

に及ぼす影響について *in vivo* マイクロダイアリシス法を用いて検討した (図 5)。その結果、ホルマリン後肢足底内投与により、投与後 15～30 分をピークとする CRF 遊離量の増加が認められた。

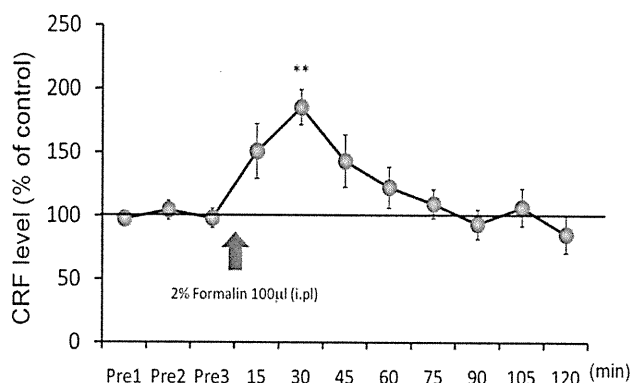


図 5 *in vivo* マイクロダイアリシス解析結果
ホルマリン後肢足底内投与 (侵害刺激) による dIBNST 内 CRF 遊離量の変化を解析した。

5. 条件付け場所嫌悪性試験 (痛み条件付け)

次に痛みによる不快情動生成に dIBNST 内 CRF 神経情報伝達の亢進が関与しているか否かを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA に対する dIBNST 内 α -helical CRF (非選択的 CRF 受容体アンタゴニスト)、NBI27914 (選択的 CRF1 受容体アンタゴニスト) および antisauvagine-30 (選択的 CRF2 受容体アンタゴニスト) 投与の効果について検討した。その結果、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される CPA は、dIBNST 内へのいずれの薬物の投与によっても、用量依存的に抑制された (図 6 A-C)。

一方、痛みの感覚的側面に dIBNST 内 CRF 神経情報伝達が関与しているか否かを明らかにするために、ホルマリン後肢足底内投与により惹起される侵害受容行動に対する各アンタゴニストの dIBNST 内投与の効果について検討したが、いずれの薬物も侵害受容行動には影響を

及ぼさなかった。

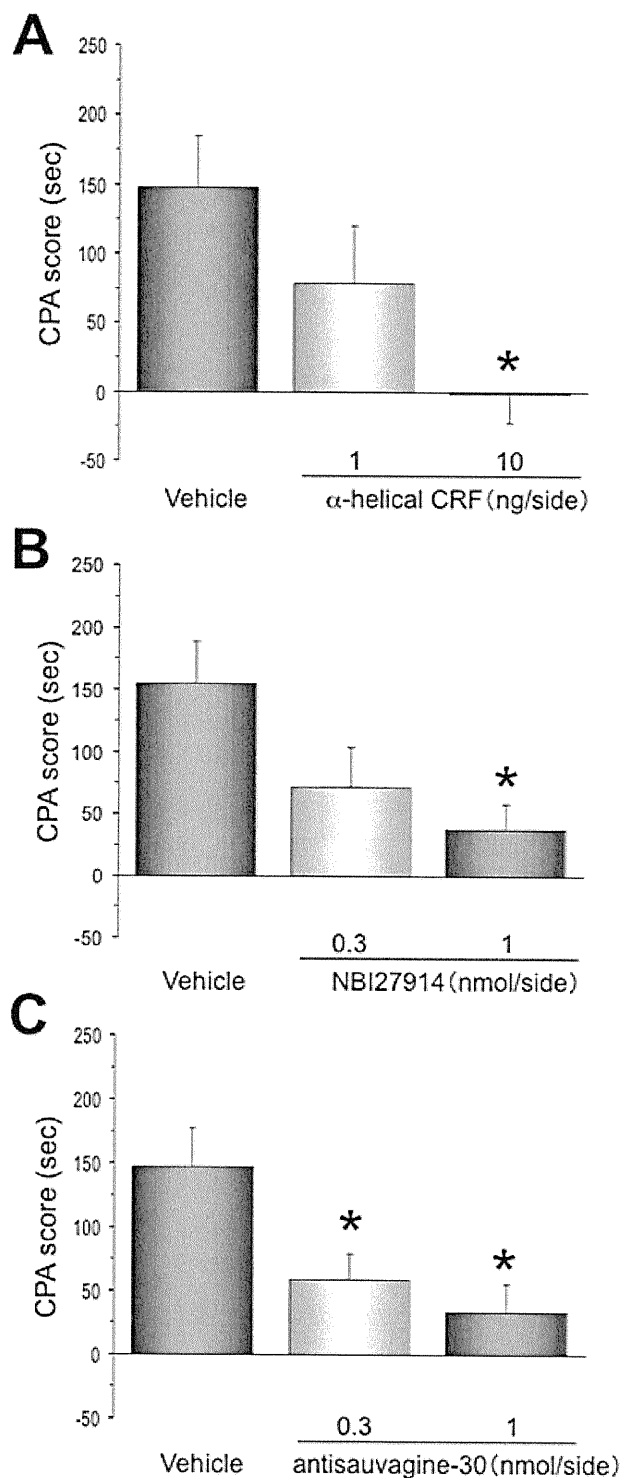


図 6 条件付け場所嫌悪性 (CPA) 試験の解析結果 (1)
ホルマリン後肢足底内投与による CPA に対する dIBNST 内各種 CRF 受容体アンタゴニスト投与の効果を解析した。

5. 条件付け場所嫌悪性試験 (CRF 条件付け)

侵害刺激により惹起される CPA が、dIBNST 内 CRF 受容体アンタゴニスト投与により抑制されたことから、侵害刺激の代わりに dIBNST 内 CRF 投与により、直接的に CRF 受容体を活性化させることで、CPA が惹起されるか否かを検討した。その結果、dIBNST 内 CRF 投与により用量依存的に CPA が惹起された (図 7)。

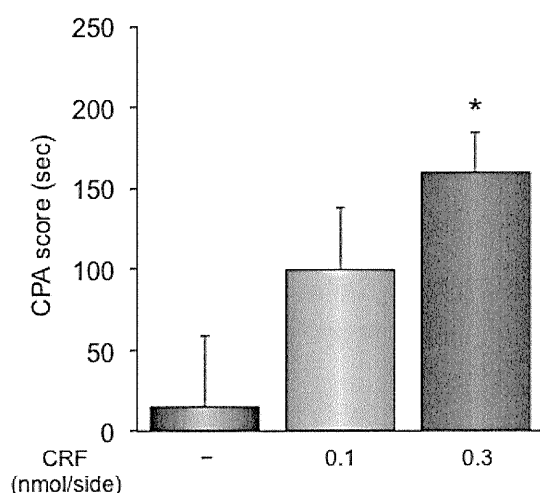


図 7 条件付け場所嫌悪性 (CPA) 試験の解析結果 (2) dIBNST 内 CRF 投与による CPA 惹起に関して解析した。

D. 考察

慢性疼痛評価に役立つ分子マーカー同定を目的とし、神経障害性疼痛モデル動物を用いて、慢性疼痛により発現変化する遺伝子の探索を行い、Gene chip assay の結果、dIBNST で 20 遺伝子、vBNST で 19 遺伝子を、慢性疼痛マーカー候補分子として抽出した。今後、痛みによる負情動生成に関与する他の脳領域 (島皮質、前帯状回) に関しても解析を行い、領域間で共通して変動する遺伝子ならびに特定領域で変動が大きい遺伝子を絞り込んでいくことで、慢性疼痛評価に役立つ分子マーカーを同定することが出来ると考えられる。

また、Gene chip assay の結果では変動が確認されなかったものの、パスウェイ解析の結果および不安や抑うつ、嫌悪などの負情動との関連に関するこれまでの報告にもとづき、10 遺伝子に関して定量的 RT-PCR を行ったところ、5-HT 受容体、CRF 受容体、PAC1 受容体およびそのリガンド PACAP 遺伝子に関して発現量変化が見られた。さらに、パスウェイ解析ならびに定量的 RT-PCR 解析の結果において変化が見られた CRF 神経情報伝達系に着目して、行動薬理的解析ならびにマイクロダイアリシスによる神経化学的解析を用いて検討したところ、CRF およびその受容体の痛みの情動的側面への関与が示唆された。このため、既に負情動との関連が報告されている分子に関しては、パスウェイ解析の結果も考慮しつつ、その遺伝子発現変化に関して、引き続き定量的 RT-PCR による検討を行うとともに、発現変化が見られた遺伝子に関して行動薬理的解析ならびに神経化学的解析を用いた検討を行う必要があると考えられる。

一方、Gene chip assay の結果抽出された遺伝子の中から、5 つの遺伝子に関して定量的 RT-PCR による確認を行ったところ、おおむね Gene chip assay の結果と同様の結果が確認されたものの、一部は結果が異なっていた。本年度の研究では、個体間のバラツキを軽減するために、3 個体から得られたサンプルを 1 群として、神経障害性疼痛モデル群と sham 術群を 2 群ずつ解析したが、例数不足によるバラツキが生じ、結果が一部異なるケースが発生したものと考えられる。このため、次年度以降の検討においては、3 個体から得られたサンプルを 1 群として、3 群ずつの解析を行うことでバラツキを軽減させる予定である。また、神経障害性疼痛モデルにおいて、機械的痛覚過敏の形成評価のみではなく、不安・抑うつなどの負情動変化の評

価も併せて行ったのちに群分けすることで、より精度の向上を行うことが必要であると考えられる。

E. 結論

本年度は、拡張扁桃体領域を構成する脳領域である BNST において、慢性疼痛下での遺伝子発現変動を検討し、複数の慢性疼痛マーカー候補分子を見出した。今後、痛みによる負情動生成に関与する他の脳領域（島皮質、前帯状回）に関しても解析を行い、候補分子の絞り込みを行うことで、慢性疼痛評価法に役立つ分子マーカーを同定できると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会および研究会発表

- 1) Soichiro Ide, Atsushi Ohno, Ryuta Tamano, Tomonori Naka, Satoshi Deyama, Mitsuhiro Yoshioka, Masabumi Minami: Involvement of corticotropin-releasing factor within the dorsolateral part of the bed nucleus of the stria terminalis in pain-induced aversion. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, 韓国, 2011.9.23-24
- 2) 中誠則, 井手聡一郎, 南雅文: 痛みによる不快情動生成における分界条床核内 CRF 神経情報伝達系の役割. 第 33 回日本疼痛学会, 松山, 2011.7.22-23
- 3) 小関加奈, 中誠則, 仲子友和, 平田美紀枝, 井手聡一郎, 吉岡充弘, 南雅文: Noradrenergic transmission within the bed nucleus of the stria terminalis regulates food

intake and anxiety-like behaviors. 第 85 回日本薬理学会, 京都, 2012.3.14-16

- 4) 眞嶋悠幾, 中誠則, 仲子友和, 平田美紀枝, 井手聡一郎, 吉岡充弘, 南雅文: 摂食行動および不安様行動における分界条床核内ノルアドレナリン神経情報伝達の役割. 日本薬学会 第 132 年会, 札幌, 2012.3.29-31

H. 知的財産権の出願・登録状況

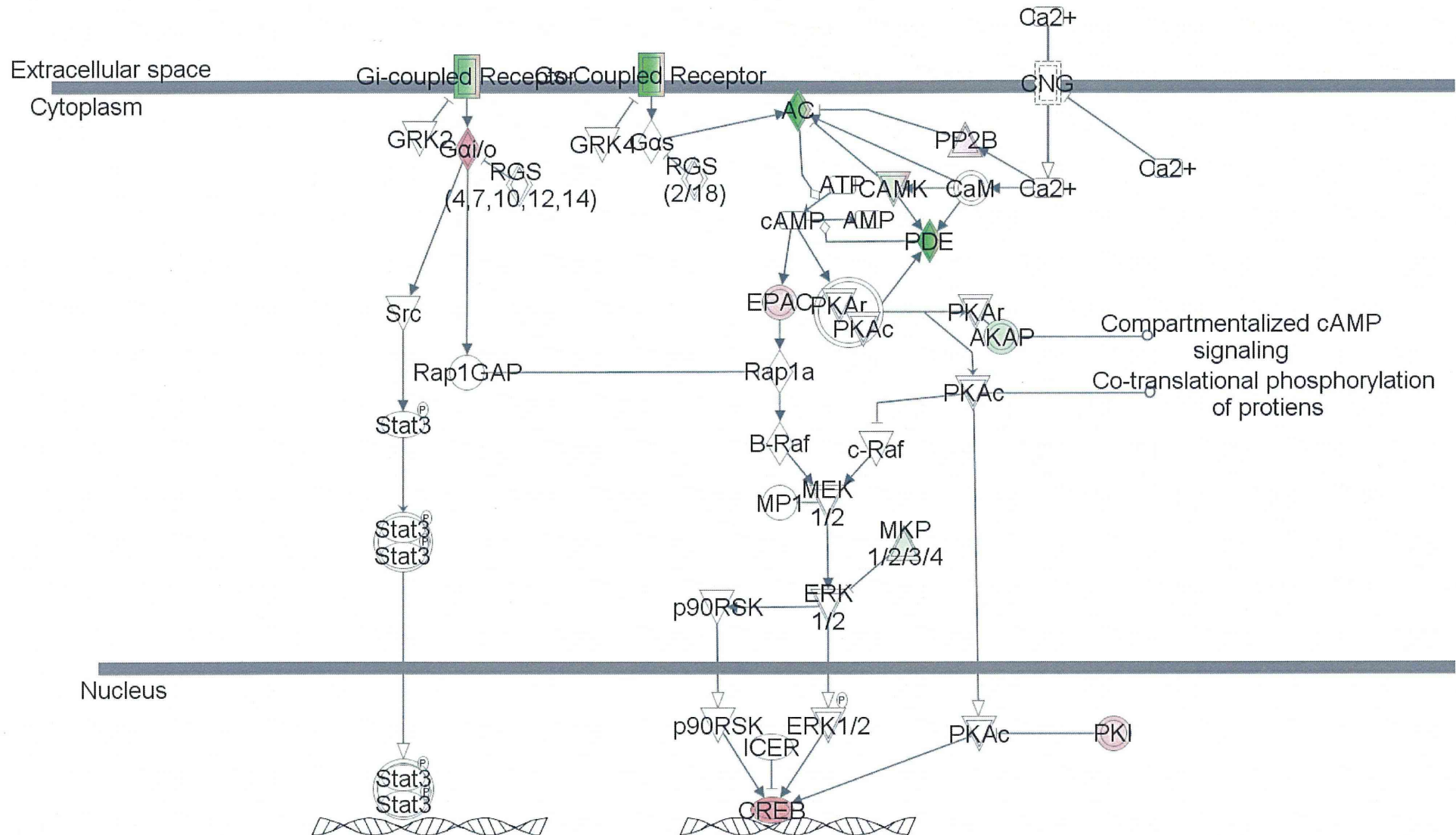
なし

研究協力者

佐藤 薫：国立医薬品食品衛生研究所
薬理部第一室 室長
片山敦子：国立医薬品食品衛生研究所
薬理部第一室

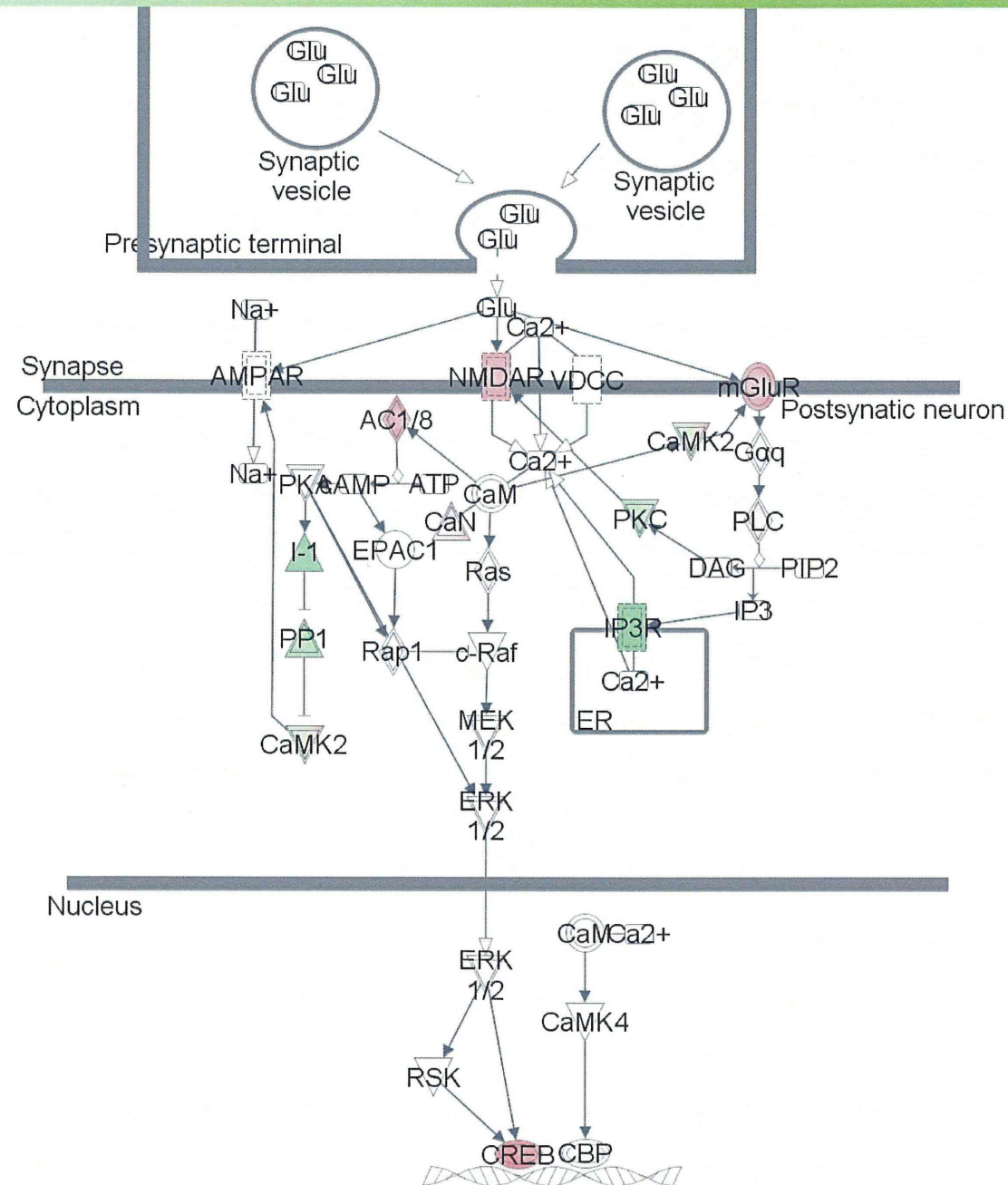
Pathway解析: cAMP-mediated signaling

dIBNST



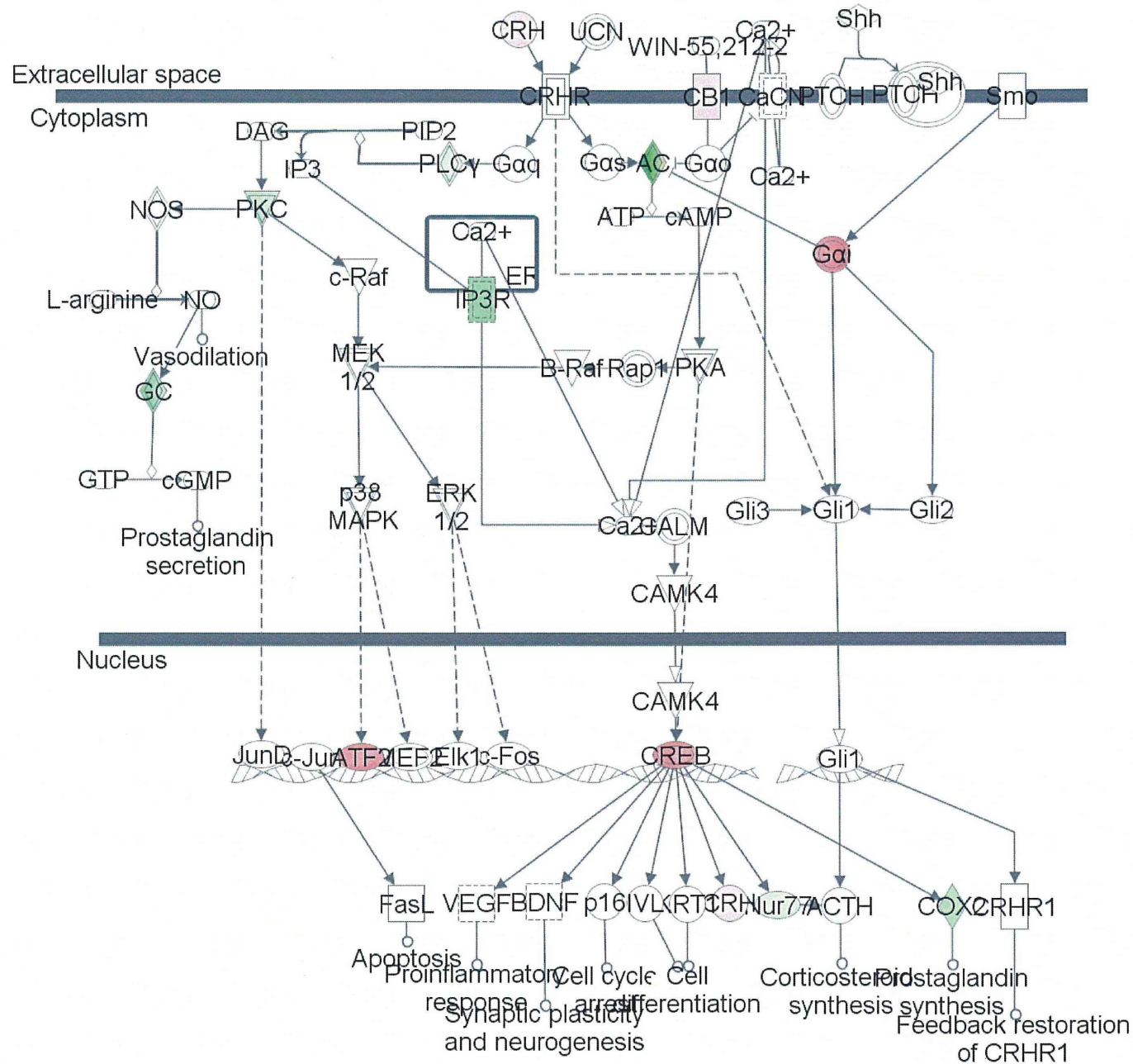
Pathway解析: Synaptic Long Term Potentiation

dIBNST



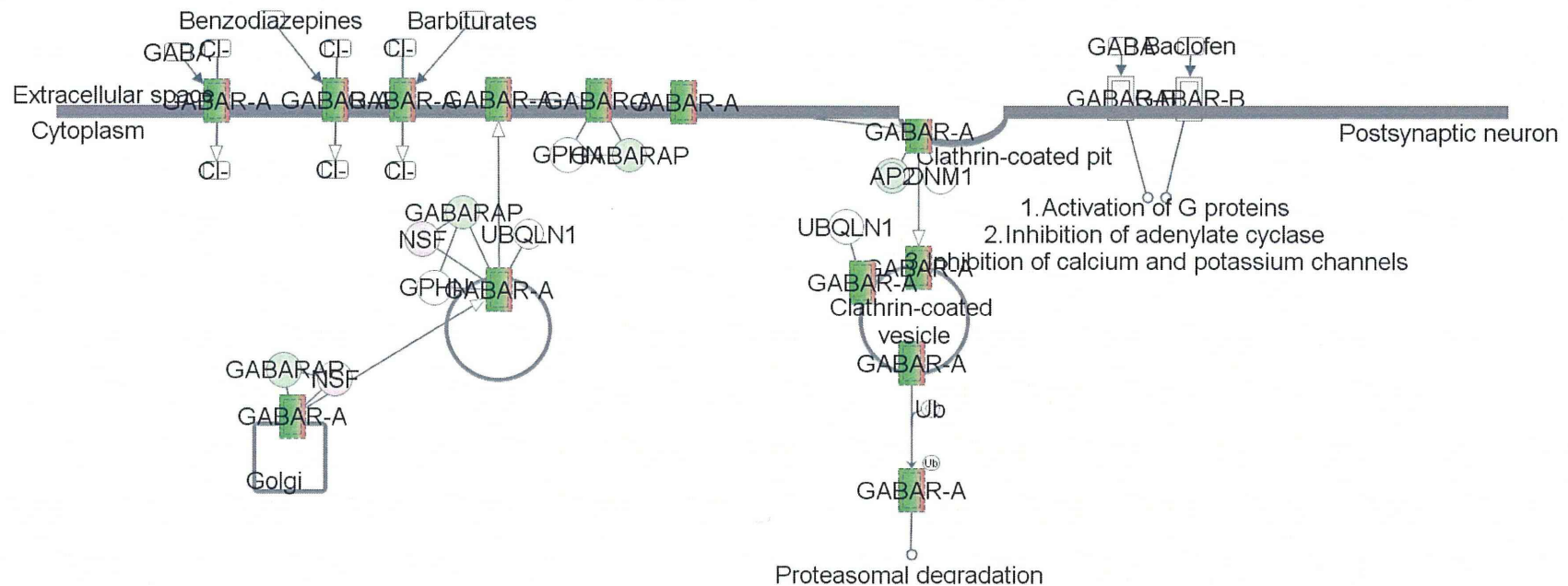
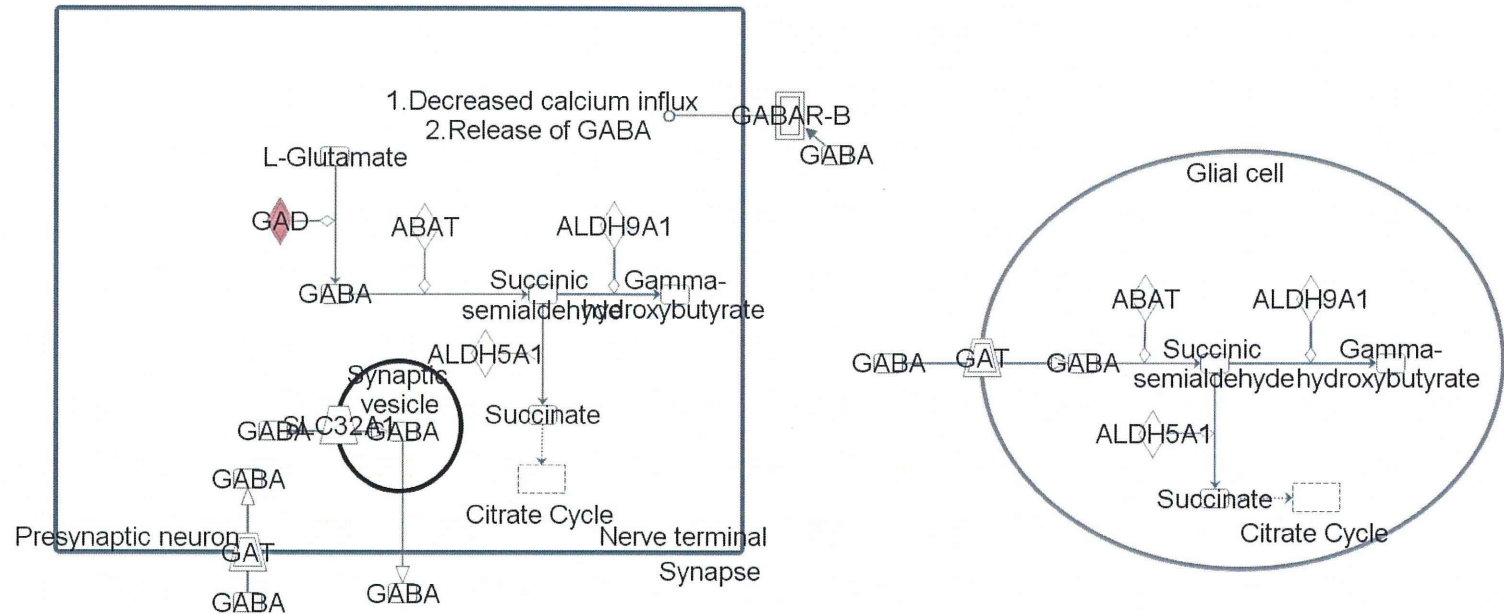
Pathway解析: Corticotropin Releasing Hormone Signaling

dIBNST



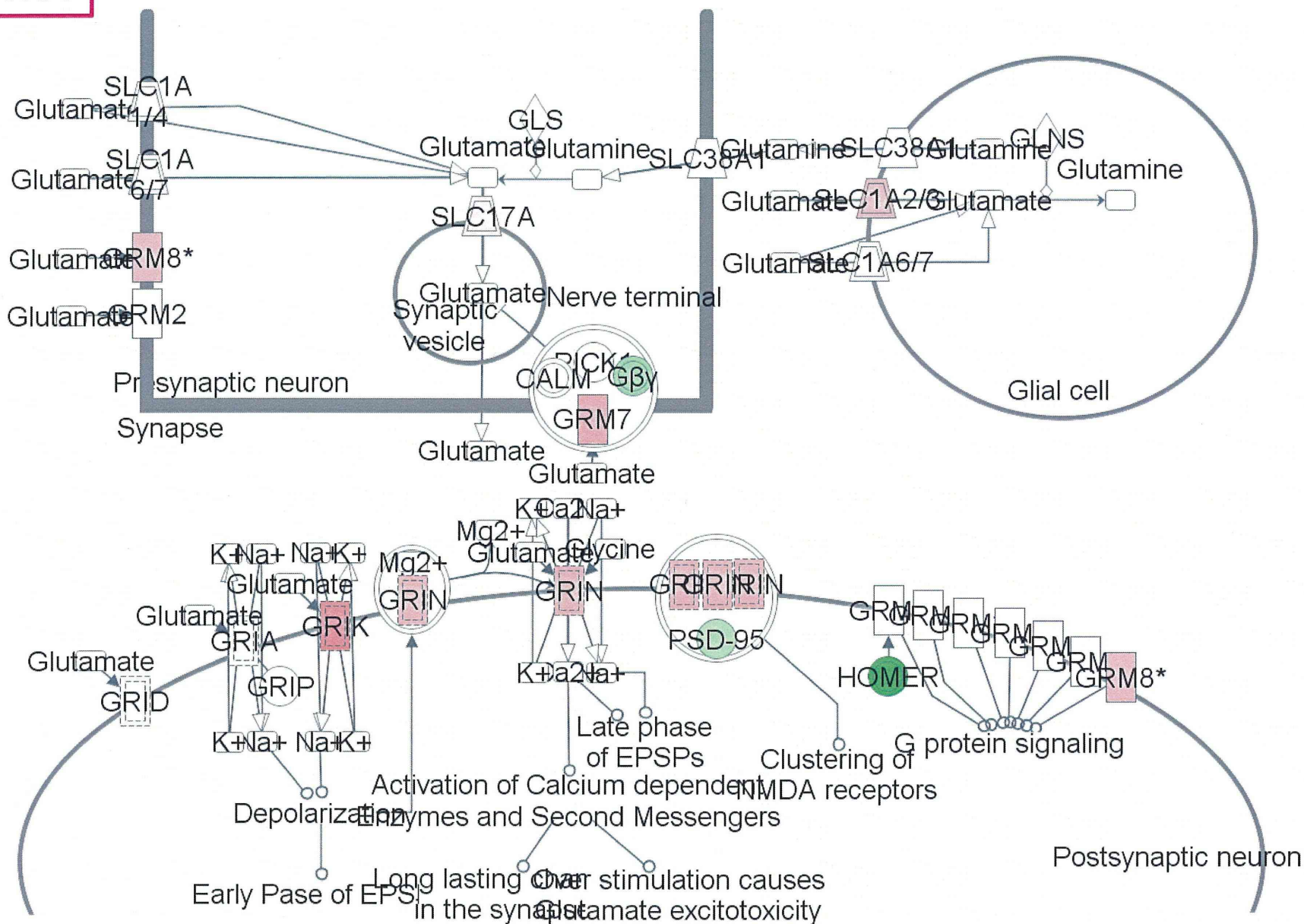
Pathway解析: GABA Receptor Signaling

dIBNST

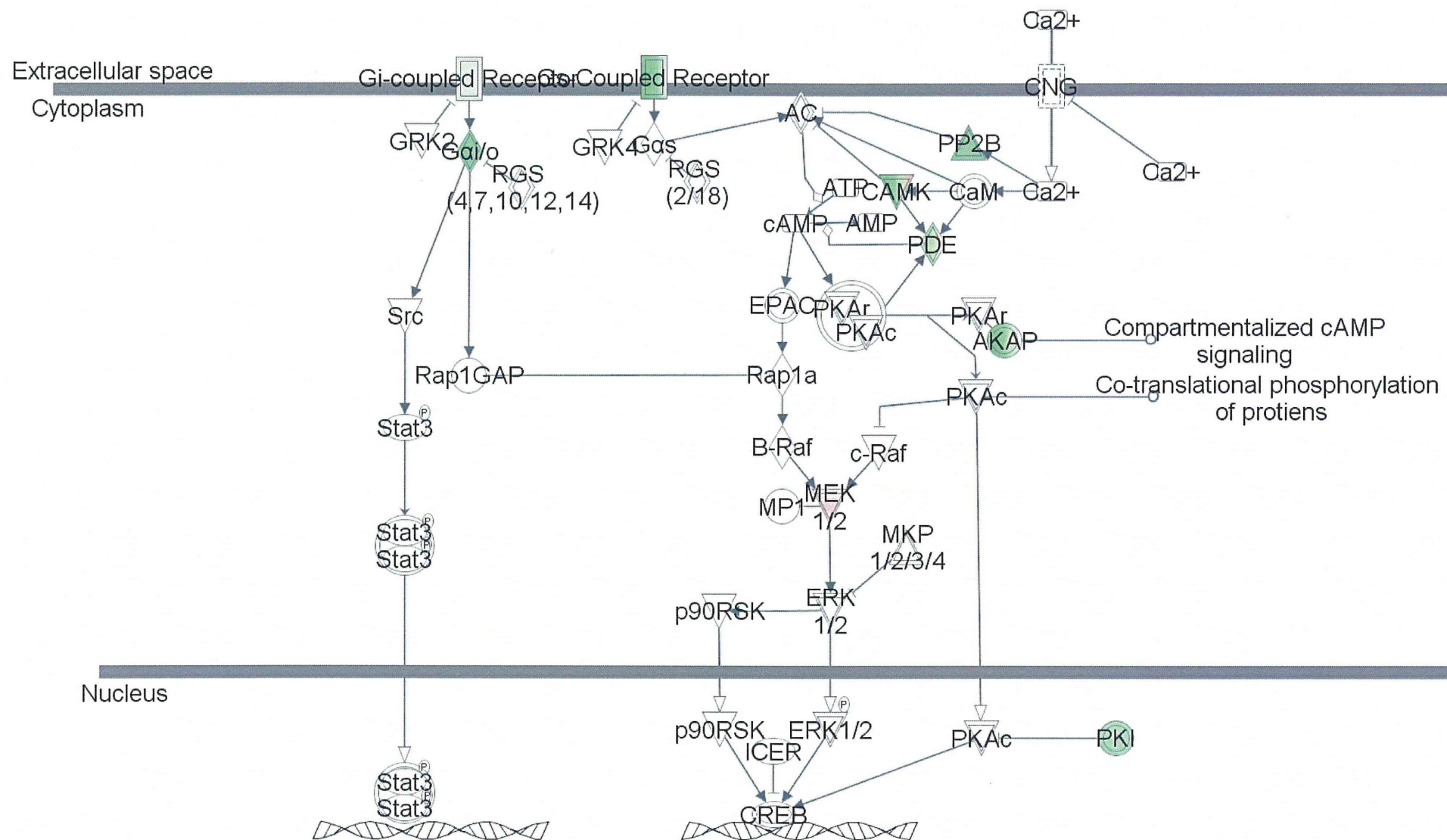


Pathway解析: Glutamate Receptor Signaling

dIBNST

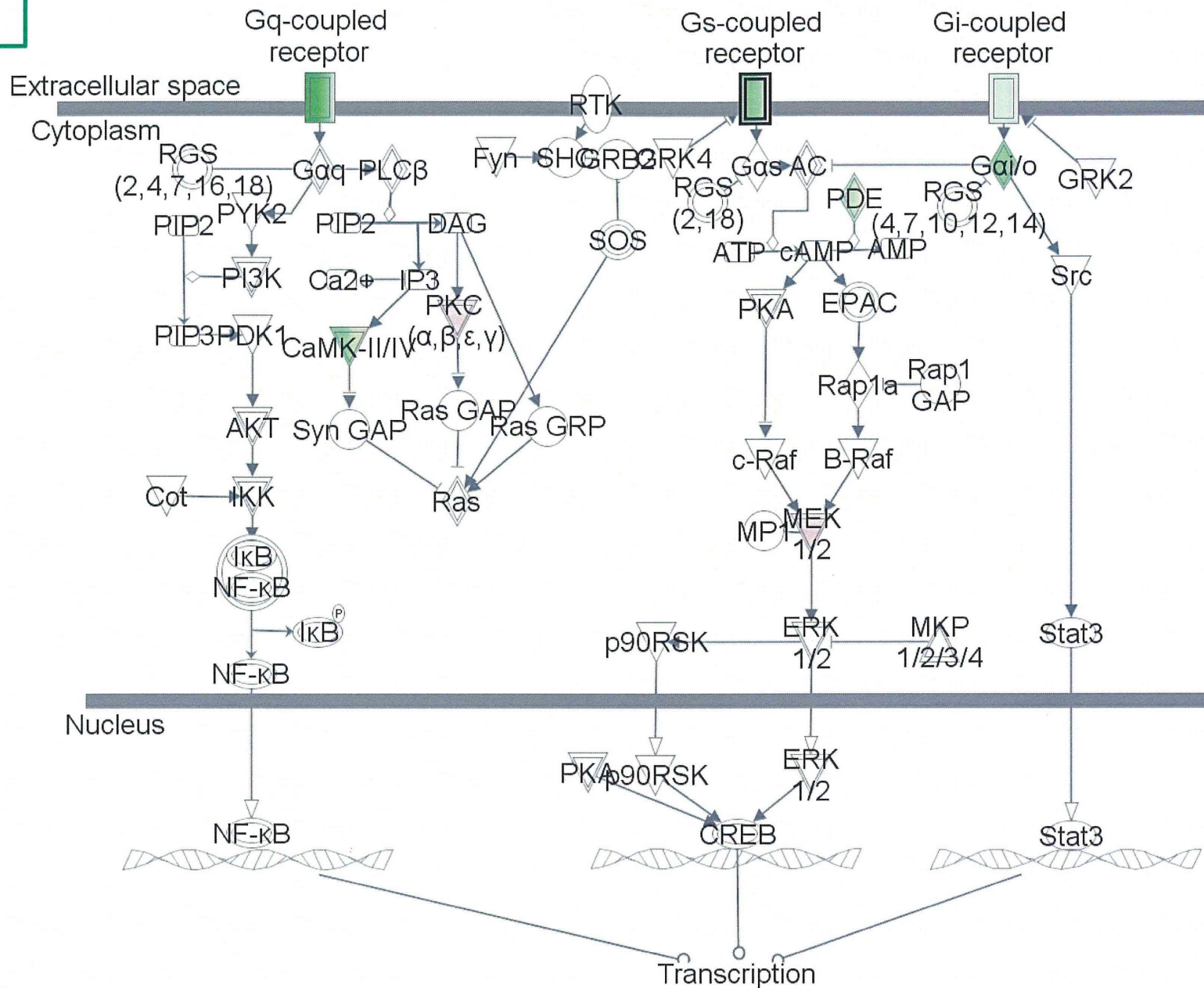


vBNST



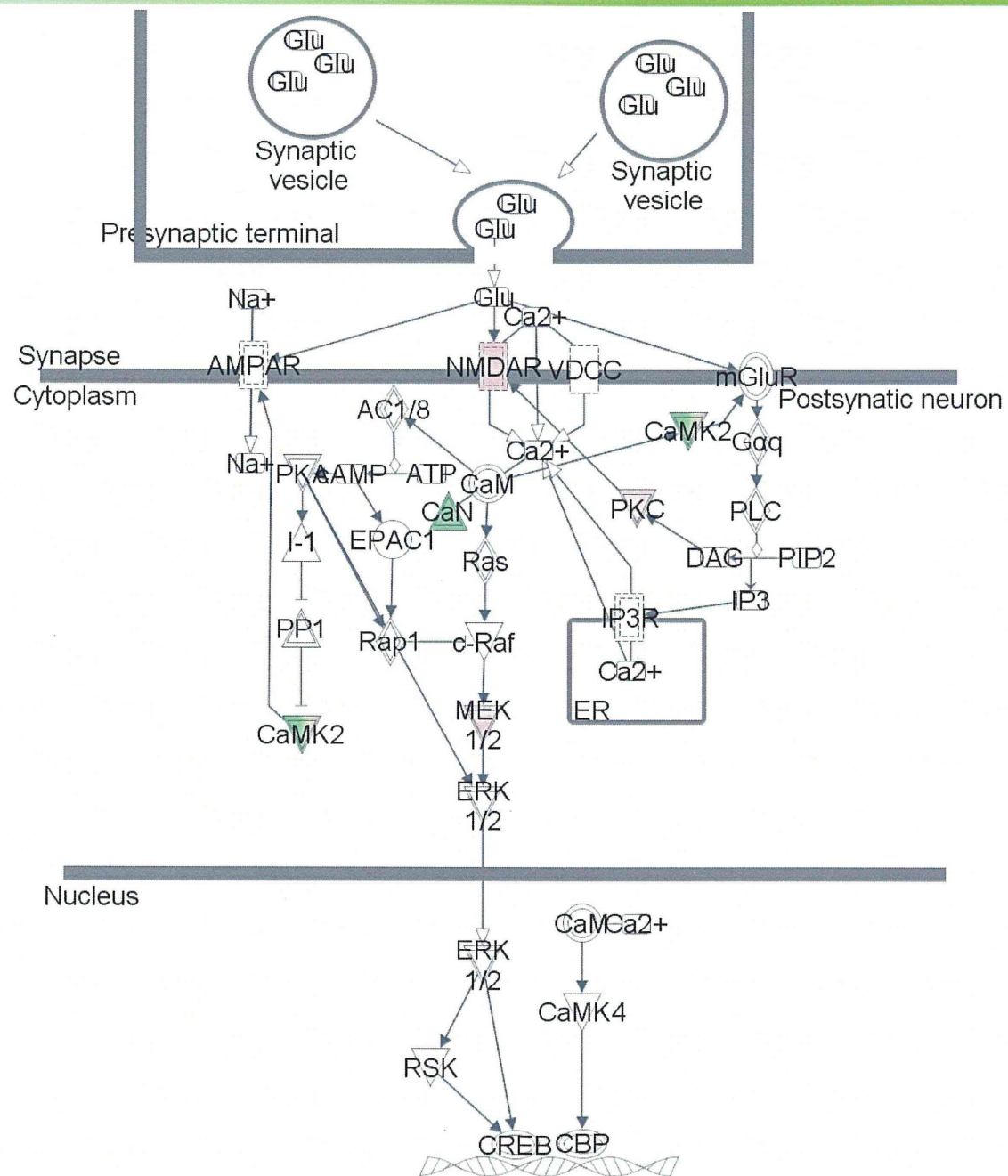
Pathway解析: G-Protein Coupled Receptor Signaling

vBNST



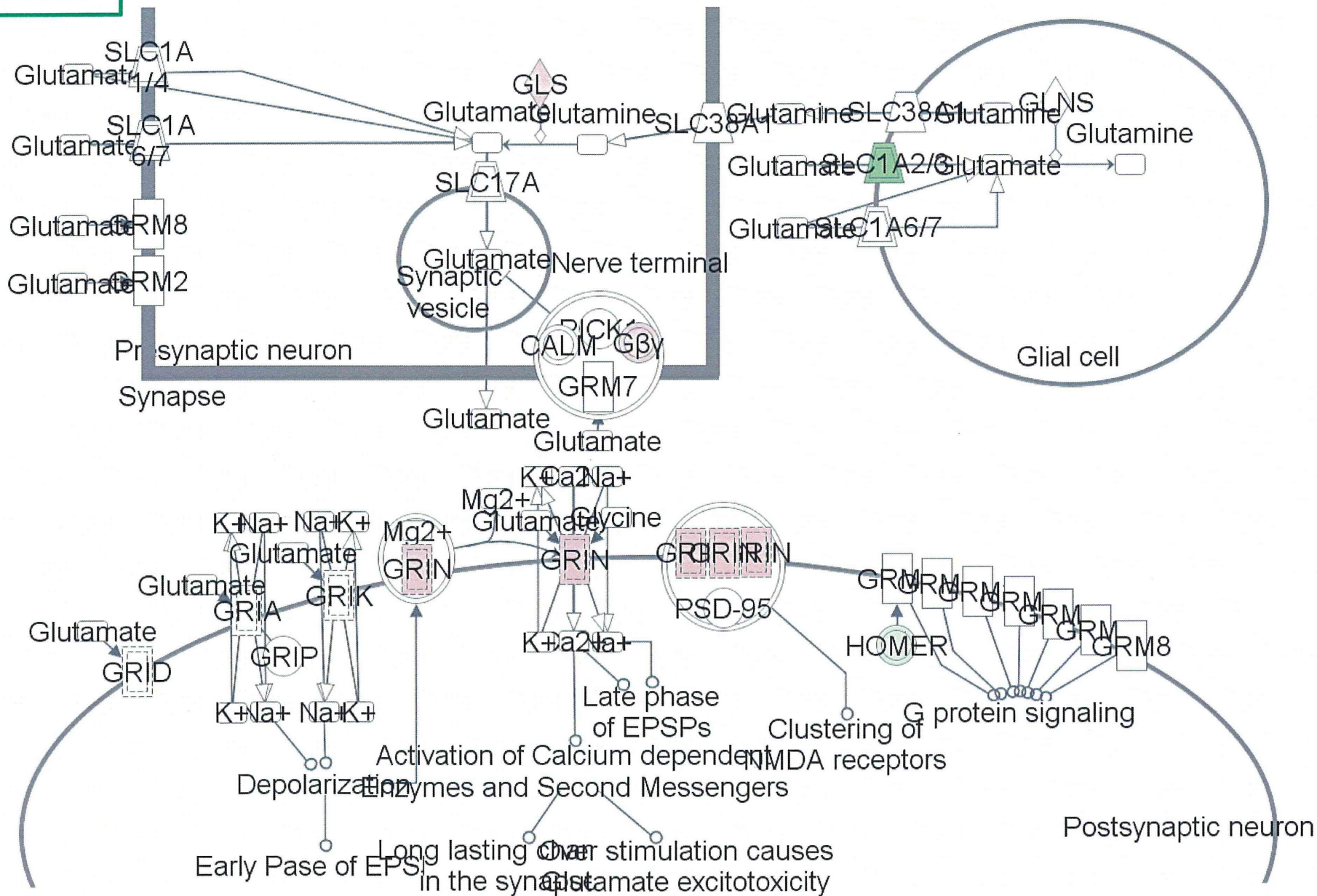
Pathway解析: Synaptic Long Term Potentiation

vBNST



Pathway解析: Glutamate Receptor Signaling

vBNST



添付資料10

dIBNST

神経因性疼痛により発現減少した遺伝子

Log Ratio	Symbol	Entrez Gene Name	Type(s)
-0.725	RASD2	RASD family, member 2	enzyme

神経因性疼痛により発現増加した遺伝子

Log Ratio	Symbol	Entrez Gene Name	Type(s)
0.800	GAL	galanin prepropeptide	other
0.675	XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis	other
0.575	PDE1A	phosphodiesterase 1A, calmodulin-dependent	enzyme
0.575	GABRG1	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, gamma 1	ion channel
0.550	GAD2	glutamate decarboxylase 2 (pancreatic islets and brain, 65kDa)	enzyme
0.525	TRIM23	tripartite motif containing 23	enzyme
0.450	AQP4	aquaporin 4	transporter
0.425	PAK1	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 1	kinase
0.425	GNAI1	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha inhibiting activity polypeptide 1	enzyme
0.425	SYT4	synaptotagmin IV	transporter
0.400	CNTN1	contactin 1	enzyme
0.400	ATP6V1B2	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 56/58kDa, V1 subunit B2	transporter
0.375	GOLPH3	golgi phosphoprotein 3 (coat-protein)	other
0.375	GRM7	glutamate receptor, metabotropic 7	G-protein coupled receptor
0.300	LPHN3	latrophilin 3	G-protein coupled receptor
0.300	COX5A	cytochrome c oxidase subunit Va	enzyme
0.300	VLDLR	very low density lipoprotein receptor	transporter
0.300	SLC1A3	solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 3	transporter
0.275	GABRB3	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 3	ion channel

vBNST

神経因性疼痛により発現減少した遺伝子

Log Ratio	Symbol	Entrez Gene Name	Type(s)
-0.775	CALCR	calcitonin receptor	G-protein coupled receptor
-0.575	NR4A3	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	ligand-dependent nuclear receptor
-0.550	UBE2D2	ubiquitin-conjugating enzyme E2D 2	enzyme
-0.500	LHX2	LIM homeobox 2	transcription regulator
-0.500	MAT2A	methionine adenosyltransferase II, alpha	enzyme
-0.475	UGT8	UDP glycosyltransferase 8	enzyme
-0.450	CNKSR2	connector enhancer of kinase suppressor of Ras 2	other
-0.375	POU3F1	POU class 3 homeobox 1	transcription regulator
-0.350	KCNA5	potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 5	ion channel
-0.300	PPP3CB	protein phosphatase 3, catalytic subunit, beta isozyme	phosphatase
-0.250	FABP7	fatty acid binding protein 7, brain	transporter

神経因性疼痛により発現増加した遺伝子

Log Ratio	Symbol	Entrez Gene Name	Type(s)
0.650	SNCB	synuclein, beta	other
0.650	DCN	decorin	other
0.575	PNOC	prepronociceptin	other
0.550	ID3	inhibitor of DNA binding 3, dominant negative helix-loop-helix protein	transcription regulator
0.550	NTRK1	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1	kinase
0.525	BTG2	BTG family, member 2	transcription regulator
0.500	TEF	thyrotrophic embryonic factor	transcription regulator
0.475	PPARGC1A	peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha	transcription regulator

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

「情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発（H23-痛み一般-001）」
情動を指標とした脳機能画像による慢性疼痛評価法の開発

研究分担者：井上 猛（北海道大学医学研究科 講師）

研究要旨

本研究の目的は、「慢性の疼痛ストレスが腹側線条体の機能に影響し、抑うつ・不安の症状を惹起することにより社会的機能・生活の質(QOL)を低下させる」という仮説を検証し、腹側線条体機能画像の計測により慢性疼痛の情動的側面を評価する手法を開発するための基礎となる知見を得ることである。具体的には、気分と痛み、行動抑制系・賦活系が社会的機能に複合的に及ぼす影響を質問紙によって解析し、腹側線条体の報酬系における神経活動との相関を明らかにする。本年度は、まず15名の健常者において、腹側線条体の報酬予測課題における神経活動を機能的磁気共鳴画像法(fMRI)によって測定し、方法論を確立した。さらに慢性疼痛患者においてもfMRIの測定を開始しているが、症例が集積した後に統計解析するため、現時点では定性的データを提示する。

A. 研究目的

慢性疼痛患者では慢性の疼痛ストレスにさらされることにより、抑うつ・不安症状を合併することが多く、そのためさらなる生活の質(QOL)の低下につながる。不安、抑うつなどの気分の変化が疼痛感受性を亢進させ、疼痛を悪化させるという悪循環を形成していると考えられる。最近脳内の腹側線条体（側坐核）が気分と痛みに関連することが知られるようになってきた。報酬予測課題を遂行しているときの腹側線条体の神経活動亢進はうつ病では低下し、うつ病のアンヘドニア（失快楽症）に関連していると考えられる。一方、側坐核は痛みの出現と消失に反応して神経活動が亢進するが、慢性疼痛患者では痛みの消失に対して健常者とは正反対の異常反応を示すことが最近報告された(Baliki et al. Neuron 66:149-160, 2010)。したがって、このような慢性疼痛患者における側坐核の機能異常が抑うつ気分と報酬系機能に影響している可能性が考えられるが、慢性疼痛患者における脳内報酬系の機能に着目した研究はこれまでない。

以上より、「慢性の疼痛ストレスが腹側線条体の機能に影響し、抑うつ・不安の症状を惹起することにより社会的機能・生活の質を低下させる」という仮説が考えられる。本研究の目的は、この仮説を検証し、腹側線条体機能画像の計測により慢性疼痛の情動的側面を評価する手法を開発するための基礎となる知見を得る

ことである。

本研究では、以上の仮説を検証するために、腹側線条体の報酬予測課題における神経活動を機能的磁気共鳴画像法(fMRI)によって測定し、慢性疼痛患者と健常者とで比較する。さらに、気分と痛み、報酬系と関連する行動抑制系・賦活系が社会的機能に複合的に及ぼす影響を質問紙によって解析し、腹側線条体の報酬系における神経活動との相関を明らかにする。

本年度は、まず健常者における報酬予測課題時の腹側線条体神経活動をfMRIによって測定する方法を確立し、その後慢性疼痛患者における研究を開始した。

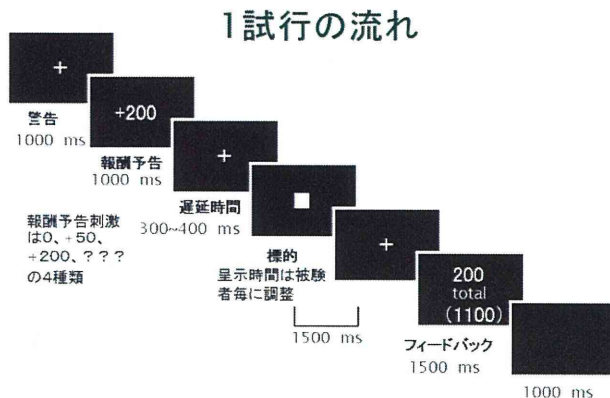
B. 研究方法

1) 報酬予測課題時の腹側線条体神経活動のfMRIによる測定

①課題

先行研究を元に独自に作成したMonetary incentive delay課題を用いた。標的刺激に対してボタン押しさせる課題を行うが、標的刺激呈示前にその試行で正答した場合の報酬が予告される。先行研究では報酬予告刺激に対して報酬量によって腹側線条体の反応が増大することが知られている。本研究では、報酬量を「0」、「50」、「200」、「???」の4条件設けた。「???」は報酬量が明示されずに、フィードバック時に

呈示される条件である。1 試行における刺激呈示の流れは以下の図の通りである。



②装置と機能画像計測の手続き

GE 社製 1.5 T scanner を用いた。機能画像として T2*-weighted gradient echo echo-planar imaging (EPI) を撮像した。撮像パラメータは下記の通りである。TR = 2980 msec; TE = 40 msec; flip angle = 90°; FOV = 24 x 24 cm; matrix = 64 x 64; slice thickness = 4 mm; gap = 1 mm; 22 axial slices. 94 volumes per a session. SPM8 を用いて解析した。左右の腹側線条体を ROI として設定した。ROI 解析には Marsbar を用いた。

2) 慢性疼痛患者における気分、痛み、社会的機能・生活の質の評価

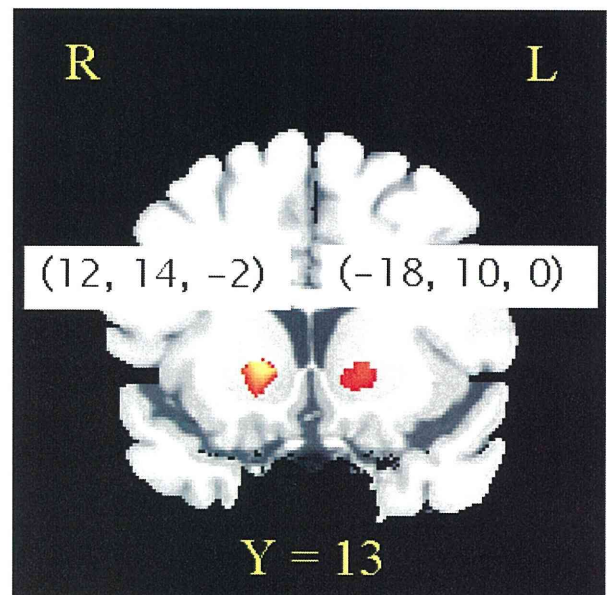
慢性疼痛患者において、不安 (HAD)、抑うつ (HAD, PHQ-9)、行動抑制系・行動賦活系尺度 (BIS/BAS 尺度)、疼痛と疼痛による生活障害 (BPI, PDAS, SF-MPQ-JV)、健康関連の生活の質 (SF8) を質問紙により評価した。

C. 研究結果

1) 報酬予測課題時の腹側線条体神経活動の fMRI による測定：健常者での検討

現在のところ、健常者 15 名 [女性 5 人 男性 10 人、平均年齢 30.8 歳 (±12.1)] を対象に基本データを収集している。下記は「200」ポイント条件と「0」ポイント条件のコントラスト画像で、両側腹側線条体で、報酬獲得が予測される「200」ポイント条件で両側腹側線条体の活性化が認められることが明らかになった。

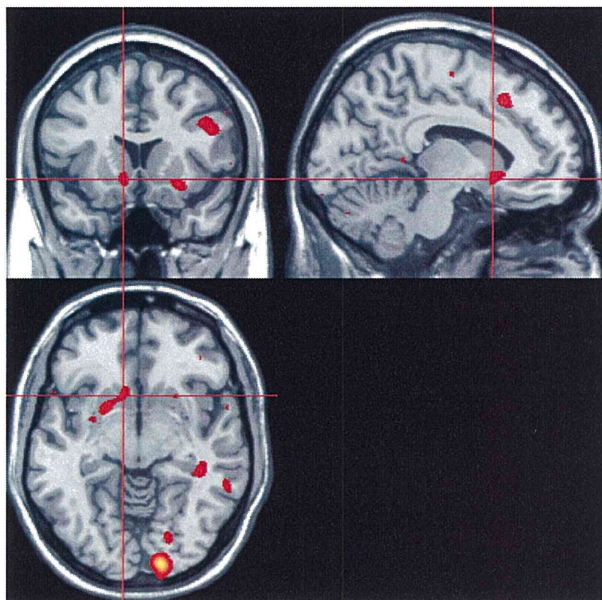
健常者



$P < 0.05$ FDR corrected

2) 慢性疼痛患者における気分、痛み、社会的機能・生活の質の評価と報酬予測課題時の腹側線条体神経活動 (fMRI) の予備的検討

慢性疼痛患者においては現在症例を集積している過程であり、下記に 1 名のデータを記す。個人の解析では、報酬獲得条件で両側腹側線条体の活性化が確認された。今後は、例数を増やし多様な条件で健常者群との差異を検討していきたい。さらに fMRI の他、不安・抑うつ・痛み・生活の質・生活の障害などについても評価しており、腹側線条体の活動との相関を検討していく予定である。



D. 考察

本年度の研究では、健常者において報酬予測課題時の腹側線条体神経活動を再現性よく測定することができた。この結果は先行研究とよく一致している。まだ少数例であるが、慢性疼痛患者においても報酬予測課題時の腹側線条体神経活動を測定することが可能であることが明らかになった。症例数が少ないため、統計解析することはできないが、今後症例数が集積した後に、腹側線条体の神経活動と不安・抑うつ・痛み・生活の質・生活の障害との相関を検討する予定である。そのことによって、腹側線条体の神経活動が慢性疼痛患者の症状・生活の

質にどのような影響を与えているのかが明らかになると期待される。

E. 結論

健常者において、報酬予測課題時の腹側線条体神経活動を fMRI によって測定する方法論を確立した。さらに、慢性疼痛患者における fMRI、気分・痛み・生活の質についても測定を始めている。今後症例の集積後に統計解析することにより、慢性疼痛患者の腹側線条体機能と症状・QOL との関連が明らかになることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

「情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発（H23-痛み一般-001）」
養育環境に関連した情動を指標とした慢性疼痛評価法の開発

研究分担者：細井 昌子（九州大学病院 助教（診療講師）、九州大学医学研究院 講師）

研究要旨

生活障害や役割障害が重度で入院に至る慢性疼痛患者や外来治療を受けている慢性疼痛患者は、慢性の痛みがある一般住民と比較し、痛みの重症感が強く、不快情動を抱えている。その差の一因として、生育歴で両親の養育スタイルに差がある可能性がある。本研究では、慢性疼痛の入院患者、外来患者、一般住民を対象に両親に関する被養育体験を調査し、両親の養育スタイル(ケアと過干渉)及び痛みの強さを比較検討した。福岡県糟屋郡久山町で健診を受けた一般住民で、痛みのない群(以下、一般健常群：n=167, 平均年齢 59 歳)、6 ヶ月以上続く慢性疼痛をもつ群(以下、一般疼痛群：n=229, 平均年齢 59 歳)、九州大学病院心療内科外来の慢性疼痛患者群(以下、外来群：n=38, 平均年齢 48 歳)、同入院患者群(以下、入院群：n=36, 平均年齢 48 歳) の 4 群の女性を対象とし、16 歳までにどのように育てられたかを評価する Parental Bonding Instrument(PBI), および、痛みの Visual analogue scale(VAS)の質問紙検査を行った。解析は、年齢、婚姻状況、教育年数を調整し共分散分析を行った。父親のケア尺度の中央値は、一般健常群 31, 一般疼痛群 28, 外来群 18, 入院群 20, 父親の過干渉尺度の中央値は、一般健常群 6, 一般疼痛群 8, 外来群 11, 入院群 14, 母親のケア尺度の中央値は、一般健常群 33, 一般疼痛群 32, 外来群 21, 入院群 23, 母親の過干渉尺度の中央値は、一般健常群 6, 一般疼痛群 8, 外来群 12, 入院群 14 であり、患者群は一般住民に比べ両親のケア尺度は有意に低く、過干渉尺度は有意に高かった。また、痛みの強さの VAS スケールの中央値は、一般健常群 0, 一般疼痛群 41, 外来群 61, 入院群 77 と患者群で有意に上昇していた。本研究で、慢性疼痛を有する女性において、両親の養育スタイルが慢性疼痛の自覚的重症感に関連している可能性が示唆された。国民全体の医療の観点で、慢性疼痛症状に対する医療への依存度に影響を与える自覚的重症感を減少させ QOL を上げていくために、情動の安定性に影響を与える両親の養育スタイルと慢性疼痛との関連について、さらなる研究が望まれる。

A. 研究目的

両親の養育スタイルと気分障害、強迫性障害、摂食障害、炎症性腸疾患、自殺との関連が報告されている。しかし、両親の養育スタイルによって体験される個人の人生早期の被養育体験（本人から見た両親の養育スタイル）が、成人前後から発症する疾病にどのような影響を与えているかについては不明な点も多い。

心療内科の臨床では、生活歴とともに生

育歴を聴取しているが、慢性疼痛発症の準備因子として、生育の過程の被養育体験に起因する情動の不安定性や対人過敏が存在することが経験される。さらに難治の慢性疼痛例では、情動の不安定性、対人過敏に加えて、虐待歴に伴う敵意・人間不信により現在の生活環境での交流不全が惹起され、症状の持続増悪因子となっていることがある。

慢性疼痛を有しないあるいは有する一般

住民と慢性疼痛患者で、被養育体験を比較した研究は過去に報告はないが、入院に至るほどの生活障害が重度の慢性疼痛患者や大学病院で外来治療を受けている慢性疼痛患者は、一般住民と比較し、被養育体験に差がある可能性がある。

本研究では、慢性疼痛の入院患者、外来患者、一般住民を対象に被養育体験（ケアと過干渉）及び痛みの強さを比較、検討した。

B. 研究方法

2011 年に福岡県粕屋郡久山町でストレス健診を受けた一般住民と 2011 年に心療内科を受診した慢性疼痛患者で、女性を対象にした以下の 4 群について、調査を行った。

【一般住民】

①痛みのない群（以下、健常群） 167 人

②6 ヶ月以上続く慢性疼痛をもつ群

（以下、一般疼痛群） 229 人

【九州大学病院心療内科】

③ 外来の慢性疼痛患者群

（以下、外来群） 38 人

④ 入院時の慢性疼痛患者群

（以下、入院群） 36 人

女性のみ

質問紙としては以下のものを使用した。

・ Visual Analogue Scale (VAS) 痛みの強さ

・ Parental Bonding Instrument (PBI)

両親に関する被養育体験を聞く質問紙である PBI からは、以下の 2 つの尺度のスコアが得られた。

（ケア尺度：高いほど良い養育）

（過干渉尺度：低いほど良い養育）

回収されたデータは SPSS 14.0 を使用して、解析した。結果は平均で記載し、適宜中央値を示した。

C. 研究結果

1)対象群別にみた背景因子

表 1 に診療群別にみた背景因子を示した。平均年齢は、一般住民群で約 59 歳、患者群で約 48 歳であり、患者群が有意に若かった。婚姻状況は、パートナーがいない割合は、患者群で有意に多かった。教育年数は有意差を認めなかった。

2)対象群別にみた診療群別に見た痛みの自覚的強度

図 1 に対象群別の痛みの強さの中央値 (VAS, mm) を示した。

一般疼痛群 41, 外来群 61, 入院群 77 であり、4 群に有意差が認められた。

3)父親からの被養育体験

図 2 に父親のケア尺度、過干渉尺度の中央値を示した。健常群と比較して、父親のケア尺度は、一般疼痛群、外来群および入院群の 3 つの痛みあり群で有意に低く、父親の過干渉尺度は、一般疼痛群、外来群および入院群の 3 つの痛みあり群で有意に高かった。

4)母親からの被養育体験

図 3 に母親のケア尺度、過干渉尺度の中央値を示した。健常群と比較して、母親のケア尺度は、一般疼痛群、外来群および入院群の 3 つの痛みあり群で有意に低く、母親の過干渉尺度は、一般疼痛群、外来群および入院群の 3 つの痛みあり群で有意に高かった。

5)父親の養育スタイルの割合

図 4 にケアと過干渉の組み合わせによる父親の養育スタイル別(ケアと自律, 無関心, ケアと過干渉, 冷淡と過干渉)の割合を示した。一般住民のなかでも、健常群は一般疼痛群と比べて、ケアと自律という最も良いと言われている養育スタイルが有意に多く、外来群と入院群の患者群ではケアと自律が住民群と比べて有意

に少なかった。逆に、健常群、一般疼痛群、外来群、入院群の順に、冷淡と過干渉の養育スタイルが有意に多かった。外来群では、ケアと過干渉が最も多く、文献上のカットオフ値を超えた過干渉（ケアと過干渉および冷淡と過干渉を足した数値）が、健常群、一般疼痛群、外来群、入院群の順に、19%, 32%, 72%, 64%となっていた。

6) 母親の養育スタイルの割合

図5にケアと過干渉の組み合わせによる母親の養育スタイル別の割合を示した。一般住民のなかでも、健常群は一般疼痛群と比べて、ケアと自律という最も良いと言われている養育スタイルが有意に多く、外来群と入院群の患者群ではケアと自律が住民群と比べて有意に少なかった。逆に、冷淡と過干渉の養育スタイルが患者群で有意に多かった。外来群では、ケアと過干渉が最も多く、カットオフ値を超えた過干渉（ケアと過干渉および冷淡と過干渉を足した数値）が、健常群、一般疼痛群、外来群、入院群の順に、21%, 28%, 61%, 58%となっていた。

7) 結果のまとめ

1. 慢性疼痛の重症感の指標となる疼痛の自覚的強度は一般疼痛群と比べて、心療内科受診患者で高かった。
2. 慢性疼痛の自覚的重症感が上がるにつれて、被験者からみた父親及び母親の養育スタイルは有意にケアが低く、過干渉が高かった。

D. 考察

本研究では、一般住民と比べて、心療内科患者は、被養育体験で望ましい養育スタイルが有意に少ないという知見が具体的な調査として初めて報告された。

さらに、一般住民のなかでも、健常群と

比べると、ケアと自律が少なく、冷淡と過干渉が多く、一般疼痛群は心療内科患者に近い養育スタイルを示していた。ケアと自律という望ましい養育スタイルを受けることで、慢性疼痛罹患に対して保護的な生理学的因子が存在する可能性があると考えられた。その生理学的因子については、さまざまな生体内システムが関与していると考えられるが、候補のひとつとして、オキシトシンが考えられる。内因性オピオイド系との関連が知られており、一般住民や心療内科患者群での血中オキシトシン値の比較などを今後の課題としている。オキシトシン測定に際しては、ペプチドの抽出を行った測定が必要であることが2011年に指摘されてきているため、抽出を行う高感度オキシトシン測定系を現在開発中である。本研究での対象である一般住民や心療内科患者で測定し解析を進めていく方針である。

また、高い過干渉の養育スタイルが父親でも母親でも慢性疼痛に関連することが明らかになった。高い過干渉は、依存的なパーソナリティや対人過敏性との関連が報告されており、ソーシャルスキルの低さから、自己効力が低くなり、慢性疼痛に発展しやすい可能性がある。また本スタイルは、強迫性との関連が報告されており、強迫的に過活動を行うことで、筋骨格系の疲労から慢性疼痛に発展する可能性がある。

一方、低いケアの被養育スタイルも、父親でも母親でも慢性疼痛に関連することが明らかになった。低いケアは、自己評価の低さや抑うつとの関連が報告されており、抑うつを介して慢性疼痛に関連している可能性がある。

本研究結果を端緒に、両親の養育スタイルが痛みの情動的側面や慢性疼痛罹患リスクにどのような影響を及ぼすかについて、さらなる研究が重要である。