

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

慢性疼痛患者に対する簡便かつ多面的な疼痛感作評価方の開発（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
- 研究分担者 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 西須 大徳 愛知医科大学医学部運動療育センター 助教
- 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
- 研究協力者 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
- 研究協力者 中楚友一郎 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

我々は以前より、痛みを客観的に評価するため、感覚刺激誘発電位による検査手法の確立を行なってきた。さらに臨床での汎用性を目指し、簡易的手法としての Quantitative Sensory Testing (QST) についても並行して研究してきた。そこで今年度の研究では引き続き、簡易的 QST (pQST) を実施するとともに、Intra-epidermal electrical stimulation (IES) を用いた評価法の確立および慢性疼痛患者での評価を目的とした。足部 pQST の基準値および妥当性の検証として、健常者の圧痛閾値、Temporal summation、Conditioning を測定した。また IES の基準値と妥当性の検証として、A β および A δ 刺激による体性感覚誘発電位 (SEP) を、健常者ならびに慢性疼痛患者で測定開始した。更に、慢性疼痛患者（足部末端痛）の足部足関節評価質問票 (Safe-Q)、Central Sensitization Inventory (CSI) の結果と各種臨床検査結果との検討を行った。結果としては、pQST は 19 名の健常被験者を測定し、SEP については数名の慢性疼痛患者の測定を行った。Safe-Q と CSI-25 の結果に関連性は見られなかった。A δ の波形が得られた症例に関して、A δ 波形の N, P 潜時は Safe-Q にて痛みがある患者で延長する傾向があった。今後は、pQST の健常被験者を 40 名、IES の健常被験者 20 名、慢性疼痛患者 30 名を目標に測定し、解析していく予定である。

A. 研究目的

痛みは主観に基づく感覚である。慢性疼痛は、生物心理社会モデルで患者を評価し、治療を行う必要があるが、生物学的痛みの評価には主観的なものが多い。また、生物学的要因を明らかにする検査の方法としては、現在体性感覚誘発電位や組織生検といった、設備や技術が必要とされる検査法になってしまい、汎用性に欠ける。Quantitative Sensory Testing (QST) は、これらの欠点を補うために開発された手法であるが、従来の方法での臨床応用は、機器や検査時間などの点でまだ問題がある。

我々はこれまで独自に、慢性疼痛における神経機能を明らかにする目的で、様々な感覚刺激による誘発電位の解析を行ってきた。その一つに、Intra-epidermal electrical

stimulation (IES) を用いた体性感覚誘発電位 (SEP) がある。この方法は侵害受容器が局在する A δ または C 線維が皮膚の最表面（表皮内）まで到達することを

利用したものであり、小径線維の刺激に優れている。また、QST についても近年着手し、その臨床的有効性についての検証を目的に研究を行ってきた。

したがって本事業における、我々の今年度の研究としては、高知大学によって開発された簡易式 QST (pQST) の基準値確立と妥当性の検証を行うことと、IES の基準値ならびに妥当性を検証することを目的とした。また、足部末端に痛みを訴える患者の Safe-Q CSI の結果をもとに、各種臨床検査結果との検討を行った。

B. 研究方法

B-1

健常被験者に対し、圧痛閾値 (PPT)、Temporal summation (TS)、Conditioned Pain Modulation (CPM) をそれぞれ下記の部位と方法で実施した。

1) PPT

測定部位: 三角筋 (De1) と前脛骨筋 (TA)
使用機器: ミニアルゴメーター
圧迫刺激が痛みが変わった瞬間の圧力を PPT とし、それぞれ 3 回測定した。

2) TS

測定部位: 手背 (第 3、4 中手骨間) と TA
使用機器: ピンプリック
連続的な痛み刺激に対する疼痛レベルを評価し、中枢感作の指標として解釈する。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

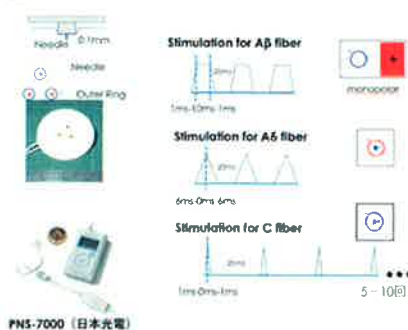
測定部位: De1 と TA
条件刺激部位: 対側耳垂
測定機器: ミニアルゴメーター、ペインクリップ

条件刺激の有無による測定部位の PPT 変化量を評価し、内因性疼痛抑制系の指標として解釈する。条件刺激は痛み VAS が 6cm 以上になるようにして PPT をそれぞれ 3 回測定した。

B-2

侵害受容器の特異的刺激方法として、IES を用いた。IES は上述したように A δ 、C 線維を刺激できる方法であるが、針を用いずに外筒を利用すれば A β 線維を刺激することも可能である。すなわち同じ刺激電極で刺激電流などを工夫すれば触覚と侵害受容感覚を別々に刺激できる。各刺激条件と誘発電位設定は図 2 ならびに後述する。

図 2 刺激方法



<感覚閾値>

0.01-0.05mA ずつ電流量をあげ、知覚できたところから下がり弁別可能な電流量を測定

<各線維刺激条件>

A β 刺激条件

1ms-10ms-1ms/20ms/3times

Trapezoid wave

A δ 刺激条件

6-0-6ms/20ms/3times

Triangle wave

C 刺激条件

1-0-1ms/20ms/10time

Triangle wave

<誘発電位設定>

International 10-20 system

CZ-A1/A2 Linked earlobes

Band pass 0.1-50Hz

Sampling rate 1000Hz

Impedance ~5k Ω

15-20 artifact-free waves: Averaged

本研究では健常者ならびに慢性疼痛患者を対象として、IES による A β 線維刺激および A δ 線維刺激の基準値を明らかにするとともに、SEP によるその妥当性を検証する。

B-3

足部に痛みの症状を訴える患者 (N=35) に対して、Safe -Q CSI の結果と各種臨床検査結果と体性感覚誘発電位、後脛骨神経 MCV、小径線維 A δ N/P の検討を行う。

(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ている

C. 研究結果

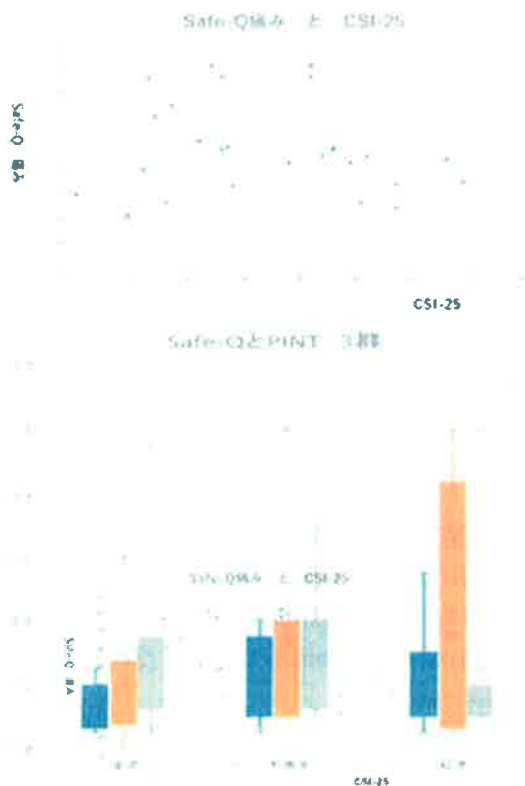
C-1

今年度は健常被験者 19 名の pQST 測定を終了した。前年度も含めた我々の施設に限った結果としては、合計 29 名で、男女比 9:20、平均年齢 47.59±6.54 歳であった。PPT は De1 で 37.93±14.13N、TA で 47.76±16.84N であった。TS は 10 回目の値と 1 回目の値の差分を取ると TA で 13.90±15.86、手背で 15.0±11.58 であった。CPM は De1 で 48.74±18.34N、TA で 58.67±21.98N であった。

C-2

慢性疼痛患者を中心として測定を開始している。

C-3



D. 考察

D-1

PPT は CPM において閾値の上昇傾向が認められ、

また TS についても 1 回目に比較し 10 回目 VAS は 10 以上の上昇を示したことから、概ね仮説の通りであると考えられる。これらの結果を他の施設と合わせて検討することが重要である。

D-2

Safe-Q と CSI-25 の結果に関連性は見られなかった。A δ の波形が得られた症例に関して、A δ 波形の N, P 潜時は Safe-Q にて痛みがある患者で延長する傾向があった。Safe-Q の痛みの結果を 3 群もしくは 2 群に分けて、痛覚閾値、小径線維、Safe-Q の他の問題について群間差を検討したが、有意差がある項目はみられなかった。

E. 結論

pQST の基準値確立と妥当性検証を開始した。また、IES の基準値ならびに妥当性を検証するため、慢性疼痛患者での測定を開始した。今後さらに被験者を募り、検討を進めていく。

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) Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020. 161(9): 1976–1982.

Suzuki H, Aono S, Inoue S, Imajo Y, Nishida N, Funaba M, Harada H, Mori A, Matsumoto M, Higuchi F, Nakagawa S, Tahara S, Ikeda S, Izumi H, Taguchi T, Ushida T, Sakai T. Clinically significant changes in pain along the Pain Intensity Numerical Rating Scale in patients with chronic pain.

- 2) PLoS One. 2020; 15(3): e0229228.
- 3) Ushida T, Inoue T, Matsui D, Yokoyama M, Shiosakai K, Takeda K, Fukuoka K, Nakagawa O, Okuizumi K. Cross-sectional study of patient satisfaction with oral analgesics in patients with chronic pain in Japan. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21(8): 983-991.
- 4) 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.* 2020; 25(2): 485-496.
- 5) Sugiyama S, Kinukawa T, Takeuchi N, Nishihara M, Shioiri T, Inui K. Assessment of haptic memory using somatosensory change-related cortical responses. *Hum Brain Mapp.* 2020; 41(17): 4892-4900.
- 6) Arai YC, Nobuhara R, Aono S, Owari K, Saisu H, Ito A, Sakakima Y, Nakagawa M, Yamakawa K, Nishihara M, Ikemoto T, Ushida T. Clipping Hind Paws Under Isoflurane Sedation as a Useful Tool for Evaluation of Chronic Pain in CCI Animals. *Anesth Pain Med.* 2020; 10(2): e97758.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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; 352: 109087.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 牛田享宏, 西原真理, 尾張慶子, 永井修平, 柴田由加, 神谷妙子. 末梢 A β 、A δ 、C 刺激による Somatosensory Evoked Potential の臨床応用に向けての検討. *脊髄機能診断学.* 2020; 40(1): 33-38.
- 13) 田中創, 西上智彦, 大石浩嗣, 西川和孝, 松田秀策, 徳永真巳, 吉本隆昌, 牛田享宏. 【疼痛に対する最新の理学療法-治療効果を最大化するための理論と実践】変形性膝関節症における classification を用いた介入. *理学療法ジャーナル.* 2020; 54(10): 1156-1164.
- 14) 井上雅之, 西原真理, 牛田享宏. 【慢性疼痛と理学療法】慢性疼痛に対する認知行動療法の臨床実践と効果検証. *理学療法.* 2020; 37(5): 422-429.
- 15) 櫻井博紀, 佐藤純, 大道裕介, 青野修一, 牛田享宏. 【さまざまな気象関連痛とその対処】気象関連痛の理学療法. *ペインクリニック.* 2020; 41(6): 777-784.
- 16) 中楚友一朗, 井上雅之, 宮川博文, 井上真輔, 牛田享宏. 【腰痛のリハビリテーション】腰痛に対する多面的評価と介入. *Journal of Clinical Rehabilitation.* 2020; 29(5): 455-462.
- 17) 牛田享宏. 【痛みの診断と治療最前線】慢性疼痛の分類・疫学. *日本医師会雑誌.* 2020; 149(1): 29-32.
- 18) 西原真理. 【精神科医療における病名告知-伝えるか, 伝えるべきでないか? 伝えるなら, どのように伝えるか?】身体症状症(慢性疼痛)の告知問題 何をいつ, どのように伝えるか?. *精神医学.* 2020; 62(8): 1089-1095.
- 19) 西須大徳, 西原真理. 【精神科診療のエビデンス-国内外の重要ガイドライン解説】(第15章)その他 その他 慢性疼痛治療ガイドライン. *精神医学.* 2020; 62(5): 786-792.
- 20) 平田幸一, 鈴木圭輔, 春山康夫, 小橋元, 佐伯吉規, 細井昌子, 福土審, 柳原万理子, 井

上雄一, 西原真理, 西須大徳, 森岡周, 西上智彦, 團野大介, 竹島多賀夫, 端詰勝敬, 橋本和明. 種々の症状を呈する難治性疾患における中枢神経感作の役割の解明とそれによる患者ケアの向上. 神経治療学. 2020; 37(2): 166-179.

- 21) 寺嶋祐貴, 牛田享宏. 【整形外科疾患に対する最近の新薬】神経障害性疼痛に対する治療薬 現在および今後期待される治療薬について. 関節外科. 2021; 40(3): 303-307.
 - 22) 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.
2. 学会発表
- 1) 牛田享宏. 慢性疼痛チーム医療の実践に向けて〜. 第49回日本慢性疼痛学会シンポジウム1. 2020. 12. 11(Web).
 - 2) 青野修一, 寺嶋祐貴, 西須大徳, 尾張慶子, 井上真輔, 新井健一, 西原真理, 畠山登, 佐藤純, 牧野泉, 牛田享宏. 当院における疫病及び関連保健問題の国際統計分類第11版(ICD-11)の運用状況とその課題. 第42回日本疼痛学会一般演題. 2020. 12(オンデマンド).
 - 3) 飯田博己, 李玉強, 木全弘治, 太田明伸, 周軒, 木村伸也, 牛田享宏. ノイロトロピンの疼痛緩和効果に関わる遺伝子発現変化の網羅的解析. 第42回日本疼痛学会一般演題. 2020. 12(オンデマンド).
 - 4) 田中創, 西上智彦, 壬生彰, 今井亮太, 松田秀策, 徳永真巳, 吉本隆昌, 牛田享宏. 前十字靭帯再建術後の運動切り返し能力には安静時痛と身体知覚が影響する. 第42回日本疼痛学会一般演題. 2020. 12(オンデマンド).
 - 5) 青野修一, 西須大徳, 尾張慶子, 寺嶋祐貴, 井上真輔, 新井健一, 西原真理, 畠山登, 佐藤純, 牧野泉, 牛田享宏. 最終学歴からみた慢性疼痛患者の初診時間診評価の特徴. 第13回日本運動器疼痛学会. 2020. 12. 4-5(LIVE配信) 2020. 12. 14-31(オンデマンド配信).
 - 6) 寺嶋祐貴, 尾張慶子, 西須大徳, 井上真輔, 新井健一, 西原真理, 牛田享宏. 移動性の両下肢痛を呈した区域性移動性骨萎縮症の1例. 第13回日本運動器疼痛学会. 2020. 12. 4-5(LIVE配信) 2020. 12. 14-31(オンデマンド配

信).

- 7) 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, 西須大徳, 尾張慶子, 寺嶋祐貴, 畠山登, 牛田享宏. 慢性腰痛を有するペインマネジメントプログラム参加者における痛みの自覚的改善度に影響する因子の検討. 第13回日本運動器疼痛学会. 2020. 12. 4-5(LIVE配信) 2020. 12. 14-31(オンデマンド配信).
- 8) 鈴木秀典, 青野修一, 今城靖明, 西田周泰, 船場真裕, 井上真輔, 田原周, 田口敏彦, 牛田享宏, 坂井孝司. 慢性腰下肢痛治療におけるNumerical Rating Scale(NRS)とMinimally Clinically Important Difference(MCID)について. 第13回日本運動器疼痛学会. 2020. 12. 4-5(LIVE配信) 2020. 12. 14-31(オンデマンド配信).
- 9) 西原真理, 絹川友章, 谷口智哉, 柴田由加, 乾幸二, 牛田享宏. 痛みの客観的な評価と臨床活用への挑戦 電気生理学的手法による痛みの評価. 日本臨床神経生理学会学術大会第50回記念大会. 2020. 11. 26-11. 28(ハイブリット開催). 2020. 12. 1-12. 10(オンデマンド配信).
- 10) 牛田享宏. 脊髄由来の神経障害性疼痛の病態を考える. 第50回日本臨床神経生理学会学術大会アドバンスレクチャー17. 日本臨床神経生理学会学術大会第50回記念大会. 2020. 11. 26-11. 28(ハイブリット開催). 2020. 12. 1-12. 10(オンデマンド配信).
- 11) 田中創, 西上智彦, 山下浩史, 今井亮太, 吉本隆昌, 牛田享宏. 痛みの客観的な評価と臨床活用への挑戦 身体知覚異常及び運動恐怖の客観的評価の試み. 日本臨床神経生理学会学術大会第50回記念大会. 2020. 11. 26-11. 28(ハイブリット開催). 2020. 12. 1-12. 10(オンデマンド配信).
- 12) 西須大徳, 西原真理. 慢性痛に対する集学的診療(ペインセンター)の現場 慢性疼痛患者に対する大学病院痛みセンターの集学的治療 歯科・口腔外科医の視点から. 日本ペインクリニック学会第54回学術集会(Web開催). 2020. 11. 16-11. 24(オンデマンド配信).
- 13) 牛田享宏. 脊椎脊髄由来の神経障害性疼痛の基礎的メカニズムと治療への応用. 第35回日本整形外科学会基礎学術集会.

2020. 10. 16(Web).

- 14) 西原真理. 難治性疼痛-身体部位別にみた対応の差と共通点-慢性腰痛の精神医学的問題. 第116回精神神経学会学術総会(Web開催). 2020. 9. 28-10. 31(オンデマンド配信).
- 15) 西原真理. 慢性腰痛の生物-心理-社会学的観点と抗うつ薬による鎮痛作用を再考する. 第49回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2020. 9. 7-9. 9 (神戸コンベンションセンター).
- 16) 牛田享宏. 基礎的背景から脊椎関連疾患の病態と疼痛治療を考える. 第49回日本脊椎脊髄病学会ランチョンセミナー(英語討論). 2020. 09. 07. 神戸コンベンションセンター.
- 17) 井上真輔, 牛田享宏, 新井健一, 中楚友一郎, 宮川博文, 井上雅之, 若林淑子, 牧田潔, 土屋まり, 太田裕子. 若年者の難治性慢性腰痛に対する新しい治療アプローチ 短期入院型慢性痛セルフマネジメントプログラム. 第49回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2020. 9. 7-23(オンデマンド配信).
- 18) 牛田享宏. Multidisciplinary team approaches for intractable chronic pain. 第61回日本神経学会学術大会 ホットトピックス3 英語セッション. 2020. 08. 31(Web).
- 19) 牛田享宏. 難治性疼痛の病態-神経障害性疼痛を中心に-. 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会ランチョンセミナー15. 2020. 08. 20(Web).
- 20) 牛田享宏. 脊椎脊髄由来の神経障害性疼痛の基礎的メカニズムと治療への応用. 第93回日本整形外科学会学術総会. 2020. 6. 11-8. 31(オンデマンド配信).

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