

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 23 年度～ 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 松本 美富士

平成 26 ( 2014 ) 年 4 月

I . 総合研究報告	
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	
総合分担研究報告	
1 . 線維筋痛症類似病態である慢性疲労症候群の認知度ならびに多施設共同-----	16
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	
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-----	22
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-----	28
中島 利博	
東京医科大学医学総合研究所	
4 . 線維筋痛症の痛みの Pain Vision <sup>®</sup> による痛みの評価と治療薬の-----	33
反応性に関する研究	
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 . 線維筋痛症患者の自律神経機能の検討 -----	36
行岡 正雄	
医療法人行岡医学研究会行岡病院整形外科	
6 . 線維筋痛症の精神医学的側面に関する研究-----	38
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 -----	41
横田 俊平、菊地 雅子、宮前 多佳子	
横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学、東京女子医科大学膠原病	
リウマチ痛風センター	
8 . 線維筋痛症の高次脳機能の解析 -----	46
臼井 千恵	
順天堂大学附属練馬病院メンタルクリニック科	
9 . 線維筋痛症患者における抗VGKC複合体抗体の測定 -----	50
山野 嘉久	
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	
1 0 . 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 -----	55
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	
1 1 . 慢性疲労症候群と線維筋痛症-----	57

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-----	65
伊藤 和憲	
明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学教室	
II . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	76
III . 添付資料 ( 研究報告会プログラム ) -----	92

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
総合総括研究報告書

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

病態・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線維筋痛症(FM)モデルマウス：繰り返し寒冷ストレス(ICS)モデルマウスの作製に成功し、複数の作用機序の異なる候補治療薬の有効性の検討を行った。FMに対して適応を持つプレガバリンが全身性に有意な疼痛抑制効果を示すことを明らかにし、隔日繰り返し脳室内投与によって持続的な潜時の回復を示す治療効果を確認できた。また、抗うつ薬ミルタザピンの腹腔内繰り返し投与が持続的な治療効果を示し、その治療標的が脳内に存在することを明らかにした。そこで、病態モデルマウス脳内の疼痛関連領域における連遺伝子発現解析を行ったところ、中脳水道周辺灰白質のセロトニントランスポーターおよび視床下部のアドレナリン 2受容体遺伝子が慢性疼痛原因候補遺伝子と示唆された。さらに、新しいアプローチとしてFMの随伴症状に着目し治療薬探索を行ったところ、シェーグレン症候群治療薬であるピロカルピンがICSモデルマウスに対して全身性に有意な疼痛抑制効果を確認するとともに、その治療標的が脳内に存在することも明らかになった。また、認知症治療薬：ドネペジルがICSモデルマウスに対して腹腔内繰り返し投与が持続的な治療効果を示すことも明らかにした。

FDG-PET CT 解析によりFMの責任脳内局在の同定のために、FM群18名と年齢性別をマッチさせたコントロール群18名について検討したところ、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。

一方、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(CFS)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化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。

## 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。一方、厚生労働省CFS診断基準(2012)をみたくCFS患者195名(男性56名、女性139名)を対象にACR2010年基準を用いて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徴候も高いことが確認され、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。

### 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。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患者の頻度を調査したところ、7%であり、多くのFM患者が鍼灸治療院に受療している実態が明らかとなった。

#### 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  
生生育小児医療学教授

白井 千恵 順天堂大学医学部練馬病院メン  
タル科准教授

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、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-chlorophenyl)-N-methyl-(1-methylpropyl)-3-isoquinoline-1-carboxamide ] )を用いてポジトロンエミッショントモグラフィ(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、扁桃体、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FDG-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。

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

る(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。ICS-P5マウスに対してドネペジル腹腔内投与(10 µg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与30分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも180分持続することが明らかになった。さらに、ドネペジル10 µg/kgをICS-P5からP10まで6日間繰り返し腹腔内投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

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

a) 症例データバンク：200名を超える症例データバンクがすでに構築された(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。

b) 検体データバンク：2014年2月23日現在、125名線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿がストックされた。疾患対象としての関節リウマチに関しては、関節液、関節滑膜のサンプリングを行った検体が200症例を超えている。すでに大部分の本研究班員を前述した東京医科大学の医学研究倫理審査会に共同研究者としての承認が得られ

たため、複数の班員に供与し、共通プラットフォームとしての意義づけがなされようとしている(山野分担研究者)。

病態研究に関しては、これらのサンプルを用い疼痛制御に関する薬剤の副作用の一つである肥満のメカニズムを解明した(知的財産2)。また、同様に検体バンクを活用することにより新規疼痛制御候補薬剤の薬理作用の一端を明らかにした(知的財産3)

## 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®により痛みの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)は本邦症例では設定できなかった。

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、有効な薬物療法の少ないことから、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でFM患者が受療しているかを鍼灸治療院を対象に断面調査を実施した。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の治療薬としてブ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もよいものであろう。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構成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、複数の分担研究者に供与し、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FDG-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との関連にも結びつく結果である。

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。また、小児のFMガイドラインが作成され、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。

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枢性感作が成立し、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cut-off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。

## 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<sup>11</sup>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<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確認された。疼痛の程度と<sup>11</sup>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、<sup>18</sup>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。

FM患者には抗VGKC複合体抗体が陽性となる一群が存在することを2つの異なる患者群を用いて証明することに成功した。抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者の臨床的な特徴から、「抗VGKC複合体抗体関連FM」という新しい疾患概念を提唱できる可能性があり、本疾患のみならず慢性疼痛の理解や研究分野に飛躍的な進歩をもたらすと思われる。一方、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、6.5%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)
- 13) 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 14)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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 2013Jul 21)
- 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, 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
- 26) Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu 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, 線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 polychondritis. *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. : Neuro-inflammation 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.
- 64) 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.

65) 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.

66) 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.

67) 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.

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 Int'l 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 - 高知だいいちり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、河手真理子、中谷孝、榎田浩史、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、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)
- 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、榎田浩史、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、中村郁郎、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.

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を与える影響. 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）  
分担研究年度総合報告書

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

研究代表者：所属機関 東京医科大学医学総合研究所  
氏名 松本 美富士

**[研究要旨]**

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

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

A. 研究目的

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

別診断にも上がらなければ、その診断は困難であり、ドクターショッピングとなったり、診断の遅れから適切な初期対応がなされないとか、医療資源の浪費につながる。そこで、本邦プライマリケア医を対象にCFSの疾患認知度調査を行い、先のFMの認知度調査成績と比較し、本邦におけるCFS診療実態を明らかにすることとした。

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

者の相互の合併は20～50%とされているが、これは用いたCFSの診断基準によって大きく影響を受けることが推測される。両疾患の病因は不明であり、診断的バイオマーカーのないことから、いずれも臨床像からの操作的診断にならざるを得ないのが現状である。したがって、操作的診断基準の作成や運用には慎重な姿勢が求められる。そこで本研究は確定したFM症例を既存のCFSの各種診断基準に適応することにより、FMとCFSとの本邦人の合併率について多施設共同による調査を行った。

さらに、FMの診断・分類にはこれまで国際的に広く用いられてきたものとしてACR分類基準(1990年基準)があり、前研究班で本邦人への有用性の検証が行われ、本邦人を対象としても有用であることが確認されている。しかしながら、1990年基準は圧痛点の確認が必須であり、この点がプライマリケア医にとって実施困難な手技となっていた。そこで、ACRが20年ぶりに診断予備基準として2010年基準を提案した。この基準は圧痛点を削除し、疼痛以外のさまざまな随伴症状を取り入れた臨床症状の組合せからなる。さらに、2011年Wolfeらが2010基準をさらに簡便化した診断基準(2011年基準)を提案した。この基準は疫学調査にも適応可能で、自記式質問票として使用できる特徴がある。これら両基準慢性疼痛と疼痛以外の臨床症状の組合せからなる操作的診断基準である。米国症例での有用性は示されているが、本邦人への適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った。

## B. 研究方法

調査対象はCFSならびにFM患者が受診する可能性のある診療科を標榜するプライマリケア医である。標榜診療科は内科、小児科、外科、整形外科、産婦人科、精神科、心療内科、神経内科、リウマチ科、ペインクリニックである。調査対象地域と医療機関は東京都、愛知県、三重県であり、上記診療科を標榜する診療所、小規模民間病院を各都県医師会ホームページの医療機関検索サイトから3,000カ所の医療機関をランダムに選択した。選択数は都県の人口比率で傾斜配分した目標数を選択した(東京都:1430ヶ所、愛知県928ヶ所、三重県642ヶ所)。これら対象医療機関の院長に調査依頼を依頼し、無記名郵送法により調査票を回収した。調査内容は、プライマリケア医の年齢、性別、主たる標榜科、CFSの疾患認知度として、疾患

概念まで知っている、病名は知っている、病名は聞いたことがある、病名を知らない、CFSという病気は存在しないであった。さらに、2011年の1年間にCFS患者の診療経験の有無、診療経験のある場合はその患者数(性別ごとに)の記入を依頼した。

対象は連続1カ月のリウマチ専門外来に受診した確定診断済の線維筋痛症患者24例の臨床データも用いた。年齢は27～78(48.7±17.3)歳、男:女=2:22であり、線維筋痛症発症からの経過年数は8カ月から14年であった。今回の症例の慢性疲労症候群合併頻度は30.0%(8/24例)であった。線維筋痛症の診断は米国リウマチ学会線維筋痛症分類基準(1990)を満たすものであった。

一法、FMとCFSの合併率の検討は、CFSの診断基準は旧厚生省改訂基準(1995)、米国CDC(Fukuda 1994)基準、日本疲労学会基準(2007)、およびカナダ症例定義(2003)を用いた。FM症例は1990年基準でFMと診断された症例について2010年基準、2011年基準の各項目を担当医による評価をおこなった症例調査票、痛みと疲労の問診票で疼痛、疲労感、その他の症状を詳細に調査し、大うつ病については日本版M.I.N.I.、日本版BDI-IIにより調査し、うつ病が強く疑われる症例を除外した。これら調査票は無記名自記式による。対照症例(非FM例:各種リウマチ性疾患、整形外科的疾患、慢性疼痛病態。およびうつ病)については2010年基準と2011年基準の担当医による評価のみとした。

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

CFSの疾患認知度調査は、調査票の有効回収率は、東京都が34.7%(485/1399)、愛知県は30.4%(277/911)、三重県は40.3%(256/635)であり、全体で34.6%(1018/+2945)であった。CFSの疾患認知度は、疾患概念まで知っているは35.1%(95%信頼区間;CI 32.5-38.5%)、

病名は知っているが49.0%(95%CI:47.5-51.7%)とCFSの病名を認知しているものが84.1%であった。病名は聞いたことがあるが13.1%(95%CI 11.2-15.4%)、病名を知らないものが1.5%(95%CI 0.73-2.3%)であり、CFSという病気は存在しないと回答するもの

が1.4% (95%CI 0.51-1.9%)であった。2011年過去1年間にCFS患者の診療経験を有するプライマリケア医は12.2%であり、87.8%は診療経験がなかった。調査対象のプライマリケア医の1年間のCFSの診療患者数は1,007名であった。

次に本邦FM患者のCFS合併率の検討は、自験例 (N=24) での予備的検討で、CFSの各種診断基準を満たす頻度は、旧厚生省基準：41.7% (10/24例)、米国CDC基準：91.7% (22/24例)、しかしFMの併存の除外を適応すると0% (0/24例)、日本疲労学会基準：41.7% (10/24例)、カナダ基準：75.0% (18/24例)であった。4つの基準をすべて満足するものは37.5% (9/24例)、3つ、2つ、あるいは1つの基準を満足するものは、それぞれ4.2% (1/24例)、33.3% (8/24例)、20.8% (5/24例)、いずれの基準も満足しないものは4.2% (1/24例)であった。旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近く、米国CDC基準は線維筋痛症を除外されなければ基準の満足度は高く、線維筋痛症を除外すれば、24例すべてが基準から外れている。同様の検討を多施設症例で検討すると、本邦FMにおけるCFSの合併頻度は1994年CDC基準では39.9%、旧厚生省基準1995では32.1%、カナダ基準2003では32.1%、日本疲労学会基準2007では36.9%であり、従来から指摘されているように約1/3にCFSの合併を認める結果であった。CFSを合併したFM症例は非合併FM症例に比して、疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、筋痛・不快感あるいは頭痛の出現頻度が、より顕著な症例であった。

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

#### D. 考察

CFSはFMと密接な関連があり、相互に合併することが多く、両者はいわゆる機能性身体症候群 (functional somatic syndrome; FSS) の概念に包括されるが、FMとの違いはCFSでは激しい疲労・倦怠感が中心で、FMでは全身の慢性疼痛が中心症状である。しかしながら、その他に両

疾患では共通の身体症状、精神・神経症状などの多彩な不定愁訴的な随伴症状を伴う。その結果、これら患者は先ず、地域のプライマリケア医を受診することが多い。しかし、初期対応の医療機関でこれら疾患の認識がなければ、鑑別診断にも上がらず、その診断は困難であり、ドクターショッピングの原因となったり、診断の遅れから適正な医療管理がなされない結果となる。そこで、本邦プライマリケア医を対象にCFSの疾患認知度調査を行い、先のFMの認知度調査成績と比較し、本邦におけるCFS診療実態を明らかにすることを目的とした。調査は地域差の有無についても検討するために東京都、愛知県、三重県の3都県で実施した。調査対象プライマリケア医はCFS患者が受診する可能性のある診療科を標榜する診療所、小規模有床医療機関とした。その結果、プライマリケア医の疾患認知度は84.1%と病名の認知はかなり浸透していた。そのうち42%が疾患概念まで知っていた。また、疾患認知度に有意な地域差はなかった。かつてはFMの疾患認知度が極端に低かったこととは対照的であった。しかし、FMについての最近の疾患認知度調査 (2009年) でも急速にFMの疾患認知度が高まった状況と同様である。このように本邦プライマリケア医における両者疾患の認知度が浸透している要因は、両疾患とも厚生労働省の調査研究班が組織され、病因・病態解明、診断基準、治療・ケアさらには本邦の実態について精力的な研究が実施され、積極的に医療関係者への啓蒙、情報発信がなされてきた結果であり、また、日本線維筋痛症学会、日本疲労学会が組織され、厚労省研究以外に国内で積極的な学術研究が推進され、市民公開講座を開始し、一般市民に情報発信していることも見逃せない。しかし一方ではFM/CFSとも現状では機能性疾患の域をでないため、プライマリケア医にとって捉えどころない病態・疾患であることから、FMと同様に実際にCFS症例の診療経験は疾患認知度とは対照的に低いものであった。CFSの確実な診断、適正な医学的管理が実践されるためにも、FMにおいて診療ガイドラインが作成されたように、プライマリケア医をも対象とした診療ガイドライン作成が喫緊の課題である。

次に本邦のFM患者のCFS合併率の検討を、先ず自験リウマチ専門外来に1ヶ月間に受診したFMの連続症例の24例を既存のCFSの各種診断基準を適合度について予備的検討を行ったものである。自験例 (N=24) でのCFSの各種診断基準を満たす頻度は、旧厚生省基準：41.7% (10/24例)、米国CDC基準：91.7% (22/24例)、

しかし、FMの併存の除外を適応すると0% (0/24例)、日本疲労学会基準：41.7% (10/24例)、カナダ基準：75.0% (18/24例)であった。いずれの基準も満足しないものは、わずか4.2% (1/24例)であった。旧厚生省基準、日本疲労学会基準が実態に近く、米国CDC基準は線維筋痛症を除外されなければ基準の満足度は高く、線維筋痛症を除外すれば、24例すべてが基準から外れている。そこで、同様の検討を多施設症例で検討すると、本邦FMにおけるCFSの合併頻度は1994年CDC基準では39.9%、旧厚生省基準1995では32.1%、カナダ基準2003では32.1%、日本疲労学会基準2007では36.9%であり、従来から指摘されているように約1/3にCFSの合併を認める結果であった。このような基準による合併率の差異は、激しい疲労の出現、発症様式が急性発症と定義するか、新規、新たな出現と規定するか、あるいは急性発症を必須とするか、併存疾患にFMを含めることを積極的に記載しているかの2点が基準の適合度を決定する項目であった。他の項目はいずれの基準でもCFS, FMいずれにも共通性の高い臨床像であった。FM, CFSともにFSSの概念に含まれることから当然の結果であり、現在の両者の診断基準(分類基準、診断指針、症例定義)は特客観的所見・項目が乏しく、いずれも操作的診断基準であることの限界を物語っており、ある意味では止む得ない結果である。また、CFSを合併したFM症例は非合併例に比して、疲労強度、休養日数、微熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大などのCFSに高頻度みられる症状、徴候の出現頻度が高かった。すなわち、CFS病像の顕著なFM症例がCFSとの合併例であることは当然である。

一方、最近FMの診断基準が20年ぶりに改訂され、ACR診断予備基準(2010)が提案された。この基準は線維筋痛症の唯一の理学的所見で客観的指標である圧痛点を除外したことが一つの特徴であり、慢性疼痛の身体への拡大度と疼痛以外の身体症状、身体症状、精神症状の組み合わせからなる。FMの診断には臨床的に特異的なバイオマーカーがなく、圧痛以外の客観的他覚所見がなく、一般的臨床検査所見や画像所見に明らかな異常のないことより、客観的診断法は現状では困難であり、操作的診断基準を利用せざるを得ない。国際的にFMの診断にはACRの1990年分類基準が用いられてきたが、この基準は高い有用性を持つことから、国際的に受け入れられている。しかし、その運用にあたって、圧痛点の確認が必須であり、一定の技術を要することが問題とされてきた。この基準の本邦症例を対象とした妥当性の検証が先の本研究班

により多施設症例で検討され、診断感度：75.9%、特異度：97.4%と有用度：86.9%であった。対照疾患に精神疾患を含めても高い特異度を担保し、本邦症例での有用性を明らかにした。ACR症例では対照症例はリウマチ性疾患のみであり、実臨床から離れた状況での有用度の検証である。我々は今回実臨床で遭遇する疾患を対照症例に含めた。より簡便な診断基準としてACR2010年基準、さらに簡便化したWolfeらの2011年基準であり、広範囲慢性疼痛以外の多彩な身体、精神・神経症状の随伴症状を重要視した基準である。2010年基準では疲労、起床時不快感、認知症状とともに多彩な41項目の身体、精神・神経症状の出現の有無により診断するものであり、2011年基準は41項目のうち重要な3項目(頭痛、抑うつ気分、下腹部痙攣)のみを採用し、スコア化したもので、13/31にカットオフ値を設定し、13/31をFM、<13/31を非FMとしたものである。これら基準の有用性の検証に対照疾患はやはりリウマチ性疾患であり、実臨床で遭遇する非リウマチ性疾患が含まれていないことが大きな問題である。今回の本邦人例での検証では、身体の痛みを訴えるうつ病症例を対照に含めると、その診断特異度が大きく低下する結果となったのは当然であろう。また、慢性疼痛病態が診断特異度を低下させるのは当然であり、FMが局所性の慢性疼痛から疼痛の中樞性感作が成立し、FMに進化するとするBennetらの疼痛の時間軸での経過からFM基準を満たす症例が含まれているからである。しかも、2011年基準のカットオフ値：13/31はFM/非FMが区別できるものでなかった。以上のごとく、多施設本邦症例によるFMの診断基準 2010年基準、2011年基準とも有用度が担保されず、1990年基準の有用度が高く、本邦人に適していることが確認された。

## E. 結論

本邦プライマリケア医のCFSの疾患認知度はFMと同様に高い認知度であるが、CFSの診療経験は極めて少ないことが示された。FM/CFSは類似病態であることから、両者の合併は多施設の本邦例で約1/3であり、自験例による予備的検討と同様であった。圧痛点を削除した2010年基準、2011年基準の多施設本邦例による有用性の検討では、対照疾患にうつ病や慢性疼痛病態を含めると著しく診断特異度を示し、また2011年基準のFM/非FMのカットオフ値(13/31)は設けてできず、いずれの基準も本邦例では1990年基準より明らかに劣っていた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) 松本美富士：本邦における線維筋痛症の実態と問題点. 日本疲労学会誌 2011; 6(2): 65-72.
- 2) 松本美富士：痛風結節の治療. カレントセラピー 2011; 29(7): 644.
- 3) 松本美富士：慢性疲労症候群/線維筋痛症. 治療 2011; 93臨時増刊号: 176-177.
- 4) 松本美富士：線維筋痛症のup to date. リウマチ科, 2012; 47(4): 436-445.
- 5) Nakamura I1, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K.: An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Jan 8. doi: 10.1002/acr.22277
- 6) 松本美富士：線維筋痛症の診断基準. 関節外科 32(12):1130-1138, 2013.
- 7) 倉恒 弘彦, 谷畑 健生, 福田 早苗, 稲葉 雅章, 野島 順三, 近藤 一博, 伴 信太郎, 下村 登規夫, 久保 千春, 松本 美富士, 山野 嘉久：慢性疲労症候群(CFS)診断基準(平成25年3月改訂)の解説. 日本疲労学会誌 2013; 8(2): 1-7.
- 8) 松本美富士：公益財団法人日本リウマチ財団登録リウマチケア看護師制度. 臨床看護 2013; 39(14): 2034-2039.
- 9) 松本美富士：本邦線維筋痛症の臨床疫学像. 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 13-22.
- 10) 松本美富士：診断基準. 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 23-28.
- 11) 松本美富士：診断基準. 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 23-28.
- 12) 松本美富士：鑑別診断、その他(慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症). 線維筋痛症診療ガイドライン2013. 医歯薬出版、東京、2013: 78-82.
- 13) 松本美富士：原発性シェーグレン症候群の筋・骨格系徴候;筋・関節病変. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル、改定第2版. 診断と治療社、東京、2014: 241-221.
- 14) 松本美富士：線維筋痛症. EXPERT膠原病・リウマチ改定第3版. 診断と治療社、東京、2013; 267-278.

### 学会発表

- 1) 松本美富士：線維筋痛症の本邦の実態と最近の進歩. 第45回日本ペインクリニック学会レフレッシャーコース5. 愛媛, 2011.
- 2) 松本美富士、岡博、西岡久寿樹：本邦リウマチ医における線維筋痛症診療実態. 第55回日本リウマチ学会総会学術集会、神戸、2011.
- 3) 松本美富士：線維筋痛症. 日本神経学会東海北陸教育研修会、名古屋、2011.
- 4) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン2011. 第21回日本脊椎・関節炎学会教育講演、岡山、2011.
- 5) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン2011. 第2回城北線維筋痛症研究会特別講演、東京、2012.
- 6) 松本美富士：リウマチ性疾患の基礎と臨床. 生体調節機構制御学会第252回定例講習会、名古屋、2011.
- 7) 松本美富士：リウマチ白書2010からみたわが国のリウマチ患者の実態. Medical Tribune医学セミナー「Bone Master Course」、名古屋、2011.
- 8) 松本美富士：線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛と機能性リウマチ性疾患. 第1回長崎疼痛フォーラム、長崎、2011.1.
- 9) 松本 美富士, 前田 伸治, 西岡 久寿樹, 岡寛：シェーグレン症候群/線維筋痛症 線維筋痛症の本邦疫学調査からみた脊椎関節症との関連. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、2012、東京.
- 10) 松本 美富士, 西岡 久寿樹, 浦野 房三, 行岡 正雄, 村上 正人, 山野 嘉久, 岡 寛, 横田 俊平, 菊地 雅子, 宮前 多佳子, 三木 健司, 松野 博明：線維筋痛症 線維筋痛症診療ガイドライン2011. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、2012、東京.
- 11) 松本美富士：線維筋痛症診療ガイドライン2011からみた治療と管理. 日本ペインクリニック学会第46回大会、レフレッシャーコース、2012、松江.
- 12) 松本 美富士, 西岡 久寿樹, 村上 正人, 山野 嘉久, 岡 寛：第109回日本内科学会講演会、2012、京都.
- 13) 松本 美富士：睡眠時無呼吸症候群と痛風・高尿酸血症. 第45回日本痛風・核酸代謝学会総会学術集会：シンポジウム諸領域の疾患における高尿酸血症とその病態・治療、2012、奈良
- 6)中村郁朗、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、山野嘉久、友利新、一林久雄、石田光裕、松本美富士、西岡久寿樹. 本邦における線維筋痛症のインターネットによる疫学調査、日本線維筋

痛症学会第4回学術集会, 2012、長崎.

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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



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、複数の作用機序の異なる候補治療薬の有効性を報告してきた。はじめに、線維筋痛症に対して適応を持つプレガバリンが ICS モデルマウスに対して全身性に有意な疼痛抑制効果を示すことを明らかにし、さらに隔日繰り返し脳室内投与によって持続的な潜時の回復を示す治療効果を明らかにした。次に、抗うつ薬ミルタザピンの腹腔内繰り返し投与が持続的な治療効果を示すことを明らかにし、さらにその治療標的が脳内に存在することを明らかにした。そこで、病態モデルマウス脳内の疼痛関連領域における連遺伝子発現解析を行ったところ、中脳水道周辺灰白質のセロトントランスポーターおよび視床下部のアドレナリン  $\alpha_2$  受容体遺伝子が慢性疼痛原因候補遺伝子として示唆された。さらに、新しいアプローチとして線維筋痛症の随伴症状に着目し治療薬探索を行ったところ、シェーグレン症候群治療薬であるピロカルピンが ICS モデルマウスに対して全身性に有意な疼痛抑制効果を示すことを明らかにするとともに、その治療標的が脳内に存在することも明らかにした。さらに、ドネペジルが ICS モデルマウスに対して腹腔内繰り返し投与が持続的な治療効果を示すことも明らかにした。

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。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、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。

薬物投与法

ICS 暴露 5 日後(以下 ICS-P5)マウスに対してプレガバリン(1 mg/kg)、ミルタザピン(1 mg/kg)、ピロカルピン(1 mg/kg)およびドネペジル(10  $\mu$ g/kg)を腹腔内に投与しそれぞれ薬物投与後の疼痛閾値を経時的に測定した。

また、ICS-P5 マウスに対してプレガバリン(1  $\mu$ g)、ミルタザピン(0.3  $\mu$ g)、ピロカルピン(1  $\mu$ g)およびピレンゼピン(0.3  $\mu$ g)を脳室内投与または脊髄くも膜下腔内投与し、それぞれ薬物投与後の疼痛閾値を経時的に測定した。

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、マウス脳固定機よりマウスを固定し、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  $\mu$ g 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 モデルに対するプレガバリン全身性疼痛抑制効果

ICS-P5 マウスに対してプレガバリン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 60 分持続することが明らかになった。一方、対照群に対してプレガバリンを腹腔内投与(1 mg/kg)したところ、閾値の有意な上昇は認められなかった。

#### 2. ICS モデルに対するプレガバリン脳室内投与による疼痛抑制効果および隔日繰り返し脳室内投与による治療効果

ICS-P5 マウスに対してプレガバリン脳室内投与(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 分後において閾値の上昇が観察され、その効果は少なくとも投与後 72 時間持続することが明らかになった。さらに、プレガバリンを 2 日おきに 3 回(ICS-P5,8,11)脳室内に繰り返し投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

#### 3. ICS モデルに対するミルタザピン全身性疼痛抑制効果および繰り返し腹腔内投与による治療効果

ICS-P5 マウスに対してミルタザピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 60 分持続することが明らかになった。さらに、ミルタザピン 1 mg/kg を ICS-P5 から P13 まで 9 日間繰り返し腹腔内投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

#### 4. ICS モデルに対するミルタザピン脳室内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(0.3 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(0.3 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。

#### 5. 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およびミルタザピン作用点関連遺伝子を Real-time PCR 法にて解析した。その結果、中脳水道灰白室(以下 PAG)におけるセロトニ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(ADRA2)の発現上昇が観察された。

#### 6. ICS モデルに対する慢性疼痛病態候補遺伝子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。同様に、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。

#### 7. ICS モデルに対する局所 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 Hypo-ADRA2 および PAG-SERT を投与し投与 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。

#### 8. ICS モデルに対するピロカルピン全身性および脳室内疼痛抑制効果

ICS-P5 マウスに対してピロカルピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 10 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 60 分持続することが明らかになった。さらに、ICS-P5 マウスに対してピロカルピンの脳室内投与(1 µg/5µl)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 10 分後において閾値の上昇が観察された。一方、ピロカル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。

### 9. ICS モデルに対するピレンゼピン脳室内前処置によるピロカルピン疼痛抑制解除効果

ICS-P5 マウスに対してピレンゼピンを脳室内投与(0.3  $\mu\text{g}/5\mu\text{l}$ )し、10 分後にピロカルピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、有意な疼痛抑制効果は認められなかった。一方、ピレンゼピンを脊髄くも膜下腔内投与(0.3  $\mu\text{g}/5\mu\text{l}$ )し 10 分後にピロカルピン腹腔内投与(1 mg/kg)を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 10 分から疼痛閾値の有意な上昇が観察された。

### 10. ICS モデルに対する全身性ドネペジル疼痛抑制効果および繰り返し腹腔内投与による治療効果

ICS-P5 マウスに対してドネペジル腹腔内投与(10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )を行い、経時的に疼痛閾値を測定したところ、投与 30 分後において閾値の上昇が観察され、少なくとも 180 分持続することが明らかになった。さらに、ドネペジル 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を ICS-P5 から P10 まで 6 日間繰り返し腹腔内投与したところ、疼痛閾値が対照群と同程度まで改善し、処置を中断しても持続的な潜時の回復効果を示した。

### D. 考察

本研究では、プレガバリン、ミルタザピンおよびドネペジルが FM マウスの疼痛過敏に対して疼痛抑制効果が認められた。さらに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、長期性の慢性疼痛治療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から ICS マウスにおける治療標的が脳内に存在することが強く示唆された。特に遺伝子発現解析から、PAG 領域の SERT 遺伝子および視床下部 ADRA2 遺伝子の発現上昇を見出し、局所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 系および Hypo-ADRA 系を介した下行性抑制系の減弱が 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。

### E. 結論

これまで、繊維筋痛症病態モデルマウスとして ICS マウスにおける様々な病態能登区長を明らかにしてきたが、本研究ではプレガバリン、ミルタザピンおよびドネペジルが FM マウスの疼痛過敏に対して疼痛抑制効果がおよび慢性疼痛病態治療効果が認められた。さらに、それらの治療標的が脳室内にあることを

示唆する結果も得られた。また、遺伝子発現解析により ICS マウスでは下行性抑制系の減弱が明らかになった。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

- 1.Kakiuchi Y, Nagai J, Gotoh M, Hotta H, Murofushi H, Ogawa T, **Ueda H**, Murakami-Murofushi K: Antinociceptive effect of cyclic phosphatidic acid and its derivative on animal models of acute and chronic pain. **Mol Pain**.7:33, 2011
- 2.Nagai J and **Ueda H**: Preemptive morphine treatment abolishes nerve injury-induced lysophospholipid synthesis in mass spectrometrical analysis. **J Neurochem**. 118(2):256-65, 2011
- 3.Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, **Ueda H**: Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. **Mol Pain**.7:69, 2011
- 4.Halder SK and **Ueda H**: Regional Distribution and Cell Type-Specific Subcellular Localization of Prothymosin Alpha in Brain. **Cell Mol Neurobiol**. 32(1):59-66, 2011
- 5.**Ueda H** and Ueda M: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. **Clin Lipidol** 6(2):147-158, 2011
- 6.**Ueda H**: Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain. **Biol Pharm Bull**. 34(8):1154-1158, 2011
- 7.西依倫子、**植田弘師**：線維筋痛症の薬物療法．**難病と在宅ケア** 17(6): 38-42, 2011
- 8.**植田 弘師**：特集「臨床を裏づける神経障害性疼痛の本態」によせて．**ペインクリニック** 32(10):1455-1456, 2011
- 9.永井 潤、**植田 弘師**：特集：神経障害性疼痛に対するモルヒネ先制鎮痛．**ペインクリニック** 32(10):1457-1463, 2011
- 10.Ma L, Nagai J, Sekino Y, Goto Y, Nakahira S, Ueda H.: Single application of A2 NTX, a botulinum toxin A2 subunit, prevents chronic pain over long periods in both diabetic and spinal cord injury-induced neuropathic pain models. **J Pharmacol Sci**. 2012. 119(3):282-286 ( IF:2.082 )

11. Halder SK, Matsunaga H, Ueda H.: Neuron-specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective damage-associated molecular patterns. *J Neurochem.* 2012 Oct; 123(2):262-75. (IF:4.061)
  12. 植田弘師、松下洋輔：神経障害性痛の責任分子と治療創薬について、ペインクリニック 33(7):911-922, 2012「特集」
  13. **Ueda H**, Matsunaga, H., Halder, SK.. Prothymosin  $\alpha$  plays multifunctional cell robustness roles in genomic, epigenetic, and nongenomic mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1269(1)34-43, 2012 **Review (IF: 3.155)**
  14. Ueda H, Matsunaga H, Olaposi Omotuyi I., Nagai J: Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta.* 1831(1)61-73, 2013 **Review(IF:5.269)**
  15. 植田弘師、永井潤：神経障害性疼痛における生理活性脂質 LPA の生合成機構および病態機能、ペインクリニック 33(11): 1575-1583, 2012
  16. 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 )
  17. 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)* (IF: 3.311 )
  18. 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(IF: 3.122)
  19. 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 (IF: 2.522)
  20. 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.(IF:3.973)
  21. 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(IF: 7.477)
  22. Ma L, Nagai J, Chun Jerold, Ueda H: An LPAspecies (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*) (IF: 3.774)
  23. 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(IF: 2.293)
  24. 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(IF:5.067)
  25. 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(IF: 2.017)
  26. 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 (IF:)
  27. 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 MOOK24号 In press, 2012
2. 学会発表
1. **Ueda H**: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. The 4th Asian Pain Symposium (招待講演), 2011年5月(上海)
  2. Ma L and **Ueda H**: Microglia-mediated lysophosphatidic acid production initiates neuropathic pain. The 4th Asian Pain Symposium, 2011年5月(上海)
  3. **植田弘師**: 慢性疼痛機構におけるフィードフォワード性 LPA 生合成増幅機構、日本分子生物学会(招待講演) 第11回春季シンポジウム、2011年5月(石川)
  4. **Ueda H**, Uchida H, Araki K: HDAC inhibitors recover the epigenetically silenced mu-opioid receptor expression in neuropathic pain model. INRC2011, 2011年6月(フロリダ)
  5. Mukae T, Nishiyori M, Araki K, **Ueda H**: Morphine resistance and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. INRC2011, 2011年6月(フロリダ)
  6. **Ueda H**, Nagai J, Ma L, Taira K: Feed-forward amplification of LPA3 receptor-mediated LPA production via microglia in the initiation of neuropathic pain. FASEB

- SUMMER RESEARCH CONFERENCE- Lysophospholipid Mediators in Health & Disease- (招待講演), 2011年8月(ルッカ)
7. **植田弘師**: 線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会第3回学術集会(招待講演)、2011年9月(横浜)
  8. Ma L, Nagai J, Taira K, **Ueda H**: Lysophosphatidic acid 3 (LPA3) receptor-mediated LPA production via microglial activation underlies the initial mechanisms of nerve injury-induced neuropathic pain. 第34回日本神経科学大会、2011年9月(横浜)
  9. **Ueda H**, Nagai J, Lin Ma, Yano R, Shinohara K, Shinagawa A, Taira K: LPA receptor-mediated amplification of LPA biosynthesis and demyelination underlie the initiation mechanisms for neuropathic pain. The 9th IASP Research Symposium (招待講演)、2011年10月(上海)
  10. **Ueda H**: Recent advances in understanding of various chronic pain mechanisms through lysophosphatidic acid (LPA) receptor signaling. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo (招待講演)、2011年11月(千葉)
  11. Araki K, Nishiyori M, **Ueda H**: Intermittent cold stress-induced experimental fibromyalgia model in mice - pharmacology and neurobiology. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8<sup>th</sup> GARN Meeting、2011年11月(千葉)
  12. Nagai J, Nishiyori M, **Ueda H**: Pilocarpine suppresses hyperalgesia induced by intermittent cold stress (ICS) as an experimental fibromyalgia model in mice. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8<sup>th</sup> GARN Meeting、2011年11月(千葉)
  13. Uchida H, Nishiyori M, **Ueda H**: Resistance to morphine analgesia and its underlying mechanisms in an experimental mouse model of fibromyalgia. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo The 8<sup>th</sup> GARN Meeting、2011年11月(千葉)
  14. **Ueda H**: Prothymosin  $\alpha$ : a novel neuroprotective polypeptide against ischemic damages. 2011 Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation (招待講演)、2011年11月(台湾)
  15. 永井潤、**植田弘師**: 神経障害性疼痛におけるモルヒネ先制鎮痛—下行性抑制系を介するリゾホスファチジン酸合成の抑制、平成23年度岡崎生理研研究会『痛みの病態生理と神経・分子機構』、2011年12月(岡崎)
  16. 永井潤、植田弘師: JNK/c-jun シグナル伝達を介するリゾホスファチジン酸誘発性脱髄機構、第54回日本脂質生化学会、2012年6月8日(福岡)
  17. 植田弘師: 慢性痛動物モデルにおけるLPAを介する痛みのメカニズムと痛み治療のしくみ、日本ペインクリニック学会第46回大会、2012年7月7日(島根)
  18. 矢野亮、植田弘師: パクリタキセル誘発性神経障害性疼痛におけるリゾホスファチジン酸の役割、第34回日本疼痛学会、2012年7月20日(熊本)
  19. 迎武紘、荒木康平、植田弘師: 脳室内プレガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる、第34回日本疼痛学会、2012年7月20日(熊本)
  20. 荒木康平、迎武紘、植田弘師: ミルタザピンの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる、第34回日本疼痛学会、2012年7月21日(熊本)
  21. 住谷昌彦、池田和隆、植田弘師、厚生労働省 TR-CancerPain 班: がん性疼痛患者の疼痛強度には P2Y<sub>12</sub> 需要遺伝子多型が関与する、第34回日本疼痛学会、2012年7月21日(熊本)
  22. Ueda H: Epigenetic silencing of sodium channel, TRP channels and opioid receptor in neuropathic pain. Milan 2012 14<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON PAIN, Topical Workshop, Aug 28, 2012 (Milan, Italy).
  23. Ueda H, Nishiyori M, Araki K, Mukae T: Repeated challenges of systemic mirtazapine cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model. Milan 2012 14<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON PAIN, Poster Session, Aug 31, 2012 (Milan, Italy).
  24. Mukae T, Ueda H: Repeated challenges of donepezil cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model. Milan 2012 14<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON PAIN, Poster Session, Aug 31, 2012 (Milan, Italy).
  25. 植田弘師、鈴木啓司: 長崎大学創薬拠点『化合物ライブラリーを活用した放射線障害防護剤スクリーニング』Chemical

- Screening of novel radioprotectors、日本放射線影響学会第 55 回大会、2012 年 9 月 7 日（仙台）
26. 西依倫子、迎武弘、植田弘師：繰り返シストレスモデルと薬物治療、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、**シンポジウム**、2012 年 9 月 15 日（長崎）
  27. 植田弘師：慢性疼痛のしくみ：神経障害性疼痛から線維筋痛症まで、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、**会長講演**、2012 年 9 月 15 日（長崎）
  28. 植田弘師：線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、**教育セミナー**、2012 年 9 月 16 日（長崎）
  29. 植田弘師：慢性疼痛とバイオマーカーに関する最近の研究、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、**シンポジウム**、2012 年 9 月 16 日（長崎）
  30. 迎武紘、荒木康平、植田弘師：線維筋痛症モデルマウスにおける脳室内ブレガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返シ投与による治療効果の検討、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、口頭発表、2012 年 9 月 16 日（長崎）
  31. 荒木康平、迎武紘、植田弘師：繰り返シ寒冷ストレス（ICS）モデルマウスにおける抗うつ薬ミルタザピンの繰り返シ全身投与による完全治療効果、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、口頭発表、2012 年 9 月 16 日（長崎）
  32. 森田愛、荒木康平、迎武紘、品川綾香、西依倫子、植田弘師：繰り返シ寒冷ストレス（ICS）暴露による線維筋痛症病態モデルマウスの性格付けと抗うつ薬による薬理的解析、日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会、ポスター発表、2012 年 9 月 15、16 日（長崎）
  33. Ma L, Ueda H: MALDI-TOF-MS analysis of lysophosphatidic acid production during neuropathic pain. The 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Oral Session, Oct 2, 2012 (Kobe)
  34. 植田弘師：長崎大学創薬拠点の紹介と FDSS を用いたスクリーニング研究、FDSS セミナー、2012 年 10 月 26 日(東京)
  35. 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）
  36. 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
  37. 植田弘師：慢性疼痛とリゾホスファチジン酸(LPA)、第 46 回広島神経医学研究会、2013 年 7 月 26 日(広島)
  38. Ueda H ,Nagai J, Mukae T: Central pain and lysophosphatidic acid.FASEB2013,2013 年 8 月 7 日（北海道）
  39. 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
  40. 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
  41. 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
  42. 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
  43. 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
  44. 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）
- 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 実用新案登録  
なし
  - 3 その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
分担総合研究報告書

研究課題：「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]**

いまだ明らかにされていない線維筋痛症の病因・病態研究の振興と発展のため、共通研究プラットフォームを構築することは必要不可欠であろう。そのために、わたしは本研究班員と協力し、症例と検体のバンク化・標準化を試みた。三年間で200名を超える線維筋痛症患者の症例、ならびに末梢血125名の有核細胞、血漿がストックされた。対象疾患としてのリウマチ性疾患に関しては200名を超す検体が保管されている。これらの標品すでに複数の班員の研究に供されている。今後、これらのサンプルが広く活用されることが望まれる。

**A. 研究目的**

明らかな病因・病態の明らかでない難治性病態に対して、より多くの、かつき多分野からの研究者の参入がブレークスルーを果すことはしばしば見受けられる。その際に、モデルとなる動物、病態、細胞、分子が整備されていることが重要なキーの一つであることは明白である。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・個人情報への漏れ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：200名を超える症例データバンクがすでに構築された（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：2014年2月23日現在、125名線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿がス

トックされた。疾患対象としての関節リウマチに関しては、関節液、関節滑膜のサンプリングを行った検体が200症例を超えている。すでに大部分の本研究班員を前述した東京医科大学の医学研究倫理審査会に共同研究者としての承認が得られたため、複数の班員に供与し、共通プラットフォームとしての意義づけがなされようとしている(例 山野班員)。

病態研究に関しては、これらのサンプルを用い疼痛制御に関する薬剤の副作用の一つである肥満のメカニズムを解明した(知的財産2)。また、同様に検体バンクを活用することにより新規疼痛制御候補薬剤の薬理作用の一端を明らかにした(知的財産3)

#### 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) Omurzakova NA, Yamano Y, Saatova GM, Alybaeva MS, Nishioka K, Nakajima T: Prevalence of Group A b-Hemolytic Streptococcus Among Children with Tonsillopharyngitis in Kyrgyzstan: The Difficulty of Diagnostics and Therapy. *Open Rheumatol. J.* 13: 39-46 (2011)
- 2) Sato T, Fujii R, Konomi K, Yagishita N, Aratani S, Araya N, Aono H, Yudoh K, Suzuki N, Beppu M, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T : Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synoviocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans, *Arthritis Rheum.* 63(12):3833-3842(2011)
- 3) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K: The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod. Rheumatol.* 22:40-44 (2012)
- 4) Yagishita N, Aratani S, Leach C, Amano T, Yamano Y, Nakatani K, Nishioka K, Nakajima T : RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 30: 1281-6, 2012.
- 5) Tanabe C, Maeda T, Zou K, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H : The ubiquitin ligase synoviolin up-regulates amyloid  $\beta$  production by

targeting a negative regulator of  $\gamma$ -secretase, Rer1, for degradation. *J Biol Chem.* 28: 287(53):44203-11, 2012.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: Synoviolin ; a novel regulator for fibrosis, Ubiquitin Drug Discovery and Diagnostics 2011, Four Seasons Hotel, Philadelphia, PA, USA, July 11-13
- 2) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Is Involved in Liver Fibrogenesis, Ubiquitin

- Drug Discovery and Diagnostics 2011, Four Seasons Hotel, Philadelphia, PA, USA, July 11-13
- 3) 八木下尚子、荒谷聡子、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博：Locomo meets Metabo、第12回運動器科学研究会（2011年9月2日～3日、高知）
  - 4) 臼井千恵、荒谷聡子、八木下尚子、西岡健弥、伊藤健司、山野嘉久、中島利博、西岡久寿：ACR予備基準2010の本邦での検証、日本線維筋痛症学会第3回学術集会（2011年9月10日～11日、横浜）
  - 5) Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Toshihiro Nakajima: Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis, American College of Rheumatology The 75th Annual Scientific Meeting, Chicago, Nov 7-8
  - 6) Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: ER stress signaling as a chronicity of inflammation, 2nd Tokyo-Shanghai Rheumatology Workshop 2011, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 13
  - 7) Toshihiro Nakajima: Locomotive syndrome meets metabolic syndrome, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/the 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
  - 8) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Teruhisa Kanazawa, Fukami Nakajima, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: The functions of the post-translational modifications in rheumatoid arthritis, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
  - 9) Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Toshihiro Nakajima: Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
  - 10) Daisuke Hasegawa, Nobuyuki Matsumoto, Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Scott L. Friedman, Toshihiro Nakajima, Fumio Itoh: E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Is Involved in Liver Fibrosis, The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2012), Taipei, Taiwan, February 16-19, 2012.
  - 11) Toshihiro Nakajima: Kyrgyz-Japanese collaboration in medicine, prospects of development., the jubilee international scientific-practical conference "Mirrakhimov's lectures", Kyrgyz Republic, March 27, 2012.
  - 12) 中島利博：私たちの考える慢性疼痛への包括的医療の理想郷とは、市民公開講座「現代の痛み・難病に対する最新の治療～変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症について～」(2012年4月22日、高知)
  - 13) Toshihiro Nakajima: ER stress signaling as a chronicity of inflammation, The 32nd Korean College of Rheumatology (KCR) Korean College of Rheumatology annual scientific meeting and 6th International symposium, the Sejong University Convention Center, Seoul, South Korea, May 18-19, 2012.
  - 14) 島津央、澁谷美雪、上村致信、中谷孝、中島利博：チーム治療における鑑別診断について、第46回高知リウマチ研究会（2012年6月15日、高知）
  - 15) 西森美佐子、澁谷美雪、上村致信、中谷孝、中島利博：線維筋痛症における関節超音波検査の有用性、第46回高知リウマチ研究会（2012年6月15日、高知）
  - 16) Toshihiro Nakajima, Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Hidetoshi Fujita, Kusuki Nishioka: What tells us from Post-neonatal knock out of synoviolin, Ubiquitin Drug Discovery and Diagnostics 2012, University Convention Center in Seoul, South Korea, July 27, 2012.
  - 17) 中島利博：リウマチ性疾患の現在 - 過去 - 未来への挑戦 - 基盤研究 - 起業・創薬 - 国際貢献 -, 鹿児島大学 講演会（2012年8月27日、鹿児島）
  - 18) 中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹：線維筋痛症研究プラットフォームの確率と疼痛シグナル解析モデルの構築、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会（2012年9月16日、長崎）
  - 19) 山野嘉久、渡邊修、荒谷聡子、八木下尚子、藤田英俊、臼井千恵、西岡健司、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹：線維筋痛症における抗-VGKC複合抗体の測定、日本線維筋痛症学会 第4回学術集会（2012年9月16日、長崎）
  - 20) 岡寛、臼井千恵、西岡健弥、山野嘉久、中村郁朗、荒谷聡子、中島利博、西岡久寿樹：

- 線維筋痛症におけるプレガバリンと CPK の上昇について - 臨床例からの解析, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月16日、長崎)
- 21) 西森美佐子、澁谷美雪、上村到信、中谷孝、中島利博 : 線維筋痛症における関節超音波検査の有用性, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月16日、長崎)
  - 22) 薦田昭宏、窪内郁恵、澁谷美雪、中谷孝、中島利博 : 線維筋痛症の運動機能障害に対する理学療法について, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月15日、長崎)
  - 23) 荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹、中島利博 : 線維筋痛症における疼痛シグナル解析モデルの構築, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月15日 16日、長崎)
  - 24) 島津央、澁谷美雪、上村到信、中谷孝、中島利博 : チーム医療における線維筋痛所の鑑別診断, 日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会 (2012年9月15日 16日、長崎)
  - 25) Chiaki Tanabe, Tomoji Maeda, Kun Zou, Junjun Liu, Shuyu Liu, Toshihiro Nakajima, and Hiroto Komano : Synoviolin is involved in the ubiquitination of Rer1 and regulates the generation of amyloid beta, XIIIth International Symposium on Proteinases, Inhibitors and Biological Control, Portoroz, Slovenia, September 22-26, 2012.
  - 26) 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博 : E3ユビキチン化酵素シノビオリンの機能解析, 第170回東京医科大学医学会総会 (2012年11月17日、東京)
  - 27) 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博 : Combination therapy of carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy in mouse lung metastatic model, 第170回東京医科大学医学会総会 (2012年11月17日、東京)
  - 28) 中島利博 : E3ユビキチン化酵素シノビオリンの機能解析, 第170回東京医科大学医学会総会 (2012年11月17日、東京)
  - 29) 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博 : Combination therapy of carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy in mouse lung metastatic model, 第170回東京医科大学医学会総会 (2012年11月17日、東京)
  - 30) Nakajima T: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2013 (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)
  - 31) 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)
  - 32) 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)
  - 33) 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)
  - 34) 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)
  - 35) 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)
  - 36) 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)
  - 37) 中島若巳、薦田昭宏、澁谷美雪、河手真理子、中谷孝、榎田浩史、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)
  - 38) 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)
  - 39) 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5~6日、神奈川)
  - 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 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)
- 50) 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)
- 51) 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)
- 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



厚生省労働科学研究費補助金（慢性の痛みの対策研究事業）

分担総合研究報告書

研究課題： 線維筋痛症の痛みの Pain Vision<sup>®</sup>による痛みの評価と治療薬の反応性に関する研究

分担研究者 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  
岡 寛

FM の 87.0% が女性であり、痛み度 795 は、RA（女性）の痛み度 348 と比べても極めて高い値を示した。治療によって痛み度の低下はみられたが、容易には閾値は是正されなかった。治療を続けることで、閾値の改善が図られた後、さらに痛み度が低下して治癒に向かっていることが考える。その点、ノイロトロピンの治療は、痛みだけでなく、閾値の改善が得られたことは意義が大きい。今後、多数例の検討を続けていく。ノイロトロピンは、FM の閾値改善と痛み度の改善が可能な治療薬であった。

A 研究目的

繊維筋痛症(FM)は、本邦に 200 万人の患者が存在するが、その主訴は全身の痛みである。これまで痛みの定量的な評価は、Numeric Rating Scale (NRS)等による主観的評価によって行われてきた。今回、FM 患者の痛みを定量化システム (Pain Vision<sup>®</sup>) で痛み度を定量的に測定し、客観的な評価と NRS との関係と比較検討した。さらに第 1 選択薬としてノイロトロピン<sup>®</sup> の効果を検討した。

B 研究方法

(対象)当センターに通院している ACR1990 の分類基準を満たす FM 患者 166 人(男性 22 人、女性 144 人、平均年齢 42.5 歳)を測定した。有痛性疾患の対象群として、関節リウマチ (RA) 患者 217 人のうち、持続的有痛患者 31 人(男性 9 人、女性 22 人平均年齢 61.0 歳)を選択した。FM 患者の中から 22 人に

ノイロトロピンを投与した。

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

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

本研究では、電流知覚閾値と痛み度を FM 患者と RA 患者の測定値の比較、FM 患者の NRS スコアと痛み度を比較検討した。FM 患者の中で、初診時にノイロトロピン 1A を静脈投与し、反応性があった例には同剤の内服治療を行った。

(倫理面への配慮)

当研究に参加された患者はすべて同意を得たうえでコード番号表記化し、データと個人が結びつかないように配慮した。

当研究は、大学内の倫理委員会で承認されている。

### C 研究結果

FM での電流知覚閾値(以下閾値)は、男性 (n=22) が  $8.27 \pm 2.25 \mu\text{A}$ (正常人  $8.7 \mu\text{A}$ )で、女性 (n=144 人)は  $7.77 \pm 2.12 \mu\text{A}$ (正常人  $7.7 \mu\text{A}$ )であり、正常人と平均閾値では変わらなかったが、閾値の低い集団が一定の割合で存在した。痛み度は男性  $770.59 \pm 388.96$  女性  $794.95 \pm 673.47$  と男女ともが高かった。

RA では閾値は男性 (n=9)  $11.03 \pm 2.47 \mu\text{A}$ (正常人  $10.0 \mu\text{A}$ )であり、女性 (n=22) では、 $8.78 \pm 2.81 \mu\text{A}$ (正常人  $8.6 \mu\text{A}$ )と男女とも閾値は高い傾向にあった。一方痛み度は、男性では  $333.38 \pm 321.54$ 、女性は  $347.96 \pm 296.16$  であった。

FM 患者(n=161)の NRS スコア平均  $6.1 \pm 1.9$  で、1~3 と答えた 29.4% が痛み度 200 以下であり、また 7~10 と高い評価をした 72.6% が痛み度 500 以上(32.9% が 1000 以上)であった。従って NRS 高値群では、痛み度も高かった。

NRS は投与前後で平均 2.0 低下し、痛み度の減少率は  $62.83 \pm 24.64\%$  であった。また、閾値は  $6.99 \pm 1.55 \mu\text{A}$  から  $8.20 \pm 2.21 \mu\text{A}$  と改善した。

### D 考察と展望

FM の 87.0% が女性であり、痛み度 795 は、RA (女性)の痛み度 348 と比べても極めて高い値を示した。治療によって痛み度の低下はみられたが、容易には

閾値は是正されなかった。治療を続けることで、閾値の改善が図られた後、さらに痛み度が低下して治癒に向かっていくことが考える。その点、ノイロトロピンの治療は、痛みだけでなく、閾値の改善が得られたことは意義が大きい。今後、多数例の検討を続けていく。

### E 結論

ノイロトロピンは、FM の閾値改善と痛み度の改善が可能な治療薬であった。

### F 研究発表

#### 1. 論文発表

1). Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie Usui, Masayuki Ohkura, Makoto Suzuki and Kusuki Nishioka: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase  $\square$  trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia : Arthritis Research & Therapy 2012,14:R217.

2). Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie Usui, Masayuki Ohkura, Makoto Suzuki, Kusuki Nishioka : An open-label long-term phase  $\square$  extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia: Springer Link, Modern Rheumatology, 23:1116-1123, 2013.

3). 岡 寛 : 本邦における線維筋痛症の治療の現状、東京医科大学雑誌、第 71 巻 1 号、2013.

4). 岡 寛 : 内科診療にガイドラインを生かす リウマチ・膠原病 線維筋痛症 medicina (11):381-385, 2013.

5). 岡 寛、小山洋子、中村満行、松本美富士、西岡久寿樹 : 線維筋痛症の痛みの定量化 臨床リウマチ, 2014 印刷中

## 2. 学会発表

- 1). 岡 寛：「多発性付着部痛（炎）を来すリウマチ性疾患の鑑別について」：第117回神奈川県臨床整形外科医会 学術講演会 講演 1、2012年5月（横浜）
- 2). 岡寛、松本美富士：「線維筋痛症の痛みの評価について」：日本線維筋痛症学会 第4回学術集会 教育セミナー（イブニングセミナー） 、2012年9月（長崎）
- 3). 岡 寛：「慢性疼痛症、線維筋痛症の診断の実際」：日本線維筋痛症学会 第4回学術集会 教育セミナー（モーニングセミナー） 、2012年9月（長崎）
- 4). 岡 寛：線維筋痛症のマネージメント：第42回日本慢性疼痛学会 ランチオンセミナー 3、2013年2月(新宿)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(ア)特許取得

該当なし

(イ)実用新案登録

該当なし

(ウ)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）  
分担総合研究報告書

研究課題：線維筋痛症患者の自律神経機能の検討

分担研究者：所属機関 医療法人 行岡医学研究会 行岡病院  
氏名 行岡 正雄

要旨：線維筋痛症(FM)の疼痛には筋肉(筋痛)由来のものがあり、筋痛と関連する筋緊張を惹起すると思われる自律神経機能は、FMでは夜間相対的に副交感神経機能に対して交感神経機能が高くなっており、又健常者では夜間睡眠中に低下する交感神経機能が、FMでは逆に覚醒時に比べて睡眠中に高くなっていることが判明した。

### 1 研究目的

FMは原因不明で全身の疼痛を呈するが平成23年度の研究で筋肉由来の疼痛が存在することが判明した。筋痛の原因として筋緊張、うっ血などが考えられこれには自律神経が関与している可能性が高い。そこでFMの自律神経機能について調査検討したので報告する。

### 2 研究方法

1)歩行困難FMの疼痛発生筋肉の同定とその治療(平成23年度)  
2)睡眠ポリグラフィ(PSG)による睡眠時無呼吸(SAS)の調査と同時記録した心電図のスペクトル分析による睡眠時の自律神経機能の調査(平成24年度)  
3)ホルターECGを用いたスペクトル分析で健常者4例(平均年齢33.2歳)とFM患者8例(48歳)RA6例(60.6歳)の覚醒、睡眠時の自律神経機能の比較調査及び、検討(平成25年度)  
(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

1)歩行不能3例、歩行困難4例の歩行障害を有し、骨、関節、神経に異常を呈しないFM患者に疼痛筋肉を同定し筋痛を治療したところ全例歩行可能となった。(平成23年度報告)  
2)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成分(HF)主として交感神経機能を表わす低周波数成分(LF)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。(平成24年度報告)  
3)以上の結果をふまえてFM8例のホルター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,健常者コントロールでの覚醒中LF/HF4.81,睡眠中LF/HF1.54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と睡眠中と覚醒中のLFが健常者と逆転していた。

### 4 考察

FM患者の筋痛は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。

### 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, 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,繊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: 機能的な身体症候群(中枢機能的な疼痛)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: 機能的な疼痛症候群と線維筋痛症, 運動器慢性痛診療の手引き, 2013.

#### 学会発表

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

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

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

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

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

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

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

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

9)行岡正雄: リウマチとうつ, 中之島リウマチセミナー, 2012.

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

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

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

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

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

#### 2) 海外

口頭発表 1件

原著論文による発表 2件

そのうち主なもの  
論文発表

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

2)Yukinori Okada, Chikashi Terao, Katsunori Ikari, Masao Yukioka, Fumihiko Matsuda, Kazuhiko Yamamoto, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population, nature genetics, 44巻5号511-516, 2012.

#### 学会発表

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

#### 7 知的所有権の出願・取得状況

1)特許取得

なし

2)実用新案登録

なし

研究課題：線維筋痛症の精神医学的側面に関する研究

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

**概要：**

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

### 1 研究目的

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

### 2 研究方法

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

### 3 研究結果

1) 平成23年度：CBTについては、一般に、導入の際、その副作用や症候移動の検討、適切な刺激反応分析などが必要であり、そのためには詳細な面接が不可欠である。「痛み、即CBT」という考え方は不適切であると考え。うつ病にともなう痛みに対しては、抗うつ薬の使用などが求められる。また、Disease-mongeringについては、製薬メーカーの思惑、患者の希望などの間で、慢性疼痛を扱う医師、また線維筋痛症の専門医において

は、バランスのとれた判断が求められる。

2) 平成24年度：線維筋痛症症例にみられる精神症状、重症度は、ケースにより様々で、一定の法則性がなく、随伴症状、comorbidityの関係性に

ついては、多彩な組み合わせの可能性が示唆される。また線維筋痛症症例の生活史についても、必ずしも一定の法則性があるわけではない。特に治療反応性に乏しいケースに対しては、詳細な病歴聴取から得られる情報も、症状軽減へのアプローチに寄与する可能性が考えられた。

3) 平成25年度：北里大学東病院口腔心身症外来は、精神神経科内に設置されている特殊外来である。今回は、開設時の平成19年4月から平成25年12月までに、当外来を受診した患者76例（女性：61例、男性15例）を調査した。当外来を受診した口腔関係の主訴は、口腔歯肉痛24名（31.6%）、舌痛16名（21.1%）、口腔内の粘つき・乾燥感12名（15.8%）、歯痛6名（7.9%）、顎運動5名（6.6%）、顎関節痛4名、かみ合わせ4名（各5.3%）、口唇痛3名（3.9%）となっている。口腔領域における痛みに関係する主訴を合わせると53例（69.7%）になる。以降痛みを主訴とする群（以下OP（+）群）と、主訴が痛みでない群（以下OP（-）群）を比較すると、先に示した年齢層は、OP（+）群53例（女性44名、男性9名）が、初診時平均年齢63.5歳、OP（-）群23例（女性17例、男性6例）は初診時平均年齢60.0歳と、OP（-）群のほうが、若干若かった。初診時年齢は、中高年の女性が多く、慢性の痛みを有する患者、線維筋痛症患者の年齢分布と一致する。OP（-）のケースとは、口腔内の粘つき、乾燥感や顎運動の異常（顎がガクガクする、位置が一定しない、など）を訴えるケースであり、受診年齢層ではOP（+）群に比べて若干若く、薬剤使用による影響が契機であることが多かった。一方OP（+）群は、契機がはっきりせず、痛みが先行し、病悩期間が長く、受診医療機関数が多い傾向にあった。紹介する経緯についてはそれぞれのケースごとに検討しているわけではないが、OP（+）群では歯科医師からの紹介が多かった。原因のわからない痛みに関して、歯科医師も診断治療に苦慮している可能性がある。精神科疾患は、持続性疼痛性障害、心気障

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

#### 4 考察

線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛について、精神医学の観点から考えることとしては、痛みの出現、発展の因子として、身体要因以外に考えることないか、慢性化している原因は何か、薬物療法、非薬物療法として適切でない対応がなされていないか、ということが挙げられよう。

については、線維筋痛症症例の発達史、生活史、精神症状、随伴症状、comorbidityの関係について検討することで、またについては、CBT、特に痛みに対するCBTについて検討することで、慢性疼痛に対する精神医学的なアプローチを考えるとできると思い、研究を進めてきた。そして、この領域の医療全体、成因や対応全般について、Disease-mongeringという問題についても取り上げて検討した。結果としては、生活史、発達史、それぞれの精神症状、随伴症状などについて、一定の法則性は見いだせず、comorbidityについても様々な組み合わせの可能性が見いだせる、というものになった。対応については、CBTの効果が一定してないようであり、このことから、導入の検討は必ずしも適切にされていない可能性が示唆された。Disease-mongeringという問題については、きちんとした枠組みや対応を決めておかないと、例えば精神科領域における、うつ病や発達障害の医療のような、不適切な広がりにつながりかねないことが、注意すべきことであろう。最終年度は、身体症状を呈しつつ、精神的問題がある、あるいは疑われるケースを調査した。慢性疼痛患者においては、それぞれのケースごとに、疼痛が出現する前後で、その持っている情報や経験、思考などが異なるため、受診機転、治療反応性、治療経過も異なっていくことが示唆された。治療対応に際しては、詳細な病歴聴取を行い、そのケースに適切な方法を検討することが重要であると考える。

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

#### 5 評価

##### 1) 達成度について

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

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

線維筋痛症の位置づけが国際的にもなおあ

いまいであるため、日本の現状を明らかにできたと考える。

##### 3) 今後の展望について

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

##### 4) 研究内容の効率性について

特に記載すべきことはない。

## 6 結論

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

## 7 研究発表

### 1) 国内

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

そのうち主なもの

論文発表

宮岡等「身体表現性障害 A.障害の概念について B.身体化障害」疾患・症状別 今日の治療と看護 改訂第3版 803-806頁 2013.03.30.

宮岡等「Disease-mongeringと線維筋痛症」精神神経学雑誌2012 114巻 第107回日本精神神経学会学術総会シンポジウム：今日の新たな病気と精神医学 SS356-359 2013.02.

中久木康一 和気裕之 宮地英雄 六島聡 一天笠光雄 宮岡等「口腔外科における精神科リエゾン外来を10年間に受診した患者の臨床統計的検討」日本歯科心身医学会雑誌第27巻1・2号 10-18頁 2012.12.25.

学会発表

会長講演 宮岡等

「線維筋痛症の科学性と社会性」日本線維筋痛症学会第5回学術集会 2013.10.5.

口演 宮地英雄 吉田勝也 宮岡等

「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛患者の精神医学的検討」第37回神奈川心身医学会総会・学術集会 2013.9.14.

### 2) 海外

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

## 8 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1 特許取得	なし
2 実用新案登録	なし

3 その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
分担総合研究報告書

研究課題：若年性線維筋痛症の臨床像の把握と治療法の開発に関する研究  
研究分担者：横田俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授  
研究協力者：菊地雅子 横浜市立大学附属病院助教  
宮前多佳子 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

外来受診者の問診により臨床的症候と症状を検討する。疼痛に関しては部位、持続時間、疼痛の誘発要因など、また自

律神経症状、睡眠障害、平熱、胃腸障害などについて詳細に問診するとともに、アンケート調査を行い集計する。

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

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

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

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

### C. 研究結果

- (1) 男女比：1:8。発症年齢： $11.7 \pm 2.4$  歳（発症は 9~12 歳に集中していた）、診断時年齢： $12.7 \pm 2.4$  歳、調査時年齢： $14.4 \pm 2.8$  歳。
- (2) 発症契機：両親の離婚(1/3)、父親の遠隔地への単身赴任、外傷・手術、転居などが挙げられた。
- (3) 理学的診察所見：全身の皮膚・筋についてわずかな力で把握を行っても、疼痛を訴えた。関節部位の発赤・腫脹はなかった。圧痛点は全例で陽性で、ほとんどの例で圧痛点 18ヶ所中 18ヶ所に圧痛を認めた。
- (4) 臨床症状：全身疼痛、腰痛がほぼ全例に認められ、頭痛、腹痛を呈する例も多かった。慢性疲労感、交感神経優位の自律神経障害、睡眠障害

（入眠障害、中途覚醒）、低体温が共通に認められた。アンケート調査では、全身痛と慢性疲労感がいずれも 90%を占め、次いで関節痛(78%)、allodynia(70%)、筋力低下(70%)、睡眠障害(67%)、筋痛(63%)、手足の末梢冷感(63%)、うつ気分(63%)、手足のしびれ感(52%)、月経困難(50%)、発汗過多(44%)、過敏性腸炎(37%)、低体温(37%)、記憶力低下(37%)などが多くの症例で認められた。一部には自殺願望を有する例、醜形恐怖に苛まれる例などが存在した。

- (5) 検査値の異常：一般検査に異常はなく、肝機能検査、腎機能検査、甲状腺機能検査に異常を認めなかった。遊離脂肪酸が高値で、総ケトン体が低値で、ミトコンドリア機能の異常が推定された。抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 SS-A 抗体はいずれも陰性であった。
- (6) 画像検査：筋・関節の CT、MRI に炎症所見は認めなかった。
- (7) 生活障害：登校障害、摂食障害、歩行障害（杖使用、車椅子使用が約 1/3 の症例に認められた）などが共通の所見として認められた。
- (8) 性格傾向：完璧主義、コミュニケーション障害（＝「良い子」を演じてしまい、友人関係を築けない）、反抗期のない“良い子”が特徴的であった。アンケート調査によると、頻度の高かったものは凝り性、責任感が強い、負けず嫌い、真面目、我慢強い、頑固、繊細など、逆に頻度の低かったものは内気、非社交的、集

中力散漫、虚栄心が強い、もの静か、変わり者、非現実的、冷淡などであった。

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

#### D. 考察

若年性線維筋痛症の一般認識度は依然低い。この研究班では小児例特有の臨床的特徴を明らかにし、環境分離入院を

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

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

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

本症に長く罹患している病児の場合には、単に全身疼痛や腰部痛、頭痛のみならず、過度の手掌発汗、胃部膨満感と逆流性食道炎、過敏性腸疾患、不眠傾向などが重層してくる傾向が伺われた。いずれも交感神経系優位の自律神経障害を示唆している。母親からの過干渉が病因のひとつと考えると、病児は過度のストレスがつけねに加わった状態にある。最

近の神経炎症の考え方からすると、青斑核への心的ストレスがノルエピネフリンの持続的かつ過度の産生を促し、その直下にある交感神経中枢がつけねに活性化された状態に置かれることが病因に関わっているのかも知れない。ノルエピネフリンはさらに視床を活性化し、周囲ミクログリアの活性化をも促すとの報告があり、今後、神経炎症の関わりについての検討がすすめられるべきであると思われる。

#### E. 結論

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

## F. 評価

### 1) 達成度について

目的に沿った達成が得られた。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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

### 3) 今後の展望について

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

### 4) 研究内容の効率性について

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

## G. 研究発表

### 1) 国内

< 論文発表 >

1. 厚生労働省研究班編「線維筋痛症診療ガイドライン（2009 年版）」日本リウマチ財団発行。「小児の線維筋痛症」p75～82.
2. 日本線維筋痛症学会編「線維筋痛症診療ガイドライン（2011 年版）」日本医事新報社発行。「小児の線維筋痛症の診療と治療」

p141～148.

3. 日本線維筋痛症学会編「線維筋痛症診療ガイドライン（2013 年版）」日本医事新報社発行。「小児の線維筋痛症の診療と治療」p148～155.

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

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

6. 横田俊平、梅林宏明、宮前多佳子、他。小児期の線維筋痛症 3 症例の経験。日本小児科学会誌 2007;111:53-57.

### 2) 海外

< 論文発表 >

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

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

### 1. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし。



厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
分担総合研究報告書

研究課題：病態研究：線維筋痛症の高次脳機能の解析

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

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

#### A. 研究目的

線維筋痛症は全身の疼痛を主症状として不眠、抑うつ、全身の疲労感や種々の精神神経症状を伴う原因不明の疾患である。近年、増加の一途をたどり、人口の1.66%の患者が存在していることが判明した。しかし線維筋痛症の病態は全く解明されておらず、本疾患の発症機序の解明とその治療法の確立が、国家プロジェクトとして火急の問題とされていることは明白である。これまでに線維筋痛症患者ではSPECT (Single Photon Emission Tomography)にて、default mode networkの血流異常が存在することや、電気けいれん療法にて視床の血流改善を介して線維筋痛症の痛みの改善を確認しており、線維筋痛症を脳内の機能障害と仮定することにより、患者内で生じていることを合理的に説明できるという思いに至った。本研究は、PET (positron emission tomography) を用いて線維筋痛症の脳の糖代謝の解析を行った。

#### B. 研究方法

線維筋痛症患者群18名と健康者群18名に対して、PETを施行し、<sup>18</sup>F-FDG PETを用いて糖代謝を測定したデータを収集した。

（倫理面への配慮）

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

#### C. 研究結果

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

上中頭回での糖代謝の低下が認められた。

#### 考察

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

#### 結論

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

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

2. **Usui C**, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol.* 2012 ;22(1):40-4

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

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

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

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

7. **Usui C**, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol.* 2013;23(5):846-850

8. Ohta H, Oka H, **Usui C**, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. A randomized, double-blind,

multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2012 ;12;14(5):R217

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

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

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

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

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

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

15. **Usui C**, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y,

Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great east Japan disaster Arthritis Research & Therapy 2013, 15:R130

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

## 2.学会発表

1. **白井千恵**、荒谷聡子、八木下尚子、西岡健弥、伊藤健司、山野嘉久、中島利博、西岡久寿樹：ACR 予備基準2010 の本邦での検証 第3回 線維筋痛症学会 9/10-11, 2011

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

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

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

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

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

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

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

9. 岡 寛、**白井千恵**、西岡健弥、山野嘉久、中村郁郎、荒谷聡子、中島利博、西岡久寿樹：線維筋痛症におけるプレガバリンとCPKの上昇について-臨床例からの解析-第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

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

11. 中村郁郎、西岡健弥、**白井千恵**、長田賢一、山野嘉久、友利 新、一林 久雄、石田 光裕、松本美富士、西岡久寿樹：本邦における線維筋痛症のインターネットによる疫学調査 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

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

13. 山野嘉久、渡辺 修、荒谷聡子、八木下尚子、藤田英俊、**白井千恵**、西岡健弥、伊藤健司、長田賢一、中村郁郎、岡 寛、中島 利博、西岡久寿樹：線維筋痛症患者における抗VGKC抗体の測定 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

14. 中島 利博、荒谷聡子、**白井千恵**、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁郎、岡 寛、西岡久寿樹：線維筋痛症研究プラットフォームの確立と疼痛シグナル解析モデルの構築 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

15. 荒谷聡子、**白井千恵**、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁郎、岡 寛、西岡久寿樹、中島 利博：線維筋痛症における疼痛シグナル解析モデルの構築 第4回 線維筋痛症学会 9/14-15, 2012 長崎

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

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

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

18. 白井千恵、八田耕太郎：modified ACR予備診断基準2010の本邦での検証 第25回 日本総合病院精神医学会総会 11/30-12/1, 2012 東京

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1 特許取得

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

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

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし



## 線維筋痛症患者における抗VGKC複合体抗体の測定

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
山野 嘉久

### 研究要旨：

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）は、3カ月以上持続する慢性の全身性疼痛と、不眠、疲労感、気分障害、認知障害などを特徴とする原因不明の疾患である。これまで本疾患の診断に役立つバイオマーカーは発見されておらず、そのため診断に苦慮することが多いと同時に病態理解も進んでいない現状にある。そこで我々は、FM患者にしばしば認められる筋肉の不随意運動に着目し、同じ筋肉の不随意運動を特徴とするアイザックス症候群の病態に関連するといわれる電位依存性 K<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。具体的にはFM患者36例を training set（20例）と test set（16例）の2群に分け、それぞれの血清中に含まれる抗VGKC複合体抗体をRIA法によって測定した。その結果、training set 20例中4例陽性（20%）、test set 16例中5例陽性（31.3%）となり、異なる患者群による再検証に成功した。これまで抗VGKC複合体抗体陽性の疾患としてアイザックス症候群、モルヴァン症候群、非ヘルペス性辺縁系脳炎が報告されているが、慢性の全身性疼痛を主徴とする疾患は存在せず、今回の結果は「抗VGKC複合体抗体関連のFM」という新しい疾患概念が存在する可能性を示唆する。その確立は、FMや慢性疼痛の理解にパラダイムシフトをもたらすと期待される。今後、この「抗VGKC複合体抗体関連FM」の病態を明らかにするとともに、臨床的に問題となるうつ病やリウマチ性疾患等との鑑別における抗VGKC複合体抗体検査の有用性について検討する必要がある。

### A. 研究目的

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）は、3カ月以上持続する慢性の全身性疼痛と、不眠、疲労感、気分障害、認知障害などを特徴とする原因不明の疾患である。本疾患は血液検査や画像診断に異常を認めないことが多く、しかもこれまで診断に役立つバイオマーカーも発見されていないため、診断に苦慮することが多いと同時に病態理解も進んでいない現状にある。

そこで本研究では、このFM患者にしばしば認められる筋肉の不随意運動（筋肉の

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

島大学医学部神経内科学教室の渡邊修先生と共同で進めることとした。

## B. 研究方法

対象は健常者13例およびFMの診断基準(1990 ACR criteria & 2010 ACR criteria)を満たすFM患者20例(training set)と異なるFM患者16例(test set)とし、各症例の血清中に含まれる抗VGKC複合体抗体の有無を検討した。倫理委員会で承認された同意書を得たうえで採取・保存した患者血清を、鹿児島大学医学部神経内科学教室の渡邊修先生に送付し、抗VGKC複合体抗体をRIA法にて測定した。測定方法は、以下のとおりである。

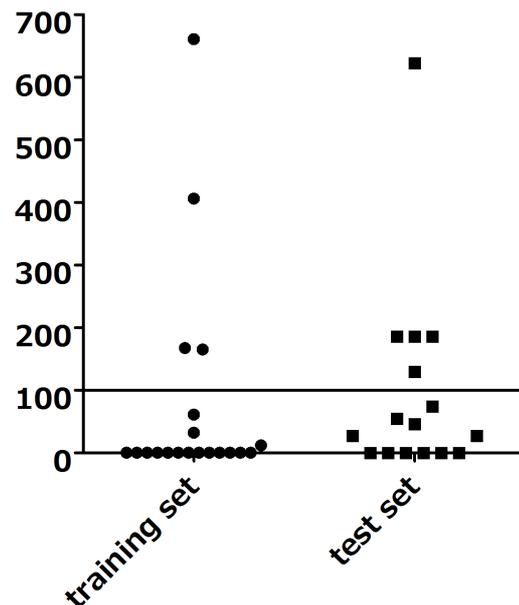
1. 兔の脳組織から抽出したVGKCとヨウ素<sup>125</sup>I-デンドロトキシンの複合体を患者血清と混合。
2. 2-8℃で24時間インキュベーション。
3. 抗原-抗体複合体に抗ヒトIgGを加え1.5時間反応。その後、遠心し、上澄みにある比結合<sup>125</sup>I-デンドロトキシン-VGKCを吸引除去。
4. 沈殿物の放射エネルギーをカウンターにて測定。100以上を抗体陽性とする。

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

## C. 研究結果

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

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



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

抗VGKC複合体抗体陽性FM患者における臨床症状は、筋肉のこむら返りを主徴とするアイザックス症候群とは異なっており、基本的には、慢性の全身性疼痛を主徴としていた。現在、陽性患者の経過を観察しているが、特に筋症状が悪化してくることはない。

抗VGKC複合体抗体が陽性であった5例のうち、3例に対して抗けいれん薬(ガバペンチン、クロナゼパム)で治療したところ、痛みVASが100から30前後にまで著明に改善した。

## D. 考察

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

候群の欧米や本邦で報告されている3割に匹敵するものである。

2012年、メイヨークリニックの研究グループから、慢性疼痛を有する患者に抗VGKC複合体抗体が高頻度で認められるとの報告がなされ ( Klein CJ, et al., Neurology, 2012 )、今回の我々の結果と共通点があると思われる。

これまで抗VGKC複合体抗体陽性の疾患としてアイザックス症候群、モルヴァン症候群、非ヘルペス性辺縁系脳炎が報告されているが、慢性の全身性疼痛を主徴とする疾患は存在しないため、今回の結果は「抗VGKC複合体抗体関連のFM」という新しい疾患概念が存在する可能性を示唆する。これまでのFMの診断基準は臨床的な特徴に基づいたものであり、様々な疾患群が混在している可能性が高い。本研究結果は、FMの診断に初めてバイオマーカーに基づく診断と、新しい疾患概念の提唱に結びつく可能性があり、FMが精神的な疾患であるという偏見をなくし、FMの病態機構解明を飛躍的に進展するうえで、画期的な成果であると考えられる。

今後は、本仮説を証明するために、うつ病やリウマチ性疾患との鑑別における有用性について検討することが必要と考えられる。

#### E. 結論

FM患者には抗VGKC複合体抗体が陽性となる一群が存在することを2つの異なる患者群を用いて証明することに成功した。抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者の臨床的な特徴から、「抗VGKC複合体抗体関連FM」という新しい疾患概念を提唱できる可能性があり、本疾患のみならず慢性疼痛の理解や研究分野に飛躍的な進歩をもたらすと思われる。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項はありません。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H., Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. **Mod Rheumatol**, 24(1): 129-136, 2014.
- 2) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. **Arthritis Res Ther**, 15:R130, 2013.
- 3) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. **Mod Rheumatol**, 23(5):846-850, 2013..
- 4) 山野嘉久、他21名. 線維筋痛症と神経内科的疾患の鑑別. **線維筋痛症診療ガイドライン2013**, 日本線維筋痛症学会編, 67-71 / 219, 日本医事新報社, 2013.
- 5) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. **Mod Rheumatol**, 22(1):40-44, 2012.

- 6) Yagishita N., Aratani S., Leach C., Amano T., Yamano Y., Nakatani K., Nishioka K. and Nakajima T. RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. **Int. J. Mol. Med.**, 30:1281-1286, 2012.
- 7) Sato T., Fujii R., Konomi K., Yagishita N., Aratani S., Araya N., Aono H., Yudoh K., Suzuki N., Beppu M., Yamano Y., Nishioka K., Nakajima T. Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synovial cell proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. **Arthritis Rheum**, 63(12): 3833-3842, 2011.

## 2. 学会発表

- 1) 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹. FM 患者における抗電位依存性 K<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.
- 2) 山野嘉久. 線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定. 厚生労働科学研究費補助金慢性の痛み対策研究事業「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究」班平成 24 年度第 2 回班会議, 2013 年 2 月 11 日, 三重.
- 3) 中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹. 線維筋痛症研究プラットフォームの確立と疼痛シグナル解析モデルの構築, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 16 日, 長崎.
- 4) 山野嘉久、渡邊修、荒谷聡子、八木下尚子、藤田英俊、臼井千恵、西岡健弥、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹. 線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 16 日, 長崎.
- 5) 西岡健弥、中村郁朗、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹. FAS-31 を用いた線維筋痛症の治療評価, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会 2012 年 9 月 15 日, 長崎.
- 6) 中村郁朗、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、山野嘉久、友利新、一林久雄、石田光裕、松本美富士、西岡久寿樹. 本邦における線維筋痛症のインターネットによる疫学調査, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.
- 7) 西岡健弥、臼井千恵、岡寛、長田賢一、山野嘉久、西岡久寿樹. 線維筋痛症における Restless legs syndrome の合併と治療について, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.
- 8) 荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹、中島利博. 線維筋痛症における疼痛シグナル解析モデルの構築, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.
- 9) 岡寛、臼井千恵、西岡健弥、山野嘉久、中村郁朗、荒谷聡子、中島利博、西岡久寿樹. 線維筋痛症におけるプレガバリンと CPK の上昇について-臨床例からの解析-, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.

- 10) Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011. November 2011, Tokyo.
- 11) Sato T., Fujii R., Konomi K., Yagishita N., Aratani S., Araya N., Aono H., Yudoh K., Suzuki N., Beppu M., Yamano Y., Nishioka K., Nakajima T. SPACIA1/SAAL1: A newly identified gene associated with aberrant proliferation of synovial fibroblasts. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo: The 8th GARN Meeting November 2011, Tokyo.
- 12) 山野嘉久 線維筋痛症患者における抗 VGKC 抗体の測定 平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金 慢性の痛み対策研究事業「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究」研究報告会 2012 年 2 月 11 日 三重.
- 13) 澁谷美雪、岡寛、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹 線維筋痛症のストレスコーピングと症状マネジメント 第 3 回日本線維筋痛症学会 学術集会 2011 年 9 月 11 日 横浜.
- 14) 臼井千恵、荒谷聡子、八木下尚子、西岡健弥、伊藤健司、山野嘉久、中島利博、西岡久寿樹 ACR 予備基準 2010 の本邦での検証 第 3 回日本線維筋痛症学会 学術集会 2011 年 9 月 10 日 横浜.
- 15) 八木下尚子、荒谷聡子、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博 Locomo meets Metabo 第 12 回運動器科学研究会 2011 年 9 月 3 日 高知.
- 16) 八木下尚子、荒谷聡子、佐藤知雄、藤井亮爾、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博 E3 コピキチンリガーゼシノビオリンの線維化への関与 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011 年 7 月 18 日 神戸.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

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

分担研究者 氏 名 長田 賢一

所属機関 聖マリアンナ医科大学神経精神科准教授

**【研究要旨】**

線維筋痛症は全身性に痛みを生じる難治性慢性疼痛疾患である。不眠症の治療薬である抑肝散は、5-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( $P=0.0043$ )。従って線維筋痛症の臨床症状の改善と睡眠の改善は関連している

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と、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）  
分担総合研究報告書

研究課題：慢性疲労症候群と線維筋痛症

分担研究者 倉恒 弘彦  
所属機関 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、ポーツとする、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。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、 $[^{11}\text{C}]$  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

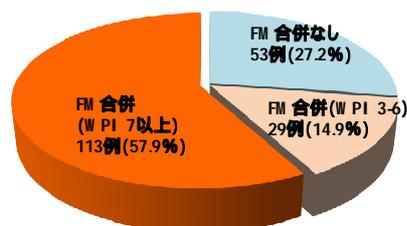


図 1.

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

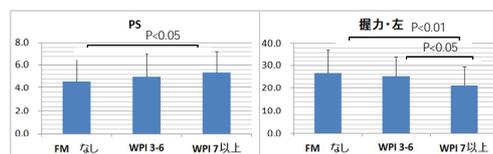
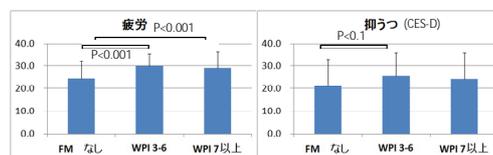


図2. 3群における疲労、抑うつ、P S、握力

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

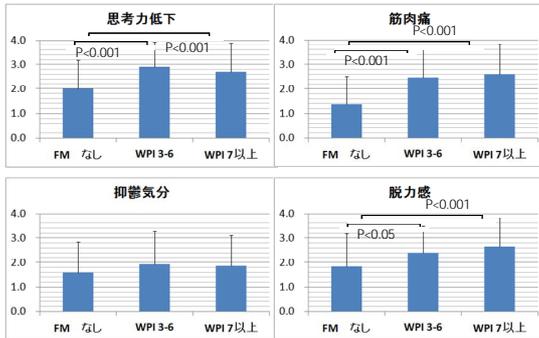


図3. 思考力低下、筋肉痛、抑うつ、脱力感

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

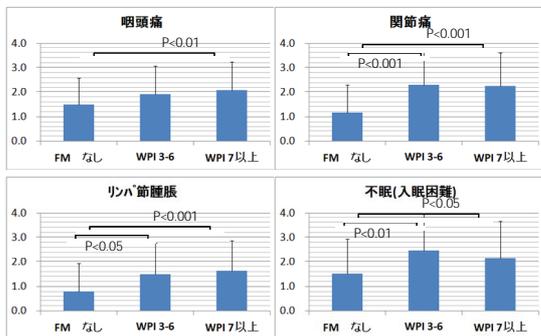


図4. 咽頭痛、関節痛、リンパ節腫脹、不眠

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

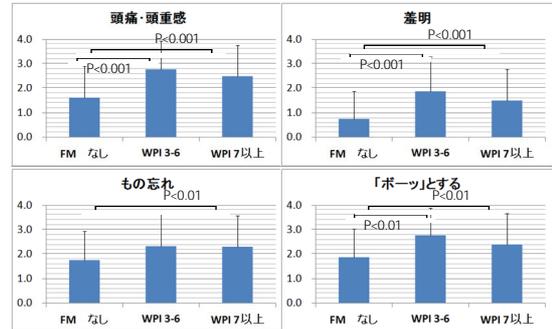


図5. 頭痛、羞明、物忘れ、「ボーッ」とする

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

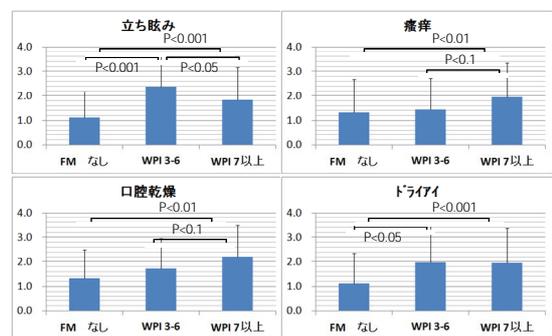


図6. 立ち眩み、掻痒、口腔乾燥、ドライアイ

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

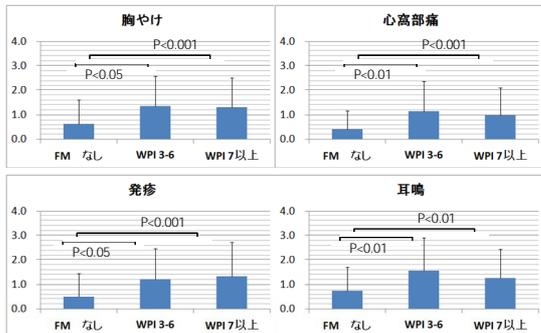


図 7 胸やけ、心窩部痛、発疹、耳鳴り

### 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

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
分担総合研究者研究報告書

研究課題 線維筋痛症患者の鍼灸院における実態調査

研究協力者 伊藤 和憲

所属機関 明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学教室

線維筋痛症に対する調査では、線維筋痛症の患者は推定200万人存在すると言われているが、実際に診断を受けている患者の割合はそれほど多くない。そこで、鍼灸院に来院する患者の中で、全身に痛みを訴えている患者を対象に、線維筋痛症の予備診断基準を満たす患者の割合について調査を行った。対象は鍼灸治療を行っている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。慢性的な痛みを訴える患者の組み入れ条件、3ヶ月以上継続的に痛みを訴えている、全身の2箇所以上に痛みが存在している、リウマチ性の疾患を有しないとし、該当者には線維筋痛症の新診断基準を評価した。その結果、対象となった患者の年齢は  $64.5 \pm 17.0$  歳（mean  $\pm$  S.D.）、男女比は1:2.7、罹病年数は  $7.9 \pm 10.1$  年、痛みのVASは  $46.2 \pm 24.7$  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変形性膝関節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20.8%、鍼灸院に来院した患者全体では9.9%も存在した。今回、鍼灸院に来院した患者に対して、線維筋痛症の予備診断基準を調査したところ、鍼灸院に来院した患者の9.9%に診断基準を満たすものが存在した。以上のことから、鍼灸院に線維筋痛症の可能性のある患者が多く来院していると予想された。

## A. 研究目的

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

一方、日本における慢性疼痛保有率が人口の13.4%に認められることを考えると、線維筋痛症患者は稀な慢性疼痛疾患ではない。しかしながら、線維筋痛症の認知度は低く、国民だけでなく医療者の中にも線維筋痛症を知らないものや、名前は聞いたことがあっても病態などの詳しい内容は知らないものが多いのも現状である。実際、線維筋痛

症を中心に診察しているリウマチ登録医を対象にした調査では、線維筋痛症として診断・診療した患者数は2009年の1年間でわずか1万1000名であったとの報告もある。しかしながら、線維筋痛症患者は推定200万人いると言われていることから、線維筋痛症患者の多くは適切な診療や治療を受けられないまま、医療機関を転々としている可能性が指摘されている。

線維筋痛症患者が適切な診断や治療を受けていない理由には様々なものが考えられる。特に、線維筋痛症を診断するための血液検査やレントゲン検査などの特異的な所見が存在しないことから、線維筋痛症に関する理解や専門的な知識がないと診断することは難しく、そのことが原因の1つとも考えられている。また、線維筋痛症は複雑な病態

であるが故に、様々な症状を引き起こすことが報告されている。実際線維筋痛症の主症状である全身の痛みは91.7%に認められるが、その他、疲労感が90.9%、頭痛が72.1%に、不安感が64.3%、こわばりが63.7%、腹部症状が44.2%に存在することが報告されており、患者ごとの症状は異なり、多彩な症状を呈することが1つの特徴である。そのため、線維筋痛症に特異的な治療方法はなく、患者は症状ごとに様々な治療法を行っているのが現状である。

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

そこで、本研究では鍼灸治療を受けている患者の中に、線維筋痛症の診断を満たしている患者がどの程度存在するのかを検討するために、全国調査を行う前段階として、ランダムに選んだ全国の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：3施設、鍼灸整骨：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幅のものをを用い、右端に「今まで経験し最大の痛み」、左端に「痛みなし」と記載した。また、FIRSTは「Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screen Tool (FIRST), Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J: 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296名のうち、3ヶ月以上継続的に痛みを訴えている、全身の2箇所以上に痛みが存在している、リウマチなどの全身性に痛みを訴える明らかな疾患を有さない(線維筋痛症は省く)の3つの条件を満たした患者の400名であり、全患者の47.6%に相当した。400名の年齢は、64.5±17.0歳であり、男女比は1:2.7であった。また、対象者の罹病期間は7.9±10.1年であり、調査段階での痛みの強さ46.2±24.7mm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(図1)。

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、次いで変形性膝関節症などの膝疾患であったが、線維筋痛症の診断を受けているものも4.5%存在した(図2)。また、痛みの強さに関しては線維筋痛症が一番強い傾向にあったが、疾患の違いで痛みの強さに違いは認められなかった(図3)。

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(図4A)。なお、慢性痛患者の線維筋痛症の診断基準であるWPIは5.2±3.9点、SSIは3.7±2.4点であり(図4B)、2つの合計値(FS)は8.6±5.5点であった。

診断名とWPI、SSI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(図5)。

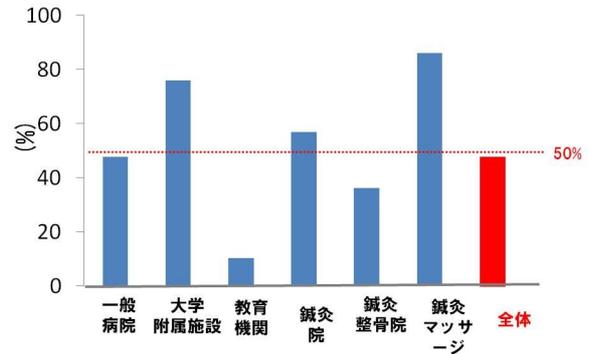


図1：各施設に占める慢性痛患者の割合

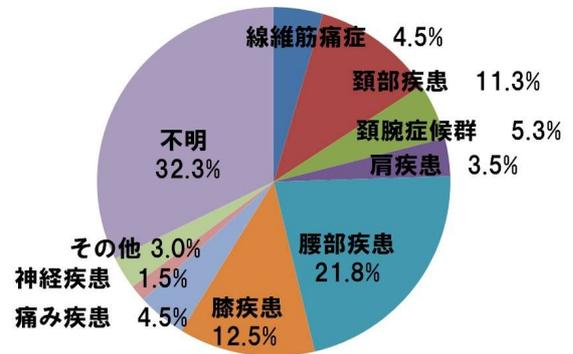


図2：診断名

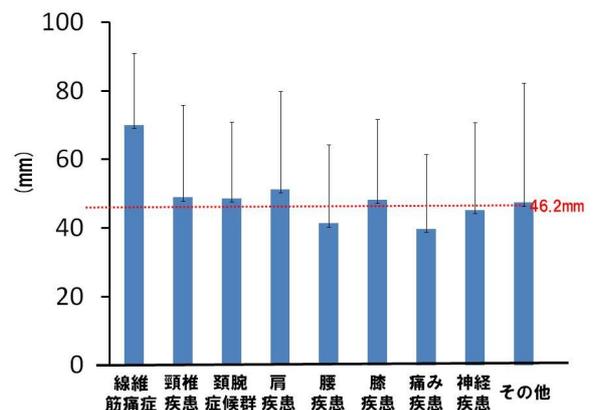


図3：各疾患と痛みの強さ

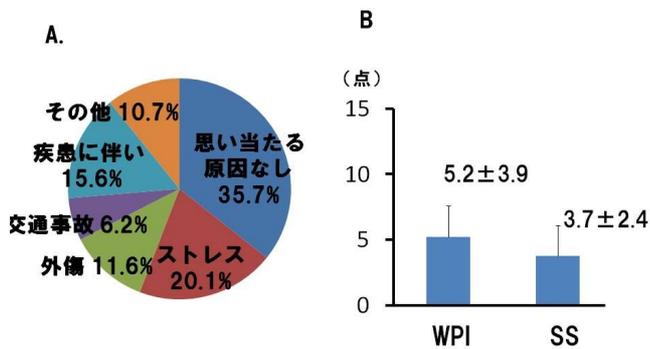


図4：痛みのきっかけと線維筋痛症の診断基準

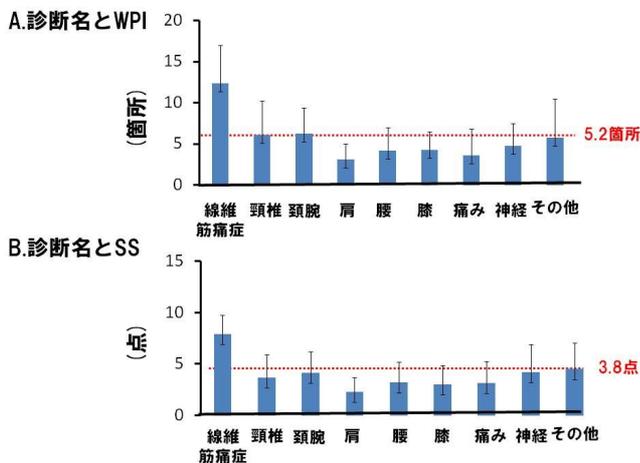


図5：各診断名とWPIとSSの関係

## 2. 線維筋痛症の診断基準に関する評価

診断基準に従い 3ヶ月以上症状が続き、他の疼痛を示す疾患がなく、WPIが7点以上で身体症状が5点以上、またはWPIが3～6点で身体症状が9点以上を線維筋痛症と判断した場合、3ヶ月以上痛みがある患者のうち20.8%が線維筋痛症の可能性があると考えられた(図6A)。また、痛みの有無に関わらず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た(図6B)。

一方、線維筋痛症の診断を満たしていた患者の割合は疾患ごとで異なり、頸部疾患や頭部疾患で多い傾向にあったが、肩疾患では診断を満たすも

のが存在しなかった(図7)。また施設においても診断基準を満たす患者の割合は異なり、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が、低いと思われる施設でも線維筋痛症の人口比率から考えると高いものであった(図8)。

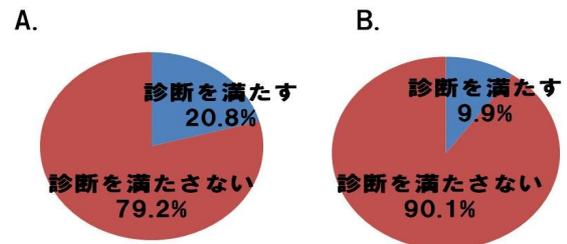


図6：全患者に絞める診断基準を満たす患者の割合

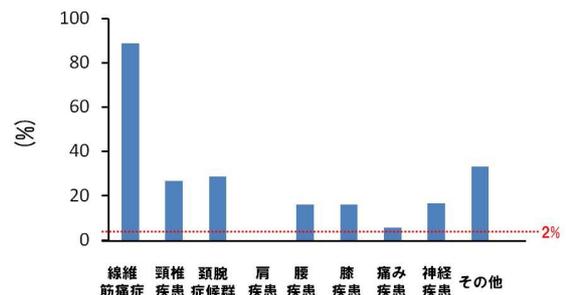


図7：各診断名と線維筋痛症の診断率

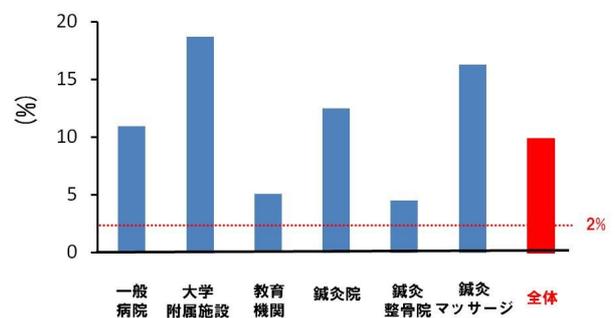


図8：各施設と線維筋痛症患者の割合

### 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、0点は15.5%、1点は15.8%、2点が20.0%、3点が11.5%、4点が12.5%、5点が7.0%、6点が7.5%と2点が最も多かった。また、5点を線維筋痛症のカットオフ値とした場合、3ヶ月以上痛みがある患者のうち22.0%が線維筋痛症の可能性があると考えられた。

また、鍼灸治療に来院した患者の10.5%はFiRSTにおいて線維筋痛症の可能性があると考えられた。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(図9)。以上のことから、痛みの強さとFiRSTの関係は必ずしも高いものではなかった。

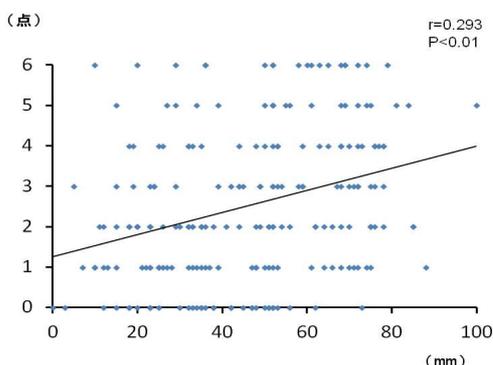


図9：痛みの強さとFiRSTの相関性

### 4. FiRST日本語版と新診断基準の相関性

今回、線維筋痛症の診断基準として、FiRST日本語版と2011年度のガイドラインに従った新診断基準を用いたが、両者の相関は $r=0.553$ ( $p<0.01$ , Bartlett検定)であった(図7)。そのため、FiRST日本語版では来院した患者の10.5%が、また2011年度診断基準では9.9%が線維筋痛症の可能性を示唆しており、両者の評価はほぼ同等であった(図10)。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)と相関性は認められるものの、その相関の程度は低かった(図11)。

一方、線維筋痛症の新診断基準を満たす患者の中でFiRSTの基準である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。また、FiRSTの点数と診断基準の関係性を検討した結果では、FiRST3点以上で診断基準を満たすものが41.6%、4点以上は47.2%、5点以上は58.6%、6点は66.7%となった(図12)。

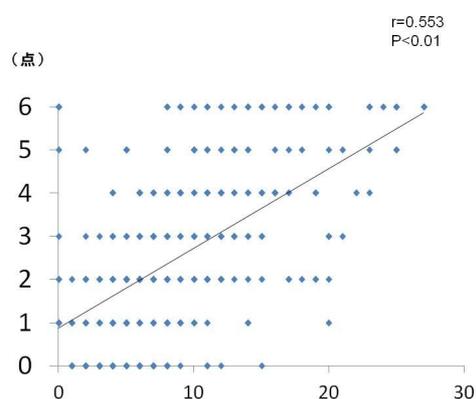


図10：FiRST日本語版と新診断基準の相関性

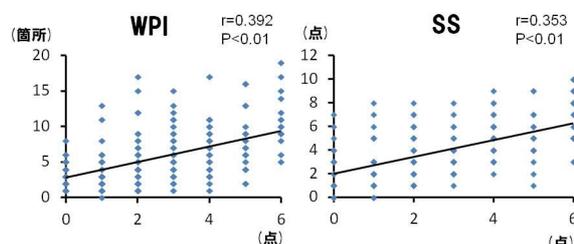


図11：FiRSTの各項目と診断基準の相関性

	全体	FiRST5点以上	割合
基準を満たす	83	30	37.5%

	全体	基準を満たす	割合
FiRST3点以上	154	64	41.6%
FiRST4点以上	108	51	47.2%
FiRST5点以上	58	34	58.6%
FiRST6点	30	20	66.7%

図12：FiRSTの点数と診断基準を満たす割合

## D. 考察

### 1. 線維筋痛症の診断基準

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

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

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

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

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

た患者の線維筋痛症の可能性を調査したが、FIRST日本語版では来院した患者の10.5%が、2011年度診断基準では9.9%が線維筋痛症の可能性を示唆しており、両者は同じ割合であった。また、両者の点数の関連性は、相関係数0.553( $p < 0.01$ , Bartlett検定)と高く、強い相関関係が認められた。しかしながら、実際2つの評価とも線維筋痛症と判断できる患者の割合は、37.5%と低く、相関性が高い割にはその関連性は低かった。

以上のことから、線維筋痛症の診断にはそのスクリーニングとして、FIRST日本語版や新診断基準などを用いて評価を行うことは有用であると考えられたが、2つの評価とも満たす患者の割合が少ないことを考えると、今のところ両方の評価を行い、2つとも満たされた場合、線維筋痛症である可能性が高いと考える方が妥当であると思われる。

## 2. 線維筋痛症患者に対する鍼灸院の役割

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

一方、線維筋痛症患者は、痛み以外に不眠や便通異常、頭痛などの多彩な症状を示すことから、患者はそれぞれの症状に応じて、様々な治療機関を転々としているものと思われる。また、症状の多彩さから、西洋医学だけでなく、鍼灸やマッサージなどの統合医療にも多くの患者が流れているものと思われる。特に鍼灸治療は、線維筋痛症に

に対する臨床研究も国内外で数多く行われており、その効果も高いことから、本邦のガイドラインにおいても推奨度はBであり、その有用性は示されつつある。

鍼灸治療は、従来痛みへの治療のほか不眠や便通異常などの不定愁訴に対して効果があることが報告されている。そもそも、鍼灸をはじめとした東洋医学では、疾患名や症状に対して治療を行うのではなく、症状を身体全体の反応として捉えて治療を行うのが一般的である。このことから、多彩な症状を示す線維筋痛症のような病態に対しては、それぞれの症状に治療を行うよりも、身体全体を捉える東洋医学的な考え方の方が効果的な場合も少なくない。

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

実際、今回の調査では鍼灸院に来院した患者の61.5%が3ヶ月以上の慢性的な痛みを訴えており、鍼灸治療における慢性疼痛患者の割合は高いものと考えられる。また、3ヶ月以上疼痛を訴えている患者のうち、診断予備基準では20.0%、FIRSTでは14.0%が、また来院患者全体でうち、診断予備基準では9.9%、FIRSTでは10.5%が線維筋痛症の可能性があると考えられた。このことは、線維筋痛症の有病者数は欧米の調査で人口の1-3% (男性: 0.5%、女性: 3.4%) であるとの事実を踏まえて考えても、非常に高い割合である。調査の段階では、線維筋痛症と診断されていた患者は全体の2.1%であった

ことから、診断予備基準を基準に考えると残りの9%前後の患者が線維筋痛症の診断を受けていないことになる。このことは、鍼灸関連施設に来院した患者の10人に1名が、3か月以上痛みを訴えている患者の10人に2人が線維筋痛症である可能性を示しており、線維筋痛症の可能性のある患者まで含めると、その数はさらに増加するものと思われる。そう考えると、鍼灸関連施設において線維筋痛症はもはや珍しい疾患ではない。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思われるとともに、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となる。

### 3. 線維筋痛症に対する鍼灸治療の可能性と問題点

線維筋痛症に対する鍼灸治療の報告は、近年海外でも数多く報告されており、殆どの論文が鍼灸治療により疼痛や睡眠障害などの症状が改善したことを報告している。このことから、鍼灸治療は痛みや睡眠障害などの線維筋痛症に対して有効である可能性がある。実際の最近のSystematic Reviewでは、鍼灸治療の有用性に関して肯定的なものが多い。しかしながら、同じ鍼の手技であっても効果が異なる可能性も指摘されており、コクランのレビューでは、置鍼などの鍼手技では明確な効果は認められないが、鍼通電などの手技では有効であるとの報告があり、治療を正確に行えば、高い効果が得られる可能性がある。

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

与える可能性が示唆できる。

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

以上のことから、鍼灸治療は治療を正確に行えば線維筋痛症に対する有効な治療手段になる可能性がある。しかしながら、鍼灸師自身が線維筋痛症に対する正確な知識を持っていないことも多く、今後は鍼灸師に対して、正しい痛み教育を行う必要があると思われる。

### E. 結語

鍼灸院に来院した患者を対象に、線維筋痛症に関するアンケート調査を行った。その結果、鍼灸治療に来院した患者のうち診断予備基準では10.5%、FIRSTでは9.9%が、また3ヶ月以上疼痛を訴えている患者のうち、診断予備基準では20.0%、FIRSTでは15.0%が、線維筋痛症の可能性があると考えられた。また、来院した患者の10%程度が線維筋痛症の診断を受けていないが診断基準を満たしていた。

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

最後に、研究にご協力いただきました鈴谷総合治療院（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。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 著書

- 1)伊藤和憲: 東洋医学的アプローチ: 下肢・足の痛み(菊池臣一編). 南江堂, 147-159, 2012.
- 2)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.
- 3)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.
- 4)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, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effect of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. J Acupunct Meridian Stud, 5(2);57-62, 2012.
- 2)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.
- 3) 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.
- 4)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.

5)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.

6)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.

7)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.

8)伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾, 浅井福太郎, 皆川陽一: 線維筋痛症患者に対して森林セラピーを取り入れることの臨床的意義. 慢性疼痛, 32(1):123-128, 2013.

### 3. 学会発表

- 1)伊藤 和憲, 今井 賢治, 北小路 博司: 線維筋痛症患者に対して鍼灸治療を長期間行うことの臨床的意義. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 230, 2012.6.8.
- 2)蘆原 恵子, 伊藤 和憲, 田口 辰樹: 線維筋痛症患者における鍼灸治療の意識調査. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 230, 2012.6.8.
- 3)田中 里実, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 薬物療法に抵抗感を示した線維筋痛症患者に対する鍼灸治療の一症例. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 229, 2012.6.8.
- 4)齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 咬筋へマスタードオイルを注入した際の鍼通電の影響ニューロン活動を指標. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 218, 2012.6.8.
- 5)浅井 紗世, 浅井 福太郎, 伊藤 和憲: 鍼通電が口腔環境に及ぼす影響. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 152, 2012.6.8.
- 6)齊藤 真吾, 伊藤 和憲. 咬筋の炎症により誘発された顔面痛に対する鍼通電の影響. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペイン

- クリニック学会, 19(3): 406, 2012.
- 7) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 皆川 陽一: 線維筋痛症患者に対するセルフケア指導の臨床的意義. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 340, 2012.
- 8) 皆川 陽一, 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 高橋 秀則, 福田 悟: カラゲニン筋痛モデルに対するミノサイクリン投与の検討. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 301, 2012.
- 9) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路博司. マスタードオイルの投与により感作された脊髄の侵害受容ニューロンに対する鍼通電の効果. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 80, 2012.
- 10) 佐原俊作, 齊藤 真吾, 皆川陽一, 浅井福太郎, 蘆原恵子, 伊藤 和憲. 線維筋痛症患者にセルフケアを指導することの意義について. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 85, 2012.
- 11) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾. 線維筋痛症患者に美容を取り入れることの臨床的意義. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 81, 2012.
- 12) 皆川陽一, 伊藤和憲, 齊藤 真吾, 浅井福太郎, 浅井紗世, 久島達也, 上馬場和夫, 高橋秀則. 線維筋痛症患者に対する統合医療的セルフケア構築に向けての文献調査. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 92, 2012.
- 13) 浅井福太郎, 皆川陽一, 浅井紗世, 伊藤和憲. 線維筋痛症を含めた慢性疼痛患者に対するセルフケアへの意識調査. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 93, 2012.
- 14) 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 佐原秀作. 慢性疼痛患者に美容の視点を取り入れることの臨床的意義. 第3回日本プライマリ・ケア連合学会学術集会, 抄録集, 190, 2012.
- 15) 伊藤 和憲, 内藤由規, 佐原秀作, 齊藤 真吾. 慢性疼痛患者に対して森林セラピーを取り入れることの臨床的意義. 第16回日本統合医療学会学術集会, 抄録集, 147, 2012.
- 16) 伊藤 和憲. 鍼灸の作用機序から神経内科領域への可能性を考える. 第53回日本神経学学会学術集会, 抄録集, 204, 2012.
- 17) 伊藤 和憲, 福田文彦, 石崎直人, 蘆原恵子, 田口敬太. 心と身体の痛み鍼灸治療はどのように貢献できるか? 第1回エビデンスの基づく統合医療研究会学術集会, 抄録集, 58, 2012.
- 18) Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effects of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders (TMD): A preliminary RCT. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 10, 2012.
- 19) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Effects of electrical acupuncture on mustard oil-induced craniofacial pain in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 21, 2012.
- 20) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized Trial of Trigger Point Acupuncture Treatment for Chronic Shoulder Pain (Frozen Shoulder): ~A Preliminary Study~. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 22, 2012.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.

- 25)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．
- 26)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．
- 27)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．
- 28)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.
- 29) 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.
- 30) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Electrical acupuncture reduces mustard oil-induced craniofacial pain in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 41, 2013.
- 31) 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

## 別添 4

### 研究成果の刊行に関する一覧表

(松本 美富士)

#### 著書

- 1) 松本美富士：本邦線維筋痛症の臨床疫学像. 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.
- 6) 松本美富士：本邦線維筋痛症の臨床疫学像. 日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2011、日本醫事新報出版社、東京、2011.
- 7) 松本美富士：診断基準. 日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2011、日本醫事新報出版社、東京、2011.
- 8) 松本美富士：鑑別診断、その他：、慢性疲労症候群、脊髄液減少症. 日本線維筋痛症学会編、線維筋痛症診療ガイドライン 2011、日本醫事新報出版社、東京、2011.

#### 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.
- 5) 松本美富士：線維筋痛症の up to date. リウマチ科, 2012; 47(4): 436-445.
- 6) 松本美富士：本邦における線維筋痛症の実態と問題点. 日本疲労学会誌 2011; 6(2): 65-72.
- 7) 松本美富士：痛風結節の治療. カレントセラピー 2011; 29(7): 644.
- 8) 松本美富士：慢性疲労症候群/線維筋痛症. 治療 2011; 93 臨時増刊号: 176-177.

(植田 弘師)

著書

- 1) Ueda H, Matsunaga H and Sebok K. Halder. Prothymosin  $\alpha$ -A Novel Endogenous Neuroprotective Polypeptide against Ischemic Damages. In: Neuropeptides in Neuroprotection and Neuroregeneration. CRC Press,2012, pp128-143.
- 2) 植田弘師、永井潤:慢性疼痛創薬標的としてのリゾホスファチジン酸、遺伝子医学 MOOK 24号: 260-266, 2013
- 3) 植田弘師:線維芽細胞成長因子. 日本ストレス学会編、財団法人パブリックヘルスリサーチセンター ストレス科学事典、実務教育出版、東京、2011、P640
- 4) 植田弘師:第 章中枢神経薬理 9.麻薬性鎮痛薬. 田中千賀子、加藤隆一編、NEW 薬理学(改定第6版)、南江堂、東京、2011年、P362-371
- 5) 植田弘師、戸田一雄:はじめての痛み学. おうふう、東京、2011年、P1-170

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. 19(42): 7355-7361, 2013.
- 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, 2013.
- 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 2013Jul
- 12) Ma L, Nagai J, Sekino Y, Goto Y, Nakahira S, Ueda H: Single application of A2 NTX, a botulinum toxin A2 subunit, prevents chronic pain over long periods in both diabetic and spinal cord injury-induced neuropathic pain models. *J Pharmacol Sci.* 119(3):282-286,2012
- 13) Halder SK, Matsunaga H, Ueda H:Neuron-specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective damage-associated molecular patterns. *J Neurochem.* 123(2):262-75,2012
- 14) Halder SK , Yano R, Jerold Chun, Ueda H:Involvement of LPA1 receptor signaling in cerebral ischemia-induced neuropathic pain. *Neuroscience.* 235: 10-15, 2013.
- 15) 植田弘師、松下洋輔：神経障害性痛の責任分子と治療創薬について. *ペインクリニック* 33(7):911-922, 2012
- 16) Ueda H, Matsunaga H, Halder, SK: Prothymosin  $\alpha$  plays multifunctional cell robustness roles in genomic, epigenetic, and nongenomic mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1269(1):34-43, 2012
- 17) Ueda H, Matsunaga H, Olaposi Omotuyi I, Nagai J: Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim Biophys Acta.* 1831(1)61-73, 2013
- 18) 植田弘師、永井潤：神経障害性疼痛における生理活性脂質 LPA の生合成機構および病態機能、 *ペインクリニック* 33(11): 1575-1583, 2012
- 19) Kakiuchi Y, Nagai J, Gotoh M, Hotta H, Murofushi H, Ogawa T, Ueda H, Murakami-Murofushi K: Antinociceptive effect of cyclic phosphatidic acid and its derivative on animal models of acute and chronic pain. *Mol Pain.*7:33, 2011
- 20) Nagai J and Ueda H: Preemptive morphine treatment abolishes nerve injury-induced lysophospholipid synthesis in mass spectrometrical analysis. *J Neurochem.* 118(2):256-65, 2011
- 21) Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, Ueda H: Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. *Mol Pain.*7:69, 2011
- 22) Halder SK and Ueda H: Regional Distribution and Cell Type-Specific Subcellular Localization of Prothymosin Alpha in Brain. *Cell Mol Neurobiol.* 32(1):59-66, 2011
- 23) Ueda H and Ueda M: Lysophosphatidic acid as initiator of neuropathic pain - biosynthesis and demyelination. *Clin Lipidol* 6(2)147-158, 2011
- 24) Ueda H: Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain. *Biol Pharm Bull.*

34(8):1154-1158, 2011

25) 西依倫子、植田弘師：線維筋痛症の薬物療法．難病と在宅ケア 17(6): 38-42, 2011

26) 植田 弘師：特集「臨床を裏づける神経障害性疼痛の本態」によせて．ペインクリニック 32(10):1455-1456, 2011

27) 永井 潤、植田 弘師：特集：神経障害性疼痛に対するモルヒネ先制鎮痛．ペインクリニック 32(10):1457-1463, 2011

( 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, 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

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

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

8) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K : The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic

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

9) Omurzakova NA, Yamano Y, Saatova GM, Alybaeva MS, Nishioka K, Nakajima T,: Prevalence of Group A b-Hemolytic Streptococcus Among Children with Tonsillopharyngitis in Kyrgyzstan: The Difficulty of Diagnostics and Therapy. Open Rheumatol. J. 13: 39-46 (2011)

10) Sato T, Fujii R, Konomi K, Yagishita N, Aratani S, Araya N, Aono H, Yudoh K, Suzuki N, Beppu M, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T :Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synoviocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans, Arthritis Rheum. 63(12):3833-3842(2011)

11) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K:The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. Mod. Rheumatol. 22:40-44 (2012)

(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、日本医事新報出版社、東京、2013。
- 2) 岡 寛：4.鑑別診断、5.線維筋痛症と精神疾患の鑑別、線維筋痛症診療ガイドライン 2011、日本線維筋痛症学会編、日本医事新報社、東京、2011、P70-75。
- 3) 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 2011。日本医事新報社、東京 5-4a, 2011, P115-120。

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.

9) Hiroyoshi Ohta, Hiroshi Oka, Chie Usui, Masayuki Ohkura, Makoto Suzuki and Kusuki Nishioka :A randomized,double-blind,multicenter,placebo-controlled phase trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia : *Arthritis Research & Therapy* 2012,14:R217

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

11) 岡寛: 本邦における線維筋痛症の治療の現状、東京医科大学雑誌、第71巻1号

12) 岡 寛: 関節リウマチと鑑別が必要な疾患とその特徴、線維筋痛症、*Medicina*、2;48(2):231-233,2011

13) Osada K, Oka H, Isomura T, Nakamura I, Tominaga K, Takahashi S, Kojima A, Nishioka K. Development of the Japanese version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ): The Psychometric assessments of reliability and validity, *Int. J.Rheumatol Dis.* 14:74-80, 2011

14) Wakabayashi H, Oka H, Nishioka Y, Hasegawa M, Sudo A, Nishioka K :Do biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis respond better to tocilizumab than patients for whom anti-TNF agents have failed? A retrospective study. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 29:314-317, 2011

15) 岡 寛: 線維筋痛症 . *ドクターサロン* 55(5):50-54, 2011

( 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.

2) 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 2011.40-48 2011

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,織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.
- 14) Mie Fusama, Hideko Nakahara, Masao Yukioka, Keiji Maeda, et al. Improvement of health status evaluated by Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS-2) and Short Form-36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Modern Rheumatol.2013; 23(2): 276-283
- 15) Yukinori Okada, Chikashi Terao, Masao Yukioka, Yusuke Nakamura, Kazuhiko Yamamoto, et al.: Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. Nat Genet 2012; 44(5):.511-516.
- 16) 行岡正雄: 線維筋痛症. 脊椎脊髄ジャーナル Vol.24 No.5
- 17) 行岡正雄: 多発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 3(1): 145-150, 2011
- 18) 行岡正雄: 精神的サポート. 関節リウマチのトータルマネージメント 185-191, 2011
- 19) 三木健司.行岡正雄: 線維筋痛症. Orthopaedics 24(12): 177-185, 2011.
- 20) 三木健司.行岡正雄: 線維筋痛症. Modern Physician Vol.30 No.12 : 1561-1568 2011
- 21) 三木健司.行岡正雄: 手根管症候群の疼痛に対するプレガバリンの投与. Practice of Pain Management 2(2): 54-55, 2011.
- 22) 三木健司.行岡正雄: 線維筋痛症. 神経障害性疼痛 202-209 2011

(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.

2) 宮岡等:4.鑑別診断、5.線維筋痛症と精神疾患の鑑別、線維筋痛症診療ガイドライン 2011、日本線維筋痛症学会編、日本医事新報社、東京、2011、P70-75.

#### 雑誌

- 1) 宮岡等: Escitalopram・QT 延長症候群・意識消失.精神科治療学、2012; 27(11):1502-150.
- 2) 乾真美、山本賢司、宮地英雄、宮地伸吾、山本宏明、飯田諭宜、湯川泰一、宮岡等: うつ病の身体症状と精神症状の関連について. 精神医学、2012; 54(11):1151-1158.
- 3) 宮地伸吾、宮岡等: 精神症状の見方と対応、うつ. 臨牀と研究、2012;89(9):11-15.
- 4) Takashi Hasegawa, Toshiyuki Koya, Takuro Sakagami, Yoshiyuki Muramatsu, Kumiko Muramatsu, Hiroshi Kagamu, Ichiroh Mashima, Masaaki Arakawa, Fumitake Gejyo, Hitoshi Miyaoka, Kunitoshi Kamijima, Ichiei Narita, Eiichi Suzuki: Analysis of Depression in Asthmatic Patients Using the Japanese Version of Patient Health Questionnaire-9. Allergology International 2012; 6(3): 475-487.
- 5) 中島香澄、岩満優美、大石智、村上尚美、宮岡等: 精神医療において期待される心理士の役割 - 精神科医・心療内科医を対象としたアンケート調査. 日本社会精神医学会雑誌、2012;21(3): 278-287.
- 6) 宮岡等、宮地英雄、宮岡佳子: セネストパチーの典型例. 精神科治療学、2012; 27(7):919-922.
- 7) 新井久稔、山本賢司、井上勝夫、丸香奈恵、塚原敦子、宮岡等: 入院による血液透析を必要とした精神障害者の臨床的特徴について. 精神医学、2012;54(4):411-417.
- 8) Hisatoshi Arai, Megumi Takahashi, Motoki Yutani, Taichiro Ikeda, Satoru Oishi, Hitoshi Miyaoka: Relationship among white matter hyperintensity, arterial stiffness, associated diseases, and lifestyle in late-onset Alzheimer's disease patients. The Kitasato Medical Journal 2012; 42 (1):83-90.
- 9) 宮岡 等; 身体表現性障害 総説身体表現性障害とは.こころの科学、2013; 167: 10-13.
- 10) 宮地英雄: 身体表現性障害、持続性身体表現性疼痛障害.こころの科学、2013; 167:36-39.
- 11) 宮岡等 宮地英雄: 痛みを診る. 慢性痛の心理社会的特徴 メディカル レビュー社 Practice of Pain Management 2(2): 2011-2016, 2011.

(横田 俊平)

#### 著書

- 1) 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、日本医事新報出版社、東京、2013.
- 2) 横田俊平: 4.鑑別診断、5.線維筋痛症と精神疾患の鑑別、線維筋痛症診療ガイドライン 2011、日本線維筋痛症学会編、日本医事新報社、東京、2011、P70-75.

#### 雑誌

- 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 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.
- 5) 宮前多佳子、菊地雅子、野澤智、金高太一、木澤敏毅、今川智之、横田俊平：顕著な摂食障害・体重減少を呈した若年性線維筋痛症症例の検討。日本小児科学会雑誌 2012; 116 巻 2 号 Page407.
- 6) Momomura M, Miyamae T, Nozawa T, Kikuchi M, Kizawa T, Imagawa T, Drouot L, Jouen F, Boyer O, Yokota S.: Serum levels of anti-SRP54 antibodies reflect disease activity of necrotizing myopathy in a child treated effectively with combinatorial methyl prednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. *Modern Rheumatol.* 2012 Nov 3. [Epub ahead of print]
- 7) Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T.: Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. *Modern Rheumatol.* 2012 Oct 20. [Epub ahead of print]
- 8) Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, Iwata N, Murata T, Okafuji I, Miyoshi M, Onoe Y, Kawano Y, Kinjo N, Mori M, Mozaffarian N, Kupper H, Santra S, Patel G, Kawai S, Yokota S.: Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol.* 2012 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 9) Harada T, Ito S, Mori M, Yokota S.: Anatomical condition mimicking superior mesenteric artery syndrome might cause duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int.* 2012;54(4):579. doi: 10.1111/j. 1442-200X.2012.03659.x.
- 10) Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, Miyamae T, Saito T, Yokota S.: Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol.* 2012 Jul 13. [Epub ahead of print]
- 11) Ichikawa Y, Yokoyama U, Iwamoto M, Oshikawa J, Okumura S, Sato M, Yokota S, Masuda M, Asou T, Ishikawa Y.: Inhibition of phosphodiesterase type 3 dilates the rat ductus arteriosus without inducing intimal thickening. *Circ J.* 2012 Sep 25;76(10):2456-64. Epub 2012 Jul 6.
- 12) Takenoue Y, Kaneko T, Miyamae T, Mori M, Yokota S.: "Influence of outdoor NO(2) exposure on asthma in childhood: Meta-analysis. *Pediatr Int.* 2012 May 29. doi: 10.1111/j.

1442-200X.2012.03674.x. [Epub ahead of print]

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

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

11) Kawabata T, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Hayashi YK, Nishino I, Momomura M, Kizawa T, Imagawa T, Yokota S.: A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain Dev*. 2012 Nov; 34(10):877-80. doi: 10.1016/j.braindev.2012.02.009. Epub 2012 Mar 19.

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

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

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

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

19) Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Nerome Y, Higuchi R, Kawano Y, Yokota S, Sugiyama N, Yuasa H, Fletcher T, Wajdula JS.: Safety and efficacy of long-term etanercept in the treatment of methotrexate-refractory polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2012 Sep; 22(5):720-6. doi: 10.1007/s10165-011-0578-5. Epub 2012 Jan 4.

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

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

- 21) Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, Yokota S.:Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2012 Feb;54(1):99-103.doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03487.x. Epub 2011 Dec 22.
- 22) Ozawa R, Inaba Y, Mori M, Hara R, Kikuchi M, Higuchi R, Miyamae T, Imagawa T, Fujiwara T, Saito T, Yokota S:Definitive differences in laboratory and radiological characteristics between two subtypes of juvenile idiopathic arthritis: systemic arthritis and poly- arthritis. *Modern Rheumatol.* 2012 Aug;22(4): 558-64. Epub 2011 Oct 9.
- 23) Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, Nerome Y, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Nishimoto N, Kishimoto T.:Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6- receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol.* 2012:Feb;22(1): 109-15. Epub 2011 Jun 12.
- 24) Uchimura T, Mori M, Nariai A, Yokota S: Analysis of cases of severe respiratory failure in children with influenza (H1N1) 2009 infection in Japan. *J Infect Chemother.* 2012 Feb;18(1):59-65. Epub 2011 Aug 2
- 25) 横田 俊平, 西小森 隆太, 高田 英俊, 菊地 雅子, 野澤 智, 金高 太一, 木澤 敏毅, 宮前 多佳子, 森 雅亮, 平家 俊男, 原 寿郎, 今川 智之: クリオピリン関連周期性発熱症候群に対する生物学的製剤治療の手引き(2012). カナキヌマブ(総説); 日本小児科学会雑誌(0001-6543)116 巻 9 号 Page1337-1341(2012.09)
- 26) 野澤 智, 高橋 一夫, 横田 俊平: 若年性皮膚筋炎の皮膚所見(総説) 日本小児皮膚科学会雑誌(0286-9608)31 巻 2 号 Page93-97,3(2012.06)
- 27) 木澤 敏, 野澤 智, 原 拓磨, 菊地 雅子, 百村 芽衣, 宮前 多佳子, 今川 智之, 横田 俊平, 森 雅亮, 堤 裕幸: TNF 阻害薬が無効で IL-6 阻害薬(トシリズマブ)に変更し改善をみた難治性多関節型若年性特発性関節炎の 2 例. 臨床リウマチ(0914-8760)24 巻 2 号:146-151(2012.06)
- 28) 横田 俊平: 若年性特発性関節炎(JIA)の診断(Q&A). 日本医事新報(0385-9215)4611 号 Page56-57(2012.09)
- 29) 森 雅亮, 笠井 和子, 横田 俊平: 本邦における不明熱をきたす小児熱性疾患の全国実態調査とアルゴリズム案作成の試み(解説) 小児科(0037-4121)53 巻 4 号 Page479-485(2012.04)
- 30) 横田俊平、他: 線維筋痛症治療の発展、第 1 部: 子どもにみる線維筋痛症. 難病と在宅ケア 17(6): 35-37, 2011.
- 31) 横田俊平, 菊地雅子, 宮前多佳子: 線維筋痛症治療の発展、第 1 部子どもにみる線維筋痛症. 難病と在宅ケア 17(6): 35-37, 2011.

( 臼井 千恵 )

著書

- 1) 臼井千恵: 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) 臼井千恵：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.

3) 臼井千恵：5 治療、4 c 薬物療法：線維筋痛症に伴う不眠、うつ状態の薬物療法、5 b 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 2011、日本線維筋痛症学会編、日本醫事新報出版社、東京、2011 年、P128-132, 139-140

4) 臼井千恵：第 6 章消化器疾患、向精神薬・身体疾患治療薬の相互作用に関する指針、日本総合病院精神医学会治療戦略検討委員会編、星和書店、東京、2011 年、P362-371

#### 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)

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

8) Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Yoshikawa T, Ichikawa T, Arai M, Usui C, Tachikawa H. Paradox of

schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? Behav Brain Funct. 2012 May 31;8(1):28.

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

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

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

12) Hatta K, Otachi T, Sudo Y, Hayakawa T, Ashizawa Y, Takebayashi H, Hayashi N, Hamakawa H, Ito S, Nakase R, Usui C, Nakamura H, Hirata T, Sawa Y; for the JAST study group. Difference in early prediction of antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase Schizophrenia. Schizophr Res. 2011 ;128(1-3):127-135.

13) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. Mod Rheumatol. 2012 ;22(1):40-4

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

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

( 山野 嘉久 )

著書

1) 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、日本醫事新報社、東京、2013.

2) 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 2011、日本線維筋痛症学会編、日本醫事新報出版社、東京、2011年.

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.

4) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K.:The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Modern Rheumatology*, in press, 2012.

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

6) Sato T., Fujii R., Konomi K., Yagishita N., Aratani S., Araya N., Aono H., Yudoh K., Suzuki N., Beppu M., Yamano Y., Nishioka K., Nakajima T. Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synoviocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. *Arthritis Rheum*, 63(12): 3833-3842, 2011.

7) Usui C., Hatta K., Aratani S., Yagishita N., Nishioka K., Kanazawa T., Ito K., Yamano Y., Nakamura H., Nakajima T., Nishioka K. The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol*, 22(1): 40-44,2012.

( 長田 賢一 )

著書

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

2) 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 2011、日本線維筋痛症学会編、日本医事新報社、東京、2011年、P121-127

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 pain of fibromyalgia, Psychiatry, 19(4): 403-411, 2011
- 4) Osada K, Watanabe T, Taguchi A, Ogawa Y, Haga T, Nakano M, Fujiwara K, Yanagida T, Sasuga Y. Strategy of the Medical Treatment for the Pain of Fibromyalgia. Psychiatry 19(4):403-411.2011.
- 5) 長田賢一：傾聴の姿勢と個々に合わせた治療をテーマに漢方の応用は臨床能力を高める。 Science of Kampo Medicine 35(4): 38-39, 2011
- 6) Osada K, Oka H, Isomura T, Nakamura I, Tominaga K, Takahashi S, Kojima A, Nishioka K: Development of the Japanese version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ): The Psychometric assessments of reliability and validity. Int. J. Rheumatol Dis. 14(1): 74-80, 2011
- 7) 長田賢一：疼痛性障害に有効な治療法は。EBM 精神疾患の治療 163-168, 2011
- 8) 長田賢一：疼痛に対する SNRI の臨床応用—線維筋痛症— SNRI のすべて第 2 版 217-223, 2011
- 9) Osada K, Haga T, Ogawa Y, Nakano M, Watanabe T, Taguchi A, Inoue T, Tagawa M, Yamaguchi N: The investigation to the substrate of P-glycoprotein for Blonanserin. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 9(1):158, 2011
- 10) Haga T, Osada K, Ogawa Y, Nakano M, Watanabe T, Taguchi A, Yamaguchi N: Milnacipran was a substrate for P-glycoprotein in the hippocampal neuronal in vitro system of HT22 cells. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 9(1):158, 2011

( 倉恒 弘彦 )

雑誌

- 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 11C-(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, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H.: Effect of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. J Acupunct Meridian Stud, 2012;5(2);57-62.

- 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）

## 平成24年度厚生労働省線維筋痛症研究班会議

日時：平成24年9月22日 11:00～16:00

会場：桑名シティーホテル（JR・近鉄桑名駅徒歩5分）

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

### プログラム

11:00～12:00

・班長報告およびプロジェクト研究の説明と検討

主任研究者：松本 美富士

（桑名市総合医療センター・桑名東医療センター内科・リウマチ科顧問）

12:00～13:00

昼 食

各個研究報告

13:00～13:20

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

植田 弘師（長崎大学大学院医歯薬総合研究科薬理学分野教授）

13:20～13:40

2) 線維筋痛症研究プラットフォームの構築と新たな慢性疼痛病態モデルの考察

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

13:40～14:00

3) 線維筋痛症患者に痛みの評価。特に治療薬との関連について

岡 寛（東京医科大学八王子医療センターリウマチ性疾患治療センター教授）

14:00～14:20

4) 気圧の変動が関節リウマチ(RA)、線維筋痛症(FM)の自律神経に与える影響に関する研究

行岡 正雄（行岡医学研究会行岡病院整形外科院長）

14:20～14:40

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

宮岡 等、宮地 英雄（北里大学医学部精神医学教授/講師）

14 : 40 ~ 14 : 55

休 憩

14 : 55 ~ 15 : 15

6)若年性線維筋痛症について(仮)

横田 俊平(横浜市立大学大学院医学研究科発生生育小児医療医学教授)

15 : 15 ~ 15 : 35

7)線維筋痛症に対する抑肝散の作用に対する研究

長田 賢一(聖マリアンナ医科大学医学部神経精神科学准教授)

15 : 35 ~ 15 : 50

総合討論

15 : 50 ~ 16 : 00

西岡 久寿樹アドバイザーの講評

欠席者

1)線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究

臼井 千恵(順天堂大学練馬病院メンタルクリニック科准教授)

2)線維筋痛症患者における抗VGKC複合体抗体の測定

山野 嘉久(聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授)

## 平成24年度厚生労働省線維筋痛症研究班第2回会議

日時：平成25年2月11日（月：休日）10：45～16：00

会場：桑名シティーホテル（JR・近鉄桑名駅徒歩5分）\*桑名駅へは近鉄が便利

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

### プログラム

10：45～12:00

1)プロジェクト研究の進捗状況、最終年度（平成25年度）の研究計画

主任研究者：松本 美富士

（桑名市総合医療センター・桑名東医療センター内科・リウマチ科顧問）

各個研究

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

植田 弘師（長崎大学大学院医歯薬総合研究科薬理学分野教授）

3)線維筋痛症研究プラットフォームの構築と新たな慢性疼痛病態モデルの考察

中島利博（東京医科大学医学総合研究所運動器科学研究部門教授）

4)線維筋痛症患者に痛みの評価、特に治療薬との関連について

岡 寛（東京医科大学八王子医療センターリウマチ性疾患治療センター教授）

12：00～13：00

昼 食

13：00～15：00

5)線維筋痛症(FM)の夜間睡眠時の自律神経に与える影響（仮）

行岡 正雄（行岡医学研究会行岡病院院長整形外科）

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

宮岡 等、宮地 英雄（北里大学医学部精神医学教授/講師）

7)小児線維筋痛症の病態解析と治療法の確立

横田 俊平（横浜市立大学大学院医学研究科発生生育小児医療医学教授）

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

臼井 千恵（順天堂大学練馬病院メンタルクリニック科准教授）

15：00～15：15

休 憩

15：15～16：00

9)線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定

山野 嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授）

10)線維筋痛症に対する抑肝散の作用に対する研究

長田 賢一（聖マリアンナ医科大学医学部神経精神科学准教授）

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

（紙上発表）

研究協力者：伊藤 和憲（明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学准教授）

12 総括とコメント

アドバイザー：西岡 久寿樹（東京医科大学医学総合研究所所長）

**平成 23 年度厚生労働省「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と  
治療法の確立に関する研究」研究報告会**

日 時：平成 24 年 2 月 11 日（土）12：00～17：00

会 場：ホテルグリーンパーク津 6 階「萩の間」

〒514-0009 三重県津市羽所町 700（JR・近鉄津駅直上：津まで近鉄利用が便利です）

TEL 059-213-2111, FAX 059-213-12112

**プログラム**

昼 食：12:00～13:00（幹事会）

13:00～13:05 研究代表者挨拶

13:05～13:15 厚労省担当課挨拶（予定）

13:15～13:35 代表研究者報告（研究班の到達目標、進捗状況、次年度研究計画など）

**（病因解明）**

13:35～14:00 植田 弘師（長崎大学大学院分子薬理学）

線維筋痛症の病因機構の解明：動物モデルの作成と責任分子・診断的  
バイオマーカー同定および治療薬理学

**（病態解明）**

14:00～14:20 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 VGKC 抗体の測定

14:20～14:40 中島 利博（東京医科大学医学総合研究所）

線維筋痛症のバイオバンクの構築の試み

14:40～15:00 長田 賢一（聖マリアンナ医科大学精神神経学）

血漿アミノ酸成分解析による線維筋痛症とうつ病の判別の検討

15:00～15:15 休 憩（コーヒープレイク）

臼井 千恵（順天堂大学練馬病院メンタル科）誌上発表

線維筋痛症の高次脳機能の解析、改訂 ACR2010 診断基準の検証

**（臨床研究）**

15:15～15:35 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）

線維筋痛症の痛みの pain vision による評価

15:35～15:55 宮地 英雄（宮岡 等分担研究者）（北里大学精神科学）

精神医学からみた線維筋痛症の診断と治療

15:55～16:15 行岡 正雄（行岡病院整形外科）

線維筋痛症の病態の整形外科的解析と治療方法の探策

16:15～16:35 宮前 多佳子（横田俊平分担研究者）（横浜市立大学小児科）

2011 年度全国小児科医に対するアンケート調査、若年性線維筋痛症の  
ガイドライン作成（英文）

16:35～17:00 総合討論と事務連絡

