

## 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それによる患者ケアの向上

平田 幸一<sup>\*1</sup> 鈴木 圭輔<sup>\*1</sup> 春山 康夫<sup>\*2</sup> 小橋 元<sup>\*2</sup> 佐伯 吉規<sup>\*3</sup> 細井 昌子<sup>\*4</sup>  
 福土 審<sup>\*5</sup> 柳原万理子<sup>\*6</sup> 井上 雄一<sup>\*6</sup> 西原 真理<sup>\*7</sup> 西須 大徳<sup>\*7</sup> 森岡 周<sup>\*8</sup>  
 西上 智彦<sup>\*9</sup> 團野 大介<sup>\*10</sup> 竹島多賀夫<sup>\*10</sup> 端詰 勝敬<sup>\*11</sup> 橋本 和明<sup>\*11</sup>

【要約】 難治性の疾患における持続中枢神経感作と言われる病態の疫学、基礎・臨床的な位置付けさらには患者のケアにむけての研究をまとめた。本総説は厚生労働研究班の各員の研究結果を示したもので、必ずしもまとまりがない点に限界があるが、今までは疾患縦断的に診断治療がおこなわれてきた難治性疾患における中枢神経感作の役割を横断的にみたと意味でもわれわれの研究の結果は一部ではあるが解明したものといえる。結果として、中枢神経感作は種々の疾患、特に難治性のもので明らかに何らかの役割を呈していることが示された。さらにその治療法の解明には至らぬまでも、患者ケアに繋がる方略を示せたものと考えられ、今後の研究の基盤となることが望まれる。(神経治療 37: 166-179, 2020)

**Key Words** : central sensitization, central sensitization syndrome, refractory disease

### はじめに

多くの国民が種々の症状を呈する慢性の難治疾患を抱えており、それが生活の質の低下を来す一因となっている一方、その症状には客観的指標が確立されていないため、それを抱える国民の多くは、周囲から理解を得られにくく、一人で悩んで生活している等の実態が指摘されており、これらへの対策が社会的課題となっている。

特に難治性の疼痛、例えば病態生理学にある程度解明されている慢性の難治性片頭痛を例にあげれば、中枢神経系の感作状態とりわけ持続中枢神経感作と言われる状況に基因していると考えられる。それは疲労感、倦怠感など身体症状、めまいやしびれなどの神経症状、うつなどの精神症状を誘発している可能性がある。これらは結果として生活の質を大きく妨げ、登校拒否、離職や家庭生活を続行することを困難とし、本人の生活のみでなく社会の生産性を大きく損なう。

慢性の難治性片頭痛に限らず、慢性疼痛症、線維筋痛症、慢性疲

労症候群、化学物質過敏症、過敏性大腸症候群や重症ストレスレッグス症候群 (Restless legs syndrome : RLS) の病態の一部には、中枢神経感作 (Central Sensitization : CS)<sup>1,2)</sup> がその一つとして関与していると考えられており、中枢神経感作症候群 (Central Sensitization syndrome : CSS) と捉える向きもある<sup>1)</sup>。一方で、このような病態におけるCSの役割やその関わりについての研究は進んでいるとはいえない。広くこの問題を解明するにはその領域内の疾病あるいは疾病群に関する、単なる疫学研究やレジストリ作成等によらない研究が必要である。つまりこのような症状を呈する患者の病態は単一の領域別基盤研究分野の研究ではカバーできないような、種々の分野にまたがる疾病群に属すると考えられる。これらのことに鑑み本研究では、多くの関連分野や多職種が横断的に連携しCSが関与しうる疾患患者を広く対象として共通する症状等について、幅広い視点からのデータの収集・分析をし、CSがこれら多くの疾患の病態に一定の役割を担っている可能性を追求する。すなわちCSとは何か、その本態にせまり慢性の難治疾患の基盤にこれが関与していることを追求する。この仮説が事実であればこれらの疾患に苛まれている患者のケアの向上が実現できるはずであり、これはすなわち今まで叶わなかった疾患横断的な神経治療・ケアができる可能性に繋がることになる。本総説ではこれらを総合して概説する。

### 1. CSSの病態、診断と治療に関する研究動向について

わが国の慢性疼痛保有者は約1700万人と推計されている。慢性疼痛患者の一部は時に痛みの増強及び広範な慢性痛みを特徴にした難治性の疼痛をはじめ、複数の身体症状、精神症状を伴う。CSやCSSは複雑で難治性の病態に関与し、その患者における身体的・精神的

<sup>\*1</sup> 獨協医科大学医学部内科学 (神経)

<sup>\*2</sup> 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座

<sup>\*3</sup> がん研究会有明病院緩和治療科

<sup>\*4</sup> 九州大学病院心療内科・九州大学病院集学的痛みセンター

<sup>\*5</sup> 東北大学大学院医学系研究科行動医学

<sup>\*6</sup> 東京医科大学睡眠学講座 公益財団法人神経研究所睡眠研究室

<sup>\*7</sup> 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター

<sup>\*8</sup> 畿央大学健康科学部

<sup>\*9</sup> 公立大学法人県立広島大学保健福祉学部

<sup>\*10</sup> 富永病院脳神経内科・頭痛センター

<sup>\*11</sup> 東邦大学医学部心身医学講座

(2019年12月26日受付/2020年2月19日受理)

[http://doi.org/10.15082/jmnt.37.2\\_166](http://doi.org/10.15082/jmnt.37.2_166)

## CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY : PART A

以下の項目について右側の選択肢のうち、最も当てはまるものに○をつけてください。

- 1.眠りから覚めた時に、疲れていてすっきりしない感じがする
- 2.筋肉に硬さや痛みを感じる
- 3.不安発作がある
- 4.歯を食いしばったり、または歯ぎしりをしたりする
- 5.下痢や便秘の問題を抱えている
- 6.普段の生活での動作を行う上で、助けが必要である
- 7.明るい光に過敏である
- 8.身体を動かすと、すぐに疲れる
- 9.全身のあらゆるところに痛みを感じる
- 10.頭痛がある
- 11.膀胱の不快感と排尿時の灼熱感の両方、またはいずれか一方を感じる
- 12.よく眠れない
- 13.集中することが難しい
- 14.乾燥肌や痒み、発疹などの皮膚の問題がある
- 15.ストレスで身体症状が悪化する
- 16.悲しんだり、または憂鬱な気分になる
- 17.元気が出ない
- 18.首と肩の筋肉が緊張している
- 19.顎に痛みがある
- 20.香水などのある特定の匂いでめまいや吐き気がする
- 21.頻繁に排尿しないといけない
- 22.夜に寝ようとする時、あしに不快感や落ち着かない感じを感じる
- 23.物事を思い出すことが難しい
- 24.子供の頃に心的外傷(トラウマ)を経験した
- 25.骨盤周辺に痛みがある

まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも
まったくない	まれにある	ときどき	頻繁に	いつも

Fig. 1 Continued on next page.

な負担は、日常生活に大きな障害をもたらしている。CSおよびCSSに関する研究は、海外では活発に進められているが、我が国ではまだ少ない現状である。本研究で国内外のCSSに関する病態、診断及び治療に関する研究動向をまとめることで、今後のCSS研究推進のための基礎資料とすることを目的とした。

文献検索の対象は、2003年から2018年4月までPubMed及び医中誌に掲載した文献とした。PubMedで抽出した62文献のうち、論文内容を精査した結果、非英語論文2編、その他4編を除いて56編を採択した。医中誌で抽出した15文献のうち、精査した結果、動物実

験5、その他2編を除いて8編採択した。採択した文献を、CSSの定義、CSSの関連因子及びメカニズム、CSSの診断と治療を分類し検討した。

得られた結果としてCSSの基礎疾患の範囲は広く、むずむず脚症候群、慢性疲労症候群、線維筋痛症、顎関節症、緊張型頭痛あるいは片頭痛、過敏性腸症候群、多種化学物質過敏状態、頸部損傷（むち打ち症を含む）、不安或いはパニック発作、うつ病の他に、筋骨格系疾患、神経および精神疾患、さらには内科系疾患の一部が含まれる<sup>3,4)</sup>。CSSのメカニズムはまだ不明であるが、末梢神経障害や炎症

## CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY : PART B

医師から下記の疾患の診断を受けたことがありますか？

各診断名の右にある表にチェックをし、診断された年を記入してください。

	いいえ	はい	診断された年
1. むずむず脚症候群			
2. 慢性疲労症候群			
3. 線維筋痛症			
4. 顎関節症			
5. 片頭痛もしくは緊張性頭痛			
6. 過敏性腸症候群			
7. 化学物質過敏症			
8. 頭部外傷(鞭打ちを含む)			
9. 不安発作もしくはパニック発作			
10. うつ病			

**Fig. 1** Central sensitization inventory (CSI) Japanese version<sup>8, 52)</sup>

により起こるサイトカインや神経ペプチドの異常による可能性が指摘されている<sup>5, 6)</sup>。また、パーソナリティや心理社会的な因子も関与しているとの報告もある<sup>7)</sup>。CSSの臨床診断は、Central sensitization inventory (CSI) 調査票 (**Fig. 1**) を用いて臨床的症状により総合的診断を行う (moderate, 40-49; severe, 50-59; extreme, 60-100) のが一般的である<sup>3)</sup>。CSI (1点~100点) は日本を含む多くの国においてその信頼性と妥当性が検証されている<sup>3, 8)</sup>。CSSの有病率は基礎疾患によって異なるが、海外では基礎疾患を持つ者の50~80%に合併しているとの報告がある。一方、日本においては10%程度と言われている。CSSの治療法はまだ確立していない。薬物など医療介入の効果はまだ証明されていない段階にあり、認知行動療法、運動と組み合わせた多角的なアプローチが必要とされている<sup>9)</sup>。

CSSは基礎疾患にオーバーラップして起こる痛みの増強と拡大する慢性疼痛を伴う身体と精神症状と定義され、今後の研究、啓発、適切な治療などが期待される。CSI調査票はCSSを診断する有用な

ツールである。今後、日本国内におけるCSSの認知度の向上とともに、CSSに関する臨床疫学研究の推進を図り、その効果的な治療方法の確立が必要である。

### 2. 一般住民のCSS有病率と東洋医学体質について

前述したように、近年、海外では精神・神経内科領域におけるCSSが注目されている。CSSの病態は多因子による脊髄ニューロンの興奮性の上昇と報告されている。その症状は、慢性疼痛の増強と拡大を中心に、身体的精神的に多彩であり、患者の日常生活障害をもたらす。先の章で示した文献レビューの結果、一般集団を対象とした疫学研究が未だにないことが示唆された。そこで、一般集団におけるCSSの有病率とその関連因子を明らかにするための疫学研究を行った。

方法は、栃木県1市1町の住民を対象とした横断的研究である。無記名の自記式質問票を健康診断前あるいは健診当日に配布し回収し

**Fig. 2** Short form central sensitization inventory

項目	内容
1	眠りから覚めた時に、疲れていてすっきりしない感じがする
2	筋肉に硬さや痛みを感じる
3	全身のあらゆるところに痛みを感じる
4	頭痛がある
5	よく眠れない
6	集中することが難しい
7	ストレスで身体症状が悪化する
8	首と肩の筋肉が緊張している
9	物事を思い出すことが難しい

た。調査項目は年齢と性別の他、日本語版CSI A票の25項目、体質関連症状（25項目）、喫煙、飲酒など生活習慣（7項目）および病院で診断された病名（自由記載項目）とした。CSS有病率およびCSSと関連因子との関連についての解析を行った。本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を受けた（第R-7-3号）。

結果として、令和元年7月までに回収した回答者6,135人のうち、年齢、性、CSIの欠損を除いた5,188人を分析した。対象者のうち39.2%は男性、平均年齢は64.7（standard deviation：SD 12.0）歳であった。CSIのCronbach  $\alpha$ 係数は0.894で、正常範囲（0-29ポイント）は87.3%、軽度（30-39ポイント）は8.1%、中程度（40-49ポイント）は3.4%、重症は（50-59ポイント）0.9%と極度（60-100ポイント）は0.4%であった。CSがあるとされるCSI 40点以上のカットオフポイントによるCSSの有病率は4.7%であった。多変量ロジスティック分析でCSSと有意に関連したのは、日常生活のストレスが大きい（調整オッズ比（odds ratio：OR）：2.84、95%信頼区間（95%CI）：1.74-4.63、 $p < 0.001$ ）、1日あたりの睡眠時間が少ない（0.52、0.34-0.80、 $p = 0.003$ ）、精神力が弱いとの自覚（1.65、1.08-2.53、 $p = 0.0021$ ）であった。また、東洋医学体質の「陽虚」（1.20、1.12-1.29）、「陰虚」（1.19、1.10-1.28）、「気虚」（1.21、1.12-1.45）「気滞」（1.34、1.24-1.45）、「水毒」（1.23、1.14-1.33）との関連が認められた（ $p < 0.001$ ）。

本研究は一般集団のCSSに関する国内外で初めての疫学研究である。地域住民におけるCSI 40ポイント以上のCSS有病率は4.7%であった。CSSを有する者における睡眠、ストレス、こころの要因との関連が示唆された。一方、そのケアには東洋医学的アプローチの可能性も示唆された。

### 3. 短縮版CSIの開発について

中枢性感作が病態に関与している包括的な疾患概念としてCSSが提唱されており、その評価としてCSIが開発されたことはすでに述べた。横断研究において、CSIは乳がん術後の疼痛に化学療法やリンパ郭清よりも影響すること<sup>10</sup>、変形性膝関節症と慢性腰痛では疼痛強度や能力障害に対するCSIの影響が異なること<sup>11</sup>、縦断研究において、初期評価時CSIが40点以上であると、理学療法3ヶ月後の能力障害が十分に改善しないこと<sup>12</sup>が報告されている。さらに、患者負担の軽減のため、筋骨格系疼痛障害患者505例を対象にRash解析

にて、CSIを25項目から9項目にした短縮版CSIを開発されている<sup>13</sup>（Fig. 2）。さらに、短縮版CSIのカットオフ値を決定するための研究がある。対象は、線維筋痛症（Fibromyalgia：FM）26名（平均年齢49.3±10.5歳、女性23名）、筋骨格系疼痛障害患者（平均年齢53.2±14.4歳、女性22名）とした。疼痛及び疼痛による生活障害（BPD）<sup>14</sup>、破局的思考、健康関連Quality of life（QOL）、中枢性感作（短縮版CSI）を評価した。ROC分析により、短縮版CSIの判別能とカットオフ値を算出した。Receiver Operating Characteristic（ROC）曲線のAUCは0.979、カットオフ値は20点（感度92.3%、特異度93.3%）であった<sup>15</sup>。

## 4. 難治性頭痛に関する検討

### 1) 脳電場図による脳機能マッピングによる検討

持続CSをもつ難治性慢性頭痛患者および薬物乱用頭痛を対象に脳過敏によりCSの誘因と考えられる光刺激下における脳電場解析を行い、脳電場図による脳機能マッピングから脳部位の異常興奮性・同期現象、脳電場の特性を知ることが目的とした。

同意の得られた、国際頭痛分類 第3版beta版の慢性片頭痛に合致した持続CSをもつ難治性慢性片頭痛患者および薬物乱用頭痛患者（International Classification of Headache Disorders（ICHD）3 beta 8.2薬物乱用頭痛）50例を対象とした。年齢などバックグラウンドを一致させた健常者ボランティア20名を対照として研究に参加させた<sup>16</sup>。

多周波数による光（閃光）刺激を行い脳電場測定には20 channel 日本光電製マルチチャンネルデジタル脳波計を用いた。電場変動の経時的推定には、最新版Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography（LORETA）を用い脳電場推定した。

記録の後、各光刺激は、周波数別に処理された。データは高速フーリエ変換によって分析して、光刺激周波数に対応したスペクトル頻度ピークを得た。その後LORETAを脳電場解析のため計算した。

結果としては周波数5、8、15と20Hzの光刺激は、前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛患者の間に有意差が示された。すなわち前兆のない片頭痛を有する患者は、常に、前兆のある片頭痛を持つ群より強い光刺激に対する応答を呈した。すべての患者において、20Hzの刺激を除いて、脳波電源は視覚皮質に位置した。

今回の研究の解釈としては前兆のない片頭痛患者と比較して前兆

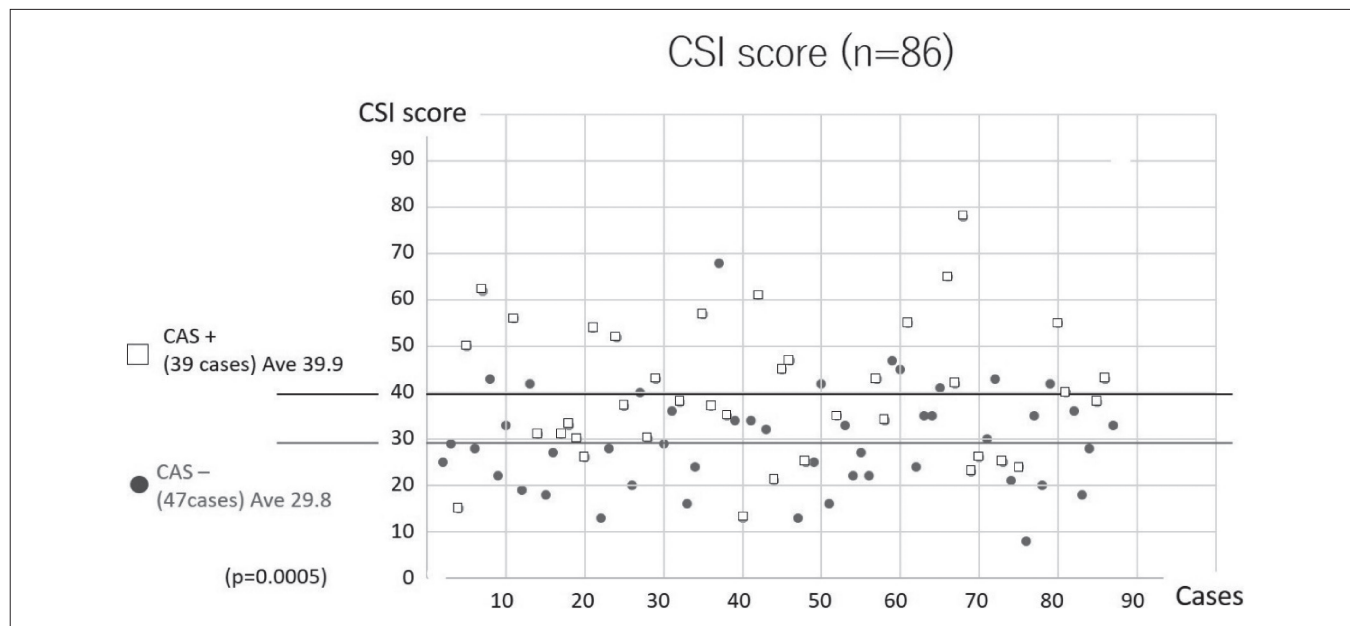


Fig. 3 CSI score in migraine patients : The distribution of scores of 86 migraine patients with and without CAS

のある片頭痛患者で光刺激に対するより弱い皮質反応があることが確認され、前兆のある片頭痛の皮質拡張性抑制 (cortical speeding depression : CSD) の反復発生が皮質機能を抑制する可能性があることを示した。これは前兆のない片頭痛患者ではCSDの反復発生がなく、皮質機能亢進を抑制しないためより反復的で重症度の高い頭痛を生ずる、すなわち頭痛頻度の増加と重症化を惹起していることを示唆すると思われた。一方でこの皮質機能亢進の抑制欠如は病態生理学的にはCSに繋がることは十分考えられ、これは視床、視床下部、延髄を介した大脳辺縁系の興奮や、前庭系、嘔吐中枢などの興奮をもたらす可能性を示し、少なくとも光という外因性の刺激が片頭痛におけるCSを惹起する可能性を示し、化学物質過敏症などでも一部は同様の病態生理があることが推察された<sup>16)</sup>。

2) 片頭痛における頭部自律神経症状とCSの関係性について

従来、頭痛に伴う眼球充血や流涙などの頭部自律神経症状 (Cranial autonomic symptoms : CAS) は群発頭痛、発作性片側頭痛、結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing : SUNCT)、頭部自律神経症状を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks : SUNA)、持続性片側頭痛などの三叉神経・自律神経性頭痛 (Trigeminal autonomic cephalalgias : TACs) で認められ、国際頭痛分類第3版の診断基準では、その診断の根拠となっている。

CASは片頭痛の診断基準には含まれていないが、2007年にはドイツのpopulation-based studyで片頭痛症例の26.9%に頭痛時にCASを有していることが報告された<sup>17)</sup>。またclinic-based studyでは3次頭痛クリニックの片頭痛症例の37.4%でCASを有すると報告された<sup>18)</sup>。さらに頭痛クリニックの慢性片頭痛症例の82%<sup>19)</sup>、小児片頭痛症例の70%<sup>20)</sup>で頭痛に伴うCASの合併が報告されたが、わが国における片頭痛症例での頭部自律神経症状合併については報告されてい

ない。そこで、富永病院頭痛センターで片頭痛症例373例の頭部自律神経症状の有無を調査したところ158例 (42.4%)でCASを有していた。CASを有する群は有さない群に比して音過敏 (75.9% vs 66.5% ; p=0.048)、臭い過敏 (53.2% vs 37.2% ; p=0.002)、アロディニア保有率 (31.6% vs 17.2% ; p=0.001) が有意に高率であった。アロディニアはCSを反映するとされ、臭い過敏および音過敏はアロディニアと関連が示唆されていることから<sup>21)</sup>、CASの発症にはCSが関与している可能性が示唆された。

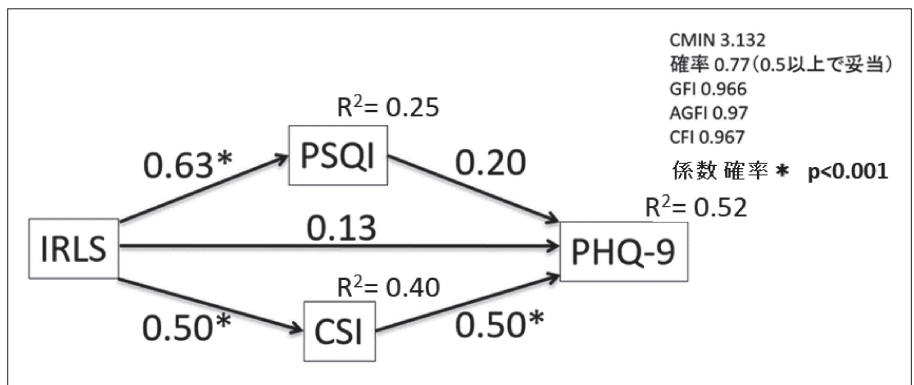
この仮説を検証するために同センターに通院中の片頭痛を有する20歳以上80歳未満の男女患者102例 (反復性30例、慢性72例)にCSI<sup>®)</sup>を用いて検討した。性別は男性24例、女性78例で、平均年齢は41.1歳であった。平均CSIスコアは34.7で、慢性片頭痛では35.9、反復性片頭痛では31.8と統計学的に有意でなかったものの慢性片頭痛において高値であった (p=0.173)。同様に鎮痛薬使用過多がある群では36.2、ない群では33.7と統計学的に有意でなかったものの鎮痛薬使用過多がある群において高値であった (p=0.355)。また102例中86例で頭部自律神経症状の有無を検討したところ、39例 (45.3%)でCASを有しておりCSIスコアはCAS陽性群では39.9でありCAS陰性群の29.8に比して有意に高値であった (p=0.0005) (Fig. 3)。このことからCASを有する片頭痛症例ではCSがより進行しており、片頭痛症例におけるCAS発症にCSが関与していると考えられた。

5. 中枢性感作とRLS

下肢を中心にした異常感覚と運動不穏が夜間に好発するRLSは、中年期以降に多く女性の有病率が男性よりも高いことが知られている<sup>22)</sup>。本疾患は、それ自体による苦痛だけでなく、二次性不眠、抑うつ症状を随伴する頻度が極めて高いことが知られている。RLSでの異常感覚は、蟻走感、しびれ、泡立つ感じ、熱感など多様だが、疼痛を伴う症例も全体の2-3割とかなり多い<sup>23)</sup>。一方、病態における

**Fig. 4** The effect on depressive state generation in RLS (Covariance structure analysis)

Depressive state in RLS influenced by CSI more than insomnia.



CSの存在が重要視されている慢性疼痛性疾患でもRLSの合併はかなり多く、慢性疼痛もRLSと同様に夜間主体の日内分布を示す（RLSのように日中症状が完全に消失するわけではないが）こともわかっている<sup>24)</sup>。これらから、慢性経過するRLSにおいても中枢性感作がその増悪過程に関与している可能性が推定されるが、過去この点に注目した研究は行われていなかった。

今回われわれは、未治療RLS患者について、中枢性感作を評価するスケールCSI、RLS重症度スケール（International Restless Legs Syndrome Study Group scale：IRLS）、睡眠障害スケール（Pittsburgh Sleep Quality Index：PSQI）、抑うつスケール（Patient Health Questionnaire：PHQ-9）<sup>25)</sup>、簡易疼痛調査用紙（Brief Pain Inventory pain interference score：BPI）<sup>14)</sup>を自記させ、健常者との比較を行うとともに、RLS重症度が他の指標にどのように影響しているかという点について検討した。その結果、RLSでは健常者と比較してCSI得点が有意に高かった（総得点ならびに身体症状・感情障害のドメイン）。またRLS得点とCSI、PSQI、PHQ-9の得点は正の相関を示し、共分散構造解析の結果、IRLSによって表されるRLS重症度の上昇に伴ってCSIが上昇し、これに媒介されてPHQ-9によって表される抑うつ傾向が高まっていることが明らかになり、しかもこのプロセスはRLS重症化がもたらす睡眠障害の悪化が抑うつ傾向につながるという一般的な慢性不眠症にみられるプロセス<sup>26)</sup>よりも説明力が高いことがわかった（Fig. 4）。すなわち、慢性RLS病態においては中枢性感作が働いており、これが本疾患の抑うつ症状形成に重要な役割を果たしているものと考えられる。今後は、本疾患での中枢性感作が感覚閾値にどのような影響をもたらしているのか、定型的なRLS治療薬（中枢ドパミン作動薬や $\alpha 2\delta$ リガンド）が中枢性感作抑制性に働くのかどうかを明らかにすることが求められよう。

## 6. 慢性疼痛の中枢性感作のメカニズムとしての 中枢ミクログリア異常活性化仮説

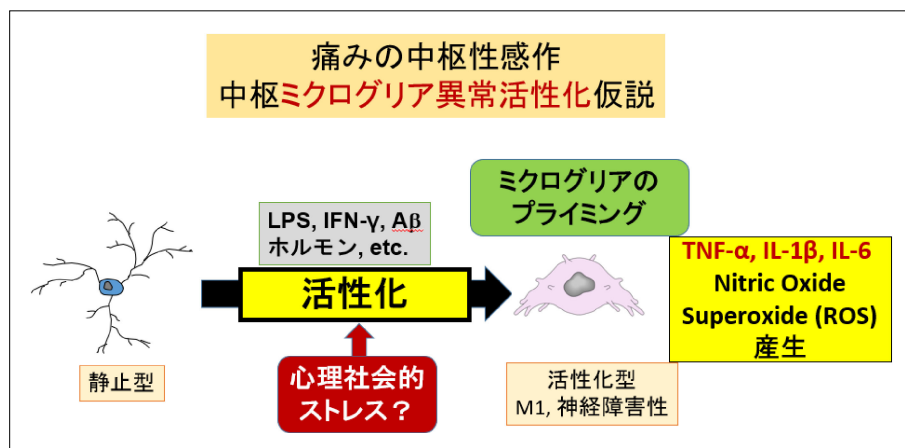
適切な医学的治療を受けても半年以上も持続・増悪する慢性の痛みを訴えて、九州大学病院の心療内科を紹介され受診する慢性疼痛患者は多く、全国各地から来院される。なかでも全身の痛み・疲労・睡眠障害やそのほかの多彩な自律神経失調症状に苦しむFM患者が増えてきている。そういった症例で、現在の生活環境でのストレスに加えて、幼少期・学童期・思春期・成年後の縦断的な情報と

しての環境のストレスを聴取すると、過干渉・低ケアの被養育体験、虐待、いじめられ体験、パワハラ、配偶者との交流不全やdomestic violence（DV）など、さまざまな脅威を感じる安心感のない環境に長く身を置いてきていることが理解されてきた。以上から、細井は慢性疼痛難治例では、幼少期のファーストヒット、学童期・思春期のセカンドヒット、成年後のサードヒットの3つの時点で心理学的ストレス要因が存在するという「慢性疼痛難治化のスリーヒット仮説」を提唱している<sup>27)</sup>。

これらの「力の強いものが弱いものを攻撃するストレス」は、動物実験では「社会的敗北ストレス」という言葉で表現され、脳機能の異常が惹起されることが報告されており、Japan Agency for Medical Research and Development（AMED）痛み研究プロジェクト（2017-2019年度「線維筋痛症と中枢性感作に関するトランスレーショナルリサーチ：精神神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発」細井、加藤、齊藤ら）でも、侵害受容性疼痛・神経障害性疼痛・FMの疼痛のいずれの動物モデルでも回復期に単発の社会的敗北ストレスをかけると痛みが増悪する現象を認めている（九州大学薬学研究院 齊藤・津田ら）。さらに、我々は、ヒト末梢血から単球を分離し2週間培養することで、誘導ミクログリア様細胞（human blood induced microglia-like cells：iMG）を作成する技術（九州大学精神神経科 加藤・扇谷ら）<sup>28)</sup>を用いて、FMのiMGで、adenosine triphosphate（ATP）の刺激後24時間でtumor necrosis factor（TNF） $\alpha$ の上昇があるという健常人と異なる反応があることを認めた（加藤・扇谷・細井ら）<sup>29,30)</sup>。さらに、線維筋痛症患者の幼少期からの心理社会的ストレス<sup>31)</sup>に関するN-vivoを用いた質的研究でも、前述したスリーヒット仮説に合致する知見が得られた（九州大学病院 村橋・細井ら）。

以上のように、幼少期から繰り返される社会的敗北ストレス（虐待・いじめ・パワハラなど）はその前後で生じた身体的痛みの増悪因子となり、何らかの中枢ミクログリア異常活性化を惹起し、臨床的に観察される慢性疼痛の中枢性感作が起こっているという仮説「慢性疼痛難治化の中枢ミクログリア異常活性化仮説」が想定される（Fig. 5）。この領域の研究はまだ端緒についたばかりであるが、現代の日常的な社会的問題である「強いものが弱いものをねじふせるストレス」の繰り返しが実際に脳に変容をもたらし、慢性疼痛という表現型となって、現代医療における重大な治療対象になっているという現象についてのさらなるエビデンスの蓄積が望まれる。

Fig. 5 Central microglial abnormal activity may play important role for intractable chronic pain.



### 7. 神経、精神、疼痛性疾患におけるCS

我々は神経、精神、疼痛性疾患におけるCSの役割を明らかにする目的で多施設研究を行った。獨協医科大学病院脳神経内科、精神科および麻酔科、関連施設である多数のペインクリニックを受診した種々の疾患患者551例、および健常人551例におけるCSについてCSI日本語版<sup>3)</sup>を用いて解析した。CSIは2つのパートに分かれ、CSI-AではCSに関連する症状をスコア化し、CSI-Bでは関連疾患のスクリーニングを行う。痛みの評価にはBPI<sup>4)</sup>を用い、抑うつ症状の評価にはPHQ-9を用いた<sup>25)</sup>。その結果、患者群では健常群よりもCSI-A scoreが高くCS関連疾患 (CSI-B) 数も有意に多かった。患者群においてCSのある群 (CSI-A≥40) ではない群よりも、女性が多く、若年で、CSI-B関連疾患数が多く、BPI, pain severity score, PHQ scoreが高かった。CSI-A score重症度別5群 (Subclinical, 0-29; mild, 30-39; moderate, 40-49; severe, 50-59; extreme, 60-100) の検討ではCSI-A scoreが高いほどBPI pain interference score, PHQ scoreが高く、CS関連疾患 (CSI-B) 数も有意に多かった (Fig. 6)。本研究により種々の疼痛性疾患においてCSは疼痛および抑うつ症状と深く関連することが示された。CSによる疼痛が関与する疾患では、中枢感作の重症度が共通病態として関与している可能性が示唆される。

### 8. CSSと疼痛の関係—リハビリテーション対象者の場合—

疼痛を除去・軽減することは、リハビリテーション医療 (以下リハ) の重要な目的の一つである。今日までに、運動療法による疼痛軽減に関する多くのエビデンスが蓄積されている。しかし、運動療法を適応したとしても、痛みが慢性化するケースも存在する。その要因には、情動的要因や身体イメージの変容が挙げられている<sup>32)</sup>。それに加えて、近年では、中枢性感作症候群の疼痛への影響も示唆されている。

そこで森岡らは、リハ対象者の中枢性感作症候群と心理因子の関係を調べた<sup>33)</sup>。対象はリハ外来受診患者20名であり、疼痛部位は頸部3名、腰部11名、肩部4名、膝部2名であった。中枢性感作症候群の評価としては、CSIを用いた。また、疼痛評価としてはShort-form McGill Pain Questionnaire-2 (SFMPQ2)、心理因子にはPain Catastrophizing Scale-4 (PCS)、Hospital Anxiety and De-

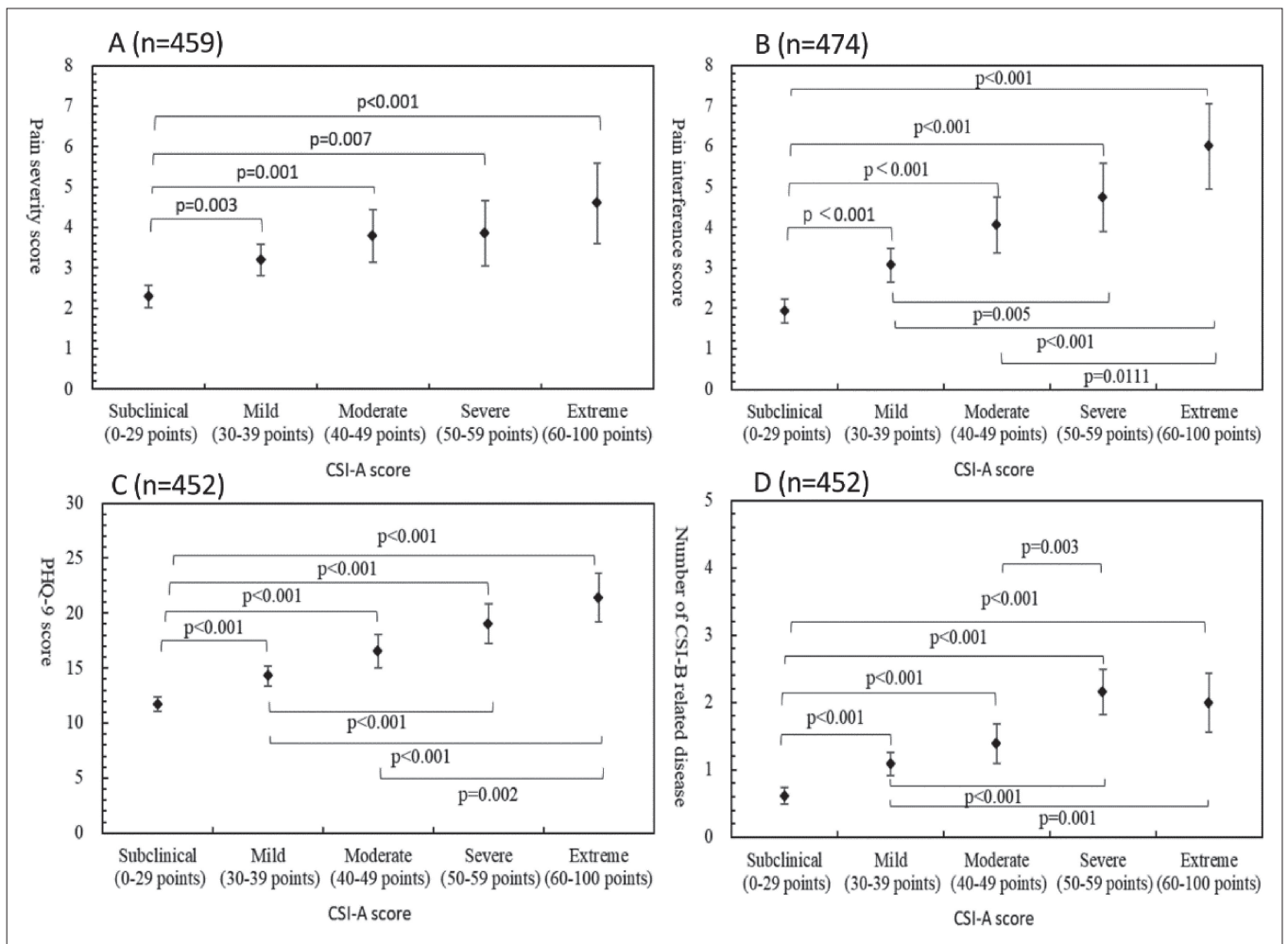
pression Scale (HADS不安、抑うつ)、Tampa Scale for Kinesiophobia-11 (TSK) を用いて評価した。独立変数をHADS (不安、抑うつ項目)、PCS、TSKの各心理因子、従属変数をSFMPQ2の合計値、媒介変数をCSIとし、ブートストラップ法による媒介分析を行った。その結果、各心理因子と疼痛強度における総合効果はPCS、HADS不安、抑うつ、TSKで認められたが、直接効果はPCSのみ認められ、他の心理因子では認められなかった。また、媒介変数をCSIとした間接効果は、PCS、HADS不安、抑うつで認められ、TSKでは認められなかった (Fig. 7)。結果を要約すると、心理因子は間接的に疼痛強度に関与しているが、実際には中枢性感作症候群が疼痛強度に直接的に影響することが示唆された。要するに、不安、抑うつ、破局的思考などの心理因子と疼痛強度の関係は、中枢性感作症候群によって媒介されることを証明した。

### 9. 過敏性腸症候群の中枢性感作病態

#### 中枢性感作病態に現れる脳腸相関

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) で最も重要な症状である腹痛<sup>34)</sup>は最終的には脳内プロセッシングを受けて自覚される。ここから、IBSにおける脳内プロセッシングが研究されている<sup>35)</sup>。IBSの脳波は福土らが世界初で報告し、power spectraならびにtopogramにおいてβ-power増強、α-power減衰を見出した<sup>36)</sup>。消化管腔の刺激は延髄の孤束核で転写因子c-fosの遺伝子発現を起し、さまざまな神経伝達物質の合成酵素の脳内遺伝子発現を惹起する。positron emission tomography (PET) あるいは機能的核磁気共鳴法 (functional MRI) を用いた検討により、大腸伸展刺激時のヒト消化管知覚の脳内プロセッシングと神経伝達が明らかになりつつある<sup>37, 38)</sup>。これらの脳機能画像を用いて大腸伸展刺激時の局所脳血流量の変化を見ると、健常者で見られる視床、島、前帯状回、扁桃体、前頭前野の賦活が、IBS患者ではさらに亢進している<sup>35)</sup>。これらの脳内の責任部位を繋ぐネットワークの感作がIBS患者に見られる内臓知覚過敏の重要な原因と考えられる<sup>39, 40)</sup>。更に、これらの脳機能の変化がIBSが高頻度でうつ、不安、身体化という心理的異常を呈する最も重要な要因と推定される。

消化管からの信号は脊髄神経の感覚neuronが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角neuronに信号を伝える<sup>41)</sup>。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する<sup>41)</sup>。ここから、島、

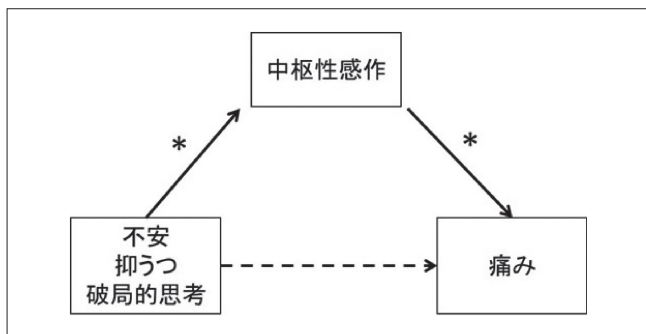


**Fig. 6** Relationship between clinical parameters and CSI-A score groups in the patients

Error bar indicates the 95% confidence interval.

CSI : Central sensitization inventory ; PHQ-9 : Patient health questionnaire

Using ANCOVA and post hoc comparison with the Bonferroni test after adjustment for sex, age, BMI, smoking, alcohol, caffeine, and A and B plus CSS-related diseases on CSI-B ; C plus CSS-related diseases on CSI-B, BPI pain interference score, and BPI pain severity score ; and D plus PHG-9 score, pain severity score, and pain interference score.



**Fig. 7** Mediation effect of CSS in a psychological factor and pain Anxiety and depression as psychological factor are related to HADS and catastrophic thought is related to PCS. On the other hand, CS are related to CSI and pain related SFMPQ2.

When CSI is a set as parameter, the direct correlation between psychological factor and SFMPQ2 disappeared and correlation is appeared indirectly via CSI.

前帯状回, 前頭前野に信号が投射され, 刺激強度が高い場合か, 感覚閾値が低ければ内臓知覚を起こす<sup>41)</sup> (Fig. 8). これらの中枢の賦活は中心灰白質の下行性痛覚抑制系を賦活し, 内因性 opioid, noradrenaline neuron, serotonin neuron を介して内臓知覚を抑制する<sup>42)</sup>. IBSの腹痛にしばしば抗うつ薬が有効であるのは, 部分的にはこの経路を介している<sup>39)</sup>.

1) 消化管炎症・腸内細菌から中枢感作に至る病態

動物において消化管炎症と消化管機能異常の繋がりが証明されている. 炎症性腸疾患のモデルである trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) 腸炎と反復消化管伸展刺激の二重負荷により, 内臓知覚過敏を誘導できるが, これは corticotropin-releasing hormone (CRH) 拮抗薬により改善する<sup>40)</sup>. また, IBS患者の大腸粘膜では上皮内リンパ球, CD3+細胞, CD25+細胞が増加し, 免疫賦活状態にある. これらは, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-12の上昇, IL-10の低下などのサイトカイン異常も伴



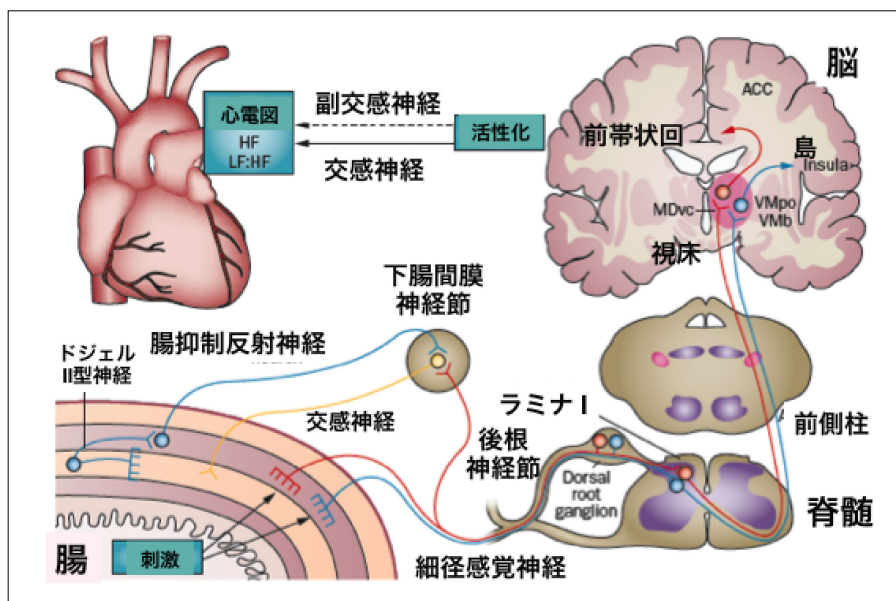


Fig. 8 Brain-gut interactions on the visceral pain pathway

Weak mechanical stimulation to the lower gastrointestinal tract evokes peristalsis but moderate one stimulates Dogiel type II neurons and intestinofugal neurons which make negative feedback loop with the postganglionic sympathetic neurons. Intraluminal pressure of the gut is thus suppressed within the homeostatic limit. If the intraluminal pressure exceeds the normal level, the fine afferent neurons which ascend the sympathetic nervous system and dorsal root ganglia fire and conduct the excitation to the second order neurons in the lamina I of the dorsal horn of the spinal cord. Lamina I neurons ascend the spinothalamic and/or spinoreticular tracts. Thalamus is then activated and the pain signal is spread to the insula, anterior cingulate cortex, and the prefrontal cortex. Lamina I neurons also activate the parabrachial nucleus which eventually stimulate the central nucleus of the amygdala and hypothalamus. Reused from the reference 8 : Fukudo S. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10 : 569-571, 2013. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited.

う<sup>39)</sup>。また、肥満細胞の数が増加し、腺管上皮間の神経線維、transient receptor potential cation channel subfamily V member 1陽性線維が増生している<sup>39, 40)</sup>。IBS患者由来の大腸粘膜の培養上清を感覚神経に添加すると著しい発火が観察され、これは5-HT<sub>3</sub>拮抗薬、ヒスタミンH<sub>1</sub>-H<sub>3</sub>拮抗薬、protease inhibitorの前投与によって抑制される<sup>39, 40)</sup>。IBSの病態の源流としての腸内細菌とその産生物質の関与が示されている<sup>43)</sup>。腸内細菌が神経伝達物質の代謝ならびにグリアの活性化に関与してIBSの中枢性感作の原因を作る可能性も濃厚である。IBSでは、疼痛抑制に関与する右背外側前頭前野の活性が減弱している<sup>40)</sup>。

## 2) 脳腸相関の調整

IBSの治療としては、下痢型IBSに対する5-HT<sub>3</sub>拮抗薬、便秘型IBSに対する5-HT<sub>4</sub>刺激薬、Cl-channel-2賦活薬、cyclic guanosine monophosphate賦活薬が開発されている<sup>39, 40)</sup>。中等症から重症のIBSに対しては、内臓知覚閾値上昇作用など中枢の神経伝達を調整する抗うつ薬に利点があり、認知行動療法や催眠療法などの心理療法の有効性が示されている<sup>39, 40)</sup>。われわれは、右背外側前頭前野の反復経頭蓋磁気刺激により、内臓感覚を変容させる試みを実施している。

IBSは医学の中でも最もexcitingな領域の一つになっている。IBS

を軸にした診療と研究は、脳科学とゲノム・プロテオーム・マイクロバイオーム科学の急速な進歩と同一軌上にあり、心身医学を推進する主題として今後更に重視されるであろう。CSはその病態形成の鍵となる現象と考えられ、今後の解明が急務である。

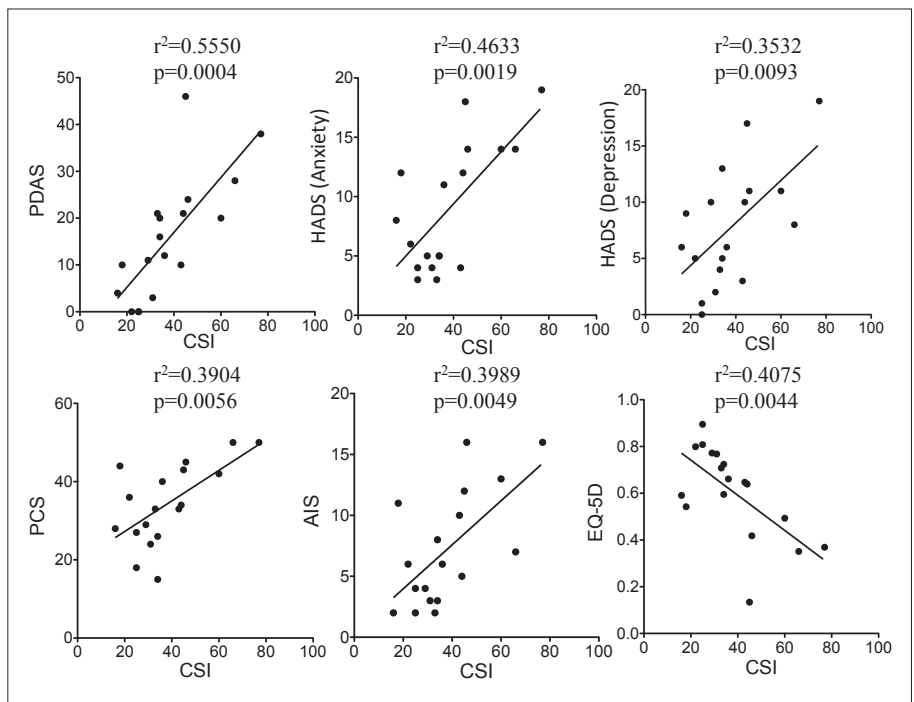
## 10. 悪性新生物とCSS

悪性新生物とCSSに関する研究は、比較的予後が保たれる女性乳がんサバイバーを対象としたものがある。Groefら<sup>44)</sup>は術後1年を経過した慢性痛を有する164人の乳がん患者にCSIを施行したところ、38%の患者がカットオフ値である40ポイントを超えており、CSI値に影響を与える因子は治療(手術、抗がん剤、放射線)の内容ではなく、痛みの強さであることを明らかにした。Manfuku<sup>10)</sup>らは術後乳がんで痛みを伴う群(42人)、伴わない群(51人)と健常群(47人)に対し同様にCSIを行った。結果、CSI値は痛みを伴う群で有意に高く、EuroQol 5-dimension questionnaireによる健康関連QOLとCSI値との間に負の相関があることを指摘した。これらのことはがん患者における慢性疼痛の発症に中枢感作が寄与していることを示唆する。

また、Akkayaら<sup>45)</sup>は101人の術後乳がんを対象に、CSSの一疾患である線維筋痛症(Fibromyalgia; FM)との関係について調査を

**Fig. 9** CS and chronic pain in orafacial area

Relationship between CSI and other parameter. Pain intensity, disease duration, PSEQ did not have significant correlation to CSI. On the other hand, depression, PCS, EQ-5D, the AIS was a significant correlation to anxiety of PDAS, HADS.



行った。これによると、FMの分類基準（1990）を満たす患者（10人）はThe European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30を用いた評価において、負の相関があることが示された。Schrierら<sup>46)</sup>はFMの分類基準（1990）を満たす40人の乳がん患者と40人の健常群を対象に調査を行ない、FM患者は健常群と比較してSheehan Disability Scaleによる生活技能の低下が認められることを報告した。特にFM群において、FMの疼痛や生活技能を包括的に評価するThe Fibromyalgia Impact Questionnaireを指標とした障害の高さとHamilton questionnaire for Depression and Anxietyとの間で強い相関があり、がんを併存するFMの患者について、QOLの低さや情動面の障害があることを述べている。

以上の調査結果は、がん患者におけるCSS（特にFM）の合併が、QOLの低下や抑うつ・不安に影響をおよぼす可能性を示している。ただしFMを対象とした調査について、FMの症状である疼痛や消化器症状、倦怠、膀胱炎様症状は、がんに関連する手術や放射線治療、化学療法によっても生じる上、がん患者は高い頻度で抑うつや不安を有していることから、その症状がFMに由来するものなのかどうか判断が難しいという指摘があり<sup>47)</sup>、腫瘍学、神経学、疼痛学、精神医学など多方面からの視点を持った評価が今後の課題であろう。

### 11. 口腔顔面領域の慢性疼痛におけるCS

CSIで挙げられている中枢過敏症候群の疾患には口腔顔面領域の慢性疼痛である顎関節症が含まれる。それ以外にもCSが関与すると思われる口腔顔面領域の慢性疼痛疾患はいくつかあり、病態が明瞭でないものも多い。慢性疼痛に対するCSI評価は、他の心理評価項目も含めた研究がいくつか散見されるが、口腔顔面領域の慢性疼痛に特化した報告は渉猟した限りない。

一方、痛みは中枢神経系の機能変化を引き起こし、その結果として情動、認知、行動などにも広範囲に影響することが知られている。

この様な視点から<sup>48)</sup>、当センターでは痛みのみならず患者の心理背景も含めた全般的な評価を以前より行なってきた。その主なものは、疼痛強度としてNumerical Rating Scale (NRS)、痛みの破局的思考を評価するPain Catastrophizing Scale (PCS)、不安や抑うつを評価するHospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、痛みによる生活障害を評価するPain Disability Assessment Scale (PDAS)、自己効力感を評価するPain Self-Efficacy Questionnaire (PSEQ)、QOLを評価するEuroQual 5 Dimensions (EQ-5D)、睡眠を評価するAthens Insomnia Scale (AIS)などの自己記入式質問票を用いて実施している。

そこで本研究では、口腔顔面領域の慢性疼痛患者を対象にCSIを実施し、各評価項目との関連性を検討することで、口腔顔面痛における中枢神経感作の特徴を明らかにすることを目的とした。

2018年10月から2019年11月までの期間に口腔顔面痛を主訴として愛知医科大学痛みセンターを受診し、CSIを含む全ての質問紙を実施した患者18名を対象とした。男女比は男性1名、女性17名、年齢は60.3±12.8歳（平均±S.D）であった。評価項目は年齢、罹病期間、NRS（最大、最小、平均、受診時）、HADS、PCS、PDAS、PSEQ、EQ-5D、AISとした。これらの評価項目を説明変数とし、CSIを目的変数として線形回帰分析を実施した。統計解析にはPrism5 for Mac ver.5.0cを用いた。

対象患者の疾患名としては、バーニングマウス症候群（舌痛症）、顎関節症、非菌原性菌痛が主なものであった。CSIと各種評価項目における相関分析では、各疼痛強度、罹病期間、PSEQはCSIと有意な相関はなかった。一方で、PDAS、HADSの不安と抑うつ、PCS、EQ-5D、AISは有意な相関関係にあった（Fig. 9）。

本結果において、口腔顔面痛患者におけるCSIは罹病期間や疼痛強度とは関連性が低い一方、HADSやPCSといった心理面における評価との関連性が認められた。すなわち、CSIのスコアは痛みの心

理的側面において関連性が高いことを示唆している。

しかし、CSIの質問項目は元々CSSの症状に合わせて作成されたものである。その中には冒頭に述べた顎関節症や、FM、慢性疲労症候群、過敏性腸症候群といった疾患の症状が列挙されている。そのため、CSIによる評価は必ずしもConditioned Pain Modulationや感覚誘発電位などといった生理指標と一致しない。

したがって、CSの病態を考えるためにはCSIだけでなく、種々の生理学的指標も同時に測定し、総合的に判断する必要がある。

## 12. 地域高齢者のCSに影響する要因： そのケアを目指すための予備調査

CSは疼痛性の疾患や過敏性腸症候群、慢性疲労症候群などの機能性疾患との関連が指摘されてきている。通常はそれほど痛みとは思えないような痛みなどの感覚が中枢で感作され、増幅されて認識されるものである。CSの症状に特有なものではなく、多彩で多様な訴えが特徴であり、原因不明の不定愁訴として扱われやすい<sup>49, 50)</sup>。また治療への要求性が高く、心気的な傾向も取りやすい<sup>51)</sup>。このような症候の特徴は高齢者の身体症状の訴えと多く共通しているが高齢者のCSについてはほとんど検討されていない。著者らの一人橋詰は、高齢者におけるCSの実態を把握し、CSに影響する要因を検討するための調査をおこなった。東京都のある地域の65歳以上の高齢者に郵送で研究への参加をよびかけ、調査に協力を得た768名を対象とし、CSIの合計スコアと認知機能、運動機能、社会的機能との関連について検討をおこなった。結果として、CSと認知機能には有意な相関は認められなかった。運動機能の関係性は高く、運動習慣をもっていない人ほどCSは高い傾向が示された。また、少なくとも月に一回は会ったり、話したりする友人がいるなど周りに頼れる人がいるほどCSは有意に低いことが示された。さらに、生きがいをもっている高齢者はCSが有意に低かった。

この調査は縦断的な研究ではなく横断的な研究であるので、因果関係は特定できない。しかし、従来、高齢者では、周囲との結びつきや生きがいは、うつ病との関連因子とされてきたが、中枢性感作の発現においても重要な役割を示すことが示唆され今後の患者ケアの方略となる可能性がある。

## 結 論

前述したとおり、慢性的な痛みを主訴とする患者の中には、疼痛以外にも器質的要因では説明することができない疲労、睡眠障害、頭痛、不安や抑うつなどの症状を複数訴える患者が存在する。このような症状にCSがその病態に関与する可能性が示唆され、CSSという包括的な疾患概念が提唱されている。しかし、わが国ではこの概念に関する啓発はほとんどされていない。そこでわれわれは厚生労働省科学費難治性疾患政策研究事業補助金をいただきCSおよびCSSの疫学、基礎・臨床的な位置付けさらには患者のケアにむけての研究を行ってきた。一方で、本総説は班研究の各班員の研究結果を示したもので、必ずしもまとまりがない点に限界がある。しかし、今までは疾患縦断的に診断治療がおこなわれてきた難治性疾患を横断的にみたという意味でもわれわれの研究の結果はこれの一部ではあるが解明し、またその治療法には至らぬまでも、患者ケアに繋がる方略を示せたものと考えられる (Fig. 10)。今後更なる研究が必要と思われることはいうまでもない。



Fig. 10 Poster for enlightenment of CSS

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体は以下の通り

平田幸一

講演料：アツヴィ合同会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー株式会社、MSD株式会社

福土 審

講演料：アステラス製薬株式会社、マイラインEPD合同会社、EAファーマ株式会社

研究費・助成金などの総額：花王株式会社、ゼスプリ株式会社、株式会社ツムラ、ピオフェルミン製薬株式会社

柳原万里子

企業などが提供する寄付講座：フィリップス・レスピロニクス合同会社、株式会社小池メディカル

井上雄一

講演料：エーザイ株式会社、アステラス製薬株式会社  
研究費・助成金などの総額：武田薬品工業株式会社

奨学（奨励）寄付などの総額：フィリップス・レスピロニクス合同会社

企業などが提供する寄付講座：フィリップス・レスピロニクス合同会社、株式会社小池メディカル

西原真理

講演料：日本イーライリリー株式会社、塩野義製薬株式会社

## 謝 辞

この研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「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それによる患者ケアの向上」（研究代表者 平田幸一）の助成によって行われた。

本研究にご協力いただいた方々へ深謝いたします（敬称略）。

獨協医科大学 脳神経内科 谷佐苗, 相馬香織

獨協医科大学麻酔科 山口重樹, 篠崎未緒, 木村嘉之, 濱口眞輔,

沼田祐貴, 小松崎誠, 佐藤雄也

大久保クリニック 大久保義則

日光医療センター 緑川由紀夫

与倉ペインクリニック 鬼川宏敏

佐野厚生総合病院 小林俊哉

古賀赤十字病院 加藤幸子

痛み的一条診療所 滝口鉄郎

壬生東診療所 篠原昌之

真岡西部クリニック 趙達来

小柳ペインクリニック 松本勉

鷺谷病院 北島敏光

富永病院脳神経内科・頭痛センター 菊井祥二

九州大学病院 心療内科 村橋明子

九州大学病院 心療内科・集学的痛みセンター 安野広三

九州大学病院 精神科神経科・集学的痛みセンター 加藤隆弘

名古屋市立大学大学院 医学研究科 統合解剖学 扇谷昌宏

九州大学 大学院薬学研究院 臨床薬学部門 ライフイノベーション

分野 齊藤秀俊

九州大学 大学院薬学研究院 臨床薬学部門 ライフイノベーション

分野 津田 誠

本稿の研究成果の一部は、AMEDの課題番号JP17ek0610015, JP18ek0610015, JP19ek0610015の支援を受けた（細井昌子）。

## 文 献

- 1) Latremoliere A, Woolf CJ : Central sensitization : a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 10 : 895-926, 2009
- 2) Woolf CJ : Central sensitization : implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152 : 2-15, 2011
- 3) Neblett R, Cohen H, Choi Y et al : The Central Sensitization Inventory (CSI) : establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain* 14 : 438-445, 2013
- 4) Yunus MB : The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. *Pain Res Treat* 2012 : 584573, 2012
- 5) Littlejohn G, Guymer E : Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Semin Immunopathol* 40 : 291-300, 2018
- 6) Staud R : Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev* 11 : 109-115, 2015
- 7) Jones GT : Psychosocial Vulnerability and Early Life Adversity as Risk Factors for Central Sensitivity Syndromes. *Curr Rheumatol Rev* 12 : 140-153, 2016
- 8) Tanaka K, Nishigami T, Mibu A et al : Validation of the Japanese version of the Central Sensitization Inventory in patients with musculoskeletal disorders. *PLoS One* 12 : e0188719, 2017
- 9) Williams DA : Cognitive - Behavioral Therapy in Central Sensitivity Syndromes. *Curr Rheumatol Rev* 12 : 2-12, 2016
- 10) Manfuku M, Nishigami T, Mibu A et al : Comparison of central sensitization-related symptoms and health-related quality of life between breast cancer survivors with and without chronic pain and healthy controls. *Breast Cancer* 26 : 758-765, 2019
- 11) Mibu A, Nishigami T, Tanaka K et al : Difference in the impact of central sensitization on pain-related symptoms between patients with chronic low back pain and knee osteoarthritis. *J Pain Res* 12 : 1757-1765, 2019
- 12) Tanaka K, Murata S, Nishigami T et al : The central sensitization inventory predict pain-related disability for musculoskeletal disorders in the primary care setting. *Eur J Pain* 23 : 1640-1648, 2019
- 13) Nishigami T, Tanaka K, Mibu A et al : Development and psychometric properties of short form of central sensitization inventory in participants with musculoskeletal pain : A cross-sectional study. *PLoS One* 13 : e0200152, 2018
- 14) Uki J, Mendoza T, Cleeland CS et al : A brief cancer pain assessment tool in Japanese : the utility of the Japanese Brief Pain Inventory—BPI-J. *J Pain Symptom Manage* 16 : 364-373, 1998
- 15) Tanaka K, Nishigami T, Mibu A et al : Cutoff Value for Short Form of Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*, 2019
- 16) Shiina T, Takashima R, Pascual-Marqui RD et al : Evaluation of Electroencephalogram Using Exact Low-Resolution Electromagnetic Tomography During Photoc Driving Response in Patients with Migraine. *Neuropsychobiology* 77 : 186-191, 2019
- 17) Obermann M, Yoon MS, Dommès P et al : Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine : a population-based study. *Cephalalgia* 27 : 504-509, 2007
- 18) Barbanti P, Aurilia C, Dall'Armi V et al : The phenotype of migraine with unilateral cranial autonomic symptoms documents increased peripheral and central trigeminal sensitization. A case series of 757 patients. *Cephalalgia* 36 : 1334-1340, 2016
- 19) Riesco N, Perez-Alvarez AI, Verano L et al : Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine : Usefulness of a new scale. *Cephalalgia* 36 : 346-350, 2016
- 20) Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ : Cranial autonomic symptoms in pediatric migraine are the rule, not the exception. *Neurology* 81 : 431-436, 2013
- 21) Lovati C, Giani L, Castoldi D et al : Osmophobia in allodynic migraineurs : cause or consequence of central sensitization? *Neurol Sci* 36(Suppl 1) : 145-147, 2015
- 22) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M et al : Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 23 : 2363-2369, 2008
- 23) Karroum EG : Painful Willis-Ekbom disease : unbearable and distinct form of restless legs? *Scand J Pain* 19 : 429-431,

- 2019
- 24) Winkelman JW, Gagnon A, Clair AG : Sensory symptoms in restless legs syndrome : the enigma of pain. *Sleep Med* 14 : 934-942, 2013
- 25) Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K et al : The patient health questionnaire, Japanese version : validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. *Psychol Rep* 101 : 952-960, 2007
- 26) Okajima I, Komada Y, Nomura T et al : Insomnia as a risk for depression : a longitudinal epidemiologic study on a Japanese rural cohort. *J Clin Psychiatry* 73 : 377-383, 2012
- 27) 細井昌子, 柴田舞欧, 安野広三ほか(ed) : 久山町研究. 心療内科臨床から慢性痛難治化のスリーヒット理論まで. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2015, pp674-680
- 28) 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 細井昌子ほか : 疼痛におけるミクログリア仮説解明のための橋渡し研究—ヒト末梢血由来ミクログリア様細胞 (iMG細胞) の臨床研究応用—. *細胞* 48 : 369-372, 2016
- 29) Ohgidani M, Kato TA, Hosoi M et al : Fibromyalgia and microglial TNF- $\alpha$  : Translational research using human blood induced microglia-like cells. *Sci Rep* 7 : 11882, 2017
- 30) 扇谷昌宏, 細井昌子, 加藤隆弘ほか : 線維筋痛症のトランスレーショナル研究 : ミクログリア過剰活性化とTNF- $\alpha$ . *日臨* 76 : 1937-1942, 2018
- 31) 細井昌子 : 線維筋痛症患者の心理社会的ストレス : 日本におけるナラティブアプローチからのキーワード. *日臨* 76 : 1999-2006, 2018
- 32) Hirakawa Y, Hara M, Fujiwara A et al : The relationship among psychological factors, neglect-like symptoms and postoperative pain after total knee arthroplasty. *Pain Res Manag* 19 : 251-256, 2014
- 33) Shigetoh H, Tanaka Y, Koga M et al : The Mediating Effect of Central Sensitization on the Relation between Pain Intensity and Psychological Factors : A Cross-Sectional Study with Mediation Analysis. *Pain Res Manag* 2019 : 3916135, 2019
- 34) Lacy BE, Mearin F, Chang L et al : Bowel disorders. *Gastroenterology* 150 : 1393-1407, 2016
- 35) Tillisch K, Mayer EA, Labus JS : Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 140 : 91-100, 2011
- 36) Fukudo S, Nomura T, Muranaka M et al : Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study. *J Clin Gastroenterol* 17 : 133-141, 1993
- 37) Kano M, Muratsubaki T, Van Oudenhove L et al : Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 7 : 12425, 2017
- 38) Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M et al : Differential Activation in Amygdala and Plasma Noradrenaline during Colorectal Distention by Administration of Corticotropin-Releasing Hormone between Healthy Individuals and Patients with Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One* 11 : e0157347, 2016
- 39) Enck P, Aziz Q, Barbara G et al : Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2 : 16014, 2016
- 40) Fukudo S, Kaneko H, Akiho H et al : Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 50 : 11-30, 2015
- 41) Fukudo S : IBS : Autonomic dysregulation in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10 : 569-571, 2013
- 42) Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM : Principles of Neural Science, McGraw-Hill, New York, 2013
- 43) Tana C, Umesaki Y, Imaoka A et al : Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 22 : 512-519, e114-515, 2010
- 44) De Groef A, Meeus M, De Vrieze T et al : Unraveling Self-Reported Signs of Central Sensitization in Breast Cancer Survivors with Upper Limb Pain : Prevalence Rate and Contributing Factors. *Pain Physician* 21 : E247-E256, 2018
- 45) Akkaya N, Atalay NS, Selcuk ST et al : Frequency of fibromyalgia syndrome in breast cancer patients. *Int J Clin Oncol* 18 : 285-292, 2013
- 46) Schrier M, Amital D, Arnsen Y et al : Association of fibromyalgia characteristics in patients with non-metastatic breast cancer and the protective role of resilience. *Rheumatol Int* 32 : 3017-3023, 2012
- 47) Tanriverdi O : Is a new perspective for definition and diagnostic criteria of fibromyalgia in early stage cancer patients necessary? *Med Hypotheses* 82 : 433-436, 2014
- 48) Woolf CJ, Salter MW : Neuronal plasticity : increasing the gain in pain. *Science* 288 : 1765-1769, 2000
- 49) Inoue M, Ushida T, Inoue S et al : Analysis of Follow-Up Data From an Outpatient Pain Management Program for Refractory Chronic Pain. *J Orthop Sci.* 22 : 1132-1137, 2017
- 50) Nijs J, Malfliet A, Ickmans K et al : Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain : an update. *Expert Opin Pharmacother* 15 : 1671-1683, 2014
- 51) 滝本佳子, 西島 薫, 森 梓ほか : ストレス時の多飲による意識障害と全身痛を主症状とする中枢神経感作性症候群の治療経験. *日ペインクリニック会誌* 23 : 1-4, 2016

## The explanation of a role of the central sensitization in the refractory disease patients with various type of symptoms and an improvement of the patients care

Koichi HIRATA<sup>\*1</sup>, Keisuke SUZUKI<sup>\*1</sup>, Yasuo HARUYAMA<sup>\*2</sup>, Gen KOBASHI<sup>\*2</sup>, Yoshinori SAEKI<sup>\*3</sup>, Masako HOSOI<sup>\*4</sup>, Shin FUKUDO<sup>\*5</sup>, Mariko YANAGIHARA<sup>\*6</sup>, Yuichi INOUE<sup>\*6</sup>, Makoto NISHIHARA<sup>\*7</sup>, Hironori SAISU<sup>\*7</sup>, Shu MORIOKA<sup>\*8</sup>, Tomohiko NISHIGAMI<sup>\*9</sup>, Daisuke DANNO<sup>\*10</sup>, Takao TAKESHIMA<sup>\*10</sup>, Masahiro HASHIZUME<sup>\*11</sup>, Kazuaki HASHIMOTO<sup>\*11</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Neurology, Dokkyo Medical University

<sup>\*2</sup>Department of Public Health, Dokkyo Medical University School of Medicine

<sup>\*3</sup>Division of Palliative Therapy, The Cancer Institute Hospital of JFCR

<sup>\*4</sup>Department of Psychosomatic Medicine and Multidisciplinary Pain Center, Kyushu University Hospital

<sup>\*5</sup>Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>\*6</sup>Japan Somnology Center, Institute of Neuropsychiatry ; Department of Somnology, Tokyo Medical University

<sup>\*7</sup>Multidisciplinary Pain Center, Aichi Medical University

<sup>\*8</sup>Graduate School of Health Sciences, Kio University

<sup>\*9</sup>Department of Physical Therapy, Faculty of Health and Welfare, Prefectural University of Hiroshima

<sup>\*10</sup>Tominaga Hospital, Neurology and Headache Center

<sup>\*11</sup>Department of Psychosomatic Medicine, Toho University School of Medicine

We here review epidemiology, basic and clinical perspective, and pathophysiology of central sensitization in refractory diseases and summarize our researches for care of those patients. This review and our researches were supported by Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. This review consists of study results obtained

from each research group. We have shown central sensitization has some important role in various diseases, especially refractory diseases. We hope our cross-sectional study results may help patient care and may in part clarify the role of central sensitization in refractory diseases, which will be the basis for future research.