

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、平田は難治性片頭痛の病態解明を電場解析を用い行い、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った。その結果、難治性片頭痛ではその脳電場に特有な所見があることを解明した。この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研究を続けてきた。結果として各班の有用な結果を出しつつあり、本年度は第36回日本神経治療学会にて「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」に関するシンポジウムを開催した

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

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。

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いいない。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。

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

B．研究方法

（倫理面への配慮）

本研究は、関連学会や多職種が連携した上でいけば

オールジャパンの体制下に下記の計画・方法により実行された。そのためすべての施設での倫理委員会を通過した上での研究開始とした。

- 1) 各班員の関連研究の進展（結果は後述）
- 2) 各班員の関連研究の発表と社会への周知

今年度は下記の活動を行った。

開催日 平成30年11月24日

場所 東京ファッションタウン（TFT）ホール300（東京都江東区有明）

第36回日本神経治療学会にて「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」に関するシンポジウムを開催した（本会シンポジウム12）。

発表者：

西上 / 西原 / 細井 / 森岡

C. 研究結果 結果と考察のペースト

平田は難治性片頭痛の病態解明をするために会場解析を行った。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結論を得、結果として論文を刊行した。次に脳神経内科およびペインクリニックを受診した片頭痛に限らず、線維筋痛症、慢性疲労症候群、頸椎疾患そして化学物質過敏症など500例以上の患者を対象として、どの程度中枢神経感作の関与がみられるのか調査し、共通の病態生理としての中枢神経感作につき検討した。方法としてはCSIの他、Brief Pain Inventory(BPI)日本語版、Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 日本語版などを用いた。結果としては、CSI A スコアがうつ>線維筋痛症>薬物乱用頭痛>パーキンソン病>RLS であり PHQ スコアはうつ>線維筋痛症>ニューロパシー >RLS であった。今後更なる解析を要するが、本検討により様々な疾患において中枢感作(CIS-A)は疼痛(BPI)およびうつ(PHQ)と深く関連することが明らかとなり難治性の疼痛疾患に辺縁系の興奮を基盤とする中枢感作が病態生理として存在することが示唆された。

井上は最重症RLSでは中等症・重症RLSと比較してCSIスコアが有意に高く、中枢神経感作に注目した患者ケアが必要な可能性があることを確認した。

小橋は疫学調査、統計解析を続けて行い、一般住民の中枢神経感作状態の有病率及び関連する体質に関する研究計画及び進捗状況を報告した。本研究の目的は、CSI調査票を用いて一般住民の中枢神経感作状態と不定愁訴の有病率を明らかにし、それらに関連する体質を分析検討すること、現在進行しているCSIを用いた臨床観察研究において患者群と比較可能な健常コントロール群を得ることである。2019年4月から2020年3月に栃木県内2地域における住民健診受診者において本研究参加のリクルートを行い、4000人の参加を目標とする。調査項目は、性、年齢、生活習慣、ストレス、CSI及び体質関連項目である。

古和は片頭痛患者および疼痛を訴える神経疾患患者を対象としてCSI調査を開始し症例を蓄積するとともに、背景因子の解析を進めた。

佐伯は中枢性疼痛との比較検討を行い、成果としてがん専門病院における中枢性感作に関する調査の課題について列挙した。すなわち中枢性感作に伴う疼痛や倦怠感とがん性疼痛及び悪液質に伴う倦怠感の鑑別が難しく、また抗がん治療により本人の倦怠などが動揺するため、調査のタイミングの設定についても検討した。ただし、RLSについてはがん患者では多く認められ、本病態については調査の可能性はある。一方、獨協医科大学精神神経科外来にて線維筋痛症患者を診療しており、線維筋痛症患者が特に女性患者において、ペーチェットなどの膠原病が長期観察後に発症するを経験しており、中枢感作とリウマトロジーとの関連について新たな展開がある可能性を示唆した。

竹島は片頭痛症例における頭部自律神経症状と中枢神経感作の関係性についての研究に関して、2018年5月富永病院倫理審査委員会で承認された。7月より富永病院頭痛センターにて調査開始。2019年2月までにCSI問診票を102例から回収し頭部自律神経症状のあるケースではないケースと比較して中枢感作が進んでいることを確認した。

西原は神経障害性疼痛は中枢神経感作を代表する疾患の一つであるが、この疼痛が一旦形成されたPair-Bondingに対してどのような影響を及ぼすかを検討した。また、MEG、EEGを用いて触覚による変化関連反応を調べた。更に変化が連発したときの二回目の反応の抑制率を聴覚とも比較した。また中枢神経感作スクリーニングツールであるCentral Sensitization Inventory (CSI) が口腔顔面痛の患者に対しても有用かどうかについて調査を開始した。結果として未だ予備的であるが、神経障害性疼痛が社会関係性を障害する可能性があり、また感覚モダリティを越えて個体内の抑制率が存在すること、またCSIが口腔顔面痛患者でも使用可能であることなどが判明した。

端詰は、高齢者は、器質的な原因を認めないにも関わらず、種々の症状を呈しやすい。本研究の目的は、地域高齢者の中枢感作の実態を把握し、中枢感作に影響する要因を検討するため地域高齢者の中枢感作に影響する要因を疫学調査した。東京都の地域高齢者に郵送で研究への参加をよびかけ、調査に協力を得た65歳以上768名(男性303名、女性46名)を対象とし、中枢神経感作の質問紙(CSI)の合計スコアと運動機能、認知機能、社会的機能との関連について検討した。結果として運動機能が低い人ほど中枢感作は高く、運動習慣をもっていない人ほど中枢神経感作は高い傾向が示された。中枢神経感作と認知機能には有意な相関を認めない一方、周りに頼れる人がいるほど中枢神経感作は低いことが示された。結論として中枢神経感作には、運動機能や社会的機能が関与していることを示唆した。

福土は対照群との比較において、過敏性腸症候群では、慢性腰痛症が有意に多かった。消化器外身体症状の中で、対照群との比較において過敏性腸症候群で有意に多い症状は腰痛、排尿困難、冷感過敏または温熱感過敏、性欲低下または異性に対する興味の減退、及び不眠であった。以上から、過敏性腸症候群における中枢神経感作の傍証が得

られた。

細井は高度の破局化を有する慢性疼痛患者群 96 名に対する九州大学病院心療内科における通常外来治療と 6 か月後の予後において、初診時の心理社会的因子の特徴について検討した。痛みの破局化の“高値群”は痛み関連、情動関連、対人関連のいずれの変数においても、“低値群”に比し望ましくない結果だった。また、“高値群”においても、通常治療により 6 か月後に破局化の有意な改善を認めた。外来治療による痛みの破局化の“著明改善群”は“低改善群”に比べ、初診時の「過去の医療への信頼感」が有意に低かった。その他の初診時の変数においては両群において有意な差は認められなかった。過去の医療に対する不信という中枢性の因子を治療対象にすることにより、痛みの予後が影響する可能性がある。

森岡はリハビリ外来患者を対象に心理因子が中枢性感作に影響し、疼痛を重症化させるという仮説について媒介分析を用いて検証した。結果、不安、抑うつ、破局的思考については中枢性感作が媒介因子となり疼痛強度に影響していた。今後は横断研究にて、CSI と HADS スコアからサブグループ化を図り、各グループの特性分析を行う。また縦断研究では、中枢性感作が症状の回復過程にどのように影響するかを検証する。

以上のように研究はほぼ順調に進行していると思われるが、特筆すべきは端詰が中枢神経感作には、運動機能や社会的機能が関与していることを示唆したことであり、まさにこれが本研究の大きな命題である患者ケアの向上に繋がると思われる。

D. 考察

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る。

30年度の研究につき考察すると

コントロールとして一般住民の中枢神経感作状態の有病率及び関連する体質に関する研究計画が進みつつある。

生理学的研究として音圧変化にตอบสนองする聴覚刺激による大脳皮質反応がその候補になりうることを示したこと、特にLDAEP (Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials)は単純なパラダイムではあるが、脳内セロトニン機能と関連していることが知られている。この方法を応用すれば中枢神経感作を検出するのみならず、治療反応性も評価することができる可能性があることを示唆した。

多くの対象にCSIを用いた研究が実際行われ、線維筋痛症や慢性疲労症候群のみならず多くの疾患で高得点のCSI、すなわち中枢感作がみられ、それは特に慢性片頭痛、頸部の疾患などでみられたことは、中枢感作が多くの疾患で生じ、患者のQOLを低下させていることを示唆するものと考えられた。

の結果はRLSの重症度の指標であるIRLS得点とCSI-A得点は正の相関を示したということから、中枢感作の程度と疾患重症度が比例することを示した可能性があることが示された。

患者のケアにつき運動機能が低い人ほど中枢感作は高く、運動習慣をもっていない人ほど中枢神経感作は高い傾向が示された。中枢神経感作と認知機能には有意な相関を認めない一方、周りに頼れる人がいるほど中枢神経感作は低いことが示されたということは中枢感作の発生、進展を少なくともくい止めることができることが判明した。

以上の結果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。

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啓発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

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有意義であり、実際、本研究で中枢感作の発生、進展を少なくともくい止めることができることが判明したと結論した。

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