

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

「情動的側面に着目した慢性疼痛の病態解明と診断・評価法の開発（H23-痛み-一般-001）」
情動を指標とした脳機能画像による慢性疼痛評価法の開発

研究分担者：井上 猛（北海道大学医学研究科 准教授）

研究要旨

本研究の目的は、「慢性の痛みが腹側線条体の機能に影響し、抑うつ・不安の症状を惹起することにより社会的機能・生活の質(QOL)を低下させる」という仮説を検証し、腹側線条体機能画像の計測により慢性疼痛の情動的側面を評価する手法を開発するための基礎となる知見を得ることである。具体的には、気分と痛み、行動抑制系・賦活系が社会的機能に複合的に及ぼす影響を質問紙によって解析し、腹側線条体の報酬系における神経活動との相関を明らかにする。本年度は慢性疼痛患者の抑うつ症状と感情気質について検討し、慢性疼痛患者では不安気質と抑うつ気質が心理的素因であることが示唆された。

A. 研究目的

慢性疼痛患者は慢性の疼痛ストレスにさらされることにより、抑うつ・不安症状を合併することが多く、そのため生活の質(QOL)はさらに低下する。不安、抑うつなどの気分の変化が疼痛感受性を亢進させ、疼痛を悪化させるという悪循環を形成していると考えられる。最近脳内の腹側線条体（側坐核）が気分と痛みに関連することが知られるようになってきた。報酬予測課題を遂行しているときの腹側線条体の神経活動亢進はうつ病では低下し、うつ病のアンヘドニア（失快楽症）に関連していると考えられる。一方、腹側線条体は痛みの出現と消失に反応して神経活動が亢進するが、慢性疼痛患者では痛みの消失に対して健常者とは正反対の異常反応を示すことが最近報告された（Baliki et al. Neuron 66:149-160, 2010）。したがって、このような慢性疼痛患者における腹側線条体の機能異常が抑うつ気分と報酬系機能に影響している可能性が考えられるが、慢性疼痛患者における脳内報酬系の機能に着目した研究はこれまでない。

以上より、「慢性の痛みが腹側線条体の機能に影響し、抑うつ・不安の症状を惹起することにより社会的機能・生活の質を低下させる」という仮説が考えられる。本研究の目的は、この仮説を検証し、腹側線条体機能画像計測により慢性疼痛の情動的側面を評価する手法を開発するための基礎となる知見を得ることである。

本研究では、以上の仮説を検証するために、腹側線条体の報酬予測課題における神経活動を機能的磁気共鳴画像法(fMRI)によって測定し、慢性疼痛患者と健常者で比較する。さらに、気分と痛み、報酬系と関連する行動抑制系・賦活系が社会的機能に複合的に及ぼす影響を質問紙によって解析し、腹側線条体の報酬系における神経活動との相関を明らかにする。

本年度は慢性疼痛患者の抑うつ症状と感情気質について検討した。

B. 研究方法

1) 対象

現在および過去に精神疾患に罹患したことがなく、うつ症状も認められない健常者 61 名（男性 51 名、女性 10 名）北海道大学病院精神科を初診した慢性疼痛患者 5 名（男性 5 名、女性 0 名）と大うつ病性障害患者 70 名（男性 21 名、女性 49 名）を対象とし、自記式質問紙による調査を施行した。

2) 調査方法

感情気質を Temperament of Evaluation Memphis, Pisa, Paris and San Diego-Autoquestionnaire version(TEMPS-A)短縮版により、現在の抑うつ症状の重症度を Patient Health Questionnaire-9(PHQ-9)により評価した。

研究の実施にあたっては、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を受けて実施し、被験者には文書による説明を行ない、同意を得た。

C. 研究結果

PHQ-9 により評価した抑うつ症状得点は慢性疼痛患者群で健常群に比べて高い傾向がみられたが有意ではなかった。大うつ病性障害群の抑うつ症状得点は健常群に比べて有意に高かった。慢性疼痛患者群では、TEMPS-A の 5 気質のうち不安気質と抑うつ気質が有意に健常群よりも高かった。大うつ病性障害群では、5 気質のうち不安、抑うつ、循環気質得点が有意に健常群よりも高かった。しかし、慢性疼痛患者群は男性のみであり、健常群では男性が多く、MDD 群では女性が多かったため、性比の影響を考慮する必要があった。

そこで、性比の影響を排除するために、男性群のみで解析した。抑うつ症状得点は慢性疼痛患者群と大うつ病性障害群で健常群に比べて有意に高かった。大うつ病性障害患者では健常群よりも有意に抑うつ、循環気質が高く、発揚気質が低かった。慢性疼痛患者群の抑うつ、不安気質は健常群よりも有意に高かった。慢性疼痛患者群における不安気質は大うつ病性障害群よりも有意に高かった。

D. 考察

慢性疼痛患者の感情気質について検討したが、同様の研究はこれまで報告がなく、本研究がはじめての報告である。うつ病、双極性障害では抑うつ、循環、不安、焦燥気質が健常群よりも強く認められることが報告されている。一方、本研究により慢性疼痛患者では健常群と比べて不安気質と抑うつ気質の傾向のみが有意に強く認められたことは、慢性疼痛患者とうつ病、双極性障害の相違点と共通点を示している。本研究の結果は不安気質と抑うつ気質が慢性疼痛出現の心理的機序の一つであることを示唆している。不安気質と抑うつ気質が慢性疼痛出現前から認められるか否かについては今後前方視的なコホート研究による確認が必要である。

E. 結論

不安気質と抑うつ気質が慢性疼痛患者の心理的素因であることが示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mitsui N, Asakura S, Shimizu Y, Fujii Y, Kako Y, Tanaka T, Oba K, Inoue T, Kusumi I: Temperament and character profiles of Japanese university students with depressive episodes and ideas of suicide or self-harm: a PHQ-9 screening study. *Compr Psychiatry* 54:1215-1221, 2013.

Nakai Y, Inoue T, Toda H, Toyomaki A, Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Kameyama R, Hayashishita Y, Wakatsuki Y, Oba K, Tanabe H, Kusumi I: The influence of childhood abuse, adult stressful life events and temperaments on depressive symptoms in the non-clinical general adult population. *J Affect Disord* 158:101-107, 2014.

2. 学会発表

Nakai Y, Inoue T, Toyomaki A, Toda H, Yasuya Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Kameyama R, Hayashishita Y, Kusumi I. The Influence of childhood stress, life events and temperament on depression in general adults. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013.6.25.

中井幸衛、井上 猛、豊巻敦人、戸田裕之、中川 伸、仲唐安哉、北市雄士、林下善行、若槻 百美、久住 一郎：不安に対する子供の時のストレス、気質、成人期ライフイベントの影響．第 6 回日本不安障害学会学術大会、東京、2014.2.1.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし