

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

ヒト iPS 由来神経前駆細胞の腫瘍形成能のメカニズムと
その制御による安全性確保の検討

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 雅也
平成 26 (2014) 年 4 月

目 次

I．総括研究報告

ヒトiPS由来神経前駆細胞の腫瘍形成能のメカニズムとその制御による 安全性確保の検討	-----	1
---	-------	---

中村 雅也

II．分担研究報告

1．ヒトiPS細胞由来神経幹細胞の造腫瘍性評価系の確立とそのメカニズム の解析	-----	14
--	-------	----

岩波 明生

2．ヒトiPS細胞から神経前駆細胞への誘導法の検討	-----	20
---------------------------	-------	----

神山 淳

III．研究成果の刊行に関する一覧表	-----	25
--------------------	-------	----

IV．研究成果の刊行物・別刷	-----	29
----------------	-------	----

I. 総括研究報告書

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 慶應義塾大学整形外科 教授

【研究要旨】

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ために、平成 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 4989 名から有効回答（回収率 81.5%）があった。来年度は 23 年度と 25 年度のデータを連結し、2 年間の追跡研究データを構築する。このデータを用いて、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予定である。

脊髄障害性疼痛の病態および発生メカニズムを解明するために、手術を行った脊髄髄内腫瘍術後患者（105 例）にアンケート調査、温冷刺激装置・電気刺激装置を用いた定量的評価と functional MRI (fMRI)を用いた脳内賦活の評価を行った。脊髄障害性疼痛患者の fMRI から、脳内の疼痛関連領域（Pain Matrix）を中心として、健常部位の刺激やコントロールで撮影した非疼痛患者にはない過剰な賦活が起こっていることを確認した。

四肢骨折後の複合性局所疼痛症候群（CRPS）の発症に寄与する医学的因子を解明するために、2007～2010 年に国内 952 の救急病院を退院した 319 万人分の DPC データベースから四肢骨折の観血的整復固定術（ORIF）を受けた入院患者を抽出し、そのうち CRPS と診断された患者を同定し、多変量ロジスティック回帰解析で分析した。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 の発症に虚血再灌流傷害が関連する可能性が考えられた。

乳癌術後症候群の発生機序は不明である。本研究では乳房部分切除患者を対象とし、術前心理的ストレスと術後遷延痛の関連性を調査した。術前の不安抑うつ尺度と術後 3 か月の簡易型マクギル疼痛質問票の各項目に正の相関を認めた。また術前のストレスが強い術後痛を引き起こす機序として、視床下部-下垂体-副腎系の機能異常により分泌が増加するグルココルチコイドが中枢でミクログリアを活性化し遷延痛を引き起こすことが示唆された。

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 functional MRI (fMRI) による神経障害性疼痛の新たな評価法の構築を試みた。マウス神経障害性モデルの fMRI による評価で、後帯状回と視床の賦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

平成 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 2 年間の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を目的としている。計画の 1 年目である 25 年度には郵送調査を実施する。2 年目であり最終年度となる 26 年度には、平成 23 年度と 25 年度データの連結を行い、最終目的に沿った縦断解析を実施する予定である。

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を解明することを目的とした。

3) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

複合性局所疼痛症候群 (CRPS) 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 が障害されるが、その病態は解明されていない。CRPS の発症率は非常に少ないため日本版診断群分類 (DPC) データベースを用いて四肢骨折後の 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。

4) 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

術後遷延痛は、術後 2 か月以上持続する痛みと定義され、手術による神経損傷や炎症が大きな要因と考えられている。しかし、明らかな神経損傷を伴わない小手術でも生じ、術前の心理的要因が危険因子の一つであることが示唆されている。一方、動物モデルでは、精神的ストレスがグルココルチコイドの分泌を促し、中枢神経系でのミクリグリア細胞の活性化を介して疼痛を増強することが示されている。腋窩郭清を伴わない乳房部分切除患者の術前不安抑うつおよびストレスホルモンと、術後遷延痛の関連について前向きに調査した。

5) 神経障害性疼痛の新たな評価法の確立

マウス 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に対する fMRI による評価を行い、慢性疼痛の新たな

な評価法を構築することである。

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。

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

平成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。

筋骨格系の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、施療場所、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)、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。

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

当院で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た。2014年3月現在、15例での測定を終えており、腫瘍の内訳は上衣腫7例、血管系腫瘍7例、血管芽細胞腫2例、海綿状血管腫5例、その他1例(脊髄係留症候群)であった。対象患者のVASの平均値は6.4/10であり、2名の非疼痛患者もコントロールとして測定を行った。対象患者に対して、アンケート調査(painDETECT, SF-36, NPSI, マクギル疼痛スコア)、温度刺激による評価(Pathway 使用)、電気刺激による評価(PNS7000 使用)、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。

3) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

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。

4) 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

乳癌部分切除予定患者60例を対象として、術前、術後1,3,6,12カ月の不安、抑うつに関するアンケート調査(Hospital Anxiety Depression Scale, HADS)の実施、術前ストレスマーカーとして、尿中コルチゾール測定、術後1,3,6,12カ月の疼痛評価(簡易型マクギル疼痛質問票使用)を行い、術前ストレスと、術後遷延痛の発生との関連を検討する。

5) 神経障害性疼痛の新たな評価法の確立

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。

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 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。

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 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 を撮像し、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。

倫理面への配慮

1) 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、慶応義塾医学部倫理審査委員会の承認を得ている。2) 調査内容は慶応義塾大学病院倫理委員会の承認を得ている。3) 調査内容は東京大学医学部附属病院倫理委員

会の承認を得ている。4) 慶応義塾医学部倫理委員会の承認を得ており、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。

C. 研究結果

1) 筋骨格系慢性疼痛の疫学調査

6119名のうち4989名から有効回答があった。回収率81.5%であった。回答者4989名のうち、慢性疼痛の基準を満たすものは、939名18.8%であった。Katzの基本ADLについては、部分介助以上の者(割合)は、入浴29名(0.5%)、身支度36名(0.7%)、トイレの使用9名(0.2%)、移動11名(0.2%)、排泄30名(0.6%)、食事12名(0.2%)などであった。instrumental ADL(Lawton スコア)については、表1～表8の通りであった。また、この2年間に要介護、ないし要支援の認定を受けたものは111名(2.2%)であった。来年度は23年度と25年度のデータを連結し、2年間の追跡研究データを構築する。このデータを用いて、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予定である。

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

painDETECTによるアンケート調査では侵害受容性疼痛(score 0-12)3名、境界域(score 12-18)8名、神経障害性疼痛(score 19-38)

4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9例、below the levelの疼痛を自覚している症例が4例、疼痛を自覚していない症例が2例であった。

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12例と大多数であり、温冷覚の感覚過敏を呈した症例は2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。

PNS7000ではA、A、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 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 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。

患者の疼痛部位にPathwayの温度刺激(38)を用いてfMRIを撮影した結果、At the levelの疼痛を伴う患者のうち9例中7例で、脳内の疼痛領域(pain matrix)において過剰な反応が起こっていることを確認した(図1)。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2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4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が3例、健常部でも同様の賦活を認めたものが1例であった。

3) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

ORIF後入院中にCRPSと診断されたのは39人(0.021%)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; $p = 0.82$)。

4) 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

前向き調査予定患者60例のうち、40例がすでにエントリーされ追跡調査中である。術前のHADSと術後1,3,6か月の簡易型マクギル疼痛質問票の各項目(Pain Rating Index、Present Pain Intensity、Visual Analog Scale)に正の相関を認めた。術前の尿中コルチゾール値と術後遷延痛の関連性は現在のところ認めていない。

5) 神経障害性疼痛の新たな評価法の確立

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。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, $A\delta$, $A\beta$ 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($A\beta$ 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($A\delta$ 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。損傷前ではいずれの群も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。

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：神経因性疼痛モデルマウスに対する2000Hzの後肢への刺激では、対側の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。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。

□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。

D. 考察

1) 筋骨格系慢性疼痛の疫学調査

平成23年度の調査協力者に再度郵送調査を実施し、81.5%の者から有効回答を得た。来年度は23年度と25年度のデータを連結し、2年間の追跡研究データを構築する。このデータを用いて、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予定である。

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 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 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少ないため、確証には至らないものの検査症例を増やし、集団解析を行うことでより厳密に脊髄障害性疼痛のメカニズムを知る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が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) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

超急性期にCRPSを発症した患者の特徴として、性差が骨折後超急性期CRPSの発症には関連がないことが明らかになった (OR, 1.21; $p=0.613$)。CRPSの発症は一般に女性に多いとされているが、中年以降の女性では男性よりも骨粗鬆症による骨折を圧倒的に生じやすく骨折患者の母数が多いため女性のCRPS患者が目立つのかもしれない。あるいは、CRPSの女性患者では、骨折以外の発症因子の存在が考えられる。

一般人口におけるCRPSの発症率は、0.026% (オランダ)、0.006% (アメリカ)と推定される。受傷6週間以内の四肢骨折後のCRPS発症率は、Bruehl診断基準で約5%との報告もある。我々のデータでは発症率0.021%と著しく低く、これは厚労省CRPS判定指標が厳格な基準であることと、今回の対象は入院患者に限定され観察期間 (上肢骨折:8日、

下肢骨折:31日) が短いことが、CRPS発症率の過小評価につながっている可能性が考えられる。

骨折や脱臼など四肢外傷後の神経損傷の発生率は1-2%とされ、多くは入院後4日以内に末梢神経損傷と診断される。今回の観察期間は平均8日間であり、骨折に伴う末梢神経損傷の大半を抽出できたと考えられる。

今回、麻酔時間とCRPSの発症率に関連性が見られた。圧挫傷のような重症の骨折では神経損傷を来す確率が高い。従って、長時間の麻酔を要することは、より重症な骨折であり、より高率に神経損傷を来していることが示唆される。ただし、CRPSと骨折部位との関連性では、重症度が高い高エネルギー外傷によると考えられる上下肢の多発骨折よりも、四肢遠位端での骨折でCRPS発症率が高かった。上腕および大腿骨折に伴う神経損傷の発症率は、尺骨および脛骨骨折と同様であることも示されている。以上より、少なくとも重症の外傷が神経損傷の発症率増加につながっているとは考えにくく、CRPSの発症を神経損傷と直接関連付けることは難しい。

ORIFにおける麻酔方法として、全身麻酔に区域麻酔を併用することで、受傷部位から中枢神経系への求心性の侵害シグナルをブロックすることで、全身麻酔単独よりもCRPSの発症を抑制できるかを検証するために、区域麻酔併用とCRPSとの関連性に注目した。結果としては、区域麻酔を用いた周術期の疼痛管理はCRPSの発症には寄与しな

かったが、麻酔時間が長い症例では CRPS 発症率が高いことが明らかとなった。

本邦では、四肢遠位端骨折に対する ORIF でのタニケット使用は標準術式である。長い麻酔時間からは、長い手術時間とともに、タニケットを用いた駆血時間が長かったことが示唆される。タニケットによる虚血と末梢神経の圧迫は、脊髄の侵害受容ニューロンにおける自発的な過剰興奮だけでなく、タニケット近位への侵害受容野の拡大をもたらし中枢性感作を引き起こす。これにより、受傷した四肢では CRPS に見られるような痛覚過敏やアロディニアが広範囲に出現する。仮に区域麻酔が CRPS を予防できたとする、創部や骨折、虚血組織からの持続的な侵害入力や、タニケット駆血による神経圧迫によって引き起こされた一次ニューロンからの神経障害性入力を抑制し脊髄侵害受容ニューロンの中枢性感作を予防したと考えられ、CRPS の発症と脊髄中枢性感作を関連付けられた。しかし今回、CRPS の発生と区域麻酔との関連性が見られなかったため、この機序はやや否定的である。CRPS の高い発症率と長い麻酔時間との関連性を説明する仮説として、虚血-再灌流傷害との関連が考えられる。四肢阻血後の再灌流によって痛覚過敏やアロディニアだけでなく、CRPS の特徴的な症状である発赤や浮腫が生じることが示されている。我々の結果は、CRPS の発症機序として、虚血-再灌流傷害とそれに関連した深部組織内の微小血管病変による炎症の

遷延化を支持できる可能性がある。今後、超急性期 CRPS と虚血-再灌流障害との関連性を明らかにすることで、CRPS の予防と治療の発展が期待できる。

4)術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

術前不安抑うつ状態は、乳房部分切除後の遷延痛の予測因子となりうるが、尿中コルチゾール値には反映されにくく、ストレスホルモンの測定方法・時期には再検討が必要である。今後は、術前の不安・抑うつを反映するバイオマーカーとして、デキサメタゾン抑制テストなどを行う予定である。

5)神経障害性疼痛の新たな評価法の確立

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。本研究により fMRI を用いた神経障害性疼痛の客観的評価のみならず、治療効果も判定できる可能性がある。さらに、今回使用した抗 IL-6 受容体抗体は損傷直後だけでなく神経障害性疼痛の出現後に遅延して投与しても、痛みを軽減できる可能性が明らかになった。抗 IL-6 受容体抗体は既に臨床で使用されている薬剤であり、今後は神経障害性疼痛への効能も期待される。

E. 結論

1) 筋骨格系慢性疼痛の疫学調査：平成23年度調査協力者に再度郵送調査を実施し4989名の有効回答を得た。

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痛みと一次ニューロンのダメージの違いから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の異常賦活が起き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きていることが推測された。

3) 慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施：多発骨折は重度外傷が示唆され神経損傷の可能性も考えられるが、CRPSの発症には寄与しなかった。区域麻酔を用いた周術期の疼痛管理はCRPSの発症に寄与しなかった。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の発症に虚血再灌流傷害が関連する可能性が考えられた。

4) 術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究：術前不安は、乳房術後遷延痛の危険因子となりうる。

5) 神経障害性疼痛の新たな評価法の確立：fMRI は神経障害性疼痛の客観的評価法となりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

1) 3) 4) 5) なし

2) fMRI 施行時に熱刺激を行うが、四肢の熱傷を含めた有害事象はみられていない。

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: 339-350, 2014.
2. 中村雅也, 戸山芳昭：【整形外科関連疾患での慢性の痛み】基礎/臨床研究 臨床研究 運動器慢性疼痛の疫学調査 .ペインクリニック 34:S62-66, 2013
3. 住谷昌彦, 山内英子, 中村雅也, 山田芳嗣：【疼痛治療の最近の進歩と骨・関節疾患】抗けいれん薬、抗うつ薬 . THE BONE 27: 39-43, 2013
4. 中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 戸山芳昭：【疼痛治療の最近の進歩と骨・関節疾患】運動器慢性疼痛の実態 . THE BONE 27: 27-31, 2013
5. 中村雅也：整形外科領域におけるニューロイメージングの進歩 . Practice of Pain Management 4: 59-66, 2013
6. 中村雅也, 戸山芳昭：【新・痛みのマネジメント –包括的な疼痛治療を鎮痛薬の選択基準を考える-】運動器慢性疼痛の疫学 Progress in Medicine 33:

13-15, 2013

7. Sumitani M, Kogure T, Nakamura M, Shibata M, Yozu A, Otake Y, Yamada Y. Classification of the pain nature of CRPS type 1, based on patient complaints, into neuropathic pain and nociceptive/inflammatory pain, using the McGill Pain Questionnaire. J Anesth Clin Res 4: 1000346, 2013
8. 住谷昌彦, 中村雅也, 山田芳嗣. 慢性腰痛の成因としての神経炎症とアディポカイン. ペインクリニック 34: 77-84, 2013
9. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushima K, Matsuda S, Yamada Y. Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. Rheumatology 2014 (in press)
10. 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 (in press)

(2) 学会発表

1. 中村雅也: 運動器慢性疼痛の実態とその問題点 -治療の実際と今後の展望-. 第3回 群馬県運動器慢性疼痛研究会 (2013, 6, 群馬)
2. 中村雅也: 運動器慢性疼痛の実態と治療 -基礎と臨床-. 横浜Orthopedist conference (2013, 6, 神奈川)
3. 中村雅也: 運動器慢性疼痛の実態と治療の問題点. セレコキシブ学術講演会~慢性疼痛治療を考える~ (2013, 9, 東京)
4. 中村雅也: 運動器慢性疼痛の実態と治療 基礎と臨床 . 第3回運動器疼痛フォーラム (2013, 9, 石川)
5. 中村雅也: 運動器慢性疼痛の実態とその問題点. 第8回浦和医師会外科整形外科整形外科医会学術講演会 (2013, 10, 埼玉)
6. 中村雅也: 運動器慢性疼痛の実態とその問題点. 慢性疼痛ペインフォーラム (2013, 11, 千葉)
7. 中村雅也: 運動器慢性疼痛の実態とその問題点. ノイロトロピン錠発売25周年記念学術講演会 (2014, 3, 京都)
8. 西脇祐司. 筋骨格系の慢性疼痛に関する全国調査(第二報) 第72回日本公衆衛生学会. 三重. 2013 10月25日
9. 浜田翠, 住谷昌彦, 内田寛治, 康永秀生, 堀口裕正, 山田芳嗣. 四肢骨折後の超急性期複合性局所疼痛症候群の発症に関与する因子. 第60回日本麻酔科

学会年次集会. 札幌, 2013.6

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策 研究事業）
分担研究報告書

筋骨格系慢性疼痛の疫学調査

研究分担者 中村 雅也 慶應義塾大学整形外科 准教授
西脇 祐司 東邦大学医学部衛生学 教授

【研究要旨】

背景: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低下や要介護と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。

目的:本研究では、平成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2年間の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を目的としている。計画の1年目である25年度には郵送調査を実施する。2年目であり最終年度となる26年度には、平成23年度と25年度データの連結を行い、最終目的に沿った縦断解析を実施する予定である。

対象と方法:平成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。

結果:6119名のうち4989名から有効回答があった。回収率81.5%であった。

考察:平成23年度の調査協力者に再度郵送調査を実施し、81.5%の者から有効回答を得た。来年度は23年度と25年度のデータを連結し、2年間の追跡研究データを構築する。このデータを用いて、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予定である。

A. 研究目的

A-1 研究の背景

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、既に痛みが 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。

A-2 研究の必要性

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 低下や要介護と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。

A-3 研究の目的

本研究では、平成 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 2 年間の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を目的としている。

計画の 1 年目である 25 年度には郵送調査を実施する。2 年目であり最終年度となる 26 年度には、平成 23 年度と 25 年度データの連結を行い、最終目的に沿った縦断解析を実施する予定である。

B. 研究方法

B-1 調査研究計画

平成 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。

筋骨格系の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)、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。

B-2 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、慶応義塾医学部倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

C-1 回収率

6119 名のうち 4989 名から有効回答があった。回収率 81.5%であった。

C-2 慢性疼痛者の割合について

回答者 4989 名のうち、慢性疼痛の基準を満たすものは、939 名 18.8%であった。

C-3 ADL 低下、要介護認定についての基本情報

Katz の基本 ADL については、部分介助以上の者(割合)は、入浴 29 名(0.5%)、身支度 36 名(0.7%)、トイレの使用 9 名(0.2%)、移動 11 名(0.2%)、排泄 30 名(0.6%)、食事 12 名(0.2%)などであった。instrumental ADL (Lawton スコア)については、表 1～表 8 の通りであった。また、この 2 年間に要介護、ないし要支援の認定を受けたものは 111 名(2.2%)であった。

D. 考察

平成 23 年度の調査協力者に再度郵送調査を実施し、81.5%の者から有効回答を得た。来年度は 23 年度と 25 年度のデータを連結し、2 年間の追跡研究データを構築する。このデータを用いて、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予定である。

E. 結論

平成 23 年度調査協力者に再度郵送調査を実施し 4989 名の有効回答を得た。

F. 健康危険情報

総合報告書に記載

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 19:339-350, 2014
2. 中村雅也, 戸山芳昭:【整形外科関連疾患での慢性の痛み】基礎/臨床研究 臨床研究 運動器慢性疼痛の疫学調査. ペインクリニック 34:S62-S66, 2013
3. 堀桂子, 中村雅也, 岡野栄之: 他領域からのトピックス 脊髄損傷に対する再生医療. 日本耳鼻咽喉科会誌 116:53-59, 2013
4. 住谷昌彦, 山内英子, 中村雅也, 山田芳嗣:【疼痛治療の最近の進歩と骨・関節疾患】抗けいれん薬、抗うつ薬. THE BONE 27:39-43, 201
5. 中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 戸山

芳昭:【疼痛治療の最近の進歩と骨・関節疾患】運動器慢性疼痛の実態. THE BONE 27:27-31, 2013

6. 中村雅也: 整形外科領域におけるニューロイメージングの進歩. Practice of Pain Management 4:59-66, 2013
7. 中村雅也, 戸山芳昭:【新・痛みのマネジメント –包括的な疼痛治療を鎮痛薬の選択 基準を考える-】運動器慢性疼痛の疫学. Progress in Medicine 33:13-15, 2013
8. 住谷昌彦, 中村雅也, 山田芳嗣:【腰痛の診断と治療に関連した最近の話題】慢性腰痛の成因としての神経炎症とアディポカイン. ペインクリニック 34:77-84, 2013
9. 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 (in press)
10. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushima K, Matsuda S, Yamada Y. Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. Rheumatology 2014 (in press)

(2) 学会発表

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 中村雅也：運動器慢性疼痛の実態とその問題点 -治療の実際と今後の展望- 第3回 群馬県運動器慢性疼痛研究会 (2013, 6, 群馬) 2. 中村雅也：運動器慢性疼痛の実態と治療 -基礎と臨床- 横浜Orthopedist conference (2013, 6, 神奈川) 3. 中村雅也：運動器慢性疼痛の実態と治療の問題点. セレコキシブ学術講演会～慢性疼痛治療を考える～ (2013, 9, 東京) 4. 中村雅也：運動器慢性疼痛の実態と治療 基礎と臨床 . 第3回運動器疼痛フォーラム (2013, 9, 石川) 5. 中村雅也：運動器慢性疼痛の実態とその問題点. 第8回浦和医師会外科整形外科整形外科医会学術講演会 (2013, 10, 埼玉) 6. 中村雅也：運動器慢性疼痛の実態とその問題点. 慢性疼痛ペインフォーラム (2013, 11, 千葉) 7. 中村雅也：運動器慢性疼痛の実態とその問題点. ノイロトロピン錠発売25周年記念学術講演会 (2014, 3, 京都) 8. 西脇祐司. 筋骨格系の慢性疼痛に関する全国調査(第二報) 第72回日本公衆衛生学会 . 三重 . 2013 10月25日 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 特許取得
なし 2. 実用新案登録
なし 3. その他
なし |
|---|---|

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

表1 日常生活での能力 (1) 電話使用能力

	全 体	自分から電話をかける	2、3のよく知っている番号をかける	電話に出るが自分からかけない	全く電話を使用しない	無回答
全 体	4,989	4,719	166	79	10	15
	100.0	94.6	3.3	1.6	0.2	0.3

表2 日常生活での能力 (2) 買い物

	全 体	全ての買い物は自分で行う	少額の買い物は自分で行える	買い物に行くときは付き添いが必要	全く買い物はできない	無回答
全 体	4,989	4,709	222	31	16	11
	100.0	94.4	4.4	0.6	0.3	0.2

表3 日常生活での能力 (3) 食事の準備

	全 体	食事を自分で計画し準備し給仕する	材料が供与されれば食事を準備する	準備された食事を温めて給仕する	食事の準備と給仕をしてもらう	無回答
全 体	4,989	4,338	343	189	72	47
	100.0	87.0	6.9	3.8	1.4	0.9

表4 日常生活での能力 (4) 家事

	全 体	家事を一人でこなす	皿洗いやベッドの支度などはできる	簡単な日常的仕事はできる	全ての家事に手助けを必要とする	全ての家事にかかわらない	無回答
全 体	4,989	4,283	485	66	14	96	45
	100.0	85.8	9.7	1.3	0.3	1.9	0.9

表5 日常生活での能力 (5) 洗濯

	全 体	自分の洗濯は完全に行う	ゆすぎなど簡単な洗濯をする	全て他人にしてもらおう	無回答
全 体	4,989	4,507	214	185	83
	100.0	90.3	4.3	3.7	1.7

表6 日常生活での能力 (6) 移送の形式

	全 体	自分で公的機関を利用して旅行	タクシーを利用して旅行	付き添いがいれば輸送機関で旅行	付き添いがいれば車で旅行	まったく旅行しない	無回答
全 体	4,989	4,598	17	115	77	146	36
	100.0	92.2	0.3	2.3	1.5	2.9	0.7

表7 日常生活での能力 (7) 自分の服薬管理

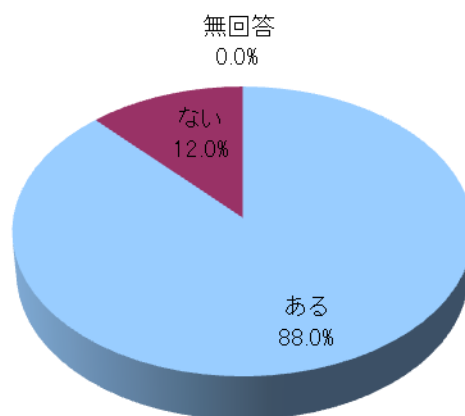
	全 体	正しいときに正しい量の薬が飲める	薬が分けて準備されていれば飲める	自分の薬を管理できない	無回答
全 体	4,989	4,900	45	16	28
	100.0	98.2	0.9	0.3	0.6

表8 日常生活での能力 (8) 財産取扱い能力

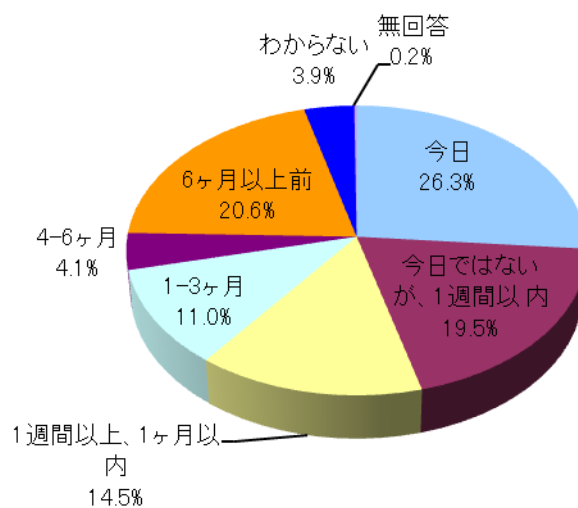
	全 体	経済的問題を自分で管理	日々の小銭は管理	金銭の取り扱いができない	無回答
全 体	4,989	4,743	204	16	26
	100.0	95.1	4.1	0.3	0.5

参考資料

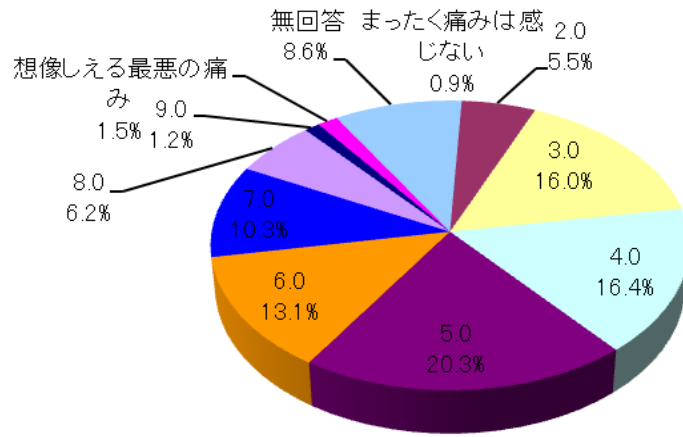
1. 首・肩・腰など痛みの経験の有無



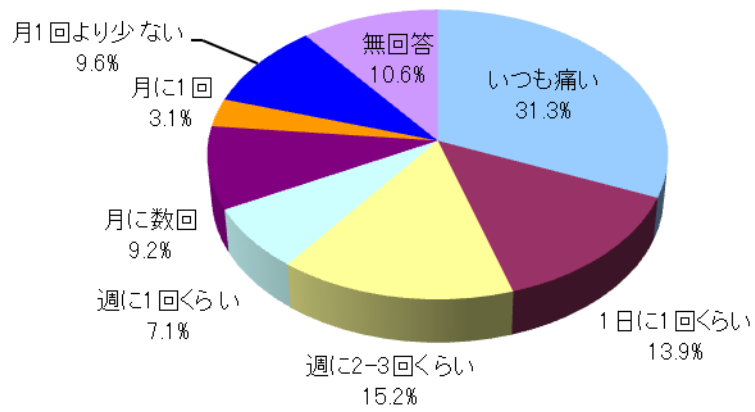
2. 一番最近、その痛みを経験した時期



問3 その痛みの強さ



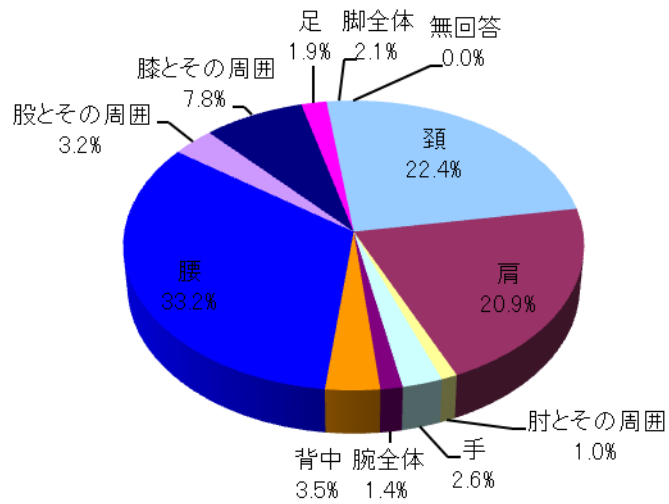
問4 その痛みの頻度



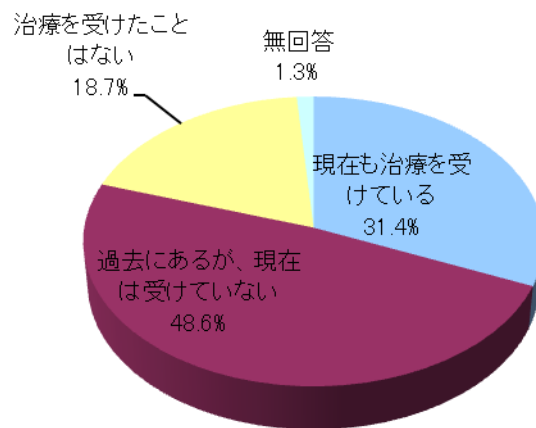
問 6_1 痛みの部位

		頸	肩	肘とその周囲	手	腕全体	背中	腰	股とその周囲	膝とその周囲	足	脚全体	無回答
	●凡例												
全体	(n=926)	52.8		59.0	8.3	12.3	6.5	22.9		64.7	11.6	27.0	12.2
男	(n=344)	45.9		51.2	9.3	11.0	6.1	18.9		67.4	9.6	24.1	11.5
女	(n=582)	56.9		63.6	7.7	13.1	6.7	25.3		63.1	12.7	28.7	12.4
18-19	(n=0)												
20-29	(n=49)	69.4		71.4	4.1	8.2	6.1	30.6		59.2	4.1	12.2	12.2
30-39	(n=123)	71.5		70.7	4.1	7.3	4.9	35.8		73.2	11.4	13.8	6.4
40-49	(n=218)	67.9		64.7	10.1	9.6	4.1	28.4		67.0	6.4	15.6	9.6
50-59	(n=190)	52.1		57.9	11.6	15.8	9.5	21.6		57.9	13.7	24.7	8.9
60-69	(n=171)	36.8		54.4	9.4	14.6	7.0	15.2		58.5	11.1	35.7	18.1
70-79	(n=147)	34.7		50.3	5.4	15.6	8.2	13.6		71.4	19.0	50.3	15.0
80-89	(n=28)	21.4	21.4	7.1	7.1	0	14.3		67.9	14.3	39.3	28.6	21.4
農林漁業	(n=12)	41.7		66.7	0	0	0	25.0		50.0	8.3	50.0	8.3
自営・商工業	(n=93)	52.7		55.9	12.9	15.1	6.5	20.4		62.4	16.1	34.4	11.8
専門職	(n=22)	59.1		59.1	9.1	18.2	4.5	22.7		54.5	0.0	27.3	4.5
管理職	(n=39)	51.3		56.4	5.1	7.7	5.1	30.8		53.8	10.3	10.3	7.7
事務・技術職	(n=147)	70.1		64.6	5.4	8.2	5.4	26.5		63.3	5.4	12.9	8.2
労務・技能職	(n=99)	55.6		62.6	9.1	13.1	9.1	24.2		72.7	7.1	19.2	11.1
パート・アルバイト	(n=193)	60.1		63.2	10.9	14.5	7.3	24.9		67.9	11.9	24.9	9.8
主婦専業	(n=182)	44.0		58.2	6.0	10.4	7.7	24.2		63.2	14.8	35.7	14.8
学生	(n=1)	100.0						100.0		0.0		100.0	
無職	(n=136)	33.8		47.8	8.8	14.7	4.4	12.5		64.7	16.2	37.5	20.6
北海道	(n=37)	56.8		59.5	5.4	21.6	5.4	32.4		75.7	18.9	37.8	8.1
東北	(n=51)	52.9		52.9	7.8	21.6	7.8	27.5		58.8	19.6	21.6	19.6
関東・甲信越	(n=394)	50.0		56.6	7.6	10.7	6.9	24.1		63.2	10.4	25.6	14.7
中部	(n=112)	50.0		54.5	7.1	9.8	8.0	11.6		62.5	15.2	31.3	13.4
北陸	(n=10)	50.0		60.0	0.0	20.0	0.0		50.0	10.0	20.0	30.0	10.0
近畿	(n=153)	62.1		66.7	11.8	11.1	7.8	24.8		65.4	9.8	23.5	6.5
中国	(n=57)	43.9		68.4	5.3	8.8	6.1	14.0		64.9	7.0	35.1	5.3
四国	(n=28)	60.7		71.4	7.1	14.3	7.1	32.1		67.9	7.1	25.0	7.1
九州	(n=84)	54.8		54.8	11.9	16.7	3.6	27.4		72.6	11.9	28.6	10.7
19大都市	(n=306)	52.0		54.9	8.2	9.2	7.8	25.2		66.7	10.8	27.8	12.4
人口15万以上市	(n=304)	52.3		62.5	8.9	15.1	4.9	21.7		59.5	10.9	23.0	11.2
人口15万未満市	(n=240)	55.0		60.4	7.9	12.1	6.3	23.3		69.2	13.3	29.6	12.1
郡部	(n=76)	51.3		56.6	7.9	14.5	7.9	17.1		63.2	11.8	31.6	15.8
疼痛あり	(n=926)	52.8		59.0	8.3	12.3	6.5	22.9		64.7	11.6	27.0	12.2
疼痛なし	(n=0)												
疼痛あり→あり	(n=286)	62.2		63.3	10.5	12.2	7.3	30.4		71.7	15.0	26.2	14.3
疼痛あり→ありなし	(n=0)												
疼痛あり→なし	(n=180)	52.2		60.0	6.7	12.2	6.7	21.7		68.3	12.2	30.6	13.3
疼痛あり→なしなし	(n=0)												
疼痛なし→あり	(n=152)	55.3		55.9	8.6	15.8	5.9	17.1		64.5	9.2	25.7	9.9
疼痛なし→ありなし	(n=0)												
疼痛なし→なし	(n=308)	43.2		55.8	7.1	10.7	5.8	19.5		56.2	9.1	26.3	10.7
疼痛なし→なしなし	(n=0)												

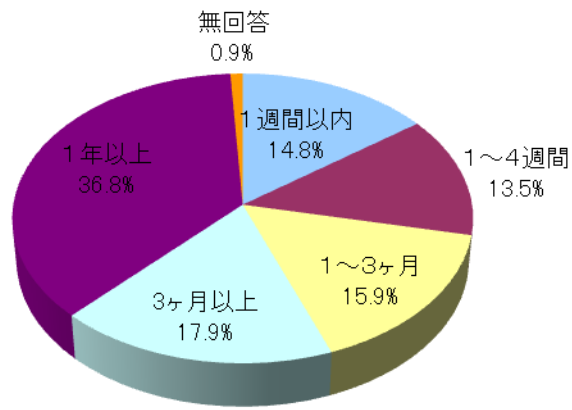
問 6.2 最も痛みの持続期間の長い部位



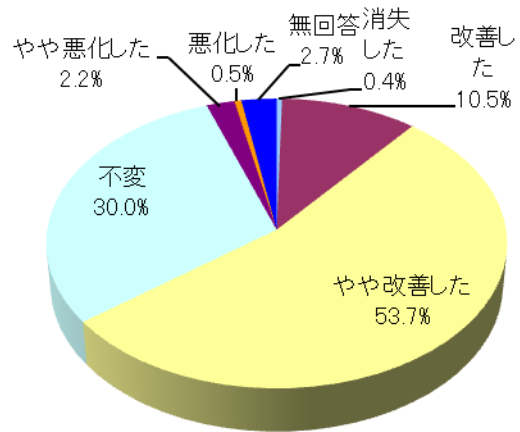
問 7 治療の有無



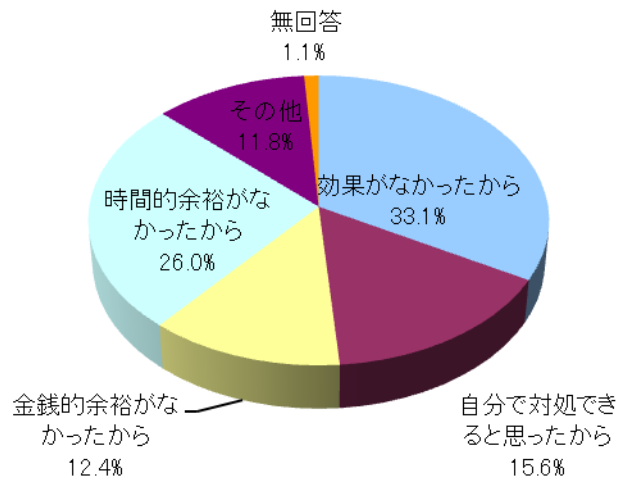
問 8_1 治療を受けた期間



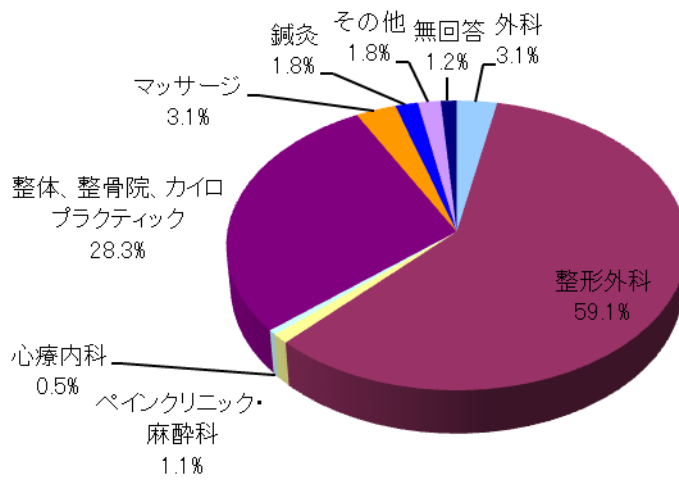
問 8_3 その痛みは治療によってどうなったか



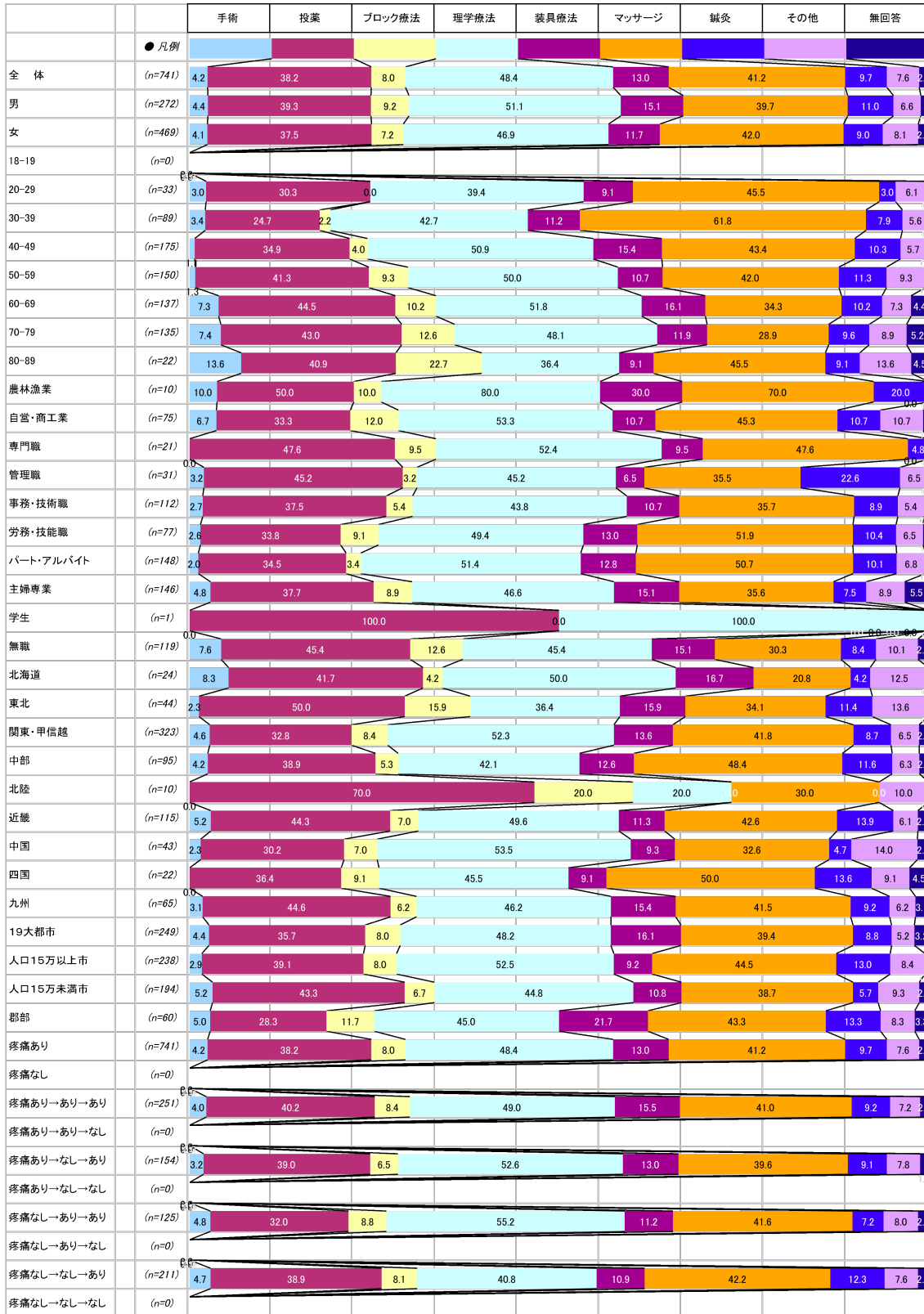
問9 過去に受けた治療を現在は受けていない理由



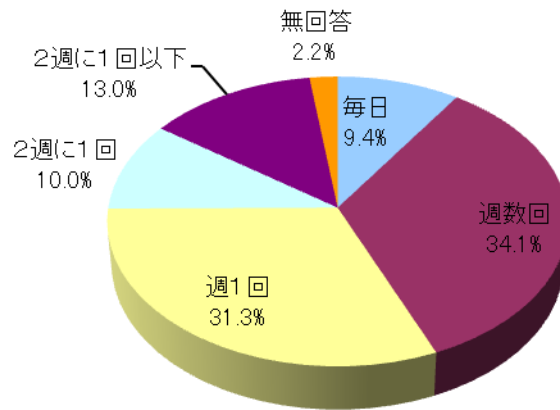
問10_1 最初に治療をうけた機関



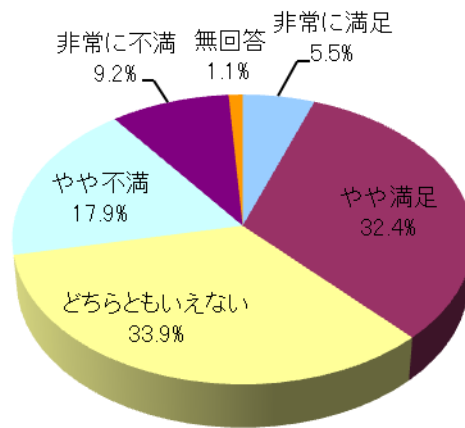
問 10_2 その痛みに対して受けている治療



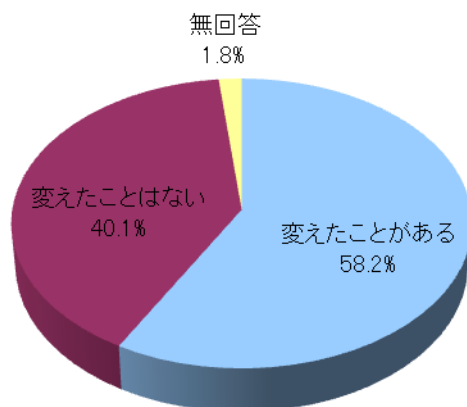
問 10_3 最初の治療機関で受けた治療の頻度



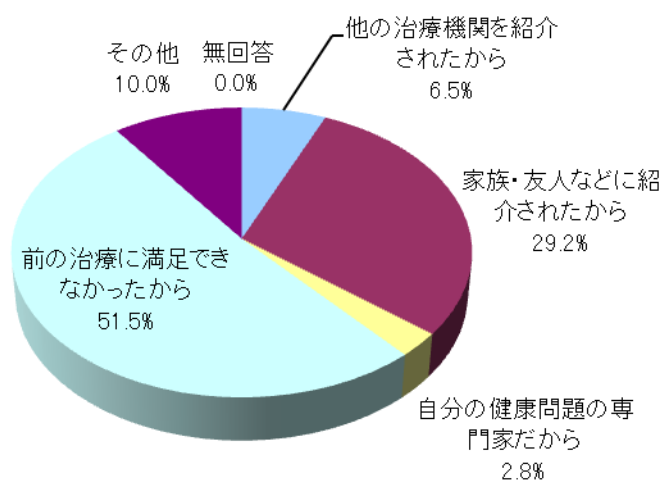
問 10_4 最初の治療機関への満足度



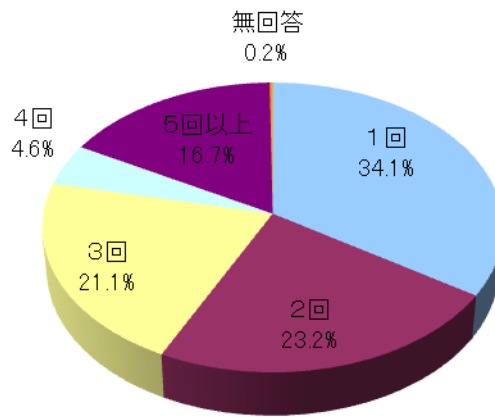
問 11 治療機関の変更有無



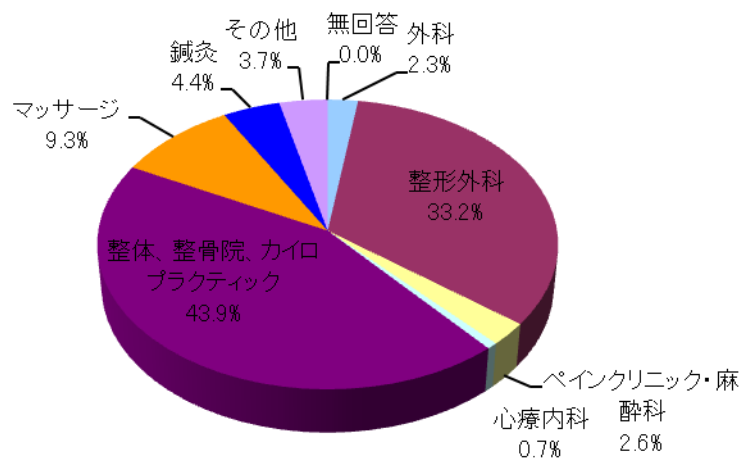
問 12_1 治療機関の変更理由



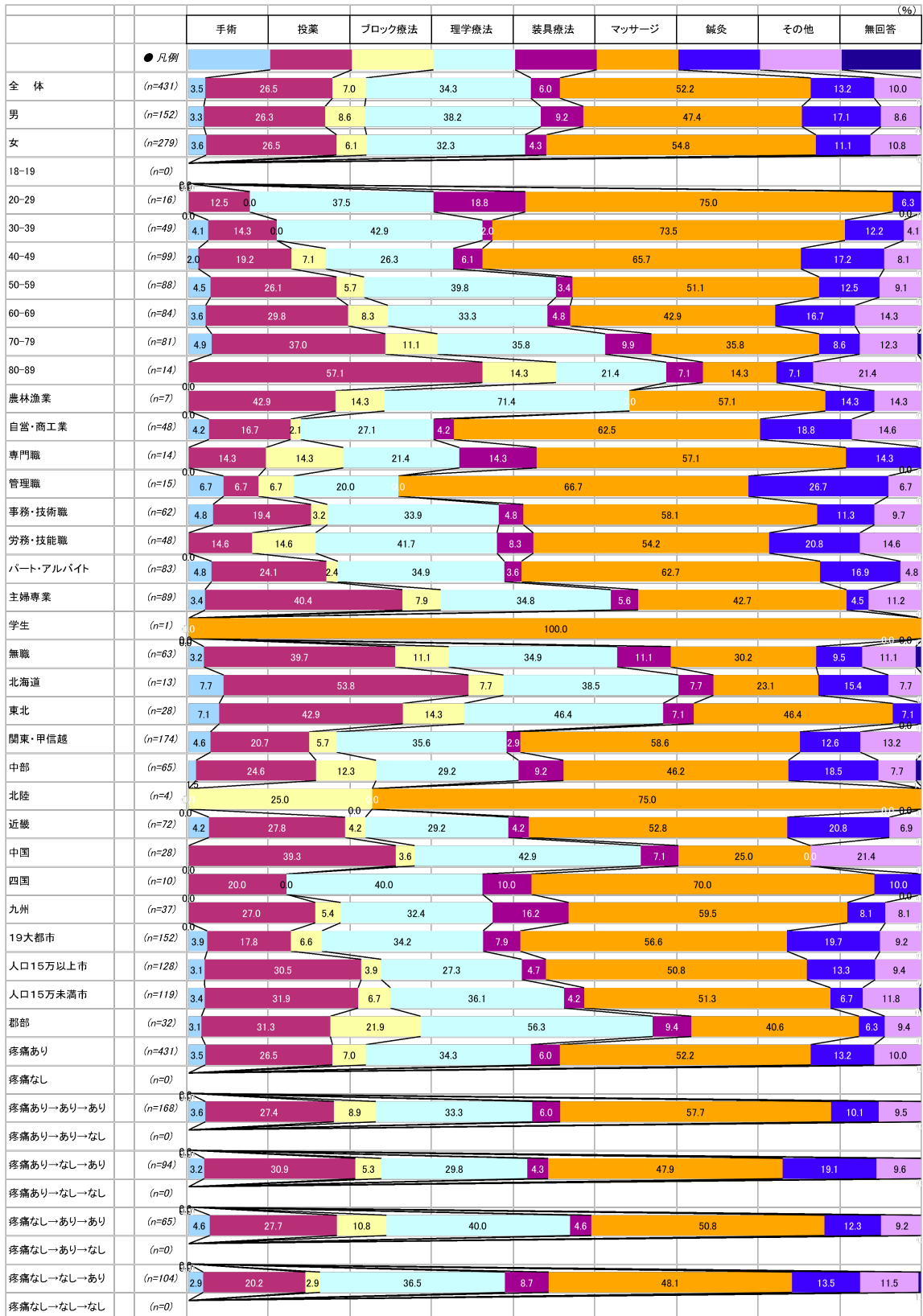
問 12.2 治療機関の変更回数



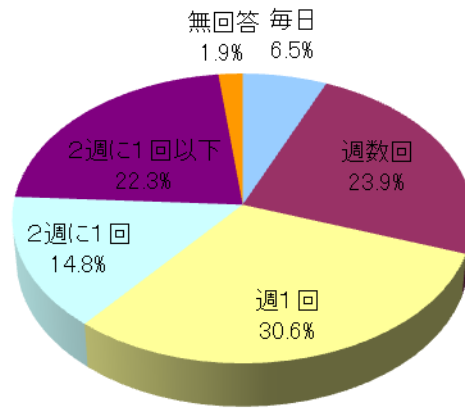
問 13.1 直近の治療機関



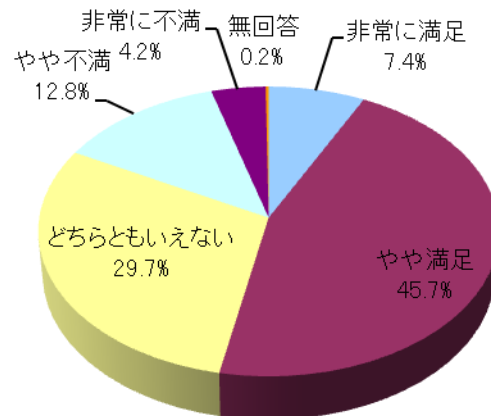
問 13_2 直近の治療機関で受けた治療内容



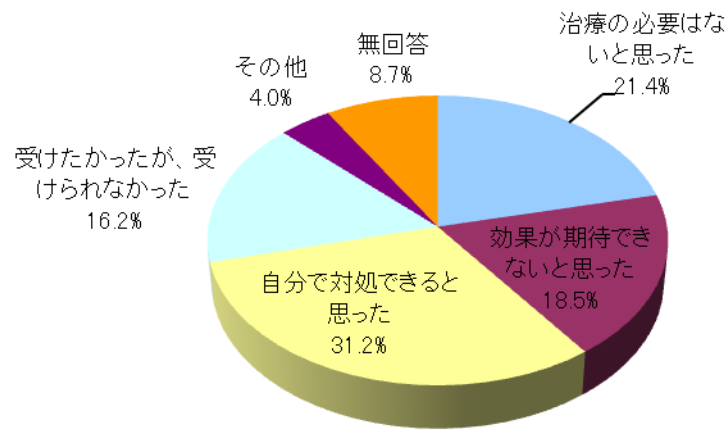
問 13.3 直近の治療機関で受けた治療の頻度



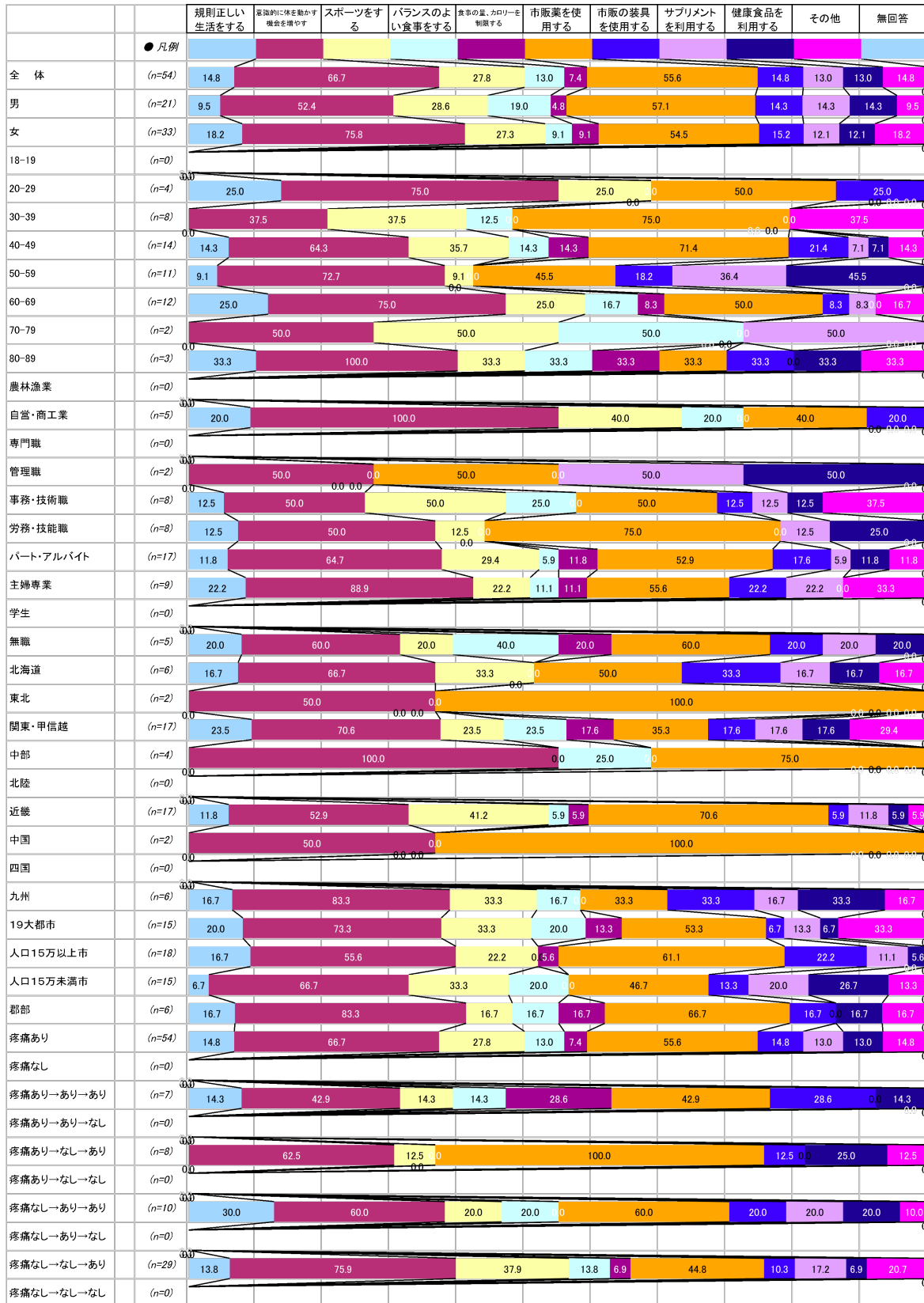
問 13.4 直近の治療機関で受けた治療への満足度



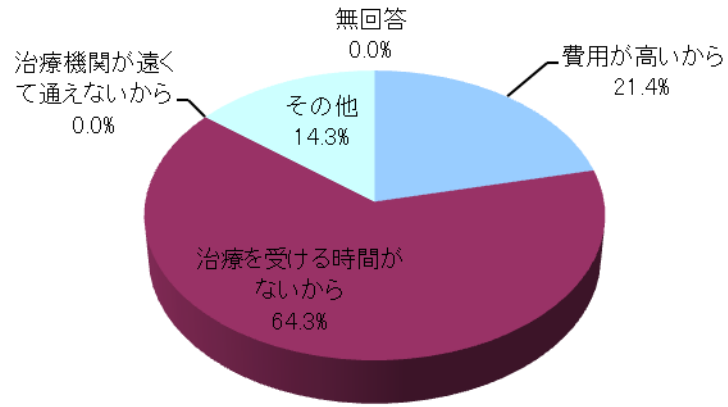
問 14 治療を受けたことがない理由



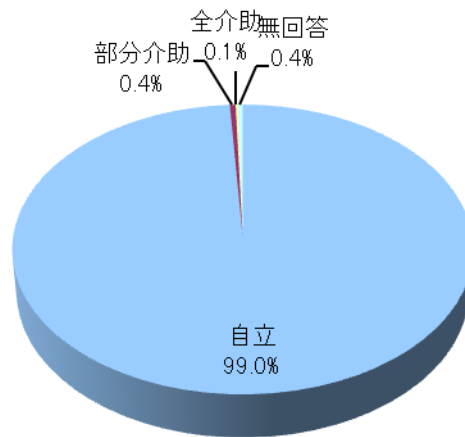
問 15 痛みへの対処法



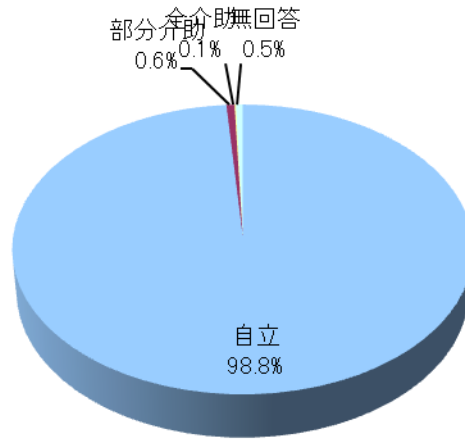
問 16 治療を受けられなかった理由



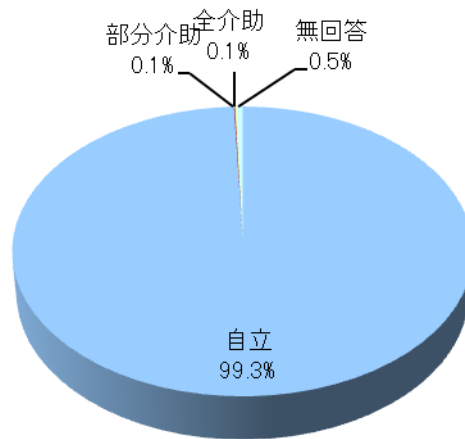
問 17_1 介助の有無 (1)入浴



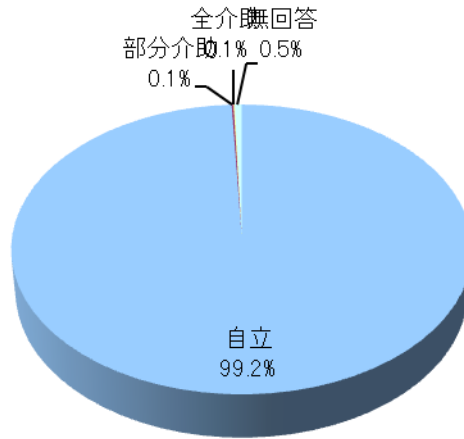
問 17_2 介助の有無 (2)身支度



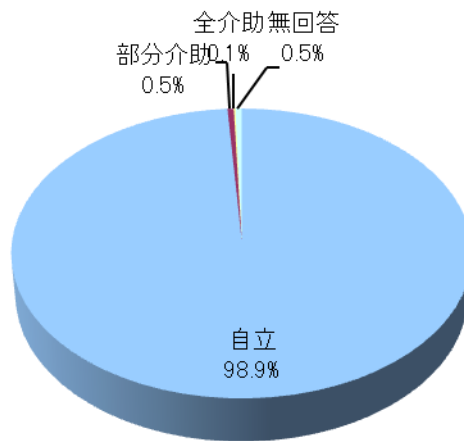
問 17_3 介助の有無 (3)トイレの使用



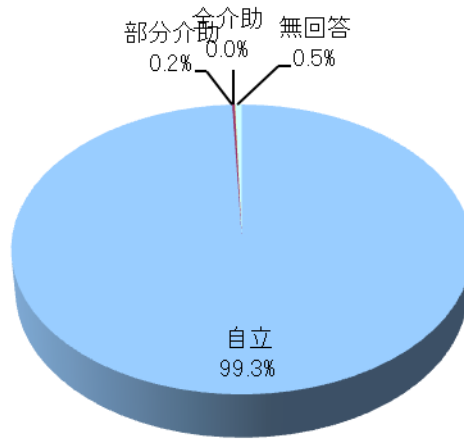
問 17.4 介助の有無 (4)移動



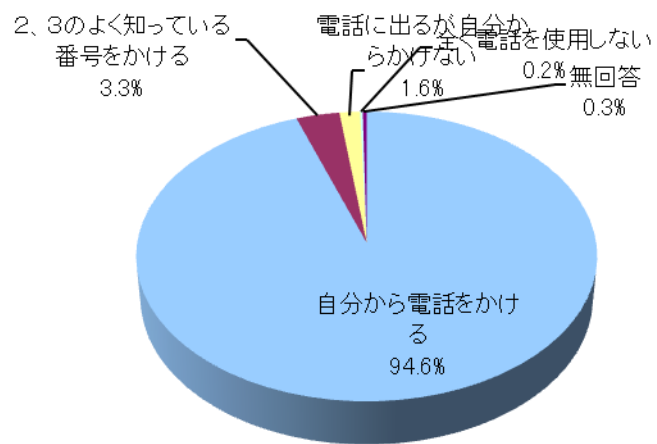
問 17.5 介助の有無 (5)排泄



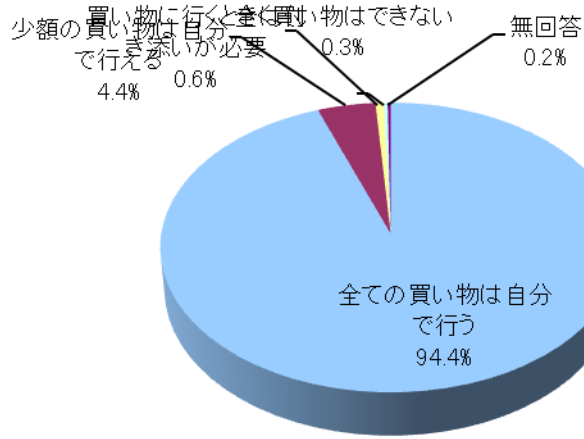
問 17.6 介助の有無 (6)食事



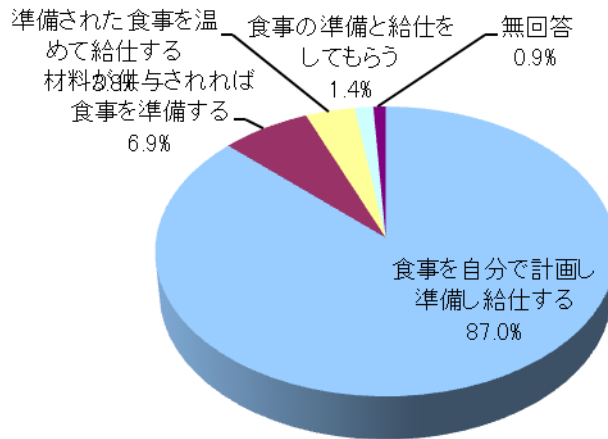
問 18.1 日常生活での能力 (1)電話使用能力



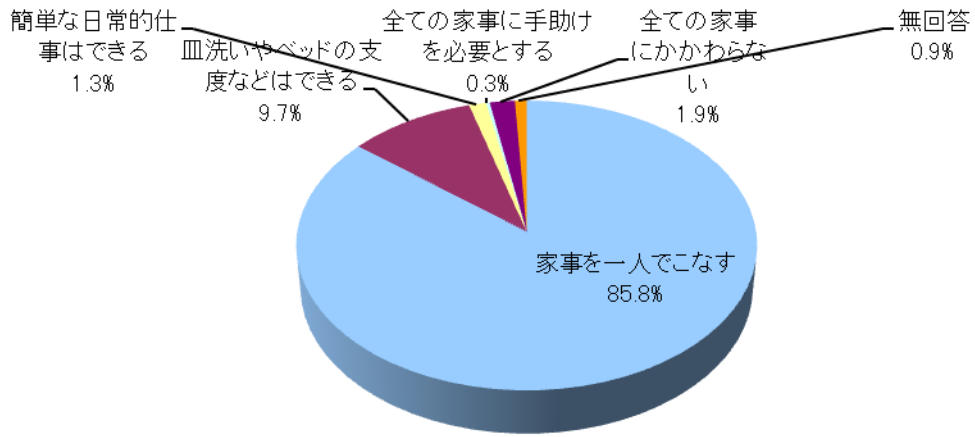
問 18.2 日常生活での能力 (2)買い物



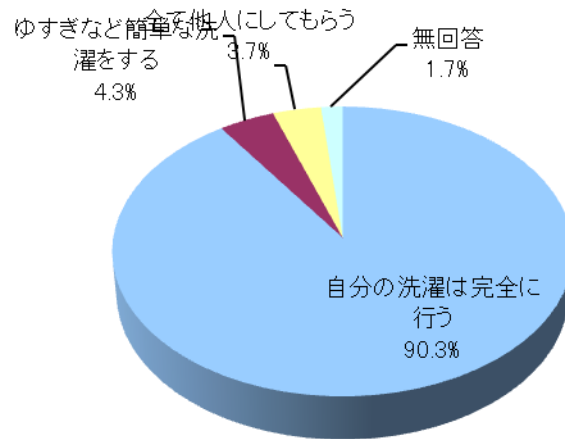
問 18.3 日常生活での能力 (3)食事の準備



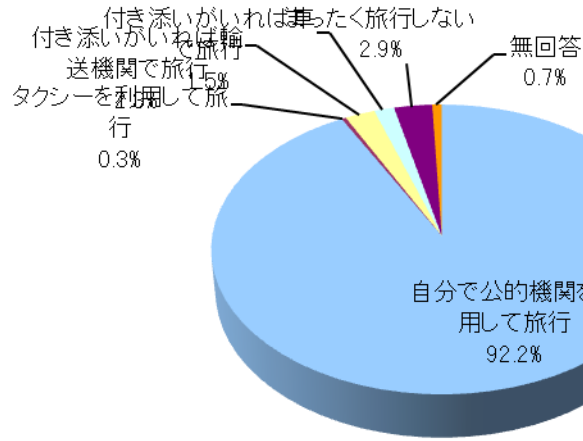
問 18.4 日常生活での能力 (4)家事



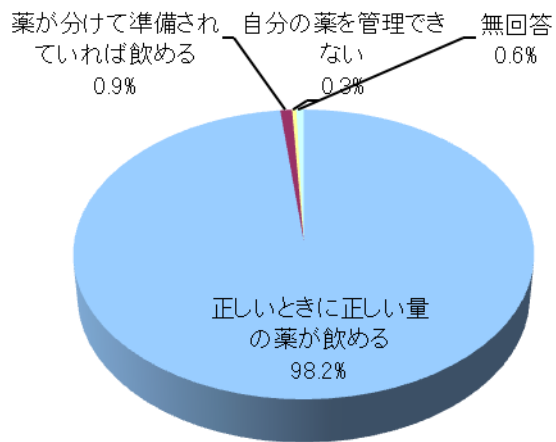
問 18.5 日常生活での能力 (5)洗濯



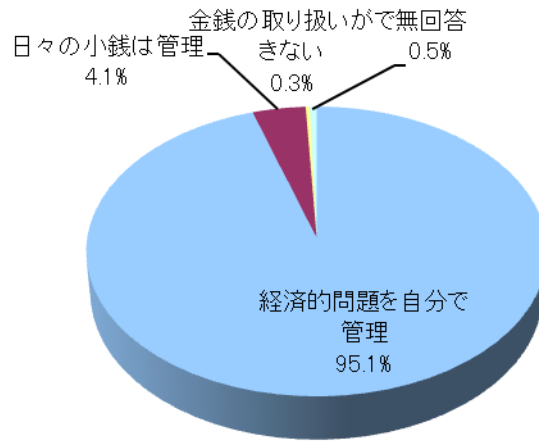
問 18_6 日常生活での能力 (6)移送の形式



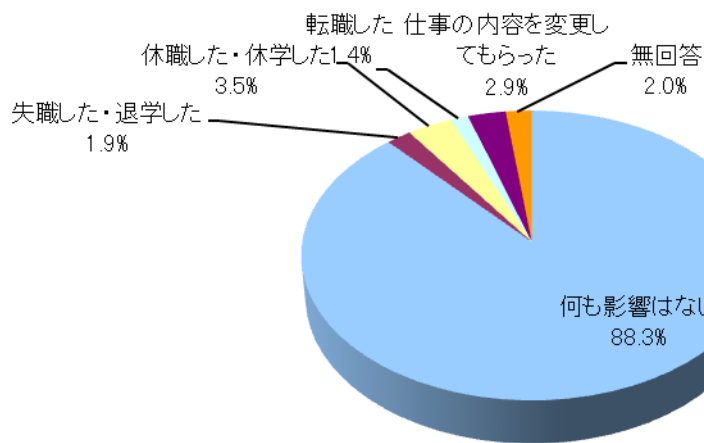
問 18_7 日常生活での能力 (7)自分の服薬管理



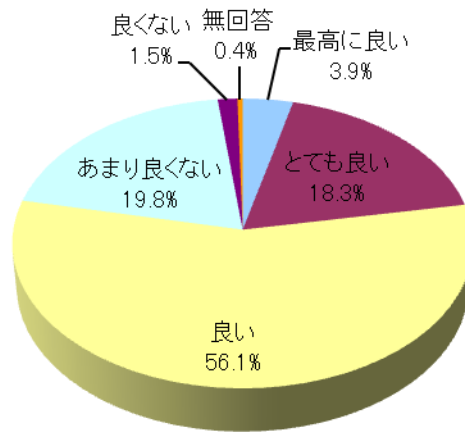
問 18.8 日常生活での能力 (8)財産取り扱い能力



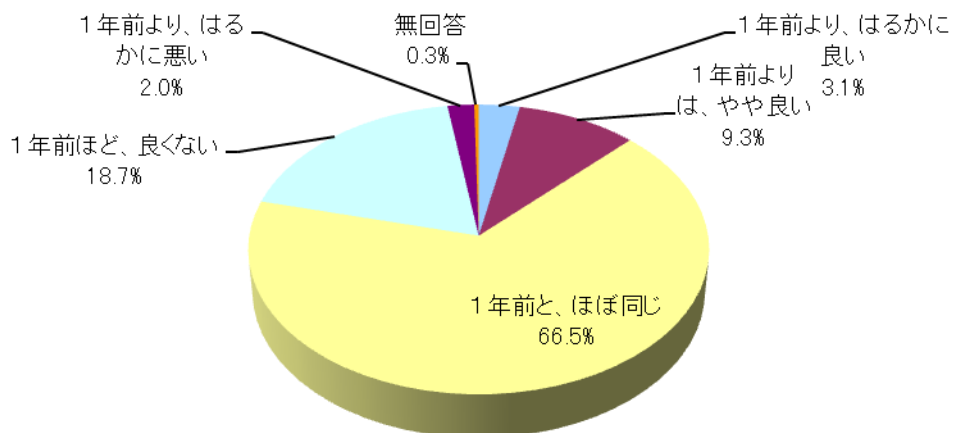
問 19 痛みによる仕事への影響



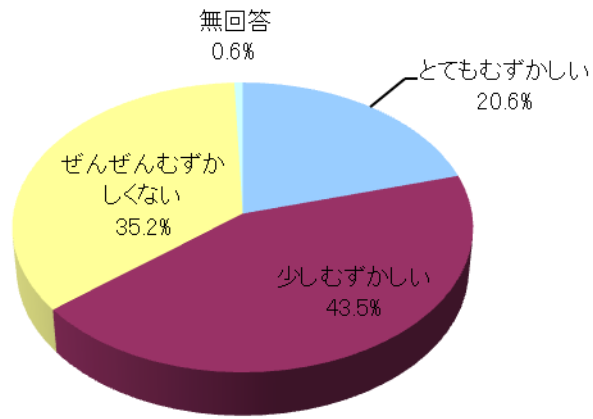
問 20 現在の健康状態



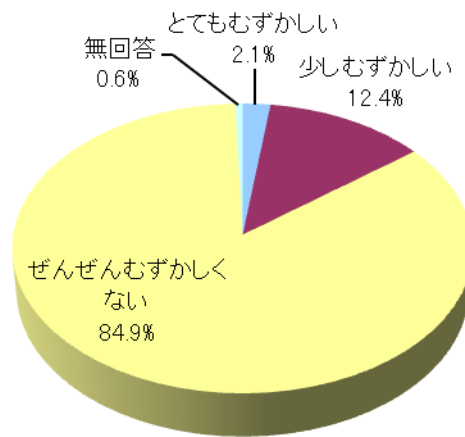
問 21 1年前と比べた現在の健康状態



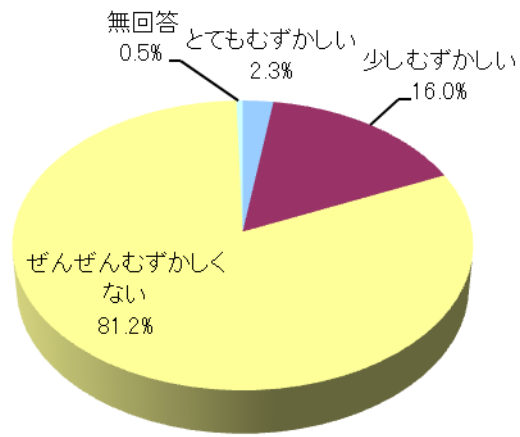
問 22_1 日常の活動 (ア)激しい活動



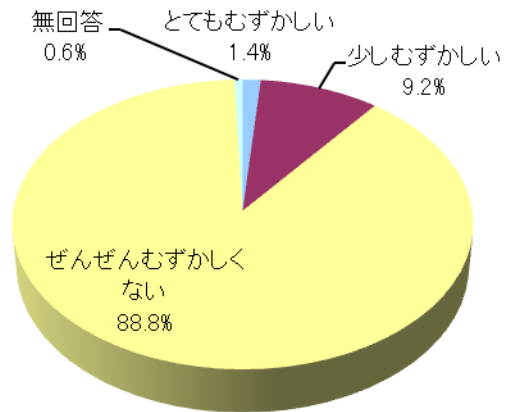
問 22_2 日常の活動 (イ)適度の活動



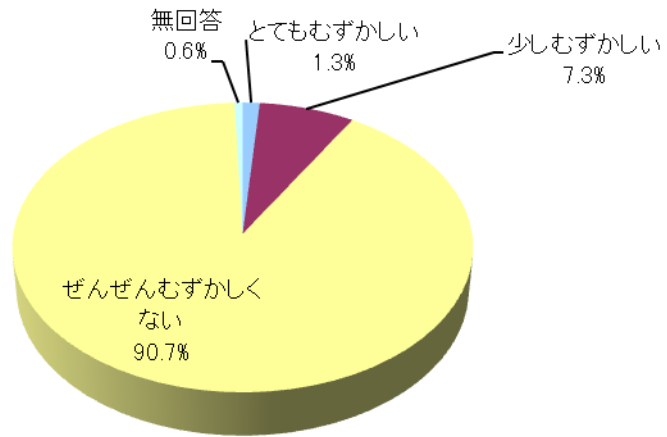
問 22.3 日常の活動 (ウ)少し重い物の持ち運び



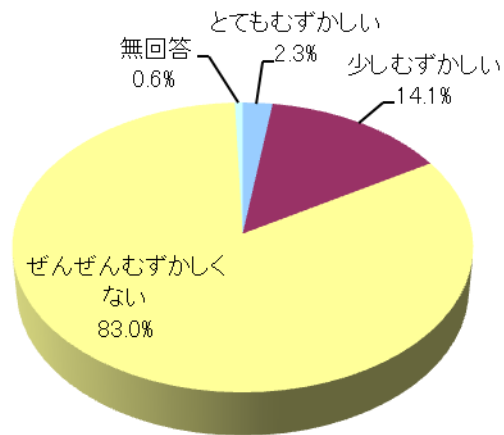
問 22.4 日常の活動 (エ)階段を数段のぼる



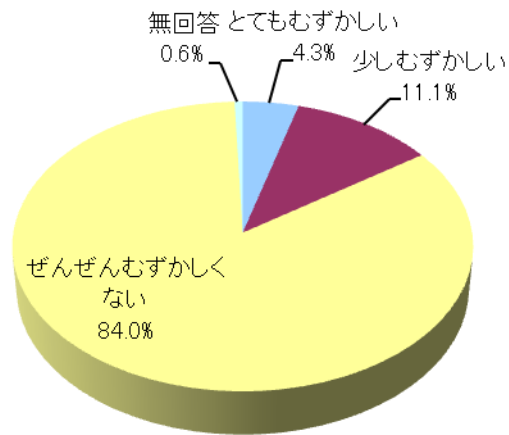
問 22.5 日常の活動 (オ)階段を1階上までのぼる



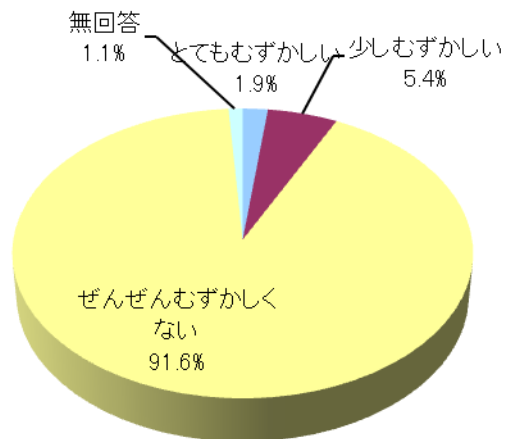
問 22.6 日常の活動 (カ)体を曲げる、ひざまずく、かがむ



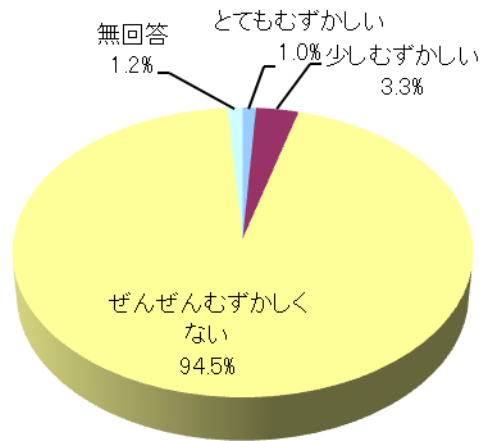
問 22.7 日常の活動 (キ)1 km以上歩く



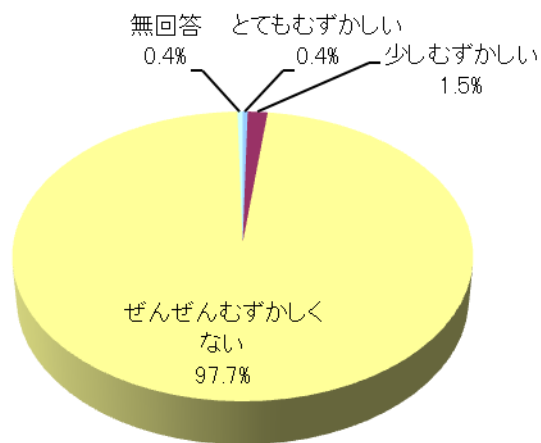
問 22.8 日常の活動 (ク)数百mくらい歩く



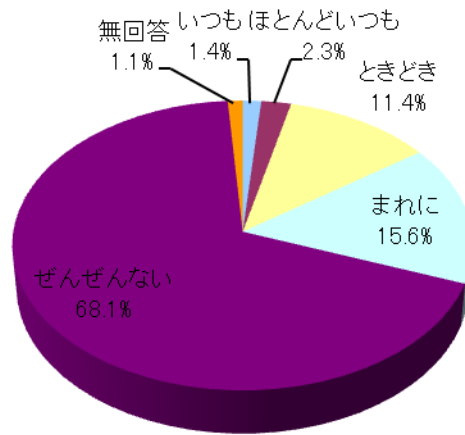
問 22_9 日常の活動 (ケ)百mくらい歩く



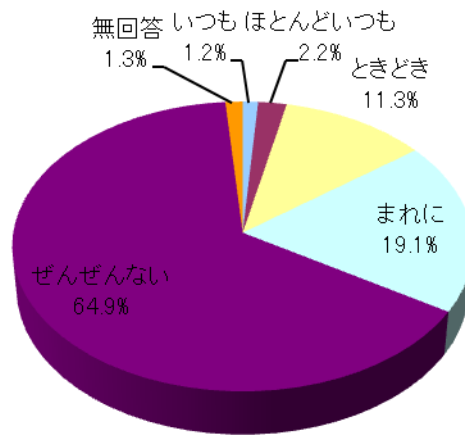
問 22_10 日常の活動 (コ)自分で風呂に入る、着がえる



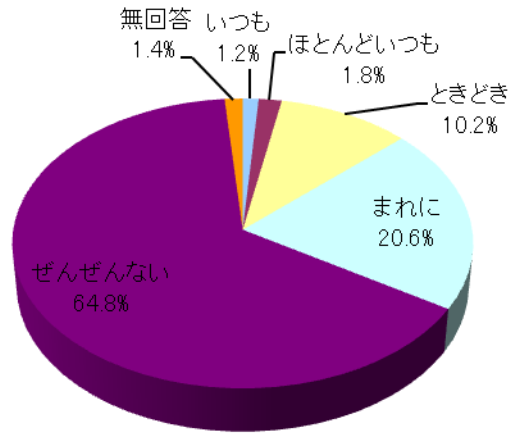
問 23_1 身体的理由による活動制限 (ア)時間をへらした



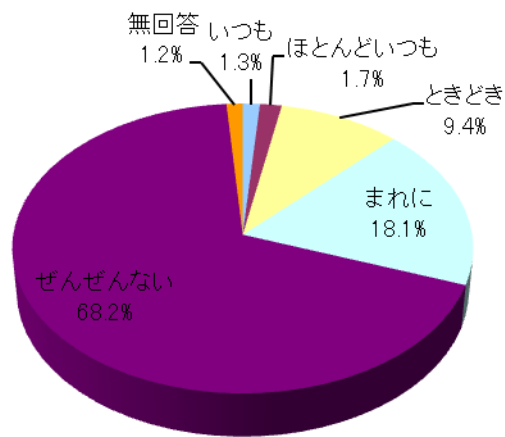
問 23_2 身体的理由による活動制限 (イ)思うほどできない



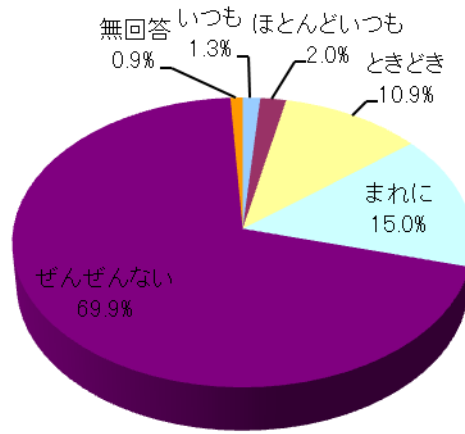
問 23_3 身体的理由による活動制限 (ウ)できない事がある



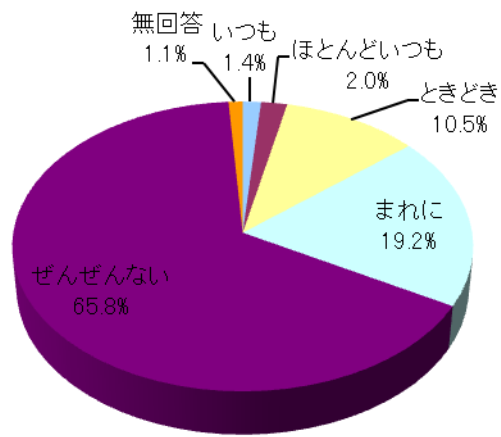
問 23_4 身体的理由による活動制限 (エ)難しかった



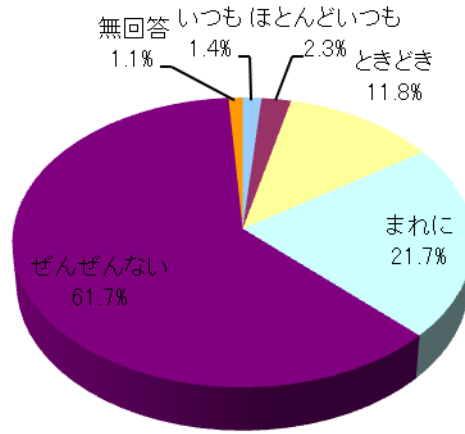
問 24_1 心理的理由による活動制限 (ア)時間をへらした



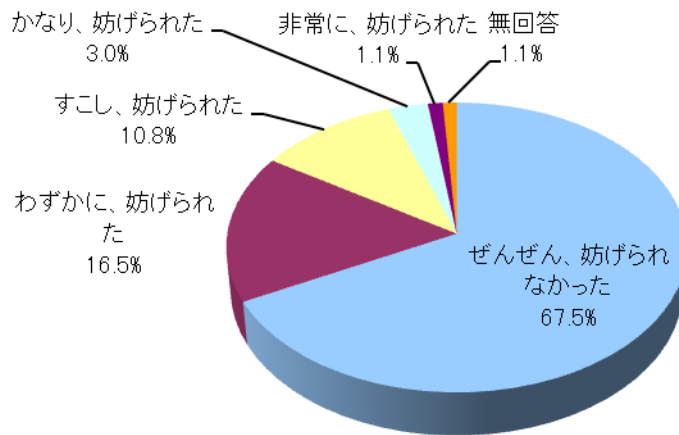
問 24_2 心理的理由による活動制限 (イ)思うほどできない



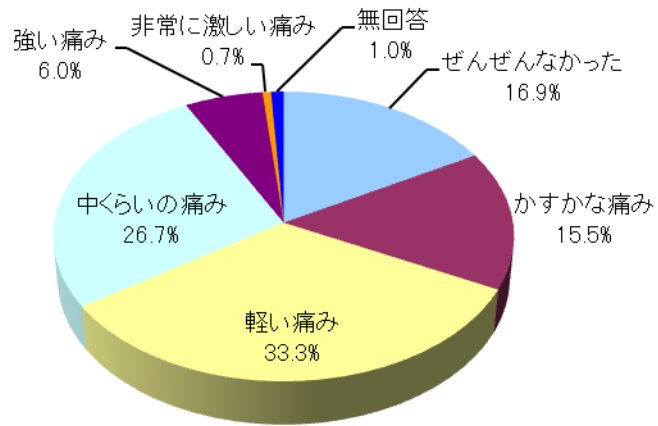
問 24.3 心理的理由による活動制限 (ウ)集中できない



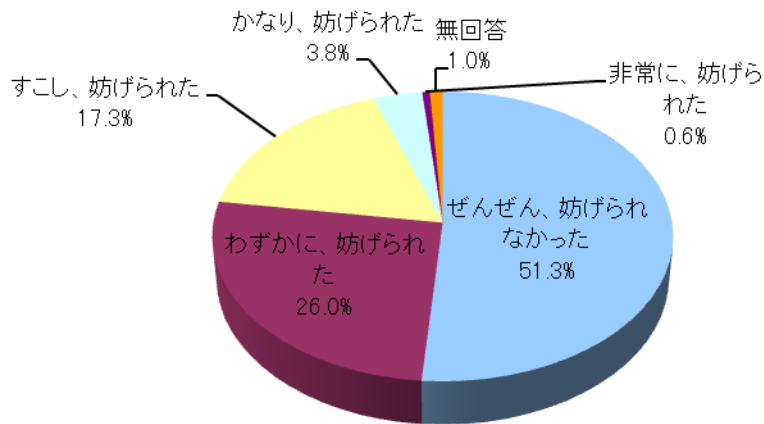
問 25 身体的・心理的理由による普段の付き合いへの妨げ



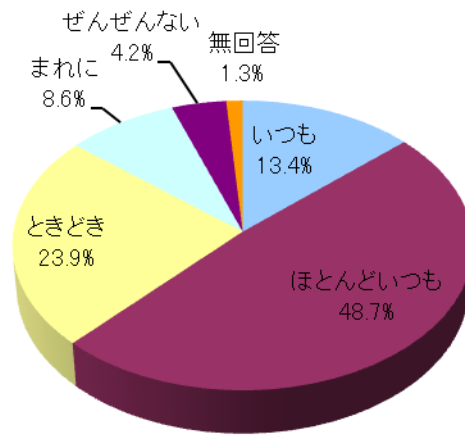
問 26 過去 1 ヶ月の体の痛みの程度



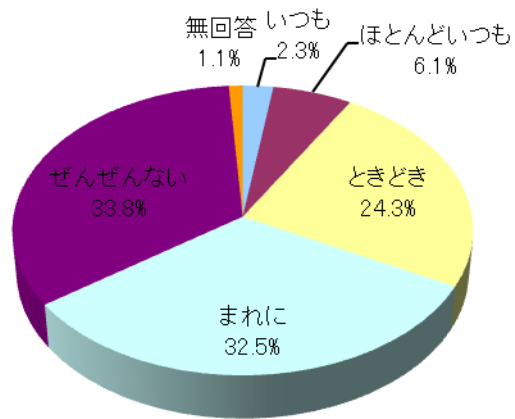
問 27 過去 1 ヶ月の痛みによる仕事への妨げの程度



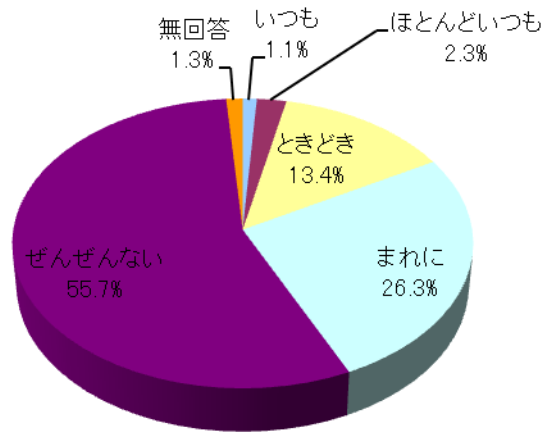
問 28_1 過去 1 ヶ月の状態 (ア)元気いっぱいだった



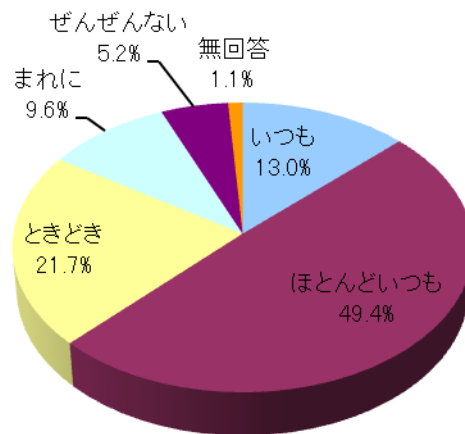
問 28_2 過去 1 ヶ月の状態 (イ)かなり神経質だった



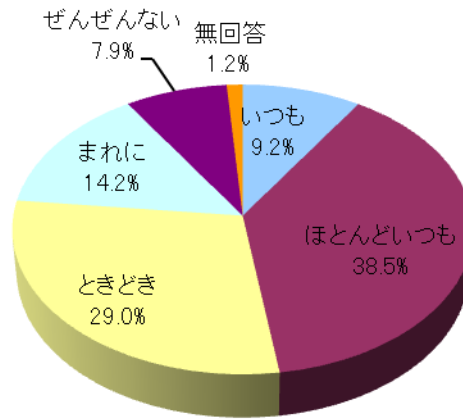
問 28.3 過去 1 ヶ月の状態 (ウ)気分がおちこんでいた



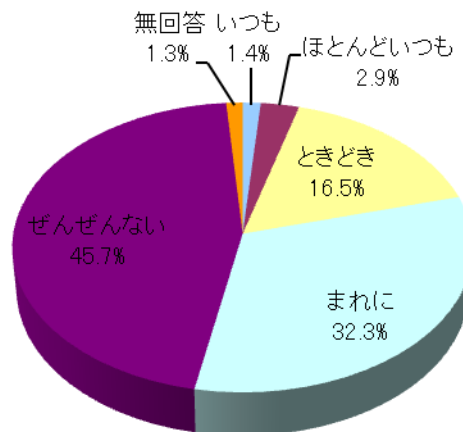
問 28.4 過去 1 ヶ月の状態 (エ)おだやかな気分



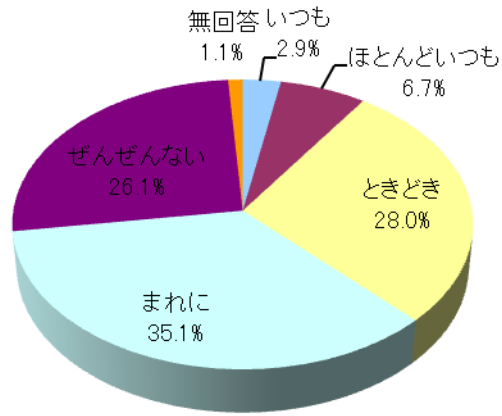
問 28_5 過去 1 ヶ月の状態 (オ)活力にあふれていた



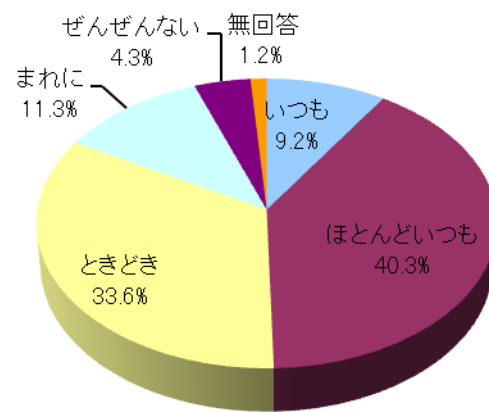
問 28_6 過去 1 ヶ月の状態 (カ)落ち込んで、憂鬱な気分



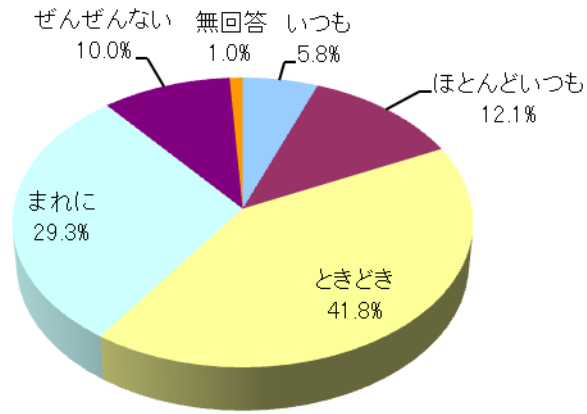
問 28.7 過去 1 ヶ月の状態 (キ)疲れ果てていた



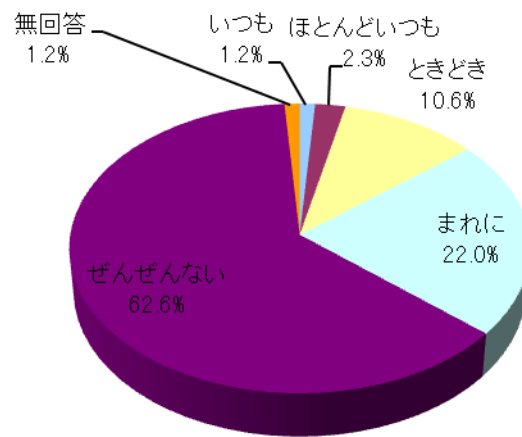
問 28.8 過去 1 ヶ月の状態 (ク)楽しい気分だった



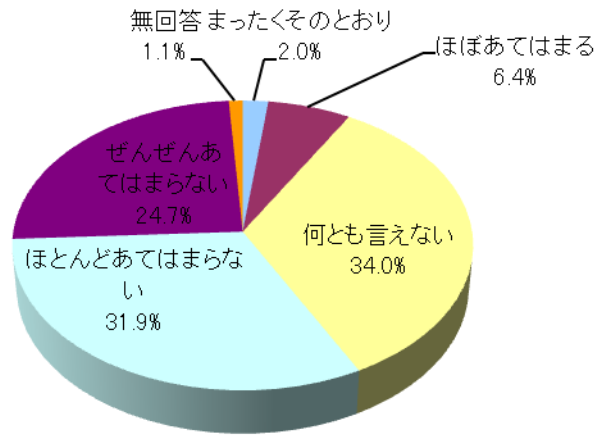
問 28.9 過去 1 ヶ月の状態 (ケ)疲れを感じた



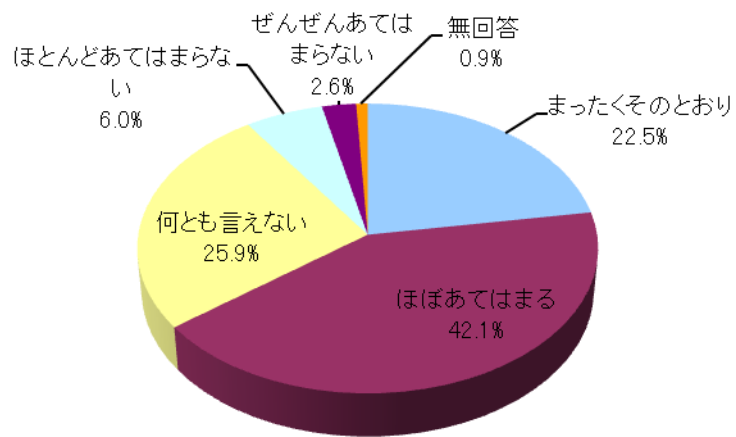
問 29 身体的・心理的理由による人との付き合いへの妨げ



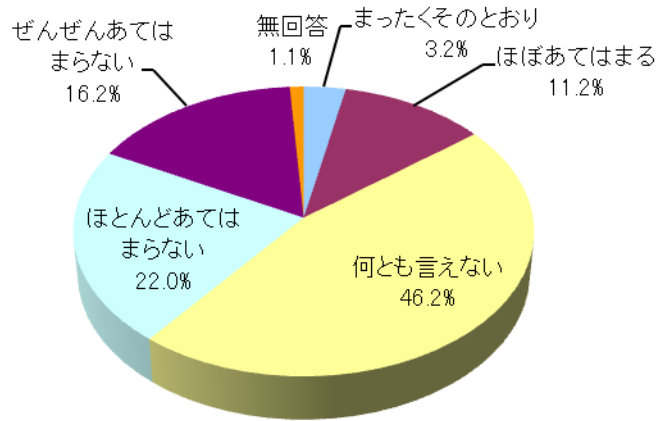
問 30_1 健康状態 (ア)私は人と比べて病気になりやすい



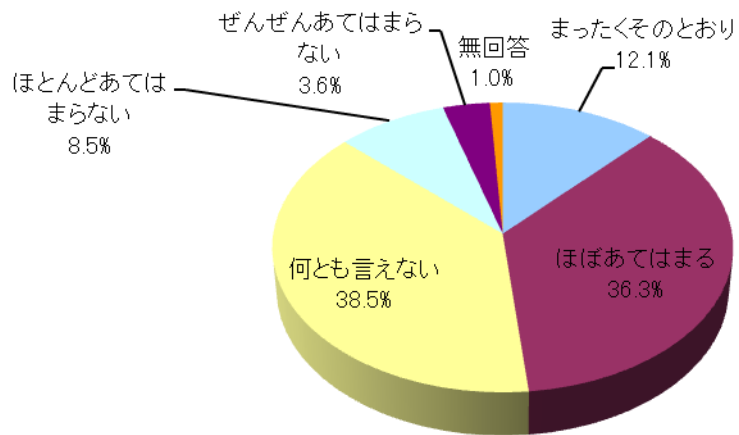
問 30_2 健康状態 (イ)私は、人並みに健康である



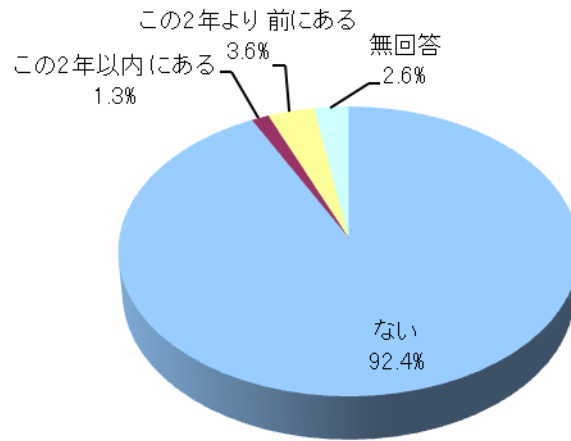
問 30_3 健康状態 (ウ)私の健康は、悪くなる気がする



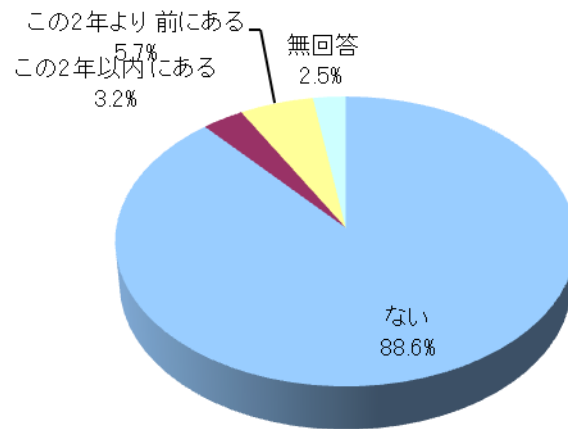
問 30_4 健康状態 (エ)私の健康状態は非常に良い



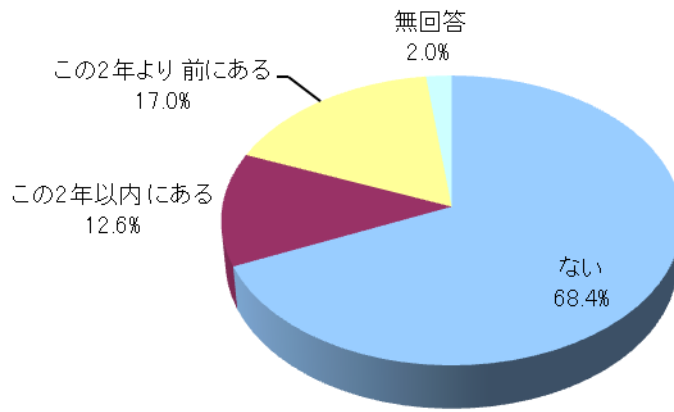
問 31_1 疾患 7) 脳卒中



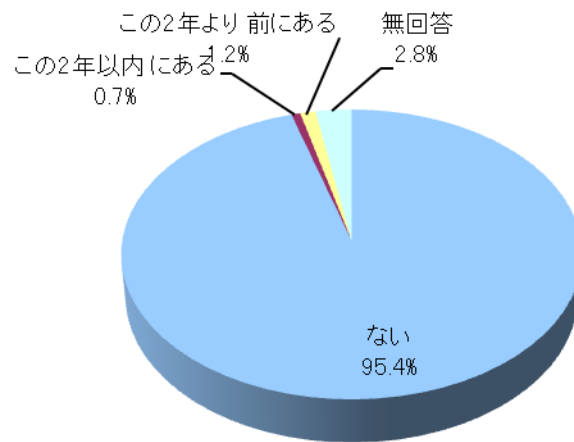
問 31_2 疾患 1) 心筋梗塞・狭心症



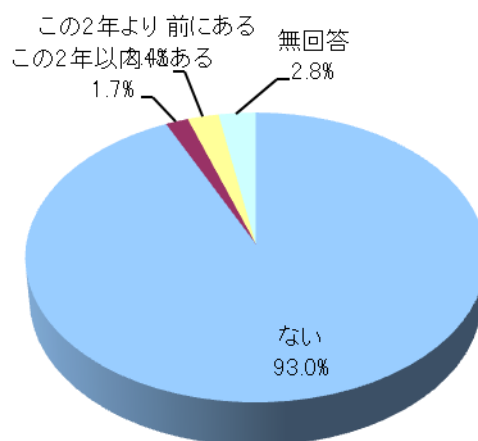
問 31_3 疾患 r) 高血圧



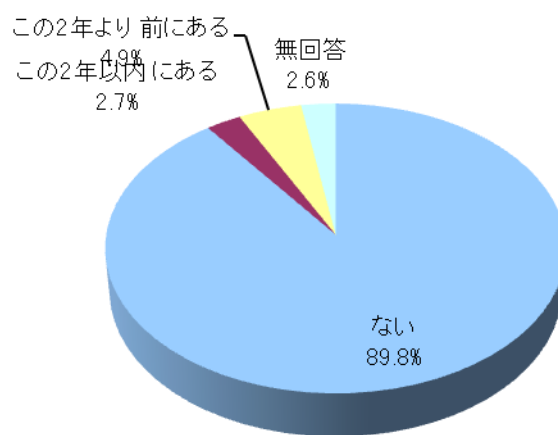
問 31_4 疾患 I) 肺気腫



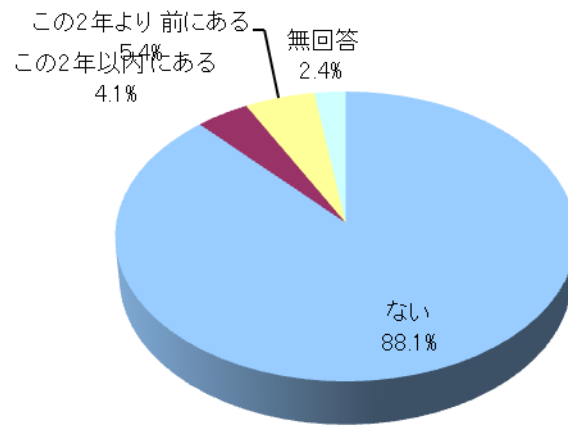
問 31_5 疾患 ㊴) 慢性気管支炎



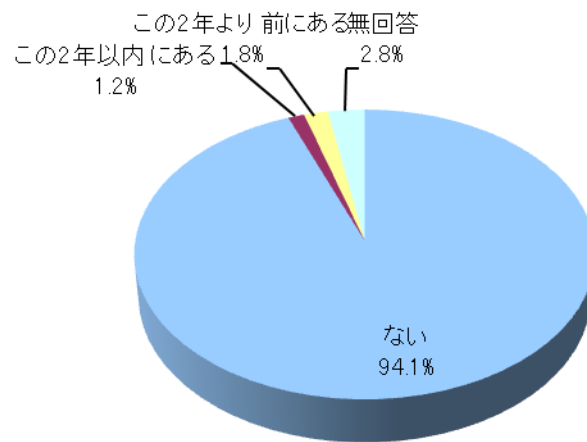
問 31_6 疾患 ㊵) 喘息



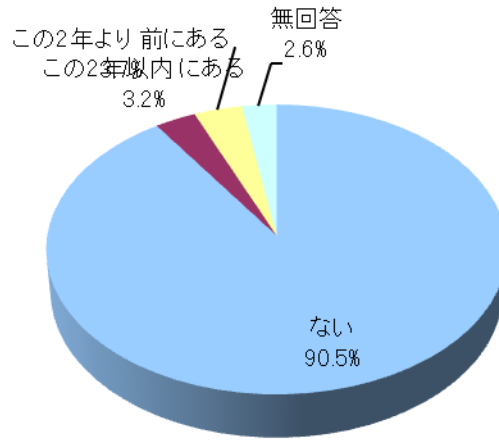
問 31_7 疾患 ｷ) 糖尿病



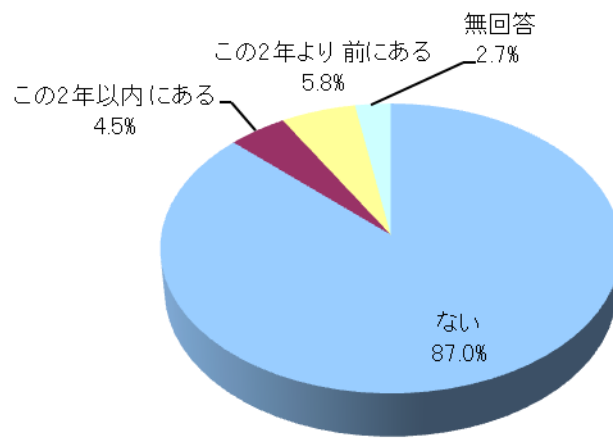
問 31_8 疾患 ｸ) 関節リウマチ



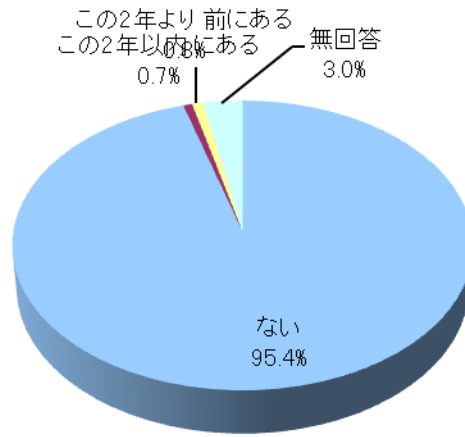
問 31_9 疾患 ケ) 骨粗鬆症



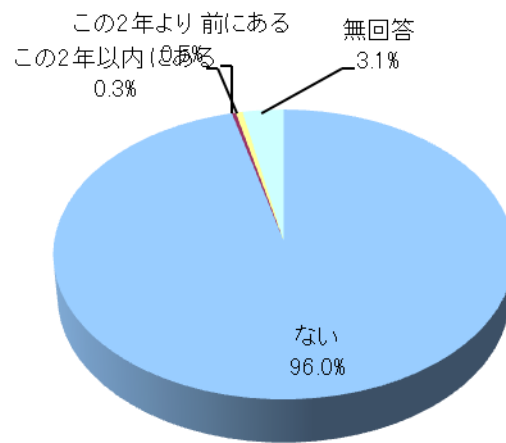
問 31_10 疾患 コ) 変形性ひざ関節症



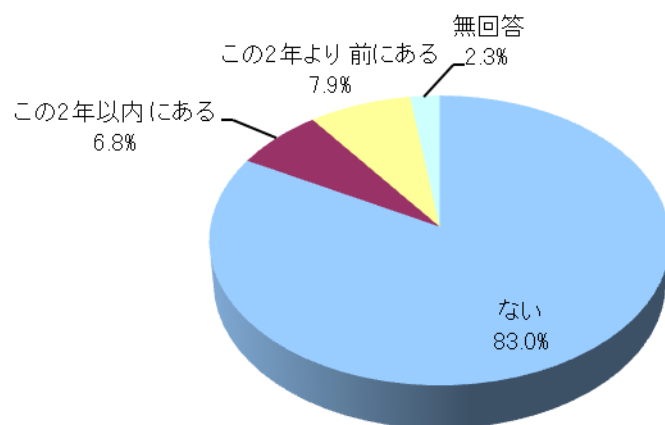
問 31_11 疾患 サ) 脊椎骨折



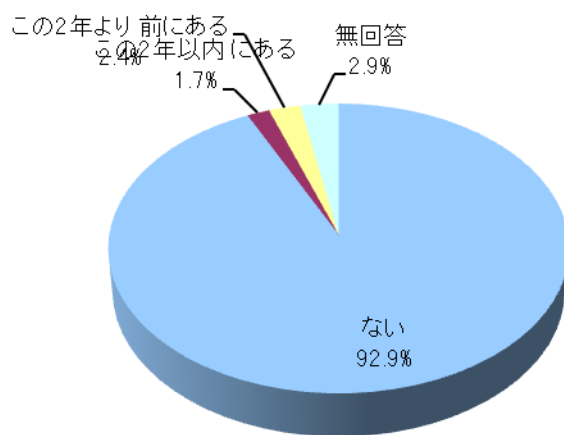
問 31_12 疾患 シ) 大腿骨頸部骨折



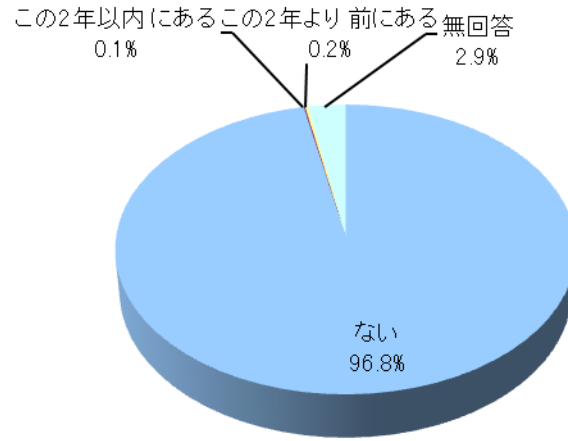
問 31_13 疾患 入) 白内障



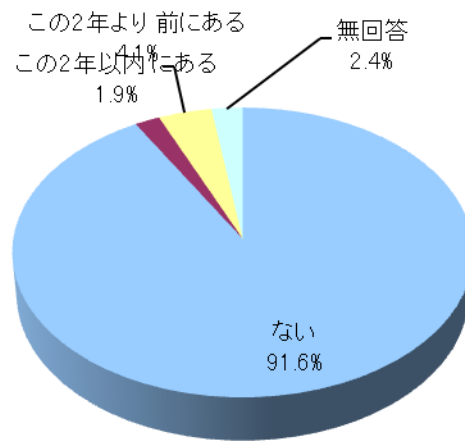
問 31_14 疾患 七) 緑内障



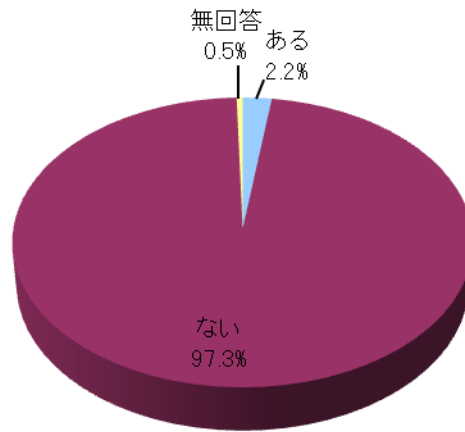
問 31_15 疾患 リ) パーキンソン病



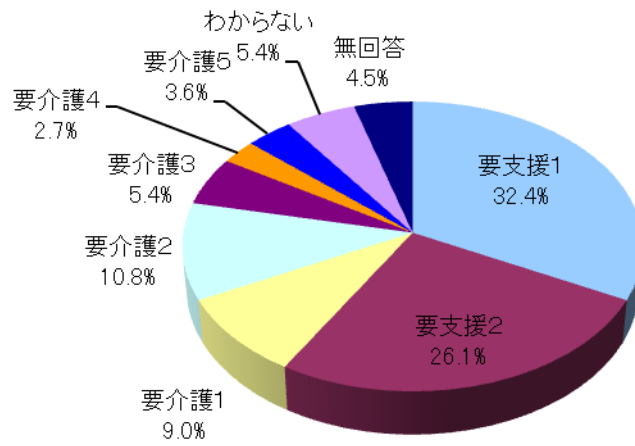
問 31_16 疾患 タ) がん(ポリープは除く)



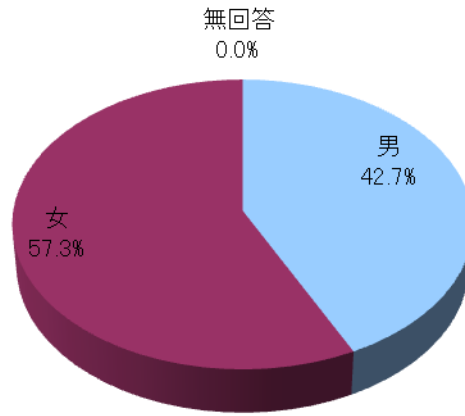
問 32 2年間で要介護認定、要支援認定の有無



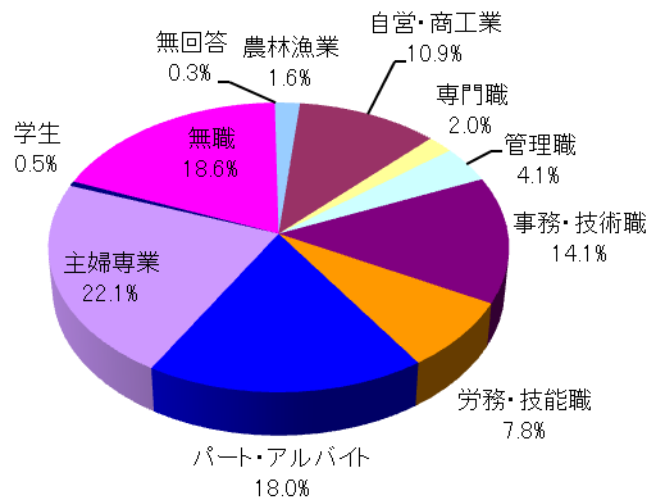
問 33 要介護認定、要支援認定 初回認定時の区分



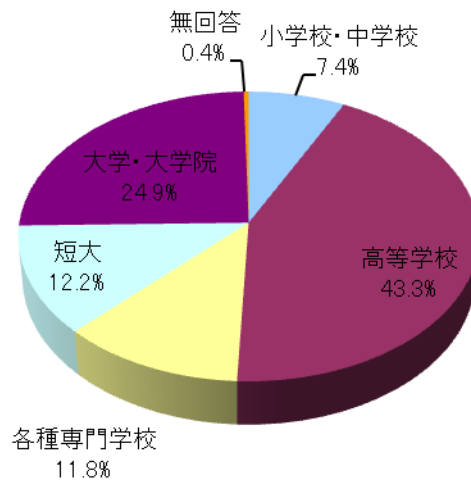
F1 性別



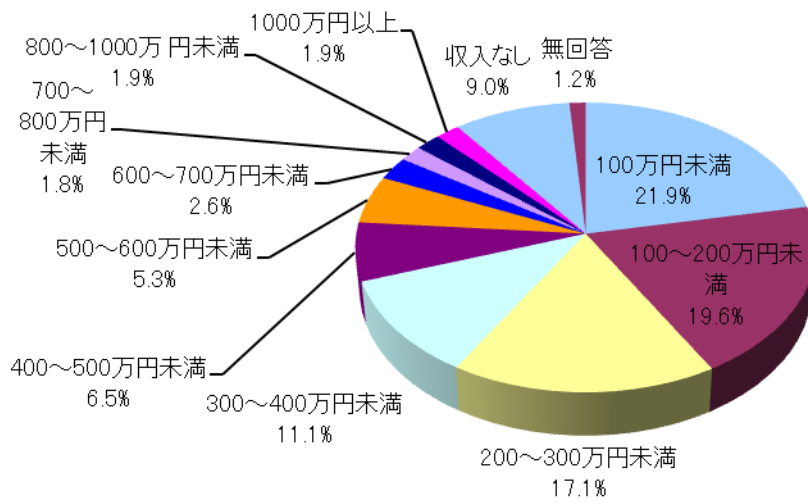
F4 職業



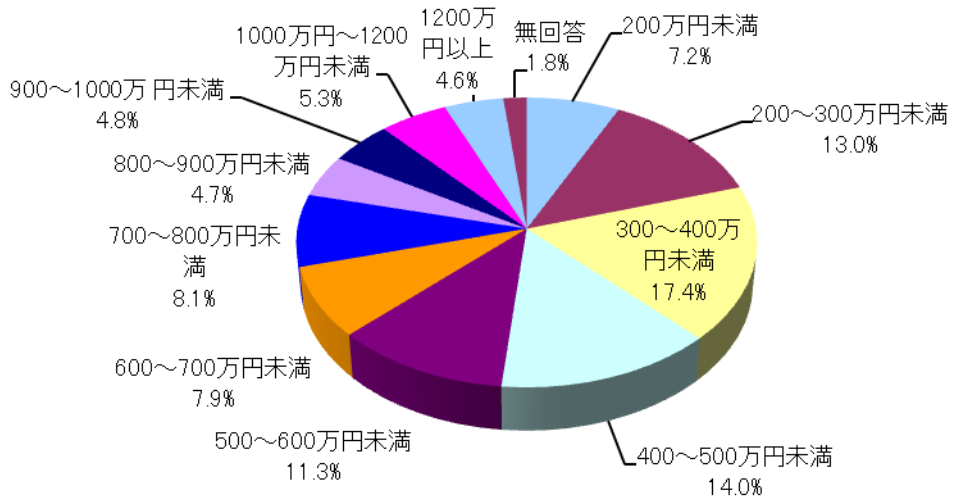
F5 最終学歴



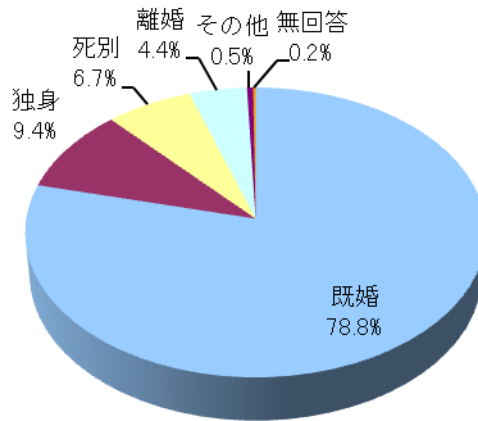
F6-1 年収



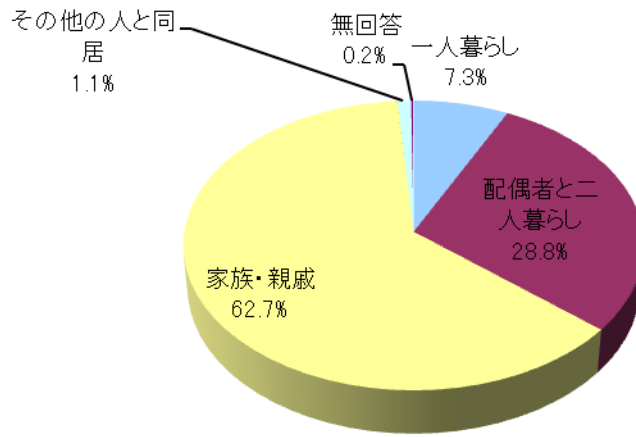
F6-2 世帯収入



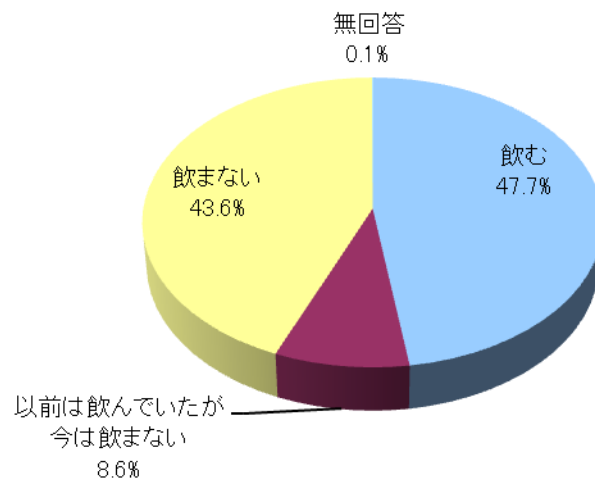
F7 現在の婚姻状況



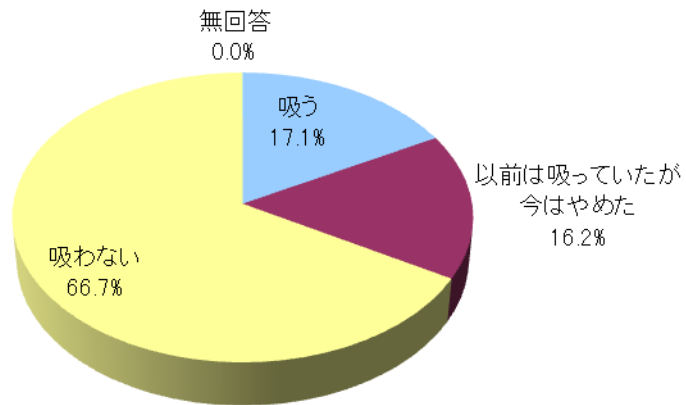
F8 同居している人



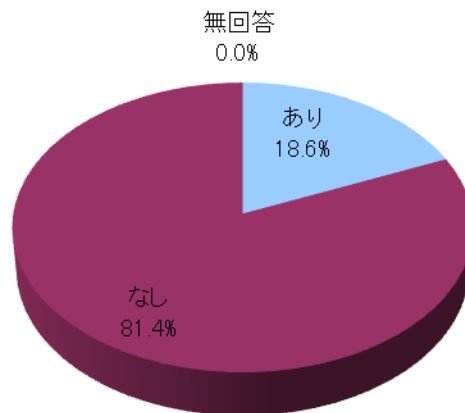
F10 普段、アルコール飲料を飲むか



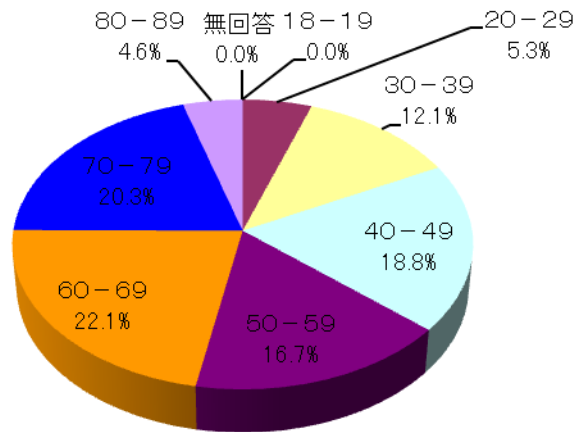
F11 普段、たばこを吸いますか



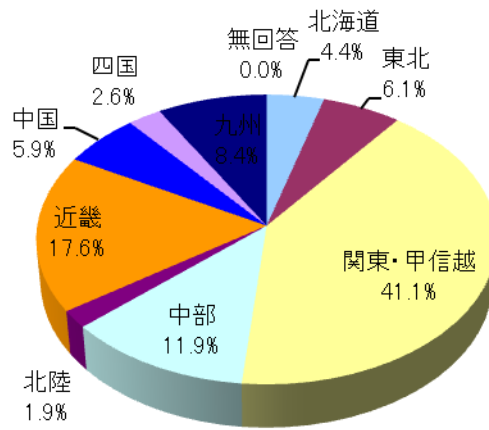
有病率



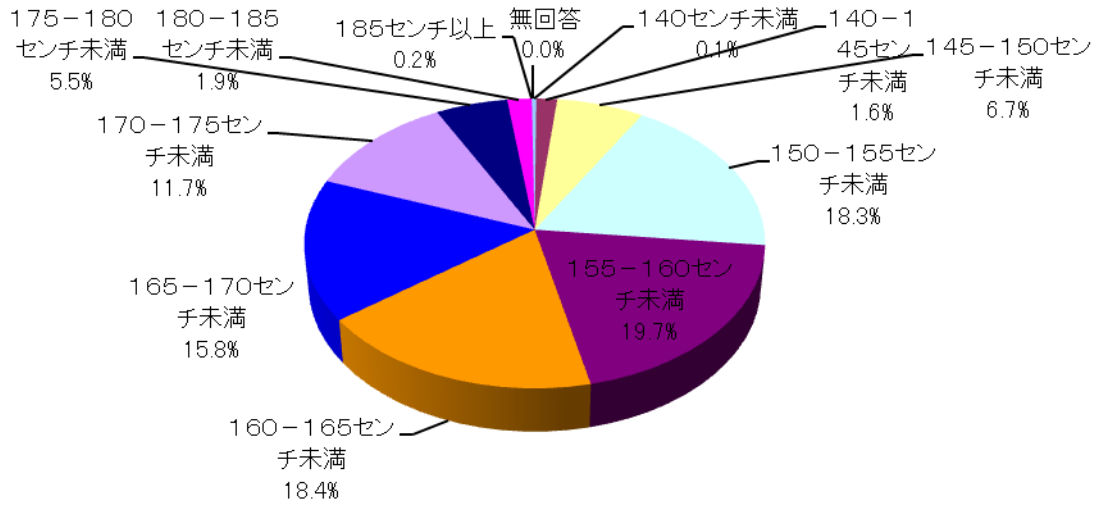
年齢(実数のカテゴリー化)



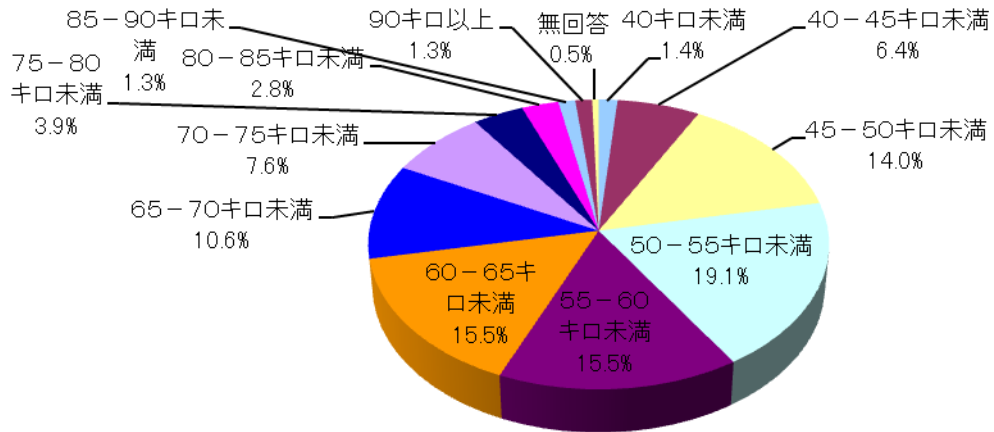
エリア区分



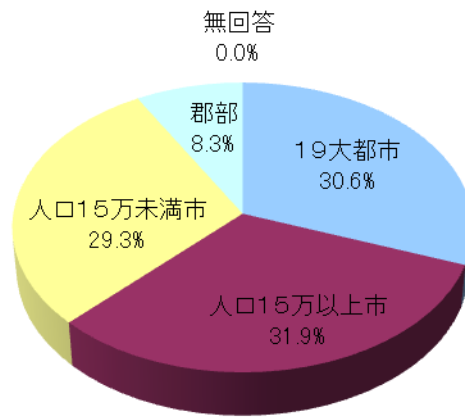
身長(実数のカテゴリー化)



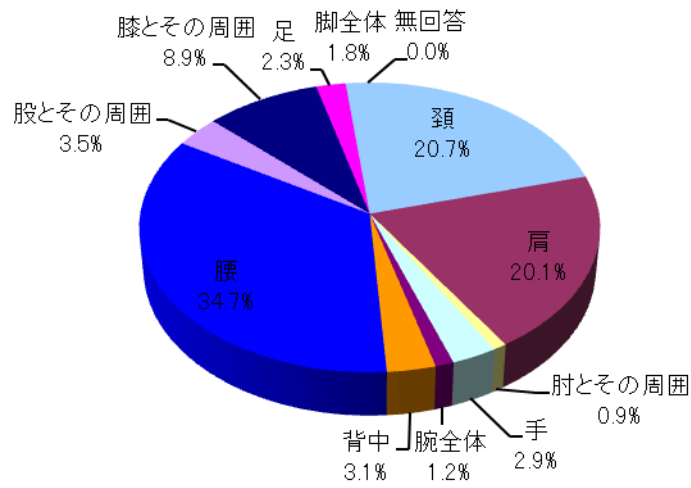
体重(実数のカテゴリー化)



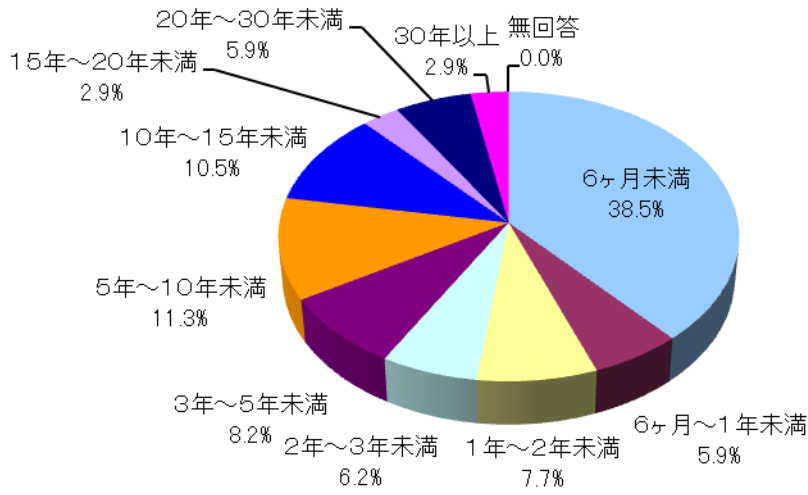
都市規模区分



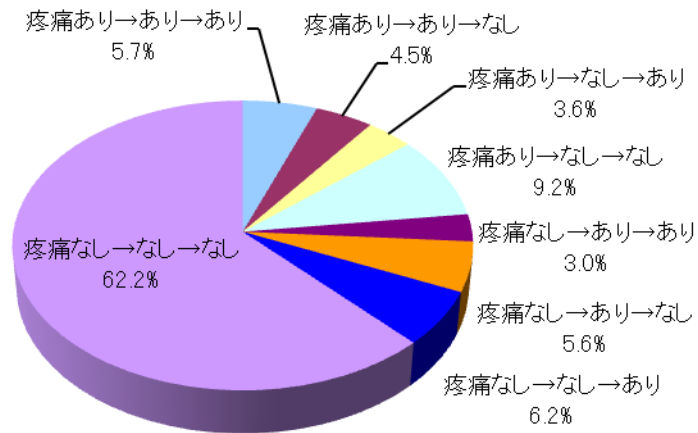
痛みの部位



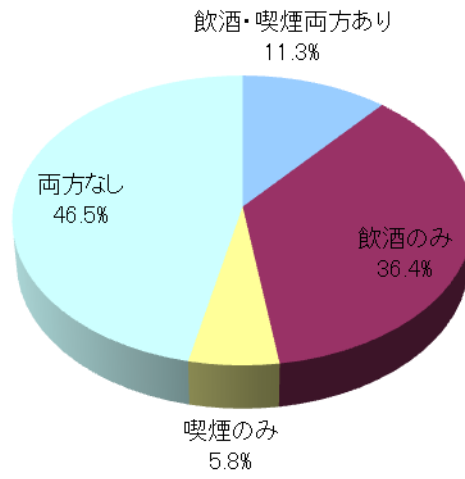
痛みの持続期間



慢性疼痛の変化



飲酒・喫煙



厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

脊髄腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の実態把握と病態解明

堀内陽介 慶應義塾大学整形外科 助教
岩波明生 慶應義塾大学整形外科 助教
百島祐貴 慶應義塾大学放射線診断科 専任講師
中村雅也 慶應義塾大学整形外科 准教授

【研究要旨】

背景：脊髄腫瘍術後に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。本研究では脊髄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。

方法：当院で手術加療を行った脊髄髄内腫瘍術後患者（105例）を対象とした。患者にアンケート調査、温冷刺激装置(Pathway)・電気刺激装置(PNS7000)を用いた定量的な評価、そしてfMRIを用いた脳内賦活の評価を行い、脊髄障害性疼痛の定量的評価を行った。その後、患者の疼痛と各データを比較して検討を行った。

結果・考察：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(Pain Matrix)を中心として、健常部位の刺激やコントロールで撮影した非疼痛患者には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。

A. 研究目的

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脊髄障害性疼痛を定量的に評価することにより、その発生メカニズムと病態を解明することを目的とする。

B. 研究方法

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。2014年3月現在、15例での測定を終えており、腫瘍の内訳は上衣腫7例、血管系腫瘍7例(血管芽細胞腫2例、海綿状血管腫5例)、その他1例(脊髄係留症候群)であった。対象患者のVASの平均値は6.4/10であり、2名の非疼痛患者もコントロールとして測定を行った。

対象患者に対して

アンケート調査 (painDETECT, SF-36, NPS I, マクギル疼痛スコア)

温度刺激による評価 (Pathway使用)

電気刺激による評価 (PNS7000使用)

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。

C. 研究結果

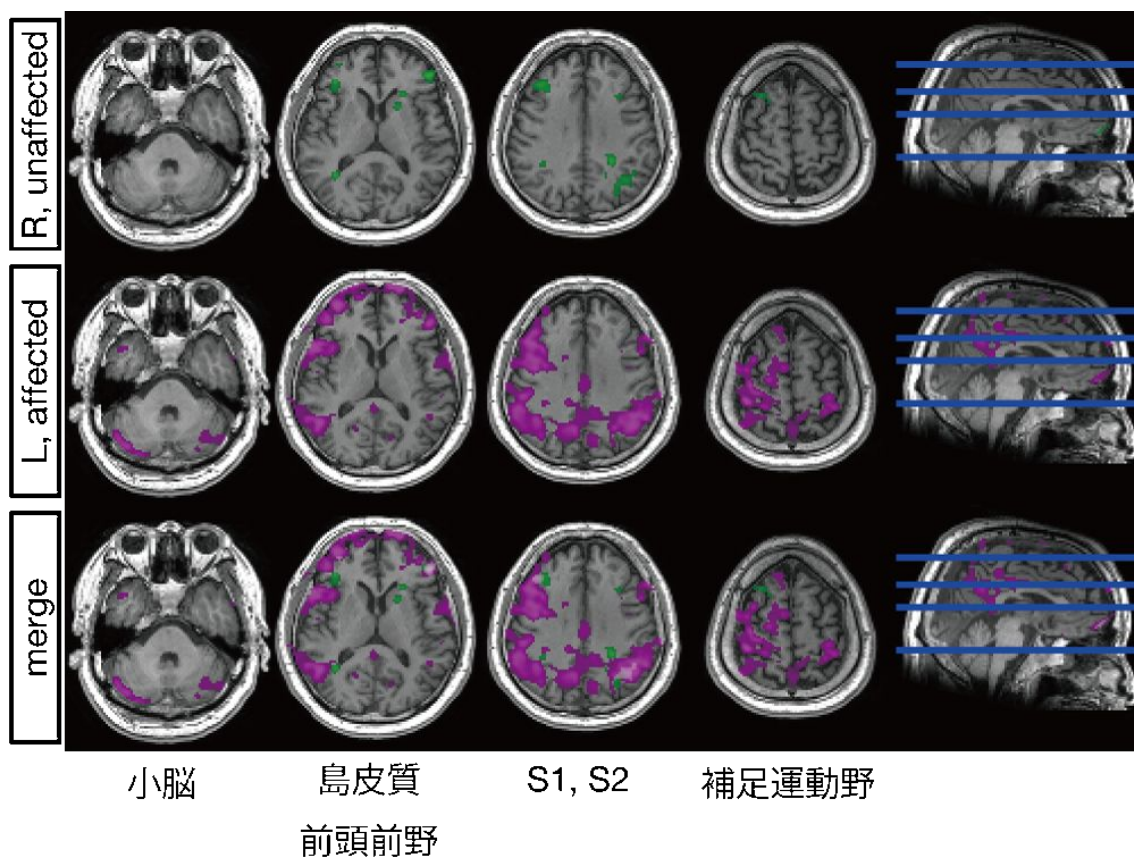
painDETECTによるアンケート調査では侵害受容性疼痛 (score0-12) 3名、境界域 (score12-18) 8名、神経障害性疼痛(score 19-3

8)、4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9例、below the levelの疼痛を自覚している症例が4例、疼痛を自覚していない症例が2例であった。

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12例と大多数であり、温冷覚の感覚過敏を呈した症例は2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。

PNS7000ではA_β、A_δ、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。

患者の疼痛部位にPathwayの温度刺激(38℃)を用いてfMRIを撮影した結果、At the levelの疼痛を伴う患者のうち9例中7例で、脳内の疼痛領域(pain matrix)において過剰な反応が起こっていることを確認した(図1)。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2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4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が3例、健常部でも同様の賦活を認めたものが1例であった。



< 図 : At the level pain 症例 健側刺激(Rt C6) : 緑 患側(Lt C6)刺激 : 紫 >

D. 考察

脊髄髄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PNS7000の結果からAt the levelの疼痛を伴う患者ではA 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 fiberのみのダメージが強いことが推測された。脊髄髄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少ないため、確証には至らないものの検査症例を増やし、集団解析を行うことでより厳密に脊髄障害性疼痛のメカニズムを知る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が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. その他

なし

E. 結論

脊髄腫瘍術後患者の痛みと一次ニューロンの障害の違いから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。

F. 健康危険情報

総合報告書に記載

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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）

分担研究報告書

慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授

【研究要旨】

背景：複合性局所疼痛症候群（CRPS）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 が障害されるが、その病態は解明されていない。CRPS の発症率は非常に少ないため日本版診断群分類（DPC）データベースを用いて四肢骨折後の 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 年に国内 952 の救急病院（全国の 45%）を退院した 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た。そのうち術後入院中に CRPS と診断された患者を ICD10 コードに基づいて同定し、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（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; $p = 0.012$ ）。大腿骨折は CRPS の発症が低く下腿以遠のほうが発症率が高かった。上下肢の多発骨折と CRPS 発症の関連性はなかった。年齢に有意差はなかったが 60 歳以上に比較的多く、性差はなかった。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（ $p = 0.82$ ）。

考察：多発骨折は重度外傷が示唆され神経損傷の可能性も考えられるが、CRPS の発症には寄与しなかった。区域麻酔を用いた周術期の疼痛管理は CRPS の発症に寄与しなかった。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 の発症に虚血再灌流傷害が関連する可能性が考えられた。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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。

（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。

	全体 (%)	上肢 (%)	下肢 (%)	上下肢 (%)	<i>p</i> 値
全体, <i>n</i> (%)	185,378 (100.0)	49,650 (100.0)	133,030 (100.0)	2,698 (100.0)	
年齢, <i>n</i> (%)					
≤59	45,444 (24.5)	24,645 (49.6)	19,758 (14.9)	1,041 (38.6)	<0.001
60–79	59,846 (32.3)	17,869 (36.0)	40,961 (30.8)	1,016 (37.7)	
≥80	80,088 (43.2)	7,136 (14.4)	72,311 (54.4)	641 (23.8)	
性別, <i>n</i> (%)					
男性	63,898 (34.5)	24,283 (48.9)	38,376 (28.8)	1,239 (45.9)	<0.001
女性	121,480 (65.5)	25,367 (51.1)	94,654 (71.2)	1,459 (54.1)	
麻酔時間 [分](%)					
≤119	101,220 (54.6)	23,806 (48.0)	76,769 (57.7)	645 (23.9)	<0.001
120–179	53,413 (28.8)	15,958 (32.1)	36,869 (27.7)	586 (21.7)	
≥180	30,745 (16.6)	9,886 (19.9)	19,392 (14.6)	1,467 (54.4)	
区域麻酔併用	83,945 (45.9)	7861 (16.4)	75,218 (56.9)	866 (32.4)	
平均在院日数, (IQR)	26 (14–44)	8 (4–18)	31 (21–50)	36 (21–60)	<0.001
入院中の死亡, <i>n</i> (%)	2,364 (1.3)	120 (0.2)	2,215 (1.7)	29 (1.1)	

図：患者背景

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。

C. 研究結果

ORIF後入院中にCRPSと診断されたのは39人（0.021%）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; $p=0.82$ ）。

	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%信頼区間	p値	オッズ比	95%信頼区間	p値
骨折部位						
肩・上腕	基準			基準		
前腕／手首・手	2.08	0.94-4.56	0.069	2.81	1.25-6.30	0.012*
大腿	0.05	0.01-0.23	<0.001	0.05	0.01-0.28	<0.001*
下腿／足	0.61	0.22-1.72	0.350	0.66	0.21-2.05	0.469
複数部位	1.98	0.43-9.15	0.384	1.40	0.30-6.66	0.671
年齢[歳]						
≤59	基準			基準		
60-79	1.45	0.70-3.01	0.318	2.15	0.96-4.79	0.062
≥80	0.36	0.14-0.93	0.035	1.75	0.61-5.04	0.300
性別						
男性	基準			基準		
女性	0.94	0.49-1.81	0.851	1.21	0.58-2.52	0.613
手術時間[分]						
≤119	基準			基準		
120-179	3.32	1.39-7.91	0.007	3.15	1.24-7.97	0.016*
≥180	7.00	3.02-16.22	<0.001	5.73	2.31-14.24	<0.001*
区域麻酔併用						
なし	基準			基準		
あり	0.35	0.17-0.75	0.006	1.11	0.46-2.68	0.817

D. 考察

超急性期に CRPS を発症した患者の特徴として、性差が骨折後超急性期 CRPS の発症には関連がないことが明らかになった (OR, 1.21; $p=0.613$)。CRPS の発症は一般に女性に多いとされているが、中年以降の女性では男性よりも骨粗鬆症による骨折を圧倒的に生じやすく骨折患者の母数が多いため女性の CRPS 患者が目立つのかもしれない。あるいは、CRPS の女性患者では、骨折以外の発症因子の存在が考えられる。

一般人口における CRPS の発症率は、0.026% (オランダ)、0.006% (アメリカ)と推定される。受傷 6 週間以内の四肢骨折後の CRPS 発症率は、Bruehl 診断基準で約 5%との報告もある。我々のデータでは発症率 0.021%と著しく低く、これは厚労省 CRPS 判定指標が厳格な基準であることと、今回の対象は入院患者に限定され観察期間 (上肢骨折:8 日、下肢骨折:31 日)が短いことが、CRPS 発症率の過小評価につながっている可能性が考えられる。

骨折や脱臼など四肢外傷後の神経損傷の発生率は 1-2%とされ、多くは入院後 4 日以内に末梢神経損傷と診断される。今回の観察期間は平均 8 日間であり、骨折に伴う末梢神経損傷の大半を抽出できたと考えられる。

今回、麻酔時間と CRPS の発症率に関連性が見られた。圧挫傷のような重症の骨折では神経損傷を来す確率が高い。従って、長時間の麻酔を要することは、より重症な骨折であ

り、より高率に神経損傷を来していることが示唆される。ただし、CRPS と骨折部位との関連性では、重症度が高い高エネルギー外傷によると考えられる上下肢の多発骨折よりも、四肢遠位端での骨折で CRPS 発症率が高かった。上腕および大腿骨折に伴う神経損傷の発症率は、尺骨および脛骨骨折と同様であることも示されている。以上より、少なくとも重症の外傷が神経損傷の発症率増加につながっているとは考えにくく、CRPS の発症を神経損傷と直接関連付けることは難しい。

ORIF における麻酔方法として、全身麻酔に区域麻酔を併用することで、受傷部位から中枢神経系への求心性の侵害シグナルをブロックすることで、全身麻酔単独よりも CRPS の発症を抑制できるかを検証するために、区域麻酔併用と CRPS との関連性に注目した。結果としては、区域麻酔を用いた周術期の疼痛管理は CRPS の発症には寄与しなかったが、麻酔時間が長い症例では CRPS 発症率が高いことが明らかとなった。

本邦では、四肢遠位端骨折に対する ORIF でのタニケット使用は標準術式である。長い麻酔時間からは、長い手術時間とともに、タニケットを用いた駆血時間が長かったことが示唆される。タニケットによる虚血と末梢神経の圧迫は、脊髄の侵害受容ニューロンにおける自発的な過剰興奮だけでなく、タニケット近位への侵害受容野の拡大をもたらし中枢性感作を引き起こす。これにより、受傷した四肢では CRPS に見られるような痛覚

過敏やアロディニアが広範囲に出現する。仮に区域麻酔が CRPS を予防できたとする、創部や骨折、虚血組織からの持続的な侵害入力や、タニケット駆血による神経圧迫によって引き起こされた一次ニューロンからの神経障害性入力を抑制し脊髄侵害受容ニューロンの中枢性感作を予防したと考えられ、CRPS の発症と脊髄中枢性感作を関連付けられた。しかし今回、CRPS の発生と区域麻酔との関連性が見られなかったため、この機序はやや否定的である。

CRPS の高い発症率と長い麻酔時間との関連性を説明する仮説として、虚血-再灌流傷害との関連が考えられる。四肢阻血後の再灌流によって痛覚過敏やアロディニアだけでなく、CRPS の特徴的な症状である発赤や浮腫が生じることが示されている。我々の結果は、CRPS の発症機序として、虚血-再灌流傷害とそれに関連した深部組織内の微小血管病変による炎症の遷延化を支持できる可能性がある。今後、超急性期 CRPS と虚血-再灌流障害との関連性を明らかにすることで、CRPS の予防と治療の発展が期待できる。

E. 結論

骨折後超急性期CRPSの発症に性差は関連しない。上肢・下肢ともに遠位部の骨折でCRPSの発症率が高い傾向であった。遠位部四肢骨折時の長い麻酔時間は、手術中の長時間のタニケット使用を示唆する。タニケットによる虚血と神経圧迫による持続的

侵害入力によって脊髄侵害応答ニューロンの過興奮が引き起こされることが基礎研究によって明らかにされているが、区域麻酔による侵害入力の遮断はCRPSの発症率を低下させなかった。

四肢阻血後の虚血-再灌流障害がCRPS発症に関与しているとする基礎研究もあり、超急性期のCRPSには長時間のタニケットによる虚血-再灌流障害が関連しているかもしれない。

F. 健康危険情報

総合報告書に記載

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Sumitani M, Kogur e T, Nakamura M, Shibata M, Yozu A, Otake Y, Yamada Y. Classification of the pain nature of CRPS type 1, based on patient complaints, into neuropathic pain and nociceptive/inflammatory pain, using the McGill Pain Questionnaire. J Anesth Clin Res 2013; 4: 1000346
2. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushima K, Matsuda S, Yamada Y. Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database.

Rheumatology 2014 in press

3. 住谷昌彦, 中村雅也, 山田芳嗣. 慢性腰痛の成因としての神経炎症とアディポカイン. ペインクリニック 2013; 34: 77-84

(2) 学会発表

1. 浜田翠, 住谷昌彦, 内田寛治, 康永秀生, 堀口裕正, 山田芳嗣. 四肢骨折後の超急性期複合性局所疼痛症候群の発症に関する因子. 第 60 回日本麻酔科学会年次集会. 札幌, 2013.6

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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（慢性痛み対策研究事業）
分担研究報告書

術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

橋口さおり（慶應大学麻酔学教室専任講）

小杉志都子（慶應義塾大学麻酔学教室・助教）

【研究要旨】

乳癌術後症候群は、乳房切除後数か月から数年におよぶ遷延痛であり、その発生機序は不明である。本研究では、乳房部分切除患者を対象とし、術前の心理的ストレスと術後遷延痛の関連性を調査した。また、術前ストレスの指標として、尿中のコルチゾールを測定し、不安・抑うつ尺度および術後遷延痛との関与を調査した。

A . 研究目的

術後遷延痛は、術後2か月以上持続する痛みと定義され、手術による神経損傷や炎症が大きな要因と考えられている。しかし、明らかな神経損傷を伴わない小手術でも生じ、術前の心理的要因が危険因子の一つであることが示唆されている。一方、動物モデルでは、精神的ストレスがグルココルチコイドの分泌を促し、中枢神経系でのミクリグリア細胞の活性化を介して疼痛を増強することが示されている。腋窩郭清を伴わない乳房部分切除患者の術前不安抑うつおよびストレスホルモンと、術後遷延痛の関連について前向きに調査する。

B . 研究方法

乳癌部分切除予定患者 60 例を対象として、術前、術後 1,3,6,12 カ月の不安、抑うつに関するアンケート調査（Hospital Anxiety Depression Scale, HADS）の実施、術前ストレスマーカーとして、尿中コルチゾール測定、術後 1,3,6,12 カ月の疼痛評価（簡易型マクギル疼痛質問票使用）を行い、術前ストレスと、術後遷延痛の発生との関連を検討する。本研究は当院倫理委員会の承認を得ており、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。

C. 研究結果

前向き調査予定患者 60 例のうち、40 例が既にエントリーされており、現在追跡調査中である。術前の HADS と術後 1,3,6 か月の簡易型マクギル疼痛質問票の各項目（Pain Rating Index、Present Pain Intensity、Visual Analog Scale に正の相関を認めた。術前の尿中コルチゾール値と術後遷延痛の関連性は現在のところ認めていない。

D. 考察

術前不安抑うつ状態は、乳房部分切除後の遷延痛の予測因子となりうるが、尿中コルチゾール値には反映されにくく、ストレスホルモンの測定方法・時期には再検討が必要である。今後は、術前の不安・抑うつを反映するバイオマーカーとして、デキサメタゾン抑制テストなどを行う予定である。

E. 結論

術前不安は、乳房術後遷延痛の危険因子となりうる。

F. 健康危険情報

総合報告書に記載

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

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（慢性痛み対策研究事業）
分担研究報告書

マウスfunctional MRIによる神経障害性疼痛の病態解明

中村雅也 慶應義塾大学整形外科 准教授
岩波明生 慶應義塾大学整形外科 助教

【研究要旨】

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) 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効性を、マウス fMRI を用いて解析する。

B . 研究方法

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 f MRI 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 を撮像し、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) 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 1)。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。

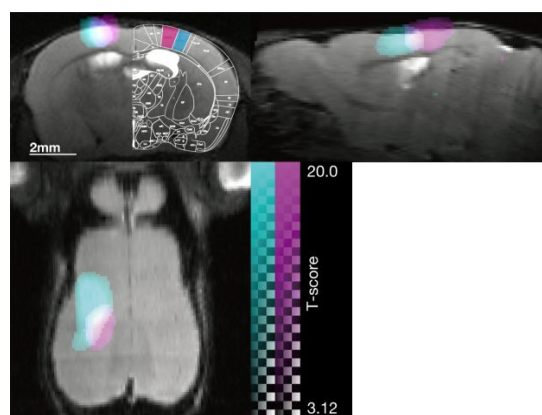


図 1

知覚に関する末梢神経線維(C, $A\delta$, $A\beta$ 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($A\beta$ 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2)。

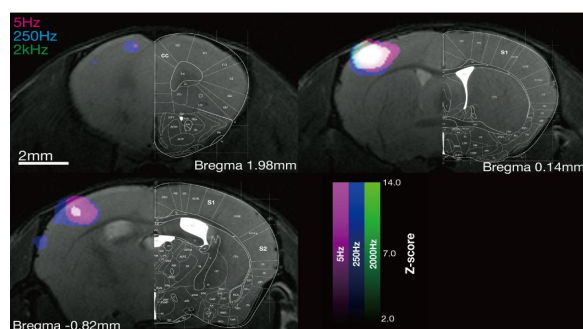


図2

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3)。

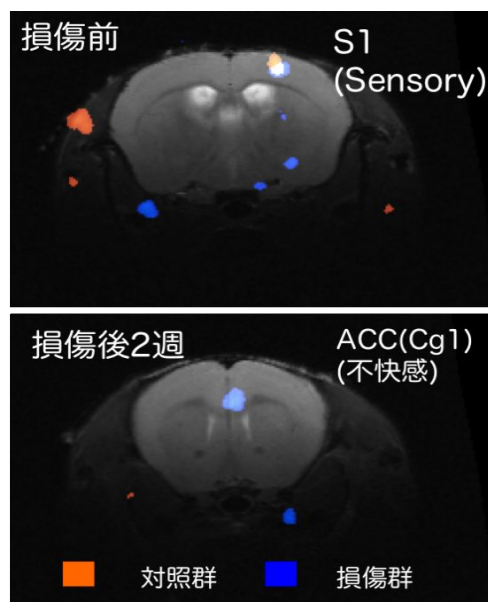


図3

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4)。

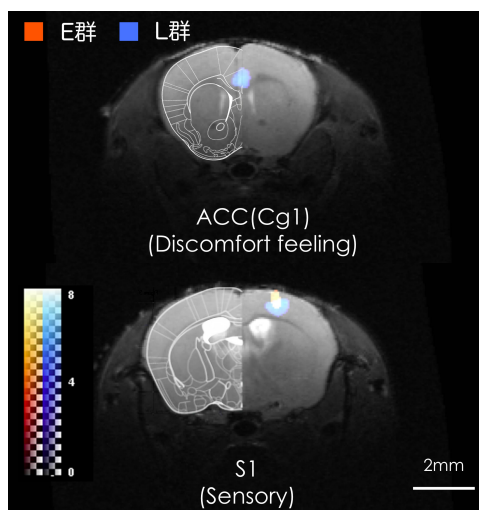


図 4

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 5, 6)。

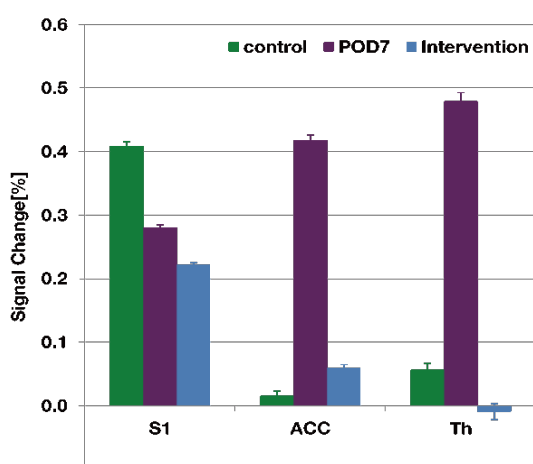


図 5

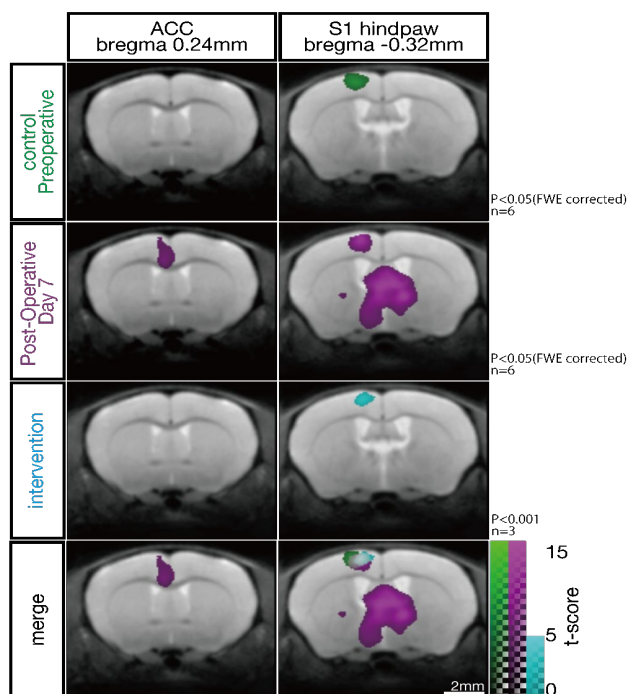


図 6

D. 考察

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。本研究により fMRI を用いた神経障害性疼痛の客観的評価のみならず、治療効果判定できる可能性がある。さらに、今回使用した抗 IL-6 受容体抗体は損傷直後だけでなく神経障害性疼痛の出現後に遅延して投与しても、痛みを軽減できる可能性が明らかになった。抗 IL-6 受容体抗体は既に臨床で使用されている薬剤であり、今後は神経障害性疼痛への効能も期待される。

E . 結論

fMRIは神経障害性疼痛の客観的評価法となりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

総合報告書に記載

G. 研究発表

なし

H. 知的財産兼の出願・登録状況

(予定を含む)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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 (in press)
中村雅也 , 戸山芳昭	【整形外科関連疾患での慢性の痛み】基礎/臨床研究 臨床研究 運動器慢性疼痛の疫学調査 .	ペインクリニック	34	S62-66	2013

住谷昌彦, 山内英子, 中村雅也, 山田芳嗣	【疼痛治療の最近の 進歩と骨・関節疾患】 抗けいれん薬、抗うつ 薬。	THE BONE	27	39-43	2013
中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 戸山芳昭	【疼痛治療の最近の 進歩と骨・関節疾患】 運動器慢性疼痛の実 態。	THE BONE	27	27-31	2013
中村雅也	整形外科領域におけ るニューロイメージ ングの進歩。	Practice of Pain Management	4	59-66	2013
中村雅也, 戸山芳昭	【新・痛みのマネジメ ント –包括的な疼痛 治療を鎮痛薬の選択 基準を考える-】 運動器慢性疼痛の疫 学	Progress in Medicine	33	13-15	2013
Sumitani M, Kogur e T, Nakamura M, Shibata M, Yozu A, Otake Y, Yamada Y.	Classification of the pain nature of CRPS type1, based on patient complaints, into neuropathic pain and nociceptive/ inflammatory pain, using the McGill Pain Questionnaire.	J Anesth Clin Res	4	1000346	2013

住谷昌彦, 中村雅也, 山田芳嗣	慢性腰痛の成因としての神経炎症とアディポカイン.	ペインクリニック	34	77-84	2013
Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushima K, Matsuda S, Yamada Y.	Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fractures surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Data base.	Rheumatology			2014 (in press)