

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究年度総合報告書

研究課題：線維筋痛症類似病態である慢性疲労症候群の認知度ならびに多施設共同によるアメリカリウマチ学会2010診断予備基準、2011改定基準の本邦症例での有用性検証と慢性疲労症候群併発頻度の検討

研究代表者：所属機関 東京医科大学医学総合研究所
氏名 松本 美富士

[研究要旨]

慢性疲労症候群(CFS)は線維筋痛症(FM)と密接な関連があり、相互に合併することが多く、これら患者は地域のプライマリケア医を受診することが多い。しかし疾患の認識がなければ、鑑別診断にも上がらない。そこで、CFSのプライマリケア医における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た。東京都、愛知県、三重県下でCFS患者が受診する診療科を標榜するプライマリケア医(3,000名)を対象とした。CFSの疾患概念まで知っているものは35.1%、病名のみ知っているが49.0%(両者で84.1%)、病名を聞いたことがあるレベルが13.1%、病名を知らないものはわずかに1.4%であり、認知度に有意な地域差はなかった。またCFSの疾患概念を否定するものが1.5%にみられた。過去1年間に調査対象者の12.2%がCFS患者の診療経験を有していた。本邦プライマリケア医はCFSの疾患認知度はFMと同様に高いが、患者の診療経験はごく一部であり、本邦プライマリケア医では、FMと同様にCFSはなじみのない疾患であることが確認された。

アメリカリウマチ学会(ACR)が20年ぶりに線維筋痛症(FM)診断予備基準(2010年基準)を提案し、さらにWolfeらはより簡便な基準として改定基準(2011年基準)を提案した。これら基準の本邦人への適応の妥当性を多施設症例で検証を行った。1990年基準によりFMと診断された198例をCaseとし、対照疾患は慢性疼痛をゆるする各種リウマチ性疾患、整形外科的疾患、慢性疼痛病態、およびうつ病を中心とした精神疾患の計169例を用いた。2010年基準の診断感度は67.7%、特異度は78.1%である、2011年基準では感度：71.7%、特異度：78.1%といずれも低い値であった。そこで対照疾患の基礎疾患群での特異度の検討では、リウマチ性疾患：90.9%、整形外科的疾患：88.4%、慢性疼痛病態：44.4%、精神疾患：50.0%であった。また、2011年基準では症状スコアで、cut-off値：13/31としているが、本邦症例ではFM/非FMのcut-off値が設定できず、FMでは1~30、非FMでは0~26に分布していた。したがって、実臨床では本邦人を対象とした場合2010年基準、2011年基準よりも1990年基準の妥当性が確認された。一方、FMと密接な関連のある慢性疲労症候群(CFS)の合併頻度について検討を行った。CFSのCDC基準(1994)では39.9%、本邦旧厚生省基準(1995)：32.1%、カナダ基準(2003)：32.1%、日本疲労学会基準(2007)：36.9%であった。FMでCFS合併例は疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、筋痛ないし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。

A. 研究目的

慢性疲労症候群(CFS)は線維筋痛症(FM)と密接な関連があり、両者はいわゆる機能性身体症候群(functional somatic syndrome; FSS)の概念に含まれる。CFS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が。その他に両疾患では共通の多彩な不定愁訴的な随伴症状を伴う。その結果、これら患者はまず、地域のプライマリケア医を受診することが多い。しかし、これら疾患の認識がなく、鑑

別診断にも上がらなければ、その診断は困難であり、ドクターショッピングとなったり、診断の遅れから適切な初期対応がなされないとか、医療資源の浪費につながる。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とした。

一方、FMとCFSは相互にしばしば併発することが知られている。これまでの疫学研究では両

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用することにより、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用可能で、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、本邦人への適用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、疾患

概念まで知っている、病名は知っている、病名は聞いたことがある、病名を知らない、CFS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、痛みと疲労の問診票で疼痛、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、疾患概念まで知っているは35.1%(95%信頼区間;CI 32.5-38.5%)、

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。病名は聞いたことがあるが13.1%(95%CI 11.2-15.4%)、病名を知らないものが1.5%(95%CI 0.73-2.3%)であり、CFS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、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)は設けてできず、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 I1, 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、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、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

