

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

<平成 23 年度>

疼痛刺激時の生理学的指標や fMRI を解析することにより痛みの学習がどのように起き、脳のどの領域が関与するか調べる予備実験の段階。疼痛刺激の必要のない新しい解析法である resting state fMRI も同時に準備を進めた。

「運動と痛みの恐怖条件付けと消去の研究」

<平成 24 年度>

痛みの慢性化に關与するという「運動と痛みの恐怖条件付け」を、健常被験者を対象に実験的環境下で再現し、生理指標や fMRI による脳血流データを解析することで、条件付けがどのような機序でおこり、また消去されるのかを検証する。まずは予備実験として、MRI 外で「運動」と「痛み」の恐怖条件付けがおこるかを生理心理実験で確認した。自発的な手関節の運動に温熱刺激装置（Pathway System）による痛み刺激を対呈示することで、運動中の SPR（皮膚電位反応）がどのように変化するかを検証した。

<平成 25 年度>

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」

<平成24年度>

まず院内の3テスラMRI装置 (GE Healthcare) を使用し、2名の健常成人を対象としてCONNソフトウェアを用いたcorrelation-based functional connectivity analysisをおこない、Default mode network(DMN)をはじめとした一般的なResting-state networkがみられるかを検証した。また心電図、脈波、呼吸曲線を1-100msの時間解像度で同時記録可能にするため、3T MRIにリサーチモードを導入した。

<平成25年度>

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名の健常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

<平成23年度>

MRI compatible 温熱痛覚刺激装置を導入し、

痛覚刺激により妥当な脳活動がみられることを確認した。MRI 内で GSR などの生理学的指標も同時計測可能となり刺激との相関は確認できた。「動かすと痛い」という状況を作り出すため、キューを温覚閾値で行うための予備実験を進め、痛覚刺激の温覚閾値に与える影響を調べたところ正常な閾値に戻るために5分以上かかることがわかった。

<平成24年度>

「運動」と「痛み」の対呈示の結果、痛み刺激が与えられない条件でも、運動だけで高振幅のSPRが頻出するようになった。

<平成25年度>

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。

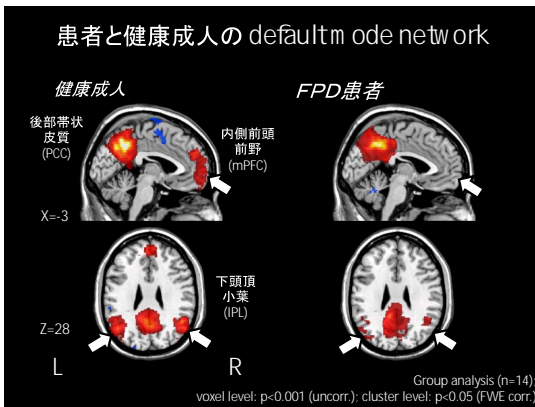
<平成24年度>

健常成人2名の同じ脳領域にseedをとって解析した結果、多少の被験者間差はあるものの、default mode network(DMN)、fronto-parietal network、sensorimotor network、saliency networkのこれまでに報告されている主要なresting state networkが、両方で確認された。リサーチモードにより脈波と呼吸曲線の同時記録は可能であったが、心電図はノイズが混入しR-peakの同定は困難であった。

<平成25年度>

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

<平成 23 年度>

温熱痛覚刺激による脳活動は島や帯状回などの典型的な領域であり、生理学的指標と痛覚刺激の相関も確認できた。痛覚刺激の温覚閾値に及ぼす影響を考えると運動時痛のキューとしては不適切と考える。

<平成 24 年度>

運動中の SPR が変化したのは、痛みを予期した被験者が「運動」を合図として「痛みへの恐怖」を感じるようになったため、つまり恐怖条件付けが成立したためと考えられる。

<平成 25 年度>

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。

<平成 24 年度>

当施設でも先行研究と同じように、DMN などの一般的な resting-state network が確認できた。これにより撮影中に特別なタスクを行うことなく fMRI データを取得可能となった。

<平成 25 年度>

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

<平成 23 年度>

運動時痛の学習と消去の研究において、運動時痛開始のキューとして温覚閾値は不適切であり、視覚刺激など他のモダリティでタスクを再検討することとなった。

<平成 24 年度>

痛みの慢性化の基礎となる「運動」と「痛み」の恐怖条件付けは実験的に再現できることが証明された。今後は条件付けの成立だけでなく消去もおこるのかを心理生理実験で検証する。

<平成 25 年度>

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。

<平成 24 年度>

健常人の resting - state fMRI は問題なく可能であった。今後は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 を解明したい。リサーチモードについては当面は脈波と呼吸曲線の同時記録を行う。

<平成 25 年度>

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. 研究発表

<平成 23 年度>

1. 学会発表

- 1)大城宜哲 平成 23 年 9 月 11 日 横浜新都市ホール 日本線維筋痛症学会 第 3 回 学術集会 教育講演 あなたの痛みはどこ? ~脳はいかにして痛みを識別するか ~ fMRI 研究
- 2)前田吉樹、大城宜哲他 第 33 回日本疼痛学会 平成 23 年 7 月 22 日 愛媛県民文化会館 局所皮下麻酔と持続的な機械的圧刺激による筋の痛みの心理物理学

<平成 24 年度>

1. 論文発表

- 1)大城宜哲 痛みの脳機能画像 ボトムアップからトップダウン、研究から臨床、意識から無意識へ 「徹底分析シリーズ：痛みのバイオロジー」LISA VOL.19 NO.5 478-483 メディカルサイエンスインターナショナル
- 2)Maeda Y, Kan S, Oshiro Y, Miyauchi S, Shibata M. Conditioning of fear to voluntary movements paired with painful heat stimuli: Experimental verification of fear avoidance model using skin potential response. Clinical

Neurophysiology. 2012 in press.

2. 学会発表

- 前田吉樹 大城宜哲ほか 『自発的な運動でおこる痛みの恐怖条件付け：皮膚電位反応 (SPR) による検証』：2012 年 11 月 8～10 日 日本臨床神経生理学会 第 42 回大会 (東京・京王プラザホテル)

<平成 25 年度>

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

G . 知的所有権の取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

