

令和元年6月27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：15K21126

研究課題名(和文) CRPSに対する集学的治療の効果と自発性脳活動異常との関連

研究課題名(英文) Relationship between clinical symptoms and resting-state brain activity in patients with CRPS.

研究代表者

植松 弘進 (Uematsu, Hironobu)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70467554

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)：複合性局所疼痛症候群(Complex Regional Pain Syndrome, CRPS)患者においては、運動障害が日常生活動作に最も影響し生活の質低下の大きな原因となる。本研究では、CRPS患者における運動機能障害の中枢機序の解明を目的として、上肢CRPS患者の感覚・運動ネットワーク異常の有無を安静時脳機能画像により検討した。CRPS患者群では、健常対照群と比べて、運動制御や体性感覚の処理にかかわる脳部位(一時運動野および小脳、補足運動野と上頭頂葉および島)間の機能的結合に変化が生じていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、CRPS患者では運動制御や体性感覚の処理にかかわる脳のネットワークに異常があることが示された。この結果は、CRPSにおける運動障害と関連し、安静時脳機能画像による機能的結合の評価がCRPSの病態解明に有用である可能性を示すものである。さらに、本研究でもちいた安静時脳機能画像による機能的結合の評価は、単にCRPSの病態解明に有用であるだけでなく、CRPSにおける中枢機能障害の客観的評価法として応用し、治療反応性を評価しつつ治療効果をさらに促進することに有用である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Complex regional pain syndrome (CRPS) is a painful disease with various symptoms that include pain, tropic change and motor dysfunction, which have a high impact on activity of daily living and quality of life. In the present study, we measured resting-state brain activity from CRPS patients and healthy controls with fMRI and compared functional connectivity in the sensorimotor network between them, to examine the relationship between alterations of this network and motor impairments in CRPS patients. Compared with healthy controls, CRPS patients showed altered functional connectivity among several brain regions (primary motor cortex, cerebellum, supplementary motor cortex, superior parietal lobule and insular cortex) in the sensorimotor network.

研究分野：疼痛医学

キーワード：複合性局所疼痛症候群 CRPS 安静時脳機能画像 fMRI 運動障害

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

1. 研究開始当初の背景

CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) は、外傷や手術後に四肢の異常な痛みに加えて、浮腫、発汗異常など自律神経が関与すると思われる症状や、運動障害や萎縮性変化など、多彩な症状をきたす慢性疼痛症候群である。従来、その病態は炎症や自律神経反射の亢進など、末梢機序で説明されてきたが、現在ではこれらに加え、中枢機序、心理社会的要因、遺伝的素因などが複雑に関与する病態であると考えられている特に、中枢機序の関与については以下のような知見が報告され、注目を集めている。

- 1) CRPS 患者には、意識を集中しないと患肢を動かさない現象(motor neglect-like 現象)が認められる(Galer & Jensen, 1999)
- 2) CRPS 患者にはジストニアが約 10%の頻度で認められる(Bhatia et al., 1993)
- 3) CRPS 患者でみられる空間認知障害は、帯状痙攣後神経痛ではみられない(Uematsu et al., 2009)

4) CRPS 患者では運動をイメージした時の脳活動に異常がある(Gieteling et al., 2008)

5) CRPS 患者の自律神経機能異常には中枢の機序が関与する (Apkarian et al., 2004)

以上のように、CRPS に伴う多彩な臨床症状、特に運動障害には、他の慢性疼痛疾患と異なった中枢機序の関与が推察される。CRPS の治療においては、理学療法を中心とした集学的治療が推奨されており (Stanton-Hicks et al., 2002) 当院でも 20 年来 CRPS に対する集学的治療に取り組んでいる (福永 他, 2002)。しかし、CRPS に伴う運動障害は他の臨床症状に比べ一般に治療抵抗性で (Laguex et al., 2012) その病態に関与する中枢機序は解明されていない。従って、集学的治療を有効に行うためには、まずその中枢機序を解明し、評価法を確立する必要がある。

Resting-state functional MRI(rs-fMRI)は、近年注目を集めている fMRI 研究パラダイムの 1 つである(Fox & Raichle, 2007)。従来、ヒトの脳は刺激や課題時にのみ活動していると考えられてきたが、最近の rs-fMRI 研究から、安静時にも複数の脳領域が協調して自発的に活動していることが判明している (Raichle, 2006)。これまでに、このような自発性脳活動ネットワークの存在が複数報告されており、これらを総称して“ resting-state network (RSN) ”という。特に、安静時に活動が上昇する default mode network (DMN) に関しては、慢性腰痛 (Baliki et al, 2011) や神経障害性疼痛 (Cauda et al, 2009) などで異常が報告されている。CRPS 患者においても、健常人に比べて DMN 内の機能的な結合が弱くなっていることが報告されている (Bolwerk et al., 2013)。さらに、成人の CRPS 患者とは病態が異なるが(Stanton-Hicks, 2010)、小児の CRPS 患者において、加療により痛みや痛みへの恐怖が改善することで特定の脳部位間の機能的結合異常が回復することも報告されている(Simons et al., 2014)。これらの知見は、rs-fMRI を用いて成人の CRPS 患者における臨床症状と脳の自発性脳活動ネットワーク異常との関係性を評価できる可能性や、RSN の状態によって痛みや運動障害の改善といった治療反応性を評価できる可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究では、CRPS 患者において日常生活動作に最も影響し QOL 低下の大きな原因となる、運動機能障害の中枢機序の解明を目的として、上肢 CRPS 患者の感覚・運動ネットワーク異常の有無について rs-fMRI をもちいて検討した。

3. 研究の方法

本研究は大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て行った。書面による同意を得た上肢 CRPS 患者 16 名 (女性 12 名、平均年齢 49.9 ± 17.8 歳) および年齢・性別を対応させた健康成人 16 名 (平均年齢 48.3 ± 17.2 歳) が本研究に参加した。CRPS の診断は研究代表者および研究協力者の松田陽一が行った。MRI の撮像はすべて大阪大学医学部附属病院の 3T MRI 装置 (GE SignaHDxt3.0T および Discovery MR7503.0T) を用いた。rs-fMRI 撮像は、single-shot gradient echo echo-planar imaging シーケンスを用いて取得した (Repetition time: 2000 ms、Echo time: 30 ms、Flip angle: 90° 、Voxel size: $3.44 \times 3.44 \times 3.5$ mm³、40 slices)。撮像時間は 5 分で、被験者には撮像中安静・閉眼状態を保つよう教示した。データの解析には数値解析ソフトウェア MATLAB (米国 MathWorks 社製) 上で動作する SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) と Conn ([www/nitrc.org/projects/conn/](http://www.nitrc.org/projects/conn/)) を用いた。機能的結合は seed-based correlation analysis (SBCA) で評価した。SBCA とは、シード領域と呼ばれる検討対象の脳領域と他の全脳のすべての領域とで fMRI 信号時系列に対するピアソンの積率相関係数を計算し、シード領域の fMRI 信号がどの脳部位の fMRI 信号と有意な相関を持つか、つまりシード領域が他のどの脳部位と機能的結合を有するかを調べる手法である。グループ解析では、ランダム効果モデルを用い、各群で一標本の t 検定を行った。有意水準は voxel level で $p < 0.001$ (多重比較補正なし) とし、cluster level では $p < 0.05$ (多重比較補正あり) とした。なお、CRPS 患者では罹患部位が、また健常者では利き手が一致するよう、罹患部位が右上肢の患者ならびに左利きの健常者のデータは画像の左右を反転したあと画像前処理を行った。

4. 研究成果

CRPS 患者群では、健常対照群と比べて、左右の一次運動野および左右小脳間の機能的結合がみられず、また補足運動野と左右の上頭頂葉や島との間の機能的結合もみられなかった。機能的結合の変化がみられた脳部位は、運動制御や体性感覚の処理に関係することから、この結果は CRPS における運動障害と関連し、rs-fMRI による機能的結合の評価が CRPS の病態解明に有用である可能性を示すものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

寒重之, 大迫正一, 植松弘進, 渡邊嘉之, 田中壽, 柴田政彦, 中枢機能障害性疼痛患者における脳部位間の機能的結合と背景因子との関連: 安静時 fMRI による検討, PAIN RESEARCH, 2017, 32(1) 52-59、査読あり

寒重之, 大迫正一, 植松弘進, 渡邊嘉之, 田中壽, 柴田政彦, resting-state fMRI による上肢 CRPS 患者における感覚・運動ネットワークの検討, 日本運動器疼痛学会誌, 2016, 8(2), 203-208、査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

寒重之, 大迫正一, 植松弘進, 田中壽, 渡邊嘉之, 柴田政彦, 中枢機能障害性疼痛患者を特徴づける脳部位間機能的結合の機械学習による検討, 日本疼痛学会, 2018 年

大迫正一, 寒重之, 植松弘進, 松田陽一, 二井数馬, 田中壽, 渡邊嘉之, 富田哲也, 柴田政彦, 藤野裕士, 安静時 fMRI を用いた変形性膝関節症の痛みに関わる脳機能異常の予備的研究, 日本疼痛学会, 2017 年

Shigeyuki Kan, Hironobu Uematsu, Osako Seiichi, Yoshiyuki Watanabe, Hisashi Tanaka, Masahiko Shibata. Alterations of the salience network in patients with central dysfunctional pain. IASP2016. 2016/9/26. Yokomaha

寒重之, 植松弘進, 大迫正一, 田中壽, 渡邊嘉之, 柴田政彦, 中枢機能障害性疼痛患者における安静時脳活動の変化, 第 39 回日本神経科学大会, 2016 年 07 月 21 日、横浜

寒重之, 植松弘進, 大迫正一, 渡邊嘉之, 田中壽, 柴田政彦, 中枢機能障害性疼痛患者における脳部位間の機能的結合と背景因子との関連: 安静時 fMRI による検討, 第 38 回日本疼痛学会, 2016 年 6 月 24 日、北海道

〔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:

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:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：寒重之、松田陽一、大迫正一、加藤直樹、西上智彦、渡邊嘉之、柴田政彦、宮内哲

ローマ字氏名：Kan Shigeyuki, Matsuda Youichi, Oosako Seiichi, Katou Naoki, Nishigami Tomohiko, Watanabe Yoshiyuki, Shibata Masahiko, Miyauchi Satoru

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。