Characteristics of pain-related factors in subgroups based on central sensitivity syndromes and pain in musculoskeletal pain patients: a cluster analysis

Hayato Shigetoh ^{1,2}, Yoichi Tanaka ^{1,3}, Masayuki Koga ^{1,4},
Michihiro Osumi ⁵, and Shu Morioka ^{1,5}

¹ Department of Neurorehabilitation, Graduate school of Health Sciences, Kio University

² Miura Internal Medicine Michiko Pediatrics Clinic

³ Nara Prefectural General Rehabilitation Center

⁴ Kyouwakai Hospital

⁵ Neurorehabilitation Research Center, Kio University

Abstract

Central sensitization (CS) and psychological factors are associated with pain intensity. However, it has remained unclear whether the effects of central sensitivity syndromes and cognitive / emotional factors differ depending on the severity of pain and the pain quality. Our purposes were to perform subgrouping based on central sensitivity syndromes and pain intensity, and to clarify the difference in central sensitization syndrome and pain intensity between subgroups.

Fifty-nine patients with musculoskeletal pain were included in this cross-sectional study. Pain intensity and psychological problems were assessed with Central sensitization inventory (CSI-9), Short-Form McGill Pain Questionnaire 2 (SFMPQ2), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Pain Catastrophizing Scale (PCS-4). The cluster analysis with a ward method was used to divide patients into subgroups based on central sensitization syndrome and pain intensity. In addition, Kruskal–Wallis test, multiple comparison (Bonferroni method), and Fisher's exact test were performed to compare clinical outcomes between subgroups. The level of significance was set at 5%.

The cluster analysis classified into three subgroups. One subgroup of patients (n=11) was characterized by high level of central sensitivity syndromes, pain intensity and psychological problems. A second subgroup (n=19) was characterized by low level of central sensitivity syndromes, moderate level of pain intensity, high level of psychological problems. The third subgroup (n=29) was characterized by low level of central sensitivity syndromes, pain intensity and psychological problems. That is, one subgroup was mainly affected with central sensitivity syndromes, and another subgroup was affected psychological factors. These results indicated the differences in pain mechanism among subgroups.

Keywords

Central Sensitization Inventory; Cluster analysis; Pain intensity

Received: 10 December 2019

Accepted: 18 May 2020

筋骨格系疼痛患者の中枢性感作症候群と痛みに基づいたサブグループにおける
疼痛関連因子の特性：クラスター解析を用いて

重藤 隼人^{1,2}／田中 陽一^{1,3}／古賀 優之^{1,4}／大住 倫弘⁵／森岡 周^{1,5}

¹ 畿央大学大学院 健康科学研究科 神経リハビリテーション学研究室

² 三浦内科みちこ小児科クリニック

³ 奈良県総合リハビリテーションセンター

⁴ 協和会病院

⁵ 畿央大学ニューロリハビリテーション研究センター

はじめに

近年になって、様々な筋骨格系疼痛患者の痛みは、中枢性感作によって増悪することが報告されている^{2,9)}。中枢性感作は、「通常もしくは閾値以下の上行性刺激に対して、中枢神経システムにおける侵害受容ニューロンの感受性が増大していること」と定義されており¹⁰⁾、痛みを増悪させる因子の一つとされている。一方で、器質的異常を伴わないにもかかわらず中枢性感作と関連する症状として、中枢性感作症候群が定義されている²³⁾。その評価ツールとして、Central Sensitization Inventory (CSI) がよく用いられている¹²⁾。なお本邦でも、CSI 日本語版が開発され、その妥当性と信頼性が既に確認されている^{15,17)}。CSI スコアは、能力障害や痛みとの関連が報告されており^{13,14,19)}、中枢性感作症候群は痛みを増悪させる因子として注目されている。

また、認知および情動的因子も中枢性感作症候群と同様に痛みを増悪させる因子であることが報告されている^{4,22)}。我々は、中枢性感作症候群と認知および情動的因子がどのように痛みに影響しているか媒介分析を用いて検討し、認知および情動的因子は中枢性感作症候群を介して痛みを増悪させることを明らかにした¹⁶⁾。しかし、痛みと中枢性感作症候群および認知的因子の関連は認めたものの、痛みの重症度によっては、中枢性感作症候群および認知・情動的因子が複合的に影響している可能性がある。しかしながら、このことについては明らかにされていない。加えて、中枢性感作症候群と認知・情動的因子が痛みの性質へ与える影響についても明らかにされていない。

そこで我々は、認知・情動的因子によって痛みが増悪するグループ、中枢性感作症候群によって痛みが増悪するグループ、これらの要因全てが関与して痛みが増悪するグループなど、

Fig.1 The scatter plot of SFMPQ-2 Total score and CSI-9 score each cluster.

This scatter plot showed standardized the CSI-9 score and SFMPQ-2 total score, and classified into clusters.

様々なサブグループが存在し、さらには、それらの要因が特異的に与える痛みの性質があるのではないかと仮説を立てた。よって本研究の目的は、中枢性感作症候群と痛みのスコアに基づいて疼痛有訴者をサブグループに分類し、サブグループごとの臨床的特徴を明らかにすることである。

人工膝関節術後2名、変形性膝関節症12名、肩関節周囲炎5名、廃用症候群1名であった。除外基準は、質問紙への回答および理解が困難な者とした。本研究は畿央大学倫理委員会（承認番号：H30-06）の承認を得ており、対象者には口頭にて説明し、同意を得ている。

2. 調査項目

中枢性感作症候群の評価には、Central Sensitization Inventory (CSI)-9を使用した¹⁵⁾。CSI-9のカットオフ値である20点以上の対象者の人数も算出した¹⁸⁾。痛みの評価には、Short-form McGill Pain Questionnaire-2 (SFMPQ-2)¹¹⁾を使用し、その合計点に加え、下位項目である持続痛、間欠痛、感情表現、神経障害性疼痛の各項目の合計点も算出した。疼痛については、主要な疼痛部位を確認し、疼痛部位数と疼痛罹患期間についても聴取した。また認知・情動因子の評価には、不安・抑うつの評価にHospital

方 法

1. 対象者

対象者は、多施設における入院患者および外来患者59例とした（男性16例、平均年齢 71.4 ± 10.3 歳）。取り込み基準は、疼痛有訴者とし、疾患内訳は、頸椎症4名、頸椎捻挫1名、脊椎手術後5名、脊椎圧迫骨折2名、脊柱管狭窄症1名、変形性腰椎症14名、大腿骨骨折術後8名、膝蓋骨骨折1名、人工股関節術後3名、

Table 1 Characteristics of each variable each cluster

Variables	Cluster 1 (n=11)	Cluster 2 (n=19)	Cluster 3 (n=29)	P value
Age	67.2±20.7	71.7±11.2	71.4±10.3	N.S.
Gender (Male : Female)	1 : 10	8 : 11	7 : 22	N.S.
	Neck 2	Neck 1	Neck 1	
Main painful area	Low back 3	Low back 7	Low back 11	N.S.
	U/E 1	U/E 2	U/E 3	
	L/E 5	L/E 9	L/E 14	
Number of pain sites	2.1±0.7	2.0±1.0	1.6±0.6	N.S.
Pain duration (month)	35.7±57.7	28.2±40.2	16.9±29.8	N.S.
CSI-9	18.5±6.4	12.5±6.2	9.3±5.8	p<0.01
Numbers of more than CSI-9 cut off score ≥ 20 (%)	6 (54.5%)	2 (10.5%)	2 (6.9%)	p<0.01
SFMPQ-2 Total score	93.0±26.0	34.9±10.2	10.0±4.2	p<0.01
Continuous pain	28.5±10.7	13.4±5.8	4.8±2.9	p<0.01
Intermittent pain	23.8±15.7	9.5±5.2	2.1±2.8	p<0.01
Affective descriptors	18.5±10.9	3.7±3.5	1.0±2.3	p<0.01
Neuropathic pain	22.2±8.9	8.4±3.8	2.1±2.6	p<0.01
HADS	16.5±8.1	11.6±4.2	8.0±5.4	p<0.01
PCS-4	9.8±3.0	9.3±3.6	6.4±3.7	p<0.01

Average $\pm$ SD

P value showed the result of Kruskal-Wallis test, and Fisher's exact test (gender, main painful area, numbers of more than CSI-9 cut off score ≥ 20).

CSI-9, central sensitization inventory-9; SFMPQ-2, Short-Form McGill Pain Questionnaire-2; HADS, hospital anxiety and depression Scale; PCS-4, pain catastrophizing scale-4; U/E, Upper Extremity; L/E, Lower Extremity, N.S., not significant.

Anxiety and Depression Scale (HADS) ⁷⁾, 破局的思考の評価に Pain Catastrophizing Scale (PCS)-4 ³⁾を用いた。

3. 統計解析

まずは SFMPQ-2 合計値と CSI-9 スコアを用いたクラスター解析 (Ward 法) によって、対象者をいくつかのサブグループに分類した。その後、各クラスターにおける CSI-9 スコアと SFMPQ-2 合計値を標準化処理 (Z スコア) し、散布図を用いて視覚的にクラスター間で比較した。また、各クラスターの各変数を比較するため Kruskal-Wallis 検定および多重比較

(Bonferroni 法) を行った。性別、主要な疼痛部位、CSI-9 スコアのカットオフ基準該当者数については、Fisher の直接確率法を用いて各クラスター間で比較した。有意水準は 5% とした。統計解析には R version 3.6.1 を使用した。

結 果

1. 痛みと中枢性感作症候群に基づいたクラスター解析

標準化 (Z スコア) した CSI-9 スコアと SFMPQ-2 合計値の散布図を Fig.1 に示す。ク

Fig.2 Difference of each variable between clusters.

P value showed the result of multiple comparison (Bonferroni method).

CSI-9, central sensitization inventory-9; SFMPQ-2, Short-Form McGill Pain Questionnaire-2; HADS, hospital anxiety and depression Scale; PCS-4, pain catastrophizing scale-4.

ラスター解析の結果、SFMPQ-2およびCSI-9が高値であるクラスター1、SFMPQ-2が中程度でCSI-9が低値であるクラスター2、SFMPQ-2およびCSI-9が低値であるクラスター3に分類された。

2. 各クラスター間での基本属性および調査項目の比較

各クラスターの基本属性および調査項目の結

果はTable 1に示す。疼痛部位数については、各クラスター間で有意差は認められなかったが、平均値ではクラスター1が最も疼痛部位数が大きかった。疼痛罹患期間については、各クラスター間で有意差は認められなかったが、各クラスターともに平均で1年以上と長期間疼痛を罹患していた。

SFMPQ-2は合計値および下位項目ともに全てのクラスター間で有意差を認めた ($p < 0.01$)。

CSI-9 はクラスター 1 とクラスター 2 ($p<0.05$), クラスター 3 ($p<0.01$) の間で有意差を認めた。CSI-9 についてはカットオフ基準値に該当する症例の割合についても算出し, CSI-9 のカットオフ基準値である 20 点を満たすものは, クラスター 1 で 6 名 (54.5%), クラスター 2 で 2 名 (10.5%), クラスター 3 で 2 名 (6.9%) であり, クラスター 1 は中枢性感作症候群のカットオフ基準値からみても, クラスター 2, クラスター 3 よりも重症度が高い症例の割合が多く認められた。HADS はクラスター 1 ($p<0.01$), クラスター 2 ($p<0.05$) とクラスター 3 の間で有意差を認めた。PCS はクラスター 1 ($p<0.05$), クラスター 2 ($p<0.05$) とクラスター 3 の間で有意差を認めた (Fig.2)。

考 察

中枢性感作症候群と痛みに基づいてサブグループ化を行ったところ, 3つのサブグループに分類することが可能であった。全てのクラスター間の痛みは有意な差があり, 痛みが重度であるクラスター 1, 中等度であるクラスター 2, 軽度であるクラスター 3 に分類された。SFMPQ-2 の下位項目別で比較したところ, 同様にすべてのクラスター間で有意な差を認めたことから, どの痛みの性質においてもクラスター 1, 2, 3 の順に痛みが重度であった。中枢性感作症候群については, クラスター 1 がクラスター 2 およびクラスター 3 より高値であり, 認知・情動的因子については, クラスター 1 およびクラスター 2 がクラスター 3 より高値であった。これらのことから, クラスター 1 は痛み, 中枢性感作症候群, 認知・情動的問題の全てが重度なクラスター, クラスター 2 は痛みと認知・情動的因子の問題が大きいクラスター, ク

ラスター 3 は痛み, 中枢性感作症候群, 認知・情動的因子が軽度なクラスターであったことがわかる。

痛み閾値および認知・情動的因子に基づいたクラスター分析をした先行研究では, 痛み閾値と認知・情動的因子が中等度のクラスター, 痛み閾値と認知・情動的因子が重度なクラスター, 痛み閾値は重度だが認知・情動的因子は軽度なクラスターに分類されたと報告されている⁶⁾。本研究においても, 全てのクラスター間の痛みは有意な差があるが, 認知・情動的因子ではクラスター 1 とクラスター 2 の間に有意な差がないなど, クラスター間によって認知・情動的因子の影響に違いがあった。加えて, 本研究では先行研究では検討されていない中枢性感作症候群の影響についても検討した結果, クラスター 2 とクラスター 3 の痛みは有意な差があるにもかかわらず, 中枢性感作症候群のスコアに有意差がなかった。このように, クラスター間によって中枢性感作症候群の影響に違いがあったことは, 本研究の特徴的な結果であった。つまり, これらのことは, 痛みを増悪させているメカニズムがクラスターごとによって異なることを示唆する結果である。

痛み増悪の機序として, 中枢性感作, 末梢性感作, 認知・情動性感作, 対人性感作の影響が考えられている⁵⁾。中枢性感作の影響については, 中枢神経系による痛みの促進および抑制を表す指標である Temporal Summation (TS) および Conditioning Pain Modulation (CPM) を用いて, 痛みとの関連が報告されている¹⁾。変形性股関節症患者の TS と痛みの関連を検討した先行研究では, TS が高値であれば, 痛みも重度であり, 人工股関節置換術による痛みの改善度も乏しかったことから, 痛み増悪に中枢性感作が影響することが示唆されている⁸⁾。加え

て、認知・情動的問題が神経活動に影響して痛みを増悪させると考えられており²¹⁾、実際に認知・情動的因子（不安、抑うつ、運動恐怖、破局的思考）の重症度の違いにより、痛みの重症度も異なることが報告されている⁴⁾。本研究において、クラスター1とクラスター2の中枢性感作症候群に違いがあったことから、クラスター1の痛みは中枢性感作が影響していることが示唆された。これに加えて、クラスター1にはCSI-9のカットオフ値以上の者が54.5%存在していたことも、クラスター1の痛みが中枢性感作症候群によるものであることを裏付けている。一方で、クラスター2とクラスター3の認知・情動的因子に有意な差がみられたことから、クラスター2の痛みは認知・情動性感作が直接的に関与していることが示唆された。また本研究では、中枢性感作症候群および認知・情動的因子がどのような痛みの性質に影響を与えているのかについても検討した。先行研究では、SFMPQ-2の下位分類における全ての痛みの性質で不安および抑うつと正の相関関係を認めている²⁰⁾。本研究においても、全ての痛みの性質で全クラスター間に有意な差がみられたことから、中枢性感作症候群および認知・情動的問題は、痛みの性質の種類にかかわらず悪影響を及ぼすことが示唆された。

以上のように、本研究のようなクラスター分析によって、痛みを増悪させている因子が対象者によって異なることが示唆された。今回の結果は、疼痛マネジメントにおいて、サブグループの特性に応じた個別対応の必要性を示唆するものであり、疼痛緩和に対する介入を考える上で役立つと考えられる。

本研究の限界点としては、質問紙のみの検討であり、中枢神経系の測定は非実施であったため、詳細な機序については不明な点が挙げられ

る。また、横断的調査であるため、経時的変化における痛みの増悪・緩和過程は不明である。そのため、今後は中枢性感作症候群、認知・情動的因子、痛みの縦断的变化を調査し、痛みの増悪・緩和過程における関係性を解明していくことが必要である。

結 語

中枢性感作症候群によって痛みの重症度が左右されるグループと、認知・心理的側面によって痛みが影響されるグループが別々に存在し、痛みが増悪するメカニズムに違いがあることが明確になった。

文 献

- 1) Arendt-Nielsen, L., Skou, S.T., Nielsen, T.A., Petersen, K.K., Altered Central Sensitization and Pain Modulation in the CNS in Chronic Joint Pain, *Curr. Osteoporos. Rep.*, 13(2015) 225–234.
- 2) Bid, D.D., Soni, C.N., Yadav, S.A., Rathod, V.P., A study on central sensitization in chronic non-specific low back pain, *Indian J. Physiother. Occup. Ther.*, 11 (2017) 165–175.
- 3) Bot, A.G.J., Becker, S.J.E., Bruijnzeel, H., Mulders, M.A.M., Ring, D., Vranceanu, A.M., Creation of the abbreviated measures of the Pain Catastrophizing Scale and the Short Health Anxiety Inventory: the PCS-4 and SHAI-5, *J. Musculoskelet. Pain*, 22 (2014) 145–151.
- 4) Domenech, J., Sanchis-Alfonso, V., López, L., Espejo, B., Influence of kinesiophobia and catastrophizing on pain and disability in anterior knee pain patients, *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 21 (2013) 1562–1568.
- 5) English, B., Neural and Psychosocial Mechanisms of Pain Sensitivity in Fibromyalgia, *Pain Manag. Nurs.*, 15 (2014) 530–538.
- 6) Giesecke, T., Williams, D.A., Harris, R.E., Cupps, T.R., Tian, X., Tian, T.X., Gracely, R.H., Clauw, D.J., Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors, *Arthritis Rheum.*, 48 (2003) 2916–2922.

- 7) 八田宏之, 東あかね, 八城博子, 小笹晃太郎, 林恭平, 清田啓介, 井口秀人, 池田順子, 藤田きみゑ, 渡辺能行, 川井啓市, Hospital Anxiety and Depression Scale日本語版の信頼性と妥当性の検討: 女性を対象とした成績, 心身医学, 38 (1998) 309–315.
- 8) Izumi, M., Petersen, K.K., Laursen, M.B., Arendt-Nielsen, L., Graven-Nielsen, T., Facilitated temporal summation of pain correlates with clinical pain intensity after hip arthroplasty, PAIN, 158 (2017) 323–332.
- 9) Lluch, E., Nijs, J., Courtney, C.A., Rebbbeck, T., Wylde, V., Baert, I., Wideman, T.H., Howells, N., Skou, S.T., Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis, Disabil. Rehabil., 40 (2018) 2836–2845.
- 10) Loeser, J.D., Treede, R.D., The Kyoto protocol of IASP basic pain Terminology, Pain, 137 (2008) 473–477.
- 11) 圓尾知之, 中江文, 前田倫, 高橋-成田香代子, Morris Shayn, 横江勝, 松崎大河, 柴田政彦, 齋藤洋一, 痛みの評価尺度・日本語版 Short-Form McGill Pain Questionnaire 2 (SF-MPQ-2) の作成とその信頼性と妥当性の検討, PAIN RESERCH, 28 (2013) 43–53.
- 12) Mayer, T.G., Neblett, R., Cohen, H., Howard, K.J., Choi, Y.H., Williams, M.J., Perez, Y., Gatchel, R.J., The development and psychometric validation of the central sensitization inventory, Pain Pract., 12 (2012) 276–285.
- 13) Mibu, A., Nishigami, T., Tanaka, K., Manfuku, M., Yono, S., Difference in the impact of central sensitization on pain-related symptoms between patients with chronic low back pain and knee osteoarthritis, J. Pain Res., 12 (2019) 1757–1765.
- 14) Neblett, R., Hartzell, M.M., Mayer, T.G., Cohen, H., Gatchel, R.J., Establishing clinically relevant severity levels for the central sensitization inventory, Pain Pract., 17 (2017) 166–175.
- 15) Nishigami, T., Tanaka, K., Mibu, A., Manfuku, M., Yono, S., Tanabe, A., Development and psychometric properties of short form of central sensitization inventory in participants with musculoskeletal pain: A cross-sectional study, PLoS One, 13 (2018) Article ID e0200152.
- 16) Shigetoh, H., Tanaka, Y., Koga, M., Osumi, M., Morioka, S., The mediating effect of central sensitization on the relation between pain intensity and psychological factors: A cross-sectional study with mediation analysis, Pain Res. Manag., (2019) Article ID 3916135.
- 17) Tanaka, K., Nishigami, T., Mibu, A., Manfuku, M., Yono, S., Shinohara, Y., Tanabe, A., Ono, R., Validation of the Japanese version of the Central Sensitization Inventory in patients with musculoskeletal disorders, PLoS One, 12 (2017) Article ID e0188719.
- 18) Tanaka, K., Nishigami, T., Mibu, A., Manfuku, M., Yono, S., Yukioka, M., Miki, K., Cutoff value for short form of central sensitization inventory, Pain Pract., 20 (2020) 269–276.
- 19) Tanaka, K., Murata, S., Nishigami, T., Mibu, A., Manfuku, M., Shinohara, Y., Tanabe, A., Ono, R., The central sensitization inventory predict pain-related disability for musculoskeletal disorders in the primary care setting, Eur. J. Pain, 23 (2019) 1640–1648.
- 20) Turk, D.C., Dworkin, R.H., Trudeau, J.J., Benson, C., Biondi, D.M., Katz, N.P., Kim, M., Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Patients with Acute Low Back Pain, J. Pain, 16 (2015) 1012–1021.
- 21) Ursin, H., Eriksen, H., Cognitive Activation Theory of Stress, Sensitization, and Common Health Complaints, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1113 (2007) 304–310.
- 22) van Wilgen, C.P., Vuijk, P.J., Kregel, J., Voogt, L., Meeus, M., Descheemaeker, F., Keizer, D., Nijs, J., Psychological distress and widespread pain contribute to the variance of the central sensitization inventory: a cross-sectional study in patients with chronic pain, Pain Pract., 18 (2018) 239–246.
- 23) Yunus, M.B., Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes, Semin. Arthritis Rheum., 36 (2007) 339–356.

Address for correspondence: Hayato Shigetoh
 Department of Neurorehabilitation, Graduate School
 of Health Sciences, Kio University
 4 Chome-2-2 Umaminaka, Koryo, Kitakatsuragi
 District, Nara Prefecture 635-0832, Japan