

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手研究(スタートアップ)
研究期間：2007～2009
課題番号：19890214
研究課題名(和文) 慢性疼痛(線維筋痛症)における脳機能画像診断と睡眠障害に対する認知行動療法に関する研究
研究課題名(英文) Neuroimage and cognitive behavioral therapy for insomnia in chronic pain patient(fibromyalgia)
研究代表者
臼井 千恵(USUI CHIE)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：70453587

研究成果の概要(和文)：線維筋痛症患者群と正常コントロール群に対して ^{99m}Tc -ECD を用いた Patlak プロット法に基づいた測定法にて脳血流シンチグラフィ(SPECT)を施行し、SPM 解析を加え検討を行った。これまで線維筋痛症の SPECT 研究の報告はわずかであり、一貫した結果は得られていない。薬物治療効果を含めた臨床症状と脳血流の相関解析を行い、今まで注目されていなかった新たな領域の関与を示唆する結果を得ており、これをまとめた論文は雑誌

Arthritis Research & Therapy に掲載された。これは線維筋痛症の病態解明に重要な結果であり、今後は症例数を増やし、PET などの別の脳画像を用いてさらに検討していく予定である。

研究成果の概要(英文)：

Introduction: The aim of the present study was to determine the brain areas associated with fibromyalgia, and whether pretreatment regional cerebral blood flow (rCBF) can predict response to gabapentin treatment. Methods: A total of 29 women with fibromyalgia and 10 healthy women (without pain) matched for age were finally enrolled in the study. Technetium-99m ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography (^{99m}Tc -ECD SPECT) was performed in the fibromyalgia patients and controls. A voxel-by-voxel group analysis was performed using Statistic Parametric Mapping 5 (SPM5). After treatment with gabapentin, 16 patients were considered 'responders', with decrease in pain of greater than 50% as evaluated by visual analogue scale (VAS). The remaining 13 patients were considered 'poor responders'. Results: We observed rCBF abnormalities, compared to control subjects, in fibromyalgia including hypoperfusion in the left culmen and hyperperfusion in the right precentral gyrus, right posterior cingulate, right superior occipital gyrus, right cuneus, left inferior parietal lobule, right middle temporal gyrus, left postcentral gyrus, and left superior parietal lobule. Compared to responders, poor responders exhibited hyperperfusion in the right middle temporal gyrus, left middle frontal gyrus, left superior frontal gyrus, right postcentral gyrus, right precuneus, right cingulate, left middle occipital gyrus, and left declive. The right middle temporal gyrus, left superior frontal gyrus, right precuneus, left middle

occipital gyrus, and left declive exhibited high positive likelihood ratios. Conclusions: The present study revealed brain regions with significant hyperperfusion associated with the default-mode network, in addition to abnormalities in the sensory dimension of pain processing and affective-attentional areas in fibromyalgia patients. Furthermore, hyperperfusion in these areas was strongly predictive of poor response to gabapentin.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,330,000	0	1,330,000
2008年度	1,350,000	405,000	1,755,000
2009年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
総計	4,030,000	810,000	4,840,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は

(1) 多検出型 SPECT、functional MRI および PET などの脳機能画像を利用し慢性疼痛患者（特に線維筋痛症）の臨床症状との関連性を検討し、慢性疼痛患者（特に線維筋痛症）の診断に結びつける画像診断法を確立する。

(2) 睡眠障害が慢性疼痛に与える影響について明らかにするとともに、慢性疼痛患者（特に線維筋痛症）に対して睡眠障害の認知行動療法の有効性を研究する。

(3) 疼痛・知覚定量分析装置を用いて痛みを数値化し、前述の臨床症状および脳機能画像との関連性についても検討し、痛みの機序について研究する

2. 研究の目的

本研究の目的は

(1) 多検出型 SPECT、functional MRI および PET などの脳機能画像を利用し慢性疼痛患者（特に線維筋痛症）の臨床症状との関連性を検討し、慢性疼痛患者（特に線維筋痛症）の診断に結びつける画像診断法を確立する。

(2) 睡眠障害が慢性疼痛に与える影響につ

いて明らかにするとともに、慢性疼痛患者（特に線維筋痛症）に対して睡眠障害の認知行動療法の有効性を研究する。

3. 研究の方法

米国リウマチ学会の診断基準を満たした線維筋痛症患者、他の慢性疼痛患者および正常群を対象に検討する。

睡眠障害に対する認知行動療法（CBT-I）を施行した症例に関しては施行前後で施行する。

(1) 線維筋痛症に対する画像診断

多検出型 SPECT を利用し、痛みの中枢と言われる視床を中心とした脳血流定量を行いデータ解析には^{99m}Tc-ECDを用いたPatlakプロット法に基づいた測定法とSPM解析を行う

(2) 睡眠障害検査

①終夜睡眠ポリソムノグラフィー

ポリソムノグラフィーは first night effect

による結果の不正確さを考慮し2日間連続施行した第2日目の結果を用いて睡眠状態を評価する

②sleep diary

CBT-I 施行中毎回患者の就寝時間、入眠に至るまでの時間、覚醒回数、覚醒時間、起床時間、熟眠度、疲労感、居眠り時間を記録してもらい、各回の総睡眠時間、睡眠効率を検討する。

4. 研究成果

線維筋痛症患者群と正常コントロール群に対して^{99m}Tc-ECDを用いたPatlakプロット法に基づいた測定法にて脳血流シンチグラフィ(SPECT)を施行し、SPM解析を加え検討を行った。これまで線維筋痛症のSPECT研究の報告はわずかであり、一貫した結果は得られていない。本研究では薬物治療効果を含めた臨床症状と脳血流の相関解析を行い、今まで注目されていなかった新たな領域の関与を示唆する結果を得ており、これをまとめた論文は雑誌Arthritis Research & Therapyに掲載された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計21件)

1. Hatta K, Kitajima A, Ito M, Usui C, Arai H.: Pulmonary edema after electroconvulsive therapy in a patient treated for long-standing asthma with a beta2 stimulant. J ECT 23:26-27, 2007 査読有

2. Shibata N, Ohnuma T, Higashi S, Higashi M, Usui C, Ohkubo T, Watanabe T, Kawashima R, Kitajima A, Ueki A, Nagao M, Arai H.: Genetic association between notch4 polymorphisms and Alzheimer's disease in the Japanese population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 62:350-351, 2007 査読有

3. Hatta K, Miyakawa K, Ota T, Usui C, Nakamura H, Arai H.: Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. J ECT 23:233-5, 2007 査読有

4. Hatta K, Shibata N, Ota T, Usui C, Ito M, Nakamura H, Arai H.: Association between physical restraint and drug-induced liver injury. Neuropsychobiology 56:180-184, 2008 査読有

5. Hatta K, Kawabata T, Yoshida K, Hamakawa H, Wakejima T, Furuta K, Nakamura M, Hirata T, Usui C, Nakamura H, Sawa Y.: Olanzapine orally disintegrating tablet vs. risperidone oral solution in the treatment of acutely agitated psychotic patients. Gen Hosp Psychiatry 30: 367-71, 2008 査読有

6. Usui C, Hatta K, Yokoyama T, Oshima M, Ito M, Shibata N., Arai H.: Possible effect of beta-blocker on the prevention of ventricular tachycardia during electroconvulsive therapy. Psychiatry ClinNeurosci 62:623, 2008 査読有

7. Usui C, Hatta K, Kikuchi Y, Arai H.: Brain-skin connection: Is atopic dermatitis associated with demonstrable basal ganglia dysfunction? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33: 164-165, 2009 査読有

8. Kamigaichi R, Kubo S, Ishikawa K, Yokoyama K, Ogaki K, Usui C, Hatta K, Arai H, Mochizuki H, Hattori N.: Effective control of catatonia in Parkinson's disease by electroconvulsive therapy: a case report. Eur J Neurol 16: e6, 2009 査読有

9. Hatta K, Sato K, Hamakawa H,

Takebayashi H, Kimura N, Ochi S, Sudo Y, Asukai N, Nakamura H, Usui C, Kawabata T, Hirata T, Sawa Y: Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res* 113:49-55, 2009 査読有

10. Hatta K, Nakamura H, Usui C, Kobayashi T, Kamiyo K, Hirata T, Awata S, Kishi Y, Arai H, Kurosawa H: Medical and psychiatric comorbidity at psychiatric beds in general hospitals: a cross-sectional study in Tokyo. *Psychiatry and Clin Neurosci* 63: 329-335, 2009 査読有

11. Hatta K, Nakamura M, Yoshida K, Hamakawa H, Wakejima T, Furuta K, Kawabata T, Hirata T, Usui C, Nakamura H, Sawa Y: The prevalence of intravenous thiopental use in psychiatric emergency setting in Japan. *Psychiatry and Clin Neurosci* 63:658-62. 2009 査読有

12. Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Usui C, Yoshikawa T, Tachikawa H: Persistence criteria for susceptibility genes for schizophrenia: a discussion from an evolutionary viewpoint. *PLoS One*.

11;4(11):e7799. 2009 査読有

13. Hatta K, Usui C, Nakamura H, Kurosawa H, Arai H: Open wards versus locked wards of general hospitals in the treatment of psychiatric patients with medical comorbidities: a cross-sectional study in Tokyo. *Psychiatry Clin Neurosci*. ;64:52-6. 2010 査読有

14. Usui C, Hatta K, Doi N, Nakanishi A, Nakamura H, Nishioka K, Arai H.: Brain perfusion in fibromyalgia patients and its differences between responders and poor

responders to gabapentin. *Arthritis Res Ther*. 2010(in press) 査読有

和文

15. 臼井千恵、新井平伊：線維筋痛症、精神科治療学 22: 755-760, 2007 査読無

16. 臼井千恵、八田耕太郎、新井平伊：フェノチアジン系、精神科治療学 22 (増) : 154-158, 2007 査読無

17. 臼井千恵、井上雄一：線維筋痛症、臨床睡眠学 66 (増) : 444-447, 2008. 査読無

18. 臼井千恵：線維筋痛症、治療 90:2157-2159, 2008. 査読無

19. 臼井千恵、八田耕太郎、新井平伊：専門外来、セカンドオピニオン外来の動向、精神科治療学 23: 1047-1050, 2008 査読無

20. 土井永史, 鮫島達夫, 臼井千恵, 米良仁志, 諏訪浩, 中村満, 一瀬邦弘：電気けいれん療法-慢性疼痛に対する適応とその考え方- 臨床精神医学 37 : 49-56, 2008. 査読無

21. 臼井千恵：特異な睡眠障害 線維筋痛症、clinical neuroscience 27:184-185, 2009 査読無

[学会発表] (計 15 件)

1. 八田耕太郎、北島明佳、伊藤賢伸、臼井千恵、新井平伊：気管支喘息にて加療中のうつ病患者に発生した E C T 直後の肺水腫について、第 103 回日本精神神経学会総会 5/17-19, 2007

2. 土井永史、米良仁志、生方祐介、鮫島達夫、諏訪浩、中村満、一瀬邦弘、臼井千恵、岩田健、池田和隆：電気けいれん療法は求心路遮断性疼痛とモルヒネ耐性を軽減する、第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム 8/31-9/1, 2007

3. 臼井千恵、土井永史、八田耕太郎、山本

涼子、小松弘幸、石塚卓也、柴田展人、新井平伊：線維筋痛症におけるECTの有効性と視床機能の変化、第20回日本総合病院精神医学会総会 11/30-12/1, 2007

4. 白井千恵、八田耕太郎、伊藤賢伸、黄田常嘉、柴田展人、新井平伊：うつ病者に発生したECT直後のVTについて、第104回日本精神神経学会総会 5/29-31, 2008

5. 八田耕太郎、白井千恵、伊藤賢伸、新井平伊：ECT後に発生した重篤な合併症の病態と予防可能性について、第104回日本精神神経学会総会 5/29-31, 2008

6. 西岡洋右、西岡真樹子、岡寛、長田賢一、白井千恵、松本美富士、西岡久寿樹：プレガバリン服用の線維筋痛症患者の臨床経過について、第29回日本炎症・再生医学会 7/8-10, 2008

7. 岡寛、長田賢一、山野嘉久、阿座上和子、白井千恵、西岡久寿樹：線維筋痛症に対するガバペンチンの効果、第29回日本炎症・再生医学会 7/8-10, 2008

8. Doi N, Hoshi S, Itokawa M, Yoshikawa, Usui C.: Mitochondrial hypothesis of Schizophrenia : an integration of epidemiological and pathophysiological aspects, XVIth World Congress on Psychiatric Genetics 10/11-15, 2008

9. Doi N, Hoshi S, Itokawa M, Yoshikawa, Usui C.: Testing genetic models and candidate genes for Schizophrenia from an evolutionary viewpoint, XVIth World Congress on Psychiatric Genetics 10/11-15, 2008

10. 岡寛、長田賢一、山野嘉久、阿座上和子、白井千恵、西岡久寿樹：線維筋痛症に対するガバペンチンの効果、第2回線維筋痛症研究会 10/12-13, 2008

11. 白井千恵：痛みとECT. 第1回首都圏ECTネットワーク 2/28, 2009

12. 白井千恵、八田耕太郎、新井平伊：皮膚連関：アトピー性皮膚炎は基底核機能異常に関連するか？第105回日本精神神経学会総会 8/21-23, 2009

13. 白井千恵：薬物相互作用 消化器疾患、

第22回日本総合病院精神医学会総会 11/27-28, 2009

14. 白井千恵：ECT可能性～適応拡大に向けて～、第22回日本総合病院精神医学会総会 11/27-28, 2009

15. 白井千恵：線維筋痛症は怖い病気ではありませんー痛みの機序とコントロール：メンタル面からのケアー、第一回線維筋痛症学会 市民公開講座 10/11-12, 2009

〔図書〕(計1件)

白井千恵：線維筋痛症におけるコンサルテーション精神医学。線維筋痛症ハンドブック，西岡久寿樹編，日本醫事新報出版社，東京，152-156，2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白井千恵 (USUI CHIE)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：70453587

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし