

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591727

研究課題名（和文） 脳機能画像を用いた運動時痛の解明と治療法の開発

研究課題名（英文）Conditioning of fear to voluntary movement paired with painful heat stimulus: Experimental verification of fear avoidance model using skin potential response

## 研究代表者

柴田 政彦 (SHIBATA MASAHIKO)

大阪大学・医学（系）研究科（研究院）・寄附講座教授

研究者番号：50216016

研究成果の概要（和文）：膝や腰といった運動器の痛みが慢性化する過程には、「動かしたら痛くなる」という恐怖条件付けが関与するという仮説を検証した。運動を条件刺激、痛みを無条件刺激とした恐怖条件付けを行い、運動時の無条件反応を皮膚電位反射 (SPR) によって捉えた。被験者が遅延見合わせ課題（モニターに表示された2種類の表示物の一方が長いと判断する）の結果を元にして自発的に右手関節を運動させた場合に、右前腕に 54℃の熱刺激 (UCS) を与える (Pathway system (Medoc 社製)) ことにより運動による恐怖条件付けを再現した。SPR は非利き手の母指球に計測電極をおき、前腕内側に基準電極をおいて測定した。健康成人8名で検証した結果、条件付け後において、運動時は、UCS の呈示が無くとも運動しなかった場合に比べて SPR の出現率、平均振幅がともに有意に大きかった。条件付け前に加えて条件付け後においては、SPR の peak 潜時が有意に短縮していた。以上より、健康成人を対象として、SPR という客観的指標を用いることにより、痛みの恐怖条件付けが、自発的な運動によっておこることを示すことができた。

本モデルの作成によって、近年慢性痛の形成に関与するとされている、Vlaeyen らの (参考) 恐怖回避仮説の一部を証明することができた。

本研究によって運動時痛の機序を明らかにする実験系ができたので、今後、本実験系で脳機能画像研究などを実施することによって、痛みによる活動の低下と痛みの慢性化との関連など、臨床で問題となっている病態の解明と治療の開発が可能となる。

(参考) Vlaeyen & Linton, Pain, 2000

研究成果の概要（英文）: The fear-avoidance model assumes that fear conditioning to movement with pain underlies development of musculoskeletal chronic pain. Our study verified this using fear conditioning. During conditioning, 8 healthy subjects (mean age, 27.4 years) voluntarily moved their hands and received painful heat stimuli with a probability of 3/5 times. To evaluate the fear of pain, skin potential response (SPR) and numerical rating scale (NRS) scores were calculated. The SPR amplitude and incidence, and NRS score in the trials devoid of the painful stimuli were compared between trials with and without hand movements. All indices in the trials with hand movements were significantly higher than those in the trials without (amplitude:  $6.71 \pm 3.70$  mV versus  $3.75 \pm 3.06$  mV,  $p < 0.05$ ; incidence:  $88.9 \pm 16.1\%$  versus  $44.5 \pm 28.5\%$ ,  $p < 0.01$ ; NRS score:  $4.25 \pm 2.81$  versus  $1.33 \pm 1.09$ ,  $p < 0.05$ ). Furthermore, the mean peak latency of SPR following the painful stimuli significantly decreased after conditioning ( $2.73 \pm 0.36$  s versus  $1.75 \pm 0.36$  s,  $p < 0.01$ ), indicating that fear of pain can be associated with voluntary movements inducing pain. This finding supports the fear-avoidance model.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科計臨床医学・麻酔・蘇生学・疼痛管理学

キーワード：恐怖条件付け 皮膚電位反射 運動時痛

1. 研究開始当初の背景

腰痛などの筋骨格系の痛み、手術後の痛み、がんに伴う痛み、神経障害性疼痛など、日常臨床で遭遇する痛みの多くは動かすと増強する（運動時痛）。痛みによって動きが制限されると活動の低下を引き起こす。慢性疼痛におちいり、ひいては社会的損失につながりうる。従来の痛みの研究は主に安静時の痛みや、熱刺激などによって誘発される痛みを対象に行われており、動きに伴う痛みの研究は行われてこなかった。一方、運動に関する脳機能研究は広く行われているにもかかわらず、痛覚系との関連を調べたものは過去にほとんどなかった。痛覚系は本来、生体防御のために備わった機構であり、危険からの回避行動を駆動する役割を果たしている。運動系と密接な関係を有することが容易に想像される。事実、fMRIなどの脳機能画像研究では、侵害刺激によって補足運動野、運動前野、基底核、小脳など運動に関連する部位の活動を伴うことはよく知られている。(Neurol Res 25:130, 2003)しかしながら、痛覚認知におけるこれらの部位の活動の意義はほとんど研究されていない。そこで、痛みと運動の両者を統合した脳機能研究を実施することによって痛覚系と運動系の関係を明らかにし、運動イメージの鎮痛効果や、痛みの慢性化予防効果を検証する。疼痛治療の新たな戦略の開拓につながると考える。

2. 研究の目的

本研究は、「痛くて動かせない」という、日常臨床で頻繁に問題となる運動時痛に焦点を当て、脳機能画像（fMRI）を用いて①筋由来の痛みの認知機構の解明②運動時痛と安静時痛の認知機構の違いの解明③運動イメ

ージタスクに対する種々の痛みの影響の解析を図る。さらに、光トポグラフィーフィードバックをもちいた④運動イメージによる新しい慢性疼痛治療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

1. 対象

対象は健常成人8名（男性5名、女性3名）で平均年齢は27.4±3.9歳。本研究では痛み刺激にPathway System (Medoc社製)による熱刺激を用いた。刺激部位である右前腕内側にプローブを固定した。プローブ表面の温度は35℃をベースラインとし、70℃/sで54℃まで上昇して200msec後すぐにベースラインに下降するPulse刺激を設定した。条件刺激として被験者には手関節の掌屈運動をさせた。

生理反応はSPR、ECG、EMGおよび呼吸曲線を記録した。SPRは基準電極を左の前腕前面、記録電極を拇指球に設置した。サンプリング周波数は1000Hzとして、帯域遮断周波数はそれぞれSPR:0.8~30Hz、ECG:0.5~100Hz、EMG:5~300Hz、呼吸曲線:5~300Hzとした。まずUSに対するhabituationとして、痛み熱刺激を10秒~15秒のインターバルで5回与えてから条件付け実験を実施した。各試行の始めに、被験者には「遅延見合わせ課題」をおこなわせた。

出力トリガはPresentation上で管理されており、入力時の3/5確率で熱刺激が呈示されるようにした。

また、各試行の終わりには「痛みに対する恐怖心」を0~10のNRSで評価させた。

4. 研究成果

運動を条件刺激、痛みを無条件刺激とした恐

怖条件付けを行い、運動時の無条件反応を皮膚電位反射 (SPR) によって捉えた。被験者が遅延見合わせ課題 (モニターに表示された2種類の表示物の一方が長いと判断する) の結果を元にして自発的に右手関節を運動させた場合に、右前腕に 54℃の熱刺激(UCS)を与える (Pathway system (Medoc 社製)) ことにより運動による恐怖条件付けを再現した。SPR は非利き手の母指球に計測電極をおき、前腕内側に基準電極をおいて測定した。健康成人 8名で検証した結果、条件付け後において、運動時は、UCS の呈示が無くとも運動しなかった場合に比べて SPR の出現率、平均振幅がともに有意に大きかった。条件付け前に加えて条件付け後においては、SPR の peak 潜時が有意に短縮していた。以上より、健康成人を対象として、SPR という客観的指標を用いることにより、痛みの恐怖条件付けが、自発的な運動によっておこることを示すことができた。

本モデルの作成によって、近年慢性痛の形成に関与するとされている、Vlaeyen らの (参考) 恐怖回避仮説の一部を証明することができた。

本研究によって運動時痛の機序を明らかにする実験系ができたので、今後、本実験系で脳機能画像研究などを実施することによって、痛みによる活動の低下と痛みの慢性化との関連など、臨床で問題となっている病態の解明と治療の開発が可能となる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 4 件)

植松 弘進、柴田 政彦、大城 宜哲、松田 陽二、井上 隆弥、真下 節: 脳機能画像における痛覚認知機構の解析 筋由来の痛みと皮膚由来の痛みの比較検討 Journal of Musculoskeletal Pain Research 3:52-62, 2011

前田 吉樹、寒 重之、大城 宜哲、宮内 哲、柴田 政彦: 自発的運動でおこる痛みの恐怖条件付け 皮膚電位反応 (SPR) による検証臨床神経生理学 40:515, 2012

〔学会発表〕 (計 6 件)

松田陽一: 筋痛を伴う運動に関連した脳活動第 5 回日本運動器疼痛学会 H24 年 11 月 17 日 東京  
前田吉樹: 自発的運動と痛みの恐怖条件付け、運動でおこる痛みによる恐怖条件付け、皮膚電位反射 (SPR) による検証 第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会 H24 年 11 月 10 日 東京

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計◇件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

柴田 政彦 (SHIBATA MASAHIKO)  
大阪大学・医学 (系) 研究科 (研究院) ・  
寄附講座教授  
研究者番号 : 50216016

##### (2) 研究分担者

松田 陽一 (MATSUDA YOUICHI)  
大阪大学・医学 (系) 研究科 (研究院) ・  
助教  
研究者番号 : 00397754

井上 隆弥 (INOUE TAKAYA)  
大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教  
研究者番号 : 00397754  
(H23 まで分担者として参画)

阪上 学 (SAKAUE MANABU)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号 : 70379254  
(H22 まで分担者として参画)

植松 弘進 (UEMATSU HIRONOBU)  
大阪大学・医学部付属病院・医員

研究者番号：70467554  
(H22 まで分担者として参画)

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：