

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03988

研究課題名（和文）慢性疼痛に対する認知行動療法の効果を向上させる脳内ネットワーク刺激戦略

研究課題名（英文）Modulation of cortical network activity to improve the effectiveness of cognitive behavioral therapy for patients with chronic pain

研究代表者

大鶴 直史（Otsuru, Naofumi）

新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授

研究者番号：50586542

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、大きく二つの研究を進めてきた。第一の研究は、脳磁場計測装置（magnetoencephalography：MEG）によって、慢性疼痛患者において特有の活動を探索することであった。申請時には公表されていなかった脳内の興奮・抑制バランスを反映する手法を用い、慢性疼痛患者において興奮・抑制バランスが変容している可能性のある脳領域を見出すことができた。

第二の研究は、経頭蓋交流電流刺激を用い、その鎮痛効果を高精度化するための取り組みである。脳内電界シミュレーション技術を用いて、前頭前野を刺激することで高い鎮痛効果を示す手法を見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

投薬や手術が無効である慢性疼痛患者において、その神経基盤の一端を脳磁場計測装置を用いて、脳の興奮・抑制バランスに着目することで明らかにすることができた。さらに、将来における非侵襲的脳刺激の応用に関して、脳内電界シミュレーション技術を用いて、鎮痛効果を生み出す刺激方法を開発した。これまで、脳刺激における効果は、脳内で生じる電界強度に比例するとする報告もあったが、我々の結果では至適な電界強度が存在することを示すものであった。両者ともに、近年開発が進められてきた新たな技術を用いたものであり、今後の研究によって発展が期待され、慢性疼痛患者における病態の理解および治療に役立つものとなる可能性がある。

研究成果の概要（英文）： We have conducted two experiments. The first experiment aimed to clarify modulated cortical activities in patients with chronic pain using a magnetoencephalography. Using an analysis method that reflects the excitation/inhibition balance (EI balance) in the cortex, which had not been published at the time of application for this research proposal, we found cortical regions in which EI balance may be altered in patients with chronic pain.

The second experiment was conducted using a transcranial alternating current stimulation with aim of improving its analgesic effect. Using a simulation technique of estimating electric field in the cortex, we found a new method to stimulate the dorsolateral prefrontal cortex, which showed an analgesic effect.

研究分野：慢性疼痛、神経科学

キーワード：慢性疼痛 経頭蓋電流刺激 脳磁場計測装置

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛は、脳の可塑的变化によって生じ、難治化することが知られている (Apkarian et al., 2011)。手術適応もなく、薬物療法によっても改善が得られないケースが数多く存在し、有効な治療法が確立されていない。そのような中で、心理療法のひとつである認知行動療法 (CBT) が慢性疼痛に効果があることが報告されている (Morley et al., 1999; Cherkin et al., 2015)。CBT とは、痛みに対する認知 (捉え方) と行動を変えることで、痛みを抑える治療法である。CBT は、国内外のガイドラインにおいて慢性疼痛に対する golden standard の心理療法として位置付けられている。しかしながらその一方で、臨床上有益な治療効果 (治療開始前と比較し 30% 以上の疼痛軽減) が得られない治療非反応性の患者が、約半数存在することが報告されている (Tuner et al., 2006; Theme et al., 2007)。さらに、一度治療効果が得られた患者においても、30 - 60% の患者において再発が起こる (Turk et al., 1991; Butler et al., 2006)。

このような慢性疼痛を抱える患者において、どのような脳活動の特性があるかを検証すること、そして将来的に脳活動を変調させるための技術として新たな経頭蓋電気刺激手法の確立を目指すことが研究開始当初の目的であった。

2. 研究の目的

大きく分けて、研究の目的は以下の2つであった。

慢性疼痛を抱える患者を対象に、ヒトの脳活動を非侵襲的かつ高精度に記録できる脳磁場計測装置 (magnetoencephalography: 以下 MEG) を用いて、脳活動の特徴を抽出すること

経頭蓋電気刺激の一つである経頭蓋交流電気刺激 (transcranial alternating current stimulation: 以下 tACS) を用いて、鎮痛効果のある刺激手法を開発すること

3. 研究の方法

【実験1: 脳磁場計測装置を用いた慢性疼痛患者の脳活動の特徴の抽出】

慢性疼痛患者 32 名、若年健常者 91 名を対象に、MEG を用いて閉眼 5 分間の安静時脳活動を記録した (サンプリング周波数: 1000 Hz)。解析方法を図 1 に示す。被験者個別の T1 強調画像を MRI で撮像し、MEG センサとの位置合わせを実施した。その後、記録した安静時脳活動から、眼球運動、心電図などのノイズを独立成分分析 (ICA) にて除去し、さらに目視によって明らかなノイズ区間を除去した。ノイズを除去した脳活動データを用いて、最小ノルム推定法によって、15000 に区切った脳表面からの活動を推定した。その後、2020 年に発表された F000F 法を用いて、各脳領域における興奮・抑制バランス (EI バランス) の指標である非周期成分の傾き (aperiodic slope) を算出した。この aperiodic slope を用いて、慢性疼痛患者と若年健常者において、EI バランスが群間で有意に異なる領域を検討した。(年齢をマッチした健常者データも取得しており、解析中である。さらに、CBT との効果に関連する aperiodic slope についても現在解析中である。)

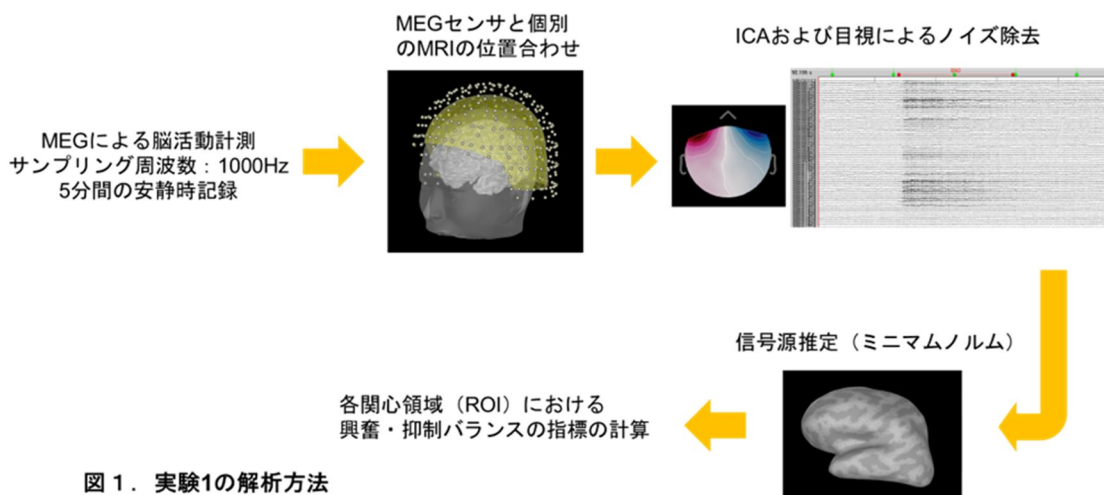


図 1. 実験1の解析方法

【実験2: 経頭蓋交流電流刺激 (tACS) による鎮痛効果の検証】

健常成人 60 名を対象とした。左の背外側前頭前野をターゲットとし、脳内電界シミュレーションを実施し、グループレベルで強い電界が生じた電極配置 (F3-Fpz) を用いて tACS を実施した。tACS の刺激強度は 1 mA とした。帯域 (6 Hz) で刺激を行う群 (群) 帯域 (20 Hz) で刺激を行う群 (群) sham 群の 3 群に 20 名ずつをランダムに振り分けて実験を行った。各群において、実験の前後において、コンピュータ制御の熱刺激装置を用い、35 から 0.7 /秒で温度を上昇させた際の痛覚閾値 (痛みを感じた温度) を、tACS による刺激前、刺激中、刺激後

に計測した。さらに、対象者のT1およびT2強調画像を撮像し、その画像から各組織（白質、灰白質、脂肪、皮膚、脳脊髄液など）を区分し、導電率を定義することによって、tACS時に個人の脳内でどのような電界が生じるかを計算し（図2）、鎮痛効果との関連を検討した。

4. 研究成果

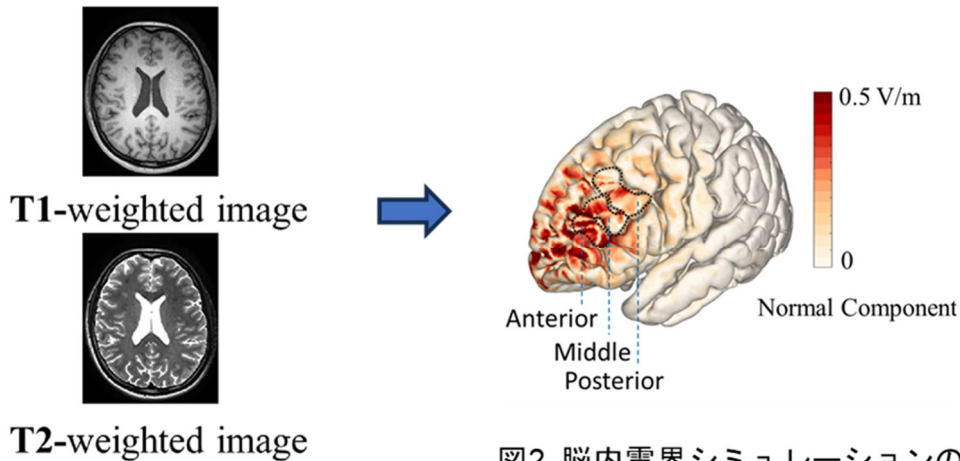


図2. 脳内電界シミュレーションの例

【実験1：脳磁場計測装置を用いた慢性疼痛患者の脳活動の特徴の抽出】

慢性疼痛患者と若年健常者における aperiodic slope (EI バランス) の比較を実施した結果、前部帯状皮質および島皮質において、慢性疼痛患者において有意に aperiodic slope の値が小さい（興奮性に傾いている）ことが示された（図3）。しかしながら、この指標は年齢によって影響を受けることが知られているため、年齢をマッチした健常対象者との比較によるさらなる検証が必要であると思われる。

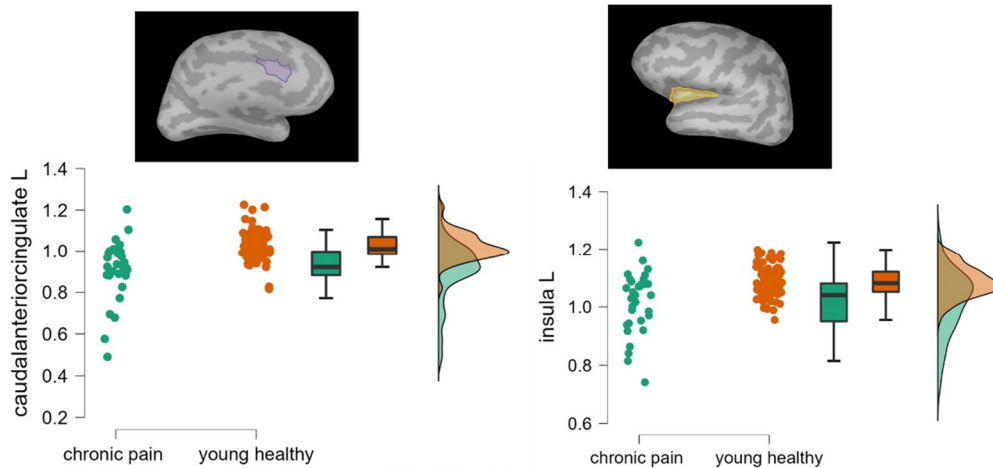


図3. 実験1の結果

【実験2：経頭蓋交流電流刺激(tACS)による鎮痛効果の検証】

各群において、tACS 刺激中および刺激後の疼痛閾値の変化(temperature)を図4に示している。群および群において、有意な疼痛閾値の増大を認めた。このことは、両刺激に鎮痛作用があることを示唆している。さらに、脳内で生じた電界との関連を調べた結果、群での刺激中の鎮痛効果と、脳内電界の強さは逆U字型の関係にあることが示された。このことは、鎮痛効果を生じさせるために、必ずしも高い電界が必要ではなく、至適な電界強度が存在していることを示唆する結果であった。

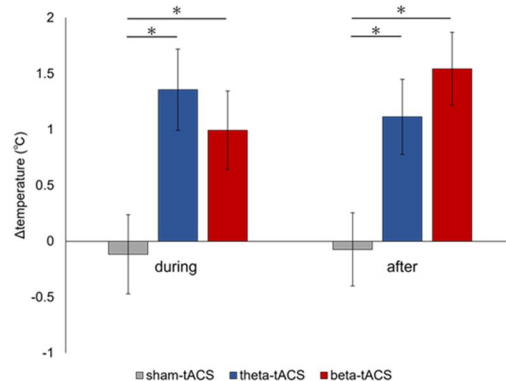


図4. 実験2の結果①

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Yoshino Atsuo, Otsuru Naofumi, Okada Go, Tanaka Keisuke, Yokoyama Satoshi, Okamoto Yasumasa, Yamawaki Shigeto	4. 巻 154
2. 論文標題 Brain changes associated with impaired attention function in chronic pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Cognition	6. 最初と最後の頁 105806 ~ 105806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bandc.2021.105806	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 -

1. 著者名 Kimura Shinji, Hosoi Masako, Otsuru Naofumi, Iwasaki Madoka, Matsubara Takako, Mizuno Yasuyuki, Nishihara Makoto, Murakami Takanori, Yamazaki Ryo, Ijiri Hajime, Anno Kozo, Watanabe Kei, Kitamura Takuya, Yamada Shouhei	4. 巻 9
2. 論文標題 A Novel Exercise Facilitation Method in Combination with Cognitive Behavioral Therapy Using the Ikiiki Rehabilitation Notebook for Intractable Chronic Pain: Technical Report and 22 Cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare9091209	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 -

1. 著者名 Nagasaka Kazuaki, Otsuru Naofumi, Sato Rui, Watanabe Hiraku, Sakurai Noriko, Ohno Ken, Kodama Naoki, Onishi Hideaki	4. 巻 772
2. 論文標題 Cortical signature related to psychometric properties of pain vigilance in healthy individuals: A voxel-based morphometric study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136445 ~ 136445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2022.136445	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 Otsuru Naofumi, Ogawa Mayu, Yokota Hirotake, Miyaguchi Shota, Kojima Sho, Saito Kei, Inukai Yasuto, Onishi Hideaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Auditory change related cortical response is associated with hypervigilance to pain in healthy volunteers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pain	6. 最初と最後の頁 349 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejp.1863	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 -

1. 著者名 Ikarashi Hitomi, Otsuru Naofumi, Yokota Hirotake, Nagasaka Kazuaki, Igarashi Kazuki, Miyaguchi Shota, Onishi Hideaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Influence of Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphism on the Correlation between Alexithymia and Hypervigilance to Pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 13265 ~ 13265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph182413265	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 -

1. 著者名 Hoshi Haruki, Kojima Sho, Otsuru Naofumi, Onishi Hideaki	4. 巻 148
2. 論文標題 Corticospinal excitability of untrained side depends on the type of motor task and degree of improvement in motor function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Cognition	6. 最初と最後の頁 105691 ~ 105691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bandc.2021.105691	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 -

1. 著者名 Pham Manh Van, Miyaguchi Shota, Watanabe Hiraku, Saito Kei, Otsuru Naofumi, Onishi Hideaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Effect of Repetitive Passive Movement Before Motor Skill Training on Corticospinal Excitability and Motor Learning Depend on BDNF Polymorphisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 621358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2021.621358	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 -

1. 著者名 Inukai Yasuto, Miyaguchi Shota, Saito Miki, Otsuru Naofumi, Onishi Hideaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of Different Stimulation Conditions on the Stimulation Effect of Noisy Galvanic Vestibular Stimulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 581405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2020.581405	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 -

1. 著者名 Miyaguchi Shota, Inukai Yasuto, Takahashi Ryo, Miyashita Mai, Matsumoto Yuya, Otsuru Naofumi, Onishi Hideaki	4. 巻 393
2. 論文標題 Effects of stimulating the supplementary motor area with a transcranial alternating current for bimanual movement performance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112801 ~ 112801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2020.112801	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 -

1. 著者名 Miyaguchi Shota, Inukai Yasuto, Matsumoto Yuya, Miyashita Mai, Takahashi Ryo, Otsuru Naofumi, Onishi Hideaki	4. 巻 78
2. 論文標題 Effects on motor learning of transcranial alternating current stimulation applied over the primary motor cortex and cerebellar hemisphere	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 296 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2020.05.024	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 -

1. 著者名 Inukai Yasuto, Miyaguchi Shota, Kobayashi Natsuki, Otsuru Naofumi, Onishi Hideaki	4. 巻 82
2. 論文標題 Noisy galvanic vestibular stimulation effect on center of pressure sway during one-legged standing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 173 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2020.10.050	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 -

1. 著者名 Inukai Yasuto, Otsuru Naofumi, Saito Kei, Miyaguchi Shota, Kojima Sho, Yokota Hirotake, Nagasaka Kazuaki, Onishi Hideaki	4. 巻 729
2. 論文標題 The after-effect of noisy galvanic vestibular stimulation on postural control in young people: A randomized controlled trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135009 ~ 135009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135009	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 -

1. 著者名 Watanabe Hiraku, Kojima Sho, Otsuru Naofumi, Onishi Hideaki	4. 巻 14
2. 論文標題 The Repetitive Mechanical Tactile Stimulus Intervention Effects Depend on Input Methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.00393	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 -

1. 著者名 Saito Kei, Otsuru Naofumi, Yokota Hirotake, Inukai Yasuto, Miyaguchi Shota, Kojima Sho, Onishi Hideaki	4. 巻 11
2. 論文標題 tACS over the somatosensory cortex enhances tactile spatial discrimination in healthy subjects with low alpha activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e02019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.2019	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 -

1. 著者名 Kojima Sho, Otsuru Naofumi, Miyaguchi Shota, Yokota Hirotake, Nagasaka Kazuaki, Saito Kei, Inukai Yasuto, Shirozu Hiroshi, Onishi Hideaki	4. 巻 in press
2. 論文標題 The intervention of mechanical tactile stimulation modulates somatosensory evoked magnetic fields and cortical oscillations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	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) 10.1111/ejn.15209	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 -

1. 著者名 Otsuru Naofumi, Miyaguchi Shota, Kojima Sho, Yamashiro Koya, Sato Daisuke, Yokota Hirotake, Saito Kei, Inukai Yasuto, Onishi Hideaki	4. 巻 433
2. 論文標題 Timing of Modulation of Corticospinal Excitability by Heartbeat Differs with Interoceptive Accuracy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 156 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.03.014	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 -

1. 著者名 Yamazaki Yudai, Yamashiro Koya, Onishi Hideaki, Otsuru Naofumi, Kojima Sho, Saito Kei, Sato Daisuke	4. 巻 377
2. 論文標題 Modulation of inhibitory function in the primary somatosensory cortex and temporal discrimination threshold induced by acute aerobic exercise	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112253 ~ 112253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2019.112253	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 Yokota Hirotake, Otsuru Naofumi, Kikuchi Rie, Suzuki Rinako, Kojima Sho, Saito Kei, Miyaguchi Shota, Inukai Yasuto, Onishi Hideaki	4. 巻 714
2. 論文標題 Establishment of optimal two-point discrimination test method and consideration of reproducibility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134525 ~ 134525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134525	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 Otsuru Naofumi, Kamijo Kaito, Otsuki Tomofumi, Kojima Sho, Miyaguchi Shota, Saito Kei, Inukai Yasuto, Onishi Hideaki	4. 巻 368
2. 論文標題 10?Hz transcranial alternating current stimulation over posterior parietal cortex facilitates tactile temporal order judgment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 111899 ~ 111899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2019.111899	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 羽二生未来、大鶴直史、長坂和明、五十嵐眸実、Gomez-Tames Jose、平田晃正、大西秀明
2. 発表標題 島皮質刺激に対する心拍応答変化は、失感情に関連する
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋世奈、大鶴直史、原正之、長坂和明、五十嵐眸実、大西秀明
2. 発表標題 失感情症と偽の内受容フィードバックに対する応答性
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐眸実、大鶴直史、長坂和明、宮口翔太、Jose Gomez-Tames、平田晃正、大西秀明
2. 発表標題 背外側前頭前野に対するtACSが痛み知覚に及ぼす効果の検討
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大鶴直史
2. 発表標題 痛みの多様性を考える
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大鶴直史
2. 発表標題 慢性疼痛患者に対する認知行動療法
3. 学会等名 第55回日本作業療法学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大鶴直史
2. 発表標題 痛みを様々な視点から考える
3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大鶴直史、木村慎二、岩崎円、細井昌子、大西秀明
2. 発表標題 認知行動療法と運動療法の併用効果
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大鶴直史
2. 発表標題 内受容感覚と情動と痛み
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会（招待講演）
4. 発表年 2019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
研究 分担 者	柴田 和久 (Shibata Kazuhisa) (20505979)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・ チームリーダー (82401)	

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	菅田 陽伶 (Sugata Hisato) (30721500)	大分大学・福祉健康科学部・講師 (17501)	
研究分担者	木村 慎二 (Kimura Shinji) (40361901)	新潟大学・歯学総合病院・准教授 (13101)	
研究分担者	大西 秀明 (Onishi Hideaki) (90339953)	新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授 (33111)	
研究分担者	吉野 敦雄 (Yoshino Atsuo) (90633727)	広島大学・保健管理センター・准教授 (15401)	

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