

令和3年度 厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み政策研究事業）
分担研究報告書

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（19FG1002）

研究分担者 平田 仁	名古屋大学・予防早期医療創成センター	教授
研究分担者 寶珠山 稔	名古屋大学・リハビリテーション療法	教授
研究分担者 岩月 克之	名古屋大学・手の外科	講師

研究要旨

慢性疼痛を有する患者 31 例について、安静時の皮質脳活動を脳磁計（magnetoencephalography、MEG）にて計測し、皮質領域の電流密度と計測時の自覚的疼痛、疼痛感作評価値との相関を解析した。全頭型脳磁計にて安静閉眼時の全脳神経活動を計測し、60 秒間の皮質電流分布を算出した後、脳の機能領域別に各領域における 60 秒間の平均電流密度を推定した。対象者には脳活動計測直前に、自覚的疼痛（visual analogue scale、VAS）値、疼痛感作評価法として三角筋および前脛骨筋での圧痛閾値（Pressure Pain Threshold: PPT）、手背および足背の表在痛覚刺激および時間的加重（Temporal summation: TS）、条件刺激性疼痛調節（Conditioned Pain Modulation: CPM）を計測した。脳機能領域のうち左第 2 感覚野の電流密度が計測時の自覚的疼痛と有意に相関した（ $p = 0.011$ 、 $R^2 = 0.209$ ）。また疼痛感作評価値では、右足背（ $p = 0.0063$ ）および左足背（ $p = 0.040$ ）における初回疼痛刺激の VAS 値と左第 2 次感覚野電流密度が相関した。圧痛閾値や中枢感作の指標である TS と相関する皮質活動は認められなかった。慢性疼痛を生じる諸疾患の診断と治療において慢性疼痛の生物学的計測による数値化は極めて重要である。本分担研究では、1) 慢性疼痛を脳神経活動として可視化できる可能性、および 2) 本研究で用いた慢性疼痛評価法の信頼性（生物学的疼痛反応との関連性）が示されたものと考えられた。

A. 研究目的

慢性疼痛の臨床的な評価は、患者の自覚的訴えによらざるを得ない点が多く、疼痛の客観的評価に課題が多い。本研究事業には、健常者および慢性疼痛を有する患者における疼痛の閾値や慣れ、加重効果の評価研究が含まれる。疼痛感覚の機能的側面を明らかにする評価法と考えられ、本評価方法と脳神経活動との対応を検討することにより、評価方法の客観性ととともに神経機能的意義を示すことは重要である。

本分担研究では、自覚的慢性疼痛を有する患者を対象にして、自覚的疼痛に関連する脳活動計測値を検出した。本分担研究は慢性疼痛の客観的評価となりうる疼痛可視化を目指したものであり、生物学的指標としての脳神経活動から慢性疼痛の評価するものである。同時に本研究事業の中心事項である疼痛感作評価法による疼痛評価値と脳活動との関連を示すことで、総合的・多面的な疼痛評価方法を提示することを目指した。

B. 研究方法

（対象）対象者とした研究参加者は、国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain、IASP）の提唱する国際疾病分類第 11 版（International Classification of Diseases 11th Revision、ICD-11）¹⁾ による分類に基づき、神経障害性疼痛として分類される慢性疼痛（IASP による ICD-11 の慢性二次性疼痛症候群に相当）を有する患者としてリクルートされた 46 名のうち、同分類での慢性一次性疼痛とみなされる例（7 例）および体内金属留置等による脳神経活動測定困難例（8 例）を除いた 31 例（男性 12 名、女性 19 名、平均年齢 63.5 ± 15.5 (SD) 歳、年齢範囲 26~85 歳）であった。

（倫理面への配慮）本研究は、ヘルシンキ宣言間）を記録する。脳磁図信号は MR 画像上への神経活動の投影が可能であり、脳活動領域の同定が可能である。同様に脳波も安静時脳波を記録しし、脳地計との比較を行う。Connectivity 解析により、脳内の接続性の変化を数値化し、各種パラメータと比較、QST との相関を見る。

（倫理面への配慮）

言に基いて名古屋大学大学院医学系研究科生命倫理審査委員会の承認を経て実施した。研究参加者には研究参加前に研究の説明を行い参加の同意およびインフォームド・コンセントを得た。

(実施期間と場所) 本分担研究は、令和2年(2020年)10月5日から令和3年12月24日の期間に収集したデータを用いた。下記の脳神経活動測定および疼痛閾値、感作評価は名古屋大学脳とこころの研究センター(名古屋市東区)にて実施した。

(脳磁場記録) 脳神経活動の測定には全頭型脳磁計(軸型具ラジオメータ、PQ1160C, RICOH)を用いた。脳磁場測定前に各参加者は頭部基準点(両耳朶、前頭部3点)と頭皮表面3次元画像を3Dスキャナにて取り込んだ。研究参加者は磁気シールドルーム内のベッド上にて仰臥位となり頭部を脳磁計内に配置し、安静閉眼時の脳磁場4分間を記録した。また右上下肢からの誘導による心電図も同時記録した。脳磁場および心電図の信号は記録周波数帯域0.3~1,000Hz、サンプリング周波数5,000Hzで記録した。

(疼痛評価) 被験者はシールドルームに入る直前に、0(疼痛なし)~100(耐え難い疼痛)までの視覚アナログスケール(visual-analogue scale, VAS)で表した自覚的疼痛評価および圧痛閾値(Pressure Pain Threshold: PPT)、中枢感作の指標である時間的加重(Temporal summation: TS)、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)を評価した。

(脳神経活動解析) 収集した脳磁場信号は3~150Hzの周波数フィルタをかけサンプリング周波数を1,000Hzとし、体動や脳外からの電氣的アーチファクトの混入の無い60秒間について解析した。MatLab®ベースの解析ソフトBrainstormを用いて②、心電図による雑音を除去(signal-space projection法)後、頭皮形状から投影される標準脳(ICBM152)を用いて大脳皮質上15,000ポイントのマトリクス上での皮質電流をminimum-norm法にて推定した。脳機能領域区分アトラス(Desikan-Killiany atlas)の各領域における平均皮質電流密度を算出した。脳機能領域区分のうち、疼痛関連領域(1次運動野、第1次および第2次体性感覚野、島皮質、前部および後部帯状回、楔前部、後頭頂葉、下頭頂葉(図1))の平均皮質電流密度について自覚的疼痛およびPPT,TS,CPMとの相関をPearson's correlation testを用いて求めた。

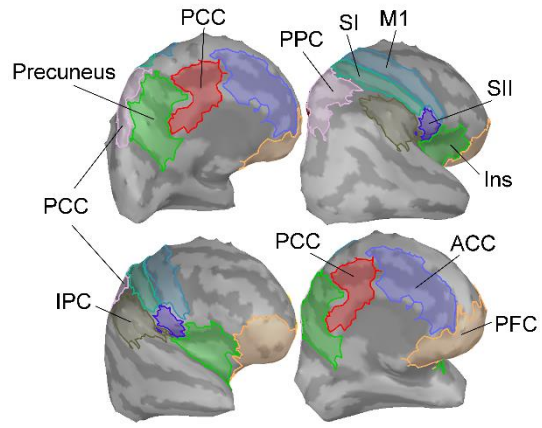


図1: 平均電流密度を算出した疼痛関連皮質領域(後方(上段)および前方(下段)からの大脳半球。M1:1次運動野、SI:第1次およびSII:第2次体性感覚野、Ins:島皮質、ACC:前部およびPCC:後部帯状回、Precuneus:楔前部、PPC:後頭頂葉、IPC:下頭頂葉。

C. 研究結果

脳機能領域区分のうち、左第2次感覚野における皮質電流密度のみが脳活動測定時の自覚的疼痛と相関した($p = 0.011$, $R^2 = 0.209$)(図2)。

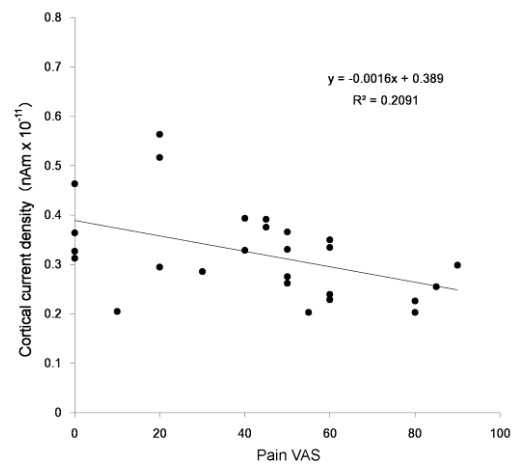


図2: 左第2次感覚野の皮質平均電流密度(Cortical current density)と自覚的疼痛(Pain VAS)との相関($P = 0.011$, Pearson's correlation test)。グラフ内直線は近似曲線と式。

疼痛感作評価値と皮質電流密度との相関では、

左第2次感覚野の皮質電流密度と右 ($p = 0.006$) および左 ($p = 0.040$) の足背疼痛加重の1回目刺激とが相関した (図3)。

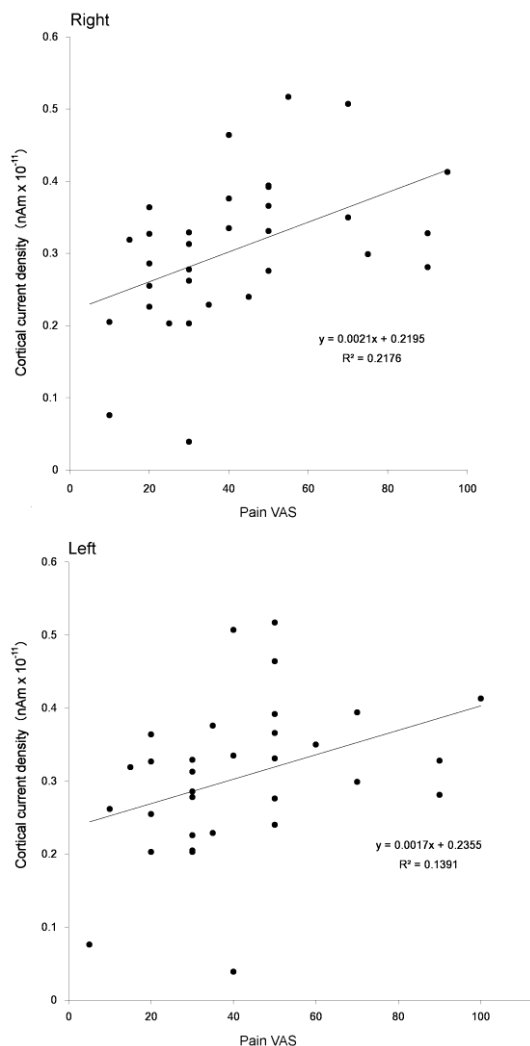


図2: 左第2次感覚野の皮質平均電流密度 (Cortical current density) と疼痛刺激加重評価時の自覚的疼痛 (Pain VAS)。右 (Right, $p = 0.006$) および左 (Left, $p = 0.040$) の足背刺激時の Pain VAS との相関 (Pearson's correlation test) が認められた。グラフ内直線は近似曲線と式。

D. 考察

現在のところ慢性疼痛に特異的な脳内神経活動や慢性疼痛特異的に活動する脳領域は見いだされていない。しかし本研究事業の疼痛感作評価での痛み刺激を含む侵害受容器からの神経信号入力を処理する感覚制御プロセスの機能変化という視点から、慢性疼痛の状態を持続させている一定の脳内神経機序が存在すると考えられる。本分担研究も、慢性疼痛を有する患者における疼痛制御機能の変化、という観点から、自覚的疼痛と大脳皮質活動の関連を解析した。

慢性疼痛は、侵害受容器からの持続的刺激が存在

する慢性二次性疼痛のほか、侵害受容器からの入力が見つかっていない慢性一次性疼痛の状態が考えられている。慢性一次性疼痛では、疼痛感覚処理機序の異常や運動系や自律神経系など他の神経系への合併症的な症状が重畳する可能性や広範囲の神経ネットワークへの影響が考えられ複雑性も高くなる³⁾。本分担研究では、他の神経系への波及が比較的少ない段階での神経障害性の慢性疼痛を有する患者を対象とした。本研究期間中に論文発表した複合的局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome, CRPS) での検討では、自覚的疼痛に相関する皮質電流密度を示した脳機能領域が感覚系を越えてより広範囲に認められたのに対し³⁾、本分担研究の対象者では、自覚的疼痛に相関した活動を示した領域は第2次感覚野のみであった。第2次感覚野は疼痛感覚に関連する皮質では疼痛に比較的促進的に反応する領域として知られている。慢性疼痛を来している状態が多系統の神経系に影響が及ぶCRPSに比較して、本分担研究の対象者の範囲 (他の神経系への波及が比較的少ない段階での神経障害性の慢性疼痛) での疼痛指標となる脳領域のひとつが第2次感覚野である可能性が示唆された結果であった。

疼痛感覚処理の機能的側面を評価する疼痛感作評価法における各評価値と脳神経活動との関連については、左第2次感覚野の電流密度と疼痛刺激加重評価時の初回刺激にのみ相関を認めた。すなわち、疼痛感覚の加重や順化 (慣れ) に対してではなく、疼痛の閾値に関連した皮質活動のみが検出された。疼痛感覚の感作は末梢侵害受容器のレベルから大脳まで疼痛感覚処理の各段階で生じる可能性があり、特に脊髄内での信号変化が関わっていると報告がある⁴⁾。慢性疼痛は末梢から脳までの複合的疼痛感覚処理の結果によって生じる感覚であると考えられる⁵⁾、機能的な疼痛感作評価と脳神経活動解析での知見は、異なった段階での疼痛感覚処理を反映する可能性がある。この点が示唆されたことは、双方を慢性疼痛評価に関して多視点的な観察評価方法として補完的に用いることが考えられる。

慢性疼痛によって生じる神経系の活動は「感覚入力全般の検知と入力に対応する適切な反応や行動を決定するための疼痛認識」を形成していると考えられることもできる⁵⁾。末梢や脊髄、脳局所から脳内ネットワークの変化までを複合的・多面的にとらえることで全体像が捉えられるものと考えられる。本分担研究では、本研究事業の中核としての疼痛感作評価と脳神経活動の関連を部分的ではあるものの、明らかにすることができた。

本分担研究では脳磁計を用い精度の高い脳皮質電流推定を行った。本分担研究で用いた電流推定手法は、病院等の臨床施設で一般に行われている臨床脳波計測のデータを用いても同様な解析が可能である。本分担研究の結果は脳波を疼痛評価に用いることへの展望を示したものである。今後の信号処理技術、情報科学的分析の発達に汎用性のある臨床脳波による慢性疼痛評価の可能性も広がるものと考えている。

E. 結論

慢性疼痛を生じる諸疾患の診断と治療において慢性疼痛の生物学的計測による数値化は極めて重要である。本分担研究では、慢性疼痛を脳神経活動として可視化できる可能性、および、本研究で用いた慢性疼痛評価法の信頼性（生物学的疼痛反応との関連性）が示されたものと考えられた。また、用いた脳機能解析の手法は汎用性のある臨床脳波計測でも同様に行うことができる可能性がある。

F. 健康危険情報

本分担研究において健康危険および有害事象の発生はなかった。

参考文献

- 1) Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019;160(1):19-27.
- 2) Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis Computational Intelligence and Neuroscience, 2011, ID 879716.
- 3) Iwatsuki K, Hoshiyama M, Yoshida A, et al. Chronic pain-related cortical neural activity in patients with complex regional pain syndrome. *IBRO Neurosci Rep* 2021;10:208-15.
- 4) Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol.* 1998;54(3):349-365.
- 5) Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res*

2010; 205(1): 1-12.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwatsuki K, Hoshiyama M, Yoshida A, Uemura JI, Hoshino A, Morikawa I, Nakagawa Y, Hirata H. Chronic pain-related cortical neural activity in patients with complex regional pain syndrome. *IBRO Neurosci Rep* 2021; 10: 208-15.
- 2) 寶珠山 稔. 慢性疼痛と脳神経活動. 関節外科. 2022 (印刷中).

2. 学会発表

- 1) 寶珠山 稔. 慢性疼痛と脳神経活動. 第 14 回日本運動器疼痛学会. 教育講演. 2021 年 11 月 20-12 月 20 日 (名古屋).
- 2) 岩月 克之 寶珠山 稔 篠原 孝明 吉田 彬人 米田 英正 栗本 秀 山本 美知郎 建部 将広 平田 仁. 第 64 回日本手外科学会学術集会. 末梢神経障害が生じさせる脳の適合変化と不適合変化の検証. 2021 年 4 月 22 日~23 日 (長崎)
- 3) 岩月 克之 寶珠山 稔 篠原 孝明 吉田 彬人 米田 英正 栗本 秀 山本 美知郎 建部 将広 平田 仁 今益 史郎. 第 94 回日本整形外科学会. 手根管症候群患者における脳内の適合変化と不適合変化. 2021 年 5 月 20 日~23 日 (東京)
- 4) 岩月 克之. CRPS の診断・治療とその問題点. 第 58 回日本リハビリテーション学会. 2021 年 6 月 10 日-13 日 (京都)
- 5) 岩月 克之. 第 1 回神経障害性疼痛研究会. 末梢性神経障害と脳. 2021 年 7 月 28 日 (名古屋)
- 6) 岩月 克之. 第 20 回三重上肢の外科研修会. 末梢神経障害と脳. 2021 年 11 月 14 日 (津)
- 7) 岩月 克之 寶珠山 稔 吉田 彬人 米田 英正 栗本 秀 山本 美知郎 建部 将広 平田 仁. 第 14 回日本運動器疼痛学会 複合性局所疼痛症候群における疼痛強度と脳機能の変化. 2021 年 11 月 20 日-12 月 5 日 (名古屋)
- 8) 平田 仁. 第 25 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会. 難治性疼痛の病態と特性. 2021 年 5 月 16 日 (オンライン)
- 9) 平田 仁. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会 脳科学が解き明かす複合性局所疼痛症候群の実像. 2021 年 10 月 14 日 (伊勢)
- 10) 平田 仁. 東北大学整形外科談話会. 難治性疼痛の病態と治療. 2022 年 1 月 15 日 (仙台)
- 11) 平田 仁. 第 62 回関東整形災害外科学会. 手と脳. 2022 年 3 月 11 日 (オンライン)

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

令和3年度 厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み政策研究事業）
分担研究報告書

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（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
研究分担者	泉 仁	高知大学医学部リハビリテーション部	講師
研究分担者	牛田 享宏	愛知医科大学学際的痛みセンター	センター長

研究要旨

慢性疼痛患者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（pQST）キットを用いた慢性疼痛患者の疼痛感作に関する疫学調査を実施し、QST の特性を検証した。対象は健常者 297 名、慢性一次性・二次性疼痛患者 138 名とし、限局性または広範性に疼痛を有する慢性疼痛患者の中枢性疼痛調節機能の特性について、pQST を用いて圧痛閾値（PPT）、時間的加重（TS）、条件刺激性疼痛調節（CPM）を測定し検討した。なお、PPT と CPM は三角筋と前脛骨筋にて、TS はそれに手背を加え、健常者では左右ランダム、慢性疼痛患者では自覚的疼痛強度が最も強い部位の同側肢の値を測定値とした。慢性疼痛患者の PPT、TSP、CPM について、性差はなく、年齢は PPT と正の相関を認めた。限局性・広範性慢性疼痛患者の PPT は健常者よりも有意に低値を示し、さらに、広範性慢性疼痛患者の方が限局性慢性疼痛患者よりも有意に低値を示した。TSP は群間差がなかった。CPM は限局性・広範性慢性疼痛患者で低い傾向を示したが、慢性疼痛患者間での差はなく、CPM 反応性が高い者の割合は健常者で 88.6%、限局性慢性疼痛患者で 72.1%、広範性慢性疼痛患者で 65.8%であった。今回の結果より、慢性疼痛患者の疼痛感作は pQST によって検出可能であり、上行性疼痛伝達系の亢進・疼痛感作は全身の PPT で、下行性疼痛抑制系の機能不全は CPM 反応性で指標化でき、さらにそれらの QST 変調は限局性よりも広範性慢性疼痛患者で顕著であることが示唆された。よって、pQST は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として、有用性が高いと考えられる。

A. 研究目的

慢性疼痛患者では、末梢・中枢性の疼痛感作に伴う骨関節・骨格筋の痛覚過敏や神経障害性疼痛などを呈することから神経機能異常の評価が必須となる。そのような疼痛感作は定量的感覚検査（Quantitative Sensory Testing: QST）によって体表で簡便に評価することができる。

「簡易式 QST（practical QST: pQST）キットの妥当性評価・標準値確立」担当では、今年度、フェーズ⑤として慢性疼痛患者の疼痛感作に関する疫学調査を実施し pQST の特性を検証することとした。

これによって、慢性疼痛患者の病態をより正確かつ客観的に評価可能となり、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されることが期待できる。

B. 研究方法

対象は健常者 297 名と高知大学、愛知医科大学、名古屋大学の慢性一次性・二次性疼痛

患者 138 名とし、限局性または広範性に疼痛を有する慢性疼痛患者の中枢性疼痛調節機能の特性について pQST を用いて検討した。

pQST は、圧痛閾値（pressure pain threshold: PPT）を計測するミニアルゴメーター、上行性疼痛伝達系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、下行性疼痛抑制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）、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、条件刺激（VAS 60mm 以上）を左側耳垂にペインクリップを用いて加え、三角筋と前脛骨筋にて PPT を測定し、条件刺激の有無による測定部位の PPT 変化量を評価した。なお、PPT、TS の測定は、健常者では左右ランダム、慢性疼痛患者

では両側で測定し、自覚的疼痛強度が最も強い部位の同側肢の値を測定値とした。

統計解析は、群間差を Kruskal-Wallis 検定、相関を Spearman の順位相関係数 (rs) を用いて解析し、有意水準は 5% とした。また、CPM は反応性の高い者 (PPT 変化量 ≥ 0) の割合を算出した。

(研究協力者)

- ・ 服部貴文* (神戸学院大学大学院総合リハビリテーション学研究所博士後期課程, 愛知医科大学学際的痛みセンター, 前原整形外科リハビリテーションクリニック)
- ・ 小田翔太*, 林 祥宏*, 下川貴大 (高知大学医学部附属病院リハビリテーション部)
- ・ 柴田由加* (愛知医科大学病院中央臨床検査部)
- ・ 丹羽祐斗, 堂北絢郁 (神戸学院大学大学院総合リハビリテーション学研究所)

*本研究の計測・解析ならびに報告書作成において中心的な役割を果たした。

(倫理面への配慮)

本研究は、高知大学、愛知医科大学、名古屋

大学、神戸学院大学の各研究倫理審査委員会にて承認を得たうえ、対象者に本研究について十分に説明し同意を得たうえで実施した。

C. 研究結果

年齢は、慢性疼痛患者が健常者より高値を示した。安静時痛は、限局性慢性疼痛患者の方が広範性慢性疼痛患者より有意に高値を示したが、運動時痛は限局性・広範性慢性疼痛患者間で差はなかった (表)。

慢性疼痛患者の PPT, TSP, CPM について、性差はなく (図 1)、年齢は PPT と弱い正の相関を認めた (図 2)。

図 3 は健常者、限局性・広範性慢性疼痛患者の QST 各項目を示す。PPT は、健常者よりも限局性・広範性慢性疼痛患者で有意に低値を示し、さらに、広範性慢性疼痛患者の方が限局性慢性疼痛患者よりも有意に低値を示した。TSP は群間差がなかった。CPM は健常者と比較し限局性・広範性慢性疼痛患者で低い傾向を示したが、慢性疼痛患者間での差はなかった。また、CPM 反応性が高い者の割合は、健常者で 88.6%, 限局性慢性疼痛患者で 72.1%, 広範性慢性疼痛患者で 65.8% であった (図 4)。

表 患者特性

	健常者	限局性慢性疼痛	広範性慢性疼痛	p値
人数	297	97	41	
年齢 (歳)	38.7 ± 17.9	61.5 ± 14.7	54.7 ± 14.9	p < 0.001
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 3.3	24.6 ± 5.5	23.1 ± 5.1	n.s.
疼痛強度				
安静時	-	34.9 ± 28.1	48.5 ± 29.6	p < 0.05
運動時	-	65.3 ± 19.6	68.5 ± 21.9	n.s.

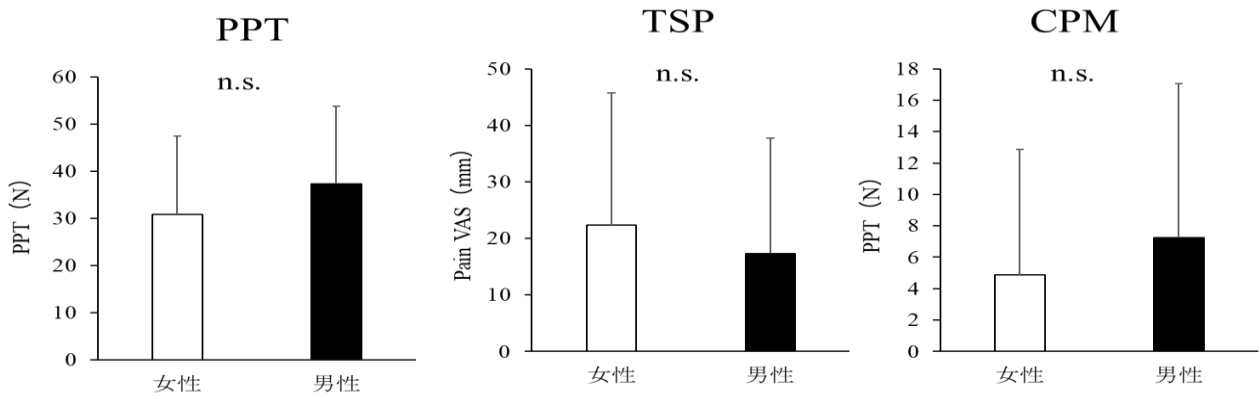


図1 性別とQSTの関係

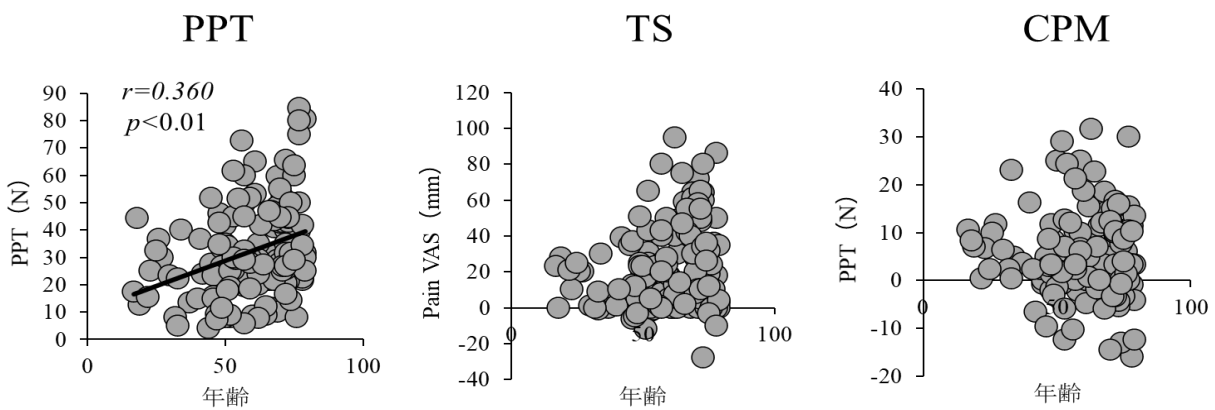


図2 年齢とQSTの関係

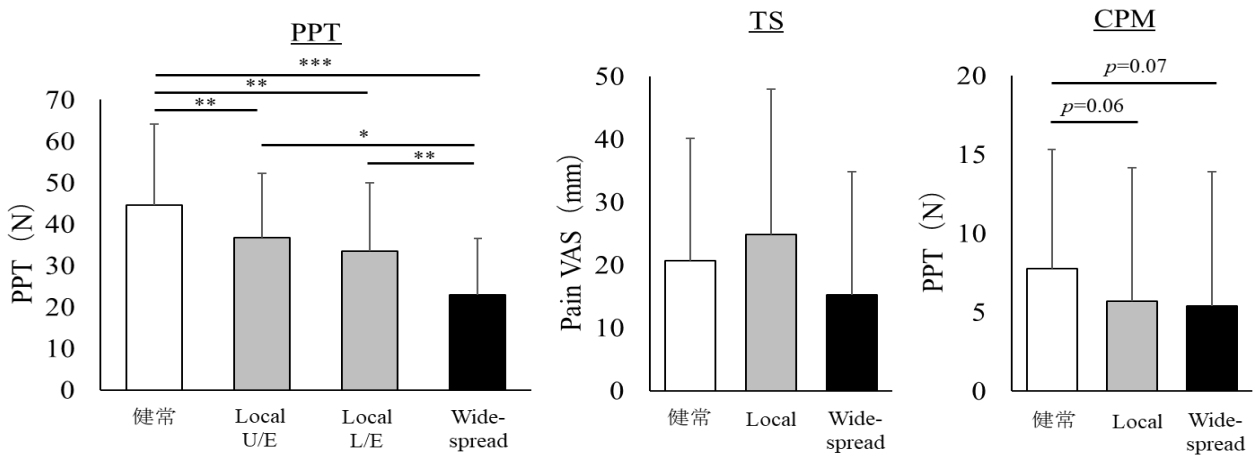


図3 健常者と限局性・広範性慢性疼痛患者のQSTの比較

Local U/E : 上肢の限局性慢性疼痛患者, Local L/E : 下肢の限局性慢性疼痛患者, Widespread : 広範性慢性疼痛患者。値 : 平均値±標準偏差, *, **, *** : $p<0.05$, 0.01 , 0.001 。

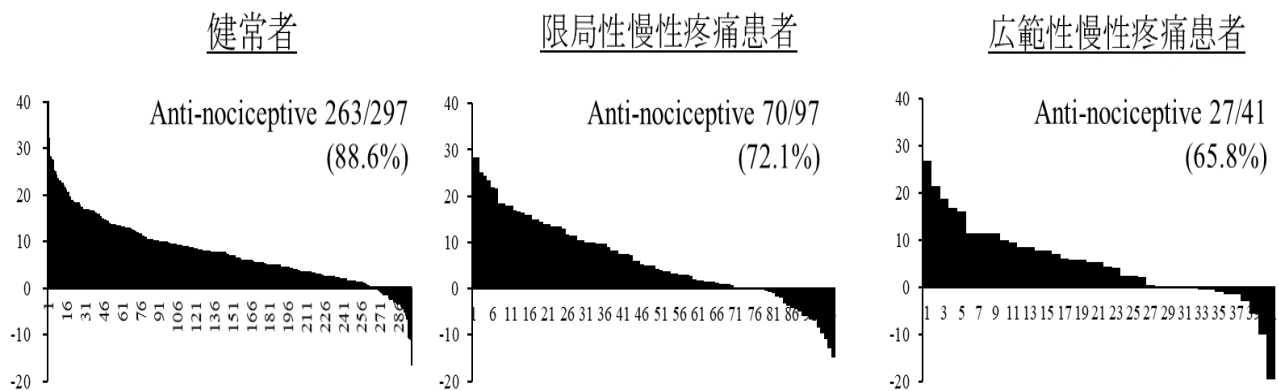


図4 健常者と限局性・広範性慢性疼痛患者の CPM (Ranked distribution)

D. 考察

慢性疼痛患者の QST について、性差はないが、年齢は PPT と正の相関を認めた。先行研究と逆の相関を示した年齢について、今回は若年 CRPS 患者が多数含まれるためと考える。

今回、PPT と CPM で慢性疼痛患者の方が健常者よりも低値を示した一方、TS は両者に差がなかった。さらに、慢性疼痛のうち広範性慢性疼痛患者の方が、より PPT は低値で、CPM 反応性が高い者の割合が最少であった。よって、慢性疼痛患者の疼痛感作は全身の PPT および CPM 反応性で検出しやすく、それらは局所的な疼痛にとどまる限局性慢性疼痛よりも複数個所・全身性に疼痛を訴える広範性慢性疼痛で顕著であることが示唆された。

E. 結論

慢性疼痛患者の簡便な疼痛感作評価法を開発するため、pQST により慢性疼痛患者の QST 特性を検証した。慢性疼痛患者は、PPT 低下と CPM 減衰を呈し、さらに広範性慢性疼痛患者で PPT が最低値、CPM 反応性が最小であった。よって、慢性疼痛患者の疼痛感作は、pQST によって検出可能であり、上行性疼痛伝達系の亢進・疼痛感作は全身の PPT で、下行性疼痛抑制系の機能不全は CPM 反応性で指標化できる可能性が示された。pQST は、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として、有用性が高いと考えられる。

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) 松原貴子: 理学療法. 腰痛・腰下肢痛診療のキーポイント, 森本昌宏他編, 克誠堂, 東京, 2022, 352-357
- 2) 松原貴子: 運動療法. 腰痛・腰下肢痛診療のキーポイント, 森本昌宏他編, 克誠堂, 東京, 2022, 358-363
- 3) 松原貴子, 他: 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ編. 慢性疼痛診療ガイドライン, 厚生労働行政推進調査事業費補助金(慢性の痛み政策研究事業)「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」研究班監, 真興交, 東京, 2021
- 4) 松原貴子. 慢性痛のリハビリテーション. 慢性疼痛ケースブック, 明智龍男他編, 医学書院, 東京, 2021, 61-66
- 5) 松原貴子. チーム医療. Crosslink basic リハビリテーションテキスト リハビリテーション医学, 上月正博他編, メジカルビュー, 東京, 2021; 70-74
- 6) 松原貴子, 城由起子, 尾張慶子. 痛みの多面的評価. 痛みの教科書-「疼痛医学」ダイジェスト版, 一般財団法人 日本いたみ財団編, 医学書院, 東京, 2021

(論文)

- 1) Hattori T, Shimo K, Niwa Y, Tokiwa Y, Matsubara T. Association of Chronic Pain with Radiologic Severity and Central Sensitization in Hip Osteoarthritis Patients. *J Pain Res* 2021;14:1153-1160
 - 2) Kimura S, Hosoi M, Otsuru N, Iwasaki M, Matsubara T, Mizuno Y, Nishihara M, Murakami T, Yamazaki R, Ijiro H, Anno K, Watanabe K, Kitamura T, Yamada S. A novel exercise facilitation method in combination with cognitive behavioral therapy using the Ikiiki Rehabilitation Notebook for intractable chronic pain: Technical report and 22 cases. *Healthcare (Basel)* 2021;9:1209
 - 3) 7. 服部貴文, 下和弘, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 松原貴子. 日本人変形性関節症の慢性関節痛と関節変形, 中枢感作の関係性. *Pain Research* 2021 ; 36 : 25-33
 - 4) 服部貴文, 下和弘, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 松原貴子. 変形性関節症における神経障害性疼痛様症状の発生率と中枢感作の特性. *Pain Rehabilitation* 2021 ; 11(1) : 1-8
 - 5) 服部貴文, 下和弘, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 松原貴子. 変形性股・膝関節症に対する運動療法の治療反応性には中枢感作と神経障害性疼痛様症状が影響する. *Pain Rehabilitation* 2021 ; 11(1) : 9-18
- (総説)
- 1) Shimo K, Hattori T, Matsubara T. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain in elderly individuals. *J Aging Sci* 2021 ; 9 : 1000244
 - 2) 松原貴子, 城由起子, 丹羽祐斗. 痛み・情動と自律神経機能測定. *理学療法* 2021 ; 38 : 502-510
 - 3) 松原貴子, 坂本淳哉, 下和弘, 他. リハビリテーション. *ペインクリニック* 2021 ; 42 : 981-987
 - 4) 下和弘, 丹羽祐斗, 堂北絢郁, 松原貴子. ロコモ疼痛とフレイルに対する栄養管理と運動療法. *臨床老年看護* 2021;28:100-106
 - 5) 下和弘, 松原貴子. 運動療法の基礎知識～鎮痛メカニズムから処方のコツまで～. *ペインクリニック* 2021 ; 42 : 441-451
2. 学会発表
- 1) 堂北絢郁, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子. 高強度インターバルトレーニングによる鎮痛効果の検証. 日本ペインクリニック学会第1回東海・北陸支部学術集会 (Web, 2021/03/08-03/22)
 - 2) 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子. 運動誘発性鎮痛のための運動処方の検討ー運動強度別の全身波及効果についてー. 日本ペインクリニック学会第1回東海・北陸支部学術集会 (Web, 2021/03/08-03/22)
 - 3) 下和弘, 小河翔, 松原貴子. 電流刺激を用いた末梢神経線維別の conditioned pain modulation の検討. 日本ペインクリニック学会第1回東海・北陸支部学術集会 (Web, 2021/03/08-03/22)
 - 4) 堂北絢郁, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子. 高強度インターバルトレーニングによる鎮痛効果に関する検証. 第50回日本慢性疼痛学会 (Web, 2021/04/01-04/30)

- 5) 常盤雄地, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子. 遠隔無痛部の運動でも鎮痛効果は十分得られる. 第 50 回日本慢性疼痛学会 (Web, 2021/04/01-04/30)
- 6) 池村明里, 下和弘, 松原貴子. 人工股・膝関節置換術後における疼痛遷延化の経過とその特徴. 第 50 回日本慢性疼痛学会 (Web, 2021/04/01-04/30)
- 7) 堂北絢郁, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子. 高強度インターバルトレーニングによる疼痛制御と注意機能に関する検討. 第 25 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会 (Web, 2021/05/22-06/06)
- 8) 服部貴文, 東智己, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 山口修平, 下和弘, 松原貴子. 変形性股・膝関節症の荷重運動時痛の時間的加重と関節構造変化, 神経機能異常との関係. 第 25 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会 (Web, 2021/05/22-06/06)
- 9) 池村明里, 中谷亮誠, 海部祐史, 下和弘, 松原貴子. 人工股・膝関節全置換術後における術後痛と機能障害の推移について. 第 25 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会 (Web, 2021/05/22-06/06)
- 10) 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子. 運動誘発性鎮痛の修飾因子について. 第 25 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会 (Web, 2021/05/22-06/06)
- 11) 加藤翔, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子. Conditioned pain modulation による中枢性疼痛調節系のメカニズム解析の試み. 第 25 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会 (Web, 2021/05/22-06/06)
- 12) 下和弘, 小河翔, 松原貴子. 末梢神経線維種別の DNIC 応答性について. 第 25 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会 (Web, 2021/05/22-06/06)
- 13) 堂北絢郁, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子. 高強度インターバルトレーニングによる鎮痛と気分変化の関係性. 日本ペインクリニック学会第 55 回学術集会 (Web, 2021/07/22-08/31)
- 14) 堂北絢郁, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 大賀智史, 下和弘, 松原貴子. 高強度インターバルトレーニングによる鎮痛効果と下行性疼痛抑制機能の関係性-Conditioned pain modulation による検証-. 第 14 回日本運動器疼痛学会 (Web, 2021/11/20-12/05)
- 15) 丹羽祐斗, 松原貴子. Virtual reality を併用した運動イメージの鎮痛効果. 第 16 回神戸学院大学総合リハビリテーション学会学術集会 (神戸市, 2021/12/04)
- 16) 服部貴文, 丹羽祐斗, 常盤雄地, 加藤翔, 大賀智史, 下和弘, 松原貴子. 末梢・中枢感作が変形性膝関節症に対する運動療法の治療反応性に及ぼす影響-定量的感覚検査を用いたカットオフ値の検討-. 第 24 回日本疼痛学会 (Web, 2021/12/11)

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

令和3年度 厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み政策研究事業）
研究報告書

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（19FG1002）

研究分担者	泉 仁	高知大学医学部附属病院リハビリテーション部	講師
	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
	岩月 克之	名古屋大学医学部附属病院手の外科	講師
	牛田 享宏	愛知医科大学学際的痛みセンター	センター長
	丹羽 祐斗	神戸学院大学総合リハビリテーション学研究科	
	堂北 絢郁	神戸学院大学総合リハビリテーション学研究科	
	常盤 雄地	神戸学院大学総合リハビリテーション学研究科	

研究要旨

日本人健常者 297 例を対象に、独自に開発した簡易ツールを用いて pQST を施行し、圧痛閾値 (pressure pain threshold: PPT)、時間的加重 (temporal summation of pain : TSP)、条件刺激性疼痛調節 (conditioned pain modulation: CPM) の標準値設定を試みた。PPT は前脛骨筋で 45N、三角筋で 34N、TSP は約 20mm の VAS 増加、CPM は約 8N の PPT 増加、であった。CPM は 9 割の被験者で Anti-nociceptive に機能していた。各パラメータの年齢、性別による影響に関して、PPT は若年群で低値であり、その中では男性が女性より高値であった。TSP、CPM には年齢差、性差を認めなかった。今後、これらの標準値を用いて、慢性疼痛患者の痛み感受性の亢進や痛み調節機能の低下を検出し、患者の層別化や治療法選択に寄与できるかどうかを検証していきたい。

A. 研究目的

慢性疼痛患者の診療においては、局所の異常、心理社会的要因に加えて痛みの伝達、制御に関わる末梢・中枢神経系の機能変化（≒疼痛感作）を含めた包括的評価を行うことが望ましい。疼痛感作は定量的感覚検査 (Quantitative Sensory Testing: QST) によって評価可能であり、これは近年、「第3の痛み」として注目されている痛覚変調性疼痛の評価方法としても捉えることができる。

初年度に行ったフェーズ①によって、独自に作製した簡易ツールを用いた pQST は、圧痛閾値 (pressure pain threshold: PPT)、時間的加重 (temporal summation of pain : TSP)、条件刺激性疼痛調節 (conditioned pain modulation: CPM) のパラメーターを簡単に測定可能であり、その再現性・妥当性から臨床応用可能であることを確認した。昨年度からは、フェーズ②として、性別や年齢の異なる健常者を対象に pQST を施行し、上述したパラメーターを測定してきた。本年度は高年層を

中心に健常者の追加募集を行い、最終結果を pQST の標準値として設定することを目的とした。

B. 研究方法

研究参加施設におけるポスター添付やチラシ配布等によってリクルートした、全身に痛みのない 18~80 歳までの健常人を対象とした。感染症、外傷などの急性炎症の病態を有する者、検査部位に皮膚障害を有する者、認知症などの精神疾患のある者は除外した。

PPT はミニアルゴメーターを用いて 5 N/s で加圧し、圧迫刺激が痛みが変わる瞬間の圧力値を前脛骨筋と三角筋で測定した。TSP は前脛骨筋と手背をピンプリック (60g 重) で 10 回連続刺激し、痛み VAS (mm) の増加量 (10 回目-1 回目) を求めた。CPM は対側耳垂をペインクリップで挟む条件刺激 (VAS 60mm 以上) の有無による前脛骨筋、三角筋の PPT の変化量 (条件刺激あり-条件刺激なし) を算出した。CPM では条件刺激によって測定部位の PPT が増加したものの (Anti-nociceptive) の割合も検

討した。対象が健常者なので検査は片側で行い、左右はランダム化した。

被験者を若年群 (18~39 歳)、中年群 (40~59 歳)、高年群 (60~79 歳) に分け、各パラメータの年齢、性別による影響も検討した。統計処理には二元配置分散分析、事後解析に Tukey HSD テストを用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

研究協力者)

- ・ 小田翔太*, 林 祥宏*, 下川貴大 (高知大学医学部附属病院リハビリテーション部)
- ・ 服部貴文* (神戸学院大学大学院総合リハビリテーション学研究科博士後期課程, 愛知医科大学学際的痛みセンター, 前原整形外科リハビリテーションクリニック)
- ・ 丹羽祐斗, 堂北絢郁 (神戸学院大学大学院総合リハビリテーション学研究科)

*本研究の計測・解析ならびに報告書作成において中心的な役割を果たした。

(倫理面への配慮)

本研究は、高知大学、神戸学院大学、名古屋大学、愛知医科大学の各研究倫理審査委員会にて承認を得たうえ、対象者に本研究について十分に説明し同意を得たうえで実施した。

C. 研究結果

297 例 (男性 158 例、女性 139 例)、平均年齢 38.7 歳 (18~78 歳)、BMI 22.3 (21.9~22.7) kg/m^2 の健常者に対して pQST を施行した。表 1 に被験者全体の結果を平均値 (95%信頼区間) で示す。CPM に関して、前脛骨筋では 88.6%、三角筋では 91.9% の被験者で、条件刺激によって測定部位の PPT が増加、すなわち Anti-nociceptive に機能していた (図 1)。次に PPT、TSP、CPM の測定部位別、性別、年齢群別 (若年群 : $N=159$ 、中年群 : $N=83$ 、高年群 : $N=55$) のデータをそれぞれ図 2、3、4 に示す。PPT は両部位において若年群が他の 2 群よりも低値で、女性が男性より低値であった ($P < 0.01$) が、TSP と CPM には年齢、性別による影響を認めなかった。

D. 考察

本結果は、日本人健常者を対象に同一ツールを用いた QST のデータとして最大規模のものである。これらを標準値として参照することで、慢性疼痛患者における神経系のオーバーリ

アクションやブレーキ機能の低下を評価可能であり、その意義は大きい。

性別や年齢が QST データに及ぼす影響については未だ議論の余地があり、この原因の一つに QST のモダリティや評価方法、サンプルサイズなどが研究毎に異なることが指摘されている。性別に関しては、女性が男性よりも痛みを感じやすいという意見が主流であるが、男女で差がないという報告も散見される。本研究で有意差を認めたのは PPT における若年群のみであった。これは若年と高年の健常な男女を比較した最近の研究で、若年女性は若年男性よりも PPT が低いが、高年の男女間でその差は見られないという結果と一致している。

年齢の影響に関しては、さらに意見が分かれており、高齢者の方が痛みを感じやすい・感じにくい、あるいは差がないというものが混在している。本研究では、若年群の PPT が他の 2 群よりも低かった。この原因としては、過去の報告でも指摘されているように、刺激に対する判断や反応の速さが若年者で優れていた可能性が考えられる。一方、最近の報告では、PPT の性差や年齢差は臨床における最小重要差よりも小さく、無視できるレベルであるという見解もある。

TSP や CPM は中枢神経系を含む神経機能の変調を反映すると考えられており、そのメカニズムは PPT より複雑であるが、本研究では明らかな性別や年齢の影響を認めなかった。この結果は、今回得られたデータを性別や年齢をあまり気にせずに標準値として参照可能であることを支持するものと捉えている。

E. 結論

日本人健常者 297 例のデータを元に検討した pQST の標準値は、PPT が前脛骨筋で 45N、三角筋で 34N、TSP が約 20mm の VAS 増加、CPM が約 8N の PPT 増加、であった。CPM は 9 割の被験者で Anti-nociceptive に機能していた。PPT は若年群で低値であり、その中では女性が女性より高値であった。TSP、CPM には年齢差、性差を認めなかった。今後、これらの標準値を用いて、慢性疼痛患者の痛み感受性の亢進や痛み調節機能の低下を検出し、患者の層別化や治療法選択に寄与できるかどうかを検証していきたい。

F. 健康危険情報

	前脛骨筋	三角筋	手背
PPT・N	44.7(42.4-46.9)	34.0(31.9-36.1)	-
TSP・mm	20.7(18.5-22.9)	-	23.0(20.7-25.3)
CPM・N	7.8(6.9-8.6)	7.5(6.6-8.3)	-

表 1. pQST の平均値 (95%信頼区間)

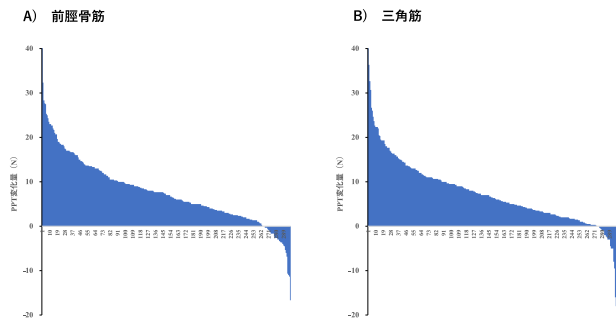


図 1. 被験者毎の CPM 効果 正の値が PPT 増加 (Anti-nociceptive) を表す

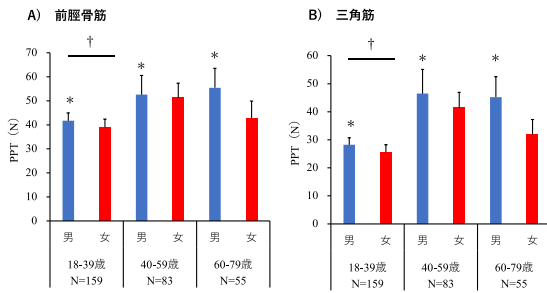


図 2. PPT *: P<0.05 vs 女性、† : P<0.05 vs 中年群、高年群

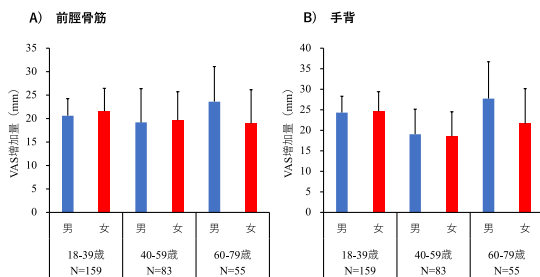


図 3. TSP

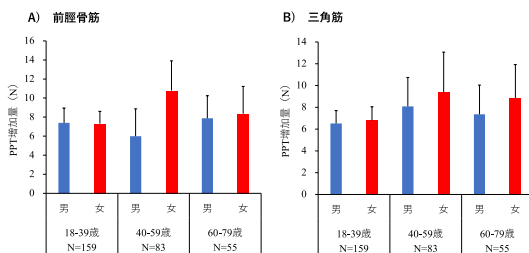


図4. CPM

G. 研究発表

1. 論文発表

Satake Y, Izumi M, Aso K, Igarashi Y, Sasaki N, Ikeuchi M: Comparison of Predisposing Factors Between Pain on Walking and Pain at Rest in Patients with Knee Osteoarthritis. *J Pain Res.* 20(14):1113–1118, 2021

Habuchi H, Izumi M, Dan J, Ushida T, Ikeuchi M, Takeuchi K, Habuchi O: Bone marrow derived mast cells injected into the osteoarthritic knee joints of mice induced by sodium monoiodoacetate enhanced spontaneous pain through activation of PAR2 and action of extracellular ATP. *PLoS One.* 2021 Jun 4;16(6): e0252590.

Kawasaki M, Muramatsu S, Namba H, Izumi M, Ikeuchi M, Yaogawa S, Morio K, Ushida T: Efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for refractory chronic pain of medial knee osteoarthritis. *Int J Hyperthermia.* 38(2):46–55, 2021

Izumi M, Harada Y, Kajita Y, Muramatsu Y, Morimoto T, Morisawa Y, Iwahori Y, Ikeuchi M: Expression of Substance P and Nerve Growth Factor in Degenerative Long Head of Biceps Tendon in Patients with Painful Rotator Cuff Tear. *J Pain Res.* 16(14):2481–2490, 2021

Dan J, Izumi M, Habuchi H, Habuchi O, Takaya S, Kasai Y, Hayashi R, Aso K, Ushida T, Ikeuchi M: A novel mice model of acute flares in

osteoarthritis elicited by intra-articular injection of cultured mast cells. *J Exp Orthop.* 8(1):75, 2021

Izumi M, Hayashi Y, Saito R, Oda S, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Ikeuchi M. Detection of altered pain facilitatory and inhibitory mechanisms in patients with knee osteoarthritis by using a simple bedside tool kit (QuantiPain). *Pain Rep* 2022

2. 学会発表

林祥宏、泉仁、小田翔太、齋藤亮太、池内昌彦. **QuantiPain™** を用いた運動器慢性痛患者の痛み感受性評価. 第25回日本ペインリハビリテーション学会学術大会. 2021年5月15-16日 (オンライン発表)

林祥宏、泉仁、小田翔太、齋藤亮太、池内昌彦. **QuantiPain™** を用いた痛み感受性評価の信頼性・有用性の検討. 第94回日本整形外科学会学術総会. 2021年5月20-23日 (オンライン発表)

泉仁、永野靖典、池内昌彦. **QuantiPain** を用いた運動器慢性痛患者に対する簡便な神経機能評価. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021年6月10-13日 (オンライン発表)

泉仁. QST を含めた運動器疼痛の包括的評価. 第51回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021年12月16-18日 (オンライン発表)

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

令和3年度 厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み政策研究事業）
分担研究報告書

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（19FG1002）

研究分担者	牛田享宏	愛知医科大学医学部学際的痛みセンター	教授
	西原真理	愛知医科大学医学部学際的痛みセンター	教授
研究協力者	柴田由加	愛知医科大学メディカルクリニック	検査部主任
	西須大徳	愛知医科大学医学部運動療育センター	助教
	井上雅之	愛知医科大学医学部学際的痛みセンター	研究員
	中楚友一朗	愛知医科大学医学部学際的痛みセンター	大学院生

研究要旨

慢性疼痛診療において、神経機能を評価する手法の確立は重要課題である。これまで我々は痛覚伝導メカニズムを可視化する目的で、電気生理的検査による神経機能評価方法の開発及び検証を行ってきた。その手法の中でも、表皮内刺激電極 intra-epidermal electrical stimulation (IES) を用いる評価は A δ 線維や C 線維を選択的に刺激することが可能であり、その応用可能性が期待されている。今年度の研究では、慢性足部痛患者を対象に、IES を用いた電気生理的検査を含む多面的評価を実施した。IES を用いた表皮内痛覚閾値検査 pain threshold of intraepidermal nerve terminal (PINT 検査) において、慢性足部痛患者は健常者に比べて、痛覚閾値の上昇を認めた。IES を用いた体性感覚誘発電位 somatosensory evoked potentials (SEP) については、慢性足部痛患者において波形の導出が困難な症例を認め、実施方法の工夫が今後の課題として挙げられた。IES を用いた PINT 検査は神経障害の評価法として応用できる可能性がある。

A. 研究目的

痛みは主観的な感覚かつ情動の不快感である。慢性疼痛は人々の生活に支障をきたすだけでなく、ドクターショッピングといった過剰な受診行動に影響する。慢性疼痛の部位の中でも、慢性足部痛は活動性の低下や QOL の低下に影響する愁訴である。慢性足部痛の病態は主に神経系に起因するものと筋骨格系に起因するものに大別される。神経系に起因する病態として、脊椎疾患、糖尿病、がん治療後、神経難病、などが挙げられる。しかし、臨床現場では、明確ではないが何らかの神経障害が疑われる足部痛患者が存在する。足底部の痛み・しびれ・違和感を訴え、原因究明を求めて受診行動が強化されているケースも少なくない。そのような慢性足部痛患者の病態説明のためにも、より詳細な神経機能評価が必要といえる。

これまで我々は、電気生理的検査に着目し、慢性疼痛患者の神経機能評価としての応用可能性を検討してきた。痛覚伝導路においては A δ 線維や C 線維といった小径線維の評価が重要となる。表皮内刺激電極 Intra-epidermal electrical stimulation (IES) は、A δ 線維や C 線維を選択的に刺激することが可能とされる手法である。IES で用いられる機器も改良が進められており、より選択的な神経刺激が可能となりつつある。しかしながら、IES を用いて、慢性疼痛患者の神経機能を評価した報告は国内外で乏しい。IES を用いた痛覚閾値や体性感覚誘発電位の測定は原因不明とされる患者群の痛覚伝導メカニズムの解明の一助となる可能性がある。

本研究では、慢性足部痛患者と健常者を対象に、IES を用いた電気生理的検査を含めた多面的な評価を実

施し、その応用可能性を探ることを目的として実施した。

B. 研究方法

対象者：愛知医科大学メディカルクリニックを受診した慢性足部痛患者を対象とした。

検査内容：

1) IES を用いた表皮内痛覚閾値検査 (PINT: pain threshold of intraepidermal nerve terminal)

侵害受容器の特異的刺激方法として、IES を用いた。0.2mA から検査を開始し、0.05mA ずつ電流量をあげ、知覚できたところから刺激強度を下げて弁別可能な電流値が 3 回再現性の見られた値を感覚閾値とした。

2) IES を用いた A δ -SEP

IES を用いた刺激条件にて A δ 線維刺激体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials: SEP) を測定した。小径線維 A δ -SEP の検討を行った。各線維刺激条件と誘発電位設定は以下の通りとした。

<各線維刺激条件>

- A δ 刺激条件
- 6-0-6ms/20ms/3times
- Triangle wave

<誘発電位設定>

群) が 6 名存在した。刺激過敏群は、男女比 1:6、平均年齢 68.7 \pm 15.8 歳であった。

2) IES を用いた PINT 検査

IES を用いた PINT 検査は健常被験者 0.16 \pm 0.07mA、慢性足部痛患者 0.26 \pm 0.24mA であった。刺激過敏群では 0.34 \pm 0.33mA であった。

3) IES を用いた A δ -SEP

健常被験者 P2 潜時 367 \pm 60ms、慢性疼痛患者 P2 潜時 370 \pm 75ms、刺激過敏群 P2 潜時 380 \pm 83ms であった。波形の出現率は健常人では 100%であったが、慢性足部痛患者では波形の導出が出来ない症例が認められた。

4) 質問紙評価

SAFE-Q は健常被験者に比べて、慢性足部痛患者は全体的に高値であった。CSI は明らかな有意差のある項目は見られなかった。

E. 結論

IES を用いた PINT 検査は神経障害を評価として応用できる可能性がある。A δ -SEP は波形の導出に関して、実施方法に更なる工夫が必要である。痛覚

- International 10-20 system
- CZ-A1/A2 Linked earlobes
- Band pass 0.1-50Hz
- Sampling rate 1000Hz
- Impedance \sim 5k Ω
- 15-20 artifact-free waves: Averaged

3) 質問紙評価

疾患特異的 QOL 評価として、自己記入式足部足関節評価質問票 Self-Administered Foot Evaluation Questionnaire (SAFE-Q) を用いた。中枢性感作評価として、Central Sensitization Inventory (CSI) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は愛知医科大学の倫理規定に基づいて進めた。

C. 研究結果

1) 対象

健常被験者: 20 名、慢性足部痛患者群 59 名に対して測定を実施した。健常被験者は、男女比 10:10、平均年齢 44.3 \pm 17.6 歳であった。慢性足部痛患者は、男女比 20:39、平均年齢 68.6 \pm 14.0 歳であった。また、足部痛患者の中で、通常痛みとして感じる事のない検査上の電気刺激で痛みを訴える患者群 (刺激過敏

D. 考察

IES による A δ 線維刺激は慢性足部痛患者において閾値の上昇傾向が認められ、特に刺激過敏群では健常被験者と比較し有意に上昇していた。このことは原因疾患が明確ではなくとも慢性足部痛患者に何らかの神経障害の存在を示唆するものといえる。また、IES を用いた A δ -SEP は健常被験者に比べ、慢性足部痛患者において波形の出現率が低く、その妥当性の検証にはさらなる検討が必要であると考えられる。さらに、SAFE-Q が全体的に高値であったことから、慢性足部痛患者の QOL は低下しており、原因が不明瞭な足部痛患者群においても、対応が必要であることが示唆された。

伝導メカニズムに関わる小径線維の評価に IES が応用できるか、他の慢性疼痛患者群でも更なる検討が必要である。

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

- 1) Takeuchi N, Fujita K, Taniguchi T, Kinukawa T, Sugiyama S, Kanemoto K, Nishihara M, Inui K. Mechanisms of Long-Latency Paired Pulse Suppression: MEG
- 3) Dan J, Izumi M, Habuchi H, Habuchi O, Takaya S, Kasai Y, Hayashi R, Aso K, Ushida T, Ikeuchi M. A novel mice model of acute flares in osteoarthritis elicited by intra-articular injection of cultured mast cells. *J Exp Orthop.* 2021; 8(1): 75.
- 4) Freynhagen R, Baron R, Kawaguchi Y, Malik RA, Martire DL, Parsons B, Rey RD, Schug SA, Jensen TS, Tölle TR, Ushida T, Whalen E. Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration. *Postgrad Med.* 2021; 133(1): 1-9.
- 5) Habuchi H, Izumi M, Dan J, Ushida T, Ikeuchi M, Takeuchi K, Habuchi O. Bone marrow derived mast cells injected into the osteoarthritic knee joints of mice induced by sodium monoiodoacetate enhanced spontaneous pain through activation of PAR2 and action of extracellular ATP. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0252590.
- 6) Inagaki H, Ushida T. The effect of playback of 22-kHz and 50-kHz ultrasonic vocalizations on rat behaviors assessed with a modified open-field test. *Physiol Behav.* 2021; 229: 113251.
- 7) Kawasaki M, Muramatsu S, Namba H, Izumi M, Ikeuchi M, Yaogawa S, Morio K, Ushida T. Efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for refractory chronic pain of medial knee osteoarthritis. *Int J Hyperthermia.* 2021; 38(2): 46-55.
- 8) Kimura S, Hosoi M, Otsuru N, Iwasaki M, Matsubara T, Mizuno Y, Nishihara M, Study. *Brain Topogr.* 2022. 35(2): 241-250.
- 2) Arai YP, Nishihara M, Ikemoto T, Mori N, Maeda K, Yasunaga C, Toda M, Kondo M, Ejiri M, Kato R. Thoracic Paravertebral Neurolysis for the Treatment of Intractable Chest Wall Pain Caused by Neoplasms: A Case Series. *Pain Med.* 2021; 22(9): 2133-2135.
- Murakami T, Yamazaki R, Ijiro H, Anno K, Watanabe K, Kitamura T, Yamada S. A Novel Exercise Facilitation Method in Combination with Cognitive Behavioral Therapy Using the Ikiiki Rehabilitation Notebook for Intractable Chronic Pain: Technical Report and 22 Cases. *Healthcare (Basel).* 2021; 9(9): 1209.
- 9) Kinukawa TA, Inui K, Taniguchi T, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Nishiwaki K, Kakigi R. Conditioned Pain Modulation: Comparison of the Effects on Nociceptive and Non-nociceptive Blink Reflex. *Neuroscience.* 2021; 468: 168-175.
- 10) Okamoto T, Ikemoto T, Miyagawa H, Ishida T, Akao M, Takata T, Kobayakawa K, Yamanashi Y, Inoue M, Nakaso Y, Ushida T, Deie M. The Cut-off Value of Physical Activity for Undergoing Total Knee Arthroplasty in Patients with Knee Osteoarthritis. *Healthcare (Basel).* 2021; 9(8): 1063.
- 11) Shimo K, Hasegawa M, Mizutani S, Hasegawa T, Ushida T. Effects of a 12-week workplace counseling program on physical activity and low back pain: A pilot randomized controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2021; 34(5): 845-852.
- 12) Shiro Y, Nagai S, Hayashi K, Aono S, Nishihara M, Ushida T. Changes in visual attentional behavior in complex regional pain syndrome: A preliminary study. *PLoS One.* 2021; 16(2): e0247064.
- 13) Sugiyama S, Ohi K, Kuramitsu A, Takai K, Muto Y, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Motomura E, Nishihara M, Shioiri T,

- Inui K. The Auditory Steady-State
- 14) Electrophysiological Index for Sensory Processing Dysfunction in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 644541.
 - 15) Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K. Suppression of Low-Frequency Gamma Oscillations by Activation of 40-Hz Oscillation. *Cereb Cortex*. 2021; bhab381.
 - 16) Takeuchi N, Fujita K, Kinukawa T, Sugiyama S, Kanemoto K, Nishihara M, Inui K. Test-retest reliability of paired pulse suppression paradigm using auditory change-related response. *J Neurosci Methods*. 2021; 170: 187-194.
 - 17) Tanaka S, Nishigami T, Ohishi K, Nishikawa K, Wand BM, Stanton TR, Yamashita H, Mibu A, Tokunaga M, Yoshimoto T, Ushida T. "But it feels swollen!": the frequency and clinical characteristics of people with knee osteoarthritis who report subjective knee swelling in the absence of objective swelling. *Pain Rep*. 2021; 6(4): e971.
 - 18) Tanaka S, Nishigami T, Wand BM, Stanton TR, Mibu A, Tokunaga M, Yoshimoto T, Ushida T. Identifying participants with knee osteoarthritis likely to benefit from physical therapy education and exercise: A hypothesis-generating study. *Eur J Pain*. 2021; 25(2): 485-496.
 - 19) Yoshimoto T, Sakurai H, Ohmichi Y, Ohmichi M, Morimoto A, Ushida T, Sato J. Changes in cardiovascular parameters in rats exposed to chronic widespread mechanical allodynia induced by hind limb
 - 28) 】知っておきたい運動療法 痛みのマインド-ボディエクササイズ(mind-body exercise). *ペインクリニック*. 2021; 42(4): 461-470.
 - 29) 中楚友一朗, 牛田享宏. 【疼痛に対するリハビリテーションの最前線】疼痛に対する集学的治療. *Journal of Clinical Rehabilitation*. 2021; 30(12): 1226-1232.
 - 30) 田中創, 田中努, 隅田涼平, 藤田慎矢, 西上智彦, 牛田享宏. 【運動療法の実際】病態に
 - Response: cast immobilization. *PLoSOne*. 2021; 16(1): e0245544.
 - 20) 井上雅之, 井上真輔, 西原真理, 新井健一, 宮川博文, 中楚友一朗, 岡本卓也, 長谷川共美, 若林淑子, 櫻井博紀, 長谷川義修, 西須大徳, 尾張慶子, 寺嶋祐貴, 畠山登, 牛田享宏. 【腰痛に対する理学療法の進歩】慢性腰痛患者に対するペインマネジメントプログラムの有効性 自覚的改善度に影響する因子の検討. *Journal of Spine Research*. 2021; 12(6): 831-839.
 - 21) 井上真輔, 中楚友一朗. 【運動器疼痛】入院型集学的ペインマネジメントプログラム. *ペインクリニック*. 2021; 42(7): 891-898.
 - 22) 牛田享宏, 寺嶋祐貴. 【腰痛の臨床-病態から治療まで】腰痛の治療 薬物療法・インターベンショナル治療. *日本医師会雑誌*. 2021; 150(7): 1205-1210.
 - 23) 寺嶋祐貴, 西原真理. 処方エキスパートへの道(第26回) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン). *Loco Cure*. 2021; 7(3): 240-243.
 - 24) 城由起子, 中楚友一朗, 井上雅之. 【運動療法の実際】肩こり・頸肩痛の運動療法, *ペインクリニック*. 2021; 42(4): 497-504.
 - 25) 水谷みゆき, 西原真理. 【運動器疼痛】運動器疼痛の健康障害 運動器疼痛に関連する精神症状と社会的問題. *ペインクリニック*. 2021; 42(別冊春): S288-S294.
 - 26) 青野修一, 牛田享宏. 整形外科学におけるAIの応用 慢性疼痛治療におけるAI技術の臨床応用 疼痛診療支援AIシステムの開発. *日本整形外科学会雑誌*. 2021; 95(1): 9-15.
 - 27) 中楚友一朗, 下和弘, 井上雅之, 若林淑子, 牛田享宏. 【運動療法の実際
 - 合わせた運動療法 変形性膝関節症の運動療法. *ペインクリニック*. 2021; 42(4): 525-532.
 - 31) 尾張慶子, 牛田享宏. 【小児科医のためのHPVワクチンUPDATE】HPVワクチン接種後にみられた痛みの治療・患者のケア. *小児科*. 2021; 62(6): 581-587

2. 学会発表

- 1) 中楚友一朗, 西須大徳, 宮川博文, 寺嶋祐貴, 尾張慶子, 新井健一, 牛田享宏. 運動中の経皮的電気神経刺激補助により, 長期的にホームエクササイズの実施が可能であった慢性膝痛高齢者の一例. 日本ペインクリニック学会第2回東海・北陸支部学術集会. 2022. 2. 26. 愛知医科大学.
- 2) 柴田由加, 中楚友一朗, 中山享之, 牛田享宏. 刺激過敏を有する足部痛患者における A δ 線維の痛覚閾値に関する検討. 日本ペインクリニック学会第2回東海・北陸支部学術集会. 2022. 2. 26. 愛知医科大学.
- 3) 藤田貢平, 森康浩, 覚前遊, 兼本浩祐, 西原真理. 抗精神病薬持効性注射剤施行時の「痛み」は、保冷剤で軽減できる. 第34回日本総合病院精神医学会. 2021. 11. 19-20. Web 開催.
- 4) 西原真理. 慢性疼痛をどう捉えて治療に結びつけるか 脳と心の視点からチームアプローチまで. 第27回日本基礎理学療法学会学術大会. 2021. 10. 23-24. Web 開催.
- 5) 中楚友一朗, 井上真輔, 宮川博文, 下和弘, 牧田潔, 土屋まり, 太田裕子, 河合恵里, 若林淑子, 井上雅之, 新井健一, 牛田享宏. 勤労世代の慢性疼痛患者に対する短期入院型・集学的ペインマネジメントプログラムの中期効果. 第9回日本運動器理学療法学会学術大会. 2021. 9. 11. Web 開催.
- 6) 竹内伸行, 藤田貢平, 谷口智哉, 絹川友章, 杉山俊介, 兼本浩祐, 乾幸二, 西原真理. 脳波計を用いた誘発電位と TCI, STAI, BFI による性格形質. 第117回日本精神神経学会学術総会. 2021. 09. 19-21. 国立京都国際会館.
- 7) 柴田由加, 中楚友一朗, 谷浩也. 徴に関する検討. 第32回日本末梢神経学会学術大会. 2021. 9. 11. Web 開催.
- 8) 中楚友一朗, 井上真輔, 下和弘, 宮川博文, 牧田潔, 土屋まり, 太田裕子, 若林淑子, 井上雅之, 新井健一, 牛田享宏. 慢性疼痛に対する短期入院型・集学的ペインマネジメントプログラムの効果検証. 第54回日本理学療法学術大会. 2019. 09. 07-12. 15. アスティとくしま・徳島文理大学.
- 9) 牛田享宏, 新井健一, 井上真輔, 尾張慶子, 西須大徳, 寺嶋祐貴, 井上雅之, 中楚友一朗, 水野裕子, 水谷みゆき. 運動器疼痛の診療と治療の未来 難治性運動器疼痛治療における節症の急性増悪(フレア)におけるマスト細胞の役割. 第94回日本整形外科学会学術総会. 2021. 05. 20-21 (Web: 2021. 06. 10-07. 12).
- 10) 牛田享宏. 各種ガイドラインにおける CKD 診療-これだけは知っておくべき他分野からみた CKD 診療の基本知識-慢性疼痛診療のガイドラインと CKD. 第64回日本腎臓学会学術総会. 2021. 06. 18-06. 20. パシフィコ横浜ノース.
- 11) 井上雅之, 松原貴子, 中楚友一朗, 井上真輔, 西原真理, 牛田享宏. 慢性疼痛に対するリハビリテーション治療の現況と今後の問題点 学際的痛みセンターにおける集学的リハビリテーションの有効性と課題. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021. 06. 10-06. 13 (Web 開催 06. 14-07. 30 オンデマンド配信).
- 12) 牛田享宏, 城由紀子, 中楚友一朗, 松原貴子, 井上真輔, 新井健一, 西原真理, 水野裕子, 青野比奈子. 複合性局所疼痛症候群(CRPS)診療の現状と展望 集学的チームからみた CRPS の多角的アセスメント. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021. 06. 10-06. 13 (Web 開催 06. 14-07. 30 オンデマンド配信).
- 13) 舟久保恵美, 永田智久, 北原照代, 福谷直人, 青山朋樹, 宮木幸一, 牛田享宏, 福井聖. 企業における継続的・体系的な慢性痛予防施策の構築 慢性痛予防 e-ラーニングの作成. 第94回日本産業衛生学会. 2021. 05. 18-21 (ハイブリット開催 現地(松本)・オンデマンド 2021. 05. 24-06. 30).
- 14) 團隼兵, 泉仁, 羽瀧弘子, 羽瀧脩躬, 高谷将吾, 葛西雄介, 阿漕孝治, 牛田享宏, 池内昌彦. 変形性関節術後疼痛への移行を防ぐことが可能であった一症例. 第25回日本リハビリテーション学会学術大会. 2021. 05. 15-16 (Web 開催).
- 15) 田中創, 今井亮太, 壬生彰, 西上智彦, 牛田享宏. 運動器の術後遷延性疼痛~病態から治療・予防戦略まで~ 人工膝関節置換術後.

第25回日本リハビリテーション学会学術大会. 2021.05.15-16. Web開催.

- 18) 田中創, 西上智彦, 徳永真巳, 吉本隆昌, 牛田享宏. 変形性膝関節症患者における身体知覚異常には疼痛部位の圧痛閾値や2点識別覚が関与する. 第25回日本リハビリテーション学会学術大会. 2021.05.15-16. Web開催.

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

令和3年度 厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み政策研究事業）
分担研究報告書

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（19FG1002）

研究分担者 福井 聖 滋賀医科大学・ペインクリニック科 役職 病院教授

研究要旨

Ecological Momentary Assessment (EMA) は、スマートフォンなどを電子日記として用いて、日常生活下での自覚症状などを実時間の問診により記録する手法で、行動医学分野で推奨される最も生態学的妥当性の高い計測手法である。本研究では、慢性疼痛患者を対象に EMA による日常生活下での心理状態や自覚症状の記録、さらにウェアラブルデバイスによる身体活動の連続計測を組み合わせ、疼痛動態に関わる心理行動要因の同定を行う。さらに、pQST による疼痛感作との関連性を検討することにより、疼痛の多面的かつ客観的評価手法の確立を目指す。将来的には、疼痛の増悪等の早期検知に基づき適切な介入指導を行う手法、Just-in-Time Adaptive Intervention (JITAI)、に発展させることを目標として、その基盤作りを行う。

A. 研究目的

一次性慢性疼痛もしくは二次性慢性筋骨格系疼痛を有する慢性疼痛患者を対象に、EMA を用いた自覚症状（気分・身体症状）および身体活動（睡眠覚醒リズムや睡眠指標を含む）の記録・計測を行い（図1）、日常生活下における疼痛動態に関わる心理行動要因の同定を行う。また、pQST による疼痛感作との関連性についても検討を行うことで、日常生活下での疼痛を多角的かつ客観的に評価可能な手法の確立を試みる。

B. 研究方法

1) これまで構築してきたスマートフォンを基盤とする EMA クラウドシステムを用いて、一次性慢性疼痛・二次性慢性筋骨格系疼痛を有する慢性疼痛患者を対象に、10 日間の EMA 計測を実施した。EMA の頻度は1日3回（10時、14時、18時の前後30分間の内のランダムな時刻）とし、スマートフォンの通知音とバイブレーション機能により対象者に回答を促した。また、調査期間中、ウェアラブル活動量計（アクチグラフ; Ambulatory Monitoring, Inc, NY, USA）を睡眠時も含め常時装着してもらった。

EMA では、日常生活下での momentary な主観的痛みに加え、気分・身体症状（疲労感やストレス、眠気、Depression and Anxiety Mood

Scale による抑うつ症状と不安)について記録した。

アクチグラフでは、ゼロ交差回数データ (ZC モード; 微細な動きの評価が可能) および比例積分加速度データ (PIM モード; 一般的な「運動」などの粗大な動きの評価が可能。統計モデル推定時の安定性向上のため 1/60 倍したデータを使用) を取得した (共に、1分値データを使用)。

また、ベースライン調査として、調査開始時には、痛みや気分状態に関する質問紙 [Numerical Rating Scale (NRS), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Pain Disability Assessment Scale (PDAS), Patterns of Activity Measure-Pain (POAMP), Pain Self-Efficacy Questionnaire 4 (PSEQ), Beck Depression Inventory-II (BDI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI)] に回答してもらった。

さらに、pQST と EMA による痛みの比較検証のため、調査開始時、終了時には pQST を実施した。

2) 質問紙での痛みや気分状態評価スコアの関係については、Pearson 相関で評価した (有意水準 $p < 0.05$)。

反復測定データである EMA による日内の自覚症状データの解析には個人間・個人内変動を考慮したマルチレベルモデリングを使用し

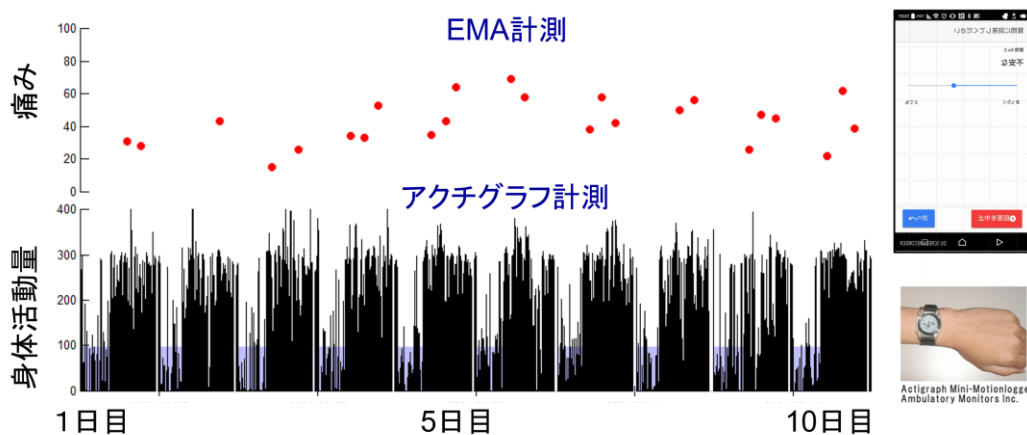


図 1: (上段) EMA による日内の痛みの経時記録. (下段) ウェアラブル活動量計による身体活動量の連続計測.

た. 日内での痛みスコアと自覚症状(疲労感、ストレス、抑うつ気分、不安)スコアとの共変関係は、痛みスコアを従属変数に、自覚症状を独立変数とし、切片のみに個人間変動を導入したマルチレベル単回帰モデルで評価した. また、有意な独立変数のみを用いた多変量回帰モデルも評価した.

日内の痛みスコアと身体活動パターン統計量(平均値、分散、歪度、尖度)との共変関係についても同様なモデルで評価した. なお、身体活動パターン統計量は各 EMA の前 60 分のデータから導出した.

(倫理面への配慮)

調査実施にあたり、対象者には、説明文書を用いて十分な説明を行い、書面にて同意を得た. また本研究は、滋賀医科大学の倫理委員会により承認を得て実施した.

C. 研究結果

1) 慢性疼痛患者 18 名 (51.6±13.2 歳、男性 10 名/女性 8 名、一次性慢性疼痛 9 名/二次性慢性筋骨格系疼痛 9 名) が調査に参加した.

2) 調査開始時に実施した質問紙による心理状態(抑うつ気分と不安)と主観的な痛み関連指標との関連について報告する. 痛み関連指標と抑うつ症状(BDI スコア)とに有意な正の相関が認められた(PDAS: $r=0.65$, PCS: $r=0.60$, POAM-P 回避: $r=0.62$, POAM-P ペーシング: $r=0.59$). また、自己効力感が低い慢性疼痛患者ほど、抑うつ症状が強いことが確認

された (PSEQ: $r=-0.50$).

一方、不安に関して、STAI による状態不安スコアと痛み関連指標とが有意に相関することを確認した (PDAS: $r=0.47$, PCS: $r=0.61$, POAM-P 回避: $r=0.53$). また、抑うつ症状と同様、自己効力感が低いほど状態不安が高いことが確認された. これらは、痛みの増悪が、抑うつ気分や不安の増大、自己効力感の低下といった心理的側面の悪化と関連することを支持する. なお、特性不安は、生活障害とのみ正の有意な相関関係を示し (PSEQ: $r=-0.49$)、不安になりやすい特性・傾向を有する患者が、痛みによる生活障害をより強く感じることを示唆された.

3) 日常生活下における痛みスコアと自覚症状との共変関係を評価した. 疲労感、ストレス、抑うつ気分、不安の全てにおいて、痛みとの有意な正の相関関係が確認された(マルチレベルモデルにおける回帰係数はそれぞれ、疲労感 0.17 ± 0.03 、ストレス 0.19 ± 0.03 、抑うつ気分 0.20 ± 0.04 、不安 0.20 ± 0.03). また、多変量回帰モデルを検討したところ、抑うつ気分以外において、有意な関係が見られた(疲労感 0.09 ± 0.03 、ストレス 0.12 ± 0.04 、不安 0.10 ± 0.04). なお、EMA による自覚症状スコアの平均レベルに、一次性慢性疼痛患者と二次性慢性筋骨格系疼痛患者との違いは確認されなかった.

4) 身体活動パターンと痛みスコアとの共変関係について報告する. 積分加速度データの

歪度と痛みスコアとに有意な負の相関（回帰係数： -1.14 ± 0.53 ）を確認した。また、平均値と歪度とはそれぞれ正、負に相関する傾向を確認した [平均値 0.02 ± 0.01 ($p=0.07$), 歪度 -0.15 ± 0.10 ($p=0.11$)]. ゼロ交差回数データでは、痛みスコアとの有意な相関関係を認めることはできなかったが、積分加速度データ同様、平均値と歪度にそれぞれ正、負の相関傾向があることを確認した（それぞれ、 $p=0.17, p=0.18$ ）。これらの結果は、EMA 記録の前 1 時間の活動量が増加し、かつ間欠的なバースト様動作が減少した場合（活動量の歪度は正の値であり、バースト様活動の度合いが高まるとさらに大きな値をとる。対して、バースト様活動の減少・平坦化は歪度の値を下げる）に、痛みが増大することを意味する。

D. 考察

EMA を用いて、日常生活下における痛みと心理行動面との動的な共変関係を検討した。質問紙による定点的評価のみならず、日内の momentary な痛みにおいても、その増悪と自覚症状（抑うつ気分、不安、ストレス、疲労感）の増悪が有意な正の相関関係を保ち、変化していることを確認した。同様に、日内の行動面での変化（身体活動パターンの変化）が、その後の痛みの増悪と関係することが明らかになった。

先行研究において、EMA による抑うつ気分とその前後の身体活動との関連性が報告されている（Kim et al, PLoS ONE 2013 ; Kim et al, IEEE JBHI 2015）。身体活動量の低下と散発的なバースト様活動の増大（正の値の方向への歪度の上昇）が momentary な抑うつ気分の増悪と相関することが、健常人およびうつ病患者において報告されている。一方、痛みにおいては、活動量の増加とバースト様行動の減少が確認され、抑うつ気分とは異なる相関特性を有する。これは、EMA 記録における抑うつ気分と痛みと間に共変関係があることとは、一見、矛盾するように見える。しかしながら、自覚症状と痛みとの多変量マルチレベルモデル解析では、抑うつ気分と痛みの間には、直接的な有意な相関関係が確認されなかったことから、痛みと抑うつ気分との相関は、他の自覚症状（例えば、ストレス）を介した共変関係である可能性が考えらる。それゆえ行動特性との関係においても異なる関係が確認された可能性がある。今後、これら多面的心理状

態と行動特性（含む睡眠）との関係性を統一的に記述し、理解することが必要と考えられる（例えば、マルチレベルパス解析などによる統計的構造の記述）。

一方、日常生活下での 60 分前の身体活動データがその後の痛みのスコアと相関することは、痛みの増悪を予測的に評価可能であることを示唆する。近年、Just-in-Time Adaptive Intervention (JITAI) とよばれる情報技術が国際的にも注目を浴びている。JITAI は、ウェアラブルデバイス等を用いた実時間での生体状態の記録から心身の異常・変調（例えば、痛みの増悪）を早期に検知し、それに応じて適切なタイミングで適切な介入指導を行う手法である。本研究で明らかになった痛みと行動特性との関係は、JITAI における異常・変調検知に展開できる可能性がある。また、痛み、あるいは痛みと共変する気分・身体症状への適切な介入指導を実施することにより、日常生活下での痛みの客観的・予測的評価に基づく先制的疼痛管理が可能になると期待される。

E. 結論

慢性疼痛患者を対象に EMA による日常生活下での心理・行動状態モニタリングを行い、痛みと心理行動状態との共変関係の一端を明らかにした。特に、ウェアラブルデバイスで連続的に評価可能な行動特性と痛みとの関連性は、痛みを対象とした JITA の実現への一助となると考えられる。

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

- ・久郷真人ら、慢性痛に対する集学的リハビリテーション、理学療法ジャーナル、54(10), pp. 1178-1185.
- ・中西 美保, 福井 聖, 北川 裕利 慢性疼痛に対する漢方治療—集学的診療の中で の位置付けと役割— 慢性疼痛第 40 巻第 1 号 別刷 令和 3 年 12 月発行
- ・柴田 政彦, 福井 聖, 北原 雅樹 運動器疼痛】運動器疼痛を対象とした医療体制

慢性疼痛診療・治療の歴史と現状(解説/特集)
ペインクリニック (0388-4171)42 巻別冊春
Page S227-S232(2021. 05)

・岩下 成人, 福井 聖 【機能的脳画像法に
基づく慢性疼痛の評価】Voxel-based
morphometry (VBM) (解説/特集) ペインクリ
ニック (0388-4171)42 巻 5 号 Page627-
636(2021. 05)

・Adachi, T., Yamada, K., Fujino, H.,
Enomoto, K., & Shibata, M., Associations
between anger and chronic primary pain: a
systematic review and meta-analysis. 2022.
Scandinavian Journal of Pain.

・榎本聖香, 安達友紀, 佐々木淳, 慢性疼痛患
者の過活動に関する研究動向 2021. 心理学
評論

2. 学会発表

・Enomoto K, Adachi T, Mibu A, Tanaka K,
Iwashita N, Nakanishi M, Fukui S, Sasaki
J, Nishigami T (2021). Relationship
between the combination of avoidance and
overdoing and pain, disability, and
emotional distress. IASP 2021 Virtual
World Congress on Pain, Poster.

・Adachi T, Enomoto K, Nakanishi M,
Iwashita N, Fukui S (2021). Age
differences in pain-related variables in
Japanese with chronic pain. IASP 2021
Virtual World Congress on Pain, Poster.

・令和3年度 厚生労働省慢性疼痛診療システ
ム普及・人材養成モデル事業 - 近畿地区 - 慢
性痛集学的診療セミナー

・久郷 真人「理学療法士から見た集学的痛み
診療における運動療法の進め方」福井 聖
(事業代表者)

・令和3年度 厚生労働省慢性疼痛診療システ
ム普及・人材養成モデル事業 - 近畿地区 - 産
業医慢性痛セミナー 久郷 真人「作業関連性
運動器障害に対する外来型個別集学的治療の
成果から見えること」福井 聖 (事業代表
者)

・第14回日本運動器疼痛学会学術集会
「慢性頸肩腕痛に対する運動療法と認知行動
療法を併用した介入の短中期効果」久郷 真
人、安達友紀、榎本聖香、園田悠馬、北原照代、
中西美保、福井聖

・中村亨, ヘルスケア IoT が拓く次世代健康
医療～慢性疼痛管理の可能性～ (第3回痛み
の行動医学研究会 2021年12月19日, 大阪;
ハイブリッド開催, 招待講演) .

・Adachi, T, Enomoto, K, Nakanishi, M,
Iwashita, N, Fukui, S, Age Differences in
Pain-related Variables in Japanese with
Chronic Pain. (IASP 2021 Virtual World
Congress on Pain, 2021/6/9, Online,
Poster Presentation).

・安達友紀, 鳥本真由, 久郷真人, 北原照代,
福井聖, 慢性頸部痛に対する集学的治療にお
いて認知行動療法を実施した症例(日本認知・
行動療法学会第47回大会 2021年10月10日,
オンライン, ポスター発表).

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

令和3年度 厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み政策研究事業）
分担研究報告書

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（19FG1002）

研究分担者 古谷 博和 高知大学医学部 脳神経内科学教室 役職 教授

研究要旨

pQST の標準値を確立するために、まず被験者の神経学的所見を正確に記載するデータベースを市販のカード型データベースソフト(ファイルメーカープロ)を用いて作成した。

A. 研究目的

慢性陣痛のない健常者 200 名に対して、pQST による評価を行い、PPT、TS および CPM データを収集し、性別および年代別の標準値を確立する。

B. 研究方法

1) PPT

測定部位：三角筋と前脛骨筋

ミニアルゴメーターを用いて行う。研究対象者は圧迫刺激が痛みが変わった瞬間を検者に知らせ、その圧力閾値を PPT とする。またプレスバーの一定刺激に対する痛み VAS も評価する。

2) TS

測定部位：手背（第 3、4 中手骨間）と下腿

連続的な痛み刺激に対する反応性増加を評価し、中枢感作の指標として解釈する。ピンプリックを用いて測定部位を 1 秒間隔で 10 回刺激し、連続刺激に対する痛みの強さの変化を VAS で評価してその加重効果を測定する。

3) CPM

測定部位：三角筋と前脛骨筋

条件刺激部位：対側耳垂

条件刺激の有無による測定部位の PPT 変化量を評価処理が容易になった。

E. 結論

神経学的所見をデータベース化する事は、健常者のみならず、症状を有する被験者の pQST 評価と神経学

し、内因性疼痛抑制系の指標として解釈する。条件刺激はペインクリップを用いて

行い、痛み VAS が 6cm 以上になるようにする。測定はミニアルゴメーターと 4kg プレスバーを用いて行い、前者は定量的に、後者は刺激に対する痛み VAS で半定量的に評価する。

（倫理面への配慮）

倫理審査委員会で承認された同意説明文書を患者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、患者（又は代諾者）の自由意志により同意を文書で得る。

C. 研究結果

被験者の神経学的所見を、市販のカード型データベースソフト(ファイルメーカープロ)を用いて作成し、現在被験者を含む多くの症例（約 2400 名）の神経学的所見を入力している。

D. 考察

神経学的所見をデータベース化することで、被験者の時間経過に従った所見の変化、所見に関する統計学的

的所見の統計学的処理を行う上で、有用と考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし

2. 学会発表

勝賀瀬智大, 大津留祥, 森田ゆかり, 大崎康史, 古谷博和. 皮膚筋炎, 多発性筋炎, シューグレン症候群, Behçet 病で初期に見られる腰部神経根症についての検討. 第 119 回日本内科学会総会 (京都). 2022 年 4 月 15 日.

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