

令和4年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（慢性の痛み政策研究事業）  
分担研究報告書

就労制限を来たした慢性疼痛患者の就労支援に寄与する多角的包括的研究

研究分担者 笠原 諭 東京大学附属病院 麻酔科・痛みセンター 特任臨床医

**研究要旨**：近年、神経発達障害の ADHD が、片頭痛や線維筋痛症、過敏性腸症候群、慢性腰痛、特発性口腔顔面痛などの慢性一次性疼痛と関連することが注目されつつある。そして、ADHD 併存の慢性疼痛は ADHD 治療薬で改善しうることが報告されているが、RCT は行われていない。そのため、精神医学グループのテーマとして「ADHD 治療薬の労働機能障害を含むアウトカム改善効果を検証する前向き研究」を掲げ、令和4年度はそれに向けた体制構築（生物統計家・製薬企業との連携）と、研究実施の根拠とするためのエビデンスを示す4編の論文発表を行った。

出版し、エビデンスを構築する。論文①～③

### A. 研究目的

近年、神経発達障害の注意欠如多動性障害（ADHD）が、片頭痛や線維筋痛症、過敏性腸症候群、慢性腰痛、特発性口腔顔面痛などの ICD-11 の慢性一次性疼痛に分類される疼痛疾患と関連することが注目されつつある。ADHD は神経発達障害の1つであり、その病態としてドーパミンとノルアドレナリン神経系の機能障害が想定され、ADHD 治療薬は両物質の神経伝達を改善することで ADHD 症状を改善する。一方、ドーパミンとノルアドレナリンは痛みの制御とも密接な関連があり、ADHD 治療薬は、ADHD 併存の慢性疼痛を改善させることが複数の観察研究で報告されている。

しかしながら、慢性疼痛に対する ADHD 治療薬の介入効果を、前向きに調査した RCT は存在しない。また、現状では、ADHD 治療薬を慢性疼痛治療へ応用する発想は、痛みの臨床家に十分に理解されているとは言えない状況である。

そこで本課題では、以下の2つを目的として設定した。(1)慢性疼痛に対する ADHD 治療薬の前向き介入研究を実施して、その痛みや労働機能障害への効果を検証すること。(2)RCT の実施に際して、多施設・多職種に研究協力を求めるための根拠となるエビデンスの構築や啓蒙を進めること。

### B. 研究方法

1) RCT に向けての体制構築：生物統計家や製薬企業と連携し、現実可能な研究計画を策定する。

2) 慢性疼痛における ADHD の有病率、ADHD 治療薬による痛みの改善効果に関する論文を

については、研究対象者に対する人権擁護上の配慮を徹底し、書面によるインフォームド Consent（論文②は除く）と、東京大学附属病院倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

1) 生物統計家との検討を行い、先行研究の結果も踏まえ、RCT の対象疾患を慢性一次性疼痛で有訴者も多く労働機能障害にも寄与しやすい「慢性腰痛」と、慢性一次性疼痛の代表的疾患であり治療に難渋しやすい「線維筋痛症」とし、治療効果について「通常治療」群対「通常治療+ADHD 治療薬」群とで比較する方針となった。また、ADHD 治療薬を製造販売する製薬企業3社と面談を行い、プラセボ薬の準備について費用面で実現可能な方法について検討を開始した。

2) **論文①**：ADHD と自閉症スペクトラム障害を併存する慢性一次性疼痛の特発性口腔顔面痛で、激しい怒りを表出して医療機関で対応困難となった患者が、ADHD 治療薬のアトモキセチンと抗精神病薬のリスペリドンの組み合わせ治療で劇的に改善したケースを報告した。**論文②**：誰もが知る著名な人物であり、また慢性腰痛が暗殺完遂の一因となった元アメリカ大統領のジョン・F・ケネディについて、彼の伝記をもとに検証し、ADHD の診断が可能であったことを報告した。

**論文③**：3 次医療機関の歯科専門家の治療でも難渋した難治性特発性口腔顔面痛（舌痛症・顔面痛・歯痛）の連続 30 症例において、その 25 名（83.3%）に ADHD の併存が確認され、

ADHD 治療薬の投与によって、平均の痛み NRS は 6.8→4.0 と、約 2.8 点改善することを示した。

**論文④**：線維筋痛症と ADHD の関連性について、総説として先行研究文献を整理し、線維筋痛症には ADHD が 24.5～80.0% 併存していると報告されていることを示した。また、ADHD への改善効果もあるドーパミン受容体アゴニストのプラミペキソールを線維筋痛症患者に用いた RCT では、同薬により痛みが有意に改善していたことも記した。線維筋痛症と ADHD を併存した代表的人物であり、『風と共に去りぬ』の著者であるマーガレット・ミッチェルについても紹介した。

#### D. 考察

ADHD は慢性一次性疼痛に併存しやすく、ADHD 併存の慢性疼痛や就労機能障害は ADHD 治療薬によって大きく改善できる可能性がある。しかし、特に成人例の ADHD では、その診断には多数の項目にわたる診断基準の把握と診断・治療経験、労力、時間を要するため、精神科臨床においてですらその 80% 以上は診断が見逃されていると考えられている。さらに、慢性疼痛患者は主に、ペインクリニックや整形外科医が担当することが多く、これまで併存する ADHD は見落とされてきた可能性が高い。そのため、併存 ADHD への介入研究を実施するための第一歩として、この問題を臨床家が認識することが重要であると考えられる。

今年度の研究成果は、慢性疼痛に ADHD が併存しうることを、ジョン・F・ケネディやマーガレット・ミッチェルといった顕著な業績を成し遂げた偉人の例で紹介した。これらの症例を通して痛みの臨床家が ADHD の行動特性を理解することは、普段の診療の中で ADHD の問題への気づきを促進することに貢献するものと考えられる。また、これらの偉人における例示は、ADHD や発達障害についての偏見を減らすことに寄与すると考えられる。

#### E. 結論

ADHD は慢性一次性疼痛に併存・関連しやすく、ADHD を併存した慢性疼痛は ADHD 治療薬で大きく改善できる可能性がある。しかしながら、現状での慢性疼痛への ADHD 治療薬の効果についての報告は、エビデンスレベルが低く、今後は RCT などの研究を進めていくこと

が必要である。そのための第一段階として、本課題では、RCT に向けての体制構築の準備を進めるとともに、その介入研究の実施根拠を示すための論文作成と出版を行った。

#### 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) Kasahara S, Takao C, Matsudaira K, Sato N, Tu TTH, Niwa SI, Uchida K, Toyofuku A. Case report: Treatment of persistent atypical odontalgia with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder with risperidone and atomoxetine. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022 Jul 22;3:926946.

2) Kasahara S, Matsudaira K, Sato N, Niwa SI. Attention-Deficit/hyperactivity disorder and centralized pain: A review of the case of John F. Kennedy. *Clin Case Rep*. 2022 Oct 8;10(10):e6422. doi: 10.1002/ccr3.6422.

3) Kasahara S, Takahashi K, Matsudaira K, Sato N, Fukuda KI, Toyofuku A, Yoshikawa T, Kato Y, Niwa SI, Uchida K. Diagnosis and treatment of intractable idiopathic orofacial pain with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2023 Jan 30;13(1):1678.

4) 笠原 諭, 松平 浩, 高橋 香央里, 佐藤直子, 丹羽 真一. 【痛覚変調性疼痛として考える線維筋痛症】線維筋痛症と ADHD. *ペインクリニック*. 2022 43(10) :1052-1060

## 2. 学会発表

1) 笠原諭, 藤井朋子, 吉本隆彦, 岡敬之, 川又華代, 佐藤直子, 丹羽真一, 内田寛治, 松平浩. 一般演題: ADHD は慢性疼痛に対して因果的影響を有する—インターネット調査—. 第15回日本運動器疼痛学会, Web開催, 2022年11月19-20日 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2) 笠原諭, 松平浩, 佐藤直子, 丹羽真一. 一般演題: 慢性疼痛とADHD—「風と共に去りぬ」の著者マーガレット・ミッチェルの一事例. 第15回日本運動器疼痛学会, Web開催, 2022年11月19-20日

3) 高橋香央里, 笠原諭, 半田俊之, 一戸達也, 豊福明, 福田謙一. 一般演題: 難治性特発性口腔顔面痛におけるADHDの併存(83.3%)とADHD治療薬による疼痛の改善. 第27回日本口腔顔面痛学会学術大会, 2022年10月9-10日

4) 笠原諭, 高尾千紘, 豊福明. 一般演題: ADHDと自閉症スペクトラム障害併存の非定型歯痛に対して、リスペリドンとアトモキセチンが著効した一例. 第27回日本口腔顔面痛学会学術大会, 2022年10月9-10日

5) 笠原諭. 日本専門医機構認定 麻酔科領域講習リフレッシャーコース・アドバンスト: 慢性疼痛とADHD. 第69回日本麻酔科学会 2022年6月16-18日

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし