

## 総括研究報告書

1. **研究開発課題名**：慢性疼痛のトランスレーショナルリサーチ—精神心理学的・神経免疫学的側面からの病態解明と評価法開発—
2. **研究開発代表者**：九州大学病院 心療内科 講師 細井 昌子
3. **研究開発の成果**

慢性の痛みは日本国民の愁訴として上位を占め、生活障害や精神心理的障害を合併し QOL を低下させ、医療費も増大し国家的な問題となっている。本研究プロジェクトでは、慢性の痛みと精神心理症状の合併における共通病態基盤として、近年痛みの遷延機序として示唆されているミクログリア異常活性化に注目し、基礎脳科学と臨床医学のトランスレーショナル研究を展開した。

実際、難治化した慢性疼痛患者は、痛み発症以前の幼少期、学童期・思春期、成年後に持続的な心理社会的ストレスを受けている。慢性疼痛発症後に複数の病院を患者が受診後に専門病院を受診した段階における実証的な調査として、精神科医による精神医学的診断（重複あり）を行った（**慢性疼痛患者の精神医学的評価に関する臨床研究：分担研究者** 大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合 小児発達学 研究科・精神医学 **橋本亮太**）。大阪大学関連の行岡病院において、慢性疼痛一般の症例（330 例）と線維筋痛症症例（130 例）の精神医学的評価(DSM-IV)を行い、慢性疼痛症状と精神症状の合併頻度を調査し、約 70%に身体表現性障害があり、気分変調性障害と大うつ病性障害が各々 15-17%と続く実態が明らかとなり、慢性疼痛と精神医学的異常の合併が実証的に示された。

慢性疼痛患者における生物心理社会的評価法の開発（研究代表者 九州大学病院心療内科 細井昌子）の研究では、こういった慢性疼痛と精神心理症状合併の病態に、家族機能が影響しているかどうかを、広範囲痛（75 人）と限局痛（126 人）で自記式質問紙（Family Assessment Device）で比較した。性・年齢・婚姻状況・教育年数を調整した上で、広範囲痛を有するオッズ比は、家族機能のなかで「役割」因子が 2.38（95%信頼区間 1.21-4.65,  $p = 0.01$ ）、「情緒的関与」因子が 2.86（95%信頼区間 1.56-5.24,  $p < 0.01$ ）と有意に高かった。痛みの持続期間・痛み強度・生活障害による調整や、抑うつ・不安・破局化といった心理的因子による調整後もこの関係は変わらなかった。このように、広範囲痛において、役割・情緒的関与の家族機能低下（家族の課題が明確かつ公平に割り当てられず、家族成員がお互いの行動や関心に適度な興味をもっていない傾向）を有意に認めることが明らかとなり、広範囲痛への進展を予防・治療する上で、家族機能を考慮することが有用である可能性がある。

これらの心理社会的因子と生物医学的異常の橋渡しとなる神経免疫学的異常を解明するために、慢性疼痛患者における誘導ミクログリア様細胞(iMG)を使った診断システムの開発（分担研究者 九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点/九州大学大学院 医学研究院 精神病態医学 加藤隆弘）を行った。末梢血の単核球からの誘導ミクログリア様細胞（iMG）の作製技術を応用し、九州大学病院心療内科受診中の線維筋痛症患者 14 名と年齢・性を調整した対象健常人 10 名の症例対照研究を行った。その結果、ATP 刺激 1 時間後の iMG 細胞の TNF- $\alpha$  mRNA 発現が患者群で有意に上昇しており、臨床尺度と相関していた。今後はサンプル数を増やすことで予備的データの妥当性を検証する。

慢性疼痛動物モデルにおける精神心理的障害に伴う痛覚異常に関する基礎研究（分担研究者 九州大学大学院 薬学研究院 津田 誠）では、これらの臨床情報から、痛み発症前の生育歴として臨床的に合併する母子分離や発症前後の社会的ストレスとミクログリアのプライミング効果との関連を脳科学的に検討するために、ミクログリアに GFP, ニューロンに YFP が発現するマウスを作製し、痛覚受容に関わる一次体性感覚野におけるミクログリアとニューロンの *in vivo* ダブルイメージング技術を開発した。ミクログリアの突起運動とニューロンスパインへのコンタクトを動画で観察可能な成果を得た。

以上のように、慢性疼痛の客観的評価法としてグリア異常の検出は有望でありさらなる研究が必要である。