

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・カテゴリー特性曲線を確認し、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