

令和 7 年 5 月 22 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K08551

研究課題名（和文）リウマチ性疾患における自覚症状に神経可塑性が及ぼす影響の検討

研究課題名（英文）the impact of neuroplasty on subjective symptoms in rheumatic diseases

研究代表者

野田 健太郎（Noda, Kentaro）

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：30547914

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究においては神経の可塑的变化とリウマチ性疾患の自覚症状を明らかにするためリウマチ性疾患における筋組織の炎症細胞の局在と筋組織の感覚神経支配の分布と筋痛との関連、関節リウマチ、シェーグレン症候群患者における中枢性感作の頻度を検討した。その結果、筋膜、筋束間の血管周囲に感覚神経が分布し、その近傍に炎症細胞が浸潤する場合筋痛が生じやすいことが明らかとなった。また、D2T-RA患者においては軽度の中枢性感作を呈する頻度が高いこと、シェーグレン症候群患者では中枢性感作の頻度が高いことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋膜、筋肉の神経支配と炎症細胞浸潤の部位との関係を考慮することでリウマチ性疾患における筋痛の機序の理解が深まることが期待される。また、本邦における関節リウマチ、シェーグレン症候群における中枢性感作の頻度、臨床的特徴が明らかとなった。本研究結果によりリウマチ性疾患における中枢性感作による症状の周知と理解が深まると共に、今後、中枢性感作の成因の解明が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to elucidate the relationship between neural plasticity and subjective symptoms in rheumatic diseases. Specifically, we investigated the localization of inflammatory cells in muscle tissue, the distribution of sensory nerve innervation in muscle tissue, and their association with myalgia in rheumatic diseases. Additionally, we examined the prevalence of central sensitization in patients with rheumatoid arthritis (RA) and Sjogren's syndrome. Our findings revealed that sensory nerves are distributed around blood vessels in the fascia and interfascicular muscle spaces, and the presence of inflammatory cell infiltration in close proximity to these nerves is associated with the development of myalgia. Furthermore, we found that patients with difficult-to-treat RA (D2T-RA) frequently exhibited mild central sensitization, and that central sensitization was highly prevalent in patients with Sjogren's syndrome.

研究分野：リウマチ・膠原病学

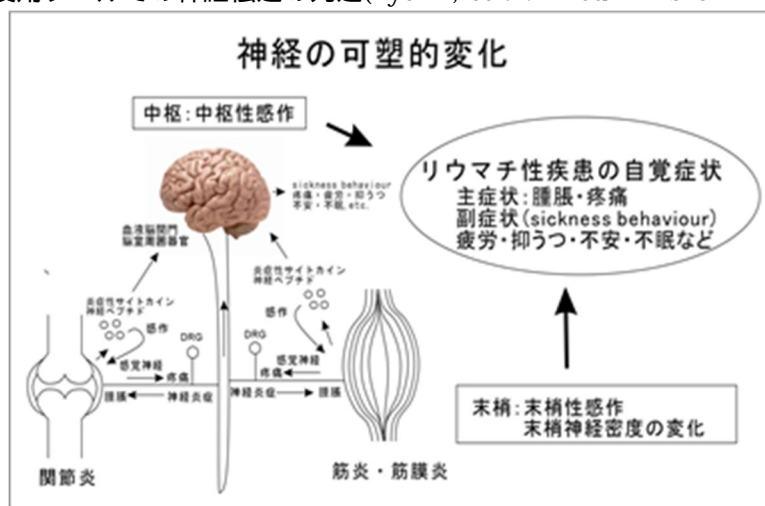
キーワード：関節リウマチ シェーグレン症候群 中枢性感作 皮膚筋炎 全身性エリテマトーデス 筋膜炎 筋痛 感覚神経

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

リウマチ性疾患は関節や筋肉などの筋骨格系臓器に疼痛やこわばり生じる疾患群である。その一部は免疫異常を背景とし、関節や筋肉に炎症が生じることにより関節痛や筋痛を呈する。したがって、局所の炎症による腫脹、疼痛がリウマチ疾患の主症状である。一方、炎症部より産生される様々な炎症性サイトカインは末梢神経、中枢神経における血液脳関門や脳室周囲器官を介し、疲労、抑うつ、不安、睡眠障害などの sickness behavior (副症状)を引き起こす。抗リウマチ薬や免疫抑制剤等の免疫疾患に対する治療の進歩により主症状、副症状のコントロールが可能となってきた。しかし、実臨床においてはこれらの治療にもかかわらず、炎症のコントロールが難渋するケースや炎症の程度に比し副症状を中心とした自覚症状がきわめて強いケースはしばしば経験する。神経系は炎症や構造変化などの外的刺激に対し、常に末梢、中枢レベルにおいて機能的・構造的変化が生ずる。この神経系の機能的・構造的変化は神経の可塑的变化といわれるが、上記に述べたリウマチ性疾患の自覚症状の一部は神経の可塑的变化で説明できる。例えば、末梢神経において、関節リウマチ(RA)滑膜における感覚神経密度の増加が疼痛の増悪や神経炎症を介した腫脹の悪化に関連する可能性が報告されている(Pongratz G, et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:117-26)。また、関節腫脹部において疼痛閾値が低下(末梢性感作)することや、中枢神経において脊髄後角レベルでの神経伝達の亢進(Lyer P, et al. *Rheum Dis Clin N Am.* 2021;47:229-244)、大脳の感覚受容野の機能・構造的な変化、下行性疼痛抑制系の機能減弱(中枢性感作)が生じ、疼痛、疲労に関与する(Schrept A et al, *Nat Commun.* 9:2243 2019)ことなど報告されている。以上より神経系に対する介入がリウマチ性疾患の難治性の自覚症状を改善する可能性があると考えられる。しかし、リウマチ性疾患において神経の可塑的变化に着目した研究は非常に少なく、本邦ではほぼ行われていない。



### 2. 研究の目的

神経可塑性がリウマチ性疾患の自覚症状に及ぼす影響の検討し、これらの介入によりリウマチ性疾患の難治性自覚症状を改善させるための道筋を立てることが目的である。そのため以下を検討することとした。

リウマチ性疾患における筋膜炎、筋における神経密度変化と臨床症状の関連を検討する。  
関節リウマチ・シェーグレン症候群における中枢性感作の頻度、関連する臨床因子を明らかにする。

### 3. 研究の方法

自己免疫疾患に合併した筋・筋膜炎病変における筋痛と炎症細胞浸潤、感覚神経分布の関連の検討

2010年1月から2020年12月に当院当科において *en bloc* 生検を行った全身性エリテマトーデス(SLE)8例、多発筋炎(PM)8例、計16例において炎症細胞浸潤の分布を検討した。

次に substance P の免疫染色を行い、substance P 陽性神経線維の筋肉、筋膜における分布を検討した。最後に炎症細胞、substance P 陽性線維の分布と筋痛との関連を検討した。

関節リウマチ、シェーグレン症候群における中枢性感作の検討

1) Central sensitization inventory を用いた D2T-RA における中枢性感作の特徴の検討  
2017年5月～2018年10月に当科通院中の関節リウマチ患者240例(男性63例、女性177例)を対象とした。D2T-RA は EULAR の定義により後方視的に診断した。CS による症状 (central sensitivity syndrome: CSS) を CSI で評価し、D2T-RA における CS の頻度と特徴を検討した。

2) シェーグレン症候群における中枢性感作症候群の検討  
2021年10月から2024年10月に東京慈恵会医科大学附属病院 リウマチ・膠原病内科へ通院していた厚生労働省研究班による1999年改定診断基準または2017年ACR/EULAR診断基準を満たす一次性シェーグレン症候群患者39例を対象とした。対象患者に対し、中枢性感作による症状をCSIで評価した。さらに疾患活動性(ESSDAI)自覚症状(ESSPRI)、抑うつ・不安、健康関連QOLを評価した。そして、CSSの有無、CSI scoreとSSの疾患活動性、自覚症状、健康関連QOL

との関連を検討した。

#### 4. 研究成果

### 自己免疫疾患に合併した筋・筋膜病変における筋痛と炎症細胞浸潤、感覚神経分布の関連の検討

#### 1) 患者背景

	SLE (n=8)	PM (n=8)
年齢 (mean±S.D.)	40.4±15.4	64±8.9
性別 (男性:女性)	2:6	3:5
筋痛 (n:%)	8 (100%)	0 (0%)
MMT8 (0-80)	72.5±11.1	78.3±1.7
CK (mg/dL)	168±163	2129±2257
aldolase (U/L)	10.0±9.16	18.3±10.7

SLE 患者は全例で筋痛を認めたが PM では筋痛を認めなかった。SLE は PM より筋力低下の程度が強かった。CK は PM で有意に上昇していたが aldolase は SLE、PM 両群で上昇していた。

#### 2) SLE 患者の筋膜・筋病変における炎症の分布

Case	筋膜			筋	
	Outer layer	Middle layer	Inner layer	筋内血管周囲	筋線維
1	±	±	+	+	±
2	-	±	+	+	±
3	±	±	+	±	±
4	-	-	+	NA	NA
5	±	-	+	-	-
6	+	±	+	+	±
7	±	+	+	+	-
8	+	-	+	+	-
%	25	12.5	100	71.4	0

+ : 明らかな炎症細胞浸潤  
+/- : ごく少数の炎症細胞浸潤  
- : 炎症細胞浸潤を認めない

筋膜においては inner layer の小血管周囲に全例で単核球浸潤を認めた。一方、筋においては筋内または筋束間の血管周囲に 71% の症例で単核球浸潤を認めたが、筋線維への浸潤は認めなかった。

#### 3) PM 患者の筋膜・筋病変における炎症の分布

Case	筋膜			筋	
	Outer layer	Middle layer	Inner layer	筋内血管周囲	筋線維
1	-	-	-	-	+
2	-	-	-	-	+
3	±	-	±	-	+
4	-	-	-	±	+
5	-	-	-	+	±
6	-	-	-	+	±
7	-	-	-	-	+
8	-	-	-	±	+
%	0	0	0	25	75

+ : 明らかな炎症細胞浸潤  
+/- : ごく少数の炎症細胞浸潤  
- : 炎症細胞浸潤を認めない

筋膜への単核球浸潤は認めなかった。一方、筋線維への単核球浸潤を 75% に認めた。筋内血管周囲への単核球浸潤は存在しても軽度であった。

#### 4) SLE・PM 患者における筋膜・筋における substance P 染色とその分布

Substance P 陽性線維は SLE 患者、PM 患者において筋膜の outer layer と inner layer、筋束間の血管周囲に認め、その分布に差は認めなかった。

#### 5) 研究結果からの考察

SLE においては主に筋膜、筋束間血管周囲に炎症細胞が浸潤するため、炎症細胞由来の炎症性サイトカインが近傍を走行している感覚神経を感作し疼痛を誘導している可能性が示唆された。一方 PM においては筋線維へ炎症細胞が浸潤し筋破壊が生じても筋線維自体に感覚神経が分布しておらず疼痛を感じにくい可能性が示唆された。

### Central sensitization inventory を用いた D2T-RA における中枢性感作の特徴の検討

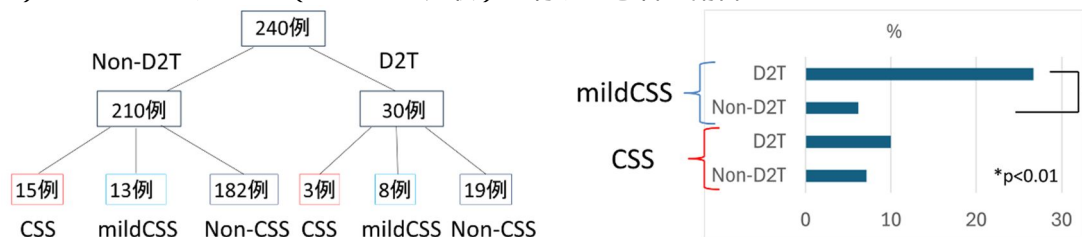
#### 1) 患者背景

本研究は以下の如く長期罹患低疾患活動性の RA 患者を対象とした。

Variables	n = 240
年齢 (years)	59.7 ± 14.3
性別 (Female/Male)	177 / 63
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.9 ± 3.53
罹病期間 (years)	9.58 ± 7.76
Stage	1.97 ± 1.15
EGA (mm)	14.9 ± 13.6
PGA (mm)	24.7 ± 20.2
Pain VAS (mm)	19.7 ± 20.1
腫脹関節数	0.571 ± 1.57
疼痛関節数	0.888 ± 2.37
CRP (mg/dl)	0.325 ± 0.608
ESR (mm/hr)	17.0 ± 14.6
DAS28 (CRP)	1.91 ± 0.801
DAS28 (ESR)	2.39 ± 1.07
CDAI	5.40 ± 5.22
SDAI	5.70 ± 5.41
mHAQ-DI	0.127 ± 0.280
ACPA	194 (80.8)

	N = 240
Mean CSI score (range : 0-100)	18.3 ± 11.8
Subclinical (0-29)	201 (83.8)
Mild (30-39)	21 (8.75)
Moderate (40-49)	14 (5.83)
Severe (50-59)	3 (1.25)
Extreme (≥60)	1 (0.417)
CSS 関連疾患	
むずむず脚症候群	2 (0.833)
慢性疲労症候群	1 (0.417)
線維筋痛症	2 (0.833)
顎関節症	31 (12.9)
偏頭痛または筋緊張性頭痛	16 (6.67)
過敏性腸症候群	3 (1.25)
化学物質過敏症	0 (0)
頸部外傷	14 (5.83)
不安症またはパニック発作	9 (3.75)
抑うつ	13 (5.42)

## 2) D2T-RA における CSS (CS による症状) を有する患者の割合



D2T 症例は 30 例、Non-D2T 症例は 210 例であった。Non-D2T 症例 210 例中 CSS15 例 (7.14%)、mildCSS(6.19%)、Non-CSS(86.7%) であった。一方 D2T 症例 30 例中 CSS3 例 (10%)、mildCSS(26.7%)、Non-CSS(63.3%) であった。D2T 群と Non-D2T 群で CSS の頻度に差はなかった。一方、D2T 群は Non-D2T 群と比較し mildCSS の頻度が有意に高かった。

## 3) D2T-RA における CSS、mildCSS、Non-CSS 症例の患者背景の比較

	number	CSI	DAS 28 CRP	DAS28 ESR	CDAI	SDAI	CRP(mg/dl)	PGA	SJC	TJC
CSS	3	41.3±1.53	2.75±0.782	3.31±1.67	11.5±5.27	12.6±6.49	0.867±1.39	51.7±18.9	1.67±2.89	1.33±0.577
mild CSS	8	35±2.93	3.30±0.742	3.50±1.021	15.6±6.44	16.4±6.85	0.769±1.028	43.8±21.3	2.89±2.59	4.875±5.69
Non CSS	19	19.1±7.46	2.63±0.925	3.41±1.17	9.2±6.71	9.93±6.39	0.744±1.01	35.2±19.4	1±1.86	2.68±4.68

CSS 群はサンプル数が少ないため統計処理は行わず mild CSS 群と Non-CSS 群の比較を行った。CDAI、SDAI、SJC は mild CSS 群において Non-CSS 群と比較し有意に高値だった (p < 0.05)。

## 4) 研究結果からの考察

RA における CS はもともと CS をもつ症例に RA が発症するパターン (Top-Down 型) と RA による侵害受容により CS が誘導されるパターン (Bottom-Up 型) が存在するとされる。D2TRA において mildCSS を呈している症例は、腫脹関節数が多く活動性も高かった。つまり、関節炎の活動性が十分コントロールされていないため Bottom-Up 型の CS が生じている可能性が高いと考えられた。

## シェーグレン症候群 (SS) における中枢性感作症候群の検討

### 1) 患者背景

N	39	WBC(/μl)	5218±1869
年齢	54.0±11.6	RF陽性率 n(%)	10 (27.0)
性別 (男:女)	4:35	HADS (不安)	6.18±4.24
罹病期間(年)	7.75±8.70	HADS (抑うつ)	7.38±4.31
BMI	21.3±3.54	SF-36 PCS (身体的)	42.2±12.0
ESSPRI(0-10)	4.76±2.16	SF-36 MCS (精神的)	45.5±10.4
乾燥(0-10)	5.51±2.50	SF-36 RCS (社会的)	51.7±12.7
疲労(0-10)	4.97±2.65	腺外症状 n(%)	31(79.5)
痛み(0-10)	3.79±3.54	関節痛	17(43.6)
ESSDAI(0-123)	5.26±3.55	皮膚症状	6(15.4)
低疾患活動性 (0-4)	20(51.3)	発熱	2(5.13)
中等度疾患活動性 (5-13)	17(43.6)	リンパ節腫脹	1(2.56)
高疾患活動性 (14-)	2(5.12)	悪性リンパ腫	1(2.56)
抗SS-A抗体 n(%)	34(87.2)	間質性肺炎	5(12.8)
抗SS-B抗体 n(%)	15(38.4)	末梢神経障害	6(15.4)
IgG(mg/dL)	1404±420		

平均年齢 54 歳、男女比 4:35、ESSDAI において中疾患活動性の SS 症例を対象とした。腺外症状は関節症状が 43.6% で最も多かった。

### 2) CSI の結果

CSI score (mean ± SD)	29.3 ± 16.6
subclinical(0-29) n(%)	23(59.0)
mild(30-39) n(%)	8(20.5)
moderate(40-49) n(%)	3(7.69)
severe(50-59) n(%)	2(5.12)
extreme(60-100) n(%)	3(4.69)
<b>CSS n(%)</b>	<b>8(20.5)</b>
mildCSS+CSS n(%)	16(41.0)

CSI が 40 点以上である CSS は SS 患者の 20.5% でみられた。一方軽症例 ( mildCSS ) を含むと 41% で中枢性感作による症状がみられることがわかった。

### 3) CSS の有無による臨床パラメーターの比較

	CSS(n=8)	NonCSS(n=31)
年齢	53.8 ± 9.22	54.0 ± 11.6
性別	1:7	3:28
罹病期間	3.69 ± 2.86	7.75 ± 8.70
BMI	20.4 ± 2.77	21.3 ± 3.54
ESSPRI	7.04 ± 1.66**	4.76 ± 2.16
乾燥	6.5 ± 2.51	5.51 ± 2.50
疲労	7.63 ± 1.69**	4.97 ± 2.65
痛み	7 ± 2.07**	3.79 ± 3.55
ESSDAI	3.75 ± 1.91	5.26 ± 4.42
抗SS-A抗体	8(100)	26(83.9)
抗SS-B抗体	2(25)	13(41.9)
IgG	1463 ± 358	1404 ± 420
WBC	5217 ± 1868	4463 ± 1868
RF	1(12.5)	9(29.0)

	CSS(n=8)	NonCSS(n=31)
HADS (不安)	11.1 ± 4.016**	6.18 ± 4.24
HADS (抑うつ)	13.1 ± 2.17**	7.38 ± 4.31
PCS (身体的)	36.1 ± 8.70*	42.2 ± 12.0
MCS (精神的)	35.2 ± 6.06**	45.5 ± 10.4
RCS (社会的)	37.5 ± 15.2**	51.7 ± 12.7
腺外症状	8(100)	24(77.4)
関節痛	7(87.5)*	10(32.3)
皮膚症状	2(25)	4(12.9)
発熱	1(12.5)	1(3.23)
リンパ節腫脹	0	1(3.23)
悪性リンパ腫	0	1(3.23)
間質性肺炎	0	5(16.1)
末梢神経障害	1(12.5)	5(16.1)
CSS関連疾患数	1.38 ± 1.85	0.69 ± 1.08

\*p<0.05, \*\*p<0.01 Man-Whitney U 検定またはFisher正確性検定

CSS を有する群と有さない群を比較すると年齢、性別、罹病期間、BMI、ESSDAI は差がなかった。一方、ESSPRI は CSS 群で有意に高値であり、特に疲労、痛みで有意差を認めた。不安、抑うつ、身体的、精神的、社会的 QOL は CSS 群にて有意に高値であった。

### 4) 研究結果からの考察

SS において CSS の頻度は、長期罹患低疾患活動性の RA 患者より高いことが明らかとなった。また、CSS は SS の疾患活動性ではなく自覚症状、健康関連 QOL の低下と関連していることが明らかになった。SS において中枢性感作の頻度は高く、自覚症状と関連しているにもかかわらずその原因は明らかではなっていない。今後成因の究明が急務と考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Moriyama Masayori, Noda Kentaro, Ito Haruyasu, Matsushita Takayuki, Kurosaka Daitaro	4. 巻 8
2. 論文標題 Clinical features of newly diagnosed systemic lupus erythematosus after SARS-CoV-2 vaccination	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 63～68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/mrcr/rxad036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Noda Kentaro, Fukuda Takeshi, Matsushita Takayuki, Yoshida Ken, Kurosaka Daitaro	4. 巻 6
2. 論文標題 Clinical Images: Muscular lesion in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis detected using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACR Open Rheumatology	6. 最初と最後の頁 169～170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/acr2.11637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Noda Kentaro, Shimoyama Takashi, Ito Haruyasu, Yoshida Ken, Kurosaka Daitaro	4. 巻 6
2. 論文標題 Generalized severe myalgia and oedema: a case of fasciitis associated with mixed connective tissue disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology Advances in Practice	6. 最初と最後の頁 rkac059
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rap/rkac059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 野田健太郎	4. 巻 16
2. 論文標題 筋痛をひきおこす自己免疫性疾患：筋痛の鑑別における筋膜炎の重要性について	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 日本運動器疼痛学会誌	6. 最初と最後の頁 92 - 98
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野田健太郎 大藤洋介 伊藤晴康 吉田健 黒坂大太郎
2. 発表標題 炎症性筋疾患における筋痛と筋・筋膜における感覚神経の分布の関連について
3. 学会等名 第15回日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 野田健太郎 伊藤晴康 大谷一博 大藤洋介 浮地太郎 吉田健 黒坂大太郎
2. 発表標題 自己免疫性疾患に関連した筋・筋膜病変における筋痛と炎症細胞、感覚神経線維の分布の関連の検討
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 野田健太郎、下山宜之、伊藤晴康、黒坂大太郎
2. 発表標題 筋膜炎により重度の筋痛を呈した混合性結合組織病の一例：筋痛を起こす炎症性疾患の鑑別における筋膜炎の重要性について
3. 学会等名 第15回日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 野田健太郎、吉田健、黒坂大太郎
2. 発表標題 全身性エリテマトーデス、多発筋炎における筋膜・筋肉における感覚神経の分布と症状の差異についての検討
3. 学会等名 日本整形内科学研究会第5回学術集会・第3回日本ファシア会議
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 野田健太郎、松下嵩之、大谷一博、浮地太郎、黒坂大太郎
2. 発表標題 Central sensitization inventoryを用いたD2T-RAにおける中枢性感作の特徴の検討
3. 学会等名 第68回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 野田健太郎、伊藤晴康、浮地太郎、吉田健、黒坂大太郎
2. 発表標題 シェーグレン症候群における中枢性感作症候群の検討
3. 学会等名 第69回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2024年～2025年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京慈恵会医科大学 リウマチ・膠原病内科 <a href="https://www.jikeir.website/">https://www.jikeir.website/</a>
---

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------