

平成 30 年 6 月 23 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19730

研究課題名(和文)慢性疼痛に対する抗うつ薬治療と認知行動療法の神経科学的修復機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of neural mechanisms in antidepressant and cognitive behavioral therapy for chronic pain

研究代表者

吉野 敦雄(Yoshino, Atsuo)

広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・特任助教

研究者番号：90633727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：慢性疼痛に対して認知行動療法あるいは抗うつ薬治療を行い、それぞれの治療前後において疼痛尺度、心理社会的尺度、神経科学的評価法(fMRI)を行った。認知行動療法介入に伴う眼窩前頭前皮質の活動上昇、下頭頂小葉と中心傍小葉の活動低下などの脳内変化(Yoshino et al., 2018)、さらには慢性疼痛におけるうつ病や健常者とは異なる安静時の背外側前頭前皮質と視床の神経活動(Yoshino et al., 2017)を明らかにした。これらの成果から、慢性疼痛の病態メカニズムや治療による神経科学的修復機構の一旦を明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：We conducted cognitive behavioral therapy (CBT) or antidepressant treatment for chronic pain, and examined pain ratings, psychological ratings, and a neuroimaging method (fMRI) at pretreatment and post-treatment. Our outcomes were as follows: 1) the neural changes of the orbitofrontal cortex, inferior parietal lobule, and paracentral lobule by CBT (Yoshino et al., 2018) and 2) the different resting-state neural activities of the dorsolateral prefrontal cortex and thalamus from depressive patients and healthy controls (Yoshino et al., 2017). We clarified a pathological mechanism of chronic pain and a neural change by treatment.

研究分野：精神医学

キーワード：慢性疼痛 認知行動療法 fMRI

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛は疼痛を起こす原因が治癒したと思われる後もさらに残る痛みあるいは、原因病変の治療が不可能で長期にわたる疼痛が3カ月以上続くものと定義されている(国際疼痛学会)。医療受診者のうち慢性疼痛の割合は5割前後という報告がみられたり(Clark et al., 2002) 一般人口の5人のうち1人に慢性疼痛がみられる(Breivik et al., 2006) など、非常に高頻度にとめられる。慢性疼痛はADLの低下、うつ病などの精神疾患の併発など身体・精神機能に大きな悪影響を引き起こす(Bar et al., 2003)。また頻回な病院受診、薬の多剤処方など医療やその他の経済的損失は非常に甚大なものとなっている(Kroenke et al., 2006)。様々な鎮痛薬や外科的処置を行っても疼痛やADLの改善に向かわない場合が多い(Clark et al., 2002)。この原因として、抑うつや生活活動の制限といった心理社会的影響が疼痛感覚の閾値を下げ、慢性化・難治化に陥ることは多数報告されており、慢性疼痛には疼痛への治療だけでなく、抗うつ薬治療や認知行動療法など多面的な治療が必要である(Simons et al., 2014)。しかしながら慢性疼痛に対する抗うつ薬治療(Cochrane Library 2014)と認知行動療法(Cochrane Library 2009)の治療成績は、治療前後における疼痛尺度の30%以上の改善を有効とすると、それぞれ6割前後と十分とはいえず、更なる治療工夫が求められている。そのため各治療法がどのような神経科学的機序で作用するのか、すなわち各治療法の治癒過程における神経科学的修復機構を明確にすることは大変重要である。

2. 研究の目的

【慢性疼痛に対する抗うつ薬治療、認知行動療法の神経科学的修復機構の解明】

研究仮説；これまでのうつ病での抗うつ薬治療と認知行動療法の神経学的機序に関する先行研究(DeRubeis et al., 2008)を参考にすると、慢性疼痛においてはPain Matrixにおける各治療のボトムアップ、トップダウンの制御機構の作用が考えられる。具体的には抗うつ薬治療では扁桃体などの辺縁系領域の恒常性(ボトムアップ処理)、認知行動療法は前頭前皮質などの新皮質領域の恒常性(トップダウン処理)に関わっていると考える。

研究目的；慢性疼痛に対する抗うつ薬治療と認知行動療法について、これまで行ってきたfMRIを用いた賦活時と安静時の脳機能を治療前後で測定することによりその神経科学的修復機構を検証する。

3. 研究の方法

当院精神科を受診した慢性疼痛患者を対象とする。検査は疼痛尺度、心理社会的尺度、神経科学的評価法(fMRI)とする。fMRIは疼

痛刺激、表情刺激を用いた情動疼痛課題、安静時脳活動課題を用いる。これらの検査を、抗うつ薬(治療A)、認知行動療法(治療B)の治療前後で行う。抗うつ薬はデュロキセチンを用いる。抗うつ薬、認知行動療法の治療期間は12週間とする。治療経過良好の判断は治療前後において疼痛スケールの30%以上の改善とする。研究の説明・同意が得られた後、無作為に治療A、治療Bにそれぞれ割り付けする。治療A、治療Bは終了後、それぞれ別の治療法を提案し希望があれば別治療を行う。研究計画後期からは抗うつ薬と認知行動療法の治療効果の異同、神経科学的修復機構について解析を開始する。最終的に治療効果を神経科学的基盤から明らかにし、新たな慢性疼痛の病態把握や今後の治療向上につなげていく。

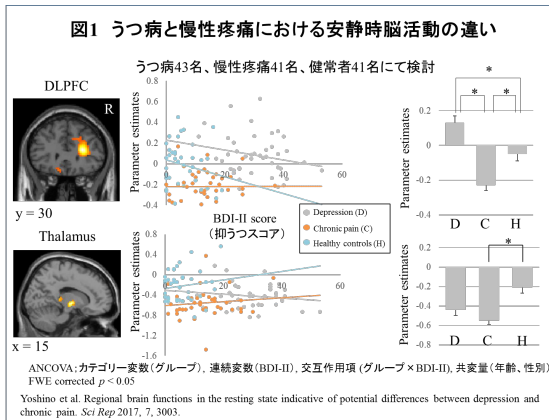
4. 研究成果

【平成27年度】

慢性疼痛に対して認知行動療法あるいは抗うつ薬治療(デュロキセチン)を行い、それぞれの治療前後において疼痛尺度、心理社会的尺度、神経科学的評価法(fMRI)などのデータ蓄積を行った。疼痛尺度は、主観的な疼痛感覚を様々な視点から評価するMcGill Pain Questionnaire(MPQ)、Pain Catastrophizing Scale(PCS)、Visual Analogue Scale(VAS)、心理社会的尺度は、主観的な抑うつ気分を評価するBeck Depression Inventory(BDI)、主観的な不安状態を評価するState-Trait Anxiety Inventory(STAI)、性格傾向を評価するTemperament and Character Inventory(TCI)、社会機能を評価するMedical Outcomes Study 36-Item Short Form(SF-36)、fMRIは、賦活時fMRIと安静時fMRIを行った。賦活時fMRIは疼痛刺激、表情刺激を用いた情動疼痛課題である。

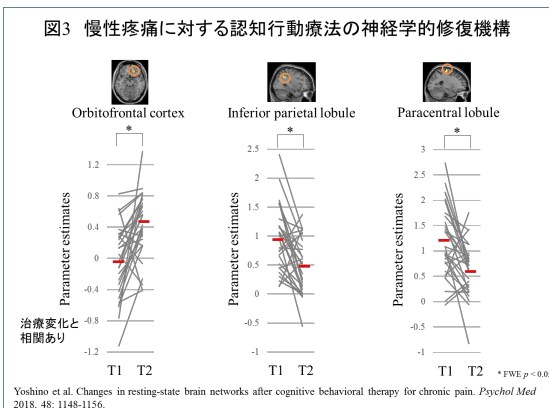
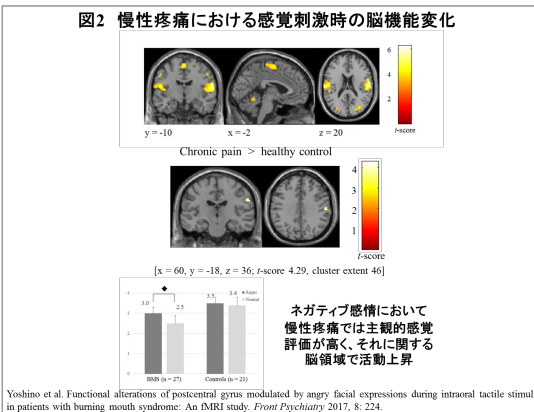
【平成28年度】

慢性疼痛に対する抗うつ薬、認知行動療法前後での疼痛・精神症状・QOL、神経科学的評価のデータ収集を継続した。また蓄積されたデータを用いて解析を行い何報か論文を投稿した。そのうち慢性疼痛の脳機能的メカニズムを把握するためにうつ病、健常者との安静時脳機能活動を比較した論文が受理された(Yoshino et al., Sci Rep 2017)。慢性疼痛においてうつ病や健常者と比較して背外側前頭前皮質の活動低下が認められ、さらに背外側前頭前皮質と視床との機能的結合がうつ病や健常者と比較して低下していた(図1)。これらの結果は慢性疼痛とうつ病の異なる脳機能メカニズムの存在を示唆したものであり、抗うつ薬や認知行動療法などの治療に関することも含め、今後のさまざまな研究にある一定の影響を与えるものであると考える。



【平成 29 年度】

慢性疼痛に対する抗うつ薬、認知行動療法前後での疼痛・精神症状・QOL、神経科学的評価のデータ収集を継続した。また蓄積されたデータを用いて解析を行い、何報か論文を投稿し受理された。まず慢性疼痛の症候形成において重要な要素である心理社会的要因について物理的的刺激と感情刺激を用いて神経科学的メカニズムの一旦を解明した (Yoshino et al., 2017 *Front Psychiatry*) (図2)。さらに、認知行動療法の神経科学的修復機構として、眼窩面前頭前皮質や下頭頂小葉、中心傍小葉などの脳領域が関連していることを明らかにした (Yoshino et al., 2018 *Psychol Med*) (図3)。このように治療の有効性とその作用メカニズムに関する知見が蓄積されつつあり、今後更なる検証と研究の発展が期待される。



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 9 件)

Yoshino A, Okamoto Y, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Shibasaki C, Yokoyama S, Doi M, Jinnin R, Yamashita H, Horikoshi M, Yamawaki S. Changes in resting-state brain networks after cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Psychological Medicine*, 2018, 48: 1148-1156. (査読有り)

Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Otsuru N, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Yokoyama S, Yamashita H, Yamawaki S. Regional brain functions in the resting state indicative of potential differences between depression and chronic pain. *Sci Rep* 7: 3003, 2017. (査読有り)

Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Yamawaki S. Functional alterations of postcentral gyrus modulated by angry facial expressions during intraoral tactile stimuli in patients with burning mouth syndrome: A functional magnetic resonance imaging study. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 224. (査読有り)

吉野敦雄、岡本泰昌、神人蘭、森麻子、高垣耕企、堀越勝、山脇成人：身体症状の認知行動療法。精神科治療学, 32: 1073-1079, 2017 (査読無し)

吉野敦雄、岡本泰昌、山脇成人：慢性疼痛に対する認知行動療法の有効性 - 心理社会的考察から神経科学的考察まで - . 日本運動器疼痛学会誌, 9: 277-285, 2017 (査読無し)

吉野敦雄、岡本泰昌、神人蘭、森麻子、山脇成人：慢性疼痛に対する認知行動療法のエビデンスと将来への展望について . 日本疼痛学会誌, 32: 260-266, 2017 (査読無し)

吉野敦雄、岡本泰昌、神人蘭、土井充、堀越勝、山脇成人：慢性疼痛に対する認知行動療法と痛み情動、ペインクリニック雑誌, 37: 765-773, 2016 (査読無し)

吉野敦雄、岡本泰昌、岡田剛、高村真広、山脇成人：悲しみは疼痛認知を増強させる - 神経生理学的研究による考察 - . 広島医学, 69: 669-670, 2016 (査読無し)

Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Horikoshi M, Oshita K, Nakagawa R, Otsuru N, Yoshimura S, Tanaka K, Takagaki K, Jinnin R, Yamashita H, Kawamoto M, Yamawaki S. Effectiveness of group

cognitive behavioral therapy for somatoform pain disorder patients in Japan: A preliminary non-case-control study. *Psychiatry Clin Neurosci* 69: 763-772, 2015. (査読有り)

〔学会発表〕(計 6 件)

吉野敦雄、岡本泰昌、山脇成人：慢性疼痛に対する認知行動療法のエビデンスと将来への展望について。日本疼痛学会、神戸、2017

吉野敦雄：慢性疼痛に対する認知行動療法の治療メカニズム 脳からこころへ。日本線維筋痛症学会、大阪、2017
Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Otsuru N, Okada G and Yamawaki S: Similarities and differences of spontaneous neural activity in patients with chronic pain and depression: A resting state fMRI study. 16th World Congress on Pain, 横浜、2016

吉野敦雄、岡本泰昌、山脇成人：情動と行動を軸とした慢性痛治療の新しい方向性 慢性疼痛に対する認知行動療法の有効性。日本運動器疼痛学会、東京、2016

吉野敦雄、岡本泰昌、神人蘭、森麻子、土井充、大鶴直史、山脇成人：慢性疼痛に対する集団認知行動療法の治療効果について。日本精神神経学会、大阪、2015

吉野敦雄、岡本泰昌、山脇成人：慢性疼痛の情動に関連した脳内基盤と認知行動療法の有効性。日本臨床精神神経薬理学会、東京、2015

〔図書〕(計 1 件)

Atsuo Yoshino (分担): Luca Saba (監修); *Neuroimaging of Pain*, Springer, 2017.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 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 0 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

吉野 敦雄 (Yoshino Atsuo)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・特任助教
研究者番号：90633727

(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

()