

令和元年5月31日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20053

研究課題名（和文）神経障害性疼痛メカニズム解明による股関節痛治療体系の確立

研究課題名（英文）Establishment of treatment system for hip pain by elucidation of neuropathic pain mechanism

研究代表者

鉄永 智紀 (Tetsunaga, Tomonori)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：90571224

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,200,000円

研究成果の概要（和文）：変形性股関節症の病期別による神経障害性疼痛の割合を明らかにした。関節症性変化を認める症例はほとんどが侵害受容性疼痛であったが、画像上の関節症性変化を認めない症例では神経障害性疼痛の素因を認める症例があった。画像上関節症性変化を認めない症例では、関節唇損傷を認めているあるいは股関節を動かすことで股関節周囲筋の付着部炎のような症状であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで侵害受容性疼痛であると考えられてきた股関節痛における神経障害性疼痛の病態、メカニズムを明らかにすることを目的とした。これまで疼痛の診断にはpainDETECTなどによる主観的な方法以外に有用な方法がなく、その信頼性にも限界があった。そのため、股関節痛を有する患者に対しfMRIを施行し痛みを可視化することを試みたが、fMRIでの一定の傾向を確認する事は困難であった。しかしながら、組織学的検討で単純X線で異常を認めない患者でも股関節唇の損傷を多く認め、そのような患者では神経障害性疼痛の性質を持っていることがわかり、このような患者に対する治療法を考えるにあたり選択肢が増えた。

研究成果の概要（英文）：We clarified the rate of neuropathic pain by stage of hip osteoarthritis. Most of the cases with arthritic change were nociceptive pain, but cases without arthropathic change on the image showed cases with predisposition for neuropathic pain. In cases where arthritic changes were not observed on the image, it was a symptom such as labrum damage or adhesion of the periarticular hip muscle.

研究分野：整形外科

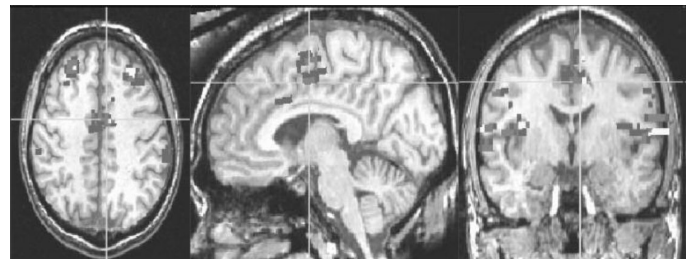
キーワード：股関節痛 慢性痛 神経障害性疼痛 変形性股関節症 股関節唇損傷

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えた我が国では、高齢者の ADL および QOL に大きな影響を及ぼす運動器慢性疼痛に対する研究・診療の重要性が高まっているが、運動器慢性疼痛の実態はまだまだ明らかではない。変形性股関節症はこれまで関節構造体の変性あるいは関節内の炎症による侵害受容性疼痛が疼痛の原因であり、その治療は非ステロイド性消炎鎮痛薬が中心であった。しかしながら、画像上の変形と疼痛・ADL 制限などの症状との間に相違を認める症例の存在は、侵害受容性疼痛のみでは説明が困難である。申請者らは、変形性膝関節症において侵害受容性疼痛に加え、ある一定の割合で神経障害性疼痛の要素を含む症例があることを報告してきた。これには、自由神経終末に存在する侵害受容器が直接的に障害されることに加え、炎症滑膜やダメージを受けた軟骨下骨などが感作されるメカニズムが考えられている。また、繰り返される侵害受容性の刺激が中枢性感作をきたすことで、神経障害性疼痛の要素を含むようになることも考えられる。変形性関節症患者において、神経障害性疼痛の要素を含む症例では中枢性感作を受けている可能性があるため、WOMAC pain score あるいは VAS (Visual Analogue Scale) が高値であり、治療に抵抗性であることが多い(Tetsunaga T. et al. Hip Joint.2015)。一方、変形性股関節症の股関節痛において神経障害性疼痛が存在するかどうかについては解明されていない。

神経障害性疼痛を診断する場合、診断ツールとして painDETECT を使用することが多い (Freyhagen R. et al. Curr Med Res Opin. 2006)。painDETECT は、Freyhagen らが開発した慢性疼痛患者における神経障害性疼痛の素因を判定する患者立脚型ツールである。日本語版も作成され、その妥当性も証明されている。しかしながら、慢性疼痛に対する評価は主観的な視点に基づく方法で行われており、痛みを客観的に評価する方法はまだまだ確立されていない。このような状況の中、痛みに伴う脳活動を可視化し、病態の解明ならびに診断・治療に応用すべくニューロイメージング研究が行われてきている。



疼痛関連脳部位の可視化

2. 研究の目的

本研究では、機能的 MRI (fMRI)、ポジトロン断層法 (PET) により股関節痛を可視化することにより股関節痛関連疾患の病態や治療戦略へ足がかりをつかみたい。

本研究では、変形性股関節症における痛みの未だ解明されていない基礎研究を進め、既存の診断ツールを改良し新しい診断方法や治療薬の応用に展開するための基盤研究を行う。

3. 研究の方法

(1) 股関節痛の疫学的解析

a. 股関節痛患者における神経障害性疼痛

申請者らはこれまでに、岡山大学を受診した末期変形性股関節症患者における神経障害性疼痛の存在を調べる先行研究を行っている (未発表)。本研究では、対象を岡山県内の岡山大学関連病院を受診した患者に対象を広げ、前股関節症から末期股関節症までの全ての病期の変形性股関節症患者における神経障害性疼痛の有無を検討した。診断ツールとして、painDETECT を使用した。painDETECT は、12 点以下は侵害受容性疼痛、13 から 18 点は混合性疼痛、19 点以上は神経障害性疼痛の可能性が高いことを示唆する。

b. 股関節痛患者における心因性疼痛

われわれのこれまでの研究で、多くの慢性腰痛患者においては心因性疼痛が含まれることが解っている (Tetsunaga T. et al. J Orthop Sci. 2013)。本研究では、変形性股関節症による股関節痛における心因性疼痛の割合を検討した。心因性疼痛の判定には HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) を使用した。HADS は、身体的疾患を有する患者の精神症状 (抑うつと不安) を測定するツールである。このツールを用いて変形性股関節症患者における心因性疼痛の割合を検討した。

(2) 画像上関節症性変化を認めない股関節痛患者の疼痛解析

画像上関節症性変化を認めない股関節痛患者では股関節唇損傷、炎症性病変等が疼痛の原因として考えられる。膝関節痛患者で神経障害性疼痛を来している患者では半月損傷を認めることが多い (Roubille et al. Arthritis Res Ther. 2014)。一方、画像上関節症性変化がない股関節痛では股関節唇損傷を念頭に入れなければならない。そこで、単純 X 線上関節症性変化を認めない患者に対し、MRI を施行し股関節唇損傷の有無を検討した。また、これらの患者に対し股関節造影と股関節鏡を実施し動的に股関節唇損傷が疼痛の原因となっているかどうか評価した。また、painDETECT にて神経障害性疼痛の有無を検討した。

(3) 神経障害性疼痛患者における股関節の特徴の検討

a. 股関節 MRI での評価

股関節唇はその立体的構造から従来の MRI による詳細な評価が困難であったが、本検討では FSE Cube 法を用いた矢状断脂肪抑制プロトン密度強調 3D isotopic voxel MRI で評価した。3D isotopic voxel MRI はワークステーション上での再構成による画像劣化が少なく、任意の断面での評価が可能である。

b. 組織的评价

関節痛に関する基礎研究では、急性関節炎モデルにおける酸感受性イオンチャンネル (ASIC3) が痛覚過敏に重要な役割を果たし (Ikeuchi M. et al. Pain. 2008)、関節支配神経にカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) と共発現することが膝関節における神経障害性疼痛と関連していることが解っている (Ikeuchi M. et al. J Pain. 2009)。本研究では、股関節の滑膜組織、股関節唇を摘出し、免疫組織学的に滑膜周囲の炎症、股関節唇の性状について検討した。また、採取した股関節唇から Safranin O 染色標本を作成し 20 倍視野で撮影した。Image J により RGB チャンネルごとに関節唇の信号強度の平均値を算出し、赤色/青色により各標本の赤染性を R/B 値として数値化した。各症例の R/B 値と年齢、身長、体重、BMI、KL 分類、術前日本整形外科学会股関節機能評価基準 (JOA スコア) との相関を、Pearson 積率相関係数を用いて検討した。

c. 画像での評価

fMRI は、何らかのタスクを与えて脳が刺激を受けた状態における賦活領域の脳血流量の増加に伴う blood oxygenation level-dependent (BOLD) 信号変化を可視化することで脳機能を測定する方法である。これまで慢性腰痛患者における研究で健常者とは異なる部位が反応することが解っている (Ikemoto T. et al. Pain Research. 2003)。本研究では、股関節痛患者に対し fMRI を行い、健常者と異なる部位での反応があるかどうか、また、神経障害性疼痛の素因を有する患者、心因性疼痛の素因を有する患者では侵害受容性疼痛である患者と異なる反応を示すかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) 股関節痛の疫学的解析

c. 股関節痛患者における神経障害性疼痛

岡山大学ならびに関連病院を受診した変形性股関節症患者における神経障害性疼痛の存在を painDETECT を用いて検討した。その結果変形性股関節症全体では 16% の患者で神経障害性疼痛の素因を有していた。病期別の割合は、前股関節症では 25%、初期股関節症では 19%、進行期股関節症では 15%、末期股関節症では 14% であり、全ての病期の変形性股関節症患者において神経障害性疼痛の素因を有していた。

d. 股関節痛患者における心因性疼痛

変形性股関節症による股関節痛における心因性疼痛の割合を検討した。心因性疼痛の判定には HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) を使用した。HADS depression では変形性股関節症患者の平均は 6.6 点であり、以前我々が検討した慢性腰痛患者でのスコアとほぼ同等の抑うつを有していることがわかった。

(2) 画像上関節症性変化を認めない股関節痛患者の疼痛解析

画像上関節症性変化を認めない股関節痛患者では股関節唇損傷、炎症性病変等が疼痛の原因として考えられる。そこで、単純 X 線関節症性変化を認めない患者に対し、MRI を施行し股関節唇損傷の有無を検討した。また、これらの患者に対し股関節造影と股関節鏡を実施し動的に股関節唇損傷が疼痛の原因となっているかどうか評価した。画像上関節症性変化のない前股関節症では 45% の患者で股関節唇損傷を認めた。

(3) 神経障害性疼痛患者における股関節の特徴の検討

a. 股関節 MRI での評価

股関節 MRI で股関節唇損傷について検討した。病期別の割合は、前股関節症では 45%、初期股関節症では 70%、進行期股関節症では 79%、末期股関節症では 94% であり、全ての病期の変形性股関節症患者において股関節唇損傷を認めた。

b. 組織的評価

股関節の滑膜組織、股関節唇を摘出し、免疫組織学的に滑膜周囲の炎症、股関節唇の性状について検討した。R/B 値は KL 分類と Pearson 積率相関係数 $r=0.53$ で正の相関を認め ($p=0.042$)、JOA スコアと $r=-0.50$ で負の相関を認めた ($p=0.040$)。

c. 画像での評価

股関節痛患者に対し fMRI を行い、健常者と異なる部位での反応があるかどうか、また、神経障害性疼痛の素因を有する患者、心因性疼痛の素因を有する患者では侵害受容性疼痛である患者と異なる反応を示すかどうかを検討した。股関節痛の中でも心因性疼痛の素因を持つ患者において健常者と異なる部位での反応を示す症例もあったが、神経障害性疼痛で特徴的な所見としては認められなかった。しかしながら、今後さらに症例数が増えればその傾向が出てくる可能性はあると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, Kanzaki H, Misawa H, Takigawa T, Shiozaki Y, Ozaki T. Drug dependence in patients with chronic pain: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(40):e12748. doi: 10.1097/MD.00000000000012748. 査読あり

〔学会発表〕(計 4 件)

Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, Ozaki T. Evaluation of the personality in patients with intractable chronic pain before and after treatment in pain liaison outpatient clinic. AAOS 2019 Annual Meeting. 2019

鉄永倫子, 鉄永智紀, 西田圭一郎, 尾崎敏文. 難治性慢性痛患者のパーソナリティ評価
~MMPI を用いて~. 第 91 回日本整形外科学会学術総会. 2019

鉄永智紀, 鉄永倫子, 西田圭一郎, 尾崎敏文. 集学的治療前後での難治性慢性痛患者のパーソナリティ評価 -MMPI を用いて-. 第 91 回日本整形外科学会学術総会. 2018

鉄永倫子, 鉄永智紀, 西田圭一郎, 神崎浩孝, 松崎孝, 井上真一郎, 石橋京子, 宮本和子, 大倉和代, 太田晴之. 「岡山大学病院における運動器慢性痛患者に対する復職支援の取り組み ~社会復帰を目指して~」. 第 11 回日本運動器疼痛学会. 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。