

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名と健康者群18名に対して、PETを施行し、<sup>18</sup>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 the treatment 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 occurring? *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. **白井千恵**、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. **白井千恵**、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. **白井千恵**、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ト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. 1<sup>st</sup> BIO-RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL CONGRESS(BRIC) Tokyo JAPAN 14-16 November 2011

5. **白井千恵**、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. **白井千恵**、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. **白井千恵**：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. **白井千恵**、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、**白井千恵**、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、**白井千恵**、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、**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 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、**白井千恵**、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、**白井千恵**、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、**白井千恵**、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、**白井千恵**、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、**白井千恵**、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、**白井千恵**、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. **白井千恵**、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. **白井千恵**、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 Vu  
Inerability to traumatic stress in fibromyalgia patients:19 months follow-up after the Great East Japan Disaster 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry 23-27 June 2013 Kyoto

21. 三木健司、**白井千恵**、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、**白井千恵**  
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<sup>+</sup>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、**白井千恵**、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、**白井千恵**、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. **白井千恵** 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. **白井千恵**、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、**白井千恵**、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

**白井千恵**、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

