

令和3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衛生学・公衆衛生学 教授

**研究要旨**

慢性疼痛は、様々な生活習慣を原因とする場合が多く、中でもアルコール摂取と慢性疼痛の関係については、様々な病態が知られているが飲酒が慢性疼痛と関係するののかについては、疫学的に不明な点が多い。疫学的に不明にさせる原因として、飲酒者が慢性疼痛を示す場合の特定な要因が存在する可能性が示唆される。その特定要因として、うつがある。そこで、本疫学研究は、慢性疼痛と飲酒との関係をうつの要因も絡めて、石川県志賀町の地域在住の40歳以上の中高年2,223人（男性1,007人（平均年齢68.78歳（SD = 8.41））、女性1,216人（同69.65歳（SD = 9.36））を対象に横断的研究において解析した。男性では、うつ傾向群のいずれかの疼痛、腰部・膝部疼痛の割合は、非うつ傾向群の割合のそれより多かった。うつと非うつの両者間のアルコール摂取（密度法）に関しては有意差を認めなかった。また慢性疼痛群では、うつ傾向者の割合は非慢性疼痛群のそれよりも有意に多かったが、慢性疼痛と非慢性疼痛群の両群間のアルコール摂取には有意差を認めなかった。今後は、アルコール摂取（密度法）に対するうつ症状と慢性疼痛の交互作用を解析し、うつ傾向別に、慢性疼痛とアルコール摂取量の関係を明らかにし、慢性疼痛を予防するためのうつおよび飲酒量の観点を論じる必要があることが示唆された。

**A. 研究目的**

慢性疼痛は3から6か月以上続く慢性的な痛みであると定義されている[1]。日本における慢性疼痛の罹患率は、17.5% [2]から39.3% [3]であり、USAにおいても1億人が罹患していると報告されている[4]ことから、慢性疼痛を有する人は比較的多いといえる。慢性疼痛は生活の質に影響を及ぼすと考えられており、SF-12を用いた評価でmental component summaryやphysical component summaryを低下させることや[5]、プレフレイルの40.2%と関係することが報告されている[6]。また、慢性疼痛と関係する年間の費用について調査した研究では、日本では慢性疼痛を有する場合の間接コスト¥1488,385は、慢性疼痛を有さない場合の¥804,634と比較して高額になることや[5]、USAでは慢性疼痛にかかる経済コストは\$635 billionであることが報告されている[4]。すなわち、慢性疼痛はQOLと経済に及ぼす影響が大きいことから、地域住民を

対象とした一次予防が重要であると考えられる。

アルコール摂取と慢性疼痛の関係については、過度のアルコール摂取による神経障害性疼痛[7][8][9]、アルコール飲料に含まれる生体アミン[10]や飲酒後の血中セロトニンレベルの増加[11]に伴う頭痛について報告されている。一方で、適度な飲酒は鎮痛作用をもたらすことが報告されており[12][13][14]、飲酒が慢性疼痛と関係するののかについては、まだ不明な点が多い。アルコール依存症ではない地域住民を対象とした疫学的な検討では、LasebikanとGureje[15]がアフリカ在住の高齢者2149人を対象とした調査において、一週間に7単位(140g)以上のアルコール摂取のときに、慢性疼痛の有病率が高くなることを報告しているが、アルコール摂取と慢性疼痛の関係についての疫学的な知見は十分ではない。我々はこれまで、飲酒と慢性疼痛に関係する因子についての地域住民を対象とした疫学研究において、飲酒者で慢性疼痛を有する者の

血清 25(OH)D 濃度が低いことを報告[16]している。すなわち、飲酒者が慢性疼痛を示す場合の特定な要因が存在する可能性が示唆される。

したがって、本研究では、飲酒と慢性疼痛との関係性を修飾する他の因子を検討した。その特定要因として、うつに着目した。うつと慢性疼痛の関係について、Fishbainら[17]やKorffとSimon[18]は、うつ病の人は健康な人よりも慢性疼痛が多いことを報告している。Valdésら[19]の心因性疼痛患者31名を対象とした介入研究では、3カ月の抗うつ薬治療により、気分と痛みが有意に改善できたことを報告しており、この関係性は明白であると考えられる。また、うつに関連する要因のひとつにアルコール摂取がある。

Lipton[20]の地域住民を対象とした横断研究では、軽度から中等度の飲酒者は、極端な飲酒カテゴリーの人よりも、ストレスの存在下でのうつ病が少なかったことを報告している。また、女性の方が男性よりもうつに対してアルコール摂取の影響を受けやすいことが報告されていることから[21][22][23]、うつとアルコール摂取の関係を評価する場合には、摂取量のみならず、性差も考慮する必要があるといえる。

これまで、慢性疼痛、アルコール、およびうつの関係性については、それぞれ2つの要因については個別に検討されてきたが、上述のように慢性疼痛と飲酒との関係を修飾する因子として、うつに着目しなければならない。そこで、本疫学研究は、慢性疼痛と飲酒との関係をうつの要因も絡めて、地域在住の中老年を対象に解析したものである。

## B. 研究方法

### 1. 対象者

志賀町研究を用いた横断的データを基本的研究デザインとした[14, 15, 21]。参加者は、2013年10月から2016年12月に募った。対象者は、石川県志賀町（人口21,061人、65歳以上の人口8,499人、高齢化率42.2%、2020年9月末現在）の4モデル地区内（堀松、東

増穂、土田及び富来地区）に住み票を有する40歳以上の全住民5,013人である。書面による同意を得た参加者は、4,550であった。そのうち、慢性疼痛質問票とGeriatric Depression Scale-15 (GDS-15)に80%以上回答し、さらに、申告エネルギー摂取量が600kcal以上4000kcal未満の方、2,223人（男性1,007人（平均年齢68.78歳（SD=8.41））、女性1,216人（同69.65歳（SD=9.36））が解析対象者となった。

### 2. 慢性疼痛

慢性疼痛の定義は、国際疼痛学会の定義に従い、質問紙の「3ヵ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慢性疼痛と定義した。

### 3. うつ状態

自己管理調査のために開発された15の質問からなるGDS-15の日本語の短いバージョンを使用してうつ状態を評価した[23, 24]。より高いスコアは、より重度の抑うつ症状を示す[24]。GDS-15の日本語版の妥当性と信頼性を評価した以前の研究では、6/7のカットオフスコアが推奨されている[23]。うつ病ではなくうつ病の症状を評価したため、カットオフスコア5を使用した。15の質問のうち12を超える回答をした参加者を分析に含めた。

### 4. アルコール摂取量の評価

アルコール摂取量は、自己管理食歴質問(BDHQ)[25, 26]を使用して評価された。BDHQは、一般の日本人が一般的に消費する58の食品および飲料の消費頻度を評価する4ページの構造化されたアンケートである。BDHQは、アドホックコンピューターアルゴリズムを使用して、先月の食事摂取量を推定する。BDHQの有効性と信頼性は、以前の研究[25, 26]で実証されている。アルコール摂取量の分析には、1000kcalあたりの推定摂取量を推定する粗データと密度法の両方が使用された。

### 5. その他のアンケート

参加者は、年齢、性別、教育期間、運動/

趣味、喫煙歴、BMI、糖尿病、高脂血症、高血圧の治療など、社会経済的状況、ライフスタイル、病歴に関する自己記入式の質問票に回答した。

## 6. 統計分析

参加者は、抑うつ症状のある/ないものに分類された。慢性疼痛は非慢性疼痛グループと慢性疼痛グループに分類された。統計分析には、Windows用のIBM SPSS Statisticsバージョン25 (IBM, Armonk, NY, USA)を使用した。Studentのt検定は、連続変数間の関係を調べるために実行され、カイ2乗検定は、カテゴリー変数間の関係を調査するために使用された。有意水準は5%に設定した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学医学倫理委員会(第1491号)の承認を得て実施された。参加前に、すべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

## C. 研究結果

表1は、慢性疼痛、うつ傾向、及びアルコール摂取について調査した参加者について表した。男性1007名、女性1216名について調査を行った。男性の平均年齢は68.78±8.41歳、女性の平均年齢は69.65±9.36歳で、男性の方が有意に若かった( $p < 0.001$ )。男性においては、教育歴( $p = 0.006$ )、アルコール摂取( $p < 0.001$ )、アルコール摂取量(密度法)( $p < 0.001$ )は、女性群より有意に高かった。また、男性の喫煙者( $p < 0.001$ )、糖尿病治療( $p < 0.001$ )、高血圧治療( $p < 0.001$ )、アルコール摂取量( $p < 0.001$ )の割合においても女性のそれより有意に多かった。一方、女性において、独居者( $p < 0.001$ )、運動趣味のない者( $p = 0.031$ )、いずれかの(any)の疼痛( $p = 0.006$ )、腰部・膝部疼痛( $p = 0.036$ )、及び、その他の部位の疼痛( $p = 0.011$ )の割合は、男性のそれよりも有意に高かった。

性別で層別化し、うつ傾向の有無による各因子の比較を行った。男性において、非うつ傾向群657名の平均年齢は68.55±7.84歳で、

うつ傾向群350名の平均年齢69.21±9.38歳と有意差は認めなかった( $p = 0.26$ )。うつ傾向群の独居者( $p = 0.003$ )、運動習慣のない者( $p < 0.001$ )、いずれかの疼痛( $p = 0.019$ )、腰部・膝部疼痛( $p = 0.003$ )の割合は、非うつ傾向群の割合のそれより多かった。両者間のアルコール摂取(密度法)に関しては有意差を認めなかった(表2)。女性では、非うつ傾向群820名の平均年齢68.80±8.46歳は、うつ傾向群396名の71.39±10.78歳よりも有意に若かった( $p < 0.001$ )。うつ傾向群においての、運動習慣のない者( $p < 0.001$ )、いずれかの疼痛の割合( $p < 0.001$ )、首肩甲骨痛( $p = 0.053$ )、腰部・膝部の疼痛( $p < 0.001$ )、その他の疼痛の割合は、非うつ傾向群のそれより有意に高かった。一方、非うつ傾向群の教育歴( $p = 0.025$ )、BMI( $p = 0.040$ )、及び高脂血症治療の割合( $p < 0.001$ )は、うつ傾向群のそれより高かった。両者間のアルコール摂取量(密度法)には有意差を認めなかった。

男女で層別化した慢性疼痛有無による諸因子の割合の比較を行った。男性では、非慢性疼痛群933名の平均年齢は68.60±8.28歳は、慢性疼痛群74名の71.03±9.73歳よりも有意に若かった( $p = 0.040$ )。慢性疼痛群では、独居である者( $p = 0.039$ )と、うつ傾向者( $p = 0.019$ )の割合は非慢性疼痛群のそれよりも有意に多かった。また、非慢性疼痛群の教育歴( $p < 0.001$ )は、慢性疼痛群のそれよりも有意に高かった。両群間のアルコール摂取には有意差を認めなかった(表3)。女性では、非慢性疼痛群1085名の平均年齢は69.23±9.13歳で、慢性疼痛群131名の73.08±10.45歳よりも有意に若かった( $p < 0.001$ )。慢性疼痛群のうつ傾向者の割合は、非慢性疼痛群よりも有意に多かった( $p < 0.001$ )。一方、教育歴( $p = 0.002$ )、高脂血症治療者の割合( $p = 0.022$ )は、非慢性疼痛群のそれよりも有意に低かった。両者間のアルコール摂取量(密度法)には有意差は見られなかった。

## D. 考察

うつ傾向が無い人の慢性疼痛では、長期か

つ慢性的なアルコール摂取が末梢神経を障害することにより発症する神経障害性疼痛 [28] [29] の誘因となるか、あるいは既存の侵害受容性疼痛 [30] [31] を修飾するといった病理生理学的なメカニズムが考えられる。飲酒と疼痛の関係においては、ワイン等のアルコール飲料に含まれている生体アミン (biogenic amines) のひとつであるヒスタミンへの不耐性 (histamine intolerance) が頭痛のトリガーとなることが報告 [10] されている。Panconesi [10] のレビュー論文では、生体アミンの頭痛に対するトリガー作用に加えて、アルコールの摂取量自体も、この作用を増強しているのではないかと考察している。また、Boyer ら [11] の実験的研究では、いくつかのアルコール飲料は、血液中のセロトニンレベルを増加させることを報告している。Zhang ら [32] のラットを用いた研究では、硬膜肥満細胞から放出されたセロトニンが頭蓋内髄膜侵害受容器を感作することで、頭痛を促進する可能性があることを報告している。肥満細胞は全身に存在することから、頭痛以外の慢性疼痛にも関与するものと考えられる。さらに、飲酒後にアルコールが分解される過程でも疼痛が生じるメカニズムが検討されている。Fu ら [33] のラットを用いた実験では、慢性的かつ断続的な飲酒において脱離後 12 時間から 7 日以上期間において、機械的および熱的感度が上昇したことを報告している。反対に、適量のアルコール摂取は鎮痛効果があることも報告されている。Capito ら [12] は健康成人を対象とした無作為化、二重盲検、およびプラセボ対照デザインの介入研究において、アルコールは疼痛に対する鎮痛効果を有しており、かつ低用量であるほうが鎮痛効果は大きいことを報告している。アルコール摂取の鎮痛効果に関するメカニズムとして、Lovinger と Roberto [13] は、アルコールのイオンチャネル型グルタミン酸受容体活性の急激な阻害による興奮性神経伝達の低下を、Lobo と Harris [14] は、急性アルコール摂取後の、GABA の抑制効果が増強されることに関連した痛覚鈍麻 (hypoalgesia 痛覚鈍麻は国際疼痛学会の日本語訳。「通常痛みを生じる刺激

に対して痛みが低下した状態」と説明されています) (Lobo と Harris の内容についての原文 This increased inhibitory effect of GABA is associated with sedation, inhibition of memory formation, altered reward and hypoalgesia following acute alcohol intake.) を、それぞれ考察している。

うつ傾向と慢性疼痛との関係においては、男性のうつ傾向群における腰部・膝部の疼痛の有病率は、非うつ傾向群のそれよりも有意に多いことが示された。うつと慢性疼痛の関係については心因性疼痛 [17] [19] [18] との関係が報告されている。そのメカニズムについて、Klauenberg ら [34] のうつ病患者を対象として定量的感覚検査を行った研究においては、冷痛閾値の低下と反復性の機械的刺激に対する応答性が増加したことを報告しており (decreased cold pain thresholds and an increased wind-up (responsiveness to repetitive noxious mechanical stimuli) were found)、セロトニン産生機能の低下による中枢性過興奮が関係するのではないかと考察している。また、Ossipov ら [35] はレビュー論文において、正確なメカニズムは解明されていないものの、セロトニン/ノルアドレナリン再取り込み薬阻害薬や、その他のオピオイド感受性回路に作用する薬剤を用いることで、脊髄レベルでの下降性回路が活性化されることによって、うつ病に関連する疼痛をコントロールできるのではないかと考察している。疼痛部位と心理的状态を調査した疫学研究では、Picavet ら [36] は慢性腰痛と破局的思考の関連性を、Somers ら [37] は変形性膝関節症での疼痛と心理的苦痛の関連をそれぞれ報告しており、本研究結果を支持するものであった。これは、慢性疼痛を有する部位が体幹や下肢といった荷重関節部分は、うつに起因する下降性抑制の低下による疼痛刺激増加の影響を受けやすいのではないかと考える。Maleki ら [38] のコホート研究では、アルコール乱用の有無に関わらず、うつと慢性疼痛に関連が見られることを報告している。今後は、アルコール摂取 (密度法) に対するうつ症状と慢性疼痛の交互作用を解析し、うつ傾向別に、

慢性疼痛とアルコール摂取量の関係を明らかにし、慢性疼痛を予防するためのうつおよび飲酒量の観点を論じる必要があることが示唆された。

## E. 結論

中高年の地域住民を対象とした横断的研究において、男性では、うつ傾向群のいずれかの疼痛、腰部・膝部疼痛の割合は、非うつ傾

向群の割合のそれより多かった。今後は、アルコール摂取(密度法)に対するうつ症状と慢性疼痛の交互作用を解析し、うつ傾向別に、慢性疼痛とアルコール摂取量の関係を明らかにし、慢性疼痛を予防するためのうつおよび飲酒量の観点を論じる必要があることが示唆された。

表 1. 参加者の特徴

	全体 (N = 2223)				p値 <sup>a</sup>
	男性 (n = 1007)		女性 (n = 1216)		
	平均 / n	SD/%	平均 / n	SD/%	
年齢, 年	68.78	8.41	69.65	9.36	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.41	2.97	22.64	3.23	0.079
うつ症状, n	350	34.76	396	32.57	0.276
アルコール摂取 (粗データ), g	19.85	25.09	2.02	6.30	<0.001
アルコール摂取 (密度法), %エネルギー	3.80	4.53	0.51	1.54	<0.001
非アルコール摂取者, n	325	32.27	908	74.67	<0.001
慢性疼痛					
いずれかの痛み, n	74	7.35	131	10.77	0.006
頭痛, n	0	-	4	0.329	0.089
首・肩・上肢痛, n	28	2.78	46	3.78	0.190
腰・膝痛, n	56	5.56	95	7.81	0.036
足痛, n	15	1.49	23	1.89	0.467

<sup>a</sup> 連続変数の検定には Student の *t* 検定を、カテゴリー変数の検定にはカイ二乗検定を使用。

表 2. 男性におけるうつ症状の有無による比較

	非うつ症状群 (n = 657)		うつ症状群 (n = 350)		p値 <sup>a</sup>
	平均 / n	SD/%	平均 / n	SD/%	
年齢, 年	68.55	7.84	69.21	9.38	0.260
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.53	2.84	23.19	3.18	0.089
アルコール摂取 (粗データ), g	20.89	24.84	17.90	25.47	0.075
アルコール摂取 (密度法), %エネルギー	3.95	4.38	3.53	4.79	0.175
非アルコール摂取者, n	190	28.92	135	38.57	0.002
慢性疼痛					
いずれかの痛み, n	39	5.94	35	10.00	0.019
頭痛, n	0	-	0	-	-
首・肩・上肢痛, n	15	2.28	13	3.71	0.188
腰・膝痛, n	27	4.11	29	8.29	0.006
足痛, n	7	1.07	8	2.29	0.128

<sup>a</sup> 連続変数の検定には Student の *t* 検定を、カテゴリー変数の検定にはカイ二乗検定を使用。

表 3. 男性における慢性疼痛の有無による比較

	非慢性疼痛群 (いずれかの部位) (n = 933)		慢性疼痛群 (いずれかの部位) (n = 74)		p値 <sup>a</sup>
	平均 In	SD/%	平均 In	SD/%	
年齢, 年	68.60	8.28	71.03	9.73	<b>0.040</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.36	2.96	24.02	3.03	0.076
うつ症状, n	315	33.76	35	47.30	<b>0.019</b>
アルコール摂取 (粗データ), g	19.73	25.04	21.39	25.76	0.594
アルコール摂取 (密度法), %エネルギー	3.75	4.44	4.38	5.52	0.347
非アルコール摂取者, n	302	32.37	23	31.08	0.820
慢性疼痛					
頭痛, n	0	-	0	-	-
首・肩・上肢痛, n	0	-	28	37.84	-
腰・膝痛, n	0	-	56	75.68	-
足痛, n	0	-	15	20.27	-

<sup>a</sup> 連続変数の検定には Student の *t* 検定を、カテゴリ変数の検定にはカイ二乗検定を使用。

#### 文献

1. Treede, R.D.; Rief, W.; Barke, A.; Aziz, Q.; Bennett, M.I.; Benoliel, R.; Cohen, M.; Evers, S.; Finnerup, N.B.; First, M.B.; et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015, 156, 1003-1007. doi:10.3109/15360288.2012.678473.
2. Kasai, Y.; Sakakibara, T.; Wang, Z.; Paholpak, P.; Kosuwon, W.; Oo, M. A comparison of chronic pain prevalence in Japan, Thailand, and Myanmar. *Pain Physician* 2013, 16, 603-608.
3. Inoue, S.; Kobayashi, F.; Nishihara, M.; Arai, Y. 慢性疼痛.; Ikemoto, T.; Kawai, T.; Inoue, M.; Hasegawa, T.; Ushida, T. Chronic pain in the Japanese community - Prevalence, characteristics and impact on quality of life. *PLoS One* 2015, 10, doi:10.1371/journal.pone.0129262.
4. Simon, L.S. Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2012, 26, 197-198, doi:10.1007/s00776-015-0730-8.
5. Takura, T.; Ushida, T.; Kanchiku, T.; Ebata, N.; Fujii, K.; DiBonaventura, M. da C.; Taguchi, T. The societal burden of chronic pain in Japan: an internet survey. *J. Orthop. Sci.* 2015, 20, 750-760, doi:10.1007/s00776-015-0730-8.
6. Imai, R.; Imaoka, M.; Nakao, H.; Hida, M.; Tazaki, F.; Omizu, T.; Ishigaki, T.; Nakamura, M. Association between chronic pain and pre-frailty in Japanese community-dwelling older adults: A cross-sectional study. *PLoS One* 2020, 15, doi:10.1371/journal.pone.0236111.
7. Robins, M.T.; Heinricher, M.M.; Ryabinin, A.E. From Pleasure to Pain, and Back Again: The Intricate Relationship Between Alcohol and Nociception. *Alcohol Alcohol.* 2019, 54, 625-638, doi:10.1093/ALCALC/AGZ067.
8. Monforte, R.; Estruch, R.; Valls-Solé, J.; Nicolás, J.; Villalta, J.; Urbano-Marquez, A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients

- with chronic alcoholism: a dose-related toxic effect of alcohol. *Arch. Neurol.* 1995, 52, 45-51, doi:10.1001/ARCHNEUR.1995.00540250049012.
9. Brennan, P.L. ; Schutte, K.K. ; Moos, R.H. Pain and use of alcohol to manage pain: prevalence and 3-year outcomes among older problem and non-problem drinkers. *Addiction* 2005, 100, 777-786, doi:10.1111/J.1360-0443.2005.01074.X.
  10. Jarisch, R. ; Wantke, F. Wine and headache. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996, 110, 7-12, doi:10.1159/000237304.
  11. Boyer, J. ; Bancel, E. ; Perray, P. ; Poudroux, P. ; Balmes, J. ; Bali, J. Effect of champagne compared to still white wine on peripheral neurotransmitter concentrations. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2004, 74, 321-328, doi:10.1024/0300-9831.74.5.321.
  12. Capito, E.S. ; Lautenbacher, S. ; Wolstein, J. ; Horn-Hofmann, C. Effects of oral alcohol administration on heat pain threshold and ratings of supra-threshold stimuli. *Scand. J. Pain* 2020, 20, 623-634, doi:10.1515/SJPAIN-2019-0144.
  13. Lovinger, D.M. ; Roberto, M. Synaptic Effects Induced by Alcohol. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2013, 13, 31, doi:10.1007/7854\_2011\_143.
  14. Lobo, I.A. ; Harris, R.A. GABAA receptors and alcohol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008, 90, 90-94, doi:10.1016/J.PBB.2008.03.006.
  15. Lasebikan, V. ; Gureje, O. Lifetime and 7-day alcohol consumption in the elderly, prevalence and correlates: Reports from the Ibadan Study of Aging. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 2015, 44, 33-41.
  16. Suzuki, K. ; Tsujiguchi, H. ; Miyagi, S. ; Nguyen, T.T.T. ; Hara, A. ; Nakamura, H. ; Shimizu, Y. ; Hayashi, K. ; Yamada, Y. ; Nguyen, P.M. ; et al. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Chroni 慢性疼痛 ain: Effects of Drinking Habits. *J. Pain Res.* 2020, 13, 2987-2996, doi:10.2147/JPR.S277979.
  17. Fishbain, D. ; Cutler, R. ; Rosomoff, H. ; Rosomoff, R. Chroni 慢性疼痛 ain-associated depression: antecedent or consequence of chroni 慢性疼痛 ain? A review. *Clin. J. Pain* 1997, 13, 116-137, doi:10.1097/00002508-199706000-00006.
  18. Korff, M. Von; Simon, G. The Relationship Between Pain and Depression. *Br. J. Psychiatry* 1996, 168, 101-108, doi:10.1192/S0007125000298474.
  19. Valdés, M. ; García, L. ; Treserra, J. ; de Pablo, J. ; de Flores, T. Psychogeni 慢性疼痛 ain and depressive disorders: an empirical study. *J. Affect. Disord.* 1989, 16, 21-25, doi:10.1016/0165-0327(89)90050-5.
  20. Lipton, R.I. The effect of moderate alcohol use on the relationship between stress and depression. *Am. J. Public Health* 1994, 84, 1913-1917, doi:10.2105/AJPH.84.12.1913.
  21. Nolen-Hoeksema, S. ; Harrell, Z.A. Rumination, depression, and alcohol use: tests of gender differences. *J. Cogn. Psychother.* 2002, 16, 391-403, doi:10.1891/JCOP.16.4.391.52526.
  22. Brady, K.T. ; Randall, C.L. Gender differences in substance use disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1999, 22, 241-252, doi:10.1016/S0193-953X(05)70074-5.

23. Graham, K.; Massak, A.; Demers, A.; Rehm, J. Does the association between alcohol consumption and depression depend on how they are measured? *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007, 31, 78-88, doi:10.1111/J.1530-0277.2006.00274.X.
24. Burke, W. J.; Roccaforte, W. H.; Wengel, S. P. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-Item Form: <http://dx.doi.org/10.1177/089198879100400310> 2016, 4, 173-178, doi:10.1177/089198879100400310.
25. Sugishita, K.; Sugishita, M.; Hemmi, I.; Asada, T.; Tanigawa, T. A validity and reliability study of the Japanese version of the Geriatric Depression Scale 15 (GDS-15-J). <http://dx.doi.org/10.1080/07317115.2016.1199452> 2016, 40, 233-240, doi:10.1080/07317115.2016.1199452.
26. Kobayashi, S.; Murakami, K.; Sasaki, S.; Okubo, H.; Hirota, N.; Notsu, A.; Fukui, M.; Date, C. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr.* 2011, 14, 1200-1211, doi:10.1017/S1368980011000504.
27. Kobayashi, S.; Honda, S.; Murakami, K.; Sasaki, S.; Okubo, H.; Hirota, N.; Notsu, A.; Fukui, M.; Date, C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J. Epidemiol.* 2012, 22, 151-159, doi:10.2188/jea.JE20110075.
28. Baron, R.; Binder, A.; Wasner, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet. Neurol.* 2010, 9, 807-819, doi:10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
29. Finnerup, N.; Kuner, R.; Jensen, T. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol. Rev.* 2021, 101, 259-301, doi:10.1152/PHYSREV.00045.2019.
30. Nijs, J.; Apeldoorn, A.; Hallegraeff, H.; Clark, J.; Smeets, R.; Malfliet, A.; Girbes, E.; Kooning, M. De; Ickmans, K. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician* 2015, 18, E333-E346.
31. Smart, K.; Blake, C.; Staines, A.; Thacker, M.; Doody, C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 3 of 3: symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back ( $\pm$  leg) pain. *Man. Ther.* 2012, 17, 352-357, doi:10.1016/J.MATH.2012.03.002.
32. Zhang, X.-C.; Strassman, A. M.; Burstein, R.; Levy, D. Sensitization and activation of intracranial meningeal nociceptors by mast cell mediators. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 322, 806-812, doi:10.1124/JPET.107.123745.
33. Fu, R.; Gregor, D.; Peng, Z.; Li, J.; Bekker, A.; Ye, J. Chronic intermittent voluntary alcohol drinking induces hyperalgesia in Sprague-Dawley rats. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2015, 7, 136.
34. Klauenberg, S.; Maier, C.; Assion, H. J.; Hoffmann, A.; Krumova, E. K.; Magerl, W.; Scherens, A.; Treede, R. D.; Juckel, G. Depression and



- changed pain perception: Hints for a central disinhibition mechanism. *Pain* 2008, 140, 332-343, doi:10.1016/J.PAIN.2008.09.003.
35. Ossipov, M. H. ; Dussor, G. O. ; Porreca, F. Central modulation of pain. *J. Clin. Invest.* 2010, 120, 3779-3787, doi:10.1172/JCI43766.
  36. Picavet, H. S. J. ; Vlaeyen, J. W. S. ; Schouten, J. S. A. G. Pain Catastrophizing and Kinesiophobia: Predictors of Chronic Low Back Pain. *Am. J. Epidemiol.* 2002, 156, 1028-1034, doi:10.1093/AJE/KWF136.
  37. Somers, T. J. ; Keefe, F. J. ; Pells, J. J. ; Dixon, K. E. ; Waters, S. J. ; Riordan, P. A. ; Blumenthal, J. A. ; McKee, D. C. ; LaCaille, L. ; Tucker, J. M. ; et al. Pain catastrophizing and pain-related fear in osteoarthritis patients: relationships to pain and disability. *J. Pain Symptom Manage.* 2009, 37, 863, doi:10.1016/J.JPAINSYMMAN.2008.05.009.
  38. Maleki, N. ; Oscar-Berman, M. Chronic pain in Relation to Depressive Disorders and Alcohol Abuse. *Brain Sci.* 2020, Vol. 10, Page 826 2020, 10, 826, doi:10.3390/BRAINSKI10110826.
- 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. 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, Hiroyuki Nakamura: Relationship between Decreased Mineral Intake Due to Oral Frailty and Bone Mineral Density: Findings from Shika Study. *Nutrients* 13(4) DOI10.3390/nu13041193. 2021.
    2. Koichiro Hayashi, Hiromasa Tsujiguchi, Daisuke Hori, Yohei Yamada, Yukari Shimizu, Thao Thi Thu Nguyen, Yuri Hibino, Yasuhiro Kambayashi, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura: The association between overweight and prevalence of food allergy in Japanese children: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med.* 2021 Apr 5;26(1):44. doi: 10.1186/s12199-021-00960-2. 2021.
    3. Naotoshi Sugimoto, Masanori Katakura, Kentaro Matsuzaki, Mayumi Miyamoto, Eri Sumiyoshi, Taizo Wada, Akihiro Yachie, Hiroyuki Nakamura, Osamu Shido: Ginger facilitates cell migration and heat tolerance in mouse fibroblast cells.. *Mol Med Rep.* 2021 Apr; 23(4): 250. Published online 2021 Feb 2. doi: 10.3892/mmr.2021.11889. 2021.
    4. 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.* 2021 May;12(5):869-876. doi: 10.1111/jdi.13402. Epub 2020 Oct 13. 2021.
    5. Megumi Oshima, Tadashi Toyama, Akinori Hara, Miho Shimizu, Shinji Kitajima, Yasunori Iwata, Norihiko Sakai, Kengo Furuichi, Masakazu Haneda, Tetsuya Babazono, Hiroki Yokoyama, Kunitoshi Iseki, Shin-Ichi Araki, Toshiharu Ninomiya, Shigeo

- Hara, Yoshiki Suzuki, Masayuki Iwano, Eiji Kusano, Tatsumi Moriya, Hiroaki Satoh, Hiroyuki Nakamura, Hirofumi Makino, Takashi Wada: Combined changes in albuminuria and kidney function and subsequent risk for kidney failure in type 2 diabetes. . Observational Study BMJ Open Diabetes Res Care. 2021 Jun;9(1):e002311. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002311. 2021.
6. Hirohito Tsuboi, Yui Takakura, Hiromasa Tsujiguchi, Sakae Miyagi, Keita Suzuki, Thao Thi Thu Nguyen, Kim Oanh Pham, Yukari Shimizu, Yasuhiro Kambayashi, Naoko Yoshida, Akinori Hara, Hiroyuki Nakamura: Validation of the Japanese Version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised: A Preliminary Analysis. Behavioral Sciences 11(8) 107-107. <https://doi.org/10.3390/bs11080107>, 2021.
7. Youhei Yamada, Haruki Nakamura, Hiromasa Tsujiguchi, Akinori Hara, Sakae Miyagi, Takayuki Kannon, Takehiro Sato, Kazuyoshi Hosomichi, Thao Thi Thu Nguyen, Yasuhiro Kambayashi, Yukari Shimizu, Kim Oanh Pham, Keita Suzuki, Fumihiko Suzuki, Tomoko Kasahara, Hirohito Tsuboi, Atsushi Tajima, Hiroyuki Nakamura: Relationships among the  $\beta$ 3-adrenargic receptor gene Trp64Arg polymorphism, hypertension, and insulin resistance in a Japanese population. PLOS ONE 16(8) e0255444-e02554440. doi: 10.1371/journal.pone.0255444. eCollection 2021.
8. Yayoi Inomata, Masato Takeda, Nguyen Thao, Mizuo Kajino, Takafumi Seto, Hiroyuki Nakamura, Kazuichi Hayakawa: Particulate PAH Transport Associated with Adult Chronic Cough Occurrence Closely Connected with Meteorological Conditions: A Modelling Study. Atmosphere 2021, 12(9), 1163; <https://doi.org/10.3390/atmos12091163>.
9. Akihiro Nomura, Takehiro Sato, Hayato Tada, Takayuki Kannon, Kazuyoshi Hosomichi, Hiromasa Tsujiguchi, Hiroyuki Nakamura, Masayuki Takamura, Atsushi Tajima, Masa-Aki Kawashir.: Polygenic risk scores for low-density lipoprotein cholesterol and familial hypercholesterolemia. Journal of Human Genetics. 2021 Nov;66(11):1079-1087. doi: 10.1038/s10038-021-00929-7.
- 2. 学会発表**
1. 長瀬洋之, 岩永賢司, 田中明彦, 増子裕典, 斎藤純平, 鈴川真穂, 町田健太郎, 原田紀宏, 相良博典, 檜澤伸之, 井上博雅, 谷口正実, 中村裕之, 東田有智, 大田健. 非2型喘息の増悪予測因子-Tenascin-CとIL-6の有用性一. 第70回日本アレルギー学会学術大会. ミニシンポジウム. 横浜. 2021年10月9日
2. 小田嶋博, 松崎寛司, 村上洋子, 赤峰裕子, 吉野彩子, 高見昭憲, 早川和一, 原章規, 中村裕之: 福岡における大気汚染物質と小児呼吸器患者における症状の関連に関する研究. 第70回日本アレルギー学会学術大会. ポスター. 横浜. 2021年10月8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  
なし
- 研究協力者**

金沢大学医薬保健研究域医学系衛生学・公衆衛生学：鈴木史彦、辻口博聖、原章規、中村治紀、清水由加里、鈴木啓太、浅井厚、片野浩二、林 宏一郎、成川暢彦、天津隆