

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 12 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16494

研究課題名(和文) 帯状疱疹後神経痛 - 変容する脳内ネットワークの探索

研究課題名(英文) Postherpetic Neuralgia-Searching for Changing Brain Networks

研究代表者

黒崎 弘倫 (Kurosaki, Hiromichi)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：10584774

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では健常人とPHN患者で脳の安静時機能的結合を比較し、PHN患者に特徴的な所見を明らかにした。加えて、PHN患者の各種疼痛関連パラメーターと脳機能的結合の特徴的所見の相関性を明らかにした。以上により、安静時脳の機能的結合に注目してPHNの脳内機序を明らかにするとともに、安静時脳の機能的結合定量化がPHNの程度や治療効果のバイオマーカーとなりうるかを検証した。以下の結果を得た。(1) fMRIによる安静時の脳機能的結合を解析することで、mPFCと右海馬との間でPHN患者に特有な機能的結合の変化を見出した。(2) mPFCと右海馬の機能的結合の変化は、PHN患者の主観的な疼痛関連指標と関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果により、PHN特有の脳内ネットワークが明らかになり、これを他の痛み疾患の脳内ネットワークと比較検討することによりPHNの機序が明らかになる可能性がある。これは、脳リハビリなどの新たな治療法開発に結びつく可能性がある。また、脳内の機能的結合を定量化し、痛みの強さなどの患者要因との相関を検討することにより、痛みの可視化・痛みのバイオマーカーが可能となる。これまで痛みは患者の主観的訴えとして評価するのみであったが、本研究結果により客観評価が可能となり、将来における研究につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we compared the resting functional connectivity of the brain between healthy subjects and PHN patients, and clarified the findings characteristic of PHN patients. In addition, we clarified the correlation between various pain-related parameters of PHN patients and the characteristic findings of brain functional connectivity. Based on the above, we clarified the intracerebral mechanism of PHN by focusing on the functional binding of the resting brain, and examined whether the quantification of the functional binding of the resting brain could be a biomarker of the degree of PHN and the therapeutic effect. We obtained the following results. (1) By analyzing resting brain functional connectivity by fMRI, we found changes in functional connectivity specific to PHN patients between mPFC and the right hippocampus. (2) Changes in the functional binding between mPFC and the right hippocampus were associated with subjective pain-related indicators in PHN patients.

研究分野：慢性痛患者における脳ネットワーク変化

キーワード：帯状疱疹後神経痛 前頭葉 海馬皮質

1. 研究開始当初の背景

帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia: PHN) は代表的な神経障害性疼痛であり、しばし慢性化し、患者の QOL を著しく障害する。PHN 発生には、末梢神経・脊髄神経・脳神経機序が関与している。末梢神経では、皮膚に投射する侵害受容性神経の脱落や後根神経節の細胞数が減少による求心路遮断が生じ、また、脊髄後角ではミエリンとアクソンが減少する。これらの変化が侵害情報伝達の変調を来し、慢性神経障害性疼痛が発生すると考えられている (Oaklander, Pain 2001)。一方で、脳内機序については明らかになっていない。線維筋痛症や慢性腰痛症などの機能性疼痛障害患者では、下行性疼痛抑制系と情動に関与する脳領域 (Affective pain regions) において脳に可塑性変化が生じ、それが機能性疼痛障害の機序の 1 つであると考えられている (Napadow, Arthritis Rheum 2010)。したがって、PHN 患者でも脳機能の可塑性変化が生じ、痛みの統合・認知に変調を来している可能性が高い。安静時 fMRI による脳内の機能的結合から PHN 特有の脳内の機能的変化を明らかにすることにより痛みの中枢性機序の解明、さらに痛みの可視化 (客観評価) が実現できる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、安静時 fMRI による脳内の機能的結合から PHN の脳内機序を明らかにするとともに、脳内の機能的結合の定量化から痛みのバイオマーカーを開発することである。

本研究では、安静時 fMRI による脳内の機能的結合から PHN の脳内機序解明を試みるものであり、これまでに報告のない学術的に独自性の非常に高い研究である。これにより、PHN 特有の脳内ネットワークが明らかになり、これを他の痛み疾患の脳内ネットワークと比較検討することにより PHN の機序が明らかになる可能性が高い。これは、脳リハビリなどの新たな治療法開発に結びつく可能性がある。また、脳内の機能的結合を定量化し、痛みの強さなどの患者要因との相関を検討することにより、痛みの可視化・痛みのバイオマーカーを作成する。

3. 研究の方法

慢性痛を対象とした研究では、慢性疼痛疾患に共通して、島皮質・扁桃体・帯状回といった Affective Pain Regions に含まれる領域、視床・中脳水道周辺灰白質などの下行性疼痛抑制系の脳内ネットワークが変容していることが報告されている (Ichesco, J Pain 2014)。そこで本研究では、安静時 fMRI データの関心領域を Affective Pain Regions と下行性疼痛抑制系を設定し、機能的結合を解析した。

和歌山県立医科大学附属病院ペインクリニック外来を受診し、PHN、または、慢性腰痛と診断された患者に本研究の主旨を説明した上で同意を取得した。同意が得られた患者を対象に、MRI の撮像及び疼痛に関する問診 (Numeric rating scale, HADS, PCS など)、罹病期間の聴取、内服薬の確認、診察を行い、記録。並行して、年齢と性別をマッチさせた健常人を人材センターに依頼して募集し、MRI 撮像を行った。撮像終了後、データ解析を行い、各群間比較を行い、PHN に特有な機能的結合を算出した。ソフトウェアには MATLAB、SPM12 を用いた。PHN に特有な機能的結合を定量化し、患者の痛み関連各種パラメーターとの相関を明らかにし、PHN の痛みの定量化・可視化を検討する。また、Numeric rating scale (痛みの強さ)、HADS (情動的側面)、PCS (情動的、破局的側面) と、fMRI データとの相関関係を検討することにより、患者自身が感じている痛み、不快感、心理的な破局化と、脳内ネットワークとの相関性を算出した。

4. 研究成果

研究成果から、安静時 fMRI による脳内の機能的結合から PHN 特有の脳内の機能的変化を観察することができた。その研究から、我々は以下のような結果を得た。

fMRI による安静時の脳機能的結合を解析することで、mPFC - 右海馬で PHN 患者に特有な機能的結合の変化が認められた (図左)。

mPFC - 右海馬の機能的結合の変化は、PHN 患者の主観的な疼痛関連指標と関連していた (図右)。

脳内の機能的結合を定量化し、痛みの強さなどの患者要因との相関を検討することによ

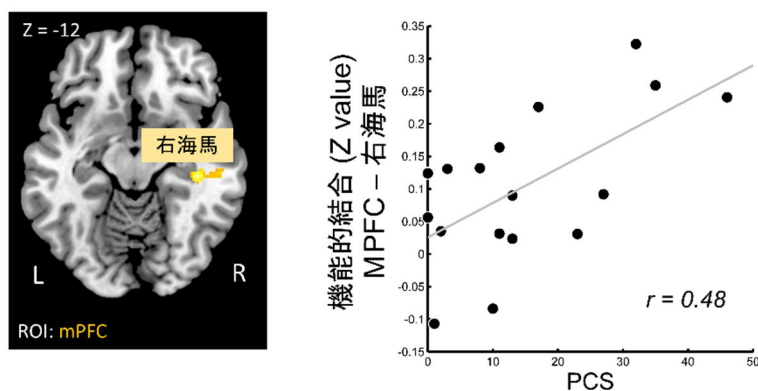


図 PHN 特有の機能的変化

り、痛み治療の可視化・痛み治療のバイオマーカーを作成することが可能となる可能性が示された。これまで痛みは患者の主観的訴えとして評価するのみであったが、本研究成果により客観評価が可能となり、将来の研究に結びつく可能性が高い。

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 Kurosaki Hiromichi, Nakahata Katsutoshi, Donishi Tomohiro, Shiro Michihisa, Ino Kazuhiko, Terada Masaki, Kawamata Tomoyuki, Kaneoke Yoshiki	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of perinatal blood pressure on maternal brain functional connectivity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0203067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0203067	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 黒崎弘倫、寒重之、吉村聖子、栗山俊之、柴田政彦、川股知之
2. 発表標題 帯状疱疹後神経痛を可視化・定量化する
3. 学会等名 日本麻酔科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kurosaki H, Tazoe M, Ogawa S, Kawamata T
2. 発表標題 Altered spontaneous brain activity in chronic PHN patients
3. 学会等名 American Society of Anesthesiology（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------