

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 松原 貴子 神戸学院大学総合リハビリテーション学部 教授

研究要旨

国民への広報や医療者の教育，診療に役立つツールの開発分科会において，特に我々は医療者の診断・治療に役立つツールの開発に供するため，診断に役立つツールとして定量的感覚検査（QST）の有用性検証，および治療に役立つツールとしてQSTの運動介入効果判定の検証を行った。QST有用性検証として，膝・股関節OA患者のうち治療反応性が高い者で圧痛閾値（PPT）低下，時間的加重（TS）亢進がみられたが，主観的疼痛や関節変形は治療反応性と関係なかった。若年健常者のConditioned pain modulation（CPM）について，CPM反応性と元来のPPTには正の相関があり，CPM反応性低下のCO値は221 kPa（男性219 kPa，女性221 kPa）であった。また，CPMの反応性が高い者ではtouch鎮痛のためのブラッシング刺激により電流痛覚閾値が有意に上昇した。次に運動効果判定検証として，有酸素運動による鎮痛（EIH）について，PPTは全運動強度で上昇するが，TSは元来痛覚感受性が高い者では低・中強度運動でのみ減弱を認めた。慢性頸肩痛者に対する継続運動の中長期的効果については介入4週目で疼痛症状軽減とともにPPT上昇，TS減衰を認め，さらに介入終了6か月後にも疼痛症状軽減が持続していた。高強度インターバルトレーニング（HIIT）によるEIHについては4分間の1セッション終了時にPPTが上昇し4セッション後まで上昇が持続した一方で，TSは4セッション後でようやく減衰を示した。以上より，診断に役立つツールとしてQSTのうち，これまで通りPPTとTSは病態解析や治療効果判定の指標として有用性が高く，さらに今回の結果から，CPMや電流痛覚閾値についても個々人の痛覚調節能力によっては一評価指標となりうることを示唆された。また，治療に役立つツールとして，EIH効果検証にQSTのうちPPTとTSは鋭敏に反応を示し有用であることが確認できた。

A. 研究目的

「国民への広報や医療者の教育，診療に役立つツールの開発分科会（リーダー：牛田享宏，愛知医科大学）」では，(1)慢性疼痛総合対策の普及・啓発と地域の各痛みセンターの診療状況をアップデートする，(2)患者管理用ツールのブラッシュアップと地域ネットワーク事業への普及を行う，(3)医療者・患者の教育ツールや診断・治療に役立つツールの開発を行うことを目的とした。

本項では昨年来，特に(3)診断・治療に役立つツールが慢性疼痛に対する適切な診断や治療の開発・確立に貢献可能であることから，診断・評価ならびに治療のツール開発に供する実験研究について報告する。

診断に役立つツール開発のためには定量的感覚検査（Quantitative sensory testing: QST）を中心に一般診療に応用できる計測評価

法について分析し，また，治療に役立つツール開発のためには運動の有効性について検証した。

B. 研究方法

1. 診断に役立つツール：QSTの有用性

1) 変形性関節症（OA）痛に対する中枢感作など神経機能異常の治療反応性（予後予測）に関する検討

対象は膝・股OA患者59名とし，3か月間の理学療法，薬物療法による疼痛改善度が30%以上であった36名をResponder群，30%未満であった23名をNon-responder群とした。調査項目は年齢，BMI，罹病期間，疼痛強度（NRS），関節変形重症度（K-L分類），最小関節間距離（mJSW），定量的感覚検査（QST），PainDETECTとした。QSTは圧痛閾値（PPT）と時間的加重（TS）を罹患関節，患側下腿，患側前腕で測定

した。

2) static QST (圧痛閾値:PPT) と dynamic QST (conditioned pain modulation: CPM) の関係性および下行性疼痛調節機能の変調境界値 (CO 値) に関する検討

対象は健常者 101 名とし、片側手部を 6～8 °C の冷水に 120 秒間浸漬させ、浸漬前・中に対側僧帽筋で PPT を測定、CPM はその PPT 変化量とした。また、CPM の 25 パーセンタイル値を基準に Responder 群 (75 名) と Non-responder 群 (26 名) に分け、浸漬前 PPT を比較した。また、PPT と CPM の相関を調べ、ROC 解析にて CPM 低下を示す PPT の Cut-off (CO) 値を算出した。

3) touch 鎮痛メカニズムにおける下行性疼痛抑制機能 (CPM) の影響に関する検討

対象は健常者 30 名とし、touch 介入前に CPM を測定し、High CPM 群 (17 名) と Low CPM 群 (13 名) の 2 群に分けた。CPM は、非利き手の手部を冷水に暴露し、浸漬前・中に電流刺激装置を用いて利き手前腕の電流痛覚閾値を測定後、その変化量を指標とした。touch 鎮痛は、利き手前腕背側にブラッシングを実施し、ブラッシング前後に近隣部で測定した電流痛覚閾値の変化量を指標とした。なお、touch 鎮痛は群間で比較し、CPM と touch 鎮痛の相関も調べた。

2. 治療に役立つツール: QST による運動効果検証

1) 元来の痛覚感受性による有酸素運動による鎮痛 (exercise-induced hypoalgesia: EIH) のための至適運動強度に関する検討

対象は若年健常者 69 名とし、先行研究に基づき体幹の圧痛閾値 (PPT) を基準に High pain sensitivity (HP, 22 名) 群と Low pain sensitivity (LP, 47 名) 群に分けた。全対象は安静座位または下肢ペダリング運動を 30 分間行い、その前後に体幹、上・下肢の PPT、TS を測定し、データ解析には全部位の平均値を用いた。下肢ペダリング運動の強度は 30, 50, 70% HRR (それぞれ低・中・高強度) とし、各運動および安静座位は無作為順で別日に実施した。

2) 慢性疼痛患者に対する継続運動による主観的症候および疼痛調節機能の中長期的効果に

関する検討

慢性頸肩痛者 17 名を対象とし、運動介入として下肢ペダリング運動 (50% HRR, 20 分間) を週 3 回、4 週間実施した。評価は、疼痛症状として疼痛強度 (VAS; 最大・最小・平均) と頸部機能障害 (NDI)、疼痛調節機能の指標として疼痛部と遠隔部の PPT および TS を介入前、介入 4 週目に、さらに VAS と NDI については介入終了 6 か月後の持続効果としても調べた。

3) 高強度インターバルトレーニング (high-intensity interval training: HIIT) による EIH のための最短運動時間に関する検討

対象は若年健常者 22 名とした。HIIT は 4 分間の高強度下肢ペダリング運動 (70% HRR) と 2 分間の休息を 1 セッションとし、連続で 4 セッション (総運動時間は 16 分間) 実施した。疼痛評価は僧帽筋と大腿四頭筋にて PPT を、手背にて TS を、HIIT 前と各セッション後に評価した。

(研究協力者)

◎丹羽祐斗 (神戸学院大学大学院総合リハビリテーション学研究科・修士課程 2 年): 実験 2-1)

*本研究の計測ならびに報告書作成において中心的な役割を果たした。

- 服部貴文 (同・修士課程 2 年): 実験 1-1)
- 加藤 翔 (同・修士課程 2 年): 実験 1-2)
- 小河 翔 (同・修士課程 2 年): 実験 1-3)
- 常盤雄地 (同・修士課程 2 年): 実験 2-2)
- 堂北絢郁 (同・修士課程 1 年): 実験 2-3)
- 下和弘 (神戸学院大学総合リハビリテーション学部・助教)

(倫理面への配慮)

本項で報告する研究については、すべて神戸学院大学総合リハビリテーション学部人を対象とした研究倫理審査委員会の調査・実験審査承認を取得し、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。

審査承認は、実験 1-1) 研究課題「変形性関節症に伴う慢性関節痛における中枢性疼痛調節機能と運動誘発鎮痛に関する検証」(承認番号: 総論 19-23)、実験 1-2) 研究課題「Conditioned pain modulation の修飾因子と中枢性疼痛調節機能の関係性」(総論 19-21)、実験 1-3) 研究課題「非侵害または侵害刺激に

よる疼痛緩和システムにおける感覚神経線維の種別反応性に関する検討」(総論 19-22), 実験 2-1) 研究課題「若年健常者に対する異なる強度の有酸素運動の除痛メカニズムの検討」(総論 19-24), 実験 2-2) 研究課題「継続的運動が慢性疼痛有訴者の疼痛感受性と主観的疼痛症状に及ぼす影響」(総論 19-25), 実験 2-3) 研究課題「高強度インターバルトレーニングによる鎮痛と認知・気分改善に及ぼす影響」(総論 20-25) として取得した。

C. 研究結果

1. 診断に役立つツール：QST の有用性

1) OA 痛の治療反応性 (予後予測) (図 1)

Non-responder 群は Responder 群と比較し PPT が全測定部位で低下, TS は罹患関節と下

腿で亢進しており, PainDETECT が高値であった。なお, 年齢, BMI, 罹病期間, NRS, K-L 分類, mJSW, 前腕の TS で有意な差はなかった。

2) static QST vs. dynamic QST (図 2)

両群とも冷水刺激により PPT が上昇した。Non-responder 群の方が, 浸漬前 PPT は低値であり, 浸漬前 PPT と CPM に正の相関を認めた。CPM 反応性低下の CO 値は 221 kPa (男性 219 kPa, 女性 221 kPa) であった。

3) touch 鎮痛メカニズムと CPM (図 3)

High CPM 群でのみブラッシング刺激中に電流痛覚閾値の有意な上昇を認めた。また, CPM と touch 鎮痛の間に有意な相関関係 ($r=0.40$) を認めた。

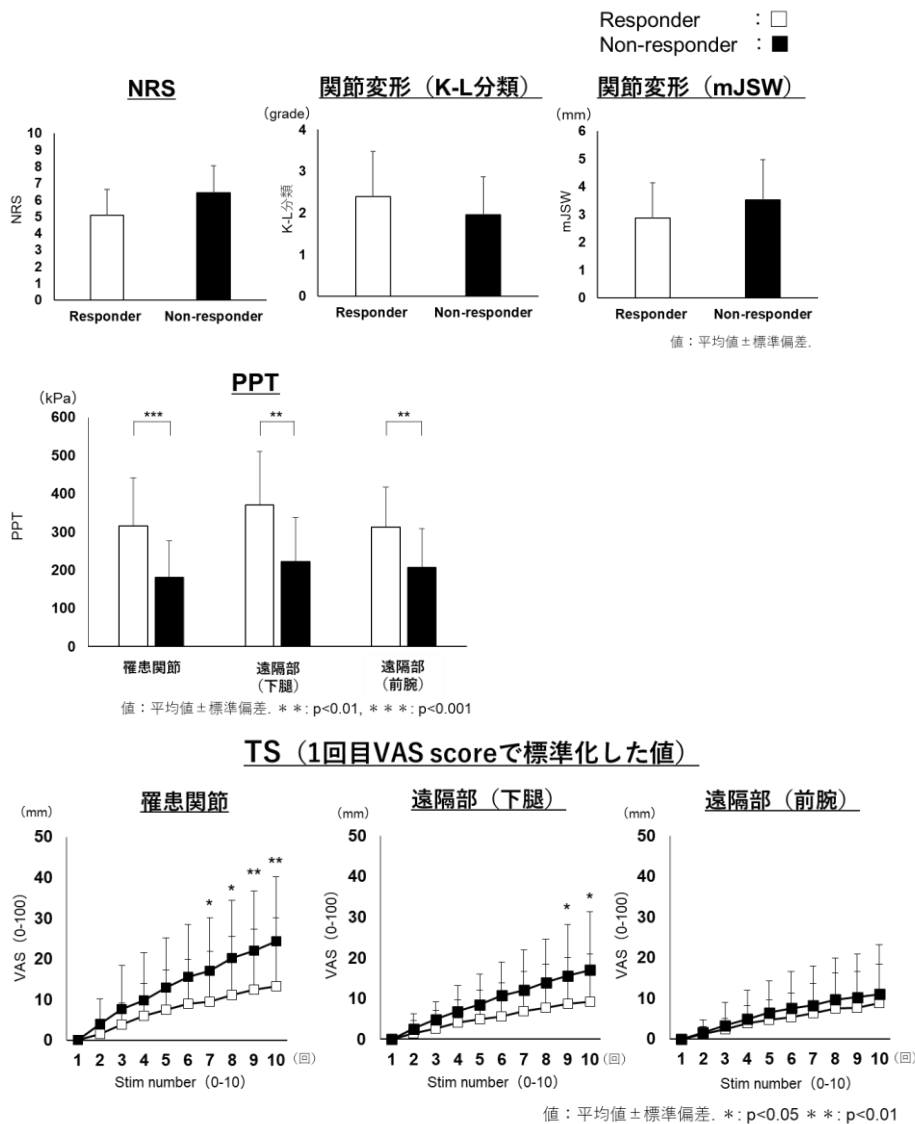


図 1 OA 痛の治療反応性 (予後予測)。上) 疼痛強度 (NRS), 関節変形重症度 (K-L 分類), 最小関節間距離 (mJSW), 中) PPT, 下) TS

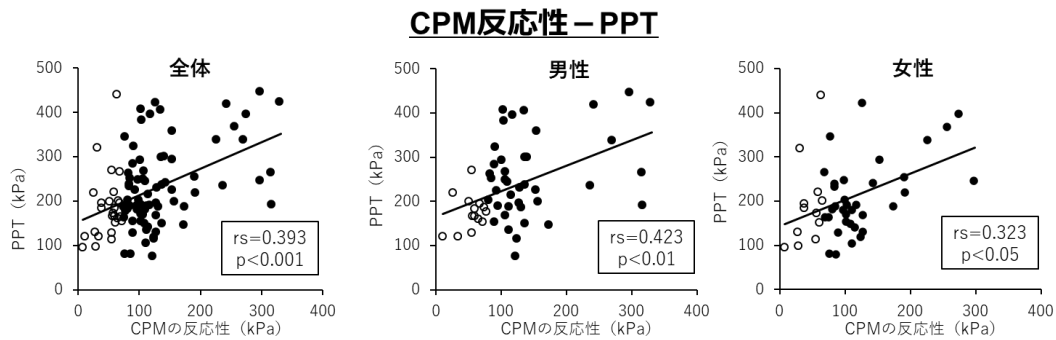
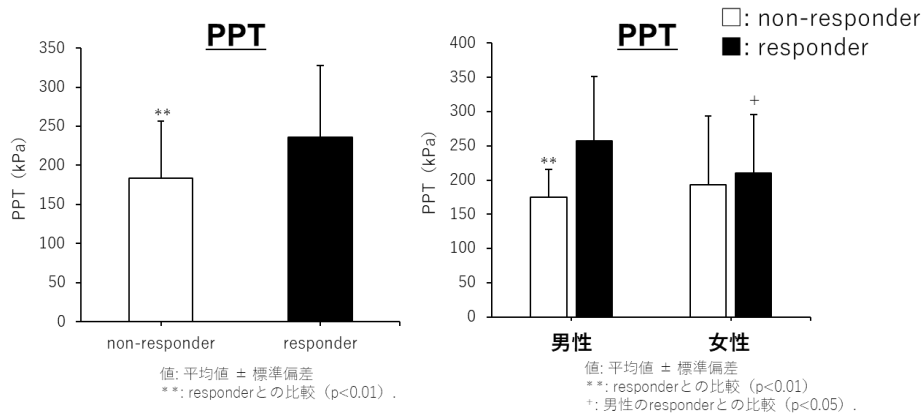


図2 CPM 反応性。上) PPT 変化量, 下) CPM 反応性と PPT の相関

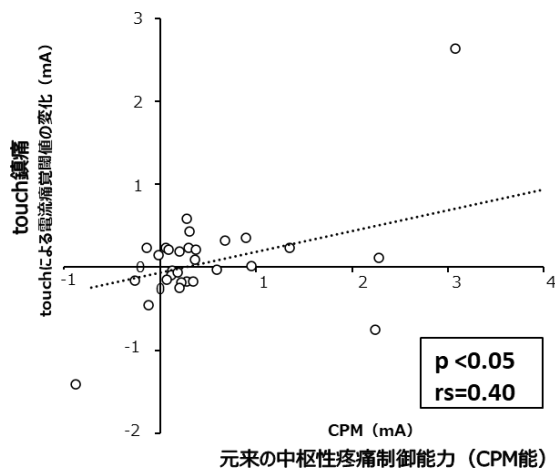
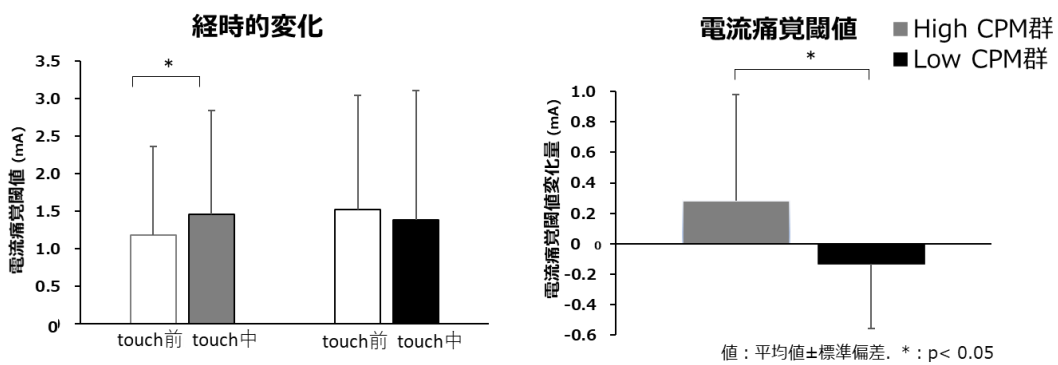


図3 touch 鎮痛。上) ブラッシング刺激による CPM (電流痛覚閾値) 変化, 下) CPM 変化と元来 CPM 能との相関

2. 治療に役立つツール：QST による運動効果検証

1) EIH の至適運動強度 (図 4)

両群ともに全運動強度で PPT 上昇を認めた。TS について、LP 群では全運動強度で減弱した一方、HP 群では低・中強度運動でのみ減弱した。

2) 継続運動による中長期的 EIH 効果 (図 5)
介入前と比較して介入 4 週目には VAS と NDI

の減少、全測定部の PPT 上昇、TS 減衰を認めた。NDI は介入終了 6 か月後にも介入前と比較して減少が持続していた。

3) HIIT による EIH 効果 (図 6)

HIIT 前と比較し、僧帽筋、大腿四頭筋において、PPT は 1 セッション後に有意に上昇し、4 セッション後まで上昇が持続した。一方で TS は 4 セッション後に有意に減衰した。

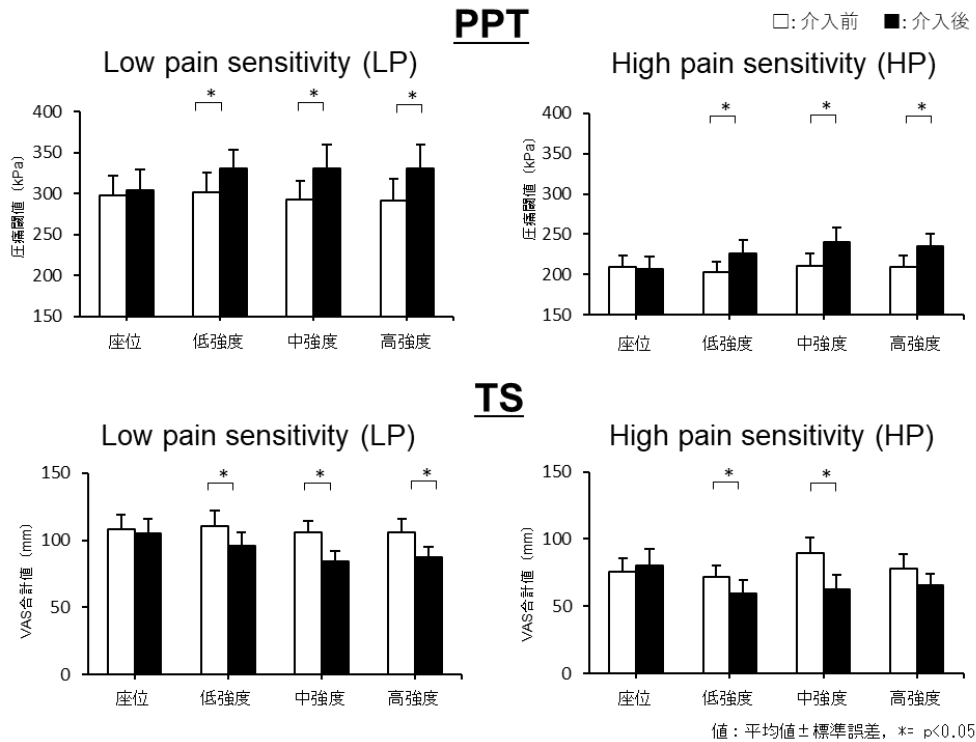
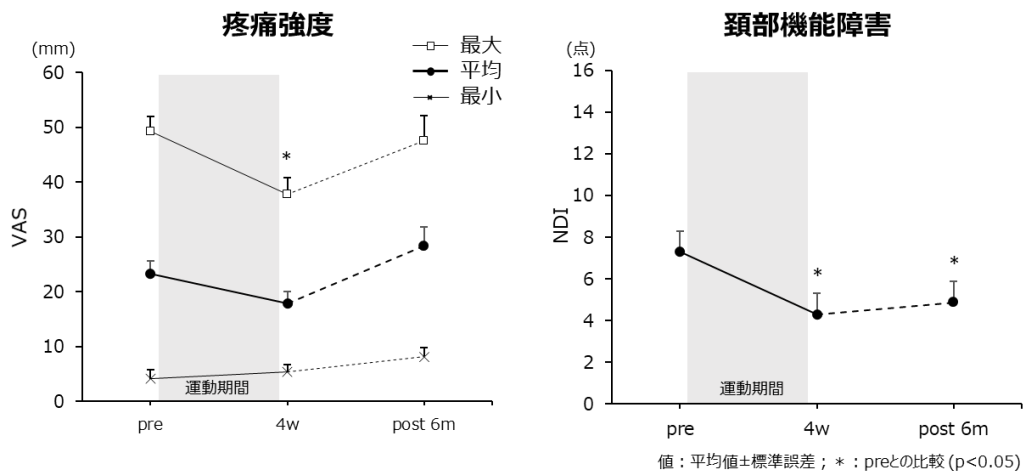


図 4 運動強度別 EIH。上) PPT, 下) TS



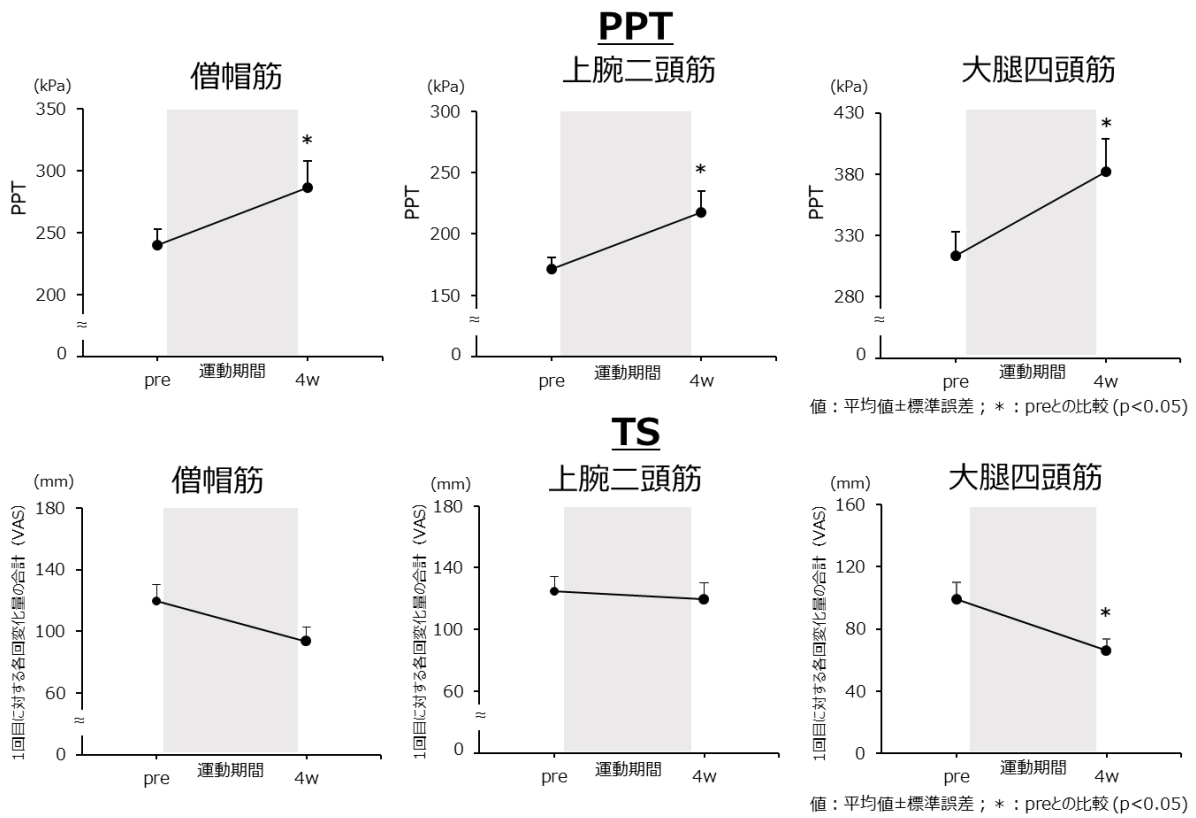


図5 継続運動による中長期的EIH。上) 疼痛症状, 中) PPT, 下) TS

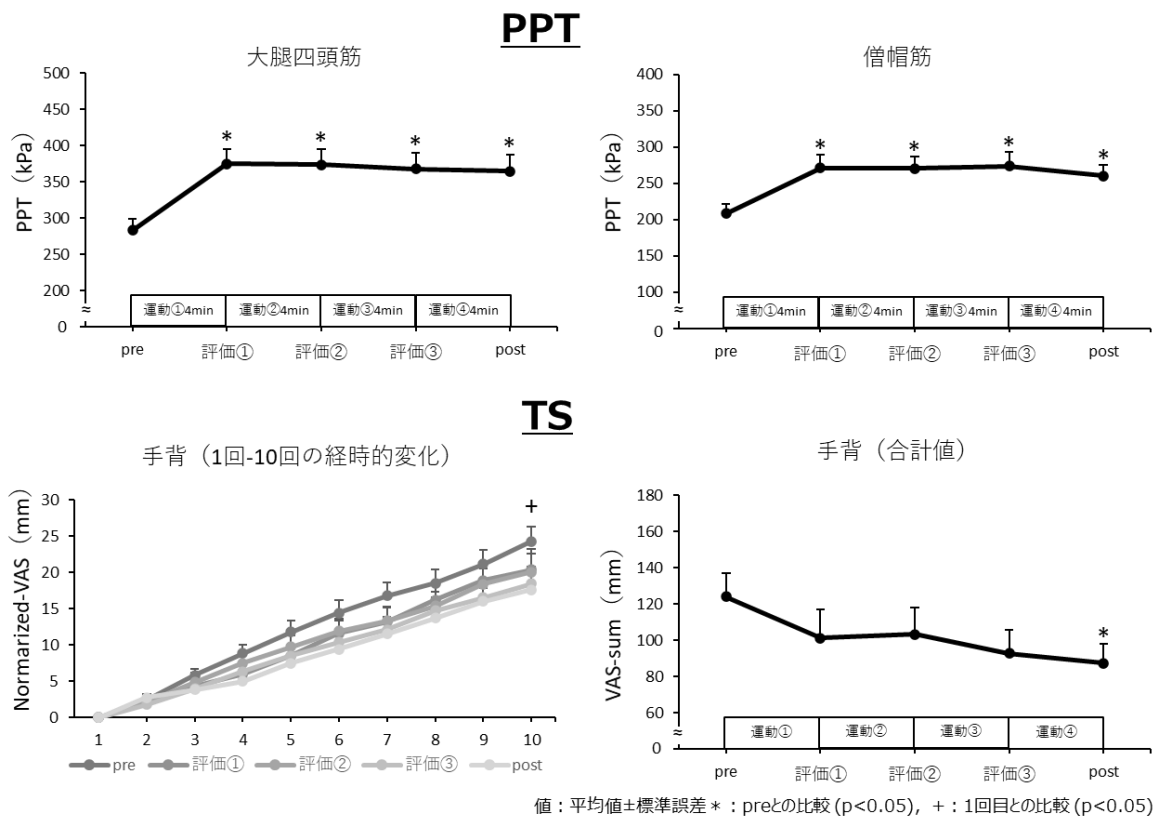


図6 HIITによるEIH。上) PPT, 下) TS

D. 考察

1. 診断に役立つツール：QST の有用性

1) OA 痛の治療反応性（予後予測）

非観血的治療に対する治療反応性が低いOAでは、痛覚過敏が患側下肢に広がり、また、神経障害性疼痛様の症状特性を有する可能性が示唆され、QST のような神経機能異常の評価が OA 痛に対する非観血的治療の治療反応性を予測するのに有用であると考えられる。

2) static QST vs. dynamic QST

元来の PPT と CPM 反応性は相関していたことから、末梢の痛覚感受性は下行性疼痛調節機能を直接反映する指標となり、さらに PPT のカットオフ値をもとに簡便に下行性疼痛調節機能のスクリーニングが行える可能性がある。

3) touch 鎮痛メカニズムと CPM

元来の CPM 応答性によって touch 鎮痛の程度が異なり、さらに元来 CPM と touch 鎮痛 (CPM 変化) は直線的な関係性を示したことから、軽微な触刺激による疼痛緩和には gate control 理論で考えられている上行性疼痛伝達システムだけでなく、下行性疼痛抑制系を介した鎮痛メカニズムが関与する可能性がある。

2. 治療に役立つツール：QST による運動効果検証

1) EIH の至適運動強度

痛覚感受性が低い場合には運動強度による EIH への影響は少ない一方、痛覚感受性が高い場合には高強度運動により TS の減弱、つまり感作の低減効果が得られなかったことから、EIH のための至適運動強度があると考えられる。

2) 継続運動による中長期的 EIH 効果

4 週間の継続運動によって疼痛症状の改善とともに、それに先立ち広範な痛覚感受性および中枢感作が低減し疼痛調節機能の改善を認めた。さらに疼痛症状の改善効果が運動介入終了 6 か月経過後にも持続していた。継続運動による鎮痛効果の持続性には、運動継続期間中の疼痛調節機能の改善が関与する可能性が考えられる。

3) HIIT による EIH 効果

HIIT により 1 セッション目 (4 分間) の高強度運動終了後から痛覚感受性の低下、4 セ

ッション (計 16 分間) の運動後に中枢感作の抑制といった疼痛調節機能改善が認められた。よって、高強度運動開始後数分で EIH 効果が得られるが、中枢性疼痛調節系を介した鎮痛応答が生じるには総運動時間 16 分以上の運動を行う必要があることが示唆された。

E. 結論

医療者の診断・治療に役立つツールの開発に供するため、QST 等の診断・評価項目に加え、運動による鎮痛 (EIH) 効果について検証を行った。診断に役立つツールとして QST のうち、これまで通り PPT と TS は病態解析や治療効果判定の指標として有用性が高く、さらに今回の結果から、CPM や電流閾値についても個々の痛覚調節能力によっては一評価指標となりうることが示唆された。また、治療に役立つツールとして、EIH 効果検証に QST のうち PPT と TS は鋭敏に反応を示し有用であることが確認できた。

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

(著書)

- 1) 松原貴子：診断・評価（定量的感覚検査 QST）. 慢性疼痛治療ガイドライン作成委員会編著, 慢性疼痛診療ガイドライン, 厚生労働省, Minds, 真興交易, 2021, p33 (書籍版: in press)
- 2) 松原貴子：痛み. 木村貞治他編, 障害別運動療法学の基礎と臨床実践, 金原出版, 2020, p118-155
- 3) 松原貴子, 城由起子, 尾張慶子：定量的評価. 田口敏彦他, 疼痛医学, 医学書院, 2020, p208-215
- 4) 松原貴子：慢性疼痛の評価 評価項目. 牛田享宏他, 慢性疼痛ケースカンファレンス, メジカルビュー, 2020, p26-29

(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) 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(1) (In press)
 - 3) 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) (In press)
 - 4) 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) (In press)
 - 5) 城由起子, 寺嶋祐貴, 青野修一, 松原貴子, 牛田享宏: 慢性疼痛患者の生活機能障害および運動機能の実態とその関係性—世代間比較—. Pain Rehabilitation 2020;10(1):21-26
 - 6) 寺嶋祐貴, 城由起子, 青野修一, 尾張慶子, 新井健一, 井上真輔, 松原貴子, 西原真理, 牛田享宏: 各世代における慢性疼痛への影響因子の違い. Pain Research 2020;35(2):107-110
- 3) 下和弘, 井上雅之, 中楚友一郎, 松原貴子: 神経障害性疼痛と理学療法. 麻酔 2020;69(9):970-977
 - 4) 下和弘, 松原貴子: 慢性疼痛と理学療法. 理学療法 2020;37(5):388-395
 - 5) 松原貴子: 慢性疼痛に対するリハビリテーション. 医学と薬学 2020;77(1):39-46
 - 6) 松原貴子: EIH のための運動療法. ペインクリニック 2020;41(3):389-396

2. 学会発表

- 1) 中田健太, 山口修平, 森本孝一, 服部貴文, 池村明里, 桂祐一, 中藺良太, 鈴木亨, 上銘峻太, 松原貴子: 高齢者の疼痛行動観察評価—多施設共同研究による試み—. 第 49 回日本慢性疼痛学会 (東京, 2020/02)
 - 2) 下和弘, 松原貴子. 腰痛にかかわる attentional bias の検討—症状の変動との関連—. 第 49 回日本慢性疼痛学会 (東京, 2020/02)
 - 3) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子. 段階的運動療法により著明な改善を認めた膝 OA 痛の 1 例—定量的感覚検査による効果検証—. 第 49 回日本慢性疼痛学会 (東京, 2020/02)
 - 4) 常盤雄地, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子. Chronic exercise による慢性疼痛と気分の改善効果—効果が現れるのに必要な運動継続期間は?—. 第 49 回日本慢性疼痛学会 (東京, 2020/02)
 - 5) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子. 変形性股・膝関節症の疼痛症状には関節変形よりも中枢感作が関連する. 第 49 回日本慢性疼痛学会 (東京, 2020/02)
 - 6) 山口修平, 下和弘, 松原貴子. 運動イメージ能力の低下は下肢術後遷延痛の予測因子となり得るか?—iTUG を用いた症
- (総説)
- 1) 下和弘, 松原貴子, 中田健太, 丹羽祐斗: 痛みのアセスメント① 痛みの感覚の評価. 臨床老年看護 2020;27(5):99-105
 - 2) 下和弘, 松原貴子, 丹羽祐斗, 服部貴文: 痛みのアセスメント② 認知・情動, 社会的要因, 身体活動・機能の評価. 臨床老年看護 2020;27(5):105-111

- 例検討一. 第 49 回日本慢性疼痛学会 (東京, 2020/02)
- 7) 松原貴子, 尾張慶子, 城由起子, 西須大徳, 牛田享宏. Reassurance と感覚刺激入力を併用したリハビリテーションによって著明な改善を認めた小児 CRPS 症例. 第 49 回日本慢性疼痛学会 (東京, 2020/02)
 - 8) 常盤雄地, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子. 運動継続による鎮痛と疼痛調節機能改善の持続効果. 日本ペインクリニック学会第 54 回大会 (Web, 2020/11)
 - 9) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子. 変形性関節症の疼痛は中枢感作と関節変形のいずれに依存するか. 日本ペインクリニック学会第 54 回大会 (Web, 2020/11)
 - 10) 常盤雄地, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子: 継続運動による鎮痛と疼痛調節機能改善の持続効果. 第 13 回日本運動器疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 11) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子. 変形性関節症における非観欠的治療の予後予測因子. 第 13 回日本運動器疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 12) 小河翔, 服部貴文, 下和弘, 松原貴子. touch 鎮痛の神経線維別反応性および下行性疼痛抑制系との関係. 第 13 回日本運動器疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 13) 山口修平, 下和弘, 松原貴子. 高齢者の大腿骨近位部骨折術後痛と運動イメージ能力の関係性. 第 13 回日本運動器疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 14) 上銘峻太, 前野友希, 前田創, 高瀬泉, 戸田光紀, 下和弘, 松原貴子. 上肢切断患者の幻肢痛と運動イメージ能力特性の関係. 第 13 回日本運動器疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 15) 加藤翔, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子. 痛覚感受性と下行性疼痛調節機能との関係性—Conditioned pain modulation 評価による検証—. 第 42 回日本疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 16) 丹羽祐斗, 常盤雄地, 下和弘, 松原貴子. 痛覚感受性の違いによる EIH の至適運動強度の検討. 第 42 回日本疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 17) 常盤雄地, 丹羽祐斗, 下和弘, 松原貴子. 継続運動による疼痛, 気分ならびに疼痛調節機能に対する効果の持続性. 第 42 回日本疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 18) 中田健太, 山口修平, 服部貴文, 池村明里, 桂祐一, 中藺良太, 上銘峻太, 下和弘, 松原貴子. 認知症高齢者の疼痛行動特性と認知機能の関係—疼痛行動観察評価を用いた検討—. 第 42 回日本疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 19) 山口修平, 下和弘, 松原貴子. 回復期リハビリテーション病棟における亜急性期の術後痛と運動イメージ能力の関係—縦断的検討—. 第 42 回日本疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 20) 服部貴文, 下和弘, 松原貴子. 神経障害性疼痛様症状を有する変形性膝・股関節の中枢感作特性. 第 42 回日本疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 21) 上銘峻太, 前野友希, 前田創, 高瀬泉, 戸田光紀, 下和弘, 松原貴子. 四肢切断後の病態解析に向けての予備的調査—切断部位と運動イメージの関係性—. 第 42 回日本疼痛学会 (Web, 2020/12)
 - 22) 小河翔, 服部貴文, 下和弘, 松原貴子. 下行性疼痛抑制系が touch 鎮痛に及ぼす影響. 第 42 回日本疼痛学会 (Web, 2020/12)

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