

高齢者における非特異的慢性疼痛の病態解明の基盤形成 (19-2)

主任研究者 酒井 義人 国立長寿医療研究センター 整形外科部長

研究要旨

慢性疼痛は加齢とともに増加する病態基盤を基に、高齢者における慢性疼痛患者の増加が問題となっており、特に我が国は腰痛大国として世界的に認知されている。しかしその原因究明については十分に解明されておらず、腰痛においてはその85%が非特異的であるとの古い研究論文が未だに引用され続け、いつしか腰痛は原因不明の疾患であるとの社会的概念が形成されつつある。本研究の目的は、第一に高齢者の原因の明らかでない非特異的慢性疼痛患者データベースを作成し、臨床情報の収集と解析を行いその臨床像を明らかにすること、第二に国立長寿医療研究センターバイオバンク事業を最大限に生かしてデータベース登録患者に対してバイオバンク登録を行い、遺伝的側面から臨床的解析の基盤となり得る病態解明を行うことであり、臨床情報及びデータベース作成を整形外科で、遺伝的解析を運動器疾患研究部とメディカルゲノムセンターで、そして慢性疼痛にない健常人データ解析を社会科学センターで遂行する臨床、基礎、社会医学的共同研究である。得られた臨床情報から原因のはっきりしない高齢者の慢性疼痛の臨床的特徴を明らかとし、その上で遺伝、タンパクといった分子生物学的病態基盤が成立するか検討し、高齢者の非特異的慢性疼痛の病態を明にすることで治療法の一助にすることが最終目的である。初年度では整形外科診療において各領域専門医の判断のもと、理学所見及び画像所見で医学的に説明できない慢性的な頸部痛、腰痛、膝関節痛に焦点を当て、バイオバンク同意を得て、臨床情報、特に症例が多く収集できた慢性腰痛の臨床像を明らかにした。その解析結果では、高齢者の非特異的慢性疼痛で大多数を占めるのは腰痛であり、慢性頸部痛や膝関節痛は慢性腰痛を合併することが多く、高齢者の慢性疼痛を **systemic** な症候群と捉えるのであれば、高齢者の疼痛知覚は腰部を中心とする機序が働くことが予測され、頸部痛、膝痛などは腰痛に付随して起こる病態であると考えられる。慢性腰痛では新しい知見として加齢に伴う慢性炎症を意味する **RDW** の高値が有意に認められたことがあげられる。さらに以前より関連報告のある低ビタミンD、サルコペニアといった全身性の慢性炎症と関連のある加齢現象と慢性腰痛が関連していたことと、サルコペニアに伴い脊椎アライメント異常を呈することが、腰痛を惹起するトリガーとなり得ることが示された、今後、バイオバンク保存血を用いた **GWAS** 解析等によりこれら病態生理が実証されれば高齢者の慢性疼痛

発生機序の病態解明に向けた研究基盤が形成されるであろう。

主任研究者

酒井 義人 国立長寿医療研究センター 整形外科部長

分担研究者

渡辺 研 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部骨細胞機能研究室長

重水 大智 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター・臨床ゲノム解析推進部  
遺伝統計解析ユニット長

渡邊 剛 国立長寿医療研究センター 整形外科部 関節科医長

若尾 典充 国立長寿医療研究センター 整形外科部 整形外科医長

島田 裕之 国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター長

A. 研究目的

日本人における慢性疼痛の有病率は10-20%とされており、本邦の経済的影響についての警鐘がなされている。またロコモティブシンドロームという概念が示す如く、高齢者では疼痛自体が日常生活動作に対する障害となり、国民が懸念する要介護要因として看過できない問題に発展する。特に問題を大きくしているのが原因の明らかでない「非特異的」慢性疼痛であり、薬物療法や理学療法が漫然と繰り返されている現状がある。このような臨床的に原因の究明しえない慢性疼痛は整形外科領域で多く、公表されている我が国の国民有訴率において上位3位を腰痛、肩こり、関節痛が占め、さらにこの3大整形外科的愁訴が加齢とともに増加することが高齢者の日常生活に大きく影響を及ぼしている。さらに慢性疼痛の有病率が15%を超え、原因不明で治療困難な運動器疾患として認識のうえで、薬物や理学療法による対症療法が漫然と行われている現状を鑑みて、高齢者の慢性疼痛に対する取組みは国家的規模で行っていく必要性が感じられる。しかし高齢者の日常生活動作に大きな影響を与える慢性疼痛の原因究明を画像及び機能診断の発達した医学において今以上に臨床的に見出される可能性は低い、これら慢性疼痛の原因を究明すべくバイオバンキングの手法を基にゲノム解析が世界的に行われている。疼痛領域に於いては欧州では慢性腰痛、坐骨神経痛、糖尿病性末梢神経障害などの疾患がデータベース化され研究が進められているが、これらの疼痛性疾患においてはheterogeneousな疼痛や原因の明らかな疼痛など一部の慢性疼痛におけるゲノム解析の結果から遺伝的素因の関与が示されたに過ぎない。運動器疾患専門医の診断を基盤とした「非特異的」慢性疼痛については着手されておらず、疼痛部位別に種々の慢性疼痛患者検体を、ゲノム解析を網羅的に行っていくシステムを我が国から発信すべく本研究を立案した。

整形外科診療において各領域専門医の判断のもと、理学所見及び画像所見で医学的に説明

できない慢性的な頸部痛、腰痛、膝関節痛に焦点を当て、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) を網羅的に行うことにより、各疼痛疾患に特異的または共通する遺伝子多型 (SNPs) の検出を試みる。本研究は非特異的疼痛を診断する整形外科各種専門医、GWAS 解析を施設内で遂行するメディカルゲノムセンター、パスウェイ解析から臨床的橋渡しを行う運動疾患研究部、健康人データを供与可能な老年学・社会科学研究センターから成り、国立長寿医療研究センターとしての特徴を十二分に生かした基礎臨床研究課題である。将来的には多施設による非特異的慢性疼痛コホートを全国的に展開し、本研究で基盤としたデータベースを発展させ、ポストゲノム解析及び国内多施設研究による競争的資金獲得のための preliminary な研究課題でもある。

## B. 研究方法

整形外科各専門医 (脊椎及び関節疾患) による診察により診断した以下の 65 歳以上の非特異的慢性疼痛、すなわち理学所見及び画像所見で疼痛発生を説明できない慢性疼痛患者を対象として、書類による患者同意のもとバイオバンク登録を行い、メディカルゲノムセンターで遺伝子解析を行うべくデータベースとして蓄積した。

1. 慢性腰痛 : 3 ヶ月以上持続する腰痛があり、鎮痛剤 (NSAIDs、オピオイドを含む) により効果が不十分な患者。単純レントゲンと腰椎 MRI 画像を必須とし、愁訴としての腰痛を説明する所見が見出せないことを条件とする。椎体骨折、感染、腫瘍 (骨、脊髄腫瘍を含む)、高度脊柱変形 (10°以上の腰椎後弯および側弯)、腰椎分離症、II 度以上の腰椎変性すべり症、悪性腫瘍の既往、交通外傷及び労災事故による補償中の患者は除外する。
2. 慢性頸部痛 : 3 ヶ月以上持続する頸部痛があり、鎮痛剤 (NSAIDs、オピオイドを含む) により効果が不十分な患者。単純レントゲンと頸椎 MRI 画像を必須とし、愁訴としての腰痛を説明する所見が見出せないことを条件とする。椎体骨折、感染、腫瘍 (骨、脊髄腫瘍を含む)、10 度以上の頸椎後弯、悪性腫瘍の既往、交通外傷及び労災事故による補償中の患者は除外する。
3. 慢性膝関節痛 : 3 ヶ月以上持続する膝関節痛があり、鎮痛剤 (NSAIDs、オピオイドを含む) により効果が不十分な患者。単純レントゲン上、K-L 分類 II 度未満で、愁訴としての膝関節痛を説明する所見が見出せないことを条件とする。悪性腫瘍の既往、交通外傷及び労災事故による補償中の患者は除外する。人口膝関節置換術後 1 年以上経過している患者及び関節リウマチ治療寛解をデータ上示す患者も含む。

3 群の慢性疼痛における臨床的比較をするとともに、慢性腰痛においては既存の腰部脊柱管狭窄症データベースにおいて腰痛のない患者を抽出して慢性腰痛の有無別に離礁情報を比較した。検討項目は、ビタミン D を含む採血データ、全身二重エネルギー吸収法 (DXA 法) による骨、筋、脂肪を含む体組成、腰椎 MRI における体幹筋面積 (L1/2 および L4/5 高位) および腰椎変性 (Modic 分類、Pfirrmann 分類)、立位単純 X 線における脊椎矢状面アライ

メント評価である。

また国立長寿医療研究センターバイオバンク登録試料のうち、頸部、腰部、膝関節に非特異的疼痛をもつ症例由来ゲノム DNA (genomic DNA, gDNA)の提供を受けた。それぞれの gDNA について、Infinium Asian Screening Array (ASA, イルミナ社) を用いて、SNP タイピングを行った。また、非疼痛群は、島田らの住民コホートで、バイオバンク登録済みの試料・情報のうち、疼痛の有無についての情報があるものの中から、疼痛なしの群を抽出し、タイピングの有無の情報を得た。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認 (No. 1229「高齢者における非特異的慢性疼痛の病態解明のための遺伝子解析」) を受け、研究実施の情報公開を行った上で遂行した。

### C. 研究結果

登録症例数は 2019 年 4 月～2020 年 3 月において、慢性腰痛 256 例、慢性頸部痛 59 例、慢性膝関節痛 66 例 (各疼痛の重複を含む) である。これら 3 群の慢性疼痛患者の demographic data を表 1 に示す。各疼痛群で特に臨床上の特徴は見当たらないが、慢性腰痛が 67.1%を占め、慢性頸部痛および膝関節痛は腰痛との合併例が各々 57.8%、74.0%と多く認められた。

高齢者の非特異的慢性腰痛患者の臨床的特徴を検討する目的で、腰部脊柱管狭窄症データベースより 65 歳以上の腰痛のない患者データ 608 例を抽出し、データの全てそろった非特異的慢性腰痛 231 例と年齢と性別を propensity score matching で比較した。統計ソフトは EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を使用し、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。年齢、性別で matching させたところ、非特異的慢性腰痛 231 例すべて matching 可能であり、計 462 例の解析データを得た。両群間で BMI、栄養状態、腎機能などに有意さはなく、体組成を比較したところ高齢者慢性腰痛では四肢、体幹とも筋量減少と体脂肪増が有意差を認めた。高齢者の老化や炎症を示す指標である赤血球分布幅 (red cell distribution width; RDW)、CRP、ビタミン D (25-dihydroxyvitamin D ; 25-OHD)、ビタミン D 欠乏 (25OHD < 20ng/ml : 欠乏, <30ng/ml : 不足) の評価では、慢性腰痛では有意な高 RDW、低ビタミン D を認めた。腰椎の加齢変性については、変性すべりの有無、椎間板 (Pfarrmann 分類)、軟骨終板 (Modic 分類) の変性について両群間で有意差を認めなかった。立位姿勢バランスの評価である全脊椎矢状面アライメントの評価では、慢性腰痛では前方移動が大きく、腰椎前弯が少ないことで骨盤傾斜に見合った腰椎前弯の指標である PI-LL が有意に高値であった。

一方、遺伝的解析においては研究所、メディカルゲノムセンターおよび社会科学研究センターで行われ、本年度においては既に 126 例のタイピングを終了し、予定数である年 300

症例、3年間900症例の登録・解析に向け順調に進捗している。SNPタイピングには、人種・地域間差があるといわれている運動器疼痛の解析において、日本人、韓国人、中国人、マレーシア人など合計1万人以上のゲノム情報を利用し、またアジア人の研究に基づいた疾患関連SNP、PGx、HLAコンテンツを搭載しており、アジア人で高いインピュテーション精度を期待できるイルミナ社のASAを用いることとし、タイピングを行っている。

また、住民データについては、バイオバンク試料登録例9,625例のうち「疼痛あり」が2,380例(24.7%)、「疼痛なし」が6,849例(71.2%)、データ無しが396例であった。既報に比べて有訴率が高い傾向であったため、住民コホートのうち「疼痛なし」群を一次解析の対照群とすることとした。このうち既に3分の2にあたる4,528例はSNPタイピング済みであり、現在もタイピングが進行中である。

#### D. 考察と結論

症例蓄積としては全体数としては予定通り進んでいるが、予想以上に非特異的腰痛患者が多く、頸部痛、膝関節痛が少ない結果であった。研究開始時の見込み予定症例数を各疼痛300例としていたが、慢性腰痛は500例の上方修正、頸部痛、膝関節痛は各200例と下方修正し、全体数では変わらず当初の目標症例数900例とする。

臨床情報の解析では、高齢者の非特異的慢性疼痛で大多数を占めるのは腰痛であり、慢性頸部痛や膝関節痛は慢性腰痛を合併することが多く、婚礼社の慢性疼痛をsystemicな症候群と捉えるのであれば、高齢者の疼痛知覚は腰部を中心とする機序が働くことが予測され、頸部痛、膝痛などは腰痛に付随して起こる病態であると考えられる。その慢性腰痛の機序を検討では、新しい知見としてRDWの高値が有意に認められたことがあげられる。RDWは加齢に伴う慢性炎症や酸化ストレスを表現するとされ、高齢者の悪性疾患や心疾患の予後予測因子ともされている。主任研究者は既に骨粗鬆症性椎体骨折患者における予後とRDWの関連を論文化しており(勝見班開発費30-11 高齢者の血栓性疾患、血液疾患におけるサルコペニアの実態に関する研究)、今後高齢者疾患における有用性の進展が期待される。この結果はCRPの値に有意差を認めなかったことから、単なる急性炎症を意味する病態ではないことから老化としての解釈が成立する可能性が高い。また従来より報告されている低ビタミンDも炎症性サイトカインの関与が認められていることから老化との関わり示唆される結果といえる。さらに骨格筋量減少としてのサルコペニアを契機とした脊椎アライメント異常、特にPI-LLの高値をはじめとしたspinopelvic harmonyすなわち脊椎と骨盤において良好な矢状面アライメントの調和が発症に影響している可能性を指摘し得た。高齢者の慢性腰痛は全身性の老化機序が働くことで、骨格筋量減少を惹起し、ひいては脊椎アライメント異常が腰痛を引き起こすトリガーとなると考えられる。このことは以前より先行研究で腰痛発生と関連があるとされてきた椎間板や椎体終板軟骨の変性といった加齢基盤とは一線を画した結果であったことがさらに興味深く、局所の加齢基盤ではなく全身性の病態であることを強く示唆する結果であるともいえる。これら臨床情報から得られた知見

を元に、高齢者の慢性疼痛発生における遺伝、タンパクといった病態生理学的基盤を形成していれば世界的に類をみない研究成果が期待できる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Surgical results in older patients with lumbar spinal stenosis according to gait speed in relation to the diagnosis for sarcopenia. Yoshihito Sakai, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Keisuke Tomita, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Iida. J Orthop Surg. 28(2); 1-8, 2020.
- 2) Electrophysiological function of the lumbar multifidus and erector spinae muscles in elderly patients with chronic low back pain. Yoshihito Sakai, Hiroki Matsui, Sadayuki Ito, Tetsuro Hida, Kenyu Ito, Hiroyuki Koshimizu, Atsushi Harada. Clin Spine Surg 32(1); E13-19, 2019.
- 3) Trends of postoperative length of stay in spine surgery over 10 years in Japan based on a prospective multicenter database. Kazuyoshi Kobayashi, Kei Ando, Fumihiko Kato, Takumi Kanemura, Koji Sato, Youdo Hachiya, Yuji Matsubara, Mitsuhiro Kamiya, Yoshihito Sakai, Hideki Yagi, Ryuichi Shinjo, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. Clin Neurol Neurosurg. 177; 97-100, 2019.
- 4) Relationship between L4/5 lumbar multifidus cross-sectional area ratio and fall risk in older adults with lumbar spinal stenosis: A retrospective study. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Kazunori Yamazaki, Makoto Oikawa, Yoshihumi Morita. Geriatrics (Basel) 4(2); E38, 2019.
- 5) Predictors of prolonged length of stay after lumbar interbody fusion: A multicenter study. Kazuyoshi Kobayashi, Kei Ando, Fumihiko Kato, Tokumi Kanemura, Koji Sato, Yudo Hachiya, Yuji Matsubara, Mitsuhiro Kamiya, Yoshihito Sakai, Hideki Yagi, Ryuichi Shinjo, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. Global Spine J. 9(5):466-472, 2019.
- 6) Investigation of the functional decline in proprioceptors for low back pain using the sweep frequency method. Reiya Nishio, Yohei Ito, Yoshifumi Morita, Tadashi Ito, Kazunori Yamazaki, Yoshihito Sakai. Appl Sci 9; 4988: 2019.
- 7) Association between back muscle strength and proprioception or mechanoreceptor control strategy in postural balance in elderly adults with lumbar spondylosis. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Yohei Ito, Kazunori Yamazaki, Yoshihumi Morita. Healthcare (Basel) 8(1); E58, 2020.
- 8) Relationship between postural stability and fall risk in elderly people with lumbar spondylosis during local vibratory stimulation for proprioception: a retrospective study. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Reiya Nishio, Yohei Ito, Kazunori Yamazaki, Yoshifumi Morita. Sensory Motor Res 2020 In press

- 9) Myelopathy caused by intrathecal remnants of oil-based contrast medium. Sadayuki Ito, Yoshihito Sakai, Atsushi Harada, Kei Ando, Kazuyoshi Kobayashi, Masaaki Machino, Kyotaro Ota, Masayoshi Morozumi, Satoshi Tanaka, Shunsuke Kanbara, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. J Orthop Sci. pii: S0949-2658(20)30050-6, 2020.
- 10) Postural sway during local vibratory stimulation for proprioception in elderly individuals with pre-sarcopenia. Kazunori Yamazaki, Yoshihito Sakai, Tadashi Ito, Reiya Nishio, Yohei Ito, Yoshifumi Morita. Phys Ther Res 2020 In press
- 11) Postural sway in adults and elderly individuals during local vibratory stimulation of the somatosensory system. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Reiya Nishio, Yohei Ito, Kazunori Yamazaki, Yoshifumi Morita. SN Comprehensive Clinical Medicine 2020 In press.
- 12) 整形外科からみたサルコペニアの臨床的病態. 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介. 臨床整形外科 Vol.54, No.3, p241-247, 2019.
- 13) サルコペニア、サルコペニア肥満の診断、定量. 酒井義人. 脊椎脊髄ジャーナル Vol.32(4); p443-448, 2019.
- 14) 老化と慢性疼痛. 酒井義人. 日本整形外科学会雑誌 93:377-386, 2019
- 15) 老化のメカニズムと慢性疼痛との関連. 酒井義人. 日本臨床 77(12); 1929-1935, 2019.
- 16) 骨粗鬆症性椎体骨折の保存治療. 酒井義人. 整形外科 SURGICAL TECHNIQUE Vol.10 No.2, p18-25, 2019.
- 17) 腰痛とサルコペニア. 酒井義人. CLINICAL REHABILITATION Vol.29(5);441-448, 2020.
- 18) Deficiency of sphingomyelin synthase 1 but not sphingomyelin synthase 2 reduces bone formation due to impaired osteoblast mineralization. Matsumoto G, Hashizume C, Watanabe K, Taniguchi M, Okazaki T. Mol. Med. 25:56, 2019.
- 19) A recurrent *PJAI* variant in trigonocephaly and neurodevelopmental disorders. Suzuki T, Suzuki T, Raveau M, Miyake N, Sudo G, Tsurusaki Y, Watanabe T, Sugaya Y, Tsukasa T, Mazaki E, Shimohara A, Kushima I, Aleksic B, Shiino T, Toyota T, Iwayama Y, Nakaoka K, Ohmori I, Sasaki A, Watanabe K, Hirose S, Laneko S, Inoue Y, Yoshikawa T, Ozaki T, Kano M, Shimoji T, Matsumoto N, Yamakawa K. Ann. Clin. Transl. Neurol. In press
- 20) Pain characteristics and incidence of functional disability among community-dwelling older adults. Makino K, Lee S, Bae S, Jung S, Shinkai Y, Chiba I, Shimada H. PLoS One, 14(4): e0215467, 2019.
- 21) Prevalence of Psychological Frailty in Japan: NCGG-SGS as a Japanese National Cohort Study. Shimada H, Lee S, Doi T, Bae S, Tsutsumimoto K, Arai H. J Clin Med, 8(10), 2019.

## 2. 学会発表

- 1) 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、森田良文. 高齢者慢性腰痛と固有感覚機能 (主題). 第48回日本脊椎脊髄病学会 2019.4.18. 横浜

- 2) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴. 腰椎変性疾患患者における老化マーカーとしての phase angle の有用性. 第 92 回日本整形外科学会学術集会 2019.5.9. 横浜
- 3) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴. 高齢者脊椎疾患手術成績から考えるサルコペニアの定義について. 第 61 回日本老年医学会 2019.6.17. 仙台
- 4) 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、森田良文、伊藤 忠、山崎一徳. サルコペニアを伴う高齢者非特異的腰痛に対する固有感覚機能を標的とした新しい治療法の開発 (シンポジウム) 第 27 回日本腰痛学会 2019.9.14. 神戸
- 5) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴、勝見 章. 高齢者骨粗鬆症性椎体骨折における予後予測としての赤血球容積分布幅の有用性. 第 21 回日本骨粗鬆症学会 2019.10.11. 神戸
- 6) 酒井義人. 老化の制御と慢性疼痛 (教育研修講演). 第 46 回静岡リハビリテーション医学会 2019.9.28. 沼津
- 7) 牧野圭太郎, 李相侖, 裴成琉, 新海陽平, 千葉一平, 片山脩, 原田健次, 島田裕之. 疼痛による活動制限と抑うつ傾向の合併が認知症発症に及ぼす影響:3 年間の縦断研究. 第 9 回日本認知症予防学会学術集会, 名古屋市, 2019 年 10 月 19 日. 口述発表.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし