

# 論文内容要旨

The dorsolateral prefrontal network is involved in pain perception in knee osteoarthritis patients

(前頭前野背外側部の脳内ネットワークは、変形性膝関節症患者の疼痛認知に関与する)

Neuroscience Letters, 581:109-114, 2014.

主指導教員：越智 光夫 教授

(統合健康科学部門 整形外科学)

副指導教員：大段 秀樹 教授

(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

副指導教員：下瀬 省二 准教授

(統合健康科学部門 整形外科学)

平松 武

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

## 【背景および目的】

変形性関節症(OA)の主症状は慢性疼痛であり、高齢者の日常生活を障害する要因となる。変形性膝関節症(膝OA)の疼痛は炎症メディエーターが、局所の滑膜などの組織損傷を引き起こし、末梢侵害受容器を活性化させることによる侵害受容性疼痛とされているが、神経因性疼痛の要素が混在するとの報告もある。しかし神経因性疼痛に代表されるような帯状疱疹後神経痛や幻肢痛などは安静時に疼痛があるのに対し、膝OAの疼痛の特徴は、安静時には疼痛がなく、体動時に痛みが出現が予測しうる点で、他の慢性疼痛疾患の疼痛と違いがある。

近年、慢性疼痛性疾患の脳内疼痛認知に関する研究が注目され、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functional MRI(fMRI)が使用されている。OAの疼痛関連脳活動において、膝OA患者の圧痛点刺激では、急性疼痛に関連する脳活動部位と一致し、健常者と有意な差はなかったとの報告がある一方、変形性股関節症患者の大転子の刺激で、前帯状回、前頭前野背外側部(DLPFC)などの領域の健常者より有意な賦活や、膝OA患者の自発痛は、慢性腰痛や帯状疱疹後神経痛などの疾患で認める、前頭前野一辺縁系に活動を認めたとの報告があり、OA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fMRIの研究で、膝OA患者に表皮内刺激電極を用いた疼痛刺激での脳内疼痛認知の報告はない。我々が用いた表皮内刺激電極による疼痛刺激は、痛みを予測させ刺激を行い、膝OAの疼痛と類似させた。本研究の目的は、膝OAの疼痛の特徴を考慮し、表皮内刺激電極を用いて右膝内側関節裂隙に疼痛刺激を行い、膝OA患者と健常人の脳内疼痛認知の違いをペインマトリックスに焦点をあて、fMRIを用いて検証することである。

## 【方法】

変形性膝関節症患者12人、健常者11人を対象とし、3.0T-MRIを用いfMRIを撮像した。研究デザインはブロックデザインで、疼痛刺激は表皮内電極を右膝内側に貼付しnumerical rating scale(NRS)4の中等度の刺激とNRS1の刺激を定量的に行い、NRS4と1の刺激時の脳活動の差を疼痛認知時の脳活動とした。解析はMatLab上でSPM8を用い、グループ解析にて膝OA患者で有意に活動した領域を特定し、PPI(Psycho-Physiologic Interaction)解析にて膝OA患者で有意に活動した領域とペインマトリックスと相関して活動する領域を解析した。多面的臨床評価(McGill Pain Questionnaire(MPQ)、Pain Catastrophizing Scale(PCS)、SF-36)と変形性膝関節症で有意な脳活動部位との相関をスピアマン相関係数で検討した。

## 【結果】

膝OA患者で有意に両側DLPFC、対側下頭頂小葉、同側舌上回、対側後頭葉の賦活を認め、ペインマトリックスに関連した領域は、両側DLPFCであった。PPI解析を用いた解析では、

膝 OA 患者では健常者より DLPFC とペインマトリックスの活動に有意な関連を持つ領域は認めず、健常者では膝 OA 患者より有意に左 DLPFC と前頭前野(PFC)、2 次体性感覚野(S2)、視床(Th)に、右 DLPFC では PFC と S2 が関連し活動していた。臨床評価項目では、両側 DLPFC が MPQ-SF(sensory)と正の相関を、右 DLPFC と PCS(magnification)が正の相関、SF36(PF)が負の相関を認め、左 DLPFC と SF36(MH)に負の相関を認めた。

#### 【考察】

DLPFC は疼痛抑制に関与する部位と考えられており、両側 DLPFC の活動の有意な増加は、膝 OA 患者の慢性疼痛の抑制には DLPFC の関与が考えられた。慢性疼痛患者は、ペインマトリックスに皮質、皮質下の脳領域の異常を認めることが報告されている。本研究で DLPFC の活動は、膝 OA 患者は健常者と比較し、ペインマトリックスとの関連は消失し、慢性疼痛に伴う大脳皮質のリモデリングにより、疼痛抑制に関与する DLPFC とペインマトリックスの結合異常が生じたことが推測された。多面的臨床評価との解析では、疼痛を強く認識し、拡大視し、心の健康感が低い者ほど、DLPFC の活動が強く、健常者よりも膝 OA 患者で、疼痛を有害であると認識し、より疼痛に注意を向け、抑制していることが考えられた。DLPFC の活動がペインマトリックスと関連を持たず増加していることは、疼痛の抑制機能を有する DLPFC が正常に機能していない可能性があり、慢性疼痛の病態に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

#### 【結語】

膝 OA 患者では慢性疼痛に伴い、DLPFC とペインマトリックスに結合異常を生じている。