

令和2年度 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）
分担研究報告書

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

研究分担者 中村 裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授

研究要旨

本年度では、慢性疼痛（Chronic Pain; CP）の診療データベースの追跡項目として、栄養学的因子を検討した。CPと血清25水酸化ビタミンD [25-hydroxyvitamin D; 25(OH)D] 濃度の関連について、石川県志賀町内の2つのモデル地区に住む40歳以上の住民を対象として2011年から2015年に収集したデータを使用し、解析した。2314名の対象者のうち、質問票の回答があり、健康診断のデータが得られた724名を解析対象とした。3ヵ月以上継続する痛みをCPと定義し、質問紙にて症状の有無を確認した。25(OH)D濃度は、空腹時血液検体を使用して測定した。25(OH)D値が20 ng/mL未満の者を25(OH)D欠乏状態と定義した。25(OH)D値におけるCPと飲酒習慣の交互作用のTwo-way ANCOVAの結果、CPと飲酒習慣の間に25(OH)D濃度における交互作用が認められた。One-way ANCOVAの結果、飲酒者ではCP有り群の25(OH)D濃度がCPなし群より有意に低かった。一方で、非飲酒者では、CP有り群と無し群の間で有意な差は認められなかった。CPと25(OH)D欠乏との関連を飲酒習慣別に検討したロジスティック回帰分析の結果、飲酒者においてのみ、共変量による補正後においてもCPの有症と25(OH)Dの欠乏の間に有意な関連が認められた(オッズ比: 0.499; 95%信頼区間: 0.268 - 0.927; p = 0.028)。本研究の結果は、飲酒習慣がある場合、CPの治療および予防のために十分な25(OH)D濃度を維持することの重要性を示唆している。以上より、本研究はCPと25(OH)Dの関連について飲酒習慣の影響を踏まえてデータベース化する意義を示したものであり、CPの治療および予防法に栄養学的要素を取り入れることの重要性が認められた。

A. 研究目的

慢性疼痛（CP）の日常動作能力（ADL）や生活の質（QOL）への影響についてはよく知られている。しかしながら高齢期の慢性腰痛や膝痛が引き起こす健康障害は、歩行障害など身体的側面だけでなく、心理的社会的側面との関連も知られ、慢性疼痛とADLやQOLとの関係を一元的に考えることはできない。すなわち、QOLを含めた心理的因子や、運動、飲酒、喫煙、食生活などの生活習慣あるいは社会経済的因子や他の疾患との合併状況との関連において解析する必要がある。このような解析によって、慢性疼痛のADLやQOLへの影響を医療保健学的に体系的に明らかにするためには、従来の横断的な解析では不可能であり、縦断的な、また病院に特化しない地域における診療・疾患データベースの構築が

必要である。そこで本年度の研究では、CPの診療データベースの追跡項目として、栄養学的因子を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

志賀町スタディにおいて2011年から2015年に収集された横断データを使用した。志賀町内の2つのモデル地区の40歳以上の住民(n=2314名)に対して、質問票を配布した。質問票は2199名(95%)から回収した。また、972名(42%)が健康診断におけるデータ測定に参加した。欠損データがある者、ビタミンDサプリメントを摂取している者を除外し、724名を解析対象とした。

2. CP

CPの定義は、国際疼痛学会の定義に従い、

質問紙の「3 ヶ月以上続いている痛みはありますか？」の問いに「はい」と回答した対象者を CP 群と定義した。

3. 25(OH)D

25(OH)D 濃度は、空腹時血液検体から radioimmunoassay 法を用いて測定した。25(OH)D 値が 20 ng/mL 未満の者を 25(OH)D 欠乏状態と定義した。

4. 飲酒習慣

飲酒習慣については、質問紙で「どれくらいの頻度でアルコールを飲みますか？」と尋ね、回答は「ほとんど飲まない」、「時々飲む」、「毎日飲む」の三択とした。「ほとんど飲まない」と回答した対象者は非飲酒者、その他は飲酒者と定義した。

5. 統計

統計学的解析において、CP ありなし間の比較には、連続変数については対応のない t 検定、カテゴリー変数については χ^2 検定を使用した。25(OH)D 値における CP と飲酒習慣の交互作用の検定には二元配置共分散分析 (Two-way analysis of covariance; Two-way ANCOVA) を使用した。その際に、共変量として性別、年齢、BMI、喫煙習慣、運動習慣、鎮痛薬服用の有無、音響的骨評価値、握力/体重、下腿周囲長/体重を投入した。共変量によって補正した 25(OH)D 濃度の CP 有り無し間での比較に、一元配置共分散分析 (One-way ANCOVA) を使用した。その後の検定に、Bonferroni 法を使用した。多重ロジスティック回帰分析を用いて、CP と 25(OH)D 欠乏との関連を飲酒習慣別に検討した。解析には SPSS Statistics version 21.0 (SPSS Inc., Armonk, NY, USA) を使用した。交互作用の検定では $p < 0.10$ 、その他の検定については $p < 0.05$ をもって有意とした。

6. 倫理

本研究は「生活習慣病における先進予防医学研究 (審査番号 1491)」として、金沢大学倫理審査委員会にて承認されており、全参加者からインフォームド・コンセントを取得している。

C. 研究結果

t 検定の結果、非飲酒者と飲酒者のそれぞれにおいて、CP 有り無しの間で 25(OH)D の値

に有意な差は認めなかった。Two-way ANCOVA の結果、飲酒習慣あり、CP なしにおいて 25(OH)D 値が有意に高かった。また、CP と飲酒習慣の間に 25(OH)D 濃度における交互作用が認められた ($p = 0.098$)。One-way ANCOVA の結果、飲酒者では CP 有り群の 25(OH)D 濃度が CP なし群より有意に低かった ($p = 0.007$)。一方で、非飲酒者では、CP 有り群と無し群の間で有意な差は認めなかった ($p = 0.691$)。CP と 25(OH)D 欠乏との関連を飲酒習慣別に検討したロジスティック回帰分析の結果、飲酒者においてのみ、共変量による補正後においても CP の有病と 25(OH)D の欠乏の間に有意な関連が認められた (オッズ比: 0.499; 95%信頼区間: 0.268 – 0.927; $p = 0.028$)。

D. 考察

アルコール摂取と 25(OH)D 値の上昇との関連を報告した先行研究では、アルコールが腎臓において 25(OH)D から 1,25(OH)2D への代謝を制御する副甲状腺ホルモンの分泌を抑制することが要因と考えられている (Larose et al., 2014; Lee 2012; McCarty and Thomas 2003)。つまり、飲酒者で観察される 25(OH)D の上昇は、1,25(OH)2D へ変換されていない 25(OH)D の貯留によるものと考えられる。したがって、飲酒者ではビタミン D の活性型である 1,25(OH)2D が不足していることが推察される。よって、本研究の飲酒者では、1,25(OH)2D の不足によってビタミン D による鎮痛作用が得られにくい状態であり、そのうえで 25(OH)D 値が低下すると CP を呈しやすかったと考えられる。

なお、本研究の限界の一つ目として、横断的研究のため CP と 25(OH)D と飲酒習慣の因果関係は明らかでない点、二つ目に選択バイアスの存在、三つ目に抑うつ尺度のデータを解析に含んでいない点が挙げられる。

E. 結論

本研究は CP と 25(OH)D の関連について飲酒習慣の影響を踏まえてデータベース化する意義を示したものであり、CP の治療および予防法に栄養学的要素を取り入れることの重要性が認められた。

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. Hiromasa Tsujiguchi, Sakae Miyagi, Thao Thi Thu Nguyen, Akinori Hara, Yasuki Ono, Yasuhiro Kambayashi, Yukari Shimizu, Haruki Nakamura, Keita Suzuki, Fumihiko Suzuki, Hiroyuki Nakamura: Relationship between Autistic Traits and Nutrient Intake among Japanese Children and Adolescents. *Nutrients*. 2020 Jul 28;12(8):2258. doi: 10.3390/nu12082258.,2020
2. Miyagi S, Takamura T, Nguyen TTT, Tsujiguchi H, Hara A, Nakamura H, Suzuki K, Tajima A, Kannon T, Toyama T, Kambayashi Y, Nakamura H: Moderate alcohol consumption is associated with impaired insulin secretion and fasting glucose in non-obese non-diabetic men. *J Diabetes Investig*. 2020 Sep 10. doi: 10.1111/jdi.13402. 2020
3. Nagase S, Karashima S, Tsujiguchi H, Tsuboi H, Miyagi S, Kometani M, Aono D, Higashitani T, Demura M, Sakakibara H, Yoshida A, Hara A, Nakamura H, Takeda Y, Nambo H, Yoneda T, Okamoto S: Impact of Gut Microbiome on Hypertensive Patients With Low-Salt Intake: Shika Study Results. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Sep 2;7:475. doi: 10.3389/fmed.2020.00475. eCollection 2020.,2020
4. Ichikawa M, Konoshita T, Makino Y, Suzuki J, Ishizuka T, Nakamura H: An association study of C9orf3, a novel component of the renin-angiotensin system, and hypertension in diabetes. *Sci Rep*. 2020 Sep 30;10(1):16111. doi: 10.1038/s41598-020-73094-0.,2020
5. Moeko Noguchi-Shinohara, Kohei Hirako, Hiromasa Tsujiguchi, Tomoya Itatani, Kiyoko Yanagihara, Hikaru Samuta, Hiroyuki Nakamura: Residents living in communities with higher civic participation report higher self-rated health. *PLoS One*. 2020 Oct 23;15(10):e0241221. doi: 10.1371/journal.pone.0241221. eCollection 2020.,2020
6. Moeko Noguchi-Shinohara, Kenjiro Ono, Tsuyoshi Hamaguchi, Toshitada Nagai, Shoko Kobayashi, Junji Komatsu, Miharuru Samuraki-Yokohama, Kazuo Iwasa, Kunihiko Yokoyama, Hiroyuki Nakamura, Masahito Yamada: Safety and efficacy of Melissa officinalis extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression. *Sci Rep*. 2020 Oct 29;10(1):18627. doi: 10.1038/s41598-020-73729-2,2020
7. Keita Suzuki, Hiromasa Tsujiguchi, Sakae Miyagi, Thao Thi Thu Nguyen, Akinori Hara, Haruki Nakamura, Yukari Shimizu, Koichiro Hayashi, Yohei Yamada, Phat Minh Nguyen, Yuichi Tao, Takayuki Kannon, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura: Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Chronic Pain: Effects of Drinking Habits. *J Pain Res*. 2020 Nov 19;13:2987-2996. doi: 10.2147/JPR.S277979. eCollection 2020.,2020
8. Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, Tao Y, Nakamura H, Kasahara T, Nguyen TTT, Miyagi S, Shimizu Y, Kannon T, Tajima A, Wada T, Takamura T, Nakamura H: Relationship between handgrip strength and albuminuria in community-dwelling elderly Japanese subjects: the Shika Study. *Biomarkers*. 2020 Nov;25(7):587-593. doi: 10.1080/1354750X.2020.1819418. Epub 2020 Sep 20.,2020
9. Tetsumori Yamashima, Tsuguhito Ota, Eishiro Mizukoshi, Hiroyuki Nakamura, Yasuhiko Yamamoto, Mitsuru Kikuchi, Tatsuya Yamashita, Shuichi Kaneko: Intake of ω -6 Polyunsaturated Fatty Acid-Rich Vegetable Oils and Risk of Lifestyle Diseases. *Adv Nutr*. 2020 Nov 16;11(6):1489-1509. doi: 10.1093/advances/nmaa072,2020
10. Yuki Isobe, Hiroki Asakura, Hiromasa

Tsujiguchi, Takayuki Kannon, Hiroaki Takayama, Yumie Takeshita, Kiyoko Aki Ishii, Takehiro Kanamori, Akinori Hara, Tatsuya Yamashita, Atsushi Tajima, Shuichi Kaneko, Hiroyuki Nakamura, Toshinari Takamura: Alcohol Intake Is Associated With Elevated Serum Levels of Selenium and Selenoprotein P in Humans. *Front Nutr.* 2021 Feb 22;8:633703. doi: 10.3389/fnut.2021.633703. eCollection 2021.,2021

11. Fumihiko Suzuki, Shigefumi Okamoto, Sakae Miyagi, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Thao Thi Thu Nguyen, Yukari Shimizu, Koichiro Hayashi, Keita Suzuki, Shingo Nakai, Masateru Miyagi, Takayuki Kannon, Atsushi Tajima, Hirohito Tsuboi, Tadashi Konoshita and Hiroyuki Nakamura: Protein intake in inhabitants with regular exercise is associated with sleep quality: Results of the Shika study. *PLoS ONE* 16(2): e0247926; doi: 10.1371/journal.pone.0247926,2021

2.学会発表

1. 鈴木史彦, 宮城栄重, Nguen Thi Thu Thao, 清水由加里, 林宏一郎, 鈴木啓太, 笠原友子, 観音隆幸, 田嶋敦, 辻口博聖, 原章規, 中村裕之: 定期的運動をしている住民のタンパク質摂取量は睡眠の質と関連する: 志賀研究の結果から. 第48回北陸公衆衛生学会, 紙上開催 (北陸公衆衛生学会誌 第47巻 学会特集号・23-26頁・2020年)

2. 鈴木啓太, 辻口博聖, 宮城栄重, Nguen Thi Thu Thao, 原章規, 中村治紀, 清水由加里, 林宏一郎, 山田陽平, Nguen Minh Phat, 田尾裕一, 観音隆幸, 田嶋敦, 中村裕之: 血清25水酸化ビタミンD濃度と慢性疼痛の関係—飲酒習慣の影響—. 第48回北陸公衆衛生学会, 紙上開催 (北陸公衆衛生学会誌 第47巻 学会特集号・19-22頁・2020年)

3. 笠原友子, 鈴木史彦, 鈴木啓太, 竹下有美枝, 篁俊成, 辻口博聖, 原章規, 中村裕之: 成人時の肥満・糖代謝異常と出生時からの生活習慣との関係. 第48回北陸公衆衛生学会, 紙上開催 (北陸公衆衛生学会誌 第47巻 学会特集号・15-18頁・2020年)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1.特許取得

特に記載すべきものなし

2.実用新案登録

特に記載すべきものなし

3.その他

特に記載すべきものなし

研究協力者

金沢大学医薬保健研究域医学系

環境生態医学・公衆衛生学

辻口博聖、原 章規、中村治紀、

清水由加里、鈴木啓太、林 宏一郎