

令和元年5月28日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19190

研究課題名（和文）運動と痛みの結びつけにおける認知・神経メカニズムの解明

研究課題名（英文）Investigation for neural and cognitive mechanisms of movement-pain combining

研究代表者

寒 重之（Kan, Shigeyuki）

大阪大学・医学系研究科・特任助教（常勤）

研究者番号：20531867

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、自身がおこなった運動がその後感じた痛みの原因だと認識する運動と痛みの結びつけが生じるためには、運動と痛みとの間にどのような関係があることが重要なのかを時間的・空間的関連性の観点から検討した。運動をおこなう同じ体部位に刺激を提示する場合、200msまでであれば高い確率で2つのイベントを結び付けて判断することが分かった。また、運動と刺激提示部位が異なる場合でも、この時間幅が短くなるが、運動と痛みの結びつけは生じた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、ヒトが運動と痛みとを結びつける上で、どの程度の時間幅で2つの現象を結び付けているのか明らかではなかった。また、2つの現象がどれだけ空間的に離れていても成り立つのかについても明らかではなかった。本研究では、今後検討が必要が部分もあるが、この2点を明らかにすることができた。この結果は、ヒトにおける運動時痛モデルの構築に役立つものであり、ひいては運動器疼痛の慢性化の治療や予防に役立つ可能性がある。また、本研究の結果は、運動主体感（sense of agency）の観点からも興味深いものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, I investigated the temporal and spatial relationship between movement and pain causing the sensation that movement has induced pain. In the case which pain stimuli were presented on body parts that subjects took action, subjects answered they felt that their movement had induced pain in 80% of trials if pain stimuli are presented within 200ms after their action. In addition, in the case that body parts which were presented pain stimuli and took action were different, subjects answered they felt movement had induced pain in at least 50% of trials in which the stimuli were presented within 100ms after movement. These results are critical to developing a research model of movement-induced pain.

研究分野：疼痛学

キーワード：運動時痛 運動器疼痛 運動主体感

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、さまざまな手法を用いた研究により脳内痛覚メカニズムの解明が飛躍的に進んだが、それらの知見が臨床応用されるには至っていない。その理由として、ヒトにおける痛み認知の複雑性と動物モデルの限界が挙げられる。

これまでの研究では、ヒトにおける痛覚の研究は受動的に与えられる侵害刺激が主に用いられており、臨床において重要な治療対象である運動に伴う痛みについてはほとんど研究されていない。しかし、これまでに本研究の研究代表者である寒が携わった研究 (Matsuda et al. J Musculoskelet Pain Res, 2013) や他の先行研究 (Babiloni et al. Brain Res Bull, 2010) で自発的な運動の遂行が痛みの認知に影響を及ぼすことが報告されている。したがって、運動時の痛みの認知は、感覚系や情動系に加えて、運動系や認知・実行系などのいくつかの系の相互作用の結果として生じると予想される。

また、そもそも動物実験では、炎症や神経障害を人工的に生じさせ運動時痛を再現させることは可能であり、また行動的な評価により「痛みを感じているか」については判断可能であるが、「どのような痛みを感じているか」という痛みの認知については評価することが出来ない。したがって、運動時痛の認知特性・認知機構の解明には、運動時痛を対象として適切にデザインされた研究をヒトで実施することが不可欠である。

このように、ヒトを対象とした運動時疼痛の研究は、ヒトの痛みの知覚・認知特性を明らかにするだけでなく、臨床的な価値も高いものであるが、研究に用いることが出来る運動時疼痛モデルは確立されておらず、被験者がおこなう運動と被験者に提示される痛み刺激がどのような空間的・時間的特性を有していればヒトは自らがおこなった運動とその際に感じた痛みとを結びつけて認識するかという点ですら明らかになっていない。

これに関して、研究代表者が携わった研究でいくつかの知見が得られている。1つは痛みと運動の恐怖条件づけを健康成人で再現し、どのようにして条件付けが解消されるのかを検討した研究 (前田ら. Pain Res, 2014) で得られたものである。この研究でおこなった運動と恐怖条件付けでは、被験者が運動して2～3秒後に痛み刺激を与えて「運動をおこなうと痛み刺激が提示される」という関係性を学習させる必要があったが、経験によって運動と痛み刺激提示の関係性に気づいた被験者は少なく、2つの関係性を気づかせるために言語による教示が必要であった。また、恐怖条件付けの消去の過程においても、「今後は運動をしても痛み刺激の提示がおこなわれない」という教示がなければ、いくら運動をおこなって痛み刺激が提示されないという経験を繰り返しても、運動によって恐怖反応が出現し続け、運動に対する恐怖の主観的な評価の点数も高いままであった。つまり、運動から痛み刺激の提示までが2秒以上開くと、被験者はその2つに直接的に結び付きはないと考える傾向があるということである。

もう1つは別の予備的な研究で得られた知見であり、運動の実行から痛み刺激の提示までの時間を変化させて、被験者が「この痛みは自身の運動によって生じた」と感じるためには運動の実行から痛み刺激の提示までの間隔がどの程度でなければならないかを検討したものである。その結果は、被験者は100ms以内でなければたとえ運動の後に必ず痛み刺激が提示されたとしても「運動によって痛みが生じた」とは認識しないというものであった。

このように、ヒトが運動と痛みを結び付けて捉えるのにはいくつかの条件があり、それが運動時痛独特の認知機構を反映していると考えられる。

2. 研究の目的

運動時痛を模擬するために、被験者がおこなう運動・動作と被験者に提示される痛み刺激がどのような特性を有していれば、被験者は自らがおこなった運動・動作が、自らが感じた痛みを引き起こしたという感覚を生じさせるかという点について、これまでのところ明らかになっていない。そこで、本研究では、この「被験者は自らがおこなった運動・動作が、自らが感じた痛みを引き起こしたという感覚」、つまり運動と痛みの結びつきを生じさせるかについて、心理物理学的手法を用いて明らかにすることを試みた。

具体的には、運動・動作の遂行から痛み刺激の提示までの間隔がどの程度であれば、2つの結びつきを生じさせられるのかを検討した。さらに、痛み刺激の提示部位が、実際に運動・動作をおこなった体部位と同じであることが、この運動と痛みの結びつきのために必須であるかを検討するため、痛み刺激の提示部位を変えても、運動と痛みの結びつきが生じるのかを検討した。

3. 研究の方法

(1) 被験者

慢性の痛みを有していない健康な成人男女を対象とした。被験者は、正面に設置されたモニター画面に表示される教示に従って、左手の掌握運動を実施し、実施した運動が体に感じた痛みをおこしたと感じられたかどうかを二肢強制選択によって回答した。

(2) 筋電図の計測

被験者の運動の実施をモニターするために、前腕屈曲筋の表面筋電図を双極導出により計測

した。筋電図の計測には、Brain Products 製作動アンプ BrainAmp ExG を用いた。電極は、日本光電社製ディスプレイ電極 L ビトロードを用いた。サンプリング周波数は 5kHz で、カットオフ周波数 1kHz の low-pass filter、時定数 10 秒の high-pass filter を適用した。また、計測した筋電図はコンテック社製アナログ出力ユニット A10-163202FX-USB および MATLAB R2017b 上で動作する手製の取り込みプログラムにより MATLAB 上に取り込んだ。MATLAB に取り込まれた筋電図は、逐次フィルタリング（帯域通過周波数 10-500Hz）ならびに全波整流され、50 点ごとに数値積分されて、その値が基準値（平均値+2SD）を超えた場合、被験者が運動をおこなったものと判断した。

(3) 痛み刺激の提示

痛み刺激の提示には、日本光電製電気刺激提示装置 SEN-3301 ならびにアイソレータ SS-104J を用いた。痛み刺激の強さは、被験者ごとに調整し、明瞭な痛みを感じ、なおかつ複数回の提示がおこなわれても絶えることが出来る visual analog scale で 3（0 = 痛みなし、10 = 想像できるもっとも強い痛み）となるように調整した。刺激の提示部位は、運動を実施部位、運動実施部位の対側相同部位ならびに運動実施部位と同側の下肢（ふくらはぎ）とした。運動の実施を基準にして 0~1 秒後まで 100ms 単位で刺激提示時間を変化させ、各刺激提示時間における刺激の提示回数を 20 回とした。

4. 研究成果

(1) 運動実施部位に痛み刺激を提示した場合

図 1 に運動実施部位に痛み刺激を提示した場合の刺激提示時間と回答確率の関係を示す。

運動実施部位（左前腕屈曲筋群）に痛み刺激を提示した場合、運動開始から 200ms までは 80%以上の確率で「運動によって痛みが生じた」という運動と痛みの結びつきの感覚が生じていた一方、それ以降は急速に結びつきを感じる割合は低下し、運動の実施から 400ms 以上遅れて痛み刺激が提示された場合には、運動と痛みの結びつきはまったく感じられなくなった。

運動と痛みの結びつき回答が 50%となる刺激提示時間は約 300ms であった。

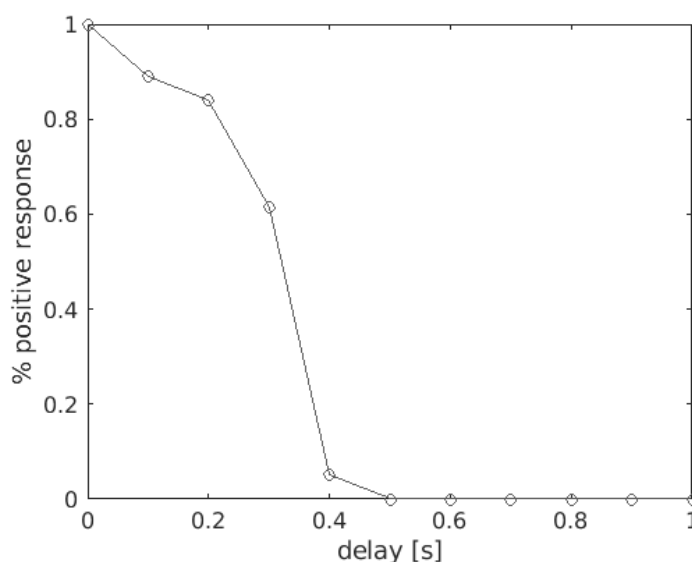


図 1 運動実施部位に痛み刺激を提示した場合における運動実施から痛み刺激提示までの時間 (delay) と「運動によって痛みが生じた」と回答した割合 (% positive response) との関係

(2) 運動実施部位に痛み刺激を提示した場合

図 2 に運動実施部位の対側相同部位に痛み刺激を提示した場合、また図 3 に運動実施部位と同側下肢（ふくらはぎ）に痛み刺激を対峙した場合の刺激提示時間と回答確率の関係を示す。

運動実施部位の対側相同部位に痛み刺激を提示した場合、運動実施からの時間が 0ms であっても「運動によって痛みが生じた」と答える確率は 100%とはならなかった。また運動実施後から 100ms 後の痛み刺激の提示では、その確率は 60%まで低下し、200ms 後では 20%でしかなかった。「運動によって痛みが生じた」と被験者が答える確率が 50%となるのは約 130ms であった。一方、被験者が結びつきをまったく感じなくなる時間は、運動実施部位に痛み刺激を提示したのと同じ 400ms であった。

また、運動実施部位と同側の下肢に痛み刺激を提示した場合には、0ms においても結びつきを感じる確率は 80%を下回った。結びつきが生じたと答える確率が 50%となる時間も約 100ms と今回の 3 条件の中ではもっとも短くなっており、300ms でまったく結びつきを感じなくなった。

図 2 および 3 に示すように、運動からの経過時間が 100ms よりも短い場合には、50%以上の確率で被験者は運動と痛みとを結びつけて判断したが、運動と痛みとの因果関係の認識には大きな違いがあった。運動実施部位と刺激提示部位が同じ場合には、運動時痛のように運動に伴う筋収縮が痛みを引き起こしているかのような感覚を被験者は報告した一方、運動実施部位と刺激提示部位が異なっている場合には、そのような感覚はなく、自分がなにか運動によって刺激

提示装置のスイッチを押して刺激が提示されたかのような感覚を報告した。したがって、運動の実施と痛みの知覚という2つのイベントを結び付けて判断していても、その因果関係の認識は運動実施部位と刺激提示部位が同じか違うかで大きく異なっていた。

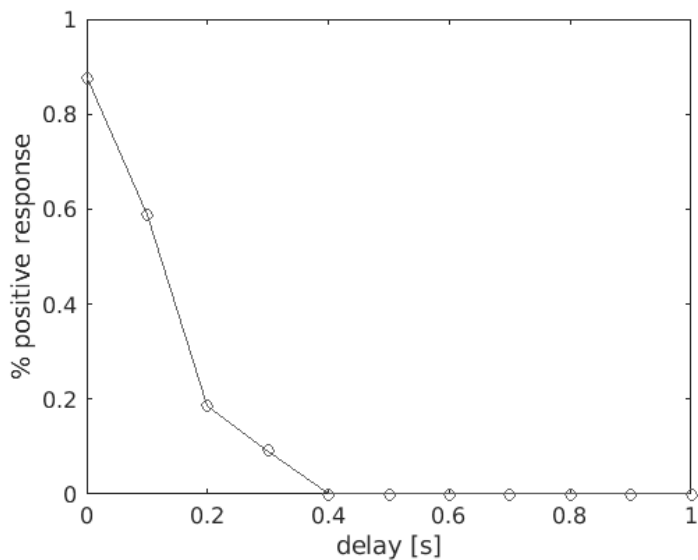


図 2 運動実施部位と対側の相同部位に痛み刺激を提示した場合における運動実施から痛み刺激提示までの時間と「運動によって痛みが生じた」と回答した割合との関係

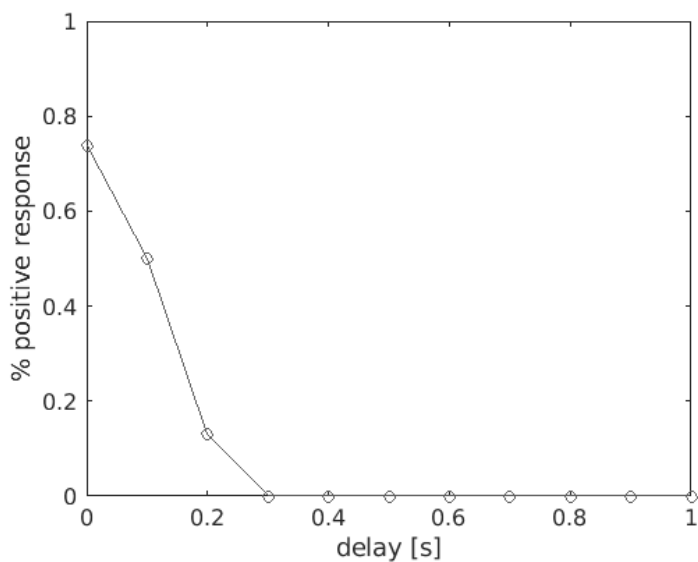


図 3 運動実施部位と同側下肢（左脚ふくらはぎ）に痛み刺激を提示した場合における運動実施から痛み刺激提示までの時間と「運動によって痛みが生じた」と回答した割合との関係

(3) 得られた成果の位置づけと今後の展望

本研究によって、自身がおこなった運動によって体に痛みが生じたという認識、「運動と痛みの結び付け」には、運動実施から痛み刺激の提示までの時間が非常に重要な要因であることが分かった。また、運動実施部位と痛み刺激提示部位が同じであるか違うかによって、2つのイベントの関連性の認知には違いが生じることも明らかになった。これは、今後運動時痛の実験モデルを構築する上で、重要な知見である。

心理学では、「自分が動作をおこなっている感覚」いわゆる運動主体感について数多くの研究がなされており、動作の実施とそれに伴う感覚刺激の提示や変化との時間関係を変えることで、この運動主体感がどのように変化するのか詳しく調べられている。例えば、Sato & Yasuda (2005)では、ボタンを押してから聴覚刺激が提示されるまでの時間間隔を変化させ、運動主体感がどう変化するのかを検討している。彼らは、ボタン押しから聴覚刺激が提示されるまでの時間が0msでもっとも強く運動主体感を感じ、時間間隔が長くなるにつれて運動主体感は減っていき、600msでほぼ半分になると報告している。この研究と比較すると、運動と痛みの結び付けが成立する時間幅は非常に狭い。このような差は、ヒトが数多くの経験から、自らの動作や何かにぶつかる触れるといったイベントから痛みを感じるまでの時間間隔というものがどのくらいかというのを経験して学習していることから生じているのかもしれない。したがって、運動と痛み刺激の対提示を繰り返すことで200ms以上であっても、高い確率で運動と痛みの結び付けが生じるようになるのかは、これからの重要な検討事項の一つであろう。

今後、今回明らかにした特性を踏まえヒトを対象とした運動時痛モデルを確立し、fMRIなどの非侵襲脳活動計測法を用いた結び付けの脳内メカニズムの解明や、慢性疼痛患者においてはこの結びつきメカニズムが変化しているのかどうか、また変化しているのであればどのように変化しているのかどうかを明らかにすることで、運動器の慢性疼痛の治療法や予防法の開発につながるのではないだろうか。

< 引用文献 >

- Matsuda et al. Pain Med. 16(2015)
- Babiloni et al. Brain Res Bull. 2010
- Maeda et al. J Pain. 19(2018).
- Haggard P. Nat Rev Neurosci. 18(2017)
- Sato A, Yasuda A. Cognition. 94(2005).

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等：なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

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。