

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10982

研究課題名(和文) 安静時fMRIを用いた膝関節全置換術後の遷延性術後痛発症を予測する手法の開発

研究課題名(英文) Development of a method for predicting persistent postoperative pain after total knee arthroplasty using resting state functional magnetic resonance imaging

研究代表者

松田 陽一 (Matsuda, Yoichi)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：00397754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：変形性膝関節症(膝OA)に伴う痛みに関連する脳の変化を明らかにし、膝関節全置換術(TKA)後遷延性術後痛の発症リスクを予測する手法を開発するための研究を行った。膝OA患者25名、健康成人23名から安静時fMRIデータを取得し、膝OA患者に特有の脳内ネットワーク異常について解析した結果、痛みの強さ、痛みの罹患期間、活動度の低下と相関して脳内機能的結合が強く変化している複数の脳部位が明らかとなった。術前と術後6ヶ月の安静時fMRIデータを比較したが、痛みの改善に伴い活動が変化する脳部位は特定されなかった。遷延性術後痛に関する脳内ネットワークの解析と遷延性術後痛予測アルゴリズムの作成を継続中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、脳機能画像検査を変形性膝関節症患者の痛みの診断ツールとして応用できることが期待できる。また、膝関節全置換術後の遷延性術後痛の発症を予測する手法を開発することにより、手術成績をより向上させることが可能となり、手術適応の決定に大きく寄与することが期待される。さらに、遷延性術後痛の患者を対象に、脳をターゲットにした治療法の開発にも可能性を開くことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify cerebral functional connectivity associated with knee osteoarthritis (OA) pain using resting state functional magnetic resonance imaging (fMRI), and to develop a prediction method for the risk of persistent postoperative pain after total knee arthroplasty (TKA). Participants were 25 knee OA patients and 23 healthy adults. We identified the alterations in functional connectivity in knee OA patients associated with their pain intensity, long-lasting pain experiences, and the decrease in daily activities. There was no specific functional connectivity that changed in relation to pain reduction after TKA. We are continuing the data analysis for identifying brain network associated with persistent postoperative pain after TKA and the development of the predictive algorithm for persistent postoperative pain with TKA.

研究分野：疼痛医学

キーワード：変形性膝関節症 痛み 膝関節全置換術 遷延性術後痛 fMRI 脳機能画像 脳内ネットワーク 予測手法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

変形性膝関節症に伴う痛みは、関節痛の原因として頻度が高く、高齢者の健康寿命に影響し、要介護状態への大きなリスクとなる。本邦の変形性膝関節症患者数は約 2500 万人とされ、そのうちの 780 万人が何らかの痛みを伴うと推計される (Yoshimura. J Bone Miner Metab 2009)。初期の変形性膝関節症に伴う痛みは主に運動時の膝痛で、膝関節の変形や破壊に由来すると考えられている。しかし、重症例では安静時にも痛みを生じ、痛みの強さが膝関節の破壊などの臨床像と必ずしも一致しないことなどから、変形性膝関節症に伴う痛みは単に末梢機序によるだけでなく、痛みの発生・維持に中枢機序が重要な役割を果たしていると考えられている。中枢機序が変形性膝関節症に伴う痛みの発生・維持に重要であることは心理物理研究 (Skou. Pain 2013) により示唆されているが、変形性膝関節症に伴う痛みに関連する脳内ネットワークの変化を具体的に示す脳機能画像研究はない。

また、重症例では膝関節全置換術(TKA)によってのみ改善が見込まれるが、先行研究では約半数の症例で手術によっても痛みは改善せず逆に遷延すると報告されている (Wylde. Pain 2011)。この遷延性術後痛の発症により ADL がかえって障害される可能性があり、手術適応決定の際に問題となる。したがって、術前における TKA 後遷延性術後痛発症リスクの予測はきわめて重要であるが、遷延性術後痛の発症には多くの因子が複雑に関連するため (Kehlet. Lancet 2006)、痛みの強さや膝関節破壊の程度などからは予測が困難である。

従来、ヒトの脳は刺激や課題時にのみ活動していると考えられ、課題負荷や刺激提示に伴う脳活動を調べる賦活 fMRI が行われてきた。しかし、安静時にも複数の脳領域が協調して活動していることが明らかとなり (Raichle. Science 2006)、安静時の自発的脳活動を計測し、脳部位間の活動の同期性、すなわち脳内ネットワークを検討する安静時 fMRI が注目されるようになった。近年、この安静時 fMRI の普及により、脳内の安静状態ネットワーク (resting state network: RSN) の変化を視覚的に捉えることが可能となり、痛みや運動障害を含むさまざまな神経疾患に伴う脳内ネットワークの変化が解明されてきた。例えば腰痛が慢性化するかどうかを側坐核と前頭前野の結合の強さによって約 80% の確率で予測できると報告されている (Baliki. Nat Neurosci 2012)。この技術を応用することにより、TKA 後遷延性術後痛発症リスクをより高い確率で予想できると考えた。TKA 後遷延性術後痛発症リスクを脳内ネットワークの変化によって予想することが出来るようになれば、手術適応の判断や治療法の開発に有用だと期待できる。

2. 研究の目的

変形性膝関節症に伴う痛みに関連する中枢神経系の変化を明らかにし、また膝関節全置換術 (TKA) 後遷延性術後痛の発症リスクを予測する手法を開発するために、TKA を受ける変形性膝関節症患者と健康成人ボランティアを対象に、研究期間内に以下のことを明らかにする。

1. 変形性膝関節症患者における脳内ネットワーク異常の検討

患者群と健康成人群から得た術前の安静時 fMRI データから、脳部位間の機能的結合強度を抽出し、変形性膝関節症患者に特有の脳内ネットワーク異常がないか検討する。

2. 変形性膝関節症に伴う痛みに関連する脳内ネットワークの検討

術前における患者と健康成人の比較で有意な差が見られた脳内ネットワークが、治療介入後にどう変化するか検討する。さらに、患者における痛みや心理面、また活動障害の程度との相関が見られる特定の脳内ネットワークがないか検討する。健康成人群においても、2 回取得した安静時 fMRI データから脳部位間の機能的結合強度を抽出し、時間経過によって脳内ネットワークに変化がないかを検討する。

3. 遷延性術後痛患者における治療介入前での脳内ネットワーク異常についての検討

遷延性術後痛群、改善群の 2 群において術前に得た安静時 fMRI データから脳部位間の機能的結合強度を抽出し、遷延性術後痛を発症する患者の脳内ネットワークは、発症しない患者と手術前からすでに異なるのかについて検討する。

4. TKA 後遷延性術後痛患者における痛みに関連した脳内ネットワークの検討

遷延性術後痛群と改善群から得た、術前・3 週間後・半年後での安静時 fMRI データから脳部位間での機能的結合強度を抽出し、術前に見られた脳内ネットワークの異常が治療介入後にどう変化するかについて検討する。さらに、遷延性術後痛患者における痛み関連指標との相関が見られる脳内ネットワークがないか検討する。

5. TKA 後遷延性術後痛発症を予測する手法の開発

機械学習のアルゴリズムを使用して、術前の安静時 fMRI データと半年後の痛みの強度の結果から、遷延性術後痛の発症を予測する判別器を作成する。機械学習によってできた判別器が、どのようなデータに対しても安定した成績を示すことが出来るかを検討する。さらに、安静時 fMRI を用いた遷延性術後痛発症の予測と、その他の痛み関連指標 (NRS、HADS、PCS、TSK、EQ-5D) を用いた予測との精度を ROC 解析によって定量的に比較する。

3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院で TKA が予定された 20 歳から 80 歳の変形性膝関節症患者を対象に、治療介入前、4 週後、半年後に安静時 fMRI を撮像する。安静時 fMRI と同じタイミングで、患者の痛み、心理評価及び活動障害評価を、各種質問票(NRS、HADS、PCS、TSK、EQ-5D)を用いて実施する。これと並行して、患者と年齢・性別を対応させた健康成人データを約 4 週間あけて 2 回取得する。

変形性膝関節症患者における脳内ネットワーク異常を検討するために、患者群と健康成人群から得た術前の安静時 fMRI データから、脳部位間の機能的結合強度を抽出し、変形性膝関節症患者に特有の脳内ネットワーク異常がないか、画像統計解析ソフトウェア(SPM8、Conn)を用いて検討する。

変形性膝関節症に伴う痛みに関連する脳内ネットワークを検討するために、術前における患者と健康成人の比較で有意な差が見られた脳内ネットワークが、治療介入後にどう変化するかを検討する。さらに、患者における痛みや心理面、また活動障害の程度との相関が見られる特定の脳内ネットワークがないか、痛み関連質問票のデータを用いて検討する。健康成人群においても、1 回目と 2 回目(約 4 週間後)に取得した安静時 fMRI データから脳部位間の機能的結合強度を抽出し、時間経過によって脳内ネットワークに変化がないかを検討する。

遷延性術後痛患者における治療介入前での脳内ネットワーク異常について検討するために、手術 6 ヶ月後に測定した KSS に含まれる痛みの強度(Numerical Rating Scale: NRS)の結果から、患者群を遷延性術後痛群(NRS = 1)と改善群(NRS=0)に分け、遷延性術後痛群、改善群の 2 群において術前に得た安静時 fMRI データから脳部位間の機能的結合強度を抽出し、遷延性術後痛を発症する患者の脳内ネットワークは、発症しない患者と手術前からすでに異なるのかについて検討する。

TKA 後遷延性術後痛患者における痛みに関連した脳内ネットワークを検討するために、遷延性術後痛群と改善群から得た、各タイムポイント(術前・3 週後・半年後)での安静時 fMRI データから脳部位間での機能的結合強度を抽出し、術前に見られた脳内ネットワークの異常が治療介入後にどう変化するかについて検討する。さらに、遷延性術後痛患者における痛み関連指標(質問票)との相関が見られる脳内ネットワークがないか検討する。

TKA 後遷延性術後痛発症を予測する手法の開発するために、機械学習のアルゴリズム(support vector machine、SVM)を使用して、術前の安静時 fMRI データと半年後の KSS に含まれる痛みの強度(NRS)の結果から、遷延性術後痛の発症を予測する判別器を作成する。機械学習によってできた判別器が、どのようなデータに対しても安定した成績を示すことが出来るかを検討するため、leave-one-out 法を用いた交差検証をおこなう。さらに、安静時 fMRI を用いた遷延性術後痛発症の予測と、その他の痛みに関連する指標(NRS、HADS、PCS、TSK、EQ-5D)を用いた予測との精度を ROC 解析によって定量的に比較する。

4. 研究成果

・被験者(膝 OA 患者、健康成人)に対する安静時 fMRI、痛み関連質問表の実施

大阪大学医学部附属病院で TKA が予定された変形性膝関節症患者を対象に、手術前、手術 4 週間後に安静時 fMRI を撮像し、安静時 fMRI と同じタイミングで、患者の痛み、心理評価及び活動障害評価を、各質問表を用いて実施した。また、手術 6 ヶ月後にも安静時 fMRI の撮像を行った。最終的に膝 OA 患者 25 名、健康成人 23 名からデータ取得を実施できた。

・膝 OA 患者における脳内ネットワーク異常の検討

患者群と健康成人群から得た術前の安静時 fMRI データから、脳部位間の機能的結合強度を抽出し、膝 OA 患者に特有の脳内ネットワーク異常について解析した。その結果、痛みの強さ、痛みの罹患期間、活動度の低下と相関して脳内機能的結合が強く変化している複数の脳部位が明らかとなった(論文投稿中)。

・膝 OA に伴う痛みに関連する脳内ネットワークの検討

痛み、心理評価及び活動障害評価に関する質問紙を術前と手術 6 ヶ月後で比較し、各評価指標に有意な改善が見られた。術前に膝 OA 患者に特異的な機能的結合変化が見られた脳部位について、手術 6 ヶ月後の安静時 fMRI データとの変化について解析を行ったが、有意な差は検出されなかった。

・TKA 後遷延性術後痛に関する脳内ネットワークの検討と遷延性術後痛予測手法の開発

安静時 fMRI データの解析と予測アルゴリズムの作成を継続中であり、今後結果を公表していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 寒 重之, 植松 弘進, 松田 陽一, 前田 倫, 柴田 政彦, 藤野 裕士	4. 巻 25
2. 論文標題 筋・骨の痛みの知覚にかかわる脳内情報処理メカニズムのfMRIによる検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 LiSA	6. 最初と最後の頁 39-47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 寒 重之	4. 巻 37
2. 論文標題 慢性疼痛とdefault mode network	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 204-206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 S Osako, S Kan, H Uematsu, K Futai, H Tanaka, Y Watanabe, T Tomita, M Shibata, Y Fujino, Y Matsuda
2. 発表標題 Alterations of Functional Connectivity in Patients with Knee Osteoarthritis
3. 学会等名 17th World Congress of Pain (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田 陽一, 植松 弘進, 高橋 亜矢子, 佐藤 ゆかり, 溝淵 敦子
2. 発表標題 国際疾病分類ICD-11でみた慢性疼痛患者の特徴と治療法の選択
3. 学会等名 第48回日本慢性疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H Uematsu, S Osako, S Hakata, Y Matsuda
2. 発表標題 Efficacy of Ultrasound-Guided Pulsed Radiofrequency Treatment on the Saphenous Nerve in Knee Osteoarthritis Patients with Refractory Knee Pain: A Case Series
3. 学会等名 9th World Congress of the World Institute of Pain (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大迫正一, 寒重之, 植松弘進, 松田陽一, 二井数馬, 田中壽, 渡邊嘉之, 富田哲也, 柴田政彦, 藤野裕士
2. 発表標題 安静時fMRIを用いた変形性膝関節症の痛みに関わる脳機能異常の予備的研究
3. 学会等名 第39回日本疼痛学会
4. 発表年 2017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	植松 弘進 (Uematsu Hironobu) (70467554)	大阪大学・医学部附属病院・助教 (14401)	
研究分担者	大迫 正一 (Osako Seiichi) (60582426)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・麻酔科診療主任 (84409)	
研究分担者	寒 重之 (Kan Shigeyuki) (20531867)	大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤) (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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 政彦 (Shibata Masahiko) (50216016)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授 (14401)	
研究分担者	富田 哲也 (Tomita Tetsuya) (30283766)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授 (14401)	
研究分担者	二井 数馬 (Futai Kazuma) (30588380)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	渡邊 嘉之 (Watanabe Yoshiyuki) (20362733)	大阪大学・医学系研究科・特任教授（常勤） (14401)	