

201416002A

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成 27 年 (2015 年) 4 月

目 次

I. 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	-----	1
---------------------------	-------	---

戸山 芳昭

II. 分担研究報告書

1. 筋骨格系慢性疼痛の疫学調査研究	-----	21
--------------------	-------	----

中村 雅也
西脇 祐司

参考資料	-----	32
------	-------	----

2. 脊髄腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の実態把握と病態解明	-----	46
-----------------------------	-------	----

中村 雅也
百島 祐貴
岩波 明生
堀内 陽介

3. 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究	-----	51
--------------------------	-------	----

小杉 志都子
橋口 さおり

4. 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施	-----	57
----------------------------	-------	----

住谷 昌彦

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	61
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	65
-----------------	-------	----

I. 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教授

【研究要旨】

1. 平成 22、23 年度調査時に協力のあった者に再度郵送調査を行うことにより追跡データを構築し、慢性疼痛が将来の ADL 低下や要介護認定に及ぼす影響を検討し、慢性疼痛なしの者を基準にした粗 OR (95%CI) は、1.36 (1.04-1.79) であった。年齢、性別等の多変量調整を行っても、OR は 1.63 (1.22-2.17) となり、筋骨格系慢性疼痛が将来の ADL に関連することが示唆された。全国を代表するサンプルに調査を行い、筋骨格系慢性疼痛に係る理解度、また受診行動を規定する因子を検討すると、受診先としては整形外科がもっとも多かった。受診時に最も重視する項目として、「専門性」とほぼ同程度に「通いやすさ」が挙げられていた。また、最も効果的な治療として、「マッサージ、矯正」が一番となっていた。さらに、対象者の 8 割近くが、慢性疼痛の予防は可能と考えており、その要素として運動や姿勢を重視していた。
2. 脊髄髄内腫瘍術語患者 105 名の脊髄障害性疼痛を定量的に評価することにより、その病態および発生のメカニズムを解明することを目的とした。温度刺激装置(Pathway)と電気刺激装置 (PNS7000) による評価で At the level と below the level の疼痛を伴う患者で一次ニューロンへのダメージが異なるパターンを示すことが推測され、疼痛を生じるメカニズムが異なる可能性が示唆された。また脊髄障害性疼痛患者の疼痛部位に温熱刺激を与えながら fMRI 撮影を施行し、脳内の疼痛関連領域を中心として、健常部位や非疼痛患者への刺激では認められない過剰な賦活が起こっていることを確認した。疼痛部位に感覚鈍麻を呈している症例においても疼痛部位の温度刺激によって pain matrix の賦活が起こっていることから脊髄障害性疼痛の発生には脊髄視床路から脳に至る神経伝導路において伝達の過剰や下行抑制系の機能低下が起こっていることが推測された。

3. 術後遷延痛は、急性期の創傷治癒の時期を超えて、術後数か月から数年にわたり遷延する痛みであり、その発生率は10～50%と報告されるが、危険因子や発生機序は不明である。今回、脊髄腫瘍術後患者および乳癌術後患者の術後遷延痛を調査し、後方的または前方的に危険因子を調査した。
4. 慢性疾患患者の介護者は、患者とほぼ同様の身体的かつ心理社会的な苦悩を持つことが明らかにされている。慢性疼痛患者の介護負担を定量化し、介護者の精神的健康を害するような慢性疼痛患者の特徴を探索した。慢性疼痛を主訴に当科を受診した患者46人とその患者の受診に同伴した介護者46人を対象にした。介護負担から介護者の抑うつを推定し、患者要因を比較した。21人が介護負担尺度から抑うつを示した。介護者の抑うつは、痛みの強さや患者の情動的問題（不安・抑うつ・破局的思考）とは関連がなかった、痛みによる行動障害やADLとQOLの低下があると介護者が抑うつ的になることが示された。慢性疼痛患者の介護者に対する支援の方策として、慢性疼痛患者の運動機能を支援する社会福祉は介護の身体的負担が軽減し介護者の健康維持に寄与することが示唆された。

A 研究目的

1) 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

筋骨格系の慢性疼痛については、QOL や ADL に悪影響を及ぼすことが知られ、また休業による労働損失も少なくないことから、慢性疼痛を取り巻く課題を整理し、その対策としての行政施策が待たれるところである。しかし我が国においては、その対策の基礎となるべき情報が欠失している。こうした背景に鑑み、平成 22 年度から 24 年度まで「厚生労働科学研究費補助金を得て「筋骨格系の慢性疼痛に係わる調査研究」を実施した。これにより、筋骨格系の慢性疼痛の有症率は 15.4% で、男性より女性に有意に多いこと、有症率は 30～50 歳代が他の年齢層より高いこと、疼痛部位は、腰、頸、肩、膝とその周囲が高頻度にみられること、有症者の 42% が治療をうけており、その内訳は医療機関が 19%、民間療法が 20%、その両方が 3% で、治療期間は 1 年以上が 70% と長期化していること、症状の改善は 69% に得られたが、残る 3 割は不変・悪化しており、治療に対する満足度は低いこと、有症者では失業・退学、休職・休学、転職の割合（男女）が高く、また基本 ADL が障害され（男性）、IADL スコアが低いこと（女性）、SF-36 の各スコアを慢性疼痛の有無で比較すると、男女ともすべてのスコアで有症者が統計学的に有

意に低いことなどを明らかにした。さらに、筋骨格系の慢性疼痛の新規発生率は 11.1% であり、女性であること、職業（専門職、管理職、事務・技術職、労務・技能職）、BMI25 以上、現在飲酒者、現在喫煙者、専門学校以上の最終学歴が関連する因子であること、慢性疼痛の継続は 45.2% の者にみられ、痛みの程度が強く、いつも痛い者、すでに痛みが 5 年以上継続している者、腰痛を訴える者が 1 年後に慢性疼痛が継続するハイリスク集団と考えられること、慢性疼痛の消失により心理面の QOL にも改善が示唆されることについても報告した。また、初回医療機関受診者では平均年齢が高く、Pain detect score が高く、PCS スコアが高く、HADS（後半部分）スコアが高い傾向を認めること、しかし、治療期間、治療機関数、痛みの程度などには差がなかったことについても報告してきたところである。このように、これまでの一連の研究成果により、筋骨格系慢性疼痛の基礎疫学情報について報告してきた。すなわち、筋骨格系慢性疼痛は、有病率が高く、長期化し、QOL を低下させていることが明らかとなった。しかしながら、慢性疼痛を抱える者の将来の ADL 低下や要介護の関連についてはまだ明らかになっていない。この目的のためには、縦断的な追跡研究が不可欠である。さらに、筋骨格系の慢性疼痛について、どの程度の理解

度があるのかについてや、受診行動を決定する因子などについてはいまだ明らかになっていないのが現状である。そこで本研究では、以下の二つの研究目的を設けた。

目的1) 平成 22、23 年度調査時に協力のあった者に再度郵送調査を行うことにより追跡データを構築し、慢性疼痛が将来の ADL 低下や要介護認定に及ぼす影響を定量的に明らかにすること。

目的2) 全国を代表するサンプルに調査を行い、筋骨格系慢性疼痛に係る理解度、また受診行動を規定する因子等の情報を得ること。

2) 脊髄腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の実態把握と病態解明

脊髄髄内腫瘍術後患者では神経の脱落症状のみならず、しびれを伴った疼痛により患者の日常生活が著しく障害されていることをしばしば経験する。この脊髄障害性疼痛の実態・病態に関しては不明な点が散在している。以前に行った当院における脊髄髄内腫瘍患者のアンケート調査においても多くの患者が痛みを抱えながら生活をしていることが判明しているが、その原因は明らかになっていない。本研究では脊髄腫瘍術後患者の障害性疼痛を定量的に評価することにより、脊髄障害性疼痛の生じるメカニズムを解明することを目的とする。

3) 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

急性痛が慢性痛に移行する発生機序は不明な点が多い。術後遷延痛は、急性期の創傷治癒の時期を超えて、術後数か月から数年にわたり遷延する痛みであり、その発生率は 10~50%と報告される。術後遷延痛の危険因子の理解は、慢性痛全体の発生機序の解明につながる。本研究では、脊髄術後遷延痛の危険因子を解明することを目的とする。さらに、乳癌手術患者で、周術期の心理的ストレスと、それによって変調するグルココルチコイドが、術後遷延痛の発生に及ぼす影響を調べる。

4) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

慢性疾患患者の介護者は、患者とほぼ同様の身体的かつ心理社会的な苦悩を持つことが明らかにされている。したがって、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からの患者に対する支援が重要な役割を果たし、介護者の負担を軽減しつつ介護者を患者治療に参加させることが必要である。介護者の患者支援に対する負担については、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、本邦では実施されていない。慢性疼痛は痛みだけでなく不眠や食欲低下、抑うつ症状など Activities of Daily Living (ADL)や健康関連 Quality of Life (QOL)の低下を招き、筋骨格系の廃用性変化と相まって介護を必要とする慢性疼痛患者が少なくない。そこで、慢性疼痛患者の介護負担を定量化し、介護者の精神的健康を害するような慢性疼痛患者の特徴を探索した。

B. 研究方法

1) 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

<目的1>

平成 22、23 年度に調査協力のあった 6119 名に再度郵送調査を実施した。質問票に含めた設問はおよそ以下の構成である。

基礎情報に関する設問：

性別、年齢、地域、職業、最終学歴、年収（個人、世帯）、婚姻状況、暮らしの形態、身長、体重、飲酒、喫煙。

筋骨格系慢性疼痛の実態に関する設問：

症状の有無、部位、程度、頻度、持続期間、治療の有無、治療機関の変遷、治療内容、治療場所、その他。

日常生活に関する質問：

基本的 ADL (Katz ADL)、instrumental ADL

(Lawton スコア、男性 5 点満点、女性 8 点満点)、QOL (SF36)、社会的損失に関する質問（休業、転職、退職その他）、現病・既往歴、介護状況、その他。

解析は平成 22 年度をベースラインとし、平成 25 年度までの 3 年間の縦断解析を実施した。曝露変数は、ベースライン時点の慢性疼痛の有無とした。アウトカムは、平成 26 年時点での ADL 低下とした。ここで ADL 低下とは、以下の少なくとも一つを満たすものとした。

- ① Katz の ADL 質問票において、1 つ以上の項目において部分介助もしくは全介助。
- ② Lawton の IADL 質問票において、男性 4 点以下、女性 7 点以下。
- ③ 要支援ないし要介護の認定を受けている。

共変量に関しては、以下の項目を考慮した。

- ・ 性別
- ・ 年齢階級（-29/30-39/40-49/50-59/60-69/70-）
- ・ 喫煙（現在喫煙/過去喫煙/非喫煙）
- ・ 飲酒（現在飲酒/過去飲酒/非飲酒）
- ・ 同居の有無（同居有/一人暮らし）
- ・ 婚姻（既婚/独身・死別・離婚・その他）
- ・ BMI（-18.49/18.5-24.9/25.0-）
- ・ 教育歴（高卒以下/専門学校以上、平成 23 年度調査票より）

- ・ 世帯収入（-599万/600万 -、平成23年度調査票より）
- ・ 重大疾患（脳卒中、心筋梗塞、狭心症、糖尿病、大腿骨頸部骨折、パーキンソン病、がん）の既往の有無（平成25年度調査票より）

慢性疼痛の有無とADL低下の関連の強さは、オッズ比とその95%信頼区間で表した。解析には、ロジスティック回帰分析を用いて、以下のモデルを検討した。

- ・ CRUDEモデル
- ・ 年齢・性別調整モデル
- ・ 多変量調整モデル1（UNIVARIATE解析において、アウトカムと関連を認めた項目（ $p < 0.1$ ）にて調整、重大疾患の既往を除く）
- ・ 多変量調整モデル2（モデル1に重大疾患の既往歴を追加）

なお、選択バイアスの検討のため、追加解析として、平成22年度に慢性疼痛のあった者の中で、平成25年度調査参加者と非参加者間に痛みの程度に差があるかどうかの検討を行った。

（倫理面への配慮）

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、慶応義塾大学医

学部倫理審査委員会の承認を得ている。

<目的2>

調査は外部調査機関（日本リサーチセンター）に協力を依頼し、同機関が有するサイバーパネルを対象にWEB上にて行った。このパネルは、年齢、地域の分布が日本全国の人口構成に沿うように割り当て数を設定することにより、我が国の人口構成比に近いサンプルを得ることが可能である。18歳以上70歳未満を対象とし、あらかじめ設定した総数5,000サンプルを得るために、計11,940名に調査依頼を行った。したがって、回答率は41.9%である。

調査項目は以下の内容から構成される。

対象者属性（年齢、性、地域、職業）

筋骨格系の痛みに関する意識

- ・ 意識筋骨格系の痛みの有無
- ・ 最も多く痛みがみられる部位
- ・ 最も多い痛みの原因
- ・ 受診の目安となる痛みの継続期間
- ・ 最初に選択する治療機関
- ・ 治療機関の選択理由
- ・ 最も有効な治療方法
- ・ 痛みの慢性化についての認識
- ・ 慢性疼痛の危険因子
- ・ 筋骨格系の痛みは予防できるか
- ・ 痛みの予防のために最も重要なもの

慢性疼痛のスクリーニング項目

治療経験

(倫理面への配慮)

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、慶応義塾大学医学部倫理審査委員会の承認を得ている。

2) 脊髄腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の実態把握と病態解明

当院にて手術加療を行った脊髄髄内腫瘍患者(105例)を対象として調査を行っている。2015年4月現在、39例(41回)の測定を終えており、腫瘍の内訳は上衣腫17例、血管系腫瘍11例(血管芽細胞腫5例、海綿状血管腫7例)、その他11例(髄内神経鞘腫、脊髄係留症候群など)であった。7名の髄内腫瘍術後の非疼痛患者もコントロールとして測定を行った。対象患者のVASの平均値は疼痛患者で6.3/10、非疼痛患者では0.57/10であった。

対象患者に対して

- ① アンケート調査 (painDETECT, SF-36, NPSI, マクギル疼痛スコア)
- ② 温度刺激による評価 (Pathway使用)
- ③ 電気刺激による評価 (PNS7000使用)
- ④ 疼痛部位に対する温度刺激を用いたfMRIによる評価を施行して定量的な評価を行った。

(倫理面への配慮)

調査内容は慶応義塾大学病院倫理委員会の承認を得た。

3) 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

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(PS: 最小0点、最大50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を行った。本臨床研究では、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、さらに麻酔記録、カルテ記録から、周術期の危険因子を調査した。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。検討項目として、年齢、性別、腫瘍高位、術前の痛み、麻酔方法、手術時間、術前後のJOAの変化、術中の血糖の最低値、最高値、Hbの変化、術中の血圧低下、術中のPaO₂およびPaCO₂の最低値、最高値、周術期のコルチコステロイド、グリセオール、およびNSAIDsの投与、術後人工呼吸管理の有無、を調査した。

さらに、当院倫理委員会の承認を得たのち、同意が得られた乳房部分切除患者を前向きに調査した。放射線治療・腋窩郭清は除外基準とした。術前不安抑うつ

尺度として、Hospital Anxiety and Depression Scale (以下 HADS) を使用した。また、術前のストレスホルモンの指標として、24 時間蓄尿中のコルチゾールを測定した。術後 1,3,6,12 か月後に、簡易型マクギル疼痛質問票 (以下 SF-MPQ) を用い疼痛を評価した。Spearman 相関係数を用いて、HADS、尿中コルチゾール、および SF-MPQ の各項目 : Pain Rating Index (以後 PRI)、Present Pain Intensity (以後 PPI)、Visual Analog Scale (以後 VAS) との相関を調べた。

(倫理面への配慮)

採取するサンプルやデータは全て、連結可能匿名化の方法によって管理し、個人情報保護を図る。連結表は、個人情報管理者の責任において研究終了まで厳重に管理する。外部へ検査を委託する際には、匿名化された番号をもってのみ行う。また、研究終了後はそれぞれ匿名化を徹底して廃棄される。発表の際は、個人が特定できる特定の手術日などのデータや、生年月日やイニシャルを含む個人情報は用いない。研究終了後は、それぞれ匿名化を徹底して廃棄される。

4) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

慢性疼痛を主訴に当科を受診した患者 46 人とその患者の受診に同伴した介護者 46 人を対象にした。介護負担は Zarit 介護負担尺度日本語版を用いて評価し、その値から既知の変換式を用いて抑うつ尺度 GDS-15 を計算し、 $GDS-15 \geq 8$ を抑うつ症状ありと評価した。介護者の抑うつ気分 (D) の有無によって介護者とその患者を 2 群に分類した。

疼痛患者には、0-10 までの 11 段階数的疼痛評価尺度(numerical rating scale: NRS)、簡易疼痛質問票 (brief pain inventory: BPI 日本語版)、不安・抑うつ (hospital anxiety and depression scale: HADS 日本語版)、疼痛行動障害尺度 (pain disability assessment scale: PDAS)、疼痛破局化思考質問票 (pain catastrophizing scale: PCS 日本語版)、健康関連 QOL (EQ-5D)、健康関連倫理観 (Newest Vital Sign 日本語版) を評価した。2 群の比較は Mann-Whitney テストを用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差とした。本研究は本学の倫理承認を受けて実施した。

(倫理面への配慮)

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) 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

<目的 1> 6119 名に郵送調査票を送付し、4989 名 (81.5%) より有効回答を得た。このうち、ベースライン時に ADL 低下の無い者 4459 名を以下の解析対象とした。

4459 名中、ベースライン時に慢性疼痛有の者 1012 名、なしの者 3447 名であった。特性の分布を表 1 に示す。慢性疼痛ありの者は、なしのものに比べて年齢が若く、女性が多く、同居者があり、BMI カテゴリーで 25 以上の者が多く、重大疾患を持っている者の割合が高かった。また、喫煙、飲酒の割合にも差を認めた。これら分布に差のあった ($p < 0.1$) 項目を、多変量解析の調整項目に含めた。

3 年間の追跡中に、ADL 低下の定義を満たす者が、273 名生じた。内訳は、Kats 質問票による ADL 低下者 26 名、Lawton 質問票による IADL 低下者 232 名、要支援・介護認定 63 名であった (重複あり)。表 2 に、慢性疼痛の有無と ADL 低下の関連に関する解析結果を示す。慢性疼痛ありの者からは 77 名 (7.6%)、なしの者からは 196 名 (5.7%) のアウトカム発生であり、慢性疼痛なしの者を基準にした粗 OR (95%CI) は、1.36 (1.04-1.79) であった。年齢、性別をはじめとする多変量調整を行っても、OR は 1.63 (1.22-2.17)

となり、統計学的に有意な関連を認めた。重大疾患の既往歴を調整しても、この統計学的有意性は保たれていた。なお、Lawton 質問票によるアウトカムの定義を男性 3 点以下、女性 6 点以下にかえても、関連は残存し、むしろ多変量調整 OR (model2) は増加した (1.93 (1.21-3.07))。最後に、いくつかの追加解析の結果を図 1 に示す。まず、解析対象者の年齢を 50 歳以上、60 歳以上に限定した場合、それぞれ多変量調整 OR (model2) は、1.60 (1.13-2.27)、1.48 (1.01-2.18) であった。さらに、慢性疼痛の部位別に検討したところ、対応する多変量調整 OR (model2) はそれぞれ、頸: 1.15 (0.70-1.91)、肩: 1.80 (0.93-3.46)、腰: 2.05 (1.29-3.24)、その他の部位: 1.49 (0.87-2.56) であった。最後に、選択バイアスの検討のため、平成 22 年度に慢性疼痛のあった者 (n=1770) の中で、平成 25 年度調査参加者 (n=1149) と非参加者 (n=621) 間に痛みの程度に差があるかどうかの検討を行った。結果を表 3 に示す。参加者、非参加者間で、ベースライン時の痛みの強さ (VAS 値) および頻度に差を認めなかった。

<目的 2> 5000 名のうち、2519 名が男性、2481 名が女性であった。年代では、18-29 歳が 917 名、30-39 歳が 996 名、40-49 歳が 1082 名、50-59 歳が 918 名、60-69 歳が 1087 名であった。現在筋骨格系の

痛みがあるかどうかについては、1400名(28%)があると回答している。

現在痛みの無い3600名の集計では、「筋骨格系の痛みがもっとも多くみられる部位」について、腰(35%)、肩(21%)、頸(18%)を上位に挙げた(図2)。「筋骨格系の痛みの原因として、もっとも多いと思う原因」については、わからない(28%)、筋肉(26%)、関節(24%)の順であった(図3)。「筋骨格系の痛みが、どれくらい続いたら治療のための受診をするか」の回答は、受診はしない(30%)、1週間以上1か月未満(26%)、数日以上1週間未満(18%)であった(図4)。「筋骨格系の痛みに対する治療のために受診するとした場合、最初に選ぶ受診先はどれですか」については、整形外科(63%)、整体、接骨院、カイロプラクティック(15%)、外科(11%)であった(図5)。つぎに、「受診先を選ぶ際にもっとも重視すること」は、通いやすいこと(34%)、優れた専門性をもっていること(32%)、がほぼ同じ割合であり、治療にかかる費用がやすいこと(14%)がその次であった(図6)。

現在筋骨格系の痛みがあるものを含めた5000名の解析では、「筋骨格系の痛みに対する治療として、もっとも有効なもの」に対する回答は、マッサージ・矯正(33%)、理学療法(14%)、ブロック療法(13%)であった(図7)。「一般的に、

筋骨格系の痛みが慢性化することがあると思うか」については、3808名(76%)がはいと答えた(図8)。この3808名について、「筋骨格系の痛みが慢性化する理由として、もっとも重要な要素」を尋ねたところ、回答は日常の生活習慣が良くないこと(49%)、現在の仕事環境(30%)、不適切な治療(8%)の順であった(図9)。

再び、5000名全員に「筋骨格系の痛みは予防できると思うか」について尋ねたところ、3902名(78%)がはいと答えた(図10)。この3902名に対する、「筋骨格系の痛みの予防にもっとも重要な要素」の質問については、運動(47%)、姿勢(37%)が大半を占め、ついで体重の管理(5%)であった(図11)。

2) 脊髄腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の実態把握と病態解明

①painDETECTによるアンケート調査では侵害受容性疼痛(score0-12)12名、境界域(score12-18)17名、神経障害性疼痛(score19-38)10名であった。また、患者の自覚する疼痛はAt the levelの疼痛を自覚している症例が20例、below the levelの疼痛を自覚している症例が12例、疼痛を自覚していない症例が7例であった。

②疼痛部位に対する温度刺激では温冷覚の感覚鈍麻を示す症例が29例と大多数であり、温冷覚の感覚過敏を呈した症例は8例のみであった。多くの症例で温度は感知

できないものの、刺激温度が一定の温度に達すると疼痛のみが感知された。

③PNS7000ではA δ 、A β 、Cの各fiberへの刺激に対する感度を疼痛部位と健常部位で測定を行った。At the levelに疼痛を伴う患者では患側のA β fiberとC fiberに測定感度以下の感度低下を認める症例が多く見られた。それに対してBelow the levelの疼痛を伴う患者では患部のA β fiberの感度低下は認めるもののC fiberの感度は正常または軽度低下となる症例が多くみられた。

④患者の疼痛部位にPathwayの温度刺激(43°C)を用いてfMRIを撮影した結果、同患者の健側刺激ではpain matrixの賦活は起こらず、またコントロールのために撮影した麻痺はあるものの痛みを伴わない脊髄腫瘍術後非疼痛患者7名においても同様の反応は認めなかった。below the levelの疼痛を伴う患者12例では同様に疼痛部位の刺激でpain matrixの賦活を認めた症例もいたが、健常部でも同様の賦活を認めるものもみられた。

3) 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

①-i 腫瘍高位別による解析

腫瘍高位が頸髄群と胸髄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(PSの

平均:高位群 17.4、低位群 11.5)。85例全例を対象とすると、ペインスコア(PS) = 15.100 - 5.725 × 腫瘍高位 (C4以上 = 1, C5以下 = 2) + 6.532 × 術前の痛みの有無 (有り = 1, 無し = 0) + 5.224 × 血圧低下の有無 (有り = 1, 無し = 0) + 9.441 × 術後24時間以後のコルチコステロイド投与の有無 (有り = 1, 無し = 0)、R = 0.579、R² = 0.335、調整済み決定係数 = 0.300であった。

腫瘍高位がC4以上の、高位頸髄腫瘍症例33名を対象とした場合、PS = 6.702 + 6.472 × 術前の痛みの有無 (有り = 1, 無し = 0) + 10.494 × 術後ジクロフェナク坐薬使用の有無 (有り = 1, 無し = 0) + 10.778 × 術後24時間以後のコルチコステロイド投与の有無 (有り = 1, 無し = 0)、R = 0.742、R² = 0.551、調整済み決定係数 = 0.502であった。腫瘍高位がC5以下の症例50名を対象とした場合、PS = 0.494 + 0.037 × 手術時間(分)、R = 0.465、R² = 0.216、調整済み決定係数 = 0.199であった。

①-ii 疼痛部位別での解析

術後慢性痛のレベル毎に比較すると、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(PSの平均:A群 18.1、B群 12.8、C群 26.4)。それぞれの群毎に、危険因子を解析すると、

at level の痛みがある群では、 $PS=11.967+10.443\times$ 術中のグリセオールの有無(有り=1,無し=0)、 $R=0.578$ 、 $R^2=0.334$ 、調整済み決定係数=0.301であった。Below level の痛みがある群では、 $PS=7.143+20.924\times$ 術前 NSAIDs の有無(有り=1,無し=0)、 $R=0.914$ 、 $R^2=0.835$ 、調整済み決定係数=0.815であった。At and below level の痛みがある群では、 $PS=44.100-12.200$ (C4以上=1, C5以下=2)、 $R=0.690$ 、 $R^2=0.476$ 、調整済み決定係数=0.435であった。

② 乳房部分患者 35 名を対象とした。術前 HADS と、術後 3 か月および術後 6 カ月の PRI は、正の相関を認めた($R=0.47$, $R=0.53$, $p<0.01$)。術前不安尺度(HADS-A)と、術前尿中コルチゾールの相関係数は、 $R=-0.31$, $p=0.07$ であった。術前尿中コルチゾールと、IPOD の疼痛スコア (VAS) および術後 3 か月の PRI は、負の相関を認めた($R=-0.43$, $p<0.01$, $R=-0.36$, $p<0.05$)。

4) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

Zarit 介護負担尺度から 21 人の介護者が抑うつ状態と判断された。抑うつ症状(D)の有無によって患者および介護者を 2 群に分けて比較した。介護者の Zarit 総得点 : $D+ 35.7\pm 17.7$, $D- 8.7\pm 7.5$ ($p<0.001$) ; 介護者の抑うつ (GDS-15 換

算) : $D+ 27.6\pm 14.3$, $D- 3.8\pm 3.2$ ($p<0.001$) ; 患者の年齢 : $D+ 63.1\pm 17.5$, $D- 67.0\pm 16.4$ ($p=0.27$) ; 痛みの強さ (最大) : $D+ 7.5\pm 2.6$, $D- 7.0\pm 2.1$ ($p=0.36$) ; 痛みの強さ (平均) : $D+ 6.8\pm 1.9$, $D- 5.8\pm 2.1$ ($p=0.1$) ; ADL 尺度 (Brief Pain Inventory 日本語版) : $D+ 51.3\pm 16.3$, $D- 31.8\pm 10.7$ ($p=0.004$) ; 疼痛性行動障害尺度 (PDAS) : $D+ 32.9\pm 14.9$, $D- 19.5\pm 16.5$ ($p=0.009$) ; 不安 (HAD) : $D+ 7.2\pm 5.0$, $D- 8.7\pm 4.0$ ($p=0.34$) , 抑うつ (HAD) : $D+ 7.4\pm 4.2$, $D- 7.1\pm 4.3$ ($p=0.81$) ; 痛みの破局的思考 総得点 : $D+ 35.9\pm 11.7$, $D- 32.5\pm 12.4$ ($p=0.41$) , 反芻 : $D+ 14.8\pm 3.4$, $D- 12.3\pm 5.6$ ($p=0.094$) , 拡大視 : $D+ 15.0\pm 3.4$, $D- 13.8\pm 4.5$ ($p=0.43$) , 無力感 : $D+ 8.1\pm 3.1$, $D- 6.9\pm 3.5$ ($p=0.25$) , 健康関連倫理観 (Newest Vital Sign) : $D+ 1.9\pm 2.2$, $D- 1.9\pm 1.9$ ($p=0.87$) ; 健康関連 QOL (EQ-5D) : $D+ 0.45\pm 0.18$, $D- 0.63\pm 0.19$ ($p=0.011$) であった。

D 考察

1) 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

慢性疼痛が将来の ADL 低下に関連するかどうかを検討するために、平成 22 年度および 25 年度データの連結を行い、3 年間の縦断追跡解析を行った。その結果、慢性疼痛ありの者では、なしの者に比べて、3 年間に ADL 低下するオッズが 50% 程度上昇していた。このことより、疼痛の慢性化を防止することが、将来の ADL 低下予防に重要であることが示唆された。疼痛の部位別の検討は、各サンプルサイズが減少するために参考程度の解釈にとどめるべきであるが、解析結果では腰痛が将来の ADL 低下と最も関連が強かった。施策の優先順位をつける上で考慮すべきことと考えられた。しかしながら、本研究には以下のような限界があり、したがって結果は慎重に解釈すべきである。

第 1 に、追跡郵送調査に回答した者における結果ということである。平成 22、23 年度に調査協力のあった 6119 名に郵送し、4989 名より有効回答を得た。回答率は 81.5% と決して低くは無いものの、より症状が深刻な者が積極的に調査に協力してくれたとすると、本研究での OR は過大評価になっている可能性がある。一方で、追跡の間に、重大な ADL 低下や死亡した者は追跡調査に参加していないことから、結果としてアウトカムを起こ

しにくい者だけで解析したとなると、本研究での OR は過小評価になっている。

しかしながら、選択バイアスの検討の結果、平成 25 年度調査参加者と非参加者間に、ベースライン時での痛みの特徴に大きな差がなかったことより、こうしたバイアスはあっても大きくないものと考察した。

第 2 に、ベースライン時での重大疾患の既往を調査できていない点が挙げられる。ここで重大疾患として考慮した疾患はいずれも ADL 低下を生じるリスクがあることから、交絡因子になりうる。しかしながら、平成 25 年度調査時点での重大疾患の有無で調整しても（多変量調整 OR (model2) : 1.56 (1.16-2.10))、あるいは重大疾患ありの者を解析からすべて除外しても（多変量調整 OR (model2) : 1.55 (1.08-2.21))、結果に大きな相違がなかったことより、このことによる影響はあっても大きくないものと考えられた。つぎに、5000 名を対象に、筋骨格系慢性疼痛に関する意識などの調査を行った。受診先として、整形外科を選択する者ももっとも多かったのは予想通りの結果であったが、受診にあたり最も重視する項目として、「専門性」とほぼ同程度に「通いやすさ」を挙げている点も見逃せない。また、最も効果的な治療として、「マッサージ、矯正」が一番となっている。さらに、対象者の 8 割近くが、慢性疼痛の予

防は可能と考えており、その要素として運動や姿勢を重視している。こうした情報は、今後の筋骨格系慢性疼痛対策立案に向けての重要な基礎資料となると考えられた。

しかしながら、本調査はインターネットを介したものであり、当然のことながらインターネット環境にアクセスできる者だけが回答しているといったバイアスが存在するため、結果の解釈には注意が必要である。

2) 脊髄腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の実態把握と病態解明

脊髄腫瘍内腫瘍術後患者の自覚している脊髄障害性疼痛はAt the levelとbelow the levelの2種類があり、PathwayおよびPN7000の結果からAt the levelの疼痛を伴う患者ではA β fiber, C fiberのダメージが強く、below the levelの疼痛を伴う患者ではA β fiberのみのダメージが強いことが推測された。脊髄腫瘍内腫瘍術後患者において一次ニューロンのダメージの差は手術を行った際の脊髄後角におけるダメージの違いと考えられ、At the levelとBelow the levelの脊髄障害性疼痛の発生には異なるメカニズムが関わっていることが示唆された。

fMRI では疼痛部位の感覚鈍麻を呈している患者においても、疼痛部位への温度刺激により pain matrix の過剰な賦活が起きて

いることが確認された。このことから、脊髄障害性疼痛には外側脊髄視床路から脳内の pain matrix までの神経伝達経路においてなんらかの伝達異常があり、神経伝達過剰や下行抑制系の機能低下が起こっていることが推測された。現段階では測定した症例がまだ少ないため、確証には至らないものの検査症例を増やして、集団解析を行うことなどにより厳密に脊髄障害性疼痛のメカニズムの解明に近づくことができると考えられた。脊髄障害性疼痛発症のメカニズムを解明することにより、脊髄障害性疼痛発症の危険性回避や適切な薬物使用、新たな薬物の開発など新たな治療体系の確立に寄与できる可能性がある

3) 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

腫瘍内腫瘍の術後遷延痛の発生には、腫瘍高位や、術前の痛みのような症例固有の原因ばかりでなく、術中の血圧低下、手術時間、コルチコステロイドやグリセオール投与等の外的要因も危険因子として関与していることが明らかとなった。

ステロイドの術後投与は、脊髄腫瘍内腫瘍術後遷延痛のリスクを増大させることが明らかとなった。ヒトで、ステロイドが疼痛を増強させるという報告は今のところない。動物実験では、ステロイドが中枢神経系の炎症を惹起させること、ストレスが痛覚過敏を増強させる報告されており、本結

果がとの関連が示唆される。

乳癌術後遷延痛の危険因子として、若年齢・放射線療法・腋窩郭清・心理的ストレスなどの関与が報告されている。本研究では、放射線療法・腋窩郭清などの他の危険因子を除外することで、心理的ストレスと遷延痛との相関をより明確に評価できたと考える。心理的ストレスは、視床下部・下垂体・副腎系に作用し、グルココルチコイドなどのストレスホルモン分泌の変調をきたす。本研究では、術前尿中コルチゾール分泌の低下が、術後遷延痛発生の危険因子になりうるということが明らかになった。リウマチや線維筋痛症患者を対象とした他の報告では、コルチゾール値の増加と低下の双方の結果が得られている。いずれにしてもストレスによる視床下部・下垂体・副腎系への修飾が、慢性痛形成に関与していることが示唆されており、本研究での結果と矛盾しない。術前不安と尿中コルチゾールの相関は認めなかったが、サンプルサイズを増やすことで、有意性を認める可能性があり、さらなる調査が必要と考える。

4) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

介護者の抑うつの有無に慢性疼痛患者の痛みの強さは関連がなかった。また、患者の情動的な問題である不安、抑うつは軽度～中等度の異常を示したが、患者の抑うつには関連しなかった。患者の健康

関連倫理観 (health literacy)は不適切な受診行動や服薬行動に直結するが、介護者の抑うつのありとなしの両群で差はなく、いずれの群でも患者の健康関連倫理観は低かった。

簡易疼痛質問票で評価した ADL が低いと、介護者が抑うつ症状を示した。ADL 評価項目の中でも、特に歩行能力・日常の仕事・対人関係が、介護者が抑うつを示す患者では悪化していた。このことに加えて、患者の疼痛による行動の障害を評価する疼痛行動障害尺度でも介護者が抑うつ症状を示す患者では顕著に悪化しており、疼痛患者が社会参加に制約があるような活動性の低下があると介護者の身体的介護負担が増強し、介護者の心的負担感(抑うつ)に繋がる可能性がある。このような慢性疼痛患者の ADL および生活動作の障害は、介護者が抑うつを示した慢性疼痛患者の低い QOL (EQ-5D) としても示されており、痛みの強さとは無関係に、疼痛のために ADL と QOL が低下すると介護者の負担が増し抑うつになることが考えられる。したがって、介護者に対する支援の方策として、慢性疼痛患者に対してヘルパーを派遣することや、介護ベッドや車いすの利用、バリアフリーといった環境因子の改善による介護の身体的負担の軽減の必要性が示唆され、社会的支援や福祉の充実は慢性疼痛患者だけでなく介護者のためにも重要

である。今回は調査はしていないが、介護負担に関する因子として、周囲に介護協力者の有無や介護者の体力と年齢も関連している可能性があり、今後の調査が必要である。

E. 結論

1) 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

縦断解析の結果は、筋骨格系慢性疼痛が将来の ADL 低下と関連することを示唆していた。また、筋骨格系慢性疼痛に関する意識などの調査からは、今後の対策立案に向けての重要な資料となる知見を得た。

2) 脊髄腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の実態把握と病態解明

脊髄腫瘍術後患者の一次ニューロンのダメージの違いは脊髄後角におけるダメージの違いを反映されていると考えられ、At the levelとBelow the levelの脊髄障害性疼痛の発生には異なるメカニズムが関わっていることが示唆された。fMRIにおいて脊髄障害性疼痛患者の患部への温度刺激により、脳内でpain matrixの異常賦活が起こっていることが確認され、脊髄障害性疼痛の発生には神経伝導路において伝達の過剰や下行抑制系の機能低下が起こっていることが推測された。

3) 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

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、術前 NSAIDS の使用、術中グリセオール投与、術中低血圧、手術時間、周術期ステロイド投与、術後のジクロフェナクの使用が、術後遷延痛発生を有意に増大する。術前の心理的ストレスおよびストレスホルモンの変調は、乳癌術後遷延痛の発生率を増大する。

4) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

慢性疼痛患者を介護する者は、患者の身体活動の低下から介護者の身体的介護負担が増加し、その結果、介護者が抑うつ的になることが示された。慢性疼痛に対する社会福祉基盤の整備は、患者だけでなく患者の介護負担の軽減から、介護者の精神的健康の改善・維持に寄与できると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

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: a second survey of people with or without chronic pain. J Orthop Sci. 19(2): 339-350, 2014.
2. Nakamura M, Nishiwaki Y, Sumitani M, Ushida T, Yamashita T, Konno S, Taguchi T, Toyama Y. Investigation of chronic musculoskeletal pain (third report): with special reference to the importance of neuropathic pain and psychogenic pain. J Orthop Sci. 2014 Jul;19(4): 667-75.
3. Kogure T, Sumitani M, Suka M, Ishikawa H, Odajima T, Igarashi A, Kusama M, Okamoto M, Sugimoto H, Kawahara K. Validity and reliability of the Japanese version of the Newest Vital Sign: a preliminary study. Plos One 2014; 9: e94582
4. 小杉志都子、若泉謙太、長塚行雄、鈴木武志、橋口さおり、森崎浩：術後遷延痛に関する最近の知見。臨床麻酔 2013;37:1029-1035
5. 住谷昌彦、松林嘉孝、筑田博隆、竹下克志、山田芳嗣。慢性腰痛に対する薬物療法はどのように行うか。Modern Physician 2014; 34: 299-303
6. 住谷昌彦。痛みの研究手法 - 遺伝子解析。痛みの診療キーポイント, 編集

川真田樹人. 文光堂 p.18

7. 住谷昌彦。頭部痛。痛みのマネジメント, 編集 花岡一雄, 田中栄. 日本医師会雑誌 2014; 143: s240-1
8. 住谷昌彦。ロコモティブシンドローム対策としての慢性疼痛治療。大阪臨床整形外科医会報 2014; 40: 97-9

(2) 学会発表

国内

1. 中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 山下敏彦, 紺野慎一, 田口敏彦, 戸山芳昭。 実地臨床に役立つ疫学知識。運動器慢性疼痛に係わる疫学調査 神経障害性疼痛と心因性疼痛に着目して。第 43 回日本脊椎脊髄学術集会。
2. 中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 山下敏彦, 紺野慎一, 田口敏彦, 戸山芳昭。 運動器慢性疼痛に係わる疫学調査 神経障害性疼痛と心因性疼痛に着目して。第 87 回日本整形外科学会学術総会。
3. 西脇祐司：加齢性運動器疾患の疫学。第 4 臓器連関研究シンポジウム。第 701 回新潟医学会。
4. 堀内陽介 岩波明生 小牧裕司 辻収彦 許斐恒彦 藤吉兼浩 百島祐貴 松本守雄 戸山芳昭 中村雅也：脊髄髄内腫瘍術後患者に対する fMRI を用いた脊髄障害性疼痛の定量的評価の試み。第 44 回日