

機能的疼痛障害に共通する中枢性バイオマーカーの探索

東北大学大学院 医学系研究科 行動医学分野
鹿野 理子

<背景>

慢性機能的疼痛性障害はしばしば併存し、疫学調査では32%の線維筋痛症患者の32%は過敏性腸症候群と診断され、同様に過敏性腸症候群の患者においても32%が線維筋痛症の基準を満たす(1)。慢性機能的疼痛性障害患者では、同レベルの痛覚刺激を健常者群よりも強く感じる痛覚過敏 hyperalgesia や、通常痛みとしては感じられないレベルの刺激を痛みと感じる異痛症 allodynia がみられ、その様な患者に疼痛刺激を与えた際の脳活動においては、脳内痛覚ネットワークの活動が増強し、特に痛みの情動的要素に関連する領域での脳活動の増強、および活動部位のシフトがみられる(2)。慢性機能的疼痛性障害患者においては、上行性痛覚伝達過程のいずれかにおいて、そのシグナルが増強されていることを示唆し、脳における疼痛シグナルの調節過程の不全が病因と考えられる(2)。治療に関しても、慢性疼痛性障害患者の臨床場面では、通常の疼痛治療に用いられる非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)やオピオイドよりも、抗鬱薬や心理療法など中枢性に作動する治療法が有効であると報告されている(3)(4)。これらの知見は疼痛の部位に関わらず、慢性疼痛性障害に共通の病態があることを示唆し、病態上も治療上も脳が重要なターゲットであることを示唆するものである。

消化管機能障害において慢性疼痛をきたすものの中には機能的ディスぺプシアおよび過敏性腸症候群がある。両群ともに機能的消化管障害に属し、機能的ディスぺプシアは機能的胃十二指腸障害、過敏性腸症候群は機能的腸障害の代表的な病態を有する。機能的ディスぺプシア患者の重症度は、おもに精神的因子と身体化障害により決定されており、胃の感覚や運動機能の影響は比較的少ないと報告されている(5)。過敏性腸症候群では、重症度は腸管、および中枢神経の生理機能の変化の両方によるが、重症度が増すほどに、中枢神経系の影響が大きくなると総括されている(6)。これらの報告は機能的ディスぺプシアおよび過敏性腸症候群の共通の病態として中枢神経機能変化の重要性を示唆しているが、腹部症状を主訴とする両疾患に対し、特に日本では中枢神経機能変化の認識は薄く、治療は身体症状への対象療法に留まっている。

本研究では、慢性機能的疼痛障害の鍵となる病因が中枢における、身体からのシグナル(interoception)の知覚、認知、それに基づく身体機能の調整にあるという仮説に基づき、同一のプロトコルを用いて、複数の施設で異なる慢性機能的疼痛性障害群の研究を行い、結果を比較検討することにより、慢性機能的疼痛障害に共通の中枢機構を明らかにする。申請者が日本で過敏性腸症候群を担当し、ベルギー、およびフランスの共同研究者が、線維筋痛症群、機能的ディスぺプシア、炎症性腸疾患群(ポジティブコントロール)を担当とする。

<方法>

共通に用いたプロトコルは以下の4つである。

1) 心理面評価

慢性機能的疼痛性障害には、感情障害、不安障害、神経症傾向などが共存しやすいことが知られている。MINI 神経精神インタビュー、質問紙による心理検査(鬱、不安、内臓感覚、ペインカタストロフィ、身体感覚増幅、NEO 人格検査、虐待歴)を施行した。

2) ストレス応答性

疼痛刺激に対する知覚閾値、視床下部-下垂体軸 (HPA) 反応性 (血中 ACTH、コルチゾールレベル)、および自律神経反応 (心電図より心拍変動解析を行う) を計測した。疼痛刺激は、申請者が対象とする過敏性腸症候群では、バロスタットバックを直腸に留置し、大腸刺激を行う。線維筋痛症群では体表の圧痛点への圧刺激を、機能性ディスぺプシア群では胃にバロスタットバックを留置し胃刺激を、炎症性腸疾患群では申請者と同様の直腸刺激を行った。

3) 脳構造画像、および安静時の脳活動

磁気共鳴装置 (MRI) を用いて、脳構造画像、拡張テンソル画像、安静時の機能画像を撮像した。白質、および灰白質を含む、構造、神経線維走行、および静止状態の脳内神経ネットワーク (デフォルトモード) について解析する。

4) 疼痛刺激の脳内処理

機能性磁気共鳴装置 (fMRI) を用いて、それぞれの疼痛刺激、および疼痛刺激の予期に対する脳活動を撮像し、脳内の疼痛処理過程、知覚、認知、上位中枢からの制御、について解析検討した。

<結果>

現時点まで、各施設で上記のプロトコールは施行中であるが、各施設における結果を比較して共通の神経機構を明らかにするまでには至っていない。本報告書では日本における過敏性症候群に関する結果について記載する。

1) 心理面評価

過敏性腸症候群 (N=27) と対象健常者 (N=26) の比較により、過敏性症候群患者で特性不安が強く ($P < 0.05$)、不安感受性が高く ($P < 0.01$)、神経症傾向が強かった ($P < 0.05$)。また内臓感覚に過敏であり ($P < 0.001$)、虐待歴も有意に認められた ($P < 0.05$)。

2) ストレス反応性

過敏性腸症候群 (N=19、下痢型・混合型) と健常対照群 (N=20) における直腸伸展刺激に対する知覚閾値は過敏性腸症候群で健常群に比較して有意に閾値が低く ($P < 0.01$)、これまで報告されてきた知覚過敏が確認された。

また、CRH $2 \mu\text{g}/\text{Kg}$ を静脈投与による投与前、投与後 15 分、30 分、60 分、120 分における血漿中の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) およびコルチゾールの値は過敏性腸症候群と対照群で有意な差が認められなかった。しかし、大腸の微細運動を、バロスタットバックを用いて individual operating pressure (IOP) における 5 分間ごとの phasic volume events (PVEs) として計測したところ、過敏性腸症候群の PVEs は対照群に比較して有意に高値であった ($P < 0.02$)。過敏性腸症候群の PVEs は CRH 投与後に CRH 投与前に比較して有意に増加した ($p < 0.001$)。

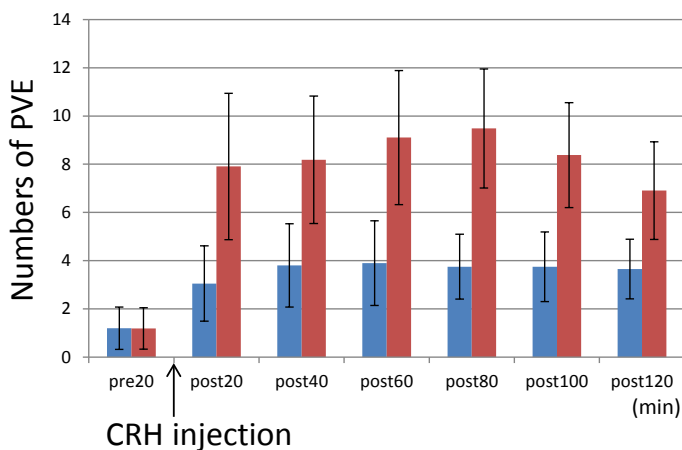


Fig 1
過敏性腸症候群(赤)と対照健常群(青)におけるCRH投与前後での大腸微細運動
過敏性腸症候群で有意に微細運動が増加

3) 脳構造画像、および安静時の脳活動

安静時の脳活動、いわゆるデフォルトモードネットワークを後帯状回に seed をおいて connectivity analysis により求めた。対照健常群 (N=19) に比較して過敏性腸症候群患者群 (N=19) では中帯状回、補足運動野、および右島皮質での活動の減弱が認められた ($P < 0.001$, uncorrected)。灰白質構造、白質繊維走行については現在解析中である。

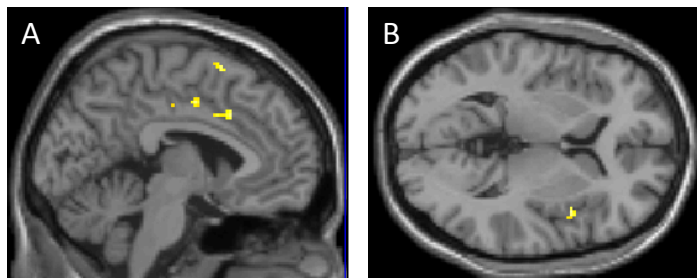


Fig 2 過敏性腸症候群と健常対照群のデフォルトモードネットワークの違い
A 中帯状回、補足運動野
B 島皮質

4) 疼痛刺激の脳内処理

内臓刺激の予期、特に続いて刺激がくるかこないかわからない状況と絶対に刺激が来ない状況を比較した解析では、過敏性腸症候群 (N=19)、および対照健常群 (N=19) とともに右海馬の活動が見られたが、過敏性腸症候群では加えて補足運動野の活動が見られた ($P < 0.001$, uncorrected)。

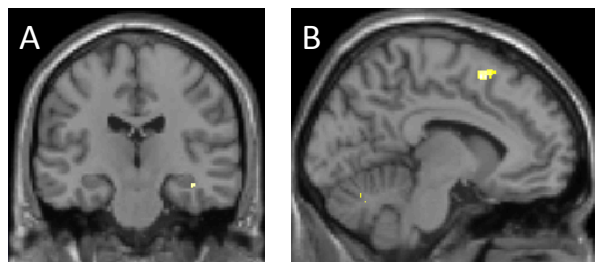


Fig 3 内臓刺激の予期(刺激が来るかもしれない、uncertain 状況)の脳活動
A 過敏性腸症候群、および対照健常群ともに右海馬の賦活が認められたが、B 過敏性腸症候群では加えて補足運動野での活動が認められた。

大腸進展刺激時の活動を過敏性腸症候群、および健常対照群で比較した解析では、過敏性腸症候群において右の Rolandic operculum/insula での活動が増加していた ($P < 0.001$, uncorrected)。



Fig 4 大腸進展刺激時の過敏性腸症候群と健常対照群の脳活動の違い
過敏性腸症候群 > 対照健常群
Rolandic Operculum/insula

<考察>

これまでの解析により、(1) では、先行研究で述べられてきたように、過敏性腸症候群での不安傾向の強さ、内臓感覚の過敏さがしめされた。(2) では過敏性腸症候群で有意な内臓知覚閾値の低下、および血中の CRH 投与により、IBS 群で有意に大腸微細運動が増加し、その反応はストレス応答である視床下部-下垂体-副腎皮質軸 (HPA 軸) の反応とは独立しておこることが示された。(3) ではデフォルトモードネットワークにおいて、過敏性腸症候群で帯状回、島皮質、補足運動野での活動減弱が見られた。これらの部位はいわゆる脳内の内臓痛の処理を行う領域として報告されている Visceral Pain Matrix に属する部位である。また、内臓痛の予期時には、刺激の記憶と関連すると思われる海馬で両群とも賦活を認めたが、過敏性腸症候群では補足運動野でさらに賦活が認められた。補足運動野は行為、運動の準備に関わる領域であり、刺激が来るか来ないかわからない Uncertain の状況において過敏性腸症候群患者でより、刺激に対する準備、構えの状態にあることを示唆している。さらに、大腸伸展刺激時には、

過敏性腸症候群において右の Rolandic Operculum/insula (島皮質) で健常群よりも強い賦活を認めた。この部位は内臓知覚の投射路であり、内臓感覚の知覚において最も重要な領域の一つである。これらの結果は、過敏性腸症候群において、内臓知覚過敏、大腸微細運動反応の過敏、および脳内では、静止状態、内臓感覚の予期、内臓感覚誘発時におけるいずれの状態でも Visceral Pain Matrix に属する領域での機能変化が認められた。今後、これらの異なるモダリティにおけるデータの関連を調べるとともに、最終目的である、機能性ディスぺプシア、線維筋痛症、炎症性腸疾患におけるデータと比較し、他群に共通、あるいは別々にみられる現象を追求していく予定である。

<参考文献>

- Sperber AD, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(12):3541-6.
- Schweinhardt P, & Bushnell MC. Pain imaging in health and disease—how far have we come? *J Clin Invest.* 2010; 120(11):3788-97.
- Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S3-S13.
- Ford AC, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2009 Mar;58(3):367-78.
- Van Oudenhove L, et al. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatisation? *Gut.* 2008; 57(12):1666-73.
- Drossman DA, et al. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(10):1749-59.