

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

慢性の痛みに関する基礎的・臨床的横断研究

研究分担者 齋藤 繁 群馬大学麻酔科 教授

研究要旨

痛みを伝える神経細胞・神経線維の活動に対する麻酔薬の影響について、特に抑制性神経伝達物質の経路に着目して電気生理学的検討を進めている。GABA や Glycine などの伝達系に異常を持つ遺伝子改変動物をモデルとして、その分子生物学的異常と生理学的異常、行動学的以上の関係を解明しつつある。また、疼痛の下行性抑制系にも着目し、グリア細胞の挙動と疼痛回避行動の関係についても解析を行っている。局所麻酔薬の徐放薬を作成し、臨床研究を開始している。

A. 研究目的

神経障害性疼痛をはじめとする慢性疼痛は本人の不快感が強いばかりでなく、社会的にも莫大な医療関連支出を余儀なくさせる疾病である。本研究では、よりよい疼痛の診断法、治療法の開発を目指して、最新研究機器による研究を特に脳脊髄の神経活動に焦点を合わせて実施している。

B. 研究方法

下行性抑制を介した鎮痛に関して、 $\alpha 2$ アゴニスト（デクスメデトミジン）、抗うつ薬（ミルナシプラン、パロキセチン）、オピオイド系鎮痛薬（トラマドール）の作用を薬理的、行動学的、組織学的に解析した。ノルアドレナリンやセロトニンの関与をマイクロダイアライシスで分析した。GABA トランスポーターVGAT 遺伝子改変動物で脊髄でのグリシンの鎮痛に関する作用を解

析した。また、脊髄神経細胞の stem cell 化を検討した。

（倫理面への配慮）

当施設の倫理委員会の承認を取得した上で実施した。

C. 研究結果

神経障害性疼痛モデル動物において、鎮痛効果は下行性抑制系の活性化が強く関与していた。これは、 $\alpha 2$

アゴニスト、抗うつ薬、オピオイドの何れにおいても観察された。VGAT 遺伝子の減少により、グリシンを介した鎮痛経路が異常を来すことが観察された。脊髄細胞の幹細胞化が図れることが証明された。

D. 考察

疼痛コントロールにおいて、下行性抑制を介した鎮痛効果は欠かせないことが慢性

痛治療に用いられる多くの薬剤で証明されている。作用機序の異なる複数の薬剤を有機的に組み合わせて、効果的で副作用の少ない鎮痛療法を創出することが求められる。認知行動療法やリハビリテーション等、薬剤に依存しない下行性抑制系活性化と合体させる診療態勢について臨床応用への準備を開始すべき段階であると考察された。

E. 結論

下行性抑制による鎮痛治療開発の高い可能性が確認された。解明の進んでいない脊髄グリシン系の修飾や幹細胞を用いた疼痛治療法の開発にも研究の視点を当てるべき、と考えられる。

F. 健康危険情報

該当無し

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimura M, Saito S, Obata H.
Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett.* 2012 Oct 31;529(1):70-4. (IF: 2.105)

Kimura M, Obata H, Saito S.
Antihypersensitivity effects of tramadol hydrochloride in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2012 Aug;115(2):443-9.

(IF: 3.286)

Nakajima K, Obata H, Iriuchijima N, Saito S.
An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain.* 2012 May;153(5):990-7. (IF: 5.777)

Koizuka S, Saito S, Masuoka S, Nakajima K, Koyama Y. Location of major vessels in prone-positioned patients undergoing percutaneous lumbar sympathectomy. *Neuroradiology* 2012 Oct;54(10):1127-31. (IF: 2.824)

Yamada MH, Nishikawa K, Kubo K, Yanagawa Y, Saito S. Impaired glycinergic synaptic transmission and enhanced inflammatory pain in mice with reduced expression of vesicular GABA transporter (VGAT). *Mol Pharmacol.* 2012 Apr;81(4):610-9. (IF: 4.883)

Takazawa T, Croft GF, Amoroso MW, Studer L, Wichterle H, Macdermott AB.
Maturation of spinal motor neurons derived from human embryonic stem cells. *PLoS One.* 2012;7(7):e40154. doi: 10.1371/journal.pone.0040154. Epub 2012 Jul 3. (IF: 4.092)

2. 学会発表

痛みを脳科学する Pain and Brain
Science: Current and future picture
荻野祐一 群馬大学医学部附属病院 麻酔
科, 日本麻酔科学会第 59 回学術集会
2012 年 6 月 7 日-09 日 神戸ポートピアホ
テル シンポジウム 10 痛みを科学する
2012 年 6 月 8 日 09:30~11:30 座長:小幡英
章(群馬大学医学部附属病院 麻酔神経科学)

生科) 日本臨床麻酔学会第32回大会 2012
年11月1-3日

H. 知的財産権の出願・登録状況: 該当
無し

P32-2 術後に覚醒不良から意識不明状態に
陥り PRES (Posterior Reversible
Encephalopathy Syndrome) を疑われた
症例

田中満里恵 荻野祐一 齋藤繁
日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部 第
52 回合同学術集会 2012 年 9 月 22 日(土)
軽井沢プリンスホテル

痛み外来における線維筋痛症迅速検出票:

FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening
Tool) の有用性と限界

演者: 荻野祐一 日本臨床麻酔学会第 32
回大会 2012 年 11 月 1 日-3 日

ビッグパレットふくしま/郡山市民文化セ
ンター シンポジウム 8 痛みの医療におけ
る質問票を用いた評価法の有用性と限界 11
月 2 日 座長: 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)

P1-34-5 脱水状態が痛みに与える影響と補
水効果— fMRI 脳研究

荻野祐一 中村浩司 折原雅紀 渋谷綾子
齋藤繁 (群馬大学医学部附属病院麻酔科蘇

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

MRS、VBM を用いた脳機能画像による慢性の痛みの評価に関する研究

研究分担者 福井 聖 滋賀医科大学・医学部・麻酔科学講座 講師

研究要旨

慢性疼痛患者で心理療法を必要とした75%の患者で、¹H-MRS で、前帯状回で NAA 濃度の低下を認めた。心理療法を必要とした慢性疼痛患者では、VBM で痛みに伴う情動、認知に関連する領域、ドーパミン鎮痛系抑性系に関連する領域で灰白質密度の低下を認めた。¹H-MRS,VBM は、慢性疼痛患者の非侵襲的かつ客観的な評価手段、治療法選択の指標になりえる可能性が示唆された。

A. 研究目的

MRS,VBM の脳機能画像を用いた評価法を、慢性疼痛の客観的画像診断法、評価システムの一つとして確立することを目的とする。

B. 研究方法

① ¹H-MRS (核磁気共鳴スペクトロスコピー) の対象は慢性疼痛患者 85 人(117 歳～83 歳,女性 41 人,男性 44 人; CRPS; 20, 神経障害性疼痛;20, 慢性腰痛;12,他)とした。¹H-MRS は 1.5TMRI 装置を用いて、左右の前帯状回、前頭前野領域で、LC model による解析で NAA(N-アスパラギン産) 濃度を測定し、健常群と比較した。

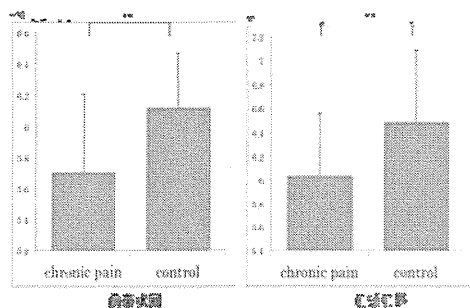
② VBM(Voxel-based morphometry)の対象は慢性疼痛患者 24 人(35 歳～75 歳,女性 16 人,男性 8 ; 慢性腰痛 13,複合性局所疼痛症候群(CRPS)5,頸部痛 2,線維筋痛症 1,糖尿病性神経障害性痛 1,帯状疱疹後神経痛 1,慢性頭痛 1)とした。VBM は 3T MRI 装置で、SPM8 を用いて DARTEL 法による解

析を行い、各年代 89 人～118 人の健常人で得られた正常値と比較した。¹H-MRS,VBM は滋賀医大倫理委員会の承諾、患者同意のもと施行した。

C. 研究結果

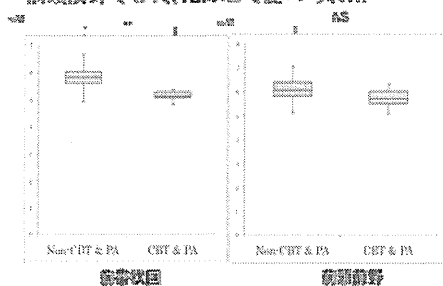
① NAA 濃度は健常人では、前帯状回、前頭前野とも年齢との相関は認めなかった。NAA 濃度は慢性疼痛患者で 2 領域とも右、左罹患群で有意差はなく、NAA 濃度と罹患期間、痛みの強さ (NRS) との相関は認めなかった。左右平均 NAA 濃度は慢性疼痛患者では前帯状回、前頭前野とも健常群と比較して有意に低下していた。各疾患群とも 2 領域とも健常群と比較し有意に低下していた。

左右半球NAA濃度は慢性疼痛患者では前帯状回、前頭前野とも健常群と比較して有意に

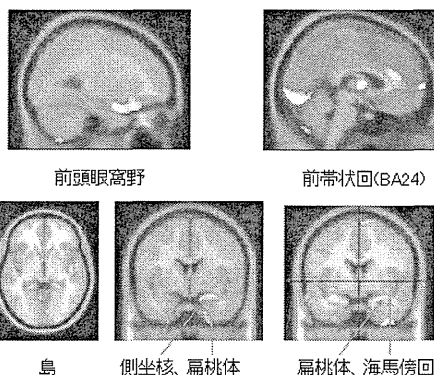


神経障害性疼痛群では、慢性腰痛群と比較して、有意に低下していた。また、心理療法を必要とした患者では、NAA 濃度の低下が前帯状回 18 人 (75%)、前頭前野 3 人 (12.5%) で認められた。

心理療法を必要とした患者では、NAA 濃度の低下が前帯状回で 18 人 (75%) で、前頭前野で 3 人 (12.5%) で認められた。



② 慢性疼痛患者 24 人中、心理療法を必要とした患者 11 人で、疾患別では慢性腰痛では 8/13 人で、慢性頸部痛は 2/2 人で、線維筋痛症では 1/1 人で、扁桃体(Amygdala)、島、海馬傍回、吻側前帯状回(BA32)など痛みの情動に関連する領域、眼窩前頭皮質、側坐核(Nac)などドーパミン鎮痛抑性系に関連する領域、前帯状回(BA24)など痛みの認知に関連する領域で灰白質密度の低下が認められた。



D. 考察

① $^1\text{H-MRS}$ で前帯状回で NAA 濃度低下を認める慢性疼痛患者では、神経ブロック、薬物療法など身体的アプローチのみよる症状の改善は困難で、破局化思考などに対する認知行動療法などの心理的なアプローチが重要なカギをにぎると考えられる。難治性慢性痛患者では前帯状回などの認知、情動に関連する部位で、機能的変化が生じて、痛みに伴う不快情動の処理に破綻をきたした結果、自発的痛みを引き起こしていると推察された。

② VBM で、痛みに伴う情動、認知に関連する領域、疼痛抑性系で灰白質密度の低下が認める慢性疼痛患者では、身体的アプローチによる症状の改善は困難で、認知行動療法をはじめとする心理的なアプローチが重要になると考えられた。このような慢性痛患者は痛みに伴う不快情動の処理に破綻をきたした結果、自発的疼痛を引き起こしている病態、中枢性鎮痛機構がうまく働いていない状態であると推察された。

E. 結論

$^1\text{H-MRS}$ は、前帯状回で NAA 濃度を測定することで、VBM は形態学的に痛み関連部位の委縮の有無を測定することで、痛みを客観的に評価する非侵襲的な評価手段

の一つとして、慢性痛患者の治療法選択の指標に応用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

2. 学会発表

①福井 聖、岩下成人、新田一仁、他：核磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) を用いた慢性疼痛患者の局所脳機能評価. 第 34 回日本疼痛学会2012.07.

②福井 聖、岩下成人、新田一仁、他：Voxel-based morphometry を用いた慢性腰痛患者の局所脳機能評価の試み. 第 34 回日本疼痛学会2012.07.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得、2. 実用新案登録、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」

痛みの程度の評価

研究分担者 川口 浩 (1), 竹林 庸雄 (2), 大鳥精司 (3)

1 東京大学医学部整形外科学教室

2 札幌医科大学医学部整形外科学教室

3 千葉大学大学院医学研究院整形外科学

研究要旨

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。本研究では, 腰痛患者から得られた pain Vision の値と腰痛患者のNRS, 簡易版MPQの相関しており, pain Vision の有用性が示された。

A. 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臨床上最も有用な評価法を決定することである。

B. 研究方法

研究①

腰椎疾患患者89名を対象とした。内訳は椎間板性腰痛, 椎間板ヘルニア, 脊柱管狭窄

であり, 症状の内, 腰痛のみを評価した。

評価項目は, NRS, McGill Pain Questionnaire (MPQ), Pain Vision による痛み度の3項目を4週間の間隔をおいて2回測定を行った。痛み度は患者の前腕に電極をあて, 痛み対応電流 (電流の刺激が患者の腰痛と同等になる電流値) と最小感知電流から自動的に計算した。2回の各スコアの相関と, 2回における各スコアの変化量の相関を統計学的に検討した。

研究②

対象は下肢症状を有する腰部疾患患者39名 (男性19名, 女性20名, 平均年齢 60.7 ± 13.8 歳) とした。症状持続期間は 15.8 ± 18.8 ヶ月であり, 39名中31名が3ヶ月以上症状を保有していた。そ

これらの患者に対し、Pain Vision により算出した痛み度 (Pain Degree : 以下 PD)、NRS、SLR を測定し、腰部疾患の特異的 QOL 尺度である Roland-Morris Disability Questionnaire (以下 RDQ) を調査した。

Pain Vision の測定では、はじめに電極を前腕内側に装着し、最小感知電流値を得た。次いで、対象者が感じている痛みと電気刺激の平衡を感知した値から、痛み対応電流値を得た。これらの値から、(痛み対応電流 - 最小感知電流) / 最小感知電流の式に当てはめ PD を算出した。解析は、各測定項目と RDQ の関係を Pearson の相関係数にて検討した。さらに RDQ を目的変数とし、年齢、症状持続期間、PD、NRS、SLR を説明変数としたステップワイズ重回帰分析にて解析した。有意水準は 5%未満とした。

【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は当院の倫理委員会の承認を得た後に実施した。対象者には口頭にて本研究の十分な説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

結果①

1, 2 回目とも、最も強い相関を示したのは、NRS と MPQ であり、腰痛の評価に用いる妥当性が示された (Spearman:0.60, $p < 0.0001$)。Pain Vision による痛み度と NRS, MPQ との相関も同様に有意差をもって示された (Spearman:0.30, $p < 0.02$)。1, 2 回目の NRS の変化率と痛み度の変化率の相関, MPQ の変化率と痛み度の変化率の相関も有意差をもって示された

(Spearman:0.40, $p < 0.01$)。

結果②

各項目の平均値は PD が 241.0 ± 261.9 、NRS が 5.5 ± 2.5 、SLR が $62.6 \pm 18.2^\circ$ 、RDQ が 5.6 ± 5.1 であった。RDQ との相関係数は PD ($r = 0.403$)、NRS ($r = 0.364$) でありそれぞれ有意な相関 ($p < 0.05$) を認めた。さらに、RDQ と SLR の相関係数は $r = -0.499$ ($p < 0.01$) と高い相関を認めた。重回帰分析の結果、RDQ に影響を与える因子として SLR と PD が抽出された ($R^2 = 0.395$)。RDQ への寄与の大きさを示す標準偏回帰係数は、SLR で $\beta = -0.483$ ($p < 0.01$)、PD で $\beta = 0.383$ ($p < 0.01$) であった。

D. 考察

腰痛、神経根性疼痛はもともと客観的評価、数値化が困難とされている。今回、Pain Vision を用いて腰痛、神経根性疼痛を評価した結果、主観的評価法である、NRS と MPQ のスコアや経時的な変化率と関連した。以上のことから、Pain Vision は腰痛、神経根性疼痛に対する、再現性のある、客観的評価法として、使用できる可能性が示唆された。

E. 結論

Pain Vision は腰痛、神経根性下肢痛の評価に有用である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 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.* 2012, 41: 163-72.
- ② Nagoya S, Wada T, Kawaguchi S, Kaya M, Takebayashi T, Yamashita T. Functional results of reconstructive hip arthrodesis for periacetabular malignant tumor. *Eur Orthop Traumatol* 2012, 3: 121-125.
- ③ Iwase T, Takebayashi T, Tanimoto K, Terashima Y, Miyakawa T, Kobayashi T, Tohse N, Yamashita T. Sympathectomy Attenuates the excitability of dorsal root ganglion neurons and pain-related behavior in a lumbar radiculopathy model. *Bone and Joint Research* 2012, 1: 198-204.
- ④ Takebayashi T, Takashima H, Yoshimoto M, Terashima Y, Tsuda H, Ida K, Yamashita T. Analysis of degenerative discs in lumbar spondylolisthesis using MRI T2 mapping. *Open J Radiology* 2012, 2: 77-80.
- ⑤ Takebayashi T, Yoshimoto M, Ida K, Terashima Y, Yamashita T. Minimum invasive posterior decompression for cervical spondylotic amyotrophy *J Orthop Sci* 1DOI 0.1007/s00776-012-0330-9
- ⑥ Hirano A, Takebayashi T, Yoshimoto M, Ida K, Nakano K, Yamashita T. Characteristics of clinical and imaging findings in adolescent lumbar spondylolysis associated with sports activities. *J Spine* 1: 124, 2012
2. 学会発表
- ① Furusawa S, Hashikawa T, Terakado A, Orita S, Takahashi K, Ohtori S. PAINVISION APPARATUS IS EFFECTIVE FOR ASSESSING LEG PAIN AND NUMBNESS ORIGINATED FROM LUMBAR DISEASE. 平成 25 年度国際腰椎学会
- ② Ohtori S, Kawaguchi H, Takebayashi T, Takahashi K, Konno S. PAINVISION APPARATUS IS EFFECTIVE FOR ASSESSING LOW BACK PAIN. 平成 25 年度国際腰椎学会
- ③ 大鳥精司, 折田純久, 川口 浩, 竹林庸雄, 高橋和久, 紺野慎一 痛覚定量装置 Pain Vision を用いた腰痛評価の妥当性について. 平成 25 年度日本整形外科学会総会
- ④ 大鳥精司, 折田純久, 川口 浩, 竹林庸雄, 高橋和久, 紺野慎一 痛覚定量装置 Pain Vision を用いた腰痛評価の妥当性について. 平成 25 年度日本脊髄脊椎病学会
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし.

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

難治性の慢性疼痛には様々な因子が関与しているが末梢の痛覚入力の高感度から大脳皮質の機能としての精神医学的、心理学的評価まで幅広く考慮する必要がある。本分担研究では、慢性疼痛患者が抱える精神障害と心理学的要因を整理し、治療のストラテジーを構築すること、また痛覚のみならず他の感覚モダリティ検査を臨床評価につなげることを目的としている。まず当痛みセンターを受診し、カンファレンスで精神科医に紹介されることになった慢性疼痛患者を精神医学的に評価した。その結果、気分障害、身体表現性障害をはじめ様々な精神障害が関与しており、破局化思考のスケールスコアは高得点であった。また、慢性疼痛患者では感覚過敏性が示唆されており、これらの患者に応用可能な聴覚刺激パラダイム、及び痛覚刺激による Somatotopy の再現性について誘発脳磁図を用いて検討した。

A. 研究目的

慢性疼痛の背景にある精神障害と心理的な特性を捉えることは、適切な治療に結びつけるために重要である。これまで心理的な要因については数多くの研究がなされてきたが、痛みを主訴とする患者群において、精神障害がどの程度影響しているのかという視点からの検討は少ない。また、本研究班では、慢性疼痛の病態を明らかにするという目的があり、生理学的な指標などある程度客観性をもった方法論を開発することが必要不可欠であろう。我々は痛覚線維特異的の刺激電極による誘発脳磁場、誘発電位についてこれまで調べてきたが、他の研究者により慢性疼痛患者においては他の感覚モダリティについても過敏性を獲得している可能性が示唆されている。今回は臨床場面でも実施しやすい聴覚刺激を用いて刺激後 50ms 付近に出現する

P50 の生理学的特性を研究し、今後の臨床評価につなげることを考えた。また痛覚刺激電極を用いて、大脳皮質 SI 領域に Somatotopy が存在するかどうかを多数の身体部位を刺激することによって調べた。

B. 研究方法

まず平成 24 年 6 月から 12 月まで当痛みセンターを受診した患者のうち、初診時カンファレンスにて精神科医の介入が必要であると判断された患者を精神医学的に評価した。評価項目としては①ICD-10 や DSM-IV-TR を用いた操作的診断基準が適応される精神障害の有無、② HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) の不安尺度、抑うつ尺度のスコア、③ PCS (Pain Catastrophizing Scale) のスコアを用いた。

次に生理学的指標の探索について述べる。聴覚刺激としてクリック音連発による変化関連応答について P50 を用いて評価した。刺激は 1ms、70dB のクリック音で刺激感覚は 10ms (すなわち 100Hz) で 1000ms 刺激した。

刺激開始後 400ms 後に一つのクリック音のみ 10dB 増加または 10dB 低下させて変化させないコントロールと比較した。また、痛覚刺激として、表皮内刺激電極を顔面、首など 9 か所に貼付し、選択的痛覚 A δ 刺激を行った。聴覚、痛覚刺激実験ともに記録は MEG (Magnetoencephalography)、信号源推定には BESA (Brain Electricity Source Analysis) を用いた。

C. D. 結果・考察

精神科医が診察した 47 名中のデータがそろった 42 名について検討した。診断名としては (ここでは ICD-10 による記述とする)、精神医学的診断基準を満たしたものは 42 名中 33 名で 78.8%であった。診断名が多かったものは 8 名の気分障害 (大うつ病) であり、続いて 3 名の双極性障害、適応障害、身体表現性障害、不安障害、発達障害であった。それ以外にも、精神作用物質使用による障害 (アルコール症)、妄想性障害、強迫性障害なども見られた。HADS の不安尺度、抑うつ尺度の平均は 8.9、10.7 であり合計すると不安障害、大うつ病のスクリーニングで用いられるカットオフ値 11 点をはるかに上回った。こ

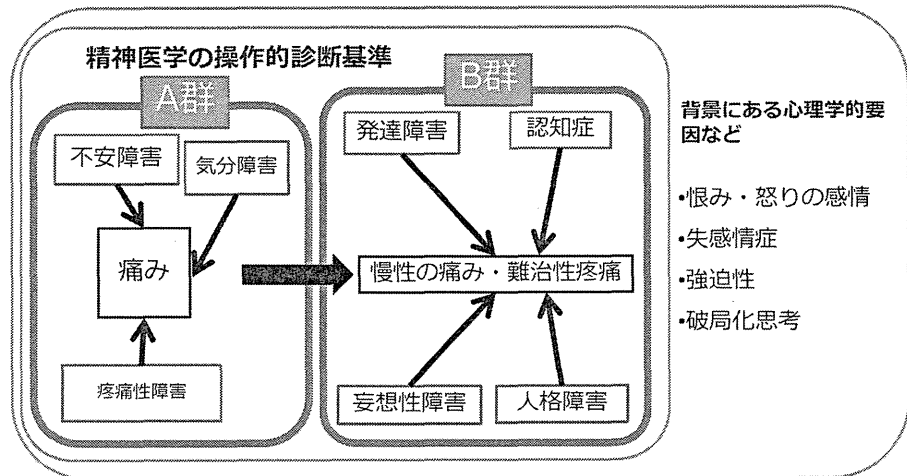


図 痛みと、その慢性化・難治化に影響しうる精神障害群と、障害特異的ではなく背景に存在すると思われる心理学的要素の関係 (仮説)

の結果は診断名として気分障害、不安障害が多いことに引っ張られたためであると考えられる。また、PCS のスコア平均値は 34.0 であった。基準値は設定されていないものの、日本語版の信頼性を確認した論文で学生対象のスコアは 21.4 点とされており、今回の対象者は高得点であると言える。PCS は痛みに対する認知の偏りを反映しているものと考えられ、恐らく疾患特異的ではない。どのような障害においても影響しうる要因として別に考慮する必要があると思われる。記述的な検討ではあるが、臨床的には痛み直接影响到しうる精神障害群 (A 群) と慢性化、難治化に影響する精神障害群 (B 群) に分けることが臨床上有益であると考えている (図を参考)。しかし、実証的なものではなく、今後より症例数を蓄積し詳細に分析することが重要である。

次に、MEG による結果であるが、クリック音連発途中で 1 クリック音の音圧変化により明瞭な 50ms 付近の反応が観察された。これは P50m と呼ばれる反応であり、これまでの基礎研究からはノルアドレナリン神経機能の影響を強く受けると考えられている。慢性疼痛への応用として、前年度に報告したセロ

トニン神経活動と関連する変化関連 N1 (100ms 付近の反応) と組み合わせによる評価が期待できる。つまり鎮痛補助薬である抗うつ薬の治療反応性を予測することにもつながり得るものと考えられる。

痛覚刺激による Somatotopy の検索では SI 領域に体性感覚と一致する Mapping が存在することが示された。痛覚に特異的であると考えるよりも体性感覚と Mapping を共有しているものと推測されるが、今後、慢性疼痛患者での検討が望まれる。

E. 結論

慢性疼痛患者の背景にある精神障害の分析と、生理学的な指標としての誘発脳磁図について研究を行った。精神障害が操作的に診断される患者は多く、慢性疼痛患者の適切な治療を行うためにも、スクリーニングが必要であると考えられた。また予備的ではあるが、安定して測定でき臨床的に行きやすい生理学的指標について、そのパラダイムを検討した。

F. 健康危惧情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuru N, Tsuruhara A, Motomura E, Tani H, **Nishihara M**, Inui K, Kakigi R. Effects of acute nicotine on auditory change-related cortical responses. *Psychopharmacology (Berl)*. 224(2): 327-35, 2012
- 2) Ohoyama K, Motomura E, Inui K, **Nishihara M**, Otsuru N, Oi M, Kakigi R, Okada M. Memory-based pre-attentive auditory N1 elicited by sound movement. *Neurosci Res*.

73(3): 248-51, 2012

- 3) **Nishihara M**. [Psychiatric issues in chronic pain]. *Brain Nerve*. 64(11): 1323-9, 2012

Inui K, Tsuruhara A, Kodaira M, Motomura E, Tani H, **Nishihara M**, Keceli S, Kakigi R. Prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. *BMC Neurosci*. 13: 135, 2012

- 4) Arai Y C, **Nishihara M**, Kobayashi K, Kanazawa T, Hayashi N, Tohyama Y, Nishida K, Arakawa M, Suzuki C, Kinoshita A, Kondo M, Matsubara S, Yokoe N, Hayashi R, Ohta A, Sato J, Ushida T. Neurolytic celiac plexus block reduces occurrence and duration of terminal delirium in patients with pancreatic cancer. *J Anesth*. 2012

- 5) **西原真理**. 痛みの感受性と個人差は私たちに何を語ってくれるのか? 心の機能との関係について. *臨床麻酔*. 36(4): 587-593, 2012

- 6) **西原真理**. 【運動器の慢性疼痛-治療戦略】 運動器慢性疼痛の基礎知識 心理学的背景. *整形外科*. 63(8): 731-735, 2012

- 7) **西原真理**. IIIくすりで痛みをコントロールする 13 抗不安薬はどのように使用すればよいですか?. 運動器の痛みをとる・やわらげる現場で使えるペインコントロール. 2012

- 8) **西原真理**. 身体化障害、疼痛性障害、心気症. *今日の治療指針*. 887-888, 2013

- 9) 水谷みゆき, 鈴木千春, 大道裕介, 櫻井博紀, 森元温子, **西原真理**, 牛田亨宏, 新井健一, 佐藤純. 痛みセンターにおける慢性痛に対する心理療法の適用と有効性. *PAIN RESEARCH*. 27(3): 175-188, 2012

2. 学会発表

- 1) Nishihara M. Change-related and Off response of P50M. SfN's annual meeting. 2012. Oct. 13 -17
- 2) 牧野泉, 新井健一, 松原貴子, 林和寛, 西原真理, 牛田享宏. 加味逍遙散が有効であった歯痛・口腔痛の4 症例. 第25回日本疼痛漢方研究会学術集会. 2012. 8. 4
- 3) 西原真理. 精神医学からみた痛み. 生理学研究所 研究会「痛み研究の新たな展開」. 2012. 12. 13-14
- 4) 西原真理. 心と痛みの関係. 体の痛みに関する国際シンポジウム どうしたら痛みの苦しみから逃れられるか. 2013. 1. 20

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
—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

昨年度の結果をもとに慢性疼痛の多面的評価システム中の心理的因子の評価と QOL の評価に関する質問票の項目について検討した。心理的因子の評価には、Pain Catastrophizing Scale と BS-POP が、QOL の評価には SF-36 が適切であると考えられた。

脳機能画像による慢性疼痛の客観的評価法に関しては、MR Spectroscopy が使える可能性があるが、未だ一般的に慢性疼痛の多面的評価システムの中に脳機能画像を組み込むのは困難と判断された。しかし、今後客観的な慢性疼痛の評価のためには、痛みを認知する脳の機能画像は欠かせない。

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、担当である 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、についてどのような項目を調査票に入れるかを決定し、調査票を作成すること。

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。今年度はその内容を項目別に解析した。
- 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 を用いて腰部脊椎疾患

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 JOABPEQ の各評価項目（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。本年度はさらに BAAD(Brain Anatomical Analysis using DARTEL) を用いて VBM (voxel-based morphometry) による脳の形状変化を客観的に検出する方法も試みた。

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 ($p < 0.05$)。3因子について検討した結果、PCS 反すう（痛みに対して繰り返し考える傾向）は関節疾患 10.6 ± 4.5 、腰椎疾患 16.3 ± 1.2 であり、PCS 無力感（痛みに対する無力感の程度）は関節疾患 6.8 ± 4.0 、腰椎疾患 10.4 ± 3.0 であり、PCS 拡大視（痛み感覚の脅威性の評価）は関節疾患 5.0 ± 3.0 、腰椎疾患 5.6 ± 2.0 であった。PCS 反すうと PCS 無力感では、明らかに腰椎疾患で点数が高値であった ($p < 0.05$)。
- 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。すなわち、少なくとも術後の腰痛

VAS は、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。

- 3) 脳機能画像による評価：左側の腰痛や下肢痛を有する腰椎疾患群6名と疼痛のない対照群6例で検討した結果、両側の前頭前野と前帯状回では、2群間に有意差を認めなかった。しかし、視床においては、右側（疼痛側の反対側）で腰椎疾患群の 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 の間には有意な相関が認められた。BAAD を用いて VBM による脳の形状変化の検討を痛みのない1例と慢性の術後胸部痛を有する1例（図1）に対して行った。まだ2例のみであり解析には至っていない。

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。慢性疼痛の多面的評価システムに入れるべき項目と考えられた。さらに質問項目が少なく、妥当性評価も行われている BS-POP も慢性疼痛の多面的評価システムに入れたい評価法である。

2) QOL の評価：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。腰痛が QOL に与える影響は大きいと言える。しかし、今回用いた JOABPEQ は腰痛疾患において特異的に用いられる QOL 評価法であり、慢性疼痛全般には用いることはできない。慢性疼痛の多面的評価システムには、既に一般的に用いられている包括的 QOL 尺度である SF-36 を用いるのが望ましいと考えた。

3) 脳機能画像による評価：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。これを Journal of Orthopaedic Science に投稿し、accept された。今回新たに用いた BAAD を用いた VBM 評価は、形態的な異常の有無を評価できる方法である。脳における生化学的な変化だけでなく、形態的な異常が起きているのか否かを今後明らかにしていきたい。これらの脳機能画像は、一般的に用いられている方法とは言い難い。慢性疼痛の多面的評価システムの評価法のひとつとして入れるにはまだ時期尚早であると思われる。しかし、今後客観的な慢性疼痛の評価のためには、痛みを認知する脳の機能画像は欠かせない。さらなる研究の継続が望まれる。

E. 結論

慢性疼痛の多面的評価システム中の心理的因子の評価と QOL の評価に関する質問票の項目について検討した。心理的因子の評価には、Pain

Catastrophizing Scale と BS-POP が、QOL の評価には SF-36 が適切であると考えられた。

脳機能画像による慢性疼痛の客観的評価法に関しては、MR Spectroscopy が使える可能性があるが、未だ一般的検査ではなく慢性疼痛の多面的評価システムの中に脳機能画像を組み込むのは困難である。

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: Assessment of pain due to lumbar spine diseases using MR spectroscopy: a preliminary report. J Orthop Sci (accepted)

2. 学会発表

1) 矢吹省司、菊地臣一、大谷晃司、二階堂琢也、渡辺和之、加藤欽志、紺野慎一：脊椎脊髄疾患による痛みとしびれの評価. 第 85 回日本整形外科学会学術総会、2012 年 5 月 17 日～20 日、京都（シンポジウム）

2) 矢吹省司、菊地臣一、紺野慎一：頸椎症性脊髄症における脊髄障害性疼痛症候群. 第 47 回日本脊髄障害医学会、2012 年 7 月 20 日 - 21 日、熊本市

3) 矢吹省司、菅野伸樹、菊地臣一、紺野慎一：頸椎症性脊髄症におけ

る脊髄障害性疼痛症候群. 第 61
回東日本整形災害外科学会、2012
年 9 月 21 日- 22 日、高崎市

- 4) 矢吹省司:慢性腰痛の病態と治療,
第 61 回東日本整形災害外科学会、
2012 年 9 月 21 日- 22 日、高崎
市 (シンポジウム)
- 5) 矢吹省司、菊地臣一、紺野慎一:
頰椎症性脊髄症における脊髄障
害性疼痛症候群. 第 47 回日本脊

髄障害医学会、2012 年 10 月 25
日- 26 日、静岡市

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

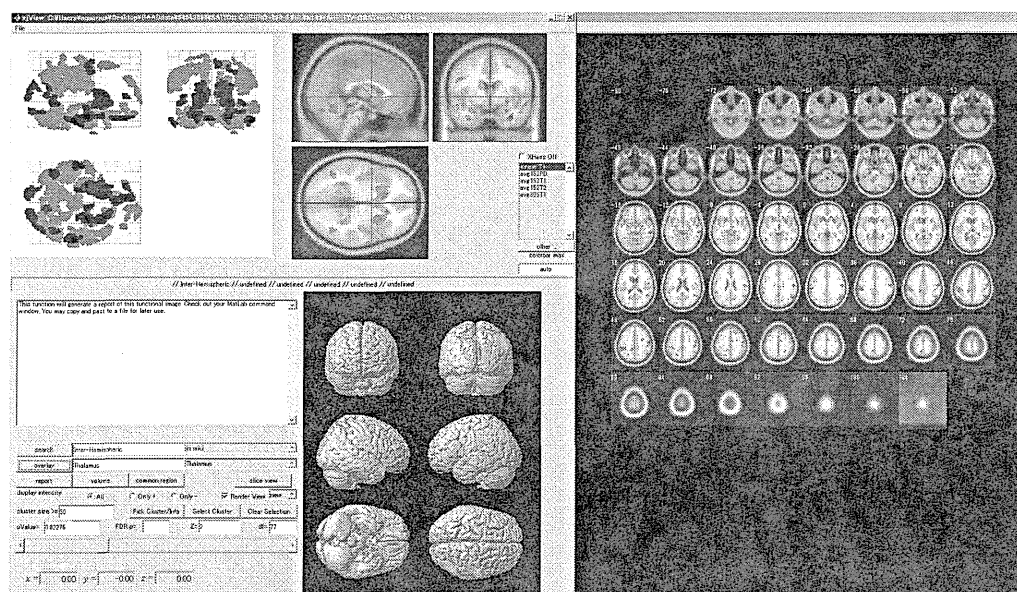


図1 BAAD を用いた VBM によって脳の形態を評価した 1 例

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

腰部脊柱管狭窄症に対する理学療法有効例の多面的評価法を用いた検討に対する研究

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、身体、心理的因子を含めた多面的評価法を用い、理学療法が有効な腰部脊柱管狭窄症患者の特徴を明確にすることである。週1回、6週間の理学療法を行い、評価法は、ZCQ (Zurich Claudication Questionnaire)、VAS (visual analog scale)、JOABPEQ (Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire)、PCS (Pain Catastrophizing Scale)、PASS-20 (Pain Anxiety Symptoms Scale-20)、HADS (Hospital And Depression Scale)、SRQ-D (Self-Rating Questionnaire For Depression)、MRI、Biodexを用いた。有効群では治療前のSRQ-Dが無効群に比べ有意に低く、その他の治療前の項目に差はなかった。したがって、仮面うつのような低い症例では理学療法の効果が期待できる。

A. 研究目的

身体、心理的因子を含めた多面的評価法を用い、理学療法が有効な腰部脊柱管狭窄症患者の特徴を明確にする。

本研究は、和歌山県立医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した。また、すべての被験者に参加の同意を文章により得た。

B. 研究方法

腰部脊柱管狭窄症患者を対象に週1回、6週間の理学療法を行った。評価法は、ZCQ (Zurich Claudication Questionnaire)、VAS (visual analog scale)、JOABPEQ (Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire)、PCS (Pain Catastrophizing Scale)、PASS-20 (Pain Anxiety Symptoms Scale-20)、HADS (Hospital And Depression Scale)、SRQ-D (Self-Rating Questionnaire For Depression)、MRI、Biodexを用いた。治療後のZCQ満足度により有効群と無効群に分け、比較検討した。

C. 研究成果

治療前のSRQ-Dが有効群で有意に低く、年齢、性別、発症期間、MRI重症度、その他の治療前の評価項目に有意差は認められなかった。

D. 考察

腰部脊柱管狭窄症患者に対する手術療法では、術前のうつ状態が術後の治療成績に悪影響を及ぼすことが報告されている。本研究結果により、理学療法においてもうつが悪影響を及ぼしていることがわかった。

また、本研究では、抑うつ (HADS) と仮面うつ (SRQ-D) の2種類のうつの評価を行ったが、抑うつは各群正常範囲であっ

たが、仮面うつは、無効群では正常範囲を超えていた。したがって、抑うつだけでなく、仮面うつの評価も必要であると考える。

E. 結論

治療前の痛みや身体機能などの重症度よりも仮面うつ程度が低い症例では理学療法の効果期待できる。

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) 峯玉賢和、三宅隆広、森木貴司、左近奈菜、木下康正、門阪泰憲、松岡淑子、中尾慎一、福井大輔、川上守. 腰部脊柱管狭窄症に対する理学療法有効例の多面的評価を用いた検討. 第20回日本腰痛学会, 2012.

11. 神戸

2) 峯玉賢和、三宅隆広、森木貴司、左近奈菜、木下康正、門阪泰憲、松岡淑子、中尾慎一、福井大輔、川上守. 腰部脊柱管狭窄症による間欠跛行に対する理学療法の有効性- 多面的評価を用いた検討. 第5回日本運動器疼痛学会, 2012. 11. 東京

3) 峯玉賢和、三宅隆広、森木貴司、左近奈菜、木下康正、門阪泰憲、松岡淑子、中尾慎一、福井大輔、川上守. 腰部脊柱管狭窄症による間欠跛行に対する理学療法の多面的評価を用いた検討. 第42回日本脊椎脊髄病学会, 2013. 4. 沖縄 (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

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に関する研究

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

慢性疼痛は侵害受容性疼痛, 神経障害性疼痛, 非器質性疼痛によるものに分類さる。変形性膝関節症は侵害受容性疼痛により疼痛を生じる代表的疾患であり, 侵害受容性疼痛の病態を把握するために変形性膝関節症患者の疼痛に関連する脳活動部位を明らかにすることとした。方法は機能的脳磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて, 表皮内刺激電極によりA δ 繊維を介する疼痛を誘発し, 疼痛関連脳活動部位を調査した。対象は変形性膝関節症患者12人, 健常者11人で, 変形性膝関節症患者および健常者共にペインマトリックスにおいて, 二次体性感覚野及び前頭前野の有意な活動を認め。特に変形性膝関節症患者では前頭前野背外側部の活動を有意に認め, 患者立脚型アンケートにおける, 疼痛の評価と心の健康における得点と有意な相関を認めていた。前頭前野背外側部の活動は疼痛を抑制に関与している部位として知られているが, 変形性膝関節症により疼痛を強く認め, 疼痛による不安感が強い者ほど強く活動し, 変形性膝関節症患者は, 疼痛を有害なものとして認識し前頭前野背外側部の活動が増強している可能性が示唆された。

A. 研究目的

変形性膝関節症は我が国において有病率非常に高く, 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。

背景・意義

変形性膝関節症は慢性疼痛の原因となる代表的な関節疾患であり, その有病率は高く, 全国で3,000万人以上と推定されている。変形性膝関節症は高齢者の生活の質を著しく低下させるとともに, 健康寿命を短縮させる。進行した変形性関節症に対しては自家組織の温存は困難であり, 人工関節置換術を施行するほか有効な手術法はない。人工関節のほとんどは海外からの輸入製品であり非常に高価(1関節80万円以上)であり, 医療費増加の一因となっている。その解決のためには変形性膝関節症を早期に的確に診断し, 変形性膝関節症の主症状である疼痛を管理し, 人工関節置換術を回避する新しい治療体系を確立することが急