様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月　７ 日現在

機関番号：１５３０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2022
課題番号：１７Ｋ１６６９１

研究課題名（和文）難治性術後遷延痛メカニズム解明による新規治療体系の確立

研究課題名（英文）Establishment of a new treatment system by elucidating the mechanism of intractable protracted postoperative pain

研究代表者
鉄永　倫子（Tetsunaga, Tomoko）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：７０６０１３８４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,900,000円

研究成果の概要（和文）：人工膝関節置換術施行患者の術後遷延痛の疫学的解析を行い、約20%の患者で神経障害性疼痛の素因を有し、抑うつ傾向を認めることが多いことも分かった。術後遷延痛患者に対しfMRIを行ったが、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。術後遷延痛患者に対し、プレガバリン内服による治療、集学的治療を行い、治療効果を検討した。痛みのNRSは治療前後で有意に軽減した。また、抑うつ傾向、破局的思考も治療前後で有意に改善した。一部の患者に対しfMRIを行ったが、治療前後で特異的な変化は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
人工膝関節置換術後の遷延痛で悩まれている患者は多く存在する。しかしながら、有効な治療法が確立されておらず、病院を転々と受診していることがある。本研究では術後遷延痛患者における神経障害性疼痛の割合を明らかにし、神経障害性疼痛に対する薬物療法と集学的治療を行った。その結果、ある一定の割合で疼痛の軽減が得られ、日常生活に戻れる症例を認めた。このような患者に対する治療においては薬物療法に加え、集学的治療を行うことが必要であることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We conducted an epidemiological analysis of postoperative pain in patients who underwent total knee arthroplasty, and found that approximately 20% of patients had a predisposition to neuropathic pain and tended to be depressed. fMRI was performed on patients with postoperative protracted pain, but no characteristic findings were observed in neuropathic pain. For patients with postoperative protracted pain, treatment with oral pregabalin and multidisciplinary treatment were performed, and the therapeutic effects were examined. Pain NRS was significantly reduced before and after treatment. Depressive tendency and catastrophic thinking were also significantly improved before and after treatment. We performed fMRI on some patients, but no specific changes were observed before and after treatment.

研究分野：整形外科

キーワード：人工膝関節置換術　術後遷延痛　慢性疼痛　集学的治療　神経障害性疼痛

※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、研究者個人に帰属します。

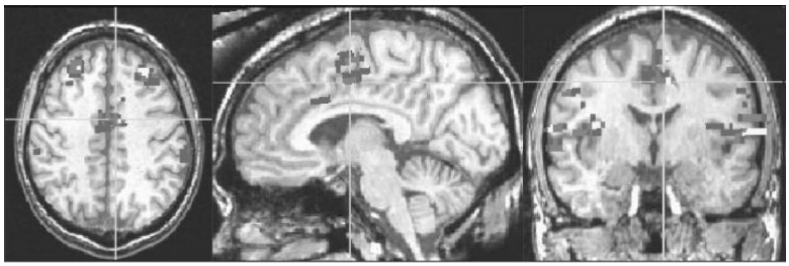
様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

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いまだ明らかではない。術後痛はこれまで関節構造体を含む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、画像所見と疼痛・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、人工膝関節置換術術後遷延痛においてどのような症例で疼痛が遷延化する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 (Freynhagen R. et al. Curr Med Res Opin. 2006)。painDETECT は、Freydhagen 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い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。本研究では、機能的 MRI (fMRI)により痛みを可視化することにより整形外科領域での術後遷延痛の病態や治療戦略への足がかりとなる研究である。

2. 研究の目的



疼痛関連脳部位の可視化

本研究では、①難治性術後遷延痛の発生機序・②脳活動との関連などの未だ明らかになっていない基礎的なメカニズムの解明、③これまで困難とされてきた難治性術後遷延痛の治療を目指し、機能的 MRI(fMRI)を使用した痛みの可視化による新たな診断技術の確立、特に治療抵抗性と言われる神経障害性疼痛のメカニズムについて解明することを目的とした。

3. 研究の方法

人工膝関節置換術施行患者の膝関節痛および術後遷延痛の疫学的解析

a.　人工膝関節置換術施行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、初期から末期膝関節症までの全ての病期の変

形性関節症患者の人工膝関節置換術施行前後の神経障害性疼痛の有無を検討する。診断ツールとして、painDETECT を使用する。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.　人工膝関節置換術施行患者における心理社会因子による疼痛

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、人工膝関節置換術施行患者の膝関節痛および術後遷延痛における心理社会的因子による疼痛の割合を明らかにした。心理社会的因子による疼痛の評価には 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膝関節症患者における心理社会的因子による疼痛の割合を検討した。

fMRI を用いて侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心理社会的因子による疼痛と診断された患者で脳活動に違いがあるかどうか検討

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、人工膝関節置換術術後遷延痛患者に対し 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。

術後遷延痛の治療効果解析

人工膝関節置換術術後遷延痛患者に対し painDETECT を行い、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛の 2 群に分けた上で投薬加療を 3 か月間行い、治療前後で臨床情報を取得した。また、同時に岡山大学病院内の痛みリエゾン外来にて集学的治療を 3 か月間行った。3 か月後に疼痛の強さ、心理社会的因子などについて治療効果の検討を行った。

4.　研究の成果

人工膝関節置換術施行患者の膝関節痛および術後遷延痛の疫学的解析

a.　人工膝関節置換術施行患者における神経障害性疼痛

岡山県内の岡山大学関連病院を受診した患者で、初期から末期変形性膝関節症までの全ての病期の変形性関節症患者の人工膝関節置換術施行前後の神経障害性疼痛の有無を検討した。その結果、22%の患者で神経障害性疼痛の素因を有していた。術前の病期と人工膝関節置換術後の神経障害性疼痛の割合は、明らかな差を認めなかった。

b.　人工膝関節置換術施行患者における心理社会的因子による疼痛

人工膝関節置換術施行患者の膝関節痛および術後遷延痛における心理社会的因子の割合を明らかにした。HADS を用いて変形性膝関節症患者における心理社会的因子による疼痛の割合を検討した。HADS depression では人工膝関節置換術後患者の平均は 6.3 点であり、以前我々が検討した慢性腰痛患者、変形性股関節症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。

fMRI を用いて侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心理社会因子による疼痛と診断された患者で脳活動に違いがあるかどうか検討

人工膝関節置換術術後遷延痛患者に対し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。膝関節痛の中でも心理社会的因子による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。

術後遷延痛の治療効果解析

人工膝関節置換術後の遷延痛患者に対し painDETECT を行い、神経障害性疼痛の要素を含んでいた症例と含んでいない症例に対しプレガバリン内服を 3 か月間行った。また、同時に岡山大学病院内の痛みリエゾン外来にて集学的治療を 3 か月間行った。3 か月後に疼痛の強さ、心理社会的因子などについて治療効果の検討を行った。治療前の NRS は神経障害性疼痛の要素を含む群の平均は 5.4 であり、神経障害性疼痛の要素を含まない群では 5.0 であった。治療前の HADS depression の平均は、神経障害性疼痛の要素を含む群が 6.4、神経障害性疼痛の要素を含まない群が 6.2 であった。3 ヵ月のプレガバリン内服と集学的治療の治療後の NRS はそれぞれ 4.5、4.6 であり、神経障害性疼痛の要素を含む群で有意に低下していた($p<0.05$)。HADS depression は治療後にそれぞれ 5.2、5.1 に有意に低下していた($p<0.05$)。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計2件（うち査読付論文　0件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Tsuji Hironori、Tetsunaga Tomoko、Misawa Haruo、Nishida Keiichiro、Ozaki Toshifumi	４．巻 18
２．論文標題 Association of phase angle with sarcopenia in chronic musculoskeletal pain patients: a retrospective study	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery and Research	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13018-023-03567-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Tsuji Hironori、Tetsunaga Tomoko、Tetsunaga Tomonori、Misawa Haruo、Oda Yoshiaki、Takao Shinichiro、Nishida Keiichiro、Ozaki Toshifumi	４．巻 101
２．論文標題 Factors influencing caregiver burden in chronic pain patients: A retrospective study	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Medicine	６．最初と最後の頁 e30802～e30802
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000030802	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計0件

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関