

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 慢性の痛み解明研究事業
(英語) Research Project on Elucidation of Chronic Pain

研究開発課題名： (日本語) 線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータル
マネジメントの確立に関する戦略的総合研究
(英語) Strategic research complex for pathogenesis, development of objective
diagnosis and evaluating biomarker for fibromyalgia, and guideline
for total management practice of fibromyalgia

研究開発担当者 (日本語) 東京医科大学 医学総合研究所 客員教授 松本 美富士
所属 役職 氏名： (英語) Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Visiting
Professor, Yoshifuji Matsumoto

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 慢性疲労症候群の PK11195-PET 画像所見の解析 (続)、痛みのオフセット
解析

開発課題名： (英語) The positron-emission tomography (PET) study for the patients with
chronic fatigue syndrome (CFS), and analysis the neuropathic pain
in CFS by using Q-sense CPM system.

研究開発分担者 (日本語) 関西福祉科学大学健康福祉学部 教授 倉恒 弘彦
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of Welfare
Sciences, Professor, Hirohiko Kuratsune

分担研究 (日本語) 線維筋痛症の背景にある神経内科疾患の病態に関する研究
開発課題名： (英語) Study on the pathology of neurological disease coexisting with
fibromyalgia

研究開発分担者 (日本語) 順天堂大学附属順天堂医院 脳神経内科 准教授 西岡 健弥,
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine,
Associate Professor, Kenya Nishioka

分担研究 (日本語) 線維筋痛症の医療経済指標の推計
開発課題名 : (英語) Health economic costs in Fibromyalgia

研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学医学総合研究所 兼任講師 磯村達也
所属 役職 氏名 : (英語) Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Adjunct
Assistant Professor, Tatsuya Isomura

分担研究 (日本語) FDG-PET を用いた線維筋痛症の病態解明
開発課題名 : (英語) A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission
tomography

研究開発分担者 (日本語) 順天堂大学練馬病院 准教授 臼井 千恵
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Psychiatry, Juntendo University Nerima Hospital,
Associate Professor, Chie Usui

分担研究 (日本語) 若年性線維筋痛症の成人の診断基準の有用性の検証
開発課題名 : (英語) Validation of the availability of the 2010 American College of
Rheumatology preliminary diagnostic criteria for juvenile
fibromyalgia patients

研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学 医学総合研究所 客員教授 横田 俊平
所属 役職 氏名 : (英語) Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Visiting
Professor, Shunpei Yokota

分担研究 (日本語) 線維筋痛症の疼痛を small fiber neuropathy 評価の“医療機器 X”
の有用性の検討
開発課題名 : (英語) The investigation for the availability of biological marker for
fibromyalgia to detect by the pain with the small fiber neuropathy
evaluated instrument

研究開発分担者 (日本語) 聖マリアンナ医科大学 神経精神科 准教授 長田 賢一
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Neuropsychiatry, St. Marianna University, School of
Medicine, Associate Professor, Kenichi Osada

研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学医学総合研究所 客員教授 松本 美富士
所属 役職 氏名 : (英語) Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Visiting
Professor, Yoshifuji Matsumoto

研究開発分担者 (日本語) 関西福祉科学大学健康福祉学部 教授 倉恒 弘彦
所属 役職 氏名 : (英 語) Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of Welfare
Sciences, Professor, Hirohiko Kuratsune

分担研究 (日本語) 線維筋痛症診療ガイドラインの全面改定
開発課題名 : (英 語) Development of full revised clinical practice guideline for
fibromyalgia

研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学医学総合研究所 客員教授 松本 美富士
所属 役職 氏名 : (英 語) Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Visiting
Professor, Yoshifuji Matsumoto

研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学 医学総合研究所 客員教授 横田 俊平
所属 役職 氏名 : (英 語) Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Visiting
Professor, Shunpei Yokota

研究開発分担者 (日本語) 関西福祉科学大学健康福祉学部 教授 倉恒 弘彦
所属 役職 氏名 : (英 語) Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of Welfare
Sciences, Professor, Hirohiko Kuratsune

研究開発分担者 (日本語) 順天堂大学練馬病院 准教授 臼井 千恵
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Psychiatry, Juntendo University Nerima Hospital,
Associate Professor, Chie Usui

研究開発分担者 (日本語) 聖マリアンナ医科大学 神経精神科 准教授 長田 賢一
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Neuropsychiatry, St. Marianna University, School of
Medicine, Associate Professor, Kenichi Osada

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

1) 脳画像解析

- 慢性疲労症候群(CFS)の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発研究班との共同研究で得られた¹¹C-(R)-PK11195によるPET画像所見の成績をさらに解析し、病状の重いCFS患者(5/9例のFM併存例)では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃体、海馬などに神経炎症が存在し、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能の障害などが有意な相関がみられ、特に視床における神経炎症の程度と痛みは極めて高い相関があった。FM併存CFSにおける全身の激しい痛みは神経炎症が関与している可能性がある。CFS患者におけるFM併発例と非併発例の臨床病態の解析を目的にCFS症例88名を調査対象とし、FMの併存頻度は63例/88例(71.6%)であり、非併存例に比して疲労のPS、チャルダ一疲労得点、身体疲労得点、精神疲労得点、総合疲労得点、ピッツバーグ睡眠障害得点(PSQIG)が有意に高く、全身の疼痛の有無が疲労病態や睡眠障害に深くかかわっていることが明らかになった。
- これまで健常人を対象としてFMのFDG-PET画像解析から糖代謝亢進/低下部位の類型化が認められ、脳内のネットワーク障害であることを確認してきたが、FDG-PETのデータと線維筋痛症の臨床病態との関連を、さらに症例を追加して解析し、病態解明と臨床的バイオマーカーの可能性を検証した。

2) 神経内科学的解析

FMの背景にある神経内科疾患の病態解析研究は、FM症例の収集:200例が得られ、これら症例の神経徴候学的、神経学的身体所見、各種神経生理検査を含めた臨床検査を実施しており、筋強直性疾患、ミオパチー、及び甲状腺障害の病態の存在が確認された。

3) 医療経済指標

日本人FM患者の経済的な負担を明らかにするために、既存の国内データを用いて医療経済指の推計を試みたが、先行研究から医療費の算出に必要な項目が十分に収集されていないことが判明した。そこで、文献ベースによる検討を実施した。医療経済に関する国内研究は1報(Lee, 2016)があり、海外での報告(Knight, 2013, Robinson, 2003)と同様に直接、間接医療費がかなり高額であり、対照群の約6倍と2倍)であった。国内承認薬であるプレガバリン、デュロキセチンを対象に、決定木を用いたモデル分析による薬剤費の評価を行うと、どちらの薬剤で治療を開始しても薬剤費に大きな違いはなかった。

4) 生理検査によるバイオマーカーの探索

FMではオフセット現象の低下を認め、small fiber neuropathyであることを国内外で初めて示した。“医療機器X”で測定したオフセット現象の客観的疼痛指標と症例の感じる主観的疼痛との間の統計的解析を行った。その結果、主観的疼痛(VAS scale)、主観的疲労感(VAS scale)、総合的評価スケール(J-FIQ 総合得点)とオフセット現象(eVAS)との間に共に有意な正の相関を認めた。その結果、“医療機器X”で測定したオフセット現象の解析はFMのバイオマーカーになることが確認された。

5) 若年性線維筋痛症 (Juvenile FM: JFM)の診断法

FMのACR分類基準(1990)を満たす18名(10~18歳)を対象に年齢・性を合わせた寛解期にある小児リウマチ性疾患患者(Juvenile Rheumatic Diseases: JRD)の11名を対照として、小児用に編集したACR診断予備基準(2010)を用い、担当医が問診方式で調査した。ACR 2010-Jを満たす割合は100%対18%($p < 0.01$)、ACR 2010-Jのスコア中央値は 20.5 ± 4.8 対 4.0 ± 3.89 ($p < 0.01$)であった。日本人成人のcut-off scoreを使用し、感度・特異度を算出した。その結果、cut-off値を10とした

場合、ACR 診断予備基準(2010)は、本邦小児で感度 100 %、特異度 82 %、陽性的中率 93 %であった。

6) 診療ガイドラインの作成

診療ガイドラインの全面改定については、日本線維筋痛症学会との合同で作成のための各種委員会を立ち上げ、日本医療機能評価機構 Minds 事業部の推奨する GRADE 法に従って作業をおこなった。SCOPE に基づき、改定ガイドラインの骨格となる clinical Questions のメタ解析、システマティックレビューを行い、そのレポートを回収し、各 CQs に対する推奨文原案を作成し、全体パネル会議で最終推奨案を確定し、各種関連学会および市民・患者代表者による外部評価、パブリックコメントを経て推奨文の確定を行った。現在、予定出版社で印刷・製本中である。

1)Pathogenesis and Pathophysiology : We used ^{11}C -(R)-PK11195 and PET to investigate the existence of neuroinflammation in 9 patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) and 10 healthy controls. Five of 9 patients with CFS/ME who had above PET study suffered from fibromyalgia (FM), we studied the difference in patients with CFS/ME by the presence or absence of the fibromyalgia in this study. Analysis of PET study revealed that neuroinflammation in thalamus or striatum is significantly higher in CFS/ME patients with FM as compared to healthy controls. Moreover, FM were found in 63/88 (71.6%) patients with CFS/ME, and it becomes clear that the vast majority of clinical manifestations (performance status, Chalder fatigue score, physical fatigue score, mental fatigue score, Pittsburgh Sleep Quality Index, etc.) are more severe in patients with FM. We studied a FDG-PET analysis for total of 18 drug-naive FM patients and 18 healthy controls without suffering from pain and who were matched for age and sex. A voxel-by-voxel group analysis was performed using SPM8. No significant voxel (peak)-level result was detected in this study, however, some regions were detected as significant-size clusters. There were no significant difference in brain metabolism between FM patients and controls. However, the right or right thalamus, left lentiform nucleus, insula, right parahippocampal gyrus, were hyper- or hypometabolic areas in FM patients with clinical prognosis (poor or good) compared to the healthy controls.

2)Neuromuscular findings : We has focused on the neurological disorders among FM patients. We already have detected the relationship between anti-TSH receptor antibody and FM patients. Furthermore, we have detected some patients having peripheral nerve hyperexcitability syndrome such as Isaacs syndrome or cramp fasciculation syndrome among FM patients.

3)Health economic costs : In this study, to clarify the economic burden of Japanese FM patients, direct and indirect costs were estimated by using existing epidemiological data. However, after investigation, it was found that previous epidemiological surveys did not include adequate data to estimate the economic costs. Consequently, a literature-based assessment was undertaken. The study selected from the search showed the same results as past reports from foreign countries. Compare to the control group, direct and indirect costs were nearly twice and six times as high, respectively. However, the indirect cost estimates did not include pharmacy costs. Pregabalin and duloxetine, which are both only approved for FM in Japan, costs showed no large difference between which drugs would be taken first.

4)Development of small fiber neuropathy evaluated instrument for the detect of FM pain : We investigate the offset analgesia responses for the FM patients by the pain-detected with medical instrument X (detected small-fiber neuropathy). This study was prospective cohort study in multi - institutional joint research. Offset analgesia responses were measured by medical instrument X. Offset analgesia was disappeared to FM patients, as same as the neuropathic pain patients. The offset analgesia responses pain (eVAS) of the FM was correlate with the subjective clinical pain, fatigue and total J-FIQ score. We considered that these data demonstrated that FM patients had the offset analgesia at first time in the world. We considered that the offset analgesia responses pain (eVAS) was the biological maker for the FM,

5)Development of clinical practice guideline for fibromyalgia : Full revised clinical practice guideline was developed by collaboration with Japan College of Fibromyalgia Investigation (JCFI). The working up process of guideline was adapted to GRADE system which prepared by Minds Division of Japan Council for Quality Health Care. Based on SCOPE, we created clinical questions (CQs). The constituent members made meta-analysis and systematic review for each CQ and compiled the report. A draft recommended text for each CQ was prepared, the final recommendation text was confirmed at the panel meeting. Draft recommendation texts for each CQ was confirmed after related academic meetings, finalized the recommendation texts by examining opinions from various related academic societies, external evaluations by citizen or patient representatives, and public comments . Currently scheduled publisher is binding and printing.

Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 37 件、国際誌 23 件)

国際誌

1. Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K.: An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66(7): 1093-1101.
2. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H; DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014 ,71(4):397-403
3. Hatta K, Otachi T, Fujita K, Morikawa F, Ito S, Tomiyama H, Abe T, Sudo Y, Takebayashi H, Yamashita T, Katayama S, Nakase R, Shirai Y, Usui C, Nakamura H, Ito H, Hirata T, Sawa Y; JAST study group. Antipsychotic switching versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 , 158(1-3):213-22
4. Mizuno K, Tajima K, Watanabe Y, Kuratsune H: Fatigue correlates with the decrease in parasympathetic sinus modulation induced by a cognitive challenge.. *Behav Brain Funct*. 2014 : 10:25.

5. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y: Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a 11C-(R)-PK11195 positron emission tomography study: *J Nucl Med* 2014.55(6):945-950,
6. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T: The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J* 10.15252/embj.201489897 2015
7. Kenichi Osada, Takashi Watanabe, Atsushi Taguchi, Shohei Asari, Toshiaki Haga, Miho Nakano, Yasuo Sasuga, Noboru Yamaguchi, The mainly treatment for Kampho on fibromyalgia. *MB Orthopaedics*, 28(5), 69-75, 2015,
8. Isomura T, Nakamura I, Kawaguchi M, Sato E, Inuzuka K, Osada K, Nishioka K, Hayakawa K.: Psychometric assessment of the Japanese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQR): reliability and validity. *Int J Rheum Dis* 2015 May 4.
9. Murakami M, Osada K, Mizuno H, Ochiai T, Alev L, Nishioka K.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 22;17:224. doi: 10.1186/s13075-015-0718-y.
10. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, Walitt B: Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Aug 13;1:15022.
11. Fukuda S, Nojima J, Kajimoto O, Yamaguti K, Nakatomi Y, Kuratsune H, Watanabe Y: Ubiquinol-10 supplementation improves fatigue, autonomic nervous function, and cognitive function in patients with chronic fatigue syndrome: An open-label study and a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Biofactors*. 2016.8:42(4):431-40,
12. Murakami M, Osada K, Ichibayashi H, Mizuno H, Ochiai T, Ishida M, Alev L, Nishioka K: An open-label, long-term, phase III extension trial of duloxetine in Japanese patients with fibromyalgia. *Mod Rheumatol*. 2016 Oct 31:1-8
13. Miki K, Murakami M, Oka H, Onozawa K, Yoshida S, Osada K: Efficacy of mirtazapine for the treatment of fibromyalgia without concomitant depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japan. *Pain*. 2016 Sep;157(9):2089-96.
14. Fukuda S, Nojima J, Motoki Y, Yamaguti K, Nakatomi Y, Okawa N, Fujiwara K, Watanabe Y, Kuratsune H: A potential biomarker for fatigue: Oxidative stress and anti-oxidative activity. *Biol Psychol*. 2016. 118:88-93.
15. Nishioka K, Hayashi T, Suzuki M, Li Y, Nakayama S, Matsushima T, Usui C, Shibata N, Motoi Y, Tanaka R, Nishioka K, Hattori N.: Fibromyalgia syndrome and cognitive dysfunction in elderly: a case series. *Int J Rheum Dis*. 2016 Jan;19(1):21-9.
16. Miyamae T, Isozaki J, Kikuchi M, Yokota S.: Eating Disorder in Juvenile Fibromyalgia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Sep;26(7):653-5.

17. Aoki R, Kobayashi N, Suzuki G, Kuratsune H, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Yamadera W, Iwashita M, Tokuno S, Nibuya M, Tanichi M, Mukai Y, Mitani K, Kondo K, Ito H, Nakayama K: Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016. 478(1):424-30,
18. Yamano E, Sugimoto M, Hirayama A, Kume S, Yamato M, Jin G, Tajima S, Goda N, Iwai K, Fukuda S, Yamaguti K, Kuratsune H, Soga T: Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles. *Sci Rep*. 2016 Oct 11;6:34990. doi: 10.1038/srep34990.
19. Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, Nishioka K, Nakajima T: Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. *Sci Rep*. 2016, 11;6:36943.
20. Hoshino Y, Nishioka K, Kanai K, Tanaka R, Nagaoka M, Kuwabara S, Hattori N. Utility of ultrasonography in evaluating muscle contractions in stiff-person syndrome. *J Neurol Sci*. 2016 Aug 15; 367:361-2.
21. Nishioka K, Hoshino Y, Kanai K, Ueno S, Nakazato T, Takanashi M, Tanaka R, Yokoyama K, Arimura K, Kuwabara S, Hattori N. A case of Morvan syndrome with anti-Ma2/Ta antibodies. *Clin Exp Neurol*. 2016, 7; 369-372.
22. Nishioka K, Uchida T, Usui C, Tanaka R, Matsushima T, Matsumoto Y, Nakamura I, Nishioka K, Hattori N. High prevalence of anti-TSH receptor antibody in fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2016 Nov 30. doi: 10.1111/1756-185X.12964.
23. Usui C, Soma T, Hatta K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K. A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission tomography. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017, 3;75:120-127

国内誌

1. 岡寛、小山洋子、中村満行、松本美富士、他：線維筋痛症の痛みの定量化. *臨床リウマチ* 2014; 26(1):45-50.
2. 横田俊平：子どものこころを診る～近未来の小児医療の試練:小児医療の温故知新：日本小児科医学会報 2014; 48:15-17.
3. 横田 俊平, 菊地 雅子, 野澤 智, 金高 太一, 園田 香織, 宮前 多佳子：若年性線維筋痛症(JFM). *小児科* 2014; 55(13) : 1959-1967.
4. 菊地雅子, 野澤智, 佐藤知美, 西村謙一, 金高太一, 櫻井のどか, 原良紀, 山崎和子, 横田俊平：若年性線維筋痛症患者の入院治療の実際と効果. *小児リウマチ* 2014;5(1):26-31.
5. 磯村達也, 中村郁朗, 長田賢一, 川口美佳, 寒河江千鶴, 犬塚恭子, 西岡健弥. Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR)日本語版の開発：言語的妥当性を担保した翻訳版の作成. *臨床リウマチ*, 26 (1), 2014 35-44.
6. 磯村達也, 住谷昌彦, 松平浩, 木村智政, Bennett MI, 川口美佳, 佐藤恵美子, 木村美雪, 犬塚恭子, 早川和宏. 日本語版 Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain

- Scale (LANSS 痛みスケール)の開発：言語的妥当性を担保した翻訳版の作成. ペインクリニック, 35 (7), 2014 933-40.
7. 磯村 達也, 村上 亜弥, 犬塚 恭子, 川口 美佳, 佐藤 恵美子, 中村 郁朗, 岡 寛, White K.P., 西岡 健弥 : 日本語版 London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire(LFESSQ)の開発 言語的妥当性を担保した翻訳版の作成.臨床リウマチ 2014; 35(7): 130-136.
 8. 磯村 達也, 川口 美佳, 寒河江 千鶴, 犬塚 恭子, 中村 郁朗, 長田 賢一, 西岡 健弥 : Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire(FIQR)日本語版の開発 言語的妥当性を担保した翻訳版の作成.臨床リウマチ 2014; 26(1): 35-44.
 9. 松平 浩, 磯村 達也, 三好 光太, 岡崎 裕司, 小西 宏昭 : 職業関連疾患の現状と対策 腰痛と肩こりの実態、危険因子と新たな視点に立った解釈案.日本臨床 2014; 72(2) : 244-250.
 10. 倉恒弘彦 : 精神疾患との comorbidity あ問題となる身体疾患 : 慢性疲労症候群 (CFS) 心身医学 2014 54(11) : 1002-1009.
 11. 倉恒弘彦 : 慢性疲労症候群 (CFS) と機能性身体症候群 (FSS) 日本生物学的精神医学会誌 別刷 2014 24(4):222-227
 12. 長田 賢一, 渡邊 高志, 浅利 翔平, 芳賀 俊明, 中野 三穂, 貴家 康男 : 【精神科治療における処方ガイドブック】 (第9章)身体症状および関連症群 線維筋痛症.精神科治療学 2015; 30 (増刊) : 214-216.
 13. 長田賢一, 第3回健康アカデミー、線維筋痛症におけるうつ病・睡眠障害の影響とその治療、Medical News, 2157, 10-11, 2014
 14. 【長田 賢一, 渡邊 高志, 田口 篤, 浅利 翔平, 芳賀 俊明, 中野 三穂, 貴家 康男, 山口 登 : 整形外科漢方処方マニュアル】 <臨床>総論 線維筋痛症の漢方薬を中心とした治療. Orthopaedics 2015; 28(5): 69-75.
 15. 長田 賢一, 渡邊 高志, 田口 篤, 浅利 翔平, 芳賀 俊明, 武藤 亜矢, 牛谷 真由美, 小川 百合子, 中野 三穂, 貴家 康男, 山口 登 : 線維筋痛症の疼痛対策】 [第3部]線維筋痛症の向精神薬による精神的治療.難病と在宅ケア 2015; 21(1): 28-31.
 16. 渡邊高志、浅利翔平、芳賀俊明、中野三穂、貴家康男、線維筋痛症、精神科治療薬、2015 ; 30 (354)、214-216.
 17. 水野敬、田中雅彰、山口浩二、倉恒弘彦、梶本修身、渡辺恭良 : 疲労・抗疲労と自律神経機能日本疲労学会誌 2015 10(2) : 17-21,2015
 18. 田中邦彦、福田早苗、重田淳吾、長見まき子、岡田明、倉恒大輔、田島世貴、中富康仁、野々口陽子、倉恒弘彦 : 馬介在療法の復職支援プログラム参加者の睡眠・活動量・疲労への影響—予備的検討日本疲労学会誌 2015 10(2) : 39-44,
 19. 倉恒弘彦 : 慢性疼痛の脳科学 慢性疲労症候群におけるミクログリア活性化炎症と免疫 2015 23(3):53-59
 20. 水野敬、田中雅彰、山口浩二、倉恒弘彦、梶本修身、渡邊恭良.疲労・抗疲労と自律神経機能 日本疲労学会誌.2015,10(2),17-21
 21. 倉恒弘彦 : 「CFS (慢性疲労症候群) —脳内神経炎症の存在」 日本医事新報 2015; 4760 : 53
 22. 倉恒弘彦 : ストレス・疲労の科学と健康イノベーション産業ストレス研究 2015 22(4):307-313,

23. 松本美富士：線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究.臨床評価 2015; 43(2): 530-533.
24. 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; 27(4); 239-252.
25. 横田 俊平：【慢性疼痛の脳科学】 脳内炎症と炎症性サイトカイン(解説/特集).炎症と免疫 2015; 23(3): 244-248.
26. 松本美富士：免疫症候群(第2版)-その他の免疫疾患を含めて-】 全身性自己免疫疾患 線維筋痛症(線維筋痛症候群).日本臨床 2015: (0047-1852)別冊免疫症候群 I 710-718.
27. 倉恒弘彦：ストレス・疲労の科学と健康イノベーション.産業ストレス研究.2015,22(4):307-313
28. 福田早苗,伴信太郎,松本美富士,山野嘉久,吉原一文,久保千春,倉恒弘彦：慢性疲労症候群の臨床症状と社会生活状況-多施設患者調査の結果から.日本疲労学会誌.2016,11(2),32-42
29. 倉恒弘彦：疲れやすさと慢性疲労症候群教育と医学 2016 64(6):68-75
30. 倉恒弘彦：「メンタルヘルス関連疾患と治療 慢性疲労症候群」 臨床と研究 大道学館出版部 2016,93(5):45-50.
31. 倉恒弘彦：慢性疲労症候群と脳内炎症感染・炎症・免疫 2016 46(3):67-69,
32. 松本美富士：疾患 REVIEW 線維筋痛症 変貌しつつある疾患概. SRL 宝函 27(1): 19-29
33. 松本美富士：【不定愁訴症候群とどう向き合うか】 慢性疲労症候群. 成人病と生活習慣病. 2016, 46, 1240-1245.
34. 横田俊平、松本美富士：【最新のガイドラインを生かした日常内科診療-その充実とレベルアップを目指して-】 免疫・膠原病 線維筋痛症の診療. Medical Practice 2016; 33(臨時増刊号), 275-278.
35. 横田俊平：話題の疾患と治療 マクロファージ活性化症候群.感染・炎症・免疫 2016; 45(4): 329-480.
36. 臼井 千恵；内科医が知っておくべき精神疾患の知識 半年前から体のあちこちが痛むんです.痛みで夜眠れないんです.だるさもずっと続いています.内科 2016; 117(2): 319-323.
37. 渡邊 恭良, 倉恒 弘彦：【自己免疫性脳症の診断・病態・治療】 慢性疲労症候群の病態機序とその治療.神経治療学 2016; 33(1); 40-45.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Diagnostic profile of plasma MEtabolites levels in tricarboxylic acid and urea cycle in patients with chronic fatigue syndroME. (ポスター発表) Kataoka, Y., KuME, S., Yamato, M., Yamano, E., Fukuda, S., Nakatomi, Y., Tajima, S., Kuratsune, H., Watanabe, Y., Soga, T., International Association for Chronic Fatigue SyndroME (IACFS/ME) (San Francisco, USA)2014 Mar. 国外
2. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndroME/myalgic encephalomyelitis: a positron emission tomography study with [11C]PK(R)-11195.Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y. 11th IACFS/ME Research and Clinical Conference 2014 Mar.

3. Neuroscience of fatigue and CFS/ME by using PET molecular imaging and functional neuroimaging. Watanabe, Y., Tanaka, M., Mizuno, K., Ishii, A., Yamano, E., Fukuda, S., Nakatomi, Y., Yamaguti, K., Kuratsune, H. International Research and Clinical Conference 2014. Mar. 国外
4. Evidence of neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. Mizuno, K., Nakatomi, Y., Kuratsune, H., Watanabe, Y. The World Molecular Imaging Congress 2014 2014. Sep 国外
5. Characteristic features of the fatigue state in children. Okawa N, Katafuchi Y, Okamoto K, Shibata J, Matsumura U, Nagami M, Fujiwara K, Noguchi N, Hirata M, Hatta T, Kuratsune H. 18th BIENNIAL SCHOOL NURSES INTERNATIONAL CONFERENCE 2015. Jul 国外
6. Therapeutic effects of ubiquinol on fatigue and chronic fatigue syndrome. Watanabe Y, Fukuda S, Yamaguti K, Kajimoto O, Fujii K, Kuratsune H. The 8th Conference of the International Coenzyme Q10 Association 2015. Oct 国外
7. A potential biomarker for fatigue: oxidative stress and anti-oxidative activity. Kuratsune H., Fukuda S., Yamaguti K., Nojima J., Watanabe Y. 12th International IACFS/ME Research and Clinical Conference 2016. Oct 国外
8. 線維筋痛症・臨床(内科)・血液浄化療法 線維筋痛症 ACR2010 診断予備基準および 2011 改定基準による疾患概念の自験例による検討. 松本 美富士, 岡 寛, 西岡 久寿樹、日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム(2014.03)
9. 多施設共同による本邦線維筋痛症の慢性疲労症候群合併および臨床的特徴の検討. 松本美富士, 岡 寛, 中島 利博, 行岡 正雄, 臼井 千恵, 山野 嘉久, 長田 賢一、日本疲労学会総会学術集会 (2014.05)
10. 慢性疲労症候群と線維筋痛症 本邦における線維筋痛症研究の最近の進歩. 松本 美富士: 日本疲労学会総会学術集会、(2014.05)
11. メタボローム解析による慢性疲労症候群診断バイオマーカーの検討(口頭発表) 田中邦彦、倉恒大輔、福田早苗、田島世貴、山口浩二、倉恒弘彦。第 10 回日本疲労学会総会・学術集会、コングレコンベンションセンター(大阪府大阪市) 2014 年 5 月 国内。
12. 慢性疲労症候群と線維筋痛症 シンポジウムⅣ「慢性疲労症候群患者における線維筋痛症の併存について」倉恒弘彦 第 10 回日本疲労学会総会・学術集会 2014 年 5 月 国内。
13. 慢性疲労症候群における脳分子神経動態研究の進展. 中富康仁、水野敬、倉恒弘彦、渡邊恭良。第 10 回日本疲労学会総会・学術集会 2014 年 5 月 国内。
14. 慢性疲労症候群の脳内炎症に関する Positron Emission Tomography (PET) 研究. シンポジウム口頭講演. 中富康仁、倉恒弘彦、渡邊恭良。第 10 回日本疲労学会総会・学術集会 2014 年 5 月 国内。
15. 慢性疲労症候群と健常者の身体活動量とパフォーマンスステータス。(ポスター発表) 田中邦彦、倉恒大輔、福田早苗、田島世貴、山口浩二、倉恒弘彦。第 10 回日本疲労学会総会・学術集会 2014 年 5 月 国内。
16. 「米国より提唱された SEID の概念について」中富康仁、山口浩二、倉恒弘彦。第 11 回日本疲労学会総会・学術集会 2015 年 5 月。国内。

17. 「当院における慢性疲労症候群患者の機能性身体症候群合併の現状について」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、野々口陽子、田中邦彦、倉恒弘彦、稲葉雅章、渡辺恭良。第 11 回日本疲労学会総会・学術集会 2015 年 5 月。国内。
18. 「当院における慢性疲労症候群患者の小心症候群の現状について」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、野々口陽子、田中邦彦、倉恒弘彦、稲葉雅章、渡辺恭良。第 11 回日本疲労学会総会・学術集会 2015 年 5 月。国内。
19. 「当院における慢性疲労症候群患者の一般臨床検査成績について」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、野々口陽子、田中邦彦、倉恒弘彦、稲葉雅章、渡辺恭良。第 11 回日本疲労学会総会・学術集会 2015 年 5 月。国内。
20. 「慢性疲労症候群の診断における問題点」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田島世貴、野々口陽子、田中邦彦、倉恒弘彦、稲葉雅章、渡辺恭良。第 11 回日本疲労学会総会・学術集会 2015 年 5 月。国内。
21. 「馬介在療法がうつ病患者の疲労に及ぼす影響-予備的検討」福田早苗、田中邦彦、重田淳悟、長見まき子、岡田明、倉恒大輔、田島世貴、中富康仁、野々口陽子、倉恒弘彦。第 11 回日本疲労学会総会・学術集会 2015 年 5 月。国内。
22. 「子どもに対する客観的健康評価 -疲労、睡眠との自律神経機能との関連について-」大川尚子、松村歌子、藤原和美、平田まり、八田武志、柴田順子、水野敬、倉恒弘彦。第 11 回日本疲労学会総会・学術集会 2015 年 5 月。国内。
23. 線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性 東日本大震災後 19 ヶ月間の追跡研究。白井千恵、八田 耕太郎、日本精神神経学会総会学術集会(2014.06)
24. 「MAS5 (Microarray Analysis Suite) データにおける CFS 患者群と健常人」立花麻貴子、小泉淳一、福田早苗、倉恒弘彦。第 11 回日本疲労学会総会・学術集会 2015 年 5 月。
25. 「日本における疲労の実態と客観的疲労評価法」倉恒弘彦。第 33 回日本生理心理学会大会 2015 年 5 月。国内。
26. 「CFS/ME 症候群におけるミクログリア活性化」倉恒弘彦。日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015 年 10 月。国内。
27. 白井千恵 慢性疼痛～線維筋痛症～ 第 112 回 日本精神神経医学会総会 6/2-4 2016 千葉
28. 「新たな ME/CFS 臨床診断基準」倉恒弘彦、伴信太郎。シンポジウムⅣ ME/CFS (筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群) 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会 2016 年 5 月 国内。
29. 「新たな ME/CFS 臨床診断基準」倉恒弘彦、伴信太郎。ポスターセッション第 12 回日本疲労学会総会・学術集会 2016 年 5 月 国内。
30. 「活動量による睡眠状況の評価の試み (慢性疲労症候群患者と健常者の比較)」山口浩二、笹部哲也、中富康仁、田中邦彦、福田早苗、倉恒弘彦、稲葉雅章、渡辺恭良。ポスターセッション第 12 回日本疲労学会総会・学術集会 2016 年 5 月 国内。
31. 「慢性疲労症候群の筋肉量、筋力低下が日常に与える影響」田中邦彦、福田早苗、榊弥香、雪野皐月、山口浩二、山田真介、絵本正憲、松本美富士、稲葉雅章、渡辺恭良、倉恒弘彦。ポスターセッション第 12 回日本疲労学会総会・学術集会 2016 年 5 月 国内。
32. 「中国の日本人学校の中学生に対する客観的健康評価」大川尚子、森岡郁晴、宮井信行、松村歌子、福田早苗、長見まき子、八田武志、倉恒弘彦。ポスターセッション第 12 回日本疲労学会総

会・学術集会 2016年5月 国内.

33. 「唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV-1) 6 及び HHV-7 量による病的疲労と生理的疲労との鑑別に関する検討」小林伸行、青木亮、岡直美、佐藤麻弓、嶋田和也、玉井将人、山寺亘、岩下正幸、倉恒弘彦、伊藤洋、中山和彦、近藤一博。ポスターセッション第12回日本疲労学会総会・学術集会 2016年5月 国内.
34. 線維筋痛症 厚労科研研究班の進歩. 松本 美富士、日本リウマチ学会総会(2016.03) 国内
35. Kenichi Osada, Yoshifuji Matsumoto, Hirohiko Kuratune, Synnpei Yokota, Chie Usui, Kenya Nishioka, Masako Kikuchi, Kusuki Nishioka, The investigation to the offset phenomenon for fibromyalgia to detect the pain with the medical instrument X, IASP, Yokohama, 2016/10/30, 国内.
36. Kenichi Osada, Yoshifuji Matsumoto, Hirohiko Kuratune, Synnpei Yokota, Chie Usui, Kenya Nishioka, Masako Kikuchi, Kusuki Nishioka, The investigation for the availability for biological maker for fibromyalgia to detect by the pain with the small fiber neuropathy evaluationed instrument, Fibromyalgia Research Symposium 2016 in Nagasaki, 2016/11/2, 国内.
37. Kenya Nishioka, Kazuaki Kanai, Yasunobu Hoshino, Ryota Tanaka, Tomoko Nkazato, Takashi Matsushima, Chie Usui, Yoshifuji Mtatsumoto, Ikuro Nakakamura, Toshihiko Nakajima, Kimiyoshi Arimura, Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima, Satoshi Kuwabara, Nobutaka Hattori. The results of needle EMG and clinical analysis among 104 patients harboring fibromyalgia syndrome. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology 18-21 May 2016 Kobe 国内
38. Chie Usui: A randomized, double-blind, placebo controlled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients IDDST 6/16-18 KOREA 2016 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 慢性疲労症候群の病因・病態と疲労に陥るメカニズム, 倉恒弘彦, CFS (慢性疲労症候群) 支援ネットワーク 看護の日特別講演, 2015/5/12, 国内 (青森)
2. CFS について, 倉恒弘彦, CFS 支援ネットワーク山口交流会, 2015/5/15, 国内 (山口)
3. 「CFS の診断基準改定について」, 倉恒弘彦. 慢性疲労症候群 (CFS) ・化学物質過敏症世界啓発デー in あおもり 市民公開セミナー, 2016/5/14, 国内 (青森)
4. 慢性疲労症候群の病因・病態と疲労に陥るメカニズム, 倉恒弘彦, CFS 市民公開セミナー&大阪交流会, 2015/12/13, 国内 (大阪)
5. 「ME/CFS-最近の知見-」, 倉恒弘彦. ME(筋痛性脳脊髄炎)/CFS(慢性疲労症候群) -公開市民講座-, 2016/12/3, 国内 (大阪)
6. 「筋痛性脳脊髄炎 (ME) /慢性疲労症候群 (CFS)」, 倉恒弘彦. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の患者の救済を進める議員連盟勉強会 (衆議院第2議員会館 B1F 第9会議室), 2017/3/3, 国内 (東京)
1. 臼井千恵 八田耕太郎: 335 章 線維筋痛症. 福井 次矢 黒川 清 監修 ハリソン内科学第4版 メディカルサイエンスインターナショナル 東京 p2463-2465

2. 松本美富士：慢性疲労症候群、線維筋痛症. 今日の治療指針 2015、福井次矢・高木誠・小室一成編、医学書院、東京、436-437, 2015.
3. 慢性疲労症候群の病因・病態と疲労に陥るメカニズム 倉恒弘彦 CFS (慢性疲労症候群) 支援ネットワーク 看護の日特別講演 2015年5月 国内.
4. CFSについて 倉恒弘彦 CFS 支援ネットワーク山口交流会 2015年5月 国内.
5. 慢性疲労症候群の病因・病態と疲労に陥るメカニズム 倉恒弘彦 CFS 市民公開セミナー&大阪交流会 2015年12月 国内.
6. CFSの診断基準改定について 倉恒弘彦 慢性疲労症候群 (CFS)・化学物質過敏症世界啓発デー in あおもり 市民公開セミナー 2016年5月 国内.
7. 疲労のメカニズムと疲労回復のセルフケア 倉恒弘彦 三重県玉城町役場 メンタルヘルス研修 2016年7月 国内.
8. 生理的疲労、病的疲労について 倉恒弘彦 NHK (Eテレ) チョイス@病気になったとき 2016年11月5日放送 国内.

(4) 特許出願

該当なし