

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07527

研究課題名（和文）携帯アプリを用いた慢性疼痛増悪因子の解明及び予防的デジタルメディスン開発の研究

研究課題名（英文）The Study on the Pathophysiology of Chronic Pain Using a Mobile Application and the Development of Preventive Digital Medicine

研究代表者

臼井 千恵 (Usui, Chie)

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：70453587

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：アプリを用いて歩数と疼痛との関連について、歩数の多さと疼痛の低さの間に有意な正の相関を示した。線維筋痛症は歩数と疼痛の間に負の相関を示し、線維筋痛症は、歩行と痛み知覚の間に異なる機序が生じている可能性がある。線維筋痛症群では、正常群と比較してDMN領域の機能的結合の高さを認めた。コロナ後遺症群では、Planum Polareと小脳との機能的結合の高さを認め、抑うつ症状との関連が推測された。線維筋痛症は、サリエンスネットワークでの機能的結合が高かった。痛みにサリエンスネットワーク領域が関与していることを示唆した。この結果は、先行研究からも裏付けされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、アプリを用いて歩数の多さと疼痛の低さの間に正の相関があることを明らかにした。また、ブレインフォグを有するコロナ後遺症患者の抑うつ症状に関連する脳領域を特定し、さらに痛みとサリエンスネットワーク領域の関与を示した。

慢性疼痛は働き盛りの中高年に多く見られ、労働力の観点からも社会的損失は著しい状況である。慢性疼痛患者は増加の一途をたどっており、国家的には莫大な医療費の増加が予測されている。このため、本研究で明らかにされた「歩くことが疼痛軽減をもたらす」という結果は、疼痛治療および予防に大いに寄与すると考えられる。さらに、これにより医療費の削減や労働力の確保にもつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）： Using the app, we analyzed the association between number of steps and pain using multivariable regression model. The number of steps showed a nonlinear association with pain. Although fibromyalgia showed a negative correlation between number of steps and pain scale.

We performed fMRI in long covid with no pain and brain fog and in fibromyalgia with pain, fatigue, and brain fog to identify brain regions related to pain. The long covid group showed higher functional connectivity between the Planum Polare and the cerebellum. The Planum Polare is associated with depression, and we speculated that it was associated with depressive symptoms in the long covid. The fibromyalgia group showed higher functional connectivity in the Salience Network compared to the long covid group. We suggested that salience network are associated with chronic pain.

研究分野：慢性疼痛

キーワード：慢性疼痛 アプリケーション 脳機能画像

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛は3か月以上持続する痛みで、国内保有率は約22.5%、約2315万人であり、遷延化する人は77.6%との調査結果がある。慢性疼痛は難治であり精神疾患を合併することも多い。発症には、心理社会生物学的要因が示唆されており、特に痛みと脳機能の関係は注目されているものの、未だ発症・増悪因子は不明である。社会的経済損失額は30兆円を越すと概算され、慢性疼痛増悪因子の解明、慢性疼痛予防法の確立は火急の問題である。本研究では、我々が既に開発した携帯情報端末アプリケーション(アプリ)「いたみノート」から収集した日常生活情報(活動量、睡眠、気分等)、気象データと疼痛情報を収集し、ビッグデータ解析し、慢性疼痛増悪因子を同定する。特に、本研究ではコロナ禍での活動量低下、コロナ禍のストレスによる気分や睡眠への影響と、疼痛との関連に注目し、これらの解析を行なっていく。得られた結果から、非常事態下でも活用できる新たなデジタルメディスンとして慢性疼痛予防アプリを作成し、慢性疼痛対策に寄与することを目標とする。

2. 研究の目的

慢性疼痛は原因不明であり、患者は十分な診断・治療がされず、ドクターショッピングをしており、莫大な医療費の損失が生じている。日本では高齢化がすすみ、慢性疼痛患者が増加することは明白であり、慢性疼痛への対策は火急の問題である。

痛みは気象やストレス、不眠などの影響で強まるとも言われており、疼痛増悪時のデータ収集が痛み研究の解決策となる。診療録のみでは情報不足であり、疼痛増悪因子を解明するため、診察時だけでは観察できない日常生活での気分、睡眠や運動量等の情報と気象情報と痛みの変化を追跡する手段が求められる。近年、アプリを用いて、個々の健康医療データを収集し、収集情報をビッグデータ解析する事例がインフルエンザ(Fujibayashi, 2018)ドライアイ(Inomata, 2019)等で報告されている。慢性疼痛も同様に、アプリを用いて、気象と日常生活の活動量、気分、睡眠、痛み等のデータを収集し、ビッグデータ解析することで、疼痛増悪因子の同定が可能となる。特に、本研究ではコロナ禍での活動量低下、ストレスによる気分や睡眠への影響と、疼痛との関連にも注目し、研究を行なっていく。一方、アプリ使用者は、痛みの変化と日常の出来事、睡眠、精神症状等を記録し、痛みや気分、睡眠、活動量、天気を可視化し、**気づきを促し、セルフメディケーション**出来ると予測した。アプリによるセルフメディケーション効果を、アプリ使用者の精神状態、脳機能画像、睡眠ポリグラフ、唾液を用いたメタボローム解析結果で得られた客観的データとともに検証する。得られた結果から、非常事態下においても活用できる、新たなデジタルメディスンとしての慢性疼痛予防アプリの開発を目指す。本研究により、慢性疼痛予防及び慢性疼痛患者の低下している生活の質の向上により、社会的経済損失を減らす成果に繋がる。

本研究の目的および学術的独自性と創造性

まず、既存のアプリを用いて、活動量、睡眠等の日常生活情報、気象、痛みの情報を

収集し、疼痛増悪因子の解明を目指す。次に、セルフメディケーション効果の検証を行い、得られた結果から新たなデジタルメディスンとしての疼痛予防アプリの開発を目指す。

(1) 日常生活の状態(活動量、睡眠、抑うつ気分)と気象データと痛みの情報を個々のアプリで収集し、ビッグデータの解析をすることで疼痛増悪因子を解明する。コロナ前後のデータを比較し、コロナ禍での活動量低下、コロナ禍のストレスによる気分や睡眠への影響と、疼痛との関連を解析する。

(2) アプリの使用により、痛みや気分、活動量、天気を可視化し、気づきを促すことにより自身で気分や睡眠、痛みをコントロールし、セルフメディケーション出来るのではという仮説を検証し、functional MRI を用いて脳機能変化、Polysomnography を用いて睡眠の側面から評価する。唾液のメタボローム解析を行い、疼痛やストレスと関連のある BDNF やコルチゾールなどの特異的な代謝物プロファイルを網羅的に検索し、バイオマーカーの探索も行う。これらが達成されることにより、

ビッグデータ解析を用いて慢性疼痛の発症・増悪因子を同定

慢性疼痛のセルフメディケーションの有効性の証明

慢性疼痛のセルフメディケーション及び予防ツールの構築

慢性疼痛のバイオマーカーの同定

という成果を得ることができる。

(3) コロナ禍の影響も含めて得られた結果から、非常事態下で活用できる新たなデジタルメディスンとしての慢性疼痛予防アプリの開発を目指す。慢性疼痛患者は働き盛りの中高年に多く、労働力の観点からも社会的損失は著しい。また、高齢化社会を迎え、慢性疼痛患者は増加の一途にあり、国家的に莫大な医療費増加が予測される。このため慢性疼痛増悪因子の解明と予防は、国民の生活機構の観点からも緊急を要する課題である。本研究は、慢性疼痛の病態解明へ貢献し、治療、予防に寄与し、医療費削減、労働力の確保に役立つと期待できる。

3. 研究の方法

(1) 慢性疼痛の増悪因子の解明

申請者がすでにリリースしているアプリ(いたみノート、以下専用アプリ)を用い、日常生活の状態(活動量、睡眠、気分)と天気、気温、湿度、気圧などの気象データと痛みの情報を収集し、ビッグデータの解析をする。コロナ前後のデータを比較し、コロナ禍での活動量低下、コロナ禍のストレスによる気分や睡眠への影響と、疼痛との関連を解析する。

(2) 専用アプリによるセルフメディケーション効果の検証

専用アプリを用いて、自身で痛みや気分、活動量、天気を可視化し、気づきを促すことでセルフメディケーションが可能になるという仮説を検証する。

長期的に専用アプリを利用することで、痛みのコントロールが出来るようになったかを

収集したデータからのビッグデータ解析、専用アプリ使用前後で clinical global impression scale を用いて検証する。

(3) 専用アプリによるセルフメディケーション効果を脳機能画像や PSG、唾液のメタボローム解析を用いて客観的検証する。

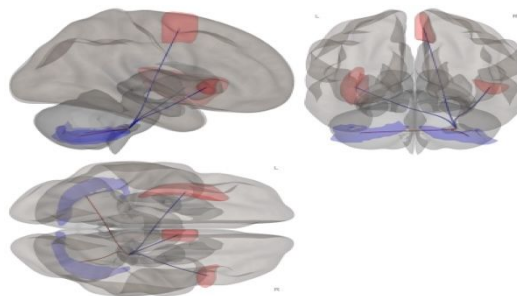
50 例に対して専用アプリ使用前、3 ヶ月後、半年後、1 年後で安静時連続的に MRI 撮像を行い、脳内の部位間の機能的連絡の変化を研究分担者桐野教授とともに検証する。同時に PSG を用いて睡眠変化の検証を研究分担者井上教授と行う。唾液のメタボローム解析し、コルチゾールや BDNF などの疼痛に特異的な代謝物プロファイルを同定する。

(4) 結果から新たな慢性疼痛予防アプリの開発

得られた結果から、疼痛増悪因子、疼痛改善に関する行動習慣を解明し、疼痛予防アプリの開発を行う。

4. 研究成果

アプリを用いて歩数と疼痛との関連について、歩数の多さと疼痛の低さの間に有意な正の相関を示した。線維筋痛症は歩数と疼痛の間に負の相関を示し、線維筋痛症は、歩行と痛み知覚の間に異なる機序が生じている可能性がある。線維筋痛症群では、正常群と比較して DMN 領域の機能的結合の高さを認めた。コロナ後遺症群では、Planum



Polare と小脳との機能的結合の高さを認め、抑うつ症状との関連が推測された。線維筋痛症は、サリエンスネットワークでの機能的結合が高かった(右図)。痛みにサリエンスネットワーク領域が関与していることを示唆した。慢性疼痛は働き盛りの中高年に多く見られ、労働力の観点からも社会的損失は著しい状況である。慢性疼痛患者は増加の一途をたどっており、国家的には莫大な医療費の増加が予測されている。このため、本研究で明らかにされた「歩くことが疼痛軽減をもたらす」という結果は、疼痛治療および予防に大いに寄与すると考えられる。さらに、これにより医療費の削減や労働力の確保にもつながることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takahisa Ogawa, Luis Castelo-Branco, Kotaro Hatta, Chie Usui	4. 巻 6(4)
2. 論文標題 Association Between Step Count Measured With a Smartphone App (Pain-Note) and Pain Level in Patients With Chronic Pain: Observational Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JMIR Form Res	6. 最初と最後の頁 e23657
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2196/23657	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Hauser W, Clauw DJ, Wolfe F, Sarzi-Puttini P, Ablin JN, Usui C, Littlejohn GO, Morlion B, Kosek E, Fors EA, Oien Forseth KM, Fitzcharles MA	4. 巻 40(6)
2. 論文標題 Concerns about the taxonomy, definition and coding of fibromyalgia syndrome in ICD-11: the potential for negative consequences for patient care and research.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Exp Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1073-1075
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.55563/clinexprheumatol/3bt9qx	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Hauser W.	4. 巻 7(5)
2. 論文標題 Chronic primary musculoskeletal pain: a new concept of nonstructural regional pain.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pain Rep	6. 最初と最後の頁 e1024
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/PR9.0000000000001024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井上紗和子 王子悠 須田晃充 白井千恵 波田野琢 平山雅敏 田中昌司 桐野衛二 服部信孝
2. 発表標題 パーキンソン病患者におけるクラシック音楽鑑賞の効果の検討
3. 学会等名 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臼井千恵
2. 発表標題 Nociplastic pain
3. 学会等名 118回日本精神神経学会学術集会
4. 発表年 2022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
研究分担者	井上 雄一 (Inoue Yuichi) (50213179)	東京医科大学・医学部・兼任教授 (32645)	
研究分担者	桐野 衛二 (Kirino Eiji) (90276460)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	

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
---------	---------