

論文内容要旨

Altered Resting-State Connectivity with
Pain-Related Expectation Regions in Female
Patients with Severe Knee Osteoarthritis

(重度変形性膝関節症の女性患者における疼痛関連
予期領域の安静時結合変化)

Journal of Pain Research, 2020 (13) 3227-3234,
2020.

主指導教員：木村 浩彰教授
(広島大学病院 リハビリテーション学)

副指導教員：横田 和典教授
(広島大学病院 形成外科学)

副指導教員：安達 伸生教授
(医系科学研究科 整形外科学)

牛尾 会

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

背景：

予期は、我々の疼痛認識に強い影響を与える。実際に、感覚的な疼痛刺激だけでなく、疼痛に対する恐怖などの予期が加わると、疼痛は強く認識される。近年の機能的 MRI を用いた研究において、前部島皮質は、疼痛刺激が予告された段階で、前頭前野や大脳辺縁系とともに活動して、疼痛の刺激と疼痛の予期の統合を行なっていると報告される。このように、前部島皮質を中心として、前頭前野と大脳辺縁系は、代表的な疼痛関連予期領域とされる。これらの研究はおもに健康人を対象としているが、変形性膝関節症患者においても、島皮質での疼痛刺激の前の活動が、疼痛認識の程度と相関するとも報告される。よって、前部島皮質を中心とする疼痛関連予期領域の活動は、慢性疼痛のメカニズムの一因であるとも考えられている。また、慢性疼痛患者においては、通常の安静状態においても、前部島皮質と他の疼痛関連予期領域の活動が既に生じている可能性がある。しかし、慢性疼痛患者において、前部島皮質を中心とする疼痛関連予期領域の安静時活動を調べた報告はない。

目的：

本研究は、重度変形性膝関節症による慢性疼痛患者において、安静時の疼痛関連予期領域の活動を明らかにするために、安静時機能的 MRI を用いて、前部島皮質と全脳領域における機能的結合を調べた。

対象・方法：

重度変形性膝関節症の女性患者 19 名と、年齢をそろえた 15 名のコントロール群に対して、安静時機能的 MRI の撮影を行なった。二つのグループ間において、左右の前部島皮質を中心領域として他の脳領域との機能的結合を比較した。また、有意な変化があった脳領域との機能的結合強度を算出して、変形性膝関節症における疼痛を含めた疾患特異的なスコアとの相関を調べた。

結果：

重度変形性膝関節症患者は、コントロール群と比較して、前部島皮質と右眼窩前頭皮質、梁下野、両側の前頭極の脳領域に、安静時結合の亢進を認めた。左前部島皮質と右眼窩前頭皮質との安静時結合強度は、変形性膝関節症に特異的な疼痛スコアと正の相関を認めた ($r = 0.49$, $p = 0.03$)。右前部島皮質と右眼窩前頭皮質との安静時結合強度は、変形性膝関節症に特異的な総合スコア ($r = 0.48$, $p = 0.036$)、疼痛スコア ($r = 0.46$, $p = 0.049$) とそれぞれ正の相関を認めた。

考察：

我々は、有害な刺激の前に嫌悪感を予期した際や、ノセボ効果（プラセボ効果の反対、偽薬によって望まない効果が現われること）を経験した際に、有害な刺激をより痛く、不快なものとして知覚する。この時に、前部島皮質と眼窩前頭皮質の機能的結合は、刺激前または刺激中に亢進すると報告される。眼窩前頭皮質は、過去に経験した快・不快の感情的な価値を表し、その経験を保持する脳領域である。Atlas らは、疼痛の予期の際に、眼窩前頭皮質からの嫌悪感を前部島皮質が統合することによって、疼痛の認識を調節することを言及している。一方で、喜びや快の予期は、疼痛を和らげる。実際に、疼痛刺激とギャンブルなどでの金銭的勝利が同時に起こった

時には、前部島皮質と眼窩前頭皮質の結合が低下すると報告される。このように、眼窩前頭皮質は、疼痛に対する快・不快の予期領域であり、疼痛の認識に関与する。以上より、本研究による前部島皮質と眼窩前頭皮質の安静時機能的結合の亢進が、疼痛に対する嫌悪的な予期を高めることによって、主観的な疼痛認識に影響を与えることが示唆される。実際に、前部島皮質と眼窩前頭皮質における安静時機能的結合の強度は、変形性膝関節症の疾患特異的評価と正の相関を示していた。重度の変形性膝関節症により人工膝関節全置換術を受けた患者の約 15～30%に、術後遷延痛が残存すると報告される。人工膝関節全置換術後は、疼痛が生じる部位を完全に排除する手術である。しかし、その後に疼痛が残存する理由は、過去に経験した不快な感情によって生じる疼痛予期関連領域の活動が持続することが一因と考える。

梁下野、前頭極も、前部島皮質とともに、疼痛刺激の予期の時点で活動する。よって、これらの脳領域も、代表的な疼痛関連予期領域として報告され、重度の変形性膝関節症患者の病態メカニズムに関与している可能性があると考えられる。

結語：

本研究は、機能的 MRI を用いて、前部島皮質を中心とした疼痛関連予期領域の機能的結合が、重度変形性膝関節症の女性患者で安静時に亢進していることを初めて示した。また、機能的結合度は、変形性膝関節症の疼痛などの特異的スコアと有意な相関も示した。本研究の結果は、重度変形性膝関節症の女性患者の病態理解と治療法を深める可能性がある。