

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

中枢感作と片頭痛との関連

研究分担者 鈴木 圭輔 獨協医科大学・医学部・教授

研究要旨

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

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

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

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

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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