖に頼り車椅子が必要になる例も認められた。とくに、自殺企図を有していた例は精神科での薬剤投与を必要とし、

D. 考察

若年性線維筋痛症の一般認識度は依然低い。この研究班では小児例特有の臨床的特徴を明らかにし、環境分離入院を行った症例を中心に治療効果を後方視的に検討した。本症は、完璧主義、過剰適応、自己肯定感の欠如など特異な心理・性格傾向をもった児が、思春期早期（9〜11歳）に至り、母親の児への過剰介入（その背景としてsingle mother、父親の家族からの孤立など）に対する身体表現として全身疼痛、疼痛による歩行障害、不登校に至ると考えられた。発見が遅れると腹部膨満感（胃の噴門・幽門の過度な緊張）、逆流性食道炎、過敏性胃腸炎、手掌過剰発汗など、交感神経系の緊張の高まりと考えられる諸症状が加わる傾向が認められ、早期発見と早期の治療介入が必須であることが伺われた。そこで、病児を家族・学校から分離を図るため入院処置とし（環境分離入院）、家族の面会を遮断するとともに、看護師・小児科医の働きかけ、院内学級への登校、リハビリテーション科での歩行訓練などを積極的に実施して治療を行った。

本症にみられる特異な性格傾向は、乳児期に発生した愛着障害の児が母親を追い求める気持ちが強いために認められるものにきわめて類似している。愛着障害児は思春期早期に至り自己否定を抱えやすくなり、「良い子」を演じてしまう傾向や、完璧にこだわる傾向などを認めるが、若年性線維筋痛症の病児たちの性格傾向も同様であった。実際、母子の愛着の絆が形成される乳児期に、母親の児への過剰な心理的介入があったとする母親が多いことも認められた。ただし、これまで報告されている愛着障害は、「愛情飢餓」すなわち母親によるネグレ

クトや虐待もしくはそれに近い状況の結果として完璧主義（自分が完璧な存在でなければ、すべてがだめになってしまう、自分の義務や理想を完璧に実現しなければ、自分が無価値になってしまうと思うことが背景にある）や、自己肯定感の欠如または自己否定感に苛まれる。その行き着く先に、不安障害、うつ状態、境界型パーソナリテイ障害などがあるとされる。しかし、若年性線維筋痛症では、むしろ母親の過干渉が認められ、実際においても、環境分離短期入院で、車椅子で入院した病児が家族（母親）から分離し、病棟で新しい環境を用意してなじんでくると歩行可能となり、スキップを見せながら退院する子どもを少なからず経験した。また、自己肯定感の欠如は、醜形恐怖、家族や学校環境の中での「居場所のなさ」に結びつき、試験への恐怖感、友人関係を作ることへの恐怖感、対人恐怖を生み出し、はなはだしい場合には自殺企図を生み、高校生以降の女児では美容形成を行なったり、しばしばリストカットに走ることになる。今後、このような乳児期の母子の愛着形成についての検討が必要で、広範な調査が行われるべきであろう。

本症に長く罹患している病児の場合には、単に全身疼痛や腰部痛、頭痛のみならず、過度の手掌発汗、胃部膨満感と逆流性食道炎、過敏性腸疾患、不眠傾向などが重層してくる傾向が伺われた。いずれも交感神経系優位の自律神経障害を示唆している。母親からの過干渉が病因のひとつと考えると、病児は過度のストレスがつねに加わった状態にある。最近の神経炎症の考え方からすると、青斑核への心的ストレスがノルエピネフリンの持続的かつ過度の産生を促し、その直下にある交感神経中枢がつねに活性化した状態に置かれることが病因に関わっているのかも知れない。ノルエピネフリンはさらに視床を活性化し、周囲ミクログリアの活性化をも促すとの報告があり、今後、神経炎症の関わりについての検討がすすめられるべきであると思われる。

E. 結論

以上のような結論に基づき、これまで「若年性線維筋痛症診療ガイドライン（2009年版、2011年版、2013年版）を作成してきた。現時点では、中枢神経系内の神経炎症についての知見は不十分で、したがって、小児例に特異的効果のある薬剤は開発されていない。そこで、発症と疾患の持続に関わっていると考えられる心因的ストレスを極力最小にするための方策として、環境分離入院、面談による自己肯定感の醸成、家族の病児への対応の変更を促すための母親、父親への面談などを、小児科医、児童精神科医、看護師、臨床心理士、学校教師など多職種協働で達成していくことが求められている。しかし、現状ではこのようなシステム構築は限られた施設でしか可能ではない。若年性線維筋痛症の病児は、少なくとも最近の10年間に著増しており、この傾向は今後ますます強まるものと思われる。関係当局の理解と、システム構築への賛助が期待される。

F. 評価

1) 達成度について

目的に沿った達成が得られた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

この研究で得られたものをわが国の「Juvenile fibromyalgia: Guidance for management」として英論文化し、また研究班による「線維筋痛症診断ガイドライン」に収載した。

3) 今後の展望について

発症に心的ストレスが加わることが引き金になっていることが推察され、とくに乳児期の愛着障害についての検討を行う必要性が示唆された。今後、母親との面談による詳細な調査が必要と思われた。また、経過の中で交感神経優位の状況が加わり、改善の可能性が低くなる傾向については、今後、神経炎症の側面から病因を探り、薬物療法の道を開けるようにする。

4) 研究内容の効率性について

本症の患児は約 10 万人と推定される。環境分離入院をさらに拡大し、同時に家族の心理的支援を行い、治癒を目指す。

G. 研究発表

1) 国内

＜論文発表＞

1. 厚生労働省研究班編「線維筋痛症診療ガイドライン（2009 年版)」日本リウマチ財団発行.「小児の線維筋痛症」p75～82.
2. 日本線維筋痛症学会編「線維筋痛症診療ガイドライン（2011 年版)」日本医事新報社発行.「小児の線維筋痛症の診療と治療」p141～148.
3. 日本線維筋痛症学会編「線維筋痛症診療ガイドライン（2013 年版)」日本医事新報社発行.「小児の線維筋痛症の診療と治療」p148～155.
4. 横田俊平、菊地雅子、宮前多佳子、他。子どもに起こる線維筋痛症。難病と在宅ケア 2011;17:35-37.
5. 宮前多佳子、菊地雅子、原拓磨、他。小児期に発症した線維筋痛症の臨床的特徴と性格傾向。日本小児科学会誌 2010;4;40-45.
6. 横田俊平、梅林宏明、宮前多佳子、他。小児期の線維筋痛症 3 症例の経験。日本小児科学会誌 2007;111:53-57.

2) 海外

＜論文発表＞

1. Yokota S, Kikuchi M, Miyamae T. Juvenile fibromyalgia: Guidance for management. Pediat Int 2013;55:403-9.
2. 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.

1. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む)

1) 特許取得　　なし

2) 実用新案登録　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：病態研究：線維筋痛症の高次脳機能の解析

研究分担者：臼井　千恵
所属機関　順天堂大学附属練馬病院　メンタルクリニック科

研究要旨　線維筋痛症は全身の疼痛を主症状として不眠、抑うつ、全身の疲労感や種々の精神神経症状を伴う原因不明の疾患である。近年、増加の一途をたどり、人口の1.66%の患者が存在していることが判明した。しかし線維筋痛症の病態は全く解明されておらず、本疾患の発症機序の解明とその治療法の確立が、国家プロジェクトとして火急の問題とされていることは明白である。研究分担者のこれまでの研究から、線維筋痛症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いう思いに至り、本研究で、線維筋痛症の病態が脳機能障害であることが明らかにした。

A.　研究目的

線維筋痛症は全身の疼痛を主症状として不眠、抑うつ、全身の疲労感や種々の精神神経症状を伴う原因不明の疾患である。近年、増加の一途をたどり、人口の1.66%の患者が存在していることが判明した。しかし線維筋痛症の病態は全く解明されておらず、本疾患の発症機序の解明とその治療法の確立が、国家プロジェクトとして火急の問題とされていることは明白である。これまでに線維筋痛症患者ではＳＰＥＣＴ(Single Photon Emission Tomography)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線維筋痛症の痛みの改善することを確認しており、線維筋痛症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いう思いに至った。本研究は、PET (positron emission tomography)　を用いて線維筋痛症の脳の糖代謝の解析を行った。

B.　研究方法

線維筋痛症患者群18名と健常者群18名に対して、PETを施行し、^{18}F-FDG PETを用いて糖代謝を測定したデータを収集した。

（倫理面への配慮）

本研究は順天堂大学附属練馬病院倫理委員会による許可を受け実施した。（承認番号：倫10-13号）

C.　研究結果

線維筋痛症患者群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、線維筋痛症では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での糖代謝の上昇、前帯状回、上中頭回での糖代謝の低下が認められた。

考察

前述の結果より線維筋痛症患者では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回、前帯状回、上中頭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、線維筋痛症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線維筋痛症とDefault mode networkとの関連にも結び付く結果であった。

結論

本研究は線維筋痛症のＰＥＴ画像と年齢性別をマッチさせた正常者とで比較検討した。今回の結果はこれまでにない新たな知見であり、線維筋痛症が脳機能に何らかの障害があることへのエビデンスを与えるとともに、認知機能の関与を明らかにした。本研究は、発症メカニズムの解明に関して先駆的な位置づけとなる研究である。今後はさらに症例を増やし、線維筋痛症患者に対する様々な治療法による脳機能の変化の研究を行っていく予定である。

E.　研究発表

1. 論文発表

1.Hatta K, Otachi T, Sudo Y, Hayakawa T, Ashizawa Y, Takebayashi H, Hayashi N, Hamakawa H, Ito S, Nakase R, **Usui C**, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y; for the JAST study group. Difference in early prediction of antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine

in thetreatment of acute-phase Schizophrenia.Schizophr Res. 2011 ;128(1-3):127-135.

2.**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. 2012 ;22(1):40-4

3. **Usui C,** Hatta K, Doi N, Kubo S, Kamigaichi R, Nakanishi A, Nakamura H, Hattori N, Arai H.Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy .Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;15;35(7):1704-8

4.Nomoto H, Hatta K, **Usui C**, Ito M, Kita Y, Arai H.Vitamin K deficiency due to prolongation of antibiotic treatment and decrease in food intake in a catatonia patient.Psychosomatics. 2011;52(5):486-7

5. Hatta K, Otachi T, Sudo Y, Kuga H, Takebayashi H, Hayashi H, Ishii R, Kasuya M, Hayakawa T, Morikawa F, Hata K, Nakamura M, Usui C, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y; For the JAST study group.A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone. Psychiatry Res. 2012 ; 30;198(2):194-201.

6. Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, **Usui C**, Tachikawa H.Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift ocurring? Behav Brain Funct. 2012;31;8(1):28.

7. 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):846-850

8. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K.A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia.Arthritis Res Ther. 2012 ;12;14(5):R217

9.Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K.An open-label long-term phase III extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. Mod Rheumatol. (in press)

10. Ito M, Hatta K, **Usui C**, Arai H. Urine catecholamine levels are not influenced by electroconvulsive therapy in depression or schizophrenia over the long term.Psychiatry Clin Neurosci. 2012 ;66(7):602-10.

11. 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)

12. 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)

13. 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)

14. 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)

15. **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

16. 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)

2.学会発表

1.**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、西岡久寿樹：ACR 予備基準2010 の本邦での検証　第3回 線維筋痛症学会　9/10-11,　2011

2.**臼井千恵**、線維筋痛症の脳機能画像～病態解明・診断・治療にむけて～
第3回　線維筋痛症学会　9/10-11,　2011

3.**臼井千恵**、八田耕太郎、新井　平伊：線維筋痛症のＳＰＥCT所見およびガバペンチンの有効性の予測について　第107回　日本精神神経医学会総会　10/26-27,　2011

4. **Usui C**, Hatta K, Doi N, Nakanishi A, Nakamura H, Nishioka K: Brain perfusion in fibromyalgia patients and its differences between responders and poor responders to gabapentin.
1st BIO-RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL CONGRESS(BRIC) Tokyo JAPAN 14-16 November 2011

5. **臼井千恵**、八田耕太郎：ACR予備診断基準2010の本邦での検証　第24回　日本総合病院精神医学会総会　11/25-26,　2011

6.**臼井千恵**、八田耕太郎、土井永史、新井平伊：精神病症状を伴うパーキンソン病におけるECTの有効性と脳血流の変化　第24回　日本総合病院精神医学会総会　11/25-26,　2011

7.**臼井千恵**：ECTの新しい適応、第24回　総合病院精神医学会総会11/25-26,　2011

8. **臼井千恵**、線維筋痛症の脳イメージング　第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012　長崎

9. 岡　寛、**臼井千恵**、西岡健弥、山野嘉久、中村郁郎、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-第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012　長崎

10. 太田　博嘉、岡　寛、**臼井千恵**、大倉征幸、鈴木　実、西岡久寿樹：プレガバリンの線維筋痛症に対する国内臨床試験成績　第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012　長崎

11. 中村郁郎、西岡健弥、**臼井千恵**、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　第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012　長崎

12. 西岡健弥、中村郁郎、**臼井千恵**、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹：ＦＡＳ-31を用いた線維筋痛症の治療評価　第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012　長崎

13. 山野嘉久、渡辺　修、荒谷聡子、八木下尚子、藤田英俊、**臼井千恵**、西岡健弥、伊藤健司、長田賢一、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ＶＧＫＣ抗体の測定　第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012　長崎

14. 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、中村郁郎、岡　寛、西岡久寿樹：線維筋痛症研究プラットフォームの確立と疼痛シグナル解析モデルの構築　第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012　長崎

15. 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、中村郁郎、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　第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012　長崎

16. 太田　博嘉、岡　寛、**臼井千恵**、大倉征幸、鈴木　実、西岡久寿樹：プレガバリンの線維筋痛症に対する国内長期投与試験成績　第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012　長崎

17. 西岡健弥、**臼井千恵**、岡　寛、長田賢一、山野嘉久、西岡久寿樹：線維筋痛症におけるR

estlesslegs syndromeの合併と治療について 第4回　線維筋痛症学会　9/14-15,　2012 長崎

18. **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25回　日本総合病院精神医学会総会　11/30-12/1,　2012　東京

19. **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

20. **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

21. 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、治療、精神面への対応」　第5回　線維筋痛症学会　10/5-6,　2013　横浜

22. 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+チャネル（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

23. 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

24. 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

25. **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

26. **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

27. 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

8.　知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1　特許取得

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

臼井千恵、中島利博、荒谷聡子ら　特願2013-121694　提出日:平成25年 6月10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

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と、不眠、疲労感、気分障害、認知障害などを特徴とする原因不明の疾患である。これまで本疾患の診断に役立つバイオマーカーは発見されておらず、そのため診断に苦慮することが多いと同時に病態理解も進んでいない現状にある。そこで我々は、FM患者にしばしば認められる筋肉の不随意運動に着目し、同じ筋肉の不随意運動を特徴とするアイザックス症候群の病態に関連するといわれる電位依存性 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。具体的にはFM患者36例をtraining set（20例）とtest set（16例）の2群に分け、それぞれの血清中に含まれる抗VGKC複合体抗体をRIA法によって測定した。その結果、training set 20例中4例陽性（20%）、test set 16例中5例陽性（31.3%）となり、異なる患者群による再検証に成功した。これまで抗VGKC複合体抗体陽性の疾患としてアイザックス症候群、モルヴァン症候群、非ヘルペス性辺縁系脳炎が報告されているが、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る。今後、この「抗VGKC複合体抗体関連FM」の病態を明らかにするとともに、臨床的に問題となるうつ病やリウマチ性疾患等との鑑別における抗VGKC複合体抗体検査の有用性について検討する必要がある。

A. 研究目的

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と、不眠、疲労感、気分障害、認知障害などを特徴とする原因不明の疾患である。本疾患は血液検査や画像診断に異常を認めないことが多く、しかもこれまで診断に役立つバイオマーカーも発見されていないため、診断に苦慮することが多いと同時に病態理解も進んでいない現状にある。

そこで本研究では、このFM患者にしばしば認められる筋肉の不随意運動（筋肉のピクツキ、こむらがえりなど）に着目して、その原因となりうる抗VGKC複合体抗体の陽性率を調べることとした。抗VGKC複合体抗体とは電位依存性カリウムチャネル(voltage-gated potassium channel : VGKC)複合体に対する自己抗体のことで，筋痙攣を主徴とするアイザックス（Issacs）症候群や、筋症状に加え、不眠や幻覚といった中枢神経症状を伴うモルヴァン（Morvan）症候群、また非ヘルペス性辺縁系脳炎にこの抗体陽性例が多いことが知られている。本研究は、これら抗VGKC複合体抗体関連疾患の専門家である鹿児

島大学医学部神経内科学教室の渡邊修先生と共同で進めることとした。

B. 研究方法

対象は健常者13例およびFMの診断基準（1990 ACR criteria & 2010 ACR criteria）を満たすFM患者20例（training set）と異なるFM患者16例（test set）とし、各症例の血清中に含まれる抗VGKC複合体抗体の有無を検討した。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．兎の脳組織から抽出したVGKCとヨウ素125標識α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．抗原ー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^{125}I-αデンドロトキシン—VGKCを吸引除去。

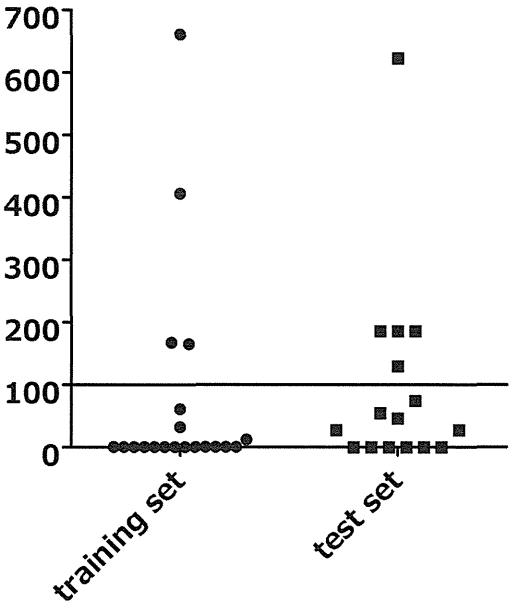
4．沈殿物の放射能量をγカウンターにて測定。100以上を抗体陽性とする。

また、陽性症例の一部に対して、抗けいれん薬を使用し、その治療効果について検討した。

C. 研究結果

健常者13例では、いずれも抗VGKC複合体抗体が陰性であったのに対し、training setであるFM患者20例中5例（20%）で抗VGKC複合体抗体が陽性となり、そのうち2例は強陽性反応を示した。また、test setとしたFM患者16例においても5例（31.3%）で抗VGKC複合体抗体が陽性で、うち1例は強陽性反応を示した（図１）。

図１　training set (n=20) 及びtest set (n=16)における抗VGKC複合体抗体測定結果（RIA法）



Training setの中で、うつ病を合併したFM患者6例では抗VGKC複合体抗体は陰性であった。

抗VGKC複合体抗体陽性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。

抗VGKC複合体抗体が陽性であった5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。

D. 考察

FMには抗VGKC複合体抗体が陽性となる一群が存在することが、traininng setとtest setという２つの異なるFM患者群を用いて示すことができた。その陽性率は全体で36例中10例（28%）と、アイザックス症

候群の欧米や本邦で報告されている3割に匹敵するものである。

2012年、メイヨークリニックの研究グループから、慢性疼痛を有する患者に抗VGKC複合体抗体が高頻度で認められるとの報告がなされ（Klein CJ, et al., Neurology, 2012）、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アイザックス症候群、モルヴァン症候群、非ヘルペス性辺縁系脳炎が報告されているが、慢性の全身性疼痛を主徴とする疾患は存在しないため、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患者には抗VGKC複合体抗体が陽性となる一群が存在することを２つの異なる患者群を用いて証明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.

5) 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**, 22(1):40-44, 2012.

6) Yagishita N., Aratani S., Leach C., Amano T., Yamano Y., Nakatani K., Nishioka K. and Nakajima T. RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. **Int. J. Mol. Med**, 30:1281-1286, 2012.

7) 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 synoviocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. **Arthritis Rheum**, 63(12): 3833-3842, 2011.

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.

2) 山野嘉久. 線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定. 厚生労働科学研究費補助金慢性の痛み対策研究事業「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」班平成 24 年度第 2 回班会議, 2013 年 2 月 11 日, 三重.

3) 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立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.

4) 山野嘉久、渡邊修、荒谷聡子、八木下尚子、藤田英俊、臼井千恵、西岡健弥、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹. 線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 16 日, 長崎.

5) 西岡健弥、中村郁朗、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹. FAS-31 を用いた線維筋痛症の治療評価, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会 2012 年 9 月 15 日, 長崎.

6) 中村郁朗、西岡健弥、臼井千恵、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 年 9 月 15 日, 長崎.

7) 西岡健弥、臼井千恵、岡寛、長田賢一、山野嘉久、西岡久寿樹. 線維筋痛症における Restless legs syndrome の合併と治療について, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.

8) 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, 長崎.

9) 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 15 日, 長崎.

10) Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011. November 2011, Tokyo.

11) 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. SPACIA1/SAAL1: A newly identified gene associated with aberrant proliferation of synovial fibroblasts. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo:The 8th GARN Meeting November 2011, Tokyo.

12) 山野嘉久　線維筋痛症患者における抗VGKC抗体の測定　平成23年度厚生労働省科学研究費補助金　慢性の痛み対策研究事業「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」研究報告会　2012年2月11日　三重.

13) 澁谷美雪、岡寛、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹　線維筋痛症のストレスコーピングと症状マネジメント　第3回日本線維筋痛症学会　学術集会　2011年9月11日　横浜.

14) 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、西岡久寿樹　ACR予備基準2010の本邦での検証　第3回日本線維筋痛症学会　学術集会　2011年9月10日　横浜.

15) 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3日　高知.

16) 八木下尚子、荒谷聡子、佐藤知雄、藤井亮爾、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博　E3ユビキチンリガーゼシノビオリンの線維化への関与　第55回日本リウマチ学会総会・学術集会　2011年7月18日　神戸.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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）
分担総合研究報告書

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　氏　　名　長田　賢一
所属機関　聖マリアンナ医科大神経精神科准教授

[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-HT2A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α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 Ⅳ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くないことから，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-HT2A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-HT2A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科的治療．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, Psyhiatric 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) 渡邉高志、**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**、渡邉高志、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