

難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究

ヒトにおける慢性疼痛の認知メカニズムの解明

研究分担者 橋本 亮太

大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究所

附属子どものこころの分子統御機構研究センター 准教授

研究要旨

統合失調症は、体の危険信号としての痛みすら十分に感じず非常に重篤な状況に陥るといふ臨床報告が見られるが、そのメカニズムは明らかになっていない。統合失調症の患者は痛みに関心であるケースが見られ、痛みに関心を常に集中させている慢性疼痛患者とは対極の臨床症状を呈す。よって統合失調症患者の痛覚研究は慢性疼痛メカニズムの解明に繋がると考えられる。本研究では統合失調症患者に実験的痛みを与えその痛覚閾値、痛覚耐性閾値を測定し、その痛みの表出を解析した。その結果、統合失調症患者では熱刺激に対する痛覚閾値、痛覚耐性閾値の有意な低下を認め、その痛みの性質の回答で「熱く焼けるような痛み」との回答が健常者に比し有意に低かった。これらは、統合失調症患者の痛みという感覚を獲得する過程での健常者との違いが原因の一つとして考えられる。今後さらにサンプル数を拡大し、そのメカニズムの検討を続けたいと考えている。

A. 研究目的

統合失調症患者は重症腹膜炎でも痛みを訴えないなど体の危険信号としての痛みすら感じず生命の危険にさらされるという臨床報告が散見される。統合失調症患者の痛み感受性の変化を実験的痛みで行った研究は存在するがいずれも小規模であり、その原因については注意機能・認知機能との関連を示唆する報告があるが未だ明らかになっていない。今回我々は、実験的痛み刺激に対する疼痛閾値、疼痛耐性閾値、さらにその痛みをどのようにとらえるかについて、統合失調症患者群、健常者群において比較し、その違いを検討した。

B. 研究方法

DSM-IV によって精神科医が診断した統合失調症患者 96 名、健常者 123 名に文書で同意を得た後、熱刺激 (Paathway:Medoc. Co. Ltd. イスラエル) により実験的痛みを与え暖かさを感じた温度 (Warm Detection Threshold:WDT)、暖かさが痛さ変わった温度 (Heat Pain Threshold:HPT)、熱くて痛くて我慢できない温度 (Heat Tolerance:HT) の測定を行った。さらに、最も痛かった刺激に対しその痛みと不快感の程度を visual analogue scale (VAS) で測定し、感じ方について McGill Pain Questionnaire を用いた検討を行った。患者の症状

として PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) での評価を精神科医によって行った。統計は JMP9.01 を用い、Student-t 検定、多変量の相関はペアワイズ法で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした研究である。被験者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理 (匿名化) などを徹底させた。また、本研究は、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程やで、強制的な態度や同意の強要をしないことはいままでの研究参加の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができる。治療中の患者様に関しては、研究参加を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、その依頼は行わない。措置入院している患者様は対象から除外する。

C. 研究結果

熱刺激で WDT は統合失調症患者において有意に高値 ($P=0.00789$) を呈した。HPT は有意差を認めなかった。HT は患者の方が有意に低値であった。 ($P=0.0043$)。VAS については痛みの強さ

(Intensity) 不快感 (Unpleasantness) とともに有意差を認めなかった。質問票の回答では「熱くて焼けるような痛み」のスコアが患者で有意に低値 ($p < 0.05$) 「かじり続けられるような痛み」、「割れるような痛み」のスコアがともに患者で高値であった ($P < 0.01$)。

測定値と患者の症状との関係では、WDT、HPT はいずれも相関は認めなかった。HT と陰性症状、評点 4 以上の陰性症状に逆相関を認めた。

($P < 0.05$) すなわち、陰性症状の得点が高いほど HT は低いという結果であった。また、陽性症状の得点と「かじり続けられるような痛み」「割れるような痛み」に相関を認めた ($P < 0.05$)。

D. 考察

統合失調症患者の感覚閾値は健常者とは異なる。今回、WDT が高かったにもかかわらず痛み閾値は健常者と変わらないという結果であった。さらに痛み耐性閾値はむしろ低いという結果であった。これは予想とは異なる結果であった。さらに、今回の研究で統合失調症患者は同じ刺激に対する痛みの感じ方が異なることが明らかになった。健常者は熱い刺激に対し熱いという回答に必ず高得点を入れる。統合失調症患者は、熱い刺激に対し同じくらい割れるような、かじられるような刺激と感じている。さらに、特に陰性症状の得点の高い患者で HT が低いという結果が得られ、その痛みが我慢できるかどうかについては統合失調症の症状そのものの状況が関与する可能性が示唆された。

E. 結論

統合失調症患者は実験的熱刺激による痛みに対して痛覚閾値の上昇を認めず、痛覚耐性閾値の低下を認めた。その痛みに対するとらえ方も健常人との違いが明らかになった。昨年度の電気刺激における結果と同様、同じ刺激に対するとらえ方が患者と健常者と異なることが明らかとなった。そのメカニズムを決定づける決め手となる変化を捉えるに至っていないが、今回、統合失調症の症状評価との相関解析により、特に陰性症状との関連が示唆される。今後サンプル数を増やし、他の痛覚感受性検査を施行していくことにより、新たな知見が明らかになるものと考えられる。痛みは主観的な感覚であり、その慢性化メカニズムを明らかにするのは困難であるが、健常者と異なる感覚を持った統合失調症患者の痛覚研究を通じて慢性疼痛のメカニズムが明らか

かになれば、新たな治療の開発に繋がり多くの苦しむ患者の福音となりうると考えられる。このように本研究は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohi K, [Hashimoto R](#), Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Research* (in press)
- 2) Ohi K, [Hashimoto R](#), Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. *PLoS One*, 7(1):e29780, 2012. 1
- 3) Ohi K, [Hashimoto R](#), Yasuda Y, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011.12 (epub)
- 4) [Hashimoto R](#), Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011.9 (epub)
- 5) Ikezawa K, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Canuet L, Takahashi H, Nakahachi T, Azechi M, Ohi K, Fukumoto M, Yasuda Y, Iike N, Takaya M, Yamamori H, Kazui H, [Hashimoto R](#), Yoshimine T, Takeda M. Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: A magnetoencephalography-beamformer study.

- Neurosci Res. 71(3):235-43, 2011.11
- 6) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H and Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology*, 36(9):1921-1931, 2011.8
 - 7) Yamamori H, Hashimoto R, Verrall L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Takeda M. Dysbindin-1 and NRG-1 gene expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia, *J Hum Genet*, 56(7):478-83, 2011.7
 - 8) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No association between the PCMI gene and schizophrenia: a multi-center case-control study and a meta-analysis. *Schizophrenia Res*, 129:80-84, 2011.6
 - 9) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Kamino K, Ikezawa K, Azechi M, Iwase M, Kazui H, Kasai K, Takeda M. The SIGMAR1 gene is associated with a risk of schizophrenia and activation of the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:1309-1315, 2011.4
2. 学会発表
- 1) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24),2011. poster
 - 2) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24), 2011. poster
 - 3) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of Schizophrenia. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D. C., U. S. A. 9.10-14(12), 2011. poster
 - 4) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D. C., U. S. A. 9.10-14(12), 2011. Poster
 - 5) Takeda M, Yamamori H, Hashimoto R. Risk Genes of Cognitive Impairment of Schizophrenia. 3rd World Congress of Asian Psychiatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
 - 6) Yamamori H, Hashimoto R, Verrall L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M, Expression Array of Lymphoblasts from Schizophrenic Patients. 3rd World Congress of Asian Psychiatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
 - 7) Nakae A, Hashimoto R, Sakai N, Hagihira S, Shibata M, Mashimo T. Pain in patients with schizophrenia- Difference between electrical and heat stimulation - Euroanaesthesia 2011 , Amsterdam, Holland, 6.10-14(13), 2011, poster
 - 8) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Dysbindin: Possible target molecule for antipsychotic development. 10th World Congress of Biological Psychiatry,

- Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(30), 2011. invited speaker
- 9) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
 - 10) Aleksic B, Hashimoto R, Kushima I, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as new candidate gene for schizophrenia: Evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. poster
 - 11) 松浦由加子、藤野陽生、橋本亮太、井村修、統合失調症患者の姿勢不安定性とその要因の検討、2011 年度日本リハビリテーション心理学学会学術大会、大阪、12.9, 2011. 口頭
 - 12) 橋本亮太、分子・脳機能・精神疾患を結ぶ新しいアプローチ-ヒト脳表現型コンソーシアム、慶應義塾大学医学部生理学教室セミナー、東京、11.22, 2011, 講演
 - 13) 橋本亮太、ヒト脳表現型コンソーシアムについて、第二回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京、11.19, 2011. 口頭
 - 14) 橋本亮太、「統合失調症の包括的臨床研究」-遺伝子解析から治療抵抗性統合失調症の治療まで-、クロザリルミーティング 岡山、岡山、11.1, 2011. 特別講演
 - 15) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、紙野晃人、森原剛史、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KCNH2 遺伝子は認知機能及び統合失調症のリスクに関連する、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
 - 16) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田仲生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症のリスク及びプレパルス抑制の障害に関連する、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
 - 17) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、住吉太幹、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：認知機能障害への効果、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
 - 18) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：麻痺性イレウス・便秘について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
 - 19) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：起立性低血圧、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
 - 20) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：前薬からの切り替えについて、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
 - 21) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：てんかん発作、痙攣について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、

- 10.27-29(28), 2011. ポスター
- 22) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：肝機能異常について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 23) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：好中球減少症について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 24) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：治療効果について第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 25) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：多飲水について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 26) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：適応判断について第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 27) 大井一高、橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：クロザピン使用における糖代謝異常について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 28) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. 口頭
- 29) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and the Risk for Schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 30) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait in schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10.26-27(27), 2011. ポスター
- 31) 橋本亮太、統合失調症の包括的臨床研究：遺伝子解析から治療抵抗性統合失調症の治療まで、クロザリルミーティング、大阪、10.18, 2011. 特別講演
- 32) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、高雄啓三、小林克典、楯林義孝、宮川剛、貝淵弘三、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、統合失調症の候補遺伝子の精神生物学、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 33) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、ヒト脳表現型と分子を結ぶ新しいアプローチ：ヒト脳表現型コンソーシアム、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 34) 山路國弘、橋本亮太、大井一高、福本素由己、安田由華、山森英長、統合失調症入院プログラムに

- よってプロナンセリンが最も有効であることが客観的に示された一例、DS フォーラム 2011、神戸、9.18.2011.ポスター
- 35) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田仲生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症とプレパルス抑制と関連する、第 34 回日本神経科学大会こころの脳科学、横浜、9.14-17(17), 2011.ポスター
- 36) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明：ヒト脳表現型コンソーシアムについて、包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011.ポスター
- 37) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8.21-24(23), 2011.ポスター
- 38) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and Risk for Schizophrenia. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011.ポスター
- 39) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011.ポスター
- 40) 新井誠、市川智恵、宮下光弘、新井麻友美、小幡奈々子、野原泉、杉岡大輝、岡崎祐士、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、湯澤公子、糸川昌成、統合失調症におけるカルボニルストレス回避機構の研究、第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011.ポスター
- 41) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型研究の最前線-The front line of intermediate phenotype study in schizophrenia-、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011.シンポジウム、講演
- 42) 新井誠、市川智恵、宮下光弘、新井麻友美、小幡奈々子、野原泉、岡崎祐士、吉川武男、有波忠雄、久島周、尾崎紀夫、福本素由己、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、渡塚琢夫、山本博、糸川昌成、カルボニルストレス性統合失調症の病態に関する研究-Research on pathophysiology of the schizophrenia associated with idiopathic carbonyl stress-、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011.シンポジウム、講演
- 43) 山森英長、橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、伊藤彰、武田雅俊、Schizophrenia associated promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011.ポスター
- 44) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、根本清貴、大西隆、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、NRGN 遺伝子における統合失調症全ゲノム関連解析からの遺伝子多型と関連する脳灰白質の変化：VBM 研究-Gray matter alteration related to the genome wide supported schizophrenia variant in the NRGN gene: A voxel-based morphometry study. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011.ポスター
- 45) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における Remission の研究-Study of Remission in Schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011.ポス

- ター
- 46) 岡田武也、橋本亮太、山森英長、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討 - A study on a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22)、2011. ポスター
 - 47) 高橋秀俊、岩瀬真生、安田由華、山森英長、大井一高、福本素由己、Canuet Leonides、石井良平、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における聴覚性驚愕反射のプレパルス・インヒビションと personality dimension との関連 -Prepulse inhibition and its relationship to personality dimensions in patients with schizophrenia、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22)、2011. ポスター
 - 48) 太田深秀、石川正憲、佐藤典子、中田安浩、根本清隆、大西隆、守口善也、橋本亮太、功刀浩、Voxel based morphometry を用いた統合失調症と健常人の判別分析 -Discriminant analysis between schizophrenia patients and healthy subjects using MRI、第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22)、2011. ポスター
 - 49) 橋本亮太、統合失調症における中間表現型の研究、コロキウム、大阪、5.24、2011. 口頭
 - 50) 中江文、橋本亮太、奥知子、酒井規広、柴田政彦、眞下節、痛みとは何か～統合失調症患者研究を通じた痛みの考察～、日本麻酔科学会第 58 回学術集会、神戸、5.19-21(21).2011. 口頭
 - 51) 橋本亮太、大阪大学における統合失調症専門外来・入院プログラムの取り組み、第 13 回新潟臨床精神薬理フォーラム、新潟、5.17、2011. 招待講演
 - 52) 中江文、橋本亮太、奥知子、福本素由己、大井一高、安田由華、山森英長、武田雅俊、柴田政彦、眞下節、痛みとは何か～統合失調症患者と健常者の痛みの感じ方の違い～、第 40 回日本慢性疼痛学会、東京、2月24-25日(25日)、2011、口演

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究
痛みセンター設立事業に関する研究報告

研究分担者 井関 雅子 順天堂大学医学部麻酔科学ペインクリニック講座 先任准教授

研究要旨

痛みの治療医と基礎研究者が、痛みの治療施設見学を通して、多様化する疼痛疾患に対し、より有効で経済効率の良い疼痛緩和医療を検討した結果、多角的チーム医療の有用性が示唆された。

A. 研究目的

多様化する疼痛疾患や病態にに対し、より有効で経済効率の良い疼痛緩和医療を推進するために、本邦における痛みの治療現状を把握し、痛みの治療施設に何が必要であり、どのような治療が有用であるかを検討した。

B. 研究方法

慢性の痛み対策研究事業の研究班員と班員が所属する講座の医療従事者が、相互の痛み治療施設の見学を「オープン外来」という形式で行い、意見交換を行った。

（倫理面への配慮）

事前に、口頭でオープン外来開催時に、見学の許可が得られた患者のみを選択した。さらに、見学者は患者のプライバシーを厳守した。

C. 研究結果

1) 愛知医科大学痛みセンター

2011年8月24日に4名、25日に4名、26日に4名が見学し意見を交換した。愛知痛みセンターでは、専門分野が異なる3名の医師に加え、理学療法士と看護師のチーム医療による多角的治療により、慢性痛に対して、成果が認められていたが、兼任業務も多くより有用な痛み治療の提供のためには、専従スタッフの確保が課題であった。

2) 順天堂大学医学部附属順天堂医院ペインクリニック

2012年1月19日と20日に各2名ずつの見学者との意見交換を行った。都心のペインク

リニックとして、急性痛から慢性痛までの治療を施行する中で、慢性痛や運動器疾患に対するアプローチとして施行されている理学療法士との連携、他科連携など、一定の成果が認められたが、臨床心理士がチーム医療に加わるような環境整備が課題として上げられた。

D. 考察

多様化する疼痛疾患に対し、より有効で経済効率の良い疼痛緩和医療を推進していくためには、現在がんの緩和医療で実施されているような多職種チーム医療の必要性が、示唆された。また、痛みの基礎研究が、臨床につながる成果を得るためにも、基礎研究者の痛みの治療施設見学は有用であったと考える。痛みセンターの充実はトランスレショナルリサーチの推進にも、貢献するものと思われる。

難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究

慢性痛みに対する診療技術の医療経済的な価値評価の研究

研究分担者 田倉 智之 大阪大学大学院医学系研究科 医療経済産業政策学寄附講座 教授

研究要旨

近年、患者効用や経済基調への影響が推察される「痛み (Pain)」に対する治療の社会経済性 (Socioeconomics) について関心が集まっている。本研究は、慢性疼痛治療の医療経済的な価値評価手法の検討とエビデンスの構築を目的に、有訴者の頻度の高い慢性腰痛症の Primary care (運動療法、認知行動療法、薬物療法等) について、費用対効果の文献レビューと社会経済的影響の分析を実施した。解析にあたり、「健康改善への影響」「医療財源への影響」「労働生産への影響」の社会経済的な評価指標を3つ設定した上で、病態・受療の遷移モデルに疫学 (罹患率・受療率) や臨床、経済 (効用値と医療費、労働市場の要素) の各変数を代入し、モンテカルロ法 (Monte-Carlo Simulation) を用いた感度分析でバイアスを検証した。海外の6編の報告から、Primary care の費用効用は最大 1,786 (pounds/Qaly) となった。その結果を反映した当該治療の患者1人あたりの社会経済性は、健康改善への影響が 430.6 (千円/年)、医療財源への影響が▲39.4 (千円/年)、労働生産への影響が 44.8 (千円/年) となり合計 436.0 (千円/年) になった。さらに、その結果と遷移モデルから推計した国全体の社会経済性は、健康改善への影響が 3,479 (億円/年)、医療財源への影響が▲615 (億円/年)、労働生産への影響が 709 (億円/年) となり合計 3,573 (億円/年) になった。以上から、慢性腰痛症に対する Primary care は、社会経済性の高い介入技術と示唆され、今後、適切な普及が望まれる。

A. 研究目的

近年、「痛み (Pain)」の社会経済的 (Socioeconomic) な影響について、欧米では多くの関心が集まり、臨床面のみならず医療経済的な視点から研究が盛んに行われるようになってきている。この背景として、疼痛治療に関連した医学的知見の蓄積や診療技術の進歩、さらには経済基調の停滞や社会システムの複雑化等が挙げられる。

我国でも、5番目のバイタルサインとして注目される「痛み」を原因とする労働機会の喪失、労働生産性の低下など、社会経済的な影響は大きいと推察される。特に、

数週で寛かいする侵害受容性を中心とした急性痛よりも、多因子を背景とした神経障害性・心因性等の慢性痛のもたらす社会経済的な影響が高いと考えられる。

一方、このような問題意識に対して、我が国では医療経済的な研究は十分行われておらず、手法・理論の発展とともにエビデンスの構築が望まれる。特に、痛みへの気遣いや理解が不十分と推察される国民性²⁾や社会構造、医療制度等の我が国固有の事情が、疼痛の健康改善の価値観や労働生産等の実態経済にどのように作用するのか検証が必要である。

以上から、本年度は、慢性疼痛治療の社会経済的な価値評価の手法の検討とエビデンスの構築を目的に、有訴者の頻度の高い慢性腰痛症について、Primary care（運動療法、認知行動療法、薬物療法等）の費用対効果の文献レビューと社会経済的影響の分析を実施した。

B. 研究方法

前節で概説した目的にそって、次に示す方法で研究を行った。

（１）対象の病態

慢性疼痛は、3 カ月間以上の持続または再発、急性組織損傷の回復後 1 カ月以上の持続、あるいは治癒しない病変の随伴がみられる疼痛である。原因には、慢性疾患（例：癌、関節炎、糖尿病等）および損傷（例：椎間板ヘルニア、靭帯断裂等）が挙げられる。

我国では、慢性疼痛のうち腰痛が有訴者率で大きな割合を占める³⁾（25 歳～84 歳の男性で 1 位、15 歳～64 歳の女性で 2 位、65 歳以上の高齢者で 1 位）。以上の点と合わせて、本研究の主旨や研究成果の発展性をも考慮し、慢性腰痛症を対象とする。

（２）対象の手法

慢性腰痛症の治療については、多種多様な介入技術の選択肢が挙げられる。

軽度の症例では、安静、運動プログラム、痛み止め OTC 薬、三環系抗うつ薬(TCA)、リハビリテーション(理学療法、作業療法、マッサージ療法、カイロプラクティック療法等)、経皮的電気刺激療法 (TENS)、認知行動療法が考えられる。

また中度の症例には、神経ブロック、オピオイド投与、神経破壊、冷却療法、高周

波 (RF) 凝固療法等が挙げられる。さらに重度の症例になると、外科手術等が選択される。

本研究では、社会経済的な影響の程度を考慮し、軽度な慢性腰痛症の介入について検討を行う。具体的には、Primary care（主に運動療法、認知行動療法、薬物療法(TCA)等）を対象とする。なお、比較療法（コントロール）としては、厳密ではないものの安静、痛み止め OTC 薬等の Usual care を設定する。

（３）分析の手法

① 研究における分析の立場

本研究は、「社会的な立場」で実施する。すなわち、健康改善の効果や医療費用の負担、労働生産の増減は、社会的互助の観点よりミクロおよびマクロの両面で整理を行う。具体的には、医療費用を国民全体の公的負担と位置付けるのはもとより、健康改善も国民が第三者を救命するために許容する経済的な価値観で整理し、労働生産は個人の所得のみならず社会保障等への再投資の原資（租税・保険料）として考える。

② 費用対効用分析のレビュー

対象技術について、生存期間（量的利益）と生活の質（質的利益）の両方を同時に評価できるアウトカム指標の一つである質調整生存年 (Qaly: Quality adjusted life year) と医療費 (Cost) から算出される費用対効用分析 (CUA: Cost-utility analysis) の文献レビューを PubMed 等のデータベースで実施する。

③ 患者効用値の貨幣価値換算

前述の②で得られた「効用（例：Qaly）」を経済単価に換算する。換算方法は、診療に対する国民の支払意思額 (WTP:

Willingness to pay) の研究成果^{4)~6)} (例 : 1Qaly 獲得に対して 500 万円~600 万円を許容) を応用する。

なお、この支払意思額は、国民間の互助として他人の生命・健康を改善することに幾ら支払うことが許容されるのかを整理したものなので、治療に対する患者自身の“直接的”な支払意思欲とは異なる(本研究は社会全体に対する意義を論じる)。また、個人の健康を金銭換算する便益(Benefit)の検討は、伝統的に抵抗感が存在するものの、社会の立場による公的な受益・負担の議論では、一つの指標になりえると推察される。

④ 社会経済的な影響の指標

本研究の分析のエンドポイントとして、「健康改善への影響」「医療財源への影響」「労働生産への影響」の社会経済的な3つの指標を設定する(図1, 算出関数を詳述)。

健康改善への影響は、患者のQOL等の改善に対して国民が有する経済価値の要素(前述の③)と、慢性腰痛の症例へのPrimary care 介入による獲得Qaly(前述②)から、社会全体が認知する経済性を定量的に算出する(表1)。

医療財源への影響は、前述の②で得られた「費用」と我が国の国民皆保険制度の診療報酬単価^{d1)}からPrimary care 介入の標準的な医療費単価を設定する。この設定単価と診療実績(診療回数)等から年間の医療費総額を算出する。

労働生産への影響は、慢性腰痛症を原因とする労働機会の喪失、就業能力の低下のデータと摩擦的失業率や年間就業時間、年間所得の統計^{d2)~d10)}から、個人所得への影響を推計する。さらに、得られた結果に国民負担率等の係数を乗じて、社会保障等へ

の再投資の原資を整理する(⑤にて詳細内容を説明)。

⑤ 労働生産への影響の関数モデル

労働生産への影響の算出にあたり、実態経済と整合性を持って精度の高い分析を試みるため、次の点に留意している。

疾病就業(Presenteeism)等を労働生産の影響要素の対象にすることは、我が国では十分な理解がまだ得られておらず、より頑強な根拠が求められる場合がある。そこで、労働力の低下や損失を吸収・補う摩擦的失業率(Frictional unemployment rate)や超過勤務時間等の要素を関数モデルに組み入れ、労働市場の実態と整合するように配慮を行っている(図2, 各変数を解説)。

⑥ 病態・受療の遷移モデル

本研究は、前述の④の手法によって、3つの社会経済的な影響を算出する。その結果は、患者1人当たりを基準とした「ミクロの分析」と国全体を単位とした「マクロの分析」の2つに分けて整理される。マクロの分析は、ミクロの分析の結果に人口動態や疫学動向等の係数を乗じて算出する。

その係数は、疫学(罹患率・受療率)^{d11)~d12)}や臨床、経済(労働市場の要素)等の各変数から構成される病態・受療の遷移モデルで規定する(図3および表2)。

⑦ バイアスに対する感度分析

本研究で選択・応用する各データは、そのエビデンスレベルや値に幅がみられ、また多くのバイアスも潜在していると推察される。そこで、ミクロおよびマクロの分析においては、結果に対する感度分析も兼ねてモンテカルロ法(Monte-Carlo Simulation)を適用し、多変量解析を行う(ソフトは、Oracle Crystal Ballを使用)。

C. 研究結果

(1) 費用対効用分析のレビュー

慢性腰痛症の治療に関する海外の6編の報告^{7~13}から、ベースライン (control) に対する Primary care の増分費用効用比 (ICUR: Incremental Cost Utility Ratio) は、最大 1,786 (Δ pound/ Δ Qaly, 最小 881) となった (国内の先行報告は無し)。また、獲得 Qaly 自体は、平均 0.079 (Δ Qaly, 分布; 0.039-0.099) となった (表 3)。

その他、参考までに整理すると、鍼灸や専門職によるリハビリテーションは、増分費用効用比がそれぞれ最大 3,598、13,606 (Δ pound/ Δ Qaly) であった。

(2) 患者 1 人当たりの社会経済性

① 健康改善への影響

(1)の結果と我が国の支払意思額の報告結果等から算出した慢性腰痛症に対する Primary care の社会全体が認知する経済性は、430.6 (千円/年) となった (表 4)。

② 医療財源への影響

(1)の結果を参考にしつつ我が国の診療報酬点数等より設定した診療単価と診療実績から算出した医療費は、▲39.4 (千円/年) であった (マイナスは医療財源の負担軽減ではなく増加を意味する)。

③ 労働生産への影響

就業能力の低下と摩擦的失業率や年間就業時間、年間所得等から成る関数により算出された結果は、患者所得の変位として 44.8 (千円/年)、社会保障費の財源分として 17.4 (千円/年) となった。

④ 患者 1 人当たりの社会経済性

前述の①から③の結果を合計した患者 1 人当たりの社会経済性は、436.0 (千円/年) となった。なお、社会保障への原資として

整理を行うと、408.6 (千円/年) であった (表 4)。

(3) 国民全体における社会経済性

① 健康改善への影響

(2)の結果と病態・受療の遷移モデルから算出した慢性腰痛症に対する Primary care の社会全体が認知する経済性の総計は、代表値として 3,479 (億円/年) となった (表 4)。なお、感度分析も兼ねて実施したモンテカルロシミュレーションの結果を参考までに図 4 に示す。

② 医療財源への影響

(2)の結果と病態・受療の遷移モデルから算出した医療費の総計は、代表値として ▲615 (億円/年) であった (マイナスは社会負担の軽減ではなく増加を意味する)。なお、感度分析も兼ねて実施したモンテカルロシミュレーションの結果を参考までに図 4 に示す。

③ 労働生産への影響

(2)の結果と病態・受療の遷移モデルから算出された労働生産への影響は、国民所得の変位として 709 (億円/年)、社会保障費の財源分として 217 (億円/年) となった。なお、感度分析も兼ねて実施したモンテカルロシミュレーションの結果を参考までに図 4 に示す。

④ 国民全体における社会経済性

前述の①から③のモンテカルロシミュレーションの代表値を合計した国民全体における社会経済性は、3,573 (億円/年) となった。なお、社会保障への原資として整理を行うと、3,081 (億円/年) であった (表 4)。

D. 考察

(1) 費用対効用分析の手法について

① 費用効用と公的給付

海外では、増分費用効用比 (ICUR) を公的給付の判断に用いることがある。その解釈は、診療に対する国民の支払意思額

(WTP : Willingness to pay) の調査結果などにに基づき、医療を取り巻く環境 (医療財源など) や病態の機序 (希少性や年齢など) に対して、社会的な感情にも配慮しつつ議論が行われている。例えば、1Qaly (図5) に対して概ね3万ポンドや5万ドルの前後を目安に医療費を負担することが社会的にコンセンサスを得られるので、それを上回るパフォーマンスのものは公的給付が妥当と整理される¹⁸⁾。

本研究では、この公的給付に対する限界効用値 (最大支払意思額) を貨幣価値換算に応用しているが、実際の公的負担額と支払意思額の相互関係について十分な検証が行われていない。そのため、実態経済や医療制度に対する影響の程度を論じるには十分とは言えず、今後、関わる研究の展開が望まれる。

② Qaly と医療資源配分

質調整生存年 (Qaly) を用いた医療資源 (医療財源や診療機会) の配分については、次のような議論が海外で散見される。例えば、“将来に得られることが期待される Qaly に基づき意志決定を行う”という

「Prospective Health Rule」を基本にしつつも、“高齢者と若年層で獲得 Qaly の重みづけを変える”という「Fair Inning Rule」や“致命的な疾患の救命により多くの資源配分を促す”という「Rule of Rescue」をも考慮すべきという指摘も見られる。このよ

うに、健康改善の臨床経済的な価値を基にした公共的な資源投資については、多様な側面からの検討が不可欠と考えられる。

ちなみに、Qaly は、患者の健康状態や価値観をすべて包含しているわけではなく、いくつかの論点が指摘されている。その一つに、健康度の測定ツールとして感度が低い場合 (病態) があり、それに対して精度の高い手法の導入を議論することが望まれている。また、余命の異なる末期がん患者と他の疾患 (たとえば慢性期) の患者の延命の価値には差がある可能性もあり、重み付けなどを行うことも必要と言われている。

③ 効用測定と EQ-5D

本研究でレビューした文献の多くは、Qaly の観察を「選好に基づく尺度」である EQ-5D (EuroQoL-5D) によって実施していた。EQ-5D は、汎用的な健康関連 QOL (HRQOL) の測定手法である一方で、健康度 0.7~0.8 付近の感度が低いと言われている¹⁹⁾。いくつかの疾患や手技については、天井効果 (スコアの上限=1.0) に達してしまい、微妙な健康度変位を検知しにくい点が指摘されている²⁰⁾。

本研究では、EQ-5D の換算表で算出された 1Qaly から貨幣価値を推計しているため、慢性腰痛症に対する EQ-5D の感度が低い場合は、結果が小さくなることが懸念される。今後、我が国で前向きな観察を行う場合は、別の測定ツールの選択なども視野に入れた研究デザインが望まれる。

④ 国内における実証研究

本研究では、Primary care による獲得 Qaly を文献レビューの結果から代替している。この値に関する報告は、海外のみであり、国内の事例を反映することはできな

かった。慢性疼痛の診療システムの議論で、本研究の成果を適切に咀嚼していくには、今後、我が国においても患者効用値の前向きな観察が望まれる。

(2) 社会経済性の推計方法について

① 家族等の介護労働

本研究は、「社会的な立場」で実施している。すなわち、医療費用を国民全体の公的負担と位置付けるのはもとより、健康改善も国民が第三者を救命するために許容する経済的な価値観で整理し、労働生産は個人の所得ではなく社会保障等への再投資の原資（租税・保険料）として考える。

このような議論では、患者のみならず家族の介護負担も社会経済的な側面から考慮すべきという点が指摘される。本研究では、データの限界等で家族への影響を対象としていないが、慢性腰痛症の罹患者の多くが高齢者であり、介護負担にも関心を寄せる世代であることを考えると、将来的には、新たな分析モデルの開発も望まれる。

② 社会経済性の設定指標

本研究の分析のエンドポイントとして、「健康改善への影響」「医療財源への影響」「労働生産への影響」の社会経済的な3つの指標を設定している。このうち、健康改善への影響については、Primary care の介入による獲得 Qaly と支払意思額を応用して貨幣価値換算している。

この Qaly の算出に用いる効用 (Utility) の観察にあたり、健康改善のみならず、健康の変化に伴う経済性の変位（所得の向上、出費の低下等）も反映されるという意見もみられる。すなわち、本研究における「健康改善への影響」の指標と「労働生産への影響」の指標との間に重複や交絡の可能性

もあることになる。

ただし、労働生産（または社会保障の原資）の増減は、一般に、罹患者にとって病態自体の健康改善と比べると相対的に小さな関心ごとになり、健康度の測定時に大きな影響を与える要素とは想像し難い。また、本研究ではバイアスの検証も行っていることから、その影響は小さいと考えられる。

E. 結論

慢性腰痛症に対する Primary care は、投入した医療費（社会的負担）以上の健康価値や労働生産の創出（社会的恩恵）が期待できる。以上から、慢性腰痛症に対する Primary care は、社会経済性の高い介入技術と示唆される。今後、国民の健康改善や実態経済の向上のため、慢性疼痛治療の適切な普及が望まれる。

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 (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

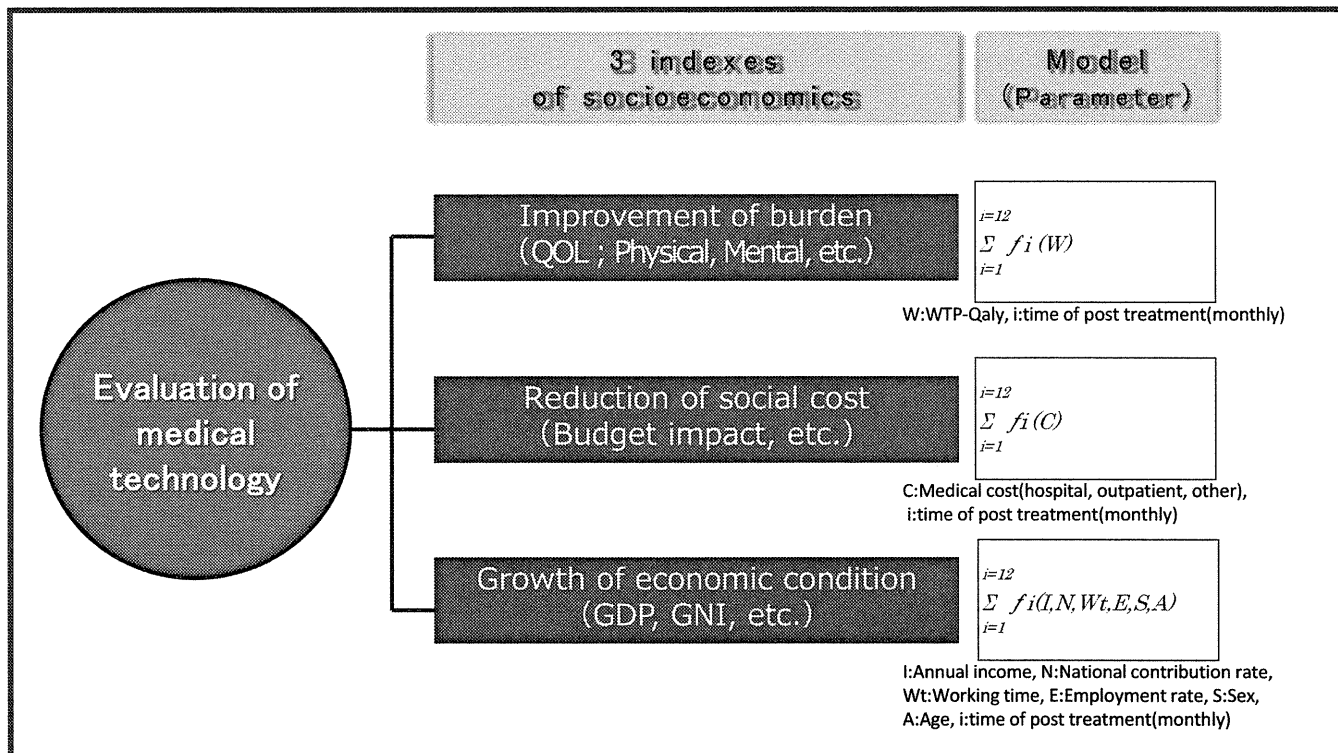


図 1. 慢性腰痛症に対する診療技術の社会経済的な評価モデルの概念

表 1. 慢性腰痛症に対する診療介入の患者 1 人あたりの社会経済的な影響に関する算出要素

| Socioeconomic index | Factor | Condition | Source |
|---|--|---|---|
| Improvement of burden (Lumbago pain) | 1) WTP 2) Qaly | 1) 5.9 - 6.7 (million yen/ 1Qaly) 2) 0.039 - 0.099 (ΔQaly) | 1) Reference; 4 ~ 6 2) Reference; 7 ~ 13 |
| Reduction of social cost (Lumbago pain) | •Medical cost | •▲3,280.3 (yen/month, per capita) | •Reference; 8, 10, 11, 13 •Data; 1 |
| Growth of economic condition (pain of all chronic diseases) | 1) Annual income 2) National contribution rate 3) Working time 4) Employment rate 5) Overtime work 6) Frictional unemployment rate 7) Presenteeism 8) Absenteeism 9) Resignation | 1) 4.06 (million yen/year, average of age bracket) 2) 40.8 (% , average of worker) 3) 40.2 (hours/week, average of age bracket) 4) 56.1 (% , average of age bracket) 5) 12.9 (hours/month, average of age bracket) 6) 3.63 (% , equilibrium of unemployment rate) 7) 11.0 (% ,per worker, pain scale* ≥ 5) Setting conditions; loss time = 50% for work time 8) 5.7 (% , per worker, pain scale* ≥ 5) Setting conditions; loss time = 1day per week 9) 4.0 (% , per worker, pain scale* ≥ 5) Setting conditions; unemployment < 6 months | 1) Data; 2 2) Data; 3 ~ 5 3) Data; 6 4) Data; 6 5) Data; 7 6) Data; 6, 8, 9 7) Data; 10 8) Data; 10 9) Data; 10 |

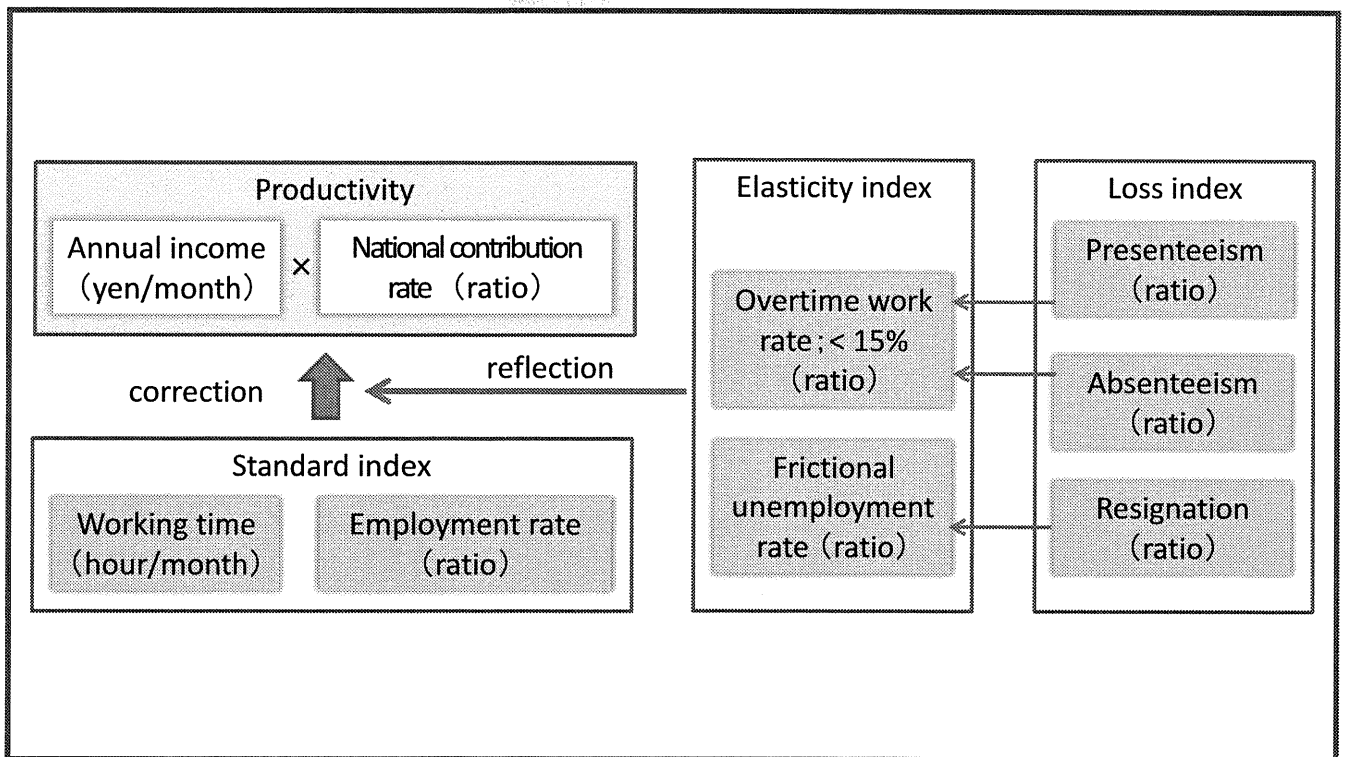


図 2. 経済基調（労働生産；Growth of economic condition の指標）に対する影響の算出関数

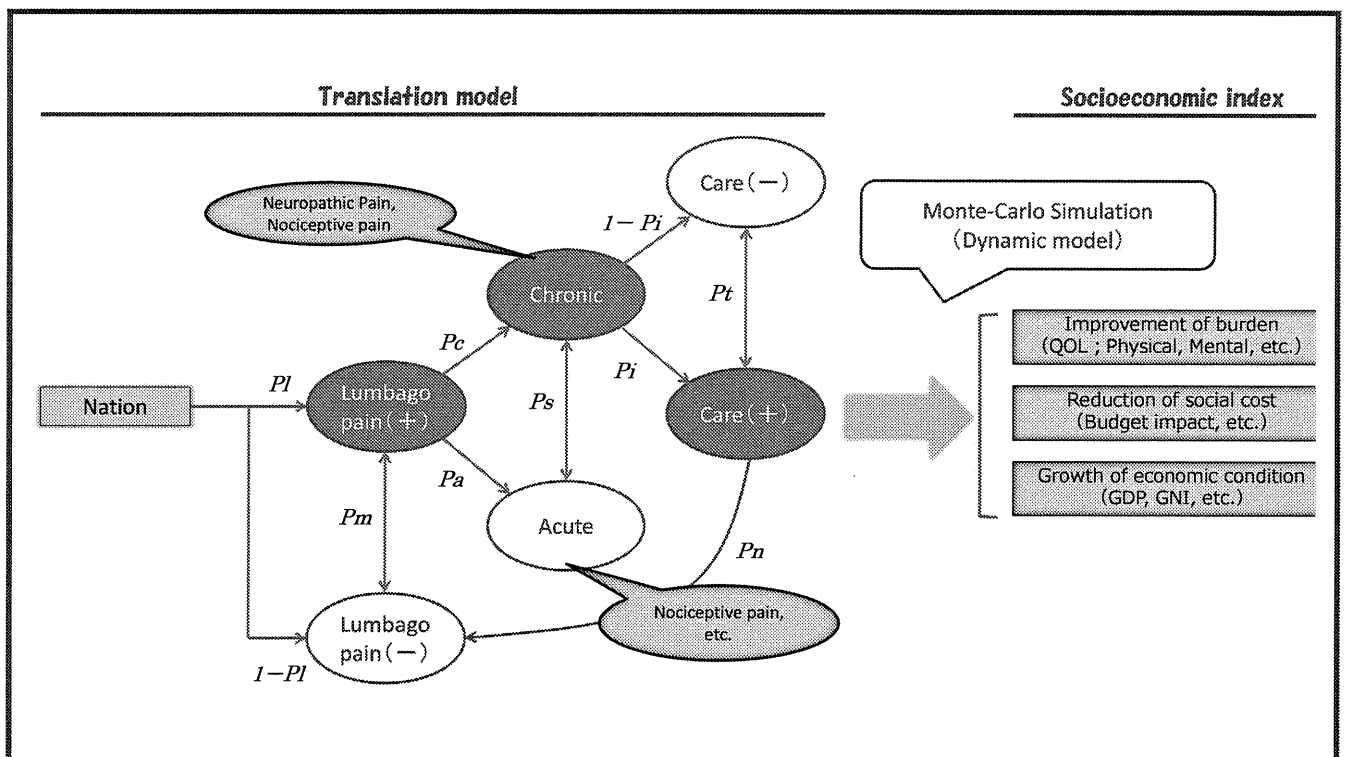


図 3. 社会経済的な影響（日本全体のレベル）の算出に適用する病態・受療の遷移モデル

表 2. 慢性腰痛症に対する診療介入の日本全体に関わる社会経済的な影響の算出要素
(患者 1 人あたり→日本全体に反映)

| Translation model | Factor | Condition | Source |
|-------------------|--------|--|----------------------------------|
| (Lumbago pain) | 1) Pl | 1) 13.4* - 51.0 (%) cf. male; 75, female; 117 (per 1,000 population) | 1) Data; 11, 12 Reference; 15 |
| | 2) Pm | 2) NA | 2) - |
| | 3) Pc | 3) 7.8 - 30.0 (%) (post treatment: 1 year) | 3) Reference; 14, 15 |
| | 4) Pa | 4) 34.0 (%) (post treatment: 1 year) | 4) Reference; 14 |
| | 5) Ps | 5) NA cf. 2.0-7.0 (%) | 5) - Reference; 16, 17 |
| | 6) Pi | 6) 34.5 - 51.4* (%) cf. male; 37.6, female; 54.2 (per 1,000 population) | 6) Data; 10, 11, 12 |
| | 7) Pt | 7) 28.1* (%) | 7) Data; 10 |
| | 8) Pn | 8) 34.0 (%) (post treatment: 1 year) | 8) Reference; 14 |

(*)疼痛の有自覚者全体の値

表 3. 慢性腰痛症に対する Primary Care の獲得質調整生存年数の文献レビューの結果
(参考：各種介入療法の費用効用分析)

| Investigation | Qaly | | Cost-effectiveness (ICUR; pounds/Qaly) |
|--|---------------|--------|---|
| | (range) | (mean) | |
| Disease/Condition: Lumbago pain, Low back pain (chronic) | | | |
| Baseline (control) | 0.713 - 0.822 | 0.768 | - |
| Primary care (Δ) | 0.039 - 0.099 | 0.079 | 881 - 1,786 |
| 【Reference】 | | | |
| Acupuncture (Δ) | - | - | 3,474 - 3,598 |
| Rehabilitation (Δ) | - | - | 13,606 |

(※) Primary care ; Exercise, Cognitive behavioural therapy, Drug treatment (TCA), etc.

表4. 慢性腰痛症における Primary Care の社会経済的な影響の算定結果
(患者1人あたりと日本全体への影響)

| Investigation | Improvement of burden | | Reduction of social cost | | Growth of economic condition | | Total socioeconomics =(A)+(B)+(C) | |
|--|--|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|---|--------------------------------------|-------------|
| | QOL-Utility, etc. (A): impact (+) | | Cost-Budget, etc. (B): impact (-) | | Labor productivity, etc. (C): impact (+) | | | |
| Primary care | Model | Accumulation (thousand Yen/year) | Model | Accumulation (thousand Yen/year) | Model | Accumulation (thousand Yen/year) | Accumulation (thousand Yen/year) | |
| Base line (control) | $\sum_{i=1}^{i=12} f_i(\Delta W)$ | 0.0 | $\sum_{i=1}^{i=12} f_i(\Delta C)$ | 0.0 | $\sum_{i=1}^{i=12} f_i(I.N.Wt.E.S.A)$ | 0.0 | 0.0 | |
| Influence on patient (per capita) | W:WTP-Qaly, i:time of post treatment(monthly) | 430.6 | C:Medical cost(hospital, outpatient, other), i:time of post treatment(monthly) | ▲ 39.4 | I:Annual income, N:National contribution rate, Wt:Working time , E:Employment rate, S:Sex, A:Age, i:time of post treatment(monthly) | Case1: Personal Income | 44.8 | 436.0 |
| | | | | | | Case2: National contribution (tax, insurance) | 17.4 | 408.6 |
| Influence on nation (Japanese population) | $\sum_{i=1}^{i=12} f_i(Xu.M.R.P)$ Xu:Utility per capita, M:Morbidity, R:Rate of estimated patients, P:Population, i:time of post treatment(monthly) | 347,916,695 | $\sum_{i=1}^{i=12} f_i(Xc.M.R.P)$ Xc:Cost per capita, M:Morbidity, R:Rate of estimated patients, P:Population, i:time of post treatment(monthly) | ▲ 61,543,000 | $\sum_{i=1}^{i=12} f_i(Xp.M.R.P)$ Xp:Productivity per capita, M:Morbidity, R:Rate of estimated patients, P:Population, i:time of post treatment(monthly) | Case1: Personal Income | 70,938,821 | 357,312,516 |
| | | | | | | Case2: National contribution (tax, insurance) | 21,756,566 | 308,130,261 |

(abbreviated word) WTP: willingness to pay, QALY: quality adjusted life year

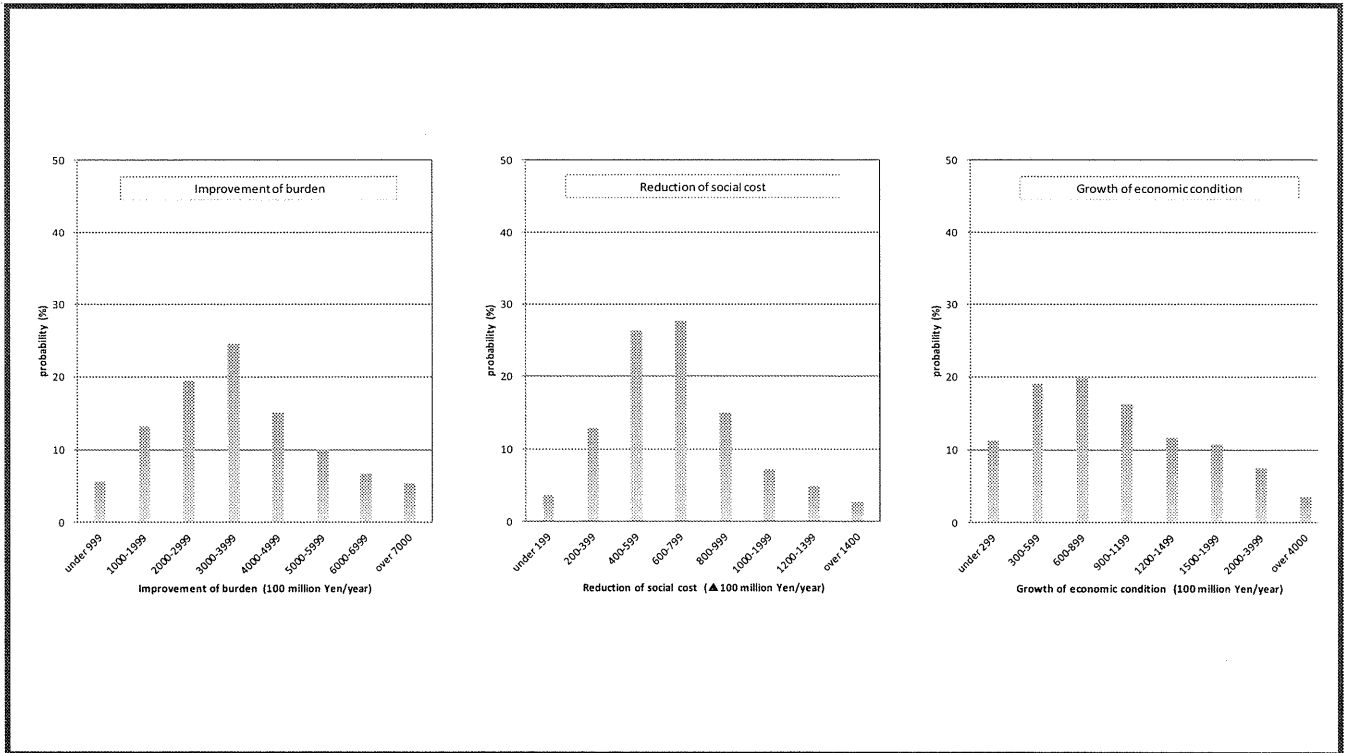


図4. モンテカルロシミュレーションによる推計結果 (確率分布構造)

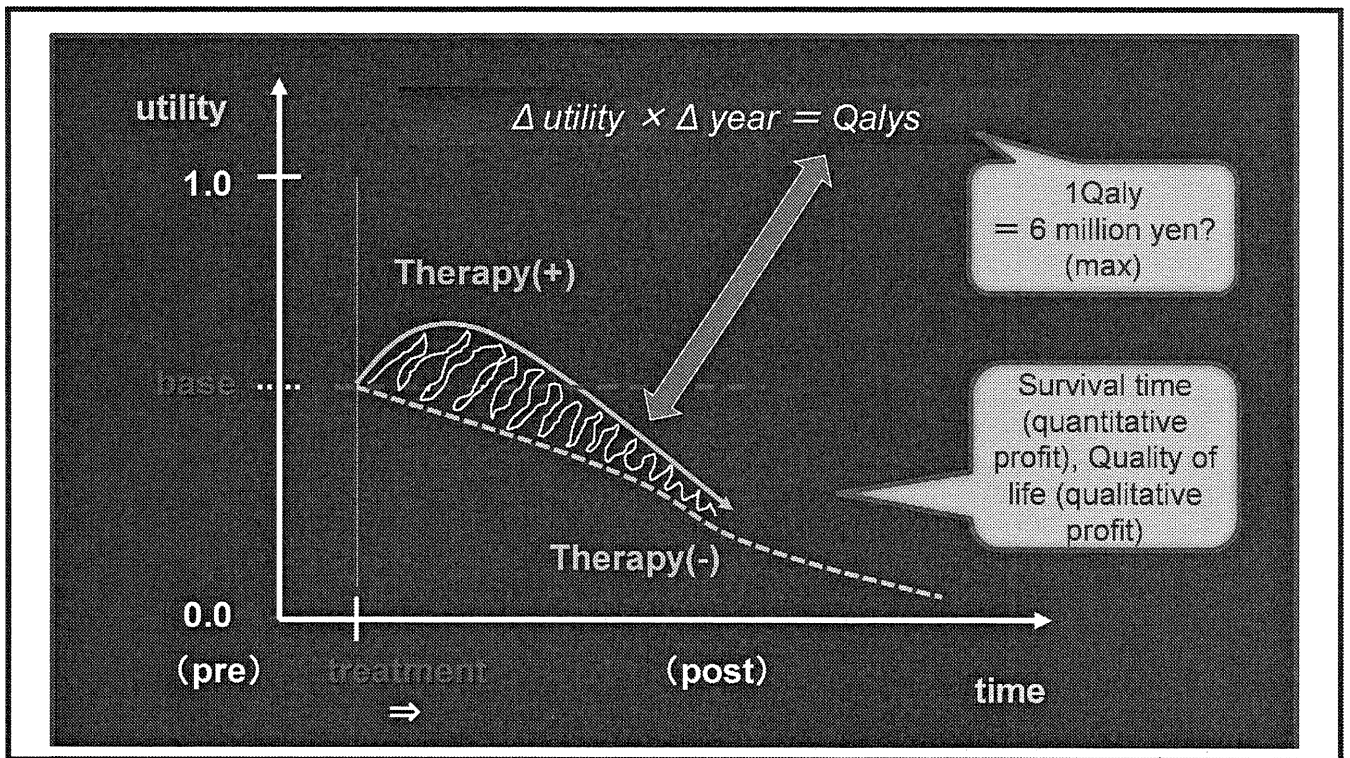


図5. 患者目線から効果を推し量る指標 (質調整生存年) の概念

<参考文献>

- 1) 慢性疾患対策の更なる充実に向けた検討会・検討概要. 厚生労働省. 2009
- 2) 日本人の「痛み」実態調査. 調査総括喜多村孝幸. 2011
- 3) 有訴者率統計. 厚生労働省. 2005
- 4) 大日康史, 菅原民枝. 1 QALY獲得に対する最大支払い意思額に関する研究. 医療と社会. 16(2), 157-165, 2006
- 5) 田倉智之, 宮本孝, 中西健, 高橋進. 慢性腎不全症例に対する維持血液透析療法の費用対効用の報告. 人工臓器. 40(2), 107, 2011
- 6) Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness?. Health Econ. 2010 Apr;19(4):422-37.
- 7) Chuang LH, Soares MO, Tilbrook H, Cox H, Hewitt CE, Aplin J, Semlyen A, Trehwela A, Watt I, Torgerson DJ. A Pragmatic Multi-centred Randomised Controlled Trial of Yoga for Chronic Low Back Pain: Economic Evaluation. Spine (Phila Pa 1976). 2012 Mar 16.
- 8) Hill JC, Whitehurst DG, Lewis M, Bryan S, Dunn KM, Foster NE, Konstantinou K, Main CJ, Mason E, Somerville S, Sowden G, Vohora K, Hay EM. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. Lancet. 2011 Oct 29;378(9802):1560-71. Epub 2011 Sep 28.
- 9) Kim N, Yang B, Lee T, Kwon S. An economic analysis of usual care and acupuncture collaborative treatment on chronic low back pain: a Markov model decision analysis. BMC Complement Altern Med. 2010 Nov 25;10:74.
- 10) Lamb SE, Lall R, Hansen Z, Castelnuovo E, Withers EJ, Nichols V, Griffiths F, Potter R, Szczepura A, Underwood M; BeST trial group. A multicentred randomised controlled trial of a primary care-based cognitive behavioural programme for low back pain. The Back Skills Training (BeST) trial. Health Technol Assess. 2010 Aug;14(41):1-253, iii-iv.
- 11) Lamb SE, Hansen Z, Lall R, Castelnuovo E, Withers EJ, Nichols V, Potter R, Underwood MR; Back Skills Training Trial investigators. Group cognitive behavioural treatment for low-back pain in primary care: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. Lancet. 2010 Mar 13;375(9718):916-23. Epub 2010 Feb 25.
- 12) Thomas KJ, MacPherson H, Ratcliffe J, Thorpe L, Brazier J, Campbell M, Fitter M, Roman M, Walters S, Nicholl JP. Longer term clinical and economic benefits of offering acupuncture care to patients with