

線維筋痛症患者の自律神経機能と運動療法

－その効果と脳内メカニズム－

Modulation of autonomic functions and brain mechanisms by physical exercise in patients with fibromyalgia

藤田 信子・仙波 恵美子

Nobuko FUJITA, Emiko SENBA

要旨

線維筋痛症に対する非薬物療法として、段階的有酸素運動や抵抗運動などが推奨されており、線維筋痛症の主症状である「痛み」をはじめ、「運動関連の QOL」や「精神機能（うつや不安）」の改善が認められている。一方で、「睡眠障害」「慢性的な疲労」など、線維筋痛症の自律神経機能の変調に対する運動の効果については、いまだ十分な議論がされていない。本稿では、線維筋痛症患者の自律神経機能、およびその変調に対する運動介入の効果についてこれまでの研究の動向を紹介するとともに、線維筋痛症患者の自律神経機能障害に対する運動介入の今後の展望について検討したい。

キーワード：線維筋痛症、自律神経機能、運動療法、脳内メカニズム

I. はじめに

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）は長期にわたる筋骨格系の広汎性疼痛を主訴とし、全身倦怠感、不眠、うつ・不安などの不定愁訴を呈する難治性疾患である。FM は基本的には機能性疾患であり、自殺を除いて生命予後には問題ないとされるが、症状は数年にわたり増悪と寛解を繰り返すため生活の質（QOL）や日常生活動作（ADL）は著しく悪く、発症後の患者の人生に大きな影響を及ぼす¹⁾。

FM の病態の一部には中枢性感作（central sensitization：CS）が関与していると考えられる。CS とは末梢からの感覚入力が大脳まで伝達される経路において、侵害受容ニューロンの閾値以下の求心性ニューロンに対する反応が増幅し、それほど痛くない刺激に対しても痛みとして認識してしまうことである。また、CS は痛覚刺激に対して反応を過敏にするだけでなく、うつ・不安症状、神経過敏や睡眠障害などの精神的症状や、内外の環境の変化にも大きく影響を受けるとされる²⁾。このような患者の感情や周囲の環境の変化に対する反応には交感神経の緊張や興奮が関連していて、痛みの閾値の変化に影響を与えられられる。村上³⁾ は、FM 患者が呈する怒り・恨みなどの否定的感情による交感神経の過剰な緊張、興奮は筋肉の攣縮、局所の虚血や循環不全を引き起こし、その結果、慢性的な疼痛や愁訴を形成すると述べている。

近年、欧州リウマチ学会では FM の非薬物療法として、段階的有酸素運動や抵抗運動などを強く推奨している⁴⁾。運動による疼痛行動の抑制（exercise-induced hypoalgesia：EIH）効果については普段からの運動習慣や身体活動量、CS が関与しており、また EIH が生じにくい者は交感神経の生理的反応が減弱していると報告されている⁵⁾。

一方で、普段から運動習慣を持ち身体活動量を増やしていれば、運動時には交感神経系の反応による血圧上昇や心臓への負担等に対して副交感（迷走）神経が心機能を抑制するというような交感神経と副交感神経が協調する働きがみられ⁹⁾、運動終了後は副交感神経が再興奮して交感神経が抑制されることから⁷⁾、CSにも有利に働くと考えられる。近年、運動介入によるFMの痛みや随伴症状の変化と自律神経活動の関連性についての研究が散見されるようになってきた。そこで本稿では、自律神経機能の評価に対する理解を深めるために近年の自律神経機能の検査方法についてまず述べ、続いてFM患者の自律神経機能や、有酸素運動をはじめ様々な運動介入によるFM患者の自律神経系の反応、自律神経機能と脳のマカニズムについて、最近の知見を中心に概説する。

II. 自律神経機能の測定法

自律神経機能検査としてはこれまで、サーモグラフィや皮膚交感神経反射（sympathetic skin response：SRS）の測定、カテコラミン測定などが用いられてきた。サーモグラフィ測定とは体表面から放出される赤外線放射エネルギー量を赤外線カメラで温度分布図として表示する方法で、交感神経系の緊張が高いと温度異常領域（thermatome）として低温領域（cool-area）を認める⁹⁾。SRSの測定は電気刺激などにより交感神経を遠心路として手掌や足底における皮膚の電位変化を記録するもので、交感神経活動の障害を伴う疾患では反応の消失や振幅の低下が示される⁹⁾。カテコラミンは主に脳、副腎髄質および交感神経に存在するアドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンの総称であり、ストレスや交感神経に関する病気では尿中、および血中カテコラミンの増加が測定される¹⁰⁾。また最近、骨格筋の栄養血管の収縮を司る交感神経活動として筋交感神経活動（muscle sympathetic nerve activity：MSNA）も用いられるようになってきた¹¹⁾。これらの検査はストレスや運動の影響を避けて安静臥床時に行われることを基本としている。

近年、心拍変動（heart rate variability：HRV）の解析による自律神経活動の評価方法が発展してきている。HRVとは心臓の拍動周期を反映する生理学的指標に見られる「揺らぎ（自動変動）」のことを言い、体表面から得られる心電図R-R間隔の揺らぎとして測定されるものを指している⁹⁾。HRVの解析は非スペクトル解析（HRVの時間領域パラメータ）とスペクトル解析（HRVの周波数領域パラメータ）に大別される。非スペクトル解析ではSDRR（standard deviation of the R-R interval；24時間にわたるR-R間隔の標準偏差、単位msec）、SDNN（standard deviation of the normal to normal interval；5分間のR-R間隔の標準偏差）、RMSSD（root mean square of successive differences of R-R intervals；連続して隣接するR-R間隔の2乗の平均値の平方根）、CV%（心拍変動係数；R-R間隔の標準偏差を平均値で除した値）、SD1（プロット散布図の縦軸方向の標準偏差）、SD2（プロット散布図の横軸方向の標準偏差値）などがHRVの指標として用いられる。SDNNは交感神経と副交感神経の両方を含む自律神経全体の活動状態を、RMSSDは副交感神経機能を示しており、それらの比であるSDNN/RMSSDは交感神経機能を表す⁹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。SD1はRMSSDと同じく副交感神経機能を意味し、SD2は交感神経と関連していることからSD1/SD2は自律神経機能のバランスの指標となる¹⁵⁾。加齢が進むにつれ洞結節の機能が変化し副交感神経調節が低下して、R-R間隔が減少することや、息の弾んだ状態で測定することでCV値が大きくなることには注意を要する¹²⁾。

一方、スペクトル解析では二種類の周波数解析方法（高速フーリエ変換 fast fourier transform：FFT、最大エントロピー法 maximum entropy method：MEM）によりR-R間隔の変動を周波数解析して、0.15~0.4Hzの帯域である高周波帯領域（high-frequency：HF）、0.04~0.15Hzの帯域である低周波帯領域（low-frequency：LF）、さらにTotal Power（5分間測定における周波数0~0.4Hzのパワースペクトル）のパワー値が算出される。HFは呼吸に関連した副交感神経（心臓迷走神経）機能、LFは圧受容器反射を介した交感神経機能、Total Powerは交

感神経機能が占める自律神経系活動の全体を表現している。また、高周波および低周波成分のパワー比（LF/HF）は交感神経機能、Total Power と HF のパワー比（HF/TP）は副交感神経機能の指標となる⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾。このように HRV のスペクトル解析では副交感神経と交感神経を同時に評価することができ、さらに睡眠、覚醒、内分泌リズムなどのサーカディアンリズムを反映する指標として利用することができる。運動を負荷することで HF は低下し、負荷が強くなれば LF/HF 比は増加し、運動終了後には LF/HF 比が低下するとされている。加齢が進むと副交感神経活動の低下により、HRV の安静時の HF 成分の振幅が小さくなるとされている⁹⁾。近年では指尖脈波による脈拍変動によって簡便に心電図の R-R 間隔と同様の解析が可能となっている。

Ⅲ. 線維筋痛症の自律神経機能

ヒトの心・血管系の機能変動の背景には、姿勢や活動の影響に加え、睡眠や覚醒など自律神経機能の変化が深く関与している。例えば、健康人は仰臥位では副交感神経優位であるが、座位に姿勢を変化することで交感神経優位となる。これは仰臥位から座位への姿勢変換には心拍数を増加させる程度の負荷刺激があり、刺激を受けた圧受容体の反応を自律神経が感知するため¹⁶⁾と考えられる。一方で、FM 患者の仰臥位姿勢においては、健康人と比較して心拍数、MSNA や LF/HF 比、SDNN/RMSSD が高く、HF の値が低値であることから心臓交感神経の亢進が観察されるが、傾斜台を挙げて仰臥位から体を起こしても FM 患者の MSNA の上昇はなく、HF の減少は軽度であり、失神の頻度が 40% を超えるなどの自律神経の変調が確認されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

また、FM 患者の中には睡眠障害を訴える者も多い。一般的に、睡眠はその深さの程度でノンレム睡眠 stage 1～4 およびレム睡眠に分類され、自律神経のパワー値には時刻依存性の変動がみられる。健康人においては、就寝後、ノンレム睡眠の stage 2 では HF の値は最大を示し、stage 3、4 の徐波睡眠期においては全ての周波数帯域のパワー値が最小となり、起床時刻に先立つ早朝から交感神経活動を示す LF/HF が急上昇する。筋交感神経活動を示す MSNA もこれらと同様に、ノンレム睡眠時には覚醒時と比べ減少し、レム睡眠時には覚醒時と同様に高い値を示すことがわかっている¹¹⁾。一方で、FM 患者の睡眠中の病態と自律神経機能について検討した報告¹⁸⁾によると、FM 患者は全睡眠時間の多くを stage 1 のノンレム睡眠が占め、また頻繁な覚醒、間歇性四肢運動、間歇性呼吸および脳波の周期性交代パターンが多いことが確認されている。また、就寝中に心拍数と LF/HF の増加および HF の低値がみられ、これら自律神経の変調は痛みの程度とも関連していた。このことから、FM 患者の睡眠時に起こる心臓交感神経の活性化と睡眠効率の低下は、FM 患者の自律神経コントロールを妨げ痛みの感度を増強させていることが指摘されている。

CS は FM などの疼痛性疾患の他に、慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome : CFS）や過敏性腸症候群などの機能性疾患との関連も指摘されている。特に、FM 患者の約 3 割は CFS の診断基準を満たしていることから¹⁾、FM の慢性的な疲労は主要な随伴症状と考えられる。よって CFS の自律神経機能についても述べておく。CFS を疲労の程度（軽度・中等度・重症）によって群分けし、HRV スペクトル分析のパワー値で比較した報告¹⁹⁾では、LF は各群において差はみられなかったが、HF は疲労の重症度に応じて有意に低下し、LF/HF は増加がみられた。これらのことは、CFS の疲労度が増悪するほど副交感神経機能は低下すること、また相対的に交感神経機能が亢進することを示しており、FM 患者の仰臥位姿勢における交感神経の過剰な反応に類似している。一方で、起立時には CFS は FM と同様に起立性めまいや失神が高度にみられたが、心拍数は対象者群より上がる傾向にあり、HRV のパラメータも対照群と同程度であったことから、CFS の起立耐性には FM の自律神経機能とは異なるメカニズムが影響している可能性があることも報告されている²⁰⁾。

IV. 線維筋痛症患者に対する運動介入と自律神経機能への影響

運動による疼痛行動の抑制 (EIH) 効果については、FM に対する運動介入を検討した研究において、低負荷から中程度負荷に到達する段階的な有酸素運動や抵抗運動が有効とされ、特に FM 症状の中で「痛み」、「運動関連の QOL」や「精神機能 (うつや不安)」の改善が認められている²¹⁾²²⁾²³⁾。本稿では、FM 患者に対する運動介入が及ぼす自律神経機能への影響についてこれまでの研究の動向を調査するために、PubMed を用いて“fibromyalgia”、“exercise”、“autonomic function”、“heart rate”をキーワードとして検索した。得られた 24 件の文献を概観し、「FM が対象者」「HRV パラメータで分析」「一定期間の運動の実施」の内容が記載された 10 件の文献から知見を得た。

①有酸素運動

FM 患者に対して中等度と高強度を交互に組み合わせた有酸素運動を 1 回 45-60 分、1 週間に 2 回、24 週間の行った研究²⁴⁾では、Total power、LF、HF、RMSSD が増加し、不安とうつ症状の改善もみられた。一方で、FM 患者と健常人に対して中等度の有酸素運動を 1 週間に 2 回、12 週間行った研究²⁵⁾では、両群ともに酸素摂取量と労作量は増え、下肢の痛み感度に改善がみられたが、SDNN、RMSSD、LF/HF は両群ともに変化は確認できなかったことから、負荷量について再考する必要があると指摘されている。このように、中等度から高度の有酸素運動が FM 患者の自律神経機能に与える影響については是非があり、適正な負荷量や期間については不明瞭な点が残されている。

②抵抗運動

FM 患者と健常人に対して中等度から高強度まで段階的に抵抗運動を 1 週間に 2 回、16 週間行った研究²⁶⁾では、FM 患者は健常人よりも Total power、HF の上昇がみられ、これら自律神経機能の改善が痛みの改善とも関連していることが確認された。同様の抵抗運動を 12 週間行った研究²⁷⁾でも、FIQ (線維筋痛症質問票) における自覚症状の改善とともに、心拍数や HF の改善が確認されている。一方で、中等度の抵抗運動を 1 週間に 2 回、8 週間行った研究²⁸⁾では、FM は筋力と FIQ には改善が認められたものの、心拍数や HF、LF の改善は健常人のみに確認され、FM では認められなかった。これらの結果の不一致は抵抗運動の継続期間が影響を与えている可能性がある²⁹⁾。

Kingsley³⁰⁾³¹⁾は短期集中的な抵抗運動 (acute resistance exercise) は、若年者においては有酸素運動よりも副交感神経の調整を減少させ、循環器機能の障害を引き起こすリスクが高いが、自律神経機能の障害を持つ中高年に対しては副交感神経の調整を改善させることが確認されており、年齢により異なる影響を与えると述べている。また、身体活動量が極端に不足していたり、肥満であるなどの理由で自律神経機能の障害を伴う場合は、抵抗運動を行うことで副交感神経機能が改善する可能性が高いとも述べている。抵抗運動の適正な訓練期間、運動内容については、今後の検討が必要とされる。

③水治療法

16 週間の水治療法プログラムを行った研究³²⁾では、仰臥位で交感神経優位、起立位で副交感神経優位であった FM 患者が訓練後には自律神経機能の協調性が改善され、疼痛も改善されたことが報告されている。

④その他

FM 患者に対して 24 週間のバーチャルリアリティのゲームエクササイズによって介入した研究¹⁵⁾がある。このゲームエクササイズは、FM 患者の日常生活における筋力、姿勢バランス、有酸素運動、運動性、上下肢の協調性の改善を目指してプログラムが作成されており、具体的には指導者のダンスステップを真似たり、手を伸ばしてリングをとろうとしたり、歩行トレーニングでつま先を挙げたり、膝や踵と上げて歩くなどの課題が与えられる。このトレーニングを行った結果、SDNN は上昇し、ストレススコアと SD2 が減少したことから、副交感神経機能の

改善が認められたと報告されている。

FM 患者の交感神経の過剰な緊張は筋肉内の血流障害と筋肉の攣縮を起し、それに続いて局所の虚血やリンパ流のうっ滞などが引き起こされる。患者の動く頻度が減ると関節の硬直を招いて末梢循環が悪くなり、疼痛が付加されることで疼痛閾値が低下し、やがて全身の硬直と疼痛、多彩な愁訴が形成される³⁾。このような自律神経機能の変調を改善する一つの方法に運動があげられる。一般健康人では運動トレーニングによって体力が向上すれば、安静時の副交感神経が亢進することが確認されている⁷⁾。従って、活動が不足しないよう運動を介入することで、血管拡張が起り、自律神経機能の改善が期待される。

V. FM 患者の脳画像の特徴と運動介入による変化

FM 患者の交感神経が過剰に反応するのは、脳に機能障害が生じていることが原因であると考えられる。近年の機能的脳画像研究の発展とともに、FM 患者の脳が痛みに過剰に反応することが明らかにされてきた³³⁾。実験的な圧痛み刺激に対して、FM 患者ではコントロール群に比べて一次体性感覚野 (S1)、二次体性感覚野 (S2)、下頭頂葉、帯状回 (CC)、前部島皮質 (aINS)、上側頭回、小脳などで BOLD シグナルが増強していた³⁴⁾。さらに、FM 患者では痛み刺激のみならず、非痛み刺激に対しても脳の反応が増強しており、特に aINS、前運動野、前頭前野、前部帯状回 (ACC) で顕著であった³⁵⁾。

aINS は、痛みの感覚と情動の両側面において重要な役割を果たしており³⁶⁾、特に FM 患者における痛みの処理に強く関わっているようである。このような aINS の強い反応は、FM に特徴的なものと言える³⁷⁾。また、aINS は顕著性ネットワーク (salience network) においても重要な働きをしており、特に痛み刺激に対して脅威 (threat) を感じた時に強く活性化する。そして、痛みを脅威を感じるような状況では、aINS と中部帯状回 (MCC) の間の機能的結合が増強しているという³⁸⁾。

FM 患者においては INS と他の脳領域との機能的結合が増強しているという。例えば、Ichesco らは、右中部島皮質 (midINS)–右 MCC/ 後部帯状回 (PCC)、右後部島皮質 (pINS)–左 MCC、右 pINS-PCC、右 aINS–左上側頭回の機能的結合が FM 患者で増強していることを報告し、INS と CC 間の結合が強いほど、実験的痛み刺激に対する閾値が低下することを示した³⁹⁾。そして治療的介入はこのような異常を正常化し、痛みを抑制する方向に働くようである。例えば、FM 患者では、右 aINS と default mode network (DMN) との結合が増強していたのが、4 週間の鍼治療によりそれが正常化すること⁴⁰⁾ や、3 ヶ月間の運動で、INS を中心とした機能的結合が正常化すること⁴¹⁾ が示されている。

一方、矛盾するようだが、FM 患者では、運動により pain rating が低下するとともに、両側の aINS で脳血流の増加が見られ、左の DLPFC の血流が有意に増加したという報告もある⁴²⁾。DLPFC は pain modulation に関与し⁴³⁾、DLPFC の活性化は、FM 患者において日常生活の活動量および pain modulation と相関することが示されている⁴⁴⁾。

VI. 自律神経機能と島皮質

身体活動は、健康者にとっても FM 患者にとっても鎮痛に働くとともに、血圧低下や心拍の減少にも働く⁴⁵⁾。前述のように、運動療法などの治療的介入により、FM 患者の脳で見られた INS を中心とする機能的結合の増強が正常化する。INS は中枢自律神経ネットワーク (central autonomic network : CAN)^{46) 47)} の一部でもあるので、運動により INS の機能が正常化することにより、鎮痛とともに自律神経機能の改善をもたらされるのではないかと考えられる。CAN は、内臓機能の調節やホメオスタシスの維持、内外環境からの脅威への適応などの自律神経

機能の調節に働くが、aINS、pINS、MCC、扁桃体はCANにおいても中心的な役割を果たしているようである⁴⁸⁾。

INSは組織学的・機能的に異なる3つの領域から成り、それぞれの領域は入力や出力の面でも大きく異なっている(図1)。痛みや内臓感覚などの内受容感覚はpINSに入力し、aINSからACC/MCCや自律神経系の諸核に出力する。両側の背側aINSは副交感神経機能の調節に、右の腹側aINSは交感神経機能の調節に関わる⁴⁹⁾。Critchleyら(2004)⁵⁰⁾は、右aINSの活性化が自分の心拍を感じる正確さ、すなわち内受容感覚の正確さと相関することを示した。これまでの機能的脳画像の研究により、右のaINSは、身体にとって刺激的な状況(痛み、外敵など)で活性化するのに対し、左のaINSは、親子の感情や恋愛感情、笑顔を見た時などポジティブで協同的な情動により活性化することが示されている。

運動がFM患者の鎮痛に働くとともに、自律神経機能を改善するメカニズムについてはさらなる検討が必要である。

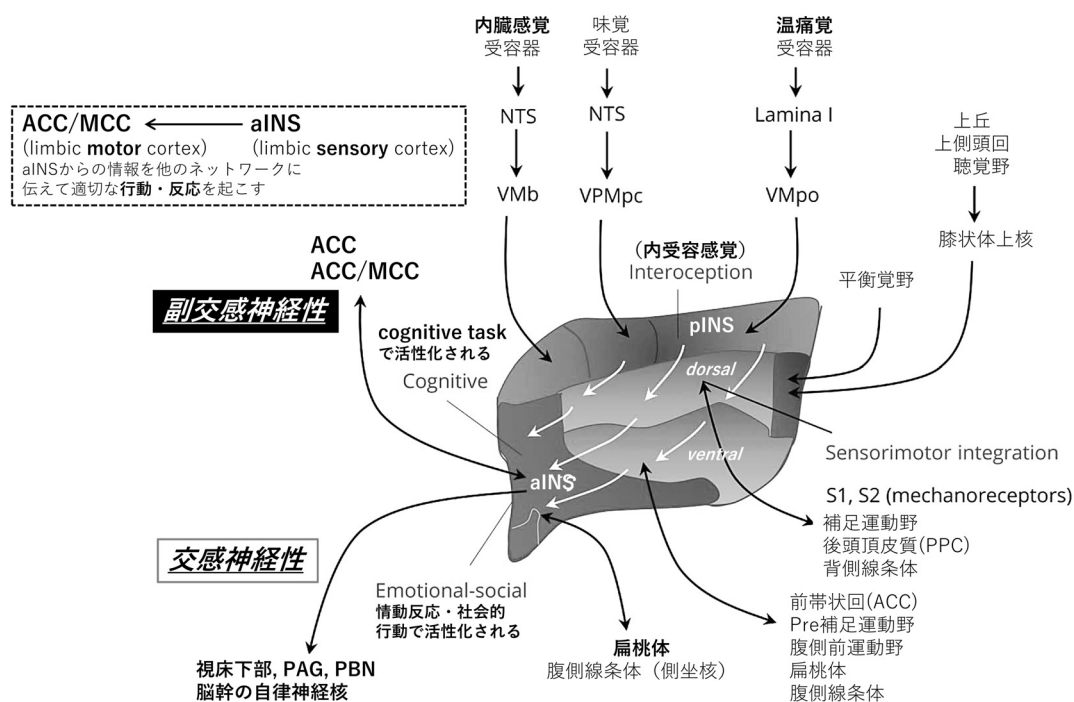


図1 島皮質 (INS) の構造と機能

ヒトのINSは島中心溝により後部(pINS)と前部(aINS)に分けられ、前部はさらに背側と腹側に分けられ、細胞構築からは、granular (pINS)、dysgranular、agranular (aINS)領域に分けられる。サルにおける解剖学的研究では、pINSの背側底に温痛覚・内臓感覚・味覚などの内受容感覚が入力する一次感覚野が存在する。末梢からのこれらの感覚は、脊髄後角I層あるいは孤束核(NTS)に入力し、後角I層ニューロンは、視床のventromedial posterior nucleus (VMpo)に投射してその後pINSに終わる。NTSからの内臓感覚は、視床のventromedial basal nucleus (VMb)に投射する。ヒトのfMRIの研究によると、背側のaINSは認知課題により活性化され、腹側のaINSは情動反応と社会的行動に関与する。前者は副交感神経活動に、後者は交感神経活動に関与する。文献47)より一部改変引用。

VII. おわりに

FM患者の病態の一因としてCSがあげられるが、痛みの刺激だけではなく、うつ・不安症状、神経過敏や睡眠障害などの自律神経の変調もCSに関連していると考えられる。これまでFM患者は安静時に交感神経の緊張が高く、この交感神経の興奮状態がHRVのパラメータに大きな影響を与えていることが明らかにされてきた。この自律神経の変調を改善するために、非薬物療法として運動療法があげられるが、運動介入の方法については、まだ十

分な議論がなされていないのが現状である。今後、Neuroimaging を用いて運動介入による脳機能への影響を解明していくことで、FM 患者の自律神経機能を改善させるための運動方法の選択や運動強度、継続期間などの効果的な運動介入への手掛かりになると考えている。

参考文献

- 1) 村上正人 他. 線維筋痛症の痛みをどうとらえるか. 心身医学. 49(8):893-902. 2009.
- 2) 西上智彦. 中枢性感作の評価. 神経治療. 36(4):505-507. 2019.
- 3) 村上正人 他. 線維筋痛症と否定的感情. 心身医学. 50(12):1157-63. 2010.
- 4) 日本線維筋痛症学会 他. 線維筋痛症診療ガイドライン 2017. 日本医事新報社. 2017.
- 5) 服部貴文 他. 運動による中枢性疼痛抑制系および痛覚感受性の持続的変化と自律神経応答の関与. 理学療法学. 43 Suppl. No2. 2016.
- 6) 間野忠明. 環境・運動・姿勢と自律神経. 理学療法学. 26(3):75-9. 1999.
- 7) 菅原順 他. 運動終了後の副交感神経活動の簡易評価法とコンディショニングにおける応用. 体力科学. 48:467-76. 1999.
- 8) 濱口眞輔. サーモグラフィ計測器. 医療機器学. 80(3):226-33. 2010.
- 9) 猪飼哲夫 他. 脳卒中の自律神経障害—SSR (交感神経皮膚反応) と心拍変動による評価—. リハビリテーション医学. 36:658-68. 1999.
- 10) 成瀬光栄 他. 褐色細胞腫を発見するために. 日本内科学雑誌. 103:895-900. 2014.
- 11) 清水徹男. 24 時間の自律神経活動リズム. 生体医工学. 46(2):154-9. 2008.
- 12) 高田晴子 他. 心拍変動周波数解析の LF 成分・HF 成分と心拍変動係数の意義—加速度脈拍測定システムによる自律神経機能評価—. 総合検診. 32(6):504-12. 2005.
- 13) 友井大将 他. 因子分析を用いたドライバーのカーレース中におけるストレス推定. 第 20 回ロボティクスシンポジウム講演予稿集. 133-138. 2015.
- 14) 小川洋二郎 他. 周波数解析を用いた自律神経機能評価機器. Anesthesia 21 Century 13:20-5. 2011.
- 15) Villafaina S et al. Effects of exergames on heart rate variability of women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. Scientific Reports. 10:5168. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-61617-8>. 2020.
- 16) 雙田珠己 他. 仰臥位から座位への姿勢変換が自律神経活動に及ぼす影響. 熊本大学教育学部紀要. 60:1-6. 2011.
- 17) Furlan R et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. Journal Rheumatology. 32(9):1787-93. 2005.
- 18) Rizzi M et al. Influence of autonomic nervous system dysfunction in the genesis of sleep disorders in fibromyalgia patients. Clinical and Experimental Rheumatology. 105(3):74-80. 2017.
- 19) 倉垣弘彦 他. 慢性疲労症候群患者の自律神経機能評価. 厚生労働省科学研究費補助金 (障害者対策総合研究事業) 研究年度終了報告書.
- 20) Nelson MJ et al. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Medicine. 98(43):1-21. 2019.
- 21) Bidonde J et al. Aerobic exercise training for fibromyalgia. Cochrane Database Systematic Review 6. CD012700. 2017.

- 22) Bush AJ et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Systematic Review* 12. CD010884. 2017.
- 23) Bidonde J et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Systematic Review* 10. CD011336. 2014.
- 24) Sañudo B et al. Vagal modulation and symptomatology following a 6-month aerobic exercise program for women with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 33:41-5. 2015.
- 25) Bardal EM et al. Aerobic and cardiovascular autonomic adaptations to moderate intensity endurance exercise in patients with fibromyalgia. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 47:639-46. 2015.
- 26) Figueroa AK et al. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 28:49-54. 2008.
- 27) Kingsley JD et al. The effects of 12 weeks of resistance exercise training on disease severity and autonomic modulation at rest and after acute leg resistance exercise in women with fibromyalgia. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 91:1551-7. 2010.
- 28) Glasgow A et al. Resistance exercise training on disease impact, pain catastrophizing and autonomic modulation in women with fibromyalgia. *International journal of Exercise Science*. 10(8):1184-95. 2017.
- 29) Andrade A et al. Modulation of autonomic function by physical exercise in patients with Fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Journal of injury, function and rehabilitation*. 11(10):1121-31. 2019.
- 30) Kingsley JD et al. Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in women with fibromyalgia. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 90:1628-34. 2009.
- 31) Kingsley JD et al. Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 36:179-87. 2016.
- 32) Zamunér AR et al. Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 33:573-81. 2015.
- 33) Cook DB et al. Imaging pain of fibromyalgia. *Curr. Pain Headache Rep*. 11:190-200. 2007.
- 34) Gracely RH et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 46:1333-1343. 2002.
- 35) Cook DB et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*. 31:364-378. 2004.
- 36) 仙波恵美子. ペインマトリックス再考：島皮質と前帯状回の働きに注目して. *ペインクリニック*. 42:583-596. 2021.
- 37) Giesecke T et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis and Rheumatism*, 50:613-623. 2004.
- 38) Wiech K et al. Anterior Insula Integrates Information about Salience into Perceptual Decisions about Pain. *The Journal of Neuroscience*. 30. 16324-16331. 2010.
- 39) Ichesco E et al. Altered Resting State Connectivity of the Insular Cortex in Individuals with Fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 15:815. 2014.
- 40) Napadow V et al. Decreased Intrinsic Brain Connectivity Is Associated with Reduced Clinical Pain in

- Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 64:2398. 2012.
- 41) Flodin P et al. Normalization of aberrant resting state functional connectivity in fibromyalgia patients following a three month physical exercise therapy. *Neuroimage: Clinical*. 9:134. 2015.
- 42) Ellingson LD et al. Exercise Strengthens Central Nervous System Modulation of Pain in Fibromyalgia. *Brain Sciences*. 6:8. 2016.
- 43) Lorenz J et al. Keeping pain out of mind: The role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 126:1079-1091. 2003.
- 44) Ellingson LD et al. Physical activity, sustained sedentary behavior, and pain modulation in women with fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 13:195-206. 2012.
- 45) Kadetoff D et al. The effects of static muscular contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain*. 11:39-47. 2007.
- 46) Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. 68:988-1001. 1993.
- 47) 仙波恵美子. 自律機能の中樞調節. 「自律神経～初めて学ぶ方のためのマニュアル～」榊原隆次、内田さえ、編. 中外医学社 (印刷中).
- 48) Beissner F et al. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *The Journal of Neuroscience*. 33:10503-10511. 2013.
- 49) Benarroch EE. Insular cortex: Functional complexity and clinical correlations. *Neurology*. 93:932-938. 2019.
- 50) Critchley HD et al. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*. 7:189-195. 2004.