Association between cluster analysis for multiple measures and International Classification of Diseases 11th revision as classification of chronic pain patients

Aiko Kawai ¹, Keiko Yamada ^{1,2}, Saeko Hamaoka ¹, Satoko Chiba ¹,
Kenta Wakaizumi ^{3,4}, Keisuke Yamaguchi ^{1,5}, and Masako Iseki ¹

¹ Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan

² Department of Psychology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

³ Shirley Ryan AbilityLab, USA

⁴ Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Chicago, IL, USA

⁵ Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Juntendo, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Tokyo, Japan

Abstract

Cluster analysis can classify patients with chronic pain using multiple scales, and classification of chronic pain will be adopted in the International Classification of Diseases 11th revision (ICD–11) in 2022. In the present study, we aimed to investigate whether cluster analysis was practical for classifying chronic pain and to determine the association between these two classifications for chronic pain. This study included 229 patients with chronic pain who completed a self-reported questionnaire at the first visit to a pain clinic in a university hospital. Patients were clustered using a two-step cluster analysis (TSCA), a machine learning method, for the scores of nine questionnaires. Thereafter, the proportions of clusters among major and several minor classifications were tested using the analysis of covariance adjusted for age and doctor. The following three clusters were calculated using TSCA: mild, moderate, and severe symptoms. Among the major classifications of chronic pain in ICD–11, the distribution of clusters significantly differed, but the proportions of these three clusters in each chronic pain classification did not differ. Our findings suggested that TSCA for multiple measures may be a better approach for the classification of chronic pain, but its classification is not associated with the classification of chronic pain in ICD–11.

Keywords

**International Classification of Diseases; Chronic pain; Cluster analysis;
Pain measurement; Classification**

Received: 15 March 2020

Accepted: 27 July 2020

慢性疼痛患者分類として質問票スコアにクラスター分析を用いた手法と、 国際疾病分類第 11 版 (ICD-11) に基づく分類の関連

河合 愛子¹／山田 恵子^{1,2}／濱岡 早枝子¹／千葉 聡子¹
若泉 謙太^{3,4}／山口 敬介^{1,5}／井関 雅子¹

¹ 順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座

² McGill 大学 心理学科

³ Shirley Ryan AbilityLab

⁴ ノースウェスタン大学医学部 リハビリテーション科

⁵ 順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター

はじめに

痛みは患者本人の主観的な体験であることから、痛み医療における患者評価においては理学所見や医療画像所見のような他覚的評価だけでなく、痛みの強さ、痛みの性状、気分状態、日常生活障害の程度、睡眠など、様々な患者報告式尺度（自記式質問票または自記式尺度と同義）を用いた多面的評価が従来併用されてきた。これらの複数の質問票に対する回答データに対して、慢性疼痛患者を層別化する必要がある。クラスター分析は、機械学習の手法を用いることで、質問票への「類似の回答傾向」に基づいて、慢性疼痛患者を層別化（分類）できることが、技術的に期待できる。この手法により、従来の診察医師の臨床経験に基づく患者分類ではなく、診察医師の主観を排除した患者分類が可能である。しかしながら、実際に質問票のデータの分析法や、臨床利用の可否は明らかでない。

一方、世界保健機構（WHO）が作成する、国際的に統一した基準で定められた、死因および疾病分類である国際疾病分類（ICD）において、2022 年 1 月からの採用が決定している新分類である、国際疾病分類第 11 版（ICD-11）では、慢

性疼痛の病態による疾病分類が新たに導入されることが決定している¹⁾。ICD-11 の慢性疼痛分類（以下、ICD-11 慢性疼痛分類）は、同一患者に対して複数の疾病分類が該当（オーバーラップ）するケースがある等の指摘があるものの、今後、世界的に ICD-11 慢性疼痛分類が慢性疼痛の医療統計や疫学調査、臨床研究に活用され、この ICD-11 慢性疼痛分類に準じた慢性疼痛対策が、推進されと考えられる。

世界的に ICD-11 慢性疼痛分類が、一次性慢性疼痛、がん性慢性痛、術後および外傷性慢性痛、慢性神経障害性疼痛、慢性頭痛および口腔顔面痛、慢性内臓痛、慢性筋骨格系痛の 7 種類の項目に設定されている。特に一次性慢性疼痛（chronic primary pain）に関しては、「1 ヶ所または 2 ヶ所以上の解剖学的領域に ① 3 ヶ月以上持続する、あるいは繰り返す ② 重大な精神的苦痛（不安、怒り、葛藤、抑うつ気分など）との関連、重大な機能障害（日常生活障害や社会活動への障害）の両方あるいはいずれか一方があり ③ 他の診断では説明がつかない症状」と定義されるが、一次性慢性疼痛は、日本の疼痛医療の枠組みの中で、これまで馴染みのなかった用語であり、注目を集めている²⁾。

そして、上述の慢性疼痛患者の多面的評価を目的に実施される複数質問票スコアから、クラスター分析で得られる患者分類（以下、「クラスター分析による慢性疼痛患者分類」と、今後台頭するであろう ICD-11 慢性疼痛分類に、何らかの関連があるかどうかとも明らかではない。

本研究の第一の目的は、慢性疼痛患者評価に一般的に用いられる、複数の質問票スコアに対して、機械学習のひとつであるクラスター分析の手法を用いて、慢性疼痛患者を層別化した結果を検討することである。第二の目的は、クラスター分析による慢性疼痛患者分類と、ICD-11 慢性疼痛分類を用いた患者分類の関連を分析することである。

厚生労働省が整備を進める「痛みセンター連絡協議会 所属医療機関」の一つである、順天堂大学医学部附属病院ペインクリニック（以下、当科）では、痛み患者の多面的評価を目的として、複数質問票を用いた患者評価を従来実施している。また、主治医による ICD-11 慢性疼痛分類を用いた慢性疼痛患者の分類を、ICD-11 の本採用に先駆けて 2018 年 7 月から実施してきた。本研究ではこのデータを活用する。

方 法

1. 研究倫理

本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院倫理委員会の承認を得た、介入なしの後ろ向き観察研究である（承認番号 19-093, 承認日 2019 年 6 月 20 日）。全研究対象者はタブレット端末上の自記式質問票に回答する際に、回答結果は匿名化のうえ研究に二次使用される可能性があることについてのインフォームドコンセント文書を読み、同意の場合にのみ回答している。

Fig.1 Flowchart of the participant selection process. The participant selection process is shown. Among 386 first-visiting patients aged over 20 years who agreed to answer a self-reported questionnaire, 229 patients with chronic pain (pain duration ≥ 3 months) who completed the questionnaire were analyzed.

2. 対象

2018 年 7 月から 2019 年 5 月に当科を初診で受診した患者のうち、診察前のタブレット端末を用いた自記式質問票（以下、質問票）への回答に同意した、20 歳以上の 386 名から急性痛（初診時に痛みの持続期間が 3 ヶ月未満の者）142 名と痛みの期間未回答 2 名を除外、さらに最後まで質問表に回答できなかった 13 名を除外し、初診時点で痛みの持続期間が、3 ヶ月以上の慢性疼痛患者 229 名を研究対象とした（Fig.1）。

3. 使用したデータ

当科では、原則全初診患者に対し、痛みの患者評価用に一般的に用いられる複数の質問票を、診察前に待合室でタブレット端末で回答し、診療の補助としている。また、診察終了後に担当医師が、各患者の ICD-11 慢性疼痛分類の大分類と小分類を、同タブレット端末上で入力している。本研究では、過去のデータを上述の基準に基づき、後ろ向きに抽出した。

【分析に使用した質問票】

本研究では以下の9種類の質問票を使用した。

(1) 痛みの強さ (Numerical rating scale: NRS)

痛みの強さを、0 (痛みなし) から10 (想像できる最大の痛み) の11段階で自己評価する³⁾。本研究では24時間以内の痛みの強さについて、最大・最小・平均の3項目を使用した。

(2) 簡易型 McGill 痛みの質問票 (Sort Form McGill Pain Questionnaire-2: SF-MPQ-2)

22項目の痛みの特性について、それぞれの強さを、0~10の11段階で自己評価する(60点満点)。以下4つの下位尺度も使用した：① 持続的な痛み (continuous pain) 6項目、② 間欠的な痛み (intermittent pain) 6項目、③ 神経障害性の痛み (neuropathic pain) 6項目、④ 感情的表現 (affective descriptors) 4項目^{4,5)}。

(3) painDETECT

神経障害性疼痛のスクリーニングのための質問票である^{6,7)}。9項目から構成され、合計0~38点で評価する。

(4) 疼痛生活障害評価尺度 (Pain Disability Assessment Scale: PDAS)

慢性疼痛の日常生活支障度を、20項目の行動に関して評価する質問票である。各項目0~3の4段階(60点満点)で評価する⁸⁾。

(5) ロコモ25

運動器の機能低下を定量する質問票である⁹⁾。25項目について、それぞれ0から4点の5段階で回答し、100点満点である。

(6) 痛み破局的思考スケール (Pain Catastrophizing Scale: PCS)

痛みに対する破局的思考を定量する質問票である^{10,11)}。合計13項目から構成され、各項目0~4の5段階で評価する。下位尺度として反芻5項目、拡大視3項目、無力感5項目を含む。

(7) 痛み自己効力質問票 (Pain Self-Efficacy Questionnaire: PSEQ)

痛み患者に特異的な自己効力感を定量する質問票である^{12,13)}。10項目あり、各項目0~6の7段階で評価する。

(8) 一般外来患者用不安抑うつ尺度 (Hospital Anxiety and Depression scale: HADS)

不安・抑うつを定量する質問票である^{14,15)}。不安度7項目と、抑うつ度7項目の計14項目からなり、それぞれ0~3点の4段階で評価する。

(9) アテネ不眠尺度 (Athens Insomnia Scale: AIS)

不眠症を定量する質問票である^{16,17,18)}。8項目について、0~3の4段階の24点満点で評価する。

国際疾病分類第11版 (International Classification of Diseases revision 11; ICD-11) の慢性疼痛分類

上述のごとく、2022年から正式採用されるICD-11には、慢性疼痛の分類が新規に導入されることとなった¹⁾。今回は、ICD-11慢性疼痛分類の大分類(一次性慢性疼痛、がん性慢性疼痛、術後および外傷性慢性疼痛、慢性神経障害性疼痛、慢性頭痛および口腔顔面痛、慢性内臓痛、慢性筋骨格系痛)と、本研究で人数が上位3つの大分類(一次性慢性疼痛、慢性神経障害性疼痛、慢性筋骨格系痛)に付随する小分類(一次性慢性疼痛は局在性、広汎性、その他の3群、慢性神経障害性疼痛は末梢性、中枢性・その他の2群、慢性筋骨格系痛では、構造的変化を伴うもの、非特異性、その他の3群として分類)を用いた。

4. 解析方法

患者背景については、ICD-11慢性疼痛分類による平均点、または割合の違いを共分散分析

(Turkey-Kramer 法) で検定した。

(1) クラスタ分析による慢性疼痛患者分類

次に、上記 9 種類の質問票から得られた、一部下位尺度を含めた 17 種類のスコアを使用し、全研究対象者について、質問票への回答傾向に基づくクラスタ化を行う目的で、種々のクラスタ分析手法のうち、Two-Step Cluster 分析を実施した。Two-Step Cluster 分析は通常 $n=1000$ 以上の大規模データのクラスタ化に適した手法である¹⁹⁾。まず、ベイズ情報量規準 (Bayesian information criterion, BIC) を用いて最適なクラスタ数が自動計算されたうえで、対象が各クラスタに分けられた¹⁹⁾。さらに、シルエット係数を使用して、最適なクラスタ数を用いたモデルが適切であることも確認した。シルエット係数は 0 から 1 の値をとる内的妥当性の指標であり、0.5 以上の値が「good model fit」とされる^{20,21)}。

(2) クラスタ分析による慢性疼痛患者分類と

ICD-11 慢性疼痛分類との関連

そして、Two-Step クラスタ分析によって得られた患者のクラスタごとの、17 種類のスコアの平均値を、得られた患者のクラスタのうち、症状が軽症のクラスタを基準として共分散分析で検定を行った (多重検定に相当するため、ダネット検定を使用)。

さらに、同クラスタを使用し、まず ICD-11 慢性疼痛分類の大分類別について、各クラスタの分布に差があるかどうかの検定と、クラスタ別の割合について慢性筋骨格系痛を基準とした検定の双方を、年齢と担当医師別で調整した共分散分析 (Turkey-Kramer 法) を用いて実施した。続いて、本研究データで人数が多かった大分類 (一次性慢性疼痛、慢性神経障害性疼痛、慢性筋骨格系痛) に付随する小分類別について、一次性慢性疼痛は局在性、広汎性、

その他の 3 群、慢性神経障害性疼痛は末梢性、中枢性・その他の 2 群、慢性筋骨格系痛では構造学的変化を伴うもの、非特異性、その他の 3 群に分類して分析を行った。大分類の場合と同様に、重症度別クラスタの分布に差があるかと、一次性慢性疼痛は局在性、慢性神経障害性疼痛は末梢性、慢性筋骨格系痛は構造学的変化を伴うものを基準とした検定を、年齢と担当医師別で調整した共分散分析 (ダネット検定) を用いて実施した。

ICD-11 慢性疼痛分類間の比較を行う際に担当医師別に調整したのは、担当医によって ICD-11 慢性疼痛分類に偏りがある可能性を除外する目的である。両側検定で p 値 0.05 未満を有意とした。Two-Step Cluster 分析には、統計パッケージソフト SPSS Statistics version 24 を使用し、それ以外の統計解析には SAS version 9.4 を使用した。

結 果

1. 患者背景

Table 1 に、対象者全体と ICD-11 慢性疼痛分類大分類ごとの患者背景を示す。対象者全体として、痛みの期間の継続は 1 年以上の者の割合が 64.6% と高く、平均年齢は 59.4 歳 (標準偏差 17.4)、女性が 64.6% を占めた。ICD-11 慢性疼痛分類大分類による疾患種別は、一次性慢性疼痛が最も多く ($n=82$)、2 番目に慢性神経障害性疼痛 ($n=76$)、3 番目に慢性筋骨格系痛が多かった ($n=33$)。ICD-11 慢性疼痛分類の種類によって、平均年齢および医師別の割合に有意な差があった (Table 1)。

Table 1 Sample characteristics

	Classification of chronic pain by ICD-11																	P for difference
	Total		Primary pain		Cancer pain		Postsurgical and posttraumatic pain		Neuropathic pain		Headache and orofacial pain		Viscera pain		Musculoskeletal pain			
Number	229		82		3		17		76		11		7		33			
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD		
Age, years	59.4	17.4	58.1	17.3	61.3	12.4	55.7	17.4	65.3*	14.7	49.5	19.7	52.9	18.1	55.6	20.0	0.01	
Body mass index, kg/m ²	22.9	8.0	22.7	3.7	21.2	0.5	23.9	4.4	23.5	12.7	20.6	2.7	22.1	4.9	22.5	4.3	0.92	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Women	148	64.6	60	73.2	2	66.7	12	70.6	39	51.3	8	72.7	4	57.1	23	69.7	0.14	
Employment status																	0.21	
Employed	95	41.5	32	39.0	0	0.0	10	58.8	28	36.8	8	72.7	5	71.4	12	36.4		
Full-time homemaker	54	23.6	23	28.0	1	33.3	3	17.6	16	21.1	0	0.0	2	28.6	9	27.3		
Student	5	2.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	3	9.1		
Unemployed	63	27.5	19	23.2	2	66.7	2	11.8	29	38.2	2	18.2	0	0.0	9	27.3		
Sick leave	12	5.2	7	8.5	0	0.0	2	11.8	2	2.6	1	9.1	0	0.0	0	0.0		
Doctors																	0.02	
A	44	19.2	8	9.8	0	0.0	2	11.8	22	28.9	2	18.2	1	14.3	9	27.3		
B	10	4.4	7	8.5	0	0.0	1	5.9	2	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
C	11	4.8	3	3.7	0	0.0	0	0.0	5	6.6	0	0.0	1	14.3	2	6.1		
D	28	12.2	4	4.9	1	33.3	3	17.6	14	18.4	1	9.1	0	0.0	5	15.2		
E	19	8.3	8	9.8	0	0.0	0	0.0	4	5.3	3	27.3	0	0.0	4	12.1		
F	16	7.0	5	6.1	0	0.0	0	0.0	4	5.3	3	27.3	1	14.3	3	9.1		
G	13	5.7	4	4.9	1	33.3	1	5.9	3	3.9	1	9.1	0	0.0	3	9.1		
H	21	9.2	18	22.0	0	0.0	2	11.8	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
I	18	7.9	7	8.5	0	0.0	2	11.8	4	5.3	0	0.0	2	28.6	3	9.1		
J	37	16.2	13	15.9	0	0.0	3	17.6	16	21.1	1	9.1	2	28.6	2	6.1		
K	11	4.8	5	6.1	1	33.3	3	17.6	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	3.0		
L	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.0		
Pain duration																	0.81	
≥ 3 months, < 6 months	37	16.2	12	14.6	0	0.0	2	11.8	16	21.1	1	9.1	2	28.6	4	12.1		
≥ 6 months, < 1 years	44	19.2	21	25.6	1	33.3	6	35.3	9	11.8	1	9.1	1	14.3	5	15.2		
≥ 1 years	148	64.6	49	59.8	2	66.7	9	52.9	51	67.1	9	81.8	4	57.1	24	72.7		

Abbreviation: SD, standard deviation. *p<0.05. The P-value for difference was calculated by the analysis of covariance using the Tukey-Kramer method.

Table 2 Scores of the scales according to the cluster

	Cluster								p for trend
	Total		1: Mild		2: Moderate		3: Severe		
Number	229		74		99		56		
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
Maximum NRS (1–10)	6.7	2.2	6.2	2.3	6.1	2.1	8.3‡	1.6	<0.001
Minimum NRS (1–10)	3.3	2.6	2.6	2.5	2.7	2.3	5.2‡	2.3	<0.001
Average NRS (1–10)	5.5	2.0	5.0	2.0	5.0	1.7	7.2‡	1.4	<0.001
MPQ–C	18.3	12.2	13.3	9.4	13.8	7.7	32.7‡	10.6	<0.001
MPQ–I	16.1	13.7	13.8	11.3	9.8	9.0	30.3‡	13.7	<0.001
MPQ–N	12.6	10.7	11.3	9.2	8.1*	6.8	22.3‡	12.1	<0.001
MPQ–A	11.6	10.9	6.7	7.1	8.2	8.4	24.2‡	9.5	<0.001
painDETECT	13.2	7.1	11.7	6.1	10.9	5.7	19.1‡	7.4	<0.001
PDAS	24.2	12.7	15.5	8.3	25.3‡	11.3	33.7‡	12.2	<0.001
Locomo25	35.3	21.9	20.4	11.2	36.4‡	19.1	53.3‡	23.3	<0.001
PCS rumination	12.1	3.2	9.5	3.4	13.1‡	2.1	13.9‡	2.6	<0.001
PCS magnification	5.7	3.2	3.2	2.4	6.1‡	2.5	8.5‡	2.6	<0.001
PCS helplessness	13.1	5.5	8.1	4.2	14.5‡	3.6	17.5‡	4.7	<0.001
PSEQ	28	14.8	43.4	8.5	22.9‡	10.2	16.7‡	11.3	<0.001
HADS anxiety (0–21)	6.2	4.6	2.6	2.2	6.2‡	3.7	10.8‡	4.3	<0.001
HADS depression (0–21)	7.1	4.7	3.0	2.4	8.0‡	3.9	10.9‡	4.4	<0.001
AIS	8.4	4.9	5.4	3.6	8.1‡	3.5	12.7‡	5.5	<0.001

Abbreviation: SD; standard deviation, NRS; numerical rating scale, MPQ-C; McGill pain questionnaire–continuous pain, MPQ-I; McGill pain questionnaire–intermittent pain, MPQ-N; McGill pain questionnaire–neuropathic pain, MPQ-A; McGill pain questionnaire–affective descriptors, PDAS; pain disability assessment scale, PCS; pain catastrophizing scale, PSEQ; pain self-efficacy questionnaire, HADS; hospital anxiety and depression scale, AIS; Athens Insomnia scale. * $p<0.05$, ‡ $p<0.001$. The P-value of each score of cluster 2 and cluster 3 was calculated for comparison with that of cluster 1 by the analysis of covariance using Dunnett's test.

2. クラスター分析による慢性疼痛患者分類 (全質問票の回答傾向で患者を重症度分類)

Two-Step クラスター分析によって、最適クラスター数は3個であると判定された。Table 2 にクラスター別の各スコアの平均点を示している。各クラスターは、重症度別（クラスター1：軽症，クラスター2：中等度，クラスター3：重症）に分類された。中等度クラスターは軽症ク

ラスターと比較して、痛みの強さはMPQ-SF2の神経障害性の痛み以外は有意な差がなかったが、日常生活障害や心理社会的スコアの要因が有意に高かった。重症クラスターは、軽症や中等度のクラスターより痛みの強さが有意に高く、日常生活障害や心理社会的スコアも中等度のクラスターよりさらに高値であった（Table 2）。

Table 3 Proportions of clusters according to the major classification of chronic pain by ICD-11

	Classification of chronic pain by ICD-11														p for difference
	Primary pain		Cancer pain		Postsurgical and posttraumatic pain		Neuropathic pain		Headache and orofacial pain		Visceral pain		Musculoskeletal pain		0.03
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cluster 1: Mild	27	32.9	2	66.7	3	17.6	27	35.5	1	9.1	0	0.0	14	42.4	0.05
Cluster 2: Moderate	37	45.1	0	0.0	11	64.7	27	35.5	5	45.5	3	42.9	16	48.5	0.18
Cluster 3: Severe	18	22.0	1	33.3	3	17.6	22	28.9	5	45.5	4	57.1	3	9.1	0.05

The P for difference was calculated by the analysis of covariance using the Turkey-Kramer method, with adjustments for age and doctor.

Fig.2 Proportions of clusters according to the major classification of chronic pain by ICD-11.

3. ICD-11 慢性疼痛分類（大分類および小分類）ごとに重症度分類が占める割合

Table 3 に ICD-11 慢性疼痛分類の大分類ごとの各クラスターが占める割合を示す。全体のクラスター分布に有意な差があったが、ICD-11 慢性疼痛分類の大分類ごとの個別クラスターの割合には、統計的有意差はなかった。慢性筋骨格系痛全体を占める重症クラスターの割合

(9.1%)と比較して、慢性内臓痛全体を占める重症クラスターの割合(57.1%)が高かった。それ以外の疾患分類については、各疾患分類全体を占める重症クラスターの割合は17.6%から45.5%であり、慢性筋骨格系痛全体を占める重症クラスターの割合(9.1%)と比較して高い傾向であった。一次性慢性疼痛については、神経障害性疼痛と類似した重症度の割合であった(Table 3) (Fig.2)。

Table 4 Proportions of clusters according to the minor classification of chronic pain by ICD-11

Chronic primary pain							p for difference
	Localized, n=42		Widespread, n=17		Others, n=23		0.46
	n	%	n	%	n	%	
Cluster 1: Mild	14	33.3	6	35.3	7	30.4	0.96
Cluster 2: Moderate	22	52.4	7	41.2	8	34.8	0.37
Cluster 3: Severe	6	14.3	4	23.5	8	34.8	0.15
Chronic neuropathic pain							
	Peripheral, n=58		Centralized and others, n=18				0.04
	n	%	n	%			
Cluster 1: Mild	24	41.4	3	16.7			0.06
Cluster 2: Moderate	20	34.5	7	38.9			0.73
Cluster 3: Severe	14	24.1	8	44.4			0.11
Chronic Musculoskeletal pain							
	Structural change, n=11		Non-specific, n=8		Others, n=14		0.05
	n	%	n	%	n	%	
Cluster 1: Mild	7	63.6	4	50.0	3	21.4	0.41
Cluster 2: Moderate	4	36.4	3	37.5	9	64.3	0.28
Cluster 3: Severe	0	0.0	1	12.5	2	14.3	0.06

The P-values of chronic widespread primary pain and others were calculated for comparison with chronic localized primary pain by the analysis of covariance using Dunnett's test. The P-values of chronic centralized and other neuropathic pain were calculated for comparison with chronic peripheral neuropathic pain by the analysis of covariance using Dunnett's test. The P-values of chronic non-specific and other pain were calculated for comparison with chronic structurally changed musculoskeletal pain by the analysis of covariance using Dunnett's test. The analysis of covariance was adjusted for age and doctor.

Table 4 に、一次性慢性疼痛、慢性神経障害性疼痛、慢性筋骨格系痛のそれぞれに付随する ICD-11 慢性疼痛分類小分類ごとのクラスター割合を示した。慢性神経障害性疼痛のみ、慢性神経障害性疼痛全体における各クラスターの分布に有意な差があったが、各クラスターが各 ICD-11 慢性疼痛分類小分類を占める割合には有意な差はなかった。末梢性神経障害性疼痛より、中枢性神経障害性疼痛及びその他の方が重症クラスターの割合が多い傾向にあるが、個別のクラスターが占める割合について、統計的有意差はなかった。一次性慢性疼痛は、局在性の

ものより、広汎性やその他のものの方が重症度が高い傾向であったが、統計的有意差はなかった (Table 4)。

考 察

ICD-11 慢性疼痛分類を使用して、当科外来初診患者の疾患分類を実施した結果、新しい概念とも言える一次性慢性疼痛が最多となり、次いで、慢性神経障害性疼痛、慢性筋骨格系痛の順に多い結果となった。

そして、対象者が Two-Step Cluster 分析に

よって算出されたクラスター数は3個で、日常生活障害、神経障害性疼痛相当の痛みの性状、心理社会的因子の程度に応じた3段階の重症度分類となった。

ICD-11 慢性疼痛分類大分類全体におけるクラスター分布には、有意な違いがあったが、各ICD-11 慢性疼痛分類大分類を占める各クラスターの割合には、統計的な有意差はなく、「クラスター分析による慢性疼痛患者分類」とICD-11 慢性疼痛分類全体に明らかな関連がある、とはいえない。

慢性内臓痛全体を占める重症の割合が高かったが、人数が7名と少ないため、結果の解釈は限定的である。統計的有意差は認めないが、慢性筋骨格系痛は他の大分類と比較して軽症が多い傾向で、一次性慢性疼痛については、神経障害性疼痛と類似したクラスター分布であった。ICD-11 慢性疼痛分類小分類については、慢性神経障害性疼痛のみ、各小分類におけるクラスター分布に有意な差があり、統計的有意差はないが、末梢性神経障害性疼痛より、中枢性神経障害性疼痛及びその他の方で、重症が多い傾向があった。

ペインクリニックを受診する患者の疾患別割合は、本邦での公的統計は明示されていないが、慢性疼痛に対してICD-11 慢性疼痛分類を導入している施設は、まだ少ないことが予想される。そのような中で、当科では本研究よりICD-11 慢性疼痛分類を導入したことで、今回その内訳を示すとともに、さらに従来型の疾患別分類と比較し検討することができた。平成30年度の初診患者の疾患内訳は、一位が腰椎疾患(35%)、二位が帯状疱疹関連痛(13%)、三位が頸椎疾患(11%)である。初診患者全体の59%を占めるこれらの疾患には、ICD-11の一次性慢性疼痛、慢性神経障害性疼痛、慢性筋骨格系痛に分類さ

れる病態が多く含まれる²²⁾。一次性慢性疼痛が多い理由としては、一次性慢性疼痛の定義に含まれる患者の痛みは、心理社会的要因が強く関連していることから、痛みの原因が特定されないこと等の理由でドクターショッピングのうえ、当科のような大学病院のペインクリニックの受診に至るケースが多いことが考えられる²⁾。特に、当科が、厚生労働科学研究費補助金慢性の痛み政策ホームページ上で痛みセンター連絡協議会所属医療機関として掲載されていることや、当科のホームページ上でも、多職種によるチーム医療の施行例を提示していることも、一次性慢性疼痛の受診を促進する理由と考えられる^{22,23)}。慢性神経障害性疼痛が次に多い理由として、慢性神経障害性疼痛の原因疾患として、神経根症や帯状疱疹関連痛の患者数が多いことが考えられ、これらの疾患が、神経ブロック療法の適応になることが多いことから、前医から神経ブロック療法施術目的での紹介受診や、神経ブロック療法が当科外来で受けられる、というホームページなどからの情報を元に、患者本人が直接受診している可能性が考えられる²⁴⁾。当科では、担当医による診察により必要であると判断された場合に、臨床心理士による心理面談介入が実施されるが、平成30年度には79例の心理面談が実施されており、そのうち担当医により非器質性疼痛と診断されたものが一定の割合を占める²²⁾。この非器質性疼痛と診断され、心理面談介入が実施された患者は、一次性慢性疼痛が殆どを占めるといえる。

今回重症の割合が高かったICD-11 慢性疼痛分類における慢性内臓痛には、器質的な原因による慢性内臓痛で、疼痛コントロールが良好なものは臓器専門の診療科を受診しており、ペインクリニックを受診する者は、臓器専門の診療科における薬物療法や手術療法では痛みのコン

コントロールが不良な、慢性内臓痛のなかでも特に、心理社会的な要因が著しく関連する慢性骨盤内痛等と考えられる^{25,26)}。こうした状況に陥る症例は限定されるため、本研究でも人数が229名中7名(3.1%)と割合が少なかったと考えられる。そして、当科の初診にがん性慢性痛の数が少ないのは、本邦において、がん治療に関連した痛みは、一部の侵襲的な神経ブロックを必要とする症例や、治療抵抗性のがんサバイバーの疼痛を除き、がんサバイバーであっても、元のがんを診療している診療科において薬物療法等で対応している傾向があることが考えられる。

ICD-11 慢性疼痛分類大分類のうち、慢性筋骨格系痛の重症度が低い傾向の理由として、重症の筋骨格系疾患の患者はペインクリニックではなく、手術を前提に整形外科を受診していることが推察される。そのために、当科を受診した慢性筋骨格系痛の重症度が他の大分類の疾患群と比較して低い可能性が高い。そして、明確に骨格系痛に分類されるような症例では、急性期に近医整形外科等における適切な早期治療を経て、重篤な慢性化を予防できているのかもしれない。

慢性神経障害性疼痛に付随する小分類で、末梢性に比較して中枢性の方が、重症度が高い傾向にあった。中枢性神経障害性疼痛には、脳卒中後疼痛や多発性硬化症による痛み、脊髄損傷後疼痛が分類される^{24,27)}。末梢性神経障害性疼痛と比較して、中枢性神経障害性疼痛は、日本の神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインで強く推奨される薬物療法の効果に乏しいことから、治療抵抗性で重症な症例が多いことが示唆される²⁷⁾。今回は症例数が少ないことから、分析に至らなかった大分類に付随する小分類もあったため、症例数を増やしてさらなる検討を行う必要がある。

今回の結果から、クラスター分析による慢性疼痛患者分類と ICD-11 慢性疼痛分類に明らかな関連があるとは言えず、クラスター分析による慢性疼痛患者分類によって、初診時に患者が回答した複数の質問票スコアから、自動的に ICD-11 慢性疼痛分類に振り分けるという使用法はできない。ICD-11 慢性疼痛分類と自動的に紐付けできる診断ツールの開発が必要な場合は、別途の方法が必要である。

しかし、クラスター分析による慢性疼痛患者分類から得られた重症度分類と、ICD-11 慢性疼痛分類大分類や付随する小分類との関連を調べたところ、一部の ICD-11 慢性疼痛分類で臨床的経験やガイドラインの内容と一致する結果であったことは意義深い。使用した Two-Step Cluster 分析では、最適なクラスター数が統計的に妥当な手法で決定された上で自動的に患者が分類されるため、医療者が臨床経験に基づく主観で患者を分類するよりも先入観やバイアスが介在しにくいと考えられる。そして、患者報告式質問票を使用していることで、患者自身の主観を汲んだ評価であるということが意義深い。また、疼痛分野では痛みの強さ単独での重症度はあっても、生活障害や心理社会的因子を包括して患者を分類するという試みは世界的に乏しいことから、本研究による複数の患者報告式質問票のデータに対して機械学習理論を用いたクラスター分析を使用した、慢性痛患者分類の試みは新規性に富み、実用的である。

今回の研究における限界として、第一に、横断研究で患者の重症度を初診時の一時点でしか評価していないことが挙げられる。患者の重症度には、治療反応性や予後を含めた分析がなされるべきで、今後、複数時点のデータに基づく研究が実施されるべきである。第二に、がん性慢性痛と慢性内臓痛は該当対象者が10名以下

で人数が少ないことが挙げられる。最後に、一施設のみのデータを使用した研究であるため、日本における大学病院のペインクリニックを受診する患者の特性を代表する結果ではないことが挙げられる。しかしながら、本研究で用いた手法は他機関でも適用が可能である。今後、施設数を増やした検討、特に診療科や医療機関の規模を変えて同様の検討を行うことで、日本において各診療科を受療する慢性疼痛患者の疾患特性や、守備範囲を客観的に示すことができ、日本全体の医療政策としての慢性疼痛対策にこれらの研究結果が活かされることが期待される。

結 論

クラスター分析による慢性疼痛患者分類によって慢性疼痛患者を層別化した。その結果、相対的な3段階の重症度別に分類された。クラスター分析による慢性疼痛患者分類とICD-11慢性疼痛分類全体に明らかな関連はなかったが、一部のICD-11慢性疼痛分類との関連で臨床的経験やガイドラインの内容と一致する結果であった。

謝 辞

本研究は厚生労働行政推進調査事業費補助金「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究(19FG2001)」による一部助成を受けて実施した。

文 献

- 1) Treede, R-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M.I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N.B., First, M.B., Giamberardino, M.A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B.H., Svensson, P., Vlaeyen, J.W.S., Wang, S.J., Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11), *Pain*, 160 (2019) 19-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586067>
- 2) Nicholas, M., Vlaeyen, J.W.S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Giamberardino, M.A., Goebel, A., Korwisi, B., Perrot, S., Svensson, P., Wang, S.J., Treede, R.D., The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain, *Pain*, 160 (2019) 28-37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586068>
- 3) Downie, W.W., Leatham, P.A., Rhind, V.M., Wright, V., Branco, J.A., Anderson, J.A., Studies with pain rating scales, *Ann. Rheum. Dis.*, 37 (1978) 378-381. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/686873>
- 4) Dworkin, R.H., Turk, D.C., Revicki, D.A., Harding, G., Coyne, K.S., Peirce-Sandner, S., Bhagwat, D., Everton, D., Burke, L.B., Cowan, P., Farrar, J.T., Hertz, S., Max, M.B., Rappaport, B.A., Melzack, R., Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2), *Pain*, 144 (2009) 35-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.007>
- 5) Maruo, T., Nakae, A., Maeda, L., Takahashi-Narita, K., Morris, S., Yokoe, M., Matsuzaki, T., Shibata, M., Saitoh, Y., Translation and reliability and validity of a Japanese version of the revised Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2), *Pain Res.*, 28 (2013) 43-53. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pain/28.43?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
- 6) Freynhagen, R., Baron, R., Gockel, U., Tölle, T.R., pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain, *Curr. Med. Res. Opin.*, 22 (2006) 1911-1920.
- 7) Matsubayashi, Y., Takeshita, K., Sumitani, M., Oshima, Y., Tonosu, J., Kato, S., Ohya, J., Oichi, T., Okamoto, N., Tanaka, S., Validity and reliability of the Japanese version of the painDETECT questionnaire: a multicenter observational study, *PLoS One*, 8 (2013) e68013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24098629>
- 8) Yamashiro, K., Arimura, T., Iwaki, R., Jensen, M.P., Kubo, C., Hosoi, M., A multidimensional measure of pain interference: reliability and validity of the pain disability assessment scale, *Clin. J. Pain*, 27 (2011) 338-343.
- 9) 日本整形外科学会, ロコモティブシンドローム. Available from: <http://www.jcoa.gr.jp/locomo/teigi.html>

- 10) Sullivan, M.J.L., Bishop, S.R., Pivik, J., The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation, *Psychol. Assess.*, 7 (1995) 524–532.
- 11) Iwaki, R., Arimura, T., Jensen, M.P., Nakamura, T., Yamashiro, K., Makino, S., Obata, T., Sudo, N., Kubo, C., Hosoi, M., Global Catastrophizing vs catastrophizing subdomains: assessment and associations with patient functioning, *Pain Med.* (United States), 13 (2012) 677–687.
- 12) Nicholas, M.K., The pain self-efficacy questionnaire: Taking pain into account, *Eur. J. Pain*, 11 (2017) 153–163. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446108>
- 13) Adachi, T., Nakae, A., Maruo, T., Shi, K., Shibata, M., Maeda, L., et al. Validation of the Japanese version of the pain self-efficacy questionnaire in Japanese patients with chronic pain, *Pain Med.*, 15 (2014) 1405–1417. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717053>
- 14) Zigmond, A.S., Snaith, R.P., The hospital anxiety and depression scale, *Acta Psychiatr. Scand.*, 67 (1983) 361–370.
- 15) Zigmond, A.S., Snaith, R.P. (北村俊則訳), Hospital anxiety and depression scale (HAD尺度), *精神科診断学*, 4 (1993) 371–372.
- 16) Soldatos, C.R., Dikeos, D.G., Paparrigopoulos, T.J., Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria, *J. Psychosom. Res.*, 48 (2000) 555–560. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11033374>
- 17) Okajima, I., Nakajima, S., Kobayashi, M., Inoue, Y., Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale, *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 67 (2013) 420–425. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910517>
- 18) Enomoto, K., Adachi, T., Yamada, K., Inoue, D., Nakanishi, M., Nishigami, T., Shibata, M., Reliability and validity of the Athens insomnia scale in chronic pain patients, *J. Pain Res.*, 11 (2018) 793–801.
- 19) Norušis, M., Chapter 17 Cluster Analysis. IBM SPSS Statistics 19 Statistical Procedures Companion, Prentice Hall, New Jersey, 2011 [cited 2019 Mar 10]. Available from: http://www.norusis.com/pdf/SPC_v19.pdf
- 20) Schwartz, G., Estimating the Dimension of a Model, *Ann. Stat.*, 6 (1978) 461–464.
- 21) Kaufman, L., Rousseeuw, P.J., Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis, Wiley, New York, 1990.
- 22) 順天堂大学医学部附属順天堂医院麻酔科・ペインクリニック科ホームページ: 診療実績 [cited 2020 Jan 2]. Available from: <https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/masui/about/results/>
- 23) 厚生労働省科学研究費補助金慢性の痛み政策ホームページ: 病院紹介 [cited 2020 Jan 2]. Available from: <https://paincenter.jp/hospital.html>
- 24) Scholz, J., Finnerup, N.B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M.I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K.D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M.A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Nurmikko, T., Perrot, S., Raja, S.N., Rice, A.S.C., Rowbotham, M.C., Schug, S., Simpson, D.M., Smith, B.H., Svensson, P., Vlaeyen, J.W.S., Wang, S.J., Barke, A., Rief, W., Treede, R.D.; Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG), The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain, *Pain*, 160 (2019) 53–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586071>
- 25) Aziz, Q., Giamberardino, M.A., Barke, A., Korwisi, B., Baranowski, A.P., Wesselmann, U., Rief, W., Treede, R.D.; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain, The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain, *Pain*, 160 (2019) 69–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586073>
- 26) 日本疼痛学会痛みの教育コアカリキュラム編集委員会, 痛みの集学的診療: 痛みの教育コアカリキュラム, 真興交易株式会社医書出版部, 東京, 2016.
- 27) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ, 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版, 真興交易株式会社医書出版部, 東京, 2016.

Address for correspondence: Aiko Kawai
 Department of Anesthesiology and Pain Medicine,
 Juntendo University Faculty of Medicine
 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan