

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24年 5月18日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592004

研究課題名（和文）：機能的磁気共鳴画像法を用いた慢性疼痛脳内メカニズムの解明

研究課題名（英文）：Investigation into the cerebral mechanisms of chronic pain using functional magnetic resonance imaging

研究代表者：倉田 二郎（KURATA JIRO）

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：50349768

研究成果の概要（和文）：

慢性腰痛における痛みを模した機械的腰部圧迫痛み刺激と機能的磁気共鳴画像法（fMRI）により、島皮質・前運動野・後帯状皮質・前頭皮質など複数の離れた脳領域の賦活が観察された。このうち後帯状皮質は、慢性腰痛患者において有意に強い fMRI 信号を呈し、その信号は痛み刺激の強さに依存して増強した。また、慢性腰痛患者における後帯状皮質の賦活は、それを中心に脳の広範囲に広がる default mode network の機能不全に関連する可能性が示唆された。さらに、アロディニアを有する神経障害性疼痛患者では、非疼痛刺激に対する過剰な賦活が大脳辺縁系を含む脳の広範囲にわたって観察された一方、心理社会的要因が強い慢性疼痛患者では、第一次感覚皮質における正常な反応のみが観察された。

以上の結果から、慢性疼痛患者においては、疼痛関連脳活動が異常に亢進しており、それが認知機能と密接に関連する脳内ネットワーク機能不全と関連する可能性がある。さらに、fMRI による疼痛関連脳活動の解析により、神経障害性疼痛と心因性疼痛とを判別できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

We used lumbar mechanical stimulation and functional magnetic resonance imaging (fMRI) and found that cerebral substrates of low back pain are distributed at the insular, posterior cingulate, prefrontal cortices and premotor area. Low back pain patients showed significantly enhanced activation at the posterior cingulate cortex (PCC) compared with healthy volunteer subjects. The size of activation at the PCC depended on the intensity of lumbar mechanical stimulation. The enhanced PCC activation was associated with dysfunction of the surrounding default mode network in chronic low back pain patients, which might explain the pathophysiological background of cognitive dysfunction in those patients. In a different series of studies, fMRI successfully unveiled exaggerated activation over wide brain areas including the limbic system in neuropathic pain and, in contrast, normal somatosensory activation in psychogenic pain.

In summary, chronic pain patients showed exaggerated activation at the cerebral substrates of pain perception in the limbic system, especially at the posterior cingulate cortex, and a sign of potentially disturbed function of the default mode network. Analysis of pain-related cerebral activation by fMRI might potentially give an objective clue to differentiate neuropathic and psychogenic pain.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 平成21年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 平成22年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 平成23年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：(分科) 外科系臨床医学 (細目) 麻酔・蘇生学

キーワード：疼痛管理学、疼痛診断、機能的磁気共鳴画像法

1. 研究開始当初の背景

疼痛は、脳内の複数の離れた部位、例えば第一次・第二次感覚皮質、島皮質、前帯状皮質、前頭皮質などが並行して活動することにより発現する。それぞれの脳部位が、疼痛の弁別要素、情動要素、認知要素のいずれかを担うと考えられている。以上のことが、これまで脳機能画像法を用いて健常者における実験的疼痛を対象に明らかにされてきた。

一方、慢性疼痛では、侵害受容器の異常や、脊髄における侵害受容ニューロンの可塑性が関与すると考えられてきたが、脳における機序は未だ確立していない。最近の報告によると、実験的アロディニアのモデルでは、前帯状皮質を含む内側侵害受容系が異常に強い賦活を示し、また慢性腰痛患者においては同部位の萎縮が観察された。

2. 研究の目的

以下の仮説を、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)により検証する。

- 一、慢性疼痛では内側侵害受容系の神経活動が異常に亢進しており、これが疼痛の期間・重症度・心理物理学的指標と相関する。
- 二、慢性疼痛の治療により疼痛が軽減すれば、内側侵害受容系の神経活動が減弱してゆく。

3. 研究の方法

<慢性腰痛患者における腰痛関連脳活動の研究>

脊椎・脊髄に器質的病変を有しない慢性腰痛患者と、性別・年齢を合致させた健常人コントロール群を対象に、腰部圧迫刺激による疼痛関連脳活動のfMRIを施行した。

<複雑性局所疼痛症候群患者における疼痛関連脳活動の研究>

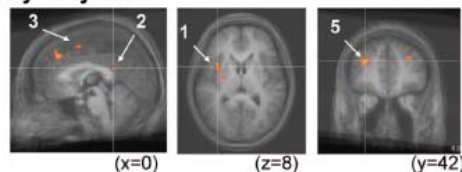
正中神経切断後の複雑性局所疼痛症候群患者と、心因性要素が大きい慢性下肢痛患者に対して、触覚・圧迫刺激、および電気痛み刺激によるfMRIを施行した。前者には治療経過に沿ってfMRI縦断研究を施行した。

4. 研究成果

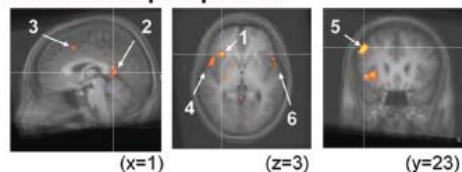
<慢性腰痛患者における腰痛関連脳活動の研究>

機械的腰部圧迫刺激とfMRIにより、過去に報告された疼痛関連脳部位の活性化が観察された。とりわけ、島皮質・前運動野・後帯状皮質・前頭皮質の活動が腰背部深部組織の痛みに関連する活動として興味深い。また、第一次・第二次感覚皮質などの外側侵害受容系が活性化しないのも重要な特徴である。このような腰痛関連脳活動を“low back pain matrix”と名付け、2009年8月に日本麻酔科学会で報告し、国際誌Spineの2009年10月号に掲載した。

Healthy subjects



Chronic low back pain patients



(雑誌論文①のFigure 5より引用。腰部圧迫刺激による腰痛関連脳活動。上：健常被験者、下：慢性腰痛患者)

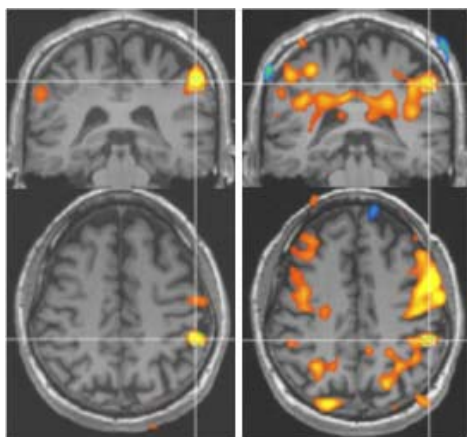
次に、腰痛関連脳活動の「痛みの強さ」との相関を研究した。健常成人6人と慢性腰痛患者7人に対して機械的腰部圧迫刺激を加えながら機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を施行し、疼痛関連脳活動を観察した。その結果、両側後帯状皮質、右島皮質、右前頭皮質、右補足運動野、両側運動前野などに脳活動賦活を認めた。また、腰痛患者においては後帯状皮質の賦活が健常人よりも優位に高く現れ、しかも痛みの強さにより変化することが示された。以上の結果から、後帯状皮質の疼痛

関連脳活動が、慢性腰痛の重症度に関連する指標となり得ることが示唆された。現在、原著論文作成を進めている。

さらに、腰痛関連脳活動と脳内ネットワークとの関連を研究した。10人の慢性腰痛患者と12人の健常被験者に、腹臥位で腰部圧迫刺激を与えながらfMRIを撮像し、腰痛関連脳部位として前頭皮質・島皮質・後帯状皮質などを同定した。特に、慢性腰痛患者では健常被験者に比べ後帯状皮質の陽性賦活が高い傾向を示すという従前からの知見を確認した。さらに、慢性腰痛患者では、腰部圧迫疼痛刺激を与えたとき、楔前部を中心とするdefault mode network (DMN)の陰性賦活が弱い一方、健常被験者ではDMNの強い陰性賦活を観察した。DMNは、後帯状皮質を中心として離れた複数の脳部位に分布するネットワークであり、注意を要する状態で一様に陰性賦活を呈することが知られている。以上のことから、慢性腰痛患者における後帯状皮質の陽性賦活は、DMNの機能不全に関連する現象であることが推察され、慢性疼痛患者に観察される認知機能障害に関連する可能性があると考えられる。現在国際誌への投稿準備中である。

<複雑性局所疼痛症候群患者における疼痛関連脳活動の研究>

正中神経切断後アロディニアを呈する患者のfMRI結果を解析し、痛みに対して過剰反応を呈することを見いだした。すなわち、正常では第一次・第二次感覚皮質の単純な賦活として現れる手掌触覚刺激が、患側の手掌では、大脳辺縁系を含む広範な脳領野の強い脳賦活として現れ、これが異常疼痛感覚であるアロディニアに関連することを見いだした。このことを、上記の腰痛関連脳活動の知見と併せてまとめ、慢性疼痛の診断に用いるfMRIの理論・方法を解説する総説文を「麻酔」誌2009年11月号に掲載した。さらに現在、治療過程における縦断的変化の定量を試みており、その結果を踏まえて日本ペインクリニック学会誌および国際誌に投稿予定である。



(左：健側触刺激による脳賦活、右：患側触刺激による脳賦活。)

さらに、軽微な接触以外に外傷の既往がなく、アロディニアを有さず、心理・社会的要因が大きいと考えられる慢性下肢痛患者のfMRIを施行し、上記の結果と対照させた。アロディニア症状をもつ患者では、患側刺激により大脳辺縁系を含む脳の広い領域で両側に強い賦活を見せたのに対して、アロディニア症状をもたない患者では、患側刺激による脳賦活が弱く非特異的パターンを呈した。これらの結果は、慢性疼痛の症状・病態により、大脳における過敏もしくは求心路遮断という異なる様相を示すものとして興味深い。すなわち、神経障害性疼痛の要素が強い慢性疼痛においては、内側侵害受容系を中心とする脳領野の過剰反応が観察されるが、神経障害性疼痛の典型的症状を呈さない(心因性要素ないし社会的要素が強い)慢性疼痛では、正常な疼痛関連脳活動を呈する。この対照的な結果を短報として国際誌に報告し、さらに被験者を追加する予定である。

<総括>

以上の知見は、慢性疼痛における(1)特異的脳賦活パターンと脳ネットワーク機能障害の存在、ならびに(2)神経障害性疼痛の診断と治療評価における機能的磁気共鳴画像法の有用性、以上二点を示唆するものである。慢性疼痛の脳内メカニズムを解明するという本研究課題の目的に近づく有意義な成果と考えられる。

今後より多数の慢性疼痛患者、特に代表的な慢性疼痛3疾患(慢性腰痛、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症)の患者に研究参加して頂き、より多面的な脳機能イメージング法を適用するため、複数施設での横断的共同研究を策定した。具体的には、これまでの伝統的fMRIに加えて、機能的結合性fMRI、voxel-based morphometry、ドパミン受容体標識リガンドを用いた陽電子断層撮影法(PET)を用いる計画である。これにより、慢性疼痛における脳の病態生理学的変化をより詳細に記述できると期待される。

<その他の関連する成果>

麻酔において、痛みとは、麻酔深度と循環動態と強く影響する因子である。術中は時々刻々と変化する痛みに対して、麻酔深度を絶えず適切に調節することが、麻酔による循環不全・臓器障害など重篤な副作用を防ぐ上で重要である。このような内容の論説文を、editorialとして国際誌Anesthesia & Analgesiaに掲載し、2010年3月号に掲載された。

次のような講演を学会・研究会・講習会等で行い、最新研究知見の啓蒙に努めた。1)機能的脳画像法を用いた麻酔薬作用機序研究の最新知見を示した。2)痛みの脳研究の様々な知見を説明できる独自の bottom-up/top-down モデルについて紹介し、慢性疼痛研究における有用性を示した。3)薬物投与と心理療法を中心とする疼痛治療外来の現状を紹介し、将来の薬剤開発の方向性を示した。

また、麻薬性鎮痛剤トラマドールが開頭術後患者の痛みと免疫系に及ぼす影響を研究する大学院生を指導し、米国麻酔科学会で発表した。

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 8 件)

- ① Kobayashi Y, Kurata J, et al., Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients, *Spine*, 査読有, Vol. 22, 2009, pp. 2431-2436, DOI:10.1097/BRS.0b013e3181b1fb76
- ② 倉田二郎、疼痛診断における fMRI の可能性、麻酔、査読無、Vol. 58、2009、pp. 1350-1359、<http://ci.nii.ac.jp/naid/40016885044>
- ③ Kurata J. Deep hypnosis as a sign of "imbalance" in balanced anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 査読有, Vol. 110, 2010, pp. 663-665, DOI:10.1213/ANE.0b013e3181c30fa0
- ④ 倉田二郎、機能的脳画像法から見た全身麻酔薬作用機序、麻酔、査読無、Vol. 60、2011、pp. 566-573
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40018828083>
- ⑤ 倉田二郎、痛みとところが交錯する-ペイン・イメージングの最新知見-、第 21 回近畿リウマチ病研究会講演集、査読無、2011、pp. 23-29
plaza.umin.ac.jp/jspk/notice/21th_rheumatoid.pdf
- ⑥ 倉田二郎、麻酔のハード・プロブレム-意識の哲学から神経科学へ-、LiSA、査読無、Vol. 19、2012、pp. 348-351、ISID:3101101500
- ⑦ 倉田二郎、意識の可視化は可能か-機能的脳画像が解明する意識と麻酔のメカニズム-、LiSA、査読無、Vol. 19、2012、pp. 360-364、ISID:3101101502
- ⑧ Kopman AF, Kurata J, Can't intubate, can't ventilate: is "rescue reversal" a pipe-dream? *Anesthesia & Analgesia*, 査読有, Vol. 114, 2012, pp. 924-926, DOI:10.1213/ANE.0b013e31821b8f42

[学会発表] (計 13 件)

- ① 倉田二郎、他 5 名、機能的 MRI による腰痛関連脳活動の解析、日本麻酔科学会第 56 会学術集会、2009 年 8 月 17 日、神戸市
- ② Kurata J, 他 2 名, The effects of vibratory therapy on chronic pain after median nerve injury - a behavioral and fMRI study, International Anesthesia Research Society 2010 Annual Meeting, 2010 年 3 月 22 日, 米国ホノルル市
- ③ Kurata J, What does neuroimaging tell us about pain? 14th Seminar of the Study Group for Nerve and Spine, 2010 年 3 月 21 日, 東京都
- ④ 倉田二郎、臨床から極める麻酔薬作用機序、日本麻酔科学会第 57 回学術集会、2010 年 6 月 4 日、福岡市
- ⑤ 倉田二郎、他 7 名、正中神経切断後の慢性疼痛に対する振動療法の効果-機能的磁気共鳴画像法による解析、日本ペインクリニック学会第 44 回大会、2010 年 7 月 2 日、京都市
- ⑥ Elgendy HM, Kurata J, 他 3 名, The immunomodulatory effect of tramadol analgesia in patients undergoing craniotomy, American Society of Anesthesiologists 2010 Annual Meeting, 2010 年 10 月 18 日、米国サンジェゴ市
- ⑦ 倉田二郎、痛みとところが交錯する-ペイン・イメージングの最新知見-、第 21 回近畿リウマチ病研究会、2010 年 9 月 18 日、大阪市
- ⑧ 倉田二郎、望ましい神経障害性治療薬とは、技術情報協会セミナー、2010 年 11 月 29 日、東京都
- ⑨ Kurata J, Corticocortical evoked potential monitoring as a tool to investigate anesthetic-induced unconsciousness: a preliminary report, 8th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia, 2011 年 6 月 3 日、米国 Milwaukee 市
- ⑩ Kurata J, Anesthetic management during a surgical drainage of mediastinal abscess for a patient complicated with septic shock and acute respiratory failure, American Society of Anesthesiologists 2011 Annual Meeting, 2011 年 10 月 15 日、米国シカゴ市
- ⑪ Kurata J, A bottom-up and top-down hierarchical interaction among the cerebral substrates of pain: a hypothetical model to explain the brain in chronic pain, 2011 Society for

Neuroscience Annual Meeting, 2011 年
11 月 15 日、米国 Washington, D.C.

- ⑫ 倉田二郎、慢性疼痛における治療効果判定、技術情報協会セミナー、2011 年 4 月 19 日、東京都
- ⑬ 倉田二郎、痛み研究における fMRI の限界と新展開、第 4 回日本運動器疼痛研究会、2011 年 11 月 19 日、大阪府豊中市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

倉田 二郎 (KURATA JIRO)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：50349768

(2) 研究分担者

福山 秀直 (FUKUYAMA HIDENAO)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：90181297
福田 和彦 (FUKUDA KAZUHIKO)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：90199224

(3) 連携研究者

なし