

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（代表）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

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くない。その症状の多くは周囲の理解が得られにくく、一人で悩み、生活の質も著しく低い。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、中枢神経の感作状態が考えられている。このような病態による症状は中枢性感作症候群(central sensitization syndrome: CSS)といわれ、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の一部に関与すると考えられている。本研究においては、CSSの疫学的特徴の解明と危険要因の探索を行う。

全体研究では、CSS関連症状・危険要因等の調査票（既存のCSSインベントリー(CSI)や化学物質過敏症調査票に加えて日本人のCSS関連症状およびその危険要因候補：特に精神的・身体的ストレス曝露状況・曝露既往、成育環境等についての項目を新規開発）を用いたCSS関連症状・危険要因等の前方視的調査を、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口腔顔面痛患者において実施している。今までに4,000人以上のデータが収集され、分担研究者の春山、岩田らが中間解析を進めている。また、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開始した。

各分担研究者は、CSS関連疾患の実態調査と治療法の解明を行った。井上らは線維筋痛症患者(FM)のレストレスレッグズ症候群(RLS)合併率、およびFM患者においてRLSを合併するか否かでCSSやその他の症状の差があるかどうかを調べた。竹島らはCSS関連片頭痛症例を簡便に同定するSensitized migraine screenerを開発し、またガルカネズマブのCSS症状改善効果を検討している。西上らは薬剤による人工膝関節置換術の術後遷延痛の改善の差をCSIを用いて確認した。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。細井らはCSS関連症状と完璧主義との間に正の関連があることを示した。森岡らはCSSを含む疼痛関連因子と疼痛強度に基づく2つのサブタイプの認知情動因子に差がないことを示した。坂部らは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。岩田らはCSI日本語版の特異応答項目の検討を、頭痛外来患者と地域住民との対比に基づいて行い、CSI日本語版の合計では得点バイアスは生じないことを明らかにした。鈴木は化学物質過敏症陽性群は陰性群に比べ、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、MIDASおよびK6スコアも高く、臭い過敏、感覚性前兆、中枢性感作が有意に関連することを示した。春山は一般集団(宇都宮市で調査した21,661人)の検討でCSS重症度と東洋医学体質の陽虚、陰虚、気虚、気滞、水毒傾向の関連を明らかにした。

今回の全体研究により、CSSという漠然とした疾患群の姿を浮き彫りにし、横断的な評価基準とその縦断的な背景疾患との関連を検討することは、CSSの本質的な病態解明へのヒントを提示できる可能性がある。同時に、関連学会や患者団体、難病診療連携拠点病院や難病医療支援ネットワーク、難病相談支援センター、慢性の痛み政策研究事業や痛みセンター等へ情報提供・共有、連携を行うことで、有効なケア・治療、患者の日常生活QOLの改善・向上を目指したい。

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	九州大学医学部講師
森岡 周	畿央大学・健康科学部理学療法学科教授
坂部 貢	東海大学医学部教授
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

A. 研究目的

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、中枢神経の感作状態が考えられている。すなわち、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という概念である。

このような病態で起こる症状は中枢性感作症候群(central sensitization syndrome: CSS)といわれ、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の一部に関与していると考えられている。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困難となっている。

研究責任者らは2017年度より、CSSが関与しうる疾患に関して、多くの関連学会や多職種が横断的に連携するオールジャパン体制の研究班を組織し、CSSについての国内外の現状についてのシステマティック・レビューを行い、共通する症状等についてCSIを用いたデータの収集・分析を試みた。その結果、我が国においても慢性難治性

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、そして一般集団においても約4%にCSSを有する者が存在することを明らかにし、学会等を通じた普及・啓発活動を行ってきた。

本研究においては、前研究で得られた研究基盤をスケールアップする形で、他施設共同疫学調査研究を行い、CSSの疫学的特徴の解明と危険要因の探索を行う。

B. 研究方法

多施設共同にて、質問紙を用いた前向き研究を行っている

- (1)中枢性感作症候群(CSS)関連症状・危険要因等の調査票の新規作成：日本人におけるCSS関連症状およびその危険要因候補(特に精神的・身体的ストレス曝露状況・曝露既往、成育環境等)の調査票を、既存のCSIや化学物質過敏症調査票(QEESI)に加えて新たに作成した。
- (2)CSS関連症状・危険要因等の前方視的調査の開始：以下の各フィールドにおいて調査を行っている。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。
- (3)CSS関連疾患の実態調査と治療法の解明：各分担研究者は全年度を通じて実態調査と検討を継続する。細井は線維筋痛症を中心に、幼少期、学童期・思春期、成年後の不快体験とCSSとの関連、竹島は難治片頭痛患者におけるCSSとの関連の検討、西上はCSI日本語版を作成した経験をもとにCSS関連疾患に対する評価研究を継続する。森岡はハイブリッド型リハビリテーションを新規開発し効果を検証している。
- (4)連携体制構築による患者への理解と啓発への対策：代表者の小橋は日本疫学会、日本公衆衛生学会等、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。協力者の平田は栃木県神経難病連絡協議会長として難病診療連携拠点病院、難病相談支援センターや将来の難病医療支援ネットワークの中心的存在である。慢性の痛み政策研究事業牛田班、慢性の痛み解明研究事業(AMED)細井班および痛みセンター、関連学会、患者会等と連携、協働した研究と普及・啓発活動を行い、患者のQOL

向上, ケアの向上を目指す。

C. 研究結果

(1)CSS 関連症状・危険要因等の調査: CSS 関連症状・危険要因等の調査票 (既存の CSI や化学物質過敏症調査票に加えて日本人の CSS 関連症状およびその危険要因候補: 特に精神的・身体的ストレス曝露状況・曝露既往、成育環境等についての項目を新規開発) を用いた CSS 関連症状・危険要因等の多施設共同前方視的調査を、各施設の倫理審査委員会の承認を得て行っている。今までに 4,000 人以上のデータが収集され、分担研究者の春山、岩田らが中間解析を進めている。また、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開始した。

(2)CSS 関連疾患の実態調査と治療法の検討: 井上らは線維筋痛症患者 (FM) のレストレスレッグズ症候群 (RLS) 合併率、および FM 患者において RLS を合併するか否かで CSS やその他の症状の差があるかどうかを調べた。竹島らは CSS 関連片頭痛症例を簡便に同定する Sensitized migraine screener を開発し、またガルカネズマブの CSS 症状改善効果を検討している。西上らは薬剤による人工膝関節置換術の術後遷延痛の改善の差を CSI を用いて確認した。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。細井らは CSS 関連症状と完璧主義とに正の関連があることを示した。森岡らは CSS を含む疼痛関連因子と疼痛強度に基づく 2 つのサブタイプの認知情動因子に差がないことを示した。坂部らは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。岩田らは CSI 日本語版の特異応答項目の検討を頭痛外来患者と地域住民との対比に基づいて行い、CSI 日本語版の合計では得点バイアスは生じないことを明らかにした。鈴木は化学物質過敏症陽性群は陰性群に比べ、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、MIDAS および K6 スコアも高く、臭い過敏、感覚性前兆、中枢性感作が有意に関連することを示した。春山は一般集団 (宇都宮市で調査した 21,661 人) の検討で CSS 重症度と東洋医学体質の陽虚、陰虚、気虚、気滞、水毒傾向の関連を明らかにした。

(3)連携体制構築による患者への理解と啓発への対策: COVID-19 流行により、イベント実施はずれ込んではいないが、代表者・分担者のネットワークを生かし協力を依頼している。次年度には関連 2 学会において市民公開講座などの公開イベントを実施する予定となっている。

D. 考察

本研究期間においては、コロナウイルス感染症流行による遅れはあったが、全体研究として、新規に CSS 関連症状・危険要因等の調査票の作成を行い、疾患横断的な多施設共同疫学研究を行った。現在まで 4,000 人以上のデータが集積され、中間解析を行っているところである。

また CSI-J について一般地域集団約 2 万人で検討したところ、ほぼ同じ項目サイズで構成される 3 因子構造情報量の多い項目を優先的に用いることで、少ない項目でも測定尺度の情報を効率的に得ることが可能であることが示唆された。これは、IRT による各項目の特性値を用いたコンピュータ版適応型テスト (IRT-CAT) の考え方に通じており、回答者に則した項目が画面に提示されていくというテーラーメイドな測定方法である。すでに欧米ではうつ症状・不安症の測定方法が開発されており、日本でも試みられてきている。CSI-J の CAT 試作システムを作成し、一部試用したところ、従来の評定値に比べ、CAT による θ 値 (偏差値換算) では因子間の差異が小さくなり、項目数の影響も除外できるため、「うつ不安」等のむしろ二次的に生じてくる心理的訴えに影響され過ぎない評価が可能となると考えられる。

今回の全体研究で得られたデータを解析することで、CSS の疾患概念の確立、すなわち、現在緒に就いたばかりの CSI 項目を含めた症候関連調査項目を、項目反応理論 (IRT) を用いて検討することにより、質問項目の質および妥当性を担保して確立することが期待できる。そして、一般集団および各種基礎疾患群のそれぞれにおいて、中枢神経感作と考えられる症状の種類と保有頻度を明らかにすることで、CSS の疫学的特徴が明らかになる。また、一般集団および各

基礎疾患群のそれぞれにおいて前方視的観察を行うことで、CSS と各疾患との因果関係、CSS の危険要因と自然史とが明らかになることが期待できる。

実際に、各分担研究者の研究成果をもとにディスカッションを行うと、CSS には、過去の逆境的な心理体験が影響して発症しているのであろうタイプと、化学物質等を含む科学的・物理的な要因曝露が何らかの影響を及ぼして発症しているのであろうタイプなどのように、複数の群が含まれる可能性が考えられる。

本研究の最終的な結果として、CSS の危険要因およびハイリスク集団が明らかとなり、発症前の日常生活もしくは特異的要因への予防的介入を行うことができる。また同時に、様々な基礎疾患の背後にある CSS という漠然とした疾患群の姿が明確になり、その存在の把握が可能となる。特に縦割りの各診断基準との横断的な実質的意味づけを把握することは、逆にこれらの疾患の本質的な病態解明へのヒントを CSS 疫学の見地から提示できる可能性がある。そして、その成果を、関連学会や患者団体、難病診療連携拠点病院や難病医療支援ネットワーク、難病相談支援センター、慢性の痛み政策研究事業や痛みセンター等へ情報提供し連携することで、有効なケア・治療、患者の日常生活 QOL の改善・向上につながることとなる。

各分担者による CSS 関連疾患の実態調査と治療法の検討とあわせて、今後の順調な研究の進捗に期待したい。

E. 結論

日本人における CSS 関連症状とその危険要因候補の調査票を新規作成し、様々な集団を対象に、多施設共同の前方視的縦断調査を行い、今までに約 4,000 人のデータが収集され、データ解析を開始したところある。解析をいじる。各分担者による研究とあわせて、今後の研究の進捗に期待したい。

F. 健康危険情報

分担件研究報告には記載しない

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2021

Apr;268(4):1395-1401.

- 2) 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 Feb 15;2021:6656917. doi: 10.1155/2021/6656917. eCollection 2021
- 3) Haruyama Y, Sairenchi T, Uchiyama K, Suzuki K, Hirata K, Kobashi G. A large-scale population-based epidemiological study on the prevalence of central sensitization syndromes in Japan. *Sci Rep.* 2021 Dec 2;11(1):23299. doi:10.1038/s41598-021-02678-1.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし