

# スモン後遺症とリハビリテーション

寶珠山 稔 (名古屋大学・脳とこころの研究センター)

## 研究要旨

本研究期間では、スモンによる後遺症の中心である運動機能障害と感覚障害を焦点とし、患者の高齢化と長期間の経過とによる運動および感覚機能障害の変化を明らかにすることを目的とした。運動機能については、愛知県にて毎年実施されるスモン検診参加者の16年間の経時的運動機能評価の推移を検討し、感覚機能障害については最新の脳機能測定法と解析法を用いてスモン患者の痛みや異常感覚によって生じている脳機能の変化を可視化することを試みた。スモン患者の運動機能障害は、健常者に生じる加齢変化の程度を越えて加齢の影響を受けていると考えられた。また、慢性に経過する異常感覚によって脳機能の変化が生じていることを示唆する測定結果が得られた。中枢神経系に関する知見がリハビリテーションに取り入れられるようになったのはごく最近のことであり、本研究で明らかにされたようなスモン患者の特性に関する知見が効果的なリハビリテーションの提供につながることを望まれる。

## A. 研究目的

スモン発症から50余年が経過し現在のスモン患者にみられる症状は、長期間が経過したスモンの病理に基づく後遺症としての症状と、スモンの症状によって引き起こされた随伴症や合併症が主体となっている。これまでにスモン症状そのものの治療も行われてきたものの後遺症の消失には至らず加齢性的変化が加わり感覚や運動の障害は患者の年齢とともに増えている<sup>1)</sup>。

現在行われているスモン患者のリハビリテーションのほとんどは後遺症への対応と転倒などの随伴症状の予防が中心である<sup>2)</sup>。転倒につながる下肢の運動症状と異常感覚はスモン特有である。これまでもこれらの軽減を目指したリハビリテーションとその研究が行われてきたが、高齢化と長期間の経過によってそれぞれの症状には様々な修飾が加わっている。更に、スモン発症時の症状の程度とその後の人生史はスモン患者ごとに大きく異なり、画一的な介入方法を呈示することは難しい。そうであっても、スモン患者の症状と機能障害の個人差には大きいものの、現在のスモン患者において共通かつ機能障害の中心となっているのは長

期間経過した運動機能障害と感覚障害である。研究期間内に実施した研究はこれらについての病理を明らかにし、症状の軽減につながるリハビリテーションへの糸口を見出すことを目的とした。

本研究は、運動および感覚障害のいずれにおいても、現在において変化している病態を明らかにすることを主眼とした。リハビリテーションは、身体とその機能に変化や適応を促すことで日常生活の改善を目指すものである。発症後長期間を経過したスモン患者であっても、現在もなお変化している病態が存在しそれらを把握することができれば、その病態をターゲットとしたアプローチの可能性がでてくる。このような視点から、本研究期間では、1) 加齢変化のみではない病理、すなわちスモン発症の病理、が長期間経過した現在でも患者の症状悪化や進行に影響しているのか、2) スモン発症以来持続している異常感覚が引き起こしている変化はなにか、を明らかにするために疫学的データの解析と実験的測定を行った。

## B. 研究方法

### 1) 運動機能に関する調査研究

我々は愛知県で実施されたスモン患者検診において2001年（平成13年）以来、基本移動動作として5つの運動機能をスモン患者および健常年齢対照者に実施し、データの蓄積を継続している<sup>3-6)</sup>。対象はスモン患者延べ270名（男性44名、女性236名、平均年齢 $71.6 \pm 9.8$  (SD) 歳、35~93歳）と各年代の健常対象者103名（男性15名、女性88名、平均年齢 $60.2 \pm 11.3$  (SD) 歳、39~91歳）であった。

本研究で解析した基本移動動作は、左右それぞれの方向へ2ステップによる横移動、4ステップでの左回りおよび右回りでの回転移動、および10m歩行の3動作とした（図1）。各動作に要する時間（動作時間）を基本動作能力の指標とした。横移動と回転移動については左右方向あるいは左右の脚で行った動作所要時間を平均した。これらの動作は本研究グループが2001年測定開始時に選定した動作である<sup>2)</sup>。は脚の水平方向への開閉運動、は体軸の回転運動、は歩行動作（前後方向の動作）であった。

相関関係については Pearson correlation coefficient、2群の比較には二元配置（年齢、スモン）分散分析と多重比較（Tukey-Kramer法）および二乗検定を用いた。同一患者の経年変化について Bartlett 検定を用いて統計解析を行った。

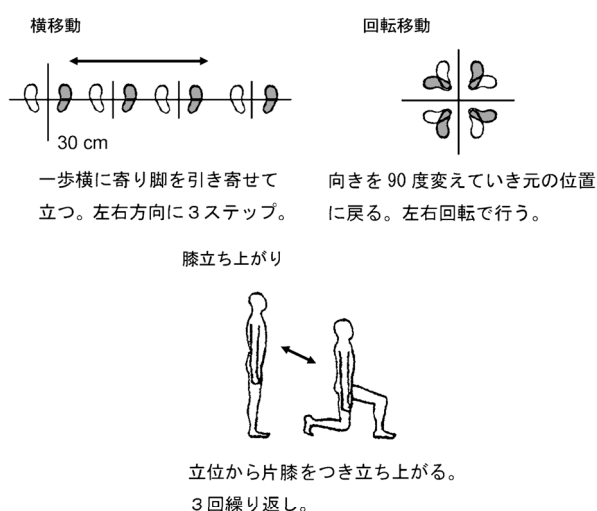


図1 基本移動動作

図に示すの3つの運動のほか、直線10m歩行を加えた4つの移動運動について動作所要時間を計測した。

### 2) 慢性異常感覚による中枢神経機能の変化

自覚的感覚は他覚的に評価することが容易ではなく、スモンによる異常感覚は異常感覚の内容やその表現が患者ごとに異なり個人間や経時の変化を比較することが極めて困難である。本研究期間では、末梢性の病理であっても長期間の経過によって中枢神経の可塑的变化が生じることに着目し、少数例ながら異常感覚による慢性変化を神経活動の変化として客観的にとらえることとした。

対象は研究参加の同意を得たスモン患者2名（いずれも女性70歳台）、疾患対照群として手根管症候群による自覚的な感覚障害（痛みやしびれ）を有する年齢対照患者群8名（女性6名、男性2名、平均年齢 $75.0 \pm 3.5$  歳）、神経症状を有しない健常年齢対照群15名（女性10名、男性5名、平均年齢 $74.8 \pm 4.0$  歳）であった。

安静時の脳活動は全頭型160チャンネル脳磁計（PQ1160C、横河電機社製）を用いて記録した。被験者は静穏な磁気シールドルーム内で仰臥位となり頭部を脳磁計に挿入した。室内を暗転させ開眼における安静時脳磁場を4分間記録した。記録条件は、周波数帯域0.3~2,000Hz、サンプリング周波数5,000Hzとした。解析は、体動や脳外からのノイズの混入の無い30秒間について感覚関連皮質における周波数解析（パワースペクトラム解析）および同領域のPhase-amplitude coupling（PAC、図8）解析をBrainStorm<sup>4)</sup>を用いて行った。PACは低周波帯域（5~30Hz）と高周波帯域（30~150Hz）間で計算した。解析した脳領域は、左大脳半球における第一次および第二次感覚野、島皮質（insula）、前頭前野（dorso-lateral prefrontal cortex, DLPFC）、頭頂後皮質（posterior parietal cortex）および前部帯状回（anterior cingulate cortex, ACC）とした。

（倫理的配慮）

本期間に実施した研究は全て、名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委員会の審査と承認を得て実施した。患者の検診への参加は自由意志によった。測定で得られたデータは患者番号で管理され連結可能匿名データとして管理された。連結名簿はデータ収集用の独立した電算機に収められ所属研究施設にて保管した。研究

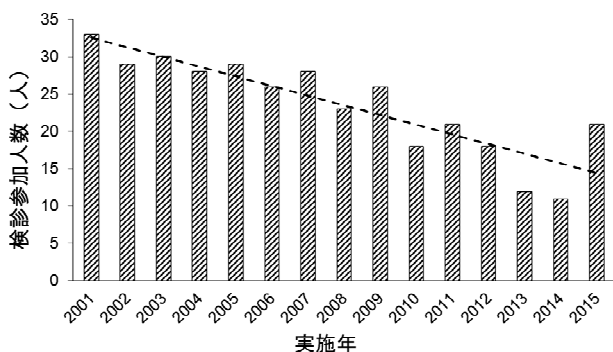


図2 測定参加人数の推移

各実施年の測定参加者数。愛知県内では県を3地区に分け巡回して検診を行っている。そのため3年ごとに同一地区の患者が主な参加対象となるが、患者数の経年減少は有意であった ( $p < 0.01$ )。

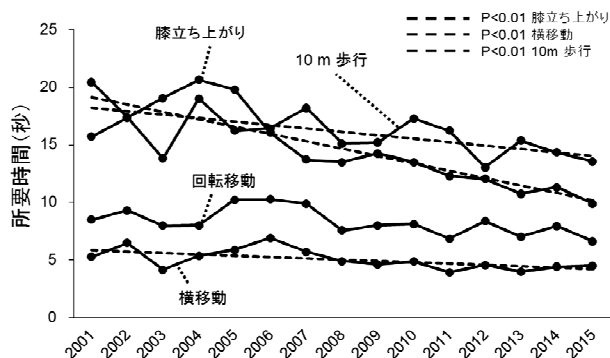


図3 動作時間の年次推移 (値が小さいほど運動能力が高い) 運動が可能であった患者における各測定年における動作所要時間 (秒)。回転移動を除き、各動作所要時間と経年には有意な変化が認められた。

への参加確認、実施方法および試料の保管はヘルシンキ宣言に準拠する内容とした<sup>5)</sup>。

### C. 研究結果

#### 1) 運動機能に関する調査研究

スモン検診参加人数は実施年とともに減少した (図2、 $p < 0.001$ )。移動動作時間は回転移動を除いて15年間に有意に短縮していた (図3、 $p < 0.01$ )。しかし、個人内の変動では膝立ち上がり ( $p = 0.343$ ) を除いて、すべての運動で経過年数が多くなるにつれて動作時間が延長した (図4、 $p < 0.01$ , Bartlett 検定)。3年ごとの比較では、前半の6年間 (3~6年) では有意な動

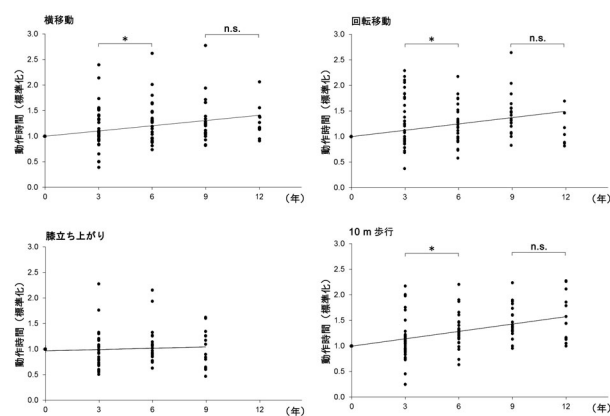


図4 移動動作の3年ごとの個人内変化。膝立ち上がり動作を除き ( $p = 0.343$ )、すべての運動で経過年数が多くなるにつれて動作時間が延長した (図4、 $p < 0.01$ , Bartlett 検定)。3年ごとの比較では、前半の6年間 (3-6年) では有意な動作時間の延長を認めたが、後半の6年間の変化は差が認められなかった。

表1 年齢と移動動作時間との相関

年齢との相関 (Pearson 相関係数)	スモン患者	健常者
横移動 r 値 (p 値)	0.328 (< 0.00001)	0.581 (< 0.00001)
回転移動 r 値 (p 値)	0.218 ( 0.00058)	0.523 ( 0.00058)
10m歩行 r 値 (p 値)	0.313 (< 0.00001)	0.451 (< 0.00001)

表2 59歳以下と60歳以上における健常者の平均と+2SD、および+2SDとなる患者数 (n.s.: 有意差なし)

動作時間平均 (+2SD)	健常者		スモン患者				二乗検定による59歳以下と60歳以上の差
	59歳以下	60歳以上	59歳以下		60歳以上		
			+2SD以上	+2SD以内	+2SD以上	+2SD以内	
横移動	2.08 (2.77)	2.44 (3.34)	20	7	203	40	n.s.
回転移動	3.11 (4.08)	3.64 (5.21)	20	7	231	12	$p < 0.001$
10m歩行	5.50 (6.85)	6.35 (8.56)	23	4	199	44	n.s.

作時間の延長を認めたが、後半の6年間の変化は差が認められなかった。

年齢と各動作時間の健常群との比較では、患者および健常群のいずれにおいても全ての動作は年齢との相関を示した(表1、図5~7、 $p < 0.01$ , Pearson correlation coefficient)。患者群と健常者群の動作時間の年齢変化の比較では、横移動 ( $F(345) = 62.2, p < 0.0001$ )、回転移動 ( $F(669) = 4428.5, p < 0.0001$ )、および10m歩行 ( $F(347) = 112.1, p < 0.0001$ )のいずれも患者群と健常者群に差が認められた。また、患者群 ( $F(206) = 26.7, p < 0.0001$ )および健常者群 ( $F(462) = 29.8, p < 0.0001$ )のいずれにおいても横移動と回転移動の年齢による変化には差が認められた。

また、動作時間が健常者の+2SD内にはいるスモン患者数は、回転移動動作において59歳以下より60歳以上で有意に多かった(表2、二乗検定、 $p < 0.001$ )。

## 2) 慢性異常感覚による中枢神経機能の変化

各測定領域での周波数解析に差は認められなかった(図9)。PAC解析では、Control群に比較しSMON患者とCTS群ではcoupling値が5-15Hzと80-120Hzとの間において、Insulaで定値を示し、SMON群では更にACCでの低下が観察された(図2)。スモン患者が少数であったため統計的解析を実施することができなかったが、周波数coupling値の差は顕著であった(図10)。

## D. 考察

本研究の冒頭で呈示した目的に対応する結果は下記にまとめられる。1) スモン患者の運動機能は加齢によって健常者と差が開いていく(表2、図5~7)、2) スモン患者の異常感覚は、長期間経過した現在において、中枢神経(脳)活動の変化を伴っている(図9~10)、ことが示された。

スモン検診で計測された動作時間の結果には社会的背景や集団としてのスモン患者の動向の要因が含まれていると考えられ、解釈は単純ではない。個人内での変動を見ると動作時間は延長し運動機能そのものは年齢とともに低下している。しかし、集団としての検診受診者全体を見ると動作時間は短縮しており、検診を

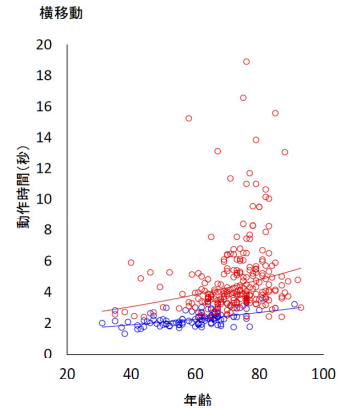


図5 患者群と健常者群の動作時間の年齢変化の比較(横移動) 年齢による横移動の動作時間の変化。スモン患者(赤)と健常者(青)。上部と下部の実線はスモン患者と健常者の動作時間と年齢の相関曲線を示す。

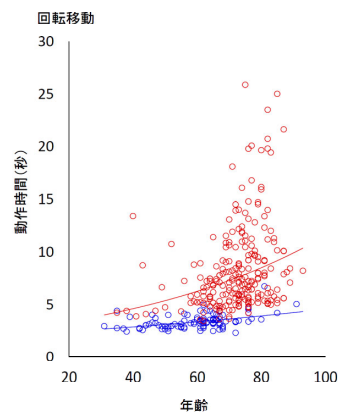


図6 患者群と健常者群の動作時間の年齢変化の比較(回転移動) 年齢による回転移動の動作時間の変化。スモン患者(赤)と健常者(青)。上部と下部の実線はスモン患者と健常者の動作時間と年齢の相関曲線を示す。

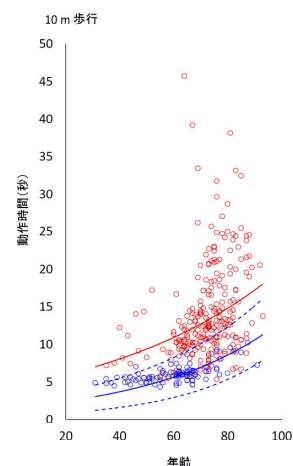


図7 患者群と健常者群の動作時間の年齢変化の比較(10m歩行) 年齢による10m歩行の動作時間の変化。スモン患者(赤)と健常者(青)。上部と下部の実線はスモン患者と健常者のそれぞれ相関曲線、点線は健常者の相関曲線の2SD値を示す。



## Phase-amplitude coupling (PAC)

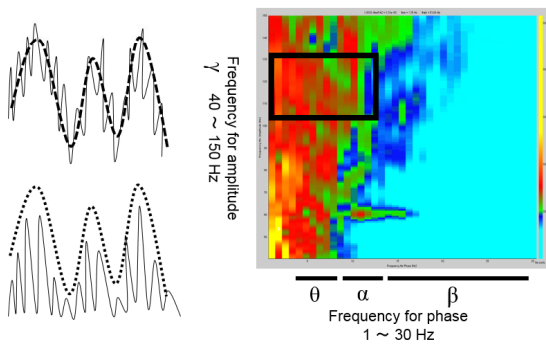


図8 Phase-amplitude coupling (PAC)。大脳皮質内あるいは皮質間における2つの周波数間の位相と振幅の連関。左図は、高周波数の振幅(実線)と低周波数の位相(点線)が連関している状態を示す。右図は横軸に低周波数の位相、縦軸に高周波数の振幅をとり連関の数値グレースケールで示したものの。黒枠内は - 帯域の位相と -2 帯域の振幅 (60-100 Hz) の領域例を示す。

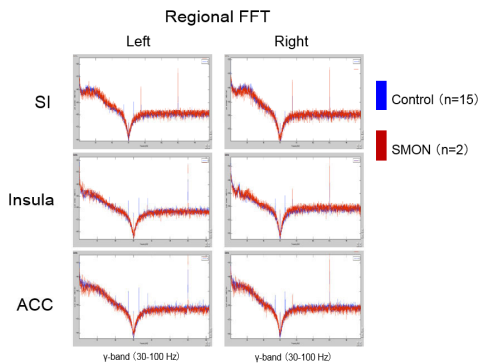


図9 第一次感覚野 (S1)、島皮質 (Insula) および前部帯状回 (ACC) における健常対象者 (Control) とスモン患者 (SMON) から記録された安静時脳磁場の周波数解析 (パワースペクトラム解析、FFT)。両群で差は認められず、特定の周波数の脳活動に差は生じていなかった。

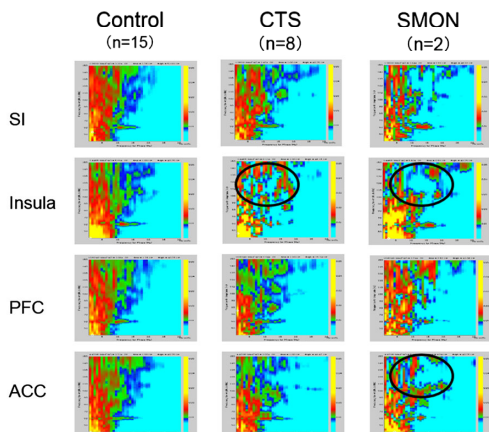


図10 脳各部位におけるPAC解析。Control群に比較しSMON患者とCTS群ではcoupling値が5-15Hzと80-120Hzとの間において、Insulaで定値を示し、SMON群では更にACCでの低下が観察された(黒円内)。

受けるスモン患者の運動機能は高くなっている。個人内では運動機能が低下していることから、この結果は、残存する運動機能が低い集団が検診を受ける傾向が進んでいる、と解釈できる。各動作が困難となり検診のための移動が可能であり、動作測定が可能な患者のみのデータであった、相対的に重症者の検診参加が減少し移動動作能力が維持された患者のデータが選択的に集められた、等の要因が大きいものとは推測される。しかしながら、この変化を生じた背景にはスモン患者と検診参加者の絶対数の減少の影響が無視できないものと考えられる。障害の程度によって検診参加が可能かどうかの除外基準については患者数が多かった以前でも同様である。検診にて計測された患者集団としての運動機能が改善したということは、以前は参加と計測が可能であった程度の比較的機能の低い患者が参加しなくなった(できなくなった)、ことを考慮しなくてはならない。検診参加患者数が多かった時代には、比較的障害の重い患者であっても他の患者に励まされて参加した状況もあったものと推測した。スモン検診での収集データは、単一疾患集団の追跡調査として類を見ない貴重なものとなっている。しかし、患者数の減少した近年に収集されたデータの推移を解釈する上では、統計的あるいは医学的側面だけではなく、母集団の減少による患者集団の動態変化も考慮すべきものと考えられた。

個人内の移動動作時間の経年変化はよりスモン患者の移動動作能力の実態を示すものと考えられた。移動動作別では、基本移動動作の実施が困難となった脱落例数から、スモン患者で困難となる運動は垂直方向の運動であることはこれまでの報告と同様であった。スモン検診への参加者で、各動作の測定が可能な場合には、経過年数による動作時間の延長は、年次が経過するほどには悪化は目立たなかった。膝立ち上がりで変化が少ない結果は、上記の要素がより顕著になったものと考えた。膝立ち上がりは大腿四頭筋の筋力が十分に維持されていないと困難となる動作であり、動作困難となる患者が多く、運動機能障害の症状が比較的軽く膝立ち上がり動作が可能な患者においては、経年変化が目立たなかったからであろう。

スモン患者の運動機能は加齢によって健常者と差が

開いていく。つまり、スモン患者における運動機能は健常者の加齢変化以上に低下する。このことはグラフに示される回帰曲線の傾きが健常者とスモン患者では、患者群での急な右上がりによって示される。異なった解析でも同様な傾向はこれまでも示されてきた<sup>2)</sup>。この理由として、移動動作が可能なスモン患者症例であってもその経過中に転倒による骨折を含めた外傷を経験しているため、二次的な機能障害の蓄積のための運動機能低下が進行したことは考えられる。一方、過去の限られた期間内の(1回の)原因暴露によっても、仮に二次的機能障害を生じる事象が生じなかったとしても、本研究で示されるような加齢による運動機能の推移となる可能性は考える。

スモン患者の運動機能の加齢変化を考える上で、神経疾患の機能低下のメカニズムを示す neural reserve を考慮することは重要である。健常者であっても加齢によって神経細胞数や機能的神経活動量は減少していき、この減少が一定以上になると神経機能障害があらわれるようになる。神経障害が生じる機能的神経活動量には閾値がありいわゆる神経予備量 (neural reserve) が決定される<sup>9)</sup>。若年者では neural reserve が多く、閾値以下の機能的神経単位の減少が単発性の外傷や疾患によって生じてても、機能障害が顕著ではないことがある。そのような例であっても加齢による機能的神経単位はどこかの年齢でその減少が閾値に達し、症状が出現する。また同じ年齢では障害がより大きく

なる(図11)。原因となる外傷や疾患が治癒して長期間が経過していたとしても神経機能障害が神経予備量の減少として潜在していることに起因する。神経系は現在の治療によっても量的再生は乏しく、特に予備量の影響を受けやすい機能系である。

神経予備量の視点はスモンの後遺症とその経過を考える上で必要と考える。スモンではキノホルムの暴露によって一定量の機能的神経単位が減少した。キノホルムによる機能的神経単位の減少は、服用の中止によってその後は生じなかったが、神経の再生能力は低いために神経予備量は減少したままである。加齢による機能的神経単位の生理的減少が健常者と同様に生じていくことで、機能的神経単位の減少が閾値を越え機能障害が生じる年齢は健常者よりも低く、同年齢で健常者との神経障害の量的程度を比較するとその程度はスモン患者で大きくなる。加齢による機能的神経単位の減少は持続するため、機能障害の程度は年齢とともに増加し、自覚的症状も年齢とともに悪化する。スモンではこの神経予備量の減少による症状の出現に転倒ほかの二次的機能障害が加わるために、加齢による運動障害の悪化が更に顕著となるものと考えられた。

一方、感覚障害についてもキノホルム暴露当時の神経障害とは異なった機序が生じている可能性を示唆する研究結果であった。各部位において SMON 群と Control 群におけるパワースペクトラム解析で差は認められなかったことから、安静時において過活動となっている状態は明らかではなかった。一方、選択領域内での PAC 解析は SMON 群で低下を示し、CTS 群による低下領域である島皮質である点で同様であった。このことは、慢性疼痛を有する状態では、少なくとも島皮質における機能が健常者と差があることを示している。SMON 群では、更に帯状回前部での PAC 値の低下が認められ機能の差異の広がり大きいことが示唆された。PAC は、異なった周波数の脳活動間で位相振幅の連関を示す現象であり(図8)、皮質内あるいは皮質間で認知や注意、記憶などの機能変化が生じた場合に変化することが報告されている<sup>10)</sup>。PAC 値そのものは異常の有無を示すものではないが、スモンをはじめ慢性的異常感覚を有する患者では、脳内における感覚機能構築に変化が生じている可能性が考えられ

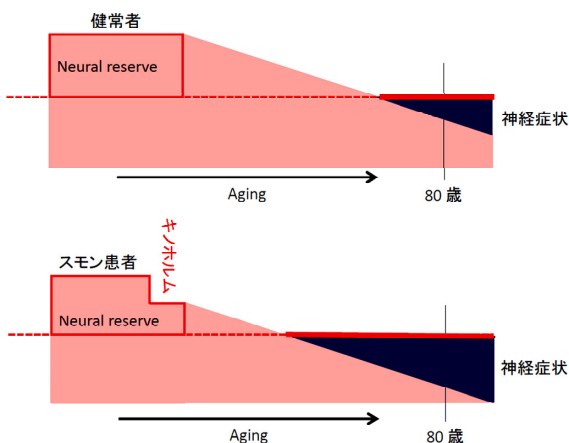


図11 上段；健常者の加齢による neural reserve の減少と高齢者の神経障害量(黒い部分)。下段；スモン患者における neural reserve。キノホルムの暴露によって neural reserve は減少し、加齢変化はより早い年齢から、同年代では多く出現する。

る。末梢神経障害では脳活動の 周波数帯域の同期性が変化するなど感覚野での再構築が報告されている<sup>11)</sup>。

スモンは主に末梢から脊髄での伝導路における神経障害に起因する慢性感覚障害の機序<sup>12)</sup>が生じていることが推察されている。しかし近年では、慢性感覚障害、特に痛みは二次的な中枢神経での機能変化も同時に生じている可能性が示唆されつつある<sup>13,14)</sup>。本研究で計測された脳活動の変化はキノホルムによって生じたとは考えにくく、末梢および脊髄性の感覚障害に対応する中枢神経の可塑的变化として生じたものと考えている。このような中枢神経系による変化が代償的なものか、mal-adaptation<sup>15)</sup>と呼ばれる症状の修飾や悪化を引き起こすものであるのか、は明らかではない。

キノホルムによる一次的な大脳皮質病変は報告されていないが、慢性の感覚障害や運動障害によって二次的な機能構築変化が異常感覚や慢性疼痛の改善を困難にしている可能性は考えられる。本研究は症例数も少なく解析も限られたものであり、多くの点で今後の検討を必要とする。異常感覚や慢性疼痛に関する後遺症の軽減のためには、中枢性に生じている脳機能の修飾や変化を考慮に入れた方策を考慮する必要があると考える。そのためにも異常感覚や慢性疼痛に関連した脳機能構築の変化を可視化、定量化する手法が有用となってくる。本研究で用いた手法は、非侵襲的でスモン患者についても実施は容易であった。実施が可能な機器を有する施設は限られるが、更に標的とする脳活動変化を絞ることによって有用な情報となるものと考えられた。

#### E. 結論

スモン患者へのリハビリテーションは、筋力増強を期待する運動訓練、下肢の痙性の緩和や深部知覚障害を代償する運動や感覚刺激療法、マッサージ等が行われてきた。これらは局所の血流や関節の柔軟性の改善、末梢からの感覚入力の修飾など、古典的な運動感覚器への働きかけの手法が中心であった。近年ではリハビリテーションの介入に中枢神経系の関与を念頭に置きつつ、脳の可塑的变化を有効に作用させる手法が考えられつつある。古典的手法にもそのメカニズムが含まれているものもあるが、病態に基づいてより効果を得るために近年の知見を取り入れた試みを続けていくこ

とと考える。

我々はこれまでに転倒予防のための生活指導や運動療法、スモン独特の症状に関する医療従事者への啓蒙、など本研究班の活動を通じて行ってきた。スモン患者数の減少とともにスモンを知る医師や医療関係者も減少しつつあり、リハビリテーションや機能回復に関して最近の知見が取り入れられたり試みられたりする機会は多くはない。今後とも本研究班事業がその貴重な場となり後遺症に苦しむスモン患者の負担ができるだけ少なく機能を維持する方策の呈示となることを願っている。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 文献

- 1) 小長谷正明・他：平成 23～25 年度総合研究報告書，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班，2014.
- 2) 小長谷正明・他：スモン患者における大腿骨頸部骨折の検討，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成 16 年度総括・分担研究報告書，pp. 106-107, 2004.
- 3) 寶珠山稔・他：スモンに関する調査研究班・平成 23～28 年度報告書.
- 4) Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM, "Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis," Computational Intelligence and Neuroscience, vol. 2011, Article ID 879716, 13 pages, 2011. doi: 10.1155/2011/879716
- 5) World Medical Association. (2008). Declaration of Helsinki. Retrieved, from: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 6) 清水英樹・他：スモンの運動障害とその対策．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班、スモンの過去・現在・未来 「平成 14 年度スモンの集い」 から ， pp. 52-63, 2004.
- 7) 美和千尋・他：スモン患者の基本移動動作 健康高齢者との比較，スモンに関する調査研究班・平成

19 年度報告書.

- 8) 杉村公也・他：スモン運動障害の経時的変化，スモンに関する調査研究班・平成 17 年度報告書.
- 9) Sorond FA, Cruz-Almeida Y, Clark DJ, Viswanathan A, Scherzer CR, De Jager P, Csiszar A, Laurienti PJ, Hausdorff JM, Chen WG, Ferrucci L, Rosano C, Studenski SA, Black SE, Lipsitz LA. Aging, the Central Nervous System, and Mobility in Older Adults: Neural Mechanisms of Mobility Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 70 (12): 1526-1532, 2015.
- 10) Kaplan R, Bush D, Bonnefond M, Bandettini PA, Barnes GR, Doeller CF, Burgess N. Medial prefrontal theta phase coupling during spatial memory retrieval. *Hippocampus.* 2014 Jun; 24 (6): 656-65. doi: 10.1002/hipo.22255. Epub 2014 Feb 18.
- 11) Dhond RP, Ruzich E, Witzel T, Maeda Y, Malatesta C, Morse LR, Audette J, Hamalainen M, Kettner N, Napadow V. Spatio-temporal mapping cortical neuroplasticity in carpal tunnel syndrome *Brain.* 2012 October; 135 (10): 3062-3073. Published online 2012 October 4. doi: 10.1093/brain/aws233
- 12) 小長谷正明：スモン - 薬害の原点 - , 医療 . 63 巻 4 号 , pp. 227-234, 2009.
- 13) Ren K, Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Oct; 21 (5): 570-9. doi: 10.1097/ACO.0b013e32830eddbdf.
- 14) Miffilin KA, Kerr BJ. The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Can J Anaesth.* 2014 Feb; 61 (2): 112-22. doi: 10.1007/s12630-013-0087-4.
- 15) Nava E, Roder B. Adaptation and maladaptation insights from brain plasticity. *Prog Brain Res.* 2011; 191: 177-94. doi: 10.1016/B978-0-444-53752-2.00005-9