

平成 30 年 10 月 31 日現在

機関番号：33918

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01399

研究課題名(和文) 身体運動による疼痛緩和の神経メカニズムの解明と慢性痛に対する運動療法の開発

研究課題名(英文) Neural mechanisms of exercise-induced hypoalgesia and exercise therapy for chronic pain

研究代表者

松原 貴子 (MATSUBARA, Takako)

日本福祉大学・健康科学部・教授

研究者番号：30294234

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)：身体運動または運動イメージによる鎮痛と気分変化について検討した。健常ボランティアでも低強度運動により中枢感作を抑制し鎮痛効果を認め、また慢性痛有訴者でも運動継続により2週目で痛覚感受性低下、3週目で中枢感作抑制といった疼痛調節機能改善をもたらした。運動イメージによっても実運動と同様に鎮痛効果を得られた。鎮痛と気分変化との関係性は明らかでないが、運動によりまず高揚感が高まり、その後鎮静感が高まることから、時間経過とともに気分が推移することがわかった。以上より慢性痛に対する運動療法は、週数回頻度にて3週間以上継続することで主観的症状に先立ち中枢性疼痛調節系を賦活し鎮痛をもたらす可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the effects of physical exercise and motor imagery on pain sensitivity/central sensitization and mood. A single bout of low-intensity exercise reduced pain sensitivity, and repetitive exercise reduced pain sensitivity for 2 weeks and central sensitization for 3 weeks. Motor imagery also resulted in hypoalgesia, as in actual exercise. Prolonged exercise for 2 hours increased elation at first and sedation later, although there was no change in pain sensitivity following exercise. These findings suggest that repetitive exercise for more than 3 weeks could activate the central pain modulation system responsible for exercise-induced hypoalgesia, prior to the improvement of subjective pain symptoms in chronic pain conditions.

研究分野：疼痛学

キーワード：疼痛緩和・鎮痛 運動 慢性痛 運動イメージ リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

身体運動が鎮痛や気分改善を誘導することが1980年代に示唆されて以来、歩行や走行、自転車駆動(ペダリング)等、身体運動による鎮痛(exercise-induced hypoalgesia: EIH)について多数の報告がなされ、運動は薬物に依らない疼痛緩和法として各国で導入されるようになった。しかしながら、EIHに関する最初の報告から30年以上経過した現在でも、EIHの詳細な神経科学的メカニズムは十分に解明されておらず、効果的な運動様式(運動のタイプ、強度、時間・頻度・期間など)とその有効性について一定した見解は得られていない。健康者を対象にしたEIH効果に関するシステマティックレビューでは運動強度や時間に依存することが示唆されているが、高負荷運動を疼痛患者に処方することは現実的でない。さらに、慢性痛患者の疼痛調節システムは変調を来している可能性が指摘されており、その有効性については確定されていない。そのため、各国の臨床現場では独自の運動様式を模索しながら運動療法プログラムが処方されている。また、このような疼痛評価について、本研究期間含め近年、定量的感覚検査(Quantitative sensory testing: QST)による精神物理的検証が急速に進んだことから、本研究でもQSTによる疼痛の客観的評価を取り入れ、神経科学的メカニズムを検証することとした。

そもそも疼痛は、脳内の疼痛関連領域(pain matrix)にて情動や認知情報とともに統合される複合的な情報であり、抑うつや不安、恐怖、不快感等の気分変調を伴う。そのような不快な気分に対し、運動が多幸感や気分高揚、鎮静感、不安緩解、ストレス緩和等の改善効果をもたらすことは、“ランナーズ・ハイ”現象として知られている。運動による気分変化は、オピオイドやカンナビノイド、セロトニン等、内因性物質の関与が示唆されており、これらの神経伝達物質は内因性鎮痛系のトリガー物質でもある。したがって、運動は鎮痛とともに気分改善を誘導する可能性が考えられるが、運動による疼痛と気分の推移を関連付けた報告はこれまでない。

また、疼痛は罹患部の運動のみならず全身の活動・行動を制限するため、運動療法の導入をしばしば困難にする。近年、脳卒中後片麻痺や脊髄損傷のように運動が制限される患者を対象に運動イメージによるニューロリハビリテーションが開発され普及し始めている。運動イメージは実運動と同様に背側運動前野や補足運動野、前頭前野、眼窩前頭皮質、下頭頂小葉、前帯状回、下前頭回等の活動を得られ、特に筋感覚的(一人称的)運動イメージの方が視覚的(三人称的)運動イメージよりも運動関連脳領域の活動を増大することが示されている。つまり、自身の身体部位を実際に動かすような筋感覚的イメージによって、実運動時と同様の脳活動が生じることから、EIHと同様の運動イメージに

よる鎮痛(motor imagery-induced hypoalgesia: MIIH)効果もたらされる可能性がある。しかし、運動イメージが疼痛調節系に及ぼす影響を検討した報告はなく、実運動との効果比較もなされていない。

本邦では、それ以前の問題として、運動を敬遠する患者と運動を控えさせる医療者が未だ多く、“痛いときは安静にする”というのが一般的な考え方として根付いている。そのような中、他に治療法が確立されていない慢性痛の有訴率がこの10年以上まったく変化しておらず(平成13~28年厚生労働省国民生活基礎調査「有訴者率」)、慢性痛対策として有効性が高く、安全かつ簡便な運動療法の導入・適応が急務と考えられる。そのためにも、EIHに関する神経科学的メカニズムの早期解明を目指すとともに、EIHの科学的根拠を蓄積し、その根拠に基づく説得力のある運動療法を確立すべきである。

2. 研究の目的

EIHメカニズムは、運動療法の有効性を決定づける根拠と考えられているが、EIHを誘導する運動様式について未だ一定した見解は得られていない。また、運動により期待される気分変化を疼痛指標と運動させて検討した報告はない。さらに、実運動が難しい対象を想定したMIIHと気分改善の可能性について検証されていない。

本研究の目的は、(1)健康ボランティアを対象に、運動強度を低~高負荷に振り分け、さらに運動を週単位で継続することにより、主観的疼痛症状とQSTを用いた痛覚感受性等の疼痛調節機能の変化ならびに気分推移の検証、筋感覚的および視覚的運動イメージによる痛覚感受性等の疼痛調節機能への影響について実運動との効果比較を行うとともに、(2)慢性痛有訴者における効果についても検証することである。

3. 研究の方法

(1)健康ボランティアを対象とした研究

対象:健康若年者

方法:

運動

- トレッドミル歩行または下肢ペダリング
 - single-bout:運動強度40%HRR(低強度)、60%HRR(中強度)、75%HRR(高強度)で20分間実施し、運動前、直後、15分後に下記を計測する。
 - multiple-bouts:運動強度50%HRRで20分間を週6回×1週間、週3回×2週間、週2回×3週間のそれぞれ合計6回実施し、運動終了翌週に下記を計測する。
 - 長時間運動:快適強度で2時間持続し運動前後で下記を計測する。
- 運動イメージ:閉眼座位にて10分間
 - 筋感覚(一人称的)運動イメージ:トレッドミル歩行または下肢ペダリングを自身の下肢を実際に動かすイメージ。

- 視覚的(三人称的)運動イメージ:トレッドミル上でボールが転がるイメージ。測定パラメータ
- 圧痛閾値(PPT):プッシュプルゲージ(RX-20, AIKOH社)から痛覚感受性計測装置(Algometer type, SBMEDIC Electronics社)に変更し,僧帽筋上部線維,上腕二頭筋,大腿四頭筋にて測定する。
- 熱痛閾値(HPT):温冷型痛覚計(UDH-300, ユニークメディカル社)を用い,圧痛閾値と同部にて測定する。
- 圧痛・熱痛時間的加重(PP-TS/HP-TS):PPT×125%圧またはHPT+2熱で10回連続刺激し,圧痛・熱痛強度(VAS:0-100)10回分の合計値を算出する。
- 気分:日本語版 profile of mood states (POMS:緊張・不安,抑うつ・落込み,怒り・敵意,活気,疲労,混乱)と主観的高揚感・鎮静感(VAS)を評価する。

(2)慢性痛有訴者を対象とした研究

対象:慢性頸肩痛有訴者

方法:

運動

- トレッドミル歩行または下肢ペダリング

- single-bout
- multiple-bouts

測定パラメータ

- 圧痛閾値(PPT)・熱痛閾値(HPT)
- 圧痛・熱痛時間的加重(PP-TS/HP-TS)
- 気分:(POMS)と主観的高揚感・鎮静感(VAS)

4.研究成果

(1)健常ボランティアを対象としたEIHと気分変化,ならびにMIHに関する研究

- 実運動

強度別運動によるEIHについて,HP-TSが低~中強度運動で運動後に有意な減少,さらに運動15分後でも低強度運動で減少を認めただことから,TSのような中枢感作の抑制効果は低強度ほど高かった。いずれにしても,EIH効果には中枢性疼痛調節系が関与すると考えられ,その抑制機序は運動強度により異なる可能性があった。

次に,運動継続の有効性について,週6回×1週間では有意な変化なし,週3回×2週間でPPTが有意に上昇した。さらに,週2回×3週間ではPPT上昇に加えTSの有意な減衰を認めた。慢性痛有訴者であっても,運動継続2週目には痛覚感受性が低下し,中枢感作の改善には運動継続3週間を要することが示唆された。

また,2時間の長時間運動によってPPT,TSは変化を示さなくなったが,運動1時間目にかけて気分高揚し,その後気分鎮静に転じたことから,長時間運動は気分推移には影響を及ぼすものの,疼痛調節には必ずしも良好な効果を示すとは限らない,つまり長すぎる運動はEIH効果を制限することが考えられた。

- 運動イメージ

筋感覚運動イメージは,実運動と同様にPPT上昇とTS減衰を示した一方,視覚的イメージは変化を示さなかったことから,筋感覚的運動イメージは実運動と同様に中枢性疼痛調節系を賦活し鎮痛作用をもたらす可能性が示された。

以上のことより,実運動ならびに運動イメージは,いずれも中枢性疼痛抑制系を介し,広範な鎮痛効果をもたらすとともに,気分改善効果を有する可能性が示された。

(2)慢性頸肩痛有訴者を対象としたEIHに関する研究

週6回×1週間で,一部のPPTが有意に上昇,週3回×2週間でPPTが有意に上昇しTSが減衰傾向を示した。さらに,週2回×3週間では有意にPPTが上昇しTSが減衰した。

以上のことから,慢性痛有訴者では,主観的症狀変化が現れるのに先立って,運動継続2週頃から痛覚感受性が減弱し,3週頃より中枢感作の減衰など中枢性疼痛抑制機能の改善が認められることが明らかとなった。

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4件)

城由起子,池本竜則,寺澤雄太,松原貴子:身体活動性とconditioned pain modulationの関係.J Musculoskeletal Pain Research 9:76-81,2017.査読有

Shiro Y, Ikemoto T, Terasawa Y, Arai YC, Hayashi K, Ushida T, Matsubara T: Physical activity may be associated with conditioned pain modulation in women but not men among healthy individuals. Pain Research and Management, 2017 [Epub]. 査読有. DOI:10.1155/2017/9059140

城由起子,奥村美嘉,服部貴文,牧野七々美,倉知朋代,松原貴子:視覚的な注意要求を伴う運動課題が鎮痛効果に及ぼす影響.J Musculoskeletal Pain Res 7:81-87,2015. 査読有

[学会発表](計77件)

Matsubara T, Izawa K, Ito S, Hasegawa Y, Mizuguchi J, Matsuzawa A, Sato A, Shiro Y: Effects of repetitive aerobic exercise on pain sensitivity and central pain modulation in subjects with chronic trapezius myalgia. Pain in Europe X, 10th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) (Copenhagen, Denmark, 2017/09/08)

Shiro Y, Ikemoto T, Arai Y-C, Ushida T, Matsubara T: The relationships between gender, physical activity and pain sensation in healthy subjects. Pain in Europe X, 10th Congress of the European

Federation of IASP Chapters (EFIC)
(Copenhagen, Denmark, 2017/09/07)

Matsubara T, Yamaguchi S, Fujii Y, Suzuki T, Nakada K, Yamamoto A, Kurachi T, Shiro Y: Effects of rhythmic aerobic exercise on endogenous pain modulation and mood states in subjects with chronic neck pain and healthy controls. 16th World Congress on Pain (IASP) (Yokohama, Japan, 2016/09/30)

Shiro Y, Terasawa Y, Ueda Y, Shimo K, Matsubara T: Influence of physical activity on conditioned pain modulation. 16th World Congress on Pain (IASP) (Yokohama, Japan, 2016/09/29)

Makino N, Yamaguchi S, Matsuzawa A, Suzuki T, Fujii Y, Shiro Y, Matsubara T: Endogenous pain modulation and pain sensitivity evaluated with quantitative sensory testing: comparing subjects with chronic neck pain to healthy matched controls. 16th World Congress on Pain (IASP) (Yokohama, Japan, 2016/09/30)

Matsubara T, Nishigami T, Okita M, Sakamoto J, Nobusako S, Shiro Y, Morioka S, Ushida T: Functional behavioral and psychosocial characteristics of the outpatients with chronic musculoskeletal pain in Japan. Pain in Europe IX, 9th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) (Vienna, Austria, 2015/09/03)

[招待講演 13, 国内学会 58(2015:15, 2016:21, 2017:21, 2018:1), 国外学会 6(上記)]

〔図書〕(計8件)

松原貴子：疼痛．内山靖・他（編），運動療法ガイド，文光堂，2017，pp400-410

松原貴子：痛みのリハビリテーション．日本疼痛学会（編），痛みの集学的診療：痛みの教育コアカリキュラム，真興交易，2016，pp153-168

松原貴子：有痛疾患．内山靖（編），理学療法診療指針，医学書院，2015，pp511-517

6．研究組織

(1)研究代表者

松原 貴子 (MATSUBARA, Takako)
日本福祉大学・健康科学部・教授
研究者番号：30294234

(2)研究協力者

城 由起子 (SHIRO, Yukiko)
名古屋学院大学・リハビリテーション学部・准教授
研究者番号：30440663