

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)	氏名	平松 武
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
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)			
論文審査担当者			
主 査	教授	松本 昌泰	
審査委員	教授	杉山 英二	
審査委員	教授	栗栖 薫	
〔論文審査の要旨〕			
<p>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)の疼痛は末梢侵害受容器の活性化による侵害受容性疼痛とされているが、神経障害性疼痛の要素が混在するとの報告もある。しかし神経障害性疼痛は安静時にも疼痛があるのに対し、膝OAの疼痛は、安静時には疼痛がないことが多く、体動時など痛み の出現が予測可能で、急性疼痛の繰り返しと考えられ、他の慢性疼痛疾患の疼痛との相違がある。</p> <p>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、脳内疼痛知覚のマッピングに functional MRI (fMRI) が使用されている。疼痛に関連し活動する脳領域はペインマトリックスと呼ばれ、1次・2次体性感覚野(S1、S2)、帯状回(ACC)、島皮質(IC)、前頭前野(PFC)、視床(Th)などで構成され、疼痛認知の神経機構の解明に利用されている。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患者の自発痛で、前頭前野-辺縁系に活動を認めたとの報告があり、OA患者の疼痛認知における脳活動は未だ一定の見解が得られていない。</p> <p>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</p>			

隙に疼痛刺激を行い、膝 OA 患者と健常者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。そのため、表皮内刺激電極による疼痛刺激は、痛みを予測させる刺激を行い、膝 OA の疼痛と類似させた。

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、疼痛刺激は表皮内刺激電極を右膝内側に 2 つ貼付して numerical rating scale (NRS) 4 (中等度疼痛) と NRS 1 (軽度疼痛) の刺激を量的に行い、NRS 4 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。本研究は広島大学臨床研究倫理審査委員会の承諾 (第臨- 345 号) のもと行った。

解析は 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関連して活動するペインマトリックスの領域を解析した。多面的臨床評価として簡易型マクギル疼痛質問票 (SF-MPQ)、Pain Catastrophizing Scale (PCS)、SF-36 の得点と膝 OA 患者の有意な脳活動との相関を検討した。

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相関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 PFC、S2、Th が、右 DLPFC と PFC、S2 が関連し活動していた。臨床評価項目では、両側 DLPFC と MPQ-SF (感覚) が正の相関を、右 DLPFC と PCS (拡大視) が正の相関を、左 DLPFC と SF36 (心の健康感) に負の相関を認めた。

DLPFC は、下行性抑制系を介する疼痛抑制に関与する部位で、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、膝 OA 患者は、疼痛を有害であると認識し、より疼痛に注意を向け、疼痛を抑制していることが考えられた。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相関は消失しており、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。またペインマトリックスのネットワークは身体の脅威に対し防御的な機構として活動しているといわれ、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。

以上の結果から、本論文は変形性膝関節症患者の慢性疼痛のメカニズムを解明し、今後変形性膝関節症の疼痛に対する新たな治療戦略となりうることを示しており、整形外科の発展に貢献することが大きい。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。