

原 著

自己免疫性疲労症候群と線維筋痛症の関係についての検討

伊藤 保彦 五十嵐 徹 立麻 典子
今井 大洋 吉田 順子 土屋 正己
村上 睦美 福永 慶隆

日本医科大学小児科学教室

Autoimmune fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome

Yasuhiko Itoh, Tohru Igarashi, Noriko Tatsuma, Taiyo Imai, Junko Yoshida,
Masami Tsuchiya, Mutsumi Murakami and Yoshitaka Fukunaga

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

Abstract

We have encountered two patients with fibromyalgia (FM) initially diagnosed as having autoimmune fatigue syndrome (AIFS) To investigate the relationship between AIFS and FM, the distribution of the tender points in patients with AIFS was assessed according to the ACR criteria for FM. It was revealed that AIFS patients had 5.6 tender points on averages. Patients with headaches, digestive problems, or difficulty going to school had more tender points than patients without. Patients with ANA titers < 1: 160 had more tender points than patients with ANA 1: 160. Anti-Sa negative patients had more tender points than positive patients. These results suggest a relationship between AIFS and FM in terms of the pathophysiologic mechanisms of the numerous tender points. In other words, ANA-positive FM patients could be one form of AIFS, as well as ANA-positive chronic fatigue syndrome patients. Thus, autoimmunity could explain the controversial disease entities of FM and/or CFS (J Nippon Med Sch 1999; 66: 239 - 244)

Key words: autoimmune fatigue syndrome, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, antinuclear antibodies, tender points

緒 言

線維筋痛症(fibromyalgia; FM)は全身の慢性的疼痛と特徴的な多数の圧痛点を認め、多彩な不定愁訴を呈する原因不明の疾患である¹。わが国、とくに小児科領域では馴染みの薄い疾患であるように思われているが、欧米では学童期人口の 6.2% に認められるとする報告もある²。その原因は不明であるが、一義的な睡眠障害^{3,4}、間脳 下垂体 副腎皮質系の異常⁵、精神的ストレスの関与^{6,7}、HIV などのウィルス感染⁸や IL-2 産生異常⁹などが指摘されている。なかでも、抗核抗体陽

性例が約 30% 存在すること、SLE 患者に FM の合併が認められることなどから、リウマチ性あるいは自己免疫性疾患の要素が推測されている^{10,11}。

われわれはこれまで抗核抗体陽性の慢性的不定愁訴患者に注目し、そのような患者に特有な自己抗体(抗 Sa 抗体)が検出されることなどから、自己免疫性疲労症候群(autoimmune fatigue syndrome; AIFS)という疾患概念を提唱してきた¹²。これまでの検討で、AIFS 患者の中にやがて慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome; CFS)に進展するものが存在することがわかり、本症候群と CFS の間には深い関係があることが示唆されている¹³。一方、以前より文献的に CFS と FM との間にもかなり類似性があり、両者の診断基準を満たす患者が存在することが知られている¹⁴。われわれは経過観察中の AIFS 患者で、後に FM の診断基

Correspondence to Yasuhiko Itoh, Department of Pediatrics, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

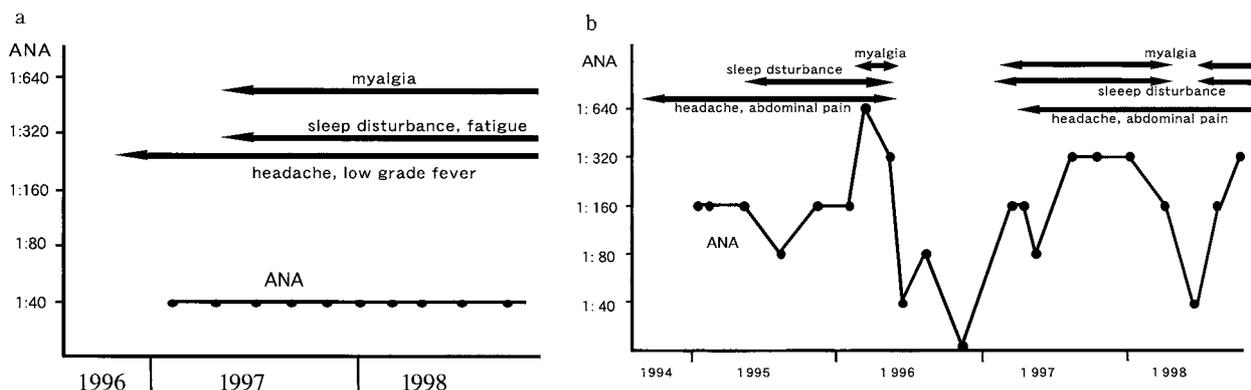


Fig. 1 Clinical courses of a) case 1 and b) case 2. In contrast with relatively stable course and ANA titers of case 1, symptoms and ANA titers vary and synchronize in case 2. Case 2 fulfills the criteria for CFS.

準を満たすようになった2例を経験した。そのFM進行例を報告するとともに、米国リウマチ学会(ACR)のFM診断基準⁶に基づきAIFS患者における圧痛点の分布を調べ、AIFSとFMとの関係を検討した。

(1) 症例報告

症例1: 15歳(1983年6月17日生), 女児。

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1996年12月頃より頭痛・微熱が反復するようになる。1997年2月当院小児科受診。諸検査施行されたが、抗核抗体40倍以上に異常所見を認めず、AIFSとして経過観察されていた。抗Sa抗体は陰性。1997年3月頃から学校を休みがちとなり、疲労・睡眠障害・抑うつ気分と同時に全身の疼痛を訴えるようになった。圧痛点は当初4カ所であったが、1997年10月には16カ所を認めるようになった。

経過をFig. 1 a)に示す。抗核抗体は40倍で一定しており、症状についてもあまり変動はなかった。なお、CFSの診断基準は満たさなかった。

症例2: 14歳(1984年10月19日生), 女児。

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1994年7月頃より頭痛・腹痛を反復するようになり、1995年1月当科受診。抗核抗体160倍、抗Sa抗体陽性のためAIFSとして経過観察されていた。1995年5月頃より不眠、1996年3月頃より全身の筋痛を訴えるようになった。筋痛は約3カ月で一旦軽快したが、1997年3月頃より再び全身疼痛が出現し、圧痛点も12カ所となった。また、同時に咽頭痛・頸部リンパ節腫脹・疲労感も伴うようになった。

経過をFig. 1 b)に示す。症例1とは対照的に抗核抗体の変動に伴って症状も寛解増悪し、さらにCFSの診断基準も満たした。現在の一般的な考え方でいえばCFSとFMの合併例と考えられる。

(2) AIFS患者における圧痛点の分布

研究材料および方法

対象は当科で3カ月以上経過観察している自己免疫性疲労症候群患者、女子69名、男子12名で、平均年齢は10.7歳であった。ただし、すでに線維筋痛症の診断基準を満たしているものは除外した。変動を考慮し、圧痛点、症状、抗核抗体価などすべてのデータは、1998年4月から6月までの期間で最初に受診した日のものでクロスセクショナルに検討した。

圧痛点は同一検者によりACR診断基準通り約4kgの圧力で判定した。抗核抗体はHEp2細胞による間接蛍光抗体法で40倍以上を陽性とし、AIFS患者の約40%から検出される抗62kD蛋白抗体、すなわち抗Sa抗体はHeLa細胞抽出液を抗原としたウェスタンブロット法にて測定した¹²。具体的には、抽出液はpacked cellにしたHeLa細胞(American Type Culture Collection(Rockville, MD))に2倍量の蒸留水を加え、sonicateした後、3,000rpm、5分間遠心した上清に等量の2×SDS-sample bufferを加え、10分間煮沸して作成した。BioRadミニゲル(厚さ1.5mm)の1-well combで作成したwellに抽出液0.5mlを入れた。

結果

今回対象としたAIFS患者のACR FM診断基準にある18圧痛点の分布をFig. 2に示す。ほとんどの患者(81例中79例)で僧帽筋中央部上縁に圧痛点があり、痛いだけでなく触ると非常に堅い、いわゆる肩凝り状態にあるものが多かった。その次に多かったのが第2肋骨で、この部位に圧痛があるものは、ほとんど

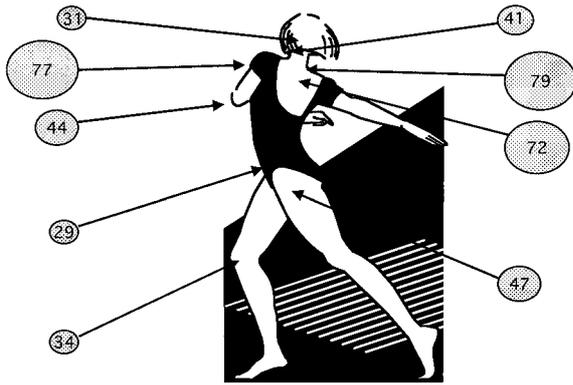


Fig. 2 Distribution of the tender points in patients with AIFS(n=81). AIFS patients have 5.6 tender points on average. In addition to the ACR criteria, 33 patients had tenderness on pretibial area.

の場合僅かな力で押しただけで非常に痛がる傾向があった。さらにその次が肩胛突起で、その3カ所はかなり集中して圧痛点が見いだされた。下半身では大腿骨大転子に約半数の患者で圧痛が認められたが、全体的には上半身、特に肩の周囲に集中していた。この圧痛点の数は平均5.6カ所になり、予想以上に多くの圧痛点の有ることがわかった。また、図には示していないが、全身のその他の部位も調べてみたところ、下肢の脛骨前面にも圧痛を認めるものが33例あった。

Fig. 3 に臨床症状別の比較で有意差のあったものを示す。まず、頭痛を訴える患者では平均6.46カ所、頭痛のないものでは4.96カ所と有意差を持って頭痛のある患者の方が圧痛点の数が多かった。また、腹痛・

下痢を伴う患者でも平均6.33カ所の圧痛点を認め、腹痛下痢のないものより圧痛点が多かった。さらに、平均すると週に1日以上学校を欠席する患者とそうでないものとの間にも、圧痛点数6.29カ所と5.25カ所と有意差を認めた。

抗核抗体の抗体価で比較すると、むしろ40倍、80倍という低力価の患者の方が圧痛点が多いという結果であった。AIFS患者から約40%前後検出される抗Sa抗体は、陰性者で圧痛点が多い傾向があったが、有意差は認めなかった (Fig. 4)。

考 察

AIFSは慢性的な不定愁訴を有し、積極的な原因検索にもかかわらず抗核抗体陽性以外に異常所見を認めないものと定義される^{12,16}。これを一つの疾患単位としてまとめる根拠は、①抗核抗体陰性群と比較して疲労を愁訴とするものが有意に多いこと。②他の疾患では認められない自己抗体(抗Sa抗体)が約40%に認められること。③家族集積性¹⁷やHLA-B 61, DR 9との正の相関、およびDR 2との負の相関が認められ、特有の免疫遺伝学的背景を有すること¹⁸。などである。われわれはこれまでAIFS患者の経過を追う中で、やがてCFSの診断基準を満たすようになるものが存在することなどを報告し、抗核抗体陽性のCFS患者はAIFSの重症例であり、AIFSに含めて検討すべきであることを主張してきた¹³。

一方、以前よりCFSとFMの類似性が指摘され、同

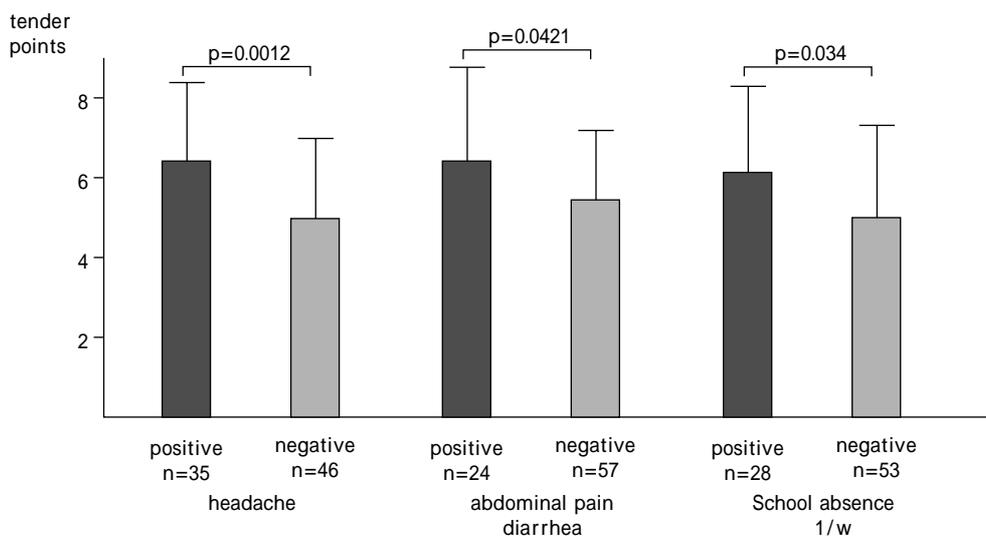


Fig. 3 Comparisons of the tender point counts by symptoms. Patients with headache or digestive problems have more tender points than those without them. Moreover, patients who are absent from school more than once a week have higher tender point counts.

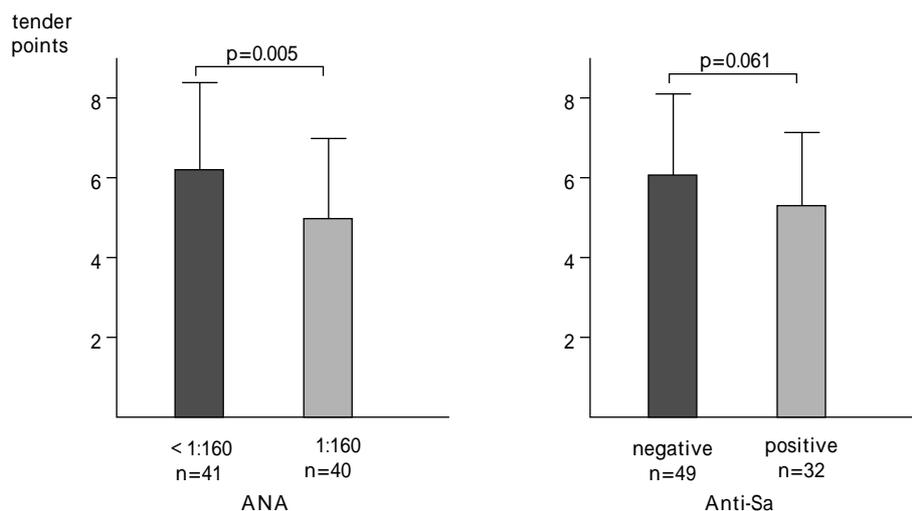


Fig. 4 Comparisons of the tender point counts by ANA titers or anti-Sa. Patients with ANA titers < 1 : 160 have more tender points than those with ANA titers 1 : 160. Anti-Sa negative patients have higher tender point counts rather than positives.

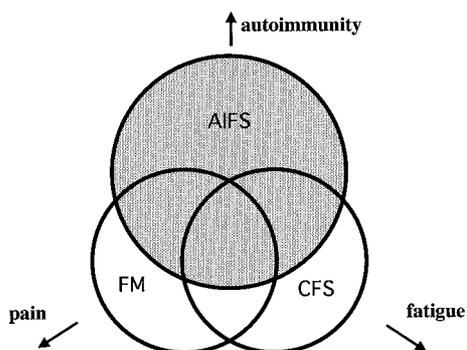


Fig. 5 Relationship among AIFS, CFS, and FM (scheme). Since both FM and CFS probably have heterogeneous pathogeneses, ANA-positive patients with CFS or FM should be included in the AIFS.

一疾患ではないかという意見もある¹⁹。CFSにもFMにも抗核抗体陽性の1群が存在する^{10,20}。今回のわれわれの検討結果は、抗核抗体陽性FM患者についてもAIFSに含めて検討することの合理性を示唆しているものと思われる。CFSにしてもFMにしてもその診断基準として客観的陽性検査所見が含まれていない^{15,21}。したがって、CFSあるいはFMという診断名が与えられた患者でも、その病態や原因は一義的ではない可能性が高い。そのような現状では、すべての患者について病因を追求しても結論が得られにくいのは当然といえる。抗核抗体陽性の不定愁訴の患者はAIFSとしてまとめ、どのような場合にCFSやFMに進行するのか、どのような場合にはそれほど重症化しないのかを見極めることも重要であろう(Fig. 5)。

今回の検討では、頭痛および消化器症状のあるAIFS患者の方が圧痛点多かった。圧痛点が比較的頸部肩周辺に多かったことと考えあわせると、彼らにみられる頭痛は肩凝りから来る筋緊張性頭痛である可能性が高いと思われた。また、FM患者では過敏性腸症候群の合併が多いことが知られており²²、AIFSでも消化器症状を有するものは圧痛点数が多く、FM傾向が強かった。さらに、不登校状態にあるものほど圧痛点多かったが、以前よりFMの患者はほとんど不登校に陥るといわれており²³、診断基準は満たさなくても圧痛点多いものほどそれに近い状態になりやすいことを示唆していた。

抗核抗体は弱陽性の方がむしろ圧痛点多かった。近年、抗核抗体価のcut-off値を引き上げるべきではないかという議論があるが^{24,25}、それはSLEなどの膠原病の診断についていえることであり、FMへの進展という観点からは、抗核抗体はたとえ低力価であっても無視してはならないと考えられる。抗Sa抗体については陰性の方が圧痛点多い傾向があった。われわれの経験したCFS患者ではほとんどが抗Sa抗体陽性であったことと比較すると対照的である¹³。したがって抗Sa抗体はどちらかといえばCFSへのリスクファクターおよびマーカー抗体であると考えられる。成人CFS患者からは68 kD蛋白(lamin B1)に対する自己抗体が検出されるという報告があり²⁶、現在抗Sa抗体との異同を検討中であるが、同一のspecificityである可能性もある。今回報告した2例のうちCFS合併例(症例2)では抗Sa抗体陽性であった。

Yunusらは小児については圧痛点が11カ所以上な

くても FM と診断されるべきものが存在するとして、別の診断基準を提案している²⁷。それによると圧痛点は5カ所以上でよいということであり、われわれが AIFS として経過を追っている患者のかなりの部分が FM と診断されることになる。われわれとしては、主観的な症状からの FM や CFS という診断名にこだわるよりも、抗核抗体陽性の不定愁訴患者については AIFS として病因論的アプローチを進めて行くべきではないかと考えている。

結 論

AIFS 患者の中から CFS のみならず FM へと進行するものが存在すること、そして AIFS 患者では、FM の診断基準を満たさなくても、平均 5.6 カ所という多くの圧痛点を有することがわかった。小児の患者では肩凝りやその他の疼痛については訴えてこない場合も多く、積極的に圧痛点の検索をすることも重要であるといえる。CFS, FM という疾患概念についても自己免疫という観点からさらに検討を進める必要性があると思われた。

本稿の要旨は第7回(1997年東京)および第8回(1998年福岡)日本小児リウマチ研究会において発表した。

文 献

1. 松本美富士: 線維筋痛症候群. 日本臨床 1999; 57: 364-369.
2. Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neumann L, Boehm R, Sukenik S: Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. J Rheumatol 1993; 20: 368-370.
3. Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J, Pinto LR, Hilario MO, Feldman D: Juvenile fibromyalgia: Clinical and polysomnographic aspects. J Rheumatol 1997; 24: 579-585.
4. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS: Low levels of somatostatin C in patients with the fibromyalgia syndrome: A possible link between sleep and muscle pain. Arthritis Rheum 1992; 35: 1113-1116.
5. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1994; 37: 1583-1592.
6. Yunus MB: Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: A component of the dysfunctional spectrum syndrome. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8: 811-837.
7. Aaron LA, Bradley LA, Alarcón GS, Alexander RW, Triana-Alexander M, Martin MY, Alberts KR: Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than illness. Arthritis Rheum 1996; 39: 436-445.
8. Simms RW, Zerbini CAF, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE: Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. Am J Med 1992; 92: 368-374.
9. Hader N, Rimon D, Kinarty A, Lahat N: Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 1991; 34: 866-872.
10. Smart PA, Waylonis GW, Hackshaw KV: Immunologic profile of patients with fibromyalgia. Am J Phys Med Rehab 1997; 76: 231-234.
11. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE: The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1994; 37: 1181-1188.
12. Itoh Y, Hamada H, Imai T, Seki T, Igarashi T, Yuge K, Fukunaga Y, Yamamoto M: Antinuclear antibodies in children with chronic nonspecific complaints. Autoimmunity 1997; 25: 243-250.
13. Itoh Y, Fukunaga Y, Igarashi T, Imai T, Yoshida J, Tsuchiya M, Fujino O, Murakami M, Yamamoto M: Autoimmunity in chronic fatigue syndrome in children. Jpn J Rheumatol 1998; 8: 429-437.
14. Goldenberg DL, Simms RW, Geiger A, Komaroff AL: High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. Arthritis Rheum 1990; 33: 381-387.
15. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990; 33: 160-172.
16. 伊藤保彦, 福永慶隆: 抗核抗体陽性慢性疲労症候群. 小児内科 1997; 29: 1035-1039.
17. 伊藤保彦, 福永慶隆, 濱田久光, 五十嵐徹, 関 隆志, 今井大洋, 弓削邦夫, 村上睦美, 山本正生: 抗核抗体陽性慢性疲労症候群の1家族例. 日児誌 1997; 101: 1517-1521.
18. 伊藤保彦, 五十嵐徹, 福永慶隆: 慢性疲労症候群と自己抗体. 小児科 1998; 39: 1509-1514.
19. Nishikai M: Fibromyalgia in Japan. J Rheumatol 1992; 19: 110-115.
20. Bates DW, Buchwald D, Lee J, Kith P, Doolittle T, Rutherford C, Churchill WH, Schur PH, Wener M, Wybenga D: Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med 1995; 155: 97-103.
21. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, Dubois RE, Cunningham-Rundles C, Pahwa S: Chronic fatigue syndrome: A working case definition. Ann Intern Med 1988; 108: 387-389.
22. Siegel DM, Janeway D, Baum J: Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: Clinical features at

- presentation and status at follow-up. *Pediatrics* 1998; 101: 377-382.
- 23 . Cassidy JT, Petty RE: Primary fibromyalgia syndrome. In: *Textbook of pediatric Rheumatology*. 1990; pp 104-106, Churchill Livingstone, New York.
- 24 . Chudwin DS, Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW: Significance of a positive antinuclear antibody test in a pediatric population. *Am J Dis Child* 1983; 137: 1103-1106.
- 25 . Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin JA, Kalden JR, Lahita RG, Maini RN, McDougal JS, Rothfield NF, Smeenk RJ, Takasaki Y, Wiik A, Wilson MR, Koziol JA: Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601-11.
- 26 . Konstantinov K, von Mikecz A, Buchwald D, Jones J, Gerace L, Tan EM: Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome. *J Clin Invest* 1996; 98: 1888-1896.
- 27 . Yunus MB, Masi AT: Juvenile primary fibromyalgia syndrome: A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 138-145.

(受付 : 1999 年 4 月 1 日)

(受理 : 1999 年 4 月 23 日)
