

KSK 線維筋痛症友の会会報

線維筋痛症友の会の皆さん、明けましておめでとうございます。
2010年初めての会報をお届けします。年が改まると共に、気持ちに節目を付ける…やはり日本人のDNAが受け継がれていることを実感するお正月です。
本年もどうぞよろしくお祈りいたします。

前号のP55 九州支部顧問 中塚敬輔先生は直方中央病院 の誤りでした。訂正してお詫びいたします。

前号のP20 論文タイトルは「加工附子の臨床像」の誤りでした。訂正してお詫びいたします。

会報のバックナンバー 19, 20, 22号があります。一部500円。パンフレットと療養の手引きは無料です。ご希望の方は事務局までお知らせください。

12月23日の定期総会にて新理事・遠藤修、監事・木下征子が選任されました。



お知らせ

日本線維筋痛症学会理事長の西岡久寿樹先生は本年1月1日より東京医科大学医学総合研究所所長に就任されました。線維筋痛症相談センターは聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターから下記に移管されています。FAX、郵送のみの問い合わせになります。

〒100-0013 東京都千代田区霞が関1-4-1日土地ビル1F

日本線維筋痛症学会診療ネットワーク事務局 FAX:03-3580-8533

医療講演会を開きます。

日時：4月11日(日)1:00~4:00(残った時間は交流会とします)

講演会講師：聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 山野嘉久先生

場所：ウィリング横浜9F 研修室C

横浜市港南区上大岡西 1-6-1 ゆめおおかオフィスタワー内

TEL:045-847-6666



オフィスタワーという建物です。

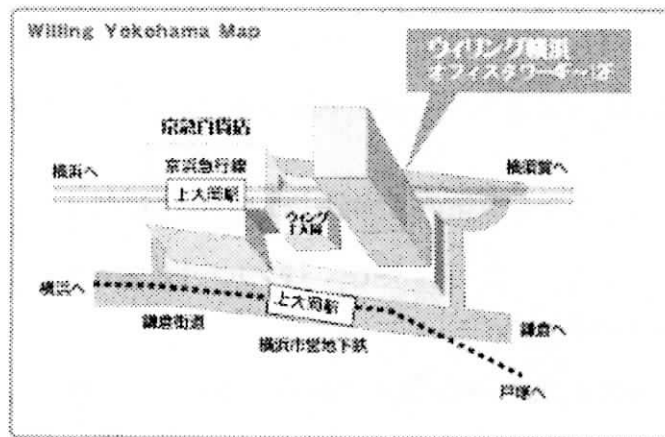
アクセス： 品川から京浜急行三崎口行き等(羽田行きは不可) 快速特急、急行
(下り方面)をご利用ください。所要時間 25分 上大岡駅下車。
(各駅停車では時間がかかります。)

： 横浜または新横浜から横浜市営地下鉄所要時間 28分 上大岡駅下車

申し込み： TEL・FAX: 045-845-0597 事務局 jfsa@e-mail.jp

会費： 3000円 付添いの方は無料

事前申込された方には飲み物の準備をいたします。(水・お茶)



会報26号発行後の主な出来事

2010-1-07

JPAの署名はしめきりました。ご協力くださった皆様ありがとうございました。署名数と募金金額は次号会報にてお知らせいたします。

2009-12-23

2008年度定期総会を行いました。

2009-12-06

奈良交流会を行いました。

日時：2009年12月06日(日)14:00～16:30

会場：奈良市男女共同参画センター『あすなら』会議室3

2009-11-29

第1回ふくしま部会・交流会を行いました。

日時：2009年11月29日(日)11:30～

会場：福島駅西口 コラッセふくしま 12F「Ki-ichigo きいちご」

2009-11-24

九州支部 11月定例交流会を行いました。

日時: 2009年11月24日(火)13:00~15:00

場所: 熊本市総合保健福祉センターウエルパルクまもと1階

2009-11-22

紅葉狩り・日帰りレクリエーションを行いました。

日時:2009年11月22日(日)集合 09:30 出発 10:00

集合場所:ウエルパルクまもと

「愛難連・第37回定期大会」にて会員が体験発表をしました。

日時: 2009年11月22日(日)13:00~15:30

会場: 愛知県医師会館9階大講堂

2009-11-21

東海交流会を行いました。

日時: 2009年11月21日(土)13:30~16:00

会場: みえ県民交流センター・ミーティングルームB(アスト津3階)

2009-11-14

第8回 東北支部代替医療講演会・交流会を行いました。

2009-11-8

北海道支部医療講演会を開催しました。

2009-10-26

新刊のお知らせ

「臨床医のための線維筋痛症」----- 外傷、手術、虐待、人工透析と広範囲疼痛

浦野房三先生 新興医学出版社 2,500円+税

2009-10-11・10-12

第1回日本線維筋痛症学会が大阪で開催され、市民公開講座も開かれました。

2009-10-4

かながわ県民活動サポートセンターで「医療講演」が行われました。講師:岡寛先生

岡山交流会を行いました。

2009-9-27

チャリティーコンサートが行われました。

Harmony'84 Japan の皆様ありがとうございました。



目 次

第 1 回日本線維筋痛症学会の印象記	P4
日本炎症・再生学会より	P5
第 2 回線維筋痛症研究会	P29
情報	P46
会員からの手紙	P47
友の会データ	P50



セーフティーカードのお知らせ

線維筋痛症友の会ではセーフティーカードを作りました。カードの中に、初診時の問診、触診時の注意事項や、病気の特徴を記載し、初めて診察を受ける医師に疼痛の悪化に繋がる注意事項をあらかじめ見てもらおうというものです。その他に、併発している病名、主治医、掛かりつけの病院等を書けるスペースを設けて、線維筋痛症発作で救急で運ばれる場合、そのカードを見せれば、理解される様に作られたカードです。サイズは B8 程度で 4 つに折ると診察券の大きさです。ご希望の方は事務局まで会員番号、氏名をご連絡下さい。

カードを携帯しましょう

急病、事故などによる緊急受診の際、また転医した場合や他の疾患で別の医療機関に初診する場合などにこのカードを提示しましょう。

- ・ あらかじめ可能であれば主治医の指示書をもっておく
- ・ 搬送先を決めておく
- ・ 緊急時の治療薬(処置法)を決めて明記しておく
- ・ お薬手帳も携帯しましょう

必要事項を記入して、同封のフィルムケースなどに入れてください。

服用中の薬剤を書ききれないことや、変更されている場合がありますのでお薬手帳には常に最新の情報を記入し、携帯してください。



第1回 日本線維筋痛症学会の印象記

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 副センター長
日本線維筋痛症学会 事務局長 岡 寛 先生

行岡病院院長の行岡正雄先生が記念すべき第1回の学会長となり、日本線維筋痛症学会が平成21年10月11日(日)と12日(祝)の2日間、大阪の商工会議所にて開催されました。これまで線維筋痛症(FM)研究会という名称で過去2回が行われましたが、今回は初めて学会となったこと、また行岡会長のすばらしいご企画により、一挙に倍以上に相当する400人以上の参加者がありました。

プログラムは、教育講演、特別講演、特別企画、スポンサーシンポジウム、一般演題、市民公開講座という2日間休む間もないような沢山の企画でした。

教育講演では、当学会の理事長の西岡先生から「線維筋痛症ガイドライン 2009」の解説がありました。この講演では、臨床の4つのクラスター分類別の治療法が提唱され、また世界初の小児のFMの診断基準も紹介されました。ガイドラインは、2010年の早々に発刊される予定です。

特別講演では、東邦大学医学部統合生理学の有田秀穂教授より、線維筋痛症とセロトニン欠乏脳のお話があり、セロトニン欠乏の主因はストレスであるという判りやすい内容でした。

スポンサーシンポジウムでは、Pain Vision→によって、痛みを定量化することができ、筆者らは、FMの女性において特に痛み度が高いことを示しました。

一般演題は、37演題でしたが、大変興味深い演題が数多く見られました。北星病院の今野孝彦先生は、難治性のFMに対するトラマドールシロップの著明な効果を紹介されました。藤田保健衛生大学の松本美富士先生は、プラマリーケアレベルにおけるFM認知度第2回調査の結果を報告された。この報告では、5年前の第1回の調査では、FMの認知度が32.2%であったが、今回の調査では、50.6%と半数以上がFMを認知しており、FM診療の進歩が明確に示されました。また、看護師として参加された横浜市立大学の笹野優子先生は、小児FMの治療例は実際の動画を示され、母子分離や患児との関わりの重要性を我々に投げかけていただいた印象深いご発表でした。

2日目の最後には、患者さん向けに市民公開講座が行われました。講演は、前述の松本美富士先生、日本大学附属板橋病院心療内科の村上正人先生に加えて順天堂大学精神医学教室の臼井千恵先生が担当され、FMの現在の治療は精神科領域の薬剤が主であり、もっと精神科の先生にも診てもらいましょうという主旨のご発表であり、大変参考になりました。

この学会で感じたことは、とてもバランスがとれている学会ということです。医師のみでなく、パラメディカルの方が多く参加、発表されていたこと、学会期間中に患者さんが参加できる公開講座があったこと、基礎研究から臨床や看護まで幅広い内容が網羅されていたことなど 大変すばらしい学会でした。

学会中に行われた理事会では、FM診療ネットワークが111施設、300人になっていることや、20人以上の新規評議委員の先生が推薦されました。

来年度は、11月13日と14日に東京で前述の村上正人先生が学会長として、第2回の学会が開催される予定であり、今から楽しみです



日本炎症・再生学会より

2008.7.9

国家試験範囲に指定された線維筋痛症

西岡久寿樹先生

今日は線維筋痛症に関する考え方と同時に病気の原因あるいは治療、それから現在線維筋痛症が国家試験のプログラムになっているにもかかわらず、どの程度の医科大学でどのくらいの教育をされているのかという調査を行いましたので、そういった教育の問題と今後の展望について触れたいと思います。

線維筋痛症というのはみんなわからないわけで、病気ではないという人もいますし、単一の病気ではないというふうな考え方をする人もいます。

非常に多彩な症状を呈する膠原病という病気がありますが、まさに今の線維筋痛症の状態は膠原病治療の初期の段階に似ているのではないかと思います。臨床の患者さんに対する薬物のレスポンスというのめかなりわかってきました。

私も研究を始めたところなのですが、突然厚労省のほうから来年度の医師国家試験の出題基準として採択するというので教育の実態を調べてほしいということになりました。3年前から研究者の松本教授たちに熱心に調べていただいたのですが、患者数は日本人の1.6%で推定200万、癌患者より30万人以上多く、関節リウマチの3倍ぐらいになります。著しくQOLの悪いステージ5、これは患者さんの疾患別重症度ですが、50万から130万人いると考えられています。私はそもそもリウマチ外来の中で線維筋痛症の患者さんは少し診ていたのですが、2000年になってから患者さんの数が増えて、この辺でマスメディアが大騒ぎしまして、それからあっという間に患者さんが1000人から2000人と訪れるようになりました。まだ診ていない患者さんが200人も300人もスタンバイしていらっしゃる対応しきれないのが現状で、これをどういうふうにするのかということがわれわれ研究班の大きな課題です。

去年の1月から6月までに私どもが診た患者さんというのはだいたい520名くらいです。年齢的に見ますと圧倒的に30代・40代の女性が多いということで、8割ぐらいは女性の方で占められています。670名の患者分布ですが、もちろん全国から患者さんは見えています。全国677名の患者さんをいろいろなところに紹介するのですが、なかなか受け入れてもらえません。結局僕たちのところに患者さんがいらっしゃるというのが現状です。各地に紹介すべき患者さんも受け入れ先も待ちの状態になっています。



1990年ころから線維筋痛症という病気はあるのではないかとことがいわれており、基本的な病気の骨格は出来上がったのですが、診断としては一応1990年に第1回線維筋痛症研究会を開催したときにユーナスDr.(北米を中心に線維筋痛症の研究をしている人)が作ったアメリカリウマチ学会の診断基準を使います。

18ヶ所の圧痛点のうち11ヶ所を充たせばよいというようなことになっています。しかしながらそれ以外に過敏性腸炎も43%に見られますし、レイノー現象また頭痛・頭重感が72%に見られます。乾燥症状も非常に多く、間

質性膀胱炎や頻尿の症状も同時にかなり多く含まれていました。

一応ステージ分類としてステージ1から2まではかなり激しい痛みがあるけれど何とか生活はできる、ステージ3というのは体幹部から抹消部への痛み、ステージ4になると全身痛で非常に激しい痛みが出てくるアロディニアというような状態があります。

ACRの診断基準、18分の11を充たせばよいというのはステージ2ぐらいまでの患者さんに言えることで、ステージ3から4になると全身が痛くなり圧痛点ということではなくなってしまいます。しかも筋骨格系以外の多彩な症状、これがなぜでくるのかということも最近いくつかの研究でわかっています。

患者さんのQOLの実態は障害度が関節リウマチの中等度から高度の症例にあたります。また身体全般の障害度は中等度の患者さんの障害度です。うつ病メンタルスコアで見るとかなり高度なうつ状態です。この辺がうつ病の症状の一つとして痛みが出て、それが混乱を招いたひとつの理由だと思います。

高度の疲労も慢性疲労症候群との兼ね合いがいつも線維筋痛症の患者さんは問題になるのですが、痛みがあり眠れなくて体が疲れるとか眠れないから痛みが増幅してしまうという悪循環を繰り返してしまいます。

実際に精神科のドクターと基本的にはタイアップしながらやっていますが、リウマチ科医だとか整形外科医が一人でこの病気を診ることは非常に困難です。チームをどのように組むかということが線維筋痛症のケアにとって大変大事なことです。

線維筋痛症はリウマチと精神科の疾患を足して2で割ったような病気ですというと、納得していただけるのですが、メンタル系のケアの必要性というのは線維筋痛症を通じて非常に痛切に感じたことです。この辺の流れも非常に大きなポイントになると思います。

したがって診断というのはACRの18分の11の診断基準と圧痛部位の確定と厚労省の重症度分類を組み合わせれば決して困難ではありません。診断が難しいから何がなんだか分からないということですが、まずは線維筋痛症という病名がほとんど知られていません。大学でほとんど教育がされていないからです。また教育する側もほとんど知りません。そのまま卒業してわけのわからないことを訴える患者さんのケアに当たったらわからないのが当たり前です。この辺にも日本のリウマチ学の教育の浅さというのがあります。

線維筋痛症という病気に対する、確実に効果のある薬剤がいくつか出てきて、今は1個だけですがその後相次いで承認される可能性のある薬剤の臨床試験が進められています。このように薬剤がリードすることによって病気が見えてきます。

これについて私の考え方をお話します。線維筋痛症の病態とその原因のアプローチなのですが、第1回目の自己炎症研究会というのがありました。今までの分野ではどうしてもつながらない、しかも分野を超えてひとつのネットワークを作る病気である、しかもそこには自己炎症という炎症の内在化という形のモデルが脳や関節やさまざまな部位にいつてしまうということです。

9月にオーティーインターネーションというコンセプトのシンポジウムを開催する予定です。このオーティーインターネーションというのは臨床の分野でまったく新しい病気として、つまり従来ばらばらに分かれていた分野を統合して融合するという非常にダイナミックな構想です。線維筋痛症はどこに存在すればよいのかというのがわからないわけです。ですからメンタル系炎症系あるいは整形外科系・リハビリ系さまざまな病院を点々としながら、ドクターショッピングなどという問題があって、ドクターハラスメントがあるというような患者さんがたくさん私どもの外来に訪れます。それは痛みというのがなかなか客観的に捕らえ



にくい、また線維筋痛症そのものになかなか疾患マーカーがないということです。

日本で最初にリウマチにはリウマチ因子が絡んでいるというのをきちんと提言されたのは七川先生です。そういうことでひとつのマーカーが今後出てくると思います。痛みが原因となって起こっている病気は今までありません。痛みというのはなにかの原因があって自己防衛の表れです。痛み自身が次の痛みを呼んでさらにその痛みが例えば関節に起こる、筋肉の付け根に起こる、腸・胃・膀胱に起こる、また粘膜系までどんどん進出してくる、要するにひとつの大きな痛みというものがすべてであって痛みが次の痛みを呼んでいきます。臨床医というのはなかなか痛みというのをキャッチしません。しかしながら線維筋痛症の患者さんの痛みを聞いているとあっちが痛かったものがこっちが痛い、こっちが痛かったものがあっちが痛い、ちよどもぐらたたきのような感じです。七川先生が関節リウマチをなさったときがそうではなかったかと思えます。あるとき手首に発症したものが引込んで指に発症する、なぜだろう、今度は膝に発症する、そういうふうなことで関節リウマチの初期の研究者は非常に戸惑ったはずで。そういう先生方の歴史をきちんと学ぶことが、線維筋痛症をきちんとしたサイエンスの場所にさせるための非常に大きなインパクトとなります。

痛みが原因となっている痛みの制御システムは、中枢に痛みの制御装置があってそれがコントロールできないということと、もうひとつは普通の人々が1として感じる痛みを10あるいは100として感じてしまうということです。そういうものが全身に広がって例えばメンタルに色々な障害を起こす、消化管・膀胱にもさまざまな障害を起こすという線維筋痛症というものが少しずつ見えてきました。

1000名以上の患者さんを自分の目で見て線維筋痛症のさまざまな多様性とんだ症状をどのようなところに位置付けるかで、この数年は関節リウマチもそうなのですが、そちらのほうに臨床的なエネルギーが随分割られました。

そんな中からわれわれの領域でプロテオミクスを用いて線維筋痛症のモデルと考えられるサートラットで変化する脳内タンパクを検出してプロテウスを解析しました。

線維筋痛症の患者さんは温度差にもものすごく敏感です。例えばエアコンの入った冷たいところに入るとそれだけで痛みがものすごくなります。冬は痛くてなんとも仕様が、暖房で痛みがさらに増強してしまいます。

温度によって痛みが併発されるということに気がついてサートストレスマウス(ネズミを4℃と24℃に1時間ぐらいつづいて5日間続ける、このようにストレスをかけると痛みの閾値が下がってしまっちよとした痛みで、このねずみは痛いという)が線維筋痛症の症状にぴったりだというのを提唱してきました。

それでさまざまな視床を含むプロテオミクスの解析をした結果、例えばM2-1099というタンパクのピークはどういうふうになっているかという3次元展開しているのですが、サートストレスをかけた線維筋痛症のマウスはまったく出ていないタンパクのピークが出ています。これはノーベル賞をもらった田中さんたちが見つけたひとつのプロテオミクスの手法なのですが、どこの学会でも使われています。ではこのタンパクというのはいったいなんなのか、その次にM2-1090というのを解析すると、ここでもまったく処理しないところでは3次元のタンパクがピーク、例えばM2-929の場合は逆に何もかけないところにははずか出てくるものが、サートストレスをかけることによって消えてしまう、つまり痛みのゲートコントロールしている場所がタンパクの変動というものから、いくつかの候補タンパクが出てきました。現在120から130のペプチドのスクリーニングに入っていますが、さまざまなペプチドが候補タンパクとして流れてきます。

例えばM2-1099に関してはタンパクのピークを見ていると明らかにサートストレスをかけたほうが高いとい

うことがわかってきました。多分いくつかのペプチドが絡んでいることは事実としてわかっています。このペプチドの異常が環境条件によってさまざまな痛みのコントロールをし、つまり痛みの繊維中枢で変動することによってこの線維筋痛症のさまざまな多彩な症状が説明できる可能性が非常に強いということがわかってきました。

分野を超えた新興の病気として自己炎症の疾患があります。自己炎症性疾患というのは炎症という言葉が入っていますが、必ずしもわれわれが従来考えている炎症性疾患ではありません。つまり炎症の中に内在化して、中枢に起これば線維筋痛症が起こるだろうし、動脈に起こればその動脈硬化が起こるだろうし、関節の中だとリウマチが起こる、そういうような形で自己の生態防衛というものがあるわけです。さまざまなサイトカインはもちろんあるいはペプチドだとさまざまなのがからんでいいわけです。

線維筋痛症というのはその中枢系が現れたタンパクの解析あるいはペプチドの解析を通じていくつかのペプチドがからんでいるということがわかってきました。例えばその結果自己炎症制御系の異常から激しい痛みが起こって、疲労・不眠・うつ病・不安そういった多彩な症状を呈します。特にシェーグレン症候群と診断された患者さんはドライアイ・ドライマウスが多いのですが、それはしかしながら繊維組織が全く破壊されていない、レイノー現象などがあれば当然膠原病と間違えられるはずですが。しかしながら膠原病の検査をしても何もでないために患者さんは返されてしまいます。過敏性腸炎や過敏性膀胱炎で泌尿器科や消化器科に行って検査をしても何も出ません。当たり前です。それは病巣が局所にあるのではなくて基本的には中枢における自己炎症の制限経路です。痛みが自己に向けられたものの時にこの病気を位置付けてオーティインターネーションの中の一つ重要なキイの疾患であると考えています。



系統的治療の確立の方向性というのは、リウマチ科・内科・整形とさまざまな科を転々としませんが、一人の医師が単独で診るのは非常に難しいです。随伴症状にはさまざまな病気があります。例えば抑うつ状態等の患者さんは精神科の共同がなければ出来ません。家庭医にも標榜化しようと思うと医師会が潰れます。そういうふうな現状では家庭医の協力は充分できていません。それからリウマチ科も線維筋痛症というものに対する協力は充分できていません。精神科では身体表現性などある一つの基本的な精神科の病態でその症状が痛みとして現われているに過ぎないといえます。しかしながら、「ではどういう病気が精神科のキイの病気ですか」と聞くと、典型的なうつ病でもないし、典型的なパーソナル思考でもないといったいなんだろうかと首を傾げてしまいます。だから臨床の端のほうに置き捨てられてきた、ある意味では患者さんが一番迷惑しているのです。治療をするためにはその治療が客観的に有効かどうかということを組み合わせなければいけません。

私どもはベンチャーとマリアンナ精神科の先生たちが中心になって JFIQ(線維筋痛症質問票)のスコアというものを作ったわけです。線維筋痛症に有効だと思われる薬剤の評価、それからこういう薬を臨床的に検討してみようじゃないかという場合にこれは非常に有効な手段です。日本語ですけれど臨床リウマチという雑誌に書かれています。例えばちょうど ACR のコアセット(関節リウマチの活動性を評価する評価定義)みたいな形です。コアセットで JFIQ が 70 以上の場合は線維筋痛症でも症状はかなり重症です。JFIQ のコアスコアが 70 から 55 が中等度で 50 以下になると軽度であるというように数量化しています。ちょうど ACR だとか VAS28 のスコアだとかリウマチの基準に使われているもの同様に考えています。ここで JFIQ による治療効果の判定ということで例えば改善率で JFIQ50 を充たせば改善、50 以上は著明改善とします。それから JFIQ が 20 の場合は ACR のコアセットで 20 ですがこれは改善とします。20 以下のものは薬が効いていない、ある治療というのが効いていないということです。ですから一応 JFIQ のコアセットで見て 20・



50・100、100になると完治してしまうわけですが、JFIQの20のコアセット、JFIQ50のラインを一つの治療の目標にすればよいかと考えています。

JFIQを薬効判定に利用してみました。今ガバペンチン、これはわれわれが主軸になって使っている薬ですが、もともとファイザー製薬から癲癇の治療薬として開発されたものです。ヘルペスの後の疼痛や三叉神経痛などに使われていると思います。プレガバリンというのはリリカという商品名で出ていますが日本では治験中です。このプレガバリンを自己輸入して自分で飲んで、われわれのところをネットで調べてくるわけです。そのプレガバリンを450ミリまで増量していいか、といわれても自分でやったことに医師が介入するのはあまり好ましいことではないのですが、とりあえず観察してみようということで見えますと、やはりここで一度ガバペンチンからプレガバリンにスイッチするときウオッシュアウトの期間があるわけです。今となってはウオッシュアウトの必要はないのですが、使い方のよくわからない薬ですからここにウオッシュアウトすると実は最初のとき80だったJFIQのスコアがなんと90近くまでリバウンドしてしまい、患者さんは寝たきりの状態になってしまいました。そこでプレガバリンを投与するとこれがまたJFIQ50近くまで改善してきた症例です。これは日本で始めて使った、しかもJFIQでプレガバリンをきちんと評価した症例です。

2年間で500例近いフォローアップをようやく350例終えたばかりです。50%の改善を見ていると思われる患者さんは1.5%です。これは従来のガバペンチンもプレガバリンもない時代の薬で、僕たちがガバペンを中心に使い出したのはここ1年ぐらいです。変化なしが51.9%、難治性疼痛に進んでしまった患者さんが2.6%です。疼痛というのは波があって、いいときと悪化を繰り返しますが、悪化群というのはこの難治性疼痛にうんと進展してしまうケースです。

症例の改善例は発病から1年以内に適切な早期診断・早期治療が行われた例です。これは患者さんの痛みをきちんとわれわれが認容してあげることなのです。あなたの痛みの原因はこういう病気ですよ、こういうことから痛みとともに多彩な症状、例えば目が乾いたり口が渇いたりするのでと説明します。

例えばシェーグレンも診断された、ところが唾液がまったくでないのに、唾液腺の繊維組織に異常がない、リンパ球の浸潤もないそういうふうなことからシェーグレンでもない、ということで患者さんは非常にづらい思いをしているのですが、ACRの18分の11という診断基準のほかには筋骨格系以外の症状をきちんと明快に頭の中におくとこの病気というのを同時に早期発見するというのは決して困難ではありません。したがって早期診断及び早期治療が一つの大きなキイとなります。



その当時の治療薬の選択ですが291例36%で、抗リウマチ薬、それから最近抗痙攣剤が少しずつ入ってきて7%、抗うつ剤が18%でNSAIDsが34%です。こういう薬の反応性を見てもみると、大きな4つのクラスターに別れるということがわかってきました。

例えば線維筋痛症の患者さんは先生方が見ればわかると思うのですが、非常に激しくて痛みが強いにもかかわらず筋肉の萎縮がほとんどありません。痛みがないのに筋肉が肥大化している患者さんが多いということに気がつきました。その患者さんたちを診ていると疼痛のみならず非常にさまざまな人がいてドライアイ・ドライマウスなどがあります。

それから夜寝ているときも筋肉がびくびくして眠れない、要するに常に筋肉が緊張状態だということで筋緊張性のグループがあります。それはガバペンが非常によく効きます。そのガバペンを主軸としてやっていますが、多分プレガバリンもそれに近いものがあると思います。

またクロナゼパムこれは先ほどのシェーグレン様の症状によく効きます。サラジエンはドライアイ・ドライマウスの症状が著明に改善します。同時に過敏性腸炎等の症状も軽減して痛みが楽になるという形で、この辺のところは好んで使います。

七川先生たちのグループによって提唱された筋付着部炎ですが、アザルフィジンや NSAIDs、プレドニン、こういうものが筋付着部炎型の中に入ってきます。それからメンタル系はミルナシبرانやパキシルでこういうものによくレスポンスするということがわかってきました。ですから患者さんを観察しながら部位によって使用する薬剤のコンビネーションをうまく考えながらQOLを上げることがJFIQの改善につながるということが少しずつわかってきました。

プレガバリンは神経内シナプスがカルシウムの流入を低下させてさまざまなニューロトランスミッターの放出を抑えることができるという非常に画期的な薬です。プレガバリン150ミリ・300ミリ・450ミリが改善しているということです。ガバペンとどこが違うのかという僕の臨床的な経験では、ガバペンの用量が6倍ぐらい、プレガバリンのほうが同じ用量で見た場合効果があります。しかしながらガバペンが非常によく効く患者さんがいます。プレガバリンが効かない患者さんということで今後この辺のところは興味深い点として上がってくると思います。トレドミンは100ミリぐらいからといいますが、線維筋痛症の患者さんにはかなりきついです。というのは胃腸障害が非常に強いので日本の患者さんに対してはもう少し検討が必要だと思えます。

最後に線維筋痛症の教育システムはどうなっているのかということです。医学部の教育の中で線維筋痛症を取り入れているのかどうかということ厚生省の要望で調べたのですが、全国のアンケートで83.8%のところから回答があり、その中で教育しているのはわずか14校で後の52校はまったく教育していないということでした。この時点では国家試験に導入することがまだ決まっていませんでしたが、今後教育の予定がまったく無いところが8割です。教育の予定があるというのが8校です。ですから教育の中で教える医師がいなければ、線維筋痛症を知らない人が全部卒業してしまうわけです。そうしたら線維筋痛症というのは診られないわけです。どういう分野で講義をするかというやはり膠原病の分野で8校、精神科の分野で1校、基礎疼痛学部で1校となっています。あまりにも線維筋痛症に対する教育がプアだということです。ところが非常に面白いことにERの研修を終了したところで線維筋痛症に対して自分たちの興味が高まりましたかと聞くと、著しい興味をもたれているのです。ですからまだまだこの病気に対する卒前・卒後教育というものが決定的に不足していることをこの二つのデータが物語っているのです。ところが来年は国家試験の題材に出てくるということになって、今後は注目される分野になると思います。

社会的問題の解決というのはさまざまな問題が出てきます。特に保険診療というのは非常に苦労します。線維筋痛症では通らないのでさまざまな随伴病名をつける必要があるからです。

しかしながら悪いことばかりではありません。痛みの記憶のメカニズムと免疫の記憶のメカニズムは非常に似たところがあります。それから自己炎症としてその疼痛が疾患の原因となっているきわめて新しい分野を超えた疾患であり、治療薬ではガバペン・プレガバリンを中心とした疼痛に対する薬の開発が進んでいるということです。

結論は線維筋痛症の患者への対応というのは、診療に大変なエネルギーと時間を消費します。線維筋痛症を1日50人診るとへとへとになります。保険の点数が決して高くはありませんのでやればやるほど赤字になるということです。線維筋痛症の患者さんが痛みを訴えてくる以上、それは医師だけではなく看護師・カウンセラーなどがトライアングルを組みながら患者さんのケ



アシテムを作るということが一番求められています。教育の分野・研究の分野がこれほど立ち遅れているということはまったく自分自身も線維筋痛症にかかわりながら、夢にも思っていませんでした。特に教育は最低です。日本のリウマチ学の教育は何をしているのだということになるとと思いますが、線維筋痛症は分野を超えた新興領域で基盤研究を形成する最適なモデルであり、新しい疾患の領域に対するチャレンジ意欲をものすごくかき立てられる疾患です。そういう面で今後線維筋痛症はむかしこういうような病気だったねと語れる時代が必ず来るだろうと思います。

◀質疑応答

質問：先生が今三つに分けられました筋緊張型特徴とうつ病をはじめとした精神病外来というのは私も思うのですが、先生は患者さんを診られたときにすべての方を精神科に送られるのですか。

回答：筋緊張型とかエンテシスが中心になった疾患はそこでまず疼痛をどこまで取れるかによります。そこで疼痛が取れなくて睡眠障害などがある場合は精神科の先生に診てもらいます。実際にうつ病型のケースは非常にその症状が複合化しているので精神科医と、意外に効果的なカウンセリング、そういうものの力無しでは治療は絶対にできないと思います。ただ基本的には痛みをとることが大原則です。

質問：すると先生は最初付着部型か筋緊張型を見られると思うのですが、筋緊張型はどういうふうにして簡単に鑑別をされていますか。

回答：非常に簡単で、大腿四頭筋を触ってみるとものすごく肥大しているのとまた大腿四頭筋にかなりの圧痛点があります。もう一つは、体に痛みが走るとか火花が散るような痛みに襲われるというのを筋肉が勝手に収縮してしまっているというように捕らえると患者さんの訴えに非常に合います。

質問：精神科の先生と中でコンタクトをとっているときには非常によいのですが、病院の外の精神科の先生と患者さんを共通で診る時に、まだうつ状態が残っているような感じがすることがあるのですが、そういった場合は精神科の先生に線維筋痛症という概念がはっきりとないようなのです。先生のお力で精神科のほうにもこの病気の概念を啓蒙していただけたらありがたいです。

回答：精神科はこれからだと思います。



質問：炎症性疾患ではないといったら具合が悪いかも知れませんが、自己炎症というお話をされましたが、エンサイティスというのは炎症性変化がはっきりしている、これは炎症ということから考えて自己炎症とは別なんでしょうか。

回答：炎症と自己炎症というのはかなり近いものだと考えています。例えば先ほどいったメンタル系のほうが自己炎症に近い、しかし先生がおっしゃるエンテサイティスはむしろ従来からある炎症性疾患ということで、そこに一つの線を引いていますけれども、それはあるところで非常に融合するベクトルもあります。

線維筋痛症の実態調査

藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科 松本美富士先生

私どもは西岡先生を主任研究者として7年前からわが国における認知度の低いリウマチ性疾患を調査しています。線維筋痛症に関する病態・病因あるいは疫学・治療の開発といったことで進めています。今年度はまた班が新たになって研究が推進されるということになっていますが、私どもは長年主として疫学の研究を行ってまいりました。線維筋痛症という疾患がまだまだ日本においては認知度が低い、したがって認知度を上げることによってこういった研究がさらに推進され、炎症再生医学においても神経の可塑性ということも重要なテーマになります。あるいは炎症の結果として出る発痛物質の制御、こういったことからこの疾患が今後捉えられていかなければならないと思っています。

今世紀に入り、骨と関節の10年(Bone and Joint Decade)というのが華々しくやってきますけれども、一方ではこの10年はまたペインのDecadeでもあります。

ここに1664年に疼痛というものをはじめて知覚・感覚だということを書物の中で表した記念すべき図がありますが、こういったシンボルがこの10年痛みのグローバルな研究を進めるということから騒がれております。そのような意味で痛みというのは今世紀人類にとって重要なテーマということになります。

痛みは生体の原始的な警告反応、これは当然のことではありますが、人が痛みを感じるときにはそれは情動と感覚で構成された強烈な個人的体験ということになりますので、ここに非常に主観性が入るということになります。一方、痛みは身体の第5番目のバイタルサインとしての認識を持つ必要がある、人は痛みによって苦痛を感じるわけですから血圧の低下のようにバイタルサインの一つと捉えなければということになります。

国際疼痛学会では痛みの定義として『痛みとは現有する組織損傷を伴ったあるいはそのような経験から表現された不快な感覚及び情動体験である』といわれています。つまり患者さん自身痛みがあるといえばそれは痛みがあるということで、こういった部分に大きく関与すると、器質的な変化のみならず心因的、心理的な背景によっても痛みが感じられてきます。こういう痛みの定義が国際的に用いられているということになります。

多くの痛みは痛み伝達経路のニューロンの終末にある侵害受容器、ここから侵害刺激が入って脊髄後角を通過して脊髄視床を上行してついに大脳皮質の体性感覚野で痛みとして部位とともに認識する、あるいは痛みのクオリティを認識するということになります。一方では視床からさまざまな下降性の制御系があります。こういったことの相互作用により、痛みがさまざまな表現をされるような症状として自覚されるということになります。

痛みのもっとも簡単な分類は、急性痛と慢性痛です。急性痛というのは基本的には3ヶ月以内で組織の損傷が修復されるまでの間に痛みは消失します。しかし、慢性痛ということになりますと痛みの原因が除去され十分な期間が経ってもなおかつ持続する痛み、主として3ヶ月以上あるいは原因の除去が極めて困難な痛みというのが慢性疼痛という言葉で語られております。

またほかの切り口から見た痛みの分類ですが、原因による分類は生理的な疼痛、侵害受容性の疼痛ということで、これには非常にシャープな激しい痛みの機械刺激的受容性の生理的疼痛、鈍い持続性の痛み(ポリモダル受容器が主としてかわるような痛み)、それから炎症性の疼痛として体性組織のようなものあるいは内臓依頼の炎症性の痛み、神経因性の痛みこれは発作性のものとしては坐骨神経痛といったような非常にシャ-

ブな痛みもあります。

一方では持続性の交感神経に依存して修飾作用あるいは非依存性のもの、精神疾患等に伴う痛みとしてあげられますが、心因性の疼痛といった分け方も言われています。また疼痛の伝達神経系による分類もあり、抹消に痛みがある場合は末梢性疼痛、あるいは慢性疼痛が主として多い中枢性の疼痛があり、疼痛伝達経路そのものに侵害受容器と無関係な痛みの原因があるということです。心理分類としては侵害受容性の疼痛と神経系異常によるもの、心因性の痛みなどそれぞれの切り口によって分類が行われてきました。



中枢性の神経因性、慢性の疼痛についての疾患をお話します。慢性疼痛になると疼痛回路における中枢感作が成立します。脊髄レベルあるいは大脳レベルにおける中枢感作が成立、それが持続的に疼痛系痛覚経路の神経系が自動的に活性化された状態にあることを中枢性感作という言葉で表します。一方では中枢性知覚過敏、これは一過性のものではなく永続的な知覚過敏状態が形成されます。これの最たる疾患としてはアロディニアというのがあり、触覚が痛みに変換されてしまうということになります。疼痛回路形の神経の可塑性が形成され、その結果疼痛の悪循環が形成され、そのことにより持続性の耐え難い痛みが疾患の本質となるような病態が形成されることがあります。

痛みにかかわる分子についても古典的なプロスタグランジンとかタキキニン、セロトニン、ヒスタミンといったものと同時にグルタミン酸、サブスタンス P あるいは CGRP とかニューロキニン A などさまざまなものがこういった慢性疼痛にどのようにかかわっているかが研究されています。動物モデルでは最近神経因性疼痛の候補物質として LPL(リゾホスファチジン酸)が大変重要なものだという結果が明らかにされています。こういった慢性疼痛に対する進歩があるということを背景にこれから述べる疾患について研究していきたいと思えます。

疼痛が自覚症状として重要な位置を占める疾患を二つに分けると基礎疾患の存在の兆候としてのさまざまな臨床兆候・臨床検査所見・機能的な異常が存在します。女性に疼痛をきたすものとして免疫性の滑膜性の関節炎を起す結果関節痛あるいは筋痛といったことが起こってきます。一方では精神疾患として精神症状と同時に身体症状として疼痛を訴える場合があり、こういった場合にはムードディスオーダーとともに痛みというものも基礎疾患の併発の症状として出てきます。痛みそのものが疾患であるという場合もそうなります。

その一つとしては器質的な疾患があって表現化し、痛みがその疾患の中心症状となるということで、いちばん典型的な例が CRPS のタイプ2(カウザルギー)です。RSD(反射性交感神経ジストロフィー)といったようなものが気質的な変化、神経の損傷の結果として疼痛が中心といった病態として現れてくるということです。



これからお話しする疾患は機能的な疾患であるけれど疼痛そのものが疾患の本体であるということです。精神科領域においては身体表現性障害、その中の疼痛性障害であるとかあるいは身体化障害こういったものがこの中の一つですし、線維筋痛症もこういったところに含まれます。

線維筋痛症の疾患概念ですが、これは決して新興疾患ではなく古くからさまざまな症候名で言われています。例えば非関節性のリウマチ・心因性のリウマチ・結合組織炎、本来は炎症がないにもかかわらずあたかも炎症があるごとく痛みとこわばりを激しくきたすということで結合組織炎あるいは結合組織炎症候群という名前が使われていました。

1990年に米国リウマチ学会によってこの疾患の定義と分類基準が提案されて以降、国際的には線維筋痛症あるいは線維筋痛症候群という病名が広く使われております。この疾患につきましては慢性疼痛・中枢性の疼痛・神経因性の疼痛が主体になりますのでさまざまな同様の痛みの性質をきたすような疾患があります。その多くのものが機能的疾患症候群というべきファンクショナルソマーティックシンドロームという疾患群があります。この中には大変驚くべき疾患があります。例えば第一次湾岸戦争、イラク湾岸戦争のときの退役軍人の中から多数の慢性疲労症候群あるいは線維筋痛症の患者が発生したということから、米国社会におきましては湾岸戦争症候群と言われていました。第二次湾岸戦争におきましても少しずつこういった病態を呈する退役軍人があるということが知られています。

泌尿科的には間質性膀胱炎あるいはパニックディスオーダーといったもの、また精神疾患としてのうつ病ではあるけれど抑うつ気分よりはむしろ身体症状としての痛みが中心症状になった場合にペインフルディプレッションという名前で呼ばれます。これらがどういう関係にあるかということについてもまだ充分明確ではありません。こういった場合にはデプレスパイルという現象が起こりまして、痛みのwindアップサイクルが突き進んでいくということになります。

小児に発症した場合には不登校ということが起こりますし、局所的に起こりやすいアロディニア、また器質的な神経の損傷の跡にしつこい耐え難い痛み、CRPS(複合性局所性疼痛症候群)、その中に典型的なものとしてRSD(反射性交感神経性ジストロフィー)というのがありますが、これが広範性に起こったものが線維筋痛症なのかどうかといったことが取りざたされていますが、明確にそれを区別することは困難だといわざるを得ません。

疫学ですが、これまで欧米における統計では一般人口の約2%前後の有病率ということになります。

もちろん女性に多くて男性には少ない、プライマリケアレベルでは約4%弱、家庭医では2%、リウマチ外来など特定の外来では3%から20%、私どものリウマチ外来では4.1%ということです。このことからわが国においても線維筋痛症という疾患は決してマイナーな病態ではないということを確認したわけですが、この疾患の診断すら付けがたいというのが実態です。

入院外来についてみると、これはイスラエルという特殊な政治情勢にある国家ですが、こういった場合には入院患者の7.5%が線維筋痛症、あるいは内科病棟に限ると15%という驚くべき数字を出していることがあります。ここからわかることはきわめて特異な全身性のリウマチ疾患だということです。

男女差は全身性エリトマトーデスと同じ1対9で女性にシフトしています。

年代は中年から早期高齢者にかけての年代に患者層があります。

また人種差があるというのは一時言われていたことですがこの中には日本人は含まれておりません。多くはヒスパニックが主体ですが、そういったところで人種差を比較すると明らかに白人が多いということになります。家族集積性を調べてみて、驚くべき数字を出しているということもこれまで欧米において見られたわけです。

そこで西岡先生を中心としてわが国の疫学調査を行ないました。病院調査を行うと過去1年間に線維筋痛症の診断をされた患者さんは約3000名弱、日本リウマチ財団のリウマチ登録医(リウマチ性疾患のプライマリケアを担う)で1年間に線維筋痛症の診断を受けた患者数は4000名弱ということで先ほどの統計から比べればはるかに少ない数ということになります。これでわが国の線維筋痛症が少ないと一見思われるのですが、認知度の問題がありますし、そこ



で有病率を推定するために、地域住民調査を行いました。結論的には欧米の統計に劣らず人口比率、年齢、性別を補正すると、日本の人口の1.7%の線維筋痛症の患者さんがいらっしゃるという驚くべき数字が出て、ここから200万人という推定値が出たということになります。

都市部に若干多く、性差はやはり女性に圧倒的に多いということですが、欧米の統計に比べ男性の比率がやや高くなってきたということがいえます。この数字が非常識的な数字ではないということが容易に推測されます。

米国統計で筋骨格系にリウマチ症状を訴える患者の住民の比率は人口の3分の1で、その内容は局所性の疼痛、例えば腰痛であるとか肩が痛いというのは人口の25%、広範な慢性の疼痛を訴える患者さんは人口の約1割です。こういった症状を訴える中に線維筋痛症が存在するわけで、10%の数分の1ぐらいにこういった疾患が見られるということで並外れた数ではないということが想像できるかというふうに考えるわけです。わが国の医療機関における調査で、大変少ない患者さんしか把握できていないということの大きな原因は、診療にあたる医師の認知度が大変悪いということです。日本リウマチ財団における登録医の約3分の1しかこの疾患の認識がありません。病名だけを知っているあるいは病名すら知らないということも3分の2あるということになります。

患者さんはさまざまな診療科を受診されますので、わが国のプライマリケア医約3000名について疾患の認知度の調査をしました。目の前にこういった患者さんがきた場合に鑑別診断の一つとして線維筋痛症が頭の中に想起されるという率が3分の1、病名すら知らない方が3分の1、病名は知っているけれど実際概念が認識できていない方が3分の1でこういう背景があるために病院調査や医師調査によってわずかな線維筋痛症の患者しか把握できないということです。

医療者がこういう認知度であるということは、一般住民にとってももっとこの疾患の認知度が低いというのは当然のことです。

患者さんが線維筋痛症の最終診断を受けるまでにどういった診断がされているかをわが国の症例について解析しました。約4分の3が何らかのリウマチ性疾患、後の半数が関節リウマチ(炎症性所見を伴わないけれども関節リウマチではなかろうかということで関節リウマチとしての治療を行われている症例も散見されます)その他さまざまなリウマチ性・膠原病性疾患が含まれているということで、その他患者さんのメインの症状によって実にさまざまな疾患の臨床診断や治療がなされているという実態が明らかにされました。



この疾患の病因病態につきましては多方面から検討が行われていますが、未だブラックボックスといわざるを得ません。家族集積性はありますが、明らかな遺伝性は確認されていません。精神疾患、特に気分障害あるいは身体表現性障害との関連で検討を行っておりますが明らかではありません。中枢性の疼痛あるいは慢性の疼痛から神経系との関連で行っておりますけれども、中枢神経の疼痛感作がなされている、疼痛の過敏が形成される、あるいはニューロンの可塑性が形成されているということは推測されますが、これが他のこういった状況の疾患とどう違うかということは明らかではありません。明らかに言えることは疾患が痛みと同様に神経因性のニューロペイシックな痛みでありまた機能的な疾患であるということです。

最近ではさまざまな脳画像が解析されております。例えば、VASペクト・ファンクショナルMRI・PET解析という

ことが行われておりまして、やはり明らかな主として血流低下を伴うような異常が報告されております。筋痛ということですので骨格筋の異常についても血流の障害スパズム・微小血管の攣縮、あるいは骨格筋の変性ということもいわれておりますが、これも原因か結果はわかりません。こういった疾患にも軽微な免疫異常の存在が多く報告されています。サイトカインの異常などがいわれていますが、必ずしもすべてが共通したコンセンサスの得られた集計というものが得られていないのが現状です。ある場合には感染を契機に発症することが知られていますので、感染症との関連で検討されておりますが、特定の感染因子との関連は明確にはされておられません。海外においてはこういったことが言われておりますが、わが国におけるわれらの検討ではこの部分は確認されていないのが実情ということになります。

線維筋痛症の症状について少し触れたいと思います。主要症状、中心症状は線維筋痛症という名前があるがごとく全身の慢性疼痛ということで、関節リウマチのように朝にもっとも強い痛みを感じるということで、身体の中心部へ集中傾向があり、日差変動・日内変動が激しく、疼痛を修飾するさまざまな誘因があり、特にライフイベントから大きな影響を受けるということです。二次性の線維筋痛症では合併する基礎疾患の活動性によって大きく異常を訴えます。痛みと同時に全身の筋肉・関節を含めたこわばりということの二つが主要症状で、その他身体症状・神経症状・精神症状など実にさまざまな症状が患者さんごとに頻度を異にして訴えるということです。人種差が若干認められるということでわが国の症例では疲労倦怠感が強い、ドライアイ・ドライマウスといったシェーグレン症候群様の乾燥症状が強いということです。神経症状としては頭痛・頭重感が高頻度に認められる、また精神症状としては抑うつ気分、不安感が非常に高頻度で見られるということが明らかにされていますが、いずれにしてもありとあらゆる身体症状・神経症状・精神症状を呈しながら痛みとこわばりを中心として長期に病んでいるというのが現状です。

診断基準ですが、1990年に米国リウマチ学会が分類基準を提唱しました。いろいろな意見がありますが、やはりこれがもっとも簡潔でかつ診断の精度が高いということになります。二つの要素からなっています。一つはこの疾患のもっとも中心的な特徴である身体の広範な部位に慢性疼痛があるということです。身体の広範な部位ということが定義化されていて、左半身・右半身・上半身・下半身それから身体の体軸部に3ヶ月以上にわたる持続性ないし再発性の痛みがあるということが必須条件です。2番目の項目としては解剖学的に明確に定義化された部位に圧痛が存在するという、この二つを充たしたときに線維筋痛症と診断してよいというのが診断基準です。他の疾患に併発して起こっても、第2の疾患が存在していてもこの基準を充たせば随伴性の線維筋痛症の診断を行うことは差し障りないということで、一次性・二次性の区別はしないということになっております。

唯一客観的項目である圧痛点ですが、厳格には圧痛計を用いて、1.4センチ平方メートルの面積を4キロで圧迫することによって患者さんが圧痛を訴えるかどうかということです。線維筋痛症の患者さんでは平均1.9キロで圧痛を訴えますし、健常人では平均5.4キロの圧痛をもって痛みを感じます。積極的な治療を必要としない場合は2.6キロとなっています。明らかに線維筋痛症と健康人の間では差があるということで、疼痛過敏が特異に存在することを示しています。その圧痛点が解剖学的に定義化された右半身9箇所、左半身9箇所の合計18ヶ所になります。こういったところに圧痛計で圧痛を検証することによって二つの項目を充たせば線維筋痛症ということになります。



鍼灸の専門家に圧痛点について少し調べていただきました。そうしますと鍼灸治療にもっとも重要な部位である

経絡・経穴と米国リウマチ学会が定義化した部位とが一致しています。これが偶然の一致なのかあるいはなぜかというのはよくわかりません。いずれにしても経穴というところはポリモデル受容器と類似の部位ですので、やはり神経終末の存在する場所ということから過敏になる点だろうということで、まんざら偶然の一致ではないと考えています。このようなことからわが国の線維筋痛症の患者さんに米国の分類基準を当てはめると、同じように高い感度・特異度をもってこの分類基準を診断基準として用いることができるということです。若干わが国の症例では感度が低いのは痛みの広がりや圧痛点が若干少ないということの結果として考えるということです。

こういった疾患は先ほどの米国リウマチ学会の二つのコンポーネントの項目で診断するわけですが、さまざまな診断に当たって参考となる所見が古くから報告されています。一つはコントロールポイントということで前腕部の末梢3分の1、親指の付け根の部分、親指の爪の部分、第3足指の付け根の部分、こういったところが特異性はかけるのですが参考になるということです。それからモアノーテンダーポイントというのがあります。これは全身の痛みを患者さんが訴えたとしても前頭部、額の部分はあまり痛みを訴えないことが多いということで、こういったことも参考になります。また圧痛よりも皮膚をつまみあげられるということがより痛みを強く感じるということで、かなり特異性があるということがいえます。あるいは先ほどいった18ヶ所の圧痛点を押さえると診察を終えた頃にはそこが充血してくるということがあり、非常に循環が増加するという所見が認められます。また膠原病のようにレイノー現象には至らないけれども末梢循環症状として、皮膚の青紫色の循環障害が見られるということが参考所見として先ほどの診断基準と同様につかえるということになります。

もっとも重要な鑑別診断のターゲットになる疾患は、機能的身体症候群、それぞれの単一臓器で起こった場合に消化器では過敏性腸症候群、婦人科では月経困難症あるいは月経前症候群、泌尿器科では間質性膀胱炎、口腔外科では顎関節症、このような疾患がファンクショナルソマーティックシンドロームですが、こういったものとの判別が行われなければなりません。しかし、大変類似の概念ですので判別は難しく、ファンクショナルソマーティックシンドロームと線維筋痛症の関係を考えると臓器ごとのファンクショナルソマーティックシンドロームという疾患がありそのオーバーラップした状態が線維筋痛症だというふうに考えることがとらえどころのない病態である線維筋痛症を理解するのに役立つといわれています。

2番目に鑑別しなければいけない疾患は精神疾患で、アメリカ精神医学会の分類の中の身体表現性障害は七つの疾患群がありますが、その中の身体化障害あるいは疼痛障害、特に慢性疼痛障害などと判別されなければなりませんし、線維筋痛症の患者さんを精神科にコンサルトをかけますとこういう診断名が付けられてくるものがしばしばあります。私は個人的にこういった疾患とは基本的に異なるというふうに考えているのですが、その本体はなかなかわからないのが実状です。



次に鑑別しなければならないのが慢性疲労症候群との関係で密接に関連するということが多くの欧米疫学的なデータからいわれています。わが国の症例においてはこういったことを検討していくと、線維筋痛症と慢性疲労症候群は相互に密接な関係があります。両者を合併すると相互の疾患の経過があまり芳しくないということも知られています。そこでこの疾患の臨床病像を検討し、レーザーチャート解析を行うと慢性疲労症候群はより感染を契機にして発症するということが明らかですので、感染様の症状がかけたような慢性疲労症候群と類似の病態を呈するのが線維筋痛症であり、痛みが大きくシフトしているような病態を呈する慢性疲労症候群とは違うということがビジュアルな図で明らかだというふうに見て取ることができます。このようにお互いに類似した

病態ではあるけれどその臨床病態は異なるということが言われるわけですが、これは単に同じ疾患の表現系の違いなのか、あるいはたまたま類似病態で合併しやすいので見方による違いなのかということとはよくわかりません。

もう一つは線維筋痛症そのもので発症してくる場合とさまざまな疾患に併発して発症する場合、その比率はおよそ1対3です。併発する疾患について欧米の統計では3分の1がさまざまな関節炎をきたすような疾患、日常的に経験するような腰痛や肩の痛み、それから年齢的なことから残りの3分の1は変形性の疾患と合併すると言われています。わが国の症例においては二次性の場合には膠原病・リウマチ性疾患が主です。その中で関節リウマチとシェーグレン症候群、ドライアイ・ドライマウスということの乾燥症状を強く訴えますので、こういったこととのオーバーラップあるいは異同ということが明確に区別されなければならないということです。リウマチがもっとも多くついでシェーグレン症候群に付随して起こってくる、そうなればますます疾患コンプレックス(ドライアイ・ドライマウス)をより著明に訴える、その他のさまざまな膠原病リウマチ性疾患ということになります。このような形でわが国の二次性の線維筋痛症の患者さんは発症しているということです。

治療ですが、原因療法というものはありません。これまで経験的にさまざまな治療が行われていますが、EBM(根拠に基づいた医療)的にあげられているのは三環形の抗うつ薬、これはもっともデータが多くてメタ分析が可能であったから高いランクに上げられています。わが国では使われませんが、筋弛緩薬としてのチクロペンザブイ、こういったものが明らかに有効で、ある程度有効なものは非麻薬性の鎮痛薬であるトラマドールといったようなもの、あるいは新型の抗うつ薬である SSRI・SNRI といったもの、また現在最も注目されているのは新規型の抗痙攣薬、その中でガバペンチン、プレガバリンといった薬物(ファイザー製薬から提供を受けたもので、新規型の電位依存性のカルシウムチャネル、 $\alpha 2\delta$ サブユニットのリガンドとしてのプレガバリンがここに結合することによって過敏性の状態が終息されて神経因性の疼痛が軽減するであろうといった薬理作用によって、ガバペンチンあるいはプレガバリンというのがこういった疾患にかなり効果が期待できるということが言われています)、これが線維筋痛症のかなり期待できる薬剤としてさまざまな分野で検討されています。

麻薬・ステロイドあるいは通常の非ステロイド抗炎症薬等々、こういったものは EBM 的には無効ということがいわれています。

ノイロトロピンといった生物学的製剤ともいうべき薬剤が使われています。疼痛下降性の抑制系を賦活する作用があるということが明らかにされて使われているので、こういった部類もきちっと検証していく必要があるかと思えます。

非薬物性の治療として明らかに有効なのは、運動療法と精神医学的な認知行動療法です。当然のことながら患者教育あるいは自律訓練法、その他さまざまな CAM(代替医療)といった治療が行われていますが、これはまだ EBM で検証するほどのデータがないのが現状です。そういった意味からいって段階的治療を行うことが推奨されており、まず共通した基礎療法それから弱い薬理性を持った薬剤からいってみる、あるいは医療経済的に安価なものからやってみる、それでも効果がない場合にはこういったものが試されるというステップワイズな治療が提唱されています。

経過と予後ですが大変回復が悪く ADL・QOL の低下が著しいけれどこの病気が原因で死亡することはない、死亡したとすればそれは併発した疾患によって伴う死亡であって線維筋痛症



では死亡例がないということになります。QOL の状態は中等度の活動性の関節リウマチと同じ程度の痛みを患者さんは訴えているということです。QOL においてはリウマチと SLE のちょうど中間ぐらいに匹敵するのではないかとわれていますので、かなり低い状態を示しているということがいえるかと思えます。このような線維筋痛症、とらえどころのない疾患になりますが、少しずつペールがはがされてきております。200 万人といった非常に高い有病率がある疾患ですが、今わが国において緊急に取り組まなければいけない課題としてここに上げております。こういったことが日本初の線維筋痛症に対する医学的解決として西岡班を中心にして進めていかなければならないというふうに考えており、現在準備が進められています。病態・病因につきましては次の機会にもっと目に見える形でのお話ができるかと思えます。

200 万人という多数の患者さんがいらっしゃる特異的なリウマチ性疾患である線維筋痛症に対する認識を新たに、日本炎症再生学会におきましても一つのテーマとして捉えていただくことが必要ではないかというふうに思えます。

聖マリアンナ医科大学 岡寛先生

ガバペチンの有効性

私はプレガバリンではなくてガバペンチンのほうの効果をみた症例を報告します。

今西岡先生がおっしゃったプレガバリンの治験がいよいよ今年中に始まることになっており、それに松本先生が中心になられてガイドライン、さらに将来の保健収載へ相当なスピードで進んでおります。プレガバリン・ガバペンチンはかなり構造式が似ており、西岡先生がおっしゃったようにプレガバリンのほうが相当力価が高いです。しかしこれは本邦未発売ですので、われわれが今現実の患者さんに使うとするとやはりガバペンチンを使わざるを得ないということです。線維筋痛症の諸症状、痛みや倦怠感、睡眠障害、抑うつ気分がガバペンが効くかどうか、そしてどの位の量から初めてどの位の量がメンテナンスされるかということを目的にしております。

関連クリニックの線維筋痛症の患者さん約 500 人から 3 ヶ月以上ガバペンを受けている患者さん 168 人を抽出しました。そして同剤の初期投与量それから維持量、有効性・副作用について検討しました。

年齢は 30 歳から 44 歳が 39%、45 歳から 59 歳が 32%で、平均は 47.3 歳でした。男女比は、168 人中女性 85%、男性 15%でだいたいこれまでと同じような報告です。

ガバペンチンの初期投与は 100 から 300 ミリぐらいです。100 ミリの人が 5 人、200 ミリの人約 44%で 73 人、ガバペンチンは 200 以上と 300 ミリ以上がありまして、だいたい半錠から 200 ミリ 1 錠、300 ミリ 1 錠で、平均投与量は 286 ミリです。線維筋痛症の患者さんは初期投与量が多いとかなりドロップアウトしてしまいますのでこういった処方になっております。

問題の維持量なのですが、癲癇の患者さんなどは 1800 ミリぐらい使いますが、それよりもかなり少ない量で十分な効果が出ている人がいます。実際 100 ミリ・200 ミリのまま、あるいは 300 ミリ・400 ミリがかなり多く、500 から 1000 が 31%、最高は 2400 ミリまで増量していますが、その人たちが 35%ということでやはり 1000 ミリ弱の平均値となっています。

有効性ですが 168 人全員が JFIQ をとっていないので今日は出せませんが、だいたい 80 から 100 ぐらいの JFIQ が 50 ぐらいに下がります。これはあくまで医師の有効・無効・やや有効の判断で科学的ではないかもしれませ



んが、有効という人が68%、やや有効が18%、無効が7%、副作用(眠気・ふらつき・頭痛・全身発疹)による中止が11人でした。これはその薬から考えると多くはないと思います。

ガバペンチンは線維筋痛症の痛み・全身倦怠感・睡眠障害に有効であり、今後JFIQによって評価していく必要があると思います。

▷質疑応答

質問: あまり効かなかった方に何か、特に年齢など特徴はありますか。



回答: ガバペンチンに限らず線維筋痛症の場合は経過が長い方と、非常にメンタルに傾向が強い人と高齢者が効かない要素です。逆に言うと若い人、比較的早く線維筋痛症とわかった人、メンタルは少々うつがあっても普通という人はすごくよく効きます。

質問: 観察期間はどのくらいですか。

回答: 最短が3ヶ月で最長は1年2ヶ月ぐらい、平均は6ヶ月ぐらいです。

質問: 併用薬はどうですか。

回答: ほとんどが併用してまして、だいたいがノイロトロピンの注射とトレドミンの少量15ミリから30ミリぐらいにアドオンしています。

質問: 長期投与の場合にエスケープ現象、慣れが出てくるような症例はいかがですか。

回答: 少しずつ増やしていった最高例2100ミリですが、今のところガバペンはまだ効いてまして、最長で1年ちょっとなのでうちの施設ではあまりエスケープにはなっておりません。

質問: 有害事象があった方で1例、全身発疹というのがありますが、こういう特定の薬剤に対して最近重症薬疹ディースという概念が増えているのですが。

回答: 重症薬疹ではなかったです。全身にわたる発疹で実はサラジェンという薬も一緒にやったりしたので、被疑薬としてガバペンがあがりました。一応3つぐらいあるのですが、可能性があるということで今回上げました。特に目や口、口腔内という粘膜の症状もありませんし投薬を中止して抗ヒスタミン剤を飲ませたらすぐに治りました。



聖マリアンナ医科大学 山野嘉久先生

全身性筋緊張性疼痛性症候群

今回線維筋痛症の患者さんを診ている中から全身性の筋緊張性疼痛性症候群と呼んでもよいのではないかと
いう疾患群が隠れていると考えられるデータが出ましたので報告します。

線維筋痛症患者の多くが筋繊維束攣縮ミオキニア、ニューロミオトニア、有痛性筋痙攣などの筋不随意運動を
合併していることに注目し、その種類や頻度について調査しました。また筋不随意運動を伴っている線維筋痛
症患者に合併している症状について解析しました。筋不随意運動や全身性疼痛に対するクロナゼパム(抗てん
かん薬)の治療効果についても検討を行いました。

対象はACRの線維筋痛症診断基準を満たす20例で、男性6名女性14名でした。

今回注目したのは4つの筋肉の不随意運動で、一つは筋繊維束攣縮、ファスチキュレーションと呼ばれ、皮膚
表面から観察される筋肉の細かい収縮運動でその感覚は不規則であるというのが特徴です。もう一つはミオキ
ニアでこれは非常にファスチキュレーションと似ているのですが、皮膚表面でさざなみをう
つ筋収縮です。後はニューロミオトニアと呼ばれる不随意運動で筋収縮後の弛緩困難、
最後に有痛性筋痙攣マッスルクランプと呼ばれ突然不随意に筋肉が痛みを伴い痙攣を
起こすもので、通称こむら返りとして知られています。



筋不随意運動の線維筋痛症患者における頻度を調べますと、ファスチキュレーション、ミヤギオキニアというの
を伴っている症例が、全身の筋収縮という群なのですが、65%の症例で認められ、眼輪筋の収縮が60%、四
肢の開閉制限が15%、有痛性筋痙攣を伴っている症例が55%認められました。

これら全身の筋収縮を伴う症例における随伴症状と合併率について調べたのですが、過敏性腸症候群が優位
に、また多汗も非常に高く、頻尿に関しては特に差は認められませんでした。全身の筋収縮の有無によるCPK
値の比較をしましたが特に差はありませんでした。

マッスルクランプやミオキニアに対して神経内科的にクロナゼパムを投与することが多いのですが、これらの症
例の筋不随意運動に対してクロナゼパムを投与したところ、筋の不随意運動に対する有効率が85.7%と有効
で、同時に全身性の疼痛に対しても非常に有効率を示しました。特にVASの50%以上改善した著効例も2例
認められ、これらの疾患群の特徴を有する患者さんに対するクロナゼパムの有効率が高い傾向が認められま
した。

結果をまとめますと、線維筋痛症患者において皮膚表面から観察される筋肉の細かい収縮運動、繊維束攣縮
あるいはミオキニアが60%以上、有痛性筋痙攣が55%の症例で認められました。筋肉の収縮運動を伴ってい
る症例では過敏性腸症候群や多汗を伴っている割合が多い傾向が認められました。またCPK値は特に伴って
いる症例と伴っていない症例は差がありませんでした。クロナゼパムが線維筋痛症患者における筋不随意運
動に対して85%以上の有効率を示し、また疼痛に関しても60%以上の治療効果が認められました。

聖マリアンナ医科大学の西岡先生が発表されている、線維筋痛症は筋緊張亢進型と筋付着部炎型、うつ型、
重複型というふうなタイプに分けることができます。それぞれのタイプによって薬物療法も異なり、タイプを見極
めることによってどの薬物を使うかということを決めていくことが非常に重要であるということを考えておりま

す。

この線維筋痛症という診断基準はあくまでも18ヶ所の圧痛点の11ヶ所以上を陽性という症候群なので、時には関節リウマチという患者さんで診断基準に達する患者さんや、うつ病の患者でそういう診断基準に達する患者さんもいます。そういう周辺疾患の一部に線維筋痛症の診断基準を充たす症例があるということが、線維筋痛症の診断を非常に複雑にしている背景だと思います。

線維筋痛症の中の筋緊張亢進型は非常にオーバーラップする形で全身性筋緊張症候群という疾患が背後に隠れているのではないかと考えました。特徴は全身性の疼痛や筋緊張、ミオキニアや有痛性筋痙攣または過敏性腸症候群を伴っており、さらに特筆すべきは全身性の疼痛でほとんど日常生活が送れないにもかかわらず、筋肉は萎縮せずにむしろ肥大している患者さんが見受けられるというのが特徴です。もう一つの特徴は線維筋痛症、全身性の疼痛を主訴に外来に來られる患者さんで線維筋痛症の診断基準を充たさないのですが、こういう全身性の筋緊張や疼痛や筋肥大を伴った症例が見受けられます。線維筋痛症の筋緊張亢進型と非常にオーバーラップしているというふうに考えられると思いました。



▷質疑応答

質問: 今回こういった3タイプの病系が生まれたのは、一次性プライマリの線維筋痛症の中から出てくる、あるいは既存の神経疾患とのオーバーラップということではなくてですか?

回答: プライマリであれば非常にユニークな病系ですが、先ほども言いましたように線維筋痛症診断基準を充たさない症例でも似たような筋肉の特徴を持っている方もいるので、そこをもう少し今後見極めて行きたいというふうに考えています。やはり疾患として独立するためには何回か疾患特異的なマーカーというものを見つけていかなければいけないと思います。

質問: こういった群に対して筋電図所見での検討は行われていないのですね。

回答: そうです。頻度の問題で筋電図の検査を例えば10分する間に必ず見受けられるということが難しいので、その問題も今後検討していきます。

質問: こういった症例に対して脳画像であるとか、あるいは筋肉のMRI所見で何か通常の線維筋痛症と異なった筋の所見が得られるとかそういうことはどうですか。

回答: 肥大を証言する方法としてのCTを撮っています。MRIはまだ撮っていません。炎症があるいわゆる筋炎とは画像データ上違います。

質問: 今回こういった線維筋痛症の診断基準とは合わないけれど、筋緊張性で全身疼痛とならぶような一つの亜系があるとすればそれは従来の神経内科的な評価をすると何か類似の病態がありますか。



回答: アイザック症候群という病気でカリウムチャンネルに対する抗体によって起こってくる病気なのですが、それ

も非常に似ている病気です。

行岡病院 行岡先生

関節リウマチと線維筋痛症の関連について

西岡先生が線維筋痛症の原因として抑うつ状態、精神的なもの、炎症があるもの、それから筋緊張があるものを今回発表しておられました。私たちはそのうちの付着部などの軽度の炎症が線維筋痛症を起こしている場合があるということ、これまで報告してきているのですが、それを調べる意味で関節リウマチの線維筋痛症というものを調べました。

関節リウマチにどんな圧痛点があるかということで、88例のリウマチの患者さんを診ますとだいたい圧痛の平均は 2.7 でした。クラス 1・2 に関しては平均が 2.5、クラス 3・4 では平均が 5.6 とクラスがあがるごとに圧痛点が増える傾向を認めました。

次にリウマチにおける線維筋痛症の出現頻度は、500人ぐらいのリウマチ患者を診ており、そのうちの半分ぐらい 215 例を無作為に取りました。そのうち 20 名(9.3%)が線維筋痛症になりました。これを分けると初診時線維筋痛症で経過中リウマチと診断されたもの 2 例、初診時リウマチに線維筋痛症が合併して強い痛みを訴え来院したものが 12 例、リウマチの経過中に線維筋痛症症状を呈したものが 6 例ありました。

初診時線維筋痛症で、経過中にリウマチと診断されたものは 2 例でした。SDS というのは抑うつ状態のテストで 40 点以上が軽度抑うつ状態ありということなのですが、1 例では軽度抑うつ状態、もう一つは正常でした。CRP・血沈すべて異常ありませんでした。

症例を提示しますと、1 年ほど前に背中全体に痛みがあり、同時に強い肩こり症状を伴い、10 日ほど前に重い荷物を持ってから、左指 BIP 関節の痛みが出現、全身が痛いということで来院されました。

血液検査にもリウマチ反応を含めて異常ありません。ただ指を見ますとごく軽度の腫脹があるというふうに思いましたので、シンチを撮りますとあるかなということでした。こういう場合私どもは ^{99m}Tc で異常集積を認める線維筋痛症ということで、サラズソルファピリジンを使っているのですが、1 年 4 ヶ月まで全然変化がありませんでした。抑うつ状態や痛みは軽快しているのですが、血液検査上は変化がありませんでした。この時点で CRP や血沈の著明な上昇と関節の腫れを見て、ここでリウマチの確定診断を付け、リウマトレックスは副作用が出ましたので変更して現在もよくコントロールされております。このように軽微の関節炎による刺激は線維筋痛症を惹起する可能性があります。

次に初診時にリウマチに線維筋痛症が合併したのものとして、CRP マイナスのうち 5 例全例が中等度以上の抑うつ状態がありました。CRP プラスの 7 例中 2 例は軽度の抑うつ状態、3 例は中等度以上の抑うつ状態がありました。

まとめますと CRP 陰性群はほぼ抑うつ状態が高く、CRP が陽性群においては抑うつ状態が高いものもありますが、必ずしもそうとは言いきれないというような結果でした。この症例の中のリウマチで抑うつ状態を呈しているけれど線維筋痛症ではないものを見ると 4 例あり、いずれも高度の抑うつ状態を呈していましたが圧痛点その他は認められませんでした。このことから抑うつ状態は線維筋痛症の重要な因子であるけれど抑うつ状態イコール線維筋痛症ではないというふうに考えております。

次にリウマチの経過中に線維筋痛症症状が出現したものとしては、一つはこの期間にCRPが著明に増加したもの、大腿骨骨折・離婚の裁判・息子の交通事故の裁判・手術が重なったというように非常にストレスが多かったもの、またはっきりした原因がわからなかったものがありました。



考察ですが、リウマチの刺激(主として軽い刺激)にストレスやうつ状態が加わって、線維筋痛症が惹起されているのではないかと思います。

発症初期のリウマチのわずかな関節炎症状は線維筋痛症を惹起する可能性がある、リウマチの抑うつ状態はリウマチイコール線維筋痛症ではないが線維筋痛症出現の強い誘因である、リウマチの活動性の変動は線維筋痛症発症の誘因となる、と考えております。

＜質疑応答＞

質問: 当初は線維筋痛症であって後ほどリウマチに移行した症例がありましたが、そういった症例はCCP抗体を保有しながら線維筋痛症であって、関節リウマチの診断ができない場合には、先生がおっしゃるように線維筋痛症が先行して経過的にリウマチを併発してくることが推測できるようなことだと思います。

回答: これはある期間の2例なので、こういう症例はかなりあると思います。

質問: 今回全体を見ますとリウマチ患者さんに線維筋痛症が合併するのが9.7%と、従来の報告に比べると少ないような印象なのですが、何か原因はありますか。

回答: 一つは私が圧痛点をかなり強く押していない報告だと思います。実際に圧痛計と比べますと少なめにとっていると思います。そのかわり逆に線維筋痛症でないものが入ってくるのが少ないと考えています。それとある時期にやったものをもっており、すでに治癒しているものをはぶいていますので、そういうことも含まれているかも知れません。

藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科 松本美富士先生

線維筋痛症について

線維筋痛症は全身の広範な部位の痛みとこわばりが主症状ですが、本来はリウマチ性疾患です。リウマチ性疾患であるからにはさまざまな全身性のリウマチ症状を訴えているということですので、この辺の切り口から検討してみました。

これは他の研究者の報告ですが、線維筋痛症には病系分類としてプライマリとセカンダリがありますが、セカンダリの場合には合併する基礎病態としましては欧米ではつぎのようなことが一般にいられています。約3分の1が何らかの炎症性の関節疾患、他の3分の1が日常的な腰痛であるとか肩の痛みなど骨格性の疾患を基盤にして発症してくる、それから年齢的なことがありますので残りの3分の1はOA(変形性関節症)を中心としたような変形性の関節症を基盤にしているということです。

一方、既存の炎症性のリウマチ性疾患に対してどの程度の頻度で線維筋痛症を発症してくるかということで、さまざまな報告を集計したものをみると、関節リウマチではおよそ十数%、多い統計ですと約2割ということが言

われています。OA(変形性関節症)では7%、SLEは10%前後ということになっておりますし、甲状腺機能低下症これもリウマチ性疾患と考えますと約7%、シェーグレン症候群ではかなりの頻度の差はありますが、相当の頻度で線維筋痛症を発症してくるということが言われております。



そこで私どもは今回全国疫学調査で得られた線維筋痛症確定257例に基づいて、痛み・こわばり以外の全身性のリウマチ性疾患の観点について検討を行いました。これらの症状は最終的に線維筋痛症と診断されたわけですが、それまでに実にさまざまな痛み、こわばり以外にかなり高い頻度でリウマチ・膠原病の症状を呈しています。こういったことが線維筋痛症の診断になかなか至らない理由の一つであろうということが推測できます。その結果、最終的な線維筋痛症の診断に至るまでに、臨床診断名あるいは疑診名として、約4分の3が何らかの既存のリウマチ性疾患という疑診、あるいは疑いで断定的な診断があがっていないということです。その中で41%が関節リウマチ、十数%がシェーグレン症候群等々さまざまなリウマチ性疾患が並んでいます。その他、非リウマチ性の疾患も含めて実にその患者さんの訴えの主体によってさまざまな疑いの臨床診断名が作られ、最終的に線維筋痛症という診断がされているということになります。

線維筋痛症の患者さんは、わが国の症例において、乾燥症状(ドライアイ・ドライマウス)が欧米の症例より高頻度に出ていますので、この辺について少し検討を行いました。線維筋痛症の確定診断後にシェーグレン症候群の臨床診断あるいは疑診がもたれた症状を解析しますと、やはりそれは高率に乾燥症状(ドライアイ・ドライマウス)を訴えていたということ、それから臨床検査上抗核抗体は担当医が陽性としたあたりで陽性と判定しますと、約半数近くが陽性であったということです。中には実際にSSA・SSB抗体が検出された症例もありますし、最終的にシェーグレン症候群と線維筋痛症のオーバーラップであったという症例もあります。こういったシェーグレン症候群の疑診あるいは臨床診断がつけられるだけでも、最終的には並存疾患がないプライマリの線維筋痛症だという症例があったということで、シェーグレン症候群と線維筋痛症とは相互に誤診あるいはオーバーラップしやすいという病態であるということがわかります。

実際にその他確定診断に至った後線維筋痛症以外にどういうリウマチ病態を持っているかということですが、二次性シェーグレン症候群と一次性シェーグレン症候群の比率は、本邦ではだいたい3対1ということで、二次性シェーグレン症候群の中で大半は何らかのリウマチ性疾患に併発して発症したということであって、90年の5月の統計とは違ってわが国の症例ではリウマチ性疾患を有する事実がかなり高いことが言えます。リウマチ性疾患は、約4割近くが関節リウマチ、4分の1強がシェーグレン症候群、残りはその他さまざまな結合疾患ということになっております。

臨床検査所見ですが一次性的線維筋痛症だけに限ってみますと、線維筋痛症の類ではなく何らかの別の感染症を含めた病態が合併したということで、平均が赤沈はほぼ正常ということになります。CRPも8.6という値がありますがこれは付随的な炎症性病態が線維筋痛症に合併したということで、基本的にはCRPが0.3以下、炎症性の疾患ということは当然のことです。年齢を考慮しますとリウマトイド因子の陽性率は8.6%で年々その感度が上がっていますので、これくらいは正常範囲内であろうと考えるわけです。

抗核抗体の日本人を対象にした陽性率で、線維筋痛症全体を見てあかかも抗核抗体が高いような印象を受けますが、検出感度の特異性が上がったということを考えて80ぐらい以上を陽性とする、線維筋痛症全体としては約19%が抗核抗体陽性で、一次性・二次性に分けてみると、当然のことながら二次性の中にさまざまなリウマチ性疾患が含まれているので、抗核抗体の陽性率に高下駄が履かされるということになって、基本的には

一次性では十数%程度しかなく、欧米の症例とあまり変わらないということになります。この抗核抗体をもう少し詳しく見ると、同年代の健常人と一次性の線維筋痛症では抗核抗体は陽性であって、陽性だとしても染色パターンに特異性はないということで、抗核抗体陽性の場合と陰性の場合では線維筋痛症の臨床病態にも優位差はなかったということです。

抗核抗体陽性の線維筋痛症を検討しますと、80を陽性にしますと19.1%で、44例が陽性ということです。そういった症例につきましてはよくよく調べて見ますとやはりシェーグレン症候群が約4分の1に合併している、あるいはその他の膠原病が付随していたために結果的に抗核抗体が陽性だったということがありまして、基本的には線維筋痛症は抗核抗体が陰性疾患ということは当然のことがここでも確認されたということになりますので、抗核抗体を検査する意味はないということになります。



全国疫学調査から得られた症例を検討しますと、確定診断までに多彩なりウマチ症状が存在するためにさまざまなりウマチ性疾患の診断、疑診がなされていたということでその4分の3が既存のりウマチ性疾患であったということです。基本的には線維筋痛症はCRP・赤沈・リウマトイド因子・抗核抗体、こういったものは陰性の疾患であるということが確認されたわけで、もしそういったものが陽性の場合には他の疾患の合併を十分に検討する必要がありますということです。線維筋痛症はこういった抗核抗体あるいはリウマトイド因子その他の検査のほうから他の疾患との誤解を受けやすい臨床症状を含めて基本病気をきちっと認識することが適切な診断のために重要だということと言えるということです。

高久史磨先生のプロフィール

1954年に京都大学を卒業され、1972年に自治医科大学の内科の教授になられました。当時りウマチ・アレルギー学科の講座のチーム教授も並任されていました。その後いろいろな経過を経て現在自治医科大学の学長になられ、現りウマチ財団理事長も勤められています。2004年の4月から日本医学会の会長も勤めておられます。医師の教育に関しても非常に幅広くご活躍していらっしゃいます。

医療現場が抱える問題点

高久史磨先生

虎ノ門の小松先生が『医療崩壊』という本を書いて一躍ベストセラーになったのですが、その中に書かれていることは現実だと思います。特に病院の医療が崩壊をしているという点、したがって中小病院の医療が崩壊している、あおりを受けて総合病院でも科によっては大変な状況にあるということです。内科医というと代わりになる先生方のときもあるのですが、開業の先生方が増えているので、医師が足りないというのは病院勤務の医師が足りないということは間違いないと思うのです。例えばある地区の唯一の産婦人科のドクターが、県立病院の徳島医大に引き上げとすると、香川県に相当するところの医療サービスに産婦人科の医者がいなくなるという状況があります。それから自分のところのことを言って申し訳ないのですが、年間の手術件数がここ数年で1.5倍から2倍近く増えています。まわりの中小病院が手術を行わないためです。それに麻酔科が比例をしているという状況です。そういうことは栃木県だけの問題ではなくて、いろいろなところで起こっていることは間違いないと思います。廃院になった病院もありますし、廃院寸前の病院も栃木県にもあります。医師不足や看護師不足の問題もあり、今後どのように解決を見出すかというのはなかなか難しい問題です。

診療報酬を変えてもう少し病院のほうに収入が入るようにすることも必要ですし、開業の先生方に一次医療あるいは在宅用に指示救急を、地区によって随分差があるのですが、よりいっそう積極的に関与していただきたいということはありません。

遅ればせながら産科に対しては無過失の責任保障制度がこれからできようとしています。それも一つの助けにはなるとは思いますが、現状のような状況ですとなかなか産科に行く人は少ないということは十分に予想されています。先日もある消化器の科を見ましたら外科のドクター、消化器科・呼吸器科などが激減しているというようなことを某外科の先生からお聞きし、それに対してどういうふうな政策を打っていくかは基本的には政治家と厚労省の問題です。外科の先生などは技術的に高いのですからそういう方がある程度優遇せざるを得ません。それから手術を何ヶ月も一年も待たなければならないという状況が現実起こりつつあるということは間違いないと思います。



第 2 回線維筋痛症研究会

2008. 10. 12~13

世界では Chronic Widespread Pain に対しては線維筋痛症と同じ治療が行われている

__ 廿日市記念病リハビリテーション科

戸田 克弘先生

診断のときは圧痛点などにかかわらず線維筋痛症の分類基準に記載されている身体 5ヶ所に 3ヶ月以上の疼痛があることが診断基準とされていることが多いため、線維筋痛症を含まない世界における CWP 治療の現状を調べた。

2008 年 8 月にグラスゴーで行われた第 12 回国際疼痛学会・学術集会で一般演題の演者の CWP の治療方法は線維筋痛症の治療方法と同じであること調査しまとめた。

結果 23 人の演者から有効な回答を得ることができた。国別ではドイツ・アメリカ・スウェーデンが各 4 題、スイスは 2 題、インド・フィンランド・フランス・日本・カナダ・デンマーク・ポルトガル・スペイン・ノルウェーは 1 題ずつであった。医師は 18 人で、そのうちリハビリテーション 4 人、リウマチ医 3 人、内科医 3 人、麻酔科医 2 人、精神科医 1 人、薬理学者 2 人、心理学者 1 人、神経科医 1 人だった。そのほかにも理学療法士 2 人、看護師 1 人、心理学者 1 人であった。

16 人は線維筋痛症とまったく同一の治療を行っており、3 人は線維筋痛症とほぼ同じ治療を行っていた。1 人のみは CWP が薬物治療を行っていなかった。

考査。アメリカリウマチ学会が定めた基準が実質的には唯一の線維筋痛症の診断基準として通用している。分類基準は二つの条件により成立している。一つは身体 5 箇所に 3 ヶ月以



上の疼痛があることであり、もう一つは18ヶ所の圧痛点のうち11箇所以上に圧痛があることである。常に11箇所以上に圧痛がある必要はなく、1度でも11箇所以上に圧痛があれば分類基準を充たすことになるため、圧痛点は11以上ではないが11に近い場合がある。後日、圧痛点の数が11以上になることはありふれたことである。天候の変化や女性患者では生理周期により圧痛点の数が変化することが多い。この中には線維筋痛症だけではなくCWPも診断される。

今回の調査では線維筋痛症の治療を行っている医療機関では、通常CWPに関しても線維筋痛症の針治療を行っていた。診断基準上、CWPは明らかに線維筋痛症の不全型である。CWPは、線維筋痛症と症状が比較的類似している。線維筋痛症患者に話を聞くと慢性腰痛症あるいは慢性頸部痛から疼痛が徐々に広がり、その後首周囲の圧迫が疼痛を惹起する感じがしばしばある。実際男性腰痛症・男性慢性腰痛症の中に5.5%、女性慢性腰痛症患者の34%が線維筋痛症になるという報告がある。おそらく慢性腰痛症や慢性頸部痛がCWPにおける時点で説明になると推測している。

演者は、CWPが線維筋痛症の不全型あるいは前部状態であると考えている。CWPと線維筋痛症は、連続的な症候群であり、臨床上区別する必要はほとんどないと考えられる。ほとんどの診断では早期に発見、早期治療が進められている。この原則は線維筋痛症でもあったがCWPの新治療を行ったほうが良いと考えている。演者の経験ではCWPの治療成績には優位差はないものの線維筋痛症のそれより好い傾向がある。CWPは症状が線維筋痛症より軽く治療成績も良く、そのため線維筋痛症の研究はCWPを含めるべきではない。線維筋痛症の研究は可能な限り僅差の患者を用いるべきであるため、CWPの鑑別は厳密に行うべきである。当然であるが線維筋痛症の有病率の調査はCWPを含めるべきではない。アメリカリウマチ学会で定めた分類基準は知覚的疼痛とアロディニアしか含まれていないので、さまざまな改定案が提案されている。

演者は分類基準の改定には反対である。いかなる診断基準の定めでも必ず不全型の線維筋痛症は存在する。CWPと線維筋痛症の治療が異なるのであれば分類基準の改定は意義がある。しかしCWPと線維筋痛症の治療が同じであれば分類基準の改定には臨床的な意義はない。分類基準の改定による弊害のほうがはるかに大きいと考えている。また新たな診断基準ができた場合、これまでに報告された臨床研究や有病率などの疫学的研究の新たな診断基準のために行われる臨床研究や疫学的研究との比較は不可能になる。さらにアメリカリウマチ学会が定めた分類基準とは異なる診断基準を他の学会が作ると、複数の診断基準が存在する可能性が高く、特に日本でのみ通用する診断基準を作成することが日本の線維筋痛症研究が世界から孤立することになってしまう。先進国の中で最後に線維筋痛症の概念が普及したところが日本である。現時点のCWPの日本語訳がないこと、線維筋痛症に関して日本人が書いた論文が少ないことが原因となっている。医師の努力、インターネット、新聞やテレビなどのマスメディア、有名人が線維筋痛症がらみで自殺したことなどで線維筋痛症の概念が一般の日本人の間でも急速に広がりつつあるが、CWPの概念は医師の間ですらほとんど知られていない。CWPと線維筋痛症の大きな違いは患者の反応である。自分が線維筋痛症ではないか不安あるいは期待を持って演者を受診した患者の中で、線維筋痛症ではないCWPと診断した患者のかなりの割合が、診断のみを希望し治療を希望しない。線維筋痛症の有病率は2%強である。CWPの有病率は5から15%と報告されているが、10%以上との報告が多いのである。CWPの頻度は少なく



も線維筋痛症の5倍はあると推測されているので、10%強が妥当であろうと推測している。

演者は身体の3ヶ所あるいは4ヶ所しか疼痛がないが、症状は線維筋痛症に類似しており他の疾患では症状の説明が付かない場合、不全型の CWP とみなして CWP と同じ治療、すなわち線維筋痛症と同じ治療を行なっている。不全型の CWP まで含めると線維筋痛症の治療が適用になる患者の数は膨大な数となり、線維筋痛症や CWP に合併することの多い緊張型頭痛・慢性疼痛・顔面痛・女性での外陰部痛にも線維筋痛症の治療が有効なことを考えると線維筋痛症の治療が適用となる患者の数はさらに膨大な数となる。

世界ではCWPに対して線維筋痛症と同じ治療を行うことは一般的である。CWPに線維筋痛症と同じ治療を行うのであれば線維筋痛症の診断基準の改定が長所より短所のほうが大きいと演者は考えている。線維筋痛症の治療が適用となる患者の数は膨大になる。

各種指標を併用して治療効果を判定した線維筋痛症の4症例について

山田歯科医院:福岡

山田 貴志先生

疼痛の評価に VAS が一般的に使われています。JFIQ は有用性に対する評価も行われている点で、VAS よりも信頼性が高いのですが、今回はこの二つの質問票形式の評価法と計測器を用いた評価法を併用し、線維筋痛症患者の治療の経過を評価してみました。2

ペインビジョンは前腕部の内側に装着した電極に通電して、感知できる最小電流の値と、疼痛に相当する電流とを測定します。ただし各痛みに相当する電撃を感じる電流の値を調べなければ誤差は生じる可能性があります。というのは電流による刺激の感覚というのは電極と皮下の神経系統の位置関係や皮膚の電気抵抗の影響を受けますので、最小感知電流と痛み対応電流の比をとって痛み度としています。

ハートレイターは末梢の脈拍をケーブルから演算してその変動リズムから自律神経系の状態を把握してその後計算するというものです。



4 症例の概要です。年齢は24歳から47歳、全部女性です。

症例 1 の痛みの変化です。JFIQ、VAS、フェイススケールこの三つの指標は同じような傾向で変化しています。値そのものは VAS の変化はあまりありませんが、痛みは非常に大きく変化しています。例えば痛み度が100のとき VAS は15ですが、痛み度が459のときに VAS は17であまり変わりません。

症例2も3も治療を開始して JFIQ の値が順調に下がっています。痛み度も下がっていますが、VAS はあまり変わりません。

症例 4 は最初に痛み度が368ありました。処置をしますと痛み度が下がりましたが VAS は上がりました。1週間後の痛み度は180まで下がりましたが、VAS は相変わらず高い、ですから線維筋痛症は VAS は変わらないのに痛み度は上がっているということです。

みえてきた慢性疲労のメカニズムとその診断・対処法

関西福祉大学健康福祉学部教授

大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンター客員教授

倉恒 弘彦先生

疲れということが線維筋痛症とある程度関連があるだろうということで、疲れについてそのメカニズムであるとか診断の対処法について少しお話をしようと思います。

1989年、私は血液内科の指導員をしまして、研修医の先生がたまたま原因のよくわからない疲労を訴える患者さんの主治医になられました。この疲労というものがどういうものなのか当時いろいろ調べても原因がよくわからないので、その前の年に慢性疲労症候群の診断基準がアメリカで発表されているということを当時の教授の薦谷先生が指摘されて、そういう基準を当てはめてみると確かにその基準には一致します。ただそれは本当に今後大きな話題になるとはその当時は考えておらず、翌年の内科学会で「変わった病気もありますね」ということでそれを教えたということが現実です。ところが90年というのは、当時厚生省が血液製剤をきちっと検査していなかったために、エイズが蔓延し始めたと非常にマスコミでたたかれていた時代です。その90年に日本語版のニューズウィークで疲労病謎のウイルスが発表されまして、そしてまさに大阪大学で発表しているような慢性疲労の患者さんが日本で血液製剤によって蔓延しているなら大変だということでマスコミが大きく取り上げるようになりました。そこで、大阪大学に是非、疲労研究班を立ち上げて欲しいということで前任の木谷先生が班長をしたわけです。私は当時、まったく違う畑で仕事をしていたのですが、「君は研修医をしていたのだから事務局をしなさい」ということで、90年から疲労研究というのが始まりました。しかし、当時の研究というのは年500万ぐらいの予算で、疫学研究が中心ということで必ずしも疲労研究が進むというものではありませんでした。

次に、大きな転機があったのは99年、田中真紀子さんが当時の科学技術庁の長官をされて国民の税金を国民に還元ができるような研究に、2億という非常に大きな予算を統合しますよということでした。一度チャレンジしてみようかということで基礎研究の渡辺先生、当時大阪大学研究所の第3部門の部長と私で提案書を出して応募してみたところ、一等当選してそれから6年間で14億という非常に幸せな研究費をもらいました。この14億という数字は非常に重要でして、当時考えていた私たちの仮説のウイルス説・免疫説・内分泌説というものを一つ一つ共同研究しても「お金があるのだからいいよ」ということで、東京大学・京都大学・大阪大学・北海道大学・九州大学といろいろな先生が共同研究してくださって、いろいろな現実が見えてきました。2004年に残念ながらこの研究は終わってしまうのですが、現在疲労克服戦略拠点という形で大阪市立大学に疲労クリニカルセンターを開設して研究が進んでいます。この中で今日見えてきたお話を紹介させていただきます。



厚生労働省の研究班の中で行った疫学調査で、1999年、名古屋地区の一般地域住民4000名を対象に無作為に住民台帳から抽出したのですが「今あなたは疲れやだるさを感じていますか?」という質問をしました。そうすると約75%の方が回答をしてくれたのですが、6割の方が「はい」と答えました。これが日本での疲労に関する本格的な疫学調査の始めだったということで、この成績が新聞・テレビに大きく取り上げられ、日本は疲労大国であるというふうに総括されたわけです。では、本当に最近疲労が広がっているのかというと決してそうではありません。1979年・85年の総理府の国民の健康に関する意識調査というのを見てみると、その中にさら

に簡単な質問が三つぐらいあります。「今あなたは疲れていますか」という質問に、当初の回答で6割から7割の人が「はい」と答えています。日本人は「今疲れていますか」と聞かれたら「はい」と答える人が非常に多い国民性であるということは間違いないと思います。

では、何が変わってきたのかということですが、「疲れがどの位の期間続いていますか？」と聞いてみますと、半年以上疲れが続いている・繰り返していると答える方が3分の1を超えているということがわかりました。この期間について79年・85年の調査では「一晩寝れば疲れは回復しますか？」という質問にほとんどの人が「はい」と答えています。そして「今あなたは健康ですか？」という質問に私は健康だと答えています。すなわち疲れの質が変わってきていて、昔は一晩寝れば取れるような生理的な疲れだったのですが、最近はやがてなかなか疲れが取れずに半年以上繰り返している方が非常に増えてきたというのがまず一つの特徴です。

そこで、そういう慢性的な疲れが見られる方に「今あなたは疲れのために日常生活・社会生活にどの程度支障をきたしていますか？」と聞いてみますと、「自分の作業力が低下していると感じている人」が4割そして会社や学校で休職・退職に追い込まれている人を合わせると1割おられる、まさに慢性的な疲れで日常生活・社会生活に多大な影響が起きてきているということがわかります。こういう成績が出てきますと、疲れのための経済損失はどのくらいあるのかという話が出てきます。そこで、船井総研の子会社のトリプルエスというところに、経済通産省が出している指針を基にしてこの成績から日本の経済損失は医療費を除いてどのくらいなのかということを出してもらいました。そうしますと作業量の低下ということで年間8千億円、病的な疲労で4千億円合わせて一兆二千億円という非常に多額な金額が疲れのために失われているということもわかってきました。疲れというのは慢性的になるともちろん医学的にも非常に大きな問題ですが、経済損失の観点からも21世紀の社会が克服すべき課題になっていることがわかります。

次に「その原因は何ですか」と聞いてみますと、「病気がある」と答えた方は2割、残り8割の方は働きすぎだと思っているか原因がよくわからないと答えています。そこで本人の答えだけではなく実際診療をしておられる先生方に事実調査をしてみましょうということで、名古屋地区の開業医、そして市民病院の先生にご協力いただきまして、今診ておられる患者さんに「疲れていますか」と聞いてみますと45%の方に半年以上疲れが見られるということです。大半の方が日常生活・社会生活に支障があり「その原因は何ですか」とお医者さんに聞いてみたのですが、病気が診断できる方は4割に過ぎない、残り6割の方は原因がわからないか過労と診断しています。だから医師が診断している、そういう患者さんの対応をしているプライマリケアで見ている患者さんにおいても原因がよくわからない疲労というのはやはり大きな話題の一つになっているということが確認されています。これは何も名古屋だけの特徴的な成績ではなく、今度は2004年に大阪地区で同じように疲労に関するアンケート調査をしたら半年以上疲れが続いている方は39%でやはり半数近くの方が日常生活・社会生活に支障をきたしている、病気が原因だという方は2割ぐらい、名古屋地区の成績とほとんど変わらないものでした。



こういう成績が明らかになってきましたので、法定の都市の機関誌、健康日本でも疲労はきちっと対応して休暇などをとることで慢性疲労かどうか変わってくると広報しました。慢性疲労と通常疲労、生理的な疲労という形で今年の4月号から来年3月号まで毎月疲労に関しての情報(今疲労はどういうふうにならどこまでわかってきてどう対応すべきか)を毎月紹介しています。

このような原因がよくわからない疲れが患者さんに見られた場合、まず患者さんは内科を受診します。そして貧

血がないか、体に炎症がないか、肝臓・腎臓・筋肉の検査、さらにはホルモンのバランス、40歳を超えている方では肺などをチェックし、胸の写真、心電図・筋電図などさまざまな一般的な検診医療で認められている検査が行われますが、通常この疲労を説明できるような異常は見つかりません。そうしますと大半の先生は、「どうもあなたの訴えは体の病気から来るものではなくて、心の病気からきている可能性が高いから一度心療内科・精神科を受診しなさい」というふうに紹介状を書いてくださいます。しかし患者さんが実際に精神科・心療内科を受診してみましても、疲労を説明できるような精神神経疾患が見つからないことのほうが多く、このような場合患者さんはまず適切な治療が受けられない、2番目には内科でも精神科でも「うちではない」どこで治療されるのかもわからない、そしてその結果会社や学校に自分はなぜそこに行けないのかということを説明する診断書が出せないために、周りの人からもサボっているのではないかとと思われるかもしれません。そういう2重3重の苦しみに陥っていきます。

そういう患者さんが本当に偽りの症状を訴えているのかといいますと、決してそうではありません。そういう患者さんを調べてみると、さまざまな免疫系・内分泌系の異常、そしてウイルスの再活性化、その症状を説明できるような脳の代謝異常が見つかります。すなわち患者さんは偽りの症状を訴えているのではなく、その症状を説明できる異常を体の中に抱えているわけです。なぜ開業医の先生が見つけれないかといいますと、通常の検査では異常がないように見えるからです。しかし少し踏み込んだ、保険診療では認められていない検査をすればこういう患者さんの訴えを説明できるものは見つけることができます。

今この疲労をどのように診断しているかということです。日本の慢性疲労症候群の診断基準というのは1991年にアメリカの基準を基に作られていて、その基準というのは大基準と小基準があります。生活が著しく損なわれるような激しい疲労が半年以上に渡って繰り返している、これが大基準の1です。大基準の2は1の疾患でこの疲労が説明できるものがない、糖尿病やホルモン異常・肝臓の異常などの機能的な病気は見つからない、これが大基準です。小基準には当時感染症がこの原因だろうと考えられていましたので、感染症に見られる症状がたくさん乗ってまして、この症状の11項目のうち8項目を充たすと慢性疲労症候群と診断しましょう、大基準を充たしても小基準を充たさない場合は慢性疲労症候群疑診として経過を見てみましょうということが決められていました。しかし、この基準が決められた91年から17年が経過し、当時厚生省の診断基準の大きな問題点として、バイオマーカーがないために開業医の先生方がこういう操作的な診断の病態を、本当に病気として捉えてよいのかどうかと半信半疑になられるということがあげられます。また、慢性疲労症候群の中の疑診という病態は会社や学校に診断書を出しますと「早く明確にしてもらいなさい、いつまで疑いなのですか」という形で問題になります。さらに今の保険診療では疑いでは治療ができないということで、日本疲労学界としてきちんとした診断指針を作る必要があるだろうということが言われ始めまして、2006年に日本疲労学界に診断基準改定委員会というのが立ち上がりました。そして1年間検討してきまして、さまざまな検査の感度であるとか、何かいいバイオマーカーで使えればいいなというふうに随分検討が行われました。臨床症状部会と精神科部会が一緒になって一つの部会を作り、免疫部会、内分泌代謝そして神経部会、それから小児科部会とさまざまな部会が検討を行ったのですが、やはりまだ今報告されている論文からバイオマーカーというのは感度が低いだろう、検討からは明らかにすることはまだできていない、したがって今後日本でいくつかの共通した検査方法を聞いて検討していき、そこで明確になっていったものを診断基準の中に入れていこうということがまずいわれました。

もう一つは開業医の先生がどのようなステップでこういう疲労を診たらいいのかというのをわかりやすくしましょう、除外する診断そしてそのステップを明確にする、そ



れから疑いといわれた症例は諸外国ではイデオパシックスクロニクファティーグとして治療が行われていて、やはり諸外国と合わせて続発性慢性疲労という病名で、治療の対象にしようということが決められました。これが7月1日の朝日新聞で紹介されますと、非常に環境問題だということで8月にもう少し具体的に紹介したいということで、それが記事になりました。では、疲労学会が示している診断指針はどのような指針かという、まず半年以上続く疲労が見られる場合には次のステップ1を充たすこと、それは慢性疲労を引き起こす病気がない、そして一般の検査では異常が見られる、そうするとステップ2に進みまして、疲れが始まった時期が明確である、そして安静にしても疲れが回復しない、そして過労である。この疲労のために日常生活・社会生活に明らかに支障をきたしている。こういうことが確認された場合に次の10項目、例えば少し動くだけで疲労が1日以上起きてしまう、筋肉痛・関節痛・頭痛などのほかに睡眠障害・思考力集中力の低下、微熱、リンパ腺が腫れる。この10項目のうち5項目以上であれば慢性疲労症候群としましょう。充たさない場合には続発性慢性疲労としましょう。

操作的診断ですけれどもまず一つは開業医の先生がわかりやすくしましょう。そして3年から5年をめぐりにここにバイオマーカーを入れてきちっと診断をしていくような形で診断指針にしていきましようということが決められました。



どのようなものが慢性疲労の患者さんで見つかってきているのかということを紹介しします。一つは感染症との関係、特にEBウイルスの感染との関係が昔からいわれています。EBウイルスの感染との関係というのはよくご存知だと思いますが、急性伝染性単核球症と言う病態があります。私は大阪大学の血液内科で、学生たちに悪性リンパ腫や白血病の話をお話してきましたが、だいたい毎年1人か2人外来に首のリンパ節が腫れたとやってきます。調べてみるとこのEBウイルスの急性の感染症(別名をキス病)、日本人の95%が子供の頃にお母さんの唾液を介して、例えば離乳食の時に食事をお母さんに噛み砕いてもらう、そのときにEBウイルスの感染が起きます。しかしまだ免疫が完成していないので不形成感染もしくは軽い風邪のような症状で終わります。ところが思春期になって免疫が完成するときに、初めてキスをすると日本人の3分の1ぐらいの人が唾液腺にEBウイルスを介していますので、このEBウイルスの感染を契機に首のリンパ節が腫れてくる、肝臓機能が悪くなる、熱が出るという症状があります。通常これは4週間から6週間の良性的経過として完治、したがって急性伝染性単核球症は治るのですが、そのときに不幸にして試験勉強が忙しかったとかクラブ活動で安静にすることができなかつたなど、さまざまなストレスがかかったということで免疫力が落ちていきますと、慢性活動性EBウイルス感染症(Chronic Active Epstein-Barr Virus infection)という病態に移行します。それがまさに慢性疲労症候群の診断基準を充たしているような病態になってくるということがわかってきました。

また人ヘルペス6型ウイルス、これは大阪大学細菌学の山口先生が突発性発疹の原因は人ヘルペス6型ウイルスだということを見つけたということで非常に有名ですが、この大阪大学の山口先生と一緒に組んでいたということもありまして、慢性疲労の人ヘルペス6型ウイルスを詳細に調べていただきますと、こういう慢性疲労を訴える患者さんではウイルスが再活性化してきているということもわかってきました。例えばこのウイルスが慢性疲労を引き起こすというそういう特異性があるわけではありません。例えば非常にストレスがあるときというのは口唇ヘルペスという湿疹が出るがありますが、これは単純ヘルペスウイルス1型が三叉神経でおとなしくしていたのが免疫力が落ちたときに少し元気になるとこういう形で現れてきます。まさにこういうときに非常に強い

疲労を訴える患者さんも来られます。

次に免疫との関係ですが、アトピー性皮膚炎や薬物アレルギーなどを有する方もしばしば疲労を訴えることが指摘されています。また実際に疲労を訴える患者さんが外来に来られ診てみますと、NK活性が下がっている、抗核抗体が下がってくる、さまざまなサイトカインの異常、リンパ球のサブセット異常というのが見えてきます。



NK活性を見てみますと、例えば健常者が30%ぐらいの値を取るようなコントロールの実験をして見ますと、慢性疲労の人はその3分の1ぐらいに落ちています。このNK活性というのは癌に対する免疫だけではなくウイルスの感染、例えば風邪でウイルスが感染した細胞の処理にも重要な働きをしていますので、こういうNK活性が下がれば風邪がなかなか治らない、繰り返してしまうということに結びつくのがわかります。

自己抗体、これは関西大学の先生に私たちの患者さん114例を調べてもらうと半数ぐらいの方で抗核抗体が違う、そしてBSS70という特殊な自己抗体が16%に見られます。この抗体は細胞の増殖を抑える、アポトーシスを誘導するというようなこともわかってきています。

疲れたときに脳の中には疲労感伝達性物質が存在していることに気づきました。それを最終的に追いついたのがこのTGF- β だということが発表されました。こういう慢性疲労の患者さんでさまざまなサイトカインの異常の検査が行われています。そしてインターフェロンの機能が上がるとか下がるといわれていますが、アメリカ・ヨーロッパ・日本で多くの研究者が携わっているというサイトカインの一つが効いてくれたら、こういうサイトカインの上昇があると例えば体をいくら休めても疲労が取れないということが説明できるのかも知れません。

こういう研究をしていますと例えば自己抗体ができるなら神経伝達物質の代謝に影響を与える自己抗体というのがあってもよいのではないかとということで、これは大阪大学の臨床検査部との共同研究でいろいろ調べてみると、それはアセチルコリンのムスカリン受容体であるとかセロトニンの1A受容体であるとかドーパミンD2受容体であるとか、オピオイドの受容体に対する自己抗体とのグランドがあります。健常者と慢性疲労症候群の患者さんと膠原病の患者さんを見てみるとこの三つにはあまりそういう陽性差が見られないのですが、アセチルコリンのムスカリン受容体に対する抗体がこの慢性疲労症候群の患者さんで結構多くの方に見られます。しかもこの陽性の患者さんは脱力感やボーっとするというような症状が見られるということがわかっていまして、例えばアセチルコリンのニコチン型の受容体に対する抗体ができたらどうなるか、これは重症筋無力症の原因だとわかっていまして、神経・筋接合部に抗体が作用するとアセチルコリンが筋にきちんと使われないために脱力します。ではムスカリン受容体はどこに分布しているのかというと大脳皮質そして心筋の穴に分布しています。だから直接そういう抗体があるからといって重症筋無力症になるわけではないのですが、やはりこういう抗体が症状を修飾しているという可能性はあるかもしれません。

次にホルモンとの関係ですが、例えば副腎の場合非常に強い無気力感・脱力感があることがわかっていまして、1991年には疲労のない患者さんを診てみますと血液中・イオン中のコルチゾールが低下しています。そしてACTHに対する副腎の反応性の異常が見られ、中枢性副腎機能不全が存在するというのを発表しています。うつ病の患者さんと慢性疲労の患者さんはよく似ていますが、例えばうつ病の患者さんの場合コルチゾールが上がっている人が多く、疲労の方は逆に下がっている人が多いことが違いとしていわれています。

ホルモンに、どんな違いがあるだろうかと大阪大学の患者さんを見てみますと、デヒドロエピアンドロステロンという性ホルモンが、明らかにこういう疲労の患者さんでは下がっているということが見えてきています。これはその後神経ホルモン(ニューロステロイド)これは神経伝達物質の代謝に影響を与える、そして脳内でも合成されているということがわかってきます。こういうホルモンにも変化が見られています。



今まで疲労研究がなぜ進まなかったか、まさにウイルス学者はウイルスの異常が疲労の原因だという論文を書き、内分泌学者はホルモンのバランス異常が疲労の原因だと書き、免疫の異常がこの疲労の原因だという、そういう論文はたくさんあります。しかしそれを系統立てて疲労に陥るメカニズムという形での論文がなかったのです。その当時、体には神経系・筋肉系・内分泌系と大きく3つの柱があってお互いにクロストークしていますよ、健康者の場合は生活・環境ストレスがかかってきて、一時的に影響しあうことがあってもホメオスタシス機能がちゃんと働けば、これがさらに異常に陥っていくということはありませんといっていました。しかし慢性疲労の患者さんの場合にはこういう生活環境ストレス、それによって神経系の変化が免疫系・内分泌系に加減的な変化としておきます。特に目立つのはNK活性の低下です。こういうNK活性などが低下してきますと体の中のさまざまなウイルス、細菌が少し増えるということがおきます。別に特殊な細菌・ウイルスである必要はなく、先ほどの口唇ヘルペス、こういうウイルスの再活性化でもいいわけです。そうしますとこういうウイルスが少し体の中で元気になったということを免疫系が認識し、ウイルスの増殖を抑えるようなインターフェロンの免疫物質を作っていきます。このインターフェロンという免疫物質は脳の中では神経細胞の機能に悪影響を与えてしまう、その結果が異常な疲労、休んでも取れない、さらにさまざまな不定愁訴、不安や抑うつ、それから例えば知覚過敏で疼痛、非常に強い痛みなどが起きてくるということがわかっています。

では本当にインターフェロンについて、このところわかっているのですかという質問があります。これをどのように見たかといいますと例えばねずみにウイルスをお腹の中に注射します。そうするとねずみは熱を出して食欲がなくなって行動が弱ります。感染疲労モデルのねずみといいます。このねずみの脳を一部取り出してそのメッセージをみてみますと、このインターフェロンというのは末梢で作られているわけではなくてインターフェロンというのは末梢ではマクロファージ系が作るのですけれども、脳の中にグリア細胞というのがあります。グリア細胞でインターフェロンのメッセージがポーンとあがりまして、するとセロトニントランスポーターメッセージがあがってくるというのがわかっています。セロトニントランスポーターのメッセージがあがれば、シナプスのセロトニンの減少が起きてきて、そしてこういう状態になっていそうだというのが現実です。

そこで感染疲労モデルのねずみにSSRI(セロトニン再取り込み阻害剤)を前処理しておくこの疲労が予防できる、行動力が回復し、食欲も戻るということがわかっています。感染時の疲労というのは脳内のインターフェロン、セロトニン系というのが非常に重要な働きをしているということもわかっています。

99年当初の科学技術庁に提案した提案書ではこれを書いたのです。当時こういう仮説を誰も出していなかったので、疲労に陥るのにはきっとこのカスケードが存在しているだろう、このカスケードを一つ一ついろいろな先生と組んで証明していけばこれは日本が始めて世界をリードできるような疲労研究になる、是非これにお金をかけて欲しいというのを出しました。

脳の中はどうなっているのかという研究をペットで行いました。このペットの研究は当時95年に私がヨーロッパにいたときに、ヨーロッパの国際疲労学会があるのですが、そこでノーベル



医学賞を決めているカロリンスカ研究所に100名ぐらいの患者さんがいるということを知りました。日本でやろうと思っても倫理委員会の問題で、さまざまなリグンドを脳に投与するのは難しいのですが、スウェーデンではきちっと目的と予想される結果を出せば倫理委員会は比較的通りやすいということがありましたので、カロリンスカ研究所の患者さんを対象にしてそれを、調べました。8名の患者さんと年齢・性が一致する8名の健常者についてみました。これは血流量を調べてそして神経細胞の活動性としてみていく、そうしますと全体に疲労患者さんのほうが血流は低く、グローバルフローは健常者が46に対して患者さんは40、10%強の低下が見られます。しかし局所的に見てみると前頭葉の神経細胞の活動をコンピューターで統計学的に有意な差が整っているのを搬出すると、前頭葉の機能障害というのが疲労患者さんに起きていることがわかってきました。すなわち疲労患者さんがしばしば立ちくらみや動悸があるとか発汗異常が見られるのは、まさにこういう前帯状回自律神経系の機能障害が基になっていることがわかります。またこの前帯状回から眼窩前頭葉というのは情動系の情報処理に非常に重要な働きをしていますので、疲れてくると温厚だった人が切れやすくなるとか、涙が出てとまらないという感情障害というのは、前帯状回から眼窩前頭野の機能障害が関連しているだろうということがわかってきました。背外側前頭野というのは例えば「昨日の晩に何を食べましたか」と聞かれたときに覚えているのは側頭葉ですけれども、その知識を引っ張り出すのに重要な働きをしていますので、背外側前頭野の機能障害というのは度忘れになる、疲れてくると度忘れが出てくる、こういう疲れたときに起きてくる症状を説明できるような脳の機能というのが見えてきています。

さらに興味深いのは大阪大学の患者さんをポジション CT でセロトニンの代謝について調べたものです。セロトニントランスポーターを見てみますと、明らかに患者さんが健常者よりも落ちているところが見つかります。前帯状回の一部では疲労の患者さんは明らかにトランスポーターに異常がある、僕らの患者さんは非常に強い痛みを訴える患者さんもおられます。痛みが強ければ強いほどセロトニントランスポーターの異常が起きる部位があります。しかし先ほどの疲労でおきている部位と違って前帯状回の少し上になります。ここは今までまさに痛みのセンターといわれている部位です。したがって同じセロトニントランスポーターの異常であっても痛みが強い患者さんで起きている部位と、疲労を非常に強く訴えている患者さんで起きている部位は違うということで、SSRIは疲労に効いていますし、痛みにも効く患者さんもおられます。まさにこういうことが関係しているのではないかと考えています。

MRI で脳のボリューム解析をしました。そこでわかったことは疲労患者さんでは両側の背外側前頭野で萎縮が起きているということがわかってきています。そして疲労が強ければ強いほどこの萎縮は相関して右の背外側前頭野は萎縮が強い、これは2003年に発表しました。そうしますと2004年にやはりヨーロッパの患者さんでも同じようなことが起きていることが追認されたという発表がありました。何が興味深いかというと今年9月に沖縄で国際疲労学会を開催したのですが、そこで彼らは認知行動療法を行って非常に改善した人たちはこの萎縮していたボリュームが回復してくる、今まで神経細胞は再生しないといわれた時代もありますけれども今は再生するという話も出てきています。まさにこういうボリュームの現象は病状が良くなれば回復してくる、しかもそれが認知行動療法に有効だとして見られているということがわかってきました。



まとめますと疲労に陥るメカニズムですが、生活環境ストレスによって神経・内分泌・免疫を悪くするという事で特に免疫のNK活性の低下が患者さんの中にあるウイルスや細菌のさまざまな活性化を得てしまう。この活性化が変わったことを伝えようとしてさまざまな免疫の変化が起きて、神経細胞に悪影響を

与えてしまい、疲労だけでなくさまざまな不定愁訴に変更してきます。これはまさに慢性疲労症候群の患者さんの問題だろうと今考えています。

生活環境ストレスといいますと精神的な人間関係の悪癖のようなものを考えますが、決してそれだけではありません。例えば2年前に労働安全衛生法が改定されまして、残業時間6時間を超えているような場合、過労死とともにメンタルヘルス障害が起きますよということが、それを予防しようという取り組みが始まっています。まさに過重労働という身体的ストレス、さらに今年は北京でオリンピックがありますが、オリンピックを目指してトレーニングを積んでいたけれど無理だということであきらめてやめ、半年経っても疲労が回復しないという人たちがいます。そういう人たちは身体的ストレスがあります。また化学的なストレス、例えば新築の家などで目がチカチカして頭重感があるなどの化学物質過敏症がありますが、最近では例えば中国から来る食材の残留農薬の問題などいろいろなことがいわれています。また、紫外線は細胞レベルではたんぱく質だけではなく遺伝子も傷をつける、その修復過程においてミスがあると物理的ストレスになってくる、さらには熱中症である温熱、こういう労働環境でのストレスもあります。そして風邪を引いてから調子が悪いとかそういうウイルス・細菌、天気や季節のストレス、こういうものを考えていかなければなりません。われわれが生活環境ストレスと呼んでいるのはまさにこういう複合的なストレス、そしてストレスを評価する場合には絶対的な評価だけではなく、一人ひとりの感受性を見てあげる必要があります。さらに自分のストレスはなんなのかということをちゃんと解析して解決していく課題優先型対処法だけではなく、壊滅的なストレスは避けていこうという回避型の対処法も重要です。例えば上司に無理難題を言われて毎日の報告をしろといわれた場合、解決もできないし避けることもできない、このとき重要なのは情緒優先対処法、部下とか同僚と自分はこんな酷い目にあっているということをちゃんと愚痴る・わめく・怒るなどさまざまな感情に訴え、実際にストレスは解消しなくてもそういうことを共有するだけでストレスは減っていくということが言われています。ただこの情緒優先対処法を一步間違えると野球のピッチャーがホームランを打たれて降板し、ベンチに戻ってきてベンチを殴って、そうしたら自分の指が骨折して投げられなくなったとか、中学生が学校の窓ガラスを割るといった間違えた行為になってしまうので、正しい情緒優先対処法というのをいければよいのではないかと思います。

遺伝的な背景も重要です。これは筑波大学の先生との共同研究ですが、セロトニンのトランスポーターの発現は同じ繰り返し配列から、14回のショートバールと16回のロングバールがあります。これを見てもお父さんとお母さんから遺伝子をもらいますのでSS・SL・LLという3種類の組み合わせがあります。中には20回ぐらい繰り返し配列があってビックスラロームという方もいます。これを疲労の患者さんと健常者で見ると、日本人の健常者は約8割がSSです。Lの方は2割ぐらい、ところが患者さんはLをもらう人が4割、すなわち繰り返し配列が多い人が多く、ビックスラロームを持っている人もいます。こういう繰り返し配列が多くなると何が起きるか、これはセロトニントランスポーターが強く反応して、シナプスでのセロトニン欠乏がおきやすいということに結びつくことがわかってきています。そうしますとそういう人にはSSRIが効くということも納得できる話になってきます。



ここまでが患者さんの話を中心にしてきましたが、私が大阪大学から関西福祉科学大学にいたということがありまして、では学生と疲労ってどんなものだろう、学生の疲労というのは昔から粗食であるとか欠食・偏食・過食さまざまなことがいわれています。それは文献を調べてみてもなかなか明確な論文というのはないので、一度自分たちのみている学生の疲労を見てみました。これは朝日新聞が科学的な勉強も大事だけれど、国民が自分たちの疲労を客観的・主観的にどのくらい見られるような問診票を作って欲しいと頼まれまして、身

体的疲労10項目と、精神的疲労10項目それぞれ4点満点で合計80点満点の問診票を作り、例えば偏差値60までが安全、60から70が要注意、70を超えると危険と、こういう形で発表しました。

これを学生に当てはめてびっくりしたのですが、20代の健常者、平均点が10点のプラスマイナス6点で、平均値プラス2SD13.2を足すと24です。24を割る人というのは2.5人しかいないはずなのですが、131名の女子大生のうち40%を超える56人が強い疲労を訴えているということがわかりました。それで今、理事会に出しまして今年は1年生から4年生までの英国学科全学生の疲労状態、来年度は全学部の疲労調査を進めようという話をしています。

ただ東京で同じような女子大生を調べたので見ましても、8割ぐらいは疲れを強く訴えています。したがって女子大生は疲れを非常に強く訴える人種だということがいわれています。

重度の疲労、疲労がほとんどない軽度の疲労、そして間のグレードの中等度の疲労で食生活に関して調べてみますと、非常にきれいなデータが出ています。軽度の疲労群は「あなたは普段欠食しますか？」で「ほとんどしません」という人です。そしてこの欠食率が上がっていくと非常に強い疲労群になっていく、主にこれは朝食です。そして食と栄養に関する調査ではBMIは22がだいたい正常値ですが、うちの学生は痩せ型です。しかしこれは疲労の程度とは関係していません。さらには運動不足だとか睡眠時間にも学生の疲労度に関係は見られませんでした。またカロリー・タンパク・脂質・炭水化物の摂取量は軽度疲労群の方が比較的多く取っている傾向があります。お米は軽度疲労群が明らかに多く撮っていることがわかります。京都大学栄養学科の教授に「お米には何か抗疲労物質があるのでしょうか」という話をしてみますと、米だけではご飯食べないでしょう。副食がかなりあるのです。パンとかヌードルはこれだけで終わってしまうといわれました。そこで副食との関係を調べました。そうしますと魚を摂っているかどうかのきれいな正の相関がえられました。さらに魚とn-3不飽和系脂肪酸とは0.59ときわめて強い正の相関があります。お米を食べる人は魚を摂り、魚を摂るとこのn-3系不飽和脂肪酸がたくさん摂られる、それはまさにDHAとかETAの、これはもう抗動脈硬化作用などの作用があります。ではこれが本当に患者さんで変化が出るのだろうか見てみますと、実際軽度疲労群は魚をたくさん摂っていたし、n-3系不飽和脂肪酸も多く摂っていることが確認されまして、やはり食生活というものが非常に学生の疲労に関係しています。さらに栄養素でいいますと亜鉛・銅・マンガン・ビタミンb6・b12が関係しています。またアミノ酸・脂質こういうものがどうも変化しています。

疲労をどのように客観的に評価しているか、アクティラボを用いてわずかな加速度を計測しますとだいたい一人当たり200から300ぐらい計測がありまして、寝ている途中にもします。この方程式を用いますと脳波の睡眠覚醒と90%の相関があるということで、それが良く見られます。例えばこれを用いれば昼間の居眠りの回数であるとか活動量、夜の中途覚醒であるとか睡眠効率、こういうものを見ることができます。これで評価をしますと疲労を訴える患者さんでも明らかに生活リズムが崩れていて活動量が落ちている、睡眠効率を正確に見ることができます。例えば活動量が落ちている、居眠り回数が上がっている、そして中途覚醒が明らかに増加している、活動時間や睡眠時間に変動があるということがわかります。

またもっと客観的に何か見られないかということで血清の近赤外分光解析、これは大阪大学の微生物研究所の生田先生との共同研究ですが、600から1100何メートルまでの近赤外の吸光度、これに恣意的にある値をつけてみまして健常者と患者さんを分けられるような方程式を作りました。それでブラインドの健常者と患者さんがミックスされていると込み入って別れてくる、すなわち血液中のタンパク、これは別質なのか合同なのかわかりませんが、



疲労患者さんでは低下している可能性があるということがわかってきて、これを物質にたどり着こうという研究も行っています。

また疲労患者さんは自律神経系の機能異常があるということが明らかになっています。例えば心電図のRR間隔が心拍変動解析で自律神経機能を評価できるということは良くご存知だと思いますが、脈拍を解析する方法でも自律神経機能を見ることができます。交感神経系の方が出る分と副交感神経のものが出る呼吸を見てみますと、安静にしていると健常者は1から1.5、ところが疲労患者さんは相対的な交感神経の活動ができない状態で3ぐらいまでおりてきます。相対的に交感神経を高い状態にしておけば寝ようと思ってもなかなか寝られないとか、夜中に何度も目が覚める中途覚醒というのがまさにこういう変化から説明できるのではないかと思います。では24時間ホルター心電図をつけてみて見ますと、健常者は寝ているときに副交感神経系の成分は明らかに見られていますが、一部の患者さんでは寝ているときに副交感神経系の成分が見られない、それを例えば実際に16名の健常者と18名の患者さんを見てみると健常者は寝ているときと起きているときでは3倍くらい寝ているときの方が副交感神経系のパワー値があがっています。ところが患者さんはあがってこないのです。癒し系の神経のパワー値がこういう疲れたときにあがって来ないことが睡眠の質の低下に結びついているということがわかってきて、こういうことを聞いて産業疲労、病気になった人を治すのは大変なので、なる前に予防しましょうということで、予防医療を目的とした産業疲労・ストレス検診治療というものを提唱し、今年の2月に近畿経済局から予防医療が認められスタートしています。

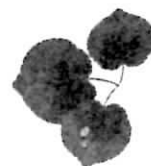
これは東京大学の医科学研究所の油谷先生にDNAチップから疲労が出ないかということを知ると、健常者と患者さんは明らかに相違している、さらに疲労の患者さんで精神的に異常がない分とある分では明らかに出現が違う、同じ疲労といってもそういうものを評価できるかも知れませんよということがわかってきました。ただアメリカもヨーロッパもDNAチップに疲労が見られるということは論文がない、なぜそれがひろまらないか、理由はただ一つ実質的なことです。10万円で疲労の診断など誰も受けようと思わない、例えば癌だったら受けるかも知れません。そこで今この10万円の実費を4千円3千円まで抑えるようなそういう形の医療対策をしましょうということで政府の定義は進んでいます。中には脳機能療法・行動療法・精神系の療法で血液的なバロメーターを見る、慈恵医大の近藤先生はJTと組んで唾液中のウイルスを簡単に見られるような方法を開発して、それで疲労を見ましょうということを行っています。

抗疲労のきれいなデータがありますのでご紹介します。緑の香りが疲労回復にいいのです。ねずみにこの香りをかがせてみた場合元気なねずみはこの香りをかがせても単位時間の行動力は変わりません。ところが疲れたねずみにこの香りをかがせると3倍くらい動けるようになります。ねずみの抗疲労効果があったということです。サルの研究ではサルにトレーニングをさせボタンを押す作業ができれば少しだけ水が出るようにすると、サルは水が欲しいので一生懸命するようになります。これは単純作業なので反応時間がだんだん延びるという疲労現象が起きます。これに香りをかがせると反応時間の遅延を抑えることができます。そのときにポジションCTで脳のどこに活性化が起きたかというときに前帯状回、疲労のとき変化しているところにこういう香りが活性化するということがわかってきています。

そこで人に精神作業負荷をかけて疲れさせてこういう人身的なバランスが崩れる状態で香りをかがせたらこれを予防できるというようなデータが出てきて、こういう緑の香りというのは抗疲労効果があります。

阪大の精神科の大学院生の卒業論文では、いままで笑ったら免疫が上がって病気を治したのですが、精神科のほうで全部筋電図を撮りまして、笑いというものをちゃんと計量化して相関を見た時に、やはり笑うとNK活性

は下がる、笑いが疲労に良いのです。それからストレッチを最近やり始めました。ストレッチは疲労が少し下がるかも知れませんが、それよりも気分の落ち込みであるとか、緊張感そして何よりも自律神経系に疲労があれば、30分のストレッチでこの緊張が取れる傾向が見られることがわかってきて、まさにこれを週3回、30分、4週これを今年から大阪でストレッチによる抗疲労効果が本当にあるのかどうか検証プログラムがスタートします。



さまざまな抗疲労物質がいろいろいわれていますが、本当に効くのかというのは対疲労の動物実験で確認し、人できちんと臨床実験で確認するということをしていかないと誤った伝承療法がただ良いといわれてしまう、こういう検証というノウハウも必要なのだと思います。

今日お話しした内容はNHK出版の生活人新書・文部科学省のホームページ・大学21世紀中央プログラムのホームページ・日本疲労学界のホームページの中でご紹介しています。

脳脊髄液減少症の臨床-線維筋痛症との類似点-

—自治医科大学付属さいたま医療センター神経内科講師

大塚 美恵子先生

この病気はそもそも低髄液化症候群ということで名前が知られていました。1938年に初めて突発性減髄液化症候群というのが報告されました。このとき症状の特徴としては起立性頭痛があるということです。1950年にはブラッドパッチを行ったという最初の報告がなされました。1990年代に入り、アメリカのデーヨークリニックのモンフリー博士が続発性髄液漏出症におかされて、それまでさまざまな治療をされたのですが、画像診断が発達したということで今まで続発性減髄液化症候群は非常にまれなことだと思われておりましたが、どうもそうではなくかなり頻繁にあるのではないかとこのような流れになってまいりました。

必ずしも髄液圧が低いということではなく、髄液が減少するのではないかとこのような考えも出されました。同じモンフリー先生は髄液が漏れる背景として硬膜の例外性を持つ症例もあると報告しております。日本ではご存知のとおり篠永先生が交通事故後に発症する外傷性の低髄液圧症候群という患者さんが非常に多いということを経験して報告されて、患者さんたちが一斉に受診されるというような流れが起きてきました。その中で症例について検討しようということで2003年に、第1回の低髄液圧症候群研究会というのが発足しました。そのときに私の患者さんにそういった方がいらっしやっただけで、どうしても症状がひどくて何とかすれば治るのではないかと、期待を持って参加させていただいたというのが今回にいたる最初のきっかけです。2004年には髄液が低いというよりは髄液が少なくなるということが病態の本体ではないかということがわかってきたために、脳脊髄液減少症という風に病名を変えたといういきさつがあります。このような経歴を考えると、脳脊髄液減少症というのは今までいわれていた二つの病態がからんでいるのではないかと考えられます。ひとつには硬膜が定着性を持つようなそういった外部の症例、それから交通事故のような外傷をきっかけに起こる髄液が漏れてしまうようなグループとその二つが大きく分かれるのではないかと考えておりますが、ただこのオーバーラップしている症例も中にはかなり混じっているのではないかと考えております。

脊髄の構造をレビューしてみたいと思います。そもそも脳・脊髄というのは結局硬膜と同じで膜の中にある髄液の中に浮いているといった大まかな言い方ができると思います。脊髄そのものは軟膜・くも膜・硬膜という層膜に覆われていますが、神経溝の部分で硬膜が途切れてしまう部分があります。そういった構造の特徴がありま

して、おそらく構造の弱くなっているところから髄液が漏れるのではないかといった予想をしております。ただそれは確かめられているわけではありませんので、今後証明できれば良いと思います。

そこで髄液がどうして漏れるかという問題なのですが、羊の頭に相当な衝撃を加えた後の圧を調べた実験の報告があるらしいのですが、外傷なので頭蓋内圧の極端な圧の上昇、そういったことがあるらしいということです。その上昇した圧が脳脊髄液腔の下方へ伝わってきまして、圧迫が起きる、腰部の神経根圧を増やすのではないかと、そういったことを動物実験の結果から類推しております。

脊髄と血液の関係については頭蓋内の容積が一定であって脳と髄液・血液の和が一定に保たれているということがあります。そこで髄液が漏れて減少しますと、それを補うために頭蓋内の血液量が増加し、髄液関連が傷害されるとか、脊髄神経の刺激、痛みや筋肉の緊張が高まるのではないかといったメカニズムが考えられています。



次に脳脊髄液減少症ガイドラインについてですが、篠永先生が報道機関でむち打ち症とさまざまな慢性の症状で苦しむ人たちのことを髄液減少と関係があるのではないかということで、放送した後かなり多くの患者さんが限られた医療機関に殺到するようになりました。そこで多くの患者さんについて対応が充分にできなくなっているということや、後遺症の診断や治療法について混乱が見られまして、後遺症とか保障の是非が問われだしたといった社会現象にもなっています。何とか治療指針というもののある程度方向性をつけなければならないということが私どもの中で広まってまいりました。

その研究会が発足した当時数名の医者が作成委員になりまして、それぞれの機関で経験した症例は約3000件にもなったと思いますが、その段階でそれぞれがガイドラインの元になるようなものを持ち寄りまして、最終的に昨年の4月に公表いたしました。

病気の主症状ですが、頭痛・頸部痛・めまい・耳鳴り・視機能障害これがかなり高頻度に見られる症状です。特徴的なことは3時間以内に悪化することが多いということがあります。極端な方は外来に来ても座ってられないということで待合室のソファーに横になって待っているという方もいらっしゃいます。単なる頭痛というよりは起立性の頭痛というのが非常に特徴的です。また視機能障害ですが必ず視力低下ということではなくて、ものがぼやけて見えるということを訴えるかたがいらっしゃいます。もちろんこれらの症状はさまざまな検査をしても異常として見つからないということが背景にあります。今のような主症状以外にも症状が多岐にわたるというのが非常に問題です。脳神経症状とほかの症状、顔面神経痛や麻痺・聴覚過敏・意識障害・集中力が落ちて記憶が悪くなってきたなどの訴えもありますし、上肢の痛みや膀胱直腸症状、内分泌症状それから嘔気・嘔吐、頸部硬直・肩甲骨痛・腰痛は線維筋痛症にも見られる症状で非常に類似しているのが多いのかなと思います。

次に画像の診断ですが脳槽シンチグラフィーが今のところ最も診断の価値として高い検査として言われております。三つのどれか一つを認めれば髄液漏出というように判断しております。一つは早期膀胱内のRI集積。RIの注入後3時間以内に膀胱内にRI像が描出される点と具体的なはっきりとした髄液の漏出度それからRIクリアランスの亢進ということです。

次に頭部のMRI画像なのですが造影をおこないまして硬膜の増強効果が見られる、硬膜下腔の開大が見られる、この点もそれぞれポイントなのですが必ずしも全例が髄液を



漏出するわけではありません。MRU グラフィーですが特徴としては髄液とか静脈とか流れが遅い部分を抽出するためにこういった条件で撮りますと特に腰椎などにおける髄液の貯留像として高信号が出る場合があるがこの場合も髄液の漏出を疑うということです。参考所見という捉え方ですので、これがあったから必ず漏出だというふうにはならない、むしろこういう方がいざとなれば脳シンチグラフィーをやって鑑定するといったことがよいと判断しております。

その他の診断方としては髄液初圧が 6cm 水柱以下の場合にはむしろ可能性があるとか、硬膜外に生理食塩水を注入して効果が出た場合はその可能性が高いとかそういった判定をしております。

治療のコンセプトといいますと脳脊髄液を増やすことです。そのためにも保存的治療というのも人により役立つこともありまして、だいたい 2 週間ぐらいの安静と水分の補給によってかなり改善する場合があります。ただそれだけではどうしてもだめな場合には硬膜外の自己血注入をおこなうということですが、それだけで髄液が増えるということではなくて、髄液を増やす下地を作るという意味合いがあります。このブラッドパッチの効果に関してですが、篠永先生によりますとかなり改善しているのが 4 分の 1 はあるだろう、一部改善やまあまあ改善を加えますとかなり効果としては高いという報告をされていますが、標準は施設によって多少の結果の違いがあります。

厚労省ガイドラインの問題点ですが 1 年半ぐらいたってこのガイドラインがかなり報道されるようになってまいりましたけれど、脳脊髄液減少症に取り組む医師が増えてきたという点は非常にありがたいことだと思っております。また半面非常に問題点もあるということで特に脳槽シンチグラフィーの所見が 3 時間目に RI の膀胱集積というのが他の病気(水頭症)などでも見られる、あるいは個人差もあるので脳槽シンチグラフィーの解釈については今後検討を要する点でもあります。

昨年厚労省の研究班が立ち上がりまして、本格的に診断治療の鑑別ということで調査をしようということで始まっているところです。

私どもの手術での結果をざっとお知らせしたいと思います。多数の方が受診されるのですが、やはり確実にそうだろうと思うのが 78 例です。原因としては交通事故が多いのですが、やはり半分ぐらい、交通事故以外の例や原因不明の例もやはり半数ほどあるということで必ずしも交通事故と全部が関係するわけではないという点があります。髄液の圧は決して低いことはありません。低かったのは今までの記録の中で 2 例しかありませんでした。症状がやはり起立性の頭痛とか頸部痛・めまい・全身倦怠感というのが多く示されています。診断の進め方は自分から脳脊髄液減少症ではないかと思って自己申告で来られる方が多くいらっしゃいますので、まず補液をしてその効果を大雑把に判定します。補液はそもそも慢性の脱水状態という方が多いので補液で数日は良いという方がいらっしゃいます。そういう方にはまず MRI・ミエログラフィーをおこなって怪しければ脳槽シンチグラフィーをおこなうというふうな進め方をしております。さまざまな治療の効果ですが、安静・補液をやりますとかなりの方が数日ですがよくなったと反応します。その中で補液をやってもそういうことで効果に限度がありますので結局ブラッドパッチをしていただくということですが、それも何らかの効果がある方が 8 割ぐらいいらっしゃいます。ですが効果の持続が短いというのが最も問題でして今までやった例で完治例は 4 例ぐらいです。その後はやはり何らかの症状が再発するということで、水分補給とか間接的な補液などそういったものを交えながら経過を見ておりますが、ブラッドパッチ 1 回やりますと、やはりかなり最初よりは状態としては良くなる例が多いようです。



どうしてブラッドパッチが効かないかという問題ですが、髄液の漏出が止まっていない、これは髄液の漏出というのは1箇所2箇所ではないという可能性があって、胸椎レベルとか頸椎レベルとか具体的に捉えられない部分で漏出がある場合もありますので、その場合にはなかなか1回や2回のブラッドパッチではよくならないということがあります。また髄液量が増えない、診断がまちがえているという問題があってやはり長期にわたって患者さんを観察していくことが今後必要であると感じています。

比較的治療がうまくいった例です。30歳の婦人警官でした。19歳のときに警官の研修の中で柔道の訓練をし、その後からふらつきや動悸が出たということでその後何年間にわたっていろいろな愁訴を繰り返しています。一番多かったのは膀胱炎を繰り返すこと、それと6年ぐらい経ってからかなり仕事が忙しかったということもあるのですが、疲労倦怠感がひどくなって立ち上がれないくらいになってしまい、やはりドクターショッピングをして診断がつかなかったということです。この方は脳槽シンチグラフィーで初圧が非常に低かったということですので脳脊髄液減少症だったわけです。経過はまず乳酸リンゲル液1日1000ミリリットルを入院して点滴しました。2週間やりましたらかなりよくなりました。ところが退院してからやはりまた再発するというようになって、2007年ブラッドパッチを合計2回やっております。そうしましたところかなり今までの症状は軽減して、現在仕事は辞めておりますけれど、だいたい普通が一番良かったときの7から8割くらい、それでも2から3割は時々膀胱炎が起きているということですが、かなりよくなったと思います。



最後に脳脊髄液減少症と線維筋痛症の関係ということですが、私たちの仲間の先生たちの中でやはり線維筋痛症がいるということは皆さん感じておられて、一番割合として多かったのが篠永先生たちで1416例中33例2.3%。そのほかの施設で0.8%、私どもでは1例だけということです。

この方は線維筋痛症の診断が最初だったのだと思うのですが、その後脳脊髄液減少症もあったというような代表的な症例です。この方は歯の治療の後に具合が悪くなって、その後カイロプラクティックなどをやられた直後から痛みが全身に広がり、いろいろな病名はつけられたけれどもどれとして当たらないということです。この方は私どもの上司のところを受診がありまして、クロナゼパムを処方されて一時的にいい経験をしたということもありますが、西岡先生のところでも線維筋痛症と診断されました。いろいろと治療ブロックなどを受けたのですが、うまく痛みが調節できなかったということでした。2006年にこの方は自己申告だったのですが、立っていると痛みがすごくて頭も痛くてどうしようもないということで、脳脊髄液減少症ではないかというふうに言われました。そこで脳槽シンチグラフィーをやりましたところ具体的な漏れというのはなかったのですが、膀胱の早期RI集積があって起立性の症状があるということで、やはりドクター側も脳脊髄液減少症と診断しました。この方はブラッドパッチを1回やりましたところ、直後はそう著効したという自覚はなかったようですが、6ヶ月たったときに首を下に向けたときに痛みがないというふうなときを自覚して、おそらくブラッドパッチはある程度良かったのだろうというふうに考えています。その後も痛みが続いていまして、それを今年になってからガバペンチンが一時効いたとか、だんだんと症状が変化しておりまして、クロナゼパムなどの内服で今が一番調子良いのだということをおっしゃっています。

これは頸部外傷と線維筋痛症の関連で述べた報告例ですが、線維筋痛症の原因は外傷だけではなくさまざまな多岐にわたって要素があるのだと思いますが、この論文ですと頸部外傷と下肢の骨折を比較したところ線維筋痛症の有病率が非常に高かったということです。

脳脊髄液減少症と線維筋痛症の類似点はどうかというところに関しては私自身、非常に経験が少なくここで話できるようなことではないのですが、いろいろな報告例とか少ない経験で考えますと、症状はやはり似ているということと一部に外傷の反応があるということでは多少共通点はあるのだと思います。けれども痛みの程度はかなり違うということで、先ほど示した方でも西岡先生に上肢の圧痛点を触られただけで飛び上がるほど痛かったということをおっしゃっておりますので、痛みの閾値というのは脳脊髄液減少症だけではそこまでの痛みは経験していませんので、そういう意味で閾値が違うかなということです。それから線維筋痛症の患者さんは横になって症状が回復するということがあるかないのかそれはむしろお伺いしたいのですが、脳脊髄液減少症の方はやはり横になると症状が良くなるというのが大きな特徴でして、そこが違うのかなと感じております。

以上をまとめますと脳脊髄液減少症の発症要因は、交通外傷のみならず硬膜の定着性を有することや、その二つが絡み合って起きるということも考えられます。ブラッドパッチが奏効する例もありますが、完治する割合はまだ低いと考えています。脳脊髄液減少症のガイドラインは完全ではありません。今後その病因が明らかにされる中でさらに普遍性のあるものに改良しなければならないと考えております。脳脊髄液減少症の症例で線維筋痛症の合併を念頭において圧痛点の検査をおこなっていかねばいけないと考えております。この二つの関係については今後多数例での解析が必要であると考えます。



情報

2009年10月21日(水)

国内初のむずむず脚症候群治療薬を承認へ—厚労省

厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会は10月21日、日本ベーリンガーインゲルハイムのパーキンソン病治療薬ビ・シフロールのレストレスレッグス症候群(RLS、むずむず脚症候群)の適応追加など、審議を行った全5品目の承認を了承した。厚労省によると、日本人の3~4%がRLS患者と言われているが、これまで同適応を持つ医薬品はなかった。海外では73か国で同適応の承認を取得しているという。

医薬品等を海外から購入しようとされる方へ

厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課

◆ 医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器(以下「医薬品等」という。)を、海外からインターネット等を利用して取り寄せ、又は外国の旅行先で購入して持ち帰る等(いわゆる個人輸入)して、使用される方がおられます。しかし、そうした医薬品等は、日本国内で薬事法を遵守して販売等されている医薬品等に比べて、次のような保健衛生上の危険性(リスク)があります。

・個人輸入される医薬品等の品質、有効性及び安全性(以下「品質等」という。)については、我が国の薬事法に基づく確認がなされていません。

国によっては、医薬品等の品質等について、我が国と同じレベルでの確認が行われていないことがあります。

・品質等の確認が行われていない医薬品等は、期待する効果が得られなかったり、人体に有害な物質が含まれている場合があります。

いわゆる健康食品、ダイエット食品等として販売されている製品についても、医薬品成分が含まれていて、健康被害を引き起こすことがあります。

・海外の規制当局により品質等が確認された製品を取り寄せたつもりでも、それと偽った物品(偽造医薬品等)や劣化品が送られてくる場合があります。

・個人輸入される医薬品等は、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等が外国語で記載されているため、一般に、記載内容を正確に理解することが困難です。

記載内容を正確に理解できたとしても、規制当局により認められていない効能・効果、用法・用量等が記載されていることがあります。また、その製品の使用によって起こり得る望ましくない作用(副作用)や成分・分量などが、きちんと記載されていないこともあります。

・海外の規制当局により品質等が確認された医薬品等を、用法・用量等の記載内容を守って使用した場合でも、副作用等を生じることがあります。

個人輸入された医薬品等については、医師、薬剤師等の専門家でも、その成分や作用等に関する十分な情報を有しておらず、副作用等に迅速に対応することが困難な場合があります。



・医薬品については、その安全な使用を図るため、医師による診察、処方及び経過観察が必要とされているものがあります。

そのような医薬品を医療機関を受診せずに安易に個人輸入して使用した場合、安全性が著しく損なわれます。

・日本国内で薬事法を遵守して販売等されている医薬品については、それを適正に使用したにもかかわらず重大な健康被害が生じた場合に、その救済を図る公的制度(医薬品副作用被害救済制度)があります。しかし、個人輸入された医薬品による健康被害については救済対象となりません。

◆ 以上より、医薬品等の個人輸入については、通常、メリットよりも危険性(リスク)のほうが大きい場合が多いと考えられます。

そうした外国製品によって不利益を被るのは、それを購入・使用するあなた自身や、あなたの家族であることに留意して下さい。

◆ 特に、医薬品の個人輸入を考えている方には、自分ひとりで判断せずに、家族の方などと話し合い、また、お住まいの地域の医師、薬剤師等の専門家に相談されることをお勧めします。

平成21年6月更新(平成19年8月初出)

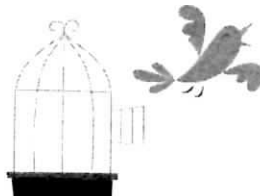


会員からの手紙



痛みのもものさし

「調子は、いかがですか？」と
先生が尋ねる。
私は
「かなり、痛かったです。」と答える。
すると先生は
「えっ！そんなに痛かったですか？」
「今は、どれくらい痛いですか？」
と聞きながら 白衣のポケットの中から
私の体に そっとあてる。
「おや～！なるほど～
これは、かなり痛いですね。」
と先生が言う。
たったその一言で
私の痛みは 不思議とやわらぐ。
そんな 魔法のような
“痛みのもものさし”が あったらいいなあ。



愛知県 女性会員



お礼

昨年度ご寄付を頂いた皆様、JPA署名にご協力頂いた皆様にお礼申し上げます。
日ごろからのお手紙にもお一人ずつお返事を書きたいのですが、時間的にも余裕がなく申し訳ないと思っ
ています。ここで皆様にお礼申し上げたいと思います。感謝の気持ちとメッセージをこめて会報を作成しています。



文通希望コーナー

下記の方がメール交換を希望しています。ご自由にメール交換してください。他にも掲載をご希望の方は事務局 jfsa@e-mail.jp までメールにてご連絡ください。

吉原 40代女性

山端(やまはた) 40代男性

櫻井 70代女性

谷 60代女性

浜田 40歳 女性

皆様の声を募集します。闘病生活の中で思うことや、ご意見などをメールまたは郵送でお寄せください。また、皆様いろいろ工夫して症状を乗り越えていると思います。

「私の工夫・線維筋痛症対策」を募集しますので、ちょっとした工夫、気をつけていること、試していることなどをお寄せください。百人百様、あなたの試みが誰かの参考になるかもしれません。ただし、誰かに良くてあなたに良いとは限りません。各自で判断して試して見ましょう。



簡単レシピ

包丁を充分使えない、栄養のバランスがとれていない、簡単に作りたいという方へ。

* 簡単卵とじ

レンジ可のタッパーを使うと便利です。

ごま油を塗って、とき卵、調味料を入れ加熱します。

具は桜えび、ミニトマト、ピーマンなど。季節に応じたものを入れると楽しいです。

* もやしと豚の温サラダ

さっと洗ったもやし適量の上にしめじ、豚のこま切れを乗せてレンジで加熱します。

ミニトマトを飾って、お好みのドレッシングでいただきます。





友の会データ



発足年月日	平成14年10月1日				
役員	代表 橋本裕子 特別アドバイザー 東京医科大学医学総合研究所所長 西岡久寿樹先生 顧問 長野県厚生連篠ノ井総合病院 リウマチ膠原病センター・リウマチ科医長 浦野房三先生 顧問 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科教授 松本美富士先生 顧問 日本大学医学部内科学講師、日本大学板橋病院心療内科科長 村上正人先生 東北支部顧問 太白さくら病院理事長 宗像靖彦先生 関西支部顧問 行岡病院 院長 行岡正雄先生 三木健司先生 九州支部顧問 直方中央病院 中塚敬輔先生 熊本第一病院 坂田研明先生				
会員地域別人数(2009年12月26日現在)					
北海道	93		大阪府	68	
青森県	11		兵庫県	52	
秋田県	5		京都府	15	
岩手県	9		奈良県	11	
山形県	9		和歌山県	7	
福島県	11		島根県	0	
宮城県	24		岡山県	14	
東京都	187		鳥取県	5	
神奈川県	141		広島県	22	
千葉県	64		山口県	19	
茨城県	18		徳島県	4	
栃木県	15		香川県	5	
埼玉県	63		愛媛県	27	
群馬県	11		高知県	4	
長野県	23		福岡県	33	
山梨県	6		佐賀県	2	
富山県	5		熊本県	17	
福井県	6		宮崎県	4	
石川県	9		長崎県	9	
新潟県	15		大分県	10	
静岡県	31		鹿児島県	14	
愛知県	54		沖縄県	3	
岐阜県	13		米国	1	
三重県	11		ブラジル	1	
滋賀県	12		オーストラリア	1	
				総合計	1194 (住所不明/退会の方を除く)

啓蒙活動

パンフレットを置いていただける医療機関、公共施設を増やすため、ご協力いただける所をご存じの方はお知らせください。また友の会の医療機関リストに掲載されていない病院で、線維筋痛症を治療しているところをご存知の方は住所、病院名、医師名をお知らせください。事務局よりリストに掲載させていただいてよいか確認します。

内容の無断転載を禁じます

非営利、または教育目的にお使いになられる場合、「線維筋痛症友の会」までご連絡下さい。転載の可否を検討し、ご連絡致します。

発行人 神奈川県身体障害者団体定期刊行物協会
〒222-0035 横浜市港北区鳥山町1752番地
障害者スポーツ文化センター横浜ラポール3階
編集人 線維筋痛症友の会 (JFSA)
〒233-0012 横浜市港南区上永谷2-12-11-102
定価 500円(会員は会費に含む)
Tel / Fax: 045-845-0597
E-Mail: jfsa@e-mail.jp
<http://www5d.biglobe.ne.jp/~Pain/>



© 2002 - 2010 JFSA All rights reserved



編集後記

・今年度は札幌、仙台、福島、東京、横浜、名古屋、奈良、大阪、岡山、広島、山口、北九州、長崎、熊本で交流会が開かれました。それ以外の地域での交流会も行っていきたいと思えます。皆様の情報交換の場として、また交流を深める場として皆様のお役に立てることを希望しています。

会報の記事は録音を元に友の会が編集したもので、責任は当会にあります。また掲示板へ書かれた文章も友の会に帰属します。

<memo>

<memo>