

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

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松本 美富士

平成25年(2013)年 3月

目 次

I . 総括研究報告	
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-----	1
に関する研究	
松本 美富士	
藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科	
II . 分担研究報告	
1 . 本邦プライマリケア医における慢性疲労症候群の認知度の検討 - - - - -	16
松本 美富士	
藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科	
2 . 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 - - - - -	19
植田 弘師	
長崎大学大学院医歯薬総合研究科薬学系分子薬理学分野	
3 . 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-----	23
中島 利博	
東京医科大学医学総合研究所	
4 . 線維筋痛症の痛みの Pain Vision®による評価に関する研究-----	26
岡 寛	
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	
5 . 線維筋痛症の夜間睡眠時の自律神経 - - - - -	30
行岡 正雄	
医療法人行岡医学研究会行岡病院整形外科	
6 . 精神医学からみた線維筋痛症の診断と治療 - - - - -	32
宮岡 等、宮地 英雄	
北里大学医学部精神科学	
7 . 小児線維筋痛症の病態解析と治療法の確立に関する研究 - - - - -	35
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	
8 . 線維筋痛症の高次脳機能の解析 - - - - -	37
臼井 千恵	
順天堂大学医学部精神医学教室	
9 . 線維筋痛症患者における抗VGKC複合体抗体の測定 - - - - -	40
山野 嘉久	
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	
10 . 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 - - - - -	43
バイオマーカー 同定および治療薬理学に関する研究	
長田 賢一	
聖マリアンナ医科大学医学部神経精神科学	
11 . 線維筋痛症患者の鍼灸院における実態調査-----	46
伊藤 和憲	
明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学教室	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 - - - - -	55

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
総括研究報告書

線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究

研究代表者：所属機関 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・内科客員教授
氏 名 松本 美富士

[研究要旨]

線維筋痛症の3年計画で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を目的に以下の3つの分科会を組織し、研究構成員の緊密な連携と研究プラットフォームからの臨床データバンク、生体資料バンクを利用して平成24年度は以下の研究が行われた。

1) 病因解明

線維筋痛症の動物モデルとして、慢性疼痛モデルである低体温繰り返しストレス(ICS)、うつ型モデルとして精神繰り返しストレス(IPS)モデルおよび筋痛モデルとして酸性食塩水筋注のFMモデルの3モデルが作成された。これらモデル動物において既存の治療薬の治療効果解析が終了し、既存薬による慢性疼痛軽減作用が確認され、新規薬剤での解析を進めており、これら薬物と中枢神経での関連遺伝子群の定量解析、またヒトと動物において脳画像解析を行い責任領域の同定にせまりつつある。

2) 病態解明

病態解明研究のプラットフォームが構築され、これら症例の臨床データバンク、生体資料バンクを用いた研究が開始された。また、末梢血有核細胞を用いて gabapentin, pregabalin の標的分子である 2 シグナルの機能評価系をモデル動物で構築できた。さらに脳機能画像検査がヒトで行われ、健康人、対照疾患との比較で特異的機能低下領域が確認されつつある。線維筋痛症の一部に抗電位依存性 K チャンネル(VGKC)抗体が検出(22.7%)され、病型分類のバイオマーカーの可能性が示唆される。また、線維筋痛症における自律神経機能異常も明らかにされた。一方、本邦人の診断基準を提唱するために、米国リウマチ学会診断予備基準 2010 の多施設の多数例により、対照症例を設定し、検証が実施されている。類縁疾患である慢性疲労症候群のプライマリケア医の疾患認知度が明らかにされ、本症と同様に疾患認知度は高いが、診療経験のないプライマリケア医が多いことが示された。

3) 治療研究

線維筋痛症ガイドライン 2009, 2011 を ACR 診断予備基準の提案、本邦で新たな治療薬の薬価収載、日本人エビデンスの蓄積、公的医療保険との整合性および治療・ケアの均てん化を図るために改訂し、発行した（診療ガイドライン 2013）。プライマリケア医を対象に臨床症状から線維筋痛症の診断を可能とし、疾患活動性指標として利用可能な診断基準(ACR2011 改定基準)、重症度基準(FAS31)を本邦人での検証を実施している。疼痛の定量的指標の確立により、線維筋痛症の慢性疼痛の特性の解明、また、小児線維筋痛症の特性を考慮した診療マニュアルを作成中である。慢性疼痛の伝統医学による治療の実態調査を行った。一つは抑肝散による治療効果の検討を行うとともに、鍼灸治療院に受療する患者の 22.3%、慢性疼痛を訴える患者の 35.9% が線維筋痛症であることが明らかにされた。

いずれも計画とおり研究が進捗しており、最終年度には当初の目的が達成される見込みである。

分担研究者	宮岡 等	北里大学医学部精神科学 教授	
植田 弘師	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬学系分子薬理学 教授	横田 俊平	横浜市立大学大学院医学研究科発生生育小児医療学 教授
中島 利博	東京医科大学医学総合研究所 教授	白井 千恵	順天堂大学医学部練馬病院メンタル科 准教授
岡 寛	東京医科大学八王子医療センターリウマチ治療センター 教授	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 准教授
行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会行岡病院 院長	長田 賢一	聖マリアンナ医科大学医学部神経精神科学 准教授

研究協力者

宮地 英雄 北里大学医学部精神科学専任講師
伊藤 和憲 明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学教室准教授

A. 目的

本邦線維筋痛症患者は 200 万人と推計され、米国リウマチ学会 (ACR) 診断予備基準 2010 による 2011 年のインターネット調査でも、ほぼ同様の推定患者数が確認されているにも関わらず、線維筋痛症の病因・病態は不明で、治療・ケアを含めた診療体制が未だ整っていない。これまで日本線維筋痛症学会と協力して全国的な患者ケア体制を整備しつつあり、モデル動物による病因・病態解明や診療ガイドラインを学会と共同で作成するなどの成果をあげてきた。未だ解明されていない慢性疼痛の発症機序を明らかにし、関連診療科とのリエゾンケアシステムを構築し、日本人のエビデンスに基づいた標準的な治療法の確立により、日常生活動作能 (ADL)、生活の質 (QOL) の改善を目指し、本症の適切な診断や治療・ケアの普及を図る。研究体制には臨床研究 病態解明 病因究明という 3 つのステップからなり、病因解明、病態解明、治療研究の 3 分科会よりなり、より専門的な包括的アプローチを行い、以下の目標を設定している。

1)慢性疼痛を主症状とする線維筋痛症 (FM) の本邦の実態解明により大きな社会的問題となり、多くの患者が医療機関を受診しているが、現状は診断はおろか診療体制の構築が全く不備である。本研究は FM の適正診療やカウンセリングなどリエゾニックな包括的ケアシステムの基本設計の構築と確立を目的とする。2)研究プラットフォームをベースに病因・病態解明を進め、診断・病型バイオマーカー、治療薬の開発とその臨床応用を進展させ、慢性疼痛の分子機構・神経回路を中心に病因の解析を行う。以上を基本的目標として疫学調査をもとに、診断基準、病態把握を通して診療ガイドラインを改訂し、また本研究班の到達目標は、1.病因・病態解明、2.全国的なリエゾン診療ケア体制の確立及び臨床データのデータベース化、3.プライマリケア医を対象とした診断基準の提唱、4.治療・ケアの均てん化のために、ガイドラインの改訂とその周知、5.治療薬の開発と評価法の確立である。

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、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は、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 日間繰り返した。薬物投与法は一日一回腹腔内投与した。症例の登録、臨床所見の蒐集、アンケート調査および検体の採取、FDG-PET 解析検査はデータの匿名化、暗号化を行なった。対象者には文書による説明と書面の同意書を得たのちに実施したものである。健常者の FDG-PET 施行にあたっては、さらに説明と同意が慎重に十分な時間をかけて行い、自主的同意の得られたもののみを対象とし、費用負担は研究者の負担で実施した。

多くの情報は後ろ向き研究であるため、診療情報の収集を行い、アンケート調査は自記式郵送法により、匿名化したのち、外部との通信不可能な専用パソコンへのデータの入力を行った。疼痛の客観的評価法の開発のための Pain Vision を用い、疼痛の閾値、痛み度の測定を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は所属機関の動物実験委員会 (IACUC) による許可を受け、所属機関の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に準じて実施された。症例の登録、臨床所見の蒐集、アンケート調査および検体の採取、解析検査はデータの匿名化、暗号化を行うとともに国の臨床研究、疫学研究等を遵守し、所属機関の倫理委員会の承認を得たのち、対象者に文書による説明と書面の同意書を得たのちに実施したものである。費用負担は研究者の負担で実施した。データの処理は外部との通信不可能な専用パソコンへのデータの入力を行って、パスワード等を設定して、入力後のデータ管理を行った。

C. 研究結果

1. 病因解明 (植田)

ICS モデルマウスにおける脳室内隔日繰り返しプレガバリン投与による治療評価: ICS モデルマウスに対しプレガバリンの脳室内投与 (0.1-1 μg) を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、用量依存的な疼痛閾値の上昇が観察され、投与 180 分後においても鎮痛効果は持続していた。特に 1 μg 投与群に関しては 4 日間におよぶ長期的な鎮痛効果が観察された。さらに、鎮痛効果の持続が認められる投与 3 日後から 2 日おきに合計 3 回プレガバリン 1 μg の脳室内投与を処置したところ (P5, P8, P11)、薬物投与前の疼痛閾値は上昇し、3 回目投与後にはほぼ完全に対照群と同程度の閾値にまで回復していた。その後薬物投与を中止しても少なくとも 10 日間は疼痛閾値の低下は観察されることなく治療効果が持続したままであった。

ICS モデルにおける全身性繰り返しプレガバリ

ン投与による鎮痛評価：ICS モデルに対しプレガバリンの腹腔内投与(0.1-1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において用量依存的な閾値の上昇が観察され、180 分後においても鎮痛効果は持続していた。しかしながら、翌日にはその鎮痛効果は観察されず、疼痛閾値は低下していた。このことはこの鎮痛効果が一過性であることを意味しているが、7 日間連続投与を行っても薬物耐性を示さず、急性の鎮痛効果が観察された。

プレガバリン処置回復後マウスにおけるモルヒネ鎮痛評価：上記のプレガバリン脳室内隔日繰返し処置(P5,P8,P11)した ICS モデルマウスに対して、腹腔内にモルヒネ(1 mg/kg)を投与し熱刺激試験法により経時的に疼痛閾値を評価したところ、モルヒネ投与による鎮痛効果は確認されなかった。一方、ICS 非暴露マウスではモルヒネ投与により、投与後 10 分から急性の鎮痛効果が確認され投与後 60 分までその効果は持続していた。

2. 病態解明

1) 研究プラットフォームの構築(中島)

線維筋痛症の 5000 例を超える患者ネットワークを有する利点を活用し、本研究班に限らず、今後、当該分野の研究の振興と発展のための、共通プラットフォームとしての線維筋痛症研究に対する臨床面からの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シグナル伝達研究から線維筋痛症の病因・病態へのアプローチを行った。すでに 100 名を超える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。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。

2) 疼痛シグナルの分子機構(中島)

疼痛シグナルの主要経路の一つであるカルシウムシグナルの細胞内の一端を司るシノビオリンのノックアウトマウスが完成した。

3) 脳機能代謝の検討(臼井)

線維筋痛症を脳内のネットワークの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。本年度は主として PET を用いて線維筋痛症の脳代謝・脳機能画像的解析法を行った。¹⁸FDG-PET を用いて線維筋痛症患者と年齢性別をマッチさせたコントロールとの解析したところ、線維筋痛症患者群 13 名と年齢性別をマッチさせたコントロール群 13 名との PET を解析したところ、線維筋痛症では前帯状回での糖代謝の低下が認められた。この所見の特異性の検討のために慢性疼痛をきたす

disease control との比較が必要であり、このことによって線維筋痛症における高次脳機能異常の局在が明らかにされることが期待される。

4) 疾患バイオマーカーと病型分類(山野)

線維筋痛症患者が筋肉のピクツキ、こむらえり、筋硬直などの症状を伴う場合が臨床的にしばしば観察される点に着目し、全身性の慢性疼痛は認めないがこれらの不随意運動を臨床的な特徴とする疾患(アイザックス症候群)の患者で陽性となる電位依存性 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、FM 患者の血清を用いて検討した。FM 患者 16 例中 5 例で抗 VGKC 複合体抗体が陽性となり、そのうち 1 例は強陽性反応を示した。抗 VGKC 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。

5) 線維筋痛症の自律神経機能(行岡)

線維筋痛症の筋肉痛の原因として、筋緊張、筋うっ血(血流状態異常)が考えられるが、これには自律神経が関与している可能性がある。そこで睡眠時の心電図(ECG)のスペクトル分析で検討した。診睡眠ポリソムノグラフィー施行時に同時収録した心電図(AM0:00~AM5:00)をスペクトル解析し LF/HF を計測した。LF/HF は平均 1.55 で FM では夜間睡眠時において統計学的有意差をもって相対的に交感神経が優位な状態であった。

6) 精神医学的課題の検討(宮岡、宮地)

線維筋痛症の診断、治療において、精神医学からみた問題点について検討した。今回は線維筋痛症症例の精神症状、comorbidity、発達史上の問題について検討した。線維筋痛症症例に見られる精神症状、重症度は、ケースにより様々で、一定の法則があるわけではなく、随伴症状、comorbidity の関係性については、多彩な組合せの可能性が示唆された。また線維筋痛症症例の発達史、生活史上の問題についても、必ずしも一定の法則があるわけではない。ただし、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は、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。専門医にはバランスのとれた判断が求められる。

7) 本邦線維筋痛症診断基準の作成

米国リウマチ学会によって線維筋痛症の予備的診断基準(ACR2010)が提案されたが、本邦症例の有用性検証のために一施設内症例での検証が行われた。その結果特異性に問題があることが示唆されたが、多施設症例での検討が研究班のプロ

ジェクト研究として、研究班構成員の施設症例を対象に調査中である。同時に類似病態である慢性疲労症候群の併存率についても検討が行われている。

8) 小児の線維筋痛症 (横田)

炎症にはよらない広範囲疼痛性疾患があり若年性線維筋痛症(juvenile fibromyalgia, JFM)はその代表的な疾患である。わが国では小児科医の間でも認知がすすんでいない疾患であるが、当科ではすでに診断例が100名を超え今後も増加する可能性が高い。疼痛は、人にとって基本的かつもっとも忌まわしい症候である。JFMの特徴的所見であるallodyniaは皮膚に触れるだけで全身性疼痛として感じられる症候で、末梢からの神経を介した疼痛ではなく、中枢性疼痛と考えられている。その原因として、多くの小児例の観察から、思春期早期に至った独特の性格傾向をもった病児が、家族とくに母親との精神的葛藤の中で多くのストレスをため込み、恐らくは疼痛中枢が調節不全に陥り、体感疼痛として表現されたものと考えられる。この際の母親の在り様は、必ずしも虐待のような関わりではなく、むしろ過干渉により思春期早期の病児の自立傾向を阻害する働きをしていると思われる。病児は全身疼痛のために歩行が不能となり、しばしば車椅子に頼ることになる。そこで、短期入院の形で病児を環境(家族・家庭・学校)からの分離を行いストレスからの隔離を図り、一方、病院内で新しい環境を用意することにより病状の改善を図ることを企図した。その結果、わずか2~3週間の入院で病児は積極的に院内登校を実現し、車椅子であった病児は自立歩行が可能となった。しかし、家族、母親へのアプローチに関してはいまだ未解決であり、今後、学校関係者との対応を含め検討が必要であることが判った。

3. 治療法の開発

1) 痛みの客観的指標の確立 (岡):

線維筋痛症(FM)患者166人の現在の痛みを定量システム(Pain Vision R)で測定し、NRS(Numeric Rating Scale)スコアと比較検討した。その結果、FM男性の痛み度は771、FM女性の痛み度795と男女ともに著明な高値を示し、NRSスコアと痛み度の相関は、スコアが高いほど、痛み度が高値を示す傾向を認めた。Visionを用いて検討した。Pain Visionによる線維筋痛症の痛みの評価は、上記の各種従来法と相関することは確認できている。しかし、線維筋痛症は慢性広範囲痛み症例と比較して、痛みの閾値の低下と痛み度の上昇が明らかであり、慢性疼痛広範囲疼痛が進展した状態であると考えられた、さらに、痛みの閾値

低下状態はプレガバリンなどの治療によっても容易に是正できなかった。

2) 抑肝散の効果 (長田)

線維筋痛症では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-HT_{2A}受容体の拮抗作用、セロトニン遊離量の増加、グルタミン酸放出抑制作用を介して、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。抑肝散服用前のPSQI-J睡眠尺度は14.4であったが、服用後には、12.9まで減少を認め、抑肝散により睡眠障害の改善を認めた。したがって、不安が強い症例には、抑肝散により睡眠障害、疼痛を改善させる効果が出やすいことが示唆された。

3) 線維筋痛症の伝統医学的治療 (伊藤)

線維筋痛症の根治療法がない現状では、多くの患者は伝統医学的治療を受けていることは、先の全国疫学調査(2004)でも確認されている。そこで、鍼灸治療院に受療する患者の中で、全身に痛みを訴えている患者を対象に、線維筋痛症の予備診断基準を満たす患者の割合について調査を行った。対象は鍼灸治療を行っている施設(病院:2施設、はり・きゅう師養成施設の治療院:1施設、鍼灸院:2施設)に来院した296名のうち、全身に慢性的な痛みを訴える182名とした。慢性的な痛みを訴える患者の組み入れ条件、3ヶ月以上継続的に痛みを訴えている、全身の2箇所以上に痛みが存在している、リウマチ性の疾患を有しないとし、該当者には線維筋痛症の新診断基準を評価した。その結果、対象となった患者の年齢は 67.8 ± 16.3 歳(mean \pm SD.)、男女比は1:2.9、罹病年数は 10.7 ± 11.1 年、痛みのVASは 51.6 ± 21.4 mmであった。また、現在診断されている疾患名は変形性腰痛症や頸椎症など退行性疾患が殆どであり、思い当たる明確な原因は存在していなかった。一方、3ヶ月以上慢性的な痛みを訴える患者の中で線維筋痛症の診断基準を満たすものは35.9%、鍼灸院に来院した患者全体では22.3%も存在した。今回、鍼灸院に来院した患者に対して、線維筋痛症の予備診断基準を調査したところ、鍼灸院に来院した患者の23.3%に診断基準を満たすものが存在した。以上のことから、鍼灸院に線維筋痛症の可能性のある患者が多く来院していると予想された。

4) ガイドラインの改訂・発刊

これらの成果を踏まえて、日本線維筋痛症学会と共同で「線維筋痛症診療ガイドライン2009」、「線維筋痛症診療ガイドライン2011」の改定を行い、平成25年3月「線維筋痛症診療ガイドライ

ン 2013」を公開、発刊した。

D. 考察

本研究班は線維筋痛症の病因解明、病態解明及び治療研究の3つの分科会からなり、線維筋痛症をモデルとして慢性疼痛の機序解明と薬物、非薬物ならびにケアシステムの確立を目指すものである。この線維筋痛症の総合的・包括的な集学的研究の3年間の2年度にあたり、病因解明では病態解明研究あるいは治療研究とジョイントして病因および治療に結びつく中枢神経系における責任領域の同定、分子薬理学的手法による作用部位を同定することにより、標的分子の同定がみえてき、新たな分子標的創薬への橋渡し研究となる。これは線維筋痛症のモデル動物の作成に大きな進歩がみられたこととヒトの機能的脳画像解析で線維筋痛症に特異的な部位の代謝異常の存在が予備的な検討から得られたことによるものである。すなわち、病因研究では線維筋痛症に対する鎮痛薬として使用されているプレガバリンの局所および繰返し投与による治療効果をICSモデルにおいて検討したところ、脳室内に隔日繰返し投与することで疼痛閾値が完全に回復する治療効果を見出した。また、腹腔内繰返し投与においては一過性の鎮痛効果は得られたものの回復効果は認められなかった。さらに、プレガバリン処置回復後のICSマウスではモルヒネ抵抗性を引き続き示すことをから、プレガバリン治療効果は上位脳における下行性抑制系とは、独立した鎮痛系の存在を示唆する結果が得られた。本研究は、これまで不明であった線維筋痛症に対する発症および治療メカニズムの解明に関して分子基盤となる研究である。また、PET-CTを用いた脳画像解析では線維筋痛症患者では前帯状回での機能低下が示唆された。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認知機能との関連にも結びつく結果であった。

一方、研究班の3年間の目標を達成するために効率的かつ質の良い臨床データ、生体サンプルが重要であることから、5,000例を超える線維筋痛症診療ネットから研究プラットフォームが構築されつつあり、本研究班のみならずわが国における線維筋痛症の基礎ならびに臨床研究に大きく貢献することが期待できる。研究プラットフォームの利用の一つのモデルとして、臨床研究がなされ治療効果、重症度、予後予測を規定するいくつかの臨床所見が抽出された。研究構成員の利用のみならず、今後広く線維筋痛症研究に関わる研究者にも拡大していく予定である。

線維筋痛症の精神医学的評価では本症に見られる精神症状、重症度は、ケースにより様々で、一定の法則があるわけではなく、随伴症状、comorbidityの関係性については、多彩な組合せの可能性が示唆された。また、線維筋痛症症例の発達史、生活上の問題についても、必ずしも一定の法則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、本症の治療・ケアにあたって考慮すべき問題点が明らかにされた。一方、線維筋痛症の自律神経異常に関しては、線維筋痛症では健常者とは異なり睡眠時でも交感神経優位であることが示唆され、この交感神経優位は必ずしも睡眠時無呼吸によるものではなく、他の原因が関与している可能性があり今後さらなる検討を要する。

米国リウマチ学会診断予備基準 2010の本邦一施設での検証結果を踏まえて、本研究班構成員の症例を用いた多施設共同のプロジェクト研究として現在進行中であり、線維筋痛症の厚労省研究班として本邦線維筋痛症診断基準を提案できるものである。また類似疾患である慢性疲労症候群の本邦プライマリケア医の疾患認知度調査が行われ、線維筋痛症と同様に疾患認知度は高いが、診療経験は少ないことが明らかにされた。このことは、線維筋痛症に本邦人を対象とした診療ガイドラインが作成されたように、慢性疲労症候群診療ガイドライン作成の必要性が示唆された。

Pain Visionによる痛みの定量的評価が線維筋痛症でも利用可能であることを検証し、Pain Visionによる解析から線維筋痛症の慢性疼痛の特徴が明らかにされた。これはバイオマーカーになる可能性が示唆され、対照症例として関節リウマチのみならず、他の慢性疼痛疾患を用いて、その特異性の検討が必用である。

一方、若年性線維筋痛症はこれまでの班研究からいくつかの点で成人例とは異なることが明らかにされてきたが、若年例を診療する小児科医の本疾患の認知度調査が行われ、成人例を含めた過去の成績と同様に、2007年調査に比して本邦でも認知度は高まってきていることが示された。しかし、疾患の理解はあるものの若年性線維筋痛症を診療している小児科医は極端に少ない状況が示され、その要因として本症の診断スキルの未熟さによることが明らかとなった。そこで若年性線維筋痛症の適正な診断とケアのために、「線維筋痛症診療ガイドライン 2013」とは別に、若年性線維筋痛症の特性が明らかにされたことより、「若年性線維筋痛症診療ガイドライン」の作成につながることとなり、現在ガイドラインの詳細が企画されつつある。

治療研究では「線維筋痛症診療ガイドライン 2013」に記載された非薬物療法以外に、本症の ADL に大きく寄与する歩行障害にスポットをあてて検討が行われ、歩行障害の責任骨格筋が同定され、同部への物理療法が有効であることが確認された。今後、疾患特異性、医療費への影響などを考慮されながらさらなる検討が必要である。

このように3年間の継続研究の初年度として病因、病態解明研究に当初以上の進展がみられており、最終年度までに初期の目標はほぼ達成見込みであるが、治療研究の進展が、病因・病態研究から緒についたばかりであり、次年度以降の成果に期待される。

E. 結論

線維筋痛症の病因解明と治療法の確立に関する3年研究の2年度として、現状での診療ガイドラインの改定・発行、病因解明ではモデル動物、ヒトの脳画像解析による中枢神経系の責任領域の同定、治療薬剤による中枢神経系の分子薬理学的解析による責任分子の候補が見えてきており、標的分子の解明により、分子標的治療薬への創薬が期待できる。研究プラットフォームが構築され、臨床データバンク、生体資料バンクを利用した研究が発足した。また、診断基準、類縁疾患との鑑別、病型、診断のバイオマーカーの同定、痛みの客観的指標の確立、伝統医学的治療の位置づけ、および若年性線維筋痛症の本邦小児科医の現状と小児に特化したガイドラインの作成の基盤ができた。

F. 健康危険情報

今回のヒトを対象にした、疫学研究、臨床研究（介入を含む）で健康障害の発生は1件もなく実施された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本美富士：線維筋痛症のup to date. リウマチ科, 2012; 47(4): 436-445.
- 2) 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.
- 3) Halder SK, Matsunaga H, Ueda H: Neuron specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective damage associated molecular patterns. *J Neurochem.* 2012; 123(2):262-75.
- 4) Halder SK, Yano R, Jerold Chun, Ueda

H: Involvement of LPA1 receptor signaling in cerebral ischemia-induced neuropathic pain. *Neuroscience.* (in press)

5) 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* 2012;33(7):911-922.

6) Ueda H, Matsunaga H, Halder, SK: Prothymosin plays multifunctional cell robustness roles in genomic, epigenetic, and nongenomic mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1269(1):34-43.

7) Ueda H, Matsunaga H, Olaposi Omotuyi I, Nagai J: Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1831(1)61-73.

8) 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* 2012; 33(11): 1575-1583.

9) 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* M00K24号, 2013 (in press)

10) 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.* 2012; 30: 1281-6.

11) Tanabe C, Maeda T, Zou K, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H: The ubiquitin ligase synoviolin up-regulates amyloid-production by targeting a negative regulator of α -secretase, Rer1, for degradation. *J Biol Chem.* 2012; 287(53):44203-11.

12) 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.* 2012. in press.

13) 岡 寛：慢性疼痛～特に線維筋痛症の現在と未来に向けて～、*かながわ難病相談・支援センター医療講演録* 16 2012.

14) 岡 寛：リリカ®カプセルの「線維筋痛症に伴う疼痛」に対する効能・効果追加の案内、株式会社日本アルトマーク クレデンシャル September No.48;33,2012.

15) 岡 寛：リウマチ性疾患と慢性疼痛. *臨床リウマチ* 2012;24:3.

16) 岡 寛、伊藤祥広、橋本裕子：八王子医療講演会、線維筋痛症友の会会報 2012;38:23-51.

- 17)岡 寛:「RPとは?」「治療薬~ステロイドと免疫抑制剤~」、再発性多発軟骨炎(RP)患者会会報 再発性多発軟骨炎(RP)患者会設立記念創刊号 2012; 1:10-11.
- 18)Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie Usui, Masayuki Ohkura, Makoto Suzuki and Kusuki Nishiok :A randomized, double-blind, multicenter, placebo controlled phase trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia : Arthritis Rsearch & Therapy 2012,14:R217
- 19).Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie Usui, Masayuki Ohkura, Makoto Suzuki, Kusuki Nishioka : An open-label long-term phase extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia: Springer Link, Modern Rheumatology, 2013 in press.
- 20)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、2013; 第71巻1号.
- 21) 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. Modern Rheumatol. 2012.1
- 22)Okada Y, Terao C, Yukioka M, Nakamura Y, Yamamoto K, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. Nat Genetics. 2012.5
- 23)宮岡等:Escitalopram・QT 延長症候群・意識消失. 精神科治療 2012;27(11):1502-1504.
- 24)乾真美、山本賢司、宮地英雄、宮地伸吾、山本宏明、飯田諭宜、湯川泰一、宮岡等:うつ病の身体症状と精神症状の関連について. 精神医学 2012;54(11):1151-1158.
- 25)宮地伸吾、宮岡等:精神症状の見方と対応、うつ. 臨牀と研究 2012;89(9):11-15.
- 26)Takashi Hasegawa, Toshiyuki Koya, Takuro Sakagami, Yoshiyuki Muramatsu, Kumiko Muramatsu, Hiroshi Kagamu, Ichiroh Mashima, Masaaki Arakawa, Fumitake Gejyo, Hitoshi Miyaoka, Kunitoshi Kamijima, Ichiei Narita, Eiichi Suzuki: Analysis of Depression in Asthmatic Patients Using the Japanese Version of Patient Health Questionnaire-9. Allergology International 2012;61(3)475-487.
- 27)中島香澄、岩満優美、大石智、村上尚美、宮岡等:精神医療において期待される心理士の役割 - 精神科医・心療内科医を対象としたアンケート調査 -. 日本社会精神医学会雑誌 2012;21(3):278-287.
- 28)宮岡等、宮地英雄、宮岡佳子:セネストパチーの典型例. 精神科治療学 2012;27(7):919-922.
- 29)新井久稔、山本賢司、井上勝夫、丸香奈恵、塚原敦子、宮岡等:院による血液透析を必要とした精神障害者の臨床的特徴について. 精神医学 2012;54(4):411-417.
- 30)廣岡孝陽、宮岡等:プライマリケアにおける向精神薬の選択. 日本臨牀 2012;70(1):14-19.
- 31)宮前 多佳子、菊地 雅子、野澤 智、金高 太一、木澤 敏毅、今川 智之、横田 俊平:顕著な摂食障害・体重減少を呈した若年性線維筋痛症症例の検討. 日本小児科学会雑誌 2012; 116 巻 2 号 Page407.
- 32)Momomura M, Miyamae T, Nozawa T, Kikuchi M, Kizawa T, Imagawa T, Drouot L, Jouen F, Boyer O, Yokota S.: Serum levels of anti-SRP54 antibodies reflect disease activity of necrotizing myopathy in a child treated effectively with combinatorial methyl prednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. Modern Rheumatol. 2012 Nov 3. [Epub ahead of print]
- 33)Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T.: Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. Modern Rheumatol. 2012 Oct 20. [Epub ahead of print]
- 34)Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, Iwata N, Murata T, Okafuji I, Miyoshi M, Onoe Y, Kawano Y, Kinjo N, Mori M, Mozaffarian N, Kupper H, Santra S, Patel G, Kawai S, Yokota S.:Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. Clin Rheumatol. 2012 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 35)Harada T, Ito S, Mori M, Yokota S.: Anatomical condition mimicking superior mesenteric artery syndrome might cause duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Int. 2012;54(4):579. doi: 10.1111/j. 1442-200X.2012.03659.x.
- 36)Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, Miyamae T, Saito T, Yokota S.: Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in

- children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol.* 2012 Jul 13. [Epub ahead of print]
- 37) Ichikawa Y, Yokoyama U, Iwamoto M, Oshikawa J, Okumura S, Sato M, Yokota S, Masuda M, Asou T, Ishikawa Y.: Inhibition of phosphodiesterase type 3 dilates the rat ductus arteriosus without inducing intimal thickening. *Circ J.* 2012 Sep 25;76(10):2456-64. Epub 2012 Jul 6.
- 38) Takenoue Y, Kaneko T, Miyamae T, Mori M, Yokota S. " Influence of outdoor NO₂ exposure on asthma in childhood: Meta-analysis. *Pediatr Int.* 2012 May 29. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03674.x. [Epub ahead of print]
- 39) Yuzurihara SS, Ao K, Hara T, Tanaka F, Mori M, Kikuchi N, Kai S, Yokota S.: Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Chemother.* 2012 May 10. [Epub ahead of print]
- 40) Kishi T, Miyamae T, Hara R, Nakajima S, Imagawa T, Mori M, Yokota S.: Clinical analysis of 50 children with juvenile dermatomyositis. *Modern Rheumatol.* 2012 Apr 22. [Epub ahead of print]
- 41) Kawabata T, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Hayashi YK, Nishino I, Momomura M, Kizawa T, Imagawa T, Yokota S.: A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain Dev.* 2012 Nov; 34(10):877-80. doi: 10.1016/j.braindev.2012.02.009. Epub 2012 Mar 19.
- 42) Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kizawa T, Kanetaka T, Miyamae T, Mori MA, Nishikomori R, Takata H, Heike T, Hara T, Imagawa T.: An approach to the patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) : a new biologic response modifier, canakinumab. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2012; 35(1):23-9. Review. Japanese.
- 43) Mori M, Imagawa T, Hara R, Kikuchi M, Hara T, Nozawa T, Miyamae T, Yokota S.: Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):864-7. Epub 2012 Feb 15.
- 44) Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Yokota S.: Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012 Nov;22(6):871-6. doi: 10.1007/s10165-012-0595-z. Epub 2012 Feb 11.
- 45) Yokota S, Imagawa T, Murata T, Tomiita M, Itoh Y, Fujikawa S, Takei S, Mori M.: Guidance on the use of adalimumab for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Modern Rheumatol.* 2012 Aug;22(4):491-7. Epub 2012 Jan 19.
- 46) Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Nerome Y, Higuchi R, Kawano Y, Yokota S, Sugiyama N, Yuasa H, Fletcher T, Wajdula JS.: Safety and efficacy of long-term etanercept in the treatment of methotrexate-refractory polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2012 Sep; 22(5):720-6. doi: 10.1007/s10165-011-0578-5. Epub 2012 Jan 4.
- 47) Goto H, Yanagimachi M, Goto S, Takeuchi M, Kato H, Yokosuka T, Kajiwara R, Yokota S.: Methylated chrysin reduced cell proliferation, but antagonized cytotoxicity of other anticancer drugs in acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Drugs.* 2012 Apr; 23(4): 417-25. doi:10.1097/CAD.0b013e32834fb731.
- 48) Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H, Mori M, Nishimaki S, Seki K, Taguri M, Yokota S, Ishiwada N.: Immune response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in preterm infants. *Pediatr Int.* 2012 Feb;54(1):64-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03505.x. Epub 2011 Dec 22.
- 49) Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, Yokota S.: Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2012 Feb;54(1):99-103. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03487.x. Epub 2011 Dec 22.
- 50) Ozawa R, Inaba Y, Mori M, Hara R, Kikuchi M, Higuchi R, Miyamae T, Imagawa T, Fujiwara T, Saito T, Yokota S.: Definitive differences in laboratory and radiological characteristics between two subtypes of juvenile idiopathic arthritis: systemic arthritis and polyarthritis. *Modern Rheumatol.* 2012 Aug;22(4): 558-64. Epub 2011 Oct 9.
- 51) Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, Nerome Y, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Nishimoto N, Kishimoto T.: Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with

- polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol.* 2012;Feb;22(1): 109-15. Epub 2011 Jun 12.
- 52) Uchimura T, Mori M, Nariai A, Yokota S: Analysis of cases of severe respiratory failure in children with influenza (H1N1) 2009 infection in Japan. *J Infect Chemother.* 2012 Feb;18(1):59-65. Epub 2011 Aug 2
- 53) 横田 俊平, 西小森 隆太, 高田 英俊, 菊地 雅子, 野澤 智, 金高 太一, 木澤 敏毅, 宮前 多佳子, 森 雅亮, 平家 俊男, 原 寿郎, 今川 智之: クリオピリン関連周期性発熱症候群に対する生物学的製剤治療の手引き(2012). カナキヌ マブ(総説); 日本小児科学会雑誌(0001-6543)116 巻9号 Page1337-1341(2012.09)
- 54) 野澤 智, 高橋 一夫, 横田 俊平: 若年性皮膚 筋炎の皮膚所見(総説) 日本小児皮膚科学会雑誌 (0286-9608)31 巻2号 Page93-97,3(2012.06)
- 55) 木澤 敏, 野澤 智, 原 拓磨, 菊地 雅子, 百村 芽衣, 宮前 多佳子, 今川 智之, 横田 俊 平, 森 雅亮, 堤 裕幸: TNF 阻害薬が無効で IL-6 阻害薬(トシリズマブ)に変更し改善をみた難治 性多関節型若年性特発性関節炎の2例. 臨床リ ウマチ(0914-8760)24 巻2号:146-151(2012.06)
- 56) 横田 俊平: 若年性特発性関節炎(JIA)の診断 (Q&A). 日本医事新報(0385-9215)4611 号 Page56-57(2012.09)
- 57) 森 雅亮, 笠井 和子, 横田 俊平: 本邦におけ る不明熱をきたす小児熱性疾患の全国実態調査 とアルゴリズム案作成の試み(解説) 小児科 (0037-4121)53 巻4号 Page479-485(2012.04)
- 58) 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.
- 59) 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 May 31; 8(1):28.
- 60) 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.* (in press)
- 61) 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
- 62) 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)
- 63) 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. *Modern Rheumatology*, in press, 2013.
- 64) 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. *Modern Rheumatology*, in press, 2012.
- 65) 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.* 2012;30:1281-1286, .
- 66) 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,
- 67) 長田賢一、線維筋痛症、こころの科学、2013; 83-86.
- 68) Osada K, Watanabe T, Taguchi A, Ogawa Y, Haga T, Nakano M, Fujiwara K, Yanagida T, Sasuga Y,: Psychiatric treatment for fibromyalgia. *Clin Rheumatol*, 2012; 24(1): 12-19.
- 69) Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effect of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. *J Acupunct Meridian Stud*, 2012;5(2);57-62.
- 70) 宮岡等; 身体表現性障害 総説身体表現性障 害とは. こころの科学 2013;167:10-13.

71) 宮地英雄; 身体表現性障害、持続性身体表現性疼痛障害. こころの科学 2013;167:36-39.

2. 学会発表

1) 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.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

7) 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)

8) 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)

9) 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)

10) 迎武紘、荒木康平、植田弘師: 脳室内プ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)

11) 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)

12) 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)

13) 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).

14) 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).

15) 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).

16) 西依倫子、迎武弘、植田弘師: 繰り返し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)

17) 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)

18) 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)

19) 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)

20) 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し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)

21) 荒木康平、迎武紘、植田弘師: 繰り返し寒冷ストレス(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し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)

22) 森田愛、荒木康平、迎武紘、品川綾香、西依倫子、植田弘師: 繰り返し寒冷ストレス(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)

23) 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)

- 24) 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.
- 25) Toshihiro Nakajima: Kyrgyz-Japanese collaboration in medicine, prospects of development., the jubilee international scientific-practical conference "Mirrakhimov's lectures", Kyrgyz Republic, March 27, 2012.
- 26) 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)
- 27) 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, May18-19, 2012.
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 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, July27, 2012.
- 31) 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)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) 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)
- 39) 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.
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 松本美富士, 西岡久寿樹, 村上正人, 山野嘉久, 岡寛 : 関節リウマチ患者における関節超音波

- 画像と MRI 画像の有用性評価：日本内科学会、2012 月 4 月
- 45). 松本美富士、西岡久寿樹、浦野房三、行岡正雄、村山正人、山野嘉久、岡寛、他 5 名：線維筋痛症ガイドライン 2011 56 回日本リウマチ学会・学術集会、2012 年 4 月（高輪）
- 46). 松本美富士、前田伸治、西岡久寿樹、岡寛：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・学術集会、2012 月 4 月（高輪）
- 47). 岡寛、西岡久寿樹：トシリズマブ治療の機能的完解と臨床的完解に及ぼす因子の検討：第 56 回日本リウマチ学会・学術集会、2012 月 4 月（高輪）
- 48) 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）
- 49) 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）、2012 年 9 月（長崎）
- 50) 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）、2012 年 9 月（長崎）
- 51) 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 ランチョンセミナー 3、2013 年 2 月（新宿）
- 52) 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).2012.4(大阪)
- 53) 行岡正雄他：歩行困難線維筋痛症に対する multiple 刺絡の効果. 日本リハビリテーション学会.2012.5(福岡)
- 54) 行岡正雄他：リウマチ疾患における心のケア. 福岡リウマチのケア研究会.(教育講演).2012.8(福岡)
- 55) 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.(教育講演).2012.9(長崎)
- 56) 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.2012.9(長崎)
- 57) 行岡正雄他：DHEA(S)低下の RA は BIO 投与時にステロイドが必要か？日本臨床リウマチ学会 2012.11.23(神戸)
- 58) 行岡正雄他：歩行困難リウマチ（RA）に対する徒手療法. 日本臨床リウマチ学会.2012.11.23(神戸)
- 59) 行岡正雄他：歩行困難線維筋痛症（FM）に対する multiple 刺絡の効果. 日本臨床リウマチ学会.2012.11.23(神戸)
- 60) 行岡正雄：リウマチ病とうつ. 中之島リウマチセミナー. 2012.12.22(大阪)
- 62) 横田俊平：若年性線維筋痛症の診断基準の検討と治療法の確立. 厚生省科研費線維筋痛症研究会議. 2012.8
- 63) 横田俊平：小児期の線維筋痛症の特徴と問題点. 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会. 2012 年 9 月.
- 64) 横田俊平：若年性線維筋痛症診療法. 日本小児リウマチ学会. 2012 年 10 月, 名古屋.
- 65) Nagafumi Doi, Yoko Hoshi, Masanari Itokawa, Takeo Yoshikawa, Tomoe Ichikawa, Makoto Arai, Chie Usui, Hirokazu Tachikawa : Impact of epidemiology on molecular genetics of schizophrenia. I. Persistence criterion for nuclear susceptibility genes XXIV Paulo International Medical Symposium - Schizophrenia - Epidemiology and Biology Oulu, Finland 17-20 June, 2012
- 66) Nagafumi Doi, Yoko Hoshi, Masanari Itokawa, Takeo Yoshikawa, Tomoe Ichikawa, Makoto Arai, Chie Usui, Hirokazu Tachikawa : Impact of epidemiology on molecular genetics of schizophrenia. II. Mitochondrial DNA hypothesis for schizophrenia XXIV Paulo International Medical Symposium - Schizophrenia - Epidemiology and Biology Oulu, Finland 17-20 June, 2012
- 67) 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
- 68) 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 C P K 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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：F A S -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
- 72) 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 V G K C 抗体の測定 第 4 回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012

長崎

73) 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

74) 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

75) 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

76) 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 Restlesslegs 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

77) 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

78) 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.

79) 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, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 16 日, 長崎.

80) 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 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.

81) 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, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会 2012 年 9 月 15 日, 長崎.

82) 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, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.

83) 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.
84) 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, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.

85) 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-, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.

86) 渡邊高志、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）

87) 中野三穂、芳賀俊明、長田賢一、渡邊高志、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）

88) 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 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2012 年 9 月（長崎）

89) 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）

90) 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）

91) 伊藤 和憲, 今井 賢治, 北小路 博司: 線維筋痛症患者に対して鍼灸治療を長期間行うことの臨床的意義. 第 61 回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 230, 2012.6.8.

92) 蘆原 恵子, 伊藤 和憲, 田口 辰樹: 線維筋痛症患者における鍼灸治療の意識調査. 第 61 回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 230, 2012.6.8.

93) 田中 里実, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 薬物療法に抵抗感を示した線維筋痛症患者に対する鍼灸治療の一症例. 第 61 回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 229, 2012.6.8.

94) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 咬筋へマスタードオイルを注入した際の鍼通電の影響

ニューロン活動を指標. 第 61 回全日本鍼灸学会
学術総会, 抄録集, 218, 2012.6.8.

95) 浅井 紗世, 浅井 福太郎, 伊藤 和憲: 鍼通電
が口腔環境に及ぼす影響. 第 61 回全日本鍼灸学
会学術総会, 抄録集, 152, 2012.6.8.

96) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲. 咬筋の炎症により誘
発された顔面痛に対する鍼通電の影響. 第 46 回
日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペイン
クリニック学会, 19(3): 406, 2012.

97) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 皆川 陽一: 線維筋痛
症患者に対するセルフケア指導の臨床的意義. 第
46 回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペ
インクリニック学会, 19(3): 340, 2012.

98) 皆川 陽一, 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 高橋 秀
則, 福田 悟: カラゲニン筋痛モデルに対するミ
ノサイクリン投与の検討. 第 46 回日本ペインク
リニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学
会, 19(3): 301, 2012.

99) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路博司. マスタ
ードオイルの投与により感作された脊髄の侵害
受容ニューロンに対する鍼通電の効果. 第 4 回日
本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 80, 2012.

100) 佐原俊作, 齊藤 真吾, 皆川陽一, 浅井福太
郎, 蘆原恵子, 伊藤 和憲. 線維筋痛症患者にセル
フケアを指導することの意義について. 第 4 回日
本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 85, 2012.

101) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾. 線維筋痛症患者に美
容を取り入れることの臨床的意義. 第 4 回日本線
維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 81, 2012.

102) 皆川陽一, 伊藤和憲, 齊藤 真吾, 浅井福太
郎, 浅井紗世, 久島達也, 上馬場和夫, 高橋秀則.
線維筋痛症患者に対する統合医療的セルフケア
構築に向けての文献調査. 第 4 回日本線維筋痛症
学会学術集会, 抄録集, 92, 2012.

103) 浅井福太郎, 皆川陽一, 浅井紗世, 伊藤和憲.
線維筋痛症を含めた慢性疼痛患者に対するセル
フケアへの意識調査. 第 4 回日本線維筋痛症学
会学術集会, 抄録集, 93, 2012.

104) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 佐原秀作. 慢性疼痛
患者に美容の視点を取り入れることの臨床的意
義. 第 3 回日本プライマリ・ケア連合学会学術集
会, 抄録集, 190, 2012.

105) 伊藤 和憲, 内藤由紀, 佐原秀作, 齊藤 真吾.
慢性疼痛患者に対して森林セラピーを取り入れ
ることの臨床的意義. 第 16 回日本統合医療学会
学術集会, 抄録集, 147, 2012.

106) 伊藤 和憲. 鍼灸の作用機序から神経内科領
域への可能性を考える. 第 53 回日本神経学学会
学術集会, 抄録集, 204, 2012.

107) 伊藤 和憲, 福田文彦, 石崎直人, 蘆原恵子,
田口敬太. こころと身体の痛み鍼灸治療はどの
ように貢献できるか? 第 1 回エビデンスの基づ

く統合医療研究会学術集会, 抄録集, 58, 2012.

108) Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H.
Effects of trigger point acupuncture treatment on
temporomandibular disorders (TMD): A preliminary
RCT. Internal Scientific Acupuncture and Meridian
studies, 10, 2012.

109) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Effects of electrical
acupuncture on mustard oil-induced craniofacial pain
in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian
studies, 21, 2012.

110) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K,
Kitakoji H. Randomized Trial of Trigger Point
Acupuncture Treatment for Chronic Shoulder Pain
(Frozen Shoulder): ~ A Preliminary Study ~. Internal
Scientific Acupuncture and Meridian studies, 22,
2012.

111) 宮地英雄. 日本顎関節学会第 25 回学術集会 ;
医療連携セミナー「精神的問題が疑われたときに
歯科医師に考えてほしいこと」 2012.07.15

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: (国際)PCT/JP2012/062776

発明者: 植田弘師

発明の名称: 神経変性疾患モデル非ヒト哺乳動物

出願人: 長崎大学

出願日: 2012 年 5 月 25 日

2) 植田弘師

出願番号: 特願 2012-262007

発明者: 植田弘師

発明の名称: 血液脳関門障害改善剤

出願人: 長崎大学

出願日: 2012 年 11 月 30 日

3) 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

4) 植田弘師

出願番号: (国際)PCT/JP2013/051547

発明者: 植田弘師

発明の名称: ドネペジルを含む線維筋痛症の治療
剤

出願人: 長崎大学

出願日: 2013 年 1 月 25 日

5) 植田弘師

出願番号: 13/756,247

発明者: 植田弘師

発明の名称: HB-EGF 欠損トランスジェニック動
物及びその作製方法

出願人：長崎大学
出願日：2013年1月31日
6) 植田弘師
出願番号：(国際)PCT/JP2013/053436
発明者：植田弘師
発明の名称：血液脳関門障害改善剤
出願人：長崎大学
出願日：2013年2月13日
7) 61/391,094. Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka.

Diagnostic Agent for Fibromyalgia, Method for Diagnosing fibromyalgia and Medicament for Fibromyalgia. 8 Oct 2010.

2 実用新案登録
なし
3 その他なし
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）
分担研究報告書

本邦プライマリケア医における慢性疲労症候群の認知度の検討

研究代表者 所属機関 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科
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、激しい疲労・倦怠感、全身の慢性疼痛以外に多彩な不定愁訴的な随伴症状を伴う。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く、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る。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3,000名を対象とした。調査回収率は34.6%であり、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%（両方で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おり、診療患者数は1,007人であった。以上のごとく、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、CFSはなじみのない疾患であることが確認された。

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、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、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

切は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。

B. 研究方法

調査対象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り、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。

C. 研究結果

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。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。

D. 考察

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、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知がなければ、鑑別診断にも上らず、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、本研究は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、厚生労働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。

E. 結論

本邦プライマリケア医を対象にCFSの疾患認知度調査を実施し、先のFMの認知度調査と比較検討した。本邦プライマリケア医のCFS疾患認知度は高く、地域差のないことが示されたが、診療経験は極めて低い結果であった。これは最近のFMの実態と同様であり、CFSの適正医療が行われるためにFMと同様に、診療ガイドラインの作成が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 松本美富士：線維筋痛症のup to date. リウマチ科, 2012; 47(4): 436-445.

2. 学会発表

1) 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.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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、様々な疼痛の特徴を報告してきた。今年度は、本モデルを用いてこれまでに治療薬として報告しているプレガバリンを脳室内への微量連続投与することにより、もはや薬物の投与を必要としない長期的な治療効果をもたらすことを明らかにした。さらにこのプレガバリン処置回復後のマウスに対して、既存の鎮痛薬を投与しその治療効果の性格付けを行った。

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。本年度は、昨年度までに確立したFMモデルを用いて、プレガバリンの局所微量投与等を用いて、責任分子の同定を行うとともに持続投与による治療効果を解析することで本疾患の治療戦略を検討する。さらに、回復後の病態マウスに対して、既存の鎮痛薬を投与し、その治療効果の性格付けを行う。

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(P5)からプレガバリンを2日毎に3回(P5,P8,P11)脳室内投与(0.1-1 µg)、または、1日1回(P5-P11)で腹腔内投与(0.1-1 mg/kg)し、それぞれ薬物投与後180分までの疼痛閾値の経時的変化を隔日に測定した。また、P11以降の投与中止後についても疼痛閾値を測定した。

(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に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モデルマウスにおける脳室内隔日繰り返しプレガバリン投与による治療評価

ICSモデルマウスに対しプレガバリンの脳室内投与(0.1-1 µg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、用量依存的な疼痛閾値の上昇が観察され、投与180分後においても鎮痛効果は持続していた。特に1 µg投与群に関しては4日間におよぶ長期的な鎮痛効果が観察された。さらに、鎮痛効果の持続が認められる投与3日後から2日おきに合計3回プレガバリン1 µgの脳室内投与を処置したところ(P5,P8,P11)、薬物投与前の疼痛閾値は上昇し、3回目投与後にはほぼ完全に対照群と同程度の閾値にまで回復していた。その後薬物投与を中止しても少なくとも10日間は疼痛閾値の低下は観察されることなく治療効果が持続したままであった。

2. ICSモデルにおける全身性繰り返しプレガバリン投与による鎮痛評価

ICSモデルに対しプレガバリンの腹腔内投与(0.1-1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与30分後において用量依存的な閾値の上昇が観察され、180分後においても鎮痛効果は持続していた。しかしながら、翌日にはその鎮痛効果は観察されず、疼痛閾値は低下していた。このことはこの鎮痛効果

が一過性であることを意味しているが、7日間連続投与を行っても薬物耐性を示さず、急性の鎮痛効果が観察された

3. プレガバリン処置回復後マウスにおけるモルヒネ鎮痛評価

上記1で報告したプレガバリン脳室内隔日繰返し処置(P5,P8,P11)したICSモデルマウスに対して、腹腔内にモルヒネ(1 mg/kg)を投与し熱刺激試験法により経時的に疼痛閾値を評価したところ、モルヒネ投与による鎮痛効果は確認されなかった。一方、ICS非暴露マウスではモルヒネ投与により、投与後10分から急性の鎮痛効果が確認され投与後60分までその効果は持続していた。

D. 考察

1. ICSモデルにおける脳室内隔日繰返しプレガバリン投与による治療評価

本研究室における過去の報告で、カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ 拮抗薬であるプレガバリンの腹腔内および脳室内投与によりICSモデルに対して強力な鎮痛作用を示すことを明らかにしている。特に、脳室内投与では1回の投与で少なくとも4日間は持続するという事も明らかにしている。そのことから、疾患モデルマウスにおいてプレガバリンの作用点が上位脳に存在することが推測され、本研究ではプレガバリンを脳室内に2日おきに3回投与する実験を行ったところ、繰返しの長期的な鎮痛効果が認められ、さらに繰返し投与することで薬物投与前の疼痛閾値が上昇しICS非暴露マウスと同程度まで回復した。さらに、投与中止後も鎮痛閾値の回復効果を維持することも明らかにした。このメカニズムについては今後の課題であるが、脳室内繰返しプレガバリン投与による長期的な鎮痛効果の維持が、痛みの悪循環を断ち切ることが一因であると考えられる。

2. ICSモデルにおけるプレガバリンの鎮痛評価

ICSモデルに対してプレガバリンの全身投与を繰返し行ったところ、その急性の鎮痛効果は維持しており、薬物耐性が生じないことを明らかにした。一方、全身投与を繰返し行っても、疼痛閾値を改善する効果は認められなかった。この結果はプレガバリンが線維筋痛症治療薬として繰返し有効性を示すとともに、本疾患モデルマウスにおいてプレガバリンの作用点であるカルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ 分子の制御異常が長期的に生じていることを明らかにした。今後は、作用機序解明のためにカルシウムチャンネル関連遺伝子群の定量解析

や責任分子および責任領域の特定が課題となる。

3. 脳室内隔日繰返しプレガバリン処置後ICSマウスにおけるモルヒネの鎮痛評価

これまでに本研究室では、ICSモデルマウスでは2週間以上続く長期的かつ全身性の疼痛過敏を示すとともに麻薬性鎮痛薬であるモルヒネに対し鎮痛効果を示さないオピオイド抵抗性を示すことを報告している。そこで、プレガバリンにより疼痛閾値の回復したマウスに対し、そのモルヒネ鎮痛効果を検討した。その結果、プレガバリン処置マウスではモルヒネ抵抗性は改善しないことが明らかとなった。このことは、プレガバリンによる長期的な治療効果が内在性オピオイド系を介するとされる下行性抑制系とは独立したものである可能性を示唆している。

E. 結論

本年度では、まず線維筋痛症に対する鎮痛薬として使用されているプレガバリンの局所および繰返し投与による治療効果をICSモデルにおいて検討したところ、脳室内に隔日繰返し投与することで疼痛閾値が完全に回復する治療効果を見出した。また、腹腔内繰返し投与においては一過性の鎮痛効果は得られたものの回復効果は認められなかった。さらに、プレガバリン処置回復後のICSマウスではモルヒネ抵抗性を引き続き示すことをから、プレガバリン治療効果は上位脳における下行性抑制系とは、独立した鎮痛系の存在を示唆する結果が得られた。本研究は、これまで不明であった線維筋痛症に対する発症および治療メカニズムの解明に関して分子基盤となる研究である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1)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.* 119(3):282-286,2012

2)Halder SK, Matsunaga H, Ueda H:Neuron-specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective

damage-associated molecular patterns.

J Neurochem. 123(2):262-75,2012

3) Halder SK, Yano R, Jerold Chun, **Ueda H**: Involvement of LPA1 receptor signaling in cerebral ischemia-induced neuropathic pain. *Neuroscience.* (in press)

4) **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

5) **Ueda H**, Matsunaga H, Halder, SK: Prothymosin plays multifunctional cell robustness roles in genomic, epigenetic, and nongenomic mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1269(1):34-43, 2012

6) **Ueda H**, Matsunaga H, Olaposi Omotuyi I, Nagai J: Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta.* 1831(1):61-73, 2013

7) **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

8) 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MOOK**24号, 2013 (in press)

2. 学会発表

1) 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)

2) **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)

3) 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)

4) 迎武紘、荒木康平、**植田弘師**: 脳室内プ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)

5) 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)

6) 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)

7) **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).

8) **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).

9) 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).

10) 西依倫子、迎武弘、**植田弘師**: 繰り返し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)

11) **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)

12) **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)

13) **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)

14) 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し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)

15) 荒木康平、迎武紘、**植田弘師**: 繰り返し寒冷ストレス(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し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)

16) 森田愛、荒木康平、迎武紘、品川綾香、西依倫子、**植田弘師**: 繰り返し寒冷ストレス(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

一発表、2012年9月15、16日(長崎)
17) 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)

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:(国際)PCT/JP2012/062776

発明者:植田弘師

発明の名称:神経変性疾患モデル非ヒト哺乳動物

出願人:長崎大学

出願日:2012年5月25日

2) 植田弘師

出願番号:特願2012-262007

発明者:植田弘師

発明の名称:血液脳関門障害改善剤

出願人:長崎大学

出願日:2012年11月30日

3) 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

4) 植田弘師

出願番号:(国際)PCT/JP2013/051547

発明者:植田弘師

発明の名称:ドネベジルを含む線維筋痛症の治療剤

出願人:長崎大学

出願日:2013年1月25日

5) 植田弘師

出願番号:13/756,247

発明者:植田弘師

発明の名称:HB-EGF欠損トランスジェニック動物及びその作製方法

出願人:長崎大学

出願日:2013年1月31日

6) 植田弘師

出願番号:(国際)PCT/JP2013/053436

発明者:植田弘師

発明の名称:血液脳関門障害改善剤

出願人:長崎大学

出願日:2013年2月13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）
分担研究報告書

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]

線維筋痛症の5000例を超える患者ネットワークを有する利点を活用し、本研究班に限らず、今後、当該分野の研究の振興と発展のための、共通プラットフォームとしての線維筋痛症研究に対する臨床面からの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シグナル伝達研究から線維筋痛症の病因・病態へのアプローチを行う。

今年度は、

1．すでに100名を超える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。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。2．疼痛シグナルの主要経路の一つであるカルシウムシグナルの細胞内の一端を司るシノビオリンのロックアウトマウスが完成した。

A. 研究目的

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。

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臼井・長田・山野各分担研究員と協力し多変量解析を行う。

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・暗号化を行わない、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）

C. 研究結果

1．症例データバンク：150名を超える症例データバンクがすでに構築された。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（論文準備中）。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：100名以上の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、上記に加え関節液、関節滑膜などのサンプリングも行っている。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。

病態研究に関しては疼痛の主要シグナルの一つであるカルシウムシグナルを司る小胞体のE3ユビキチンリガーゼ シノビオリンの遺伝子改変動物が完成した。今後、これらの動物の解析を行う。

D. 健康危険情報

(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) 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.
- 2) 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.
- 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 modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity *Mod. Rheumatol.* 2012. in press. (オンラインではすでに閲覧可能)

2. 学会発表

- 1) 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.

- 2) Toshihiro Nakajima : Kyrgyz-Japanese collaboration in medicine, prospects of development., the jubilee international scientific-practical conference "Mirrakhimov's lectures", Kyrgyz Republic, March 27, 2012.
- 3) 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)
- 4) 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, May18-19, 2012.
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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, July27, 2012.
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) 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）
- 15) 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）
- 16) 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.
- 17) 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）
- 18) 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）
- 19) 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）
- 20) 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）
- 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

厚生省労働科学研究費補助金(慢性の痛みの対策研究事業)
分担研究報告書

線維筋痛症の痛みの Pain Vision[®]による評価に関する研究

分担研究者 所属機関 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
氏 名 岡 寛

研究要旨 ACR の基準を満たす線維筋痛症(FM)患者 166 人の現在の痛みを定量システム (Pain Vision[®]) で測定し、NRS (Numeric Rating Scale) スコアと比較検討した。その結果、FM 男性の痛み度は 771、FM 女性の痛み度 795 と男女ともに著明な高値を示し、NRS スコアと痛み度の相関は、スコアが高いほど、痛み度が高値を示す傾向を認めた。

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、Visual Analog Scale(VAS)、Numeric Rating Scale(NRS)等によって行われてきたが、これらは主観的であり、FM ではスケールアウトすることも多い。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 との関係と比較検討した。

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。患者には、アンケートの得

の同意文書を取得した。

(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 (μA) 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 (μA) を測定した。痛み度は以下の数式より算出した。

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

電流知覚閾値

各測定は、2 ~ 3 回同一条件で測定し、器械で自動的に算出される平均値を採用した。測定結果はすぐに当該患者に説明した。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。

(倫理面への配慮)

当研究は、末梢神経の C 線維を刺激しないため被験者に苦痛を与える検査で

はない。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。

C. 研究結果

FM での電流知覚閾値(以下閾値)は、男性 (n=22) が $8.27 \pm 2.25 \mu\text{A}$ (正常人 $8.7 \mu\text{A}$)で、女性 (n=144人) は $7.77 \pm 2.12 \mu\text{A}$ (正常人 $7.7 \mu\text{A}$)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 と男女ともに高かった。また、女性では、骨折の痛みに対応する痛み度が 1000 を超えた例が 27.1%存在した。

RA では閾値は男性 (n=9) $11.03 \pm 2.47 \mu\text{A}$ (正常人 $10.0 \mu\text{A}$)であり、女性 (n=22) では、 $8.78 \pm 2.81 \mu\text{A}$ (正常人 $8.6 \mu\text{A}$)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。

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。

D. 考察

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。今後、さらに症例数を蓄積していく予定である。

NRS スコアは、測定時の患者の精神状態によっても影響をうけるが、患者が感じる痛みの強さを Pain Vision^Rによって客観的に知ることは 1 つの認知療法として重要である。

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。

今後、症例を蓄積し、Pain Vision^Rによる痛み度の測定と NRS スコアの経時的評価を進め、治療の改善、不変、悪化に分け、治療薬の選択性を検討していく。

E. 結論

FM は RA と比べ、閾値は低く、痛み度は高かった。

NRS スコアで高いスコアを示した患者では、痛み度が高い傾向があった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1). 岡寛:慢性疼痛～特に線維筋痛症の現在と未来に向けて～、かながわ難病相談・支援センター 医療講演録 16 2012.

2). 岡寛:リリカ^Rカプセルの「線維筋痛症に伴う疼痛」に対する効能・効果追

加の案内、株式会社日本アルトマーク
クレデンシャル September
No.48;33,2012.

3). 岡寛: リウマチ性疾患と慢性疼痛、
日本臨床リウマチ学会 2012.4. 臨床
リウマチ Vol.24 P3

4). 岡寛、伊藤祥広、橋本裕子: 八王
子医療講演会、線維筋痛症友の会会報
第 38 号 ; 23-51.2012.

5). 岡寛: 「RP とは?」「治療薬~ス
テロイドと免疫抑制剤~」、再発性多発
軟骨炎 (RP) 患者会会報 再発性多発
軟骨炎 (RP) 患者会設立記念創刊号
Vol.1.10-11,2012.

6). Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka,
Chie Usui, Masayuki Ohkura,
Makoto Suzuki and Kusuki Nishiok:
A randomized double-blind multi-
center placebo-controlled phase
trial to evaluate the efficacy and
safety of pregabalin in Japanese
patients with fibromyalgia : Arthritis
Rsearch & Therapy 2012,14:R217

7).Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie
Usui, Masayuki Ohkura, Makoto
Suzuki, Kusuki Nishioka : An
open-label long-term phase
extension trial to evaluate the safety
and efficacy of pregabalin in
Japanese patients with fibromyalgia:
Modern Rheumatology, 2013 in
press.

8)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.

2. 学会発表

1). 松本美富士、西岡久寿樹、村上正人、
山野嘉久、岡寛: 関節リウマチ患者にお
ける関節超音波画像と MRI 画像の有用
性評価: 日本内科学会、2012 月 4 月

2). 松本美富士、西岡久寿樹、浦野房三、行
岡正雄、村山正人、山野嘉久、岡寛、他
5 名: 線維筋痛症ガイドライン 2012、第
56 回日本リウマチ学会・学術集会、2012
年 4 月 (東京)

3). 松本美富士、前田伸治、西岡久寿樹、岡
寛: 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・学術集会、2012 月 4 月 (東
京)

4). 岡寛、西岡久寿樹: トシリズマブ治療の
機能的完解と臨床的完解に及ぼす因子の
検討: 第 56 回日本リウマチ学会・学術集
会、2012 月 4 月 (東京)

5). 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)

6).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) 、2012 年 9 月 (長
崎)

7).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) 、2012 年 9 月 (長崎)

8).岡寛: 線維筋痛症のマネジメント: 第
42 回日本慢性疼痛学会 ランチョン
セミナー 3、2013 年 2 月 (新宿)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. 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）
分担研究報告書

線維筋痛症の夜間睡眠時の自律神経

研究分担者 所属機関 医療法人行岡医学研究会 行岡病院 病院長
氏 名 行岡 正雄

【研究要旨】睡眠ポリソムノグラフィー施行時に同時収録した心電図（AM0：00～AM5：00）をスペクトル解析し LF/HF を計測した。LF/HF は平均 1.55 で FM では夜間睡眠時において統計学的有意差をもって相対的に交感神経が優位な状態であった。

【A. 研究目的】われわれは平成 23 年度の報告で線維筋痛症（FM）の中には筋肉痛由来のものがあり、これに対してマイオチューニングアプローチ（MTA）われわれの考案した multiple 刺絡が効果的であることを報告した。この場合の筋肉痛の原因としては筋緊張、筋うっ血（血流状態異常）が考えられるが、これには自律神経が関与している可能性がある。そこで FM の睡眠時の心電図（ECG）のスペクトル分析を行い検討したので報告する。

【B. 研究方法】：睡眠時ポリソムノグラフィー（PSG）施行時に同時に測定した心電図（ECG）のスペクトル分析を行い高周波数（high frequency：HF）低周波数（low frequency：LF）成分に分類し LF/HF を計測し、自律神経の状態を評価するとともに、同時に睡眠時無呼吸（SAS）との関連性を調査した。

PSG は Rembrandt を用いて計測し無呼吸低呼吸指数（AHI）が 5 以上を SAS と診断した。なお LF/HF > 1 以上が交感神経優位、LF/HF < 1 が副交感神経優位と考えられ、今回は午前 0 時～5 時までに測定された ECG を睡眠時 ECG と仮定して分析した。

症例は FM64 例 男 13 例、女 51 例、調査時平均年齢 50 歳であった。

【C. 研究結果】：FM64 例の睡眠時（AM0 時～5 時）の LF/HF は平均 1.55 で睡眠時でも FM 患者は有意に交感神経優位であることが判明した。低呼吸を 10 秒間呼吸が 50% 以上低下したものと定義すると AHI5 以上の SAS は 14 例（21.8%）で AHI20 以上の無呼吸は男性 2 例（3%）のみに認められ、AHI5～20

の軽度無呼吸は男 5 例女 7 例（18.8%）に認められた。無呼吸は大部分が閉塞性無呼吸（OSAS）であった。

	n数	年齢	LF/HF	AHI
全体	64	50	1.55	4.3
男	13	44.7	1.68	10.2
女	51	51.4	1.52	2.6
AHI20 以上	2	47	1.08	41.6
男	2	47	1.08	41.6
女	0	-	-	-
AHI20 以上未満 5 以上	12	55.1	1.47	7.7
男	5	49.6	1.18	7.6
女	7	59	1.67	7.7
AHI5 未満	50	48.9	1.59	1.8
男	6	39.8	2.29	1.8
女	44	50.2	1.5	1.8

吸（OSAS）であった。

無呼吸と LF/HF の関連性では AHI20 以上 LF/HF 平均 1.08、AHI5 以上 20 未満 LF/HF 平均 1.47 これを男女別に分類すると、男性平均 1.18 女性平均 1.67 と女性では SAS で交感神経優位の傾向が認められたが、男性においてはほとんど認められず、いずれも SAS の無いものに比べて統計的有意差はなかった。（表 1）

【D. 考察】 Moldofsky (2002) は FM では閉塞性呼吸障害 (OSAS) は 5% と比較的少なく、又、Gold(2002) は FM では SAS はほとんど存在せず上気道抵抗症候群 (UARS) が多かったと報告している。今回われわれの症例では SAS が 64 例中 14 例 (21.8%) に認められ比較的多くその大部分は OSAS であった。欧米に比べて日本人には OSAS が多いと言われておりこのことが原因かもしれない。UARS の正確な測定のためには食道内圧の測定で -10cmH₂O を超えることが定義として挙げられているが、われわれの施設では食道内圧が計測出来ず、実施出来ていない。又、単位時間あたりの脳波上の中途覚醒の回数が 30 以上の場合 UARS の可能性が高いといわれているが今回は解析していない。UARS と FM の関係に関しては今後の課題としたい。

【E. 結論】

- 1) FM では健常者とは異なり睡眠時でも交感神経優位であることが示唆された。
- 2) この交感神経優位は必ずしも睡眠時無呼吸によるものではなく、他の原因が関与している可能性があり今後検討を有する。

研究発表

1. 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. *Modern Rheumatol*.2012.1
- 2) Yukinori Okada, Chikashi Terao, Masao Yukioka, Yusuke Nakamura, Kazuhiko Yamamoto, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genetics*. 2012.5

2. 学会発表

- 1) 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).2012.4(大阪)
- 2) 行岡正雄他: 歩行困難線維筋痛症に対する multiple 刺絡の効果. 日本リハビリテーション学会.2012.5(福岡)
- 3) 行岡正雄他: リウマチ疾患における心のケア. 福岡リウマチのケア研究会.(教育講演).2012.8(福岡)
- 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.(教育講演).2012.9(長崎)

- 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.2012.9(長崎)
- 6) 行岡正雄他: DHEA(S)低下の RA は BIO 投与時にステロイドが必要か? 日本臨床リウマチ学会 2012.11.23(神戸)
- 7) 行岡正雄他: 歩行困難リウマチ (RA) に対する徒手療法. 日本臨床リウマチ学会.2012.11.23(神戸)
- 8) 行岡正雄他: 歩行困難線維筋痛症 (FM) に対する multiple 刺絡の効果. 日本臨床リウマチ学会.2012.11.23(神戸)
- 9) 行岡正雄: リウマチ病とうつ. 中之島リウマチセミナー.2012.12.22(大阪)

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

精神医学からみた線維筋痛症の診断と治療

研究分担者 所属機関 北里大学医学部精神科学主任教授
氏名 宮岡 等
研究協力者：所属機関 北里大学医学部精神科学専任講師
氏名 宮地 英雄

[研究要旨] 今回も昨年度に引き続き、線維筋痛症の診断、治療において、精神医学からみた問題点について検討した。今回は線維筋痛症症例の精神症状、comorbidity、発達史上の問題について検討した。線維筋痛症症例に見られる精神症状、重症度は、ケースにより様々で、一定の法則があるわけではなく、随伴症状、comorbidityの関係性については、多彩な組合せの可能性が示唆された。また線維筋痛症症例の発達史、生活史上の問題についても、必ずしも一定の法則があるわけではない。ただし、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は、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。

A. 研究目的

線維筋痛症（fibromyalgia、fibromyalgia syndrome、以下FMS）の診断、治療において、精神医学からみた問題について、以下の2点について検討、考察した。

1) 線維筋痛症症例における精神症状を見出すことによって、精神疾患とFMSとのcomorbidity、重症度の問題について検討した。

2) 線維筋痛症症例の発達史、生活史上の問題を評価することによって、FMSの疫学的共通点の検索や成因へのアプローチが可能かどうか検討した。

B. 研究方法

線維筋痛症と診断された症例につき、精神科医が面接を行った。症例は、霞ヶ関アーバンクリニックを受診し、FMSを専門とする身体科医師により、FMSと診断された症例。面接は、前述の専門医が先に診察をし、面接に同意されたケースに対して行った。面接内容は、あらかじめformを作りそれに沿って行ったが、画一化されすぎないよう配慮した。また面接にかけた時間についても、FMS症例患者の身体的負担にならないようにしたことと、ケース毎に対する著しい差を生じさせないように配慮した。

なお、今回の研究面接に際しては、霞ヶ関アーバンクリニックに対し調査申請を行い、同クリニックの許可のもと行った。

C. 結果

面接は、平成25年1月29日と同年2月5日の両日、東京都千代田区にある霞ヶ関アーバンクリニックにて行った。症例数は、女性15例男性1例の計16例。年齢分布を図1に示す。

1) **学歴**（図2）：面接症例の学歴は、「大学卒」、「短期大学卒」と「専門学校卒」を合わせたもの、「高校卒」で概ね三分された。

2) **職歴**（図3）と**生活現状**：未婚者は16例中3例。既婚者には全員挙子があった。職業歴は、営業職、事務職、技術職、自営業と分けたところ、やはり概ね四分した。無職1名は主婦業。約半数が現在も仕事を継続。「原病のため退職」となったのは、2割弱であった。

3) **病悩機関**：原病に罹患している期間（月）では、最小値3、最大値600（20年）であり、平均は118.0であった。最小値と最大値がともに他の数値とかけ離れているため、双方を除外して平均をとると、91.79であった。

4) **先行症状**（図4）：明らかな症状がなかったケースが5例、以前から何となく時々痛みがでていたというケースが3例、帯状疱疹が2例、首、肩に関連したものが3例あった。精神疾患が先行していたケースは1例（うつ病）であった。

5) **発症の契機**：仕事の関係（忙しかったなど）が7例と半数近くを占めた。家族の問題が2例、交通事故が契機となった例も2例あった。その他「無理な姿勢」がきっかけだったのが1例。「体操教室」や「マッサージ」といった、健康に良いと思われるのも、リラクゼーションを期待できるものなどもあった。はっきりした

契機がないケースは2例であった。

6) 症状に影響する因子：症状に悪影響を及ぼす因子は、気温（5例）、荷物を持つ（3例）、家事、姿勢（それぞれ2例）などがあった（重複あり）。「心理的負担」「痛みに関する話を聴く」と答えたケースが1例ずつあった。

良い影響と考えている因子には、動く、動かす、温める、整体、といった、運動療法や理学療法を示唆するケースと、逆に、横になる、ゆっくり動く、睡眠、といったリラクゼーションを思わせるケースに大分された。内服が2例。「痛みのことは仕方ない、あまり考えないようにする」とセルフコントロールをおこなっていると思われるケースが1例あった。

D. 考察

1) 患者背景、生活史、発達史：今回の面接調査における年齢性別の分布は、これまでのFMSに関連する研究の疫学的データからすると、典型的な分布といえる。学歴については、中学校卒は少なかったが、そのほかは満遍なくみられ、一定しなかった。職歴はほとんどのケースにあったが、職種は営業職、事務職、技術職、自営業と一定しなかった。中には高い技術を要すると思われる職種のケースもあった。

学歴職歴を総合すると、内容は一定しなかったものの、比較的知的生産性の高い階層が多い印象であった。

2) FMSにおける疾患経過の因子：原病に罹患している期間については、平均で7年半と長期であった。発症3年以内が2例と少なく、今回は慢性経過のケースを調査したことになった。契機については仕事関係が多かった。家族問題の関係、交通事故が契機となったケースもあった。いずれも現代社会における「ストレス」と言われるものの代表的な因子であるが、逆に、特徴的でないとも言える。先行症状は、ないものや、以前から何となく痛みがあったケースを合せると半数を占め、これらはいわゆる一次性的のものと考えられた。やはりこれらにも一定の法則性は見いだせなかった。

3) 精神疾患の関与、comorbidityの問題：精神障害の鑑別のための構造化面接もしくは半構造化面接を行っていないため、明確な診断ができていないわけではないが、先行症状を含め、うつ病を考えうるケースは4例あった。性格傾向はまじめで、自己を追い込むようなタイプが多いように思われた。このような精神症状や性格傾向を見出す作業は、初期の段階で詳細な問診をおこないかつその後も丁寧

に経過を追うことが必要であり、このことは、精神医学の観点からすれば当然なされていることである。ここに出てきた4例は、自覚していたまたは何らかの形で評価されたケースであり、残りのケースについては、十分な評価がなされてこなかったと言わざるを得ない。精神疾患の関与、comorbidityの評価については、FMSの発症初期の段階から、精神症状を詳細に評価するシステムを構築し導入することが課題であると言えよう。

精神疾患を考えにくいケースは3例あったが、これらのケースのような、一見精神疾患が見いだされなかった症例の中に、精神症状が隠れていることも稀ではなく、どこまでを精神疾患の関与、comorbidityととるかは、今後も検証を重ねていく必要がある。

また、9例が、何らかの精神疾患を考えうるケースであった。これらのケースについても同様に検証を要すると思われる。

E. 結論

1) 線維筋痛症症例に見られる精神症状、重症度は、ケースにより様々で、一定の法則があるわけではなく、随伴症状、comorbidityの関係性については、多彩な組合せの可能性が示唆された。

2) 線維筋痛症症例の発達史、生活上の問題についても、必ずしも一定の法則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。

F. 研究発表

1. 宮岡等. 今日の新たな病気と精神医学 disease-mongering を超えて Disease-mongering と線維筋痛症. 精神神経学雑誌2011特別 S-163 頁 2011.10.

(<https://www.jspn.or.jp/journal/symposium/pdf/jspn107/ss356-359.pdf>)

2. 宮地英雄. 日本顎関節学会第25回学術集会；医療連携セミナー「精神的問題が疑われたときに歯科医師に考えてほしいこと」 2012.07.15

3. 宮岡等 ; ころの科学 身体表現性障害 総説身体表現性障害とは 日本評論社 167 (2013 No.1) 10-13頁 2013.01.01

4. 宮地英雄 ; ころの科学 身体表現性障害 持続性身体表現性疼痛障害 日本評論社 167 (2013 No.1) 36-39頁 2013.01.01

図 1 面接症例の年齢分布

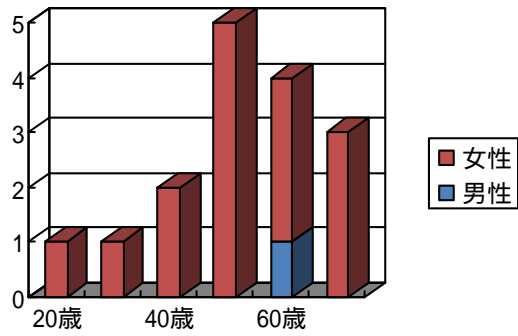


図 2 面接症例の学歴

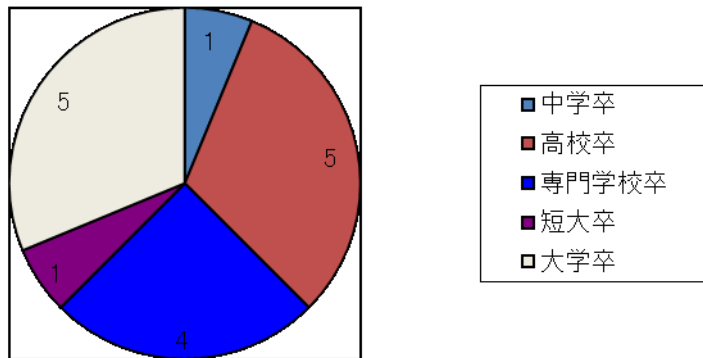


図 3 面接症例の職歴

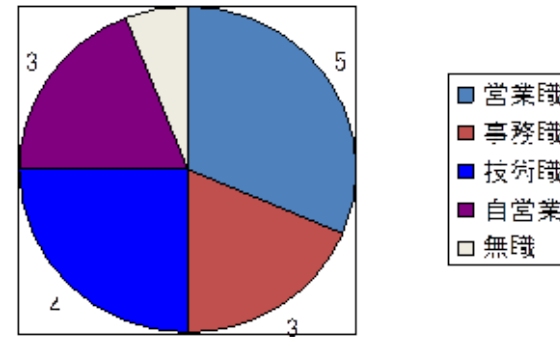
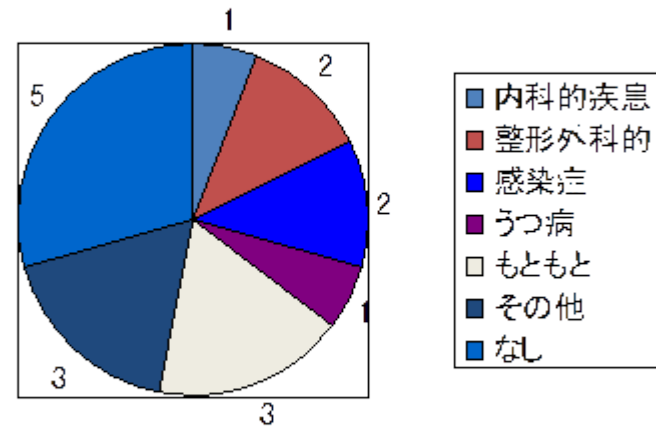


図 4 面接症例における先行症状



厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

小児線維筋痛症の病態解析と治療法の確立に関する研究

研究分担者：所属機関 横浜市立大学発生成育医療学
氏名 横田俊平

【研究要旨】 全身性疼痛を主訴とする疾患の多くは骨、関節、腱付着部、筋など運動器組織の炎症を主体とする疾患が挙げられる。しかし、炎症にはよらない広範囲疼痛性疾患があり若年性線維筋痛症(juvenile fibromyalgia, JFM)はその代表的な疾患である。わが国では小児科医の間でも認知がすすんでいない疾患であるが、当科ではすでに診断例が100名を超え今後も増加する可能性が高い。

疼痛は、人にとって基本的かつもっとも忌まわしい症候である。JFMの特徴的所見であるallodyniaは皮膚に触れるだけで全身性疼痛として感じられる症候で、末梢からの神経を介した疼痛ではなく、中枢性疼痛と考えられている。その原因として、多くの小児例の観察から、思春期早期に至った独特の性格傾向をもった病児が、家族とくに母親との精神的葛藤の中で多くのストレスをため込み、恐らくは疼痛中枢が調節不全に陥り、体感疼痛として表現されたものと考えられる。この際の母親の在り様は、必ずしも虐待のような関わりではなく、むしろ過干渉により思春期早期の病児の自立傾向を阻害する働きをしていると思われる。

病児は全身疼痛のために歩行が不能となり、しばしば車椅子に頼ることになる。そこで、短期入院の形で病児を環境（家族・家庭・学校）からの分離を行いストレスからの隔離を図り、一方、病院内で新しい環境を用意することにより病状の改善を図ることを企図した。

その結果、わずか2～3週間の入院で病児は積極的に院内登校を実現し、車椅子であった病児は自立歩行が可能となった。しかし、家族、母親へのアプローチに関してはいまだ未解決であり、今後、学校関係者との対応を含め検討が必要であることが判った。

A. 研究目的

若年性線維筋痛症の重症病児の環境分離を図り、もって病状の改善を検討する。

B. 研究方法

車椅子となった病児、登校障害に至った病児を重症例と定義し、2～3週間の限定的短期入院を行った。入院後は、家族・学校関係者及び友人との面会を謝絶とし、携帯電話の使用も禁じた。一方、院内学級への積極的な参加を促し、リハビリテーションを励行することとした。また、病棟内の看護師と小児科医との連携を図り、起床時間、院内登校時間、食事時間、就寝時間の厳守を励行させた。

C. 研究結果

入院例は8歳～15歳ですべて女児であった。このうち車椅子入院例はこの短期入院中に歩行が可能となり、院内学級への登校も十分に可能となった。心理検査にて、病児は所謂“Good Girls”で、対人対応はきわめて良好であるが、自己認識が幼く自己主張に積極性がないためにストレスに弱いという共通の所見が得られた。

D. 考察

病児の環境分離入院は一定の効果があることが判明した。しかし、病因が家族とくに母親との精神的葛藤にあるので、家族（母親）への働きかけの仕組みの必要性が痛感された。

E. 結論

若年性線維筋痛症は、その病初期には家族との精神的葛藤がストレスになり中枢性疼痛が表れているとの仮説が、環境分離入院により病児が改善することから証明されたものと思われる。今後は病児を取り囲む環境全体を調節する仕組みが必要であろう。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

1)宮前 多佳子, 菊地 雅子, 野澤 智, 金高 太一, 木澤 敏毅, 今川 智之, 横田 俊平
顕著な摂食障害・体重減少を呈した若年性線維筋痛症症例の検討. 日本小児科学会雑誌 (0001-6543)116巻2号 Page407(2012.02)

2.学会発表

- 1)横田俊平．若年性線維筋痛症の診断基準の検討と治療法の確立．厚労省科研費線維筋痛症研究会議．2012.8
- 2) 横田俊平．小児期の線維筋痛症の特徴と問題点．日本線維筋痛症学会第4回学術集会．2012年9月．
- 3)横田俊平．若年性線維筋痛症診療法．日本

小児リウマチ学会．2012年10月．

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

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

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：所属機関 順天堂大学精神医学教室
氏名 白井千恵

【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。他の疾患では認められないアロデニアや知覚過敏といった疼痛に対する感受性の高まった極めて特徴的な症状が存在する。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。我々はこれまでの知見により、線維筋痛症を脳内のネットワークの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。本年度は主としてPETを用いて線維筋痛症の脳代謝・脳機能画像的解析法を行った。

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。他の疾患では認められないアロデニアや知覚過敏といった疼痛に対する感受性の高まった極めて特徴的な症状が存在する。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健常者に比して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ネットワークの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。本年度は、昨年度に引き続き、PET(positron emission tomography)を用いて主として脳代謝・脳機能画像的解析法にて解析した。解析を行った。

B. 研究方法

線維筋痛症患者群13名と正常コントロール群13名に対して、を施行し、¹⁸F-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13名と年齢性別をマッチさせたコントロール群13名とのPETを解析したところ、線維筋痛症では前帯状回での糖代謝の低下が認められた。

D. 考察

前述の結果より線維筋痛症患者では前帯状回での機能低下が示唆された。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認知機能との関連にも結び付く結果であった。

E. 結論

本年度は、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、認知機能障害の関与を明らかにした。本研究は、これまで不明であった線維筋痛症の脳機能の低下領域を明らかにしたものであり、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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 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 May 31;8(1):28.

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 modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol.* (in press)

4. 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

5. 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)

2. 学会発表

1. Nagafumi Doi, Yoko Hoshi, Masanari Itokawa, Takeo Yoshikawa, Tomoe Ichikawa, Makoto Arai, Chie Usui, Hirokazu Tachikawa : Impact of epidemiology on molecular genetics of schizophrenia. I. Persistence criterion for nuclear susceptibility genes XXIV Paulo International Medical Symposium - Schizophrenia - Epidemiology and Biology Oulu, Finland 17-20 June, 2012

2. Nagafumi Doi, Yoko Hoshi, Masanari Itokawa, Takeo Yoshikawa, Tomoe Ichikawa, Makoto Arai, Chie Usui, Hirokazu Tachikawa : □ Impact of epidemiology on molecular genetics of schizophrenia.

II. Mitochondrial DNA hypothesis for schizophrenia XXIV Paulo International Medical Symposium - Schizophrenia - Epidemiology and Biology Oulu, Finland 17-20 June, 2012

3. **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

4. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. 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

12. 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Restless legs 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

13. **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

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

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

線維筋痛症患者における抗VGKC複合体抗体の測定

研究分担者 所属機関 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
氏名 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を臨床的な特徴とするが、診断に寄与するバイオマーカーは存在せず、診断や病態の理解を困難にしている。我々は、FM患者が筋肉のピクツキ、こむらがえり、筋硬直などの症状を伴う場合が臨床的にしばしば観察される点に着目し、全身性の慢性疼痛は認めないがこれらの不随意運動を臨床的な特徴とする疾患（アイザックス症候群）の患者で陽性となる電位依存性K⁺チャンネル複合体（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、FM患者の血清を用いて検討した。昨年度は20例のFM患者のうち4例で陽性であったが、今年度は異なるFM患者群16例において検討したところ5例で陽性であり、異なる患者集団で再検証することに成功した。これら抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者は、アイザックス症候群の診断にはあてはまらない。これまで、抗VGKC複合体抗体陽性の疾患として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、今後は、さらに症例数を増やして検討するとともに、うつ病やリウマチ性疾患等との鑑別における有用性について検討する予定である。

A. 研究目的

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）の診断や病態理解に役立つバイオマーカーの探索を目的として、FM患者でしばしば認められる筋肉の不随意運動に着目し、類似の筋肉症状を呈し全身性の慢性疼痛を認めない疾患であるアイザックス症候群で陽性となる、電位依存性K⁺チャンネル複合体（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。

B. 研究方法

FMの診断基準（1990 ACR criteria & 2010 ACR criteria）を満たすFM患者20例について昨年度検討したので、今年度は、異なるFM患者（16例）で検討し、cross validationをおこなった。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 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-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¹²⁵I- デンドロトキシン VGKCを吸引除去。

4. 沈殿物の放射エネルギーを カウンターにて測定。

C. 研究結果

FM患者16例中5例で抗VGKC複合体抗体が陽性となり、そのうち1例は強陽性反応を示した。抗VGKC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。

D. 考察

昨年度、FM患者20例中4例(20%)と高率に抗VGKC複合体抗体がFM患者において陽性となることを報告したが、今年度は、異なるFM患者集団16例において検討し、5例で陽性と判明し、昨年度の結果を検証することができた。

2012年、メイヨークリニックの研究グループから、慢性疼痛に抗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慢性の全身性疼痛を主徴とする疾患は存在せず、本研究において認められた抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者は、アイザックス症候群の診断にはあてはまらないので、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患者において、抗VGKC複合体抗体陽性率が高いことを、異なる患者集団を用いてcross validation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

なし

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.
Modern Rheumatology, in press, 2013.
- 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 modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for

Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. **Modern Rheumatology**, in press, 2012.

- 3) 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.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許

61/391,094. Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka. Diagnostic Agent for Fibromyalgia, Method for Diagnosing fibromyalgia and Medicament for Fibromyalgia. 8 Oct 2010.

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

線維筋痛症の病因機構の解明：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

研究分担者：所属機関 聖マリアンナ医科大学神経精神科准教授
氏名 長田 賢一

[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-HT_{2A}受容体の拮抗作用、セロトニン遊離量の増加、グルタミン酸放出抑制作用を介して、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 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-HT_{2A}受容体の拮抗作用、セロトニン遊離量の増加、グルタミン酸放出抑制作用を介して、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 (FIQ)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、線維筋痛症16症例(男性:6名、女性10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 (FIQ)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、抑肝散服用前のPSQI-J睡眠尺度は14.4であったが、服用後には、12.9まで減少を認め、抑肝散により睡眠障害の改善を認めた。

線維筋痛症の臨床症状の評価であるFIQ総合点数は、抑肝散服用前58.62であったが、服用後には、57.04と減少し、線維筋痛症の臨床症状の改善を認めた。

現時点の不安の尺度であるSTAI状態不安は、

抑肝散服用前58.75であったが、服用後には、57.25と減少し状態不安が低下したことを示した。しかし、普段どのような不安を感じているかのSTAI特性不安は、抑肝散服用前41.8であり、服用後には、41.2と変化を認めず、普遍的な不安を示す特性不安は、通常は性格レベルの変化が認められる時に変化する指数であるため、服薬により変化しなかったことが考えられた。

線維筋痛症の臨床症状と不安の関係に関しては、STAIが65点以上の不安が高い群と64点以下の不安が低い群の服薬前後のJFIQの変化量を比較した。STAIが65点以上の不安が高い群の方が、抑肝散服用前後のJFIQの変化量は、-9.8であるのに対して、STAIが64点以下の不安が低い群のJFIQの変化量は、+4.2と悪化していた。

よって、STAI65点以上の不安が高い群の方がJFIQの減少を認め、線維筋痛症の臨床症状が改善していた。つまり、不安が強い症例には、抑肝散により睡眠障害、疼痛を改善させる効果が出やすいことが示唆された。

D. 考察

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-HT_{2A}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。

さらに、抑肝散は、グルタミン酸放出抑制作用を介して、痛覚感受性の低下を起こす可能性がある。グルタミン酸の疼痛抑制メカニズムは、脊髄後角に分布するグルタミン酸受容体でもあるイオンチャンネル共役型受容体のN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体において、活動を阻害しているMg²⁺イオンが外れることで受容体のイオンチャンネルより流入したCa²⁺イオンによって疼痛刺激が増幅される「ウィンドアップ」といわれる現象が生じる。NMDA受容体拮抗薬は受容体と結合することによりウィンドアップを解消して鎮痛効果を発現すると考えられている。

今回は、症例数が少なく、中間解析であるが、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。

現在は、症例数が少なく、中間解析であるが、今後症例数を増やし検討し、来年度に報告していく予定である。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 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, Psychiatric 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) 渡邊高志、**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**、渡邊高志、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回躁うつ病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)

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

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）

分担研究報告書

線維筋痛症患者の鍼灸院における実態調査

研究協力者 所属機関 明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学教室

氏名 伊藤 和憲

線維筋痛症に対する調査では、線維筋痛症の患者は推定200万人存在すると言われているが、実際に診断を受けている患者の割合はそれほど多くない。そこで、鍼灸院に来院する患者の中で、全身に痛みを訴えている患者を対象に、線維筋痛症の予備診断基準を満たす患者の割合について調査を行った。対象は鍼灸治療を行っている施設（病院：2施設、はり・きゅう師養成施設の治療院：1施設、鍼灸院：2施設）に来院した296名のうち、全身に慢性的な痛みを訴える182名とした。慢性的な痛みを訴える患者の組み入れ条件、3ヶ月以上継続的に痛みを訴えている、全身の2箇所以上に痛みが存在している、リウマチ性の疾患を有さないとし、該当者には線維筋痛症の新診断基準を評価した。その結果、対象となった患者の年齢は 67.8 ± 16.3 歳 (mean \pm SD.)、男女比は1:2.9、罹病年数は 10.7 ± 11.1 年、痛みのVASは 1.6 ± 21.4 mmであった。また、現在診断されている疾患名は変形性腰痛症や頸椎症など退行性疾患が殆どであり、思い当たる明確な原因は存在していなかった。一方、3ヶ月以上慢性的な痛みを訴える患者の中で線維筋痛症の診断基準を満たすものは35.9%、鍼灸院に来院した患者全体では22.3%も存在した。今回、鍼灸院に来院した患者に対して、線維筋痛症の予備診断基準を調査したところ、鍼灸院に来院した患者の23.3%に診断基準を満たすものが存在した。以上のことから、鍼灸院に線維筋痛症の可能性のある患者が多く来院していると予想された。

A. 研究目的

厚生労働省の研究班による全国疫学調査では、2003年の1年間に線維筋痛症の診断名で病院を受診した患者は2600名と非常に少ないことが報告されている。また同班が行った住民への調査では、人口あたりの有病率は、都市部で2.2%、地方部で1.2%であり、人口比1.7%であることが報告されており、欧米における線維筋痛症の有病率が2%であることを考えるとその傾向はほぼ同様である。

一方、日本における慢性疼痛保有率が人口の13.4%に認められることを考えると、線維筋痛症患者は稀な慢性疼痛疾患ではない。しかしながら、線維筋痛症の認知度は低く、国民だけでなく医療者の中にも線維筋痛症を知らないものや、名前は聞

いたことがあっても病態などの詳しい内容は知らないものが多いのも現状である。実際、線維筋痛症を中心的に診察しているリウマチ登録医を対象にした調査では、線維筋痛症として診断・診療した患者数は2009年の1年間でわずか1万1000名であったとの報告もある。しかしながら、線維筋痛症患者は推定200万人いると言われていることから、線維筋痛症患者の多くは適切な診療や治療を受けられないまま、医療機関を転々としている可能性が指摘されている。

線維筋痛症患者が適切な診断や治療を受けていない理由には様々なものが考えられる。特に、線維筋痛症を診断するための血液検査やレントゲン

検査などの特異的な所見が存在しないことから、線維筋痛症に関する理解や専門的な知識がないと診断することは難しく、そのことが原因の1つとも考えられている。また、線維筋痛症は複雑な病態であるが故に、様々な症状を引き起こすことが報告されている。実際線維筋痛症の主症状である全身の痛みは91.7%に認められるが、その他、疲労感が90.9%、頭痛が72.1%に、不安感が64.3%、こわばりが63.7%、腹部症状が44.2%に存在することが報告されており、患者ごとの症状は異なり、多彩な症状を呈することが1つの特徴である。そのため、線維筋痛症に特異的な治療方法はなく、患者は症状ごとに様々な治療法を行っているのが現状である。

実際、線維筋痛症患者の多くは、その症状の多彩さから薬物療法や注射など従来の西洋医学に加えて、運動療法や認知行動療法、さらにはマッサージや鍼灸治療、温泉療法、漢方治療などの統合医療を治療に取り入れているものも多い。その中でも鍼灸治療は、線維筋痛症に関する臨床試験が国内外でも実施されており、痛みや不定愁訴のコントロールにある程度の効果を発揮している。そのため、2011年に作成された線維筋痛症の診察ガイドラインでも推奨度は「B」に分類されており、鍼灸院に線維筋痛症患者が来院している可能性は高い。また、本邦では、神経痛や腰痛、頸部痛などの慢性疼痛に対してはりきゅうの療養費給付が認められているが、線維筋痛症患者の多くは腰痛や頸部痛、膝痛などを訴える割合が高く、またその多くは原因不明の痛みとして取り扱われていることが多いことから、線維筋痛症患者の多くが鍼灸治療を受けている可能性が高いものと思われる。

そこで、本研究では鍼灸治療を受けている患者の中に、線維筋痛症の診断を満たしている患者がどの程度存在するのかを検討するために、全国調査を行う前段階として、ランダムに選んだ全国の5施設で実態調査を行った。

B. 研究方法

1. 調査対象

対象は鍼灸治療の施術を行っている施設（病院・はり・きゅう師養成施設の治療院・鍼灸院・鍼灸整骨院など）に依頼を行い、同意の得られた5施設（病院：2施設、はり・きゅう師養成施設の治療院：1施設、鍼灸院：2施設）に来院している患者で、かつ任意の1週間に来院された患者の中で、研究の趣旨を説明し、同意の得られた296名を対象とした。

対象患者には、来院の主訴と痛みの継続期間を確認した後、3ヶ月以上継続的に痛みを訴えている、全身の2箇所以上に痛みが存在している、リウマチなどの全身性に痛みを訴える明らかな疾患を有さない（線維筋痛症は省く）の3つの条件を満たした患者に対して、アンケート調査を実施した。

なお、本研究は明治国際医療大学倫理委員会の承認を得て行った（24-74）。

2. 調査方法

アンケートの調査内容は、年齢、性別、痛みを感じている期間、痛みの強さ（VAS）、痛みの原因、線維筋痛症の問診項目（FIRST日本語版：Fibromyalgia Rapid Screen Tool）、線維筋痛症の新診断基準の7項目を無記名の記述・選択混合形式で行った。また、説明が必要な患者には適宜、治療者が説明を加えた。

なお、VASは100mm幅のものをを用い、右端に「今まで経験し最大の痛み」、左端に「痛みなし」と記載した。また、FIRSTは「Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screen Tool (FIRST), Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J: C ercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologic, pain 2010 Aug;150(2):250-6. Epub 2010 May 2 1.」を参考に訳された日本語版「FIRSTの日本語化とその使用について. 荻野祐一、他：日本ペインクリニック学会誌, 19(4), 465-469, 2012.」を用

いた。

3. 解析方法

記録されたアンケート調査を回収した後、それぞれの項目を単純集計し、項目ごとにまとめた。

なお、各項目は、平均±標準偏差(mean±S.D.)で表記した。また、線維筋痛症の問診項目(FIRST日本語版:Fibromyalgia Rapid Screen Tool)と線維筋痛症の新診断基準に関してはその相関を求めた。

C. 結果

1. 対象患者の基礎情報

研究の趣旨を説明し、同意の得られた296名のうち、3ヶ月以上継続的に痛みを訴えている、全身の2箇所以上に痛みが存在している、リウマチなどの全身性に痛みを訴える明らかな疾患を有さない(線維筋痛症は省く)の3つの条件を満たした患者の182名であり、全患者の61.5%に相当した。182名の年齢は、 67.8 ± 16.3 歳 (mean±SD.)であり、男女比は1:2.9であった。また、対象者の罹病期間は 10.7 ± 11.1 年であり、調査段階での痛みの強さ 51.6 ± 21.4 mmであった。

また、対象患者の現在の診断名は、変形性腰痛症や変性性膝関節症などの退行性疾患が中心であり、全体の67%であったが、線維筋痛症の診断を受けているものも11%存在した(図1)。また、痛みのきっかけに関しては、思い当たる原因がないが71.1%と最も多く、次いでストレスが14.1%、外傷が6.5%であった(図2)。

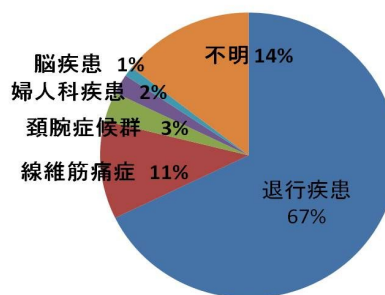


図1：診断名

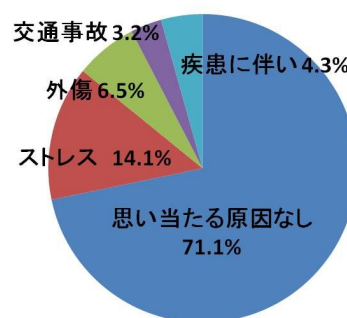


図2：痛みのきっかけ

2. FIRST日本語版(Fibromyalgia Rapid Screen Tool)に関する評価

対象者182名のFIRSTの平均点は 2.1 ± 1.8 点であり、0点または1点が一番多く22.2%、2点が16.7%、3点が14.4%、4点が10.0%、5点が7.8%、6点が6.7%であった(図3)。また、5点を線維筋痛症のカットオフ値とした場合、3ヶ月以上痛みがある患者のうち14.5%が線維筋痛症の可能性があると考えられた。

また、鍼灸治療に来院した患者の8.8%は線維筋痛症の可能性があると考えられた。

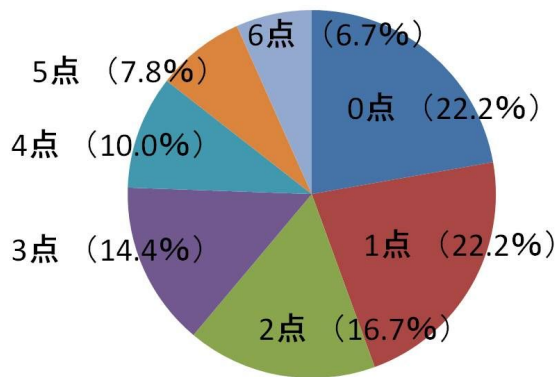


図3：FIRST日本語版の点数分布

3. 線維筋痛症の診断基準に関する評価

対象者182名の診断基準の評価では過去1週間の疼痛範囲(WPI)は 6.0 ± 4.0 点であり、身体症状(SS)は 3.9 ± 2.3 点であった(図4)。また、2つの合計値(FS)は 9.9 ± 5.9 点であった。

また診断基準に従い 3ヶ月以上症状が続き、他の疼痛を示す疾患がなく、WPIが7点以上で身体症状が5点以上、またはWPIが3~6点で身体症状が9点以上を線維筋痛症と判断した場合、3ヶ月以上痛みがある患者のうち35.9%が線維筋痛症の可能性があると考えられた(図5)。また、鍼灸治療に来院した患者の22.3%は線維筋痛症の可能性があると考えられた(図6)。

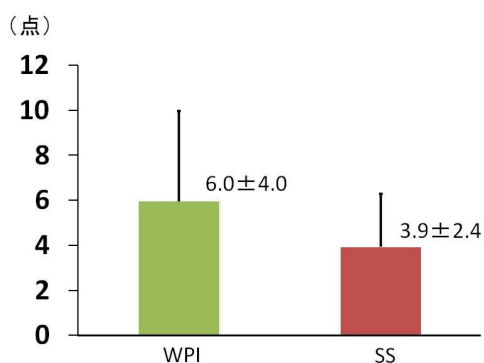


図4：新診断基準の点数分布

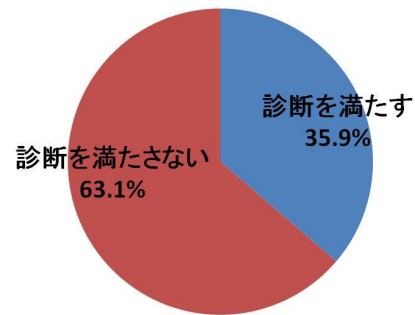


図5：3ヶ月以上の患者に絞める診断基準を満たす患者の割合

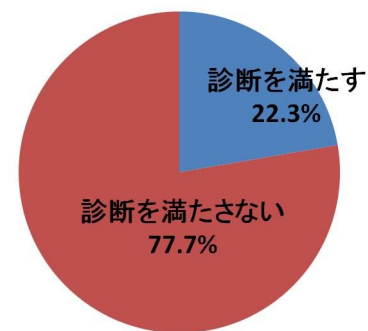


図6：全患者に絞める診断基準を満たす患者の割合

4. FIRST日本語版と新診断基準の相関性

今回、線維筋痛症の診断基準として、FIRST日本語版と2011年度のガイドラインに従った新診断基準を用いたが、両者の相関は $r=0.647$ ($p<0.01$, Bartlett検定)であった(図7)。しかしながら、FIRST日本語版では来院した患者の8.8%が、2011年度診断基準では22.3%が線維筋痛症の可能性を示唆しており、両者の間には開きが存在した。

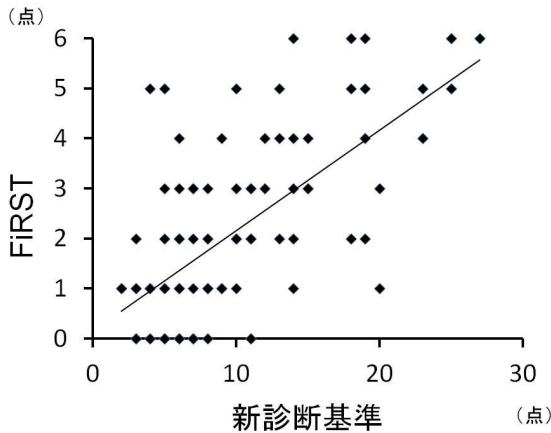


図7：FIRST日本語版と新診断基準の相関性

D. 考察

1. 線維筋痛症の診断基準

線維筋痛症はpain all overと表現される全身性のびまん性疼痛、こわばり、疲労感を主訴とする疾患であり、睡眠障害や過敏性腸炎、しびれ感、頭痛など様々な症状を呈する。また、他覚的所見として全身の各部位に18カ所の圧痛点が存在するのが大きな特徴である。しかしながら、特定の部位に圧痛がある以外、炎症反応やリウマトイド因子などの膠原病で用いられる検査所見に異常がないこと、激しい運動や睡眠不足、情緒的ストレス、天候などの外的要因により悪化しやすいことなどからその病態は複雑であり、慢性疲労症候群や各種の膠原病、さらには精神疾患などと鑑別が必要とされている。

一方、線維筋痛症の診断には1990年にアメリカリウマチ学会が作成した。分類基準が一般的に用いられている。この基準では3ヶ月以上続く全身の慢性的な疼痛（全身とは上半身・下半身を含めた対側性の広範囲の疼痛と頸椎・前胸部・胸椎・腰椎のいずれかの疼痛が存在する）に加えて、線維筋痛症に特徴的な圧痛部位18箇所のうち、少なくとも11箇所以上に圧痛を確認することとされている。この基準は簡便であるうえ、感度が88.4%、特異度が81.1%といずれも優れていることから国際的に用いられている。しかしながら、圧痛点の存

在以外に客観的な指標が存在しないことから、診断にはある程度の熟練が必要であった。そのため、線維筋痛症に馴染みのない医療者にとっては診断が難しく、線維筋痛症の診断・治療の普及が遅れる結果となった。しかしながら、2010年の米国リウマチ学会の診断予備基準の作成を受け、本邦でも2011年の線維筋痛症ガイドラインでは、新たな予備基準として線維筋痛症の新診断基準が整備された。

本新診断基準は、痛みに関連して過去1週間の疼痛の部位を数で示す項目（WPI）と、痛み以外の項目として疲労感・起床時不快感・認知症状の3項目を0（問題なし）から3（重度）の4段階での評価と、めまいやうつ、便秘や頻尿など線維筋痛症でしばしば訴えられる愁訴を42項目にまとめ、何個該当するかを評価する部分（SS）の2つのパートからなり、3ヶ月以上症状が続き、他の疼痛を示す疾患がなく、WPIが7点以上で身体症状が5点以上、またはWPIが3～6点で身体症状が9点以上を線維筋痛症の可能性が高いと判断している。この診断基準は、簡便に行えることから線維筋痛症をスクリーニングする際の予備診断として有効であると考えられる。実際、WPIとSSを合計したFS値（最大31点）は、13点カットオフ値とすると感度は96.6%と高く、10点以上でも90%以上の感度が示されている。以上のことから、新診断基準は線維筋痛症のスクリーニングには有用であると考えられる。

一方、FIRSTはフランスのSerge Perrotらが2010年に発表した線維筋痛症を効率よく検出するための問診票で、6項目の「はい・いいえ」を答える簡単のものである。5点をカットオフ値にした場合、感度は87.9%、特異度は90.5%と報告されており、国内で行われた調査でも感度は100%、特異度は74.4%と高いものである。新診断基準に比べて感度が落ちる部分もあるが、6問の簡単な問診項目であることから、その有用性は高いものと思われる。今回、両者の診断基準を用い、鍼灸治療に来院した患者の線維筋痛症の可能性を調査したが、FIRST

T日本語版では来院した患者の8.8%が、2011年度診断基準では22.3%が線維筋痛症の可能性を示唆しており、両者の間には開きが存在した。また、両者の点数の関連性は、相関係数0.647($p < 0.01$, Bartlett検定)となり、相関関係が認められた。

以上のことから、線維筋痛症の診断にはそのスクリーニングとして、FIRST日本語版や新診断基準などを用いて評価を行うことは有用であると考えられた。

2. 線維筋痛症患者に対する鍼灸院の役割

厚生労働省の調査では、線維筋痛症の患者は推定200万人存在するとされており、決して稀な疾患ではない。しかしながら、実際に線維筋痛症の診断を受けたものは少なく、多くの患者は線維筋痛症の診断を受けないまま、様々な医療機関を転々としているものと思われる。このことは、不必要な医療機関への受診や不必要な検査、さらには不必要な投薬にもつながることから、社会的にも大きな問題である。しかし、線維筋痛症の診断に有用な特異的な検査は存在しないことから、医療者側に線維筋痛症に対する理解がないと、診断には至らない。そのため、適切な診断を受けていない患者に、適切な診察や治療を行う必要がある。

一方、線維筋痛症患者は、痛み以外に不眠や便秘異常、頭痛などの多彩な症状を示すことから、患者はそれぞれの症状に応じて、様々な治療機関を転々としているものと思われる。また、症状の多彩さから、西洋医学だけでなく、鍼灸やマッサージなどの統合医療にも多くの患者が流れているものと思われる。特に鍼灸治療は、線維筋痛症に対する臨床研究も国内外で数多く行われており、その効果も高いことから、本邦のガイドラインにおいても推奨度はBであり、その有用性は示されつつある。

鍼灸治療は、従来痛みへの治療のほか不眠や便秘異常などの不定愁訴に対して効果があることが報告されている。そもそも、鍼灸をはじめとした

東洋医学では、疾患名や症状に対して治療を行うのではなく、症状を身体全体の反応として捉えて治療を行うのが一般的である。このことから、多彩な症状を示す線維筋痛症のような病態に対しては、それぞれの症状に治療を行うよりも、身体全体を捉える東洋医学的な考え方の方が効果的な場合も少なくない。

また、線維筋痛症をはじめとした慢性痛患者は、痛みをきっかけに、不眠や便秘異常などの不定愁訴を訴えるとともに、その不定愁訴が不安や恐怖を引き起こし、痛みが悪化するという「痛みの悪循環」を形成していることが報告されている。このことから、慢性痛の治療では、痛みのみ焦点をあてるのではなく、それぞれの症状に対して包括的なアプローチが求められている。以上のような観点から、線維筋痛症のような慢性疼痛患者は、診断の有無に関わらず鍼灸治療を受けている可能性が高く、慢性痛の病態を理解しながら、診察に当たる必要がある。

実際、今回の調査では鍼灸院に来院した患者の61.5%が3ヶ月以上の慢性的な痛みを訴えており、鍼灸治療における慢性疼痛患者の割合は高いものと考えられる。また、3ヶ月以上疼痛を訴えている患者のうち、診断予備基準では35.9%、FIRSTでは14.5%が、また来院患者全体のうち、診断予備基準では22.3%、FIRSTでは8.8%が線維筋痛症の可能性があると考えられた。このことは、線維筋痛症の有病者数は欧米の調査で人口の1-3% (男性: 0.5%、女性: 3.4%) であるとの事実を踏まえて考えても、非常に高い割合である。調査の段階では、線維筋痛症と診断されていた患者は全体の11%であったことから、診断予備基準を基準に考えると残りの11.2%の患者が線維筋痛症の診断を受けていないことになる。このことは、鍼灸院に来院した患者の10人に1名が、3か月以上痛みを訴えている患者の10人に2.5人が線維筋痛症である可能性を示しており、線維筋痛症はもはや珍しい疾患ではない。

以上のことから、鍼灸師は線維筋痛症患者に遭

遇する機会の多い医療職であることを自覚し、線維筋痛症に対する理解を深めることが大切であると思われる。

3. 線維筋痛症に対する鍼灸治療の可能性と問題点

線維筋痛症に対する鍼灸治療の報告は、近年海外でも数多く報告されており、殆どの論文が鍼灸治療により疼痛や睡眠障害などの症状が改善したことを報告している。このことから、鍼灸治療は痛みや睡眠障害などの線維筋痛症に対して有効である可能性がある。しかしながら、線維筋痛症に関する鍼灸治療のSystematic Reviewでは、鍼灸治療の有用性に関しては明言されていない。その理由として、殆どの論文が対象人数や対照群の有無、さらには評価方法などの実験デザインに多くの問題があることがあげられている。また、対照群を用いた研究でも効果がない症例や悪化した症例が存在することや鍼灸治療後の治療効果がどの程度持続したのか記載されていないなど不明な点も多いことから、鍼灸治療が今後線維筋痛症の治療法として認められるためには、対象人数や対照群の設定などを考慮に入れた質の高い大規模な研究が必要とされている。

一方、本邦では症例報告のみで大規模な臨床試験は行われていないことから、その有用性は未知数である。しかしながら、質の高い臨床研究は少ないにしろ過去の報告から、鍼灸治療は線維筋痛症患者の疼痛や不定愁訴に対して何らかの影響を与える可能性が示唆できる。

また、線維筋痛症患者を用いた最近の基礎研究では、健康成人の皮下への鍼刺激では血流量が変化しないのにも関わらず、線維筋痛症患者では皮下への鍼刺激で皮膚や筋肉の血流量が増加することが報告されている。これらは線維筋痛症に対する鍼灸治療の意義を裏付けする結果であり、鍼灸治療の有用性を間接的に証明している。

E. 結語

鍼灸院に来院した患者を対象に、線維筋痛症に関するアンケート調査を行った。その結果、鍼灸治療に来院した患者のうち診断予備基準では22.3%、FiRSTでは8.8%が、また3ヶ月以上疼痛を訴えている患者のうち、診断予備基準では35.9%、FiRSTでは14.5%が、線維筋痛症の可能性があると考えられた。また、来院した患者の10%程度が線維筋痛症の診断を受けていないが診断基準を満たしていた。

以上のことから、線維筋痛症患者の一部は鍼灸治療に来院されている可能性は高く、鍼灸師が慢性痛患者を診察する際には線維筋痛症の可能性を考えて、診察を進めるべきであると考えられた。

最後に、研究にご協力いただきました、明治国際医療大学附属病院・鍼灸センター（京都府）、九州看護福祉大学（熊本）、汐咲会グループ井野病院しおさき鍼灸施術所（兵庫県）、清野鍼灸整骨院（東京都）、浅井鍼灸院（鹿児島県）のみなさまに感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 著書

1)伊藤和憲：東洋医学的アプローチ：下肢・足の痛み（菊池臣一編）．南江堂，147-159，2012．

2. 論文

1)Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effectd of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. J Acupunct Meridian Stud, 5(2);57-62, 2012.

3. 学会発表

1)伊藤 和憲，今井 賢治，北小路 博司：線維筋

- 痛症患者に対して鍼灸治療を長期間行うことの臨床的意義. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 230, 2012.6.8.
- 2) 蘆原 恵子, 伊藤 和憲, 田口 辰樹: 線維筋痛症患者における鍼灸治療の意識調査. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 230, 2012.6.8.
- 3) 田中 里実, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 薬物療法に抵抗感を示した線維筋痛症患者に対する鍼灸治療の一症例. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 229, 2012.6.8.
- 4) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 咬筋へマスタードオイルを注入した際の鍼通電の影響ニューロン活動を指標. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 218, 2012.6.8.
- 5) 浅井 紗世, 浅井 福太郎, 伊藤 和憲: 鍼通電が口腔環境に及ぼす影響. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 152, 2012.6.8.
- 6) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲. 咬筋の炎症により誘発された顔面痛に対する鍼通電の影響. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 406, 2012.
- 7) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 皆川 陽一: 線維筋痛症患者に対するセルフケア指導の臨床的意義. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 340, 2012.
- 8) 皆川 陽一, 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 高橋 秀則, 福田 悟: カラゲニン筋痛モデルに対するミノサイクリン投与の検討. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 301, 2012.
- 9) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路博司. マスタードオイルの投与により感作された脊髄の侵害受容ニューロンに対する鍼通電の効果. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 80, 2012.
- 10) 佐原俊作, 齊藤 真吾, 皆川陽一, 浅井福太郎, 蘆原恵子, 伊藤 和憲. 線維筋痛症患者にセルフケアを指導することの意義について. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 85, 2012.
- 11) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾. 線維筋痛症患者に美容を取り入れることの臨床的意義. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 81, 2012.
- 12) 皆川陽一, 伊藤和憲, 齊藤 真吾, 浅井福太郎, 浅井紗世, 久島達也, 上馬場和夫, 高橋秀則. 線維筋痛症患者に対する統合医療的セルフケア構築に向けての文献調査. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 92, 2012.
- 13) 浅井福太郎, 皆川陽一, 浅井紗世, 伊藤和憲. 線維筋痛症を含めた慢性疼痛患者に対するセルフケアへの意識調査. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 93, 2012.
- 14) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 佐原秀作. 慢性疼痛患者に美容の視点を取り入れることの臨床的意義. 第3回日本プライマリ・ケア連合学会学術集会, 抄録集, 190, 2012.
- 15) 伊藤 和憲, 内藤由紀, 佐原秀作, 齊藤 真吾. 慢性疼痛患者に対して森林セラピーを取り入れることの臨床的意義. 第16回日本統合医療学会学術集会, 抄録集, 147, 2012.
- 16) 伊藤 和憲. 鍼灸の作用機序から神経内科領域への可能性を考える. 第53回日本神経学学会学術集会, 抄録集, 204, 2012.
- 17) 伊藤 和憲, 福田文彦, 石崎直人, 蘆原恵子, 田口敬太. こころと身体の痛みに鍼灸治療はどのように貢献できるか? 第1回エビデンスの基づく統合医療研究会学術集会, 抄録集, 58, 2012.
- 18) Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effects of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders (TMJ): A preliminary RCT. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 10, 2012.
- 19) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Effects of electrical acupuncture on mustard oil-induced

d craniofacial pain in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 21, 2012.

20) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized Trial of Trigger Point Acupuncture Treatment for Chronic Shoulder Pain (Frozen Shoulder): ~A Preliminary Study~. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 22, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

(松本 美富士)

著書

1. 松本美富士：本邦線維筋痛症の臨床疫学像．日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013.
2. 松本美富士：診断基準．日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013.
3. 松本美富士：鑑別診断、その他：、慢性疲労症候群、脊髄液減少症．日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013.

雑誌

1. 松本美富士：線維筋痛症の up to date. リウマチ科, 2012; 47(4): 436-445.

(植田 弘師)

著書

1. Ueda H, Matsunaga H and Sebok K. Halder. Prothymosin -A Novel Endogenous Neuroprotective Polypeptide against Ischemic Damages. In: Neuropeptides in Neuroprotection and Neuroregeneration. CRC Press,2012, pp128-143.
2. 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 M00K24号, 2013 (印刷中)

雑誌

1. 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. 119(3):282-286,2012
2. Halder SK, Matsunaga H, Ueda H:Neuron-specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective damage-associated molecular patterns. J Neurochem. 123(2):262-75,2012
3. Halder SK , Yano R, Jerold Chun, Ueda H:Involvement of LPA1 receptor signaling in cerebral ischemia-induced neuropathic pain. Neuroscience. (in press)
4. 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
5. Ueda H, Matsunaga H, Halder, SK: Prothymosin plays multifunctional cell robustness roles in genomic, epigenetic, and nongenomic mechanisms. Ann N Y Acad Sci.

1269(1):34-43, 2012

6. Ueda H, Matsunaga H, Olaposi Omotuyi I, Nagai J: Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta*. 1831(1)61-73, 2013

7. 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

(中島 利博)

雑誌

1. 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.

2. Tanabe C, Maeda T, Zou K, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H : The ubiquitin ligase synoviolin up-regulates amyloid production by targeting a negative regulator of -secretase, Rer1, for degradation. *J Biol Chem*. 28: 287(53):44203-11, 2012.

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 modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity *Mod. Rheumatol*. 2012. 2012 Sep 24. [Epub ahead of print]

(岡 寛)

著書

1. 岡 寛：薬物療法、神経因性疼痛改善薬と副症状、合併症に対する治療。日本線維筋痛症学会編、*線維筋痛症診療ガイドライン 2013*、日本醫事新報出版社、東京、2013。

雑誌

1. Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie Usui, Masayuki Ohkura, Makoto Suzuki and Kusuki Nishioka : A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase 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 extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia: *Springer Link, Modern Rheumatology*, 2013 in press.

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、

(行岡 正雄)

著書

行岡正雄：鑑別診断、線維筋痛症と整形外科的疾患の鑑別。日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013。

雑誌

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. *Modern Rheumatol.* 2013; 23(2): 276-283

2. Yukinori Okada, Chikashi Terao, Masao Yukioka, Yusuke Nakamura, Kazuhiko Yamamoto, et al.: Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44(5):.511-516.

(宮岡 等、宮地 英雄)

著書

1.宮岡 等：鑑別診断、線維筋痛症と精神疾患の鑑別。日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013。

雑誌

1. 宮岡等:Escitalopram・QT 延長症候群・意識消失.精神科治療学、2012; 27(11):1502-150.

2. 乾真美、山本賢司、宮地英雄、宮地伸吾、山本宏明、飯田諭宜、湯川泰一、宮岡等：うつ病の身体症状と精神症状の関連について。精神医学、2012; 54(11):1151-1158.

3. 宮地伸吾、宮岡等：精神症状の見方と対応、うつ。臨牀と研究、2012;89(9):11-15.

4. Takashi Hasegawa, Toshiyuki Koya, Takuro Sakagami, Yoshiyuki Muramatsu, Kumiko Muramatsu, Hiroshi Kagamu, Ichiroh Mashima, Masaaki Arakawa, Fumitake Gejyo, Hitoshi Miyaoka, Kunitoshi Kamijima, Ichiei Narita, Eiichi Suzuki: Analysis of Depression in Asthmatic Patients Using the Japanese Version of Patient Health Questionnaire-9. *Allergology International* 2012; 6(3): 475-487.

5. 中島香澄、岩満優美、大石智、村上尚美、宮岡等：精神医療において期待される心理士の役割 - 精神科医・心療内科医を対象としたアンケート調査。日本社会精神医学会雑誌、2012;21(3): 278-287.

6. 宮岡等、宮地英雄、宮岡佳子：セネストパチーの典型例。精神科治療学、2012; 27(7):919-922.

7. 新井久稔、山本賢司、井上勝夫、丸香奈恵、塚原敦子、宮岡等：入院による血液透析を必要とした精神障害者の臨床的特徴について。精神医学、2012;54(4):411-417.

8. Hisatoshi Arai, Megumi Takahashi, Motoki Yutani, Taichiro Ikeda, Satoru Oishi,

Hitoshi Miyaoka: Relationship among white matter hyperintensity, arterial stiffness, associated diseases, and lifestyle in late-onset Alzheimer's disease patients. *The Kitasato Medical Journal* 2012; 42 (1):83-90.

9. 宮岡 等; 身体表現性障害 総説身体表現性障害とは. *こころの科学*, 2013; 167: 10-13.

10. 宮地英雄: 身体表現性障害、持続性身体表現性疼痛障害. *こころの科学*, 2013; 167:36-39.

(横田 俊平)

著書

横田俊平: 小児の線維筋痛症の診療と治療. 日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本醫事新報出版社、東京、2013.

雑誌

1)宮前 多佳子, 菊地 雅子, 野澤 智, 金高 太一, 木澤 敏毅, 今川 智之, 横田 俊平: 顕著な摂食障害・体重減少を呈した若年性線維筋痛症症例の検討. *日本小児科学会雑誌* 2012; 116 巻2号 Page407.

2)Momomura M, Miyamae T, Nozawa T, Kikuchi M, Kizawa T, Imagawa T, Drouot L, Jouen F, Boyer O, Yokota S.: Serum levels of anti-SRP54 antibodies reflect disease activity of necrotizing myopathy in a child treated effectively with combinatorial methyl prednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. *Modern Rheumatol.* 2012 Nov 3. [Epub ahead of print]

3)Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T.: Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. *Modern Rheumatol.* 2012 Oct 20. [Epub ahead of print]

4)Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, Iwata N, Murata T, Okafuji I, Miyoshi M, Onoe Y, Kawano Y, Kinjo N, Mori M, Mozaffarian N, Kupper H, Santra S, Patel G, Kawai S, Yokota S.: Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol.* 2012 Oct 2. [Epub ahead of print]

5)Harada T, Ito S, Mori M, Yokota S.: Anatomical condition mimicking superior mesenteric artery syndrome might cause duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int.* 2012;54(4):579. doi: 10.1111/j. 1442-200X.2012.03659.x.

6)Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, Miyamae T, Saito T, Yokota S.: Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol.* 2012 Jul 13.

[Epub ahead of print]

7) Ichikawa Y, Yokoyama U, Iwamoto M, Oshikawa J, Okumura S, Sato M, Yokota S, Masuda M, Asou T, Ishikawa Y.: Inhibition of phosphodi- esterase type 3 dilates the rat ductus arteriosus without inducing intimal thickening. *Circ J.* 2012 Sep 25;76(10):2456-64. Epub 2012 Jul 6.

8) Takenoue Y, Kaneko T, Miyamae T, Mori M, Yokota S. " Influence of outdoor NO₂ exposure on asthma in childhood: Meta-analysis. *Pediatr Int.* 2012 May 29. doi: 10.1111/j. 1442-200X.2012.03674.x. [Epub ahead of print]

9) Yuzurihara SS, Ao K, Hara T, Tanaka F, Mori M, Kikuchi N, Kai S, Yokota S.: Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Chemother.* 2012 May 10. [Epub ahead of print]

10) Kishi T, Miyamae T, Hara R, Nakajima S, Imagawa T, Mori M, Yokota S.: Clinical analysis of 50 children with juvenile dermatomyositis. *Modern Rheumatol.* 2012 Apr 22. [Epub ahead of print]

11) Kawabata T, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Hayashi YK, Nishino I, Momomura M, Kizawa T, Imagawa T, Yokota S.: A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain Dev.* 2012 Nov; 34(10):877-80. doi: 10.1016/j.braindev.2012. 02.009. Epub 2012 Mar 19.

12) Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kizawa T, Kanetaka T, Miyamae T, Mori MA, Nishikomori R, Takata H, Heike T, Hara T, Imagawa T.: An approach to the patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) : a new biologic response modifier, canakinumab. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2012; 35(1):23-9. Review. Japanese.

13) Mori M, Imagawa T, Hara R, Kikuchi M, Hara T, Nozawa T, Miyamae T, Yokota S.: Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):864-7. Epub 2012 Feb 15.

14) Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Yokota S.: Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012 Nov;22(6):871-6. doi: 10.1007/s10165-012-0595 -z. Epub 2012 Feb 11.

15) Yokota S, Imagawa T, Murata T, Tomiita M, Itoh Y, Fujikawa S, Takei S, Mori M.: Guidance on the use of adalimumab for juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Modern Rheumatol.* 2012 Aug;22(4):491-7. Epub 2012 Jan 19.

16) Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Nerome Y, Higuchi R, Kawano Y, Yokota S, Sugiyama N, Yuasa H, Fletcher T, Wajdula JS.: Safety and efficacy of long-term

etanercept in the treatment of methotrexate-refractory polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2012 Sep; 22(5):720-6. doi: 10.1007/s10165-011-0578-5. Epub 2012 Jan 4.

17)Goto H, Yanagimachi M, Goto S, Takeuchi M, Kato H, Yokosuka T, Kajiwara R, Yokota S.:Methylated chrysin reduced cell proliferation, but antagonized cytotoxicity of other anticancer drugs in acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Drugs*. 2012 Apr; 23(4): 417-25. doi:10.1097/CAD.0b013e32834fb731.

18)Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H, Mori M, Nishimaki S, Seki K, Taguri M, Yokota S, Ishiwada N.:Immune response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in preterm infants. *Pediatr Int*. 2012 Feb;54(1):64-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03505.x. Epub 2011 Dec 22.

19)Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, Yokota S.:Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2012 Feb;54(1):99-103. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03487.x. Epub 2011 Dec 22.

20)Ozawa R, Inaba Y, Mori M, Hara R, Kikuchi M, Higuchi R, Miyamae T, Imagawa T, Fujiwara T, Saito T, Yokota S:Definitive differences in laboratory and radiological characteristics between two subtypes of juvenile idiopathic arthritis: systemic arthritis and poly- arthritis. *Modern Rheumatol*. 2012 Aug;22(4): 558-64. Epub 2011 Oct 9.

21)Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, Nerome Y, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Nishimoto N, Kishimoto T.:Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6- receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol*. 2012:Feb;22(1): 109-15. Epub 2011 Jun 12.

22)Uchimura T, Mori M, Nariai A, Yokota S: Analysis of cases of severe respiratory failure in children with influenza (H1N1) 2009 infection in Japan. *J Infect Chemother*. 2012 Feb;18(1):59-65. Epub 2011 Aug 2

23)横田 俊平, 西小森 隆太, 高田 英俊, 菊地 雅子, 野澤 智, 金高 太一, 木澤 敏毅, 宮前 多佳子, 森 雅亮, 平家 俊男, 原 寿郎, 今川 智之: クリオピリン関連周期性発熱症候群に対する生物学的製剤治療の手引き(2012). カナキヌマブ(総説); 日本小児科学会雑誌(0001-6543)116 巻9号 Page1337-1341(2012.09)

24)野澤 智, 高橋 一夫, 横田 俊平: 若年性皮膚筋炎の皮膚所見(総説) 日本小児皮膚科学会雑誌(0286-9608)31 巻2号 Page93-97,3(2012.06)

25)木澤 敏), 野澤 智, 原 拓磨, 菊地 雅子, 百村 芽衣, 宮前 多佳子, 今川 智之, 横田 俊平, 森 雅亮, 堤 裕幸: TNF 阻害薬が無効で IL-6 阻害薬(トシリズマブ)に変更し改善

をみた難治性多関節型若年性特発性関節炎の 2 例. 臨床リウマチ(0914-8760)24 巻 2 号:146-151(2012.06)

26)横田 俊平:若年性特発性関節炎(JIA)の診断(Q&A).日本医事新報(0385-9215)4611 号 Page56-57(2012.09)

27)森 雅亮, 笠井 和子, 横田 俊平:本邦における不明熱をきたす小児熱性疾患の全国実態調査とアルゴリズム案作成の試み(解説)小児科(0037-4121)53 巻 4 号 Page479-485(2012.04)

(白井 千恵)

著書

1. 白井千恵:線維筋痛症に伴う不眠、うつ状態の薬物療法、線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本線維筋痛症学会編、日本医事新報出版社、東京、2013.

2. 白井千恵:非薬物療法:認知行動療法(CBT),精神療法、心理療法.線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本線維筋痛症学会編、日本医事新報出版社、東京、2013.

3. 白井千恵:慢性疲労症候群と線維筋痛症.野沢胤美編、睡眠医学アトラス検査と臨床、真興交易、東京、2012; 171-176.

雑誌

1. 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.

2. 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 May 31;8(1):28.

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 modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol.* (in press)

4. 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

5. 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)

(山野 嘉久)

著書

山野義久：鑑別診断、神経疾患．線維筋痛症診療ガイドライン 2013、日本線維筋痛症学会編、日本医事新報社、東京、2013.

雑誌

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. *Modern Rheumatology*, in press, 2013.
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 modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Modern Rheumatology*, in press, 2012.
3. 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.

(長田 賢一)

著書

長田賢一：薬物療法：向精神薬などの精神科的治療．線維筋痛症ガイドライン 2013、日本線維筋痛症学会編、日本医事新報社、東京、2013.

雑誌

1. 長田賢一、線維筋痛症、こころの科学、83-86, 2013
2. Osada K, Watanabe T, Taguchi A, Ogawa Y, Haga T, Nakano M, Fujiwara K, Yanagida T, Sasuga Y, Psychiatric treatment for fibromyalgia, *Clin Rheumatol*, 24(1): 12-19, 2012

(伊藤 和憲)

著書

1.伊藤和憲：東洋医学的アプローチ：下肢・足の痛み（菊池臣一編）．南江堂，147-159, 2012.

雑誌

1. Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H.: Effectd of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. J Acupunct Meridian Stud, 2012;5(2);57-62.

平成24年度厚生労働省線維筋痛症研究班第1回会議

日時：平成24年9月22日 11:00～16:00

会場：桑名シティーホテル（JR・近鉄桑名駅徒歩5分）

〒511-0068 三重県桑名市中央町3-23 TEL:0594-21-9870、FAX:0594-21-8717

プログラム

11:00～12:00

・班長報告およびプロジェクト研究の説明と検討

主任研究者：松本 美富士

（桑名市総合医療センター・桑名東医療センター内科・リウマチ科顧問）

12:00～13:00

昼 食

各個研究報告

13:00～13:20

1) プレガバリン、ミルタザピン、ドネペジル繰り返し投与による線維筋痛症モデルマウスの疼痛治癒について

植田 弘師（長崎大学大学院医歯薬総合研究科薬理学分野教授）

13:20～13:40

2) 線維筋痛症研究プラットフォームの構築と新たなる慢性疼痛病態モデルの考察

中島利博、荒谷 聡子（東京医科大学医学総合研究所運動器科学研究部門教授/助教）

13:40～14:00

3) 線維筋痛症患者に痛みの評価。特に治療薬との関連について

岡 寛（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）

14:00～14:20

4) 気圧の変動が関節リウマチ(RA)、線維筋痛症(FM)の自律神経に与える影響に関する研究
行岡 正雄（行岡医学研究会行岡病院整形外科院長）

14:20～14:40

5) 精神医学からみた線維筋痛症の診断と治療：線維筋痛症症例の精神症状、comorbidity、

発達史上の問題

宮岡 等、宮地 英雄（北里大学医学部精神医学教授/講師）

14：40～14：55

休憩

14：55～15：15

6)若年性線維筋痛症について（仮）

横田 俊平（横浜市立大学大学院医学研究科発生生育小児医療医学教授）

15：15～15：35

7)線維筋痛症に対する抑肝散の作用に対する研究

長田 賢一（聖マリアンナ医科大学医学部神経精神科学准教授）

15：35～15：50

総合討論

15：50～16：00

西岡 久寿樹アドバイザーの講評

欠席者

1)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

白井 千恵（順天堂大学練馬病院メンタルクリニック科准教授）

2)線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定

山野 嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授）

平成24年度厚生労働省線維筋痛症研究班第2回会議

日時：平成25年2月11日（月：休日）10：45～16：00

会場：桑名シティーホテル（JR・近鉄桑名駅徒歩5分）*桑名駅へは近鉄が便利

〒511-0068 三重県桑名市中央町3-23 TEL：0594-21-9870、FAX：0594-21-8717

プログラム

10：45～12：00

1)プロジェクト研究の進捗状況、最終年度（平成25年度）の研究計画

主任研究者：松本 美富士

（桑名市総合医療センター・桑名東医療センター内科・リウマチ科顧問）

各個研究

2)プレガバリン、ミルタザピン、ドネペジル繰り返し投与による線維筋痛症モデルマウスの疼痛治癒について

植田 弘師（長崎大学大学院医歯薬総合研究科薬理学分野教授）

3)線維筋痛症研究プラットフォームの構築と新たなる慢性疼痛病態モデルの考察

中島利博（東京医科大学医学総合研究所運動器科学研究部門教授）

4)線維筋痛症患者に痛みの評価、特に治療薬との関連について

岡 寛（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）

12：00～13：00

昼 食

13：00～15：00

5)線維筋痛症(FM)の夜間睡眠時の自律神経に与える影響（仮）

行岡 正雄（行岡医学研究会行岡病院院長整形外科）

6)精神医学からみた線維筋痛症の診断と治療：線維筋痛症症例の精神症状、comorbidity、発達史上の問題

宮岡 等、宮地 英雄（北里大学医学部精神医学教授/講師）

7)小児線維筋痛症の病態解析と治療法の確立

横田 俊平（横浜市立大学不大学院医学研究科発生生育小児医療医学教授）

8)線維筋痛症の脳機能画像解析と modified ACR2010 の本邦例の検証

臼井 千恵（順天堂大学練馬病院メンタルクリニック科准教授）

15：00～15：15

休 憩

15：15～16：00

9)線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定

山野 嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授）

10)線維筋痛症に対する抑肝散の作用に対する研究

長田 賢一（聖マリアンナ医科大学医学部神経精神科学准教授）

11)鍼灸治療受療患者における線維筋痛症患者有病率の推計：多施設共同研究の中間報告
（紙上発表）

研究協力者：伊藤 和憲（明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学准教授）

12 総括とコメント

アドバイザー：西岡 久寿樹（東京医科大学医学総合研究所所長）