

厚生労働科学研究費補助金

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  
患者ケアの向上を目指した  
複数疾患領域統合多施設共同疫学研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小橋 元

令和5（2023）年 5月

## 厚生労働科学研究費補助金

## 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究	----- 1
小橋 元	
II. 分担研究報告	
1. Restless legs症候群（RLS）での中枢性感作に関する研究	----- 6
井上 雄一	
2. 抗CGPR抗体治療による中枢神経感作への影響に関する研究	----- 8
竹島 多賀夫	
3. 乳がん術後1年における術後遷延痛の疼痛強度と能力障害に影響する予測因子に関する研究	----- 9
西上 智彦	
4. 口腔顔面痛患者の中枢感作検証に関する研究	----- 14
西原 真理	
5. 心療内科における化学物質過敏症を含む中枢性感作症候群のスクリーニングと病状および臨床転帰に関連する要因の検討	----- 18
端詰 勝敬	
6. 線維筋痛症における幼少期の虐待、愛着スタイル、発症年齢を用いたクラスター分析に関する研究	----- 21
細井 昌子	
7. 疼痛および中枢性感作症候群の重症度と臨床転帰の関係に関する研究	----- 28
森岡 周	
8. 化学物質過敏症候群患者の中枢感作検証	----- 31
坂部 貢	
9. 日本語版中枢性感作症調査票	----- 33
Central Sensitization Inventory (CSI-J) のCOSMINチェックー臨床患者と地域住民の対比ー	
岩田 昇	
10. 中枢感作と片頭痛との関連	----- 43
鈴木 圭輔	
11. 一般住民、神経性患者及び化学物質過敏症・電磁波過敏症患者における中枢神経感作と化学物質反応に関する検討：多施設共同疫学研究	----- 45
春山 康夫	
12. 口腔顔面痛関連アンケート調査	----- 60
佐々木 啓一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 61

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

### （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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究

研究代表者 小橋 元 獨協医科大学医学部教授

#### 研究要旨

慢性難治性片頭痛、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、重症レストレスレッグス症候群など、原因不明の難治性症状の一部には、不快な外部刺激の繰り返しにより中枢神経が感作され、痛みの増強や、広範囲の慢性難治性疼痛をはじめとする様々な身体症状や精神症状が引き起こされる中枢性感作症候群(central sensitization syndrome: CSS)が関与すると考えられている。

CSS には現在明確な診断基準はなく、2017年に日本語版が開発された調査票(central sensitization inventory: CSI)が目安とされているが、その妥当性の検討が課題である。

申請者らの従来の研究から、①慢性難治性片頭痛、線維筋痛症、筋骨格系疼痛障害患者、特に重症者や疼痛増悪者においては CSS の関連が大きいこと、②基礎疾患を持たない一般集団においても約4%に CSS 症状が存在すること、③CSS は過去と現在それぞれの心身への不快刺激曝露の組合せによるサブグループに分類できること、④現状よりも簡便で妥当な新規 CSI の可能性、が示唆された。

本研究においては、上記の原因不明の難治性症状に悩む方々の社会的支援の道を模索・確立するために、上記研究で得られた研究基盤をさらにスケールアップする形で、複数疾患領域を統合した多施設共同疫学研究を軸として、各分担者が研究を進め、CSS の症状発現に及ぼす役割と疾患概念の確立、疫学的特徴の解明と危険要因の探索、患者への理解と啓発への対策を目指し、本年度には以下の研究を遂行した。

- (1)CSS 関連症状・危険要因等の前方視調査
- (2)CSS 関連疾患の実態調査と治療法検討
- (3)連携体制による患者理解と啓発対策

その結果、患者、一般住民等を含む合計 4992 人のデータが収集された。約 1,000 名の臨床患者からの回答をもとに CSI 日本語版 (CSI-J) (25 項目)の COSMIN チェックを行った結果、CSI-J の下位尺度は、大まかに「上半身の痛み」・「下半身の痛み」・「メンタル」の 3 尺度を用いることが適当であると考えられた。また、IRT に基づく項目特性のうち、識別力はいずれも良好で、特にメンタル因子に関する項目などで非常に高かった。

CSI と QEEESI の関連分析から、化学物質への反応と CSS との間に何らかの関連がある可能性が示唆された。特に柔軟剤、洗剤、除菌剤等に含まれる香料の香り（臭気）については今後さらに検討する必要がある。

今後は本疫学調査をさらに拡大（リクルートされた対象のフォローアップ、新規リクルート、調査項目の追加など）して検討を進めたい。

#### 研究分担者

井上 雄一 公益財団法人神経研究所研究員  
竹島 多賀夫 社会医療法人寿会富永病院副院長  
西上 智彦 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  
細井 昌子 九州大学九州大学病院心療内科/集学的痛みセンター講師/副センター長  
森岡 周 畿央大学健康科学部理学療法学科大学院健康科学研究科教授  
坂部 貢 千葉大学予防医学センター特任教授  
岩田 昇 桐生大学医療保健学部教授  
鈴木 圭輔 獨協医科大学医学部教授  
春山 康夫 獨協医科大学医学部教授  
佐々木 啓一 東北大学歯学研究科教授

## A. 研究目的

慢性難治性片頭痛、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、重症レストレスレッグス症候群など、原因不明の難治性症状の一部には、不快な外部刺激の繰り返しにより中枢神経が感作され、痛みの増強や、広範囲の慢性難治性疼痛をはじめとする様々な身体症状や精神症状が引き起こされる中枢性感作症候群 (central sensitization syndrome: CSS) が関与すると考えられている。

CSS には現在明確な診断基準はなく、2017 年に日本語版が開発された調査票 (central sensitization inventory: CSI) が目安とされているが、その妥当性の検討が課題である。申請者らの従来の研究から、①慢性難治性片頭痛、線維筋痛症、筋骨格系疼痛障害患者、特に重症者や疼痛増悪者においては CSS の関連が大きいこと、②基礎疾患を持たない一般集団においても約 4% に CSS 症状が存在すること、③ CSS は過去と現在それぞれの心身への不快刺激曝露の組合せによるサブグループに分類できること、④現状よりも簡便で妥当な新規 CSI の可能性、が示唆された。

本研究においては、上記の原因不明の難治性症状に悩む方々の社会的支援の道を模索・確立するために、上記研究で得られた研究基盤をさらにスケールアップする形で、複数疾患領域を統合した多施設共同疫学研究を軸として、各分担者が研究を進め、CSS の症状発現に及ぼす役割と疾患概念の確立、疫学的特徴の解明と危険要因の探索、患者への理解と啓発への対策を目指した。

## B. 研究方法

### (1) CSS 関連症状・危険要因等の前方視調査

多施設共同、以下の各フィールドにおいて、新規に質問紙を用いた前向き調査研究を行う。調査対象者のリクルートとベースライン調査、一部においては縦断的フォローアップ縦断調査を開始する。調査フィールドは、①地域集団、②難治性慢性片頭痛患者、③線維筋痛症患者、④慢性疲労症候群患者、⑤レストレスレッグス症候群患者、⑥化学物質過敏症候群患者、⑦筋骨格系疼痛障害患者、⑧口腔顔面痛患者である。

前方視調査で得られたデータはクリーニングしてデータセット化してその後の解析に供する。また、その中の従来 CSI 項目については項目反応理論 (IRT) 等を用いて信頼性と妥当性についての検証を行い、引き続き本調査票改良のための基礎資料とする。

### (2) CSS 関連疾患の実態調査と治療法検討

各分担研究者は全年度を通じて実態調

査と治療法解明に向けた検討を行う。

### (3) 連携体制による患者理解と啓発対策

代表者の小橋は、多くの社会医学系学会の理事を務め、予防医学分野のネットワークに優れる。顧問の平田をはじめ各研究分担者は各々御分野での連携ネットワークを持つ。関連学会、患者会等と連携、協働することで研究と普及・啓発活動を行い、患者の QOL 向上、ケアの向上を目指す。具体的には複数の学会で講演会・シンポジウムを開催し、ホームページ等を通じて患者会等との交流・連携を行う。

## C. 研究結果

### (1) CSS 関連症状・危険要因等の前方視調査

今回新しく開発した調査票を用いた多施設共同前方視調査「中枢性感作症候群 (CSS) に関する疫学的研究」として、各施設における基礎疾患を持つ患者、化学物質過敏症や電磁波過敏症などの患者及び訴えのある者 (主に患者会等) および栃木県壬生町住民を対象とした共通調査票によるデータ収集を行った。本研究期間において、患者、一般住民等を含む合計 4992 人のデータが収集された。それらはベリファイ入力およびデータクリーニングによりデータベース化された。性、年齢及び中枢神経感作を評価する CSI-A (Central Sensitization Inventory Part A) のデータに欠損のある者を除いた 4436 人を住民群 (RG)、患者群 (PG)、化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー (MG) を分けて、分析対象者とした記述疫学および分析疫学的解析は春山らが中心となって実施している。

その結果、一般住民群、患者集団群、化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー群の中枢神経感作の有病率は、それぞれ 6.4%、37.1%、55.8%であった。また、患者集団群と電磁波過敏症患者または患者会メンバー群における化学物質に対する反応の強さと中枢神経感作とは関連があることが示唆された。

上記データベースは、各施設の患者からの臨床情報もリンクされることから CSS 患者レジストリの役割も果たし、栃木県壬生町住民に対する縦断的調査等と併せて、今後も縦断的フォローアップと新規リクルートを継続する予定である。

一方、岩田らがこのデータベースを用いて CSI 日本語版 (CSI-J) (25 項目) の COSMIN チェックを行ったところ、① CSI-J は 3 因子構造 (大まかには「上半身の痛み」・「下半身の痛み」・「メンタル」) で構成されるが、4 項目は各因子への寄与が乏しいこと、②項目反応理論分析(多

値型段階反応モデルの多母集団解析)に基づく各項目(上述 4 項目を除く)の心理測定法的特性(識別力・選択値の閾値)は良好であること、③地域住民と各医療施設の外来患者の回答から特異項目機能(DIF)を検討すると、各機関が主に診ている患者の主訴に関係する症状項目で過大表出 DIF が見られること、④決定木分析で頭痛患者と一般住民との識別ルートを探索すると、DIF 項目が分類項目となっていることなどが明らかとなった。

### (3)CSS 関連疾患の実態調査と治療法検討

各分担研究者の研究結果の概要は以下のとおりである(各々の分担研究報告書参照)。

井上らはレストレスレッグズ症候群(RLS)患者の中枢感作の検証を行った。その結果、RLS 治療中の患者では、CSI の水準は未治療者のそれよりも高く、RLS 重症度ならびに不眠重症度との関連はみられなかった。

竹島らは片頭痛発症抑制薬であるガルカネズマブの CSS 症状改善効果を検討した。その結果、血液脳関門を通過せず、末梢神経が作用の中心と考えられていた本薬剤の中枢神経への効果、中枢神経感作改善作用が明らかになった。

西上らは乳がん術後 1 年後の疼痛には腋窩リンパ節郭清と術後 1 ヶ月の中枢性感作関連症状が予測因子であることを示した。

西原らは口腔顔面痛患者の中枢神経感作評価においては、CSI が有用である可能性を示唆した(佐々木らは口腔顔面痛患者を対象にアンケート調査を実施し共同研究を行っている)。

端詰らは患者の心身医学的検討を行い、化学物質過敏症では交流分析における P の自我状態が高いこと、CSS 患者群と悪夢症状との関連を明らかにした。また、過敏症を含めた中枢性感作症候群を伴う重症の身体症状を外来診療でスクリーニングするため、Somatic Symptom Scale-8 によるカットオフ値を検討した結果、13 点で高い診断精度を認めた。また、中枢性感作症候群の増悪寛解についての検討では寛解群で神経症傾向が高かった。そして、中枢性感作症候群における悪夢症状には精神症状だけではなく、化学物質過敏症の既往も関連していた。さらに、地域高齢者の追跡調査では精神的健康状態が低い場合、中枢性感作が症候性に発展しやすいことを示した。

細井らは女性線維筋痛症患者について虐待歴と愛着スタイル、および発症年齢を用いてクラスター分析を行い検討したところ、C1: 若年発症・自己否定群、C2:

虐待歴あり・自己否定群、C3: 中年発症・自己他者否定群、C4: 自尊心維持群、の 4 つの群に分類された。C1 は不安、不公平感、完璧主義が高く、C2 は中枢性感作症状が重度で、社会的スキルが低く社会的孤独を感じやすく、C3 は全てが平均的であり、C4 は全てが比較的良好であった。

森岡らは筋骨格系疼痛患者 435 名を疼痛強度および中枢性感作症候群(CSS)の重症度に基づいたサブグループ分類を実施し、経時的変化における特徴を検証した。その結果、疼痛強度と CSS がともに軽度であるサブグループでは、疼痛改善者数が多かった。また、サブグループの所属グループ推移では、他グループへの推移は少なく維持する割合が高かった。さらに疼痛および CSS の推移に着目すると、軽度疼痛/重度 CSS のサブグループでは、疼痛が増加する傾向がみられた。この結果から、CSS の重症度や改善度が疼痛の臨床転帰に影響を与えることが示された。

坂部らは化学物質過敏症の最新動向を収集し、化学物質過敏症の疾患概念の確立にはシックハウス症候群をは始めとする過去の化学物質曝露の評価が重要であることを示唆した。

鈴木らは中枢感作と片頭痛との関連について、病態生理学的側面や臨床研究からのエビデンスを含めて narrative review により概説した。その結果、中枢感作は片頭痛の慢性化や重症化およびその病態との関連性が示唆された。

### (3)連携体制による患者理解と啓発対策

研究代表者・分担者による患者等向けの市民公開講座は、以下の学会にて開催した。①第 30 回日本健康教育学会市民公開講座(令和 4 年 7 月 24 日、オンライン開催)、②第 63 回日本社会医学会総会市民公開特別シンポジウム(令和 4 年 8 月 28 日、名古屋・オンラインのハイブリッド開催)、③慢性疼痛講演会(令和 4 年 10 月 5 日)、④第 26 回日本心療内科学会シンポジウム(令和 4 年 11 月 19 日)それぞれ患者関係者等の参加があり開催後にメール等によるコメントもいただいた。

また、令和 4 年 3 月には国民への説明のために小橋が厚生労働省においてオンラインセミナーを実施した。疫学調査を進める中で、CSS や化学物質過敏症候群等の症状に悩む人々から多くの期待や激励を含む貴重なコメントをいただいた。

その結果、従来の印刷物としての調査票では化学物質過敏症状に悩む方々の協力が難しいことがわかり、web ベースでの調査票の構築を行った。

また、本研究班のホームページを新し

く開設した (<https://www.css-kenkyuhan.com>)。今後、上記の成果等を「CSSの疫学的特徴と危険要因に基づく予防情報」として掲載し、市民への啓発を行う予定である。

#### D. 考察

基礎疾患の有無によらず、原因不明で難治性の種々の症状に悩む者は少なからず存在する。その症状の多くは周囲からの理解が得られにくいことから、患者は一人で悩み、生活の質も著しく低下することとなる。そのため、これらの症状の疾患概念と疫学的特徴を明らかにし、患者への理解と対策を行うことは現代の大きな社会的課題である。近年、上記症状の背景要因の一つとして考えられているのが中枢性感作症候群(central sensitization syndrome: CSS)である。

CSSの診断は今のところ、2012年に英語版、2017年に日本語版が開発された自記式調査票(central sensitization inventory: CSI)によるが、客観的な標準基準(ゴールドスタンダード)がないことから、その妥当性の検討が大きな課題となっている。

今回は新規開発した調査票を用いた多施設共同前方視調査を行い、患者、一般住民等を含む合計4992人のデータが収集された。

約1,000名の臨床患者の回答を含んだ従来の因子分析研究で最も大きな標本サイズで、CSI日本語版(CSI-J)(25項目)のCOSMINチェックを行ったところ、①CSI-Jは3因子構造(大まかには「上半身の痛み」・「下半身の痛み」・「メンタル」)で構成されるが、25項目中の4項目は各因子への寄与が乏しいこと、②項目反応理論分析(多母型段階反応モデルの多母集団解析)に基づく各項目(上述4項目を除く)の心理測定法的特性(識別力・選択値の閾値)は良好であること、③地域住民と各医療施設の外来患者の回答から特異項目機能(DIF)を検討すると、各機関が主に診ている患者の主訴に関係する症状項目で過大表出DIFが見られること、④決定木分析で頭痛患者と一般住民との識別ルートを探ると、DIF項目が分類項目となっていることなどが明らかとなった。これらのことから、今後のCSI-Jの下位尺度はこの3尺度を用いることが適当であると考えられる。

今回はCSS(CSI-Aが40点以上)の有病率が、一般住民群、患者集団群に比べて化学物質・電磁波過敏症患者、患者会メンバー群で高かったことは、一部リコールバイアスの可能性も否定できないものの、CSSが化学物質・電磁波過敏症と関連する可能性も考えられる。

更に化学物質反応を評価するQEESI(Quick Environmental Exposure and

Sensitivity Inventory: QEESI)の8つの化学物質に対する自覚症状で4つの群に分類してCSSとの関連の解析を試みた。その結果、患者群と化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー群との化学物質に対する反応の強さと中枢神経感作(CSI-Aの40点以上)の有病率が有意な関連が見られた。また、患者集団に比べて化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー群の化学物質に対する反応の強さと中枢神経感作(CSI-Aの40点以上)の有病率も関連関連した。これらのことから、化学物質への反応とCSSとの間に何らかの関連がある可能性がある。

化学物質過敏症状出現の要因(発症契機)に関する最新動向によれば、約70%の有訴者の発症契機が、柔軟剤、洗剤、除菌剤等に含まれる香料の香り(臭気)であるといわれている。また化学物質過敏症状を訴える集団の脳科学的解析に関する最新の研究報告によれば、有訴者では、前頭前野の活動が、非有訴者と比して高いこと、大脳辺縁系を構成する神経核群のネットワークについても同様の傾向が見られるとの報告がある。

今後は本疫学調査をさらに拡大(リクルートされた対象のフォローアップ、新規リクルート、調査項目の追加など)として行い、化学物質・電磁波過敏症とCSSとの因果関係を明らかにしていく必要がある。

種々の症状を呈する難治性疾患においてCSSが果たす役割の解明と、CSS概念の明確化と診断基準の確立、そして社会における啓発活動は、CSSの適切なスクリーニングとマネジメントにつながり、患者の生活の質の向上に寄与する可能性がある。

CSSの強さを半定量的に測定するには、現在のような「症状の単純な足し算スコア」だけでは難しく、また、「化学物質曝露や電磁波曝露、過去の逆境の体験、現在受けているソーシャルサポートなどは出来るだけ簡易にそして定量的に把握し、縦断調査の中で介入や曝露状況の変化などにより、症状がどのように変化してくるかを確かめる」というような方向性で、最近の脳科学研究領域の成果も踏まえながら、更なる研究を継続していく必要があると考えられた。

#### E. 結論

CSSおよびその関連要因について、新規開発した調査票を用いた多施設共同前方視調査を行い、患者、一般住民等を含む合計4992人のデータが収集された。

臨床患者からの回答をもとに行ったCSI日本語版(CSI-J)(25項目)のCOSMINチェックの結果、CSI-Jの下位尺度は、大まかに「上半身の痛み」・「下半身の痛み」・「メンタル」の3尺度を用いることが適当であると

考えられた。また、IRTに基づく項目特性のうち、識別力はいずれも良好で、特にメンタル因子に関する項目などでは非常に高い識別力が確認された。

CSIとQEESIの関連分析からは、化学物質への反応とCSSとの間に何らかの関連がある可能性が示唆された。特に柔軟剤、洗剤、除菌剤等に含まれる香料の香り(臭気)については今後さらに検討する必要がある。

一方で、「CSIのスコアの高低だけで大まかに捉えてしまうことで、CSSの本質を見失ってしまう可能性」も考えられた。

今後は本疫学調査をさらに拡大(リクルートされた対象のフォローアップ、新規リクルート、調査項目の追加など)して検討を進めたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表(研究代表者が共著、座長・編集などに関わったもののみ)

##### 1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Okamura M, Haruyama Y, Suzuki S, Shiina T, Kobashi G, Hirata K: Exploring the contributing factors to multiple chemical sensitivity in patients with migraine. J Occup Health 64 (1):e12328, 2022.1)
- 2) Suzuki K, Okamura M, Haruyama Y, Suzuki S, Shiina T, Kobashi G, Hirata K. Exploring the contributing factors to multiple chemical sensitivity in patients with migraine J Occup Health. 2022 Jan;64(1):e12328. doi: 10.1002/1348-9585.12328.
- 3) 鈴木圭輔, 春山康夫. 中枢神経感作とは何か?原因不明の様々な症状に立ち向かう疫学研究から見えてきたこと. 日本健康教育学会誌 31:14-20, 2023.
- 4) 春山康夫. 一般住民の「原因不明の様々な症状」に関する中枢神経感作症候群の有病率について. 社会医学研究 40 (1): 84-89, 2023.
- 5) 西須大徳. 理解されない痛みや症状に寄り添うために~私達に何が出来るか?社会医学研究 40 (1): 90-94, 2023.
- 6) 北條祥子. 急増する環境過敏症患者の発症を予防するために出来ることは?社会医学研究 40 (1): 95-102, 2023.

- 7) 岩田 昇. 中枢神経感作症候群の測定ツール CSI (Central Sensitization Inventory) の地域住民におけるCOSMINチェックの試み. 社会医学研究 40 (1): 103-109, 2023.

##### 2. 学会発表

- 1) 春山康夫. 一般住民における「原因不明の様々な症状」に関する中枢神経感作症候群とは何か?第30回日本健康教育学会. 市民公開講座. 2022年7月24日, WEB開催.
- 2) 春山康夫. 一般住民の「原因不明の様々な症状」に関する中枢神経感作症候群の保有率について. 第63回日本社会医学学会総会市民公開 特別シンポジウム. 2022年8月28日, 名古屋.
- 3) 西須大徳, 西原真理. 理解されない痛みや症状に寄り添うために~私達に何が出来るのか?~慢性口腔顔面痛患者さんにおける中枢神経感作の実態. 第63回日本社会医学学会総会市民公開 特別シンポジウム. 2022年8月28日, 名古屋.
- 4) 北條祥子. 急増する環境過敏症患者の発症を予防するために出来ることは?第63回日本社会医学学会総会市民公開 特別シンポジウム. 2022年8月28日, 名古屋.
- 5) 岩田 昇. 中枢神経感作症候群の測定ツール CSI (Central Sensitization Inventory) の地域住民におけるCOSMINチェックの試み第63回日本社会医学学会総会市民公開 特別シンポジウム. 2022年8月28日, 名古屋.
- 6) 岩田 昇, 春山康夫, 小橋 元. 中枢神経感作症調査票を用いた慢性疼痛患者の特徴抽出の試み. 日本健康心理学会第35回大会, 2022年11月, 仙台.

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

Restless legs症候群（RLS）での中枢性感作に関する研究

研究分担者 井上 雄一 公益財団法人神経研究所 研究員

研究要旨

薬物療法中のRLS症例における中枢性感作の水準を検討し、背景指標との関連性を検討した。未治療群と治療群の間に中枢性感作水準の差はなく、治療群ではIRLS得点との関連は認められなかった。RLS軽症例で不眠症状が抑制されているケースであっても感作水準が高い症例が存在することが明らかになった。

研究協力者

谷岡 洗介 公益財団法人神経研究所  
研究員

柳原 万里子 公益財団法人神経研究所  
研究員

IRLS)によるRLS重症度評価とともに日本語版 central sensitization inventory (CSI) を評価し、さらに不眠症状を Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI)により評価した。本研究神経研究所/倫理委員会の採択を得て実施し、対象者からは文書同意を取得した。

A. 研究目的

レストレスレッグズ症候群 (restless legs syndrome: RLS) は、不快で耐えがたい下肢の異常感覚を伴って下肢を動かしたいという衝動 (urge to move) が夜間に出現 (worse at night) し、下肢を動かしたりマッサージしたりするときだけ軽減する (motor relief) が、逆にじっとしていると悪化する (worse at rest) ことを特徴とする睡眠関連運動障害に分類される疾患単位で、強度の不眠を呈するとともに、ADL・QOLを大きく障害する。すでにわれわれは先行研究において、未治療 RLS において、中枢性感作 (central sensitization; CS) の水準が上昇しており、これと不眠症状が協動的に本疾患患者での抑うつ症状の形成に関与していることを報告した。しかしながら、治療中 (主に薬物療法) の RLS 患者での CS の動向は明らかにされていない。本研究では、現在治療中の RLS 患者について CSI を調べ、一般人口対照群と比較するとともに RLS 重症度、治療転帰との関係について検討を加えた。

B. 研究方法

2022年4月～10月の間に睡眠総合ケアクリニック代々木通院治療中であった特発性 RLS 患者 55 例 (年齢; 55.7±12.9 歳、男性/女性; 26/29、罹病期間 9.4±8.7 年) を対象とし、パーキンソン病、末梢神経障害、末期腎障害患者などの二次性 RLS は除外した。全例、ドパミン受容体作動薬ないし  $\alpha 2\delta$  リガンドによる治療を定期的に継続していた。これらに対し International restless legs syndrome severity scale;

C. 研究結果

治療群と未治療群の間で、性別分布には差が無かったが、年齢は治療群の方が有意に高かった (表 1)。本研究では、治療中であっても CSI の水準は高く、未治療群を有意に上回っていた (表 1)。

ISI との相関は認められなかった (図 1)。特に CSI 高水準の症例が半数を上回っていた点が、未治療例 (図 2) との大きな違いであり、RLS 軽症水準 (IRLS10 点未満)、中等症水準 (11-20 点) であっても CSI 高値を示す症例が多かった点が印象的であった。なお、治療群においては PSQI 得点は正常化しており (4.9±1.1; 正常 6 点未満) これと CSI の関連は認められなかった。

D. 考察

先行研究での未治療者を対象とした研究では、RLS 症例での CSI 上昇には疾患重症度が関連していたことから、疾患の重症化過程が、中枢性感作の水準と関連しているものと推測していた。しかしながら、本研究結果においては、治療群での IRLS は未治療群より高く、明らかに軽症化している症例でも高値を示していた。また、不眠症状との関連も認められなかった。これらからみて、RLS では罹病経過中に中枢性感作が形成され、RLS 治療後に運動-感覚症状ならびに不眠症状が抑制された後も残存するものと考えられた。これは、CS の不可逆性を示唆するものかもしれない。現時点では、症例数が十分でないため解析が十分でないが、年齢との関係、治療薬に



よる差異（特に感覚抑制と関連する  $\alpha 2\delta$  リガンドでの CS 抑制の可能性）について、追加検討が必要であると考えられた。

#### E. 結論

治療中であっても RLS 患者の CSI 水準は高く、重症度との相関は認められない。これが、RLS の基本病態と関連しているのか、罹病経過中に形成されたのかは明らかでないが、本疾患患者でしばしばみられる症状の再燃リスクと関連している可能性が強く疑われる。したがって、CSI 高値の RLS 症例では、軽症例であっても再燃予防を視野に入れた治療オプションを検討すべきであろう。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Futenma K, Inoue Y, Saso A, Takaesu Y, Yamashiro Y, Matsuura M. Three cases of parasomnias similar to sleep terrors occurring during sleep-wake transitions from REM sleep. *J Clin Sleep Med* 18(2):669-675 2022
- 2) Sato M, Matsui K, Sasai-Sakuma Taeko, Nishimura K, Inoue Y. The prevalence and associated factors of seasonal exacerbation of subjective symptoms in Japanese patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 101:238-243 2023

- 3) Inoue Y, Nishida M, Kubota N, Koebis M, Taninaga T, Muramoto K, Ishikawa K, Moine M. Comparison of the treatment effectiveness between lemborexant and zolpidem tartrate extended-release for insomnia disorder subtypes defined based on polysomnographic findings. *J Clin Sleep Med* 19(3):519-528 2023

##### 2. 学会発表

- 1) 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会  
2022 年 7 月 1 日（金）10:10~11:40  
ウェスティン都ホテル京都  
シンポジウム 22 「睡眠休養感と関連する睡眠障害、環境、行動要因」  
発表演題：睡眠関連運動障害と睡眠休養感
- 2) The 10 th Congress of Asian Sleep Research Society Istanbul/Turkey, Radisson Blu Hotel 2023.3.31  
Symposium: Seasonal exacerbation of the symptoms of restless legs syndrome

#### G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

抗CGRP抗体治療による中枢神経感作への影響に関する研究

研究分担者 竹島多賀夫（富永病院 脳神経内科・頭痛センター）

研究要旨

片頭痛発症抑制薬であるgalcanezumabは血液脳関門を通過せず、末梢神経が作用の中心と考えられているが、本薬剤の中枢神経感作改善効果についてgalcanezumabによる片頭痛治療を行った患者を対象に中枢神経感作問診票を用いて検討する。

研究協力者

團野大介（富永病院）  
石崎公郁子（富永病院）  
菊井祥二（富永病院）  
今井昇（静岡赤十字病院）  
北村重和（甲南医療センター）

A. 研究目的

Galcanezumab治療により片頭痛の中枢神経感作が改善するかどうかについて検討する。

B. 研究方法

通常の保険診療内で片頭痛に対してGalcanezumabによる治療が適応になった患者について、妥当性の検証された中枢感作問診票を用いて治療前後の変化を評価する。

（倫理面への配慮）

倫理審査委員会承認された説明文書を用いて十分に説明し、参加の同意を取得する。

C. 研究結果

Galcanezumabは、治療開始3ヶ月後から中枢神経感作を改善した。また、その効果は治療開始6ヶ月後まで持続した。

D. 考察

Galcanezumabは、血液脳関門（BBB）を通過せず末梢での作用が中心の薬剤であり、中枢感作改善効果が直接効果か、末梢からの刺激入力減少に伴う二次的効果かについては今後の検討課題である。

E. 結論

Galcanezumabは中枢神経感作改善効果を有する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Katsuki M, Shimazu T, Kikui S, Danno D, Miyahara J, Takeshima R, Takeshima E, Shimazu Y, Nakashima T, Matsuo M, Takeshima T. Developing an artificial intelligence-based headache diagnostic model and its utility for non-specialists' diagnostic accuracy. Cephalalgia. 2023;43(5):1-13.

2) Takeshima T, Ueda K, Komori M, Zagar AJ, Kim Y, Jaffe DH, Matsumori Y, Hirata K. Potential Unmet Needs in Acute Treatment of Migraine in Japan: Results of the OVERCOME (Japan) Study. Adv Ther. 2022;39:5176-5190.

3) Takeshima T, Nakai M, Shibasaki Y, Ishida M, Kim BK, Ning X, Koga N. Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine: subanalysis of two phase 2b/3 trials in Japanese and Korean patients. J Headache Pain. 2022, Feb.9;23(1):24.

2. 学会発表

Fremanezumab: Evidence in Japan  
第63回日本神経学会学術大会

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

### （分担）研究報告書

乳がん術後1年における術後遷延痛の疼痛強度と能力障害に影響する予測因子に関する研究

研究分担者 西上 智彦 県立広島大学保健福祉学部理学療法学コース

#### 研究要旨

本研究では、術前の乳がん患者を対象に、術後1年時における乳がん術後遷延痛（Persistent post-surgical pain : PPSP）の疼痛強度と能力障害の予測因子を縦断的に検討した。その結果、患者特性（年齢、身長など）や治療関連因子（腋窩リンパ節郭清、放射線治療など）などの共変量を調整しても、PPSPなし群と比較して、PPSP群は、術前および術後1ヶ月の中枢性感作（central sensitization : CS）関連症状に有意な差があった。重回帰分析では、腋窩リンパ節郭清と術後1ヶ月のCS関連症状が、術後1年のPPSPの疼痛強度と能力障害の独立した予測因子であった。今回の結果から、PPSPの予防には、術後早期からCS関連症状を考慮した評価と介入が有効である可能性がある。今後の課題として、術後早期からの理学療法と患者教育の併用などの非薬物療法がPPSPの予防や改善に有効であるかの研究を引き続き進める予定である。

#### 研究協力者

萬福 允博

医療法人乳腺ケア泉州クリニック  
県立広島大学大学院総合学術研究科保健福祉学専攻

壬生 彰

甲南女子大学看護リハビリテーション学部理学療法科

山下 浩史

のぞみ整形外科クリニック西条

今井 亮太

大阪河崎リハビリテーション大学大学院

住吉 一浩

医療法人乳腺ケア泉州クリニック

女性を対象に、一連の評価と治療を実施した。(1)両側乳がん、転移・再発乳がん、(2)乳房再建の予定、(3)術後創感染症を起こした、(4)主な疼痛がPPSP以外(化学療法誘発性末梢神経障害、アロマターゼ阻害剤誘発性疼痛など)と医師から診断されていた女性は除外した。評価内容は、患者背景(年齢、body mass index[BMI]、教育レベル、配偶者の有無)、術前慢性痛と術後1週時の急性痛の強度、PPSPの疼痛強度と能力障害は、Brief Pain Inventor (BPI) intensity・intereference、中枢性感作(central sensitization : CS)関連症状は、Central Sensitization Inventory、心理的症状は、Pain Catastrophizing Scale (PCS)、Patient Health Questionnaire2(PHQ-2)とGeneralized Anxiety Disorder-2(GAD-2)、定量感覚検査は、圧痛閾値(PPT)、時間的加重(TS)を評価した。すべての評価は、がんサバイバーの治療と評価に関して経験豊富な理学療法士(萬福)が行い、約20分で完了した。術前(3,4日前)と術後1ヶ月、1年後に同じ評価を実施した。また、評価に影響を与えないよう、参加者には、評価前の24時間は鎮痛薬を服用しないよう指示された。すべての参加者は、同一の経験豊富な乳腺外科医によって手術され、手術中に投与される全身麻酔の量も同じプロトコルに従った。手術は、乳房切除術と乳房温存手術のいずれかに加えて、センチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清(ALND)の

#### A.研究目的

乳がん術後遷延痛（Persistent post-surgical pain : PPSP）は、上肢能力障害や生活の質の低下と関連し、術後の乳がんサバイバーを長期にわたって苦しめている。そのため、PPSPの予防が重要であるが、PPSPに関連する予測因子は明らかとなっていないため、有効な治療法も不明である。

本研究の目的は、乳がん術後1年時のPPSPの疼痛強度と能力障害の予測因子を縦断的に検討することを目的とした。

#### B.研究方法

本研究は、前向き観察研究である。2017年10月から2019年10月の間に手術を予定されていた20～79歳の乳がん手術予定の

いずれかまたは両方を受けた。入院中に理学療法は行われず、すべての参加者は術後1週間以内に退院した。術後約1週間から1～2週間毎に40分間の理学療法プログラムを1～3ヶ月間の受けた。術後は、参加者の病状に応じて、放射線治療 (RT) や化学療法、ホルモン療法が開始された。参加者のがんステージと治療に関連する因子 (手術の種類, RT, 化学療法, ホルモン治療など) に関する情報は、参加者の術後カルテから抽出された。

統計学的解析は、術後1年時に疼痛を有する群を PPSP 群、疼痛がない群を PPSP なし群とし、t 検定および  $\chi^2$  検定、二元配置共分散分析 (共変量: 年齢, BMI, ALND, RT, 化学療法, ホルモン療法, 術前慢性痛, 術後急性痛) を用いて、各評価項目を2群間で比較、検討した。また、BPI intensity・interference を従属変数、ALND・RTの有無、術前・術後1ヶ月のCSI, PCS, PPTを独立変数として重回帰分析を行った。有意水準は5%とした。

本研究は、甲南女子大学倫理委員会による承認を得て実施した。すべての参加者には、本研究に参加することおよび匿名化されたデータを発表・公表することについて、研究の同意を得る前に、研究協力者が対面で説明し、書面によるインフォームドコンセントを行った。本研究は、ヘルシンキ宣言に従って実施された。

### C. 研究結果

本研究には135名が参加し、80歳以上(n=4)、両側乳がん、がんの再発・転移、(n=4)、乳房再建を行なった(n=8)参加者は除外した。また、追跡調査からデータが不十分であった参加者(n=8)、術後創部感染症を発症した参加者(n=3)、術後1年時の主な疼痛がPPSP以外による影響と医師から診断された参加者 (n=20) も除外した。解析には、術後1年時における88人の乳がんサバイバーの結果を用いた。

PPSP群(n=31)は、PPSPなし群(n=57)と比較して、Ax(38.7% vs.10.5%)やRT(71.0% vs.47.4%)の割合が有意に多く( $p < 0.05$ )、術前慢性痛(1.3±1.4 vs.0.7±1.2)と術後急性痛(4.0±1.4 vs.3.2±1.6)の強度が有意に高かった( $p < 0.05$ )(表1)。二元配置共分散分析の結果で

は、術後1ヶ月のCSI(25.1±8.8 vs.15.2±7.6)とPCS score(18.5±9.8 vs.9.9±10.1)は、PMPSなし群よりPMPS群で有意に高かった( $p < 0.01$ )(表2)。重回帰分析では、Axと術後1ヶ月のCSIがPMPSの疼痛強度と能力障害の関連因子となった(BPI intensity・interference,  $p < 0.01$ , adjusted  $R^2 = 0.46$ )(表3)。

### D. 考察

本研究では、患者特性や治療関連因子などの共変量を調整しても、PPSP群は、PPSPなし群よりも術前・術後1ヶ月のCSIが高いことが示唆された。また、重回帰分析では、ALNDと術後1ヶ月のCS関連症状が、術後1年のPPSPの疼痛強度と能力障害の独立した予測因子であることが示された。

本研究の結果は、他の研究と同様にPPSP群はPPSPなし群に比べて、ALNDとRTの割合が有意に高く、術前の慢性疼痛と術後急性疼痛の強度も有意に高かった。ALNDとRTは、神経損傷を引き起こす可能性があり、これまでに治療関連因子による影響がPPSPに寄与している可能性が多く報告されている。しかし、本研究の重回帰分析では、ALNDだけでなく、術後1ヶ月のCS関連症状がPPSPの独立した予測因子であることが明らかになった。この結果は、乳がん術前と術後のCSIがより術後の疼痛強度と疼痛関連障害の危険因子となりうることを示した先行研究を支持する内容であり、CS関連症状が神経を過敏にさせ、疼痛強度や能力障害に影響している可能性がある。

本研究の結果は、いくつかの重要な臨床的意味を持つ。第一に、PPSPの予測因子として、治療関連因子以外に術後1ヶ月のCS関連症状が関与することが示唆されたことで、新たな治療としてCS関連症状に対する介入が有効である可能性がある。ALNDを省くことは、がん治療として困難であるが、CS関連症状に対する介入は可能であるため、今後、引き続き研究を進める予定である。第二に、我々の知る限り、本研究はアジア諸国における術後1年後のPPSPの疼痛強度と能力障害の予測因子を調査した最初の研究である。本研究の結果は、予測因子がアジア人とヨーロッパやアメリカなどの他の民族の間で類似していることを示した。近年、日本人女性の乳がん罹患率は諸外国に比べて増加しており、PPSPの有病率や罹患率も将来的に増加する可能性があるため、本研究は、

PPSP の適切な管理への貢献として非常に重要であると考えられる。

#### E. 結論

ALND と術後 1 ヶ月の CS 関連症状は、術後 1 年における PPSP の疼痛強度と能力障害の予測因子であることが示唆された。PPSP の予防には、術後早期から CS 関連症状を考慮した評価と介入が有効である可能性があり、今後も引き続き研究を進める予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Manfuku M, Nishigami T, Mibu A, et al. Predictors of persistent post-surgica

l pain intensity and interference at 1 year after breast cancer surgery: assessing central sensitization, central sensitivity symptoms, and psychological factors. Breast Cancer. 2023;30:271-281.

##### 2. 学会発表

萬福, 西上, 壬生ら. 乳がん術後 1 年における術後遷延痛の疼痛強度と能力障害に影響する予測因子の検討. 第 44 回日本疼痛学会. 2022.12.

#### G. 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 |

表 1 各群の人口統計学的変数, Clinical stage, 治療関連因子, 術前慢性痛・術後急性痛の疼痛強度

	PPSP (n=31)	PPSP (n=57)	p value
年齢	54.4 (8.0)	51.0 (11.3)	0.142
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3 (2.9)	21.7 (2.6)	0.327
教育歴 (年)	13.0 (1.6)	13.6 (2.0)	0.156
術前の慢性痛	1.3 (1.4)	0.7 (1.2)	0.026*
術後急性痛 (術後 1 週)	4.0 (1.4)	3.2 (1.6)	0.023*
Clinical stage			
0 ~ I	14 (45.2)	36 (63.2)	0.120
II ~ III	17 (54.8)	21 (36.8)	
術式			
乳房切除術	15 (48.4)	34 (59.6)	0.372
乳房温存術	16 (51.6)	23 (40.4)	
リンパ節郭清			
腋窩リンパ節郭清	12 (38.7)	6 (10.5)	0.004*
センチネルリンパ節生検	19 (61.3)	51 (89.5)	
化学療法	10 (32.3)	11 (19.3)	0.198
放射線治療	22 (71.0)	27 (47.4)	0.044*
ホルモン治療			
なし	10 (32.3)	16 (28.1)	0.847
アロマターゼ阻害薬	9 (29.0)	15 (26.3)	
抗エストロゲン薬	12 (38.7)	26 (45.6)	

平均値±標準偏差または N (%) . \* $p < 0.05$ .

PPSP, 術後遷延痛

表2 各群でのCS関連症状, 心理的症状, CSの比較

	PPSP (n=31)			PPSP なし (n=57)			<i>p</i> value	
	術前	1ヶ月	1年	術前	1ヶ月	1年		
CSI(0-100)	21.0 (11.8)*	25.1 (8.8)*	22.6 (8.3)*	14.7 (9.0)	15.2 (7.6)	12.8 (7.3)	interaction	0.084
							group	<0.001
							time	0.013
PCS (0-52)	18.8 (8.9)	18.5 (9.8)*	17.2 (10.7)*	15.5 (11.2)	9.9 (10.1)	9.3 (9.9)	interaction	0.044
							group	0.001
							time	0.002
PHQ-2 (0-6)	0.9 (1.2)	1.0 (0.8)	0.9 (1.2)	0.7 (0.9)	0.4 (0.7)	0.4 (0.9)	interaction	0.311
							group	0.008
							time	0.283
GAD-2 (0-6)	1.2 (1.3)	1.0 (0.9)	1.0 (0.8)	0.8 (1.1)	0.5 (0.7)	0.4 (0.8)	interaction	0.518
							group	0.006
							time	0.031
PPT (N)	16.4 (5.3)	14.0 (4.4)	15.0 (5.2)*	17.5 (5.1)	14.2 (5.3)	18.7 (4.1)	interaction	0.047
							group	0.049
							time	<0.001
TS (NRS)	1.4 (1.7)	1.2 (1.7)	1.3 (1.5)	1.3 (1.8)	1.2 (1.2)	1.0 (1.4)	interaction	0.804
							group	0.809
							time	0.937

平均値±標準偏差またはN (%) . \*  $p < 0.05$ . PPSP, 術後遷延痛; CSI, central sensitization inventory; PCS, pain catastrophizing scale; PHQ-2, patient health questionnaire-2; GAD-2, generalized anxiety disorder-2; PPT, pressure pain threshold; TS, temporal summation; NRS, numerical rating scale.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（分担）研究報告書

口腔顔面痛患者の中樞感作検証に関する研究

研究分担者 西原真理 愛知医科大学医学部疼痛医学講座

研究要旨

口腔顔面痛には顎関節症や舌痛症といった、中枢神経感作が背景にあると考えられる疾患が含まれる。本研究では、それらの患者を **Central sensitization Inventory** を含んだ様々な質問紙評価により臨床的特徴、また、東北大学・尚絅学院大学と連携し、化学物質過敏症についても併せて評価した。今後の展望としては、同意を得られた患者で、聴覚・痛覚関連誘発電位などを用いた感覚情報処理の脳内抑制機能検査を行う予定である。

研究協力者

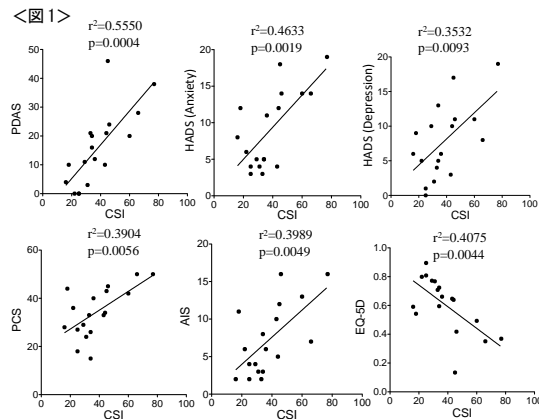
西須大徳 愛知医科大学医学部運動療育センター 助教

ツールである **CSI** を用いた慢性口腔顔面痛患者における評価を行なったところ、種々の自己記入式質問紙と一定の相関を示すことが明らかとなった。(図1)

A. 研究目的

中枢神経感作は複雑な病態を呈する疾患群において、共通するメカニズムの一つではないかと考えられている。しかし、その生理学的、かつ客観的な指標といえるものは未だ存在していない。これまで、基礎研究ではパートナースによる不安増強、臨床研究では特殊な聴覚刺激に基づく変化関連反応が様々な脳内感覚情報処理の抑制を検出する可能性を見出しており、中枢神経感作を評価するための基盤を作り上げてきた。

一方、慢性疼痛患者の中でも口腔顔面領域の疼痛経路は腕傍核に直接投射することが基礎研究で報告されている。(Rodriguez et al. *Nat Neurosci.* 20(12):1734-1743.) すなわち、少なくとももげっ歯類レベルでの口腔顔面痛は、情動性の要素が他の領域より強いことが示唆される。臨床的な慢性疼痛には、顎関節症や舌痛症など、治療に難渋する疾患も多く、中枢神経感作を伴っているケースが多いと考えられる。当センターの自己記入式質問紙を用い、全患者群と口腔顔面痛患者群を比較した研究では、口腔顔面痛群において、身体機能評価は他の部位より維持されているにもかかわらず、精神機能は同程度低下していることが見出された。これらの結果を受け、中枢神経感作のスクリーニング



すなわち **CSI** は、口腔顔面痛患者の中樞神経感作スクリーニングツールとして有用である可能性が示唆される。

そこで本研究では、本事業共通で新たに構築した、**CSI** を含めた質問紙シリーズを用い、口腔顔面痛患者の病態評価をするとともに、一部の患者において中枢神経機能を、機能画像ならびに電気生理学的検査により客観的に評価することで、口腔顔面痛を統合的に捉えることを目的とする。

B. 研究方法

B-1. 質問紙による評価

愛知医科大学痛みセンター受診し、口腔顔面領域の痛みを主訴とする患者を対象とする。



個々の患者に対し、愛知医科大学倫理規定に基づき作成した説明文書を用い、同意を得た上で実施する。それらの結果と、当センターで通常実施している質問紙との相関関係を評価する。これは東北大学歯学部との共同で評価する。

## B-2. 電気生理学的評価

プレパルス抑制の聴覚関連誘発電位を実施し、感覚刺激における中枢の抑制レベルを評価する予定で進めている。

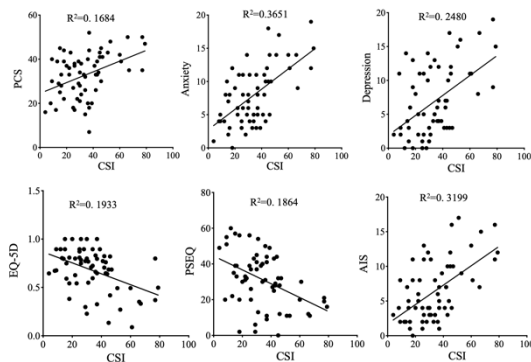
(倫理面への配慮)

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

今年度は、東北大学・尚絅学院大学と連携し、共通質問紙を取得した。本学ならびに東北大学歯学部の口腔顔面痛患者 63 名から回答を得た。結果は男性 9 名、女性 54 名、平均年齢  $58.98 \pm 13.51$  歳であった。(図 2)

<図 2>



CSI は痛みの破局的思考、不安・抑うつ、不眠のスコアと正の相関、生活の質および自己肯定感とは負の相関を示した。これは昨年までの結果と同様であった。

電気生理検査についてはプロトコルの検討を行ってきた。現在、愛知医科大学倫理委員会の審査資料を作成し、来年度より患者を対象として実施していく予定である。

## D. 考察

結果より、CSI は口腔顔面痛における中枢神経感作のスクリーニングツールとして有用である可能性を持っている。今後は客観的データの裏付けを強化し、その有用度を検討していく。

## E. 結論

口腔顔面痛患者の中枢神経感作を評価する上で CSI は有用である可能性がある。今後、さらに症例数を増やすとともに、治療経過のデータを取得することで、慢性の口腔顔面痛患者における CSI の有効性を検証していく。さらには、客観的指標とともに多角的に評価することで、その科学的根拠を強化する必要があると考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takeuchi N, Makino T, Nishihara M. Delirium with visual hallucinations induced by low-dose olanzapine. *Psychogeriatrics*. 2022; 22(3): 415-416.
- 2) Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K. Suppression of Low-Frequency Gamma Oscillations by Activation of 40-Hz Oscillation. *Cerebr Cortex*. 2022; 32(13): 2785-2796.
- 3) Fujita K, Takeuchi N, Sugiyama S, Inui K, Fujita Y, Yamaba A, Kamiya T, Kanemoto K, Nishihara M. Relationship of loudness-dependent auditory evoked potentials with change-related cortical responses. *PLoS One*. 2022; 17(11): e0277153.
- 4) Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, Nishihara M, Tajima F, Katoh S, Tanaka H, Maeda T, Furusawa K, Richardson M, Kakehi Y, Kikumori K, Kuroha M. Mirogabalin for Central Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study in Asia. *Neurology*. 2023; 100(11): e1193-e1206.

- 5) Taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Kida T, Nishiwaki K, Inui K. Cortical activity during the wind-up of flexion reflex and pain: a magnetoencephalographic study using time-frequency analysis. *Cereb Cortex*. 2023; bhad071. doi: 10.1093/cercor/bhad071.
  - 6) Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K. The 40-Hz auditory steady-state response enhanced by beta-band subharmonics. *Front Neurosci*. 2023; 17: 1127040.
  - 7) Takeuchi N, Fujita K, Taniguchi T, Kinukawa T, Sugiyama S, Kanemoto K, Nishihara M, Inui K. Mechanisms of short- and long-latency sensory suppression: magnetoencephalography study. *Neuroscience*. 2023; 514: 92-99.
  - 8) 西原真理. 【精神疾患診療】(第1部)精神疾患を理解するための基礎知識 ヒントとなる症状と鑑別診断のポイント 身体の痛みを強く訴えるが、いくら調べても異常が見つからない). *日本医師会雑誌*. 2022; 151(特別 2): S78-S79.
  - 9) 中楚友一朗, 西原真理. 【身体症状症を考える】慢性疼痛への学際的アプローチ. *精神科*. 2022; 40(4): 514-523.
- ンベンションセンター) オンデマンド (2022.6.8-7.7).
- 2) 井上雅之, 井上真輔, 西原真理, 新井健一, 中楚友一朗, 長谷川共美, 若林淑子, 木島望美, 櫻井博紀, 長谷川義修, 西須大徳, 尾張慶子, 寺嶋祐貴, 牛田享宏. 脊椎術後疼痛症候群患者に対するペインマネジメントプログラムによる痛み関連指標、運動機能、自覚的改善度への影響. 第26回ペインリハビリテーション学会. 2022.6.11-12(ハイブリット開催 現地 (神戸学院大学ポートアイランドキャンパス) オンデマンド)
  - 3) 西原真理. 慢性疼痛 慢性疼痛の精神生理学的評価. 第118回日本精神神経学会学術総会. 2022.6.16-18(ハイブリット開催 現地 (福岡国際会議場) オンデマンド 2022.7.1-2022.9.30).
  - 4) 西須大徳, 西原真理. 理解されない痛みや症状に寄り添うために～私達に何が出来るのか?～慢性口腔顔面痛患者さんにおける中枢神経感作の実態. 第63回日本社会医学会総会. 2022.08.27-28 (名古屋大学鶴舞キャンパス).
  - 5) 牛田享宏, 尾張慶子, 丹羽英美, 西原真理. これからの子宮頸がん対策～HPVワクチン接種勧奨再開～HPVワクチン接種とその後の対応. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022.10.7-9.(YCC 県民文化ホール).

## 2. 学会発表

- 1) 牛田享宏, 片山容一, 日浅陽一, 西原真理, 田島文博, 加藤真介, 田中宏太佳, 前田健, 古澤一成, 黒羽正範, 菊森久仁佳. 脊髄損傷後神経痛を有する患者を対象とした第3相試験におけるミロガバリンの有効性と安全性の結果. 第95回日本整形外科学会学術総会. 2022.5.19-22(神戸コ
- 6) 井上雅之, 新井健一, 中楚友一朗, 西原真理, 牛田享宏. 交通事故による脛骨高原骨折後の著明な膝関節痛・歩行障害に対し教育と運動療法を組み合わせた2年間のアプローチにより症状の改善を認めた一症例. 第15回日本運動器疼痛学会. 2022.11.19-20. (ハイブリット開催 現地 (足利ニューミヤコホテル本館)・オンデマンド

- 2022.12.6-2023.1.10.).
- 7) 寺嶋祐貴, 尾張慶子, 青野修一, 永井修平, 丹羽英美, 西須大徳, 井上真輔, 新井健一, 西原真理, 牛田享宏. いたみセンターを受診した小児慢性運動器疼痛患者の背景と K-S 分類による評価. 第 15 回日本運動器疼痛学会. 2022.11.19-20. (ハイブリット開催 現地 (足利ニューミヤコホテル本館)・オンデマンド 2022.12.6-2023.1.10.).
- 8) 竹内伸行, 藤田貢平, 藤田雄輝, 山羽亜実, 乾幸二, 西原真理. 聴覚ペアパルスの抑制メカニズムについて. 第 52 回日本臨床神経生理学会. 2022.11.24-26 (ハイブリット開催 現地 (国立京都国際会館)・オンデマンド 2022.12.7-2023.2.28.) .
- 9) 藤田貢平, 竹内伸行, 藤田雄輝, 山羽亜実, 神谷妙子, 兼本浩祐, 乾幸二, 西原真理. LDAEP; Loudness dependence auditory evoked potentials と聴覚変化関連反応の関連性. 第 52 回日本臨床神経生理学会. 2022.11.24-26 (ハイブリット開催 現地 (国立京都国際会館)・オンデマンド 2022.12.7-2023.2.28.) .
- 10) 藤田雄輝, 神谷妙子, 西原真理, 乾幸二, 牛田享宏. 同一の表皮内刺激電極を用いた A $\beta$ , A $\delta$  及び C 線維選択的誘発電位. 第 52 回日本臨床神経生理学会. 2022.11.24-26 (ハイブリット開催 現地 (国立京都国際会館)・オンデマンド 2022.12.7-2023.2.28.) .
- 11) 藤田雄輝, 神谷妙子, 柴田由加, 乾幸二, 西原真理, 牛田享宏. 同一の表皮内刺激電極を用いた A $\beta$ , A $\delta$  及び C 線維選択的誘発電位. 第 44 回日本疼痛学会. 2022.12.2-3. (ハイブリット開催 現地 (長良川国際会議場)・オンデマンド 2022.12.13-2023.1.13.) .
- 12) 牛田享宏, 西原真理, 中楚友一朗, 青野修一. 慢性疼痛における神経機能異常の分析電気生理, 温痛覚 QST, Thermal Grill Illusion などの試み. 第 44 回日本疼痛学会. 2022.12.2-3. (ハイブリット開催 現地 (長良川国際会議場)・オンデマンド 2022.12.13-2023.1.13.) .
- G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

心療内科における化学物質過敏症を含む中枢性感作症候群のスクリーニングと  
病状および臨床転帰に関連する要因の検討

研究分担者 端詰 勝敬 東邦大学医学部心身医学講座

研究要旨

本施設では、化学物質過敏症などの中枢性感作症候群と心療内科領域の病状との関連性について多角的に検証していく。令和4年度では、化学物質過敏症を含めた中枢性感作症候群を併存する重症の身体症状症の症例をスクリーニングするためにSomatic Symptom Scale-8を用いたカットオフ値について、126名の症例において検討した結果、13点が最適であることが明らかになった。そして、中枢性感作症候群では睡眠障害を併発しやすく、悪夢症状との関連性について調査した結果、中枢性感作や年齢といった因子に加え、化学物質過敏症の既往歴や精神症状が影響する可能性が示唆された。さらに、外来において中枢性感作が増悪した症例と寛解した症例のパーソナリティ特性の比較では、神経症傾向の高さが寛解群で高いという意外な結果であった。また、地域高齢者を対象に潜在的な中枢性感作症候群について検討するために、中枢性感作について3年間の縦断的な検討を実施した結果、771名中677名が追跡可能であり、精神的健康状態が低い場合には症候性に転じやすい可能性が示唆された。本結果から、中枢性感作の発症には精神症状の関連性が考えられ、中枢性感作症候群において化学物質過敏症は悪夢症状と関連する何らかのスペクトラムをもつ可能性がある。今後の調査課題として、中枢性感作の概念を診断や治療に発展させるために、本班研究で得られた知見の臨床的な応用性について検討していきたい。

研究協力者

橋本 和明 東邦大学医学部心身医学講座

A. 研究目的

心療内科領域で扱う病態と中枢性感作には親和性が高い。片頭痛や緊張型頭痛、線維筋痛症、うつ病、化学物質過敏症などが中枢性感作症候群に含まれているが、これらの疾患には心理社会的な問題が関連していることも多く、合併症としての頻度も高い。しかし、化学物質過敏症をはじめとしたこれらの病態はメカニズムが未解明であるため、発症起点や心身症状に対する影響も解明されていない。そこで本調査では、化学物質過敏症などの中枢性感作症候群および関連病態において、①外来診療での効率的な中枢性感作症候群のスクリーニング②中枢性感作症候群の既往者における悪夢症状に影響する要因③中枢性感作の増悪・寛解とパーソナリティ特性の関連④地域高齢者の症候性中枢性感作と精神的健康状態の関連の4つの課題について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法と目的

1. 外来診療でのスクリーニングについての検討

身体症状症は化学物質過敏症などの中枢性感作症候群の合併を重症群で認めやすい。Somatic Symptom Scale-8 (SSS-8) は身体症状症のスクリーニングツールとして国際的に使用されているが、本調査では中枢性感作症候群の合併について最適なカットオフ値を明らかにすることを目的として、143名の症例を対象に Receiver operating characteristic (ROC) 曲線による解析を用いて、診断精度の評価を実施した。

2. 悪夢症状についての検討

心療内科に通院する中枢性感作症候群の既往者153名を対象に悪夢症状と関連する因子について、回帰分析による検討を実施した。尚、前年度に実施した調査をブラッシュアップし、本年度は論文化に取り組んだ。

3. パーソナリティ特性についての検討

心療内科外来の1年間の臨床経過において、パーソナリティ特性と転帰の関連を評

価するために、中枢性感作が増悪した症例と寛解した症例を抽出し、Ten Item Personality Inventory (TIPI-J) で評価したパーソナリティ特性を比較した。なお、臨床症例を対象とした調査であるため、先行研究を用いて Central Sensitization Inventory -A (CSI-A) が40点以上に転じた場合を増悪、40点未満に転じた場合を寛解と定義した。

#### 4. 地域高齢者の症候性発症について検討

高齢者に潜在している中枢性感作の発症と関連する要因を明らかにするために、3年間の追跡観察調査を行った。特に本調査では健常高齢者における様々な疾患のリスクとなる精神的健康状態に焦点を当て、認知症やサルコペニアなどを除外した65歳以上の地域在住の高齢者677名を対象に縦断データの解析を実施した。なお、症候性の定義については健常者を対象とした調査であることを考慮し、先行研究を用いてCSI-Aが30点以上とした。

### C. 研究結果

#### 1. 外来診療でのスクリーニングについての検討

126名(中枢性感作症候群51名、それ以外75名)の身体症状症および関連症群の症例から有効な回答が得られ、回収率は88.1%であった。SSS-8を含んだ傾向スコアでは含まない傾向スコアと比較して中枢性感作症候群の診断精度が有意に高かった。そして、Youden Indexによって決定された最適なカットオフ値は13点(Area Under the Curve: 0.88、感度84.3%、特異度77.3%)であり、最も診断精度が高かった(表参照)。

#### 2. 悪夢症状についての検討

対象者の背景は153名(男性50名、女性103名)、平均年齢が57.1歳であった。Nightmare Distress Questionnaire (NDQ)のスコアは平均24.4点であった。線形重回帰分析の結果、NDQ総合得点の関連因子として年齢、CSI-Aが抽出された。NDQの3つの下位尺度(悪夢の苦痛の高さ、覚醒時への影響の強さ、悪夢への対処の困難さ)との関連では、“悪夢の苦痛の高さ”は年齢とは有意な負の関連、CSI-Aおよび抑うつ尺度とは正の関連が認められた。“覚醒時への影響の強さ”は年齢と有意な負の関連があり、CSI-A、不安尺度、化学物質過敏症が正の関連因

子であった。“悪夢への対処の困難さ”は年齢と有意な負の関連があり、CSI-Aと有意な正の関連がみられた。

#### 3. パーソナリティ特性についての検討

1年以上継続治療している76名の中枢性感作症候群のうち、寛解した症例は7名、増悪した症例は9名であった。年齢や性別などの背景要因については両群で違いはなかったが、パーソナリティ特性では神経症傾向が寛解群で有意に高かった。その他の特性には有意差はなかった。

#### 4. 地域高齢者の症候性発症について検討

677名(男性265名、女性412名)のうち、精神的健康状態不良群は104名、健常群は573名であった。両群間で年齢や性別などの背景要因での違いは認めなかった。3年間の追跡調査における症候性中枢性感作の出現率は1.2%であった。Log rank検定による2群間の症候性中枢性感作の出現率の比較では、精神的健康状態不良群での出現率が有意に高かった。

### D. 考察

心療内科における外来診療では医学的に原因が十分に説明できない疾患を扱うことが多い。半数程度は改善が見込まれる一方、中枢性感作症候群を伴うような重症例では増悪してしまうことも多い。病態が不明であることも患者にとっては苦痛であり、SSS-8のような簡便なツールで迅速に評価し、中枢性感作の存在が症状に影響していることを患者に伝えること自体も難治性疾患では重要であると考えられる。そのため、国内では規定されていなかったカットオフ値を開発したことは臨床的に有意義であったと考えられる。さらに本調査では、化学物質過敏症が中枢性感作症候群における悪夢症状の増悪因子である可能性、パーソナリティ特性が中枢性感作の増悪寛解に関連している可能性も明らかになった。単一施設での調査であるため症例が十分とはいえず、結論付けることは困難だが、これらの特徴は何らかのスペクトラムを示唆している可能性があり、引き続き更なる解析を進めていく必要がある。

また、地域高齢者を対象としたコホート調査では、精神的健康状態の重要性が改めて明らかになった。高齢者の精神的健康は身体的健康にも大きな影響を及ぼすと報告さ

れており、今回の結果は先行研究の結果を支持するものと考えられる。化学物質過敏症では地域高齢者、臨床例とも想定より顕在化した自覚症状の頻度は低かったが、潜在的な有病率や各種病態との関連性を含め、今後他データと比較検討が期待される。

#### E. 結論

中枢性感作症候群では、悪夢症状や心身症状の増強要因となり、特に化学物質過敏症では悪夢症状との関連が示唆された。こうした背景にはパーソナリティ特性の影響も示唆された。臨床では簡便なスクリーニングツールが有用であり、身体症状症においてはSSS-8も活用できると考えられた。また高齢者における中枢性感作の影響は結論が出ていないが、潜在している症候の顕在化には精神的健康状態の影響が考えられ、引き続き更なる検討が期待される。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  - ・総説・解説
  - 1) 橋本和明, 端詰勝敬. エゴグラムによる化学物質過敏症の特徴について 交流分析研究47(1)14-16. 2022.

#### ・原著

- 1) 橋本和明, 端詰勝敬ら. 中枢感作症候群における悪夢症状に影響する要因 不眠研究8-13. 2022.
- 2) Hashimoto K, Hashizume M, et al. Utility and optimal cut-off point of the Somatic Symptom Scale-8 for central sensitization syndrome among outpatients with somatic symptoms and related disorders. BioPsychoSocial Medicine16(24) 2022.

#### 2. 学会発表

- ・一般演題
  - 1) 橋本和明, 端詰勝敬ら. 第26回日本心療内科学会学術大会, 福岡.
  - 2) 橋本和明, 端詰勝敬ら. 第63回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 千葉.
- ・シンポジウム
  - 1) 橋本和明, 端詰勝敬. 第26回日本心療内科学会学術大会, 福岡.

#### G. 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

表. 中枢性感作症候群を伴う身体症状症および関連症群におけるSomatic Symptom Scale-8を用いた診断精度 (n=126) .

カットオフ値	特異度[95%CI]	感度[95%CI]	陽性的中率[95%CI]	陰性的中率[95%CI]
10	0.52 [0.40-0.64]	0.94 [0.84-0.99]	0.57 [0.46-0.68]	0.93 [0.81-0.99]
11	0.63 [0.51-0.74]	0.92 [0.81-0.98]	0.63 [0.51-0.74]	0.92 [0.81-0.98]
12	0.72 [0.60-0.82]	0.86 [0.74-0.94]	0.68 [0.55-0.79]	0.89 [0.78-0.95]
13	0.77 [0.66-0.86]	0.84 [0.71-0.93]	0.72 [0.59-0.83]	0.88 [0.78-0.95]
14	0.80 [0.69-0.88]	0.78 [0.65-0.89]	0.73 [0.59-0.84]	0.85 [0.74-0.92]
15	0.85 [0.75-0.92]	0.71 [0.56-0.83]	0.77 [0.62-0.88]	0.81 [0.71-0.89]
16	0.91 [0.82-0.96]	0.63 [0.48-0.76]	0.82 [0.67-0.93]	0.78 [0.68-0.86]
17	0.93 [0.85-0.98]	0.57 [0.42-0.71]	0.85 [0.69-0.95]	0.76 [0.66-0.84]

CI: confidence interval (信頼区間)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

線維筋痛症における幼少期の虐待、愛着スタイル、発症年齢を用いた  
クラスター分析に関する研究

研究分担者 細井 昌子 九州大学病院心療内科/集学的痛みセンター

研究要旨

【目的】線維筋痛症患者の背景や臨床像は多彩であるが、いくつかのサブグループに分かれる可能性がある。今回、線維筋痛症と関連する因子である虐待歴と愛着スタイル、および発症年齢を用いてクラスター分析を行い検討した。

【方法】対象は2019年11月から2021年6月当科を初診した女性線維筋痛症患者48名（初診時年齢41.6±10.9歳、発症年齢35.1±12.1歳）。初診時に虐待歴をChildhood Trauma Questionnaire、愛着の指標として自己観をRosenberg自尊感情尺度、他者観をRelationship Questionnaireにて測定した。これらの指標と発症年齢を用いて階層的クラスター分析を行い、生成された群間で中枢性感作症状、抑うつ・不安、不公平感、社会的スキル、社会的孤独感、完璧主義、失感情症傾向を比較した。

【結果】C1：若年発症・自己否定群、C2：虐待歴あり・自己否定群、C3：中年発症・自己他者否定群、C4：自尊心維持群、の4つの群に分類された。C1は不安、不公平感、完璧主義が高く、C2は中枢性感作症状が重度で、社会的スキルが低く社会的孤独を感じやすく、C3は全てが平均的であり、C4は全てが比較的良好であった。

【考察】心理特性の把握や心理的介入の方針決定に有用である観点として、女性線維筋痛症を、虐待歴、愛着、発症年齢から4つに分類することが可能であった。今後も引き続き線維筋痛症患者のサブグループについての検討を進める予定である。

研究協力者

安野 広三 九州大学病院心療内科/集学的痛みセンター

A. 研究目的

これまでの線維筋痛症患者群のサブグループを同定する研究は、評価時点の横断的な症候（痛み強度、疼痛域値、機能障害、抑うつ・不安など）、生物学的指標（ストレス関連ホルモン、炎症マーカーなど）を用いたサブグループ分類が数多く行われてきた（Perez-Aranda A et al., PAIN, 2019）。これらの分類は評価時点の重症度や症状の特徴についての情報を得られるが、発症、維持・増悪に関わる要因、予後の予測要因についての情報はほとんど得られず、病態理解や治療的介入を考慮する上での臨床的有用性は乏しい。

中枢性感作を含む線維筋痛症の病態の維持・増悪に関連している可能性がある患者属性、発症様式、養育環境、基本的な対人関係様式、パーソナリティ（認知・行動）特性、環境要因やライフイベントなどの変数を包括的に考慮したサブグループ分類が得られれば病態理解、治療方針決定において非常に

有用となる。さらに各サブグループの特徴を考慮し各々について認知行動療法プロトコールを作成すれば、よりオーダーメイドでより効果的な治療になる可能性がある。しかし、これまでこのような観点に立った研究はない。

本研究では線維筋痛症患者群において、発症と増悪に関連する心理社会因子である「発症年齢」、「虐待歴」、「愛着スタイル」を用いてクラスター分析を行いサブグループに分類し、生成された各サブグループの臨床像の違いを検討することであった。

B. 研究方法

【対象】

2019年11月～2021年6月九州大学病院心療内科を初診した女性線維筋痛症患者48名（初診時年齢41.6±10.9歳、発症年齢35.1±12.1歳）。

尚、本研究参加にあたり文書で説明・同意を得た。

【評価項目】

初診時に以下の質問紙に回答してもらった。  
<クラスター分析に用いる指標>

・Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

幼少期における被虐待体験を評価

・ **Rosenberg 自尊感情尺度 (RSES)**  
愛着の指標として自己観 (自尊感情) を評価

・ **Relationship Questionnaire (RQ)**  
愛着の指標としての他者観 (他者信頼感) を評価

< 臨床的重症度 >

・ **Central Sensitization Inventory (CSI)**  
中枢性感作関連症状の重症度を評価

・ **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**

不安・抑うつ の程度を評価

< 認知行動特性 >

・ **Injustice Experience Questionnaire (IEQ)**  
不公平感・不条理感を評価

・ **Kikuchi's Social Skills-18 item (KISS)**  
社会的スキルを評価

・ **De Jong Gierveld Loneliness Scales (DJGLS)**

社会的孤独感、情緒的孤独感を評価

・ **Multidimensional Perfectionism Cognition Inventory (MPCI)**

完璧主義傾向を評価

・ **Toronto Alexithymia Scale-20 item (TAS)**

#### 【解析】

発症年齢、被虐待体験、自尊感情、他者観のスコアを用い、階層的クラスター分析 (Ward 法) を行いサブグループに分類。さらに、生成されたサブグループ間で重症度 (中枢性感作症状、抑うつ・不安)、認知行動特性 (不公平感、社会的スキル、社会的孤独感、完璧主義、失感情症傾向) を比較した。

#### C. 研究結果

1, 記述統計対象者の各スコアの平均値、標準偏差を示す (表 1)

2, クラスター分析

Ward法により検討した結果より4つのクラスターに分類した (図 1)。

3, 各クラスターの命名

分類したサブグループの、発症年齢、CTQ、RSES、RQのスコアの平均値、標準偏差、および分散分析の結果を示す (表 2)。結果より、各群をそれぞれ「中年発症・自他否定」群、「自尊心維持」群、「虐待歴・自己否定」群、「若年発症・自己否定」群と命名した。

4, 各サブグループの臨床的特徴

各サブグループの臨床的重症度と認知行動特性を示す (表 3)。「中年発症・自他否定」群は臨床的重症度、認知行動特性ともに全て

のスコアにおいて平均的であった。「自尊心維持」群は臨床的重症度、認知行動特性の全てにおいて比較的良好であった。「虐待歴・自己否定」群においては、中枢性感作症状、抑うつが最も高度で、社会的スキルの低さと社会的孤独感の高さがみられた。「若年発症・自己否定」群は完全主義・失感情症傾向が高く、不安・抑うつと不公平感が高度であった。

#### D. 考察

本研究では、女性の線維筋痛症患者群を発症年齢、虐待歴、愛着スタイルにより4つのサブグループに分類した。それぞれの群で特徴的な臨床像、認知行動特性が認められた。

発症年齢においては、若年発症する群の特徴として、完全主義や失感情症の高さが特徴的で、心理的未熟さを反映していると考えられる。その結果として感情的苦痛、不公平感の高さにつながり、そのことが病態へ影響している可能性がある。この群には心理的成長を促す心理社会的アプローチが有用かもしれない。また、中年期以降に発症する群は重症度、認知行動的特性も平均的であり、線維筋痛症患者の中核を占めるサブグループの可能性もある。被虐待歴の高い群では中枢性感作症状、抑うつが最も高度であった。背景にトラウマ体験の存在、関与も推察される。また、低い自尊心を背景に社会的スキルの高さが特徴的で社会的に孤立する傾向が高かった。社会的サポートの低さも線維筋痛症の重症化に関与しているかもしれない。被虐待体験が少なく、自尊心や他者への信頼感が比較的保たれている群はもっとも臨床的重症度は低く、認知行動特性も良好の結果であった。トラウマ的体験の少なさ、自尊心や他者への信頼感は線維筋痛症患者にとっては保護的に作用すると考えられる。このことは自尊心の回復、基本的信頼感や対人関係スキルの向上、トラウマ体験への対処などが治療において重要なことを示唆している。

これらの結果から、女性の線維筋痛症患者群においては発症年齢、被虐待歴、愛着スタイルによって分類されるサブグループを念頭に置き、それぞれの群における心理社会的課題へ対応した介入を作成し、オーダーメイドな治療を行うことにより、より大きな治療効果が得られる可能性が示された。

#### E. 結論

女性線維筋痛症を、発症年齢、虐待歴、愛着スタイルから4つのサブグループに分類



することが可能であった。それぞれのサブグループにおける臨床的重症度、認知行動特性などに違いが見られ、患者の特性の把握や心理的介入の方針決定に有用であることが示唆された。今後も引き続き線維筋痛症患者のサブグループについての検討を進める予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Masako Asada, Mao Shibata, Naoki Hirabayashi, Tomoyuki Ohara, Yoshihiko Furuta, Taro Nakazawa, Takanori Honda, Jun Hata, Masako Hosoi, Nobuyuki Sudo, Ken Yamaura, Toshiharu Ninomiya, Association between chronic low back pain and regional brain atrophy in a Japanese older population: the Hisayama Study., *Pain*. 2022 Nov 1;163(11): 2185-2193, doi: 10.1097/j.pain.0000000000002612.
- 2) 細井昌子、心と痛み、山本達郎 (編)、痛み診療 All in One、文光堂、東京、23-28、2022
- 3) 細井昌子、慢性疼痛、日本心療内科学会 (編)、心療内科学—診断から治療まで—、朝倉書店、東京、252-255、2022
- 4) 細井昌子、慢性痛、日本行動医学会 (編)、行動医学テキスト 第 2 版、中外医学社、東京 1、203-207、2023
- 5) 田中佑・細井昌子、痛みのタイプ、痛みの診断、および痛みの心身医学的重症度評価のポイント (特集:痛みと精神医学—その痛み、精神科で治せるの?)、臨床精神薬理、Vol25No.5、477-482、2022
- 6) 細井昌子、難治化した線維筋痛症とフォーヒット仮説:臨床におけるナラティブからの概念化 (特集:痛覚変調性疼痛として考える線維筋痛症)、ペインクリニック、第 43 巻第 10 号 (通巻第 422 号)、1122-1129、2022
- 7) 細井昌子、精神神経科医療において慢性疼痛の病態をどう観察するか—最近の動向をふまえて—、日精診ジャーナル、48 巻 6 号 (第 261 号)、12-17 (724-729)、2022
- 8) 安野広三・岩城理恵・村上匡史・藤本晃司・田中佑・早木千絵・須藤信行・細井昌子、Chronic Pain Acceptance Questionnaire 日本語版 (CPAQ-J) の作成と信頼性・妥当性の検討 慢性疼痛、第 41 巻第 1 号、83-90、2022
- 9) 加藤隆弘・藤本晃嗣・細井昌子、慢性疼痛と新型/現代型うつ、心身医学 第 62、394-400、2022
- 10) 富岡光直・野口敬蔵・永江悠子・吉原一文・朝野泰成・細井昌子・須藤信行、大学

病院心療内科での自律訓練法指導の工夫—患者が安心して取り組むために—、自律訓練研究、第 42 巻 第 1 号 別冊、1-8、2022

- 11) Saito T・Shibata M・Hirabayashi N・Honda T・Morisaki Y・Anno K・Sudo N・Hosoi M・Ninomiya T, Family dysfunction is associated with chronic pain in a community-dwelling Japanese population: The Hisayama study. *Eur J Pain*. 2023 Apr;27(4):518-529. doi:10.1002/ejp.2076, 2023
  - 12) 細井昌子、慢性疼痛にまつわる集学的学びの軌跡—心身医学、神経科学、久山町研究から集学的痛みセンター活動まで—、心身医学、第 63 巻第 2 号、124-131、2023
- ### 2. 学会発表
- 1) 伊野津巧・細井昌子・田中佑・安野広三・吉原一文・須藤信行、線維筋痛症患者の補体・免疫グロブリンと臨床症状との関連、第 63 回日本心身医学会ならびに学術講演会、2022/6/25、千葉
  - 2) 安野広三・細井昌子・村上匡史・藤本晃嗣・田中佑・柴田舞欧・須藤信行、線維筋痛症における幼少期の虐待、愛着スタイル、発症年齢を用いたクラスター分析、第 63 回日本心身医学会ならびに学術講演会、2022/6/25、千葉
  - 3) 村上匡史・安野広三・細井昌子・田中佑・藤本晃嗣・柴田舞欧・須藤信行、悪夢症状が中枢性感作に与える影響:慢性疼痛患者における検討、第 63 回日本心身医学会ならびに学術講演会、2022/6/25、千葉
  - 4) 田中佑・安野広三・細井昌子・村上匡史・藤本晃嗣・柴田舞欧・須藤信行、自尊感情と中枢性感作関連症状との関連:慢性疼痛患者における検討、第 63 回日本心身医学会ならびに学術講演会、2022/6/25、千葉
  - 5) 藤本晃嗣・細井昌子・安野広三・柴田舞欧・田中佑・村上匡史・須藤信行、発症年齢による慢性疼痛入院患者における心理特性および自律神経機能に関する臨床像の比較、第 63 回日本心身医学会ならびに学術講演会、2022/6/25、千葉
  - 6) 富岡光直・細井昌子・奥澤朋奈・安野広三・岩城理恵・河田浩・久保千春・須藤信行、慢性疼痛患者の対人関係の変化を PRISM により評価できるか、第 63 回日本心身医学会ならびに学術講演会、2022/6/25、千葉

- 7) 細井昌子、慢性疼痛にまつわる集学的学びの軌跡：心身医療、神経科学、久山町研究から集学的痛みセンター活動まで、第 63 回日本心身医学会ならびに学術講演会、2022/6/26、千葉
- 8) 細井昌子、慢性疼痛に対する心身医学的アプローチ：対人不信の背景に対する興味的重要性、沖縄ペインクリニック研究会、2022/10/22、WEB (岡山)
- 9) 細井昌子、運動器慢性疼痛難治例の心身医学的病態：中枢性感作を生じる心理社会的因子の重要性、第 6 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会、2022/11/4、岡山
- 10) 大鶴直史・木村慎二・細井昌子・大西秀明、運動器慢性疼痛に対する運動療法とセルフマネージメントツールの普及、第 6 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会、2022/11/4、岡山
- 11) 細井昌子、線維筋痛症難治化のフォービット仮説：心・脳・体における 4 期のストレスの役割、日本線維筋痛症学会第 12 回学術集会、2022/11/12、WEB
- 12) 柴田舞欧・浅田雅子・平林直樹・小原知之・古田芳彦・中澤太郎・本田貴紀・秦淳・細井昌子・二宮利治・須藤信行、地域高齢住民における領域別脳容積と慢性腰痛の関連：久山町研究、第 26 回日本心療内科学会総会・学術学会、2022/11/19、福岡
- 13) 伊津野巧・吉原一文・細井昌子・江藤紗奈美・平林直樹・戸谷妙・権藤元治・早木千絵・安野広三・須藤信行、線維筋痛症患者における脳白質微細構造と疼痛関連因子との関連、第 26 回日本心療内科学会総会・学術学会、2022/11/19、福岡
- 14) 村上匡史・細井昌子・外園栄作・安野広三・田中佑・藤本晃司・柴田舞欧・須藤信行、慢性腰痛患者における尿中オキシトシン濃度：探索的研究、第 26 回日本心療内科学会総会・学術学会、2022/11/19、福岡
- 15) 田中佑・安野広三・細井昌子・村上匡史・藤本晃嗣・柴田舞欧・須藤信行、慢性疼痛患者における自尊感情と中枢性感作の関連についてのパス解析による検討、第 26 回日本心療内科学会総会・学術学会、2022/11/19、福岡
- 16) 藤本晃嗣・細井昌子・安野広三・田中佑・村上匡史・須藤信行、愛着スタイルが慢性疼痛患者の自律神経機能に及ぼす影響、第 26 回日本心療内科学会総会・学術学会、2022/11/19、福岡
- 17) 葛巻直子・須田雪明・石川充・加藤隆弘・成田道子・田中謙一・山下春奈・細井昌子、岡野栄之・成田年、第 44 回日本疼痛学会・第 2 回日本術後痛学会、2022/12/2、岐阜
- 18) 細井昌子、慢性疼痛難治例にみられる心理特性と中枢性感作関連症状のクロストーク：疫学研究&臨床研究からのエビデンス、第 44 回日本疼痛学会、2022/12/2、岐阜
- 19) 細井昌子、神経障害性疼痛に対する心身医学的治療のエッセンス、中部 Neuropathic Pain Symposium、2022/12/17、名古屋
- 20) 細井昌子、痛みに対する心理的アプローチ：神経障害性疼痛の治療を含めて、Researcher's Joint Meeting、2023/1/25、WEB (仙台)
- 21) 安野広三・田中佑・藤本晃嗣・村上匡史・細井昌子・須藤信行、慢性疼痛患者における中枢性感作症状と愛着スタイル、自尊感情、孤独感との関係の検討、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 22) 藤本晃嗣・細井昌子・安野広三・田中佑・村上匡史・須藤信行、慢性疼痛患者の愛着スタイルと心拍変動の関係、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 23) 雨宮光男・安野広三・田中佑・村上匡史・藤本晃嗣・茂貫尚子・稲吉真美子・細井昌子・須藤信行、解離症障害を併存した慢性疼痛患者に対する、解離性体験尺度(Dissociative Experience Scale)の有用性の検討、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 24) 松崎洸史・安野広三・田中佑・村上匡史・藤本晃嗣・茂貫尚子・稲吉真美子・細井昌子・須藤信行、回避行動を伴う過敏性腸症候群に対し包括的な認知行動療法が有用であった一例、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 25) 坂井亮介・松崎洸史・伊津野巧・細井昌子・富岡光直・安野広三・村上匡史・田中佑・藤本晃嗣・茂貫尚子・稲吉真美子・須藤信行、両下肢のしびれ感や痛みを伴い自律神経機能異常を認めた身体症状症の親子例に対する心身医学的治療、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 26) 足立友理・井上彩・平加奈子・細井昌子・西正美・村上匡史・藤本晃嗣・田中佑・安野広三・富岡光直・須藤信行、幼少期の性的トラウマの想起により意識消失発作を

- 呈した女性に対しイメージ法による治療が有効であった PTSD の 1 例、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 27) 村上匡史・細井昌子・外園栄作・安野広三・田中佑・藤本晃嗣・柴田舞欧・須藤信行、当科外来における慢性疼痛患者の経過と尿中オキシトシン濃度の関連に関する探索的研究、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 28) 谷口大吾・細井昌子・田中佑・村上匡史・藤本晃嗣・茂貫尚子・稲吉真美子・安野広三・須藤信行、慢性の痛みと心の関係に新聞記事で気づき当科を受診したりウマチ性多発筋痛症の心身医学的治療、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 29) 中村拓也・細井昌子・田中貫平・村上匡史・田中 佑・藤本晃嗣・稲吉真美子・茂貫尚子・安野広三・須藤信行、マインドフルネス後のライフレビューの過程で描画が自己理解を深めた男性線維筋痛症の一例、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 30) 田中佑・安野広三・細井昌子・村上匡史・藤本晃嗣・柴田舞欧・須藤信行、慢性疼痛患者における自尊感情と中枢性感作の関連性のメカニズム：失体感症による間接効果の媒介分析による検討、第 62 回日本心身医学会九州地方会、2023/1/28、Web (鹿児島)
- 31) 細井昌子、痛みに対する心身医学的アプローチ：神経障害性疼痛の治療を含めて、第 2 回宮崎疼痛フォーラム、2023/2/1、WEB (宮崎)
- 32) 細井昌子、痛みに対する心身医学的アプローチ：神経障害性疼痛の治療を含めて、慢性疼痛 Up to Date、2023/2/8、WEB (岩手)
- 33) 細井昌子、慢性疼痛難治化のフォーヒット仮説：医療に期待される安全基地の役割という観点から、日本ペインクリニック学会 第 3 回九州支部学術集会、2023/2/11、Web (大分)
- 34) 細井昌子、慢性疼痛難治化のフォーヒット仮説：アフターコロナの慢性疼痛医療への提言、第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/10、福岡
- 35) 谷口大吾・富岡光直・村上匡史・藤本晃嗣・田中佑・茂貫尚子・稲吉真美子・安野広三・須藤信行・細井昌子、過剰適応と過活動が難治化の因子となっていた若年線維筋痛症に段階的心身医学的療法が有用であった一例、第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/10、福岡
- 36) 足立友理・井上綾・平加奈子・村上匡史・藤本晃嗣・田中佑・安野広三・富岡光直・須藤信行・細井昌子、イメージ法による PTSD への介入が有用であった解離を伴う線維筋痛症の一例、第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/10、福岡
- 37) 柴田舞欧・安野広三・二宮利治・細井昌子、つらい痛みを予防するには？～みんなの痛みを心身医学的疫学研究からみる～、第 52 回日本慢性疼痛学会市民公開講座、2023/3/11、福岡
- 38) 田中佑・安野広三・村上匡史・藤本晃嗣・柴田舞欧・須藤信行・細井昌子、慢性疼痛患者における自尊感情と中枢性感作の関連性：失体感症による間接効果のパス解析による検討、第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/11、福岡
- 39) 雨宮光男・安野広三・田中佑・村上匡史・藤本晃嗣・茂貫尚子・稲吉真美子・須藤信行・細井昌子、解離性障害を併存した慢性疼痛患者 2 症例への解離性体験尺度を用いた評価、第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/11、福岡
- 40) 坂井亮介・松崎洸史・伊津野巧・富岡光直・安野広三・村上匡史・田中佑・藤本晃嗣・須藤信行・細井昌子、恐怖条件付けを伴う過敏性腸症候群患者に対し包括的な認知行動療法が有用であった一例、第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/11、福岡
- 41) 中村拓也・津田緩子・坂本英治・富岡光直・村上匡史・藤本晃嗣・田中佑・安野広三・須藤信行・細井昌子、幼少期の心理社会的要因が両顎の慢性疼痛に関与していた男性患者の一例、第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/11、福岡
- 42) 津田緩子・中村拓也・坂本英治・村上匡史・藤本晃嗣・田中佑・安野広三・須藤信行・細井昌子、顎関節部の慢性疼痛を主訴とする症例に対する 24 時間咬筋筋活動モニタリングによる検討、第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/11、福岡
- 43) 藤本晃嗣・安野広三・田中佑・村上匡史・須藤信行・細井昌子、安定型および不安定型の愛着様式の慢性疼痛患者と健康人における心拍変動の比較、第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/11、福岡
- 44) 村上匡史・外園栄作・安野広三・田中佑・

藤本晃嗣・柴田舞欧・須藤信行・細井昌子、  
 尿中オキシトシン濃度と疼痛関連スコア  
 の関連：慢性疼痛患者における探索的研究、  
 第 52 回日本慢性疼痛学会、2023/3/11、  
 福岡

- G. 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

表1 各スコアの平均値 (標準偏差)

変数	得点範囲	平均値 (標準偏差)
発症年齢 (歳)		35.1 (12.1)
虐待歴 (CTQ-total)	(5-125)	56.5 (15.7)
自己観 (自尊心) (RSES)	(10-40)	21.4 (5.3)
他者観 (RQ)	(-12-12)	-0.4 (4.2)
中枢性感作症状 (CSI)	(0-100)	58.6 (17.1)
不安 (HADS-A)	(0-21)	8.0 (4.5)
抑うつ (HADS-D)	(0-21)	11.0 (5.2)
不公平感 (IEQ)	(0-48)	24.5 (12.1)
社会的スキル (KISS)	(0-3)	55.7 (11.0)
社会的孤独感 (Loneliness-S)	(0-3)	1.3 (1.2)
情緒的孤独感 (Loneliness-E)	(0-3)	0.9 (1.0)
完全主義 (MPCD)	(15-60)	29.6 (11.9)
失感情傾向 (TAS)	(20-100)	58.6 (10.2)

図1 Ward法を使用したデンドログラム

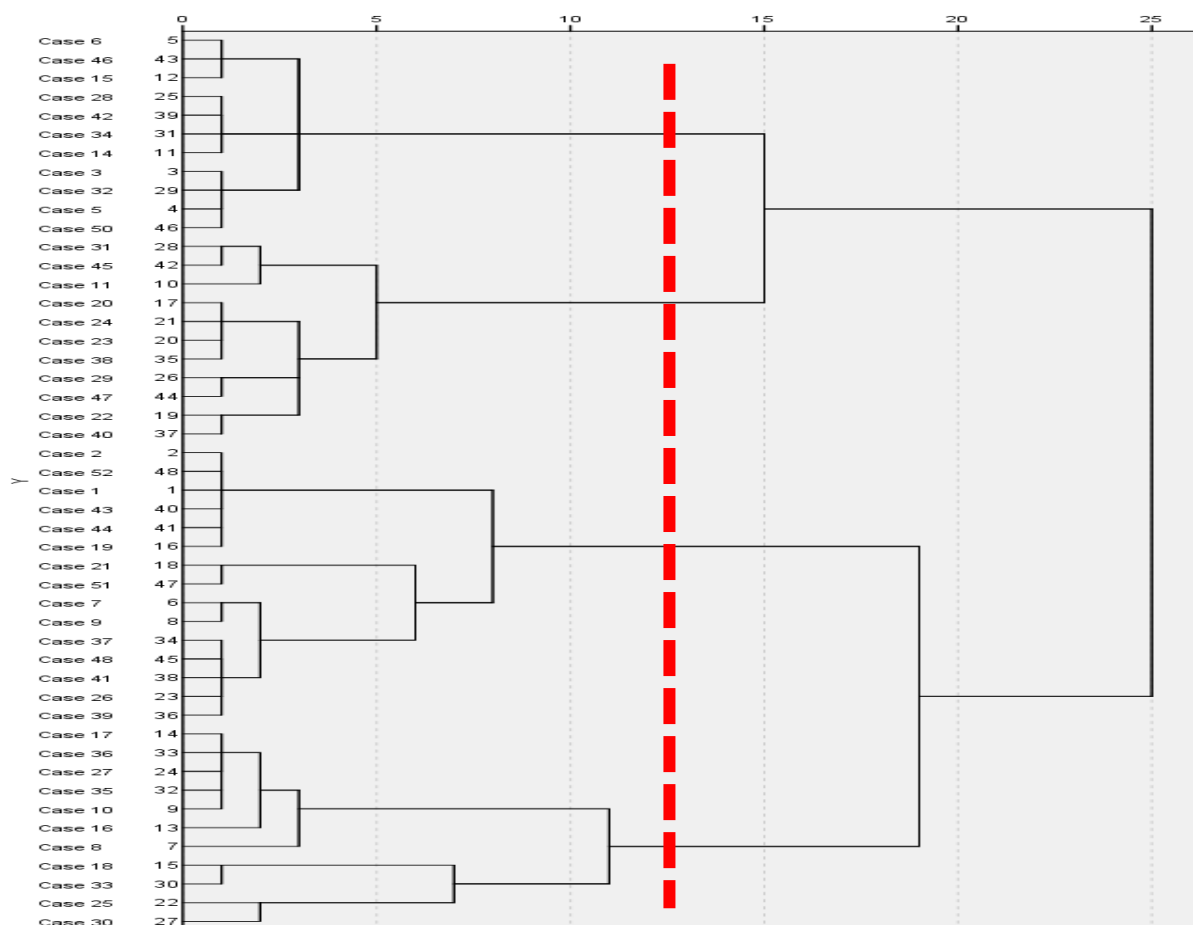


表2 各クラスターの発症年齢、虐待歴、自尊感情、他者観のスコアの平均（標準偏差）

	クラスター1	クラスター2	クラスター3	クラスター4	P 値
人数(n)	(15)	(11)	(11)	(11)	
発症年齢	<b>44.8 (8.1)</b>	35.0 (8.0)	37.8 (7.5)	<b>19.3 (7.3)</b>	<0.001
虐待歴 (CTQ)	51.2 (7.4)	<b>44.6 (6.3)</b>	<b>77.9 (18.7)</b>	54.4 (11.5)	<0.001
自尊感情 (RSES)	<b>19.1 (5.0)</b>	<b>27.6 (1.6)</b>	<b>19.5 (4.5)</b>	<b>20.0 (4.5)</b>	<0.001
他者観 (RQ)	<b>-3.8 (3.1)</b>	<b>1.6 (2.7)</b>	1.3 (5.0)	0.5 (3.6)	0.001
	壮年中期発症 自己否定 他者否定	壮年早期発症 虐待比較的少 自己肯定 他者観中性～ 比較的肯定	壮年早期発症 虐待比較的高 自己否定 他者観中性～ 比較的肯定	若年発症 自己否定 他者観中性	
命名 (群)	中年発症 自他否定	自尊心維持	虐待歴 自己否定	若年発症 自己否定	

表3 各サブグループの臨床的重症度、認知行動特性

	クラスター1	クラスター2	クラスター3	クラスター4	P 値
命名 (群)	中年発症 自他否定	自尊心維持	虐待歴 自己否定	若年発症 自己否定	
(n)	(15)	(11)	(11)	(11)	
中枢性感作 (CSI)	60.7 (9.9)	45.0 (16.8)	<b>68.2 (19.4)</b>	59.6 (16.5)	< 0.01
不安 (HADS-A)	8.9 (4.1)	4.0 (2.8)	7.8 (2.9)	<b>11.0 (5.1)</b>	< 0.01
抑うつ (HADS-D)	11.9 (5.2)	7.1 (4.7)	<b>12.5 (4.5)</b>	<b>12.3 (4.9)</b>	< 0.05
不公平感 (IEQ)	25.9 (11.0)	15.6 (12.0)	23.5 (12.6)	<b>32.5 (7.8)</b>	< 0.01
社会的スキル (KISS)	54.0 (8.5)	65.1 (8.7)	<b>48.6 (13.6)</b>	55.7 (7.3)	< 0.01
社会的孤独感 (DJGLS-S)	1.4 (1.2)	0.6 (0.8)	<b>2.3 (1.0)</b>	0.8 (1.1)	< 0.01
情緒的孤独感 (DJGLS-E)	1.1 (1.1)	0.1 (0.3)	1.1 (1.0)	1.0 (1.2)	< 0.05
完全主義 (MPCI)	29.3 (9.5)	25.2 (13.9)	25.6 (9.9)	<b>38.5 (11.2)</b>	< 0.05
失感情症 (TAS-20)	59.4 (7.2)	50.0 (8.5)	61.6 (12.0)	<b>63.2 (9.4)</b>	< 0.01

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

### （分担） 研究報告書

疼痛および中枢性感作症候群の重症度と臨床転帰に関する研究

研究分担者 森岡 周 畿央大学・健康科学部・教授

研究要旨 筋骨格系疼痛患者 435 名を疼痛強度および中枢性感作症候群(CSS)の重症度に基づいたサブグループ分類を実施し、そのうち、経時的評価が可能であった 115 名を研究対象とし、経時的変化における特徴を検証した。その結果、疼痛強度と CSS がともに軽度であるサブグループでは、疼痛改善者数が多かった。また、サブグループの所属グループ推移では、他グループへの推移は少なく維持する割合が高かった。さらに疼痛および CSS の推移に着目すると、軽度疼痛/軽度 CSS のサブグループでは、疼痛が増加する傾向がみられた。本研究の結果から、CSS の重症度や改善度が疼痛の臨床転帰に影響を与えることが示された。

#### 研究協力者

重藤 隼人 京都橘大学・健康科学部・  
助教

次に、多重比較分析および調整済み残差によるカイ二乗分析を用いて、各変数のサブグループ間の比較を行った。

縦断的解析では、NRS の Minimally Clinically Important Difference: MCID (改善率 33%以上)に基づいて疼痛改善/非改善に分類し、各サブグループにおける疼痛改善/非改善の患者数を抽出した。また、各患者の所属グループ推移、疼痛および CSS の推移(増大/減少)についても該当する患者数を抽出し、調整済み残差によるカイ二乗分析を用いて、特徴的な経時的変化を抽出した。

(倫理面への配慮)

畿央大学倫理委員会承認後、対象者には口頭にて本研究の発表についての説明を行い、同意を得た。

#### A. 研究目的

本研究の目的は、疼痛および中枢性感作症候群(Central Sensitivity Syndromes: CSS)の重症度に基づいてサブグループを分類し、サブグループの経時的変化を検討することで、運動器痛患者の臨床転帰を特徴付けることである。

#### B. 研究方法

筋骨格系疼痛患者 435 名(平均年齢 68.3±14.8 歳)を対象に、疼痛強度 (Short-form McGill Pain Questionnaire-2 : SFMPQ2、Numerical Rating Scale: NRS)、CSS (Central Sensitization Inventory-9: CSI-9)、破局的思考 (Pain Catastrophizing Scale-6: PCS-6)、身体知覚障害 (Fremantle body awareness questionnaire: Fremantle)を測定し、経時的評価が可能であった 115 名に対して 1 カ月後に再評価した。統計解析は、横断的解析として、ベースライン評価が可能であった 435 名を対象に、CSI-9 の重症度( $<10/10 \leq$ )および SFMPQ-2 の z スコア ( $<0/0 \leq$ )に基づいて、(1) 軽度疼痛/軽度 CSS、(2) 重度疼痛/軽度 CSS、(3) 重度疼痛/重度 CSS、(4) 軽度疼痛/重度 CSS の 4 つのサブグループに分類した。

#### C. 研究結果

横断的解析の結果、各サブグループにおいて特徴的な違いがみられた(図 1)。Fremantle スコアはグループ 3 が最も高く、グループ 2、グループ 4、グループ 1 の順であった。

縦断的解析の結果、グループ間の疼痛改善者数に有意差があり、グループ 1 が最も疼痛改善者が多かった(表 1)。各グループの患者の所属グループの推移を分析すると、グループ 1、グループ 3、グループ 4 で維持率が高く(表 2)、疼痛の推移に着目するとグループ 4 では疼痛が増加する傾向がみられた(表 3)。

#### D. 考察

本研究では、疼痛および CSS の重症度に基づいてサブグループ分類を行い、グループ別の特徴的な臨床転帰を検証した。結果、疼痛は軽度だが CSS が重度であるサブグループにおいて、疼痛が増加する傾向が示された。疼痛が軽度であったとしても CSS の重症度によって、疼痛の臨床転帰が異なることが示されたことから、CSS の重症度に着目した疼痛マネジメントを考慮する必要性が示唆された。

#### E. 結論

今回の結果から、CSS の重症度や改善度が疼痛の臨床転帰に影響を与えることが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shigetoh H, Koga M, Tanaka Y, Hirakawa Y, Morioka S. Clinical progress of patients with musculoskeletal pain: characteristics of groups based on the severity of pain and central sensitization-related symptoms. Sci Rep. [in submitted]
- 2) Shigetoh H, Koga M, Tanaka Y, Hirakawa Y, Morioka S. The pain quality classifications and descriptors specifically associated with body

perception disturbances: Using a generalized linear model analysis. Sci Rep. [in submitted]

##### 1. 学会発表

- 1) 重藤隼人, 古賀優之, 田中陽一, 平川善之, 森岡周: 慢性筋骨格系疼痛の病態分類と出現様式の特徴 — クラスタ分析を用いて —. 第 26 回日本ペインリハビリテーション学会. 2022 年 6 月.
- 2) 重藤隼人, 古賀優之, 田中陽一, 平川善之, 森岡周: 急性痛と慢性疼痛に特異的な運動痛の性質 — アソシエーションルール分析を用いて —. 第 26 回日本ペインリハビリテーション学会. 2022 年 6 月.
- 3) 重藤隼人, 古賀優之, 田中陽一, 平川善之, 森岡周: 身体知覚異常と特異的に関連する痛みの性質分類および疼痛表現 — 一般化線形モデル分析を用いて —. 第 20 回日本神経理学療法学会学術大会. 2022 年 10 月.

#### G. 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



図 1 中枢性感作関連症状と疼痛重症度に基づいたサブグループの特徴

表1 各サブグループにおける疼痛の推移

	グループ 1 (軽度疼痛/CSS) (n = 49)	グループ 2 (重度疼痛/軽度 CSS) (n = 15)	グループ 3 (重度疼痛/CSS) (n = 46)	グループ 4 (軽度疼痛/重度 CSS) (n = 56)	P 値
疼痛改善/非改善 (疼痛改善者割合)	36/13 (73.5%)	8/7 (53.3%)	22/24 (47.8%)	27/29 (48.2%)	0.033
調整済み残差 疼痛改善/非改善	2.93*/-2.93*	-0.22/0.22	-1.32/1.32	-1.45/1.45	

“\*” 調整済み残差±1.96に基づいた有意差を認めた項目。  
CSS, Central Sensitization-related Symptoms.

表2 各サブグループにおける所属グループの推移

	グループ 1 (軽度疼痛/CSS) (n = 156)	グループ 2 (重度疼痛/軽度 CSS) (n = 52)	グループ 3 (重度疼痛/CSS) (n = 100)	グループ 4 (軽度疼痛/重度 CSS) (n = 127)
再評価時 グループ 1	30 (5.97*)	6 (1.21)	3 (-4.78*)	14 (-1.95)
再評価時 グループ 2	1 (-0.47)	3 (4.37*)	1 (-0.35)	0 (-1.71)
再評価時 グループ 3	0 (-2.89*)	0 (-1.32)	12 (4.43*)	5 (-0.59)
再評価時 グループ 4	2 (-3.92)	0 (-2.19*)	14 (1.86)	21 (3.26*)

各グループの人数(調整済み残差)を示している。  
“\*” 調整済み残差±1.96に基づいた有意差を認めた項目。  
CSS, Central Sensitization-related Symptoms.

表3 各サブグループにおける疼痛および中枢性感作症候群の推移

	グループ 1 (軽度疼痛/CSS) (n = 156)	グループ 2 (重度疼痛/軽度 CSS) (n = 52)	グループ 3 (重度疼痛/CSS) (n = 100)	グループ 4 (軽度疼痛/重度 CSS) (n = 127)
疼痛軽減/CSS 軽減	15 (-1.67)	5 (0.20)	22 (1.86)	23 (-0.26)
疼痛増大/CSS 軽減	4 (0.14)	1 (0.06)	0 (-2.35*)	8 (2.01*)
疼痛増大/CSS 増大	4 (0.56)	0 (-0.98)	0 (-2.14*)	7 (1.98*)
疼痛軽減/CSS 増大	9 (-1.54)	2 (0.44)	8 (1.24)	2 (-2.84*)

各グループの人数(調整済み残差)を示している。  
“\*” 調整済み残差±1.96に基づいた有意差を認めた項目。  
CSS, Central Sensitization-related Symptoms.



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

化学物質過敏症候群患者の中樞感作検証

研究分担者 坂部貢 千葉大学予防医学センター

研究要旨

【研究目的】

様々な中枢神経への不快な外部刺激の繰り返しにより、中枢神経が感作され、痛みの増強や広範囲の慢性難治性の疼痛をはじめとする、様々な身体症状や精神症状が引き起こされる病態を中枢性感作症候群（CSS）というが、その中には様々な病態が存在しており、その中でも、頭痛、慢性疼痛、うつ病、不安発作もしくはパニック発作、過敏性腸症候群、アレルギー疾患、シックハウス症候群、その他の環境過敏症（電磁波、低周波音など物理的要因）、更年期障害、脳脊髄液減少症、筋線維痛、慢性疲労症候群などは化学物質過敏症（CS）に高頻度で合併することを経験している。我々はこれまでに化学物質過敏症について注目し研究を行ってきた。そこで、本研究班では、化学物質過敏症の症状の疾患概念と疫学的特徴の最新動向を明らかにすることを目的としている。

【研究結果・考察】

結果：令和4年度は、CS症状有訴者の症例について調査し、症状出現の契機（要因）に関する最新動向について調査した。その結果、約70%の有訴者の契機が、柔軟剤、洗剤、除菌剤等に含まれる香料の香り（臭気）であることがわかった。

さらに、CS症状を訴える集団の脳科学的解析に関する最新の研究報告を調査し、CS有訴者に認められる脳科学的な共通点について検討した結果、有訴者では、前頭前野の活動が、非有訴者と比して高いこと、大脳辺縁系を構成する神経核群のネットワークについても同様の傾向が見られた。

考察：今回の調査では、柔軟剤と含まれる香料の香りと症状出現に強い相関性があり、嗅覚に関する神経路を通して、高位中枢の活動、特に情動反応に関する活動を強く惹起することがわかった、よって、個人及び集団における生活衛生上の対策を立てる上で、香料の使用は十分に考慮される必要があると考えられた。

A. 研究目的

様々な中枢神経への不快な外部刺激の繰り返しにより、中枢神経が感作され、痛みの増強や広範囲の慢性難治性の疼痛をはじめとする、様々な身体症状や精神症状が引き起こされる病態を中枢性感作症候群（CSS）というが、その中には様々な病態が存在しており、その中でも、頭痛、慢性疼痛、うつ病、不安発作もしくはパニック発作、過敏性腸症候群、アレルギー疾患、シックハウス症候群、その他の環境過敏症（電磁波、低周波音など物理的要因）、更年期障害、脳脊髄液減少症、筋線維痛、慢性疲労症候群などは化学物質過敏症に高頻度で合併することを経験している。我々はこれまでに化学物質過敏症について注目し研究を行ってきた。そこで、本研究班における分担研究では、化学物質過敏症の最新動向を明らかにすることを目的としている

B. 研究方法

①今年度は、CS症状を訴える患者の症状出現に関する契機について調査した。

②CS症例における脳科学的解析に関する最新の研究報告について調査した。

③倫理的配慮

本年度は、介入研究ではなく資料調査であり、臨床研究審査の対象には該当しなかった。

C. 研究結果

令和4年度は、CS症状有訴者の症例について調査し、症状出現の契機（要因）に関する最新動向について調査した。その結果、約70%の有訴者の契機が、柔軟剤、洗剤、除菌剤等に含まれる香料の香り（臭気）であることがわかった。さらに、CS症状を訴える集団の脳科学的解析に関する最新の研究報告を調査し、CS有訴者に認められる脳科学的な共通点について検討した

結果、有訴者では、前頭前野の活動が、非有訴者と比べて高いこと、大脳辺縁系を構成する神経核群のネットワークについても同様の傾向が見られた。

#### D. 考察

今回の調査では、柔軟剤に含まれる香料の香りと症状出現に強い相関性があり、嗅覚に関する神経路を通して、高位中枢の活動、特に情動反応に関する活動を強く惹起することがわかった。

#### E. 結論

個人及び集団における生活衛生上の対策を立てる上で、香料の使用は十分に考慮される必要があると考えられた。

#### ・参考文献

- 1) Azuma, K., Uchiyama, I., Katoh, T., Ogata, H., Arashidani, K. and Kunugita, N. (2014) Prevalence and characteristics of chemical intolerance: a Japanese population-based study. Archives of Environmental and Occupational Health, Epub ahead of print, Doi:10.1080/19338244.2014.926855
  - 2) Cullen, M.R. (1987) The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. Occupational Medicine: State of Art Reviews, 2, 655-662.
  - 3) Graveling, R.A., Pilkington, A., Geroge, J.P.K., Butler, M.P, and Tannahil, S.N.(1999) A Review of multiple chemical sensitivity. Occupational and Environmental Medicine, 56, 73-75.
  - 4) 北條祥子(2002)日本における MCS 患者のスクリーニング用問診票としての QEESI の使用. 神経眼科 19:169-175.
  - 5) Hojo, S., Kumano, H., Yoshino, H., Kakuta, K. and Ishikawa. S. (2003) Application of Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI©) for Japanese population: study of reliability and validity of the questionnaire. Toxicology and Industrial Health, 19, 41-49.
  - 6) Miller, C.S, and Prihoda, T.J. (1999) The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. Toxicology and Industrial Health 15, 370-385.
  - 7) Miyajima, E., Kudo, Y., Ishibashi, M., Miki, T., Tsunoda, M., Sakabe, K. and Aizawa, Y. (2009) Classification with detailed criteria for sick house syndrome which help to determine chemically affected patients. The Kitasato Medical Journal, 39, 31-43.
- #### F. 研究発表
1. 論文発表
    - 1) Nomura H, Terayama H, Kiyoshima D, Qu N, Shirose K, Tetsu S, Hayashi S, Sakabe K, Suzuki T. Effects of dexmedetomidine on the localization of  $\alpha 2A$ -adrenergic and imidazoline receptors in mouse testis. Appl Sci., 12(20) 104109. 2022
    - 2) Terayama H, Sakabe K, Kiyoshima D, Qu N, Sato T, Suyama K, Hayashi S, Sakurai K, Todaka E, Mori C. Effect of neonicotinoid pesticides on japanese water systems: Review with focus on reproductive toxicity. Int J Mol Sci. 23(19) 11567. 2022
    - 3) Umemoto K, Hayashi T, Fukushige K, Hirai S, Terayama H, Sakabe K, Naito M. Specific acupuncture stimulation of shenshu (BL23) affects sympathetic nervous activity-associated plasma renin concentration changes. J Trad Chin Med 42(2):250-255. 2022
    - 4) Tanaka S, Terayama H, Miyaki Y, Kiyoshima D, Qu N, Umemoto K, Tanaka O, Naito M, Sakabe K. A gross anatomical study of the styloid process of the temporal bone in japanese cadavers. Folia Morphol 81(2):493-502. 2022
    - 5) 坂部貢, 【不定愁訴にしない" MUS "診療-病態からマネジメントまで】「FSS」の病態とマネジメント Case つき 化学物質過敏症, 総合診療, 32 巻 11 号, 1355-1357 2022
- #### G. 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

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

### （分担）研究報告書

日本語版中枢性感作症調査票 Central Sensitization Inventory の COSMIN チェック  
—臨床患者と地域住民の対比—

研究分担者 岩田 昇 桐生大学医療保健学部・教授

#### 研究要旨

地域住民および7医療施設・1患者団体の臨床外来患者（計約5,000名）の回答データをもとに中枢性感作症候群の国際的標準測定 Central Sensitization Inventory の日本語版（CSI-J, 25項目）の COSMIN チェックを行った。その結果、①CSI-Jは3因子構造（大まかには「首から上（上半身）の痛みと過敏」「それ以外（下半身）の痛み」「メンタル」）で構成されること、②項目反応理論分析（多値型段階反応モデルの多母集団解析）に基づく各項目の心理測定法的特性（識別力・閾値）は良好であること、③地域住民と各医療施設の外来患者の回答から特異応答項目（DIF: Differential Item Functioning）を検討すると、各機関が主に診ている患者の主訴に係る症状項目で過大表出 DIF が見られること、④決定木分析で頭痛患者と一般住民との識別ルートを探ると、DIF 項目が分類のキーとなっていることなどを明らかにした。

#### A. 研究目的

中枢性感作症候群（CSS）の評価は、これまで主に Central Sensitization Inventory（CSI: Mayer ら, 2012）という自己記入式測定尺度に基づいて行われてきた。CSIは25項目・5件法（配点0～4）で構成される、広範なCSS症状を網羅する自己記入式調査票である。2012年に原版（英語）が開発され、日本語版（CSI-J）も2017年に発表され（Tanaka ほか, 2017）、信頼性・妥当性に関する報告も公表されている。

本研究班でも、このCSI-Jを共通の測定ツールとしているが、2022年度は本研究班の最終年度ということで多くの分担研究者からCSI-Jの回答データが提供なされた（表1）。すなわち、最終年度になって、ようやく臨床患者と一般地域住民の対比を行いながらCSSの測定評価に関する本格的な検討を行うことが可能になった。岩田の分担テーマは、項目反応理論（Item Response Theory: IRT）を用いた解析であった。

CSIのような患者の訴えに基づく健康関連指標（Health-Related Patient-Reported Outcomes: HR-PROs）に関しては、本人の主観に基づくデータであり、応答様式（response style）等も影響するがゆえに、その測定精度を疑問視する声が多かった。一方で、社会疫学に代表される1990年代以降に隆盛になった学問領域では、広くQOLや幸福感など、心理的側面に関する変数も研究対象にするようになり、何らかの指針が求められていた。

そんな中で推奨されているのが、科学的ツールとしての評価基準COSMIN（COnsensus-based Standards for the selection of health status Measurement INstruments）（Mokkink et al., 2010）である。説明は省くとして、COSMINチェック4段階の第2段階に尺度構成項目の検討手続きとしてIRTが位置付けられている。

従来この種の測定評価は、いわゆる項目固定型テストを前提とした古典的テスト理論に基づいていた。しかし、古典的テスト理論には1) 尺度単位（得点）でしか測定評価ができない、2) 信頼性・妥当性も尺度全体でしか保障されないなどの制約がある。この制約を受けない柔軟な測定評価法がIRTである。IRTでは、測定しようとする潜在特性（ $\theta$ ）に対する個々の項目の測定特性を明らかにし、同時にその潜在特性上での各回答者のレベルを推定することができる。

この第2段階のチェックポイントの一つに特異応答項目（Differential Item Functioning: DIF, Holland & Thayer, 1988）の検討がある。すでに昨年度報告書で例示したように、DIFとはある外生変数（例、人種/民族）が異なる回答者間で、検討しているある潜在特性（例、抑うつ症状）を同じ潜在特性上に統制しても、項目の該当回答に相違が見られるような状況のことを指す（Clauser & Mazor, 1998）。

DIFは回答（得点）の「真の差」と混同される危険性があるので、両者の違いを明確に

しておく。「真の差」とは、例えば臨床患者と健常者の対比のように、実際に測定対象としている特性のレベル自体が異なっており、そのレベルに応じて該当回答が発現しているため、必然的に得点差が生じているという「真実の差異」のことを指す。

それに対して DIF が存在する場合には、同じ潜在特性レベルでも該当回答の発現確率が異なる。すなわち、過大表出あるいは過小表出が発生し、評定値の測定バイアスとなってしまう。CSI の標準的評価方法は、合計点に基づく 5 段階評価である (Neblett, 2018)。したがって、もし DIF 項目が存在する場合には、その段階評価の精度が低下することになる。以上、一般地域住民と臨床患者の CSI-J 回答を材料にして、総合的な COSMIN チェックを試みた。

## B. 研究方法

### 1. 調査および参加者 (表 1 上段)

**地域住民:** 地域住民については、春山分担研究者の報告書に記載されているので、ここでは詳細は割愛するが、3,932 部の回答データを一般集団参照群 (reference group) とした。

**臨床患者:** 本研究班の分担研究機関となっている医療機関外来に来院された患者 993 名の回答データを臨床群 (focal group) とした。なお、上記いずれのデータも、個人情報はずべて病院内で削除し、性・年齢・診断名・CSI-J 調査票回答のみの電子データの貸与を得て本解析に用いた。

### 2. 統計解析

従来の CSI の評価方法に従い、合計点の平均・SD および段階評価 (Subclinical~Extreme) の分布を調査サイトごとに算出した。次いで、CSI-J の因子構造を探索的に検討した。これまでの因子構造の検討報告は、積率相関係数マトリックスに基づく因子分析によっていたが、各項目の回答分布を考慮し、polychoric 相関に基づく方法を適用した。

因子分析に基づく因子構造に沿って、多値型 IRT (段階反応モデル、Samejima, 1969) による解析を行った。ここでは 4,000 名を近い一般健常者集団とその 1/4 ほどの臨床患者という従来の CSI の因子構造報告よりかなり大きな標本サイズで解析を行うということもあり、多母集団設定で行った。各項目の識別力・閾値パラメタを算出し (表 2)、さら

に各回答者の潜在特性 ( $\theta$ ) も推定した (MAP 推定法)。

その特性値  $\theta$  を制御変数とし、各項目と臨床施設 (コーディング: 1) と地域住民 (同: 0) との偏相関係数を算出し DIF 検出を行った。この方法は 2 値回答の場合のマントル・ヘンツェル法の拡張方法で、さまざまな変数でも簡便に適用可能な方法である。標本サイズが大きいため、有意性だけに注目すると、0.1 を下回る係数でも大きな有意水準に達してしまうため、0.1 以上の係数が見られた場合に DIF と判断した。

さらに、CSI-J の項目回答から、患者を識別するためのアルゴリズムを抽出する目的で、決定木分析も行った。以上の解析には、SPSS および Mplus、EasyEstimation を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患など政策研究事業) によるもので、獨協医科大学研究倫理審査委員会、各分担協力者の所属機関の研究倫理審査委員会および桐生大学研究倫理審査委員会の承認を経て行われた。

## C. 研究結果

### 1. 臨床患者と地域住民の CSI-J 得点

表 1 に CSI-J 得点の低い方から高い方に各サイトの情報を並べた。いずれの臨床群も地域住民より有意に高値であったが、特に物質過敏症患者の会と九州大学の値は著しい高さで、臨床基準の 40 点を超えていた。その 2 サイト以外では、段階評価の頻度でも Mild (30~39) 以下の得点者が 6~7 割含まれていた。各サイトの患者が皆 CSS 患者とは限らないが、総合点の評価だけでは、多くの false negatives が生じる可能性が考えられた。

### 2. CSI-J の因子構造 (表 2)

多くの臨床データを含む今回の因子構造を、一般住民だけの因子構造 (岩田, 2023) と対比する。一般集団では 4 因子が妥当で、寄与が十分ではない項目が 6 項目だったのに対し、臨床群を含む右側の因子構造では 3 因子・同 4 項目であった。

今回の 3 因子は、第 1 因子は主に首から上 (上半身) の痛みの項目群で、第 2 因子は全身を含む首から下の痛み、第 3 因子はメンタルな症状群で、比較的解釈しやすい因子構造であった。標本サイズから考えても、今後この因子構造を CSI-J の標準的な因子構造とみ

なすことが妥当であると思われる。

#7 光過敏は臨床群を含めると第1因子に負荷がみられるが(表2右側)、一般住民では他の項目より該当頻度も低いため、共通因子の構成には寄与していないものと思われる。

### 3. IRT 解析による CSI-J の項目特性(表3)

全体で IRT 解析を行った結果を因子構造に沿って示している。因子負荷の低い4項目は一次元性に好ましくない影響を及ぼすことから、除外している。すなわち、ここに示す値は、各因子に係る項目のみを用いて、3回 IRT を実行した結果である。識別力はいずれも 1.0 を超えており、おおむね十分な識別力を示している。第3因子の2項目(#16 ゆううつ、#17 元気ない)は著しく高い識別力を示していた。なお、このことはいわば、切れ味がいいことを反映しているので、大きな問題になることはない。

選択肢間の閾値では、いくつか特徴的な症状項目が Location 1 で認められ、表中で太字表記した。これは選択肢の 0 (まったくない) と 1 (まれにある) ~ 4 (いつもある) の境界点を示す  $\theta$  値であるが、第1因子の#19 あご痛み、第2因子の#6 日常生活支障、#11 膀胱不快感、#25 骨盤痛み、第3因子の#3 不安発作の5項目では 1.0 を超えていた。これは、潜在特性値が標準化得点に準拠して推定されていることを考えると、選択肢の 1 (まれにある) 以上の回答頻度が著しく低いことを反映している。これらの項目以外は Location 2 あたりがその  $\theta$  値である。今後、この閾値の間隔等についても検討していく予定である。

表3の右側に IRT モデルにおける各項目の適合度を示す。特に参照すべきは InFit の方であるが、いずれも 0.7~1.3 の範囲にあり、適合していると云える。なお、#16 ゆううつは 0.7 より低い値となっているが、これは過剰適合(切れ味が良すぎることを)を示しており、問題にはならない。

### 4. CSI-J の DIF 検討(表4)

地域住民と各医療施設の外来患者の回答から DIF を検討すると、各機関が主に診ている患者の主訴に関係する症状項目で過大表出 DIF がみられることがわかる。すなわち、表の左側から順に、整形外科なら#2 筋骨格痛み、不眠外来なら#22 むずむず脚、歯科なら#19 あごの痛み等々である。

頭痛外来では、共通して#10 頭痛、#20 匂い過敏、#7 光過敏と環境過敏の傾向が顕著であることがうかがわれ、さらに物質過敏の患者では、#20 匂い過敏の偏相関係数は 0.5 を超える顕著な DIF となり、#7 光過敏も高かった。このように、患者の主訴は、心理測定法的特性の評価では、DIF という判断になっていることが分かった。

### 5. CSI-J に基づく頭痛患者の決定木分析(図1)

CSS 患者の多様性を鑑み、頭痛患者に限定して、一般住民との識別がどのように可能なのかを検討するために、決定木分析を行った。この分析で選抜されていった症状項目は、順に#10 頭痛、#7 光過敏、#14 かゆみ・発疹、#20 匂い過敏・・・と表4の DIF 検出であがってきた症状項目が、識別のキーになっていた。

#### (成果の概要)

地域住民および7医療施設・1患者団体の臨床外来患者(計約5,000名)の回答データをもとに CSI-J (25項目)の COSMIN チェックを行った。その結果、①CSI-J は3因子構造(大まかには「首から上(上半身)の痛みと過敏」・「それ以外(下半身)の痛み」・「メンタル」)で構成されること、②項目反応理論分析(多値型段階反応モデルの多母集団解析)に基づく各項目の心理測定法的特性(識別力・閾値)は良好であること、③地域住民と各医療施設の外来患者の回答から DIF を検討すると、各機関が主に診ている患者の主訴に関係する症状項目で過大表出 DIF がみられること、④決定木分析で頭痛患者と一般住民との識別ルートを探索すると、DIF 項目が識別のキー項目となっていることなどを明らかにした。

従来の考え方では、DIF 項目は測定誤差を生じさせるものと判断されるが、この DIF の発現こそが臨床群の評価・診断には重要な情報をもたらすことがうかがわれ、最大公約数的な測定尺度の見方ではなく、キーとなる項目のウェイトを踏まえた判定評価アルゴリズムのような方法が望ましいと思われる。

### D. 考察

令和4年度の研究として、中枢性感作症候群の国際的な標準測度となっている CSI-J に対する外来患者と一般地域住民の回答データを用いて、COSMIN チェックを行い、CSI-

Jが首から上の痛み因子、それ以外の（首から下の）痛み因子、メンタル因子により構成されていることを明らかにした（表2）。これは、約1,000名の臨床患者の回答を含んだこれまでの因子分析研究で最も大きな標本サイズでの解析であり、今後のCSI-Jの下位尺度はこの3尺度を用いることが適当であると考えられる。

IRT解析に多母集団モデルを用いたが、明らかに特性値が異なるであろうことを考えれば、多母集団の設定は適切だが、筆者の知る限り、CSI-JのIRT解析に多母集団モデルを適用したのは今回が初めての試みである。因子軸に係る項目群で別々に実行したIRTに基づく項目特性のうち、識別力はいずれも良好で、メンタル因子に関する項目などでは非常に高い識別力が確認された（表3）。

一方、閾値の方では、かなり高い潜在特性水準にならないと該当回答が出現しない項目がいくつか散見された。これは、臨床症状を測定する尺度の場合、仕方がない現象で、一般にはほとんどない症状でも、臨床のケースでは評価すべき状態であることによる。ただ、その次以降の閾値との間隔に関しては、今回は十分な検討ができておらず、選択肢の表現や併合等の今後の検討課題としたい。

DIFという測定バイアスの一種を探索的に検討したが（表4）、各医療機関が主に診ている患者の主訴に関係する症状項目で過大表出が確認された。心理測定法的特性の評価では、DIFが検出された項目は、測定バイアスの元凶として尺度から除かれたり、何らかの改訂を行い、DIFを生じないようにするのが通例である。しかし、この方法論は、いわゆるパーソナリティテストのように、誰にでもある程度存在する状況の測定評価の場合の話であって、CSS患者のように臨床症状をとらえようとする場合には、必ずしも適合しない手続きなのではないだろうか。この点については、臨床用測定尺度のCOSMINチェックの視点としては、非常に重要な要素になりうるので、今後の検討課題としたい。

決定木分析の試行でわかったことは、ほんの数項目で、過半数の患者は正しく分類されるということである（図1）。その一方で、割合としては小さいが、元のサイズが大きいため、かなりの数の一般住民もそこに含まれるということも確認された。このトレードオフの関係は、どんなスクリーニング検査でも認められる現象で、ある意味避けられないものである。ただし、今回の試行では、年齢等

の交絡しうる要因を踏まえることなく、単純化した形で実施していたものである。今後、この貴重なデータを生かして、デモグラフィック要因等を考慮した評価アルゴリズムを構築していきたいと考えている。

COSMINの評価領域に『反応性 Responsiveness』がある。時間経過とともに測定尺度のスコア変化を捉え評価する領域であるが、因子のスコア（評定値でもIRTの $\theta$ 値でも）の変動パターンから、このようなCSSの病態に関する理解が得られる可能性もあると思われる。さらに、回答選択肢のスコアリングによっても尺度がもたらす情報量や鋭敏な $\theta$ のレベル等も異なることが知られている（Iwata et al., 2019）。すべての項目で5段階リカートスコアリングが最適な配点とは言えない可能性もある。今後さらに検討する必要がある。

CSSは難治性であり、一般地域住民の中にも、その症状に苦しむ人は少なからず存在すると思われる。精度の高い測定尺度・評価法を構築し、地域における症状保有率や直接・間接の関連因子の解明につなげていくとともに、臨床患者のデータとの対比から各CSS病態の疾病概念の明確化や鑑別診断の一助につなげていきたい。

## E. 結論

地域住民および7医療施設・1患者団体の臨床外来患者（計約5,000名）の回答データをもとにCSI-JのCOSMINチェックを行った。その結果、①CSI-Jは3因子構造（大まかには「首から上（上半身）の痛みと過敏」・「それ以外（下半身）の痛み」・「メンタル」）で構成されること、②IRT分析に基づく各項目の心理測定法的特性（識別力・閾値）は良好であること、③地域住民と各医療施設の外来患者の回答からDIFを検討すると、各機関が主に診ている患者の主訴に関係する症状項目に過大表出DIFが見られること、④決定木分析で頭痛患者と一般住民との識別ルートを探索すると、DIF項目が分類のキーとなっているが、数項目で多くが正しく分類されることなどを明らかにした。今後、この貴重なデータを生かして、デモグラフィック要因等を考慮した評価アルゴリズムの構築を試みたいと考えている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

岩田 昇. 中枢神経感作症候群の測定ツール

CSI (Central Sensitization Inventory)の地域住民における COSMIN チェックの試み. 社会医学研究 40 (1): 103-109, 2023.

## 2. 学会発表

岩田 昇, 春山康夫, 小橋 元. 中枢神経感作症調査票を用いた慢性疼痛患者の特徴抽出の試み. 日本健康心理学会第35回大会, 2022年11月, 仙台.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当せず。

## H. 参考文献

- Iwata N, Kumagai R, Saeki I. Do mothers and fathers assess their children's behavioral problems in the same way as do their children?: an IRT investigation on the Strengths and Difficulties Questionnaire. *Japanese Psychological Research* 2020; 62: 87-100. (doi: 10.1111/JPR.12268)
- Iwata N, Tsutsumi A, Wakita T, Kumagai R, Noguchi H, Watanabe N. The effect of alternative scoring procedures on the measurement properties of a self-administered depression scale: an IRT investigation on the CES-D scale. *European Journal of Psychological Assessment* 2019; 35: 55-62. (doi: 10.1027/1015-5759/a000371)
- 熊谷龍一. 統合的 DIF 検出方法の提案 – “EasyDIF”の開発 –. *心理学研究* 2012; 83: 35-43. (doi: 10.4992/jjpsy.83.35)
- 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 (CSI). *Pain Practice* 2012; 12: 276-285. (doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x)
- Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, Bouter LM, de Vet HC. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an inter-national Delphi study. *Quality of Life Research* 2010; 19: 539-549. (doi: 10.1007/s11136-010-9606-8)
- Neblett R. The Central Sensitization Inventory: a user's manual. *Journal of Applied Biobehavioral Research* 2018; 23: e12123. (doi: 10.1111/jabr.12123)
- 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* 2018; 13: e0200152. (doi: 10.1371/journal.pone.0200152)
- Clauser BE, Mazor KM. Using statistical procedures to identify differential item functioning test items. *Educational Measurement: Issues and Practice* 1998; 17: 31-44. (doi: 10.1111/j.1745-3992.1998.tb00619.x)
- Holland PW, Thayer DT (1988). Differential item performance and the Mantel-Haenszel procedure. In: Wainer H, Baun HI. (Eds.), *Test Validity*. Erlbaum, Hills-dale, NJ, 1988: pp. 129-145.
- Iwata N (2002). Are the Japanese more depressed than the U.S. individuals? – an IRT-DIF study –. In: (eds.) H. Yanai, A. Okada, K. Shigemasu, Y. Kano, J.J. Meulman, “New Developments on Psychometrics” pp. 231-238, Springer-Verlag: Tokyo.
- Iwata N, Buka S (2002). Race/ethnicity and depressive symptoms: a cross-cultural/ethnic comparison among university students in East Asia, North and South America. *Social Science & Medicine* 55: 2243-2252 (doi: 10.1016/S0277-9536(02)00003-5).
- Samejima, F. (1969). Estimation of latent ability using a response pattern of graded scores. *Psychometrika Monograph* 1969; Supplement 17: 1-100. (doi: 0.1007/BF03372160)

表 1 CSI-J 調査参加者のデモグラフィックス、CSI-Jおよび下位尺度ごとの平均得点、得点に基づく段階評価

	協力施設・団体 (主な症状)										合計
	地域住民	京都橋大 (整形外科)	神経研究所 (不眠)	愛知大 (歯科)	獨協医大 (頭痛)	東邦大 (心療内科)	富永病院 (頭痛)	MCS患者会 (物質過敏)	九州大 (痛み外来)		
人数	3932	48	57	25	94	121	156	455	37	4925	
男性	1904	11	26	8	23	38	15	72	6	2103	
女性	2028	37	31	17	71	83	141	383	31	2822	
平均年齢	59.8 (17.6)	68.0 (19.4)	55.8 (12.6)	60.8 (13.0)	45.0 (12.8)	57.3 (15.4)	47.8 (12.5)	50.2 (13.8)	49.2 (11.0)	58.1 (17.4)	
CSI-J 平均値	18.2 (13.2)	25.9 (14.2)	29.7 (12.6)	31.1 (19.3)	32.0 (15.3)	33.0 (18.4)	34.4 (15.7)	44.0 (19.1)	60.0 (17.4)	22.4 (16.7)	
95%信頼 下限	17.8	21.8	26.3	23.3	28.8	29.7	32.0	42.2	54.2	21.9	
区間 上限	18.6	30.0	33.1	38.9	35.1	36.3	36.9	45.7	65.8	22.8	
第1因子 (9項目)	7.0 (5.6)	7.9 (4.6)	11.5 (6.1)	14.1 (8.2)	16.5 (6.5)	13.5 (7.8)	17.2 (6.8)	19.5 (7.8)	24.0 (7.2)	9.0 (7.4)	
頭痛・顎顔面痛・過敏	6.8	6.5	9.9	10.8	15.2	12.1	16.1	18.8	21.6	8.8	
95%信頼 下限	7.2	9.2	13.1	17.4	17.9	14.9	18.3	20.3	26.4	9.2	
区間 上限	5.9	11.0	9.5	8.9	8.0	9.2	8.3	12.5	21.2	6.9	
第2因子 (9項目)	5.3 (5.3)	6.8 (6.8)	4.6 (4.6)	6.7 (6.7)	6.2 (6.2)	6.2 (6.2)	5.7 (5.7)	7.6 (7.6)	5.6 (5.6)	6.1 (6.1)	
痛み・泌尿器系・加齢症状	5.7	9.0	8.3	6.2	6.7	8.1	7.4	11.8	19.4	6.8	
95%信頼 下限	6.1	13.0	10.8	11.6	9.2	10.3	9.2	13.2	23.1	7.1	
区間 上限	3.6 (3.6)	5.9 (4.0)	5.8 (4.2)	6.0 (4.8)	6.2 (4.5)	7.7 (5.2)	6.8 (4.8)	9.1 (4.7)	11.6 (4.7)	4.5 (4.3)	
第3因子 (5項目)	3.5	4.8	4.7	4.1	5.3	6.8	6.0	8.7	10.0	4.4	
うつ症状	3.7	7.1	6.9	7.9	7.2	8.7	7.5	9.6	13.1	4.6	
95%信頼 下限	3.6	7.1	6.9	7.9	7.2	8.7	7.5	9.6	13.1	4.6	
区間 上限	3198 (82)	29 (60)	31 (56)	14 (54)	45 (48)	59 (48)	61 (39)	116 (25)	2 (5)	3555 (72)	
Grades (人数, (%))	443 (11)	10 (21)	15 (27)	4 (15)	19 (20)	23 (19)	39 (25)	84 (18)	1 (3)	638 (13)	
Subclinical (0-29)	150 (4)	7 (15)	6 (11)	4 (15)	19 (20)	18 (15)	31 (20)	89 (19)	3 (8)	327 (7)	
Mild (30-39)	80 (2)	2 (4)	1 (2)	2 (8)	5 (5)	12 (10)	15 (10)	67 (15)	11 (30)	195 (4)	
Moderate (40-49)	41 (1)	0 (0)	2 (4)	2 (8)	5 (5)	11 (9)	11 (7)	101 (22)	20 (54)	193 (4)	
Severe (50-59)											
Extreme (60+)											



表2 地域住民における日本語版CSI-Jの因子構造 (探索的カテゴリカル因子分析・最尤法プロマックス回転)

	2021年度地域住民調査データ (n=3,944)				地域住民および外来患者データ (n=4,949)		
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3
	ストレス・頭 痛・顎顔面痛	筋骨格系 張り・痛み	泌尿器系・ 加齢症状	うつ症状	頭痛・顎顔面 痛・過敏	痛み・泌尿器 系・加齢症状	うつ症状
10 頭痛	<b>.64</b>	.20	-.19	.05	<b>.77</b>	-.13	.10
18 首肩筋肉張り	<b>.44</b>	<b>.48</b>	-.11	.01	<b>.71</b>	.15	-.03
20 匂い過敏	<b>.60</b>	.00	.07	-.04	<b>.62</b>	.01	.13
4 歯ぎしり	<b>.58</b>	.03	-.13	.05	<b>.59</b>	-.09	.15
19 あご痛み	<b>.58</b>	.17	.23	-.21	<b>.58</b>	.27	-.07
1 疲れ残る	<b>.42</b>	.27	-.21	.36	<b>.53</b>	-.01	.33
15 ストレスで症状悪化	<b>.66</b>	-.07	.04	.31	<b>.48</b>	.00	<b>.47</b>
7 光過敏	.22	.16	.25	.08	<b>.41</b>	.24	.10
24 ト라우マ経験	<b>.45</b>	-.16	.24	.15	.30	.14	.29
5 下痢・便秘	.27	.11	.14	.15	.26	.18	.21
14 かゆみ・発疹	.34	.04	.15	.10	.25	.18	.19
9 全身痛み	-.02	<b>.63</b>	.36	-.10	.30	<b>.75</b>	-.24
6 日常生活支障	-.25	.25	<b>.54</b>	.16	-.05	<b>.69</b>	.08
11 膀胱不快	.14	.00	<b>.71</b>	-.10	-.08	<b>.66</b>	.07
23 想起困難	-.12	.08	<b>.54</b>	.23	-.19	<b>.62</b>	.24
21 頻尿	.00	-.03	<b>.70</b>	-.05	-.12	<b>.62</b>	.10
25 骨盤痛み	.09	<b>.41</b>	.34	-.12	.23	<b>.62</b>	-.17
2 筋骨格痛み	.10	<b>.61</b>	.12	-.02	<b>.46</b>	<b>.52</b>	-.19
22 むずむず脚	.27	.12	.36	.10	.12	<b>.43</b>	.19
8 疲れ易い	.05	.39	.20	.32	.29	<b>.42</b>	.20
16 憂うつ	<b>.48</b>	-.17	-.01	<b>.67</b>	.19	-.07	<b>.84</b>
17 元気ない	.26	.03	.05	<b>.72</b>	.14	.13	<b>.74</b>
13 集中困難	.03	.05	.32	<b>.53</b>	.01	.39	<b>.51</b>
3 不安	<b>.48</b>	-.09	.16	.28	.28	.11	<b>.44</b>
12 不眠	.26	.20	.04	.31	.27	.17	.33
因子間相関							
F2	.48	—			.57	—	
F3	.42	.48	—		.60	.59	—
F4	.45	.45	.45	—			

\* カテゴリカルデータの探索的因子分析 (最尤法プロマックス回転)

表3 多値型IRT (段階反応モデル)によるCSI-J各項目の項目特性値

	識別力	閾値				項目適合度	
	Slope	Location1	Location2	Location3	Location4	OutFit	InFit
<b>Factor 1: 頭痛・顎顔面痛・過敏</b>							
10 頭痛	1.65 (.04)	0.05 (.02)	1.00 (.02)	1.99 (.03)	2.98 (.05)	0.82	0.91
18 首肩筋肉張り	1.81 (.04)	-0.45 (.02)	0.47 (.02)	1.25 (.02)	2.04 (.03)	0.75	0.84
20 匂い過敏	1.66 (.04)	0.89 (.02)	1.64 (.03)	2.21 (.04)	2.58 (.04)	0.85	0.92
4 歯ぎしり	1.16 (.03)	0.63 (.03)	1.61 (.03)	2.57 (.04)	3.46 (.06)	0.89	0.92
19 あご痛み	1.37 (.04)	<b>1.83</b> (.04)	2.64 (.05)	3.51 (.07)	4.18 (.09)	0.65	0.88
1 疲れ残る	1.66 (.03)	-0.86 (.03)	0.58 (.02)	1.67 (.03)	2.59 (.04)	0.81	0.86
15 ストレスで症状悪化	1.88 (.04)	0.25 (.02)	1.18 (.02)	2.02 (.03)	2.74 (.05)	0.76	0.84
7 光過敏	1.22 (.03)	0.67 (.03)	1.62 (.03)	2.52 (.04)	3.30 (.06)	0.92	0.94
2 筋骨格痛み	1.18 (.03)	-0.38 (.03)	0.89 (.03)	2.16 (.04)	3.20 (.06)	0.88	0.94
<b>Factor 2: 痛み・泌尿器系・加齢症状</b>							
9 全身痛み	2.48 (.06)	0.59 (.02)	1.30 (.02)	2.02 (.03)	2.57 (.04)	0.55	0.76
6 日常生活支障	1.63 (.06)	<b>1.80</b> (.03)	2.41 (.04)	3.11 (.06)	3.57 (.08)	0.82	0.92
11 膀胱不快	1.29 (.04)	<b>1.40</b> (.03)	2.42 (.04)	3.51 (.07)	4.61 (.12)	0.77	0.94
23 想起困難	1.27 (.03)	-0.23 (.03)	1.30 (.03)	2.82 (.05)	3.78 (.08)	0.86	0.94
21 頻尿	1.14 (.03)	0.61 (.03)	1.57 (.03)	2.48 (.04)	3.37 (.06)	0.91	0.99
25 骨盤痛み	1.52 (.04)	<b>1.05</b> (.02)	1.70 (.03)	2.45 (.04)	3.10 (.06)	0.85	0.90
2 筋骨格痛み	1.77 (.04)	-0.24 (.02)	0.74 (.02)	1.68 (.03)	2.45 (.04)	0.79	0.88
22 むずむず脚	1.33 (.04)	0.97 (.03)	1.93 (.03)	2.98 (.05)	3.73 (.08)	0.85	0.95
8 疲れ易い	1.86 (.04)	-0.39 (.02)	0.73 (.02)	1.69 (.03)	2.31 (.04)	0.78	0.88
<b>Factor 3: うつ症状</b>							
16 憂うつ	<b>4.07</b> (.08)	-0.06 (.01)	0.85 (.01)	1.77 (.03)	2.54 (.05)	0.47	<b>0.62</b>
17 元気がない	<b>3.75</b> (.07)	-0.21 (.02)	0.85 (.02)	1.81 (.03)	2.44 (.04)	0.57	0.74
13 集中困難	1.74 (.04)	-0.09 (.02)	1.16 (.02)	2.35 (.04)	3.11 (.06)	0.83	0.98
15 ストレスで症状悪化	2.25 (.05)	0.17 (.02)	0.99 (.02)	1.76 (.03)	2.41 (.04)	0.81	0.93
3 不安	1.60 (.04)	<b>1.06</b> (.03)	1.90 (.04)	2.89 (.06)	3.69 (.08)	0.73	0.93

表4. IRTモデルで推定した各潜在特性値( $\theta$ )を制御した偏相関係数に基づくDIF検討

	協力施設・団体 (主な症状)							
	京都橋大 (整形外科)	神経研究所 (不眠)	愛知大 (歯科痛)	獨協医大 (頭痛)	東邦大 (心療内科)	富永病院 (頭痛)	MCS患者会 (物質過敏)	九州大 (痛み外来)
Factor 1: 頭痛・顎顔面痛・過敏 (偏相関: $\theta_{F1}$ 制御)								
10 頭痛	-0.053	-0.002	-0.007	<b>.227</b>	.036	<b>.276</b>	-0.040	.009
18 首・肩の張り	.007	.007	.026	-0.069	-0.007	-0.022	-0.077	-0.011
20 匂い過敏	-0.034	.009	.002	<b>.182</b>	.039	<b>.152</b>	<b>.556</b>	.030
4 歯ぎしり	-0.060	.019	.061	.020	.031	.049	.071	.089
19 あご痛む	-0.029	-0.038	<b>.179</b>	-0.048	-0.001	-0.037	.065	<b>.132</b>
1 残遺疲労	-0.028	.063	-0.038	-0.014	-0.007	-0.029	-0.055	.022
15 ストレスで症状悪化	.034	.028	-0.006	-0.057	.075	-0.036	.099	.061
7 光過敏	-0.015	-0.014	-0.013	<b>.171</b>	.044	<b>.160</b>	<b>.143</b>	.073
2 筋肉硬さ痛み	<b>.117</b>	-0.039	.017	-0.056	-0.011	-0.083	-0.033	.116
F1 評定平均値	-0.018	.017	.096	<b>.184</b>	<b>.101</b>	<b>.222</b>	<b>.373</b>	<b>.257</b>
Factor 2: 痛み・泌尿器系・加齢症状 (偏相関: $\theta_{F2}$ 制御)								
9 全員痛み	.027	-0.073	.013	.000	.017	-0.023	.006	<b>.205</b>
6 ADL	.014	-0.064	-0.014	-0.048	-0.024	-0.038	<b>.111</b>	.070
11 膀胱不快感	-0.020	-0.059	-0.008	-0.023	-0.036	-0.055	-0.055	-0.006
23 想起困難	-0.018	.005	-0.015	-0.053	-0.028	-0.078	.039	-0.027
21 頻尿	.025	.034	.018	-0.043	.031	.007	.068	-0.044
25 骨盤痛	.068	-0.003	-0.014	-0.011	.000	-0.034	-0.011	<b>.111</b>
2 筋肉硬さ痛み	.056	-0.023	.034	.036	.030	.042	.076	.084
22 むずむず脚	.046	<b>.338</b>	-0.028	.005	-0.001	.004	.000	.068
8 易疲労性	<b>-.113</b>	-0.003	.027	<b>.107</b>	.061	<b>.134</b>	<b>.107</b>	.035
F2 評定平均値	.041	.087	.010	-0.012	.031	-0.009	<b>.153</b>	<b>.198</b>
Factor 3: うつ症状 (偏相関: $\theta_{F3}$ 制御)								
16 悲しい・憂うつ	-0.018	-0.043	-0.018	-0.036	-0.037	-0.028	-0.083	-0.044
17 元気でない	.020	-0.013	-0.015	.007	.001	-0.010	-0.016	.008
13 集中困難	.025	.034	.029	.012	.016	-0.004	<b>.123</b>	.070
15 ストレスで症状悪化	-0.009	.045	.022	.058	.084	<b>.109</b>	<b>.240</b>	<b>.126</b>
3 不安発作	.017	-0.021	.015	.007	<b>.101</b>	.027	.043	<b>.114</b>
F3 評定平均値	.023	.019	.032	.044	<b>.124</b>	.079	<b>.242</b>	<b>.200</b>

制御変数: 各因子の $\theta$ 値, 施設(施設/地域住民=1/0)と各項目との偏相関係数

0.100以上の偏相関を太字表記した(過大表出のDIF, マイナスの係数の場合には過小表出のDIF)

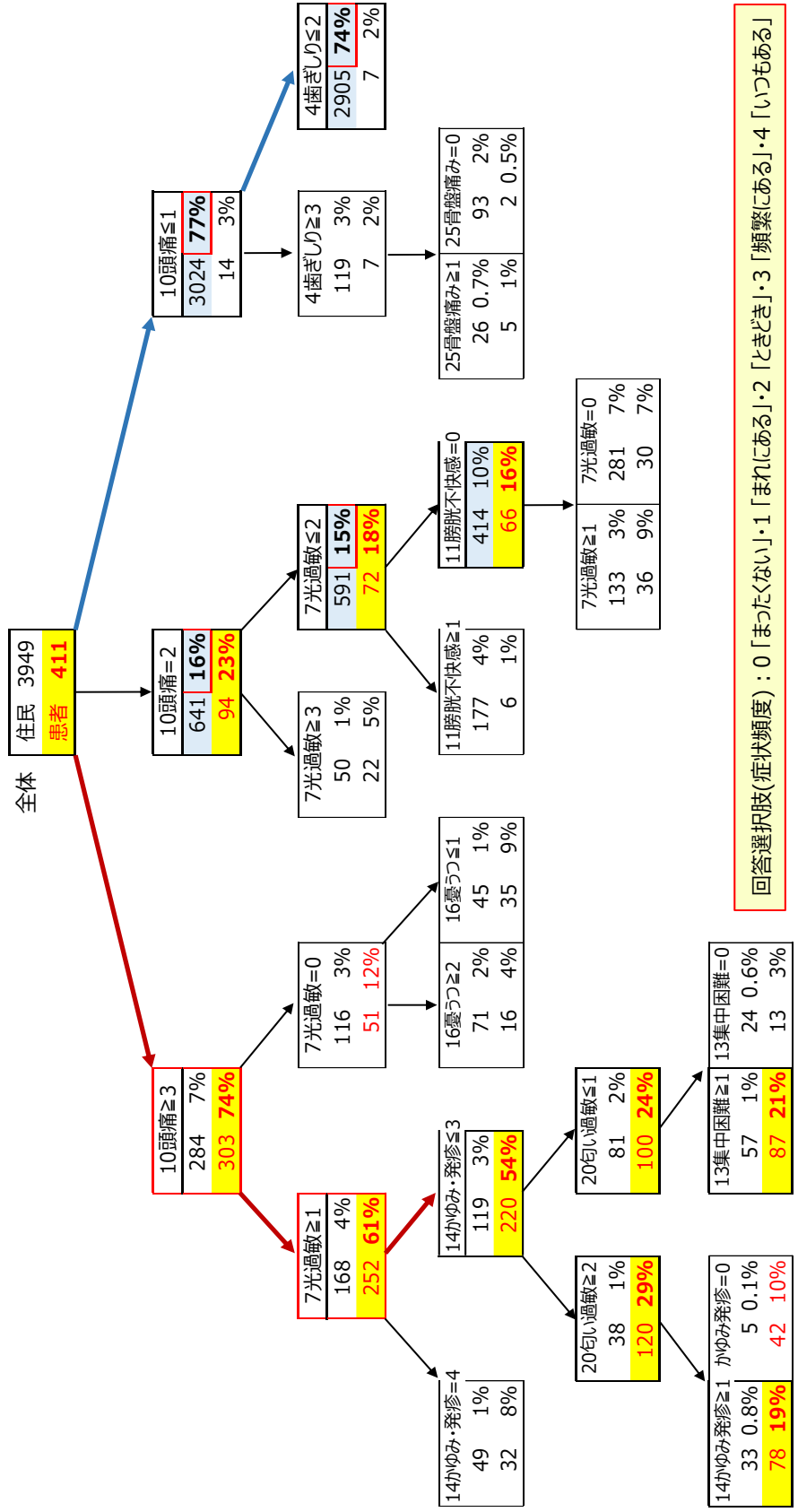


図 1. CSI-J 項目による慢性疼痛患者と一般地域住民の分類木 (決定木分析)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

中枢感作と片頭痛との関連

研究分担者 鈴木 圭輔 獨協医科大学・医学部・教授

研究要旨

【目的】中枢感作は神経疾患を含む様々な疾患の慢性化や重症化に関与している。神経疾患の中では中枢感作は日常生活に支障をきたす片頭痛やレストレスレッグス症候群との関連が示唆されている。また片頭痛やレストレスレッグス症候群との間にも関連性が報告されている。

【方法】中枢感作と片頭痛との関連に関して文献検索を行い、我々の研究結果を含め総説としてまとめた。

【結果】中枢感作と片頭痛との関連について、病態生理学的側面や臨床研究からのエビデンスを含めて概説した。中枢感作は片頭痛の慢性化や重症化およびその病態との関連性が示唆された。

【結論】片頭痛における中枢感作の適切なスクリーニングとマネジメントは片頭痛患者の生活の質の向上に寄与する可能性がある。

A. 研究目的

中枢感作とは体性感覚系の変化に伴う痛覚系および痛覚経路の異常により、軽い刺激が強い疼痛として認識される状態である。その主な特徴は 1) 病状や損傷に不釣り合いな重度の痛みとそれに関連した障害、2) 広汎な痛みの分布、アロディニア(異痛症)、感覚過敏、3) 筋骨格系と関連しない感覚の過敏である(Nijs, Pain Physician, 2014)。中枢感作に関連する疾患には片頭痛、レストレスレッグス症候群のほか、線維筋痛症、慢性疲労症候群、過敏性腸症候群、顎関節症などが含まれる。本研究では中枢感作と片頭痛およびレストレスレッグス症候群との関連性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

中枢感作と片頭痛との関連を明らかにするため、PUBMED や Web of Science より文献検索を行い narrative review を行った。

C. 研究結果

疼痛、神経、精神疾患患者 551 例(男性 197/女性 364 例、年齢 57.1±18.0 歳)を対象に central sensitization inventory (CSI) 日本語版を使用した多施設調査では、中枢神経感作のある群(CSI-A≥40)では、中枢神経感作がない群よりも痛みの重症度や痛みによる支障度、抑うつ症状が重度であった。交絡因子を補

正した共分散分析では、CSI-A スコアが高い程、痛みによる支障度や抑うつ症状が重度であり、中枢神経感作関連疾患の合併が多くみられた(Suzuki et al, Pain Res Manag, 2021)。片頭痛患者 186 例と年齢・性別をマッチした健常者 186 例を対象にした患者対照研究では中枢神経感作は片頭痛患者において健常群より3倍高率にみられた(21.0% 対 8.6%)。中枢感作合併のある片頭痛患者は(CSI-A≥40)、非合併片頭痛患者に比べ、喫煙、慢性片頭痛、レストレスレッグス症候群の合併率が高く、抑うつ症状や疼痛スコアが高かった。多変量解析により、片頭痛患者における中枢感作の決定因子は RLS 有無(AOR, 28.471; 95% CI 6.438-125.918; p < 0.001) および痛みによる支障度スコア(AOR, 1.398; 95% CI 1.061-1.843; p = 0.017)であった(Suzuki et al, J Neurol, 2021)。片頭痛患者 95 例(男 14 名、女 81 名、年齢 45.4±12.4 歳)を対象にした横断研究では化学物質過敏症がある群はない群に比べ、光過敏、臭い過敏、視覚性前兆、感覚性前兆、中枢性感作の合併率が高く、頭痛による支障度が高かった(Suzuki et al, J Occup Health, 2022)。片頭痛患者 373 人の検討では、42.4%が頭部自律神経症状を有し、頭部自律神経症状を有する患者は、頭部自律神経症状を有しない患者に比べて皮膚アロディニアの割合が高かった(31.6%と 17.2%)(Danno et al, Headache, 2020)。

#### D. 考察

中枢感作は、三叉神経脊髄路核尾側亜核の神経細胞の異常な興奮と関連している。一方皮膚アロディニアは片頭痛発作時の中枢感作の徴候と考えられる。片頭痛患者では、片頭痛発作時に皮膚疼痛閾値の低下およびレーザー誘発脳電位の増加が観察され、中枢感作の関与が示唆されている。中枢感作は片頭痛における痛みの増幅や慢性化に関与していると考えられる。

三叉神経節ニューロンに多く含まれるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)は片頭痛の発生に重要な役割を担っている。CGRPは三叉神経節で分泌され、隣接するニューロンやサテライトグリア細胞と相互作用して2次ニューロンの中枢感作を促進することにより、末梢感作を持続させると考えられる。片頭痛患者は、痛覚、嗅覚、視覚刺激に対して非典型的な脳の活性化を示すことが報告されている。また片頭痛患者では、臭い刺激により大脳辺縁系が活性化し、視覚刺激では視覚皮質が活性化する。

ある臨床研究では皮膚アロディニアの存在はCGRP受容体モノクローナル抗体であるエレヌマブへの反応性に関連していた。CGRPの放出は中枢感作の増強に関与している可能性がある。動物実験では、皮質拮延性抑制による中枢三叉神経血管ニューロンの感作はCGRPモノクローナル抗体フレマネズマブの投与により阻止された。

#### E. 結論

中枢感作は片頭痛の慢性化や重症化およびその病態との関連性が示唆された。片頭痛における中枢感作の適切なスクリーニングとマネジメントは片頭痛患者の生活の質の向上に寄与する可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Haruyama Y, Kobashi G, Sairenchi T, Uchiyama K, Yamaguchi S, Hirata K: Central sensitization in neurological, psychiatric and pain disorders: a multicenter case-controlled study. *Pain Res Manag*. 2021;6656917.eCollection 2021.
- 2) Suzuki K, Suzuki S, Haruyama Y, Okamura M, Shiina T, Fujita H, Kobashi G, Sairenchi T, Uchiyama K, Hirata K: Central sensitization in migraine is related to restless legs syndrome. *J Neurol* 268(4): 1395-1401, 2021.
- 3) Suzuki K, Okamura M, Haruyama Y, Suzuki S, Shiina T, Kobashi G, Hirata K: Exploring the contributing factors to multiple chemical sensitivity in patients with migraine. *J Occup Health* 64 (1):e12328, 2022.
- 4) Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, Kobayashi S, Hirata K: Central Sensitization in Migraine: A Narrative Review. *J Pain Res* 15: 2673-2682, 2022.
- 5) 鈴木圭輔, 春山康夫: 中枢神経感作とは何か? 原因不明の様々の症状に立ち向かう疫学研究から見えてきたこと. *日本健康教育学会誌* 31(1): 14-20, 2023.

#### G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

一般住民、神経性患者及び化学物質過敏症・電磁波過敏症患者における  
中枢神経感作と化学物質反応に関する検討：多施設共同疫学研究

研究分担者 春山康夫 獨協医科大学研究連携支援センター

研究要旨

本研究では、「年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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究」の2020～2023年度に収集したデータにおける、一般住民群、患者集団群及び化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー群の中枢神経感作と化学物質反応との関連を検討することを目的として解析を行った。その結果、①一般住民群、患者集団群及び化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー群の中枢神経感作の有病率は、それぞれ6.4%、37.1%と55.8%であった。②ロジスティック回帰モデルの多変量分析により患者集団群と電磁波過敏症患者または患者会メンバー群における8つの化学物質に対する反応の強さと中枢神経感作とそれぞれの関連が示唆された。今後の課題として、性別、疾患別における中枢神経感作と化学物質反応との関連を検討してみる必要があるだろう。今後も引き続き更なる解析を進める予定である。

A. 研究目的

「年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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究」（以下：中枢感作研究班）は、2020～2023年にかけて地域の一般住民、医療施設の神経系疾患及び患者会に対して統一したアンケート調査票よりデータを収集し、データベース化した。本データベースは、中枢感作研究班の研究責任者小橋元をはじめ、研究分担者、井上雄一、鈴木圭輔、竹島多賀夫、西原真理、端詰勝敬、細川昌子、森岡周、春山康夫と研究協力者北條祥子、柳原万里子、重藤隼人、内山浩志などの協力により実施し、2023年度末までは、4992人分のデータを収集し、データベースを完了した。

本研究では、このデータベースにおける、①分析対象者の記述統計、②中枢神経感作と化学物質反応との関連を解析・検討することを目的とした。

B. 研究方法

研究デザインは横断研究を用いた。対象者は、中枢感作研究班のデータベースに登録された4992人のうち、性、年齢及び中枢神経感作を評価するCSI-A(Central Sensitization Inventory Part A)の欠損のある者を除いた4436人を住民群(RG)、患者群(PG)及び化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー(MG)を分けて、分析対象者とした(図

1)。

一般属性の項目は、年齢、性別、喫煙、飲酒、コーヒー摂取、同居状況、仕事状況、身体活動、睡眠時間、日常のストレスをとした。中枢神経感作は、CSI-Aの25項目を用いた。図2では、化学物質反応を評価するQEESI(Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory)の身の回りの化学物質と症状に関する反応は0-10段階を用いた。

統計解析は、連続変数(平均と標準偏差)及びカテゴリー変数(度数とパーセント)を表記し、分析対象者の属性集団(RG、PGとMG)の違いは、分散分析またはカイ二乗検定を用いて解析した。

CSI-Aの25項目毎に0-4点より合計した点数と40点以上(中枢神経感作を保有する)を使用した。化学物質反応は、図2に示したようにQEESI(Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory)の身の回りの化学物質と症状の0-10段階の反応から、R0(全く反応なし)、R1(弱い反応)、R2(中程度反応)及びR3(強い反応と動けないほどの反応)の4群に分けて、CSI-Aの平均得点の記述統計を行い、また、分析対象者の属性集団(全体、RG、PGとMG)における化学物質反応の4群と中枢神経感作との関連はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。なお、多変量分析には一般属性の項目を調整因子として使用した。

すべての統計解析は、SPSS Statistics 29.0 (IBM SPSS, Inc., Tokyo, Japan) を用いた。p 値は 0.05 未満の場合に有意差ありとした。本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認 (No R-7-3) を得て、また、それぞれの医療施設の生命倫理委員会にも承認を得て実施した。全ての対象者は、本人の同意を取って調査を行った。

## C. 研究結果

### 1. データベースについて

図1に示したように、一般住民の回答者は 3,962 人で、性・年齢 (n=88) と CSI-A (n=356) の欠損値を除いて分析対象者数 3518 人 (男性: 1,746 人, 49.6%) で、RG (resident group) とした。患者回答者数は 571 人で、性・年齢 (n=12) と CSI-A (n=41) の欠損値を除いて分析対象者数 518 人 (男性: 120 人, 23.2%) で、PG (patient group) とした。化学物質・電磁波過敏症患者及び患者会メンバーの回答者数は 459 人で、性・年齢 (n=25) と CSI-A (n=34) の欠損値を除いて分析対象者数 400 人 (男性: 64 人, 16.0%) で、MG (multiple group) とした。

### 2. 対象者群と基本属性と CSI

表1では、RG、PG、MGにおける基本属性及び CSI-A の平均得点と 40 点以上の割合を示した。基本属性の全ての項目は、分析対象者 3 群においては有意違いが認められた。住民群は、男性の割合と平均年齢は高く、パートナー (配偶者を含む)、仕事をしている割合、飲酒、喫煙及びコーヒーの摂取の割合と、身体活動及びよい睡眠の割合も高かった。一方、住民群のストレス及び CSI-A の平均得点は比較的に低かった。

CSI-A の 40 点以上の割合は、RG、PG、MG においては、それぞれ 6.4%、37.1% と 55.8% であった。

### 3. 化学物質反応の強さと CSI 平均得点

図3では、QEESI の 8 つの化学物質反応の程度よる分けた 4 群 (R0, R1, R2, R3) における分析対象者全体と RG、PG、MG の 3 群の CSI-A の平均得点を示した。PG の「衣服の洗剤・柔軟剤など」の R3 を除いて、全体といずれの群における化学物質反応が強いほど CSI-A の平均得点は高くなる。また、住民群の 8 つの化学物質反応の 4 群においては、CSI-A の平均得点は低かった。MG と PG 両群の CSI-A の平均得点は近いですが、MG における「車の排

気ガス」、「ベンキ・シンナーなど」、「特定の香水・芳香剤・清涼剤など」、「マニキュア・除去液・整髪剤・ヘアスプレー・オーデコロンなど」、「衣類の洗剤・柔軟剤など」、「医療用薬品」、「特定の食べ物」の 7 つの R3 の CSI-A の平均得点が最も高く、PG は「消臭剤・漂白剤・台所用洗剤・床ワックスなど」における R3 の CSI-A の平均得点が最も高かった。

### 4. 学物質反応と中枢神経感作との関連

表2では、ロジスティック回帰モデルにより化学物質反応と中枢神経感作との関連を示した。

PG と MG における 8 つの化学物質に対する強い反応のほうが、CSI-A の 40 以上の粗オッズと調整オッズ比が高かった。また、PG と比べて、MG の CSI-A の 40 以上の粗オッズと調整オッズが比較的に高かった。

R0 に比べて、RG の「特定の香水・芳香剤・清涼剤など」「マニキュア・除去液・整髪剤・ヘアスプレー・オーデコロンなど」「医療用薬品」の R1、R2、R3 における CSI-A の 40 点以上の調整オッズ比は有意に認められたが、R3 の調整オッズ比は R2 に比べてやや低かった。

## D. 考察

本研究では、わが国においてはじめての複数疾患領域統合多施設共同疫学研究におけるデータベースを用いて、化学物質反応と中枢神経感作との関連を明らかにした。

今回は中枢神経感作 (CSI-A の 40 点以上) の有病率に関しては、一般住民群、患者集団群及び化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー群を分けて解析をした結果、それぞれ 6.4%、37.1% と 55.8% であったことは分析対象者集団の性質と一致したことが反映されたと思われる。

今回は、主に QEESI の 8 つの化学物質に対する自覚症状の反応を 4 つの群を分類して中枢神経感作との関連の解析を試みた。その結果、患者群と化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー群の化学物質に対する反応の強さと中枢神経感作 (CSI-A の 40 点以上) の有病率が有意な関連が見られた。また、患者集団に比べて化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー群の化学物質に対する反応の強さと中枢神経感作 (CSI-A の 40 点以上) の有病率との関連より強かったも分かった。一方、一般住民群における両



者の関連性は低かった。今回の研究では、化学物質への反応と中枢神経感作の関連のメカニズムに関しては検証できないが、以上の結果は、化学物質・電磁波過敏症と中枢神経感作は、メカニズムの共通点があったかもしれない。これについては、今後のさらなる検証する必要と思われる。

本研究は横断的研究デザインで、化学物質反応と中枢神経感作との関連があるが因果関係とは言えない。また、一般住民集団は、住民に対するランダムなサンプリングを行い、男女の割合はほぼ同じである。一般集団のみの解析においては選択バイアスが少ないと思うが、患者集団を比較するためには、患者集団の男性は非常に少ないことで、性別を分けて解析を進める必要になると思われる。また、患者集団の疾患別、化学物質・電磁波過敏症と電磁波過敏症を分けたサブ分析も必要になると思われる。

今回の解析は、データベースの作成を完了する時点の基本的な解析、今後は、論文作成のためには引き続き更なる解析を進めていく予定である。

#### E. 結論

一般住民群、患者集団群及び化学物質・電磁波過敏症患者または患者会メンバー群を分けて解析をした結果、それぞれ6.4%、37.1%と55.8%であった。

患者集団群と電磁波過敏症患者または患者会メンバー群における化学物質に対する反応の強さと中枢神経感作との関連が示唆

された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Suzuki K, Okamura M, Haruyama Y, Suzuki S, Shiina T, Kobashi G, Hirata K. Exploring the contributing factors to multiple chemical sensitivity in patients with migraine J Occup Health. 2022 Jan;64(1):e12328. doi: 10.1002/1348-9585.12328.

2) 鈴木圭輔, 春山康夫. 中枢神経感作とは何か? 原因不明の様々な症状に立ち向かう疫学研究から見えてきたこと. 日本健康教育学会誌 31:14-20, 2023.

##### 2. 学会発表

1) 春山康夫. 一般住民における「原因不明の様々な症状」に関する中枢神経感作症候群とは何か? 第30回日本健康教育学会. 市民公開講座. 2022年7月24日, WEB開催.

2) 春山康夫. 一般住民の「原因不明の様々な症状」に関する中枢神経感作症候群の保有率について 第63回日本社会医学会総会市民公開 特別シンポジウム. 2022年8月28日, 名古屋.

#### G. 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

図1 本研究の流れ

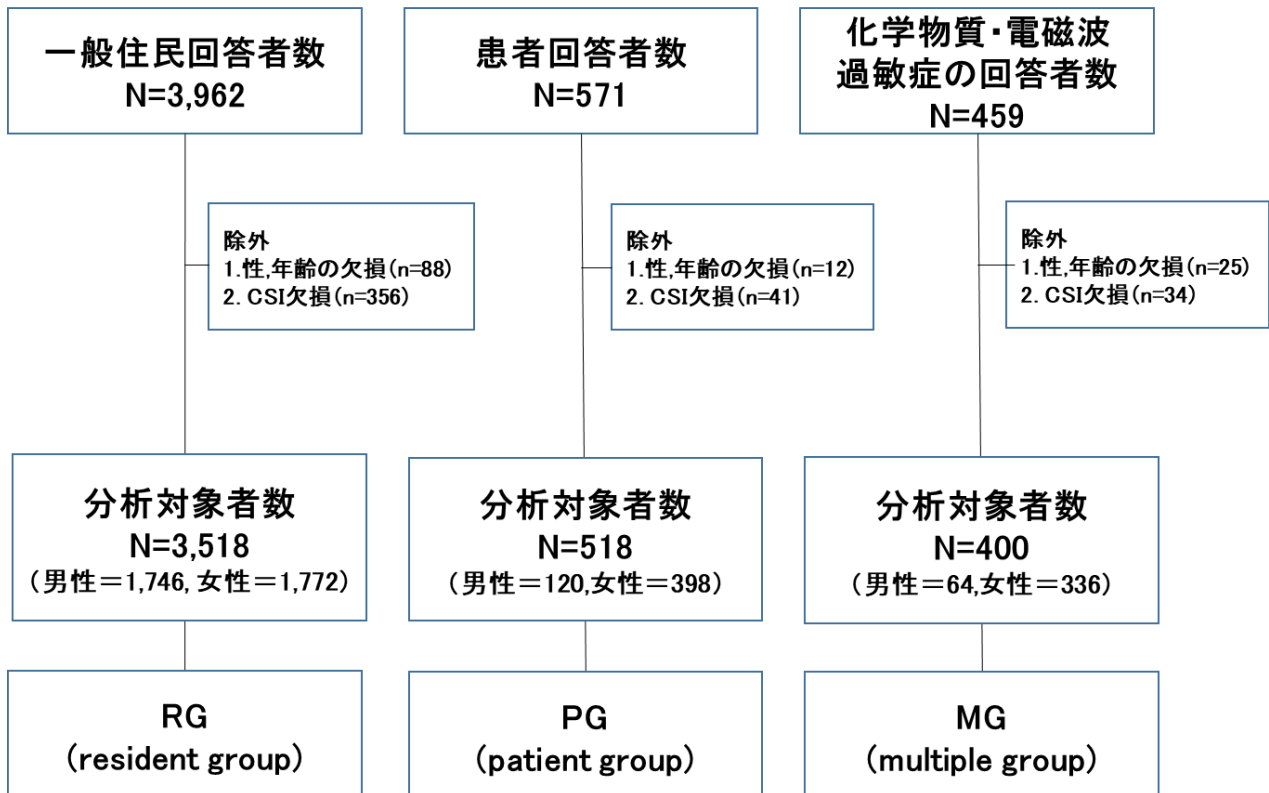


図2 QEEIの身の回りの化学物質と症状との関係に関する質問とグループ分け

まったく反応なし	弱い反応			中等度の反応			強い反応			動けなくなるほどの反応	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
車の排気ガス	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ペンキ・シンナーなど	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
消臭剤・漂白剤・台所用洗剤・床ワックスなど	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
特定の香水・芳香剤・清涼剤など	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
マニキュア・除去液・整髪剤・ヘアスプレー・オーデコロンなど	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
衣類の洗剤・柔軟剤など	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
医療用薬品（抗生物質・麻酔薬・鎮痛剤・X線造影剤・ワクチン、インプラント、入れ歯、避妊薬、避妊器具、またはその他の医療/外科/歯科の材料など）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
特定の食べ物（卵・牛乳・小麦・そば・えび・かに・落花生・牛肉・さば・キウイ・イカ・ゼラチン・大豆製品・香辛料・調味料・食品添加物など）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>R0</b>	<b>R1</b>			<b>R2</b>			<b>R3</b>				

呼吸器から吸い込む微量な化学物質に対する反応を経験したことがある方にお聞きします（今までの症状を思い出してお答えください）。例えば、ガソリンの臭いを嗅いだ時などに、頭痛、頭が働かなくなる、呼吸が苦しくなる、胃の不調、ふらふらするなどの反応があれば、それぞれの項目でもっともあてはまる数字1つに○を付けて下さい。

表1 分析対象者3群における一般属性とCSIについて

		RG		PG		MG		p value <sup>a</sup>
Sex, n, %	Male	1,746	49.6	120	23.2	64	16.0	<0.001
	Female	1,772	50.4	398	76.8	336	84.0	
Age, mean, SD	Year	58.6	17.6	52.6	14.7	51.4	11.7	<0.001
Partner(spouse) <sup>b</sup> , n, %	Yes	2,393	68.0	314	60.6	219	54.8	<0.001
Job <sup>b</sup> , n, %	≥40 hr. per week	1,357	38.7	165	32.0	71	17.8	<0.001
	<40 hr. per week	773	22.0	116	22.5	78	19.6	
	Non	1,379	39.3	234	45.4	249	62.6	
Alcohol intake <sup>b</sup> , n, %	Every day	739	21.2	37	7.2	24	6.1	<0.001
	Sometime	1,094	31.4	167	32.7	116	29.4	
	Quit	306	8.8	75	14.7	87	22.0	
	Non-drinker	1,341	38.5	232	45.4	168	42.5	
Smoking <sup>b</sup> , n, %	Every day	492	14.2	52	10.2	8	2.0	<0.001
	Sometime	58	1.7	6	1.2	2	0.5	
	Quit	977	28.1	119	23.4	81	20.4	
	Non-smoker	1,949	56.1	332	65.2	307	77.1	
Coffee intake <sup>b</sup> , n, %	Every day	1,824	52.0	269	52.2	134	33.5	<0.001
	Sometime	1,245	35.5	156	30.3	133	33.3	
	Quit	54	1.5	29	5.6	64	16.0	
	Non-drinker	384	10.9	61	11.8	69	17.3	
Exercise <sup>b</sup> , n, %	Yes	1,941	61.2	227	48.3	199	53.6	<0.001
Stress <sup>b</sup> , n, %	Yes	2,186	62.6	420	82.2	357	90.2	<0.001
Sleeping <sup>b</sup> , n, %	Very well	590	16.9	40	7.9	28	7.2	<0.001
	Well	1,687	48.2	145	28.5	98	25.1	
	Either way	815	23.3	147	28.9	124	31.7	
	Not well	388	11.1	157	30.9	121	30.9	
	Not well at all	21	0.6	19	3.7	20	5.1	
CSI-A score, mean, SD	Point	17.8	12.9	35.1	18.8	44.1	19.1	<0.001
CSI-A≥40-point, n, %	Yes	224	6.4	192	37.1	223	55.8	<0.001

SG：一般住民集団、PG：神経系疾患の患者集団、MG：化学物質・電磁波過敏症患者及び患者会のメンバー

a: Using the ANOVA or Chi-square test

b: Missing values was excluded in the analysis.

図3 身の回りの化学物質の反応4群におけるのCSIの平均値

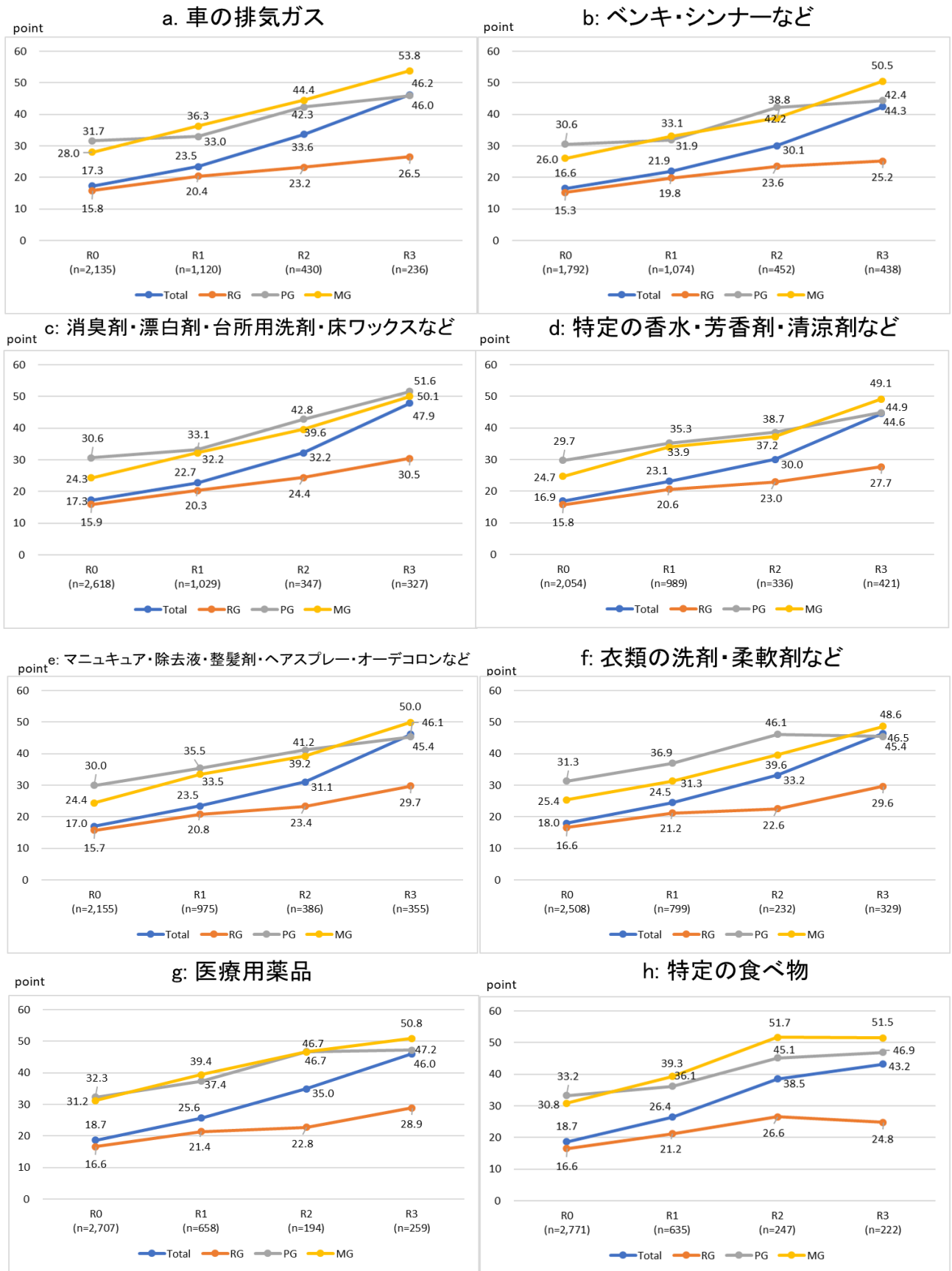


表 2-1 化学物質反応と中枢神経感作との関連（車の排気ガス）

		CSI-A>=40points			p value <sup>a</sup>	cOR	95% CI		p vaule <sup>b</sup>	aOR	95% CI		p vaule <sup>c</sup>		
		N	n	%											
Total	R0	2,135	140	6.6	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>		
	R1	1,120	169	15.1		2.532	1.998	to		3.209	2.364	1.783		to	3.134
	R2	430	147	34.2		7.402	5.691	to		9.627	5.065	3.650		to	7.029
	R3	236	137	58.1		19.720	14.461	to		26.891	8.147	5.474		to	12.124
RG	R0	1,924	85	4.4	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>		
	R1	873	79	9.0		2.153	1.567	to		2.957	2.074	1.431		to	3.007
	R2	209	27	12.9		3.210	2.028	to		5.079	2.768	1.606		to	4.771
	R3	54	7	13.0		3.222	1.415	to		7.340	1.561	0.579		to	4.204
PG	R0	173	49	28.3	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			0.220	Ref.			0.420		
	R1	156	54	34.6		1.340	0.840	to		2.137	1.284	0.700		to	1.854
	R2	103	51	49.5		2.482	1.493	to		4.127	2.139	1.104		to	3.285
	R3	41	24	58.5		3.573	1.767	to		7.222	4.371	1.768		to	9.677
MG	R0	38	6	15.8	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>0.011</b>	Ref.			<b>0.010</b>		
	R1	91	36	39.6		3.491	1.326	to		9.190	4.713	1.450		to	15.318
	R2	118	69	58.5		7.510	2.917	to		19.336	10.235	3.198		to	32.756
	R3	141	106	75.2		16.152	6.234	to		41.849	12.915	4.058		to	41.105

a: Using the Chi-square test

b: Using the univariate Analysis of logistic regression modle.

c: Using the multivariate Analysis of logistic regression modle after adjustment for sex, age, partner(spouse), job, alcohol, smoking, coffee, exercise, stress, sleep codition.

表 2-2 化学物質反応と中枢神経感作との関連 (ベンキ・シンナーなど)

		CSI-A>=40points			p value <sup>a</sup>	cOR	95% CI		p vaule <sup>b</sup>	aOR	95% CI		p vaule <sup>c</sup>
		N	n	%									
Total	R0	1,792	104	5.8	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>
	R1	1,074	121	11.3		2.061	1.567	to 2.710		1.998	1.455	to 2.745	
	R2	452	133	29.4		6.767	5.099	to 8.981		5.151	3.652	to 7.267	
	R3	438	222	50.7		16.682	12.702	to 21.909		7.771	5.524	to 10.930	
RG	R0	1,630	64	3.9	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>
	R1	888	67	7.5		1.997	1.403	to 2.842		1.974	1.323	to 2.945	
	R2	280	43	15.4		4.439	2.947	to 6.689		3.791	2.332	to 6.161	
	R3	121	15	12.4		3.463	1.909	to 6.282		1.602	0.749	to 3.427	
PG	R0	137	36	26.3	<b>0.012</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>
	R1	141	42	29.8		1.190	0.705	to 2.011		1.054	0.538	to 2.065	
	R2	98	53	54.1		3.304	1.906	to 5.728		2.641	1.287	to 5.419	
	R3	79	43	54.4		3.351	1.869	to 6.008		4.000	1.861	to 8.600	
MG	R0	25	4	16.0	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>
	R1	45	12	26.7		1.909	0.543	to 6.710		4.455	0.911	to 21.784	
	R2	74	37	50.0		5.250	1.642	to 16.786		11.567	2.580	to 51.849	
	R3	238	164	68.9		11.635	3.858	to 35.091		18.536	4.362	to 78.758	

a: Using the Chi-square test

b: Using the univariate Analysis of logistic regression modle.

c: Using the multivariate Analysis of logistic regression modle after adjustment for sex, age, partner(spouse), job, alcohol, smoking, coffee, exercise, stress, sleep codition.

表 2-3 化学物質反応と中枢神経感作との関連（消臭剤・漂白剤・台所用洗剤・床ワックスなど）

		CSI-A>=40points			p value <sup>a</sup>	cOR	95% CI		p vaule <sup>b</sup>	aOR	95% CI		p vaule <sup>c</sup>	
		N	n	%										
Total	R0	2,168	150	6.9	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	
	R1	1,029	132	12.8		1.980	1.547	to 2.534		1.598	1.196	to 2.137		<b>0.002</b>
	R2	347	108	31.1		6.079	4.588	to 8.055		4.045	2.859	to 5.724		<b>&lt;0.001</b>
	R3	327	204	62.4		22.313	16.889	to 29.479		8.561	6.028	to 12.157		<b>&lt;0.001</b>
RG	R0	1,958	97	5.0	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			0.154	
	R1	832	63	7.6		1.572	1.132	to 2.182		1.320	0.901	to 1.933		
	R2	186	31	16.7		3.837	2.480	to 5.936		2.682	1.576	to 4.567		<b>&lt;0.001</b>
	R3	40	8	20.0		4.796	2.153	to 10.687		2.365	0.891	to 6.281		0.084
PG	R0	190	50	26.3	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			0.232	
	R1	150	56	37.3		1.668	1.051	to 2.648		1.432	0.794	to 2.583		
	R2	82	40	48.8		2.667	1.554	to 4.577		2.299	1.137	to 4.647		<b>0.02</b>
	R3	47	31	66.0		5.425	2.737	to 10.755		5.065	2.142	to 11.978		<b>&lt;0.001</b>
MG	R0	20	3	15.0	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			0.242	
	R1	47	13	27.7		2.167	0.543	to 8.645		2.858	0.493	to 16.578		
	R2	79	37	46.8		4.992	1.354	to 18.400		9.092	1.665	to 49.655		<b>0.011</b>
	R3	240	165	68.8		12.467	3.546	to 43.834		12.913	2.505	to 66.552		<b>0.002</b>

a: Using the Chi-square test

b: Using the univariate Analysis of logistic regression modle.

c: Using the multivariate Analysis of logistic regression modle after adjustment for sex, age, partner(spouse), job, alcohol, smoking, coffee, exercise, stress, sleep codition.



表 2-4 化学物質反応と中枢神経感作との関連（特定の香水・芳香剤・清涼剤など）

		CSI-A>=40points			p value <sup>a</sup>	cOR	95% CI		p vaule <sup>b</sup>	aOR	95% CI		p vaule <sup>c</sup>
		N	n	%									
Total	R0	2,054	122	5.9	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>
	R1	989	131	13.2		2.418	1.865	to 3.134		1.930	1.429	to 2.608	
	R2	336	89	26.5		5.706	4.212	to 7.730		3.910	2.712	to 5.636	
	R3	421	240	57.0		20.998	16.095	to 27.394		8.654	6.226	to 12.029	
RG	R0	1,881	81	4.3	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>0.003</b>
	R1	815	68	8.3		2.023	1.449	to 2.824		1.780	1.218	to 2.601	
	R2	178	22	12.4		3.134	1.903	to 5.161		2.736	1.529	to 4.896	
	R3	72	15	20.8		5.848	3.175	to 10.771		3.102	1.469	to 6.552	
PG	R0	155	38	24.5	<b>0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>0.004</b>
	R1	139	53	38.1		1.897	1.15	to 3.132		1.436	0.752	to 2.744	
	R2	79	37	46.8		2.712	1.528	to 4.814		2.167	1.044	to 4.499	
	R3	90	49	54.4		3.68	2.116	to 6.398		2.877	1.406	to 5.890	
MG	R0	18	3	16.7	<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>&lt;0.001</b>	Ref.			<b>0.270</b>
	R1	35	10	28.6		2.000	0.474	to 8.444		2.827	0.445	to 17.942	
	R2	79	30	38.0		3.061	0.818	to 11.462		3.792	0.695	to 20.677	
	R3	259	176	68.0		10.602	2.987	to 37.632		11.159	2.163	to 57.583	

a: Using the Chi-square test

b: Using the univariate Analysis of logistic regression modle.

c: Using the multivariate Analysis of logistic regression modle after adjustment for sex, age, partner(spouse), job, alcohol, smoking, coffee, exercise, stress, sleep codition.

表 2-5 化学物質反応と中枢神経感作との関連 (マニキュア・除去液・整髪剤・ヘアスプレー・オーデコロンなど)

		CSI-A>=40points			p value <sup>a</sup>	cOR	95% CI		p vaule <sup>b</sup>	aOR	95% CI		p vaule <sup>c</sup>	
		N	n	%										
Total	R0	2,155	139	6.5	<0.001	Ref.			Ref.					
	R1	975	126	12.9		2.152	1.670	to	2.775	1.725	1.279	to	2.327	<0.001
	R2	386	114	29.5		6.079	4.603	to	8.028	3.899	2.771	to	5.486	<0.001
	R3	355	211	59.4		21.252	16.178	to	27.917	9.120	6.473	to	12.849	<0.001
RG	R0	1,960	90	4.6	<0.001	Ref.			Ref.					
	R1	793	63	7.9		1.793	1.285	to	2.502	1.533	1.042	to	2.256	0.030
	R2	210	29	13.8		3.329	2.132	to	5.197	2.711	1.602	to	4.589	<0.001
	R3	55	12	21.8		5.798	2.955	to	11.376	2.520	1.061	to	5.987	0.036
PG	R0	179	46	25.7	0.001	Ref.			Ref.					
	R1	137	51	37.2		1.715	1.059	to	2.777	1.705	0.916	to	3.171	0.092
	R2	93	48	51.6		3.084	1.821	to	5.224	2.783	1.422	to	5.446	0.003
	R3	58	32	55.2		3.559	1.921	to	6.593	3.708	1.686	to	8.155	0.001
MG	R0	16	3	18.8	<0.001	Ref.			Ref.					
	R1	45	12	26.7		1.576	0.381	to	6.510	1.746	0.279	to	10.932	0.551
	R2	83	37	44.6		3.486	0.924	to	13.151	4.053	0.715	to	22.988	0.114
	R3	242	167	69.0		9.649	2.670	to	34.864	10.484	1.944	to	56.538	0.006

a: Using the Chi-square test

b: Using the univariate Analysis of logistic regression modle.

c: Using the multivariate Analysis of logistic regression modle after adjustment for sex, age, partner(spouse), job, alcohol, smoking, coffee, exercise, stress, sleep codition.

表 2-6 化学物質反応と中枢神経感作との関連（衣類の洗剤・柔軟剤など）

		CSI-A≥40points			p value <sup>a</sup>	cOR	95% CI	p vaule <sup>b</sup>	aOR	95% CI	p vaule <sup>c</sup>
		N	n	%							
Total	R0	2,508	189	7.5	<0.001	Ref.		Ref.			
	R1	799	121	15.1		2.190	1.716 to 2.794	<0.001	1.873	1.397 to 2.512	<0.001
	R2	232	79	34.1		6.335	4.650 to 8.632	<0.001	4.416	2.996 to 6.509	<0.001
	R3	329	198	60.2		18.545	14.215 to 24.194	<0.001	7.808	5.548 to 10.990	<0.001
RG	R0	2,256	119	5.3	<0.001	Ref.		Ref.			
	R1	621	56	9.0		1.780	1.279 to 2.478	<0.001	1.597	1.081 to 2.360	0.019
	R2	106	13	12.3		2.510	1.365 to 4.615	0.003	2.504	1.217 to 5.154	0.013
	R3	31	7	22.6		5.238	2.212 to 12.402	<0.001	2.878	0.953 to 8.693	0.061
PG	R0	235	67	28.5	0.001	Ref.		Ref.			
	R1	146	57	39.0		1.606	1.038 to 2.485	0.034	1.300	0.739 to 2.287	0.363
	R2	48	30	62.5		4.179	2.183 to 8.000	<0.001	3.486	1.529 to 7.948	0.003
	R3	38	23	60.5		3.845	1.891 to 7.816	0.002	3.153	1.27 to 7.829	0.013
MG	R0	17	3	17.6	<0.001	Ref.		Ref.			
	R1	32	8	25.0		1.556	0.354 to 6.844	0.559	2.817	0.425 to 18.674	0.283
	R2	78	36	46.2		4.000	1.064 to 15.034	0.040	4.969	0.904 to 27.312	0.065
	R3	260	168	64.6		8.522	2.387 to 30.423	0.002	9.191	1.776 to 47.568	0.008

a: Using the Chi-square test

b: Using the univariate Analysis of logistic regression modle.

c: Using the multivariate Analysis of logistic regression modle after adjustment for sex, age, partner(spouse), job, alcohol, smoking, coffee, exercise, stress, sleep codition.

表 2-7 化学物質反応と中枢神経感作との関連 (医療用薬品)

		CSI-A>=40points													
		N	n	%	p value <sup>a</sup>	cOR	95% CI		p vaule <sup>b</sup>	aOR	95% CI		p vaule <sup>c</sup>		
Total	R0	2,707	233	8.6		Ref.				Ref.					
	R1	658	115	17.5	<b>&lt;0.001</b>	2.249	1.766	to	2.864	<b>&lt;0.001</b>	2.000	1.484	to	2.695	<b>&lt;0.001</b>
	R2	194	74	38.1		6.548	4.758	to	9.011	<b>&lt;0.001</b>	3.900	2.599	to	5.853	<b>&lt;0.001</b>
	R3	259	154	59.5		15.573	11.745	to	20.648	<b>&lt;0.001</b>	7.010	4.851	to	10.129	<b>&lt;0.001</b>
RG	R0	2,349	125	5.3		Ref.				Ref.					
	R1	492	44	8.9	<b>&lt;0.001</b>	1.747	1.221	to	2.500	<b>0.002</b>	1.580	1.034	to	2.416	<b>0.035</b>
	R2	95	14	14.7		3.075	1.696	to	5.577	<b>&lt;0.001</b>	2.583	1.244	to	5.360	<b>0.011</b>
	R3	51	11	21.6		4.893	2.451	to	9.766	<b>&lt;0.001</b>	2.916	1.214	to	7.002	<b>0.017</b>
PG	R0	285	88	30.9		Ref.				Ref.					
	R1	107	44	41.1	<b>&lt;0.001</b>	1.563	0.987	to	2.476	0.057	1.550	0.862	to	2.786	0.143
	R2	33	18	54.5		2.686	1.295	to	5.574	0.008	1.707	0.699	to	4.167	0.240
	R3	38	25	65.8		4.305	2.104	to	8.807	<b>0.001</b>	4.544	1.735	to	11.897	<b>0.002</b>
MG	R0	73	20	27.4		Ref.				Ref.					
	R1	59	27	45.8	<b>&lt;0.001</b>	2.236	1.082	to	4.621	<b>0.030</b>	2.750	1.123	to	6.737	<b>0.027</b>
	R2	66	42	63.6		4.637	2.261	to	9.512	<b>&lt;0.001</b>	4.426	1.813	to	10.806	<b>0.001</b>
	R3	170	118	69.4		6.013	3.270	to	11.057	<b>&lt;0.001</b>	5.450	2.480	to	11.974	<b>&lt;0.001</b>

a: Using the Chi-square test

b: Using the univariate Analysis of logistic regression modle.

c: Using the multivariate Analysis of logistic regression modle after adjustment for sex, age, partner(spouse), job, alcohol, smoking, coffee, exercise, stress, sleep codition.

表 2-8 化学物質反応と中枢神経感作との関連（特定の食べ物）

		CSI-A>=40points			p value <sup>a</sup>	cOR	95% CI		p vaule <sup>b</sup>	aOR	95% CI		p vaule <sup>c</sup>			
		N	n	%												
Total	R0	2,771	229	8.3	<0.001	Ref.			<0.001	Ref.			<0.001			
	R1	635	124	19.5		2.694	2.123	to		3.418	2.196	1.642		to	2.937	
	R2	247	114	46.2		9.515	7.160	to		12.644	4.950	3.446		to	7.109	
	R3	222	122	55.0		13.543	10.063	to		18.225	5.810	4.004		to	8.432	
RG	R0	2,409	119	4.9	<0.001	Ref.			<0.001	Ref.			0.004			
	R1	434	41	9.4		2.008	1.386	to		2.909	1.878	1.228		to	2.871	
	R2	118	27	22.9		5.710	3.578	to		9.112	3.569	2.008		to	6.344	
	R3	63	9	14.3		3.207	1.547	to		6.651	0.002	2.029		0.882	to	4.668
PG	R0	286	93	32.5	<0.001	Ref.			0.296	Ref.			2.630			
	R1	102	39	38.2		1.285	0.803	to		2.055	1.423	0.770		to	5.423	
	R2	43	24	55.8		2.621	1.367	to		5.025	0.004	2.066		0.898	to	19.539
	R3	35	22	62.9		3.512	1.694	to		7.280	<0.001	3.363		1.405	to	18.714
MG	R0	76	17	22.4	<0.001	Ref.			0.003	Ref.			0.015			
	R1	99	44	44.4		2.776	1.421	to		5.423	2.809	1.227		to	6.429	
	R2	86	63	73.3		9.506	4.625	to		19.539	<0.001	7.850		3.227	to	19.096
	R3	124	91	73.4		9.570	4.894	to		18.714	<0.001	6.835		2.949	to	15.842

a: Using the Chi-square test

b: Using the univariate Analysis of logistic regression modle.

c: Using the multivariate Analysis of logistic regression modle after adjustment for sex, age, partner(spouse), job, alcohol, smoking, coffee, exercise, stress, sleep codition.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（分担）研究報告書

口腔顔面痛関連アンケート調査

研究分担者 佐々木 啓一 東北大学大学院歯学研究科

研究要旨

本研究では、口腔顔面痛患者に対して質問紙調査を実施し、中枢性感作症候群との関連の評価することで患者の病態について検討することを目的に実施した。

研究協力者

日原 大貴 東北大学大学院歯学研究科

A. 研究目的

口腔顔面痛は口腔内や顔面に生じる痛みであり、歯や歯肉だけでなく、顎関節、咀嚼筋の痛みも含まれる。中でも痛みが慢性化しやすい顎関節症や舌痛症のような疾患は中枢性感作が背景にあると考えられるケースが多く存在する。以前の愛知医科大学の報告で、Central sensitization Inventory (CSI) を用いた慢性口腔顔面痛患者における評価で、様々の自己記入式の質問紙と一定の相関を持つことが示され、口腔顔面痛患者の中枢性感作スクリーニングツールとして有効である可能性が示されている。

そこで本研究では、症例数を増やして、より詳細に口腔画面痛患者の病態について評価、検討することを目的に東北大学病院口腔内科リエゾンセンターならびに咬合回復科で、CSI を含む質問紙シリーズを用いた調査を実施した。

B. 研究方法

東北大学病院歯科部門を通院中または通院歴の合う患者で、20 歳以上の檀上、口腔画面領域の慢性疼痛を有する患者を対象に、説明を行い同意の得られた患者を対象に実施する。質問紙は CSI 以外に、Numerical Rating Scale (NRS)、Pain Disability Assessment Scale (PDAS)：疼痛生活障害評価尺度、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)：不安・抑うつ、Pain Catastrophizing Scale (PCS)：疼痛破局的思考（反芻、拡大視、無力感）、Pain Self-Efficacy Questionnaire (PSEQ)：自己効力感、Athens Insomnia Scale (AIS)：アテネ不眠尺度、EuroQol 5 Dimension 5 (EQ-5D)：QOL 評価を含

むものとし、回収された質問紙は匿名化し、愛知医科大学に提出を行い、解析を行う。

C. 研究結果

本研究は東北大学大学院歯学研究科研究倫理審査委員会の承認（受付番号：23620）を得て実施した。該当する患者に同意を得たうえで配布し、期間内に回収された質問紙は 16 例で、一部を愛知医科大学に送付し、追加データとして共同で解析を実施した。

D. 考察

症例数は少ないもののデータを追加できたことから、CSI を用いた口腔顔面痛患者の中枢性感作の評価の詳細な解析に寄与する結果であるが、今後も継続して調査を実施することで、症例数を増して検証を行う必要がある。

E. 結論

口腔顔面痛患者の中枢性感作の評価に寄与するデータ収集を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

G. 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

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	むずむず脚症候群	京都大学大学院医学研究科	脳科学辞典 (Web)	日本神経科学学会常設委員会		2022	doi:10.14931
竹島多賀夫、菊井祥二、團野大介	頭痛診療	竹島多賀夫	日本臨床	日本臨床社	東京	2022	180,213,341
竹島多賀夫、菊井祥二、團野大介	頭痛の臨床		脳神経内科	科学評論社	東京	2023	479,494
竹島多賀夫、菊井祥二、團野大介	頭痛診療	竹島多賀夫	ジェネラリストのための頭痛診療マスター	日本医事新報社	東京	2022	11,25,128,166
竹島多賀夫、菊井祥二、團野大介	頭痛診療	竹島多賀夫	令和の頭痛診療	医学書院	東京	2022	2330, 2378,2421
細井昌子	慢性疼痛を持つ患者に対する認知行動へのアプローチ	日本行動医学学会	行動医学テキスト 第2版	中外医学社	東京	2023	P203-207
細井昌子	心と痛み	山本達郎	痛み診療 All in One 7	文光堂	東京	2022	P23-28
細井昌子	慢性疼痛	日本心療内科学会	心療内科学—診断から治療まで—	朝倉書店	東京	2022	P252-255

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
Futenma K, Inoue Y, Saso A, Takaesu Y, Yamashiro Y, Matsumura M.	Three cases of parasomnia similar to sleep terrors occurring during sleep-wake transitions from REM sleep	J Clin Sleep Med	18(2)	669-675	2022
Sato M, Matsui K, Sasai-Sakuma Taeko, Nishimura K, Inoue Y	The prevalence and associated factors of seasonal exacerbation of subjective symptoms in Japanese patients with restless legs syndrome.	Sleep Med	101	238-243	2023
Inoue Y, Nishida M, Kubota N, Koebis M, Taniguchi T, Muramoto K, Ishikawa K, Moine M	Comparison of the treatment effectiveness between lemborexant and zolpidem tartrate extended-release for insomnia disorder subtypes defined based on polysomnographic findings.	J Clin Sleep Med	19(3)	519-528	2023
井上雄一	むずむず脚症候群・周期性四肢運動障害	週刊医学のあゆみ	281(10)	971-7	2022
谷岡洗介, 井上雄一	レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）	今日の治療方針2023年版ー私はこちら治療しているー	65	968-969	2023
谷岡洗介, 井上雄一	睡眠障害「脚の内側からむずむずがゆくなってしまって夜はぜんぜん眠れないんです」ーレストレスレッグズ症候群ー	精神科臨床ライブ. 増刊号	37	第11章4	2022
Saigoh K, Takeshima T, Nakai M, Shibasaki Y, Ishida M, Niino X, Barash S, Isogai Y, Koga N.	Fremanezumab for Chronic Migraine Prevention in Japanese Patients: Subgroup Analysis from Two International Trials.	J Pain Res.	16	1311-1319	2023
Katsuki M, Shimazu T, Kikui S, Danno D, Miyahara J, Takeshima R, Takeshima E, Shimazu Y, Nakashima T, Matsuo M, Takeshima T.	Developing an artificial intelligence-based headache diagnostic model and its utility for non-specialists' diagnostic accuracy.	Cephalalgia	43	3331024231156925	2023



Kikui S, Danno D, Takeshima T.	Clinical Profile of Chronic Cluster Headaches in a Regional Headache Center in Japan.	Intern Med.	62	519-525.	2023
Takeshima T, Nakai M, Shibasaki Y, Ishida M, Kim BK, Nieng X, Koga N.	Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine: subanalysis of two phase 2b/3 trials in Japanese and Korean patients.	J Headache Pain.	23(1)	Doi:10.1186/s10194-022-01393-0	2022
Masahiro Manfuku, Tomohiko Nishigami, Akira Mibu, Hirofumi Yamashita, Ryota Imai, Hiroe Kanamori, Kazuhiro Sumiyoshi.	Predictors of persistent post-surgical pain intensity and interference at 1 year after breast cancer surgery: assessing central sensitization, central sensitivity symptoms, and psychological factors	Breast Cancer	30	271-281	2023
Takeuchi N, Makino T, <u>Nishihara M.</u>	Delirium with visual hallucinations induced by low-dose olanzapine.	Psychogeriatrics.	22(3)	415-416	2022
Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, <u>Nishihara M.</u> , Inui K.	Suppression of Low-Frequency Gamma Oscillations by Activation of 40-Hz Oscillation.	Cereb Cortex.	32(13)	2785-2796	2022
Fujita K, Takeuchi N, Sugiyama S, Inui K, Fujita Y, Yamabuchi A, Kamiya T, Kanemoto K, <u>Nishihara M.</u>	Relationship of loudness-dependent auditory evoked potentials with change-related cortical responses.	PLoS One.	17(11)	E0277153	2022
Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, <u>Nishihara M.</u> , Tajima F, Katoh S, Tanaka H, Maeda T, Furusawa K, Richardson M, Kakehi Y, Kikumori K, Kurohama M.	Mirogabalin for Central Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study in Asia.	Neurology.	100(11)	E1193-e1296	2023

Taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Kida T, Nishiwaki K, Inui K.	Cortical activity during the wind-up of flexion reflex and pain: a magnetoencephalographic study using time-frequency analysis.	Cereb Cortex.	bhad071	doi:10.1093/cercor/bhad071.	2023
Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K.	The 40-Hz auditory steady-state response enhanced by beta-band subharmonics.	Front Neurosci.	17	1127040	2023
Takeuchi N, Fujita K, Taniguchi T, Kinukawa T, Sugiyama S, Kanemoto K, Nishihara M, Inui K.	Mechanisms of short- and long-latency sensory suppression: magnetoencephalography study.	Neuroscience.	514	92-99	2023
西原真理.	【精神疾患診療】(第1部)精神疾患を理解するための基礎知識 ヒントとなる症状と鑑別診断のポイント 身体の痛みを強く訴えるが、いくら調べても異常が見つからない	日本医師会雑誌	151(特別2)	S78-S79	2022
中楚友一朗, 西原真理.	【身体症状症を考える】慢性疼痛への学際的アプローチ	精神科	40(4)	514-523	2022
橋本和明、竹内武昭、村崎舞耶、須賀俊介、柗未聖、小山明子、中村祐三、都田淳、端詰勝敬	中枢性感作症候群における悪夢症状に影響する要因	不眠研究		8-13	2022
Hashimoto K, Takeuchi T, Hiiragi M, Koyama A, Nakamura Y, Hashizume M	Utility and optimal cut-off point of the Somatic Symptom Scale-8 for central sensitization syndrome among outpatients with somatic symptoms and related disorders	BioPsychoSocial Medicine	16巻24号	Doi:10.1186/s13030-022-00253-2	2022
橋本和明, 端詰勝敬	エゴグラムによる化学物質過敏症の特徴についての検討	交流分析研究	47巻1号	14-16	2022

Masako Asada, Mao Shibata, Naoki Hirabayashi, Tomoyuki Ohara, Yoshihiko Furuta, Taro Nakazawa, Takatori Honda, Jun Hata, Masako Hosoi, Nobuyuki Sudo, Ken Yamamura, Toshiharu Ninomiya,	Association between chronic low back pain and regional brain atrophy in a Japanese older population: the Hisayama Study.,	Pain.	2022 Nov 1;163(11):	2185-2193, doi: 10.1097/j.pain.0000000000002612.	2022
藤本晃嗣、細井昌子	特集：各領域における最新の心身相関について 慢性疼痛の神経炎症を中心とした生物学的基盤	心身医学	第62巻 第1号	P50-56	2022
田中佑、細井昌子	特集：痛みと精神医学-その痛み、精神科で治せるの？痛みのタイプ、痛みの診断、および痛みの心身医学的重症度評価のポイント	臨床精神薬理	Vol25 No.5	477-482	2022
細井昌子	難治化した線維筋痛症とフォーヒット仮説：臨床におけるナラティブからの概念化(特集：痛覚変調性疼痛として考える線維筋痛症)	ペインクリニック	第43巻第10号(通巻第422号)	P1122-1129	2022
細井昌子	精神神経科医療において慢性疼痛の病態をどう観察するか—最近の動向をふまえて	日精診ジャーナル	48巻6号 (第261号)	P12-17	2022
安野広三、岩城理恵、村上匡史、藤本晃司、田中佑、早木千絵、須藤信行、細井昌子	Chronic Pain Acceptance Questionnaire 日本語版 (CPA-Q-J) の作成と信頼性・妥当性の検討	慢性疼痛	第41巻 第1号 別刷	83-90	2022
富岡光直・野口敬蔵・永江悠子・吉原一文・朝野泰成・細井昌子・須藤信行	大学病院心療内科での自律訓練法指導の工夫—患者が安心して取り組むために—	自律訓練研究	第42巻 第1号 別冊	1-8	2022

Takafumi Saito, Mao Shibata, Naoki Hirabayashi, Takanori Honda, Yukiko Morisaki, Kozo Anno, Nobuyuki Sudo, Masako Hirosoi, Toshiharu Ninomiya	Family dysfunction is associated with chronic pain in a community-dwelling Japanese population: The Hisayama study	Eur J Pain.	doi: 10.1002/ejp.2076. Epub 2023 Jan 9.		2023
細井昌子	慢性疼痛にまつわる集学的学びの軌跡 —心身医学、神経科学、久山町研究から集学的痛みセンター活動まで—	心身医学	第63巻第2号	P124-131	2023
Nomura H, Terayama H, Kiyoshima D, Qu N, Shirose K, Tetsu S, Hayashi S, Sakabe K, Suzuki T.	Effects of dexmedetomidine on the localization of $\alpha$ 2A-adrenergic and imidazoline receptors in mouse testis.	Appl Sci	12(20)	10409	2022
Terayama H, Sakabe K, Kiyoshima D, Qu N, Sato T, Suyama K, Hayashi S, Sakurai K, Todaka E, Mori C.	Effect of neonicotinoid pesticides on japanese water systems: Review with focus on reproductive toxicity.	Int J Mol Sci	23(19)	11567	2022
Umemoto K, Hayashi T, Fukushima K, Hirai S, Terayama H, Sakabe K, Naito M.	Specific acupuncture stimulation of shenshu (BL23) affects sympathetic nervous activity-associated plasma renin concentration changes.	J Trad Chi and Med	42(2)	250-255	2022
Tanaka S, Terayama H, Miyaki Y, Kiyoshima D, Qu N, Umemoto K, Tanaka O, Naito M, Sakabe K.	A gross anatomical study of the styloid process of the temporal bone in Japanese cadavers.	Folia Morphol	81(2)	493-502	2022
坂部貢	【不定愁訴にしない"MUS"診療-病態からマネジメントまで】「FSS」の病態とマネジメントCaseつき 化学物質過敏症	総合診療	32巻11号	1355-1357	2022

岩田 昇	中枢神経感作症候群の測定ツールCSI (Central Sensitization Inventory)の地域住民におけるCOSMINチェックの試み.	社会医学研究	40 (1)	103-109	2023
Suzuki K, Okamura M, Haruyama Y, Suzuki S, Shiina T, Kobayashi G, Hirata K	Exploring the contributing factors to multiple chemical sensitivity in patients with migraine.	J Occup Health	64(1)	e12328	2022
Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, Kobayashi S, Hirata K	Central Sensitization in Migraine: A Narrative Review.	J Pain Res	15	2673-2682	2022
鈴木圭輔, 春山康夫	中枢神経感作とは何か？原因不明の様々な症状に立ち向かう疫学研究から見えてきたこと.	日本健康教育学会誌	31(1)	14-20	2023

国立保健医療科学院長 殿

機関名 獨協医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉田 謙一郎

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 小橋 元 (コバシ ゲン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	獨協医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。  
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益財団法人神経研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 加藤 進昌

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 研究部・研究員  
(氏名・フリガナ) 井上 雄一 (イノウエ ユウイチ)

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公益財団法人神経研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 社会医療法人寿会富永病院

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 富永 紳介

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 社会医療法人寿会富永病院・脳神経内科 副院長  
(氏名・フリガナ) 竹島多賀夫・タケシマタカオ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	社会医療法人寿会 富永病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和5年3月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 県立広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 森永 力

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 県立広島大学・保健福祉学部(三原キャンパス)・教授  
(氏名・フリガナ) 西上 智彦・ニシガミ トモヒコ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	県立広島大学研究倫理委員会 (三原キャンパス)	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 祖父江 元

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 西原 真理・ニシハラ マコト

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 研

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 端詰勝敬・ハシヅメマサヒロ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京都健康長寿医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5年 4月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 石橋 達朗

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 九州大学病院心療内科/集学的痛みセンター・講師/副センター長  
(氏名・フリガナ) 細井昌子 (ホソイ マサコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年 3月 23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 畿央大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 冬木 正彦

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 健康科学部 理学療法学科/大学院 健康科学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 森岡 周・モリオカ シュウ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	畿央大学研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中山 俊憲

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 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  
患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 予防医学センター・特任教授

(氏名・フリガナ) 坂部貢・サカベコウ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 桐生大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 純

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医療保健学部・教授  
(氏名・フリガナ) 岩田 昇 (イワタ ノボル)

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	桐生大学・桐生大学短期大学部 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 規程等整備中のため)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 獨協医科大学)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 獨協医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 吉田 謙一郎

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 鈴木 圭輔 (スズキ ケイスケ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	獨協医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



国立保健医療科学院長 殿

機関名 獨協医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉田 謙一郎

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 春山 康夫 (ハルヤマ ヤスオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	獨協医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 歯学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 佐々木 啓一・ササキ ケイイチ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学歯学研究科研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。