

201230007B

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

筋骨格系慢性疼痛の疫学および病態に関する包括的研究

平成23～24年度 総合研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成25年（2013年） 4月

目 次

I. 総括研究報告

筋骨格系慢性疼痛の疫学および病態に関する包括的研究	1
戸山 芳昭	

II. 分担研究報告

1. 筋骨格系の慢性疼痛に係わる調査研究	27
中村 雅也	
西脇 祐司	

2. 脊髄障害性疼痛に関する研究	48
大西 幸	

3. 慢性疼痛患者の橋渡し研究プロトコールの開発、疫学調査の実施	51
住谷 昌彦	

4. 神経イメージングによる脊髄障害性疼痛の病態解明	64
岡田 泰昌	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	71
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	79
-----------------	----

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
総括研究報告書

筋骨格系慢性疼痛の疫学および病態に関する包括的研究

研究代表者 戸山 芳昭 慶應義塾大学医学部整形外科 教授

【研究要旨】

平成 22, 23 年度に実施した疫学調査で慢性疼痛が持続していた 660 名に再度質問票を送付し、588 名（回収率 90%）から回答を得た。慢性疼痛持続者は 588 名中 365 名（62%）であった。慢性疼痛持続者のうち 128 名（35%）は現在も治療を受けていたが、193 名（53%）は治療を中止しており、治療に対する満足度は低く、66%が治療機関を変更していた。慢性疼痛有症者の 20%で神経障害性疼痛の関与が示唆され、**pain detect score** が高い程、**Visual analog scale (VAS)**が高く、治療機関の変更回数も多かった。**Pain Catastrophizing Scale** と **VAS** には正の相関を認め、**Hospital Anxiety and Depression scale (HDS)-anxiety** が高いほど **VAS** が高く、**HDS-anxiety** が高いほど疼痛の持続期間は長かった。最初の治療機関別の慢性疼痛有症者の特徴は、民間療法と比較して医療機関にはより高齢者で、神経障害性疼痛と心因性疼痛の関与が強い患者が多く受診していることも明らかとなった。

脊髄障害性疼痛は難治性かつ重篤であることが珍しくないが、その発症機序等については不明な点が多い。原因疾患のひとつである脊髄腫瘍を対象として、特に周術期の危険因子について **retrospective** に解析を行った。その結果、腫瘍高位、術前から存在する痛み、ステロイドの術後投与、術中血圧低下等が、痛みを増強させる可能性があることが明らかとなった。

神経障害性疼痛と肥満の関連を調査し、**BMI>22**（高体重）群では **BMI<22**（低体重）群に比して疼痛の **NRS** が高く（ $p<0.01$ ）、アロディニアを伴い（ $p<0.001$ ）、異常知覚の頻度が高かった（ $p<0.001$ ）。ただし、**SF-36** を用いた **QOL** は身体機能および精神的健康に有意差はなく、高体重群では神経障害が重症で疼痛閾値が低下していることが示唆された。

痛み感覚が慢性的に持続するのは、痛覚感受神経系で、ニューロンのみでなくグリア細胞特にアストロサイトが持続的な異常興奮を起こすためとの仮説を提唱し、ニューロンおよびグリア細胞が疼痛に関与する機構を解析した。また疼痛と類似した呼吸困難感の出現機序を検討すれば疼痛の出現機構をよりよく理解できると考え、動物で痛覚感受機構と呼吸調節機構とを対比し、共通の神経動作原理および両機構間の相関神経機構の解明を目指した痛覚およびそれに類似した感覚である呼吸困難感は、ともに、ニューロンとアストロサイトの持続的な異常興奮が重要な役割を果たしており、難治性の慢性疼痛の治療薬開発にあたっては、アストロサイトの異常興奮を抑えることが重要と示唆された。

A. 研究目的

1) 慢性疼痛の疫学調査

我が国の国民がどんな症状に苦しんでいるかを示すデータとして、国民生活基礎調査の結果がある。これによると頻度の高い自覚症状として腰痛、肩こり、関節痛といった運動器の痛みが上位を占めるにもかかわらず、我が国において慢性疼痛対策の立案にあたり、その基礎的な情報すら不足しているのが現状である。こうした背景を鑑み、我々は平成22年度から「筋骨格系の慢性疼痛に係わる縦断的調査研究」を実施し、筋骨格系の慢性疼痛の有症率は15.4%、新規発生率は11.1%、慢性疼痛発生の危険因子を報告してきた。さらに、慢性疼痛の持続は45.2%にみられ、持続の危険因子として、VASが7以上、痛みの持続が5年以上、疼痛部位が腰であることが明らかになった。慢性疼痛持続者の80%以上が治療歴があり、約30%は調査時に治療を継続していたが、残る50%は疼痛が持続しているにもかかわらず、治療に対する満足度が低いとため治療を中断している現状が明らかとなった。これらの結果から、疼痛が慢性化する患者の特徴、神経障害性疼痛、心因性疼痛の関与を明らかにし、その予防手段の確立が重要な課題である。本研究では全国を代表するサンプルに再度郵送調査を行い、慢性疼痛持続者の治療上の問題点を明らかにすることを目的とした。

2) 脊髄障害性疼痛の病態解明

脊髄障害性疼痛は、脊髄損傷、脊髄腫瘍、多発性硬化症、脊髄梗塞、硬膜外血腫等で生じる、難治性慢性疼痛である。生命予後が良好な場合でも、QOLを著しく低下させるが、発症機序は未だに不明な点が多い。多因子が関与しているとされ、臨床研究では、可及的

に単一の原因で疼痛評価をすることが望ましい。本学整形外科学教室における脊髄腫瘍手術症例数は多く、これらを対象として、脊髄障害性疼痛の発症機序に関する手がかりを得ようとした。

3) 慢性疼痛患者の橋渡し研究プロトコールの開発、疫学調査の実施

1. 肥満は腰痛や頸部痛、膝痛などの筋骨格系疼痛疾患のリスク因子であり、Body mass index (BMI)の層別化解析では、BMIが高いほど疼痛強度や痛みによるADLの低下が著しい。肥満の筋骨格系疼痛に対する影響は、体重による機械的負荷の増加が筋骨格系の変性を促進するとの説明がされる一方で、体重負荷とは無関係な開腹術後痛や偏頭痛に加えて、神経障害性疼痛においても肥満がリスク因子であることを明らかにしてきた。このような肥満が疼痛のrisk factorとなる機序を探索するために、肥満によるメタボリック症候群に関連するサイトカイン（アディポカイン）の遺伝子多型と疼痛強度について解析した。

2. 慢性疾患患者の介護者は、患者とほぼ同様の身体的、心理社会的、情動的な苦悩を持つことが明らかにされており、慢性疾患は本来であれば健康なはずの介護者にも悪影響を及ぼし、時には介護者が抑うつ状態に陥る。その一方で、慢性疾患患者の治療の成功には介護者の支援は重要な役割を果たし、介護者の負担を軽減しつつ患者治療に参加させることが必要である。介護者の負担については脳卒中、脊髄損傷、認知症、慢性腎不全（透析）、担がん状態などの慢性疾患について調査されているが、疼痛疾患に関連した調査は少なく、本邦では実施されなかった。我々は昨年度までの研究において女性介護者の介護負担感が高いことを明らかにし、

さらに今年度は患者の疼痛に関連した因子の影響を探索することを目的に多変量解析を行った。

4) 脊髄障害性疼痛の in vitro neuroimaging による病態解明

急性の痛み刺激が持続すると、痛み刺激がなくなった後でも患者は慢性的な痛みを感じやすくなる。すなわち、慢性の痛みは、脳脊髄における痛覚感受神経系の自律的な異常興奮によると考えられる。近年、脳脊髄における神経回路において、グリア細胞は、ニューロン周囲の環境を調節するのみでなく、ニューロンと機能的に結合し、ニューロンを持続的に興奮させるなど、ニューロン機能を積極的に調節していることが明らかにされつつある。そこで、研究分担者岡田は、慢性の痛みは、痛み刺激により一旦活性化したグリア細胞、特にアストロサイトが持続的な異常興奮を起こし、それが、痛覚感受神経系の持続的な異常興奮を起こすことにより発生するとの仮説を提唱する。本研究では、この仮説を検証するため、ニューロンおよびグリア細胞が疼痛に関与する機構を明らかにすることを目的とした。また、疼痛と類似した感覚である呼吸困難感について、その出現機構を検討すれば疼痛の出現機構をよりよく理解できると考え、さらに、疼痛は呼吸を乱し、逆に呼吸を落ち着かせると疼痛も緩和することが知られているため、動物で痛覚感受機構と呼吸調節機構とを対比し、共通の神経動作原理および両機構間の相関神経機構の解明を目指した。

B. 研究方法

1) 慢性疼痛の疫学調査

平成 23 年度に、日本リサーチセンターが有する郵送調査パネルを対象に行った疫学調査で、慢性疼痛持続者に再度質問票を郵送し調査

した。H23 年度調査時に慢性疼痛持続者 660 名のうち 588 名 (回収率 90%) から回答を得た。本研究で使用した質問票の内容は基礎情報 (性別、年齢、在住地、職業など)、筋骨格系の慢性疼痛の実態に関する設問 (疼痛の程度・部位・期間、治療の有無、治療を受けた機関、治療内容、治療期間、治療効果、満足度)、日常生活・QOL に関する設問 (Katz ADL scale、Lawton instrumental ADL scale、SF-36)、社会的損失に関する質問 (休業、転職、退職その他)、神経障害性疼痛に関する設問 (pain Detect score³⁾)、心因性疼痛に関わる設問 (Hospital Anxiety and Depression scale: HADS、Pain Catastrophizing Scale: PCS) である。Pain detect score は、12 点以下: 神経障害性疼痛の関与が低い (Non-NP group)、13~18 点: 神経障害性疼痛の関与が示唆される (Suspect NP group)、19 点以上: 神経障害性疼痛の関与が強く示唆される (NP group) の 3 群で評価した。HADS は不安 7 項目 (HADS-A) と抑鬱 7 項目 (HADS-D) で各 21 点満点 (7 点以下: 問題なし、8~10 点: 臨床的に苦悩の可能性あり、11 点以上: 臨床的に明確な苦悩を示す) で評価し、10 点以下 (Non-anxiety group, Non-depression group)、11 点以上 (Anxiety group, Depression group) の各々 2 群間で比較検討した。慢性疼痛の定義は、平成 22 年度調査と同様に疼痛発生が 1 カ月以内、痛みの強さは、VAS で 50 以上、痛みの持続が 6 カ月以上とした。さらに、医療機関と民間療法機関間で慢性疼痛持続者の年齢、性別、治療期間、治療機関の変更回数、VAS、Pain Detect score、HADS、PCS を比較検討した。

2) 脊髄障害性疼痛の病態解明

1. 当院整形外科で 2000 年から 2008 年に手術が行われた脊髄腫瘍症例 106 例を対象に、神経

障害性疼痛重症度スコア (Neuropathic Pain Inventory Score : NPIS 最小 0 点、最大 100 点) による疼痛評価と、JOA スコアによる機能評価を主としたアンケート調査が行われた。解答の得られた 87 例のうち小児 2 例を除く 85 名を対象として、後述の周術期の危険因子、および、慢性痛のレベルとの関連を解析した。

2. 脊髄腫瘍予定手術症例を対象に、術中髄液採取をし、ミクログリア関連のケモカイン、サイトカインの濃度、電解質、アミノ酸濃度と、術後慢性痛に関連があるか調べる。後者は、マクギル疼痛質問表、神経障害性疼痛重症度スコア、簡易疼痛質問表、POMS 等を用いて、周術期から 1 年後まで prospective に調査する。

3) 慢性疼痛患者の橋渡し研究プロトコールの開発、疫学調査の実施

1. 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター他で治療を行った開腹術後痛 57 名とがん性疼痛 83 名の血液から DNA を精製し、HumanOmni-Quad Kit を用いて約 114 万の single nucleotide polymorphisms (SNPs) を判定した。性別・年齢・体重を補正した線形モデルを導入し、0-10 の 11 段階 numeric rating scale (NRS) で評価した開腹術後痛の重症度とアディポカイン 10 種 (レプチン/アディポネクチン/遊離脂肪酸/レジスチン/MCP-1/RBP4/VASPIN/ケマリン/FIAF/adiponutrin) 25 遺伝子の 1923 SNPs との関連解析を行った。得られた各遺伝子について、がん性疼痛患者をメジャーアレルホモ/ヘテロ/マイナーアレルホモの遺伝子型によって 3 群に分類し、各群のがん性疼痛強度を Kruskal-Wallis test で比較することによって疼痛強度と各遺伝子における SNPs の関連の妥当性を検証した。

2. 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンタ

ー外来を受診した疼痛患者と同伴した介護者 90 名を対象に、Zarit 介護負担尺度日本語版を記載させた。介護者の負担感に寄与する因子を探索することを目的に、患者の生物心理社会的要因が介護者の負担感に与える影響を、患者の性別・患者の年齢・患者と介護者の関係 (配偶者であるか否か) ・患者の疼痛強度 (NRS) ・患者の疼痛罹病期間・患者の痛みの破局的思考スコア・患者と介護者の同居の有無・疼痛の病態 (神経障害性疼痛であるか否か) ・介護者の性別・疼痛に対する手術加療の有無を説明変数、Zarit 介護負担尺度の点数を目的変数として多変量線形回帰分析を行った ($p < 0.05$) 。

4) 神経イメージングによる脊髄障害性疼痛の病態解明

痛覚に関する薬理実験で溶媒として広く用いられている DMSO を用いて薬理実験を行なうべく、予備実験を行なったところ、DMSO 自体に痛覚と呼吸を抑制する傾向を認めた。そこで、DMSO 単独投与による痛覚と呼吸調節に対する作用を解析した。無麻酔非拘束の in vivo マウスを対象に痛覚は hot plate 痛覚試験により、呼吸調節機構は whole body plethysmography により計測し、腹腔内に投与した DMSO の痛覚と呼吸に対する用量反応関係を解析した。次に痛覚および呼吸感覚機構における関与が想定されるイオンチャネル TRPA1 の役割を検討した。2g/kg の DMSO で溶かした TRPA1 阻害剤・HC030031 をマウス腹腔内に投与し、hot plate 痛覚試験により痛覚に対し、whole body plethysmography により低酸素による侵害刺激に対する持続的な換気増強応答に対し、それぞれ、HC030031 が及ぼす効果を定量的に解析した。さらにアストロサイトの活性化を阻害する arunidic acid (ON0-2506) をマウス腹腔内に投与し、whole body plethysmography により、

侵害刺激（高度の低酸素負荷）に対する持続的な換気増強応答がアストロサイト活性化阻害により抑制されるか否かを解析した。また、慢性疼痛と類似した症状である慢性的な呼吸困難感の出現機序を細胞レベルで解析するため、ラット脳幹部呼吸調節神経回路網におけるニューロンとアストロサイトの活動を *in vitro* カルシウムイメージング法により解析し、さらに、これら神経イメージングによる大容量実験データを統計数理的に解析するための新しいアルゴリズム開発を目指した。さらに、その成果に基づき、ラット脊髄スライス標本において、痛覚情報を模した脊髄後根電気刺激により惹起した脊髄後角痛覚神経ネットワークにおけるニューロンとアストロサイトの活動をカルシウムイメージング法で解析するための方法論を確立することを目的とした。

倫理面への配慮

1、2）委託する調査会社から受け取る情報は連結不可能匿名化されており、疫学研究に関する倫理指針の適用外であるが、本研究の実施に当たっては、慶応義塾医学部倫理審査委員会の承認を得ている。

3）患者から同意を得て調査を実施した。調査内容は東京大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 慢性疼痛の疫学調査

H23 年度調査時に慢性疼痛持続者 660 名のうち 588 名から回答を得た。回収率は 90%であった。慢性疼痛の定義に従い、慢性疼痛持続者は 588 名中 365 名 (62%)、慢性疼痛消失者は 223 名 (38%) であった。特筆すべきは疼痛の持続期間は 10~15 年、次に 5~10 年が最も高頻度

にみられた点である。疼痛部位は、これまでの調査と同様に、腰、頸、肩が約 70%と高頻度にみられた。慢性疼痛持続者 365 名のうち 128 名 (35%) は現在も治療を受けていたが、193 名 (53%) は治療を中止していた。また、44 名 (12%) は疼痛が持続しているにもかかわらず治療を受けたことがなかった。治療期間は約 4 割で 1 年以上であり、長期化していることが明らかになった。最初治療機関での治療効果は、“消失、改善、やや改善”で 57%、“不変、やや悪化、悪化”で 39%であったが、治療に対する満足度は、“非常に満足、やや満足”が 29%と低く、“どちらとも言えない、やや不満、非常に不満”が 69%と多かった。

その結果、治療機関の変更は 66%と高頻度にみられ、変更回数も、“1 回”が 40%、“2 回”が 31%、“3 回”が 11%、“4 回以上”が 18%であった。治療機関ごとの変遷をみると、最初の治療機関は整形外科が 185 名 (58%) と最も多く、次いで整体・整骨・カイロが 82 名 (26%) であった。しかし、2 番目の治療機関は、整形外科が 84 名に減少したのに対して、整体・整骨・カイロは 87 名と増加し、マッサージや鍼灸はほとんど変化していなかった。その後の変更では各治療機関とも同程度に減少していた。治療機関の変更の理由は、“効果がなかったから”が 35%と最も多く、次いで“時間的余裕がなかったから”が 30%、“自分で対処できると思った”、“金銭的余裕がなかったから”がいずれも 10%であった。一方、治療を受けたことがない理由は、“効果が期待できないと思った”が 29%、“自分で対処できると思った”が 27%、“受けたかったが受けられなかった”が 18%、“治療の必要がないと思った”が 11%であった。

慢性疼痛持続が社会生活に及ぼす影響は、“何の影響もない”が 63%だったのに対して、

“失業・退学”が5%、“休職・休学”が8%、“転職”が2%、“仕事内容の変更”が7%であった。

慢性疼痛持続者における神経障害性疼痛の関与を明らかにするために、Pain detect scoreを調べた。その結果、NP group 7%、Suspect NP group が13%であった。性別では男性が女性よりも神経障害性疼痛の関与が高頻度にみられた。また、VASとpain detect scoreの関係をみると、VASはNP groupは7.0点、Suspect NP groupは6.5点、Non-NP groupは6.1点で、3群間に有意差を認めた。さらに、治療機関の変更回数は、Non-NP groupとSuspect NP groupでは大きな変化みられなかったが、NP groupでは明らかに増加していた。

運動器の慢性疼痛における心因的因子の関与を明らかにするために、VASとPCSの相関を調べると、スペルマンの相関係数0.224 ($p < 0.001$)で有意な正の相関を認めた。HAS-Aに関しては、Anxiety groupのVASはNon-Anxiety groupより有意に高かったが、罹病期間は2群間で有意差は認めなかった。一方、HAS-Dでは、Depression groupの罹病期間は、Non-depression groupより有意に長かったが、VASは2群間に有意差はみられなかった。

2) 脊髄障害性疼痛の病態解明

1. 85例の、原疾患毎の内訳は、上衣腫43名、星細胞腫17名、血管芽細胞腫13名、海綿状血管腫8名、線維腫2名、脂肪腫1名、神経鞘腫1名であった。

危険因子としては、患者属性について、年齢、性別、身長、体重、BMIを、術前因子として、原疾患、腫瘍高位、腫瘍長、術前の痛み、術前NSIADs使用の有無を、術中因子として、麻酔方法、オピオイド・NSAIDs・降圧剤・ステロイド・グリセオールの投与の有無、術中のPaO₂

およびPaCO₂の最低値、最高値、血糖の最低値、最高値、手術時間、Hbの変化、術中の血圧低下を、術後因子として、術後人工呼吸管理、再手術の有無、JOAの変化率、薬剤投与の有無（術中に同じ）、慢性痛の部位、強さ(NPIS)を調査した。

1-i 全症例を対象とした場合

術前の痛み、術後24時間以後のステロイド投与、腫瘍高位、術中の血圧低下が有意な危険因子であった(図1)。

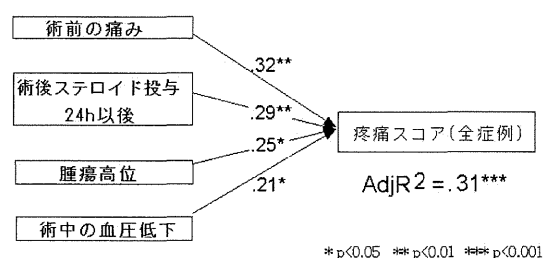


図1 全症例の疼痛スコアに関する危険因子 (数字は標準化係数)

1-ii 腫瘍高位別による解析

頸髄腫瘍群と胸髄腫瘍群で比較した場合は、疼痛の強さに有意差はなかったが、C4以上(高位群)とそれ以下(低位群)で比較すると有意差が認められた(NPISの平均: 高位群34.8、低位群23.0)。

腫瘍高位別にみた危険因子を図2に示した。

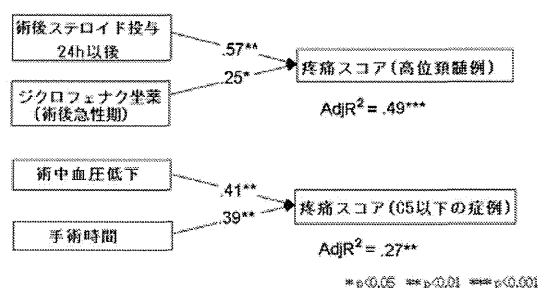


図2 高位別にみた、疼痛スコアに関する危険因子 (数字は標準化係数)

1-iii 疼痛部位別での解析

術後慢性痛の部位別に比較すると、**at level** と **below level** どちらか一方だけの痛みがある群（それぞれ **A 群**、**B 群**とする）と、両者の痛みがある群（**C 群**）では、後者の痛みが有意に強かった（**NPIS** の平均：**A 群 36.2**、**B 群 25.6**、**C 群 52.8**）。

レベル毎に、危険因子を解析した結果を図 3 に示した。**both level** の痛みは、手術から調査までの期間が長い患者で弱くなる傾向にあった。

2. **H24** 年度に施行された脊髄腫瘍手術のうち、準緊急手術、予定手術で同意がとれなかったものを除外した **11** 例のうち、**2** 例は検体採取困難、**2** 例は他疾患、**1** 例は、術後他疾患併発のためフォローアップ困難で、本年度解析の対象となった患者は、**6** 名であった。結論を導くことは困難であった。

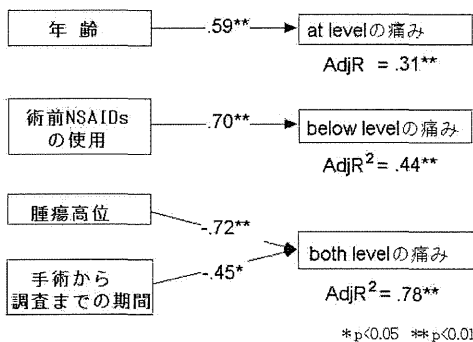


図3 level毎の痛み関する危険因子
(数字は標準化係数)

3. プレガバリンが無効であった、脊髄障害性疼痛患者のうち、ドラッグチャレンジテストを施行した **7** 名のうち **5** 名で、有効な鎮痛薬を決定することが可能であった。その結果処方した薬剤は、オピオイド **3** 名、オピオイドおよび **NMDA** 拮抗薬の併用 **1** 名、メキシレチン **1** 名、であった。

3) 慢性疼痛患者の橋渡し研究プロトコールの開発、疫学調査の実施

1. メタボリック症候群・アディポカイン関連遺伝子のうち開腹術後痛の重症度に関連する遺伝子としてレジスチン (**RETN**)、アディポネクチン受容体 **1** (**ADIPOR1**)、レプチン受容体 (**L EPR**)、**VASPIN** (**SERPINA12**) が得られた。このうちがん性疼痛とも関連を示した遺伝子はレジスチン (**RETN**) のみであったが、開腹術後痛 (**rs3745367**) とがん性疼痛 (**rs3219175**) に関連する **RETN** 上の **SNP** 部位は異なった。

2. **Zarit** 介護者負担尺度の **22** 質問項目のうち **4** 項目で男性患者の介護者の方が女性患者の介護者よりも有意に高かった。患者と介護者の関係、疼痛罹病期間、疼痛の病態（神経障害性疼痛）、介護者の性別、患者の疼痛強度、患者の年齢、患者の性別の **7** 因子から構成されるモデルでは統計学的有意差 ($p=0.048$) が得られた。介護者の性別が最も介護負担尺度に対して与える影響が大きく、続いて患者と介護者の関係性、患者の年齢と続いた。一方、疼痛に対する手術加療の有無、患者の痛みの破局的思考、患者と介護者の同居の有無、患者の性別、疼痛強度、痛みの病態、疼痛罹病期間の順に介護負担尺度への寄与度が低かった。

4) 脊髄障害性疼痛の *in vitro* neuroimaging による病態解明

DMSO 単独投与による痛覚と呼吸調節に対する作用を解析したところ、*in vivo* マウスでは **3.5g/kg** までは痛覚にも呼吸にも影響を及ぼさないが、それ以上の量を投与すると痛覚減弱および呼吸抑制が認められた。次いで、痛覚および呼吸感覚機構における関与が想定されるイオンチャンネル **TRPA1** の役割を検討した。**TRPA1** 阻害剤・**HC030031** は、マウスでの **hot plate** 痛

覚試験では潜時延長作用は小であったが、低酸素による侵害刺激に対する持続的な換気増強応答は抑制した。さらにアストロサイトの活性化を選択的に阻害する試薬・arunidic acid (ONO-2506) の侵害刺激への応答を解析し、侵害刺激に対する持続的な換気増強応答はアストロサイト活性化阻害により抑制されることを示した。また、ラット脳幹部呼吸調節神経回路網におけるニューロンとアストロサイトの活動を in vitro カルシウムイメージング法により解析したところ、呼吸リズムは、脳幹部呼吸中枢のアストロサイトがニューロン吸息活動開始直前に活動を開始するとともに吸息性ニューロン活動を牽引することにより呼吸リズムが形成されていることが明らかとなった。また、カルシウムイメージングデータの解析を介して、イメージングで得られた活動細胞信号から、ニューロンとグリア細胞とに分別するアルゴリズムを確立することができた。

D. 考察

1) 慢性疼痛の疫学調査

1. 筋骨格系慢性疼痛持続者の実態

平成 22 年度に慢性疼痛のあった者のうち 45% が 23 年度も慢性疼痛を抱えており、さらに 24 年度には 62% と増加していた。さらに、今年度の調査結果は平成 22 年度の調査時と比較して VAS と疼痛持続期間のいずれも増加しており、疼痛部位も「腰」が最も高頻度にみられたことから、3 回の調査を通して、いわゆる難治性腰痛が慢性疼痛有症者に多く含まれた可能性が考えられる。これは過年度の縦断的疫学調査の結果、慢性疼痛持続の危険因子として、痛みの持続期間については「5 年以上」があげられたこととも一致している。既に痛みが 5 年以上持続している者は数年後も慢性疼痛が持続するハイリスク集団と考えられる。また、

とくに腰痛を主訴とする者は、他部位の痛みより慢性疼痛が持続するリスクが高い。今後の慢性の痛み対策として、これらのハイリスク集団への対策がより重要になると考えられた。

2. 慢性疼痛持続者の治療上の問題点と対策

治療側の問題点と対策

慢性疼痛持続者の 8 割強は治療歴があり、そのうち 3 割は現在も治療を受けていたが、残りの 5 割は疼痛が持続するにもかかわらず、調査時には治療を受けていなかった。治療効果は約 40% が“不変”もしくは“悪化”で、治療に対する満足度も、約 70% は“どちらとも言えない”、“やや不満”、“非常に不満”であった。この傾向は平成 23 年度とほぼ同様であった。

慢性疼痛有症者の 66% は治療機関を変更しており、変更回数も 1-2 回が約 7 割であった。驚くべきことに 3 回以上の変更が 30% 存在し、いわゆるドクターショッピングをおこなっている実状が明らかになった。治療機関の変遷をみると、最初の治療機関は整形外科が 6 割強を占めていたが、初回の変更により約半数にまで減少していたが、民間療法の受診者に大きな変化はみられなかった。その後の変更に関しては、医療機関と民間療法で大きな差はみられなかった。この結果は、医療機関での治療に対する満足度が民間療法より低かった平成 23 年度の調査結果と一致している。

治療機関を変更したり、治療を中止した理由で最も多かったのは“効果がなかったから”であり、現行の筋骨格系の慢性疼痛に対する治療では十分な効果が得られていないことが明らかになった。その背景にどのような要因があるのかを明らかにするために、平成 24 年度は筋骨格系の慢性疼痛有症者における神経障害性疼痛と心因性疼痛の関与を調査した。その結果、慢性疼痛有症者の約 20% に神経障害性疼痛の

関与が疑われた。また、神経障害性疼痛の関与が高いほど VAS が有意に高いこと、治療機関の変更回数が増加することも明らかになった。一方、心因性要因に関しては、PCS と VAS には有意な正の相関を認め、HADS-A (不安) が高いほど VAS が高く、HADS-D (抑鬱) が高いほど疼痛の持続期間が長いことが明らかになった。興味深いことに、最初の治療機関別の慢性疼痛有症者の特徴を検討すると、民間療法と比較して医療機関には、より高齢者で、神経障害性疼痛と心因性疼痛の関与が強い患者が多く受診していることも明らかとなった。

以上の結果を踏まえると、筋骨格系の慢性疼痛有症者の多くが最初に整形外科を受診するにもかかわらず、十分な治療効果が得られなかった要因の一つは、神経障害性疼痛や心因性疼痛が関与する病態の把握が十分でなく、適切な治療が行われていなかったためと考えられる。今回、最も高頻度に見られた慢性腰痛においては、神経障害性疼痛の関与が大きいことが報告されており⁷、今後この問題を解決するためには、筋骨格系の慢性疼痛有症者に対しては、**pain detect** や神経障害性疼痛重症度判定スコアにより神経障害性疼痛の関与を治療前に把握することが重要である。さらに **Hospital Anxiety and Depression scale** や **Pain Catastrophizing Scale** により心因性疼痛の関与を明らかにし、その病態に応じた治療を行うことで、疼痛の程度を軽減したり、持続期間を短くできる可能性がある。

有症者側の問題点と対策

筋骨格系の慢性疼痛が、社会生活に大きな影響を及ぼすことは平成 22 年度の調査結果から明らかになった。さらに平成 24 年度の調査では慢性疼痛が持続した場合は、より高頻度に“失業・退学”、“休職・休学”などの社会生活

に大きな影響が出ることが明らかになった。しかしその一方で、慢性疼痛持続者が治療を中止したり、治療を受けなかった理由として、“時間的余裕がなかった”“自分で対処できると思った”、“治療の必要は無いと思った”などが多くみられたことから、有症者の慢性疼痛に対する認識の甘さが問題と考えられる。筋骨格系の慢性疼痛が、身体的のみならず精神的健康度も低下させ、日常生活や社会生活にも大きな影響を及ぼすことは、既に我々が報告した²。しかし、この実態は国民の多くには十分伝わっているとは言い難い状況である。慢性疼痛の治療の重要性を確りと国民に伝えるための啓蒙活動を通して、患者教育を行っていくことも重要な課題である。

2) 脊髄障害性疼痛の病態解明

1. 周術期の危険因子について

髄内腫瘍の術後慢性痛には、腫瘍高位や、術前の痛みのような症例固有の要因だけでなく、術中の血圧低下、手術時間、コルチコステロイドの投与等の外的要因も危険因子として関与していた。

術前 NSAIDs、術後ジクロフェナク坐薬の使用が危険因子である、という結果からは、鎮痛薬を必要とする程術前・術後の痛みが強かった症例でリスクが増加した、あるいは、薬理学的効果の結果リスクが増加した、両者の可能性を検討しなければならない。術前の痛みの訴えの有無と NSAIDs の使用、および、術前の痛みの訴えの有無と **below level** の痛みとは関連がなかった。しかし、今回の調査では、術前の痛みの強さを評価できていないため、結論づけられない。

術後の痛みの部位によって、危険因子が異なるのは、従来言われているように、発症のメカニズムが痛みの部位によって異なることと矛

盾しない。ステロイドは、臨床上、非常に重要な役割を果たしており、今回の結果も慎重に扱う必要があるが、投与に際しては、十分な注意が必要であると考えている。

術中の血圧低下は、近年、悪性腫瘍の再発を助長する可能性が指摘されているが、疼痛に関しても、より厳密な血圧管理が求められる。

2. 難治性脊髄障害性疼痛に対する鎮痛薬について

現時点で推奨されている鎮痛薬は、 $\alpha_2\delta$ 拮抗薬であるが、臨床の間では、無効な症例も少なくない。鎮痛補助薬の効果判定には、数週間から数ヶ月の時間を要するため、逐次的な処方では、徒に治療期間を長引かせることとなる。また、脊髄障害性疼痛患者では、頻回の通院が困難なことが多く、治療効果判定に、通常よりさらに時間を要する。DCTを採用することによって、より早期に有効な鎮痛薬を決定できる利点があることを確認した。

3) 慢性疼痛患者の橋渡し研究プロトコールの開発、疫学調査の実施

1. 脂肪細胞からは炎症性サイトカインであるレプチン、抗炎症性サイトカインであるアディポネクチンなどが分泌されており、脂肪細胞の肥大化と過形成によりレプチン分泌増加とアディポネクチン分泌低下の他、脂肪細胞内のマクロファージの活性化によってレジスチンの分泌増加が起こり、脂肪組織中の炎症優位な状態は全身性の炎症性サイトカイン（IL-6やTNF- α ）の増大を招き、全身性の炎症状態を引き起こす（メタボリック症候群）。これらメタボリック症候群に関連するサイトカイン（アディポカイン）は、全身炎症状態との関連が強く、糖尿病以外に、動脈硬化、非アルコール性脂肪肝、が

ん、関節リウマチ、骨粗鬆症、炎症性腸疾患、慢性腎臓病、気管支喘息との関連が示されており、アディポカイン血中濃度は炎症マーカーとしてこれら疾患の重症度指標になる可能性が示唆されている。肥満は腰痛や頸部痛、膝関節痛の危険因子であり、筋骨格系への機械的負荷の増大がその機序と考えられてきた。しかし、肥満は術後創部痛や片頭痛の危険因子でもあり、機械的負荷以外の疼痛増強機序が推察される。肥満（脂肪細胞の肥大化と過形成）は、全身炎症状態であるメタボリック症候群を惹起し、全身を循環するIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインを増加させる。IL-6やTNF- α は末梢神経終末上の侵害受容器を感作するため、肥満患者の疼痛閾値は低下しているとする報告が多く、さらに、炎症が起こった際にはアラキドン酸カスケードの亢進を引き起こしPGE₂など発痛物質の産生増加をきたす結果、疼痛が増強されると考えられる。アディポカインはメタボリック症候群発症のkey分子であり、今回我々が明らかにしたアディポカイン遺伝子多型は各アディポカイン血中濃度に応じた疼痛強度の増強と考えることに矛盾はなく、アディポカインは新規鎮痛剤の創薬標的分子の候補となりうる。これまでアディポカインを疼痛と直接的に関連付けた報告はなく、臨床情報から基礎研究へseedsを提供する橋渡し研究としての意義が非常に高い。

2. 疼痛の重症度に有意差のない男女慢性疼痛患者の介護負担では、男性患者の介護の方が介護負担が高かった。一般に女性慢性疼痛患者の方が疼痛に関連した身体機能および精神情動機能の低下が著しいため、我々の結果は相反するように考えられる。ただし、Zarit介護負担尺度の22質問項目のうち男性患者の介護者と女性患者の介護者で有意差のあった4項目からは介護者の無力感とstress coping能力の欠如が考え

られ、これは慢性疼痛に対する女性患者の思考傾向とよく似ている。したがって、昨年度までに我々が得た男性慢性疼痛患者の介護負担が高いという結果は、今年度も慢性疼痛患者の介護者の性別（女性）との関連として得られた。疼痛に対する手術加療の経験や患者の痛みの破局的思考、患者と介護者の同居の有無は介護負担には寄与しておらず患者因子よりも介護者の特性を示唆する。また、物理的負担よりも心理的負担が介護負担に直結しているように考えられる。

4) 脊髄障害性疼痛の in vitro neuroimaging による病態解明

脳脊髄の痛覚感受機構では従来、ニューロンのみが研究対象とされていたが、本研究によりニューロンとアストロサイトの相互作用が痛みの出現と持続に重要であることが明らかになり、慢性疼痛に対する対策もアストロサイトを標的とする必要性が示された。また、痛覚、および痛覚と類似の感覚である呼吸困難感は、ともにアストロサイトを重要な構成要素とすること、ニューロンとアストロサイトとの相互作用は、呼吸調節機構・呼吸困難感感受機構とも共通の動作原理を有していることが明らかとなった。本研究の成果により、末期肺癌患者などでの慢性疼痛と呼吸困難感が合併した病態における、それらの相乗的な増強機序がより深く理解され、痛覚と呼吸困難感を緩和する薬剤の薬理作用についてより深い理解が進むことが期待される。本研究の成果は、肺癌などで慢性疼痛と慢性呼吸困難感を訴える患者に対し、アストロサイトの細胞外ATP受容体やオピオイド受容体などを標的とした新規薬剤を開発するにあたって基礎的知見を提供すると期待される。さらに、動物実験で溶媒として広く用いられているDMSOの痛覚抑制作用、呼吸抑

制作用が見出された成果は、薬理実験でDMSOの使用量を定める際に必須の知見となろう。

E. 結論

1) 慢性疼痛有症者の20%で神経障害性疼痛の関与が示唆され、**pain detect score**が高い程、**Visual analog scale (VAS)**が高く、治療機関の変更回数も多かった。**Pain Catastrophizing Scale**と**VAS**には正の相関を認め、**Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)-anxiety**が高いほど**VAS**が高く、**HADS-anxiety**が高いほど疼痛の持続期間は長かった。最初の治療機関別の慢性疼痛有症者の特徴は、民間療法と比較して医療機関にはより高齢者で、神経障害性疼痛と心因性疼痛の関与が強い患者が多く受診していることも明らかとなった。

2) 脊髄障害性疼痛を生じる疾患として、脊髄腫瘍手術症例について、周術期の危険因子を調べた。高位頸髄、術前の痛み、術中低血圧、術後24時間以後のステロイド投与、術後慢性疼痛のリスクを有意に増大させていた。また、年齢、手術時間、もリスクを増加させている可能性があり、回避可能な因子を特定していくことは治療に有用である。脊髄障害性疼痛に対してプレガバリン無効例では、**DCT**の施行が望まれる。

3) 肥満につづくメタボリック症候群関連サイトカイン（アディポカイン）の遺伝子多型が身長・体重を補正したモデルにおいて疼痛重症度との関連を示したことにより、アディポカイン自体が慢性疼痛の危険因子であることを明らかにした。

介護者の性別以外に、慢性疼痛患者の介護負担に関連する要因を明らかにした。慢性疼痛患者に対する介護保険の適用が検討されなければ

ならない。

。

4)脳脊髄の痛覚感受機構では、ニューロンとアストロサイトとが互いに興奮性に作用することにより慢性疼痛が発現し、持続することとなる。痛覚と類似の感覚である呼吸困難感の神経基盤である脳幹部呼吸調節機構では、痛覚感受機構と同様にニューロンとアストロサイトとが互いに興奮性に作用しており、痛覚感受と呼吸調節とは共通の神経回路動作原理が存在している。溶媒として広く薬理学実験で用いられている DMSO はそれ自体が痛覚抑制作用を有していることに注意する必要がある。TRPA1 チャンネルは慢性疼痛では重要な役割を果たしているが、急性疼痛、特に熱刺激による痛覚感受の役割は小である。アストロサイトの活性化を阻害することは、侵害刺激に対する持続的な換気増強応答を抑制したため、慢性疼痛の治療法に応用しようと考えられた

F. 健康危険情報

1)、3)、4)なし

2) 神経障害性疼痛を増悪させる可能性があるため、ステロイド投与については、十分な注意を以て行う必要がある。

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Nakamura M, Nishiwaki Y, Ushida T, Toyama Y. Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. *J Orthop Sci* 16: 434-432, 2011
2. Aoyama R, Okada Y, Yokota S, Yasui Y, Fukuda K, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y. Spatiotemporal and

anatomical analyses of P2X receptor-mediated neuronal and glial processing of sensory signals in the rat dorsal horn. *Pain* 152: 2085-97, 2011

3. Sumitani M. The Guidelines for Awake Craniotomy. Guidelines Committee* of The Japan Awake Surgery Conference (*committeeの一員として参加), *Neurologia medico-chirurgica* 2012;52:119-41
4. Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y. Impact of Remifentanyl Use on Early Postoperative Outcomes Following Brain Tumor Resection or Rectal Cancer Surgery. *J Anesth* 2012;26:711-20
5. Jacquin-Courtois S, Legrain V, Sumitani M, Miyauchi S, Rossetti Y. Visuo-motor adaptation and bodily representations: From neglect to complex regional pain syndrome. *Lett. Med. Phys. Readapt.* 2012; 28:93-8
6. Yozu A, Haga N, Tojima M, Zhang Y, Sumitani M, Otake Y. Vertical peakground force in human infant crawling. *Gait and Posture* (in press)
7. Sumitani M, Miyauchi S, Mashimo T, Yoshikawa M, Matsumoto Y, Yamada Y. The mirror neuron system and possible implications for chronic pain management focusing on “sensorimotor integration” and “affective-emotional” perspectives. *Advances in Psychology Research* 89: Ed. Columbus AM. Nova press.

- p.131-44,2012
8. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, Yamada Y. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database. *Anesthesiology* 114:84-90,2011
 9. Hozumi J, Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Sekiyama H, Miyauchi S, Yamada Y. Oral local anesthesia successfully ameliorated neuropathic pain in an upper limb, suggesting pain alleviation through neural plasticity within the central nervous system: A case report. *Anesthesiology Research and Practice* 984281,2011
 10. Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Miyauchi S, Yamada Y. Complex regional pain syndrome revived by epileptic seizure then disappeared soon, during treatment with regional intravenous nerve blockade: A case report. *Anesthesiology Research and Practice* 494975, 2011
 11. Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Kuwajima K, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl introduction on practice patterns in general anesthesia. *J Anesth* 25:864-871, 2011
 12. Maeda L, Ono M, Koyama T, Oshiro Y, Sumitani M, Mashimo T, Shibata M. Human brain activity associated with painful mechanical stimulation to muscle and bone. *J Anesth* 25:523-530, 2011
 13. Yoshikawa M, Matsumoto Y, Sumitani M, Ishiguro H. Development of an android robot for psychological support in medical and welfare fields. *Proceedings of 2011 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (ROBIO 2011)* pp.2378-83
 14. Okada Y, Sasaki T, Oku Y, Takahashi N, Seki M, Ujita S, Tanaka KF, Matsuki N, Ikegaya Y. Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzinger complex astrocytes. *Journal of Physiology* 590(19): 4933-4944, 2012.
 15. Pokorski M, Okada Y, Sakagami H. Calcium/calmodulin-dependent protein kinases in the carotid body: an immunohistochemical study. *SpringerPlus* 1:16, 2012.
 16. Satoh T, Okada Y, Hara Y, Sakamaki F, Kyotani S, Tomita T, Nagaya N, Nakanishi N. Time-course of ventilation, arterial and pulmonary CO₂ tension during CO₂ increase in humans. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 758: 63-70, 2012.
 17. 運動器慢性疼痛の診療-現状をめぐる話題-. 矢吹省司, 中村雅也, 牛田享宏, 山口重樹, 西田圭一郎. *Locomotive Pain Frontier* 2012年. 1巻1号 Page5-13.
 18. 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.

- 中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 戸山芳昭. *Locomotive Pain Frontier* 2012年. 1巻1号 Page14-17.
19. 運動器慢性疼痛におけるニューロイメージングの進歩. 中村雅也, 倉田二郎, 池本竜則, 許斐恒彦 *Locomotive Pain Frontier* 2013年. 2巻1号 Page5-12
 20. 日本の痛みの今 運動器慢性疼痛の現状. 中村 雅也, 西脇 祐司, 牛田 享宏, 戸山 芳昭 . *Practice of Pain Management* 2012年. 3巻2号 Page92-96.
 21. 整形外科領域におけるニューロイメージングの進歩. 中村雅也. *Practice of Pain Management* 2013年. 4巻1号 Page59-66.
 22. 【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. 中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 戸山芳昭. *整形外科* 2012年. 63巻8号 Page708-711.
 23. 運動器の慢性疼痛に関する疫学調査. 中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 戸山芳昭. *Journal of Musculo skeletal Pain Research* 2012年. 4巻1号 Page46-50.
 24. 新・痛みのマネジメント –包括的な疼痛治療と鎮痛薬の選択基準を考える-運動器慢性疼痛の疫学. 中村雅也, 戸山芳昭. *Progress in Medicine* 2013年. 33巻1号 Page13-15
 25. 運動器慢性疼痛の実態. 中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 戸山芳昭. *THE BONE* Vol.27 No.1 2013・春号 Page27-31
 26. Sumitani M. The Guidelines for Awake Craniotomy Guidelines Committee* of The Japan Awake Surgery Conference (*committeeの一員として参加). *Neurologia medico-chirurgica* 52(3):119-41, 2012
 27. Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y. Impact of Remifentanil Use on Early Postoperative Outcomes Following Brain Tumor Resection or Rectal Cancer Surgery. *J Anesth* 26(5):711-20, 2012
 28. Jacquin-Courtois S, Legrain V, Sumitani M, Miyauchi S, Rossetti Y. Visuo-motor adaptation and bodily representations: From neglect to complex regional pain syndrome. *Lett. Med. Phys. Readapt* 28:93-8, 2012
 29. Yozu A, Haga N, Tojima M, Zhang Y, Sumitani M, Otake Y. Vertical peak ground force in human infant crawling. *Gait and Posture* 37(2): 293-5, 2012
 30. Sumitani M, Miyauchi S, Mashimo T, Yoshikawa M, Matsumoto Y, Yamada Y. The mirror neuron system and possible implications for chronic pain management focusing on “sensorimotor integration” and “affective-emotional” perspectives. *Advances in Psychology Research* 89: Ed. Columbus AM. Nova press. 131-44, 2012
 31. 住谷昌彦, 小暮孝道, 東賢志, 山内英子, 山田芳嗣. がん性疼痛と非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬についての考え方の違い. *ペインクリニック* 33: S261-9, 2012

32. 住谷昌彦, 宮内哲, 四津有人, 山田芳嗣. 慢性疼痛のメカニズムと最新治療 -脳内機序の解明に向けて. 理学療法ジャーナル 46:111-6, 2012
33. 牛尾倫子, 住谷昌彦(CA), 辛正廣, 四津有人, 大竹祐子, 戸島美智生, 張雅素, 関山裕詩, 山田芳嗣. 三次元動作分析システムを用いた脊髄刺激療法前後の痛み関連運動障害の評価. 日本ペインクリニック学会誌 19:44-7, 2012
34. 星野陽子, 住谷昌彦(CA), 日下部良臣, 佐藤可奈子, 富岡俊也, 小川真, 関山裕詩, 山田芳嗣. エピドラスコピーを併用して腰部脊柱管内嚢胞性腫瘍をTuohy針で穿刺し寛解しえた腰下肢痛の1例. 日本ペインクリニック学会誌 19: 98-102, 2012
35. 住谷昌彦, 山田芳嗣. 神経障害性疼痛の治療におけるトラマドールとプレガバリンの位置付け. 臨床麻酔 36:s389-98, 2012
36. 住谷昌彦. NSAIDsの効果からみた選び方、使い方を教えてください。「運動器の痛みをとる・やわらげる」編集: 宗圓聰, 紺野慎一. メディカルビュー社 p90-2, 2012
37. 住谷昌彦. NSAIDsの副作用からみた選び方、使い方を教えてください。「運動器の痛みをとる・やわらげる」編集: 宗圓聰, 紺野慎一. メディカルビュー社 p93-5, 2012
38. 住谷昌彦. 抗うつ薬はどのように使用すればよいですか?。「運動器の痛みをとる・やわらげる」編集: 宗圓聰, 紺野慎一. メディカルビュー社 p120-2, 2012
39. 住谷昌彦, 山田芳嗣. トリプタン系薬物. 麻酔薬および麻酔薬関連薬使用ガイドライン改訂第3版 p556-8, 2012
40. 紺野慎一, 倉田二郎, 住谷昌彦, 西原真理, 矢吹省司. 腰痛を視覚化する・脳機能画像の進歩. Spine Perspectives 9:1-6, 2012
41. 住谷昌彦, 山田芳嗣. 帯状疱疹後神経痛の治療 C)その他の治療法 1)認知行動療法. 帯状疱疹Up-to-Date 編集: 稲田英一, 林田眞和, 井関雅子. 診断と治療社, p125-8, 2012
42. 住谷昌彦, 小暮孝道, 山田芳嗣. 2 痛みの評価法. 帯状疱疹Up-to-Date 編集: 稲田英一, 林田眞和, 井関雅子. 診断と治療社, p162-70, 2012
43. 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 神経リハビリテーションとニューロモデュレーション治療の併用. ペインクリニック別冊「ニューロモデュレーション技術の進展と疼痛治療への応用」 33:S209-19, 2012
44. 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 幻肢痛. 整形外科 63:885-9, 2012
45. 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下節, 山田芳嗣. 被害者に発症したCRPSのジレンマ: 誰のための補償か?. ペインクリニック 33:1073-9, 2012
46. 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下節, 山田芳嗣. CRPSの病態と兆候. Monthly Book Orthopaedics 25:1-6, 2012
47. 竹下克志, 原慶宏, 住谷昌彦. 神経障害性疼痛. 整形外科 63:717-21, 2012
48. 吉川雅博, 住谷昌彦, 松本吉央, 石黒浩. 医療福祉現場を支援するアンドロイドロボットシステム. ヒューマンインターフェース学会論文誌 14:197-207, 2012
49. 平井絢子, 住谷昌彦, 大淵麻衣子, 小倉

- 信, 相川和之, 小暮孝道, 関山裕詩, 山田芳嗣. マギル疼痛質問票による神経障害痛の比較-神経障害痛患者と脊髄神経根症患者はよく似た性質の痛みを訴える-. 日本ペインクリニック学会誌 19:459-64, 2012
50. 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 神経障害性疼痛に対する薬物療法と鏡療法. *Brain and Nerve 神経研究の進歩* 64:1279-86, 2012
51. 住谷昌彦, 竹下克志, 原慶宏, 山田芳嗣. PainDETECTによる神経障害性疼痛の診断.
52. 日本整形外科学会雑誌 86:1026-33, 2012
53. 住谷昌彦, 山田芳嗣. 神経障害性疼痛のガイドライン. *Locomotive Pain Frontier* 1:26-30, 2012
54. 住谷昌彦, 中村雅也, 山田芳嗣. 慢性腰痛の成因としての神経炎症とアディポカイン. *ペインクリニック* 34: 77-84, 2013
55. 住谷昌彦. 痛みの評価法-どこまで痛みを評価できるか? *Progress in Medicine* 33: 73-6, 2013
56. 住谷昌彦, 宮内哲. 痛みのメカニズム: 痛覚と痛み認知. *作業療法ジャーナル* 47: 10-15, 2013
57. Okada Y, Sasaki T, Oku Y, Takahashi N, Seki M, Ujita S, Tanaka KF, Matsuki N, Ikegaya Y. Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzinger complex astrocytes. *Journal of Physiology* 590(19): 4933-4944, 2012.
58. Pokorski M, Okada Y, Sakagami H. Calcium/calmodulin-dependent protein kinases in the carotid body: an immunohistochemical study. *Springer Plus* 1:16, 2012.
59. Satoh T, Okada Y, Hara Y, Sakamaki F, Kyotani S, Tomita T, Nagaya N, Nakanishi N. Time-course of ventilation, arterial and pulmonary CO₂ tension during CO₂ increase in humans. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 758: 63-70, 2012.
60. Fukushi I, Okada Y (2013). Dynamics of upper airways during the Müller maneuver in healthy subjects: A cine MRI study. *Advances in Experimental Medicine and Biology* (in press).
61. 三分一史和, 越久仁敬, 岡田泰昌, 川合成治, 田村義保, 石黒真木夫. 単一試行生体イメージングデータ解析のためのAR型モデルに基づく時空間フィルタリング法. *統計数理* 60(1): 149-157, 2012.
62. 梅田啓, 岡田泰昌. 正確さの比較: Bland-Altman 解析による呼吸器内科領域代替検査法の検証. *呼吸と循環* 60(8): 840-848, 2012.
63. 岡田泰昌, 梅田啓. 各種病態における呼吸困難感の出現・知覚機序とその対策. *呼吸と循環* 61(5): 444-454, 2013.
64. 岡田泰昌, 武田湖太郎, 梅田啓. COPDの呼吸困難感に対する対策. *呼吸器内科* (印刷中)
- (2) 学会発表
1. 中村 雅也, 西脇 祐司, 牛田 享宏, 戸山 芳昭. 運動器の慢性疼痛 研究・診療の最前線 運動器に関わる慢性疼痛の疫学調査. 第61回東日本整形災害外科学会.

- 高崎. 2012 9月21日.
2. 西脇 祐司. 筋骨格系の慢性疼痛に関する全国調査. 第71回日本公衆衛生学会. 山口. 2012 10月24日
 3. 1. 大西 幸、中村雅也、津崎晃一、小杉志都子、武田純三、森崎 浩. 脊髄腫瘍術後慢性疼痛の周術期危険因子. 第 60 回日本麻酔科学会. 札幌市、2013.5 発表予定
 4. Yuki Onishi-Kato¹, Koichi Tsuzaki, Masaya Nakamura, Saori Hashiguchi, Shizuko Kosugi, Manami Takano and Junzo Takeda. Corticosteroids intensify the risk of chronic pain after surgery for spinal cord tumors. IASP. Milan, 2012.8.
 5. Sumitani M, Yozu A, Miyauchi S, Yamada Y. Development of the novel robotic- neuro rehabilitation -suit-system for neuropathic pain, somatosensory-deficit and motor paralysis, accompanied with lesion of the nervous systems. 7th World Congress for Neuro Rehabilitation (WCNR). Melbourne. 2012.5
 6. Sumitani M, Yoshikawa M, Matsumoto Y, Ishiguro H, Mashimo T, Yamada Y. Psychological effects of an android robot (humanoid) bystander in a chronic pain management setting: a preliminary study 14th World Congress on Pain. Milan, 2012.8
 7. M. Tojima, N. Ogata, M. Sumitani, A. Yozu, S. Jiao, H. Inokuchi, Y. Nakahara, N. Haga. A novel method for measurement of the lumbar spinal range of motion with three dimensional motion analysis: Repeatability and reliability compared with electrogoniometer. 2013 Orthopaedic Research Society. San Antonio, 2013.1
 8. 住谷昌彦、宮内 哲、熊谷晋一郎、吉川雅弘、松本吉央、山田芳嗣. 手の痛みと認知神経ロボティクス. ヒューマン情報処理研究会. 沖縄, 2013.3
 9. 住谷昌彦、関山裕詩. 慢性疼痛患者の情動的な痛みの性質は、痛みの病態を表すか?. 日本慢性疼痛学会, 東京, 2013.2
 10. 住谷昌彦. 身体の防御機構: 痛み. 日本アロマセラピー学会関東地方会. 東京, 2013.2
 11. 住谷昌彦. 日本初の神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン作成にあたって. Meet The Specialist ~疼痛治療を考える会~ . (ア)名古屋, 2013.2
 12. 住谷昌彦. 日本初の神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン作成にあたって. すみだ医師会学術講演会. 東京, 2013.2
 13. 住谷昌彦. 日本初の神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン作成にあたって. 第 56 回柏市整形外科医会学術講演会. 柏, 2013.3
 14. 住谷昌彦. 幻肢と幻肢痛とその対応. 第 4 回 電動義手研究会 特別講演. 神戸, 2013.3
 15. 住谷昌彦. 日本初の神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン作成にあたって. 町田市医師会学術講演会 特別講演. 東京, 2013.3