

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
総合研究報告書

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

研究分担者 平松 武 ，越智 光夫 広島大学整形外科

研究要旨

変形性膝関節症の慢性疼痛は、慢性腰痛と同様に侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛が混在する病態とされる。変形性膝関節症患者において、慢性腰痛患者と同様に疼痛刺激に対して健常人とは異なる脳活動を示し、脳内伝達経路の変化を生じているか調査した。

Functional MRI を用い、変形性膝関節症患者 12 人、健常者 11 人を対象として、表皮内刺激電極を用いた疼痛刺激を行い、疼痛に関連した脳活動を評価した。

変形性膝関節症患者において、両側の前頭前野背外側部(DLPFC)で健常者より有意な活動を認め、その活動は健常者と異なり pain matrix との活動と相関は認めず、単独で活動の増加を認めた。

変形性膝関節症による慢性疼痛により、DLPFC と pain matrix との活動の関連に健常者と相違を認めることは、変形性膝関節症患者の脳に慢性疼痛に伴う可塑化が起こっていると考えられた。

A．研究目的

変形性膝関節症は我が国において有病率が非常に高く、高齢者の日常生活の質を著しく低下させる疾患で、その主症状は疼痛である。しかし疼痛は主観的な感覚であり、その客観的評価は極めて困難である。本研究の目的は、機能的磁気共鳴画像（functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI）を用いて変形性膝関節症患者における脳内疼痛関連活動を客観的にイメージング評価する技術を確立し、変形性膝関節症に対する

新しい治療体系確立のさきがけとなることである。

背景・意義

変形性膝関節症は慢性疼痛の原因となる代表的な関節疾患であり、その有病率は高く、

全国で3,000万人以上と推定されている。変形性膝関節症は高齢者の生活の質を著しく低下させるとともに、健康寿命を短縮させる。進行した変形性関節症に対しては自家組織の温存は困難であり、人工関節置換術を施行するほか有効な手術法はない。人工膝関節のほとんどは海外からの輸入製品であり非常に高価（1関節80万円以上）であり、医療費増加の一因となっている。その解決のためには変形性膝関節症を早期に的確に診断し、変形性膝関節症の主症状である疼痛を管理し、人工関節置換術を回避する新しい治療体系を確立することが急務である。

慢性疼痛は侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、非器質性疼痛に分類される。しかし臨床の現場で慢性疼痛の病態を評価し、適切な治療法

を選択することは必ずしも容易ではない。その原因として、痛みは主観的な感覚であり、情動や認知的側面を有するため、定量化することは困難なことが挙げられる。

慢性疼痛に対する評価法の考え方は、EBMの概念の導入にともない、「客観性重視」から「主観性重視」へと転換した。従来は「医師側からの評価」であった評価基準から、「患者の視点に立った評価」が求められるようになった。ゆえに慢性疼痛を評価する場合には、患者立脚型アウトカムが含まれていることが必要である。そもそも評価とは患者の訴える痛みを可視化可能な客観的情報にすることである。

変形性膝関節症は侵害受容性疼痛により疼痛を生じる代表的疾患であるが、その疼痛が生じる病態は未だに不明な部分も多い。

機能的磁気共鳴画像法（fMRI）は近年、脳機能イメージングとして最もよく知られている方法で、脳活性部位の可視化が可能となる画像評価法である。

脳は局所神経活動の増加に伴い、神経の酸素消費が増加し、同時に局所脳血流が増加する。この酸素消費量よりも脳血流の方が多く増加するので活性化した神経細胞周囲の血液は高い酸素飽和度を呈する。その結果 T2*強調 MRI において信号強度が高くなる。fMRI では2~3秒おきに全脳 MRI 画像を得て、voxelごとに経時的信号強度変化を抽出する。これによって刺激（タスク）に対応して有意な信号変化を呈した voxel を見出し、脳の活動した領域を同定するものである。

現在 幅広い痛みの研究に fMRI は用いられており、現在まで急性疼痛刺激により外側視床核から主に投射を受け、第一感覚皮質、第二感覚皮質、島皮質、また内側視床核から主に投射を受け、前帯状回、前頭皮質などの脳

部位が賦活することが明らかにされてきた。最近では「社会的痛みの共感」まで画像化することが試みられている。一方整形外科領域では、慢性腰痛の脳活動について近年 fMRI で研究されてきているが、変形性膝関節症などの関節疾患での fMRI を用いた疼痛の評価は進んでいない。このように脳機能画像を用いた病態研究が盛んに行われるようになってきているものの、臨床応用には至っていないのが現状である。

われわれは、現在臨床で使用されている質問表を用いて、多面的に痛みを評価し、その結果と脳機能画像との相関を明らかにすることで、脳機能画像法が客観的な評価法として臨床応用可能なツールとなる可能性があると考えている。

今後、変形性膝関節症の疼痛を、脳機能画像法を用いて客観的に評価可能となれば、変形性膝関節症に対する新しい治療体系構築の糸口となるのではないかと考えている。

B. 研究方法

1) 研究対象

変形性膝関節症患者及び、変形性膝関節症患者と年齢・性別をマッチングさせた膝疾患および慢性疼痛疾患を有しない健康者（ボランティア）を対象とした。

変形性膝関節症患者は、右膝の変形性膝関節症にて、少なくとも3ヵ月以上、NRS3以上の疼痛が持続するものを対象とした。また慢性疼痛疾患（腰痛、肩痛、坐骨神経痛等）、糖尿病などの末梢神経障害を有する患者は除外した。

対照群として膝関節疾患を有しない者の脳活動を評価し比較検討する必要があるため、慢性疼痛疾患、末梢神経障害などの疾患を有さない、健康なボランティアを対照群とした。

いずれも被験者は、同意取得時の年齢が 18 歳以上 80 歳未満の外来・入院患者で、性別は問わない。

(2) fMRI の実験デザイン

変形性膝関節症患者および健常者に対する疼痛誘発のタスクは、電気刺激装置を用いた(図 1)表皮内刺激電極による疼痛刺激とした。

表皮内刺激電極による電気刺激は、選択的に A 線維を刺激する方法で、すでに安全性が確立された方法(生理学研究所)である。

右膝内側関節裂隙に 2 つの表皮内刺激電極を貼付して、極めて弱い 0.05mA~1mA 直流電流を膝内側に与え、定量的に刺激を行った(図 2)

刺激強度は一つの電極は NRS4(中等度以下の疼痛)の疼痛刺激とし、もう一つの電極は痛みを感じない感覚刺激強度とした。疼痛刺激時の脳活動と感覚刺激時の脳活動の差を、疼痛認識時の脳活動として、ブロックデザインを用い fMRI の解析を行なった。

図 1: 電気刺激装置

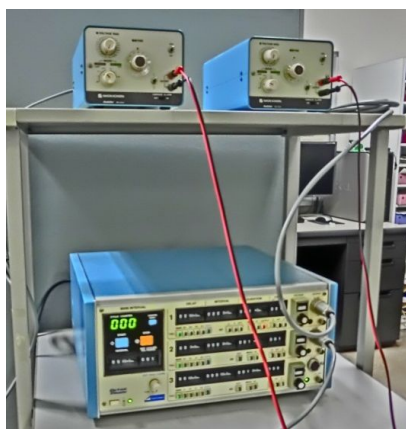


図 2: 表皮内電極を内側関節裂隙に貼付



(3) MRI 撮影条件

GE 3.0 T scanner (General Electric, Milwaukee, Wisconsin)を用いて、解剖画像は IRfSPGR (3D inversion recovery fast spoiled gradient recalled) TE1.9msec, TR7msec, Prep time 450msec, FOV256mm, Slice Thickness1mm Matrix 256/256 で撮像し、

機能画像:EPI(T2*-weighted, gradient echo, echo planar imaging) TR = 2000 ms, TE = 27 ms, FA =90deg, Matrix size= 64×64, FOV= 256 mm, 4 mm slice thickness, 32 axial slice, no gap にて撮影を行なった。機能画像の全撮影時間は 6 分 56 秒で、その間に全脳撮影を 208scan 行なった。疼痛および感覚刺激とも間歇的に 16 秒間の間に刺激を行い、それぞれ 6 回ずつ交互に刺激を行なった。

(4) 解析

上記撮影により得られたデータは、SPM8(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いて解析を行なった。脳の定常状態での評価を行うため、脳活動の安定しない脳機能画像の最初の 4volume を削除し、204volume での評価とした。まず Realign にて頭部の動きの補正を行い、Normalise にて Montreal Neurological Institute (MNI) 基準脳に補正を行い、最後に EPI 画像のノイズを低減させるために 8mm 幅の full width at half-maximum (FWHM)で smoothing を行なった。

両群の有意な脳活動部位を One sample T test

で解析をそれぞれ行い、 $P < 0.005$ を有意な脳活動部位とした。

さらに両群間の比較を Two sample T test を行い、変形性膝関節症の患者で有意 ($P < 0.001$) に活動している脳活動領域を明らかにした。さらに変形性膝関節症患者で有意に活動している脳活動領域の強度と下記の多面的臨床評価項目の得点との関連性を評価する目的で、脳活動強度と得点との相関を、統計学的に評価を行なった。

(4)多面的臨床評価項目

評価項目は以下の3項目として、

1 痛みの性質の評価

MPQ : McGill pain questionnaire

2 機能評価(健康関連 QOL)

SF-36

3 精神心理学的評価

PCS : pain catastrophizing scale

MRI 撮像前にアンケート調査を行なった。

(5)検討項目

「変形性膝関節症患者の疼痛における脳機能的病態について」

疼痛刺激による脳活動の評価. 変形性膝関節症患者と健常者の疼痛に対する脳活動の比較を行い、変形性膝関節症患者の疼痛関連脳活動部位を明らかにする. 脳活動部位や強度と、上述した多面的臨床評価項目との関連について調査を行う。

1 変形性膝関節症患者で有意に活動した領域を特定: Two sample T test

2 変形性膝関節症患者で有意に活動した領域とペインマトリックスと相関して活動する領域を解析: PPI(Psycho-Physiologic Interaction)解析

3 多面的臨床評価と変形性膝関節症で有意な脳活動部位との相関

(倫理面での配慮)

本試験では、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)を遵守する。

被験者の人権への配慮

試験関連記録類および同意書等の取扱い

には、被験者の秘密保護に十分配慮する。試験成績を公表する際には、被験者を特定可能な情報を含まず、単に統計上の数値として発表する。

今回の対象である変形性膝関節症患者の疼痛関連脳活動を評価するためには、健常者(ボランティア)の疼痛関連脳活動と比較が必要となるため、変形性膝関節症患者と健常者(ボランティア)を募集する。

健常者(ボランティア)については、診療科のホームページ(あるいはポスター掲示)により、広く一般から公募する。

本研究について患者及び家族、健常者(ボランティア)に対して資料をもって十分に説明を行い、同意を得た後に本研究を行う。被験者は同意した後でも、自らの意思で取り下げる権利を持ち、これにより他の医療内容に不利益を被ることはないよう十分配慮する。

本研究による、危険並びに不快な状態はfMRIによる有害事象は考えにくいですが、可能性があるとすれば、圧迫刺激と表皮内刺激電極を用いた刺激による疼痛の増強などが考えられる。疼痛刺激に用いる電気刺激は今までの使用経験により、安全性が確認されており、熱傷などの身体に危害が加わる可能性はないが、研究中に被験者が不快に感じる可能性が十分

にあり、被験者が途中で中止を希望した場合は速やかにそれを行う。また研究前に実際に疼痛を経験していただくなどの疼痛刺激に関する十分な説明を行い、そのうえで研究に参加していただくかどうかの同意を得ることとする。

C. 研究結果

1. 疼痛刺激

表皮内刺激電極による電気刺激強度の平均値は、感覚閾値(触覚刺激)での刺激強度は、変形性膝関節症患者で 0.1mA, 健常者で 0.08mA であり、NRS4(中等度の疼痛刺激)での刺激強度は変形性膝関節症患者で 0.64 mA, 健常者で 0.64 mA でいずれも刺激強度に有意差は認めなかった。また電極の装着ならびに刺激による皮膚障害や出血などは認めなかった。

2. 臨床評価

	Patients (n=12)	controls (n=11)	P Value
【Demographic variables】			
Age	62.7 ± 5.7	56.4 ± 7.3	0.037*
female/male	9/3	8/3	
Pain duration (months)	113.4 ± 175.6	-	
Rating of clinical pain (NSR)	5.3 ± 2.3	-	
【Stimulation intensity (mA)】			
Sensory Threshold	0.1 ± 0.07	0.08 ± 0.05	0.059
NRS 4	0.64 ± 0.47	0.64 ± 0.49	0.88
【Psychometric variables】			
SF-MPQ	5.8 ± 4.6	0.5 ± 0.8	0.0005*
PCS			
Rumination	8.3 ± 3.6	2.5 ± 3.3	0.001*
Magnification	4.0 ± 2.3	0.8 ± 1.3	0.001*
Helplessness	7.6 ± 5.1	1.7 ± 3.0	0.003*
SF-36			
Physical functioning	71.3 ± 13.8	87.3 ± 12.9	0.007*
Role physical	82.3 ± 21.6	96.6 ± 5.8	0.151
Bodily pain	55.4 ± 15.8	87.3 ± 14.6	0.002*
General health	59.2 ± 20.1	76.9 ± 16.5	0.051
Vitality	67.2 ± 25.4	67.4 ± 13.5	1
Social functioning	86.5 ± 17.2	92.0 ± 14.0	0.413
Role emotional	88.9 ± 16.8	99.2 ± 2.5	0.151
Mental health	70.0 ± 18.6	84.1 ± 7.7	0.032*

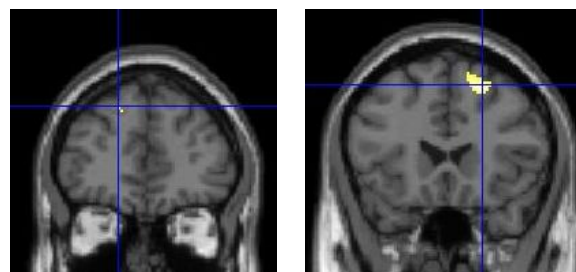
臨床評価項目では、MPQ は変形性膝関節症患者で 5.8(4.6), 健常者で 0.5(0.8)と両群間に有意差(P=0.001)を認めた。また PCS でも変形性膝関節症患者で 19.9(10.2), 健常者で

5.3(6.5)と両群間に有意差(P=0.001)を認めた。SF36の項目ではPF, BP, MHにおいて両群間に有意差を認め、それぞれ変形性膝関節症患者では 71.3(13.8), 55.4(15.8), 70.1(18.6)で健常者では 87.3(12.9), 87.3(14.6), 84.1(7.7)であった。(P=0.007, 0.002, 0.03)

3. fMRI データ

【変形性膝関節症患者の健常者と比較し有意に脳活動を認めた部位】

変形性膝関節症患者で有意な脳活動を示した部位は、両側の前頭前野背外側部、反対側の下頭頂小葉、同側の舌上回、反対側の後頭葉であった。これらの部位でpain matrixと関連している領域は、前頭前野背外側部で刺激と同側では NMI cordinats (24 22 52) で反対側は (-16 44 42) であった。



左 DLPFC

右 DLPFC

【両側の DLPFC と他の pain matrix の関連についての解析】

両側 DLPFC の活動の Psychophysiological interaction (PPI) analysis にて得られた結果を、変形性膝関節症患者と健常者について Two sample Test を行った。変形性関節症患者は健常者より DLPFC の活動に有意な関連を持つ領域は認めず(uncorrected P < 0.001), 健常者は有意に変形性膝関節症患者より DLPFC の活動と有意な pain matrix と関連を持つ領域を、左 DLPFC では PFC, S2, Thalamus に(表3), 右 DLPFC は PFC と S2 に認めた。

【DLPFCの活動と多面的臨床評価との相関】

右側のDLPFCの活動とPCSの拡大視とMPQのスコアにおいて正の相関を認め、($r=0.425$, $P=0.043$, $r=0.565$, $P=0.005$), SF36のPFのスコアと負の相関を認めた。 $(r=-0.474$, $P=0.02)$

また、左側のDLPFCの活動とMPQのスコアにおいて正の相関を認め、($r=0.443$, $P=0.034$), SF36のMHスコアと負の相関を認めた。 $(r=-0.419$, $P=0.046)$

D. 考察

我々の結果は、変形性膝関節症患者において、両側の前頭前野背外側部(DLPFC)で健常者より有意な脳活動を認め、両側のDLPFCの活動は健常者では、Pain matrix (PFC, S2, Thalamus)の活動との関連を認めたが、変形性膝関節症患者ではpain matrixとの活動と関連は認めず活動が増加していた。

fMRIを用いた変形性関節症の過去の研究で、Balikiらは変形性膝関節症患者に対し、機械的な刺激で圧痛点を刺激し、両側の視床、2次体性感覚野、島皮質、帯状回の活動と、片側被殻と扁桃体の活動を認めたとし、膝変形性膝関節症患者の痛み刺激に対する反応の多くは急性疼痛に見られる脳活動部位に関連していたとされる。Parksらも健常者の右膝の機械的な圧刺激で両側の島皮質、視床、大脳基底核、扁桃体、前部帯状回、補足運動野、外側前頭前皮質、後部頭頂皮質と右2次体性感覚野、左運動前野、中脳水道周囲灰白質や他の脳幹部領域に活動を認めたとし、変形性膝関節症患者もほぼ同様な部位の活動を示すほか、さらに広がりをもった活動をみとめたが、2群間において有意差はないと報告した。一方Gwilymらは変形性股関節症患者で健常

者と比較し、中脳水道灰白質において有意な脳活動の増加を認めPainDETECTを用いた神経障害性疼痛のスコアが高い者ほど中脳水道灰白質の活動が高かったと述べている。また、Parksらは膝変形性膝関節症患者の自発痛の脳活動を調査し、慢性腰痛や、帯状疱疹後神経痛のような慢性疼痛疾患で認める前頭前野 辺縁系(内側前頭前野、眼窩前頭前野、側坐核、扁桃体)に活動を認めたと報告した。このように変形性関節症患者の疼痛刺激に対する脳活動は未だ一定の見解が得られていない。

DLPFCは大脳新皮質領域であり、前頭前皮質(PFC)の背外側に位置し霊長類で最も発達しており、動物の多様で柔軟な行動のレパトリーとの関連が報告されている。

疼痛に関してのDLPFCの機能については、ニューロイメージングや経頭蓋磁気刺激の研究で明らかにされてきている。Brighna, Fierroらは慢性の片頭痛患者や健常者に対してカプサイシンによる疼痛刺激を加えたところ、左DLPFCに経頭蓋磁気刺激をすることで、疼痛の改善や鎮痛効果を示したと報告し、GraV-Guerreroらは健常者に対し右DLPFCに経頭蓋磁気刺激を加えることで、選択的に疼痛に対する耐性が増加したことを報告した。またLorenzらはDLPFCの活動により皮質-皮質下、皮質-皮質間の変調が生じ、疼痛知覚コントロールがtop-down効果によって生じると報告した。Seminowiczらは健常者に対し、弱い疼痛刺激ではPain catastrophizing scaleの得点と島皮質と前帯状回吻合部の活動は正の相関を示し、中等度の疼痛刺激対しては、Pain catastrophizing scaleの得点とDLPFCの活動は負の相関を示したと報告した。それは中等度の疼痛刺激では、疼痛に対する破局型志向が強いものほど、DLPFCによる

top-down 効果が薄れ疼痛抑制が働きにくくなり慢性疼痛に移行することを示した。Wagner, Krümmenacher らはプラセボ効果のより DLPFC の活動を認めることを報告した。このように、DLPFC の疼痛に関連する機能としては、Pain modulation やプラセボ鎮痛、痛みの知覚制御、疼痛に対する破局型思考などが挙げられ、下降性抑制系を介して、痛みを調節する部位であると考えられている。また慢性疼痛患者では DLPFC の機能低下が、痛みの調節機能を破綻させ、痛みが増大していることが示唆され、治療による疼痛の改善が DLPFC の機能を正常化させることが報告されている。

慢性疼痛患者は、中枢神経系に機能的、構造的変化や可塑性が起こってきていることが、明らかにされてきており、慢性疼痛患者では、pain matrix に機能的イメージングの研究で皮質、皮質下の脳領域の異常を認めることが報告されている。

DLPFC は解剖学的局在より、広範囲の神経突起との調整が可能である。運動制御(基底神経節、前運動野、補足運動野)やパフォーマンス、モニタリング(帯状回)や higher-order 感覚処理(体性感覚野、頭頂葉皮質)と関連する部位との相互接続と感情やメモリに関する情報を統合する腹内側前頭前野との相互接続をもつとされている。

我々は Psychophysiological interaction (PPI) analysis で両側 DLPFC と Pain matrix の関連を調査したところ、変形性膝関節症患者において、疼痛刺激に対する DLPFC の活動は健常者では、Pain matrix (PFC, S2, Thalamus) の活動と関連をもっていたが、変形性膝関節症患者では pain matrix と DLPFC の活動と関連を認めなかった。それは慢性疼

痛に伴う大脳皮質のリモデリングにより、皮質-皮質間、皮質-皮質下間の経路の変化が生じている可能性が示唆された。

多面的臨床評価との相関解析は、両側の DLPFC で SF-MPQ と正の相関を認め、右 DLPFC は痛みに対する悲観的な感情を表す PCS の拡大視の項目と正の相関を認めた。普段痛みを強く感じ、拡大視している者ほど右 DLPFC の活動を強く認めた。また左 DLPFC は心の健康感を示す SF36(GH)と負の相関を示し、普段痛みを強く感じ、心の健康感の低い者ほど強い活動を認めた。本研究の DLPFC と pain matrix の PPI 解析で、健常者に変形性膝関節症患者と比較し、左 DLPFC に内側前頭前野との関連を有していた。内側前頭前野は負の感情に関連する領域であり、変形性膝関節症患者においては、健常人に比べ内側前頭前野が含まれる pain matrix との関連は優位ではなかったが、左 DLPFC の活動は、SF36 (MH) と負の相関を示していることは、左 DLPFC は精神的な側面も関与している脳領域であることが示唆された。DLPFC の活動は疼痛に対して抑制的に働いている部位で、疼痛を強く認識し、疼痛を拡大視し、心の健康感が低い者ほど、DLPFC の活動を強く認めた。それは、健常者よりも変形性膝関節症患者において、疼痛刺激を加えた際に、疼痛を有害であると認識し、より疼痛に注意を向け、抑制しようとしていると考えられた。しかし、DLPFC の活動は pain matrix と関連を持たずに独自に活動増加しているということは、疼痛の抑制機能を有する DLPFC が正常に機能していない可能性があり、慢性疼痛の病態に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

E . 結論

我々は、変形性膝関節症患者で表皮内刺激

電極を用いた疼痛刺激で、有意に両側のDLPFCの活動の増加を認めた。その活動は健常者と異なりpain matrixとの活動と相関は認めず、単独で活動の増加を認めていた。変形性膝関節症患者は慢性疼痛に伴い、脳の可塑化が起こっていると考えられた。

F．研究発表

1.論文発表

Clinical neurophysiology に投稿

Major revision 中

2.学会発表

第28回 日本整形外科学会基礎学術集会
機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いた変形性膝関節症患者の疼痛評価」

G．知的所有権の取得状況

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

