

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592287

研究課題名(和文)疼痛の慢性化における注意機能のかかわり

研究課題名(英文)Pain chronicity and attention control

研究代表者

萩平 哲(Hagihira, Satoshi)

大阪大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90243229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：慢性疼痛患者は認知機能が低いという報告がある。我々は認知課題の一つであるワーキングメモリ課題を用いて痛みの認知の研究を行い痛みの変化率と、ワーキングメモリ容量の関係を明らかにする研究を行った。課題負荷で主観的痛みは低下し($p < 0.05$)、その低下の割合はワーキングメモリ容量が大きいほど少なかった($r = 0.584$, $p < 0.001$)。記憶課題成績に差を認めなかったが、コントロール課題成績では痛みと同様の傾向を呈した。これらより、脳内の情報処理には容量が存在する。ワーキングメモリの容量が多いということは、課題の処理と同時に痛みの評価も正確に行う事が出来るという状況が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Substantial evidence revealed that pain perception and cognitive function was related each other. We conducted the research that shows the relationship of the working memory capacity and pain perception using a working memory task, which is one of the cognitive task. Subjective pain intensity decreased in the memory task condition compared to no-task and control task condition ($p < 0.05$) and % decrease was correlated with working memory capacity which was confirmed by the reading span task ($r = 0.584$, $p < 0.001$).

There was no difference in memory task performance, but exhibited the same results in the control task performance as the pain intensity change. Our results revealed that the capacity in the brain related to information processing including pain perception might be limited. Therefore, in case that people had large working memory capacity, they had the ability to perform accurate evaluation of the pain simultaneously with the processing of the cognitive task.

研究分野：麻酔学

科研費の分科・細目：疼痛管理学

キーワード：痛み ワーキングメモリ 注意 鎮静 実験的痛み

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛患者の痛みの原因やきっかけは様々であるが、共通する特徴としてその痛みに対するこだわり、「注意の集中」が挙げられる。同程度の外傷があったとしても慢性疼痛に移行する患者とそのまま治癒していく患者がいる。慢性疼痛に移行する患者には何らかの先天的な脆弱性があると考えられるが、きっかけとなる事故や疾病がおこることは少なく、また、その障害程度も多岐にわたるため、研究デザインとしてその個人差を見出すことは困難を極めた。

ワーキングメモリとは、記憶の一時的な貯蔵庫のようなものと考えられているが、そのメカニズムには様々な脳内伝達系が働いている。特に、Baddely(1986)が提案したワーキングメモリの中央実行系は (Central Executive) は注意の制御状態であり、課題を遂行するための統御システムである。すなわち、ワーキングメモリの大きい人というのは課題に注意を集中し、それ以外に対しては抑制機能が働き結果として遂行能力が高いと言える。

ワーキングメモリ課題をこなしながら痛み刺激を与える研究 (Buhle J.et.al., Pain149 (2010) 19-26) によると、熱刺激による痛みを与えながらタスクを施行すると痛みも抑制され、タスク遂行能力も低下することが明らかにされている。また、注意を他に向けることによって痛みを抑制させた状態での脳機能画像の研究では前帯状回 (Anterior Cingulate Cortex:ACC) の活性化が見られた (Bantich S.J., et.al. Brain 5(2002)310-319)。研究協力者芋阪らのグループはワーキングメモリの大小にかかわる部分がACCであり、大きい群でより活性化が見られるとしている。

以上のことから痛みの制御機能は注意機能、不要な情報の抑制機能と相まって脳内ACCを主たる責任部位として行われているのではないかと考えられる。この抑制機能がワーキングメモリの大小に反映されるのではないかと、そしてワーキングメモリの検査を通して疼痛が慢性化するか否かの予測が可能になるのではないかと考えこの研究を着想した。

2. 研究の目的

この研究は痛みの制御機構の個人差と、注意機能の制御に関与することが明らかになっているワーキングメモリの大小との関連を明らかにすることを目的とする。そのために、

1. ワーキングメモリの大小と痛み感受性のかかわりの検討。
2. ワーキングメモリ課題を行いながら痛み刺激を与えることによる疼痛閾値低下の程度の差を検討。
3. 鎮静下におけるワーキングメモリ機能の低下と主観的痛み強度の変化の関係

を明らかにする。

3. 研究の方法

3-1. ワーキングメモリの容量の大小とワーキングメモリタスク中の主観的痛みの変化の関係

IRBで認められたのち大阪大学学生31名 (平均年齢 23.6±2.31, 女性9名) にインフォームドコンセントを行い文書による承諾を得た。ワーキングメモリ容量をリーディングスパンテストで評価した。熱刺激による痛みをPathwayでVAS80を超えない最大の温度に設定し、60秒間の熱刺激の間にリスニングスパンテストを行い、痛みの強さを持続的にVASで評価するCOVASで評価した。統計はSPSSで、対応のあるt検定と相関解析にはピアソンの相関係数を用い、5%を有意水準とした。

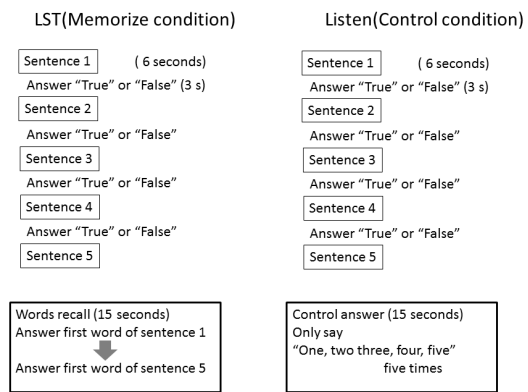


図1. 認知課題の詳細

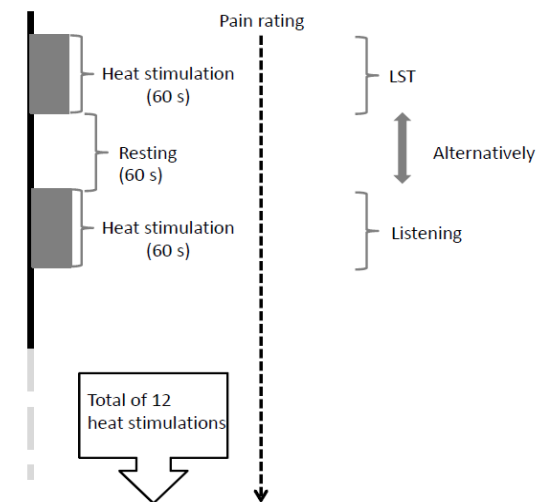


図2. 研究デザイン

3-2. 鎮静下におけるワーキングメモリ機能の低下と主観的痛み強度の変化

IRBで認められた後、20-40歳の男性20人を広告により応募し、それらの被験者にあらかじめワーキングメモリの容量を調べた。

被験者にはプロポフォル群 (P群) とミダゾラム群 (M群) をランダムに選択し、P群ではターゲットコントロールインヒュージョンをM群ではシミュレーション併用TCI

で、それぞれのターゲット濃度で一定に鎮静の深度を維持した。鎮静開始前とそれぞれの深度で記憶課題を行い、温冷痛覚刺激装置（PATHWAY：MEDOC）を用いて 51 度の刺激を右腕と右足にそれぞれ 20 回ずつ行い、10 回ごとに主観的痛みを記録した。

4. 研究成果

4-1-1. ワーキングメモリ課題の有無による主観的痛みの変化

ワーキングメモリ課題条件での中間的痛みは課題のない条件とコントロール課題条件に比べ、有意に減少した。

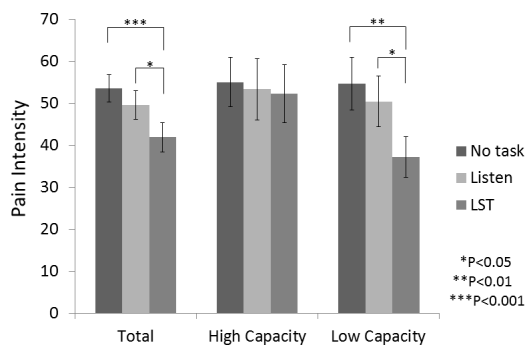


図3 課題の有無による主観的痛みの変化

さらに、もともとのワーキングメモリの高容量群と低容量群に分けると、高容量群では3条件で痛みの変化がなく、低容量群で顕著な低下を認めた(図3)。

4-1-2. 課題成績の変化

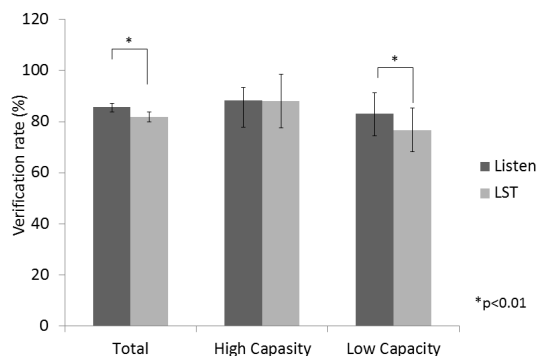


図4 コントロール課題の課題成績の変化

コントロール課題として行った正誤判断成績も、高容量群では変化を認めないのに対し、低容量群では記憶課題が加わる条件で課題成績の低下を認めた。

図5に示すように、相関解析で、もともとのワーキングメモリ課題成績と痛み強度の現象に有意な相関を認めた。

その時に表1のようにもともとの痛みの感受性については今回の被験者の間では相関関係を認めないことが確認できた。

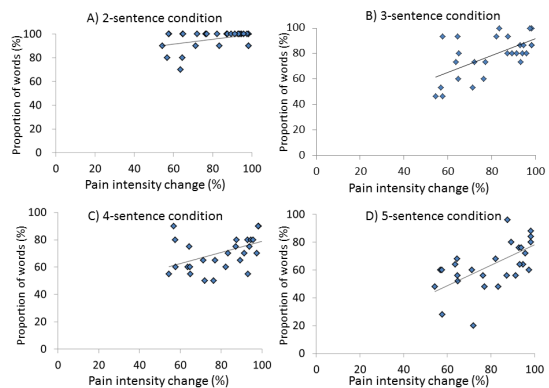


図5 ワーキングメモリ課題成績と痛み強度の現象の関係

Table 1 Summary of the correlations, means, and standard deviations for the working memory capacity and changes in pain perception and intensity data

	Proportion words in N sentences' condition				Span Scores	M SD
	Two	Three	Four	Five		
Pain intensity in no task	0.331	0.0345	0.0690	0.0813	-0.0909	53.6 17.1
Pain intensity change (%)	0.422*	0.650****	0.486**	0.645****	0.584***	82.9 15.8
M	96.0	80.0	71.7	65.2	3.29	
SD	7.70	16.0	13.2	18.0	0.920	

Note. Pain intensity change was calculated using calculative formula; Pain intensity change =100 *Pain intensity (LST)/ Pain intensity (Listen)
M: Mean, SD: Standard deviations
*P<0.05,**P<0.01,***, P<0.001,****P=0.0001

Table 2 Summary of the correlations, means, and standard deviations for the pain intensity and LST task performances

	LST		Listen	M SD
	Verification (%)	Proportion of words (%)	Verification (%)	
Pain intensity change (%)	0.463**	0.125	0.420*	82.9 15.8
M	81.8	66.3	85.8	
SD	11.3	13.1	6.73	

Note: Pain intensity change was calculated using the following formula: Pain intensity change = 100 × pain intensity (LST)/pain intensity (listening)
M: mean, SD: standard deviation
*p < 0.05, **p < 0.01

さらに表2のように、課題成績との関係は、正誤判断成績と痛み強度の減少に相関を認めしたが、単語記憶成績との相関は認めなかった。

4-2. 鎮静下におけるワーキングメモリ課題成績と主観的痛み強度の変化

4-2-1. 記憶課題成績の変化

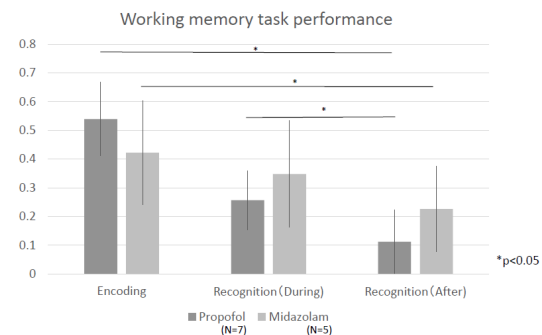


図6 記憶課題成績

両群の鎮静開始前の鎮静当日の課題成績に有意差はなく、鎮静開始後は図6のよう

に有意差を認め、カテゴリ判定の成績 (Encoding) を考慮した解析で、10 分後と入室後の課題成績に有意差を認めた ($p=0.0015$) が薬剤間の差は認めなかった。1 週間後のカテゴリ判定で鎮静前の課題について、P 群の方が M 群より誤答率が高い傾向にあった ($p=0.07$)。

4-2-2 .痛み刺激に対する主観的痛みの変化
今回の鎮静条件では、痛み評価が下がる被験者とむしろ上がる被験者がおり、統計学的にその変化に有意差を認めなかった。

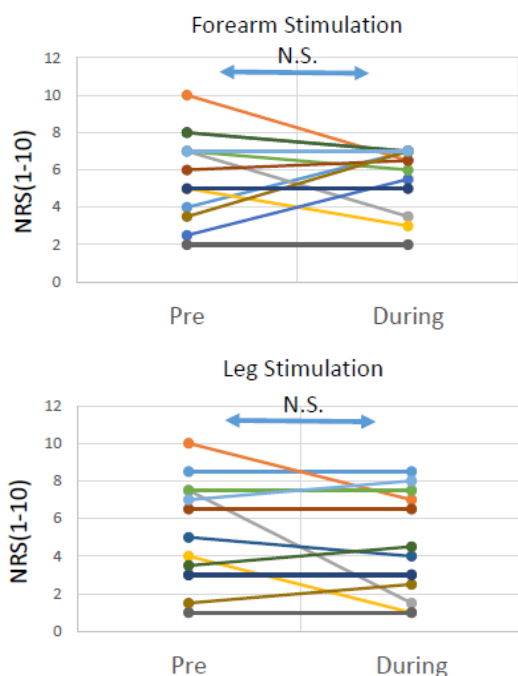


図7 . 鎮静下における主観的痛みの変化

4-3 まとめ

今回の研究でワーキングメモリの効用両群と低容量群の痛みの認知の違いを明らかにする事が出来た。

薬剤により、ワーキングメモリの衰退過程を再現し、そのときの痛み強度の変化を捉える試みを行ったが、現在までの知見では、個人差が大きく、結論付けることは難しい。

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3件)

- 1) Toshiki Nishimura, Aya Nakae, Masahiko Shibata, Takashi Mashimo, Yuji Fujino.
Age-related and sex-related changes in perfusion index in response to noxious electrical stimulation in healthy subjects.
J Pain Res. 2014; 10: 91-97.
- 2) Aya Nakae, Kaori Endo,

Tomonori Adachi, Takashi Ikeda, Satoshi Hagihira, Takashi Mashimo, Mariko Osaka.

The influence of working memory capacity on experimental heat pain.
J Pain 2013; 14:1088-1096.

- 3) Aya Nakae, Thomas Hermann, Takashi Ikeda, Teruko Sakurai, Tomonori Adachi, Hiroshi Ito, Toshiki Nishimura, Masahiko Shibata, Mariko Osaka, Takashi Mashimo.
Pain modulation by negative and positive emotional sounds.
Proceedings of 4th International Congress of Neuropathic pain 2013 43-48.

[学会発表](計15件)

- 1) Aya Nakae, Satoshi Hagihira, Hiroshi Ito, Piyasak Vitrananont, Kan Hongling, Yuji Fujino .
Correlation between changes of brain activity and subjective pain intensity under sedation ~Contact heat evoked potential study~ .
Euroanaesthesia 2014, Stockholm, 30 May-3rd June, poster.
- 2) Yelena Granovsky, Praveen Anand, Aya Nakae, Osvaldo Nascimento, Benn Smith, Josep Valls-Sole, David Yarnitsky.
Contact heat evoked potentials (CHEPs) in healthy subjects – no laterality effect. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, 19-23th, March, 2014 Poster.
- 3) 伊藤 寛, 中江 文, 康, 紅玲, 萩平 哲, 藤野 裕士。
鎮静下における痛み刺激に対する生理反応の違い。~プロポフォルとミダゾラムの比較~
第7回麻酔科痛みのメカニズムを語る会、東京、3月4-5日(3月5日) 2014、口演
- 4) Benn Smith, Yelena Granovsky, Osvaldo Nascimento, Josep Valls-Sole, Aya Nakae, David Yarnitsky, Huson L, Praveen Anand. The Influence of Age and Height on Latency and Amplitude of Contact Heat Evoked Potentials (CHEPs). American Neurological Association's 2013 Annual Meeting, New Orleans, LA. 15th October, poster.
- 5) Aya Nakae, Toshiki Nishimura, Masahiko Shibata, Takashi Mashimo, Yuji Fujino. Different effect of experimental electrical pain on autonomic nervous system derived from peripheral perfusion index in healthy volunteers. 8th Congress of the European Federation of IASP

- chapters-PAIN IN EUROPE VIII,
Florence, 9-12th October (10th), 2013,
selected poster.
- 6) **Aya Nakae**. Pain and executive function. International Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics. Knowledge Theater, Osaka, Aug. 22nd, 2013. Invited speaker.
 - 7) **Aya Nakae**, Thomas Hermann, Takashi Ikeda, Teruko Sakurai, Tomonori Adachi, Hiroshi Ito, Toshiki Nishimura, Masahiko Shibata, Mariko Osaka, Takashi Mashimo. Pain Modulation by Negative and Positive Emotional Sounds. 4th. INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROPATHIC PAIN(IASP), Toronto, Canada, 24th May, 2013 poster.
 - 8) **Aya Nakae**. Pain and attention in elderly volunteers. International Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics, Paul G. Allen Center for CSE, University of Washington, Seattle, Feb 1, 2013. invited speaker.
 - 9) 遠藤香織、**中江 文**、藤野裕土、苧坂満里子、ワーキングメモリにおける痛みの影響。日本心理学会第 77 回大会、札幌 9 月 21 日、2013、ポスター
 - 10) **中江 文**、遠藤香織、眞下節、苧坂満里子。ワーキングメモリの容量の大小の痛みの認知へのかかわり - Limited Capacity Model の検証 -、日本ペインクリニック学会第 47 回大会、大宮、7 月 13 日 - 15 日 (15 日) 2013、口演 (若杉賞受賞)
 - 11) 伊藤寛、康紅玲、**中江 文**、柴田政彦、藤野裕土。C 繊維の誘発電位の潜時に関する検討。第 35 回日本疼痛学会、大宮、7 月 12 日 - 13 日 (13 日) 2013、口演
 - 12) **Aya Nakae**, Kaori Endo, Teruko Sakurai, Masahiko Shibata, Mariko Osaka, Takashi Mashimo. The Influence of working memory task to experimental heat pain. 14th WORLD CONGRESS ON PAIN2012, Milan, Italy. August 27-31, 2012, Poster.
 - 10) 西村俊樹、**中江 文**、柴田政彦、眞下節。実験的痛みと末梢循環の変化。第 34 回日本疼痛学会、熊本、7 月 20 日 - 21 日 (21 日) 2012
 - 11) **中江 文**、遠藤香織、櫻井輝子、井上潤一、柴田政彦、苧坂満里子、眞下節。ワーキングメモリタスクの実験的痛みに対する影響。日本ペインクリニック学会第 46 回大会、松江、7 月 7 日、2012、ポスター
 - 12) **中江 文**、遠藤香織、安達友紀、奥知子、井上潤一、柴田政彦、苧坂満里子、眞下節、ワーキングメモリの容量と実験的痛みの関係、日本ペインクリニック学会第 45 回大会、愛媛、7 月 21-23 日(22 日)、2011、口演
 - 13) **中江文**、眞下節、情動と痛み、コメディカル講演会：痛みとアロマ、第 33 回日本疼痛学会、愛媛、7 月 21-23 日(23 日)、2011、招待講演
 - 14) 安達友紀、**中江文**、柴田政彦、眞下節、催眠による認知的評価と痛みの変化に関する研究、第 33 回日本疼痛学会、愛媛、7 月 22-23 日(23 日)、2011、口演
- 〔図書〕(計 1 件)
Aya Nakae. “Mechanisms of Pain”. Text book “Cognitive Neuroscience of Robotics” Chap.7. 2014. in press.
- 6 . 研究組織
- (1)研究代表者
萩平 哲 (HAGIHIRA SATOSHI)
大阪大学医学部附属病院・講師
研究者番号：90243229
 - (2)研究分担者
中江 文 (NAKAE AYA)
大阪大学大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号：60379170