

201230006B

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 牛田 享宏

(愛知医科大学医学部 学際的痛みセンター)

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究 1
牛田 享宏 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター 教授

II. 分担研究報告

1. 地域住民における慢性の痛みの実態と健康感、検診受診行動との関連に関する研究・ 21
小林 章雄 愛知医科大学医学部衛生学講座 教授
2. 高齢者における慢性疼痛と日常生活能力との関連に関する疫学研究 30
中村 裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授
3. 難治性運動器痛 (Failed Back Surgery Syndrome) に関する研究 36
神谷 光広 愛知医科大学医学部整形外科 准教授
4. 人工関節置換術後の疼痛に関する研究 38
大森 豪 新潟大学研究推進機構超域学術院整形外科 教授
内田 研造 福井大学医学部整形外科 准教授
池内 昌彦 高知大学医学部整形外科 講師
5. 難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究 40
平田 仁 名古屋大学医学部整形外科手の外科 教授
6. 本法における有痛性糖尿病性神経障害の疫学調査 42
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
安田 哲行 大阪大学医学系研究科内分泌代謝内科 助教
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
7. 失感情症と腰痛・筋肉痛：久山町一般住民における検討 47
細井 昌子 九州大学病院心療内科 助教
8. 進行期パーキンソン病患者の腰痛に関する疫学調査 50
片山 容一 日本大学医学部脳神経外科 教授
9. 三叉神経痛の疫学調査に関する研究 52
平川 奈緒美 佐賀大学医学部麻酔・蘇生学 准教授
10. 難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究 54
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

11. 難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究	56
柿木 隆介 自然科学研究機構生理学研究所 教授	
12. 携帯端末を用いた総合運動支援システムの開発に関する研究	58
西尾 芳文 徳島大学ソシオテクノサイエンス研究部 教授	
上田 哲史 徳島大学情報化推進センター 教授	
13. 難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究	62
中塚 映政 関西医療大学 客員教授	
14. 脊髄後角ニューロンにおけるグリア細胞由来伝達物質 D-serine の役割	67
河野 達郎 新潟大学大学院医歯学総合研究科麻酔科学分野 准教授	
15. 難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究	70
鈴木 重行 名古屋大学医学部保健学科 教授	
16. 自律神経の関与に関する研究	72
佐藤 純 名古屋大学環境医学研究所近未来環境シミュレーションセンター 准教授	
17. ヒトにおける慢性疼痛の認知メカニズムの解明	76
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・千葉大学・福井大学連合 小児発達学研究科附属子どもこころの分子統御機構研究センター 准教授	
18. 難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究	83
齋藤 洋一 大阪大学産学連携本部脳神経制御外科 特任教授	
19. 慢性の痛みに対する診療技術の医療経済的な価値評価の研究	90
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	
III. 痛みセンター連絡協議会報告	97
・学際的痛みセンターにおける学際的治療の多面的評価に関する研究	
・病院長アンケート報告	
・海外視察報告	
・参考資料	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	127
V. 研究成果の刊行物・別刷	131
VI. 参考資料	249

I. 総括研究報告

難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究

研究代表者

牛田 享宏 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター 教授

研究分担者

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
山下 敏彦 札幌医科大学医学部整形外科教室 教授
平田 仁 名古屋大学医学部整形外科手の外科 教授
片山 容一 日本大学医学部脳神経外科 教授
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
内田 研造 福井大学医学部整形外科 准教授
神谷 光広 愛知医科大学医学部整形外科学教室 准教授
細井 昌子 九州大学病院心療内科 助教
柿木 隆介 自然科学研究機構生理学研究所 教授
河野 達郎 新潟大学大学院医歯学総合研究科麻酔科学 准教授
佐藤 純 名古屋大学環境医学研究所近未来環境シミュレーションセンター 准教授
中塚 映政 関西医療大学保健医療学部 客員教授
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・千葉大学・福井大学
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
中村 裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学公衆衛生学 教授
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
安田 哲行 大阪大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学 助教
小林 章雄 愛知医科大学医学部衛生学講座 教授
鈴木 重行 名古屋大学医学部保健学科 教授
大森 豪 新潟大学研究推進機構超域学術院整形外科 教授
齋藤 洋一 大阪大学産学連携本部脳神経制御外科学 特任教授
川真田 樹人 信州大学医学部麻酔蘇生学教室 教授
池内 昌彦 高知大学医学部整形外科 講師
平川 奈緒美 佐賀大学医学部麻酔蘇生学 准教授
西尾 芳文 徳島大学大学院シオテクノサイエンス研究部 教授
上田 哲史 徳島大学情報化推進センター 教授

研究協力者

村上 孝徳	札幌医科大学医学部整形外科	講師	
矢吹 省司	公立大学法人福島県立医科大学医学部整形外科附属病院リハビリテーションセンター		部長
竹下 克志	東京大学医学部整形外科	講師	
住谷 昌彦	東京大学医学部附属病院麻酔科痛みセンター		助教
北原 雅樹	東京慈恵会医科大学附属病院ペインクリニック		准教授
横部 旬哉	東京慈恵会医科大学附属病院ペインクリニック		医員
横山 正尚	高知大学教育研究部医療学系医学部門麻酔科学講座		教授
川崎 元敬	高知大学医学部整形外科	講師	
石田 健司	高知大学医学部整形外科	准教授	
塩川 浩輝	九州大学病院麻酔科蘇生科		助教
溝渕 知司	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔蘇生学講座		准教授
西江 宏行	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔蘇生学講座		助教
田中 雅人	岡山大学整形外科教室	准教授	
鉄永 倫子	岡山大学整形外科教室	医院	
福井 聖	滋賀医科大学医学部麻酔学	講師	
西原 真理	愛知医科大学医学部学際的痛みセンター		准教授
新井 健一	愛知医科大学医学部学際的痛みセンター	講師	
井上 真輔	愛知医科大学医学部学際的痛みセンター	講師	
池本 竜則	愛知医科大学運動療育センター		助教
河合 隆志	東京医科歯科大学大学院		

研究要旨

慢性の痛みでは、急性の痛みが持つ生体に危険を知らせる信号としての役割が薄れ、苦悩や日常生活を阻害する要因と変容してくる。その結果、就労復帰困難や医療経済的な面に影響を及ぼすなどしばしば社会的にも大きなマイナス要因となっている。これまで慢性の痛みを有する患者に対する対応は、各診療科が個別に行ってきたが、十分な改善・満足が得られていないためか、しばしばドクターショッピングなどに至っていることが指摘されてきている。そこで本研究においては、運動器疼痛や主な難治性の痛み疾患に焦点を当て、1) 疫学調査から難治性の各種慢性痛みの現状把握を行い、2) 痛みのメカニズムや痛みの評価法の開発、3) 痛みセンター連絡協議会において慢性痛に対する診療システムのあり方を検討してきた。脊椎術後痛に関する調査では、術後に痛みが残存しているもの：74.9%、しびれが残存しているもの：70.3%であることがわかった。また、糖尿病性神経障害による痛みや不快なしびれを有する患者は、糖尿病治療中の患者の各々8.4-28.8%であった。

精神・心理的要素の関与が大きな痛みについての調査では、失感情傾向が高いほど腰痛の有病率が高く、失感情症群では83.3%が腰痛を有していることが分かった。また、パーキンソン病の調査では進行期において74.6%で腰痛を認めていた。慢性痛のメカニズムとして、動物実験ではパッチクランプ法を用いて脊髄活動を評価することで神経根症の痛みが障害部位によって異なることを示したほか、NMDA 作動薬、抗うつ薬の治療効果に関する研究を行った。人を用いた研究ではfMRIを用いて脳機能画像による痛みの評価法の開発を行ったほか、慢性痛と逆に痛みを感じにくいとされる統合失調症患者において熱刺激に対する痛みの閾値上昇が見られることを示した。

欧米諸国では各領域の専門家が集まって診断・治療を進める集学的（学際的）痛みセンターが構築され、旧来の単科によるアプローチから、概念を広げて生物・心理・社会モデルに基づいた医療が行われてきている。“痛みセンター連絡協議会”では、本邦の医療システムに適合した集学的慢性痛治療体制を検討していく事を目的として、種々の領域の専門家を集結させ、諸外国の取り組みの整理や我々の医療システムが持つ問題点など多方面から課題について検討し、パイロット的に共通のフォーマットを用いて慢性痛をチームで取り組んだ際のアウトプットについて調査した。その結果、NRS、PDAS、HAD、PCS、などのパラメータにおいて3ヶ月の時点で改善が認められることがわかった。

A. 研究目的

慢性の痛みは、腰痛や関節痛など比較的軽症ではあるが頻度の高いものから、神経系の重度の傷害に伴う痛みなど治療抵抗性で重篤なものまで多岐にわたる。特に、難治性の強い痛みは神経障害やその他の器質的病変などに起因して引き起こされ、精神・心理的な影響も受けて、しばしば就労困難やADL障害、QOL障害を引き起こしている。また、これらの痛みに対して従来からの治療は奏功しないため、痛みの緩和を求めて複数の医療機関を

受診し、無効な治療が繰り返し行われるに至っている。しかし、このような難治性の痛みには苛まされている患者の実態については十分な調査が行われていないのが実情である。そこで本研究では、主な難治性の痛み疾患に焦点を当て、まずは1) 疫学調査から難治性の各種慢性痛みの現状把握を行い、2) 痛みのメカニズムや痛みの評価法の開発、3) 痛みセンター連絡協議会において慢性痛に対する診療システムのあり方を検討する。これらの研究を行うことで、これらの痛みの対応策に

ついて行政的な面からも反映できるものとしていく必要がある。

本研究の主たる対象は難治性の痛み疾患のうち重要性が高いと考えられる①難治性運動器痛（Failed Back、人工関節術後遺残痛、難治性 Enthesopathy など）、②神経障害性の痛み（糖尿病性神経障害に伴う痛み、脊髄・中枢神経系の痛みを含む）、③精神・心理的要素が主な原因と考えられる痛みとした。

これらの疾患の患者数、症状と ADL 状態および治療の実態等の疫学調査と地域研究による実態、患者推計を算出するための研究を行う。加えて、難治性疼痛のメカニズムについての研究は、基礎医学的な手法を用いて自律神経系の関与、脊髄メカニズムの関与に関する研究、末梢神経・組織障害に伴う痛みに関するトランスレーショナル研究を行った。また、これらの痛みでしばしば問題になる精神心理の評価法に関わる研究についても行った。

また慢性の痛みについての知識や研究成果を医療現場に反映させ、この分野の教育・研究・診療の核となるユニットである“痛みセンター”のありかたについての研究も行った。

B&C. 研究方法及び、研究結果

地域研究：疫学的研究

①地域研究

尾張旭市における慢性疼痛の実態に関する疫学研究（小林、牛田、鈴木）

住民基本台帳により無作為に 6000 人を抽出して調査対象とした。調査対象者に郵送により調査票を配布し回収した。回収数 2685（回収率 44.8%）。

1. 解析対象者として、40 歳～59 歳の 270 人、女性 453 人としたところ、健康感、健康習慣について「健康でない」「あまり健康でない」人は全体で 14.7%であり、「健康なほ

う」「非常に健康」は 48.9%であり、いずれも男女差は認められなかった。6 ヶ月以上続く痛みで、痛みの強さが VAS スケールで 5 以上のものを慢性痛と定義し健康感との関連を見たところ、慢性痛ありでは男女とも健康感が有意に悪化していた。

2. 検診の受診との関連を調べたところ、男性の特定健診、および肺がん検診の未受診のリスクを約 3 倍高める要因であることが示された。

②地域研究

志賀町研究における高齢者の慢性疼痛の実態に関する疫学研究（中村）

石川県志賀町におけるモデル地区におけるコホート研究を行った。対象は石川県志賀町（人口 23,100 人）のモデル 2 地区（人口 3,725 人）で 65 歳以上の全住民 973 人のうち、調査が可能であった 848 人（回収率 87.1%）であった。その結果、痛みの期間が 3 カ月以上で、痛みの度合いが 50/100 以上であるときを慢性疼痛とすると、高齢者の慢性疼痛の有病率は年齢とともに上昇しており、特に有病率が高い腰痛と膝痛においてその傾向は顕著であった。また疼痛の持続期間が長くなると、NRS が高くなる事が明らかとなった。慢性疼痛が持続すると、疼痛の強さは増加するため、早期の介入が必要である。また、現在の治療に不満を持つ人が約半数であった。

③琴平町研究

琴平町社会福祉協議会と協力し、琴平町の琴平地区、榎井地区、五條地区、象郷地区の学校区を中心に慢性痛および運動習慣について調査を行った。690 サンプルを抽出し現在解析を行なっている。

難治性の痛みに関する疫学調査

難治性の痛みの中で、機能的な面からの障害が大きい

1. 難治性運動器痛
2. 糖尿病性神経障害に伴う痛み
3. 精神・心理的要素の関与が大きな痛み
4. 神経内科疾患（パーキンソン病）に伴う痛み
5. 三叉神経痛
6. 帯状疱疹に伴う痛み

について、その患者数およびその実態を調査し、その治療方法について疫学的研究を行った。

1. 難治性運動器痛

A: Failed Back Surgery Syndrome (FBSS)

(牛田、山下、平田、神谷、内田、中村)

名古屋脊椎グループ (NSG) の腰椎手術データベースから、FBSS の多くを占めると考えられる Multiple Operated Back (MOB) について検討した。腰椎変性疾患 MOB は 478 例 (4.22%) あることが判った。NSG に所属する 3 施設 3 病院の腰椎変性疾患 MOB で 2 回目以後に脊椎固定術をおこなった 102 人に郵送で調査を行った。調査項目は、日本整形外科学会腰椎疾患評価質問票 (JOABPEQ)、Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)、SF-36 とし、48 人 (47.1%) から回答を得た。JOABPEQ の結果は、疼痛関連障害が 64.0 点、心理的障害が 58.9 点と低かった。RDQ の結果は、日本人の腰痛有訴者との偏差得点で比較すると、平均 26.5 ± 20 点と著しく低下しており、SF-36 の結果も 2007 年度国民標準値に基づいたスコアリング (NBS norm-based scoring) との比較では、身体的健康感が低下していた。以上の結果から、2 回以上の手術により腰椎固定術を行った後も腰痛による身体障害により QOL は低下しており、慢性腰痛として FBSS の一因となっていると思われる。

また、インターネット調査では 2035 人の腰椎術後のケースの調査をしたが、術後に痛み

が残存しているもの: 74.9% (含む改善したもの: 64.2%)、術後にしびれが残存しているもの: 70.3% (含む改善したもの: 37.5%) であった。

B: 人工関節置換術後の疼痛に関する研究

(大森、内田、池内、川真田)

人工関節置換術の手術件数は高齢社会の到来にともなって、急速に増加しており現在年間十数万人が手術を受けている。それとともに、手術を行っても痛みが遺残しているケースも増えてきているがその実態は明らかになっていない。そこで、新潟大学および高知大学、福井大学において人工膝関節および人工股関節置換術の患者を対象として、横断的 (術後)、縦断的 (術前・術後) の 2 つの観点から臨床評価、生活機能、心理評価などについての聞き取り調査を行うこととし、倫理委員会の承認のもと、平成 24 年 11 月現在 TKA は横断調査 259 例、縦断調査 33 例、THA は横断調査 228 例、縦断調査 28 例を集積した。また、同時に術後痛についても現在調査を開始している。

C: 難治性 Enthesopathy についての疫学調査

(平田)

外顆炎などの上肢 Enthesopathy に対してスプリントにより治療された患者の疼痛変化の追跡評価を行った。アンケート調査は 600 名あまりの患者リストを作成し、患者の背景、治療歴、再発の有無、他の筋骨格系疼痛の発症歴、現在の就労状況などを調査した。その結果、相当数の患者が長期に愁訴を残しており、スプリントの使用により慢性化が抑制されているが、1 年後の完治率は 44% と高くない事、バンド (スプリント) は装着コンプライアンスが不良である事、統計解析では非重労働者・バンド常時装着者は完治率が高い傾向にある事、等が分かった。

D:腰部脊柱管狭窄症の神経障害性疼痛の検討 (山下)

病院受診者で、共通の評価項目による研究デザインで、1年間の縦断研究により自然経過、治療介入の内容・治療成績の把握を目的として、札幌医科大学・東京大学・久留米大学の3大学関連施設によって昨年度から始まった。腰椎疾患への各種質問票に加え、神経障害性疼痛質問票として painDETECT を調査した。収集後、現在データ解析が可能であった対象数は249例で、年齢71.5歳(46~93歳)であった。罹病期間は約9ヶ月であった。

神経障害性疼痛質問票としての PainDETECT は平均 11.7 ± 6.2 であった。腰部脊柱管狭窄症例における神経障害性疼痛の割合は、神経障害性疼痛の要素が含まれる(混合性疼痛も含む)13点をカットオフ値とすると37.9%、神経障害性疼痛である19点をカットオフ値とすると13.7%であった。

同時に調査したMRIでの狭窄度と神経障害性疼痛の頻度を比較すると狭窄の程度が高度になるほど神経障害性疼痛の頻度が高かった。尚、本研究は厚生労働省長寿科学総合研究事業、難治性疾患克服研究事業の疫学研究と同時に進んでいる。

2. 糖尿病性神経障害に伴う痛み

(柴田、安田、井関)

対象は、経口糖尿病薬・インスリン治療を受けていて発症から5年以上経過している18歳以上の男女298症例について、両手足の慢性の痛みの有無、両手足の慢性の不快なしびれの有無、体幹部の慢性の痛みや不快なしびれの有無を調べた。同時に、HAD、PDAS、SF-36、神経障害性疼痛スクリーニング質問票を用いて、痛み、心理状態、生活活動度を評価した。並行して担当医に対しても調査を行い、罹患

期間、治療内容、喫煙歴、降圧薬・脂質改善薬内服の有無、FPG、ATR、HbA1c、LDL-C、HDL-C、TG、Crn、UACRなどのデータを入手した。さらに、痛みを有する患者群と痛みのない患者群との間に差があるかどうかを検証した。

また、更にインターネットを利用したアンケート調査を実施した。対象は、経口糖尿病薬・インスリン治療を受けていて発症から5年以上経過している患者859例に罹患期間、HbA1C(値によって4段階分類)、その他の背景因子、HAD、PDAS、SF-36を評価した。

糖尿病性神経障害による可能性のある痛みのある症例:8.4%、不快なしびれのある症例:19.8%であった。痛みや不快な痺れの原因がDMの可能性のある症例:22.1%であった。痛みか不快な痺れのある群とない群を比較したところ、HAD、PDAS、SF-36すべての尺度で有意な差が認められ、痛みのある患者はない患者に比し抑うつや不安が強く生活活動度が低下していた。

本調査では、DMによる可能性のある痛みは28.8%であった。DMによる可能性のある痛みや不快なしびれの有無と痛みやしびれがあることと関連のあった因子は、喫煙、インスリンの使用で、DMによる可能性のある痛みや不快なしびれの有無でHAD、PDAS、SF-36全項目で差がみられた。担当医師が患者の痛みやしびれを適確に評価できていたかを検証した結果、痛みは30%、しびれについては54%であった。

3. 精神・心理的要素の関与が大きな痛み

(細井)

失感情症は、自らの気持ちを言葉で表現しにくい心理特性であり、多彩な痛み関連疾患における痛み関連症状の発現と相関していることが知られている。そこで、一般住民にお

ける痛み愁訴に対して、失感情症が与える影響について調査を久山町住民 967 名を対象に行った。

この研究のために独自で開発したタッチパネル式コンピュータでは、以下の項目について回答を得た。

① 年齢、性別、婚姻状況、教育年数、主観的経済状況

② 失感情症 TAS-20

61 点以上を失感情症ありと評価。

③ SCL-90-R のうち精神症状を除く 60 項目 TAS-20 総点のスコアで、一般低値群 (<44, LN 群)、一般中値群 (44-50, MN 群)、一般高値群 (50-60, HN 群)、失感情症群 (>60) の 4 群に分け、一般低値群を基準とし SCL の身体化尺度の項目である腰痛および筋肉痛の有無をロジスティック回帰分析で比較検討した。

1) 腰痛と失感情症：

有症率および痛みの程度への影響

腰痛の有症率は、LN 群 55.7%、MN 群 67.7%、HN 群 77.8%、失感情症群 83.3% であり、失感情症傾向が強いほど有症率が高かった。腰痛得点の平均値は、LN 群 1.55、MN 群 1.56、HN 群 1.71、失感情症群 2.02 であった。

2) 筋肉痛と失感情症：

有症率および痛みの程度への影響

筋肉痛の有症率は、LN 群 42.2%、MN 群 60.2%、HN 群 71.9%、失感情症群 79.5% であり、失感情症傾向が強いほど、有症率が高かった。失感情症傾向が最も低い LN 群を基準とした筋肉痛のオッズ比は、MN 群 2.07、HN 群 3.57、失感情症群 5.31 であり、いずれも有意 (P 値 < 0.05) に高値であった。また、筋肉痛得点の平均値は、LN 群 1.29、MN 群 1.38、HN 群 1.48、失感情症群 1.81 であった。失感情症の 3 つの下位因子のうち感情同定困難因子が重要な役割を果たしていた。また、慢性疼痛は生活満

足度の低下に関連し、慢性疼痛に失感情症を合併すると、さらに生活満足度が低下していた事がわかった。

4. 神経内科疾患（パーキンソン病）に伴う痛み（片山）

脳深部刺激療法 (DBS) の適応を有する進行期の患者パーキンソン病患者 118 名を対象とした。DBS の適応決定のための短期入院をした際に、慢性腰痛の有無、腰痛の最大および最小強度、一日の覚醒時間に占める積算疼痛自覚時間の割合を調査した。

118 例中 88 例 (74.6%) で慢性の腰痛を認めた。平均 (SD) の腰痛最大強度 (VAS スコア) は 4.9 (3.3)、一日の覚醒時間に占める積算疼痛自覚時間の割合は 34.2 (39.5) % であった。慢性腰痛を有する患者 (88 人) の 72.7% は (64 人) 非 PD 関連痛であった。

5. 三叉神経痛（平川）

全国のペインクリニック認定施設および神経血管減圧術症例の多い脳神経外科施設にアンケートを行った。得られた全 3678 症例のデータについて検討を行った。男性：女性では 1：1.75 で女性に多く、年齢分布では 60 歳以上で 50% 以上を占めていた。罹患部位では 2 枝 (35%) > 3 枝 (27%) > 2+3 枝 (20%) > 1+2 枝 (7%) の順であった。MRI における責任血管では上小脳動脈が 53% と最も多かった。神経ブロックに関しては、行われている施設がかなり限られている。眼窩下神経ブロックが最も行われており、全体の 40.5% を占めていた。神経血管減圧術の約 9% が再発症例で、今回の調査では完全治癒率は 90% と高率であった。

6. 帯状疱疹に伴う痛み (井関)

疼痛専門医 (ペインクリニック学会専門医: 536 名) における ZAP (Herpes Zoster Associated Pain) に対する治療方針についての調査を行った。ZAP において、発症初期の痛みに対して、疼痛専門医は神経ブロックと薬物療法を併用することで、すみやかな痛みの緩和を目指していることが明らかになった。

一方で帯状疱疹後神経痛に移行したあとは、薬物療法を中心として、行動認知療法もとり入れ、QOL を重視した治療へ変遷していた。

また、薬物療法においては、発症初期は、侵害受容性痛治療薬である NSAIDs が中心であり、一方で神経障害性痛としての治療も 2 週間後から開始されており、疼痛専門医は、比較的早い段階で、神経障害性疼痛の要因を考慮した治療選択をおこなっていることが明らかとなった。

トランスレーショナル研究

慢性の痛み病態メカニズムを明らかにするために臨床に応用しうる評価法の開発につながる研究、より基礎的な観点から将来的に治療に結びつくトランスレーショナル研究を推進してきた。

1. 慢性疼痛を定量化する為の fMRI 研究

(柿木)

13 名の健常被験者を対象とした。左前脛骨筋とその真上の皮膚に、被験者が痛みを感じる強度 (0 から 10 までに分けた VAS の 5 から 7 程度) の電気刺激を与えて両者を比較した。各刺激は 30 回繰り返し与え、ブロックデザインとし、3T の MRI 測定機器を用いて計測した。筋肉および皮膚への痛み刺激によって、共通して活動した部位は、視床、刺激対側の第 1 次および第 2 次体性感覚野、小脳、前帯状回、島であった。筋肉痛に特異的に活動した部位

は、右扁桃核、右尾状核、右眼窩前頭野、右海馬旁回、左上側頭極、中脳であった。

2. 携帯端末を用いた疼痛患者の行動評価システムの開発 (西尾、上田)

治療システムの評価法開発のための医療工学研究として、携帯端末に内蔵されている 3 次元加速度センサや GPS を用いて、日常生活動作のデータを取得するアプリケーションの開発を行った。また、取得データから日常生活動作の内容 (立位・座位・臥位・歩行などの時間及び回数) を分類するアルゴリズムの開発を行う。徳島大学工学部の学生ボランティアの協力を得て、5 分間の自由行動のデータを取得解析し、開発システムの検証を行った。健常ボランティアの自由行動データを改良型 k-最近傍法を用いて解析したところ、歩行時間・静止時間・立ち座りの回数がそれぞれ、84%、88%、53% の正答率で分類できることを確認した。

3. 慢性疼痛時における脊髄痛覚ニューロンの動態解明 (中塚)

脊髄後角の膠様質における単一細胞レベルでの活性酸素の作用の有無、ならびにその作用機序はいまだ不明である。そこで成熟ラット脊髄横断スライス標本の膠様質細胞にパッチクランプ法を適用し、活性酸素種ドナーである tert-butylhydroperoxide (t-BOOH) が脊髄後角感覚細胞の興奮性シナプス伝達にどのような作用を及ぼすかを検討した。その結果、活性酸素は脊髄膠様質細胞に入力する 1 次感覚神経中枢端に作用し、グルタミン酸の過剰放出を惹起することによって痛み情報伝達を増強することが明らかとなった。

また、神経根障害の患者では末梢神経が DRG より末梢で傷害されると比較的強い根性

疼痛が生じるとされているが、傷害部位が異なる根性疼痛の発現程度について比較、検討した報告は存在せず、詳細は不明である。本研究では傷害部位の異なる根性疼痛モデルを作成し、行動学、組織学、電気生理学的観点から、根性疼痛の発現程度について評価をした。von Frey test、脊髄後角におけるミクログリアの増加数、脊髄後角第II層における自発性興奮性シナプス後電流のいずれに関しても、DRG>DRGより末梢>DRGより中枢の順に増加を認めた。本結果から、根性疼痛の発現強度は末梢神経傷害部位により異なることが分かった。

4. 脊髄後角ニューロン NMDA 受容体における抗うつ薬やその他の伝達物質の鎮痛に係る作用に関する検討 (河野)

神経障害性疼痛の治療薬として三環系抗うつ薬 (TCA)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などの抗うつ薬が用いられることがある。これらの主たる機序は脳と同様に、脊髄でも同様にモノアミン濃度が上昇し、これが主たる鎮痛機序と考えられている。しかし、それ以外の機序としてグルタミン酸 NMDA 受容体拮抗作用も重要な機序であると言われている。そこで、これらの抗うつ薬の脊髄後角ニューロンでの NMDA 受容体に対する作用を検討した。

抗うつ薬として TCA (デシプラミン)、SNRI (ミルナシプラン)、SSRI (シタロプラム) を用いた。髄腔内にカテーテルを用いた NMDA 髄腔内投与による熱性痛覚過敏に対して、ミルナシプランは拮抗作用を示したが、シタロプラム、デシプラミンでは効果はなかった。また、脊髄スライス標本を用いたホールセル・パッチクランプ法で電気生理学的解析を

行った。NMDA を灌流投与すると内向き電流が誘起されるが、この NMDA 電流に対し、ミルナシプランは濃度依存性に NMDA 電流の振幅を抑制した。また、ミルナシプランは脊髄後根刺激による NMDA 受容体を介する興奮性シナプス後電流に対しても抑制作用を示した。しかし、デシプラミン、シタロプラムではこの抑制作用は認められなかった。

脊髄後角で NMDA 受容体の拮抗作用が認められたのは SNRI のミルナシプランだけであった。ミルナシプランの鎮痛作用機序にはノルアドレナリンやセロトニンの再取り込み阻害だけでなく、NMDA 受容体に対する拮抗作用も重要であると考えられた。また、グリア由来の伝達物質である D-serine の働きについて、調査生理的条件下で脊髄後角表層の NMDA 受容体活性を増強するとともにグリシン受容体を活性化することも明らかになった。

5. 坐骨神経部分結紮モデルにおける関節・筋・神経への影響の調査 (平田)

SNL モデルを用い不動化の負荷による膝関節拘縮の定量的評価、骨格筋、坐骨神経、後根神経節における疼痛関連遺伝子の発現の変化を観察した。その結果、障害神経支配領域を超えて広域に筋肉内で NGF の発現が亢進し、疼痛過敏や関節拘縮が増悪していることが示された。また、不動化によりこれらの反応が有意に増悪しており、早期運動療法の有用性が示唆された。

6. 廃用が引き起こす疼痛行動に対するストレッチングの効果 (鈴木)

ラット後肢にギプスを用いて足関節を最大底屈位にて2週間または4週間固定して、モデル動物は作成しその後、疼痛行動が出現することを確認した。4週間固定を行った群で

はストレッチングを行うと疼痛行動が改善することがわかった。

7. 慢性の痛み (特に末梢神経障害性の痛み) における自律神経の関与に関する研究

(佐藤)

慢性痛患者は健康人に比べて寒冷環境に対して敏感な場合が多く、寒い日や患部・全身の冷却によって疼痛症状が悪化する例が少ない。これら現象のメカニズムとして、①低温環境下での疼痛部位の血行障害によって末梢の痛覚線維の興奮性が高まり、疼痛が増強する、②慢性痛患者の温度低下に対するストレス応答性 (自律神経反応性) が健康人と異なっている可能性が示唆されている。そこで慢性痛モデルラットと慢性痛に深く関連する気分障害 (抑うつ) のモデルラットを人工寒冷環境に暴露し、交感神経活動の指標であるノルアドレナリン血中濃度の経時変化を健康ラットと比較検討した。

対照群に比べ、抑うつ群では低温暴露中のノルアドレナリン値上昇の程度があがった。一方、慢性痛群では低温暴露中のノルアドレナリン値上昇の程度が対照群と変わらないか、かえって低下していた。また高速クロマトグラフィーでの試験でもコントロールとテスト群の違いは認めなかった。

慢性痛病態では寒冷に対する交感神経系の応答性が低下していることが示唆され、慢性の疼痛が自律神経系の機能破綻を引き起こしている可能性があることが判った。

8. 慢性疼痛の認知機構についての研究

(橋本)

統合失調症患者では、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う臨床報告が散見されるが、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、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 ($P<0.01$)。

9. 慢性痛に対する一次運動野への経頭蓋磁気刺激 (齋藤)

多施設共同研究のプロトコールとして2週間の連日 rTMS (5Hz、500回、安静時運動閾値の90%) を施行し、有効性と安全性を検証した。患者はシャム刺激と本刺激を2週間以上インターバル開けて、クロスオーバー試験を受けた。

61例 (男性39例、女性22例) が臨床研究を終えることができた。エントリーの81%が中枢性脳卒中後疼痛であった。rTMSによる問題となる有害事象はなかった。rTMS前後の短期効果では終了直後、60分後ともに疼痛尺度、マギル疼痛質問表ともに本刺激で有意な短期の除痛効果が見られた。有意な除痛効果 (10%以上のスコア変化) がみられた割合は20%であった。2週間の一連の治療中、PGICにおい

て効果の持越しが見られたが、有意差はなかった。疼痛尺度、マギル疼痛質問表、PGICにおいて治療後2週間で、有意な持越し効果は見られなかった。ベックうつ評価では有意な変化がなかった。

《医療経済的な面からの分析》

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（田倉）

痛みの社会経済的な影響について、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。そこで、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。

「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。

《痛みセンター連絡協議会》

平成22年9月13に厚生労働省から出された“今後の慢性の痛み対策について（提言）”では、今後必要とされる対策として、①慢性の痛みに対する医療体制の構築、②教育、普及・啓発、③情報提供、相談体制、④調査、研究が挙げられている。そこで平成23年度からの指定研究「難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究」の中に痛みセンター連絡協議会を設置し、提言に挙げられた下記の具体的な課題について対応策を協議してきている。今年度は、下記の如くの活動を行った。

1) オープン外来

痛みセンター連絡協議会構成員同士の診療体制や診療実態を見学し、そこにある問題点（診療システム、医療制度、社会的な課題など）を抽出する。

大阪大学、慈恵会医科大学で行った。

2) 海外の学際的痛みセンター視察

我が国よりも早期に慢性痛に対する集学的診療体制の構築に取り組んでいる欧米諸国（米国、スウェーデン、オーストラリアなど）の診療手法、医療制度や社会背景についての問題を抽出し我が国における問題の解決の糸口を探る。

※平成25年2月11～12日（イギリス）

Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, United Kingdom

※平成25年3月4日～8日（デンマーク）

Aarhus University Hospital Neuro-Pain Center

Aalborg 近郊の private ペインクリニック
Ebeltoft 地域健康センター
※平成 25 年 3 月 2 日～10 日 (デンマーク)
Rigshospitalet Multidisciplinary Pain
Center
Aalborg Hospital Pain Center
Aalborg University , Center for
Sensory-Motor Interaction (SMI) , Dept
of Health Science and Technology

3) 班研究を通じての調査研究と現状につ
いての認識の共有

4) 市民に対する教育

NPO 法人いたみ医学研究情報センター共催
の市民セミナーなどを通じて慢性痛とそれ
に関わる問題について教育啓発をはかる。

5) チーム医療の意義と有用性を共通のフォー
ーマットを用いて患者の間診を行い、病状
の変化について 3 ヶ月後に追いかけるシス
テムの構築

平成 24 年 6 月 1 日から 9 月 30 日に初診
しプロトコルに同意した患者 170 人のうち、
3 ヶ月後のフォローアップが終了した 64 人
について検討した。その結果、NRS (最高、
最低、平均)、PDAS、PCS、HAD (うつ、不安)
の全てにおいて治療後に有意な改善が認め
られることが明らかになった。

D. 考察

難治性の慢性疼痛を中心にその実態に関す
る地域の疫学調査、Failed Back Surgery
Syndrome を始めとした難治疾患の疾患調査、
これらの疾患の治療に向けてのメカニズムの
解明に関する調査、これらの診療システムの
開発の必要性を調査するための痛みセンター
連絡協議会の創設、社会に働きかけるための
活動としての広報活動の推進など並行に進め
てきた。

地域を用いた疫学調査で浮き彫りにされて
きたことは、慢性痛とされる人口が本邦で行
われた過去の報告と同レベルで人口の 17%ほ
ど存在することが明らかとなった。多くの慢
性痛は腰部や肩あるいは膝などに見られるこ
とが多く、これらに関連する変形性脊椎症や
肩関節周囲炎などが多かった。一方で、難治
性疼痛とされる線維筋痛症や帯状疱疹などの
頻度は 1%前後であることなどが明らかとな
った。また、始めに受診する施設としては整
形外科が多いが、次に訪れるのは整骨院など
の医療類似行為などの施設の頻度が高いこと
については、その行動の理由についても分析
をすすめる必要があるものと考えられたが、
理由の一つには一般的な医療行為で改善が得
られないことも多いのではないかと考えられ
る。また、事故後の痛みについても頸部の痛
みの出現頻度は極めて高く、長期間持続す
ることが多いことが判ったが、事故後のムチ打
ち症の概念のない国では痛みが遷延化しない
という報告もあり、患者の心理社会的な面或
いは行動が痛みの発症に大きく関与している
ことを示唆するものとも考えられた。手術後
の痛みについて行った調査では、頸、腰、関
節の何れの手術も満足度は高くなく、これに
関連して、行った Failed Back Surgery
Syndrome の調査でも手術後に痛みが生じる
ケースもあることが示されている。今後予定
している人工関節後の遷延する痛みについて
も大規模調査を早急に立ち上げていく必要が
あるものと考えられる。慢性化する痛みにつ
いては、運動器が主要因でない場合にも運動
器に痛みを生じること率が高いことが、糖尿
病やパーキンソン病に伴う痛みの調査で明ら
かになったが、痛みという切り口からこれら
に対しても現疾患を取り扱う診療科などと協
力体制を作ることも視野に入れた検討が

必要と考えられた。

痛みの診療システムの構築に関しては、これまで述べてきたように、慢性痛が多彩な要因を持ち、多くの診療科や社会などとも大きく関わって発症維持されているということから、それに対応するものを構築していく必要があるものと考えられる。

今回の研究では“痛みセンター連絡協議会”を設立した。慢性痛の診療体制が確立されていないことから、現在慢性痛を取り扱っている施設の相互訪問“オープン外来”を開催した。また、諸外国の対応を学ぶために、海外の6施設の訪問を行った。その中で実際の患者の取り扱いについて、コストの取り扱い方、わが国において今後必要な体制について、議論を重ねてきている。特に必要と考えられたのは診療科の壁を超えたチーム作りや医療費の問題とともに、社会的な問題についての取り扱いなどが揚がってきている。今後、協議会では社会（国民）に対する教育も含めてどのような形で進めるかについて議論がなされる必要があるものと考えられた。

E. 結論

本研究においては、慢性の痛みの地域における現状および難治性の痛み疾患に焦点を当て、まずは1) 各種難治性慢性痛の現状把握のための疫学研究、2) 痛みの共通なメカニズムに対する基礎的研究・トランスレーショナルリサーチ、3) 痛みの包括的な診療体制を考える研究をしてきた。疫学研究は地域研究で慢性痛の全体像を調査すると同時に、難治性の痛み疾患のうち重要性が高いと考えられる

難治性運動器痛（Failed Back Surgery Syndrome、術後痛、腰部脊柱管狭窄症、腱付着部炎など）、糖尿病性神経障害に伴う痛み、

精神心理的要素が主な原因と考えられる痛み、パーキンソン病に伴う痛み、三叉神経痛、帯状疱疹にともなう痛みについて調査を行った。

これらの結果から、慢性の痛みは腰、肩、膝といった運動器の痛みの頻度が高く、難治性疼痛とされる線維筋痛症や帯状疱疹などの頻度は1%前後であることなどが明らかとなった。精神心理的な要素が多く関与していること、これらの痛みで調査人口の2.1%が仕事を一週間以上休んでいることがわかってきた。痛みの慢性化や治療法の開発に関わる基礎的研究は脊髄後角細胞などの痛み伝達系を焦点にして行ったが、これらの結果からは、従来別の目的で作られた薬をエコファーマとして痛み疾患に応用できるものと考えられた。

今後の研究ではこれまでの分析を踏まえて実際に本邦に痛みセンターを本格導入・運営していく為の評価システムの確立、分析及び患者に経過や分析内容を説明するためのデータ収集システムを開発し、痛みの程度、生活障害度、労働状況、医療費などの面でのエビデンス作りを行うことの必要性、得られた知見については医療者、市民に配信して慢性痛の問題の啓発を行う必要性があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiro Y., Arai Y. C., Matsubara T., Isogai S., Ushida T. Effect of muscle load tasks with maximal isometric contractions on oxygenation of the trapezius muscle and sympathetic nervous activity in females with chronic neck and shoulder pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:146.
- 2) Nishigami T., Ikeuchi M., Okanou Y.,

- Wakamatsu S., Matsuya A., Ishida K., et al. A pilot feasibility study for immediate relief of referred knee pain by hip traction in hip osteoarthritis. *J Orthop Sci.* 2012 May;17(3):328-30.
- 3) Inoue S., Ushida T., Inoue M. [Clinical characteristics and multidisciplinary management of chronic musculoskeletal pain]. *Brain Nerve.* 2012 Nov;64(11):1287-97.
- 4) Ikemoto T., Kawasaki M., Kato T., Takemasa R., Ushida T., Tani T., et al. Dangerous cervical radiculopathy by Lemierre's syndrome. *J Orthop Sci.* 2012 Sep;17(5):663-6.
- 5) Arai Y. C., Nishihara M., Kobayashi K., Kanazawa T., Hayashi N., Tohyama Y., et al. Neurolytic celiac plexus block reduces occurrence and duration of terminal delirium in patients with pancreatic cancer. *J Anesth.* 2012 Sep 19.
- 6) Arai Y. C., Nishihara M., Aono S., Ikemoto T., Suzuki C., Kinoshita A., et al. Pulsed radiofrequency treatment within brachial plexus for the management of intractable neoplastic plexopathic pain. *J Anesth.* 2012 Oct 16.
- 7) Arai Y. C., Morimoto A., Sakurai H., Ohmichi Y., Aono S., Nishihara M., et al. The effect of celiac plexus block on heart rate variability. *J Anesth.* 2012 Aug 22.
- 8) Arai Y. C., Ito A., Ohshima K., Hibi no S., Niwa S., Kawanishi J., et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on the PC-5 and PC-6 Points Alleviated Hypotension after Epidural Anaesthesia, Depending on the Stimulus Frequency. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:727121.
- 9) Sugimura N., Ikeuchi M., Izumi M., Aso K., Ushida T., Tani T. The dorsal pedis artery as a new distal landmark for extramedullary tibial alignment in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013 Feb 28.
- 10) Morimoto A., Winaga H., Sakurai H., Ohmichi M., Yoshimoto T., Ohmichi Y., et al. Treadmill running and static stretching improve long-lasting hyperalgesia, joint limitation, and muscle atrophy induced by cast immobilization in rats. *Neurosci Lett.* 2013 Feb 8;534:295-300.
- 11) Arai Y. C., Nishihara M., Kobayashi K., Kanazawa T., Hayashi N., Tohyama Y., et al. Neurolytic celiac plexus block reduces occurrence and duration of terminal delirium in patients with pancreatic cancer. *J Anesth.* 2013 Feb;27(1):88-92.
- 12) Arai Y. C., Nishihara M., Aono S., Ikemoto T., Suzuki C., Kinoshita A., et al. Pulsed radiofrequency treatment within brachial plexus for the management of intractable neoplastic plexopathic pain. *J Anesth.* 2013 Apr;27(2):298-301.
- 13) Arai Y. C., Morimoto A., Sakurai H., Ohmichi Y., Aono S., Nishihara M.,

- et al. The effect of celiac plexus block on heart rate variability. J Anesth. 2013 Feb;27(1):62-5.
- 14) Inoue S., Ikeuchi M., Okumura K., Nakamura M., Kawakami C., Ikemoto T., et al. Health survey of numbness/pain and its associated factors in kotohira, Japan. PLoS One. 2013;8(4):e60079.
- 15) 矢吹 省司, 牛田 享宏, 竹下 克志, 佐浦 隆一, 小川 節郎, 勝俣 明子, et al. 日本における慢性疼痛保有者の実態調査 Pain in Japan 2010より. 臨床整形外科. 2012. 02;47(2):127-34.
- 16) 牧野 泉, 松原 貴子, 新井 健一, 牛田 享宏. 11年前に受傷した下顎頭骨折後の開口障害および痛みの改善症例. ペインクリニック. 2012. 01;33(1):119-21.
- 17) 川崎 元敬, 牛田 享宏, 南場 寛文, 加藤 友也, 谷 俊一. 椎間関節由来の慢性腰痛に対するMRガイド下集束超音波治療の治療経験. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌. 2012. 01;55(1):121-2.
- 18) 加藤 友也, 南場 寛文, 川崎 元敬, 谷 俊一, 小川 恭弘, 牛田 享宏. 有痛性骨転移に対するMRガイド下集束超音波治療の初期治療成績. 中国・四国整形外科学会雑誌. 2012. 09;24(2):279-85.
- 19) 下 和弘, 鈴木 重行, 牛田 享宏. 熱流束・総熱量測定による痛覚評価の検討. 日本疼痛学会. 2012. 03;27(1):17-26.
- 20) 澤田重之, 牛田享宏. 【思春期に多くみられる「痛み」の疾患】 思春期の筋・骨格痛. 思春期学. 2012. 03;30(1):128-34.
- 21) 櫻井博紀, 佐藤純, 牛田享宏. 【運動器の慢性疼痛-治療新戦略】 運動器慢性疼痛の基礎知識 気象変化との関係. 整形外科. 2012. 07;63(8):740-5.
- 22) 櫻井 博紀, 牛田 享宏. 【慢性疼痛への包括的アプローチ】 慢性疼痛への理学療法 筋機能. 理学療法ジャーナル. 2012. 02;46(2):117-22.
- 23) 鈴木 千春, 牛田 享宏. NURSE TREND 日本における慢性疼痛の実態と解決の手段・方向性 慢性疼痛の正しい理解とチーム医療の推進を. Nursing BUSINESS. 2012. 03;6(3):248-9.
- 24) 鈴木 千春, 牛田 享宏. 【キーワードで理解する!腰椎椎間板ヘルニア大事典】 ストレスと腰痛の関係は? 整形外科看護. 2012. 06;17(6):584-5.
- 25) 林和寛, 牛田享宏. 緩和医療 神経障害性疼痛の保存的治療. 難病と在宅ケア. 2012. 09;18(6):49-52.
- 26) 矢吹 省司, 中村 雅也, 牛田 享宏, 山口 重樹, 西田 圭一郎. 運動器慢性疼痛の診療 現状をめぐる話題. Locomotive Pain Frontier. 2012. 02;1(1):5-13.
- 27) 矢吹 省司, 牛田 享宏, 竹下 克志, 佐浦 隆一, 小川 節郎, 勝俣 明子, et al. 日本における慢性疼痛保有者の実態調査 Pain in Japan 2010より. 臨床整形外科. 2012. 02;47(2):127-34.
- 28) 中田 昌敏, 牛田 享宏. QOLに関する評価法. ペインクリニック. 2012. 10;33(10):1403-16.
- 29) 中村 裕之, 牛田 享宏. 【思春期に多くみられる「痛み」の疾患】 思春期に多くみられる「痛み」の疾患の疫学と社会的問題. 思春期学. 2012. 03;30(1):115-20.
- 30) 中村 雅也, 西脇 祐司, 牛田 享宏, 戸山 芳昭. 日本における筋骨格系の慢性

- 疼痛に関する疫学調査 海外との比較も含めて. *Locomotive Pain Frontier*. 2012. 02;1(1):14-7.
- 31) 中村 雅也, 西脇 祐司, 牛田 享宏, 戸山 芳昭. 日本の痛みの今 運動器慢性疼痛の現状. *Practice of Pain Management*. 2012. 06;3(2):92-6.
- 32) 中村 雅也, 西脇 祐司, 牛田 享宏, 戸山 芳昭. 【運動器の慢性疼痛-治療新戦略】 運動器慢性疼痛の基礎知識 運動器慢性疼痛の疫学. *整形外科*. 2012. 07;63(8):708-11.
- 33) 中村 雅也, 西脇 祐司, 牛田 享宏, 戸山 芳昭. 運動器の慢性疼痛に関する疫学調査. *Journal of Musculoskeletal 日本疼痛学会*. 2012. 07;4(1):46-50.
- 34) 池本 竜則, 川崎 元敬, 牛田 享宏. 疼痛性疾患の臨床研究における研究方法の進歩. *リウマチ科*. 2012. 04;47(4):396-402.
- 35) 大道 裕介, 牛田 享宏. 【慢性疼痛への包括的アプローチ】 慢性疼痛への包括的アプローチ. *理学療法ジャーナル*. 2012. 02;46(2):101-9.
- 36) 神谷 光広, 牛田 享宏, 内田 研造. 【脊椎・脊髄-up to date】 脊椎・脊髄疾患と治療 脊髄障害性疼痛 病態と最近の薬剤治療について. *Clinical Neuroscience*. 2012. 10;30(10):1179-81.
- 37) 森本 温子, 牛田 享宏. 【慢性疼痛のup to date】 (Part2)慢性疼痛の臨床 慢性疼痛の評価・診断. *Bone Joint Nerve*. . 2012. 04;2(2):271-6.
- 38) 牛田 享宏, 松原 貴子, 北原 雅樹, 笠原 諭. 運動器慢性疼痛における集学的アプローチ. *Locomotive Pain Frontier*. 2012. 11;1(2):57-64.
- 39) 牛田 享宏, 下 和弘, 池本 竜則, 井上 真輔, 上野 雄文, 谷口 慎一郎, et al. 疼痛評価の進歩 整形外科疼痛の脊髄・脳機能イメージング法による評価. *日本整形外科学会雑誌*. 2012. 11;86(11):1009-14.
- 40) 牛田 享宏, 井上 真輔, 池本 竜則. 【腰痛のサイエンス】 (第2章)神経障害性腰痛 神経障害性の腰痛. *脊椎脊髄ジャーナル*. 2012. 04;25(4):236-41.
- 41) 牛田 享宏. わが国における運動器慢性疼痛の診療体制 実情と課題. *Locomotive Pain Frontier*. 2012. 02;1(1):24-7.
- 42) 牛田 享宏. 日本の痛みの今 運動器の慢性痛を考える 現状と展望. *Practice of Pain Management*. 2012. 06;3(2):88-91.
- 43) 加藤 総夫, 眞下 節, 牛田 享宏, 三木 健司, 中塚 映政. 【慢性疼痛のup to date】 慢性疼痛治療のポイントと今後の展望. *Bone Joint Nerve*. [座談会/特集]. 2012 . 04;2(2):339-55.
- 44) 下 和弘, 牛田 享宏, 井上 真輔, 上野 雄文, 池本 竜則, 谷口 慎一郎. 【腰痛のサイエンス】 (第5章)脳機能と腰痛 脳機能と腰痛. *脊椎脊髄ジャーナル*. . 2012. 04;25(4):260-8.
- 45) 井上 真輔, 牛田 享宏, 井上 雅之. 【痛みの神経学-末梢神経から脳まで】 運動器慢性痛の病態と学際的治療. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩*. 2012. 11;64(11):1287-97.
- 46) 井上 真輔, 牛田 享宏. 【治療の最前線 (10):疼痛治療の最前線】 神経障害性疼痛の治療. *Brain Medical*. 2012. 03;24(1):19-26.
- 47) 井上 雅之, 池本 竜則, 井上 真輔, 新