

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	牛尾 会
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目			
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)			
論文審査担当者			
主 査 教授 池上 浩司 印			
審査委員 教授 岡本 泰昌			
審査委員 准教授 仁井内 浩			
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>予期は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、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ている。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常人を対象としているが、近年では、前部島皮質を中心とする疼痛関連予期領域の活動が慢性疼痛のメカニズムの一因であると考えられている。また慢性疼痛患者では、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と考えられている。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。本研究では、重度変形性膝関節症による慢性疼痛患者における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が調べられた。</p> <p>本研究における被験者は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であり、二グループに対して安静時機能的 MRI の撮影が行われ、グループ間で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の比較が行われた。さらに、有意な変化が見られた脳領域との機能的結合強度を算出し、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が調べられた。</p> <p>重度変形性膝関節症患者群で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が認められた。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。</p> <p>解析結果を考察するために本研究では更に種々の先行知見との比較検討がなされた。これまでに有害な刺激の前に嫌悪感を予期したりノセボ効果（プラセボ効果の対義であり偽薬によって望まない効果が現われること）を経験したりすると、有害な刺激を更に痛く不快なものとして知覚することが知られている。この時、前部島</p>			

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ている。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処理し、その経験を保持する脳領域であるとされる。Atlas らは、疼痛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が調節されうることについて言及している。一方で、喜びや快の予期は疼痛を和らげるとされる。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ると、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ている。これらの先行知見は眼窩前頭皮質が疼痛に対する快・不快の予期領域であり、疼痛の認識に関与することを示唆している。これらの先行知見を本研究の実験事実と総合的に考察した結果として、本研究で観察された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、主観的な疼痛認識に影響を与えるという推察がなされた。推察を支持するように、本研究の研究データでは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と変形性膝関節症の疾患特異的評価との間に正の相関が見られている。

本研究はさらに術後遷延痛にまで議論を深めている。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ている。人工膝関節全置換術は疼痛が生じる部位を完全に除去する手術であるため、術後も疼痛が残存する理由の一つとして、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の持続が考えられている。前部島皮質とともに梁下野、前頭極も疼痛刺激の予期で活動すると言われており、これらの先行知見を元に本研究の結果を考察した結果、同脳領域も重度の変形性膝関節症患者の慢性疼痛発生メカニズムに関与している可能性があると考えられた。

以上のとおり、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ものである。また、機能的結合度が変形性膝関節症の疼痛などの特異的スコアと有意に相関することも示した。これらのことから本研究は重度変形性膝関節症の女性患者の病態理解と治療法に資する可能性を持つと判断できる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が牛尾 会に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。