

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

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

平成29年度 総括研究報告書

研究代表者 平田 幸一

平成30(2018)年 5月

研究報告書目次

目 次

I . 総括研究報告	
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	----- 1
平田幸一 (資料) アンケート調査用紙	
II . 分担研究報告	
1 . 中枢感作の基本的解明に関する研究	----- 4
西原真理	
2 . 中枢神経感作症候群(CSS, central sensitivity syndromes)の病態、診断と 治療に関する研究動向について	----- 7
春山康夫,小橋元	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 23

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・甲南女子大学看護学部 リサーチ学部 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。

西原は中枢性感作指標：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年度に済んでおり、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

医師用 中枢神経感作の調査

日付 年 月 日

患者イニシャル	
患者ID	
施設名	
担当医師名	
疾患名	

<input type="checkbox"/> 入院 <input type="checkbox"/> 外来	身長	体重
性別	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女
生年月日	西暦	年 月 日生まれ
年齢	歳	
罹病期間	年	
疾患重症度		
既往症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 :	
治療薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> NSAIDs <input type="checkbox"/> アセトアミノフェン <input type="checkbox"/> トリプタン製剤 <input type="checkbox"/> 抗うつ薬 <input type="checkbox"/> SSRI <input type="checkbox"/> SNRI <input type="checkbox"/> SARI <input type="checkbox"/> 三環系 <input type="checkbox"/> 四環系 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> ドパミン拮抗薬 <input type="checkbox"/> ドパミン受容体作動薬 <input type="checkbox"/> 抗てんかん薬 <input type="checkbox"/> VPA <input type="checkbox"/> LTG <input type="checkbox"/> LEV <input type="checkbox"/> CZP <input type="checkbox"/> TPM <input type="checkbox"/> ZNS <input type="checkbox"/> GBP <input type="checkbox"/> CBZ <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> gabapentin enacarbil <input type="checkbox"/> pregabalin <input type="checkbox"/> オピオイド (トラマドール, ترامセット) <input type="checkbox"/> 外科療法 <input type="checkbox"/> その他	
CGI(全般改善度)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	
CSI回答時点	著明有効、有効、やや有効、不変、やや悪化、悪化、著明悪化	

コメント(何かありましたら)

CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY : PART B

名前： _____ 日付： _____

医師から下記の疾患の診断を受けたことがありますか？

各診断名の右にある表にチェックをし、診断された年を記入してください。

	いいえ	はい	診断された年
1. むずむず脚症候群			
2. 慢性疲労症候群			
3. 線維筋痛症			
4. 顎関節症			
5. 片頭痛もしくは緊張性頭痛			
6. 過敏性腸症候群			
7. 化学物質過敏症			
8. 頭部外傷(鞭打ちを含む)			
9. 不安発作もしくはパニック発作			
10. うつ病			

こころとからだの質問票 (PHQ-9)

K. Muramatsu, K. Kamijima, H. Miyaoka, Y. Muramatsu, et al.
Psychological Reports, 2007, 101, 952-960.

この2週間、次のような問題に
どのくらい頻繁に悩まされていますか？

		全くない	数日	半分以上	ほとんど毎日
1	物事に対してほとんど興味がない、または楽しめない				
2	気分が落ち込み、憂うつになる、または絶望的な気持ちになる				
3	寝付きが悪い、途中で目がさめる、または逆に眠り過ぎる				
4	疲れた感じがする、または気力がない				
5	あまり食欲がない、または食べ過ぎる				
6	自分はダメな人間だ、人生の敗北者だと気に病む、または自分自身あるいは家族に申し訳がないと感じる				
7	新聞を読む、またはテレビを見ることなどに集中することが難しい				
8	他人が気づくぐらいに動きや話し方が遅くなる、あるいはこれと反対に、そわそわしたり、落ちつかず、ふだんより動き回ることがある				
9	死んだ方がまだ、あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある				

※ 上の1～9の問題によって、仕事をしたり、家事をしたり、他の人と仲良くやっていくことがどのくらい困難になっていますか？
全く困難でない やや困難 困難 極端に困難

評価

1 から 9 にチェックされた数から評価する	
半分以上、ほとんど毎日で5つ以上のチェックがある場合 (そのうちの1つは質問1または2)	大うつ病性障害
半分以上、ほとんど毎日で2～4つのチェックがある場合 (そのうちの1つは質問1または2)	その他のうつ病性障害

- * 9は数日、半分以上、ほとんど毎日のいずれにチェックしても1つと数える
- * 大うつ病性障害、その他のうつ病性障害は、死別にとまなう正常の反応性うつ状態、躁病エピソードの既往、身体疾患、薬物に伴うものを除外して評価する
- * 質問※からおおよその生活機能全般の困難度を評価する

H29年度 厚生労働科学研究費
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
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
分担研究報告書

中枢感作の基本的解明に関する研究

研究分担者 西原 真理 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター 教授

研究要旨

中枢神経感作という現象は多くの慢性、難治性疾患の基礎となっていると考えられている。しかし、確立した概念とは言い切れない要素もあり、詳細な検討が必要である。特に、メカニズム解明、影響する範囲の同定、使用可能な臨床的指標などは不十分な状況にある。そこで、本研究では動物、ヒトを対象にした中枢神経感作とその評価につながる実験を計画した。具体的には高社会性の 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。実験結果からは、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。今後詳細なメカニズムや臨床的検討を加える予定である。

A. 研究目的

中枢神経感作は、多くの慢性、難治性疾患において重要な役割を果たしていると考えられてきた。一般的には神経へ繰り返し入力が発生するとそれに対する中枢神経系の反応(とその出力)が徐々に増強する、との現象を指している。しかし、厳密な意味での定義は未だ曖昧なところがあり、現状として正確な理解が広まっているとは言えない。また中枢神経感作が影響する疾患群は幅広いため、専門分野の枠を越えた集学的研究が必要だと考えられる。分担者は痛みセンターに所属しており、中枢神経感作が強く影響している慢性疼痛を中心に診療、研究を行っている。このため中枢感作を痛みの観点からその特性について解明を目指したい。

痛みは脳機能を変化させ、また逆に脳機能は痛みの認知を強く修飾することは既によく知られている。しかし痛みと社会的関係性の相互作用についての詳細は不明である。患者ケアという視点からも、中枢神経感作と社会的行動について検討することは有意義であろう。そこで我々は、一夫一婦の性質をもつ高

社会性げっ歯類を用いて痛みに関連する研究を行うこととした。

更に、中枢神経感作の特性を考えると痛みにと

どまらず他の感覚モダリティにおける過敏性を捉えることも必要になってくる。このためヒトを対象とし、種々の感覚入力による誘発電位や誘発脳磁場(EEG, MEG)を用いた研究を行う。主として抑制系の評価になるが、これらのデータから中枢神経感作の基本メカニズムについて電気生理学的に明らかにしたい。

B. 研究方法

B-1

中枢神経感作と社会関係性の相互作用を調べるための予備的実験として、社会関係性の変化が痛みなどの感覚に対してどのような影響を及ぼすかについて検討した。

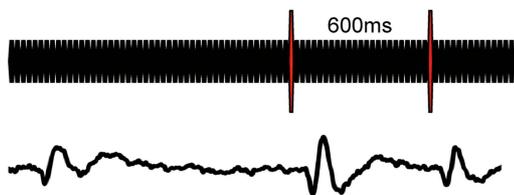
Pair-Bonding を形成するハタネズミを使用し、ペアリングを行った後 7 日目にパートナープリファレンステストを行った。その後、パートナーを喪失させた状態を 4 日以上継続させ、これが感覚閾値や痛みによる行動、また不安行動に影響するかどうかについて検討した。感覚閾値はプランターテスト、フォンフライテスト、痛みはホルマリントテスト、不安はオープンフィールドテスト(中心部を移動した距離)により測定した。

B-2

中枢神経感作の背景には何らかの感覚情報処理

における抑制機能の破綻が存在すると考えられる。このような抑制機構を示す指標として、例えば生理学的には聴覚によるプレパルス抑制やペアードパルス抑制 (P50 ゲーティング) などが知られている。我々は EEG や MEG を用いて変化関連反応とペアードパルス刺激を組み合わせ、効率的な抑制を見るための方法を開発している (図 1)。そこで聴覚、触覚、または侵害受容性 (表皮内針電極による A 神経選択刺激法) 連発刺激によりこのような抑制現象が見られるかを確認し、そのメカニズムを検討する。

(図 1)



(倫理面への配慮)

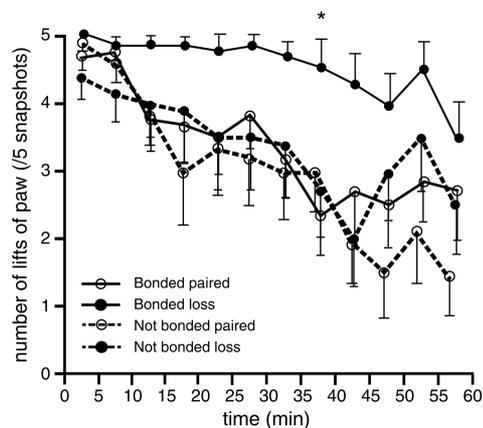
本研究は愛知医科大学の倫理規定に基づいて進めている。

C. 研究結果

B-1

Pair-Bonding が形成されたハタネズミにおいては、パートナーから引き離すことにより、熱刺激による足あげ反応までの潜時が有意に短縮したが、Pair-Bonding が形成されていない場合にはこのような現象は見られなかった。また、ホルマリンを下肢に注射することにより見られる痛みの行動も、パートナーロスにより遷延した (図 2)。更に、不安行動についても中心部を移動する距離がパートナーロスにより短くなり、不安の増強が観察された。

(図 2)



B-2

聴覚刺激については変化関連反応に基づくペアードパルス抑制は、単発音によるペアードパルスよりも効率的であり、MEG でも EEG でも短時間に測定可能であった。また、刺激間隔は 600ms 程度で最大の抑制率を示した。触覚刺激、また侵害受容性刺激によっても変化関連反応の連発により同様の現象を確認しているが、その詳細については現在検討中である。

D. 考察

Pair-Bonding が形成された場合、パートナーを失う状態は、不安や感覚過敏性を誘発し、また炎症性の痛みによる行動も増悪させると考えられる。これは、社会的関係性のネガティブな変化が、感覚情報処理に大きな影響を与えることを示唆しているのだろう。拡大解釈にはなるが、中枢神経感作を基礎とする疾患では、患者の置かれた社会的関係性に注目することが重要だと言えるかもしれない。

また、ヒトにおいては中枢神経感作を生理学的に定量化することは大きな課題であるが、その一つの候補としてペアードパルス抑制が挙げられるだろう。その簡便かつ適切なパラダイムについては更に検討が必要である。

E. 結論

中枢神経感作のメカニズム解明につながる現象を報告した。

今後、中枢神経感作を起こしている慢性疼痛状態 (神経障害性疼痛など) が社会関係性に対してどのような修飾を与えるのかについての検討や、そのメカニズム、更には関係性を改善する方法についても研究を続ける必要がある。

また、様々な感覚入力を処理する大脳皮質にお

ける抑制機構とその障害を判定するための生理学的指標も提案した。更に工夫を重ねながら、患者においても有用であるかを検討することが課題である。

F．健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G．研究発表

1．論文発表

- 1) Inui K, Takeuchi N, Sugiyama S, Motomura E, Nishihara M. GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans. PLoS One. 2018;13(1):e0190481.
- 2) Osako Y, Nobuhara R, Arai YP, Tanaka K, Young LJ, Nishihara M, Mitsui S, Yuri K. Partner Loss in Monogamous Rodents: Modulation of Pain and Emotional Behavior in Male Prairie Voles. Psychosom Med. 2018;80(1): 62-68.
- 3) Inoue M, Ikemoto T, Inoue S, Nakata M, Nishihara M, Arai YP, Miyagawa H, Shimo K, Iida H, Hasegawa T, Wakabayashi T, Sakurai H, Hasegawa Y, Owari K, Hatakeyama N, Ushida T. Analysis of follow-up data from an outpatient pain management program for refractory chronic pain. J Orthop Sci. 2017; 22(6): 1132-1137.
- 4) 西原真理. Clinical Question Q&A 形式で疑問を解決 抗うつ薬治療で躁転などの問題があればどう対処しますか? Locomotive Pain Frontier. 2017;6(2):96-97.

2．学会発表

- 1) 西原真理, 尾張慶子. 小児の慢性疼痛 思春期の慢性疼痛症例から考えること 愛知

医科大学痛みセンターにおける経験から. 第 47 回日本慢性疼痛学会シンポジウム 6. 2018. 2. 17. 大阪

- 2) 西原真理. 痛み治療での患者説明と同意取得 薬物処方を中心に 慢性疼痛における説明と同意 精神科医の立場から. 第 47 回日本慢性疼痛学会シンポジウム 2. 2018. 2. 16. 大阪
- 3) 水谷みゆき, 牛田享宏, 西原真理, 尾張慶子, 新井健一, 井上真輔, 櫻井博紀, 井上雅之, 下和弘, 青野修一. 慢性痛治療における催眠活用の可能性. 第 47 回日本慢性疼痛学会一般演題「さまざまな治療法」 2018. 2. 16. 大阪
- 4) 柴田由加, 西原真理, 山羽亜実, 神谷妙子, 竹内伸行, 牛田享宏. 表皮内刺激装置を用いたニューロパチーの病態評価について. 第 47 回日本臨床神経生理学会学術大会ポスター誘発電位一般 2. 2017. 12. 1. 横浜
- 5) 牧野泉, 西須大徳, 新井健一, 井上雅之, 西原真理, 牛田享宏. 顎関節を含む多部位の痛みを訴える患者に対する集学的治療介入した 1 症例. 第 10 回日本運動器疼痛学会ポスターセッション. 2017. 11. 19. 福島
- 6) 西須大徳, 牧野泉, 畠山登, 井上真輔, 新井健一, 西原真理, 尾張慶子, 牛田享宏. 顎関節症患者における顎椎アライメント評価. 第 10 回日本運動器疼痛学会ポスターセッション. 2017. 11. 19. 福島

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

H 2 9 年 度 厚 生 労 働 科 学 研 究 費
(難 治 性 疾 患 等 政 策 研 究 事 業 (難 治 性 疾 患 政 策 研 究 事 業))
種 々 の 症 状 を 呈 す る 難 治 性 疾 患 に お け る 中 枢 神 經 感 作 の 役 割 の 解 明 と
そ れ に よ る 患 者 ケ ア の 向 上
分 担 研 究 報 告 書

**中 枢 神 經 感 作 症 候 群 (CSS, central sensitivity syndromes) の 病 態 、 診 断 と 治 療 に
関 す る 研 究 動 向 に つ い て**

研 究 協 力 者 春 山 康 夫 獨 協 医 科 大 学 医 学 部 公 衆 衛 生 学 准 教 授
研 究 分 担 者 小 橋 元 獨 協 医 科 大 学 医 学 部 公 衆 衛 生 学 教 授

抄 録

目 的 : 本 レ ビ ュ ー で は 、 中 枢 性 神 經 感 作 (CS, central sensitization) に 関 与 す る 病 態 が 中 枢 神 經 感 作 症 候 群 (CSS, central sensitization syndromes) と し て 新 し い 命 名 さ れ た 2003 年 以 降 の 日 本 国 内 外 の CSS に 関 す る 病 態 、 診 断 及 び 治 療 に 関 す る 研 究 動 向 を ま と め る こ と で 、 わ が 国 CSS 研 究 の た め の 基 礎 資 料 と す る こ と を 目 的 と し た 。

方 法 : 文 献 検 索 の 対 象 は 、 2003 年 か ら 2018 年 4 月 ま で PubMed 及 び 医 中 誌 に 掲 載 し た 文 献 と し た 。 PubMed で 抽 出 し た 62 文 献 の う ち 、 論 文 内 容 を 精 査 し た 結 果 、 非 英 語 論 文 2 編 、 そ の 他 4 編 を 除 い て 56 を 採 択 し た 。 医 中 誌 で 抽 出 し た 15 文 献 の う ち 、 精 査 し た 結 果 、 動 物 実 験 5 、 そ の 他 2 を 除 い て 8 採 択 し た 。 採 択 し た 文 献 を 、 CSS の 定 義 、 CSS の 関 連 因 子 及 び メ カ ニ ズ ム 、 CSS の 診 断 と 治 療 を 分 類 し 検 討 し た 。

結 果 : CSS は 、 線 維 筋 痛 症 候 群 な ど CSS 関 連 疾 患 (症 候 群) の オ ー バ ー ラ ッ プ 病 態 に と っ て は 有 用 な パ ラ ダ イ ム で あり 、 今 後 、 研 究 、 教 育 、 適 切 な 患 者 管 理 に 役 立 つ こ と が 期 待 さ れ る 。 2012 に 開 発 さ れ た CSI (central sensitization inventory) 調 査 票 は 、 CSS の 診 断 に お い て 、 多 くの 国 で そ の 信 頼 性 と 妥 当 性 が 検 証 さ れ た 有 用 な ツ ー ル で あり 。 CSS に 関 連 す る 疾 患 (症 候 群) の 範 囲 は 広 く 、 そ の 病 態 は ま だ 十 分 分 か っ て い な い の は い ま だ の 課 題 で あり 。 日 本 国 内 で は ま だ CSS に 関 す る 研 究 は 少 な い が 、 日 本 語 版 CSI を 既 に 検 証 さ れ た 。 日 本 語 版 CSI を 用 い て CSS 関 連 疾 患 (症 候 群) と の 関 連 、 CSS 有 病 率 及 び 関 連 要 因 の 検 討 、 そ し て 効 果 的 治 療 方 法 の 確 立 は 、 今 後 の 課 題 で あり 。

結 論 : CSS は 痛 み の 増 強 と 拡 大 す る 慢 性 疼 痛 伴 う 身 体 と 精 神 症 状 と の 日 常 障 害 な ど の 病 態 と 定 義 さ れ て い る 。 CSI 調 査 票 は CSS を 診 断 す る 有 用 な ツ ー ル で あり 。 今 後 、 CSS に 関 す る 臨 床 疫 学 の 研 究 、 治 療 方 法 の 検 証 、 認 知 度 の 向 上 す る 必 要 が あり 。

キ ー ワ ー ド : 中 枢 性 神 經 感 作 (CS, central sensitization, 中 枢 神 經 感 作 症 候 群 (CSS, central sensitization syndromes)、 CSI (central sensitization inventory)

1. 緒言

身体的症状のなかには、器質的な原因では説明つかないものがあり、その頻度は約1割と推定されている^{1,2)}。器質的な原因が不明な身体症状の代表的なものに慢性疼痛がある。わが国の慢性疼痛保有者は約1700万人と推計されている³⁾。慢性疼痛は、難治性片頭痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、過敏性腸症候群、顎関節症などの疾患（症候群）にオーバーラップして起こる病態と考えられている。この病態は、痛みの増強及び広範な慢性痛みを特徴にした難治性の疼痛をはじめ、複数の身体症状、精神症状を伴うが、治療が難しく、患者への負担が大きいという側面もある²⁾。従来これらの病態は「機能性障害」、「医学的説明がつかない症候群」、「身体苦痛症候群」などと呼ばれてきた²⁾。

1989年、イギリスロンドン大学のWoolf CL et al. が初めて「末梢組織損傷後の疼痛過敏症候群のメカニズムが高閾値一次求心性神経の周辺末端の感作および脊髄の興奮性の増加という中枢性感作（CS, central sensitization）が関与する」と報告した⁴⁾。また同年、Restelli L. et al.⁵⁾は、疼痛性ジストロフィー（algodystrophy）患者の臨床的に多彩な痛みは、脊髄ニューロンの神経内プールに異常な中枢感作との関連があることを報告した。以来、片頭痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、過敏性腸症候群、顎関節症などの多くの疾患に、CSが関与するという報告が数多くなされている。

2003年、アメリカのStahl SMはCSが関与する病態を「中枢神経感作症候群(CSS, central sensitization syndromes)」とする概念を提唱した⁶⁾。2007年、アメリカイリノイ大学病院リウマチ科のYunus MBは、線維筋痛症と関連障害に関する従来のCS研究をレビューし、新しいCSSの概念を統一することは、今後の研究、患者ケア、医師・

患者関係にとって重要な意義を持つとして、今後さらなる研究の必要性を訴えた⁷⁾。一方、2012年、アメリカテキサス大学病院の整形外科医Mayer TGとNeblett Rら⁸⁾はCSSを測る調査票CSI（central sensitization inventory）を新しく開発し、CSSに関する研究は大きく前進した。しかし、CSS関連疾患の臨床病態は多種多様で、その病態、診断及び治療については、いまだ十分に明らかにされていない⁹⁾。特に日本におけるCSSに関する研究は非常に乏しい現状である。

本レビューでは、2003年CS関連病態をCSSとして新しい命名された以降の日本国内外のCSSに関する病態、診断及び治療に関する最新の研究動向をまとめることで、わが国CSS研究のための基礎資料とすることを目的とした。

2. 方法

文献検索の対象は、2003年から2018年4月までPubMed及び医中誌に掲載した文献とした。PubMedでのキーワードと検索式は、“central sensitization syndromes” or “central sensitivity syndromes” or “central sensitization inventory”である。PubMedで検索した結果、62文献を抽出した。医中誌でのキーワードと検索式は(中枢感作症候群/AL or (中枢性感作/TH or 中枢感作/AL)) and (PT=原著論文)で検索した結果、15文献を抽出した。

PubMedで抽出した62文献のうち、論文内容を精査した結果、非英語論文2編、その他4編を除いて56を採択した。医中誌で抽出した15文献のうち、精査した結果、動物実験5、その他2を除いて8採択した。

採択した文献を、CSSの定義、CSSの関連因子及びメカニズム、CSSの診断と治療を分類し検討した。

3 . 結果

3.1 CSS の定義について

2003年8月号臨床精神医学誌(Journal of Clinical Psychiatry) の論壇でアメリカカリフォルニア大精神科教授 Stahl SM により CSS 概念は提示した⁶⁾。Stahl SM は CSS が中枢神経系内の活動依存性機能の可塑性の原因がある可能性を示した。痛みを伴う誘発事象があればもちろん、逆に同定可能な誘発事象がなくてもおそらく起こり得るであろうそのタイプの慢性疼痛は、中枢神経系内に進行性および不可逆的な分子変化が最終的に漸進的かつ不可逆的な症状をもたらす悪循環により引き起こされていると指摘した。その後、Yunus MB は、線維筋痛症候群 (FMS) と関連障害に関する CSS のレビュー論文を 2007 年と 2008 年に発表した^{7,10)}。Yunus MB のレビューでは、従来の「機能性障害」、「医学的説明できない症候群」、「身体的苦痛症候群」の用語は、医師と患者のコミュニケーションを妨げ、患者ケアがうまくいかなるために使用すべきではないとした。そしてそれらに代わるものとして、CSS の概念は、器質的病態と非器質的病態を分ける必要がなく、線維筋痛症と関連障害のオーバーラップ病態にとっては適切な表現であり、有用なパラダイムである。また、CSS の概念は、研究、教育、適切な患者管理を促進する可能性が高いと指摘された。Kindler LL et al.¹¹⁾と Almansa C et al.¹²⁾ もそれぞれのレビュー論文において CSS の使用を支持した。Kindler LL et al は CSS が線維筋痛症候群の他、顎関節症、過敏性腸症候群、過敏性膀胱/間質性膀胱炎、頭痛、慢性腰痛、慢性頸部痛の共通パラダイムでもあると指摘した¹¹⁾。

3.2 CSS の関連因子とメカニズムについて

Yunus MB の報告¹³⁾では、CSS の一つ重要な病態である線維筋痛症候群 (FMS) 有病率の増加は慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、変形性関節症、糖尿病および炎症性腸疾患などの慢性疼痛状態との関連があるとみられている。特に慢性関節リウマチまたは全身性エリテマトーデスは FMS がしばしば起こるため、コルチコステロイドなどの薬の不適切な使用を避けることが極めて重要だと指摘された。Yunus MB の他の報告¹⁴⁾では多くの FMS および他の CSS 患者は末梢病変が存在する。筋肉受容領域の侵害、関節炎、小径線維ニューロパチーおよび炎症などの末梢病変が存在する。一部の患者では炎症性サイトカインが上昇することが分かっており、これは変形性関節症や慢性関節リウマチのない CS 患者に対しても、非ステロイド性抗炎症薬または関節置換手術のような治療が有効であること背景となっている。他の研究では FMS は末梢組織、脊髄および脳に発生する神経原性炎症が先天性と適応免疫の両方の活性化を伴う様々な神経ペプチド、ケモカインおよびサイトカインが関与すると報告された¹⁵⁾。一方、CSS 症状と末梢サイトカインとの間に一貫した関連が観察されていないため、中枢神経系のサイトカイン異常が CSS 関連病態の病因に寄与している可能性を示唆されている⁶⁷⁾。一方、CSS に対する末梢神経支配の役割を探り、内外の環境要因が FMS 病因に寄与する可能性のあるエストロゲンを調べた報告もある⁶⁸⁾。また、プロトン磁気共鳴分光法を用いて測定した片頭痛患者の脳 γ -アミノ酪酸 (GABA) レベルの分析を行った別研究では、GABA レベルと疼痛および中枢性神経感作スコアとの間に正の相関関係を示された¹⁶⁾。

512 人の腰痛と頸部痛の患者に対する縦断的研究¹⁷⁾では、5 年後には 22.6% の患者

に慢性広範囲の疼痛 (CWP, chronic widespread pain)がみられた。そのリスク因子は、女性、家族歴、一般身体活動の重度障害、多くの疼痛治療であった。他の研究でも CSS と負の心理的および心理社会的因子との間に強い関連があることを示唆されている¹⁸⁾。

CSS に関連する過敏性腸症候群の女性患者の多くは、片頭痛と併発する可能性があり¹⁹⁾、また、慢性疲労症候群は、B 型肝炎ワクチンと関連するとの報告がある²⁰⁾。

CSS と遺伝因子に関しては、脆弱 X 症候群 (FMR1) 遺伝子の前変異体の女性キャリアは、しばしば広範囲の筋骨格痛を有し、特に脆弱 X 症候群関連振戦運動失調症 (FXTAS) の運動徴候を有する場合、FMS と診断される可能性は高い²¹⁾。他の研究でも脆弱 X 症候群 (FMR1) 遺伝子をもつ女性は CSS との関連があると報告されている²²⁾。

3.3 Central Sensitization Inventory 調査票について

3.3.1 CSI の概要

2012 年、アメリカテキサス大学医師整形外科医の Mayer TG et al.²⁾は初めて CSS を診断する調査票 CSI (central sensitization inventory) を発表した。CSI が A と B の 2 部構成である。A 票は CSS に関する 25 項目の症状についての 5 段階評価の自己評価である。回答の結果はリッカート尺度を用いて 0-100 点で評価する (表 1)。A 票の 25 項目は、4 つ因子 (身体症状、感情障害、頭痛及び顎の症状と尿路の症状) で構成されている。B 票は医師により診断された 10 疾患 (表 2) について、診断の有無と診断年を回答する。

3.3.2 CSI の A 票の信頼性と妥当性

CSI の A 票の再テストの信頼性係数は

0.82 で、クロンバックの α 係数は 0.88 であった^{2,23)}。FMS 患者 (n=30) と健常人 (n=40) の CSI の平均の違いが有意に認められた [58.2 (10.5) vs. 28.9(13.5); (平均 (SD)) $p < 0.001$] ²⁾。CSS 患者 (n=89) と健常人 (n=129) に対する ROC 分析では、CSI スコア 40 点をカットオフポイントとした場合の精度は 81%、特異度は 75%、AUC (ROC 曲線下面積) は 0.86 であった²³⁾。同じ患者別の研究においては、CSI は複雑な痛みがある場合その偽陽性率は高くなると報告されている²⁴⁾。一方、CIS スコアにより CSS の重症度について、臨床的には問題にならない (0-29 ポイント)、軽微 (30-39 ポイント)、中程度 (40-49 ポイント)、重症 (50-59 ポイント)、極度 (60-100 ポイント) で評価する報告があった²⁵⁾。

CSI と超低周波経皮電気神経刺激 (ULFTENS) を使って、顎関節症は 1) CS を伴う ULFTENS 応答、2) CS を伴う ULFTENS 非応答者、3) CS のない ULFTENS 応答、4) CS のない ULFTENS 非応答者を 4 つの群に分類することができる²⁶⁾。

変形性膝関節症を罹患し人工膝関節形成術を予定する患者 (n=53) の痛み頻度のマップ (pressure pain thresholds, PPT と conditioned pain modulation, CPM による測定) と CSI の相関 ($r = 0.46$) が有意に認められた²⁷⁾。また、人工膝関節形成術術前患者 (n=91) における CSI スコア 40 点以上群 (n=44) は、40 点未満群 (n=47) に比べて、術後の 3 か月持続痛みのオッズ比 (95% CI) が 5.09 (1.32-19.52, $p = 0.016$)²⁸⁾、また、術後創傷合併症のオッズ比が 15.7 (4.1-60.0, $p < 0.001$) で増加したことが示された²⁹⁾。

表 1 CSI の A 票 (Mayer et al. Pain Pract.2012)

Please circle the best response to the right of each statement.						
1	I feel unrefreshed when I wake up in the morning.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
2	My muscles feel stiff and achy.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
3	I have anxiety attacks.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
4	I grind or clench my teeth.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
5	I have problems with diarrhea and/or constipation.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
6	I need help in performing my daily activities.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
7	I am sensitive to bright lights.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
8	I get tired very easily when I am physically active.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
9	I feel pain all over my body.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
10	I have headaches.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
11	I feel discomfort in my bladder and/or burning when I urinate.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
12	I do not sleep well.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
13	I have difficulty concentrating.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
14	I have skin problems such as dryness, itchiness or rashes.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
15	Stress makes my physical symptoms get worse.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
16	I feel sad or depressed.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
17	I have low energy.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
18	I have muscle tension in my neck and shoulders.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
19	I have pain in my jaw.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
20	Certain smells, such as perfumes, make me feel dizzy and nauseated.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
21	I have to urinate frequently.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
22	My legs feel uncomfortable and restless when I am trying to go to sleep at night.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
23	I have difficulty remembering things.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
24	I suffered trauma as a child.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
25	I have pain in my pelvic area.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
					Total=	

平均慢性疼痛期間 88 カ月を有する患者 (n=114) の平均 CSI スコアは 36.1 (SD11.3) で、 Symptom Checklist 90 (SCL-90)、 Widespread Pain Index (WPI) との相関は強く (r=0.75、 r=0.58)、 VAS、 PCS との相関は弱かった (r=0.29、 r=0.27)³⁰⁾。

慢性脊椎痛患者 (n=120) における CSI と PPT と CPM との相関は弱かった (-0.28

≤ r ≤ -0.24、 r = 0.02) が、痛みの強さ (0-10 point)、 PDI (pain disability index)、痛みの認知面 (Pain Catastrophizing Scale)、 QOL の身体面と感情面との中程度から高い相関が認められた (r = 0.32、 r = 0.47、 r = -0.62、 r=0.64)³¹⁾。慢性脊椎痛患者 (n=763) の後ろ向き研究³²⁾では、CSI の 40 点以上の者の割合は、68.2% で、痛みの強さ、痛みに関

連する不安、うつ症状、自覚的障害及び睡眠障害との有意な関連が認められた ($p's < 0.001$)。

胸部と腰部の脊椎固定術(spinal fusion)を受けた患者³³⁾ (n=664)の後ろ向き研究では、術前の CSI と術後の PDQ (Pain Disability Questionnaire) EuroQol-5 Dimensions index との有意な関連が認められた ($p's < 0.001$)。

術前の CSI と退院との関連は認められなかったが ($p = 0.07$)、CSI スコアは 10 点毎増えると、入院時間 6.4%が増加すること示唆された ($p=0.035$)。

遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (hereditary neuropathy to pressure palsies、HNPP) 患者 (n=32) のうち、CSI40 点以上の者の割合は 84%であった³⁴⁾。

表 2 CSI の B 票 (Mayer et al. Pain Pract.2012)

Have you been diagnosed by a doctor with any of the following disorders? Please check the box to the right for each diagnosis and write the year of the diagnosis.				
		NO	YES	Year Diagnosed
1	Restless Leg Syndrome			
2	Chronic Fatigue Syndrome			
3	Fibromyalgia			
4	Temporomandibular Joint Disorder (TMJ)			
5	Migraine or tension headaches			
6	Irritable Bowel Syndrome			
7	Multiple Chemical Sensitivities			
8	Neck Injury (including whiplash)			
9	Anxiety or Panic Attacks			
10	Depression			

3.3.3 CSI の B 票の CSS について

Mayer TG et al.が CSI を発表した最初の B 票は 10 疾患 (症候群) (表 2)、すなわち、むずむず脚症候群、慢性疲労症候群、線維筋痛症、顎関節症、緊張性頭痛或いは片頭痛、過敏性腸症候群、多種化学物質過敏状態、頸部損傷(むち打ち症を含む)、不安或いはパニック発作、うつ病で構成された²⁾。同じ研究グループ⁸⁾の研究では、CSS の関連疾患 (症候群) は、TH/M、線維筋痛症、過敏性腸症候群、顎関節症、むずむず脚症候群、慢性疲労症候群、多種化学物質

過敏状態の他に、筋筋膜性疼痛症候、心的外傷後ストレス障害、間質性膀胱炎、複合性局所疼痛症候群) の 11 疾患 (症候群) と報告されている。

CSI の B 票には入っていないが、その他の研究では、上気道抵抗症候群(UARS, Upper airway resistance syndrome)³⁵⁾、多発性硬化症 (multiple sclerosis)³⁶⁾は、機能性食道障害 (NE、Nutcracker esophagus)³⁷⁾、子宮内膜症/外陰痛/慢性骨盤痛³⁸⁾、男性慢性骨盤痛³⁹⁾、灼熱口症候群(BMS, Burning mouth syndrome)⁴⁰⁾、過活動膀胱 (OAB,

overactive bladder)⁴¹⁾、物質使用障害 (SUD, substance use disorder)⁴²⁾、睡眠呼吸障害 (SDB, sleep disordered breathing)⁴³⁾及び慢性心不全⁴⁴⁾はCSと関連すると報告されている。

3.3.4 非英語版 CSI について

2012年のCSIが発表された後、2016年にスペイン語版(test-retest reliability = 0.91, Cronbach's α = 0.87)⁴⁵⁾とオランダ語版(test-retest reliability = 0.88, 4因子のCronbach's α = 0.60 ~ 0.80)⁴⁶⁾、2017年にブラジルのポルトガル語版(test-retest reliability = 0.91, Cronbach's α = 0.91)⁴⁷⁾、セルビア語版(test-retest reliability 0.95, Cronbach's α = 0.91)⁴⁸⁾の多国言語のCSI版が報告されている。

3.3.5 日本語版 CSI について

日本では2017年に田辺整形外科の田中ら^{49,50)}が、日本語版CSIのA票とB票を発表した。日本語版CSIのtest-retest reliabilityは0.85, Cronbach's α は0.89であった。また、日本語版CSIスコアとEQ-5D($r = -0.44$)、Pain Intensity($r = 0.42$)及びPain Interference($r = 0.48$)との相関が有意に認められた。整形外科の290人患者(首、肩、腰、股関節、膝、または足首を含む筋骨格疼痛の罹患あり)のうち、CSI40点以上の割合は11.0%で、CSIのB票(10疾患)を用いてCSSと診断された患者の割合は27.9%($n = 81$)であった。10個のCSS疾患のうち、5%以上を占めるのは、緊張性頭痛或いは片頭痛(TH/M)9.0%、顎関節症(TJD)7.2%、頸部損傷(むち打ち症を含む)6.9%、うつ病5.9%であった。非CSS患者の平均CSIスコア19.6(SD12.8)に比べて、1つのCSS患者の平均CSIスコアは26.4(11.5)、複数のCSS患者は32.5(16.5)でそれぞれ有意に高かった($p < 0.01$)。

3.4 日本国内のCSS研究について

Haraらは顎関節症(TMD)患者34例に対して自立的最大開口の理学療法を実施した結果、治療中に頭痛の改善がみられ、またそれはTMD症状の改善と時間的に関連していたことを報告した⁵¹⁾。滝本氏らの症例報告では、68歳の女性、全身の痛み伴う心因性多飲による低ナトリウム血症と意識混濁、むずむず脚症候群、過敏性腸症候群、睡眠障害、失立失歩に対して薬物療法・認知行動療法と併せて行い、患者の語りの傾聴と対話を重視した診療が有用であった⁵²⁾。村上氏らは慢性腰下肢痛症例30例に対する塩酸nicardipineくも膜下腔投与による中枢性感作治療を交互割付けによる比較臨床試験を行った結果、VASによる疼痛自己評価は投与前に比し投与群で有意な改善、日常生活動作評価は投与前に比し投与群で改善、及び髄液中硝酸イオン濃度は投与前に比し投与群で減少を認めた⁵³⁾。

今野は脊椎関節炎(SpA)と線維筋痛症(FMS)の単独と合併の相違点を検討した結果、SpA($n = 67$)、FMS($n = 61$)とSpA/FMS($n = 37$)における血中セロトニンの平均値(SD)ng/mlはそれぞれ138(60.8)、102(82.7)と95.5(60.8)であり、self-rating questionnaire depression(SRQ-D)の平均得点(SD)は、それぞれ13.4(5.2)、18.4(6.4)と19.5(6.5)であった⁵⁴⁾。

Hariyantoらは、変形性膝関節症(OA)の女性患者60名(平均58.7歳)と年齢適合対照の健常者20名を対象に、中枢性感作について調査した結果、圧痛閾値(PPT)は対照群に比べて患者群で有意に低かった。またWOMAC(Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index)とNRS(Numeric Rating Scale)スコアからPPTが疼痛強度と逆相関関係にあることが示された。血漿 β -ENDはWOMACの下位尺度の

硬さ、WOMAC の総スコアと逆相関したことが示された⁵⁵⁾。

高嶋ら^{56,57)}は、片頭痛患者の発作間欠期における閃光刺激下の脳波を FFT(fast Fourier transform)解析した結果、片頭痛患者では病型にかかわらず長期罹患群で driving 時の GFP (global field power) 振幅の増高、harmonic driving のポグラフィの重心位置(gravity center)の前方化を認められた。片頭痛の長期罹患によって視覚系の中枢性神経感作が起こり、脳の過敏性が増していくことが推察された。

3.5 CSS の診断について

Nijs J et al.は中枢性神経感作性疼痛の臨床診断は7つの国18人のペイン専門家の意

見を集約した結果を発表した^{58,59)}。神経障害性疼痛と中枢性神経感作性疼痛の区別は主に二つのステップである。まず、国際学会の疼痛診断基準により神経障害性疼痛を診断または排除する。神経障害性疼痛でない場合、次のステップに入る。以下の3つの基準により慢性疼痛をスクリーニングする。1) 痛みの重症度および認知した関連障害は、病的と構造的障害に見合わない不均衡な疼痛の有無。2) びまん性疼痛分布、異痛症および痛覚過敏の有無、3) 筋骨格系とは無関係の感覚過敏症の有無(CSIで少なくとも40のスコアと定義される)である。提案された診断手順は図1に示した通りである⁵⁸⁾。腰痛に関するCSSの診断手順も同様の手法である⁵⁹⁾。

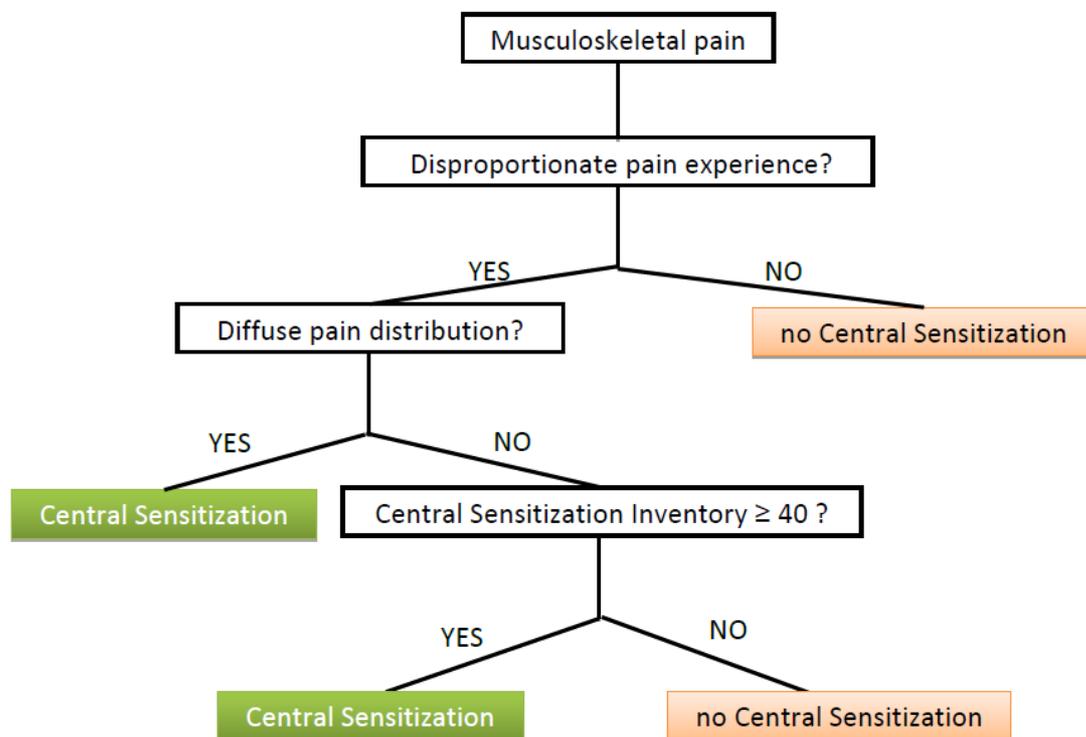


図1 CS疼痛診断の手順 (Nijs J et al. Pain Physician 2014)

3.7 CSS の治療について

Adama LM et al.のレビューによれば、CSS の治療法はまだ確立していない。CSS に対する医療介入の効果はまだ証明されていない。CSS に罹患した人々は、生活の中

で症状に対応し管理することを学ぶ必要がある。生物学的、心理的、社会的要因が独立または共同で人の経験に影響を及ぼすことから、効果的な治療のためには生物心理社会的視点から検討することが最も効果的

であると指摘された⁶⁰⁾。Unus BM は、CSメカニズムに基づいた個別化した治療の可能性を示した。効果的な患者ケアのためには、適切な疾病分類が重要であるが、単純な神経化学構造的「機能」および組織構造的「器質」に基づく二分法では、実際には多くの患者にはその両方が併せ持つために不十分である。治療には、患者中心のケアを含む、薬理的および非薬理的アプローチの両方が重要であると指摘した¹⁴⁾。

CSSの代表的な線維筋痛症に関する治療には、患者教育、認知行動療法、運動、および薬理的治療を含む多次元アプローチが必要とされている⁶¹⁻⁶³⁾。線維筋痛症患者(n=40)に対する6週間の後頭部神経刺激(C2 nerve field stimulation)による介入後の6か月の追跡期間中、線維筋痛影響質問票(FIQ)を用いた評価では患者の痛みの33%が減少し、また日常生活の活動と質については患者の42%が改善したとの報告もある⁶⁴⁾。

慢性非特異脊椎痛120人を実験群(疼痛神経科学教育と標的認知運動制御訓練を組み合わせたもの)60人と対照群(背痛および頸部痛の訓練と一般的な運動療法を組み合わせたもの)60人とに割り付けた無作為化対照試験では、実験群のCSIが対照群に比べて、6か月に5.7ポイント、12か月に6.1ポイントそれぞれ有意に低下した。その他の障害(pain disability index and mental health and physical health)の指標も有意に改善された⁶⁵⁾。

さらに、代替医療の針に関する生理学的効果のレビューでは、針によるCS治療の可能性が指摘されている⁶⁶⁾。

4. 考察

Stahl SMは2003年に、従来の中枢性神経感作(CS)に関与する病態を中枢神経感作症候群(CSS)とすることを推奨したが、

CSSの概念が急速に世界に広げられたのはYunus MBが2007年にレビューを発表した後であると考えられる。CSSの概念においては、CSという現象を単純に器質的と機能的を2分化することではなく、増強及び拡大する慢性的痛み、複数の身体症状と精神症状の出現、日常生活の支障などをCSSとして包括的に捉えることが重要である。多くの研究者は、CSSの概念が今後の研究、診断、治療及び医師と患者のコミュニケーションに役立つことになると強調した^{6,7,10,49,50,69)}。しかし、CSSは末梢および中枢免疫系の寄与、ならびに自律神経系および視床下部-脳下垂体-副腎(HPA)系のようなストレス応答系によって生じる可能性はあるが、まだその病態は十分に分かっていないのが現状である⁷⁰⁾。

CSS概念が提起されてから今日まで既に15年経った。その間、最も注目されたのは2012年にMayer TG et al.が開発したCSI調査票であった²⁾。CSIのA票は25項目から構成され、多くの研究はその信頼性及び妥当性が高いことが検証された^{23-34,71)}。日本版を含む多数の非英語版のCSIも検討され、その結果、英語版のCSIと同じくその信頼性と妥当性が高かった⁴⁵⁻⁵⁰⁾。しかし、CSIのサブスケール4因子については、非英語版の信頼性は低く、多国の対象者に対して検討した結果、CSIの総合得点を用いるべきであると示唆した研究もある⁷²⁾。英語版及び非英語版CSIでもCSSを診断するために40点をカットオフポイントとした。CSIのA票40点以上により測定したCSSの有病率は、CSSの関連疾患(症候群)によって大きく異なる。まだ報告は少ないが、整形外科の筋骨格系痛みのある患者のCSS有病率は11.0%⁴⁹⁾、人工膝関節形成術前患者は48.4%²⁸⁾、慢性脊椎痛患者は68.2%³²⁾、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー患者は84%³⁴⁾であった。今後、さらに

CSI の B 票の疾患(症候群)に記載する CSS 関連疾患(症候群)の CSS の有病率とその病態に関する研究が必要である。

CSI の B 票の疾患(症候群)と ICD-10 は、むずむず脚症候群(RLS: Restless Leg Syndrome, ICD-10 G25.8)、慢性疲労症候群(CFS: Chronic Fatigue Syndrome, ICD-10 G93.3)、線維筋痛症(FMS: Fibromyalgia Syndrome, ICD-10 M79.7)、顎関節症(TJD: Temporomandibular Joint Disorder, ICD-10 K07.6)、緊張性頭痛あるいは片頭痛(TH/M: Tension Headache or Migraines, ICD-10 G44.2/G43)、過敏性腸症候群(IBS: Irritable Bowel Syndrome, ICD-10 K58)、多種化学物質過敏状態(MCS: Multiple Chemical Sensitivity, ICD-10 T65.9)、頸部損傷(むち打ち症を含む)(Neck Injury (including whiplash), ICD-10 S13.4)、不安或いはパニック発作(Anxiety or panic attacks, ICD-10 F41.0)、うつ病(Depression, ICD-10 F32.33)の 10 疾患(症候群)と筋筋膜性疼痛症候(MPS: Myofascial Pain Syndrome, ICD-10 M79.1)、心的外傷後ストレス障害(PTSD: Post Traumatic Stress Disorder, ICD-10 F43.1)、間質性膀胱炎(Interstitial Cystitis, ICD-10 N30.1)、複合性局所疼痛症候群(CRPS: Complex Regional Pain Syndrome, ICD-10 M89.0 G56.4)と合わせた 14 疾患(症候群)である。その他、多発性硬化症など多数の疾患(症候群)との関連が報告されている³⁵⁻⁴⁴⁾。CSS 関連疾患の範囲は非常に広く、CSI の B 票にどこまで含めるかについては今後の課題でもある。

以上のことから、CSI は CSS 診断への一つの大きな道筋となったことは論をまたない。現時点では、CSI の B 票の疾患(症候群)の診断、もしくは Nijss の CS 疼痛診断の手順による臨床医師の CSS 診断があり、そして CSI の A 票得点が 40 点以上の場合に、CSS と診断されることは妥当な方法で

あると考えられる。

CSS の治療に関しては、薬物と非薬物療法の 2 つのアプローチが重要であると指摘された¹⁴⁾。非薬物療法は、患者教育、認知行動療法、そして、患者ケアについては個別な生物心理社会的な対応が必要と言われている⁶⁰⁻⁶³⁾。疼痛神経科学教育と標的認知運動制御訓練を組み合わせた RCT 研究では、慢性非特異脊椎痛患者の CSI 得点は有意に改善したことが報告されている⁶⁵⁾。今後、CSS の非薬物療法はますます注目されると思われる。

わが国では、田中らが日本語版 CSI の開発に成功したことは、今後の CSS に関する研究の礎として重要であるが、CSS に関する研究はいまだに少ないのは現状である。今後の課題については、1) CSI を使って多施設の臨床疫学的研究を行い、CSS 関連疾患(症候群)の有病率及び罹患率及び関連要因を明らかにすること、2) CSS の治療に関する研究を行い、患者には薬物治療の他、心理学・認知行動学などの方法の検証すること、3) 医療従事者に CSS 知識の普及、患者教育、CSS に関する国民の認知度を向上するため、広く啓発教育が行うことがあげられる。

5. 結論

CSS は痛みの増強及び拡大する慢性疼痛を特徴とし、身体と精神症状と日常障害などの伴う病態と定義されている。CSI は CSS を診断する有用なツールである。今後、CSS に関する臨床疫学研究、治療方法の検証、認知度の向上などが課題である。

6. 文献

1. Reif W, Hessel A, Braehler E. Somatization symptoms and hypochondriacal features in the general population. *Psychosomatic Medicine.*

- 2001; 63:595–602. PubMed: 11485113.
2. TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Perez Y, Gatchel RJ. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract.* 2012;12(4):276-85. doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x. PMID: 21951710.
 3. 服部政治 . 日本における慢性疼痛保有率 . 日薬理誌. 2016;127:176-80.
 4. Woolf CJ1, Thompson SW, King AE.Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal horn neurones, an intracellular analysis in vivo and in vitro. *J Physiol (Paris).* 1988-1989;83(3):255-66.
 5. Restelli L1, Galante G, Bonelli S, Vaghi GM. Algodystrophy: pathophysiological considerations. *Funct Neurol.* 1989;4(2):149-51.
 6. Stahl SM. Here today and not gone tomorrow: the curse of chronic pain and other central sensitization syndromes. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(8):863-4. PubMed PMID: 12926998.
 7. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(6):339-56. Epub2007 Mar 13. PMID: 17350675.
 8. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Perez Y, Gatchel RJ. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract.* 2012;12(4):276-85. doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x. PMID: 21951710.
 9. Walitt B, Ceko M, Gracely JL, Gracely RH. Neuroimaging of Central Sensitivity Syndromes: Key Insights from the Scientific Literature. *Curr Rheumatol Rev.*2016;12(1):55-87. PMID: 26717948.
 10. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):339-52. doi:10.1016/j.semarthrit. PMID: 18191990.
 11. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs.* 2011;12(1):15-24. doi: 10.1016/j.pmn.2009.10.003.PMID: 21349445.
 12. Almansa C, Wang B, Achem SR. Noncardiac chest pain and fibromyalgia. *Med Clin North Am.* 2010;94(2):275-89. doi: 10.1016/j.mcna.2010.01.002. PMID: 20380956.
 13. Yunus MB. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions.*Pain Res Treat.* 2012;2012:584573. doi: 10.1155/2012/584573. Epub 2011 Nov 17.PubMed PMID: 22191024.
 14. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2):70-85. PMID: 26138918.
 15. Littlejohn G, Guymer E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Semin Immunopathol.* 2018. doi: 10.1007/s00281-018-0672-2. [Epub ahead of print] PMID: 29556959.

16. Aguila MR, Rebbeck T, Leaver AM, Lagopoulos J, Brennan PC, Hübscher M, Refshauge KM. The Association Between Clinical Characteristics of Migraine and Brain GABA Levels: An Exploratory Study. *J Pain*. 2016;17(10):1058-67. doi: 10.1016/j.jpain.2016.06.008. PMID: 27369186.
17. Kindler LL, Jones KD, Perrin N, Bennett RM. Risk factors predicting the development of widespread pain from chronic back or neck pain. *J Pain*. 2010;11(12):1320-8. doi: 10.1016/j.jpain.2010.03.007. PMID: 20488762.
18. Jones GT. Psychosocial Vulnerability and Early Life Adversity as Risk Factors for Central Sensitivity Syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12(2):140-53. PMID: 26717947.
19. Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome and migraine: bystanders or partners? *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(3):301-11. doi:10.5056/jnm.2013.19.3.301. PMID: 23875096.
20. Nancy AL, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies—the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev*. 2008;8(1):52-5. doi: 10.1016/j.autrev. PMID: 18725327.
21. Leehey MA, Legg W, Tassone F, Hagerman R. Fibromyalgia in fragile X mental retardation 1 gene premutation carriers. *Rheumatology (Oxford)*.2011;50(12):2233-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker273. PMID: 21926154.
22. Hall D, Todorova-Koteva K, Pandya S, Bernard B, Ouyang B, Walsh M, Pounardjian T, Deburghraeve C, Zhou L, Losh M, Leehey M, Berry-Kravis E. Neurological and endocrine phenotypes of fragile X carrier women. *Clin Genet*.2016;89(1):60-7. doi: 10.1111/cge.12646. PubMed PMID:26212380.
23. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, Gatchel RJ. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain*. 2013;14(5):438-45. doi: 10.1016/j.jpain. PMID: 23490634.
24. Neblett R, Hartzell MM, Cohen H, Mayer TG, Williams M, Choi Y, Gatchel RJ. Ability of the central sensitization inventory to identify central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *Clin J Pain*. 2015;31(4):323-32. doi: 10.1097/AJP.000000000000113. PubMed PMID: 24806467.
25. Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, Cohen H, Gatchel RJ. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*. 2017;17(2):166-75. doi: 10.1111/papr.12440. PMID: 26989894.
26. Monaco A, Cattaneo R, Marci MC, Pietropaoli D, Ortu E. Central Sensitization-Based Classification for Temporomandibular Disorders: A Pathogenetic Hypothesis. *Pain Res Manag*. 2017;5957076. doi:10.1155/2017/5957076. PMID: 28932132.
27. Lluch Girbés E, Dueñas L, Barbero M, Falla D, Baert IA, Meeus M, Sánchez-Frutos J, Aguilera L, Nijs J.

- Expanded Distribution of Pain as a Sign of Central Sensitization in Individuals With Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Phys Ther.* 2016;96(8):1196-207. doi: 10.2522/ptj.20150492. PMID: 26939604.
28. Kim SH, Yoon KB, Yoon DM, Yoo JH, Ahn KR. Influence of Centrally Mediated Symptoms on Postoperative Pain in Osteoarthritis Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Prospective Observational Evaluation. *Pain Pract.* 2015;15(6):E46-53. doi: 10.1111/papr.12311. PMID:25980527.
 29. Kim MS, Koh IJ, Lee SY, In Y. Central sensitization is a risk factor for wound complications after primary total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018. doi: 10.1007/s00167-018-4914-6. [Epub ahead of print] PMID: 29574545.
 30. van Wilgen CP, Vuijk PJ, Kregel J, Voogt L, Meeus M, Descheemaeker F, Keizer D, Nijs J. Psychological Distress and Widespread Pain Contribute to the Variance of the Central Sensitization Inventory: A Cross-Sectional Study in Patients with Chronic Pain. *Pain Pract.* 2017. doi: 10.1111/papr.12600. [Epub ahead of print] PMID: 28449376.
 31. Kregel J, Schumacher C, Dolphens M, Malfliet A, Goubert D, Lenoir D, Cagnie B, Meeus M, Coppieters I. Convergent Validity of the Dutch Central Sensitization Inventory: Associations with Psychophysical Pain Measures, Quality of Life, Disability, and Pain Cognitions in Patients with Chronic Spinal Pain. *Pain Pract.* 2017. doi: 10.1111/papr.12672. [Epub ahead of print] PMID: 29222851.
 32. Neblett R, Hartzell MM, Williams M, Bevers KR, Mayer TG, Gatchel RJ. Use of the Central Sensitization Inventory (CSI) as a treatment outcome measure for patients with chronic spinal pain disorder in a functional restoration program. *Spine J.* 2017;17(12):1819-29. doi: 10.1016/j.spinee.2017.06.008. PMID: 28619687.
 33. Bennett EE, Walsh KM, Thompson NR, Krishnaney AA. Central Sensitization Inventory as a Predictor of Worse Quality of Life Measures and Increased Length of Stay Following Spinal Fusion. *World Neurosurg.* 2017;104:594-600. doi:10.1016/j.wneu. PMID: 28479522.
 34. Beales D, Fary R, Little C, Nambiar S, Sveinall H, Yee YL, Tampin B, Mitchell T. Characterisation of pain in people with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *J Neurol.* 2017;264(12):2464-71. doi:10.1007/s00415-017-8648-z. PMID: 29079893.
 35. Broderick JE, Gold MS, Amin MM, Gold AR. The association of somatic arousal with the symptoms of upper airway resistance syndrome. *Sleep Med.* 2014;15(4):436-43. doi: 10.1016/j.sleep.2014.01.014. PMID: 24680565.
 36. Fernández-de-Las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Ortíz-Gutiérrez R, Caminero AB, Salom-Moreno J, Arendt-Nielsen L. Widespread pressure pain hypersensitivity in patients with multiple sclerosis with and without pain as sign of central sensitization. *Clin J Pain.* 2015;31(1):66-72. doi:10.1097/AJP.0000000000000084. PMID: 24525905.

37. Lufrano R, Heckman MG, Diehl N, DeVault KR, Achem SR. Nutcracker esophagus: demographic, clinical features, and esophageal tests in 115 patients. *Dis Esophagus*. 2015;28(1):11-8. doi: 10.1111/dote.12160. PMID: 24251375.
38. Korkmaz S, Karadag MA, Hamamcioglu K, Sofikerim M, Aksu M. Electrophysiological Identification of Central Sensitization in Patients with Chronic Prostatitis. *Urol J*. 2015;12(4):2280-4. PMID: 26341773.
39. Potts JM. Male Pelvic Pain: Beyond Urology and Chronic Prostatitis. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12(1):27-39. PMID: 26717951.
40. Moisset X, Calbacho V, Torres P, Gremeau-Richard C, Dallel R. Co-occurrence of Pain Symptoms and Somatosensory Sensitivity in Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163449. doi:10.1371/journal.pone.0163449. PMID: 27657531.
41. Reynolds WS, Mock S, Zhang X, Kaufman M, Wein A, Bruehl S, Dmochowski R. Somatic syndromes and chronic pain in women with overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):1113-8. doi:10.1002/nau.23060. PMID: 27367486.
42. McKernan LC, Finn MTM, Carr ER. Personality and Affect When the Central Nervous System is Sensitized: An Analysis of Central Sensitization Syndromes in a Substance Use Disorder Population. *Psychodyn Psychiatry*. 2017;45(3):385-409. doi:10.1521/pdps.2017.45.3.385. PMID: 28846511.
43. Amdo T, Hasaneen N, Gold MS, Gold AR. Somatic syndromes, insomnia, anxiety, and stress among sleep disordered breathing patients. *Sleep Breath*. 2016;20(2):759-68. doi: 10.1007/s11325-015-1296-6. PMID: 26797925.
44. Gist AC, Guymer EK, Ajani AE, Littlejohn GO. Fibromyalgia has a high prevalence and impact in cardiac failure patients. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(4):245-9. doi:10.5152/eurjrheum.2017.17026. PMID: 29308277.
45. Cuesta-Vargas AI, Roldan-Jimenez C, Neblett R, Gatchel RJ. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *Springerplus*. 2016;5(1):1837. PMID: 27818875.
46. Kregel J, Vuijk PJ, Descheemaeker F, Keizer D, van der Noord R, Nijs J, Cagnie B, Meeus M, van Wilgen P. The Dutch Central Sensitization Inventory (CSI): Factor Analysis, Discriminative Power, and Test-Retest Reliability. *Clin J Pain*. 2016;32(7):624-30. doi:10.1097/AJP.0000000000000306. PMID: 26418360.
47. Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, Herbstrith EG, Busanello Sipmann R, Souza A, Torres IL, Souza Dos Santos V, Neblett R. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res*. 2017;10:2109-2122. doi:10.2147/JPR.S131479. PMID: 2897915.
48. Knezevic A, Neblett R, Jeremic-Knezevic M, Tomasevic-Todorovic S, Boskovic K,

- Colovic P, Cuesta-Vargas A. Cross-Cultural Adaptation and Psychometric Validation of the Serbian Version of the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract.* 2017. doi:10.1111/papr.12618. [Epub ahead of print] PMID: 28777895.
49. Tanaka K, Nishigami T, Mibu A, Manfuku M, Yono S, Shinohara Y, Tanabe A, Ono R. Validation of the Japanese version of the Central Sensitization Inventory in patients with musculoskeletal disorders. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188719. doi:10.1371/journal.pone.0188719. PMID: 29216211.
50. 田中克宜, 西上智彦, 壬生彰, 余野聡子, 安達友紀, 松谷綾子, 芝寿実子, 篠原良和, 田辺曉人. 日本語版 Central Sensitization Inventory(CSI)の開発 言語的妥当性を担保した翻訳版の作成. *Journal of Musculoskeletal Pain Research* 2017;9(1):34-9.
51. Hara K, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Matsukawa Y, Dezawa K, Nakaya Y, Chen JY, Noma N, Oka S, Iwata K, Imamura Y. Headache attributed to temporomandibular disorders and masticatory myofascial pain. *Journal of Oral Science* 2016;58(2):195-204.
52. 滝本佳予, 西島薫, 森梓, 金史信, 小野まゆ. ストレス時の多飲による意識障害と全身痛を主症状とする中枢感作性症候群の治療経験. *日本ペインクリニック学会誌* 2016;23(1):8-11.
53. 村上孝徳, 山下敏彦, 石合純夫. 慢性腰下肢痛症例に対する塩酸 nicardipine くも膜下腔投与による中枢性感作治療の試み. *臨床整形外科* 2006;41(4):473-80.
54. 今野孝彦. 脊椎関節炎と一次性線維筋痛症の相違. *日本脊椎関節炎学会誌* 2014;6(1):47-54.
55. Hariyanto H, Tanra Andi Husni. Central Sensitization in Knee Osteoarthritis. *麻醉と蘇生* 2013;49(3):65-70.
56. 高嶋良太郎, 田中秀明, 渡邊由佳, 平田幸一. 片頭痛患者の脳波における光駆動と臨床背景及び予防療法についての検討. *日本頭痛学会誌* 2011;37(3):298-302.
57. 高嶋良太郎, 田中秀明, 渡邊由佳, 木元一仁, 平田幸一. 片頭痛患者の脳波における光駆動と臨床背景についてのトポグラフィを用いた検討. *臨床神経生理学* 2011;39(4):206-18.
58. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, van Oosterwijck J, Daenen L, Kuppens K, Vanwerwee L, Hermans L, Beckwee D, Voogt L, Clark J, Moloney N, Meeus M. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician.* 2014;17(5):447-57. PMID: 25247901.
59. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraef H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, Girbes EL, De Kooning M, Ickmans K. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician.* 2015;18(3):E333-46. PMID: 26000680.
60. Adams LM, Turk DC. Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2):96-108. PMID: 26088211.
61. Hawkins RA. Fibromyalgia: a clinical update. *J Am Osteopath Assoc.* 2013;113(9):680-9. doi: 10.7556/jaoa.2013.034. PMID: 24005088.
62. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Casale R,

- Cazzola M, Boccassini L, Atzeni F, Stisi S. Pain in fibromyalgia and related conditions. *Reumatismo*. 2014;66(1):72-86. doi: 10.4081/reumatismo.2014.767. PMID: 24938199.
63. Williams DA. Cognitive - Behavioral Therapy in Central Sensitivity Syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12(1):2-12. PMID: 26717953.
64. Plazier M, Ost J, Stassijns G, De Ridder D, Vanneste S. C2 Nerve Field Stimulation for the Treatment of Fibromyalgia: A Prospective, Double-blind, Randomized, Controlled Cross-over Study. *Brain Stimul*. 2015;8(4):751-7. doi: 10.1016/j.brs.2015.03.002. PMID: 25910427.
65. Malfliet A, Kregel J, Coppieters I, De Pauw R, Meeus M, Roussel N, Cagnie B, Danneels L, Nijs J. Effect of Pain Neuroscience Education Combined With Cognition-Targeted Motor Control Training on Chronic Spinal Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0492. [Epub ahead of print] PMID: 29710099.
66. Cagnie B, Dewitte V, Barbe T, Timmermans F, Delrue N, Meeus M. Physiologic effects of dry needling. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8):348. doi:10.1007/s11916-013-0348-5. PMID: 23801002.
67. Staud R. Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):109-15. PMID: 26088214.
68. Albrecht PJ, Rice FL. Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Rev Environ Health*. 2016;31(2):281-94. doi: 10.1515/reveh-2015-0040. PMID: 27105483.
69. Lluch E, Nijs J, Courtney CA, Rebbeck T, Wylde V, Baert I, Wideman TH, Howells N, Skou ST. Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis. *Disabil Rehabil*. 2017:1-10. doi: 10.1080/09638288.2017.1358770. [Epub ahead of print] PMID: 28768437.
70. Gracely RH, Schweinhardt P. Programmed symptoms: disparate effects united by purpose. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):116-30. PMID: 26088212.
71. Scerbo T, Colasurdo J, Dunn S, Unger J, Nijs J, Cook C. Measurement Properties of the Central Sensitization Inventory: A Systematic Review. *Pain Pract*. 2018;18(4):544-54. doi: 10.1111/papr.12636. PMID: 28851012.
72. Cuesta-Vargas AI, Neblett R, Chiarotto A, Kregel J, Nijs J, van Wilgen CP, Pitance L, Knezevic A, Gatchel RJ, Mayer TG, Viti C, Roldan-Jiménez C, Testa M, Caumo W, Jeremic-Knezevic M, Luciano JV. Dimensionality and Reliability of the Central Sensitization Inventory in a Pooled Multicountry Sample. *J Pain*. 2018;19(3):317-29. doi:10.1016/j.jpain.2017.11.006. PMID: 29198933.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shiina T, Takashima R, Roberto D, Pascual-Marqui, Watanabe Y, Suzuki K, Hirata K	Evaluation of electroencephalogram using eLORETA during photic driving response in patients with migraine.	Neuropsychobiology			2018 in press
Inui K, Takeuchi N, Sugiyama S, Motomura E, Nishihara M	GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans.	PLoS One	13(1)	e0190481	2018
Osako Y, Nobuhara R, Arai YP, Tanaka K, Young LJ, Nishihara M, Mitsui S, Yuri K	Partner Loss in Monogamous Rodents: Modulation of Pain and Emotional Behavior in Male Prairie Voles.	Psychosomatic Medicine	80(1)	62-68	2018
Inoue M, Ikemoto T, Inoue S, Nakata M, Nishihara M, Arai YP, Miyagawa H, Shimo K, Iida H, Hasegawa T, Wakabayashi T, Sakurai H, Hasegawa Y, Owari K, Hatakeyama N, Ushida T	Analysis of follow-up data from an outpatient clinic pain management program for refractory chronic pain.	J Orthop Sci	22(6)	1132-1137	2017
西原真理	Clinical Question Q&A形式で疑問を解決 抗うつ薬治療で躁転などの問題があればどう対処しますか?	Locomotive Pain Frontier	6(2)	96-97	2017

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shiina T, Takashima R, Roberto D, Pascual-Marqui, Watanabe Y, Suzuki K, Hirata K	Evaluation of electroencephalogram using eLORETA during photic driving response in patients with migraine.	Neuropsychobiology			2018 in press
Inui K, Takeuchi N, Sugiyama S, Motomura E, Nishihara M	GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans.	PLoS One	13(1)	e0190481	2018
Osako Y, Nobuhara R, Arai YP, Tanaka K, Young LJ, Nishihara M, Mitsui S, Yuri K	Partner Loss in Monogamous Rodents: Modulation of Pain and Emotional Behavior in Male Prairie Voles.	Psychosomatic Medicine	80(1)	62-68	2018
Inoue M, Ikemoto T, Inoue S, Nakata M, Nishihara M, Arai YP, Miyagawa H, Shimo K, Iida H, Hasegawa T, Wakabayashi T, Sakurai H, Hasegawa Y, Owari K, Hatakeyama N, Ushida T	Analysis of follow-up data from an outpatient clinic pain management program for refractory chronic pain.	J Orthop Sports Phys Ther	22(6)	1132-1137	2017
西原真理	Clinical Question Q&A形式で疑問を解決 抗うつ薬治療で躁転などの問題があればどう対処しますか?	Locomotive Pain Frontier	6(2)	96-97	2017