

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460898

研究課題名(和文)機能性疼痛障害の中枢機能バイオマーカーの探索

研究課題名(英文)Central biomarker of functional pain disorders

研究代表者

鹿野 理子(Kano, Michiko)

東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教

研究者番号：20344658

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：機能性疼痛障害では、痛みの生じている部位にその原因はなく、中枢での痛みの感じ方、処理機構に病態があると推測されている。本検討では、過敏性腸症候群において直腸刺激時の脳画像を撮像し、痛みの処理機構を検討した。視覚的な合図を用いて、直腸刺激の予期を規定した。過敏性腸症候群では、刺激がくるかこないかわからない不確かな状況では、必ず刺激が来る状況よりもむしろ直腸刺激に対する脳活動が中前帯状回、後帯状回で強かった。また全く安全な状況でも、安全かどうかかわからない不確かな状況と同レベルの島皮質の活動が観察された。腹痛そのものだけでなく、状況の捉え方が痛みの脳での処理に影響を与えることが示された。

研究成果の概要(英文)：One of the main pathophysiology of functional pain disorders is suggested as the disorders of central pain processing. In this study, we investigated that the brain processing of visceral stimulation in participants with irritable bowel syndrome (IBS) who are suffering from chronic abdominal pain and change of bowel habit. Visual cues informed the possibility of upcoming visceral stimulation. Participates with IBS demonstrated that increased brain activity in the anterior midcingulate cortex and posterior cingulate cortex during visceral stimulation after uncertain cue than that after certain cue. In addition, IBS participants failed to reduce the activation in the insula cortex during safe condition. This results indicate that the context of anticipation influence the brain processing of visceral pain and which may contribute to pain symptoms in patients with IBS.

研究分野：心身医学

キーワード：内臓痛 予期不安 過敏性腸症候群 脳画像 島皮質

### 1. 研究開始当初の背景

我が国における慢性疼痛保有率は 13.4%、約 17,000 千人であるが、そのうち治療に満足している患者の割合は 22.4%のみと報告されており、<sup>1</sup>その病態解明、治療法の確立は急務である。しかし、痛みとは不快な感覚性・情動性の体験であり、基本的に主観的症状であるため客観的に捉える事が困難で、現在に至るまで慢性疼痛の本質は十分に解明されていない。特に組織の器質的損傷では説明できない機能性疼痛に属する、過敏性腸症候群 (IBS) 機能性ディスぺシア (FD)、線維筋痛症 (FM) は、いずれも単一の原因によって引き起こされる病態ではなく、消化管運動の異常、結合組織の攣縮や虚血などの局所の機能的変化に加え、疼痛閾値の低減、中枢性の感作、中枢疼痛知覚処理の異常、自律神経系の異常、心理社会的因子による症状の修飾、精神症状の高率な合併など多彩な原因が指摘されている。<sup>2</sup>疼痛が生じる部位はそれぞれに下腹部、上腹部、骨格筋系と異なるものの、上記の機序において非常に多くの類似点を認める。また、しばしば互いに併存し、疫学研究では FM の 32% が IBS を発症、IBS と FD 併存の併存率は約 25 %<sup>3</sup> と報告されており、これらの病態の共通点を探ることで慢性機能性疼痛障害の新たな機序が発見される可能性や疾患群を総合的にコントロールする新たな治療戦略の有効性が期待される。

このうち、IBS は、典型的な心身症の疾患である。一般の検査で器質的異常がないものの、便通異常 (下痢、便秘、便性状の変化) に関連した腹痛、腹部不快感が慢性的に持続する<sup>2</sup>。いわゆる機能性消化管障害の一つであり、その病因としては、腸管透過性の変化、腸管免疫、神経内分泌因子、腸内細菌、遺伝子多型等、多因子が複雑に関連すると想定されている<sup>2</sup>。非常に重要なことには、ストレスにより発症、あるいは症状が増強するのが特徴である<sup>2</sup>。IBS では健常群よりも低い閾値で腹痛、腹部不快感を生じる、内臓知覚過敏が見られるが、生理学的な知覚過程に加えて認知・情動的な要因が内臓知覚過敏を修飾すると考えられている<sup>2</sup>。

知覚はその知覚が起こる文脈 (コンテクスト) によって変化しうる<sup>4</sup>。文脈によって、過去の体験に照合し、現在の知覚の意味合いがきまり、将来への予想がなされる<sup>4</sup>。“不確かな状況”は、将来の出来事に対する適切な準備を妨げ、また安全な状況も安全と把握できない<sup>4</sup>。特に不安の強い個体は悪い状況に注意が向きやすく、不確かさがより極端に知覚に影響する。IBS では、常にいつ症状が起こるかわからないという不確かな状況にあり、そのためより強く予期不安を抱えやすい。

### 2. 研究の目的

本研究では、日本側 (申請者) で IBS を対象に、内臓知覚の脳での知覚とその処理メカニズムを検討する。さらに、多施設の共同研

究により、機能性疼痛性障害の代表的疾患、IBS (日本)、線維筋痛症 (ベルギー)、機能性ディスぺシア (ベルギー) 及び対照として器質的な原因により腹痛を来す炎症性腸疾患 (IBD: フランス) を対象として、同一の脳機能研究プロトコルを用いて疼痛処理機構を検討し、慢性機能性疼痛障害に共通の中枢機能変化を解明することを目的とした。

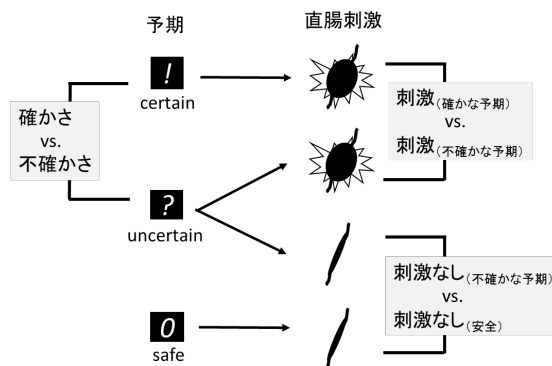
### 3. 研究の方法

対象: IBS 患者 26 名 (女性 14 名、22.3 ± 2.8 歳) および健常対照群 29 名 (女性 15 名、22.5 ± 2.8 歳)。IBS は ROME III 基準により診断した。IBS は 24 名が下痢型、2 名が混合型であった。本検討は東北大学医学部倫理委員会の承認を受け、前例、書面による同意を得て行われた。

脳画像プロトコル (図 1) 脳画像は機能性磁気共鳴装置 (fMRI) を用いて撮像された。

fMRI デザインは 12 トライアルを、休憩を挟んで 6 回行われた。各トライアルは 9-18 秒間の予期と、それに続く 18 秒間の直腸刺激 (あるいは無刺激)。その後に刺激の前の不安、および刺激時の不快感を評価する過程からなる。予期は 3 つの視覚的合図により、その不確かさのレベルが規定される。“!” は続いて直腸刺激が必ず来る、“?” は来るか来ないか不明、“0” は絶対に刺激はこない。直腸刺激は、バロスタットバック 7 を参加者の直腸に留置し、MRI および予期時の視覚提示コンピューターと同期させ、予期刺激に合わせて自動的に拡張するように設定した。刺激強度は各参加者の 40-60% レベルの不快感を誘発するバルーン容量を fMRI スキャンの前に検討し、スキャン中の刺激として用いた。直腸刺激の後、Visual analogue scale (VAS) により、主観的不安、不快感を評価してもらった。“?” に続く、直腸刺激の割合は 50% であるが、参加者にはその割合は知らされなかった。

図1 プロトコル



### 4. 研究成果

予期時の結果 (不確かな予期と確かな予期) 群内解析: 対照群では不確かな予期時によりも確かな予期時に、両側小脳、両側楔前部、右視床、左後帯状回、左中前頭回、上前頭回、

で有意な賦活を認めた。不確かな予期時よりも確かな予期時に強く賦活している部分は認めなかった。IBS 群では、逆に不確かな予期時よりも確かな予期時に強く賦活している部分はなく、不確かな予期時よりも確かな予期時に、左上側頭回、左ローランド溝弁蓋、左島皮質、左後中心回、左視床、両側下後頭回、左中後頭回、左中側頭回、両側舌状回、右上後頭回、左楔部、両側楔前部、右中心傍小葉、右上前頭回、両側中前頭回、左下頭頂小葉、左後中心回、左角回、で有意な賦活を認めた。

群間解析：対照群に比較して IBS 群では両側前中帯状回、および両側後帯状回、右小脳、左下頭頂小葉 (IPL)、右舌状回、左島距溝、紡錘状回、縁上回、視床、中頭頂回、上、中側頭回で不確かな予期時に、確かな予期時よりも強い賦活を認めた。

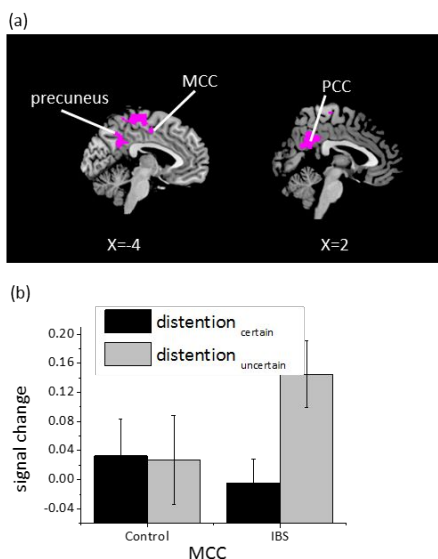
内臓知覚時の結果：

(不確かな予期後の直腸刺激と確かな予期後の直腸刺激)

群内解析：対照群では両条件で有意な脳活動の差は認めなかった。IBS 群では不確かな予期後の拡張刺激時は、確かな予期後の拡張刺激に比べて両側上前頭回、右上、中側頭回、左中前頭回の賦活を認めた。

群間解析：対照群に比較して IBS 群では、不確かな予期後の拡張刺激時は、確かな予期後の拡張刺激に比べて両側前中帯状回 (aMCC)、両側楔前部 (Precuneus)、左後帯状回 (PCC)、左中心傍小葉、左補足運動野、前中心回で有意な賦活を認めた (図 2a, b)。

図2 不確かな予期後の直腸刺激ではIBS群が有意に脳活動の賦活を示した。

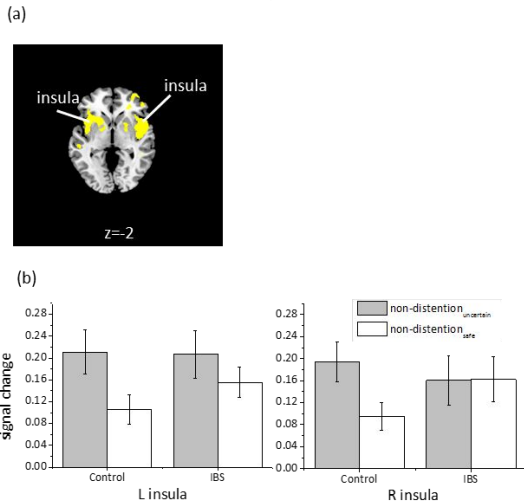


(不確かな予期後の直腸刺激なしと安全な予期後の直腸刺激なし)

群内解析：対照群は安全な予期後の直腸刺激がない期間に比較して、不確かな予期後の直腸刺激なし期間に有意に両側の島皮質 (insula)、両側下前頭回、左側頭極、左淡蒼球、左上側頭回、左被殻、右上前頭回を認

めた(図 3a, b)。一方 IBS 群では両群での差は認めなかった。

図3 刺激なし条件では対照群でのみ、不確かな予期後の刺激時に島皮質の賦活を認めた



群間解析：対照群と IBS 群の群間差は認めなかった。

本検討では不確かな状況で、IBS での内臓感覚の脳処理過程がより強く反応することを示した。不確かな予期時に見られた、両側後帯状回は、Salience (顕著性) ネットワークの主要な部位であり<sup>5</sup>、左下頭頂小葉 (IPL)、紡錘状回は視覚的注意に関連していることより、IBS 群では、不確かな予期時でより状況に対する注意が高まっていると考えられる。また、不確かな予期後の内臓感覚処理時に IBS 群で強く賦活していた、中帯状回、楔前部、後帯状回、中心後回はいわゆる、内臓痛関連脳処理領域であり<sup>5</sup>、その中でも疼痛に対する身体反応、および疼痛の個人的意味づけに関連しているため、IBS 群では不確かな状況では、内臓感覚の意味づけが異なると考えられた。さらに、対照群で、不確かな予期後の刺激なし期間に賦活が見られた島皮質は、内臓感覚の知覚に関わる重要な領域であり<sup>5</sup>、IBS では安全な状況のときに、適切に脳活動を和らげることができず、不適切に賦活させていると考えられた。この結果は、雑誌論文 に公開された。

また、多施設共同研究では、機械学習を用いて、内臓痛と体性痛の脳内知覚の弁別を行い(雑誌論文 )、さらに疾患群の脳画像の解析を進めている段階である。

#### <引用文献>

1. 服部 政治、他：日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査ペインクリニック 25:1541-1551, 2004
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology 2016;150(6):1257-1261
3. Sperber AD et al. Am J Gastroenterol. 1999, 94: 3541-3546

4. Maren S, et al. Nature Reviews Neuroscience 2013;14:417-428.
5. Mayer EA, et al. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2015;12:592-605.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

- Kano M, Endo Y, Fukudo S. Association between alexithymia and functional gastrointestinal disorders. Frontiers Psychology. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00599> (2018) (査読有)
- Kragel PA, Kano M, ..Wager TD et. Al (2 番目) Generalizable Representations of Pain, Cognitive Control, and Negative Emotion in Medial Frontal Cortex. Nature Neuroscience, 21, pages283-289 (2018) (査読有)
- Kano M, et al. ..Kanazawa M, Fukudo S, et al. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. Scientific Report.7(1)12425 (2017) 10.1038/s41598-017-09635-x (査読有)
- Kano M, Fukudo S, et al. Influence of uncertain anticipation on brain responses to aversive rectal distension in patients with irritable bowel syndrome, Psychosomatic Medicine, (2017) 79(9).988-999 doi: 10.1097/PSY.0000000000000484. (査読有)
- Ly HG, Pazmany E, Aerts L, Kano M, et al. (4 番目) Enhanced Brain Responses to Vestibular Pain and its Anticipation in Women with Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder. Neuroimage Clinical (2017) 25;16:477-490 (査読有)
- Kano M, et al. Physiological and psychological individual differences influence resting brain function measured by ASL perfusion. Brain Struct Funct. 2014 Sep;219(5):1673-84 doi: 10.1007/s00429-013-0593-8. (査読有)
- 鹿野 理子 機械学習によるニューロイメージングの新時代 心身医学 (2017) 57: 711-717 (査読有)
- 鹿野 理子 過敏性腸症候群におけるアレキシサイミア傾向の影響 行動医学研究 2016, 22(2), 65-70 (査読有)
- 鹿野 理子, 金澤 素, 福土 審, 過敏性腸症候群における局所脳活動と神経内分泌反応、消化器内科 2014;58:122-127 (査読無)

他 8 件

〔学会発表〕(計 27 件)

- Kano M, et al. Absence of visceral sensitivity and vagal tone interaction in the anterior cingulate cortex and brainstem of patients with irritable bowel syndrome. The 76th annual scientific meeting, American Psychosomatic Society. March 7th-10th 2018
- Kano M, Grabe HJ, Terock J. Gene, hormone, and immunity of alexithymia. A disorder of emotion regulation: Alexithymia (招聘講演) Leiden, Netherlands, May 1st-4th, 2017.
- Kano M, Brain imaging in Gastroenterology. The ANMA & JANM joint meeting 2017 (招聘講演) Osaka, March 23rd-26th 2017.
- Kano M, et al. Resting state functional connectivity in irritable bowel syndrome. The 75th Annual scientific meeting of the American Psychosomatic Society. Seville, Spain. March 15th-18th 2017
- Kano M, et al. Impaired top-down regulation to hypothalamic-pituitary-adrenal axis from the pregenual anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. The 75th Annual scientific meeting of the American Psychosomatic Society. Seville, Spain. March 15th-18th 2017
- Kano M, et al. Dysfunction of peripheral and central corticotropin-releasing hormonal system in patients with irritable bowel syndrome (IBS) 16th World Congress on Pain, Yokohama, Japan September 26th-30th 2016
- Kano M, et al. Graph Theoretical Analysis of Resting State Functional Connectivity in Irritable Bowel Syndrome The 22th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Genova, Switzerland, June 26th-30th 2016
- Kano M, et al. Fukudo S Context of uncertainty modulates brain activity during rectal distention and non-distention in subjects with IBS 74th Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society, Denver, Colorado, USA, March 9-12, 2016
- Kano M, et al. Influence of alexithymia on brain activity during rectal distention in subjects with irritable

bowel syndrome. The ICPM 23rd World Congress on Psychosomatic medicine. Glasgow, Scotland, August 19-22, 2015  
鹿野 理子、村椿 智彦、吉澤 誠、森下 城、Van Oudenhove Lukas, Dupont Patrick, 福土審. 過敏性腸症候群における迷走神経活動と脳内疼痛制御機構の機能変化 第40回日本神経科学大会 Makuhari, Japan, July 20th 2017  
他 17 件

〔図書〕(計1件)

鹿野 理子(執筆分担) 神経・精神疾患による消化管障害ベッドサイドマニュアル ストレスと中枢の情動系 神経症・うつ病の消化管を中心に 中外医学社 2018

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鹿野 理子 (KANO, Michiko)  
東北大学・学際科学フロンティア・助教  
研究者番号：20344658

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

福土 審 (FUKUDO, Shin)  
東北大学医学系研究科・教授  
研究者番号：80199249

金澤 素 (KANAZAWA, Motoyori)  
東北大学医学系研究科・准教授  
研究者番号：70323003