

総合研究報告書

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～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 平田 幸一

令和2(2020)年 5月

総合研究報告書目次

目 次

I . 総合研究報告 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 平田 幸一	-----	1
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	8

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、それが生活の質の低下を来す一因となっている人々がいる。一方、その症状には客観的指標や病態生理が解明されていないため、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。特に難治性の疼痛のすくなくとも一部の病態生理には中枢神経系の中枢感作（CS）と言われる状況に基因していると考えられる。中枢神経感作関与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。結果として現在までのCSに関する論文の評価、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、サルコペニアなどの多くの疾患におけるCSの関与、正常者との比較、CSにならないための対策、結果としての患者ケアの方法がある程度判明するという結果を得た。これらは国際学会を含めた多くの学会での発表、さらには3年間の研究成果としての総説の出版、啓発ポスターの作成し全国へ送付し反響を得た。

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・公立大学法人県立広島大学保健福祉学部 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
鈴木圭輔・獨協医科大学医学部・准教授

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、関連学会や多職種が連携した上でいわ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。そのため中枢性感作指標（CSI）日

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

本語版を、獨協医科大学倫理委員会に提出、その承認が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を行った。

- 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を目的とし計7回の班会議で発表、討議、研究の修正・集約を行った。そのうえで得られた成果を各学会、論文発表、啓発ポスターの作成と送付を行った。

平田は3年にわたり主に2つの研究結果を得た

1. CSIを使用したは当大学病院脳神経内科、精神科および麻酔科、多数のペインクリニックを受診した種々の疾患患者560例における中枢神経感作について解析と2. 難治性片頭痛の病態生理にいかんCSが関与するかを行った。

1. その結果 CSI-A得点は線維筋痛症、うつ病、薬物乱用頭痛、レストレスレッグス症候群、片頭痛の順に高くPHQ得点はうつ病、線維筋痛症、ニューロパシー、レストレスレッグス症候群の順に高かった。CSI-Aと他因子との相関関係としてCSI-A得点はBPI pain severity score, pain interference score, PHQ scoreと有意な正相関を示した。疾患別においては片頭痛、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群、脊椎疾患で同様の傾向がみられた。CSI-Bの各疾患の有無別疾患群ではCSI A, BPI, PHQが障害されている傾向がみられた。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った。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。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。

2. 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、成果として論文を刊行した。またこの後、追加研究として要論のあがった化学物質過敏症を追加し、3年間の研究対象の全体に占める割合は約1%とすくないものの、中枢感作が明らかにみられるもの、またうつや不安障害の高いものが多かった。という予備研究結果が得られた。

以上の結果は他班員の結果とともに国際学会を含む10回以上の学会シンポジウム、一般発表、勉強会などで広く医療関係者、一般市民に公開した。

最終結果としての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の総説が神経治療学に採択受理された。また、啓発ポスターの作成を行い計447枚を全国の主な機関に送付した。

井上はRLSにおける中枢神経感作(CS)の実態の把握と精神症状形成へのCSの影響を評価することを目的とし本研究を実施した。RLS患者のCSI得点は年齢・性別をマッチさせた対照群(市民健診受診者)と比較し有意に高く、RLS患者においてRLS重症度指

標とCSI・不眠・抑うつの各指標に正の相関がみられたことから、RLSの病態へのCSの関与が示唆された。また、共分散構造分析の結果、RLS患者の抑うつ症状へは不眠よりもCSがより強く影響することが示された。

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。1) レビュー：国内外の中枢神経感作症候群(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、わが国におけるCSS研究のための基礎資料とすることを目的とした。2003年から2018年4月までにPubMed及び医中誌に掲載された関連文献を精査した結果、66文献を選択された。これらの検討の結果、以下の事項が明らかとなった。CSSの病態は多因子による脊髄ニューロンの興奮性の上昇と報告されている。臨床では、線維筋痛症、むずむず脚症候群、片頭痛などの多くの疾患に関連し、その症状は、慢性疼痛の増強・拡大を中心とした身体的精神的に多彩なものであり、患者の日常生活障害をもたらしている。現在国内ではCSI調査票を用いた研究が多く行われているが、わが国のCSS有病率及び発症関連要因は不明で、まだ効果的な治療方法が確立されていないのが課題である。本レビューの内容は、平田幸一を筆頭著者とする総説の一部として、「神経治療学」に投稿中である。

2) 一般集団におけるCSSに関する疫学調査：CSSの有病率、関連疾患及び生活習慣と体質との関連を明らかにすることを目的として、2019年4月~2020年3月まで栃木県内2つの市町の健康診断受診者の協力により大規模疫学調査(現時点の対象者は2.3万人)を実施した。最終的な解析は3月末までに全データを入力した後になるが、11,516人を分析した中間解析では、一般集団のうちCSSの疑いケースは4.9%で、女性、比較的若い年齢において頻度が高かった。また、CSSの疑いケースにおいては、ストレスが多く、精神力の自己認識が弱く、身体活動が少ない傾向にあった。本調査の中間解析結果の一部は、第78回日本公衆衛生学会総会(抄録集P239)にて発表した。また、同研究班内の2つの臨床研究(鈴木、柳原)に健常人コントロール群としてデータの提供を行っている。

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、背景因子の文献的解析を進めた。その結果、片頭痛が難治化する背景として、頭痛頻度が増すことによる感作現象の存在が考えられ、感作を評価する指標が臨床現場で有用であることが示唆された。

佐伯は獨協医科大学精神神経科外来にて線維筋痛症患者10例に対してCSIを施行したが、これらの患者はCSIスコアが著しい高値にあることが改めて明らかとなった。なお、精神神経科外来で長期に線維筋痛症として診療していた患者群において、ペーチェット病やSLEといった膠原病疾患がのちに判明する症例が一部みられており、中枢感作性疾患の一疾患である線維筋痛症と膠原病との関連性について、追視する必要があると思われた。なお、癌研有明病院では中枢感作による疼痛、倦怠感とがんに伴う疼痛や倦怠感の鑑別が非常に困難であり、同施設での症例を集積することはできなかった。ちなみ

に、悪性新生物と中枢感作性疾患については過去の文献においては、術後慢性疼痛において中枢感作の関連が指摘されており、同病態を対象とした調査が課題として残った。

竹島は片頭痛における頭部自律神経症状とCSの関係性について検討した。従来、頭痛に伴う眼球充血や流涙などの頭部自律神経症状 (Cranial autonomic symptoms: CA) は群発頭痛、発作性片側頭痛、結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing: SUNCT)、頭部自律神経症状を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks: SUNA)、持続性片側頭痛などの三叉神経・自律神経性頭痛 (Trigeminal autonomic cephalalgias: TACs) で認められ、国際頭痛分類第3版の診断基準では、その診断の根拠となっている。CASは片頭痛の診断基準には含まれていないが、2007年にはドイツのpopulation-based studyで片頭痛症例の26.9%に頭痛時にCASを有していることが報告された。またclinic-based studyでは3次頭痛クリニックの片頭痛症例の37.4%でCASを有すると報告された。さらに頭痛クリニックの慢性片頭痛症例の82%、小児片頭痛症例の70%で頭痛に伴うCASの合併が報告されたが、わが国における片頭痛症例における頭部自律神経症状の合併についての報告されていない。そこで、富永病院頭痛センターで片頭痛症例373例の頭部自律神経症状の有無を調査したところ158例(42.4%)でCASを有していた。CASを有する群は有さない群に比して音過敏(75.9% vs 66.5%; $p=0.048$)、臭い過敏(53.2% vs 37.2%; $p=0.002$)、アロディニア保有率(31.6% vs 17.2%; $p=0.001$)が有意に高率であった。アロディニアはCSを反映するとされ、臭い過敏および音過敏はアロディニアと関連が示唆されていることから²¹⁾、CASの発症にはCSが関与している可能性が示唆された。この仮説を検証するために同センターに通院中の片頭痛を有する20歳以上80歳未満の男女患者102例(反復性30例、慢性72例)にCSIを用いて検討した。性別は男性24例、女性78例で、平均年齢は41.1歳であった。平均CSIスコアは34.7で、慢性片頭痛では35.9、反復性片頭痛では31.8と統計学的に有意でなかったものの慢性片頭痛において高値であった($p=0.173$)。同様に鎮痛薬使用過多がある群では36.2、ない群では33.7と統計学的に有意でなかったものの鎮痛薬使用過多がある群において高値であった($p=0.355$)。また102例中86例で頭部自律神経症状の有無を検討したところ、39例(45.3%)でCASを有しておりCSIスコアはCAS陽性群では39.9でありCAS陰性群の29.8に比して有意に高値であった($p=0.0005$)。このことからCASを有する片頭痛症例ではCSがより進行

しており、片頭痛症例におけるCAS発症にCSが関与していると考えられた。

西上は短縮版CSIの開発について検討した。中枢性感作が病態に関与している包括的な疾患概念としてCSSが提唱されており、その評価としてCSIが開発されており、その日本語訳をまず開発した。これによる横断研究において、CSIは乳がん術後の疼痛に化学療法やリンパ郭清よりも影響すること、変形性膝関節症と慢性腰痛では疼痛強度や能力障害に対するCSIの影響が異なること、縦断研究において、初期評価時CSIが40点以上であると、理学療法3ヶ月後の能力障害が十分に改善しないことが報告されている。さらに、患者負担の軽減のため、筋骨格系疼痛障害患者505例を対象にRash解析にて、CSIを25項目から9項目にした短縮版CSIを開発した。さらに、短縮版CSIのカットオフ値を決定するための研究がある。対象は、線維筋痛症(Fibromyalgia: FM)26名(平均年齢49.3±10.5歳、女性23名)、筋骨格系疼痛障害患者(平均年齢53.2±14.4歳、女性22名)とした。疼痛及び疼痛による生活障害(BPI)、破局的思考、健康関連Quality of life(QOL)、中枢性感作(短縮版CSI)を評価した。ROC分析により、短縮版CSIの判別能とカットオフ値を算出した。Receiver Operating Characteristic(ROC)曲線のAUCは0.979、カットオフ値は20点(感度92.3%、特異度93.3%)であった。

西原は口腔顔面領域の慢性疼痛におけるCSを検討した。CSIで挙げられている中枢過敏症候群の疾患には口腔顔面領域の慢性疼痛である顎関節症が含まれる。それ以外にもCSが関与すると思われる口腔顔面領域の慢性疼痛疾患はいくつかあり、病態が明瞭でないものも多い。慢性疼痛に対するCSI評価は、他の心理評価項目も含めた研究がいくつか散見されるが、口腔顔面領域の慢性疼痛に特化した報告は乏しい。一方、痛みは中枢神経系の機能変化を引き起こし、その結果として情動、認知、行動などにも広範囲に影響することが知られている。この様な視点から、当センターでは痛みのみならず患者の心理背景も含めた全般的な評価を以前より行なってきた。その主なものは、疼痛強度としてNumerical Rating Scale(NRS)、痛みの破局的思考を評価するPain Catastrophizing Scale(PCS)、不安や抑うつを評価するHospital Anxiety and Depression Scale(HADS)、痛みによる生活障害を評価するPain Disability Assessment Scale(PDAS)、自己効力感を評価するPain Self-Efficacy Questionnaire(PSEQ)、QOLを評価するEuroQual 5 Dimensions(EQ-5D)、睡眠を評価するAthens Insomnia Scale(AIS)などの自己記入式質問票を用いて実施している。そこで本研究では、口腔顔面領域の慢性疼痛患者を対象にCSIを実施し、各評価項目との関

連性を検討することで、口腔顔面痛における中枢神経感作の特徴を明らかにすることを目的とした。愛知医科大学痛みセンターを受診し、CSIを含む全ての質問紙を実施した患者18名を対象とした。男女比は男性1名、女性17名、年齢は 60.3 ± 12.8 歳(平均 \pm S.D)であった。評価項目は年齢、罹病期間、NRS(最大、最小、平均、受診時)、HADS、PCS、PDAS、PSEQ、EQ-5D、AISとした。これらの評価項目を説明変数とし、CSIを目的変数として線形回帰分析を実施した。統計解析にはPrism5 for Mac ver.5.0cを用いた。

対象患者の疾患名としては、バーニングマウス症候群(舌痛症)、顎関節症、非歯原性歯痛が主なものであった。CSIと各種評価項目における相関分析では、各疼痛強度、罹病期間、PSEQはCSIと有意な相関はなかった。一方で、PDAS、HADSの不安と抑うつ、PCS、EQ-5D、AISは有意な相関関係にあった。本結果において、口腔顔面痛患者におけるCSIは罹病期間や疼痛強度とは関連性が低い一方、HADSやPCSといった心理面における評価との関連性が認められた。すなわち、CSIのスコアは痛みの心理的側面において関連性が高いことを示唆している。しかし、CSIの質問項目は元々CSSの症状に合わせて作成されたものである。その中には冒頭に述べた顎関節症や、FM、慢性疲労症候群、過敏性腸症候群といった疾患の症状が列挙されている。そのため、CSIによる評価は必ずしもConditioned Pain Modulationや感覚誘発電位などといった生理指標と一致しない。したがって、CSの病態を考えるためにはCSIだけでなく、種々の生理学的指標も同時に測定し、総合的に判断する必要がある。

端詰は初年度から2年目の疫学調査において、地域高齢者の中枢感作に影響する要因を検討した。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、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。また、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。これらの結果から、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が示唆された。3年目の研究として、中枢性感作と機能性めまいの関連について検証し、中枢性感作とふらつき尺度及び抑うつ尺度との関連が示された。都市部高齢者における中枢性感作の社会的側面からの検討では、中枢感作と社会的孤立は負の関連を認め、正の関連要因としては、5m通常歩行時間の長さ、うつ病、整形外科疾患が抽出された。

福土は1-2年度は過敏性腸症候群(IBS)における身体併存症の数と身体化の程度が健常者よりも高いという仮説を検証した。対象は過敏性腸症候群49例、不安症29例、うつ病32例、身体症状症37例、非特異的心身症38例、健常対照者32例であ

る。対照群との比較において、IBSでは慢性腰痛症、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、及び不眠が有意に多かった。3年度はIBSの内臓痛覚過敏に関連している失感情症の脳の左右差を検討した。連続フラッシュ抑制課題を使用し、情動刺激を意識化する時の左右大脳半球の機能差を検討した。心理尺度を比較したところ、高失感情症者は低失感情症者に比して、有意に高いCentral Sensitization Inventory(CSI)総合得点を示した。右半球機能不全の程度とCSI得点との間に有意な相関が認められた。本研究より、IBSは中枢感作病態を有し、中枢感作の病態として情動刺激時の右半球機能不全が示唆される。

細井は心理社会的因子背景について検討した。

心療内科外来慢性疼痛患者における初診時の「過去の医療への信頼感の低さ」と痛みの破局化の改善との関連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。

慢性疼痛の心療内科外来治療への愛着スタイルの影響

難治性の慢性疼痛患者の背景として、不安定な愛着スタイルの関与が先行研究で示唆されているが、愛着スタイルが治療の反応性に影響するかについては十分には検討されていない。今回我々は、愛着スタイルが心療内科外来治療の反応性と関連するか検討した。九州大学病院心療内科の外来を継続受診した線維筋痛症以外の慢性疼痛患者63名を対象とした。初診時に、痛みの強さ、痛みによる生活機能障害、愛着スタイルを自記式質問紙により測定した。4つの愛着スタイル(安定型、拒絶型、とらわれ型、恐れ型)別に、痛み強度と生活障害の治療前後での改善を評価した。

各愛着スタイルは、安定型18名(28.6%)、拒絶型9名(14.3%)、とらわれ型8名(28.6%)、恐れ型18名(28.6%)であった。痛み強度については安定型と拒絶型においてのみ有意に改善を認めた($P < 0.05$)。

有意な疼痛強度の改善がみられた安定型と拒絶型の愛着スタイルは、いずれも自己観が肯定的な愛着スタイルであった。自己観が否定的な場合は「ありのままでは自分は受け入れてもらえない」と人の役に立つことを最優先し、自身の心身の状態に合致した休養がとれずに慢性疼痛が難治化す

る可能性がある。

森岡はリハビリテーションによる症状解消の検討をした。疾患横断的にリハビリテーション対象疾患の中枢性感作症候群と疼痛の関係を探ることを目的に、横断・縦断的研究を実施した。第1研究として、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することがわかった(Shigeto, et al, 2019)。第2研究では横断研究の追加解析として、外来・入院中のリハビリ患者 146 名を対象に、中枢性感作症候群の程度を示す CSI-9 および疼痛の程度を示す SFMPQ-2 を用いた非階層的クラスター分析を実施した。結果、SFMPQ-2 および CSI-9 の重症度が相関関係を示す3つのクラスターに加えて、SFMPQ-2 が低値にも関わらず CSI-9 が高値を示した特徴的なクラスター(クラスター4)が抽出された。このクラスター4は痛み強度が同様に軽度であるクラスター1と比較してSFMPQ-2の感情表現のみ有意に高値を示すと共に、認知情動的因子および中枢性感作症候群についても有意に高値であった。つまり、痛みが軽度で中枢性感作症候群が重度なクラスター4では、認知情動因子の影響から中枢性感作関連症状が増悪していることが示唆された。さらに第3研究として43名を対象に、介入前と1-2カ月後の痛み関連因子の評価を行い、疼痛緩和過程時に中枢性感作症候群が影響する痛みの性質特性を明らかにするために決定木分析を行った。結果、SFMPQ-2下位項目の感情表現および神経障害性疼痛の緩和を予測する変数としてCSI-9が選択された。つまり、疼痛緩和過程において感情や神経障害性疼痛の緩和には中枢性感作症候群が影響することが示唆された。以上から、中枢性感作症候群は痛み強度に直接的に関連しているが、痛み以外の症状にも関連する場合もあった。さらに、痛みに関連する場合も痛みの性質によって影響が異なることが示唆され、患者の痛みの病態に応じて中枢性感作症候群に対応する必要性が示された。

鈴木は神経、精神、疼痛性疾患におけるCSの役割を明らかにする目的で多施設研究を行った。獨協医科大学病院脳神経内科、精神科および麻酔科、関連施設である多数のペインクリニックを受診した種々の疾患患者551例、および健常人551例におけるCSについてCSI日本語版を用いて解析した。CSIは2つのパートに分かれ、CSI-AではCSに関連する症状をスコア化し、CSI-Bでは関連疾患のスクリーニングを行う。痛みの評価にはBPIを用い、抑うつ症状の評価にはPHQ-9を用いた。その結果、患者群では健常群よりもCSI-A scoreが高くCS関連疾患(CSI-B)数も有意に多かった。患者群においてCSのある群(CSI-A \geq 40)ではない群よりも、女性が多く、若年で、CSI-B関連疾患数が多く、BPI, pain severity score, PHQ scoreが高かった。CSI-A score重

症度別5群(Subclinical, 0-29; mild, 30-39; moderate, 40-49; severe, 50-59; extreme, 60-100)の検討ではCSI-A scoreが高いほどBPI pain interference score, PHQ scoreが高く、CS関連疾患(CSI-B)数も有意に多かった。本研究により種々の疼痛性疾患においてCSは疼痛および抑うつ症状と深く関連することが示された。CSによる疼痛が関与する疾患では、中枢性感作の重症度が共通病態として関与している可能性が示唆された。

以上のように研究はほぼ順調に進行したと思われるが、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

われわれの研究から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。

3年間にわたる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3年間の研究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。

最終結果としての総説の作成と啓発ポスターの作成を行い配布した。総説は神経治療学に受理され掲載予定であり、すべての研究者が閲覧可能となる。また、特記すべきは後述する啓発ポスターを作成し各所に送付したところ愛知県保健医療局健康医務部健康対策課難病対策グループやサイエンスライターから追加配布の要求がありその関心の深さが伺われた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shiina T, Suzuki K, Okamura M, Matsubara T, Hirata K : Restless legs syndrome and its variants in acute ischemic stroke . Acta Neurol Scand 139(3): 260-268, 2019

Shiina T, Takashima R, Pascual-Marqui RD, Suzuki K, Watanabe Y, Hirata K : Evaluation of Electroencephalogram Using Exact Low-Resolution Electromagnetic Tomography During Photic Driving Response in Patients with Migraine . Neuropsychobiology 77(4): 186-191, 2019

平田幸一, 團野大介, 菊井祥二, 鈴木圭輔, 竹島多賀夫
中枢神経感作と慢性痛-特に片頭痛を中心に-神経治療学 2020 掲載予定

鈴木圭輔, 平田幸一
片頭痛診療の最前線: 特に病態解明と新たな治療について-片頭痛における中枢神経感作の役割
神経治療学 2020 掲載予定

平田幸一, 鈴木圭輔, 春山康夫, 小橋元, 佐伯吉規, 細井昌子, 福土 審, 柳原真理子, 井上雄一, 西原真理, 西須大徳, 森岡周, 西上智彦, 團野大介, 竹島多賀夫, 端詰勝敬, 橋本和明: 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 神経治療学 2020 掲載予定

2. 学会発表

第 36 回日本神経治療学会 2018 年 11 月 24 日
「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」と題したシンポジウムを開催した(本会シンポジウム 12).

発表者: 西上智彦 / 西原真理 / 細井昌子 / 森岡周

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)

公社) 全日本鍼灸学会認定指定講座

会期: 2019 年 6 月 2 日 (日) 会場: 東京大学鉄門記念講堂

演題: 慢性疼痛の病態と治療戦略 中枢性感作の観点から

第 41 回日本疼痛学会: 2019 年 7 月 12, 13 日
S3-1 「中枢神経感作と慢性痛-特に片頭痛を中心に-」

平田 幸一

国際頭痛学会 (ダブリン): 2019 年 9 月 5-7 日 .
Preliminary research on the relationship between cranial autonomic symptoms and central sensitization in migraine patients using the central sensitization inventory
D. DANNO, J. WOLF, K. ISHIZAKI, J. MIYAHARA, S. KIKUI, H. YOSHIKAWA, K. HIRATA, T. TAKESHIMA

日本頭痛学会 埼玉 : 2019 年 11 月 15 日
日本疼痛学会・日本運動器疼痛学会共催シンポジウム

副題: 学際的な視点からみた頭痛診療
座長 獨協医科大学 脳神経内科 平田幸一
大阪赤十字病院 脳神経内科 高橋牧郎
演者

天気や環境の影響を受ける頭痛に対する集学的治療

佐藤純 中部大学 理学療法学科
集学的痛みセンターで見られる頭痛: 運動器および口腔顔面領域からみた病態と対応

牛田享宏 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター

医療費増大・労働生産性低下を防ぐ! - 企業・健保で取り組む痛み対策 -

舟久保 恵美 内田洋行健康保険組合, 福谷直人 株式会社バックテック

クリニック・大学病院での頭痛・慢性疼痛の実態

清水俊彦 東京女子医科大学客員教授
慢性頭痛と中枢感作
富永病院 脳神経内科・頭痛センター 團野大
介

第 37 回日本神経治療学会学術集会理事長講演：

2019 年 11 月 5 日

頭痛と睡眠障害研究から紐解く神経治療。

平田幸一

シンポジウム 15 11 月 7 日，片頭痛における中

枢神経感作の役割，鈴木圭輔，平田幸一

両演題とも神経治療学に投稿採択済

『中枢神経感作病態』を冠した NCNP 関口班との
合同シンポジウム

日本心身医学会 シンポジウム 6 11 月 16 日

(土) 15:35-17:25

大阪市中央公会堂

座長:平田 幸一,関口敦

演者:関口 敦,井上雄一,端詰 勝敬,福土 審

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

他班員の結果とともに国際学会を含む10回以
上の学会シンポジウム，一般発表，勉強会などで広
く医療関係者，一般市民に公開した。

最終結果としての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
る患者ケアの向上の総説が神経治療学に採択受理
された。また，啓発ポスターの作成を行い計447枚
を全国の主な機関に送付した。

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
井上雄一	Q8 . 透析中の患者さんに不眠が多いのはなぜですか？	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第3版	(株)じほう	東京	2019	48-50
井上雄一	薬原性不眠	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第3版	(株)じほう	東京	2019	173-176
井上雄一	レストレスレッグス症候群(むずむず脚症候群)	内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン第3版	(株)じほう	東京	2019	234-238

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
Inui K, Takeuchi N, Sugiyama S, Motomura E, <u>Nishihara M</u>	GABAergic mechanisms involved in the pre-pulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans .	PLoS One	13(1)	e0190481	2018
Osako Y, Nobuhara R, Arai YP, Tanaka K, Young LJ, <u>Nishihara M</u> , Mitsui S, Yuri K	Partner Loss in Monogamous Rodents: Modulation of Pain and Emotional Behavior in Male Prairie Voles .	Psychosom Med	80(1)	62-68	2018
Inoue M, Ikemoto T, Inoue S, Nakata M, <u>Nishihara M</u> , 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	22(6)	1132-1137	2017
<u>西原真理</u>	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

Shiina T, Suzuki K, Okamura M, Matsubara T, <u>Hirata K</u>	Restless legs syndrome and its variants in acute ischemic stroke	Acta Neurologica Scandinavica	139(3):	260-268	2019
Shiina T, Takashima R, Pascual-Marqui RD, Suzuki K, Watanabe Y, <u>Hirata K</u>	Evaluation of Electroencephalogram Using Exact Low-Resolution Electromagnetic Tomography During Photoc driving Response in Patients with Migraine	Neuropsychobiology	77(4)	186-191	2019
Sasai-Sakuma T, Stefani A, Sato M, Hogl B, <u>Inoue Y.</u>	Ethnic differences in periodic limb movements during sleep in patients with restless legs syndrome-a preliminary cross-sectional study of Austrian and Japanese clinical population.	Sleep Biol Rhythms	16(3)	345-349	2018
Winkelmann J, Allen RP, Hogl B, <u>Inoue Y</u> , Oertel W, Salminen A. V, Winkelmann J. W, Trenkwalder, C, Sampaio, C.	Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017).	Mov Disord	33(7)	1077-1091	2018
<u>井上雄一</u>	睡眠障害のアウトカム指標	精神科	32(5)	437-443	2018
<u>鵜殿明日香</u> , <u>井上雄二</u>	透析患者とレストレスレッグス症候群	透析フロンティア	130	17-20	2018
<u>古和久典</u> , 深田育代, <u>中島健二</u>	てんかんと片頭痛	神経内科	89(2)	152-158	2018
<u>古和久典</u> 編集	必ず身につけたい頭痛診療のスキル	レジデント	11(9)		2018

Nishigami T, Tanaka K, Mibu A, Manfuku M, Yono S, Tanabe A	Development and psychometric properties of short form of central sensitization inventory in participants with musculoskeletal pain: A cross-sectional study	PLOS ONE	13(7)	e0200152	2018
Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S.	Understanding neurogastroenterology from neuroimaging perspective: a comprehensive review of functional and structural brain imaging in functional gastrointestinal disorders.	J Neurogastroenterol Motil	24 (4)	512-527	2018
Kano M, Oudenhove LV, Dupont P, Wager TD, Fukudo S.	Imaging brain mechanisms of functional somatic syndromes: potential as a biomarker?	Tohoku J Exp Med	250(3)	137-152	2020
細井昌子	慢性疼痛難治例に対する段階的心身医学的治療 愛着・認知・情動・行動障害の観点からのアプローチ	心身医学	第58巻 第5号	404-410	2018
細井昌子	慢性疼痛に対する心身医学的アプローチ 「心の安全基地」を創造する段階的戦略	保健の科学	第60巻 第11号	733-737	2018
扇谷昌宏, 細井昌子, 加藤隆弘	線維筋痛症のトランスレーショナル研究：ミクログリア過剰活性化とTNF-	日本臨牀	第76巻 第11号	1937-1942	2018
細井昌子	線維筋痛症患者の心理社会的ストレス：日本におけるナラティブアプローチからのキーワード	日本臨牀	第76巻 第11号	1999-2006	2018
細井昌子	非器質的疼痛に対する薬物療法の実践と工夫：心身医療の観点から	薬局	第69巻 第12号	29-32	2018
富岡光直, 細井昌子, 麻生千恵, 須藤信行	自律神経訓練法を患者の病態理解に役立てる	心身医学	59(8)	742-747	2019

田中佑、安野広三、早柴須藤、木千絵、西原智恵、岩城理恵、須藤信行、細井昌子	慢性疼痛患者への心身医学的介入の効果：初診時における「過去の医療不信」が痛みの破局化の改善に関連する	慢性疼痛	38(1)	104-110	2019
深町享子、一之瀬喜美子、太田衣美、菊武恵子、安野広三、富岡光直、須藤信行、細井昌子	看護師の交流分析に関する意識と慢性疼痛患者に対するストレス認知との関連	慢性疼痛	38(1)	134-139	2019
濱上陽平、木村慎二、大鶴直史、安野広三、細井昌子	運動療法と認知行動療法の併用効果 いきいきリハビリノートを用いた認知行動療法に基づく運動促進法	Medical Rehabilitation	242	45-51	2019
細井昌子、伊津野巧、茂貫尚子、末松孝文、安野広三	「こころ」の痛みと「からだ」の痛み-慢性疼痛臨床における心身相関-	臨床心理学	20(2)	150-154	2020
田中佑、安野広三、細井昌子	慢性疼痛に対する心理的アプローチ: Bio-psycho-social modelから	臨床と研究	97(2)	73-78	2020
細井昌子	慢性疼痛に対する心理的アプローチ 嫌悪的現象との付き合い方を習得するレッスン	医学と薬学	77(1)	47-52	2020
Shigetoh H, Tanaka Y, Koga M, Osumi M, Morioka S	The mediating effect of central sensitization on the relation between pain intensity and psychological factors: A cross-sectional study with mediation analysis	Pain Research and Management	2019	Article ID 3916135, 6 pages	2019
平田幸一、鈴木圭輔、春山康夫、小橋元、佐伯吉規、細井昌子、福土 審、柳原真理子、井上雄一、西原真理、西須大徳、森岡周、西上智彦、團野大介、竹島多賀夫、端詰勝敬、橋本和明	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	神経治療学	in press		2020

Haraguchi A, Komada Y, <u>Inoue Y</u> , Shibata S.	Correlation among clock gene expression rhythms, sleep quality, and meal conditions in delayed sleep-wake phase disorder and night eating syndrome.	Chronobiol Int	36(6)	770-783	2019
Hongo Y, Iizuka T, Kaneko A, Suga H, Uchino A, Murayama S, Namba K, <u>Inoue Y</u> , Nishiyama K.	An autopsy case of MM2-thalamic subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies presenting as a sleep disorder mimicking anti-IgLON5 disease.	J Neurol Sci	404	36-39	2019
Muramatsu K, Chikahisa S, Shimizu N, Sei H, <u>Inoue Y</u> .	Rotigotine suppresses sleep-related muscle activity augmented by injection of dialysis patients' sera in a mouse model of restless legs syndrome.	Sci Rep	9(1)	16344	2019
<u>井上雄一</u>	レストレスレッグス症候群の病態と治療	医学と薬学	76(12)	1705-1713	2019
<u>古和久典</u>	慢性頭痛(慢性片頭痛, 緊張型頭痛, 薬物乱用頭痛)の病態と診断	Medical Practice	37(4)	545-551	2020

掲載証明書

下記の論文は日本神経治療学会機関誌「神経治療学」37巻2号に掲載することを証明いたします。

2020年5月11日

一般社団法人日本神経治療学会
理事長 平田 幸一



一般社団法人日本神経治療学会事務局
〒130-0012 東京都墨田区太平 4-6-17-209
TEL 03-5610-1350 FAX 03-5610-1360

記

論文タイトル：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

著者名： 平田幸一ほか

所属： 獨協医科大学内科学（神経）

掲載誌： 神経治療学 37巻2号（2020年3月発行）