

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20791073

研究課題名(和文) 複合性局所疼痛症候群の高次運動機能障害評価とその機構解明

研究課題名(英文) Complex regional pain syndrome distorts the eye-hand coordination in the affected limb

研究代表者

植松 弘進 (UEMATSU HIRONOBU)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：70467554

研究成果の概要(和文)：complex regional pain syndrome (CRPS) とその他の神経障害性疼痛患者を対象に、視覚系と体性感覚系(疼痛)の cross-modality についての心理物理実験を行い、CRPS 患者においては疼痛によって視空間認知が障害されている一方で、その他の神経障害性疼痛患者では視空間認知の障害が認められないことを明らかにし、このような視空間認知の障害が CRPS 患肢の運動障害にも影響を与えることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To accomplish the goal-directed pointing task, at the first step visual and somatosensory information from the hand should be integrated to allow accurate recognition of the position of the hand in space and at the final step the relative spatial relationship between the hand and the target should be visually fine-tuned for accurate performance of the movement. We revealed that the accuracy of pointing movement of the complex regional pain syndrome (CRPS)-affected limb tended to be impaired under the light condition. However, motor disturbance of the affected limb seen under the light condition was not observed in the dark. These results suggest that the motor disturbance of the CRPS-affected limb would be attributable to impaired function of the central nervous system, especially impairment of perception of the spatial position of the CRPS-affected limb based on the visual and somatosensory information.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、麻酔・蘇生学

キーワード：疼痛治療学

1. 研究開始当初の背景

外傷や帯状疱疹など末梢神経損傷後に痛みが続く場合、あるいは脊髄や脳の外傷や出血・梗塞などが原因で痛みが生じる場合もあり、これらは神経因性疼痛と総称されている。神経因性疼痛に関しては、種々の動物モデルが考案され末梢神経・脊髄での形態学的、電

気生理学的、薬理行動学的研究が進みその病態が明らかになりつつある。しかしながら、その治療開発・臨床応用は未だほとんど進んでおらず、これら神経因性疼痛のなかでも特に complex regional pain syndrome (和名：複合性局所疼痛症候群。以下 CRPS とする) と呼ばれる疾患の診断・治療に非常に難渋する

ことが多い。CRPS は明らかな神経障害のある type 2 (従来、カウザルギーと呼ばれていた) と、明らかな神経障害の無い type 1 (従来、反射性交感神経性萎縮症 RSD と呼ばれていた) に分類されるが、両タイプとも非常に強い疼痛に加えて、罹患部位の浮腫・発汗異常・皮膚温変化をはじめとする自律神経機能の異常を伴うことが通常の神経因性疼痛と大きく異なる特徴である (Lancet Neurol 2003; 12: 687-697)。1900 年に Sudeck らが、骨折後患者のうち、このような自律神経機能異常を伴う場合急速に骨萎縮を来すことを報告 (Arch Klin Chir 1990; 62: 147) して以来、自律神経機能異常と神経因性疼痛の関係は、多種多様な研究がなされてきており、CRPS に対して交感神経節ブロックが有効とされる傍証となっている (Science 1991; 251: 1608-1610, Anesth Analg 1995; 81: 718-723, Clin J Pain 1998; 14: 216-226, Neurosci Res 2002; 43: 475-484)。しかし临床上、このような自律神経機能異常の症状は自然消退することも少なくは無く、CRPS の特徴の一部分でしかないと思われる。CRPS では、神経損傷の有無に関わらず筋力低下・運動麻痺あるいは、振戦、ジストニア、筋痙攣、不随意運動など種々の運動障害を示すことも知られている (Neurology 1990; 40: 57-61, N Engl J Med 2000; 343: 625-630)。また CRPS に極めて特異的に観察される症状として CRPS 関連無視症状 (運動無視) が知られており、これは患肢の運動を行う際に過剰な注意を向けなければ患肢の随意運動が行えないという症状である (J Pain Symptom Manag 1999; 18: 213-217)。このように CRPS は、他の神経因性疼痛には認められない異常な運動障害を示し、疼痛とともに患者の ADL を著明に低下させる危険因子となっている。CRPS の発症には、患肢の不動化 (immobilization) がトリガーとなっていると言われており、ラット前肢をギプス固定することで CRPS モデル動物を作成する (J Orthop Sci 2001; 6: 46-52) ことや、健常者に対する 4 週間以上のギプス固定が CRPS 様の症状を惹起することがこれを支持する (Proceedings of the 9<sup>th</sup> World Congress on Pain)。逆に、CRPS 患者では患肢の自然な運動が失われており (Pain 2003; 101: 79-88)、これらの知見から、患肢使用の低下が CRPS の維持に関与していると予想される。我々は CRPS に対する豊富な臨床経験から、受動的な運動リハビリから能動的な運動リハビリへと治療レベルを引き上げていくにつれ患肢の運動機能が回復し、それとともに疼痛が緩和していく症例を多数経験している。これらのことから、CRPS に観察される運動機能異常が疼痛の発症・遷延化の重要な促進因子であり、CRPS の基盤となっていると考えられる。

## 2. 研究の目的

CRPS をはじめとする神経障害性疼痛の病因は、末梢神経系および脊髄レベルでの感作と機能再構築が動物実験によって示唆されている一方、ヒト患者を用いた研究ではその実験方法のモダリティから大脳レベルでの機能再構築を評価した研究がほとんどである。CRPS をはじめとする神経障害性疼痛患者で観察される運動無視や不随意運動などは末梢神経障害だけでは説明が付かず、中枢神経系の関与が強く疑われる。CRPS に観察される中枢神経系の関与については、患肢の身体表象が障害されていること (Brain 2001; 124: 2098-2104, Neurology 2002; 59: 775-777) が知られており、これが運動機能異常を引き起こす原因の一つではないかと我々は考えている。身体表象とは、身体部位の空間的特徴 (位置・姿勢など) の認識 (Brain 1911-12; 34: 102-254) のことを指し、身体表象を実際の身体部位の運動に先立って脳表象内で運動することによって運動の内的なモデルを形成し、それをガイドにして空間的に正しい運動を実際に行うとされている (The body and the self, MIT Press, 1995)。さらに、CRPS では両側大脳一次運動野間の抑制性が失われていることが知られ、これが運動機能障害の原因の一つではないか、とも考察されている (Neurology 2003; 60: 515-519)。これまでの CRPS やその他の神経障害性疼痛の中枢神経系での関与についての研究では、fMRI など脳機能画像研究が多く行われてきた。CRPS 患者の運動障害に関連する脳領域として、下前頭皮質や後部頭頂葉があげられており (Brain 2007; 130: 2671-2680)、これらの領域は一次運動野や運動前野のように一般的に運動系に含まれる領域ではなく各種感覚情報 (視覚、聴覚、体性感覚など) を統合する脳領域の一部として考えられている (Neuron 2008; 57: 11-23)。これに対して、我々は脳機能画像ではなく心理物理実験によって CRPS をはじめとする神経障害性疼痛の病因が感覚系と運動系の情報伝達 (知覚-運動協応) の障害に起因する可能性を報告してきた。本研究課題では、そのような知覚-運動協応の障害について CRPS とその他の神経障害性疼痛で比較し、注意との関係についても評価し詳細に解析を行う。

## 3. 研究の方法

健常者と CRPS やその他の神経障害性疼痛患者を対象に、腕時計型高感度加速度センサーを用いて、上肢の日常生活動作での行動量 (使用量) を定量化する。また、3次元磁気式空間位置定位装置を用いて、上肢のポインティング動作の評価を行う。また、視覚系と体性感覚系 (疼痛) の cross-modality につ

いての心理物理実験を行い、CRPS とその他の神経障害性疼痛患者における高次認知機能障害の評価・比較を行った。さらにCRPS やその他の神経障害性疼痛における体性感覚系（疼痛）と視空間注意との関係の評価を行うために、線運動錯視を視覚刺激として用いた心理物理実験を行った。

#### 4. 研究成果

CRPS とその他の神経障害性疼痛患者を対象に行った視覚系と体性感覚系（疼痛）の cross-modality についての心理物理実験で、CRPS 患者においては疼痛によって視空間認知が障害されている一方で、その他の神経障害性疼痛患者では視空間認知の障害が認められないことを明らかにした。この知見はCRPS 患者の運動障害や特有の症状が患肢の視覚情報と体性感覚情報の統合の障害に起因することを示唆している。さらに、視空間認知の偏位が注意の左右勾配によることを心理物理実験によって定量化した。このような視空間認知の障害が CRPS 患肢の運動障害にも影響を与え、CRPS 患肢運動は視覚情報に依存しない暗所ではほぼ正常に実施できるが、視覚情報がフィードバックされる明条件では障害されることを明らかにした。CRPS を含む神経障害性疼痛患者の発症メカニズムに、体性感覚系だけでなく運動系や注意など高次認知機能が複雑に関係することを示唆している。

#### 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 11 件）

- 1 住谷昌彦, 宮内哲, 植松弘進, 他. 幻肢痛の発症における大脳運動野の関与. 麻酔 2010; 9: 1364-1369. 査読あり
- 2 住谷昌彦, 宮内哲, 植松弘進, 山田芳嗣. Complex regional pain syndrome (CRPS) の中枢神経機能異常と新規治療. 臨床脳波 2010; 52: 549-555. 査読あり
- 3 植松弘進, 住谷昌彦, 柴田政彦, 他. 錯視を用いた疼痛に対する注意の定量化（第一報：基本的発見）. PAIN RESEARCH(0915-8588) 2010. 07; 25(2); 95, .
- 4 住谷昌彦, 植松弘進, 他. 錯視を用いた疼痛に対する注意の定量化（第二報：脊髄刺激療法の効果:case-series study）. PAIN RESEARCH(0915-8588) 2010. 07; 25(2): 100, 査読なし
- 5 植松弘進, 柴田政彦, 他. 脳機能画像における痛覚認知機構の解析 筋由来の痛みと皮膚由来の痛みの比較検討. PAIN RESEARCH (0915-8588) 2010. 07;

25(2): 81, 査読なし

- 6 Uematsu H, Sumitani M, et al. Complex regional pain syndrome (CRPS) impairs visuospatial perception, whereas post-herpetic neuralgia does not: possible implications for supraspinal mechanism of CRPS. Ann Acad Med Singapore. 2009 Nov; 38(11):931-6, 査読あり
- 7 Sumitani M, Uematsu H, et al. One intact hand is the window on the other phantom hand. Pain Med 2009. 10: 232-3, 査読なし
- 8 Sumitani M, Misaki M, Uematsu H, et al. Dissociation between space and number representations in pathologic pain patients. Pain Prac 2009; 9: 46, 査読なし
- 9 松田陽一, 柴田政彦, 住谷昌彦, 植松弘進, 他. 遅発性筋肉痛(DOMS)における脳内活動の変化 fMRIによる検討. PAIN RESEARCH (0915-8588) 2008. 07; 23(2): 95, 査読なし
- 10 住谷昌彦, 植松弘進, 柴田政彦, 他. 幻肢を準客観的に評価する方法の開発. PAIN RESEARCH(0915-8588) 2008. 07; 23(2): 77, 査読なし
- 11 住谷昌彦, 植松弘進, 他. CRPSの運動機能障害は高次脳機能由来か?(1例の上肢運動解析). 日本ペインクリニック学会誌(1340-4903) 2008. 01; 15(1): 46, 査読なし

〔学会発表〕（計 4 件）

- 1 Human brain activation associated with mechanical muscle stimulation. Uematsu H, Shibata M, et al. I International Association for the Study of Pain (2010. 8. 31. Palais des Congrès de Montréal, Québec, Canada).
- 2 錯視を用いた疼痛に対する注意の定量化（第二報：脊髄刺激療法の効果）. 住谷昌彦 植松弘進 他. 日本疼痛学会（2010年7月3日 国立京都国際会館）.
- 3 脳機能画像における痛覚認知機構の解析—筋由来の痛みと皮膚由来の痛みの比較検討. 植松弘進 他. 日本疼痛学会（2010年7月3日 国立京都国際会館）
- 4 錯視を用いた疼痛に対する注意の定量化（第一報：基本的発見）. 植松弘進 他. 日本疼痛学会（2010年7月2日 国立京都国際会館）.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植松 弘進 (UEMATSU HIRONOBU)  
大阪大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号：70467554

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：