

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：34605

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11249

研究課題名(和文)脳卒中後疼痛の神経リハビリテーション予後を推定するモデルの構築

研究課題名(英文)Development of a model to estimate the prognosis of post-stroke pain in neuro-rehabilitation process.

研究代表者

大住 倫弘(Osumi, Michihiro)

畿央大学・健康科学部・准教授

研究者番号：70742485

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中後疼痛患者から収集したデータに基づいて、脳卒中後疼痛患者を「痛みが持続する」「痛みが緩解する」パターンに分類することができた。また、痛みの予後が良好なケースでは筋骨格系の問題を有する症例が多く、基本的な運動療法で改善する傾向にあることが明らかになった。一方で、痛みの予後が不良なケースでは中枢性神経障害性疼痛の要素を多く有している傾向にあり、基本的な運動療法とは別のリハビリテーションが必要なことが明らかになった。さらに、中枢性神経障害性疼痛では冷たい刺激に対して過剰に痛みを経験する症例が多くいることが明らかになり、その症例の特徴的な脳損傷領域も明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、臨床現場で計測できるデータを活用して脳卒中後疼痛患者の特徴を明確にし、データに基づく痛みの予後予測ができることが明らかになった。具体的には、基本的な運動療法だけでは痛みが緩和しない症例の臨床症状を抽出することに成功した。このような一連の臨床データの利活用は、予後不良な脳卒中後疼痛患者を早期に見つけ出し、個別のリハビリテーションを早期から実施するために必要であろう。今後のさらなる研究で、データに基づく脳卒中後疼痛のリハビリテーションが確立できれば、最適なりハビリテーションを早期から実施できる症例が多くなると考える。

研究成果の概要(英文)：Based on data collected from post-stroke pain patients, we were able to classify them into "pain persists" and "pain alleviation" patterns. Additionally, patients with a good prognosis of pain tended to have musculoskeletal problems that could be improved with basic physical therapy. On the other hand, patients with a poor prognosis of pain tended to have several elements of central neuropathic pain and required new rehabilitation technique that differed from basic physical therapy. Furthermore, many patients with central neuropathic pain experienced excessive pain to cold stimuli, and we were able to identify the lesion areas of brain which associated with the symptoms.

研究分野：痛みのリハビリテーション

キーワード：脳卒中後疼痛

1. 研究開始当初の背景

脳卒中後疼痛 (post stroke pain) は、脳卒中後に 11-55%の頻度で発症し、脳卒中患者の 25%が痛みによってリハビリテーションを妨げられている (Aprile et al. 2015). そのため、脳卒中患者の ADL 改善の阻害因子として重大な問題である。脳卒中後疼痛といっても、肩関節の亜脱臼による痛み、筋スパズムにより痛み、皮膚の灼けるような痛み、腕全体に電気の走るような痛みなど、その症状は症例ごとによって大きく異なっており、リハビリテーションの予後も症例によって異なっている。中でも、脳卒中後疼痛の“ 焼けるような痛み ”は緩和しにくいといった具合に、それぞれの症例が経験している“ 痛みの性質 ”によってリハビリテーション予後を見分けられる可能性も指摘されている (Corbetta et al. 2018). この痛みの性質は、患者ごとの痛みの病態メカニズムを間接的に表現しているため、痛みの性質を手掛かりに予後を推定して、治療手段を選択するべきという指針も出されているほどである (Forstenpointner et al. 2017). しかしながら、脳卒中後疼痛のリハビリテーションでは、それぞれの痛みの性質に対応する病態メカニズムは明らかにされておらず、それに基づいたリハビリテーション予後の推定もできていないのが現状である。これらの現状の問題点が解決され、痛みの性質などの臨床症状や病態メカニズムに基づいたリハビリテーション計画が可能になると、効率的なリハビリテーションを実施することが可能となるだけでなく、リハビリテーション予後が悪い症例のための早期対応のシステム構築および新たなリハビリテーション開発に繋がり、その臨床的意義は大きいと考える。

2. 研究の目的

脳卒中後疼痛のリハビリテーションの予後を決定づける痛みの性質を明らかにするとともに、それぞれの痛みの性質ごとの病態メカニズムを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 脳卒中後に痛みが生じた症例を対象に、基本的なリハビリテーション評価に加えて、神経障害性疼痛重症度評価ツール日本語版 (Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)) に回答してもらい痛みの性質を評価した。そして、痛みのつよさを初期評価時点から数週間後まで縦断的に記録した。分析では、痛みの性質データ (NPSI データ) に基づいたクラスター分析によって対象者を複数のサブグループに分類し、それぞれのサブグループの身体症状やリハビリテーション予後をグループ間で比較した。

2) 痛みの性質をさらに詳細に評価するために定量的感覚検査の簡易版を実施するとともに、それぞれの痛みの性質に対応する脳損傷領域を特定した。具体的には、a) 痛みのない温冷刺激と痛みを伴う温冷刺激を与えた時の感度・痛みのつよさ、b) 機械的刺激に対する感度 (動的・静的触覚)、c) 機械的刺激による痛み、d) ワインドアップ現象の有無、e) アロディニアの程度、f) 圧痛の程度、g) 振動覚の感度をスコア化し、そのスコアと相関している脳損傷領域を VLSM 解析 (Voxel lesion-symptom mapping analysis) にて抽出した。

3) 痛みの予後を悪くすると考えられている「中枢性感作」を“安全に”臨床評価するために、サーマルグリル錯覚を応用したリハビリテーション評価を脳卒中後疼痛患者に実施した。サーマルグリル錯覚とは、温かい棒と冷たい棒が交互に並べられているグリルに手を置くと、痛みをとともなう灼熱感や不快感が惹起されるという現象である。過去の研究では、サーマルグリル錯覚中には痛み関連脳領域の過活動が認められることが明らかにされているだけでなく (Craig AD et al. 1996)、非侵害刺激で中枢性感作を測ることのできる臨床評価ツールとして注目されている (Adam F et al. 2022)。本研究では、サーマルグリル錯覚を引き起こすことのできるキットを独自に作成し、それを脳卒中患者に実施し、サーマルグリル錯覚によって生じる痛み・不快感と相関する脳損傷領域を VLSM 解析 (Voxel lesion-symptom mapping analysis) にて抽出した。これらの手続きによって、脳卒中後疼痛患者における中枢性感作を引き起こす病態メカニズムを考察した。

4. 研究成果

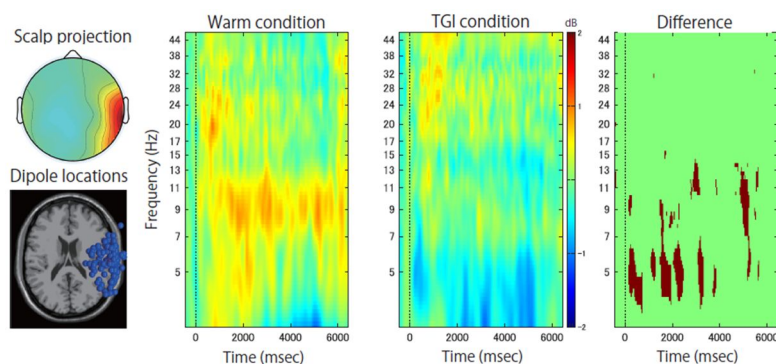
1) 脳卒中後疼痛を有する 85 名における NPSI データをつかってクラスター分析をした結果、対象者が A) 冷刺激による誘発痛が顕著なグループ、B) しびれが顕著なグループ、C) 圧刺激による誘発痛が顕著なグループ、D) 深部痛が顕著なグループの 4 つのサブグループに分かれた。それぞれのサブグループの基本的なリハビリテーション評価のスコアを比較した結果、グループ C お

よび D は関節を動かしたら痛みが生じる，関節可動域制限などの特徴が見いだされた．一方で，グループ A および B では体性感覚障害，アロディニアなどの症状が見いだされた．これらのサブグループごとのリハビリテーション予後を分析した結果，グループ A および B はリハビリテーションを継続しても痛みが改善しないままであったが，グループ C および D はリハビリテーションを継続することによって経時的に痛みが緩和していく傾向にあった．このことから，誘発痛や深部痛が主たる痛みの症状である症例はリハビリテーションを継続することによって痛みが緩和していくことが明らかになった．それとは異なって，冷刺激による痛みやしびれが主たる症状である症例は従来型のリハビリテーションを継続しても痛みが緩和しないことが明らかになったため，今後はこれらの症例に対する新たなリハビリテーションの開発が必要である．

2) 簡易版の定量的感覚検査のスコアと相関している脳損傷領域を分析した結果，冷刺激あるいは熱刺激によって痛みが生じる症例は，視床，島皮質，被殻，内包後脚などを損傷していた．これらの脳領域は温・冷・痛の知覚にかかわることが知られており，これらの脳領域の損傷が温冷刺激による痛みを増悪させることが明らかになった．加えて，圧刺激による痛みの過敏さには放線冠の損傷が関係していた．これについては，放線冠を損傷することによって運動麻痺が生じることから，運動麻痺によって生じる筋骨格系の問題が生じたことによって圧刺激の痛み過敏になっていたことが考えられる．

3) まずはサーマルグリル錯覚が生じる脳メカニズムを調べるために，健常者がサーマルグリル錯覚を経験している時の脳波活動を記録した．その結果，島皮質を中心とした特徴的なクラスターでサーマルグリル錯覚に特異的な活動が認められ(下図)，中枢性感作には島皮質が関係していることが示唆された．

このサーマルグリル錯覚の手続きをそのまま脳卒中後患者 19 名に実施した結果，サーマルグリル錯覚が生じやすい症例では，視床や島皮質を中心とした脳損傷が特徴的であった．つまり，これらの脳領域を損傷することによって中枢性感作が引き起こされ，サーマルグリル錯覚を強く経験することが考えられた．このサーマルグリル錯覚の手続きでは，40 と 20 の非侵害刺激を与えるだけであり，リハビリテーション現場でも安全に実施しやすく，中枢性感作を定量的に評価するための新たな評価ツールにもなり得ると考える．



図：サーマルグリル錯覚中の脳波活動
単なる温刺激 (Warm condition) とサーマルグリル錯覚 (TCI condition) との間で異なる特徴的なクラスターが検出された．

以上の研究成果 1 ~ 3 によって，臨床現場で計測できる評価スコアで脳卒中後疼痛患者の特徴を明確にし，データに基づくリハビリテーション予後予測ができることが示唆された．このような一連の臨床データの利活用は，予後不良な脳卒中後疼痛患者を早期に見つけ出し，個別のリハビリテーションを早期から実施するための判断材料になるだけでなく，それらの症例のための新たなリハビリテーション手段を開発するきっかけになると考える．

引用文献

- Aprile I, Briani C, Pazzaglia C, Cecchi F, Negrini S, Padua L; Don Carlo Gnocchi Pain-Rehab Group. Pain in stroke patients: characteristics and impact on the rehabilitation treatment. A multicenter cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015 Dec;51(6):725-36.
- Corbetta D, Sarasso E, Agosta F, Filippi M, Gatti R. Mirror therapy for an adult with central post-stroke pain: a case report. *Arch Physiother.* 2018 Feb 23;8:4.
- Forstenpointner J, Otto J, Baron R. Individualized neuropathic pain therapy based on phenotyping: are we there yet? *Pain.* 2018 Mar;159(3):569-575.
- Craig AD, Reiman EM, Evans A, et al.: Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384 (6606) :258-260, 1996
- Adam F, Jouët P, Sabaté JM, Perrot S, Franchisseur C, Attal N, Bouhassira D. Thermal grill illusion of pain in patients with chronic pain: a clinical marker of central sensitization? *Pain.* 2023 Mar 1;164(3):638-644.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Osumi M, Sumitani M, Nishi Y, Nobusako S, Dilek B, Morioka S	4. 巻 411
2. 論文標題 Fear of movement-related pain disturbs cortical preparatory activity after becoming aware of motor intention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behav Brain Res	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2021.113379.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Michihiro Osumi, Masahiko Sumitani, Satoshi Nobusako, Gosuke Sato, Shu Morioka	4. 巻 -
2. 論文標題 Pain quality of thermal grill illusion is similar to that of central neuropathic pain rather than peripheral neuropathic pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Pain	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） 10.1515/sjpain-2021-0020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大住倫弘, 佐藤剛介, 信迫悟志, 森岡 周	4. 巻 27
2. 論文標題 サーマルグリル錯覚は経頭蓋直流電気刺激によって修飾される	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 物理療法科学	6. 最初と最後の頁 62-68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 5件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大住倫弘
2. 発表標題 「疼痛治療 up to date」運動療法最前線
3. 学会等名 第26回日本ペインリハビリテーション学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大住倫弘
2. 発表標題 脳卒中後疼痛における臨床評価の最適化とリハビリテーションの検討
3. 学会等名 第20回日本神経理学療法学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大住倫弘
2. 発表標題 脳研究を運動器の「痛み」に対する理学療法へ応用するには
3. 学会等名 第10回日本運動器理学療法学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大住倫弘
2. 発表標題 ニューロリハビリテーションの挑戦
3. 学会等名 第43回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大住倫弘
2. 発表標題 リハビリテーションの観点からみる痛みの知覚
3. 学会等名 日本心理学会第86回大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浦上慎司, 大住倫弘, 松田総一郎, 井川祐樹, 荻岐伸弥, 古賀優之, 田中陽一, 佐藤剛介, 植田耕造
2. 発表標題 脳卒中後疼痛の痛みの性質による分類と特徴
3. 学会等名 第19回日本神経理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 大住倫弘	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 40
3. 書名 痛みの生理学と病理学/リハビリテーション現場における痛みの評価 エビデンスから身につける物理療法 第2版	

1. 著者名 大住倫弘	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 10
3. 書名 脳卒中後疼痛 神経理学療法学 第3版	

〔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
研究分担者	冬木 正紀 (Fuyuki Masanori) (40564787)	畿央大学・健康科学部・准教授 (34605)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	住谷 昌彦 (Sumitani Masahiko) (80420420)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	

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