

別添 1

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 2 5 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松本 美富士

平成26年（2014）4月

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	
東京医科大学医学総合研究所	
II . 分担研究報告	
1 . 多施設共同によるアメリカリウマチ学会2010診断予備基準、2011改定-----	16
基準の本邦症例での有用性検証と慢性疲労症候群併発頻度の検討	
松本 美富士	
東京医科大学医学総合研究所	
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-----	22
中島 利博	
東京医科大学医学総合研究所	
4 . 線維筋痛症に対するノイロトロピン R 注射の鎮静効果に関する研究-----	25
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 . 線維筋痛症患者の覚醒時、睡眠時自律神経機能の解析 -----	28
行岡 正雄	
医療法人行岡医学研究会行岡病院整形外科	
6 . 口腔領域を含む原因不明の疼痛を訴える症例 -----	31
宮岡 等、宮地 英雄	
北里大学医学部精神科学	
7 . 若年性線維筋痛症の臨床像の把握と治療法の開発に関する研究 -----	34
横田 俊平、菊地 雅子	
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 . 慢性疲労症候群と線維筋痛症-----	46
倉恒 弘彦	
関西福祉科学大学健康福祉学部	

1 2 . 線維筋痛症患者の鍼灸院における実態調査 (第2報) -----	54
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 -----	58
IV . 添付資料 (研究報告会プログラム) -----	65

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
総括研究報告書

研究課題：線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究

研究代表者：所属機関 東京医科大学医学総合研究所 客員教授  
氏名 松本 美富士**【研究要旨】**

## 1) 病因

線維筋痛症(FM)を合併した慢性疲労症候群(CFS)患者と健常者を対象に、脳内のミクログリアの活性化をTranslocator proteinに結合するリガンド $^{11}\text{C}$ -PK11195を用いたPET解析で脳幹部（間脳、中脳、橋）、海馬、扁桃体、帯状回に $^{11}\text{C}$ -PK11195の結合能が有意に高く、神経炎症が存在することが確認された。疼痛の程度と $^{11}\text{C}$ -PK11195の結合能は視床において極めて強い相関がみられる部位が存在することも明らかになった。また、 $^{18}\text{F}$ -FDGを用いて年齢性別をマッチさせたコントロール群とのPET解析では、FMにおいて上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での代謝の明らかな上昇が認められた。さらに、FMモデル動物による従来薬の脳内投与による鎮痛メカニズムの検討で中脳水道灰白室(PAG)におけるSERT遺伝子の発現上昇が観察された。またSERT-siRNAをPAGへ脳局所投与すると、閾値の上昇が観察され、FM患者の疼痛の脳内分子機序の一部が明らかにされた。

## 2) 病態解析

研究プラットフォームとして、症例・検体のデータバンクを構築することにより、標準化された研究が可能となった。また、病態研究のために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。FM患者において抗VGKC複合体抗体が高頻度に認められることを検証することができた。FMの一部の症例の臨床的バイオマーカー、あるいは病因・病態と関連性が示唆された。疼痛の定量的評価のためにPainVision®を用いることの妥当性とFM患者の疼痛の性状が明らかになった。また、FM患者では著しい自律神経の乱れが存在し、夜間睡眠中においても交感神経が過緊張している。アメリカリウマチ学会(ACR)FM診断予備基準(2010年基準)、Wolfeらの改定基準(2011年基準)の本邦人への適応の妥当性を多施設症例で検証を行った。2010年基準の診断感度は67.7%、特異度は78.1%である、2011年基準では感度：71.7%、特異度：78.1%といずれも低い値であった。また、2011年基準のFM/非FMのカットオフ値(13/31)は本邦症例ではF設定できなかった。一方、FMと密接な関連のあるCFSの合併頻度について検討を行った。CFSのCDC基準(1994)では39.9%、本邦旧厚生省基準(1995):32.1%、カナダ基準(2003):32.1%、日本疲労学会基準(2007):36.9%であった。FMでCFS合併例は疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、筋痛ないし不快感あるいは頭痛の出現頻度が、より顕著な症例であった。

## 3) 治療およびその関連

「線維筋痛症診療ガイドライン2011」の改定版として「線維筋痛症診療ガイドライン2013」を刊行することができ、(公財)日本医療機能評価機構Minds医療情報サービスのガイドライン選定に採択され、ホームページ上でも公開された。小児のFMはガイドラインに沿って診断を進め、環境分離入院により治癒を目指す環境が整った。FMと密接な関連のあるCFSのプライマリケア医の認知度は決して低くはないが、FMと同様CFSの診療経験がないことが確認された。慢性疼痛患者においては、それぞれのケースごとに、疼痛が出現する前後で、その持っている情報や経験、思考などが異なるため、受診機転、治療反応性、治療経過も異なっていくことが示唆された。治療対応に際しては、詳細な病歴聴取を行い、そのケースに適切な方法を検討することが重要であると考えられる。FM治療の代替補完医療として漢方製剤のなかで、抑肝散がFM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確認され、状態不安の減少を認められた。一方、鍼灸治療施設におけるFM患者の割合を把握したところ、7%であり、多くのFM患者が鍼灸治療院に受療している。

分担研究者

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

中島 利博 東京医科大学医学総合研究所 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  
行岡 正雄 医療法人行岡医学研究会行岡病院  
院長  
宮岡 等 北里大学医学部精神科学 教授  
横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究科  
発生小児医療学 教授  
臼井 千恵 順天堂大学医学部練馬病院メンタル科 准教授  
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  
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. 研究目的

本邦線維筋痛症(FM)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(2010年基準)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、FM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ウングなどリエゾンの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

本研究は病因解明、病態解明、治療研究による3つの分科会から専門的、包括的なアプローチを行う。以下に研究方法を示す。

##### 1)病因解明

モデル動物の作成が行われ、作成した冷温ストレス(ICS)モデルを用い、原因療法と発症予防・進展抑制医療にも重要な研究に繋がると思われる共通する分子機構である原因遺伝子の特定を図る。また、モデル動物及びFM患者の脳内における疾患の責任領域と責任分子の同定とバイオマーカー探索、および分子イメージングを含む神経化学的分子機構の解明を行う。

##### 2)病態解明

分担研究者は月に2,000人以上のFM患者を診察しており、これは本邦のみならず世界的にも極めて多数の症例と考えられる。この基盤を活かし本研究では臨床バンクとDNAを含む検体バンクからなる研究プラットフォームの構築を計画した。これらプラットフォームの利用モデルを試み、FMという混乱著しい疾患に対し、治療と結び付く病型分類など臨床的側面からのマクロな視点、FMの分子病態学的研究のモデルとして検体データバンクのリンパ球を用いて痛みの分子情報伝達系の解析を行う。また診断バイオマーカーの検索を患者検体から行なった。

##### 3)治療研究

患者のリエゾンのケアネットワークの確立、本症の従来薬による医療保険への適応の評価および保険収載薬剤の推進、各診療科によるリエゾン治療・ケアの確立などが急務であるため、非薬物療法として鍼灸治療がわが国では広く行われている。そこで、鍼灸治療院に受療中の患者のなかでFMがどの程度みられるかの疫学調査を行った。また、不登校の原因とも考えられる小児のFMの治療法の確立も同時に進めていく。これと同時に、実地医家に対する啓蒙活動としてプライマリケア医のFMと極めて密接な関連のある慢性疲労症候群(CFS)の認知度調査の実施、およびコンセンサスカンファランスを開催し、診療ガイドラインの改定とその周知徹底をはかり、患者会との連携

を含めた均てん化した診療及び治療の普及を試みる。

(倫理面への配慮)

これら研究の倫理面への配慮として、動物モデル作成され、実験にあたっては、所属機関の動物実験委員会による承認、実験動物慰霊祭には当事者の参加を必須とする。生体試料、あるいは臨床データを用いる臨床研究の倫理面は大学内及び関連施設における倫理委員会の承諾を得て実施するものである。さらに、遺伝子解析にあたっては、被験者の人権を保護する目的から、説明文と同意書を文章の形で残し、説明文の中にDNA研究もしくは遺伝子研究という文章を含むものとしている。当該施設・利用施設のゲノム研究倫理審査会の承認によって実施されるものである。

これら研究は国の学研究に関する関連の指針に則って行うことは当然である。

## C. 研究結果

### 1) 病因・病態研究

慢性的な激しい疲労とともに全身の筋肉痛、関節痛がみられるCFS患者(n=9)と健常者(n=10)を対象に、脳内のミクログリアが活性化したときに発現するTranslocator proteinに結合するリガンド<sup>11</sup>C-PK11195( [ (2-chloro- rophenyl)-N-methyl-(1-methylpropyl)-3- isoquino-1- inecarboxamide ] )を用いてポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)検査を実施したところ、CFS患者では脳幹部(間脳、中脳、橋)、海馬、扁桃核、帯状回において<sup>11</sup>C-PK11195の結合能が有意に高く、神経炎症が存在することが判明した。さらに、CFS患者における全身の疼痛得点と<sup>11</sup>C-PK11195の結合能との相関を調べてみると、視床において極めて強い相関がみられる部位が存在することも明らかになった。一方、<sup>18</sup>F-FDGを用いてFM患者群18名と年齢性別をマッチさせたコントロール群18名とのPETを解析したところ、FMでは上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での代謝の明らかな上昇が認められた。

FM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た。以下がその結果であるICSマウスの疼痛過敏に対して、ドネペジルの腹腔内投与を行ったところ、鎮痛効果が観察され、経日的に投与を繰り返したところ(day5-11)、ほぼ正常閾値まで閾値が回復した。ICSマウスに対して、プレガバリンの脳室内投与

を行ったところ、3日間におよぶ長期性の鎮痛効果が観察された。さらに、繰り返し処置したところ(day5,8,11)、ほぼ正常閾値まで回復し、投与中断後においても治療効果が持続していた。また、筋痛モデルマウスの作成に成功し、プレガバリンの腹腔内投与により、急性の鎮痛効果が観察された。さらに、ICSモデルマウスに対しミルタザピンの脳室内投与を行ったところ鎮痛効果が観察されたが、脊髄くも膜下腔内投与では、観察されなかった。さらに、脳内の遺伝子発現解析を行ったところ、中脳水道灰白室(PAG)におけるSERT遺伝子の発現上昇が観察された。またSERT-siRNAをPAGへ脳局所投与すると、その4日後において閾値の上昇が観察された。

FM患者の臨床的バイオマーカーの検索では、神経疾患であるアイザック症候群で陽性となる電位依存性K<sup>+</sup>チャンネル複合体抗体(抗VGKC抗体)の検索ではFM患者の20~30%に検出された。健常人では異なった集団のいずれも陰性であった。抗VGKC抗体陽性群と陰性群において、特に臨床的な特徴に差は認められなかった。現在、陽性患者の経過を観察しているが、特に筋硬直症状が悪化してくることはない。抗VGKC抗体が陽性であった症例のうち、3例に対して抗けいれん薬(ガバペンチン、クロナゼパム)で治療したところ、痛みVASが100から30前後にまで著明に改善した。

### 2) 研究プラットフォームの構築

200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、a)治療効果。B)重症度。C)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。一方、検体データバンクも200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。疾患対照としての関節リウマチと骨関節症に関しては、計300名以上の血漿、末梢血有核細胞に加え関節液、関節滑膜などのサンプリングも行った。病態研究のために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。

### 3) 各種病態解析

疼痛は自覚症状であることから、一定の客観性を持たせ、疼痛の強度を数量化を目指して、PainVision®により痛み閾値と痛み度を求めた。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 $770.59 \pm 388.96$ 女性 $794.95 \pm 673.47$ と男女と、健常人、対照疾患である関節リウマチ患者に比して高かった。すなわち、FM患者では疼痛の閾値は正常であるが、痛み度が著しく高い状態であることが明らかにされた。

FM患者では歩行不能、歩行困難例があり、痛みやこわばりのために、筋骨格系、神経系に異常がないとされているが、歩行障害を有し、骨、関節、神経に異常を呈しないFMの疼痛筋肉の責任筋肉を同定し、筋痛を治療(徒手筋整復術)したところ全例歩行可能となった。FM患者の自律神経機能異常について検討を行った。64例のFM患者のPSG施行時に同時測定したECGのスペクトル分析を行ない、副交感神経機能を表わす高周波数(HF)主として交感神経機能を表わす低周波数(LF)成分に分類し、LF/HFを求めたところ、FMの睡眠時LF/HFは平均1.55でFM患者は睡眠時でも相対的に交感神経の緊張が強いことが判明した。またSASと交感神経の緊張とは関係がないように思われた。以上の結果をふまえてFM8例のホルタ ECGを用いて覚醒中、睡眠時のLF/HFを求めたところ、覚醒中LF/HF5.83、睡眠中LF/HF3.62、コントロールの覚醒中LF/HF4.11睡眠中LF/HF0.62と比べてFM患者では夜間交感神経機能が著明に亢進していることが判明した。またLF(主として交感神経機能)はコントロールでは覚醒中に高いのに比較しFMでは睡眠中LF平均427.55、覚醒中LF平均297.41と逆転していた。

#### 4)治療・治療関連

本邦人を対象としたFMの診断基準の提唱については、アメリカリウマチ学会(ACR)FM診断予備基準(2010年基準)、Wolfeらの改定基準(2011年基準)の本邦人への適応の妥当性を多施設症例で検証を行った。2010年基準の診断感度は67.7%、特異度は78.1%である、2011年基準では感度:71.7%、特異度:78.1%といずれも低い値であった。また、2011年基準のFM/非FMのcut-off値(13/31)は本邦症例ではF設定できなかつた。

FMと最も密接な関連する疾患であるCFSの認知度調査を、CFS患者が先ず最初に受診する地域のプライマリケア医を対象に行い、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%(両者で84.1%)、病名を聞い

たことがあるレベルが13.1%、病名を知らないものはわずかに1.4%であり、認知度に有意な地域差はなかった。またCFSの疾患概念を否定するものが1.5%にみられた。過去1年間に調査対象者の12.2%がCFS患者の診療経験を有していた。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。

一方、FM患者は診断不明、有効な薬物療法が少ないことから、わが国では鍼灸治療院を受療することが多いと予想される。そこで、鍼灸治療院にどの程度の頻度にFM患者が受療しているかを鍼灸治療院を対象に実施した。3ヶ月以上慢性的な疼痛を訴えていた患者は224名(36.1%)であり、年齢は $56.2 \pm 17.4$ 歳であった。また、痛みの罹病年数は $5.4 \pm 10.2$ 年、男女比は1:3.2、疾患名は腰部疾患が25.0%、膝疾患が14.7%、頸腕症候群が8.0%あった。また、痛みの強さはVAS評価で全体で $49.4 \pm 12.1$ mmであったが、疾患による痛みの差は認められなかった。鍼灸治療院に来院した慢性痛患者の中で、FMの2010年基準を満たすのは36.2%、鍼灸治療院に来院する患者全体の中では6.5%であった。また、FMの新しい診断ツールであるFIRSTの点数と2010年基準の相関性は $r=0.903$ ( $p<0.01$ )であり、FIRST5点以上になると2010年基準を満たすのは65.8%であった。

小児例(若年性線維筋痛症;JFM)では成人と異なった病態、臨床像、経過などが推測されることから、JFM例について臨床的解析を行った。約180例の外来受診FM症例から得た臨床項目では、70%に睡眠障害を認め、50%に35台の低体温を認め、他に手掌発汗、便秘、胃部膨満、起立性調節障害を認めた。また、約1/3の例で下肢痛のため車椅子の使用していた。このうち約50例について「環境分離入院」(平均3週間)を行ったところ、1/3の例で独歩が可能となり、1/3の例は松葉杖で歩行が可能となった。

本邦で生薬、漢方性製剤が保険診療の場でかなり積極的に使用される。そこで、漢方製剤である抑肝散のFMへの効果を検討した。現在まで登録した症例は、抑肝散服薬群18症例(男性:5名、女性13名)コントロール群14症例(男性:3名、女性11名)であった。その結果、PSQI-J睡眠尺度得点では対照群と比較して抑肝散服薬群では有意に低下しており( $P<0.0001$ )、抑肝散1ヶ月服用後に睡眠障害が改善されたことを示した。JFIQ得点においては両群間に有意な差を認めなかったが、STAI得点が65点以上の不安の強い群では、低い群と比較してJFIQの得点が減少していた。JFIQとPSQI-Jの変化量において有意な正の相関を認

めた ( $P=0.0043$ )。従ってFMの臨床症状の改善と睡眠の改善は相関していることが示された。JFIQとSTAIの変化量においても有意な正の相関を認められた ( $P=0.0188$ )。従って、不安の低下とFMの臨床症状の改善が相関していることを示した。また、PSQI-JとSTAI (状態不安) の変化量においても相関傾向を示した ( $P=0.0578$ )。従って、不安が軽快し、睡眠障害が改善することが、線維筋痛症の臨床症状の改善に重要であることが示された。

口腔領域では顎関節、舌、歯肉などに原因不明の疼痛を認めることがあり、このような症例では、身体各部位の疼痛などとともに、精神的な問題を有することが少なくない。このような症例について性別、年齢、痛みの部位や性状、合併する精神症状や精神疾患などを調査した。慢性疼痛患者においては、それぞれのケースごとに、疼痛が出現する前後で、その持っている情報や経験、思考などが異なるため、受診機転、治療反応性、治療経過も異なっていくことが示唆された。治療対応に際しては、詳細な病歴聴取を行い、そのケースに適切な方法を検討することが重要である。

2011年に日本線維筋痛症学会と合同で、「線維筋痛症診療ガイドライン2011」(医歯薬出版社)を公開したが、直後に本邦でFMの治療薬としてプレガバリンが保険収載されたこと、アメリカリウマチ学会から20年ぶりにFMの診断予備基準が提唱されたことなどから、日本人を対象としたエビデンスがいくつか出てきたため診療ガイドラインの改定が必要となり、日本線維筋痛症学会と合同で「線維筋痛症診療ガイドライン2013」(医歯薬出版社)の2103年7月公開となった。このガイドラインは(公財)日本医療機能評価機構Minds医療情報サービスのガイドライン選定に採択され、ホームページ上でも公開された。

#### D. 考察

FMの病因に関しては、FDG-PET-CTによる解析、および脳内ミクログリアの活性化を分子イメージングによるPET解析で、脳内の責任領域、および同部での神経炎症が確認された。視床における神経炎症が全身の痛みと有意な相関がみられることは、この痛みは視床の炎症に伴う視床痛であり、allodyniaと呼ばれる痛みである可能性を示唆している。allodyniaに対しては、一般的な非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)であるアセチルサルチル酸やロキソプロフェンなどは無効であり、FM患者における痛みの分子神経メカニズムを理解する上で極めて重要な新知見である。すなわち、FMの疼痛は疼痛の情報システムの神経炎症の結果であることが脳画像研究で世界で初めて明らかにされた。今後は、CFSとともにFM患者の症

例数を増やして検討し、両者の病因・病態や予後との関連についても明らかにする予定である。これらの結果はFMの病因が明らかにされたと言っ てよいものであろう。これが、本研究班の最大の成果である。

また、FM患者において抗VGKC複合体抗体が高頻度に認められることを確認してきたが、異なる患者集団を用いて検証することができた。最近、メイヨークリニック研究グループからも、慢性疼痛患者において抗VGKC複合体抗体の陽性率が高いと報告されている(Klein CJ et al, Neurology, 2012)。これらの結果は、抗VGKC複合体抗体の関与するFM患者群が存在することを示唆し、これらの患者にはアイザックス症候群の治療法が応用できる可能性が示唆されるとともに、FMの一部の症例の臨床的バイオマーカーの可能性も示唆された。

一方、動物モデルによる従来薬のFMにおける分子薬理学的解析では、ドネペジル、プレガバリンおよびミルタザピンがFMマウスの疼痛過敏に対して鎮痛効果が認められ、繰り返し投与することにより、治療効果が維持されることから、長期性の鎮痛効果が痛みの悪循環を断ち切ることで回復効果をもたらすと考えられる。また、これらの薬物は脳室内投与においてその治療効果が顕著であることを手がかりに、PAG領域のSERT遺伝子の発現上昇を見出し、ノックダウン法により治療効果が認められたことから、PAG-SERT系を介した下降性抑制系の減弱がFMモデルマウスの慢性疼痛に関与することが示唆された。

国内では唯一のFMの症例、検体データバンクが完成し、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。今後、可能であれば多施設由来のバンクを充実させるとともに、FM研究の礎として広く活用されることが望まれよう。

次に、これまでにFM患者ではSPECT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FMの痛みの改善することを確認しており、FMを脳内の機能障害と仮定することにより、患者内で生じていることを合理的に説明できると推測される。そこでPETを用いてFMの脳の糖代謝の解析を行った。前述の結果よりFM患者では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での機能障害が示唆された。これらの領域は、認知機能をつかさどる領域でもあり、FM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FMと



default mode networkとの関連にも結び付く結果である。

疼痛は自覚症状であり、客観的評価が困難でVAS、NRSなどの質問票によるものであった。最近、痛みを電流刺激の強度で表現(PainVision®)することの妥当性が示され、疼痛の定量的評価になることから、FM患者の疼痛について健常人と対照疾患であるRA患者について検討を行った。その結果、FM患者の疼痛の定量的評価に用いることができ、またFMの疼痛は疼痛閾値は健常人と変わらないが、痛み度が著しく高いことが示され、FM痛の特徴が明らかとなった。

FM患者では自律神経の異常と推測される多彩な随伴症状があるが、筋痛もこの自律神経の乱れによって出現している可能性が強いと考えられているが、逆に全身の疼痛が自律神経の乱れを惹起している可能性があり今後の検討課題と思われる。

小児のFMについての臨床的特徴が明らかにされた。すなわち、完璧主義、過剰適応などの独特の性格の上に家族・学校関係者との軋轢がストレスとなり若年者の線維筋痛症が発症する経緯が判明した。その結果、交感神経系優位の自律神経調節障害も加わり、生活破綻から不登校に至る。しかし、環境分離入院により新しい環境を用意してリハビリを含む積極的な介入により著しい改善が得られることも判明した。本症の患児は約10万人と推定される。環境分離をさらに拡大し、同時に家族の心理的支援を行い治癒を目指す。

一方、FMと密接な関連疾患であるCFSの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、そのうち42%が疾患概念まで知っており、疾患認知度に地域差はなかった。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ろう。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。

FMと診断されない患者が多数存在し、また患者が満足する治療法が不十分なことから、FM患者のかなりが鍼灸治療院を受療していることが予想される。そこで、慢性疼痛で鍼灸治療院を受療する患者のなかでFM患者がどれくらいいるかを推計することとした。わが国の鍼灸治療院に来院する患者のうち40%近くは慢性的な痛みの患者であり、そのうち7%がFMのACR2010年基準を満たすものであった。FMの患者の割合が国民の2%程度であると考えるとその割合は高く、鍼灸治療はFMのような慢性痛の治療の場となっている。また、FMの診断予備基準(2010)は、質問項目が多いことから新しい評価表としてFiRSTが用いられることがある。しかし、FiRSTは6問の質問で簡単ではあるが、FMの診断予備基準(2010)を満たす割合は、5点以上で70%、6点で90%であることから、5点以上の高得点の際に予備診断基準を行うことが効率的であると思われる。

FMの補完代替医療の一つとして漢方製剤がしばしば処方される。しかし、これまで行われた生薬や漢方製剤の治療はEBMによる検討は困難であった。そこで、今回抑肝散の効果をEBM的に検討が行われた。FM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<sub>2A</sub>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Mg<sup>2+</sup>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Ca<sup>2+</sup>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。抑肝散がFM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、臨床症状が著明に改善する傾向を認めた。

FMとの関連で、口腔領域では顎関節、舌、歯肉

などに原因不明の疼痛を認めることがあり、このような症例では、身体各部位の疼痛などとともに、精神的な問題を有することが少なくない。このような症例について性別、年齢、痛みの部位や性状、合併する精神症状や精神疾患などを調査したところ、慢性疼痛患者においては、それぞれのケースごとに、疼痛が出現する前後で、その持っている情報や経験、思考などが異なるため、受診機転、治療反応性、治療経過も異なっていくことが示唆された。治療対応に際しては、詳細な病歴聴取を行い、そのケースに適切な方法を検討することが重要であると考えられた。

ACRが20年ぶりにFM診断基準を改定し、分類基準から診断予備基準と変更され、FMは身体の広範な部位の慢性疼痛性病態から、慢性疼痛以外の多彩な身体、精神・身体症状を随伴する身体症状性病態へと変貌したと言っても過言ではない。1990年基準で唯一の他覚所見である圧痛点の確認を排除し、プライマリケア医に適応可能で、アメリカ精神医学会の精神疾患の診断(DSM)と同様に自覚症状・徴候の組み合わせから診断しようとする操作的診断基準である。損結果、実臨床では身体の痛みを訴えるうつ病症例を対照に含めると、その診断特異度が大きく低下する結果となったのは当然であろう。また、慢性疼痛病態が診断特異度を低下させるのは当然であり、FMが局所性の慢性疼痛から疼痛の中樞性感作が成立し、FMに進化するとするBennetらの疼痛の時間軸での経過からFM基準を満たす症例が含まれているからである。2011年基準は2010年基準を多彩な41項目の身体、精神・神経症状のうち重要なものを3項目(頭痛、抑うつ気分、下腹部痙攣)のみを採用し、スコア化したもので、13/31にカットオフ値を設定し、13/31をFM、<13/31を非FMとしたものである。本邦症例での検討ではカットオフ値:13/31でFM/非FMが区別できるものでなく、カットオフ値を設定することもできなかった。

以上のごとく、多施設本邦症例によるFMの診断基準 2010年基準、2011年基準とも有用度が担保されず、1990年基準の有用度が高く、本邦人に適していることが確認された。

次に、FM、CFSは相互に合併しやすい疾患群であり、従来から1/3~1/2の症例が相互に併発しやすいことが示され、自験例でも断面調査でFMの43.1%がCFSを合併していた。本邦FM症例のCFS合併率を明確にするために多施設症例で検討した。CFSの各種診断基準を適応してみると、30~40%の頻度であることが確認された。また、CFSを合併したFM症例は非合併例に比して、疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大などのCFSに高頻度みられる症状、徴候 n 出現頻度が高かつ

た。すなわち、CFS病像の顕著なFM症例がCFSとの合併例であることは当然である。

## E. 結語

### 1) 病因

FMの合併のあるCFS患者と健常者を対象に、脳内のミクログリアの活性化をTranslocator proteinに結合するリガンド11C-PK11195を用いたPET解析で脳幹部(間脳、中脳、橋)、海馬、扁桃体、帯状回に11C-PK11195の結合能が有意に高く、神経炎症が存在することが確認された。疼痛の程度と11C-PK11195の結合能は視床において極めて強い相関がみられる部位が存在することも明らかになった。また、118F-FDGを用いて年齢性別をマッチさせたコントロール群とのPET解析では、FMにおいて上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での代謝の明らかな上昇が認められた。さらに、FMモデル動物による従来薬の脳内投与により鎮痛メカニズムの検討で中脳水道灰白室(PAG)におけるSERT遺伝子の発現上昇が観察された。またSERT-siRNAをPAGへ脳局所投与すると、閾値の上昇が観察され、FM患者の疼痛の脳内分子機序の一部が明らかにされた。

### 2) 病態解析

研究プラットフォームとして、症例・検体のデータバンクを構築することにより、標準化された研究が可能となった。また、病態研究のために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。FM患者において抗VGKC複合体抗体が高頻度に認められることを検証することができた。FMの一部の症例の臨床的バイオマーカー、あるいは病因・病態と関連性が示唆された。

疼痛の定量的評価のためにPainVision®を用いることの妥当性とFM患者の疼痛の性状が明らかになった。また、FM患者では著しい自律神経の乱れが存在し、夜間睡眠中においても交感神経が過緊張している。

### 3) 治療およびその関連

「線維筋痛症診療ガイドライン2011」の改定版として「線維筋痛症診療ガイドライン2013」を刊行することができ、(公財)日本医療機能評価機構Minds医療情報サービスのガイドライン選定に採択され、ホームページ上でも公開された。小児のFMはガイドラインに沿って診断を進め、環境分離入院により治癒を目指す環境が整った。

FM診断基準の本邦例での検証は、2010年基準の診断感度は67.7%、特異度は78.1%である、2011年基準では感度:71.7%、特異度:78.1%といずれも低い値であった。また、2011年基準のFM/非FMのカットオフ値(13/31)は本邦症例ではF設定でき

なかった。一方、FMと密接な関連のあるCFSの合併頻度について検討を行った。CFSのCDC基準(1994)では39.9%、本邦旧厚生省基準(1995):32.1%、カナダ基準(2003):32.1%、日本疲労学会基準(2007):36.9%であった。FMでCFS合併例は疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、筋痛ないし不快感あるいは頭痛の出現頻度が、より顕著な症例であった。FMと密接な関連のあるCFSのプライマリケア医の認知度は決して低くはないが、FMと同様CFSの診療経験がないことが確認された。

鍼灸治療施設におけるFM患者の割合を把握したところ、7%であり、多くのFM患者が鍼灸治療院に受療している。FM治療の代替補完医療として漢方製剤のなかで、抑肝散がFM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確認され、状態不安の減少を認められた。また、慢性疼痛患者においては、それぞれのケースごとに、疼痛が出現する前後で、その持っている情報や経験、思考などが異なるため、受診機転、治療反応性、治療経過も異なっていくことが示唆された。治療対応に際しては、詳細な病歴聴取を行い、そのケースに適切な方法を検討することが重要である。

#### F. 健康危険情報

今回のヒトを対象とした疫学研究、臨床研究、および介入研究(PET-CT検査)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) Nakamura I1, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K.: An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan 8. doi: 10.1002/acr.22277
- 2) 松本美富士：線維筋痛症の診断基準. 関節外科 32(12):1130-1138, 2013.
- 3) 倉恒 弘彦, 谷畑 健生, 福田 早苗, 稲葉 雅章, 野島 順三, 近藤 一博, 伴 信太郎, 下村 登規夫, 久保 千春, 松本 美富士, 山野 嘉久: 慢性疲労症候群(CFS)診断基準(平成25年3月改訂)の解説. *日本疲労学会誌* 2013; 8(2): 1-7.
- 4) 松本美富士: 公益財団法人日本リウマチ財団登録リウマチケア看護師制度. *臨床看護* 2013; 39(14): 2034-2039.
- 5) 松本美富士: 本邦線維筋痛症の臨床疫学像. 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 13-22.

- 6) 松本美富士: 診断基準. 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 23-28.
- 7) 松本美富士: 鑑別診断、その他(慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症). 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 78-82.
- 8) 松本美富士: 原発性シェーグレン症候群の筋・骨格系徴候; 筋・関節病変. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル、改定第2版. 診断と治療社、東京、2014: 241-221.
- 9) 松本美富士: 線維筋痛症. EXPERT 膠原病・リウマチ改訂第3版. 診断と治療社、東京、2013; 318-325.
- 10) Halder SK, Matsunaga H, Yamaguchi H, Ueda H: Novel neuroprotective action of prothymosin alpha-derived peptide against retinal and brain ischemic damages. *J Neurochem*. 125(5):713-723 2013 Jun (IF: 3.973)
- 11) Matsushita Y, Omotuyi IO, Mukae T, Ueda H: Microglia Activation Precedes the Anti-Opioid BDNF and NMDA Receptor Mechanisms Underlying Morphine Analgesic Tolerance. *Curr Pharm Des.* (in press)
- 12) Uchida H, Matsushita Y, Ueda H: Epigenetic regulation of BDNF expression in the primary sensory neurons after peripheral nerve injury: implications in the development of neuropathic pain. *Neuroscience*. 240:147-154 2013 Jun
- 13) Halder SK, Sugimoto J, Matsunaga H, Ueda H: Therapeutic benefits of 9-amino acid peptide derived from prothymosin alpha against ischemic damages. *Peptides*. 43: 68-75 2013 May
- 14) Halder SK, Matsunaga H, Ish KJ 2nd, Akira S, Miyake K, Ueda H: Retinal cell type-specific prevention of ischemia-induced damages by LPS-TLR4 signaling through microglia. *J Neurochem*. 126(2):243-260 2013 Jul
- 15) Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Takayasu A, Fukuda S, Yokoyama W, Nagai J, Jona M, Tokuhara Y, Okawa R, Ovaa H, Aoki J, Chun J, Yatomi Y, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T: Necessity of lysophosphatidic acid receptor LPA1 is essential for development of arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 65(8):2037-2047 2013 Aug
- 16) Ma L, Nagai J, Chun Jerold, Ueda H: An LPA species (18:1 LPA) plays key roles in the self-amplification of spinal LPA production in the peripheral neuropathic pain model. *Mol Pain*. 9(1):29 (in press)
- 17) Yano R, Ma L, Nagai J, Ueda H. Interleukin-1 Plays Key Roles in LPA-Induced

- Amplification of LPA Production in Neuropathic Pain Model. *Cell Mol Neurobiol.* 33(8):1033-41 2013 Nov
- 18) Matsushita Y, Araki K, Omotuyi OI, Mukae T, Ueda H. HDAC inhibitors restore C-fiber sensitivity in experimental neuropathic pain model. *Br J Pharmacol.* 170(5):991-8 2013 July 19
- 19) Omotuyi OI, Ueda H. A Novel Unified Ab initio and template-based Approach to GPCR Modeling: Case of EDG-LPA Receptors. *Current Bioinformatics.* 8(5): 603-610 2013 Nov
- 20) Omotuyi OI, Ueda H. Descriptor-based Fitting of Structurally Diverse LPA1 Inhibitors into a Single predictive Mathematical Model. *Journal of Physical Chemistry & Biophysics.* 3:3 2013 Jul
- 21) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol.* 2013 23(5): 846-50.
- 22) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013 136 (9): 2876-2887.
- 23) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 7(10): e2479
- 24) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Research & Therapy* 2013 15:R130
- 25) Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsushashi A, Saijo A, Kawano H, Goto H, Aono Y, Hanibuchi M, Horikawa H, Nakajima T, Furukawa T, Sone S, Akiyama SI, Nishioka Y. Thymidine phosphorylase regulates the expression of CXCL10 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2013 in Press
- 26) Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Simizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, et al: Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis, *Modern Rheumatology*, 2013, in Press
- 27) Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, et al: An open-label long-term phase extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia, *Modern Rheumatology*, 23(6): 1108-1115, 2013.
- 28) 岡 寛: 関節リウマチの最新治療 寛解から治癒へ、(株)メディカルレビュー社 *Pharma Madica* 31(): 128-129, 2013.
- 29) 岡 寛: 線維筋痛症の痛みの評価 . *Pain Vision*による「痛み度」とNRSスコアの比較の比較検討. *Journal of Japan Society of Pain Clinicians* 20(3): 217, 2013.
- 30) 岡 寛: 特集 内科診療のガイドラインを生かす リウマチ・膠原病 線維筋痛症、*medicina* Vol.50 No.11; 381-385, 2013.
- 31) 岡 寛、小山洋子、中村満行: 線維筋痛症の痛みの定量化. *臨床リウマチ* 26(1): 43-48, 2014.
- 32) 行岡正雄他: 精神的サポート, 関節リウマチのトータルマネジメント, 185-191, 2011.
- 33) 行岡正雄: 多発部位性付着部炎と線維筋痛症との相互作用, *日本脊椎関節炎学会誌* 13(1 ): 145-150, 2011.
- 34) 三木健司, 行岡正雄他: 線維筋痛症. *神経障害性疼痛*(克誠堂出版), 202-209. 2011.
- 35) 行岡正雄: 線維筋痛症と整形外科的疾患の鑑別, *繊維筋痛症ガイドライン*, 40-48, 2011.
- 36) 行岡正雄他: 診療の秘訣 後遺症診断書の発行について, *Modern Physicain*, 32(4): 501, 2012.
- 37) 三木健司, 行岡正雄: 機能性身体症候群(中枢機能性疼痛)と線維筋痛症, *Practice of pain management*, 3(4): 240-247, 2012.
- 38) 三木健司, 橋本亮太, 行岡正雄: 日常よく見る腰痛 変形性関節症(運動器慢性疼痛)の診断と新しい鎮痛薬, *大阪府薬雑*, 63(8): 83-88, 2012.
- 39) 三木健司, 行岡正雄他: 整形外科 リウマチ医が行う線維筋痛症 慢性痛症の診断, 治療 - 膠原病、精神疾患の合併に注意 - *日本心療内科学*

- 会誌, 16(4): 227-233, 2012.
- 40) 三木健司, 行岡正雄: 線維筋痛症の現状, ペインクリニック, 33(9):1279-1291, 2013.
- 41) 行岡正雄, 三木健司: 関節リウマチとうつ病, 臨床整形外科, 48(12):1209-1212, 2013.
- 42) 行岡正雄他: 線維筋痛症 関節リウマチの睡眠障害, 最新臨床睡眠学, 71: 619-624, 2013.
- 42) 行岡正雄他: 線維筋痛症の最新薬物療法, 関節外科, 32: 47-51, 2013.
- 43) 行岡正雄, 三木健司他: 機能性疼痛症候群と線維筋痛症, 運動器慢性痛診療の手引き, 2013.
- 44) Yokota S, Kikuchi M, Miyamae T. Juvenile fibromyalgia: Guidance for management. *Pediatr Int* 2013;55:403-9.
- 45) Miyamae T, Seki M, Naga T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hyper-cholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation *Redox Rep* 2013;18:12-19.
- 46) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Odawara T, Takeuchi T, Shiganami T, Tsuchida K, Oshima Y, Uchimura N, Akaho R, Watanabe A, Taira T, Nishimura K, Hashimoto N, Usui C, Nakamura H. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry*. (in press)
- 47) Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, Katayama S, Kasuya M, Shirai Y, Morikawa F, Nakase R, Nakamura M, Ito S, Kuga H, Nakamura M, Ohnuma T, Usui C, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y; for the JAST study group The possibility that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Psychiatry Res*. (in press)
- 48) Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, Kotajima M, Nakajyo M, Usui C, Yoshioka Y, Koga T, Takahashi K Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. (in press)
- 49) Hatta K, Kishi Y, Takeuchi T, Wada K, Odawara T, Usui C, Machida Y, Nakamura H; for the DELIRIA-J Group. The predictive value of a change in natural killer cell activity for delirium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. (in press)
- 50) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great east Japan disaster *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:R130
- 51) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Dennis C Turk, Matsumoto Y, Nishioka K. An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. *Arthritis Care & Research* (in press)
- 52) 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 polycondritis. *Mod Rheumatol*, 24(1): 129-136, 2014.
- 53) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Res Ther*, 15:R130, 2013.
- 54) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol*, 23(5):846-850, 2013..
- 55) 山野嘉久、他21名. 線維筋痛症と神経内科的疾患の鑑別. 線維筋痛症診療ガイドライン2013, 日本線維筋痛症学会編, 67-71 / 219, 日本医事新報社, 2013.
- 56) 長田賢一: 薬物療法、向精神薬などの精神科的治療. 線維筋痛症診断ガイドライ2013, 125-131, 2013
- 57) 長田賢一、線維筋痛症、こころの科学、83-86, 2013
- 58) 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
- 59) 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

60) Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y. : Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 positron emission tomography study" J Nucl Med (in press, 2014)

61) Yamaguti K, Tajima S and Kuratsune H. Autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Advances in Neuroimmune Biology* (in press, 2014)

62) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized trial of trigger point acupuncture treatment for chronic shoulder pain: A preliminary study. *J Acupunct Meridian Stud*, in press.

63) 齊藤真吾, 伊藤和憲, 北小路博司. 咬筋へのマスタードオイル投与により引き起こされた口腔顔面痛に対する鍼通電の効果. *Pain Res*, 28(3): 167-176, 2013.

3) 伊藤和憲, 齊藤真吾. 咬筋に対する遅発性筋痛モデル作成の試み. *慢性疼痛*, 32(1):177-182, 2013.

64) 齊藤真吾, 伊藤和憲. 炎症モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果の検討. *慢性疼痛*, 32(1):171-176, 2013.

65) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性があるか? *慢性疼痛*, 32(1):207-212, 2013.

66) 伊藤和憲, 内藤由規, 佐原俊作, 齊藤真吾. 鍼灸刺激による脳内物質の変化から神経内科領域の可能性を探る. *神経内科*, 78(5):543-549, 2013.

## 2. 学会発表

1) 松本美富士: ACR2010 診断予備基準、2011ACR改定基準による線維筋痛症診断の問題点の考察. 第5回日本線維筋痛症学会学術集会、横浜、2013.

2) 松本美富士: 慢性疲労症候群の類似病態である線維筋痛症を機能的な身体症候群として捉えるメリット・デメリット. 第9回日本疲労学会総会学術集会、秋田、20013.

3) 植田弘師: 神経障害性疼痛における脂質メディエーターの役割、Cinderella研究会、2013年6月14日(大阪)

4) Matsushita Y, Ueda H: Microglial activation precedes anti-opioid system in morphine analgesic tolerance. *International Narcotics Research Conference 2013*, 2013年7月18日(ケアンズ) ポス

ター

5) 植田弘師: 慢性疼痛とリゾホスファチジン酸(LPA)、第46回広島神経医科学研究会、2013年7月26日(広島)

Ueda H, Nagai J, Mukae T: Central pain and lysophosphatidic acid. *FASEB2013*, 2013年8月7日(北海道)

6) Nagai J, Ueda H: Evidence for early and late-phase lysophosphatidic acid production underlying neuropathic pain, indicates new therapeutic targets. *FASEB2013*, 2013年8月7日(北海道) ポスター

7) Ueda H, Nagai J, Mukae T, Matsushita Y: Blockade of lysophosphatidic acid receptor signaling completely cures the established chronic pain. 13th Intl Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, 2013年11月6日

8) Matsushita Y, Ueda H: Anti-opioid microglia-BDNF-NMDA receptor system in morphine analgesic tolerance. *Neuroscience2013*, 2013年11月11日(サンディエゴ) ポスター

9) Mukae T, Ueda H: Pharmacological comparison of therapeutics in experimental fibromyalgia-like model mice using intermittent cold stress or intramuscular injection of acidic saline. *Neuroscience.2013*, 2013年11月11日(サンディエゴ) ポスター

10) Yarimizu D, Kondo H, Nagai J, Ueda H: LPA1 receptor signaling is involved in the post-stroke neuropathic pain following thrombosis and tPA-treatment in mice. *Neuroscience2013*, 2013年11月11日(サンディエゴ) ポスター

11) Ueda H, Nagai J: Roles of amplification of LPA synthesis through microglial activation in neuropathic pain, *The 5th Asian Pain Symposium*, 2013年12月15日(岡崎)

12) 1) Nakajima T: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. *Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2013* (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)

13) 小松梨恵、藤井亮爾、佐藤知雄、山野嘉久、遊道和雄、別府諸兄、西岡久寿樹、中島利博: 滑膜炎関連因子SPACIA1によるCDK6の遺伝子発現調節機構の解析, 第57回日本リウマチ学会 総会・学術集会(2013年4月18~20日、京都)

14) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博、瀬戸口靖弘: 変異型肺サーファクタント蛋白Cによる間質性肺炎におけるシノビオリンの役割, 第171回東京医科大学医学会総会(2013年6月1日、東京)

15) Nakajima T, Fujita H, Aratani S, Yagishita N: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders.

5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)

16) Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Nishioka K, Nakajima T: Synoviolin inhibitors have anti-obesity activity. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)

17) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Nishioka K, Nakajima T: The role of Synoviolin in weight control. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)

18) 中島利博: 東京医科大学 - 霞が関アーバンクリニック - 高知だいいちリハビリテーション病院を中心とした線維筋痛症のプラットフォームの構築とその成果, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会「招待講演」(2013年10月5~6日、神奈川)

19) 中島若巳、薦田昭宏、澁谷美雪、河手眞理子、中谷孝、槇田浩史、中島利博: 線維筋痛症患者に対する星状神経節近傍キセノン光治療の効果, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会(2013年10月5~6日、神奈川)

20) 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、中島若巳、堤克義、梅原由香里、澁谷美雪、岡村聡子、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症の歩行障害について, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会(2013年10月5~6日、神奈川)

21) 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹: FM患者における抗電位依存性K<sup>+</sup>チャンネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会(2013年10月5~6日、神奈川)

22) 荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、西岡久寿樹、中島利博: 抗疼痛薬による肥満と小胞体ストレスの関与, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会(2013年10月5~6日、神奈川)

23) 西森美佐子、尾崎鈴子、梅原由加里、岡村聡子、澁谷美雪、荒谷聡子、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症における関節超音波所見と疾患活動性の検討, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会(2013年10月5~6日、神奈川)

24) 岡村聡子、島津央、薦田昭宏、西森美佐子、梅原由加里、澤井健、澁谷美雪、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症に対する治療(医学的介入)効果について, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会(2013年10月5

~6日、神奈川)

25) 藤田英俊、荒谷聡子、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博、諸田沙織、内野博之、須藤カツ子: E3ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構, 第172回東京医科大学医学会総会(2013年11月2日、東京)

26) 藤田英俊、八木下尚子、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構, 第90回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会(2013年11月5日、東京)

27) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、槇田浩史、瀬戸口靖弘、中島利博: シノビオリンを中心とした変異型肺サーファクタント蛋白Cによる間質性肺炎の分子病態モデル, 日本肺サーファクタント・界面医学会 第49回学術研究会(2013年11月16日、東京)

28) 荒谷聡子: リウマチおよび肥満に対する創薬開発を目指したE3ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤の研究, 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会(2013年11月27日、東京)

29) 藤田英俊: E3ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構, 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会(2013年11月27日、東京)

30) 中島利博: 新規タンパク質・脂質の共役的分解経路の発見と創薬開発への展開 - ロコモティブ症候群とメタボリック症候群の新たな接点 - 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム「特別講演」(2013年12月14日、東京)

31) 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、諸田沙織、内野博之、稲津正人、臼井正彦、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構の発見第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム(2013年12月14日、東京)

32) 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博: リウマチと肥満を標的としたシノビオリン阻害剤の創薬開発研究の展開. 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム(2013年12月14日、東京)

33) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、槇田浩史、西岡久寿樹、瀬戸口靖弘、中島利博: サーファクタントタンパク質SP-Cの遺伝子変異をモデルとした肺線維症発症の分子機序へのアプローチ第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム(2013年12月14日、東京)

34) 岡寛、中村満行: ポスターセッション「関節リウマチの治療: 生物学的製剤(TNF阻害薬2)」: 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013年4月

35) 岡寛、中村満行、西岡久寿樹: ポスターセッション「線維筋痛症」: 第57回日本リウマチ学



会総会・学術集会、2013年4月

36) 岡 寛：線維筋痛症におけるトリガーポイント注射の応用：第11回筋筋膜性疼痛(MPS)研究会学術集会、2013年6月(東京)

37) 岡 寛：線維筋痛症の痛みの評価 . Pain Visio による『痛み度』とNRSスコアの比較検討：日本ペインクリニック学会第47回大会

38) 岡 寛：線維筋痛症の薬物療法の実際：日本線維筋痛症学会第5回学術集会 教育セミナー1 (ランチョンセミナー)、2013年10月(神奈川)

39) 岡 寛：線維筋痛症の診断告知、治療、精神面への対応：日本線維筋痛症学会第5回学術集会特別プログラム2(ケースカンファレンス)、2013年10月(神奈川)

40) 山野嘉久、渡邊 修、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡 寛、他2名：FM患者における抗電位依存性K<sup>+</sup>チャンネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率：日本線維筋痛症学会第5回学術集会、2013年10月(神奈川)

41). Akiko Aoki, Mitsuyuki Nakamura, Hiroshi Oka : Initial dose of prednisolone and clinical course of patients with polymyalgia rheumatica at a general hospital in Japan : ACR/ARHP Annual Meeting ,October 2013(San Diego, California)

42) 行岡正雄他：気圧の変動が関節リウマチ(RA)、線維筋痛症(FM)に与える影響、第48回日本リハビリテーション医学会、2011.

43) 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.

44) 渡辺一、行岡正雄：歩行困難関節リウマチ(RA)に対する徒手療法、中部日本整形外科災害外科学会、2012.

45) 臼井千恵、八田耕太郎：modified ACR予備診断基準2010の本邦での検証 第109回 日本精神神経学会学術総会 5/23-25, 2013 福岡

46) C Usui, K Hatta, H Nakamura, N Asukai Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients:19 months follow-up after the Great East Japan Disaster 11th World Congress of Biological Psychiatry 23-27 June 2013 Kyoto

47) 三木健司、臼井千恵、岡 寛、渋谷美雪：ケースカンファレンス「線維筋痛症の診断告知、精神面への対応」第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

48) 行岡正雄：線維筋痛症の整形外科・リウマチ科的診断とリハビリテーションを主体とする治療について、線維筋痛症学会シンポジウム、2012.

49) 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.

50) 行岡正雄、村田紀和、正富隆他：DHEA(S)低下

のRAはbio投与時にステロイドが必要か？、臨床リウマチ学会、2012.

51) 行岡正雄、渡邊牧代、村田紀和他：歩行困難関節リウマチ(RA)に対する徒手療法効果、日本臨床リウマチ学会、2012.

52) 行岡正雄、渡邊牧代、村田紀和他：歩行困難線維筋痛症に対するmultiple刺絡の効果、日本臨床リウマチ学会、2012.

53) 行岡正雄：リウマチとうつ、中之島リウマチセミナー、2012.

54) 行岡正雄、関節リウマチと疼痛の治療、北区RAセミナー、2013.

55) 行岡正雄、整形外科リウマチ疾患と線維筋痛症、城北線維筋痛症研究会、2013.

56) 行岡正雄、三木健司：線維筋痛症と睡眠障害、第5回日本線維筋痛症学会、2013.

57) 行岡正雄：関節リウマチの夜間睡眠時の自律神経、日本臨床リウマチ学会、2013.

58) 行岡正雄：線維筋痛症の夜間睡眠時の自律神経、日本臨床リウマチ学会、2013.

59) 宮地英雄：シンポジウム機能性身体症候群と慢性疲労症候群「精神科医の立場から」日本疲労学会第9回学術集会、2013.6.7、秋田

60) 宮岡等：線維筋痛症の科学性と社会性、日本線維筋痛症学会第5回学術集会、2013.10.05、横浜

61) 宮地英雄：シンポジウム口腔領域の痛みにどう対応するか「精神科医の立場から」日本線維筋痛症学会第5回学術集会；：2013.10.06

62) 宮地英雄 吉田勝也 宮岡等：線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛患者の精神医学的検討、第37回神奈川心身医学会総会・学術集会 2013.9.14

63) 山野嘉久、渡辺 修、西岡健弥、臼井千恵長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁郎、岡 寛、中島 利博、西岡久寿樹：線維筋痛症患者における抗電位依存性K<sup>+</sup>チャンネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率 第5回線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

64) 荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁郎、西岡久寿樹、中島 利博：抗疼痛薬による肥満と小胞体ストレス 第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

65) 中村郁郎、臼井千恵、長田賢一、西岡健弥、山野嘉久、西岡久寿樹：線維筋痛症専門医療機関への患者紹介の現状 第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

66) 臼井千恵 ECTの多様性 第二回精神科医学会学術大会 11/14-15 2013大宮

8.臼井千恵、八田耕太郎：線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性：東日本大震災後 19



ヵ月間の追跡研究 第26回 日本総合病院精神医学会総会 11/29-11/30, 2013 京都

67) 八田耕太郎、岸泰宏、和田健、竹内崇、小田原俊成、臼井千恵、中村裕之 : ラメルテオンのせん妄予防効果に関する多施設共同プラセボ対照ランダム化臨床試験 11/29-11/30, 2013 京都

68) 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹. FM患者における抗電位依存性K<sup>+</sup>チャネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率. 日本線維筋痛症学会第5回学術集会, 2013年10月4日・5日, 横浜.

69) 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)

70) 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)

71) 長田賢一、線維筋痛症の薬物療法と今後の展望について、第4回躁日本線維筋痛症学会、2012年9月(長崎)

72) 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)

73) 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)

74) Kuratsune H, Nakatomi Y, Mizuno K, Watanabe Y.: Neuroinflammation in patients with CFS/ME: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]PK(R)-11195. The 11th International IACFS/ME Biennial Conference (March 20-23, 2014, San Francisco, USA)

75) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. ラットを用いた伸張運動負荷による顎関節症モデル作成の試み. 第42回慢性疼痛学会(東京), 114, 2013.

76) 齊藤真吾, 伊藤和憲: 筋痛モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果. 第42回慢性疼痛学会(東京), 113, 2013.

77) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性はあるか? 第42回慢性疼

痛学会(東京), 125, 2013.

78) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. 線維筋痛症患者に森林セラピーを取り入れることの臨床的意義. 第42回慢性疼痛学会(東京), 83, 2013.

79) 伊藤和憲: 線維筋痛症患者にヨガを指導することの臨床的意義. 日本ペインクリニック学会, 20(3):434, 2013.

80) 内藤由規, 齊藤真吾, 佐原秀作, 伊藤和憲: 美容鍼(ローラー鍼)が身体の痛みを変化させるか? 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 136, 2013.

81) 伊藤和憲, 内藤由規, 佐原秀作, 齊藤真吾. 美容鍼が線維筋痛症患者の痛みに与える影響. 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 133, 2013.

8) 伊藤和憲: ラットの咬筋を用いた遅発性筋痛モデル作成の試み. Pain Res, 28(2):86, 2013.

82) Itoh K, Saito S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomised trial of cosmetic facial acupuncture on fibromyalgia: A preliminary study for a pragmatic trial. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 31, 2013.

83) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Electrical acupuncture reduces mustard oil-induced craniofacial pain in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 41, 2013.

84) 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, 2013.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1 特許取得

###### 1) 植田弘師

出願番号: 特願2012-267599

発明者: 植田弘師

発明の名称: 線維筋痛症の予防または治療薬

出願人: 長崎大学

出願日: 2012年12月6日

2) 発明の名称: 1, 3, 5-トリアジン誘導体を有する線維化予防又は治療剤

発明者: 中島利博、瀬戸口靖弘、中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊

出願人: 学校法人 東京医科大学

出願日: 2012年12月26日

国内外の別: 国内

3) 発明の名称: 小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤

発明者: 中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉

久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、  
中村郁朗、西岡久寿樹  
出願人：株式会社エム・エス・エス  
出願日：2013年6月10日

国内外の別：国内

4) 発明の名称： IL-2産生抑制  
発明者： 中島利博、荒谷聡子、青野浩之、西岡久  
寿樹  
出願人： 参天製薬株式会社  
出願日： 2013年3月22日

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：多施設共同によるアメリカリウマチ学会2010診断予備基準、2011改定  
基準の本邦症例での有用性検証と慢性疲労症候群併発頻度の検討研究代表者：所属機関 東京医科大学医学総合研究所  
氏名 松本 美富士**[研究要旨]**

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

## A. 研究目的

本邦線維筋痛症(FM)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(2010年基準)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、FM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。その大きな要因の一つは、プライマリケア医レベルで適切な診断や鑑別診断が行われていないことがある。FMの診断、鑑別診断には簡便かつ信頼性の高い診断基準が必要である。これまで国際的に広く用いられてきた診断基準としてACR分類基準(1990年基準)があり、前研究班で本邦人への有用性の検証が行われ、本邦人を対象としても有用であることが確認されている。しかしながら、1990年基準は圧痛点の確認が必須であり、この点がプライマリケア医にとって障害となっていた。そこで、ACRが20年ぶりに診断予備基準として2010年基準を提案した。この基準は圧痛点を削除し、疼痛以外のさまざまな随伴症状を取り入れた症状の組

合せからなる。さらに、2011年Wolfeらが2010基準をさらに簡便化した診断基準(2011年基準)を提案した。この基準は疫学調査にも適応可能で、自記質問票として使用できる特徴がある。これら両基準慢性疼痛と疼痛以外の臨床症状の組合せからなる操作的診断基準である。米国症例での有用性は示されているが、本邦人への適応の妥当性の検証はなされていない。そこで本研究班のプロジェクト研究として、2010年基準、2011年基準の本邦人に対する有用性の検証を行い、またFMと類似病態である慢性疲労症候群(CFS)の本邦人の合併率について多施設共同による調査を行った。

## B. 研究方法

FM症例は1990年基準でFMと診断された症例について2010年基準、2011年基準の各項目を担当医による評価をおこなった症例調査票、FMによる生活への影響度をJFIQを用い、痛みと疲労の問診票で疼痛、疲労感、その他の症状を詳細に調査し、大うつ病については日本版M.I.N.I.

日本版BDI-IIにより調査した。これら調査票は無記名自記式で手渡しで行われた。対照症例（非FM例）については2010年基準と2011年基準の担当医による評価のみとした。

（倫理面への配慮）

本研究は調査対象施設の倫理委員会による承認を受け実施した。患者の調査への参加の同意は文書で行われ、介入のない臨床疫学的研究であるので、健康障害や危険性の発生は想定されない。

### C. 研究結果

研究構成員の所属する6施設の医療機関からFM症例 198例（51.2±15.2歳、男女比 1:8）であり、対照症例 169例（±歳、男女比 \*）であった。対照症例の基礎疾患は慢性の疼痛を有するリウマチ性疾患（関節リウマチ、脊椎関節炎、シェーグレン症候群）55例、整形外科的疾患（変形性関節症、変形性脊椎症、骨粗鬆症、頸肩腕症候群など）69例、慢性疼痛症候群 9例、精神疾患（うつ病、身体表現性障害） 34例であった。

これら症例による診断基準の検証結果は、2010年基準では感度：67.7%、特異度：78.1%であり、2011年基準は感度；71.7%、特異度：78.1%であり、いずれも本邦例では感度、特異度とも低い結果であった。この要因を探るために対照症例を疾患群別で特異度を検討すると、それぞれリウマチ性疾患群では90.9%、整形外科疾患では88.4%、慢性疼痛症候群では44.4%、精神疾患では50.0%であった。また、2011年基準の症状スコアの分布はFM群、対照群ともWolfeが示したようにcut off値13/31で明確にFM群、対照群が判別できなかった。

一方、本邦FMにおけるCFSの併発頻度の検討では、1994年CDC基準では39.9%、旧厚生省基準1995では32.1%、カナダ基準2003では32.1%、日本非僧学会基準2007では36.9%であり、従来から指摘されているように約1/3にCFSの併発を認める結果であった。CFSを合併したFM症例は疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、筋痛ないし不快感あるいは頭痛の出現頻度が、より顕著な症例であった。

### D. 考察

FMの診断には臨床的に特異的なバイオマーカーがなく、圧痛以外の客観的他覚所見がなく、一般的臨床検査所見や画像所見に明らかな異常のないことより、客観的診断法は現状では困難であり、操作的診断基準を利用せざるを得ない。国際的にFMの診断にはACRの1990年分類基

準が用いられてきたが、この基準は高い有用性を持つことから、国際的に受け入れられている。しかし、その運用にあたって、圧痛点の確認が必須であり、一定の技術を要することが問題とされてきた。この基準の本邦症例を対象とした妥当性の検証が先の本研究班により多施設症例で検討され、診断感度：75.9%、特異度：97.4%と有用度：86.9%であった。対照疾患に精神疾患を含めても高い特異度を担保し、本邦症例での有用性を明らかにした。ACR症例では対照症例はリウマチ性疾患のみであり、実臨床から離れた状況での有用度の検証である。

ACRが20年ぶりにFM診断基準を改定し、分類基準から診断予備基準と変更され、FMは身体の広範な部位の慢性疼痛性病態から、慢性疼痛以外の多彩な身体、精神・身体症状を随伴する身体症状性病態へと変貌したと言っても過言ではない。1990年基準で唯一の他覚所見である圧痛点の確認を排除し、プライマリケア医に適応可能で、アメリカ精神医学会の精神疾患の診断(DSM)と同様に自覚症状・徴候の組み合わせから診断しようとする操作的診断基準である。損結果、実臨床では身体の痛みを訴えるうつ病症例を対照に含めると、その診断特異度が大きく低下する結果となったのは当然であろう。また、慢性疼痛病態が診断特異度を低下させるのは当然であり、FMが局所性の慢性疼痛から疼痛の中樞性感作が成立し、FMに進化するとするBennetらの疼痛の時間軸での経過からFM基準を満たす症例が含まれているからである。

2011年基準は2010年基準を多彩な41項目の身体、精神・神経症状のうち重要なものを3項目（頭痛、抑うつ気分、下腹部痙攣）のみを採用し、スコア化したもので、13/31にカットオフ値を設定し、13/31をFM、<13/31を非FMとしたものである。本邦症例での検討ではCut-off値：13/31でFM/非FMが区別できるものでなく、cut-off値を設定することもできなかった。

以上のごとく、多施設本邦症例によるFMの診断基準 2010年基準、2011年基準とも有用度が担保されず、1990年基準の有用度が高く、本邦人に適していることが確認された。

次に、FM、CFSは相互に合併しやすい疾患群であり、従来から1/3～1/2の症例が相互に併発しやすいことが示され、自験例でも断面調査でFMの43.1%がCFSを合併していた。本邦FM症例のCFS合併率を明確にするために多施設症例で検討した。CFSの各種診断基準を適応してみると、30～40%の頻度であることが確認された。また、CFSを合併したFM症例は非合併例に比し

て、疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大などのCFSに高頻度みられる症状、徴候 n 出現頻度が高かった。すなわち、CFS病像の顕著なFM症例がCFSとの合併例であることは当然である。

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表  
論文発表

1. Nakamura I1, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K.: An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Jan 8. doi: 10.1002/acr.22277
2. 松本美富士：線維筋痛症の診断基準．関節外科 32(12):1130-1138, 2013.
3. 倉恒 弘彦, 谷畑 健生, 福田 早苗, 稲葉 雅章, 野島 順三, 近藤 一博, 伴 信太郎, 下村 登規夫, 久保 千春, 松本 美富士, 山野 嘉久：慢性疲労症候群(CFS)診断基準(平成25年3月改訂)の解説．日本疲労学会誌 2013; 8(2): 1-7.
4. 松本美富士：公益財団法人日本リウマチ財団登録リウマチケア看護師制度．臨床看護 2013; 39(14): 2034-2039.
5. 松本美富士：本邦線維筋痛症の臨床疫学像．線維筋痛症診療ガイドライン2013．医歯薬出版、東京、2013: 13-22.
6. 松本美富士：診断基準．線維筋痛症診療ガイドライン2013．医歯薬出版、東京、2013: 23-28.
7. 松本美富士：鑑別診断、その他（慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症．線維筋痛症診療ガイドライン2013．医歯薬出版、東京、2013: 78-82.
8. 松本美富士：原発性シェーグレン症候群の筋・骨格系徴候；筋・関節病変．シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル、改定第2版．診断と治療社、東京、2014: 241-221.
9. 松本美富士：線維筋痛症．EXPERT 膠原病・リウマチ改訂第3版．診断と治療社、東京、2013; 318-325.

## 2.学会発表

1. 松本美富士：ACR2010 診断予備基準、2011ACR 改定基準による線維筋痛症診断の問題点の考察．第5回日本線維筋痛症学会学術集会、横浜、2013.

2. 松本美富士：慢性疲労症候群の類似病態である線維筋痛症を機能性身体症候群として捉えるメリット・デメリット．第9回日本疲労学会総会学術集会、秋田、20013.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1 特許取得  
なし
- 2 実用新案登録  
なし
- 3 その他  
なし



研究課題：「**線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究**」

研究分担者：所属機関 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野  
氏名 植田 弘師

[研究要旨]

線維筋痛症は全身性に痛みが生じる難治性慢性疼痛疾患であり、現状では根本的な治療法の確立に至っていない。我々はこれまでにこの病態の病因機構解明および治療基盤確立を目指した基礎研究において本疾患モデルマウス作製に成功し、様々な疼痛の特徴およびその候補治療薬の有効性を報告してきた。本年度はミルタザピン脳室内投与により強力な疼痛抑制作用を示すことを明らかにした。次に、本モデルマウスの脳内疼痛関連領域（ペインマトリックス）の遺伝子解析より慢性疼痛原因因子および抗うつ薬ミルタザピン作用点の候補遺伝子を明らかにした。さらに、標的遺伝子をsiRNA局所投与により、疼痛抑制効果を示すことを明らかにした。

A. 研究目的

本研究は線維筋痛症(FM)の病因機構解明および治療基盤の確立を目指しており、具体的には動物モデルの作成と責任分子の同定および治療薬理学的解析を行うことである。本年度は、これまでに報告しているFMモデルマウスにおける抗うつ薬ミルタザピンの責任領域を同定する為に、脳室内または脊髄くも膜下腔内投与における疼痛抑制作用を検討する。そして、慢性疼痛および疼痛抑制効果に対する責任遺伝子を解析することで本疾患の治療戦略を検討する。さらに、同マウスに対して標的遺伝子siRNAを局所微量投与し、その疼痛抑制効果を検討する。

B. 研究方法

実験動物には6週齢(体重18-22g)のC57BL/6J系雄性マウスを用いた。疼痛評価法には熱刺激あるいは機械刺激誘発性疼痛試験法を用いた。

線維筋痛症モデルマウスの作製

繰り返し寒冷ストレス(ICS)モデル：マウスを夜間は低温で飼育し、昼間は30分ごとに室温(24℃)と低温(4℃)に変化させる環境を2日間繰り返した。また実験期間中、夜間および日中連続して室温(24℃)で飼育したマウスを対照群とした。

薬物投与方法

ICS暴露5日後(以下ICS-P5)マウスに対してミルタザピンを脳室内投与または脊髄くも膜下腔内投与(1 μg/5μl)し、それぞれ薬物投与後30分毎に180分までの疼痛閾値の経時的变化を測定した。

PCR遺伝子解析

ICS-P5マウスを断頭したのち脳内疼痛関連領域

(ペインマトリックス)を採取し、cDNA作成後Real-time PCR法にて評価した。

siRNA脳局所微量投与

ICS暴露3日後(以下ICS-P3)マウスに対してペントバルビタール50 mg/kgで麻酔後、マウス頭部皮膚を切開し標的とする脳領域の頭蓋骨にドリルで穴をあけ脳局所両側にsiRNAを両側にそれぞれ0.1 μg投与した。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学動物実験委員会(IACUC)による許可を受け、長崎大学動物実験指針および疼痛実験に対する国際委員会で定められる方法準じて実施した。(承認番号：120405号)

C. 研究結果

1. ICSモデルマウスにおける脳室内ミルタザピン投与による疼痛抑制効果

ICS-P5マウスに対してミルタザピンの脳室内投与(1 μg/5μl)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与30分後において強力な閾値の上昇が観察され、180分後においても疼痛抑制効果は持続していた。しかしながら、翌日にはその疼痛抑制効果は観察されず、疼痛閾値は低下していた。一方、ミルタザピンの脊髄くも膜下腔内投与(1 μg/5μl)を行い、同様に測定したところ、閾値の有意な上昇は認められなかった。

2. ICSモデルマウスにおける脳内疼痛関連領域(ペインマトリックス)遺伝子解析

ICS-P5マウス脳内疼痛関連領域(ペインマトリックス)におけるセロトニン、ノルアドレナリ



ントランスポーター関連遺伝子をReal-time PCR法にて解析した。その結果、中脳水道灰白室(以下PAG)におけるセロトントランスポーター(以下SERT)遺伝子および視床下部におけるアドレナリン受容体alpha 2遺伝子(以下Hypo-ADRA2)の発現上昇が観察された。

### 3. ICSモデルにおけるHypo-ADRAノックダウンによる疼痛抑制作用の検討

ICS-P3マウスに対してADRA2に対するsiRNAを視床下部両側にそれぞれ0.1 µgの投与を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与2日後から6日後まで閾値の上昇が観察された。従って、視床下部のADRA2はICSにおける疼痛過敏の責任領域の一つである事が明らかになった。

### 4. ICSモデルにおけるPAG-SERTノックダウンによる疼痛抑制作用の検討

ICS-P3マウスに対してSERTに対するsiRNAをPAG両側にそれぞれ0.1 µgの投与を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与2日後から6日後まで閾値の上昇が観察された。従って、PAGのSERTはICSにおける疼痛過敏の責任領域の一つである事が明らかになった。

### 5. ICSモデルにおけるsiRNA処置条件下における全身性ミルタザピン疼痛抑制効果の検討

ICS-P3マウスに対してPAG-SERTおよびHypo-ADRA2投与3日後(ICS-P6)にミルタザピン0.3 mg/kg、また投与4日後(ICS-P7)にミルタザピン1 mg/kgをそれぞれ投与し疼痛抑制効果を検討した。すると、いずれの場合もsiRNAによる疼痛抑制効果に加えミルタザピンによる一過性の疼痛抑制効果が用量依存的に観察された。従って、これら2つの疼痛過敏責任領域以外にミルタザピン効果の責任領域が存在する可能性が示唆された。さらなる解析が必要である事が必要である。

D. 健康危険情報  
特になし

### E. 研究発表

- 1) Halder SK, Matsunaga H, Yamaguchi H, Ueda H: Novel neuroprotective action of prothymosin alpha-derived peptide against retinal and brain ischemic damages. *J Neurochem.* 125(5):713-723 2013 Jun
- 2) Matsushita Y, Omotuyi IO, Mukae T, Ueda H: Microglia Activation Precedes the Anti-Opioid BDNF and NMDA Receptor Mechanisms Underlying

Morphine Analgesic Tolerance. *Curr Pharm Des. (in press)*

3) Uchida H, Matsushita Y, Ueda H :Epigenetic regulation of BDNF expression in the primary sensory neurons after peripheral nerve injury: implications in the development of neuropathic pain. *Neuroscience.* 240:147-154 2013

4) Halder SK, Sugimoto J, Matsunaga H, Ueda H : Therapeutic benefits of 9-amino acidpeptide derived from prothymosin alpha against ischemic damages. *Peptides.*43 : 68-75 2013May

5) Halder SK, Matsunaga H, Ish KJ 2nd, Akira S, Miyake K, Ueda H : Retinal cell type-specific prevention of ischemia-induced damages by LPS-TLR4 signaling through microglia. *J Neurochem.* 126(2):243-260 2013 Jul

6) Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Takayasu A, Fukuda S, Yokoyama W, Nagai J, Jona M, Tokuhara Y, Okawa R, Ovaa H, Aoki J, Chun J, Yatomi Y, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N,Nanki T: Necessity of lysophosphatidic acid receptor LPA1 is essential for development of arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 65(8):2037-2047 2013 Aug

7) Ma L, Nagai J, Chun Jerold,Ueda H: An LPA species (18:1 LPA) plays key roles in the self-amplification of spinal LPA production in the peripheral neuropathic pain model. *Mol Pain.* 9(1):29 (in press)

8) Yano R, Ma L, Nagai J, Ueda H.Interleukin-1β Plays Key Roles in LPA-Induced Amplification of LPA Production in Neuropathic Pain Model. *Cell Mol Neurobiol.* 33(8):1033-41 2013 Nov

9) Matsushita Y, Araki K, Omotuyi OI, Mukae T, Ueda H. HDAC inhibitors restore C-fiber sensitivity in experimental neuropathic pain model. *Br J Pharmacol.* 170(5):991-8 2013 Jul

10) Omotuyi OI, Ueda H. A Novel Unified Ab initio and template-based Approach to GPCR Modeling: Case of EDG-LPA Receptors. *Current Bioinformatics.*8(5) : 603-610 2013 Nov

11) Omotuyi OI, Ueda H.Descriptor-based Fitting of Structurally Diverse LPA1 Inhibitors into a Single predictive Mathematical Model. *Journal of Physical Chemistry & Biophysics.*3:3 2013Jul

### 2. 学会発表

- 1) 植田弘師：神経障害性疼痛における脂質メダイエーターの役割、Cinderella研究会、2013年6月14日(大阪)
- 2) Matsushita Y, Ueda H:Microglial activation precedes anti-opioid system in morphine

analgesic tolerance. International Narcotics Research Conference 2013,2013年7月18日(ケアンズ) ポスター

3) 植田弘師：慢性疼痛とリゾホスファチジン酸(LPA)、第46回広島神経医科学研究会、2013年7月26日(広島)

Ueda H ,Nagai J, Mukae T: Central pain and lysophosphatidic acid.FASEB2013,2013年8月7日 (北海道)

4) Nagai J, Ueda H:Evidence for early and late-phase lysophosphatidic acid production underlying neuropathic pain, indicates new therapeutic targets.FASEB2013,2013年8月7日 (北海道) ポスター

5) Ueda H, Nagai J, Mukae T, Matsushita Y: Blockade of lysophosphatidic acid receptor signaling completely cures the established chronic pain. 13th Int'l Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, 2013年11月6日

6) Matsushita Y, Ueda H:Anti-opioid microglia-BDNF-NMDA receptor system in morphine analgesic tolerance.Neuroscience2013,2013年11月11日 (サンディエゴ) ポスター

7) Mukae T, Ueda H:Pharmacological comparison of therapeutics in experimental fibromyalgia-like model mice using intermittent cold stress or intramuscular injection of acidic saline.Neuroscience.2013,2013年11月11日(サンディエゴ) ポスター

8) Yarimizu D, Kondo H,Nagai J, Ueda H: LPA1 receptor signaling is involved in the post-stroke neuropathic pain following thrombosis and tPA-treatment in mice.Neuroscience2013,2013年11月11日(サンディエゴ) ポスター

9) Ueda H Nagai J:Roles of amplification of LPA synthesis through microglial activation in neuropathic pain,The 5th Asian Pain Symposium,2013年12月15日(岡崎)

出願人：長崎大学

出願日：2012年12月6日

2 実用新案登録  
なし

3 その他

#### F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1 特許取得

1) 植田弘師

出願番号：特願2012-267599

発明者：植田弘師

発明の名称：線維筋痛症の予防または治療薬

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌(海外)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Halder SK, Matsunaga H, Yamaguchi H, Ueda H	Novel neuroprotective action of prothymosin alpha-derived peptide against retinal and brain ischemic damages.	<i>J Neurochem.</i>	125(5)	713-723	2013
Matsushita Y, Omotuyi IO, Mukae T, Ueda H	Microglia Activation Precedes the Anti-Opioid BDNF and NMDA Receptor Mechanisms Underlying Morphine Analgesic Tolerance.	<i>Curr Pharm Des.</i>	19(42)	7355-61	2013
Uchida H, Matsushita Y, Ueda H	Epigenetic regulation of BDNF expression in the primary sensory neurons after peripheral nerve injury: implications in the development of neuropathic pain.	<i>Neuroscience.</i>	240	147-154	2013
Halder SK, Matsunaga H, Ish KJ 2nd, Akira S, Miyake K, Ueda H	Retinal cell type-specific prevention of ischemia-induced damages by LPS-TLR4 signaling through microglia.	<i>J Neurochem.</i>	126(2)	243-260	2013
Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Takayasu A, Fukuda S, Yokoyama W, Nagai J, Jona M, Tokuhara Y, Okawa R, Ovaa H, Aoki J, Chun J, Yatomi Y, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T	Necessity of lysophosphatidic acid receptor LPA1 is essential for development of arthritis.	<i>Arthritis &amp; Rheumatism.</i>	65(8)	2037-2047	2013
Ma L, Nagai J, Chun Jerold, Ueda H	LPA species (18:1 LPA) plays key roles in the self-amplification of spinal LPA production in the peripheral neuropathic pain model.	<i>Mol Pain.</i>	9(1)	29	2013
Yano R, Ma L, Nagai J, Ueda H	Interleukin-1 $\beta$ Plays Key Roles in LPA-Induced Amplification of LPA Production in Neuropathic Pain Model.	<i>Cell Mol Neurobiol.</i>	33(8)	1033-41	2013
Matsushita Y, Araki K, Omotuyi OI, Mukae T, Ueda H.	HDAC inhibitors restore C-fiber sensitivity in experimental neuropathic pain model.	<i>Br J Pharmacol.</i>	170(5)	991-8	2013
Omotuyi OI, Ueda H.	A Novel Unified Ab initio and template-based Approach to GPCR Modeling: Case of EDG-LPA Receptors.	<i>Current Bioinformatics.</i>	8(5)	603-610	2013
Omotuyi OI, Ueda H	Descriptor-based Fitting of Structurally Diverse LPA1 Inhibitors into a Single predictive Mathematical Model.	<i>Journal of Physical Chemistry &amp; Biophysics.</i>	3	3	2013

## 雑誌(国内)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
-------	---------	------	----	-----	-----

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	260-266	2013
---------------	----------------------------	-----------	-----	---------	------

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
分担研究報告書

研究課題：「病態解明の統括：研究プラットフォームの確立とシグナル伝達及びその病態に基づいた治療病型の確立」

研究分担者：所属機関 東京医科大学 医学総合研究所  
氏名 中島 利博

**[研究要旨]**

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、今後、当該分野の研究の振興と発展のための、共通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。

今年度に関しては、引き続き、線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿のバンク化を行った。また、同検体を用い疼痛治療薬の作用機序の解析がなされている。

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・個人情報への漏洩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：両施設で合計200名を超える症例データバンクが構築された（2014年2月23日現在）。さらに、1）治療効果。2）重症度。3）予後判定の三点から多変量解析を行った結果、いくつかの身体症状が有意差を持って他の事象とは独立に1）～3）に関与していることが明らかとなった。これらの結果を各班員の有する病態モデル・細胞系などに外挿することにより病態研究に対する研究プラットフォームとなることが期待される。

2 . 検体データバンク：2013年2月23日現在、125名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。疾患対象としてのリウマチ性疾患に関しては、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（約250名）。すでに大部分の本研究班員が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、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。

#### 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) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol.* 2013 23(5): 846-50.
- 2) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013 136 (9): 2876-2887.
- 3) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 7(10): e2479
- 4) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Research & Therapy* 2013 15:R130
- 5) Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Saijo A, Kawano H, Goto H, Aono Y, Hanibuchi M, Horikawa H, Nakajima T, Furukawa T, Sone S, Akiyama SI, Nishioka Y. Thymidine phosphorylase regulates the expression of CXCL10 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2013 in Press

##### 2.学会発表

- 1) Nakajima T: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. Shanghai-Tokyo Workshop

on Rheumatology 2013 (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)

- 2) 小松梨恵、藤井亮爾、佐藤知雄、山野嘉久、遊道和雄、別府諸兄、西岡久寿樹、中島利博: 滑膜炎関連因子SPACIA1によるCDK6の遺伝子発現調節機構の解析, 第57回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2013年4月18~20日、京都)
- 3) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博、瀬戸口靖弘: 変異型肺サーファクタント蛋白Cによる間質性肺炎におけるシノビオリンの役割, 第171回東京医科大学医学学会総会 (2013年6月1日、東京)
- 4) Nakajima T, Fujita H, Aratani S, Yagishita N: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
- 5) Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Nishioka K, Nakajima T: Synoviolin inhibitors have anti-obesity activity. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
- 6) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Nishioka K, Nakajima T: The role of Synoviolin in weight control. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
- 7) 中島利博: 東京医科大学 - 霞が関アーバンクリニック - 高知だいいちリハビリテーション病院を中心とした線維筋痛症のプラットフォームの構築とその成果, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会「招待講演」 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 8) 中島若巳、薦田昭宏、澁谷美雪、河手眞理子、中谷孝、樺田浩史、中島利博: 線維筋痛症患者に対する星状神経節近傍キセノン光治療の効果, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 9) 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、中島若巳、堤克義、梅原由香里、澁谷美雪、岡村聡子、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症の歩行障害について, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 10) 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、白井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹: FM患者における抗電位依存性K<sup>+</sup>チャネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)

- 11) 荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、西岡久寿樹、中島利博: 抗疼痛薬による肥満と小胞体ストレスの関与, 日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
  - 12) 西森美佐子、尾崎鈴子、梅原由加里、岡村聡子、澁谷美雪、荒谷聡子、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症における関節超音波所見と疾患活動性の検討, 日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
  - 13) 岡村聡子、島津央、薦田昭宏、西森美佐子、梅原由加里、澤井健、澁谷美雪、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症に対する治療(医学的介入)効果について, 日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
  - 14) 藤田英俊、荒谷聡子、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博、諸田沙織、内野博之、須藤カツ子: E3ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構, 第172回東京医科大学医学会総会 (2013年11月2日、東京)
  - 15) 藤田英俊、八木下尚子、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構, 第90回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会 (2013年11月5日、東京)
  - 16) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、榎田浩史、瀬戸口靖弘、中島利博: シノビオリンを中心とした変異型肺サーファクタント蛋白Cによる間質性肺炎の分子病態モデル, 日本肺サーファクタント・界面医学会 第49回学術研究会 (2013年11月16日、東京)
  - 17) 荒谷聡子: リウマチおよび肥満に対する創薬開発を目指したE3ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤の研究, 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013年11月27日、東京)
  - 18) 藤田英俊: E3ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構, 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013年11月27日、東京)
  - 19) 中島利博: 新規タンパク質・脂質の共役的分解経路の発見と創薬開発への展開 - ロコモティブ症候群とメタボリック症候群の新たな接点 - 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム「特別講演」(2013年12月14日、東京)
  - 20) 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、諸田沙織、内野博之、稲津正人、臼井正彦、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構の発見 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2013年12月14日、東京)
  - 21) 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博: リウマチと肥満を標的としたシノビオリン阻害剤の創薬開発研究の展開 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2013年12月14日、東京)
  - 22) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、榎田浩史、西岡久寿樹、瀬戸口靖弘、中島利博: サーフアクタントタンパク質SP-Cの遺伝子変異をモデルとした肺線維症発症の分子機序へのアプローチ 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2013年12月14日、東京)
- F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
- 1 特許取得
    - 1) 発明の名称: 1, 3, 5-トリアジン誘導体を有する線維化予防又は治療剤  
発明者: 中島利博、瀬戸口靖弘、中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊  
出願人: 学校法人 東京医科大学  
出願日: 2012年12月26日  
国内外の別: 国内
    - 2) 発明の名称: 小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤  
発明者: 中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、西岡久寿樹  
出願人: 株式会社エム・エス・エス  
出願日: 2013年6月10日  
国内外の別: 国内
    - 3) 発明の名称: IL-2産生抑制  
発明者: 中島利博、荒谷聡子、青野浩之、西岡久寿樹  
出願人: 参天製薬株式会社  
出願日: 2013年3月22日  
国内外の別: 国内なし
  - 2 実用新案登録  
なし
  - 3 その他  
なし





厚生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

研究課題： 線維筋痛症に対するノイロトロピン<sup>®</sup>注射の鎮静効果に関する研究

分担研究者 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

研究要旨 ACR の基準を満たす線維筋痛症（FM）患者 27 人にノイロトロピン<sup>®</sup>注射液を静注し、投与前後で Numeric Rating Scale(NRS)スコアと痛みを定量化システム(Pain Vision<sup>®</sup>)で測定し、ノイロトロピン<sup>®</sup>の鎮静効果を検討した。その結果、NRS スコアは投与前後で平均 2.0 低下し、痛み度の減少率は平均 59.62%、閾値は平均 7.04  $\mu$ A から 8.11  $\mu$ A と改善した。検討した 27 例中 20 例に、ノイロトロピン<sup>®</sup>錠内服を処方し、副作用はなかった。ノイロトロピン<sup>®</sup>は閾値の改善を伴った疼痛抑制作用を示し、副作用も少ないため、FM 治療薬として、極めて有効で内服薬を選択する目安となる。

A. 研究目的

線維筋痛症（FM）は、広範囲の痛みを主訴とする疾患であり、本邦における FM 患者は、200 万人以上と推定されている。

FM の病因は正確には不明であるが、中枢（脳）の機能異常であることが強く示唆されている。プレーキ系に作用する薬剤の 1 つが、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン<sup>®</sup>）である。

そこで、FM 患者と 3 ヶ月以上の疼痛が持続している慢性疼痛症（CP）患者にノイロトロピン<sup>®</sup> 3.6 単位注射液（2 管）を緩徐に静注し、鎮痛効果をノイロトロピン<sup>®</sup> 静注前後で NRS スコアと痛み定量化システム（Pain Vision<sup>®</sup>：ニプロ社）で痛み度を測定した。

B. 研究方法

（対象）当センターに通院されて ACR1990 の分類基準を満たす FM 患者 27 人（平均年齢 41 歳）、対照群として、CP 患者 28 人（平均年齢 46 歳）を対象とした。

（方法）痛みアンケートを行い、NRS スコアの記入と同時に、Pain Vision<sup>®</sup> で、痛みの閾値である電流知覚閾値（ $\mu$ A）と被験者が感じている同程度の感覚を与える電気刺激の量である痛み対応電流値（ $\mu$ A）を測定し、痛み度は以下の数式より算出した。

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

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  
測定後、ノイロトロピン単位として7.2  
単位を緩徐に静注し、30分後再びNRSス  
コアの記入、Pain Vision<sup>®</sup>にて閾値、痛み  
度の測定をした。結果は、その都度当該患  
者に説明した。

注 同一患者において経時的に測定する際、  
電極の装着部位を変えないように、ノイ  
ロトロピン<sup>®</sup>静注前後で同じ電極を使用  
した。

(倫理面への配慮)

本学の医学研究倫理審査会の承認  
(No.2375)を得ている。患者には文書に  
て同意を得た。

#### C. 研究結果

NRSは、FM患者では、ノイロトロピ  
ン<sup>®</sup>静注前  $5.5 \pm 1.4$ (AV  $\pm$  SD)、静注後  $3.5$   
 $\pm 1.9$ ( $P < 0.0001$ )、CP患者では静注前  $5.3$   
 $\pm 2.1$ 、静注後  $3.9 \pm 2.2$ ( $P < 0.0001$ )を有意  
に減少した。

電流知覚閾値(以下閾値)は、FM患者  
で静注前  $7.04 \pm 1.48 \mu A$ 、静注後  $8.11 \pm$   
 $2.05 \mu A$ ( $P = 0.0003$ )、CP患者で静注前  
 $7.39 \pm 1.83 \mu A$ 、静注後  $8.15 \pm 2.05 \mu$   
 $A$ ( $P = 0.0008$ )と、いずれも有意に上昇した。

痛み度は、FM患者で静注前  $828.97 \pm$   
 $404.47$ 、静注後  $344.26 \pm$   
 $292.19$ ( $P < 0.0001$ )、CP患者では、静注前  
 $709.94 \pm 506.06$ 、静注後  $342.44 \pm$   
 $403.09$ ( $P < 0.0001$ )と、いずれも有意に減  
少した。

痛み度の減少率は、FM患者  $59.62 \pm$

$23.68\%$ 、CP患者  $58.70 \pm 24.47\%$ と両疾  
患で有意差はなかった( $P = 0.9866$ )。

NRSの減少は、FM患者で、 $-2.0 \pm 1.6$ 、  
CP患者  $-1.3 \pm 1.2$ と有意差はなかった  
( $P = 0.0788$ )

#### D. 考察

ノイロトロピン<sup>®</sup>静注前後で、FM患者  
とCP患者で痛み度は、共に有意に減少  
し、痛み度の減少率ではFM患者60%、  
CP患者59%と共に、ノイロトロピン<sup>®</sup>静  
注の疼痛改善の有用性が認められた。

Pain Vision<sup>®</sup>で痛み度を測定する事で  
客観的に痛みの変化を評価することが、  
可能となった。

FMは、中枢の機能異常と考えられてお  
り、中枢神経の反応閾値が低下すること  
で、痛みをより強い痛みとして感じる、  
従って閾値の改善が治癒に繋がると考え  
られる。ノイロトロピン<sup>®</sup>静注前後で、閾  
値はFM患者・CP患者共に、改善を得ら  
れている。

検討をした55人中42人に、ノイロト  
ロピン<sup>®</sup>錠内服を処方し、副作用は認めら  
れなかった。今回の検討とは、別の症例  
でノイロトロピン<sup>®</sup>静注後、めまい発作を  
1例認めた。

今後、症例を蓄積し同剤服用を処方し、  
経時的評価を進めていく。

#### E. 結論

ノイロトロピン<sup>®</sup>静注の効果を Pain  
Vision<sup>®</sup>により、痛みを客観的に評価する

事が出来た。

ノイロトロピン<sup>®</sup>は、疼痛患者の痛みの改善と閾値の改善もあり、疼痛の治療薬として安全でかつ有用である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1). Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Simizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, et al: Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis, Modern Rheumatology, 2013,in Press
- 2). Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, et al: An open-label long-term phase extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia, Modern Rheumatology, Vol.23.No.6; 1108-1115,2013.
- 3). 岡 寛：線維筋痛症のマネージメント、釜石医師会報 No.305;17,2013.
- 4). 岡 寛：関節リウマチの最新治療寛解から治癒へ、(株)メディカルレビュ - 社 Pharma Medica Vol.31.No.5; 128-129,2013.
- 5). 岡 寛：東北支部便り、線維筋痛症友の会会報、No.40; 33-34,2013.
- 6). 岡 寛：線維筋痛症の痛みの評価、Pain Visio による「痛み度」とNRS

スコアの比較の比較検討、Journal of Japan Society of Pain Clinicians Vol.20 No.3; 217,2013.

7). 岡 寛：特集 内科診療のガイドラインを生かす リウマチ・膠原病 線維筋痛症、medicina Vol.50 No.11; 381-385,2013.

8). 岡 寛、小山洋子、中村満行：線維筋痛症の痛み定量化、臨床リウマチ Vol.26(1):43-48,2014.

### 2. 学会発表

- 1). 岡 寛、中村満行：ポスターセッション「関節リウマチの治療：生物学的製剤(TNF 阻害薬)2」：第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013 年 4 月
- 2). 岡 寛、中村満行、西岡久寿樹：ポスターセッション「線維筋痛症」：第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013 年 4 月
- 3). 岡 寛：線維筋痛症におけるトリガーポイント注射の応用：第 11 回筋筋膜性疼痛(MPS)研究会学術集会、2013 年 6 月(東京)
- 4). 岡 寛：線維筋痛症の痛みの評価、Pain Visio による『痛み度』とNRSスコアの比較検討：日本ペインクリニック学会第 47 回大会
- 5). 岡 寛：線維筋痛症の薬物療法の実際：日本線維筋痛症学会第 5 回学術集会 教育セミナー 1 (ランチョンセミナー) 2013 年 10 月(神奈川)
- 6). 岡 寛：線維筋痛症の診断告知、

治療、精神面への対応：日本線維筋痛症学会第5回学術集会 特別プログラム2(ケースカンファレンス)、2013年10月(神奈川県)

7). 山野嘉久、渡邊 修、西岡健弥、白井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡 寛、他2名：FM患者における抗電位依存性 K<sup>+</sup>チャンネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率：日本線維筋痛症学会第5回学術集会、2013年10月(神奈川県)

8). Akiko Aoki、Mitsuyuki Nakamura、Hiroshi Oka： Initial

dose of prednisolone and clinical course of patients with polymyalgia rheumatica at a general hospital in Japan : ACR/ARHP Annual Meeting ,October 2013(San Diego, California)

#### G. 知的財産の出願・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

維筋痛症患者の覚醒時、睡眠時自律神経機能の解析

研究分担者 行岡 正雄

行岡病院病院長

要 旨

線維筋痛症(FM)の自律神経状態を調査する目的でFM8例、関節リウマチ(RA)6例、健常者4例の24時間ホルター心電図(ECG)のスペクトル分析を行いFMの覚醒中、睡眠中での自律神経状態をRA健常者と比較した。結果、FMでは日中、夜間に関わらず相対的に交感神経の機能が健常者に比べて亢進していることが判明した。又、FMでは主として交感神経機能を表すLFは、睡眠中(427.55 ± 182.95)、覚醒中(297.41 ± 182.95)と逆転しておりFMでは健常者と異なり交感神経が抑制される夜間においても交感神経が活発に働いていることが示唆された。

1 研究目的

われわれは前回の研究報告で睡眠ポリグラフィ実施時に計測した心電図のスペクトル分析を行い、FMでは夜間安静時においても相対的に交感神経が過度緊張していることを報告した。今回、健常者のコントロールをもうけて覚醒時、睡眠時の自律神経機能を調査しFMとRAと比較した。

2 研究方法

FM8例(平均年齢48歳), RA6例(60.6歳, 入院患者), 健常者4例(33.2歳)の24時間ホルターECGのスペクトル分析を行い主として副交感神経機能を表す高周波数成分(HF)、主として交感神経機能を表す低周波数成分(LF)に分類し、加えてLF/HF(LF/HF>1:交感神経相対的優位, LF/HF<1:副交感神経相対的優位)を算出し覚醒時と睡眠時の違いを調査した。なおFMの診断は米国リウマチ学会の分類基準及び2010年の予備診断基準両者を満足する症例をFMとし、睡眠時間は患者の入眠時間の記載と心拍数の低下より総合的に判定した。  
(倫理面への配慮)  
口答での十分なインフォームドコンセントを行った。

3 研究結果

表に記載したがFMでは睡眠中、覚醒中、全記録期間を通してLF/HFが健常者に比べて高く相対的に交感神経優位の状態にある事が判明した。RAでは全て入院中の患者を対照とした為か、睡眠中は交感神経優位であったが、覚醒時の交感神経優位は健常者に比べて低かった。主として交感神経機能を表すLFは、健常者では(覚醒中595.2 ± 295.24VS睡眠中403.99 ± 184.3)と覚醒時に高かったが、FMでは(覚醒中297.41 ± 182.95V睡眠中427.55 ± 305.64)と逆転しており、

心体の安静を保つ睡眠時においても心体が過緊張していることが示唆された。

症例		FM患者:8名 平均年齢:48.0	RA患者:6名 平均年齢:60.6	健常者:4名 平均年齢:33.2
睡眠中 (平均)	LF	427.55 (SD ± 305.64)	425.69 (SD ± 273.56)	403.99 (SD ± 184.3)
	HF	164.81 (SD ± 122.88)	340.07 (SD ± 370.49)	371.64 (SD ± 208.11)
	LF/HF	3.62 (SD ± 2.31)	3.06 (SD ± 2.1)	1.54 (SD ± 0.72)
覚醒中 (平均)	LF	297.41 (SD ± 182.95)	377.32 (SD ± 321.15)	595.2 (SD ± 295.24)
	HF	68.77 (SD ± 29.36)	205.24 (SD ± 263.5)	157.73 (SD ± 60.93)
	LF/HF	5.83 (SD ± 2.51)	3.68 (SD ± 1.69)	4.8 (SD ± 1.26)
全記録区 間 (平均)	LF	336.89 (SD ± 212.69)	391.06 (SD ± 304.67)	541.2 (SD ± 225.39)
	HF	92.09 (SD ± 37.65)	241.15 (SD ± 289.94)	225.23 (SD ± 103.67)
	LF/HF	5.17 (DS ± 2.26)	3.48 (SD ± 1.65)	3.78 (SD ± 0.81)

4. 考察

以前われわれは尿中アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、VMAを用いた研究でFMに著しい自律神経の乱れがある事を報告したが、今回のホルターECGのスペクトル分析においても同様な所見が得られFMでは自律神経の強い乱れがあることが示唆された。

5. 結論

FM患者では著しい自律神経の乱れが存在し夜間睡眠中においても交感神経が過緊張している。

## 6. 研究発表

### 1. 国内

口頭発表 31件

原著論文による発表 7件

そのうち主なもの

### 論文発表

1) 行岡正雄他: 精神的サポート, 関節リウマチのトータルマネジメント, 185-191, 2011.

2) 行岡正雄: 多発部位付着部炎と線維筋痛症との相互作用, 日本脊椎関節炎学会誌, Vol13 No1 145-150, 2011.

3) 三木健司, 行岡正雄他: 線維筋痛症. 神経障害性疼痛(克誠堂出版), 202-209. 2011.

4) 行岡正雄: 線維筋痛症と整形外科的疾患の鑑別, 線維筋痛症ガイドライン, 40-48, 2011.

5) 行岡正雄他: 診療の秘訣 後遺症診断書の発行について, Modern Physicain, 32巻4号501, 2012.

6) 三木健司, 行岡正雄: 機能的身体症候群(中枢機能的疼痛)と線維筋痛症, Practice of pain management, 3巻4号240-247, 2012.

7) 三木健司, 橋本亮太, 行岡正雄: 日常よく見る腰痛 変形性関節症(運動器慢性疼痛)の診断と新しい鎮痛薬, 大阪府薬雑, 63巻8号83-88, 2012.

8) 三木健司, 行岡正雄他: 整形外科 リウマチ医が行う線維筋痛症 慢性痛症の診断, 治療 - 膠原病、精神疾患の合併に注意 - 日本心療内科学会誌, 16巻4号227-233, 2012.

9) 三木健司, 行岡正雄: 線維筋痛症の現状, ペインクリニック, 33巻9号1279-1291, 2013.

10) 行岡正雄, 三木健司: 関節リウマチとうつ病, 臨床整形外科, 48巻12号1209-1212, 2013.

11) 行岡正雄他: 線維筋痛症 関節リウマチの睡眠障害, 最新臨床睡眠学, 71巻619-624, 2013.

12) 行岡正雄他: 線維筋痛症の最新薬物療法, 関節外科, Vol.32 47-51, 2013.

13) 行岡正雄, 三木健司他: 機能的疼痛症候群と線維筋痛症, 運動器慢性痛診療の手引き, 2013.

### 学会発表

1) 行岡正雄他: 気圧の変動が関節リウマチ

(RA)、線維筋痛症(FM)に与える影響, 第48回日本リハビリテーション医学会, 2011.

2) 行岡正雄: 整形外科領域の線維筋痛症, 中部日本整形外科災害外科学会, (教育講演) 2012.

3) 渡辺一, 行岡正雄: 歩行困難関節リウマチ(RA)に対する徒手療法, 中部日本整形外科災害外科学会, 2012.

4) 行岡正雄: 線維筋痛症の整形外科・リウマチ科的診断とリハビリテーションを主体とする治療について, 線維筋痛症学会シンポジウム. 2012.

5) 行岡正雄他: 歩行困難FMに対する徒手及び刺絡治療, 線維筋痛症学会. 2012.

6) 行岡正雄, 村田紀和, 正富隆他: DHEA(S)低下のRAはbio投与時にステロイドが必要か?, 臨床リウマチ学会, 2012.

7) 行岡正雄, 渡邊牧代, 村田紀和: 歩行困難関節リウマチ(RA)に対する徒手療法効果, 日本臨床リウマチ学会. 2012.

8) 行岡正雄, 渡邊牧代, 村田紀和: 歩行困難線維筋痛症に対するmultiple刺絡の効果, 日本臨床リウマチ学会, 2012.

9) 行岡正雄: リウマチとうつ, 中之島リウマチセミナー, 2012.

10) 行岡正雄, 関節リウマチと疼痛の治療, 北区RAセミナー, 2013.

11) 行岡正雄, 整形外科リウマチ疾患と線維筋痛症, 城北線維筋痛症研究会, 2013.

12) 行岡正雄, 三木健司: 線維筋痛症と睡眠障害, 第5回日本線維筋痛症学会, 2013.

13) 行岡正雄: 関節リウマチの夜間睡眠時の自律神経, 日本臨床リウマチ学会, 2013.

14) 行岡正雄: 線維筋痛症の夜間睡眠時の自律神経, 日本臨床リウマチ学会, 2013.

### 2) 海外

口頭発表 1件

原著論文による発表 2件

そのうち主なもの

### 論文発表

1) Mie Fusama, Hideko Nakahara, Masao Yukioka, Keiji Maeda, et al. Improvement of health status evaluated by Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS-2) and Short Form-36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, Mod Rheumatol, オンライン参考URL <http://link.springer.com/article/>, 2012.

2) Yukinori Okada, Chikashi Terao, Katsunori Ikari, Masao Yukioka, Fumihiko Matsuda, Kazuhiko Yamamoto, et al. Meta-analysis identifies nine new loci a

ssociated with rheumatoid arthriris i  
n the Japanese population, nature gen  
etics, 44巻5号511-516 ,2012.

学会発表

1) Kumiko Yukioka, Hideko Nakahara, Mas  
ao Yukioka, et al. Correlation of Dep  
ression with Patient Global Assessment  
Sleep Disturbance and Health Status in  
Patients with Rheumatoid Arthritis. E  
ULAR. 2013.

7 知的所有権の出願・取得状況

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

研究課題：「**口腔領域を含む原因不明の疼痛を訴える症例**」

研究分担者 宮岡 等  
所属機関 北里大学医学部精神科学  
(研究協力者 宮地英雄 北里大学)

**[研究要旨]** 口腔領域では顎関節、舌、歯肉などに原因不明の疼痛を認めることがあり、このような症例では、身体各部位の疼痛などとともに、精神的な問題を有することが少なくない。このような症例について性別、年齢、痛みの部位や性状、合併する精神症状や精神疾患などを調査した。慢性疼痛患者においては、それぞれのケースごとに、疼痛が出現する前後で、その持っている情報や経験、思考などが異なるため、受診機転、治療反応性、治療経過も異なっていくことが示唆された。治療対応に際しては、詳細な病歴聴取を行い、そのケースに適切な方法を検討することが重要であると考えた。

### A. 研究目的

北里大学東病院の精神神経科外来にある口腔心身症外来では、口腔内に何らかの症状を持つ患者で、精神的な問題を持つ患者を診察治療している。今回この外来を受診している患者について調査することで、慢性疼痛を訴える患者の特徴を見出すことを目的とした。

### B. 研究方法

- 1) 精神科外来にある口腔心身症外来という特殊外来において、慢性疼痛を訴える症例を性別、年齢、痛みの部位や性状、合併する精神症状や精神疾患などを調査し精神症状・治療状況の把握を試みた。
- 2) 1) で得られたデータ、結果について、線維筋痛症症例群と、精神医学的な比較を行い、慢性疼痛患者において、その疼痛の出現部位による相違などを見出すことを試みた。

### C. 研究結果と考察

**1) 精神科特殊外来における、慢性疼痛を訴える症例の精神症状・治療状況の把握：**口腔領域では顎関節、舌、歯肉などに原因不明の疼痛を認めることがあり、このような症例では、身体各部位の疼痛などとともに、精神的な問題を有することが少なくない。このような患者を、症状を呈している部位に関連する身体科 この場合は歯科 の外来のみで診ていくと、患者は精神的な問題も有しているため、治療の進展もうまく進まないことがしばしばみられる。北里大学東病院の精神神経科外来にある口腔心身症外来では、このような口腔内に何らかの症状を持

つ患者で、精神的な問題を持つ患者を診察治療している。この外来を受診している患者を調査し、慢性疼痛を訴える患者の精神医学的特徴を見出すことを試みた。

このような口腔症状と精神症状を診ていく外来は全国的にも数が少なく、「口腔心身症外来」という名称は、大学病院や総合病院の歯科、口腔外科外来内や精神科病院内に歯科医師が開いているものはあるが、精神科外来内に設置されているものは殆どない。北里大学東病院口腔心身症外来は、精神神経科内に設置されている特殊外来である。平成19年4月に開設し現在も継続して、いわゆる口腔心身症の患者の診察治療に当たっている。

今回は、開設時から平成25年12月までに、当外来を受診した患者76例（女性：61例、男性15例）を調査した。

**結果 性別・年齢：**当外来を初診した時の年齢は60歳代の女性が25名と最も多く、平均も62.0歳、中央値65と中高齢の女性に多くみられた。

**結果 主訴：**当外来を受診した口腔関係の主訴は、口腔歯肉痛24名（31.6%）、舌痛16名（21.1%）、口腔内の粘つき・乾燥感12名（15.8%）、歯痛6名（7.9%）、顎運動5名（6.6%）、顎関節痛4名、かみ合わせ4名（各5.3%）、口唇痛3名（3.9%）となっている。口腔領域における痛みに関係する主訴を合わせると53例（69.7%）になる。

以降痛みを主訴とする群（以下OP(+)群）と、主訴が痛みでない群（以下OP(-)群）とで比較しながら示す。

先に示した年齢層は、OP(+)群53例（女性



44名、男性9名)が、初診時平均年齢63.5歳、OP(-)群23例(女性17例、男性6例)は初診時平均年齢60.0歳と、OP(-)群のほうが、若干若かった。

**結果 先行症状：**当外来受診患者は、口腔症状と精神的問題の両方を持ち合わせて経過している。その先行する症状について調べた。口腔症状が先行した例は、OP(+)群では、30/53例(56.6%)であったのに対し、OP(-)群では、7/23例(30.4%)であった。精神症状が先行した例では、OP(+)群ではうつ病が10例(18.9%)と目立った。そのほか両群とも心気障害が多かった(各7例)。

**結果 契機の内容：**契機がはっきりしているケースは、35例(46.1%)と、半数以下であった。契機があるケースでは、OP(+)群では、歯科などの身体治療、OP(-)群では、薬物の影響が多かった。

**結果 紹介元：**OP(+)群では、歯科医師からの紹介が、21/47例(44.7%)、内科・心療内科からが、12/47例(25.5%)であったのに対し、OP(-)群では、精神科(院内・院外合わせて)からの紹介が、11/22例(50.0%)であった。

**結果 病悩期間：**症状が発症してから、当外来を受診するまでの期間を病悩期間とした。全体76例の平均病悩期間は、34.6か月であった。OP(+)群では38.7か月、OP(-)群では21.7か月であった。

**結果 受診医療機関数：**症状が発症してから当外来を受診するまでに受診した医療機関数を調べた。全体76例の平均の受診医療機関数は、3.70箇所であった。OP(+)群では3.83箇所、OP(-)群では3.39箇所であった。

**結果 精神科診断：**当外来を受診した段階で、精神科診断を行った。全体では、心気障害が27例(35.5%)、持続性身体表現性疼痛性障害18例(23.7%)、うつ病14例(18.4%)と、この3診断が大半を占めた。OP(+)群では疼痛性障害18例(34.0%)、心気障害17例(32.1%)、うつ病9例(17.0%)。OP(-)群では心気障害10例(43.5%)、うつ病5例(21.7%)であった。

**2) 線維筋痛症症例群と上記症例群の、精神医学的比較検討：**前年度の当研究で、線維筋痛症のケースを面接し、生活史や経緯などを調査解析している。このケースと今回口腔心身症外来で得られたケースを比較した。線維筋痛症群をFM群とする。

**結果 年齢層：**OP(+)群は60歳代女性、FM群は50歳代女性が多かった。ともに中高年の女性が多い傾向であった。

**結果 先行症状と契機：**OP(+)群では、43.4

%で先行症状が精神症状であったのに対し、FM群では6.2%であった。契機は、OP(+)群は半数以下がはっきりしなかったが、FM群では87.5%に契機があった。共通して目立った契機としては、治療や事故などの身体的侵襲で、OP(+)では、契機がある21例中10例が、FM群では16例中2例がそれにあたる。FM群では仕事が忙しかった、などが契機として多かった(7例)。

**結果 病悩期間：**OP(+)群では38.7か月、FM群では118.0か月と、共に長い期間原因のわからない痛みを抱えるということがわかった。

**3) 全体の考察：**初診時年齢は、中高年の女性が多く、慢性の痛みを有する患者、線維筋痛症患者の年齢分布と一致する。OP(-)のケースとは、口腔内の粘つき、乾燥感や顎運動の異常(顎がガクガクする、位置が一定しない、など)を訴えるケースであり、受診年齢層ではOP(+)群に比べて若干若く、薬剤使用による影響が契機であることが多かった。一方OP(+)群は、契機がはっきりせず、痛みが先行し、病悩期間が長く、受診医療機関数が多い傾向にあった。紹介する経緯についてはそれぞれのケースごとに検討しているわけではないが、OP(+)群では歯科医師からの紹介が多かった。原因のわからない痛みに関して、歯科医師も診断治療に苦慮している可能性がある。精神科疾患は、持続性疼痛性障害、心気障害、うつ病で大半を占めた(83.0%)。

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

## D. 結論

1) 慢性疼痛患者においては、それぞれのケースごとに、疼痛が出現する前後で、その持っている情報や経験、思考などが異なるため、受診機転、治療反応性、治療経過も異なっていくことが示唆された。治療対応に際しては、詳細な病歴聴取を行い、そのケースに適切な方法を検討することが重要であると考え

2) 慢性疼痛患者においては、症状発症の契機に、身体疾患や感染症、侵襲的治療、また仕事や家庭におけるストレスなどが関与することがあることが分かった。

## E. 研究発表

1. 日本疲労学会第9回学術集会；宮地英雄：シンポジウム機能性身体症候群と慢性疲労症候群「精神科医の立場から」2013.6.7

2. 日本線維筋痛症学会第5回学術集会；宮岡等「線維筋痛症の科学性と社会性」2013.10.05

3. 日本線維筋痛症学会第5回学術集会；宮地英雄：シンポジウム口腔領域の痛みに対応するか「精神科医の立場から」 2013.10.06  
宮地英雄 吉田勝也 宮岡等：「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛患者の精神医学的検討」  
2013.9.14

4. 第37回神奈川心身医学会総会・学術集会

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：若年性線維筋痛症の臨床像の把握と治療法の開発に関する研究

研究分担者：横田俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学

研究協力者 菊地雅子 横浜市立大学附属病院

研究要旨：若年性線維筋痛症の一般認識度は依然低い。今回臨床的特徴と明らかにし、環境分離入院を行って症例を中心に治療効果を後方視的に検討した。素因として乳児期の愛着障害が考えられ、その上に形成された性格傾向（完璧主義、過剰適応、自己主張不全）を基盤にして、早期思春期における母子分離不全の結果、本症を発症することが推察された。今後、小児の心療科との連携を視野にアプローチをすすめる必要がある。

1. 研究目的

小児期発症の線維筋痛症を同定し、小児例の臨床的特徴を明らかにする。および「環境分離入院」による臨床症状の改善から成因を明らかにする。

2. 研究方法

外来受診者の問診により臨床的症候と症状を検討する。自律神経症状、睡眠障害、平熱について問い集計する。家庭環境要因の大きい患児について短期入院を勧め、入院中の医師・看護師・院内学級講師・臨床心理士などの対応から、本症のリスク因子を明らかにし治療に結びつける。

3. 研究結果

189例の外来受診者から得た臨床項目から、発症は9～12歳に集中しており、女児は男児の約8倍と高率であった。臨床症状として全身疼痛、腰痛がほぼ全例に認められ、頭痛、腹痛を呈する

例も多かった。他に、70%に睡眠障害を認め、50%に35台の低体温を認め、他に手掌発汗、便秘、胃部膨満、起立性調節障害を認めた。また、約1/3の例では下肢痛のため車椅子の使用していた。このうち54例について「環境分離入院」（平均3週間）を行った。入院中は家族との面会を止め、児童精神科において面談を繰り返し、リハビリテーションを行い、院内学級へ登校させたところ、1/3の例で独歩が可能となり、1/3の例は松葉杖で歩行が可能となった。

4. 考察

完璧主義、過剰適応、自己主張の欠落など独特の性格傾向の上に家族（とくに母親）・学校関係者（友人、教師。部活仲間）との軋轢がストレスとなり若年者の線維筋痛症が発症する経緯が判明した。その結果、交感神経系優位の自律神経調節障害も加わり、生活

破綻から不登校に至る。しかし、環境分離入院により新しい環境を用意してリハビリを含む積極的な介入により著しい改善が得られることも判明した。ただし、当科では臨床心理士がないので、積極的な心理検査、心理的アプローチが不完全であった。

## 5. 評価

### 1) 達成度について

目的に沿った達成が得られた。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

この研究で得られたものをわが国の「若年性線維筋痛症診断・治療」の手引きとして英文論文化し、また「研究班ガイドライン」に収載した。

### 3) 今後の展望について

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

### 4) 研究内容の効率性について

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

## 6. 結論

ガイドラインに沿って本症の診断をすすめ、環境分離入院により治癒を目

指す環境が整った。

## 7. 研究発表

### 1) 国内

< 論文発表 >

1. 厚生労働省研究班「線維筋痛症診療ガイドライン」2009～2012.
2. 横田俊平、菊地雅子、宮前多佳子、他。子どもに起こる線維筋痛症。難病と在宅ケア 2011;17:35-37.
3. 宮前多佳子、菊地雅子、原拓磨、他。小児期に発症した線維筋痛症の臨床的特徴と性格傾向。日本小児科学会誌 2010;4;40-45.
4. 横田俊平、梅林宏明、宮前多佳子、他。小児期の線維筋痛症 3 症例の経験。日本小児科学会誌 2007;111:53-57.

### 2) 海外

< 論文発表 >

1. Yokota S, Kikuchi M, Miyamae T. Juvenile fibromyalgia: Guidance for management. *Pediatr Int* 2013;55:403-9.
2. Miyamae T, Seki M, Naga T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation *Redox Rep* 2013;18:12-19.

## 8. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

- 1) 特許取得                      なし

2) 実用新案登録 なし

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 臼井千恵

**[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。本年度は昨年に引き続き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18名と正常コントロール群18名に対して、を施行し、<sup>18</sup>F-FDG PETを用いて糖代謝を測定したデータを収集した。

(倫理面への配慮)

本研究は順天堂大学倫理委員会による許可を

受け実施した。(承認番号：倫10-13号)

C. 研究結果

線維筋痛症患者群18名と年齢性別をマッチさせたコントロール群18名とのPETを解析したところ、線維筋痛症では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回で糖代謝の上昇、前帯状回、上中頭回での糖代謝の低下が認められた。

D. 考察

前述の結果より線維筋痛症患者では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回、前帯状回、上中頭回での機能障害が示唆された。これらの領域は、認知機能をつかさどる領域でもあり、線維筋痛症では何らかの認知の問題があることが推察された。この結果は、これまでのSPECTを用いた研究でも明らかにしてきた線維筋痛症とDefault mode networkとの関連にも結びつく結果であった。

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, Kishi Y, Wada K, Odawara T, Takeuchi T, Shiganami T, Tsuchida K, Oshima Y, Uchimura N, Akaho R, Watanabe A, Taira T, Nishimura K, Hashimoto N, **Usui C**, Nakamura H. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry*. (in press)

2. Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, Katayama S, Kasuya M, Shirai Y, Morikawa F, Nakase R, Nakamura M, Ito S, Kuga H, Nakamura M, Ohnuma T, **Usui C**, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y; for the JAST study group The possibility that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Psychiatry Res*. (in press)

3. Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, Kotajima M, Nakajyo M, **Usui C**, Yoshioka Y, Koga T, Takahashi K Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. (in press)

4. Hatta K, Kishi Y, Takeuchi T, Wada K, Odawara T, **Usui C**, Machida Y, Nakamura H; for the DELIRIA-J Group. The predictive value of a change in natural killer cell activity for delirium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. (in press)

5. **Usui C**, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great east Japan disaster *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:R130

6. Nakamura I, Nishioka K, **Usui C**, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Dennis C Turk, Matsumoto Y, Nishioka K. An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. *Arthritis Care & Research* (in press)

### 2. 学会発表

1. **白井千恵**、八田耕太郎：modified ACR予備診断基準2010の本邦での検証 第109回 日本精神神経学会学術総会 5/23-25, 2013 福岡

2. **C Usui**, K Hatta, H Nakamura, N Asukai Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 months follow-up after the Great East Japan Disaster 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry 23-27 June 2013 Kyoto

3. 三木健司、**白井千恵**、岡 寛、渋谷美雪：ケースカンファレンス「線維筋痛症の診断告知、治療、精神面への対応」 第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

4. 山野嘉久、渡辺 修、西岡健弥、**白井千恵**、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁郎、岡 寛、中島 利博、西岡久寿樹：線維筋痛症患者における抗電位依存性K<sup>+</sup>チャンネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率 第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

5. 荒谷聡子、**白井千恵**、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁郎、西岡久寿樹、中島 利博：抗疼痛薬による肥満と小胞体ストレス 第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

6. 中村郁郎、**白井千恵**、長田賢一、西岡健弥、山野嘉久、西岡久寿樹：線維筋痛症専門医療機関への患者紹介の現状 第5回 線維筋痛症学会 10/5-6, 2013 横浜

7. **白井千恵** ECTの多様性 第二回精神科医学会学術大会 11/14-15 2013大宮

8. **白井千恵**、八田耕太郎：線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性：東日本大震災後19ヵ月間の追跡研究 第26回 日本総合病院精神医学会総会 11/29-11/30, 2013 京都

9.八田耕太郎、岸泰宏、和田健、竹内崇、小田原俊成、**白井千恵**、中村裕之 : ラメルテオンのせん妄予防効果に関する多施設共同プラセボ対照ランダム化臨床試験 11/29-11/30, 2013 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況( 予定を含む )

1 特許取得

小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤

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

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし





## 線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
山野 嘉久

### 研究要旨：

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）は、3 カ月以上持続する慢性の全身性疼痛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<sup>+</sup>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。これまでの結果では 20 例の FM 患者のうち 4 例で陽性であったが、今回、異なる FM 患者 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<sup>+</sup>チャネル複合体（voltage-gated potassium channel：VGKC complex）に対する抗体（抗VGKC複合体抗体）の有無について検討した。

### B. 研究方法

FMの診断基準（1990 ACR criteria & 2010 ACR criteria）を満たすFM患者16例における抗VGKC複合体抗体も測定し、これ

まで得られている結果のバリデーションをおこなった。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 . 兔の脳組織から抽出したVGKCとヨウ素<sup>125</sup>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<sup>125</sup>I- 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(31.3%)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

これまで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、今回、異なるFM患者集団16例において検討し、5例(31.3%)で陽性と判明し、これまでの結果をバリデーションすることができた。

2012年、メイヨークリニックの研究グループから、被験者54,853例中1,992例(4%)が抗VGKC抗体陽性で、そのうち詳しく調査した316例の50%(159例)に慢性疼痛が認められたという報告がなされた(Klein CJ, et al., Neurology, 2012)。この報告は、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バリデーションすることに成功した。抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者の臨床的な特徴から、「抗VGKC複合体抗体関連FM」という新しい疾患概念を提唱できる可能性があり、本疾患のみならず慢性疼痛の理解や研究分野に飛躍的な進歩をもたらすと思われる。

### F. 健康危険情報

特記すべき事項はありません。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H., Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. **Mod Rheumatol**, 24(1): 129-136, 2014.
- 2) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month

follow-up after the great East Japan disaster. **Arthritis Res Ther**, 15:R130, 2013.

- 3) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. **Mod Rheumatol**, 23(5):846-850, 2013..
- 4) 山野嘉久、他21名. 線維筋痛症と神経内科的疾患の鑑別. **線維筋痛症診療ガイドライン2013**, 日本線維筋痛症学会編, 67-71 / 219, 日本医事新報社, 2013.

## 2. 学会発表

- 1) 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹. FM 患者における抗電位依存性 K<sup>+</sup>チャンネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率. 日本線維筋痛症学会第5回学術集会, 2013年10月4日・5日, 横浜.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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：線維筋痛症の病因機構の解明：動物モデル作成と責任分子、  
診断的バイオマーカー同定および治療薬理学」に関する研究

分担研究者 長田 賢一  
聖マリアンナ医科大学神経精神科学准教授

**[研究要旨]**

線維筋痛症は全身性に痛みを生じる難治性慢性疼痛疾患である。不眠症の治療薬である抑肝散は、5-HT<sub>2A</sub>受容体の拮抗作用、セロトニン遊離量の増加を介して、痛覚感受性の低下を起こすことが考えられる。

今回我々は、抑肝散が線維筋痛症の睡眠障害を改善し、さらに疼痛を含む臨床症状全般を改善することを認めた。また抑肝散は、状況に依存した不安尺度である状態不安の減少を認めたが、特性不安は変化を認めなかった。特に、状態不安が強い群では、臨床症状が著名に改善する傾向を認めた

A. 研究目的

線維筋痛症とは筋骨格筋の痛みを主体とした多様な慢性疼痛に加え、不眠や抑うつ状態など種々の精神症状を伴う中枢性のneuropathic painに起因する。

線維筋痛症とは、広範囲の部分に慢性疼痛が持続し、体幹部の特異的な圧痛点を有し、多彩な身体的・機能的・精神的な症状を呈する比較的新しい疾患概念であり、厚生労働省が2004年に実施した全国疫学調査によると人口の1.66%、約200万人が線維筋痛症の患者であると推定されている。

線維筋痛症の約8割は睡眠障害を伴うとの報告もあり、これまでは、睡眠脳波中に波の混入する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<sub>2A</sub>受容体の拮抗作用、セロトニン遊離量の増加を介して、痛覚感受性の低下を起こす可能性がある。

そこで、本研究では、抑肝散1ヶ月間服薬後、不眠の改善と疼痛軽減に対しても効果があったかを検討した。

B. 研究方法

対象者は、1990年 American College of Rheumatology(ACR)による診断基準を満たす線維筋痛症の症例とした。さらに、日本語版ピ

ッツバーグ睡眠質問票（PSQI-J）で6点以上あった不眠を伴うものを登録した。

睡眠尺度としてはPSQI-Jを、線維筋痛症の臨床症状の評価には日本語版Fibromyalgia Impact Questionnaire（JFIQ）を、不安尺度として日本語版STAIをもちい評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会による申請をし、承認を受け実施した。研究の趣旨を説明し、本人から文書で同意を取得した。

C. 研究結果

現在まで登録した症例は、抑肝散服薬群18症例（男性：5名、女性13名）コントロール群14症例（男性：3名、女性11名）であった。抑肝散服用前と服用後で、睡眠尺度としてはPSQI-Jを、線維筋痛症の臨床症状の評価には日本語版Fibromyalgia Impact Questionnaire（JFIQ）を、不安尺度として日本語版STAIをもちい評価し、効果を判定した。

結果としては、PSQI-J睡眠尺度得点では対照群と比較して抑肝散服薬群では有意に低下しており（ $P<0.0001$ ）、抑肝散1ヶ月服用後に睡眠障害が改善されたことを示した。JFIQ得点においては両群間に有為な差を認めなかったが、STAI得点が65点以上の不安の強い群では、低い群と比較してJFIQの得点が減少していた。

JFIQとPSQI-Jの変化量において有意な正の相関を認めた（ $P=0.0043$ ）。従って線維筋痛症の臨床症状の改善と睡眠の改善は相関している

ことが示された。JFIQとSTAIの変化量においても有意な正の相関を認めた(P=0.0188)。従って、不安の低下と線維筋痛症の臨床症状の改善が相関していることを示した。

また、PSQI-JとSTAI(状態不安)の変化量においても相関傾向を示した(P=0.0578)。従って、不安が軽快し、睡眠障害が改善することが、線維筋痛症の臨床症状の改善に重要であることが示された。

線維筋痛症の疼痛発生メカニズムとして、下降性疼痛性抑制仮説がある。これは、セロトニン、ノルアドレナリンが脊髄で末梢から中枢に疼痛を伝える伝導を抑制するというメカニズムである。セロトニン、ノルアドレナリンの両方を中枢で増加させるSNRIであるミルナシプラム、デュロキセチンが、FDAで線維筋痛症の適応を取得している。

不眠症の治療薬である抑肝散は、5-HT<sub>2A</sub>受容体の拮抗作用、セロトニン遊離量の増加作用を有しており、下降性疼痛性抑制を増強し疼痛を抑制することが考えられる。

抑肝散が線維筋痛症の睡眠障害を改善し、さらに疼痛を含む臨床症状全般を改善することが判明した。特に、状態不安が強い群では、臨床症状が著名に改善する傾向を認めた。

今回我々は、抑肝散が線維筋痛症の睡眠障害を改善し、さらに疼痛を含む臨床症状全般を改善することを認めた。また抑肝散は、状況に依存した不安尺度である状態不安の減少を認めただが、特性不安は変化を認めなかった。

特に、状態不安が強い群では、臨床症状が著名に改善する傾向を認めた。

#### D. 健康危険情報

特になし

#### E. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) **長田賢一**：薬物療法、向精神薬などの精神的治療．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回躁日本線維筋痛症学会、2012年9月(長崎)
- 4) T. WATANABE, **K. OSADA**, T. HAGA, Y. OGAWA, A. TAGUCHI, K. FUJIWARA, T. YANAGIDA, M. NAKANO, Y. SASUGA, H. MATSUI, N. YAMAGUCHI: The function of P-glycoprotein after chronic new antipsychotic drugs in the brain. Neuroscience 2012, 2012年10月(ニューオリンズ)
- 5) T. Haga, **K. Osada**, T. Watanabe, A. Taguchi, M. Nakano, Y. Sasuga, K. Fujiwara, T. Yanagida, H. Matsui, N. Yamaguchi, The investigation of the circadian rhythm to mRNA clock gene from salivary glands cells. Neuroscience 2012, 2012年10月(ニューオリンズ)

#### F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1 特許取得  
なし
- 2 実用新案登録  
なし
- 3 その他  
なし

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  
-慢性疲労症候群と線維筋痛症-

研究分担者 倉恒 弘彦  
関西福祉科学大学健康福祉学部教授

### 研究要旨

本研究では平成24年厚生労働省CFS診断基準をみたす患者195名（男性56名、女性139名）を対象に、2010年に米国リウマチ学会より発表された「線維筋痛症（FM）に関する予備的診断基準」を用いてCFS患者におけるFM併存の頻度や臨床的特徴について検討を行った。その結果、驚いたことにCFS患者195名中142例（72.8%）と極めて高率にCFS患者はFMを併存していることが判明した。さらに、FMをWPIスコア（疼痛箇所の数）が3～6点の比較的全身の疼痛が軽微な群と、WPIスコア7点以上の疼痛が強い群の2つに分け、FM併存がみられない群と合わせて3群間の特徴を調べたところ、WPIスコアが高く疼痛箇所が多くみられる群ほど疲労、筋力低下、PSの悪化が強く、またFM診断基準を満たした群はFMの併存がみられない群と比較して思考力低下、筋肉痛、脱力感、関節痛、リンパ節腫脹、不眠、頭痛、羞明、ボーッとす、胸やけ、心窩部痛、発疹、耳鳴りなどの身体症状がより強いことも判明した。この調査結果は、疼痛箇所の多いCFS患者は痛みだけでなく種々の身体的兆候も高いことを明確に示しており、CFS診療において疼痛対策が重要であることを示唆している。

尚、障害者政策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」(代表研究者：倉恒弘彦)において、症状の強い9名のCFS患者と10名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロンCT（脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、[<sup>11</sup>C] PK-11195を使用)を用いて調べたところ、病状の重いCFS患者では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃核、海馬のなどに神経炎症が存在し、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能の障害などが有意な相関がみられることが判明した。特に視床における神経炎症の程度と痛みは極めて高い正の相関がみられており、CFSとFMを併発した患者における全身の激しい痛みはこのような神経炎症が関与している可能性が考えられる。今後、CFS / FMの病因・病態の解明とともに客観的な診断法や有効な治療法の開発に向けて、ポジトロンCTを用いた脳内の分子イメージング診断法の活用が期待される。

## A . 研究目的

線維筋痛症診療ガイドライン 2013 (日本線維筋痛症学会編)には、「線維筋痛症(FM)とは、原因不明の全身の疼痛 (wide-spread pain) を主症状とし、不眠、うつ病などの精神神経症状、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、過活動性膀胱などの自律神経症状を随伴する病気である」と記載されている。

一方、慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome: CFS) とは、これまで健康に生活していた人がある日突然原因不明の激しい全身倦怠感に襲われ、それ以降強度の疲労感と共に、微熱、頭痛、筋肉痛、脱力感や、思考力の障害、抑うつ等の精神神経症状などが長期にわたって続くため、健全な社会生活が送れなくなるという疾患の病因・病態の解明を目的に 1988 年、米国疾病対策センター (CDC) より発表された概念である。CFS では、原因不明の激しい慢性的な全身倦怠感とともに筋肉痛、関節痛などを認める症例が多いことより、FM 診断基準を満たしている症例が多数存在することが指摘されてきた。

2010 年米国リウマチ学会 (ACR) が発表した「線維筋痛症 (FM) に関する予備的診断基準」では、身体部位 19 か所における痛みの有無 (WPI スコア: 疼痛箇所の数) とともに、疲労、起床時不快感、認知症状の程度の 3 つの症状の重症度、過敏性腸症候群、うつ、神経質、耳鳴りなどの身体症状の程度から FM の診断を行うこととされており、これまで用いられてきた FM 診断基準 (ACR 1990 年) を用いた FM 診断より身体症候性病態が多く含まれる可能性が高い。

そこで、本研究では平成 24 年厚生労働省

CFS 診断基準をみたく CFS 症例を対象に 2010 年に ACR より発表された「FM に関する予備的診断基準」について検討を行った。

## B . 研究方法

対象症例: 大阪市立大学医学部附属病院に通院し、平成 24 年度厚生労働省 CFS 診断基準をみたく CFS 症例 195 名 (男性 56 名、女性 139 名、調査時の年齢  $40.4 \pm 9.7$  歳、発病時の年齢  $29.4 \pm 10.0$  歳) を調査対象とし、「FM に関する予備的診断基準」(ACR 2010) を満たすか否かを検討した。

また、各臨床症状については、「FM に関する予備的診断基準」を満たさない CFS と、基準を満たす CFS に分類し、さらに基準を満たす症例については、WPI スコアが 3~6 の群と 7 以上の 2 群に分類して解析した。調査内容: 平成 24 年厚生労働省 CFS 診断基準に記載されている臨床症状、Performance Status (PS)、Chalder 疲労得点、CES-D 抑うつ得点、「FM に関する予備的診断基準」(ACR2010) に記載されている臨床症状、WPI スコア、SS 症候、SS 身体症候について解析した。

尚、障害者政策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」(代表研究者: 倉恒弘彦)において、症状の強い 9 名の CFS 患者と 10 名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロン CT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現する Translocator protein のリガンド、 $[^{11}\text{C}]$  PK-11195 を使用)を用いて調べた結果も紹介する。

### (倫理面への配慮)

本研究にて実施した CFS 患者に対する調



査については、安全性、個人情報の保護などについて大阪市立大学医学倫理委員会の承認を受けて実施した（課題名：慢性疲労症候群の実態解明とその原因に関する研究（承認番号 2095））。

### C. 研究結果

今回、平成 24 年厚生労働省 CFS 診断基準を満たし、「FM に関する予備的診断基準」（ACR 2010）の調査を実施した 195 名の CFS 患者の特徴は以下のとおりである。

CFS 症例 195 名（男性 56 名、女性 139 名）

調査時の年齢  $40.4 \pm 9.7$  歳

発病時の年齢  $29.4 \pm 10.0$  歳

Performance Status (PS)

調査時  $4.9 \pm 2.1$

最悪時  $6.7 \pm 1.6$

Chalder 疲労得点  $28.0 \pm 7.6$

CES-D 抑うつ得点  $23.5 \pm 11.8$

WPI スコア  $7.8 \pm 5.2$

SS 症候  $6.8 \pm 1.6$

SS 身体症候  $2.1 \pm 0.4$

#### ア) CFS 患者における線維筋痛症 (FM) の

**併存頻度**：CFS 患者 195 例中「FM に関する予備的診断基準」(ACR 2010)を満たす割合、症例の特徴は以下の通りであった。

FM 併存なし 53 例 (27.2%)

男性 24 例、女性 29 例、

平均年齢  $38.6 \pm 10.2$  歳

FM 併存あり 142 例 (72.8%)

WPI スコア 3~6 点 29 例 (14.9%)

男性 10 例、女性 19 例、

平均年齢  $38.1 \pm 8.3$  歳

WPI スコア 7 点以上 113 例 (57.9%)

男性 22 例、女性 91 例、

平均年齢  $41.9 \pm 9.6$  歳

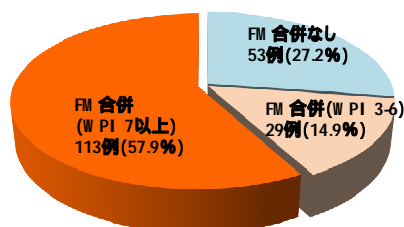


図 1.

CFS 患者における FM 併存頻度

#### イ) CFS 患者における FM 併存の有無と臨床症状との関連

CFS 患者 195 例を、A) FM の併存なし (53 例)、B) FM の併存あり (WPI スコア 3~6 点 (29 例)、C) 線維筋痛症の併存あり (WPI スコア 7 点以上) (113 例) の 3 群に分類し、CFS 診断基準に記載されている臨床症状、Performance Status (PS)、Chalder 疲労得点、CES-D 抑うつ得点、「線維筋痛症に関する予備的診断基準」(ACR2010)に記載されている臨床症状について解析した結果を表 1~6、図 2~7 に示す。

表 1. 3 群における疲労、抑うつ、PS、握力

	A	B	C
Chalder 疲労得点	24.5 ± 10.5	29.9 ± 8.9	29.2 ± 8.4
CES-D 抑うつ得点	21.0 ± 12.2	25.7 ± 10.3	24.2 ± 11.9
PS	4.6 ± 1.9	5.0 ± 2.0	5.4 ± 1.9
握力・左	26.7 ± 10.5	25.4 ± 8.9	21.1 ± 8.4

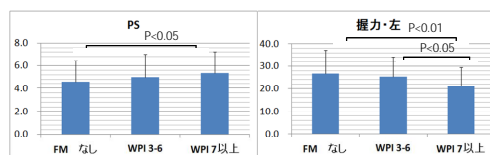
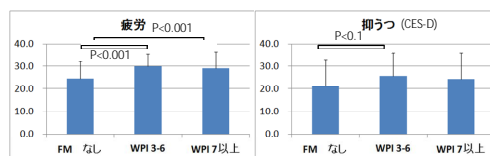


図2. 3群における疲労、抑うつ、P S、握力

表2. 3群における思考力低下、筋肉痛、抑うつ、脱力感

	A		B		C	
思考力低下	2.0 ± 1.2	2.9 ± 1.0	2.7 ± 1.1	2.7 ± 1.1	2.7 ± 1.1	2.7 ± 1.1
筋肉痛	1.4 ± 1.1	2.5 ± 1.2	2.6 ± 1.2	2.6 ± 1.2	2.6 ± 1.2	2.6 ± 1.2
抑鬱気分	1.6 ± 1.3	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3
脱力感	1.8 ± 1.3	2.4 ± 1.1	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2

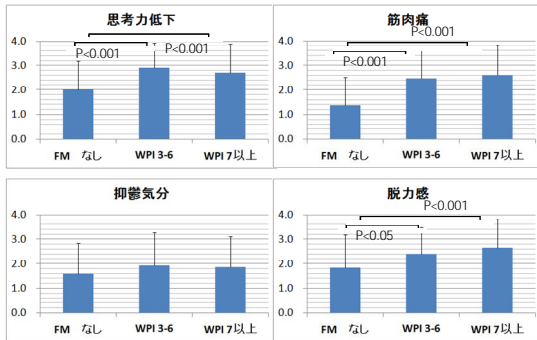


図3. 思考力低下、筋肉痛、抑うつ、脱力感

表3. 3群における咽頭痛、関節痛、リンパ節腫脹、不眠

	A		B		C	
咽頭痛	1.5 ± 1.1	1.9 ± 1.2	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.2
関節痛	1.2 ± 1.1	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.3
リンパ節腫脹	0.8 ± 1.1	1.5 ± 1.3	1.6 ± 1.2	1.6 ± 1.2	1.6 ± 1.2	1.6 ± 1.2
不眠	1.8 ± 1.4	2.2 ± 1.4	2.2 ± 1.5	2.2 ± 1.5	2.2 ± 1.5	2.2 ± 1.5

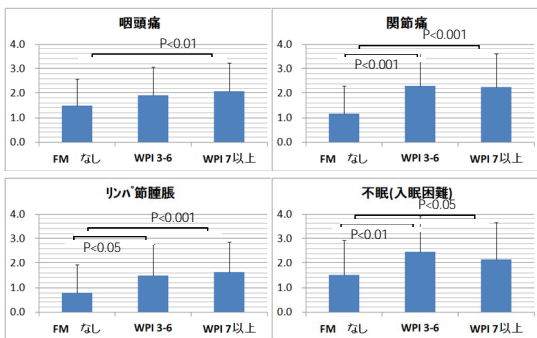


図4. 咽頭痛、関節痛、リンパ節腫脹、不眠

表4. 3群における頭痛、羞明、物忘れ、「ボーッ」とする

	A		B		C	
頭痛・頭重感	1.6 ± 1.3	2.8 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.2
羞明	0.8 ± 1.1	1.9 ± 1.4	1.5 ± 1.3	1.5 ± 1.3	1.5 ± 1.3	1.5 ± 1.3
もの忘れ	1.7 ± 1.2	2.3 ± 1.4	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.2
「ボーッ」とする	1.8 ± 1.2	2.8 ± 1.1	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2

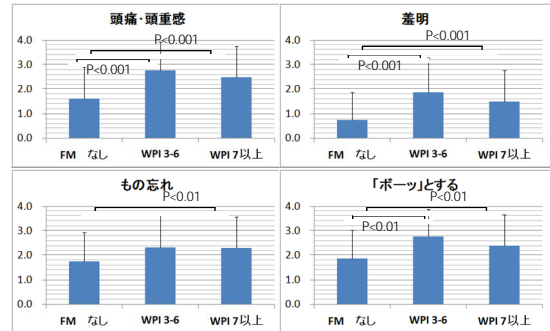


図5. 頭痛、羞明、物忘れ、「ボーッ」とする

表5. 3群における立ち眩み、掻痒、口腔乾燥、ドライアイ

	A		B		C	
立ち眩み	1.1 ± 1.1	2.4 ± 1.3	1.8 ± 1.3	1.8 ± 1.3	1.8 ± 1.3	1.8 ± 1.3
掻痒	1.3 ± 1.4	1.4 ± 1.3	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4
口腔乾燥	1.3 ± 1.2	1.7 ± 1.2	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.3	2.2 ± 1.3
ドライアイ	1.1 ± 1.2	2.0 ± 1.5	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4	1.9 ± 1.4

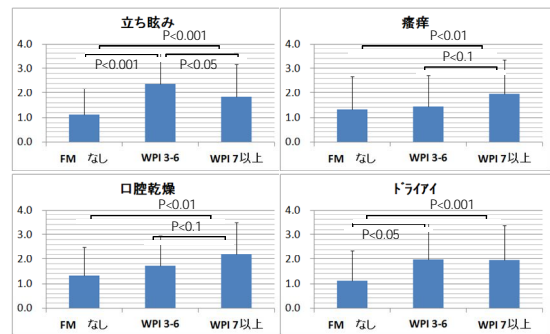


図6. 立ち眩み、掻痒、口腔乾燥、ドライアイ

表 6. 3 群における胸やけ、心窩部痛、発疹、耳鳴り

胸やけ	0.6 ± 1.0	1.3 ± 1.2	1.3 ± 1.2
心窩部痛	0.4 ± 0.8	1.1 ± 1.2	1.0 ± 1.1
発疹	0.5 ± 0.9	1.2 ± 1.3	1.3 ± 1.4
耳鳴り	0.8 ± 0.9	1.6 ± 1.4	1.3 ± 1.2

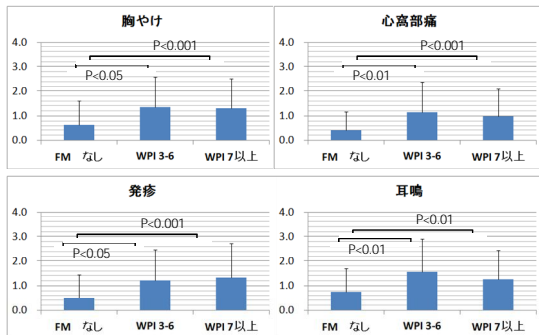


図 7 胸やけ、心窩部痛、発疹、耳鳴り

### ウ) CFS 診断基準項目の陽性率

平成 24 年厚生労働省 CFS 診断基準(前提)に記載されている自覚症状と他覚的所見 10 項目のうち、ほぼ全員が陽性であった労作後の疲労を除く 9 項目について 3 群間の陽性率を表 7 にまとめた。

表 7. 3 群における自覚症状と他覚的所見の陽性率

陽性率(%)	筋肉痛	多発性関節痛	頭痛
FM なし	67.3	51.9	76.9
WPI 3-6	86.2	69.0	75.9
WPI 7以上	92.9	75.9	89.3

陽性率(%)	咽頭痛	睡眠障害	思考力・集中力低下
FM なし	71.2	90.4	90.4
WPI 3-6	89.7	93.1	96.6
WPI 7以上	82.1	91.1	85.7

医師が確認			
陽性率(%)	微熱	筋力低下	頸部リンパ節腫脹
FM なし	59.6	71.7	32.7
WPI 3-6	58.6	82.8	37.9
WPI 7以上	69.6	85.7	48.2

### エ) 筋痛性脳脊髄炎診断基準項目の陽性率

イギリスでは、CDC (米国) が CFS の概念を発表する以前からウイルス感染症などがきっかけとなった慢性的な疲労を主症状とする病態を myalgic encephalomyelitis (ME) と診断してきた。これは、1955 年 Royal Free Hospital において 300 名近くのポリオ類似の脳脊髄炎患者がみられたことや、その後の ME 患者において単なる精神症状だけでなく、脳神経系の炎症様症状がみとめられることによる。2011 年には、国際医学雑誌に ME 診断基準が発表されている。

そこで、ME 診断基準に記載されている自律神経症状、神経内分泌症状、免疫症状について調べたので、その陽性率を表 8 に示す。

表 8. 3 群における ME 診断基準項目の陽性率

自律神経症状			
陽性率(%)	立ちくらみ	過敏性腸症候群	膀胱機能不全
FM なし	58.5	49.1	18.9
WPI 3-6	79.3	55.2	27.6
WPI 7以上	75.0	58.0	40.2

神経内分泌症状		
陽性率(%)	低体温	発汗異常
FM なし	11.3	32.1
WPI 3-6	10.3	34.5
WPI 7以上	33.9	48.6

免疫症状			
陽性率(%)	リンパ節痛	反復する咽頭痛	化学物質過敏
FM なし	35.8	73.6	11.3
WPI 3-6	51.7	72.4	24.1
WPI 7以上	65.2	87.5	33.0

免疫症状		
陽性率(%)	反復する感冒	食物薬物アレルギー
FM なし	66.0	22.7
WPI 3-6	62.1	36.4
WPI 7以上	84.8	49.3

## オ)ポジトロンCTを用いた脳内分子イメージング診断法

障害者政策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」(代表研究者:倉恒弘彦)において、症状の強い9名のCFS患者と10名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロンCT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195を使用)を用いて調べたところ、病状の重いCFS患者では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃核、海馬のなどに神経炎症が存在し、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能の障害などが有意な相関がみられることが判明した。特に視床における神経炎症の程度と痛みは極めて高い正の相関がみられており、CFSとFMを併発した患者における全身の激しい痛みはこのような神経炎症が関与している可能性が高い。

## D. 考察

今回調査を行ったCFS患者195例(男性56名、女性139名)の特徴をみると、女性が男性より約2.5倍多く、調査時の平均年齢は $40.4\pm 9.7$ 歳(発病時の年齢 $29.4\pm 10.0$ 歳)でCFS発病後約10年以上経過した症例が多く含まれている。また、調査時における平均PSは4.9と未だに通常の社会生活や労働は困難な状況にあり、Chalder疲労得点、CES-D抑うつ得点、WPIスコア(疼痛箇所の数)、SS症候、SS身体症候はすべて高いという特徴を有していた。

このCFS患者195例を対象に、今回初めて「FMに関する予備的診断基準」(ACR

2010)のチェックを行ったところ、驚いたことにFM併存が142例(72.8%)に認められることが判明した。厚生労働省FM研究班の代表を務める松本美富士らの報告では、CFS患者におけるFMの併存率、FM患者におけるCFSの併存率は約1/3~1/2程度とされており、今回の調査結果ではCFSは極めて高率にFMを併存していることとなる。

この理由を考えてみると、これまでは多くの施設で1990年に米国リウマチ学会(ACR)が発表したFM診断基準を用いてFM診断が行われてきたが、今回の調査ではFM予備的診断基準(ACR 2010)を用いたことが関係していると思われる。

1990年のFM診断基準では医師が全身18か所の圧痛点を診察して11か所以上に痛みを感じることを求められており、主に全身の痛みを愁訴とする患者がFMと診断されていた。しかし、FM予備的診断基準(ACR 2010)では従来の圧痛点は除外され、WPIスコア(疼痛箇所の数)とともに、疲労感、起床時不快感、認知症状などの身体兆候ポイントがFM診断に採用されているため、身体兆候ポイントが極めて高いCFS病態では筋肉痛を3か所以上認める場合はFM予備的診断基準(ACR 2010)を満たすこととなる。

そこで、CFS患者をFM併存がみられない群とともに、WPIスコア(疼痛箇所の数)が3~6点の比較的全身の疼痛が軽微な群、WPIスコア7点以上の疼痛が強い群の3群間における患者背景や臨床病態について調べたところ、WPIスコアが高い群ほど女性の比率がより高いという特徴が明らかになった。また、WPIスコアが高く疼痛箇所が

多くみられる群ほど疲労、筋力低下、PSの悪化が強く、またFM診断基準を満たした群はFMの併存がみられない群よりも思考力低下、筋肉痛、脱力感、関節痛、リンパ節腫脹、不眠、頭痛、羞明、ボーッとする、胸やけ、心窩部痛、発疹、耳鳴りなどの身体症状がより強いことも判明した。

さらに、平成24年厚生労働省CFS診断基準(前提)に記載されている自覚症状と他覚的所見10項目の陽性率を調べた結果でも、筋肉痛、関節痛、頭痛、咽頭痛、微熱、筋力低下、リンパ節腫脹などの陽性率がFM併存群は高く、ME診断基準に記載されている自律神経症状、神経内分泌症状、免疫症状などの陽性率もFM併存群が高いことも明らかになった。

我々は、これまでCFS診療の中で全身の疼痛がCFS患者のQOL低下の主な要因の1つとなっていることを感じていたが、今回の調査結果は疼痛箇所の多いCFS患者は痛みだけでなく種々の身体的兆候も高いことを明確に示しており、CFS診療において疼痛対策が重要であることを示唆している。

今回は、診療時間の関係でFM予備的診断基準(ACR2010)を用いてCFS患者におけるFM併存の有無について調査を行ったが、CFS患者の約3/4がFM予備的診断基準を満たすことより、従来のFM診断基準(1990年)にある圧痛点がみられるのか否かの鑑別は、患者の病態把握とともに治療法の選択にも重要であり、平成26年度はFM研究班と連携して臨床診断を進めていく予定である。

尚、我々は平成11年度に採択された文部科学省・科学技術振興調整費による生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分

子・神経メカニズムとその防御に関する研究」(平成11-16年度、研究代表者：渡辺恭良)の申請において、

以下のメカニズムを提唱し、その実証研究に取り組んできた。

種々の生活環境ストレス(身体的、精神的、物理的、化学的、生物学的ストレス)体内における潜伏感染ウイルスの再活性化や慢性炎症 サイトカインの異常産生(末梢組織だけでなく脳内における産生も確認) 休息しても回復しない異常な疲労感、全身の痛み、抑うつ、不安感などの臨床病態が持続

上記仮説を提唱し15年が経過した今、末梢におけるウイルスRNA刺激にて惹起した感染疲労モデル動物(生物学的ストレスモデル)においては、IL-1 $\beta$ やインターフェロンなどのサイトカインは末梢で産生されて脳内に移行するのではなく、脳内において直接産生が高まっていることがmRNAの上昇にて確認されており、この変化がシナプスにおけるセロトニン輸送体の発現の上昇と結びつき、種々の臨床病態を発現していることもわかってきた。

また、人の臨床研究においてもポジトロンCTを用いた脳内の分子イメージング診断法の活用により、通常の保険診療で認められている検査法では全く異常がみられなかった患者においても、神経炎症や脳内におけるモノアミン系の代謝異常が存在していることも判明してきた。

このような脳内における神経炎症や代謝異常は、その異常が惹起された脳内の部位や神経伝達物質の種類により、疲労、痛み、自律神経系の諸症状、抑うつ、不安などの臨床病態を修飾していることは間違いない。

尚、CFS や FM の発病のきっかけとなる種々の生活環境ストレス(身体的、精神的、物理的、化学的、生物学的ストレス)には、過重労働、オーバートレーニング、精神的な軋轢、シックハウス症候群、ウイルス感染症、骨盤内炎症性疾患、ワクチン接種など極めて多様な生活環境ストレスが散見されており、今後期待される客観的な診断法の確立や有効な治療法の開発には、臨床病態の把握とともに脳内の分子イメージング診断法の活用が不可欠であると考えている。

## E . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, **Kuratsune H**, Watanabe Y. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 positron emission tomography study" J Nucl Med (in press, 2014)

2. Yamaguti K, Tajima S and **Kuratsune H**. Autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. Advances in Neuroimmune Biology (in press, 2014)

### 2. 学会発表

**Kuratsune H**, Nakatomi Y, Mizuno K, Watanabe Y. Neuroinflammation in patients with CFS/ME: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]PK(R)-11195. The 11th International IACFS/ME Biennial Conference ( March 20-23, 2014, San Francisco, USA)

## F . 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

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, <b>Kuratsune H</b> , Watanabe Y.	Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a <sup>11</sup> C-(R)-PK11195 positron emission tomography study"	J Nucl Med			(in press, 2014)
Yamaguti K, Tajima S and <b>Kuratsune H</b>	Autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome.	Advances in Neuroimmune Biology			(in press, 2014)

## 線維筋痛症患者の鍼灸院における実態調査（第2報）

研究協力者 伊藤 和憲

明治国際医療大学 鍼灸学部 臨床鍼灸学教室

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12施設に来院した834名のうち、全身に慢性的な痛みを訴える400名とした。その結果、年齢は $64.5 \pm 17.0$ 歳（ $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ ）であり、男女比は1:2.7であった。また、対象者の罹病期間は $7.9 \pm 10.1$ 年であり、調査段階での痛みの強さ $46.2 \pm 24.7$ 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20%、鍼灸院に来院した患者全体では10%も存在した。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

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、全国調査としてランダムに選んだ全国の12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：3施設、鍼灸マッサージ院：3施設、鍼灸整骨院：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834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幅のものを扱い、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: Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie, pain 2010 Aug; 150(2):250-6. Epub 2010 May 21.」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834名のうち条件を満たした患者は400名であり、全患者の47.6%に相当した。400名の年齢は $64.5 \pm 17.0$ 歳 (m

ean±S.D.)であり、男女比は1:2.7であった。また、対象者の罹病期間は $7.9 \pm 10.1$ 年であり、調査段階での痛みの強さ $46.2 \pm 24.7$ mmであった。なお、慢性痛の患者の割合が最も高かったのは鍼灸マッサージ院で、次いで大学附属施設、鍼灸院の順番であった。

一方、対象患者の現在の診断名は、変形性腰痛症などの腰部疾患が最も多く、次いで変性性膝関節症などの膝疾患であったが、疾患の違いで痛みの強さに違いは認められなかった。さらに、痛みのきっかけに関しては、思い当たる原因がないが35.7%と最も多く、次いでストレスが20.0%、外傷が11.6%であった。

### 2. 線維筋痛症の診断基準に関する評価

対象者400名の診断基準の評価では過去1週間の疼痛範囲(WPI)は $5.5 \pm 3.8$ 点であり、身体症状(SS)は $3.7 \pm 2.4$ 点であり、2つの合計値(FS)は $8.6 \pm 5.5$ 点であった。なお、診断名とWPI、SSの関係に関しては、腰部や頸部などで点数が高い傾向にあり、肩などでは点数が低い傾向にあった。

一方、3ヶ月以上痛みがある患者のうち20.8%が、また鍼灸治療に来院した患者の9.9%は線維筋痛症の可能性があると考えられ、頸部疾患や頭部疾患を有するもので多い傾向にあった。また施設では鍼灸マッサージ院・大学附属施設・鍼灸院などが特に基準を満たす患者の割合が高い傾向にあった。

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

対象者400名のFIRSTの平均点は $2.5 \pm 1.8$ 点であり、2点が最も多かった。また、3か月以上痛みがある患者のうち5点以上の患者は22.0%、鍼灸治療に来院した患者全体では10.5%存在した。なお、痛みの強さとFIRSTの関係では、相関係数は $r=0.293$  ( $p<0.01$ , Bartlett検定)と有意差はあるもののその相関性は低かった。

一方、FIRST日本語版と新診断基準の相関は $r=0.$

553( $p < 0.01$ , Bartlett検定)であった。また、診断基準のそれぞれの項目との相関性を検討したところ、WPIとの相関は $r = 0.392$ ( $p < 0.01$ , Bartlett検定)、SSとの相関は $r = 0.353$ ( $p < 0.01$ , Bartlett検定)であった)。なお、線維筋痛症の新診断基準を満たす患者の中でFIRSTが5点以上だった患者の割合は37.5%と低く、新診断基準とFIRSTの相関性は高いものの、両方を満たす患者は少なかった。

## D. 考察

### 1. 線維筋痛症患者に対する鍼灸院の役割

今回の調査では鍼灸関連施設に来院した患者の50%近くが3ヶ月以上の慢性的な痛みを訴えており、3ヶ月以上疼痛を訴えている患者のうち20.0%近くが、線維筋痛症の可能性が示唆された。これは鍼灸関連施設に来院する患者の10%近くに上り患者の10人に1名が線維筋痛症である可能性であると考えられた。なお、鍼灸関連施設において割合が一番高いのが大学付属施設であり、次いで鍼灸マッサージ院・鍼灸院の順となり、鍼灸整骨院が一番少なかった。

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同時に、線維筋痛症の可能性のある患者に対しては、医療機関の受診を進めるなど、早期の対応が必要不可欠であると考えられた。

## 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10%近くが線維筋痛症の可能性があると考えられた。

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鈴谷総合

治療院(北海道)、清野鍼灸整骨院(東京都)、リラックス・ポイント(神奈川県)、やすとみ鍼灸整骨院(山梨県)、保坂鍼灸治療院(山梨県)、医療法人社団英志会渡辺病院(静岡)、中医鍼灸院(三重県)、くま鍼灸院(長野県)、猫のしっぽ鍼灸治療院(滋賀県)、汐咲会グループ井野病院しおさき鍼灸施術所(兵庫県)、松浦治療院(岡山)、明治国際医療大学附属病院・鍼灸センター(京都府)のみなさまに感謝申し上げます。

## G. 研究発表

### 1. 著書

- 1) 伊藤和憲. 痛みが楽になるトリガーポイントストレッチ&マッサージ. 緑書房, 2013.
- 2) 伊藤和憲. 痛みが楽になるトリガーポイント筋肉トレーニング. 緑書房, 2013.
- 3) 伊藤和憲. 症状から治療点がすぐわかる! トリガーポイントマップ. 医道の日本, 2013.

### 2. 論文

- 1) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized trial of trigger point acupuncture treatment for chronic shoulder pain: A preliminary study. J Acupunct Meridian Stud, in press.
- 2) 齊藤真吾, 伊藤和憲, 北小路博司. 咬筋へのマスタードオイル投与により引き起こされた口腔顔面痛に対する鍼通電の効果. Pain Res, 28(3): 167-176, 2013.
- 3) 伊藤和憲, 齊藤真吾. 咬筋に対する遅発性筋痛モデル作成の試み. 慢性疼痛, 32(1):177-182, 2013.
- 4) 齊藤真吾, 伊藤和憲. 炎症モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果の検討. 慢性疼痛, 32(1):171-176, 2013.

5)内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性があるか? 慢性疼痛, 32(1):207-212, 2013.

6)伊藤和憲, 内藤由規, 佐原俊作, 齊藤真吾. 鍼灸刺激による脳内物質の変化から神経内科領域の可能性を探る. 神経内科, 78(5):543-549, 2013.

### 3. 学会発表

1) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. ラットを用いた伸張運動負荷による顎関節症モデル作成の試み. 第42回慢性疼痛学会(東京), 114, 2013.

2) 齊藤真吾, 伊藤和憲: 筋痛モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果. 第42回慢性疼痛学会(東京), 113, 2013.

3) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性はあるか? 第42回慢性疼痛学会(東京), 125, 2013.

4) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. 線維筋痛症患者に森林セラピーを取り入れることの臨床的意義. 第42回慢性疼痛学会(東京), 83, 2013.

5)伊藤和憲: 線維筋痛症患者にヨガを指導することの臨床的意義. 日本ペインクリニック学会, 20(3):434, 2013.

6)内藤由規, 齊藤真吾, 佐原秀作, 伊藤和憲: 美容鍼(ローラー鍼)が身体の痛みを変化させるか? 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 136, 2013.

7)伊藤和憲, 内藤由規, 佐原秀作, 齊藤真吾. 美容鍼が線維筋痛症患者の痛みに与える影響. 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 133, 2013.

8)伊藤和憲: ラットの咬筋を用いた遅発性筋痛モデル作成の試み. Pain Res, 2882):86, 2013.

9) Itoh K, Saito S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomised trial of cosmetic facial acupuncture on fibromyalgia: A preliminary study for a pragmatic trial. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 31, 2013.

10) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Electrical

acupuncture reduces mustard oil-induced craniofacial pain in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 41, 2013.

11) 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, 2013.

### 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

(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. 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 13-22.
- 2) 松本美富士：診断基準. 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 23-28.
- 3) 松本美富士：鑑別診断、その他(慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症). 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 78-82.
- 4) 松本美富士：原発性シェーグレン症候群の筋・骨格系徴候；筋・関節病変. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル、改定第2版。診断と治療社、東京、2014: 241-221.
- 5) 松本美富士：線維筋痛症. EXPERT 膠原病・リウマチ改訂第3版. 診断と治療社、東京、2013; 318-325.

雑誌

- 1) Nakamura H, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K.: An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan 8. doi: 10.1002/acr.22277
- 2) 松本美富士：線維筋痛症の診断基準. 関節外科 32(12):1130-1138, 2013.
- 3) 倉恒 弘彦, 谷畑 健生, 福田 早苗, 稲葉 雅章, 野島 順三, 近藤 一博, 伴 信太郎, 下村 登規夫, 久保 千春, 松本 美富士, 山野 嘉久：慢性疲労症候群(CFS)診断基準(平成 25 年 3 月改訂)の解説. 日本疲労学会誌 2013; 8(2): 1-7.
- 4) 松本美富士：公益財団法人日本リウマチ財団登録リウマチケア看護師制度. 臨床看護 2013; 39(14): 2034-2039.

(植田 弘師)

雑誌

- 1) Halder SK, Matsunaga H, Yamaguchi H, Ueda H: Novel neuroprotective action of prothymosin alpha-derived peptide against retinal and brain ischemic damages. *J Neurochem*. 125(5):713-723 2013 Jun
- 2) Matsushita Y, Omotuyi IO, Mukae T, Ueda H: Microglia Activation Precedes the Anti-Opioid BDNF and NMDA Receptor Mechanisms Underlying Morphine Analgesic Tolerance. *Curr Pharm Des*. (in press)
- 3) Uchida H, Matsushita Y, Ueda H :Epigenetic regulation of BDNF expression in the primary sensory neurons after peripheral nerve injury: implications in the development of neuropathic pain.

Neuroscience. 240:147-154 2013

4) Halder SK, Sugimoto J, Matsunaga H, Ueda H : Therapeutic benefits of 9-amino acid peptide derived from prothymosin alpha against ischemic damages .Peptides.43 : 68-75 2013 May

5) Halder SK, Matsunaga H, Ish KJ 2nd, Akira S, Miyake K, Ueda H : Retinal cell type-specific prevention of ischemia-induced damages by LPS-TLR4 signaling through microglia. J Neurochem. 126(2):243-260 2013 Jul

6) Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Takayasu A, Fukuda S, Yokoyama W, Nagai J, Jona M, Tokuhara Y, Okawa R, Oava H, Aoki J, Chun J, Yatomi Y, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T: Necessity of lysophosphatidic acid receptor LPA1 is essential for development of arthritis. Arthritis & Rheumatism. 65(8):2037-2047 2013 Aug

7) Ma L, Nagai J, Chun Jerold, Ueda H: An LPA species (18:1 LPA) plays key roles in the self-amplification of spinal LPA production in the peripheral neuropathic pain model. Mol Pain. 9(1):29 (in press)

8) Yano R, Ma L, Nagai J, Ueda H. Interleukin-1 $\beta$  Plays Key Roles in LPA-Induced Amplification of LPA Production in Neuropathic Pain Model. Cell Mol Neurobiol. 33(8):1033-41 2013 Nov

9) Matsushita Y, Araki K, Omotuyi OI, Mukae T, Ueda H. HDAC inhibitors restore C-fiber sensitivity in experimental neuropathic pain model. Br J Pharmacol. 170(5):991-8 2013 Jul

10) Omotuyi OI, Ueda H. A Novel Unified Ab initio and template-based Approach to GPCR Modeling: Case of EDG-LPA Receptors. Current Bioinformatics. 8(5) : 603-610 2013 Nov

11) Omotuyi OI, Ueda H. Descriptor-based Fitting of Structurally Diverse LPA1 Inhibitors into a Single predictive Mathematical Model. Journal of Physical Chemistry & Biophysics. 3:3 2013 Jul

( 中島 利博 )

雑誌

1) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. Mod Rheumatol. 2013 23(5): 846-50.

2) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. Brain 2013 136 (9): 2876-2887.

3) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. PLoS Negl Trop Dis. 2013 7(10): e2479

- 4) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Research & Therapy* 2013 15:R130
- 5) Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsunashi A, Saijo A, Kawano H, Goto H, Aono Y, Hanibuchi M, Horikawa H, Nakajima T, Furukawa T, Sone S, Akiyama SI, Nishioka Y. Thymidine phosphorylase regulates the expression of CXCL10 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2013 in Press

(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). Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Simizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, et al: Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis, *Modern Rheumatology*, 2013,in Press
- 2). Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, et al: An open-label long-term phase extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia, *Modern Rheumatology*, Vol.23.No.6; 1108-1115,2013.
- 3). 岡 寛：線維筋痛症のマネジメント、釜石医師会報 No.305;17,2013.
- 4). 岡 寛:関節リウマチの最新治療 寛解から治癒へ、(株)メディカルレビュー社 *Pharma Madica* Vol.31.No.5; 128-129,2013.
- 5). 岡 寛：東北支部便り，線維筋痛症友の会会報、No.40; 33-34,2013.
- 6). 岡 寛：線維筋痛症の痛みの評価．Pain Vision による「痛み度」とNRSスコアの比較の比較検討、*Journal of Japan Society of Pain Clinicians* Vol.20 No.3; 217,2013.
- 7). 岡 寛: 特集 内科診療のガイドラインを生かす リウマチ・膠原病 線維筋痛症、*medicina* Vol.50 No.11; 381-385,2013.
- 8). 岡 寛、小山洋子、中村満行：線維筋痛症の痛み定量化，*臨床リウマチ* Vol.26(1):43-48,2014.

(行岡 正雄)

著書

- 1) 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) 行岡正雄他: 精神的サポート, 関節リウマチのトータルマネジメント, 185-191, 2011.
- 2) 行岡正雄: 多発部性付着部炎と線維筋痛症との相互作用, 日本脊椎関節炎学会誌, Vol3 No1 145-150, 2011.
- 3) 三木健司, 行岡正雄他: 線維筋痛症. 神経障害性疼痛(克誠堂出版), 202-209. 2011.
- 4) 行岡正雄: 線維筋痛症と整形外科的疾患の鑑別, 線維筋痛症ガイドライン, 40-48, 2011.
- 5) 行岡正雄他: 診療の秘訣 後遺症診断書の発行について, Modern Physicain, 32 巻 4 号 501, 2012.
- 6) 三木健司, 行岡正雄: 機能性身体症候群(中枢機能性疼痛)と線維筋痛症, Practice of pain management, 3 巻 4 号 240-247, 2012.
- 7) 三木健司, 橋本亮太, 行岡正雄: 日常よく見る腰痛 変形性関節症(運動器慢性疼痛)の診断と新しい鎮痛薬, 大阪府薬雑, 63 巻 8 号 83-88, 2012.
- 8) 三木健司, 行岡正雄他: 整形外科 リウマチ医が行う線維筋痛症 慢性痛症の診断, 治療 - 膠原病、精神疾患の合併に注意 - 日本心療内科学会誌, 16 巻 4 号 227-233, 2012.
- 9) 三木健司, 行岡正雄: 線維筋痛症の現状, ペインクリニック, 33 巻 9 号 1279-1291, 2013.
- 10) 行岡正雄, 三木健司: 関節リウマチとうつ病, 臨床整形外科, 48 巻 12 号 1209-1212, 2013.
- 11) 行岡正雄他: 線維筋痛症 関節リウマチの睡眠障害, 最新臨床睡眠学, 71 巻 619-624, 2013.
- 12) 行岡正雄他: 線維筋痛症の最新薬物療法, 関節外科, Vol.32 47-51, 2013.
- 13) 行岡正雄, 三木健司他: 機能性疼痛症候群と線維筋痛症, 運動器慢性痛診療の手引き, 2013.

(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.

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

2) Miyamae T, Seki M, Naga T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hyper-cholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation Redox Rep 2013;18:12-19.

3) 横田俊平、菊地雅子、宮前多佳子、他。子どもに起こる線維筋痛症。難病と在宅ケア 2011;17:35-37.

4) 宮前多佳子、菊地雅子、原拓磨、他。小児期に発症した線維筋痛症の臨床的特徴と性格傾向。日本小児科学会誌 2010;4:40-45.

(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、日本醫事新報出版社、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、日本醫事新報出版社、東京、2013.

#### 雑誌

1) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Odawara T, Takeuchi T, Shiganami T, Tsuchida K, Oshima Y, Uchimura N, Akaho R, Watanabe A, Taira T, Nishimura K, Hashimoto N, Usui C, Nakamura H. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. Int J Geriatr Psychiatry. (in press)

2) Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, Katayama S, Kasuya M, Shirai Y, Morikawa F, Nakase R, Nakamura M, Ito S, Kuga H, Nakamura M, Ohnuma T, Usui C, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y; for the JAST study group The possibility that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. Psychiatry Res. (in press)

3) Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, Kotajima M, Nakajyo M, Usui C, Yoshioka Y, Koga T, Takahashi K Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea. Sleep Breath. (in press)

4) Hatta K, Kishi Y, Takeuchi T, Wada K, Odawara T, Usui C, Machida Y, Nakamura H; for the DELIRIA-J Group. The predictive value of a change in natural killer cell activity for delirium. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. (in press)

5) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great east Japan disaster Arthritis Research & Therapy 2013, 15:R130

6) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Dennis C Turk, Matsumoto Y, Nishioka K. An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. Arthritis Care & Research (in press)



( 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. *Mod Rheumatol*, 24(1): 129-136, 2014.
- 2) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Res Ther*, 15:R130, 2013.
- 3) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol*, 23(5):846-850, 2013.

( 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
- 3) 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

( 倉恒 弘彦 )

- 1) Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y. : Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 positron emission tomography study" *J Nucl Med* (in press, 2014)

2. Yamaguti K, Tajima S and Kuratsune H. :Autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Advances in Neuroimmune Biology* (in press, 2014)

(伊藤 和憲)

著書

雑誌

- 1) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized trial of trigger point acupuncture treatment for chronic shoulder pain: A preliminary study. *J Acupunct Meridian Stud*, in press.
- 2) 齊藤真吾, 伊藤和憲, 北小路博司. 咬筋へのマスタードオイル投与により引き起こされた口腔顔面痛に対する鍼通電の効果. *Pain Res*, 28(3): 167-176, 2013.
- 3) 伊藤和憲, 齊藤真吾. 咬筋に対する遅発性筋痛モデル作成の試み. *慢性疼痛*, 32(1): 177-182, 2013.
- 4) 齊藤真吾, 伊藤和憲. 炎症モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果の検討. *慢性疼痛*, 32(1):171-176, 2013.
- 5)内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性があるか? *慢性疼痛*, 32(1):207-212, 2013.
- 6)伊藤和憲, 内藤由規, 佐原俊作, 齊藤真吾. 鍼灸刺激による脳内物質の変化から神経内科領域の可能性を探る. *神経内科*, 78(5):543-549, 2013.

## 平成 25 年度第 1 回「厚労省線維筋痛症研究班」班会議プログラム

日 時 平成 25 年 9 月 1 日 (日)

10 : 30 ~ 16 : 00

場 所 桑名シティホテル 3 階会議室

三重県桑名市中央町 3-23 ( J R / 近鉄桑名駅徒歩 5 分、近鉄線が便利です )

T E L 0594-21-9870

### プログラム

10 : 30 ~ 11 : 00

- 1) 研究代表者報告 ( 松本 美富士 )
- 2) プロジェクト研究進捗状況 ( 松本 美富士 )

11 : 00 ~ 12 : 00

各個研究

- 3) 植田 弘師 ( 長崎大学 )  
「線維筋痛症病態モデルにおける抗うつ薬による完治効果と作用点解析に関する研究」
- 4) 倉恒 弘彦 ( 関西福祉科学大学、大阪市立大学、東京大学 )
  - a) 「慢性疲労症候群の実態調査結果」
  - b) 「慢性疲労症候群における疼痛と神経炎症 ( PET 解析 ) 」

12 : 00 ~ 12 : 45

昼 食

12 : 45 ~ 14 : 45

各個研究

- 5) 中島 利博 ( 東京医科大学医学総合研究所 )  
「線維筋痛症研究プラットフォームの構築と新たな慢性疼痛病態モデルの考察」
- 6) 松本 美富士 ( ( 独 ) 桑名市総合医療センター内科・リウマチ科 )  
「DSM-5 2013 の somatic symptom disorder と線維筋痛症/慢性疲労症候群」
- 7) 岡 寛 ( 東京医科大学八王子医療センター )  
「線維筋痛症の痛みの評価。特にノイロトロピンの治療効果について」
- 8) 行岡 正雄 ( 行岡病院整形外科 )  
「線維筋痛症の自律神経」
- 9) 宮地 英雄、宮岡 等 ( 北里大学精神科学 )  
「口腔領域を含む原因不明の疼痛を訴える症例の精神医学的検討」

14 : 45 ~ 15 : 00

コーヒープレーク

15 : 00 ~ 16 : 00

10) 長田 賢一 ( 聖マリアンナ医科大学神経精神科学 )

「線維筋痛症に対する抑肝散の有効性についての検討」

11) 伊藤 和憲 ( 研究協力者 ) ( 明治国際医療大学鍼灸学部 )

「鍼灸院における慢性疼痛患者の実態調査」

誌上発表

1) 横田 俊平 ( 横浜市立大学小児科 )

「若年性線維筋痛症における酸化ストレスの亢進とコエンザイム Q10 補充効果」

2) 臼井 千恵 ( 順天堂大学練馬病院メンタルクリニック )

「線維筋痛症の高次機能の解析」

3) 山野 嘉久 ( 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター )

「線維筋痛症患者における抗電位依存性 K<sup>+</sup>チャネル ( VGKC ) 複合体抗体の高い陽性率」

## 平成 25 年度「厚労省線維筋痛症研究班」総括班会議案内

日 時 平成 26 年 2 月 23 日（日）

10：30～16：00

場 所 桑名シティホテル 3 階会議室

三重県桑名市中央町 3-23（JR/近鉄桑名駅徒歩 5 分、近鉄線が便利です）

T E L 0594-21-9870

### プログラム

10：30～10：50

厚労省健康局疾病対策課担当者ご挨拶（予定）

研究班アドバイザー挨拶（西岡 久寿樹）

研究代表者総括報告（松本 美富士）

10：50～12：00

1. 「多施設共同による米国診断基準(2010/2011)の日本人症例への妥当性の検証；日本人を対象とした診断基準の提案および慢性疲労症候群合併の検討」

松本 美富士（桑名市総合医療センター、東京医科大学医学総合研究所、藤田保健衛生大学）

2. 「慢性疲労症候群と線維筋痛症」

倉恒 弘彦（関西福祉科学大学健康福祉学部、大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンター、  
東京大学大学院農学生命科学研究科）

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」

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）

12：00～12：45 昼 食

12：45～14：45

4. 「線維筋痛症の治療薬の選択」

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. 「線維筋痛症の自律神経」

行岡 正雄（大阪行岡医療大学、行岡病院整形外科）

6. 「口腔領域を含む原因不明の疼痛を訴える症例」  
宮岡 等、宮地 英雄（北里大学医学部精神科学）
7. 「線維筋痛症病態モデルマウスを用いた脳領域選択的な疼痛抑制因子の解析」  
植田 弘師（長崎大学大学院医歯薬総合研究科分子薬理学）
8. 「若年性線維筋痛症の臨床的特徴と CRPS を含む疼痛性疾患との鑑別について」  
横田 俊平（横浜市立大学大学院発生生育小児医療）

14：40～14：50 休 憩

14：50～15：55

9. 「FM 患者における抗電位依存性 K<sup>+</sup>チャネル（VGKC）複合体抗体の高い陽性率」  
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. 「線維筋痛症に対する抑肝散の効果の検討」  
長田 賢一（聖マリアンナ医科大学神経精神科学）
11. 「鍼灸施設における線維筋痛症患者の実態調査」  
伊藤 和憲（明治国際医療大学鍼灸学部）
12. 誌上発表：「線維筋痛症の脳機能画像」  
臼井 千恵（順天堂大学練馬病院メンタルクリニック科）

15：55～16:00

講 評 研究アドバイザー：西岡 久寿樹（東京医科大学医学総合研究所）