

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 14 日現在

機関番号	15401
研究種目	挑戦的萌芽研究
研究期間	2011 ~ 2012
課題番号	23659726
研究課題名（和文）	変形性膝関節症患者における脳内の疼痛認知-fMRI を用いた評価方法の確立-
研究課題名（英文）	Human brain activity associated with painful stimulation in patients with knee osteoarthritis. A Functional MRI Study
研究代表者	
	安達 伸生 (ADACHI NOBUO)
	広島大学・病院・准教授
研究者番号	30294383

研究成果の概要(和文):変形性膝関節症患者に対し、表皮内刺激電極を用いて疼痛刺激を行い、疼痛に対する脳活動を評価した。変形性膝関節症患者において、両側の DLPFC で健常者よりも有意な脳活動を認めた。疼痛抑制に関与すると考えられている、DLPFC の活動は健常者では、Pain matrix と活動と関連をもっていたが、変形性膝関節症患者においては pain matrix との関連を認めず、皮質-皮質間、皮質-皮質下間の経路の変化が生じている可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文): Our main finding was shows a significant activate of Doroso lateral prefrontal cortex (DLPFC) in OA groups rather than normal subjects, and DLPFC activation has strong connection with pain matrix in normal subjects rather than OA groups. It is known that DLPFC function has related pain modulation. It seems that DLPFC exerts active control on pain perception by modulation corticosubcortical and corticocortical pathway in OA patient.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	1,400,000	420,000	1,820,000

研究分野: 医歯薬学

科研費の分科・細目: 外科系臨床医学・整形外科学

キーワード: 変形性膝関節症・機能的磁気共鳴画像・慢性疼痛・前頭前野背外側部

1. 研究開始当初の背景

変形性膝関節症は慢性疼痛の原因となる代表的な関節疾患であり、その有病率は高く、全国で 3000 万人以上と推定されている。変形性膝関節症は高齢者の生活の質を著しく低下させるとともに、健康寿命を短縮させる。進行した変形性関節症に対しては自家組織の温存は困難であり、人工関節置換術を施行するほか有効な手術法はない。人工膝関節は非常に高価（1 関節 80 万円以上）であり、

医療費増加の一因となっている。その解決のためには変形性膝関節症を早期に的確に診断し、変形性膝関節症の主症状である疼痛を管理し、人工関節置換術を回避する新しい治療体系を確立することが急務である。

慢性疼痛は侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、非器質性疼痛に分類さる。しかし臨床の現場で慢性疼痛の病態を評価し、適切な治療法を選択することは必ずしも容易ではない。その原因は、痛みは主観的な感覚であ

り、情動や認知的側面を有するため、定量化することは困難なことが挙げられる。

変形性膝関節症は侵害受容性疼痛により疼痛を生じる代表的疾患であるが、その疼痛の生じる病態は未だに不明な部分も多い。

機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) は近年、脳機能イメージングとして、よく知られている方法で、脳活性部位の可視化が可能となる画像評価法である。

整形外科領域では、慢性腰痛の脳活動について近年 fMRI で研究されてきているが、変形性膝関節症などの関節疾患での fMRI を用いた疼痛の評価は進んでいない。

今後、変形性膝関節症の疼痛を、脳機能画像法を用いて客観的に評価可能となれば、変形性膝関節症に対する新しい治療体系構築の糸口となるのではないかと考えている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、fMRI を用いて変形性膝関節症患者における脳内疼痛関連活動を客観的にイメージング評価する技術を確立し、変形性膝関節症に対する新しい治療体系確立のさきがけとなることである。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

変形性膝関節症患者及び、健常者 (ボランティア) を対象とした。

変形性膝関節症患者は、右膝の変形性膝関節症にて、少なくとも3ヵ月以上、NRS3以上の疼痛が持続するものを対象とした。また慢性疼痛疾患 (腰痛, 肩痛, 坐骨神経痛等), 糖尿病などの末梢神経障害を有する患者は除外した。

対照群として健常者の脳活動を評価し比較検討する必要があるため、慢性疼痛疾患, 末梢神経障害などの疾患を有さない、健常ボランティアを対照群とした。

(2) 多面的臨床評価項目

評価項目は以下の3項目として、

1 痛みの性質の評価

MPQ : McGill pain questionnaire

2 機能評価 (健康関連QOL)

SF-36

3 精神心理学的評価

PCS : pain catastrophizing scale

MRI撮像前にアンケート調査を行なった。

(3) fMRIの実験デザイン

変形性膝関節症患者および健常者に対する疼痛誘発のタスクは、電気刺激装置を用い、表皮内刺激電極による疼痛刺激を行った。

表皮内刺激電極による刺激は、選択的にA δ 線維を刺激する方法で、すでに安全性が確立された方法 (生理学研究所) である。

右膝内側関節裂隙に2つの表皮内刺激電極を貼付して、極めて弱い0.05mA-1mA直流電流を膝内側に与え、定量的に刺激を行った。刺激強度は一つの電極はNRS4 (中等度以下の疼痛) の疼痛刺激とし、もう一つの電極は感覚刺激強度とした。疼痛刺激時の脳活動と感覚刺激時の脳活動の差を、疼痛認識時の脳活動として、ブロックデザインを用いfMRIの解析を行なった。

(4) MRI撮影条件

GE 3.0 T scanner (General Electric, Milwaukee, Wisconsin)を用いて、解剖画像はIRfSPGR (3D inversion recovery fast spoiled gradient recalled) TE1.9msec, TR7msec, Prep time 450msec, FOV256mm, Slice Thickness1mm Matrix 256/256で撮像し、機能画像 : EPI (T2*-weighted, gradient echo, echo planar imaging) TR = 2000 ms, TE = 27 ms, FA = 90deg, Matrix size = 64 \times 64, FOV = 256 mm, 4 mm slice thickness, 32 axial slice, no gapにて撮影を行なった。機能画像の全撮影時間は6分56秒で、その間に全脳撮影を208scan行なった。疼痛および感覚刺激とも間歇的に16秒間の間に刺激を行い、それぞれ6回ずつ交互に刺激を行なった。

(5) 解析

上記撮影より得られたデータは、SPM8 (Well

come Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いて解析した。脳の定常状態での評価を行うため、脳活動の安定しない機能画像の最初の4volumeを削除し、204volumeで評価した。まずRealignにて頭部の動きの補正し、NormaliseにてMontreal Neurological Institute (MNI) 基準脳に補正し、最後にEPI画像のノイズを低減させるために、8mm幅のfull width at half-maximum (FWHM)でsmoothingを行なった。すべての被験者の有意な脳活動部位をOne sample T testで解析し、 $P < 0.001$ を有意な脳活動部位とした。さらに両群間の比較をTwo sample T testで、変形性膝関節症の患者で有意 ($P < 0.001$) に活動している脳活動領域を明らかにした。

Two sample T testの結果で変形性膝関節症患者のPain matrixで優位に活動した部位と機能的に接続している部位を評価するため、Psychophysiological interaction (PPI) analysisを行い、形性膝関節症患者と健常者の機能的接続性についての違いについて評価した。

さらに、変形性膝関節症患者で有意に活動している脳活動領域の強度と多面的臨床評価項目の得点との関連性を評価する目的で、脳活動強度と得点との相関を、統計学的に評価を行なった。

4. 研究成果 対象者の特徴

変形性膝関節症患者は12人、健常者は11人で、平均年齢は変形性膝関節症患者62.7才、健常者は56.4才であった。患者の平均年齢は謙譲さと比較し有意に高かった。

疼痛刺激

表皮内刺激電極による電気刺激強度の平均値は、感覚閾値(触覚刺激)での刺激強度は、変形性膝関節症患者で0.1mA、健常者で0.08mAであり、NRS4(中等度の疼痛刺激)での刺激強度は変形性膝関節症患者で0.64 mA、

健常者で0.64 mAでいずれも刺激強度に有意差は認めなかった。また電極の装着および刺激による皮膚障害や出血などは認めなかった。

多面的臨床評価項目結果

臨床評価項目では、MPQは変形性膝関節症患者で5.6、健常者で0.5と両群間に有意差 ($P = 0.001$)を認めた。またPCSでも変形性膝関節症患者で19.8、健常者で5.8と両群間に有意差 ($P = 0.001$)を認めた。

SF36の項目ではPF、BP、MHにおいて両群間に有意差を認め、それぞれ変形性膝関節症患者では71.2、55.4、70.1で健常者では87.3、87.3、84であった。 ($P = 0.007, 0.002, 0.03$)

fMRIの解析結果

被験者全体での疼痛関連の脳活動部位

fMRIのデータでは変形性膝関節症患者と健常者をあわせた結果は、内側前頭前野、前頭前野背外側部、上側頭回、2次体性感覚野(S2)、中側頭回、中心前回の活動を認めたが、他のpain matrixに含まれる一次体性感覚野(S1)、視床、前部帯状回、島皮質の有意な活動は認めなかった。

(表1) 被験者全体の脳活動

pain-related regions	L/R	NMI coordinates			Z-score	cluster extent
		X	Y	Z		
Frontal_sup_Medial	L	-6	18	52	4.48	722
Temporal_Sup	L	-60	0	0	3.95	81
Temporal_Sup (S2)	L	-60	-16	2	3.55	166
Frontal_Mid	R	38	26	14	3.71	54
	R	46	38	24	3.4	39
	R	32	10	56	3.24	9
Precentral	L	-56	2	24	3.41	70
Temporal_Mid	R	66	-20	-8	3.24	10

変形性膝関節症患者の健常者と比較し有意に脳活動を認めた部位

変形性膝関節症患者で有意な脳活動を示した部位は、両側の前頭前野背外側部。反

対側の下頭頂小葉，同側の舌上回，反対側の後頭葉であった。（表 2）これらで pain matrix と関連している領域は，両側前頭前野背外側部で刺激と反対側では NMI coordinates(x=-16, y=44, z=42)，同側では (x=24, y=22, z=52)であった。

(表 2) 変形性膝関節症患者の有意な脳活動

pain-related regions	L/R	NMI coordinates			Z-score	cluster extent
		X	Y	Z		
Frontal_sup	R	24	22	52	4.04	123
	R	20	6	44	3.13	3
	L	-16	44	42	3.13	3
Parietal_inf	L	-26	-86	46	3.41	63
Lingual	R	30	-74	2	3.13	2
Occipital_sup	L	-14	-96	4	3.97	223
Occipital_Mid	L	-38	-80	32	3.15	4

両側の DLPFC と他の pain matrix の関連についての解析

両側 DLPFC の活動の Psychophysiological interaction (PPI) analysis にて得られた結果を，変形性膝関節症患者と健常者について two sample Test を行った。変形性関節症患者は健常者より DLPFC の活動に有意な関連を持つ領域は認めず (uncorrected $P < 0.001$)，健常者は有意に変形性膝関節症患者より DLPFC の活動と有意な pain matrix と関連を持つ領域を，左 DLPFC では PFC, S2, Thalamus に(表 3)，右 DLPFC は PFC と S2 に認めた。

(表 3) 左 DLPFC と関連を持つ領域

pain-related regions	L/R	NMI coordinates			Z-score	cluster extent
		X	Y	Z		
PFC	R	32	22	54	4.60	626
	L	-46	36	32	3.91	23
Frontal_Sup	R	32	58	8	3.91	97
	R	16	38	32	3.86	71
	L	-22	-2	46	3.77	123
Frontal_Sup_Medial	L	-4	42	46	3.70	97
	L	-12	62	28	3.28	6
	L	-2	30	54	3.22	17
S2	R	38	-52	54	3.79	146
	R	48	-44	44	3.28	2
	R	40	-56	40	3.10	2
	L	-38	56	42	3.53	136
	L	-52	-42	42	3.34	9
	L	-46	-42	46	3.26	10
Postcentral	R	48	-28	50	3.58	173
	L	38	-36	40	3.49	12
Thalamus	R	8	-12	4	3.31	31
	L	-4	-28	6	3.35	5
	L	-6	-6	4	3.19	14

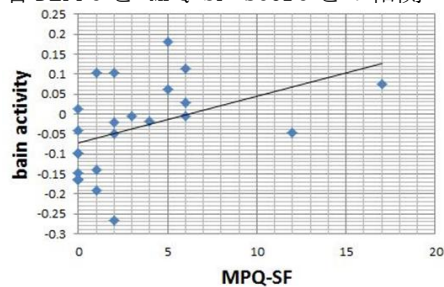
(表 4) 右 DLPFC と関連を持つ領域

pain-related regions	L/R	NMI coordinates			Z-score	cluster extent
		X	Y	Z		
PFC	L	-30	60	2	4.29	114
	L	-48	14	50	3.5	12
Frontal_Sup	L	-32	12	62	3.24	3
	R	20	68	8	3.71	63
	R	20	16	44	3.66	30
	R	20	4	72	3.15	3
S2	R	64	-8	22	3.44	4
	R	52	-40	52	3.45	14

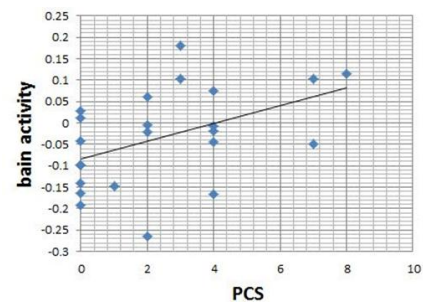
DLPFC の活動と多面的臨床評価との相関

右 DLPFC の活動と PCS の拡大視と MPQ-SF のスコアにおいて正の相関を認め，(r=0.425, P=0.043, r=0.565, P=0.005)，SF36 の PF のスコアと負の相関を認めた。(r=-0.474, P=0.002)また，左 DLPFC の活動と MPQ-SF のスコアにおいて正の相関を認め，(r=0.443, P=0.034,)，SF36 の MH のスコアと負の相関を認めた。(r=-0.419, P=0.046)

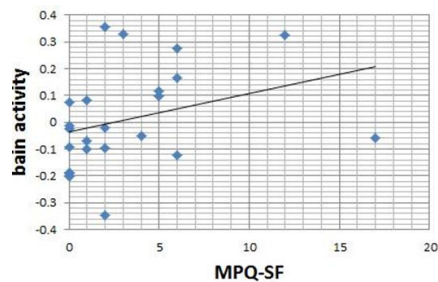
右 DLPFC と MPQ-SF score との相関



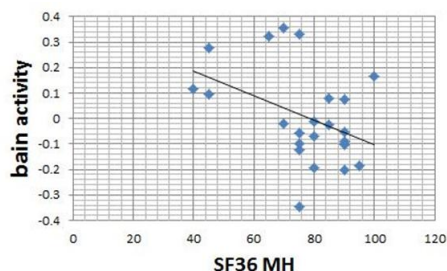
右 DLPFC と PCS との相関



左 DLPFC と MPQ-SF score との相関



左 DLPFC と SF36 (MH) との相関



考察

我々の結果は、変形性膝関節症患者において、両側の前頭前野背外側部 (DLPFC) で健常者より有意な脳活動を認め、DLPFC の活動は健常者では、Pain matrix (PFC, S2, Thalamus) の活動と関連を認めたが、変形性膝関節症患者では pain matrix との活動と関連は認めなかった。

慢性疼痛患者と健常者の疼痛に対する報告では、慢性疼痛患者は前頭前野 (PFC) の活動を示した研究では 81%であったのに対し、健常者を対象とした研究では 51%であったと報告されている。また S1, S2, thalamus, ACC の活動を認めたのは慢性疼痛患者で 42%であったのに対し、健常者では 82%であったと報告されている。慢性疼痛は、神経障害性疼痛や侵害受容性疼痛、非器質性疼痛に分類され、変形性膝関節症の疼痛は侵害受容性疼痛に分類されるとされている。

慢性腰痛のような神経障害性疼痛と考えられる病態の fMRI の研究では、前頭前野の内側前頭前野や前帯状回の活動が増加することが知られており、この責任領域の活動が負の情動を引き起こす可能性が示唆されてきているほか、両側 DLPFC や視床、1 次体性感覚野、後部頭頂皮質の皮質灰白質の減少などが指摘されている。

我々の結果は、変形性膝関節症患者で健常者と比較し、前頭前野に含まれる DLPFC に有意な脳活動を認めていた。

近年、変形性関節症患者の脳で侵害刺激に対する処理や大脳皮質での疼痛知覚のマ

ッピングに fMRI が使用されるようになってきた。Baliki らは膝変形性膝関節症患者に対し、機械的な刺激で圧痛点を刺激し、両側の視床、2 次体性感覚野、島皮質、帯状回の活動と、片側被殻と扁桃体の活動を認めたとし、膝変形性膝関節症患者の痛み刺激に対しての反応の多くは急性疼痛に見られる脳活動部位に関連していたとしている。Parks らも健常者において、右膝の機械的な圧刺激で両側の島皮質、視床、大脳基底核、扁桃体、前部帯状回、補足運動野、外側前頭前皮質、後部頭頂皮質と右 2 次体性感覚野、左運動前野、中脳水道周囲灰白質や他の脳幹部領域に活動を認めたとし、変形性膝関節症患者でもほぼ同様な部位の活動を示す他、さらに広がりをもって活動しているが、2 群間において有意な差はないと報告した。一方 Gwilym らは変形性股関節症の患者で健常者と比較し中脳水道灰白質において有意な脳活動の増加を認め PeinDETECT を用いた神経障害性疼痛のスコアが高い者ほど中脳水道灰白質の活動が高かったと述べている。さらに parks らは膝変形性膝関節症患者の自発痛の脳活動を調査し、慢性腰痛や、帯状疱疹後神経痛のような慢性疼痛疾患で認めるような、前頭前野—辺縁系 (内側前頭前野、眼窩前頭前野、側坐核、扁桃体) に活動を認めたと報告した。このように変形性関節症患者の疼痛刺激に対する、脳活動は未だ、一定の見解が得られていない。

これまでの研究で DLPFC の機能は、外界の連続監視 (continuous monitoring of the external world)、ワーキングメモリの過程の情報の維持や操作、相反する刺激の存在下での認知制御の管理などに重要な役割を示しているとされている。

一方、疼痛に関しての DLPFC の機能についてもニューロイメージングや経頭蓋磁気刺

激の研究で明らかにされてきている。Brighna, Fierro らは慢性の片頭痛、健常者に対するカプサイシンの疼痛刺激に対し左側の DLPFC を経頭蓋磁気刺激することにより、疼痛の改善や鎮痛効果を示したと報告し、GraV-Guerrero らは健常者に対し右側の DLPFC の経頭蓋磁気刺激により選択的に疼痛に対する耐性が増加したことを報告している。また Lorenz らは DLPFC の活動により皮質-皮質下、皮質-皮質間の変調が生じ、疼痛知覚コントロールが top-down 効果によって生じると報告した。Seminowicz らは健常者に対し、弱い疼痛刺激では Pain catastrophizing scale の得点と島皮質と前帯状回吻合部の活動は正の相関を示し、中等度の疼痛刺激対しては、Pain catastrophizing scale の得点と DLPFC の活動は負の相関を示したと報告した。それは中等度の疼痛刺激では、疼痛に対する破局型志向が強いものほど、DLPFC による top-down 効果が薄れ疼痛抑制が働きにくくなり慢性疼痛に移行することを示した。Wagner, Krummenacher らはプラセボ効果のより DLPFC の活動を認めることを報告した。以上 DLPFC の疼痛に関連する機能としては、Pain modulation やプラセボ鎮痛、痛みの知覚制御、疼痛に対する破局型思考などが挙げられる。

Psychophysiological interaction (PPI) analysis で両側 DLPFC と Pain matrix の関連を調査したところ、変形性膝関節症患者において、DLPFC の活動は健常者では、Pain matrix と活動と関連をもっていたが、変形性膝関節症患者では pain matrix との関連を認めず、皮質-皮質間、皮質-皮質下間の経路の変化が生じている可能性があることが示唆された。

多面的臨床評価項目結果の相関を解析し

たところ、DLPFC は普段感じている疼痛の強さ、痛みにおける悲観的な感情と正の相関を認めていた。また SF36 (GH) とも負の相関を示すことは、疼痛の強さと、精神的な要素も関与している脳領域であることが示唆された。

それは、健常者よりも変形性膝関節症患者において、疼痛を有害な物と認識し、強く疼痛を抑制しようとしていることが示唆され、変形性膝関節症患者は、慢性腰痛症患者と同様に疼痛に精神的要素が関与し、疼痛管理において精神面のサポートも重要である可能性があると考えられた。

変形性膝関節症の慢性疼痛患者は、DLPFC の脳活動を認めた。より疼痛を強く認識し、心の健康感が低い人ほど、疼痛抑制のために働く脳活動領域の活動を強く認めていた。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安達 伸生 (ADACHI NOBUO)

広島大学・病院・准教授

研究者番号：30294383

(2) 研究分担者

越智 光夫 (OCHI MITSUO)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：70177244

出家 正隆 (DEIE MASATAKA)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：30363063

(3) 連携研究者

()

研究者番号：