

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09029

研究課題名(和文) ADHDを合併した慢性疼痛のドーパミン神経系を介する薬物療法の開発と脳内機序の解明

研究課題名(英文) Development of drug therapy via the dopaminergic nervous system for chronic pain with ADHD and elucidation of its brain mechanism

研究代表者

笠原 諭 (Kasahara, Satoshi)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30773056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：線維筋痛症や慢性疲労症候群においてADHDが高率に併存することが知られている。今回、ペインクリニックの精神科医に紹介された慢性疼痛患者(腰痛など)におけるADHDの併存診断の割合を調べたところ、72.5%にADHDが診断された。ADHD併存の慢性疼痛に対してADHD治療薬を投与した場合、ADHD症状と疼痛症状は並行して改善し、治療前後での脳血流SPECTでも前頭葉領域を主とした血流の改善が認められた。今後、従来とは全く異なる神経機序を介した慢性疼痛への薬物療法が可能となり得ることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

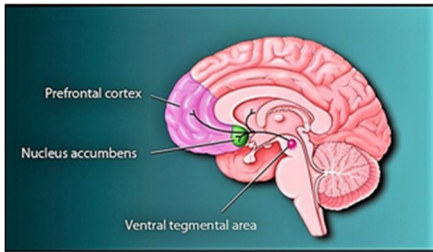
治療に難渋することが多い慢性疼痛においてADHDの併存率は非常に高く、ADHD治療薬によってADHD症状と疼痛症状の両方が改善することが示された。その結果、併存するADHDの診断が適切になされれば、現在、治療に難渋している症例についても、従来の治療アプローチとは全く異なる脳の情報処理機能の改善を介した新規薬物療法が、即時に応用可能となる。そして、ADHDの臨床特徴・病態を考慮することで、慢性疼痛における中枢性感作・中枢機能障害性疼痛の神経病態の解明に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A high prevalence of ADHD has been reported to be associated with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. This study investigated the prevalence of coexisting diagnosis of ADHD in patients with chronic pain (such as low back pain) referred to a psychiatrist in the pain clinic, and ADHD was diagnosed in 72.5%. When ADHD medications are administered for chronic pain coexisting with ADHD, ADHD symptom and pain symptom are improved in parallel, and improvement in blood flow mainly in frontal lobe region is also observed in brain SPECT evaluated before and after treatment. It was shown that drug therapy for chronic pain via neural mechanisms different from conventional treatment may be possible in the future.

研究分野：精神神経科学・麻酔科学・臨床心理学

キーワード：慢性疼痛 ADHD 発達障害 脳血流SPECT ドーパミン神経系 メチルフェニデート アトモキセチン

1. 研究開始当初の背景



近年、慢性疼痛患者の中には繰り返し交通事故を起こす患者や、忘れっぽい患者が多く、これらは注意欠如・多動症 (attention deficit hyperactivity disorder: ADHD) の症状だと報告されている。また逆に、疫学研究においても ADHD 症状と仕事に支障をきたす疼痛の関連が報告されている。また慢性疼痛と ADHD には報酬系ドパミンシステムの機能障害という点で神経解剖学的な一致もある。

あちこちに広がる筋肉痛や疲労感、睡眠障害を訴え、器質的な異常が認められない場合に除外すべき疾患として線維筋痛症 (fibromyalgia: 以下 FM) や慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome: 以下 CFS) が挙げられるが、FM や CFS においても ADHD との関連が報告されている。FM 患者は対照群と比較して有意な忘れっぽさを示し、これらは注意の転導性が高いことによるとされている。FM 患者は高頻度に ADHD を合併している (25%) との報告や、幼少期の ADHD 症状の存在が対照群の 2.52% に対して FM 群では 32.3% に認められたとの報告もある。CFS 患者の 50-80% が記憶力、集中力、注意力の障害を示すことも報告されており、CFS 患者も高頻度に ADHD を合併し (20.9%)、幼少期の ADHD 症状が 29.7% に認められたと報告されている。逆に、ADHD を主訴として受診する患者に FM や CFS と診断された経歴が多いことも報告されており、このような FM や CFS に ADHD を合併している患者を ADHD 治療薬 (中枢刺激薬) で治療すると、ADHD と疼痛症状の両方で改善を示すことが報告されている。

しかし、ADHD の症状は健常者にも認められ得るものであり、診断基準も 18 項目と多く、さらに幼少期の ADHD 症状の確認、家族からの情報収集、標準化された評価尺度の使用なども要するため、ADHD の評価・診断には高度の精神医学的臨床経験と時間と労力が必要とされる。そのため、成人の ADHD 診断は精神科臨床においてですら 80% 以上が見逃されていると報告されている。FM や CFS における ADHD 治療薬の効果は示唆されつつあるものの、その ADHD 診断の客観性・妥当性は明確に示されておらず、また ADHD 治療薬による ADHD 症状と疼痛症状の改善度合いや関連性も示されていない。そして、FM や CFS 以外の慢性疼痛 (慢性腰痛など) と ADHD の関連性については調査されておらず、さらに ADHD 治療薬が疼痛症状をも改善する脳神経系の機序に関しても明らかとなっていない。

2. 研究の目的

- 1) 心理社会的要因による疼痛と判断されて精神科医に紹介された慢性疼痛患者一般において、併存する ADHD の有病率を調べる。ADHD を併存する慢性疼痛患者に ADHD 治療薬を用いた場合に、ADHD 症状と疼痛症状はどの程度改善するのかを調べる。
- 2) 慢性疼痛の中で最も多く、労働生産性を大きく低下させる慢性腰痛における ADHD スコアを調査して、その関連性を調べる。
- 3) ADHD を併存する慢性疼痛患者の、治療開始前・治療後の脳血流 SPECT を実施し、早期診断・薬剤反応性予測指標・治療アルゴリズムなどを確立すること。

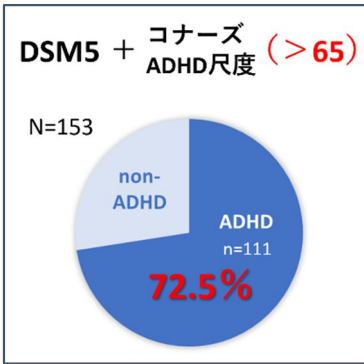
3. 研究の方法

1) 身体症状症疑いの慢性疼痛として東大病院ペインクリニックに紹介となった (2016 年 5 月 ~ 2017 年 5 月) の連続する患者 153 名 (男性 57 名, 女性 96 名, 年齢: 54.7 ± 15.7 、痛みの持続期間: 93.5 ± 100.0 カ月、主訴: 腰痛 32.7%、3 箇所以上の痛み 30.7%、歯痛・舌痛 17.7% など) の ADHD の診断割合を調べた。慢性疼痛の定義は急性期を過ぎても 3 カ月以上持続する痛みとした。成人 ADHD の診断は構造化面接 (DIVA2.0) を用いた DSM5 の診断基準 [9, 10] に当てはまり、Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) の Self-Report (CAARS-S) もしくは Observer rating (CAARS-O) のいずれかの下位尺度得点が 65 点以上 (臨床的に有意な ADHD 症状を示す) に基づいて行った。幼少期の ADHD 症状を事後的に評価する Wender Utah Rating Scale (WURS) も参考情報として実施した。ADHD の併存が診断された患者に対して、ADHD 治療薬であるメチルフェニデートとアトモキセチンを単剤もしくは併用で投薬して、治療前後で ADHD 自己チェックリスト合計点と、Numerical Rating Scale (NRS) における平均の疼痛の程度を比較した。

2) 身体症状症疑いの難治性の慢性非特異的腰痛として東大病院ペインクリニックに紹介となった (2016 年 5 月 ~ 2019 年 4 月) の連続する患者 60 名 (男性 29 名, 女性 31 名, 年齢: 54.9 ± 17.3 、痛みの持続期間: 97.0 ± 104.4 カ月) における CAARS-S と CAARS-O における下位尺度得点が 65 点以上 (臨床的に有意な ADHD 症状を示す) の陽性者の割合を調査し、CAARS の「ADHD 指標」を標準化サンプルと比較し、CAARS の 8 つの下位尺度得点と疼痛 NRS の相関を調査した (「ADHD 指標」は患者の ADHD 症状の治療必要性の程度を示す)。

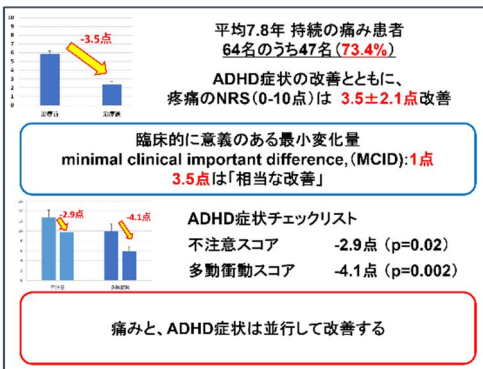
3) ADHD の併存が診断された慢性疼痛患者において、ADHD 治療薬 (メチルフェニデート and/or アトモキセチン) を開始する前と投薬調整後の脳血流 SPECT を実施し、治療前後での脳機能画像の評価を行った。

4. 研究成果

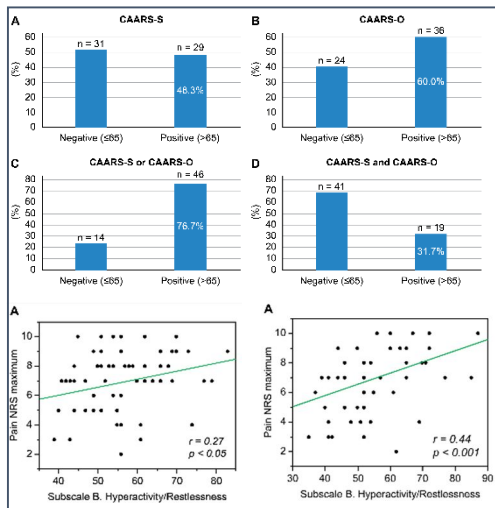


1) 対象者 153 名中、111 名 (72.5%) (男性 40 名, 女性 71 名) に ADHD の併存が診断された。全例が過去に ADHD と診断されたことがなかった。下位分類は不注意優勢型が 21 名 (18.9%)、多動衝動型が 10 名 (9.0%)、混合型が 80 名 (72.1%) であった。CAARS-S、CAARS-O の両方とも、8 つの下位尺度の全てにおいて ADHD 群は非 ADHD 群と比較して有意に高得点であった ($p < 0.05$)。特に ADHD の治療の必要性を評価する CAARS の下位尺度である「ADHD 指標」も ADHD 群が非 ADHD 群よりも CAARS-S (62.7 ± 11.6 vs. 49.0 ± 6.0 , $t(151)=7.3$, $p < 0.0001$)、CAARS-O (64.7 ± 12.5 vs. 48.3 ± 6.3 , $t(141)=7.7$, $p < 0.0001$) の両方で有意に高かった。

この 111 名につき幼少期の ADHD 症状を事後的に評価する Wender Utah Rating Scale (WURS) 得点 (36 点以上は幼少期に ADHD 症状があったと判断する) は 35.8 ± 20.7 点で、健常対照群 100 名の 16.10 ± 10.6 よりも有意に高く、本研究での ADHD 診断の確かさが確認された ($t(207)=8.6$, $p < 0.001$)。痛みの強さを 0 から 10 点 (11-point scale) で患者に尋ねる Numerical Rating Scale (NRS) における平均の疼痛の程度は ADHD 群では 6.1 ± 1.9 、非 ADHD 群では 5.0 ± 2.3 で、ADHD 群が有意に高かった ($t(150)=2.1$, $p < 0.05$)。

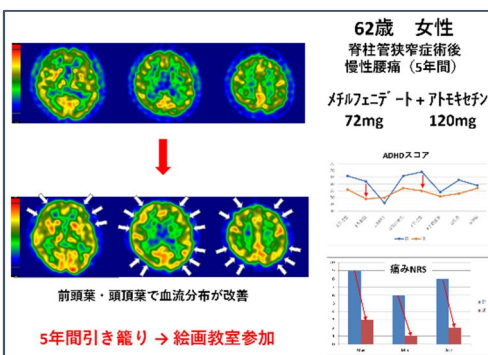


そして 111 名のうち 1 年以上治療を継続し ADHD 治療薬 (メチルフェニデート and/or アトモキセチン) を使用した 64 名のうち 47 名 (73.4%) で ADHD 症状の改善とともに、平均の疼痛の程度を示す NRS は 5.9 ± 2.0 から 2.4 ± 2.4 へと 3.5 ± 2.1 点減少し、それは治療開始前の痛みの強さと比較して $61.5 \pm 31.6\%$ の改善であった。NRS の臨床的に意義のある最小変化量を示す minimal clinical important difference (MCID) は -1 点 (or-15.0%) を最低限の有意な改善、-2 点 (or-33.0%) を大きな改善と判定するので、本研究の -3.5 点 (-61.5%) の改善は相当な改善であると考えられる。



2) 難治性の慢性非特異的腰痛 60 名の内、46 名 (76.7%) は CAARS-S と CAARS-O のいずれかで陽性で、19 名 (31.7%) は CAARS-S と CAARS-O の両方で陽性であり、CAARS-S と CAARS-O の両方の ADHD 指標も一般人口より有意に高かった ($p < 0.005$)。つまり、難治性の慢性非特異的腰痛の 31.7~76.7% に ADHD を併存している可能性があり、その症状に対する治療の必要性は一般人口よりも高いと考えられた。

CAARS-S と CAARS-O のいずれでも、下位尺度 B. 「多動性/落ち着きのなさ」の得点と疼痛 NRS は有意な相関を示した ($r=0.27$, $p < 0.05$) ($r=0.44$, $p < 0.001$) (投稿中)



3) ADHD 治療薬によって疼痛症状に改善の得られた患者においては脳血流にも改善がみられる傾向があり、前頭葉領域の血流低下が改善するパターンと、大脳皮質低血流/基底核高血流の不均衡が緩和するパターン、モザイク状の血流分布が平滑化するパターンが認められた。上記の ADHD 診断の有無、ADHD 治療薬の効果・薬物反応性の結果と、脳血流 SPECT のデータを合わせて (1) 非 ADHD 群との比較を行うことで ADHD を併存する慢性疼痛の早期診断指標を確立し、(2) 治療効果と関連する脳血流パターンを同定することで、治療反応性 (薬物選択) の予測指標を確立する。(投稿準備中)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kasahara Satoshi, Niwa Shin-Ichi, Matsudaira Ko, Sato Naoko, Oka Hiroyuki, Yamada Yoshitsugu	4. 巻 82
2. 論文標題 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Chronic Pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychosomatic Medicine	6. 最初と最後の頁 346 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PSY.0000000000000789	査読の有無 無
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 Kasahara Satoshi, Okamura Yumiko, Matsudaira Ko, Oka Hiroyuki, Suzuki Yoshie, Murakami Yasuko, Tazawa Toshiharu, Shimazaki Hayato, Niwa Shin-ichi, Yamada Yoshitsugu	4. 巻 7
2. 論文標題 Diagnosis and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Patients with Chronic Pain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Open Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 261 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/ojpsych.2017.74023	査読の有無 無
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 笠原諭	4. 巻 40
2. 論文標題 「あの人は発達障害」と言うは易く、診断は難し	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 593 ~ 594
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 無
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 笠原諭、松平浩、佐藤直子、丹羽真一	4. 巻 29
2. 論文標題 慢性疼痛の生物心理社会モデルによる俯瞰的評価と臨床実践への展開	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 痛みと漢方	6. 最初と最後の頁 7 ~ 12
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 -

1. 著者名 笠原諭、松平浩、丹羽真一	4. 巻 60
2. 論文標題 慢性疼痛と発達障害 - ADHDを中心に	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 薬事	6. 最初と最後の頁 845 ~ 849
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 無
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 笠原諭、松平浩、佐藤直子、村上安壽子、島崎勇人、松本純弥、近藤真前、丹羽真一	4. 巻 39
2. 論文標題 慢性疼痛患者の生活史 - 慢性疼痛とADHDの関連性における考察 -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 1055 ~ 1066
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 無
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17件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 笠原諭
2. 発表標題 慢性疼痛に対する俯瞰的評価と行動科学的アプローチ
3. 学会等名 第30 回日本医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原諭、松平浩、佐藤直子、村上安壽子、丹羽真一
2. 発表標題 慢性疼痛のドーパミン神経系を介する新しい精神薬理的アプローチ -対象患者を診療場面の観察でどう見抜き、痛みの治療につなげるか?-
3. 学会等名 第13回 日本緩和医療薬学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原諭
2. 発表標題 慢性疼痛の基礎と認知行動療法
3. 学会等名 鍼灸学会Tokyo (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原諭、松平浩、佐藤直子、丹羽真一
2. 発表標題 慢性疼痛の薬物療法-慢性疼痛治療ガイドラインの理解と応用- エビデンスレベルは低い、経験的・発見的に使用すべき薬剤の提唱 報酬系と前頭前野を介する薬物療法
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原 諭、佐藤 直子、村上 安壽子、山田 芳嗣
2. 発表標題 精神科受診歴のあるペインクリニック外来患者では、ADHDの鑑別診断が求められる
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原 諭、佐藤 直子、村上 安壽子、山田 芳嗣
2. 発表標題 外来看護師によるペイン外来患者の「動作」と「会話」の行動観察は、ADHDスクリーニングに有効である
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋香央里、笠原諭、福田謙一、佐藤直子、内田寛治、丹羽真一、一戸達也
2. 発表標題 ADHDを併存した難治性舌痛症に対してアリピプラゾールが奏功した2症例
3. 学会等名 日本口腔顔面痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi Kaori, Kasahara Satoshi, Fukuda Kenichi, Sato Naoko, Kanji Uchida, Niwa Shin-Ichi, Ichinohe Tatsuya
2. 発表標題 Takahashi Kaori, Kasahara Satoshi, Fukuda Kenichi, Sato Naoko, Kanji Uchida, Niwa Shin-Ichi, Ichinohe Tatsuya
3. 学会等名 Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦皓子、伊達久、笠原諭、千葉知史、飯嶋千裕、坂本典昭
2. 発表標題 注意欠陥多動障害(ADHD)により認知行動療法が阻害された一症例
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤直子、笠原諭、松平浩、村上安壽子、岡敬之、丹羽真一
2. 発表標題 外来看護師によるペイン外来患者の「動作」と「会話」の行動観察は、ADHDスクリーニングに有効である
3. 学会等名 日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原諭、佐藤直子、松平浩、村上安壽子、岡敬之、高橋香央里、丹羽真一
2. 発表標題 精神科受診歴のあるペインクリニック外来患者では、ADHDの精査が求められる
3. 学会等名 日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田 祥一郎、笠原 諭、谷口 洋平、長澤 武、久富 隆太郎、伴 英樹、藪内 智朗、金子 直人、高木 陽子、石塚 喜世伸、三浦 健一郎、服部 元史
2. 発表標題 長引く腰背部痛を認めADHDと診断されたADPKDの1女児例
3. 学会等名 日本小児腎臓病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠原 諭、丹羽 真一
2. 発表標題 慢性疼痛に合併するパーソナリティ障害の評価と治療
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠原 諭、松平 浩、丹羽 真一
2. 発表標題 痛みと前頭葉機能障害 - 診察中の観察でどう見抜き、痛みの治療につなげるか？ -
3. 学会等名 日本腰痛学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠原 諭、松平 浩、佐藤 直子、村上 安壽子、岡 敬之、丹羽 真一、山田 芳嗣
2. 発表標題 慢性疼痛患者では発達障害 (ADHD・ASD)スクリーニング尺度による陽性率が高く、その得点は痛み関連尺度得点と相関する
3. 学会等名 日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 直子、笠原 諭、松平 浩、村上 安壽子、岡 敬之、丹羽 真一、山田 芳嗣
2. 発表標題 外来看護師による慢性疼痛患者の「多動」・「衝動的な会話」の行動観察は、併存するADHDスクリーニングに有効である
3. 学会等名 日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠原 諭
2. 発表標題 慢性疼痛に対する俯瞰的評価とペインクリニックによる治療介入
3. 学会等名 東北ペインクリニック学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担者	高橋 美和子 (Takahashi Miwako) (00529183)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部・主幹研究員 (任非) (82502)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松平 浩 (Matsudaira Ko) (10302697)	東京大学・医学部附属病院・特任教授 (12601)	
研究分担者	岡 敬之 (Oka Hiroyuki) (60401064)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	