

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

「慢性疼痛の多面的評価システムの開発と客観的評価法の確立に対する研究」

痛みの程度の評価

研究分担者 大鳥精司 千葉大学大学院医学研究院整形外科学 助教

研究目的

痛みを定量化することは困難とされる。主観的痛みの評価方法としては NRS (Numeric Rating Scale), VAS (Visual Analog Scale), BPI (Brief Pain Inventory), マクギル疼痛質問表 (McGill Pain Questionnaire: MPQ) 等がある。また最近, pain Vision 等, 客観的評価法が用いられつつある。本研究は pain Vision と NRS, 簡易版 MPQ の相関性を検索し, 慢性疼痛患者を評価する上で临床上最も有用な評価法を決定することである。

研究方法

症例は 78 名で, 男性 36 名, 女性 42 名であった。年齢は 18-90 歳 (66.1 ± 14.7), 疾患の内訳は腰痛症 54 名, 腰椎疾患による下肢痛 21 名, 膝関節痛 3 名であった。これらの患者に初回診察時 pain Vision (痛み度), NRS, 簡易版 MPQ, さらに 2-4 週の加療後に再度 pain Vision (痛み度), NRS, 簡易版 MPQ を計測した。統計には Spearman の相関係数を用い, $P < 0.05$ を有意として検討した。

研究結果

結果, 1 回目の計測 (78 症例) において, NRS-痛み度, MPQ-痛み度, MPQ-NRS の

相関の検討を行ったところ, 相関値は各々 0.225, 0.218, 0.360, p 値は 0.071, 0.082, 0.002 であった。MPQ-NRS は有意に相関が認められるも, NRS-痛み度, MPQ-痛み度には相関を認めることが出来なかった。2 回目の計測 (14 症例) において, NRS-痛み度, MPQ-痛み度, MPQ-NRS の相関の検討を行ったところ, 相関値は各々 0.110, -0.125, 0.818, p 値は 0.73, 0.69, 0.0003 であった。同様に MPQ-NRS は有意に相関が認められるも, NRS-痛み度, MPQ-痛み度には相関を認めることが出来なかった。

考察

今回の結果より, 整形外科領域の慢性疼痛に, MPQ-NRS は非常に高い相関性を示した。しかしながら, 以上の小規模数の結果では, 整形外科領域における慢性疼痛に pain Vision を用いた評価の妥当性は確認できなかった。症例数を増やすことによって, 妥当性が再評価できる可能性があり, 今後さらなる検討が必要であると思われた。

結論

整形外科疼痛疾患において, 小規模数の結果では, 整形外科領域における慢性疼痛に pain Vision を用いた評価の妥当性は確認できなかった。

研究発表
特になし.

知的財産権の出願・登録状況
特になし

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
難治性慢性疼痛の実態と病態の解明に関する研究班
分担研究報告書

精神・心理的評価と、誘発脳波・脳磁図による評価についての研究

研究分担者 西原真理 愛知医科大学医学部 学際的痛みセンター
乾幸二 自然科学研究機構 生理学研究所 感覚運動調節研究部門

研究要旨

慢性疼痛は神経機能から心理面まで多次元で評価する必要がある。特に心理面では痛みの破局化思考パターンや抑うつ、不安などが痛みの慢性化に大きな影響を与えるものと考えられている。本研究においては痛み認知の歪みを評価するツールとしてPCS（Pain Catastrophising Scale）の有用性を検討し、痛覚特異的刺激による大脳誘発反応と変化関連聴覚誘発反応についても調べた。結果として、PCS得点は慢性疼痛の治療困難度（治療者の評価）と相関しており臨床的に治療を予測できる可能性があった。また誘発電位、誘発脳磁場による検討でも慢性疼痛評価に用いるための方法論について、その開発経過を示した。

A. 研究目的

慢性疼痛の治療には正確な評価が必要であることは言うまでもないが、疼痛が長引くメカニズムについては神経系の評価のみならず、心理的な評価が不可欠である。今回我々は、慢性疼痛患者の心理的な側面を評価するために、特にPCSに着目して研究を行なった。また、疼痛の認知システムは入力系として末梢から脳に至る神経回路が関与しており、また出力系として自律神経反応、行動までを評価する必要がある。これをふまえて、痛覚特異的刺激と慢性疼痛患者評価に応用可能な聴覚刺激による大脳皮質反応についての研究を行なった。

B. 研究方法

慢性疼痛患者において、治療者が治療の手応えを感じるかどうかは重要な所見である。今回、

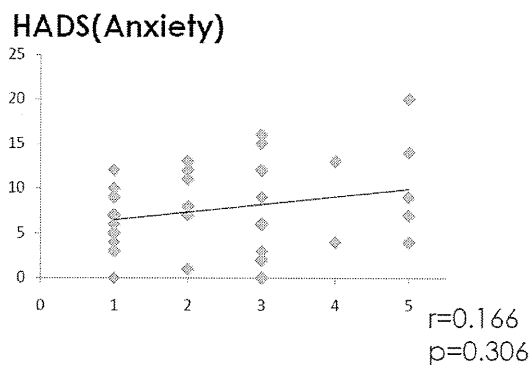
愛知医科大学学際的痛みセンターを受診した患者のうち、3ヶ月以上治療を継続しているものを対象にし、初診時の評価（HADS（Hospital Anxiety and Depression Scale、PDAS（Pain Disability Assessment Scale）、PCS）と、3ヶ月経過した時点における、治療者の治療困難度（5段階評価（1.治療が上手く行っている～5.極めて治療が困難だと感じる））を比較した。評価者は、整形外科医2名、麻酔科医1名、精神科医1名であった。また、同センターを受診したうつ病を伴う慢性疼痛患者に対して、新規抗うつ薬であり、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬に分類されるミルタザピンの鎮痛効果についても予備的な研究を行なった。効果についてはハミルトンうつ病尺度、痛みのVAS（Visual Analogue Scale）、PCSを用いて評価した。

次に、慢性疼痛評価につながる生理学的な反応を調べるために、表皮内電気刺激法 (IES (Intra Epidermal Stimulation)) (Inui et al. Cereb Cortex 2006) による誘発電位や変化関連聴覚誘発電位・脳磁場を調べた。IES を用いると、A δ 線維やC線維などを選択的に刺激することが可能であり、Zittering などの問題が生じない。また変化関連聴覚反応は、感覚情報を調節する機能を反映していると考えられており、慢性疼痛患者の脳内情報処理過程の障害を評価できるのではないかと期待されている。これは単純な聴覚刺激によるもので、痛覚刺激よりも更に侵襲性が少ない方法として臨床応用が可能である。

C. D. 結果・考察

1) 慢性疼痛患者の初診時評価と治療困難度の関連についての結果を図1に示す

治療者が受ける治療の難しさと相関があった



のは破局化思考スケールであり、不安、抑うつ、機能障害との関連は見られなかった。この結果は治療困難性がある側面において、痛みに対する偏った認知が強いかどうかに影響されるといいう可能性を示している。不安や抑うつも、疼痛を修飾する大きな要素であることはよく知られているが、実際的には治療者に対してあまり大きな負荷をかけていないのかもしれない。また機能障害も同様の結果であった。これらの結果は今後の慢性疼痛診療の在り方に示唆を与えるものであろう。しかし、評価期間が短かったこと、また診断名は限定しなかったこと、評価者の主観に基づく点数化が基本になっていることには注意が必要であり、更に研究デザインを検討する余地がある。

2) 予備的な研究ではあるが、現在、ミルタザピンのうつ病を伴う慢性疼痛の効果も検討している。症例数がまだ不十分であるが、抗ハミルトンうつ病尺度を指標にした抗うつ効果と

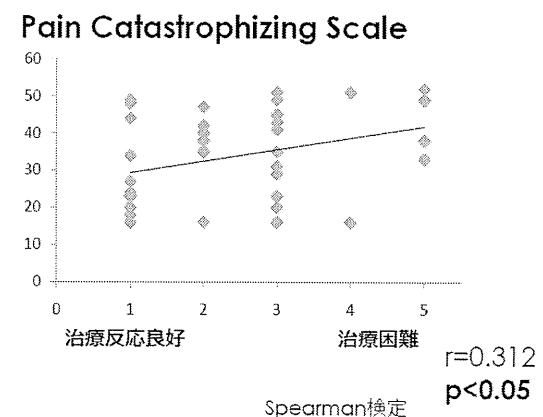
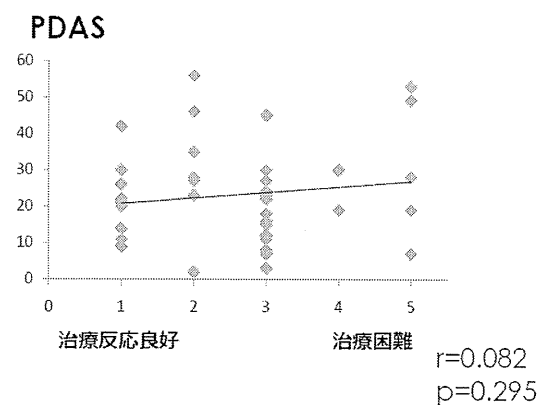
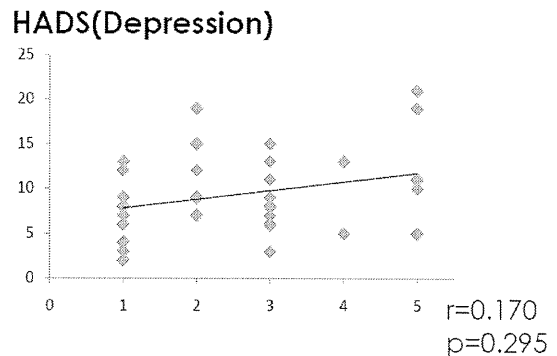


図1：治療者の感じる治療困難度と初診時評価についての相関

共に、VAS も低下傾向を示し、また PCS スケールも減少傾向にあった。痛みに対する破局的な認知が、薬物療法によっても改善する可能性もあり、今後、鎮痛効果とうつ病の改善について研究を続行する予定である。

3) 痛覚誘発電位については、これまで同心円針電極による IES を用いて、A β 、A δ 、C 神経をそれぞれ選択的に刺激できることを示してきた。これらは大脳誘発電位を測定し、伝導速度の違いで弁別が可能である。また、N1/P1 及び、N2/P2 を比較することで感覚野由来成分、辺縁系由来成分を分けることが可能であり、現在は連発刺激による痛覚反応の減弱のメカニズムについて検討している。

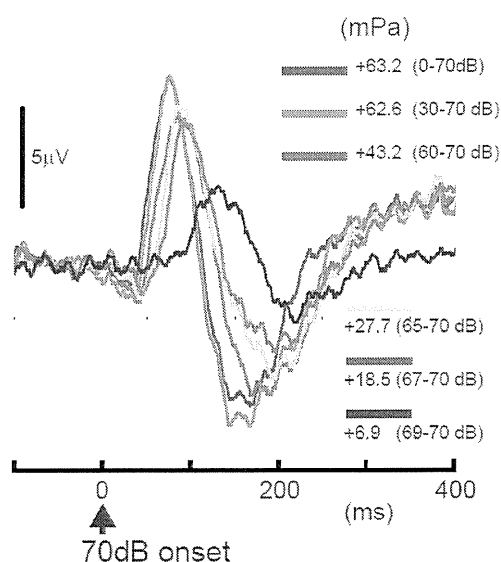


図2 変化関連反応としての誘発電位

4) 慢性疼痛患者において、モダリティを越えた感覚過敏性を示す報告はいくつかあり、臨床的評価に応用できると思われる。その中でも研究の進んでいる聴覚刺激による変化関連反応について検討した。図2には途中で音圧を変化させた時の誘発電位 N1 の振幅の大きさが物理量の対数に比例することを示した。このことは N1 が変化関連探知機能を反映することを示す

ものであり、感覚情報の変化を捉える脳反応の指標として用いることが可能であり、痛覚過敏を呈する患者で検討する予定である。また感覚情報のゲーティングとしてよく用いられるのは N1 よりも前の成分の P50 である（特に、クリック音 Paired 刺激による 2 発目の反応減弱はゲーティング機能を示すものであると広く受け入れられている）。このため、クリック音連発刺激による、変化関連反応を脳磁図で調べたところ、明瞭な変化関連 P50 が観察され、この結果は現在投稿中である。また、感覚記憶に依存すると考えられる OFF 反応も P50 で記録に成功し、この結果についても投稿準備中である。

E. 結論

慢性疼痛の治療評価として、精神・心理学的側面から痛みの偏った認知を表す PCS が有用であることを示した。また、予備的な研究ではあるが、痛覚誘発電位、聴覚誘発反応の臨床応用可能性を研究し一定の成果を得た。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) **Nishihara M**, Inui K, Motomura E, Otsuru N, Ushida T, Kakigi R. :Auditory N1 as a change-related automatic response. *Neurosci Res.* 71(2): 145-8, 2011

2) Matsubara T, Arai Y C, Shiro Y, Shimo K, **Nishihara M**, Sato J, Ushida T :Comparative effects of acupressure at local and distal acupuncture points on pain conditions and autonomic function in females with chronic neck pain. *Evid Based Complement Alternat*

Med 2011: 2011

- 3) 辻貞俊, 牛田享宏, 新井健一, 末富勝敏, **西原真理**, 池本竜則, 柿木隆介, 岡田和将, 野寺裕之, 村上正人, 比嘉和夫, 齋藤洋一, 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 日本神経治療学会 標準的神経治療 慢性疼痛. 神経治療学. 27(4): 591, 593-622, 2010
- 4) 井上真輔, 牛田享宏, **西原真理**, 新井健一. 痛みとしびれのサイエンス 基礎と臨床 (第5章)痛み、しびれのトピックス 学際的痛みセンター. 脊椎脊髄ジャーナル. 24(5): 558-563, 2011
- 5) 牛田享宏, 新井健一, **西原真理**, 池本竜則, 谷口慎一郎, 上野雄文. 痛みをとらえる患者さんを対象とした痛みの評価 最近の話題. Practice of Pain Management. 2(1): 30-37, 2011
- 6) 山田雄士, **西原真理**, 新井健一, 牛田享宏. 医師から学ぶ 慢性の痛み 学際的アプローチの実際. 調剤と情報. 17(2): 157-160, 2011
- 7) **西原真理**. 運動器疼痛の精神・心理学的な問題. Orthopaedics. 24(5): 216-222, 2011
- 8) **西原真理**. 慢性痛の治療を考える 精神医学から見た慢性痛の治療. 日本ペインクリニック学会誌. 18(3): 157-158, 2011
- 9) **西原真理**, 牛田享宏. 医師から学ぶ 慢性の痛み 慢性の痛みとその課題. 調剤と情報. 17(2): 153-155, 2011
- 10) **西原真理**, 牛田享宏. 運動器の慢性疼痛に対する薬物療法の新展開 疼痛治療の今日的意義. 臨床整形外科. 46(4): 287-289, 2011
- 11) **西原真理**, 青野修一, 池本竜則, 井上真輔, 牛田享宏. 痛みをモニターする イメージングによる痛みのモニター. ペインクリニック. 32(7): 1034-1041, 2011
- 12) **西原真理**, 大鶴直史, 乾幸二, 下和宏,

新井健一, 牛田享宏. 痛みとしびれのサイエンス 基礎と臨床 (第2章)痛み、しびれの評価と診断 痛みの可視化. 脊椎脊髄ジャーナル. 24(5): 361-366, 2011

2. 学会発表

- 1) **西原真理**. 精神医学から見た慢性痛の治療. 日本ペインクリニック学会 第45回大会, シンポジウム, 2011. 7
- 2) **西原真理**. 慢性痛を精神医学的に診る ～学際的治療の目指すもの, 第3回日本線維筋痛症学会, 2011. 9, シンポジウム
- 3) **西原真理**. 精神症状、及び大脳皮質反応としての「痛み」, 第4回日本運動器疼痛学会, 2011. 11, シンポジウム

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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

MRI による腰痛の客観的評価法を確立

研究分担者 竹林庸雄 札幌医科大学整形外科 講師

研究要旨

腰椎椎間板を MRI T2 mapping で撮像し T2 値を計測することで、椎間板の定量的評価を行った。さらに椎間板変性度分類に頻用されている Pffirmann 分類と比較検討し、本分類の妥当性や客観性を検証した。腰椎椎間板変性度分類においては、Pffirmann 分類は概ね T2 値の減少と一致し、良好な分類であることが示唆された。

A. 研究目的

MRI による椎間板の質的診断では、Modic が椎体終板における骨髄変化を 3 タイプに分類している。Type I (T1: low, T2: high) は終板軟骨の亀裂に関連し、軟骨下骨内の血流増加を反映し、type II (T1: high, T2: high) は骨髄の脂肪変性と、type III (T1: low, T2: low) は軟骨下骨の硬化と夫々関連がある。これらの分類は腰痛との関連が指摘されており、特に Modic type I では椎体間不安定性と腰痛との相関が認められている。さらに、椎間板性腰痛を呈する Modic type I や type II の終板軟骨では炎症性サイトカインである TNF 発現細胞が多いことから、MRI による画像診断が腰痛の客観的評価の key point と考えられている。

一方、MRI においては様々な機能的画像法が研究され、臨床応用されている。

中でも MRI T_{1ρ} mapping や T2 mapping は、proteoglycan や水分含有量を部位別に数値化し mapping することでコントラストのついた画像を作製できる。また、定量化によって、早期の病変の検出や治療効果判定な

どを可能にする。このように MRI による質的診断の進歩は目覚ましく、疼痛再現に依存した椎間板造影検査による主観的評価に代わって、非侵襲的な MRI の画像所見に基づく客観的評価法が、今後の腰痛診断の中心的役割を担うであろう。

腰痛の主体の一つと考えられている椎間板変性は、Pffirmann らによる MRI T2 強調画像を用いた分類が知られているが、問題点として、視覚評価であるため、定量性、再現性に乏しい側面を有し、撮像条件にも依存することが挙げられる。

本研究の目的は腰椎椎間板を MRI T2 mapping で撮像し T2 値を計測することで、椎間板の定量的評価を行うことである。さらに椎間板変性度分類に頻用されている Pffirmann 分類と比較検討することで本分類の妥当性や客観性を検証することである。

B. 研究方法

使用装置は GE Signa HDx 1.5T である。対象は腰椎 MRI を施行した 40 例、平均年齢

42.3歳の200腰椎椎間板である。

はじめにT2強調矢状断像にて放射線科専門医がPffirmann分類に沿って分類し、次に最適化した8echoのマルチスピンエコー法にて撮像し、T2 mapを作成し、椎間板全体と前方線維輪、髄核、後方線維輪に対してT2値を計測した。

C. 研究結果

椎間板全体のT2値を計測した結果はPffirmannのGrade1,2さらにGrade3,4では有意差が見られたが、2,3または4,5では有意差が見られなかった。また、前方線維輪、後方線維輪ともにGrade間の有意差は見られなかった。次に髄核部分では、Grade1から4までの間で有意差を認めた。しかし、4,5では有意差は認めなかった。

D. 考察

腰椎椎間板変性度分類においては、Pffirmann分類のGradeの進行に伴い、T2値は減少傾向であった。特に、髄核部分のみを計測するとグレード間の統計的有意差は明確であるが、線維輪では有意差はなく、椎間板変性度には関与しないことが示唆された。よって、髄核部分のT2値計測が椎間板変性度の指標になると考えられる。しかし、Grade4,5間で髄核のT2値に有意差が見られなかったのは、椎間板高に着目していることが原因であると考えられる。

また、腰椎椎間板変性度分類においては、Pffirmann分類は概ねT2値の減少と一致し、良好な分類であることが示唆された。さらに、T2 mappingによるT2値計測により、椎間板変性度の定量化および標準化が可能であることが示唆された。今後は、MRI T2 mapping やT_{1ρ} mappingによって椎間板髄核や椎体終板を定量化し、臨床的に評価した

腰下痛肢痛の程度との相関を解析することで、腰痛の客観的評価法を確立する。

E. 結論

腰椎椎間板をMRI T2 mappingで撮像しT2値を計測することで、椎間板の定量的評価を行った。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takashima H, Takebayashi T, Yoshimoto M, Terashima Y, Tsuda H, Ida K, Yamashita T. Correlation between T2 relaxation time and intervertebral disk degeneration. *Skeletal Radiol.* 2011. *Skeletal Radiol.* 2012 Feb;41(2):163-7.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

慢性疼痛の多面的評価システムの開発と客観的評価法の確立に対する研究

—心理的因子の評価、QOLの評価、脳機能画像による評価について—

研究分担者 矢吹省司 福島県立医科大学整形外科 教授

研究要旨

慢性疼痛の多面的評価システムに中の1) 心理的因子の評価、2) QOLの評価、3) 脳機能画像による評価、の部分について研究した。1) Pain Catastrophizing Scaleが、腰椎疾患患者では関節疾患患者に比して明らかに高値であった。2) では、腰痛性疾患患者のJOABPEQを調査し、腰痛のVASとQOLと結びつく機能には有意な負の相関が認められることが判明した。3) では、脊椎疾患で片側性の疼痛を有する患者のMRSpectroscopyについて検討し、疼痛側と反対側の視床におけるNAA/CrとNAA/Choが対照群と比して明らかに低値であった。

A. 研究目的

本研究の目的は、慢性疼痛を多面的に評価するシステムを開発するための準備段階として、1) 心理的因子の評価、2) QOLの評価、3) 脳機能画像による評価、について有用な評価法を明らかにすることである。

B. 研究方法

- 1) 心理的因子の評価：近年、慢性疼痛の心理状態を表す指標として注目されているPain Catastrophizing Scale(PCS)を用いて、腰椎疾患患者と関節疾患患者の相違を検討した。
- 2) QOLの評価：日本整形外科学会で新たに開発された腰痛疾患の評価法であるJOABPEQを用いて腰部脊椎症患者と腰椎変性すべり症患者の術前と術後で

評価を行い、腰痛のVASと疼痛関連障害、腰椎機能、歩行機能、社会生活機能、心理的障害について検討した。

- 3) 脳機能画像による評価：脳機能画像のひとつであるmagnetic resonance spectroscopy (MRS)を用いた。脊椎疾患で片側性の疼痛を有する患者の左右両側の前頭前野、前帯状回、視床におけるNAA/CrとNAA/Choについて検討した。

なお、本研究は、福島県立医大倫理委員会の承認を得た(No. 1264)。本研究に参加する患者には研究の内容を説明し、また、本研究への不参加により治療上の不利益がないことを説明した。研究への参加の同意は文書で得た。

C. 研究結果

- 1) 心理的因子の評価：PCS合計点は、関

節疾患（10例）では 22.4 ± 9.5 であったのに対し腰椎疾患（12例）では 32.5 ± 4.9 であり、有意に高値であった ($p < 0.05$)。

2) QOL の評価：術前は、腰部脊椎症患者群 (SP) と腰椎変性すべり症患者群

(DO) とともに腰痛の VAS と疼痛関連障害、腰椎機能、歩行機能、社会生活機能、心理的障害の間に有意な相関を認めなかった。しかし、術後は 2 群とともに腰痛の VAS と疼痛関連障害 (SP : -0.665 , $p < 0.01$, DO : -0.726 , $p < 0.01$)、腰椎機能 (SP : -0.552 , $p < 0.01$, DO : -0.527 , $p < 0.05$)、歩行機能 (SP : -0.480 , $p < 0.01$, DO : -0.552 , $p < 0.05$)、社会生活機能 (SP : -0.608 , $p < 0.01$, DO : -0.677 , $p < 0.01$)、心理的障害 (SP : -0.613 , $p < 0.01$, DO : -0.591 , $p < 0.01$) の間に有意な負の相関を認めた。

3) 脳機能画像による評価：左側の疼痛を有する脊椎疾患患者群 6 名と疼痛の対照群 6 例で検討した結果、両側の前頭前野と前帯状回では、2 群間に有意さを認めなかった。しかし、視床においては、右側（疼痛側の反対側）で患者群の NAA/Cr ($p < 0.05$) と NAA/Cho

($p < 0.01$) が対照群に比して有意に低値であった。疼痛の numerical rating scale (NRS) と NAA/Cr、NAA/Cho の間には高い相関が認められた。

D. 考察

1) 心理的因子の評価：日常診療において、腰椎疾患患者では、関節疾患患者に比して、心理的因子の加重が大きいことをしばしば経験する。また、文献上も、

腰痛の発生や持続と心理学的苦痛には、股関節痛とは異なり関連性がある、と報告されている (Birrell F et al: Ann Rheum Dis 59 : 857-863, 2000)。PCS は、これらの事実を適切に評価している可能性があることが示されたと思われる。今後は、さらに症例を増やすとともに、信頼性と妥当性の評価が行われている BS-POP（整形外科患者における精神医学的問題に対する簡易質問票）との相関についても検討していきたい。

2) QOL の評価：腰痛の VAS が高いと JOABPEQ の全ての項目と負の相関を認めた事実からは、腰痛が疼痛関連障害、腰椎機能、歩行機能、社会生活機能、心理的障害に負の影響を及ぼすことが判明した。これらの機能障害は QOL の障害に繋がるため、腰痛が QOL に与える影響は大きいと言える。今後は、一般に用いられる包括的 QOL 尺度である SF-36 や腰痛特異的 QOL 尺度である Rolland-Morris disability questionnaire (RDQ) での評価も行って、慢性腰痛を初めとする慢性疼痛が QOL へ与える影響を明らかにしていきたい。

3) 脳機能画像による評価：今回の MRS 研究から痛みの反対側の視床に注目することで痛みを定量化できる可能性があることが判明した。しかし、症例数が少なく、痛みの罹病期間も 1 年弱のため、痛みは慢性疼痛の状態ではない可能性が高い。問題となる慢性疼痛を定量可能か否かについてはまだ不明である。今後症例を増やして、罹病期間との関連についても検討していきたい。

E. 結論

慢性疼痛を多面的に評価するシステムを開発するための準備段階として、1) 心理的因子の評価、2) QOL の評価、3) 脳機能画像による評価、について検討した。

- 1) 心理的因子の評価に、PCS は有用である。
- 2) 痛みは QOL に影響する。QOL の評価には SF-36 や RDQ を用いた検討が必要である。
- 3) MRS を用いることで痛みを定量化できる可能性がある。

F. 健康危険情報

(分担報告書のため記載せず)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shoji Yabuki, Shin-ichi Konno, Shin-ichi Kikuchi: Can the pain due to spinal disorders be measured?: An analysis using MR Spectroscopy. Journal of Spinal Research 2(2): 258-260, 2011.

2. 学会発表

- 1) Shoji Yabuki, Shin-ichi Konno, Shin-ichi Kikuchi: CAN PAIN DUE TO LUMBAR SPINE DISEASES BE MEASURED? AN ANALYSIS USING MR SPECTROSCOPY. 第 38 回国際腰椎学会、6 月 14-18 日、Gothenburg、2011
- 2) 矢吹省司、大内一夫、紺野慎一、

菊地臣一：痛みを客観的に計測することはできるか？：脳 MR spectroscopy による検討. 第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会、11 月 2-3 日、幕張、2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

慢性疼痛の多面的評価システムの開発と客観的評価法の確立に対する研究

研究分担者 川上 守 和歌山県立医科大学附属病院紀北分院整形外科 教授

研究要旨

本研究の目的は、慢性疼痛患者を評価する上で临床上、最も有用な心理的因子の評価法を決定することである。これまでの慢性疼痛と心理的因子に関する研究から心理的因子を評価するために用いられている評価法を検索した結果、BS-POP（Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients）、PCS（Pain Catastrophizing Scale）、PASS-20（Pain Anxiety Symptoms Scale-20）、HADS（Hospital And Depression Scale）、MMPI（Minnesota Multiphasic Personality Inventory）などの評価法が抽出された。これらの評価法の中から、慢性疼痛患者の認知的要因としてPCS、精神医学的要因としてBS-POP、これら2つの評価法が有用であると考えた。

A. 研究目的

心理的因子の評価法を検索し、慢性疼痛患者を評価する上で临床上、最も有用な評価法を決定する。

的因子が慢性疼痛患者の痛みの程度や日常生活障害度にどの程度影響を及ぼしているかを検討する。（研究3）

B. 研究方法

1. これまでの慢性疼痛と心理的因子に関する研究の中から、心理的因子を評価するために用いられている評価法を検索する。（研究1）

2. 痛みに対する破局的思考は、日本人の臨床サンプルにおいても、疼痛の維持・悪化を招くとともに行動面や情動面に負の影響を及ぼすかを検討する。（研究2）

3. 痛みに対する破局的思考や痛みに対する恐怖、不安、抑うつといった心理

C. 研究成果

1. これまでの慢性疼痛と心理的因子に関する研究の中から、心理的因子を評価するために用いられている評価法を検索した結果、BS-POP、PCS、PASS-20、HADS、MMPIなどが抽出された。（研究1）

2. 慢性腰痛患者100名を対象者として、PCSとHADS、PASS-20、RDQ、腰痛のVASとの関連を検討した結果、痛みに対する破局的思考が高い患者の方が、痛みに対する恐怖や不安、抑うつ、日常生活障害度が高くなり、日本人の臨床サ

ンプルにおいても痛みに対する破局的思考は、行動面や情動面へ負の影響を及ぼしていることを明らかにした。(研究2)

3. 慢性腰痛患者 231 名を対象者として、腰痛の VAS、RDQ、PCS、HADS、PASS-20 との間で相関関係を検討した結果、痛みの程度と心理的因子との間に有意な相関関係はないが、日常生活障害と痛みに対する破局的思考、痛みに対する恐怖、抑うつとの間には、弱～中程度の正の相関関係があることを明らかにした。(研究3)

D. 考察

痛みに対する破局的思考は疼痛遷延化の危険因子である。また、痛みに対する破局的思考は、恐怖、不安、抑うつ程度をおおよそ予測するため、心理的因子として痛みに対する破局的思考を評価することは重要である。ただし、心理的問題について考えることと同時に、大うつ病や不安障害、認知症、発達障害、人格障害などの精神障害の診断をすることも重要であるが、精神科医師が関与しない場合には難しい。これを整形外科の日常診療の中で行うには、精神医学的問題をスクリーニングすることを目的に開発された BS-POP が有用であると考えられる。

一方で、心理的因子は慢性疼痛患者の ADL/QOL に関与するが、痛みの程度には関与しない可能性があり、心理的因子と痛みの程度との関連について再検討する必要がある。

E. 結論

慢性疼痛患者の心理的因子を評価する上で、痛みに対する破局的思考の評価は重要であり、その評価法として PCS は有用である。さらに精神医学的問題の評価法として BS-POP が有用である。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、統括研究報告書にまとめて記入。)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 門阪 泰憲・川上 守・中尾 慎一・福井 大輔・松岡 淑子. 痛みに対する破局的思考が慢性腰痛患者の日常生活障害とメンタルヘルスに及ぼす影響. 第 19 回日本腰痛学会, 2011. 9. 北海道

2) 門阪 泰憲・川上 守・中尾 慎一・福井 大輔・松岡 淑子. 慢性腰痛患者の痛みの重症度と日常生活障害度に及ぼす心理的因子の検討. 第 41 回日本脊椎脊髄病学会, 2012. 4. 福岡 (発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性疼痛の多面的評価システムの開発と客観的評価法の確立に対する研究

研究分担者 越智光夫 安達伸生 平松 武 広島大学整形外科

研究要旨

「機能的磁気共鳴画像を用いた変形性膝関節症患者の疼痛評価」

A. 研究目的

変形性膝関節症は我が国において有病率が非常に高く、高齢者の日常生活の質を著しく低下させる疾患で、その主症状は疼痛である。しかし疼痛は主観的な感覚であり、その客観的評価は極めて困難である。本研究の目的は、機能的磁気共鳴画像

（functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI）を用いて変形性膝関節症患者における脳内疼痛関連活動を客観的にイメージング評価する新技術を確立し、変形性膝関節症に対する新しい治療体系確立のさきがけとなることである。

B. 研究方法

広島大学病院整形外科に通院または入院中である変形性膝関節症患者及び、新規に初診した患者と変形性膝関節症患者と年齢・性別をマッチングさせた健常者（ボランティア）を登録し対象とする。

3.0T-MRI（GE社製3.0T MR装置：Sign® EXCITE™ HD）を用い、疼痛刺激（タスク）による疼痛関連脳内活動を全脳撮像し可視化

ののち、脳活動の部位、範囲、強度など画像解析を行う。

タスクの至適条件設定及び実験デザイン
変形性膝関節症患者および健常者に対する疼痛誘発タスク

関節裂隙圧迫刺激

関節裂隙を圧迫刺激し疼痛を誘発。

表皮内電極刺激

疼痛刺激としてはすでに安全性が確認できた方法（生理学研究所）に従い、表皮内刺激電極を用いて、極めて弱い0.05mA～1mA直流電流を膝内側に与え、定量的に疼痛刺激を行う。

以上のタスクでブロックデザインを用いfMRIの解析を行う。

検討1:

「変形性膝関節症患者の疼痛における脳機能的病態について」

疼痛刺激による脳活動の評価。

変形性膝関節症患者と健常者の疼痛に対する脳活動の比較を行い、変形性膝関節症患者の疼痛関連脳活動部位を明らかにする。

脳活動部位や強度と、レントゲン上の重症度、自覚的疼痛スケール (VAS) , 主観的な疼痛感覚評価法として用いるMcGill Pain Questionnaire (MPQ), Pain Catastrophizing Scale (PCS), 健康関連QOL調査 (SF-36) との関連について調査を行う。

検討2:

「変形性膝関節症患者における各種 治療効果 (保存的治療, 手術療法) 」
脳機能の正常化・評価項目の改善率

変形性膝関節症の治療前後の脳活動の変化にて治療効果判定を行うと同時に、患者の自覚的疼痛スケール (VAS) , 疼痛評価法 (MPQ, PCS) , SF-36などとの関連についても治療前後で検討する。

(倫理面への配慮)

本試験では、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)を遵守する。

(1) 臨床研究実施計画書の審査

臨床試験の実施に先立ち、広島大学臨床研究倫理審査委員会で実施計画書、被験者への説明文書、同意書等の記載内容、及び試験実施の適否に関して審査を行う。

(2) 人権への配慮

試験関連記録類および同意書等の取扱いには、被験者の秘密保護に十分配慮する。試験成績を公表する際には、被験者を特定可能な情報を含まず、単に統計上の数値として発表する。

(3) 被験者への安全性, 利益, 不利益について

利益として fMRI を使用することにより痛みを可視化することができれば、個々の症例に応じて治療法を選択できる可能性がある。不利益としては、今回の治療には実施しない頭部の MRI を行うことと、患者及び健常者に疼痛刺激を与えることである。fMRI は脳外科領域では通常行われている検査法で放射線被曝はない。

疼痛刺激により疼痛の増悪および不快感を与える可能性があるが、臨床試験実施中は、被験者の安全性に対して十分な監視体制をとり、被験者の安全性を確認する。有害事象が発生した場合には、試験責任(分担)医師は速やかに対処を行う。また、患者は、担当医師に理由を説明することなく、いつでもこの研究の参加中止ができる。その際には患者が不利益を被ることなく、従来の治療を受けることができる。

(4) 被験者から同意を得る方法

本研究について患者及び家族に資料をもって十分に説明を行い、同意を得た後に本研究を行う。健常者にインフォームド・コンセントを求める場合は、被験者候補が研究者(医師)に依存した関係あるいは強制下にならないように配慮し、そのような関係とは完全に独立した適切な有資格者によるものとする。

患者及び健常者は同意した後でも、自らの意思で取り下げる権利を持ち、これにより他の医療内容や社会生活における不利益を被ることはないよう十分配慮する。また患者および健常者が未成年の場合、担当医師が倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を代諾者(被験者の保護者等)に渡し被験者と代諾者に対して文書と口頭により十分な説明を行う。被験者は18歳以上

の未成年であるため、被験者及び代諾者（被験者の保護者等）の自由意志による試験への参加であることを確認した上で、被験者にわかりやすい言葉で説明し、その同意を被験者及び代諾者より文書で得る。

C. 研究結果・考察

研究当初はfMRIの解剖画像と機能画像のずれが生じデータにならなかったことや、関節裂隙圧迫のタスクでは撮影中に刺激の定量化が困難であるという問題点があった。そこでfMRIの解剖画像と機能画像のMRI撮影法の変更を行うことと、研究方法に示したように、痛み刺激の定量化がMRI撮影中も可能となる表皮内刺激電極を用いたタスクを追加して研究することとした。

撮影のパラメーターを変更することにより解剖画像と機能画像のずれの問題は解消され適切なデータ解析が可能となり、関節裂隙圧迫および表皮内刺激電極を用いた疼痛刺激では、視床や1, 2次体性感覚野、島皮質、前帯状回、前頭前野などのpain matrixと呼ばれる疼痛に関連する領域の脳活動を得ることが可能となった。

今後研究方法に記載したタスクを用いたfMRI撮影を行い、まずは「変形性膝関節症患者の疼痛における脳機能的病態について」を明らかにした後、検討項目2の「変形性膝関節症患者における各種治療効果（保存的治療、手術療法）」についての研究を行う予定である。

E. 結論

F. 健康危険情報

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

マウス変形性膝関節症モデルにおいて関節変性評価法が疼痛評価法となる可能性の検討

研究分担者 川口 浩 東京大学整形外科 准教授

研究要旨

誘導型プロスタグランジン合成酵素であるサイクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)は、変形性関節症 (OA) の疼痛の治療標的分子として臨床応用されている。この侵害受容体性疼痛の抑制効果を示す COX-2 阻害が、マウス膝 OA モデルにおいて軟骨変性に対して抑制効果があるかを検討した。マウスおよびヒト関節軟骨ともに、OA 関節軟骨では COX-2 の発現が亢進していた。しかしながら、マウス膝 OA モデルに選択的 COX2 阻害剤である celecoxib を 12 週間、毎日経口投与しても、軟骨変性も骨棘形成もプラセボ群に比して抑制されなかった。また、COX-2 ノックアウトマウスに OA モデルを作成しても同胞野生型マウスと同様に関節変性は進行した。以上より、COX-2 抑制は OA の軟骨保護にはつながらないことが明らかとなり、OA においては疼痛抑制効果と関節変性効果は一致していないことが示された。画像診断や軟骨代謝マーカーなどの関節変性評価法は、疼痛評価法とはなりえないと考えられた (Arthritis Rheum 64: 198, 2012)。

A. 研究目的

侵害受容体性疼痛の抑制効果を示す COX-2阻害が、マウス膝OAモデルにおいて軟骨変性に対して抑制効果があるかを検討した。

B. 研究方法

8 週齢マウスの膝関節の内側側副靭帯の切離および内側半月板の切除術を行って膝に力学的負荷を加えることによる膝 OA モデルを作成し、8 週後に各種プロスタグランジン合成酵素、コラーゲンなど関連分子の発現を、免疫染色を用いて評価した。また、ヒト OA 手術標本においても同様の検討を行った。

上記マウスOAモデルに選択的COX2阻害剤 (celecoxib) を12週間、毎日 (10 mg/kg/day、30 mg/kg/day) 経口投与し、体重変化、Safranin-O染色による組織像、OARSIスコアによる軟骨変性と骨棘形成

を定量評価し、プラセボ投与群と比較した。

COX-1 および COX-2 のノックアウトマウス (8 週齢) に OA モデルを作成し、8 週後に体重変化、Safranin-O 染色による組織像、OARSI スコアによる軟骨変性と骨棘形成を定量評価し、それぞれの同胞野生型マウスと比較した。

(倫理面への配慮)

遺伝子組み替え実験は、東京大学医学部組換えDNA実験安全委員会において承認を受けた「欠損型アデノウイルスベクターや欠損型レトロウイルスベクターを利用した各種骨代謝関連遺伝子の成体内機能解析」に含まれており、適切な拡散防止措置をとった。動物実験は、国の「動物の保護および管理に関する法律」などに従い、動物愛護の観点に十分配慮して行った。

手術摘出組織からの検体の採取に関し

ては患者の自由意志を尊重し、患者が不利益を被ることのないよう最大限の配慮を払った。研究参加は参加を許諾した場合でも拒否した場合でも全く同質の治療が行われることを説明したうえで、患者の任意によりインフォームドコンセントを得て行われた。参加の承諾は書面により行った。剖検例からの検体の採取に関しては、医学研究を目的とすること、検体採取を拒否しても全く不利益を被らないことを説明した上で、遺族の同意を書面により得て行った。参加者のプライバシーを尊重するため得られたデータは暗号化により連結可能な形で匿名化したうえで扱い、研究目的以外にデータが使用されないよう、またデータが外部に漏出しないよう十分な注意を払い、必要な対策を講じた。

C. 研究結果

マウスおよびヒト関節軟骨ともに、OA関節軟骨ではCOX-2、mPGES-1などの誘導型のプロスタグランジン合成酵素が健常関節軟骨よりも高い発現を示した。一方、恒常発現型のCOX-1、cPGES、mPGES-2は健常関節軟骨での発現の方が高かった。以上より、COX-2がOAの進行に関与している可能性が示された。そこで、COX-2抑制がOAの対症療法である侵害受容体性疼痛の抑制のみならず、原因療法となる可能性を検討した。

マウスOAモデルに選択的COX2阻害剤であるcelecoxibを12週間、毎日経口投与したところ、3群（プラセボ、celecoxib 10 mg/kg/day、celecoxib 30 mg/kg/day）間に体重の有意差はなかった。また、組織学的な関節軟骨変性も差がなく、OARSIスコアによる軟骨変性と骨棘形成を定量評価においても3群間に有意な差はなかった。すなわち、Celecoxibは疼痛抑制効果を示すが、OAの軟骨保護効果は示さなかった。

また、COX-1 および COX-2 のノックアウトマウス（8週齢）にOAモデルを作成したところ、体重変化、関節変性組織像、OARSIスコアによる定量評価とも、それぞれの同胞野生型マウスと差がなかった。以上より、COX抑制はOAの軟骨保護にはつながらないことが示された。

D. 考察

COX-2のみならず、我々は以前にmPGES-1ノックアウトマウスにOA負荷をしてもOAの進行は野生型と変わらないことを報告している（*Arthritis Rheum* 58:172, 2008）。プロスタグランジン、特にその誘導型合成酵素はOAの疼痛の治療標的として注目されているが、これらは軟骨保護作用を目的とした原因療法にはならないことが示された。

E. 結論

変形性関節症においては、疼痛抑制効果と関節変性効果は一致していないことが示された。レントゲン、MRI、超音波などの画像診断や軟骨代謝マーカーなどの関節変性評価法は、疼痛評価法とは異なる可能性が高いと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, and Akune T: Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss in Japanese men: 10-year follow-up of the Taiji Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 29: 96-102, 2011.
2. Evangelou E, Kawaguchi H, et al.: Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 70: 349-355, 2011.
3. Kerkhof HJ, Kawaguchi H, et al. Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: The TREAT-OA Consortium. *Osteoarthr Cartilage* 19: 254-264, 2011.
4. Ogata N, Shinoda Y, Wettschureck N, Offerman S, Takeda S, Nakamura K, Segre GV, Chung UI, and Kawaguchi H: The Gαq signal in osteoblasts is inhibitory to the osteoanabolic action of PTH. *J Biol Chem* 286: 13733-13740, 2011.
5. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H,

- Yoshimura N: Health-related quality of life with vertebral fracture, lumbar spondylosis and knee osteoarthritis in Japanese men: the ROAD study. *Arch Osteoporos* 5: 91-99, 2011.
6. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study. *J Rheumatol* 38: 921-930, 2011.
 7. Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, and Ishihara K: Cartilage-mimicking, high-density brush structure improves wear resistance of cross-linked polyethylene: A pilot study. *Clin Orthop Rel R* 469: 2327-2336, 2011.
 8. Kanetaka M, Sugita S, Chikuda H, Takeshita K, Ono T, Oshima Y, Kawaguchi H, and Nakamura K: Use of Doppler ultrasonography to detect an elusive communication of a spinal extradural arachnoid cyst. *J Clin Neurosci* 18: 863-864, 2011.
 9. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis in the medial compartment of the knee: The ROAD study. *Osteoarthr Cartilage* 19: 840-846, 2011.
 10. Muraki S, Akune T, Oka H, Enyo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: the ROAD study. *Spine* 36: 1312-1319, 2011.
 11. Chikuda H, Seichi A, Takeshita K, Matsunaga S, Watanabe M, Nakagawa Y, Oshima K, Sasao Y, Tokuhashi Y, Nakahara S, Endo K, Uchida K, Takahata M, Yokoyama T, Yamada K, Nohara Y, Imagama S, Hosoe H, Ohtsu H, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K: Acute cervical spinal cord injury complicated by pre-existing ossification of the posterior longitudinal ligament: A multi-center study. *Spine* 36: 1453-1458, 2011.
 12. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, and Akune T: Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover during 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect: The Taiji Study. *J Bone Miner Metab* 29: 699-708, 2011.
 13. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Prevalence of falls and the association with knee osteoarthritis and lumbar spondylosis as well as knee and lower back pain in Japanese men and women. *Arthritis Care Res* 63: 1425-1431, 2011.
 14. Moriishi T, Maruyama Z, Fukuyama R, Ito M, Miyazaki T, Kitaura H, Ohmishi H, Furuichi T, Kawai Y, Masuyama R, Komori H, Takada K, Kawaguchi H, and Komori T: Overexpression of bcl2 in osteoblasts inhibits osteoblast differentiation and induces osteocyte apoptosis. *PLoS One* 6: e27487, 2011.
 15. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Independent association of joint space narrowing and osteophyte formation at the knee with health-related quality of life in Japan. *Arthritis Rheum-US* 63: 3859-3864, 2011.
 16. Ohya J, Chikuda H, Sugita S, Ono T, Oshima Y, Takeshita K, Kawaguchi H, Nakamura K: Ossification of the posterior atlantoaxial membrane associated with an os odontoideum: a case report. *J Orthop Surg* 19: 392-394, 2011.
 17. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, and Akune T: Biochemical markers of bone turnover as predictors of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: 10-year follow-up of the Taiji cohort. *Mod Rheumatol* 21: 608-620, 2011.
 18. ○(当該論文)Fukai A, Kamekura S, Chikazu D, Nakagawa T, Hirata M, Saito T, Hosaka Y, Ikeda T, Nakamura

K, Chung UI, and Kawaguchi H: Lack of a chondroprotective effect of cyclooxygenase 2 inhibition in a surgically induced model of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum-US* 64: 198-203, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
特になし