

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）

研究代表者 池内 昌彦 高知大学医学部・整形外科 役職 教授

研究要旨

慢性疼痛患者において疾患横断的にみられる共通の神経生物学的変化（疼痛感作）に注目し、その客観的評価法の確立を目指している。本年度は①各種評価法（pQST, IES, EMS, 脳磁計）の検証とともに②慢性疼痛患者における疼痛感作の実態調査、さらには③医療従事者を対象とした疼痛感作評価法の普及活動を行った。pQST ツールを用いて健常者における疼痛感作指標の基準範囲を設定し、慢性疼痛患者における QST 測定値の解釈が可能となった。IES、EMA、脳磁計は疼痛感作を客観的にとらえる上で相互補完的に用いる評価法であることが示唆された。今後、疼痛感作が臨床現場で正しく評価され、治療方針決定の一助になることが期待される。

A. 研究目的

慢性の痛みは身体的な要因と精神心理や社会的な要因が相まって病態が発症・維持されており、集学的に多角的な分析と治療を行うことが必要ことが多い。本研究では、慢性疼痛患者において疾患横断的にみられる共通の神経生物学的変化（疼痛感作）に注目し、その客観的評価法の確立を目的としている。本年度は研究期間の最終年度であり、①各種評価法の検証とともに②慢性疼痛患者における疼痛感作の実態調査、さらには③医療従事者を対象とした疼痛感作評価法の普及活動も行った。検証した評価法は、汎用性の高い評価機器を用いた定量的感覚検査（Quantitative sensory testing: QST）、表皮内刺激電極（Intra-epidermal electrical stimulation: IES）を用いた末梢神経機能検査、Ecological momentary assessment (EMA)を用いた心理行動評価、脳磁計を用いた皮質脳活動評価である。なお、QST 研究は主に愛知医科大学、高知大学、神戸学院大学、名古屋

屋大学で、IES 研究は愛知医科大学、EMA 研究は滋賀医科大学、脳磁計は名古屋大学で行った。

B. 研究方法

1. 各種客観的評価法の検証

1-1. ポータブル QST (pQST)

前年度までに妥当性を検証した pQST ツールを用いて健常人 297 例を対象に疼痛感作に関わる指標の基準範囲を設定した。計測した指標は、三角筋と前脛骨筋の圧痛閾値 (pressure pain threshold: PPT)、手背と前脛骨筋の時間的加重(temporal summation of pain : TSP)、条件刺激性疼痛調節 (conditioned pain modulation: CPM) である。

1-2. IES

慢性足部痛患者を対象に、表皮内痛覚閾値検査 (PINT: pain threshold of intraepidermal nerve terminal)、A δ 線維刺激体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials: SEP) を測定した。

1-3. EMS

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、慢性疼痛患者を対象に 10 日間の EMA 計測を実施した。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。また、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。

1-4. 脳磁計

慢性疼痛を有する患者 31 例について、安静時皮質脳活動を脳磁計（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、pQST ツールにて疼痛感作指標を計測した。

2. 慢性疼痛患者における疼痛感作実態調査

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樞性疼痛調節機能の特性について pQST を用いて検討した。

3. 医療従事者向けの疼痛感作評価法の普及活動

疼痛感作に関する教育および評価法の普及を目的に、医療従事者向けのホームページ (<https://painsensitization.com>) を作成した。ホームページ上では教育コンテンツや最新情報をアップロードし、評価機器の貸し出しも行った。さらに、WEB 講習会をベーシックコース 2 回（2021 年 10 月 26 日、12 月 8 日）、アドバンスコース 1 回（2022 年 3 月 15 日）の計 3 回行った。

（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、滋賀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

1. 各種客観的評価法の検証

1-1. pQST

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。下

表に被験者全体の結果を平均値（95%信頼区間）で示す。

	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)	-

年齢、性別の検討では、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 ($P < 0.01$)。TSP と CPM には年齢、性別による影響を認めなかった。

1-2. IES

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。IES を用いた PINT 検査は健常被験者 $0.16 \pm 0.07\text{mA}$ 、慢性足部痛患者 $0.26 \pm 0.24\text{mA}$ であった。刺激過敏群では $0.34 \pm 0.33\text{mA}$ であった。A δ -SEP の検討では、健常被験者 P2 潜時 $367 \pm 60\text{ms}$ 、慢性疼痛患者 P2 潜時 $370 \pm 75\text{ms}$ 、刺激過敏群 P2 潜時 $380 \pm 83\text{ms}$ 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。

1-3. EMS

慢性疼痛患者 18 名を対象に EMS 計測を行った。自覚症状（疲労感、ストレス、抑うつ気分、不安）は、痛みとの有意な正の相関関係が確認された。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。さらに、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が明らかになった。

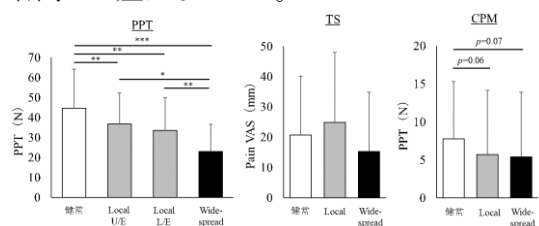
1-4. 脳磁計

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 TSP と相関する皮質活動は認められなかった。

2. 慢性疼痛患者における疼痛感作実態調査

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。

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。



3. 医療従事者向けの疼痛感作評価法の普及活動

現時点での pQST 評価機器の貸し出しおよび購入は 10 施設以上 20 セット以上におよぶ。また、WEB 講習会は毎回 50 名以上の医療従事者が参加し、講習会後も情報交換を行っている。

D. 考察

pQST ツールは、汎用性が高く日常診療で簡単に疼痛感作を計測可能な評価機器である。今回、日本人健常者における疼痛感作指標の基準範囲を設定した。これまでに類似の報告はなく、QST を計測しても結果の解釈が困難であった。今後、本基準範囲が臨床現場で活用され、慢性疼痛患者の評価および治療が大きく進むことが期待される。慢性疼痛患者を対象にした実態調査は、当新型コロナウイルス感染症の影響を大きく受けて対象患者数が当初予定よりも少なくなったが、慢性疼痛患者にみられる疼痛感作について一定の傾向を確認できた。今後さらに患者の層別化が図れるか検討を重ねる必要がある。

IES、EMA、脳磁計は疼痛感作を客観的にとらえる上で有用な評価法であることが示唆された。一方、pQST とこれらの検査結果は予想に反して一致しない部分もあり、結果の解釈にはさらなる検証が必要である。慢性疼痛患者の神経機能を精査するうえでは、これらを相互補完的に実施する必要があると考えられた。

研究期間最後の年度として、医療従事者向けの評価法普及活動を行った。当初は対面式の研修会で実技指導を予定していたが、これもコロナ禍の影響をうけ不可能であった。代わりにオンラインで情報を発信し WEB 講習会を開催した。多くの視聴者や講習会参加者に疼痛感作の概念や評価方法を理解していただいたと感じている。評価機器をレンタル、購

入した施設も多く、今後本評価法がさらに普及していくことが期待される。

E. 結論

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を行った。pQST ツールを用いて健常者における疼痛感作指標の基準範囲を設定し、慢性疼痛患者における QST 測定値の解釈が可能となった。IES、EMA、脳磁計は疼痛感作を客観的にとらえる上で相互補完的に用いる評価法であることが示唆された。今後、疼痛感作が臨床現場で正しく評価され、治療方針決定の一助になることが期待される。

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

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 特になし