

# 老化と慢性疼痛

田中 達英

国立長寿医療研究センター  
神経免疫システム研究部



国立研究開発法人  
国立長寿医療研究センター  
National Center for Geriatrics and Gerontology

# 本講義の内容

- 痛み
- 慢性疼痛
- 老化と慢性疼痛
- 慢性疼痛治療に対する展望

# 痛み

痛みは、誰もが日常的に経験する不快な感覚

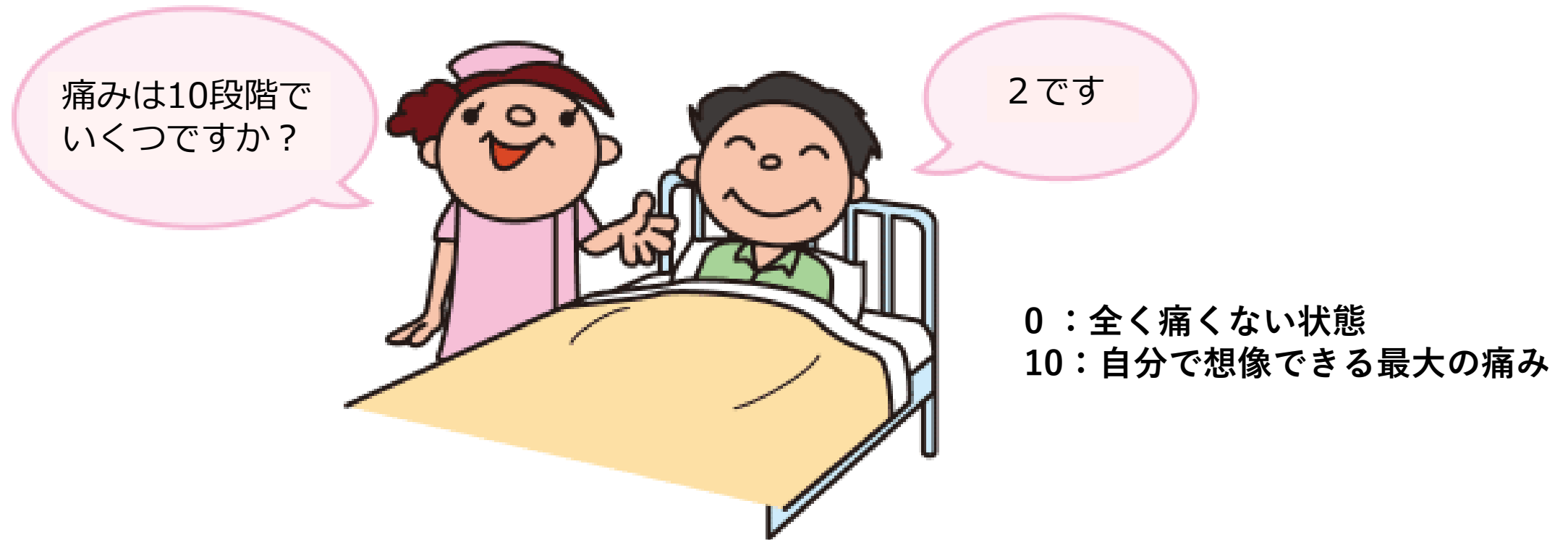


痛みは、われわれにとって安全に生きるために必要な生体警告系としての役割を担う

何らかの原因で痛みが慢性化した場合、もはや警告の意味を失い、QOLを著しく低下させる

# 痛みの評価と診断の難しさ

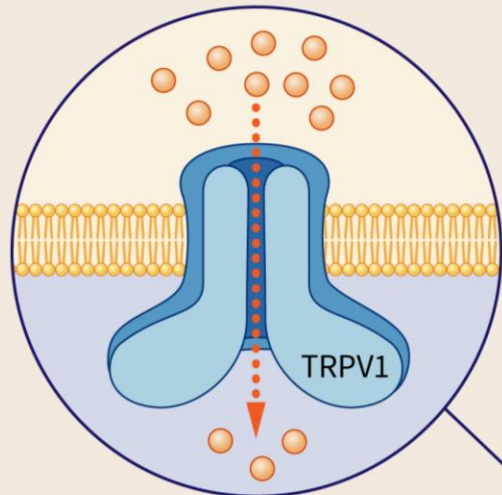
- 痛みの客観的な評価は難しい
- 痛みマーカーはない



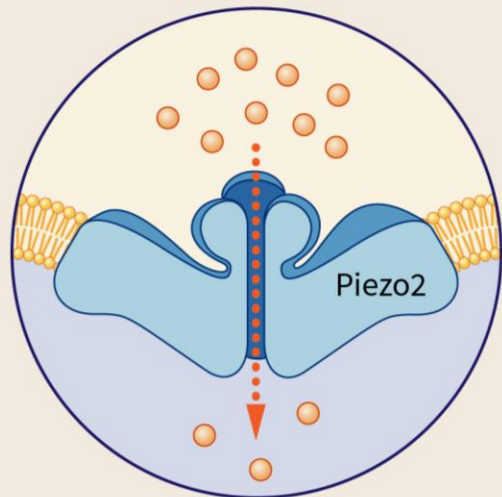
# 痛み受容の分子メカニズム

Discovery of the molecular basis  
of heat (TRPV1) and touch (Piezo2)  
somatosensation

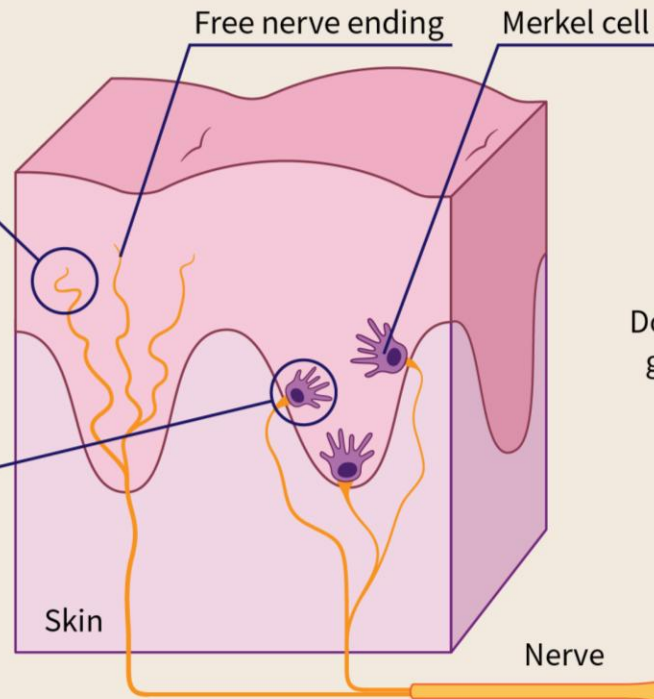
Awarded to David Julius and Ardem Patapoutian



TRPV1:  
Ion channel activated by high temperature

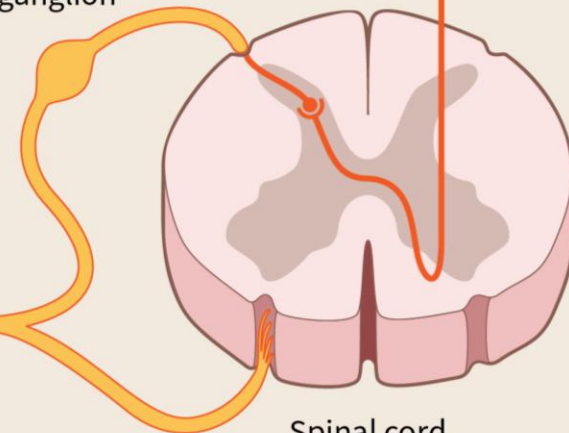


Piezo2:  
Ion channel activated by mechanical force



Brain

Dorsal root  
ganglion



Spinal cord

# 慢性疼痛



## High prevalence

Chronic pain affects

**~20-25%**

of adults worldwide



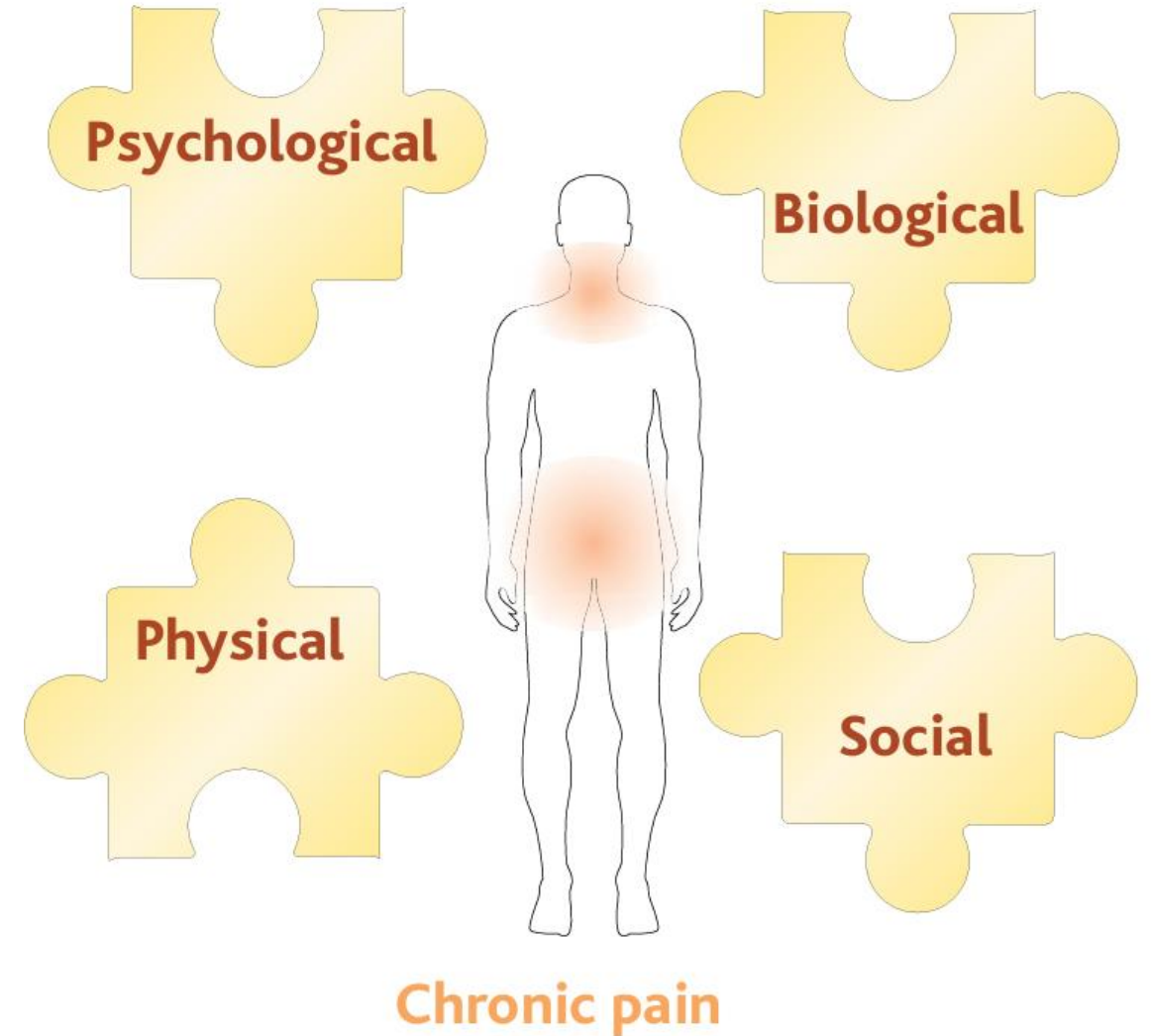
## A global problem

High prevalence is observed across all regions and socioeconomic settings



## Affects all ages

Can occur in children, adults and older people; prevalence increases with age

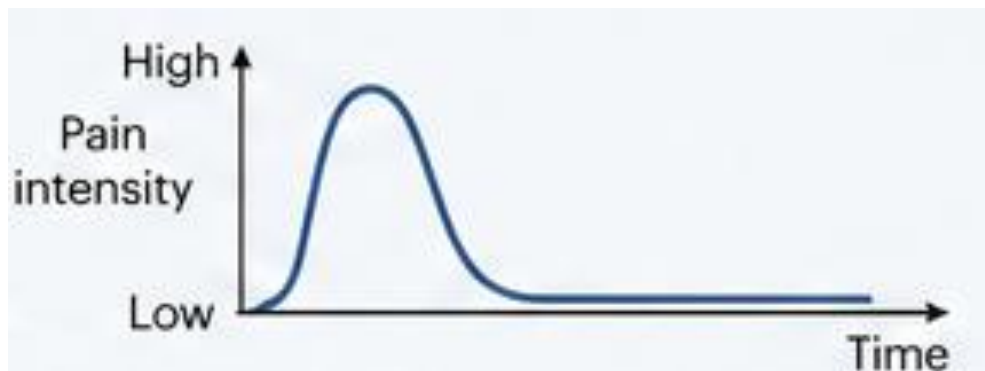
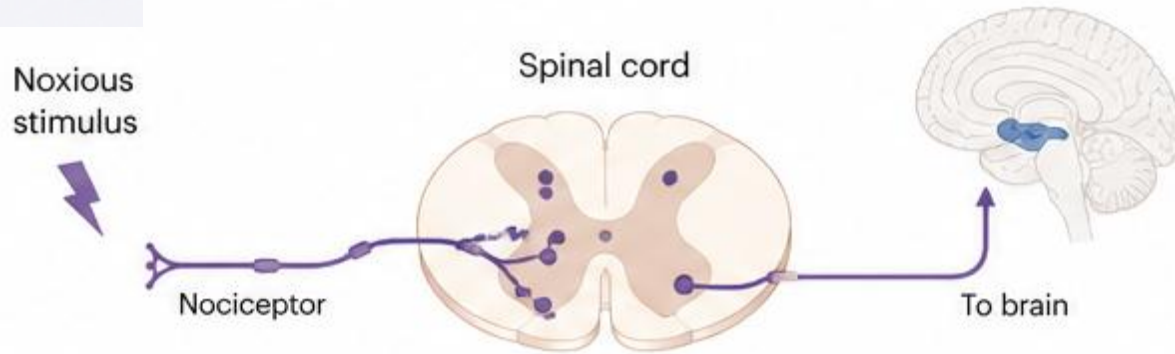


# なぜ加齢で痛みが遷延化するのか？

## Young



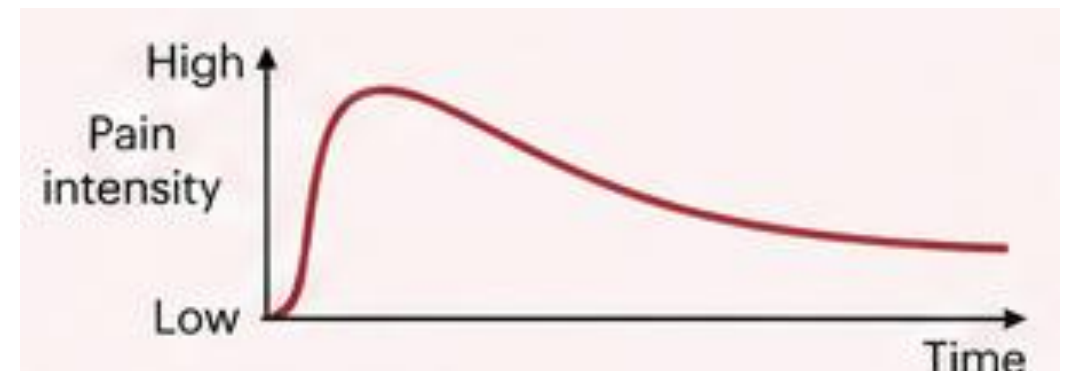
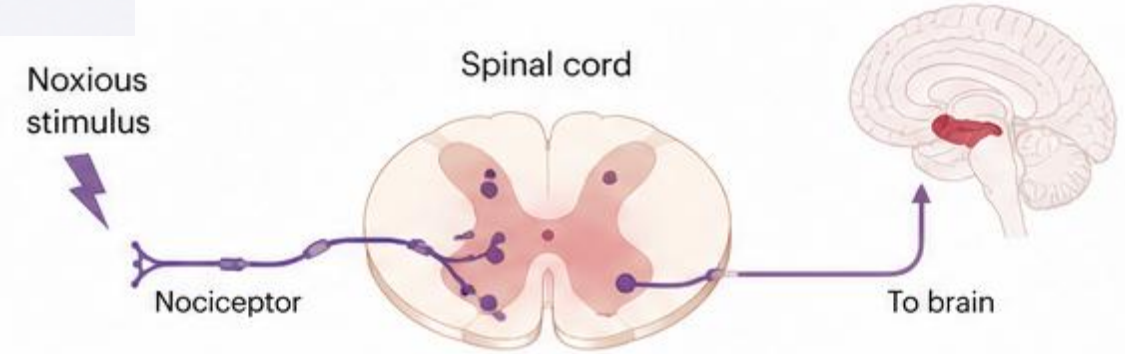
- Acute pain
- Transient and protective
- Returns to baseline after injury resolves



## Aged

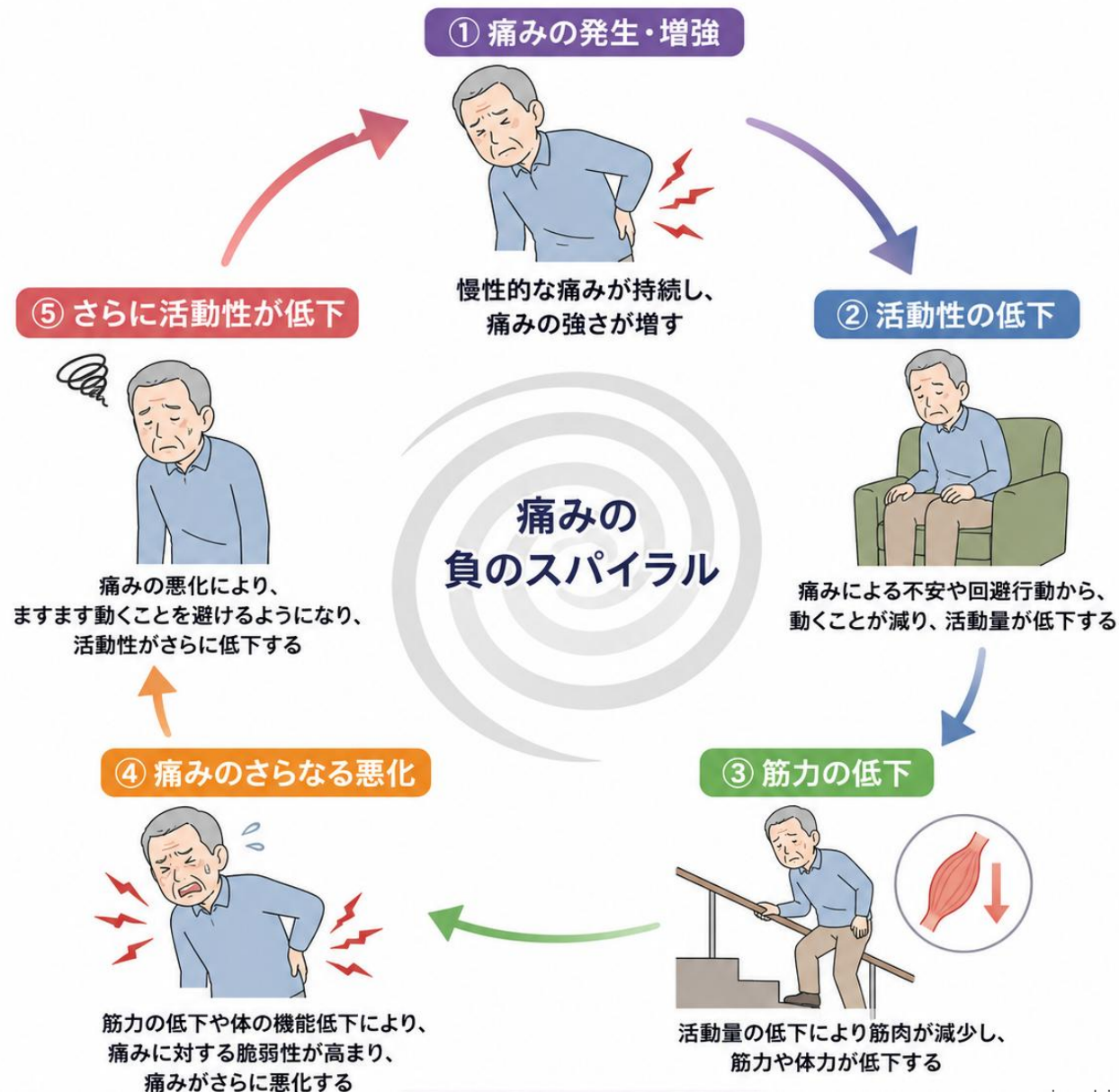
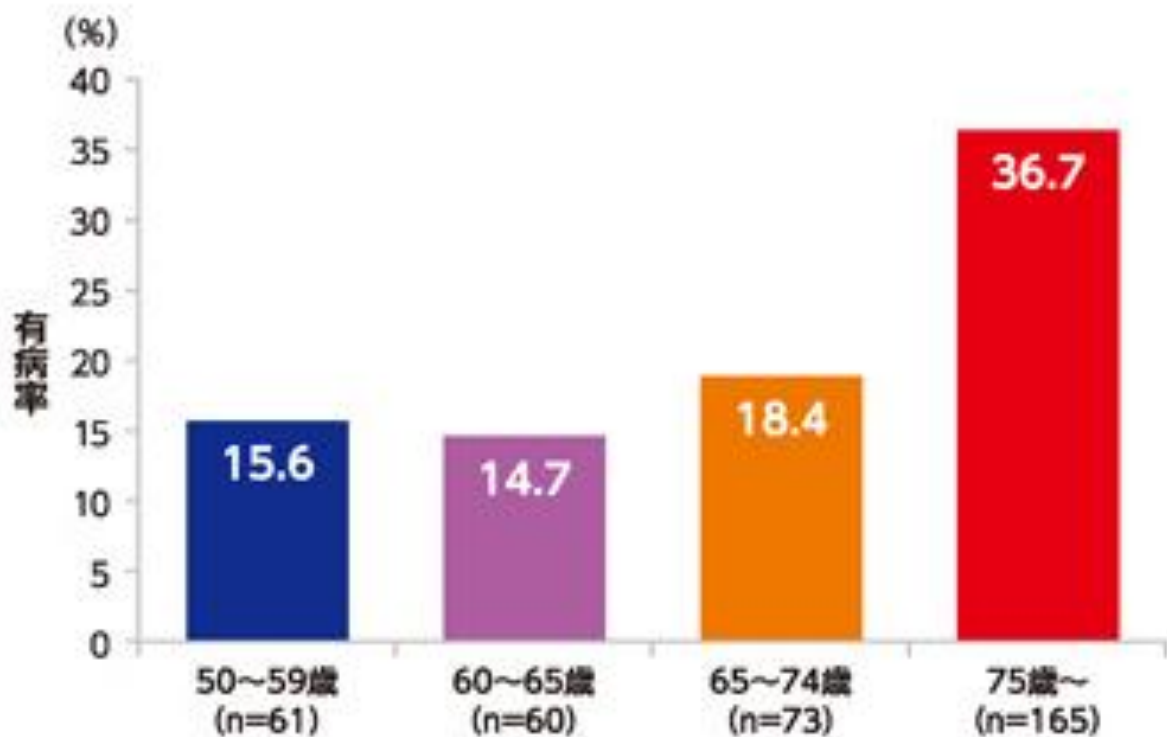


- Persistent pain
- Prolonged and disproportionate
- High risk of chronification



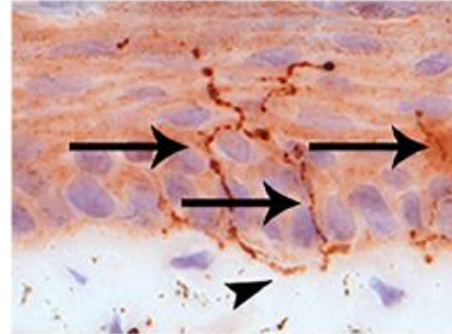
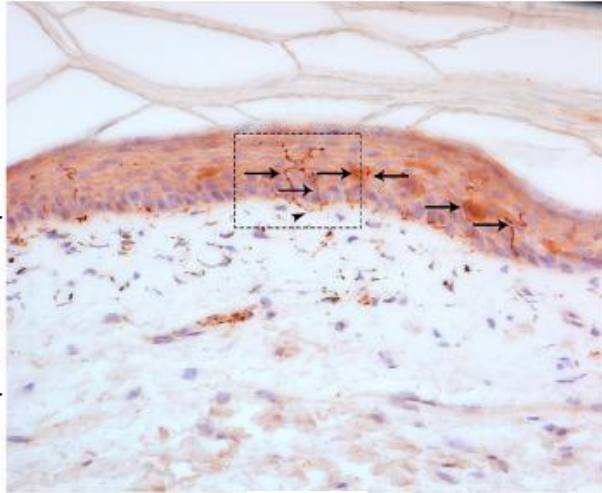
# 慢性疼痛の有病率は高齢になるほど上昇する

## 年代別慢性疼痛有病率（50歳以上）

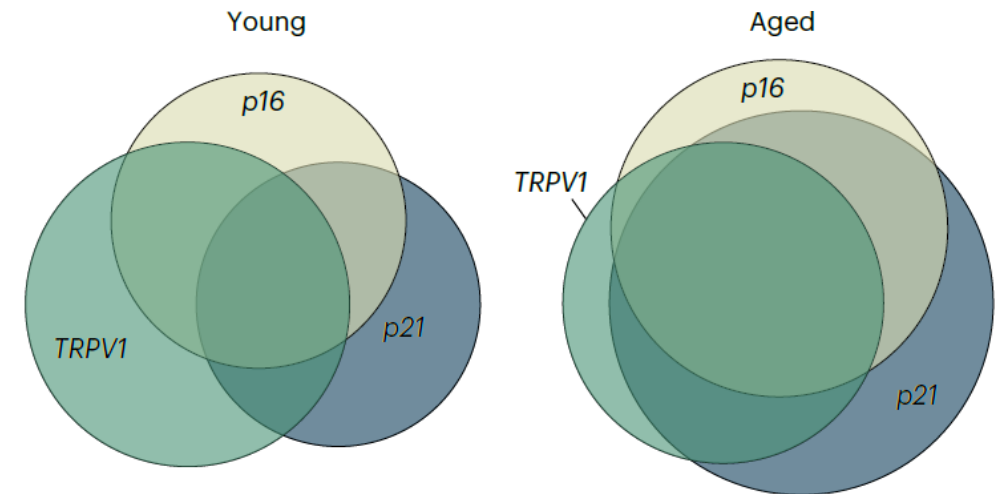
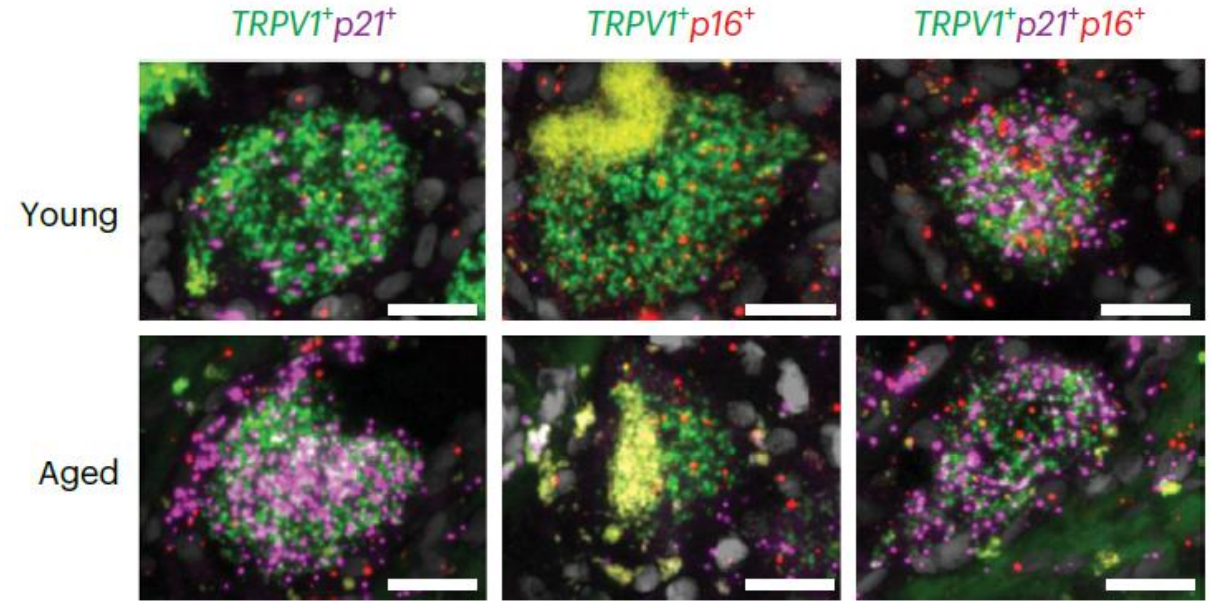
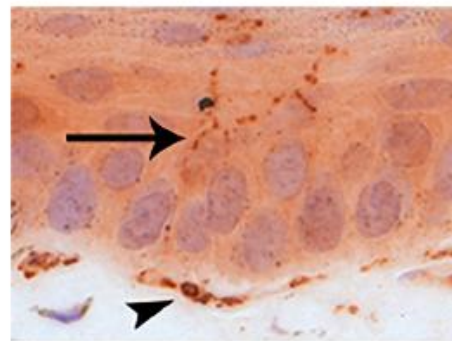
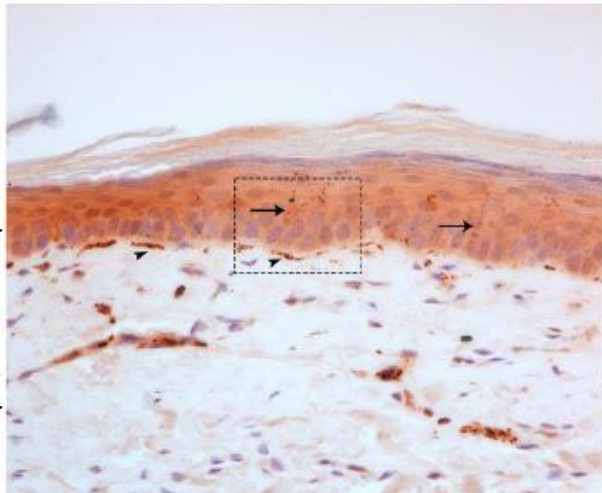


# 老化による神経系変化：末梢神経の変化

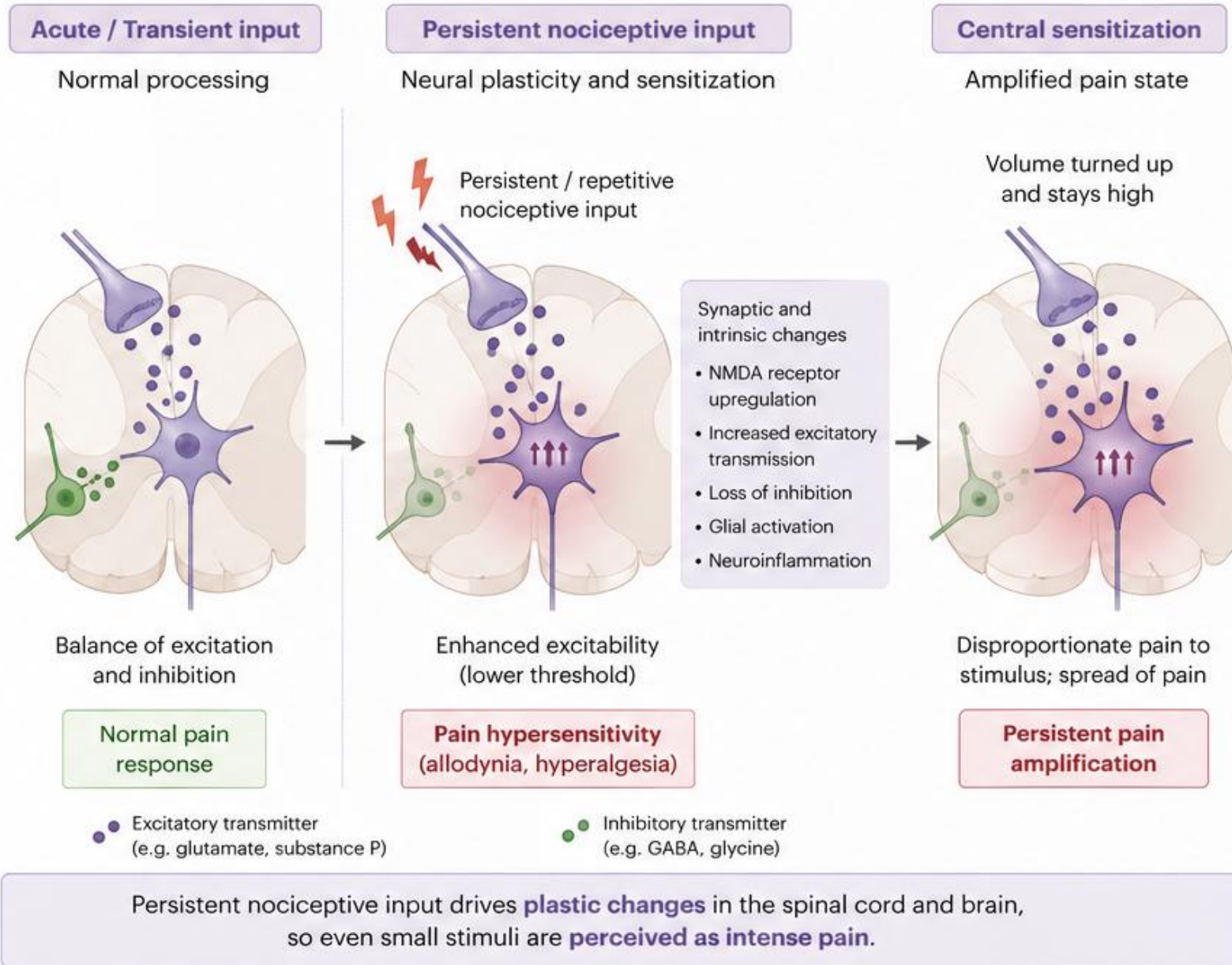
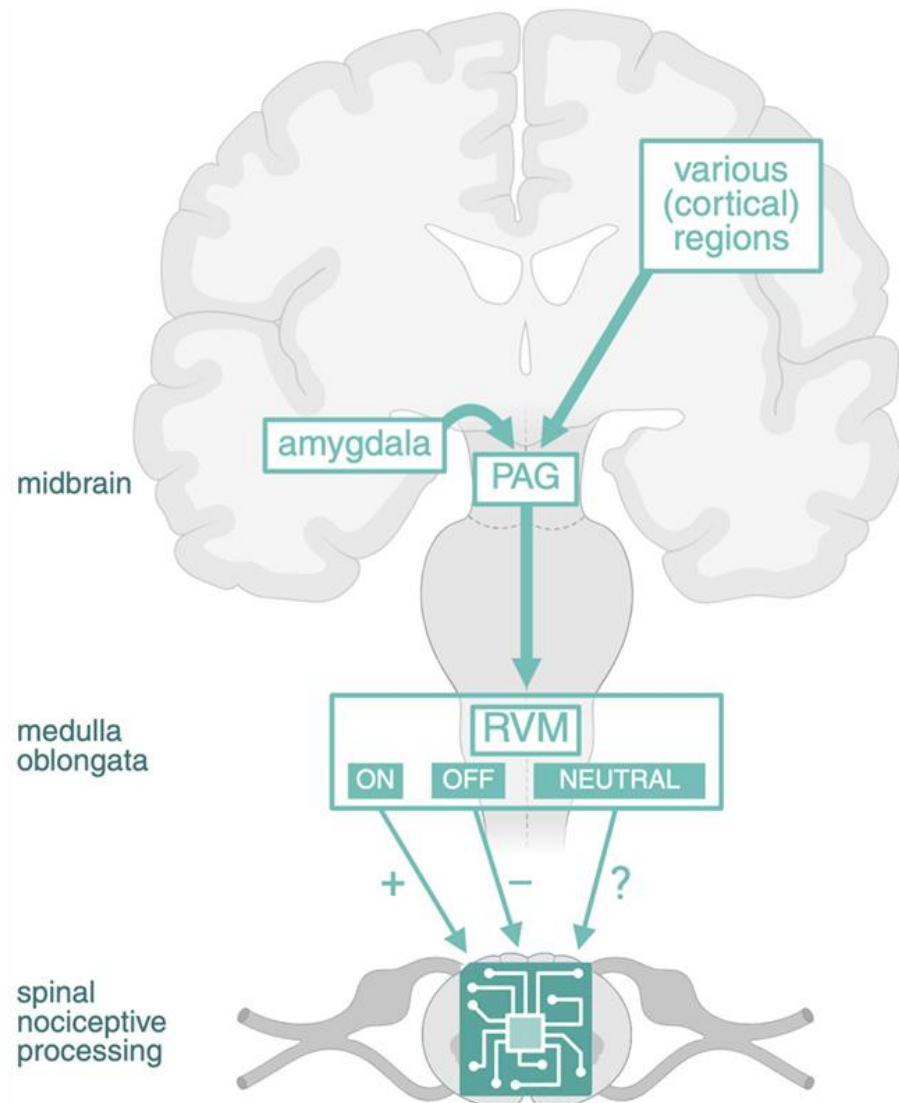
Young



Old

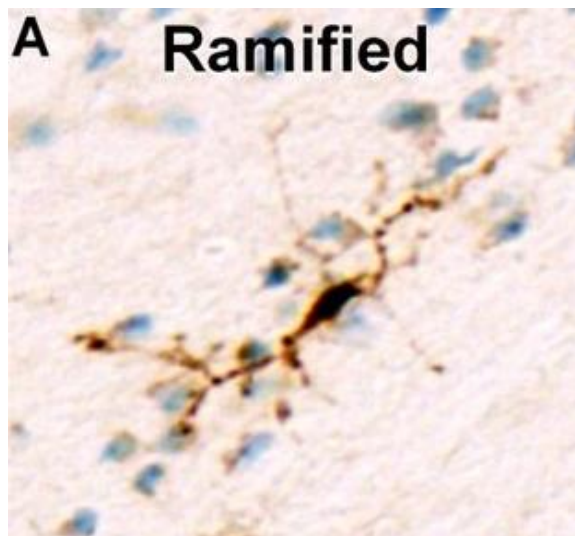


# 老化による神経系変化：中枢神経の変化

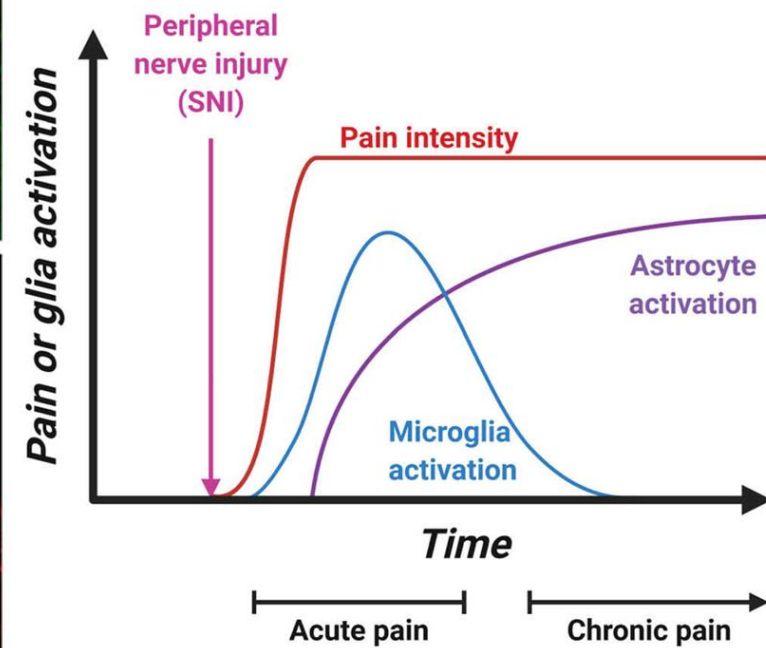
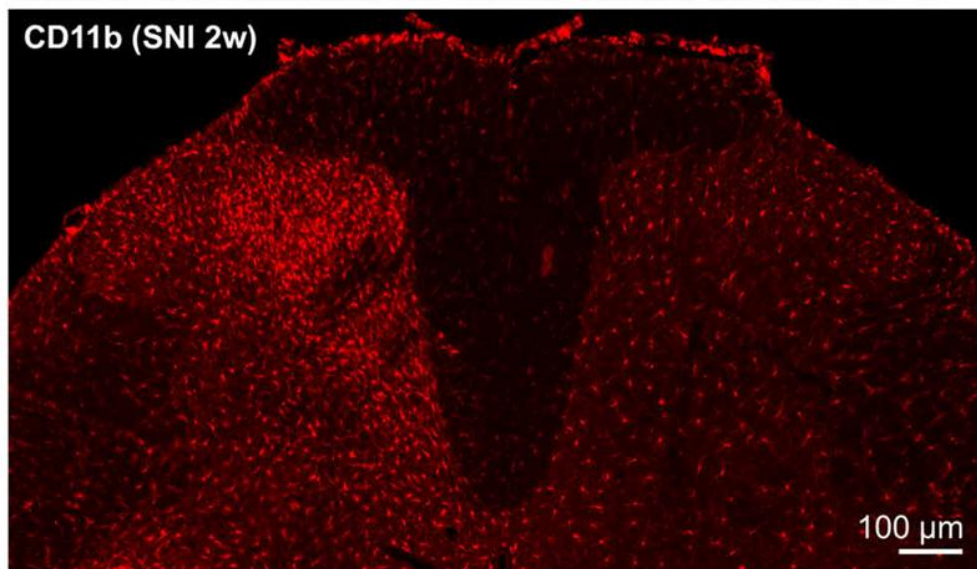
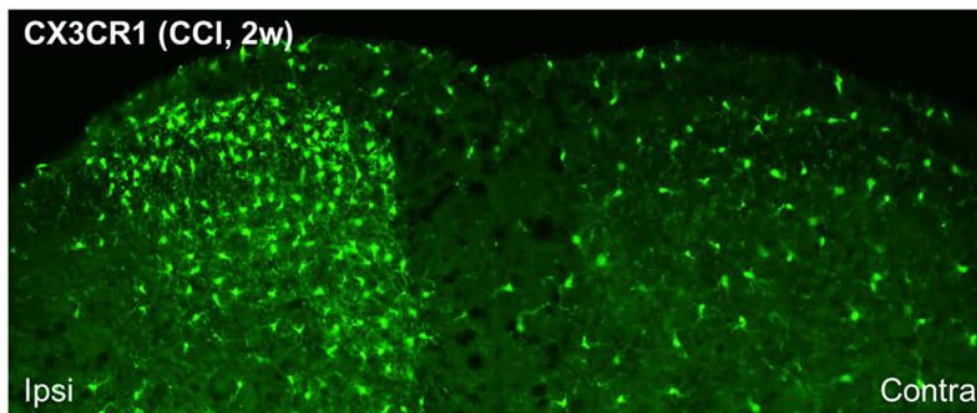
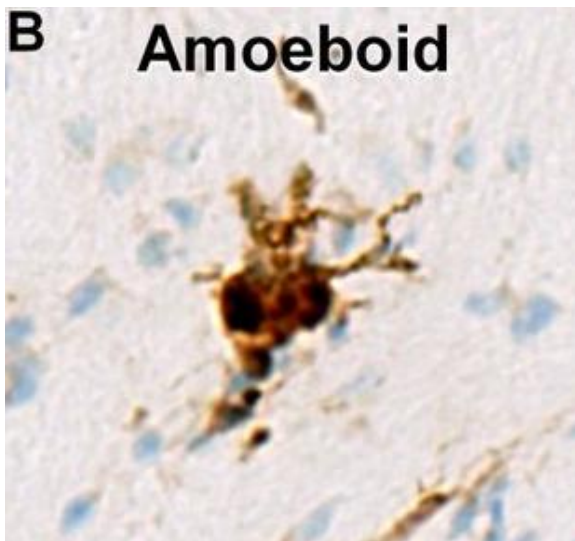


# 老化による神経系変化：中枢神経の変化

正常なミクログリア



活性化したミクログリア

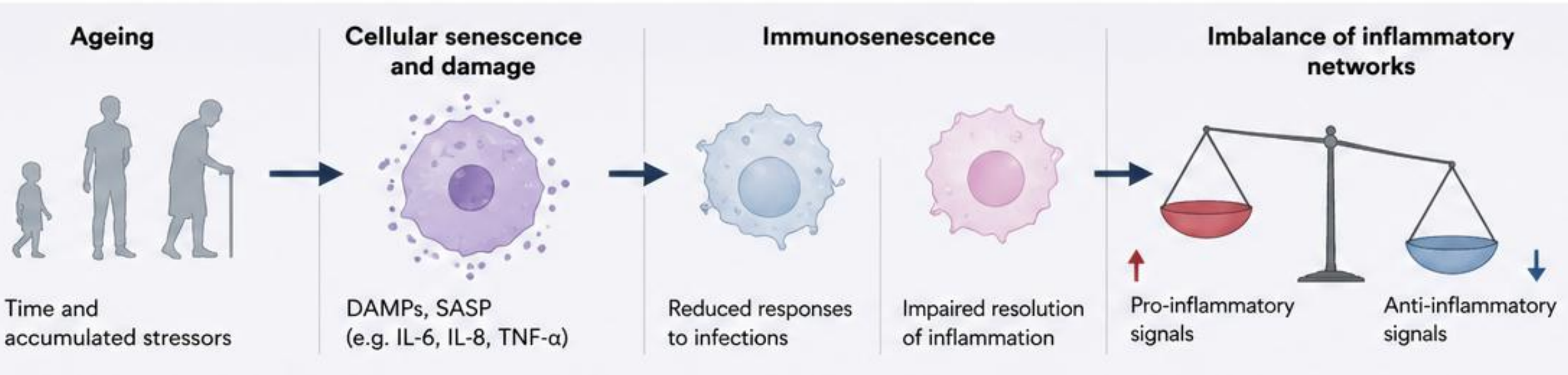


Donnelly et. al. *Neurotherapeutics*. 17, 846-860, 2020

Shobin et al. *GeroScience* 39, 199-220, 2017

# 老化と免疫：慢性炎症

Ageing drives a chronic, low-grade inflammatory state (inflammaging)



## Systemic consequences



Persistent low-level elevation of circulating inflammatory mediators (e.g. IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP)



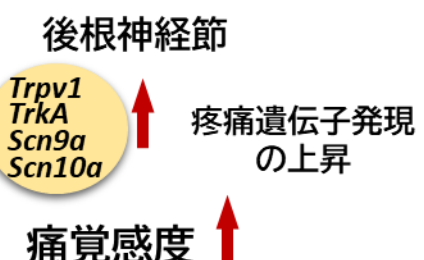
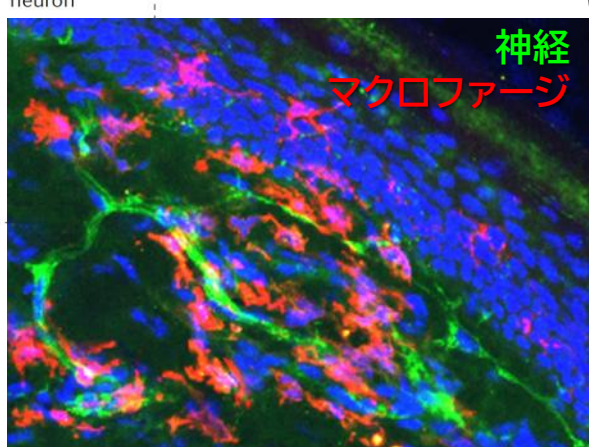
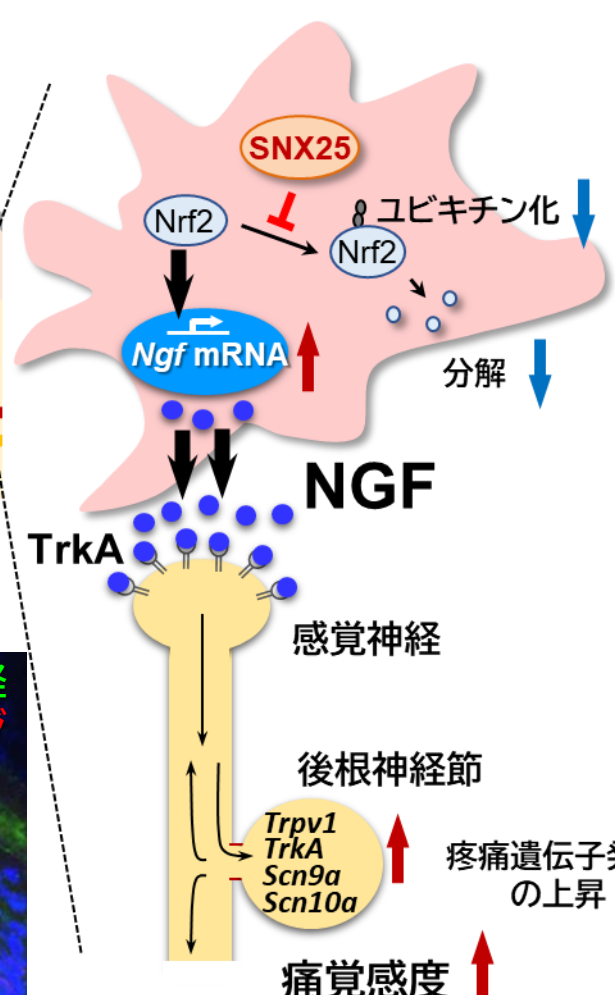
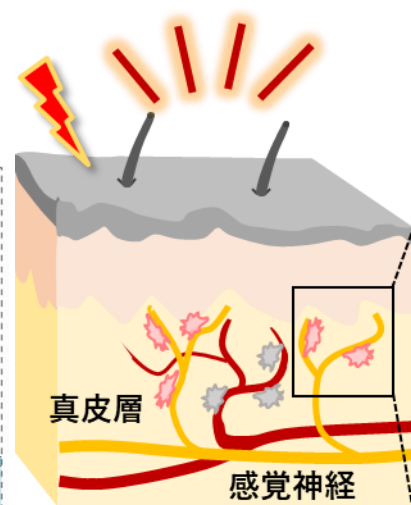
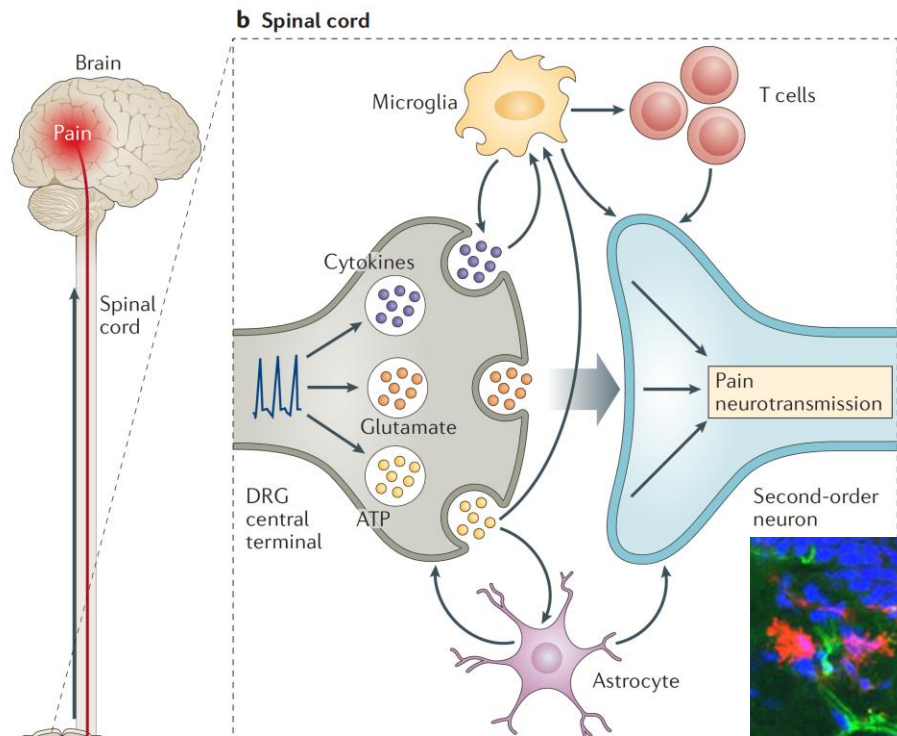
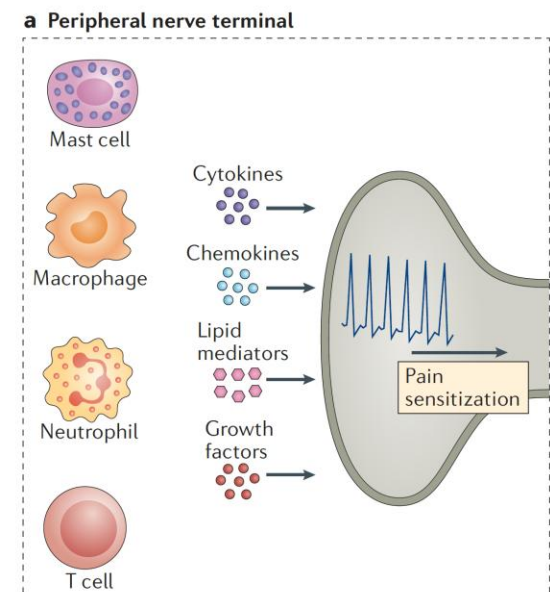
**Chronic, low-grade inflammation (inflammaging)**

Not an acute response — persistent over years to decades



# 神経免疫相互作用

## 真皮マクロファージ

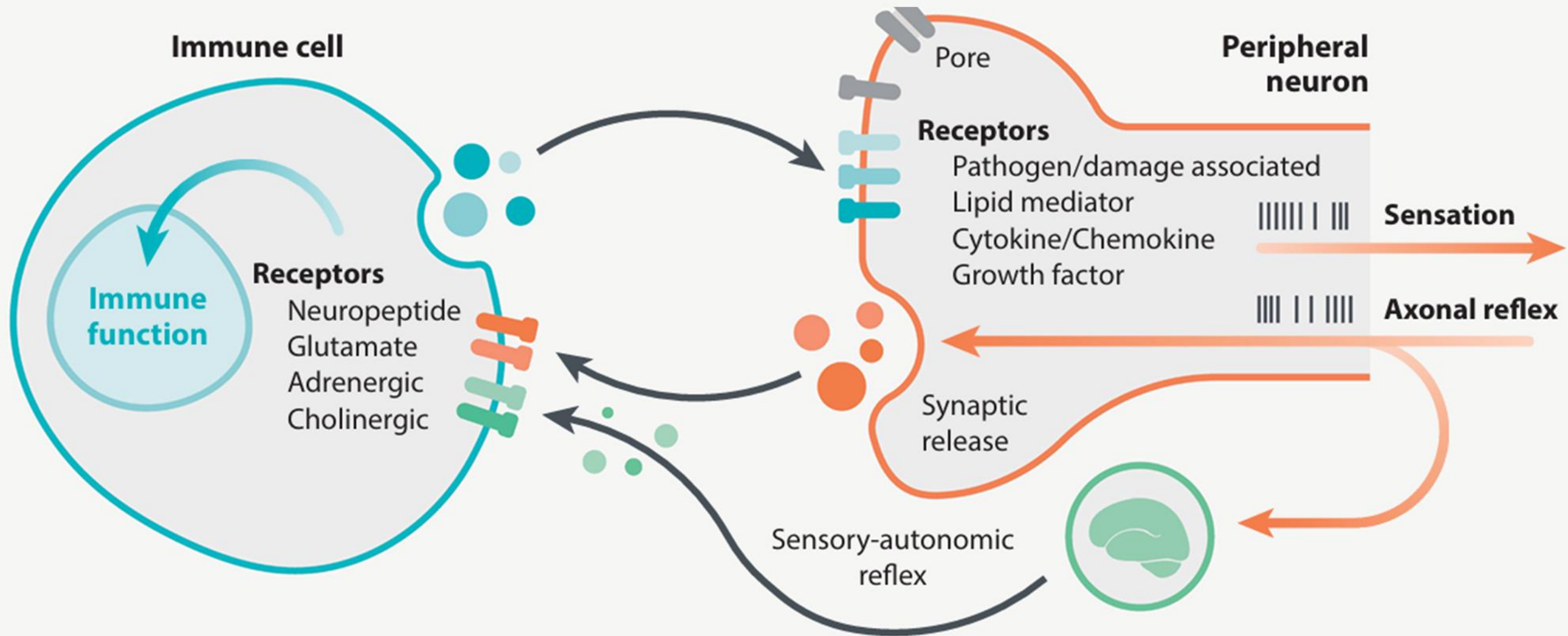


Baral et. al. *Nat. Rev. Immunol.* 19, 433-447, 2019

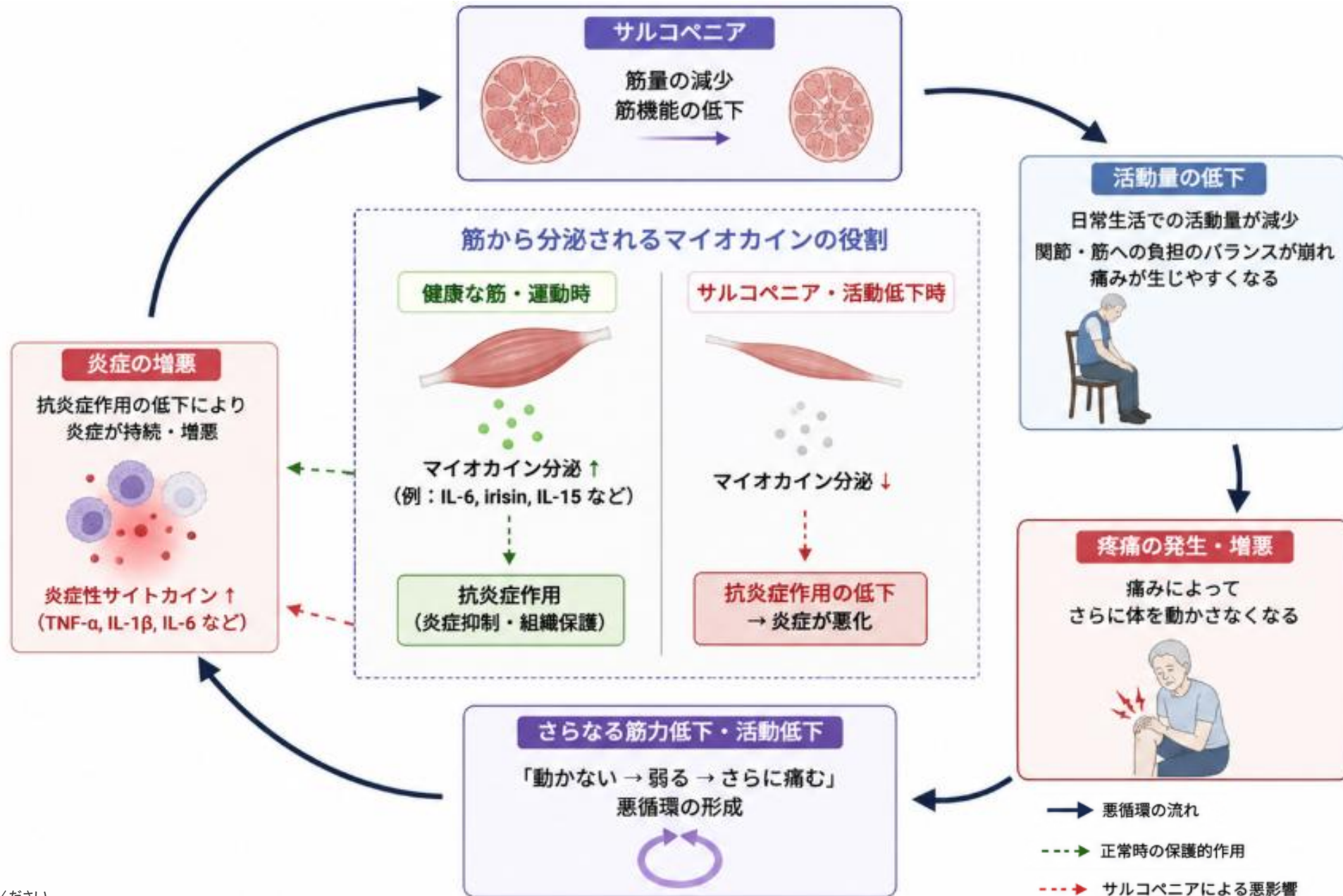
Tanaka et. al. *Nat. Immunol.* 24, 439-451, 2023

Tanaka et. al. *Sci. Rep.* 14, 27192, 2024

# 痛みは神経-免疫相互作用によって形成される複雑な現象



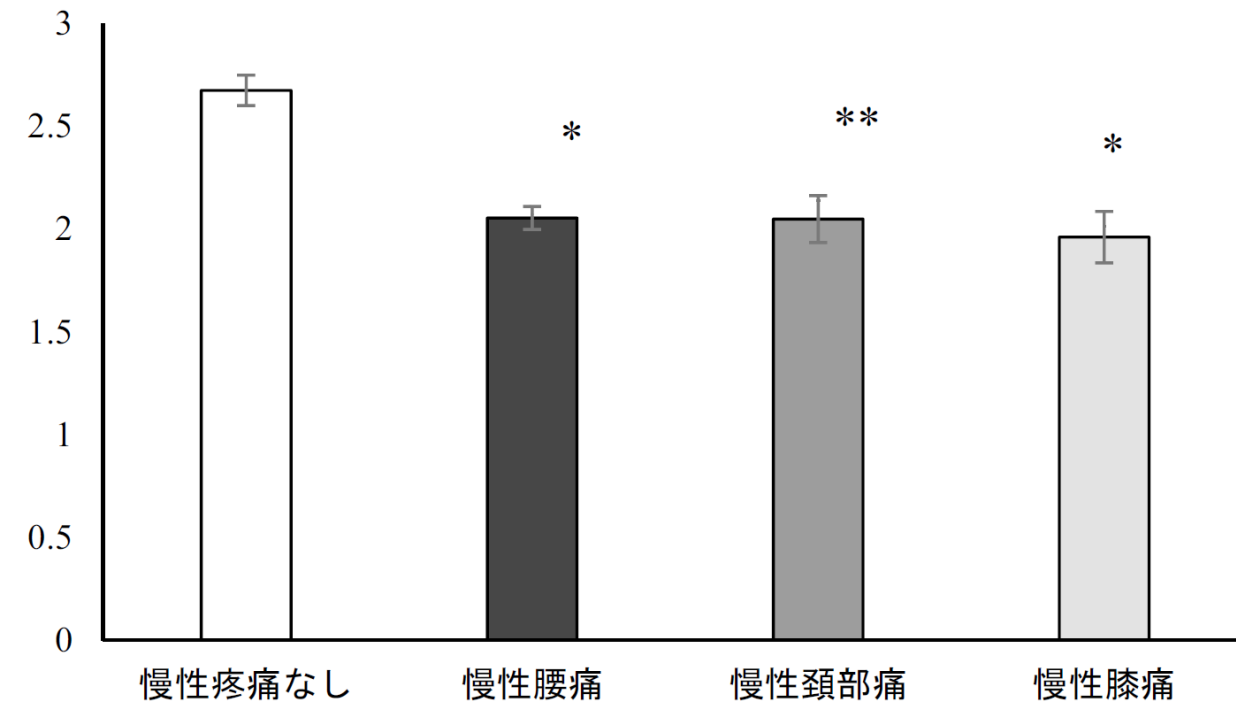
# 筋・運動器と疼痛：サルコペニアにおける炎症増悪と疼痛の悪循環



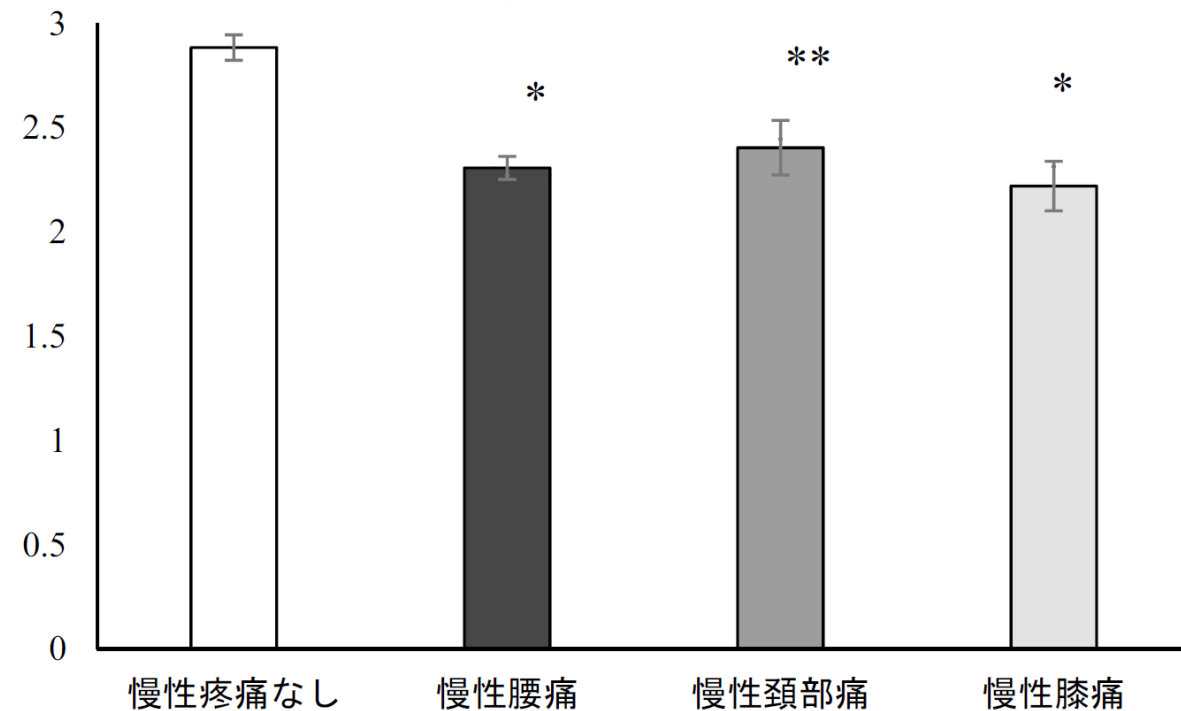
# 筋・運動器と疼痛：サルコペニア

高齢者慢性疼痛における上肢および下肢における  
骨格筋量と脂肪量の比（骨格筋量/脂肪量）

上肢筋脂肪比



下肢筋脂肪比



# 運動の抗炎症効果

Authors	Animal model	Exercise method	Exercise parameter	Pain measurement	Involved in pathways	Test site	Effect of exercise
Dos Santos et al. (2019)	Cg-induced inflammatory muscle pain mice	Swimming	3 weeks, 15 min/day (1 week), 30 min/day (2 weeks), 45 min/day (3 weeks); 37°C	Tactile allodynia, thermal hyperalgesia	AEA-CB2 receptors	Right gastrocnemius muscle, spinal cord	Spinal cord: AEA, CB2 ↑ IBA1 (microglial marker), TNF-α ↓ Muscle: TNF-α, IL-1β, ↓
Takahara-Yamauchi et al. (2021)	Formalin-induced rat	Voluntary exercise	11 days	Mechanical allodynia and hyperalgesia	BDNF/TrkB	Hind paw, spinal cord (right dorsal horn)	IBA1, KCC2 ↓ TrkB ↑
Sakamoto et al. (2023)	MIA-induced knee OA rat	Regular walking exercise	60 min/day, 5 days/week, 6 weeks	Pressure pain threshold	—	Right knee joint	IL-4, IL-10, CD206- ↑ CD68-, CD11c-, IL-1β ↓
Deng et al. (2023)	DMM surgery induces OA in rats	Moderate treadmill exercise	15 m/min, 30 min/day, 5 days/week, 6 weeks	Mechanical and heat pain	PI3K/AKT/mTOR	Paw	Col2a1 ↑ TNF-α, IL-6 MFN2, MMP13 ↓

# 運動の鎮痛効果

## 慢性疼痛・ストレス状態

交感神経が過剰に働く状態



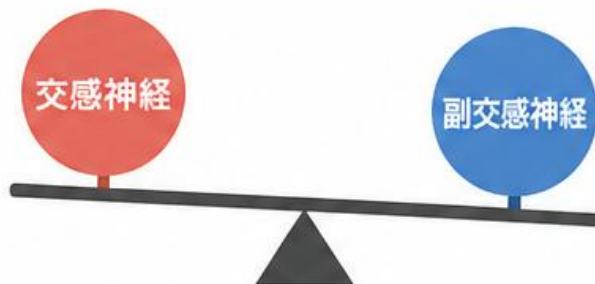
### 交感神経 優位

- ・心拍数 ↑
- ・筋緊張 ↑
- ・炎症 ↑
- ・痛み増幅 ↑
- ・ストレスホルモン ↑

### 結果

- ・痛みの増強
- ・疲労・不眠
- ・気分の落ち込み
- ・悪循環が持続

## 自律神経のバランス



## 運動 (有酸素運動・レジスタンス運動)



### 自律神経を調整

- ・交感神経の過剰活動を抑制
- ・副交感神経の活動を高める

## 運動後・リラックス状態

副交感神経が優位な状態



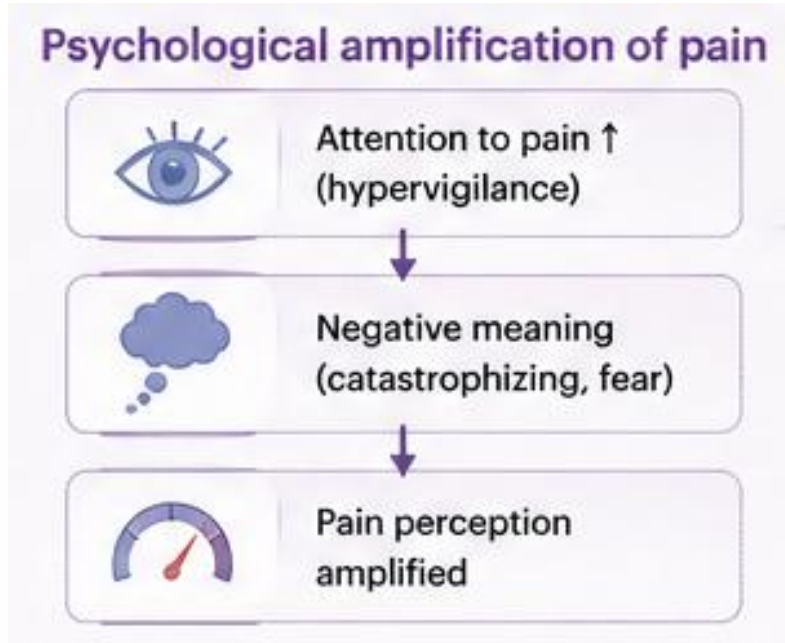
### 副交感神経 優位

- ・心拍数 ↓
- ・筋緊張 ↓
- ・炎症 ↓
- ・痛み抑制 ↑
- ・リラックス ↑

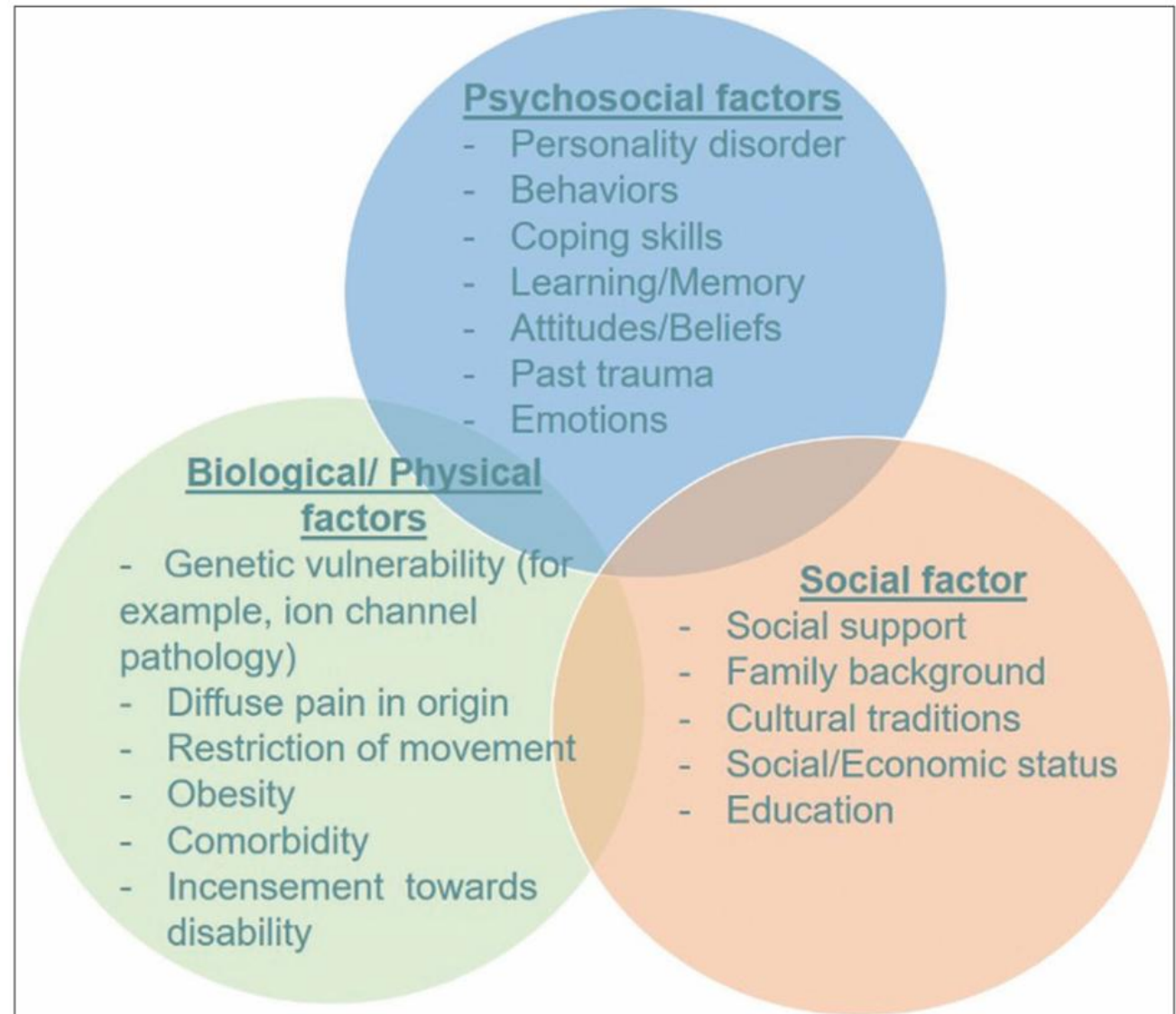
### 結果

- ・痛みの軽減
- ・疲労の改善・睡眠の質向上
- ・気分の安定
- ・痛みの悪循環を断ち切る

# 心理・社会的要因と慢性疼痛



## バイオ・サイコ・ソーシャルモデル (BPSモデル)



# 臨床的implication：治療戦略の再考

## 従来の治療薬

慢性疼痛の治療は薬物療法が中心に行われてきた

### 弱オピオイド

- ・コデイン
- ・トラマドール

### 強オピオイド

- ・モルヒネ
- ・オキシコドン
- ・フェンタニル
- ・メサドン

非オピオイド鎮痛薬（NDAIDS, アセトアミノフェン）

軽度の痛み



重度の痛み

薬だけで痛みを十分にコントロールすることは難しい

## 多面的なアプローチが必要

### 運動療法

筋力の改善だけでなく、炎症の抑制や神経の過敏性の改善に寄与する

### 認知行動療法

痛みに対する考え方や行動パターンを変えることで、痛みの感じ方そのものを調整する

### 神経調節（リハビリや神経刺激療法など）

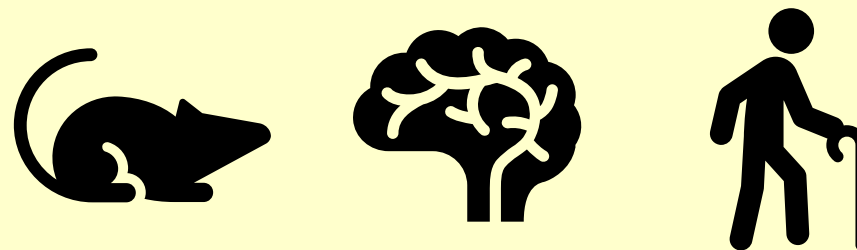
過剰に興奮した神経回路を直接的に調整できる

1つの治療に頼るのではなく、複数の方法を組み合わせて同時に介入することが重要

# 未来展望：バイオマーカーの確立

## 基礎研究

モデル動物  
老齢動物  
*in vitro* 解析



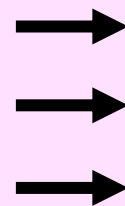
## ヒト臨床研究

横断研究  
縦断解析  
症状評価  
バイオバンク利活用

バイオマーカーによる層別化

病態層別化アルゴリズム構築

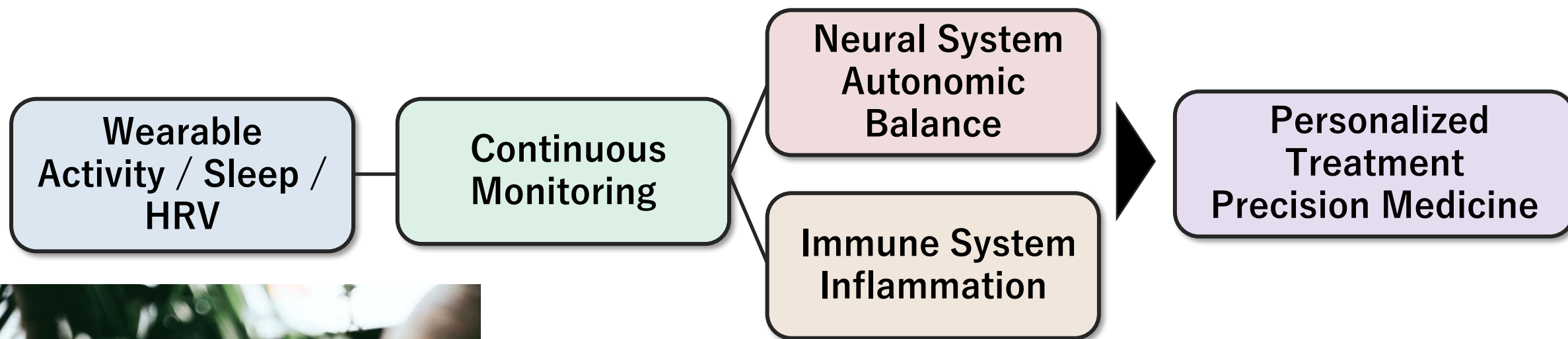
- ・ 炎症優位型
- ・ 神経感作優位型
- ・ ストレス関連型



個別化治療選択アルゴリズム

- ・ 抗炎症治療
- ・ 神経調節薬
- ・ 心理・行動療法

## Wearable-driven Precision Medicine in Chronic Pain



単に症状を抑えるだけでなく、  
「その人の神経・免疫・生活状態を総合的に捉えて  
最適化する医療」へ

# Take Home Message

- 加齢に伴って体の中ではさまざまな変化が起こり、疼痛感受性が変化する。
- 神経の興奮性や炎症環境の変化、心理状態、社会的要因により、痛みが増幅されやすい状態へと変わる。
- 末梢神経や中枢神経は単独で働いているのではなく、免疫細胞と常に情報をやり取りしている。
- 慢性疼痛に対する介入は、単一の方法では不十分であり、神経・免疫・筋・心理といった複数のレイヤーに対して働きかける必要がある。
- 慢性疼痛を単なる「症状」として捉えるのではなく、加齢、炎症、神経可塑性の変化などが絡み合った、全身性かつ多因子的な病態として理解することが重要。

**ご清聴ありがとうございました**