

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

種々の症状を呈する難治性疾患における中枢神経感作の役割の解明とそれによる患者ケアの向上

研究代表者 平田 幸一 獨協医科大学医学部 教授

研究要旨

種々の症状を呈する慢性の難治疾患を抱えており、それが生活の質の低下を来す一因となっている一方、その症状には客観的指標が確立されていないため、それを抱える国民の多くは、周囲から理解を得られにくく、この対策が社会的課題となっている。

特に難治性の疼痛、例えば病態生理学的にある程度解明されている慢性の難治性片頭痛を例にあげれば、中枢神経系の感作状態とりわけ持続中枢感作と言われる状況に基因していると考えられる。慢性の難治性片頭痛に限らず、線維筋痛症、慢性疲労症候群、化学物質過敏症、過敏性大腸症候群や重症レストレスレッグス症候群の病態の一部には、中枢神経感作がその一つとして関与していると考えられている。この問題を解明するにはその領域内の疾病あるいは疾病群に関する、単なる疫学研究やレジストリ作成等によらない研究が必要である。つまりこのような症状を呈する患者の病態は単一の領域別基盤研究分野の研究班ではカバーできないような、種々の分野にまたがる疾病群に属すると考えられる。これらのことに鑑み本研究では、多くの関連学会や多職種が横断的に連携し中枢神経感作が関与しうる疾患患者を広く対象として共通する症状等について、オールジャパン体制かつ国際的展開も視野に入れた幅広い視点からのデータの収集・分析をし、中枢感作がこれら多くの疾患の病態に一定の役割を担っている可能性を追求する。中枢感作とは何かという本態にせまり慢性の難治疾患の基盤にこれが関与していることを追求する。この仮説が事実であればこれらの疾患に苛まれている患者のケアの向上が叶うはずであり、これを本研究の目的とする。

研究分担者

井上雄一・公益財団法人神経研究所研究部 研究員
小橋元・獨協医科大学医学部 教授
古和久典・松江医療センター統括診療部 診療部長
佐伯吉規・がん研有明病院緩和治療科 医長
竹島多賀夫・富永病院神経内科 副院長
西上智彦・甲南女子大学看護リハビリテーション学部 准教授
西原真理・愛知医科大学医学部 教授
端詰勝敬・東邦大学医学部 教授
福土審・東北大学大学院医学系研究科 教授
細井昌子・九州大学病院心療内科 講師・診療准教授
森岡周・畿央大学健康科学部 教授

慢性の難治性片頭痛に限らず、線維筋痛症、慢性疲労症候群、化学物質過敏症、過敏性大腸症候群や重症レストレスレッグス症候群の病態の一部には、中枢神経感作がその一つとして関与していると考えられている。一方で、このような病態における中枢感作の役割やその関わりについての研究は進んでいるとはいえない。広くこの問題を解明するにはその領域内の疾病あるいは疾病群に関する、単なる疫学研究やレジストリ作成等によらない研究が必要である。つまりこのような症状を呈する患者の病態は単一の領域別基盤研究分野の研究班ではカバーできないような、種々の分野にまたがる疾病群に属すると考えられる。これらのことに鑑み本研究では、多くの関連学会や多職種が横断的に連携し中枢神経感作が関与しうる疾患患者を広く対象として共通する症状等について、オールジャパン体制かつ国際的展開も視野に入れた幅広い視点からのデータの収集・分析をし、中枢感作がこれら多くの疾患の病態に一定の役割を担っている可能性を追求する。すなわち中枢感作とは何か、その本態にせまり慢性の難治疾患の基盤にこれが関与していることを追求する。この仮説が事実であればこれらの疾患に苛まれている患者のケアの向上が叶うはずであり、これこそがこの研究の目的であるといえる。

B．研究方法

（倫理面への配慮）

本研究はまだ開始されて間もないが、関連学会や多職種が連携した上で下記の計画・方法により実行された。

中枢神経感作の概念とその本態の探求：

平田は難治性片頭痛の病態解明をするために電場

A．研究目的

多くの国民が種々の症状を呈する慢性の難治疾患を抱えており、それが生活の質の低下を来す一因となっている一方、その症状には客観的指標が確立されていないため、それを抱える国民の多くは、周囲から理解を得られにくく、この対策が社会的課題となっている。

特に難治性の疼痛、例えば病態生理学的にある程度解明されている慢性の難治性片頭痛を例にあげれば、中枢神経系の感作状態とりわけ持続中枢感作と言われる状況に基因していると考えられる。それは疲労感、倦怠感など身体症状、めまいやしびれなどの神経症状、うつなどの精神症状を誘発している可能性がある。これらは結果として生活の質を大きく妨げ、登校拒否、離職や家庭生活を続行することが困難とし、本人の生活のみでなく社会の生産性を大きく損なう。

解析を行い、共存症との関連を含め中枢感作が片頭痛の悪化に如何なる役割をもつかその病態を探る。中枢神経感作が発症に関与していると考えられる。西原は高社会性のPair-Bondingを形成するハタネズミを用い、関係性喪失ストレスの感覚過敏、疼痛行動への影響を調べ、またMEGやEEGを用いて感覚抑制を調べる新しいパラダイム開発を試みた結果より、絆を喪失すると感覚が敏感になり、疼痛行動が遷延し、また不安になりやすい状態になることが分かり、これはこれからの患者ケアにもつながる所見と考えられた。またペアードパルス抑制効果は、変化関連反応と組み合わせることで効率化が可能であり、様々な脳内感覚情報処理の抑制を検出する方法として有望であると思われる。

難治性疾患における中枢神経感作の実態調査：
小橋は難治性疾患における中枢神経感作過去の位関与しているかの知見を調査するため文献的にオーバービューし、集約し、厳選した58論文につき精査した。

西上は中枢性感作指標：Central Sensitization Inventoryを翻訳し信頼性と妥当性の検討を既に行っている。すでにこれを使用したパイロットテストは多くの班員の協力で29年度に済みであり、獨協医科大学を中心に倫理委員会の使用承認を進めた。

C. 研究結果 結果と考察のペースト

中枢神経感作の概念とその本態の探求：平田は難治性片頭痛の病態解明をするために電場解析を行った。その結果、前兆のある片頭痛での皮質拡張性抑制の反復発生が皮質機能を抑制する可能性があることを示した。すなわち皮質抑制が片頭痛の難治化、中枢過敏を起こすのではなく皮質の興奮により片頭痛の難治化が起こることを明らかにした。また、共存症をもつものほど難治化が激しいとの速報を得た。以上の事実は難治性片頭痛に限ったものになるが、病態生理学的に中枢神経感作が一つの役割をなしていることを結論づけたものと考えられた。

西原は上記の研究結果より、絆を喪失すると感覚が敏感になり、疼痛行動が遷延し、また不安になりやすい状態になることが分かり、これはこれからの患者ケアにもつながる所見と考えられた。またペアードパルス抑制効果は、変化関連反応と組み合わせることで効率化が可能であり、様々な脳内感覚情報処理の抑制を検出する方法として有望であると思われる。

中枢神経感作が発症に関与していると考えられる疾患の実態パイロット調査については、これらの疾患の罹病などに中枢感作がどのように、どの位関与しているか調査結果を文献的にオーバービューし、集約し、二次精査中の58論文につき精査した。この結果、多くの疼痛性疾患での報告があり、これに基づき今後の研究の方向性を定められることが示唆された。

中枢性感作指標日本語版は、獨協医科大学倫理委員会の承認が2018年3月中に得られ、班員全員が中枢神経感作が発症に関与する可能性のある疾患に対する評価研究を行うための準備が揃った。

また、多くの関連学会や多職種が横断的に連携し中枢神経感作が関与しうる疾患患者、例えば難治性片頭痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、化学物質過敏症、過敏性大腸症候群を広く対象として共通する症状等について、幅広い視点からのデータの収

集・分析をし、中枢神経感作がこれら多くの疾患の病態に一定の役割を担っている可能性を追求することは十分有用であり、そのような疾患の治療ひいては患者ケアへの情報を提供してゆく。具体的にはまず、医師や看護師、コメディカルに中枢神経感作が多くの疾患の病態に一定の役割を担っている可能性を知ってもらうために、平成30年11月に行われる第36回日本神経治療学会学術集会にて、分担研究者によるシンポジウムを開催し神経研究や臨床に携わる医師のみではないコメディカル、看護師を含めた多くの方々への情報公開・教育を行うことを決定した。

D. 考察

まだ、研究は始まったばかりであるが、論文レビューでも多くの疼痛性疾患での報告に中枢神経感作が関与するという記載があることからいわゆる機能性疾患の難治化に中枢神経感作が重要な役割を果たしていることは明らかであろう。これを第一線で活躍する医師や看護師、コメディカルに知らしめることは今後の患者ケアを行う上でひとつの重要な点であろう。

実際難治性片頭痛の電場解析結果、ハタネズミを用い、関係性喪失ストレスの感覚過敏、疼痛行動への影響調査、あるいは、中枢性感作指標を使用したパイロットテストでも、横断的に、疾患を問わず、難治化しているものでその値が高いという傾向がみられている。したかつて、今後、多くの関連学会や多職種が横断的に連携し、まず、中枢神経感作を広く医師をはじめ関連学会で認知していただき、その後中枢神経感作が関与しうる疾患患者を広く対象として共通する症状等について、幅広い視点からのデータの収集・分析をし、中枢感作がこれら多くの疾患の病態に一定の役割を担っている可能性を追求することは十分有用であり、意義あることと考えられた。

E. 結論

まだ本研究は始まったばかりであるが、中枢神経感作が種々の難治性疾患に関与していることは本年度の調査からも明らかであり、最終的には中枢神経感作が難治性疾患患者にどのような役割を担っているかを明らかにし、その病態が基盤となっている患者とそうでないものとの線引きし、医療資源の適正配分に繋げ、最終的に患者QOL向上、ケアの向上に繋がることをめざすことは可能であると結論した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tomohiko Shiina, Ryotaro Takashima, Roberto D. Pascual-Marqui, Yuka Watanabe, Keisuke Suzuki, Koichi Hirata: Evaluation of electroencephalogram using eLORETA during photic driving response in patients with migraine. *Neuropsychobiology* 2018 in press

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし