様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ５ 月 ２７ 日現在

機関番号：２０１０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ０１５２６

研究課題名（和文）随意運動による疼痛抑制機構の解明－MEGとfMRIを用いた網羅的研究－

研究課題名（英文）Clarification of Central Mechanisms of Pain Suppression by voluntary movements

研究代表者
菅原　和広（Sugawara, Kazuhiro）

札幌医科大学・保健医療学部・講師

研究者番号：１０５７１６６４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では三つの実験を設定し，随意運動と体性感覚入力，疼痛抑制について神経生理学的に調査した．運動学習過程が体性感覚誘発電位に及ぼす影響を調査し，3日間の運動練習によって体性感覚誘発電位の短潜時成分に減弱が認められた．
また，疼痛刺激時に単純運動と複雑運動を実施し，脳律動変動と主観的疼痛を調査した．複雑運動時において主観的疼痛が減弱したが，運動課題中においてβ帯域のパワーが大きい傾向が見られたが，γ帯域のパワーについては安静条件と大きな差は認められなかった．

研究成果の学術的意義や社会的意義
本実験の結果から，運動の種類，強度に関わらず，持続疼痛発生時に随意運動を行うことにより疼痛が減弱することが示された．このことは整形外科疾患の術直後などの筋出力の低下や巧緻性の低下した対象者に対して，単純であっても筋収縮を促し，関節運動を行わせることが疼痛抑制につなげることができると考えられる．しかし，疼痛の感知は主観的なものであり，脳計測や紙面検査によって客観的に評価することができない．また，対象者の年齢や心理的要因によって疼痛が増強することが多くの研究報告によって明らかになっていることから，今後は対象者の内因性要因についても考慮し，本研究をさらに発展していく必要があると考えられる．

研究成果の概要（英文）：We set three experiments in this study. At first, we investigated the differences of movement using electroencephalography (EEG). Second, we investigated the effects of motor learning on somatosensory evoked potentials (SEP), this investigation clarified the decrease of short component in SEP after 3 days practice. Last, we investigated the brain oscillation and subjective pain with simple and complex movement during pain stimulation. In this investigation, we found that subjective pain was decreased in complex movement, but it was not able to confirm that γ power was not changed in brain oscillation.

研究分野：リハビリテーション医工学

キーワード：疼痛抑制　随意運動　体性感覚　脳波

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

慢性痛有訴者に対する疼痛マネジメントの一つとして，随意運動が疼痛改善効果を有するとのエビデンスが示されており，各国のガイドラインにおいて推奨されている（Balague, 2012；Koes 2010; Hayden, 2005）．リハビリテーション領域においては疼痛に対しての治療法として運動療法が実施されるが，その運動療法の科学的根拠が不十分であるのが現状である．

四肢の末梢刺激時に随意運動を行うことで一次体性感覚野の活動が小さくなるだけでなく，主観的な痛みの感受性も低下することが報告されている．この疼痛抑制には前頭前野や前帯状回といった脳領域の関与が報告されているが（Nakata, 2009），運動関連領野の活動と疼痛抑制に関与する領域の経時的変化やそれぞれの領域間の関連性や連結については十分に解明されていない．疼痛を感知した際には一次体性感覚野，二次体性感覚野のみならず，大脳辺縁系や島といった脳領域が関与しており，また認知を含む高次の脳機能が関連することも報告されている．しかし，これまでの痛みについての研究報告では脳計測機器の限界や計測環境の制限により，運動による疼痛抑制の脳活動とそのメカニズムの全容については推測の域を脱していない．そこで，本申請課題ではこれまで我々が行ってきた随意運動課題や末梢刺激を用いた MEG 計測に加え，大脳辺縁系など疼痛関連領域の活動を捉えることができ，かつ脳領域間の連結を解析することができる fMRI を併用することで，随意運動における疼痛抑制機構の神経メカニズムを網羅的に解明することを計画した．

２．研究の目的

我々は随意運動強度増加に伴い，運動関連領野の活動が増加し，体性感覚入力が抑制されることを明らかにした（図２．Sugawara, 2016）．以上の研究をさらに発展させ，疼痛刺激中の随意運動強度を変化させた際の運動関連領域および疼痛関連領域の経時的変化を時間分解能に優れる MEG を用いて解明することとした．そして，随意運動の難易度を変化させた時の脳領域間の機能的連結と疼痛抑制機構について fMRI を用いて詳細に解析することを当初の目的とした．

３．研究の方法

第一の実験として，疼痛抑制に用いる随意運動を決定するために関節運動が生じる等張性運動と関節運動が生じない等尺性運動時の脳活動計測を実施した．随意運動では筋活動出現後に求心性入力として筋の長さ変化により筋紡錘，関節運動により関節覚，そして皮膚変形により表在感覚が生じることが明らかになっている．随意運動時に電気刺激を行うと，電気刺激による求心性入力と随意運動によって生じた求心性入力による干渉が起き，体性感覚野の活動が低下することが報告されている．この実験では関節運動の有無が随意運動による求心性入力に及ぼす影響を明らかにすることができ，疼痛抑制に適切な随意運動様式を決定することができると考え，実施した．

第二の実験として，運動の習熟と体性感覚情報処理の関連性を調査するために，単純反応課題の運動練習前後における一次体性感覚野の活動を調査した．過去の体性感覚情報の抑制に関する研究において，刺激に対する反応時間（Reaction Time: RT）が早い被験者は RT が遅い被験者に比べ，一次体性感覚の活動量を示す体性感覚誘発電位がより減少することが報告されている（Hiraoka，2017）．RT に関する先行研究では反応課題の反復練習が脳の可塑的変化を生じさせ，脳内感覚情報処理時間が短縮した結果 RT の短縮が生じることが報告されている（Sugawara, 2013）．一方，運動学習過程において，運動前野や一次運動野といった運動関連領域の代謝活動が減少することが明らかとなっている（Picard，2013; Toni，1998）．これらの研究から，反復練習によって運動学習が促された際に運動関連領野の活動が減少し，それに伴って RT の減少が生じることが考えられる．以上のことから運動を伴う反応課題練習によって RT が短縮する際には，運動学習に伴う感覚運動統合に変化が生じ，体性感覚入力量が増加すると考え，第二の実験を実施した．

第三の実験として，上肢冷却による持続的疼痛誘発時の脳活動計測と持続疼痛誘発中における随意運動が主観的な疼痛に及ぼす影響を調査した．これまで，疼痛誘発の研究では CO2 レーザーや表皮内電極を使用するといった高額な機器が必要となり，また被験者にとって侵襲的なものが主であった．しかし，近年の研究報告では一側肢の冷却により持続的疼痛を引き起こすことが可能であることが確認され，疼痛誘発時の脳活動についても多くの報告がなされている．そこで本研究では持続的疼痛誘発を惹起させる冷却刺激実施中に脳活動を調査し，さらに持続疼痛誘発時に随意運動を行うことで対象者の主観的な疼痛がどのように変化するかを調査することとした．

４．研究成果

第一実験では，筋収縮時間は関節運動あり条件では 101.1 ± 22.6 ms，関節運動なし条件では 122.9 ± 46.1ms であった．両運動条件で筋収縮に関連した脳磁場変化が planar 型センサーにおける運動対側中心部に観察された．全被験者のうち 3 名において MF が観察され，その頂点潜時は関節運動あり条件では 23.8 ± 9.0 ms，関節運動なし条件では 14.8 ± 10.2 ms であった．MEF は全被験者で観察され，その頂点潜時は関節運動あり条件では 114.1 ± 20.7 ms，関節運

動なし条件では 118.3 ± 10.4 ms であった．MEF の頂点潜時から算出した ECD は運動条件間で同様の位置に推定された．以上のことから，筋収縮後の求心性入力は関節運動の有無の影響を受けないことが明らかになった．第一実験の結果から，運動の汎用性を考え第二実験および第三実験では等張性収縮を採用することとした．

第二実験では，計 3 日間の反応課題の反復練習を行った結果，全被験者 15 人中 14 人で運動練習後に RT が短縮した（運動練習前，166.3 ± 23.6 ms；運動練習後，144.9 ± 18.9 ms）(Mean ± SD)．運動練習前後それぞれにおける各 RT の平均値に対して対応のある t 検定を実施した結果，運動練習前と比較して運動練習後に有意な RT の短縮が認められた［t(14) = 4.71, p < .01］．体性感覚誘発電位の振幅に関して，全被験者における RT の中央値から RT の早い群と遅い群の２群に分けて検討を行った．運動練習前後における安静時と反応課題時に得られた体性感覚誘発電位を図２に示す．RT の早い群，遅い群の両群における各体制感覚誘発電位の振幅値に対して対応のない t 検定を実施した結果，運動練習前の P40 にのみ有意な差が認められた［t(6) = -2.613, p = .04］．その他の項目に関して，両群で有意な差は認められなかった．
第三実験では，全ての課題時において，右前腕への Cold pack 設置直後（20 秒）の NRS は 2.4 ± 1.3 と冷感が主であったが，その後すぐに（40 秒～2 分）NRS は 3.7 ± 1.6～4.0 ± 1.6 と疼痛が誘発された．１）のそのまま安静を保つ条件では NRS が 3.9～4.4 となり，疼痛が持続した．２）の最大随意運動の 10%で把持動作を行う課題では，Cold pack 設置後 2 分間は１）と同様に NRS が 3.4～4.2 となり疼痛が誘発された．しかし，10%の把持動作が開始された 1 分後（Cold pack 設置後 3 分）において徐々に主観的疼痛が減弱し，運動開始後 3 分（Cold pack 設置後 5 分）において NRS が 1.7 ± 1.3 となった．３）複雑運動として手掌面で２つのボールを回す課題と４）最大随意運動の 30%で把持動作を行う課題においても，１）と同様にボール回し開始 1 分後（Cold pack 設置後 3 分）において徐々に主観的疼痛が減弱した．しかし，運動の種類と筋収縮量による疼痛減弱量に大きな差は認められず，実験終了後の被験者の感想としても差は聴取できなかった．脳活動については，安静条件と比較していずれの運動課題中においてβ帯域のパワーが大きい傾向が見られたが，感覚入力時にパワーが大きくなるとされるγ帯域のパワーについては安静条件と大きな差は認められなかった．

疼痛の発生は，傷害や損傷部位への警告であり，その部位を保護するために備えられた機能である．しかし，その疼痛が持続することで日常生活活動が妨げられ，強いては対象者とその家族の生活の質を低下させてしまう可能性がある．本研究では，疼痛抑制に適切な随意運動を構築する目的で，随意運動様式の変化が感覚入力に及ぼす影響から調査し，また一次運動野の活動が感覚入力に対して干渉することを踏まえ，運動学習過程における感覚入力量変化を調査した．そして，Cold pack を用いた持続的疼痛に対して，運動の難易度と運動の強度を変化させた際の主観的疼痛評価を行い，随意運動による疼痛抑制のメカニズムを調査した．本実験の結果から，運動の種類，強度に関わらず，持続疼痛発生時に随意運動を行うことにより疼痛が減弱することが示された．このことは整形外科疾患の術直後などの筋出力の低下や巧緻性の低下した対象者に対して，単純であっても筋収縮を促し，関節運動を行わせることが疼痛抑制につなげることができると考えられる．

しかし，疼痛の感知は主観的なものであり，脳計測やその他検査項目によって客観的に評価することができない．また，対象者の年齢や睡眠状態，そして心理的要因によって疼痛が増強することが多くの研究報告によって明らかになっていることから，今後は対象者の内因性要因についても考慮し，本研究をさらに発展していく必要があると考えられる．

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　1件）

〔学会発表〕　計7件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 岩田昴樹，菅原和広，齊藤秀和，赤岩眞悠，鈴木渉仁，古名丈人.
２．発表標題 単純反応課題の練習前後における体性感覚誘発電位の変化
３．学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術大会
４．発表年 2018年

１．発表者名 菅原和広，齊藤秀和，臼井桂子，篠崎　淳，佐々木健史，松橋眞生，白石秀明，長峯　隆.
２．発表標題 収縮様式の異なる随意運動と運動関連脳磁場の関連
３．学会等名 第23回日本基礎理学療法学会学術大会
４．発表年 2018年

１．発表者名 菅原和広
２．発表標題 随意筋収縮強度変化が体性感覚誘発磁界に及ぼす影響
３．学会等名 第52回日本理学療法学術大会
４．発表年 2017年

１．発表者名 菅原和広
２．発表標題 感覚入力による脳磁場変動とリハビリテーション応用への可能性
３．学会等名 第47回臨床神経生理学会学術大会
４．発表年 2017年

１．発表者名
菅原和広，齊藤秀和，臼井桂子，岩田昴樹，赤岩眞悠，佐々木健史，松橋眞生，白石秀明，長峯　隆

２．発表標題
自己ペースの右示指伸展運動時における運動準備は6秒前から始まる

３．学会等名
第49回日本臨床神経生理学会学術大会

４．発表年
2019年

１．発表者名
赤岩眞悠，岩田昴樹，齊藤秀和，佐々木健史，古名丈人，菅原和広

２．発表標題
体性感覚刺激を用いた単純反応課題の反応時間短縮に伴う事象関連電位の変化

３．学会等名
第24回日本基礎理学療法学会学術大会

４．発表年
2019年

１．発表者名
岩田昴樹，赤岩眞悠，齊藤秀和，佐々木健史，古名丈人，菅原和広

２．発表標題
刺激の提示頻度の違いが反応時間および事象関連電位に及ぼす影響

３．学会等名
第24回日本基礎理学療法学会学術大会

４．発表年
2019年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	伊藤　文人 (Ito Ayahito) (00722307)	北海道大学・保健科学研究院・客員研究員 (10101)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	小島　翔 (Kojima Sho) (10780330)	新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・助教 (33111)	
研究分担者	藤井　俊勝 (Fujii Toshikatsu) (70271913)	東北福祉大学・健康科学部・教授 (31304)	
研究分担者	大西　秀明 (Onishi Hideaki) (90339953)	新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授 (33111)	