

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16449

研究課題名(和文)慢性痛患者の安静時脳機能的結合へのケタミンの影響

研究課題名(英文) Resting brain functional connectivity and ketamine effects in patients with chronic pain

研究代表者

本山 泰士 (Motoyama, Yasushi)

神戸大学・医学部附属病院・特定助教

研究者番号：10744500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、慢性痛患者の脳機能的結合とケタミンによる治療効果がどのよう  
に関係しているかを明らかにすることである。

当院でケタミンによる治療を受けた慢性痛患者を対象に、有効であった患者と有効でなかった患者の2群に分  
け、治療前の安静時fMRIデータを比較検討した。

ケタミンが痛みに対して有効な慢性痛患者においては有効でない慢性痛患者に比べて、治療前の内側前頭前野  
と楔前部との間の脳機能的結合が有意に低いことが明らかになった。また治療前の内側前頭前野と契前部の脳機  
能的結合強度とケタミンによる痛みの治療効果の間には有意な負の相関があることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年functional MRI(fMRI)でヒト、動物の中枢神経活動に関連した血流動態反応を評価する研究がすすめられ  
ており、健常人と比較して慢性痛患者やうつ病患者などで、脳機能的結合が変化している事が報告されている。  
また近年ケタミンの即効性・持続性の抗うつが世界的に注目されている。さらにケタミンはうつ病患者の臨床症  
状を改善させ、かつ脳機能的結合の変化を急速に正常化させる事が報告されている。

ケタミンは以前から痛みの治療に用いられているが、慢性痛患者におけるケタミンの脳機能的結合への影響の  
報告はまだ無く、本研究はその初期の知見になりうる。

研究成果の概要(英文)：Ketamine has been used to treat chronic pain; however, it is still unknown  
as to what types of chronic pain is ketamine effective against. To identify the effect of  
administration of subanesthetic-dose ketamine in patients with chronic pain and to clarify the  
mechanism of the effect, we retrospectively investigated brain functional connectivity using  
resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). Patients were divided into responders  
and non-responders (Group NR). We compared the differences in terms of brain functional  
connectivity by seed-to-voxel correlation analysis. Two-sample t-test revealed significant lower  
connectivity between the medial prefrontal cortex (mPFC) and precuneus in Group R. We also found a  
significant negative correlation between the improvement rate and functional connectivity strength  
between the mPFC and precuneus.

研究分野：疼痛治療、麻酔

キーワード：慢性痛 脳機能的結合 functional MRI ケタミン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、ケタミンの急速で持続的な抗うつ効果はかなりの注目を集めている。また機能的 MRI (fMRI) を使用して人間と動物の中樞神経系活動に関連する血流の動的応答を評価する脳イメージング研究が行われている。ケタミン投与後の中樞神経系活動の変化は、健康な成人とうつ病患者で観察されている。しかし、私たちの知る限り、慢性疼痛患者の脳活動と少量のケタミン治療への反応との関係を調べた以前の研究は無い。

ケタミンは、1960年代から N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDA) 拮抗薬として使用されている全身麻酔薬である。神経因性疼痛の動物モデルを含む研究では、神経障害性疼痛モデルマウスに抑うつ行動を誘発したのち、ケタミンの単回投与を行うことで、この抑うつ行動の治療に成功したことが報告された。ケタミンは従来から慢性痛の治療に使用されている。しかし、ケタミンがどのような慢性疼痛に効果があるかはまだわかっていない。

fMRI は、脳活動の非侵襲的検査である。安静時 fMRI (rs-fMRI) は、安静時のベースライン脳活動をターゲットとするための研究手法である。rs-fMRI 信号は、神経活動の時間的パターンに関連する自発的な変動を表示する。遠く離れた脳領域におけるこれらの自発的な変動の相関は、脳機能的結合性と呼ばれ、脳ネットワーク内のコミュニケーションの基礎であると考えられている。脳の機能的接続性は、さまざまな臨床状況で使用されている。また、疼痛研究の分野でも使用されており、慢性疼痛の被験者を対象に多くの研究が行われている。

非侵襲的検査によるケタミンに反応する患者の特定は、慢性疼痛のある患者の治療に実質的な臨床的利益を提供することができる。慢性痛へのケタミンでの治療は限定的なエビデンスしかなく、最新の神経障害性痛のガイドラインでも NMDA 受容体拮抗薬の推奨度はあまり高くない。本研究によって慢性痛患者の脳機能的結合とケタミンの治療によるその痛みの改善率との関係を明らかにし、知見を蓄積する事でケタミンによる適切な治療の提供を可能にできるのではないかと考えられた。将来的に慢性痛患者に簡便な画像検査 (fMRI) を行う事で、より多くの患者に適切に痛みの治療を提供する事で、社会に経済的にも大きな利益を還元する事ができる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、慢性疼痛患者へのケタミン投与の影響を明らかにし、そのメカニズムを解明するため、治療に反応した患者と脳の機能的結合性に基づいて反応しなかった患者の違いを fMRI を用いて検討した。治療前の rs-fMRI 画像を評価することにより、慢性痛患者におけるケタミン治療への反応において重要な領域を特定する。

### 3. 研究の方法

当院でケタミンによる治療を受けた慢性痛患者のケタミンによる治療前の脳機能的結合とケタミンによる治療効果がどのように関係しているかの検討を行った。

当院で過去にケタミン治療を行った、NRS による治療前の痛みの評価が 3 以上となっている、痛みの期間が少なくとも 3 か月以上ある慢性痛患者で、治療前の rs-fMRI データを取得している患者を対象にした。患者群を NRS で評価した痛みがケタミン治療により 50%以上改善した群と、改善しなかった群とで、有効群と非有効群の 2 群に分けた。2 群間には治療前の痛みのスコアや、痛みに伴う精神症状などの臨床スコア上の有意な差はなかった。

matlab, SPM, CONN tool box を用いて、ケタミン治療前の脳機能的結合に関して有効群と非有効群との 2 群の比較を行った。ケタミンが痛みに対して有効な慢性痛患者においては有効でない慢性痛患者に比べて、治療前の内側前頭前野と楔前部との間の脳機能的結合が有意に低いという結果が得られた。

次に内側前頭前野と楔前部間の脳機能的結合強度とケタミン治療による痛みの軽減率との相関関係を検討した。全患者の fMRI データから、内側前頭前野と楔前部間の脳機能的結合強度を抽出した。この脳機能的結合強度と、ケタミン治療による痛みの軽減率との相関分析を行った。

慢性痛患者の内側前頭前野と楔前部の脳機能的結合強度とケタミン治療による痛みの軽減率との間には有意な負の相関があった。

### 4. 研究成果

ケタミンが痛みに対して有効な慢性痛患者においては有効でない慢性痛患者に比べて、治療前の内側前頭前野と楔前部との間の脳機能的結合が有意に低いことが明らかになった。また治

療前の内側前頭前野と楔前部の脳機能的結合強度とケタミンによる痛みの治療効果の間には有意な負の相間があることが明らかになった。ケタミンは、内側前頭前野と楔前部間の脳機能的結合が低い慢性疼痛の患者の治療に効果的な可能性がある。

近年、ケタミンは注目すべき研究対象として、また複数の精神障害の有望な薬として使用されている。局所および全脳レベルでのケタミンの効果を検討する研究において、fMRI は放射線被曝のリスクを伴わず高い空間的・時間的解像度を持ち、有用であると考えられている。脳イメージング研究で、ケタミンは健康成人における影響を観察した報告はあるが、慢性疼痛患者に対する少量のケタミンの投与の効果を調べた脳イメージングの研究は無かった。

本研究は、脳機能的結合と慢性疼痛に対する麻酔下用量ケタミンの効果との相関関係を検討した初めての研究であり、慢性疼痛の薬理的治療における脳画像的なバイオマーカーの可能性を示した。今回得られたデータを活用して、慢性痛患者におけるうつや痛みの破局的思考などの痛み以外の臨床スコアとケタミンの治療効果の関係についても検討していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yasushi Motoyama	4. 巻 9
2. 論文標題 Resting-state brain functional connectivity in patients with chronic pain who responded to subanesthetic-dose ketamine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49360-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----