

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（functional MRI）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。

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。

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

「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。

「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

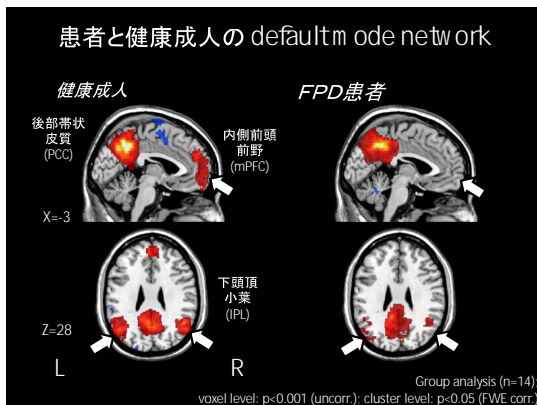
(倫理面への配慮)

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

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。

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

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。

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

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。

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

