科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　２６　年　　５　月　２９　日現在

機関番号：１４２０２
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2011～2013
課題番号：２３５９２２８４

研究課題名（和文）非侵襲的脳内グルタミン酸、ＧＡＢＡ測定による痛みの脳機能評価法の確立

研究課題名（英文）Evaluation of Glutamate and GABA in the Anterior Cingulate Gyrus of Chronic Pain Patients with MR Spectroscopy

研究代表者
福井　聖（fukui, sei）

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：８０３０３７８３

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）：　プロトンMRスペクトロスコピー(1HMRS)を用い、慢性疼痛患者の前帯状回の機能的変化を明らかにすることを目的として研究を行った。慢性疼痛患者では、健常被験者と比べ、NAA濃度および GABA濃度が有意に低下していた。慢性疼痛患者における前帯状回のNAA 濃度およびGABA濃度の低下は、抑制性の神経伝達効率の低下が生じている可能性を意味し、慢性疼痛の病態成立や遷延化に関与する可能性が示唆された。
　1HMRSは、実際の臨床現場で患者にタスクをかけることなく、脳内の神経伝達物質濃度を測定できるので、慢性の痛みの客観的な評価法として臨床応用できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The main objective of this study is to determine how chronic pain can induce changes in nerve activity in the ACC using proton MRS. The N-acetylaspartate (NAA), glutamate(Glu), and GABA levels in the regions were determined from the spectral peaks, using 3-tesla MR device equipped with an MRS analytical device. The NAA, Glu, and GABA levels were then compared between the patient and control groups.
The NAA and GABA levels in the ACC were significantly decreased in the chronic pain patient group compared to those in the control group. It was suggested that decreased inhibitory neurotransmission efficiency in the anterior cingulate gyrus is involved in the pathology of chronic pain.

研究分野：麻酔科学

科研費の分科・細目：疼痛管理学

キーワード：MR spectroscopy　前帯状回　NAA　GABA　Glutamate　慢性痛　VBM　局所脳神経機能

１．研究開始当初の背景

本邦でも３テスラのMRI装置が臨床装置として認可され、３Ｔの磁場強度の信号に伴い，良質のスペクトルが得られることが可能となり，MRS の質の向上を図ることができるようになった．慢性疼痛患者の ^{1}H-MRS（プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー：proton magnetic resonance spectroscopy)による脳内代謝物変化に関しては、従来の 1.5T 装置を用いた研究では正確に測定できなかった、興奮性神経伝達物質のグルタミン酸濃度の測定も可能となり、さらにMEGA－PRESS法を用いることにより比較的微量な抑制性神経伝達物質の GABA の濃度も正確に測定することができるようになった。(Masafumi Harada, et al.　J Autism Dev Disord 2010)

・ ^{1}H-MRSで得られるNAA（Ｎアスパラギン酸：N-acetylaspartate）は、神経細胞内に特異的に存在するため、NAA 濃度の値が局所脳神経機能の指標とされており、LC modelという解析ソフトを用いて正確に測定することが可能である。アルツハイマー病、多発性硬化症の早期診断などで、臨床応用されている。

・^{1}H-MRSを用いて、慢性疼痛の成立過程、病態の変化において、局所脳神経機能の指標であるNAA濃度のみならず、興奮性ニューロンの指標であるグルタミン酸濃度、抑制系ニューロンの指標であるGABA濃度を測定することが可能になった。これらにより、脳内の痛覚処理機構の変化を評価する方法は、有用な脳機能評価になる可能性があると考えられる。

・PETやSPECTは、ドーパミンやセロトニンなどの神経受容体を定量化するものであり、人で神経伝達物質の測定を定量化できる方法は ^{1}H-MRS しかない。MRS は fMRI などの他の脳機能画像と異なり、神経伝達物質の測定が可能であるため、その手法は認知や情動が関連する痛みの評価法に適している。

・ラットを対象とした研究では、前帯状回へグルタミン酸受容体拮抗薬を投与すると、ホルマリンの後肢皮下投与で誘発される不快情動反応が抑制されることから、前帯状回におけるグルタミン酸を介した伝達の亢進が不快情動の成立に関与することが示されている。さらに、坐骨神経結紮モデルのマウスにおいては、前帯状回における GABA の濃度が低下し、神経障害性疼痛では、前帯状回で抑制性神経伝達物質の GABA を介する伝達が低下している可能性が示されている。

・健常者にける研究では、無刺激時に比べて低温痛覚刺激時に前帯状回のグルタミン酸濃度が増加し、その増加度は主観的な痛み強度に比例することが報告されている。
(Mullins PG, et al. Neuroimage 2005)

・実際の病態においても，慢性腰痛患者では前帯状回が萎縮していることが報告されている。(Apkarian AV, et al. J Neurosci 2004)
また線維筋痛症では、不快情動に関わる島(Insula)でグルタミン酸濃度と，治療前後の痛みの閾値が逆相関していることが報告されている。(Harris RE, et al. Arthritis Rheum. 2008)神経障害性疼痛などの難治性の慢性疼痛では、痛みの情動的側面を伝える痛覚処理機構に可塑的な変化が生じ、病態の成立や維持に関わる可能性が示唆されている。その中でも前帯状回は、不安や不快情動反応に関連する重要な疼痛関連領域であり、慢性疼痛における痛みの遷延化や付随する情動変化に深く関与する可能性が報告されている。（痛みの機能的脳画像診断．福井弥己郎（聖），岩下成人．日本ペインクリニック学会誌、2010，in press.）

・^{1}H-MRS で前帯状回の GABA 濃度、グルタミン酸濃度の測定を行うことにより、慢性疼痛患者の痛覚伝達機構の変化を捉えることは、慢性疼痛を治療する上で重要であり、有用な痛みの脳機能評価法となる可能性があると考えられる。

２．研究の目的

^{1}H-MRSで慢性疼痛患者の前帯状回の領域のグルタミン酸濃度、GABA濃度、NAA濃度、グリア細胞数の指標であるMyoinositol濃度を

測定し、

１：慢性疼痛の成立過程において、興奮性、抑制系ニューロン、局所脳神経機能にどのような変化が生じているか明らかにする。

２：精神科的治療、心療内科的治療を必要とする慢性疼痛患者群において、興奮性、抑制系ニューロンの機能変化、局所脳神経機能の変化に関して、通常の治療で治癒する群、健常人との違いを明らかにする。

慢性疼痛患者の中でも中枢性の変化が特に強調されている慢性腰痛患者、複合性局所疼痛症候群(CRPS)患者について、上記の点に関して明らかにする。

慢性腰痛の病態では、遷延する痛みに加えて、強い不安や不快感が症状を増悪している場合も少なくない。前帯状回は、不快情動の処理に関連する重要な脳領域であり、不安障害やパニック障害などの病態では、その解剖学的構造や伝達機構に変調をきたす可能性が報告されている。今年度の研究は、MR スペクトロスコピーを用い、慢性腰痛患者の前帯状回における脳内代謝物を測定し、その機能的変化を明らかにすることを目的として、行った。

最終的に、^{1}H-MRS を用いて前帯状回の Glutamine 酸濃度、GABA 濃度を測定する方法が、慢性疼痛の評価法として臨床現場でどのように応用できるか、どの程度信頼できる方法であるか明らかにし、痛みの脳機能評価法として実際の臨床現場で応用できるか検討し、結論を出す。

３．研究の方法

慢性疼痛患者において、3T MRI 装置を用い ^{1}H-MRS を施行し、前帯状回の領域における興奮性ニューロンの神経伝達であるグルタミン酸濃度、抑制性ニューロンの神経伝達である GABA 濃度、の測定を行う。Glutamine 酸濃度は STEAM 法を用いて、GABA 濃度は MEGA-PRESS 法を用いて、各々LC model で解析する。

慢性疼痛患者において、健常対照群と比較を行い、興奮性、抑制系ニューロンの機能変化を検討する。

慢性疼痛患者において、^{1}H-MRS を施行し、前帯状回の領域における興奮性ニューロンの神経伝達であるグルタミン酸濃度、抑制性ニューロンの神経伝達である GABA（ガンマアミノ酪酸）濃度、局所脳神経機能の指標である NAA（Nアスパラギン酸）濃度、グリア細胞数の指標である Myoinositol 濃度の測定を行い、健常対照群と比較を行う。

^{1}H-MRS は、滋賀医科大学放射線部の MR spectroscopy 解析装置を組み込んだ 3T MRI 装置（SIGNA HORIZON NL3.0）(General Electric 社製，Milwaukee，WI，USA)、を用い施行する。頭部の T2 強調画像から、前帯状回内に収まる直方体領域を設定し、その領域で得られた磁気共鳴スペクトルをグルタミン酸濃度、NAA 濃度は STEAM 法を用いて、GABA 濃度は MEGA-PRESS 法を用いて、各々LC model で解析し、定量する。

通常の方法では GABA は 3.0ppm に存在するクレアチン（Cr） のピークに重なってしまうため単独の同定、測定は不可能であったが、MEGA-PRESS 法により、GABA の検出が可能になった。この研究方法については滋賀医科大学大学倫理委員会の承認を得た。

様々な慢性疼痛患者 [複合性局所疼痛症候群；CRPS(Complex Regional Pain Syndrome)、帯状疱疹後神経痛、中枢性疼痛などの神経障害性疼痛患者、外傷性頚部症候群、脊椎手術後疼痛、頚部、腰部神経根症、慢性腰痛患者、線維筋痛症など]を対象として、^{1}H-MRS を施行し、前帯状回のグルタミン酸濃度、GABA 濃度、NAA 濃度、Myoinositol 濃度の測定を行う。なお対象は研究計画に記した説明書及び同意書を用いて同意を得た患者のみとする。

得られたデータを以下のように解析を行った。慢性疼痛患者の興奮性ニューロン、抑制系ニューロン、及び局所脳神経機能の評価

を行う。慢性疼痛患者と健常人のグルタミン酸濃度、GABA 濃度、NAA 濃度、Myoinositol 濃度のデータを比較検討し、興奮性、抑制系ニューロン、局所脳神経機能の機能評価を行う。

精神科的治療、心療内科的治療を必要とする慢性疼痛患者群で、局所脳神経機能の評価、興奮性、抑制系ニューロンの機能評価、グリア細胞数の指標の評価を行い、心理的な治療が必要な群と、必要でなかった群、健常人と比較検討し、統計的な検討を行う。

様々な慢性疼痛患者の中でも中枢性の変化が強調されている慢性腰痛患者、複合性局所疼痛症候群について)、上記の検討を行う。

また MRS 測定時に、同時に VBM(Voxel-based morphometry)を施行した。VBM は 3T MRI 装置で、SPM8 を用いて DARTEL 法による解析を行い、各年代 89 人～118 人の健常人で得られた正常値と比較した。

４．研究成果

慢性腰痛患者：NRS4 以上かつ罹患期間 6 カ月以上の 21 人の慢性腰痛患者を対象とし、年齢、性別が相関する 27 人の健常被験者を対照群とした。正常神経細胞の指標となる N アセチルアスパラギン酸（NAA)、グリア細胞活性化の指標となるミオイノシトール（MI)、興奮性伝達物質であるグルタミン酸（Glu)、抑制性伝達物質であるガンマアミノ酪酸（GABA）の濃度を測定し、LC モデルを用いて解析した。

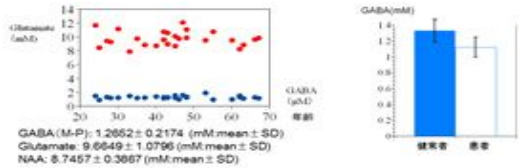
慢性腰痛患者では健常被験者と比べ NAA および GABA が有意に低下していたが、MI および Glu は有意差を認めなかった。

慢性腰痛の病態では、前帯状回における正常神経細胞が減少し、抑制性の神経伝達機能の低下が生じる可能性が示唆された。

慢性疼痛患者：罹患期間 6 ヶ月以上の慢性疼痛患者 25 名（慢性腰痛 13、頸部痛 7、Failed Back 5）を対象を対象に前帯状回領域において 3T MRI 装置を用いて、NAA 濃度、グルタミン酸濃度を測定した。GABA 濃度は Mega-Press 法を用いて、各々LC モデルで解析、測定を行し、健常人 27 名と比較した。

Ｔ２強調画像上で前帯状回の領域を決定し、磁気共鳴スペクトルを LC model、Mega‐Press 法を用いて解析した

NAA 濃度は、患者群では健常群と比べ有意に低下していた。GABA 濃度は、患者群では健常群と比べ有意に低下していた。



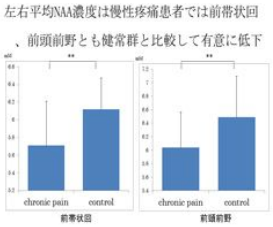
グルタミン酸濃度は、患者群と健常群で有意差がなかった。これらの結果から、難治性の慢性疼痛では、抑制系の神経機能低下が病態の成立に関与する可能性が示唆された。

前帯状回領域において 3T MRI 装置を用いて、磁気共鳴スペクトルを LC model、Mega‐Press 法を用いて解析することで、1.5TMRI 装置では測定不可能な、GABA 濃度、グルタミン酸濃度の測定が可能 になった。慢性疼痛患者では、健常群と比較して、有意に GABA 濃度及び NAA 濃度が低下していたことから、慢性疼痛では、前帯状回における抑制系の神経機能低下が病態の成立や遷延化に関与する可能性があると考えられる。

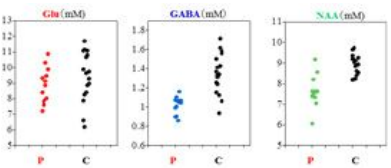
得られた結果は動物実験の先行結果と一致しており、MRS は、実際の臨床現場で患者にタスクをかけることなく、脳内の神経伝達物質濃度を測定できるので、慢性の痛みの客観的な評価法、治療成果の評価法として臨床応用できると考えられた。

慢性疼痛２：健常人で NAA 濃度は、前帯状回、前頭前野とも年齢との相関は認めなかった。NAA 濃度は慢性疼痛患者で２領域とも左右罹患群で有意差はなく、NAA 濃度と罹患期間、痛みの強さ（NRS）との相関は認めなかった。慢性疼痛患者では 左右平均 NAA 濃度は前帯

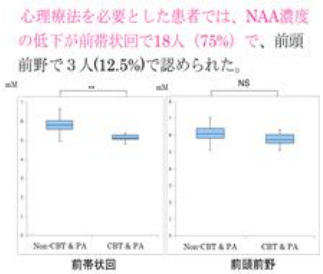
状回、前頭前野とも健常群と比較して有意に低下していた。各疾患群とも２領域で健常群と比較し有意に低下していた。神経障害性疼痛群では、慢性腰痛群よりも有意に低下していた。



CRPS の慢性疼痛患者では、 健常人と比較して前帯状回において、 左右平均 NAA 濃度は、有意に低下していた。CRPS 患者の前頭前野、前帯状回における NAA 濃度は、罹患側による Laterality を認めなかった。 罹患期間や痛みの強さと、前帯状回における NAA 濃度の相関は認めなかった。②1.5T 装置では測定不可能な、グルタミン酸濃度、GABA 濃度は、健常被験者(N＝27)において、いずれの濃度も年齢や性別に関わらず、ほぼ一定の値であった。難治性の慢性疼痛患者では、健常群と比較して、有意に GABA 濃度及び NAA 濃度が低下していた。グルタミン酸濃度は両者間で有意差がなかった。



③ 痛みにともなう不安（HAD：10 以上）の強い患者では、不安の少ない患者と比べ、前帯状回における NAA 濃度 が低下する傾向が認められた。④心理療法を必要とした慢性疼痛患者では、NAA 濃度の低下が前帯状回 18 人（75%）、前頭前野３人(12.5%)で認められた。



[1]H-MRS で前帯状回の NAA 濃度低下を認める慢性疼痛患者では、身体的アプローチのみよる症状改善は困難で、認知行動療法などの心理的なアプローチが重要なカギをにぎると考えられる。難治性慢性痛患者では前帯状回などの認知、情動に関与する部位で、機能的変化が生じて、痛みに伴う不快情動の処理に破綻をきたした結果、自発的痛みを引き起こしていると推察された。

CRPS の慢性疼痛患者では、前帯状回の機能低下している可能性が示唆された。

難治性の慢性疼痛では、前帯状回における抑制系の神経機能低下が病態の成立や遷延化に関与する可能性があると考えられた。

MRS は、実際の臨床現場で患者にタスクをかけることなく、脳内の神経伝達物質濃度を測定できるので、慢性の痛みの客観的な評価法として臨床応用できる可能性がある。 また治療前後で測定により、治療成果を判定できる評価法として、さらに発展していく可能性があると考えられる。

心理療法を必要とした慢性疼痛患者では、VBM で扁桃体(Amygdala),島,海馬傍回, 吻側前帯状回(BA32)など痛みに伴う情動、認知に関連する領域、眼窩前頭皮質,側坐核(Nac)などドーパミン鎮痛系抑性系に関連する領域で灰白質密度の低下を認めた。

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２件）

①岩下成人、福井 聖、野坂修一．脳機能画像法でみる痛み.脳２１,94-99,2014.

② Sei Fukui, Masahiro Yoshimura, Katsunori Miyata, Nishiyama Junji: H-MR Spectroscopy of the Anterior Cingulated Cortex: Usefulness in the Prediction of Patients That Will Benefit from a Cognitive Behavioural Therapy in the Treatment of Chronic Pain・ Open Journal of Medical Imaging. 3:12-16,2013.

〔学会発表〕（計９件）

①新田一仁，福井 聖（弥己郎），岩下成人，他：Voxel-based morphometry を用いた慢性腰痛患者の形態学的脳画像評価と治療後の脳形態変化．第６回日本運動器疼痛学会 2013.12.

②新田一仁，福井 聖（弥己郎），岩下成人，他:慢性腰痛患者の Voxel-based morphometry、プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピーを用いた局所脳機能評価．第 20 回日本腰痛学会　2013.11.

③岩下 成人，福井 聖（弥己郎），新田 一仁，他：慢性疼痛患者の前帯状回における脳内代謝物質の測定．第 47 回日本ペインクリニック学会 2013.7.

④新田一仁，福井 聖（弥己郎），岩下成人，他：Voxel-based morphometry を用いた慢性腰痛患者の形態学的脳画像評価．　第 35 回日本疼痛学会 2013.7.

⑤福井 聖、岩下成人、新田一仁、他：核磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）を用いた慢性疼痛患者の局所脳機能評価．　第 34 回日本疼痛学会 2012.07.

⑥福井 聖、岩下成人、新田一仁、他：Voxel-based morphometry を用いた慢性腰痛患者の局所脳機能評価の試み．第 34 回日本疼痛学会 2012.07.

⑦福井 聖：脳機能画像による慢性疼痛の評価、現状とその可能性.第 39 回日本ペインクリニック学会北陸地方会（招待講演）2012.3.

⑧岩下成人、福井 聖、新田一仁、他：慢性疼痛患者における前帯状回のグルタミン酸、ガンマアミノ酪酸（GABA）の測定　MR スペクトロスコピー（MRS）を用いて．　第３回運動器疼痛学会 2011.11.

⑨岩下成人、福井 聖、新田一仁、他：MR スペクトロスコピー(MRS)を用いた前帯状回におけるグルタミン酸、GABA の測定　正常被験者を対象として．　日本ペインクリニック学会第 45 回学術集会 2011.06.

〔図書〕（計３件）

① 福井　聖（弥己郎）・:痛みのマネジメント update-基礎知識から緩和ケアまで・小川節郎、紺野愼一、下山直人、山本隆光編・心理テスト、機能的脳画像診断法・真興交易・2014・in press.

② 福井　聖（弥己郎）・:メカニズムから読み解く 痛みの臨床テキスト・小川節郎編・機能的脳画像診断・南江堂・2014・in press.

③ 福井　聖（弥己郎）・:ペインクリニシャンのための新キーワード 136･小川節郎編・心理テスト、機能的脳画像診断法・真興交易・2013・ p189-191.

〔産業財産権〕

○出願状況（計０件）

なし

○取得状況（計０件）

なし

〔その他〕

ホームページ等は今後、滋賀医大麻酔学講座のペインクリニック科のホームページに掲載を予定している。URL:
http://shiga-anesth.jp/pain/PainT.htm

６．研究組織

(1)研究代表者

福井　聖　　（FUKUI,sei）

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：80303783

(2)研究分担者

なし　　（　　）

研究者番号：

(3)連携研究者

なし（　　）

研究者番号：