

Fig. 2.

Figure Legends.

Fig. 1. Axial and sagittal MRI scans showing the location of the spectroscopic voxel in the prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. ¹H-MRS spectra from the anterior cingulated cortex of a chronic pain patient.

ROIs in the ACC were selected on T1-weighted images. MR spectra obtained in each

region were analyzed using the LC model. NAA, N-acetyl-aspartate; Cr, creatine and phosphocreatine; Cho, choline--containing compounds. Chemical shifts are indicated in parts per million (ppm).

Fig. 2. A: Concentration of NAA in the ACC in chronic pain patients and control group.

B: The mean NAA concentration of the ACC in chronic pain patients who required a cognitive behavioural therapy performed by a psychologist and controls.

In chronic pain patients (N=85) the mean NAA concentration (5.70 ± 0.50) in the ACC was significantly lower in the patient than in the control group (6.12 ± 0.35) (A).

The mean NAA concentration (5.16 ± 0.24) of the ACC in chronic pain patients who required CBT performed by psychiatrist (N=24) was significantly lower than the NAA concentration (5.88 ± 0.44) in patients not needing CBT (N=61).



特集 ■ 痛みの神経学——末梢神経から脳まで

精神医学からみた慢性の痛み

Psychiatric Issues in Chronic Pain

西原 真理*

Makoto Nishihara*

Abstract

Pain is a common reason for seeking health care and chronic pain is a common comorbidity in psychiatric disorders. In clinical practice, we encounter many patients with chronic pain; however, before initiating pain treatment, we should conduct detailed analysis of psychiatric symptoms, such as perception, memory, thought and mood disturbances or behavioral problems. We should also determine the frequency of occurrence of mental disorders in patients with pain, especially those with chronic pain, such as in mood, anxiety, pain, personality, and developmental disorders, and dementia.

Current understanding of the intricate relationship between chronic pain and psychiatric issues not only provides opportunities for designing appropriate treatment but also raises good and new questions for future pain research.

Key words : chronic pain, comorbidity, psychiatric diagnosis, psychiatric symptomatology, mental disorders

はじめに

痛みを感じるという現象は、一見単純に見えるが、実は相当に複雑な神経情報処理システムに基づいていることがわかってきており、他の感覚モダリティとは相当異なっている。例えば痛みの「中枢」が存在するかどうかという重要な問題についても、その解答はまだ明らかな形では得られていないこと（pain matrix の考え方も最近変化を遂げつつある¹⁾）や情動との関連についても（パラレルな情報処理とシリアルな情報処理との関係性など）不明な点が多いことに注意が必要である。しかし、痛みの本体は本特集のテーマである末梢から脳までを総動員した、さらには自律神経反応などその先に含まれてくる出力系までによって表現されるものであることに間違いはないものと思われる。また、そこに痛みの慢性化が加わってくると、精神機能などの影響があり、もう一段問題は複雑になる。

そこで、本小論では痛みの情報処理における最も高次な過程であると思われる精神機能との関わりについて、

慢性化した痛みの精神医学的問題を特に症候学的、診断学的視点から述べてみたい。

I. 慢性の痛みとは何か——精神医学的な問題

慢性の痛みは、患者が診療を求める最も一般的な症状の1つであり、総合的な治療が必要である。しかし、その定義は難しく、痛みが慢性化した状態を指す術語で一般的に用いられるものとしては慢性痛、慢性疼痛などがあり、やや混乱しているのが現状である。さらにこれまで、歴史的には慢性疼痛という用語が心因性疼痛と同義に扱われていた時期もあり、誤解を避ける必要がある。

そもそも心因性疼痛という表現は、精神医学的には現在使用されていない。心因性疼痛とは心理的なストレスによって痛みが生じ、それが持続するといった意味合いで使われているものと思われるが、ストレスに対する反応性には著しい個人差が当然あり、個々の遺伝的脆弱性²⁾、コーピング機能にも直接影響されている。この点に注意しなければ、われわれは神経回路を基盤とした慢性の痛みを考えることが困難となり、果ては治療にも悪

* 愛知医科大学学際的痛みセンター [〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1] Multidisciplinary Pain Center, School of Medicine, Aichi Medical University, 21 Yazako-Karimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan

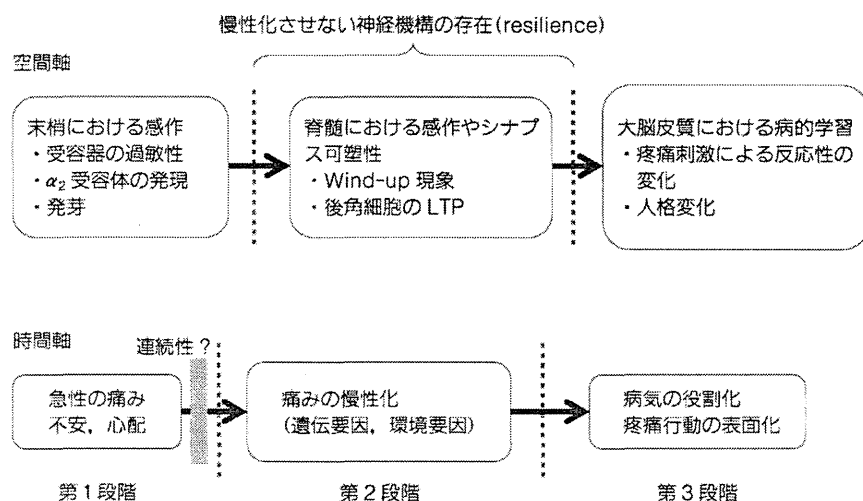


Fig. 1 痛みの慢性化に影響する因子

影響を及ぼしかねない。このため、今回は「慢性の痛み」という表現に統一して表記することにする。

また、慢性化に影響する因子については時間軸と神経回路の空間軸の両面から捉える必要があると思われる (Fig. 1)。元来、生体内には警告シグナルとしての意味を失うはずの痛みの慢性化に対して、それを防ぎ、痛みが続かないようにするための神経メカニズムが多層的に用意されているものと考えられる。それでも慢性化してしまうのは、それらの調節機能が順に破綻してくるからにはほかならない。例えば時間軸では、急性の痛みから慢性に至る心理モデルとして Gatchel らが 3 段階のステップを提唱した。第 1 段階は痛みに対する不安や心配など通常の情緒的な反応、第 2 段階は学習性無力状態、怒り、身体化などの行動的また心理的反応で、元の人格水準や社会的環境に影響されるもの (素因-ストレスモデル)、そして第 3 段階は慢性化の本質である「病気としての役割」に至るものである。急性から慢性への連続性については疑問が残るが、多軸で慢性化を捉える試みとして評価できるであろう³⁾。

II. 精神症候学的にみた慢性の痛み

先に述べたように、慢性の痛みを正確に治療するためには精神医学的な診断を行うことが必要になってくる。しかしながら、痛みを有する患者の診療を行っていると、精神症状と関連する事柄は実に幅が広いことに気づかされる。精神障害の診断の前に、慢性の痛みと精神症状・症候学について列挙してみる。

一般的に精神症候学では、意識を土台として、知能、

知覚、思考、記憶、気分、意志・意欲、行動などを分類しその異常を捉えることが基本となっている。この中で痛みと関係が深い症候について、その意味を考えてみたい。

1. 知覚障害と痛み

感覚器に与えられた刺激に対する反応として、比較的単純なものを感覚 (sensation)、またそれに過去の記憶や情動などの判断が加わったものを知覚 (perception) と呼び、この障害には錯覚の一部であるパレイドリアや幻覚などが含まれる。痛みはまさに知覚そのものであり、慢性の痛みは知覚の異常と捉えられる側面を有している。例えば、痛みに対して過敏になるという変化が末梢ではなく脳内で起こった場合には、紛れもない知覚障害ということになる。

また、幻覚は古典的に対象がない知覚と考えられているが、痛みは主観的でありそもそも対象が明確ではないことが多く、体験そのものを共有することができない。幻聴であれば、その対象を探ることが可能であるが、痛みが幻かどうかの判定は困難である。慢性の痛みを有する患者の中には、体感幻覚様の訴えが含まれていることもあり、一般的に用いられることのない幻痛という解釈もあり得る。しかしながら、ここで特に強調したいことは、幻覚はあくまでも気のせいなどというのではなく、脳科学的にも大脳皮質反応として存在するものであるということである。さらにいうと、患者本人にとって苦痛や生活障害を伴うものであり、れっきとした治療対象であることにも常に意識が必要である。

2. 記憶と痛み

記憶は記録、保持、追想、再認という一連の精神作用によって成立するが、痛みの慢性化には、ある種記憶の異常性が関与しているのではないだろうか。特に感覚記憶は刺激が加えられると生理学的に短時間で素早く成立するが、通常消去される。このような反応が持続することと痛みの慢性化にはつながりがあると考えられる。例えば、線維筋痛症患者では痛覚刺激連発による大脳皮質反応であるレーザー誘発電位 (leser-evoked potential: LEP) の慣れが起きにくいことが報告されており、感覚記憶障害が病態の一部に含まれることが示唆されている⁹⁾。一般的に記憶障害は健忘症候群のように記憶ができなくなる状態像を指すため痛みとは関連が薄いと思われるがちであるが、強い痛みが持続することは過覚醒を生み出し、記憶の病的亢進 (例えば感覚記憶強化や保持持続) に発展すると捉えることもできる。

3. 思考障害と痛み

思考の定義は難しいが、一定の方向性を持ちながら、目的に合った概念を想起し、それを判断する過程とされている。思考障害は思路障害、思考の体験様式障害、思考内容障害に分類される。痛みと関連があるのは、抑うつ状態に伴うような思路障害としての思考制止や強迫思考また妄想などである。

強迫思考は思考の体験様式障害であるが、自分の意志とは違う形で起こる思考パターンであり、強迫性障害などでみられる。慢性の痛みでも、それを考えてもしかたがないと理解はできても、それにとらわれてしまう循環を生み出すことが多く、強迫思考と考えられる場合がある。実際に臨床現場で用いられている破局化思考スケール (pain catastrophising scale) は、痛みの慢性化や痛みの機能障害と関連が強いと考えられているが、その中には「痛みが止まってほしいということばかり考えてしまう」「痛みについて考えないようにすることはできないと思う」といった反芻という下位項目がある⁹⁾。これはまさに慢性化した痛みが強迫的な思考につながることを物語る一例といえよう。

また、妄想という概念は、間違った考えが確信され、論理的に説明をしても訂正できないことを指す。知覚異常とも結びつきやすく、妄想と幻覚の境界は曖昧であることも多い。この視点から痛みの慢性化を考えると、もちろん妄想と定義できるケースは少ないものの、妄想に近い (念慮という表現もある) 表出がなされる場合があることに気づかされる。

4. 気分・情動障害と痛み

知覚障害と並んで、痛みと関連が深い症候は気分・情動障害であろう。痛みの定義上にも情動的側面が含まれていることはよく知られているが (International Association for the Study of Pain: IASP)、痛みとは価値判断を伴った情動そのものであるという考え方すらある。気分は特定の対象を持たず一定の時間持続する感情の状態を指し、また情動とは喜怒哀楽といった状況に反応して起こる強い感情の動きを意味する。抑うつは気分、不安は情動に分類する。それとは別に恐怖ははっきりとした対象を有する場合に用い、対象が漠然としている不安とは分けるのが通例である。時間経過の点から急性の痛みは不安と、また慢性化すると抑うつと結びつけられることもあるが、慢性の痛みでも不安を呈することは多く分離できない。

動物実験では種々の痛みモデルで、不安行動が増強することが報告され、そのメカニズムについてもサイトカインの関与などが検討されている⁹⁾。しかし、逆に不安や抑うつは痛み感受性に影響するであろうか。こちらの研究はまだ多くはないが、社会的敗北モデルによる不安・抑うつ状態のラットでは侵害受容性痛覚過敏を示すことや、脊髄で神経炎症を引き起こすことなどの知見が得られてきており⁷⁾、不安状態は直接的に痛みを感じやすくさせていると考えられる。また恐怖の例として痛みに関連するものに運動恐怖がある⁸⁾。体を動かすことへのはっきりとした恐怖の存在は、不安とはやや性質が異なるものの、例えば慢性腰痛の予測因子とされている。

5. 行動障害と痛み

痛みの多次的理解の中で疼痛行動はその最外層に位置しており、行動障害として慢性の痛みを考えることは重要である。ちなみに行為 (action) は意志などにより目的を有したある運動を行うことであり、行動 (behavior) はより個体として全体的な運動表出を示すものである。

行動は身体的欲求である一次的欲求と社会的欲求の二次的欲求によって駆動されるが、疼痛行動もしかりである。特に痛みの慢性化には二次的欲求が大きく作用し、家族関係、社会環境などによって強く修飾されている。この欲求が満たされないと、不快な感情と結びつき、臨床場面でも家族関係 (特にコミュニケーションのあり方がベースになることは多い) が慢性の痛みを治療する場合に強い阻害要因になることはよく経験される。また、行動は学習によって強化されるため、慢性の痛みを理解し、治療するためにはソーシャルリファレンシング、

コーピング行動を取り扱うことが大切である⁹⁾。

III. 慢性の痛みに関連する精神障害

次に、精神障害と慢性の痛みについてであるが、関連する精神障害は実に幅広く、当痛みセンター内で慢性の痛みがあり精神科医に紹介された症例では高率に精神障害との comorbidity がみられた¹⁰⁾。

この関連する精神障害は、臨床上的の問題を考えると大きく2つに分類できると思われる。1つは痛みの慢性化に直接的に影響する精神障害であり、もう1つは直接的ではないものの慢性化と難治化を修飾する精神障害である。まず直接的に関連する精神障害であるが、気分障害、不安障害と疼痛性障害と慢性の痛みの関係について述べる。

1. 気分障害

気分障害には、大うつ病性障害、気分変調症、双極性障害などがあるが、慢性の痛みとの関連で最も重要なのは大うつ病である。DSM-IV など操作的診断基準の中には痛みの項目はないものの、臨床経過の指標とすることが多い HAM-D (Hamilton Depression Scale) などには不安による身体症状の例として頭痛が挙げられているし、また、全身の身体症状として筋肉痛の程度を評価することが含まれている。

少し古い WHO の国際的な大規模調査では、大うつ病患者のうち何らかの身体症状は 69% にみられている¹¹⁾。また、大うつ病患者の 59% には何らかの痛みがあり、痛みと関連する症状として、興味や楽しみの消失が挙げられている¹²⁾。それと同時に、慢性の痛みはうつ病の臨床経過にも大きなインパクトを与えることが知られており、強い痛みを伴うような大うつ病ではその改善率が低下し、寛解した群では痛みの程度が低いことや¹³⁾、痛みの部位が多いこと、また関節痛、痛みの長期化、鎮痛薬の使用などがうつ病の転帰を悪化させるなどの報告がある¹⁴⁾。

逆に、慢性の痛みがある場合には大うつ病の発生率はどうなるのであろうか。これについてもいくつかの報告があるが、その中の日本を含めた 17 カ国の多施設研究では、慢性の腰部痛、頸部痛を有するものとなないものを分け、CIDI (Composite International Diagnostic Interview) を用いて精神障害を評価している。これによると、大うつ病、気分変調症のオッズ比は背部痛、頸部痛の有無で 2.3 (95%信頼区間 2.1~2.5) となり、強い関連が示されている¹⁵⁾。このように慢性の痛みと大う

つ病は双方向から見て切り離せない関係にあるといえることができる。

2. 不安障害、ストレス関連障害

パニック障害などの不安障害はもともと、神経症性障害として取り扱われてきた疾患群であるが、これも慢性の痛みと直接的に関連が認められている疾患である。5,877 人を対象にした米国の大規模な研究では、慢性の痛みと最も強い関連があった精神障害はパニック障害であり、オッズ比は 4.27 (95%信頼区間 2.39~7.61) であった¹⁶⁾。さらに筋骨格系の慢性の痛みでは、不安障害とうつ病の併発例が多いこと、機能障害や QOL 低下とも関連することが示唆されている¹⁷⁾。実際、胸痛や背部痛を慢性的に訴える患者で難治性症例の中にはパニック障害が含まれていることもあり、適切な治療により改善することも経験される。

次に心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder: PTSD) であるが、これは命に危険を感じるような強いストレスに暴露された後、①再体験の繰り返し、②関連した刺激の回避、③持続した覚醒亢進状態によって特徴づけられるストレス関連障害である。現在 PTSD が存在している状態では体の痛みが強く、それによる機能障害も強いことが示されており¹⁸⁾、また交通事故による痛みの慢性化には PTSD の症状が関与していると報告もある¹⁹⁾。PTSD には社会的な問題も重なってくることもあるため、厳密な診断を行う必要があるものの、少なくとも強いストレスに対する記憶という点では、慢性の痛みと共通する因子が存在するものと想定される。

3. 疼痛性障害

痛みを主訴として、心理的な要因が痛みの発症、重症度、悪化または持続に重要な役割を果たしていると考えられる精神障害を疼痛性障害という (DSM-IV による)。疼痛性障害の生涯有病率については、Grabe ら²⁰⁾によると 12.3% とされており、気分障害などと比較しても稀な疾患ではない。

一般的にこの疾患名は慢性化した痛みを主症状として、かつ器質的な病態が明らかでない場合に用いられていることが多いように見受けられるが、実は診断基準からみると相当異なる。特に重要な点は器質的な障害の有無は問われていないことであり、また判断の材料は虚偽性障害でないことや気分障害、不安障害、精神障害ではうまく説明できないとされていることである (しかし、気分障害などの存在そのものは否定していないことにも

注目)。

つまり、疼痛性障害の診断根拠となるポジティブな所見は痛みの存在のみであり、他は除外診断を中心として成立していることに気をつけなくてはならない。さらに、この疾患概念そのものが変遷を重ねてきており、今後、「複雑な身体症状を示す障害」へと変わることが伝えられている。このように、まだ病態生理や症状に基づいて確立した概念ではなく、疼痛性障害という診断名は他の疾患による影響を十分に吟味したうえで使用するべきであり、安易に使用するべきではないと思われる。その背景となる心理学的な問題点については別の総説²¹⁾を参考にいただければ幸いである。

IV. 痛みの慢性化、難治化に影響する精神障害

特定の精神障害の中で、慢性の痛みの発生率が多いという結論には達していないが、逆に慢性の痛みや難治性の痛みを有する患者群の中では問題となる精神障害もある。言い換えると、治療に難渋する慢性の痛み患者を臨床的に観察していると、背景としてみられるような精神障害である。この例としてここでは、発達障害、パーソナリティ障害と認知症を挙げて考えてみる。

1. 発達障害

自閉症などを含む広汎性発達障害は、対人関係の特異性、コミュニケーション能力の障害、こだわりと想像力の障害という三徴によって特徴づけられる疾患群である。発達障害を有する患者では慢性の痛みがある場合、治療抵抗性を示すことが多い。しかしながら発達障害の患者に慢性の痛みが多いという明らかなエビデンスはなく、難治化の一要因と考えることができるだろう。例えば Bursch ら²²⁾は、それまで診断されなかったが慢性の痛みを契機に自閉症の診断を受けた患者のケースについて述べており、治療を考えるうえでもその重要性を問うている。

また自閉症患者は臨床で、他人に触れられることを嫌がったり²³⁾、音や光に過敏性を示すことがよく知られており、感覚情報処理システムの障害が想定されている。痛みに対しての研究では必ずしも一貫していないが、最近の報告では自閉症患者は静脈穿刺という痛み刺激に対して、心拍数の増加が大きく、静脈中 β エンドルフィン(脳内のオピオイド機能ではなくストレスホルモンであると考えられている)が増加し、自閉症の重症度と相関することが示された²⁴⁾。また治療的な側面からは、バルプロ酸を出生前に適応した自閉症動物モデルでは痛覚

過敏が生じるが、豊かな生育環境(enriched environment)で育てるとこの過敏性が減弱するというデータもある²⁵⁾。これは自閉症への適切な対応が痛みの感受性を変化させようという点で示唆的であり、早期に診断することの重要性を物語っている。

2. パーソナリティ障害

パーソナリティ障害は著しく偏った考え方や行動によって社会生活が障害されるものであり、DSM-IV では気分障害、不安障害などの一軸障害とは別の次元として二軸障害に分類されている。非特異的腰痛やその他の慢性の痛みを有する患者で二軸診断がつけられることが多いことや²⁶⁾、境界型パーソナリティ障害が多いとの報告がいくつかあり²⁷⁾、日常臨床でも治療に難渋するケースが多い。

痛覚そのものに対する反応としては、自傷行為を繰り返す境界型パーソナリティ障害患者についての研究がある。これによると、化学的に誘導された痛み刺激(カプサイシン)に対して、痛みの知覚強度は変化しないが痛みの不快感は対照群と比較して減弱しており、自傷の頻度が高いものでは機械的痛み閾値が上昇している²⁸⁾。この結果から、境界型パーソナリティ障害では侵害受容のモダリティに依存しない内因性の痛覚コントロールシステムの機能障害がベースにあると考えることが可能である。

また機能的MRIを用いた研究によると、境界型パーソナリティ障害患者は情動反応により扁桃核、島、前部帯状回が活性化するが、熱刺激を与えると、扁桃核や前部帯状回の反応が低下するといったものや²⁹⁾、痛み刺激による左背外側前頭前野の活性化が大きく、前部帯状回、扁桃核の非活性化も大きいとの実験結果が示されている³⁰⁾。これらの報告では痛みを感じにくいために自傷行為を繰り返すという文脈で論が展開されており、痛みが慢性化、難治化しやすいメカニズムについての詳細は不明である。

3. 認知症

退行期以降で慢性の痛みを訴える患者のうち、治療反応が悪い場合、経過を追っていくと認知症と診断される症例が散見される。しかし、一般的に高齢者などでは、認知機能の低下により痛みを上手く表現することができないため鎮痛薬などが処方されにくく、これが生活機能を妨げていると考えられている³¹⁾。しかし、認知症患者において、機械的圧痛の感受性を調べた研究では、非常に弱い痛み刺激に対して、認知症患者は過敏であり不快

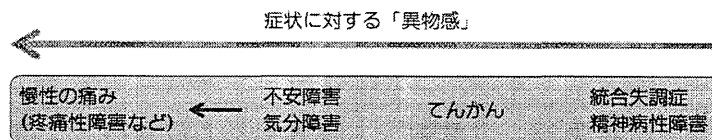


Fig. 2 異物感からみた慢性の痛みと精神障害

に感じやすいこと、また中等度の刺激に対する前部帯状回、一次・二次体性感覚野の活性化が遷延しやすいとの所見が得られている³²⁾。この結果は認知障害に基づいた痛み過敏性と捉えることも可能であり、通常の痛みに対する治療に反応が不良であることを説明する手がかりになり得る。

また、MRI、MR スペクトロスコピーを用いて高齢者の海馬と痛みを調べたものによれば、SF-36における体の痛みと海馬の体積は逆相関し、痛みの重症度と海馬 NAA/Cr も同じ傾向を示している³³⁾。海馬の神経脱落は痛みの体験に影響を及ぼすと考えられるため、高齢者で難治性の痛みを呈した場合は画像診断も考慮する必要があるだろう。

いずれにしても、認知症における痛みは、痛みが認知機能に与える影響やその逆の面を考えると、もっと重要視されるべき問題だと思われる³⁴⁾。

V. 痛みという側面から精神障害を考える

これまで、慢性の痛みに伴う精神障害をみてきたが、逆に精神障害を痛みという面から考え直すことも可能であろう。痛みという症状を考えると、本質的には不快な情動を伴うものであり、除去したいという異物感として表現されるのが通常である。しかし、疼痛性障害の場合にはその異物感（自我との違和感ともいえるであろう）が極端な形に変化しており、排除することに対して固執してしまう。逆に精神病性の障害では、その病理性から症状に対しても自我境界が不明瞭であり、痛みを異物感として捉えにくいのではないだろうか。

実際、統合失調症の患者では痛みを訴えにくく重症化することがあるが³⁵⁾、このメカニズムについては痛み閾値の上昇と痛みによって引き起こされる情動評価の異常の両方が存在しうると考えられている³⁶⁾。これらの障害の中間に位置するのが気分障害、不安障害などであり、ある程度は症状に対して適切な距離感を維持することが可能と思われるが、病状によっては異物感が強くなったり弱くなったりとシフトすることもありうる (Fig. 2)。また治療に対する姿勢も、この異物感の程度からみることができよう。ドクターショッピング

を繰り返す症例などはまさに、異物感に操作された極端な行動異常と捉えると理解しやすい。

おわりに

慢性の痛みに関わる精神医学的問題について、診断を中心に概説した。現在、痛みの研究において痛みの脳内表現は重要なテーマであるが、実は方法論的な制約が多く、残念ながら痛みの本質に迫っているとは言い難い。そこで、何がブレイクスルーになりうるかということを考えて場合、精神医学との融合も1つの手段であろう。どのような病態についても、症候学と診断学が厳密に発展しなくては研究も進まないと思われ、今回はその問題点の整理を試みた。このほかにも、抗うつ薬、抗てんかん薬の鎮痛作用など連携しながら研究を進めていきたいテーマは多く、今後の展開に期待したい。

文 献

- 1) Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A: The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 93: 111-124, 2011
- 2) 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: 587-593, 2012
- 3) Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ: Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 64: 773-786, 2002
- 4) de Tommaso M, Federici A, Santostasi R, Calabrese R, Vecchio E, et al: Laser-evoked potentials habituation in fibromyalgia. *J Pain* 12: 116-124, 2011
- 5) 松岡敏史, 坂野雄二: 痛みの認知面の評価: Pain Catastrophizing Scale 日本語版の作成と信頼性および妥当性の検討. *Jap J Psychosom Med* 47: 95-102, 2007
- 6) Norman GJ, Karelina K, Zhang N, Walton JC, Morris JS, et al: Stress and IL-1beta contribute to the development of depressive-like behavior following peripheral nerve injury. *Mol Psychiatry* 15: 404-414, 2010
- 7) Andre J, Zeau B, Pohl M, Cesselin F, Benoliel JJ, et al: Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: behavioral and biochemical studies. *J Neurosci* 25: 7896-7904, 2005
- 8) Picavet HS, Vlaeyen JW, Schouten JS: Pain catastro-

- phizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. *Am J Epidemiol* **156**: 1028-1034, 2002
- 9) 丸田俊彦: 痛みの精神医学. *臨床精神薬理* **10**: 191-196, 2007
 - 10) 西原真理: 運動器疼痛の精神・心理学的な問題. *Orthopaedics* **24**: 216-222, 2011
 - 11) Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J: An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* **341**: 1329-1335, 1999
 - 12) Aguera-Ortiz L, Failde I, Mico JA, Cervilla J, Lopez-Ibor JJ: Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *J Affect Disord* **130**: 106-112, 2011
 - 13) Kroenke K, Shen J, Oxman TE, Williams JW Jr, Dietrich AJ: Impact of pain on the outcomes of depression treatment: results from the RESPECT trial. *Pain* **134**: 209-215, 2008
 - 14) Gerrits MM, Vogelzangs N, van Oppen P, van Marwijk HW, van der Horst H, et al: Impact of pain on the course of depressive and anxiety disorders. *Pain* **153**: 429-436, 2012
 - 15) Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S, Posada-Villa J, Kovess V, et al: Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the world mental health surveys. *Pain* **129**: 332-342, 2007
 - 16) McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ: Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* **111**: 77-83, 2004
 - 17) Bair MJ, Wu J, Damush TM, Sutherland JM, Kroenke K: Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosom Med* **70**: 890-897, 2008
 - 18) Phifer J, Skelton K, Weiss T, Schwartz AC, Wingo A, et al: Pain symptomatology and pain medication use in civilian PTSD. *Pain* **152**: 2233-2240, 2011
 - 19) Jenewein J, Moergeli H, Wittmann L, Buchi S, Kraemer B, et al: Development of chronic pain following severe accidental injury: results of a 3-year follow-up study. *J Psychosom Res* **66**: 119-126, 2009
 - 20) Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Freyberger HJ, et al: Somatoform pain disorder in the general population. *Psychother Psychosom* **72**: 88-94, 2003
 - 21) 西原真理: 1. 運動器慢性疼痛の基礎知識 8. 心理学的背景. *整形外科* (in press)
 - 22) Bursch B, Ingman K, Vitti L, Hyman P, Zeltzer LK: Chronic pain in individuals with previously undiagnosed autistic spectrum disorders. *J Pain* **5**: 290-295, 2004
 - 23) Cascio C, McGlone F, Folger S, Tannan V, Baranek G, et al: Tactile perception in adults with autism: a multidimensional psychophysical study. *J Autism Dev Disord* **38**: 127-137, 2008
 - 24) Tordjman S, Anderson GM, Botbol M, Brailly-Tabard S, Perez-Diaz F, et al: Pain reactivity and plasma β -endorphin in children and adolescents with autistic disorder. *PLoS One* **4**: e5289, 2009
 - 25) Schneider T, Turczak J, Przewlocki R: Environmental enrichment reverses behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: issues for a therapeutic approach in autism. *Neuropsychopharmacology* **31**: 36-46, 2006
 - 26) Gerhardt A, Hartmann M, Schuller-Roma B, Blumenstiel K, Bieber C, et al: The prevalence and type of axis-I and axis-II mental disorders in subjects with non-specific chronic back pain: results from a population-based study. *Pain Med* **12**: 1231-1240, 2011
 - 27) Sansone RA, Pole M, Dakroub H, Butler M: Childhood trauma, borderline personality symptomatology, and psychophysiological and pain disorders in adulthood. *Psychosomatics* **47**: 158-162, 2006
 - 28) Magerl W, Burkart D, Fernandez A, Schmidt LG, Treede RD: Persistent antinociception through repeated self-injury in patients with borderline personality disorder. *Pain* **153**: 575-584, 2012
 - 29) Niedtfield I, Schulze L, Kirsch P, Herpertz SC, Bohus M, et al: Affect regulation and pain in borderline personality disorder: a possible link to the understanding of self-injury. *Biol Psychiatry* **68**: 383-391, 2010
 - 30) Schmahl C, Bohus M, Esposito F, Treede RD, Di Salle F, et al: Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* **63**: 659-667, 2006
 - 31) Maxwell CJ, Dalby DM, Slater M, Patten SB, Hogan DB, et al: The prevalence and management of current daily pain among older home care clients. *Pain* **138**: 208-216, 2008
 - 32) Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, Barber JB, Egan GF, et al: Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. *Brain* **129**: 2957-2965, 2006
 - 33) Zimmerman ME, Pan JW, Hetherington HP, Lipton ML, Baigi K, et al: Hippocampal correlates of pain in healthy elderly adults: a pilot study. *Neurology* **73**: 1567-1570, 2009
 - 34) Borsook D: Neurological diseases and pain. *Brain* **135**: 320-344, 2012
 - 35) Agorastos A, Huber CG, Dunker S, Wiedemann K: Reduced pain perception in schizophrenia: a case of an undetected intrathoracic pencil. *Am J Psychiatry* **168**: 854-855, 2011
 - 36) 中江 文, 眞下 節: 痛みと情動. *PAIN RESEARCH* **25**: 199-209, 2010

**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—**

西原 真理

愛知医科大学学際的痛みセンター

臨床麻酔 Vol. 36 / No. 4 (2012-4)

別 刷

真興交易(株)医書出版部

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—

西原 真理

愛知医科大学学際的痛みセンター

はじめに

～痛みの感受性とは～

私たちは、なぜ痛みの感受性や個人差について興味を持つのだろうか？これは日々の臨床で痛みのある患者を診察している際に、驚くほど痛みに対して個々のケースで受け取り方が違うことを不思議に感じるからであろう。しかしながら、そもそも痛みそのものは個人的な体験であり、痛みの評価を考える場合、個人差があることが前提になっていることは明らかである。

また、痛みは入力系としての侵害受容刺激を処理するためのただの感覚情報ではなく、それに伴う情動反応、認知機能、さらには出力系としての自律神経反応までの全体像を捉える必要がある。つまり、「痛みを感じる」とは、脳と神経を総動員する（またその先の「心」まで）、非常に人間的な働きといえるだろう。

本稿では、痛みの感受性をどのような次元で考えることができるのかという論点からはじめ、遺伝的要素、そして精神機能との関連について

キーワード：痛みの個人差、痛覚過敏性、遺伝子多型性、認知機能、疼痛行動

Review

Individual Differences in Pain Sensitivity and Chronic Pain : Genetic to Psychological Contributions

Makoto NISHIHARA (Multidisciplinary Pain Center, Aichi Medical University)

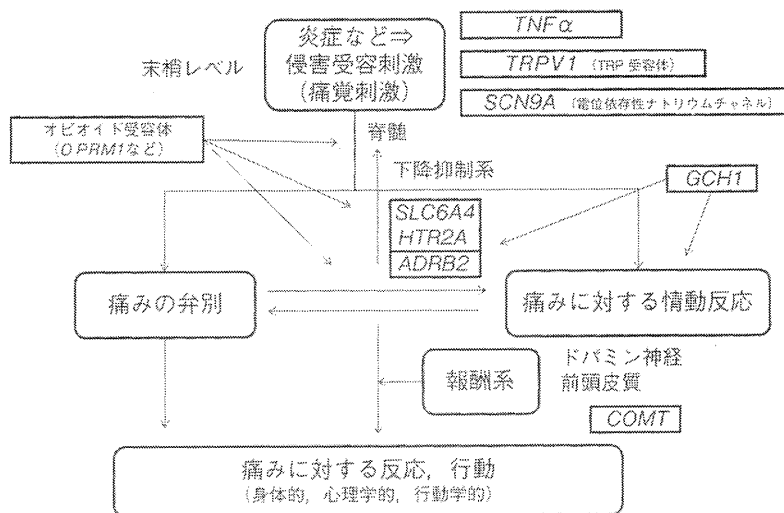
〒480-1195 愛知郡長久手町大字岩作字雁又21
愛知医科大学学際的痛みセンター

述べてみようと思う。

1. 痛みの感受性を多次元で考える

痛みの感受性について考える場合に、単純に痛覚に対する過敏性という視点だけでは不十分であり、多次元からみる必要がある。まず時間経過の軸である。一般的に用いられる急性痛と慢性痛という分類は理解しやすいものの、その連続性の有無には注意が必要である。多くの場合、急性の痛みはそれだけで収束し、慢性化には至らない。急性の痛みを感じやすいかどうかという感受性と、慢性化しやすい感受性の問題には大きな違いがあると思われる。例を挙げれば、熱や冷刺激、機械刺激など実験的な痛みを感じやすい個体が必ずしも慢性痛になるということにはならないと思われ、別のレベルの感受性として捉えるべきであろう。

次に、空間的な軸であり、これを図①に示す。先に述べたように、痛みは神経系すべてを巻き込んだ反応と考えられる。末梢の痛み感受性と、痛みへの嫌悪感の感受性は同次元で考えることはできず、これらの要素についても分けて考えなければならない。これらのさまざまな次元での痛み感受性について考え、それを統合しなければならないが、実際的に臨床で最も問題になりやすいのは慢性化の感受性と個人差であろう。



図① 痛みの伝導路と遺伝子多型性。

痛みの入力から出力までの流れとそれぞれの要素に影響する遺伝子を
図示した。関与する遺伝子は数多く研究されているものの一部である。

2. 痛みの感受性, 個人差を決定する要因

“Nature and Nurture” …何が痛みの感受性を決定しているのかという最も単純な議論は、先天的、後天的要素という分け方であろう。実際、先天的な要素としては遺伝子研究が精力的に進められ、後天的に影響する要素としては環境、ストレス、心理的な側面などについて調べられてきたことは事実である。しかし、最近ではストレスによるDNAメチレーションなどダイナミックに変化する遺伝的要因の例を挙げるまでもなく、相互作用についての理解が深まり、その境界は不明瞭になりつつある。

3. 遺伝子からみた痛みの感受性, 個人差

そもそも慢性痛には遺伝性があるのだろうか？この問題について、多くの疾患について報告がされてきた。たとえば、双生児研究では腰痛や

頸部痛について遺伝性が認められており²⁾また、chronic widespread pain (CWP) でも同様の結果になっている²⁾。

家系の調査において、最も新しいものではHockingら³⁾による報告がある。スコットランド2,195家系、7,644人を調べたもので、chronic pain gradeを用いて評価し、重篤な慢性痛に一定の遺伝性を示している。このような研究から、完全に環境因子を排除できるものではないが、それでも慢性化については脆弱性が遺伝的にある程度規定されているとみることができる。

歴史的にみると痛みの遺伝性については、hereditary sensory and autonomic neuropathies (HSAN I-V) に端を発して多くの遺伝子 (スフィンゴミエリン合成阻害に関する遺伝子⁴⁾、神経成長因子β NGFB⁵⁾ など) で異常が見出されたが、引き続いて行われた研究では一般人口において必ずしも影響しておらず、複雑な多因子遺伝や、環境因子が想定されてきた⁶⁾。その後の研究は、痛みに関連するさまざまな遺伝子の一塩基多型 SNP (single nucleotide polymorphism) の検索を中心に展開している。実に多くの遺伝子に関する

報告がなされてきたが、大きく分類すると、神経伝達システムに影響する遺伝子、イオンチャンネルに関する遺伝子、炎症に関する遺伝子などについての報告がある。ここでは痛みに関係する神経伝達の遺伝子の一部について簡単に述べてみる。

1 GCHI

GTPシクロヒドラーゼをコードする遺伝子である。この酵素はテトラヒドロピオプテリン(BH4)の合成において律速酵素として働き、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン、一酸化窒素などの神経伝達物質生合成に必要とされている。15のSNPsに基づいたGCHIハプロタイプは痛覚に対して防御的に働くと考えられている。実際、実験的痛みへの関与が示されており⁷⁾、さらに、腰痛患者の椎間板切除術のoswestry disability index (ODI)に相関することが報告されている⁸⁾。しかし、CWPを調べたコホート研究ではGCHIハプロタイプは患者とコントロール群で有意差はなかったとの結果もあり⁹⁾。この遺伝子が慢性化に関与しているかどうかについてはまだ今後の検討が必要であろう。

2 HTR2A, SLC6A4

それぞれセロトニン2A受容体、セロトニントランスポーターをコードする遺伝子である。セロトニン2A受容体は末梢でアンタゴニストを適応すると疼痛行動が減少するという末梢性の効果もあるが、最近になってHTR2A多型性がCWPに関連するという研究がなされ¹⁰⁾。また第1エクソンの102T/C多型は鎮痛薬必要量からみた術後の疼痛に影響していることも報告された¹¹⁾。SLC6A4の方は、セロトニントランスポーター発現量の高低により熱刺激実験による痛みを修飾し、不快な情動とも関連しているとの所見がある¹²⁾。これは、痛覚情報の中核における統合にセロトニントランスポーターが関与している可能性を示唆するものであろう。

3 ADRB2

2アドレナリン受容体の遺伝子であるが、プロスペクティブなコミュニティサンプルにおいて最近2つのSNPs (rs1265778, rs1042713)についてCWPとの関連が報告された¹³⁾。これは以前のβ2アドレナリン受容体の機能性とtemporo-mandibular joint disorder (TJD)のリスク上昇についての研究と一致している。また、この論文では、気分や不安との関連についても言及されている点が興味深い¹⁴⁾。いうまでもなくセロトニンやノルアドレナリンは鎮痛の下降抑制系として知られる神経システムであり、この文脈でSNPsの研究が進んできたことは確かであるが、それ以外にも大脳皮質レベルにおける痛覚制御機構として今後の研究が進められるものと思われる。

4 カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT)

COMTはドパミン、アドレナリン、ノルアドレナリンを含むカテコラミンの不活性化を担う酵素であり、その遺伝子多型性と痛みは最も幅広く調べられているものの1つである。COMT遺伝子の多型で代表的なものは機能的多型(rs4680) Val/Metがあり、Val型はMet型に比べて酵素活性が3~4倍に達する¹⁵⁾。この遺伝子多型が高張食塩水注射による筋痛の感覚的、情動的反応に影響することが示されており¹⁶⁾。また、がん性疼痛を有する患者におけるモルヒネの効果や副作用との関連も示唆されている¹⁶⁾。さらに、興味深いのは、いくつかのSNPsを組み合わせたハプロタイプについての研究である¹⁷⁾。この研究によれば痛みを感じにくいハプロタイプを調べるとCOMT活性が高まっており、慢性痛の発症を抑制しているとの考察がされている。また、ハプロタイプと破局化思考スケールを組み合わせた研究もされており、肩の術後疼痛の予測にも役立つ可能性までもがあるという¹⁸⁾。

これらのCOMT多型性については、すべてドパミン性神経伝達に対する効果として論じられ

ている。しかし、これについては脳の高次機能と痛みの関係を考える上で重要であると思われるため改めて次項で述べてみる。

以上のように述べてきた遺伝子多型は調べられているものの一部であり、そのほかに神経伝達に影響するものとしてオピオイド受容体、BDNFなどの研究も数多くある。また、TRP受容体やインターロイキン、TNFなどサイトカイン類、ナトリウム、カリウム、カルシウム電位依存性チャネル遺伝子なども痛覚との関連が数多く報告されている。これらは主として末梢における痛覚過敏性を決定する因子である可能性が高く、別の総論を参照していただきたい^{19,20)}。特にYoungら²¹⁾による総説は痛みの個人差についての研究が詳細にまとめられている。

4. COMTとドパミン神経伝達

もちろん、単一の遺伝子や多型性で痛みの感受性や痛みの慢性化が説明できるものではない。しかし、精神医学の分野で行われてきた高次脳機能との重なりを考えると、痛みの感受性を脳のレベルで捉えるためにも、多型性の研究は十分意味があると思われる。ここではCOMT多型性を例にとり、痛みの感受性を認知機能と結びつけてみたい。

一般的にドパミンはDAT（ドパミントランスポーター）によってドパミン神経細胞に再取り込みされ、そのことによって神経伝達が調整されている（線条体などはその代表例である）。しかし、前頭皮質では異なっており、DATの発現が少なく、逆にCOMTの発現は多く²²⁾。またCOMT阻害薬で前頭皮質のドパミン濃度が増加すること²³⁾などから、COMTがドパミン神経伝達を決定していると考えられている。すなわち、COMTの遺伝子多型は前頭前野におけるドパミン機能に大きな影響を及ぼすことになるのである。たとえば、前頭前野の機能をWisconsinカードソーティングテストなどでみた場合、

Val型はMet型に比べて課題成績が悪く、ドパミン活性の低さと対応している²⁴⁾。また、このCOMT多型性は性格としての新奇探索傾向とも相関があるとの報告も多く²⁵⁾。クロニンジャーの性格分類の根拠にもなっている。こうしてみると、痛みの感じやすさと前頭皮質のドパミン活性や認知機能、さらには性格まで何らかの関連性があるのかもしれない。実際、線維筋痛症患者ではCOMT多型性が日常生活の対処行動に関連していると報告されている²⁶⁾。しかも、単に素因性というだけではなく、最近はストレス反応としてのCOMTのメチル化も認知機能に影響しているとの研究もあり、環境因子との相互作用ですら説明可能になりつつある²⁷⁾。ただ、脊髄レベルでもCOMTは鎮痛に関連しており、大脳皮質のみでその作用を語ることはできないことには注意が必要である²⁸⁾。

5. 疼痛行動の個人差

こうして、遺伝子を軸に痛みと慢性化の個人差、その感受性を考えてきたが、より複雑な「疼痛行動」はどうであろうか？一般的に古典的な図式として痛みの多層性という概念が用いられるが、この最後の大枠が疼痛行動である。これまで痛みの治療では消炎鎮痛薬をはじめ、痛みそのものを抑える方法が主であった。しかし、実際の臨床で本当に困るのは痛みの行動への出力、すなわち疼痛行動の病的変化であろう。この視点からは今後、この疼痛行動を変容させる新たな治療法の開発が重要となってくる。そこで改めてこの疼痛行動を決定する因子について考えてみたい。数多くの要因が心理学的研究から提案されてきたが、ここではソーシャルリファレンシングやコーピング行動を取り上げてみる²⁹⁾。ソーシャルリファレンシングは、幼少期から痛みを周囲に訴えるときに、それに対して返ってきた反応を取り込んで疼痛行動が決定されるという考え方である。これは何も幼少期にのみ起こるものではなく、成人に

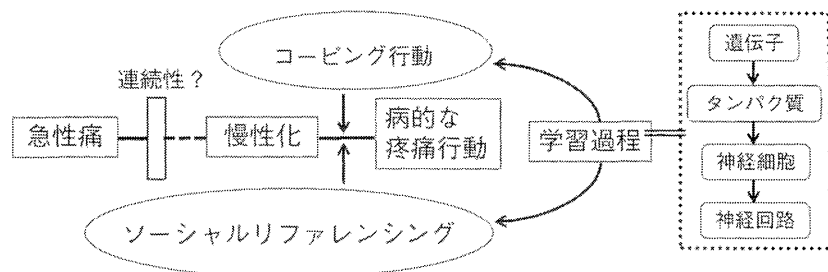


図2 痛みの慢性化と疼痛行動。

痛みが慢性化する過程と疼痛行動のモデルを示した。これらの基礎となる学習過程では直結する脳内神経回路とその可塑性が鍵となる。

なっってから取り込みは成立すると思われるが、重要なのは本人が意識できないところで痛みに対する行動パターンが決定されるという点である。また、コーピング行動は痛みがあるとき、それに対処する行動を指す。上手にコーピングできるか、病的なコーピングをしてしまうかで結果的に疼痛行動は大きく変わってくるし、治療への反応性も影響される可能性がある。

さて、このような因子のベースを考えてみると、結局は「学習過程」ということになる。極論すれば痛みが慢性化しても、社会生活として障害になるような病的疼痛行動にならなければ、少なくとも治療の経過は改善すると予想される。この学習過程こそが、まさに痛みの慢性化において最後の鍵になっているといえるのではないだろうか (図2)。

おわりに

最初に述べたように、痛みとは本来、個性的なものである。たとえば、改めてマギル痛み質問紙を見てみると、実にさまざまな表現があるものだと思う。一般的には感覚的、情動的と分類されるが、その枠組だけでは捉えきれない大きな幅が存在している。それは個人差というだけに留まらず、文化にすら影響されている。このように痛みは複雑な現象であり、侵害受容器の刺激と一対一対応ではないのである。そう考えると痛みの個性とは、たとえば視覚認知における単なる色や

明るさというよりも、むしろ絵をどのように感じるかということに近いのかもしれない、いわゆる質感である²⁰⁾。さらに、慢性の痛みになると、脳の問題なのか、心の領域の問題が含まれてくるのかという議論も生じてくる。兼本²¹⁾は、てんかんとヒステリーの比較を通じて、脳と心の二元論について卓越した論を展開しているが、慢性の痛みについてもこのような視点から考える必要があるのではないと思う。脳の障害として捉えるか、心の問題として考えるかという、まさに心脳問題である。実は、この問題は臨床的に薬物療法など継続する必要があるかを判断するためにも重要である。私見ではあるが、逆に考えると、痛みを通じて、脳の働きを研究することの意味はそういうところにあるのかもしれないと感じている。

文献

- 1) MacGregor AJ, Andrew T, Sambrook PN, et al: Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 160-7
- 2) Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al: Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1682-6
- 3) Hocking LJ, Morris AD, Dominiczak AF, et al: Heritability of chronic pain in 2195 extended families. *Eur J Pain* 2012; Jan 26
- 4) Bejaoui K, Wu C, Scheffler MD, et al: SPTLC1 is mutated in hereditary sensory neuropathy, type I. *Nat Genet* 2001; 27: 261-2
- 5) Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, et al: A

- mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 2004 ; 13 : 799-805
- 6) Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, et al: Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain* 2008 ; 136 : 21-9
 - 7) Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, et al: GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006 ; 12 : 1269-77
 - 8) Kim DH, Dai F, Belfer I, et al: Polymorphic variation of the guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 gene predicts outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010 ; 35 : 1909-14
 - 9) Holliday KL, Nicholl BI, Macfarlane GJ, et al: Do genetic predictors of pain sensitivity associate with persistent widespread pain? *Mol Pain* 2009 ; 5 : 56
 - 10) Nicholl BI, Holliday KL, Macfarlane GJ, et al: Association of HTR2A polymorphisms with chronic widespread pain and the extent of musculoskeletal pain: results from two population-based cohorts. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 810-8
 - 11) Aoki J, Hayashida M, Tagami M, et al: Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett* 2010 ; 479 : 40-3
 - 12) Lindstedt F, Lonsdorf TB, Schalling M, et al: Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17752
 - 13) Hocking LJ, Smith BH, Jones GT, et al: Genetic variation in the beta2-adrenergic receptor but not catecholamine-o-methyltransferase predisposes to chronic pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain* 2010 ; 149 : 143-51
 - 14) Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, et al: Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol o-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995 ; 34 : 4202-10
 - 15) Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al: COMT val 158 met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003 ; 299 : 1240-3
 - 16) Rakvag TT, Ross JR, Sato H, et al: Genetic variation in the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain* 2008 ; 4 : 64
 - 17) Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al: Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 : 135-43
 - 18) George SZ, Dover GC, Wallace MR, et al: Biopsychosocial influence on exercise-induced delayed onset muscle soreness at the shoulder: pain catastrophizing and catechol-o-methyltransferase (COMT) diplotype predict pain ratings. *Clin J Pain* 2008 ; 24 : 793-801
 - 19) Holliday KL, McBeth J: Recent advances in the understanding of genetic susceptibility to chronic pain and somatic symptoms. *Curr Rheumatol Rep* 2011 ; 13 : 521-7
 - 20) JShi Q, Cleeland CS, Klestad P, et al: Biological pathways and genetic variables involved in pain. *Qual Life Res* 2010 ; 19 : 1407-17
 - 21) Young EE, Lariviere WR, Belfer I: Genetic basis of pain variability: recent advances. *J Med Genet* 2012 ; 49 : 1-9
 - 22) Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, et al: Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience* 2003 ; 116 : 127-37
 - 23) Tunbridge EM, Bannerman DM, Sharp T, et al: Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 5331-5
 - 24) Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, et al: Catechol o-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 6186-91
 - 25) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, et al: A possible association between the Val 158 Met polymorphism of the catechol-o-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects. *Neurosci Lett* 2007 ; 428 : 17-20
 - 26) Finan PH, Zautra AJ, Davis MC, et al: COMT moderates the relation of daily maladaptive coping and pain in fibromyalgia. *Pain* 2011 ; 152 : 300-7
 - 27) Ursini G, Bollati V, Fazio L, et al: Stress-related

- methylation of the catechol-o-methyltransferase Val 158 allele predicts human prefrontal cognition and activity. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 6692-8
- 28) Jacobsen LM, Eriksen GS, Pedersen LM, et al: Catechol-o-methyltransferase (COMT) inhibition reduces spinal nociceptive activity. *Neurosci Lett* 2010 ; 473 : 212-5
- 29) 丸田俊彦：痛みの心理学 疾患中心から患者中心へ。東京、中公新書, 1989
- 30) 西原真理：運動器疼痛の精神・心理学的な問題。 *Orthopaedics* 2011 ; 24 : 216-22
- 31) 兼本浩祐：心はどこまで脳なのだろうか？神経心理学コレクション>。東京、医学書院, 2011

* * *

