

■ 総 説

老化に伴う慢性疼痛

佐藤 茂^{1,2)}, 太田 裕貴^{3,4)}, 劉效蘭²⁾

■ Review

Age effects on chronic pain

Shigeru Sato^{1,2)}, Hiroki Oota and Xiolan Liu²⁾

Abstract

Recent data from the Japan Internal Affairs and Communications Ministry shows that the number of elderly people aged 65 or older accounts for 28.1 percent of the total population, a world record. Chronic pain is perceived as an age-related condition, and is linked to restriction in mobility and daily activity or reduced quality of life. Elderly patients exhibit a higher incidence of musculoskeletal and neuropathic pain conditions. Chronic pain and depression are also highly prevalent in elderly population. The purpose of this review is not only an overview of chronic pain in elderly people, but also to discuss microglial disease or chronic pain treatment.

Key words 老化, 慢性疼痛, うつ病, 認知症, ミクログリア

(WAARM Journal, 2019; 2: 19–33)

はじめに

地球上の総人口に対して 60 歳以上を占める割合は 12.3% (2015 年), 2050 年には 21.5% に増加すると予測されている¹⁾. 日本では 2017 年に 65 歳以上は 27.7% であるが, 2040 年には 35.3% になると予測されて, 20 年後には 3 人に 1 人が 65 歳以上となる²⁾. 増加する高齢者に対する医療, 介護, 年金, 生活など多くの問題を解決しなければならない. その一つとして生活の質 (Quality of Life, QOL) の低下が問題となっている. 老化により増加する慢性疼痛が QOL と密接に関係しているとの多くの報告がある³⁻¹⁰⁾.

慢性疼痛 chronic pain によるうつ病 depression および認知症 dementia の発症が知られている¹¹⁻¹³⁾. この事は慢性疼痛が原因となり, 正常な社会生活が出来なくなることを示している. そこで, 老化に伴う

慢性疼痛の現状や原因, あるいは慢性疼痛とうつ病や認知症の関係性について検討し, 最後に高齢者の為の慢性疼痛の治療について述べる.

1. 高齢者 young old と後期高齢者 old の疾患の相違点

老齡, 晩年 old age あるいは高齢者 elderly とは何歳からなのであろうか. アメリカ¹⁾では 60 歳を, 日本²⁾では 65 歳を高齢者と考えているようである. WHO (世界保健機関) では 65-74 歳を young old, 75 歳以上は old としている¹⁴⁾. 日本では 65-74 歳を高齢者, 75 歳以上を後期高齢者としており, WHO の見解と一致している. 高齢者と 75 歳以上の後期高齢者とでは疾患に関して明確な相違があることが報告されている. WHO は中等度および重度の患者 1,000 万単位のカルテに基づいて, 高齢者と後期高齢者の疾患の相違を比較した (表 1). 高齢者では

¹⁾ 東京電子顕微鏡相談室 Tokyo Electron Microcopy Laboratory

²⁾ 国際抗老化再生医療学会 〒100-0011 東京都千代田区内幸町 1-1-1 帝国ホテルタワー9 階 9C1-3

Japan World Academy of Anti-Aging & Regenerative Medicine

〒100-0011, 9F, 9C1-3 Imperial Hotel Tower 1-1-1 Uchisaiwaicho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan E-mail: s-sato@waarm.or.jp

³⁾ 医療法人社団みき会 サンフィールドクリニック Medical Corporation Miki Kai Sunfield Clinic

⁴⁾ 東京慈恵会医科大学 再生医学研究部 外科学講座 血管外科

Jikei University School of Medicine Division of Regenerative Medicine Department of Surgery Division of Vascular Surgery

表 1. 高齢者と後期高齢者患者の疾患および有病率¹⁴⁾

疾患名	高齢者 (65-74歳)	後期高齢者 (75歳以上)
がん	26%	27%
循環器疾患	20%	48%
神経系疾患	13%	51%
呼吸器系疾患	18%	25%
内分泌系疾患	17%	35%
筋骨格系疾患	17%	15%
腎臓 / 膀胱疾患	8%	54%
その他	8%	12%

全ての疾患例を合わせると 110% であり、ほとんどの患者は単一の疾患に罹っている。しかしながら、後期高齢者では 267% であり、一人で複数の疾患を罹っている事となる。例としては内分泌低下による循環器系や腎臓 / 膀胱疾患が併発することが挙げられている。そして、循環器系、神経系および腎臓 / 膀胱疾患が後期高齢者の半数に見られ、高い発症率を示している。しかしながら、がんおよび筋骨格系疾患は高齢者と後期高齢者でその差は認められない (表 1)。

2. 老化による慢性疼痛とは

痛みとは、組織損傷後の治癒過程における炎症反応に伴って生じ^{15, 16)}、この痛みが持続すると慢性疼痛となる。そして、慢性炎症は加齢に伴い起きやすくなるので高齢者の炎症性疾患が増加することとなる¹⁷⁾。慢性疼痛とは初発より 3 か月間以上継続的に痛みが続いている状態である¹⁸⁾としているが、6 か月以上としている臨床医もいる¹⁹⁾。Treede RD, Rief W, Barke A, et al. (2015)¹⁸⁾は慢性疼痛を以下に示すように 7 項目に分類した。

1. がん性疼痛 cancer pain；がん組織由来、抗がん剤や放射線治療が原因
2. 神経障害性疼痛 neuropathic pain；感覚神経系障害
3. 筋骨格系疼痛 musculoskeletal pain；筋骨格系障害

表 2. 加齢と共に増加する慢性疼痛 (Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. (1998)²⁰⁾を参照)

年齢	25 歳以下	25-34 歳	35-44 歳	45-54 歳	55-64 歳	65-74 歳	75-84 歳	85 歳以上
有病率	1.3%	6.6%	12.7%	22.6%	36.5%	45.4%	55.2%	57.1%

表 3. 加齢と共に増加する慢性疼痛 (Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. (2016)¹⁹⁾を参照)

年齢	18-24 歳	25-44 歳	45-64 歳	65-84 歳	85 歳以上
有病率	7.0%	13.2%	27.8%	27.6%	33.6%

4. 外傷後 post-traumatic あるいは術後の痛み postsurgical pain
5. 内臓痛 visceral pain；侵害受容性痛 nociceptive pain であり炎症が原因
6. 頭痛 headache, 口腔顔面痛 orofacial pain
7. 一次痛 primary pain (疼痛症候群 pain syndrome)；精神的苦痛 emotional distress, 過敏性腸症候群 irritable bowel syndrome, 線維筋痛症 fibromyalgia

これらの疼痛の中で項目 2, 3 の神経障害性および筋骨格系疼痛が老化に伴う痛みであるとしている。他の慢性疼痛は全世代において疼痛が見られ、老化との相関関係は認められないとしている¹⁸⁾。

3. 加齢と共に増加する慢性疼痛の有病率

加齢により、慢性疼痛患者数の変化を記述している論文は多くはない。ここで示す慢性疼痛患者は主に神経障害性および筋骨格系疼痛である。アメリカにおいて、無作為に選んだ 11 万人 (15 歳以上) に対しての聞き取り調査がある。全体としては 15% が慢性疼痛を訴えている。そして、加齢と共に増加し 55-64 歳 36.5% であり、後期高齢者 (75 歳以上) では半分以上に慢性疼痛が見られるとの報告がある²⁰⁾ (表 2)。アメリカでの他の調査では、500 万人の成人からの聞き取り、全体としては 20.4% が慢性疼痛を訴えている (表 3)。しかし、上記の報告と比較して後期高齢者の慢性疼痛患者の数は少ない¹⁹⁾。この 2 つ論文の有病率は異なるものの、老化により慢性疼痛の割合が増加し、多くの高齢者や後期高齢者が慢性疼痛に悩まされてことが理解される。

日本での調査結果から、18-29 歳は 9.2%、30-50 歳は 12.9%、50 歳以上では 15.4% であり、全体としては成人の慢性疼痛は 13.4% である²¹⁾。日本における高齢者の慢性疼痛の有病率は低いものの、老化と共に増加はしている。しかし、成人 (18-90 歳) の約 16.6% が慢性疼痛であり 41-50 歳が一番多く、高齢者や後期高齢者が必ずしも増加はしていないとの報告もある²²⁾。

4. 加齢による国別の慢性疼痛の有病率

日本^{21, 22)} やアメリカ^{19, 20)} は 13.4～20.1% であり、ヨーロッパ諸国と比べると低い有病率である。スエーデン²⁵⁾、ポルトガル²⁶⁾あるいはヨーロッパ共同体²³⁾を対象にした調査から、成人の慢性疼痛は 23.9～36.7% と高い割合を示した。インド²⁴⁾では 18-80 歳を対象として 4.2% に慢性疼痛が見られ、国別で比較すると、インドの有病率が極端に低い値を示している（表 4）。

表 5 は高齢者あるいは後期高齢者の慢性疼痛者の有病率を示したものである。日本²¹⁾とカナダ²⁷⁾は慢性疼痛患者が比較的少ない。しかし、アメリカ²⁰⁾、スエーデン^{28, 29)}、ブラジル^{30, 31)}および香港³²⁾では、高齢者のおよそ半数は慢性疼痛を示している。

5. 国別による慢性腰痛の有病率

近年、コンピューターを使った作業が増加し、座りがちの仕事が多くなり、筋肉の衰えによる急性あるいは慢性腰椎の危険因子 risk factor が増加している。また、肥満も腰仙椎 lumbosacral spine の関節部に過重がかかり変性が起きやすい^{33, 34)}。

日本²¹⁾あるいはアメリカ³⁵⁾において、筋骨格系疼痛の半分以上が慢性腰痛である³⁶⁾。聞き取り、紙面あるいはネットにより成人の慢性腰痛の有病率を（表 6）で示した。スエーデン³⁹⁻⁴¹⁾、ノルウェー⁴⁴⁾な

表 4. 国別による成人の慢性疼痛の有病率

国	有病率 (%)	調査対象者数 (人)
日本 ²¹⁾	13.4	21,621
日本 ²²⁾	16.6	5,437
アメリカ ²⁰⁾	15.1	110,000
アメリカ ¹⁹⁾	20.1	5,000,000
ヨーロッパ ²³⁾	31.7	23,712
スエーデン ²⁵⁾	23.9	2,425
ポルトガル ²⁶⁾	36.7	5,094
インド ²⁴⁾	4.2	4,326

表 5. 国別による高齢者の慢性疼痛の有病率

国	有病率 (%)	調査対象者数 (人)
日本 ²¹⁾	50 以上	15.4
アメリカ ²⁰⁾	55-74	45.4
カナダ ²⁷⁾	66-75	23.9
スエーデン ^{28, 29)}	60 以上	55.1
ブラジル ³⁰⁾	60-68	56.3
ブラジル ³¹⁾	60-69	50.1
香港 ³²⁾	75 以上	62.1

表 6. 国別による慢性腰痛の有病率

国名	年齢 (歳)	有病率 (%)	調査対象者 (人)
イギリス ³⁷⁾	25-64	11.1	22,444
イギリス ³⁸⁾	25-65	10.2	3,184
スエーデン ³⁹⁾	25-79	16.4	5,797
スエーデン ⁴⁰⁾	25-74	23.3	1,609
スエーデン ⁴¹⁾	18-84	20.3	857
オランダ ⁴²⁾	29-59	19.1	22,415
オランダ ⁴³⁾	25 以上	21.2	3,664
ノルウェー ⁴⁴⁾	20 以上	23.6	63,968
スペイン ⁴⁵⁾	16 以上	11.1	12,190
トルコ ⁴⁶⁾	19 以上	13.1	2,035
カナダ ⁴⁷⁾	20-59	19.6	73,509
アメリカ ⁴⁸⁾	18 以上	8.1	27,035
アメリカ ⁴⁹⁾	21 以上	3.9	8,067
アメリカ ⁵⁰⁾	21 以上	10.2	9,924
日本 ⁵¹⁾	29-79	3.9	52,650
中国 ⁵²⁾	16 以上	1.1	10,921

どの北欧やオランダ⁴²⁾では慢性腰痛の有病率が高く、平均して 20% を超えているが、イギリス^{37, 38)}、アメリカ^{48, 49)}、日本⁵¹⁾、中国⁵²⁾では 10% 以下と低い傾向が見られた。国別で示した慢性疼痛の有病率（表 4, 5）でもヨーロッパ諸国が高く、腰痛を含めた慢性疼痛の有病率が高い理由は何であろうか。

6. 高齢者に対する疼痛調査の問題点

表 4 から 6 で示したように、慢性腰痛を含む慢性疼痛の有病率は国により大きくその値が異なっている。統計調査の方法は口頭、紙面あるいは電子メールによる質問など研究者により異なっている。それ故に、これらの慢性疼痛に関する調査が上記データのように国あるいは民族により慢性疼痛の有病率が大きく異なっているとは一概には言い難い。

高齢者特に後期高齢者になると認知機能障害や認知症が増加する。認知機能障害（軽度認知障害）mild cognitive impairment は認知症（痴呆）dementia と正常人のグレイゾオンであり、記憶、思考能力、決断力は個々に異なっている⁵³⁾。さらに認知症患者となると、痛みの評価は個々のコミュニケーションの困難差により健常人の答とは異なってくる⁵⁴⁾。アルツハイマー病は個々の記憶や思考能力が徐々に減退してくる疾患である⁵⁵⁾。それ故、アルツハイマー病の患者の約半分は痛みを感じなくなるとの報告がある⁵⁶⁾。

日本において、65 歳以上では 7 人に一人が認知症である。しかしながら、認知機能障害まで含める

と4人に一人となる⁵⁷⁾。無差別に抽出した高齢者には認知機能障害患者が含まれている。このような患者の口頭あるいは紙面での回答を統計の中に含まれている可能性は多いにある。それ故、慢性疼痛の有病率にも微妙に影響を与えていると考えられる。

付け加えるに、痛みの評価として、臨床の場で用いられているものは数値評価スケール Numerical Rating Scale (NRS)、視覚的アナログスケール Visual Analogue Scale (VAS)、口頭式評価スケール Verbal Rating Scale (VRS) などがある。しかしながら、上記したような認知機能障害者も含まれるので、高齢者の慢性疼痛の評価は痛みの強さだけではなく、疾病影響プロファイル Sickness Impact Profile のように痛みに対する活動（行動）をも検索する必要があるとしている⁵⁾。この疾病影響プロファイルを活用することにより、より正確な調査報告書が作成できると提唱されている⁵⁾。高齢者に対する統計調査の難しさを考えさせられる。

7. 低所得者や女性は慢性疼痛有病率が高い

老化に伴い慢性疼痛が増加するが、低所得者では慢性疼痛の有病率が高いことが報告されている。アジア、南アメリカにおける低開発国の低所得者を対象とした調査がある。慢性疼痛は23から57歳では39%であるが、58歳以上では86%と驚異的に高い有病率を示している⁵⁸⁾。ブラジル、サンパウロ市での調査から、826人（15歳以上）を調査し、全体として42%に慢性疼痛が見られた。そのうちの女性、年配者、4年以下の教育しか受けていない低学歴者、不安障害者が高い値の有病率を示している⁵⁹⁾。ポルトガルでは成人5,094人の調査から、全体としては慢性疼痛36.7%である。そして、年配者、退職した人および低学歴者が高い有病率を示している²⁶⁾。

これらの報告から、低所得者は慢性疼痛に悩んでいる人が多い。この原因が貧困による食事情、低年齢での重労働、ストレスなどが考えられる。付け加えるならば、心理的要因が痛みに影響しており、将来に不安を感じている人 intolerance of uncertainty ほど痛みは増幅するとの報告がある^{60,61)}。

カナダにおいて、女性に慢性疼痛が多いことが報告されている³⁶⁾。痛みの伴う変形性関節症 symptomatic osteoarthritis は手、足、股関節、膝に見られるが、膝の部位が一番多く発症する。アメリカの63-93歳を対象にした調査から、男性6.8%、女性11.4%⁶²⁾であり、北アイルランドの35歳以上の人では、男性6.2%、女性12.2%²⁰⁾に変形性膝関節症が

見られる。この事は痛みの伴う変形性膝関節症の女性は男性の2倍の有病率を示していることとなる。また、慢性腰痛の有病率は男性より女性に多いとしている⁶³⁾。その理由として、女性は妊娠、子供の世話と男性の2倍の1日の労働時間 double workday（家事仕事とお金を稼ぐ仕事の両方）である。その上、女性は男性よりも筋肉量が少ないので慢性腰痛の有病率が高くなると考えられている⁶⁴⁾。

8. 慢性疼痛とうつ病、認知症

慢性疼痛患者はその強い痛みにより、睡眠障害、抑うつ状態、不安障害を示している^{3,4,65)}。慢性腰痛により歩けなくなった患者18人を対象として、「精神障害の診断と統計マニュアル DSM-III-R」（DSM：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）により精神障害を評定し、うつ病から慢性腰痛へあるいは慢性腰痛からうつ病を引き起こすことが示唆されている¹¹⁾。

慢性疼痛患者の70歳以下と以上を比較すると、70歳以上にはうつ病が併発していることが多いとの報告がある⁶⁶⁾。ギリシャとイタリア⁹⁾、スウェーデン²⁹⁾あるいはアメリカ⁶⁷⁾において、高齢者の13%は慢性疼痛とうつ病が併発している。これらの報告から、多くの慢性疼痛患者がうつ病になると思われるが、実際には慢性疼痛患者の70%以上には抑うつ状態の傾向が見られることはない^{68,69)}。WHOによると世界で3億5千万人が大うつ病性障害 major depressive disorder, MDD であり、毎年80万人が発症しているとしている⁷⁰⁾。この発症したうつ患者の何割かは慢性疼痛が原因であることとなる。

養護施設の入居者で高齢者や後期高齢者におけるうつ患者の割合が報告されている。中国では、1601人中4.3%がうつ病である⁷¹⁾。しかし、韓国では295人中63%と高い割合でうつ病患者が報告されている⁷²⁾。うつ病の臨床診断は難しく、個々の臨床医の経験の差により診断が異なることがある。また、国によってもうつ病の診断基準が異なる⁷³⁾。養護施設入居者における中国と韓国のうつ病患者が占める大きな差は診断基準によるものなのか、国情なのかあるいは国民性なのかは不明である。

また、高齢者になると痛みが原因で認知症になることが報告されている⁷⁴⁻⁷⁶⁾。付け加えるならば、がん患者ががん疼痛により認知症になり易いとの報告もある¹²⁾。これらの報告から、高齢の慢性疼痛患者はうつ病だけではなく、認知症にもなり易いことを示している。

9. 慢性疼痛と抑うつ depression の悪の循環 vicious cycle

痛みは元気を失くし不眠, 不安を促し抑うつ状態となる^{3, 4, 11, 77)}. 抑うつ状態および痛みによるストレスは神経伝達物質であるモノアミン monoamine の減少, 神経栄養因子ノイロトロピン neurotrophin シグナルの感受性の低下 down-regulation が起こる. また, グルタミン酸 glutamate, 副腎皮質刺激ホルモン corticotrophin-releasing hormone およびコルチゾール cortisol の過剰な産生が起きるとの報告がある^{78, 79)}. これらの事は, 抑うつ状態やストレスは神経の変性を促すだけではなく, その変性の治療能力を減じさせ, 痛みを増幅させていることを示している^{80, 81)}.

慢性疼痛と抑うつ状態の悪の循環 vicious cycle (図1) が提唱されている^{9, 82)}. 痛みが原因の苦痛, ストレスから不安を促し抑うつ状態となる. そして, 抑うつ状態は不眠や順応性の欠如をもたらし, さらに痛みを増幅させることを示したものである. そして, さらなる痛みはさらなる抑うつ状態を導くこととなる. これが慢性疼痛と抑うつ状態の悪の循環である.

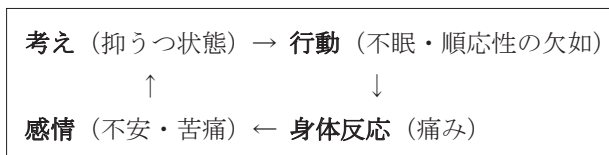


図1. 慢性疼痛と抑うつ状態の悪の循環

10. 侵害受容性痛 nociceptive pain と神経障害性疼痛 neuropathic pain

慢性疼痛には侵害受容性と神経障害性がある. 皮膚や筋肉組織などにある侵害受容器 nociceptor で刺激 (痛み, 温度, 圧力など) を受容し, いくつかの神経を介して脳へ伝える. これを侵害受容性痛と呼ぶ. 侵害受容性痛は炎症性サイトカイン interleukin (IL-1, IL-2, IL-6) が痛みとその強さに関係しているとしている^{15, 16)}. また, 他の炎症性サイトカイン, TNF- α (腫瘍壊死因子) はリウマチあるいは神経障害性疼痛の進行と関係している⁸³⁻⁸⁵⁾.

神経障害性疼痛は末梢および中枢性感作による痛みで区別され坐骨神経痛, 頸椎痛, 糖尿病神経症などであり, 体性神経系 (感覚神経, 運動神経) に直接起きるものである⁸⁶⁾.

イギリスでは成人 2997 人の慢性疼痛患者の 16% が神経障害性疼痛である⁸⁷⁾. アメリカでの 500 万人

の聞き取り調査から, 成人 (15 歳以上) の 20% が慢性疼痛である. そのうちの 8% が神経障害性疼痛で, 老化と共に有病率が増えているとしている¹⁹⁾. 香港では成人の 9.03% が神経障害性疼痛である³²⁾. オーストリアでは成人の 3.3% が神経障害性疼痛であり, イギリス, アメリカや香港と比べて低い有病率である. しかし, 51-60 歳では有病率が 24% と高くなり老化と共に増加している³⁾.

神経障害性疼痛は強度な痛みを伴うものであり, 高齢者ほど高い有病率を示し, QOL の低下と密接に関係している^{23, 87)}.

11. 老化と疼痛過敏

中枢神経系 (脳と脊髄) は免疫応答や炎症反応が起きにくい免疫特権 immune privilege を持つ組織である. 脳の毛細血管は血液脳関門 blood-brain barrier を形成しており, 病原体や有害物質が神経細胞へと移行しないための装置である⁸⁸⁾. しかし, 実際には中枢神経感作が高齢者に起こる. 慢性疼痛における神経炎症は末梢の障害と一次感覚神経 primary sensory neuron の過度な反応である. しかし, 末梢の炎症反応あるいはその痛みが中枢神経に感作する機序については未だに解明されていないテーマである⁸⁹⁾.

高齢者は若者より痛み (熱さ, 圧痛, 侵害反射 Nociceptive Reflexes 実験結果などから) の許容範囲が狭い事が報告されている⁹⁰⁻⁹³⁾. このことは若者では感じない痛みでさえも高齢者になると感じるということである. その為に高齢者になると侵害受容性痛や神経障害性疼痛が高い割合で見られるようになる. 高齢者になると形態的には有髄, 無髄神経共に消失や変性が観察されるようになる⁹⁴⁾. そして, 老化による末梢神経の変性や機能低下は主に侵害受容線維の A δ 線維の末梢終末に見られるとしている⁹⁵⁾.

12. 神経炎症 Neuroinflammation

1). 痛み

熱い, 痛いなどの皮膚感覚を含む体性感覚 somato-sensory system は脳内の免疫細胞であるミクログリア microglia と肥満細胞 mast cell の活性と密接に関係している⁵³⁾. 中枢神経系のミクログリアは非活動型 resting microglia と活動準備型 primed microglia の 2 型が知られている. 興味あることに, 老化した脳のミクログリアは活動準備型である⁷⁾. 老化, 病気あるいは遺伝的などにより活動準備型となり, 炎症反応に対してミクログリアが活性化して過度な反応を示し^{96, 97)}, 炎症性サイトカインを誘導して神経を

障害することが知られている⁹⁸⁾。電子顕微鏡で大脳皮質のミクログリアを観察すると、小型の細胞内小器官の乏しい非活動型から細胞質突起を出した活発化しているものなど多様な形態を示しているものが観察される (図2)。

慢性のストレスもミクログリア microglia の活発化とアストロサイト astrocyte の変性を起こすことが知られている⁹⁹⁾。また、オリゴデンドロサイト oligodendrocyte を未成熟化して¹⁰⁰⁾、神経軸索障害を修復することが出来なくなり、疼痛過敏反応を引き起こすことが考えられる。オリゴデンドロサイトはアメーバ様な形態を示しており、神経細胞やミクログリアと軽い細胞間結合が見られる (図3)。

肥満細胞 mast cell も炎症反応に重要な働きを持っており、末梢免疫シグナ peripheral immune signaling を脳に伝達する重要な役割を持っている⁹⁷⁾。この肥満細胞は皮膚下真皮層に多数見られるが、大脳皮質、海馬あるいは脳下垂体にも局在しており、セロトニン、ヒスタミン、TNF- α を放出して、侵害受容性疼痛^{101, 102)}あるいは疼痛過敏を起こさせている

としている⁹⁷⁾。

2). うつ病

慢性的な末梢の炎症および免疫反応が種々サイトカインを増加させ、中枢神経系のアストロサイト astrocyte やミクログリア microglia を活性化させ¹⁰³⁾、うつ病を発症させる¹⁰⁴⁾。特に、海馬の CA1 領域はミクログリアが多数見られる部位であり、このミクログリアが活性化することによりうつ病が起こる¹⁰⁵⁾。

うつ病患者の血清を調べると、炎症性サイトカイン IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 および TNF- α が増加しており、IL-10 や抗炎症サイトカイン値は減少しているとしている¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾。炎症反応とミクログリアの活性化は密接な関係があり、神経細胞の障害により放出された ATP を感知して、ミクログリアは P2X7 受容体を介して IL-6 あるいは TNF- α などの炎症性サイトカインを放出する^{109, 110)}。これらのサイトカインがうつ病の発症と関係している。また、ミクログリアの活性化はうつ病患者の自殺率を高めるとの報告もある^{111, 112)}。

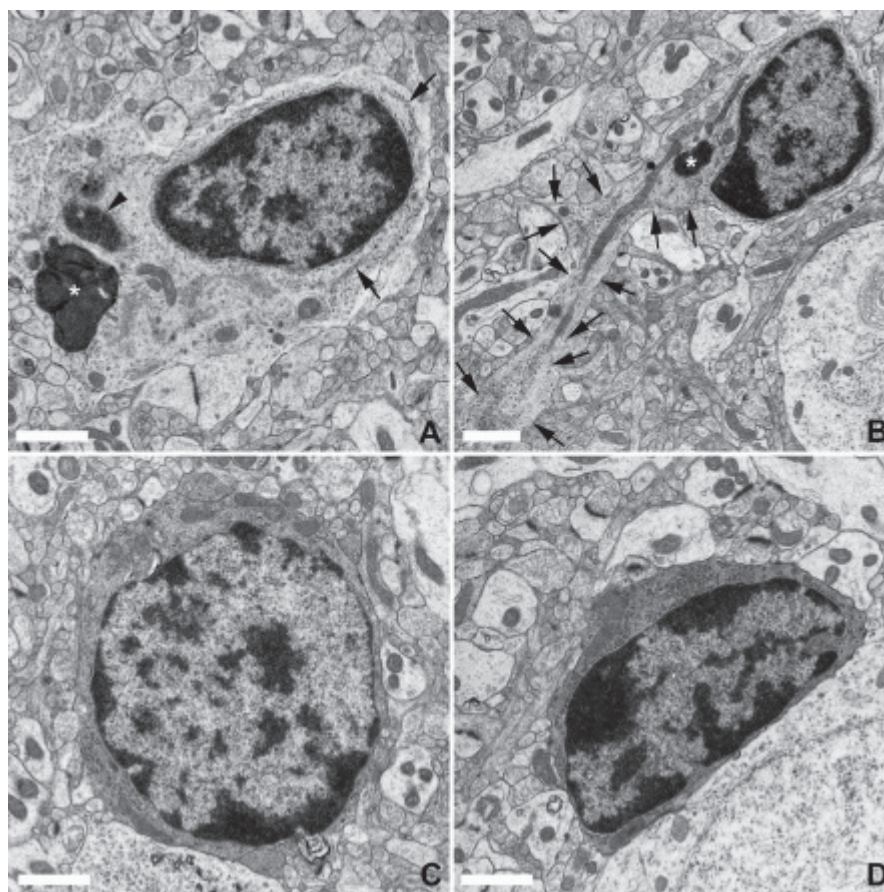


図2. 正常ラット大脳皮質のミクログリアの電子顕微鏡写真

- A. 多数のライソゾームを持ち、細胞内にアクチン様の細線維が見られる活動型である。
- B. 多数のアクチン様線維を持つ長い細胞質足突起を出している活動型である。
- C. 球形を示す非活動型である。
- D. 紡錘形を示す非活動型であり、細胞内小器官の発達は悪い。

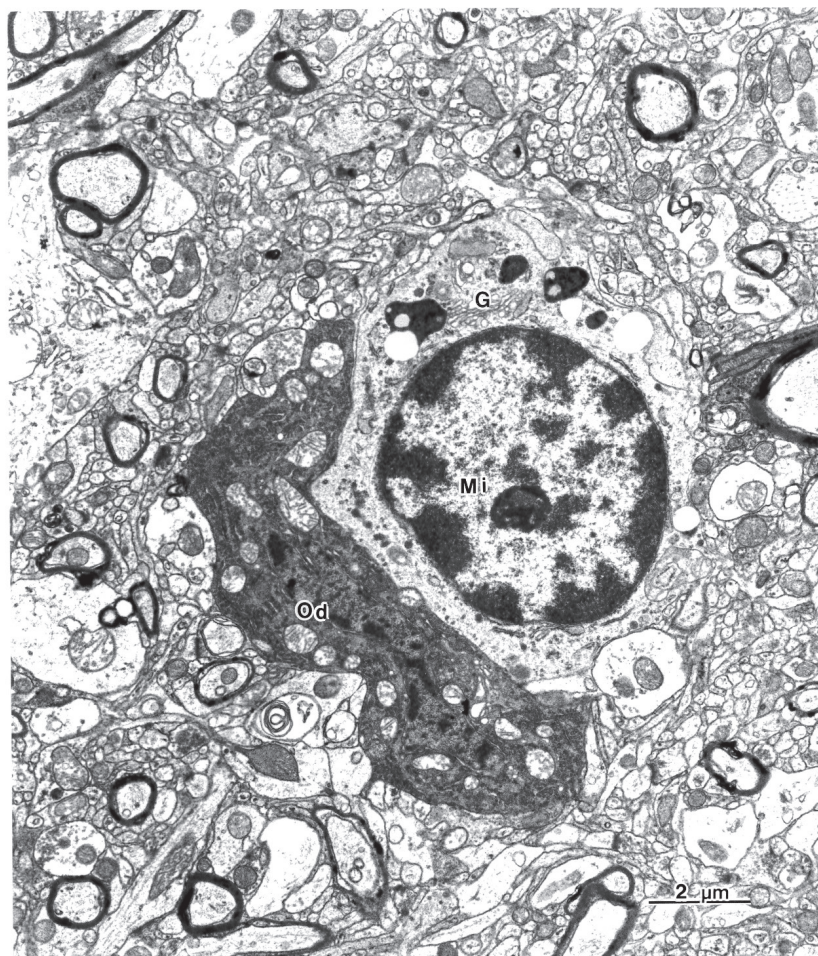


図3. 正常ラット大脳皮質の電子顕微鏡写真
ミクログリアとオリゴデンドロサイトが細胞同志軽い結合を示している。ミクログリアは多数のライソゾームを持つ活動型を示している。オリゴデンドロサイトはアメーバ様となり活発に動いていることが示唆される。

抑うつ状態でセロトニン serotonin の機能障害 dysfunction あるいは減少が起きることが報告されている¹¹³⁾。セロトニンは神経伝達物質であり、精神を安定させる役割を担っており、ミクログリアから分泌されるエクソソーム exosome により刺激される¹¹⁴⁾。老化、アルツハイマー病 Alzheimer's disease あるいは継続的なストレスによるうつ病患者には、ミクログリアの活発化や変性・消失が見られ、ミクログリア病としてのうつ病 depression as a microglial disease と提唱されている¹¹⁵⁾。

うつ病患者の血清で増加する炎症性サイトカイン IL-6, TNF- α は痛みと深い関係があり、ミクログリアの活性化によりそれらの炎症性サイトカインが放出される。また、抗うつ剤や抗精神薬がミクログリアの活性化を抑制するとの報告がある¹¹⁶⁾。即ち、ミクログリアの不活化こそが鎮痛およびうつ病治療に密接な関係があることを示している。

しかし、ミクログリアはトル様受容体 toll-like

receptor 9 (TLR9) のリガンド ligand で刺激されると神経細胞の保護因子を産生するとの報告がある¹¹⁷⁾。これらのことは、障害を受けた神経細胞はミクログリアを活性化させ傷害性と保護作用の両方に働いていることになる¹¹⁸⁾。

付け加えるならば、うつ病のみならず、アルツハイマー病 Alzheimer's disease、パーキンソン病 Parkinson's disease などの神経変性疾患に対して、ミクログリアの活性化を調節する miRNAs を含んでいるエクソソーム exosome やエクトソーム ectosome が新薬として期待され、開発中である¹⁰⁴⁾。

13. 高齢者の為の鎮痛治療

若年層と異なり高齢者や後期高齢者は痛みに対して過敏な反応を示すだけでなく、痛みやそのストレスにより抑うつ状態になることが多い。このような場合は抗鎮痛剤や抗炎症剤だけによる治療では完治しないこととなる。また、神経障害性疼痛による

強い痛みに対しては非ステロイド性抗炎症剤では効果がなく、オピオイド (opioid) が用いられる。オピオイドは麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などであり、その中で有名な麻薬として知られているモルヒネ morphine がある¹¹⁹⁾。

また、老化により増加する神経障害性疼痛に関しては抗うつ剤や抗てんかん剤を用いると良い結果が得られるとしている (表 7)。これらの抗鎮痛剤や抗炎症剤は薬剤服用による副作用が知られている (表 7)。しかし、副作用が認められていない疼痛治療法も知られており、以下に列記する。

1). 間葉系幹細胞 mesenchymal stem cell とその上清液による治療

間葉系幹細胞は循環器疾患、自己免疫疾患や創傷治癒など多くの疾患に対してその治療効果が知られている¹²⁰⁻¹²²⁾。また、間葉系幹細胞のみならずその培養上清液においても種々の疾患に対して効果があることも知られている^{123, 124)}。間葉系幹細胞培養上清液を疼痛患部に投与することにより疼痛緩和あるいは消失が報告されており、関節症、椎間板ヘルニア、関節リュウマチなどの臨床応用例が知られている^{125, 126)}。間葉系幹細胞が分泌する種々の増殖因子やサイトカインが炎症性サイトカイン IL-1 β と TNF- α を抑制する事により、疼痛緩和すると考えられる¹²⁷⁾。

2). スクランブラー療法 scrambler therapy

スクランブラー療法はカルマーレ療法 calmare therapy とも呼ばれている疼痛治療法が報告されている。神経性疼痛を含めた慢性疼痛¹²⁸⁻¹³⁰⁾、がん性疼痛^{131, 132)} あるいはその両方に対して効果が認められている¹³³⁾。

スクランブラー療法は強い痛みの部位の皮膚表面に電極を置き電流を流すものである。従来の鎮痛効果は痛みのシグナル signal transduction を脳に伝達することを阻害するものである。しかしながら、ス

クランプラー療法は損傷した末梢神経のみに作用して、シグナルを出さないようにするものである¹³⁰⁾。そして、スクランブラー療法後すぐに鎮痛効果がみられ¹³²⁾、3ヶ月間はその治療効果が持続すると報告されている¹²⁸⁾。

3). レーザー治療 laser therapy

高齢者の疼痛疾患である変形性膝関節症や変形性脊椎症による腰痛に対して、レーザー治療は疼痛緩和ををするとの報告がある^{134, 135)}。また、リュウマチに対してもレーザー治療は疼痛緩和の効果がみられるとしている¹³⁴⁾。

4). 漢方薬療法 chinese herbal medicine therapy

東洋医学療法として、漢方薬を用いて骨関節疾患の疼痛緩和¹³⁶⁾ あるいは外科手術後の疼痛を鍼灸により軽減することなどが知られている¹³⁷⁾。

5). 温泉療法 balneotherapy

日本中に温泉が湧き出ており、その温泉の効果の一つとして疼痛緩和が認められている。それは温泉の持つ抗炎症作用あるいは免疫能を高めるものと考えられる^{138, 139)}。温泉浴は慢性炎症に関係している多くの疾患に対して効果があることが提唱されている。循環器、呼吸器、消化器、内分泌疾患に対してであるが、皮膚および筋骨格系疾患には重要な治療法の一つである^{140, 141)}。特に、関節症¹⁴²⁻¹⁴⁶⁾ リュウマチ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾ および線維筋肉症 fibromyalgia¹⁵⁰⁻¹⁵³⁾ に効果があることが報告されている。

6). 理学療法 physical therapy, physiotherapy

ア. 整骨療法 osteopathy, ヨガ yoga, 整体マッサージ chiropractic massage

整骨療法およびヨガ¹⁵⁴⁾ あるいは整体マッサージ¹⁵⁵⁾ に疼痛緩和があることが報告されている。また、伝統的な中国医学療法である Gua Sha 療法¹⁵⁶⁾

表 7. 高齢者の為の鎮痛治療
Paladini A, Marinangeli F, Coaccioli S, et al. (2015)⁷⁾ を参照

医薬品	痛みの程度	痛みの種類	副作用
非ステロイド性炎症剤	軽度・中等度	急性	胃壁、肝、腎障害など
抗うつ剤	中等度・強度	慢性・神経障害性	不眠、血圧変化など
抗てんかん剤	中等度・強度	慢性・神経障害性	胃腸障害、鎮静作用
オピオイド	中等度・強度	慢性	便秘、嘔吐、眠気など
カプサイシン (経皮)	中等度・強度	慢性	短期的な痛みの増加

があり、慢性腰痛局所の皮膚表面を優しくなでることにより疼痛緩和の効果があるとしている。

イ. 物理療法 physiotherapy

経皮的末梢神経電気刺激療法, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)

これは痛みの局所などの皮膚表面に電極を置き、低周波を通電する療法であり、 $A\beta$ 求心神経線維を刺激して痛みの伝達を抑制するものである¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾。慢性疼痛に対して疼痛緩和が報告されている¹⁵⁸⁾。

脊髄刺激療法 spinal cord stimulation, 脊髄後根神経節刺激療法 dorsal root ganglion stimulation

この療法は脊髄あるいは後根神経節に微弱な電流を流すことで慢性疼痛を緩和させる方法である¹⁶⁰⁾。

全身振動刺激療法 whole body horizontal vibration therapy

この療法は一定の周波数で支持台を振動させる装置を用いて腰痛患者を刺激するものであり、腰痛が緩和するとしている¹⁶¹⁾。

ウ. 運動療法 exercise therapy

運動療法とは関節可動域の回復あるいは拡大させる運動である。1週間に3回、在宅での運動療法が慢性腰痛に対して効果があることが報告されている¹⁶²⁾。また、運動療法はストレスホルモンであるコルチゾール cortisol 値を下げることからうつ病の治療として使える可能性が報告されている¹⁶³⁾。実際、うつ病に対しても効果があることが知られているが、薬剤服用や心理療法に比べてその効果は弱い¹⁶⁴⁾。

7). オゾン療法 ozone therapy

オゾン (O_3) は3つの酸素原子からなり強い酸化作用を持つ有害な気体である。この気体を変形性膝関節症患者の膝関節内に注入することにより慢性疼痛緩和が見られる¹⁶⁵⁾。

8). 認知行動療法 cognitive therapy

不安やうつ病に対してだけでなく、疼痛にも効果があることが報告されている¹⁶⁶⁻¹⁶⁸⁾。

9). 蛭療法 leech therapy

腰や膝関節の疼痛部位の静脈血を蛭に吸わせることにより疼痛緩和させる¹⁶⁹⁾。

10). 患者への配慮

高齢者の慢性筋骨格系疾患に対して、在宅で可能な運動療法、精神療法（心理療法）psychotherapy や社会療法（生活療法）を併用することにより慢性疼痛を緩和する。この治療は在宅でできるので、歩くのが不自由な患者に対して意味があるものと考えられる¹⁷⁰⁾。

また、慢性疼痛患者において、家族の理解を含めた患者を取り巻く環境を充実させることにより疼痛緩和が見られるとの報告がある^{171, 172)}。この事は、慢性疼痛患者には種々の疼痛治療を施すだけではなく、心理社会的要因を配慮した看護（精神療法、社会療法）が必要であるとしている^{173, 174)}。

11). その他

慢性疼痛の多くの患者の痛みは日周リズム circadian rhythm を示している。患者により異なるが、一日中痛みを感じるのではなく朝あるいは夜など痛みを感じない時間帯がある。この理由についての詳細を示した論文は無いようである。しかし、幸福ホルモン（オキシトシン oxytocin）の血中濃度が高くなると痛みが軽減することが知られている¹⁷⁵⁾。このホルモンの血中濃度と痛みの日周性が一致するかもしれない。また、この幸福ホルモンと上記した「患者への配慮」も密接な関係があるかも知れない。

プラセボ効果 placebo effect が知られている¹⁷⁶⁾。一例を示せば、風邪薬と称して歯磨き粉を飲ましても、この偽薬（プラセボ）により風邪患者の何割は治癒する。この理由として、病気から生じる不安や抑うつ状態を取り除くことにより、快方へと向かうようである¹⁷⁶⁾。上記した理学療法や漢方薬効果のなかにはプラセボ効果によるものも含まれているものと考えられる。しかし、実際にプラセボ効果により疼痛が一時的にでも治るのであれば、プラセボも疼痛緩和としての治療法の一つとして考えても良いと思われる。少なくとも、薬による副作用はない。

Whitten CE, Donovan M, Cristobal K. (2005) は“痛みのメカニズムおよびオピオイドを中心とした慢性疼痛の治療法”を報告している⁸²⁾。その総説の最後に Albert Schweitzer 先生の言葉を引用している。

“Pain is more terrible lord of mankind than ever death himself” である。

参考文献

- 1) United Nations. World population ageing. Population division, department of economic and social affairs.

- New York, NY: United Nation; 2015.
- 2) 総務省 (報道資料). 統計からみた我が国の高齢者. 統計トピックス. 2017; No.103.
 - 3) Gustorff B, Dorner T, Likar R, et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; **52**: 132-136.
 - 4) Von Korff M, Simon G. The relationship between pain and depression. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996; **30**: 101-108.
 - 5) 平石禎子, 花岡一雄. 高齢者の疼痛管理. 日老医誌. 1999; **36**: 769-775.
 - 6) Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006; **10**: 287-333.
 - 7) Paladini A, Marinangeli F, Coaccioli S, et al. New perspectives in chronic and neuropathic pain in older population. *SOJ Anesthesiol Pain Manag*. 2015; **2**: 1-3.
 - 8) Bernfort L, Gerdle B, Rahmqvist M, et al. Severity of chronic pain in an elderly population in Sweden-impact on costs and quality of life. *Pain*. 2015; **156**: 521-527.
 - 9) Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, et al. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging*. 2017; **12**: 709-720.
 - 10) Rapo-Pylkkö S, Haanpää M, Liira H. Chronic pain among community-dwelling elderly: a population-based clinical study. *Scand J Prim Health Care*. 2016; **34**: 159-64.
 - 11) Gallagher RM, Moore P, Chernoff I. The reliability of depression diagnosis in chronic low back pain. A pilot study. *Gen Hosp Psychiatry*. 1995; **17**: 399-413.
 - 12) Iritani S, Tohgi M, Miyata H, et al. Impact of dementia on cancer discovery and pain. *Psychogeriatrics*. 2011; **11**: 6-13.
 - 13) Molton IR, Terrill AL. Overview of persistent pain in older adults. *Am Psychol*. 2014; **69**: 197-207.
 - 14) World Health Organization. Good health adds life to years. Global brief for World Health Day. 2012; Geneva: WHO.
 - 15) Doss F, Menard J, Hauschild M, et al. Elevated IL-6 levels in synovial fluid of osteoarthritis patients stem from plasma cells. *Scand J Rheumatol*. 2007; **36**: 136-139.
 - 16) de Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, et al. Cytokines and pain. *Rev Bras Anesthesiol*. **61**: 255-259.
 - 17) 真鍋一郎. 慢性炎症と加齢関連疾患. 日老医誌. 2017; **54**: 105-113.
 - 18) Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015; **156**: 1003-1007.
 - 19) Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults-United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; **67**: 1001-1006.
 - 20) Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis & Rheumatism*. 1998; **41**: 778-799.
 - 21) 服部政治. 日本における慢性疼痛保有率. 日薬理誌. 2006; **127**: 176-180.
 - 22) Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, et al. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population. *Eur J Pain*. 2017; **21**: 727-737.
 - 23) Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008; **136**: 380-387.
 - 24) Saxena AK, Jain PN, Bhatnagar S. The prevalence of chronic pain among adults in India. *Indian J Palliat Care*. 2018; **24**: 472-477.
 - 25) Bergman S, Herrström P, Högström K, et al. Chronic musculoskeletal pain, prevalence rates, and sociodemographic associations in a Swedish population study. *J Rheumatol*. 2001; **28**: 1369-1377.
 - 26) Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, et al. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *J Pain*. 2012; **13**: 773-783.
 - 27) Reitsma ML, Tranmer JE, Buchanan DM, et al. The prevalence of chronic pain and pain-related interference in the Canadian population from 1994-2008. *Chronic Dis Inj Can*. 2011; **31**: 157-164.
 - 28) Jakobsson U. The epidemiology of chronic pain in a general population: results of a survey in southern Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2010; **39**: 421-429.
 - 29) Wrangler LS, Rennemark M, Elmståhl S, et al. The influence of personality traits on perception of pain in older adults - findings from the Swedish national study on aging and care - blekinge study. *Scand J Pain*. 2015; **7**: 3-8.
 - 30) Celich, KLS, Gallon C. Chronic pain in elderly and its influence in daily activities and social living. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2009; **12**.
 - 31) Pereira LV, de Vasconcelos PP, Souza LA, et al. Prevalence and intensity of chronic pain and self-perceived health among elderly people: a population-based study. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2014; **22**: 662-669.
 - 32) Cheung CW, Choi SW, Wong SSC, et al. Changes in prevalence, outcomes, and help-seeking behavior of chronic pain in an aging population over the last decade. *Pain Pract*. 2017; **17**: 643-654.
 - 33) Heneweer H, Vanhees L, Picavet HS. Physical activity and low back pain: a U-shaped relation? *Pain*. 2009; **143**: 21-25.
 - 34) Knuth AG, Bacchieri G, Victora CG, et al. Changes in physical activity among Brazilian adults over a five-year period. *J Epidemiol Community Health*. 2009; **64**: 591-595.
 - 35) Lawrence JS, Bremner JM, Bier F. Osteoarthritis: prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis*. 1966; **25**: 1-24.
 - 36) Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manag*. 2011; **16**:

- 445-450.
- 37) Palmer KT, Calnan M, Wainwright D, et al. Disabling musculoskeletal pain and its relation to somatization: a community-based postal survey. *Occup Med (Lond)*. 2005; **55**: 612-617.
 - 38) Hillman M, Wright A, Rajaratnam G, et al. Prevalence of low back pain in the community: implications for service provision in Bradford, UK. *J Epidemiol Community Health*. 1996; **50**: 347-352.
 - 39) Björck-van Dijken C, Fjellman-Wiklund A, Hildingsson C. Low back pain, lifestyle factors and physical activity: a population based-study. *J Rehabil Med*. 2008; **40**: 864-869.
 - 40) Andersson HI. The epidemiology of chronic pain in a Swedish rural area. *Qual Life Res*. 1994; **3** Suppl 1: S19-26.
 - 41) Brattberg G, Thorslund M, Wikman A. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. *Pain*. 1989; **37**: 215-222.
 - 42) Picavet HS, Schouten JS. Physical load in daily life and low back problems in the general population- The MORGEN study. *Prev Med*. 2000; **31**: 506-512.
 - 43) Picavet HS, Schouten JS. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalence, consequences and risk groups, the DMC (3)-study. *Pain*. 2003; **102**: 167-178.
 - 44) Heuch I, Hagen K, Heuch I, et al. The impact of body mass index on the prevalence of low back pain: the HUNT study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010; **35**: 764-768.
 - 45) Jiménez-Sánchez S, Fernández-de-Las-Peñas C, Carrasco-Garrido P, et al. Prevalence of chronic head, neck and low back pain and associated factors in women residing in the Autonomous Region of Madrid (Spain). *Gac Sanit*. 2012; **26**: 534-40.
 - 46) Altinel L, Köse KC, Ergun V, et al. The prevalence of low back pain and risk factors among adult population in Afyon region, Turkey. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2008; **42**: 328-33.
 - 47) Alkherayf F, Agbi C. Cigarette smoking and chronic low back pain in the adult population. *Clin Invest Med*. 2009; **32**: E360-367.
 - 48) Johannes CB, Le TK, Zhou X, et al. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an internet-based survey. *J Pain*. 2010; **11**: 1230-1239.
 - 49) Carey TS, Evans A, Hadler N, et al. Care-seeking among individuals with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995; **20**: 312-317.
 - 50) Forestier R., Erol-Forestier F.B., Francon A. Current role for spa therapy in rheumatology. *Jt. Bone Spine*. 2017; **84**: 9-13.
 - 51) Fujii T, Matsudaira K, Oka H. The association between compensation and chronic disabling back pain. *J Orthop Sci*. 2012; **17**: 694-698.
 - 52) Liao ZT, Pan YF, Huang JL, et al. An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population. *Scand J Rheumatol*. 2009; **38**: 455-459.
 - 53) Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuro-inflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug discov*. 2014; **13**: 533-548.
 - 54) Achterberg WP, Pieper MJ, van Dalen-Kok AH, et al. Pain management in patients with dementia. *Clin Interv Aging*. 2013; **8**: 1471-1482.
 - 55) Scherder EJ, Eggermont L, Plooi B, et al. Relationship between chronic pain and cognition in cognitively intact older persons and in patients with Alzheimer's disease. The need to control for mood. *Gerontology*. 2008; **54**: 50-58.
 - 56) Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain*. 2012; **135**(Pt 2): 320-344.
 - 57) 朝日隆, 秦羅雅登, 石合純夫ら. 厚生労働科学研究費補助金 (認知症対策総合研究事業)「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」2013; 1-46.
 - 58) Jackson T, Thomas S, Stabile V, et al. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015; **385** Suppl 2: S10
 - 59) Cabral DM, Bracher ES, Depintor JD, et al. Chronic pain prevalence and associated factors in a segment of the population of São Paulo city. *J Pain*. 2014; **15**: 1081-1091.
 - 60) Bélanger C, Blais Morin B, Brousseau A, et al. Unpredictable pain timings lead to greater pain when people are highly intolerant of uncertainty. *Scand J Pain*. 2017; **17**: 367-372.
 - 61) Brousseau AA, Émond M, Sirois MJ, et al. Comparison of functional outcomes in elderly who have sustained a minor trauma with or without head injury: a prospective multicenter cohort study. *CJEM*. 2017; **19**: 329-337.
 - 62) Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987; **30**: 914-918.
 - 63) Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015; **49**: 73.
 - 64) Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012; **64**: 2028-2037.
 - 65) 葛巻直子, 成田年, 新倉慶一, 他. 慢性疼痛と不安 / 睡眠障害 : 痛み刺激による脳内感作. 日緩和医療薬学雑誌. 2009; **2**: 33-37.
 - 66) Turk DC, Okifuji A, Scharff L. Chronic pain and depression: role of perceived impact and perceived control in different age cohorts. *Pain*. 1995; **61**: 93-101.
 - 67) Mossey JM, Gallagher RM. The longitudinal occurrence and impact of comorbid chronic pain and chronic depression over two years in continuing care retirement community residents. *Pain Med*. 2004; **5**: 335-48.
 - 68) Gleicher Y, Croxford R, Hochman J, et al. A prospective study of mental health care for comorbid depressed mood in older adults with painful osteoarthritis. *BMC*

- Psychiatry*. 2011; **11**: 147.
- 69) Rosemann T, Backenstrass M, Joest K, et al. Predictors of depression in a sample of 1,021 primary care patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; **57**: 415-422.
 - 70) World Health Organization. Media center depression. Fact sheet reviewed April. [Internet] 2017.
 - 71) Ma X, Xiang YT, Li SR, et al. Prevalence and socio-demographic correlates of depression in an elderly population living with family members in Beijing, China. *Psychol Med*. 2008; **38**: 1723-1730.
 - 72) Kim JJ, Choe MA, Chae YR. Prevalence and predictors of geriatric depression in community-dwelling elderly. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2009; **3**: 121-129.
 - 73) 香山リカ. 「私はうつ」と言いたがる人たち. PHP新書 2008 年.
 - 74) Parmelee PA, Smith B, Katz IR. Pain complaints and cognitive status among elderly institution residents. *J Am Geriatr Soc*. 1993; **41**: 517-522.
 - 75) Porter FL, Malrot KM, Wolf CM, et al. Dementia and response to pain in the elderly. *Pain*. 1996; **68**: 413-421.
 - 76) Scherder EJ. Low use of analgesics in Alzheimer's disease: possible mechanisms. *Psychiatry*. 2000; **63**: 1-12.
 - 77) McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW, et al. Personality correlates of outpatient mental health service utilization: findings from the U.S. national comorbidity survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006; **41**: 357-363.
 - 78) Carvalho AF, Köhler CA, McIntyre RS, et al. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; **62**: 18-26.
 - 79) Jo WK, Zhang Y, Emrich HM, et al. Glia in the cytokine-mediated onset of depression: fine tuning the immune response. *Front Cell Neurosci*. 2015; **9**: 268.
 - 80) Dwivedi Y. Evidence demonstrating role microRNAs in the etiopathology of major depression. *J Chem Neuroanat*. 2011; **42**: 142-156.
 - 81) Mouillet-Richard S, Baudry A, Launay JM, et al. MicroRNAs and depression. *Neurobiol Dis*. 2012; **46**: 272-278.
 - 82) Whitten CE, Donovan M, Cristobal K. Treating chronic pain: new knowledge, more choices. *Perm J*. 2005; **9**: 9-18.
 - 83) Matsuno H, Yudoh K, Katayama R, et al. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology*. 2002; **41**: 329-337.
 - 84) Schaible HG. The role of TNF-alpha as pain mediator. *Z Rheumatol*. 2010; **69**: 237-23.
 - 85) Leung L, Cahill CM. TNF-alpha and neuropathic pain—a review. *J Neuroinflammation*. 2010; **7**: 27.
 - 86) Baron R. Mechanism of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; **2**: 95-106.
 - 87) Smith BH, Torrance N, Bennett MI, et al. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain*. 2007; **23**: 143-9.
 - 88) Lyman M, Lloyd DG, Ji X, et al. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci Res*. 2014; **79**: 1-12.
 - 89) Carson MJ, Dose JM, Melchior B, et al. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev*. 2006; **213**: 48-65.
 - 90) Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, et al. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*. 2005; **115**: 410-418.
 - 91) Edwards RR, Fillingim RB. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain*. 2001; **2**: 307-317.
 - 92) Farrell M, Gibson S. Age interacts with stimulus frequency in the temporal summation of pain. *Pain Med*. 2007; **8**: 514-520.
 - 93) Riley JL 3rd, Cruz-Almeida Y, Glover TL, et al. Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and older adults. *J Pain*. 2014; **15**: 272-282.
 - 94) Verdù E, Ceballos D, Vilches JJ, et al. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst*. 2000; **5**: 191-208.
 - 95) Kemp J, Després O, Pebayle T, et al. Differences in age-related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibers: A sensitivity and evoked potential study. *Eur J Pain*. 2014; **18**(4): 482-488.
 - 96) Cunningham C. Microglia and neurodegeneration: the role of systemic inflammation. *Glia*. 2013; **61**: 71-90.
 - 97) Skaper SD, Facci L, Giusti P. Mast cells, glia and neuroinflammation: partner in crime? *Immunology*. 2014; **141**: 314-327.
 - 98) Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol*. 2009; **8**: 382-387.
 - 99) Tynan RJ, Beynon SB, Hinwood M, et al. Chronic stress-induced disruption of the astrocyte network is driven by structural atrophy and not loss of astrocytes. *Acta Neuropathol*. 2013; **126**: 75-91.
 - 100) Yang P, Gao Z, Zhang H, et al. Changes in proinflammatory cytokines and white matter in chronically stressed rats. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; **11**: 597-607.
 - 101) Silver R, Curley JP. Mast cells on the mind: new insights and opportunities. *Trends Neurosci*. 2013; **36**: 513-521.
 - 102) Héron A, Dubayle D. A focus on mast cells and pain. *J Neuroimmunol*. 2013; **264**: 1-7.
 - 103) Müller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol*

- Biol Psychiatry*. 1998; **22**: 1-33.
- 104) Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and depression: microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. *Front Cell Neurosci*. 2015; **9**: 476.
- 105) Walker FR, Nilsson M, Jones K. Acute and chronic stress-induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function. *Curr Drug Targets*. 2013; **14**: 1262-1276.
- 106) Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; **29**: 201-217.
- 107) O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res*. 2007; **41**: 326-331.
- 108) Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; **35**: 760-768.
- 109) 齋藤秀俊, 津田誠, 井上和秀. ATP 受容体による中枢機能調節: ミクログリアの役割. *日薬理誌*. 2010; **136**: 93-97.
- 110) Stokes L, Spencer SJ, Jenkins TA. Understanding the role of P2X7 in affective disorders—are glial cells the major players? *Front Cell Neurosci*. 2015; **9**: 258.
- 111) Seiner J, Bielau H, Brisch R, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatry*. 2008; **42**: 151-153.
- 112) Schnieder TP, Trencevska I, Rosokliga G, et al. Microglia of prefrontal white matter in suicide. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014; **73**: 880-890.
- 113) Paul-Savoie E, Potvin S, Daigle K, et al. A deficit in peripheral serotonin levels in major depressive disorder but not in chronic widespread pain. *Clin J Pain*. 2011; **27**: 529-534.
- 114) Glebov K, Löchner M, Jabs R, et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells. *Glia*. 2015; **63**: 626-634.
- 115) Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a microglial disease. *Trends Neurosci*. 2015; **38**: 637-658.
- 116) 加藤隆弘, 扇谷昌弘, 渡部幹 他. 精神疾患患者にミクログリア活性化特性と精神病理現象との相関を解明するためのトランスレーショナル研究. *日本生物学的精神医学会誌*. 2015; **26**: 140-145.
- 117) Doi Y, Mizuno T, Maki Y, et al. Microglia activated with the toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid {beta} neurotoxicity in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2009; **175**: 2121-2132.
- 118) 錫村明生. 神経変性疾患, 神経炎症とミクログリア. *臨床神経学*. 2014; **54**: 1119-1121.
- 119) Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 22; **5**: CD011689.
- 120) 中山亨之, 加藤栄史. (総説) 脂肪組織由来間葉系幹細胞利用した細胞療法—現状と展開—. *日本輸血細胞療法学会誌*. 2013; **59**: 450-456.
- 121) de Girolamo L, Lucarelli E, Alessandri G, et al. Mesenchymal stem/stroma cells: a new "cell as drugs" paradigm. Efficacy and critical aspects in cell therapy. *Curr Pharm Des*. 2013; **19**: 2459-2473.
- 122) 佐藤茂, 劉效蘭. (総説) 間葉系幹細胞による治療と抗老化. *国際抗老化再生医療学会雑誌*. 2018; **1**: 1-20.
- 123) Caplan AL. Review: mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng*. 2005; **11**: 1198-1211.
- 124) Ghazizadeh M. Safety efficacy of human adipose-derived mesenchymal stem cell conditioned media. *国際抗老化再生医療学会雑誌*. 2018; **1**: 1-20.
- 125) Muñoz-Criado I, Meseguer-Ripolles J, Mellado-Lopez M, et al. Human suprapatellar fat-derived mesenchymal stem cells induce chondrogenesis and cartilage repair in model severe osteoarthritis. *Stem Cells Int*. 2017; **2017**: 1-12.
- 126) 三島雅辰. 筋骨格系疼痛に対する間葉系幹細胞上清液の治療効果. *国際抗老化再生医療学会*. 2018; **1**: 31-35.
- 127) Ghanman S, Bouffi C, Djouad F, et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. *Stem Cell Res Ther*. 2010; **1**: 2.
- 128) Marineo G, Iorno V, Gandini C, et al. Scrambler therapy may relieve chronic neuropathic pain more effectively than guideline-based drug management: results of a pilot, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2012; **43**: 87-95.
- 129) Sabato AF, Marineo G, Gatti A. Scrambler therapy. *Minerva Anesthesiol*. 2005; **71**: 479-82.
- 130) Majithia N, Smith TJ, Coyne PJ, et al. Scrambler therapy for the management of chronic pain. *Support Care Cancer*. 2016; **24**: 2807-2814.
- 131) Lee SC, Park KS, Moon JY, et al. An exploratory study on the effectiveness of "Calmare therapy" in patients with cancer-related neuropathic pain: A pilot study. *Eur J Oncol Nurs*. 2016; **21**: 1-7.
- 132) Notaro P, Dell'Agnola CA, Dell'Agnola AJ, et al. Pilot evaluation of scrambler therapy for pain induced by bone and visceral metastases and refractory to standard therapies. *Support Care Cancer*. 2016; **24**: 1649-54.
- 133) Ricci M, Fabbri L, Pirotti S, et al. Scrambler therapy: what's new after 15 years? The results from 219 patients treated for chronic pain. *Medicine (Baltimore)*. 2019; **98**(2): e13895.
- 134) Goldman JA, Chiapella J, Casey H, et al. Laser therapy of rheumatoid arthritis. *Lasers Surg Med*. 1980; **1**: 93-101.
- 135) 斉藤芳儀, 塩田勉, 剣物修. レーザー治療のペインクリニックにおける応用. *ペインクリニック*. 1994; **15**: 849-54.
- 136) 岸田友紀. 骨関節疾患に対する漢方薬の利益性効

- 果. 日薬理誌 2014; **143**: 69-72.
- 137) 石丸圭莊, 今井賢治, 岩昌宏ら. 腹部外科術後疼痛に対する鍼鎮痛効果 – 末梢血 β endorpin, ACTH 濃度を指標として –. 日本ペインクリニック学会誌. 1999; **6**: 10-16.
 - 138) Gálvez I, Torres-Piles S, Ortega E. Innate/inflammatory bioregulation and clinical effectiveness of whole-body hyperthermia (balneotherapy) in elderly patients with osteoarthritis. *Int J Hyperthermia*. 2018; **8**: 1-8.
 - 139) Matsumoto S. Evaluation of the role of balneotherapy in rehabilitation medicine. *J Nippon Med Sch*. 2018; **85**: 196-203.
 - 140) Nasermoaddeli A., Kagamimori S. Balneotherapy in medicine: A review. *Environ. Health Prev. Med*. 2005; **10**: 171-179.
 - 141) Forestier R., Erol Forestier F.B., Francon A. Spa therapy and knee osteoarthritis: A systematic review. *Ann. Phys. Rehabil. Med*. 2016; **59**: 216-226.
 - 142) Ustyol EA, Karaarslan F, Bekpinar S, et al. Effects of balneotherapy on serum levels of shingosine-1-phosphate in patients with osteoarthritis. *Altern Ther Health Med*. 2017; **23**: 10-14.
 - 143) Harzy T., Ghani N., Akasbi N., et al. Short- and long-term therapeutic effects of thermal mineral waters in knee osteoarthritis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Rheumatol*. 2009; **28**: 501-507.
 - 144) Fioravanti A., Perpignano G., Tirri G., et al. Effects of mud-bath treatment on fibromyalgia patients: A randomized clinical trial. *Rheumatol. Int*. 2007; **27**: 1157-1161.
 - 145) Espejo-Antúnez L., Cardero-Durán M.A., Garrido-Ardila E.M., et al. Clinical effectiveness of mud pack therapy in knee osteoarthritis. *Rheumatology*. 2013; **52**: 659-668.
 - 146) Liu H., Zeng C., Gao S.G., et al. The effect of mud therapy on pain relief in patients with knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Int. Med. Res*. 2013; **41**: 1418-1425.
 - 147) Sukenik S., Buskila D., Neumann L., et al. Mud pack therapy in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol*. 1992; **11**: 243-247.
 - 148) Brosseau L., Robinson V., Léonard G., et al. Efficacy of balneotherapy for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Phys. Ther. Rev*. 2002; **7**: 67-87.
 - 149) Santos I., Cantista P., Vasconcelos C. Balneotherapy in rheumatoid arthritis—A systematic review. *Int. J. Biometeorol*. 2016; **60**: 1287-1301.
 - 150) Evcik D., Kizilay B., Gökçen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol. Int*. 2002; **22**: 56-59.
 - 151) Fioravanti A., Giannitti C., Bellisai B., et al. Iacoponi F., Galeazzi M. Efficacy of balneotherapy on pain, function and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee. *Int. J. Biometeorol*. 2012; **56**: 583-590.
 - 152) Ozkurt S., Dönmez A., Zeki Karagülle M., et al. Balneotherapy in fibromyalgia: A single blind randomized controlled clinical study. *Rheumatol. Int*. 2012; **32**: 1949-1954.
 - 153) Ablin J.N., Häuser W., Buskila D. Spa Treatment (Balneotherapy) for Fibromyalgia—A Qualitative-Narrative Review and a Historical Perspective. *Evid. Based Complement. Altern. Med*. 2013; **2013**: 638050.
 - 154) Seffinger MA, Hurwitz E, Quiamas J, et al. Correlation of Personal experience and acquired knowledge with intent to recommend adjunctive osteopathic manipulative treatment or yoga for patients with chronic low back pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2018; **118**: 738-745.
 - 155) Kendall JC, French SD, Hartvigsen J, et al. Chiropractic treatment including instrument-assisted manipulation for non-specific dizziness and neck pain in community-dwelling older people: a feasibility randomised sham-controlled trial. *Chiropr Man Therap*. 2018; **26**: 14.
 - 156) Saha FJ, Brummer G, Lauche R, et al. Gua Sha therapy for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2019; **34**: 64-69.
 - 157) Chesterton LS, Foster NE, Wright CC, et al. Effects of TENS frequency, intensity and stimulation site parameter manipulation on pressure pain thresholds in healthy human subjects. *Pain*. 2003; **106**: 73-80.
 - 158) Gibson W, Wand BM, Meads C, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 19; **2**.
 - 159) 原幹周, 吉田英樹, 片石悠介ら. 経皮的電気神経刺激 (TENS) の疼痛軽減効果に関する検討 – 生理学的指標および TENS の刺激強度に着目して –. 理学療法誌. 2015; **30**: 63-68.
 - 160) Deer T, Pope J, Hunter C, et al. Dorsal root ganglion stimulation in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*. 2019; Mar 12.
 - 161) Kim H, Kwon BS, Park JW, et al. Effect of Whole Body Horizontal Vibration Exercise in Chronic Low Back Pain Patients: Vertical Versus Horizontal Vibration Exercise. *Ann Rehabil Med*. 2018; **42**: 804-813.
 - 162) Kanas M, Faria RS, Salles LG, et al. Home-based exercise therapy for treating non-specific chronic low back pain. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018; **64**: 824-831.
 - 163) Beserra AHN, Kameda P, Deslandes AC, et al. Can physical exercise modulate cortisol level in subjects with depression? A systematic review and meta-analysis. *Trends Psychiatry Psychother*. 2018; **40**: 360-368.
 - 164) Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. “Exercise for depression”. *Cochrane database of syst rev*. 2013 Sep 12;.
 - 165) Noori-zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, et al. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritis subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2019; **42**: 240-247.

- 166) Ishak WW, Wen RK, Naghdechi L, et al. Pain and depression: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry*. 2008; **26**: 352-363.
- 167) Gannon J, Atkinson JH, Chirop-Rollick T, et al. Telehealth therapy effects of nurses and mental health professionals from 2 randomized controlled trial for chronic back pain. *Clin J Pain*. 2019; **35**: 295-303.
- 168) Day MA, Ward LC, Ehde DM, et al. A pilot randomized controlled trial comparing mindfulness meditation, cognitive therapy, and mindfulness-based cognitive therapy for chronic low back pain. *Pain Med*. 2019 Jan 3.
- 169) Hohmann CD, Stange R, Steckhan N, et al. The effectiveness of leech therapy in chronic low back pain. *Dtsche Arztebl Int*. 2018; **115**: 785-792.
- 170) Cederbom S, Nortvedt L, Lillekroken D. The perceptions of older adults living with chronic musculoskeletal pain about participating in an intervention based on behavioral medicine approach to physical therapy. *Physiother Theory Pract*. 2019; **7**: 1-12.
- 171) 栗原里美, 石村郁夫. 慢性疼痛保有者が受ける情緒的サポートと痛みに対する意味づけの関連. 東京成徳大学臨床心理学研究. 2015; **15**: 209-217.
- 172) Tai LW, Yeung SC, Cheung CW. Enriched environment and effects on neuropathic pain: experimental findings and mechanisms. *Pain Pract*. 2018; **8**: 1068-1082.
- 173) Chapman CR, Gavrin J. Suffering: the contribution of persistent pain. *Lancet*. 1999; **353**: 2233-2237.
- 174) 山口重樹, 北島敏光. ストレスと慢性疼痛. *Dokkyo J Med Sci*. 2006; **33**: 255-261.
- 175) Herpertz SC, Schmitgen MM, Fuchs C, et al. Oxytocin Effects on Pain Perception and Pain Anticipation. *J Pain*. 2019; pii: S1526-5900(18)31052-6.
- 176) Požgain I, Požgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub*. 2014; **26**: 100-107.