

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総括）研究報告書

種々の症状を呈する難治性疾患における中枢神経感作の役割の解明と  
患者ケアの向上を目指した複数疾患領域統合多施設共同疫学研究

研究代表者 小橋 元 獨協医科大学医学部教授

研究要旨

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

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

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

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

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

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

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

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

研究分担者

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

## A. 研究目的

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

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

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

## B. 研究方法

### (1) CSS 関連症状・危険要因等の前方視調査

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

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

### (2) CSS 関連疾患の実態調査と治療法検討

各分担研究者は全年度を通じて実態調

査と治療法解明に向けた検討を行う。

### (3) 連携体制による患者理解と啓発対策

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

## C. 研究結果

### (1) CSS 関連症状・危険要因等の前方視調査

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

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

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

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

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

### (3)CSS 関連疾患の実態調査と治療法検討

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### (3)連携体制による患者理解と啓発対策

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

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

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

また、本研究班のホームページを新し

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

#### D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### E. 結論

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

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

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

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

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

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

#### F. 健康危険情報

なし

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

##### 1. 論文発表

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

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

##### 2. 学会発表

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

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし