特集

線維筋痛症の臨床：痛覚変調性疼痛とその治療

松 本 美 富 士*

はじめに

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）は比較的頻度の高い慢性疼痛性疾患であるにもかかわらず，本邦では馴染みがない疾患・病態である。その結果，プライマリケアレベルで診断されることがなく，適切な医療が提供されずに，患者は長期に病み，その日常生活動作（ADL）・生活の質（QOL）は著しく悪い状況にある。

そこで，ここではFMの現在までに明らかにされている臨床的事項について，本邦の状況を考慮しながら網羅的に解説する。

Ⅰ．疾患概念と歴史

FMは身体の広範な部位の筋骨格系の慢性の疼痛（慢性広範囲痛：chronic widespread pain：CWP）とこわばりを主症状とし，解剖学的に明確な部位に圧痛（圧痛点の存在）を認める以外，他覚的ならびに一般的臨床検査所見に異常はない。治療抵抗性であり，疲労感，睡眠障害，認知症状や抑うつ気分など多彩な身体および精神・神経症状を伴い，中年以降の女性に好発する原因不明のリウマチ性疾患である[1]。FMの疼痛は，痛みの国際分類では慢性一次性疼痛である。病態分類では，侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛ではなく，第三の痛みである痛覚変調性疼痛（nociplastic pain）[注)]の代表的疾患に分類される。

一方，FMは明らかな器質的原因によって説明できない身体的訴えがあり，それを苦痛と感じて日常生活に支障をきたす病態である機能性身体症候群（functional somatic syndrome：FSS），また辛い症状が長期間続いているにもかかわらず，いくら調べても医学的な異常を認めない症状であるとして，医学的に説明困難な身体症状群（medically unexplained symptoms：MUS）などにも分類される。

FMは新興疾患ではなく，古くから同様の病態が知られていた。結合織炎（fibrositis）など様々な名称でよばれていたものを1990年米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）による疾患概念の定義，分類基準が提案され，FMあるいは線維筋痛症候群（fibromyalgia syndrome：FMS）が一般的となった[2]。

注）痛覚変調性疼痛（nociplastica pain）：「末梢侵害受容器の活性化を引き起こす実質的または切迫した組織障害の明確な証拠がないにもかかわらず，あるいは痛みを引き起こす体性感覚系に疾患や病変の証拠がないにもかかわらず，侵害受容が変化することによって生じる痛み」と定義されてる。

Ⅱ．疫　学

FMの海外における有病率[3]は，米国の一般人口の2%（女性3.4%，男性0.5%），プライマリケアでは1.9～3.7%，リウマチ外来では20%

Key words
線維筋痛症，広範囲慢性疼痛

* Yoshifuji Matsumoto：地方独立行政法人 桑名市総合医療センター膠原病リウマチ内科 / 藤田医科大学七栗記念病院内科

(3～20%)をFMが占めると言われている。一方，本邦の有病率は厚生労働省研究班(2005)住民調査では人口比1.7%と推計されている。インターネット調査(2011)でも20歳以上の有病率は2.1%と，欧米とほぼ同様である[4]。このように，FMは同じリウマチ性疾患代表である関節リウマチが0.7～1.0%に比して，比較的頻度の高い疾患である。この認識が，FMの診療にあたって重要である。

性差は女性優位であり，本邦の症例では男：女＝1：4.8(欧米1：7～8)である。若年発症例(全体の4.1%)もあるが，推定発症年齢は43.8 ± 16.3(11～77)歳である[4]。FMにも家族集積性があるが，遺伝的要因については明らかでない。

Ⅲ．病型分類

FMは各種膠原病，リウマチ性疾患，その他の疾患と，しばしば併存することがある。一次性と二次性とに分類されるが，本邦の症例では3：1と一次性FMが優位である。二次性の基礎疾患として，関節リウマチ(rheumatoid arthritis：RA)，変形性関節症(osteoarthritis：OA)，脊椎関節炎(spondyloarthritis：SpA)，その他の全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus：SLE)やシェーグレン症候群(Sjögren's syndrome：SS)などの膠原病，また整形外科的疾患である筋・筋膜性腰殿部痛，頸肩腕症候群などとの頻度が高く，その他に甲状腺疾患などがある。逆に，既存の膠原病・リウマチ性疾患の経過中にFMを併発する頻度は，一次性SSで約1/3，SpAで17.1%，SLEで9.5%，RAは12%，OAで7%との報告がある[4]。

Ⅳ．病因，病態生理

FMの病因・病態については，これまで各種領域からの検討が行われてきたが，未だ不明である。しかし，その病態として痛みの慢性化により，痛みの中枢性感作が成立していることから，FMは中枢性感作症候群(central sensitivity syndrome：CSS)[3]として捉えられている。すなわち，痛みの上行性伝達系の過剰興奮と下行性疼痛抑制系の機能低下などの疼痛伝達経路の機能障害によって，疼痛過敏やアロディニア(異痛症)が発生するとの考え方である。さらに最近，活性化ミクログリアに特異的に結合するリガンドによる分子イメージング法(PET-CT画像)の検討が行われた。その結果，線維筋痛症，慢性疼痛や種々の精神・神経疾患において，脳内ミクログリアの集簇・活性化が確認されている。すなわち，脳内ミクログリア活性化症候群の一つとして，FMを脳内神経炎症(neuroinflammation)による病態であるとの報告[5]が注目されている。また，脳内の神経回路の接続性(connectivity)の異常やdefault mode network異常，シナプス領域の受容体の遺伝子発現異常，自己免疫等が示され，今後の研究が期待される。

Ⅴ．臨床症状と症候

FMの中心症状は，全身の広範な慢性疼痛と解剖学的に明確な部位の圧痛(圧痛点)の存在である。疼痛は体軸に集中する傾向があり，びまん性のこわばりをしばしば伴い，一般に朝に悪化する。また慢性痛であっても，日差・日内変動があり，しかも激しい運動や不活動，睡眠不足，天候，心身ストレスなどによって悪化することが多い。さらに，二次性FMでは原病の悪化・再燃によりFMも悪化するとされている。

一方，痛み以外の随伴症状として，身体症状には激しい疲労・倦怠感，微熱，不定愁訴的各種臓器症状があり，神経症状には頭痛・頭重感，四肢の感覚障害，手指のふるえ，めまい，浮遊感などがあり，精神症状には睡眠障害(睡眠時無呼吸を含む)，抑うつ，認知症状，不安感，焦燥感，集中力低下，意識障害などがある(**表1**)[4]。痛み以外の症状は，いわゆる不定愁訴的なものが多い。

Ⅵ．検査異常

検査所見では，通常の一般的検査で明らかな異常を認めず，検査異常を認める場合は，FMの診断そのものに再考が必要である。リウマトイド因子や抗核抗体は健常者と差はないが，一部のFMで抗電位依存性K^+チャネル複合体[voltage-gated potassium channel (VGKC) complex]抗体の存在が確認されるが，有痛性のミオパチーとの鑑別が重要である[6]。二次性FMでは，基礎疾患による

表 1　線維筋痛症の臨床徴候

1．主要症状
• 全身の慢性疼痛と解剖学的に明確な部位の圧痛 • びまん性のこわばり
2．随伴症状
• 身体症状：微熱，疲労感・倦怠感*，手指のこわばり，手指の腫脹**，関節痛，レイノー現象，盗汗，過敏性腸症候群，動悸，乾燥症状*，呼吸苦，嚥下障害，間質性膀胱炎，生理不順月経困難症，体重の変動，寒暖不耐症，顎関節症，低血圧，各種アレルギー症状，僧帽弁逸脱症，恥骨部痛など • 神経症状：頭痛・頭重感*，四肢のしびれ，手指のふるえ，眩暈，耳鳴，難聴，羞明，視力障害，筋力低下，筋脱力感，restless leg syndrome など • 精神症状：抑うつ症状*，不安感*，焦燥感，睡眠障害（不眠，過眠），集中力低下，注力低下，健忘，記銘力障害，起床時の不快感など

* 欧米症例に比して本邦例で出現頻度が高い。
** 欧米症例に比して本邦例で出現頻度が低い。

（文献 6 より引用）

表 2　米国リウマチ学会（ACR）の線維筋痛症分類基準

1．「広範囲の疼痛」の既往がある。
定義：疼痛は以下のすべてが存在するときに「広範囲の疼痛」とされる。身体左側の疼痛，身体右側の疼痛，腰から上の疼痛，腰から下の疼痛，さらに体幹中心部（頸椎，前胸部，胸椎，腰椎のいずれかの痛み）が存在する。
2．手指による触診で 18 カ所の圧痛点部の 11 カ所に圧痛を認める。
定義：約 4Kg の強さの手指による触診で，図 1 に示した合計 18 カ所の圧痛点のうち 11 カ所以上に疼痛を訴える。

判定：上記の 2 項目を認める場合に線維筋痛症と診断（分類）される。「広範囲の疼痛」は少なくとも 3 カ月以上持続する必要がある。

（文献 2 より引用）

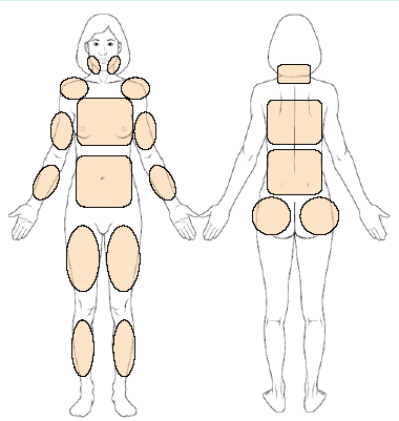
検査異常所見がみられるのは当然である。最近，痛みのバイオマーカー（臨床生理検査）として，痛みの off-set 現象が FM 診断に有用であることが示唆されている[7]。さらに，FM の一部（約 40%）に，皮膚生検（punch biopsy）で表皮の神経線維（A δ，c 神経線維）の密度の低下が確認されているが，small fiber neuropathy との異同が問題であり，FM と異なった疾患の可能性がある[8]。

Ⅶ. 診　断

FM の分類基準（**表 2**）[2] として ACR（1990）が一般的であり，広範囲の慢性（3 カ月以上）疼痛に加えて，解剖学的に定義された身体の部位 18 カ所のうち 11 カ所以上に圧痛点を確認することからなる。この基準は簡便であるが，感度（88.4%），特異度（81.1%）とも優れており，日本人を対象にした検討でもその有用性が検証されている[6]。一方，診断基準として 2010 年に ACR から診断予備基準が提案された（**図 1**）[9]。2010 年基準で重要なことは，FM に特徴的な疼痛以外の随伴徴候を積極的に取り入れ，プライマリケア医をも対象として作成された。さらに，米国疼痛学会（American Pain Society：APS）が関連学会や FDA と共同で，FM 診断基準（2019）を提案した[10]。これら基準のうち ACR1990，2010 年基準は日本人での有用性は検証されているが，APS 基準は不明である。

本邦では FM の馴染みがないことから，FM の最終診断がなされるまでに FM 以外の多彩な疑い病名や臨床診断がなされ（**表 3**）[6]，一部の症例では FM 以外の病名で実際に治療が行われ，効果がみられず紹介されることがしばしばある。

WPI：19か所 過去1週間の疼痛範囲数		
顎	右	左
肩	右	左
上腕	右	左
前腕	右	左
胸部		
腹部		
大腿	右	左
下腿	右	左
頸部		
背部	上	下
臀部	右	左
WPI 合計：		点



SS症候	問題なし	軽度	中等度	重度
疲労感	0	1	2	3
起床時不快感	0	1	2	3
認知症状（思考・記銘力障害）	0	1	2	3
合計：　　点				

SS一般的な身体症候	0：なし	1：少数	2：中等度	3：多数	
筋肉痛	過敏性腸症候群	疲労感・疲れ	思考・記憶障害	筋力低下	頭　痛
腹痛 腹部痙攣	しびれ・刺痛	めまい	睡眠障害	うつ症状	便秘
上部腹痛	嘔気	神経痛	胸　痛	視力障害	発熱
下　痢	ドライマウス	かゆみ	喘　鳴	レイノー現象	じん麻疹
耳鳴り	嘔　吐	胸やけ	口腔内潰瘍	味覚障害	痙　攣
ドライアイ	息切れ	食欲低下	発　疹	光線過敏	難　聴
あざが出来やすい	抜け毛	頻　尿	排尿痛	膀胱痙攣	
合計：　症候　　点　＋　身体症候　　点＝　　点					

＊本邦では身体症候：1：少数（1～5）、2：中等度（6～20）、3：多数（21～41）とする

以下の3項目を満たすものを線維筋痛症と診断する

WPI 7以上＋SS 5以上 またはWPI 3～6＋SS 9以上

少なくとも3カ月症候が続く

他の疼痛を示す疾患ではない

図1　線維筋痛症の診断予備基準（米国リウマチ学会 2010）

（文献9より引用）

表3　線維筋痛症診断までの臨床診断，疑診名（厚生労働省研究班 2004）

リウマチ性疾患	76.4%		慢性疼痛性疾患	15.0%	
関節リウマチ		41.0%	頸椎症		25.7%
シェーグレン症候群		14.6	頸肩腕症候群		20.0
多発性筋炎		12.9	腰痛症		11.4
膠原病		10.7	その他		42.9
全身性エリテマトーデス		4.5	精神疾患	15.9	
変形性関節症		3.4	うつ病		40.5
リウマチ性多発筋痛症		2.8	自律神経失調症		18.9
線維筋痛症		2.8	神経症		13.5
その他		7.3	心身症		13.5
診断不明	15.9		神経疾患	3.9	
異常なし	5.6				

（N=233）

（文献4より引用）

Ⅷ. 治　療

FM は原因不明のため特異的治療法はないが，これまで数多くの薬物療法，非薬物療法が試みられてきた。治療原則は不必要な治療をできるだけ排除し，患者・家族に FM を認識・受容し，睡眠の調整，適正な有酸素運動を行い，支援することである。薬物療法は抗うつ薬，抗けいれん薬（抗てんかん薬），弱麻薬性鎮痛薬が主体であり，非ステロイド抗炎症薬，グルココルチコイドは一般に無効である。その他に生薬，漢方製剤を含む実に様々な薬物療法，ならびに鍼灸療法などを含めた統合医療が行われてきた。本邦の公的保険では，プレガバリン，抗うつ薬（デュロキセチン，アミトリプチリン），非麻薬性鎮痛薬であるトラマドール，トラマドール＋アセトアミノフェン配合剤などが線維筋痛症・慢性疼痛に保険適用である。

本邦でも「線維筋痛症診療ガイドライン 2017 改定第 4 版」[6]，「慢性疼痛診療ガイドライン」（2021）[11]がエビデンスレベルと推奨度を明確にして刊行されている。これら診療ガイドラインでは，第一選択はプレガバリン（漸増法で 300～450mg/ 日），デュロキセチン（漸増法で 60mg/ 日）である。実臨床では，その他にプレガバリン以外のガバペンチノイド（gabapentinoid）であるガバペンチン，ガバペンチンエナカビル，さらに最近のミロガバリンなどは現時点では保険適用がなく，推奨されない。抗うつ薬は海外ではアミトリプチリン，ミルナシプランなども使用されることが多いが，その他の抗うつ薬を含め本邦では推奨度は低く，保険適用もない。さらに，一定の条件下では弱オピオイド（非麻薬性オピオイド）鎮痛薬を使用されることがあり，トラマドール単独よりアセトアミノフェンと併用されることがあるが，推奨度は低く，基本的には控えるとされる。

その他の薬剤として，本邦では各種生薬・漢方製剤，ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出物（ノイロトロピン®），トリガー治療，ブロック治療などが使用されるがエビデンスレベルは低く，推奨なしか一部が弱い推奨程度である。

非薬物療法に関しては，海外でエビデンスの高い有酸素運動療法，認知行動療法（cognitive behavioral therapy：CBT）は日本人を対象としたエビデンスがない。鍼灸治療，温熱療法（特に WAON 療法）や全身麻酔下の電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：ECT），経頭蓋時期刺激療法（transcranial magnetic stimulation：TMS），瞑想など様々の統合医療が報告されている[6]が，いずれもエビデンスレベルが低く，推奨は弱いか推奨なしである。しかし，集学的治療は薬物療法より改善が確認されていることから，弱く推奨されている。

Ⅸ. 臨床経過，予後

FM は，基本的に生命予後に全く問題はないが，根治療法はない。長期に経過し，日常生活動作（activities of daily living：ADL），QOL の低下が著しいことより，機能的予後が問題となる。特に痛みの破局的思考に陥った症例は重症例で治療困難例であり，その結果，FM 患者の自殺率は経過とともに高くなることが知られており，自殺回避はケアにあたって重要目標である。一方，若年性（小児例）は比較的経過良好で大部分は 1～2 年以内に回復するとされている[3]。

おわりに

FM は日常的疾患でありながら，本邦で適正な医療提供が行われているとは言い難い状況にある。FM は医療経済的，社会資本的に持続可能な社会（SDGs）を目指すために，重要な医療対策が必要な疾患である。この解説がプラマリケアレベルで本邦の FM 医療が適正に行われるきっかけとなることを願いたい。

利益相反

筆者は，ファイザー株式会社，日本臓器製薬株式会社，において利益相反を有している。

文　献

1) 松本美富士：線維筋痛症．日内会誌 2005；94：2154-2160.
2) Wolfe F, et al：The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990；33：160-172.
3) McBeth J：Fibromyalgia and central pain syndromes. ed by Wallace DJ, et al. Lippincott W&W, Philadelphia. 2005.
4) 松本美富士：線維筋痛症：病因・病態の進歩と治療の現状．臨床リウマチ 2015；25：239-252.
5) Nakatomi I, et al：Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis：An ^{11}C- (R) -PK11195 PET Study. J Nucl Med 2014；55：945-950.
6) 日本線維筋痛症学会・日本医療研究開発機構研究班編：線維筋痛症診療ガイドライン 2017．日本医事新報社，東京．2017.
7) Oudejans LC, et al：The influence of off-set analgesia on the onset and offset of pain in patients with fibromyalgia. Pain 2015；156：2521-2527.
8) de Tommaso M, et al：The puzzle of fibromyalgia between central sensitization syndrome and small fiber neuropathy：a narrative review on neurophysiological and morphological evidence. Neurol Sci 2022；43：1667-1684.
9) Wolfe F, et al：The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 2010；62：600-610.
10) Arnold LM, et al：AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Pain 2019；20：611-628.
11) 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ：慢性疼痛診療ガイドライン(2021)．真興交易 株式会社 医書出版部，東京．2021.