

201323002A

厚生労働科学研究費補助金
慢性の痛み対策研究事業

慢性疼痛の多面的評価システムの開発と
客観的評価法の確立に対する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 紺野 慎一

平成26（2014）年3月

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

慢性疼痛の多面的評価システムの開発と
客観的評価法の確立に対する研究

平成25年度研究者名簿

研究代表者

紺野慎一 福島県立医科大学医学部整形外科学講座 教授

研究分担者

倉田二郎 東京医科歯科大学医学部附属病院
麻酔・蘇生・ペインクリニック科 講師

大城宜哲 仁寿会姫路石川脳機能画像研究所 所長

齋藤 繁 群馬大学大学院医学系研究科
脳神経病態制御学講座麻酔神経科学 教授

福井 聖 滋賀医科大学麻酔科学講座 講師

大鳥精司 千葉大学大学院医学研究院整形外科学 講師

西原真理 愛知医科大学学際的痛みセンター 准教授

竹林庸雄 札幌医科大学医学部整形外科学講座 准教授

矢吹省司 福島県立医科大学医学部整形外科学講座 教授

川上 守 和歌山県立医科大学附属病院紀北分院整形外科 教授

越智光夫 広島大学大学院医歯薬保健学研究院
統合健康科学部門医学分野整形外科学 教授

竹下克志 東京大学医学部整形外科学教室 准教授

松本守雄 慶應義塾大学医学部整形外科学教室 准教授

住谷昌彦 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター 講師

関口美穂 福島県立医科大学医学部附属実験動物研究施設 准教授

二階堂琢也 福島県立医科大学医学部整形外科学講座 助教

目 次

I. 総括研究報告書

慢性疼痛の多面的評価システムの開発と客観的評価法の確立に対する研究

紺野 慎一 3

II. 分担研究報告書

1. 脳機能画像による評価

大城 宜哲 11

2. 慢性の痛みに関する基礎的・臨床的横断研究

齋藤 繁 15

3. VBM を用いた脳機能画像による慢性の痛みの評価に関する研究

福井 聖 19

4. 痛みの程度の評価

大鳥 精司 23

5. 脳機能画像、精神心理的評価法について

西原 真理 27

6. 痛みの程度の評価

竹林 庸雄 31

7. 心理的因子の評価、QOL の評価、脳機能画像による評価について

矢吹 省司 35

8. 和歌山県紀北地方の看護職員の腰痛実態調査についての研究

介護職員の腰痛実態調査についての研究

腰椎手術患者の術前心理評価法の必要性についての研究

川上 守 39

9. 機能的磁気共鳴画像を用いた変形性膝関節症患者の疼痛評価に関する研究 越智 光夫	45
10. 日本語版painDETECT質問票の妥当性に関する研究 竹下 克志	53
11. 頸部損傷例 MRI における Modic Change と頸部痛との関連に関する研究 松本 守雄	57
12. 身体的QOLを基準にした重症（難治性）疼痛の定義・評価尺度の開発に 関する研究 住谷 昌彦	59
III. 班会議議事録	67
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	81
V. 研究成果の刊行物・別冊	93

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
総括研究報告書

慢性疼痛の多面的評価システムの開発と客観的評価法の確立に関する研究

研究代表者 紺野 慎一 福島県立医科大学医学部整形外科学講座教授

研究要旨

慢性疼痛に対する多面的な慢性疼痛評価質問票を作成した。作成した質問票を用いて、腰椎疾患、関節疾患、および複合性局所疼痛症候群と診断されている患者を対象として調査を実施した。得られた結果から、QOLを基準とした「重症（難治性）疼痛」を規定する痛みの重症度評価ツール、脊椎疾患による神経障害性疼痛をスクリーニングする SpinePainDETECT、そして、慢性疼痛患者の社会的因子を測定・評価するためのプロフィール型評価スケールを開発した。これらの評価システムを用いて、疾患別の特徴、慢性化の危険因子や治療方針を解明することや、治療効果の判定に応用することが可能である。

【研究分担者】

倉田二郎：東京医科歯科大学医学部附属病院
麻酔・蘇生・ペインクリニック科
講師

大城宜哲：仁寿会姫路石川脳機能画像研究所
所長

齋藤 繁：群馬大学大学院医学系研究科脳神
経病態制御学講座麻酔神経科学
教授

福井 聖：滋賀医科大学麻酔科学講座 講師

大鳥精司：千葉大学大学院医学研究院
整形外科学 講師

西原真理：愛知医科大学学際的痛みセンター
准教授

竹林庸雄：札幌医科大学医学部
整形外科学講座 准教授

矢吹省司：福島県立医科大学医学部
整形外科学講座 教授

川上 守：和歌山県立医科大学附属病院
紀北分院整形外科 教授

越智光夫：広島大学大学院医歯薬保健学
研究院統合健康科学部門医学分野
整形外科学 教授

竹下克志：東京大学医学部整形外科学教室
准教授

松本守雄：慶應義塾大学医学部
整形外科学教室 准教授

住谷昌彦：東京大学医学部附属病院
麻酔科・痛みセンター 講師

関口美穂：福島県立医科大学医学部
附属実験動物研究施設 准教授

二階堂琢也：福島県立医科大学医学部
整形外科学講座 助教

A. 研究目的

慢性疼痛に対する多様な主観的、客観的評価法に関する研究を包括的に連結させることにより、多面的な慢性疼痛評価システムを構築することを第一の目的とする。さらに、そ

これらの研究で得られた知見を基に、治療法の選択に直結する客観的評価システムの開発をめざすことを第二の目的とする。

B. 研究方法

作成した質問票を用いて、腰椎疾患、関節疾患、および複合性局所疼痛症候群と診断されている患者から対象者を選定し調査を実施した。対象者は、NRS (Numeric Rating Scale : 0から10の整数で11段階評価)が1以上で、3ヶ月以上持続する疼痛を有する患者とした。上記質問票に、痛みの持続期間(6ヶ月未満、6ヶ月～1年未満、1年～2年未満、2年以上)、医療機関受診歴および受診期間を加え、調査を実施した。

(倫理面での配慮)

本研究の実施に際しての倫理的配慮

- 1) 本研究は、ヒトを対象とした臨床研究である、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則と倫理研究に関する倫理指針を厳守して実施した。
- 2) 研究の実施に当たっては、研究計画書を主研究施設での倫理委員会の承諾を得た。
- 3) 被験者の特定はできない。

被験者への説明と同意

以下について調査票の表紙に記載した。

- 1) 研究の目的及び内容
- 2) 調査に参加しない場合、あるいは、調査途中で中止した場合でも何の不利益を被ることが無いことを保証すること
- 3) 対象者は、調査票に回答し記入することによって、同意の意思を示したと判断されること
- 4) プライバシーの保護

調査票の記入をもって、対象者が本研究への参加に同意したものとした。

C. 研究結果

① 慢性疼痛と難治性疼痛の定義

- ・ 期間、痛みの程度を expert consensus method により検討した。
- ・ 慢性疼痛:発症から3ヶ月以上持続する疼痛と定義した(国際疼痛学会の定義と同じ)。
- ・ 疼痛の程度:疼痛の程度は問わない(NRS1以上)とした。

② 慢性疼痛患者へのアンケート調査

- ・ 発症から3ヶ月以上持続するNRS1以上の疼痛を有する脊椎疾患、関節疾患、複合性局所疼痛症候群を対象とし、252名(男性154名、女性96名、平均年齢64.1歳)に対して作成したアンケート調査を実施した。

③ 痛みの重症度評価ツールの開発

- ・ QOLを基準とした「重症(難治性)疼痛」を規定する尺度を開発した。
- ・ 因子分析を用いて、SF36身体的側面のQOLサマリースコアが低い群のQOLを構成する要素を抽出し、「痛みの破局的思考」、「痛みに対する過敏性」、「通常ではない痛みの性質」、「抑うつ症状と睡眠障害」、「痛みの重症度」の5つの因子が抽出された。さらに、判別分析によって、QOLが高い群と低い群を判別するスコア重み付け係数を求めた。Pain Catastrophizing Scale 合計点(係数7)、PainDETECT 感覚7項目(係数4)、BS-POP患者用(係数5)、4週間のNRS平均(係数9)の合計点に定数項・220を加えた得点が0より小さい場合にQOLが非常に低い疼痛(重症、難治性)、0より大きい場合にQOLが比較的高い疼痛患者と判定できる重症度評価ツールが完成した。ROC曲線は面

積が 0.79、感度 57.9%、特異度 85.7%であった。

④ SpinePainDETECT の開発

- 脊椎疾患による神経障害性疼痛は、PainDETECT などの神経障害性疼痛スクリーニングツールでの評価は困難とされる。
- 脊椎疾患と関節疾患を効率よく判別する SpinePainDETECT を開発した。
- PainDETECT の「痛みの経過図」～「痛みの部位を少しの力で押して痛みが起きる」までの 9 項目について、脊椎疾患と関節疾患を効率よく判別する重み付け係数を判別分析で求め、スケールを作成した。ROC 曲線は 0.79、感度 84.4%、特異度 70.6%であった。
- さらに判別分析をステップワイズ法で行い、重み付け点数がより簡便なスケールを作成した。PainDETECT の 2 項目で評価可能であり、ROC 曲線は 0.79、感度 82.3%、特異度 66.7%であった。

⑤ 社会的因子の評価プロファイルの作成

- 慢性疼痛患者の社会的因子を測定・評価するためのプロファイル型評価スケールを開発した。
- エキスパートパネルに協議を行い、社会的因子の 5 つのプロファイルについて定義した。
- 仕事（ストレス、人間関係、満足度）、家族（サポート）、睡眠（寝つき、覚醒、睡眠薬の使用）、メンタルヘルス（落ち込み、不安）、痛み関連 QOL（痛みによる日常・社会生活への影響）の 5 つのプロファイルに決定した。
- 因子分析を行い、仕事関連プロファイル 3 項目、家族関連プロファイル 2 項目、睡眠関連プロファイル 3 項目、メンタル

ヘルス 5 項目、疼痛 QOL 2 項目の計 15 項目を最終的な評価項目に決定した。

- 5 つのプロファイルスコアをレーダーチャートで表すことによって、社会的背景の特徴を明らかにできる。
- #### ⑥ 脳機能画像による評価
- VBM (Voxel-based morphometry)、fMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging)、MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) などを用い、有用性と限界について検討した。
 - VBM で萎縮変化が認められる慢性腰痛では、非特異的腰痛の割合が高いことが示唆された。また、PainDETECT と前頭・頭頂弁蓋から島、後帯状皮質の VBM での萎縮変化に正の相関が認められた。
 - 変形性膝関節症患者に対する fMRI では、表皮内電極による膝関節裂隙の刺激によって、前頭前野背外側部で活動の増加が認められた。
 - 機能的疼痛障害患者 (CRPS Type I や線維筋痛症) で default mode network (DMN) の機能的結合の低下が認められた。

D. 考察

本研究により、慢性疼痛患者のプロファイリングを評価する因子を抽出することができた。このシステムを用いて、疾患別の特徴、慢性化の危険因子や治療方針を解明することや、治療効果の判定に応用することが可能である。

E. 結論

客観的疼痛評価項目の選定により、患者プロファイリングを評価できるシステムを構築した。縦断研究の継続による臨床研究の継続

も必要である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

原著論文による発表 142 件

そのうち主なもの

- 西上 智彦, 西原真理 疼痛のモニタリング 精神科 23(4) : 443-449, 2013
- 松平浩, 竹下克志, 久野木順一, 山崎隆志, 原慶宏, 山田浩司, 高木安雄. 日本における慢性疼痛の実態 -Pain Associated Cross-sectional Epidemiological (PACE) surgery 2009. JP-. ペインクリニック 2011;32: 1345-56.
- 住谷昌彦, 竹下克志, McCabe. Royal National Hospital for Rheumatic diseases (Bath, UK) - 世界の疼痛治療事情 Practice of Pain Management 2013;4(4):16-19.

2) 海外

原著論文による発表 90 件

そのうち主なもの

- Shoji Yabuki, Shin-ichi Konno, Shin-ichi Kikuchi: Assessment of pain due to lumbar spine diseases using MR spectroscopy: a preliminary report. J Orthop Sci 18: 363-368, 2013
- Sei Fukui, Masahiro Yoshimura, Katsunori Miyata, Nishiyama Junji • H-MR Spectroscopy of the Anterior Cingulate Cortex: Usefulness in the

Prediction of Patients That Will Benefit from a Cognitive Behavioural Therapy in the Treatment of Chronic Pain • Open Journal of Medical Imaging • 3 • 12-16 • 2013

- Yamada K, Matsudaira K, Takeshita K, Oka H, Hara N, Takagi Y. Prevalence of low back pain as the primary pain site and factors associated with low health-related quality of life in a large Japanese population: a pain-associated cross-sectional epidemiological survey. *Mod Rheumatol*. 2013 Apr 10. [Epub ahead of print]
- Nagashima M, Abe H, Amaya K, Matsumoto H, Yanaihara H, Nishiwaki Y, Toyama Y, Matsumoto M(corresponding): A method for quantifying intervertebral disc signal intensity on T2-weighted imaging. *Acta Radiol* 53:1059-1065, 2012.
- Yoshida Y, Sekiguchi M, Otani K, Mashiko H, Shiota H, Wakita T, Niwa S, Kikuchi S, Konno S, A validation study of the blief scale for psychiatric problems in Orthopaedic patients (BS-POP) for patients with chronic low back pain (verification of reliability, validity, and reproducibility). *J Orthop Sci*. 16(1): 7-13, 2011.
- Ogino Y, Kakeda T, Nakamura K, Saito S. Dehydration enhances pain-evoked activation in the human brain in comparison with rehydration. *Anesthesia & Analgesia* 2014 in press.
- Makino I, Arai YC, Aono S, Hayashi K,

Morimoto A, Nishihara M, Ikemoto T, Inoue S, Mizutani M, Matsubara T, Ushida T. The Effects of Exercise Therapy for the Improvement of Jaw Movement and Psychological Intervention to Reduce Parafunctional Activities on Chronic Pain in the Craniocervical Region. Pain Pract. 2013

2. 学会発表

1) 国内 174 件

そのうち主なもの

- 西原真理. 腰痛の病態と治療戦略—非特異的腰痛における心理社会的要因 第86回日本整形外科学会学術総会 シンポジウム, 2013
- 山田浩司, 松平浩, 岡敬之, 原慶宏, 久野木順一, 山崎隆志, 竹下克志. 腰痛で最も困っている者の健康関連QOL(EQ5D)低下の関連因子. 第85回日本整形外科学会学術集会 (2012)、日本整形外科学会雑誌86巻3号 PageS473.
- 門阪泰憲、川上 守、中尾慎一、福井大輔、松岡淑子：慢性腰痛患者の痛みの重症度と日常生活障害度に及ぼす心理的因子の検討、J Spine Research 3(3):398, 2012.

2) 海外 68 件

そのうち主なもの

- K. Azuma, M. Sumitani, T. Kogure, M. Sumitani, H. Sekiyama, S. Katano, Y. Yamada : The Unseen Disease Singapore

MRI examinations in supine and prone positions: A novel diagnostic test of the lumbar adhesive arachnoiditis. 5th Association of South-East Asian Pain Societies Conference- Pain, 2013.

- Ohtori S, Kawaguchi H, Takebayashi T, Inoue G, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Aoki Y, Ishikawa T, Miyagi M, Kamoda H, Suzuki M, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Inage K, Sainoh T, Sato J, Toyone T, Takahashi K, Konno S. Painvision apparatus is effective for assessing low back pain, ISSLS, USA, 2013
- Yoshida K, Kurata J, Matsuo Y, Yamaaki H, Kouta T, Sekiguchi M, Konno S. enhanced activation of the posterior cingulate cortex by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients: an fMRI study. SP3, Annual meeting the international Society for the Study of the Lumbar Spine (ISSLS) 14 th -18th Jun, Sweden, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅱ. 分担研究報告書

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

脳機能画像による評価

研究分担者 大城 宜哲 姫路石川脳機能画像研究所 所長

研究要旨

脳機能画像による慢性痛の客観的評価、発生機序解明、検査・治療への臨床応用を目指す。

A. 研究目的

脳機能画像（functionalMRI）によって慢性痛を客観的に評価し、発生機序の解明、検査・治療における臨床応用を目指す。平成24年度以降は次の二つの研究に分けて進めた。

①痛みの慢性化の機序解明と治療法開発を目的に「運動と痛みの恐怖条件付けと消去の研究」を行った。

②慢性痛の評価ツール開発を目的に、撮影中のタスクの必要がなく、将来臨床応用が有望な解析法である「resting state（安静時）fMRI」の導入を進め、平成25年度初めて患者を対象とした「機能性疼痛患者のresting-state networkの検討」を行った。

B. 研究方法

①「運動と痛みの恐怖条件付けと消去の研究」これまでの実験結果を踏まえ、一度形成された「運動と痛みの恐怖条件付け」に条件付けの「消去」がおこるかを生理心理実験で確認した。まず、被験者の自発的な手関節の運動に温熱刺激装置（Pathway System）による痛み刺激を呈示して、恐怖条件付けの形成をおこなった。その後、痛み刺激を伴わない運動

を繰り返させることで運動に対する恐怖を反映した SPR（皮膚電位反応）が消失するかを検証した。

②「機能性疼痛患者のresting-state networkの検討」

14名の機能性疼痛患者に対し安静時fMRIの撮影を施行し、14名の健康成人コントロールと比較した。

機能性疼痛障害患者14名（女性10名、

54.9±18.0歳）CRPS Type I、線維筋痛症など健康成人14名（女性10名、55.2±17.7歳）

Resting-state fMRIデータ取得

5分間（安静、閉眼）、TR 2 sec、4x4x4mm³ voxel
患者：GE 3T MRI（大阪大学医学部附属病院、石川病院）健康成人：Siemens 1.5T MRI（島根大学医学部）

データ解析 SPM8 & Conn；Seed-based

correlation analysis シード領域：後部帯状皮質（PCC）、島皮質

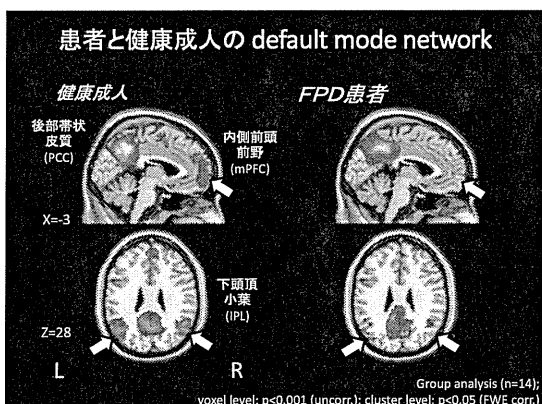
（倫理面への配慮）

この研究は共同研究施設である大阪大学医学部附属病院倫理委員会、および医療法人仁寿会石川病院倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

①痛み刺激を伴わない運動を繰り返した結果、運動に対する恐怖を反映した SPR は振幅・出現率ともに小さくなった。しかしながら、SPR の完全な消失には至らなかった。

②機能性疼痛患者の resting state fMRI では後部帯状皮質と内側前頭前野、下頭頂小葉の間の default mode network の機能的結合に異常が見られた。また、ネグレクトの傾向が見られる患者では島皮質と下頭頂小葉の結合が低下すること、運動障害の改善に伴い後部帯状皮質と S1/M1、視床との異常な結合が消失することが示唆された。



D. 考察

①運動に対する恐怖を反映した SPR が低下したことから、「運動と痛みの恐怖条件付け」は消去されることがわかった。一方で SPR が完全に消失しなかったのは、臨床における「運動に伴う痛みへの恐怖」が容易には消失しないことを反映している可能性がある。

②この技術を用いて機能性疼痛患者でも default mode network の機能的結合の低下を見いだしたが、これは神経障害性疼痛や認知症などの先行研究とも一致している。また、preliminary な結果であるが、ネグレクト傾向に特徴的な機能的結合の低下、運動障害の

改善に伴うネットワークの変化も示唆された。

E. 結論

①痛みの慢性化の基礎となる「運動と痛みの恐怖条件付け」およびその「消去」を心理実験の手続きで再現できることが証明された。今後は fMRI を用いて同様の実験をおこない、条件付けおよび消去に重要な役割をもつ脳領域を検証する。

②予定通り患者を対象としてデータを収集することで慢性の痛みに関与する brain network の解明に一步近づいた。本研究の結果は resting state fMRI を用いることで慢性痛の診断、治療効果の判定、新たな治療法の開発が行える可能性を示唆するものである。また、患者の一部は当班の開発した質問表も合わせて施行しており、質問項目との相関も今後解析が可能である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Clinical Neurophysiology Volume 124, Issue 8, Page e38, August 2013 P3-30.
Conditioning of fear to voluntary movement paired with painful heat stimulus:
Experimental verification of fear avoidance model using skin potential response

Yoshiki Maeda, Shigeyuki Kan, Yoshitetsu Oshiro, Satoru Miyauchi, Masahiko Shibata
2) 大城宜哲 functional MRI による痛みの脳機能画像研究 日本ペインクリニック学会誌 (in press)

3) 大城宜哲 痛みの薬物療法 月刊薬事(in press)

2. 学会発表

1) 大城宜哲 リフレッシャーコース・プレオープンニングシンポジウム ザ・討論1 (PBL 方式: 電子投票による) 「痛みの基礎 どのくらい理解していますか?」 Functional MRIによる痛みの脳機能画像研究 日本ペインクリニック学会第47回大会

2) 機能的疼痛障害患者における resting-state networkの検討
寒 重之、大城 宜哲 他 第6回 日本運動器疼痛学会

3) 皮膚電位反応を用いた運動と痛みの恐怖条件付けとその消去の検証
前田 吉樹、寒 重之、大城 宜哲 他 第6回 日本運動器疼痛学会

4) AAFPS2014 (2nd Asian Congress on Pain)
Resting-state networks in central dysfunctional pain patients
Shigeyuki Kan, Yoshitetsu Oshiro, Kazunori Takashima, Hisashi Tanaka, Yoshiyuki Watanabe, Keiichi Onoda, Shuhei Yamaguchi, Masahiko Shibata

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性の痛みに関する基礎的・臨床的横断研究

研究分担者 齋藤 繁 群馬大学麻酔科 教授

研究要旨

痛みを伝える神経細胞・神経線維の活動に対する麻酔薬の影響について、特に GABA や Glycine などの伝達系に異常を持つ遺伝子改変動物モデルの分子生物学的異常と生理学的異常、下行性抑制系に着目している。局所麻酔薬の徐放薬を作成し、臨床研究を開始した。脳科学により、報酬系領域や下行性抑制系の痛みと鎮痛に重要な役割を果たしていることを示した。例えばダイエット時には、痛み敏感で、甘味や補水液を摂取すると鎮痛効果が生じる。痛みと報酬、このバランスが崩れたとき、機能的・形態学的異常が速やかに脳内に惹起されることを、慢性痛患者の脳画像で示すことができた。

A. 研究目的

脳科学研究により、痛みは不快な身体的感覚であると同時に、感情、すなわち人間の営む精神活動である、というパラダイムシフト（概念の転換）が起きた。脳活動を非侵襲的に観察し、様々な心理・生理学的プロセス、感情体験を研究することにより、痛みと鎮痛は新たなステージに達しつつある。

態は体性感覚（痛み）にも影響を与える」という仮説を用いて、被験者らは MRI 撮影 12 時間前から絶飲絶食した上 40 分間の全身発汗運動を行った。

（倫理面への配慮）

当該施設の倫理委員会の承認を取得した上で実施した。

B. 研究方法

下行性抑制を介した鎮痛に関して、 $\alpha 2$ アゴニスト（デクスメデトミジン）、抗うつ薬（ミルナシプラン、パロキセチン）、オピオイド系鎮痛薬（トラマドール）の作用を薬理的、行動学的、組織学的に解析した。ノルアドレナリンやセロトニンの関与をマイクロダイヤリシスで分析した。また「脱水状

C. 研究結果

神経障害性疼痛モデル動物において、鎮痛効果は下行性抑制系の活性化が強く関与していた。これは、 $\alpha 2$

アゴニスト、抗うつ薬、オピオイドの何れにおいても観察された。VGAT 遺伝子の減少により、グリシンを介した鎮痛経路が異常を来すことが観察された。脊髄細胞の幹細胞化が図れることが証明された。

脱水実験の結果、被験者は脱水状態で補水状態よりも大きく体重を失い、有意な心拍数上昇、高めの鼓膜温と高い尿浸透圧を呈し、有意に強い口渇感を訴えた。計算テストでは、脱水状態において計算作業量の低下が認められ、先行研究と一致して認知機能低下を認めた。脱水状態では痛み閾値が低下すると共に、fMRI でより広範で大きい痛み関連脳領域の活性化が見られた。脱水時には強い口渇感と神経過敏をベースにした痛覚過敏が見られ、反対に補水し場合には、口渇感と痛み感覚を癒すことが、報酬系活動の活発化に表れてきた。

D. 考察

疼痛コントロールにおいて、下行性抑制を介した鎮痛効果は欠かせないことが慢性痛治療に用いられる多くの薬剤で証明されている。作用機序の異なる複数の薬剤を有機的に組み合わせて、効果的で副作用の少ない鎮痛療法を創出することが求められる。認知行動療法やリハビリテーション等、薬剤に依存しない下行性抑制系活性化と合体させる診療態勢について臨床応用への準備を開始すべき段階であると考察された。

脱水状態における痛覚過敏は、強い口渇感、神経過敏から痛み体験の増強・修飾を来したものであり、決して俊敏性が増したり、神経伝達速度自体が上がったり、視覚や聴覚が急に良くなったりするものではない。反対に、計画、予測、計算といった高次脳機能は脱水時には明らかに低下する。

E. 結論

今後の鎮痛治療開発は、下行性抑制の機序を利用することになる。解明の進んでいない脊髄グリシン系の修飾や幹細胞を用いた疼痛治療法の開発にも研究の視点を当てるべき。本研究から、慢性痛機序は前頭前野 prefrontal cortex の機能不全である。同部位の機能不全から来す痛み (dysfunctional pain) は、従来の痛みの3つの区分 (侵害性・神経障害性・心理的要因) を包括する、新たな痛みの概念であり、症例として経験した誘因のない CRPS 例においても、脳における病態プロセスの進行が本態である形態学的脳画像を捉えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimura M, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett.* 2012 Oct 31;529(1):70-4. (IF: 2.105)

Kimura M, Obata H, Saito S. Antihypersensitivity effects of tramadol hydrochloride in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2012 Aug;115(2):443-9. (IF: 3.286)

- Nakajima K, Obata H, Iriuchijima N, Saito S. An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain*. 2012 May;153(5):990-7. (IF: 5.777)
- Koizuka S, Saito S, Masuoka S, Nakajima K, Koyama Y. Location of major vessels in prone-positioned patients undergoing percutaneous lumbar sympathectomy. *Neuroradiology* 2012 Oct;54(10):1127-31. (IF: 2.824)
- Yamada MH, Nishikawa K, Kubo K, Yanagawa Y, Saito S. Impaired glycinergic synaptic transmission and enhanced inflammatory pain in mice with reduced expression of vesicular GABA transporter (VGAT). *Mol Pharmacol*. 2012 Apr;81(4):610-9. (IF: 4.883)
- Takazawa T, Croft GF, Amoroso MW, Studer L, Wichterle H, Macdermott AB. Maturation of spinal motor neurons derived from human embryonic stem cells. *PLoS One*. 2012;7(7):e40154. doi: 10.1371/journal.pone.0040154. Epub 2012 Jul 3. (IF: 4.092)
- Ogino Y, Kakeda T, Nakamura K, Saito S. Dehydration enhances pain-evoked activation in the human brain in comparison with rehydration. *Anesthesia & Analgesia* 2014 in press.
2. 学会発表
 痛みを脳科学する *Pain and Brain Science: Current and future picture*
 荻野祐一 群馬大学医学部附属病院 麻酔科, 日本麻酔科学会第59回学術集会 2012年6月7日・09日 神戸ポートピアホテル シンポジウム10 痛みを科学する 2012年6月8日 09:30~11:30 座長:小幡英章(群馬大学医学部附属病院 麻酔神経科学)
- P32-2 術後に覚醒不良から意識不明状態に陥り PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) を疑われた症例
 田中満里恵 荻野祐一 齋藤繁
 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部 第52回合同学術集会 2012年9月22日(土) 軽井沢プリンスホテル
- 第12回神奈川痛みの研究会
 2013(平成25)年10月5日(土)16時より 横浜シンポジア 産業貿易センタービル9階
 教育講演1
 『脳画像による痛みの「見える化」、急性痛と慢性痛』
 群馬大学医学部附属病院 麻酔科 荻野祐一
- 日本臨床麻酔学会第32回大会 2012年11月2日(金)

ビッグパレットふくしま／郡山市民文化センター

P1-34-5 脱水状態が痛みに与える影響と補水効果— fMRI 脳研究

荻野祐一¹ 中村浩司² 折原雅紀¹ 渋谷綾子¹ 齋藤繁¹

群馬大学医学部附属病院 麻酔科

第 12 回神奈川痛みの研究会

日 時 2013(平成 25)年 10 月 5 日(土)

16 時より 会場 横浜シンポジア

『脳画像による痛みの「見える化」、急性痛と慢性痛』荻野 祐一

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

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

VBM を用いた脳機能画像による慢性の痛みの評価に関する研究
研究分担者 福井 聖 滋賀医科大学・医学部・麻酔科学講座 講師

研究要旨

慢性腰痛患者 46 人で、VBM を使用し有意な灰白質密度の低下領域を調査した。非特異的腰痛では、58%の患者で灰白質密度の低下を認めた。低下領域は、扁桃体が 9 人と多く、扁桃体 z 値と PDAS テスト、HAD テストの D に相関を認めた。また左扁桃体 z 値と PCS サブスケールの反芻に弱い相関を認めた。VBM は慢性痛患者の非侵襲的な評価手段の一つとなる可能性が示唆された。

A. 研究目的

Voxel-based morphometry (VBM) の脳機能画像を用いて、慢性疼痛患者の特徴的所見を明らかにする。VBM による評価法が、慢性疼痛の客観的評価法の一つとなりえるかどうか、調査することを目的とする。VBM は患者にタスクをかけることなく、灰白質密度、灰白質体積の低下領域をみる形態学的画像診断法である。

B. 研究方法

Voxel-based morphometry (VBM) の対象は慢性腰痛患者 46 人 (27 歳～82 歳, 女性 33 人, 男性 13 人、非特異的腰痛 31 人、特異的腰痛 15 人 (椎間板ヘルニア 12 人、脊柱管狭窄症 3 人) とした。VBM は 3T MRI 装置を用い、BAAD (Brain Anatomical Analysis using DARTEL) ; SPM8 を用いた VBM を支援するソフトを使用し、以下の手順で解析を行った。1: MR 装置から出力された DICOM ファイルを読み込んで analyze format に変換し、データ読み込む。2: AC-PC 補正 (3D イメージを前交連と後交連を通るスライスに座標を補正)。3: 撮像された 3D イメージ (MRI) の画質をチェック。4:

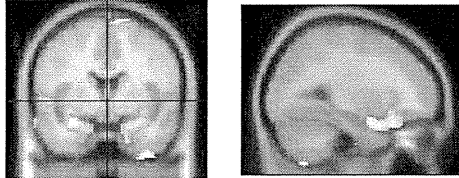
灰白質と白質、脳脊髄液の成分に分離

(segmentation)。5: DARTEL を使って、対照群で作ったテンプレートにワープ (modulation あり) させ、頭蓋内体積 (TIV: total intracranial volume) を計算した。対象例と対照群を t 検定し、得られた t 値を z 値に変換した。6: 被験者の年齢に応じた対照群データと比較し、被験者の年齢に応じて対照群データと比較した。対照群は、0-29 歳、20 代 (102 人) ; 30-39 歳、30 代 (99 人) ; 40-49 歳、40 代 (89 人) ; 50-59 歳、50 代 (100 人) ; 60-69 歳、60 代 (118 人) ; 70-79 歳、70 代～ (57 人) とした。7: 全脳をカバーした 98 か所の ROI (region of interest) の z 値を算出し、VBM の結果を画像表示した。VBM は滋賀医大倫理委員会の承諾、患者同意のもと施行した。

C. 研究結果

①慢性腰痛患者 46 人中 19 人で、VBM において脳内の痛み関連領域で、有意な灰白質密度の低下が認められた。扁桃体 9 人、次に海馬傍回 8 人、前頭前野腹内側部 (眼窩前頭皮質) (Brodmann 's area 10, 11, 12, 47) 7 人、尾状核 4 人、島 3 人、前帯状回 2 人、視床 2

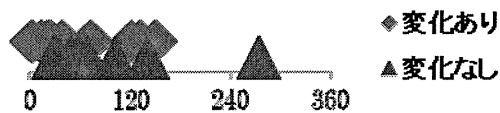
人、前頭前野2人)であった。



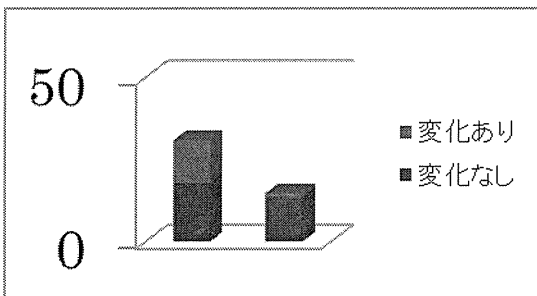
扁桃体、海馬傍回 眼窩前頭皮質

②罹病期間とVBM変化

VBM変化ありとVBM変化なしにおいて罹病期間に有意差は認められなかった。

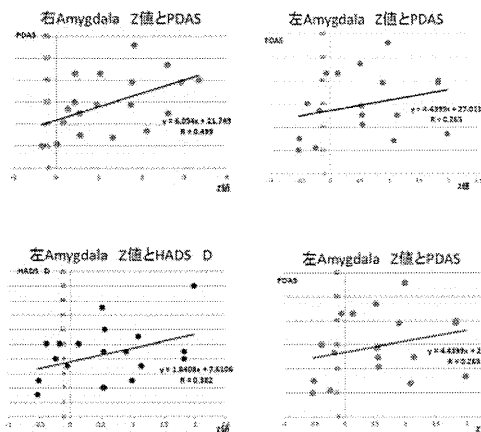


③慢性腰痛患者 N=46 の疾患別比較では 非特異的腰痛で 58%, 18/31 人に VBM に有意な灰白質密度の低下が認められ、特異的腰痛 (脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア) では 7%, 1/15 人のみであった。非特異的腰痛において VBM 変化を多く認めた。



非特異的腰痛 特異的腰痛

④最も変化が多かった領域の扁桃体では、扁桃体 z 値と PDAS, HADS の D に相関が認められた。(スピアマンの順位相関係数) 両側扁桃体 z 値と PCS に相関は認めなかったが、左扁桃体 z 値と PCS サブスケールの反芻に弱い相関を認めた。相関係数は左, 右扁桃体 z 値と PDAS: $R=0.27$, $R=0.5$. 左, 右扁桃体 z 値と HADS の D: $R=0.38$, $R=0.33$. 左扁桃体 z 値と PCS サブスケールの反芻: $R=0.21$ であった。



⑤ 疼痛が寛解した 3 人における VBM は 2 人は、慢性腰痛の治療により灰白質密度の低下が回復、正常化した。

D. 考察

- 今回の結果から、慢性腰痛患者では扁桃体の灰白質密度の低下を認めた症例が多かった。扁桃体は慢性疼痛に伴う不快な情動、情動行動、恐怖の感情、自律神経系に参与しているといわれている。扁桃体の変化から、慢性腰痛、慢性疼痛は痛みに伴う不快情動の処理に破綻をきたしている病態であると推察された。
- 慢性腰痛患者では扁桃体の変化以外にも、報酬系、ドーパミン鎮痛系の中核である側坐核から投射を受ける前頭前野腹内側部 (眼窩前頭皮質) で灰白質密度の低下が認められた。中脳辺縁系ドーパミン鎮痛系を介した疼痛抑性系に機能低下が起こっている可能性が示唆された。これらの変化から、慢性腰痛、慢性疼痛は中枢性鎮痛機構が機能低下した病態であるとも推察された。
- 疼痛が寛解した 3 人における VBM は 2 人が正常化したことから、慢性腰痛の治療により灰白質密度の低下、灰白質の体積が正常化される可能性が示唆された。