

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16537

研究課題名（和文）オキシトシンの治療応用を目指した慢性痛の心理社会的要因と生化学的指標との関連研究

研究課題名（英文）The relationship between psychosocial factors and biochemical indicators of chronic pain for therapeutic application of oxytocin

研究代表者

松島 淳（Matsushima, Jun）

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：90773151

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、慢性痛治療に対するオキシトシンの治療的可能性を探るために、慢性痛患者を対象にその痛みの性状や程度だけでなく、さまざまな心理社会的要因やオキシトシンをはじめとする生化学的指標を経時的に測定し、それらの関連について定量的に解析した。その結果、痛みの軽減傾向、特に間欠痛の有意な軽減に並行して、唾液中オキシトシンと友人によるサポートが有意に増加していることが示された。また、自閉スペクトラム傾向が高いほど唾液中オキシトシンが増加しにくい傾向が示され、痛み軽減にオキシトシンが働く際に自閉スペクトラム傾向が関与している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性痛は有効な治療法が確立されておらず、生活機能やQOLが低下した状態が長期化してしまうことで患者の個人的損失だけでなく社会経済的損失も甚大とされている。特に、精神疾患や心理社会的な問題が合併すると病態がより複雑になり難治化する。近年、オキシトシンが痛みの緩和作用や種々の精神疾患との関連でも注目されており慢性痛に対する治療的応用も期待されているが、動物モデルを用いた急性痛に対する鎮痛効果は明らかになっているものの、ヒトを対象とした慢性痛に対する有用性を検証した研究は非常に少ない。本研究では、実際の慢性痛患者を対象として痛みと心理社会的要因、そしてオキシトシンとの関連性を検討した点に意義がある。

研究成果の概要（英文）：To explore the therapeutic potential of oxytocin for the treatment of chronic pain, this study quantitatively analyzed the relationship between various psychosocial factors and biochemical indices including oxytocin, as well as the nature and extent of the pain, measured over time in chronic pain patients. The results showed a significant increase in salivary oxytocin and support from friends in parallel with a trend toward pain reduction, especially a significant reduction in intermittent pain. In addition, salivary oxytocin was less likely to increase with higher autistic spectrum tendency, indicating that autistic spectrum tendency may be involved in oxytocin's role in pain reduction.

研究分野：精神神経科学、疼痛学、臨床心理学

キーワード：慢性痛 オキシトシン 自閉スペクトラム傾向 心理社会的要因

## 1. 研究開始当初の背景

慢性痛は旧来の消炎鎮痛薬による治療の有効性が乏しいために、患者の生活機能や QOL が低下しているにもかかわらず有効な治療が得られずに長期化してしまうケースが少なくない。実際、痛みの保有期間については、「3年以上～5年未満」が 14.6%、「5年以上～10年未満」が 22.2%、「10年以上～20年未満」が 22.3%、そして「20年以上」が 12.4%と報告されており、非常に長期間にわたり疼痛を有している症例が少なくない(矢吹ら, 2012)。その一方で、2019年国民生活基礎調査によると、男女ともに有訴者率の第1位～第3位を腰痛、肩こり、手足の関節痛が独占している。さらには女性の第4位には頭痛が入っており、国民の多くが何らかの痛みを抱えて生活している現状が窺える。また、世界 204 の国と地域について調査した Global Burden of Disease Study (世界の疾病負荷研究)によれば、Years Lived with Disability (YLDs) に関して 371 の疾患・傷病のトップに腰痛、3 番目に片頭痛がランクされている (GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators, 2024)。さらに、日本において慢性痛による全体的な労働損失は年間約 1 兆 9,530 億円 (199 億米ドル) との推計もある (Inoue et al, 2015)。つまり、現代の日本において慢性痛は個人的損失だけでなく社会経済的損失をもたらす主要な健康問題となっている。したがって、日本において慢性痛の病態解明および有効な治療法の確立は非常に有用性の高い喫緊の課題である。

現在、慢性痛は複合的な要因で痛みが慢性化している状態と考えられており、器質的要因だけでなく心理社会的要因も関与しているとされる。さらに、うつ病等の精神疾患の合併も含め、心理社会的要因が強くなればなるほど、治療に難渋することも知られている。そして、慢性痛に関わる心理的要因としては、抑うつ、不安、破局的思考、自己効力感の低下などが明らかになっている。その一方で、それらの心理的要因にどのような生化学的指標が関わっているかという心理社会的要因と器質的要因との関係は明らかにされていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性痛に対するオキシトシン (Oxytocin, OXT) の臨床的応用の可能性を探るために、慢性痛患者における痛みと心理社会的問題、そしてそこに媒介している OXT との関連性を明らかにすることである。

神経ペプチドホルモンの一つである OXT が子宮収縮作用や乳汁分泌作用を有していることは以前より知られているが、近年では抗不安作用や抗ストレス作用も有していることが明らかになってきており、種々の精神疾患との関連でも注目されている。特に、自閉スペクトラム症では血中の OXT 濃度が低下していることが知られており、OXT 経鼻剤が自閉スペクトラム症の中核症状である社会的コミュニケーションの障害やその脳基盤である内側前頭前野の機能不全を改善するという知見が得られている。一方で、OXT は痛みのメカニズムにも影響することが示唆されており、最近の系統的レビューでは鎮痛作用に関する包括的な知見が示されている。だが、動物モデルを用いた急性痛に対する OXT の効果は示されているものの、ヒトを対象とした慢性痛に対する OXT の有用性を検証した研究は非常に少なく、本邦ではいまだにないのが現状であった。そこで、本研究では実際の慢性痛患者を対象として、その痛みの性状や程度だけでなく、自閉スペクトラム傾向や OXT との関連性を検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究は 2022 年 4 月 1 日～2023 年 11 月 30 日までに慢性痛を主訴として佐賀大学医学部附属病院精神神経科、ペインクリニック、整形外科、脳神経内科、膠原病・リウマチ内科、および歯科口腔外科を受診した慢性痛患者を対象とした。リクルートの際には、本研究に関して十分な説明を実施し、研究協力に同意を得られた慢性痛患者に対して 2 回に分けて調査を実施した (T1: 治療開始時、T2: 治療開始 6 ヶ月後)。それぞれの調査では質問紙による心理社会的要因の調査と、血液サンプルおよび唾液サンプルによる生化学的指標の調査を行った。質問紙調査では、人口統計学的変数を評価するフェイスシートに加えて、SF-MPQ-2 (痛みの多次元的評価)、AQ (自閉症スペクトラム傾向)、CAARS (ADHD 傾向)、HADS (不安と抑うつ)

PCS (痛みへの破局化思考) PSEQ (痛みに対する自己効力感) MSPSS (多次元的ソーシャル・サポート尺度) を用いた。また、生化学的指標に関しては、血液サンプルと唾液サンプルを採取し、ELISA 法を用いて、血液サンプルからは OXT、BDNF、proBDNF、hsCRP のそれぞれの血中濃度、唾液サンプルからは唾液中の OXT とコルチゾールの濃度を測定した。そして、得られたデータを統計学的に定量的に解析した。

なお、本調査は佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

#### 4. 研究成果

13 名から協力が得られ、T1、T2 共に十分量の検体が得られたのは 9 名であった(男性 1 名、女性 8 名、平均年齢 59.38±10.43 歳)。T1 と T2 における各指標の量的変化について Wilcoxon の符号付順位検定を適用したところ、唾液中 OXT、間欠的な痛み、友人からのサポートの 3 つの指標に有意な差が見られた (Table 1)。唾液中 OXT ( $z=2.37, p=0.018, \text{Fig 1}$ ) と友人からのサポート ( $z=2.09, p=0.037, \text{Fig 3}$ ) は T1 よりも T2 の方が有意に高く、間欠的な痛み ( $z=-2.13, p=0.033, \text{Fig 2}$ ) は T1 よりも T2 の方が有意に低かった。また、統計学的に有意ではないものの、総合的な痛みも T1 よりも T2 の方が低い傾向にあることが窺える。

指標		$z$	$r$	$p$
Oxytocin (唾液)	T2-T1	2.37	0.89	0.018*
痛み (持続的)	T2-T1	-1.26	0.42	0.206
痛み (間欠的)	T2-T1	-2.13	0.71	0.033*
痛み (神経障害性)	T2-T1	-0.91	0.30	0.362
痛み (感情的)	T2-T1	-1.01	0.34	0.314
痛み (総合的)	T2-T1	-1.84	0.61	0.066
サポート (大切な人から)	T2-T1	0.35	0.12	0.725
サポート (家族から)	T2-T1	0.71	0.24	0.478
サポート (友人から)	T2-T1	2.09	0.70	0.037*
サポート (総合的)	T2-T1	1.60	0.53	0.109
不安	T2-T1	-0.34	0.11	0.733
抑うつ	T2-T1	-0.70	0.23	0.481
破局的思考 (反芻)	T2-T1	-0.74	0.25	0.461
破局的思考 (拡大視)	T2-T1	-1.67	0.56	0.095
破局的思考 (無力感)	T2-T1	-1.19	0.40	0.235
破局的思考 (総合)	T2-T1	-1.42	0.47	0.156
痛みに対する自己効力感	T2-T1	0.12	0.04	0.905

\* $p < .05$

OXT の分泌量は良好な対人関係により増加することが知られており、友人からのサポートが増えると唾液中 OXT 濃度も高くなることは十分に考え得る。したがって、OXT の鎮痛効果を想定した際に、友人からのサポートが増えたことで OXT の分泌が促進され、痛みが軽減された可能性が考えられる。

また、T1 ~ T2 における唾液中 OXT 濃度の変化と AQ に関して唾液中の OXT 濃度は非正規性 ( $p=0.003$ ) AQ は正規性 ( $p=0.068$ ) を認めたため、2 変数間の相関関係をみるために Spearman の順位相関係数の検定を実施したところ、2 つの間に強い負の相関を認めた ( $\rho = -0.78, p=0.039$ )。であり、5% 水準で有意であった。したがって、AQ が高いほど OXT 分泌は促進されない傾向が推測された。

なお、本研究では、対象者が圧倒的に不足しており、痛みが慢性化するメカニズムに心理社会的要因と OXT がどのように関わっているのかに関して、対象者を増やして経時的な調査・分析を今後も継続していく予定である。

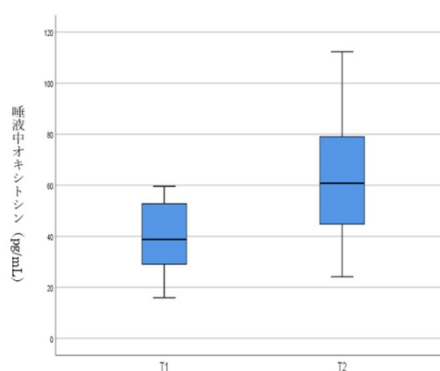


Fig 1. T1とT2における唾液中オキシトシンの量的変化

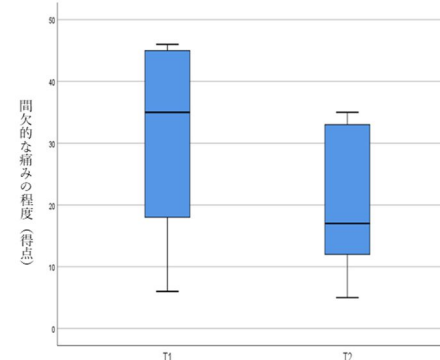


Fig 2. T1とT2における間欠的な痛みの程度の量的変化

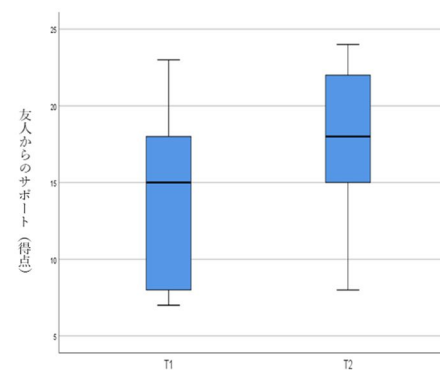


Fig 3. T1とT2における友人からのサポートの量的変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松島 淳、宮脇八千代、國武浩子、今村義臣、國武 裕、門司 晃、溝口義人
2. 発表標題 慢性痛におけるオキシトシンと心理社会的要因との関連に関する前向き観察研究
3. 学会等名 第120回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2024年

〔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
---------	---------