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　３ 年　６ 月 １４ 日現在

機関番号：２４３０３
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2018～2020
課題番号：１８Ｈ０６３４６・１９Ｋ２１４２９

研究課題名（和文）関節リウマチ患者における痛みの破局的思考と疼痛改善率に関する研究

研究課題名（英文）Study on pain catastrophizing and pain improvement rate in patients with rheumatoid arthritis

研究代表者
吉田　玉美（Yoshida, Tamami）

京都府立医科大学・医学部・客員講師

研究者番号：３０８２６０８７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　1,000,000円

研究成果の概要（和文）：　本研究は関節リウマチ患者における「破局的思考と寛解の関係」、「寛解後の疼痛（残存痛）と破局的思考との関係」を分析しました。
　関節リウマチ患者全体の26%に破局的思考がみられました。全身性炎症がないにもかかわらず寛解に達成できていない患者群は、破局的思考を持つ割合が34%と高く、その思考のために疾患活動性評価指標に含まれる患者主観的評価の数値を上昇させていました。そのことによって疾患活動性指標数値が高くなっており、寛解達成を阻んでいることがわかりました。さらに、寛解達成後の残存痛は破局的思考と関連が強いという結果がでました。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究で明らかになった「CRPレベルが正常な非寛解患者の約34%の疾患活動性は、破局的思考（心因的要因）に起因した患者主観的評価の上昇により過大評価されている可能性がある」、「腫脹関節・圧痛関節・CRPレベルが正常化したにもかかわらず残存する疼痛強度と破局的思考には正相関があった」、この2点の結果は、痛みの改善に対する心理・認知行動療法が有効である可能性が高い患者像を明確にしたと言える。寛解率のさらなる向上とともに、残存痛への対応というアンメットニーズに貢献すると考える。

研究成果の概要（英文）：This cross-sectional study in patients with rheumatoid arthritis (RA) has two aim; To evaluate the relationship between pain catastrophizing, the state of systemic inflammation, and achievement of remission, to evaluate the relationship between residual pain after improved inflammation and pain catastrophizing.
We showed that pain catastrophizing is a major obstacle to achieving remission. The overestimation of RA disease activity due to elevated patient global assessment, which is one of the index of clinical remission, was more likely in the presence of pain catastrophizing, which was especially observed in patients without systemic inflammation. Moreover, pain catastrophizing was associated with pain VAS scores in patients who achieve remission except patient's oriented report.
These results showed that the presence of high-risk group in which it is difficult to achieve remission due to psychogenic factors and the image of patients suffering from psychogenic pain have become clear.

研究分野：臨床看護

キーワード：関節リウマチ　心理・認知行動療法　破局的思考　疼痛　臨床的寛解

※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（共通）

## １．研究開始当初の背景

関節リウマチ（RA）患者への看護では、疾患活動性の抑制への管理、心理社会的問題の評価、合併症の危険因子に関する教育など、包括的なセルフマネジメント支援が欠かせない。どの支援も効果的にすすめるには、疼痛をコントロールすることが重要なポイントとなる。

RA の疼痛の機序は炎症によるもの、関節の構造的破壊によるもの、心因性のものに分けられる。どの場合にせよ炎症性または非炎症性かを見極めて対処していくことが重要である。RA の疼痛（関節痛）の特徴は、炎症から発する急性疼痛と、その急性疼痛がくり返されることで急性疼痛が慢性的に存在していることである。現在は抗リウマチ薬、抗炎症剤、ステロイド、手術・理学療法などといった抗炎症にアプローチする疼痛対策が臨床において実施されている。しかし、抗炎症だけでは消えない疼痛もあり、臨床的寛解（関節の炎症がない状態）を達成しても疼痛は残存するケースも一定数いることが報告されている。RA 患者は疼痛に対して恐怖心、過度な安静、抑うつ症状といった認知・行動・感情の問題を抱えている場合も多いと言われており、こういった心理社会的問題を改善する支援が疼痛管理として必要と考えた。

慢性疼痛をもつ者には痛みに対する歪んだ認知である破局的思考をもつことがあり、疼痛を助長させることが知られている。しかし、RA 患者においては、主要な疼痛機序である関節の炎症を調整して調査したものが少なく、心因的な要素そのものが疼痛改善を妨げていることを示す明確なエビデンスが不足していた。

一方、破局的思考は RA における寛解達成を妨げる原因になるとも言われている。しかし、このことについても、炎症を調整して調査したものが少なく、破局的思考そのものにより寛解が達成できない患者が実際どの程度存在するのかはわかっていなかった。

## ２．研究の目的

本研究の目的は、RA の寛解達成および疼痛管理における心理的介入の潜在的可能性を検討することである。具体的には、心理的介入の対象者おび方策を明らかにすることを目的とする。

そのために疾患の根幹である炎症を同時に評価したうえで、「痛みの破局的思考」と「寛解」および「疼痛」の関係を分析し明らかにする。

## ３．研究の方法

対象はコホート調査（KURAMA：京都大学リウマチセンター）参加中の RA 患者であり、2018 年度のデータを用いた横断研究を行った。データベースからは以下の項目を分析に用いた。

| 入手方法 | 主な内容・項目 |
|---|---|
| KURAMA<br>データベース | 年齢，性別，身長，体重，血液データ，罹病期間，薬物治療内容，疾患活動性指標，ADL 評価指標，関節評価（腫脹・圧痛関節数），既往歴，<br>pain VAS (visual analog scale)，など |
| アンケート調査 | PCS※1，除外基準を確認する項目（他疾患由来の疼痛や脳機能障害など） |

※1 アンケート調査で用いる PCS(Pain Catastrophizing Scale) は痛みに対する破局的思考の程度を評価する全 13 問から構成されている信頼性妥当性も検証されている質問紙である。52 点満点の質問紙であるが、30 点以上を「破局的思考あり」と先行文献を参考に定義した。

寛解の定義：

■研究 A では DAS28-ESR という臨床で最も使用される指標を使用。指標値の計算方法は、以下の通りである。

DAS28＝0.56×√(圧痛関節数)＋0.28×√(腫脹関節数)＋0.7×Ln (ESR)＋0.014×(VAS)

※Ln:自然対数、ESR：mm/hr、VAS：100 mm VAS　※関節対象の関節：28 関節

なお、CRP 正常値は、0.2mg/dL 以下とした。血清 CRP 値を全身炎症ありなしの基準とした。

■研究 B では Boolean 寛解基準という最も厳格な寛解基準と言われている指標から、患者主観評価を抜いたものを使用した。Boolean 寛解基準は以下のとおりである。

①腫脹関節数②圧痛関節数③患者疾患活動性全般評価(VAS で 0～10cm)④CRP(mg/dl)で、①～④すべてが 1 以下。

なお、研究 B では③の患者疾患活動性全般評価（主観的評価）は除外している（テーマの破局的思考とともに患者主観的評価であり関連するため）

## ４．研究成果

■研究 A:破局的思考と寛解達成の関係を分析

破局的思考があるものは全体（N=421）のうち 26%（n=110）であった。破局的思考あり群となし群で各関連項目の比較した結果を表１に示す。患者主観的項目は両群の間に有意な差があり、破局的思考あり群の方が病状を高い数値で評価（悪く評価）していた。一方、炎症などの客観的指標項目には両群間に差はなかった。寛解達成率は破局的思考なし群のほうが有意に高かった。

先行文献でも明らかにされていたように、本研究対象群においても、DAS28-ESR における疾患活動性の寛解と破局的思考の存在には負の相関が認められた。本研究では炎症を調整したうえで寛解達成と破局的思考の関係を分析することを目的としているため、炎症なくかつ寛解している群と炎症はないが非寛解である群の違いは、どの変数が関与するかどうかを、多項ロジット解析を用いて分析した（表２）。破局的思考があるとこが両群の違いを表す独立した因子と判明した。炎症がないのに寛解しない群が破局的思考を持つことは、寛解を阻んでいることが明らかとなった（オッズ比：0.51, ９５%信頼区間：0.28-0.93)。

非寛解かつ CRP 正常群の 34%の患者が破局的思考を持っていた。この群は、寛解/非寛解と CRP 正常/高値の組み合わせでグループ分けした 4 群中で一番病状を重く主観的評価で回答していた。したがって、この非寛解かつ CRP 正常群は、治療計画に影響を与える可能性のある疾患活動性の過大評価を引き起こす可能性があると考えた。

これらの結果は、2020 年度に日本国内の学会（第 64 回日本リウマチ学会）と、国際学会 The 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR 2020) 、で発表した。論文にもまとめており、現在国際ジャーナルに投稿中である。

■研究 B:寛解後の疼痛と破局的思考の関係を分析

Boolean 寛解指標の客観的指標（腫脹関節数、圧痛関節数、CRP 値がすべて１以下）の寛解基準を満たしている RA 患者を対象に、寛解後も残存する疼痛（pain VAS:0-100mm）と破局的思考との関係を分析した。　目的変数を pain-VAS 連続値として、説明変数に年齢、性別、Body Mass Index、罹病期間、関節破壊の程度、ステロイド使用、分子標的薬使用、28 関節以外での腫脹関節/圧痛関節の有無（28 関節を主に疾患活動性指標として観察されるが、その 28 か所には含まれていない関節も全身に多数あるため）を用いて重回帰分析を行った。

破局的思考ありと、pain-VAS には正相関の関係があった（p=0.021)。このことから、寛解達成後の残存痛には破局的思考が負の影響を与えていることがわかった。また、年齢、罹病期間、28 関節以外に腫脹関節/圧痛関節が存在することのこれら３つも、pain-VAS と正相関の関連がみられた。　RA 患者の疼痛コントロールに認知行動療法を取り入れることの有用性と具体的な対象群があきらかになった。　上記の内容と、抑うつなどの心理指標などを加えて考察したものを、2021 年の国際学会：EULAR 2021: European congress Rheumatology, European Alliance of Associations for Rheumatology で発表した。論文化も現在進めている。

なお、今回本研究（研究 A,研究 B とも）は横断研究であるため、疼痛改善率は割り出すことはできなかった。しかし、疼痛と破局的思考、および寛解達成との関係は明らかにすることができた。今後は、縦断データを用いてそれぞれの改善率や程度を分析していく必要がある。

**表１**破局的思考の有無による患者背景、関節リウマチ関連指標の比較

| | 破局的思考あり<br>*n*=110 (26.1%) | 破局的思考なし<br>*n*=311 (73.9%) | *P 値*<0.05<br>の場合* |
|---|---|---|---|
| Pain catastrophizing score, mean (SD) | 37.7 (5.8) | 14.9 (9.2) | * |
| Pain VAS (0-100 mm), median (range) | 26 (0-96) | 11 (0-90) | * |
| PGA：患者 VAS (VAS 0-100 mm), median (range) | 25 (0-99) | 13 (0-91) | * |
| 圧痛関節数 (0-28), median (range) | 0 (0-17) | 0 (0-13) | * |
| 腫脹関節数 (0-28), median (range) | 0 (0-14) | 0 (0-9) | |
| 抗シトルリン抗体価, U/mL, median (range) | 61.0(0.5-3200) | 87.1 (0.5-6190) | |
| CRP, mg/dL, median (range) | 0.1 (0.1-5.9) | 0.1 (0.1-7.5) | |
| 血沈１H 値, median (range) | 15.5 (4-78) | 15.0 (1.7-120) | |
| DAS28-ESR（疾患活動性指標）寛解, *n* (%) | 51 (46.4) | 183 (58.8) | * |

**表２** 寛解かつ CRP 正常群と非寛解かつ CRP 正常群の比較をアウトカムにした多項ロジット解析

| | 寛解かつ CRP 正常 *vs* 非寛解かつ CRP 正常（ref） |
|---|---|
| | オッズ比（95%信頼区間） |
| 分指標的薬使用 | |
| 使用なし | 1（ref） |
| 使用 | 1.14（0.67-1.94） |
| ステロイド製剤 | |
| 使用なし | 1（ref） |
| 使用 | 0.31（0.16-0.59）* |
| 関節破壊の進行度 | |
| 低い | 1（ref） |
| 高い | 0.47（0.24-0.92）* |
| 抗シトルリン抗体価 | |
| 陰性 | 1（ref） |
| 陽性 | 2.16（0.70-7.66） |
| 強陽性 | 0.64（0.32-1.25） |
| 第 3 四分位群 | 1.16（0.52-2.58） |
| 破局的思考 | |
| なし | 1（ref） |
| あり | 0.51（0.28-0.93）* |

*$p$ <0.005

共変量：表内のすべての変数と、年齢、性別、罹病期間。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計4件（うち招待講演　0件／うち国際学会　2件）

| |
|---|
| １．発表者名<br>吉田玉美、橋本求、村上孝作、村田浩一、西谷江平、田中真生、伊藤宣、松田秀一 |
| ２．発表標題<br>痛みの破局的思考を有する関節リウマチ患者の臨床的特徴と臨床的寛解率との関係 |
| ３．学会等名<br>第64回日本リウマチ学会総会・学術集会（4月から8月に延期） |
| ４．発表年<br>2020年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>吉田玉美、橋本求、田中真生、伊藤宣、村田浩一、西谷江平、村上孝作、三森経世 |
| ２．発表標題<br>関節リウマチ患者の非炎症状態下の疼痛と破局的思考pain Catastrophizingの関連 |
| ３．学会等名<br>第63回日本リウマチ学会集会・学術集会 |
| ４．発表年<br>2019年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>Tamami Yoshida , Motomu Hashimoto , Kosaku Murakami , Koichi Murata , Ryu Watanabe , Masao Tanaka , Hiromu Ito , Shuichi Matsuda |
| ２．発表標題<br>Pain catastrophizing is the major obstacle to achieving remission in rheumatoid arthritis without systemic inflammation |
| ３．学会等名<br>The 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR 2020)（国際学会） |
| ４．発表年<br>2020年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>Tamami Yoshida, Motomu Hashimoto, Kosaku Murakami, Koichi Murata, Kohei Nishitani, Ryu , Teruhide Koyama, Ritei Uehara, Masao Tanaka, Hiromu Ito, Shuichi Matsuda |
| ２．発表標題<br>Pain catastrophizing is associated with residual pain after reaching improved conditions of swollen/tender joints and serum C-reactive protein level |
| ３．学会等名<br>Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2021（国際学会） |
| ４．発表年<br>2021年 |

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

| | 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号） | 所属研究機関・部局・職<br>（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 |
|---|---|