

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(愛知医科大学学際的痛みセンター)

研究分担者: 山下敏彦、片山容一、内田研造、神谷光広、細井昌子、柿木隆介、河野達郎、佐藤純、中塚映政、橋本亮太、安田哲行、小林章雄、鈴木重行、齋藤洋一、川真田樹人、池内昌彦、平川奈緒美、西尾芳文、上田哲史(中村裕之、平田仁、大森豪、柴田政彦、井関雅子、田倉智之)

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)

尾張旭市の住民基本台帳により無作為に 6000 人を抽出し 44.8%から回答を得た。VAS が 50 を超えるものを慢性痛とした場合 17%がクライテリアを満たしていた。痛みの部位は、腰部、膝部、後頸肩部が多かった。痛みの原因の診断名は、腰痛症が 23%と最も多く、肩こり、変形性膝関節症が次いだ。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%前後であった。治療施設は、整形外科が最も多く、次いで整体・針灸・マッサージ、接骨院の順となった。痛みの治療に対する満足度は、あまり満足していない～大変不満が 37%であった。痛みが原因で仕事を休んだことがある割合は 31%であった。交通事故後、頸の痛みが出現したものは 13%であり、痛みが続いているのは 2%であった。

難治性の痛みに関する疫学調査

Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) (牛田、山下、平田、神谷、内田、中村)

11332 例の腰椎手術データベースから腰椎変性疾患 MOB(以下 MOB)について調査したところ 478 例(4.22%)にみられることが判った。MOB で 2 回目以後に脊椎固定術をおこなった 102 人を調査した結果、JOABPEQ では疼痛関連障害、心理的障害、RDQ ともに低下していた。別の研究として行ったインターネット調査では 2035 人の腰椎術後症例のうち術後に痛みが残存:74.9%(含む改善したもの:64%)、しびれが残存:70%(含む改善したもの:37.5%)であった。

腰部脊柱管狭窄症の神経障害性疼痛の検討(山下)

腰椎疾患へ各種質問票、神経障害性疼痛質問票として pain DETECT を調査した。Pain DETECT は平均 11.7±6.2 であった。腰部脊柱管狭窄症例において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。男性の方が多く、60 歳未満で 20.8%、一方 60 歳代で 9.6%、70 歳代で 15.5%、80 歳以上では 12.2%であった。また、狭窄が高度になるほど神経障害性疼痛とされる頻度が高かった。

精神・心理的要素の関与が大きな痛み(細井)

失感情症は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、久山町における一般住民 967 名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行なった。TAS-20 総点のスコアで 4 群に分けると、腰痛の有症率は失感情症傾向が強いほど有症率が高かった。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、失感情症を合併すると、生活満足度が低下していた事がわかった。

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)を希望して受診した進行期の患者パーキンソン病患者 118 名を対象とした。88 例(74.6%)で慢性の腰痛を認めた。腰痛最大強度(VAS スコア)は 4.9(3.3)であった。慢性腰痛を有する患者(88 人)の 72.7%(64 人)は非 PD 関連痛であった。

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脳神経外科施設にアンケートを行い、得られた 3678 症例のデータを検討した。男女比は 1:1.75 で女性に多く、年齢分布は 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。責任血管は上小脳動脈が 53%と最も多かった。神経ブロックは、眼窩下神経ブロックが全体の 40.5%と最も行われていた。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。

トランスレーショナル研究

脳磁器刺激による疼痛緩和法の開発に関する研究(斎藤)

一次運動野に対する継続的反復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行った。結果として、本刺激はシャム刺激に対して有意な短期の除痛効果が認められた。

慢性疼痛を定量化する為の fMRI 研究(柿木)

健常被験者を対象とし、電気刺激で筋もしくは皮膚に痛み刺激を与え、その際の脳活動を比較した。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。

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(t-BOOH)が後角感覚細胞の興奮性シナプス伝達に及ぼす影響を検討した。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で痛み情報伝達を増強することが明らかとなった。

脊髄後角ニューロン NMDA 受容体における抗うつ薬などの作用に関する検討(河野)

神経障害性疼痛の治療薬として抗うつ薬の作用として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。脊髄スライス標本を用いたパッチクランプ法でミルナシプラン(以下 MP)は濃度依存性に NMDA 電流の振幅を抑制した。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。

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)

慢性痛患者は寒冷環境に対して敏感な場合が多い。そこで慢性痛モデルと慢性痛に深く関連する気分障害(抑うつ)のモデルを寒冷暴露し、交感神経活動の指標である NA 血中濃度の経時変化を健常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 NA 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 NA 値上昇の程度が対照群と変化なし又は低下していた。慢性痛病態では寒冷に対する交感神経系の応答性の低下が示唆され、自律神経系の機能破綻の可能性が考えられた。

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、痛みに関心であるなど、痛み注意到意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している。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。VAS については痛みの強さ、不快感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、「かじり続けられるような痛み」などのスコアが高値であった。

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(西尾、上田、青野)

運動療法を習慣化させることを目的とした、携帯端末を用いた総合運動支援アラートシステムの開発を行う。その際に、慢性の痛みを持つ患者の行動・身体活動を客観的に評価できるシステムの構築を目指す。

運動データ収集アプリケーションの機能として、定時にラジオ体操を配信し、同時に内蔵されている3次元加速度センサを用いてデータを取得する。取得データは自動的にサーバへ送信する。また、日常行動時(立位・座位・臥位の強度、時間、移動距離など)のデータも取得し、サーバにストレージするアプリケーションを開発する。取得したラジオ体操時のデータから各運動の客観的な評価を行う。本報告では特定の体操に注目して、各体操の達成度について非線形解析などを用いて評価する。

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

中村裕之、三苫純子(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)

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。平成 23~24 年度にかけて、65 才以上 973 人を対象に自記式質問紙を用いて調査し、848 人(87.1%)から回答を得た。慢性疼痛の有病率は、男性 27.1%、女性 31.7%、部位別では腰部と膝部で有病率が高かった。ADL を得点化して評価すると、男性では腰部、膝部、足部で、女性ではすべての部位で慢性疼痛がある群はない群と比較して ADL が低かった。ADL に影響のある脳血管疾患のある群を除いて解析すると、有病率の多い腰部と膝部の疼痛を合併により男女とも ADL は相加的に低下した。昨年度から同地区 40 才~65 才 1291 人を対象としてアンケート調査を行っており、1004 人 87.1%から回答を得た。今後医療費削減を考えるうえでも、予防を含めた取り組みが重要であると考えられた。

難治性の腱付着部炎に関する研究 平田仁、西塚隆(名古屋大学大学院手の外科学教室)

上腕骨外上顆炎の治療は、多岐に渡るが、決定的な治療は無い。エルボーバンドは、安価であり、外来で頻繁に処方されるが、その効果および装着状況は不明である。今回、アンケート調査にてバンドの治療実態および効果を retrospective に検討した。研究結果:今回のアンケートでは、①1 年後の完治率は 44%と高い事 ②バンドは装着コンプライアンスが不良である事 ③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などが分かった。上腕骨外側上顆炎には、短期的には注射治療が効果的であったが、長期的に完治率が高い治療は認められなかった。15 か月後においても完治率は低く、難治症例は 20%存在した。エルボーバンドは、装着コンプライアンスが不良である一方、一日中常時装着していた患者では統計学的に完治率が高い傾向にあった。モデル動物での実験の結果からは慢性疼痛の増悪には障害部位を超えた広い範囲での骨格筋内 NGF の発現亢進が関与していることが確認され、また、運動療法による抑制効果も確認された。

人工関節後遺残性疼痛の発生に関する研究 大森豪(新潟大学研究推進機構超域学術院)

池内昌彦(高知大学整形外科) 内田研造(福井大学整形外科)

人工関節置換術は高齢者の関節変性疾患に対する有力な治療法として広く普及している。本治療法は、10 年以上の長期で 90%近い良好な臨床成績が報告されている一方で、10~30%の患者が治療に不満足でその最大の原因が疼痛遺残とされている。欧米では既に本問題に関する研究が行われているが、我が国では発生状況すら明らかではない。そこで、本研究では、①日本における人工関節後遺残疼痛の発生状況を明らかにする事、②人工関節後疼痛遺残発生の要因を明らかにして対応策を構築する事を目的としている。現在、横断調査がほぼ終了し、今後発生状況および関連する因子が明らかになることが期待される。

帯状疱疹関連痛(Herpes Zoster Associated Pain)の治療の現状調査

井関雅子(順天堂大学麻酔科学ペインクリニック講座)

帯状疱疹は水痘帯状疱疹ウイルスの再帰性感染により、皮膚と神経に炎症が発生し、1年経過しても 10%の患者では、痛みが残存して神経障害性痛へと移行するとされる。現在のところ ZAP に関して、侵害受容性痛と神経障害性痛の境目は明らかではないため、最良の治療法を明らかにすることが望まれている。そこで、ZAP を含む神経障害性痛の薬物治療ガイドラインを作成した日本ペインクリニック学会の専門医の治療現状を把握する試みを行った。専門医 536 名から回答を得た。一番頻度が高い治療は、全期間を通じて薬物療法であり、発症 2 週間以内では 56%であるが1年以上では 74%と、薬物療法は罹患期間が長くなるとより選択される傾向にあった。発症 2 週間以内の第 1 選択薬はすべての VAS で NSAIDs 50-31%で共通して使用されており、プレガバリンが 18-24%で2番目であった。第 2、第 3 選択薬では、プレガバリンと抗うつ薬が選択されていた。2 週間~1 ヶ月未満の第 1 選択薬は、VAS30 では NSAIDs が 39.9%、プレガバリンが 27.6%であるが VAS60 と 90 においては、ほぼ両者が

同じ比率であった。1ヶ月～3ヶ月未満では、すべてのVASにおいてプレガバリンが第1選択薬として半数を占めており、第2,3選択薬として抗うつ薬やオピオイドが選択されていた。神経ブロック療法は、発症1ヶ月以内であれば45.3%が一番高い治療として選択しているが、1年以上であれば12%と減少していた。一方で発症3ヶ月以上では、その他に施行している治療として、行動認知療法が20%を占めた。3ヶ月～1年未満や1年以上においても、同様の結果となった。

糖尿病性神経障害による痛みに関する疫学研究 柴田政彦(大阪大学大学院疼痛医学寄附講座)

安田哲行(大阪大学大学院内分泌代謝内科学)

現在経口糖尿病薬・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16-82歳(61.1±10.4歳)の男女298例(男性176例 女性122例)を対象に、痛みや不快なしびれに関するアンケート調査を実施した。痛みを伴う患者は、そうでない患者に比し生活活動度が低下し、うつ状態であった。糖尿病性神経障害による痛みや不快なしびれの発症と罹患期間、HbA1C値との間に関連は見られなかったが、ATRの消失、インスリンの使用の有無とは関連があった。

痛みの社会経済的なアウトカム指標の検討

田倉智之(大阪大学大学院医療経済産業政策学寄附講座)

大須賀慶悟、中村純寿、小野祐介(大阪大学大学院放射線統合医学講座)

「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きている。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の手法については、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。

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究

研究代表者:池田 修一(信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

[目的]本年度は i)神経痛性筋萎縮症(neuralgic amyotrophy:NA)のガイドライン作成とアンケートによる実態調査、ii)手根管症候群(carpal tunnel syndrome:CTS)の手根管開放術の前後における手指の症状、機能障害の程度、就労状況を明らかにする、iii) 前・後骨間神経麻痺前向き多施設研究グループの設立に重点を置いた。

[方法]NA の臨床診断ガイドライン(研究班試案)は、Pub Med により収集した文献を基に原案を作成した。そして日本神経学会代議員の在籍する国内全施設を対象とし、質問紙法による診療状況の調査を実施した。CTSの調査は当院で2007年～2010年に手根管開放術を行った特発性CTS 患者の 53 例 60 手関節を対象とした。前・後骨間神経麻痺前向き多施設研究グループ(interosseous nerve palsy study Japan:iPS-Japan) を2012年2月に立ち上げた。

[結果および考察]i)NA のアンケート調査では2012年11月末日現在、施設106施設より回答を得た。うち過去3年間に本症患者を診療したのは30施設(28.3%)であった。患者総数は65例(男女比1:0.28)で、45例(69%)が本試案における典型例に相当した。受診経路では当該施設の初診または他施設の神経内科からの紹介は16%に過ぎず、整形外科からの紹介が圧倒的に多い(66%)ことが明らかとなった。また発症4週間以内に受診した患者は全体の33%であり、大部分が4週以降であった。また3ヵ月以降に受診した患者も23%に上った。治療法に関しては、副腎皮質ステロイド投与が最も多く48.8%を占め(経口プレドニゾロン投与21.3%、ステロイドパルス療法37.5%)、次いで鎮痛剤等による対症療法や経過観察32.5%、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)が18.8%であった。ii)CTSについては12例全員が手術時に仕事をしていた。術前に休職を要したのは1例のみであった。術後も休みなく仕事を継続していたのは7例で術後に休職を要したのは5例であった。10例は術後も同じ仕事の継続が可能であり、手術を契機に職業を変更したのは2例のみであった。これらの結果はCTSの手術後は一時的な休職を要する場合はあるが、最終的な就労状況には変化が少ないことを示している。iii) iPS-Japan への参加施設は30以上、患者の登録は10名がなされた。

[結論]本年度は予定した研究の8割の達成ができた。

情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発

研究代表者:南 雅文(北海道大学大学院薬学研究院)

研究分担者:井上 和秀(九州大学大学院薬学研究院)

井上 猛(北海道大学大学院医学研究科)

細井 昌子(九州大学大学院医学研究院)

南雅文は、不快情動が慢性疼痛痛覚閾値に与える影響の評価を行った。分界条床核内への負情動惹起物質投与は、神経障害性疼痛モデルラットの疼痛閾値を変化させなかった。井上和秀は南と共同で、慢性疼痛による脳内遺伝子発現変化を検討し、帯状回領域で 48 遺伝子、島皮質領域で 88 遺伝子を、慢性疼痛マーカー候補分子として見出した。南は、前年に引き続き、マーカー候補分子として選出された神経ペプチドについて、不快情動との関連を行動薬理学的手法により解析した。井上猛は、疼痛性障害患者に併存する精神症状について、抑うつや無感情の重篤度やその神経基盤の 1 つである側坐核機能を評価するために、各種評価尺度、および報酬予測課題遂行時の機能画像を計測した。予備的な検討であるが、患者群では報酬の到来に対する側坐核の反応が低下していた。細井昌子は、福岡県久山町一般住民 760 人を対象とした疫学調査を行った。女性は被養育体験の影響を受けやすく、父親の養育への関与の少なさ、母親の過干渉が有意な要因であり、幼少期女兒への「過干渉なし/ケアあり」の父親の養育スタイルが成人期での慢性疼痛に対して保護的に働く可能性が示唆された。

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

研究代表者:紺野慎一(福島県立医科大学医学部整形外科学講座)

研究分担者:倉田二郎、大城宜哲、齋藤 繁、福井 聖、大鳥精司、西原真理、竹林庸雄、川上守、越智光夫、川口 浩、松本守雄、住谷昌彦、矢吹省司、二階堂琢也、関口美穂

【研究の概要】

慢性疼痛に対する多様な主観的、客観的評価法に関する研究を包括的に連結させることにより、多面的な慢性疼痛評価システムを構築することを目的とする。さらに、治療法の選択に直結する客観的評価システムの開発をめざすことを第二の目的とする。

【進捗状況】

客観的疼痛評価の項目を決定した。全対象者共通質問票として、「患者自記式調査票」と「医師記入用シート」を作成した。「患者自記式調査票」(1～5)は、1)痛みの程度の評価として、NRS (Numeric Rating Scale:0から10の整数で11段階評価)。2)神経障害性疼痛のスクリーニングは、Pain DETECTを用いる。3)心理的因子の評価については、BS-POP(患者用)は項目数が少なく優れている。4)QOL の評価については、原因疾患が様々であることから、包括的 QOL 尺度(SF-36)を用いる。5)患者の健康的、経済的と社会的背景、通院状況、疼痛の家族歴についての質問項目を含める。「医師記入用シート」(6～7)は、6)主疾患名と併存疾患名、疼痛持続期間を確認する。7)BS-POP(医師用)は8項目に、失感情症的傾向、発達障害と認知症をスクリーニングする項目を2項目を追加した。脳機能画像による評価は、脳画像検査可能な施設にて実施する。運動器慢性疼痛患者(腰椎変性疾患、関節疾患、複合性局所疼痛症候群)を対象として臨床研究を開始する。

「痛み」に関する教育と情報提供システムの構築に関する研究

研究代表者:柴田政彦

研究分担者:池本竜則、井関雅子、井上玄、今村佳樹、岩田幸一、牛田享宏、大島秀規、
沖田実、亀田秀人、川真田樹人、小山なつ、住谷昌彦、竹下克志、竹林庸雄、
中塚映政、中村雅也、平田幸一、細井昌子、三木健司、宮岡等、宮地英雄、
矢谷博文、山下敏彦、横山正尚、和佐勝史、長櫓巧、和嶋浩一、鈴木勉

昨年度から作成を開始した「痛みの教育コンテンツ」が完成し、H24年8月に公開した。教育コンテンツはパワーポイントスライド188枚からなり、誰でもダウンロードし使用可能である。H24年12月時点でダウンロード件数は1525件あり全員にアンケート調査を実施した。そのうちの520名からアンケートに対する回答が寄せられた。コンテンツ使用者の背景、目的、評価、要望などについてまとめたので報告する。更に今年度は歯科医師、薬剤師、リハビリ療法士用のコンテンツを作成中である。

慢性の痛み対策研究事業研究班 合同班会議

【参加予定者】

(敬称略・順不同)

《厚生労働省健康局疾病対策課》

中尾 武史

《研究代表者》

池田 修一 (信州大学) 紺野 慎一 (福島県立医科大学) 柴田 政彦 (大阪大学大学院)
戸山 芳昭 (慶應義塾大学) 南 雅文 (北海道大学大学院) 牛田 享宏 (愛知医科大学)

《研究分担者》

山下 敏彦 (札幌医科大学) 池内 昌彦 (高知大学) 今村 佳樹 (日本大学)
平田 仁 (名古屋大学) 西尾 芳文 (徳島大学) 川真田 樹人 (信州大学)
柿木 隆介 (自然科学研究機構生理学研究所) 上田 哲史 (徳島大学) 小山 なつ (滋賀医科大学)
井関 雅子 (順天堂大学) 中村 雅也 (慶應義塾大学) 井上 玄 (北里大学)
細井 昌子 (九州大学大学院) 大西 幸 (慶應義塾大学) 岩田 幸一 (日本大学)
河野 達郎 (新潟大学大学院) 住谷 昌彦 (東京大学) 池本 竜則 (愛知医科大学)
佐藤 純 (名古屋大学) 矢吹 省司 (福島県立医科大学) 倉田 二郎 (東京医科歯科大学)
橋本 亮太 (大阪大学大学院) 関口 美穂 (福島県立医科大学) 大城 宜哲 (姫路石川脳機能画像研究所)
中村 裕之 (金沢大学) 二階堂 琢也 (福島県立医科大学) 井上 猛 (北海道大学大学院)
田倉 智之 (大阪大学大学院) 竹下 克志 (東京大学) 豊巻 敦人 (北海道大学大学院)
小林 章雄 (愛知医科大学) 横山 正尚 (高知大学)
大森 豪 (新潟大学) 竹林 庸雄 (札幌医科大学)

《研究協力者》

田中 聡 (信州大学) 横江 勝 (大阪大学) 三苫 純子 (金沢大学)
西塚 隆伸 (名古屋大学) 岩下 成人 (滋賀医科大学) 平松 武 (広島大学)
荻野 祐一 (群馬大学) 前田 吉樹 (姫路石川脳機能画像研究所)
井上 真輔 (愛知医科大学) 青野 修一 (愛知医科大学)

《痛みセンター協議会》 ※合同班会議参加の重複者は、省略

村上 孝徳 (札幌医科大学) 北原 雅樹 (東京慈恵会医科大学) 榎本 達也 (順天堂大学)
新井 健一 (愛知医科大学) 川崎 元敬 (高知大学) 西江 宏行 (岡山大学)
鉄永 倫子 (岡山大学) 新田 一仁 (滋賀医科大学)

