

- the central nervous system: a case report. PAIN WEEK. Las Vegas, Sept.2011
- 03) K.Ikegami, M.Sumitani, T.Kogure, K.Azuma, H.Sekiyama, S.Miyauchi, Y.Yamada. Donepezil could reverse pregabalin/gabapentin-induced somnolence in patients with neuropathic pain. PAIN WEEK.Las Vegas, Sept.2011
- 04) H.Sekiyama, K.Hanaoka, T.Kogure, K.Azuma, M.Sumitani, Y.Yamada. Concurrent quantification of itch sensation and pain in patients with postherpetic neuralgia by PainVision. PAIN WEEK. Las Vegas, Sept. 2011
- 05) T.Kogure, M.Sumitani, A.Yozu, H.Uematsu, S.Miyauchi, Y.Yamada. Ischemic ulcer pain includes not only nociceptive pain but neuropathic pain components, based on a discriminant function analysis using McGill Pain Questionnaire. PAIN WEEK. Las Vegas,Sept. 2011
- 06) 住谷昌彦. 神経障害性疼痛の一般診療－日本におけるこれからの治療－. 第58回日本麻酔科学会.神戸, 2011.5
- 07) 小暮孝道、住谷昌彦、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣.腕時計型超小型加速度センサー（アクチグラフ）を用いたフェンタニル経皮吸収型製剤の睡眠構築に対する影響の客観的調査.第58回日本麻酔科学会.神戸, 2011.5
- 08) 住谷昌彦.神経障害性疼痛の一般診療－日本におけるこれからの治療－. Aging and Disease Forum. 岡崎市, 2011.7
- 09) 住谷昌彦、山田芳嗣、神経障害性疼痛薬物治療指針委員会. 神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドライン.第45回ペインクリニック学会.松山, 2011.7
- 10) 住谷昌彦、柴田政彦、眞下節、康永秀生、山田芳嗣. CRPS : その発症機序の考察. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 11) 住谷昌彦、山田芳嗣. 非がん性慢性疼痛に対する薬物療法の適正使用 : オピオイド鎮痛薬を中心に. 第45回ペインクリニック学会. 松山. 2011. 7
- 12) 木暮孝道、住谷昌彦、東賢志、関山裕詩、山田芳嗣.アクチグラフを用いた慢性疼痛患者の睡眠構築に対するフェンタニル経皮吸収型製剤の影響 : 1例報告. 第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 13) 池上潔、住谷昌彦、東賢志、木暮孝道、関山裕詩、山田芳嗣.塩酸ドネペジルはプレガバリンとガバペンチン誘発性の眠気を改善する.第45回ペインクリニック学会. 松山, 2011.7
- 14) 鈴木彩、関山裕詩、住谷昌彦、東賢志、木暮孝道、山田芳嗣. 非がん性疼痛患者におけるデュロテップRMTパッチのdose escalationに対する年齢の影響.第45回ペインクリニック学会.松山,2011.7
- 15) 住谷昌彦、山田芳嗣. ペインクリニックの立場から非がん疼痛含む神経障害性疼痛のメカニズムとマネジメント.第16回緩和医療学会. 札幌, 2011.7
- 16) 住谷昌彦.がんの痛みの病態生理から提案する薬物療法. 第16回緩和医療学会.札幌, 2011.7
- 17) 住谷昌彦. 神経障害性疼痛の診断.Tokyo Chronic Pain Forum 2011.東京, 2011.10
- 18) 住谷昌彦.神経障害性疼痛の一般診療－日本におけるこれからの治療. 運動器セミナー2011.福岡, 2011.10
- 19) 住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣. P

ainDETECTによる神経障害性疼痛の診断.第
26回日本整形外科学会基礎学術集会.前橋,2
011.10

- 20) 住谷昌彦、東賢志、小暮孝道、関山裕詩、
山田芳嗣. MRIを用いた癒着性くも膜炎の
診断方法の開発. 第4回日本運動器疼痛学会.
豊中市,
2011.11

- 21) 阿部博昭、住谷昌彦、荒井裕子、東賢志、
小暮孝道、関山裕詩、富山俊也、山田芳嗣.
腫瘍脊椎骨全摘術後の神経障害性疼痛
2症例の治療経験 . 第31回日本臨床麻
酔学会. 宜野湾市,
2011.11

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(慢性の痛み対策研究事業)
(総合)分担研究報告書

神経イメージングによる脊髄障害性疼痛の病態解明

研究分担者 岡田泰昌

独立行政法人国立病院機構村山医療センター内科医長・臨床研究センター電気生理学研究室室長

【研究要旨】

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。痛覚に関する薬理実験では、DMSOが溶媒として広く用いられているが、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いて重要な関与が想定されるイオンチャネル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、カルシウムイメージングにより、脳幹部のニューロンおよびアストロサイトの活動を解析したところ、呼吸リズムはアストロサイトがニューロンを駆動することにより形成されていることが示された。以上より、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

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、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

まず、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 (ONO-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）

研究は、動物（ラットおよびマウス）を対象として行なったが、これら実験は、研究者所属機関の動物実験委員会の許可を得たうえで、日本生理学会の定める「生理学領域における動物実験に関する基本

的指針」に従い、かつ関係法令を遵守しつつ実施した。

C. 研究結果

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

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と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) 脳脊髄の痛覚感受機構では、ニューロトランスミッターおよびグリオトランスミッターを介して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。(2) 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。

(3) 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。(4) 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。(5) 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うると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

Okada Y, Sasaki T, Oku Y, Takahashi N, Seki M, Ujita S, Tanaka KF, Matsuki N, Ikegaya Y (2012). Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzinger complex astrocytes. *Journal of Physiology* 590(19): 4933-4944.

Pokorski M, Okada Y, Sakagami H. Calcium/calmodulin-dependent protein kinases in the carotid body: an immunohistochemical study.

SpringerPlus 1:16, 2012.

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.

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).

岡田泰昌、梅田啓. 呼吸生理学のエッセンス 低酸素血症の成因 肺泡低換気 救急医学 36(2): 139-143, 2012.

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.

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.

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.

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

国際学会

Okada Y. Invited Lecture. Respiratory rhythm generation and chemosensitivity: basic mechanism and pathophysiology. The 16th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR), 3-6 November 2011, Shanghai, China.

Okada Y, Aoyama R, Yokota S, Yasui Y, Fukuda K, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y. Sensory information processing by astrocytes and neurons in the spinal cord dorsal horn via P2X receptors: voltage-imaging, patch clamp and anatomical analyses. Purine 2012: Adenine Nucleosides and Nucleotides in Biomedicine ~ Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery ~. May 31 - June 2, 2012, Fukuoka.

Okada Y, Yokota S, Oku Y. Anatomical identification of intrinsically chemosensitive astrocytes and neurons in the ventral medulla. FENS Forum 2012, July 14-18, 2012, Barcelona, Spain.

Okada Y, Aoyama R, Yokota S, Yasui Y, Fukuda Y, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F,

Toyama Y. P2X receptor-mediated nociceptive information processing by astrocytes and neurons in the dorsal horn: voltage imaging, patch clamp recording and immunostaining analyses. Multidisciplinary approaches to quantify astrocyte neuron signaling. A satellite event of the FENS Forum 2012, July 13-14, 2012, Barcelona, Spain.

Okada Y, Takeda K, Oyamada Y, Oku Y, Miwakeichi F, Someya H, Ishiguro M, Tamura Y, Pokorski M. Post-hypoxic potentiation of breathing is mediated by astrocytes. The XI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, 2013, 07/03-06, Berlin, Deutschland. (発表予定)

Takeda K, Pokorski M, Sato Y, Oyamada Y, Okada Y. Effects of TRPA1 channel antagonism on hypoxic and hypercapnic ventilatory responses. The 43rd annual meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience2013) November 9-13, 2013, San Diego, USA. (発表予定)

国内学会

Koganezawa T, Okada Y, Terui N, Paton J, Oku Y. A μ -opioid receptor agonist DAMGO induces rapid breathing in the arterially-perfused *in situ* rat preparation. The 89 Annual Meeting of the Physiological Society of

Japan, 2012 03/29-03/31, Matsumoto.

Okada Y, Yokota S, Oku Y. Identification of intrinsically chemosensitive astrocytes and neurons in the ventral medulla. The 89 Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2012 03/29-03/31, Matsumoto.

Fujiki Y, Okada Y, Oku Y, Yokota S, Tamura Y, Ishiguro M, Miwakeichi F. Spatial averaging of dynamic voltage imaging data by standardizing the shape, size and internal structure of multiple samples. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience 2012). September 18-21, 2012, 名古屋.

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. 生体イメージングデータ解析のための時空間フィルタリング法. 第17回認知神経科学会学術集会、シンポジウム「機能画像と高次脳機能」 東京 (2012.9.29-30)

Takeda K, Pokorski M, Oyamada Y, Okada Y. Effects of DMSO on nociception and respiratory control. The 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2013, 03/27-29, Tokyo.

Okada Y. Respiratory rhythm is driven by astrocytes in the preBötzing complex. The 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2013, 03/27-29, Tokyo.

Okada Y, Takeda K, Oyamada Y, M. Pokorski. Effects of systemic administration of TRPA1 channel antagonist on nociceptive and respiratory control systems. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro2013), Kyoto, June 20-23, 2013 (発表予定) .

Takeda K, Pokorski M, Oyamada Y, Okada Y. DMSO: A potential detriment for nociception and respiration. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro2013), Kyoto, June 20-23, 2013 (発表予定) .

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 特記事項なし。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
住谷昌彦、 竹下克志	神経障害性疼痛	米延策雄、 菊地臣一、 柴田政彦	長引く・頑固な・つらい痛みの薬物療法 2011運動器編	シービー アール	東京	2011	38-54
住谷昌彦	慢性疼痛疾患	高橋邦泰、 芳賀信彦	改訂第3版整形 外科学テキスト	南江堂	東京	2011	350-5
住谷昌彦、 山田芳嗣	運動器の痛み治療 A 薬物療法 3)新しい 疼痛治療薬	中村耕三、 山下敏彦	整形外科臨床パ サーージュ、運動 器のペインマネ ジメント	中山書店	東京	2011	193-202
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	宗圓聰、 紺野慎一	「運動器の痛み をとる・やわら げる」	メディカ ルビュー社	東京	2012	p90-2
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	宗圓聰、 紺野慎一	「運動器の痛み をとる・やわら げる」	メディカ ルビュー社	東京	2012	p93-5
住谷昌彦	抗うつ薬はどのよ うに使用すればよ いのですか？	宗圓聰、 紺野慎一	「運動器の痛み をとる・やわら げる」	メディカ ルビュー社	東京	2012	p120-2
住谷昌彦、 山田芳嗣	C)その他の治療法 1)認知行動療法.帯 状疱疹Up-to-Date	稲田英一、 林田眞和、 井関雅子	帯状疱疹後神経 痛の治療	診断と 治療社	東京	2012	p125-8

Sumitani M, Miyuchi 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.	Columbus AM	Advances in Psychology Research	Nova press	UK	2012	131-44
---	---	-------------	---------------------------------	------------	----	------	--------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusa kabe Y, Matsuda S, Yamada Y.	Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database	Anesthesiology	114(1)	84-90	2011
Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Miyuchi 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	(4p)	2011
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
Hozumi J, Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Sekiyama H, Miyuchi 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	(3p)	2011
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
住谷昌彦、竹下克志、原慶宏、山田芳嗣	痛みの質的評価	Practice of Pain Management	2(2)	94-100	2011
住谷昌彦、山田芳嗣	慢性疼痛症候群の標準的治療	理学療法	28(6)	768-775	2011

Lal A, Oku Y, Hülsmann S, Okada Y, Miwakeichi F, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M.	Dual oscillator model of the respiratory neuronal network generating quantal slowing of respiratory rhythm.	Journal of Computational Neuroscience	30(2)	225-240	2011
Miwakeichi F, Oku Y, Okada Y, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M.	Detection and visualization method of dynamic state transition for biological spatio-temporal imaging data.	IEEE Transactions on Medical Imaging	30(3)	859-866	2011
Koganezawa T, Okada Y, Terui N, Paton JFR, Oku Y.	A μ -opioid receptor agonist DAMGO induces rapid breathing in the arterially-perfused in situ preparation of rat.	Respiratory Physiology and Neurobiology	177	207-211	2011
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	2085-2097	2011
中村雅也	免疫調査からみた筋骨格系慢性疼痛の現状と問題点	日本運動器疼痛学会誌	3	23	2011
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	1巻1号	5-13.	2012
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	1巻1号	14-17	2012
中村雅也, 倉田二郎, 池本竜則, 許斐恒彦	運動器慢性疼痛におけるニューロイメージングの進歩	Locomotive Pain Frontier	2巻1号	5-12	2013
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	3巻2号	3巻2号	2012
中村雅也	整形外科領域におけるニューロイメージングの進歩.	Practice of Pain Management	4巻1号	59-66.	2013
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	63巻8号	708-711	2012
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 Pain Research	4巻1号	46-50	2012

中村雅也, 戸山芳昭	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	Progress in Medicine	33巻1号	13-15	2013
中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 戸山芳昭	運動器慢性疼痛の実態	THE BONE Vol.27 No.1	春号	27-31	2013
中村雅也, 岡野栄之, 戸山芳昭, 藤吉兼浩, 辻収彦, 小牧裕司, 疋島啓吾, 高野盛登, 許斐恒彦	拡散MRIを用いた脊髄変性と痛みの解析	日本運動器疼痛学会誌	4	40	2012
中村雅也	運動器に関する慢性疼痛の疫学調査	日本疼痛学会誌	27	75	2012
Sumitani M	The Guidelines for Awake Craniotomy Guidelines Committee* of The Japan Awake Surgery Conference	Neurologia medico-chirurgica	52(3)	119-41	2012
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	26(5)	711-20	2012
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
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
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
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
牛尾倫子, 住谷昌彦, 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
星野陽子, 住谷昌彦, 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
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

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	556-8	2012
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
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	33	209-19	2012
住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣	幻肢痛	整形外科	63	885-9	2012
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
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
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
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
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
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
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	日本整形外科学会雑誌	86	1026-33	2012
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
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
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

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
Okada Y, Sasaki T, Oku Y, Takahashi N, Seki M, Ujita S, Tanaka KF, Matsuki N, Ikegaya Y(2012)	Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzing complex astrocytes	Journal of Physiology	590(19)	4933-4944	
Pokorski M, Okada Y, Sakagami H	Calcium/calmodulin-dependent protein kinases in the carotid body	Springer Plus	1	16	2012
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
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
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
岡田泰昌、梅田啓	肺胞低換気	へるす出版	36	139-143	2012
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

IV. 研究成果の刊行物・別刷

長引く・頑固な・ つらい 痛みの 薬物療法 2011

運動器編

- 編集 | 米延 策雄
独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 院長
- 菊地 臣一
福島県立医科大学 理事長兼学長、整形外科
- 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

1. 神経障害性疼痛

はじめに

神経障害性疼痛は、“体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛”と定義¹⁾され、それとともにフローチャート式の神経障害性疼痛診断アルゴリズム(図1)も提案されている²⁾。この診断アルゴリズムでは、まず疼痛の訴えに対して疼痛の範囲についての神経解剖学的妥当性と体性感覚系の損傷の既往や神経疾患の有無について評価し、それらが認められればさらに感覚機能の客観的検査を行ったうえで神経障害性疼痛であるか否かを診断するとしている。

具体例として、手根管症候群と神経根症の2例を挙げた(図1)が、神経障害性疼痛の確定的診断は時として困難なことがある。そこで神経障害性疼痛診断アルゴリズムでは、

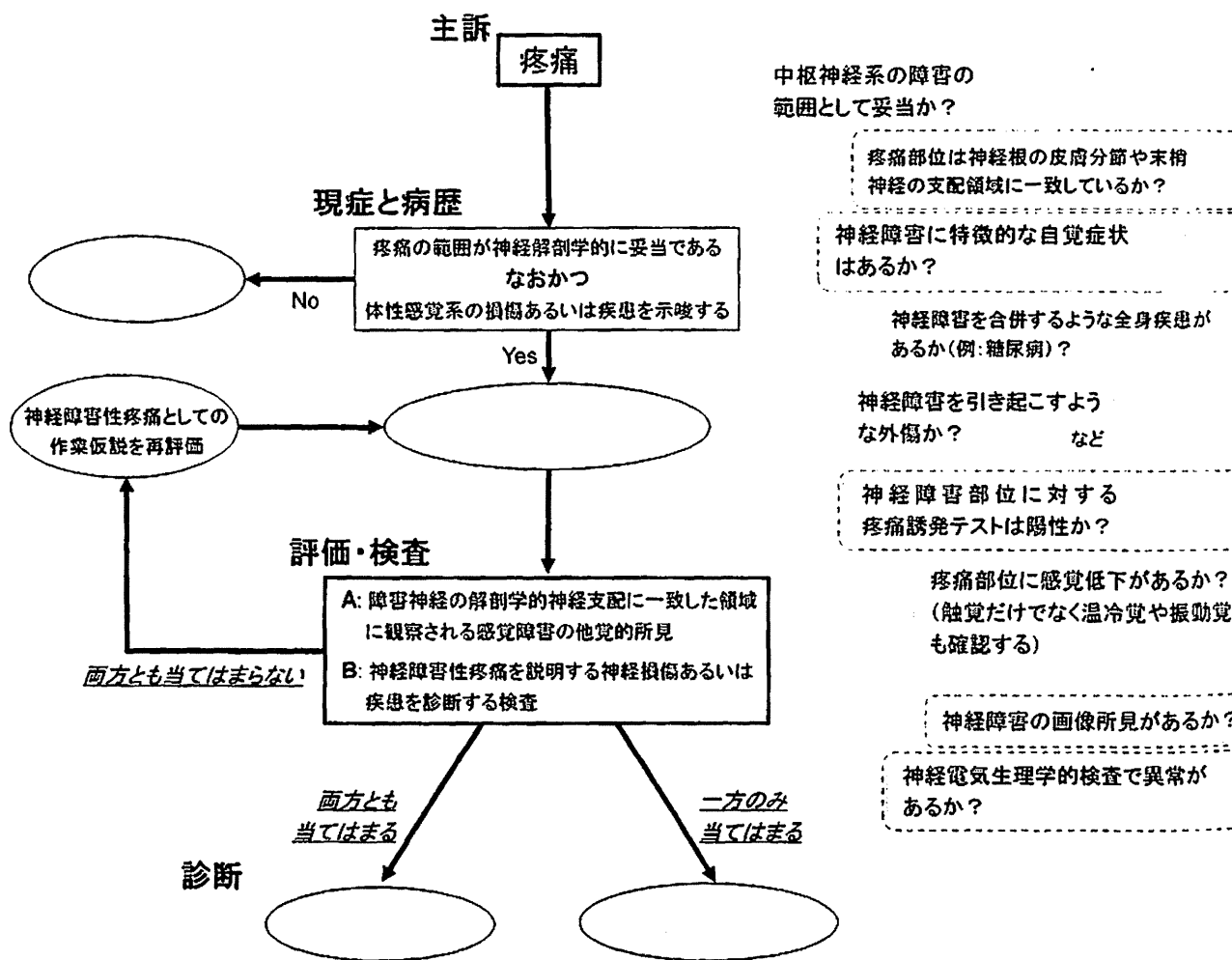


図1 神経障害性疼痛診断アルゴリズムとその解説

- ① 神経障害性疼痛と確定的に診断する (definite)
- ② 神経障害性疼痛の要素が含まれていると考えられる (probable)
- ③ 神経障害性疼痛の可能性はほとんどない (possible)

という3段階で評価することになっている²⁾。このような段階的診断は、② 神経障害性疼痛の要素が含まれている (probable) という診断基準を設けることによって、他覚的所見が明らかでない患者に対しても神経障害性疼痛に準じた治療導入が図られることを期待している。また、筋骨格系の機械的刺激、炎症性刺激が病態とされる腰痛や関節症などにも神経障害性疼痛の要素が含まれていることも明らかにされており³⁾、疼痛疾患の要素としての神経障害性疼痛にも、その病態に応じた治療導入が求められる。

神経障害性疼痛の診察

神経障害性疼痛の診察に際しては、患者の訴える痛みに耳を傾け、それを評価し

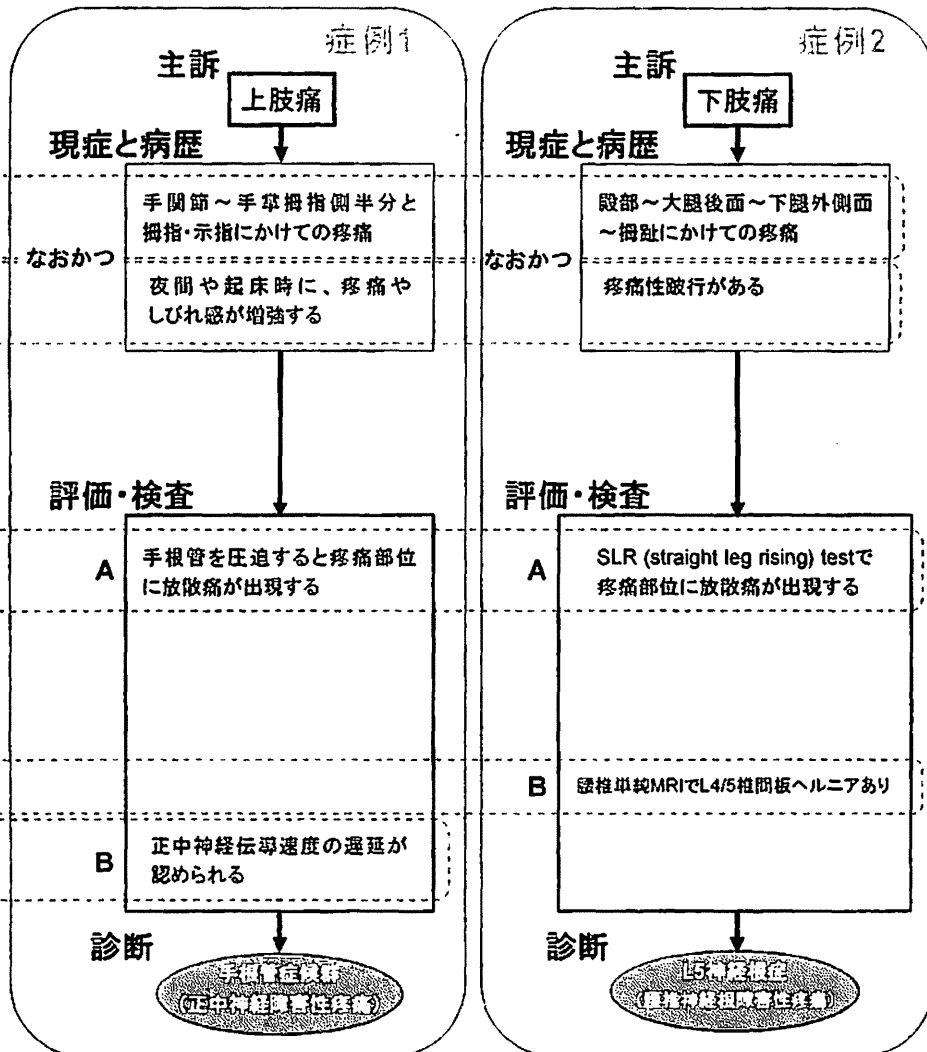


図1 つづき

治療を行うことは当然のことながら重要である。通常の診療と同じく、痛みの発症起点とその経過、現在の痛みの状況と日常生活に対する影響を問診した後に、疼痛の範囲を確認し、痛みに随伴して「ピリピリとした」「蟻が這っているようなしびれた」感覚の有無や、痛みは持続的に感じるか、あるいは突発的に感じるか、また突発的に感じる際にはトリガーとなるような現象があるかを確認する。またこのとき、痛みの性質（後述）についても自発的に述べさせる。

続いて、身体所見を評価する。神経障害性疼痛患者は神経脱落症状として感覚低下を伴うことが多い。疼痛部位に対して触覚刺激（A β 神経線維）、振動刺激（A β 神経線維）、pinprick 刺激（A δ 神経線維）、冷刺激（A δ 神経線維）、温刺激（C神経線維）を加えて、その感覚低下の有無を評価する。刺激の内容に応じて伝導する神経線維は異なるため、複数の刺激を用いて神経障害を評価することが重要である。さらに、疼痛範囲および感覚低下を認める範囲の解剖学的神経支配領域に一致した筋肉の筋力低下の有無を確認する。神経障害時にはこれらの陰性症状以外に、痛覚過敏やアロディニア、腱反射亢進のような陽性所見を伴うことがある。これらの所見と画像診断や電気生理学的検査を評価し、総合的に神経障害の有無（すなわち神経障害性疼痛）を評価する。

神経障害性疼痛に随伴する症状（痛みの悪循環モデルに楔を）

上述した神経障害性疼痛に関する問診や身体所見の評価に加えて、慢性的に継続する神経障害性疼痛に随伴した痛み以外の諸症状にも注目しなければならない。

1. 情動障害の有無の評価

抑うつや不安感などの情動障害の有無を評価する。神経障害性疼痛のように遷延する疼痛があれば気分が落ち込み、また将来に対する悲観的な考えや不安が現れることは当然の結果であって、このような症状を呈するからといって疼痛の訴えが心因性であると判断することは誤りである。また、このような情動障害を呈する神経障害性疼痛患者は、医療機関を受診する頻度が増加するなど医療費も増加し、疼痛の訴えも重度であることが多い¹⁾。この事実を言い換えると、情動障害の治療が疼痛の重症度を軽減させる一つのアプローチであると言える。

2. 睡眠障害の有無の評価

睡眠障害の有無についての評価が必要である。「痛みがあって寝つけない」「痛みのために中途覚醒する」という訴えを、神経障害性疼痛患者からしばしば聴取する。睡眠障害は疼痛の誘発・増強因子である⁵⁾とともに、抑うつ症状や不安・恐怖といった情動障害の誘発因子でもある⁶⁾。したがって、睡眠障害の治療も疼痛の重症度を