

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解明とQOL向上、
社会啓発を目指した
領域統合多施設共同疫学研究

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小橋 元

令和6（2024）年 5月

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解明とQOL向上、 社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究 -----	2
小橋 元	
II. 分担研究報告	
1. レストレスレッグス症候群と中枢神経感作の関連に関する研究 -----	9
井上 雄一	
2. 片頭痛間欠期支障度と中枢神経感作との関連に関する検討 -----	10
竹島 多賀夫	
3. アロマターゼ阻害剤誘発筋骨格系症状と中枢性感作関連症状との 関連に関する検討 -----	11
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. Mild Cognitive Impairmentの高齢者におけるApathy症状と 化学物質過敏症を含む中枢性感作との関連性の検討 -----	18
端詰 勝敬	
6. 線維筋痛症患者における主観的評価と定量的感覚検査法 (QST) による評価：中枢性感作関連症状スコアの関与 -----	20
細井 昌子	
7. 筋骨格系疼痛有訴者における中枢性感作と感覚処理機能のQOLへの影響 -----	22
森岡 周	
8. 化学物質過敏症候群患者の中枢感作検証 -----	25
坂部 貢	
9. 口腔顔面痛関連アンケート調査 -----	27
小川 徹	
10. 化学物質過敏症患者の臨床経過に関する研究 -----	29
平 久美子	
11. 片頭痛患者における睡眠関連症状および中枢性感作の影響に関する検討 -----	30
鈴木 圭輔	
12. 日本語版中枢性感作症調査票(Central Sensitization Inventory)を用いた 各臨床患者群と一般地域住民の判別能力・項目の検討 -----	32
岩田 昇	
13. 化学物質不耐性評価用の質問票(QEESI)の短縮版に関する検討 -----	45
春山 康夫	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	48

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解明と QOL 向上、
社会啓発を目指した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、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。

本研究では、前研究期間で得られた研究基盤により、①更なる CSS 患者データの収集・登録・縦断的観察、②化学物質過敏症を含む危険要因とその交絡状況の解明、③ CSS の疾患概念の確立、を目指した疫学研究を行い、その成果を用いた患者への理解と啓発への対策を行う。本年度には (1) ～ (4) の研究を遂行し、以下の結果を得た。

- (1) CSS 関連症状・危険要因等の前方視的調査
- (2) CSS 関連症状・危険要因等の調査票の質、妥当性の検討
- (3) CSS 関連疾患の症例集積、実態調査と治療法の解明
- (4) 連携体制構築による患者への理解と啓発への対策

各フィールドにおける新規リクルートに加えて、縦断調査票の新規作成を行い一般住民約 4000 人の縦断調査が完了した。また、研究班会議・研究発表会をハイブリッド方式にて行い、CSS の病因・病態および今後の研究方向性について議論を行った。その結果、CSI-J の 25 項目の臨床患者検出能力の検討を行い、患者の弁別に寄与する症状項目は 9 項目程度であること、全項目の合計点で評価することの弊害を示唆した。また、各疾患別の分担研究の結果、過去・現在の睡眠が CSS の発症関連・予後関連因子である可能性が示唆され、また、臨床環境医学会との共同にて、CSS と化学物質過敏症との関連を検討する準備が整った。今後更なる調査および分析を進める予定である。これらの議論の結果や得られたエビデンスについては、研究班ホームページに順次掲載予定である。

今後は本疫学調査をさらに拡大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
小川 徹	東北大学大学院市学研究科准教授
平 久美子	東京女子医科大学附属足立医療センター非常勤嘱託
岩田 昇	獨協医科大学大学院看護学研究科教授
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

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、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。

前研究期間で得られた研究基盤により、①更なるCSS患者データの収集・登録・縦断的観察、②化学物質過敏症を含む危険要因とその交絡状況の解明、③CSSの疾患概念の確立、を目指した多施設共同疫学研究を行い、その成果を用いた患者への理解と啓発への対策を行った。また、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的調査

以下において実施中の調査を継続して実施する。①難治性慢性片頭痛患者、②線維筋痛症患者、③慢性疲労症候群患者、④レストレスレッグス症候群患者、⑤化学物質過敏症候群患者、⑥筋骨格系疼痛障害患者、⑦口腔顔面痛患者。研究期間内に各々150人の新規登録を目指す。一方、前研究機関にリクルートした患者および住民集団について、症状の変化、生活環境・習慣、治療法などにつき縦断的調査を行う。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 関連症状・危険要因等の調査票の質、妥当性の検討

集積した調査データを項目反応理論

(IRT)により分析することにより、質問項目の質および妥当性を検討する。IRTを用いることで各疾患群での調査結果を比較でき、それぞれの項目の持つ意味やその背後にある概念の違いについて検討が可能となる。

(3) CSS 関連疾患の症例集積、実態調査と治療法の解明

各分担者は全年度を通じて実態調査と検討を継続する。

(4) 連携体制による患者理解と啓発への対策

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

各フィールドにおける新規リクルートに加えて、縦断調査票を新規作成し、一般住民約4000人の縦断調査が完了した。こ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、前研究期間に収集されたデータベースに加えられた。

このデータベースは、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、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。

(2) CSS 関連症状・危険要因等の調査票の質、妥当性の検討

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)に対する臨床患者と地域住民の回答データをもとに、臨床ケースを外的基準としてCSI-Jの弁別力・妥当性を明らかにすることを目的として、弁別力のある項目の抽出、およびそれらで構成した臨床尺度のスクリーニング精度を検討した。また、従来の標準版・短縮版との比較も行った。臨床群を弁別する項目の検討では、①整形外科や歯科患者ではそれぞれ該当部位の症状項目、頭痛外

来患者では首から上の症状に関する数項目が高表出、心療内科患者では心理的症状項目も高表出であり、物質過敏の患者会（特に女性）ではそれらを含む多岐にわたる症状が高表出であった。さらに、②患者の方が高表出の項目ばかりではなく、患者群をまとめると男女とも表出の少ない3項目が確認され、CSI 高得点者＝中枢性感作症候群という単純な見方では適合しない状況が認められた。③弁別力を認めた項目で暫定的な臨床尺度を構成し、スクリーニング成績を検討すると、地域住民の方が高表出の項目を含めない方が精度が高く、また短縮版や標準版よりも高かった。標準的な判定方法では偽陰性が著しく高くなることなどが明らかになった（分担研究報告書参照）。

(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）。

井上らは治療中 RLS 患者群、未治療 RLS 患者群、健常群の3群において、中枢神経感作の程度を比較した。その結果、RLS 患者は健常群よりも中枢神経感作の程度が強かった。この結果は、RLS 患者では RLS の主症状が改善後であっても、中枢神経感作の程度が維持される可能性を示唆している。

竹島らは片頭痛間欠期の支障度と中枢神経感作との関連について検討するために、片頭痛間欠期の支障度を評価する MIBS-4 (4-item Migraine Interictal Burden Scale) と CSI(Central sensitization inventory)を用いて、富永病院頭痛センターに通院もしくは入院中の18歳以上の片頭痛患者200人を対象に、片頭痛間欠期支障度と中枢神経感作との関連について、中間解析を行い検討した。その結果、MIBS-4 が3点以上では CSI スコアが40点以上であり、すでに中枢神経感作が進行した状態であった。また、間欠期支障 (MIBS-4) と中枢神経感作 (CSI) に正の相関がみられ、片頭痛発作間欠期の支障と中枢感作の関連が示唆された。

西上らは、アロマターゼ阻害薬(AI)誘発性筋骨格系症状 (AIMSS)と中枢性感作関連症状の関連について検討した。その結果、乳がん患者の73名のうち、31名(42.4%)が AIMSS を有していた。AIMSS 群は化学療法有りの割合が有意に高く、CSI スコアが有意に高値であった。多重ロジスティック回帰分析の結果、化学療法の有無と CSI ス

コアが AIMSS の有無と有意に関連していた。

西原らと小川らは共同で、中枢神経感作が背景にあると考えられる口腔顔面痛をきたす顎関節症や舌痛症について、CSI を含む様々な質問紙評価により臨床的特徴、そして、化学物質過敏症についても併せて評価した。その結果、CSI と各種質問紙との関連では、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（は昨年までの結果と同様であった）。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。

端詰らは心療内科領域の患者や地域高齢者に潜在している化学物質過敏症を含む中枢性感作がメカニズムに関連した病態について多角的に検証するために、外来症例を対象とした新規調査研究の計画書立案を行うとともに、Mild Cognitive Impairment (MCI) の高齢者を対象とした横断的調査を通じ、Apathy 症状と中枢性感作の関連性について検討した。Mini Mental State Examination (MMSE) によって定義された120名のMCIの高齢者に対して、Central Sensitization Inventory (CSI) と Dimensional Apathy Scale (DAS) で中枢性感作と Apathy 症状をそれぞれ評価し、相関分析によって関連性を検討した結果、CSI は自己の行動や思考を開始することが困難となって遂行機能が障害される Exective Apathy と正の相関があり、情動または感情のシグナルを現在・未来の行動と関連付けられずに無関心となる Emotional Apathy と負の相関を認めた。Exective Apathy にはミクログリアの機能異常が関与すると考えられており、慢性疼痛やうつ病で想定されている中枢性感作の機序との類似性が示唆された。一方、Emotional Apathy と中枢性感作では想定されるデフォルトモードネットワークの役割は対極的であり、今回はこれを支持する結果となった。

細井らは、線維筋痛症患者84名を対象に自記式質問紙を用いた主観的な痛み関連指標と定量的感覚検査(Quantitative Sensory Testing: QST)による疼痛閾値の関係について探索的に検討を行ったところ、QST による痛覚閾値の低さは、主観的な痛み強度とは関連を認めなかったが、中枢性感作症状の多さ、痛みによる生活障害の大きさと有意な関連を認める結果となった。

森岡らは、健常若年者 121 名（疼痛有訴者 39 名）を対象とし、感覚処理機能および中枢性感作症候群（CSS）の関連性を検証するとともに、疼痛強度を含めた重症度に基づいたサブグループ分類を用いた解析を行い、疼痛強度との包括的な関連性を検証した。結果として、相関分析において感覚処理機能と CSS は関連性を示し、疼痛および QOL との間にも関連性が見られた。因子分析によれば、感覚処理機能と CSS の質問紙には共通する項目が一部存在するが、異なる因子に属する質問紙であることが明らかになった。さらに、疼痛、感覚処理機能、CSS に基づいたサブグループ分析の結果、疼痛を有するサブグループには、感覚過敏だけでなく、睡眠障害など CSS 特有の症状を有するグループが存在することが判明した。これらの結果から、感覚処理機能と CSS には共通する病態と CSS 特有の病態が存在し、両者とも疼痛と関連していることが示された。

坂部らは化学物質過敏症有訴者及び健常者に対して REST Toolbox (DPARSF: Data Processing Assistant for Resting-State fMRI) を用いて解析を行った。その結果、有訴者においては不快条件で背外側前頭前野 (DLPFC) の活動が高く、両側の前島皮質の活動も増強しており、化学物質過敏症有訴者においては DLPFC に加え、痛みなどの情動反応の関連領域である前島皮質の活動が高まっている可能性が示唆された。

平らは、医療圏の異なる 2 施設の化学物質過敏症患者 111 例の臨床経過について後ろ向きに検討した。その結果、併存疾患

（神経障害性疼痛、亜鉛欠乏、ビタミン D 欠乏、統合失調、脳脊髄液減少など）の診断と治療により、両施設とも約半数の症例で症状が消失または改善した。このことから、化学物質過敏症患者における中枢神経感作の病態への関与が示唆された。

鈴木らは、片頭痛患者 215 例における睡眠関連症状および中枢性感作の影響に関する検討を行った。その結果、RLS、不眠症、EDS、SA、pRBD はそれぞれ 25.6%、71.6%、34.4%、10.42%、21.4% にみられた。少なくとも 1 つの睡眠関連症状が 87% の患者にみられた。睡眠関連症状が 3 つ以上併存すると片頭痛障害評価スコア (MIDAS) が有意に増加した。媒介分析では睡眠関連症状の増加は、MIDAS スコアに直接的な影響を及ぼし、CSI スコアはこの関連に間接的に関与していた。

春山らは、化学物質過敏症評価用の質問票 (QEESI) の短縮版の作成を試み、その信頼性と妥当性を、512 人の MCS 患者、自己申告による電磁波過敏症 (EHS) 及びアレルギー患者を対象として検討した。

QEESI 短縮版の項目は、項目反応理論 (IRT) の段階反応モデルの識別力・カテゴリ特性曲線を確認し、QEESI 質問票専門家の意見を参考に選定した。QEESI 短縮版の信頼性はクロンバック α 係数とカッパ係数、カットオフポイント値は ROC 分析、妥当性は CSI との関連などを用いて解析した。その結果、QEESI 短縮版 (Q1、Q3、Q5 は各 5 項目) のカットオフポイントは、Q1 が 20 点、Q3 と Q5 が 11 点であり、全体版とのカッパ係数は、0.914 (95%CI:0.861-0.966) であった。

QEESI の 15 問短縮版 (Q1、Q3、Q5) は全体版と同レベルで化学物質過敏症をスクリーニングできる可能性が示唆された。

(4) 連携体制による患者理解と啓発への対策

本研究班のホームページの更新・改築を行った。今後、さらなる更新を行い、研究班の成果はもちろん、海外論文のレビューや和訳等を「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、さらには様々なイベント情報なども掲載し、市民への啓発を行う予定である。また、このホームページを通じて、患者関係者等の「症状に悩む方々」からの連絡をいただき、個別に対応を行った。

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 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ものと考えられており、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に関与してい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、が示唆されている。

今回、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)に対する臨床患者と地域住民の回答データをもとに、弁別力のある項目の抽出と、それらで構成した臨床尺度のスクリーニング精度を検討し、従来の標準版・短縮版との比較を行ったところ、①整形外科や歯科患者ではそれぞれ該当部位の症状項目、頭痛外来患者では首から上の症状に関する数項目が高表出、心療内科患者では心理的症状項目も高表出であり、物質過敏の患者会(特に女性)ではそれらを含む多岐にわたる症状が高表出であり、②患者の方が高表出の項目ばかりではなく、患者群をまとめると男女とも表出の少ない3項目が確認され、③弁別力を認めた項目で暫定的な臨床尺度を構成し、スクリーニング成績を検討すると、地域住民の方が高表出の項目を含めない方が精度が高く、また短縮版や標準版よりも高かった。

CSI高得点者＝中枢性感作症候群という単純な見方では適合しない状況が認められ、さらに、CSI-Jを用いた標準的な判定方法では偽陰性が著しく高くなることなどが明らかになった。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」だけではやはり難しいものと考えられ、現行のCSI-Jの改良を行う必要性が示唆された。

一方で、CSSと化学物質過敏症、電磁波過敏症との関連の検討も大きな課題である。化学物質過敏症や電磁波過敏症等を背景とする群がCSSの中にどの程度存在するのか、あるいは、これらの曝露や症状がCSSの発症メカニズムにどう関連しているのかは、本研究班における重要な課題と位置付けてい

る。

今回、臨床の場で、平らにより得られた結果より、化学物質過敏症患者に対する併存疾患(神経障害性疼痛、亜鉛欠乏、ビタミンD欠乏、統合失調、脳脊髄液減少など)の診断と治療により、約半数の症例で症状が消失または改善したことから、中枢神経感作の病態と診断・治療が進めば、化学物質過敏症患者の一部にとっても福音となる可能性がある。

また、研究班全体で実施している疫学調査の調査項目にはCSIと同時に化学物質過敏を評価する質問(QEESI)や電磁波過敏に関する質問項目も含んでいる。今までに構築したデータセットを用いた解析結果に期待したい。

そして、従来の本研究班において議論・提案されている「化学物質曝露や電磁波曝露、過去の逆境的体験、現在受けているソーシャルサポートなどを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、検討していきたいと考えている。

学会などのイベントとホームページ等を活用しながら市民啓発も行い、症状に苦しむ患者の生活の質の向上に少しでも寄与していきたい。

E. 結論

各フィールドにおける新規リクルートに加えて、縦断調査票の新規作成を行い一般住民約4000人の縦断調査が完了した。また、研究班会議・研究発表会をハイブリッド方式にて行い、CSSの病因・病態および今後の研究方向性について議論を行った。

CSI-Jの25項目の臨床患者検出能力の検討を行い、患者の弁別に寄与する症状項目は9項目程度であること、全項目の合計点で評価することの弊害を示唆した。また、各疾患別の分担研究の結果、過去・現在の睡眠がCSSの発症関連・予後関連因子である可能性が示唆され、また、臨床環境医学会との共同にて、CSSと化学物質過敏症との関連を検討する準備が整った。今後更なる調査および分析を進める予定である。

これらの議論の結果や得られたエビデンスについては、研究班ホームページに順次掲載予定である。

今後は本疫学調査をさらに拡大して検討を進めたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 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, Suzuki S, Haruyama Y, Funakoshi K, Fujita H, Sakuramoto H, Hamaguchi M, Kobashi G, Hirata K. Associations between the burdens of comorbid sleep problems, central sensitization, and headache-related disability in patients with migraine. *Frontiers in Neurology Front Neurol*. 2024 Feb 26;15:1373574.

2. 学会発表

- 1) 春山康夫, 内山浩志, 北條祥子, 小橋元. 中枢神経感作と化学物質不耐性に関する疫学研究. 第 31 回日本臨床環境医学会総会,抄録 83, 2023 年 6 月
- 2) 北條祥子, 黒岩義之, 春山康夫, 水越厚史, 永吉 雅人, 近藤哲哉, 中吉隆之, 小橋元. 中枢神経感作症候群としての環境過敏症 化学物質過敏症および自己申告電磁過敏症患者の合併症に関する調査. 第 31 回日本臨床環境医学会総会,抄録 84, 2023 年 6 月
- 3) 鈴木圭輔, 鈴木紫布, 春山康夫, 椎名智彦, 藤田裕明, 櫻本浩隆, 小橋元, 加藤一史, 平田幸一. 片頭痛患者における睡眠障害, 中枢性感作と頭痛関連支度との関連. 第 42 回日本神経治療学会学術集会. 神経治療学 6 : S287, 2023 年 10 月
- 4) 高野賢太, 阿部美子, 内山浩志, 高岡宣子, 春山康夫, 小橋元. 一般住民における中枢神経感作症候群と幼少期の逆境体験の関連に関する研究. 第 51 回 獨協医学会学術集会 Dokkyo Journal of Medical Sciences, 2:159, 2023 年 12 月

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

レストレスレッグス症候群と中枢神経感作の関連に関する研究

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

中枢神経感作の程度を治療中 RLS 患者群、未治療 RLS 患者群、健常群の 3 群で比較した結果、RLS 患者は健常群よりも中枢神経感作の程度が強かった。RLS 患者では、RLS の主症状が改善後であっても、中枢神経感作の程度が維持される可能性がある。

A. 研究目的

レストレスレッグス症候群（Restless legs syndrome: RLS）は、夜間に、下肢に起こる不快な感覚に伴って下肢を動かしたいとする衝動が出現し、下肢を動かすことで症状は軽減するが、安静時には悪化することを特徴とする睡眠関連運動障害の一種である。RLS 患者は健常者と比較して、抑うつ症状を強く呈することが明らかにされている（Winkelmann et al., 2005）。これまでの我々の研究の結果、未治療の RLS 患者では、RLS の重症度は中枢神経感作を媒介して抑うつ症状と関連することが明らかにされている。一方で、治療中の RLS 患者では、未治療の RLS 患者よりも RLS 自体の重症度は低下すると考えられるが、これが中枢神経感作にどのような影響を及ぼすかは明らかにされていない。本研究の目的は、治療中の RLS 患者における RLS の重症度と中枢神経感作の関係を未治療 RLS 患者および健常群との比較から検討することであった。

B. 研究方法

研究対象者：治療中の RLS 患者 57 名（平均年齢 55.6 ± 12.5 歳）、未治療 RLS 患者 53 名（ 44.0 ± 16.8 歳）、健常群 92 名（平均年齢 45.9 ± 16.3 歳）を対象とした。なお、治療中の RLS 患者は 2021 年 7 月から 2022 年 1 月にリクルートした。

評価項目：Central Sensitization Inventory (CSI) 日本語版、International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLS) 日本語版を用いた。

倫理的配慮：本研究は公益財団法人神経研究所倫理審査委員会で承認を得て実施した。

C. 研究結果

治療中の RLS 患者は未治療の RLS 患者と比較して IRLS 得点が有意に低かった。CSI 得点を従属変数とし、年齢を共変量とした共分散分析の結果、治療中の RLS 患者と未治療の RLS 患者は健常群よりもその得点が有意に高かったが、治療中の RLS 患者と未治療の RLS 患者では得点に有意な差がなかった。IRLS 得点と CSI 得点の相関分析の結果、治療中の

RLS 患者では有意な相関は認められなかったが ($r=0.18, n.s.$)、未治療の RLS 患者では有意な正の相関が認められた ($r=0.57, p<0.01$)。CSI 得点を従属変数とし、年齢を共変量とした共分散分析の結果、IRLS 得点が低い場合 ($-1SD$) において、治療中の RLS 患者では未治療の RLS 患者よりも CSI 得点が有意に高かった。

CSI の不眠項目と CSI 合計得点（睡眠項目除外）の相関分析では、RLS 治療群、RLS 未治療群ともに有意な正の相関が認められた。

D. 考察

RLS 患者では治療において RLS の重症度が低下していても中枢神経感作の程度は健常群よりも高い状態であること、RLS の重症度の低下が中枢神経感作の変化をもたらさない可能性があることが示された。一方で、RLS の主症状よりも不眠症状と中枢神経感作が連動しやすい可能性が示唆された。

E. 結論

RLS 患者における中枢神経感作は、RLS の重症度と連動して変化するのではなく、一度高まった中枢神経感作が維持される可能性が想定される。今後は罹病期間や治療期間を含めた解析を実施していく必要がある。

F. 健康危険情報

分担研究報告に記載すべきものは存在しない

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

片頭痛間欠期支障度と中枢神経感作との関連に関する検討

研究分担者 竹島 多賀夫 富永病院頭痛センター 副院長
研究協力者 團野 大介 富永病院頭痛センター 副センター長

研究要旨

片頭痛間欠期の支障度と中枢神経感作との関連について検討するために、片頭痛間欠期の支障度を評価する MIBS-4 (4-item Migraine Interictal Burden Scale) と中枢神経感作を評価する CSI(Central sensitization inventory)を用いて、富永病院頭痛センターに通院もしくは入院中の18歳以上の片頭痛患者200人を対象に、片頭痛間欠期支障度と中枢神経感作との関連について検討する。

A. 研究目的

片頭痛間欠期支障度と中枢神経感作との関連について検討する。

B. 研究方法

片頭痛間欠期の支障度と中枢神経感作との関連について検討するために、片頭痛間欠期の支障度を評価する MIBS-4 (4-item Migraine Interictal Burden Scale) と中枢神経感作を評価する CSI(Central sensitization inventory)を用いて、富永病院頭痛センターに通院もしくは入院中の18歳以上の片頭痛患者200人を対象に、片頭痛間欠期支障度と中枢神経感作との関連について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究で収集する情報には個人が特定される情報は含まず匿名化を行ったデータシートを用いる。

C. 研究結果（中間解析）

MIBS-4 が3点以上では CSI スコアが40点以上であり、すでに中枢神経感作が進行した状態であった。また、間欠期支障（MIBS-4）と中枢神経感作（CSI）に正の相関がみられた。

D. 考察

MIBS-4 と CSI に正の相関がみられ、片頭痛発作間欠期の支障と中枢感作の関連が示唆された。

E. 結論

現在中間解析のため未。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

Danno D, Ishizaki K, Kikui S, Takeshima T. Treatment of hemiplegic migraine with anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies: A case series in a tertiary-care headache center. Headache. 2023

Kikui S, Danno D, Takeshima T. Clinical Profile of Chronic Cluster Headaches in a Regional Headache Center in Japan. Intern Med. 2023;62(4):519-525.

Seo J, Tervonen T, Ueda K, Zhang D, Danno D, Tockhorn-Heidenreich A. Discrete Choice Experiment to Understand Japanese Patients' and Physicians' Preferences for Preventive Treatments for Migraine. Neurol Ther. 2023 Apr;12(2):651-668.

2. 学会発表

未報告

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

アロマターゼ阻害剤誘発筋骨格系症状と中枢性感作関連症状との関連に関する検討

研究分担者 西上智彦 県立広島大学保健福祉学部保健福祉学科理学療法学コース
研究協力者 萬福允博 医療法人 乳腺ケア 泉州クリニック
研究分担者 住吉一浩 医療法人乳腺ケア泉州クリニック

研究要旨

本研究の目的は、アロマターゼ阻害薬(AI)誘発性筋骨格系症状 (AIMSS)と中枢性感作関連症状の関連について検討することである。乳がん患者の73名のうち、31名(42.4%)が AIMSS を有していた。AIMSS 群は化学療法有りの割合が有意に高く、CSI スコアが有意に高値であった。多重ロジスティック回帰分析の結果、化学療法の有無と CSI スコアが AIMSS の有無と有意に関連していた。

A. 研究目的

アロマターゼ阻害薬 (AI) は、ホルモン受容体陽性乳がんの閉経後の女性に対する術後ホルモン療法として推奨されている。これまでに、AI 療法は再発率や転移率を低下させ、無病生存率を延長させることが報告されている。AI はホルモン受容体陽性乳がん患者にとって有効かつ重要な治療法であるが、関節痛、筋肉痛、関節や筋肉のこわばり、筋力低下などの副作用である AI 誘発性筋骨格系症状 (AIMSS) を引き起こすことがあり、AIMSS の有病率は 46%であったことが報告されている。関節痛が最も一般的な症状であり、多くの場合は両側性で、特に手、膝、股関節に起こるが、他の関節に起こることもある。AIMSS は、患者の健康関連 QOL を低下させ、AI の服用の中断や中止を招き、乳がんの再発や死亡率に影響する重要な問題と考えられている。

AIMSS の発症機序も未だ完全には解明されていない。AIMSS のメカニズムとして示唆されているもののうち、中枢神経系における侵害受容過程の調節は中枢性感作 (CS) と呼ばれている。これまでの研究で、慢性疼痛を有する乳がん生存者は、疼痛のない人や健常女性と比較して、圧痛閾値 (PPT) の低下や中枢性感作症候群質問表 (CSI) の高得点を示した。さらに、CSI を用いて評価した術前術後の CS 関連症状は、術後 1 年の疼痛強度と疼痛関連障害を予測することができることが報告されている。CS は AIMSS に関与している可能性があるが、これらの先行研究は AIMSS だけでなく、乳がんの術後女性が有する可能性のある様々

な種類の疼痛にも焦点を当てているため、AIMSS に限定した CS 関連症状の関連性は完全には明らかにされていない。

本研究の目的は、AIMSS と中枢性感作関連症状の関連について検討することである。

B. 研究方法

対象は乳がん術後 1 年が経過し、AI 内服 から半年以上経過している患者 73 名(平均年齢 61.9±7.6 歳)とした。患者背景(年齢, BMI, LMP, 化学療法の有無), AIMSS の有無, 中枢性感作関連症状(CSI)を評価した。統計解析は、まず、AIMSS の有病率を算出し、Student の t 検定またはカイ二乗検定を用いて、AIMSS の有無による人口統計学および臨床的パラメータを比較した。連続変数については Cohen の d を、カテゴリー変数については Cramer の V を用いて、効果量を算出した。次に、AIMSS と AIMSS に関連すると考えられる因子との関係性を評価するために、多重ロジスティック回帰分析を用いた。統計解析はすべて JMP® 16 (SAS Institute, Cary, NC) を用いて行った。統計的有意水準はすべての解析において $p = 0.05$ とした。

(倫理面への配慮)

本研究は甲南女子大学施設倫理委員会の承認を得た。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

131名の女性がリクルートされた。80歳以上(n=4), 胸部または腋窩部位の術後疼痛(n=35), 神経因性疼痛(n=10), リウマチ性疾患の既往(n=2), 整形外科疾患の手術歴(n=2), 転移または再発BC(n=5)の参加者は除外し, 73名を解析対象とした。疼痛評価の結果, 31人(42.4%)がAIMSS群に, 42人(57.6%)が非AIMSS群に分けられた。

AIMSS群のCSIスコアは非AIMSS群より有意に高かった(AIMSS: 28.9 ± 9.4 , 非AIMSS: 13.5 ± 9.4 , $p < 0.01$) (表 1)。化学療法歴のある参加者の割合は, AIMSS群が非AIMSS群より有意に高かった(AIMSS: 51.6%, 非AIMSS: 28.6%, $p < 0.05$)。CSIスコアは大きな効果量($d = 1.66$)を示したが, 化学療法歴は小さな効果量($V = 0.23$)を示した。年齢, BMI, LMPには両群間に有意差はなかった。

多重ロジスティック回帰分析はAIMSSの有無を従属変数とし, LMP, 化学療法歴, CSI重症度を独立変数として解析を行った。その結果, 化学療法歴の有無を基準とした場合, AIMSSの発症率は化学療法歴のある参加者で有意に高く, オッズ比は4.21であった($p < 0.05$)。さらに, 低CSI重症度を基準とした場合, CSI重症度が中程度以上の参加者のAIMSS発症率は有意に高く, オッズ比は13.43($p < 0.01$)であった。AIMSSに対するLMPでは有意差は認められなかった。

D. 考察

AIMSS群のCSIスコアは非AIMSS群に比べ有意に高く, 大きな効果量が認められた。さらに, 多重ロジスティック回帰分析の結果, 化学療法歴およびCSI重症度が中程度または高いことがAIMSSと有意に関連しており, CSI重症度のオッズ比は化学療法歴のオッズ比よりも高かった。これらの結果は, AIMSSの危険因子と考えられてきた化学療法歴に加えて, CS関連症状がAIMSSの予防および治療において重要な因子である可能性を示唆している。

本研究の結果は臨床的に重要な意味を持つ。AI療法や化学療法は乳がん患者にとって重要な術後治療であり, AIMSSを予防・軽減するためにこれらを実施しない, あるいは中止することは, 再発や死亡のリスクを高めるため, 有益ではない。一方, 本研究でAIMSSとの関連が認められたCS関連症状は, CSを標的とした治療により改善することが示唆されている。我々は, 乳房切除後の疼痛が持続する女性において, 疼痛神経科学教育を併用した運動療法が, 生物医学教育を併用した運動療法と比較して, CS関連症状, 疼痛強度, 疼痛関連障害を改善することを示している。AIMSSを有する女性におけるCS関連症状を標的とした介入の効果を検討するためには, さらなる研究が必要である。

E. 結論

本研究は, CSIを用いて評価されたCS関連症状がAIMSSと強く関連している可能性を示した初めての研究である。AIMSSを効果的に予防・治療するためには, 因果関係やCSを対象とした介入の有効性を調査するさらなる縦断的研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mibu A, Manfuku M, Nishigami T, Yamashita H, Imai R, Kanamori H, Sumiyoshi K. Association of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms with Central Sensitization-Related Symptoms: A Cross-Sectional Study (In submitted)
2. Nishigami T, Manfuku M, Lahousse A. Central Sensitization in Cancer Survivors and Its Clinical Implications: State of the Art. *J Clin Med*. 2023;12(14):4606. Published 2023 Jul 11.
3. Nijs J, Malfliet A, Nishigami T. Nociceptive pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians. *Braz J Phys Ther*. 2023;27(3):100518.
4. Nijs J, Lahousse A, Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Towards precision pain medicine for pain after cancer: the Cancer Pain Phenotyping Network multidisciplinary international guidelines for pain phenotyping using nociceptive pain criteria. *Br J Anaesth*. 2023;130(5):611-621.

1. 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

表.1 AIMSS の有無による対象者の人口統計学的および臨床的変数

	AIMSS 群 (n = 31)	non-AIMSS 群 (n = 42)	p-value	Effect size
年齢 (年)	60.7 ± 7.8	62.9 ± 7.5	0.24	d = 0.29
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 2.9	21.8 ± 3.2	0.33	d = 0.26
教育歴 (年)	13.0 ± 1.4	13.1 ± 2.3	0.93	d = 0.05
LMP (年)				
< 5	8 (25.8%)	7 (16.7%)	0.59	V = 0.12
5-10	7 (22.6%)	9 (21.4%)		
10 >	16 (51.6%)	26 (61.9%)		
乳がん手術の種類				
乳房切除術	18 (58.1%)	18 (42.9%)	0.20	V = 0.15
乳房温存手術	13 (41.9%)	24 (57.1%)		
化学療法				
+	16 (51.6%)	12 (28.6%)	< 0.05	V = 0.23
-	15 (48.4%)	30 (71.4%)		
AI 投与期間 (月)	11.1 ± 8.1	10.0 ± 2.2	0.38	d = 0.20
疼痛強度	3.7 ± 1.7	-	-	
CSI score	28.9 ± 9.4	13.5 ± 9.2	< 0.01	d = 1.66

Note: Values are mean ± standard deviation or number (%).

Abbreviation: AIMSS, Aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms; BMI, body mass index;

LMP, last menstrual period; AI, Aromatase inhibitor; CSI, central sensitization inventory

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	教授
研究協力者	西須大徳	愛知医科大学医学部	助教

研究要旨

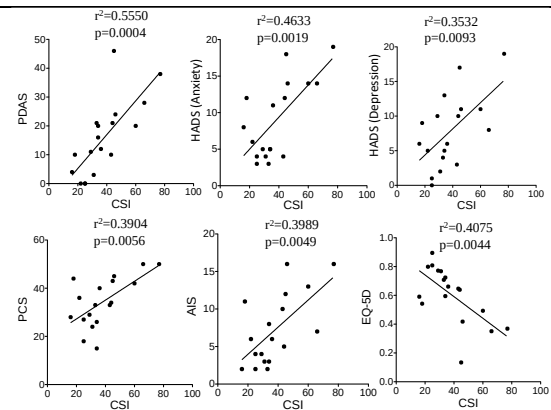
口腔顔面痛には顎関節症や舌痛症といった、中枢神経感作が背景にあると考えられる疾患が含まれる。本研究では、それらの患者を Central sensitization Inventory : CSI を含んだ様々な質問紙評価により臨床的特徴、また、東北大学・尚絅学院大学と連携し、化学物質過敏症についても併せて評価した。今後の展望としては、同意を得られた患者で、聴覚・痛覚関連誘発電位などを用いた感覚情報処理の脳内抑制機能検査を行う予定である。

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は、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ロスによる不安増強、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、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、

の相関を示すことが明らかとなった。（図 1）



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

中枢神経感作では感覚過敏が見られることが多い

ため、痛覚以外の感覚刺激による誘発電位を測定し客観的評価につなげることを検討している。また瞬目反射に対するプレパルス抑制を観察することが抑制性神経機能の新しい評価法になりうると考えており、その方法を開発している。

(倫理面への配慮)

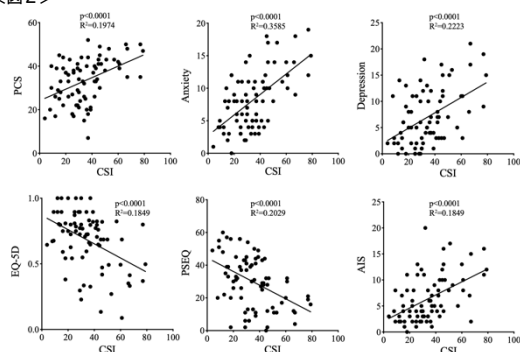
本研究は愛知医科大学の倫理規定に基づいて進めている。

C. 研究結果

今年度も引き続き東北大学と連携し、共通質問紙を取得した。本学ならびに東北大学歯学部口腔顔面痛患者 77 名から回答を得た。結果は男性 11 名、女性 66 名、平均年齢 58.39 ± 13.70 歳であった。年齢における CSI との有意な相関は認めなかった。

一方 CSI と各種質問紙との関連では、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。

<図 2>



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結果待ちとなっている。

D. 考察

結果より、口腔顔面領域での患者において、経年的にも複数施設での調査でも、CSI と心理状態や QOL には、一定の傾向があることが示された。

これらの結果より、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。また現在、中枢神経感作を呈する神経障害性疼痛モデル動物の研究についても検討中である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Nishiwaki K, Inui K. A Minimally Invasive Method for Observing Wind-Up of Flexion Reflex in Humans: Comparison of Electrical and Magnetic Stimulation. *Front Neurosci.* 2022; 16: 837340.
- 2) 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.
- 3) 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; 33(12): 7678-7687.
- 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) Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, Nishihara M, Tajima F, Katoh S, Tanaka H, Maeda T, Furusawa K, Kakehi Y, Kikumori K, Kuroha M. Long-Term Safety and Efficacy of Mirogabalin for Central Neuropathic Pain: A Multinational, Phase 3, 52-Week, Open-Label Study in Asia. *Pain Ther.* 2023; 12(4): 963-978.
 - 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) Fujita K, Mori Y, Kakumae Y, Takeuchi N, Kanemoto K, Nishihara M. Pre-emptive ice pack cryotherapy for reducing pain caused by long-acting deltoid injectable antipsychotic treatment: A single-center open-label study. *Schizophr Res.* 2024; 266: 19-23.
 - 8) 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できるか? 慢性口腔顔面痛患者における中枢神経感作の実態. *社会医学研究.* 2023; 40(1): 90-94.
2. 学会発表
- 1) 西原真理. 慢性疼痛 慢性疼痛とパーソナリティ、そして認知機能. 第 119 回日本精神神経学会学術総会. 2023.06.22-24.
 - 2) 西原真理. HPV ワクチン接種後に見られる様々な症状とその対応について 精神医学的な診方も含めて. 第 129 回日本小児精神神経学会. 2023.6.10-11.
 - 3) 西原真理. 痛覚変調性疼痛 痛覚変調性疼痛の考え方をどう生かすか-精神医学的視点を中心に-. 第 16 回日本運動器疼痛学会. 2023.11.3-4.
 - 4) 西原真理. 痛覚変調性疼痛 痛覚変調性疼痛の考え方をどう生かすか-精神医学的視点を中心に-. 第 16 回日本運動器疼痛学会. 2023.11.3-4.
 - 5) 神谷妙子, 藤田雄輝, 仲上祐也, 柴田由加, 藤田貢平, 西原真理, 乾幸二, 牛田享宏. 表皮内刺激電極による瞬目反射のプレパルス抑制と身体近傍空間の影響. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会第 60 回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
 - 6) 城由起子, 西原真理, 牛田享宏. 医療者が考える"イタミ"への寄り添い方 慢性疼痛患者の運動機能障害をどう捉えるか. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会第 60 回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
 - 7) 牛田享宏, 西原真理, 柴田由加, 神谷妙子. 客観的疼痛評価法 電気生理学的手法を用いた疼痛病態の評価. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会第 60 回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
 - 8) 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 of auditory evoked potentials と心理指標の関連性. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会第 60 回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
 - 9) 西原真理. 医療者が考える"イタミ"への寄り添い方 慢性疼痛に対する精神医学的、電気生理学的な寄り添い方. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会第 60 回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
 - 10) 青野修一, 西須大徳, 西原真理, 牛田享宏. 客観的疼痛評価法 温度刺激装置とサーマルグリレイリレーションを用いた疼痛評価. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会第 60 回日本臨床神経生理学会技術講習会. 2023.11.30-12.02.
 - 11) 西原真理. HPV ワクチン接種後副反応に対する診療の実態 HPV ワクチン接種後に見られる様々な症状とその対応について~精神医学的な診方も含めて. 第 45 回日本疼痛学会. 2023.12.08-09.

- 12) 西須大徳, 日原大貴, 小川徹, 青野修一, 牛田享宏, 西原真理. 口腔顔面痛患者における中枢神経感作の特徴. 第 45 回日本疼痛学会. 2023.12.08-09.
- 13) 神谷妙子, 藤田雄輝, 仲上祐也, 柴田由加, 藤田貢平, 西原真理, 乾幸二, 牛田享宏. 侵害受容性刺激による瞬目反射の抑制. 第 45 回日本疼痛学会. 2023.12.08-09.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

Mild Cognitive Impairmentの高齢者におけるApathy症状と 化学物質過敏症を含む中枢性感作との関連性の検討

研究分担者 端詰 勝敬 東邦大学医学部心身医学講座
研究協力者 橋本 和明 東邦大学医学部心身医学講座

研究要旨

本施設では、心療内科領域の患者や地域高齢者に潜在している化学物質過敏症を含む中枢性感作がメカニズムに関連した病態について多角的に検証していく。令和5年度においては、外来症例を対象とした新規調査研究の計画書立案を行うとともに、Mild Cognitive Impairment (MCI) の高齢者を対象とした横断的調査を通じ、Apathy 症状と中枢性感作の関連性について検討した。Mini Mental State Examination (MMSE) によって定義された120名のMCIの高齢者に対して、Central Sensitization Inventory (CSI) と Dimensional Apathy Scale (DAS) で中枢性感作と Apathy 症状をそれぞれ評価し、相関分析によって関連性を検討した結果、CSI は自己の行動や思考を開始することが困難となって遂行機能が障害される Exective Apathy と正の相関があり、情動または感情のシグナルを現在・未来の行動と関連付けられずに無関心となる Emotional Apathy と負の相関を認めた。Exective Apathy にはミクログリアの機能異常が関与すると考えられており、慢性疼痛やうつ病で想定されている中枢性感作の機序との類似性が示唆された。一方、Emotional Apathy と中枢性感作では想定されるデフォルトモードネットワークの役割は対極的であり、本結果はこれを支持した。今後の調査課題として、化学物質過敏症などの中枢性感作症候群と Apathy 症状の関連についても検討したい。

A. 研究背景

化学物質過敏症をはじめとした中枢性感作症候群は心理社会的な問題が関連していることも多く、心療内科領域で扱う病態と親和性が高い。さらに高齢者においても、これらの複合的なメカニズムは頻繁に存在しており、地域における潜在性も高いと考えられる。本施設においては、心療内科外来に通院する症例と地域高齢者に潜在した中枢性感作の関連する病態の調査研究を併行することにより、メカニズムを多角的に評価し、Quality of lifeの向上や啓蒙活動の一助となるように取り組む。

中枢性感作はうつ病との関連が知られているが、うつ病と類似した症候を呈する Apathy との関連についての調査はない。本年度では、認知症の前駆的な病態である MCI の高齢者において、頻発する症候である Apathy 症状について注目し、中枢性感作との関連性について探索的な検討を実施した。

B. 研究目的と方法

本調査の目的は都市部高齢者において、MCI における Apathy 症状と中枢性感作の関連性を評価し、検討することである。大規模コホート調査に参加している都内某地域に在住の65歳以上の高齢者

のうち、先行研究に準じて MMSE のスコアが24点から27点の場合を MCI と定義し、本調査の対象とした。尚、除外基準は類似症候を呈するうつ病の治療歴がある者とした。対象者は中枢性感作について CSI、Apathy 症状について DAS で評価された。DAS は executive、emotional、cognitive initiation の3つの下位尺度から構成されており、総合得点および下位尺度と CSI の相関性について Spearman の順位相関係数を算出した。

尚、本研究に際しては倫理委員会の承認を得てから実施し、対象者に対しては文書により調査の協力についての参加同意を得た。

C. 研究結果

参加者は男性49名、女性71名で、平均年齢は76.6±6.5歳であった。MMSEの平均は26.1±1.0点、CSIの平均は10.8±8.3点、DASの総合得点の平均は15.6±4.5点であった。

相関分析では、CSIとDASの総合得点は有意な相関関係を認めなかった。一方、DASの下位尺度との関連については、Exective ApathyとCSIに有意な正の相関を認め ($r=0.52, p<0.001$)、Emotional ApathyとCSIには有意な弱い負の相関を認めた

($r=-0.22, p<0.05$)。Cognitive initiation Apathy と CSI には有意な相関関係を認めなかった。

D. 考察

Exective Apathy は遂行機能障害を反映しており、動物実験レベルでは MCI におけるミクログリアの異常活性化に伴う脳内炎症が原因であると推定されている。ミクログリアの機能異常は、慢性疼痛やうつ病における中枢性感作とも関連が推定されており、Apathy 症状と中枢性感作の類似性を示唆すると考えられた。一方で、MCI の高齢者では脳内におけるデフォルトモードネットワークの機能的結合性が健常者よりも少ないことで、Emotional Apathy と関連することが報告されている。しかし中枢性感作では、デフォルトモードネットワークの機能的結合性と相関している破局的思考と関連があり、本結果は Apathy 症状と中枢性感作におけるデフォルトモードネットワークの役割の違いが反映されたと考えられた。

E. 結論

MCI における Apathy 症状と中枢性感作には、ミクログリアの機能異常という、共通した機序が一部で存在する可能性が示唆された。

一方、デフォルトモードネットワークの役割の違いも認められ、Apathy 症状と中枢性感作のメカニズムに関連や連続性が存在するのか否かについては、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

・総説・解説
なし

・原著
なし

2. 学会発表

・一般演題

橋本和明，端詰勝敬ら．第134回日本心身医学会
関東地方会，東京．

・シンポジウム
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

線維筋痛症患者における主観的評価と定量的感覚検査法（QST）による評価：
中枢性感作関連症状スコアの関与

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

研究要旨

【背景】痛みの定量的な評価方法に、痛みを生じうる刺激を与え、痛みが生じた際の刺激の強さを評価する定量的感覚検査(Quantitative Sensory Testing: QST)がある。線維筋痛症患者において、痛みの主観的評価と QST による評価との関係を検討した報告は限られており、不明な部分が少なくない。今回、線維筋痛症患者を対象に自記式質問紙を用いた主観的な痛み関連指標と QST による疼痛閾値の関係について探索的に検討を行った。

【方法】対象は線維筋痛症患者 84 名。自記式質問紙により痛み強度、痛みによる生活障害、中枢性感作関連症状を評価した。QST として intercross-220 (インタークロス社)を用いて、手掌での冷痛覚閾値を評価した。自記式質問紙の各スコアと冷痛覚閾値の相関関係を検討した。

【結果】QST による痛覚閾値の低さは、主観的な痛み強度とは関連を認めなかったが、中枢性感作症状の多さ、痛みによる生活障害の大きさと有意な関連を認めた。

【考察】QST による疼痛閾値は、痛み刺激に対する反応を評価するため、主観的な痛み強度よりも中枢性感作の程度をより強く反映する可能性がある。

A. 研究目的

線維筋痛症は広範囲に痛みを生じる難治性の疾患で、その有病率は2%程度と報告されている。線維筋痛症の痛みには心理社会的要因とともに、痛覚に関する末梢神経、中枢神経レベルでの機能異常の関与があるとされている。痛みの定量的な評価方法に、痛みを生じうる刺激を与え、痛みが生じた際の刺激の強さを評価する定量的感覚検査(Quantitative Sensory Testing: QST)がある。線維筋痛症患者において痛みの主観的評価とQSTによる評価を比較した報告は限られており、不明な部分が少なくない。今回、線維筋痛症患者を対象に、自記式質問紙を用いた主観的な痛み関連指標とQSTを用いた定量的な疼痛閾値と関係について探索的に検討を行った。

B. 研究方法

2022年9月から2023年7月の間に痛みを主訴に当科外来を受診した患者でかつACR2010の線維筋痛症の予備的診断基準を満たした患者84名（女性：86%，平均年齢：46.4±12.5歳）を対象とした。自記式質問紙にて痛み強度をVisual Analogue Scale (VAS)、簡易疼痛調査用紙 (BPI-intensity)、中枢性感作症状をCentral Sensitization Inventory (CSI)、痛みによる生活障害をBPI-interferenceで測定した。QSTによる疼痛閾値測定のためにintercross-220 (インタークロス社)を用いて、手掌での冷痛覚閾値を評価した。自記式質問紙による主観的痛み関連指標の各スコアと冷痛覚閾値との相関につき検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学医系地区部局臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した。参加者には文書で説明・同意を得た。

C. 研究結果

QSTにおける冷痛覚域値（平均19.7±8.1℃）は、主観的痛み強度とは有意な相関を認めなかった (VAS: $r = 0.21$, $p = 0.15$, BPI-intensity: $r = 0.18$, $p = 0.12$) が、中枢性感作症状と痛みによる生活障害とは有意な正の相関を認めた (CSI: $r = 0.36$, $p < 0.001$, BPI-pain interference: $r = 0.23$, $p < 0.05$)。

D. 考察

本研究では主観的な中枢性感作関連症状の多さは、定量的な痛覚閾値の低さと有意な関連が見られた。中枢性感作は痛み刺激への感受性に関連するとされるが、線維筋痛症群において、定量的痛覚閾値は中枢性感作の程度を反映する指標となりうることが示唆された。一方で、自覚的な痛み強度と定量的な疼痛閾値との間には有意な関連を認めなかった。この結果は先行研究と同様であり、痛みの自覚的強度は必ずしも痛み刺激への感受性を反映していないことが示唆された。自覚的な痛みによる生活障害の大きさと定量的な疼痛閾値の低さとの間にも有意な関連が見られた。疼痛閾値の低さがより高度な中枢性感作を反映し、そのことが生活障害の大きさに関連している可能性も考えられた。

E. 結論

QST による疼痛閾値は、痛み刺激に対する反応を評価するため、主観的な痛み強度よりも中枢性感作の程度をより強く反映する可能性がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura Y, Shibata M, Morisaki Y, Hirabayashi N, Higashioka M, Hata J, Hosoi M, Sudo N, Yamaura K, Ninomiya T.

Autonomic nervous system function assessed by heart rate variability and the presence of symptoms affecting activities of daily living in community-dwelling residents with chronic pain: The Hisayama Study.

Eur J Pain. 2024 May;28(5):831-844. doi: 10.1002/ejp.2224. Epub 2023 Dec 16.

2. 学会発表

1) 田中佑、安野広三、細井昌子、村上匡史、藤本晃嗣、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：完全主義による間接効果のパス解析による検討、第 64 回日本心身医学総会ならびに学術講演会、2023/7/1、横浜

2) 細井昌子、心療内科臨床&研究からみた痛覚変調性疼痛、第 1 回痛覚変調性疼痛研究会 2023、2023/7/30、東京

3) 藤本晃嗣、細井昌子、安野広三、田中佑、村上匡史・須藤信行・線維筋痛症患者における主観的評価と定量的感覚検査法による評価の関係・第 63 回日本心身医学会九州地方会、2024/1/27、福岡

4) 村上匡史、細井昌子、安野広三、田中佑、藤本晃嗣、柴田舞欧、須藤信行、慢性疼痛患者の中枢性感作関連症状と疼痛アウトカムとの関連、第 63 回日本心身医学会九州地方会、2024/1/27、福岡

5) 村上匡史、安野広三、田中佑、藤本晃嗣、柴田舞欧、須藤信行、細井昌子、中枢性感作関連症状は慢性疼痛の臨床アウトカムと関連するか？：慢性疼痛患者における検討、第 53 回日本慢性疼痛学会、2024/2/24、栃木

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

筋骨格系疼痛有訴者における中枢性感作と感覚処理機能の QOL への影響

研究分担者 森岡 周 畿央大学・健康科学部・教授
研究協力者 重藤 隼人 京都橘大学・健康科学部・助教

研究要旨

健常若年者 121 名（疼痛有訴者 39 名）を対象とし、感覚処理機能および中枢性感作症候群（CSS）の関連性を検証するとともに、疼痛強度を含めた重症度に基づいたサブグループ分類を用いた解析を行い、疼痛強度との包括的な関連性を検証した。結果として、相関分析において感覚処理機能と CSS は関連性を示し、疼痛および QOL との間にも関連性が見られた。因子分析によれば、感覚処理機能と CSS の質問紙には共通する項目が一部存在するが、異なる因子に属する質問紙であることが明らかになった。さらに、疼痛、感覚処理機能、CSS に基づいたサブグループ分析の結果、疼痛を有するサブグループには、感覚過敏だけでなく、睡眠障害など CSS 特有の症状を有するグループが存在することが判明した。これらの結果から、感覚処理機能と CSS には共通する病態と CSS 特有の病態が存在し、両者とも疼痛と関連していることが示された。

A. 研究目的

本研究の目的は、感覚処理機能および中枢性感作症候群（CSS）の関連性を検証し、疼痛強度も含む重症度に基づいたサブグループ分類を行い、疼痛との包括的な関連性を検証することである。

B. 研究方法

健常若年者 121 名（疼痛有訴者 39 名）を対象に、疼痛強度（Numerical Rating Scale: NRS）、感覚処理機能（Sensory Gating Inventory-Brief: SGI）、CSS（Central Sensitization Inventory-9: CSI-9）、QOL（EuroQol 5 Dimension: EQ-5D）を測定した。統計解析として、1) 各変数間の関連性を検証するための相関分析、2) SGI と CSI-9 の質問項目の因子を検証するための因子分析、3) NRS、SGI、CSI-9 の各スコアに基づいて、混合ガウス分布によるクラスター分析を行い、サブグループに対して多重比較及び調整済み残差によるカイ二乗分析を行った。

（倫理面への配慮）

畿央大学倫理委員会の承認後、対象者には口頭で本研究の趣旨について説明し、同意を得た。

C. 研究結果

相関分析の結果、SGI と CSI-9 は正の相関（ $r=0.57$ ）を示した。NRS との相関分析では、SGI（ $r=0.21$ ）、CSI-9（ $r=0.40$ ）ともに正の相関を示した。EQ-5D との相関分析では、SGI（ $r=-0.37$ ）、CSI-9（ $r=-0.42$ ）ともに負の相関を示した。

因子分析の結果、2 つの因子が抽出され、第 1 因子は主に SGI の項目で構成され、「感覚過敏、認知能力低下」を示し、第 2 因子は主に CSI-9 の項目で構成され、「睡眠障害、疼痛、疲労、ストレス」を示した。

クラスター分析の結果、5 つのクラスターに分類され、疼痛重症度の調整済み残差から Cluster 4 と Cluster 5 が疼痛を有するクラスターであることが明らかになった。Cluster 4 と Cluster 5 の違いを検証した結果、両クラスターとも SGI、CSI-9 は高値を示すが、CSI-9 については Cluster 5 が有意に高値を示した。

D. 考察

本研究では、筋骨格系疼痛障害患者に向けた検証に先駆けて、予備的に健常若年者を対象に感覚処理機能および CSS の関連性を検証した。結果として、相関分析では感覚処理機能と CSS の間に関連性が認められ、

疼痛および QOL との間にも関連性が示された。因子分析により、CSI-9 と SGI は共通する因子を持ちながらも、異なる因子を評価していることが示された。また、疼痛を有するサブグループに着目すると、感覚過敏に加えて睡眠障害など CSS 特有の症状を有する対象者が存在することが示された。これらの結果から、感覚過敏と CSS に共通する病態が存在し、一部の対象者には CSS 特有の病態が存在することが示唆された。

E. 結論

今回の結果から、感覚処理機能と CSS で共通する病態と CSS 特有の病態が存在し、感覚処理機能、CSS とともに疼痛と関連することが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Shigetoh H, Koga M, Tanaka Y, Hirakawa Y, Morioka S. Characterizing clinical progression in patients with musculoskeletal pain by pain severity and central sensitization-related symptoms. Sci Rep. 2024;14(1):4873.
2. 学会発表
 - 1) 古賀優之, 重藤隼人, 田中陽一, 平川善之, 森岡周: 運動器疼痛患者の臨床転帰—痛みと中枢感作症状の重症度の特徴から—。第 27 回日本ペインリハビリテーション学会。2023 年 6 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

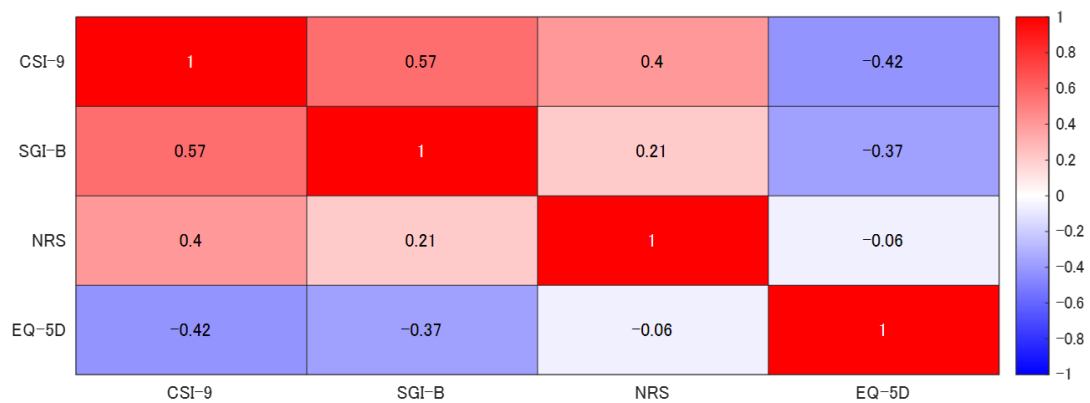


図1 CSS、感覚処理機能、疼痛、QOL の変数間の相関分析

数字は相関係数

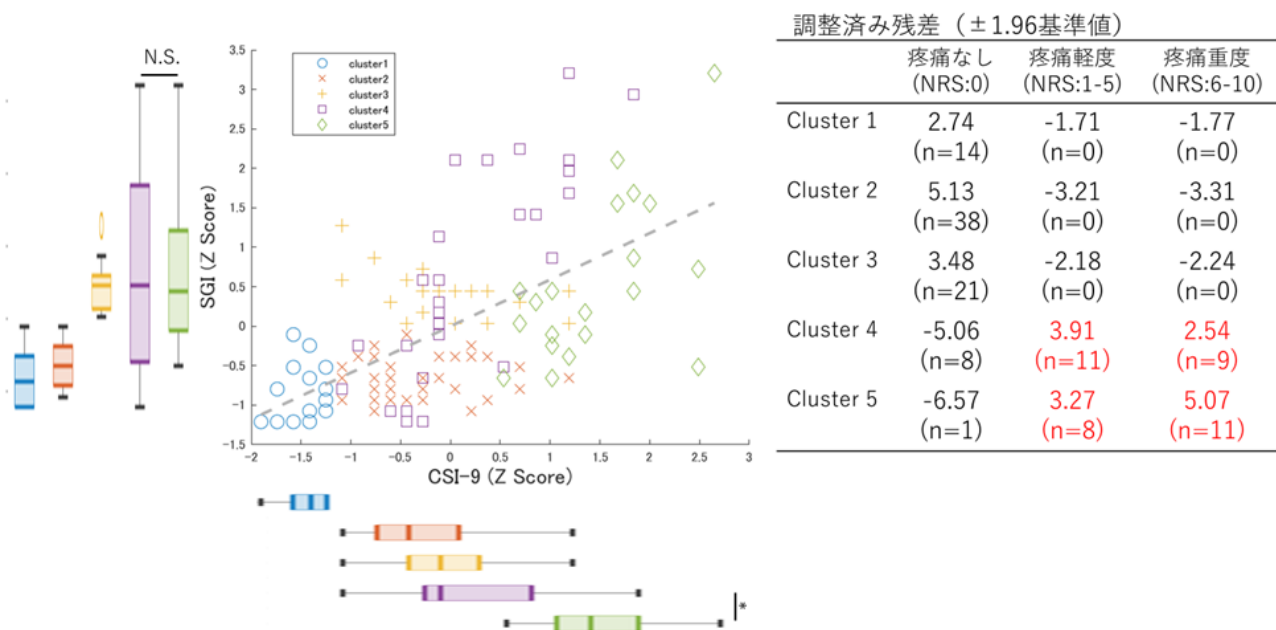


図2 各サブグループにおけるSGIとCSI-9の散布図、疼痛重症度の調整済み残差分析

各グループの調整済み残差（人数）を示す．赤字は調整済み残差±1.96に基づいた有意差を認めた項目

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 特任教授

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】

令和5年度は、化学物質過敏有訴者における不快な症状出現時における脳活動の状態を把握し、中枢性感作の病態解明に対する糸口となる基礎的データを収集した。化学物質過敏症有訴者及び別途リクルートを行った健常者に対して、REST Toolbox (DPARSF: Data Processing Assistant for Resting-State fMRI) を用いて、脳科学的解析を実施した。その結果、不快条件で背外側前頭前野 (DLPFC) の活動が有訴者に有意に高く、両側の前島皮質 (anterior insula) の活動も有意に増強していた。以上のことから、CS 有訴者では、背外側前頭前野(DLPFC)に加え、痛みなどの情動反応と関連している領域である前島皮質(anterior insula)の活動が高まっていることが明らかになった。

【結論】

今回検討した脳科学的解析手法は、中枢性感作症の病態解明の手段として有用であることが示唆された。

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

協力医療機関外来の患者のうち、化学物質過敏症有訴者と別途リクルートを行った健常者に対して、REST Toolbox (DPARSF: Data Processing

Assistant for Resting-State fMRI) を用いて、脳科学的解析を実施した。今回は、主として、ALFF: Amplitude of low-frequency fluctuations の結果を報告する。ALFF は、MRI 画像の各 voxel に存在する低周波数領域 (0.01-0.1Hz) の信号を定量化したもので、安静時脳活動(RSN)に関与する脳領域は、低周波領域に特徴的なピークをもっていることから、RSN を評価するための指標となっている。fALFF は 0.01~0.1Hz の周波数帯域の全周波数帯域における全パワーの比を求めたものである。

(倫理的配慮)

研究協力機関における倫理委員会の承認の上実施した。

C. 研究結果

安静時の脳活動に与える影響を調べた結果、不快条件で背外側前頭前野 (DLPFC) の活動が有訴者において有意に高くなっていた。また両側の前島皮質 (anterior insula) の活動も有意に増

強していた。即ち、CS 有訴者に認められる脳科学的な共通点は、①前頭前野の活動が、非有訴者と比して高いこと、②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であった。

D. 考察

安静時脳活動を ALFF により解析した結果、背外側前頭前野(DLPFC)に加え、痛みなどの情動反応と関連している領域である前島皮質(anterior insula)の活動が高まっていることが明らかになったことから、慢性疼痛等、他の機能性身体症との関連性が強く示唆された。このことは、病態の把握に加えて、治療戦略を考える上でも有益な情報であると考えられた。

E. 結論

今回検討した脳科学的解析手法は、中枢性感作症の病態解明の手段として有用であることが示唆された。

・参考文献

- 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
- Cullen, M.R. (1987) The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. Occupational Medicine: State of Art Reviews, 2, 655-662.
- Graveling, R.A., Pilkington, A., Geroge, J.P.K., Butler, A Review of multiple chemical sensitivity. Occupational and Environmental Medicine, 56, 73-75.
- M.P, and Tannahil, S.N.(1999) A Review of multiple chemical sensitivity. Occupational and Environmental Medicine, 56, 73-75.
- 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.
- 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.
- 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.

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 (別紙5)

1. 論文発表
2. 学会発表

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

口腔顔面痛関連アンケート調査

研究分担者 小川 徹
研究協力者 日原 大貴

東北大学大学院歯学研究科
東北大学大学院歯学研究科

研究要旨

本研究は、口腔顔面痛を有する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。

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、多施設で実施することで症例数を増やして、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の患者で、20 歳以上の男女、口腔画面領域の慢性疼痛を有する患者を対象とする。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。なお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、該当する患者に同意を得たうえで実施した。

C. 研究結果

期間内に回収された質問紙は 11 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

新たに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。一方さらに症例数を増やすことで、より詳細な解析が可能となることから、引き続き症例数を追加するためにアンケート調査を継続する必要がある。

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

西須大徳、日原大貴、小川徹、牛田享宏、西原真理.

口腔顔面痛患者における中枢神経感作の特徴. 第 45
回日本疼痛学会. コラッセふくしま. 福島.
2023/12/8-9

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

化学物質過敏症患者の臨床経過に関する研究

研究分担者 平 久美子 東京女子医科大学附属足立医療センター麻酔科非常勤嘱託

研究要旨

化学物質過敏症は、放置すれば患者の QOL を損ない慢性化重症化しやすい神経症状である。医療圏の異なる 2 施設の当該患者 111 例の臨床経過について後ろ向きに検討したところ、併存疾患（神経障害性疼痛、亜鉛欠乏、ビタミン D 欠乏、統合失調、脳脊髄液減少など）の診断と治療により、両施設とも約半数の症例で症状が消失または改善し、中枢神経感作の病態への関与が示唆された。

A. 研究目的

化学物質過敏症(MCS)の病態と予後に関する一般医療者の科学的根拠に基づかない認識（心因性疾患である、治らない、化学物質が体内蓄積し発症するなど）の変更を促し、患者が発症早期から適切な医療を受け、難治化や社会からの孤立を防ぐことができるようにするため、研究分担者らの過去の症例経験を後ろ向きにまとめ、当該疾患の早期の医療介入の有用性を示す。

B. 研究方法

東京都足立区の東京女子医科大学附属足立医療センター麻酔科ペインクリニック環境医学外来（担当平久美子）または大阪府堺市の典子エンジェルクリニック（院長舩越典子）を受診し化学物質過敏症状を訴えた患者 111 例の、既往歴と化学物質過敏症発症から初診までの経過、初診時所見と検査結果、治療経過について、診療録をもとに分析検討した。研究実施に際し、研究計画書について東京女子医科大学倫理審査委員会の審査承認を得た（No.2023-0091）。

C. 研究結果（中間解析）

神経障害性疼痛の標準的な治療薬ガバペンチノイドにより MCS の特徴をもつ疼痛の軽減（Visual Analogue Scale が 4/10 以下）と同時に MCS 症状の軽減消失が得られたのは、A 院（M/F=6/49,48±12 歳(mean±SD)）で 49%、B 院（M/F=1/55,46±11 歳）で 54%だった。治療開始前にビタミン D と亜鉛を同時に測定した 102 例（A 院 M/F=5/41,48±12 歳, B 院 M/F=1/55,同上）のうちビタミン D・亜鉛ともに欠乏がそれぞれ 35%、25%、ビタミン D のみ欠乏 24%、47%、亜鉛のみ欠乏が 22%、7%、両者とも欠乏なし 19%、21%だった。

D. 考察

ビタミン D および亜鉛の欠乏は、文献的に様々な全身症状を伴うこと、MCS の診断基準に加えられている眼球滑動性追従運動異常をきたす疾患の多くと関連することから、一部の患者で両者の欠乏が発症と症状増悪に関連している可能性がある。また半数の患者でガバペンチノイド投与により神経障害疼痛と MCS 症状が同時に改善したことから、MCS の発症には中枢性感作などの神経機能異常が関与している可能性が示された。

E. 結論

MCS の診断自体は何ら具体的な予後を示すものではなく、多角的網羅的な鑑別診断が症状改善のための治療に結びついた事例が複数施設で相当数観察された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 平久美子、舩越典子:「化学物質過敏症と亜鉛欠乏」特集 1 金属と神経疾患、脳神経内科 99(6):805-811, 科学評論社、東京、2023

2. 学会発表

1) 平久美子、小森万希子:化学物質過敏症初診時に高度のビタミン D および亜鉛欠乏が発見された 1 症例、第 31 回日本臨床環境医学会学術集会抄録集、大阪、2023.6.25.

2) Taira K, Komori M: Multimodal therapy for adult multiple chemical sensitivity. International symposium on environmental hypersensitivity between Japan and Taiwan, The 31st Annual Meeting of The Japanese Society of Clinical Ecology. Osaka, 25th June, 2023

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案 なし
3. その他 なし

片頭痛患者における睡眠関連症状および中枢性感作の影響に関する検討

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】我々は併存する睡眠関連症状，中枢性感作（CS）および頭痛関連支障度との関連を調査した。

【方法】対象は片頭痛患者 215 例である．不眠症はピッツバーグ睡眠問診票 6 点以上，レム睡眠行動症疑い(pRBD)は RBD スクリーニング問診票 5 点以上，EDS はエプワース眠気尺度 10 点以上と定義した．睡眠時無呼吸の疑い（SA）はいびきまたは睡眠時無呼吸が週 3 日以上ある患者と定義した．RLS は問診により診断した．CS の評価には Central Sensitization Inventory (CSI) を用い，頭痛関連支障度の評価には MIDAS を用いた．睡眠関連症状併存数と CSI および MIDAS との関連性を分析した。

【結果】RLS，不眠症，EDS，SA，pRBD はそれぞれ 25.6%，71.6%，34.4%，10.42%，21.4% にみられた．少なくとも 1 つの睡眠関連症状が 87% の患者にみられた．睡眠関連症状が 3 つ以上併存すると片頭痛障害評価スコア（MIDAS）が有意に増加した．媒介分析では睡眠関連症状の増加は，MIDAS スコアに直接的な影響を及ぼし，CSI スコアはこの関連に間接的に関与していた。

【結論】本研究により睡眠関連症状，CS および頭痛関連支障度との有意な関連性が示された。

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り，片頭痛の重症化や慢性化などの病態に関与している．一方睡眠障害は片頭痛患者によく合併し，生活の質に影響を及ぼす．睡眠不足や睡眠の問題は頭痛発作を誘発し，睡眠は頭痛発作の改善させることから睡眠障害と頭痛には双方向性の関係も示唆されている．本研究では，併存する睡眠関連症状の負担が，CS の影響を通じて頭痛関連障害に影響を及ぼすという仮説を立てた。

B. 研究方法

当院頭痛外来の片頭痛患者 215 名（男性 34 例/女性 181 例，年齢 46.8 ± 11.7 歳）を本研究の対象とした．片頭痛の診断には国際頭痛分類第 3 版を用いた．不眠症はピッツバーグ睡眠

問診票 6 点以上，レム睡眠行動症疑い(pRBD)は RBD スクリーニング問診票 5 点以上，EDS はエプワース眠気尺度 10 点以上と定義した．睡眠時無呼吸の疑い（SA）はいびきまたは睡眠時無呼吸が週 3 日以上ある患者と定義した．Restless legs 症候群(RLS)は問診により診断した．抑うつ症状は Beck Depression Inventory-II (BDI-II) を用いて評価した．CS の評価には Central Sensitization Inventory (CSI) を用い，頭痛関連支障度の評価には MIDAS を用いた。

統計解析

連続変数の解析には ANOVA を用い，群間のカテゴリー変数の解析にはカイ二乗検定を用いた．睡眠関連症状の併存数によって分類された 5 群における MIDAS または CSI スコアは，睡眠関連症状なし群を参照として Bonferroni 補正後の分散分析 (ANOVA) を用いて解析した．多変量ロジスティック回帰分

析を行い、調整因子の補正後併存する睡眠問題の数と MIDAS および CSI スコアとの関連を評価した。CS の重症度が睡眠障害の数と MIDAS スコアとの関連を媒介するかどうかを評価するために、媒介分析も行った。媒介分析では調整因子で補正後、睡眠障害の数が MIDAS スコアに及ぼす総効果と CSI 総スコアが媒介する間接効果を分析した。

C. 研究結果

RLS, 不眠症, EDS, SA, pRBD は、それぞれ患者の 25.6%, 71.6%, 34.4%, 10.2%, 21.4% に認められた。少なくとも 1 つの睡眠障害が 87.0% の患者に認められた。不眠症は、2 つの睡眠問題を有する患者の 89.1%, 3 つの睡眠問題を有する患者の 93.3%, 4 つ以上の睡眠問題を有する患者の 100% に認められた。SA の合併率は睡眠障害の数が増えるにつれて増加する傾向がみられた。MIDAS, CSI, BDI-II スコアは、睡眠関連症状が 3 つおよび 4 つ併存する群では、睡眠関連症状が 0, 1 および 2 併存する群よりも有意に高かった。多項ロジスティック回帰分析では、MIDAS スコアは、睡眠関連症状が 3 つ以上併存している場合、睡眠関連症状がない場合として比較して有意に増加した。一方、CSI 得点は睡眠関連症状がない場合に比べ、1 つ以上の睡眠関連症状が併存する場合に有意に増加した。媒介分析では睡眠関連症状の増加は、MIDAS スコアの増加に直接影響を及ぼしていた ($\beta=5.815$ (95%CI, 1.457-10.174), $p=0.009$)。また併存する睡眠関連症状の数 ($\beta=4.105$ (95%CI, 2.748-5.463), $p<0.001$) と CSI スコアとの間に関連があり、間接的効果は CSI スコアによって媒介された ($\beta=0.524$ (95%CI, 0.112-0.937), $p=0.013$)。

D. 考察

本研究から片頭痛患者には複数の睡眠関連症状が重複していることが示された。さらに、存在する睡眠関連症状の数が多いほど、CSI スコアと MIDAS スコアは高くなることがわかった。不眠は、本研究におけるさまざまな

睡眠関連症状の中で最も合併率が高く、頭痛関連支障度に最も大きな影響を及ぼすと考えられる。さらに媒介分析では、睡眠関連症状は MIDAS スコアと直接関連しており、CS が睡眠関連症状と頭痛関連支障度との関連に間接的に関与していることが示された。

E. 結論

本研究により睡眠障害, CS および頭痛関連支障度との有意な関連性が示された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

G. 研究発表

- 1) 鈴木圭輔, 鈴木紫布, 春山康夫, 椎名智彦, 藤田裕明, 櫻本浩隆, 小橋元, 加藤一史, 平田幸一: ポスター 片頭痛患者における睡眠障害, 中枢性感作と頭痛関連支障度との関連. 第 41 回日本神経治療学会, 東京, 2023.11.5
- 2) Suzuki K, Suzuki S, Haruyama Y, Funakoshi K, Fujita H, Sakuramoto H, Hamaguchi M, Kobashi G, Hirata K. Associations between the burdens of comorbid sleep problems, central sensitization, and headache-related disability in patients with migraine. Front. Neurol. Volume 15 - 2024.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

日本語版中枢性感作症調査票(Central Sensitization Inventory)を用いた
各臨床患者群と一般地域住民の判別能力・項目の検討

研究分担者 岩田 昇 獨協医科大学大学院看護学研究科・教授

研究要旨

中枢性感作症候群の評価ツールとして国際的な標準測定となっている Central Sensitization Inventory (CSI-J) に対する臨床患者と地域住民の回答データをもとに、臨床ケースを外的基準として CSI-J の弁別力・妥当性を明らかにすることを目的とした。具体的には、弁別力のある項目の抽出、およびそれらで構成した臨床尺度のスクリーニング精度を検討した。また、従来の標準版・短縮版との比較も行った。臨床群を弁別する項目の検討では、①整形外科や歯科患者ではそれぞれ該当部位の症状項目、頭痛外来患者では首から上の症状に関する数項目が高表出、心療内科患者では心理的症状項目も高表出であり、物質過敏の患者会（特に女性）ではそれらを含む多岐にわたる症状が高表出であった。さらに、②患者の方が高表出の項目ばかりではなく、患者群をまとめると男女とも表出の少ない3項目が確認され、CSI 高得点者＝中枢性感作症候群という単純な見方では適合しない状況が認められた。③弁別力を認めた項目で暫定的な臨床尺度を構成し、スクリーニング成績を検討すると、地域住民の方が高表出の項目を含めない方が精度が高く、また短縮版や標準版よりも高かった。標準的な判定方法では偽陰性が著しく高くなることなどが明らかになった。

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ている。CSI は 25 項目・5 件法（配点 0～4）で構成され、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、CSI-J を共通の測定ツールとして 2023 年度までに多くの分担研究者からデータの提供がなされ、CSS の測定評価に関する本格的な検討が可能になった。

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）に関して、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）が提唱されている。COSMIN 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。

我々はすでに令和 4 年度報告書において、一般地域住民と臨床患者の CSI-J 項目回答の DIF チェックを行った。その結果、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 が見られることを明らかにした。すなわち、各主症状を反映するような項目への回答では、一般住民より低い潜在特性上の段階で、該当回答が発現しているという結果が得られた。

臨床患者の主訴と DIF 項目の症状の一致が何を意味するのか？従来の測定尺度の COSMIN チェックでは、DIF 項目は測定のがみの原因であり精度管理上削除すべきものであると判断される。果たしてその判断が適切なのか否か？母集団における通常の症状表出の事象であれば、上記のような判断が妥当である。しかし、この現象はむしろ中枢性感作の作用メカニズムを反映しているとも考えられ、単純に除外項目とすることもできない。

そこで、個々の臨床群が解析可能な標本数にある今年度は、病態把握アプローチの中でも基本的な臨床ケースを外的基準として CSI-J の弁別力・妥当性を明らかにすることを目的とした。具体的には、弁別力のある項目の抽出、およびそれらで構成した臨床尺度のスクリーニング精度を検討した。また、標準版（CSI-25）・短縮版（CSI-9; Nishigami ら, 2018）とのスクリーニング精度の比較も試みた。

B. 研究方法

1. 調査および参加者（表1上段）

地域住民：昨年度の報告書と同様に、3,932名（男：女=1904：2028）、年齢 59.9 歳±17.6 の回答データを一般集団群とした。

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 7 医療機関外来患者・1 患者団体 994 名（男：女=200：794）、年齢 51.7 歳±14.8 の回答データを機関ごとに検討臨床群とした。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

CSI-J の各項目の回答データを Likert 配点（0-1-2-3-4）し、地域住民との対比で各医療機関の患者の弁別に寄与する項目をロジスティック分析（ステップワイズ法）で抽出した。男女別にも同様の解析を行った。これらの解析で抽出された項目群を暫定的に検出尺度として、その合計点で ROC 分析を行い、患者判別の敏感度・特異度を算出した。さらに、標準版（CSI-25）・短縮版（CSI-9）との比較も追加した。

（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の承認を経て行われた。

C. 研究結果

1. 各医療機関外来患者と一般地域住民との弁別項目

表1に各医療機関外来患者と一般地域住民を有意に弁別する CSI-J 項目のオッズ比を示す。1.00 以上の数値は患者群の方が有意に高表出であることを示しており、1.00 未満のオッズ比は逆に地域住民の方が高表出であることを示している。

女性は6医療機関・1患者団体で有意に高かった。CSI-J 項目のオッズ比を概観すると、必ずしも患者の方が該当頻度が高い項目ばかりではないことがわかる。すなわち、CSI-J の高得点者＝中枢性感作症候群という単純な見方では適合しないのが実態であることがわかる。

F1『首から上の痛みと過敏』の9項目中、#10 頭痛・#20 匂い過敏・#4 歯ぎしり・#7 光過敏の4項目は患者群の3群以上で有意に高得点で、#18 首肩筋肉張り・#19 あご痛み・#1 疲れ残るの3項目は1患者群で有意に高得点だった。逆に#14 かゆみ・発疹は地域住民の方が有意に高得点

で、#4 歯ぎしり」も整形外科患者よりも地域住民が高得点だった。

F2『下半身の痛み』の9項目中、#21 頻尿・#2 筋骨格痛みの2項目で複数の患者群の方が高得点で、#9 全身痛み・#25 骨盤痛み・#23 想起困難の3項目も1患者群で高得点だった。一方、#6 日常生活支障・#22 むずむず脚・#8 疲れ易いは1患者群で高得点だが、複数の患者群ではむしろ地域住民よりも低く、#11 膀胱不快は地域住民の方が高得点だった。

F3『心理的症状』の7項目中、#15 ストレスで症状悪化・#13 集中困難・#12 不眠は複数の患者群、#3 不安は1つの患者群で高得点であった。#16 憂うつ・#17 元気ない・#24 トラウマ経験は地域住民の方が高得点で、特に#16 憂うつは3つの患者群との対比で高得点だった。

2. 男女別にみた各医療機関外来患者と一般地域住民との弁別項目

表2は上の分析を男女別に行った結果を示している。女性でのみ有意になっている項目が多いことがわかる。外来患者の主訴との対応を見ると、整形外科患者では男女とも#2 筋骨格痛みが高得点で、女性では#25 骨盤痛み・#12 不眠も高得点だった。むずむず脚の患者では当該項目#22 むずむず脚と、男性では#12 不眠が高得点だった。歯科外来患者では男女とも#19 あご痛みが高得点だった。

頭痛患者では F1『首から上の痛みと過敏』の2項目（男性）、3項目（女性）で共通の項表出が見られた。一方で、患者群の方が有意に評定が低い項目も同程度認められた。東邦大（心療内科）では、#12 不眠やほかの F3『心理的症状』が患者の高表出が見られ、物質過敏患者群では、F1～F3 まで、幅広く高表出な項目が認められ、特に女性患者群は8項目で高得点だった。九州大（痛み外来）では#9 全身痛みが男女とも高得点で、#4 歯ぎしり・#2 筋骨格痛みが女性患者で高得点だった。

3. 統合患者データと地域住民との弁別項目

各病態保有の患者群を統合して、全体として患者群対地域住民で CSI-J の有意な表出の差異が見られる項目を探索した。表3の左側に有意な項目のみをオッズ比とともに示す。

F1『首から上の痛みと過敏』の3項目（男性）・4項目（女性）で患者群の方が高得点で、#20 匂い過敏・#10 頭痛の2項目は共通だった。また、男女とも#14 かゆみ・発疹は地域住民の方が高表出であった。

F2『下半身の痛み』の#21 頻尿は男女とも患者群が高表出だったのに対し、#11 膀胱不快では逆に男女とも低表出だった。女性でのみ#2 筋骨格痛みが高表出だった。

F3『心理的症状』では#15 ストレスで症状悪化・#12 不眠の2項目が男女とも患者群が高表出で、#13 集中困難も女性では高表出だった。逆に#16 憂うつは男女とも患者群の方が低表出であった。

以上のように、3項目(#14・#11・#16)は地域住民の方が患者群よりも症状の表出が高かった。しかし、CSIの標準的な評価方法は合計点が区分点を超えるか否かで、CSSと判定するものである。そのため、スコアリングの向きを患者群の方が高表出になるように逆転させて、元の解析と同様のロジスティック解析を行った(表3右側)。単に逆転配点しただけであるので、当然ながら元々患者群で高表出だった項目のオッズ比は不変で、逆転配点した3項目のオッズ比はいずれも1.0以上になり有意であった。

4. 弁別項目によるCSI臨床尺度のスクリーニング特性

先の分析(表3)で患者群と地域住民を有意に弁別する項目を暫定的に『CSS 検出用臨床尺度』として、男女別々に合計得点を算出した。Fig. 1aには男性患者が高表出を示した6項目の尺度(M6)を男性患者のスクリーニングに適用した際のReceiver Operating Characteristic Curves(ROC)を示す。図中にはArea Under the Curve(AUC)も記している。

Fig. 1bは地域住民の方が高表出だった3項目を加えた9項目の尺度(M9)のROCを追加した図である。ROCはM6のそれより左上から遠ざかり、AUCも0.83(95%CI: 0.80-0.86)から0.79(0.76-0.82)と低下した。この3項目を逆転配点してM6と統合すると(M9r)、ROC・AUCとも改善し、M6よりも良い値を示した(Fig. 1c)。

Fig. 1dには、これらの3暫定尺度のスクリーニング精度をROCとともに提示する。Youden's indexに基づいた各尺度の感度・特異度を見ると、M9では特異度がかなり低く、偽陽性が高い。M6とM9rはROCもAUCも近似しているが、感度・特異度を詳細に見ると、ややM9rの方が高い精度を示した。

Fig. 2a~Fig. 2dには、女性における上と同様の解析結果を提示している。男性のM6・M9・M9rに対して、女性ではF9・F12・F12rと3項目多いため、AUCもスクリーニング精度も女性の方が高かった。尺度の精度の変化は、男性の場合と同様であった。

5. 弁別臨床尺度と短縮版(9項目)および標準評価法(25項目)との比較

Fig. 1dのM9のROCを、短縮版(Nishigamiら, 2018)と入れ替えた場合のROCの比較図をFig. 3aに示す。本研究のM6(区分点6/7)の感度76.0%・特異度76.2%、M9r(15/16)の感度

度80.5%・特異度74.4%に対して、短縮版(本研究男性での区分点: 11/12)の感度63.5%・特異度78.7%と、偽陰性が高い(患者の見落としが多い)という結果であった。

Fig. 3bはCSI標準版(25項目)のROC・AUCを追加している。国際的に推奨されているCSIの区分点(40/41, Neblett, 2018)を適用すると、感度28.0%・特異度94.7%であった。すなわち、誤って非患者を患者と判定すること(偽陽性)は非常に少ないが、患者を非患者と判定してしまうリスク(偽陰性)が極めて高いという結果であった。なお、本研究の男性集団では、Youden's indexに基づく区分点は18/19で、感度75.5%・特異度64.4%であった。

Fig. 4aおよびFig. 4bにFig. 3a・Fig. 3bの女性データでの検討結果を示す。本研究のF9(区分点11/12)の感度73.5%・特異度80.7%、F12r(20/21)の感度73.1%・特異度83.7%に対して、短縮版(本研究女性での区分点: 14/15)の感度64.1%・特異度81.5%と、男性の場合と同様に患者の見落としが多いという結果であった。

CSIの区分点(40/41)を適用すると、感度49.0%・特異度90.8%で、男性での検討よりスクリーニング精度は上がるが、著しい偽陰性の高さは残っているという結果であった。なお、Youden's indexに基づく本研究の女性での区分点は28/29で、感度71.1%・特異度76.2%であった。

D. 考察

令和5年度の研究として、中枢性感作症候群の国際的な標準測定となっているCSI-Jに対する外来患者および患者の会のメンバと一般地域住民の回答データを用いて、各病態に弁別力のある項目の抽出およびそれらで暫定的に構成された臨床尺度のスクリーニング精度の検討を行った。

臨床群を弁別する項目の検討では、各病態を反映する症状項目で顕著な弁別力が認められた。すなわち、整形外科や歯科患者ではそれぞれ該当部位の症状項目が高い弁別性を示し、頭痛外来患者では首から上の症状に関する数項目が高表出、心療内科患者では心理的症状項目も高表出であった。一方、物質過敏の患者会(特に女性)では、それらも含む多岐にわたる症状項目が高表出であった。

さらに、患者群の方が高表出の項目ばかりではなく、患者群をまとめると男女とも表出の少ない3項目が確認された。これにより、CSI高得点者＝中枢性感作症候群という従来の評価方法で採用されている単純な見方では適合しない状況が存在していることが認められた。

世界中で最も広く使用されているパーソナリティテストMMPIの数多くの臨床尺度の構築手

続きをまねて、今回の外来患者を中枢性感作症候群を含む臨床群として、弁別力を認めた項目で暫定的な臨床尺度の構成を試みた。スクリーニング成績を検討すると、地域住民の方が高表出の項目を含めない方が精度が高かったが、敏感度・特異度ともおよそ 75%程度の検出能力しかなかった。

一方、標準版のスクリーニング精度では、交際の基準とされている 40/41 に基づくと、男性での敏感度は 30%以下であり、女性でも 50%に満たなかった。各特異度は 90%を超えていたので、非患者を患者とご判定すること（偽陽性）は少ないが、患者を見落とすこと（偽陰性）が著しく高かった。なお、本研究集団における CSI-25 の推奨される区分点は男性で 18/19、女性で 28/29 と女性の方が 10 点ほど高かったが、いずれも標準値（40/41）より大幅に低かった。このことは、これまでの CSS 評価・判定の際、CSI25 項目の単純合計値を男女の区別なく同じ区分点に基づいて行うことの限界を如実に示す所見であると思われる。

今回の解析結果に基づいて、CSS のスクリーニングツールとしての検討課題として今後検討すべきは、①代表的な個別病態ごとに感度の高い項目群のセットを抽出すること、②昨年度までの項目反応理論（IRT）に基づく測定特性を考慮した項目ごとの至適スコアリングを組み込んだ評価システムの構築である。それらを多軸の症状空間にプロットすることで、各 CSS 病態の疾病概念の明確化や位置づけ、鑑別診断への道筋を探っていきたいと考えている。

E. 結論

CSI-J に対する臨床患者と地域住民の回答データをもとに、臨床ケースを外的基準として CSI-J の弁別力のある項目の抽出、およびそれらで構成した臨床尺度のスクリーニング精度を検討した。また、従来の標準版・短縮版との比較も行った。その結果、臨床群を弁別する項目の検討では、①整形外科や歯科患者ではそれぞれ該当部位の症状項目、頭痛外来患者では首から上の症状に関する数項目が高表出、心療内科患者では心理的症状項目も高表出であり、物質過敏の患者会（特に女性）ではそれらを含む多岐にわたる症状が高表出であった。さらに、②患者の方が高表出の項目ばかりではなく、患者群をまとめると男女とも表出の少ない 3 項目が確認され、CSI 高得点者＝中枢性感作症候群という単純な見方では適合しない状況が認められた。③弁別力を認めた項目で暫定的な臨床尺度を構成し、スクリーニング成績を検

討すると、地域住民の方が高表出の項目を含めない方が精度が高く、また短縮版や標準版よりも高かった。標準的な判定方法では偽陰性が著しく高くなることなどが明らかになった。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当せず。

I. 参考文献

- 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 international 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)
- Holland PW, Thayer DT (1988). Differential item performance and the Mantel-Haenszel procedure. In: Wainer H, Baun HI. (Eds.), *Test Validity*. Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1988: pp. 129-145.

表1. ロジスティック分析による各医療機関外来患者と一般地域住民(n=3,557)との弁別項目

協力機関 (診療科) (n)	京都橘大 (整形外科) (42)	神経研究所 (むずむず脚) (53)	愛知大 (歯科痛) (24)	獨協医大 (頭痛) (89)	富永病院 (頭痛) (142)	東邦大 (心療内科) (111)	MCS患者会 (物質過敏) (424)	九州大 (痛み外来) (37)
女性	3.10	—	—	—	3.42	1.68	2.30	1.28
F1「首から上（上半身）の痛みと過敏」								
10 頭痛	—	—	—	3.98	4.40	1.37	—	—
18 首肩筋肉張り	—	—	—	—	—	1.19	—	—
20 匂い過敏	—	—	—	1.59	1.38	—	3.51	—
4 歯ぎしり	0.44	—	—	—	1.27	—	1.30	2.05
19 あご痛み	—	—	3.09	—	—	—	—	—
1 疲れ残る	—	—	—	—	—	—	1.28	—
7 光過敏	—	—	—	1.98	1.68	—	1.25	—
5 下痢・便秘	—	—	—	—	—	—	—	—
14 かゆみ・発疹	—	0.74	—	0.67	0.69	0.76	—	—
F2「それ以外（下半身）の痛み」								
9 全身痛み	—	—	—	—	—	—	—	3.91
6 日常生活支障	—	0.17	—	0.53	—	—	1.22	—
11 膀胱不快	—	0.37	—	—	0.72	—	0.70	—
21 頻尿	—	—	—	—	1.40	1.32	1.42	—
25 骨盤痛み	1.61	—	—	—	—	—	—	—
23 想起困難	—	—	—	—	—	—	1.27	—
2 筋骨格痛み	1.78	—	—	—	—	—	—	2.34
22 むずむず脚	—	5.41	—	0.73	0.71	0.73	0.64	—
8 疲れ易い	0.44	—	—	—	—	—	0.77	1.75
F3「心理的症状」								
16 憂うつ	—	—	—	0.76	0.72	—	0.68	—
17 元気ない	—	0.49	—	—	—	—	—	—
3 不安	—	—	—	—	—	1.38	—	—
15 ストレスで症状悪化	—	—	—	—	—	1.48	1.38	—
13 集中困難	—	—	—	—	—	1.29	1.43	—
12 不眠	1.82	2.04	—	—	—	—	—	—
24 トラウマ経験	—	—	—	—	0.77	—	—	—

表中の数字：オッズ比（有意な数値のみ：1.00以上は患者の方が高該当、1.00未満は地域住民の方が高該当であることを示す）

表2. 男女別解析によるロジスティック分析による各医療機関外来患者と一般地域住民(男1,760名, 女1,797名)との弁別項目

協力機関 (診療科) 性別 (n)	京都橋大 (整形外科) 男 女 (9) (33)	神経研究所 (むずむず脚) 男 女 (24) (29)	愛知大 (歯科痛) 男 女 (8) (16)	獨協医大 (頭痛) 男 女 (22) (67)	富永病院 (頭痛) 男 女 (15) (127)	東邦大 (心療内科) 男 女 (34) (77)	MCS患者会 (物質過敏) 男 女 (68) (356)	九州大 (痛み外来) 男 女 (6) (31)
F1「首から上（上半身）の痛みと過敏」								
10 頭痛	—	—	—	5.32	3.22	7.68	3.85	—
7 光過敏	—	—	—	2.10	1.89	1.71	1.67	—
20 匂い過敏	—	—	—	—	1.78	—	1.38	—
4 歯ざしり	0.18	—	—	—	—	1.24	—	2.49
19 あご痛み	—	—	3.98	2.96	—	—	—	—
1 疲れ残る	—	—	—	—	—	—	1.52	—
5 下痢・便秘	—	—	—	0.56	—	—	—	—
14 かゆみ・発疹	—	—	—	0.48	—	0.72	—	—
F2「それ以外（下半身）の痛み」								
2 筋骨格痛み	2.75	1.66	—	—	—	—	—	2.68
21 頻尿	—	—	—	—	—	1.37	—	1.50
22 むずむず脚	—	4.86	5.13	—	0.71	0.48	—	0.61
9 全身痛み	—	—	—	—	—	0.17	—	—
25 骨盤痛み	—	1.75	—	—	—	0.76	—	—
8 疲れ易い	0.36	0.46	—	—	—	—	—	—
23 想起困難	—	—	—	0.47	—	—	—	—
11 膀胱不快	—	—	0.37	—	—	0.68	—	—
6 日常生活支障	—	—	—	—	0.51	—	—	—
F3「心理的・症状」								
12 不眠	—	1.93	3.23	—	—	1.42	1.39	—
17 元気がない	—	—	—	—	—	1.59	—	—
3 不安	—	—	—	—	—	—	—	—
15 ストレスで症状悪化	—	—	—	—	—	—	—	1.38
13 集中困難	—	—	0.44	—	—	—	—	1.37
16 憂うつ	—	—	0.58	—	—	0.69	—	0.71

表中の数字：オッズ比（有意な数値のみ：1.00以上は患者の方が高該当、1.00未満は地域住民の方が高該当であることを示す）

表3. ロジスティック分析による医療機関外来患者と一般地域住民(男1,760名, 女1,797名)との弁別項目

因子	臨床外来・患者の会		抽出項目(一部逆転配点)	臨床外来・患者の会	
	男 (186)	女 (738)		男 (186)	女 (738)
F1「首から上（上半身）の痛みと過敏」					
20 匂い過敏	1.89	1.97	20 匂い過敏	1.89	1.97
10 頭痛	1.88	1.37	10 頭痛	1.88	1.37
7 光過敏	—	1.36	7 光過敏	—	1.36
4 歯ぎしり	—	1.24	4 歯ぎしり	—	1.24
1 疲れ残る	1.33	—	1 疲れ残る	1.33	—
14 かゆみ・発疹	0.83	0.76	14 かゆみ・発疹(逆転配点)	1.21	1.31
F2「それ以外（下半身）の痛み・症状」					
21 頻尿	1.22	1.36	21 頻尿	1.22	1.36
2 筋骨格痛み	—	1.12	2 筋骨格痛み	—	1.12
11 膀胱不快	0.67	0.69	11 膀胱不快(逆転配点)	1.50	1.46
F3「心理的症状」					
15 ストレスで症状悪化	1.34	1.36	15 ストレスで症状悪化	1.34	1.36
12 不眠	1.45	1.17	12 不眠	1.45	1.17
13 集中困難	—	1.27	13 集中困難	—	1.27
16 憂うつ	0.67	0.73	16 憂うつ(逆転配点)	1.50	1.37

表中の数字：オッズ比（**1.00以上**は患者の方が高該当、1.00未満は地域住民の方が高該当であることを示す）

Fig. 1a (患者が有意に高表出する 6 項目版の ROC)

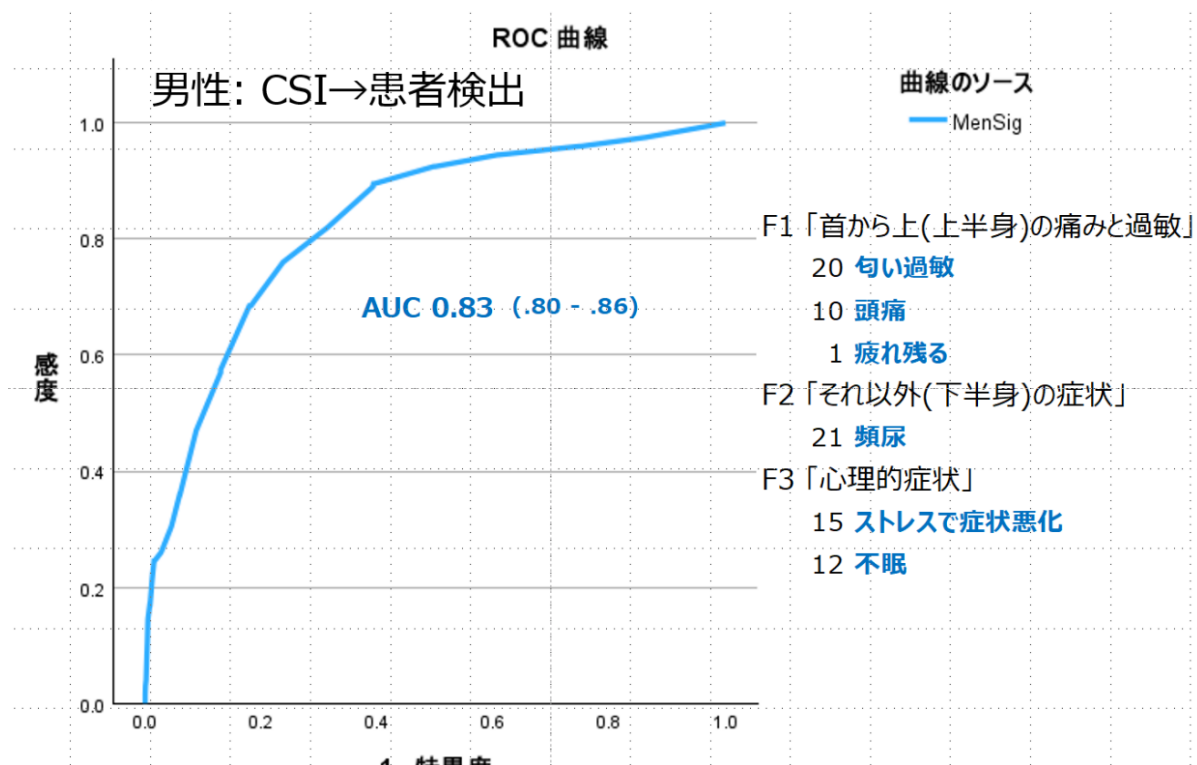


Fig. 1b (一般集団が有意に高表出する 3 項目追加版の ROC)

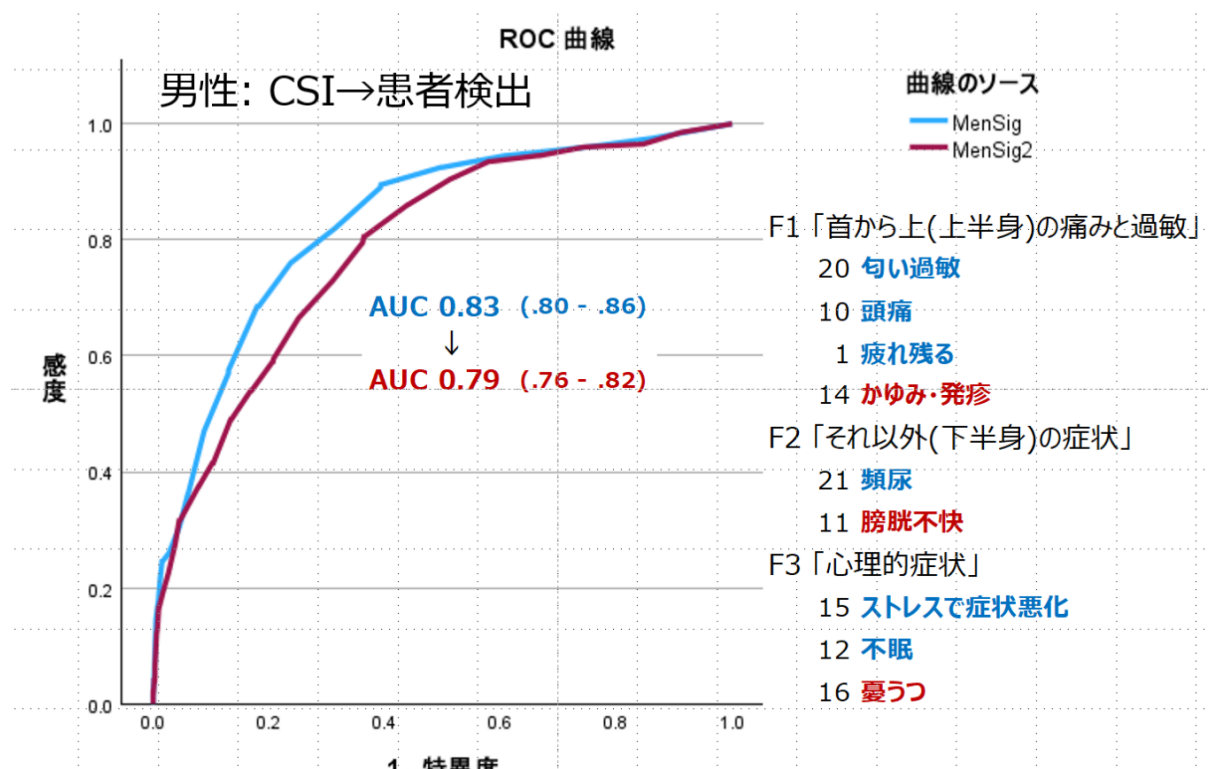


Fig. 1c (一般集団の高表出 3 項目を逆転配点した版の ROC)

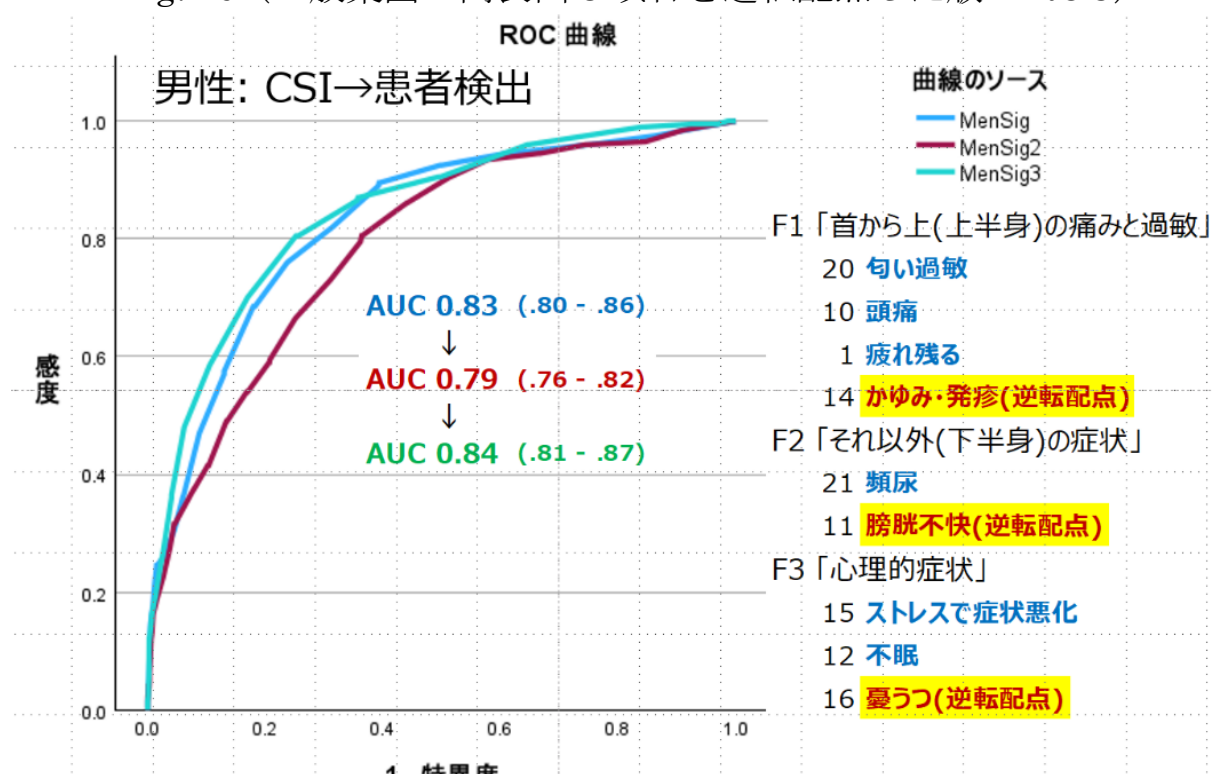


Fig. 1d (各 ROC のスクリーニング精度)

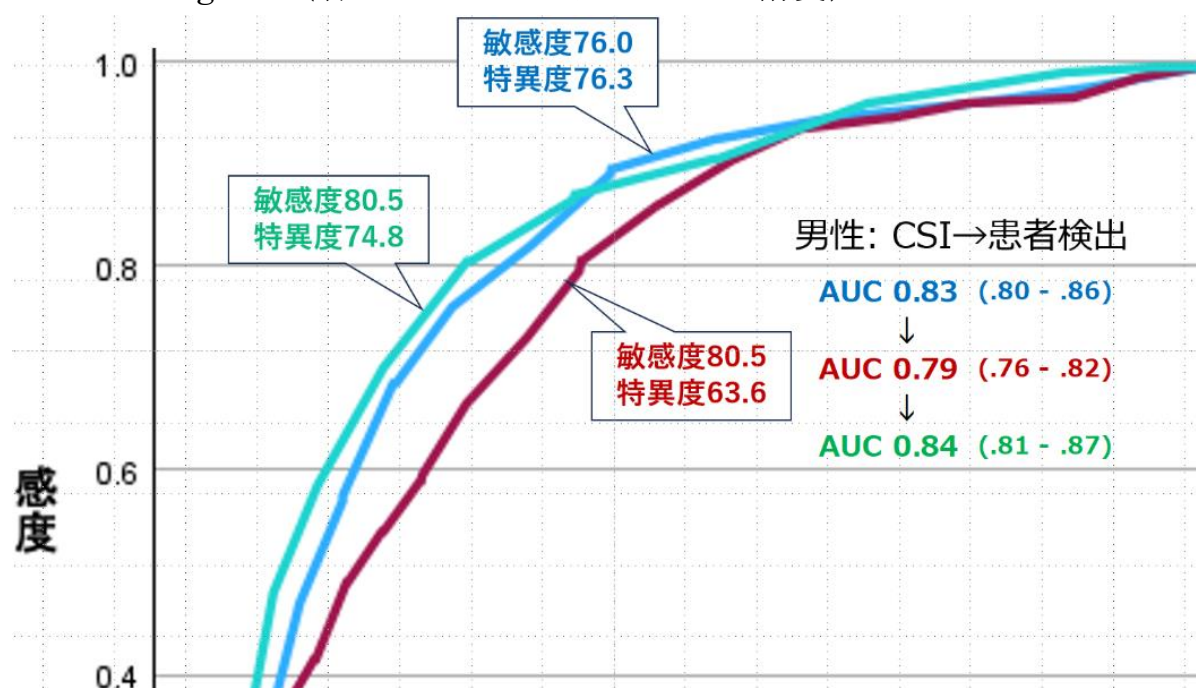


Fig. 1a~1d 男性における臨床ケース検出のための CSI-J 臨床尺度の ROC 曲線および AUC の比較

Fig. 2a (患者が有意に高表出する 9 項目版の ROC)

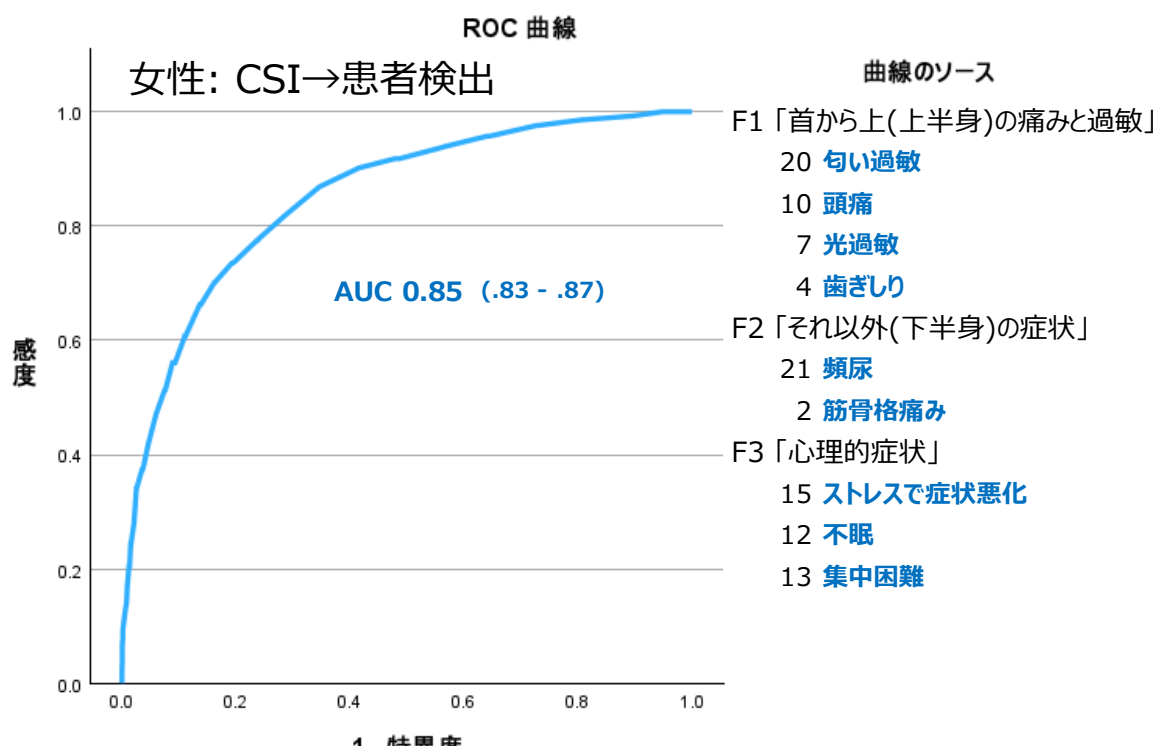


Fig. 2b (一般集団が有意に高表出する 3 項目追加版の ROC)

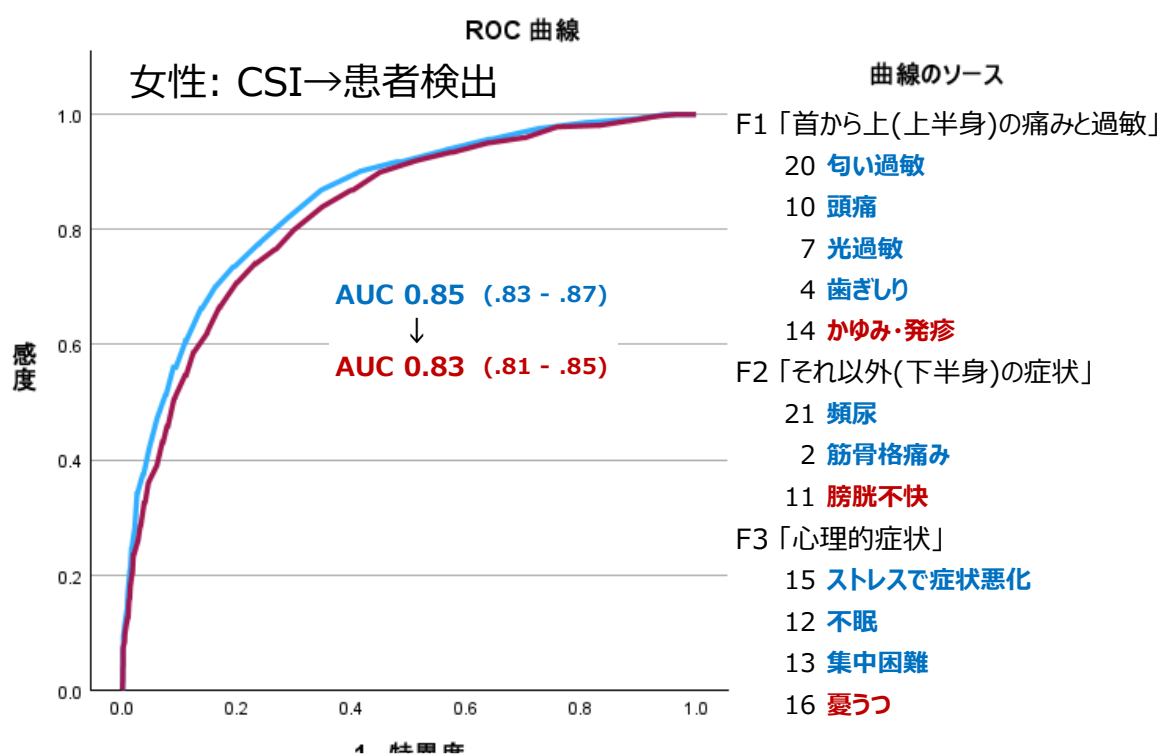


Fig. 2c (一般集団の高表出 3 項目を逆転配点した版の ROC)

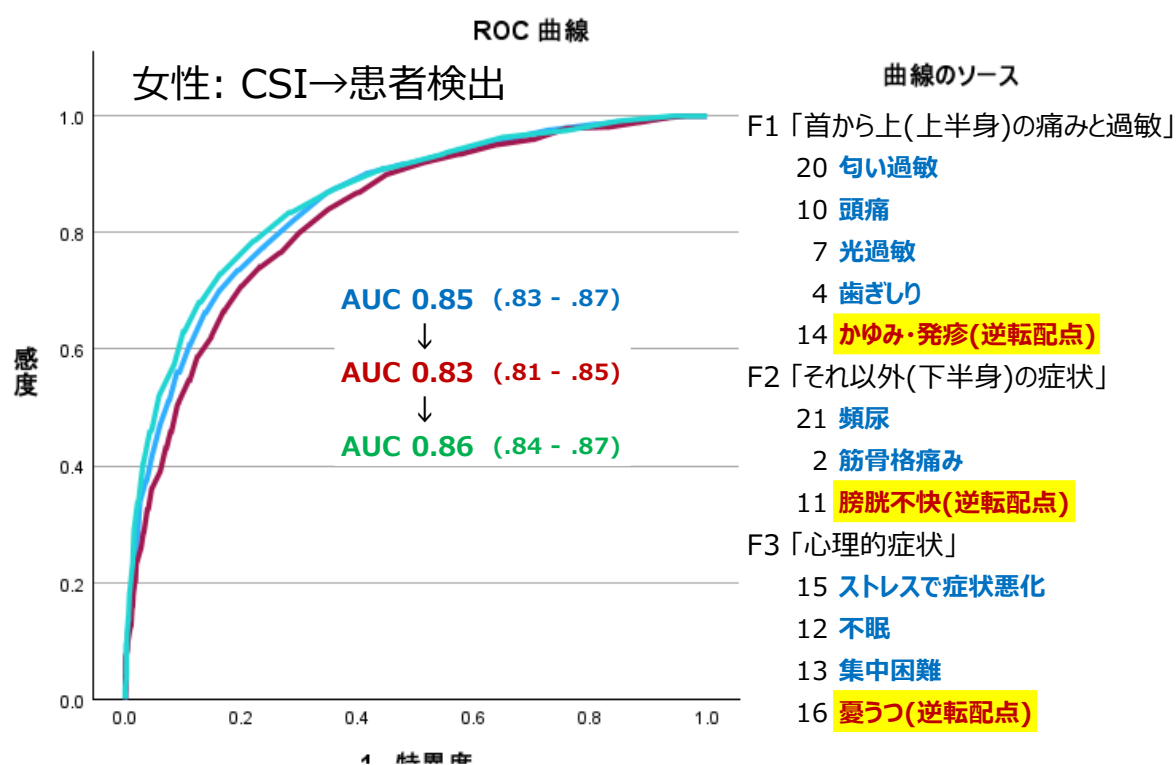


Fig. 2d (各 ROC のスクリーニング精度)

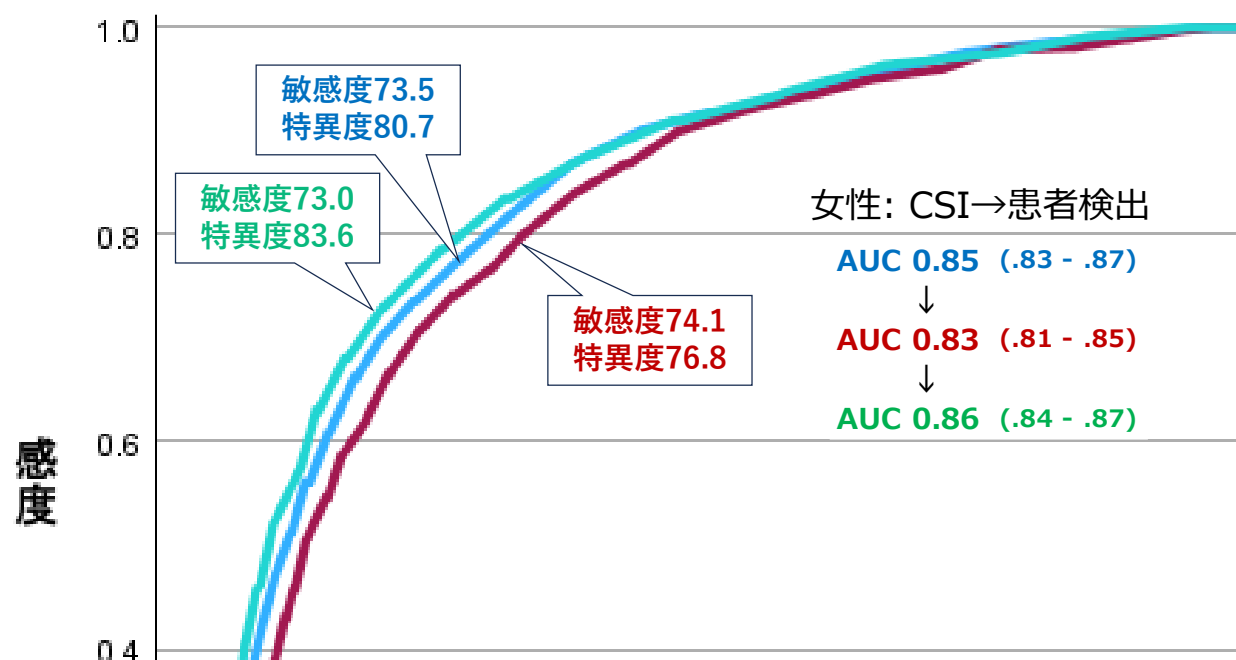


Fig. 2a~2d 女性における臨床ケース検出のための CSI-J 臨床尺度の ROC 曲線および AUC の比較

Fig. 3a (短縮版の ROC およびスクリーニング精度)

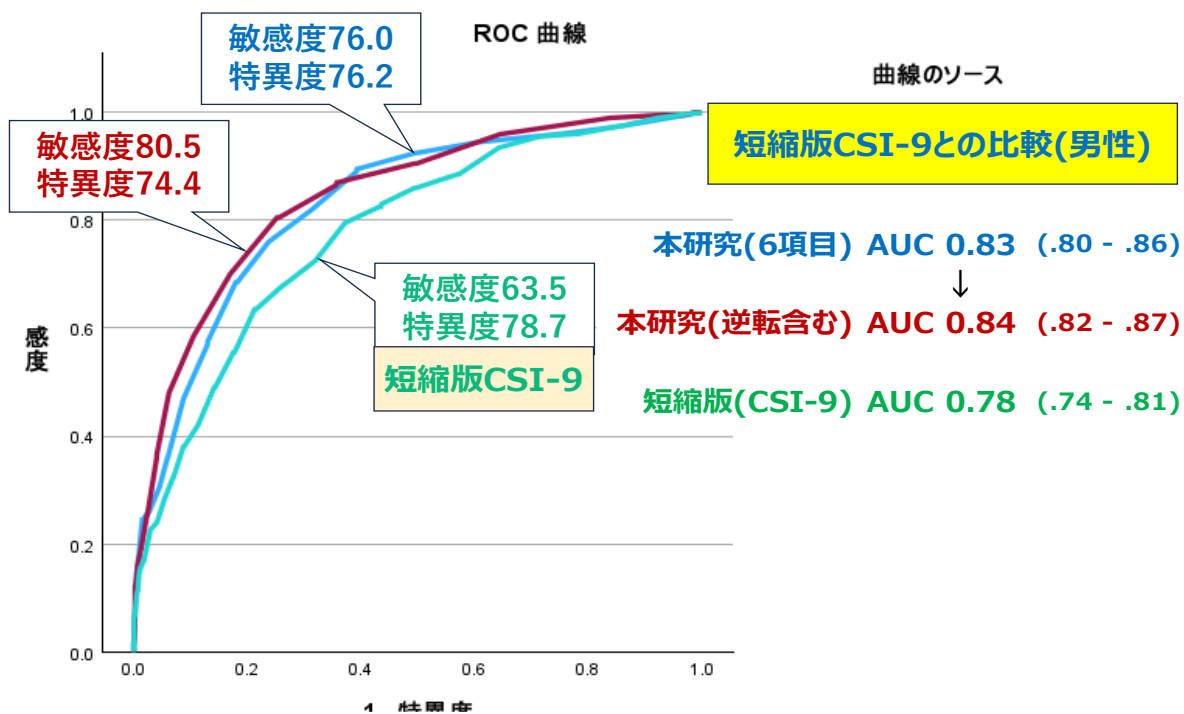


Fig. 3b (標準 25 項目版の ROC および AUC)

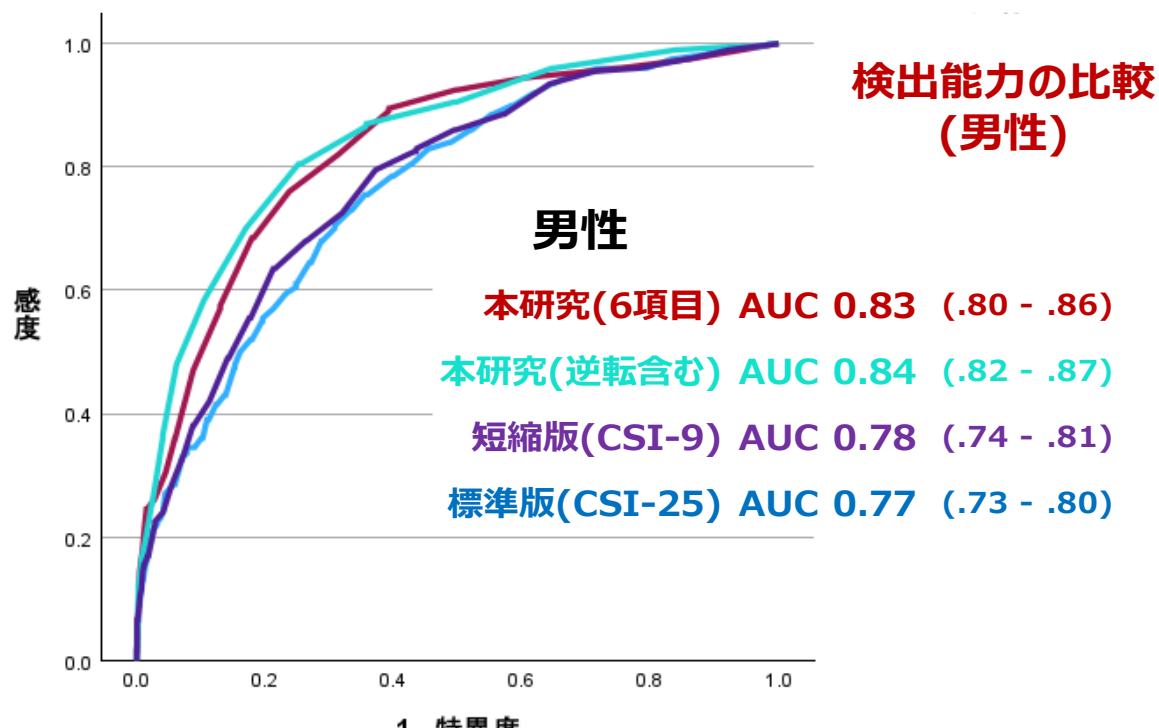


Fig. 3a, 3b 男性における CSI-J 臨床尺度および標準版・短縮版の ROC 曲線
および AUC の比較

Fig. 4a (短縮版の ROC およびスクリーニング精度)

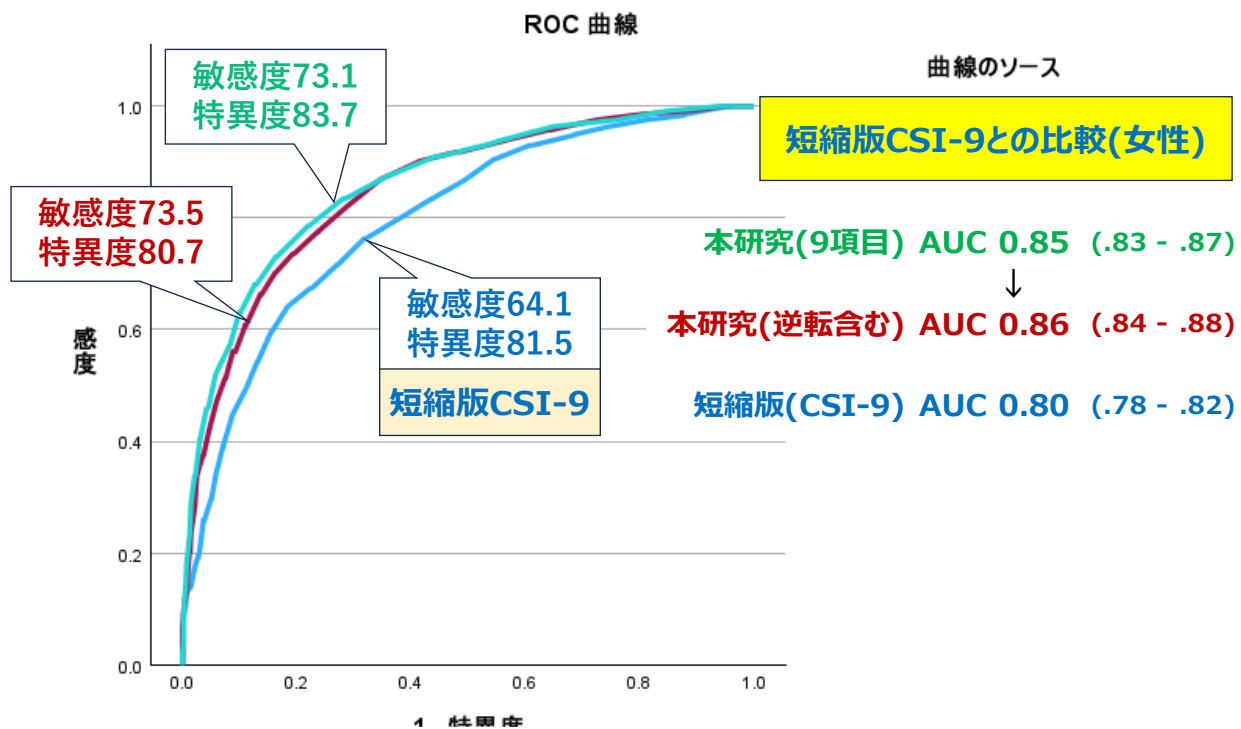


Fig. 4b (25 項目版の ROC および AUC)

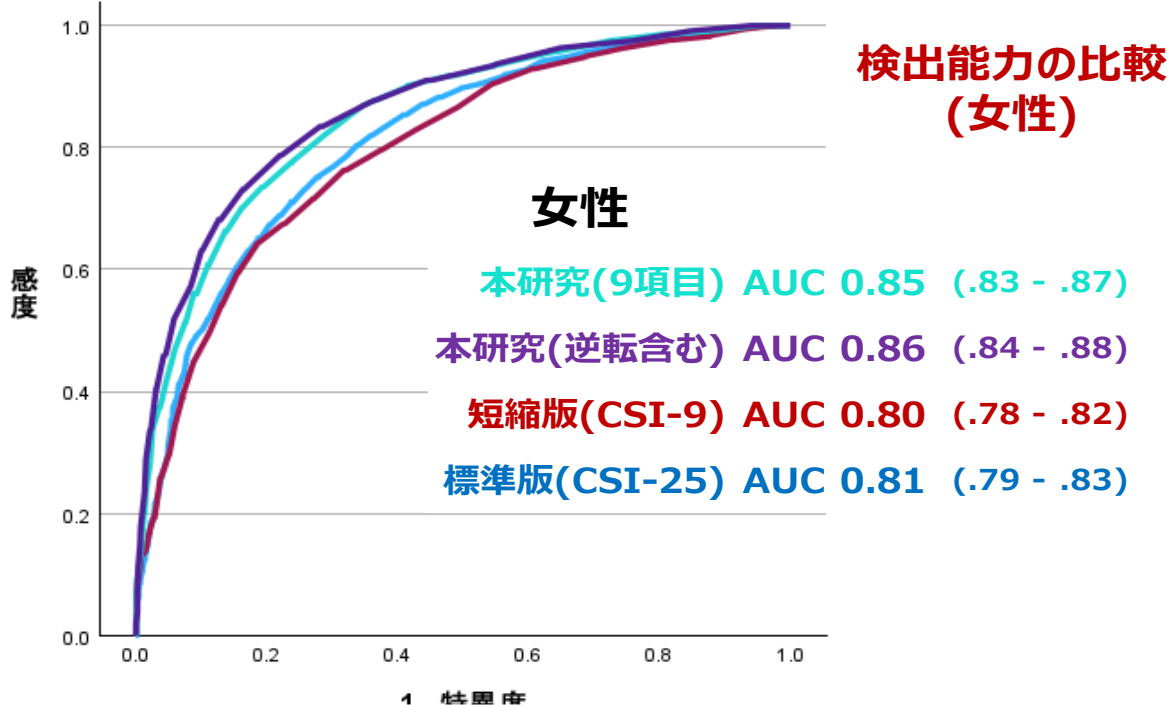


Fig. 4a, 4b 女性における CSI-J 臨床尺度および標準版・短縮版の ROC 曲線 および AUC の比較

化学物質不耐性評価用の質問票（QEESI）の短縮版に関する検討

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教授
研究協力者 北條祥子 東北大学大学院歯学研究科協力研究員・尚絅学院大学名誉教授
研究分担者 岩田昇 獨協医科大学大学院看護研究科教授
研究協力者 内山浩志 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座准教授
研究責任者 小橋元 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座教授

研究要旨

QEESI は化学物質過敏症（MCS）の国際的な共通スクリーニングツールとして 40 カ国以上で使用されているが、Q1 化学物質不耐性に関する 10 問、Q2 その他の不耐性に関する 10 問、Q3 症状に関する 10 問、Q4 マスキングに関する 10 問と Q5 日常生活障害に関する 10 問からなり、回答者の負担が大きい。本研究は QEESI 質問票の短縮版の作成を試み、その信頼性と妥当性を検討する。対象者は、512 人の MCS 患者、自己申告による電磁波過敏症（EHS）及びアレルギー患者である。QEESI 短縮版の項目は、項目反応理論（IRT）の段階反応モデルの識別力・カテゴリ特性曲線を確認し、QEESI 質問票専門家の意見を参考に選定した。QEESI 短縮版の信頼性はクロンバック α 係数とカッパ係数、カットオフポイント値は ROC 分析、妥当性は CSI との関連などを用いて解析した。解析の結果、QEESI 短縮版（Q1、Q3、Q5 は各 5 項目）のカットオフポイントは、Q1 が 20 点、Q3 と Q5 が 11 点であり、全体版とのカッパ係数は、0.914（95%CI:0.861-0.966）であった。以上のことから、QEESI の 15 問短縮版（Q1、Q3、Q5）は全体版と同レベルで化学物質過敏症をスクリーニングできるツールである。

A. 研究目的

本研究の目的は、化学物質過敏症を評価する QEESI 質問票の短縮版の作成を試み、その信頼性と妥当性を検討する。

B. 研究方法

横断研究デザインを用いた。調査対象者は、MCS 患者、電磁波過敏症（EHS）の自己申告者、アレルギー患者を調査対象とした。回収した 612 人のうち、年齢・性の欠損値、18 歳未満者及び未回答者を除いて 512 人が解析に含まれた。アンケート調査票の項目は、一般属性（11 項目）、幼少期・成人後の逆境体験（34 項目）、中枢神経感作評価（CSI）25 項目、身体症状（25 項目）、既往歴（23 項目）、QEESI（50 項目）及び EHS 問診票であった。本研究では、QEESI 全体版の MCS

の判定基準は、Q1 が 40 点以上、Q3 が 13 点以上、Q5 が 17 点以上を満たすこととした 5）。QEESI 短縮版の項目は、項目反応理論（IRT）の段階反応モデルの識別力・カテゴリ特性曲線を確認し、QEESI 質問票専門家の意見を取り入れながら選定した。QEESI 短縮版の信頼性はクロンバック α 係数とカッパ係数、カットオフポイント値は ROC 分析、妥当性は CSI との関連などを用いて解析した。統計ソフトは Stata/MP 18.0 及び IBM SPSS Statistics 29.0 を使用した。全ての解析は、有意確率 0.05 未満とした。

（倫理面への配慮）

本研究は医科大学生命倫理委員会および尚絅学院大学の研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

分析対象者 512 人のうち、女性 420 人（82.0%）、

平均年齢 51.9 (SD11.7) 歳、Minmax (18-85) 歳であった。IRT 分析の結果、QEESI 調査票 R1 の 10 項目の識別力係数は 2.69~4.35、R3 の 10 項目は 1.70~3.62、Q5 の 10 項目は 1.66~5.77 と比較的高く、また図 1 のようにカテゴリ特性曲線の分布を示し、専門家意見に

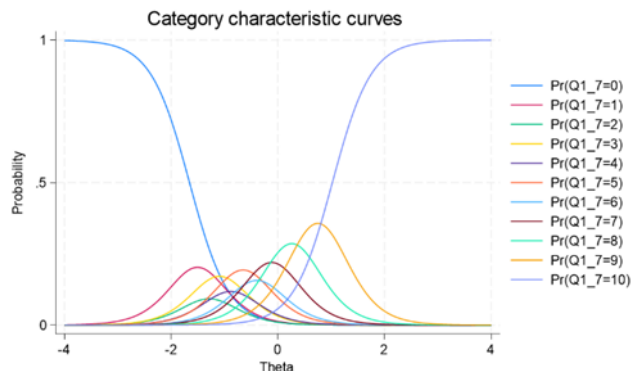


図1 消臭剤・漂白剤・台所用洗剤・床ワックスなど

基づいて、最終的には化学物質不耐性 5 問(Q1-1,4,6,7,9)、症状 5 問(Q3-2,3,5,7,8)、日常生活障害 5 問(Q5-1,3,5,7,8)を短縮版とすることに決定した。QEESI 全体版と短縮版のクロンバック α 係数は、それぞれ Q1(0.97,0.94)、Q3(0.94,0.92)、Q5 (0.95,0.92) であった。QEESI 短縮版の Q1 のカットオフポイントは 20 点 (感度 96.4%、特異度 94.6%、Youden index:1.91、AUC:0.991、 $p<0.0001$)、Q3 カットオフポイントは 11 点 (感度 97.2%、特異度 91.7%、Youden index:1.89、AUC:0.981、 $p<0.0001$)、Q5 カットオフポイントは 11 点 (感度 85.1%、特異度 90.2%、Youden index1.75、AUC:0.934、 $p<0.0001$) であった。QEESI 全体版と短縮版の MCS 疑い例はそれぞれ 84.5%と 77.3%で、両者の間のカッパ係数は、0.914 (95%CI:0.861-0.966) であった。QEESI 全体版と短縮版の MCS 疑い例と CSI40 点以上のカッパ係数は、それぞれ 0.295 (95%CI:0.221-0.370) と 0.372 (95%CI:0.291-0.452) であった。

D. 考察

QEESI 質問票の全体版は 50 項目あり、Q2 その他の不耐性と Q4 マスキングの各 10 問は先行研究 5)によると MCS の判断には使用されないため、短縮版には組み込まれていない。本研究の結果、Q1 化学物質不耐性 10 問、Q3 症状 10 問と Q5 日常生活障害 10 問の各 5 問からなる短縮版のクロンバック α 係数はそれぞれ高く、QEESI 全体版と同等の内的整合性を示した。また、QEESI 全体版の Q1、Q3、Q5 の判定結果を用いて、ROC 分析を行った結果、短縮版の R1 5 問は 20 点、R3 5 問と R5 5 問はそれぞれ 11 点のカットオフポイントを得た。短縮版のカットオフポイントで判定された MCS 疑い例と、全体版で判定された MCS 疑い例の間の一貫度は非常に高く。さらに、CSI40 点以上/未満群との一貫度は、QEESI 全体版より短縮版のほうが高かった。これらの結果から QEESI 質問票の短縮版の信頼性が確認され、化学物質不耐性

評価に適していることが示唆された。なお、本研究は QEESI 短縮版の妥当性に関する検証するにはまだ不十分であり、また、MCS 有病率が比較的高い集団での分析結果であるため、バイアスの可能性がある。今後、一般人集団を含めたさらなる研究が必要である。

E. 結論

本研究の結果により QEESI の短縮版は、簡便なツールとして全体版と同レベルの化学物質過敏症をスクリーニングが可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Suzuki S, Haruyama Y, Funakoshi K, Fujita H, Sakuramoto H, Hamaguchi M, Kobashi G, Hirata K. Associations between the burdens of comorbid sleep problems, central sensitization, and headache-related disability in patients with migraine. *Frontiers in Neurology Front Neurol*. 2024 Feb 26;15:1373574.
2. 学会発表
 - 1) 春山康夫, 内山浩志, 北條祥子, 小橋元. 中枢神経感作と化学物質不耐性に関する疫学研究. 第 31 回日本臨床環境医学会総会,抄録 83, 2023 年 6 月
 - 2) 北條祥子, 黒岩義之, 春山康夫, 水越厚史, 永吉雅人, 近藤哲哉, 中吉隆之, 小橋元. 中枢神経感作症候群としての環境過敏症 化学物質過敏症および自己申告電磁過敏症患者の合併症に関する調査. 第 31 回日本臨床環境医学会総会,抄録 84, 2023 年 6 月
 - 3) 鈴木圭輔, 鈴木紫布, 春山康夫, 椎名智彦, 藤田裕明, 櫻本浩隆, 小橋元, 加藤一史, 平田幸一. 片頭痛患者における睡眠障害,中枢性感作と頭痛関連支度との関連. 第 42 回日本神経治療学会学術集会. *神経治療学* 6 : S287,2023 年 10 月
 - 4) 高野賢太, 阿部美子, 内山浩志, 高岡宣子, 春山康夫, 小橋元. 一般住民における中枢神経感作症候群と幼少期の逆境体験の関連に関する研究. 第 51 回獨協医学会学術集会 *Dokkyo Journal of Medical Sciences*, 2:159, 2023 年 12 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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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			名 医 が 答 え る！不眠 睡 眠障害治療大 全	講談社	東京	2023	
井上雄一		岩波 明	精神科のくす り ポイント チェックBOO K	照林社	東京	2024	50-53
井上雄一		尾崎紀夫	よくわかる！ 精神疾患対応 これ1冊	診断と治 療社	東京	2024	249-254
竹 島 多 賀 夫		竹島多賀夫	頭痛治療薬の 考え方、使い 方 改訂3版	中外医薬 社	東京	2024	

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, Ta kaesu Y, Koma da Y, Shimura A, Okajima I, Matsui K, Tani oka K, Inoue Y	Delayed Sleep-Wake Phase Disorder and its related sleep beh aviors in the young generation.	Frontiers in Psychiatry	106	106-115	2023
Sarkanen T, Pa rtinen M, Bjorv atn B, Merikan to I, Benedict C, Nadorff MR, Bolstad CJ, Es pie C, Matsui K, Chung F, M orin CM, Wing YK, Penzel T, Macêdo T, Mot a-Rolim S, Holz inger B, Plazzi G, Gennaro LD, Landtblom A M, Inoue Y, Sie minski M, Lege r D, Dauvilliers Y	Association between h ypersomnolence and the COVID-19 pande mic: The Internation al COVID-19 Sleep Study (ICOSS).	Sleep Med	107	108-115	2023

Dauvilliers Y, Mignot E, Viller gas R DR, Du Y, Hanson E, Inoue Y, Kadali H, Koundourakis E, Meyer S, Rogers R, Scammell TE, Sheikh SI, Swick T, Szakács Z, Rosenstiel PV, Wu J, Zeitz H, Murthy NV, Plazzi G, Hehn CV	Oral Orexin Receptor 2 Agonist in Narcolepsy Type 1.	N Engl J Med	389(4)	309-321	2023
Ibata R, Takanashi Y, Machida N, Ubara A, Motoya R, Okajima I	Development and validation of the Japanese version of the Restorative Sleep Questionnaire in community samples.	Sleep Med	108	45-52	2023
Tanioka K, Hirasawa T, Yanagihara M, Takeuchi N, Nakayama H, Usui A, Inoue Y	Reliability and validity of the Japanese version of the Ullanlinna Narcolepsy Scale and Swiss Narcolepsy Scale for screening Japanese individuals with narcolepsy type 1.	Sleep Med	109	245-251	2023
Takagi S, Sugihara G, Takahashi H, Inoue Y	The optimal dose of Ramelteon for the better treatment adherence of delayed sleep-wake phase disorder: a dropout rate study.	Front Neurol	14	1280131	2023
Takano Y, Ibatana R, Nakano N, Sakano Y	Network analysis to estimate central insomnia symptoms among daytime workers at-risk for insomnia.	Sci Rep	13(1)	16406	2023
Takano Y, Ibatana R, Machida N, Ubara A, Okajima I	Effect of cognitive behavioral therapy for insomnia in workers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Sleep Med Rev	71	101839	2023
Yardley J, Inoue Y, Pinner K, Perdomo C, Kubota N, Perlis ML, Moline M	Efficacy and safety of lemborexant in subjects previously treated with placebo for 6 months in a randomized phase 3 study.	Sleep Med	110	111-119	2023

Hirasawa T, Kobayashi M, Nakayama H, Yanagihara M, Inoue Y	Anthropometric screening approach for obstructive sleep apnea in Japanese men: development and validation of the ABC scale.	Sleep Science and Practice	7(10)	-	2023
Matsui K, Chung F, Bjelajac AK, Merikanto I, Korman M, Mota-Rolim S, Cunha AS, Bjorvatn B, Xue P, Benedict C, Morin CM, Espie CA, Landtblom AM, Penzel T, De Gennaro L, Holzinger B, Hrubos-Strom H, Leger D, Bolstad CJ, Nadorff MR, Plazzi G, Reis C, Chan NY, Wing YK, Yordanova J, Dauvilliers Y, Partinen M, Inoue Y	Associations between Changes in Habitual Sleep Duration and Lower Self-Rated Health among COVID-19 Survivors: Findings from a Survey across 16 Countries/Regions.	BMC Public Health	23(1)	2352	2023
Chen SJ, Morin CM, Ivers H, Wing YK, Partinen M, Merikanto I, Holzinger B, Espie CA, De Gennaro L, Dauvilliers Y, Chung F, Yordanova J, Vidovic D, Reis C, Plazzi G, Penzel T, Nadorff MR, Matsui K, Mota-Rolim S, Leger D, Landtblom AM, Korman M, Inoue Y, Hrubos-Strom H, Chan NY, Bjelajac AK, Benedict C, Bjorvatn B	The association of insomnia with long COVID: An international collaborative study (ICOSS-II).	Sleep Medicine	112	216-222	2023

Berezin L, Wasem R, Merikanto I, Benedict C, Holzinger B, De Gennaro L, Wing YK, Bjorvatn B, Korman M, Morin CM, Espie C, Landtblom AM, Penzel T, Matsui K, Hrubos-Strom H, Mota-Rolim S, Nadorff MR, Plazzi G, Reis C, Chan RNY, Cunha AS, Yordanova J, Bjelajac AK, Inoue Y, Dauvilliers Y, Partinen M, Chung F	Habitual short sleepers with pre-existing medical conditions are at higher risk of Long COVID.	J Clin Sleep Med	20(1)	111-119	2024
Bolstad CJ, Holzinger B, Scarpelli S, De Gennaro L, Yordanova J, Koumanova S, Mota-Rolim S, Benedict C, Bjorvatn B, Chan NY, Chung F, Dauvilliers Y, Espie CA, Inoue Y, Korman M, Koscec Bjelajac A, Landtblom AM, Matsui K, Merikanto I, Morin CM, Partinen M, Penzel T, Plazzi G, Reis C, Ross B, Wing YK, Nadorff MR	Nightmare frequency is a risk factor for suicidal ideation during the COVID-19 pandemic.	J Sleep Res	-	e14165	2024
Sato M, Matsui K, Nishimura K, Inoue Y	Coexistence of periodic limb movements during sleep with restless legs syndrome and its association with hypertension in Japanese patients.	Sleep Med	115	187-192	2024
Osao M, Okajima I, Inoue Y	Cross-sectional analyses of factors associated with the presence and aggravation of chronic insomnia by symptom subtypes.	Psychiatry Clin Neurosci Rep	3(1)	e184	2024

Leonardi M, Martelletti P, Burstein R, Fornari A, Grazi L, Guekht A, Lipton RB, Mitsikostas DD, Olesen J, Owolabi MO, Ruiz De la Torre E, Sacco S, Steiner TJ, Surysa N, Takeshima T, Tassorelli C, Wang SJ, Wijeratne T, Yu S, Raggi A	The World Health Organization International Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders and the headache revolution: from headache burden to a global action plan for headache disorders.	J Headache Pain.	25	4	2024
akizawa T, Ihara K, Watanabe N, Takemura R, Takahashi N, Miyazaki N, Shibata M, Suzuki K, Imai N, Suzuki N, Hirata K, Takeshima T, Nakahara J.	CGRP-monoclonal antibodies in Japan: insights from an online survey of physicians members of the Japanese headache society.	J Headache Pain.	25	39	2024
Takeshima T, Doi H, Ooba S, Tanji Y, Ozeki A, Komori M.	Clinical Evaluation After Discontinuation of Galcanezumab in Japanese Patients with Episodic and Chronic Migraine: Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Trial and Open-label Extension Study.	Neurol Ther.	Online ahead of print.		2024
Nishigami T, Manfuku M, Lahousse A.	Central Sensitization in Cancer Survivors and Its Clinical Implications: State of the Art.	Journal of Clinical Medicine	12(14)	4606	2023
Nijs J, Malfliet A, Nishigami T	Nociplastic pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians.	Brazilian Journal of Physical Therapy	27(3)	100518	2023
Taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Nishiwaki K, Inui K	A Minimally Invasive Method for Observing Wind-Up of Flexion Reflex in Human: Comparison of Electrical and Magnetic Stimulation	Front Neurosci	16	837340	2023

Takeuchi N, Fujita K, Taniguchi T, Kinukawa T, Sugiyama S, Kanemoto K, <u>Nishihara M</u> , Inui K	Mechanisms of Short- and Long-Latency Sensory Suppression: Magnetoencephalography Study	Neuroscience	514	92-99	2023
taniguchi T, Kinukawa TA, Takeuchi N, Sugiyama S, <u>Nishihara M</u> , 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	33(12)	7678-7687	2023
Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, <u>Nishihara M</u> , Tajima F, Kanjuro S, Tanaka H, Maeda T, Febo-urusawa 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	100(11)	e11193-e1206	2023
Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, <u>Nishihara M</u> , Tajima F, Kanjuro S, Tanaka H, Maeda T, Febo-urusawa K, Kakehi Y, Kikumori K, Kuroha M	Long-Term Safety and Efficacy of Mirogabalin for Central Neuropathic Pain: A Multinational, Phase 3, 52-Week, Open-Label Study in Asia	Pain Ther	12(4)	963-978	2023
Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Sand hioiri T, <u>Nishihara M</u> , Inui K	The 40-Hz auditory steady-state response enhanced by beta-b and subharmonics	Front Neurosci	17	1127040	2023
Fujita K, Mori Y, Kakumae Y, Takeuchi N, Kanemoto K, <u>Nishihara M</u>	Pre-emptive ice pack cryotherapy for reducing pain caused by long-acting deltoid injectable antipsychotic treatment: A single-center open-label study	Schizophr Res	266	19-23	2023
西須大徳, <u>西原真理</u>	理解されない痛みや症状に寄り添うために私達に何ができるか？慢性口腔顔面痛患者における中枢神経感作の実態	社会医学研究	40(1)	90-94	2023

Takeuchi T, Hashimoto K, Koyama A, Asakura K, Hashizume M.	Sex differences in the association between smoking and central sensitization: A cross-sectional study	Tob Induc Dis	21	1–5	2023
Nakamura Y, Shibata M, Morisaki Y, Hirabayashi N, Higashioka M, Hata J, Hosoi M, Sudo N, Yamaura K, Ninomiya T.	Autonomic nervous system function assessed by heart rate variability and the presence of symptoms affecting activities of daily living in community-dwelling residents with chronic pain: The Hisayama Study.	<i>Eur J Pain.</i>	2024 May;28(5)	831-844	2024
Shigetoh H, Koga M, Tanaka Y, Hirakawa Y, Morioka S.	Characterizing clinical progression in patients with musculoskeletal pain by pain severity and central sensitization-related symptoms	Sci Rep	14	4873	2024
Mizukoshi A, Hongo S, Azuma K, Mizuki M, Miyata M, Oguwara H, Sakabe K, Tsurikisawa N, Oshikata C, Okumura J.	Comparison of environmental intolerance symptoms and symptoms between patients with multiple chemical sensitivity, subjects with self-reported electromagnetic hypersensitivity, patients with bronchial asthma, and the general population.	Environ Sci Eur	35	32	2023
平久美子、船越典子	化学物質過敏症と亜鉛欠乏:特集1 金属と神経疾患	脳神経内科	99(6)	805-811	2023
Suzuki K, Suzuki S, Haruyama Y, Funakoshi K, Fujita H, Sakuramoto H, Hirabayashi M, Kobashi G, Hirata K	Associations between the burdens of comorbid sleep problems, central sensitization, and headache-related disability in patients with migraine.	Frontiers in Neurology	15	1373574 https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1373574	2024
Suzuki K, Suzuki S, Haruyama Y, Funakoshi K, Fujita H, Sakuramoto H, Hirabayashi M, Kobashi G, Hirata K	Associations between the burdens of comorbid sleep problems, central sensitization, and headache-related disability in patients with migraine.	Frontiers in Neurology	15	1373574 https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1373574	2024

令和6年5月1日

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5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解明と QOL 向上、社会啓発を目指した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)	☒	☐	☒	獨協医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 3 月 18 日

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5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解明と QOL 向上、社会啓発を目指した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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	公益財団法人神経研究所	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年3月13日

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5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解明とQOL向上、
社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	社会医療法人寿会 富永病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年4月18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5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解明と QOL 向上、社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 保健福祉学部・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)	☒	☐	☒	県立広島大学研究倫理委員会 (三原キャンパス)	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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解明とQOL 向上、社会啓発を
目指した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) 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	愛知医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6年 3月 19日

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5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解明と QOL 向上、
社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部心身医学講座 ・ 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)	☒	☐	☒	東京都健康長寿医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 3 月 29 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 5 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 QOL 向上、社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究
- 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 (診療准教授)
(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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	九州大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年 4月 8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5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解明と QOL 向上、社会啓発を
目指した領域統合多施設共同疫学研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 健康科学部・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	畿央大学研究倫理委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 学長代行

氏 名 中谷 晴昭

次の職員の令和5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解明と QOL 向上、社会啓発を目指した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)	☒	☐	☒	玉川大学脳科学研究所	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年3月29日

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5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解明と QOL 向上、社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院歯学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 小川 徹・オガワ トオル
- 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	東北大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した。)

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 丸 義朗

次の職員の令和5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 種々の病状を呈する難治性疾患における中枢神経感作の役割解明とQOL向上、社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 附属足立医療センター・麻酔科 ・ 非常勤嘱託
(氏名・フリガナ) 平 久美子 ・ タイラ クミコ

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)	☒	☐	☒	東京女子医科大学倫理委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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解明と QOL 向上、社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部内科学（神経）・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	☒ ☐	☒	獨協医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年5月1日

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5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解明と QOL 向上、社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院看護学研究科・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)	☒	☐	☒	獨協医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年5月15日

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5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解明と QOL 向上、社会啓発を目指した領域統合多施設共同疫学研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 研究連携・支援センター・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)	☒	☐	☒	獨協医科大学生命倫理委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。