

<特集「痛み診療の新知見」>

自己免疫性疾患と慢性疼痛 ～性差とうつの関わりを含めて～

和田 誠

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学
京都第一赤十字病院リウマチ内科

The Link Between Autoimmune Disease, Chronic Pain, and Sex Difference

Makoto Wada

*Department of Inflammation and Immunology, Graduate School of Medical Science
Kyoto Prefectural University of Medicine
Department of Rheumatology, Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital*

抄 録

自己免疫性疾患はRAを始めとして多くの疾患が慢性疼痛症状をきたし、それが初発時の唯一の症状であることも多く、診断後も疼痛症状のコントロールに難渋することがある。また、疼痛症状や自己免疫性疾患自体にも性差が存在するとともに、自己免疫性疾患における疼痛を含めた慢性的な症状が抑うつ状態の合併を引き起こし、抑うつ状態が症状を修飾し、治療を難しくさせることも多い。自己免疫性疾患の診療において、性差やうつの合併の可能性を念頭におき、慢性疼痛症状を多面的に評価する必要がある。

キーワード：自己免疫性疾患、慢性疼痛、性差、うつ。

Abstract

Many autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis, cause chronic pain symptoms, which are often the only symptom at the time of initial onset, and even after diagnosis, patients may have difficulty controlling pain symptoms. In addition, there are gender differences in pain symptoms and autoimmune diseases themselves, and chronic symptoms, including pain in autoimmune diseases, often lead to complications of depression, which modifies symptoms and makes treatment more difficult. In the treatment of autoimmune diseases, it is necessary to evaluate chronic pain symptoms from multiple perspectives, keeping in mind gender differences and the possibility of depressive complications.

Key Words: Autoimmune disease, Chronic pain, Gender difference, Depression.

令和6年5月15日受付 令和6年5月15日受理

*連絡先 川人 豊 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

kawahity@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.133.06.345

はじめに

痛みを伴う自己免疫性疾患としては、関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) が想起されるが、早期 RA の診断の為に策定された 2010 年 ACR/EULAR 分類基準¹⁾における鑑別疾患難易度別リスト (表 1) が日本リウマチ学会のホームページ²⁾でも紹介されている。この中でシェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus: SLE)、血管炎症候群などの自己免疫性疾患以外にウイルス感染や細菌感染を含めた非常に多くの疾患・病態が鑑別に挙げられている。疼痛症状をきたす疾患は自己免疫性疾患 (表 2) だけでも、非常に多くの疾患が疼痛症状を呈する可能性がある。これらの多くは慢性疾患であり、その経過中にうつから慢性疼痛症状が生じて、これが原疾患の症状を修飾し病態を複雑にする。また、疼痛症状および自己免疫性疾患には性差が存在し、それぞれの病態を理解する上で重要な要素と考えられる。本稿では自己免疫性疾患と疼痛について、それぞれの性差やうつとの関係性も

含めて概説する。

自己免疫性疾患と痛み

自己免疫性疾患という名称は疾患の病態に注目した名称であり、同じ疾患群がリウマチ性疾患という症状に注目した名称や、膠原病という病理学的な特徴に注目した名称でも表現される。このうちリウマチ性疾患 (rheumatism)、発熱とともに関節、筋肉、骨ならびに結合組織などに疼痛を始めとする筋骨格系症状呈することが非常に多いことから名付けられた名称であり、筋骨格系症状は自己免疫性疾患を発症した患者が医療機関を受診する動機となる症状の 1 つでもある。しかし、受診時に自己免疫性疾患に対する適切な診断がなされず、診断・治療が遅れることも少なくない。

では、自己免疫性疾患における疼痛はどのような機序で生じるのであろうか。

基本的には筋や関節および腱附着部における炎症を基礎として生じることが多いが、その成り立ちとして野田は総説の中で 3 つの機序に分けられると論じている³⁾。1 つは炎症、組織損

表 1

新基準使用時の RA 鑑別疾患難易度別リスト (2016.11.14 修正)

関節症状を主訴に受診する患者集団における頻度、RA との症状・徴候の類似性、新分類基準スコア振陽性の頻度などを総合して、新分類基準を用いる際に RA と鑑別すべき代表的疾患を鑑別難易度高・中・低の 3 群に分類した。疾患名は日本リウマチ学会専門医研修カリキュラムに準拠した。

鑑別難易度高: 頻度もスコア偽陽性になる可能性も比較的高い

鑑別難易度中: 頻度は中等または高いが、スコア偽陽性の可能性は比較的低い

鑑別難易度低: 頻度もスコア偽陽性になる可能性も低い

鑑別難易度	
高	1. ウイルス感染に伴う関節炎 (パルボウイルス、風疹ウイルスなど) 2. 全身性結合組織病 (シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎・炎、強皮症) 3. リウマチ性多発筋痛症 4. 乾癬性関節炎
中	1. 変形性関節症 2. 関節周囲の疾患 (腱鞘炎、腱附着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など) 3. 結晶誘発性関節炎 (痛風、偽痛風など) 4. 脊椎関節炎 (強直性脊椎炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患関連関節炎) 5. 掌蹠膿疱症性骨関節炎 6. 全身性結合組織病 (ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑) 7. その他のリウマチ性疾患 (回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PE など) 8. その他の疾患 (更年期障害、線維筋痛症)
低	1. 感染に伴う関節炎 (細菌性関節炎、結核性関節炎など) 2. 全身性結合組織病 (リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など) 3. 悪性腫瘍 (腫瘍随伴症候群) 4. その他の疾患 (アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症候群など)

表 2

膠原病疾患

<抗核抗体関連膠原病>

全身性エリテマトーデス (SLE)
全身性強皮症 (SSc)
多発性筋炎 (PM) / 皮膚筋炎 (DM)
混合性結合組織病 (MCTD)
シェーグレン症候群 (SJS)

<その他膠原病>

関節リウマチ (RA)
リウマチ性多発筋痛症 (PMR)
RS3PE症候群
脊椎関節炎 (強直性脊椎炎、反応性関節炎、
乾癬性関節炎、腸疾患関連脊椎炎)
ベーチェット病
成人発症スティル病
IgG4関連疾患
サルコイドーシス

I. 大型血管炎

高安動脈炎
巨細胞性血管炎

II. 中型血管炎

結節性多発動脈炎
川崎病

III. 小型血管炎

ANCA関連血管炎
・顕微鏡的多発血管炎(MPA)
・多発血管炎性肉芽腫症(GPA)
(旧ウェゲナー肉芽腫症)
・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)
(旧Churg-Strauss症候群)
免疫複合体性小型血管炎
・抗基底膜抗体病 (anti-GBM disease)
・クリオグロブリン血症性血管炎
・IgA血管炎
・低補体蕁麻疹様血管炎(抗C1q血管炎)

IV. Variable Vessel Vasculitis

ベーチェット病
Cogan症候群

V. Single Organ Vasculitis

皮膚白血球破砕性血管炎
皮膚動脈炎
中枢神経限局性血管炎
孤発性大動脈炎 他

VI. Vasculitis Associated with Systemic Disease

ループス血管炎
リウマトイド血管炎
サルコイド血管炎 他

VII. Vasculitis Associated with Probable Etiology

HCV関連クリオグロブリン血症性血管炎
HBV関連血管炎
梅毒関連大動脈炎
薬剤関連免疫複合体性血管炎
薬剤関連ANCA関連血管炎 他

傷ならびに虚血などの侵害刺激により、末梢神経末端に存在する自由神経終末（侵害受容器）が刺激されることによって生じる侵害受容性疼痛、2つ目は炎症などにより末梢神経自体が障害された場合や炎症による圧迫など物理的な障害を末梢神経が受けた際に生じる神経障害性疼痛、そして3つ目は2次ニューロンの興奮状態が持続し、局所の炎症が鎮静化している状況でも疼痛刺激が上行性に伝わる非器質性疼痛である。3つの疼痛発症機序は単独のことも合併することもあるとしている。3つの機序で注目すべき点としては、前の2つの機序においては1次ニューロンの興奮状態は存在するが、3つ目の機序においては1次ニューロンの興奮は必ずしも必要ではない点である。共通点としてはいずれの機序においても2次ニューロンの興奮が、上位の中枢神経に投射される点である。経路としては大半が視床下部、扁桃体、さらには上位の情動系の大脳皮質等に投射する新たなシナプスを介して扁桃体や前帯状回などの情動系脳領域に達し、一部は脊髄視床上行路をたどり後腹側核からシナプスを介して延髄を横断後大

脳皮質第一感覚野に達するか、延髄後索からシナプスを介して視床、大脳皮質感覚野へ達する。疼痛症状を訴える患者に対しては、その部位や疼痛の性状、持続時間、増悪・寛解因子だけでなく、炎症の有無についても、触診などを含めた理学的所見に加えて血液検査およびレントゲン、超音波検査、CT、MRIなどの各種画像検査を用いて、疼痛症状の成り立ちを丁寧に評価した上で、局所の治療を強化すべきか、2次ニューロンより上位のニューロンの過剰な興奮状態を治療の対象とすべきか、また両方を対象とすべきかについて検討する必要がある。

自己免疫性疾患と性差の関係

自己免疫性疾患患者女性に多い傾向が古くから報告されており、ここでは自己免疫性疾患と性差について考察する。シェーグレン症候群、SLE、甲状腺自己免疫性疾患、全身性強皮症では男女比が1:7~10とその発症率に強い性差が認められ、RA、多発性硬化症、重症筋無力症では男女比が1:2~3と差はあるもののいずれも発症頻度が女性に偏っている⁴⁾。自己免

疫性疾患の病勢にも性ホルモンが影響を与えていることが多く報告されている。RA 女性では妊娠中に関節症状が改善し、分娩後に再燃する傾向があることは実臨床でもよく経験する。Hazes らは妊娠が RA についての総説の中で、妊娠前後の経過を追った複数の臨床研究において 39~90% の RA 女性が妊娠中に関節症状が改善し、38~91% の RA 女性が分娩後に再燃していると報告を紹介。その上でプロゲステロン、エストレジオールなどの性ホルモンは RA の病勢を抑制する働きがあると報告している¹⁰。SLE の病勢への性ホルモンの影響については、Takahashi らが SLE 患者 97 例（出産 100 例）について集計した報告では、妊娠によって疾患の再燃は 17.5% に生じたとされているが、これ以外に妊娠前のステロイドの服用量やループス腎炎の合併の有無なども妊娠による疾患の再燃リスクとも述べている⁵。

なぜ自己免疫性疾患の発症に女性が多いかについては様々な説があるが、早川らは①性ホルモンの作用、②マイクロキメリズム、③ X 染色体の不活性化モザイク現象などが関係している可能性がある⁶と述べている⁶。Ortona らはこれに加えて、④マイクロ RNA (miRNA) 発現の性差、⑤腸内細菌における性差などの関与の可能性についても指摘している⁷。①については、RA を例にとると、女性は男性に比べて RA 発症リスクが 2~3 倍高く、母乳育児の期間が長く、分娩数が多いと RA 発症リスクが低いこと、初潮時の年齢が高いと RA 発症リスクが高いという事実を踏まえると⁸、発症リスクの性差は性染色体の影響だけでなく、性ホルモンの影響も存在することを示唆している。②は、妊娠期間中に胎児細胞が母体血中に移行するだけでなく、母体組織に永続的に生着することが判明しており、生着した胎児細胞が母体の免疫細胞に別個体と認識された結果、免疫拒絶反応としての自己免疫反応の賦活が起こるといふ説である。これは女性の全身性強皮症の発症において、死産も含めて妊娠回数が多い方が、発症リスクが高くなる傾向を説明する機序として注目されている。③は女性の性染色体は両親から

それぞれ X 染色体を引き継ぐが、どちらか発現し、どちらが不活性化するかについての選択に偏りが生じた場合、胸腺中での T 細胞クローンの選択過程（中枢性免疫寛容）においても偏りが生じ、自己反応性 T 細胞の出現につながるといふ説である。④は、miRNA が標的遺伝子の発現の調節に関与すること、そして、miRNA が生殖腺組織と非生殖腺組織の両方において発現に性差があること、X 染色体と Y 染色体では miRNA の影響が大きく異なることなどから、miRNA が自己免疫性疾患発症に何らかの関与が考えられている説である。⑤は、腸内細菌叢が自然免疫反応、獲得免疫反応に影響を与えることは知られているが、逆に免疫システムが腸内細菌叢の組成に影響を及ぼしていることも報告されており、この相互作用が炎症性疾患の発症に影響を及ぼす可能性が示唆されている⁹。また、免疫反応自体に性差が存在するかについて着目すると、Klein らはワクチン接種に対する反応における男女差についての総説の中で、ワクチン接種に対する反応は液性免疫反応、細胞性免疫反応の両方で女性に強く起きる傾向があり、ワクチン接種の副反応についても女性で強く発症するとされている。免疫反応が男女で差が生じる原因の 1 つとして免疫担当細胞の性ホルモンに対する受容体の分布に差があることも理由の 1 つと指摘している¹⁰。

また、自己免疫性疾患の病勢は、疾患の違いや合併する臓器障害によっても差はあるが、性ホルモンが疾患の病勢に影響を与えることを実臨床においても認識することが重要である。

自己免疫性疾患の痛みと性差の関係

まず、自己免疫性疾患に限らない痛みという感覚における性差の有無を考察する。Aubrun らは、手術を受けた 4525 例の患者を対象に痛みに対する感受性を鎮痛目的に使用したオピオイドの量や治療反応性で評価した臨床研究の中で、痛みについての VAS スケールは女性の方が有意に高く、使用したオピオイドの量も女性の方が優位に多く、投与したオピオイドに対する鎮痛効果は女性の方が有意に低かったことを

報告しており¹¹⁾、痛みの種類の違いについても Bartley らが熱刺激や冷感刺激、虚血や圧迫など様々な刺激による疼痛の感じ方について検証している。男性 166 例、女性 167 例を対象に評価した結果、すべての種類の痛み刺激において女性の感受性の方が有意に高かったとされている¹²⁾。このように痛みに対する感受性に性差が存在する理由として、Melchior らは、総説の中で、様々な痛み刺激に対してヒトの中枢神経がどのように活動性が変化するかについて機能的 MRI 検査や PET 等を用いて評価した研究を紹介した上で、痛み刺激の種類によって違いがあるものの、痛み刺激に対して活動性が上昇する脳の部位に男女差があることを紹介している¹³⁾。一方、末梢神経においても、動物実験の結果から、下行性疼痛抑制系の働きにおいて雌雄で差があり、これらが性ホルモンの影響を強く受けていることを示す報告を紹介している。そして、ヒトにおいても疼痛刺激に対する反応性における男女差は 12~14 歳までは差は認められず、思春期以降になってから成人と同じ傾向が出てくること、そして高齢になれば男女差が少なくなる傾向があるという結果¹⁴⁾などを踏まえて、痛みという感覚には性差が存在し、その機序として中枢神経や末梢神経の働きの男女における違いや性ホルモンが影響していると述べている。

また、性ホルモンのうち、女性ホルモンではエストロゲンとプロゲステロンがあるが、これらが疼痛に対して同様の影響を与えるかについては興味深い研究が存在する。Riley らは、月経周期と痛みの認知についての総説の中で、エストロゲン分泌の多い卵胞期とプロゲステロン分泌の多い黄体期の比較では、圧刺激、冷圧刺激、温熱刺激、虚血性刺激による痛みにおいて黄体期で閾値が低く、電氣的刺激による痛みは卵胞期で閾値が低く、女性の痛みに対する感受性を評価するためには卵胞期と黄体期の両方を評価すべきであると論じている¹⁵⁾。

では自己免疫性疾患における痛みに限って性ホルモンがどのように修飾するかについては現時点では明確な報告はない。しかし、様々な報

告から女性の方が痛みに対する感受性が高い傾向があり、女性に多い自己免疫性疾患患者が男性の自己免疫性疾患患者よりも痛みの為に外来受診することが多い理由の 1 つと考えられる。

以上のことから、同じ自己免疫性疾患の男女の痛みを評価・比較する際には感受性の性差を考慮すべきであるが、女性の自己免疫性疾患患者の痛み症状を継続的に診察する際には、年齢や性周期を意識した診療が重要となる。

自己免疫性疾患、うつ、痛みの関係

次に、自己免疫性疾患、うつ、痛みについて考察する。まず、うつと痛みの関係について Sheng らは、身体痛の障害感覚通路は視床、海馬、扁桃体など気分の形成に関与する脳領域と重なることや、前頭皮質と海馬の体積がうつ病患者で優位に小さく、かつうつ病の重症度に比例していること、そして、うつ病患者の死後の解剖研究において前頭皮質のシナプスの数が非うつ病患者に比べて有意に減少していることなどから、うつと痛みには密接な関係があると指摘している¹⁶⁾。これらの知見は、慢性疼痛がうつ病の発症とその促進に関与し¹⁷⁾、うつ病が慢性疼痛病態の発症・維持に関与している¹⁷⁾といううつと痛みの相互関係の機序を説明する事象の 1 つと考えられる。

一方、自己免疫性疾患とうつの関係についてみると、自己免疫性疾患におけるうつ病の合併の報告は多い。シェーグレン症候群や乾癬性関節炎は健常人に比較してうつ病、不安障害、睡眠障害の発症率が高いことが報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾一般人におけるうつ病の生涯罹患率は健康状態などへの影響が約 7.5%²⁰⁾とされているが、RA 患者においては 13~20%とされており²¹⁾²²⁾、さらに RA とシェーグレン症候群が合併した場合は、うつの状態は化する²³⁾。また、RA 患者で抑うつ状態が生じると合併症の発症率、入院率が高くなり、生存率も低下する²⁴⁾²⁵⁾。抑うつ状態合併の RA 症例において、RA の疾患活動性が高い場合には RA 自体の治療を積極的に行う事によって抑うつ状態も合わせて改善することが報告されている²⁶⁾²⁷⁾。注意すべき点

としては抑うつ状態合併の RA 患者の疼痛症状について、それが RA の活動性によるものか抑うつ状態によるものかを注意深く評価する必要があるだけでなく、そもそも診療している RA 患者がその時点でうつ状態を合併しているかどうかの評価も重要である。

一方、SLE では、中枢神経障害である中枢神経ループス (neuropsychiatric symptom associated with SLE; NP-SLE) が存在する。当科でも経験した症例であるが、他院の精神科でうつ病として診断、入院治療を受けていた患者が発熱、血球減少を機に紹介を受けたところ NP-SLE と判明し転院していただいた上で免疫抑制療法を行った結果、状態が改善し、無事退院されるということもある。このように自己免疫性疾患によっては、その病態によってうつ症状が発症するものがあることがあり、うつと関係する病態では線維筋痛症 (fibromyalgia: FM) が重要である。FM は原因不明の慢性疼痛性疾患であり、欧米では高頻度に認められる疾患で米国リウマチ専門クリニックの通院患者の 15~20% を占めているとの報告があるが²⁸⁾、日本においても潜在的な患者も含めると人口の 1.6%、約 200 万人になるとされている²⁹⁾。分

類基準もいくつか提唱されているものの³⁰⁾、症状が多岐にわたり、特異的な検査所見や画像所見を認めない上に、境界領域の症例や RA を始めとした自己免疫性疾患を含む慢性疼痛性疾患に合併することも多く、診断・治療に難渋する例が多い。また、治療としては、副腎皮質ステロイドや非ステロイド性鎮痛剤が無効であり、抗うつ剤、抗てんかん薬、抗不安薬、に加えて神経障害性疼痛治療薬などを使用することになるが、症状が非常に多彩であり、自己免疫性疾患の診療を行う際に、線維筋痛症の合併の可能性を念頭に置く必要がある。

ま と め

自己免疫性疾患と慢性疼痛について、性差およびうつとの関係も含めて考察した。自己免疫性疾患において慢性疼痛は訴える症例は非常に多く、診療を進めていく際には、性差や年齢だけでなくうつとの合併の有無も考慮し、多面的な評価が重要であると考えられる。

川人 豊は、旭化成ファーマ株式会社より研究費を受領している。和田 誠は開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., et al. : Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 62: 2569-2581, 2010.
- 2) 一般社団法人日本リウマチ学会ホームページ (https://www.ryumachi-jp.com/info/161114_table1.pdf)
- 3) 野田健太郎. 膠原病における痛み. *日内会誌*, 108: 2095-2102, 2019.
- 4) S. Ansar Ahmed, W. J. Penhale, and Norman Talal. Sex Hormones, Immune Responses, and Autoimmune Disease. *American Journal of Pathology*, 121: 531-551, 1985.
- 5) Hazes, J.M., et al.: Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology*, 50: 1955-1968, 2011.
- 6) 早川純子, 早川智, 西成田進, 性差医学からみた自己免疫疾患. *日大医誌*, 72: 150-153, 2023.
- 7) Elena Ortona, Marina Pierdominici, Angela Maselli, Caterina Veroni, Francesca Aloisi, and Yehuda Shoenfeld, Sex-based differences in autoimmune disease. *Ann Ist Super Santia*, 52: 205-2012, 2016.
- 8) Carine Salliot, Yann Nguyen, Gaelle Gusto, Amandine Gelot, Juliette Gambaretti, Xavier Mariette, Marie-Christine Boutron-Ruault and Raphaelae Seror.: Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study. *Rheumatology*, 60: 4790-4800, 2021.
- 9) Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol*, 159: 154-162, 2015.
- 10) Sabra L Klein, Anne Jedlicka, Andrew Pekosz. The Xs and of immune responses to viral vaccines. *Lancet*

- Infect Dis, 10: 338-349, 2010.
- 11) Frederic Aubrun., et al.: Sex- and Age-related Difference in Morphine Requirements for Postoperative Pain Relief. *Anesthesiology*, 103: 156-160, 2005.
 - 12) E. J. Bartley and R. B. Fillingim.: Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *British Journal of Anaesthesia*, 111: 52-58, 2013.
 - 13) Meggane Melchior, Pierrick Poisbeu, Isabelle Gaumond and Serge Marchand.; Insight into the mechanisms and the emergence of sex-differences in pain. *Neuroscience*, 338: 63-90, 2016.
 - 14) Jiyao Sheng, Shui Liu, Yicun Wang, Ranji Cui, and Xuewen Zhang.: The link between depression and chronic pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity*. Article ID 9724371, 10 pages, 2017.
 - 15) Joseph L. Riley III, Michael E. Robinson, Emily A. Wise, Donald D. Price.; A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*; 81: 225-253, 1999.
 - 16) Muris Humo, Han Lu, Ipek Yalcin.; The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression. *Cell and Tissue Research*, 377: 21-43, 2019.
 - 17) Parissis JT, et al: Depression in coronary artery disease: Novel pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*, 116: 153-160, 2007.
 - 18) Shen CC, Yang AC, Kuo BI, et al: Risk of Psychiatric Disorders Following Primary Sjögren's Syndrome: A Nationwide Population-based Retrospective Cohort Study. *J Rheumatol*, 42: 1203-1208, 2015.
 - 19) Li Z, Wang Y, Dong C, et al: Psychological status and disease activity were major predictors of body image disturbances in patients with Sjögren's syndrome. *Psychol Health Med* 2019 Aug 2: 1-11, 2019.
 - 20) 厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/01/s0126-5.html#1>
 - 21) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al: Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COM-PRA). *Ann Rheum Dis*, 73: 62-68, 2014.
 - 22) 行岡正雄ら . RA の疼痛, 不安, 抑うつ状態, 睡眠障害の関連性. *Clin Rheumatol*, 21: 32-37, 2009.
 - 23) Miwa Y, Hosaka M, Wakabayashi K, et al: Rheumatoid Arthritis Patients with Sjögren's syndrome is More Prone to Depression than Patients with Rheumatoid Arthritis or Sjögren's Syndrome Alone. *Current Rheumatology Review*, 4: 46-49, 2008.
 - 24) 中田淳子, 中村明彦 : RA 患者の抑うつは生活の質や合併症発症と密接な関係がある. *臨床リウマチ*, 20: 284-290, 2008.
 - 25) Miwa Y, Nishimi A, Nishimi S, et al: Combined infliximab and methotrexate treatment improves the depressive state in rheumatoid arthritis patients more effectively than methotrexate alone. *Eur J Rheumatol*, 1: 147-149, 2014.
 - 26) Miwa Y, Isojima S, Saito M, et al: Comparative Study of Infliximab Therapy and Methotrexate Monotherapy to Improve the Clinical Effect in Rheumatoid Arthritis Patients. *Intern Med*, 55: 2581-2585, 2016.
 - 27) Miwa Y, Hosaka M, Ohtsuka K, et al: Depression is improved when low-dose tacrolimus is given to rheumatoid arthritis patients showing an inadequate response to biologic agents. *Mod Rheumatol*, 23: 920-924, 2013.
 - 28) Wolfe F, Cathey MA: Prevalence of primary and secondary fibrositis. *J Rheumatol*, 10: 965-968, 1983.
 - 29) 松本美富士, 前田伸治, 玉腰暁子, 他 : 本邦線維筋痛症の臨床疫学像 (全国疫学調査の結果から). *臨床リウマチ*, 18: 87-92, 2006.
 - 30) Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: The American College of Rheumatology, preliminary diagnostic criteria for fibro-myalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62: 600-610, 2010.

著者プロフィール



和田 誠 Makoto Wada

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学 助教

略 歴：1998年3月 国立愛媛大学医学部医学科卒業

1998年4月 京都府立医科大学第1内科

1999年4月 国立舞鶴病院 内科

2002年4月 公立山城病院 消化器内科医員

2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科（専攻：総合医科学、主科目：生体機能制御学）主研究テーマ：siRNAによる関節滑膜炎の制御

2007年3月 同 卒業

2007年4月 公立山城病院内科医員

2013年4月 京都山城総合医療センター リウマチ科医長

2015年4月 同 リウマチ科部長

2016年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 病院助教

2017年7月 同 助教

2024年4月 京都第一赤十字病院 リウマチ内科 部長

専門分野：膠原病・リウマチ・アレルギー分野

- 主な業績：1. Wada M, Kawahito Y, Kimura S, Kohno M, Ishino H, Kimura M, Omoto A, Yamamoto A, Hamaguchi M, Tsubouchi Y, Tokunaga D, Hojo T, Ashihara E, Maekawa T, Yoshikawa T. siRNA targeting PLK-1 induces apoptosis of synoviocytes in rheumatoid. *Biochem Biophys Res Commun*, **357**: 353-359, 2007.
2. Kida T, Seno T, Nagahara H, Inoue T, Nakabayashi A, Kukida Y, Fujioka K, Fujii W, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Roles of high-morbidity group box 1 and thrombin in murine pulmonary fibrosis and the therapeutic potential of thrombomodulin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **314**: L473-L483, 2017.
3. Kaneshita S, Tanino Y, Wada M, Fujimoto Y, Fujita N, Kawahito Y. Osteitis in the vertebral body due to *Treponema pallidum*. *IDcases*, **10**: 91-92, 2017.
4. Kaneshita S, Kida T, Yokota I, Nagahara H, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Risk Factors for Cytomegalovirus Disease with Cytomegalovirus Re-activation in Patients with Rheumatic Disease. *Mod Rheumatol*. **24**: 1-12, 2018.