

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16487

研究課題名（和文）内因性鎮痛の減弱と脳・脊髄ミクログリアの活性化は遷延性術後痛の指標となるか？

研究課題名（英文）The dysfunction of endogenous analgesic system and the activation of microglia of brain and spine may be predictors of chronic postsurgical pain.

研究代表者

中野 裕子（Nakano, Yuko）

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70529205

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）：生体にあらかじめ備わった、強すぎる痛みを抑制する働きのことを内因性鎮痛系と呼ぶ。内因性鎮痛系の働きが弱いと、様々な慢性の痛みを引き起こしやすいことが知られている。本研究では、内因性鎮痛系の活性化の程度を定量的に評価し、当院整形外科脊椎外来に通院する慢性痛患者の内因性鎮痛系を評価し健康人と比較した。その結果、患者群では健康人と比較し内因性鎮痛系の機能不全が存在する比率が高い可能性があった。また、内因性鎮痛系の活性化の有無を予測できる因子について検討したが、性別、年齢、内服薬、痛み関連の問診票スコアなどの因子の中で明らかな関連を示したものはなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに変形性関節症、関節リウマチ、頭痛（片頭痛）、線維筋痛症などの種々の慢性痛患者では、内因性鎮痛系の機能が低下していることが報告されている。しかし、脊椎疾患に伴う慢性痛または非特異的腰痛患者の内因性鎮痛系の機能を評価した報告はこれまでになかった。本研究では、他の慢性痛と同様に、内因性鎮痛系の機能が減弱している可能性が示唆された。この結果から、内因性鎮痛系を活性化する薬剤が治療薬となり得る可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Endogenous analgesic system is the function of suppressing excessive pain in the living body. It is known that the dysfunction of intrinsic analgesic system may be cause of various chronic pains.

In this study, we evaluated the activation of the endogenous analgesic system quantitatively, and compared between the group of chronic pain patients who visited our orthopedic spine outpatient department and healthy control group. As a result, it was possible that the patient group had a higher proportion of endogenous analgesic dysfunction than healthy control group. We also examined about the factors that could predict the dysfunction of endogenous analgesic system, but none of the factors such as gender, age, oral medication, and pain-related questionnaire score showed any association.

研究分野：慢性疼痛

キーワード：慢性疼痛 内因性鎮痛 遷延性術後痛

1. 研究開始当初の背景

生体には、痛みが加わった際に、その痛みを緩和する内因性鎮痛系が備わっている。これにはノルアドレナリン・セロトニン作動性下行性抑制系やオピオイド系などの鎮痛系が関与する。内因性鎮痛系の機能が減弱していると、異常な痛みが引き起こされ、慢性痛の原因になる。慢性の関節痛をはじめとする種々の慢性痛患者では、内因性鎮痛系の機能が低下していることが報告されている (Lewis et al., J Pain 2012; 10: 936-44)。

内因性鎮痛機能の評価に用いるのが Conditioned Pain Modulation (CPM) 法である。申請者が慢性腰痛患者の内因性鎮痛系を定量し、健常人と比較した予備実験データを以下に示す (n=33 患者 20 名, 健常者 13 名)。寒冷刺激前後に同じ圧刺激を加え、前後の numerical rating scale (以下 NRS) を記録した (図 1)。刺激前を Pre-NRS、刺激後を Post-NRS とし、 $CPM 値 = (Post-NRS) - (Pre-NRS)$ である。寒冷刺激で内因性鎮痛系が活性化されるため通常 CPM は正の値となる (CPM 値が大きいほど内因性鎮痛が強い)。この値を算出することで、内因性鎮痛機能を定量化する (図 2)。予備実験では、慢性腰痛患者で CPM 値が低い (=内因性鎮痛系の機能不全) 傾向にあった (n が少なく有意差を検出するは至っていない)。

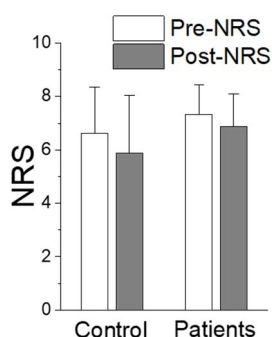


図1 寒冷刺激前後のNRS

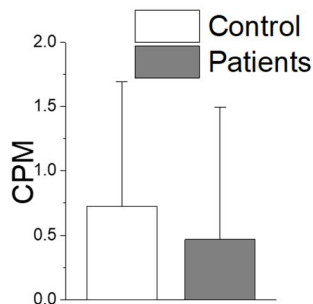


図2 CPM値の比較

2. 研究の目的

当院脊椎外来に通院する慢性痛患者における内因性鎮痛機能を評価する

日本での慢性痛保有率は 22.9%であり、痛みの部位は腰痛が最も多く、肩痛・肩こり、頭痛が続く。日本における腰痛の生涯有病率は 83.4%と高率である。若年では就業などの社会的活動の妨げになり、高齢者では ADL の低下の原因となる。しかし腰痛の 85%は画像検査などで原因が特定できない非特異的腰痛であり、慢性化した場合は難治である。慢性腰痛の患者に 6 か月後の治療効果をインタビューした報告ではほぼ全員が治療効果を認めず治療を中断した。腰痛が改善したと答えた者はおらず、22%が一時的によくなったがすぐ再燃したと答えた。また、77.8%がまだ痛いと答えた。適切な腰痛の治療は未だ確立されておらず、早急な対応が必要とされている。一方、画像検査で腰部脊柱管狭窄症など脊椎の異常が検出されても、患者が呈する症状すべてを説明することができない場合や、手術により画像上は異常が除去されたにもかかわらず症状が改善しない場合もある。これらの慢性痛患者は腰痛のほか四肢の痛み、しびれ、その他多彩な症状を呈するが、難治な慢性痛となり、その治療はやはり確立されていない。

これまでに変形性関節症、関節リウマチ、頭痛（片頭痛）線維筋痛症などの種々の慢性痛患者では、内因性鎮痛系の機能が低下していることが報告されている(Lewis et al., J Pain 2012; 10: 936-44.)。この場合、内因性鎮痛系を活性化する薬剤が治療薬として適切と考えられる。しかし、脊椎疾患に伴う慢性痛または非特異的腰痛患者の内因性鎮痛系の機能を評価した報告は未だなされていない。

また、過去の報告で明らかになっている遷延性術後痛のリスク因子は手術内容、年齢などの患者属性や、術前からの慢性痛の存在、不安などの身体的、心理社会的要因であるが、これらのリスク因子がどのような機序で遷延性術後痛を引き起こすかについては未解明であり、具体的な予防法や治療法に結びついていない。

本研究では、圧刺激を用いて脊椎疾患に伴う慢性痛または非特異的腰痛患者の内因性鎮痛系を評価後、対象者をフォローし、手術に至った症例について遷延性術後痛との関連を検討する計画とした。他の慢性痛と同様に、内因性鎮痛系の機能が減弱しているのであれば、エビデンスに基づいた新しい治療法を確立することができる。

3. 研究の方法

当院整形外科脊椎外来に通院する慢性痛患者を対象とし、内因性鎮痛系の機能評価を CPM で行い、健常人と比較した。

CPMの方法 (Johannesson U et al., Pain 2007、一部改変)

痛みの評価：numerical rating scale(以下 NRS : 0=痛みなし、10=想像できる限りの最高の痛み)を用いる。

1. Pain-6 の決定：被検者利き手の前腕部（測定部位）に圧刺激装置を用い圧刺激を加え、NRS =6 となる圧 (kPa) を決定する

2. テスト刺激：前述の Pain-6 の圧刺激を利き手に 30 秒間加える。 10 秒ごとに NRS を聞き、3 回の平均値を Pre-NRS とする。

3. コンディショニング刺激：2のテストの30分後、利き手でない手を 12 のウォーターバスに 60 秒間入れる。ウォーターバスから手を引き上げ、30 秒以内に利き手にテスト刺激（2と同様）を行い、Post-NRS とする。

4. CPM 値の算出： $CPM = (Post-NRS) - (Pre-NRS)$

Pain=6の圧刺激を決定 通常、12 の水で内因性鎮痛系が活性化されるため CPM は正の値となる。この値を算出することで、内因性鎮痛機能を定量化する。

テスト刺激

コンディショニング刺激

テスト刺激

痛み閾値の変化を評価

4. 研究成果

結果 1

Conditioned Pain Modulation (CPM) 法を用い、当院整形外科脊椎外来に通院する慢性痛患者の内因性鎮痛系を評価し健常人と比較した。慢性痛患者 144 名 (患者群) と健常人 43 名 (対照群) を対象とし、Numerical Rating Scale (NRS) を測定するテスト刺激として圧刺激、内因性鎮痛系

を活性化させるコンディション刺激として 12 の冷水を用いた。コンディション刺激の前後にテスト刺激を行い、NRS (Pre-NRS, Post-NRS)を評価した。CPM 値=(Pre-NRS)-(Post-NRS)で算出し、両群で CPM>0、CPM ≤0 の比率を 2 検定を行い比較した。

結果と考察：患者群 142 名 (CPM>0: 81 名, CPM ≤0: 61 名)、対象群 43 名 (CPM>0: 33 名, CPM ≤0: 10 名)が測定を完了した。患者群では 2 名が冷水刺激に不耐であったため離脱した(表 1)。

表 1

	対照群(n=43)	患者群(n=142)
年齢(才)	32.45±9.20	67.35±11.82
性別(人) 男	82	10
女	60	33

対照群では 43 名中 10 名であったのに対し、患者群では 142 名中 61 名であった(表 2)。

患者群では、CPM ≤0 の比率が優位に高かった(図 3)。

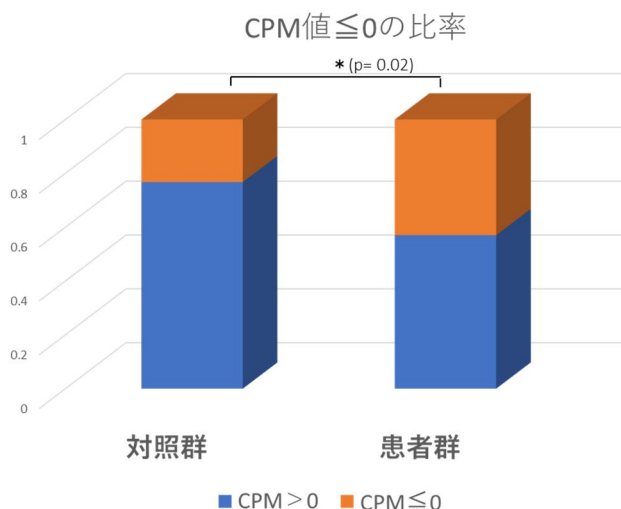
つまり患者群では CPM ≤0、すなわち内因性鎮痛系の機能不全が存在する比率が高い可能性がある。

今後も患者群のフォローを継続し、外科的手術を施行された症例を対象に遷延性術後痛の発症の有無と、術前に測定した CPM 値との関連について調査を行う。

表 2

	CPM>0	CPM ≤0	合計
対照群	33	10	43
患者群	81	61	142

図 3



結果2

内因性鎮痛系の低下が存在する場合、内因性鎮痛系を活性化する薬剤が治療薬として有用な可能性がある。しかし、内因性鎮痛系の低下を測定する CPM 法は、確立された手技であるが、臨床の現場で簡便に行うことができない。問診票などによる痛み関連のスコアから内因性鎮痛系の低下を予測することができれば、慢性痛診療において大変有用であり、患者に利益をもたらす新たなエビデンスを構築することができる。

当科初診時に施行している痛み関連の客観的評価指標と、内因性鎮痛系の指標である CPM 値との関連について検討し、内因性鎮痛系の低下を予測するスコアを明らかにする研究を行った。

患者群 142 名について、年齢、性別、診断（器質的要因、心因性要因、器質的要因と心因性要因の合併）、VAS、抗うつ薬内服の有無、NSAIDs 内服の有無、神経障害性疼痛治療薬内服の有無、オピオイド内服の有無、PCS、HADS、CSI の各スコア、ADHD の有無について、内因性鎮痛系の活性化（CPM>0 または CPM = 0）との関連を二項ロジスティック回帰分析を行い検討した。

性別毎の層別解析の結果、女性では NSAIDs 内服群が非内服群と比較して内因性鎮痛系の活性化がある確率が高い（内服群は、活性化の確率が高い）傾向にあった（ $p=0.05$ ）。

本研究から得られた結果から、脊椎疾患に伴う慢性痛でも内因性鎮痛系の低下が存在する可能性が示唆された。今後、慢性痛患者の内因性鎮痛系の機能低下が遷延性術後痛と関連するかについて継続して研究を行う。

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 中野 裕子
2. 発表標題 当院脊椎外来に通院する慢性痛患者における内因性鎮痛系の定量的評価
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第55回学術集会
4. 発表年 2021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
---------	---------