

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008年度～2010年度

課題番号：20591826

研究課題名(和文) 核磁気共鳴スペクトロスコピーを用いた慢性疼痛の
高次脳機能評価法の確立研究課題名(英文) Establishment of non-invasive tool for evaluating brain neural
activity in chronic pain patients using magnetic resonance 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

研究成果の概要(和文)：慢性疼痛患者、CRPS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。

難治性の慢性神経障害性疼痛患者、CRPS患者において、痛みにもなう不安の強い患者は、不安の少ない患者と比べ、前帯状回において NAA 濃度が低下していた。

¹H-MRS を用いた局所脳機能評価は、脳内の痛覚処理機構の変化を評価する有用な方法になりうると考えられた。

また健常者の前帯状回領域で、グルタミン酸濃度、GABA 濃度を測定し、慢性疼痛が脳内の興奮性ニューロン、抑制系ニューロンに及ぼす影響を評価する準備を整えた。

研究成果の概要(英文)：In patients with chronic pain and CRPS, in the anterior cingulate gyrus, compared to healthy volunteers, the average left NAA concentration was significantly decreased.

In chronic neuropathic patients and CRPS patients, compared with less anxious patients, NAA concentrations in the anterior cingulate gyrus was significantly decreased in the patients with strong anxiety accompanying chronic pain.

¹H-MRS was evaluated for regional brain function, and could be considered a useful way to evaluate changes in pain processing mechanisms in the brain.

As a pilot study, in healthy subjects, using a 3T MRI system, glutamate concentration and GABA concentration were measured in anterior cingulate gyrus.

In the anterior cingulate gyrus in patients with chronic pain, excitatory neurons in the brain, the concentration of the neurotransmitter glutamate, the inhibitory neurons, the concentration of the neurotransmitter GABA, ready to be measured now. Using ¹H-MRS, evaluation of neural activity of excitatory neurons and the inhibitory neurons in the brain become possible.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000

2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：疼痛管理学

1. 研究開始当初の背景

核磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)の中でも¹H-MRSで得られるNAA(Nアスパラギン酸)は、神経細胞内にしかないため、NAA濃度の値が、脳神経機能の指標として臨床応用されている。また近年NAA濃度は、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になっており、¹H-MRSはアルツハイマー病、多発性硬化症の早期診断、統合失調症などの精神疾患で、非侵襲的な脳神経機能の評価法として臨床応用されている。

MRSはPETやfMRIなどの他の脳機能画像とは異なり、生化学的な情報の収集を可能にするため、精神疾患での報告が多く、その手法は認知や情動が関連する慢性疼痛の評価に応用できると考えられる。

慢性疼痛患者では脳機能イメージング法による多くの研究から、原因となる末梢神経、脊髄後根神経節、脊髄後角レベルでの痛覚受容ニューロンの変化のみならず、中枢性の機序が病態の成立に関与することが示唆されている。

神経障害性疼痛では、痛みの識別的側面に関与する外側系の機能が低下し、痛みの情動面、認知面に関与する内側系が強化され、脳内レベルにおいて伝達機能の変化が起こる可能性が示唆されており、CRPS(Complex Regional Pain Syndrome: 複合性局所疼痛症候群)では、痛みの改善に伴い、外側系の機能回復がみられ、変化を生じた痛覚認知機能が生理的な状態へと回復していくことが報

告されている。

前帯状回(anterior cingulate cortex: ACC)は痛みの認知面、情動面、痛みの予知などに関与すると考えられており、慢性腰痛患者では前帯状回、内側前頭前野が萎縮していること、視覚刺激による痛みの擬似体験で前頭前野や前帯状回が賦活されること、痛み刺激をより強くとらえる群では、前帯状回、前頭前野の活性化がより強く生じることなどが報告されている。

前頭前野(prefrontal cortex:PFC)は痛みの認知面などに関与すると考えられており、¹H-MRSを用いた研究で、慢性腰痛患者では両側前頭前野のNAA値が低下していることが報告されている。また慢性疼痛患者では痛みの認知能力が低下することが報告されている。

これまでの研究結果から、慢性疼痛患者の診療においては、痛みの捉え方や痛みに伴う不快感など、痛みの認知・情動的な側面が患者間で大きく異なるため、前帯状回、前頭前野の領域の神経機能の評価することが、治療戦略の重要なカギを握ることが示唆される。

最新の動物実験で前帯状回のGABA(ガンマアミノ酪酸)が減少していることが報告され、疼痛抑制系の機能が低下していること、抑制系が逆に興奮性に働く可能性などが示唆されている。このため前帯状回のGABA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、慢性疼痛の評価にさらに有用であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、プロトン MRS (^1H -MRS) を用いて、痛みの認知、情動面に関与する前帯状回、前頭前野において、脳神経機能の指標である NAA (N アスパラギン酸)、抑制性アミノ酸である GABA (ガンマアミノ酪酸) の濃度を測定することにより、慢性疼痛患者の脳内の痛覚認知機構の変化を、非侵襲的に評価する方法を確立するものである。

慢性疼痛患者の痛みの認知、情動面に関与する前帯状回の領域 (Broadman Area 23)、前頭前野の NAA 濃度、GABA 濃度を測定し、

- (1)慢性疼痛の局所脳神経機能に及ぼす影響を解明し、
- (2)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ことである。

最終的な研究目的は、MR Spectroscopy を用いて前帯状回、前頭前野の NAA、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明らかにし、慢性疼痛患者の高次脳機能レベルにおける痛みの評価法として確立していくことである。

3. 研究の方法

慢性疼痛患者において、脳内痛覚伝達機構の変化を見出すための予備的測定として、健康者にインフォームドコンセントのもとに ^1H -MRS を施行し、前帯状回の領域 (Broadman Area 23)、前頭前野の各領域における NAA (N アスパラギン酸) 濃度、抑制性アミノ酸の中心である GABA (ガンマアミノ酪酸) 濃度の測定を行い、健康者の正常値を把握する。

通常の方法では GABA は 3.0 ppm 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。

^1H -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 1.5T MRI 装置 (SIGNA HORIZON NL1.5) (General Electric 社製, Milwaukee, WI, USA)、及び 3T MRI 装置 (平成 20 年度設置予定) を用い施行する。頭部の T1 強調画像で矢状断、冠状断面像から、前帯状回、前頭前野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 LC model で解析し、NAA 濃度、GABA 濃度を測定する。

様々な慢性疼痛患者 (複合性局所疼痛症候群; CRPS、帯状疱疹後神経痛、中枢性疼痛などの神経因性疼痛患者、外傷性頸部症候群、脊椎手術後疼痛、頸部、腰部神経根症、椎間板症による慢性頸上肢痛、腰下肢痛患者、線維性筋痛症など) を対象として、 ^1H -MRS を施行し、各領域の NAA 濃度、GABA 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する。

- (1)慢性疼痛患者の局所脳神経機能、及び抑制系ニューロンの機能評価を行う。

慢性疼痛患者と健康人の NAA 濃度のデータを比較検討し、NAA 濃度で反映される各領域の局所脳神経機能の評価を行う。

- (2)薬物療法、神経ブロック療法など通常の麻酔科ペインクリニック的治療に反応する慢性疼痛患者群、不安が強く精神的治療、心療内科的治療を必要とする慢性疼痛患者群に分けて、各領域の NAA 濃度と健康人で得られた正常値を比較検討し、2 群間の統計的な検討を行う。

- (3)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 CRPS (複合性局所疼痛

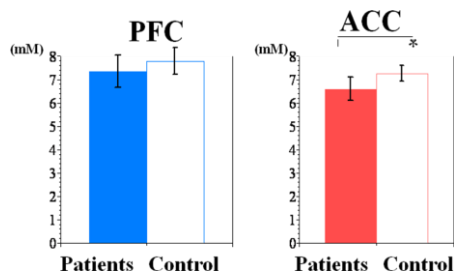
症候) 群について、上記の検討を行う。

4. 研究成果

(研究の主な成果)

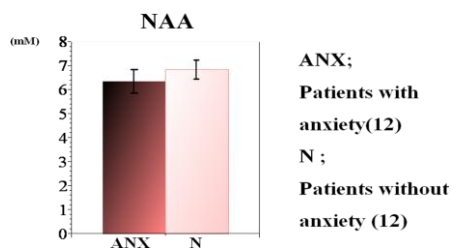
核磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) を用いて、慢性神経障害性疼痛患者、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) の患者を対象に、前帯状回および前頭前野における N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) 濃度を測定した。痛みの程度、痛みにもなう心理状態をそれぞれ VAS (Visual Analog Scale)、HAD (Hospital Anxiety and Depression) テストで評価し、NAA 濃度との相関性について検討した。

慢性神経障害性疼痛患者、CRPS 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。痛みの程度と前帯状回における NAA 濃度に相関性は認めなかったが、痛みにもなう抑うつや不安が強い患者では前帯状回における NAA 濃度が低下する傾向が認められた。



(Pain Research 25:37-43, 2010.)

難治性の慢性神経障害性疼痛患者において、痛みにもなう不安の強い患者は、不安の少ない患者と比べ、前帯状回において有意に NAA 濃度が低下していた。



(Pain Research 25:37-43, 2010.)

罹患側と前帯状回の NAA 濃度の方向優位性は有意差は認めなかった。

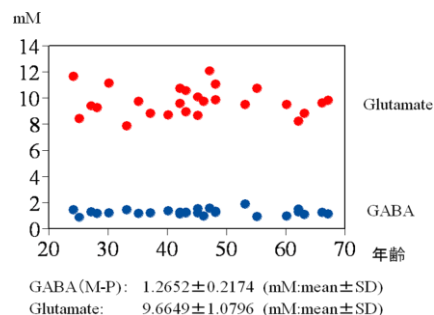
CRPS の患者においても、前帯状回において、NAA 濃度が低下していた。また痛みにもなう不安が強い患者では前帯状回において NAA 濃度が低下する傾向が見られた。

神経障害性疼痛、CRPS をはじめとする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た。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を報告した。

NAA 濃度が低下している難治性の慢性疼痛患者では、神経ブロックを中心とした身体的アプローチによる症状の改善は困難であり、認知療法をはじめとする心理的なアプローチによる治療が重要なカギをにぎることを発表した。

以上から ¹H-MRS を用いた局所脳機能評価は、脳内の痛覚処理機構の変化を評価する有用な方法になりうると考えられた。

また予備研究として健常被験者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、測定を行った。健常被験者において、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。



第 38 回日本磁気共鳴医学会大会発表から

また、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) の濃度に関わらず、一定の値を示した。

慢性疼痛患者の前帯状回において、脳内の興奮性ニューロン、抑制系ニューロンの神経伝達物質であるグルタミン酸濃度、GABA 濃度を測定する準備を整えた。

(得られた成果の国内外における位置づけとインパクト)

¹H-MRS を用いてストレスをかけずに非侵襲的に痛覚伝達機構の変化を把握する手法が、慢性疼痛の評価法として臨床応用できたことは、情動面が複雑に関与する慢性疼痛の治療を進めていく上で、国内外のインパクトは大きい。

¹H-MRS による機能的脳画像診断法は、痛みという主観的な感覚を客観的に評価する手段の一つとなり、治療方針の策定にも、大きな役割を果たす可能性があること示した意義、臨床研究上のインパクトは大きい。

慢性疼痛患者の ¹H-MRS による脳内代謝物変化に関しては、1.5T 装置を用いた研究では、グルタミン酸や GABA についての高精度の定量が困難であった。

今回の我々の研究結果はあくまで予備的な段階であるが、それぞれの脳内代謝物質を従来よりもはるかに高精度に定量できたことには、大きな意義がある。

次世代の高性能の 3T MR 装置を用いた ¹H-MRS により、実際の患者で NAA 濃度のみならず、興奮性ニューロン、抑制系ニューロンの神経伝達物質であるグルタミン酸濃度、GABA 濃度を測定し、臨床応用した研究は世界で一つもなく、国内外のインパクトは大きい。

(今後の展望)

慢性疼痛の治療前後の患者数、データを大

幅に増やし、統計的な処理を加えれば、MRS を用いた局所脳機能評価は、治療の成果を判定できるような評価法にさらに発展していく可能性があると考えられた。

慢性疼痛の成立過程、病態の変化に伴う抑制系ニューロンの指標である GABA 濃度、興奮性ニューロンの指標であるグルタミン酸濃度との関連が明らかになれば、3TMRI を用いた MRS は慢性疼痛のさらに有用な評価法となることが期待される。

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 7 件)

1 : 福井弥己郎 (聖), 岩下成人, 痛みの機能的脳画像診断、査読有、日本ペインクリニック学会誌、17(4);469-477, 2010.

2 : Narihito Iwashita, Mikio (Sei) Fukui, et al. Evaluation of brain metabolite in patients with Complex Regional Pain Syndrome by MR spectroscopy. PAIN RESEARCH, 査読有、25, 37-40, 2010.

3 : 福井弥己郎 (聖), 岩下成人, 機能的脳画像診断機器、医療機器学、査読有、80 : 217-225, 2010.

4 : 福井弥己郎 (聖), 岩下成人, 機能的脳画像診断機器 (fMRI, PET, MRS)、ペインクリニック、査読有 30 : 15-22, 2009.

5 : 福井弥己郎 (聖), 岩下成人, 吉村雅寛, MR スペクトロスコピーを用いた慢性疼痛患者の前帯状回、前頭前野の神経機能評価の試み、日本神経精神薬理学雑誌、査読有、28:23-28, 2008.

6 : 福井弥己郎 (聖), 岩下成人, 痛みに関する機能的画像診断法の試み、小児科、査読

有、49:1464-1470, 2008.

7 : 福井弥己郎 (聖), 岩下成人、MR Spectroscopy による慢性疼痛患者の評価の試み、In. 難治性疼痛と戦うー研究と治療の最前線. 別冊・医学のあゆみ、査読有、223 : 115-119, 2008.

[学会発表] (計8件)

1 : 福井弥己郎(聖)、筋痛の病態ー脳機能画像からー、シンポジウム講演; 筋痛へのアプローチ、第3回日本運動器疼痛研究会(学会)、2010年、11月、名古屋

2 : 福井弥己郎(聖)、難治性疼痛患者における前帯状回のグルタミン酸濃度、GABA 濃度測定を試みー健常人での測定ー、第38回日本磁気共鳴医学会大会、2010年、10月、筑波

3 : 福井弥己郎(聖)、痛みと脳画像診断法、リフレッシュャーコース教育講演、第57回日本麻酔科学会学術集会、2010年6月、福岡

4 : 福井弥己郎 (聖)、痛みの機能的脳神経画像、ランチョンレクチャー、第43回日本ペインクリニック学会、2009年7月、名古屋

5 : 岩下成人, 福井聖, 他、核磁気共鳴スペクトロスコピーを用いた神経障害性疼痛における局所脳機能評価、第38回日本慢性疼痛学会、2009年2月27日、神戸

6 : Nrihito Iwashita, Sei Fukui, et al. EVALUATION OF NEURAL ACTIVITY IN NEUROPATHIC PAIN WITH MR SPECTROSCOPY. 第12回国際疼痛学会 (The 12th World Congress of Pain) 、2008年9月、Glasgow.

7 : 竹林紀子、福井弥己郎 (聖)、他、CRPS に対するリハビリテーション治療と脳機能評価、第41回日本ペインクリニック学会関西地方会、2008年6月、大阪、

8 : 福井弥己郎 (聖)、CRPS とペインクリニック、教育研修講演、第110回中部日本整形外科・災害外科学会、2008年4月、大津

[図書] (計1件)

福井弥己郎 (聖)、岩下成人 : ②欠かせない関連領域の非常識ーペインクリニック、In: 知ってるつもりの脳神経外科医のための常識非常識. 谷諭編、三輪書店、108-115, 2008.

[その他]

ホームページ情報

滋賀医科大学麻酔学講座の滋賀医科大学附属病院ペインクリニック科のホームページに掲載

19: MR スペクトロスコピーを用いた慢性疼痛患者の前帯状回、前頭前野の神経機能評価の試み

20: EVALUATION OF NEURAL ACTIVITY IN NEUROPATHIC PAIN WITH MR SPECTROSCOPY

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 : 8 0 3 0 3 7 8 3