

令和 2 年 7 月 13 日現在

機関番号：34604

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09002

研究課題名(和文)線維筋痛症患者に対する運動療法の効果の検証:脳内ネットワークの変化を指標として

研究課題名(英文)A 3-week exercise-based interventional trial for fibromyalgia inpatients: using brain network change as an indicator of the effects

研究代表者

藤田 信子(Fujita, Nobuko)

奈良学園大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：20709810

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文):線維筋痛症(FM)患者に対して3週間入院運動プログラムを実施し、介入前後に身体・認知機能および包括的QOLと「痛み」「うつ」「睡眠」の質問紙による評価を行い、さらにfMRIによる resting-state functional connectivityの解析とfNIRSによる前頭前野の課題時脳血流量の計測を行うことでFM患者の脳機能の検討を行った。FMの総合的な症状や心理的側面(抑うつ)、身体機能面に改善が見られたが、痛みの強度や認知的側面の改善にばらつきがみられた。fMRIの解析では、介入前、および介入前後の脳の特定部位において機能的結合に変化がみられ、痛みに関連する評価との相関もみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

線維筋痛症(FM)の運動療法は従来の薬物療法に比べ、治療効果が高く、安全で経費が少ないことが知られており、運動の治療効果を科学的に立証し、運動療法を普及していくことで、長年FM症状に苦しむ患者や潜在的に存在するFM患者の重症化に歯止めをかけることができると考える。

研究成果の概要(英文):We investigated the effects of a 3-week exercise-based intervention program for fibromyalgia inpatients on pain, physical and attention abilities, quality of living (QOL), resting-state functional connectivity by MRI and cerebral blood flow by fNIRS. We found that most patients showed improvements in fibromyalgia symptoms and anxiety/depression scores, but variable effects in pain intensity and cognitive aspects. Furthermore, changes of the functional connectivity between specific brain areas were observed after exercise intervention, and these changes of functional connectivity were correlated with improvements of fibromyalgia symptoms.

研究分野：線維筋痛症 運動療法 脳機能 姿勢制御

キーワード：線維筋痛症 脳内ネットワーク 疼痛 うつ 身体機能 包括的QOL

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

線維筋痛症(FM)とは全身の深部組織の耐え難い痛みと知覚過敏を特徴とする疾患で、わが国の現在の有病率は人口の約 1.7%、患者数は約 200 万人程度で、全体の 75%が女性であると推定されている。患者の多くは易疲労性、うつや睡眠障害、認知機能障害などを伴い、その QOL の低下は著しく、原因究明と有効な治療法の確立が強く望まれている。

運動療法が FM 患者の症状を改善させるということについては、これまで多くの報告があり、薬物療法よりも運動療法や認知行動療法など非薬物療法が有効であること(Rossy et al., 1999)、運動療法としては高強度より低強度の運動に効果があること(Jones et al., 2006)、水中であれ地上での運動であれ、軽度から中等度の強度の運動を週に 2~3 回、少なくとも 4 週間は続ける必要があること(Hauser et al., 2010)などが示されている。FM 患者への運動療法は、脳脊髄液中の substance P の増加、セロトニン前駆体や代謝産物の減少から減弱している下行性疼痛抑制系を活性化し、つまり脳内ネットワークの異常を是正することで、痛みを軽減させるのではないかと仮説が考えられた。

これまで脳画像による FM 患者の脳内ネットワークの特徴として 島皮質(IC)と前帯状回(ACC)、後帯状回(PCC)との間の結合、postIC と midIC との間の結合が増強している、ACC から扁桃体、中脳中心灰白質(PAG)、吻側延髄腹内側部(RVM)などの抑制系との結合が減弱していることが報告されている(Jensen et al., 2012; Cifre et al., 2012; Ichesco et al., 2014)。FM 患者において 4 週間の鍼治療により症状の改善とともに脳内ネットワーク結合が変化した(Napadow et al., 2012)報告がみられ、また 3 か月の運動療法により FM 症状の改善とともに insular connectivity が正常化するという報告(Flodin et al., 2015)などが散見されるが、さらに多数の症例において、また本邦の症例において詳細な検討が必要である。FM 患者にはどのような病的脳内ネットワークが存在するのか、痛み・苦痛度を反映する領域、抑うつ症状と相関する領域はどこなのか、FM を脳内ネットワークの視点からさらに病型分類することは可能なのか、病的ネットワークを運動療法による介入で改善できるのか、これらのことを検討する必要性が示唆された。

### 2. 研究の目的

本研究では FM 患者に対する集中型入院運動プログラムが痛みと身体・注意機能、包括的 QOL、脳の機能に与える影響を検討することを目的とした。運動プログラム介入前後の痛み、身体・注意機能、MRI や fNIRS を使用した脳の機能を比較することによって、運動プログラム自体の効果判定を行うだけでなく、介入前後の一定期間の生活状況も把握することで、日常生活と包括的 QOL の変化についても明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究の入院運動プログラムの治療スケジュールではエルゴメータや屋内外の散歩等の有酸素運動を、午前中・午後・夕方など一日に数回に分けて行うとともに、理学療法士が個別治療として関節可動域練習や筋力増強運動、バランス練習、歩行練習などを 3 週間行った。筋力運動、歩行練習は Borg scale で 11-15 を、有酸素運動はカルボーン法で 60%最大心拍数を指標とした。対象者は平成 28 年 12 月-平成 29 年 8 月まで大阪府 S 病院に入院した女性 4 症例(年齢 37-78 歳)、平成 29 年 10 月-平成 31 年 3 月まで大阪府 H 病院に入院した女性 9 症例(年齢 48-80 歳)の合計 13 症例である。

プログラム介入前後に以下の評価を行い比較した。痛みに関する質問票(痛みの強さ:NRS、

疼痛生活障害尺度：PDAS、不安・抑うつ感尺度：HADS、痛み自己効力感：PSEQ、破局的思考尺度：PCS、線維筋痛症質問票：JFIQ）運動機能（筋力、片足立ち時間、日中歩数、10m 歩行テスト）心理面（ベツグ抑うつ尺度）注意機能（TMT）包括的 QOL（SF-8、EQ-5D）脳機能検査（fNIRS、MRI）心理学専門カウンセラーによる面談。また、入院 2 週間前から退院後 2 週間までの計 7 週間、生活日誌の記入と生活活動計を装着してもらい、この間の姿勢と睡眠時間を計測し、入院前後の生活活動量と睡眠の質を分析した。

#### 4．研究成果

##### (1)大阪府 S 病院に入院した女性 4 症例について

4 症例のうち 3 症例において PDAS、HADS、EQ-5D、SF-8、JFIQ、ベツグ抑うつ尺度に改善がみられた。唯一、歩行に介助が必要であった患者は退院時、監視歩行まで改善した。

歩行に介助が必要であった患者はプログラム終了時に左背外側前頭前野において脳血流量の大きな改善が見られた。また、4 症例共にプログラム介入前には左右の背外側前頭前野の血流に差が見られたが、介入後には左右の血流量が均等になっていた。また、1 症例を除いて、3 症例はプログラム終了後に前頭極の血流量が低下していた。

4 症例のうち 2 症例がそれぞれ不活動タイプ（恐怖回避反応傾向）と過活動タイプ（忍耐反応傾向）であった。2 症例共に運動プログラム開始当初、痛みに関わって運動自体が困難であった。不活動タイプの患者は痛みに関心で痛みにより動作が制限されており、過活動タイプの患者は痛みのため身体に力を入れ過ぎていた。治療では理学療法士がタイプに応じた適切な言葉かけやアドバイスをを行い、一緒に運動体験することで可能な運動の選択をして負荷量の調整をすることで、運動への抵抗感や恐怖心を減少させた。また、自主訓練では運動習慣をつけることで自己効力感を向上させ、退院時には運動負荷やペース配分が自己決定できるまでとなった。2 症例共にベツグ抑うつ尺度に改善がみられ、心理的側面において運動療法が良い結果をもたらしたと考えられた。

##### (2)大阪府 H 病院に入院した女性 9 症例について

プログラム介入前後で痛みに関連する項目や身体機能に関する項目において一標本 t 検定を行ったところ、JFIQ や心理面の項目に有意な改善が見られた。また、すべての評価項目の相関係数を算出し、相関関係の高い項目から、JFIQ、NRS、PCS、PSEQ それぞれの関連因子を求めた。今回の入院運動プログラムでは、FM の総合的な症状や心理的側面（抑うつ）、身体機能面に改善がみられたが、痛みの強度や認知的側面の改善にはばらつきが見られた。

##### (3)13 症例の MRI 解析結果

MRI の解析では運動プログラム前の FM 患者では、前部島皮質と左一次運動野・体性感覚野 (M1/S1) との結合が増強していたが、介入によりその結合が減弱した。また、FM 患者の運動プログラム前後の比較では、左側坐核と左扁桃体および、内側前頭前野と右扁桃体の機能的結合の変化がみられ、痛みに関連する評価との相関もみられた。

未発表のデータも多いことから、本報告書では詳細を省略している。これらの知見に関しては可能な限り早い時期に公開を行う予定である。

#### < 引用文献 >

- 1) LA Rossy, et.al. A Meta-Analysis of fibromyalgia treatment interventions, Ann Behav Med. 21(2):180-91, 1999
- 2) Jones KD, et al. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in

fibromyalgia (1988-2005), Health Qual life outcomes, 4:67, doi:10.1186/1477-7525-4-67, 2006

- 3) Hauser W, et al. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome-a systematic review, Eur J Pain, PMID: 19264521 Review, 2010
- 4) Jensen KB, et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain ' s pain inhibitory network, Mol Pain, PMID:22537768, 2012
- 5) I Cifre, et al. Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia, Psychosom Med, 74(1):55-62, 2012
- 6) Ichesco E, et al. Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia, J Pain, PMID: 24815079, 2014
- 7) V Napadow, et al. Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia, Arthritis Rheum, 64(7): 2398-403, 2012
- 8) P Flodin, et al. Normalization of aberrant resting state functional connectivity in fibromyalgia patients following a three month physical exercise therapy, Neuroimage Clin, 18(9): 134-9, 2015

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 仙波恵美子	4. 巻 39
2. 論文標題 慢性痛に対し患者主導型治療が奏効する脳メカニズム：Mesocortico-limbic systemとは？	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 S9, S23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 仙波恵美子	4. 巻 36
2. 論文標題 運動による鎮痛(exercise-induced hypoalgesia)と側坐核	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1457, 1460
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤田信子、仙波恵美子	4. 巻 76
2. 論文標題 線維筋痛症の運動療法—その効果と奏効メカニズム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 2023, 2029
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤田信子 池田耕二 高井範子 金子基史 松野悟之 三木健司 仙波恵美子	4. 巻 34
2. 論文標題 高齢線維筋痛症2症例の3週間入院運動プログラムの効果について - 痛みと身体・注意機能、包括的QOL、および背外側前頭前野の血流動態への影響 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 理学療法科学	6. 最初と最後の頁 839, 846
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1589/rika.34.839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Senba E, Kami K	4. 巻 1
2. 論文標題 A new aspects of chronic pain as a lifestyle-related disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurobiology of Pain	6. 最初と最後の頁 6, 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 仙波恵美子	4. 巻 39
2. 論文標題 ペイン・リハが奏効する脳内メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Physician	6. 最初と最後の頁 538, 542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 藤田信子、池田耕二、高井範子、松野悟之、金子基史、三木健司、行岡正雄、仙波恵美子
2. 発表標題 線維筋痛症高齢女性2症例に対する3週間入院運動療法プログラムの試みー前頭前野の血流動態と疼痛、抑うつ、QOLの改善について
3. 学会等名 第23回日本ペインリハビリテーション学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井範子、藤田信子、池田耕二、金子基史、三木健司、行岡正雄、仙波恵美子
2. 発表標題 線維筋痛症高齢女性2症例に対する3週間入院運動プログラムの試み：患者の心身の変化と理学療法士の関わり方に関する検討
3. 学会等名 第23回日本ペインリハビリテーション学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 運動誘発性鎮痛(exercise-induced hypoalgesia)の脳メカニズム
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 慢性疼痛に対する脳科学的アプローチー運動療法のすすめ
3. 学会等名 NeP Academy(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Senba Emiko
2. 発表標題 The role of brain reward system in the exercise-induced hypoalgesia (EIH)
3. 学会等名 17th World Congress on Pain(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田信子、池田耕二、高井範子、松野悟之、小泉優喜、平岡駿典、高橋紀代、三木健司、仙波恵美子
2. 発表標題 線維筋痛症4症例に対する3週間入院運動療法プログラムの試みー運動療法介入による脳血流量の変化とQOLの改善についてー
3. 学会等名 第22回 日本ペインリハビリテーション学会学術学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高井範子、藤田信子、池田耕二、丸山伸廣、栗田樹、中原理、高橋紀代、三木健司、仙波恵美子
2. 発表標題 線維筋痛症2症例に対する3週間入院運動療法プログラムの試み～心理的側面からの検討～
3. 学会等名 第22回 日本ペインリハビリテーション学会学術学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小泉優喜、平岡駿典、栗田樹、丸山伸廣、中原理、高橋紀代、藤田信子、三木健司、仙波恵美子
2. 発表標題 線維筋痛症2症例に対する3週間入院運動療法プログラムの試み～運動が困難な患者に対する介入方法について～
3. 学会等名 第22回 日本ペインリハビリテーション学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋紀代、小泉優喜、谷山ゆりえ、丸山伸廣、中原理、池田耕二、高井範子、藤田信子、三木健司、仙波恵美子
2. 発表標題 線維筋痛症患者に対する3週間入院プログラムの試み～中等度以上の運動負荷が可能であった症例～
3. 学会等名 第9回 日本線維筋痛症学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Senba E
2. 発表標題 The role of amygdala in the exercise-induced hypoalgesia
3. 学会等名 the 7th NeuPSIG Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 仙波恵美子
2. 発表標題 ストレスや陰性情動が痛みを強める脳メカニズム
3. 学会等名 第11回日本線維筋痛症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波恵美子 藤田信子
2. 発表標題 運動療法が痛みに効く基礎医学的機序と線維筋痛症患者に対する集中的入院運動療法の効果
3. 学会等名 第11回日本線維筋痛症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	仙波 恵美子  (SENBA EMIKO)  (00135691)	大阪行岡医療大学・医療学部・教授   (34452)	
研究分担者	行岡 正雄  (YUKIOKA MASAO)  (20513021)	大阪行岡医療大学・医療学部・教授   (34452)	
研究分担者	寒 重之  (KAN SHIGEYUKI)  (20531867)	大阪大学・医学系研究科・特任助教   (14401)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柴田 政彦 (SIBATA MASAHIKO) (50216016)	奈良学園大学・保健医療学部・教授  (34604)	
研究分担者	高井 範子 (TAKAI NORIKO) (60388668)	大阪行岡医療大学・医療学部・教授  (34452)	
研究分担者	堀 竜次 (HORI RYUJI) (70643592)	森ノ宮医療大学・保健医療学部・教授  (34448)	
研究分担者	池田 耕二 (IKEDA KOUJI) (70709873)	奈良学園大学・保健医療学部・教授  (34604)	
研究分担者	高橋 紀代 (TAKAHASHI NORIYO) (80296714)	大阪大学・その他部局等・研究員  (14401)	