

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

C. 研究結果

今回の被験者のうち、CoVAS の操作方法が理解できなかった患者 2 名、データの取り出しのテクニカルエラーで 1 名除外とし、患者 44 名、健康被験者 19 名で解析を行った。今回の被験者群において HT は有意差を認めなかった。HT における VAS については痛みの強さ (Intensity) 不快感 (Unpleasantness) とともに有意差を認めなかった。主観的痛みの強さの差を表す Tonic Pain Intensity-Phasic Pain Intensity は、患者群で有意に低かった ($P < 0.05$)。

測定値と患者の症状との関係では、リンデンマイヤーの因子分析による陰性症状の得点と Phasic Pain と Tonic Pain の評定の差に負の相関を認めた ($P < 0.05$)。すなわち、陰性症状の得点が高いほど健康被験者の持つ特徴 Tonic Pain $>$ Phasic Pain とは逆の傾向になるという結果であった。

D. 考察

統合失調症患者の痛覚感受性は健康被験者とは異なる。今回、約 3 分の 1 の患者については痛覚耐性閾値の主観的痛み評定 (VAS) より、同じ温度刺激の Tonic Pain の主観的痛み評定が低いことが観察された。これは、今回協力いただいた健康被験者ではほぼ全例 Tonic Pain に対する痛み評定の方が高いことを考えると興味深い結果である。また、PANSS のリンデンマイヤーの因子分析の陰性症状の得点とその変化に相関を見いだせる事より、症状との関連は否定できない。一方、昨年、熱刺激に対する耐性閾値はむしろ低いという結果であったことを報告したが、これは、極端に低い患者が存在することに起因する。極端に低い患者は Tonic Pain に対する刺激にも、

VAS80/100 を超えて中断するケースが 44 名中 17 名もあり、健康被験者 19 名中 5 人に比して多い結果となった。これは同じ統合失調症という病気の中にも痛覚感受性が異なる群が存在することが示唆される。臨床の現場においても、数は少ないが、頑固な痛みに苦しんでペインクリニックを受診する統合失調症患者も存在する。統合失調症の中にも相異なる臨床症状 (慢性疼痛患者と痛み感受性の低い患者) を呈することを明らかになったのは、統合失調症の中にも異なる遺伝学的背景を持つことに矛盾しない。

E. 結論

統合失調症患者は実験的熱刺激による痛みに対して痛覚閾値の上昇を認めず、痛覚耐性閾値の低下を認めた。その痛みに対するとらえ方も健常人との違いが明らかになった。昨年度の熱刺激、1 昨年の電気刺激における結果と同様、実験的痛みに対するとらえ方が患者と健常者で異なることが明らかとなった。今回、より臨床の状況に近い tonic pain に対する感受性の違いを明らかにする事が出来た。そのメカニズムを決定づける決め手となる変化を捉えるに至っていないが、今後サンプル数を増やし、脳イメージングを施行していくことにより、新たな知見が明らかになるものと考えられる。痛みは主観的な感覚であり、その慢性化メカニズムを明らかにするのは困難であるが、健常者と異なる感覚を持った統合失調症患者の痛覚研究を通じて慢性疼痛のメカニズムが明らかになれば、新たな治療の開発に繋がり多くの苦しむ患者の福音となりうると考えられる。このように本研究は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T, An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5 (CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese

- population. *Psychiatr Genet* (in press)
- 2) Kitaichi Y, Hashimoto R, Inoue T, Abekawa T, Kakuta A, Hattori S, Koyama T. Abnormalities in extracellular glycine and glutamate levels in the striatum of sandy mice. *Acta Neuropsychiatrica* (in press)
 - 3) Aleksic B., Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin*. e-pub
 - 4) Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H. Discrimination of schizophrenic females from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Psychiatry Clin Neurosci*, 66(7):611-7, 2012. 12
 - 5) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population. *Schizophr Res*, 141(2-3):271-3, 2012. 11
 - 6) Okada T, Hashimoto R, Yamamori H, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ikemoto K, KUnii Y, Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophr Res*, 141(2-3):277-8, 2012. 11
 - 7) Kitazawa M, Ohnuma T, Takebayashi Y, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshimi A, Okochi T, Ikeda M, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No Associations Found between the Genes Situated at 6p22.1, HIST1H2BJ, PRSS16 and PGBD1 in Japanese Patients Diagnosed With Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):456-64, 2012. 6
 - 8) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. Functional genetic variation at the NRGN gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):405-13, 2012. 6
 - 9) Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res*, 137(1-3):246-50, 2012. 5
 - 10) Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, Itokawa Ma, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T. A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Research*, 137:264-266, 2012. 5
 - 11) Koide T, Banno M, Aleksic B, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Okada T, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujiike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Common Variants in MAGI2 Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive

- Impairment in Schizophrenic Patients. PLoS One, 7(5):e36836, 2012. 5
- 12) Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, Ikeda M, Ito Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility. Schizophr Bull, 38(3):552-560, 2012. 5
 - 13) Ohi K, Hashimoto R, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits. PLoS One, 7(4):e35696, 2012. 4
 - 14) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. Psychiatry Research, 198(1):7-11, 2012. 6
2. 学会発表
 - 1) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Kaibuchi K, Kasai K, Sasaki T, JIRAS (Japanese Genetics Initiative for Replicating Association of Schizophrenia). An Association Analysis of the Cardiomyopathy-Associated 5 (CMYA5) Gene With Schizophrenia In A Japanese Population. 20th World Congress of Psychiatric Genetics, 10.14-18 (17), 2012. Germany. Poster
 - 2) Nakazawa T, Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. p250GAP/ARHGAP32 regulates spine morphogenesis and is associated with risk for schizophrenia. 8th FENS Forum of Neuroscience, 7.14-18(16), 2012. Barcelona. poster
 - 3) Hashimoto R, Ohi K, Nakazawa T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Trait. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(5), 2012. poster
 - 4) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(4), 2012. poster
 - 5) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、池田市医師会学術講演会、大阪、12.19, 2012. 招待講演
 - 6) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーンティングー、岐阜、12.13, 2012 特別講演
 - 7) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーンティングー、金沢、11.22, 2012. 特別講演
 - 8) 橋本亮太、疼痛症状のある精神疾患-その鑑別と合併-、第五回日本運動器疼痛学会シンポジウム、東京有明、11.18, 2012. 招

待講演

- 9) 橋本亮太、中間表現型を用いたヒト脳病態ゲノム解析、公開シンポジウム：第三期のニホンザルバイオリソースプロジェクト-さらなる発展を目指して-ナショナルバイオリソースプロジェクト-第三期を迎えて：NBR の将来展望、東京、11.9, 2012. 招待講演
- 10) 橋本亮太、痛み医療における精神疾患を誰が診るのか？シンポジウム「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」、日本臨床麻酔学会第 32 回大会、郡山、11.1-3(2), 2012. 招待講演
- 11) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上学、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. 口演
- 12) 大井一高、橋本亮太、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、山本雅、狩野方伸、武田雅俊、p 250GAP 遺伝子は統合失調症のリスク及び統合失調症型パーソナリティと関連する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 13) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- β シグナリングに關与する遺伝子発現を制御する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 14) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、疇地道代、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下について：2 チャンネル NIRS (Near Infra-Red Spectroscopy) による脳機能計測研究、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 15) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、藤本美智子、武田雅俊、阪大病院における 23 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：副作用によって中止した症例のの転帰について、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(18), 2012. ポスター
- 16) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 17) 橋本亮太、安田由華、山森英長、梅田知美、深井綾子、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、松本直通、武田雅俊、広汎性発達障害の原因遺伝子とその探索ストラテジー - Research strategy for identifying ASD genes-、第 34 回日本生物学的精神医学会、第 11 回アジア太平洋神経化学会大会・第 55 回日本神経化学会大会合同シンポジウム、神戸、9.28-10.2(30), 2012. 口演
- 18) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症と NRGN 遺伝子：統合失調症の中間表現型への影響、The NRGN gene and schizophrenia: Impact of the gene on intermediate phenotypes for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 19) 山森英長、橋本亮太、梅田知美、Cyndi Shannon Weickert、安田由華、大井一高、福本素由己、藤本美智子、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者死後脳における、GWAS で報告された統合失調症関連遺伝子の発現解析 -Expression analysis of schizophrenia risk genes identified in GWAS using post mortem brain-、第 34 回

- 日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 20) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- β シグナリングに關与する遺伝子発現を制御する-The Regulation of gene expression involved in TGF- β signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 21) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、大井一高、橋本亮太、下寺信次、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、メタアナリシス解析を用いた DISC 1 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究- Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population-、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 22) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、畦地道代、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下: 2 チャンネル NIRS による研究-Reduced prefrontal activation in Autism Spectrum Disorders:A two-channel NIRS study-第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 23) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、福本素由己、武田雅俊、「ゲノム研究による精神疾患診断は可能か?」、シンポジウム: バイオロジカルマーカー研究から DSM-V に向けて、Biological marker research towards DSM-V、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 24) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム: 統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流: 中間表現型を用いた統合失調症の病態解明、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演、座長
- 25) 中澤敬信、橋本亮太、武田雅俊、狩野方伸、シンポジウム: 統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流: p250GAP/TCGAP ファミリー-RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演
- 26) 橋本亮太、「FM における精神疾患-治療構造の構築法と鑑別診断-」、日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会、長崎、9.15-16(16). 2012. 講演
- 27) Yamamori H, Hashimoto R, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from BPD and SZ. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum(2nd EABF). Fukuoka, 9.7-8(7), 2012. 口演
- 28) 橋本亮太、うつ病: モノアミン仮説から神経栄養因子仮説へ-新しい治療とより早い診断を目指した神経科学の最前線-、第九回日本うつ病学会総会モーニングセミナー 1、東京、7.27-28(28), 2012.
- 29) 中澤敬信、橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、山本雅、武田雅俊、狩野方伸、p250GAP/TCGAP ファミリー-RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 30) 橋本亮太、大井一高、安田由華、梅田知美、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明: ヒト脳表現型コンソーシアムについて、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 31) 橋本亮太、山森 英長、安田 由華、福本 素由己、大井 一高、梅田 知美、岡田 武也、武田 雅俊、阪大病院における 20 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(24), 2012. 口演
- 32) 橋本亮太、大井 一高、安田 由華、山森 英長、福本 素由己、梅田 知美、岡田 武也、

武田 雅俊、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療と臨床研究の融合システムの構築、第108回日本精神神経学会学術総会、第108回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. 口演

- 33) 大井 一高、橋本亮太、安田 由華、根本 清貴、大西 隆 5、福本 素由己、山森 英長、岩瀬 真生、数井 裕光、武田 雅俊、統合失調症における全ゲノム関連解析によるNRGN 遺伝子は前帯状回体積と関連する、第108回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. ポスター
- 34) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、福井 DS フォーラム、福井、5.10, 2012. 講演
- 35) 橋本亮太、増井拓哉、伊藤圭人、小笠原一能、笹田和見、小出隆義、足立康則、福本素由己、久住一郎、尾崎紀夫、武田雅俊、小山司、加藤忠史、Alda スケール（双極性障害患者における長期治療効果の後方視的基準）の信頼性の検討、第31回リチウム研究会、東京、4.14, 2012. 講演

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

H24年度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

難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

一次運動野に対する継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による難治性神経因性疼痛の除痛効果と安全性の検証を7施設で70例、平成23年11月までに登録した。平成24年度は解析と論文投稿を行い、現在、国際誌Painでrevision中である。結果としては、本刺激はシャム刺激に対して有意な短期の除痛効果が疼痛尺度、マギル疼痛質問表で認められ、有意な持続効果は認めなかった。患者満足度(PGIC)はintervention中、本刺激はシャム刺激に対して有意に高いが、2週間中止で、元の状態に戻ってしまう。ベックうつ評価(BDI)は有意な変化がなかった。またSF-MPQ2の翻訳版の作成をおこない、翻訳の妥当性を検討した。Pain resに掲載予定である。

A. 研究目的

難治性神経因性疼痛とは、薬剤が無効で、うつ病になって自殺に至るケースも多い。痛みをコントロールすればADLの改善が得られ、社会復帰も可能となる。大脳一次運動野電気刺激療法は侵襲的治療である。また有効率などの報告でも約50%前後でその有効性のメカニズムには不明な点が多い。最近、非侵襲手法である反復的経頭蓋磁気刺激(rTMS)による大脳一次運動野刺激が可能となり、大阪大学医学部附属病院で、単回rTMSによる難治性神経因性疼痛に対する100例以上の臨床研究を施行したところ、安全性には問題はなく、一時的な有効性(1日程度)を示した。そこで今回、継続的rTMSの治療効果を多施設共同研究(7施設)で検証した。

B. 研究方法

1. 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。

(倫理面への配慮)

厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に基づき各施設の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

1. 多施設共同研究に関する7施設で倫理委員会での承認取得。臨床研究としてUMIN登録を行った(UMIN-CTR R00003048)。各施設での承認取得後、順に症例をエントリーし、目標の70例のエントリーが終了した。結果として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。有効因子解析では、有意差はないが、男性、60歳以下、レンズ核病変で、治療反応性が良い傾向が見られた。本結果はPainにrevision中である。現在使用しているマギル疼痛質問表は、国際的に認められたものではない。平成24年九州大学医学部 細井先生のグループからSF-36と同様の手続きで作成された翻訳版がJ Painに発行された。それも参考にして、マギル疼痛質問表Ⅱの翻訳版を作成し、Pain Resに印刷中である。本質問表はより神経障害性疼痛の評価に適したものであると考えられる。

D. 考察

本多施設共同研究は連日刺激による有意な短期の除痛効果を示した最初の前向き試験である。今回の報告は規模が最大で、難治性神経因性疼痛に限っているのが特徴である。今回の除痛効果の検討では、過去の報告と比べて、有効性がマイルドであるが、理由としては高齢者が多く、脳卒中後疼痛が多いのが原因と考えている。除痛効果のメカニズムとしては、運動野を刺激することで、脳内の疼痛認知機構が変化すると推測されるが、より詳細な検討をしていきたい。今後、マギル疼痛質問表Ⅱの翻訳版を用いた研究を予定している。

E. 結論

多施設共同研究に関しては、目標の70例の登録があった。rTMSが難治性神経障害性疼痛に有意な除痛効果が示された。

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) Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Oshino S, Morris S, Kageyama Y, Yokoe M, Yoshimine T, Saitoh Y: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for three consecutive days in Parkinson's disease (submitted)
- 2) Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y: Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain (Pain under revision)
- 3) Kinoshita M, Goto T, Arita H, Okita Y, Isohashi K, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Shimosegawa E, Saitoh Y, Hatazawa J, Hashimoto N, Yoshimine T: Imaging 18F-fluorodeoxy glucose / 11 C - methionine uptake decoupling for identification of tumor cell infiltration in peritumoral brain edema. J Neuro-Oncol 2012, 106:417-25

- 4) Arita H, Kishima H, Iwaisako K, Saitoh Y, Hosomi K, Hashimoto N, Yoshimine T: Hemifacial spasm caused by intra-axial brainstem cavernous angioma with venous angiomias: a case report. *Br J Neurosurg* 2012, 26:281-3
- 5) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T: Electrographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol* 2012, 71:353-61
- 6) Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M, Goto T, Morris S, Harada Y, Yanagisawa T, Aly MM, Yoshimine T: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improved temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain* 2012, 152:860-5
- 7) Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, Uozumi T, Yamamoto T, Saitoh Y: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. (submitted)
- 8) Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Goto T, Yoshimine T, Kamitani Y: Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex. *J Neurosci* 2012, 32(44):5467-75
- 9) Tani N, Saitoh Y (2011). Electrical Stimulation of Primary Motor Cortex for Parkinson's Syndrome, Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease, Juliana Dushanova (Ed.), ISBN: 978-953-307-791-8, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/electrical-stimulation-of-primary-motor-cortex-for-Parkinson's-syndrome>
- 10) 齋藤洋一: 塩酸サルボグレラートとパロキセチンによる中枢性脳卒中後疼痛の抑制効果. *PAIN RESEARCH* 2012 27(1):1-6
- 11) 齋藤洋一: 慢性疼痛に対する脊髄手術. *Practice of Pain Management* 2012 3(1):22-5
- 12) 齋藤洋一、細見晃一、モリスシェイン: ナビゲーションシステムを用いた経頭蓋磁気刺激装置. *ペインクリニック* 2012 33(Spring suppl):47-54
- 13) 押野悟、重松朋芳、齋藤洋一: 拡大経蝶形骨手術後の髄液漏に対し、フィブロガミンPが有効であった1例. *Medical Torch* 2012 8(1):44-5
2. 学会発表
- 1) Saitoh Y, Hosomi K, Maruo T, Morris S, Kageyama Y, Oshino S, Kishima H, Yoshimine T: EFFICACY

- ON INTRACTABLE NEUROPATHIC PAIN WITH REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (RTMS). III World Anesthesia Convention 2012 2012/04/27 Istanbul, Turkey Poster
- 2) Yasumuro Y, Hosomi Y, Satoh Y, Matsuzaki T: Uncertainty Assessment of Target Localization for rTMS Treatment 2012 ICME International Conference on Complex Medical Engineering 2012/07/02 Kobe, Japan Oral Presentation
- 3) Okada A, Nishikawa A, Fukushima T, Taniguchi K, Miyazaki F, Sekino M, Yasumuro Y, Matsuzaki T, Hosomi K and Saitoh Y: Magnetic Navigation System for Home Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS). 2012 ICME International Conference on Complex Medical Engineering 2012/07/02 Kobe, Japan Oral Presentation
- 4) Sekino M, Kato T, Ohsaki H, Matsuzaki T, Nishikawa A, and Saitoh Y: Eccentric Figure-Eight Magnetic Stimulator Coils. 2012 ICME International Conference on Complex Medical Engineering 2012/07/02 Kobe, Japan Oral Presentation
- 5) Hirata M, Yanagizawa T, Matsushita K, Sugata H, J. Shayne M, Kageyama Y, Kishima H, Saitoh Y, Kamitani Y, Suzuki T, Yokoi H, Nishimura Y, Yoshida T, Sato F, Kawato M, Yoshimine T: Towards clinical application of brain-machine interfaces based on electrocorticograms BMI Osaka 2012 2012/10/20 Osaka, Japan Oral Presentation
- 6) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T: Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. BMI Osaka 2012 2012/10/20 Osaka, Japan Poster
- 7) Yoichi Saito: Continuous Repetitive Transcranial magnetic stimulation. 16TH ANNUAL MEETING North America Neuromodulation Society 2012/12/7 Las Vegas, USA Oral Presentation
- 8) 細見晃一、貴島晴彦、押野悟、木下学、平田雅之、谷直樹、後藤哲、圓尾知之、Khoo Hui Ming、齋藤洋一、吉峰俊樹：てんかん焦点における糖代謝と中枢性ベンゾジアゼピン受容体分布のミスマッチ。第35回日本てんかん外科学会 2012年01月19日 東京
- 9) 細見晃一、Morris Shayne、坂本知三郎、田口潤智、圓尾知之、影山悠、貴島晴彦、押野悟、松崎大河、吉峰俊樹、齋藤洋一：脳卒中回復期における運動機能回復を目指した反復

- 経頭蓋磁気刺激. 第 51 回日本定
位・機能神経外科学会 2012年
01月21日 東京
- 10) 押野悟、西野鏡雄、鈴木強、有田英
之、立石明宏、松本勝美、木下学、
下川敏雄、吉峰俊樹、齋藤洋一：先
端巨大症例における脳動脈瘤の発
生頻度. 第 85 回日本内分泌学会
2012年04月20日 愛知
- 11) 後藤雄子、有田英之、木下学、押野
悟、藤中俊之、湯口貴導、森信太郎、
吉峰俊樹、齋藤洋一：くも膜下出血
後の下垂体機能不全についての検
討. 第 85 回日本内分泌学会
2012年04月20日 愛知
- 12) 北村哲宏、田淵優希子、玉田大介、
藤島裕也、大月道夫、齋藤洋一、下
村伊一郎：先端医大症患者における
治療基準および IGF- I と治療後の
生活の質 (QOL) の変化の関係. 第
85回日本内分泌学会 2012年04月
20日 愛知
- 13) 大月道夫、北村哲宏、齋藤洋一、下
村伊一郎：先端医大症患者における
治療前後での血中炎症マーカーの
変化とその臨床的意義. 第 85 回
日本内分泌学会 2012年04月20
日 愛知
- 14) Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、
谷 直樹、細見晃一、圓尾知之、齋
藤洋一、吉峰俊樹：パーキンソン病
に対する低頻度-視床下核脳刺激療
法の試み. 第 26 回日本ニューロ
モデュレーション学会 2012年05
月26日 東京
- 15) 圓尾知之、細見晃一、貴島晴彦、押
野悟、Morris Shayne、影山 悠、
Khoo Hui Ming、吉峰俊樹、齋藤洋
一：パーキンソン病に対する反復的
経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS). 第 26
回日本ニューロモデュレーション
学会 2012年05月26日 東京
- 16) 齋藤洋一、細見晃一、圓尾知之：一
次運動野刺激と大脳皮質再構築.
第 53 回日本神経学会学術大会
2012年05月24日 東京
- 17) 齋藤洋一、細見晃一、圓尾知之、横
江勝：難治性神経障害性疼痛に関す
る反復経頭蓋磁気刺激療法：多施設
共同研究. 第 46 回日本ペインク
リニク学会誌 2012年07月07
日 島根
- 18) 齋藤洋一：反復経頭蓋磁気刺激によ
る神経難病の治療. 第 48 回東北
脳神経血管内治療研究会 2012年
09月01日 宮城
- 19) 齋藤洋一：頭蓋底閉鎖におけるフィ
ブリン糊の耐圧強化の試み. 第 17
回日本脳腫瘍の外科学会 2012年
09月07日 横浜
- 20) 後藤雄子、押野悟、有田英之、木下
学、吉峰俊樹、齋藤洋一：先端巨大
症患者における頭蓋内動脈形状変
化の検討ー椎骨脳底動脈の
dolichoectasia-. 第 8 回アグロ
メガリーフォーラム 2012年10月
06日 大阪
- 21) 大月道夫、齋藤洋一、笠山宗正、有
田憲生、岡本新吾、佐藤文三：オク
トレオチド LAR 治療が先端巨大症
患者の QOL に与える影響ーSF-36 による評価ー. 2012年10月06日
大阪
- 22) 圓尾知之、細見晃一、横江 勝、貴

- 島晴彦、押野 悟、Morris Shayne、影山 悠、吉峰俊樹、齋藤洋一：パーキンソン病に対する反復的頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) . 第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2012 年 10 月 11-13 日 京都
- 23) Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷 直樹、細見晃一、圓尾知之、齋藤洋一、吉峰俊樹：パーキンソン病に対する低頻度刺激を用いた視床下核刺激療法の試み. 第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2012 年 10 月 11-13 日 京都
- 24) 齋藤洋一：反復経頭蓋磁気刺激による神経機能再生. 第 12 回再生医療の実用化に関するニーズ発表会 2012 年 10 月 26 日 神戸
- 25) 柳澤琢史、福岡良平、松下光次郎、平田雅之、菅田陽怜、貴島晴彦、齋藤洋一、押野 悟、圓尾知之、Morris Shayne Jason、影山 悠、Khoo Hui Ming、後藤雄子、神谷之康、吉峰俊樹：リアルタイム脳磁計を用いた BMI による神経義手制御. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 ハンズオンセミナー 2012 年 10 月 17 日 大阪
- 26) 後藤雄子、木下 学、押野 悟、吉峰俊樹、齋藤洋一：巨大下垂体腺腫の治療戦略. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 ハンズオンセミナー 2012 年 10 月 17 日 大阪
- 27) 齋藤洋一：脳神経外科における経頭蓋磁気刺激 機能マッピングと神経難病治療. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 ハンズオンセミナー 2012 年 10 月 18 日 大阪
- 28) 圓尾知之、Morris Shayne、細見晃一、横江 勝、坂本知三郎、田口潤智、貴島晴彦、押野 悟、影山 悠、Khoo Hui Ming、吉峰俊樹、齋藤洋一：脳卒中後運動障害、難治性疼痛に対する連日反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) の有効性. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012 年 10 月 18 日 大阪
- 29) 平田雅之、松下光次郎、柳澤琢史、Morris Shayne Jason、鈴木隆文、貴島晴彦、押野 悟、影山 悠、菅田陽怜、齋藤洋一、吉峰 俊樹：体内埋込ないし携帯型多チャンネル精密脳信号計測が切り開く機能的脳神経外科. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012 年 10 月 18 日 大阪
- 30) 押野悟、木下学、有田英之、後藤雄子、吉峰俊樹、齋藤洋一：成人の頭蓋咽頭腫に対する拡大経蝶形骨洞手術. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012 年 10 月 19 日 大阪
- 31) Morris Shayne Jason、平田雅之、柳澤琢史、影山 悠、松下光次郎、菅田陽怜、齋藤洋一、貴島晴彦、吉峰 俊樹：中心溝内一次運動野の解剖学的特徴. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012 年 10 月 19 日 大阪
- 32) Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷 直樹、細見晃一、圓尾知之、齋藤洋一、吉峰俊樹：パーキンソン病に対する低頻度刺激を用いた視床下核刺激療法の試み. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012 年

- 10月19日 大阪
- 33) 齋藤洋一：難治性神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法. 第13回CRPS研究会 2012年11月11日 東京
- 34) 齋藤洋一：ニューロモデレーションの現状と展望. 第42回日本臨床神経生理学会 2012年11月08日 東京
- 35) 齋藤洋一：反復経頭蓋磁気刺激による難治性神経障害性疼痛に対するニューロモデレーション. 多施設共同研究 第42回日本臨床神経生理学会 2012年11月08日 東京
- 36) 齋藤洋一：各種経頭蓋磁気刺激装置の比較. 第42回日本臨床神経生理学会 2012年11月08日 東京
- 37) 齋藤洋一：経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation;TMS) . 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会 2012年11月24日 東京
- 38) 齋藤洋一：成人 GH 分泌不全症の新たな合併症 NAFLD/NASH. Lilly Streaming TV インターネット動画講演会 2012年11月30日 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
 - PCT/JP2007/058411
 - PCT/JP2010/59969
 - 特願 2010-262536
 - 特願 2011-051871
 - 特願 2011-102030
2. 実用新案登録
 - 該当なし
3. その他
 - 該当なし

H24年度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

難治性疼痛の実態の解明と対応策の開発に関する研究
慢性痛みに対する診療技術の医療経済的な価値評価の研究

研究分担者 田倉 智之 大阪大学大学院医学系研究科医療経済産業政策学寄附講座 教授
研究協力者 大須賀 慶悟 大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座 講師
研究協力者 中村 純寿 大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座 大学院生
研究協力者 小野 祐介 大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座 大学院生

研究要旨

「痛み (Pain)」の社会経済的 (Socioeconomic) な影響について、欧米では多くの関心が集まり、臨床面のみならず医療経済的な視点から研究が盛んに行われるようになっている。本研究では領域横断的な HRQOL の痛みへの感度を確認することを目的に、質調整生存年 (QALY : Quality adjusted life years) が痛みとどのような相関関係にあるのか検証を試みた。体表・骨軟部の血管奇形 (脳脊髄病変を除く) 48 サンプルを対象とした。NRS と効用値は、NRS の「現在の痛み」と EQ-5D の「痛み・不快」($R_s=0.439$, $P<0.01$)、および「期待効用値」($R_s=-0.585$, $P<0.001$) において、統計学的有意に相関関係にあった。以上から、Utility と NRS の指標間に、一定の相関があることが示唆された。費用対効果等の医療経済学的な研究に用いる痛みの効果測定的手法については、指標の感度の妥当性の検証とともに、病歴等の要素が及ぼす影響について、今後とも、さらに詳細な解析を進めることが望まれる。

A. 研究目的

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

一方、我が国では、当該領域について医療経済的な研究は十分行われておらず、手法・理論の発展とともにエビデンスの構築が望まれる。例えば、費用対効果分析に用いられる効果指標として、健康関連 QOL (HRQOL)

を選択・応用する場合に、その感度の検証が十分行われてはいない。特に、選好に基づく効用値の痛みに対する感度については、さらなる評価が望まれる。

そこで、本研究では領域横断的な HRQOL の疼痛への感度を確認することを目的に、質調整生存年 (QALY : Quality adjusted life years) の基礎となる Utility が痛みとどのような相互関係にあるのか検証を試みた。

B. 研究方法

本研究は、下記の手法で実施した。

(1) 対象疾患

本研究は、指標の感度の検証を目的とする

ため、痛みの強度が比較的高く性質も鮮明な特性を有し、かつ患者の自覚がある程度明確であり、健康時と罹患時を反復すること等により、疼痛状況を客観的に検討できる疾病を対象とすることが理想になる。

そこで、体表・骨軟部の血管奇形（脳脊髄病変を除く）を対象とした。この血管奇形は、「血管腫」と呼ばれてきた稀な先天性血管形成異常で、小児・若年成人に多く頭頸部・四肢・体幹などあらゆる部位に発生する。成長に比例して進行・増大し難治性疼痛・腫脹・機能障害・出血・整容障害など著しい QOL 低下を来すため、患者は生涯にわたり治療の反復や通院の継続が必要である。低侵襲的で反復しやすい経皮的硬化療法（直接穿刺による硬化剤の注入）が第一選択となっている。

（2）評価指標

最近の研究における効果には、先に触れた「選考に基づく効用」を応用したアウトカム指向の指標を選択することが多くなっている。そのグローバル・スタンダードな指標の一つに、生存期間（量的利益）と生活の質（質的利益）の両方を同時に評価できる質調整生存年（QALY）がある。その観測・算出には、一般に、EQ-5D が活用される。本研究では、この QALY を構成する Utility と痛みを測るのに一般的に選択されてきた NRS（Numeric Rating Scale）について評価を実施した。

（3）評価方法

HRQOL の指標間については、スピアマンの順位相関係数による相関分析を実施した。また、治療歴（初回の硬化療法の有無）および疾患部位の別によるベースラインの差異についても併せて分析を行ったが、その母平均の差の検定は、ウィルコクソンの符号順位検定で実施した。なお、有意差水準は $p < 0.05$ を設定とした。

（4）サンプル

本研究は、平成 24 年に大阪大学附属病院を受療した患者の管理用の 48 件のデータを応用した。

C. 研究結果

研究の結果、次の示唆が得られた。

（1）HRQOL の相関関係

NRS と効用値は、NRS の「現在の痛み」と EQ-5D の「痛み・不快」($R_s=0.439$ 、 $P<0.01$)、および「期待効用値」($R_s=-0.585$ 、 $P<0.001$) において、統計学的有意に相関関係にあった（図 1、表 1）。

（2）効用値のベースライン

血管奇形の効用値のベースラインは、治療歴の影響はないが、部位によって統計学的有意に異なる傾向にあった（下肢と上肢・体幹の間の母平均は統計学的に有意差あり。図 2、図 3）。

D. 考察

HRQOL 間の相関分析の結果では、観測値の分布状況から、NRS に比べて EQ-5D の感度は低い可能性（NRS が 0~10 に対して、EQ-5D は 5~10 の幅に分布）もあり、感度の高い他の観測ツールによる検証も必要と考えられる。

特に、EQ-5D は 0.7 台~0.9 台の観察が困難な傾向にあるため、本疾患の疼痛機序を論じるには慎重を要する可能性もある。

また、効用値のベースラインの分析の結果から、EQ-5D の疾病特性（治療歴）への感度が低い可能性もあり、前述の指摘と同様に、感度の高い他の観測ツールによる検証も必要と考えられる。

以上から、費用対効果等の医療経済的な研究に用いる痛みの効果測定の手法について

は、指標の感度の妥当性の検証とともに、発症部位や各種病歴の要素が与える影響等について、今後、さらに詳細な解析を進めることが望まれる。

E. 結論

Utility と NRS の指標間に、一定の相関関係があることが示唆された。

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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

EQ-5DとNRSの相関関係

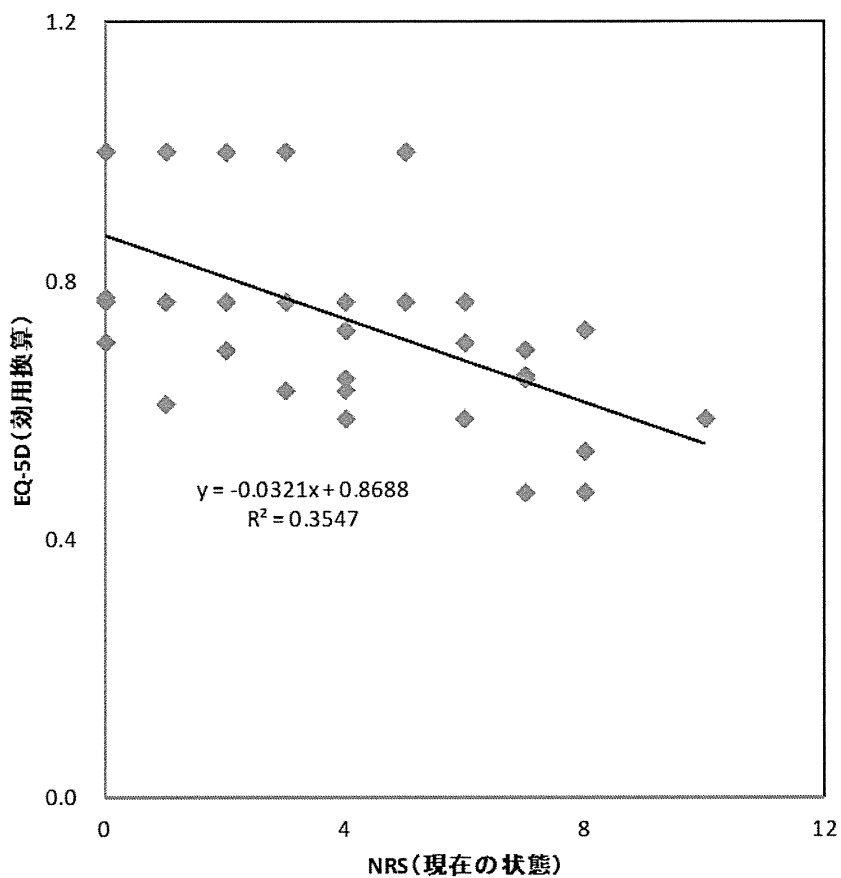


図 1. Utility と NRS の分布状況

表 1. Utility と NRS の相関分析の結果

NRSとEQ-5Dの相関分析		n=48	
指標	相関係数	P値	
NRS(n) - EQ-5D(p)	0.4390	0.0026	<0.01 **
NRS(n) - Utility	-0.5853	0.0001	<0.001 ***

Speaman's rank correlation coefficient

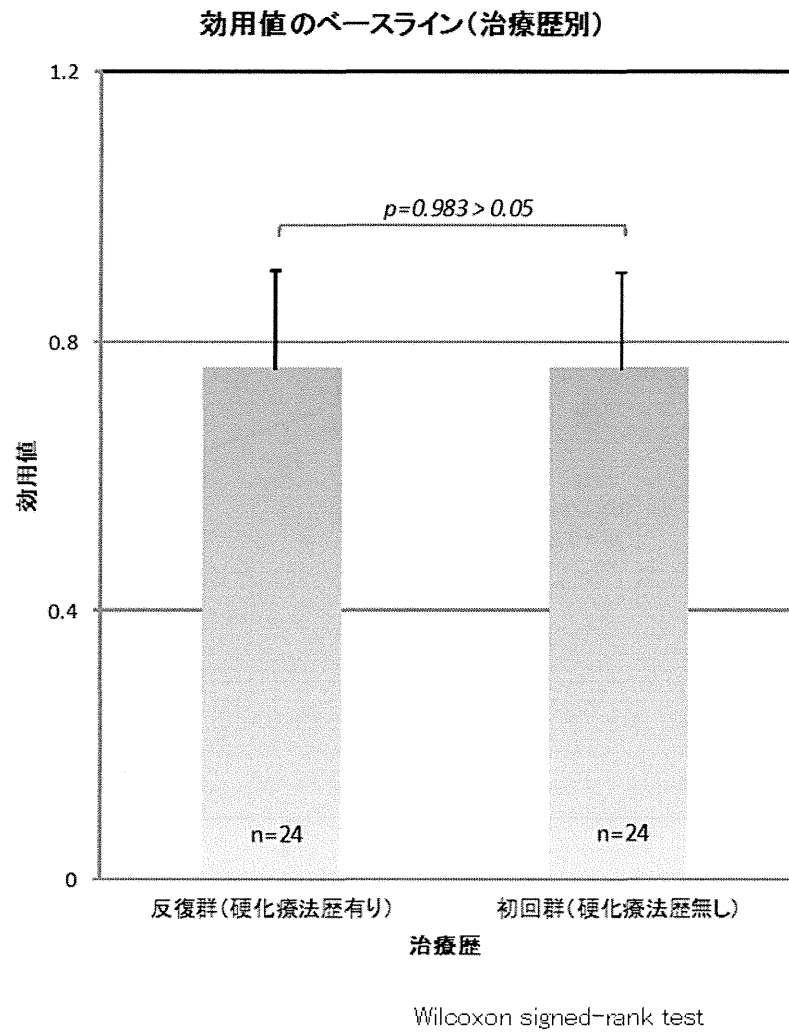


図2. Utilityのベースライン(硬化療法の既往歴による差異)

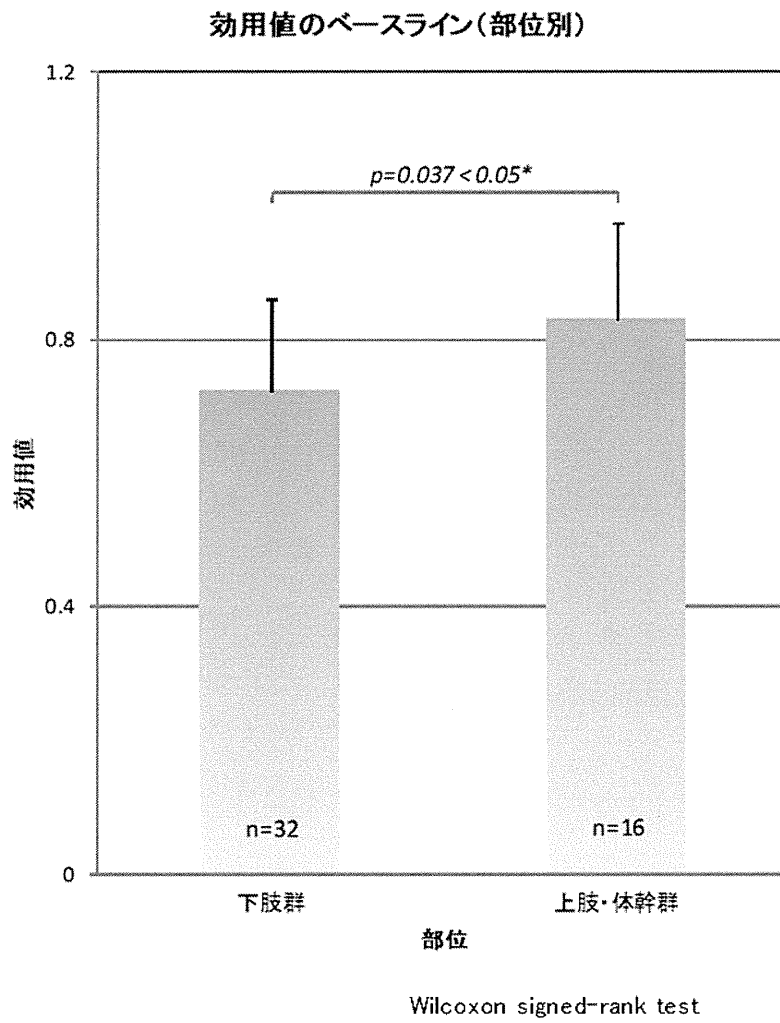


図3. Utility のベースライン (発症部位間の差異)

Ⅲ. 痛みセンター連絡協議会報告

- 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（メンバー一覧、会議プログラム）