

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462424

研究課題名(和文)慢性痛の脳をMRIで探索し、メカニズムと予測因子を明らかにする

研究課題名(英文)Brain morphological alternation in chronic pain patients with neuropathic characteristics.

研究代表者

荻野 祐一(Ogino, Yuichi)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20420094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：MRI(VBM解析)を用いて、われわれは慢性痛患者12人を対象に様々なアンケート調査(主観的評価)を行った。MRI撮影を行い、アンケート結果とMRI画像解析結果の相関関係を探った。主観的評価として主に神経障害性特性を表すPain DETECT Questionnaire (PD-Q), Pain Catastrophizing Scale (PCS) のスコアをとり、VBM結果で灰白質容積を測定し、その相関をとった。睡眠の質、腰痛に関する簡易問診票、年齢、性別の要素で重回帰分析を実施したところ、Pain Detectのみ、島と後帯状回の膨張と強い相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is to investigate the mechanisms of chronic pain development by examining the above-mentioned relationships by voxel-based morphometry (VBM) in patients with chronic pain. First, we assessed neuropathic characteristics using the painDETECT questionnaire (PD-Q) in 12 chronic pain patients. Second, to assess the gray matter volume changes by VBM, we conducted magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. We applied multiple regression analysis of these two assessment methods. There were significant positive correlations between PD-Q scores and the gray matter volume in the bilateral anterior cingulate cortex and, right posterior cingulate cortex, and right posterior insula. Our findings suggest that neuropathic characteristics strongly affect the brain regions related to perception and modulation of pain in patients with chronic pain and therefore contribute to the severity of chronic pain.

研究分野：脳科学

キーワード：脳 麻酔 痛み 感情 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

痛み診療で重視されてきたのは、患者の主観的な自己評価による診断と治療効果判定である。しかし昨今の非侵襲的な脳機能撮影技術の急速な発達により、痛みの脳活動を客観的に数値・画像として客観的に提示することが可能となってきた。

痛みは単なる感覚ではなく、主観性に大きく影響される負の感情である(Ogino et al., *Cerebral Cortex*. 2007)。痛みは不快だが、本来、進化的には生存可能性を高めるために重要な情報のはずである。しかし、いったん慢性遷延化すると、末梢から中枢まで様々な機能的、可塑性の変化を及ぼし、病的痛みを引き起こす(Molecular Pain 2007, 3: 25)。

実は、感情や行動、学習、環境から影響を受け、脳形態と脳機能ネットワークは常に変化している(Zatorre et al, 2012)。近年の脳科学研究成果により、様々な脳機能が明らかになってきたが、依然、慢性痛の多くは器質的原因が不明であり、病態には、大脳皮質-皮質、皮質-皮質下ネットワーク変容、機能変容、形態変性、軸索損傷が関わっていると示唆される。それらを一言で包括する新概念が central dysfunctional pain (脳機能障害性痛) (注：筆者訳) である。

## 2. 研究の目的

器質的原因不明の痛みは「特発性」痛、「非定型的」痛、あるいは「心因性」として、臨床では一括りにしてしまうことが多い。特発性を含めた慢性痛機序は、侵害受容性から神経障害性、心因性まで絡み合い、さらに社会的要因も大きく影響し実体がかみにくい。

しかし、この三つの区分(侵害性・神経障害性・心因性)は「器質的原因のない痛み」を説明するのに適切とはいえず難しくなってきた。中枢機能不全から来す痛み(dysfunctional pain: 日本語訳はないが“中枢機能障害性痛”とする)は、従来の痛みの3つの区分を包括する新たな痛みの概念として提唱されてきている。

この概念(中枢機能障害性痛)は、脳活動を数値画像化して(MRI等)、客観的に提示すること(「見える化」)が可能となり、痛み機序研究が中枢からの視点で飛躍的に進み、できた概念である。脳の可塑性(粘土のような性質)から、脳の局在機能、体積、機能的ネットワークが明らかになってきている。この概念は、現在、臨床上「器質的原因がなく長引く痛み」を説明するのに適しているであろう。(1)慢性痛に対する主観的評価(アンケート)と、客観的評価(脳MRI結果)を連結させる。(2)社会的背景を含めた新しい多面的な慢性痛評価(アンケート)を慢性痛患者から取得し、これまで注目されてこなかった慢性痛患者の社会的因子を探る。(3)慢性痛患者群の脳機能画像と健常者(コントロール群)を比較し、病態メカニズム解明を目指す。(4)脳機能画像データ

とアンケート結果との相関解析を施行し、慢性痛の予測因子を明らかにした上、臨床的診断マーカーのない慢性痛に対し、非侵襲的な脳機能画像を用いた診断を指向する。

## 3. 研究の方法

慢性痛患者の臨床的特徴と脳の形態変化との関連を調べるため、主観的評価として Visual analogue Scale (VAS), Pain DETECT Questionnaire (PD-Q), Pain Catastrophizing Scale (PCS) のスコアをとり、客観的評価として VBM を用いて各部位の灰白質容積を測定し、その関連について探索した。

多変量解析を上記解析に加える: VBM 解析、SWI 解析の2群間評価においては、一般化線形モデル(generalized linear model)による多変量解析を行なう。その際には、脳の容積(VBM 解析)、静脈血行(SWI 解析)、機能的結合(安静時 fMRI)などに影響を与えらるデータ(年齢、学歴、痛みの程度、罹患期間)、主観的評価(アンケート結果: 包括的 QOL 尺度: SF-36, PCS (Pain Catastrophizing Scale: 痛みの破局化思考スケール)、Pain DTECT、FIRST) などを変数として考慮する。これらの変数の影響を除外した結果(プライマリーエンドポイント)、および変数の影響(セカンダリーエンドポイント)について評価を実施する。DTI 解析やから神経軸索損傷の発生が疑われた場合には、その有無や程度と脳容積減少(VBM 解析)との関係を解析する。

## 4. 研究成果

痛みは不快な感覚・情動体験であり(Ogino et al., *Cerebral Cortex*. 2007)、本来、進化的には生存可能性を高めるために重要な情報であるが、いったん慢性遷延化すると、末梢から中枢まで様々な機能的、可塑性の変化を及ぼし、病的痛みを引き起こす(Molecular Pain 2007, 3: 25)。近年の脳科学研究成果により、様々な脳機能が明らかになってきたが、依然、慢性痛の多くは器質的原因が不明であり、その病態に central dysfunctional pain (脳機能障害性): 大脳皮質-皮質、皮質-皮質下ネットワーク変容、機能変容、形態変性、軸索損傷が関わっていると示唆される。しかし、MRI 最新解析を駆使した包括的、決定的な研究はまだなく、効果的薬物治療(主に抗うつ薬)の脳内作用機序も依然不明のままである。また、慢性神経変性疾患の機序解明を補完する脳生理学的研究対象として、ヒトの生理的限界状態であるアスリートの脳内神経変性(解剖、軸索損傷、機能的連結)についても、最新脳科学技術により明らかにする余地は大きく残されている(Ogino et al., *A&A* 2014; Singh et al., *JAMA*. 2014)。

MRI (VBM 解析) を用いて、われわれは慢性痛患者 12 人を対象に様々なアンケート調査(主観的評価)を行ったうえ、VBM 撮影を行い、アンケート結果と MRI 画像解析結果の相関関係を探った。主観的評価として主に神

経障害性特性を表す Pain DETECT Questionnaire (PD-Q), Pain Catastrophizing Scale (PCS) のスコアをとり、VBM 結果で灰白質容積を測定し、その相関をとった。Pain Detect, Pain Catastrophizing Scale (PCS), 睡眠の質, 腰痛に関する簡易問診票, 年齢, 性別の要素で重回帰分析を実施したところ, Pain Detect のみ、島と後帯状回の膨張と強い相関を認めた (cluster-level Corrected  $p=0.001$ ,  $P=0.003$ )。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Sugimine S, Ogino Y, Kawamichi H, Obata H, Saito S. Brain morphological alternation in chronic pain patients with neuropathic characteristics, Molecular Pain 2016 in press.
2. 痛みの「見える化」脳科学を使った慢性痛への挑戦. 荻野祐一 杉峰里美 川道拓東 小幡英章 齋藤繁. 慢性疼痛 2014; Vol. 33 No.1: 29-32.
3. 整形外科関連疾患での慢性の痛み III. 部位別の治療方針 5)術後痛、術後慢性痛 Postoperative pain and postsurgical chronic pain. 荻野祐一 小幡英章. ペインクリニック 2013; Vol. 34 別冊春号 S205-212.
4. 症例:術後に覚醒不良から意識不明状態に陥り PRES を疑われた症例. 田中満里恵 荻野祐一 齋藤繁. 臨床麻酔 2013; Vol.37 No. 5: p775-778.
5. 痛み外来における線維筋痛症迅速検出法 : FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) の有用性と限界. 荻野祐一. 日本臨床麻酔科学会誌 2013; Vol. 33: 775-780.
6. 痛みを想像した時, ダイエットした時 荻野祐一. ペインクリニック 2013; Vol. 34 No. 12: 1651-1657

[学会発表] (計 11 件)

1. 第 15 回 世界疼痛学会 (International Association for the Study of Pain: IASP) 15th World Congress on Pain IARS 2015 Annual Meeting and International Science Symposium, Hilton Hawaiian Village Resort Honolulu, Hawaii, March 21 - 24, 2015 Saturday, Mar 21, 2015, 9:00 AM -10:30 AMS-162 - ORAL REHYDRATION IMPROVES THIRST AND SATISFACTION AND HEALED PAIN-EVOKED ACTIVATION IN THE HUMAN BRAIN. Y. Ogino, K. Nakamura, S. Saito.
2. 第 35 回日本疼痛学会 日時: 2013 年 7 月 12 日(金)~13 日 (土) 日本ペインクリニック学会第 47 回大会 大宮ソニックスティ 痛覚想像時の fMRI 荻野祐一
3. 第 12 回神奈川痛みの研究会. 日 時

2013 年 10 月 5 日 (土) 横浜シンポジア 産業貿易センタービル 9 階 横浜市『脳画像による痛みの「見える化」、急性痛と慢性痛』荻野 祐一

4. 第 35 回 耳学問の会 平成 25 年 10 月 25 日(金) ホテルメトロポリタン「脱水状態と脳、痛み-fMRI 脳研究」荻野 祐一
5. 日本臨床麻酔学会 第 33 回大会. 2013 年 11 月 1 日 (金) ~ 3 日 (日) 金沢市 術後回復室で全身痙攣と昏睡に陥ったヒステリー症例 群馬大学医学部附属病院麻酔科蘇生科 村田聡美, 荻野祐一, 山田真紀子, 松岡宏晃, 齋藤繁
6. (招待講演) 第 43 回日本慢性疼痛学会 2014 年 2 月 21 日 (金) -22 日 (土) 横浜市健康福祉総合センター. 『痛みの「見える化」、脳画像を使った慢性痛への挑戦』荻野 祐一
7. 日本麻酔科学会 第 61 回学術集会 2014 年 5 月 15 日 (木) ~17 日 (土) 会場: パシフィコ横浜 慢性痛患者の多面的評価と脳形態学的考察 Multidisciplinary and morphologic assessments in chronic pain patients 杉峰里美, 荻野祐一, 川道拓東, 小幡英章, 齋藤繁
8. 2015 年 7 月 25 日(土) 日本ペインクリニック学会第 49 回大会 グランフロント大阪. 痛み、感情から社会的関係性-脳科学的考察. Pain, emotion and social connectivity from brain science perspectives. 荻野祐一 川道拓東 齋藤繁
9. (招待講演) 日本有病者歯科医療学会 第 5 回学術教育セミナー. 2015 年 10 月 4 日 (日) 日本歯科大学生命歯学部 九段ホール 「痛みはどこで感じるのか - 特発性? 脳機能障害性?」 荻野 祐一
10. (招待講演) 2015 年度小坂二度見記念賞受賞講演 (日本臨床麻酔科学会) 2015 年 10 月 21 日 パシフィコ横浜 会議センター1 階 メインホール(第 1 会場) 「脱水状態と痛み感覚の脳機能画像に関する臨床研究」 荻野祐一
11. (招待講演) 第 43 回日本頭痛学会総会 2015 年 11 月 14 日 (土) 京王プラザホテル特別企画 3 「機能検査 (画像など) から見た頭痛の病態」慢性的痛みの脳科学的考察 荻野祐一

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

<http://anesthesiology.med.gunma-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

荻野 祐一 (Ogino Yuichi)

群馬大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20420094

(2)研究分担者

(3)連携研究者