

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670309

研究課題名(和文)炎症・免疫マーカーにより慢性疼痛の病態を解明し予防する

研究課題名(英文)Prevention of chronic pain using inflammation and other biomarkers

研究代表者

中村 和利 (NAKAMURA, Kazutoshi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70207869

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、慢性疼痛予防に役立つ炎症免疫および生活習慣病関連バイオマーカーを探索することを目的とした。地域住民コホートにおいて、慢性疼痛の有病および新規発症と血中高感度CRP、25-hydroxyvitamin D (25[OH]D)、健診測定項目との関連性を解析した。慢性疼痛とCRP、検診項目との関連は見られなかった。しかしながら、血中25(OH)D濃度と腰部慢性疼痛リスクとに負の関連が見られ、ビタミンDが腰痛予防に有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of the study was to explore inflammation and other biomarkers of chronic pain in a cohort study. Blood C-reactive protein (CRP), 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D), and items of the clinical laboratory test were measured, and their associations with chronic pain were tested. Blood 25(OH)D concentration was significantly, inversely associated with the incidence of chronic pain of the lumbar region, although CRP and other markers were not with any chronic pain. Vitamin D may be useful to prevent the low back pain.

研究分野：予防医学

キーワード：慢性疼痛 C反応性タンパク 生活習慣 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛とは「原因が治癒した後も6カ月以上続く痛み」(国際疼痛学会)と定義されている。慢性の痛み(慢性疼痛)によって患者が被る苦痛は身体的および精神的に甚大である。超高齢化社会となる日本では、慢性疼痛をもたらす加齢性疾患が急増し、個人の日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の低下を来すため、その公衆衛生上の対策立案は重要な課題である。厚生労働省の慢性の痛みに関する検討会は慢性疼痛の医療体制構築は重要な課題であるとの認識の下、必要な調査研究事項として、慢性疼痛の頻度・種類等の現状把握、および慢性疼痛の病態解明、を指摘している(日本医事新報2010 No.4509)。応募者らは、疾病予防の観点から慢性疼痛の予防対策および慢性疼痛の他の疾患への影響も解明する必要があると考えている。

2002年にAmerican Geriatric Societyが慢性疼痛のマネジメントに関する提言を行うのと同時期に、慢性疼痛の頻度および身体機能・ADL・転倒に与える影響に関する疫学研究が開始された。しかしながら、慢性疼痛の疫学研究は世界的にも少なく、バイオマーカーを用いた慢性疾患の疫学研究はさらに限られている。日本ではこのような疫学研究は皆無である。一般に、慢性疼痛の病態として筋骨格系疾患の関与が大きいと考えられている。よって、慢性疼痛と全身の慢性炎症の指標である血中高感度C-reactive protein(CRP)などの免疫・炎症系因子との関連性が予想される。さらに、慢性疼痛をストレスと捉え、慢性疼痛が生活習慣病の指標である血中脂質や糖尿病に影響を与えたとの報告も見られる。これらの研究結果を基に、慢性疼痛の血中関連因子の探索を計画した。

私は、慢性疼痛の頻度・種類等の現状把握およびリスク要因の探索を目的として、本邦初の慢性疼痛大規模コホート研究のベースラインアンケート調査を新潟県村上保健所管内の村上市、関川村、粟島浦村で行い、現在14,364人の参加を得た。本コホート研究の枠組みにおいて、バイオマーカーを加えた慢性疼痛のリスク要因の解明を行いたい。

2. 研究の目的

本研究は、慢性疼痛コホート研究のベースライン調査における血清を用いて、炎症・免疫系マーカー(CRP、25-hydroxyvitamin D)および脂質・糖尿病のマーカー(HDL・LDLコレステロール、ヘモグロビンA1c、他)を測定し、1)炎症・免疫マーカーは慢性疼痛と関連する、および2)慢性疼痛は生活習慣病の諸指標と関連する、という仮説を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

[デザイン] コホート研究：ベースラインの断面解析および5年後の縦断解析を含む

[対象者]

2011年より新潟県村上保健所管内の村上市、関川村、粟島浦村の40から74歳の住民(34,802人)を対象として、自記式調査票による慢性疼痛コホート研究のベースライン調査が行われた。そのうち、14,364人が調査への参加に同意し、記入済み調査票の回収を行った。参加者には、血液の提供を依頼した。その結果、2,982人より血清を得ており、これらの検体を利用してバイオマーカーを測定した。また、生活習慣病マーカーに関しては、特定健診(n=4,022)の結果を利用した。

[測定項目]

図1に慢性疼痛評価するための自記式調査票を示した。6ヶ月以上続いている痛みのある部位およびその程度を選択させた。痛みの程度はShort Form 36(SF-36)の方法に準じた(Eriksen et al. Pain 2004)。ここでは、中等度以上慢性疼痛を慢性疼痛ありと定義した。

【最近のからだの痛みについてお聞きします。ここでは、持続して痛み慢性の痛み(6ヶ月以上続いている痛み)についてお聞きしており、短期間(6ヶ月未満)の痛みは問題としていません。】

* 持続して(6ヶ月以上続いている)痛むところがありますか。
 1) あり 2) ない
 ↓ 以後は「痛みがある」と答えた方のみお答え下さい
 * 痛み部位の痛みの程度○をつけて下さい。

からだの部位	かすかな痛みがある	軽い痛みがある	中程度の痛みがある	強い痛みがある	非常に強い痛みがある
肩(関節)	右				
	左				
肘(ひじ)	右				
	左				
手・手首	右				
	左				
股(また)のつけ根	右				
	左				
膝(ひざ)	右				
	左				
足・足首	右				
	左				
頭					
首～肩					
背中(腰を除く)					
腰～尻(でん部)					

図1 慢性疼痛の評価用質問票

ベースライン調査で得た随時血清(-80凍結)を用いて、高感度CRP(ラテックス免疫比濁法)を測定した。血中25-hydroxyvitamin D(25[OH]D)はLIAISON法にて測定した(測定済)。生活習慣病マーカーに関しては、下越健康開発センターの協力を得て、BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、血糖値、ヘモグロビンA1c、ヘモグロビンを測定した。

[追跡調査]

慢性疼痛の新規発生を調べるため、5年後のアンケート調査を行った。アンケートは郵送法により、関川村と粟島浦村では、2016年2-3月に、村上市では2016年12月に行った。

4. 研究成果

[ベースライン横断解析結果]

有効回答数は、男性 6832 人、女性 7388 人の合計 14220 人であった。平均年齢は 59.歳 (SD 9.3 歳) であった。部位別の慢性疼痛有病数は、頭部 137 人(1.0%)、頸部 447 人(3.1%)、肩関節 990 人(7.0%)、背部 294 人(2.1%)、腰部 1,380 人(9.7%)、肘関節 318 人(2.2%)、手関節 368 人(2.6%)、股関節 209 人(1.5%)、膝関節 962 人(6.8%)、足関節 326 人(2.3%)であった。有病率が高かった部位は、上位から、腰部、肩関節、膝関節であった。

いずれかの部位に慢性疼痛を持つ者を慢性疼痛ありとして、性・年齢を調整したロジスティック解析分析を行い、慢性疼痛とマーカーの関連を表 1 に示した。

表 1 慢性疼痛と各マーカーの関連

	平均値	オッズ比	P 値
CRP(mg/dL)	0.080	0.87	0.44
25[OH]D(nmol/L)	50.3	1.00	0.91
BMI (kg/m ²)	23.1	1.06	<0.01
腹囲(cm)	82.3	1.02	<0.01
最大血圧(mmHg)	126	1.00	0.46
最小血圧(mmHg)	76	1.00	0.37
TG(mg/dL)	130.5	1.00	0.15
HDL(mg/dL)	60.3	1.00	0.82
LDL(mg/dL)	114.5	1.00	0.95
血糖値(mg/dL)	107.8	1.00	0.79
HBA1c(%)	5.7	1.07	0.42
Hb(g/dL)	13.7	1.02	0.65

TG, 中性脂肪; HDL, HDL コレステロール; LDL, LDL コレステロール; Hb, ヘモグロビン

慢性疼痛は BMI および腹囲と有意な関連が見られた。しかしながら、CRP、25[OH]D、血圧、HBA1c とに有意な関連は見られなかった。

腰部慢性疼痛と各マーカーの関連を表 2 に示した。CRP、25[OH]D、BMI、HBA1c などの主要なマーカーと有意な関連は見られなかった。しかしながら、最小血圧とは関連の傾向が見られた。

表 2 腰部慢性疼痛と各マーカーの関連

	オッズ比	P 値
CRP(mg/dL)	0.76	0.391
25[OH]D(nmol/L)	1.00	0.838
BMI (kg/m ²)	1.03	0.138
腹囲(cm)	1.00	0.511
最大血圧(mmHg)	1.01	0.136
最小血圧(mmHg)	1.01	0.072
TG(mg/dL)	1.00	0.856

HDL(mg/dL)	1.00	0.633
LDL(mg/dL)	1.00	0.501
血糖値(mg/dL)	1.00	0.107
HBA1c(%)	0.99	0.955
Hb(g/dL)	0.98	0.627

TG, 中性脂肪; HDL, HDL コレステロール; LDL, LDL コレステロール; Hb, ヘモグロビン

肩関節慢性疼痛と各マーカーの関連に関しては、有意な関連マーカーは見られなかったが、TG と関連の傾向が見られた。主要なマーカーとの関連に関しては、CRP、25[OH]D、BMI、HBA1c とのオッズ比は、それぞれ 0.77 (P=0.504)、1.00(P=0.765)、1.03(P=0.125)、0.97 (P=0.828) であった。血圧との有意な関連も見られなかった。

膝関節慢性疼痛と各マーカーの関連を表 3 に示した。膝慢性疼痛は BMI、腹囲、最小血圧と有意な関連が見られた。しかしながら、CRP、25[OH]D、HBA1c とに有意な関連は見られなかった。

表 3 膝慢性疼痛と各マーカーの関連

	オッズ比	P 値
CRP(mg/dL)	1.04	0.833
25[OH]D(nmol/L)	1.00	0.604
BMI (kg/m ²)	1.12	<0.001
腹囲(cm)	1.04	<0.001
最大血圧(mmHg)	1.01	0.058
最小血圧(mmHg)	1.02	0.015
TG(mg/dL)	1.00	0.162
HDL(mg/dL)	0.99	0.149
LDL(mg/dL)	1.00	0.774
血糖値(mg/dL)	1.00	0.927
HBA1c(%)	1.05	0.755
Hb(g/dL)	1.05	0.435

TG, 中性脂肪; HDL, HDL コレステロール; LDL, LDL コレステロール; Hb, ヘモグロビン

[5 年縦断解析結果]

慢性疼痛の 5 年後調査については、関川村、粟島浦村と村上市の一部の 3,590 人よりデータを得た。5 年後調査における慢性疼痛(中等度以上)の部位別有病数は、頭部 24 人(0.7%)、頸部 90 人(2.5%)、肩関節 272 人(7.6%)、背部 71 人(2.0%)、腰部 400 人(11.1%)、肘関節 89 人(2.5%)、手関節 108 人(3.0%)、股関節 61 人(1.7%)、膝関節 289 人(8.1%)、足関節 96 人(2.7%)であった。また、何らかの慢性疼痛をすでに持つ者を除いた慢性疼痛の罹患率(n=2,893)は、頭部 9 人(0.3%)、頸部 34 人(1.2%)、肩 127 人(4.4%)、上背部

28 人(1.0%)、下背部(腰部) 185 人(6.4%)、肘 38 人(1.3%)、手首 44 人(1.5%)、股関節 27 人(0.9%)、膝関節 138 人(4.8%)、足関節 41 人(1.4%)であった。

ベースライン時に慢性疼痛がなかった者が、5 年後にいずれのかの部位に慢性疼痛が発生した者をケースとして、性・年齢を調整したロジスティック解析分析を行い、慢性疼痛罹患とマーカーの関連を表 4 に示した。

表 4 慢性疼痛罹患と各マーカーの関連

	オッズ比	P 値
CRP(mg/dL)	0.54	0.516
25[OH]D(nmol/L)	1.00	0.469
BMI(kg/m ²)	1.09	0.013
腹囲(cm)	1.03	0.027
最大血圧(mmHg)	0.99	0.264
最小血圧(mmHg)	1.00	0.751
TG(mg/dL)	1.00	0.766
HDL(mg/dL)	1.01	0.315
LDL(mg/dL)	1.00	0.804
血糖値(mg/dL)	1.00	0.577
HBA1c(%)	0.74	0.255
Hb(g/dL)	0.99	0.933

TG, 中性脂肪; HDL, HDL コレステロール; LDL, LDL コレステロール; Hb, ヘモグロビン

横断解析結果同様、慢性疼痛罹患は BMI および腹囲と有意な関連が見られた。

腰部慢性疼痛と各マーカーの関連を表 5 に示した。腰部慢性疼痛の罹患は、25[OH]D と有意な関連が見られ、BMI、腹囲とに関連の傾向が見られた。しかしながら、CRP、血圧、HBA1c とに有意な関連は見られなかった。

表 5 腰部慢性疼痛罹患と各マーカーの関連

	オッズ比	P 値
CRP(mg/dL)	0.23	0.496
25[OH]D(nmol/L)	0.98	0.004
BMI(kg/m ²)	1.08	0.089
腹囲(cm)	1.03	0.092
最大血圧(mmHg)	0.99	0.371
最小血圧(mmHg)	0.99	0.423
TG(mg/dL)	1.00	0.845
HDL(mg/dL)	1.01	0.635
LDL(mg/dL)	1.00	0.987
血糖値(mg/dL)	1.00	0.610
HBA1c(%)	0.73	0.430
Hb(g/dL)	1.00	0.984

TG, 中性脂肪; HDL, HDL コレステロール; LDL, LDL コレステロール; Hb, ヘモグロビン

肩関節慢性疼痛の罹患と各マーカーとは有意な関連は見られなかった。

膝関節慢性疼痛の罹患と各マーカーの関連を表 6 に示した。膝慢性疼痛罹患は BMI、腹囲、最小血圧と有意な関連が見られた。しかしながら、CRP、25[OH]D、HBA1c とに有意な関連は見られなかった。

表 6 膝慢性疼痛の罹患と各マーカーの関連

	オッズ比	P 値
CRP(mg/dL)	1.04	0.833
25[OH]D(nmol/L)	1.00	0.604
BMI(kg/m ²)	1.12	<0.001
腹囲(cm)	1.04	<0.001
最大血圧(mmHg)	1.01	0.058
最小血圧(mmHg)	1.02	0.015
TG(mg/dL)	1.00	0.162
HDL(mg/dL)	0.99	0.149
LDL(mg/dL)	1.00	0.774
血糖値(mg/dL)	1.00	0.927
HBA1c(%)	1.05	0.755
Hb(g/dL)	1.05	0.435

TG, 中性脂肪; HDL, HDL コレステロール; LDL, LDL コレステロール; Hb, ヘモグロビン

[結語]

慢性疼痛とバイオマーカーの関連を横断および縦断デザインで網羅的に調べた結果、肥満は慢性疼痛のリスク要因であることが明らかになった。肥満は膝関節の慢性疼痛との関連が最も強かったが、慢性疼痛全体のリスクであることが新しい所見といえる。しかしながら、CRP およびメタボリック症候群関連のマーカーと慢性疼痛とに関連が見られなかったことから、生活習慣病との関連は示唆されなかった。

また、縦断解析において血中 25[OH]D 濃度が高いほど腰部の慢性疼痛のリスクが低いことは特記すべき所見と言える。多くの先行研究で、血中 25[OH]D 濃度の高値は骨粗鬆症および骨粗鬆症性骨折の低リスクであることが指摘されている(Bone 2008;42:271-277, Osteoporos Int 2011;22:97-103)。しかしながら、ビタミン D が腰痛に予防的に働くことを示唆する研究はほとんど見られず、今後そのメカニズムを解明する研究に発展することが期待される。

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.niigata-u.ac.jp/hyg/murakami/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 和利 (NAKAMURA, Kazutoshi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70207869

研究者番号：

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()