

Deciphering nociplastic pain: clinical features, risk factors and potential mechanisms

痛覚変調性疼痛を読み解く：臨床的特徴、危険因子、潜在的メカニズム

Nat Rev Neurol (IF: 42.94; Q1). 2024 Jun;20(6):347-363.

Chelsea M Kaplan , Eoin Kelleher , Anushka Irani , Andrew Schrepf , Daniel J Clauw , Steven E Harte

PMID: 38755449 DOI: 10.1038/s41582-024-00966-8

セクション

- 序文
- 臨床症状
- リスク因子
- 感覚異常
- 脳の異常
- 免疫機能
- 末梢のメカニズム
- 痛覚変調性疼痛のサブタイプ：トップダウンとボトムアップ
- 結論

Abstract

Nociplastic pain is a mechanistic term used to describe pain that arises or is sustained by altered nociception, despite the absence of tissue damage. Although nociplastic pain has distinct pathophysiology from nociceptive and neuropathic pain, these pain mechanisms often coincide within individuals, which contributes to the intractability of chronic pain. Key symptoms of nociplastic pain include pain in multiple body regions, fatigue, sleep disturbances, cognitive dysfunction, depression and anxiety. Individuals with nociplastic pain are often diffusely tender-indicative of hyperalgesia and/or allodynia -and are often more sensitive than others to non-painful sensory

stimuli such as lights, odours and noises. This Review summarizes the risk factors, clinical presentation and treatment of nociplastic pain, and describes how alterations in brain function and structure, immune processing and peripheral factors might contribute to the nociplastic pain phenotype.

This article concludes with a discussion of two proposed subtypes of nociplastic pain that reflect distinct neurobiological features and treatment responsiveness.

痛覚変調性疼痛（nociplastic pain）とは、組織損傷がないにもかかわらず、侵害受容の変化によって生じる、あるいは持続する疼痛を指す。痛覚変調性疼痛は、侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛とは異なる病態生理を有するが、これらの疼痛機序はしばしば個体内で一致しており、慢性疼痛の難治性の一因となっている。痛覚変調性疼痛の主な症状には、複数の身体部位における疼痛、疲労、睡眠障害、認知機能障害、抑うつ、不安などがある。また、痛覚過敏やアロディニアを示すびまん性の圧痛を伴うことが多く、光、臭い、音などの痛みを伴わない感覚刺激に対して、他の人よりも敏感であることが多い。この総説では、痛覚変調性疼痛の危険因子、臨床像、治療法について要約し、脳機能と構造、免疫処理、末梢因子の変化が痛覚変調性疼痛の表現型にどのように関与しているかについて述べる。最後に、異なる神経生物学的特徴と治療反応性を反映する、2つの痛覚変調性疼痛のサブタイプについて述べる。

Key points

- Nociplastic pain was recently endorsed as the third mechanistic descriptor of pain and is characterized by wide spread body pain, often co-occurring with fatigue and altered sleep, cognition and mood, as well as multisensory hypersensitivity.
- Nociplastic pain probably occurs on a continuum and can coexist with nociceptive and/or neuropathic pain.
- Although the exact cause (or causes) of nociplastic pain remain unknown, female sex, early-life stressors, trauma, poor sleep, heightened somatic awareness and physical inactivity increase the risk for nociplastic pain.
- Alterations in the central nervous system, particularly in brain regions situated within the default mode, salience and somatosensory networks have been reported in many chronic pain conditions with nociplastic features.

キーポイント

- 痛覚変調性疼痛は、最近、痛みの第3のメカニズムとして承認されたもので、広範囲に広がる体の痛み、しばしば疲労や睡眠、認知、気分の変化、多感覚過敏を伴うことが特徴である。
- 痛覚変調性疼痛は侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛と共存することもある。

- 痛覚変調性疼痛の正確な原因は不明であるが、女性の性、早期のストレス要因、外傷、睡眠不足、体性意識の亢進、運動不足などが痛覚変調性疼痛のリスクを高める。
- 中枢神経系、特にデフォルトモード、サリエンス、体性感覚ネットワークに位置する脳領域の変化は、nociplasticな特徴を持つ多くの慢性疼痛疾患で報告されている。

Introduction

In 2016, the term nociplastic pain was introduced to describe a third pain mechanism¹ that is distinct from both nociceptive and neuropathic pain. Nociceptive pain is defined by the [International Association for the Study of Pain \(IASP\)](#) as “pain that arises from actual or threatened damage to non-neural tissue and is due to the activation of nociceptors” neuropathic pain is defined as “pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system.” The IASP defines nociplastic pain as “pain that arises from altered nociception despite no clear evidence of actual or threatened tissue damage causing the activation of peripheral nociceptors or evidence for disease or lesion of the somatosensory system causing the pain.”¹

Nociplastic pain can manifest in any chronic pain condition. However, this type of pain is best exemplified in conditions such as fibromyalgia, interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS), irritable bowel syndrome (IBS), chronic low back pain (cLBP), tension headache and migraine, and temporomandibular disorder (TMD), where nociplastic pain is thought to be the predominant pain mechanism².

These conditions have been collectively referred to as idiopathic pain syndromes, centralized pain or central sensitivity syndromes, functional pain syndromes and, most recently, chronic overlapping pain conditions (COPCs)². The 2019 International Statistical Classification of Diseases (ICD-11) characterizes these conditions as ‘primary pain’, meaning that pain is the primary problem rather than a consequence of another disease³. As described in this Review, a majority of evidence has suggested that this type of pain is driven primarily by aberrant pain processing within the central nervous system (CNS), although peripheral factors might also play an important part in pain manifestation in many individuals. Our understanding of the phenotypic features as well as the underlying etiology and pathophysiology of nociplastic pain is improving. This Review examines research findings from human participants presumed to have nociplastic pain, with an emphasis on clinical studies of COPCs. We delineate the key phenotypic features of nociplastic pain, including the spatial distribution of pain, as well

as common comorbid symptoms including fatigue, sleep, memory, mood problems and multisensory hypersensitivity. Next, we discuss risk factors spanning early-life events, sociodemographic characteristics, lifestyle behaviors and pain exposure, which all have roles in the onset of nociplastic pain. Brain, immune and peripheral contributions to nociplastic pain are then described. Finally, we conclude with a discussion of two potential subtypes of nociplastic pain -top-down and bottom-up-that may carry substantial treatment implications.

2016年、侵害受容性疼痛とも神経障害性疼痛とも異なる第3の疼痛メカニズム1を表す言葉として、2016年にnociplastic painという言葉が導入された。国際疼痛学会（IASP）は、侵害受容性疼痛を「非神経組織の実際の損傷またはそのおそれから生じ、侵害受容器の活性化に起因する疼痛」と定義している。IASPは、「侵害受容器の活性化を引き起こしている実際の組織損傷やそのおそれのある組織損傷、あるいは痛みを引き起こしている体性感覚系の疾患や病変の明確な証拠がないにもかかわらず、侵害受容の変化から生じる痛み」と定義している。

痛覚変調性疼痛の痛みは、線維筋痛症、間質性膀胱炎/膀胱痛症候群（IC/BPS）、過敏性腸症候群（IBS）、慢性腰痛症（cLBP）、緊張型頭痛や片頭痛、顎関節症（TMD）などの病態に最もよく例証される。

これらの疾患は、特発性疼痛症候群、中枢性疼痛または中枢性過敏症候群、機能性疼痛症候群、そして最近では慢性疼痛重複症（COPC）と総称されている。本総説で述べたように、多くのエビデンスは、この種の痛みは主に中枢神経系（CNS）での異常な疼痛処理によって引き起こされることを示唆している。非可塑性疼痛の表現型的特徴だけでなく、その根底にある病因や病態生理学に対する理解は深まりつつある。

本総説では、COPCsの臨床研究を中心に、nociplastic painと推定されるヒトの研究結果を検討する。痛みの空間的分布や、疲労、睡眠、記憶、気分の問題、多感覚過敏などの一般的な併存症状など、異形成性疼痛の主要な表現型の特徴を明らかにする。次に、早期生活における出来事、社会人口統計学的特徴、生活行動、疼痛曝露など、新型疼痛発症に関与する危険因子について述べる。続いて、脳、免疫、末梢の各領域における新型疼痛への関与について述べる。最後に、痛覚変調性疼痛の2つの潜在的なサブタイプ-top-downとbottom-up-について考察し、治療への重要な示唆を与えるであろう。

Clinical presentation臨床症状

Prevalence

No validated clinical diagnostic criteria currently exist specifically for nociplastic pain,

so its true prevalence is difficult to estimate. Furthermore, multiple mechanistic drivers might be present in any individual and can evolve over time. However, data from COPCs provide useful insights. The prevalence of different COPCs varies from 2% to 6% for conditions such as fibromyalgia and IC/BPS, to approximately 10% each for cLBP, TMD and 1854. These figures are consistent with estimates that at least 8–11% of the general population have chronic widespread pain⁵. Interestingly, compared with the general population, nociplastic pain symptoms have a much higher prevalence (10–48%) among people with an existing diagnosis of an autoimmune rheumatic condition⁶ or other conditions such as sickle cell disease⁷, dry eye disease⁸ or osteoarthritis⁹ that have been historically considered as solely nociceptive.

The identification of different pain mechanisms within individual diseases is an active area of research that will result in more accurate phenotyping in the future¹³. In addition, the updated classification system for chronic pain, implemented in ICD-11 in 2019, was developed to improve the recording of chronic pain³. With this approach, chronic primary pain comprises conditions such as fibromyalgia, IBS and many of the other COPCs, which are considered to be health conditions in their own right³. By contrast, chronic secondary pain describes cases in which the pain initially manifests owing to another condition such as rheumatoid arthritis, and the term is used to identify the transition in which pain requires treatment independent of the initiating disease or pathology³.

有病率

現在のところ、nociplastic painに特化した有効な臨床診断基準は存在しないため、真の有病率を推定することは困難である。さらに複数の機序が存在する可能性がある。しかし、COPCのデータは有用な洞察を与えてくれる。異なるCOPCの有病率は、線維筋痛症やIC/BPSのような疾患では2%~6%、cLBP、顎関節症、1854ではそれぞれ約10%と幅がある。興味深いことに、自己免疫性リウマチ⁶や、鎌状赤血球病⁷、ドライアイ⁸、**変形性関節症⁹**など、歴史的に侵害受容性のみと考えられてきた疾患と診断されている人の間で、侵害受容性の疼痛症状の有病率が非常に高い（10~48%）。

個々の疾患において、異なる疼痛メカニズムを同定することは活発な研究分野であり、将来的にはより正確な表現型分類が可能になるだろう¹³。さらに、ICD-11（2019年）で導入された慢性疼痛の最新の分類システムは、慢性疼痛の記録を改善するために開発された³。このアプローチでは、慢性一次性疼痛は、線維筋痛症、IBS、その他のCOPCの多くなど、それ自体が健康状態であるとみなされる「1つの付加」を含んでいる³。対照的に、慢性二次性疼痛は、関節リウマチのような別の病態に起因して痛みが最初に現れたケースを表し、この用語は、痛みが最初の疾患や病態とは無関係に治療を必要とする移行を識別す

るために使用される3。

Symptoms

People with nociplastic conditions typically experience pain that is disproportionate to any peripheral pathology present^{4 · 14 · 15}. The pain itself is often constant and tends to follow a diffuse, widespread distribution across the body". Pain that is poorly localized, follows a nonanatomic distribution or is present in areas such as the upper arms or upper legs is suggestive of nociplastic pain⁶. The quality of the pain is typically described as dull, deep and aching with variation in location and intensity over time, and is often accompanied by dysesthesia and paraesthesias^{4 · 66}. Furthermore, the pain is often unpredictable, worsening or easing in response to multiple nonspecific factors". Although this description is common for typical presentations, particularly for conditions such as fibromyalgia, the exact pain characteristics can vary dramatically between individuals, in terms of location, severity and descriptors, and according to the dominating clinical syndrome present.

Therefore, considering nociplastic pain as a spectrum of different pain features rather than as single, specific presentation is more helpful⁴.

Non-pain symptoms can often provide helpful diagnostic guidance.

Common non-pain symptoms include intrusive fatigue, poor refreshment from sleep, depressed mood, problems with concentration and short-term memory, and hypersensitivity to visual, auditory and tactile stimuli^{4 · 11 · 12}(Fig. 1). Other factors suggestive of nociplastic pain include the presence of numerous comorbid illnesses and hypersensitivities that are often described as 'allergies' as well as a history of unresponsiveness to conventional analgesics or procedures intended to relieve pain^{4 · 10 · 13 · 17}. In addition, a personal or family history of chronic pain not limited by any anatomical location should alert the clinician to the possibility of nociplastic pain, as COPCs are often familial" ' .

The combination of numerous symptoms affecting multiple systems and limited consultation time can be challenging for patients and clinicians alike¹⁸. However, identifying and acknowledging this feeling of overwhelm can be reframed as a useful indicator of nociplastic pain, rather than a marker of failure¹⁷.

症状

痛覚変調性疼痛の患者は一般的に、末梢の病変とは不釣り合いな痛みを経験する^{4 · 14 · 15}。痛みそのものは多くの場合一定で、全身に広く分布する傾向がある。局在性に乏しく、解剖学的分布に従わない、または上腕や上肢などの部位に存在する痛みは、痛覚変

調性疼痛を示唆する6。痛みの質は一般的に、鈍く、深く、痛むと表現され、場所や強さは時間とともに変化し、しばしば感覚異常や感覚麻痺を伴う4・66。さらに、痛みはしばしば予測不可能で、複数の非特異的な要因に反応して悪化したり緩和したりする。この説明は、特に線維筋痛症のような典型的な病態では一般的であるが、正確な痛みの特徴は、部位、重篤度、描写の点で、また、現在存在する支配的な臨床症候群によって、個人間で劇的に異なることがある。

そのため、痛覚変調性疼痛を単一の特異的な症状としてではなく、さまざまな痛みの特徴のスペクトラムとして考えることがより有用である4。

痛み以外の症状が診断の指針になることも多い。

一般的な非疼痛症状には、侵入性疲労、睡眠の爽快感の低下、抑うつ気分、集中力や短期記憶の障害、視覚・聴覚・触覚刺激に対する過敏性などがある4・11・12(図I)。このほか、多くの疾患の併存や、しばしば「アレルギー」と表現されるような過敏症、従来の鎮痛薬や痛みを和らげるための処置に反応しなかった既往歴なども、痛覚変調性疼痛を示唆する因子である4・0・13・17。さらに、COPCは家族性であることが多いため、解剖学的部位に限定されない慢性疼痛の個人歴や家族歴があれば、臨床医は痛覚変調性疼痛の可能性に注意を払う必要がある。

COPCは家族性であることが多いからである。しかし、このような圧倒されるような感覚を識別し、認識することは、失敗のマーカーではなく、新型疼痛の有用な指標としてとらえ直すことができる17。

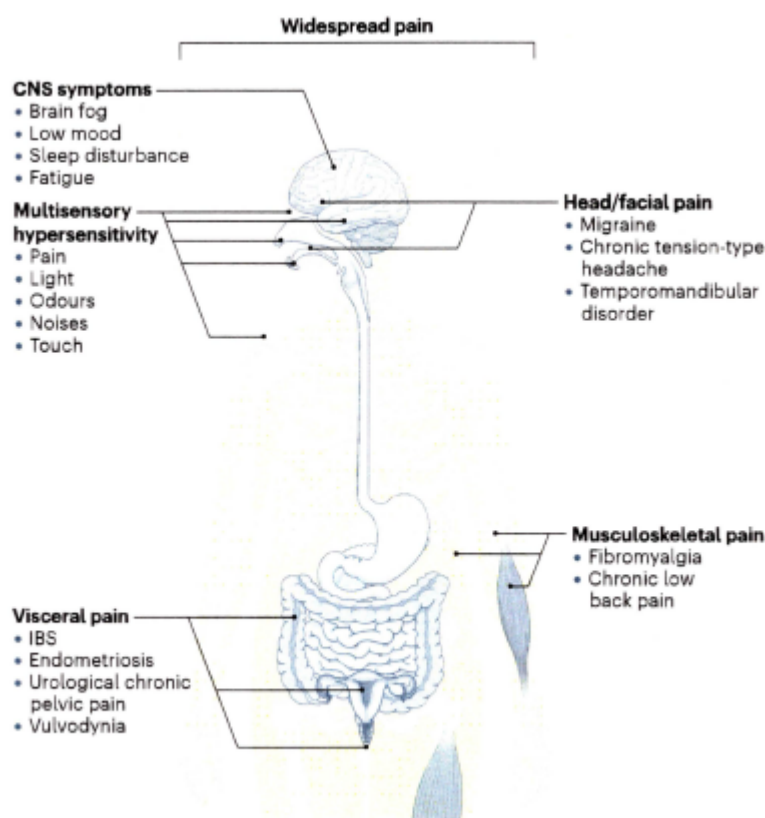


Fig. 1 | Central nervous system-mediated features of nociplastic pain. In

Fig. II Central nervous system-mediated features of nociplastic pain.

In addition to widespread pain that can involve the viscera, head and face, and musculoskeletal system, people with nociplastic pain often experience a cluster of central nervous system (CNS)-mediated symptoms, including cognitive disturbances, mood problems such as depression and anxiety, unrefreshing sleep and fatigue, and multisensory hypersensitivity. Individuals with nociplastic pain are commonly diagnosed with multiple chronic overlapping pain conditions. IBS, irritable bowel syndrome

中枢神経系が介在する痛覚変調性疼痛の特徴

内臓、頭部、顔面、筋骨格系を侵す広範な痛みに加え、非けいれん性疼痛の患者は、認知障害、抑うつや不安などの気分障害、すっきりしない睡眠や疲労、多感覚過敏などの中枢神経系（CNS）を介する一連の症状を経験することが多い。非可塑性疼痛の患者は、複数の慢性疼痛疾患が重複していると診断されることが一般的である。IBS、過敏性腸症候群

Diagnostic tools

In addition to the clinical features described above, a range of questionnaires are available to assess the features of nociplastic pain. Although questionnaire-based

assessment should not replace clinical assessment, screening tools such as the Central Seizure Inventory⁹ · 20 can be used to identify common characteristics of nociplastic pain¹.

Abnormal scores on neuropathic pain questionnaires, such as PainDETECT², can help to distinguish features of neuropathic pain from those of nociplastic pain¹ · 22 ·

23. Furthermore, the severity of nociplastic pain can be measured using the Fibromyalgia Survey Criteria. 24. There is increasing recognition that nociplastic pain should be considered as a continuum rather than a binary diagnostic category. For example, the Fibromyalgia Survey Criteria, when used as a continuous measure of nociplastic severity, can predict surgery and opioid non-responsiveness following arthroplasty²⁵ and hysterectomy²⁶. The 2019 publication of clinical criteria and a grading system specifically for nociplastic pain in the musculoskeletal system¹³ is an improvement over previous measures and is useful for clinicians seeking an understanding of pain mechanisms to help guide treatment decisions.

Screening tools such as the Patient Health Questionnaire-9 (ref. 27), Generalized Anxiety Disorder-7 (ref. 28) and Insomnia Severity Scale²⁹ · 30, or short National Institutes of Health (NIH) Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) measures of these same domains can also help to identify relevant non-pain features such as depression, anxiety and sleep disturbance, respectively. Work is underway to identify which tools or combination of features prove most useful for discerning different pain mechanisms¹⁰ 13.

診断ツール

上記の臨床的特徴に加えて、痛覚変調性疼痛の特徴を評価するための様々な質問票が利用可能である。問診票による評価は臨床的評価に取って代わるべきではないが、[中枢性発作性疼痛 \(Central Seizure Inventory\)](#) ⁹ · 20のようなスクリーニングツールは、神経因性疼痛に共通する特徴を同定するのに用いることができる。

さらに、線維筋痛症調査基準 (Fibromyalgia Survey Criteria) を用いて、神経障害性疼痛の重症度を測定することができる。24. 痛覚変調性疼痛は、二元的な診断カテゴリーではなく、連続的なものとして考えるべきであるという認識が広まってきている。例えば、線維筋痛症調査基準を nociplastic severity の連続的尺度として用いると、人工関節置換術²⁵ や子宮摘出術²⁶ 後の手術やオピオイド非反応性を予測することができる。2019年に発表された、筋骨格系における痛覚変調性疼痛に特化した臨床基準と評定システム¹³ は、これまでの指標よりも改善されており、治療方針の決定に役立つ痛みのメカニズムの理解を求める臨床医にとって有用である。

Patient Health Questionnaire-9(参考文献27)、Generalized Anxiety Disorder-7(参考文献28)、Insomnia Severity Scale²⁹ · 30などのスクリーニングツールや、National Institutes

of Health (NIH) Patient-Reported Outcomes Measurement information System (PROMIS) のような、これらと同じ領域の短い尺度も、それぞれうつ病、不安障害、睡眠障害のような痛み以外の特徴を特定するのに役立つ。異なる疼痛メカニズムを識別するために、どのツールや特徴の組み合わせが最も有用であるかを特定する作業が進行中である 10 13。

Treatment options

The core principles for treating nociplastic pain are summarized in Box 1. A strong patient-clinician partnership, built on effective communication, is essential for supporting the individual in taking an active role in developing strategies to improve their quality of life^{31,33}. Validation of the experienced symptoms, offering an explanation of the pain process, highlighting the multifactorial nature of the pain, sharing a specific diagnosis with the patient and setting realistic expectations can all help to encourage individuals to take an active role in their own treatment and to adopt self-management strategies³.

Non-pharmacological options are the mainstay of evidence-based options available to people with nociplastic pain^{4 · 6 · 32 · 34}. Education is considered to be the foundation of developing a care plan and enables individuals to take a more active role overall⁴. Ideally, this education would include a basic description of pain mechanisms including components of the biopsychosocial model, which acknowledges that an individual's experience of chronic pain involves a complex interaction between biological, psychological and social factors^{35 · 36}. Education could also include suggestions for healthy lifestyle habits such as strategies to increase physical activity, sleep better and manage **stress**. Various psychological treatment programmes incorporate a number of these strategies, including classic pain-based cognitive behavioral therapy (CBT) given either in person or via the internet, CBT for insomnia, or newer therapeutic approaches aimed at individuals with a history of trauma, for example, emotional awareness exposure therapy or neural re-processing, as well as acceptance and commitment therapy^{4,32 · 37}. Increasing evidence has demonstrated the effectiveness of a number of non-pharmacological therapies, including mindfulness, yoga, TaiChi, acupuncture or acupressure, and chiropractic manipulation³⁷; however, more high-quality randomized controlled trials of these treatments are needed. In addition, several neurostimulatory approaches have been shown to be of some benefit, including transcranial direct current stimulation, vagal nerve stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation^{38,41}. Although data that evaluate pharmacological options specific for nociplastic pain are limited, the number of pharmacological treatments shown to be effective for chronic pain conditions overall is

diminishing^{4・32・34,42・43}. Traditional so called analgesic medications including non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol are typically ineffective, and opioids should be avoided by individuals with nociplastic pain^{4・32・34}. More effective medications include tricyclic compounds, such as low-dose cyclobenzaprine given at bedtime, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) such as duloxetine and milnacipran, noradrenaline reuptake inhibitors such as esreboxetine, and gabapentinoids. Although the benefit of these therapies is limited by marginal efficacy and side effects, these classes of drugs can be considered as part of the multi modal strategy for improving quality of life in people with nociplastic pain^{4・32.<3.判}.

治療の選択肢

痛覚変調性疼痛の治療の基本原則をBox 1にまとめた。効果的なコミュニケーションの上に築かれた患者-医師間の強固なパートナーシップは、QOLを向上させるための戦略策定に積極的な役割を果たす患者を支援するために不可欠である^{31,33}。経験した症状を確認し、痛みのプロセスについて説明し、痛みの多因子性を強調し、患者と具体的な診断を共有し、現実的な期待を設定することは、すべて患者が自らの治療に積極的な役割を果たし、自己管理戦略を採用することを促すのに役立つ^{3'}。

非薬理的な選択肢は、痛覚変調性疼痛患者が利用できるエビデンスに基づく選択肢の主軸である^{4・6・32・34}。教育はケアプラン作成の基礎であり、個人が全体的により積極的な役割を果たすことを可能にすると考えられている⁴。教育には、運動量を増やす、睡眠をよくとる、ストレスを管理するなど、健康的な生活習慣の提案も含まれる。様々な心理学的治療プログラムには、これらの戦略が数多く取り入れられており、これには、対面またはインターネットを介して行われる古典的な疼痛に基づく認知行動療法（CBT）、不眠症に対するCBT、あるいは、トラウマの既往歴のある人を対象とした新しい治療アプローチ、例えば、感情認識暴露療法や神経再処理、受容とコミットメント療法などが含まれる^{432・37}。マインドフルネス、ヨガ、太極拳、鍼や指圧、カイロプラクティックの手技など、多くの非薬物療法の有効性を示す証拠も増えてきている³⁷。さらに、経頭蓋直流電流刺激、迷走神経刺激、経皮的電気神経刺激など、いくつかの神経刺激のアプローチも一定の効果があることが示されている^{38,41}。痛覚変調性疼痛に特異的な薬理的な選択肢を評価したデータは限られているが、慢性疼痛全般に対して有効であることが示されている薬理的治療の数は減少している^{4・32・34,42・43}。非ステロイド性抗炎症薬やパラセタモールを含む伝統的な鎮痛薬と呼ばれるものは一般的に効果がなく、オピオイドは痛覚変調性疼痛の患者には避けるべきである^{4・32・34}。より効果的な薬剤としては、低用量シクロベンザプリンのような三環系化合物、セロトニン-ノルアドレナリン系薬剤、セロトニン-ノルアドレナリン系薬剤などがある。

デュロキセチンやミルナシプランのようなセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害

薬（SNRI）、エスレボキセチンのようなノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ガバペンチノイドなどがある。これらの治療法の有効性は、わずかな有効性と副作用によって制限されるが、これらのクラスの薬剤は、痛覚変調性疼痛患者のQOLを改善するためのマルチモード戦略の一部として考慮することができる。

Box1 Core principles of treating nociplastic pain 痛覚変調性疼痛治療の

原則（後に添付）

Risk factors

Given that the term nociplastic pain was first described in 2016 (ref.1) , few studies to date have focused solely on risk factors for this type of pain. However, research in COPCs, and fibromyalgia in particular, can shed light on common precipitators. Factors spanning early-life events, lifestyle behaviors and pain exposure influence nociplastic pain onset (Fig. 2), as described in this section.

危険因子

2016年にnociplastic painという用語が初めて記載されたことから（文献1）、このタイプの痛みの危険因子のみに焦点を当てた研究はこれまでほとんどない。しかし、COPCs、特に線維筋痛症における研究から、一般的な発症因子を明らかにすることができる。本章で述べるように、早期生活における出来事、生活習慣、疼痛曝露に及ぶ因子が、新型疼痛発症に影響を及ぼす（図2）。

Genetics

Nociplastic pain conditions, such as JBS and fibromyalgia, are complex disorders that display heritability similar to other common chronic illnesses⁴⁶. Genetic association studies have identified causal genetic variants in serotonergic⁴⁶ and adrenergic⁴⁷ pathways, pointing to potential underlying biological mechanisms. Findings from a large-scale genome-wide association study of relevant chronic pain phenotypes, such as multisite chronic pain, have suggested that genes associated with brain structure and function, as well as neurodegenerative, psychiatric and autoimmune disease, might have a role in chronic pain⁴⁸ This genetic predisposition probably interacts with environmental factors, perhaps through epigenetic influences, given the role of early-life experiences on modulating genetic function⁴⁹.

遺伝学

遺伝学的関連研究により、セロトニン作動性⁴⁶やアドレナリン作動性⁴⁷の経路における原因となる遺伝子変異が同定されており、潜在的な生物学的メカニズムが指摘されている。多部位慢性疼痛など、関連する慢性疼痛の表現型を対象とした大規模ゲノムワイド関連研究の結果から、脳の構造や機能、神経変性疾患、精神疾患、自己免疫疾患などに関連する遺伝子が、慢性疼痛に関与している可能性が示唆されている⁴⁸。このような遺伝的素因は、おそらくエピジェネティックな影響を介して、環境因子と相互作用していると考えられ、早期の生活経験が遺伝的機能を調節する役割を担っている⁴⁹。

Female sex

All nociplastic pain conditions display a female sex preponderance and are approximately 1.5-2 times more common in female than in male individuals, particularly post-puberty⁵⁰ · ⁵¹. In healthy people without chronic pain, female individuals display greater sensitivity to painful pressure and thermal stimuli, but not other modalities than a male individual⁵² · ⁵³. Although the underlying mechanisms of this difference are poorly understood, gonadal hormones, particularly estrogen and testosterone, might have a role⁵⁴⁻⁵⁶. Evidence to support this hypothesis comes from the observation that sex differences in pain sensitivity appear around the time of puberty⁵⁷, and that in female individuals, pain responses vary with the menstrual cycle⁵⁸.

Sex hormones might modulate the pain experience through actions on both the peripheral nervous system and the CNS. At high concentrations, oestradiol displays anti-nociceptive effects and can modulate efficiency of descending pain inhibition in healthy women⁵⁹; however, at low concentrations, oestradiol can enhance vulnerability to pain⁶⁰. In a mouse study, orchietomy of male mice produced longer lasting and more widespread sensitivity to pain than controls, whereas testosterone administration to females or orchietomized males had the opposite effect, suggesting that testosterone is protective against widespread pain⁶¹. Testosterone also seems to exert anti-nociceptive effects in humans. In a 2013 study of adult female individuals taking oral contraceptives, reduced levels of endogenous testosterone were associated with a reduced thermal pain threshold and reduced activity in the rostral ventromedial medulla (RVM), an important component of the descending pain modulatory system (DPMS)⁶⁰. Painful menstrual cycles and higher prevalence of adverse childhood experiences in female individuals might also contribute to the elevated risk of nociplastic pain. For example, a 2021 study has shown that in a 10 year follow-up period, dysmenorrhoea increased the risk of developing chronic multisite pain (in non-pelvic anatomical locations)- a cardinal feature of nociplastic pain⁶². Furthermore, another study has shown that women with IBS were more likely to report a history of adverse childhood

experiences (ACEs) than men⁶³.

女性の性

慢性疼痛を伴わない健常者では、女性は痛みを伴う圧刺激や熱刺激に対して男性より高い感受性を示すが、他のモダリティに対しては男性より高い感受性を示さない^{52・53}。この違いの根本的なメカニズムはよくわかっていないが、性腺ホルモン、特にエストロゲンとテストステロンが関与している可能性がある⁵⁴⁻⁵⁶。この仮説を支持する証拠は、痛みの感受性に性差が現れるのが思春期前後であるという観察⁵⁷や、女性では月経周期によって痛みの反応が異なるという観察⁵⁸から得られている。

性ホルモンは、末梢神経系と中枢神経系の両方に作用することで、疼痛体験を調節する可能性がある。高濃度では、エストラジオールは抗侵害受容作用を示し、健常女性の下行性疼痛抑制の効率を調節する⁵⁹。しかし、低濃度では、エストラジオールは疼痛に対する脆弱性を増強する⁶⁰。マウスの研究では、雄マウスを睾丸摘出すると、対照群に比べ、痛みに対する感受性がより長く持続し、広範囲に及ぶのに対し、雌または睾丸摘出した雄にテストステロンを投与すると、逆の効果がみられたことから、テストステロンは広範囲に及ぶ痛みに対して保護的であることが示唆されている⁶¹。テストステロンはヒトにおいても抗侵害受容作用を発揮するようである。経口避妊薬を服用している成人女性を対象とした2013年の研究では、内因性テストステロンレベルの低下は、熱痛閾値の低下と関連し、下行性疼痛調節系（DPMS）の重要な構成要素である吻側腹内側髄質（RVM）の活動が低下していた⁶⁰。

月経周期の疼痛や、女性における小児期の有害体験の有病率の高さも、侵害性疼痛のリスク上昇に寄与している可能性がある。例えば、2021年の研究では、10年間の追跡調査において、月経困難症は、慢性多部位痛（骨盤以外の解剖学的部位）の発症リスクを増加させることが示されている⁶²。さらに、別の研究では、IBSの女性は男性よりも小児期の有害体験(ACEs)の既往を報告する傾向が高いことが示されている⁶³。

Age

Age displays a nonlinear relationship with pain. Most regional nociplastic pain conditions increase in prevalence following puberty until mid-life⁶⁴; however, conditions such as fibromyalgia peak later in life⁶⁵, possibly owing to spreading regional pain. Differentiation between nociplastic pain and pain resulting from age-related degenerative changes in which accruing nociceptive input can lead to peripheral and central sensitization is challenging⁶⁶

年齢

年齢と疼痛の関係は非線形である。しかし、線維筋痛症のような疾患は人生の後半にピークを迎える⁶⁵。痛覚変調性疼痛と、加齢に伴う退行性変化から生じる疼痛の鑑別は困難である。

Early-life factors

Early-life stressors, such as intrauterine factors, maternal stress, low birth weight⁶⁷ and neonatal intensive care admission⁸ have been associated with heightened pain sensitivity⁶⁹ and a higher prevalence of COPCs in later life^{70,72}, suggesting that these factors predispose individuals to nociplastic pain⁶⁷. The landmark ACE Study identified a link between ACEs, such as physical and sexual abuse, with later-life morbidity⁷³, which has been borne out for a range of health outcomes⁷⁴.

Although ACEs, and socioeconomic deprivation in childhood more generally, are associated with a range of COPCs, including fibromyalgia⁷⁰, pelvic pain⁷¹, endometriosis⁷⁵ and functional abdominal pain⁷², ACEs are more likely a risk factor than a primary pathophysiological driver of nociplastic pain. In line with this theory, population-based studies have suggested that approximately only 10% of cases of fibromyalgia are attributable to ACEs⁷⁶.

早期生活要因

子宮内因子、母親のストレス、低出生体重児⁶⁷、新生児集中治療室入室など、早期のストレス因子は、疼痛感受性⁶⁹の亢進や、その後の人生におけるCOPCの有病率の高さ^{70,72}と関連しており、これらの因子は、個人が侵害性疼痛⁶⁷になりやすいことを示唆している。ACEや小児期の社会経済的困窮は、線維筋痛症⁷⁰、骨盤痛⁷¹、子宮内膜症⁷⁵や機能性腹痛⁷²を含む様々なCOPCと関連しているが、ACEは侵害性疼痛の主要な病態生理学的要因というよりは、危険因子である可能性が高い。この理論に沿うように、集団ベースの研究では、線維筋痛症の症例のうち、ACEsに起因するものは約10%に過ぎないことが示唆されている⁷⁶。

Sociodemographic factors

Nociplastic pain is more common among socioeconomically deprived individuals, those who are unemployed, those with lower education and other vulnerable demographics⁷⁷. The clustering of nociplastic pain within families suggests a mix of environmental, genetic and epigenetic influences⁷⁸. This relationship is bidirectional: pain and related symptoms can also lead to missed school, lower educational attainment, unemployment or disability⁷⁹. Physical inactivity is one of the most consistently identified risk factors for nociplastic pain. One hypothesis is that physical activity alters descending pain modulation, having a protective role against the development of nociplastic pain. Preclinical work in mice has shown that regular physical activity can decrease nociception through effects on the RVM⁸⁰. In clinical studies, physical activity is associated with diminished pain facilitation, whereas sedentary time is associated with decreased pain inhibition⁸¹. Furthermore, cessation of regular exercise in healthy adults can lead to the development of nociplastic symptoms such as widespread pain and fatigue⁸². A cross-sectional analysis of middle-aged adults in the UK Biobank has

found that levels of objective physical activity are inversely associated with the number of painful body sites, a key marker of nociplastic pain⁸¹.

社会人口統計学的要因

痛覚変調性疼痛は、社会経済的に困窮している人、失業している人、低学歴の人、その他社会的に弱い立場の人に多くみられる。家族内に痛覚変調性疼痛が多いことは、環境的、遺伝的、エピジェネティックな影響が混在していることを示唆している⁷⁸。この関係は双方向的である。痛みや関連症状は、不登校、教育達成度の低下、失業、障害にもつながる⁷⁹。運動不足は、痛覚変調性疼痛の危険因子として常に指摘されているものである。1つの仮説は、身体活動が下行性疼痛調節を変化させ、**新型疼痛**発症を予防する役割を持つというものである。マウスを用いた前臨床研究では、定期的な身体活動がRVM80への影響を通じて侵害受容を減少させることが示されている。臨床研究では、身体活動は疼痛促進作用の減弱と関連し、一方、座っている時間は疼痛抑制作用の減弱と関連している。さらに、健康な成人が定期的な運動を中止すると、広範な痛みや疲労などの非侵襲的な症状が現れることがある⁸²。UK Biobankにおける中年成人の横断的分析によると、客観的な身体活動レベルは、痛覚変調性疼痛の重要な指標である疼痛部位の数と逆相関している⁸¹。

Obesity

Obesity is associated with a greater prevalence of chronic pain disorders, including fibromyalgia⁸⁴. Weight loss can alleviate pain severity in chronic pain and, notably, severe calorie restriction appears to reduce nociplastic pain even before major weight loss⁸⁵. Mechanical changes to joints and their associated muscles and tendons seen in obesity could contribute to ongoing nociceptive input and subsequent CNS sensitization⁸⁷. A study by Singh et al. has demonstrated that adults with obesity experience significantly higher lumbar disc compression forces while lifting than adults who do not have obesity or overweight⁸⁸.

Obesity is also associated with a pro-inflammatory state, which might also play a part in ongoing pain sensitivity⁸⁹ · ⁹⁰. Park et al. have shown that serum concentrations of the pro-inflammatory cytokines CRP, TNF and IL · 6 were positively associated with measures of adiposity⁸⁹.

In addition, obesity can affect physical activity⁹¹, mood⁸; and sleep⁹², which in turn can affect nociplastic pain.

肥満

肥満は線維筋痛症を含む慢性疼痛疾患の有病率の増加と関連している⁸⁴。減量は慢性疼痛における疼痛の重症度を軽減する可能性があり、特に、重度のカロリー制限は大幅な減量前であっても**侵害受容性疼痛**を軽減するようである⁸⁵。肥満に伴う関節や関連筋、腱の機械的変化は、継続的な侵害受容入力とそれに続く中枢神経系の感作に関与している可能性

がある87。Singhらによる研究では、肥満のある成人は、肥満や過体重でない成人に比べて、持ち上げ時に腰椎椎間板を圧迫する力が有意に大きいことが示されている88。

肥満はまた、炎症促進状態と関連しており、このこともまた、継続的な疼痛感受性に関与している可能性がある89・90。Parkらは、炎症性サイトカインであるCRP、TNF、IL・6の血清濃度が、脂肪率の測定値と正の相関があることを示している89。

さらに、肥満は身体活動91、気分8、睡眠92に影響を及ぼし、その結果、非可塑性疼痛に影響を及ぼす可能性がある。

Sleep disturbances

Sleep problems are consistently identified as an important risk factor for nociplastic pain, although uncertainty exists over which characteristics of sleep quality, such as total duration, phases of sleep and circadian rhythm, are most crucial. Foundational studies from Moldofsky^{939・4} have demonstrated that sleep deprivation can provoke fibromyalgia-like symptoms in healthy people, which has since been replicated several times⁹; These experimental studies suggest that female individuals are more susceptible to the effects of sleep restriction, and that poor sleep and physical inactivity act synergistically in the development of nociplastic symptoms.

Epidemiological studies have also shown that self-reported sleep problems are a strong risk factor for the development of nociplastic pain⁹⁶.

睡眠障害

睡眠障害は一貫して痛覚変調性疼痛の重要な危険因子とされているが、総睡眠時間、睡眠相、概日リズムなど、睡眠の質のどの特徴が最も重要であるかについては不明確である。Moldofsky^{939・4}は、睡眠不足が健常人に線維筋痛症様の症状を引き起こすことを証明し、その後何度か再現されている⁹;。これらの実験的研究は、女性ほど睡眠制限の影響を受けやすいこと、睡眠不足と運動不足が相乗的に作用して新奇な症状を引き起こすことを示唆している。また、疫学的研究でも、自己申告による睡眠障害は、非けいれん性疼痛発症の強い危険因子であることが示されている⁹⁶。

Psychological factors

Nociplastic pain is closely intertwined with depression, anxiety and catastrophizing⁹⁷.

In healthy adults, low mood amplifies pain perception via maladaptive thought processes and increased activity in brain regions responsible for pain perception, suggesting that negative mood can predispose individuals to pain⁹⁸. A 2023 longitudinal study of the UK Biobank has highlighted that psychosocial factors, including low mood, feeling 'fed up' and stressful life events, contribute significantly to the development of widespread pain over a 9-year follow-up period⁴.

However, for many people who experience chronic pain, factors such as catastrophizing

and depression arise owing to the pain itself and can improve dramatically after alleviation of pain¹⁰⁰⁻¹⁰². Moreover, findings in children indicate that although sleep disturbances, attention issues and somatic symptoms can predict multisite pain development, anxiety and depressive symptoms do not¹⁰³. Thus, a clear bidirectional relationship exists between mood and pain, but not all individuals with nociplastic pain have substantial mood issues⁷⁶.

心理的要因

痛覚変調性疼痛は、抑うつ、不安、破局感と密接に関係している⁹⁷。健康な成人では、気分の低下は、不適応な思考過程や痛みの知覚をつかさどる脳領域の活動の亢進を介して痛みの知覚を増幅させることから、否定的な気分は痛みを感じやすくすることが示唆されている⁹⁸。UKバイオバンクの縦断的研究（2023年）では、気分の低下、「うんざり」感、ストレスの多いライフイベントなどの心理社会的要因が、9年間の追跡調査期間中、広範な疼痛の発症に有意に寄与していることが強調されている。

しかし、慢性疼痛を経験する多くの人々にとって、破局感や抑うつといった要因は疼痛そのものに起因するものであり、疼痛が緩和されると劇的に改善することがある。

00-102)。さらに、小児における知見によると、睡眠障害、注意力の問題、身体症状は多部位疼痛発症を予測できるが、不安や抑うつ症状は予測できない。このように、気分と疼痛の間には明確な双方向の関係が存在するが、すべての非けいれん性疼痛の患者が、実質的な気分の問題を抱えているわけではない⁷⁶。

Comorbidities and physical injuries

The presence of ongoing pain is an important risk factor for the development of nociplastic pain. A 2019 systematic review found that fibromyalgia is approximately four times more prevalent among adults with inflammatory arthritis than in the general population, with an estimated prevalence of 21% among adults with rheumatoid arthritis¹⁰⁴. Similar observations are made among adults with osteoarthritis¹⁰⁵ or other COPCs. In addition, IBS is present among one-third of people with inflammatory bowel disease¹⁰⁶.

The role of local physical injuries in the onset of nociplastic pain is less certain.

Evidence from a mouse model has suggested that noxious stimulation following an acute injury can predict nociplastic pain⁵³; however, evidence from human studies is relatively weak.

A prospective study of pain-free adults has found that occupational mechanical injuries were associated with an increased risk of developing chronic widespread pain, although this was smaller than the risk conferred by psychosocial factors¹⁰⁷. A 2018 systematic review of 20 studies has shown that physical trauma is associated with a greater risk of

developing widespread pain and fibromyalgia¹⁰⁸. However, the majority of studies were rated low quality, and were limited by recall bias and confounding, for example, due to the psychological impact of traumatic events. A prospective study of US adults in road traffic collisions has found that pain intensity in the emergency department was associated with widespread pain and non-pain symptoms suggestive of nociplastic pain, such as fatigue¹⁰⁹. Nevertheless, although a higher prevalence of nociplastic pain is apparent among people with certain painful comorbidities such as inflammatory arthritis and inflammatory bowel disease, the role of acute local injuries is uncertain.

併存疾患と身体的損傷

継続的な疼痛の存在は、痛覚変調性疼痛発症の重要な危険因子である。

侵害性疼痛の2019年のシステマティックレビューによると、線維筋痛症は炎症性関節炎を有する成人において、一般集団の約4倍の有病率であり、関節リウマチを有する成人における有病率は21%と推定されている¹⁰⁴。変形性関節症¹⁰⁵や他のCOPCを有する成人でも同様の観察がなされている。さらに、IBSは炎症性腸疾患患者の3分の1にみられる¹⁰⁶。

痛覚変調性疼痛の発症における局所の物理的損傷の役割については、あまり定かではない。マウスモデルから得られたエビデンスは、急性損傷後の侵害刺激が新型疼痛を予測することを示唆している⁵³が、ヒトの研究から得られたエビデンスは比較的弱い。無痛の成人を対象としたプロスペクティブ研究では、職業性機械的損傷は慢性広範痛の発症リスク増加と関連しているが、これは心理社会的要因によるリスクよりも小さい¹⁰⁷。2018年に行われた20の研究のシステマティックレビューでは、身体的外傷は広範痛や線維筋痛症の発症リスクの増加と関連していることが示されている¹⁰⁸。しかし、大半の研究は質が低いと評価され、想起バイアスや外傷的出来事の心理的影響などによる交絡によって制限されていた。米国成人の交通事故患者を対象としたプロスペクティブ研究によると、救急部での痛みの強さは、広範な痛みと、疲労などの侵害性疼痛を示唆する痛み以外の症状と関連していた¹⁰⁹。しかし、炎症性関節炎や炎症性腸疾患など、痛みを伴う合併症を持つ患者では、nociplastic painの有病率が高いことが明らかである。

Trauma and stressors

Trauma and stressors during adulthood can initiate or exacerbate nociplastic syndromes. These factors include wartime deployment¹¹⁰, motor vehicle collisions¹, terrorist events¹² and severe infection¹¹¹. A manifestation with prominent nociplastic characteristics is long COVID or post-COVID conditions, marked by fatigue, pain, cognitive complaints and sleep disturbances that develop after COVID-19 infection¹¹². Although some elements of long COVID appear pathogen-specific, such as the persistent loss of smell and taste, the core features were accurately predicted early in the pandemic on the basis of other post-infectious syndromes seen following a wide

variety of pathogens¹¹⁵.

In summary, nociplastic pain is shaped by multiple factors, with childhood representing a particularly vulnerable period of time, but most individuals with the above exposures do not develop nociplastic pain, and the exact mechanisms that promote versus prevent the development of this pain remain unclear.

トラウマとストレス要因

成人期の外傷やストレス因子は、**新形成症候群**を発症または増悪させる可能性がある。これらの要因には、戦時中の派遣¹¹⁰、自動車衝突事故¹、テロ事件¹²、重症感染症などが含まれる。COVID-19感染後に発症する、疲労、疼痛、認知障害、睡眠障害で特徴づけられる、COVID-19感染後の長いCOVIDまたはCOVID-19感染後の状態が、**新形成**の特徴を顕著に示す症状である。嗅覚や味覚の持続的な喪失など、長いCOVIDのいくつかの要素は病原体特異的であるように見えるが、核となる特徴は、パンデミックの初期に、様々な病原体感染後に見られる他の感染後症候群に基づいて正確に予測されていた¹¹⁵。

しかし、上記のような曝露を受けた人のほとんどは、痛覚変調性疼痛を発症せず、この疼痛の発症を促進または予防する正確なメカニズムも不明である。

Sensory abnormalities

Abnormalities in sensory perception are common in people with nociplastic pain. Experimental measurement of perceptual responses to standardized and quantifiable physical stimuli using quantitative sensory testing (QST) consistently shows that the majority of individuals with nociplastic pain display increased sensitivity to painful (referred to as hyperalgesia) and normally non-painful (referred to as allodynia) somatic stimulation when compared with individuals who are pain-free or have chronic pain without nociplastic features^{10□7}. Pain hypersensitivity in nociplastic conditions is characteristically multisite and occurs both in symptomatic body sites and in remote or asymptomatic body sites; hypersensitivity outside the primary symptomatic area strongly suggests a process of CNS sensitization¹²⁸. Many people with nociplastic pain also exhibit an imbalance in endogenous pain modulation, primarily observed as facilitated temporal summation of pain and impaired conditioned pain modulation on QST¹²⁹⁻¹³⁵, although work published in 2023 calls these findings into question^{136 · 137}.

Evoked pain functional MRI studies combine QST principles with neuroimaging to investigate the link between pain sensations and objective brain function. These studies have shown that increased pain sensitivity in nociplastic pain is associated with augmented activation of pain-promoting brain regions such as the insula,

somatosensory cortex and thalamus, and increased functional connectivity between certain regions and brain networks, including the salience and default mode networks (DMNs)^{125 · 138}^{14 2}. However, importantly, substantial inter-participant and intra participant heterogeneity is observed in QST outcomes, and some individuals with nociplastic pain, although a minority, demonstrate normal to near-normal sensory processing^{141 · 143}^{41 5}. For these reasons, we advise against the use of QST for the clinical diagnosis or classification of nociplastic pain.

People with nociplastic pain are frequently hypersensitive to non-somatosensory stimuli. For example, individuals with fibromyalgia self-report enhanced sensitivity to environmental auditory, visual and olfactory stimuli, such as loud noises, bright lights and strong odors, respectively¹⁴⁶¹⁴⁷. These observations have been confirmed using experimental sensory tests in people with fibromyalgia¹⁴⁸⁻¹⁵³ or several other COPCs¹⁵⁴⁻⁷. This hypersensitivity is also reflected in the function of the CNS during functional MRI tasks; for example, increased insular and anterior lingual gyrus activation has been observed in people with fibromyalgia during non-painful tactile, auditory and/or visual stimulation when compared with healthy individuals^{158 160}. In addition, a correlation exists between sensitivity to visual and auditory stimuli and pressure pain thresholds at distant body locations in both healthy individuals and people with fibromyalgia^{151 · 158}.

Aberrant processing of sensory stimuli in nociplastic conditions is not limited to external and environmental stimuli but manifests also in increased interoceptive sensitivity, meaning a heightened awareness of somatic sensations arising from inside the body, such as heart palpitations, dry eyes or bladder distention^{8 · 16}¹⁶³.

Interoceptive sensitivity, the spatial distribution of pain and environmental sensitivities together are strongly correlated within individuals—a phenomena referred to as generalized sensory sensitivity¹⁶⁴. This symptom cluster is associated with COPCs¹⁶⁴. Furthermore, the presence of heightened interoceptive sensitivity is associated with the development of new chronic pain syndromes in adults, as well as in children and adolescents^{164 · 165}. Multisensory hypersensitivity can distinguish between people with pain conditions and those without, as well as between individuals with localized, intermediate and widespread, or nociplastic pain presentations¹⁴⁷. Together, these data support the notion that CNS-mediated multi-sensory amplification and altered sensory integration are crucial components of the nociplastic pain phenotype. Individuals with nociplastic pain often report multisensory hypersensitivity; however, studies have indicated that these individuals are not able to better discriminate

between different levels of sensory input or detect sensations at a lower threshold than people without nociplastic pain. This lack of heightened sensory detection and discrimination has been demonstrated using tasks that consider tactile discrimination and odor thresholds or discrimination^{157・1661.67}. Because individuals with nociplastic pain do not appear to be better at detecting or perceiving stimuli, it follows that the interpretation and salience of stimuli are the root of aversive perceptual experiences. Moreover, although multisensory hypersensitivity is a normal feature of nociplastic pain at the group level, individuals do not necessarily show equal levels of hypersensitivity across all sensory modalities. Sensory profiling has demonstrated that subgroups of individuals show different patterns of normal sensitivity with hypersensitivity and/or hyposensitivity, which could represent unique endophenotypes to be explored in future research¹⁷.

感覚異常

感覚知覚の異常は、痛覚変調性疼痛患者ではよくみられる。定量的感覚検査（QST）を用いて、標準化され定量化可能な物理的刺激に対する知覚反応を実験的に測定したところ、異所性疼痛患者の大多数は、痛みのない人や異所性の特徴のない慢性疼痛患者と比較して、痛みを伴う刺激（痛覚過敏と呼ばれる）および通常痛みを伴わない刺激（アロディニアと呼ばれる）に対する感受性が亢進していることが一貫して示された^{10,7}。痛覚変調性疼痛における痛覚過敏は、特徴的に多部位にみられ、症候性の身体部位と離れた部位または無症候性の身体部位の両方で起こる。主症候性部位以外での痛覚過敏は、中枢神経系の感作過程を強く示唆している¹²⁸。痛覚変調性疼痛の患者の多くは、内因性疼痛調節のアンバランスも示しており、主にQST¹²⁹⁻¹³⁵において、疼痛の時間的総和が促進され、条件付き疼痛調節が障害されることが観察されるが、2023年に発表された研究では、これらの所見は疑問視されている^{136・137}。

誘発痛覚機能MRI研究では、QSTの原理と神経画像とを組み合わせ、痛覚と客観的な脳機能との関連を調べている。これらの研究から、痛覚変調性疼痛における疼痛感受性の亢進は、島皮質、体性感覚皮質、視床などの疼痛を促進する脳領域の活性化の増大と関連していること、また、特定の領域と、サリエンスネットワークやデフォルトモードネットワーク（DMN）を含む脳ネットワークとの間の機能的結合が増加していることが示されている^{125・138142}。しかし、重要なことは、QSTの結果には参加者間および参加者内においてかなりの異質性が観察されることであり、また、少数派ではあるが、痛覚変調性疼痛のある人の中には、正常かそれに近い感覚処理を示す人もいる^{141・143415}。これらの理由から、**痛覚変調性疼痛の臨床的診断や分類にQSTを使用することは勧められない**。痛覚変調性疼痛の患者は、しばしば体性感覚以外の刺激に過敏である。例えば、線維筋痛症の患者は、大きな音、明るい光、強いにおいなど、環境の聴覚、視覚、嗅覚刺激に対して、そ

れぞれ感受性が亢進していると自己申告している146'147。これらの観察結果は、線維筋痛症148-153や他のいくつかのCOPC154-7を有する人を対象とした実験的な感覚テストを用いて確認されている。この知覚過敏は、機能的MRI課題中の中枢神経系の機能にも反映される。例えば、線維筋痛症患者では、健常者と比較して、痛みを伴わない触覚刺激、聴覚刺激および/または視覚刺激中の島回および前舌回の活性化が観察される158 160。さらに、健常者と線維筋痛症患者の両方において、視覚刺激および聴覚刺激に対する感受性と、身体の離れた位置における圧痛閾値との間に相関が存在する151・158。

痛覚変調性疾患における感覚刺激の異常な処理は、外的刺激や環境刺激に限定されるものではなく、間受容感受性の亢進、すなわち、心臓の触診、ドライアイ、膀胱の膨張など、身体の内部から生じる体性感覚に対する意識の亢進にも現れる8・163。このような知覚過敏、痛みの空間分布、環境過敏は、個人間で強い相関があり、一般化された感覚過敏と呼ばれる現象である164。この症状群はCOPCと関連している164。さらに、成人、小児、青年において、知覚過敏の亢進は新たな慢性疼痛症候群の発症と関連している164・165。多感覚過敏は、痛みのある人とそうでない人を区別し、限局性、中・広範性、あるいは痛覚変調性疼痛を呈する人を区別することができる147。これらのデータを総合すると、中枢神経系を介した多感覚の増幅と感覚統合の変化が、痛覚変調性疼痛の表現型の重要な構成要素であるという考え方が支持される。痛覚変調性疼痛の患者は、多感覚過敏を訴えることが多いが、これらの患者は、痛覚変調性疼痛の患者に比べて、異なるレベルの感覚入力を識別したり、低い閾値で感覚を検出したりすることができないことが、これまでの研究で示されている。このような感覚の検出や弁別の亢進の欠如は、触覚弁別や臭覚の閾値や弁別を考慮する課題を用いて実証されている157・1661.67。痛覚変調性疼痛のある人は、刺激の検出や知覚に優れているようには見えないので、刺激の解釈と顕著性が嫌悪知覚経験の根源であることになる。さらに、多感覚過敏は集団レベルでは痛覚変調性疼痛の正常な特徴であるが、すべての感覚モダリティで同じレベルの過敏を示すとは限らない。感覚プロファイリングにより、個人のサブグループは、正常な感覚と知覚過敏および/または知覚鈍麻の異なるパターンを示すことが証明されており、これは今後の研究で探求されるべきユニークなエンドフェノタイプである可能性がある17。

Brain abnormalities

The experience of pain is a product of neural activity across a complex network of brain regions, which is influenced even in healthy individuals by a multitude of factors including nociceptive input, context, emotion and cognition¹⁶⁸. Although the precise causes of nociplastic pain remain unknown, evidence has demonstrated that in some individuals, the CNS can drive, amplify and/or maintain a pain state in the absence of ongoing tissue or nerve damage. Over two decades ago, neuroimaging studies first demonstrated altered neural processing of pain in people with presumed nociplastic

pain¹⁶⁸ · 169 · 170. Since then, common themes in network abnormalities have emerged, which might represent the neural signatures of nociplastic pain, including default mode salience- sensorimotor network enmeshment, deficits in descending pain modulation and altered reward processing. Much of the research in this area has focused on people with fibromyalgia, as is reflected below; however, we also draw on neuroimaging studies from other COP Cs.

脳の異常

痛みの体験は、脳領域の複雑なネットワークにわたる神経活動の産物であり、健常者であっても侵害受容入力、文脈、情動、認知など多くの要因の影響を受ける¹⁶⁸。侵害受容性疼痛の正確な原因はいまだ不明であるが、組織や神経の損傷がなくても、中枢神経系が疼痛を誘発、増幅、維持することがあることが証明されている。20年以上前、神経画像研究により、痛覚変調性疼痛と推定される人の疼痛の神経処理が変化していることが初めて証明された。それ以来、ネットワーク異常の共通テーマが出現し、デフォルトモードの顕著性-感覚運動ネットワークのエンメッシュ、下行性疼痛調節の障害、報酬処理の変化など、痛覚変調性疼痛の神経シグネチャーを表している可能性がある。この分野の研究の多くは、線維筋痛症の患者を対象としたものである。

Brain network enmeshment

The brain is a complex network with systematic patterns of neural activity that integrate information across disparate regions of the cortex. These patterns of neural activity form networks and can be observed in the brain both at rest and while performing a task¹⁷¹. Neuroimaging studies in people with nociplastic pain have found changes across every large-scale canonical brain network; however, among these findings, the most replicable are changes in the default mode, salience and sensorimotor networks (Fig. 3). The DMN has major hubs in the medial prefrontal cortex and posterior cingulate/precuneus, and is involved in self-referential thought and is typically active at rest¹⁷². The salience network (SLN), consisting of hubs in the insular cortex and anterior cingulate cortex (ACC), directs attention and has a key role in integrating sensory, emotional and cognitive information¹⁷³. In healthy individuals, these networks are anti-correlated: when one network is active, the other is deactivated¹⁷⁴. The sensorimotor network (SMN), anchored by primary sensory and motor cortices, processes sensory input and initiates motor responses. Many studies have now shown that in nociplastic pain conditions, these three brain networks are more connected, or enmeshed, with one another than in healthy individuals, in whom the networks are more distinct or even anti-correlated¹⁷⁴.

Increased connectivity between regions of the DMN SLN SMN has been reported in people with fibromyalgia in resting-state studies and during exposure to painful and non-painful sensory stimuli [178](#). This increased connectivity has also been identified across many other COPCs, including IC/BPS [177](#), IBS, CLBP [181](#), migraine [182](#) and cluster headache [185](#), suggesting that brain network enmeshment is a general marker of nociplastic pain. The strength of connectivity is often related to increased clinical pain at the time of scanning [175](#) · [186](#) and some evidence shows that connectivity decreases after successful treatment [187](#) · [188](#). Furthermore, DMN-SLN-SMN enmeshment has also been observed in conditions traditionally thought of as driven by peripheral damage or inflammation, including osteoarthritis [186](#), rheumatoid arthritis [189](#) and ankylosing spondylitis [190](#) · [191](#).

Several studies across different COPCs have shown that DMN-SLN-SMN connectivity correlates with the spread of pain localization [177](#) · [179](#) · [189](#). For example, in a study of people with chronic pelvic pain, Kutch and colleagues found that both individuals with IC/BPS with widespread pain and those with fibromyalgia had similarly high SLN-SMN connectivity, whereas individuals with pain localized only to the pelvic region were more neurobiologically similar to healthy controls [179](#).

Together, these findings suggest that nociplastic mechanisms are often present in subsets of individuals in any chronic pain condition and that DMN-SLN-SMN enmeshment is both a marker of nociplastic pain, as well as pain intensity.

Altered connectivity in people with nociplastic pain could be a result of an increase in excitatory neurotransmitters and/or a decrease in inhibitory neurotransmitters. People with fibromyalgia exhibit increased excitatory neurotransmission in the SLN [192](#) and DMN [193](#) as indicated by combined glutamate and glutamine levels measured by magnetic resonance spectroscopy. Many studies have shown increase levels of glutamate and glutamine, particularly within the insula and posterior cingulate, are also frequently correlated with increased clinical pain severity in people with fibromyalgia [193](#) · [194](#). A 2020 meta-analysis has found evidence of increased levels of glutamate and glutamine in SLN and DMN regions across many nociplastic pain conditions, including migraine, fibromyalgia, CLBP, TMD, pelvic pain and IBS, compared with controls [195](#). However, no significant difference from controls was found when each pain condition was examined independently; variations in study populations, methodology and regions of interest between studies make synthesis difficult. Some evidence exists for altered γ -aminobutyric acid (GABA) levels in nociplastic pain,

including reduced levels of GABA in SLN regions¹⁹⁶ · ¹⁹⁷ and increased levels of GABA in the DMN¹⁹⁸. We demonstrated that elevated levels of glutamate and decreased levels of GABA in the insula of people with fibromyalgia are associated with increased pain sensitivity on

QST¹⁹² · ¹⁹⁶, mirroring preclinical findings in rats¹⁹⁹. This finding further suggests that altered excitatory and inhibitory balance contributes to nociplastic pain. In support of this premise, we have more recently shown that higher excitatory than inhibitory tone in the anterior insula is associated with large-scale connectivity patterns, hyperalgesia and clinical pain in individuals with fibromyalgia²⁰⁰.

Despite increased connectivity from the SMN to the DMN and SLN regions, network connectivity within the SMN is decreased in people with nociplastic pain²⁰¹. Primary somatosensory and motor cortices have a somatotopic organization, meaning a continuous representation of the body on the cortex, although an update to the classic homunculus has been proposed within the past few years²⁰² · ²⁰³.

Accordingly, the SMN structural and functional alterations observed in nociplastic pain might also be somatotopically specific and dependent on the region (or regions) of the body that are most affected, for example: the SI back region in cLBP¹⁸¹ · ²⁰⁴, the SI pelvis region in chronic pelvic pain¹⁷⁹ and the 51 hand region in carpal tunnel syndrome²⁰⁵. In line with this hypothesis, a 2023 study of adolescents with fibromyalgia has found decreased within-network SMN connectivity between somatotopically specific 51 regions that were reported as painful on a body map¹⁷⁸.

Together, these findings indicate that in nociplastic pain, strong within-network connectivity between regions of the SMN shifts to increased connectivity between 51, SLN and DMN regions. More research is needed to determine the causal nature of these connectivity changes, although some evidence has shown that heightened SMN-SLN-DMN connectivity predates the development of pain (Box 2)

脳のネットワーク

脳は、大脳皮質の異なる領域にまたがる情報を統合する神経活動の系統的パターンを持つ複雑なネットワークである。このような神経活動パターンはネットワークを形成しており、安静時および質問¹⁷¹を行っている時の両方で脳を観察することができる。痛覚変調性疼痛の患者を対象とした神経画像研究では、あらゆる大規模な脳内ネットワークに変化が認められている。DMNは内側前頭前皮質と後帯状回／前楔状回に主要なハブを持ち、自己言及的思考に関与し、通常、安静時に活動する¹⁷²。島皮質と前帯状皮質（ACC）をハブとする **サリエンスネットワーク（SLN）** は、注意を向け、感覚、情動、認知情報の統合に重要な役割を果たす¹⁷³。感覚運動ネットワーク（SMN）は、一次感覚野と運動野に支

えられ、感覚入力を処理し、運動反応を起こす。多くの研究から、痛覚変調性疼痛では、これら3つの脳内ネットワークが、健常者と比べて、より互いに結合している、あるいは、反相関していることが明らかになっている174。

線維筋痛症患者では、DMN SLN SMNの領域間の結合が増加していることが、安静時および痛覚刺激や非痛覚刺激への曝露時に報告されている178。この結合性の亢進は、IC/BPS17則so、cLBP1s1.1sz、片頭痛1sJ.1s-、群発性頭痛185など、他の多くのCOPCでも確認されており、脳内ネットワークのエンメッシュが、痛覚変調性疼痛の一般的なマーカーであることを示唆している。結合の強さは、スキャン時の臨床的疼痛の増加としばしば関連しており175・18v86、治療が成功すると結合が減少することを示す証拠もある187・188。さらに、変形性関節症186、関節リウマチ189、強直性脊椎炎190・191など、従来から末梢の損傷や炎症が原因と考えられてきた疾患においても、DMN-SLN-SMNのエンメッシュが観察されている。

DMNSLN-SMN結合が痛みの局在の広がりや相関することが、異なるCOPCを対象としたいくつかの研究で示されている177・179・189。例えば、慢性骨盤痛を有する人を対象とした研究で、Kutch氏らは、広範な疼痛を伴うIC/BPSの患者と線維筋痛症の患者はともにSLNSMNの結合性が同様に高いが、骨盤領域にのみ限局した疼痛を有する患者は健常対照群と神経生物学的に類似していることを明らかにした179。

これらの所見を総合すると、どのような慢性疼痛状態においても、痛覚変調性のメカニズムがサブセットに存在することが多く、DMN-SLN-SMN結合は、痛みの強さだけでなく、痛覚変調性疼痛のマーカーでもあることが示唆される。

のマーカーであり、痛みの強さでもある。

痛覚変調性疼痛の患者における結合性の変化は、興奮性神経伝達物質の増加や抑制性神経伝達物質の減少の結果である可能性がある。線維筋痛症の患者は、SLN192とDMN193において興奮性神経伝達の増加を示しており、これは磁気共鳴分光法によって測定されたグルタミン酸とグルタミンの複合レベルによって示されている。A2.020メタアナリシスでは、片頭痛、線維筋痛症、cl BP、顎関節症、骨盤痛、IBSなど多くの侵害性疼痛疾患において、SLNとDMNのグルタミン酸とグルタミンのレベルが対照群と比較して増加していることが示されている195。しかし、各疼痛状態を個別に検討したところ、対照群との有意差は認められなかった。研究集団、方法論、対象領域が研究によって異なるため、統合は困難である。

SLN領域におけるGABAレベルの低下96・97、DMNにおけるGABAレベルの上昇198など、痛覚変調性疼痛におけるγ-アミノ酪酸（GABA）レベルの変化を示すいくつかの証拠が存在する。我々は、線維筋痛症患者の島皮質におけるグルタミン酸レベルの上昇とGABAレベルの低下が、疼痛感受性の亢進と関連していることを証明した。

QST192・96は、ラットにおける前臨床所見を反映している199。この所見は、興奮性と抑

制性のバランスの変化が、痛覚変調性疼痛の一因であることを示唆している。この仮説を支持するものとして、われわれは最近、線維筋痛症の患者において、前部島における抑制性よりも興奮性の緊張が、大規模な結合パターン、痛覚過敏、臨床的疼痛と関連していることを示した²⁰⁰。

SMNからDMNやSLN領域への結合が増加しているにもかかわらず、痛覚変調性疼痛の患者ではSMN内のネットワーク結合が減少している²⁰¹。一次体性感覚野と運動野は、体性同所性組織 (somatotopic organization) 、つまり大脳皮質上に身体を連続的に表現する組織であるが、ここ数年、古典的なホムンクルス (homunculus) の更新が提唱されている^{202・203}。

したがって、痛覚変調性疼痛で観察されるSMNの構造的・機能的変化もまた、体性局在に特異的であり、例えば、cLBPではSI背部^{181・204}、慢性骨盤痛ではSI骨盤部¹⁷⁹、手根管症候群では51手部²⁰⁵のように、最も影響を受ける身体の部位 (または複数の部位) に依存している可能性がある。この仮説に沿い、線維筋痛症の青少年を対象とした2023年の研究では、abodymap¹⁷⁸で疼痛があると報告された体性局所に特異的な51領域間のネットワーク内SMN結合性の低下がみられた。これらの所見を総合すると、痛覚変調性疼痛では、SMNの領域間の強いネットワーク内結合が、51領域、SLN、DMN領域間の結合の増加に移行することが示される。SMN-SLN-DMN結合の亢進が痛みの発症に先行していることを示す証拠もあるが (Box2) 、これらの結合の変化の因果関係を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

Deficits in descending pain modulation

The descending pain modulatory system (DPMS) modulates activity in the spinal dorsal horn and influences how nociceptive input from the periphery reaches the brain¹⁰⁸.

The DPMS includes the rostral ACC, amygdala, hypothalamus, periaqueductal grey and RVM. During evoked pain, people with fibromyalgia have decreased activation in the rostral ACC, brainstem and dorsal horn^{206・207}, and decreased connectivity between the ACC, amygdala, hippocampus and brain stem compared with healthy controls²⁰⁸⁻²¹⁰. Furthermore, decreased functional connectivity between regions of the DPMS is also present during the resting state in individuals with fibromyalgia²¹¹⁻²¹³ and other COPCs²¹⁴⁻²¹⁵.

In people with migraine, functional connectivity between the periaqueductal grey and ACC increased after acupuncture treatment and was associated with symptom improvement²¹⁴. In summary, people with nociplastic pain have deficits in descending pain modulation, as evidenced by reduced activity and functional connectivity in DPMS brain regions. In addition to inhibitory effects, the DPMS can also be facilitatory^{168・216}. For example, in a functional connectivity study, we found that connectivity

between the periaqueductal grey and RVM correlated with pain facilitation in people with fibromyalgia²¹⁷. By contrast, this connectivity correlated with pain inhibition in healthy controls, indicated by more efficient conditioned pain modulation on QST²¹⁷. Similarly, another study in people with osteoarthritis has shown increased activity in the periaqueductal grey during painful stimulation that correlated with self-reported pain²¹⁸. Together, these findings suggest that the DPMS can also have a role in promoting pain. The key neurotransmitters involved in the DPMS include noradrenaline, serotonin and endogenous opioids¹⁶⁸. People with nociplastic pain have decreased levels of noradrenaline and serotonin in the cerebrospinal fluid (CSF)²¹⁹, whereas endogenous opioid levels in the CSF are elevated²²⁰. In addition, people with fibromyalgia have decreased μ -opioid receptor number and availability in the brain²²¹. One interpretation of these data is that individuals with nociplastic pain have increased levels of endogenous opioids, which in turn results in an endogenous form of opioid-induced hyperalgesia²²¹. The biochemical findings are aligned with clinical evidence that drugs that augment noradrenaline, such as tricyclics or SNRIs, can be effective in treating subsets of individuals with COPCs, whereas opioids are ineffective or might make nociplastic pain worse²²². Further supporting this hypothesis, preliminary data show that low doses of the μ -opioid receptor antagonist naltrexone reduce fibromyalgia pain^{223 · 224}.

下行性疼痛調節系の障害

下行性疼痛調節系（DPMS）は脊髄後角の活動を調節し、末梢からの侵害受容入力から脳に到達する経路に影響を与える¹⁰⁸。DPMSには、吻側ACC、扁桃体、視床下部、脳橋周囲灰白、RVMが含まれる。線維筋痛症患者では、疼痛増悪の際、健常対照群に比べ、吻側ACC、脳幹、後角の活性化が低下しており、ACC、扁桃体、海馬、脳幹間の結合が低下している²⁰⁸⁻²¹⁰。さらに、線維筋痛症²¹¹⁻²¹³や他のCOPC²¹⁴⁻²¹⁵の患者でも、安静時にDPMSの領域間の機能的結合が低下している。

片頭痛患者では、鍼治療後に脳橋周囲灰白とACCの機能的結合が増加し、症状の改善と関連していた²¹⁴。まとめると、痛覚変調性疼痛の患者には、DPMS脳領域の活動や機能的結合の低下から明らかのように、下行性疼痛調節系の障害がある。DPMSは抑制的な作用に加え、促進的な作用も持ちうる。例えば、機能的結合に関する研究では、線維筋痛症の患者において、脳橋周囲灰白とRVMの結合が疼痛緩和と関連することがわかった²¹⁷。対照的に、健常対照者では、この結合は疼痛抑制と関連しており、QST²¹⁷でより効率的に条件付き疼痛調節が行われていることが示された。同様に、変形性関節症患者を対象とした別の研究では、痛覚刺激時に後頭葉周囲灰白質の活動が亢進することが示されており、自己報告による痛みと関連していた²¹⁸。こ

これらの知見を総合すると、DPMSもまた、痛みを促進する役割を持つことが示唆される。DPMSに関与する主な神経伝達物質には、ノルアドレナリン、セロトニン、内因性オピオイドなどがある¹⁶⁸。また、線維筋痛症患者では、脳内の μ オピオイド受容体の数が減少している²²¹。これらのデータの解釈のひとつは、痛覚変調性疼痛の患者は内因性オピオイドレベルが上昇しており、その結果、内因性のオピオイド誘発性痛覚過敏が生じるというものである²²¹。この生化学的知見は、三環系抗うつ薬やSNRIsのようなノルアドレナリンを増強する薬剤がCOP Csを有する患者の一部に有効であるのに対し、オピオイドは無効であるか、あるいは痛覚変調性疼痛を悪化させる可能性があるという臨床的証拠と一致している²²²。この仮説をさらに裏付ける予備的データとして、 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンの低用量投与が線維筋痛症の疼痛を軽減することが示されている^{223・224}。

Dysfunctional reward processing

Many studies have shown disrupted reward circuitry in chronic pain states. People with fibromyalgia have decreased dopamine release in the striatum during experimental pain²²⁵. Similar findings were reported in people with cLBP²²⁶. Some studies have found blunted neural activity in the nucleus accumbens during a reward task in people with cLBP or fibromyalgia compared with healthy controls²²⁷, although other studies have found no differences in this activity²²⁸, perhaps owing to sex differences in reward processing²²⁹. Interestingly, reward circuits have also been implicated in depression, and some evidence has shown that altered reward processing in people with chronic pain also correlates with depressive symptoms^{227・230}. A growing body of research indicates that alterations in the function, structure and connectivity of corticostriatal regions involved in reward processing can successfully predict the transition from acute to chronic pain^{231・234}.

One hypothesis for explaining these findings is that changes to reward processing render some individuals unable to experience pain relief after treatment, as previous studies have indicated that the reward system is key to experiencing analgesic effects^{235・236}.

報酬処理の機能障害

多くの研究で、慢性疼痛状態における報酬回路の障害が示されている。線維筋痛症の患者では、実験的疼痛時に線条体のドーパミン放出が減少している²²⁵。cLBP²²⁶でも同様の所見が報告されている。cLBPや線維筋痛症患者では、健常対照群と比較して、報酬課題中の側坐核の神経活動が鈍化していることを発見した研究もある²²⁷。興味深いことに、報

報酬回路はうつ病にも関与しており、慢性疼痛患者における報酬処理の変化が抑うつ症状と相関していることを示す証拠もある227・230。一連の研究から、報酬処理に関与する皮質小帯域の機能、構造、結合の変化が、急性から慢性疼痛への移行をうまく予測できることが示されている231-234。

これらの所見を説明する一つの仮説は、報酬系が鎮痛効果を経験する鍵であることが先行研究で示されているように、報酬処理の変化によって、治療後に疼痛緩和を経験できなくなる人がいるということである235・236。

Immune function

Nociplastic pain conditions have been investigated for evidence of dysregulated immune function for decades. Meta-analyses in people with nociplastic pain have found some increased levels in blood markers of inflammation, including IL-8, compared with healthy controls217-240.

However, the studies were limited by a high degree of heterogeneity in findings between studies and issues with confounding influences such as sedentary behavior. Despite this evidence of inflammation in nociplastic pain states, the classic nociplastic pain conditions such as fibromyalgia, IBS, tension headache and IC/BPS do not respond to anti-inflammatory or immunosuppressive therapies241. Conversely, studies of CSF from people with fibromyalgia show that inflammatory molecules and signaling pathways are more active in the CNS in nociplastic pain states than in healthy individuals242-244. These findings suggest that sensitization via inflammatory signaling molecules in the CSF is a potential pathophysiological mechanism in nociplastic pain conditions. Within chronic pelvic pain conditions, evidence indicates that people with more nociplastic characteristics, such as increased widespread pain, COPCs and increased experimental pain sensitivity, have heightened ex vivo immunoreactivity to agonists of Toll-like receptor 4 (TLR4), a highly conserved element of the innate immune system that is frequently found on sentinel immune cells as well as microglia and astrocytes in the brain and spinal cord245. Conversely, unstimulated immune profiles (measures of activity without any immune provocation) do not distinguish between subtypes of disease246-248. This distinction is important because cell types rich in TLR4, such as monocytes, are critical for communication between the immune system and the CNS and can even traffic into the CNS under conditions of stress249-251.

Cytokines in the CNS promote conserved behavioral and physiological changes, such as

anorexia, fever, fatigue, social withdrawal and sensitivity to pain, that are sometimes referred to as 'sickness behaviors' and are associated with acute illnesses²⁵². Work from the past few years has suggested that ex vivo immune reactivity - the degree to which cells respond to a challenge by releasing pro-inflammatory cytokines - is associated with CNS adaptation and reorganization across multiple brain networks in chronic pain as well, echoing findings from the sickness behavior literature²⁵³⁻²⁵⁵. Inflammatory molecules originating in the periphery can influence the CNS via multiple routes, including rapid transmission via interaction with receptors on primary afferent nerves, gradual transmission through volume diffusion across circumventricular organs outside the protection of the blood brain barrier and direct transmigration of peripheral cells into the CNS parenchyma²⁵⁶. Evidence has suggested that de novo synthesis of the IL-1 family in the CNS is a crucial step in initiating the central neuroinflammatory cascade, as summarized in the review by Mailhot et al.²⁵⁷. The authors suggest that reactive microglia and astrocytes could be potential therapeutic targets for inflammation-induced pain sensitivity²⁵⁷. Collectively, these studies show that the immune system, in concert with the CNS, is capable of producing a similar set of symptoms as those associated with nociplastic pain, and that some patterns of CNS reorganization - for example, increased connectivity between elements of the DMN, SMN and SLN - that are associated with nociplastic pain are also induced by immune CNS crosstalk.

Evidence from positron emission tomography (PET) studies has indicated microglial and astrocyte dysregulation in nociplastic pain conditions. One study using the PET ligand [¹¹C] PBR28, a marker of microglia and astrocyte activation, found higher uptake values in people with fibromyalgia than in healthy controls across multiple pain-processing regions of the cortex, including the somatosensory, dorsolateral prefrontal and cingulate cortices, as well as the precuneus²⁵⁸.

Similarly, [¹⁸F] DPA-714, a marker of early microglial activation, showed increased binding in individuals with fibromyalgia in parallel brain regions compared with those shown with [¹¹C]PBR28 (ref. ²⁵⁹).

Increased glial activity in nociplastic pain is one potential mechanism by which TLR4 antagonists such as low-dose naltrexone reduce pain or fatigue in fibromyalgia, although modulation of endogenous opioidergic tone is also a viable hypothesis, as discussed in the section 'Deficits in descending pain modulation'^{260 · 261}. However, many pain conditions, including those with peripheral nociceptive input as a main component also show increased CNS uptake values for [¹¹C]PBR28, which suggests

that this type of neuro inflammation is not specific to nociplastic pain²⁶².

Definitive conclusions about the role of the immune system in nociplastic pain have been challenging for two reasons. First, nociplastic pain is rarely recognized until adulthood, which makes researching the developing immune system and its bidirectional communication with the CNS as pathophysiological drivers of pain difficult to establish. Many studies show that people with nociplastic pain states disproportionately experience trauma and adversity in childhood²⁶³⁻²⁶⁶; these experiences can affect the immune system, which in turn might increase the proclivity to nociplastic pain. Second, animal models of nociplastic pain require induction of the widespread pain phenotype, which often involves using repeated mechanical or inflammatory insults that are rarely analogous to the natural history of nociplastic pain, in which psychosocial stressors are more common than repeated injury or infection²⁶⁷. Future research should focus on the interface between the developing immune system and the CNS in humans, as well as reverse-translated models of nociplastic pain in the preclinical arena.

免疫機能

痛覚変調性疼痛は、何十年もの間、免疫機能異常のエビデンスが調査されてきた。痛覚変調性疼痛における免疫系の役割について明確な結論を出すことは、2つの理由から困難であった。第一に、痛覚変調性疼痛は大人になるまでほとんど認識されないため、痛みの病態生理学的要因として、発達中の免疫系とその中枢神経系との双方向コミュニケーションを研究することが困難である。多くの研究から、痛覚変調性疼痛を持つ人は、小児期にトラウマや逆境を経験することが多いことが示されている²⁶³⁻²⁶⁶。第二に、痛覚変調性疼痛の動物モデルでは、広範な疼痛の表現型を誘導する必要があるが、この場合、機械的あるいは炎症性の傷害を繰り返すことが多く、痛覚変調性疼痛の自然経過に類似していることはほとんどない。今後の研究では、ヒトにおける発達中の免疫系と中枢神経系との接点や、前臨床における痛覚変調性疼痛の逆翻訳モデルに注目すべきである。を対象としたメタアナリシスでは、IL-8を含む炎症マーカーの血中濃度が、健常対照群と比較してある程度上昇していることが示されている²¹⁷⁻²⁴⁰。

しかし、これらの研究は、研究間の所見に高い異質性があることや、座りがちな行動などの交絡因子の影響という問題によって制限されている。このように、痛覚変調性疼痛状態における炎症が証明されているにもかかわらず、線維筋痛症、IBS、緊張型頭痛、IC/BPSなどの古典的な痛覚変調性疼痛状態は、抗炎症療法や免疫抑制療法に反応しない²⁴¹。逆に、線維筋痛症患者の髄液を用いた研究によると、痛覚変調性疼痛状態では、

炎症性分子やシグナル伝達経路が健常者よりも中枢神経系で活性化している242-244。慢性骨盤痛の中でも、広範な疼痛、COPCの増加、実験的疼痛感受性の亢進など、よりnociceptiveな特徴を持つ人は、Toll様受容体4 (TLR4) のアゴニストに対する生体外免疫反応性が亢進していることを示す証拠がある245。逆に、非刺激免疫プロファイル (免疫挑発を伴わない活性測定) では、疾患のサブタイプを区別することはできない246-248。この区別は重要である。なぜなら、単球のようなTLR4が豊富な細胞タイプは、免疫系と中枢神経系とのコミュニケーションに重要であり、ストレス条件下では中枢神経系に移行する可能性があるからである249-251。

中枢神経系におけるサイトカインは、食欲不振、発熱、疲労、社会的引きこもり、痛みに対する過敏性など、保存された行動的・生理的变化を促進する。

末梢で発生した炎症性分子は、一次求心性神経上の受容体との相互作用による迅速な伝達、血液脳関門の保護外にある末梢臓器を介した体積拡散による緩やかな伝達、末梢細胞のCNS実質への直接移行など、複数の経路を介してCNSに影響を及ぼす可能性がある256。

Mailhotらによる総説257に要約されているように、中枢神経系におけるIL-1ファミリーのde novo合成は、**中枢神経炎症カスケード**を開始する重要なステップであることが示唆されている。これらの研究を総合すると、免疫系は中枢神経系と協調して、痛覚変調性疼痛と同様の症状を引き起こす可能性があること、また、痛覚変調性疼痛と関連する中枢神経系の再編成のいくつかのパターン (例えば、DMN、SMN、SLNの要素間の結合の増加) が、免疫系と中枢神経系のクロストークによっても誘発されることが示されている。

陽電子放射断層撮影法 (PET) 研究から、痛覚変調性疼痛におけるミクログリアとアストロサイトの調節異常が示唆されている。ミクログリアとアストロサイトの活性化マーカーであるPETリガンド [11C] PBR28を用いたある研究では、体性感覚野、背外側前頭前野、帯状皮質、楔前野など、大脳皮質の複数の疼痛処理領域において、線維筋痛症患者の方が健常対照者よりも高い取り込み値を示した258。

同様に、初期のミクログリア活性化のマーカーである [18F] DPA-714は、線維筋痛症患者において、[11C]PBR28で示されたものと比較して、並行する脳領域で結合の増加を示した (文献259)。

低用量ナルトレキソンのようなTLR4拮抗薬が線維筋痛症の痛みや疲労を軽減するメカニズムの1つとして、痛覚変調性疼痛におけるグリア活性の亢進が考えられるが、「下行性疼痛調節の欠損」の項で述べたように、内因性オピオイド作動性緊張の調節も有力な仮説である260・261。しかし、末梢の侵害受容性入力を主成分とするものを含む多くの疼痛状態でも、[11C]PBR28のCNS取り込み値の増加がみられることから、この種の神経炎症は痛覚変調性疼痛に特異的なものではないことが示唆される262。

痛覚変調性疼痛における免疫系の役割について明確な結論を出すことは、2つの理由が

ら困難であった。第一に、nociceptive pain は大人になるまでほとんど認識されないため、痛みの病態生理学的要因として、発達中の免疫系とその中枢神経系との双方向コミュニケーションを研究することが困難である。多くの研究から、痛覚変調性疼痛を持つ人は、小児期にトラウマや逆境を経験することが多いことが示されている 263-266。第二に、痛覚変調性疼痛の動物モデルでは、広範な疼痛の表現型を誘導する必要があるが、この場合、機械的あるいは炎症性の傷害を繰り返すことが多く、痛覚変調性疼痛の自然経過に類似していることはほとんどない。今後の研究では、ヒトにおける発達中の免疫系と中枢神経系との接点や、前臨床における痛覚変調性疼痛の逆翻訳モデルに注目すべきである。

Peripheral mechanisms

In addition to central processes, peripheral mechanisms²⁶⁸ also probably contribute to nociceptive pain; however, controversy exists around the specific role that these processes have in the pathogenesis of nociceptive pain states. IgG from people with fibromyalgia produced hyperalgesia when injected into mice and increased nociceptor responsiveness²⁶⁹, suggesting to these investigators that a potential antibody-dependent process of peripheral sensitization occurred, but this effect was not replicated by an independent research group²⁷⁰ and continues to be debated²⁷¹. Instead, the latter study identified infiltration of sensory ganglia by neutrophils as essential to promoting pain hypersensitivity and sensitization of dorsal horn cells to noxious stimulation, with reversible effects when neutrophils were depleted²⁷⁰. This finding supports a neutrophil dependent mechanism of CNS sensitization. Where these studies agree is that dorsal root ganglia are potentially important but overlooked contributors of pain hypersensitivity in these nociceptive pain models. Follow-up studies have shown that IgG binds to human anti-satellite glia cells in people with fibromyalgia with the degree of binding associated with disease severity²⁷².

Small-fibre pathology is well documented in a substantial proportion of people with fibromyalgia²⁷³. Approximately 30-70% of people with the condition have reduced intraepidermal nerve fibre density (IENFD)²⁷⁴⁻²⁷⁹, which, in some cases, correlates with symptom severity²⁷⁶. In addition, microneurography studies in people with fibromyalgia have shown spontaneous activity in C-fibres²⁸⁰. Abnormalities in the peripheral nerves of the skin of people with fibromyalgia was, to our knowledge, first observed decades ago by our group among others²⁸¹. The question is whether these findings have any role in the pathogenesis of nociceptive pain and its expression.

Preclinical data suggest not²⁸². We demonstrated that decreased IEN F D, coupled with increased nociceptive behaviors, can be induced in rodent models simply by increasing glutamatergic tone in the insula²⁸². Moreover, decreased IEN F D has been observed in nearly every chronic pain condition and a substantial number of other human diseases (74 in a recent scoping review²⁸³), suggesting that this observation is nonspecific and is more likely to be an epiphenomenon rather than a causal factor of nociplastic pain^{273 · 284}.

We hypothesize that the observed reduction in IENFD is indicative of adaptive neuroplasticity in structure and function within the peripheral nervous system in response to persistent pain. This adaptation is akin to alterations in brain structure identified in individuals with chronic pain²⁸⁵. Moreover, findings of C-fibre nociceptor hypersensitivity in fibromyalgia might be the result of disinhibition of peripheral mechanisms by the CNS, rather than a pathophysiological process of the peripheral nerves themselves.

Collectively, the findings discussed here suggest that nociplastic pain and peripheral pain generators (whether nociceptive or neuropathic) mutually shape the experience of chronic pain. Continuous nociceptive input from the periphery undeniably sensitizes the CNS and, similarly, the CNS can generate the pain experience in the absence of peripheral nociceptive input. Determination of the balance of peripheral and central contributions in any given individual requires careful assessment of both peripheral drivers and aberrant CNS processes.

In the following section, we discuss two potential subtypes of nociplastic pain, and how the peripheral central interaction differs between them.

末梢メカニズム

線維筋痛症の患者から採取したIgGをマウスに注射すると痛覚過敏が生じ、侵害受容器の反応が亢進する²⁶⁹ことから、これらの研究者は、抗体依存性の末梢感作の可能性を示唆したが、この効果は独立した研究グループ²⁷⁰では再現されず、現在も議論が続いている²⁷¹。その代わりに、後者の研究では、好中球による感覚神経節への浸潤が、痛覚過敏と後角細胞の侵害刺激に対する感作を促進するために不可欠であり、好中球を減少させると可逆的な効果を示すことが同定された²⁷⁰。この知見は、好中球に依存した中枢神経系感作のメカニズムを支持するものである。これらの研究が一致している点は、後根神経節が、これらの痛覚変調性疼痛モデルにおける疼痛過敏症の潜在的に重要な、しかし見過ごされている原因であるということである。追跡調査により、IgGは線維筋痛症患者のヒト抗坐骨神経膠細胞に結合し、その結合の程度は疾患の重症度に関連

することが示された272。

小線維病理pathologyは、線維筋痛症患者のかなりの割合で認められている273。約30～70%の線維筋痛症患者では、表皮内神経線維密度 (IENFD) 274～279が低下しており、症状の重篤度と相関する場合もある276。さらに、線維筋痛症の患者を対象とした微小神経グラフィーの研究では、C線維の自発的な活動が示されている280。線維筋痛症患者の皮膚末梢神経の異常は、数十年前、我々のグループなどによって初めて観察された281。前臨床データは、そうではないことを示唆している282。われわれは、IENFDの低下と侵害受容行動の亢進が、島皮質におけるグルタミン酸作動性の緊張を亢進させるだけで、げっ歯類モデルにおいて誘導できることを示した282。さらに、IENFDの低下は、ほとんどすべての慢性疼痛疾患や、その他多くのヒト疾患において観察されており（最近のscoping reviewでは74疾患283）、この観察は非特異的であり、侵害受容性疼痛の原因因子というよりはむしろ随伴現象である可能性が高いことが示唆される273・284。

観察されたIENFDの減少は、持続的な痛みに反応して、末梢神経系内の構造と機能に適応的な神経可塑性が生じたことを示している、というのがわれわれの仮説である。この適応は、慢性疼痛患者で確認された脳構造の変化に似ている285。さらに、線維筋痛症におけるC線維侵害受容器過敏症の所見は、末梢神経そのものの病態生理学的過程というよりも、中枢神経系による末梢メカニズムの抑制解除の結果かもしれない。

ここで論じられた知見を総合すると痛覚変調性疼痛と末梢の疼痛発生因子（侵害受容性であれ神経障害性であれ）が慢性疼痛の経験を相互に形成していることが示唆される。

Collectively, the findings discussed here suggest that nociplastic pain and peripheral pain generators (whether nociceptive or neuropathic) mutually shape the experience of chronic pain

末梢からの継続的な侵害受容性入力中枢神経系を感作することは否定できないが、同様に、**末梢からの侵害受容性入力がなくとも、中枢神経系は痛みの経験を生み出すことができる**。どのような個体においても、末梢と中枢の寄与のバランスを決定するには、末梢のドライバーと中枢神経系の異常なプロセスの両方を注意深く評価する必要がある。以下では、痛覚変調性疼痛の2つの潜在的な亜型と、末梢と中枢の相互作用がどのように異なるかについて述べる。273・284。

Subtypes of nociplastic pain: top-down and bottom-up

The pathophysiology of nociplastic pain includes amplification of ascending pain information and/or loss of descending inhibitory pain controls, and these processes are believed to occur at the level of the spinal cord, brainstem, subcortical structures and neocortex. This complexity strongly suggests that the neural substrates of nociplastic pain are heterogeneous and, thus, reflect underlying subtypes of nociplastic pain.

Within this framework, we posit that at least two broad subtypes of nociplastic pain exist -tentatively termed 'bottom-up' and 'top-down'- that reflect distinct neurobiological features and treatment responsiveness²⁸⁶ (Fig. 4).

The concept of bottom-up nociplastic pain is most closely related to the classic interpretation of activity-dependent central sensitization, first described by Woolf²⁸⁷, in which prolonged or repeated nociceptive stimulation leads to augmented pain processing. Removal of the nociceptive stimulus results in the eventual normalization of these processes. By contrast, top-down nociplastic pain suggests that augmented pain processing can occur and be maintained independent of nociceptive input. Preclinical studies support this notion with evidence that animals can develop persistent nociceptive behaviors in absence of nociceptive input²⁶⁷. For example, in rodent models of nociplastic pain, prolonged stress²⁸⁸, early-life trauma^{29,290} and direct intracerebral neurochemical manipulation^{99,291} can produce widespread nociceptive behaviors and cellular and molecular indices of central sensitization. Nonetheless, establishing directionality in the sensitization process requires careful longitudinal studies with measurement of both peripheral and central sensitization processes. Emerging clinical evidence has suggested that similar top down and bottom-up phenomena exist in humans. In a more nuanced interpretation of the IASP definition, we contend that, in some individuals, nociplastic pain results from ongoing peripheral nociceptive input and is likely to improve when that stimulus is removed. For example, in a cohort of people with osteoarthritis and at least mild levels of nociplastic pain, we examined how total hip or knee arthroplasty influenced pain outside of the surgical site¹⁰². Approximately two out of three individuals experienced dramatic reductions in comorbid pain 1 year after the procedure, strongly suggesting that central sensitization, or bottom-up processes, were crucial in promoting the nociplastic pain state in these individuals. Conversely, about one-third of the cohort showed no improvement in comorbid pain and symptoms 1 year after the procedure, suggesting that their nociplastic pain symptoms are maintained independent of the nociceptive input associated with osteoarthritis -a top-down process. Similar findings have been observed in a different cohort of people with hip osteoarthritis and widespread hyperalgesia on QST, an indicator of nociplastic pain²⁹¹. In this study, 15 % of participants failed to respond to total hip replacement at 3 months following surgery. again, suggesting that a top-down process was driving pain in this subset of individuals. Similarly, deficient descending inhibitory control of pain seems to be restored in people with hip osteoarthritis following successful surgery²⁹. A 2020 study that examined heritability in nociplastic pain symptoms has provided

additional support for the existence of nociplastic pain subtypes²⁹³. The analysis of more than 25,000 individuals found that the heritable contribution to nociplastic pain symptoms was 3-4 times greater in individuals under 50 years of age than those who were 60 years of age or older. These findings suggest that when nociplastic pain symptoms appear earlier in life, the mechanisms are more likely to be genetic (entrenched), or a top-down process, and when they appear later in life, the mechanisms are more likely to be the result of accrued nociceptive insults (acquired), or a bottom-up process.

When considered together, the findings discussed above suggest that nociplastic pain is ultimately a CNS phenomenon that can manifest in two forms: one produced and maintained by peripheral nociceptive input, and the other seemingly independent of such input. Unfortunately, no neural markers, tests or self-report symptom profiles can currently reliably distinguish between these subtypes before treatment, and so current efforts, such as the NIH Common Fund Acute to Chronic Pain Signatures (A2CPS) programme²⁹⁴, are focused on potential neurobiological differences revealed through brain imaging, immune profiles and QST.

However, nociplastic pain is a continuum and most affected individuals probably have overlapping and variable degrees of central and peripheral mechanisms at play that contribute to their pain and related symptoms.

痛覚変調性疼痛のサブタイプ：トップダウンとボトムアップ

痛覚変調性疼痛の病態生理学には、上行性の疼痛情報の増幅、および／または下行性の抑制性疼痛制御の喪失が含まれ、これらの過程は脊髄、脳幹、皮質下構造、大脳新皮質のレベルで起こると考えられている。このような複雑性は、痛覚変調性疼痛の神経基盤が不均一であり、したがって痛覚変調性疼痛の根本的なサブタイプを反映していることを強く示唆している。このような枠組みの中で、我々は、少なくとも2つの大まかな痛覚変調性疼痛のサブタイプ（仮に「ボトムアップ型」と「トップダウン型」と呼ばれる）が存在し、それらは異なる神経生物学的特徴と治療反応性を反映していると仮定している²⁸⁶（図4）。

ボトムアップ型痛覚変調性疼痛の概念は、Woolf²⁸⁷が最初に述べた活動依存性中枢感作という古典的な解釈と最も密接に関連している。侵害刺激が除去されると、これらの過程は最終的に正常化する。これとは対照的に、トップダウンの痛覚変調性疼痛は、侵害受容性の入力とは無関係に疼痛処理の増大が起こり、それが維持されることを示唆している。前臨床研究では、侵害受容入力がなくても、動物が持続的な侵害受容行動 nociceptive behaviors を起こすという証拠があり、この考え方が支持されている⁶⁷。例えば、げっ歯

類の痛覚変調性疼痛モデルでは、長時間のストレス⁸⁸、生後間もないトラウマ^{9.290}、直接脳内神経化学物質操作^{99.zsz}が、広範な侵害受容行動と中枢感作の細胞・分子指標を引き起こす。しかし、感作過程の方向性を確立するには、末梢と中枢の両方の感作過程を測定する慎重な縦断的研究が必要である。IASPの定義のより微妙な解釈として、我々は、ある個体では、痛覚変調性疼痛は末梢の侵害受容入力に継続に起因し、その刺激が取り除かれると改善する可能性が高いと主張する。例えば、変形性関節症で少なくとも軽度の侵害受容性疼痛を有する人のコホートにおいて、人工股関節全置換術または人工膝関節全置換術が手術部位以外の疼痛にどのような影響を及ぼすかを検討した。約3人に2人が、手術後1年経過した時点で、併存する疼痛が劇的に減少しており、これらの患者では、中枢性感作、すなわちボトムアップのプロセスが、痛覚変調性疼痛状態を促進する上で重要であることが強く示唆された。逆に、コホートの約3分の1では、術後1年経っても併存する疼痛や症状の改善がみられなかったことから、彼らの痛覚変調性疼痛症状は、変形性関節症に伴う侵害受容入力（トップダウンのプロセス）とは無関係に維持されていることが示唆された。同様の所見は、変形性股関節症で、侵害受容性疼痛の指標であるQSTで広範な痛覚過敏を認める別のコホートでも観察されている²⁹¹。この研究では、参加者の15%が術後3ヵ月で人工股関節全置換術に反応しなかった。同様に、変形性股関節症患者では、手術が成功すると、疼痛に対する下行性抑制制御の欠陥が回復するようである²⁹。

痛覚変調性疼痛症状における遺伝性を検討した2020年の研究は、痛覚変調性疼痛サブタイプの存在をさらに裏付けるものとなった²⁹³。25,000人以上を対象とした解析では、50歳未満では、60歳以上の人に比べて、痛覚変調性疼痛症状の遺伝的寄与が3~4倍大きいことがわかった。これらの所見から、生涯の早い時期に侵害受容性疼痛症状が出現する場合、そのメカニズムは遺伝的なもの（定着したもの）、あるいはトップダウンのプロセスである可能性が高く、生涯の遅い時期に出現する場合、そのメカニズムは後天的な侵害受容性傷害の結果（後天的なもの）、あるいはボトムアップのプロセスである可能性が高いことが示唆される。

残念なことに、神経マーカー、検査、自己申告による症状プロファイルなど、治療前にこれらのサブタイプを確実に区別できるものは今のところない。そのため、NIH共通基金急性-慢性疼痛シグネチャー（A2CPS）プログラムthe NIH Common Fund Acute Chronic Pain Signatures (A2CPS) programme²⁹⁴のような現在の取り組みは、脳画像、免疫プロファイル、QSTによって明らかにされる神経生物学的な違いに焦点を当てている。しかし、痛覚変調性疼痛は連続体であり、ほとんどの罹患者は、疼痛や関連症状の原因となる中枢と末梢のメカニズムが重複しており、その程度は様々であろう。

Conclusion

Nociplastic pain is part of a broader systemic, multisystem process that leads to not only pain but also heightened sensitivity to a broad array of sensory stimuli. Fatigue, poor sleep, memory and mood issues are also common. Abnormal neural activity and altered immune function are key pathophysiological mechanisms of nociplastic pain. Numerous peripheral abnormalities have also been identified in people with nociplastic pain. However, the precise role that each of these abnormalities have in symptom expression is not fully understood. Although the international pain research community works to develop and refine formal definitions and diagnostic criteria of nociplastic pain, clinicians can use the key phenotypic features of nociplastic pain, such as multisite pain on a body map, to identify individuals who might have this underlying pain mechanism present. In some individuals, nociplastic pain or its antecedents might manifest early in the lifespan, which could be a window of opportunity for early intervention.

We can and should do better in preventing and treating nociplastic pain. When this type of pain is identified, therapists that are directed preferentially towards CNS processes, including non-pharmacological and whole-person integrative therapies, are much more likely to be effective than peripherally directed therapies or opioids. Clinicians should also understand the importance of sleep problems, early-life trauma and physical inactivity in promoting the development of this type of pain when treating these patients.

結論

痛覚変調性疼痛は、痛みだけでなく、様々な感覚刺激に対する感受性の亢進をもたらす、全身的、多系統的なプロセスの一部である。疲労、睡眠不足、記憶力、気分の問題もよくみられる。神経活動の異常と免疫機能の変化が、痛覚変調性疼痛の主要な病態生理学的メカニズムである。また、多くの末梢の異常も、痛覚変調性疼痛の患者において確認されている。しかし、これらの異常が症状発現に果たす正確な役割については完全には解明されていない。国際的な疼痛研究コミュニティでは、痛覚変調性疼痛の正式な定義や診断基準の開発・改良に取り組んでいるが、臨床医は、ボディマップ上の多部位痛のような痛覚変調性疼痛の主要な表現型の特徴を利用して、このような根本的な疼痛メカニズムが存在する可能性のある患者を同定することができる。一部の患者では、生涯の早い時期に痛覚変調性疼痛やその前駆症状が現れる可能性があり、これは早期介入の好機となりうる。私たちは、非可塑性疼痛の予防と治療にもっと力を入れることができますし、そうすべきです。このような疼痛が確認された場合、非薬物療法や全人的統合療法など、中枢神経系

に優先的に作用する治療法が、末梢に作用する治療法やオピオイドよりも有効である可能性が高い。また、このような患者を治療する際には、睡眠障害、幼少期のトラウマ、運動不足がこのタイプの疼痛の発症を促進する重要性を理解すべきである。

Fig. II

Central nervous system-mediated features of nociplastic pain.

In addition to widespread pain that can involve the viscera, head and face, and musculoskeletal system, people with nociplastic pain often experience a cluster of central nervous system (CNS)-mediated symptoms, including cognitive disturbances, mood problems such as depression and anxiety, unrefreshing sleep and fatigue, and multisensory hypersensitivity. Individuals with nociplastic pain are commonly diagnosed with multiple chronic overlapping pain conditions. IBS, irritable bowel syndrome.

中枢神経系が介在する痛覚変調性疼痛の特徴。

内臓、頭部、顔面、筋骨格系を侵す広範な痛みに加え、痛覚変調性疼痛の患者は、認知障害、抑うつや不安などの気分の問題、すっきりしない睡眠や疲労、多感覚過敏などの中枢神経系（CNS）を介する一連の症状を経験することが多い。痛覚変調性疼痛の患者は、複数の慢性疼痛疾患が重複していると診断されることが一般的である。IBS、過敏性腸症候群。

Box1 Core principles of treating nociplastic pain

痛覚変調性疼痛治療の原則

The core principles of treating nociplastic pain can be tailored to each patient, and should begin with an acknowledgement that the individual's symptoms are real, in concert with a specific diagnosis⁴. Non-pharmacological options, as listed below, are recommended as the first step for treatment.

痛覚変調性疼痛の治療の基本原則は、各患者に合わせてることが可能であり、具体的な診断とともに、個人の症状が現実であることを認めることから始めるべきである⁴。治療の第一歩として、以下に挙げるような非薬理的選択肢が推奨される。

Non-pharmacological therapies

Patient education:

- Explain pain processes, treatment strategies and rationale using simple language
- Set realistic expectations and common goals
- promote self-management **lifestyle:**
- Increase health-related physical activity
- Diet and weight management
- Address health behaviors, for example, substance use
 - Proper sleep hygiene
 - Stress reduction
- Continue life participation, such as work and social activities

Psychological therapies:

- Cognitive behavioral therapies
- Acceptance-based and mindfulness therapies
- Others, including emotional exposure and awareness therapy

Treatment of comorbidities:

- Depression
- Anxiety
 - Post-traumatic stress disorder
 - Insomnia

Non-pharmacological therapies:

- Physical therapy
- Acupuncture
- Other integrative therapies, for example, yoga and Tai Chi

Pharmacological therapies

- Centrally acting drugs
 - Tricyclic antidepressants such as amitriptyline and cyclobenzaprine
 - Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors such as duloxetine and milnacipran
 - Noradrenaline reuptake inhibitors such as desbexetine
 - Gabapentinoids
- Simple analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs have little effect
- Avoid opioids

Potential future therapies

- Neuromodulation, such as transcranial stimulation and deep brain stimulation
- Novel pharmacological therapies, such as cannabinoids

非薬物療法

患者教育：

- 痛みのプロセス、治療戦略、根拠を簡単な言葉で説明する。
- 現実的な期待と共通の目標を設定する：
 - 健康関連の身体活動の増加
 - 食事療法と体重管理
 - 健康行動、例えば薬物使用への対処
 - 適切な睡眠衛生
 - ストレスの軽減
- 仕事や社会活動などの生活参加の継続

心理療法：

- 認知行動療法
- 受容療法、マインドフルネス療法
- その他、感情暴露療法、アウェアネス療法など

併存疾患の治療

- うつ病
- 不安障害
 - 心的外傷後ストレス障害
 - 不眠症

非薬物療法：

- 理学療法
- 鍼治療
- その他の統合療法（ヨガ、太極拳など）

薬物療法

中枢作用薬

- アミトリプチリン、シクロベンザプリンなどの三環系抗うつ薬
- デュロキセチン、ミルナシプランなどのセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
- エスレボキセチンなどのノルアドレナリン再取り込み阻害薬
- ガバペンチノイド
- 単純な鎮痛薬や非ステロイド性抗炎症薬はほとんど効果がない。
- オピオイドは避ける

今後期待される治療法

- 経頭蓋刺激や脳深部刺激などのNeuromodulation,
- カンナビノイドなどの新しい薬理療法

Fig. 2

Risk factors for nociplastic pain across the lifespan.

Nociplastic pain is shaped by multiple factors, with childhood and adolescence representing particularly vulnerable period of time. Risk factors might compound across the lifespan and increase overall risk for nociplastic pain (represented by the blue bar). However, most individuals with these risk factors do not develop nociplastic pain, and the exact mechanisms that promote versus prevent the development of nociplastic pain remain unclear.

生涯を通じた痛覚変調性疼痛の危険因子。

痛覚変調性疼痛は複数の要因によって形成され、小児期と青年期は特に脆弱な時期である。危険因子は、生涯を通じて複合的に作用し、痛覚変調性疼痛の全体的なリスクを増加させる可能性がある（青い棒で示されている）。

しかし、このような危険因子を持つほとんどの人は、痛覚変調性疼痛を発症せず、また、痛覚変調性疼痛の発症を促進する、あるいは予防する正確なメカニズムも不明である。

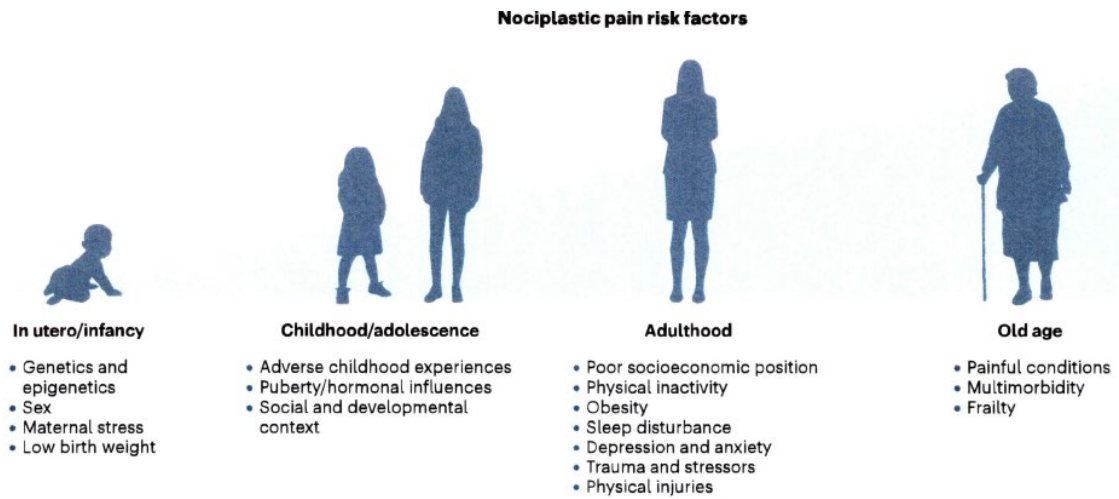
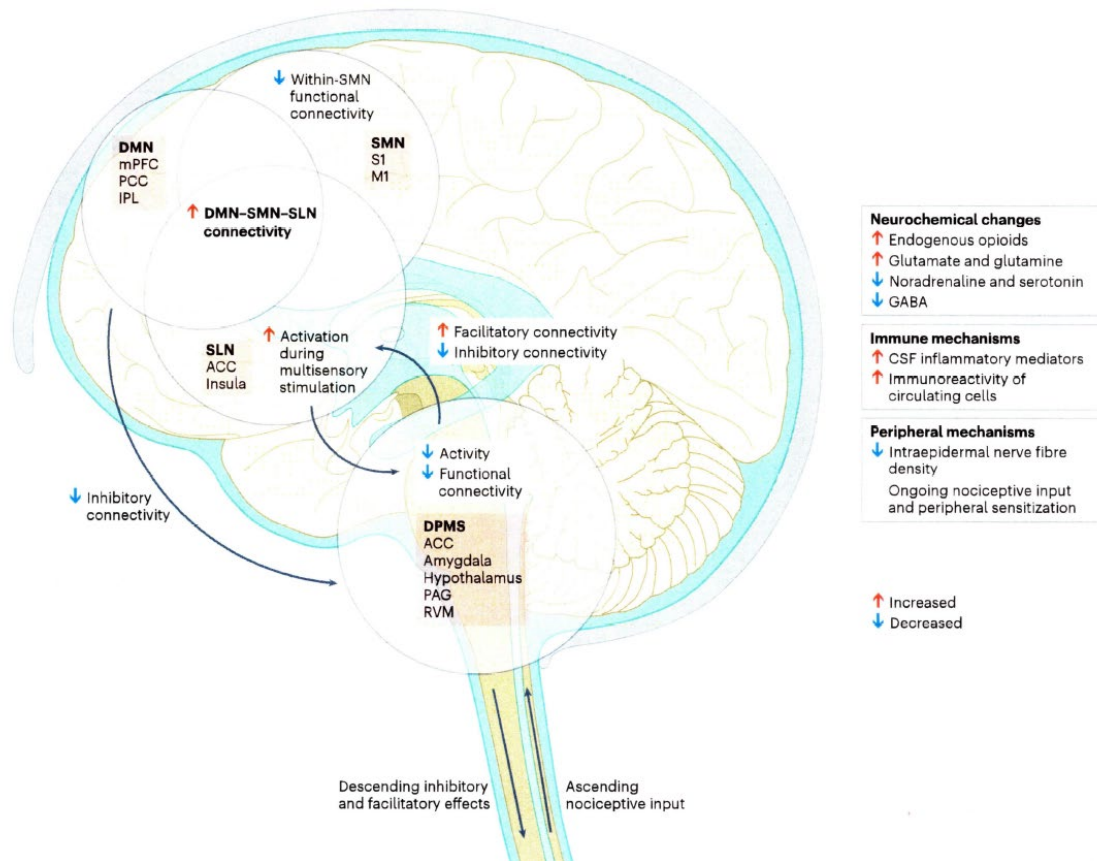


Fig. 31 The pathophysiology of nociplastic pain.



The pathophysiology of nociplastic pain. 痛覚変調性疼痛の病態生理学

Neuroimaging studies have influences on pain perception. Alterations in the immune system and peripheral shown abnormal brain connectivity in people with nociplastic pain. The spatial nervous system are also observed in people with nociplastic pain. Future work is distribution of pain across the body is associated with increased functional needed to understand how these systems interact in nociplastic pain states. ACC, connectivity between regions of the default mode network (DMN). salience anterior cingulate cortex; CSF, cerebrospinal fluid; GABA, γ -aminobutyric acid; IPL, inferior parietal cortex; M1, primary motor cortex; mPFC, medial prefrontal cortex; PAG, periaqueductal grey; PCC, posterior cingulate cortex; RVM, rostra ventromedial medulla; SI, primary somatosensory cortex.

神経画像研究は痛みの知覚に影響を及ぼしている。痛覚変調性疼痛の患者では、免疫系と末梢の変化が脳結合の異常を示している。また、空間神経系にも異常が見られる。今後、これらの神経系がどのように相互作用するのかを解明する必要がある。ACC...デフォルトモードネットワーク (DMN) の領域間の結合性、salience...前帯状皮質、CSF...脳脊髄液、GABA... γ -アミノ酪酸、IPL...下頭頂皮質、M1...一次運動皮質、mPFC...内側前頭前皮質、PAG...延髄周囲灰白、PCC...後帯状皮質、RVM...吻側腹内側髄質、SI...一次体性感覚皮質。

Box2 Is the development of nociplastic pain associated with neural

vulnerability? 痛覚変調性疼痛の発症は、神経の脆弱性と関連しているのだからか？

うか？

As most neuroimaging studies are performed in adults who have often had chronic pain for years, studying the role of the central nervous system in pain development or vulnerability is challenging². To our knowledge, only two studies^{296 · 297} to date have examined brain structure and function before the onset of pain, as described below.

In a 2022 study of pain-free children enrolled in the longitudinal Adolescent Brain Cognitive Development Study (ABCD Study), we compared resting-state functional connectivity in children who developed multisite pain 1 year after neuroimaging with children who remained pain-free. At baseline, children who developed multisite pain had increased functional connectivity between regions of the salience network (SLN), sensorimotor network (SMN) and default mode network (DMN)²⁹⁶. Subsequently, a

study in chemotherapy-naive adults has found similar results: people who developed pain after chemotherapy treatment had increased brain activity in SMN, SLN and DMN regions and reduced activity in a key pain inhibitory region, the periaqueductal grey, in response to a painful stimulus at baseline when they were pain free, compared with individuals who remained pain-free⁷. Interestingly, neither of these studies found brain structure to be predictive of future pain, suggesting that changes in brain structure result from neuroplasticity as a consequence of pain rather than the cause, as previously thought²⁹⁸. These observations are in line with studies in adults with established nociplastic pain features, in which heightened connectivity between the DMN, SLN and SMN is one of the most consistent findings (as discussed in the section 'Brain network enmeshment')⁹⁰. Together, the findings suggest that these patterns of brain connectivity are trait-like and indicate an underlying vulnerability in which brain function can predispose an individual to developing pain.

ほとんどの神経画像研究は、何年も慢性疼痛を患っていることが多い成人を対象に行われているため、疼痛の発症や脆弱性における中枢神経系の役割を研究することは困難である²。われわれの知る限り、疼痛発症前の脳の構造と機能を調べた研究は、これまでに以下の2つしかない^{296・297}。

2022年に行われたAdolescent Brain Cognitive Development Study (ABCD研究)に登録された無痛の小児を対象とした研究では、神経画像診断の1年後に多部位痛を発症した小児と無痛のままの小児とで、安静時の機能的結合を比較した。ベースライン時、多部位痛を発症した小児では、salience network (SLN)、sensorimotor network (SMN)、default mode network (DMN)の領域間の機能的結合が増加していた²⁹⁶。その後、化学療法未治療の成人を対象とした研究でも同様の結果が得られている。化学療法後に疼痛を発症した人は、ベースライン時の疼痛刺激に対して、SMN、SLN、DMN領域の脳活動が上昇し、疼痛抑制の重要な領域である脳橋周囲灰白質の活動が低下していた。興味深いことに、いずれの研究でも脳構造は将来の痛みを予測するものではなかった。このことは、以前考えられていたように、脳構造の変化は痛みの原因ではなく、痛みの結果としての神経可塑性から生じることを示唆している²⁹⁸。これらの所見は、DMN、SLN、SMN間の結合の亢進が最も一貫した所見の一つである、成人の確立された痛覚変調性疼痛の特徴を有する研究とも一致している（「脳内ネットワークのかみ合わせ'Brain network enmeshment'」のセクションで述べたとおり）。⁹⁰これらの所見を総合すると、これらの脳結合のパターンは特徴的であり、脳機能が痛みを発症しやすいという根本的な脆弱性を示していることが示唆される。

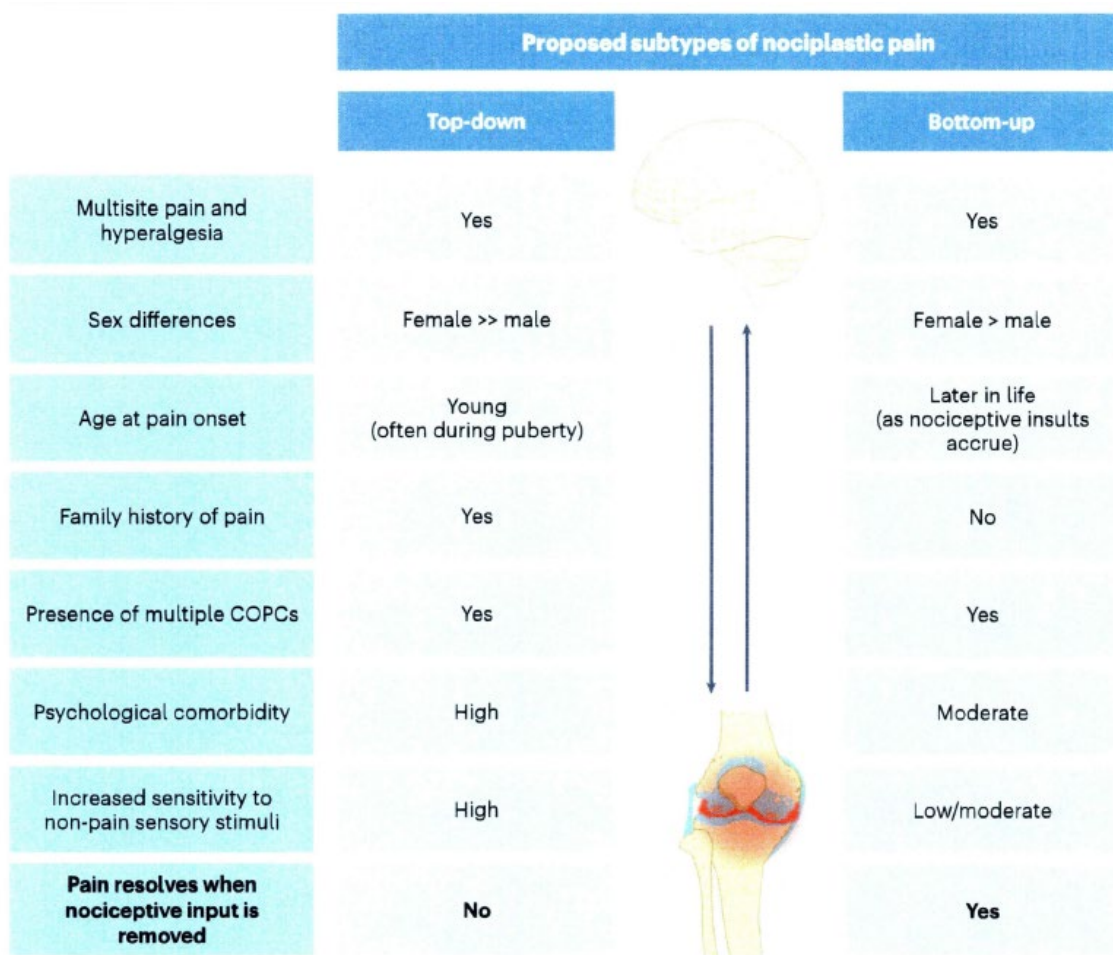


Fig. 4 Subtypes of nociplastic pain: top-down and bottom-up.

A summary of two potential subtypes of nociplastic pain, tentatively termed "top-down" and "bottom-up". Top-down nociplastic pain is unlikely to resolve after treatment directed at the periphery, which suggests that augmented pain processing in the central nervous system can occur and be maintained independent of nociceptive input. Individuals whose pain began early in life and have multiple chronic overlapping pain conditions

(COPCs) and multisensory sensitivity are more likely to have top-down nociplastic pain. By contrast, bottom-up nociplastic pain stems from ongoing peripheral nociceptive input and is likely to improve when that stimulus is removed. Individuals with the bottom-up form of nociplastic pain are less likely to have COPCs and other comorbidities, and often pain begins later in life. Figure adapted with permission from ref. 286. Wiley.

痛覚変調性疼痛のサブタイプ：トップダウン型とボトムアップ型。

トップダウン型とボトムアップ型と呼ばれる痛覚変調性疼痛の2つのサブタイプについて概説する。トップダウン型の痛覚変調性疼痛は、末梢を治療しても消失する可能性は低い。このことは、中枢神経系における疼痛処理の増大が、侵害受容入力とは無関係に起こり、維持される可能性を示唆している。生後早期に疼痛が始まり、複数の慢性疼痛が重複している患者(COPC)や多感覚過敏を持つ人は、トップダウン型の痛覚変調性疼痛を持つ可能性が高い。対照的に、ボトムアップ型の痛覚変調性疼痛は、末梢の侵害受容入力に起因し、その刺激が取り除かれると改善する可能性が高い。ボトムアップ型の痛覚変調性疼痛は、COPCやその他の合併症を持つ可能性が低く、多くの場合、痛みは人生の後半に始まる。図は文献286.Wileyから許可を得て引用し