

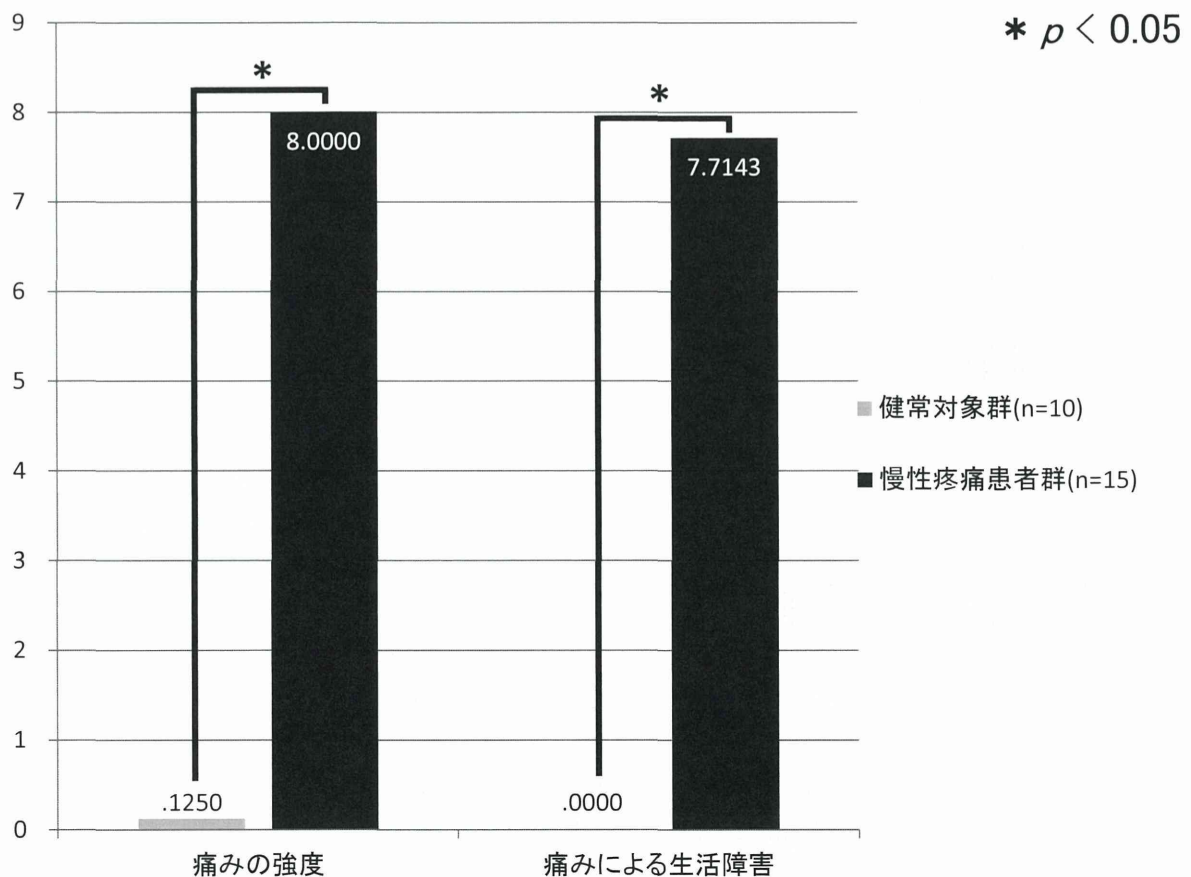
健常人と慢性疼痛患者における BPIの比較 痛み強度と機能障害

簡易疼痛評価票

Brief Pain Inventory (BPI)

痛みの強さおよび痛みによる生活障害の2つの下位尺度からなる。

痛みによる生活障害は、①全般的活動、②気分・情緒、③歩行能力、④通常の仕事、⑤対人関係、⑥睡眠、⑦生活を楽しむこと、の7項目のスコアの平均値を使用



Mann-Whitney's U Test

慢性疼痛患者では**痛みの強さ及び痛みによる生活障害**が健常人に比べて有意に高値を示した

健常人と慢性疼痛患者における HADの比較 抑うつ・不安

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

不安

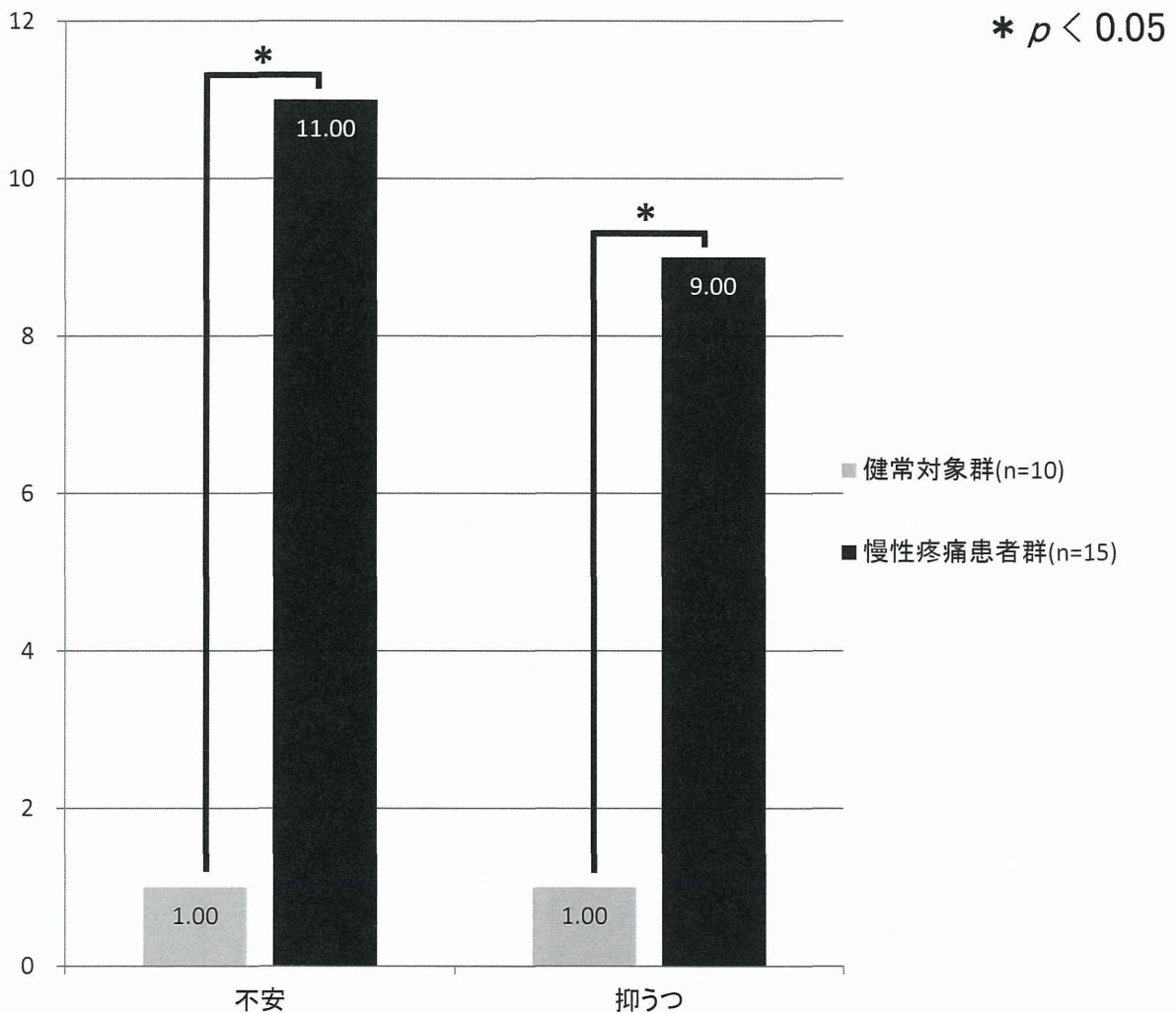
7

緊張感を感じますか？
急に不安に襲われますか？

うつ

7

笑えますか？
これからのことが楽しみに出来ますか？

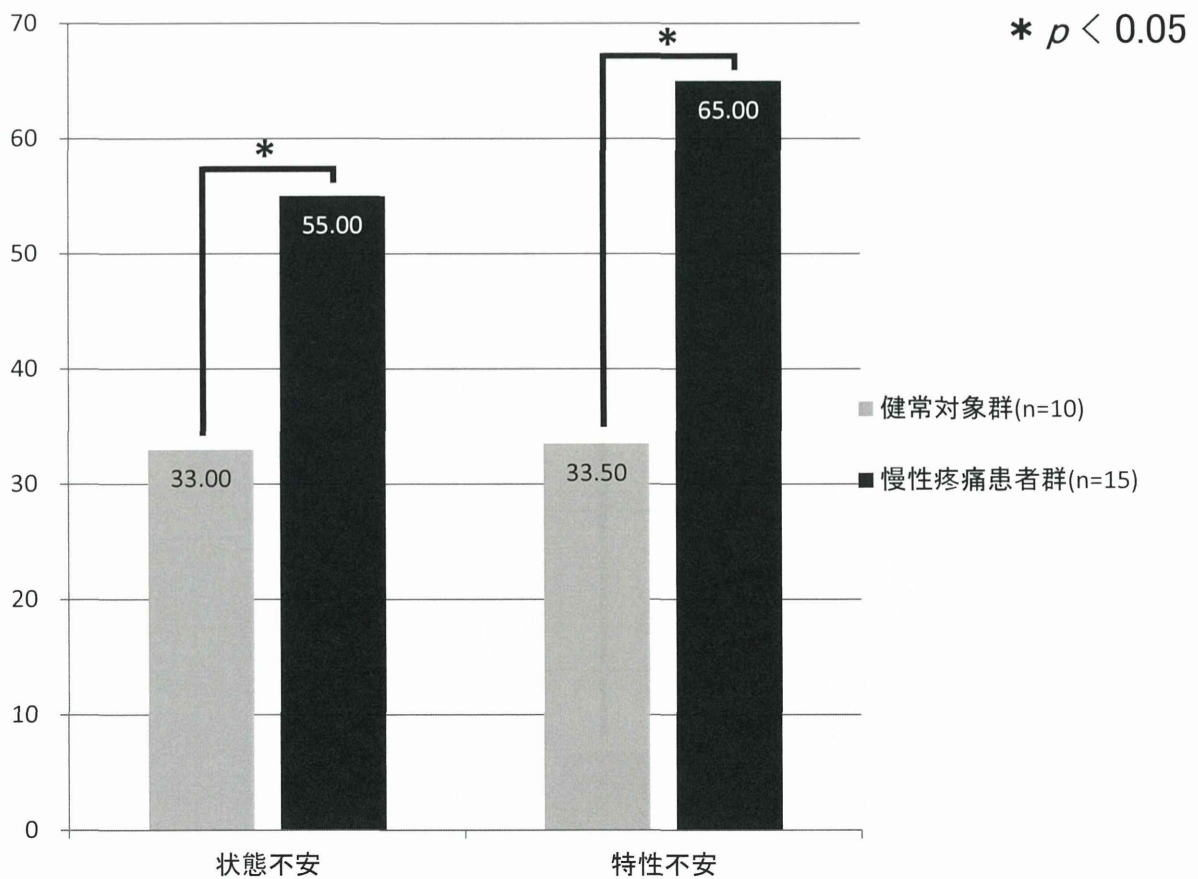


* $p < 0.05$

Mann-Whitney's U Test

慢性疼痛患者では抑うつ及び不安が健常人に比べて有意に高値を示した

健常人と慢性疼痛患者における
STAIの比較
状態不安・特性不安



* $p < 0.05$

Mann-Whitney's U Test

慢性疼痛患者では**状態不安・特性不安**が健常人に比べて有意に高値を示した

健常人と慢性疼痛患者における 破局化の程度の比較

「破局化」とは

痛みに対する極端な否定的な情緒的な考え方
ことで、反芻、拡大視、無力感の3つの側面から成
る。

- 「痛みの強さ」や「生活障害」に強く関連
- 本人の「心理的苦痛」を増大
- 不安や抑うつと独立して慢性疼痛に関連

「PCS」は

13項目、3つの下位尺度からなる
破局化を測定する自記式質問紙

反芻

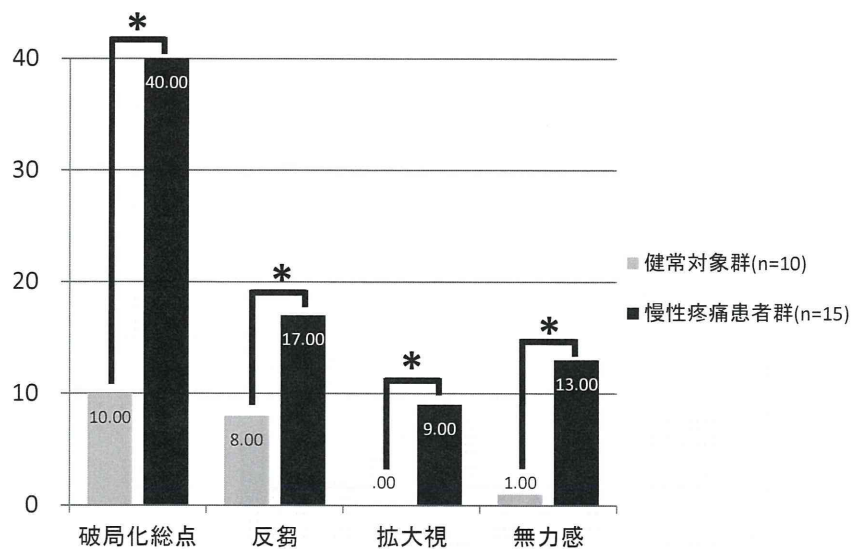
- ・【痛みについて繰り返し考える傾向】
- ・痛みが消えるかどうか、ずっと気にしている。
- ・どれほど痛むかということばかり考えてしまう。

拡大視

- ・【痛み体験の脅威性の評価】
- ・痛みがひどくなるのではないかと怖くなる。
- ・何かひどいことが起きるのではないかと思う。

無力感

- ・【痛みに関する無力感の程度】
- ・もう何もできないと感じる。
- ・痛みはひどく、決してよくなると思う。



慢性疼痛患者では**破局化**が健常人に比べて有意に高値を示した

健常人と慢性疼痛患者における 失感情症スコアの比較

「失感情症」とは

自己の感情に気づき表現する能力が低下しており、感情調整の障害を引き起こしやすく身体症状を呈しやすいパーソナリティ。

「TAS-20」は

13項目、3つの下位尺度からなる失感情症傾向を測定する自記式質問紙

下位尺度

- ・感情同定困難(7問)
しばしば、どんな感情を自分が感じているのかわからなくなる
- ・感情伝達困難(5問)
他の人についてどのように自分が感じているか言い表すのは難しい
- ・外的志向(8問)
人と話すとき、その人の気持ちよりも日常の行動に関する話題のほうを好む

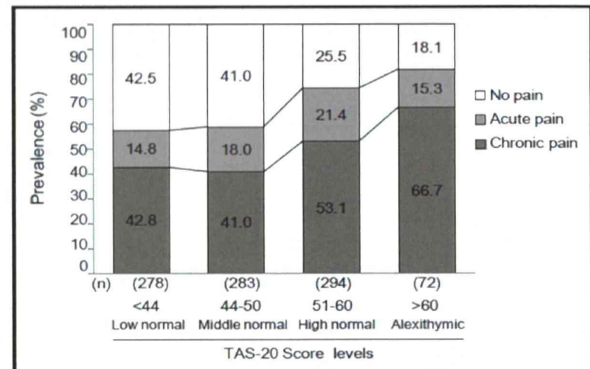
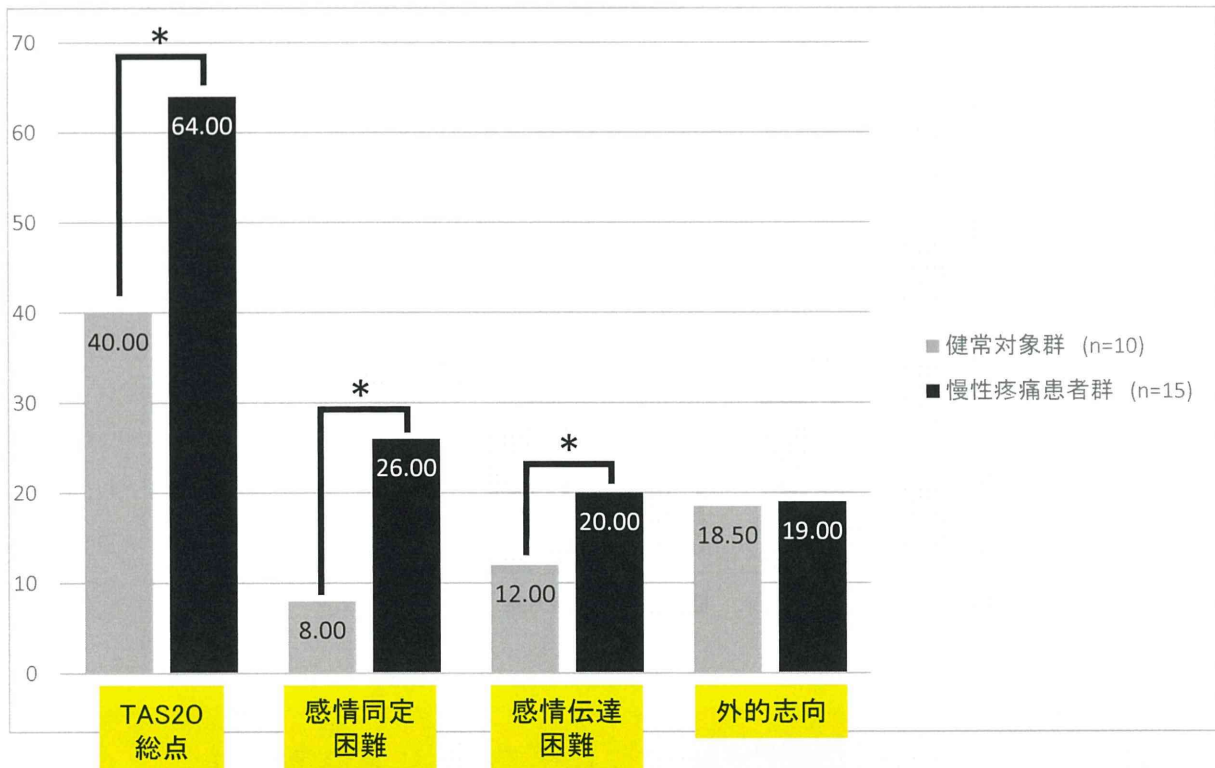


Figure 1. Pain prevalence according to the TAS-20 score levels.

久山町疫学研究(一般住民)では
失感情症スコアが高いと
慢性疼痛の有症率が增大

Shibata M et al Plos One 2014



慢性疼痛患者では**TAS-20総点**及び**感情同定困難**、**感情伝達困難**が健常人に比べて有意に高値を示した

健常人と慢性疼痛患者における 失体感尺度の比較

「失体感症」とは

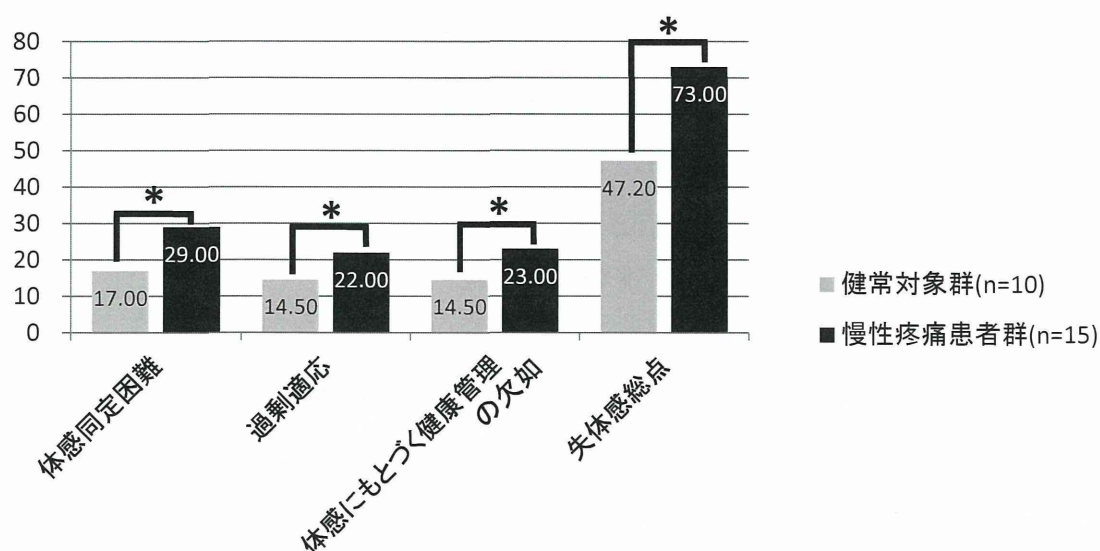
心身症患者にみられる特徴的概念であり、以下のような感覚の気づきが鈍麻している。

- ①空腹感や眠気などの、生体の恒常性を維持するために必要な感覚
- ②疲労感などの、外部環境への適応過程で生じる、警告信号としての感覚
- ③身体疾患に伴う自覚症状

また、これら表現したり、適切に対処することも困難である。

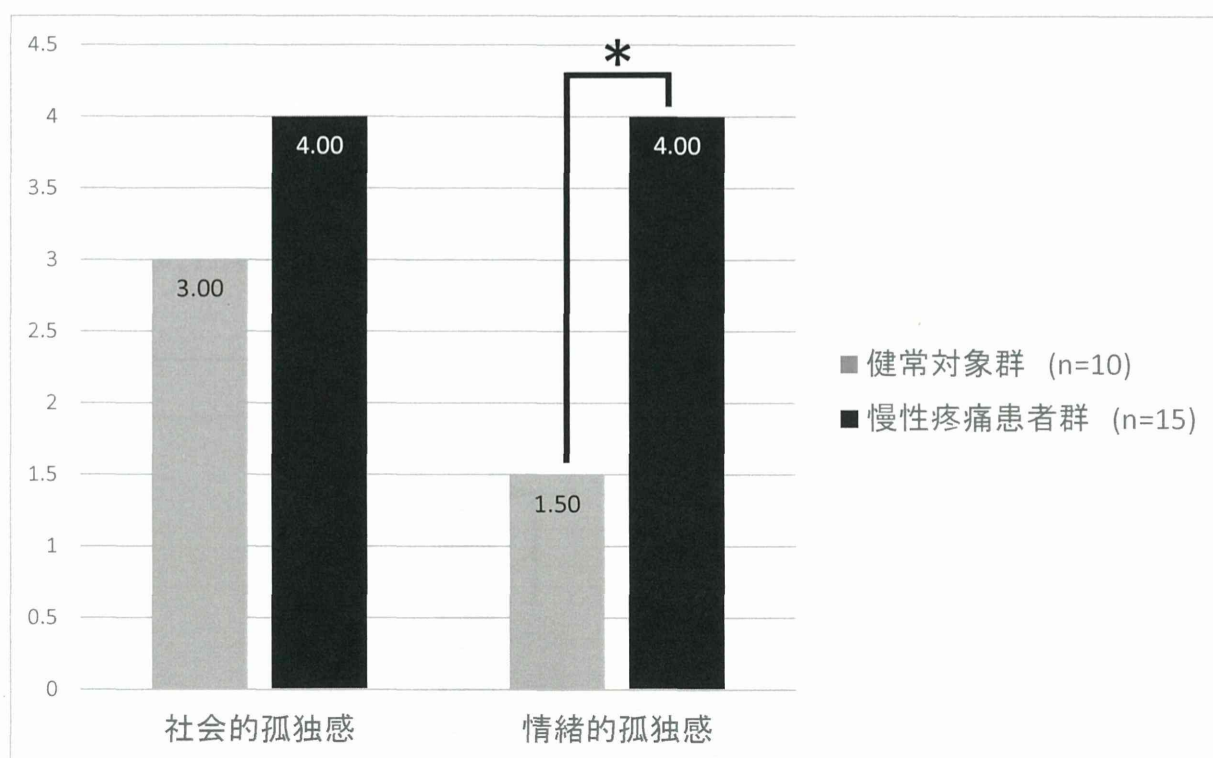
(岡ら、心身医学2011)

慢性疼痛患者では健常者と比較して失体感傾向が強いと考えられるが、これまで検討されていない



慢性疼痛患者では**失体感尺度の総点および全ての因子**が健常人に比べて有意に高値を示した

健常人と慢性疼痛患者における 孤独感尺度の比較



慢性疼痛患者では**情緒的孤独感**が
健常人に比べて有意に高値を示した

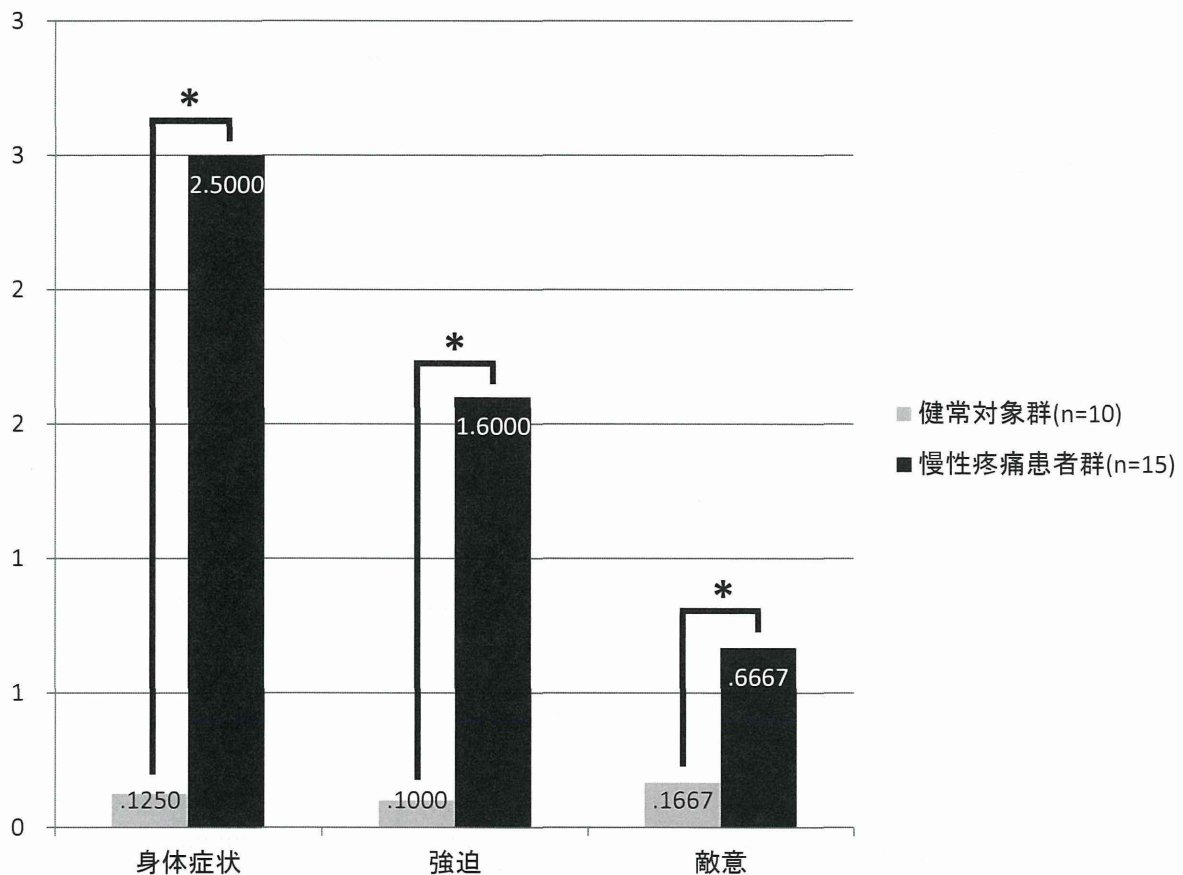
健常人と慢性疼痛患者における 身体化、強迫性、敵意の程度の比較

Symptom Checklist -90- Revised (SCL-90-R)

精神症状を把握するための自記式質問紙。10の下位尺度を有する。

今回使用した尺度は以下の3つである：

- 身体化(12項目)
- 強迫(10項目)
- 敵意(6項目)



慢性疼痛患者では**身体症状(身体化)、強迫、敵意**が
健常人に比べて有意に高値を示した

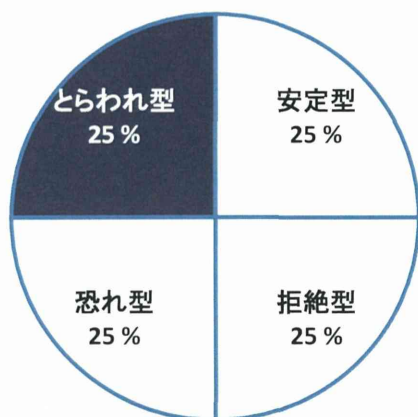
健常人と慢性疼痛患者における 愛着スタイル(自己観及び他者観)の比較

Relationship Questionnaire (RQ)

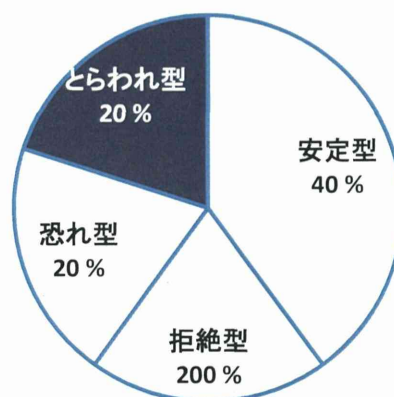
Bartholomewらの4分類愛着スタイル



慢性疼痛患者

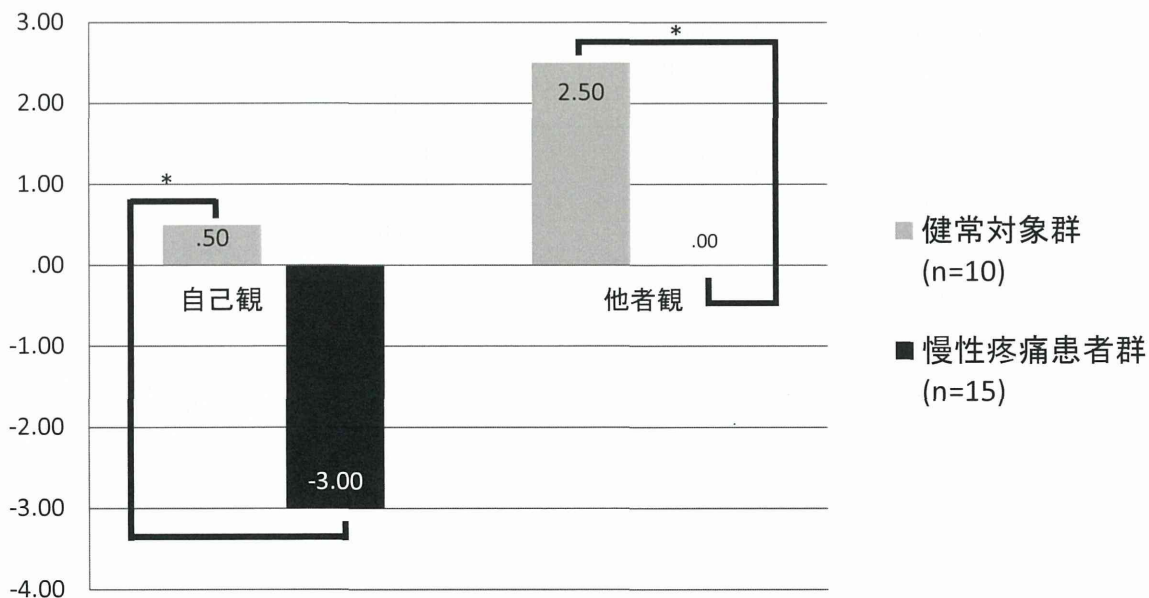


健常対象



自己観および他者観スコア

* $p < 0.05$



慢性疼痛患者では自己観及び他者観が健常人に比べて有意に低値を示した

健常人と慢性疼痛患者における 被養育体験の比較

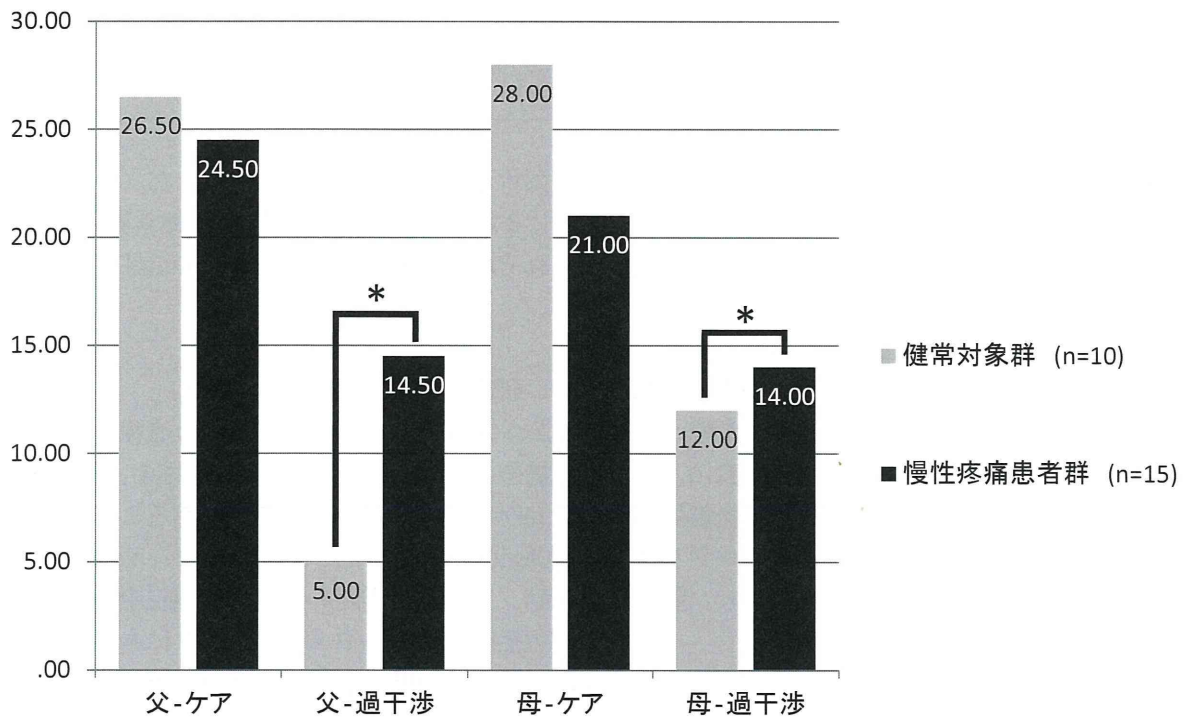
Parental Bonding Instrument (PBI)

16歳までの母親および父親の
養育態度に関する25の質問文
からなり、

ケア尺度 (0-36点) と
過干渉尺度 (0-39点) に分類

ケア尺度は高いほどよく、
過干渉尺度は低いほどよい。

患者からみた、人生早期の養育スタイル
(被養育体験)が、うつ病、不安障害、摂食
障害などの発症や増悪と関連することが
報告されている。



慢性疼痛患者では**両親の過干渉な被養育体験**が
健常人に比べて有意に高値を示した
(両親のケアは慢性疼痛患者で低い傾向にあるものの有意差は認めなかった)

幅広い医療機関で活用可能な慢性疼痛の標準的評価法の開発
：ヒト誘導マイクログリア様細胞を用いた解析

分担研究者 加藤 隆弘

九州大学 先端融合医療レドックスナビ研究拠点・医学研究院精神病態医学分野 特任准教授

連携研究者 神庭 重信 九州大学大学院医学研究院 教授

研究要旨

慢性の痛み（以下、慢性疼痛）を有する患者は診療科を問わず広く医療機関を受診するが、標準的な評価法は未だ確立されておらず、客観的な評価法の確立が急務である。慢性疼痛を有する患者の多くは、精神心理社会的な要因が複雑に関与することが示唆されており、その病態基盤に中枢神経系の関与が強く示唆される。慢性疼痛の一つ神経障害性疼痛の病態基盤に、脊髄での免疫細胞マイクログリアの異常制御が、齧歯類モデル動物で示唆されているが、ヒトでのマイクログリア動態の異常機構に関しては、生検が困難であり、倫理的にも解析が困難であった。

今回、我々は、ヒト血液からわずか2週間で直接誘導可能なマイクログリア様細胞（iMG細胞）の作製技術を応用し、慢性疼痛患者のマイクログリアのダイナミクスを検索するためのシステムを開発した。今年度は、予備的に3名の慢性疼痛患者と3名の健常者の採血により、それぞれiMG細胞を作製し、その活性化特性を評価した。疼痛患者由来iMGでは、ATP刺激において、特に1時間後にTNF- α の活性化亢進傾向を認めた。

今回の予備的な結果は、iMGを用いた慢性疼痛の評価システムが将来的に有用な可能性を示唆している。来年度は、被験者の数を増やして、本評価システムの信頼性・妥当性を検証する必要がある。痛みを含む心理社会的スケールとの相関も解明する必要がある。

A. 研究目的

慢性の痛み（以下、慢性疼痛）を有する患者は診療科を問わず広く医療機関を受診するが、標準的な評価法は未だ確立されておらず、客観的な評価法の確立が急務である。慢性疼痛を有する患者の多くは、精神心理社会的な要因が複雑に関与することが示唆されており、その病態基盤に中枢神経系の関与が強く示唆される。慢性疼痛の一つ神経障害性疼痛の病態基盤に、脊髄での免疫細胞マイクログリアの異常制御が、齧歯類モデル動物で示唆されているが、ヒトでのマイクログリア動態の異常機構に関しては、生検が困難であり、倫理的にも解析が困難であった。

今回の研究では、慢性疼痛患者の病理基盤としてマイクログリアの異常活性化があることを想定し、その検索システムを開発することとした。我々は、ヒト血液からわずか2週間で直接誘導可能なマイクログリア様細胞（iMG細胞）の作製技術を最近開発したばかりである（図1：2014年1月9日・国内特許出願・2015年1月9日国際PTC出願済）。このiMG技術を応用し、今年度、慢性疼痛患者のマイクログリアのダイナミクスを

検索するためのシステムを開発した。今年度は、予備的に3名の慢性疼痛患者と3名の健常者の採血により、それぞれiMG細胞を作製し、その活性化特性を評価した。

B. 研究方法（図2）

ヒト血液由来iMG細胞は、採血直後の血液から単核球層を分離し、血清なしの培地に捲き、翌日からIL-34とGM-CSFを添加し、2週間培養することで作製できる（Ohgidani, Kato et al. Scientific Reports 2014）。今回、九州大学病院心療内科に通院中の慢性疼痛患者（主治医：細井昌子 研究代表者）に本研究に関する説明を行い、文書による同意を得た上で、末梢血採血を行い、上記の方法でiMG細胞を作製した。並行して、ポスター等でリクルートした健常成人にも健常者群として参加してもらい、同様に、iMG細胞を作製した。

iMG細胞の活性化を評価するために、ATPなどのマイクログリア活性化物質を投与し、1時間後、24時間後のmRNAの発現を定量した。同時に、食食による影響も調べた。今年度は、慢性疼痛患者、健常者それぞれ3名

ずつの解析を行うことが出来た。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学病院地区倫理審査委員会の承認内容に従い実施した。

C. 研究結果

慢性疼痛患者の iMG による評価システムにより、ミクログリアの活性化特性を評価した。患者群 3 名、健常者群 3 名での iMG の活性化特性を比較した。以下に結果をまとめる。

- ・ 疼痛患者由来 iMG では、ビーズ刺激において、TNF- α ・IL-1 β の活性化亢進傾向を認めた。BDNF では活性化抑制傾向を認めた (図 3)。
- ・ 疼痛患者由来 iMG では、ATP 刺激において、特に 1 時間後に TNF- α の活性化亢進傾向を認めた (図 3)。
- ・ 食食能は健常者由来 iMG と比べて顕著な違いはなかった (図 4)。
- ・ iba-1、P2X4 受容体、TLR4 受容体の発現レベルは健常者由来 iMG と比べて顕著な違いはなかった (図 5)。

D. 考察

慢性疼痛のミクログリア仮説を解明するために、患者血液由来の iMG 細胞を樹立し、その活性化特性を評価した。疼痛患者由来 iMG では TNF- α (ATP 刺激)・IL-1 β (食食) といった炎症性サイトカインの発現が、健常者由来 iMG に較べて、亢進していた。こうした結果は、疼痛におけるミクログリア過剰活性化仮説を検討する上で、新たな有用な資料となりうる。ATP は、疼痛モデル動物における脊髄ミクログリア活性化において鍵となる物質であり、今回の患者由来 iMG のデータは、動物モデルでの知見を患者での現象として捉えることが可能であることを強く示唆している。現在数が 3 名と少ないことから、来年度は、被験者の数を増やして、本評価システムの信頼性・妥当性を検証する必要がある。痛みを含む心理社会的スケールとの相関も解明する必要がある。

E. 結論

慢性疼痛患者の iMG による評価システムを開発し、慢性疼痛患者 (3 名) と健常者 (3 名) の iMG の活性化特性を評価することに成功した。ヒトでのミクログリアのダイナミックな解析が至極困難であることから、今回我々が開発した採血により簡便に作製可能な iMG による評価システムは今後さらに検証を続けることで、その有益性を示すことが大いに期待される。今年度は、

現時点で 3 名の疼痛患者しかエントリーできておらず、今後、エントリー数を増やしていくことが次年度以降の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohgidani M, Kato TA, Setoyama D, Sagata N, Hashimoto R, Shigenobu K, Yoshida T, Hayakawa K, Shimokawa N, Miura D, Utsumi H, Kanba S. Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: Dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. *Scientific Reports*, 4, 4957, 2014
- 2) Suzuki Y, Kato TA, Sato R, Fujisawa D, Aoyama-Uehara K, Hashimoto N, Yonemoto N, Fukasawa M, Otsuka K. Effectiveness of brief suicide management training program for medical residents in Japan: A cluster randomized controlled trial. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 23(2), 167-76, 2014
- 3) Farooq K, Lydall GJ, Malik A, Ndeti DM; ISOSCCIP Group (including Kato TA & Kanba S), Bhugra D. Why medical students choose psychiatry - a 20 country cross-sectional survey. *BMC Medical Education*, 14, 12, 2014
- 4) Mizoguchi Y, Kato TA, Seki Y, Ohgidani M, Sagata N, Horikawa H, Yamauchi Y, Sato-Kasai M, Hayakawa K, Inoue R, Kanba S, Monji A. BDNF induces sustained intracellular Ca²⁺ elevation through the upregulation of surface TRPC3 channels in rodent microglia. *Journal of Biological Chemistry*, 289(26), 18549-18555, 2014
- 5) Yamamura K, Kato S, Kato TA, Mizoguchi Y, Monji A, Kanba S, Furue M, Takeuchi S. Anti-allergic mechanisms of Japanese herbal medicine, yokukansan on mast cells. *Journal of Dermatology*, 41(9): 808-814, 2014
- 6) Mizoguchi Y, Kato TA, Horikawa H, Monji A. Microglial intracellular Ca²⁺ signaling as a target of antipsychotic actions for the treatment of schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8: 370, 2014
- 7) Kato TA. Introducing Hikikomori from multidimensional perspectives. Interview by

- Hirota T, World Child & Adolescent Psychiatry (WPA, Child and Adolescent Psychiatry Section's Official Journal), 7, 12-16, 2014
- 8) Teo AR, Fetters MD, Stufflebam S, Tateno M, Balhara YBS, Choi TY, Kanba S, Mathews CA, Kato TA. Identification of the Hikikomori syndrome of social withdrawal: Psychosocial features and treatment preferences in four countries. International Journal of Social Psychiatry, 61(1), 64-72, 2015
 - 9) Watabe M †, Kato TA †, Teo AR, Horikawa H, Tateno M, Hayakawa K, Shimokawa N, Kanba S († : These authors contributed equally to this work). Relationship between trusting behaviors and psychometrics associated with social network and depression among young generation: a pilot study. PLoS ONE (in press)
 - 10) 加藤隆弘, 関善弘, 堀川英喜, 扇谷昌宏, 佐方功明, 佐藤美那, 山内佑允, 早川宏平, 下川憲宏, 神庭重信. 慢性炎症と統合失調症—脳内免疫細胞ミクログリアの観点から—. 分子精神医学, 54(1), 15-22, 2014
 - 11) 早川宏平, 加藤隆弘, 神庭重信. 精神免疫学から見た身体疾患と精神疾患の生物学的共通基盤. 精神科治療学, 29(2), 171-178, 2014
 - 12) 神庭重信, 加藤隆弘. 統合失調症のミクログリア仮説. 日本神経精神薬理学雑誌, 34, 11-13, 2014
 - 13) 加藤隆弘. 脳—免疫相関が精神病理と精神発達に及ぼす影響. 日本生物学的精神医学会誌, 25(1), 38-42, 2014
 - 14) 加藤隆弘, 園田紀之: 気分障害と糖尿病との炎症を介した共通基盤. 精神科, 25(2), 135-140, 2014
 - 15) 加藤隆弘. 脳と文化—ミクログリア仮説から鑑みたエディプスコンプレックスの発生論 (試論). ところと文化, 13(2), 116-127, 2014
2. 学会発表
- 1) 加藤隆弘. ミクログリアに着目した精神疾患の多軸的トランスレーショナル研究—ヒト誘導ミクログリアとゲーム理論の応用. 第1回サイコグリア研究会, 2014. 6. 1, 広島大学広仁会館, 広島
 - 2) 加藤隆弘. “先生転移”と“見るなの禁止”. シンポジウム「日本の精神分析」, 日本語臨床フォーラム・第4回 コンベンション, 2014. 6. 22, 帝京大学板橋キャンパス, 東京
 - 3) Kato TA, Ohgidani M, Watabe M, Kanba S. Two translational research methods focusing on human microglia (induced microglia-like (iMG) cells / minocycline). DFG-JSPS SYMPOSIUM “SHARED PATHWAYS IN CNS DISORDERS”, 2014. 6. 30, Alois Alzheimer's Microscopy Laboratory, Department of Psychiatry and Psychology, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany
 - 4) Ohgidani M, Kato TA, Kanba S. Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: Dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. DFG-JSPS SYMPOSIUM “SHARED PATHWAYS IN CNS DISORDERS”, 2014. 6. 30, Alois Alzheimer's Microscopy Laboratory, Department of Psychiatry and Psychology, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany
 - 5) Sagata N, Kato TA, Kanba S. Directly induced-neuronal (iN) cells from human fibroblasts. DFG-JSPS SYMPOSIUM “SHARED PATHWAYS IN CNS DISORDERS”, 2014. 6. 30, Alois Alzheimer's Microscopy Laboratory, Department of Psychiatry and Psychology, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany
 - 6) Hayakawa K, Kato TA, Kohjiro M, Kanba S. Minocycline, a microglial inhibitor, diminishes terminal patients' delirium? DFG-JSPS SYMPOSIUM “SHARED PATHWAYS IN CNS DISORDERS”, 2014. 6. 30, Alois Alzheimer's Microscopy Laboratory, Department of Psychiatry and Psychology, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany
 - 7) Shimokawa N, Kato TA, Kanba S. A single minocycline administration suppresses methamphetamine-induced behavioral sensitization in mice. DFG-JSPS SYMPOSIUM “SHARED PATHWAYS IN CNS DISORDERS”, 2014. 6. 30, Alois Alzheimer's Microscopy Laboratory, Department of Psychiatry and Psychology, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich,

Germany

- 8) **加藤隆弘**. 安心して相談支援にのぞむために～相談支援における「メンタルヘルス・ファーストエイド」の理解と活用～. 北九州市立精神保健福祉センター主催・平成26年度自殺対策支援者研修会, 2014. 7. 16, 北九州市総合保健福祉センター「アシスト21」, 北九州市
- 9) **加藤隆弘**, 堀川英喜, 渡部幹, **神庭重信**. ヒトの社会的意思決定におけるミノサイクリンの影響—統合失調症患者における意思決定特性（予備的知見）—. 第10回統合失調症研究会, 2014. 9. 6, 東京コンベンションホール, 東京
- 10) **加藤隆弘**. 「現代抑うつ症候群（新型うつ）」における諸問題—臨床実践と国際共同研究の結果を踏まえて—. 指定討論, 公募シンポジウム「「新型うつ」への心理学的アプローチ」（企画 松浦隆信）, 日本心理学会第78回大会, 2014. 9. 12, 同志社大学, 京都
- 11) **Kato TA**, Watabe M, Teo AR, Ohgidani M, Sagata A, Kubo H, Hayakawa K, Tateno M, Shimokawa N, **Kanba S**. Translational research focusing on risk of social isolation: Biological and psychological aspects among university students. Symposium “Mental Health Implications of Social Isolation (Organized by Alan R. Teo and Takahiro A. Kato)”, WPA World Congress 2014, 2014. 9. 17, Centro de Convenciones Norte, Madrid, Spain
- 12) **加藤隆弘**. 安心して相談支援にのぞむために～相談支援における「メンタルヘルスファーストエイド」の理解と活用（弁護士編）. 平成26年度自殺問題対策委員会法律相談登録研修会, 2014. 9. 22, 北九州市弁護士会館, 北九州市
- 13) **加藤隆弘**. 精神疾患患者のミクログリア活性化特性と精神病理現象との相関を解明するためのトランスレーショナル研究. シンポジウム8「グリアアセンブリの生理と病態」, 第36回日本生物学的精神医学会 第57回日本神経化学学会大会 合同年会, 2014. 9. 29, 奈良県新公会堂, 奈良
- 14) **加藤隆弘**. 脳内免疫細胞ミクログリアに着目した精神疾患のトランスレーショナル研究. 第三回若手研究者育成プログラム（若手研究者育成プログラム奨励賞）, 第36回日本生物学的精神医学会 第57回日本神経化学学会大会 合同年会, 2014. 9. 30, 奈良県新公会堂, 奈良
- 15) 扇谷昌宏, 佐方功明, **加藤隆弘**. ヒト体細胞由来直接誘導ミクログリア・ニューロンを用いた精神疾患研究. 第18回九大精神科教室研究会, 2014. 10. 18, 九州大学病院ウエストウイング, 福岡
- 16) **Kato TA**. Possible biological and psychosocial risk factors of hikikomori among university students. Symposium of Korea-Japan Psychiatrists Academy (KJPA), Congress of Korean NeuroPsychiatric Association (KNPA) 2014. 10. 24, Ramada Plaza Jeju Hotel, Jeju, South Korea
- 17) **加藤隆弘**, 扇谷昌宏, **神庭重信**. ストレスとミクログリア—齧歯類モデルの知見とヒト血液由来直接誘導ミクログリア様細胞作製技術の応用. シンポジウム3「ストレスと心身相関」, 日本ストレス学会学術総会・第30回記念大会, 2014. 11. 7, 日本大学文理学部百年記念館, 東京
- 18) **加藤隆弘**. 精神病的障害（主に統合失調症）におけるメンタルヘルスファーストエイド. 島根県におけるゲートキーパースキルアップ研修指導者養成研修会, 2014. 11. 16, 出雲保健所, 出雲市, 島根
- 19) **Kato TA**. Translational psychiatric research focusing on microglia - Does microglial modulation prevent psychosis? Symposium (Organized by Itokawa M), The 9th International Conference on Early Psychosis, 2014, 11, 17, Keio Plaza Hotel, Tokyo
- 20) **Kato TA**, Ohgidani M, **Kanba S**. Psychosocial stress and microglia—translational research focusing on human microglia. 国際シンポジウム「ストレスによる神経炎症と神経疾患」, 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会 合同年会, 2014. 11. 22, 名古屋国際会議場, 名古屋
- 21) **加藤隆弘**. 医療場面におけるうつ病の早期介入と自殺予防～メンタルヘルス・ファーストエイドの理解と活用～. 北九州市立精神保健福祉センター主催・平成26年度自殺対策支援者研修会, 2014. 11. 26, 北九州市総合保健福祉センター「アシスト21」, 北九州市
- 22) **加藤隆弘**, Teo AR, 館農勝, **神庭重信**. 国際調査

票開発に基づく現代うつ病と社会的ひきこもりの
実態調査. ファイザーヘルスリサーチ振興財団主
催 第20回ヘルスリサーチフォーラム,
2014. 11. 29, 千代田放送会館, 東京

- 23) **Kato TA**, Hayakawa K, Ikeda-Kaneko C, **Kanba S**.
Why do Japanese need the program of Mental
Health First Aid? – Sociocultural backgrounds
of Japanese social behaviors. Mental Health
First Aid Course for Japanese psychiatrists,
2014. 12. 5, Mental Health First Aid Australia,
Melbourne, Australia

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む。）

1. 特許取得

加藤隆弘, 扇谷昌宏, **神庭重信**: Method of
producing microglial cells. PCT 国際特許出願
日 2015. 1. 9. (QP130152-PC)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(研究協力者)

扇谷 昌宏 九州大学先端融合医療レドックスナ
ビ研究拠点／九州大学病院精神科神
経科 学術研究員

図1. 九大精神科・レドックス（加藤ラボ）で開発した血液由来誘導マイクログリア様細胞（iMG）

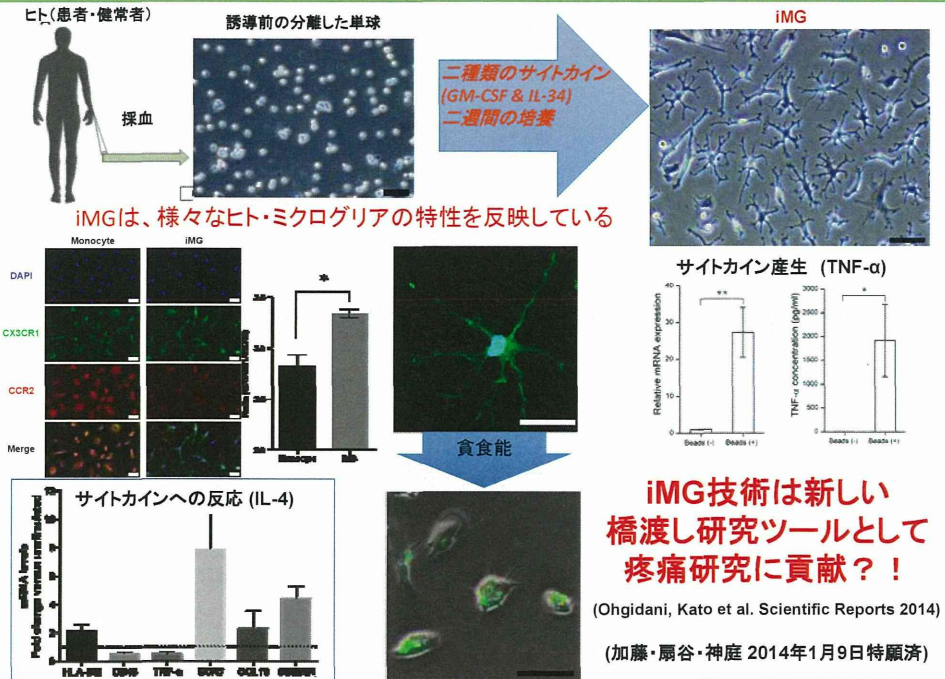
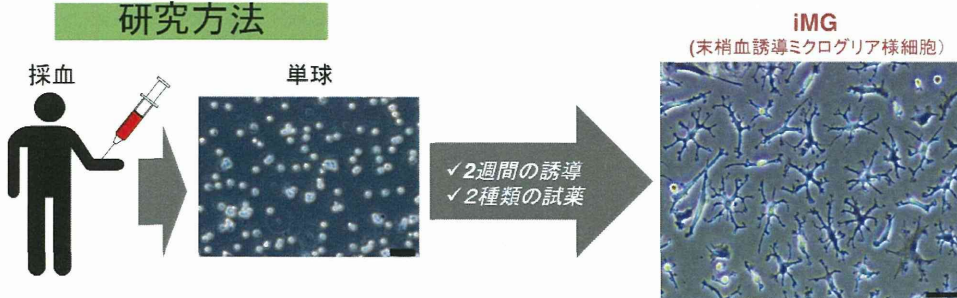


図2.

研究方法



九大病院心療内科受診中の慢性疼痛患者、および、健常者から、合意の元で、採血を行い、2週間でiMG細胞を樹立した。

iMG細胞の活性化特性を調べるために、以下の項目を測定した:

- 1) 各種刺激物質(ATP等)による
炎症性サイトカイン等のmRNAの発現
- 2) 貪食能

図3. 慢性疼痛患者のiMGの活性化の特性(mRNAの発現レベル)

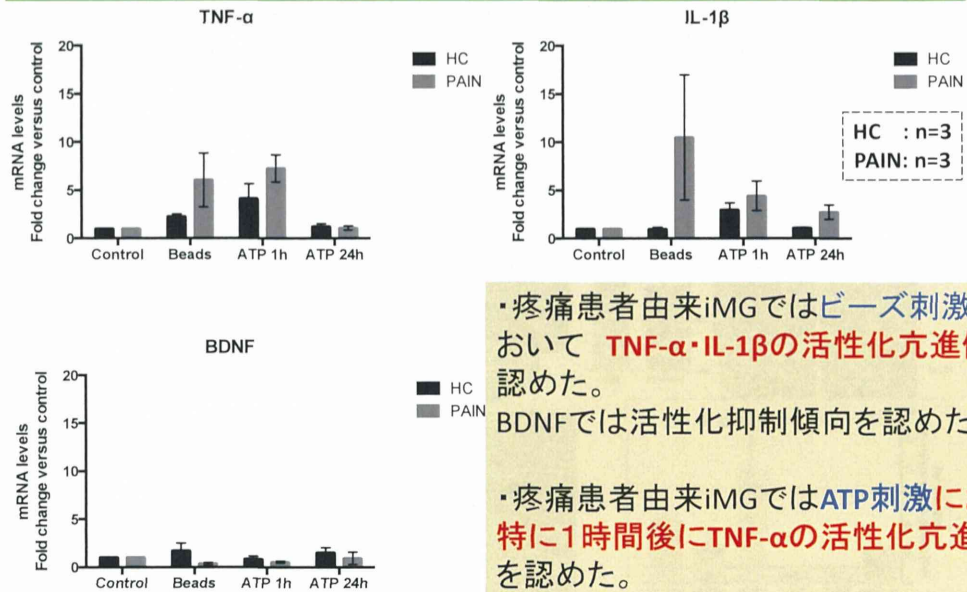
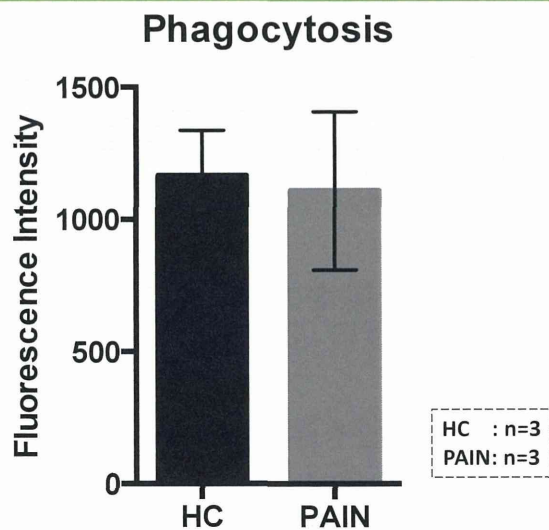
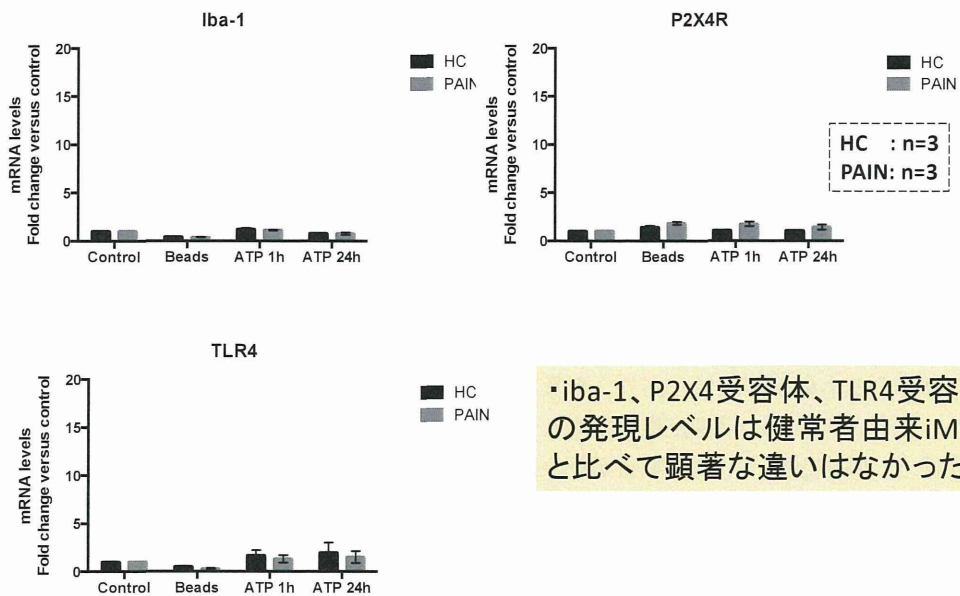


図4. 慢性疼痛患者のiMGの貪食能



貪食能は健常者由来iMGと比べて顕著な違いはなかった。

図5. 慢性疼痛患者のiMGの活性化の特性(mRNAの発現レベル)



・iba-1、P2X4受容体、TLR4受容体の発現レベルは健常者由来iMGと比べて顕著な違いはなかった。

慢性疼痛患者における精神疾患合併の臨床研究

分担研究者 橋本 亮太

大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所 准教授

研究要旨

慢性疼痛症は、全身に激しい痛みが起こる病気である。うつ病や不安障害などの精神疾患の合併率が高いことのように思われるが、その実態は未だ明らかではない。慢性疼痛症の発症要因の解明及び治療法の確立には、精神疾患の合併や精神症状の評価が鍵となると考えられる。本研究においては、線維筋痛症の診断・治療を求めて、医療法人 行岡医学研究会行岡病院の線維筋痛症専門外来で受診希望の初診患者を対象に精神医学的評価を行う診療システムの中で、精神医学的な評価を行った。347例の初診患者のうち、精神科受診中の患者が31.1%、受診歴があるものが25.4%であり、半数を超えているものの、43.5%には受診歴がなかった。その一方で、94.6%の患者が何らかの精神疾患に罹患していた。これらのうちで、身体症状症が69.4%と最も多く、続いて持続性抑うつ障害と大うつ病性障害がそれぞれ14.8%と14.5%で多かった。単独施設におけるデータであるという限界があるため一概には結論できないが、身体症状症と気分障害が多いことが分かった。今後は、それぞれの疾患における痛みの特徴について検討していく必要がある。

A. 研究目的

慢性の痛みにおいては、精神疾患がその背景にあることを念頭に置く必要がある。抑うつ症状がその診断の中心となる精神疾患は大うつ病性障害をはじめとする気分障害で認められる。しかし、抑うつ症状が診断基準にはない精神疾患においても抑うつ症状はよく認められるため、その鑑別や合併を考慮して治療に当たる必要がある。一般的には、慢性の痛みを主訴とする患者は、精神科を最初に受診することはなく、整形外科、麻酔科（ペインクリニック）、内科などを受診する。精神科を専門としない医師が、精神症状を主訴として訴えない患者を診て、精神疾患が慢性の痛みの背景にあることに気づき、その上で精神科的な治療を行うことは大変難しい。また、慢性の痛みの患者は、精神科にかかり精神疾患患者として扱われることに強い拒否感があることも多く、精神科への紹介をしても受診しない場合が多い。慢性の痛みのある患者のうち、精神疾患の診断がつく患者の特徴やその割合もよく分かっておらず、慢性の痛みへの適切な治療を行うためには、今後のこの分野の研究の進展が待たれている。

全身的慢性疼痛疾患の一つである、線維筋痛症においては精神疾患の合併率は高いことが知られており、線維筋痛症の診断時点でのうつ病や不安障害の合併がそれぞれ20-35%と海外の研究にて報告されている。また、線維筋痛症患者のうつ病や不安障害の罹患率は、それぞれ60-70%と非常に高い。しかし、これらの研究は数十人のサンプルサイズの研究であることから、さらに大きなサ

ンプルサイズによる検討が必要であると考えられる。しかも、これらの研究はすべて海外の研究であり、うつ病や不安障害の発症率に人種差があることから、日本人における検討が必要であるため、本研究においては慢性疼痛患者の精神医学的な評価を行った。

B. 研究方法

線維筋痛症の診断・治療を求めて、医療法人 行岡医学研究会行岡病院のリウマチ専門外来を受診希望の初診患者を対象に精神医学的評価を行った。本研究班の行岡正雄院長（医療法人 行岡医学研究会行岡病院）のご協力のもとに行岡正雄院長、三木健司医師、そして史賢林医師がリウマチ専門外来にて線維筋痛症の診断と治療を行い、その前に、精神科外来において橋本亮太医師が、精神医学的な評価を行うものである。

このシステムにおいて、精神科にて患者が線維筋痛症であるかどうかは現時点ではからず、リウマチ専門外来の線維筋痛症専門の医師が診断するが、「線維筋痛症では非常に高い率で精神疾患を合併しておりその評価が必要であること」を最初に患者に説明する。その後、約一時間の生活歴・病歴聴取を行い、精神医学的評価を行う。次に、心理検査としてCES-D、STAI、YGを行い、頭部MRIと精神疾患のルーチンの血液検査を行う。その後、2回にわたって、本人だけではなく、家族からも病歴の聴取を行い、DSM-IV-TRに基づいた精神科的診断を行い、必要時には精神科的治療を行う。

心理検査は、CES-D（セスデー）うつ病（抑うつ状

態) 自己評価尺度 The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale、状態-特性不安検査 State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、矢田部ギルフォード(YG)性格検査を行った。CES-DはNIMH 米国国立精神保健研究所によって開発されたものである。うつ病の基本的な症状の一つで「憂うつだ」「気がめいる」「気がしずむ」などの気分の落ち込み(抑うつ気分)の傾向を評価するための質問紙であり、20の質問から構成されている。STAIは、サウスフロリダ大学のスピルバーガー教授らによって開発された、不安を喚起する事象に対する一過性の状況反応(状態不安)と不安体験に対する比較的安定した反応傾向(特性不安)を評価するための質問紙であり、それぞれ20の質問から構成されている。YG性格検査はギルフォードの作成した3種の検査をもとにして矢田部らが作成した12個の性格因子を調べるための質問紙であり、120個の質問から成り立っている。この診療システムにおいて診察した患者347名において検討を行った。

(倫理面への配慮)

線維筋痛症の診断・治療を求める患者には、精神症状や心理状態の把握が、診断・治療に不可欠な要素であるため、精神科におけるアセスメントを行うことを十分に説明して、精神科における診療を行った。

C. 研究結果

患者の平均年齢は、47.6歳(±15.6歳)で、男性16%、女性84%であった。精神医学的評価を受けた患者347名のうち、何らかの精神医学的診断がなされたものは330名(94.6%)であった。これは、過去に報告されている割合よりもはるかに大きいものと考えられる。精神科診断がなされた330名のうち、DSM診断の特徴として重複診断がなされるが、58.1%が診断数は1つであったが、残りについては重複診断がなされ平均診断数は1.46であった。

精神科診断がなされた330名の診断分類の内訳は、身体症状症69.4%、持続性抑うつ障害14.8%、大うつ病性障害14.5%、パーソナリティ障害11.8%、自閉スペクトラム症7.3%、解離性障害5.5%、統合失調症4.8%、知的障害4.5%、虚偽性障害・詐病2.7%、認知症2.7%、物質関連障害2.4%、不安障害1.8%、不安障害1.8%、適応障害1.5%、摂食障害1.5%、その他1.5%であった。

D. 考察

本年度の研究においては、線維筋痛症の診断・治療を求めて、医療法人 行岡医学研究会行岡病院のリウマチ専門外来に受診希望の初診患者を対象に精神医学的評価を行う診療システム作りを行った。その結果、線維筋痛症

と診断された患者のうち、94%に精神疾患が認められることが分かった。海外の研究では40-80%と報告されており、かなり多いほうであると思われる。医療法人 行岡医学研究会行岡病院では、線維筋痛症の診療を行う大阪での中核病院であり、整形外科、内科などで異常なしと診断された後に紹介を受けることが多いことによると思われる。

また、本診療システムの構築においては、精神科特有の困難さがあった。世の中一般に精神疾患に対する誤解と偏見があることから、精神疾患に罹患しているにもかかわらず、精神科を受診しない患者は数多く存在する。当院を受診する患者は、それまでに多数の整形外科、内科などの受診を行い、痛みを訴えるが、異常がないとされ、時に精神科の受診を勧められるが、受診していないこともよく認められる。また、このような患者はリウマチ専門外来において、受診するまでにさまざまな問題が起こることも多く、医療従事者が対応に困難を極めることが珍しくない。本システムにおいては、リウマチ専門外来医師と精神科医師だけではなく、看護師、事務職などのパラメディカルが協力して、対応することができるように工夫がなされていること、特徴であり、今後このような取り組みが広くなされていることが期待される。

E. 結論

本研究では、慢性疼痛患者の精神医学的評価を行う診療システムにおいて、慢性疼痛患者の大部分に精神疾患が合併していることがあきらかとなった。今後、このシステムを発展させて、慢性疼痛症の精神医学的な側面を解明することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hibar DP, Stein JL, Renteria ME, Arias-Vasquez A, Desrivieres S, Jahanshad N, Toro R, Wittfeld K, Abramovic L, Andersson M, Aribisala B, Armstrong NJ, Bernard M, Bohlken M, Boks MP, Bralten J, Brown AA, Chakravarty M, Chen Q, Ching C, Cuellar-Partida G, Den Braber A, Giddaluru S, Goldman AL, Grimm O, Guadalupe T, Hass J, Woldehawariat G, Holmes AJ, Hoogman M, Janowitz D, Jia T, Kim S, Klein M, Kraemer B, Lee PH, Loohuis L.O., Luciano M, Macare C, Mather KA, Mattheisen M, Milaneschi Y, Nho K, Pampmeyer M, Ramasamy A, Risacher SL, Roiz-Santianez R, Rose EJ, Salami A, Samann P, Schmaal L, Schork AJ, Shin J, Strike LT, Teumer A, Van Donkelaar MJ, Van Eijk K, Walters RK, Westlye LT, Whelan CD, Winkler AM, Zwiers MP, Alhusaini S, Athanasiu L, Ehrlich S, Hakobjan