

令和元年6月17日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10306

研究課題名(和文) 大脳白質線維の画像解析による慢性頭痛の病態解明、診断治療への応用

研究課題名(英文) Image analysis of cerebral white matter fiber for the patients with chronic headache

研究代表者

柴田 靖 (Shibata, Yasushi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50400685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性頭痛患者を対象として鍼治療を3ヶ月間行い、治療前後でDTIとrsfMRIを撮像した。臨床的には片頭痛も緊張型頭痛も鍼治療により頭痛は有意に改善した。前兆のない片頭痛のみ鍼治療後にFAが有意に低下した。鍼治療前の片頭痛患者と健常者の比較では、片頭痛患者で有意にFAが亢進しており、鍼治療後に低下した。rsfMRIでは鍼治療前後で片頭痛では広範囲にfunctional connectivityの低下を認めた。緊張型頭痛では有意な変化は認めなかった。片頭痛では中枢神経感作があり、この改善が頭痛を改善する機序が明確となった。緊張型頭痛では画像変化なく、異なる機序で頭痛を改善していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、同一施設で同一撮像条件で慢性頭痛と正常データを十分に比較した研究であり、慢性頭痛におけるDTI, rsfMRIの意義を明確にするものである。慢性頭痛、薬物乱用頭痛、精神疾患の合併の病態は依然不明であり、病態解明、診断治療へ大きく貢献が期待できる。MRIは臨床現場に広く普及しており、MRIで片頭痛の診断や鍼治療が有効な患者群が特定できれば、補助診断法、客観的biomakerとして有用となる。

研究成果の概要(英文)：We performed 3-month acupuncture therapy for the patients with chronic headache, and investigated DTI and rsfMRI before and after 3-month course of acupuncture. Clinical headaches symptom was significantly improved for most patients. FA was decreased after acupuncture therapy for the patients with migraine without aura. In comparison with healthy control, migraine patients demonstrated significantly increased FA, and this increased FA decreased after the acupuncture therapy. rsfMRI study demonstrated significantly decreased functional connectivity at wide area of brain for the patients with migraine after acupuncture therapy. For the patients with tension-type headache, both of DTI and rsfMRI changes were not observed. In the patients with migraine, central sensitization was detected with DTI and rsfMRI. The intervention for this central sensitization may be the mechanism of acupuncture to improve clinical headache in migraine, but not tension-type headache.

研究分野：臨床神経学

キーワード：headache MRI diffusion tensor imaging

1. 研究開始当初の背景

片頭痛などの慢性頭痛は頻度の高い疾患であるが、病態が依然十分には解明されておらず、診断は臨床症状のみからなる国際診断基準により診断されており、確定診断に決定的な画像検査や血液検査などの biomaker は確立されていない。日本頭痛学会は専門医、指導医制度を整備したが、現時点で国内の専門医数はまだ少なく、診断治療には専門的な経験知識が必要なため国民に対して十分な頭痛診療が提供されていない。片頭痛の**確定診断に有用な客観的診断法が確立されれば、専門医でなくとも診断が可能となり、専門医への紹介が促進される。**

片頭痛は脳梗塞を合併しやすいことは報告されているが、通常の CT, MRI などの画像診断での異常の報告はほとんどない。片頭痛の前兆としてよく見られる閃輝暗点が後頭葉の拡散性脱分極によることが fMRI や perfusion MRI にて報告され、また片頭痛での大脳皮質厚の変化が報告され、片頭痛診断における高分解能 MRI への期待が高まっている。

拡散テンソル画像 diffusion tensor imaging: DTI は分子の拡散方向を解析することにより神経線維の機能を評価できる新しい MR 撮像方法である。MR なので、放射線被ばくもない。片頭痛の拡散テンソルの研究もわずかに報告されており、わずかな変化を認めている。**非常に微妙な変化なので、正常データとの比較が必須であるが、これまでの報告では症例数も少なく、正常データとの比較も十分ではなかった。**

これまでの多くの拡散テンソルの研究は画像に対象領域 Region of Interest(ROI)を設定して、ROI 内の FA を測定する方法が行われてきた。この方法では ROI の設定部位によりデータが異なるため、客観的に ROI を設定する必要がある。**Tract-based spatial statistics(TBSS)法は全脳からトラクトを客観的に抽出し、恣意性を排除した FA の測定を可能としたものである。**2012 年以降に TBSS 法にて片頭痛の FA を正常コントロールと比較した報告では片頭痛症例では脳梁の FA が低下しており、有病期間と FA の変化に相関が見られたが、症例数は 20 名と少数であった。

片頭痛は前兆を伴う片頭痛(MwA)、伴わない片頭痛(MwoA)、片麻痺性片頭痛などに国際分類されており、一般には前兆を伴う片頭痛のほうが伴わないものよりも重症である。前兆は閃輝暗点などの視覚性前兆が多く、視放線や後頭葉の機能的、構造的異常が検出される可能性がある。また片麻痺性片頭痛はまれな疾患ではあるが、通常の MRI では異常が見られないが、片麻痺症状を呈することが特徴であり、拡散テンソル画像にて錐体路などの異常が検出されれば、確定診断として使用できる可能性が高い。本研究では片頭痛患者の画像所見を健常コントロール群と比較し、頭痛の病態を解明する。

また、片頭痛以外の緊張型頭痛や群発頭痛は片頭痛よりもさらに研究が進んでいない。慢性頭痛と精神疾患は共存症として高頻度に合併する。慢性疼痛や精神疾患でも大脳白質線維の異常が報告されており、慢性頭痛との関連を検討することは、共存症のメカニズム解明に大きく貢献すると考えられる。

我々は 2010 年より片頭痛症例に 1.5T MRI にて DTI を撮像し TBSS にて解析してきた。**片頭痛症例 89 例と正常コントロール 46 例の解析より、片頭痛の特に薬物治療効果が高い症例は、初診時より脳梁などの特定の FA が低下していることを明らかにした。**治療効果と画像所見が相関したことより、予後の予測に有用である。この変化は有病期間とは相関せず、FA の変化が、片頭痛の結果ではなく、原因あるいは素因である可能性が高い。患者群を治療経過中の DTI を経時的に解析することにより、原因なのか素因なのかが明らかとなる。このデータは片頭痛の病態を理解するうえで新たな重要な知見となる。

鎮痛薬が多数市販されており、慢性頭痛患者は医療機関を受診せずに市販薬のみで済ませることが多く、薬物乱用頭痛の発生原因となっている。薬物乱用頭痛は臨床的に治療が困難な頭痛であり、原因薬物から離脱し、もともとの頭痛に対しての加療を必要とする。患者の QOL からも医療経済的にも、医療者、市民の両方に対する啓蒙が必要な疾患である。薬物乱用頭痛の病態はいまだ明らかにされていないが、FDG PET による解析では Orbitofrontal cortex の代謝の低下が指摘されており、痛覚抑制系の低下により薬物乱用になりやすい素因が示唆されている。

鍼治療は頭痛などに有用であることは多数報告されているが、その作用機序は不明である。本研究では頭痛患者に鍼治療を行い、その前後で DTI と rsfMRI を撮像し、脳内のネットワークの変化を検討する。これによって鍼治療の作用機序が明らかとなる。本研究では鍼治療効果を画像所見と比較することにより、鍼治療がより有効な患者群が明らかとなる。

2．研究の目的

本研究では頭痛学会専門医指導医である研究代表者が常勤である頭痛外来にて診断した慢性頭痛患者を対象として DTI と rsfMRI を撮像し、正常コントロールと比較する。更に、鍼治療を 3 ヶ月間行い、治療前後で DTI と rsfMRI を撮像する。脳内のネットワークの変化を検討し、鍼治療の作用機序を明らかとする。また鍼治療効果を画像所見と比較することにより、鍼治療がより有効な患者群が明らかとなる。頭痛がなく、鍼治療を行っていない正常コントロール群も 3 ヶ月後に再度、DTI と rsfMRI を撮像し、変化がないことを確認する。

3．研究の方法

研究対象は研究開始時に最新で国際標準である国際頭痛分類第 3 版の診断基準に基づいて研究者の施設において慢性頭痛と診断された患者とする。慢性頭痛の診断は頭痛学会専門医、指導医である主任研究代表者が行った。患者群に関しては、画像データとともに片頭痛のタイプ、有病期間、頭痛の頻度、重症度、薬物乱用の有無などの臨床データも取得する。対照データとして、同年代のボランティアデータを取得して比較に利用する。

慢性頭痛患者では、初診時または治療開始早期に、頭蓋内病変スクリーニングのために MRI 検査が行われている。この際に、患者本人に対して検査に関する説明を事前に行った上で、MRI 検査時に DTI, rsfMRI 撮像を加えて実施する。

慢性頭痛の治療は主に予防薬と発作時の頓用薬からなる。頭痛発作が週に 1 回以上みられる患者では予防薬を初診時から投与することが多い。予防薬の効果は通常 2 か月程度でみられることが多いが、予防薬は複数あり、1 種類の予防薬で効果が十分でない場合は、他の予防薬へ変更したり、追加することが多い。本研究期間中は内服は一定として、薬剤による画像への影響を最小限にした。臨床評価項目は Numerical rating scale (以下 NRS)、Headache Impact Test (以下 HIT-6)、Self-rating depression scale (以下 SDS)を用いた。

使用機器は Siemens Symphony 1.5Tesla, と Skyra 3Tesla で拡散テンソル画像の撮影条件は 1.5T では TR/TE: 11000/97 msec; field of view: 260 mm; matrix: 128x128; slice thickness: 3 mm without a gap; number of slices: 50; number of acquisitions: 4; b values: 0 and 1000 sec/mm² in 6 different directions; total scan time: 5 min and 21 sec、3T では TR/TE: 6500/73 msec; field of view: 230 mm; matrix: 128x128; slice thickness: 3 mm without a gap; number of slices: 50; number of acquisitions: 2; b values: 0 and 1000 sec/mm² in 20 different directions; total scan time: 5 min and 7 sec である。

頭痛群と正常群における DTI, rsfMRI を解析する。DTI は Tract-based spatial statistics (TBSS)を利用した Whole-brain voxel-wise manner で Fractional anisotropy (FA)及び Mean diffusivity (MD)データを、全脳の白質・灰白質において、正常データと比較解析を行う。rsfMRI では大脳皮質に標準アトラスを参照して関心領域 (Region of interest; ROI) を設定し、解析ソフトを使用して関心領域間の functional connectivity を解析し、正常データと比較した。得られた変化と臨床データとの相関についても解析を行い、頭痛のタイプ、頭痛の頻度や重症度、薬物乱用の有無、治療効果との関係を解析した。

本研究は院内倫理委員会の承諾を得て、患者本人に文書で説明し、同意書に署名を得ている。鍼治療は専任の鍼灸師により、後頭部皮下の 4 カ所に鍼を刺入し、筋収縮が発生しない電圧での通電治療を、週 1 回で 3 ヶ月間行った。片頭痛と緊張型頭痛に対する内服治療は通常通り行い、研究期間中の内服治療は同様で継続した。

4．研究成果

前兆のない片頭痛が 38 例、緊張型頭痛 30 例、年齢、性別をマッチさせた健常コントロール群 45 例を解析対象とした。臨床的には片頭痛も緊張型頭痛も鍼治療により頭痛は多くの症例で改善した。NRS は 7.3 ± 2.1 から 4.5 ± 2.8 ($p=0.007$)、HIT-6 は 66.0 ± 5.5 から 60.3 ± 6.9 ($p=0.013$) と有意な改善を認めたと、SDS は $42.4 \pm$

6.9 から 40.0 ± 10.0 と有意差はなかった ($p=0.214$)。画像解析では、前兆のない片頭痛患者群においてのみ鍼治療後に FA が有意に低下した。この変化は右大脳半球を中心に脳梁など広範囲にみられた。緊張型頭痛と前兆のある片頭痛では鍼治療前後で FA の変化はみられなかった。TBSS 解析にて有意差がみられた部位に ROI を設定して、健常コントロール群と患者群を比較した。鍼治療前との比較では、脳梁膨大部で患者群で FA が有意に高値を示した。鍼治療後との比較では、脳梁体部、左放線冠において患者群で FA が有意に低値を示した。片頭痛では中枢神経感作があり、脳梁などで FA が亢進しており、鍼治療はこの中枢神経感作を改善することにより、FA を低下させ、頭痛を改善している仮説を支持する結果であった。この結果より、特に FA が亢進している片頭痛患者では鍼治療の高い効果が予測できると考えられる。

rsfMRI では鍼治療前後で片頭痛では広範囲に functional connectivity の低下を認めたが、緊張型頭痛では変化は限局していた。DTI と同様に、片頭痛では大脳皮質の疼痛関連領域の感作があり、鍼治療によりこの感作を調整できた可能性が rsfMRI の結果からも考えられた。

健常コントロール群も 3 ヶ月の間隔で 2 回の DTI, rsfMRI を撮像した。2 回のデータに差は無く、DTI, rsfMRI は再現性が高く、自然経過では変化しないことを明らかにした。この所見はこれまでの文献では報告されておらず、今後、発表予定である。

前兆のない片頭痛に対し 3 ヶ月間の鍼治療を行い、治療後、疼痛強度が 50%以上減少した患者を Responder 群、それ以外を Non-responder 群に分類し、それぞれの Functional Connectivity (FC) について検討を行った。Responder は 18 名 (47.4%)、Non-responder は 20 名 (52.6%) だった。治療前 (Baseline) での両群の比較では、Responder 群で有意に Anterior cingulate gyrus と right thalamus の FC が高く、Non-responder 群で有意な FC の変化は検出されなかった。治療後の両群の比較においても Anterior cingulate gyrus と right thalamus の FC は Non-responder 群と比較して Responder 群で有意に高かった。また Responder 群の治療前後の比較では、ROI として抽出した疼痛関連領域の多くで治療後有意な FC の低下が認められたが、Non-responder 群では有意な FC は検出されなかった。慢性片頭痛では高頻度の発作を有する患者で、低頻度発作の患者と比較して強い FC が認められたことが報告されており、本研究においても頭痛に対する鍼治療の効果は FC の低下と相関する可能性が示唆された。これらの結果は神経放射線学会、ニューロモデュレーション学会、日本頭痛学会、茨城県頭痛研究会などに発表してきた。これまでの研究結果を Clinical Neurology and Neurosurgery と Neuromodulation の 2 つのインパクトファクターのある国際学術英文雑誌に発表し出版した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. S Ishiyama, Y Shibata, S Ayuzawa, A Matsushita, A Matsumura: Clinical Effect of C2 Peripheral Nerve Field Stimulation Using Electroacupuncture for Primary Headache. *Neuromodulation* 21(8), 793-796, 2018 査読有
2. Y Shibata, S Ishiyama, A Matsushita : White matter diffusion abnormalities in migraine and medication overuse headache: A 1.5-Tesla tract-based spatial statistics study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2018, 174, 167-173 査読有
3. Yasushi Shibata, Sumire Ishiyama, Akira Matsushita, Akira Matsumura: Image analysis of migraine and medication overuse headache using 1.5 Tesla Diffusion tensor imaging *Neuroradiology* (2018) 60:1114–1115 査読有
4. Sumire Ishiyama, Yasushi Shibata, Akira Matsushita, Satoshi Ayuzawa, Akira Matsumura Changes in Functional Connectivity with Acupuncture Outcomes for Migraine *Neuroradiology* (2018) 60:1115 査読有
5. Y Shibata. Clinical characteristics of the patients with migraine in whom Goshuyutou is effective. *Cephalalgia* 37(IS) 90, 2017 査読有
6. Y Shibata. Olfactory hallucination in association with migraine. *Cephalalgia* 37(IS) 224-225, 2017 査読有

7. S Ishiyama, Y Shibata, S Ayuzawa, A Matsushita, A Matsumura. Neuromodulation by electroacupuncture for migraine without aura; analysis using diffusion tensor imaging. Cephalalgia 37(IS) 123, 2017 査読有

〔学会発表〕(計 22 件)

1. Yasushi Shibata, Sumire Ishiyama: MR imaging analysis of post-traumatic headache. The 13th world congress on brain injury. 2019.3.13-16, Toronto
2. 柴田 靖、石山すみれ、松下 明、松村 明 片頭痛と薬物乱用頭痛の 1.5 Tesla 拡散テンソル画像による解析 第 47 回日本神経放射線学会 2018.2.18 つくば
3. 石山すみれ、柴田 靖、松下 明、鮎澤 聡、松村 明. 片頭痛に対する鍼治療の Outcome 別の Functional Connectivity の変化. 第 47 回日本神経放射線学会 2018.2.18 つくば
4. 石山すみれ、柴田 靖、鮎澤 聡、松下明、松村 明. 鍼治療による一次性頭痛の Functional Connectivity の変化の検討.第 32 回日本ニューロモデュレーション学会 千代田区 2018.5.12.
5. 石山すみれ、柴田 靖、松下 明、鮎澤 聡、松村 明. Default Mode Network における片頭痛と健常者の Functional Connectivity の検討. 第 12 回茨城県頭痛研究会 茨城県つくば市 2018.7.27.
6. 柴田 靖 開頭術後頭痛 日本脳神経外科学会総会 仙台 2018.10.12-14
7. 石山すみれ、柴田 靖、松下 明、鮎澤 聡、松村 明. 片頭痛患者の Functional Connectivity の変化 鍼治療 Outcome 別の比較. 第 46 回日本頭痛学会 神戸 2018.11.16-17
8. 柴田 靖 : 発達障害が疑われた慢性頭痛 第 46 回日本頭痛学会 神戸 2018.11.16-17
9. 松下 明、柴田 靖、知久すみれ、鮎澤 聡、松村 明 偏頭痛における MRI を用いた脳ネットワーク解析 第 40 回日本脳神経 CI 学会総会 2017.3.4 鹿児島
10. 石山すみれ、柴田 靖、鮎澤聡、松下 明、松村明. 前兆のない片頭痛患者の鍼治療前後の比較 3.0T Diffusion Tensor Imaging を用いた検討. 第 66 回全日本鍼灸学会学術大会. 2017.6.10-11. 東京
11. 柴田 靖 : 一次性頭痛に対する五苓散の臨床効果 第 12 回茨城県頭痛研究会 2017.7.28 つくば
12. Y Shibata ; Clinical characteristics of the patients with migraine in whom Goshuyutou is effective. 18th Congress of the International headache Society, 2017.9.7-10, Vancouver, Canada
13. Y Shibata ; Olfactory hallucination associated with migraine. 18th Congress of the International headache Society, 2017.9.7-10, Vancouver, Canada
14. Chiku S, Y Shibata, A Matsushita, A Ayuzawa, A Matsushita ; Neuromodulation by electroacupuncture for migraine without aura; analysis using diffusion tensor imaging.. 18th Congress of the International headache Society, 2017.9.7-10, Vancouver, Canada
15. 柴田 靖 : 幻臭を伴った片頭痛 第 45 回日本頭痛学会 大阪 2017.11.11
16. 柴田 靖、石山すみれ、松下 明、松村 明 : 1.5 Tesla 拡散テンソル画像による片頭痛と薬物乱用頭痛の解析 第 45 回日本頭痛学会 大阪 2017.11.10
17. 石山すみれ、柴田 靖、松下 明、鮎澤聡、松村明 : 一次性頭痛に対する鍼治療の効果 安静時機能的 MRI を用いた検討 第 45 回日本頭痛学会 大阪 2017.11.10
18. 柴田 靖 : 五苓散が有効な一次性頭痛の臨床像の解析 第 26 回脳神経外科漢方医学会 2017.11.18
19. 知久すみれ、柴田 靖、鮎澤聡、松下 明、松村明 慢性頭痛に対する後頭部 C2 末梢神経野鍼通電療法の臨床効果 第 34 回筑波脳神経外科研究会学術集会 2016.2.7
20. 鮎澤聡、知久すみれ、柴田 靖 鍼通電刺激によるニューロモデュレーション 第 30 回日本ニューロモデュレーション学会 2016.5.7. 東京
21. 知久すみれ、柴田 靖、松下明、鮎澤聡、松村明. 一次性頭痛患者の鍼治療前後の 3.0T Diffusion Tensor Imaging の比較 第 44 回日本頭痛学会総会 2016.10.22 京都

22. Sumire Chiku, Yasushi Shibata, Satoshi Ayuzawa, Akira Matsushita, Akira Matsumura. Is C2 Peripheral Nerve field Stimulation Using electro-acupuncture Effective for Chronic Headache? International Conference of World Federation of Acupuncture-Moxibustion Societies Tokyo/Tsukuba 2016. 2016.11.5-6. (Tsukuba, Ibaraki, Japan)
〔図書〕(計 1 件)

・ Sumire Chiku, Yasushi Shibata: Acupuncture as a therapy for headache, In Current perspectives on less-known aspects of Headache, Editor Hande Turker. Pp145-155 ISBN 978-953-51-4893-7 , InTech, (Rijeka, Croatia) 2017

〔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

研究分担者氏名：松下 明

ローマ字氏名：Matsushita Akira

所属研究機関名：茨城県立医療大学

部局名：保健医療学部

職名：講師

研究者番号(8桁)：80532481

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。