

2014/6002B

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 25 ～ 26 年度 総合研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成 27 年 (2015 年) 4 月

目 次

I. 総合研究報告書

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 43

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 47

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

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) 脊髄髄内腫瘍術後患者 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) 【研究 1】背景) 高齢者に多い四肢骨折後に、異常な痛みが慢性化する CRPS 発症に寄与する医学的因子を解明することを目的とした。方法) 2007 年～2010 年 319 万人分の DPC データベースから四肢骨折に対し観血的整復固定術 (ORIF) を受けた入院患者を抽出し CRPS の発症に関連する因子を多変量ロジスティック回帰解析で分析した。結果) ORIF を受けた 185378 人のうち 39 人 (0.021%) が入院中に CRPS と診断された。骨折部位では上肢が多く、前腕で顕著であった。年齢と性差はなかった。長時間の麻酔時間が高いリスク因子であり、区域麻酔の施行は CRPS 発症と関連しなかった。考察) 四肢末梢の骨折で CRPS 発症率が高く、長い麻酔時間は長い手術時間とタニケットによる駆血時間が長かったことを示唆し、超急性期 CRPS の発症には虚血再灌流傷害に関連する可能性が考えられた。

【研究 2】背景) 慢性疾患患者の介護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。方法) 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。結果) 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。考察) 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。

5) 侵害受容器性疼痛に比べ神経障害性疼痛は治療に難渋することがしばしばである。本研究ではマウス fMRI による神経障害性疼痛のあらたな評価の構築を試みた。マウス神経障害性モデルの fMRI による評価で、ACC と視床の不活化を捕らえることに成功した。さらに、神経障害性疼痛に対する抗インターロイキン 6 受容体抗体とプレガバリンの有効性をこれらの信号の変化として捉えることにも成功した。今後は神経障害性疼痛への新たな治療法の開発や臨床における新たな評価法として期待される。

A 研究目的

1) 筋骨格系慢性疼痛の疫学調査研究

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%が治療を受けており、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、

以下の目的を掲げて二つの研究を設けた。

<研究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。

<研究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

<研究1> 四肢骨折は年間数十万人が罹患するが、骨折後に痛みが遷延化しADLが障害されることがあり、複合性局所疼痛症候群（CRPS）を発症する契機ともなる。複合性局所疼痛症候群（CRPS: complex regional pain syndrome）の多くは、四肢外傷、特に骨折後に生じ、激しい痛みのためADLが障害される。発症率は非常に少なく、その発症機序と病態は解明されていない。

今回、観血的整復内固定術（ORIF）の術後入院中にCRPSと診断された患者を対象に、発症に寄与する医学的因子を探索した。CRPSの症状は多彩であり、特徴的な症状として皮膚の発赤／蒼白、痛覚過敏／低下など相反する症状が挙げられており、これらの症状は

患者ごとに、あるいは同一患者においても発症からの時期によって異なる症状を呈する。

こうした特徴を有するCRPSを比較的均質な病態として捉えるため、発症からの期間を一定にすることとし、研究対象のCRPS罹患期間をORIF入院中に制限した。

<研究2> 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。

5) マウス functional MRI による神経障害性疼痛の病態解明

① マウス functional MRI (fMRI) による神経障害性疼痛の画像評価法の構築：マウス神経障害性疼痛モデルマウスに対する fMRI による評価を行い、神経障害性疼痛の新たな評価法を構築することである。

② 神経障害性疼痛に対する抗インターロイキン6受容体抗体の治療効果：神経障害性疼痛の発現・遷延化には脊髄後角での microglia と astrocyte の活性が関与しており、インターロイキン6 (IL-6) の下流にある JAK/STAT3 シグナルが重要な働きをすることがわかってきた。そこで、抗 IL-6 受容体抗体である MR16-1 治療後の fMRI を撮像することにより、慢性神経障害性疼痛に対する治療効果判定を行う。

③ 神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性の評価：慢性疼痛の fMRI を用いた評価法の有効性を検証するため、神経障害性疼痛の第1選択薬であるプレガバリンの有用性を、マウス fMRI を用いて解析する。

B. 研究方法

1) 筋骨格系慢性疼痛の疫学調査研究

<研究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。

<研究 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 11940 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)

調査内容は慶應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。Speaman 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

＜研究 1＞ 対象：2007 年～2010 年に国内 952 病院（全国の 45%に該当）を退院した 319 万人分の日本版診断群分類（DPC）データベースから四肢骨折に対し ORIF を受けた入院患者（n=185378）を同定した。これらの患者について、医学的因子（年齢、性別、骨折部位、ORIF 麻酔時間、手術時区域麻酔施行の有無）を抽出した。このうち術後入院中に CRPS と診

断された患者（n=39, 0.021%）を ICD10 コードをもとに同定し、医学的因子と発症の関連性を調べるため、ロジスティック回帰多変量／単変量解析を行った（表 4）。

＜研究 2＞ 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）

研究 1, 2 ともに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。

5) マウス functional MRI による神経障害性疼痛の病態解明

① マウス fMRI による神経障害性疼痛の画像評価法の構築: C57BL/6J マウスを吸入麻酔下に neurometer を用いて後肢電気刺激を行い、小動物用 MRI (Bruker7.0T) にクライオプローブを併用して fMRI を撮像した。次に、同じマウスを用いて全身麻酔下に Chung model (片側第5腰髄神経根結紮モデル) を作製し、作製後 2,4,6 週に同様の条件で functional MRI を撮像し、脳内の反応の変化を定量的に評価した。

② 神経障害性疼痛に対する抗インターロイキン 6 受容体抗体の治療効果: C57BL/6J マウスに前述の Chung model (片側第5腰髄神経根結紮) を作製した(n=30)。早期投与群(E 群)では MR16-1 を損傷直後に 2mg (100 μ g/g)、維持のため1週後に 0.5mg(25 μ g/g)を腹腔内投与した。後期投与群(L 群)では受傷後1週に、痛みの発現を確認したのち MR16-1 を 2mg 投与した。対照群 (C 群) では同一濃度の Rat IgG を投与した。痛覚評価として Allodynia test、Paw Flick test を行った。さらに損傷後 1、2 週に触刺激に対する脳内 BOLD 信号の変化を fMRI で計測した。

③ 慢性神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性の評価: 前述の Chung model (片側第5腰髄神経根結紮) を作製

した。損傷後1週目にプレガバリン投与群では皮下に薬剤を投与し、投与約2時間後に fMRI を撮影し、後肢電気刺激に対する脳内の BOLD 反応を評価した。対照群では、損傷後生理食塩水を投与し同様の条件で脳内の BOLD 反応を定量評価した。

C. 研究結果

1) 筋骨格系慢性疼痛の疫学調査研究

<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、Katz 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Aβ 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Aβ 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) = $15.100 - 5.725 \times \text{腫瘍高位} (C4 \text{以上} = 1, C5 \text{以下} = 2) + 6.532 \times \text{術前の痛みの有無} (有$

$\text{り} = 1, \text{無し} = 0) + 5.224 \times \text{血圧低下の有無} (有り = 1, \text{無し} = 0) + 9.441 \times \text{術後24時間以後のコルチコステロイド投与の有無} (有り = 1, \text{無し} = 0)$ 、 $R = 0.579, R^2 = 0.335$ 、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、 $PS = 6.702 + 6.472 \times \text{術前の痛みの有無} (有り = 1, \text{無し} = 0) + 10.494 \times \text{術後ジクロフェナク坐薬使用の有無} (有り = 1, \text{無し} = 0) + 10.778 \times \text{術後24時間以後のコルチコステロイド投与の有無} (有り = 1, \text{無し} = 0)$ 、 $R = 0.742, R^2 = 0.551$ 、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、 $PS = 0.494 + 0.037 \times \text{手術時間(分)}$ 、 $R = 0.465, R^2 = 0.216$ 、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、 $PS = 11.967 + 10.443 \times \text{術中のグリセオールの有無} (有り = 1, \text{無し} = 0)$ 、 $R = 0.578, R^2 = 0.334$ 、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×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

<研究1> ORIF後入院中にCRPSと診断されたのは39人(0.021%)であった。185378人の患者の年齢は 68.6 ± 23.2 歳、女性のほうが男性よりも四肢骨折に罹患した人数が多かった。平均の麻酔時間は 137 ± 116 分であった。全体の45.9%が区域麻酔をORIF術中に施行されていた。下肢の骨折（ $n=133030$ ）は上肢の骨折（ $n=49650$ ）よりも多く、上肢と下肢の合併例は少なかった（ $n=2698$ ）。上肢の入院期間は8（4-18）日、下肢の入院期間は31

（21-50）日であった。骨折部位では上肢が多く（0.058% vs. 0.006%, $p<0.001$ ）、特に前腕で顕著であった（オッズ比2.81; $p=0.012$ ）。一方、大腿骨折患者は肩・上腕骨折患者に比して有意にCRPSを発症する頻度が少なかった（オッズ比0.05; $p<0.001$ ）。高齢者（60-79歳）のほうがCRPSを発症しやすい傾向にあった（オッズ比2.15; $p=0.062$ ）。CRPSの発症率に男女差はなかった。上下肢の多発骨折とCRPS発症の関連性はなかった。長時間の麻酔時間が長くなる（120分以上）とCRPSの発症頻度が増加した。区域麻酔の施行有無はCRPS発症に寄与していなかった（オッズ比1.11; $p=0.82$ ）（表5）。

<研究2> 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 ± 17.7 , D- 8.7 ± 7.5 ($p<0.001$); 介護者の抑うつ（GDS-15換算）:D+ 27.6 ± 14.3 , D- 3.8 ± 3.2 ($p<0.001$); 患者の年齢：D+ 63.1 ± 17.5 , D- 67.0 ± 16.4 ($p=0.27$); 痛みの強さ（最大）:D+ 7.5 ± 2.6 , D- 7.0 ± 2.1 ($p=0.36$); 痛みの強さ（平均）:D+ 6.8 ± 1.9 , D- 5.8 ± 2.1 ($p=0.1$); ADL尺度（Brief Pain Inventory日本語版）:D+ 51.3 ± 16.3 , D- 31.8 ± 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。

5) マウス functional MRI による神経障害性疼痛の病態解明

① マウス fMRI による神経障害性疼痛の画像評価法の構築 : fMRI の撮影は、CNR の良い GRE-EPI を用いた。GRE-EPI と全く同じ断面の T2WI を RARE にて撮影し、これを高分解能 T2WI に registration した。前肢刺激をマゼンタ、後肢刺激をシアンとし、有意水準 $P < 0.001$ で示したところ、対側の一次感覚野において有意な賦活を観察した。最も有意であったボクセルは、前肢において T 値 13.13、後肢において T 値 10.48 であった。最も有意であったボクセルを中心とした半径 3 ピクセルの球を ROI として信号値を計測した(図 13)。前肢、後肢ともに刺激に相関して信号値の上昇をみとめ

た。信号の変化率は、前肢 1.1%、後肢 0.9% であった。知覚に関する末梢神経線維 (C, A δ , A β fiber) の断面積、不応期などの違いを利用し、異なる周波数の刺激を与えることで各線維を選択的に評価した。2000Hz (A β 線維: 触圧覚) の刺激では、対側の一次感覚野 (S1) にのみ賦活を認めた。250Hz (A δ 線維: 一次疼痛) の刺激では、対側の一次感覚野、二次感覚野 (S2)、痛みに関する領域である前帯状回皮質 (ACC) に賦活を認めた。さらに、5Hz (C 線維: 二次疼痛や温冷覚) の刺激では、S1、ACC に有意な賦活を認めた (図 14)。

損傷前には 2000Hz の後肢への刺激では対側の S1 にのみ賦活を認め、最も有意な T 値は 1.459 であった。一方、神経障害性疼痛モデルマウスに対する同様の刺激は、S1 (T 値: 1.360)に加え、ACC (T 値: 0.6284) にも賦活が認められたが、対照群では ACC の信号変化はみられなかった (図 15)。

② 神経障害性疼痛に対する抗インターロイキン 6 受容体抗体の治療効果 : 疼痛閾値は E 群では受傷直後より高いまま維持され、L 群では MR16-1 投与後より増加し、損傷後 2 週で 2 群とも C 群より有意に高かった。損傷後 2 週の fMRI は、E 群では触刺激に対して一次体性感覚野 (S1) の反応を認めたが、不快な情動反応を表す前帯状回 (ACC) の反応はなかった。一方 L 群では、1 週後に ACC と S1 の反応を認めたが、2 週

後には ACC の反応は減弱していた。損傷後 2 週で E 群・L 群ともに C 群と比べて、脊髄内 pSTAT3 の発現は低下し、組織像でも後角部の CD11b 陽性の microglia 数は減少していた (図 1 6)。

③ 慢性神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性の評価: 損傷前では 2000Hz の後肢への刺激では対側の S1 にのみ賦活を認め、ACC の賦活は認めなかった。神経障害性モデル作製後 1 週では視床と ACC の著しい賦活を認めた。その後、プレガバリンを投与すると S1 の信号のみが残存し、視床と ACC の信号は著明に低下した (図 1 7)。

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ついての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性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が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 PNS7000 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