

201323002B

厚生労働科学研究費補助金
慢性の痛み対策研究事業

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

平成23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 紺野 慎一

平成26（2014）年3月

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

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

研究者名簿

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 教授

研究分担者

倉田二郎 東京医科歯科大学医学部附属病院
麻酔・蘇生・ペインクリニック科 講師

大城宜哲 仁寿会姫路石川脳機能画像研究所 所長

齋藤 繁 群馬大学大学院医学系研究科
脳神経病態制御学講座麻酔神経科学 教授

福井 聖 滋賀医科大学麻酔科学講座 講師

大鳥精司 千葉大学大学院医学研究院整形外科学 講師

西原真理 愛知医科大学学際的痛みセンター 准教授

竹林庸雄 札幌医科大学医学部整形外科学講座 准教授

矢吹省司 福島県立医科大学医学部整形外科学講座 教授

川上 守 和歌山県立医科大学附属病院紀北分院整形外科 教授

越智光夫 広島大学大学院医歯薬保健学研究院
統合健康科学部門医学分野整形外科学 教授

竹下克志 東京大学医学部整形外科学教室 准教授

松本守雄 慶應義塾大学医学部整形外科学教室 准教授

住谷昌彦 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター 講師

関口美穂 福島県立医科大学医学部附属実験動物研究施設 准教授

二階堂琢也 福島県立医科大学医学部整形外科学講座 助教

目 次

I. 総合研究報告書

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 紺野 慎一	3
脳機能画像による評価 大城 宜哲	9
慢性の痛みに関する基礎的・臨床的横断研究 齋藤 繁	15
MRS、VBM を用いた脳機能画像による慢性の痛みの評価に関する研究 福井 聖	19
痛みの程度の評価 大鳥 精司	23
脳機能画像、精神心理的評価法について 西原 真理	29
痛みの程度の評価 竹林 庸雄	35
心理的因子の評価、QOL の評価、脳機能画像による評価について 矢吹 省司	39
慢性腰下肢痛患者における心理的因子の評価に関する研究 川上 守	45
機能的磁気共鳴画像を用いた変形性膝関節症患者の疼痛評価に関する研究 越智 光夫	51

痛みの病態と心理要因のスクリーニング質問票の開発と妥当性検証 竹下 克志	59
脊椎由来の慢性疼痛に関する研究 松本 守雄	63
身体的 QOL を基準にした重症（難治性）疼痛の定義・評価尺度の開発と 痛みの病態分類のための痛みの性質に関する研究 住谷 昌彦	67
II. 班会議議事録	85
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	221
IV. 研究成果の刊行物・別冊	229

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）

総合研究報告書

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関する研究

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教授

研究要旨

慢性疼痛に対する多面的な慢性疼痛評価質問票を作成した。作成した質問票を用いて、腰椎疾患、関節疾患、および複合性局所疼痛症候群と診断されている患者を対象として調査を実施した。得られた結果から、QOLを基準とした「重症（難治性）疼痛」を規定する痛みの重症度評価ツール、脊椎疾患による神経障害性疼痛をスクリーニングする SpinePainDETECT、そして、慢性疼痛患者の社会的因子を測定・評価するためのプロフィール型評価スケールを開発した。これらの評価システムを用いて、疾患別の特徴、慢性化の危険因子や治療方針を解明することや、治療効果の判定に応用することが可能である。

【研究分担者】

倉田二郎：東京医科歯科大学医学部附属病院
麻酔・蘇生・ペインクリニック科
講師

大城宜哲：仁寿会姫路石川脳機能画像研究所
所長

齋藤 繁：群馬大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座麻酔神経科学
教授

福井 聖：滋賀医科大学麻酔科学講座 講師

大鳥精司：千葉大学大学院医学研究院
整形外科学 講師

西原真理：愛知医科大学学際的痛みセンター
准教授

竹林庸雄：札幌医科大学医学部
整形外科学講座 准教授

矢吹省司：福島県立医科大学医学部
整形外科学講座 教授

川上 守：和歌山県立医科大学附属病院
紀北分院整形外科 教授

越智光夫：広島大学大学院医歯薬保健学
研究院統合健康科学部門医学分野
整形外科学 教授

竹下克志：東京大学医学部整形外科学教室
准教授

松本守雄：慶應義塾大学医学部
整形外科学教室 准教授

住谷昌彦：東京大学医学部附属病院
麻酔科・痛みセンター 講師

関口美穂：福島県立医科大学医学部
附属実験動物研究施設 准教授

二階堂琢也：福島県立医科大学医学部
整形外科学講座 助教

A. 研究目的

慢性疼痛に対する評価法の考え方は、EBMの概念の導入に伴い「客観性重視」から「主観性重視」へと転換した。従来は「医師側からの評価」であった評価基準から「患者の視

点に立った評価」が求められるようになった。慢性疼痛を評価する場合には、患者立脚アウトカムが含まれていることが必要である。さらに、「対費用効果の提示」が医療提供側に求められている。慢性疼痛は侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、非器質性疼痛に分類される。しかし、臨床の現場で慢性疼痛の病態を評価し、適切な治療法を選択するのは必ずしも容易ではない。慢性疼痛は、肉体的痛みと心理・社会的痛みが複雑に絡み合っている。本研究では、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第一の目的とする。さらに、それらの研究で得られた知見を基に、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。

B. 研究方法

1) 質問票の選定

a) 慢性疼痛と難治性疼痛の定義：慢性疼痛と難治性疼痛の定義を、期間、頻度、痛みの程度をexpert consensus methodにより検討した。b) 痛みの程度の評価：NRS (Numeric Rating Scale), VAS (Visual Analog Scale), BPI (Brief Pain Inventory), Pain Visionなど、痛みの程度の主観的、客観的評価法を検索し、その利点と欠点を検討した。c) 神経障害性疼痛のスクリーニングの評価：神経障害性疼痛のスクリーニングツール、LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)、Pain DETECTなどの神経障害性疼痛の診断サポートツールを検索し、その利点と欠点を検討した。d) 心理的因子の評価：BS-POP (Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients)、唾液 α

アミラーゼ活性など、心理的因子の評価法を検索し、慢性疼痛患者を評価する上で臨床、最も有用な評価法を検討した。e) 社会的因子の評：慢性疼痛に関与する社会的因子を検索する。慢性疼痛に関連する社会的因子を明らかにし、社会的因子を評価できる問診項目を検討した。f) QOLの評価：SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey)、疾患特異的QOL尺度としてRDQ (Roland-Morris Disability Questionnaire)、JOABPEQ (JOA Back Pain Evaluation Questionnaire)、JKOM (Japanese knee osteoarthritis measure)、費用対効果の評価法としてEQ5D (Euro QOL) など、QOLの評価法を検索した。g) 脳機能画像による評価：fMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging), PET (Positron Emission Tomography), MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy)、脳磁図、NIRS (Near-infrared Spectroscopy)等の脳機能画像を用いた研究を検索し、有用性と限界について検討した。h) 電気生理学的診断による評価：表面筋電図等を用いた研究を検索した。以上について多面的評価システムに含める項目について検討した。

2) 運動器慢性疼痛患者の調査

作成した質問票を用いて、腰椎疾患、関節疾患、および複合性局所疼痛症候群と診断されている患者から対象者を選定し調査を実施した。対象者は、NRS (Numeric Rating Scale：0から10の整数で1段階評価)が1以上で、3ヶ月以上持続する疼痛を有する患者とした。上記質問票に、痛みの持続期間(6ヶ月未満、6ヶ月～1年未満、1年～2年未満、2年以上)、医療機関受診歴および受診期間を加え、調査を実施した。

3) 多面的な慢性疼痛評価システムの構築

a) 痛みの重症度評価ツールの開発

QOL を基準とした「重症（難治性）疼痛」を規定する尺度を開発した。因子分析を用いて、SF36 身体的側面の QOL サマリースコアが低い群の QOL を構成する要素を抽出し、「痛みの破局的思考」、「痛みに対する過敏性」、「通常ではない痛みの性質」、「抑うつ症状と睡眠障害」、「痛みの重症度」の 5 つの因子が抽出された。さらに、判別分析によって、QOL が高い群と低い群を判別するスコア重み付け係数を求めた。

b) SpinePainDETECT の開発

脊椎疾患と関節疾患を効率よく判別する SpinePainDETECT を開発した。PainDETECT の「痛みの経過図」～「痛みの部位を少しの力で押して痛みが起きる」までの 9 項目について、脊椎疾患と関節疾患を効率よく判別する重み付け係数を判別分析で求め、スケールを作成した。さらに判別分析をステップワイズ法で行い、重み付け点数がより簡便なスケールを作成した。

c) 社会的因子の評価プロファイルの作成

慢性疼痛患者の社会的因子を測定・評価するためのプロファイル型評価スケールを開発した。エキスパートパネルに協議を行い、社会的因子の 5 つのプロファイルについて定義した。因子分析を行い、最終的な評価項目を決定した。

（倫理面での配慮）

- 1) 本研究は、ヒトを対象とした臨床研究である、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則と倫理研究に関する倫理指針を厳守して実施した。
- 2) 研究の実施に当たっては、研究計画書を主研究施設での倫理委員会の承諾を得た。
- 3) 被験者の特定はできない。
被験者への説明と同意

以下について調査票の表紙に記載した。

- 1) 研究の目的及び内容
- 2) 調査に参加しない場合、あるいは、調査途中で中止した場合でも何の不利を被ることが無いことを保証すること
- 3) 対象者は、調査票に回答し記入することによって、同意の意思を示したと判断されること
- 4) プライバシーの保護

調査票の記入をもって、対象者が本研究への参加に同意したものとした。

C. 研究結果

1) 質問票の決定

H23 年度～24 年度に、患者自記式問診票項目の選定を行った。質問票には、a) 神経障害性疼痛のスクリーニングツールとして Pain DETECT（日本語版）、b) BS-POP (Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients) 患者用に 2 項目を追加、c) 痛みに対する破局的な思考を測定する Pain Catastrophizing Scale 日本語版、d) 包括的 QOL を評価する SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey)、e) 慢性疼痛に関与する社会的因子に関する 35 問（「仕事」「家族／サポート体制」「生活満足度／幸福感」「精神面」「その他」の内容）で、設定した。

2) 運動器慢性疼痛患者の調査

a) 対象者の背景

対象者は、224 例（男 133 例、女 89 例）で平均年齢は 65 ± 16 歳であった。対象者の疾患分布は、脊椎疾患は 125 例（男 63 例、女 68 例）で、その内訳は、腰部脊柱管狭窄 68 例、腰部脊椎症 23 例、腰椎椎間板

ヘルニア23例、脊椎症12例、その他31例であった。関節疾患は59例（男52例、女13例）で、その内訳は、変形性膝関節症40例、変形性股関節症19例、その他8例であった。複合性局所疼痛症候群は26例（男18例、女8例）、脊椎＋関節疾患は7例、不明が7例であった。

b) 痛みの持続期間

疼痛の持続期間は、2年以上が146例、1～2年未満が42例、6ヶ月～1年未満が22例、6ヶ月未満が12例であった。

c) 疼痛の特徴

Pain DITECTによる痛みの経過や痛みの種類はさまざまであり、疾患による相違はなかった。BS-POP治療者用では、疾患別に相違はなかった。一方BS-POP患者用では、複合性局所疼痛症候群で有意に高値を示した。破局的思考 (Pain Catastrophizing Scale)では、疾患による相違はなかった。

d) 社会的因子評価の項目選定

35項目中、因子負荷量の高かった6項目は、「仕事は楽しいですか」(0.52)、「仕事上の人間関係に満足していますか」(0.63)、「家族の問題にストレスになっていますか」(0.99)、「娯楽や楽しみがありますか」(0.78)、「趣味や娯楽を楽しむ時間が十分にありますか」(0.64)、「夜間睡眠の途中で目が覚めることが多いですか」(0.84)、「いままでいじめや虐待をうけたことがありますか」(0.59)であった。

e) その他

併存疾患は、高血圧が最も多く、次いで糖尿病、高コレステロール血症。脳血管障害であった。体重は、関節疾患で重い傾向があり、複合性局所疼痛症候群で軽い傾向が認められた。

3) 多面的な慢性疼痛評価システムの構築

a) 痛みの重症度評価ツールの開発

Pain Catastrophizing Scale 合計点(係数7)、PainDETECT 感覚7項目(係数4)、BS-POP患者用(係数-5)、4週間のNRS平均(係数9)の合計点に定数項-220を加えた得点が0より小さい場合にQOLが非常に低い疼痛(重症、難治性)、0より大きい場合にQOLが比較的高い疼痛患者と判定できる重症度評価ツールが完成した。ROC曲線は面積が0.79、感度57.9%、特異度85.7%であった。

b) SpinePainDETECTの開発

PainDETECTの「痛みの経過図」～「痛みの部位を少しの力で押して痛みが起きる」までの9項目について、脊椎疾患と関節疾患を効率よく判別する重み付け係数を判別分析で求め、スケールを作成した。ROC曲線は0.79、感度84.4%、特異度70.6%であった。さらに判別分析をステップワイズ法で行い、重み付け点数がより簡便なスケールを作成した。簡便なスケールではPainDETECTの2項目で評価可能であり、ROC曲線は0.79、感度82.3%、特異度66.7%であった。

c) 社会的因子の評価プロファイルの作成

評価項目は、仕事(ストレス、人間関係、満足度)、家族(サポート)、睡眠(寝つき、覚醒、睡眠薬の使用)、メンタルヘルス(落ち込み、不安)、痛み関連QOL(痛みによる日常・社会生活への影響)の5つのプロファイルに決定した。因子分析を行い、仕事関連プロファイル3項目、家族関連プロファイル2項目、睡眠関連プロファイル3項目、メンタルヘルス5項目、疼痛QOL2項目の計15項目を最終的な評価項目に決定した。5つのプロファイルスコアをレーダーチャートで表すことによって、社会的背景の特徴を明らかにできる。

D. 考察

本研究により、慢性疼痛患者のプロファイリングを評価する因子を抽出することができた。このシステムを用いて、疾患別の特徴、慢性化の危険因子や治療方針を解明することや、治療効果の判定に応用することが可能である。

E. 結論

客観的疼痛評価項目の選定により、患者プロファイリングを評価できるシステムを構築した。縦断研究の継続による臨床研究の継続も必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

原著論文による発表 142 件

そのうち主なもの

- 西上 智彦, 西原真理 疼痛のモニタリング 精神科 23(4) : 443-449, 2013
- 松平浩, 竹下克志, 久野木順一, 山崎隆志, 原慶宏, 山田浩司, 高木安雄. 日本における慢性疼痛の実態-Pain Associated Cross-sectional Epidemiological (PACE) surgery 2009. JP-. ペインクリニック 2011;32: 1345-56.
- 住谷昌彦, 竹下克志, McCabe. Royal National Hospital for Rheumatic diseases (Bath, UK) - 世界の疼痛治療事情 Practice of Pain Management 2013;4(4) :16-19.

2) 海外

原著論文による発表 90 件

そのうち主なもの

- Shoji Yabuki, Shin-ichi Konno, Shin-ichi Kikuchi: Assessment of pain due to lumbar spine diseases using MR spectroscopy: a preliminary report. J Orthop Sci 18: 363-368, 2013
- Sei Fukui, Masahiro Yoshimura, Katsunori Miyata, Nishiyama Junji · H-MR Spectroscopy of the Anterior Cingulate Cortex: Usefulness in the Prediction of Patients That Will Benefit from a Cognitive Behavioural Therapy in the Treatment of Chronic Pain · Open Journal of Medical Imaging · 3 · 12-16 · 2013
- Yamada K, Matsudaira K, Takeshita K, Oka H, Hara N, Takagi Y. Prevalence of low back pain as the primary pain site and factors associated with low health-related quality of life in a large Japanese population: a pain-associated cross-sectional epidemiological survey. *Mod Rheumatol*. 2013 Apr 10. [Epub ahead of print]
- Nagashima M, Abe H, Amaya K, Matsumoto H, Yanaihara H, Nishiwaki Y, Toyama Y, Matsumoto M(corresponding): A method for quantifying intervertebral disc signal intensity on T2-weighted imaging. *Acta Radiol* 53:1059-1065, 2012.
- Yoshida Y, Sekiguchi M, Otani K, Mashiko H, Shiota H, Wakita T, Niwa S, Kikuchi S, Konno S, A validation study of the blief scale for psychiatric problems in Orthopaedic patients (BS-POP) for patients with chronic low

back pain (verification of reliability, validity, and reproducibility). J Orthop Sci. 16(1): 7-13, 2011.

- Ogino Y, Kakeda T, Nakamura K, Saito S. Dehydration enhances pain-evoked activation in the human brain in comparison with rehydration. Anesthesia & Analgesia 2014 in press.
- Makino I, Arai YC, Aono S, Hayashi K, Morimoto A, Nishihara M, Ikemoto T, Inoue S, Mizutani M, Matsubara T, Ushida T. The Effects of Exercise Therapy for the Improvement of Jaw Movement and Psychological Intervention to Reduce Parafunctional Activities on Chronic Pain in the Craniocervical Region. Pain Pract. 2013

2. 学会発表

1) 国内 174 件

そのうち主なもの

- 西原真理. 腰痛の病態と治療戦略—非特異的腰痛における心理社会的要因 第86回日本整形外科学会学術総会 シンポジウム, 2013
- 山田浩司, 松平浩, 岡敬之, 原慶宏, 久野木順一, 山崎隆志, 竹下克志. 腰痛で最も困っている者の健康関連QOL (EQ5D) 低下の関連因子. 第85回日本整形外科学会学術集会 (2012)、日本整形外科学会雑誌86巻3号 PageS473.
- 門阪泰憲、川上 守、中尾慎一、福井大輔、松岡淑子：慢性腰痛患者の痛みの重症度と日常生活障害度に及ぼす心理的因

子の検討、J Spine Research 3(3):398, 2012.

2) 海外 68 件

そのうち主なもの

- K. Azuma, M. Sumitani, T. Kogure, M. Sumitani, H. Sekiyama, S. Katano, Y. Yamada: The Unseen Disease Singapore MRI examinations in supine and prone positions: A novel diagnostic test of the lumbar adhesive arachnoiditis. 5th Association of South-East Asian Pain Societies Conference— Pain, 2013.
- Ohtori S, Kawaguchi H, Takebayashi T, Inoue G, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Aoki Y, Ishikawa T, Miyagi M, Kamoda H, Suzuki M, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Inage K, Sainoh T, Sato J, Toyone T, Takahashi K, Konno S. Painvision apparatus is effective for assessing low back pain, ISSLS, USA, 2013
- Yoshida K, Kurata J, Matsuo Y, Yamaaki H, Kouta T, Sekiguchi M, Konno S. enhanced activation of the posterior cingulate cortex by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients: an fMRI study. SP3, Annual meeting the international Society for the Study of the Lumbar Spine (ISSLS) 14th-18th Jun, Sweden, 2011.

G. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 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）
総合研究報告書

脳機能画像による評価

研究分担者 大城 宜哲 姫路石川脳機能画像研究所 所長

研究要旨

脳機能画像による慢性痛の客観的評価、発生機序解明、検査・治療への臨床応用を目指す。

A. 研究目的

脳機能画像（functionalMRI）によって慢性痛を客観的に評価し、発生機序の解明、検査・治療における臨床応用を目指す。平成24年度以降は次の二つの研究に分けて進めた。

①痛みの慢性化の機序解明と治療法開発を目的に「運動と痛みの恐怖条件付けと消去の研究」を行った。

②慢性痛の評価ツール開発を目的に、撮影中のタスクの必要がなく、将来臨床応用が有望な解析法である「resting state（安静時）fMRI」の導入を進め、平成25年度初めて患者を対象とした「機能性疼痛患者のresting-state networkの検討」を行った。

B. 研究方法

<平成23年度>

疼痛刺激時の生理学的指標やfMRIを解析することにより痛みの学習がどのように起き、脳のどの領域が関与するか調べる予備実験の段階。疼痛刺激の必要のない新しい解析法であるresting state fMRIも同時に準備を進めた。

①「運動と痛みの恐怖条件付けと消去の研究」

<平成24年度>

痛みの慢性化に関与するという「運動と痛みの恐怖条件付け」を、健常被験者を対象に実験的環境下で再現し、生理指標やfMRIによる脳血流データを解析することで、条件付けがどのような機序でおこり、また消去されるのかを検証する。まずは予備実験として、MRI外で「運動」と「痛み」の恐怖条件付けがおこるかを生理心理実験で確認した。自発的な手関節の運動に温熱刺激装置（Pathway System）による痛み刺激を対呈示することで、運動中のSPR（皮膚電位反応）がどのように変化するかを検証した。

<平成25年度>

これまでの実験結果を踏まえ、一度形成された「運動と痛みの恐怖条件付け」に条件付けの「消去」がおこるかを生理心理実験で確認した。まず、被験者の自発的な手関節の運動に温熱刺激装置（Pathway System）による痛み刺激を呈示して、恐怖条件付けの形成をおこなった。その後、痛み刺激を伴わない運動を繰り返させることで運動に対する恐怖を反映したSPR（皮膚電位反応）が消失するかを検証した。

②「機能性疼痛患者のresting-state networkの検討」

<平成24年度>

まず院内の3テスラMRI装置 (GE Healthcare) を使用し、2名の健常成人を対象としてCONNソフトウェアを用いたcorrelation-based functional connectivity analysisをおこなひ、Default mode network (DMN)をはじめとした一般的なResting-state networkがみられるかを検証した。また心電図、脈波、呼吸曲線を1-100msの時間解像度で同時記録可能にするため、3T MRIにリサーチモードを導入した。

<平成25年度>

14名の機能性疼痛患者に対し安静時fMRIの撮影を施行し、14名の健常成人コントロールと比較した。

機能性疼痛障害患者14名(女性10名, 54.9±18.0歳) CRPS Type I, 線維筋痛症など健康成人14名(女性10名, 55.2±17.7歳)

Resting-state fMRIデータ取得

5分間(安静、閉眼), TR 2 sec, 4x4x4mm3 voxel
患者:GE 3T MRI(大阪大学医学部附属病院, 石川病院) 健康成人:Siemens 1.5T MRI(島根大学医学部)

データ解析 SPM8 & Conn; Seed-based correlation analysis シード領域:後部帯状皮質 (PCC), 島皮質

(倫理面への配慮)

この研究は共同研究施設である大阪大学医学部附属病院倫理委員会、および医療法人仁寿会石川病院倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

<平成 23 年度>

MRIcompatible 温熱痛覚刺激装置を導入し、

痛覚刺激により妥当な脳活動がみられることを確認した。MRI 内で GSR などの生理学的指標も同時計測可能となり刺激との相関は確認できた。「動かすと痛い」という状況を作り出すため、キューを温覚閾値で行うための予備実験を進め、痛覚刺激の温覚閾値に与える影響を調べたところ正常な閾値に戻るために5分以上かかることがわかった。

①<平成 24 年度>

「運動」と「痛み」の対呈示の結果、痛み刺激が与えられない条件でも、運動だけで高振幅の SPR が頻出するようになった。

<平成 25 年度>

痛み刺激を伴わない運動を繰り返した結果、運動に対する恐怖を反映した SPR は振幅・出現率ともに小さくなった。しかしながら、SPR の完全な消失には至らなかった。

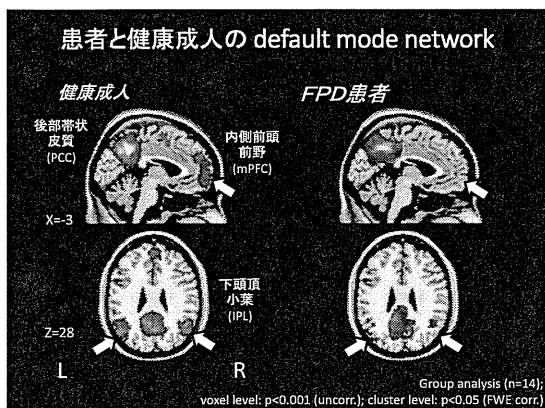
②<平成 24 年度>

健常成人2名の同じ脳領域にseedをとって解析した結果、多少の被験者間差はあるものの、default mode network (DMN)、fronto-parietal network、sensorimotor network、saliency network のこれまでに報告されている主要な resting state network が、両者で確認された。リサーチモードにより脈波と呼吸曲線の同時記録は可能であったが、心電図はノイズが混入し R-peak の同定は困難であった。

<平成 25 年度>

機能性疼痛患者の resting state fMRI では後部帯状皮質と内側前頭前野、下頭頂小葉の間の default mode network の機能的結合に異常が見られた。また、ネグレクトの傾向が見られる患者では島皮質と下頭頂小葉の結合が低下すること、運動障害の改善に伴い後部帯状皮質と S1/M1、視床との異常な結合が消失す

ることが示唆された。



D. 考察

<平成 23 年度>

温熱痛覚刺激による脳活動は島や帯状回などの典型的な領域であり、生理学的指標と痛覚刺激の相関も確認できた。痛覚刺激の温覚閾値に及ぼす影響を考えると運動時痛のキューとしては不相当と考える。

①<平成 24 年度>

運動中の SPR が変化したのは、痛みを予期した被験者が「運動」を合図として「痛みへの恐怖」を感じるようになったため、つまり恐怖条件付けが成立したためと考えられる。

<平成 25 年度>

運動に対する恐怖を反映した SPR が低下したことから、「運動と痛みの恐怖条件付け」は消去されることがわかった。一方で SPR が完全に消失しなかったのは、臨床における「運動に伴う痛みへの恐怖」が容易には消失しないことを反映している可能性がある。

②<平成 24 年度>

当施設でも先行研究と同じように、DMN などの一般的な resting-state network が確認できた。これにより撮影中に特別なタスクを行うことなく fMRI データを取得可能となった。

<平成 25 年度>

この技術を用いて機能性疼痛患者でも default mode network の機能的結合の低下を見いだしたが、これは神経障害性疼痛や認知症などの先行研究とも一致している。また、preliminary な結果であるが、ネグレクト傾向に特徴的な機能的結合の低下、運動障害の改善に伴うネットワークの変化も示唆された。

E. 結論

<平成 23 年度>

運動時痛の学習と消去の研究において、運動時痛開始のキューとして温覚閾値は不相当であり、視覚刺激など他のモダリティでタスクを再検討することとなった。

①<平成 24 年度>

痛みの慢性化の基礎となる「運動」と「痛み」の恐怖条件付けは実験的に再現できることが証明された。今後は条件付けの成立だけでなく消去もおこるのかを心理生理実験で検証する。

<平成 25 年度>

痛みの慢性化の基礎となる「運動と痛みの恐怖条件付け」およびその「消去」を心理実験の手続きで再現できることが証明された。今後は fMRI を用いて同様の実験をおこない、条件付けおよび消去に重要な役割をもつ脳領域を検証する。

②<平成 24 年度>

健康人の resting - state fMRI は問題なく可能であった。今後は患者を対象としてデータを収集することで慢性の痛みに関与する brain network を解明したい。リサーチモードについては当面は脈波と呼吸曲線の同時記録を行う。

<平成 25 年度>

予定通り患者を対象としてデータを収集することで慢性の痛みに関与する brain network の解明に一步近づいた。本研究の結果は resting state fMRI を用いることで慢性痛の診断、治療効果の判定、新たな治療法の開発が行える可能性を示唆するものである。また、患者の一部は当班の開発した質問表も合わせて施行しており、質問項目との相関も今後解析が可能である。

F. 研究発表

<平成 23 年度>

1. 学会発表

- 1) 大城宜哲 平成 23 年 9 月 11 日 横浜新都市ホール 日本線維筋痛症学会 第 3 回 学術集会 教育講演 あなたの痛みはどこ? ~脳はいかにして痛みを識別するか~ fMRI 研究
- 2) 前田吉樹、大城宜哲他 第 33 回日本疼痛学会 平成 23 年 7 月 22 日 愛媛県民文化会館 局所皮下麻酔と持続的な機械的圧刺激による筋の痛みの心理物理学

<平成 24 年度>

1. 論文発表

- 1) 大城宜哲 痛みの脳機能画像 ボトムアップからトップダウン、研究から臨床、意識から無意識へ 「徹底分析シリーズ：痛みのバイオロジー」 LISA VOL. 19 NO. 5 478-483 メディカルサイエンスインターナショナル
- 2) Maeda Y, Kan S, Oshiro Y, Miyauchi S, Shibata M. Conditioning of fear to voluntary movements paired with painful heat stimuli: Experimental verification of fear avoidance model using skin potential response. Clinical

Neurophysiology. 2012 in press.

2. 学会発表

- 前田吉樹 大城宜哲ほか 『自発的な運動でおこる痛みの恐怖条件付け：皮膚電位反応 (SPR) による検証』：2012 年 11 月 8～10 日 日本臨床神経生理学会 第 42 回大会 (東京・京王プラザホテル)

<平成 25 年度>

1. 論文発表

- 1) Clinical Neurophysiology Volume 124, Issue 8, Page e38, August 2013 P3-30. Conditioning of fear to voluntary movement paired with painful heat stimulus: Experimental verification of fear avoidance model using skin potential response
Yoshiki Maeda, Shigeyuki Kan, Yoshitetsu Oshiro, Satoru Miyauchi, Masahiko Shibata
- 2) 大城宜哲 functional MRI による痛みの脳機能画像研究 日本ペインクリニック学会誌 (in press)
- 3) 大城宜哲 痛みの薬物療法 月刊薬事 (in press)

2. 学会発表

- 1) 大城宜哲 リフレッシュャーコース・プレオープンニングシンポジウム ザ・討論1 (PBL 方式：電子投票による) 「痛みの基礎 どのくらい理解していますか？」 Functional MRI による痛みの脳機能画像研究 日本ペインクリニック学会第47回大会
- 2) 機能的疼痛障害患者における resting-state network の検討
寒 重之、大城 宜哲 他 第6回 日本運動器疼痛学会

3) 皮膚電位反応を用いた運動と痛みの恐怖
条件付けとその消去の検証

前田 吉樹、寒 重之、大城 宜哲 他 第6
回 日本運動器疼痛学会

4) AAFPS2014 (2nd Asian Congress on Pain)
Resting-state networks in central
dysfunctional pain patients

Shigeyuki Kan, Yoshitetsu Oshiro, Kazunori
Takashima, Hisashi Tanaka, Yoshiyuki
Watanabe, Keiichi Onoda, Shuhei Yamaguchi,
Masahiko Shibata

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性の痛みに関する基礎的・臨床的横断研究

研究分担者 齋藤 繁 群馬大学麻酔科 教授

研究要旨

痛みを伝える神経細胞・神経線維の活動について、特に抑制性神経伝達物質の経路に着目して電気生理学的検討を進めている。GABA や Glycine などの伝達系に異常を持つ遺伝子改変動物をモデルとして、その分子生物学的異常と生理学的異常、行動学的以上の関係を解明した。また、痛み下行性抑制系にも着目し、グリア細胞の挙動と疼痛回避行動の関係についても解析を行い、局所麻酔薬の徐放薬を作成し、臨床研究を開始した。さらに、脳科学技術を用いて、慢性痛メカニズムとして機能的・形態学的異常を指摘し、**dysfunctional pain** という、これまでの痛みの概念を翻す、新たな痛みフレームワークを提唱している。

A. 研究目的

慢性痛は身体的痛みと社会的・心理的痛みが複雑に絡み合っているため、その一般化と病態解明は容易ではない。診断法、治療法の開発を目指して、最新研究機器による研究を特に脳脊髄の神経活動に焦点を合わせて実施している。慢性痛患者に対し、社会的因子を含む多面的評価を用いたアンケート（主観的評価）調査と、同時に頭部 MRI 検査（客観的評価）も施行し臨床的意義を示す。

B. 研究方法

下行性抑制を介した鎮痛に関して、 $\alpha 2$ アゴニスト（デクスメデトミジン）、抗うつ薬（ミルナシプラン、パロキセチン）、オピオイド系鎮痛薬（トラマドール）の作用を薬理的、行動学的、組織学的に解析した。ノル

アドレナリンやセロトニンの関与をマイクロダイアライシスで分析した。GABA トランスポーターVGAT 遺伝子改変動物で脊髄でのグリシンの鎮痛に関する作用を解析。また、脊髄神経細胞の stem cell 化を検討した。臨床研究で、慢性痛（罹患期間 3 ヶ月以上）患者を対象に、身体的・精神的・社会因子を含む多面的アンケートを用いた。MRI 撮影は Voxcel Based Morphography (VBM)を用い、健常人に対する慢性痛患者の脳萎縮部位・程度を検討した。

（倫理面への配慮）

当該施設の倫理委員会の承認を取得した上で実施。

C. 研究結果

神経障害性疼痛モデル動物において、鎮痛

効果は下行性抑制系の活性化が強く関与していた。 $\alpha 2$ アゴニスト、抗うつ薬、オピオイドの何れにおいても観察された。VGAT 遺伝子の減少により、グリシンを介した鎮痛経路が異常を来すことが観察された。脊髄細胞の幹細胞化が図れることを証明。臨床結果では、アンケート SF-36 (Quality of Life を計る質問票) 内の身体機能と睡眠の質 ($r = 0.81$)、SF-36 の日常活動の身体及び精神の健康度 ($r = 0.93$)、のそれぞれ強い相関が見られた。また身体機能は、BS-POP: Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopedic patients (腰痛における精神的問題を計る) と Pain Detect (神経障害性疼痛の関与度を計る) に、ともに負の相関 ($r = -0.60, r = -0.68$) を認めた。社会的因子では、学歴が PCS: Pain Catastrophizing Scale (痛みの破局的思考を計る) と相関 ($r=0.72$) を示した。脳 MRI 解析では、前頭前野 (prefrontal cortex)、視床、島、運動野の萎縮を示す患者が多かった。

D. 考察

作用機序の異なる複数の薬剤を有機的に組み合わせて、効果的で副作用の少ない鎮痛療法を創出することが求められる。認知行動療法やリハビリテーション等、薬剤に依存しない下行性抑制系活性化と合体させる診療態勢について臨床応用への準備を開始すべき段階であると考察された。慢性痛には精神的要素と身体的要素に強い関連が認められる。学歴が上がるほど痛みの破局的思考が減少しており、学歴と慢性痛の関係を裏付けた。

E. 結論

下行性抑制による鎮痛治療開発の高い可能性が確認された。前頭前野 prefrontal cortex の機能不全こそ、慢性痛病態の本丸。同部位の機能不全から来す痛み (dysfunctional pain) は、従来の痛みの3つの区分 (侵害性・神経障害性・心理的要因) を包括する新たな痛みの概念として提唱する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kimura M, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett.* 2012 Oct 31;529(1):70-4. (IF: 2.105)

Kimura M, Obata H, Saito S. Antihypersensitivity effects of tramadol hydrochloride in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2012 Aug;115(2):443-9. (IF: 3.286)

Nakajima K, Obata H, Iriuchijima N, Saito S. An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain.* 2012 May;153(5):990-7. (IF: 5.777)

Koizuka S, Saito S, Masuoka S, Nakajima K, Koyama Y. Location of major vessels in

- prone-positioned patients undergoing percutaneous lumbar sympathectomy. *Neuroradiology* 2012 Oct;54(10):1127-31. (IF: 2.824)
- Yamada MH, Nishikawa K, Kubo K, Yanagawa Y, Saito S. Impaired glycinergic synaptic transmission and enhanced inflammatory pain in mice with reduced expression of vesicular GABA transporter (VGAT). *Mol Pharmacol.* 2012 Apr;81(4):610-9. (IF: 4.883)
- Takazawa T, Croft GF, Amoroso MW, Studer L, Wichterle H, Macdermott AB. Maturation of spinal motor neurons derived from human embryonic stem cells. *PLoS One.* 2012;7(7) Epub 2012 Jul 3. (IF: 4.092)
- Ogino Y, Kakeda T, Nakamura K, Saito S. Dehydration enhances pain-evoked activation in the human brain in comparison with rehydration. *Anesthesia & Analgesia* 2014 in press.
- 痛み外来における線維筋痛症迅速検出法: FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) の有用性と限界
荻野祐一
日本臨床麻酔科学会誌 2013; Vol. 33: 775-780.
- 痛みを想像した時, ダイエットした時
荻野祐一
ペインクリニック 2013; Vol. 34.
- 整形外科関連疾患での慢性の痛み III. 部位別の治療方針 5)術後痛、術後慢性痛
Postoperative pain and postsurgical chronic pain
荻野祐一 小幡英章
ペインクリニック 2013; Vol. 34 別冊春号 S205-212.
- 痛みはどこで感じるか
荻野祐一
A-net (Anesthesia Network) 2012; Vol.16 No.2 p25-28
2. 学会発表
痛みを脳科学する Pain and Brain Science: Current and future picture
荻野祐一 群馬大学医学部附属病院 麻酔科, 日本麻酔科学会第59回学術集会 2012年6月7日-09日 神戸ポートピアホテル 痛みを科学する 2012年6月8日 09:30~11:30 座長:小幡英章(群馬大学医学部附属病院 麻酔神経科学)
- FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) の有用性と限界
演者: 荻野祐一 日本臨床麻酔学会第32回大会 2012年11月1日-3日
ビッグパレットふくしま/郡山市民文化センター シンポジウム8 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 11月2日 座長: 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)

P1-34-5 脱水状態が痛みを与える影響と補水効果— fMRI 脳研究

荻野祐一 中村浩司 折原雅紀 渋谷綾子
齋藤繁(群馬大学医学部附属病院麻酔科蘇生科) 日本臨床麻酔学会第32回大会 2012年
11月1-3日

第 35 回日本疼痛学会 日時：2013 年 7 月
12 日(金)～13 日 (土)

(日本ペインクリニック学会第 47 回大会
日時 7 月 13 日(土)～15 日(月))

大宮ソニックシティ

シンポジウム 2 疼痛学における神経イメージング研究の進歩

日時 7 月 13 日(土) 9:10～11:45

S2-3 痛覚想像時の fMRI 荻野祐一

第 12 回神奈川痛み研究会

日 時 2013(平成 25)年 10 月 5 日(土)

16 時より 会場 横浜シンポジア

『脳画像による痛みの「見える化」、急性痛と慢性痛』荻野 祐一

G. 知的所有権の取得状況

該当無し