

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460720

研究課題名(和文)ゲノムインフォマティクスを応用した難治性慢性痛における中枢機能の客観的評価

研究課題名(英文)Objective Evaluation of Central Nerve Function for Chronic Pain Management Using Genome Informatics

研究代表者

西江 宏行(Hiroyuki, Nishie)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：20379788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：3か月以上続く痛みを慢性痛と言い、集学的に多職種専門家による診療(集学的診療)が有効とされている。治療で難しいのは痛みの評価である。現在、痛みは自記式の問診票で評価されており、客観性に欠ける。我々は遺伝情報、特に血中マイクロRNAを痛みの指標として注目した。集学的診療を6か月間行い、その前後で血液を採取した。そして痛みが改善した症例、不変であった症例でマイクロRNAの網羅的な解析を行った。集学的診療を行った症例のうち9例の血液を用いた。問診票は、痛みの強さ、精神状態、痛みの破局的思考、生活の質、身体機能、を評価した。その結果、痛みの改善の指標となる可能性を持つマイクロRNAが複数存在した。

研究成果の概要(英文)：Pain that lasts for 3 months or more is called chronic pain, and clinical practice (multidisciplinary pain treatment: MPT) by multidisciplinary experts is considered to be effective for reducing chronic pain. Evaluation of pain for pain management is difficult. Currently, pain is evaluated using a self-recorded questionnaire, but the method lacks objectivity. We are interested in genetic information, especially blood microRNAs, as an indicator of pain. MPT was conducted for 6 months, and blood was collected before and after the treatment. We provided a comprehensive analysis of microRNAs in cases of pain improvement and invariant cases. Nine cases in which MPT was performed were used. For each questionnaire, we evaluated the strength of the pain, patient's mental state, catastrophic thoughts of pain, quality of life, and physical function. We found that some microRNAs may be associated with effectiveness of MPT.

研究分野：慢性痛

キーワード：慢性痛 遺伝子解析

## 1. 研究開始当初の背景

慢性痛に苦しむ患者は全人口の 13%とされ、日本では 1700 万人存在するといわれている。慢性痛患者の多くは複数の医療機関を受診し、その慢性痛のために休職の機会も増加する。そのために必要とされる医療費や休職による経済的損失は計り知れない。実際、アメリカでの試算では年間 9 兆円の損失になるとされている。これら慢性痛患者に対しては多職種の専門家が一堂に会して対応する集学的ペインセンターでの診療が推奨されている。この集学的診療は一定の効果があることが示されている。しかし、このような診療体制は我が国では、まだ一般的ではない。その理由は、日本では各医療職の業務量が人員の割に膨大であり、多職種の専門家が同じ時間に、定期的に同じ場所で集まるということが非常に難しいためであると考えている。

岡山大学病院は 2012 年 4 月より、痛みの集学的診療を目指して「痛みリエゾン外来」を開設した。当院の「痛みリエゾン外来」は、できるだけ医療に要するリソースを少なくし、効果が得られるように工夫して構成した。外来は一週間に一回で、半日のみで行われている。そして、他の集学的な外来と異なる点がある。それは、麻酔科医、整形外科医、精神看護専門看護師、理学療法士の 4 名で必ず診察する点である。この 4 人全員が同じ患者にかかわることで、様々な角度から痛みをみることができるので診療の質が高まる。そして、医療従事者の間で痛みに関する情報を共有しやすいメリットがある。治療内容であるが、6 ヶ月のプログラムを組み、初診時と 1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後に外来を受診する。患者は、4 人の専門家をそれぞれ受診して、最後にカンファレンスを行い、治療方針を決定するようにしている。同時に、詳細な評価をしている。評価項目は Numerical Rating Scale (痛みの強さ:痛みを 0 ~ 10 点で表す)、EuroQOL-5 Dimension: EQ-5D、SF-36 (生活の質の評価)、Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS (うつと不安の評価)、Pain Catastrophizing scale (痛みに関わっているか)、Pain Disability Assessment Scale: PDAS (生活の障害度)、JOABPEQ (日本整形外科学会作成の腰痛評価)、JOACMEQ (日本整形外科学会作成の頸部痛の評価)を行っている。これらの手順はクリニカルパスを作成し、医療者、患者とも容易に理解できて、手順が抜けたりしないようにした。この外来の基本的な方針は、一方的に患者が薬や神経ブロックなど受動的な治療を受けるのではなく、自分自身での自発的な痛みコントロールができるようになることを目指している。

しかしながら、この「痛みリエゾン外来」を行っても全く治療効果を示さない患者群が

存在する。これら患者に対しては、まったく別のアプローチによる痛みの集学的診療の構築が必要である。また、これら多職種の専門家を利用して治療するのであれば、あらかじめ効果が期待できる症例に行う方が医療資源の有効利用という考えからは望ましい。我々は、これら患者に対し遺伝情報、すなわちゲノムインフォマティクスを用いた新しい尺度による「痛みの評価」と集学的診療の効果を客観的に測定可能な「バイオマーカー」が存在すれば、より効果的で効率的な集学的診療を行うことができる可能性があると考えている。

## 2. 研究の目的

本研究は、慢性痛に対する集学的診療（「痛みリエゾン外来」）を受診した患者を対象として行う。ゲノムインフォマティクスを応用して、難治性慢性痛の治療に反応するバイオマーカーの探索とその臨床応用が本研究の目的である。つまり、集学的診療に反応する可能性があるかどうかを事前に判断する材料となりうるバイオマーカーの発見を目指す。また、治療の効果を現在使用されている問診票だけでなく、血液から、客観的に判断できるように、効果判定の指標を増やすことである。

## 3. 研究の方法

3 か月以上続く痛みを有する患者を対象とした。患者は、まず、スクリーニングのために、麻酔科外来を受診した。そこで、麻酔科医が診察し、「痛みリエゾン外来」の適応があると判断された場合に、初診の予約をした。「痛みリエゾン外来」では、初診時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後に外来を受診する。そして、受診ごとに、麻酔科医、整形外科医、精神看護専門看護師、理学療法士の診察を受けた。その後、精神科医、歯科麻酔科医、看護師、薬剤師が加わり集学的にカンファレンスを行い治療方針を決定した。治療内容は主として運動療法である。理学療法士による関節可動域のチェック等を行った後に、看護師のアドバイスをもとに治療目標を決め、自分自身でできる運動を取り入れて日常生活の活動度を上げることを目指した。そして、受診の度に問診票で痛みと生活の質を評価した。研究に関する採血は、初診時と、6 ヶ月後の受診時に血液を 6.5ml 採血した。そして、その検体は遠心分離し、血球成分と血漿成分を分けて - 80 で保存した。血漿成分を用いてマイクロ RNA の抽出を行った。マイクロ RNA の抽出と解析は、東レ株式会社 東京都中央区日本橋 (研究所: 神奈川県鎌倉市)

に依頼し、3D-Gene® Oligo Chip を用いて解析（受託解析）を行った。

#### 4. 研究成果

3 か月以上続く痛みを有する患者で、「痛みリエゾン外来」を受診して、予定通り6ヶ月の診療を完了した33例を対象とした。そのうちQOLを指標にして治療前後で改善した群（改善群）と、改善しなかった、もしくは悪化した群（不変群）を分けて解析を行った。改善群は、改善した度合いの高かった方から4例を選択した。不変群は悪化もしくは不変であった症例を5例選択した。まず、改善群と不変群で、マイクロRNAの発現量に関して治療前後の比を計算した。そして、それらを改善群と不変群で統計学的に比較検討した。その結果、マイクロRNA 192-5p、3944-3pなどで有意差が見られた。

##### 1.5倍以上の有意な変動が見られたもの

microRNA 192-5p

microRNA 3944-3p

microRNA 4455

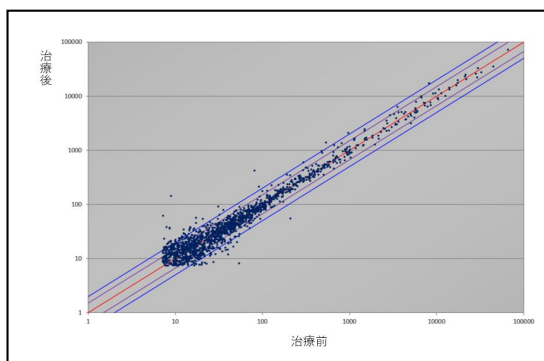
microRNA 6081

microRNA 6772-3p

microRNA 6769b-3p

microRNA 1199-3p

なお、最も「痛みリエゾン外来」が有効であった症例の治療前後の比較データを示す。本症例はNRSが10から3へ、EQ-5D-3Lの効用値は0.596から1.000へ改善した。



これらの血中マイクロRNAは、比較的低侵襲で検査をすることが可能である。そして、集学的診療での痛みの指標に用いられる可能性が示唆された。つまり、問診票によらない客観的な痛みの改善を表す指標となる可能性を持っている。また、集学的診療の有効性を予測する因子となる可能性を持っている。そのため、集学的診療を行うかどうか判断が難しい症例の場合には、スクリーニングの段階で採血をしてマイクロRNAを測定しておくことで、効果が得られやすい症例を選択することができる可能性がある。今後は、これらのマイクロRNAを別の症例群で同様に調査して、再現性の確認を行う必要がある。また、既に報告が相次いでいるMRIなどの脳画像による客観的なデータとの比較を行って、より確実なものへとしていくことを考えている。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔学会発表〕(計 1 件)

Hiroyuki Nishie, Tomoko Tetsunaga, Koji Oda, Shinichiro Inoue, Haruyuki Ota, Takuya Miyawaki, Shinichi Ishikawa, Hirotaka Kanzaki, Hiroshi Morimatsu1.

EFFECTS OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO CHRONIC PAIN MANAGEMENT: A PILOT STUDY IN JAPAN, International Association for the Study of Pain, 2014.10.9, Buenos Aires, Argentina

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

西江 宏行 (NISHIE Hiroyuki)

川崎医科大学麻酔・集中治療医学2・講師

研究者番号：20379788

(2)研究分担者

永坂 岳司 (NAGASAKA Takeshi)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化管外科学・講師

研究者番号：30452569

佐藤 健治 (SATO Kenji)

研究者番号：70359884

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻

醉・蘇生学分野・准教授

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

神崎 浩孝 (KANZAKI Hirotaka)

岡山大学病院 薬剤部