

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 慢性の痛み解明研究事業  
(英語) Research Project on Elucidation of Chronic Pain

研究開発課題名： (日本語) 複合性局所疼痛症候群の汎用的で客観的な重症度評価技術の開発  
(英語) Development of objective severity assessment technique for complex regional pain syndrome

研究開発担当者 (日本語) 名古屋大学 教授 平田仁  
所属 役職 氏名： (英語) Nagoya University, Professor, Hitoshi Hirata

実施期間： 平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 28 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 脳磁図および脳波による CRPS 特異的脳活動の検出  
開発課題名： (英語) Detection of CRPS-specific brain activity by magnetoencephalogram and electroencephalogram

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学 教授 寶珠山 稔  
名古屋大学 講師 岩月 克之  
所属 役職 氏名： (英語) Nagoya University, Professor, Minoru Hoshiyama  
Nagoya University, Lecturer, Katsuyuki Iwatsuki

分担研究 (日本語) fMRI を用いた複合性局所疼痛症候群における脳内ネットワーク障害の解明  
開発課題名： (英語) Investigation of alternations of resting-state networks in patients with complex regional pain syndrome by resting-state fMRI

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学 寄附講座助教 寒 重之  
大阪大学 特任准教授 三木 健司  
所属 役職 氏名： (英語) Osaka University, Endowed Assistant Professor, Shigeyuki Kan  
Osaka University, Specially Appointed Associate Professor, Kenji Miki

分担研究 (日本語) CRPS 国際共通質問指標開発の基盤整備  
開発課題名: (英語) Development of the international core outcome measurement set for complex regional pain syndrome clinical studies

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 准教授 住谷 昌彦  
所属 役職 氏名: (英語) Tokyo University, associate professor, Masahiko Sumitani

分担研究 (日本語) 症例登録及びデータ収集  
開発課題名: (英語) registry and data collection

研究開発分担者 (日本語) 横浜労災病院 副院長 三上 容司  
北海道大学 教授 岩崎 倫政  
所属 役職 氏名: (英語) Yokohama Rosai Hospital, Vice President, Yoji Mikami  
Hokkaido University, Professor, Norimasa Iwasaki

分担研究 (日本語) CRPS の運動機能低下をもたらす脳機能異常の定量的評価方法の開発  
開発課題名: (英語) Development of quantified evaluation of cortical dysfunction which correlated with movement disorder in CRPS patients

研究開発分担者 (日本語) 畿央大学 教授 森岡 周  
所属 役職 氏名: (英語) Kio University, Professor, Shu Morioka

分担研究 (日本語) Drug Repositioning による治療薬探索研究  
開発課題名: (英語) Drug repositioning for complex regional pain syndrome

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学 教授 大野 欽司  
所属 役職 氏名: (英語) Nagoya University, Professor, Kinji Ono

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

複合性局所疼痛症候群 (CRPS) は、難治性の疼痛を主症状としており、確立した診断法、治療法が存在しておらず、臨床判定の指標は存在するが、客観的な評価を行うことは難しい。CRPS では大脳皮質、皮質下や皮質間に広範な神経接続異常が起こることが知られている。接続性の異常を再現性良く高い時間分解能で解析する手法としては脳磁図と脳波がある。特に脳磁図では脳外組織の影響を受けずに神経の電氣的活動によって生ずる脳磁場活動を測定できるため、活動源の特定や、特定関心領域の脳活動の抽出が高い精度で可能である。脳磁図は計測可能な施設が限られるが、脳波も脳磁図も神経細胞内電流を検出する点では同一である。解析能力は脳磁図より劣るが、脳波でも測定可能なパラメータを取得すれば、一般

病院で臨床応用が可能である。脳磁図により CRPS に特異的な connectivity の異常を検出し、その結果を脳波のデータに応用する。一般的な安静時脳波はデジタル記録であり、互換性のあるデータとして蓄積できる。脳波、脳磁図では connectivity に関する信号解析結果は数値化されるため、蓄積された各種生化学データや臨床評価数値との相関解析ができる。本研究では脳機能解析技術を用い客観的で汎用性の高い定量的重症度評価法を確立することを目的としている。

CRPS 患者を対象とし安静閉眼時の脳波 22 例と脳磁図 15 例を測定した。脳磁図は研究実施機関（160 チャンネル軸型脳磁計）、脳波は患者の通院先医療機関（国際 10-20 法・単極 19 誘導）にて測定した。30 秒間の脳活動記録について 144 の皮質小領域（Destrieux atlas による）に分割した大脳皮質各部位の皮質時系列活動を推定した後、活動関連指数として  $\alpha$  帯域（9-12Hz）の皮質間脳活動の coherence 値を算出した。CRPS の臨床症状評価指数には疼痛の Visual Analogue Scale（VAS）を用いた。患者と同年代の健常者（脳波 21 例、脳磁図 16 例、VAS は 0）からも同様に脳活動を記録し、患者と健常者を含めた測定群において VAS と皮質間 coherence 値の相関を解析した。脳波および脳磁図のいずれにおいても、帯状回および島皮質、前頭葉における皮質小領域間で VAS と coherence が高い負の相関（Pearson 積率相関係数、 $p < 0.0001$ ）を示した。痛覚関連領域における大脳皮質活動と VAS とに相関が認められたことにより、脳活動が CRPS の自覚的重症度を客観的に把握する指標になりえるものと考えられた。

The cardinal symptom of complex regional pain syndrome (CRPS) is intractable pain, for which diagnostic procedures or treatments have not yet been established. Although there is an index for the clinical assessment of intractable pain, objective evaluations are difficult. Nerve connection abnormalities are known to occur in wide areas of the cerebral cortex, the subcortex, and between cortices in CRPS. The methods for analyzing connectivity abnormalities that have high reproducibility and temporal resolution include magnetoencephalography and electroencephalography. Magnetoencephalography especially allows measurements of brain magnetic field activities caused by the electrical activity of nerves, without being affected by extracerebral tissues. Additionally, it aids in the identification of the activity source and the depiction of brain activities in the specific fields of interest, with high precision. Magnetoencephalography can only be performed in a limited number of facilities. However, electroencephalography and magnetoencephalography are similar as they both detect electric currents in neurons. Although the analytical ability of electroencephalography is inferior to that of magnetoencephalography, it can be applied in clinical settings at general hospitals if measurable parameters are obtained. Abnormalities in nerve connectivity specific to CRPS can be detected with magnetoencephalography, and these results could then be applied to the data obtained by electroencephalography. Because general resting electroencephalograms are digital records, they can be accumulated as compatible data. Since the results of analyses of signals regarding nerve connectivity are quantified in electroencephalograms and magnetoencephalograms, correlations can be analyzed with various biochemical data and values from clinical evaluation that have been accumulated. The purpose of this study is to establish an

objective and highly versatile method for quantitatively evaluating severity with brain function analysis technologies.

22 electroencephalograms and 15 magnetoencephalograms were measured for patients with CRPS, at rest with closed eyes. The magnetoencephalograms were measured by a research institution (160-channel axis magnetoencephalograph), while electroencephalograms were measured by the medical institution that the patient was visiting (international 10-20 system, unipolar 19-lead). After estimating the chronological cortical activity in each part of the cerebral cortex that is divided into 144 cortical subregions (by Des trieux atlas) for the 30 seconds of brain activity records, we calculated the coherence value of the cortical brain activity of  $\alpha$  band (9 - 12 Hz) as an activity-related index. As the clinical symptom evaluation index of CRPS, the Visual Analogue Scale (VAS) for pain was used. In similar manner, brain activity of healthy volunteers of the same age as the patient (21 electroencephalograms, 16 magnetoencephalograms, 0 VAS) was recorded, and correlation between VAS and intercortical coherence value was analyzed in the measurement population including patients and healthy subjects. Both the electroencephalograms and magnetoencephalograms showed a high negative correlation (Pearson moment correlation coefficient,  $p < 0.0001$ ) between VAS and coherence, in between cortical subregions in cingulate gyrus, islet cortex and frontal lobe. Because correlation was identified between cerebral cortex activity and VAS in the pain-related area, it was considered that brain activity can become an indicator for objectively understanding the subjective severity of CRPS.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 6 件、国際誌 1 件)

1. 岩月克之, 平田仁. 上肢の痛み. 診断と治療の ABC 114 : 慢性疼痛疾患 2016; 198-204
2. 岩月克之. 末梢神経障害総論 1. MB Med Reha 2016; 204: 7-10
3. 寶珠山稔, 吉田彬人, 岩月克之, 平田仁. 末梢神経障害の脳への影響. MB Med Reha 2016; 204 73-76
4. 寒重之, 大迫正一, 植松弘進, 渡邊嘉之, 田中 壽, 柴田政彦. resting-state fMRI による上肢 CRPS 患者における感覚・運動ネットワークの検討. 日本運動器疼痛学会誌. 8, 2 , 203-208
5. 住谷昌彦, 井上玲央, 穂積淳, 阿部博昭. 集学的痛みセンターとしての教育の観点から. ペインクリニック 2016; 37: 1017-1022
6. 阿部博昭, 井上玲央, 住谷昌彦. 痛みの物理化学的先進治療. 診断と治療 2016; 104: 1403-1045
7. Chen G, Masuda A, Konishi H, Ohkawara B, Ito M, Kinoshita M, Kiyama H, Matsuura T, Ohno K. Phenylbutazone induces expression of MBNL1 and suppresses formation of MBNL1-CUG RNA foci in a mouse model of myotonic dystrophy. Sci Rep 2016, 6: 25317.
8. Nakashima H, Ohkawara B, Ishigaki S, Fukudome T, Ito K, Tsushima M, Konishi H, Okuno T, Yoshimura T, Ito M, Masuda A, Sobue G, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. R-spondin 2 promotes acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction via Lgr5. Sci Rep 2016, 6: 28512. \*Equal contribution.

9. Bruun GH, Doktor TK, Borch J-J, Masuda A, Krainer AR, Ohno K, Andresen BS. Global identification of hnRNP A1 binding sites for SSO-based splicing modulation. BMC Biol 2016, 14: 54.
10. Lin Y, Ohkawara B, Ito M, Misawa N, Miyamoto K, Takegami Y, Masuda A, Toyokuni S, Ohno K. Molecular hydrogen suppresses activated Wnt/beta-catenin signaling. Sci Rep 2016, 6: 31986.
11. Ohno K, Yagi H, Ohkawara B. Repositioning again of zonisamide for nerve regeneration. Neural Regener Res 2016, 11: 541-542.
12. Osumi H, Sumitani M, Kumagaya S, Morioka S. Optimal control of reaching is disturbed in complex regional pain syndrome (CRPS): a single-case study. J Pain Res 2017; 10: 167-173
13. Ito M, Ehara Y, Li J, Inada K, Ohno K. Protein-anchoring therapy of biglycan for mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. Hum Gene Ther, in press.
14. Nazim M, Masuda A, Rahman MA, Nasrin F, Takeda JI, Ohe K, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. Competitive regulation of alternative splicing and alternative polyadenylation by hnRNP H and CstF64 determines acetylcholinesterase isoforms. Nucleic Acids Res, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 手の疼痛に対する脳内変化, 口頭, 岩月克之, 吉田彬人, 寶珠山稔, 篠原孝明, 平田仁, 第 59 回日本手外科学会, 2016/4/21-22, 国内.
2. 手の外科の新しい話題-評価における脳機能解析の活用-, 口頭, 岩月克之, 第 99 回岐阜県整形外科集談会, 2016/6/25, 国内.
3. 複合性局所疼痛症候群における脳機能変化, 口頭, 岩月克之, 吉田彬人, 寶珠山稔, 平田仁, 第 27 回日本末梢神経学会, 2016/8/26-27, 国内.
4. AMED シンポジウム: 複合性局所疼痛症候群の汎用的で客観的な重症度評価技術の開発, 口頭, 岩月克之, 第 9 回日本運動器疼痛学会, 2016/11/26-27, 国内.
5. 脳機能解析を応用した複合性局所疼痛症候群の解明, 口頭, 岩月克之, 吉田彬人, 寶珠山稔, 平田仁, 第 9 回日本運動器疼痛学会, 2016/11/26-27, 国内.
6. 中枢機能障害性疼痛患者における脳部位間の機能的結合と背景因子との関連: 安静時 fMRI による検討, 口頭, 寒重之, 植松弘進, 大迫正一, 渡邊嘉之, 田中壽, 柴田政彦. 第 38 回日本疼痛学会, 2016/6/24, 国内.
7. 中枢機能障害性痛患者における安静時脳活動の変化, 口頭, 寒重之, 植松弘進, 大迫正一, 渡邊嘉之, 田中壽, 柴田政彦, 第 39 回日本神経科学大会, 2016/7/21, 国内.
8. Alterations of the salience network in patients with central dysfunctional pain, ポスター, Shigeyuki Kan, Hironobu Uematsu, Seiichi Osako, Yoshiyuki Watanabe, Hisashi Tanaka, Masahiko Shibata, IASP2016, 2016/9/30, 国内.
9. 慢性疼痛と自発脳活動: 中枢機能障害性疼痛患者における機能的結合の安静時 fMRI による検討, 口頭, 寒重之, 第 9 回日本運動器疼痛学会, 2016/11/27, 国内.
10. 神経障害性疼痛に対する神経リハビリテーションの応用とそのメカニズム. 住谷昌彦, 千葉県理学療法学会 2016/5/22, 国内.
11. 四肢骨折術後遷延性疼痛の病態. 住谷昌彦, 日本ペインクリニック学会学術集会, 2016/7/23, 国内.

12. 到達運動計測による複合性局所疼痛症候群のフィードフォワード制御の特性抽出. 大住倫弘, 住谷昌彦, 和気尚希, 佐野佑子, 一ノ瀬晶路, 四津有人, 熊谷晋一郎, 國吉康夫, 森岡周, 日本運動器疼痛学会, 2016/11/26-27, 国内.
13. 四肢骨折術後の慢性疼痛の病態と薬物療法. 住谷昌彦, 岐阜運動器フォーラム, 2017/1/30, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし