

## 第8章 CFSにおける疼痛

Alan Lichtbroun, MD

CFS、FMS、多種化学物質過敏症（MCSS）は、その原因、病態生理、自然経過、適切な医学的管理法がほとんど明らかになっていない臨床上の症候群である。病名は異なっているが、これらの疾患は、これまでの知見から類似疾患であることが示唆されている。ある主要な研究では、適切な理学的検査を行うと、慢性疲労症候群患者の70%がFMSの基準を満たしていた。<sup>244</sup>

CFSとFMSは別々の疾患であるというよりも、患者群全体をみると、痛みと疲労に関して連続した疾患であると考えられる。<sup>245</sup> しかし、個々のFMSとCFSという臨床上の症候群の概念は、疫学研究、治療研究において有用である。<sup>246</sup> 最近のアメリカにおける研究によると、FMSの有病率は、総人口の2%であった。<sup>246</sup> それは年齢とともに増加し、60～80歳の女性では7%となる。また、全患者の80～90%は女性であった。

本章では、FMSとCFSにおける疼痛の概念と、これらの疾患における疼痛の病態生理学的差異に関して考察する。中枢性疼痛のメカニズムについての概念は、今日大いに進歩している。まず、FMSにおいて疼痛を増幅している因子について述べ、そこからCFSにおける疼痛の原因について考察する。

### FMSの症候学

現在のFMSの概念は、1970年代中頃のSmytheとModofskyの研究を基礎とするものである。<sup>247</sup> 彼らは、対照群よりも患者に疼痛が多くみられる特定の解剖学的部位、すなわち圧痛点を示した。また、FMS患者には第4段階の睡眠障害がみられること、第4段階の睡眠を実験的に妨げることによってFMSと同様の筋肉痛が生じることを報告した。圧痛点の診断上の利便性は、1980年代に異なる研究者によっておこなわれた一連の研究によって証

明されている。

アメリカリウマチ協会1990年FMS分類基準が、北米多施設基準作成委員会において決定された。<sup>248</sup> 293人のFMS患者群と265人の患者対照群を被験者として、専門家による盲検試験がおこなわれた。対照群の年齢と性別は、患者群と一致させた。対象群は、すべてFMSと混同しやすいリウマチ患者とした。腰の上下左右と体の中心軸に沿った広範囲の疼痛の分布と、18ヶ所の圧痛点のうち11ヶ所以上に痛みを感じると定義した結果、88.4%に感受性、81.1%に特異性がみられた。

CFSとFMSの間には、筋肉痛、睡眠障害、認識能力の低下、神経内分泌免疫系の画像研究による異常など、数多くの共通した症状がある。また、相違点もみられているがそれはわずかである。

### 病態生理学

痛みが感覚であるとする、侵害受容はそのプロセスである。この侵害受容経路は次の3要素から成る。それらは、刺激発生の身体部位、信号を化学的に処理する脊髄、送られてきた信号から刺激を受けた部位とその強度を判断する脳である。FMSでは、侵害受容機構が活性化され、脊髄において疼痛が化学的に増幅されている。これは中枢性感作として知られている。

通常、末梢組織からの刺激は、無髄A- $\delta$ 線維とC線維によって脊髄に伝達されるが、中枢性感作においては、大径有髄線維が侵害受容経路となる場合がある。これらのニューロンは脊髄ニューロンと接しており、A- $\delta$ 線維やC線維に比べ、信号の伝達速度が速い。通常、これらの神経線維は、固有感覚や触覚の信号を伝えている。中枢性感作においては、これらの神経線維が受けた刺激が弱いものであっても、脊髄や脳は、それを痛みの信号で

あると判断してしまう。次に、サブスタンスPや神経成長因子がこの信号変換の調節に果たす役割について述べる。

遠心性の神経電気信号が脊髄後角に到達すると、化学的に変換される。この変換された電気信号を伝達するものには、様々な化学物質がある。その一つがサブスタンスPである。サブスタンスPは強力な血管作動性ペプチドで、痛覚や温度覚にも関与していると思われる)。サブスタンスPのC末端ペプチドや、その他グルタミン酸、アスパラギン酸プロスタグランジン、神経成長因子などの興奮性アミノ酸は、サブスタンスPを含むニューロンの成長を刺激する。その他の関連する神経化学物質は、侵害受容経路を阻害する働きを持っている。例えば、脳幹の縫線核に由来するセロトニンは、脊髄後角領域に放出され、サブスタンスPの放出を阻害するため、侵害受容経路のダウンレギュレーションが生じる。

求心性の疼痛信号の強度が決定すると、脊髄神経ニューロンが活性化される。信号は、その後脊髄視床路で元の刺激とは反対側に交差し、脳幹から視床へ到達する。ここで、信号は大脳帯状皮質あるいは帯状回、そして感覚運動野に至る。

他の複雑な生理学的プロセスと同様に、侵害受容機能に障害が起ることがある。異痛症は侵害受容障害の一つで、通常は痛みを感じないような刺激によって痛みが引き起こされるものである。FMS患者では、解剖学的に圧痛点と呼ばれる場所では、 $4\text{kg}/\text{cm}^2$ 以下の圧力で痛みを感じるが、健康な人では、同じ程度の刺激を与えても痛みとはならない。侵害受容が著しくあるいは慢性的に増幅されると、神経回路網や様々なレベルでの伝導率が半永久的に変化するため、異痛症を引き起こすと考えられる。この半永久的なプロセスは、ニューロプラスティシティ（神経可塑性）として知られている。

現在までにアメリカおよびスカンジナビアで行われた4つの異なる調査によると、FMS患者の脳脊髄液（CSF）では、健康人と比べてサブスタンスPの濃度が著しく高い。<sup>244,249</sup> FMS患者におけるCSF中の平均サブスタンス

Pレベルは、通常より2~3倍高い。サブスタンスPレベルが上がると、痛覚が増大あるいは亢進する。医師がこういった情報を用いて、FMSの検査としてCSF中のサブスタンスPレベルを測定すれば、検査の感度は84%、特異性は100%となるであろう。<sup>250</sup>

脊髄のC線維およびA-β神経終末が、ちょうど木の根が延びるかのように発芽および成長し始め、神経がお互いを認識し侵害受容を引き起こす部分では、末梢神経の再配置にくわえて、脊髄および脳内に痛覚の増幅システムも存在し、興奮性の閾値にも影響を与えると考えられる。これには脊髄のn-Methyl-D-aspartate(NMDA)受容体が重要な役割を担っていることが知られている。既に述べたように、アスパラギン酸やグリシンなどの興奮性アミノ酸は、NMDA系を活性化し、ダイノルフィンAのレベルを上昇させる。最近のノルウェーからの報告によると、FMS患者では、ダイノルフィンも上昇していることが示されている。<sup>94</sup>

最近の研究から、脊髄に終末をもつこれらA-β線維やC線維の周りを満たす神経成長因子（CNGF）濃度が上昇することによって、太い有髄線維（A-β線維）がサブスタンスPの中で発芽・再生し、C線維が生成されるということがわかっている。

FMS患者では、健康人コントロール群に比べてCSF中の神経成長因子の濃度もまた4倍も上昇する。<sup>94</sup>この研究で驚くべきことには、この4倍というのが、一次性FMS患者にしかみられなかったことである。二次的な症状（慢性関節リウマチなどの炎症疾患、変形性関節症や腰痛などの疼痛疾患に対する二次的なもの）が認められる患者では、脊髄液中のNGF濃度が有意に上昇することはなかった。したがって、脊髄液のNGF濃度が上昇することは、一次性FMSに特有のものであると思われる。

FMS患者の脊髄液中のサブスタンスP濃度は著しく上昇するが、一次性、二次性、局所性の疼痛障害をもつどの患者群においても、サブスタンスP濃度は上昇しており、有意差は認められなかった。これらの患者において

は、実際の炎症部位あるいは組織損傷部位で末梢性に働くNGFによって、サブスタンスPの濃度が増加する傾向がある。マウスの脊髄液中にNGFを注射すると痛覚感受性が増大することがわかっているため、Larsenは感覚線維（脊髄）をBathingしても痛覚感受性が上がり、サブスタンスPの貯蔵量が増加するのではないかと述べている。

いずれにせよ、セロトニンなど抗侵害受容性の神経伝達物質による調節がうまく行かないことが、FMS患者においてサブスタンスPレベルが高い原因となっていると少なくとも考えられる。必須アミノ酸のトリプトファンは、不可逆的にヒドロキシトリプトファンへと変換され、さらにセロトニンとなる。その後、セロトニンは代謝を受けて5ヒドロキシインドール酢酸（5HIAA）となるが、FMS患者の場合この物質もまた脊髄液中における濃度が低いことがわかった。<sup>19,251</sup>

血小板は、末梢血におけるセロトニンの主な供給源である。FMS患者と健常なコントロール群におけるセロトニンおよび血小板の濃度を比較した研究においては、FMS患者の血小板中のセロトニン濃度が有意に低かった。FMS患者の血小板セロトニンは、疼痛閾値の平均値と相関性があった。FMS患者の尿サンプルの24時間分析では、5 HIAAの排泄が、コントロール群より少ないことがわかった（これはCFS患者やFMS以外の患者にはあてはまらない）。

FMSが、男性より女性に多くみられるというのはよく知られている。通常、健常女性は健常男性と比較して、脳内で合成されるセロトニンが約7分の1しかないというのは興味深い点である。この歳こそ、女性が慢性疼痛症候群を発症する危険性が高い理由を説明するものかもしれない。健常な男女における血中トリプトファンレベルを低下させる実験では、セロトニンの生成が男性で7分の1、女性では42分の1まで低下した。<sup>252</sup>

### FMSにおける精神的苦痛

多くの証拠が示しているように、心理的苦痛というのはFMSにおいて経験する痛みや全

ての病的状態の中核をなすものである。<sup>253,254</sup>完全に合意が得られているわけではないが、心理的苦痛の増加はFMSの一般的特徴である。心理的苦痛は、FMSのみならず慢性関節リュウマチにおいても、痛みを感じる圧痛点数と非常によい相関がある。実際、痛みを感じる圧痛点数は、苦痛のレベルに対してほぼ比例関係を示している。Wolfが示しているとおり、「FMSの診断の有無に関わらず、圧痛点数のカウントは、苦痛における赤沈のような役割を果たしている」。<sup>250</sup>高度な不安や苦痛は、痛みが消失するという確信がもてないことや心的外傷歴を持つことと合せて、急性の疼痛が慢性化するかどうかを予測する指標となる。

FMSの診断を受けた患者は、心理的苦痛のレベルによって異なるグループに分けることができる。その範囲は、重傷度によって「適応者」つまり臨床上順調な患者から、高度な機能障害のある患者、つまり治療に対する反応が非常に弱い患者にわたる。<sup>255</sup>上述した、痛みと心理的苦痛の関係は、ストレスマネジメントプログラムをおこなうことで、自立、適応、うつ、痛みなどの度合に改善が見られることから理解できる。心理的苦痛は、CFS患者、特にFMSを発症しているサブグループにも認められる。ストレスの原因には様々なものがあるが、CFSの場合は、疲労、そして予後の不確かさ（患者によってはより重要となる）の両者がストレスの原因になっている。

### 筋の異常と機械的要因

線維筋痛症患者の僧帽筋は、ATP、ADP、クレアチンリン酸、潜在的エネルギー含有量が有意に少なく、AMPとクレアチンが健常者より多かった。<sup>25</sup>しかし、健常者を運動レベルと活動量でマッチさせると、筋構造や代謝に有意差はみられなかった。我々は、時に認められる筋肉の異常は、筋肉を動かさないことや痛みが続発するものであると考えている。しかし、Laneらによる最近の研究においては、従来のFMSとは対照的に、105名のCFS患者における筋線維の特徴および運動後の乳酸反応について調べている。<sup>257</sup>

レーザー・ドップラー血流測定法および赤外線温度計による皮膚温度測定法を用いて行われた最近の研究から、FMS患者では圧痛点上の皮膚に血管収縮が起こっていることが分かった。これは、FMSでは圧痛点上の皮膚において局所的な低酸素状態が起っており、ミトコンドリアにおける酸化リン酸化によるATP合成が低下しているという説を支持するものである。<sup>258</sup>

最近の研究から、FMS患者では成長ホルモン産生が30%減少しており、特に早朝に顕著であることがわかっており、これは、第IVステージの睡眠に異常があるためかもしれない。副腎皮質ホルモン放出ホルモン（CRH）は、成長ホルモンに対する拮抗作用を示すソマトスタチンの放出を促進する。成長ホルモンレベルが低下すると、DHEAも減少する。これらが減少することによって筋肉の同化作用も障害をこうむることとなり、線維筋痛症患者の筋肉は障害を受けやすくなる。

P-31磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）により測定を行った最近の報告から、FMS患者の筋肉には顕著な代謝異常が起っていることがわかった。<sup>259</sup>スペクトロスコピーカメラは、ATP、クレアチンリン酸（PCr）、無機リン酸（Pi）を測定するために大腿四頭筋の上に直接設置した。

FM患者の筋肉におけるATPおよびPCrの絶対値は、安静時および25%MVで運動時の健常コントロール群と比較して、有意に少なかった（15%）。これらの知見はむしろ生検による測定結果とよく一致するものであり、前脛骨筋における非圧痛点あるいは健常なコントロールの筋肉と比較して、FM患者の僧帽筋における圧痛点では、ATPが17%、PCrが21%減少していた。<sup>260</sup>ビジュアル・アナログ・スケール（VAS）により評価すると、患者の筋肉におけるATPおよびPCrレベルの低下は、筋力低下あるいは疼痛といった臨床所見とは逆の相関を示していた。<sup>40</sup>FM患者では赤血球中のATP減少が認められており、ATPの減少は、これまで考えられていた以上に広く全身的に起っているのではないかと思われる。

## 診断

CFS患者とFMS患者は、ともにコルチゾールレベルとCRHレベルが低い。<sup>261</sup> また、FMS患者はインシュリン様成長因子1（IGF-1）と成長ホルモンの濃度が低い。<sup>262,263</sup> CFSにおいては、これらのマーカーの測定結果に整合性はみられていない。また、FMS患者は、血清中セロトニン<sup>264</sup>や脳脊髄液中セロトニン代謝物のレベルが低い。CFS患者では、血漿中セロトニン代謝物レベルが高い。<sup>251,254</sup> FMSは、脳脊髄液中の痛みを促進する因子（神経成長因子、サブスタンスP）レベルが高いことも特徴であるが、CFS患者ではこれらの因子についてまだ評価が行われていない。

MRIによる脳構造の研究によると、CFS患者は健常者と比べて皮質下白質病変が多いことにより特徴づけられる。FMS患者におけるMRIによる脳構造の研究は、報告されていない。SPECTやPETを用いた安静時の局所脳血流量の検査から）、CFS患者とFMS患者で異なる結果が得られている。一般に、CFS患者における測定結果は、一貫性がみられない場合が多いが、脳幹の血流低下がみられるとする2件の報告がある。最近のイギリスの研究によると、健常者対照群と比較してCFS患者では、視床の血流量が増加していることがわかった。<sup>266</sup> 同じ研究グループによる2件の論文では、それとは対照的に、安静時のFMS患者において、視床および尾状核の血流低下がみられたと報告している。<sup>267</sup>

また、同グループによる予備試験の結果では、健常者では痛みを伴う圧刺激が右半身に加えられると、対側の体性感覚皮質、視床、前部帯状皮質における血流量が有意に増加することを示している。<sup>39,268</sup> しかし、FMS患者とFMSの基準を満たしていないCFS患者では、両側の体性感覚皮質、帯状皮質で血流が増加する。<sup>264</sup> これらの知見は、FMSおよびCFSとも感覚情報の処理過程が変化したことが特徴であるということを示唆している。

一方、神経内分泌系の研究から、FMSでは、脊髄のNMDA受容体の過剰興奮性が脳への上行性知覚を増加させ、痛みを増幅することが示唆されている。CFS患者は、通常、筋骨

格系の痛みを訴えるが、FMSの診断基準を満たしていない患者では、体の各部位に圧刺激を与えても感覚異常を示すことはない。FMS患者は、CFS患者よりも疼痛閾値が低い。<sup>249, 269</sup> また、ランダムに負荷した刺激の強弱を識別する能力も、CFS患者群や対照群より高い。

FMSと慢性疲労患者のHead-up tilt試験を比較した最近の報告では、両者に有意な差がみられることから、FMSとCFSではホメオスタシス反応が異なっている可能性が指摘されている。<sup>269, 270</sup> 最後に、両疾患では免疫変調調節が重要となっている。CFSでは、TH2応答が亢進していると思われる。FMS患者とは異なり、CFS患者では活性化されたヘルパーT細胞によるTH1サイトカインの産生は少ないが、IL-5やTH2サイトカイン（特定の細胞を刺激し抗体を産生する）を多く生産する。FMS疼痛が生じると、サブスタンスPは、IL-8やIL-6など、そのほかのサイトカインを刺激すると思われる。IL-8は筋原性の疼痛、IL-6は痛覚過敏を引き起こす。したがって、これらは、CFS患者で認められるFMSの疼痛症候群において、何らかの役割を担っているという仮説が考えられる。<sup>254</sup>

こういった背景から、両疾患には大きな差があるが、CFS患者の多くがFMSを併発していることがわかる。異痛症における痛覚経路の概念は、両疾患における疼痛の理解と治療に大変重要である。

### 臨床検査

圧痛点の評価は、痛覚計や圧痛計、圧力計など、単位面積あたりの負荷を正確に測定できる測定装置を用いて、また触診によって行うが、これが診断上有用であることについては、客観的な報告がなされている。対照試験においてはそういった機具が有効であるが、通常、臨床においては触診で十分である。また、この9組の圧痛点が全てを網羅しているというわけではないが、代表的なものである。

検査では患者の健康状態は良好であり、明

白な全身疾患や関節の異常はみられないが、汎発性（広範な）の筋肉の深部痛を訴えている場合が多い。そのほか、よくみられる検査所見として、筋肉の“痙攣”や索状硬結（瘤と呼んでいる患者もいる）、また、Skin roll tenderness、皮膚描記症、寒さに曝された脚部に多く現れる皮膚の紫斑などの皮膚過敏があげられる。この紫斑は、網状皮斑とされることもあるが、より正確には大理石様皮膚であると考えられる。通常、これらの臨床所見は、FMSを併発していないCFS患者にはみられない。CFSとは対照的に、FMS患者では、FMSがSLEなどの疾患の一部でない限り、アデノパシーや発熱がみられることはない（狼瘡や他の自己免疫疾患は、その特有の症状によって鑑別することができる。つまり、関節の熱感と腫れといった関節炎、胸膜炎、腎炎、より特異的なのは抗DNA抗体陽性や低補体で、これらはCFSやFMSには全く認められない）。

CFSにおいても、関節炎や関節痛がみられることがある。しかし、一般に関節の熱感や腫れは伴わない。関節痛が継続する症例は多いが、間欠的に寛解/憎悪を繰り返す場合が一般的である。

### 治療法

#### 非医学的治療法

非医学的療法は、FMSの治療に広く用いられているにもかかわらず、対照試験がほとんどおこなわれていない（表8-1参照）。対照試験がおこなわれている数少ない治療法としては、Cranial electrotherapy、Cardiovascular fitness training (CFT)、<sup>271</sup> バイオフィードバック、<sup>272</sup> 催眠療法、<sup>273</sup> 認知行動療法があげられる。<sup>274</sup> 線維筋痛症患者42人に、CFTまたは柔軟体操を無作為に割り当て20週間のプログラムをおこなった。その結果、CFTをおこなった患者の83%で、エアロバイク運動による体力の向上がみられた。また、CFT群では、圧痛点の疼痛閾値、患者と医師による総合評価において、有意に改善した。しかし、疼痛の強さや睡眠障害に関しては両群間で有意差は認められなかった。

FMSにおけるCFTの効果には、筋血流量や

CNSに起因する痛覚の改善など広範なメカニズムが関わっていると考えられ、内因性オピオイドの活性化との関連も考えられる。また、強い運動は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）とコルチゾールの分泌を増やし、鎮痛作用を促進すると考えられる。

EMGバイオフィードバックトレーニングに関しては、線維筋痛症患者12人に、EMGバイオフィードバックまたはプラセボバイオフィードバックを無作為に割り当て、対照試験をおこなった例が一報だけ発表されている。<sup>273</sup> それによると、EMGバイオフィードバック群において、疼痛、朝のこわばり、圧痛点に関して有意な改善がみられている。また、難治性FMS患者40人においては、理学療法よりも催眠療法が効果的であった。催眠療法をおこなった患者群では、圧痛点を除く、疼痛、疲労、睡眠、総合評価に関してより良い結果が得られている。<sup>274</sup> Goldenbergは、注意深い瞑想によるリラクゼーションプログラムが、FMSに有効であるとしている。その他、まだあまり研究されていない非医学的治療法として、経皮的電気神経刺激（TENS）、鍼治療、レーザー治療、圧痛点注射などがある。最近では、Cranial electrotherapyと呼ばれる新しい療法が、FMS治療法の一つとして提案されている。<sup>275</sup> この療法の二重盲検法試験がおこなわれており、生活の質（QOL）や睡眠の改善、不安の軽減に関して、100%相当の効果がみられている。また、疼痛緩和に対しても、それほど劇的ではないが、効果がみられている。

FMS症状の軽減に電気鍼が有効であるとする最近の研究があり、70名の患者群と偽鍼治療群のランダム化比較試験の結果、電気鍼治療により痛覚閾値や疼痛の程度（Visual analog scaleによる）、睡眠の質の改善効果がみられている。<sup>276</sup>

#### 医学的治療法

FMSやCFSでは組織の炎症が起こっているという証拠は得られていないが、これまでに抗炎症剤が多く用いられ、対照試験もおこなわれてきた。<sup>60</sup> しかし、臨床試験において、治療量のNaproxen（Naprosyn）とIbuprofen

（Motrin, Advil, Nuprin）、および20mg/dayのPrednisoneを投与してもプラセボに対する有意差が認められなかった。非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）は、中枢神経系（CNS）に作用する薬剤との併用により相乗効果を表すこともあるが、その効果は通常の鎮痛剤と同程度である。<sup>140</sup> 抗炎症剤は、FMSの症状よりもむしろ、関節痛と筋肉痛を伴う慢性疲労に対する投与が有効である（表8-2参照）。

対照的に、ある種のCNS活性を有する薬剤（特に三環系薬剤、Amitriptyline、Cyclobenzaprine）において、プラセボより有効性が認められている。試験で用いられたAmitriptylineの投与量は、25-50mgの範囲で、通常、就寝時に単回の投与が試みられている。<sup>139</sup> ある報告によると、Amitriptylineの投与により、プラセボまたはNaproxenと比較して、疼痛、睡眠、疲労、患者および医師による全体評価、用手による圧痛点スコアの顕著な改善がみられている。また、Cyclobenzaprine 10-40mgの分割投与によっても、疼痛、疲労、睡眠、圧痛点スコアに改善がみられている。<sup>277</sup> 三環系薬剤により、臨床上有意な効果が認められたのは患者の25-45%のみであり、その効果はいずれも頭打ちとなる可能性がある。

その他、Venlafaxine（Effexor）<sup>163</sup>、Alprazolam（Xanax）、<sup>279</sup> Temazepam（Restoril）、<sup>168</sup> Fluoxetine（Prozac）、<sup>280</sup> 5-hydroxytryptophan<sup>281</sup> などの三環系抗うつ剤および各クラスのCNS活性薬剤、Carisoprodol（Soma）、<sup>282</sup> Acetaminophen（Paracetamol）<sup>169</sup> などの鎮痛剤は、予備研究において多少の効果がみられている。

Bennettは、FMSおよび低IGF-1の女性患者50名を対象に、遺伝子組み換えヒト成長ホルモン治療の効果について評価した。<sup>258</sup> 無作為化二重盲検プラセボ対照試験がおこなわれ、FMSであり低IGF-1を示す女性患者に対して9ヶ月間成長ホルモンを毎日投与した結果、全症状および圧痛点数の改善がみられている。同様に、Bennettは、成長ホルモン放出因子（アミノ酸）、オルニチン、グルタミン、アルギニンに対しても検討し、数名の患者で劇的な効果が得られた（未発表）。

Clonazepam（Klonopin）などの

Benzodiazepine (就寝前に0.5-1mg) の投与は、睡眠の改善や筋肉の弛緩の効果があり、また、レストレスレッグ症候群に有効である。精神測定検査においても、抑うつおよび不安状態のスコアが有意に改善した。機能症状に対してはTropisetron治療を長期間おこなうことにより改善がみられた。ドーパミンの多い患者や血漿中5-HT濃度の低い患者は、治療に対する反応が良好である傾向があった。<sup>283, 284</sup>

Adenosyl methionineは、脳内の多くのメチル化反応におけるメチル基供与体であり、抗うつ作用を持つ。プラセボ治療では、有意な改善はみられていない。患者11名にVenlafaxine (Effexor)を8週間投与したオープントライアルでは、55%の患者に50%以上のFMS症状の緩和がみられている。生涯にわたる精神的疾患（特にうつ病と不安症）を持つ場合には、Venlafaxineの有効性が期待できる。<sup>163</sup>

上述のように、侵害刺激により活性化されたC線維は、アスパラギン酸等のアミノ酸の放出を促し、これによってNMDA受容体が活性化され、疼痛信号を発生させる。非競合的NMDA受容体拮抗薬である麻酔薬Ketamineは、Lidocaineやオピエート（アヘン誘導体）よりも、FMSの疼痛を軽減する効果が高い。

Tramadol (Ultram)は、脊髄におけるノルエピネフリンとセロトニンの抑制効果を持つ弱オピオイド鎮痛薬で、下行性疼痛抑制系を強化する働きを持つ。最近の多機関共同研究により、Tramadolが安全性と有効性において非常に優れていることが示されている。<sup>285</sup> この研究では、患者の約90%においてFMSの疼痛に対するTramadolの有効性がみられている。

最後に、まれな例であるが、一部の患者ではより強い鎮痛剤が必要となる場合もある。慎重な患者選択が必要だが、FMS患者に対して麻薬の投与も考えられる。<sup>286</sup> しかし、この点に関しては、まだ議論がなされている。筆者は、麻薬を使用する場合には、患者がその使用とその後の経過観察に同意すること明示した麻薬使用承諾書を作成することを条件と

し、依存性の危険を低減するため、長時間作用型の麻酔を使用している。また、医師は、薬物依存性や耐性、偽常習性（薬物探索行動の一つ。疼痛は十分に緩和しているが、疼痛の緩和のために薬物を探し続ける。中毒と誤認される場合が多い。）を理解しておく必要がある。

長期にわたって行われたFMSの研究は少数であるが、FMSによる持続痛や機能上の著しい影響が示されている。39名の患者について3年間継続して追跡調査を行った結果、患者の80%以上がFMSに対する薬物療法を続けているが、67%が悪化ないし変化がないと答え、中等度から重度の疼痛がある上、この3年間症状に大きな変化もなかった。<sup>287, 288</sup> 改善をもたらした因子は、被験者の年齢層が低いこと、調査開始時の総合スコアと疼痛スコアが低いことである。これら被験者の大部分について8年後に行った最近の追跡調査によると、すべての患者にFMSの症状がみられているが、65%が診断を受けた時点に比べてよくなっていると答えている。

## 結言

FMSにおける低い疼痛閾値、関節痛、筋肉痛などの症状群は、CFS患者にも共通している。慢性疲労症候群とFMSは、疼痛症状の点において重複している場合が多く、FMSにおける異痛症、中枢性疼痛過程、侵害受容器障害などの概念が、CFSの疼痛に対しても適用できるであろう。FMSにおける典型的な圧痛点と異なり、FMSでは疼痛閾値が低いなどの違いはあるものの、大多数のCFS患者において関節痛や筋肉痛がみられる。両疾患の症状の緩和には、非薬理的、薬理療法的な多角的アプローチが有効である。

翻訳：浅野、佐藤、阿部、岡田、Co-Cure-Japan  
医学監修：小倉 丘（医療法人 高梁整形外科医院、整形外科医）

**表8-1 CFSの疼痛に対する非医学的治療法**

対照試験により効果が示されている治療法

- ・心血管系フィットネストレーニング
- ・アクアセラピー
- ・EMGバイオフィードバック
- ・電気鍼
- ・Cranial electrotherapy stimulation
- ・催眠療法
- ・認知行動療法

一般試験により効果事例が示されている治療法

- ・経皮的神経刺激
- ・局所注射
- ・学際的治療

・Resonance biofeedback

- ・霊気
- ・フェルデンクライス法
- ・神経筋疎通療法
  - 太極拳
  - ヨガ
- Myofascial release technique
- 頭蓋仙骨療法
- アレキサンダーテクニック
- Strain counter strain therapy

一般試験により効果が認められなかった治療法

- ・超音波治療

**表 8-2 筋骨格系疼痛を訴える CFS 患者の治療に使われた事のある薬物**

分類	薬の名称	副作用
抗痙攣剤	ガバペンチン(Neurontin) クロナゼパム(Klonopin)	眠気、めまい、運動失調
抗うつ剤	三環系抗うつ剤: アミトリプチリン(Elavil) <sup>1</sup> デシプラミン(Norpramin) ドクサピン(Adapin, Sinequan) ノルトリプチリン(Pamelor)	傾眠、めまい、口の渇き、便秘
	SSRIs: フルオキセチン(Prozac) <sup>1</sup> パロキセチン(Paxil) <sup>1</sup> Nefazodone (Serzone) <sup>1</sup> Sertraline (Zoloft) <sup>1</sup>	吐き気、頭痛、不眠
	その他: トラゾドン(Desyrel)	傾眠、口の渇き、めまい、頭のふらつき
	ベンラファクシン(Effexor) <sup>1</sup>	吐き気、めまい、眠気、不眠
中枢作用性交感神経作動剤	Tizanidine HCL (Zanaflex)	口の渇き、眠気、不眠
ホルモン剤	Somatotropin (Nutropin, Serostim)	頭痛、筋肉痛または筋力低下、軽い高血糖の症状
	成長ホルモン <sup>1</sup>	がん細胞の成長を促進する可能性あり
	成長ホルモン誘発剤(アミノ酸)	がん細胞の成長を促進する可能性あり
	オキシトシン	乳汁分泌、短期間の顔面紅潮やひりひりする痛み

	デヒドロエピアンドロステロン	にきび、生理不順
軽い中枢神経興奮剤	メチルフェニデート(Ritalin) mogafinil (Provigil)	緊張感、不眠
モノアミン酸化酵素阻害剤	フェネルジン(Nardil)	めまい、頭痛、傾眠
筋弛緩剤	カリソプロドール(Soma) <sup>1</sup>	傾眠、めまい、眩暈
	シクロベンザプリン (Flexaril) <sup>1</sup>	傾眠、口の渇き、めまい
	メタキサロン(Skelaxin)	吐き気、嘔吐、胃腸障害
	メトカルバモール(Robaxin)	頭のふらつき、めまい、傾眠
	オルフェナドリン(Norflex)	口の渇き、頻脈、動悸
非麻薬性鎮痛剤	トラマドール(Ultram) <sup>1</sup>	めまい、傾眠、頭痛
非ステロイド抗炎症剤	ナプロキセン(Aleve, Naprosyn <sup>2</sup> )	めまい、頭痛、吐き気、鼓腸、 下痢、便秘、胃腸障害と胃痛
	シクロオキシゲナーゼ2阻害 薬: celecoxib (Celebrex)	鼓腸、下痢、めまい、頭痛、 胃腸障害と胃痛
	rofecoxib (Vioxx) <sup>2</sup>	めまい、軽い倦怠感、脱力、 下痢、胃腸障害と胃痛

分類	薬の名称	副作用
オピオイド	コデイン モルヒネ (MS Contin) オキシコドン (Oxycontin)	中毒性、鎮静作用、意識混濁、吐き気、嘔吐、食欲不振
オピオイドと結合オピオイド	オキシコドンとアセトアミノフェン(Percocet) オキシコドンとアスピリン(Percodan) アセトアミノフェン(Tylenol #3 & #4)	中毒性、めまい、傾眠、吐き気、嘔吐
オピオイド作動剤/拮抗剤	ナルブフィン(Nubain)	中毒性、めまい、傾眠、意識混濁
オピオイド増量剤/抗嘔吐剤	ヒドロキシジン(Vistaril)	めまい、傾眠、眠気、意識混濁
一般市販薬剤	アセトアミノフェン(Tylenol, Anacin-3, Panadol, Phenaphen, Valadol)	頭のふらつき
	アスピリン	胸焼け、消化不良、耳鳴り
	イブプロフェン (Advil, Motrin, Nuprin)	めまい、頭痛、吐き気、鼓腸、下痢
	SAMe <sup>1</sup>	なし
	5HTP	なし
	リンゴ酸 <sup>1</sup>	なし
	マグネシウム <sup>1</sup>	下痢、吐き気
解毒剤 (疑わしい)	guaifenesin	粘液の増加、痛みの増加
5HT <sub>3</sub> レセプター拮抗剤	tropisetron (アメリカでの試験的使用)	不詳
麻酔剤	リドカイン	非経口投薬のときに心不整脈
サブスタンス P 拮抗剤	カプサイシン <sup>1</sup>	体が熱く感じる、接触により目の焼けるような感じ
NMDA レセプター拮抗剤	Ketamine デキストロメトルファン	中毒性

1 プラセボ対照試験で効果が見られている

2 有効であるといわれている