

厚生労働科学研究委託費

慢性の痛み解明研究事業

線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発  
及びトータルマネジメントの確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 松本 美富士

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の慢性の痛み解明研究委託事業による委託業務として、東京医科大学が実施した平成27年度「線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I . 委託業務成果報告 (総括)	
線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発 及びトータルマネジメントの確立に関する研究	----- 1
松本 美富士 (資料) 班会議プログラム	
II . 委託業務成果報告 (病因・病態解明)	
1 . 線維筋痛症の脳機能画像研究	----- 12
白井 千恵	
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 線維筋痛症患者におけるミクログリアの 活性化 (神経炎症) -	----- 14
倉恒 弘彦	
3 . 子宮頸がん (HPV) ワクチン接種後副反応の線維筋痛症様病態の 臨床的解析に関する研究 (副反応検討部会公開資料2,463例の解析から)	----- 18
松本 美富士	
4 . 若年性線維筋痛症とヒト・パピローマウイルス・ワクチン関連 神経免疫異常症候群 (HPV vaccine-associated neuroimmunopathic syndrome: HANS) の病態解明へのアプローチ	----- 21
横田 俊平	
5 . 若年性線維筋痛症における診断基準 (若年性線維筋痛症「診断 の手引き」2009、線維筋痛症診断予備基準 2010) の有用性評価 に関する研究	----- 26
菊地 雅子	
6 . 線維筋痛症の脳機能画像研究	----- 28
西岡 健弥	
委託業務成果報告 (線維筋痛症の客観的診断法・評価法の開発)	
7 . 線維筋痛症の客観的診断法・評価法の開発に関する研究	----- 29
長田 賢一	
委託業務成果報告 (線維筋痛症の医療経済指標の推計)	
8 . 線維筋痛症の医療経済指標の推計に関する研究	----- 31
磯村 達也	
III . 学会等発表実績	----- 32
IV . 研究成果の刊行物・別刷 (資料添付)	

厚生労働科学研究委託（慢性の痛み解明研究事業）  
委託業務成果報告（総括）

線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及び  
トータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究

業務主任者 松本 美富士 東京医科大学医学総合研究所客員教授

研究要旨

線維筋痛症(FM)発症の病因・病態解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立するための研究として、初年度は以下の成果が得られた。

1) 病因・病態解明

FMを脳機能異常による中枢性疾患と捉え、PET解析による脳画像検査として、脳内責任病巣の同定とミクログリア活性化を指標して脳内神経炎症の検討を行った。<sup>18</sup>FDG-PET解析で上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での代謝の上昇が認められた。FM合併の慢性疲労症候群(CFS)の3症例について脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、[<sup>11</sup>C] PK-11195の結合度を調べたところ、いずれの症例も中脳、視床、海馬、帯状回の結合度が高く、FMの病因・病態にミクログリアの活性化で代表される神経炎症が深くかかわっている可能性が明らかになった。FMの発症とワクチン接種との関連が示されていることから、わが国において、human papilloma virus (HPV)ワクチン接種後に副反応報告例を解析した。HPVワクチン副反応報告に6例が若年性線維筋痛症 (JFM)、1例が若年性慢性疲労症候群 (JCFS)の診断名がなされていた。副反応報告の症例ごとに副反応症状・徴候を検討し、JFMが71/2,463例 (3.1%)、JCFSが24/2,463例 (0.96%)に存在した。これらはいずれも自然発症FM/CFS例よりはるかに低い、FM/CFSがmultifactorialな要因で発症することから、無視できない発生数と認識すべきである。一方、HPVワクチン接種後に疼痛性障害、自律神経障害に始まり、内分泌調節障害、精神・神経症状、高次脳機能障害に至る新規症候群(HANS症候群)の発生が臨床レベルで認識されてきた。中枢性疼痛の代表的疾患であるJFMの診療機関を受診する例が増加しており、臨床症候を中心に両者の異同について検討した。その結果、新規症候群は中枢性疼痛の域を大きく超えて、当初のワクチン接種直後の症候が進展する亜急性疾患の様相を呈し、症候学的には視床下部-下垂体障害を示唆する重篤な症候群であることが判明した。発症のメカニズムの解明、障害部位を標的とした治療法の開発が喫緊の課題である。また、近年神経内科変性疾患と慢性疼痛について注目されてきているので、FMと診断された全身痛をきたす認知症例に注目することにより、その病態、治療について解析、検討を行った。その結果中枢性疼痛の責任病巣の解明の一助になりうることを示唆された。JFM診断のために米国リウマチ学会2010年診断予備基準の有用性を検討し感度、特異度ともに高く、小児でも十分使用可能であることが示された。

2) 客観的診断・評価法の開発

FMの疼痛のsmall fiber neuropathy測定器機器である“医療機器kX”による解析から、その疼痛は神経障害性疼痛となることを、世界に先駆けて証明し、さらに“医療機器X”を用いたオフセット現象、オフセット消失現象が、FMのバイオマーカーになる可能性が示唆された。

3) FMの医療経済指標の推計

FMのトータルマネジメント、国の医療政策資料として、FMの医療経済的評価は本邦のみでなく、海外にも有用であると思われるが、既存の調査データを活用する場合には追加データが必要であることが、予備的検討で明らかにされ、今後、医療経済指標の推計のために患者調査を予定する。

A. 研究目的

線維筋痛症(FM)の病因・病態解明のため、脳内機能障害との想定で、脳内責任病巣の同定を含めてPET(positron emission tomography)

を用いてFMの脳の糖代謝解析、ならびにミクログリア特異的トレーサーによるPET解析で脳内ミクログリアの活性化(脳内神経炎症)の検討を行う。FM、特に若年性FM(JFM)の発症要因の

解析ためにワクチン接種との関連について疫学調査を開始する。FMの診断基準はいずれも成人例を対象にしたものである。これら基準の小児例への適応については十分な解析が行われていないことより、米国リウマチ学会(ACR)2010年診断予備基準の小児例への有用性の検証を行う。FMでは認知症状の出現もあり、認知症との関連が問題となることより、認知症患者の広範囲疼痛の神経内科的解析を検討する。さらに、FMの客観的診断法・評価法確立のためにFM疼痛をsmall fiber neuropathyと捉え、“医療機器X”による測定法の有用性の検討を行う。一方、本邦FM患者の有病者数は200万人と推計されており、その経済的負担は明らかでないので、本邦FM患者の医療経済指標の推計を行う。

## B. 研究方法

### 1) 病因・病態解明

糖代謝のPET解析はFM患者群18名と健常者群18名に対して、<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。脳内神経炎症の解析には、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の特異的リガンド、[<sup>11</sup>C] PK-11195を使用)を用いて検査した9例のうち、ACR2010年診断予備基準を満たしていたFM併発慢性疲労症候群3症例を対象とした。ワクチンとJFMの関連の検討のために、厚生労働省のホームページで公開されている子宮頸がん予防ワクチン副反応報告一覧(平成21年12月販売開始から平成26年8月31日までの報告分)2,463例の記載内容を解析した。記載内容にFMあるいはCFSの診断名のある場合はFM/CFS例とし、診断名のないものについては疼痛(痛み)、疲労感(脱力感・倦怠感)の記載のある場合には、FMについてはACR2010年診断予備基準を、慢性疲労症候群(CFS)については厚労省改定基準(2007年)を参考に、して、それぞれFM/CFS臨床診断例とした。また、横浜市立大学小児科で診断・治療を行っているJFM36例の症候解析を基礎にして、ワクチン接種後のFM/CFS様病態例36例の症候について検討した。一方、認知症と広範囲疼痛の関連の解析には臨床的に認知症と診断され、かつ線維筋痛症とも診断された患者7名について、その臨床病態の比較検討を行った。

### 2) 客観的診断法・評価法の開発

“医療機器X”によるsmall fiber neuropathyの疼痛の定量的解析のパイロット試験のためにACR2010年診断予備基準を満たすFM症例を用いた。

### 3) FMの医療経済指標の推計

文献検索を行い、推計のために必要な情報を収集する。また、前研究班の全国疫学調査のデータを精査し、使用可能か否か検討した。

#### (倫理面への配慮)

二次資料利用以外の臨床研究は、安全性、個人情報保護などについて各所属機関の倫理委員会の承認のもとに実施され、対象患者の生命に影響を及ぼす侵襲的なものではないが、研究の効果や危険性、個人情報の管理など対象患者と小児の場合には、その保護者に十分な説明と同意を得て行われた。また、国の臨床研究、遺伝子解析に関する指針に則って行われたものである。

## C. 研究結果

### 1) 病因・病態研究

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<sup>18</sup>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、角回での代謝の上昇が認められた。

CFS患者における神経炎症と認知機能、疼痛、抑うつとの関係では、症状の強い19名のCFS患者と10名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロンCT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、[<sup>11</sup>C] PK-11195を使用)を用いて調べたところ、病状の重いCFS患者では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃体、海馬などに神経炎症が認められた。さらに、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能障害との関連を調べたところ、扁桃体の炎症が強い場合は認知機能障害が強く( $r = 0.94$ ,  $p < 0.001$ )、視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度に相関がみられ( $r = 0.88$ ,  $p < 0.002$ )、海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いかとも判明した( $r = 0.91$ ,  $p < 0.001$ )。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。さらに、ACR2010年診断予備基準を満たしていたFM併発例3症例と健常者10例(ポジトロンCT被験者)の疲労感(VAS)、疲労度(チャルダール疲労得点)、抑うつ症状(CES-D)、思考力・集中力低下、全身の疼痛の比較を図3に示す。いずれの症例も、これらの自覚症状が強く認められていることが明らかにされた。

一方、厚生労働省から公開されているHPVワクチン副反応報告に6例が若年性線維筋痛症

(JFM)、1例が若年性慢性疲労症候群 (JCFS)の診断名がなされていた。これはHPVワクチン接種者10万人当たり、FMは0.18人、CFSは0.03人である。小児科年齢のJFMの有病率は先の研究班の調査により人口10万人当たり、80人であるに比して著しく低い値である。一方、JCFSに関する疫学的データはないが、日本人のCFS有病率が一般人口の0.3% (人口10万当たり、300人と推計されているのに比して、さらに低い値である。次に、副反応報告の症例ごとに、HPVワクチン接種後に出現した副反応症状・徴候を検討し、JFM/JCFSと臨床診断できる可能性の高い症例が、FMでは71/2,463例 (3.1%)、CFSが24/2,463例 (0.96%)に存在した。これはHPVワクチン接種者全体(340万人)で10万人当たり、JFMは2.1人、JCFSは0.71人であり、いずれも自然発症JFM/JCFSの有病率より低い値であった。

横浜市立大学小児科で診断・治療を行っているJFM36例の症候解析を基礎にして、ワクチン接種後のFM/CFS様病態例 36例の症候について検討では、すべての例がHPVワクチン接種後に症状が発現していること、年齢的特徴は平均15.2歳と、HPVワクチン接種年齢に発症までの期間(2ヶ月~3年:平均9.5ヵ月)を加えた期間と考えられること、臨床症候は疼痛性障害と自律神経障害と共に、異様なだるさ、四肢のしびれ感、生理不順・激しい生理痛・褐色~黒色の経血、これまで文献的に記載のない不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、体温調節不全、ナルコレプシー・カタプレキシー、記憶力の衰え・簡単な計算ができない・漢字が書けない・文章理解ができないなどの高次脳機能障害の頻度が高いことが判明した。さらに、これらの症候はそれぞれが時間経過の中で重層化していき、一つの症候群を形成していた。症例による偏りはあるものの、また、症候群として症候の累積が不完全な例も存在するが、これまでに経験したことのない、あらたな症候群であることが疑われた。なお、血液一般検査、頭部CT検査やMRIなどの画像検査では異常は認められず、したがって、不可逆的な実質障害よりは中枢神経系の一部に生じた機能的障害を示唆していた。

認知症患者の広範囲疼痛の検討では、DSM-5の診断基準に則り、3名は前側頭葉型認知症、4名はアルツハイマー型認知症であった。全員女性であった。線維筋痛症の発症年齢は $71.7 \pm 7.13$ 歳、認知症の発症年齢は $72.9 \pm 6.94$ 歳であった。HDS-Rは、 $13.5 \pm 6.00$ 、MMSEは $18.0 \pm 4.90$ 、FABは $8.80 \pm 2.77$ であった。各種末梢血液検査では、炎症マーカーの上昇はなく、各

種抗体も陰性であり、膠原病や感染性疾患は否定的であった。末梢神経伝導速度にて2名に軽度の軸索障害を認めたが、全身痛の原因となるものではなかった。頸椎MRI、Xpでは1名に頸椎症を認めたが、他の症例では認められなかった。頭部MRIにて前側頭葉型認知症と診断されたケースでは、左側頭葉の左右不均一な萎縮性変化を、アルツハイマー型の4名では両側性の側頭葉の萎縮性変化を呈していた。脳血流シンチでは、側頭葉を主体に血流低下を認めた。3D-SSP解析を行い、この線維筋痛症を呈した7名と、age matchingさせた6名のコントロールにて統計解析にて血流低下部位を測定したところ、帯状回前部、一次感覚野、右側の側頭葉頂部、島回を中心に血流低下を認めた。

### 3) 客観的診断法・評価法の開発

正常コントロールとしての対照者は、16名(男性11名、女性5名)、FM症例は18名(男性7名、女性11名)平均年齢はコントロールは38.6歳、FM症例は43.8歳であり、統計的には有意な差を認めない。FM症例の平均圧痛点は12.81カ所であり、抑うつ症状を認める症例が4名、抑うつ症状を認めない症例が11名であり、61%が抑うつ状態を認めていない群である。発症からの平均経過は、4.73年であった。

この2郡間で“医療機器X”によりオフセット現象を測定した。コントロール群は、過去の報告と同様に、体表温度を46度から45度に1度下げた時にオフセット現象を認め、直に疼痛は消失した。それに対してFM症例では、このオフセット現象が認められずに、疼痛が持続していた。痛みを感じなくなるまでの時間は、コントロール群では31669msecであったが、FM症例では、44628msecであり統計的に有意な差を認めた。またコントロール群でもオフセット現象により一度軽快した疼痛が再度時間の経過と共にオフセット現象が消失し、体表温度は上昇していないにも関わらず疼痛が上昇しているオフセット消失現象を認めた。このオフセット消失現象がFM症例では有意に上昇しており、過去の報告では、他の神経障害性疼痛でも認められない現象であった。このオフセット消失現象がFMの疾患特異性を示す可能性があり、今後他の疾患とも比較検討を要すると思われる。

### 4) 本邦FM症例の医療経済指標の推計

推計のための情報収集を実施した。海外研究の原著論文や総説の文献検索を行った結果、4報を抽出した(Skaer 2014, Robinson 2006など)。また、使用可能な既存データの検討を行った結果、前研究班の調査データのみでは、一部の指標(DALY, QALY等)の算出が困難である

ことが判明した。

#### D. 考察

前述の結果より線維筋痛症患者では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回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。さらに、島での糖代謝の左右差を認めた。厚生労働省から公開されているHPVワクチン副反応報告に6例が線維筋痛症 (JFM)、1例が慢性疲労症候群 (JCFS)の診断名がなされていた。これはHPVワクチン接種者10万人当たり、FMは0.18人、CFSは0.03人である。小児科年齢のJFMの有病率は先の研究班の調査により人口10万人当たり、80人であるに比して著しく低い値である。一方、JCFSに関する疫学的データはないが、日本人のCFS有病率が一般人口の0.3% (人口10万当たり、300人と推計されているのに比して、さらに低い値である。

次に、副反応報告の症例ごとに、HPVワクチン接種後に出現した副反応症状・徴候を検討し、JFM/JCFSと臨床診断できる可能性の高い症例が、FMでは71/2,463例 (3.1%)、CFSが24/2,463例 (0.96%)に存在した。これはHPVワクチン接種者全体 (340万人) で10万人当たり、JFMは2.1人、JCFSは0.71人であり、いずれも自然発症JFM/JCFSの有病率より低い値であった。

#### D. 考察

FMの<sup>18</sup>FDG-PET解析では上前頭回、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、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。さらに、島での糖代謝の左右差を認めた。また、FM/CFSを脳内神経炎症の立場から今回の脳画像解析のさらなる検討によりCFSやFMの病因・病態が明らかになり、客観的な診断法や特効薬と呼べるような画期的治療法が開発に結び付く可能性がある。

HPVワクチン接種後の副反応として直接JFM/JCFSの臨床診断された症例以外に、JFM/JCFSを発症していると診断すべき症例が少なからずあることが明らかとなった。その頻

度は過去のわが国におけるFM/CFSの有病率と比較したところ、接種者数約340万人の集団におけるFMCFSの有病率は、いずれも明らかに低い数値でしかなかった。これはFM/CFSのすべてがHPVワクチン接種によって発症するとした場合の推計値であり、両疾患ともmultifactorialな状況で発症・誘発されるものであることから、HPVワクチンの関与のウエイトを示した頻度と理解した方がよいかもしい。さらに、厚生労働省ホームページで公開された資料は、予防接種法の規定に基づき、医療機関と製造機関が把握できている症例の副反応報告であり、また国の基準によりワクチン接種後30日以内に出現したものをワクチン接種副反応とすることから、遅発性の副反応報告が含まれていない可能性が高いことなどを考慮して今回の推計値を理解する必要がある。

HPVワクチン接種後のJFM/JCFS様病態を呈する症例の多数例の解析から、従来のJFMとは年齢的特徴が異なり、性格傾向に一定の特徴を見出すことはなかった。また、発症の契機はHPVワクチン接種が共通する唯一のものであり、家族関係、友人関係に問題があったとしても、それは発症後に生じたものであった。症候的にも疼痛性障害、自律神経障害に止まらず、異様なだるさ、四肢のしびれ感、生理不順・激しい生理痛・褐色～黒色の経血、体温調節不全、不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、ナルコレプシー・カタプレキシー、体温調節機能障害、高次脳機能障害が継時的かつ重層的に加わり、より多彩で重篤な側面をもつ症候群であった。したがって、本症は「慢性疼痛性疾患」の範疇では考えることはできない。すなわち、HPVワクチン関連神経免疫異常症候群(HANS)として捉えることの重要性を示すことができた。すなわち、このような病態では自律神経機能、体温調節機能、疼痛感覚、姿勢維持機能などは、これまで神経内科症候学的には視床下部機能とされ、HANSではこの部位に障害があると考えたと、他の症候、不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、ナルコレプシー・カタプレキシーなども視床下部障害による症候と理解できる。同時に視床下部-下垂体ホルモン異常を想定すると、vasopressin異常による尿崩症 (2例)、oxytocin/prolactin異常による乳汁分泌 (8例)、LH-FSH異常による生理異常 (80%以上)、CRH/ACTH異常によるだるさ、しびれ感 (ほぼ全例)、GHRH-GH/ somatotropin異常による摂食量増加を伴わない肥満 (約30%)などが理解できる。すなわち、HANSは視床下部-下垂体に病変の主座があると推定すると症候のほとん

どを理解できる症候群である。一方、JFMのACR2010年診断予備基準の検証では、症例数が少ないため、さらに総数を増やして検討する必要があるが、感度と特異度、陽性的中率は高く、診断予備基準としては有用であると考えられた。

全身痛の原因を探る上で、認知症でFM合併例の検討から、全身痛の原因として、中枢性疼痛の責任病巣の同定が可能となり、とくに側頭葉内側部の血流低下は顕著であり、この領域の神経変性により重度の全身痛を起こす可能性が考えられた。また、各種鎮痛薬への効果をretrospectiveにカルテ記載を確認したが、多くの鎮痛剤へ効果はまったく認められず、難治性であった。

FMの疼痛は国際疼痛学会の定義する神経障害性疼痛となることを、世界に先駆けて証明したことの意義は大きいと思われる。現在はまだ症例数が少ないので、今後多施設共同の臨床試験を予定しており、その結果が期待出来る。さらに“医療機器X”を用いたオフセット現象を測定することで、FMのバイマーカーになる可能性が高い。

また、今後他の疾患とも比較検討を要すると思われるが、オフセット消失現象が線維筋痛症の疾患特異性を示す可能性を国内外で初めて示した。

医療経済指標については、これまで個々の薬剤に対する医療経済的評価は実施されているが、海外でもFMのトータルマネジメントに必要な総合的な評価はあまり実施されていないことから、その推計は国の疾病対策の重要な資料となり得る。

#### E. 結論

FMの<sup>18</sup>F-DG-PET画像を年齢性別でマッチさせた正常者として比較検討した。今回の結果はこれまでにない新たな知見であり、FM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、同時に、認知機能の関与を明らかにした。

一方、FM併発のCFCSの3症例について脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、[<sup>11</sup>C] PK-11195の結合度を調べたところ、いずれの症例も中脳、視床、海馬、帯状回の結合度が高く、FMの病因・病態にミクログリアの活性化で代表される神経炎症が深くかかわっている可能性が明らかになった。

国から公開されているHPVワクチン接種後の副反応報告例にJFM/JCFSの発症例の存在が示唆されたことから、報告例全例を解析したとこ

ろ、JFMが71/2,463例(3.1%)、JCFSが24/2,463例(0.96%)の存在が強く疑われたが、いずれも自然発症例の有病率よりはるかに低い値であった。しかし、今回の数値はFMがmultifactorialな要因で発症することから、無視できない有病者数と理解すべきであろう。一方、HPVワクチン接種後に生じるJFM/JCFS類似病態例の多数例について解析し、視床下部-下垂体の障害による新規症候群である可能性に言及した。これまで知られている小児期にみる中枢性疼痛疾患であるJFMと臨床症候を比較したところ、本症は単なる慢性疼痛性疾患ではなく、より広範囲の症候を呈する、すなわち、より広範囲の脳障害に至る疾患であることが明らかになった。一方、ACR2010年のFM診断予備基準は、小児でも有用であることが確認された。

FMを合併した認知症疾患という特異的な病像を解析により、中枢性疼痛の責任病巣の解明の一助になりうる。

FMの疼痛は神経障害性疼痛となることを、世界に先駆けて証明した。さらに、“医療機器X”を用いたオフセット現象、オフセット消失現象が、FMのバイオマーカーになる可能性が示唆された。また、FMのトータルマネジメントに関する医療経済的評価は本邦のみでなく、海外にも有用であると思われるが、既存の調査データを活用する場合には追加データが必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

松本 美富士

##### 1. 論文発表

1) Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y: Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human palliomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS). Int J Rheum Dis 2014; 17(suppl.2):29.

2) 松本美富士:慢性疲労症候群、線維筋痛症. 今日の治療指針2015、福井次矢・高木誠・小室一成編、医学書院、東京、436-437, 2015.

3) Nakamura I, 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; 66(7): 1093-1101.

4) 岡寛、小山洋子、中村満行、松本美富士、他:線維筋痛症の痛みの定量化. 臨床リウマチ

## 2. 学会発表

- 1) 松本美富士、岡寛、中島利博、行岡正雄、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一：多施設による本邦線維筋痛症の慢性疲労症候群合併および臨床的特徴の検討. 第10回日本疲労学会総会学術集会、2014.6、大阪
- 2) 松本美富士：本邦における線維筋痛症研究の進歩. 第10回日本疲労学会総会学術集会、2014.6、大阪
- 3) 松本美富士、岡寛、西岡久寿樹：線維筋痛症ACR2010診断予備基準および2011改定基準による疾患概念の自験例による検討. 第59回日本リウマチ学会総会学術集会、2014.4、東京
- 4) 松本美富士：教育講演2 わが国における線維筋痛症ガイドラインの現況について. 日本線維筋痛症学会第6回学術集会、2014.9、長野
- 5) 松本美富士：シンポジウム4 HANS症候群の分類予備基準(2014). 日本線維筋痛症学会第6回学術集会、2014.9、長野
- 6) 松本美富士、植田弘師：経過中アルツハイマー病を併発し、ドネペジル、リバステグミン投与によって寛解した線維筋痛症の1例. 日本線維筋痛症学会第6回学術集会、2014.9、長野

## 横田 俊平

### 1. 論文発表

- 1) 横田俊平.：炎症性サイトカインから考える小児疾患の病態形成. 小児感染免疫(0917-4931)26巻2号 Page267-278(2014.07)
- 2) 横田俊平.：サイトカイン・ストーム～病態と治療～ 総論. 臨床とウイルス(0303-8092)42巻3号 Page82-88(2014.07)
- 3) 横田俊平.：サイトカイン・ストーム～病態と治療～ 序論. 臨床とウイルス(0303-8092)42巻3号 Page77-81(2014.07)
- 4) 菊地 雅子, 野澤 智, 佐藤 知美, 西村 謙一, 金高 太一, 櫻井 のどか, 原 良紀, 山崎 和子, 横田 俊平：若年性線維筋痛症患児の入院治療の実際と効果. 小児リウマチ 5 巻 1 号 Page26-31(2014.06)
- 5) Nishioka K, Yokota S, Mathumoto Y. Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS).. International Journal of Rheumatic diseases 2014;17:6-29.
- 6) Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota S.; Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile

Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. J Rheumatol. 2015 Feb 15. pii: jrheum.140288. [Epub ahead of print]

- 7) Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, Nakano N, Miyoshi M, Kinjo N, Murata T, Masunaga K, Umebayashi H, Imagawa T, Agematsu K, Sato S, Kuwana M, Yamada M, Takei S, Yokota S, Koike K, Ariga T.: Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2014 Oct 6. pii: keu385. [Epub ahead of print]
- 8) Masuzawa Y, Mori M, Hara T, Inaba A, Oba MS, Yokota S: Elevated d-Dimer Level is a Risk Factor for Coronary Artery Lesions Accompanying Intravenous Immunoglobulin Unresponsive Kawasaki Disease. Ther Apher Dial. 2014 Sep 26. doi: 10.1111/1744-9987.12235. [Epub ahead of print]
- 9) Yokota S, Tsutsumi H, Himi T: Application possibility of the macrolides for the RS virus infections. Jpn J Antibiot. 2014 Jun;67(3):147-55. Review. Japanese.
- 10) Moorthy LN, Roy E, Kurra V, Peterson MG, Hassett AL, Lehman TJ, Members of our collaborative group, Scott C, El-Ghoneimy D, Saad S, et al. Health related quality of life measure in systemic pediatric rheumatic diseases and its translation to different languages: an international collaboration. Pediatr Rheumatol Online J. 2014; 12:49. Epub 2014 Nov 25.
- 11) Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, Nagahama K, Okudela K, Miyamae T, Imagawa T, Nakamura T, Mori M, Yokota S, Tsutsumi H. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis. Mod Rheumatol. 2015 Mar;25(2): 210-4. doi: 10.3109/14397595.2014.950810. Epub 2014 Aug 27.
- 12) Ikegawa T, Yamazaki K, Nishimura K, Kanetaka T, Kikuchi M, Nozawa T, Hara R, Sato T, Sakurai N, Yokota S: A case of severe systemic juvenile idiopathic arthritis introduced tocilizumab in early phase of the disease. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2014;37(3):176-82. Japanese.
- 13) Pa Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M: Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis,

and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". *Mod Rheumatol.* 2015 Jan;25(1):1-10. doi: 10.3109/14397595.2014.902747. Epub 2014 May 20.

14) Aoki C, Inaba Y, Choe H, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Oba MS, Yokota S, Saito T: Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1567.

15) Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T.: Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014 Apr;41(4):759-67. doi: 10.3899/jrheum.130690. Epub 2014 Mar 15.

16) Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S: plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):1128-1132.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.020. Epub 2014 Feb 20.

17) 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 methylprednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. *Mod Rheumatol* 2014 May;24(3):529-31. doi: 10.3109/14397595.2013.852852. Epub 2014 Feb 7.

18). Watanabe Y, Motoi H, Oyama Y, Ichikawa K, Takeshita S, Mori M, Nezu A, Yokota S.: Cyclosporine for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):577-82. doi: 10.1111/ped.12288. Epub 2014 May 28.

19). Miyamae T, Yokoya S, Yamanaka H, Yokota S: Effect of tocilizumab on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis with long-term corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol.* 2014 Jul;24(4):567-71. doi: 10.3109/14397595.2013.844404. Epub 2013 Oct 21.

20). Nishimaki S, Shima Y, Sato M, An H, Kadota K, Yokota S: Postnatal changes of cytokines in premature infants with or without funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.*2014Oct;27(15):1545-9.doi:10.3109/14767058.2013.867321. Epub

2013

## 2 . 学会発表

1) 横田俊平. 小児リウマチ診療の歩みと今後の展望. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集24回 Page37(2014.10)

2) 横田俊平. 小児医療の温故知新：行動する小児医療に向けて.(特別講演)日本小児科医会(盛岡)、2014年6月14日.

3) 横田俊平. 小児期の若年性線維筋痛症の特徴と問題点.(教育講演)日本線維筋痛症学会(東京)、2014年9月15日.

4) 横田俊平. 小児科領域における脳内炎症：サイトカイン・ストームを中心として(公開シンポジウム：ミクログリア活性化の基礎と臨床). 東京医科大学医学総合研究所 第4回医学総合研究所公開シンポジウム(東京)、2014年11月19日.

5) 横田俊平. 日本の子宮頸がんワクチンについて～ワクチン行政の見直しを. 21世紀保健医療フォーラム(東京)、2014年12月5日.

6) 横田俊平. HPVワクチン関連神経免疫異常症候群HPV vaccine -associated neuroimmuno-pathicsyndrome (HANS). 日本医学会・日本医師会合同シンポジウム(東京)、2014年12月10日

## 倉恒 弘彦

### 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* 55(6):945-950, 2014.

2) Mizuno K, Tajima K, Watanabe Y, Kuratsune H. Fatigue correlates with the decrease in parasympathetic sinus modulation induced by a cognitive challenge. *Behav Brain Funct.* 2014 : 10:25. (doi: 10.1186/1744-9081-10-25.)

### 2. 学会発表

1) 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)

## 西岡 健弥

### 1. 論文発表

- 1) Nishioka K, Nakajima M. Beneficial therapeutic effects of spinal cord stimulation in advanced cases of Parkinson's disease with intractable chronic pain: results of a case series. 2015, *Neuromodulation*. in press.
- 2) Nishioka K, Oyama G, Yoshino H, Li Y, Matsushima T, Takeuchi C, Mochizuki Y, Mori-Yoshimura M, Murata M, Yamasita C, Nakamura N, Konishi Y, Ohi K, Ichikawa K, Terada T, Obi T, Funayama M, Saiki S, Hattori N. High frequency of beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young onset parkinsonism. 2015, *Neurobiol Aging*. in press.
- 3) Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasega-wa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. Identification of a gene associated with autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. 2015, *Lancet Neurol*, in press.
- 4) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson M, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC 1 $\beta$ . 2015, *EMBO J*, in press.
- 5) Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Sakiyama M, Funayama M, Nishioka K, Shimizu T, Kaida K, Kamakura K, Toda T, Hattori N, Shinomiya N. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann Clin Tranl Neurol*. 2015 in press.
- 6) Nishioka K, Tanaka R, Shimura H, Hirano K, Hatano T, Miyakawa K, Arai H, Hattori N, Urabe T. Quantitative evaluation of electroconvulsive therapy for Parkinson's disease with refractory psychiatric symptoms. *J Neural Transm*. 2014 Nov;121(11):1405-10.
- 7) Nishioka K, Funayama M, Vilariño-Güell C, Ogaki K, Li Y, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S,

Kachergus JM, Cobb SA, Tahakashi H, Mizuno Y, Farrer MJ, Ross OA, Hattori N. EIF4G1 gene mutations are not a common cause of Parkinson's disease in the Japanese population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:659-61.

8) Nishioka K, Tanaka R, Tsutsumi S, Yamashiro K, Nakahara M, Shimura H, Hattori N, Urabe T. Cerebral dural sinus thrombosis associated with adenomyosis: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23:1985-7.

### 2. 学会発表

- 1) 認知症と全身に広がる慢性疼痛を合併した症例の解析. 林徹生、西岡健弥、鈴木通真、李元哲、本井ゆみ子、井関雅子、西岡久寿樹、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.
- 2) 難治性の慢性疼痛を伴ったパーキンソン病患者への脊髄刺激療法. 松島隆史、西岡健弥、藤巻基紀、原毅、中島円、新井一、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.
- 3) パーキンソン病の家族歴を有する多系統萎縮症患者におけるCOQ2変異解析. 三笠道太、金井数明、李元哲、西岡健弥、舷山学、富山弘幸、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.
- 4) 首下がり症候群 パーキンソン病と多系統萎縮症を対象とした後ろ向き解析. 中村亮太、西岡健弥、山城一雄、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.

## 磯村 達也

### 1. 論文発表

本研究に関する発表なし

### 2. 学会発表

本研究に関する発表なし

## 臼井 千恵

1) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1093-101.

2) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H; DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(4):397-403

3) Hatta K, Otachi T, Fujita K, Morikawa F, Ito S, Tomiyama H, Abe T, Sudo Y, Takebayashi H,

Yamashita T, Katayama S, Nakase R, Shirai Y, Usui C, Nakamura H, Ito H, Hirata T, Sawa Y; JAST study group. Antipsychotic switching versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;158(1-3):213-22

4) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 $\beta$ . *EMBO J*. 2014;33(15):2525-2535. doi:10.1093/emboj/kdu287

## 2. 学会発表

1) 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110回 日本精神神経医学会総会 6/26-6/28, 2014 横浜

菊地 雅子

### 1. 論文発表

1) 菊地雅子、野澤智、佐藤知美、西村謙一、金高太一、櫻井のどか、原良紀、山崎和子、横田俊平：若年性線維筋痛症患者の入院治療の実際と効果. *小児リウマチ* 2014; 5(1):26-31.

### 2. 学会発表

本研究に関する発表なし

長田 賢一

### 1. 論文発表

1) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 ;66(7):1093-101.

2) 渡邊高志、長田賢一、芳賀俊明、武藤亜矢、小川百合子、田口 篤、浅利翔平、中野三穂、貴家 康男、山口 登：アリピプラゾールの長期投与によるジゴキシンの血中/脳内濃度の変化、*聖マリアンナ医科大学誌*, 2015, in press

### 2. 学会発表

1) 長田賢一：精神科専門医から診た線維筋痛症について、第6回日本線維筋痛症学会、2014年9月

2) 長田賢一、慢性疼痛性障害における漢方治療

について：第6回日本線維筋痛症学会、2014年9月

3) A. Taguchi, K. Osada, T. Haga, A. Muto, et. al. The investigation of the drug transporter regulated milnacipran in hippocampal neuronal in vitro system of HT22 cells. *Neuroscience2014*, 2014年11月

4) A. Mutou, K. Osada, T. Haga, T. Watanabe, A. et. al. The Investigation for the rhythm of GABA in the mouse SCN. *Neuroscience 2014*, 2014年11月

5) T. WATANABE, K. OSADA, T. HAGA, Y. et.al. The association between atypical antipsychotic drugs with P-glycoprotein in the mice brain. *Neuroscience 2014*, 2014年11月

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1 特許取得

倉恒 弘彦

「疲労のバイオマーカーおよびその利用」(国際出願番号PCT/JP2014/072834) 国際出願日：2014年8月29日 発明者：片岡洋祐、渡辺恭良、倉恒弘彦ほか。出願人：理化学研究所、大阪市立大学、倉恒弘彦。

臼井 千恵

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

臼井千恵、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。



## 平成 26 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 26 年 10 月 26 日（日）

10：00～15：00

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、名古屋駅からは近鉄線が便利です）

T E L 0594-21-9870

### プログラム

10：00～11：00

1) 研究代表者報告（松本 美富士）

委託研究とは

研究の概要と本年度の研究計画

11：00～11：30

2) 本年度研究計画の検討

11：30～12：30

3) 分担研究計画の報告(I)

横田 俊平（国際医療福祉大学熱海病院小児科）

倉恒 弘彦（関西福祉科学大学健康科学部、厚労省慢性疲労症候群研究班代表）

西岡 健弥（順天堂大学脳神経内科）

12：30～13：45 昼 食

13：45～15：00

4) 分担研究計画の報告(II)

磯村 達也（東京医科大学医学総合研究所）

臼井 千恵（順天堂大学練馬病院小児科）

菊地 雅子（横浜市立大学小児科）

長田 賢一（聖マリアンア医科大学神経精神科）

## 平成 26 年度第 2 回「厚労省線維筋痛症研究班」班会議プログラム

日 時 平成 27 年 2 月 15 日 (日)

10 : 00 ~ 15 : 20

場 所 桑名シティホテル 4 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、名古屋駅からは近鉄線が便利です )

T E L 0594-21-9870

### プログラム

10 : 00 ~ 10 : 45

#### I. 研究代表者報告 (松本 美富士)

今年度の研究進捗状況

難治性疾患実用化研究進捗管理班のヒアリング報告

難治性疾患実用化研究平成 26 年度進捗管理班成果報告会の予定

平成 27 年度研究班継続申請の状況

10 : 45 ~ 12 : 15

#### II. 分担研究成果の報告(I)

1) 松本 美富士 (桑名市総合医療センター)

「線維筋痛症・慢性疲労症候群モデルである HPV ワクチン接種後副反応例 2500 例の臨床的解析」

2) 横田 俊平 (国際医療福祉大学熱海病院小児科)

「線維筋痛症様症候で始まる HPV ワクチン関連神経免疫障害症候群」

3) 倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康科学部、厚労省慢性疲労症候群研究班代表)

「線維筋痛症と神経炎症」

12 : 15 ~ 13 : 15 昼 食

13 : 15 ~ 15 : 15

#### III. 分担研究成果の報告(II)

4) 西岡 健弥 (順天堂大学脳神経内科)

「線維筋痛症と神経内科疾患」

5) 臼井 千恵 (順天堂大学練馬病院メカクリニック科)

「線維筋痛症の脳機能画像」

6) 菊地 雅子 (横浜市立大学小児科)

「若年性線維筋痛症 (診断の手引き) 2009、線維筋痛症診断予備基準 2010 の有用性評価」

7) 長田 賢一 (聖マリアンア医科大学神経精神科)

「線維筋痛症の Q-Sense を用いた神経障害性疼痛の検討」

8) 磯村 達也 (東京医科大学医学総合研究所) 誌上发表

「線維筋痛症の医療経済指標の推計」

15 : 15 ~ 15 : 20

#### IV. 事務連絡

## 線維筋痛症の脳機能画像研究

業務担当責任者 白井 千恵 順天堂大学附属練馬病院メンタルクリニック 准教授

### 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。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重要課題である。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仮説に基づき、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。

### 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名と健常者群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、角回での代謝の上昇が認められた。

### D. 考察

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

### E. 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。さらに、島での糖代謝の左右差を認めたことから、糖代謝の半球間のインバランスが線維筋痛症の特徴であるという仮説の下、現在健常群と線維筋痛症患者群での左右差の詳細な解析中である。

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。

### F. 健康危険情報

特記すべきことは認めていない。

## G. 研究発表

### 1 . 論文発表

1. Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Jul;66(7):1093-101.

2. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H; DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. JAMA Psychiatry. 2014;71(4):397-403

3. Hatta K, Otachi T, Fujita K, Morikawa F, Ito S, Tomiyama H, Abe T, Sudo Y, Takebayashi H, Yamashita T, Katayama S, Nakase R, Shirai Y, Usui C, Nakamura H, Ito H, Hirata T, Sawa Y; JAST study group. Antipsychotic switching versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. Schizophr Res. 2014;158(1-3):213-22

4. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 $\beta$ . EMBO J. 2014;33(15):2525-2535. doi:10.1093/emboj/kdu252

### 2 . 学会発表

1. 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110回 日本精神神経医学会総会 6/26-6/28, 2014 横浜

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1 特許取得

小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤  
臼井千恵、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

厚生労働科学研究委託（慢性の痛み解明研究事業）  
委託業務成果報告（プロジェクトの総合推進、病因・病態解明）

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  
-線維筋痛症患者におけるミクログリアの活性化（神経炎症）-

業務担当責任者 倉恒 弘彦 関西福祉科学大学健康福祉学部 教授（学部長）

### 研究要旨

9名の慢性疲労症候群（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、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（平成25年度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））。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た。

そこで、今年度は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」を用いてポジトロンCT検査を実施したCFS患者9例のFM併発の有無について確認したところ、3例のCFS患者はFM診断基準を満たしていることが判明した。さらに、FM併発の3症例について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の結合度を調べたところ、いずれの症例も中脳、視床、海馬、帯状回の結合度が高く、FMの病因・病態にミクログリアの活性化で代表される神経炎症が深くかかわっている可能性が明らかになった。FMの病因・病態はいまだ不明ではあるが、近年神経障害性疼痛のメカニズムとしてミクログリアの活性化が注目されてきており、今後症例数を増やした詳細な検討が必要である。

### A．研究目的

線維筋痛症（FM）の病因・病態はいまだ不明ではあるが、痛みのメカニズムとして神経障害性疼痛が関与していることが考えられている。そこで、本研究ではFM診断

基準を満たす症例において脳内ミクログリアの活性化で示されるような神経炎症がみられるか否かを検討した。

### B．研究方法

対象症例：平成25年度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、ポジトロンCT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現する Translocator protein のリガンド、[<sup>11</sup>C] PK-11195 を使用)を用いて検査した9例のうち、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」を満たしていたFM併発例3症例を対象とした。

### (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

### A) CFS患者における神経炎症と認知機能、疼痛、抑うつとの関係

障害者政策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」(代表研究者:倉恒弘彦)において、症状の強い9名のCFS患者と10名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロンCT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現する

Translocator proteinのリガンド、[<sup>11</sup>C] PK-11195を使用)を用いて調べたところ、病状の重いCFS患者では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃体、海馬のなどに神経炎症が認められた(図1)。

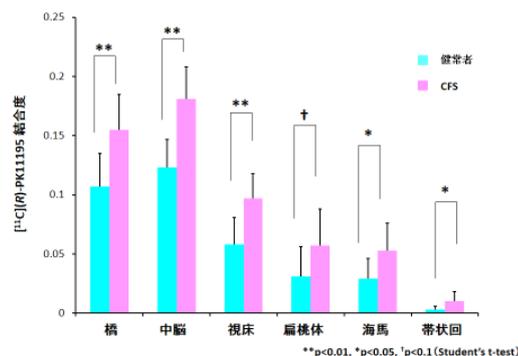


図1. 関心領域 (ROI) における [<sup>11</sup>C](R)-PK11195 結合度

さらに、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能障害との関連を調べたところ、扁桃体の炎症が強い場合は認知機能障害が強く ( $r = 0.94$ ,  $p < 0.001$ )、視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度に相関がみられ ( $r = 0.88$ ,  $p < 0.002$ )、海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことも判明した ( $r = 0.91$ ,  $p < 0.001$ ) (図2)。

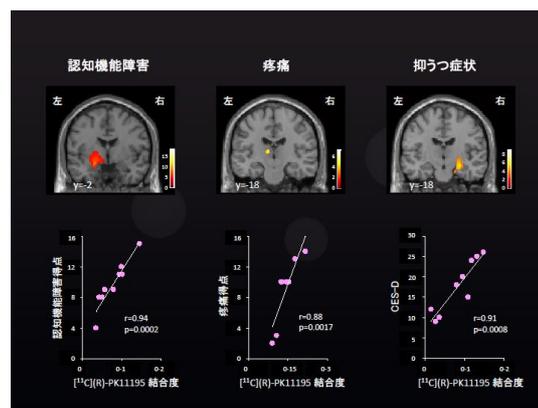


図2. CFS患者における認知機能障害、疼痛、抑うつと神経炎症

上段: 症状の程度と神経炎症が関連している部位、下段: 各症状得点と [<sup>11</sup>C](R)-PK11195 結合度の関連 (Nakatomi Y, J Nucl Med 55(6):945-950, 2014)

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。

### イ) FM 併発 CFS 患者の特徴

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」を満たしていたFM併発例3症例と健常者10例（ポジトロンCT被験者）の疲労感（VAS）、疲労度（チャルダール疲労得点）、抑うつ症状（CES-D）、思考力・集中力低下、全身の疼痛の比較を図3に示す。いずれの症例も、これらの自覚症状が強く認められていることがわかる。

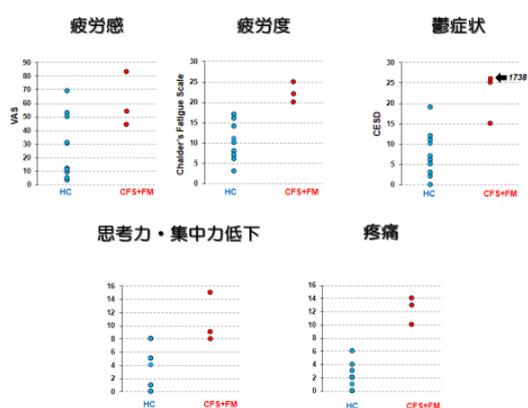


図3. 健常者とFM併発CFS患者における自覚症状の比較

### ウ) FM 併発 CFS 患者における脳内神経炎症の有無

FM併発例は3症例ともに健常者10例と比較して、中脳、視床、扁桃体、海馬、帯状回において脳内炎症マーカーである活性化型ミクログリアに発現する Translocator protein のリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195 の結合度が高く、脳内ミクログリアの活性化（神経炎症）が惹起されていることがわかる。

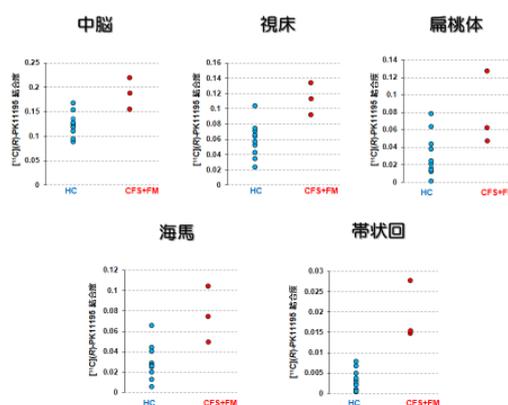


図4. 健常者とFM併発CFS患者における脳内ミクログリアの活性化（神経炎症）

### D. 考察

CFS患者では、激しい疲労、脱力と共に、全身の筋肉痛や関節痛を訴えることが多く、全身の疼痛がみられる患者では日常生活の質（QOL）の低下に結びついている。

昨年、大阪市立大学医学部附属病院に通院しているCFS患者195名に対して、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」を用いて検討したところ、FMを合併していると診断された患者が142名（72.8%）認められた。このような疼痛に対して、通常はアセチルサルチル酸やロキソプロフェンなどの消炎鎮痛剤が使用されているが、効果がみられないことも多く、QOL改善に向けての大きな課題となっていた。

最近、FMにおける疼痛に対してはプレガバリンやガバペンチンなどの神経障害性疼痛に対する薬が有効であることが指摘され、日本ではプレガバリンはFMに伴う疼痛に対して2012年6月に公的医療保険の適応が認められた。今回、CFSやFM

における疼痛が視床における神経炎症と関連していることが明らかになったことは、このような患者における疼痛を理解し、治療を行う上で極めて重要な知見であると思われる。

CFS患者において脳神経系にミクログリアの活性化がみられることを発表して以降、アメリカをはじめとした世界中の研究者から数多くの照会を受けており、欧米のCFS患者を対象にした神経炎症の解析を実施する検討もはじまっている。

現在、我々は脳神経系のミクログリアの活性化と関連したいくつかの血液バイオマーカーが存在することを見出しており（特許申請中）、CFS病態が疑われる患者に対しては客観的なスクリーニング検査として血液バイオマーカー検査を実施し、検査陽性の患者に対してPET検査によるCFS確定診断を行うことが現実的な対応であると考えている。

また、日本の多くのCFS患者やFM患者の神経炎症の有無を確認するためには、がん検診などを実施している多くのFDG-PET検査施設において、神経炎症の有無を判定することができるような検査用リガンド開発が必要である。共同研究者の渡辺ら（理化学研究所）は、現在神経炎症の有無の判定に使用している[<sup>11</sup>C]PK-11195に変えて、<sup>18</sup>F標識の検査用リガンド開発に着手しており、日本中のどの都道府県にいても神経炎症を伴うCFSを客観的に診断することが可能となる日も近いと思われる。

これらの研究によりCFSやFMの病因・病態が明らかになり、客観的な診断法や特効薬と呼べるような治療法が開発

されることを心より願っている。

## 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 55(6):945-950, 2014.

2. Mizuno K, Tajima K, Watanabe Y, **Kuratsune H**. Fatigue correlates with the decrease in parasympathetic sinus modulation induced by a cognitive challenge. Behav Brain Funct. 2014 ; 10:25. (doi: 10.1186/1744-9081-10-25.)

### 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

特許「疲労のバイオマーカーおよびその利用」(国際出願番号 PCT/JP2014/072834) 国際出願日：2014年8月29日 発明者：片岡洋祐、渡辺恭良、**倉恒弘彦ほか**。出願人：理化学研究所、大阪市立大学、**倉恒弘彦**。

### 2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究委託（慢性の痛み解明研究事業）  
委託業務成果報告（プロジェクトの総合推進、病因・病態解明）

子宮頸がん(HPV)ワクチン接種後副反応の線維筋痛症様病態の臨床的解析に関する研究  
（副反応検討部会公開資料2,463例の解析から）

業務担当責任者 松本 美富士 東京医科大学医学総合研究所客員教授

研究要旨

線維筋痛症発症の一つの誘因としてワクチン接種の報告もある。わが国において、human papilloma virus (HPV)ワクチン接種後に副反応として慢性の疼痛や脱力、疲労感、認知症状など多彩な症状の出現することが報告されていることから、厚生労働省から公開されているHPVワクチン接種後副反応症例を検討し、HPVワクチン接種後のFM/CFS疑い例発症の臨床的解析を行った。

国から公開されているHPVワクチン副反応報告に6例が若年性線維筋痛症（JFM）、1例が若年性慢性疲労症候群（JCFS）の診断名がなされていた。これはHPVワクチン接種者10万人当たり、JFMは0.18人、JCFSは0.03人である。小児科年齢のJFMの有病率は先の研究班の調査により人口10万人当たり、80人であるに比して著しく低い値である。一方、JCFSに関する疫学的データはないが、日本人のCFS有病率が一般人口の0.3%（人口10万当たり、300人）と推計されているのに比して、さらに低い値である。次に、副反応報告の症例ごとに、HPVワクチン接種後に出現した副反応症状・徴候を検討し、JFM/JCFSと臨床診断できる可能性の高い症例が、JFMが71/2,463例（3.1%）、JCFSが24/2,463例（0.96%）に存在した。これはHPVワクチン接種者全体（340万人）で10万人当たり、JFMは2.1人、JCFSは0.71人であり、いずれも自然発症JFM/JCFSの有病率より低い値であった。

今回の結果は、医療機関、製薬企業から国に報告された症例の解析であり、HPVワクチン接種後の副反応として、JFM/JCFSの発症者・有病者数の把握には340万人接種者全員調査、いくつかの地域のコホート解析やcase-control studyが必須である。

A. 研究目的

これまでの疫学的検討から、線維筋痛症(FM)発症誘因として様々なイベントが報告されている。そのなかで、アジュバント物質を含むワクチンも誘因となりえる報告が散見される。

一方、わが国において子宮頸がん対策の一環で、ワクチン接種緊急促進事業(2010)として公費による子宮頸がん予防ワクチン（human papilloma virus; HPVワクチン）が定期接種となり、すでに約340万人の対象者に計890万回のHPVワクチン接種がなされた。しかし、ワクチン接種後に一部の接種者に副反応として慢性の疼痛や脱力、疲労感、認知症状など多彩な症状の出現することが報告されている。これらワクチン接種副反応症例の中には、若年性線維筋痛（JFM）の臨床診断がなされたものあり、また国への報告のあった約2,463例の副反応報告例から、小児FMあるいは、FMと同一疾患とされている若年性慢性疲労症候群（JCFS）が疑われる症例がみられる。そこで、厚生労働省から公開されているHPVワクチン接種後副反応症例を検討し、HPVワクチン接種後のFM/CFS疑い例発症

の臨床的解析を行った。

B. 研究方法

解析資料は厚生労働省のホームページで公開されている子宮頸がん予防ワクチン副反応報告一覧（平成21年12月販売開始から平成26年8月31日までの報告分）2,463例の記載内容を解析した。記載内容にFMあるいはCFSの診断名のある場合はFM/CFS例とし、診断名のないものについては疼痛（痛み）、疲労感（脱力感・倦怠感）の記載のあるも場合には、FMについてはアメリカリウマチ学会2010年診断予備基準を、CFSについては厚労省改定基準(2007年)を参考に、それぞれFM/CFS臨床診断例とした。（倫理面への配慮）

本研究は厚生労働省の個人が特定できる情報を含まない公開資料の解析であり、直接副反応発症者とは直接関わることもない調査対象施設の倫理委員会による承認を受け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

厚生労働省から公開されているHPVワクチン副反応報告に6例が線維筋痛症 (JFM)、1例が慢性疲労症候群 (JCFS)の診断名がなされていた。これはHPVワクチン接種者10万人当たり、FMは0.18人、CFSは0.03人である。小児科年齢のJFMの有病率は先の研究班の調査により人口10万人当たり、80人であるに比して著しく低い値である。一方、JCFSに関する疫学的データはないが、日本人のCFS有病率が一般人口の0.3% (人口10万当たり、300人と推計されているのに比して、さらに低い値である。

次に、副反応報告の症例ごとに、HPVワクチン接種後に出現した副反応症状・徴候を検討し、JFM/JCFSと臨床診断できる可能性の高い症例が、FMでは71/2,463例 (3.1%)、CFSが24/2,463例 (0.96%)に存在した。これはHPVワクチン接種者全体 (340万人) で10万人当たり、JFMは2.1人、JCFSは0.71人であり、いずれも自然発症JFM/JCFSの有病率より低い値であった。

## D. 考察

FMの病因・病態は不明であるが、これまでのさまざまな疫学調査、あるいは症例報告からワクチン接種が引き金となってFMを発症する可能性も誘因の一つとして推測されている。わが国では、HPVワクチンが子宮頸がん予防の公衆衛生的観点から、国の定期接種のワクチンに組み入れられ、公費により思春期の少女：約340万人に定期接種された。ワクチン接種に際して、ある一定の頻度で副反応の発生することが知られているが、HPVワクチンでも同様であった。しかしながら、他のワクチンに比して接種後に疼痛を中心とした様々な副反応の発生が報告されるようになった。報告例に記載されている副反応の症状・徴候をみても、FMあるいはCFSを発症していることを疑わせる症例が散見された。ワクチン接種後のFM/CFSの発症例は原因不明の両疾患の病因・病態を考える上で、まさにexperiment of nature的な症例である。そこで、厚生労働省のホームページ上に公開されているHPVワクチン接種後副反応発症例について網羅的な解析が必要と考え、報告されている副反応について個別的に検討を行い、発症頻度を推計することとした。

その結果、副反応として直接FM/CFSの臨床診断された症例以外に、FM/CFSを発症していると診断すべき症例が少なからずあることが明らかとなった。その頻度は過去のわが国におけるFM/CFSの有病率と比較したところ、接種者数約

340万人の集団におけるFM/CFSの有病率は、いずれも明らかに低い数値でしかなかった。これはFM/CFSのすべてがHPVワクチン接種によって発症するとした場合の推計値であり、両疾患ともmultifactorialな状況で発症・誘発されるものであることから、HPVワクチンの関与のウエイトを示した頻度と理解した方がよいかもしれない。さらに、厚生労働省ホームページで公開された資料は、予防接種法の規定に基づき、医療機関と製造機関が把握できている症例の副反応報告であり、また国の基準によりワクチン接種後30日以内に出現したものをワクチン接種副反応とすることから、遅発性の副反応報告が含まれていない可能性が高いことなどを考慮して今回の推計値を理解する必要がある。

HPVワクチン接種後の副反応とFM/CFSとの関連について疫学的に推計するためには、HPVワクチン接種者：340万人の全例調査、いくつかの地域のコホート踏査やcase-control studyによる検討が必須であることは当然であり、今回の調査の限界を示していると言えよう。

## E. 結論

HPVワクチン接種後の副反応として、慢性疼痛、疲労・脱力感、認知症状などの多彩な臨床徴候の出現することが報告されており、これら一部はJ-FM/J-CFSの発症例の存在を示唆する。そこで、国へ報告され、公開されているHPVワクチン接種後副反応症例2,643例を解析した。JFMが71/2,463例 (3.1%)、JCFSが24/2,463例 (0.96%)の存在が強く疑われた。しかしながら、これら有病者数は一般人口での自然発症FM/CFSの有病率より、はるかに低い値であった。今後、全例調査、コホート調査あるいはcase-control studyによる解析が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y: Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS). Int J Rheum Dis 2014; 17(suppl.2):29.

2) 松本美富士：慢性疲労症候群、線維筋痛症。今日の治療指針2015、福井次矢・高木誠・小室一成編、医学書院、東京、436-437、2015。

3) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Mats-umoto Y, Nishioka K.:An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66(7): 1093-1101.

4) 岡寛、小山洋子、中村満行、松本美富士、他：線維筋痛症の痛みの定量化。臨床リウマチ 2014; 26(1):45-50.

## 2. 学会発表

1) 松本美富士、岡寛、中島利博、行岡正雄、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一：多施設による本邦線維筋痛症の慢性疲労症候群合併および臨床的特徴の検討。第10回日本疲労学会総会学術集会、2014.6、大阪

2) 松本美富士：本邦における線維筋痛症研究の進歩。第10回日本疲労学会総会学術集会、2014.6、大阪

3) 松本美富士、岡寛、西岡久寿樹：線維筋痛症ACR2010診断予備基準および2011改定基準による疾患概念の自験例による検討。第59回日本リウマチ学会総会学術集会、2014.4、東京

4) 松本美富士：教育講演2 わが国における線維筋痛症ガイドラインの現況について。日本線維筋痛症学会第6回学術集会、2014.9、長野

5) 松本美富士：シンポジウム4 HANS症候群の分類予備基準(2014)。日本線維筋痛症学会第6回学術集会、2014.9、長野

6) 松本美富士、植田弘師：経過中アルツハイマー病を併発し、ドネペジル、リバスチグミン投与によって寛解した線維筋痛症の1例。日本線維筋痛症学会第6回学術集会、2014.9、長野

## 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。

若年性線維筋痛症とヒト・パピローマウイルス・ワクチン関連神経免疫異常症候群(HPV vaccine-associated neuroimmunopathic syndrome:HANS)の病態解明へのアプローチ

業務担当責任者 横田 俊平 国際医療福祉大学熱海病院 院長

研究要旨

ヒト・パピローマウイルス・ワクチン(human papillomavirus vaccine: HPV)接種後に疼痛性障害、自律神経障害に始まり、内分泌調節障害、精神・神経症状、高次脳機能障害に至る新規症候群の発生が臨床レベルで認識されてきた。中枢性疼痛の代表的疾患である若年性線維筋痛症の診療機関を受診する例が増加しており、臨床症候を中心に両者の異同について検討した。その結果、新規症候群は中枢性疼痛の域を大きく超えて、当初のワクチン接種直後の症候が進展する亜急性性疾患の様相を呈し、症候学的には視床下部-下垂体障害を示唆する重篤な症候群であることが判明した。発症のメカニズムの解明、障害部位を標的にした治療法の開発が喫緊の課題である。

A. 研究目的

当初、若年性線維筋痛症様の全身疼痛、自律神経障害で始まり、その後、異様なだるさ、四肢のしびれ感、激しい頭痛と生理痛、生理不順、不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、ナルコレプシー、そして記憶力の衰え・簡単な計算ができない・漢字が書けない・文章に理解ができないなどの高次脳機能障害に進展して行く疾患が認識されてきた。たんなる慢性疼痛性疾患ではなく、自律神経機能異常、内分泌異常、精神・神経異常、高次脳機能障害を包含する新規の症候群であり、いずれの症例もHPVワクチン接種後数週間～数ヶ月（平均9.3ヶ月）に発症していることから、同ワクチンとの関連性が濃厚に疑われ、「HPVワクチン関連神経免疫異常症候群」と命名した。本症は発症以降、全身痛、関節痛、筋痛、圧痛点陽性など若年性線維筋痛症と同様の症候を呈することから発症病態の類似性が推察され、臨床症候学的に病態形成について検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

横浜市立大学小児科で診断・治療を行っている若年性線維筋痛症36例の症候解析を基礎にして、HANS 36例の症候について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は介入の伴わない観察研究であり、横浜市立大学病院倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

若年性特発性関節炎では、全身痛、関節痛、筋痛などが共通してみられ、異様なだるさ、立ち眩み、低体温(35 台)、睡眠障害（入眠障害、中途覚醒）が加わる頻度が高かった。また、特異な発症年齢（9歳～12歳）、性格傾向（Wisc : 過剰適応と低い自己評価）が特徴で、家族内または学校の同級生間・教師とのコミュニケーション不全による素地の上に、両親の離婚、転校、疼痛を伴う外傷の経験を契機として発症することが判明した。特異な性格傾向は発育環境の特異性に由来すると考えられ、特有の発症年齢、すなわち、10歳前後というのは「思春期早期」に相当し、臨床心理学的にも愛着行動・探索行動を主とする性格形成期から、個人としての独立を達成する人格形成期への移行時期に相当する。この発育における連続性に支障が生じたため過剰なストレスが負荷され「全身疼痛allodynia」という身体表現に至ったものと考えられた。

したがって、治療・対処法として、混乱した対人間関係を改善すること、自己の人格形成を促すことが重要となり、他者と自己との距離感の図り方の修練が必須であることが考えられた。

他方、HANSにおいてはすべての例がHPVワクチン接種後に症状が発現していること、年齢的特徴は平均15.2歳と、HPVワクチン接種年齢に発症までの期間(2ヶ月～3年:平均9.5ヵ月)

を加えた期間と考えられること、臨床症候は疼痛性障害と自律神経障害と共に、異様なだるさ、四肢のしびれ感、生理不順・激しい生理痛・褐色～黒色の経血、これまで文献的に記載のない不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、体温調節不全、ナルコレプシー・カタプレキシー、記憶力の衰え・簡単な計算ができない・漢字が書けない・文章理解ができないなどの高次脳機能障害の頻度が高いことが判明した。さらに、これらの症候はそれぞれが時間経過の中で重層化していき、一つの症候群を形成していた。症例による偏りはあるものの、また、症候群として症候の累積が不完全な例も存在するが、これまでに経験したことのない、あらたな症候群であることが疑われた。

なお、血液一般検査、頭部CT検査やMRIなどの画像検査では異常は認められず、したがって、不可逆的な実質障害よりは中枢神経系の一部に生じた機能的障害を示唆していた。

#### D. 考察

今回のわが国症例を対象とした若年性線維筋痛症の検討により、発症年齢は思春期早期9～12歳に集中しており、過剰適応と低い自己評価などの特異な性格傾向の上に、家族（とくに母親）、友人関係や学級担任とのコミュニケーション不全の持続を背景に、両親の離婚、友人との不和、担任からの叱責、交通事故などの外傷、転居による新しい環境への適応不全などが直接の契機となり発症する特徴が認められた。この特徴は若年性線維筋痛症の欧米からの報告に近似したものであった。

したがって、「環境調整」が治療の主題となり、当科では「環境分離入院」が奏功する例が約70%に及ぶことも判明した。すなわち、3週間という比較的短期間の入院を行い、入院中には家族や友人の面会を行わないように取り計らい、作業療法を中心とするリハビリテーションを行いつつ、院内学級で新しい教師や級友と新しい人間関係を構築できるように支援することで、自己に自信をもてるようになり、他者とのコミュニケーションが可能となる。逆に、「環境分離入院」が奏功することから推定している本症の病態が適切できることが証明されたと考えている。

他方、HANSは若年性線維筋痛症とは年齢の特徴が異なり、性格傾向に一定の特徴を見出すことはなかった。また、発症の契機はHPVワクチン接種が共通する唯一のものであり、家

族関係、友人関係に問題があったとしても、それは発症後に生じたものであった。症候的にも疼痛性障害、自律神経障害に止まらず、異様なだるさ、四肢のしびれ感、生理不順・激しい生理痛・褐色～黒色の経血、体温調節不全、不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、ナルコレプシー・カタプレキシー、体温調節機能障害、高次脳機能障害が継時的かつ重層的に加わり、より多彩で重篤な側面をもつ症候群であった。したがって、本症は「慢性疼痛性疾患」の範疇では考えることはできない。

ところで、自律神経機能、体温調節機能、疼痛感覚、姿勢維持機能などは、これまで神経内科症候学的には視床下部機能とされ、HANSではこの部位に障害があると考え、他の症候、不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、ナルコレプシー・カタプレキシーなども視床下部障害による症候と理解できる。同時に視床下部-下垂体ホルモン異常を想定すると、vasopressin異常による尿崩症(2例)、oxytocin/prolactin異常による乳汁分泌{8例}、LH-FSH異常による生理異常(80%以上)、CRH/ACTH異常によるだるさ、しびれ感(ほぼ全例)、GHRH-GH1H/somatotropin異常による摂食量増加を伴わない肥満(約30%)などが理解できる。すなわち、HANSは視床下部-下垂体に病変の主座があると推定すると症候のほとんどを理解できる症候群である。

HPVワクチンの接種に関連して視床下部-下垂体付近で何が、どのように小堤障害が発生しているのかを検討したところ、以下のような仮説を得た。

(1) これまで使用されたHPVワクチンには2種類あり、GSK社のCervarix、MSD社のGardasilである。前者はHPV-16型・18型の2価ワクチンで、アジバントはAS04を用いており、後者はHPV-6型・11型・16型・18型の4価ワクチンでアジバントは水酸化アルミニウム塩を用いている。これまでの症候学的解析では、CervarixとGardasilとの間で大きな差異は認められず、したがって、症候を形成する要因は、共通に用いているHPVウイルス抗原にあると推定される。ところで、2009年に世界的に流行したパンデミック・インフルエンザに対してPandemrixというワクチンが作成され、ヨーロッパを中心にワクチン接種が進められた。翌年よりフィンランド、デンマーク、スウェーデン、フランス、英国などからナルコレプシー・カタプレキシー患者数の増加が報告され

た。その後の検討で、症例は特異なHLA型(HLA DQ B1\*06:02)をもつことが明らかにされ、用いられたパンデミック・インフルエンザ・ウイルスA:H1N1の蛋白にはこのHLA型に特異的に結合する部位(ペプチド)が数か所同定された。さらに、Pandemrixに用いられたアジバントAS03には tocophenolが含まれ、アジバントとしてproteosomeを活性化すると同時に、tocophenolがorexin神経を活性化して過剰なorexin蛋白の産生を促すことが判明した。すなわち、T細胞のインフルエンザ・ペプチドの結合するHLA grooveにorexinが結合して(molecular mimicry)、T細胞介在性のorexin神経障害が起こされ、ナルコレプシーに至ることが証明された。したがって、CervarixやGardasilなどのHPVワクチンにおいても、今後、特異なHLA型を見出すこと、HPV蛋白のアミノ酸配列の中でそのHLA grooveに結合するペプチド配列を検出し視床下部に関連する蛋白を検出することにより両者のmolecular mimicryを検討して、T細胞介在性の視床下部障害を証明することが課題のひとつである。

(2) 視床下部に存在する神経核のうち室傍核、視索上核近傍は脳室周囲器官となっており、有窓毛細血管網から成るために血液、脳室液を介して接種したワクチン成分が視床下部に直接触れる機会がある。すなわち、この血液脳関門の欠けた部位からの薬液の侵入が起こり得る。HANS発症要因としてワクチンによる視床下部の直截の障害も想定される。

(3) 視床下部に多数のマスト細胞が存在することはすでに1976年に報告されている。投与したワクチン液によるアレルギー反応が視床下部マスト細胞を活性化することでmicroglia活性化を促し、microgliaから産出された炎症性サイトカインにより視床下部周囲に炎症が生じることが視床下部-下垂体異常の原因と考えることもできる。

特有の臨床症候の組み合わせを呈する新規疾患をもつ多数の症例を経験し、そのいずれもがHPVワクチン接種後に発症していることから、HANSはHPVワクチン接種に関連した疾患と考えることができる(HPVワクチン関連神経免疫異常症候群: HPV vaccine-associated neuroimmunopathic syndrome: HANS)を提唱した。症候の組み合わせはきわめて特異的であり、発症当初は若年性線維筋痛症様の疼痛性障害、自律神経障害を起点とすることが多い。しかし、それに止まらず時間の経過とと

もに、だるさ、しびれ感、生理異常、不随意運動、光過敏・音過敏、ナルコレプシー、高次脳機能障害へと進展していくことを特徴とする新規の症候群であることを報告した。

なお、諸外国、とくにデンマークにおいてもHPVワクチン接種後に同様の症候を呈する症例の蓄積が報告されており、現在、両国において病態の異同について国際共同研究が進められ、発症要因の解析を行っていることを付記する。

## E. 結論

HPVワクチン接種後に生じるHPVワクチン関連神経免疫異常症候群(HPV vaccine-associated neuroimmunopathic syndrome: HANS)の臨床症候を多数例について解析し、視床下部-下垂体の障害による新規症候群である可能性に言及した。これまで知られている小児期にみる中枢性疼痛疾患である若年性線維筋痛症と臨床症候を比較したところ、本症は単なる慢性疼痛性疾患ではなく、より広範囲の症候を呈する、すなわち、より広範囲の脳障害に至る疾患であることが明らかになった。

## F. 健康危険情報

特記すべきことは認めていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 横田俊平.: 炎症性サイトカインから考える小児疾患の病態形成. 小児感染免疫(0917-4931)26巻2号 Page267-278(2014.07)
- 2) 横田俊平.: サイトカイン・ストーム～病態と治療～ 総論. 臨床とウイルス(0303-8092)42巻3号 Page82-88(2014.07)
- 3) 横田俊平.: サイトカイン・ストーム～病態と治療～ 序論. 臨床とウイルス(0303-8092)42巻3号 Page77-81(2014.07)
- 4) 菊地 雅子, 野澤 智, 佐藤 知美, 西村 謙一, 金高 太一, 櫻井 のどか, 原 良紀, 山崎 和子, 横田 俊平.: 若年性線維筋痛症患者の入院治療の実際と効果. 小児リウマチ5巻1号 Page26-31(2014.06)
- 5) Nishioka K, Yokota S, Mathumoto Y. Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS).. International Journal of Rheumatic diseases 2014;17:6-29.
- 6) Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N,

- Daimaru K, Minota S.; Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol.* 2015 Feb 15. pii: jrheum.140288. [Epub ahead of print]
- 7) Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, Nakano N, Miyoshi M, Kinjo N, Murata T, Masunaga K, Umebayashi H, Imagawa T, Agematsu K, Sato S, Kuwana M, Yamada M, Takei S, Yokota S, Koike K, Ariga T.: Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Oct 6. pii: keu385. [Epub ahead of print]
- 8) Masuzawa Y, Mori M, Hara T, Inaba A, Oba MS, Yokota S: Elevated d-Dimer Level is a Risk Factor for Coronary Artery Lesions Accompanying Intravenous Immunoglobulin Unresponsive Kawasaki Disease. *Ther Apher Dial.* 2014 Sep 26. doi: 10.1111/1744-9987.12235. [Epub ahead of print]
- 9) Yokota S, Tsutsumi H, Himi T: Application possibility of the macrolides for the RS virus infections. *Jpn J Antibiot.* 2014 Jun;67(3):147-55. Review. Japanese.
- 10) Moorthy LN, Roy E, Kurra V, Peterson MG, Hassett AL, Lehman TJ, Members of our collaborative group, Scott C, El-Ghoneimy D, Saad S, et al. Health related quality of life measure in systemic pediatric rheumatic diseases and its translation to different languages: an international collaboration. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014; 12:49. Epub 2014 Nov 25.
- 11) Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, Nagahama K, Okudela K, Miyamae T, Imagawa T, Nakamura T, Mori M, Yokota S, Tsutsumi H. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2015 Mar;25(2): 210-4. doi: 10.3109/14397595.2014.950810. Epub 2014 Aug 27.
- 12) Ikegawa T, Yamazaki K, Nishimura K, Kanetaka T, Kikuchi M, Nozawa T, Hara R, Sato T, Sakurai N, Yokota S: A case of severe systemic juvenile idiopathic arthritis introduced tocilizumab in early phase of the disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2014;37(3):176-82. Japanese.
- 13) Pa Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M: Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". *Mod Rheumatol.* 2015 Jan;25(1):1-10. doi: 10.3109/14397595.2014.902747. Epub 2014 May 20.
- 14) Aoki C, Inaba Y, Choe H, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Oba MS, Yokota S, Saito T: Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1567.
- 15) Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T.: Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014 Apr;41(4):759-67. doi: 10.3899/jrheum.130690. Epub 2014 Mar 15.
- 16) Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S: plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):1128-1132.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.020. Epub 2014 Feb 20.
- 17) 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 methylprednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. *Mod Rheumatol* 2014 May;24(3):529-31. doi: 10.3109/14397595.2013.852852. Epub 2014 Feb 7.
- 18). Watanabe Y, Motoi H, Oyama Y, Ichikawa K, Takeshita S, Mori M, Nezu A, Yokota S.: Cyclosporine for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):577-82. doi: 10.1111/ped. 12288. Epub 2014 May 28.
- 19). Miyamae T, Yokoya S, Yamanaka H, Yokota S: Effect of tocilizumab on growth impairment in

systemic juvenile idiopathic arthritis with long-term corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol*. 2014 Jul;24(4):567-71. doi: 10.3109/14397595.2013.844404. Epub 2013 Oct 21.

20). Nishimaki S, Shima Y, Sato M, An H, Kadota K, Yokota S: Postnatal changes of cytokines in premature infants with or without funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*.2014Oct;27(15): 1545-9.doi:10.3109/14767058.2013.867321. Epub 2013

## 2 . 学会発表

1) 横田俊平. 小児リウマチ診療の歩みと今後の展望. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集24回 Page37(2014.10)

2) 横田俊平. 小児医療の温故知新：行動する小児医療に向けて. (特別講演)日本小児科医会(盛岡)、2014年6月14日.

3) 横田俊平. 小児期の若年性線維筋痛症の特徴と問題点.(教育講演)日本線維筋痛症学会(東京)、2014年9月15日.

4) 横田俊平. 小児科領域における脳内炎症：サイトカイン・ストームを中心として(公開シンポジウム：ミクログリア活性化の基礎と臨床).

東京医科大学医学総合研究所 第4回医学総合研究所公開シンポジウム(東京)、2014年11月19日.

5) 横田俊平. 日本の子宮頸がんワクチンについて～ワクチン行政の見直しを. 21世紀保健医療フォーラム(東京)、2014年12月5日.

6) 横田俊平. HPVワクチン関連神経免疫異常症候群HPV vaccine -associated neuroimmune-pathic syndrome (HANS). 日本医学会・日本医師会合同シンポジウム(東京)、2014年12月10日

2 実用新案登録  
なし

3 その他  
なし

厚生労働科学研究委託費（慢性の痛み解明研究事業）

委託業務成果報告（プロジェクトの総合推進、病因・病態解明）

若年性線維筋痛症における診断基準（若年性線維筋痛症「診断の手引き」2009、線維筋痛症診断予備基準 2010）の有用性評価に関する研究

業務担当責任者 菊地 雅子 横浜市立大学附属病院小児科 助教

研究要旨

2010年の線維筋痛症診断予備基準が小児にも有用かどうか評価した。感度、特異度ともに高く、小児でも十分使用可能であることが示された。

A. 研究目的

2010年のアメリカリウマチ学会（ACR）の線維筋痛症診断予備基準が小児でも有用かどうか評価すること。

B. 研究方法

1990年のACRの分類基準で診断した10歳から18歳までの若年性線維筋痛症患者18名と、対照として寛解にある小児リウマチ性疾患患者11名を対象に、2010年のACRの診断予備基準を使用し、その感度と特異度を算出した。臼井らが検討した日本人向けの分類基準を用い、カットオフ値を10に設定した。

（倫理面への配慮）

担当者の所属機関である横浜市立大学の倫理委員会の承認を得て研究を開始した。当研究は対象患者の生命に影響を及ぼす侵襲的なものではないが、研究の効果や危険性、個人情報の管理など対象患者とその保護者に十分な説明と同意を得て情報を収集した。

C. 研究結果

診断基準を満たす割合とスコアの中央値は、それぞれ若年性線維筋痛症患者で18例中18例、スコア20.5、小児リウマチ性疾患患者で18例中2例、スコア4であった。カットオフを10に設定すると、感度 100 %、特異度 82 %、陽性的中率 93 %という結果であった。

D. 考察

症例数が少ないため、さらに総数を増やして検討する必要があるが、感度と特異度、陽性的中率は高く、診断予備基準としては有用であると考えた。

E. 結論

2010年のアメリカリウマチ学会（ACR）の線維筋痛症診断予備基準は、小児でも有用である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 菊地雅子、野澤智、佐藤知美、西村謙一、金高太一、櫻井のどか、原良紀、山崎和子、横田俊平：若年性線維筋痛症患者の入院治療の実態と効果. 小児リウマチ 2014; 5(1):26-31.

2. 学会発表

本研究に関する発表なし

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。

線維筋痛症の脳機能画像研究

業務担当責任者 西岡 健弥 順天堂大学附属順天堂医院 脳神経内科

研究要旨

近年神経内科変性疾患と慢性疼痛について注目されてきている。今回我々は線維筋痛症と診断された全身痛をきたす慢性疼痛疾患に注目することにより、その病態、治療について解析、検討を行った。

A. 研究目的

認知症と慢性の全身の痛みを呈する患者の病像について、その臨床解析を行った。

B. 研究方法

臨床的に認知症と診断され、かつ線維筋痛症とも診断された患者7名について、その臨床病態の比較検討を行った。具体的には、widespread pain index (WPI), symptom severity score (SS)1, face rating scale (FRS), visual analog scale (VAS), short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), revised Hasegawa's dementia scale (HDS-R), mini-mental state examination (MMSE), and frontal assessment battery (FAB)を用いて評価を行った。さらに追加として、末梢血液検査、X線、頭部MRI、SPECT、末梢神経伝導速度を施行して、その疼痛の原因を探った。認知症関連の遺伝子検索として、apolipoprotein E (ApoE), microtubule-associated protein tau (MAPT), C9orf72, and progranulin (PGRN); and multiplication of exons 16-17 of amyloid precursor protein (APP) and presenilin 1 (PSEN1)の認知症関連遺伝子についてdirect sequencingを施行した。

（倫理面への配慮）

本研究の遺伝子解析はは順天堂大学附属順天堂医院の倫理委員会による許可を受け実施した。

C. 研究結果

DSM-5の診断基準に則り、3名は前側頭葉型認知症、4名はアルツハイマー型認知症であった。全員女性であった。線維筋痛症の発症年齢は71.7 ± 7.13歳、認知症の発症年齢は72.9 ±

6.94歳であった。HDS-Rは、13.5 ± 6.00、MMSEは18.0 ± 4.90、FABは8.80 ± 2.77であった。各種末梢血液検査では、炎症マーカーの上昇はなく、各種抗体も陰性であり、膠原病や感染性疾患は否定的であった。末梢神経伝導速度にて2名に軽度の軸索障害を認めたが、全身痛の原因となるものではなかった。頸椎MRI、Xpでは1名に頸椎症を認めたが、他の症例では認められなかった。頭部MRIにて前側頭葉型認知症と診断されたケースでは、左側頭葉の左右不均一な萎縮性変化を、アルツハイマー型の4名では両側性の側頭葉の萎縮性変化を呈していた。脳血流シンチでは、側頭葉を主体に血流低下を認めた。3D-SSP解析を行い、この線維筋痛症を呈した7名と、age matchingさせた6名のコントロールにて統計解析にて血流低下部位を測定したところ、帯状回前部、一次感覚野、右側の側頭葉頂部、島回を中心に血流低下を認めた。

D. 考察

全身痛の原因を探る上で、上記検査所見から、炎症性疾患、膠原病関連疾患、頸椎症、末梢神経障害の併発は考えにくいと言える。このため、全身痛の原因として、中枢性疼痛を責任病巣と考えた。今回SPECTで同定された正常コントロールとの比較で描出された血流低下部位は以前より中枢性疼痛の責任領域として考えられている領域である。とくに側頭葉内側部の血流低下は顕著であり、この領域の神経変性により重度の全身痛を起こす可能性が考えられた。また、各種鎮痛薬への効果をretrospectiveにカルテ記載を確認したが、多くの鎮痛剤へ効果はまったく認められなかった。7名中、頸椎症の1名のみ薬剤で軽快が得られた。他の6名については難治性であった。

## E. 結論

本研究は、線維筋痛症を合併した認知症患者という特異的な病像を解析した。認知症患者の総数から見れば非常に稀な病態である。しかしこの7名に注目することにより、中枢性疼痛の責任病巣の解明の一助になりうると考えている。

## F. 健康危険情報

特記すべきことは認めていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) **Nishioka K**, Nakajima M. Beneficial therapeutic effects of spinal cord stimulation in advanced cases of Parkinson's disease with intractable chronic pain: results of a case series. 2015, NeuroModulation. in press.
- 2) **Nishioka K**, Oyama G, Yoshino H, Li Y, Matsushima T, Takeuchi C, Mochizuki Y, Mori-Yoshimura M, Murata M, Yamasita C, Nakamura N, Konishi Y, Ohi K, Ichikawa K, Terada T, Obi T, Funayama M, Saiki S, Hattori N. High frequency of beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young onset parkinsonism. 2015, Neurobiol Aging. in press.
- 3) Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, **Nishioka K**, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. Identification of a gene associated with autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. 2015, Lancet Neurol, in press.
- 4) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson M, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, **Nishioka K**, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 $\beta$ . 2015, EMBO J, in press.
- 5) Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Sakiyama M, Funayama M, **Nishioka K**,

Shimizu T, Kaida K, Kamakura K, Toda T, Hattori N, Shinomiya N. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. Ann Clin Transl Neurol. 2015 in press.

- 6) **Nishioka K**, Tanaka R, Shimura H, Hirano K, Hatano T, Miyakawa K, Arai H, Hattori N, Urabe T. Quantitative evaluation of electroconvulsive therapy for Parkinson's disease with refractory psychiatric symptoms. J Neural Transm. 2014 Nov;121(11):1405-10.
- 7) **Nishioka K**, Funayama M, Vilariño-Güell C, Ogaki K, Li Y, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Kachergus JM, Cobb SA, Tahakashi H, Mizuno Y, Farrer MJ, Ross OA, Hattori N. EIF4G1 gene mutations are not a common cause of Parkinson's disease in the Japanese population. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:659-61.
- 8) **Nishioka K**, Tanaka R, Tsutsumi S, Yamashiro K, Nakahara M, Shimura H, Hattori N, Urabe T. Cerebral dural sinus thrombosis associated with adenomyosis: a case report. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014; 23:1985-7.

### 2. 学会発表

- 1) 認知症と全身に広がる慢性疼痛を合併した症例の解析. 林徹生、**西岡健弥**、鈴木通真、李元哲、本井ゆみ子、井関雅子、西岡久寿樹、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.
- 2) 難治性の慢性疼痛を伴ったパーキンソン病患者への脊髄刺激療法松島隆史、**西岡健弥**、藤巻基紀、原毅、中島円、新井一、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.
- 3) パーキンソン病の家族歴を有する多系統萎縮症患者におけるCOQ2変異解析. 三笠道太、金井数明、李元哲、**西岡健弥**、舷山学、富山弘幸、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.
- 4) 首下がり症候群 パーキンソン病と多系統萎縮症を対象とした後ろ向き解析 中村亮太、**西岡健弥**、山城一雄、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
なし

2 実用新案登録  
なし

3 その他  
なし

線維筋痛症の客観的診断法・評価法の開発に関する研究

業務責任担当者 長田 賢一 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であるが、現在まで国際疼痛学会(IASP)では、神経障害性疼痛として認められていない。そこで、“医療機器kX”を用い線維筋痛症と健常コントロールのオフセット現象を測定した。線維筋痛症群では疼痛を感じなくなるまでの時間がコントロール群と比較して有意に長くオフセット現象はおこらないことを確認した。本研究結果から、線維筋痛症の疼痛は国際疼痛学会の定義する神経障害性疼痛となることを、世界に先駆けて証明した。また、今後、他の疾患とも比較検討を要すると思われるが、オフセット消失現象が線維筋痛症の疾患特異性を示す可能性を国内外で初めて示した。従って、“医療機器X”を用いたオフセット現象を測定することで、線維筋痛症のバイオロジカルマーカーになる可能性が高いと考えられる。

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であるが、現在まで国際疼痛学会(IASP)では、神経障害性疼痛として認められていない。

“医療機器X”は、オフセット現象を測定する機器である。末梢の皮膚温度を45度まで上昇させ、さらに46度に温度を上昇させた時に温感が疼痛へと変わる。健常者の場合は、45度に温度を下げると疼痛は速やかに消失するオフセット現象を認めるが、神経障害性疼痛の患者の場合は疼痛が持続し、オフセット現象はおこらない。

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。

そこで、この“医療機器X”を用いて線維筋痛症が神経障害性疼痛であるかを検討した。

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。

(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

正常コントロールとしての対照者は、16名(男性11名、女性5名)、線維筋痛症症例は18名(男性7名、女性11名)平均年齢はコントロールは38.6歳、線維筋痛症群は43.8歳であり、統計的には有意な差を認めない。線維筋痛症群の平均圧痛点は12.81カ所であり、抑うつ症状を認める症例が4名、抑うつ症状を認めない症例が11名であり、61%が抑うつ状態を認めていない群である。発症からの平均経過は、4.73年であった。

この2群間で“医療機器X”によりオフセット現象を測定した結果をFig. 1に示す。コントロール群は、過去の報告と同様に、体表温度を46度から45度に1度下げた時にオフセット現象を認め、直に疼痛は消失した。それに対して線維筋痛症群では、このオフセット現象が認められずに、疼痛が持続していた。痛みを感じなくなるまでの時間は、コントロール群では31669msecであったが、線維筋痛症群では、44628msecであり統計的に有意な差を認めた。

またコントロール群でもオフセット現象により一度軽快した疼痛が再度時間の経過と伴にオフセット現象が消失し、体表温度は上昇していないにも関わらず疼痛が上昇しているオフセット消失現象を認めた。このオフセット消失現象が線維筋痛症群では有意に上昇しており、過去の報告では、他の神経障害性疼痛でも

認められない現象であった。

このオフセット消失現象が線維筋痛症の疾患特異性を示す可能性があり、今後他の疾患とも比較検討を要すると思われる。

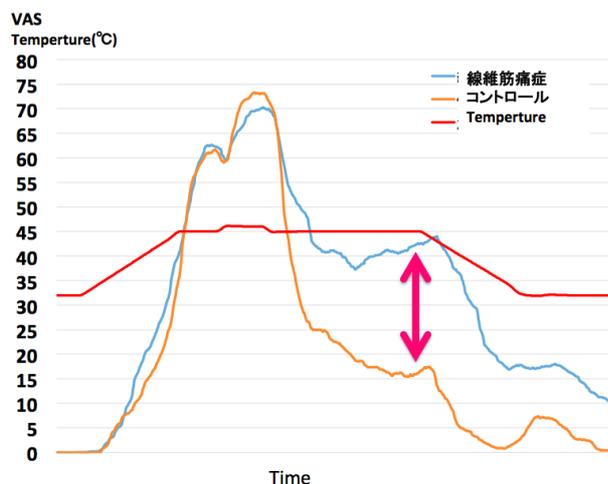


Fig.1 線維筋痛症に対するオフセット現象

#### D. 考察

現在まで、国際疼痛学会(IASP)では線維筋痛症は神経障害性疼痛としては認めていない。しかし、本研究結果から、線維筋痛症の疼痛は国際疼痛学会の定義する神経障害性疼痛となることを、世界に先駆けて証明したことの意義は大きいと思われる。

現在はまだ症例数が少ないので、今後多施設共同の臨床試験を予定しており、来年には結果が期待出来る。

さらに“医療機器X”を用いたオフセット現象を測定することで、線維筋痛症のバイオロジカルマーカーになる可能性が高い。

また、今後他の疾患とも比較検討を要すると思われるが、オフセット消失現象が線維筋痛症の疾患特異性を示す可能性を国内外で初めて示した。

#### E. 結論

本研究結果から、線維筋痛症の疼痛は国際疼痛学会の定義する神経障害性疼痛となることを、世界に先駆けて証明した。さらに、“医療機器X”を用いたオフセット現象、オフセット消失現象が、線維筋痛症のバイオロジカルマーカーになる可能性を示唆した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, **Osada K**, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 ;66(7):1093-101.
- 2) 渡邊高志、**長田賢一**、芳賀俊明、武藤亜矢、小川百合子、田口 篤、浅利翔平、中野三穂、貴家康男、山口 登：アリピプラゾールの長期投与によるジゴキシンの血中/脳内濃度の変化、*聖マリアンナ医科大学誌*, 2015, in press

##### 2. 学会発表

- 1) **長田賢一**：精神科専門医から診た線維筋痛症について、第6回日本線維筋痛症学会、2014年9月
- 2) **長田賢一**、慢性疼痛性障害における漢方治療について：第6回日本線維筋痛症学会、2014年9月
- 3) A. Taguchi, **K. Osada**, T. Haga, A. Muto, et al. The investigation of the drug transporter regulated milnacipran in hippocampal neuronal in vitro system of HT22 cells. *Neuroscience* 2014, 2014年11月
- 4) A. Mutou, **K. Osada**, T. Haga, T. Watanabe, A. et. al. The Investigation for the rhythm of GABA in the mouse SCN. *Neuroscience* 2014, 2014年11月
- 5) T. WATANABE, **K. OSADA**, T. HAGA, Y. et.al. The association between atypical antipsychotic drugs with P-glycoprotein in the mice brain. *Neuroscience* 2014, 2014年11月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1 特許取得

なし

##### 2 実用新案登録

なし

##### 3 その他

なし

厚生労働科学研究委託費（慢性の痛み解明研究事業）  
委託業務成果報告（線維筋痛症の医療経済指標）

線維筋痛症の医療経済指標の推計に関する研究

業務担当責任者 磯村達也 東京医科大学医学総合研究所 兼任講師

研究要旨

本邦における線維筋痛症の医療経済的指標を算出するため、活用可能な既存資料について調査を開始した。

A. 研究目的

診断・評価、薬物療法含めた線維筋痛症のトータルマネジメントに必要な直接的、間接的医療費、対費用効果のデータが本邦にはない。医療経済的指標を算出するために必要な情報を収集する。

B. 研究方法

文献検索を行い、推計のために必要な情報を収集する。また、前研究班の全国疫学調査のデータを精査し、使用可能か否か検討する。

（倫理面への配慮）

調査データを精査する際、個人情報不要であるため閲覧しない。

C. 研究結果

推計のための情報収集を実施した。海外研究の原著論文や総説の文献検索を行った結果、4報を抽出した（Skaer 2014, Robinson 2006など）。また、使用可能な既存データの検討を行った結果、前研究班の調査データのみでは、一部の指標（DALY, QALY等）の算出が困難であることが判明した。

D. 考察

個々の薬剤に対する医療経済的評価は実施

されているが、海外でも線維筋痛症のトータルマネジメントに必要な総合的な評価はあまり実施されていないと思われる。

E. 結論

線維筋痛症のトータルマネジメントに関する医療経済的評価は本邦のみでなく、海外にも有用であると思われるが、既存の調査データを活用する場合には追加データが必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関する発表なし

2. 学会発表

本研究に関する発表なし

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。

## 1.学会等発表実績

委託業務題目「線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究」

機関名 東京医科大学 医学総合研究所

- 1) 松本美富士、岡寛、中島利博、行岡正雄、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一：多施設による本邦線維筋痛症の慢性疲労症候群合併および臨床的特徴の検討. 第 10 回日本疲労学会総会学術集会、2014.6、大阪
- 2) 松本美富士：本邦における線維筋痛症研究の進歩. 第 10 回日本疲労学会総会学術集会、2014.6、大阪
- 3) 松本美富士、岡寛、西岡久寿樹：線維筋痛症 ACR2010 診断予備基準および 2011 改定基準による疾患概念の自験例による検討. 第 59 回日本リウマチ学会総会学術集会、2014.4、東京
- 4) 松本美富士：教育講演 2 わが国における線維筋痛症ガイドラインの現況について. 日本線維筋痛症学会第 6 回学術集会、2014.9、長野
- 5) 松本美富士：シンポジウム 4 HANS 症候群の分類予備基準(2014). 日本線維筋痛症学会第 6 回学術集会、2014.9、長野
- 6) 松本美富士、植田弘師：経過中アルツハイマー病を併発し、ドネペジル、リバスチグミン投与によって寛解した線維筋痛症の 1 例. 日本線維筋痛症学会第 6 回学術集会、2014.9、長野

機関名 横浜市立大学医学部小児科

- 1) 横田俊平. 小児リウマチ診療の歩みと今後の展望. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 24 回 Page37(2014.10)
- 2) 横田俊平. 小児医療の温故知新：行動する小児医療に向けて.( 特別講演 )日本小児科医学会 ( 盛岡 )、2014 年 6 月 14 日.
- 3) 横田俊平. 小児期の若年性線維筋痛症の特徴と問題点.( 教育講演 )日本線維筋痛症学会 ( 東京 )、2014 年 9 月 15 日.
- 4) 横田俊平. 小児科領域における脳内炎症：サイトカイン・ストームを中心として ( 公開シンポジウム：ミクログリア活性化の基礎と臨床 ). 東京医科大学医学総合研究所 第 4 回医学総合研究所公開シンポジウム ( 東京 )、2014 年 11 月 19 日.
- 5) 横田俊平. 日本の子宮頸がんワクチンについて～ワクチン行政の見直しを. 21 世紀保健医療フォーラム ( 東京 )、2014 年 12 月 5 日.
- 6) 横田俊平. HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 HPV vaccine -associated neuroimmuno -pathicsyndrome (HANS). 日本医学会・日本医師会合同シンポジウム ( 東

京) 2014年12月10日

機関名 関西福祉科学大学 健康福祉学部

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

機関名 順天堂大学医学部脳神経内科

- 1) 症例の解析. 林徹生、西岡健弥、鈴木通真、李元哲、本井ゆみ子、井関雅子、西岡久寿樹、服部信孝：認知症と全身に広がる慢性疼痛を合併した第55回日本神経学会学術大会、2014年5月．国内
- 2) 難松島隆史、西岡健弥、藤巻基紀、原毅、中島円、新井一、服部信孝：難治性の慢性疼痛を伴ったパーキンソン病患者への脊髄刺激療法第55回日本神経学会学術大会、2014年5月．国内
- 3) 三笠道太、金井数明、李元哲、西岡健弥、舷山学、富山弘幸服部信孝：パーキンソン病の家族歴を有する多系統萎縮症患者におけるCOQ2変異解析.第55回日本神経学会学術大会、2014年5月．
- 4) 中村亮太、西岡健弥、山城一雄、服部信孝：首下がり症候群 パーキンソン病と多系統萎縮症を対象とした後ろ向き解析 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月．国内

機関名 順天堂大学練馬病院メンタルクリニック科

- 1) 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110回日本精神神経医学会総会 6/26-6/28, 2014 国内

機関名 聖マリアンナ医科大学医学部神経精神科

- 1) 長田賢一：精神化専門医から診た線維筋痛症について、第6回日本線維筋痛症学会、2014年9月 国内
- 2) 長田賢一、慢性疼痛性障害における漢方治療について：第6回日本線維筋痛症学会、2014年9月 国内
- 3) A. Taguchi, K. Osada, T. Haga, A. Muto, et. al. The investigation of the drug transporter regulated milnacipran in hippocampal neuronal in vitro system of HT22 cells. Neuroscience2014, 2014年11月 国外
- 4) A. Mutou, K. Osada, T. Haga, T. Watanabe, A. et. al. The Investigation for the rhythm of GABA in the mouse SCN. Neuroscience 2014, 2014年11月 国外
- 5) T. WATANABE, K. OSADA, T. HAGA, Y. et.al. The association between atypical antipsychotic drugs with P-glycoprotein in the mice brain. Neuroscience 2014, 2014年

11月 国外

2.学会誌・雑誌等における論文掲載

- 1) Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y: Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human parvovirus B19 infection associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS). *Int J Rheum Dis* 2014; 17(suppl.2):29.
- 2) 松本美富士：慢性疲労症候群、線維筋痛症. 今日の治療指針 2015、福井次矢・高木誠・小室一成編、医学書院、東京、436-437, 2015.
- 3) Nakamura I, 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; 66(7): 1093-1101.
- 4) 岡寛、小山洋子、中村満行、松本美富士、他：線維筋痛症の痛みの定量化. *臨床リウマチ* 2014; 26(1):45-50.
- 5) 横田俊平.：炎症性サイトカインから考える小児疾患の病態形成. *小児感染免疫* (0917-4931)26 巻 2 号 Page267-278(2014.07)
- 6) 横田俊平.：サイトカイン・ストーム～病態と治療～ 総論. *臨床とウイルス* (0303-8092)42 巻 3 号 Page82-88(2014.07)
- 7) 横田俊平:サイトカイン・ストーム～病態と治療～ 序論. *臨床とウイルス*(0303-8092)42 巻 3 号 Page77-81(2014.07)
- 8) 菊地 雅子, 野澤 智, 佐藤 知美, 西村 謙一, 金高 太一, 櫻井 のどか, 原 良紀, 山崎 和子, 横田 俊平：若年性線維筋痛症患者の入院治療の実際と効果. *小児リウマチ* 5 巻 1 号 Page26-31(2014.06)
- 8) Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota S.; Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol*. 2015 Feb 15. pii: jrheum.140288. [Epub ahead of print]
- 9) Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, Nakano N, Miyoshi M, Kinjo N, Murata T, Masunaga K, Umebayashi H, Imagawa T, Agematsu K, Sato S, Kuwana M, Yamada M, Takei S, Yokota S, Koike K, Ariga T.: Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct 6. pii: keu385. [Epub ahead of print]
- 10) Masuzawa Y, Mori M, Hara T, Inaba A, Oba MS, Yokota S: Elevated d-Dimer Level is a Risk Factor for Coronary Artery Lesions Accompanying Intravenous Immunoglobulin Unresponsive Kawasaki Disease. *Ther Apher Dial*. 2014 Sep 26. doi:

10.1111/1744-9987.12235. [Epub ahead of print]

11) Yokota S, Tsutsumi H, Himi T: Application possibility of the macrolides for the RS virus infections. *Jpn J Antibiot.* 2014 Jun;67(3):147-55. Review. Japanese.

12) Moorthy LN, Roy E, Kurra V, Peterson MG, Hassett AL, Lehman TJ, Members of our collaborative group, Scott C, El-Ghoneimy D, Saad S, et al. Health related quality of life measure in systemic pediatric rheumatic diseases and its translation to different languages: an international collaboration. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014; 12:49. Epub 2014 Nov 25.

13) Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, Nagahama K, Okudela K, Miyamae T, Imagawa T, Nakamura T, Mori M, Yokota S, Tsutsumi H. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2015 Mar;25(2): 210-4. doi: 10.3109/14397595.2014.950810. Epub 2014 Aug 27.

14) Ikegawa T, Yamazaki K, Nishimura K, Kanetaka T, Kikuchi M, Nozawa T, Hara R, Sato T, Sakurai N, Yokota S: A case of severe systemic juvenile idiopathic arthritis introduced tocilizumab in early phase of the disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2014;37(3):176-82. Japanese. 国内

15) Pa Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M: Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". *Mod Rheumatol.* 2015 Jan;25(1):1-10. doi: 10.3109/14397595.2014.902747. Epub 2014 May 20. 国内

16) Aoki C, Inaba Y, Choe H, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Oba MS, Yokota S, Saito T: Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1567.

17) Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umabayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T.: Longterm safety and effectiveness of the anti- interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014 Apr;41(4):759-67. doi: 10.3899/jrheum.130690. Epub 2014 Mar 15.

18) Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S: plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):1128-1132.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.020. Epub 2014 Feb 20.

19) 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 methylprednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. *Mod Rheumatol* 2014 May;24(3):529-31. doi: 10.3109/14397595.2013.852852. Epub 2014 Feb 7. 国内

20). Watanabe Y, Motoi H, Oyama Y, Ichikawa K, Takeshita S, Mori M, Nezu A, Yokota S.: Cyclosporine for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):577-82. doi: 10.1111/ped. 12288. Epub 2014 May 28.

21). Miyamae T, Yokoya S, Yamanaka H, Yokota S: Effect of tocilizumab on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis with long-term corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol.* 2014 Jul;24(4):567-71. doi: 10.3109/14397595.2013. 844404. Epub 2013 Oct 21.

22). Nishimaki S, Shima Y, Sato M, An H, Kadota K, Yokota S: Postnatal changes of cytokines in premature infants with or without funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.*2014Oct;27(15): 1545-9.doi:10.3109/14767058.2013.867321. Epub 2013

23) 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* 55(6):945-950, 2014.

24) Mizuno K, Tajima K, Watanabe Y, Kuratsune H. Fatigue correlates with the decrease in parasympathetic sinus modulation induced by a cognitive challenge. *Behav Brain Funct.* 2014 : 10:25. ( doi: 10.1186/1744-9081-10-25. )

25) Nishioka K, Nakajima M. Beneficial therapeutic effects of spinal cord stimulation in advanced cases of Parkinson's disease with intractable chronic pain: results of a case series. 2015, *Neuromodulation.* in press.

26) Nishioka K, Oyama G, Yoshino H, Li Y, Matsushima T, Takeuchi C, Mochizuki Y, Mori-Yoshimura M, Murata M, Yamasita C, Nakamura N, Konishi Y, Ohi K, Ichikawa K, Terada T, Obi T, Funayama M, Saiki S, Hattori N. High frequency of beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young onset parkinsonism. 2015, *Neurobiol Aging.* in press.

27) Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasega-wa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. Identification of a gene associated with autosomal dominant

late-onset Parkinson's disease: a genome-wide

linkage and sequencing study. 2015, *Lancet Neurol*, in press.

28) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson M, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 $\beta$ . 2015, *EMBO J*, in press.

29) Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Sakiyama M, Funayama M, Nishioka K, Shimizu T, Kaida K, Kamakura K, Toda T, Hattori N, Shinomiya N. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 in press.

30) Nishioka K, Tanaka R, Shimura H, Hirano K, Hatano T, Miyakawa K, Arai H, Hattori N, Urabe T. Quantitative evaluation of electroconvulsive therapy for Parkinson's disease with refractory psychiatric symptoms. *J Neural Transm*. 2014 Nov;121(11):1405-10.

31) Nishioka K, Funayama M, Vilariño-Güell C, Ogaki K, Li Y, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Kachergus JM, Cobb SA, Tahakashi H, Mizuno Y, Farrer MJ, Ross OA, Hattori N. EIF4G1 gene mutations are not a common cause of Parkinson's disease in the Japanese population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:659-61.

32) Nishioka K, Tanaka R, Tsutsumi S, Yamashiro K, Nakahara M, Shimura H, Hattori N, Urabe T. Cerebral dural sinus thrombosis associated with adenomyosis: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23:1985-7.

33) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H; DELIRIA-J Group.

Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial.

*JAMA Psychiatry*. 2014;71(4):397-403

34) Hatta K, Otachi T, Fujita K, Morikawa F, Ito S, Tomiyama H, Abe T, Sudo Y, Takebayashi H, Yamashita T, Katayama S, Nakase R, Shirai Y, Usui C, Nakamura H, Ito H, Hirata T, Sawa Y; JAST study group. Antipsychotic switching versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;158(1-3):213-22

35) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino

H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 $\beta$  EMBO J 10.15252/embj.201489897 (2015)

36) 渡邊高志、長田賢一、芳賀俊明、武藤亜矢、小川百合子、田口 篤、浅利翔平、中野三穂、貴家 康男、山口 登：アリピプラゾールの長期投与によるジゴキシンの血中/脳内濃度の変化、聖マリアンナ医科大学誌, 2015, in press