

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



平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19192

研究課題名(和文)脳fMRIを用いた腰部脊柱管狭窄症による痛みの可視化へ向けた基礎研究

研究課題名(英文)Evaluation of pain caused by lumbar canal stenosis using functional MRI

研究代表者

水野 健太郎(Mizuno, Kentaro)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：10725675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：腰部脊柱管狭窄症の主症状は疼痛性の間欠跛行であるが、痛みを客観的に評価する方法は確立されていない。研究者らは脳におけるfunctional MRI(fMRI)を用いて、腰部脊柱管狭窄症による痛みの画像評価を行うことを本研究の目的とした。腰部脊柱管狭窄症のモデルラットを作成し、足底に電気刺激を加え、fMRIの撮像を行った。健常ラットも同様に撮像を行ったが、健常ラットと比較して、信号強度の異なる個体もあったが、ほとんど相違を認めない個体もあった。今後個体数を増やして検討する必要がある。また、神経根や馬尾を結紮して撮像を行うなどさらなる研究が必要であると考えた。

研究成果の概要(英文)：Intermittent claudication caused by lumbar canal stenosis is one of the difficult pain to manage. There are no good method to evaluate pain objectively. In this study, we tried to visualize the intensity of pain caused by lumbar canal stenosis using functional MRI(fMRI). We developed lumbar canal stenosis model rats and stimulate their planta during fMRI scanning. Signal intensity in some rats' brain are different from normal rat ones. More research are required to know more about pain. We will arrange conditions during scanning fMRI scanning

研究分野：整形外科 脊椎外科領域

キーワード：fMRI

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を向かえ、健康寿命を脅かす運動器疾患の中でも腰部脊柱管狭窄症に罹患する患者数は増加している。主症状は疼痛性の間欠跛行であり、腰臀部痛および下肢痛をきたす。治療として消炎鎮痛剤やプロスタグランジン製剤の内服、神経ブロックなどの保存療法が第一選択であり、それに抵抗する場合に除圧術や固定術の手術療法が選択される。申請者は、本疾患に対する低侵襲手術法に関連した論文を報告している (Mizuno K: Spine J. 2014, J Spinal Disord Tech. in press)。

本症では、馬尾神経あるいは神経根が腰椎の退行性変化で生じる椎間板膨隆、靱帯肥厚および骨棘形成などで慢性的な物理的圧迫を受けて痛みを発症する。痛みの部位と MRI 上の画像所見から責任高位を診断するが、画像上の圧迫所見が必ずしも痛みの原因とはならないことも多く、痛みを画像で客観的に捉えることは確立されていない。さらに、本症のような慢性刺激が関与する疼痛性疾患では、早期から心理的・社会的因子が、疼痛の発生、増悪や遷延化に深く関与していることが知られ、痛み感覚が共有する脳内神経ネットワークが存在すると考える。

MRI の撮像技術の一つである functional MRI (fMRI) は、神経細胞の活動による血流量の変化や酸素代謝を捉えて画像化する手法である。近年、fMRI の発展に伴い、痛みの認知に関連する脳活動の研究が盛んに行われている。加えて、脊髄・末梢神経レベルでの fMRI を用いた機能診断も試みられつつある。

痛みの認知は脊髄後根から脊髄後角に入った刺激が上行し視床を介して大脳に伝わることを基本経路とし、さまざまな疼痛抑制系とのバランスで成り立っている。運動器の代表的な痛みである慢性腰痛と変形性膝関節症の関節痛では、痛みを認知する脳活動が大きく違うことが報告されている (Apkarian AV: PAIN. 2011)。痛みの認知はその程度や種類および場所によって疾患特異的に機能している可能性がある。

以上の背景から、fMRI を用いて腰部脊柱管狭窄症に關与する疼痛刺激において賦活する脳部位を確認し、刺激による信号変化を検討することで、本症に特異的な脳内神経ネットワーク解析に役立てることができると考え本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

腰部脊柱管狭窄症モデルラットで fMRI を撮

像し、信号変化が感覚神経刺激時に空間的特異性を持って変化することを検証する。対照には健常ラットを用いる。

ラット腰椎椎弓切除後にシリコンラバーを挿入し、多椎間後方圧迫モデルを作成する。ラットの足底に電気刺激を加えた際に、脳において特異的に fMRI の信号強度が変化することを確認する。

馬尾および神経根刺激時の脳 fMRI の信号変化を検証する。対照には足底皮膚刺激を用いる。

ラットの馬尾および神経根を結紮し電気刺激を加える。それぞれの刺激における fMRI 信号変化を比較検討し脳内での反応部位の違いを観察する。電気刺激の強度を変化させた際の信号強度変化を測定し疼痛の定量的評価を試みる。馬尾および神経根については温熱刺激、化学刺激および機械刺激についても検討する。

鎮痛薬および鎮痛補助薬の使用による痛覚伝達経路の活動性の変化を解析する。

鎮痛薬として非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド製剤、プロスタグランジン製剤およびオピオイド受容体作動薬を用いる。鎮痛補助薬として抗てんかん薬 (GABA 関連薬) および抗うつ薬 (セロトニン受容体関連薬など) を用いる。動物モデルにこれらの薬剤を投与し、それぞれ刺激時の fMRI 信号強度の変化を解析する。

3. 研究の方法

腰部脊柱管狭窄症モデルラットにおける fMRI 信号強度変化の空間的特異性に関する研究

・モデルラットの作成

全身麻酔下にラット腰椎椎弓切除しシリコンラバーを挿入し、多椎間後方圧迫モデルを作成する。対照には健常ラットを用いる。

・fMRI 撮像方法

全身麻酔下にラットの両足底に針電極を挿入する。筋弛緩薬を投与し、人工呼吸管理下に fMRI の撮像を行う。左右の足底皮膚に対しそれぞれ電気刺激を加えた状態と、電気刺激を加えていない状態において撮像を行う。

・解析

fMRI で信号強度変化が生じた部位、すなわち神経細胞の活動が起こった部位が、解剖学的な神経細胞の局在および神経線維の走行と相関性があり、更に再現性があるか否かを検討する。

馬尾、神経根および椎間板刺激時の脳における神経活動領域の変化の観察

・fMRI 撮像方法・解析

全身麻酔下にラットの馬尾神経および神経根を脳血管クリップを用いて結紮し電気刺激を加える。対照には足底皮膚の電気刺激を用いる。それぞれの刺激における fMRI 信号変化を比較検討し脳内での反応部位の違いを観察する。

・異なる刺激条件の設定

電気刺激に加え、ヒーターを用いた温熱刺激、フェノール皮下注入による化学刺激、フィラメントを用いた機械刺激を加え、fMRI を撮像する。

・疼痛刺激の定量評価

電気刺激の強度を変化させた際の信号強度変化を測定し疼痛の定量的評価を試みる。

鎮痛薬および鎮痛補助薬が痛覚伝導路の活動性に与える影響の検討

現在臨床で使用されている鎮痛剤および鎮痛補助薬を使用した際の脳神経活動の評価を fMRI を用いて行う。

・実験モデル

鎮痛薬として非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド製剤、プロスタグランジン製剤およびオピオイド受容体作動薬を用いる。鎮痛補助薬として抗てんかん薬 (GABA 関連薬) および抗うつ薬 (セロトニン受容体関連薬など) を用いる。動物モデルにこれらの薬剤を投与する。

・解析

fMRI の信号の出現する部位、閾値および信号強度の変化から各薬剤の疼痛抑制効果と抑制メカニズムを評価する。

4. 研究成果

腰部脊柱管狭窄症の主症状は疼痛性の間欠跛行であるが、痛みを客観的に評価する方法は確立されていない。研究者らは脳における functional MRI (fMRI) を用いて、腰部脊柱管狭窄症による痛みの画像評価を行うことを本研究の目的とした。腰部脊柱管狭窄症のモデルラットを作成し、足底に電気刺激を加え、fMRI の撮像を行った。健常ラットも同様に撮像を行ったが、健常ラットと比較して、信号強度の異なる個体もあったが、ほとんど相違を認めない個体もあった。今後個体数を増やして検討する必要がある。また、神経根や馬尾を結紮して撮像を行うなどさらなる研究が必要であると考えた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Nagae M, Mikami Y, Mizuno K, Harada T, Ikeda T, Tonomura H, Takatori R, Fujiwara H, Kubo T Dislodgement and gastrointestinal tract penetration of

bone cement used for spinal reconstruction after lumbosacral vertebral tumor excision: A case report. Medicine 査読有 95,2016,e5178

Mikami Y, Nagae M, Harada T, Tonomura H, Mizuno K, Nonomura M, Ishibashi H, Ikeda T, Kubo T. Microendoscopic decompression for degenerative spondylolisthesis - Clinical results and radiological assessment after more than 5 years of follow-up. J Spine Res 査読有 6,2015,110-114

高齢者の大腿骨遠位部骨折に対する MotionLocTM スクリューの使用経験 岡田直哉, 城戸優充, 水野健太郎, 吉岡直樹, 吉田隆司 中部整災誌 査読有 58,2015,343-344

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 健太郎 (MIZUNO KENTARO)

京都府立医科大学・医学研究科・特任助教

研究者番号: 10725675

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()