

慢性疼痛患者に対する簡便かつ多面的な疼痛感作評法の開発（19FG1002）

研究分担者 松原 貴子 神戸学院大学総合リハビリテーション学部 教授

研究要旨

慢性疼痛の神経感作の簡便な疼痛感作評価法を開発するため、簡易式定量的感覚検査（practical Quantitative Sensory Testing: pQST）キットの妥当性の評価と標準値の確立を担当した。対象者は慢性疼痛のない健常大学生とし、pQSTを用いて三角筋、手背、前脛骨筋にてPPT、TSおよびCPMを計測した。全測定部位のPPTとTSは正規分布を示し、PPTは三角筋 24.8 ± 10.0 N、前脛骨筋 37.3 ± 14.8 Nで、男女比では女性の方が有意に低値を示し、TSは三角筋 18.8 ± 15.2 mm、手背 22.7 ± 15.2 mm、前脛骨筋 19.1 ± 15.6 mmで、男女差はなかった。一方、CPMは正規性を示さなかったが、平均値は三角筋 5.3 N、前脛骨筋 6.8 Nで、男女差もなかった。今回、女性の方が痛覚感受性（PPT）の亢進を示したが、中枢感作や中枢性疼痛調節の指標は部位別、性別で特性を示さなかった。特に、CPMについてはVAS 60mm以上の侵害条件刺激下（実測時NRS 7.5 ± 1.1 ）にもかかわらずデータにばらつきが生じた。今後は、引き続き対象数を増やし様々な条件下にて層別化することでQST特性の検証を進めるとともに、慢性疼痛有訴者のデータ収集に取り掛かる。

A. 研究目的

難治性の慢性疼痛患者では神経機能低下とともに神経障害性疼痛や末梢・中枢神経感作に伴う筋の痛覚過敏などが様々な機能障害の要因になっていることからその評価は必須となる。そのような神経機能の過敏性を体表から簡便に評価できる方法として、定量的感覚検査（Quantitative Sensory Testing: QST）が近年の臨床研究で用いられるようになってきているが、通常診療で活用されるには至っていない。

「簡易式 QST キット（practical QST: pQST）の妥当性評価・標準値確立」担当では、初年度に、通常診療で用いることができるpQSTやプレッシャーアルゴメーターなどの安価で簡便な機器を用いて、pQSTの妥当性を検証し、筋や周囲組織の圧痛覚過敏から末梢・中枢感作を評価することでpQSTの性別・年代別標準値ならびに標準プロトコルを確立することを目的とする。これらによって、慢性疼痛患者の病態をより正確に客観的評価が可能となり、その結果が治療法の選択や治療の効果判定に用いられることで、慢性疼痛の治療がより洗練化することが期待できる。

本学においては、若年健常者を対象にpQST計測を行った。

B. 研究方法

対象者は、本学大学生で、慢性疼痛のない健常ボランティア56名（男性29名、女性27名、年齢： 20.6 ± 0.7 歳、身長： 163.9 ± 7.8 cm、体重： 57.6 ± 9.7 kg、BMI： 21.4 ± 2.6 kg/m²）であった。

pQSTは、圧痛閾値（Pressure Pain Threshold: PPT）を計測するミニアルゴメーター、中枢感作の指標である時間的加重（Temporal Summation: TS）を評価するピンプリック、中枢性疼痛調節系の指標である条件刺激性疼痛調節（Conditioned Pain Modulation: CPM）を評価する際に条件刺激を与えるためのペインクリップの3つのツールからなり、測定項目はPPT、TSおよびCPMとした。

PPTは、三角筋と前脛骨筋にて、ミニアルゴメーターを用いて加圧率5 N/sで加圧し計測した。TSは、手背（第3、4中手骨間）と三角筋、前脛骨筋にて、ピンプリックを用いて1秒間隔で10回刺激し、連続刺激に対する痛み強度の変化をVASで評価した。CPMは、三角筋と前脛骨筋にて、条件刺激（VAS 60mm以上）を対側耳垂にペインクリップを用いて行い、条件刺激の有無による測定部位のPPT変化量を評価した。

統計解析は、正規性確認をShapiro wilk test, 95%CIをOne Sample t-Test, PPT変化・部位差をPaired t-test（正規性有）または

Wilcoxon signed-rank test (正規性無), PPT 性差および CPM 部位差・性差を Student t-test または Welch's t test (正規性有), Mann-Whitney U test (正規性無), TS 部位差・性差を Two-way repeated measures ANOVA, PPT・CPM・TS の各相関を Spearman rank test にて検定した。有意水準はすべて 5% とした。

(研究協力者)

- ・下和弘 (神戸学院大学総合リハビリテーション学部・助教)
- ・丹羽祐斗 (神戸学院大学大学院総合リハビリテーション研究科・修士課程 1 年)
- ・常盤雄地 (神戸学院大学大学院総合リハビリテーション研究科・修士課程 1 年)

(倫理面への配慮)

本学における若年健常者を対象とした研究は、神戸学院大学総合リハビリテーション学部人を対象とした研究倫理審査委員会にて研究課題「慢性疼痛患者に対する簡便かつ多面的な疼痛感作評価法の開発—簡易な定量的感覚検査の標準値の確立—」(承認番号: 総倫 19-33) を得たうえ、対象者に本研究について十分に説明し同意を得て実施した。

C. 研究結果

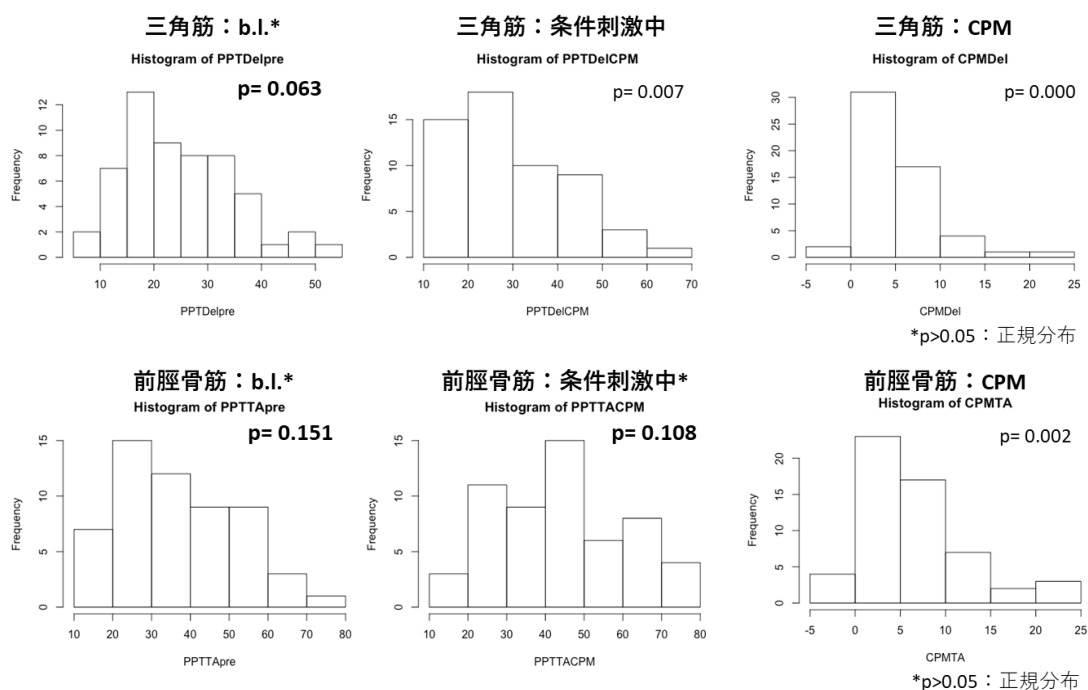
三角筋と前脛骨筋の PPT (CPM のベースライン: b. l.) および手背, 三角筋, 前脛骨筋す

べての TS は正規分布を示したが, CPM は正規性を示さなかった (図 1)。

PPT の平均値±標準偏差 (95%CI) は, 三角筋 24.8 ± 10.0 ($22.1 \leq \mu \leq 27.5$) N, 前脛骨筋 37.3 ± 14.8 ($33.4 \leq \mu \leq 41.3$) N (図 2) であった。CPM の平均値 (中央値) は, 三角筋 5.3 (4.3) N, 前脛骨筋 6.8 (5.5) N であった (図 3)。PPT の男女比較では, 三角筋で男性 28.0 ± 10.4 ($24.1 \leq \mu \leq 32.0$) N, 女性 21.3 ± 8.4 ($18.0 \leq \mu \leq 24.6$) N, 前脛骨筋で男性 43.5 ± 15.7 ($37.5 \leq \mu \leq 49.5$) N, 女性 30.6 ± 10.4 ($26.5 \leq \mu \leq 34.8$) N であり, 女性の方が有意に低値であった (図 4)。CPM では有意差は認めなかった (図 5)。

TS の平均値±標準偏差 (95%CI) は, 三角筋 18.8 ± 15.2 ($14.8 \leq \mu \leq 22.9$) mm, 手背 22.7 ± 15.2 ($18.1 \leq \mu \leq 27.3$) mm, 前脛骨筋 19.1 ± 15.6 ($15.0 \leq \mu \leq 23.3$) mm であった (図 6)。TS の男女比較では, 三角筋で男性 22.8 ± 16.4 ($16.5 \leq \mu \leq 29.0$) mm, 女性 14.6 ± 12.8 ($9.5 \leq \mu \leq 19.7$) mm, 手背で男性 27.5 ± 18.0 ($20.6 \leq \mu \leq 34.3$) mm, 女性: 17.6 ± 15.1 ($11.6 \leq \mu \leq 23.5$) mm, 前脛骨筋で男性 22.6 ± 16.1 ($16.5 \leq \mu \leq 28.7$) mm, 女性 15.4 ± 14.6 ($9.7 \leq \mu \leq 21.2$) mm であったが, いずれの部位でも男女差はなかった (図 7)。

また, 三角筋と前脛骨筋のいずれにおいても PPT と CPM に正の相関を認めた。



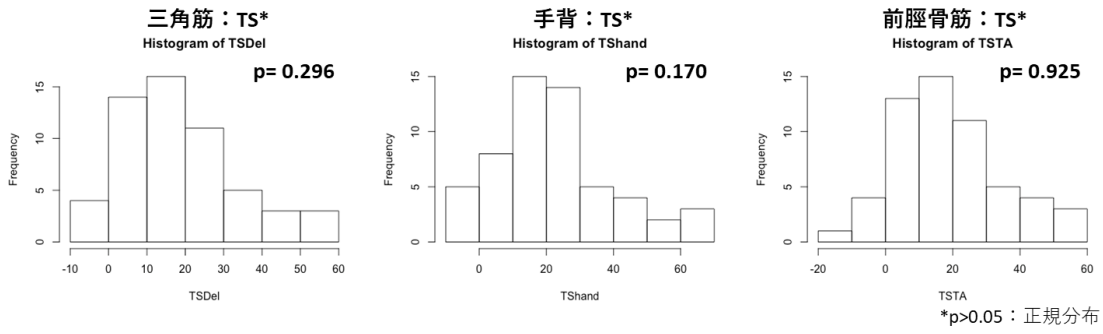


図1 PPT, CPM, TS データのヒストグラム (上：三角筋と中：前脛骨筋のPPT (b. 1.) と CPM, 下：三角筋・手背・前脛骨筋のTS)

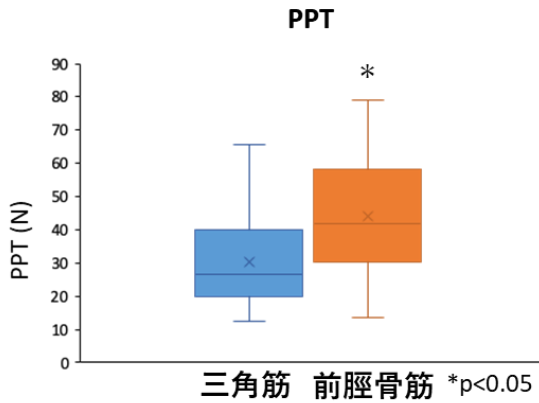


図2 PPT：三角筋, 前脛骨筋

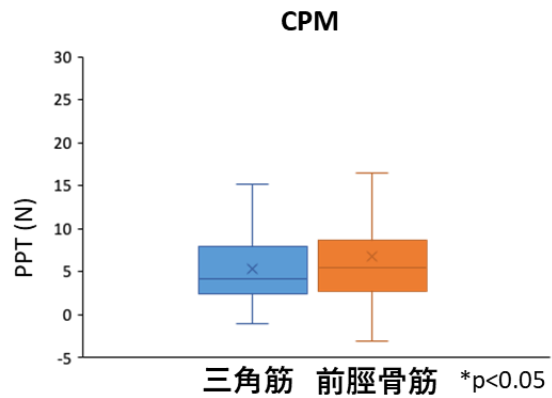


図3 CPM：三角筋, 前脛骨筋
(条件刺激の痛み強度 NRS 7.5±1.1)

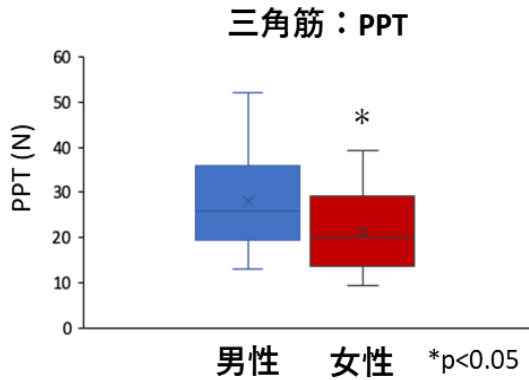


図4 PPTの男女比較 (左：三角筋, 右：前脛骨筋)

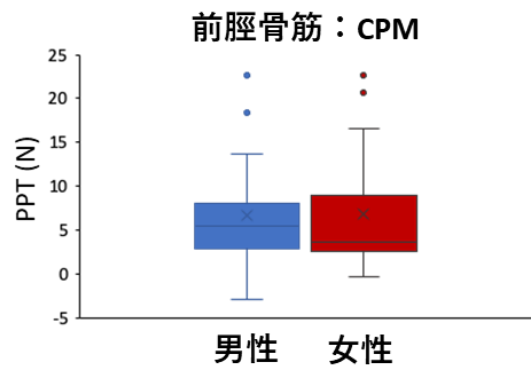
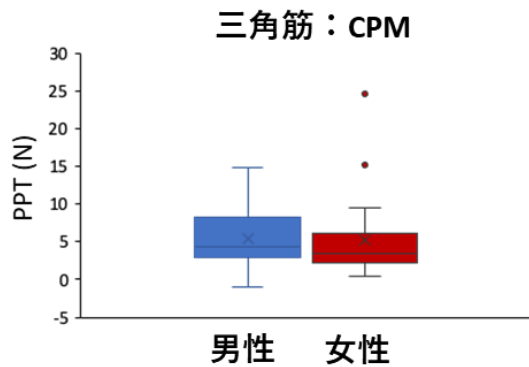
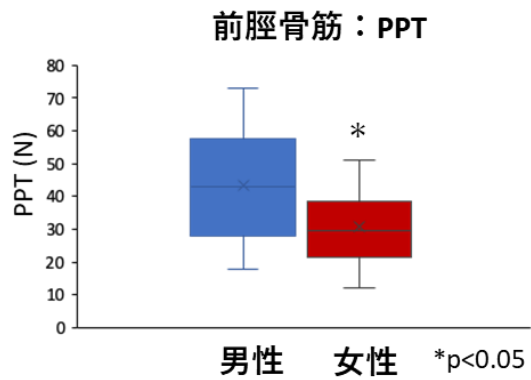


図5 CPMの男女比較 (左：三角筋, 右：前脛骨筋)

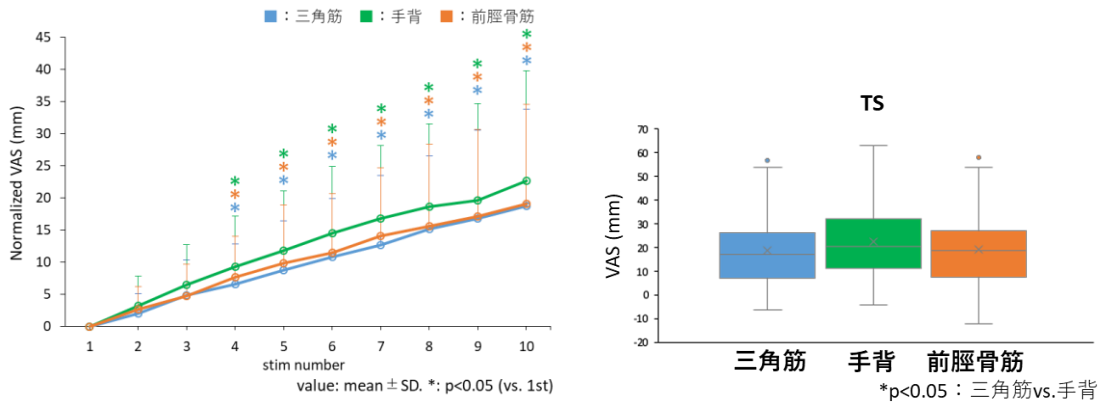


図6 TS：三角筋，手背，前脛骨筋（左：10回連続刺激の痛み強度変化，右：各測定部のTS）

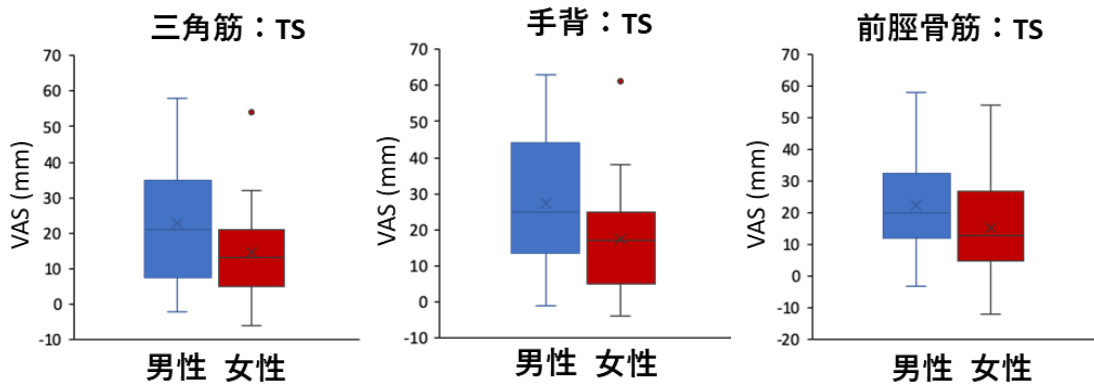


図7 TSの男女比較（左：三角筋，中：手背，右：前脛骨筋）

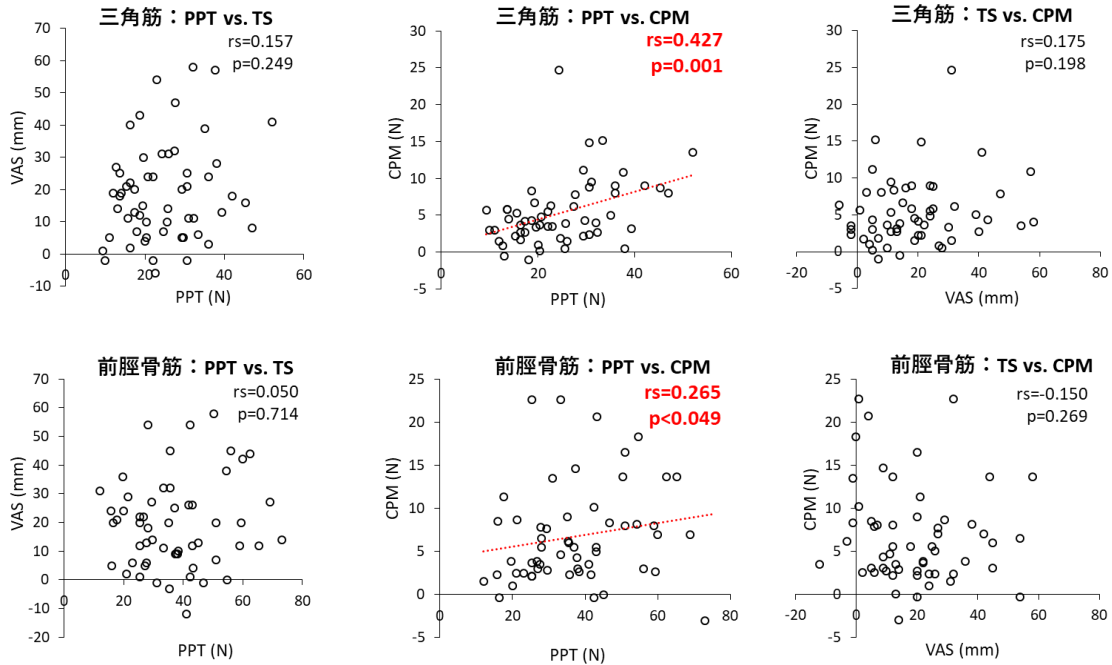


図8 QST 相関（上：三角筋，下：前脛骨筋。左：PPT と TS，中：PPT と CPM，下：TS と CPM の相関）

D. 考察

健常若年者の PPT, CPM, TS を測定し，測定部位別や性別で比較検討した。PPT と TS は正

規分布を示した一方で，CPM については分布に正規性が認められなかった。

QST 項目のうち PPT は前脛骨筋より三角筋

で低値を示したが、CPM や TS では測定部位別の特性は認められなかった。一方、男女比較では、PPT は女性で有意に低値、TS は男性で増大する傾向を示した。

これまで、若年者の QST 特性を明示する報告はほとんどない。一方で、QST の男女比については、女性の方が痛覚感受性 (PPT) や疼痛感作 (TS 等) 指標で男性に比して増幅を示すとの報告が多いが、今回の計測では、PPT は従来報告に一致するものの TS については逆の結果を示した。データ数を増やし、各年代別の標準値解析を進める中で改めて分析する必要がある。

また、CPM については、今回の結果同様、先行研究でもデータに一貫性がなく、中枢性疼痛調節系の指標としての根拠立てが難しいとの指摘もある。今回、CPM の条件刺激 VAS 60mm 以上を遵守し、実測時平均は NRS 7.5 ± 1.1 であったことから、刺激条件は満たしていたにもかかわらず、データにばらつきが生じた。今後は対象数を増やし、刺激条件の痛み強度だけでなく、PPT や TS のベースライン値でも層別化することで CPM 特性の検証を進める。

E. 結論

pQST の標準値を確立するため、健常若年者の PPT, CPM, TS を測定し、測定部位別や性別で比較検討した。PPT と TS は正規分布を示し、さらに PPT は女性で有意に低値、TS は男性で増大する傾向を示したが、CPM はばらつきが大きく各比較で有意差も示さなかった。

今後は、標準値解析を進めるとともに、各身体部位および年代別の特性を探求する必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

(著書)

- 1) 沖田実, 松原貴子編: ペインリハビリテーション入門. 三輪書店, 東京, 2019
- 2) 松原貴子: 慢性疼痛の評価. 評価項目. 牛田享宏, 福井聖, 川崎元敬編, 運動器

慢性痛ケースカンファレンス, メジカルビュー, 東京, 2020, 26-29

- 3) 松原貴子, 城由起子, 尾張慶子: 定量的評価. 田口敏彦, 飯田宏樹, 牛田享宏監, 疼痛医学, 「疼痛医学」教科書制作研究会, 山口, 2020, 208-215

(総説)

- 1) 松原貴子, 下和弘, 服部貴文: 定量的感覚検査. ペインクリニック 2019; 40 (9) : 1197-1202
- 2) 松原貴子: 慢性疼痛に対するリハビリテーション. 医学と薬学 2020; 77(1) : 39-46

2. 学会発表

- 1) 服部貴文, 坂野裕洋, 松原貴子: 膝関節の器質的変化が軽度な膝 OA 患者の慢性疼痛の病態解析 QST による中枢感作評価に基づく検討. 第 48 回日本慢性疼痛学会: 2019. 2. 16 (岐阜市) (日本慢性疼痛学会プログラム・抄録集 48 : 189, 2019)
- 2) 坂野裕洋, 松原貴子: 運動環境の違いが運動後の痛覚感受性や気分に与える影響 血中セロトニン濃度との関連性. 第 48 回日本慢性疼痛学会: 2019. 2. 16 (岐阜市) (日本慢性疼痛学会プログラム・抄録集 48 : 149, 2019)
- 3) 牧野七々美, 新浪瑞貴, 池村明里, 鈴木亨, 松原貴子: TENS による経皮的脊髄電流刺激が及ぼす鎮痛効果とその領域に関する検討. 第 33 回ニューロモデュレーション学会: 2019. 5. 11 (東京都千代田区) (ニューロモデュレーション学会プログラム・抄録集 33 : 34, 3-4, 2019)
- 4) 井上雅之, 服部貴文, 山口修平, 下和

- 弘, 牛田享宏, 松原貴子: 定量的感覚検査による慢性疼痛患者の中枢感作評価の有用性. 第 41 回日本疼痛学会: 2019. 7. 13 (名古屋市) (Pain Research 34(2): 154. 2019)
- 5) 服部貴文, 松原貴子: 変形性膝関節症に伴う慢性膝痛の中枢感作の定量的評価に関する検討. 第 41 回日本疼痛学会: 2019. 7. 13 (名古屋市) (Pain Research 34(2): 162. 2019)
- 6) 牧野七々美, 新浪瑞貴, 山口修平, 池村明里, 鈴木亨, 城由起子, 下和弘, 松原貴子: 経皮的神経電気刺激は刺激部位に関わらず広範に疼痛を抑制する. 第 41 回日本疼痛学会: 2019. 7. 12 (名古屋市) (Pain Research 34(2): 191. 2019)
- 7) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子: 変形性股関節症に伴う慢性股関節痛は痛みの時間的加重や身体機能と関連する. 日本ペインクリニック学会第 53 回大会: 2019. 7. 19 (熊本市) (日本ペインクリニック学会プログラム・抄録集 53: P2-33, 2019)
- 8) 小河翔, 下和弘, 松原貴子: 非侵害または侵害刺激による疼痛緩和システムにおける感覚神経線維の種別反応性に関する検討. 第 24 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会: 2019. 9. 21 (名古屋市) (Pain Rehabilitation 9(2): 84. 2019)
- 9) 加藤翔, 下和弘, 松原貴子: Conditioned pain modulation と時間的加重の相互性から中枢性疼痛調節機能を解析する. 第 24 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会: 2019. 9. 21 (名古屋市) (Pain Rehabilitation 9(2): 85. 2019)
- 10) 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子: Exercise-induced hypoalgesia をもたらす至適運動強度の検討. 第 24 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会: 2019. 9. 21 (名古屋市) (Pain Rehabilitation 9(2): 96. 2019)
- 11) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子: 変形性股関節症の慢性関節痛と機能障害における神経障害性要因の影響. 第 24 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会: 2019. 9. 21 (名古屋市) (Pain Rehabilitation 9(2): 97. 2019)
- 12) 常盤雄地, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子: 継続的な運動は慢性疼痛有訴者の主観的疼痛症状緩和に先行して疼痛調節機能を変化させる. 第 24 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会: 2019. 9. 22 (名古屋市) (Pain Rehabilitation 9(2): 99. 2019)
- 13) 常盤雄地, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子: Chronic exercise は慢性頰肩痛有訴者の主観的疼痛症状と中枢性疼痛調節機能のどちらを先に改善させるのか?. 第 12 回日本運動器疼痛学会: 2019. 11. 30 (東京都港区) (Journal of Musculoskeletal Pain Research 11(4): S48. 2019)
- 14) 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子: 運動強度別の EIH 応答性の違いー最大効果をもたらす至適運動強度は?ー. 第 12 回日本運動器疼痛学会: 2019. 11. 30 (東京都港区) (Journal of Musculoskeletal Pain Research 11(4): S48. 2019)
- 15) 小河翔, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 加藤翔, 下和弘, 松原貴子: Gate control 理論

- または DNIC 現象における末梢求心性神経の線維種別応答性. 第 12 回日本運動器疼痛学会 : 2019. 11. 30 (東京都港区) (Journal of Musculoskeletal Pain Research 11(4) : S53. 2019)
- 16) 加藤翔, 小河翔, 下和弘, 松原貴子 : QST による中枢性疼痛伝達・調節機能のメカニズム解析の試み-Conditioned pain modulation と時間的加重の相互性-. 第 12 回日本運動器疼痛学会 : 2019. 11. 30 (東京都港区) (Journal of Musculoskeletal Pain Research 11(4) : S55. 2019)
- 17) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子 : 変形性膝関節症に伴う慢性膝関節痛の QST 解析. 第 12 回日本運動器疼痛学会 : 2019. 11. 30 (東京都港区) (Journal of Musculoskeletal Pain Research 11(4) : S56. 2019)
- 18) 牧野七々美, 山口修平, 服部貴文, 新浪瑞貴, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子 : TENS の広範性鎮痛効果に関する検証. 第 12 回日本運動器疼痛学会 : 2019. 12. 01 (東京都港区) (Journal of Musculoskeletal Pain Research 11(4) : S79. 2019)
- 19) 池村明里, 海部祐史, 三木大輔, 中谷亮誠, 下和弘, 松原貴子 : 人工股・膝関節置換術後の QOL 低下に影響を及ぼす疼痛関連因子の検討. 第 12 回日本運動器疼痛学会 : 2019. 12. 01 (東京都港区) (Journal of Musculoskeletal Pain Research 11(4) : S87. 2019)
- 20) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子 : 変形性関節症の運動時痛と中枢感作の関係性-運動時痛の時間的加重による評価の試み-. 第 12 回日本運動器疼痛学会 : 2019. 11. 30 (東京都港区) (Journal of Musculoskeletal Pain Research 11(4) : S109. 2019)
- 21) 常盤雄地, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子 : Chronic exercise による慢性疼痛と気分の改善効果-効果が現れるのに必要な運動継続期間は?- . 第 49 回日本慢性疼痛学会 : 2020. 02. 29 (東京都千代田区) (日本慢性疼痛学会プログラム・抄録集 49 : 167, 2020)
- 22) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子 : 変形性股・膝関節症の疼痛症状には関節変形よりも中枢感作が関連する. 第 49 回日本慢性疼痛学会 : 2020. 02. 29 (東京都千代田区) (日本慢性疼痛学会プログラム・抄録集 49 : 184, 2020)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
 - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。