

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461791

研究課題名(和文)疼痛性障害における神経生理学的評価法の開発

研究課題名(英文)Development of neurophysiological assessment for pain disorder

研究代表者

西原 真理(Nishihara, Makoto)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：60380325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：痛みは主観的な現象であり、客観的な測定が困難である。このために、定量化できるような生理学的指標が必要とされている。本研究では聴覚刺激や、簡便な痛覚刺激による大脳誘発反応を測定する意義について調べた。まず、聴覚誘発反応ではP50成分が、感覚記憶を反映していることを示し、また変化関連反応N1/P2成分がLDAEPと関係している可能性を指摘した。次に、侵害受容性A線維とA線維を別々に同部位において刺激する方法を開発し、その妥当性を示した。この方法を用いることで痛み関連疾患において、痛みや治療効果の機能的評価が可能であった。更に、身体症状症についての心理学的評価も検討した。

研究成果の概要(英文)：Pain is a purely subjective experience and objective measurement is difficult. Thus, physiological indicators that can be quantified are important. In this project, we investigated the significance of convenient auditory and nociceptive stimulation and evoked cerebral responses. Firstly, it was shown that the P50 component reflects sensory memory, and the possibility that the change-related N1 / P2 component is related to the LDAEP was pointed out. Next, we developed the method to stimulate separately nociceptive A and A fibers at the same site. By using this method, it was possible to evaluate the pain and the therapeutic effect functionally in pain-related diseases. Furthermore, we also examined psychological evaluation of somatic symptom disorder.

研究分野：精神神経薬理学、臨床神経医学

キーワード：疼痛 生理学的指標 聴覚誘発反応 痛覚誘発反応 機能性障害 治療効果判定 身体症状症

1. 研究開始当初の背景

痛みは元来複雑な現象であり、他の感覚モダリティとは明らかに異なった性質を持っている。その一つは感覚、情動、認知など広範囲の脳機能に由来するという点である。痛み刺激を与えられた時に反応する脳部位は一般的に Pain Matrix と呼ばれているものの、特異的に反応する部位というものは示されておらず、一次痛覚野の存在も証明されていない。更に提示されている最も大きな問題は、痛みを定量化する方法が数多くの研究がなされているにも関わらず成功していないことにある。標準的な方法として NRS (Numerical Rating Scale) などが臨床的に用いられているが、これは完全に主観的なものであり、客観性はない。痛みについて生理学的に指標となるものがあれば、症状についての理解を深めることができ、また引いては医師 - 患者関係を良好に保つことにも繋がると考えられる。

この指標のためには、まず痛覚 (侵害受容器) の選択的刺激方法が重要である。これまで、Laser を用いた A、C 線維を選択的に刺激する手法が知られてきたが、機器が高価であり本邦においてはあまり使用されていない。最近 IES (Intraepidermal Electrical Stimulation) が開発され、研究報告が増加している。そこで今回の研究ではこの方法を用いて、より簡便に侵害受容器を選択的に刺激し、かつ同時に A 線維も調べることができる方法を開発することにした。

更に、痛みを直接測定するのではなく、より簡便に調べることのできる聴覚刺激による脳反応も様々な脳機能障害を反映しうると思われ、臨床的に使用できるパラダイムが必要である。これまで、我々は連続した純音を提示する際、その途中で音圧などを変化させると鋭敏に大脳皮質が反応し、これを変化関連活動として数多く報告してきた。この活動は同じく聴覚刺激である LDAEP (loudness

dependence of auditory evoked potentials) と類似している可能性があり、セロトニン機能との関係で興味深い。クリック音の連続刺激による感覚記憶との関係を含め、この変化関連皮質反応も臨床応用が可能かどうかについて研究することとした。

2. 研究の目的

研究全体としては、痛みを有する患者の生理学的な評価をするための方法論を開発すること、治療効果の判定を目指すこととした。具体的には以下のとおりである。

(1) 一部行ってきた比較的簡易に測定できる聴覚刺激による脳皮質反応のうち、刺激後 50ms 付近に発生する P50 成分はどのような特性を有するのかを調べる。特に OFF 反応で見られる感覚記憶についての詳細な検討。

(2) 同じく、聴覚刺激による刺激後 100ms、200ms 付近に発生する N1、P2 成分について、変化関連反応と、脳内セロトニン機能を反映すると指摘されてきた LDAEP との関係性を調べる。

(3) 表皮内刺激電極を用いた選択的 A 線維刺激、選択的 A 線維刺激の簡便な刺激方法の開発と、それによる大脳誘発電位などの測定。

(4) 上述したような生理学的指標を実際の臨床で痛みを有する患者に適用し、その痛みの評価に用い、また治療効果について検討すること。

(5) 身体症状症 (痛みを主症状とする) の診断基準を満たす患者の精神医学的指標について検討すること。

3. 研究の方法

聴覚実験はフィールドルームにおいて無声映画を見ながら音を無視した状況で刺激を行った。痛覚実験では刺激に意識を向け、刺激閾値、NRS (numerical rating scale) 誘発電位、刺激反応時間を同時に測定した。被験者は、正常対照群、また Wallenberg 症候

群患者、脊髄空洞症患者とした。

聴覚刺激：クリック音や純音をサウンド作成ソフトウェアで作成し、条件ごとにイヤホンからランダム提示した。クリック連発音は異なる周波数を有するもの、また純音は途中で音圧を変化させるもの、また LDAEP 研究で用いられる様々な音圧の単発音を使用した。侵害受容刺激：日本光電社製の 3 連同心円針電極 (NM-990W) を用いた。A 線維刺激には 0.6ms の三角波で刺激間隔 20ms 二連発、また A 線維刺激としては針を用いず、外筒を利用して 1.2ms の矩形波で刺激間隔 20ms 二連発とした。刺激は手背と足背の 2 カ所で行った。

MEG：306-channel Whole-head type MEG system (Vector-view, ELEKTA Neuromag) を用いた。100 回程度加算し、解析は Single Dipole Analysis (BESA) を使用し、Brain Voyager (QX 1.4) を用いて Talairach 座標変換を行なった。P50m の振幅、潜時を指標とした。

ABR (V 波) 中潜時誘発電位：日本光電社製ニューロパック MEB-2200 を用い、常法に従って記録した。インピーダンスは 5k 以下になるように電極を調整し、ABR では 3000 回加算、また痛覚誘発電位では Cz-A1/A2 (10/20 system) にて 20 回加算とした。指標としては N2、P2 波形の振幅また潜時を用いた。

身体症状症 (痛み) の患者分析：愛知医科大学痛みセンターを受診し、精神科医が介入した患者を調査対象とした。この中で DSM-5 の診断基準を満たすもの選定し、精神医学・心理学的指標について検討した。検査項目は自己評価である現在の NRS、HADS (Hospital Anxiety and Depression scale)、PCS (Pain Catastrophizing Scale)、PSEQ (Pain Self-Efficacy Questionnaire)、AIS (Athens Insomnia Scale) また EQ5D (EuroQoL 5 Dimension) とした。

4. 研究成果

(1) クリック音を 1 秒間連発することにより、P50 成分において音の始め、終わりに明瞭な ON 反応及び OFF 反応が観察され、このうち OFF 反応はクリック音の間隔に正確に依存して潜時が遅れることが見出された (図 1)。すなわち OFF 反応は刺激間隔 (時間) に対する感覚記憶と言える。特に、この刺激間隔依存性の潜時の遅れは個々の波形でも正確であり、臨床的指標に耐えるものであった。またこの記憶がどの部位で発生するかを調べるために、ABR を用いて調べたところ、中脳由来の V 波ではクリック音の刺激ごとに反応するものの潜時の遅れる OFF 反応は見られなかった (図 2)。このことは P50 の感覚記憶が中脳から聴覚野までの間に付加されることを示している。この方法を利用すれば、感覚記憶の個別評価が可能になると思われ、また P50 は多くの精神疾患との関連も指摘されているため、新しい生理学的指標として期待できる。

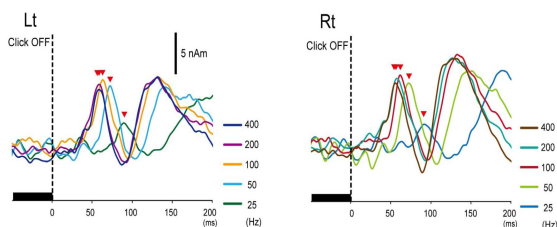


図 1 クリック音間隔に依存する P50 成分の遅れ

(2) 純音を途中で変化させると (音圧、ピッチ、音源定位) 物理的な変化量に応じて STG (superior temporal gyrus) に発生源をもつ変化関連反応 (Change N1/P2) が惹起される。この方法は短い音を使用するため短時間で検査可能であり、臨床的な有用性が高い。一方、前述したように LDAEP は音圧に対する反応であり、精神薬理の分野などで薬物反応性、特にセロトニンとの関係が示唆されてきた。今回、Change N1/P2 と LDAEP を MEG により同時に測定したところ、どちらも図 3 に示

すように音圧変化に基いて振幅の増大が見られた。実際、Change N1/P2 のほうが、LDAEP よりも鋭敏に反応することが観察されたものの、Change N1/P2 と LDAEP が類似であるかという直接的な結論を得ることはできなかった。しかし、Change N1/P2 は不安傾向や損害回避といったセロトニン機能と結びつく性格特徴と相関することが見出され、LDAEP との重なりも推測された。

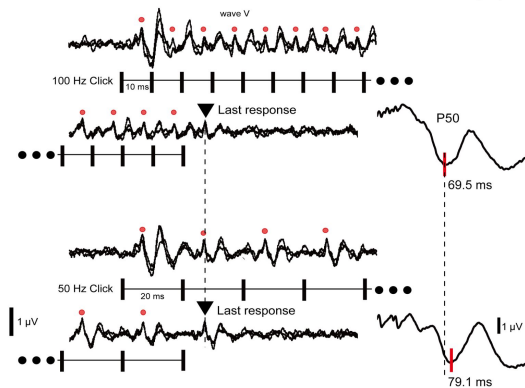


図2 クリック音に反応する ABR の V 波

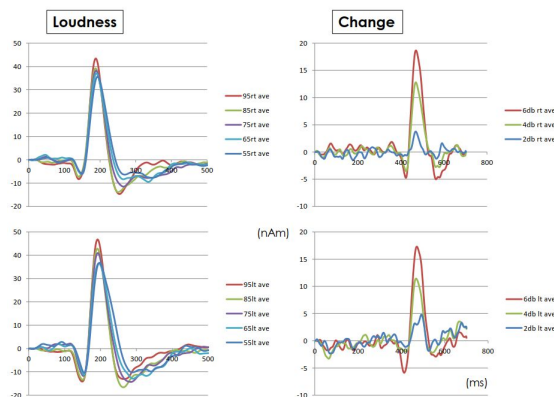


図3 LDAEP と Change N1/P2 の同時記録

(3) IES 用の電極を用いて、同じ部位における A 線維、A 線維の選択的電気刺激を簡便に行う方法を開発できた。A 線維刺激時の NRS は手背、足背でそれぞれ 2.1、1.9 であり、弱い痛覚刺激であった。しかし足背 A_β、A_δ 刺激条件における、反応時間のヒストグラム分布は明らかに異なり、平均 90ms の差が見られた。次に、誘発電位の測定を行ったところ、手背、足背 A_β、A_δ 刺激条件ともに明瞭な N2/P2 成分を検出できた(図4)。基本波

形に差は見られなかったが、N2 の潜時は A 条件で手背刺激時 46ms、足背刺激時 89ms と有意に異なっていた。これを反応時間と比較するとほぼ同程度であり、末梢から脳に到達するまでの時間差が反映されていると考えられた。また、反応時間から N2 潜時を差し引いた Central processing time を推定したところ、A_β と A_δ には有意差が見られず、痛覚と触覚の脳内処理に要する時間には少なくとも末梢のような差がないことも分かった。

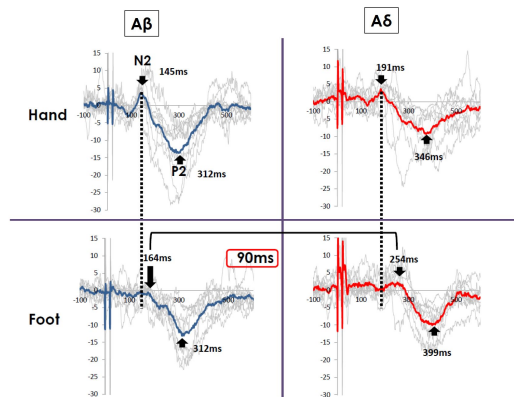


図4 同部位の A_β、A_δ 線維電気刺激による誘発電位(正常コントロール)

(4) 上記のように開発した方法を臨床応用するべく、実験を行った。当初は、疼痛性障害を対象にした研究予定であったが、予備的に測定したところ一定の傾向を得ることができず、痛覚伝導路障害を有する慢性疼痛患者に適応を変更した。まず Wallenberg 症候群後、左側の痛覚脱失、触覚維持を呈した症例である。この症例の特徴は発症後、左側にストレス要因に応じた断続的な痛みを感じていたことである。発症直後と、1年6ヶ月後痛覚が自覚的に回復した時期(しかしその時期においても自発的な痛みは見られた)の誘発電位を示す(図5)。非影響側では正常な誘発反応が得られたが、脳梗塞の対側では A 線維刺激による反応は消失、また A 線維刺激による反応は部分的であった。回復後の測定では両線維刺激による誘発電位が影響側

でも明瞭に観察され、外因性に加えられた刺激には大脳皮質が応答できるようになっていた。しかし、重要なのは誘発電位が正常化しても、自発的な痛みが見られたことにある。次に脊髄空洞症の術後、MRI などの画像上は回復しているが左側に痛みが持続している症例である。この症例でも左側の痛覚脱失と触覚維持、また持続的な左側部位の痛みが見られていた。誘発電位からは(図6)左側のA線維刺激に対する大脳皮質反応が低下していることが分かる。これら一連の結果から、本研究で示した誘発電位などの機能評価が痛みの評価として必要であること(器質的評価のみでは不十分とも言える)、また治療効果の判定にも有用であることが明らかとなった。

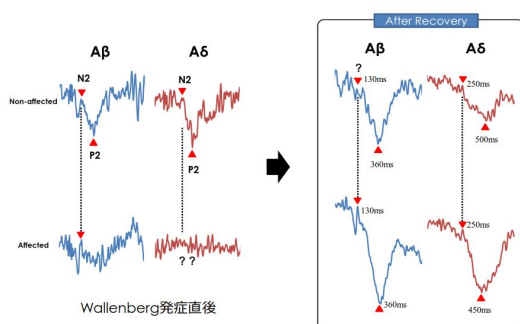


図5 Wallenberg 症候群の誘発電位例

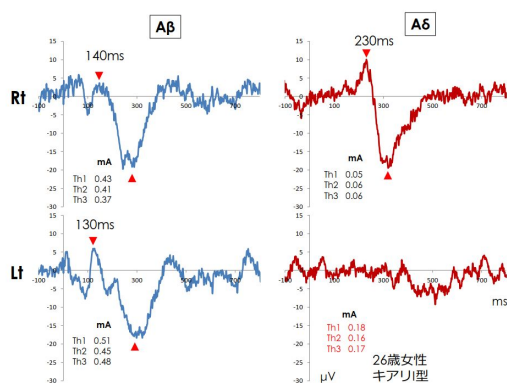


図6 脊髄空洞症の誘発電位例

(5)生理学的指標の開発には至らなかったが、身体症状症(疼痛が主症状のもの)についての精神医学・心理学的評価を試みた。当施設を受診している精神科医が治療介入してい

る患者のうち DSM-5 の診断基準を満たすもの 44 名(男性 18 名、女性 26 名)を選択し、質問紙による評価を検討した。この新しい診断基準では、痛みの症状に対して過度の情動、思考、行動が見られることを軸にしているが、特に対象者の診断についてはこの点を十分に満たすものという点に注意した。表を示すが、当センターの平均的な患者と比較してどの項目も障害の程度が高いが、痛み認知の偏り、自己効力感の低さ、QOL の低さが目立った。また特筆すべきこととして、HADS の総得点は 20.8 であり、これは大うつ病のスクリーニングに用いられる 21 点と殆ど同じレベルであった。すなわち、身体症状症では抑うつ気分を伴っている可能性について臨床十分に考慮する必要があると言えるだろう。

	年齢	現在の痛み	HADS(total)	HADS(Anxiety)	HADS(Depression)	PCS	PSEQ	AIS	EGS-D
平均	49.8	6.50	20.75	9.82	10.93	34.66	18.76	8.90	0.52
標準偏差	15.1	2.04	10.82	7.30	4.79	10.45	13.42	5.37	0.13

表1 身体症状症患者の心理特性

研究の総括として、痛みを有する患者においては侵害受容性刺激による誘発電位など、生理学的指標の有用性を示すことができた。しかし、今後は更に、身体症状症などの機能性の慢性疼痛患者に用いることのできる形を目指す必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計64件)

- 1) Inui K, Nakagawa K, Nishihara M, Motomura E, Kakigi R. Inhibition in the Human Auditory Cortex. PLoS One. 査読有. 2016; 11(5): e0155972. doi: 10.1371/journal.pone.0155972.
- 2) Ohoyama K, Tanii H, Konishi Y, Shiroyama T, Nishihara M, Kakigi R, Okada M. Auditory change-related cerebral responses and personality traits. Neurosci Res. 査読有. 2016;103:34-9. doi:10.1016/j.neures.2015.08.005.
- 3) Nishihara M, Inui K, Morita T, Kodaira M, Mochizuki H, Otsuru N, Motomura E, Ushida T, Kakigi R. Echoic memory: investigation of its temporal resolution by auditory offset cortical responses. PLoS One. 査読有. 2014;9(8):e106553.

- doi: 10.1371/journal.pone.0106553.
- 4) 西原真理. 【腰痛診療最前線】 知っておきたい腰痛の知識 up date 腰痛の心理的因子とはなにか. Modern Physician. 2014;34(3):280-283
 - 5) Inui K, Tsuruhara A, Nakagawa K, Nishihara M, Kodaira M, Motomura E, Kakigi R. Prepulse inhibition of change-related P50m no correlation with P50m gating. Springerplus. 査読有. 2013;2:588.
doi: 10.1186/2193-1801-2-588.
 - 6) Nishihara M, Arai YC, Yamamoto Y, Nishida K, Arakawa M, Ushida T, Ikeuchi M. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. Pain Physician. 査読有. 2013;16(5):E547-52.
<http://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=1533-3159&vol=16&page=E547>
 - 7) Omori S, Iose S, Otsuru N, Nishihara M, Kuwabara S, Inui K, Kakigi R. Somatotopic representation of pain in the primary somatosensory cortex (S1) in humans. Clin Neurophysiol. 査読有. 2013;124(7):1422-30.
doi: 10.1016/j.clinph.2013.01.006.

〔学会発表〕(計21件)

- 1) Makoto Nishihara, Activatoron of Adelta and Abeta fibers by one rlrctrode at the same site, SFN annual meeting, 2016.11.13, サンディエゴ(米国)
- 2) 西原真理, 表皮内及び経皮電気刺激法を用いた A-、A- 線維誘発電位の測定、第45回日本臨床神経生理学会学術大会、2015.11.6
- 3) 西原真理, 痛みと情動、第37回日本疼痛学会、2015.7.3、市民会館崇城大学ホール(熊本)
- 4) 西原真理, OFF-P50 を指標にした感覚記憶の時間解像度、第43回日本臨床神経生理学会、2013.11.9、高知県立県民文化ホール(高知)
- 5) 西原真理, 腰痛の病態と治療戦略：非特異的腰痛における心理社会的要因、第86回日本整形外科学会学術集会、2013.5.24、広島グリーンアリーナ(広島)

〔図書〕(計13件)

- 1) 西原真理, 文光堂、慢性痛の心理療法 ABC、2016、54-60
- 2) 西原真理, メディカルレビュー社、痛みの診療ベストプラクティス、2014、140-141、144-145

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西原 真理 (NISHIHARA, Makoto)
愛知医科大学・医学部・学際的痛みセンター・教授
研究者番号：60380325

(2) 研究分担者

牛田 享宏 (USHIDA, Takahiro)
愛知医科大学・医学部・学際的痛みセンター・教授
研究者番号：60304680

新井 健一 (ARAI, Kenichi)
愛知医科大学・医学部・学際的痛みセンター・教授
研究者番号：60304680

(3) 連携研究者

乾 幸二 (INUI, Kouji)
生理学研究所・統合生理研究系・准教授
研究者番号：70262996

(4) 研究協力者

無