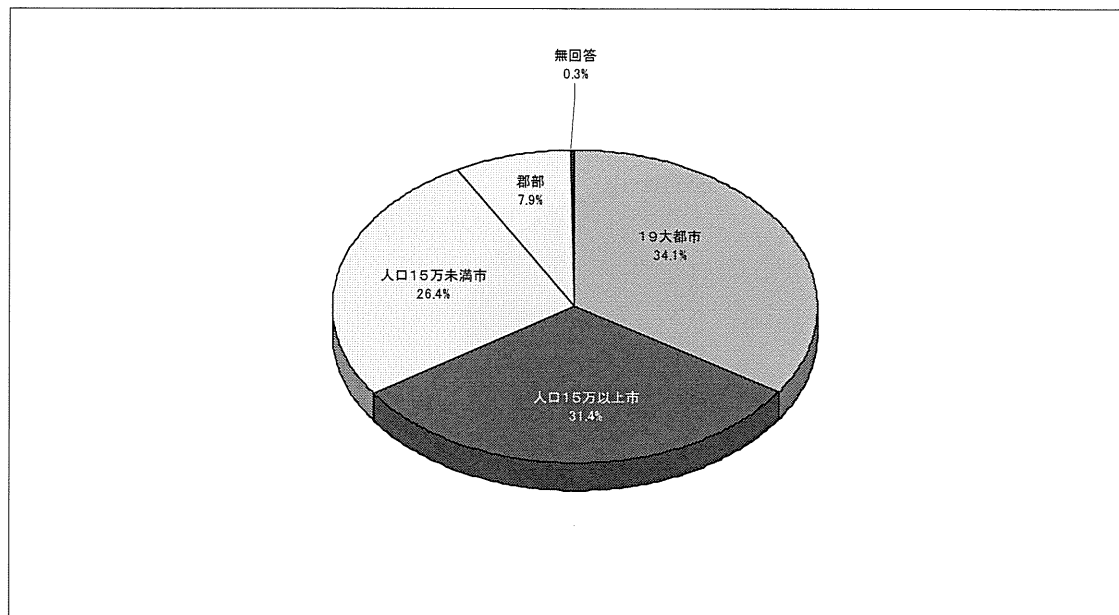
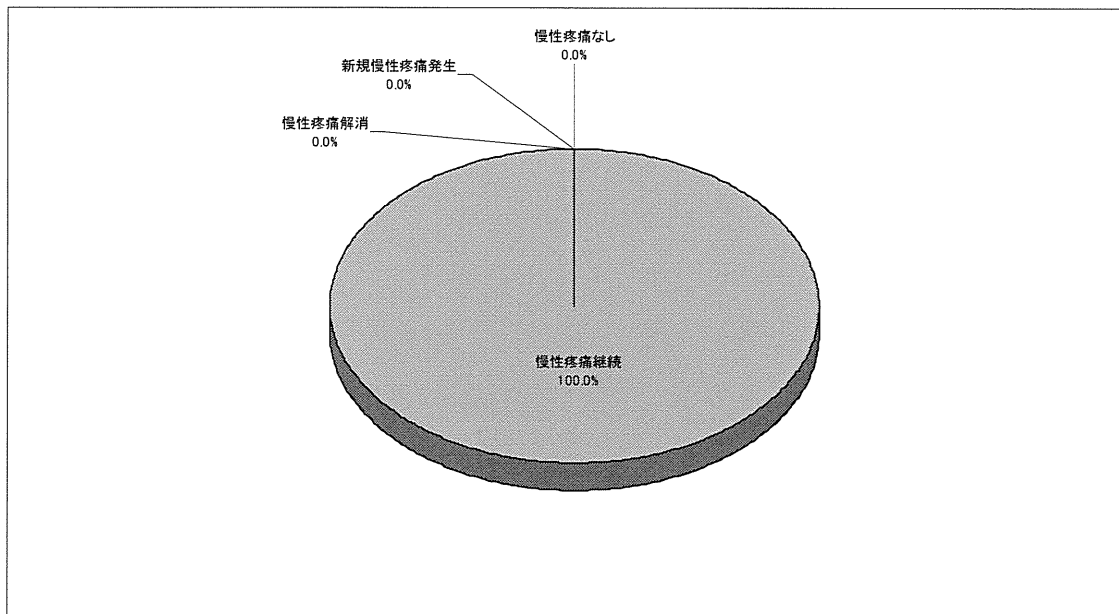


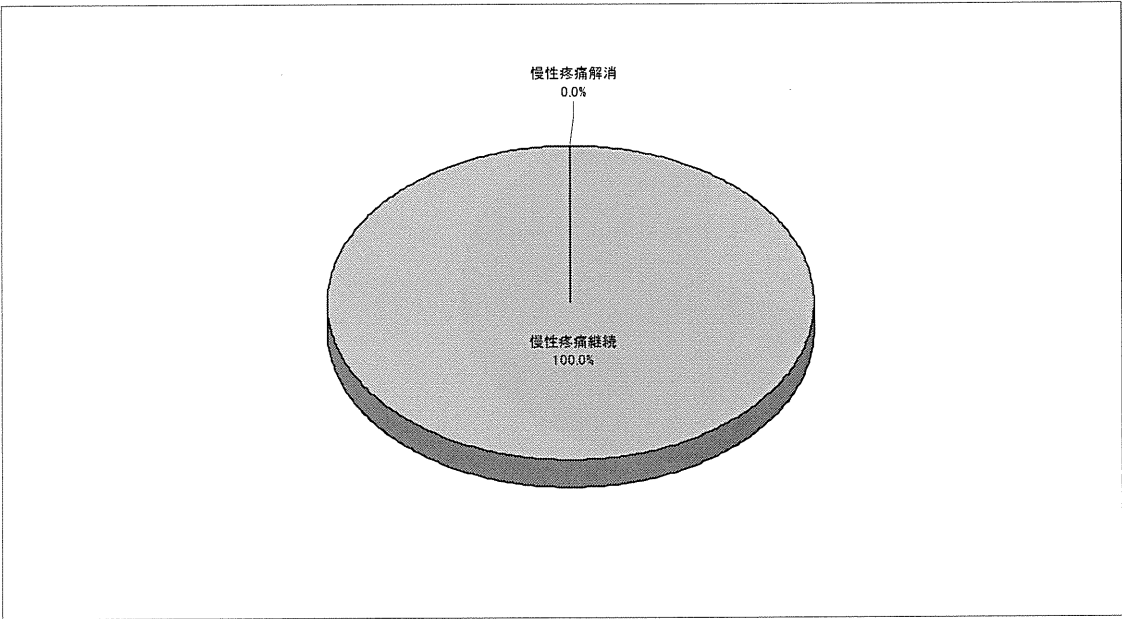
## 都市規模区分



## 慢性疼痛の変化



昨年慢性疼痛者



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

脊髄障害性疼痛に関する研究

研究分担者 大西 幸 慶應義塾大学医学部麻酔学教室 助教

【研究要旨】

脊髄障害性疼痛は難治性かつ重篤であることが珍しくないが、その発症機序等については不明な点が多い。原因疾患のひとつである脊髄腫瘍を対象として、特に周術期の危険因子について retrospective に解析を行った。その結果、術前から存在する痛み、ステロイドの術後投与が痛みを増強させる可能性があることが明らかとなった。

A. 研究目的

脊髄障害性疼痛の発症機序を明らかにするため、様々な実験系や動物モデルが作成され、近年研究が進んできている。一方、ヒトにおける原疾患には、脊髄損傷、脊髄腫瘍、多発性硬化症、脊髄梗塞、硬膜外血腫等さまざまなものがある。臨床で遭遇する疼痛の発症機序には、動物実験よりさらに多因子が関与していると考えられ、その手がかりを得るには、非常に多くの症例を対象とするか、なるべく類似した病態を対象にできればより望ましい。しかし、単一の施設で単一の原疾患による疼痛を評価するのは、その症例数の少なさから、通常困難である。本学整形外科学教室における脊髄腫瘍手術の件数は、世界有数のレベルであることから、本研究では、この貴重な症例群を対象として、脊髄障害性疼痛の原因の手がかりを得ようとするものである。

B. 研究方法

当院整形外科で 2000 年から 2008 年に手術が行われた脊髄腫瘍症例 106 例を対象に、Pain Detect™(日本語版)によるペインスコア(最小 0 点、最大 40 点)と、JOA スコアによる機能評価を主としたアンケート調査が行われた。本臨床

研究では、解答の得られた 87 例のうち小児 2 例を除く 85 名を対象として、さらに麻酔記録、カルテ記録を調査し、周術期に疼痛を増強させる危険因子がないかを解析した。

C. 研究結果

85 例の、原疾患毎の内訳は、上衣腫 43 名、星細胞腫 17 名、血管芽細胞腫 13 名、海綿状血管腫 8 名、線維腫 2 名、脂肪腫 1 名、神経鞘腫 1 名であった。最も多かった上衣腫 43 名を対象として危険因子の解析を行った。検討項目は、年齢、性別、腫瘍高位、術前の痛み、麻酔方法、手術時間、術前後の JOA の変化、術中の血糖の最低値、最高値、術中の血圧低下、術中の PaO<sub>2</sub> および PaCO<sub>2</sub> の最低値、最高値、周術期のグルココルチコイドおよび NSAIDs の投与、術中のグリセオール投与、術後人工呼吸管理である。因子毎の解析で有意差の認められたものは、術前の痛み、術後のグルココルチコイドの投与であった。ペインスコアの平均は、術前の痛みがあった群(N=22)で 28.8、なかった群で(N=21)で 14.9 であった。術中のグルココルチコイドは危険因子とは認められなかったことから、投与時期が関与している可能性が疑われた。

このため、投与時期を術後 12 時間まで、および、12 時間以後で分けて解析したところ、12 時間までは有意差が認められなかったが、12 時間以後は有意差が認められた。ペインスコアの平均は、12 時間以後に投与した群 (N=13) で 31.5、12 時間以後には投与がなかった群 (N=29) で 17.0 であった。( \* 投与時間が不明であった症例 1 名を除く)

これら 2 因子について重回帰分析を行ったところ、ペインスコア =  $5.625 + 9.972 \times$  術前の痛みの有無 (有り = 1, 無し = 0) +  $11.342 \times$  術後 12 時間以後のグルココルチコイド投与の有無 (有り = 1, 無し = 0) であった。R = 0.682、 $R^2 = 0.437$ 、調整済み決定係数 = 0.407 であった。上衣腫 43 名のうち、明らかに at level の痛みがある症例 20 例に限って解析を行ったところ、ペインスコア =  $9.720 + 13.532 \times$  術前の痛みの有無 (有り = 1, 無し = 0) +  $7.990 \times$  術後 12 時間以後のグルココルチコイド投与の有無 (有り = 1, 無し = 0) であった。R = 0.782、 $R^2 = 0.612$ 、調整済み決定係数 = 0.566 であった。

この結果を受けて、上衣腫以外の 42 名、上衣腫の次に原疾患として多い星細胞腫 17 名をそれぞれ対象として、上記 2 因子について解析したが、危険因子として認められなかった。

#### D. 考察

脊髄腫瘍のひとつである上衣腫の術後慢性疼痛の危険因子として、周術期では、術前の痛み、術後 12 時間以後に投与したステロイドが関与していることが明らかとなった。

一般に、術前の痛みが術後遷延性疼痛の危険因子となることはよく知られている。また、動物の脊損モデルでも、予め神経刺激を与えておくと、脊損後の疼痛が増悪することが報告されている。Lipopolysaccharide の腹腔内投与によって誘発される機械的アロディニアについて調べた

別の動物実験では、開腹操作が先行する群では、しない群に比べて、閾値が低下している。このように、疼痛刺激が複数回与えられることによって、後の刺激による疼痛が増強あるいは遷延することが、共通して認められている。発症機序に、共通のものがあるかどうかを含めて詳細は明らかではないが、今後、慢性疼痛の原因を明らかにしていく上で、手がかりとなり得る。

また、今回、術前の痛みは、上衣腫では危険因子として有意差が認められたが、それ以外の腫瘍では、有意差が認められなかった。この違いが何に起因するのか今後さらに詳しく調べる意義がある。

ステロイドは、脊髄損傷による神経学的予後を改善する目的で、また、気道の浮腫を改善する目的で、広く使用されている。さらに、神経障害性疼痛そのものに対する治療薬としても使用され、ステロイド投与が疼痛を悪化させたとの報告はほとんどない。しかし、硬膜外血腫による脊髄圧迫症例で、メチルプレドニゾロンの大量投与が疼痛を悪化させた可能性があるという一例報告では、発症の 16 時間後に投与しており、今回の結果と矛盾がない。

一方、動物実験では、ステロイドの投与が神経障害性疼痛を悪化させるという報告が多数あり、人での使用に対して、警告を発している。

今回の研究結果では、どのような場合にステロイドの投与が神経障害性疼痛を悪化させるのか特定ができていないが、脊髄損傷や脊髄障害性疼痛に対して、ステロイドを投与する場合には、十分な注意を以て行うことが必要である。また、脊髄損傷に対してのステロイド投与の実際について、調査を行う必要があると考えられる。

#### E. 結論

脊髄腫瘍の一つである上衣腫を対象に、術後慢性痛の発症の危険因子が周術期に認められるか retrospective に調査した。術前の痛みと、術後 12 時間以後に投与したステロイド、の二つの因子が、慢性の痛みの発症に関与していることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

神経障害性疼痛を増悪させる可能性があるため、ステロイド投与については、十分な注意を以て行う必要がある。

#### G. 学会発表

第 13 回世界疼痛学会(2012 年 8 月)に演題登録中である。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

**【研究要旨】**

1. 肥満は疼痛の腰痛など筋骨格系疼痛のリスク因子であるが、肥満体重による機械的負荷とは無関係な術後創部痛や偏頭痛との関連も報告されている。神経障害性疼痛と肥満の関連を調査し、BMI>22（高体重）群ではBMI<22（低体重）群に比して疼痛のNRSが高く（ $p<0.01$ ）、アロディニアを伴い（ $p<0.001$ ）、異常知覚の頻度が高かった（ $p<0.001$ ）。ただし、SF-36を用いたQOLは身体機能および精神的健康に有意差はなく、高体重群では神経障害が重症で疼痛閾値が低下していることが示唆された。
2. 慢性疼痛とそれによるQOLの低下は一般に女性の方が重症度が高い。慢性疼痛患者の介護負担をZarit介護負担尺度を用いて定量化し、性差に着目して解析した。男性患者の介護者は女性が多く、その介護負担は女性患者の介護負担よりも大きかった（ $p<0.001$ ）。Zarit介護負担尺度から求められる介護者の抑うつ傾向も男性患者の介護者の方が高かった（ $p<0.01$ ）。Zarit介護負担尺度22項目のうち4項目で、男性患者の介護者が高かった。これらの項目からは、介護者の無力感とstress copingの低下が示唆され、男性患者の介護者は女性が多かったことと関連している可能性がある。
3. 慢性疼痛患者を対象とした臨床試験を実施するにあたり、コントロール群のプラセボ鎮痛効果が大きな阻害因子となる。コントロール群のプラセボ鎮痛効果を最小限化し、研究対象治療の鎮痛効果を正当に評価することを目的にRandomized Withdrawal designについて検討した。

**A. 研究目的**

1. 肥満は腰痛や頸部痛、膝痛などの筋骨格系疼痛疾患のリスク因子であり、Body mass index (BMI)の層別化解析では、BMIが高いほど疼痛強度や痛みによるADLの低下が著しい。肥満の筋骨格系疼痛に対する影響は、体重による機械的負荷の増加が筋骨格系の変性を促進するとの説明がされる一方で、体重負荷とは無関係な開腹術後痛や偏頭痛も肥満がリスク因子として同定されている。そこで、このような肥満に伴う疼痛の増強が、慢性疼痛疾患の中でも最も重症度が

高い神経障害性疼痛でも観察されるかを評価した。

2. 慢性疾患患者の介護者は、患者とほぼ同様の身体的、心理社会的、情動的な苦悩を持つことが明らかにされており、慢性疾患は本来であれば健康なはずの介護者にも悪影響を及ぼし、時には介護者が抑うつ状態に陥る。その一方で、慢性疾患患者の治療の成功には介護者の支援は重要な役割を果たし、介護者の負担を軽減しつつ患者治療に参加させることが必要である。介

護者の負担については脳卒中、脊髄損傷、認知症、慢性腎不全（透析）、担がん状態などの慢性疾患について調査されているが、疼痛疾患に関連した調査は少なく、本邦では実施されていない。そこで、慢性疼痛患者の介護負担を定量化し、その要因を探索した。

3. 慢性疼痛患者を対象とした治療に関する臨床試験では、対象となるコントロール治療のプラセボ鎮痛効果があるため、慢性疼痛治療の比較試験は常にhead-to-head試験となる。慢性疼痛に特異的なこの問題点を解消するため、Randomized Withdrawal designについて検討した。

## B. 研究方法

1. 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター外来を継続的に受診している神経障害性疼痛患者75名を対象とした。神経障害性疼痛の診断は、国際疼痛学会神経障害性疼痛診断アルゴリズム（2009年）に則って行った。患者のBMIによって、高体重群（BMI>22）40名と低体重群（BMI<22）35名の2群に分類し、痛みの程度を0-10の11段階で評価するnumerical rating scale（NRS）、Neuropathic Pain Symptom Inventory（NPSI）日本語版、マギル疼痛質問票短縮版（MPQ-SF）、健康関連QOLをSF-36を用いて評価した。2群の比較はMann-Whitney testを用い、 $p<0.05$ を有意差とした。

2. 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター外来を受診した疼痛患者と同伴した介護者90名を対象に、Zarit介護負担尺度日本語版を記載させた。またZarit介護負担尺度から計算される抑うつ指標GDS-15も求めた。疼痛患者の罹病期間、痛みの破局的思考スコア、介護者の同居の有無、病態（神経障害性疼痛であるか否か）、介護者との関係（配偶者か否か）、介護者の性別を調査した。疼痛患者の性差を基に介護者を2群に分類し、2群の比較をMann-Whitney testを用い、 $p<0.05$ を有意差とした。

3. 国際疼痛学会が組織するInitiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials（IMMPACT）グループの推奨を基にRandomized Withdrawal designで行われた試験の概要を調査した。

（倫理面への配慮）

患者から同意を得て調査を実施した。調査内容は東京大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

1. 高体重群のNRS=7.4+/-1.9で低体重群のNRS=5.9+/-1.9よりも大きかった（ $p<0.001$ ）。NPSI日本語版は総得点（ $p<0.01$ ）だけでなく、アロディニア（ $p<0.001$ ）、異常感覚・知覚障害（ $p<0.001$ ）の会項目でも高体重群の重症度が高かった。MPQ-SFも同様に高体重群で高かった（ $p<0.05$ ）。しかし、健康関連QOLは身体機能QOLおよび精神的健康のいずれも2群に有意差は無かった。

表1 NPSI日本語版の結果

BM	NPSI	皮膚の自発痛	深部組織の自発痛	発作痛	アロディニア*	異常知覚と知覚障害*
I	*					
>22	46.5	5.5	4.0	3.5	4.5	6.2
<22	29.9	4.3	3.3	2.2	2.2	3.9

\*Mann-Whitney test:  $p<0.05$

2. 男性疼痛患者のNRS=6.9+/-2.1と女性疼痛患者のNRS=6.9+/-2.4に有意差はなく、罹病期間（男54.3;女80.0ヶ月）および痛みの破局的思考スコア（男34.2;女37.4）にも有意差はなかった。女性疼痛患者の約半数を女性が介護しているのに対して、男性疼痛患者の83%を女性が介護していた（ $p<0.001$ ）。男性患者の介護者のZarit負担尺度（21.3+/-19.3）は、女性患

者のZarit介護負担尺度 (14.3+/-12.5) よりも高く ( $p<0.05$ )、Zarit介護負担尺度から求められる介護者の抑うつ傾向 (GDS-15) でも男性患者の介護者 (8.0) の方が女性患者の介護者 (6.0) よりも有意に抑うつ傾向を示した ( $p<0.01$ )。Zarit介護者負担尺度の22質問項目のうち4項目で男性患者の介護者の方が女性患者の介護者よりも有意に高かった。

3. IMMPACTグループが推奨するRandomized Withdrawal designでは、実薬期間で有効性が確認できた患者だけを対象に、無作為化対照薬比較試験あるいは無作為化対照薬クロスオーバー試験を実施することが推奨されている。このような2相性試験によって近年行われた臨床試験は実薬とコントロール薬の鎮痛効果に有意差が得られているが、実薬期間から無作為化試験を実施するまでのwash out期間を設けるか否かについてはまだ結論が出ていなかった。

#### D. 考察

1. これまで肥満の慢性疼痛への悪影響の原因として、体重負荷による筋骨格系の障害が挙げられていたが、体重負荷とは無関係な神経障害性疼痛においても肥満は疼痛重症化のリスク因子であった。開腹術後痛や偏頭痛のように筋骨格系へ体重負荷以外に肥満が慢性疼痛に悪影響を与える理由として、肥満に関連した抑うつ傾向が挙げられていたが、今回の我々の結果はSF-36で精神的健康度に有意差はなかったため、肥満が疼痛に与える悪影響の理由については新たな要因の検索が必要である。肥満患者のNPSIでは、アロディニアに加えて異常知覚と知覚障害でも高値を示し、神経障害がより重症であることを示唆する。ただし、SF-36の身体的QOLに有意差はないことから神経障害に伴う運動麻痺や身体機能の低下は低体重群と同様に重篤でないと考えられ、肥満患者では疼痛閾値が低下していることによって神経障害性疼痛が重症化している可能性が示唆される。

2. 疼痛の重症度に有意差のない男女慢性疼痛患者の介護負担では、男性患者の介護者の方が

介護負担が高かった。一般に女性慢性疼痛患者の方が疼痛に関連した身体機能および精神情動機能の低下が著しいため、我々の結果は相反するように考えられる。ただし、Zarit介護負担尺度の22質問項目のうち男性患者の介護者と女性患者の介護者で有意差のあった4項目からは介護者の無力感とstress coping能力の欠如が考えられ、これは慢性疼痛に対する女性患者の思考傾向とよく似ている。したがって、今回我々が得た男性慢性疼痛患者の介護負担が高い結果は、男性患者の介護者の大半が女性であることと関連している可能性が示唆される。また、慢性疼痛患者の介護者のZarit介護負担尺度=17.6+/-16.4は、透析患者の介護 (14.1) や暴力行為を伴う認知症患者の介護負担 (14.3) よりも高く、進行がん患者の介護 (18.5) や脊髄損傷患者の介護 (21.0) に準じた介護負担であり、今後は介護保険の適用についての議論が必要である。

3. Randomized Withdrawal designは、アメリカFDAが中心となって慢性疼痛に対する臨床治療試験のQuality controlを目的とするACTION (Analgesic Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks)でも推奨されており、適切な臨床試験デザインである。

#### E. 結論

1. 肥満は神経障害性疼痛においても重症化のリスク因子である。神経障害性疼痛に対する肥満の悪影響は、神経障害の重篤化とそれに伴う疼痛閾値の低下が示唆される。

2. 慢性疼痛患者の介護負担は比較的高い。男性疼痛患者の介護負担は女性疼痛患者の介護負担よりも高く、その理由として慢性疼痛患者の介護者が女性であることが関連している可能性がある。慢性疼痛患者に対する介護保険の適用が検討されなければならない。

3. 慢性疼痛に対する臨床治療試験では、Randomized Withdrawal designが現時点ではコントロール治療のプラセボ鎮痛効果を最小限化する



最も優れた試験プロトコールである。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, Yamada Y. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database. *Anesthesiology* 114:84-90, 2011
2. Hozumi J, Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Sekiyama H, Miyauchi S, Yamada Y. Oral local anesthesia successfully ameliorated neuropathic pain in an upper limb, suggesting pain alleviation through neural plasticity within the central nervous system: A case report. *Anesthesiology Research and Practice* 984 281, 2011
3. Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Miyauchi S, Yamada Y. Complex regional pain syndrome revived by epileptic seizure then disappeared soon, during treatment with regional intravenous nerve blockade: A case report. *Anesthesiology Research and Practice* 494975, 2011
4. Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Kuwajima K, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl introduction on practice patterns in general anesthesia. *J Anesth* 25:864-871, 2011
5. Maeda L, Ono M, Koyama T, Oshiro Y, Sumitani M, Mashimo T, Shibata M. Human brain activity associated with painful mechanical stimulation to muscle and bone. *J Anesth* 25:523-530, 2011
6. Yoshikawa M, Matsumoto Y, Sumitani M, Ishiguro H. Development of an android robot for psychological support in medical and welfare fields. *Proceedings of 2011 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (ROBIO 2011)* pp.2378-83
7. 住谷昌彦、宮内哲、四津有人、山田芳嗣. 慢性疼痛のメカニズムと最新治療-脳内機序の解明に向けて. *理学療法ジャーナル* 46:111 -6, 2012
8. 住谷昌彦、山田芳嗣. 集学的治療 Multidisciplinary approach to neuropathic pain. 神経障害性疼痛. 編集: 眞下節, 克誠堂出版 pp.388-92, 2011
9. 住谷昌彦、山田芳嗣. 薬物療法の問題点とその対策. *整形・災害外科* 54:1049-58, 2011
10. 住谷昌彦、山田芳嗣. 慢性疼痛症候群の標準的治療. *理学療法* 28:768-75, 2011
11. 住谷昌彦、宮内哲、四津有人、山田芳嗣. 子どもの痛みを大脳生理から考える. *こども医療センター医学誌* 40:23-9, 2011
12. 住谷昌彦、竹下克志. 第3章 主な症候とその薬物療法の実践-神経障害性疼痛. 運動器編: 長引く・頑固な・つらい痛みの薬物療法. 編集: 米延策雄, 菊地臣一, 柴田政彦. CBR社 p.38-54, 2011
13. 住谷昌彦. 第4章 運動器の痛みにおける薬物治療ベストプラクティス-疼痛に伴う不眠治療のオプション: ミルタザピン (レメロンR・リフレックスR) 錠. 運動器編: 長引く・頑固な・つらい痛みの薬物療法. 編集: 米延策雄, 菊地臣一, 柴田政彦. CBR社 p.114-5, 2011
14. 住谷昌彦. 慢性疼痛疾患. 改訂第3版 整形外科学テキスト. 編集: 高橋邦泰, 芳賀信彦. p.350-5, 南江堂, 2011
15. 住谷昌彦、山田芳嗣. 運動器のペインマネジメント. 運動器の痛み治療 A 薬物療法 3)新しい疼痛治療薬. *整形外科臨床パサージュ* 編集: 中村耕三, 山下敏彦 他, p.193-202, 中山書店, 2011
16. 石川慧介、住谷昌彦、辛正廣、市原剛央、佐藤可奈子、関山裕詩、山田芳嗣. 閉塞性動脈硬化症に対する脊髄刺激療法の実施に術中末梢組織経皮的酸素分圧測定が有用であった一例. *日本ペインクリニック学会誌* 18:

- 15-8, 2011
17. 柴田政彦、住谷昌彦、眞下節. CRPSをめぐる最新の話題.慢性疼痛 30:15-20, 2011
  18. 住谷昌彦、山田芳嗣.神経障害性疼痛の治療麻酔科学レクチャー2(4)「ペインクリニックQ&A」編集:小川節郎 総合医学社 p.741-9,2011
  19. 柴田政彦、住谷昌彦、眞下節.CRPSの診断と病態,治療.麻酔科学レクチャー2(4)「ペインクリニックQ&A」編集:小川節郎 総合医学社 p.757-62, 2011
  20. 住谷昌彦、四津有人、山田芳嗣.難治性神経障害性疼痛と幻肢痛. Monthly Book Orthopaedics 24:s159-67, 2011
  21. 住谷昌彦. 第12章ペインクリニック 第1節「神経障害性疼痛・侵害受容性疼痛・がん性疼痛」.治療/診断技術のニーズとシーズ評価集 技術情報協会 p.237-44, 2011
  22. 住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣.痛みの量的・質的評価.脊椎脊髄ジャーナル 24:354-60, 2011
  23. 住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣.痛みの質的評価.Practice of Pain Management 2:94-100, 2011
  24. 大淵麻衣子、住谷昌彦、平井絢子、佐藤可奈子、富岡俊也、小川真、辛正廣、関山裕詩、山田芳嗣. 脊髄電気刺激療法による神経障害性疼痛に併発した睡眠障害の改善を客観的に評価した2症例.日本ペインクリニック学会誌 18:44-7, 2011
  25. 平井絢子、住谷昌彦、富岡俊也、関山裕詩、山田芳嗣.Neuropathic Pain Symptom Inventory日本語版を用いて脊髄損傷後疼痛の治療効果を評価した一例.日本臨床麻酔学会誌 31:685-8, 2011
- 2.学会発表
1. K.Azuma, M.Sumitani, T.Kogure, H.Sekiyama,Y.Yamada. A novel diagnostic examination of the lumbar adhesion arachnoiditis by MRI scanning in supine and prone positions. PAIN WEEK. Las Vegas, Sept. 2011
  2. J.Hozumi, M.Sumitani, A.Yozu, T.Tomioka, H.Sekiyama, S.Miyauchi, Y.Yamada. Oral local anesthesia successfully ameliorated neuropathic pain in an upper limb, suggesting pain alleviation through neural plasticity with in the central nervous system: a case report. PAIN WEEK. Las Vegas, Sept.2011
  3. K.Ikegami, M.Sumitani, T.Kogure, K.Azuma, H.Sekiyama, S.Miyauchi, Y.Yamada. Donepezil could reverse pregabalin/gabapentin-induced somnolence in patients with neuropathic pain. PAIN WEEK.Las Vegas, Sept.2011
  4. H.Sekiyama, K.Hanaoka, T.Kogure, K.Azuma,M.Sumitani, Y.Yamada. Concurrent quantification of itch sensation and pain in patients with postherpetic neuralgia by Pain Vision. PAIN WEEK. Las Vegas, Sept. 2011
  5. T.Kogure, M.Sumitani, A.Yozu, H.Uematsu, S.Miyauchi, Y.Yamada. Ischemic ulcer pain includes not only nociceptive pain but neuropathic pain components, based on a discriminant function analysis using McGill Pain Questionnaire. PAIN WEEK. Las Vegas, Sept. 2011
  6. 住谷昌彦. 神経障害性疼痛の一般診療－日本におけるこれからの治療－. 第58回日本麻酔科学会.神戸, 2011.5
  7. 小暮孝道、住谷昌彦、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣.腕時計型超小型加速度センサー(アクチグラフ)を用いたフェンタニル経皮吸収型製剤の睡眠構築に対する影響の客観的調査.第58回日本麻酔科学会.神戸,2011.5
  8. 住谷昌彦.神経障害性疼痛の一般診療－日本におけるこれからの治療－. Aging and Disease Forum. 岡崎市, 2011.7
  9. 住谷昌彦、山田芳嗣、神経障害性疼痛薬物治療指針委員会. 神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドライン.第45回ペインクリニック学会.松山, 2011.7
  10. 住谷昌彦、柴田政彦、眞下節、康永秀生、山田芳嗣. CRPS:その発症機序の考察. 第

- 45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
11. 住谷昌彦、山田芳嗣. 非がん性慢性疼痛に対する薬物療法の適正使用：オピオイド鎮痛薬を中心に. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011. 7
  12. 木暮孝道、住谷昌彦、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣. アクチグラフを用いた慢性疼痛患者の睡眠構築に対するフェンタニル経皮吸収型製剤の影響：1例報告. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
  13. 池上潔、住谷昌彦、東賢志、木暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣. 塩酸ドネペジルはプレガバリンとガバペンチン誘発性の眠気を改善する. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
  14. 鈴木彩、関山裕詩、住谷昌彦、東賢志、木暮孝道、山田芳嗣. 非がん性疼痛患者におけるデュロテップRMTパッチのdose escalationに対する年齢の影響. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
  15. 住谷昌彦、山田芳嗣. ペインクリニックの立場から非がん疼痛含む神経障害性疼痛のメカニズムとマネジメント. 第16回緩和医療学会. 札幌, 2011.7
  16. 住谷昌彦. がんの痛みの病態生理から提案する薬物療法. 第16回緩和医療学会. 札幌, 2011.7
  17. 住谷昌彦. 神経障害性疼痛の診断. Tokyo Chronic Pain Forum 2011. 東京, 2011.10
  18. 住谷昌彦. 神経障害性疼痛の一般診療－日本におけるこれからの治療. 運動器セミナー2011. 福岡, 2011.10
  19. 住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣. PainDETECTによる神経障害性疼痛の診断. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会. 前橋, 2011.10
  20. 住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣. MRIを用いた癒着性くも膜炎の診断方法の開発. 第4回日本運動器疼痛学会. 豊中市, 2011.11
  21. 阿部博昭、住谷昌彦、荒井裕子、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、富山俊也、山田芳嗣. 腫瘍脊椎骨全摘術後の神経障害性疼痛2症例の治療経験. 第31回日本臨床麻酔学会. 宜野湾市, 2011.11
  22. 住谷昌彦. ヒトの痛みと情動を知る方法. 第7回高知いたみの研究会セミナー. 高知市, 2012.1
  23. 住谷昌彦. 神経障害性疼痛と侵害受容性/炎症性疼痛の境界病態Mixed pain conditionとその治療. 第41回日本慢性疼痛学会. 東京, 2012.2
  24. 住谷昌彦. 神経障害性疼痛概論-定義・疫学・診断. 脊椎の痛みを学ぶ会－北関東ブロック会. 東京, 2012.2
  25. 住谷昌彦. 日本初の神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン作成にあたって. 筑後臨床整形外科医会・第2回筑後慢性疼痛研究会. 久留米市, 2012.2
- 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

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

神経イメージングによる脊髄障害性疼痛の病態解明

研究分担者 岡田泰昌

独立行政法人国立病院機構村山医療センター内科医長・臨床研究センター電気生理学研究室室長

【研究要旨】

慢性疼痛は、脊髄後角から中脳、視床、大脳感覚野に至る痛覚の知覚に関わる神経系の持続的な異常興奮によると考え、さらにその神経系の異常興奮の出現、持続には、ニューロンのみでなく、その周囲のグリア細胞(アストロサイトとミクログリア)が大きく関与していると想定した。そこで本研究は、ニューロンおよびグリア細胞よりなるネットワークが慢性疼痛に関与する機構を解明することを目的とした。また、慢性疼痛と類似した症状である慢性的な呼吸困難感の出現機序も検討することにより、慢性疼痛の出現機構を考察することも目指した。in vitro視床脳幹脊髄標本に脊髄後根の慢性電気刺激を行い、それに対応した視床、脳幹、脊髄のニューロンとグリア細胞の応答を神経イメージングの手法によって解析することは、慢性疼痛の出現知覚機序を解明することに有用な研究手法であると考えられた。

A. 研究目的

慢性疼痛は、脊髄後角から中脳、視床、大脳感覚野に至る痛覚の知覚に関わる神経系の持続的な異常興奮によると考え、さらにその神経系の異常興奮の出現、持続には、ニューロンのみでなく、その周囲のグリア細胞(アストロサイトとミクログリア)が大きく関与していると想定した。そこで本研究は、ニューロンおよびグリア細胞よりなるネットワークが慢性疼痛に関与する機構を解明することを目的とした。また、慢性疼痛と類似した症状である慢性的な呼吸困難感の出現機序も検討することにより、慢性疼痛の出現機構を考察することも目指した。

B. 研究方法

研究分担者岡田は、平成23年10月に現所属機関(独立行政法人国立病院機構村山医療センター)へ異動となり、臨床研究センター電気生理学研究室に新たに実験システムを構築することとなった。既に2つのin vitro実験システムと1つのin vivo実験システムの構築を完了した。そして、脊髄のみでなく、中脳、視床も含めたin vitro視床脳幹脊髄標本を作製するための動物手術法について検討を行ない、in vitro視床脳幹脊髄標本の実用化への目処を立てた。現在、in vitro視床脳幹脊髄標本を対象に、電気生理と神経活動イメージングにより、脊髄後根の慢性電気刺激に対応した視床、脳幹、脊髄のニューロンとグリア細胞の応答を解析するための予備実験を行なっている。また、慢性疼痛と類

似した症状である慢性的な呼吸困難感の出現機序を解析するため、脳幹部呼吸調節神経回路網におけるニューロンとグリア細胞の活動を神経活動イメージングにより解析した。さらに、大規模神経イメージングの実験データを統計数理的に解析するための新しいアルゴリズムを開発した。

#### (倫理面への配慮)

実験は動物を用いるため、研究分担者岡田の所属機関動物実験委員会の承認を受け、かつ日本生理学会の定める「生理学領域における動物実験における動物実験に関する基本指針」および関係各法令を遵守して実施する体制としている。

### C. 研究結果

脊髄のみでなく、中脳、視床も含めたin vitro視床脳幹脊髄標本を対象に、電気生理と神経活動イメージングにより、脊髄後根の慢性電気刺激に対応した視床、脳幹、脊髄のニューロンとアストロサイトの応答を電気生理学および神経イメージングの手法で計測し、さらに大規模イメージングデータを統計数理的に解析することにより、脊髄のみでなく、脳幹、視床におけるニューロン、グリア細胞よりなる大規模ネットワークのレベルで慢性疼痛の出現知覚機序を解明しうる方法論を開発した。また、脳幹部呼吸調節神経回路網においては、ニューロンとグリア細胞とが協調して活動していることが神経活動イメージングにより明らかになった。

### D. 考察

従来、慢性疼痛の出現持続機序は、ニューロンを中心に解析されてきた。しかし、最近、慢性疼痛の出現持続機序にミクログリアが関与していることが報告された。本研究は、さらに、アストロサイトにも着目し、ニューロン、アストロサイト、ミクログリアの3種類の細胞が、脊髄、脳幹、視床の各部位においてそれぞれネットワークを形成し、かつ相互に影響

を及ぼしつつ、慢性疼痛の出現と持続に関与しているとの仮説を検証すべく、まず解析のための方法論の確立を目指した。その結果、in vitro視床脳幹脊髄標本に神経活動イメージング法を適用し、イメージングデータを統計数理的に解析するという方法論が有用であると考えられた。また、イメージング後の標本を免疫組織学的に解析し、生理学的、薬理的解析データに解剖学的裏づけを与えるとさらに有用と考えられ、翌年度以降には解剖学的検討を加える予定とした。

### E. 結論

in vitro視床脳幹脊髄標本に脊髄後根の慢性電気刺激を行い、それに対応した視床、脳幹、脊髄のニューロンとグリア細胞の応答を神経イメージングの手法によって解析することは、慢性疼痛の出現知覚機序を解明することに有用な研究手法であると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Lal A, Oku Y, Hülsmann S, Okada Y, Miwakeichi F, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M. Dual oscillator model of the respiratory neuronal network generating quantal slowing of respiratory rhythm. *Journal of Computational Neuroscience* 30(2): 225-240, 2011.

Miwakeichi F, Oku Y, Okada Y, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M. Detection and visualization method of dynamic state transition for biological spatio-temporal imaging data. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 30(3): 859-866, 2011.

Koganezawa T, Okada Y, Terui N, Paton JFR, Oku Y. A  $\mu$ -opioid receptor agonist DAMGO induces rapid breathing in the arterially-perfused *in situ* preparation of rat. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 177:207-211, 2011.

Aoyama R, Okada Y, Yokota S, Yasui Y, Fukuda K, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y. Spatiotemporal and anatomical analyses of P2X receptor-mediated neuronal and glial processing of sensory signals in the rat dorsal horn. *Pain* 152: 2085-2097. 2011.

## 2. 学会発表

Satoh T, Okada Y, Hara Y, Sakamaki F, Kyotani S, Tomita T, Nagaya N, Nakanishi N. Changes in ventilation, arterial and pulmonary CO<sub>2</sub> tension with time during exercise and CO<sub>2</sub> rebreathing in humans. The XVIIIth Meeting of the International Society for Arterial Chemoreception (ISAC meeting), McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada (2011).

Miwakeichi F, Oku Y, Okada Y, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M. A spatio-temporal analysis for detecting neural activation in the imaging data. 58th World Statistics Congress of the International Statistical Institute (The ISI World Statistics Congresses WSC) Dublin, Ireland. (2011).

Okada Y, Aoyama R, Yokota S, Yasui Y, Fukuda Y, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y. Astrocytes and neurons together process sensory information via

P2X receptors in the dorsal horn of the spinal cord: voltage imaging and immunohistological analyses. 10th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease. Prague, Prague Czech Republic (2011).

Fujiki Y, Okada Y, Oku Y, Yokota S, Tamura Y, Ishiguro M, Miwakeichi F. A comparison of standardization methods of voltage-imaging data that enable to integrate the spatial information from different samples. 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 横浜 (2011)

Okada Y. Respiratory rhythm generation and chemosensitivity: basic mechanism and pathophysiology. The 16th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Shanghai, China (2011).

Fukushi I, Tamaya S, Takasaki Y, Okada Y. Cine-MRI analysis of the upper airway dynamics in the awake state in patients with obstructive sleep apnea syndrome. 第51回日本呼吸器学会学術講演会, 東京 (2011)

梅田啓, 矢野平一, 米丸亮, 岡田泰昌. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群の重症度と耐糖能指標値との相関性. 第51回日本呼吸器学会学術講演会、東京 (2011)

岡田泰昌. 教育講演, 各種病態における呼吸困難感の出現・知覚機序とその対策. 第51回日本呼吸器学会学術講演会、東京 (2011)

藤木康久, 横田茂文, 岡田泰昌, 越久仁敬, 田村義保, 石黒真木夫, 三分一史和. 脊髄イメージングデータにおける標準化手法とその評価.

医用診断のための応用統計数理の新展開 III,  
東京(2011).

Okada Y, Yokota S, Oku Y. Identification of  
intrinsically chemosensitive astrocytes and  
neurons in the ventral medulla. 第 89 回日本生  
理学会大会、松本(2012 年 3 月発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表



III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
住谷昌彦、 竹下克志	神経障害性疼痛	米延策雄、 菊地臣一、 柴田政彦	長引く・頑固な・ つらい痛みの 薬物療法2011	シービー アール	東京都	2011	38-54
住谷昌彦	慢性疼痛疾患	高橋邦泰、 芳賀信彦	改訂第3版整形 外科学テキスト	南江堂	東京都	2011	350-355
住谷昌彦、 山田芳嗣	運動器の痛み治療 A 薬物療法 3)新 しい疼痛治療薬	中村耕三、 山下敏彦	整形外科臨床パ サージュ、運動 器のペインマネ ジメント	中山書店	東京都	2011	193-202

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusa kabe Y, Matsuda S, Yamada Y.	Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database	Anesthesiology	114(1)	84-90	2011
Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Miyauchi S, Yamada Y.	Complex regional pain syndrome revived by epileptic seizure then disappeared soon, during treatment with regional intravenous nerve blockade: A case report.	Anesthesiology Research and Practice	494975	(4p)	2011
Maeda L, Ono M, Koyama T, Oshiro Y, Sumitani M, Mashimo T, Shibata M.	Human brain activity associated with painful mechanical stimulation to muscle and bone.	J Anesth	25	523-530	2011

Hozumi J, Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Sekiyama H, Miyauchi S, Yamada Y.	Oral local anesthesia successfully ameliorated neuropathic pain in an upper limb, suggesting pain alleviation through neural plasticity within the central nervous system: A case report.	Anesthesiology Research and Practice	984281	(3p)	2011
Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Kuwajima K, Matsuda S, Yamada Y.	Impact of remifentanyl introduction on practice patterns in general anesthesia.	J Anesth	25	864-871	2011
住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣	痛みの質的評価	Practice of Pain Management	2(2)	94-100	2011
住谷昌彦、山田芳嗣	慢性疼痛症候群の標準的治療	理学療法	28(6)	768-775	2011
Lal A, Oku Y, Hülsmann S, Okada Y, Miwakeichi F, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M.	Dual oscillator model of the respiratory neuronal network generating quantal slowing of respiratory rhythm.	Journal of Computational Neuroscience	30(2)	225-240	2011
Miwakeichi F, Oku Y, Okada Y, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M.	Detection and visualization method of dynamic state transition for biological spatio-temporal imaging data.	IEEE Transactions on Medical Imaging	30(3)	859-866	2011
Koganezawa T, Okada Y, Terui N, Paton JFR, Oku Y.	A $\mu$ -opioid receptor agonist DAMGO induces rapid breathing in the arterially-perfused in situ preparation of rat.	Respiratory Physiology and Neurobiology	177	207-211	2011
Aoyama R, Okada Y, Yokota S, Yasui Y, Fukuda K, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y.	Spatiotemporal and anatomical analyses of P2X receptor-mediated neuronal and glial processing of sensory signals in the rat dorsal horn.	Pain	152	2085-2097	2011

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 長引く・頑固な・ つらい痛みの 薬物療法 2011

運動器編

編集

米延 策雄

独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 院長

菊地 臣一

福島県立医科大学 理事長兼学長、整形外科

柴田 政彦

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座 教授