



## ニューロイメージングの進歩により 新しい知見が蓄積され、痛みとは何かを 見直す時期に来たのではないのでしょうか。

池本 竜則 *Tatsunori Ikemoto*

期間といった個々のパラメーターとfMRIの評価指標であるblood oxygenation level-dependent(BOLD)信号変化との関係を明らかにできれば、さらに重要な情報が得られるようになりますね。

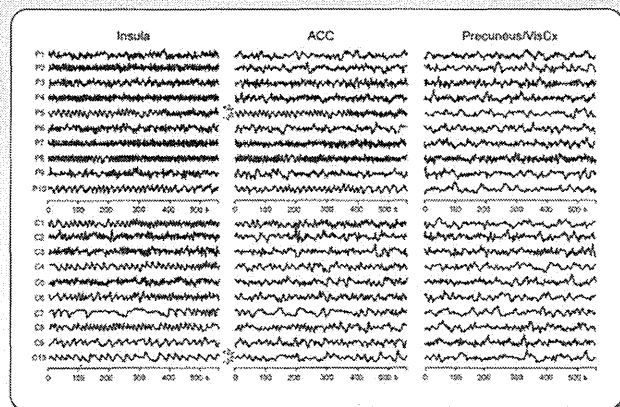
池本 そうですね。また、最近では、pain matrixにターゲットを絞って血流量やヘモグロビン濃度の変化を測定することで、タスクを与えない状態でも脳内の神経活動変化を捉えることができるという考えに基づいた新しいfMRI法による研究も進められています。

中村 fMRIとは、タスクを与えて脳が刺激を受けた状態における賦活領域の脳血流量の増加に伴うBOLD信号

変化を可視化することで脳機能を測定する方法ですよね。すなわち、タスクがない安静状態での評価が絶対値になるという認識をもっているのですが、池本先生がおっしゃられた方法で健常者と慢性疼痛患者の違いを比較することができるのですか。

池本 安静状態のfMRI(レストイングステートfMRI)により得られたBOLD信号変化の時系列データについて周波数解析を行い、周波数成分を比較して評価するという新しい方法を用いた研究成果が報告されています(図1)<sup>3</sup>。倉田 先生のご施設でも、その方法を用いた研究は始められているのですか。

池本 いえ、まだ行っていませんが、興味ある方法ですので今後取り組んでいきたいと考えています。



**図1** 慢性疼痛患者群(P1～P10)と健常者コントロール群(C1～C10)における、脳内各部位における安静時(レストイングステート)の10分間のfMRIシグナル時系列変化

Precuneus(楔前部)およびViscx(視覚野)では、両群においてfMRIシグナルに明らかな差を認めないが、Insula(島)とACC(前帯状回)では、患者群において周波数が高い傾向になっている。

(文献3より引用)

### 2. 基礎研究：慢性疼痛メカニズムの解明に向けて

中村 ここ10年で疼痛に関するニューロイメージング研究は急速に進歩し、fMRIを用いた臨床研究によって痛みの病態に関してかなりの部分が明らかになりつつありますが、脳内および脊髄内における痛みのメカニズムを明確に解明するには基礎研究が重要と考えられます。そこで、神経障害性疼痛の基礎研究を進めている許斐先生より、現在取り組んでいる研究についてご紹介いただきます。

許斐 現在、われわれは、脳・脊髄内における痛みの病態解明に向けてマウスを用いたfMRI研究を進めています。7テスラの小動物用MRIを用い、さらに信号のノイズを抑えるクライオプローブという特殊な装置を組み合わせると約20テスラに相当する高い解像度で生きているマウスの脳や脊髄を画像化・解析し、神経構造の変性や可塑性変化の検出を行っています。

## 動物実験では高解像度 MRI を用いることで、 病理組織所見とほぼ同じレベルの所見を 得ることが可能です。

許斐 恒彦 *Tsunehiko Konomi*



倉田 20テスラ相当の解像度となると、神経の構造物なども見えるのでしょうか。

許斐 シナプスまでは観察できませんが、灰白質・白質の構造の違いはもちろんのこと髄鞘の状態を捉えることができます。また、撮像時間を6～8時間と延長した場合には、病理組織所見とほぼ同じレベルの所見を得ることが可能です。疼痛モデルのMRI撮影を特殊な麻酔条件下で行うことで、臨床で得られるようなfMRIによるBOLD信号変化も捉えることができます。

倉田 痛みの領域では、疼痛モデル動物を用いて解剖学的な画像化はもちろんのこと、BOLD信号変化も検出できるということですね。それは、脊髄でも同じですか。

許斐 脊髄のfMRIに関しては、まだ検討できていません。

池本 われわれは、ヒトの脊髄におけるfMRI法の実現に向けて臨床研究を進めています<sup>4</sup>、いまだに精度および再現性の高い方法を見出せていません。基礎研究においても、fMRIの脊髄領域への応用は難しいのでしょうか。

許斐 脳において安定した方法がようやく確立できたところなので、次のステップとして脊髄でのfMRI画像の取得を試みたいと考えています。ラットを用いた検討では、脊髄内の信号変化が神経機能変化を反映する所見が得られています<sup>5</sup>、ハード面、すなわち技術面では応用可能だと思っています。ただし、マウスの脊髄は非常に小さい器官ですから、解像度がどこまで耐えられるかという問題が1つあるように思います。

中村 動物実験では、サイズの的にも技術的にも脳のfMRIのほうが施行しやすいということもありますが、慢性痛に関して痛み刺激に伴う活動亢進を捉えるのであれば、最初の糸口は脳にあると思いますので、脊髄でのfMRI

による評価の位置付けは低いのではないのでしょうか。許斐先生、fMRIで脳神経活動について検討した動物実験では、どのような結果が得られましたか。

許斐 マウスを用いてfMRIにより選択的な末梢神経刺激に対する脳の反応を調べたところ、神経障害性疼痛刺激前の予備実験ではC線維またはA $\delta$ 線維への特異的刺激で一次体性感覚野および前帯状回に、A $\beta$ 線維への特異的刺激で一次体性感覚野のみに反応が認められました。この結果を踏まえ、神経障害性疼痛モデルマウスを作成して同様に検討したところ、A $\beta$ 線維への特異的刺激により一次体性感覚野に加えて、前帯状回においても反応を認めています。

中村 動物実験においても、臨床試験と同様の結果が観測されたということになりますね。基礎研究に関して、ご質問、ご意見などはございますか。

倉田 動物実験と臨床試験との大きな違いとして、心理物理学的解析の問題があげられると思います。つまり、痛みのタイプや程度、それに伴う情動反応について、臨床試験では問診などを行うことでパラメーターとして認識が可能です。一方、動物実験では、痛みを認知することによって引き起こされる動物の行動から痛みを構成する3要素を結びつけることが難しく、特に麻酔下の動物モデルであれば不快な感覚・情動体験である痛みを表現することさえありません。例えば、fMRI実験と並行して痛みの行動学的観察システムを用いるなど、動物モデルが体験している痛みをもっと多面的に評価することができればさらに興味深い画期的な知見が得られると思うのですが、そのあたりについてはいかがでしょうか。

許斐 先生のおっしゃるとおりだと思います。やはり、動物実験では情動的側面の評価が非常に難しいです。痛

みとストレスの行動学的な解析結果とfMRI所見との相関を検討するようなことができれば理想的だと思いますが、今の技術では純粋に痛みに対する反応性を評価するまでが精一杯だと思われま

す。中村 要するに客観的評価といっても、痛みのある一面しか捉えていないわけです。情動的側面の評価は霊長類モデルでも難しく、その点が痛みの基礎研究、いわば動物実験の限界ともいえるでしょうね。そのため、慢性疼痛の情動・弁別面にかかわる部分は臨床試験でしか知り得ることができませんが、一方の動物実験では、最終的に組織学的変化まで捉えることができるという点が一番の強みになります。ですから、基礎研究と臨床研究で互いに足りない部分を補い合っ

### 運動器慢性疼痛におけるニューロイメージングの課題と展望

#### 1. ニューロイメージングの臨床的意義

中村 これまでのお話から、ニューロイメージングの進歩に伴って痛みを客観的に捉えることが実現できる可能性がうかがえるのですが、果たしてfMRIで観測される脳血流の変化をもって痛みを可視化していると言い切っているのか、あるいはfMRIだけで痛みを評価するには限界があるのではないかと

懸念されます。そのあたりについて、先生方のお考えを聞かせていただけますでしょうか。倉田 「痛みを可視化する」という言葉を最近よく目や耳にしますが、私は非常にオーバーな表現であると思っ

ています。ゲモダリティーの技術・理論が先行し、信号変化の生物学的意義が必ずしも明確になっていないということです。最近では、先ほど池本先生のお話にあったレストイングステートfMRIや、解剖画像から灰白質密度を推定するvoxel-based morphometryなど新しい技術が成果をあげていますが、伝統的fMRIでさえも、BOLD信号が増強する現象の神経生理学的意義が明らかにされるまでに10年も要したことを考えると、疼痛診療において新しい技術が確立するまでにはまだまだ時間がかかるといえます。ですから、実臨床では見えない痛みの原因を検索するよりも、その痛みを和らげる医療を患者さんに提供し、人生に喜びをもって日々の生活を送っていただけるよう努めるとともに、見えない痛みの根本的治療を目指すことを主眼において研究を進めています。

池本 私も倉田先生と同様に「痛みは見えない」ということを最近実感しているのですが、われわれ研究者が痛みを客観的に捉えようとすればするほど、その理論は遠ざかっていくという印象を強くもっています。例えば、pain matrixの概念が欧米を中心に広く普及してきましたが、実際に慢性疼痛患者を調べたさまざまな研究では、従来のpain matrix以外の部位においても痛みによる活性化がみられることが確認されています(図2)<sup>6</sup>。このように新しい知見が蓄積された今、原点に戻ってpain matrixのもつ意味とは何か、痛みとは不快な感覚なのか、不快な情動なのかといったことを見直す時期に来たので

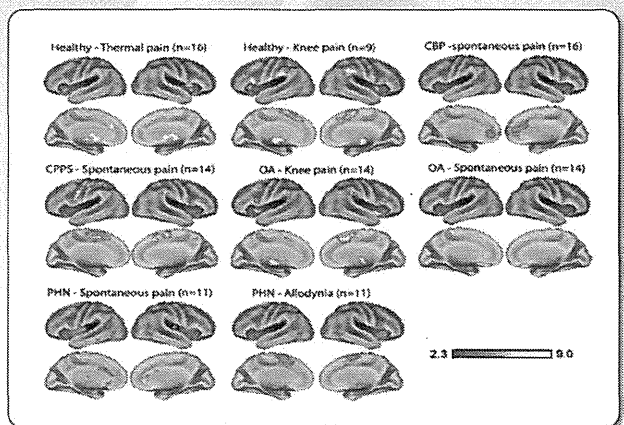


図2 健常者の感じる痛み、疼痛患者の感じる痛み、さまざまな状況で痛みを感じる際の脳内神経活動の違い

(文献6より引用)

はないかと思っています。

中村 痛みとは不快な感覚なのか情動なのかはまさに永遠のテーマであり、可視化を考えたときにこうした痛みの原点を問いただすことは非常に重要です。私は、痛みには感覚としての痛みと情動としての痛みの二面性が当然あって、急性痛では感覚的側面がメインとなり、それが慢性化していったときに情動的側面がメインに変わってくると考えています。また、おそらくその過程で、本来は存在しない投射路が脳の活性化により構築されてしまったり、細胞の形態学的変化が出現したりといった解剖学的な変化が起こっていると推察されます。したがって、これらの変化を脳機能イメージングで捉えることができれば、痛みの可視化は無理かもしれませんが、状況証拠というものは整うといいでしょう。しかし、慢性疼痛の本質的な部分がそういった状況証拠ですべて説明がつくかという、これはまた別の問題であろうというのが私の見解です。ニューロイメージング研究を推進している立場から、ほかにご意見があれば是非お聞かせください。

倉田 われわれは、pain matrixに関する新たな理論モデルとして、脳内において疼痛認知のbottom-upとtop-downの両要素が階層的に相互作用を示すモデルを提唱しています。このモデルは、痛みの3成分(弁別・情動・認知)と運動成分と各成分に対応する疼痛関連脳部位を上位から下位へと階層化したものです。これをbottom-upの正三角形とtop-downの逆三角形の組み合わせで示します(図3)<sup>7</sup>。つまり、痛みには侵害受容系を介して末梢から中枢へと上行するbottom-up成分「侵害受容」と、その侵害受容に反応して中枢から末梢へと下行するtop-down成分「反応性」があることを示し、bottom-up成分はtop-down成分を促進する一方で、top-down成分はbottom-up成分を抑制すると推測されます。このように、top-downで抑制性の影響を与えるという見地から、下行性抑制系や広汎性侵害抑制調節系の起始となる脳活動が発生すると考えています。したがって、pain matrixにおける脳活動は、bottom-up成分とtop-down成分の両方を含み、それぞれの成分がどの程度の割合で痛みの発現に関与しているかによって、相対的に侵害受容が大きい痛みと情動・認知反応等が大きい痛みに分類することができるのではないかと考えています。

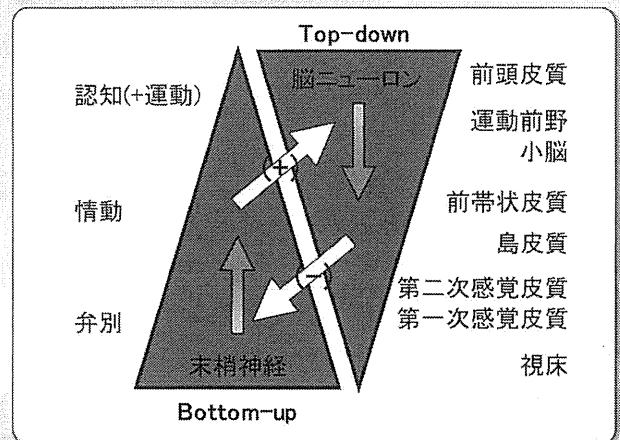


図3 痛み関連脳部位の階層構造：  
ボトムアップ・トップダウンモデル

〔倉田二郎：ペインクリニック 33 (8)：1133, 2012〕より許諾を得て転載

このようなことから、侵害刺激により侵害受容が生じる生体の防御反応としての痛みシグナルと侵害受容のない痛みシグナルの両者がpain matrixに投射され、複雑に交互作用を示すことで脳活動が現れるという脳内メカニズムが推定されます。そして、この状態が長期に及んだ場合、中村先生がおっしゃった解剖学的な変化として脳の可塑的变化がもたらされ、慢性疼痛が成立するという仮説を立てることができるのです。現在、われわれはこの仮説に基づき、慢性疼痛の病態理解に向けてさらなる研究を進めています。

## 2. ニューロイメージングの進歩に向けての展望

中村 ニューロイメージングの進歩に伴い、運動器慢性疼痛を客観的に評価できるかを理解するべく座談会を進めてきましたが、ニューロイメージングによって痛みそのものを見るというのは現段階で難しく、痛みの可視化実現への道のりはまだまだ遠いように思えます。しかし、倉田先生が提唱されたbottom-up/top-down理論のような新しい切り口や、fMRIをはじめとするイメージングモダリティ技術の進歩によって今まで検出不可能と考えられていた解剖学的な変化を捉え得る可能性から、痛みの本質に迫る状況証拠を数多く積み上げることで、痛みの実態解明に近づきつつあるというのが現状についての共通理解といえるでしょう。

最後に、疼痛領域においてこれからのニューロイメー

ジグ研究はどういった方向に進むべきか、あるいはニューロイメージングの進歩を疼痛診療にどう役立てるべきかなど、今後の展望についてご意見を伺いたいと思います。

池本 少し飛躍した話になりますが、今までは、「痛み」というものを心身二元論的に考え、生物学的要素、感覚的要素および情動的要素から原因を探ってきましたが、ニューロイメージングの立場で考えると、「痛み」は一元論で語れるのではないかという気がしています。ここでいう「一元論」とは、痛みを感じるのは脳内にあって、脳内の神経活動リズムを分析することにより、その結果ヒトに生じている痛みを知ることができるという考え方です。

この理論からすると、例えば慢性腰痛を訴える患者さんをみた場合、その病態を脳内神経活動から、痛みを生じさせる神経リズムまたは腰痛のpain matrixとして矛盾がないか調べることで、はじめてそのヒトに腰痛が存在すると説明ができるということになります。というのもこれまでの研究により、椎間板ヘルニアという組織変化は、腰痛の原因となりうるものの、実は痛みの原因にならないことも判明してきています。つまりこの組織変化は、痛みの慢性化に伴い、痛みの原因なのかただの偶発事象なのか判別つかなくなっているわけです。このような心身二元論に基づいた考え方が「痛み」の原因の判別を難しくし、それを診断する医療者に混乱を与えているのではないかと思うのです。

倉田 慢性疼痛患者に対する脳機能イメージングでは、痛みが存在し、それがbottom-up成分として脳へと伝達される現象が長期間続く結果もたらされる脳および脊髄の可塑的变化を観察することを目的の1つとしています。一方、そのような病態生理学的な変化をまったく認めない原因不明の慢性疼痛疾患にわれわれはよく遭遇しますが、いわゆる線維筋痛症や身体表現性障害などといった侵害受容が活性化されたわけでもないのに生じている痛みを説明するには、一元論という考え方に限界があるように思います。

中村 痛みが脳現象の原因であるのか、結果であるのか、すなわち一元論か二元論かは大変重要な問題ですが、痛みには二元論で説明がつくものもあれば、一元論でしか説明できないようなものもあって結論を出すのは難しい

と思います。ですから、これから先のニューロイメージング研究において、疼痛の可視化とまでは申しませんが、疼痛の本体に迫れる知見を得るためにも、対象患者を絞るといった戦略が必要ではないかと考えています。脊髄内腫瘍においても、脊髄のどの部分に腫瘍が発生し、それをどういった手技で摘出するかによって術後のアロディニア出現頻度にばらつきが生じます。実際、私が取り組んでいる脊髄内腫瘍術後のニューロイメージング研究では、術後にアロディニアが出現した症例のfMRI所見を検討して病態の本質に迫りたいと思っています。

許斐先生、炎症・疼痛の可視化に向けたmolecular imaging研究は、今後どういった方向に進むでしょうか。許斐 やはり、ハード面がまだまだ進歩すると思いますので、将来的には脊髄レベルでの異常検出や脳の可塑的变化など全体的な検出が可能になると考えています。ただし、ハード面ばかり先に進んでしまうのは問題がありますので、ソフト面を基礎的なアプローチでしっかり突きつめていく必要があるのではないのでしょうか。

中村 確かに、ハード面は必ず追いついてくるでしょうから、ソフト面を整えていくことが大切ですね。

本日は、運動器慢性疼痛におけるニューロイメージングの進歩に関して、大変参考になるお話を伺うことができました。貴重なご意見をいただきありがとうございます。

#### REFERENCES

- 1) Kobayashi Y, Kurata J, Sekiguchi M, et al. Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients: an fMRI study. *Spine* 2009; 34: 2431-6.
- 2) Ikemoto T, Ushida T, Tanaka S, et al. Painful mechanical stimulation evokes activation of distinct functional areas in the brain: comparison of normal subjects and two patients with neuropathic pain. *Pain Research* 2003; 18: 137-44.
- 3) Malinen S, Vartiainen N, Hlushchuk Y, et al. Aberrant temporal and spatial brain activity during rest in patients with chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 6493-7.
- 4) Ikemoto T, Ushida T, Ueno T, et al. Neuronal Activity of Cervical Spinal Cord to Palm Pain using Functional Magnetic Resonance Imaging. *J of Sine Res Page* 2011; 2: 223-6
- 5) Lilja J, Endo T, Hofstetter C, et al. Blood oxygenation level-dependent visualization of synaptic relay stations of sensory pathways along the neuroaxis in response to graded sensory stimulation of a limb. *J Neurosci* 2006; 26: 6330-6.
- 6) Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011; 152: S49-64.
- 7) 倉田二郎. 痛み研究におけるfMRIの現状と新展開. *ペインクリニック* 2012; 33: 1131-9.

学際的治療による有効な疼痛マネジメントを追求する

# Practice of Pain Management

2012 6  
Vol.3 No.2

第7号/PPM

## ■ Trend & Topics

# 日本の痛みの今

### テーマ① 運動器の慢性痛を考える-現状と展望-

愛知医科大学医学部学際的痛みセンター教授/牛田享宏

### テーマ② 運動器慢性疼痛の現状

慶應義塾大学医学部整形外科教室講師/中村雅也  
東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野教授/西脇祐司  
愛知医科大学医学部学際的痛みセンター教授/牛田享宏  
慶應義塾大学医学部整形外科教室教授/戸山芳昭

### テーマ③ 神経障害性疼痛の疫学と現状

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野教授/小川節郎

## ■ Round Table Discussion

# 肩こり

司会:大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座教授/柴田政彦

出席者:大阪厚生年金病院脊椎外科部長/細野 昇

福島県立医科大学医学部整形外科教授

福島県立医科大学附属病院リハビリテーションセンター部長/矢吹省司

■ Think about Pain/筋・筋膜性の痛み②

■ Interview & Talk/施設紹介 福島県立医科大学リエゾンカンファレンス

■ Case Report/トパミンシステムスタビライザーであるアリピプラゾールの少量投与によって、モルヒネ依存から離脱できた難治性慢性疼痛の1例

■ Forum ■ Essay【痛みの記憶】 ■ Book Review

【テーマ②】

# 運動器慢性疼痛の現状



慶應義塾大学医学部整形外科教室講師

中村雅也

愛知医科大学医学部学際的痛みセンター教授  
愛知医科大学運動療育センターセンター長

牛田享宏

東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野教授

西脇祐司

慶應義塾大学医学部整形外科教室教授

戸山芳昭

## Summary

わが国における運動器の慢性疼痛の実態と問題点を明らかにするために疫学調査を施行した。その結果、運動器の慢性疼痛は長期の治療にもかかわらず、その改善は必ずしも得られず、治療に対する満足度は低かった。また、有症者自身の身体および精神的健康、さらには社会生活に悪影響を与え、日常生活において介助を要する機会が増加するために周囲に与える影響も少なくなかった。運動器の慢性疼痛に対する治療法と治療体系の早急な見直しが必要である。

## はじめに

厚生労働省の国民生活基礎調査によると、頻度の高い自覚症状として腰痛、肩こり、関節痛、頭痛といった痛みの症状が上位を占める<sup>1)</sup>。しかし、これら慢性的な疼痛の問題は、致命的でない、各科にまたがる領域である、実態がよくわからない等々の理由により、個別の行政施策がこれまであまり行われなかった領域であった。しかし、1998～1999年に行われた全米調査によると、程度の高い慢性疼痛に悩む患者が成人人口の9%を上回ること、無効な治療やドクターショッピングなどにより医療資源が浪費されていること、疼

痛のための就労困難などによる社会的損失が年間650億ドルにのぼることなどが明らかになり、この慢性疼痛が医学、公衆衛生学的問題としてクローズアップされるに至った<sup>2)</sup>。

しかし、わが国においては慢性疼痛の対策を立案するにあたり、その基礎的情報すら不足しているのが現状である。一方、欧米各国では全国レベルの疫学調査がすでに実施され、対象とする集団や使用した質問票の相違、慢性疼痛の基準の違いなどによりばらつきはあるものの、慢性疼痛の有症率は23～35%と報告されている<sup>3-5)</sup>。また近年では、アジアでも香港、シンガポールで調査が実施され、有症率は9～11%と欧米と比較してかなり低い結果であった<sup>6,7)</sup>。これに対し日本では服部らが疫学調査を行い、慢性疼痛の有症率は13.4%と報告された<sup>8)</sup>。しかし、この調査はインターネット調査であり、慢性疼痛有症者や60歳代以降の年代の者にとっては、インターネットのハードルは低くないと予想され、アクセスできる者が限定されるという点に注意が必要である。さらに、この調査における慢性疼痛には頭痛、生理痛、顔面神経痛、帯状疱疹後神経痛なども含まれており、運動器における慢性疼痛の実態の詳細な検討はされていない。そこで運動

## 【テーマ②】 運動器慢性疼痛の現状

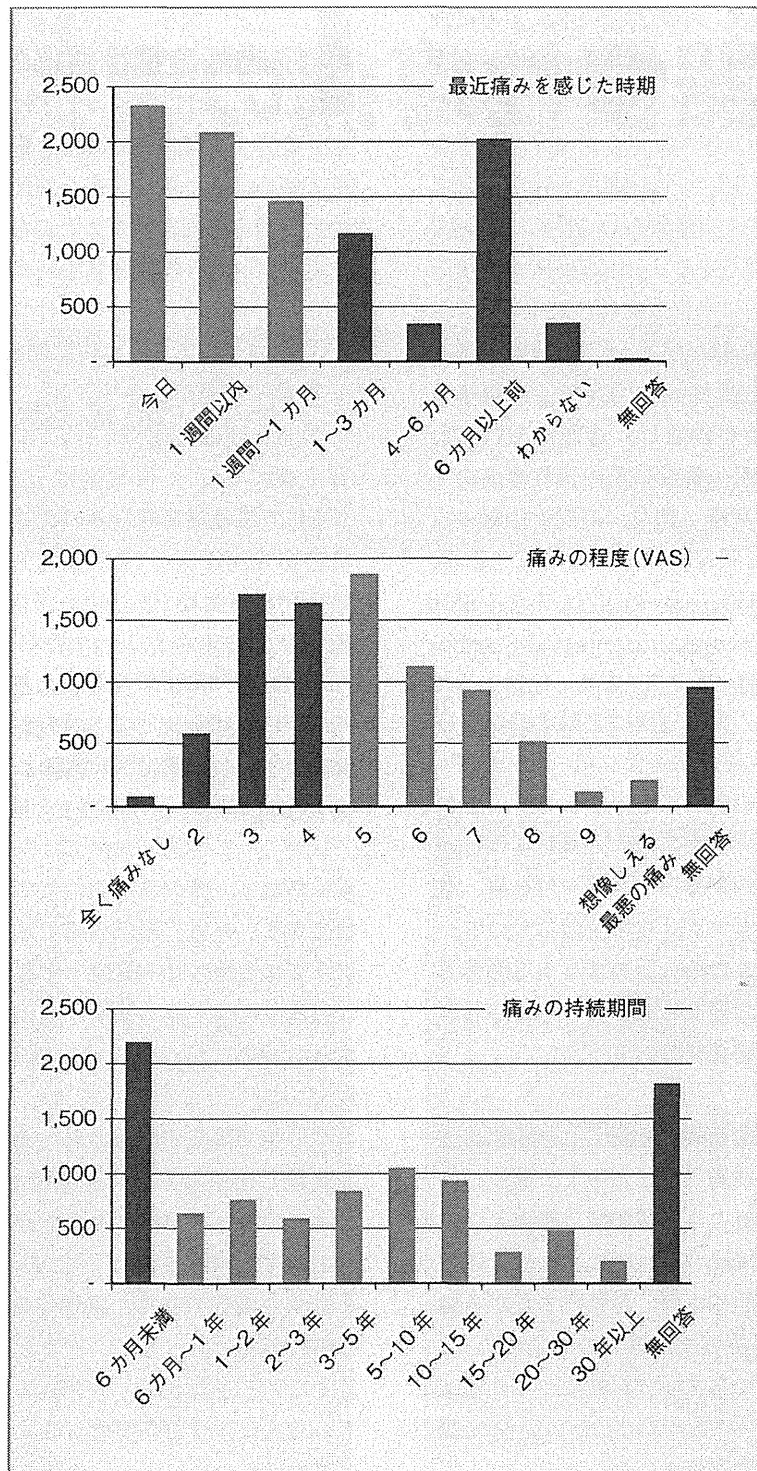


図1 運動器の疼痛の出現時期、持続期間、程度(visual analog scale)  
 緑色部分は慢性疼痛の基準を満たした有症者

(文献9より改変引用)



器の慢性疼痛に焦点を当て、その対策立案に不可欠な情報を、臨床医学、公衆衛生、行政施策の観点から浮き彫りにするために、極力バイアスの除去に配慮したデザインにより、全国ランダム抽出サンプルに対する疫学調査を実施した<sup>9)</sup>。サンプリングは、住所台帳に基づく無作為抽出サンプルを基盤とし、性別、年齢分布が国勢調査の分布に近くなるように配慮した。1万超のサンプルを得るために回答率を55%と推定して、19,198名の対象者に調査票を郵送し、有効回答数は11,507名(女性6,365名、男性5,142名)で、回収率は59.9%であった。質問票の内容は、基礎情報(性別、年齢、在住地、職業など)、筋骨格系の慢性疼痛の実態に関する設問(疼痛の程度・部位・期間、治療の有無、治療を受けた機関、治療内容、治療期間、費用、治療効果、満足度)、日常生活・QOLに関する設問(Katz ADL scale, Lawton instrumental ADL scale, SF-36)、社会的損失に関する質問(休業、転職、退職その他)である。

## 運動器の慢性疼痛の実態と背景因子

「これまでに、頸(くび)の痛み・肩こり・腰痛・手足の痛みなど、骨や筋肉、関節・神経に起因すると思われる痛みを経験したことがありますか」という質問に対して、「ある」と回答した人は86%(9,891人)であった。これらのなかで慢性疼痛を、

- ① 現在から1カ月以内に症状が存在する
- ② 持続期間が6カ月以上
- ③ visual analog scale(VAS)が5以上

と定義すると<sup>8)</sup>、有症率は15.4%(1,770人)であった(図1)。慢性疼痛有症者の背景因子として、性別は女性の有症率が高く(男性13.6% vs 女性16.8%)、服部らと同様の結果であった。年代別の有症率は服部らの報告では、50歳以上の中高齢層で有症率は高く、30~40歳代、30歳未満と順に低下していた。しかし、今回の検討では、30~50歳代のいわゆる就業年齢層で17~19%とほかの年齢層より有意に高いことが明らかになった。この結果は大都市圏が郡部よりも有症

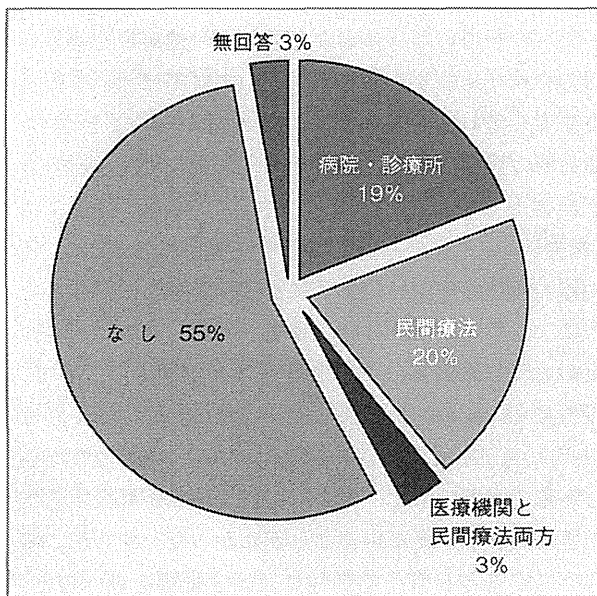


図2 運動器の慢性疼痛有症者の治療機関  
(文献9より改変引用)

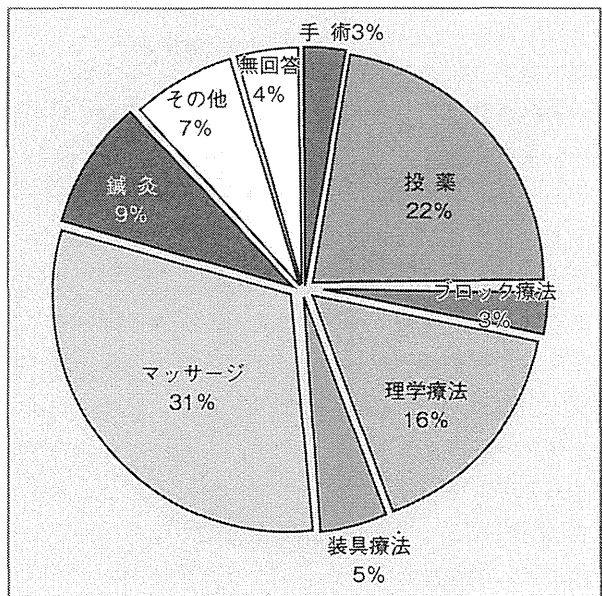


図3 運動器の慢性疼痛の治療内容  
(文献9より改変引用)

率が高いこと、職種でも専門職、事務・技術、パート・アルバイト、労務・技能で高く、無職、農林水産業で低かった結果と一致していた。これらの相違の要因としては、全身を含む慢性疼痛と運動器の慢性疼痛の違いによるものが考えられるが、疼痛部位は両調査ともに腰、頸、肩、膝が上位であったことから、前述したサンプリングの違いによる可能性が高いと考えている。

### 慢性疼痛の治療の実態からみた問題点

慢性疼痛有症者の42%が調査時に治療を受けており、その治療機関は病院・診療所などの医療機関が19%、民間療法が20%、その両方が3%であり、医療機関と民間療法でほぼ同程度に治療を受けていた(図2)。これを反映して、治療内容もマッサージと鍼灸で40%を占め、次いで投薬が22%、理学療法が16%、装具療法が5%であった(図3)。治療の頻度は2週間に1回以下が最多で35%、次いで週1回が25%、週

数回と2週に1回が15%であり、その治療期間は1年以上が全体の70%を占め、治療が長期化している実態が明らかになった。また、治療に対する満足度が低く(「どちらとも言えない」が34%、「やや不満」14%、「非常に不満」が4%)(図4)、治療機関の変更も約半数の有症者にみられた。その理由として「前の治療に満足できなかった」が40%と最多であったことから、運動器の慢性疼痛に対する現行の治療では十分な効果が得られず、治療機関を変える、いわゆるドクターショッピングを行っている実態が浮き彫りになった。

さらに、これらの治療に要する費用(自己負担額、入院や手術の一時金は除く)は、月額3,000円代と5,000円代がいずれも11%と最多で、特筆すべきは月額10,000~15,000円が約8%存在したことである。治療期間が長期化している状況を勘案すると、運動器の慢性疼痛に対する治療費が高額にのぼり、医療経済に大きな影響を与えていることが明らかになった。

### 運動器の慢性疼痛が日常・社会生活に及ぼす影響からみた問題点

SF-36を用いた身体および精神面の健康度を慢性疼痛の有無で比較すると、すべてのスコアにおいて慢性疼痛有症者は無症者よりも有意に低かったことから、運動器の慢性疼痛が身体機能や日常役割機能(身体)など肉体面での影響のみならず、心の健康、日常生活(精神)にも大きな影響を与えていた(図5)。次に、運動器の慢性疼痛が社会生活に及ぼす影響を検討するために、失職・退学、休職・休学、転職、仕事の内容変更のいずれかがあった者を仕事への影響ありとして、慢性疼痛の有無で比較した。その結果、女性では14.6% vs 7.2%、男性では17.6% vs 7.4%と慢性疼痛有症者で有意に多く、運動器の慢性疼痛が社会生活に大きな影響を与えていることがわかった。さらに、慢性疼痛が基本日常生活動作に及ぼす影響を調べると、女性では排泄、男性では入浴、身支度、トイレ、排泄、食事において影響がみられた。以上の結果より、運動

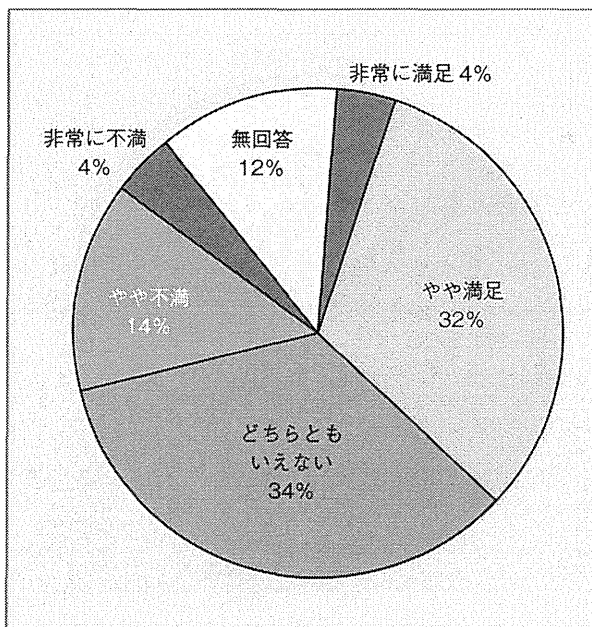


図4 運動器の慢性疼痛の治療に対する満足度  
(文献9より改変引用)

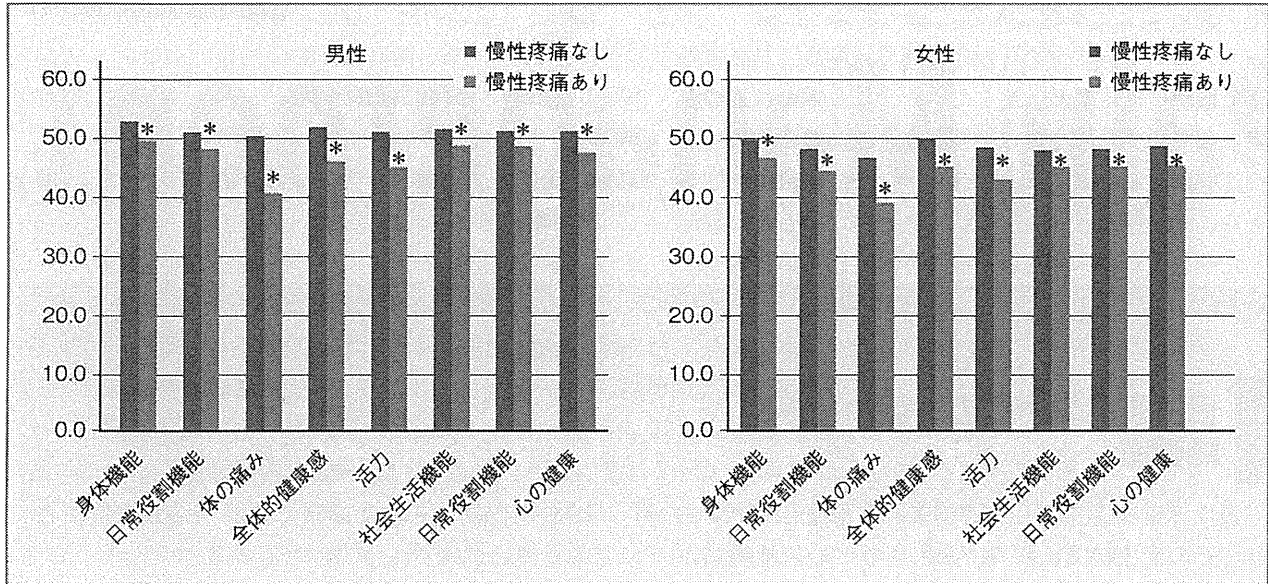


図5 運動器の慢性疼痛の有無によるSF-36の比較

\* : 統計学的有意差あり

(文献9より改変引用)

器の慢性疼痛は有症者の社会生活活動に大きな影響を与えるのみならず、日常生活における要介護度が増加することにより、その周囲の人々の社会生活にも大きな影響を与えている実態が明らかになった。

今回の調査結果を踏まえて、運動器の慢性疼痛に対して今後どのように対処していくのか、さらには行政としてどのような施策を行っていくべきかを考えるうえで、きわめて重要な時期にきているといえる。

\*

本研究は、平成22年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業(筋骨格系の慢性疼痛にかかわる調査研究)により行われた。

References

1) 国民衛生の動向2010/2011 衛生の主要指標 健康状態

と受療状況. p72-73, 厚生労働統計協会

2) National Institutes of Health [Internet]. NIH guide : new directions in pain research : I. Bethesda, MD. *National Institutes of Health* : 1998, Sept 4

3) Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al : *Eur J Pain* 10 : 287-333, 2006

4) Eriksen J, Jensen MK, Siøgren P et al : *Pain* 106 : 221-228, 2003

5) Rustøen T, Wahl AK, Hanestad BR et al : *Eur J Pain* 8 : 555-565, 2004

6) Ng KF, Tsui SL, Chan WS : *Clin J Pain* 18 : 275-281, 2002

7) Yeo SN, Tay KH : *Ann Acad Med Singapore* 38 : 937-942, 2009

8) 服部政治, 竹島直純, 木村信康ほか : *ペインクリニック* 25 : 1541-1551, 2004

9) Nakamura M, Nishiwaki Y, Ushida T, Toyama Y : *J Orthop Sci* 16 : 424-432, 2011

学際的治療による有効な疼痛マネジメントを追求する

# Practice of Pain Management

2013 3  
Vol.4 No.1

第10号/PPM

## ■ Trend & Topics

### 診療ガイドラインからみた 痛みの治療

#### テーマ① 変形性膝関節症

広島大学大学院医歯薬保健学研究院整形外科学/中前敦雄  
広島大学大学院医歯薬保健学研究院整形外科学教授/越智光夫

#### テーマ② 腰痛

千葉大学大学院医学研究院整形外科学/折田純久  
千葉大学大学院医学研究院整形外科学/大鳥精司  
千葉大学大学院医学研究院整形外科学教授/高橋和久

#### テーマ③ 肩痛の治療—診療ガイドラインで推奨される治療とは

東北大学大学院医学系研究科整形外科分野/高橋博之  
東北大学大学院医学系研究科整形外科分野講師/佐野博高  
東北大学大学院医学系研究科整形外科分野教授/井樋栄二

## ■ Round Table Discussion

### スポーツと痛み

司会: 札幌医科大学医学部整形外科学講座教授/山下敏彦  
出席者: 早稲田大学スポーツ科学学術院教授/金岡恒治  
ロンドン五輪競泳銅メダリスト, ミズノ株式会社/寺川 綾

■ Think about Pain / 痛みとプラセボ効果③

■ Interview & Talk / 施設紹介 愛媛大学大学院医学系研究科生体機能管理学

■ Case Report / 陳旧性骨盤骨折 ■ Forum ■ Essay【痛みの記憶】 ■ Book Review

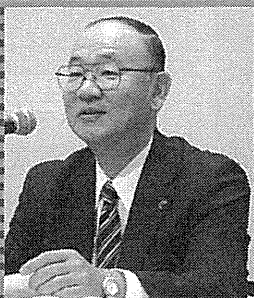
# FORUM

## 学会報告 第 27 回 日本整形外科学会 基礎学術集会

### 整形外科領域における ニューロイメージングの進歩

演者 慶應義塾大学医学部整形外科学教室准教授

中村雅也



座長  
奈良県立医科大学  
整形外科学教室教授

田中康仁

近年、再生を評価するという観点から、神経系を画像化する研究が大きく進歩している。脊髄のニューロイメージングに関する第一人者である中村雅也先生は、1987年に慶應義塾大学を卒業後、整形外科学教室に入局。関連病院に勤務後、米国のジョージタウン大学で脊髄損傷に対する神経幹細胞移植の研究に取り組みました。帰国後、2004年からは慶應義塾大学で講師を務め、日本整形外科学会の移植再生医療委員会委員など、要職を歴任されている。今日は最先端の脊髄のイメージングについて、最新の知見を紹介いただく。

脊髄・末梢神経の  
拡散テンソル投射路撮影(DTT)1. 脊髄損傷後の機能回復に重要な投射路の可視化を  
検討

今日は、「整形外科領域におけるニューロイメージングの進歩」をテーマに

- ① 脊髄・末梢神経の拡散テンソル投射路撮影(DTT)
- ② q-space imaging によるミエリンの可視化
- ③ マウス神経障害性モデルに対する機能的MRI (fMRI)の有用性

について紹介する。

まず、DTTの研究は、脊髄内の投射路を何とか可視化したいという思いが出発点になっている。その目的の1つは、われわれが臨床で最も多く経験する慢性圧迫性脊髄障害におけるDTTの有用性を明らかにすることである。そのために、基礎研究として脊柱靱帯骨化モデル動物であるtip-toe walking Yoshimura (twy)マウスのDTTと運動機能・組織学的所見との比較検討を、臨床研究として頸髄症患者の術前後のDTTと神経症状、改善率との比較検討を行った。

従来のMR画像では、髄内の信号値変化のパターンや形状、大きさなどから出血や炎症、浮腫などの病態を判定してきた。しかしMRIには、脊髄損傷後の機能回復に重要といわれている投射路の情報が全く得られないという問題があった。損傷脊髄の状態を詳細に把握するために、この投射路を客観的に評価できないかと考え、われわれはDTTに注目した。DTTは生体内の制限構造に起因する水分子の異方性に着目した新たなMRI撮像法である。

通常、水分子はブラウン運動によりあらゆる方向に均等に分布するが、生体内ではその限られた構造のなかで動くことになる。たとえば神経線維であれば、水分子は神経の走行方向に沿って拡散するが、横方向の拡散は制限される。この「拡散の異方性」を利用して、



演者

慶應義塾大学医学部  
整形外科学教室准教授  
中村雅也

そのボクセル(voxel)ごとの水分子の拡散の異方性を追跡し、それを可視化したのがDTTである。

2. サル脊髄半切モデルで“何が描出されているのか”  
を検証

小型サルのコモンマーモセットの頸髄をDTTで見ると、上下方向のファイバーが描ける。髄鞘染色で示された白質に一致して、異方性の強い部分が描出される。“DTTでは何がみえているのか”を検討するために、動物モデルで組織学的、機能的評価を行い、描出されているものの意義づけを検討した。

サルを用いる利点は、マウスやラットのげっ歯類では、皮質脊髄路は後索の深層を通るが、ヒトと同じ霊長類であるサルの場合、ヒトと同様に皮質脊髄路は側索を通るといふ解剖学的特徴にある。

まずは、第5頸髄レベルを半切した脊髄半切モデルを作成した。T2強調画像では、損傷部は周囲組織との信号の違いとしか描出されなかったが、DTTでは頭側部に関心領域(region of interest; ROI)を設定して尾側へ描出していくと、切断されているほうはファイバーが途絶している画像が描出された。組織染色で検証すると、切断されたほうは染色されず、DTTの画像と一致した(図1)<sup>1)</sup>。

DTTの利点は、観察したい投射路にROIを置くことによって、そこを選択的に描き出すことができることにある。そこで、上行性投射路の場合についても検

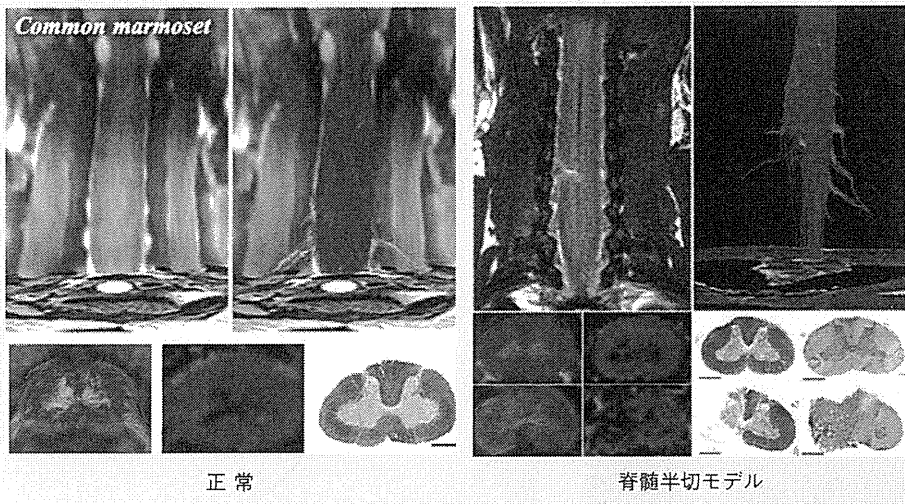


図1 拡散テンソル投射路撮影(DTT)

(文献1より引用)

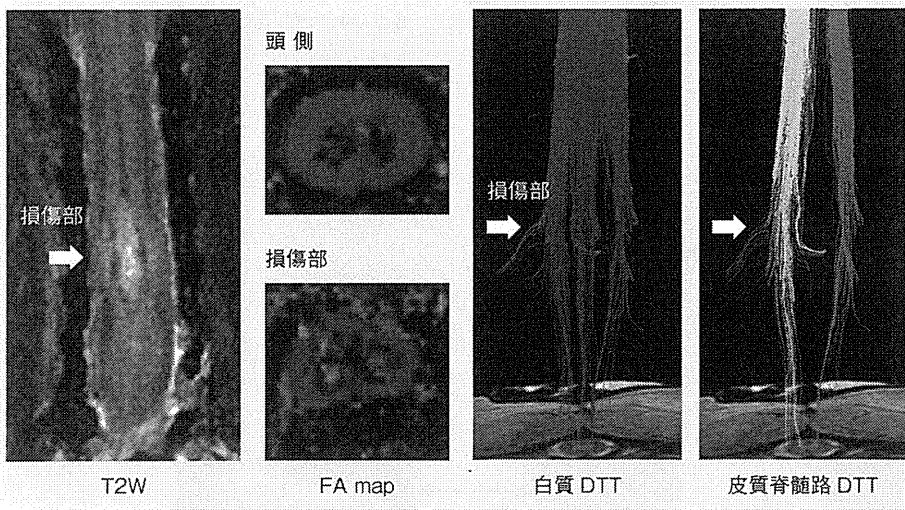


図2 圧挫損傷頸髄内の拡散テンソル投射路撮影(DTT)

(文献2より引用)

証したところ、たとえば後索路に関しても尾側部にROIを設定し、頭側へ描出していくと、同様に損傷部で途絶している画像が描出され、正常なものに比べてファイバー数が減ることがわかり、DTTの有用性が確認できた。

### 3. サル圧挫損傷モデルで組織学的・機能的に評価 損傷軸索や再生軸索の評価ツールに

次に、圧挫損傷を加えたときに実際に脊髓がどのように見えるのかを検証するために、コモンマーマセットを用いてC5レベルの頸髄圧挫損傷モデルを作製した。DTTを撮像すると、ファイバーがちょうど損傷

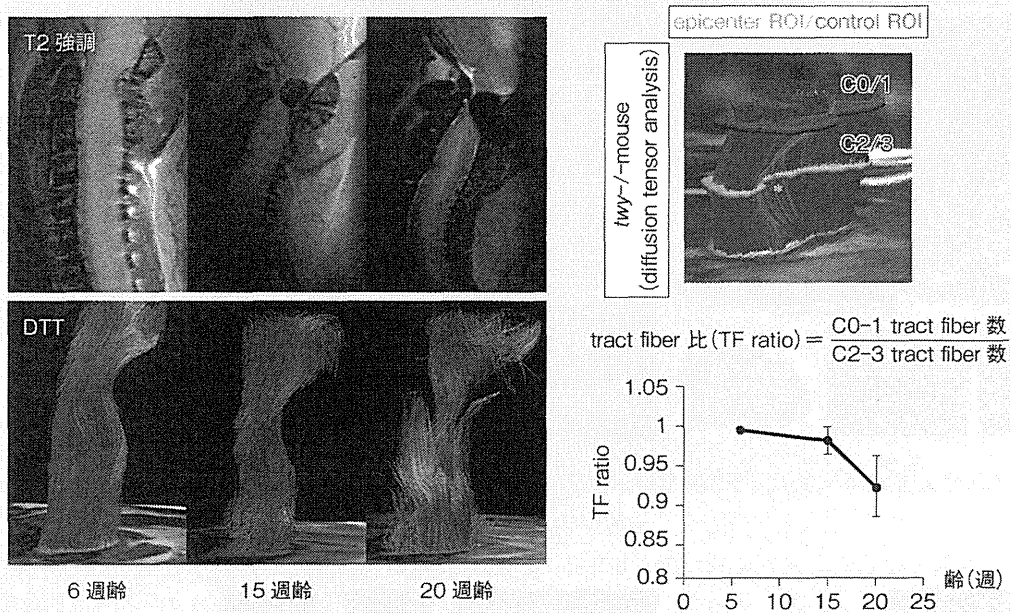


図3 DTTによる tract fiber の経時的変化

(文献 3 より引用)

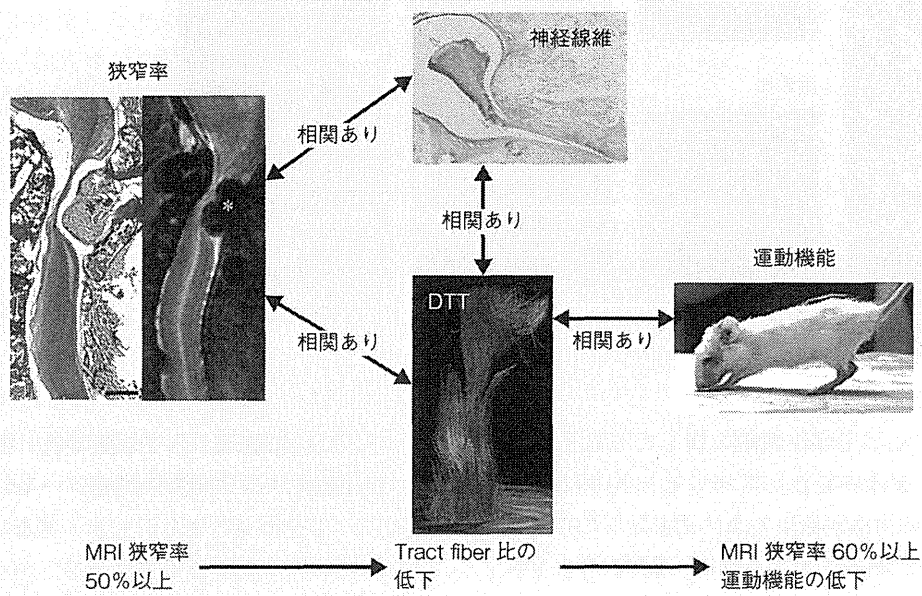


図4 脊柱管狭窄率・DTT・運動機能の関連



中心部を迂回するように描出された(図2)<sup>2)</sup>。

これが何を意味するかを検証するために、頭側部と尾側部の両方のROIを通過するファイバーを「spared fiber」と定義して、脊髄損傷後のspared fiberの経時の変化を定量化した。すると、異方性の強さの指標であるFractional Anisotropy 閾値(FA 閾値)の設定によって、spared fiber 数が異なった。

DTTの落とし穴として、FA 閾値の設定により描出されるファイバーが全く変わるという問題がある。一般的に臨床では0.15~0.2が用いられているが、低いFA 閾値を設定すると、条件が緩いのでわずかな異方性を全部追跡してしまい、本来は存在しないファイバーまでみえてしまう。反対に、FA 閾値を厳しくすればするほど、みえるファイバーは減っていく。そこで至適FA 閾値を組織学的に検討したところ、FA 閾値を0.4に設定するのが最も妥当と考えられた。

さらに、DTT 撮影像と運動機能の相関を考察した。われわれは、サルの運動評価法として、ケージのなかに赤外線センサーを張り巡らせて24時間体制で自発運動をモニタリングするというシステムを構築した。

損傷前の自発運動量を100%とすると、頸髄損傷後では5%程度まで低下し、ほとんど自分では動けない状態となる。しかし不全損傷のため、spared fiber 数の増加とともに、受傷後1~4週間に運動機能の改善が認められ、統計学的にも正の相関が認められた<sup>2)</sup>。

これらの検証から、DTTが脊髄や末梢神経損傷部位の損傷軸索や再生軸索を評価するうえで新たな画像診断ツールとなり得ることが示唆された。

#### 4. 脊柱靭帯骨化モデル(twy マウス)で検証

##### 慢性圧迫性脊髄障害の早期評価に有用

臨床では慢性の脊髄圧迫障害によく遭遇するが、頸髄症や後縦靭帯骨化症(ossification of the posterior longitudinal ligament; OPLL)では脊髄圧迫が緩徐に進行するため、時に高度な脊髄圧迫にもかかわらず麻

痺は軽度な症例が存在する。このような症例では、どこまで保存的治療を行い、どのタイミングで手術適応を考慮したらよいのか判断に悩むことがある。一方、従来のMRIでは、脊髄内の投射路に関する情報はほとんど得られないという限界がある。

そこで、慢性圧迫モデルのなかでも自然発症モデルのtwy マウスを用いて、慢性圧迫性脊髄障害の評価手法としてのDTTの有用性を検討した。このモデルでは、頸部靭帯の石灰化による慢性の進行性の脊髄圧迫が起こる。

マウスの脊髄は爪楊枝ほどの大きさで、動物用の7.0 TのMRIでも評価が難しいため、低温ヘリウムガスをプローブに通して感度を飛躍的に上昇させるクライオプローブ(Cryo Probe)を用いてMRIを撮像したところ、脊髄の圧迫病変を非常にきれいに描出できた。

しかし、自然発症モデルのため、どの程度、どの方向から圧迫されているかは個体差が非常に大きい。そこで、MRI横断像で算出した脊柱管狭窄率と組織学所見との相関の程度を検証したところ、やはりMRIの狭窄率と染色でみた脊髄の面積(HE組織像)には強い相関が認められた。これらの結果から、動物を生かしたままMRIにより脊柱管の狭窄を捉えられる可能性が示された。

次に、同じマウスにおける6週齢、15週齢、20週齢時点のDTTを描出し、tract fiberの経時変化を観察すると、週齢が進むにつれて圧迫が強まり、圧迫が強まるに従いtract fiberが減少していく様子が描出された(図3)<sup>3)</sup>。この所見を定量化するために、非圧迫部と圧迫部の比(C0-1レベルのtract fibers数/C2-3レベルのtract fibers数)でtract fiber比(TF ratio)を算出した。すると、週齢が進むにつれてやはりTF ratioが減少した。

個々のマウスによって狭窄の程度は異なるので、RT97、あるいはSMI31などの神経線維マーカーで染色し、TF ratioとの相関を検討したところ、RT-97、

SMI31 陽性面積と TF ratio に正の相関が認められた。

そこで、このマウスの MRI 狭窄率と TF ratio, 運動機能の経時的変化(6 週齢, 15 週齢, 20 週齢)をみていくと、同じ週齢でもマウス間で大きな開きがあった。折れ線回帰分析でみると、TF ratio は最初の段階では大きな変化はないが、MRI 狭窄率が 50% を過ぎたあたりから急速に低下した。

さらに、運動機能を Rotarod や Digigait 法で解析すると、脊髄狭窄率が 60% を超えたものはほとんど歩けなくなった。

これらの所見から、脊柱管狭窄率と DTT, 運動機能の関連を考察すると、狭窄率と神経線維、狭窄率と DTT の TF ratio にも相関があり、狭窄率が 50% 以上になると TF ratio が減り、60% 以上になると機能が低下すると考えられた(図 4)<sup>3)</sup>。

## 5. 頸髄症患者の術前後 DTT を検討

### 術前 DTT で予後予測が可能に

これらの知見の臨床における意味を検証すべく、圧迫性頸髄症(頸髄症 15 例, OPLL 5 例)を対象に、片開き式脊柱管拡大術を施行し、術前と術後 1 年に従来の MRI で T1, T2 強調画像を撮像した。さらに DTT を描出し、DTT の術前変化により術後の予後をどのくらい予測ができるかを検討した。

評価項目は、術前後の JOA スコア改善率、髄内の T2 高信号の有無、および最狭窄部の tract fiber 数を非圧迫部(C2)の tract fiber 数で割った TF ratio とした。

その結果、術前の JOA スコアを T2 強調像で高信号を呈する群と呈さない群でみると、やはり T2 高信号を呈する群のほうが、重症度が高かった。術前髄内 T2 高信号は、浮腫や炎症、グリオーシス、空洞などの多様な病態を反映している可能性が示唆された。

ここで注意が必要なのは、DTT は絶対値ではないという点である。同じ患者を同じ機器で同じ日に撮像

しても、描かれるファイバー数は少しづれる。比をとっているのはそのためである。

そこで、欠点を克服するために、改善率と術前の TF ratio を統計学的に解析した。すると、両者には有意な相関が認められた。臨床の手応えとして、術前の TF ratio が 60% より下がると、術後の改善率が 40% を切ってくる。もちろん例外はあるものの、この付近に改善率の予後を予測できる閾値があるのではないかと考えている<sup>4)</sup>。

これらの基礎実験および臨床研究から、DTT により脊髄内の投射路や髄鞘を可視化することが可能となり、将来の脊髄再生医療における新たな評価となりうる可能性が示された。また、DTT により慢性圧迫性脊髄障害の術前の予後予測が可能になると考えられた。今後、DTT により脊髄の再生や病態などが捉えられる時代がくるのではないかと期待している。

## q-space imaging による ミエリンの可視化

### 1. 非侵襲的に脱髄と再髄鞘化を評価

脊髄再生あるいは運動機能の評価においては、軸索と同様、髄鞘の評価が非常に重要となる。そこで髄鞘の可視化という観点から注目したのが、次世代の拡散解析法といわれる q-space imaging(QSI)である。

DTT は生体構造物のなかでの水分子の拡散の異方向性に注目した撮像法であり、生体内を広い範囲で自由に拡散する水分子を対象とする。制限構造があれば水分子は非ガウス分布をし、その変位が制限される。QSI は、この変位に注目した解析法である。QSI では、まず拡散強調撮像法(Diffusion weighted imaging ; DWI)の b 値の設定を可変させてデータを収集する。このデータに対してフーリエ変換を用いて解析することで、構造情報を反映する確率変位分布を得ることができる。それによって、5~10 μm のレベルの組織構

造の可視化が可能となる。

髄鞘は軸索の周りに約 20 層が巻いており、その間に水分子が存在するという、脊髓のなかで最も厳しい制限構造となっている。この点に注目し、可視化できないかと考えたのがわれわれのこの「ミエリンマップ」である。

これも“みえているものが何を意味しているのか”を検証するために、ミエリン塩基性蛋白(MBP)が欠失した髄鞘形成不全マウスである shiverer マウスの脊髓を用いて検討した。7.0 T の MRI で脊髓の QSI および拡散 MRI(DTT, DTI)をイメージングしたところ、T2 強調画像では wild type と比べて白質領域の構造が若干大きく描出された。一方、QSI 構造画像では、髄鞘の有無が高いコントラストで描出された。従来の MRI や FA Map では違いが検出できないが、ミエリンマップではきれいに描かれた。

それでは、軸索はどのようなみえるのか検証すると、DTT ではきれいに tract fiber が描出された。電子顕微鏡でも髄鞘はみえないが、軸索はみえた。したがって、QSI は髄鞘を選択的、特異的にみているのではないかと考えられた。

さらに、コモンマーモセットの第 5 頸椎高位に lysophatidylcholine を注入し、化学的脊髓損傷モデルを作成して検証した。経時の変化をみるために、損傷前と損傷後に QSI でイメージングしたところ、6 週後には再髄鞘化が起きていることを捉えることができた。LFB 染色、HE 染色で組織学的評価を行い、QSI を比較検討したところ、描出された髄鞘は髄鞘染色を正確に反映しており、両者には非常に強い相関が認められた。

つまり、非侵襲的かつ経時的に脊髓の組織変化を捉えることが可能となり、QSI を応用した髄鞘の可視化法であるミエリンマップにより、脱髄と再髄鞘化を評価できることが証明された。

この知見は、ヒト脊髓損傷に対しても QSI が有力

な評価方法になりうる可能性を示唆するもので、将来的にはサル spinal cord 損傷に対する神経幹細胞移植の効果判定にも有用と考えられる。そこで、コモンマーモセット spinal cord 損傷モデルにヒトの iPS 由来神経幹細胞移植を行い、実際にミエリンの変化を捉えられるかどうかを検討した。その結果、ミエリンマップで陽性領域をみると、移植群では対照群に比べて髄鞘面積が増大していることがわかった。

この一連の研究から、脊髓損傷に対する iPS 細胞由来幹細胞移植の安全性と有効性が示されたことから、将来の臨床応用に一歩近づくものと期待される。髄鞘の可視化には神経内科でも非常に高い関心を寄せており、臨床応用として、現在、多発性硬化症患者における再髄鞘化の評価に関する臨床研究を進めている。

### マウス神経障害性モデルに対する fMRI の有用性

#### 1. 神経障害性疼痛を客観的に評価できる可能性

脊髓再生医療において、有害事象として懸念されていたのが神経障害性疼痛のアロディニアである。なんとか評価できないかと注目したのが、fMRI である。マウスの神経障害性疼痛モデルを用いて fMRI を行い、その病態解明を試みた。

まず、前肢を刺激した場合と後肢を刺激した場合、fMRI でみ分けられるかどうかを検証したところ、領域特異的な BOLD シグナルの変化を捉えることができた。

次に、アロディニアの病態に応じて、どの神経線維が損傷しているのかを可視化できないか考えた。そこで、まず fMRI で刺激特異的な BOLD 信号の変化を捉えられるかどうかを検証するために、ニューロメーターを用いて、それぞれ C, A $\delta$ , A $\beta$  線維と対応する 5 Hz, 250 Hz, 2000 Hz の刺激を行ったときどの部位に BOLD シグナルの変化が起こるか観察した。

その結果、いずれの刺激でも一次体性感覚野に BOLD シグナルの変化が認められた。また、C および A $\delta$  線維にかかわる 5 Hz の刺激で前帯状回にシグナルの変化がみられたが、A $\beta$  線維では変化が現れなかった。

これに対して、第 5 腰椎神経根を結紮、切断した神経障害性モデルのマウスでは、損傷前は 2000 Hz の刺激で、当然、一次体性感覚野に BOLD シグナルの変化がみられるが、前帯状回では変化がみられない。ところが損傷から 2 週間後には、2000 Hz の刺激であっても前帯状回で BOLD シグナルの変化がみられた。慢性疼痛モデルマウスを用いた解析でも、同様の結果が得られた。

われわれは神経障害性疼痛モデルのシグナルのなかで IL-6 に注目をした。モデル作製後、抗 IL-6 受容体抗体をただちに投与した群では、コントロール群と比べて痛みが少なく、1 週間後に投与した群でも投与後に痛みが軽減された。

これらの変化を fMRI で可視化できないかどうかを検証した。すると、投与前は前帯状回で強いシグナルが認められたが、投与後はこのシグナルが消失することがわかった。

このように fMRI は、非特異性の腰痛や脊髄障害性疼痛、アロディニアなどの神経障害性疼痛の客観的な評価として利用できる可能性が示唆されており、将来、治療効果の判定にも活用できる可能性が期待されている。

これらの知見を臨床に応用すべく、現在われわれは脊髄髄内腫瘍の術後患者を対象に、「PATHWAY」という熱刺激を使った臨床研究を進めている。脊髄髄内腫瘍の患者は、術後に at-level あるいは below-level に痛みを訴える患者がいる。手術により麻痺がなくなっても、術後の神経障害性疼痛は患者の QOL を損ねる。また、脊髄損傷の患者も 60~70% がこういった神経障害性疼痛を有していることから、痛み

の病態解明が急務である。何が脊髄あるいは脳で生じているのか、どこで痛みを感じているのか、どこの神経線維が損傷しているのかといった痛みのメカニズムがわかれば、痛みを客観的に評価し、その病態に即した治療体系を構築することができるだろう。

## おわりに

総括すると、DTT によって脊髄内の投射路、あるいは QSI によって髄鞘を可視化することが可能となったことから、将来の脊髄再生医療における新たな評価法になり得ると期待される。臨床ではすでに DTT により慢性圧迫性脊髄障害の術前の予後予測が可能となることが示されている。そして、神経障害性疼痛の客観的な評価として、fMRI が有用である可能性が示唆されている。

DTT は、脳外科領域では非常に早くから導入されている。しかし、みえている 1 本 1 本のファイバーは、決して神経線維とは限らないことを常に念頭に置いておく必要がある。みえているものが何なのか、それがどのように患者の状態を反映しているのか、そして、それがどのように機能に結びついているのかということ为基础研究で検証したうえで、どのように予後予測あるいは再生医療の評価につなげていけるかを考え、臨床に応用していくことが重要である。

## References

- 1) Fujiyoshi K, Yamada M, Nakamura M et al : *J Neurosci* **27** : 11991-11998, 2007
- 2) Konomi T, Fujiyoshi K, Hikishima K et al : *Neuroimage* **63** : 1841-1853, 2012
- 3) Takano M, Komaki Y, Hikishima K et al : *Spine(Phila Pa 1976)* **38** : E66-72, 2013
- 4) Nakamura M, Fujiyoshi K, Tsuji O et al : *J Neurosurg Spine* **17** : 147-152, 2012