

『中山人間科学振興財団活動報告書 2017』 【ヒトとキカイの共進化】

平成29年度 国際交流助成(海外渡航)

研究テーマ

慢性痛に伴う時間割引率を決定する脳内機能的ネットワークの変化

～神経経済学的研究～

若泉 謙太

慶應義塾大学 理工学研究科 研究員

慶應義塾大学医学部 麻酔学教室

留学先

Department of Physical Medicine & Rehabilitation,
Northwestern University, Feinberg School of Medicine

Shirley Ryan AbilityLab (SRALab)

研究内容

慢性痛と脳機能異常

私の研究対象は「慢性痛」という病態です。首、肩、腰の痛み、頭痛、膝や肩などの関節痛は、誰もが一度は経験したことがある痛みだと思います。そのような痛みが3か月以上たっても続く、あるいは繰り返す病態は「慢性痛」と呼ばれ、「急性痛」と区別されています。

慢性痛が急性痛と区別される理由は、強い痛みが長く続くことによって、我々の脳の機能に異常が起こってしまうからです。近年の研究により、脳機能に異常があるせいで、いつまでたっても痛みが良くなかなかたり、痛みを強く感じるようになってきたりすることがわかってきました。このような脳機能の異常というのは、脳出血や脳腫瘍のように、CTやMRIを撮れば簡単にわかるような異常ではなく、MRIで特殊な解析処理をしなければ特定できない異常です。そのため、いままで慢性痛は、原因のわからない治療しても良くならない病態として扱われてきました。機能的MRIなどの先進的な脳機能イメージング技術の進歩に伴い、近年では「慢性痛の原因が脳機能異常である」という認識ができつつあり、認知行動療法をはじめとした脳機能に働きかける手段により、慢性痛を改善させる治療法が確立されるようになってきました。それでも、脳に関する研究にはまだまだ未知な部分が多く残されており、必ずしもすべての慢性痛患者さんが研究成果の恩恵を受けられるわけではありません。むしろ、慢性痛に対する脳機能研究はこれからますます必要とされ、新しい治療法の確立に貢献することになるでしょう。私の脳研究はそのような慢性痛に対する脳機能イメージング研究の一端を担ったもののなのです。

社会問題としての慢性痛

慢性痛は、大きな社会的問題であることが世界中で知られています。慢性痛の有症率は各国の人口比で20~40%にもものぼり、日本でも2000万人以上の人が長引く痛みを苦しんでいることがわかっています。また、近年の研究では慢性痛のもたらす社会的コストの大きさにも注目が集まっています。慢性痛の患者さんたちは、痛みがなかなか良くならないために複数の医療機関を受診したり、マッサージや整体などの民間療法を繰り返し利用したりしています。そのたびに、決して安くはない医療費を費やしていることになるのです。また、痛みにより十分に身体を動かせなかったり、意欲が低下したりすることにより、仕事のパフォーマンスが低下することも指摘されています。本来得られたはずの成果を寄せ集めると、とても大きな社会的損失になるのです。米国の研究では、慢性痛による社会的コストは数十兆円にもおおよび、高血圧や糖尿病、癌などの疾患以上に大きなコストになっているということが明らかになりました。このような社会的損失を少しでも少なくするために、慢性痛に関する脳機能イメージング研究は、いま最も必要とされている研究の一つなのです。

慢性痛と生活習慣

脳は我々の行動を決定する器官です。好きなことしたり、嫌いなことを避けたり、といった意思決定は我々の脳で行われています。脳が変われば、日常のライフスタイルま

で変わってしまう。脳はそのような特徴を持っています。脳とライフスタイルの関係性は双方向に影響し合うと考えられており、不健康なライフスタイルをおくっていれば、脳も不健康になるし、脳が不健康であれば、ライフスタイルも不健康になってしまいます。高血圧や糖尿病に代表される生活習慣病は、不健康なライフスタイルが原因です。実は、慢性痛に関しても肥満や運動不足、喫煙習慣や睡眠不足といった不健康なライフスタイルが関係していることがわかっています。慢性的な痛みにより不健康な脳が作られてしまい、それが不健康なライフスタイルを生んでいるのです。一方で、不健康なライフスタイルも脳機能に影響を与え、痛みの感じ方を強くし、長引く痛みの原因になってしまうのです。幸運なことに、脳は大人になってからも変化する可能性を秘めています。歳をとっても新しいことを覚えることができるのは、脳が変化している証拠です。正しい治療を行えば、頑固な慢性痛も脳機能の改善とともに良くなる可能性があるのです。

時間割引率

私は、不健康なライフスタイルを助長する因子として、時間割引率という行動経済学で用いられる指標を使用して研究を行いました。時間割引率とは、将来得られるものの価値を割り引いて判断してしまい、それが今すぐに得られる場合に比べて、低く評価してしまうという性質です。多くの健全な人にとって、健康というのは将来得られる価値に相当します。例えば、暴飲暴食や運動不足は、糖尿病や高血圧のリスクであることはわかっているのに、眼前の高カロリーな食事を必要以上にとってしまったり、日々の運動を先延ばしにしてみたりします。肺がんのリスクだとわかっているながら、喫煙をやめられないのも同様です。このような人は、時間割引率が高いと言えます。時間割引率が高いので、将来の健康という価値が大きく割り引かれてしまい、その結果、眼前の食事や喫煙という欲求のほうが勝ってしまった結果であると言えます。健康な将来は現在を健全に生きることによって得られるはずなのに、将来のことはどうしても優先順位が下がってしまうのです。これまでの時間割引に関する研究は、肥満や運動不足、喫煙などの不健康なライフスタイルとの関係を明確に指摘しています。言うまでもなく、現在の価値や将来の価値を評価して我々の行動を決定しているのは脳なので、時間割引率を決定しているのが脳のどこの部分なのか、ということはある程度わかっています。時間がたつてから得られるものの価値について判断しているとき、側坐核や内側前頭前野などの脳の部位が反応します。また、前頭前野の内側部と外側部のつながりが強いほど、時間割引率が高くなることも報告されています。実は、側坐核や内側前頭前野は、慢性痛により変化する脳部位でもあります。そして、これらは価値判断を司る脳内報酬系というネットワークの一部として知られています。このような脳の関連部位、および不健康なライフスタイルなどの共通点があるにもかかわらず、未だに慢性痛と時間割引の間にはその関連について検討した研究が無いのです。私の研究は、その関連性を初めて明らかにする研究です。

研究手法

被験者は、慢性的に首の痛みを持っている患者さん 19 人です。健常者群として、年齢と性別が同等の痛みのない 19 人の方にも研究に参加していただきました。彼らは痛

みに関連する質問表と、時間割引率を算出するために必要な質問表に答えたあと、MRIの撮影をされました。このMRIの撮影は、安静時機能的MRIと呼ばれる手法で、脳の活動性を細かく捉えることで、脳の各部位の機能的な繋がりを評価することができます。脳波と違って優れているのは、より細かく脳の部位を特定できることです。

得られた時間割引のデータは、双極性割引モデルという行動経済学における標準的なモデルに当てはめられ、時間割引因子が推定されました。時間割引因子が大きいほど、時間割引率が大きくなり、数日たってから得られる報酬の場合、主観的な価値はほとんどゼロに近くなります。一方で時間割引率が小さいと、時間がたってから得られる報酬であっても、その主観的な価値はすぐに報酬が得られる場合と比べて、ほとんど変わらないまま維持されます。

時間割引と痛みの強さ

図1aは各被験者の時間割引曲線を群ごとに集めたグラフです。時間割引率が大きく、グラフの低下が急峻なものもあれば、時間割引率が低く、数日たってもグラフの低下が緩やかなものもあります。こうして得られた時間割引因子の大きさと痛み関連質問表

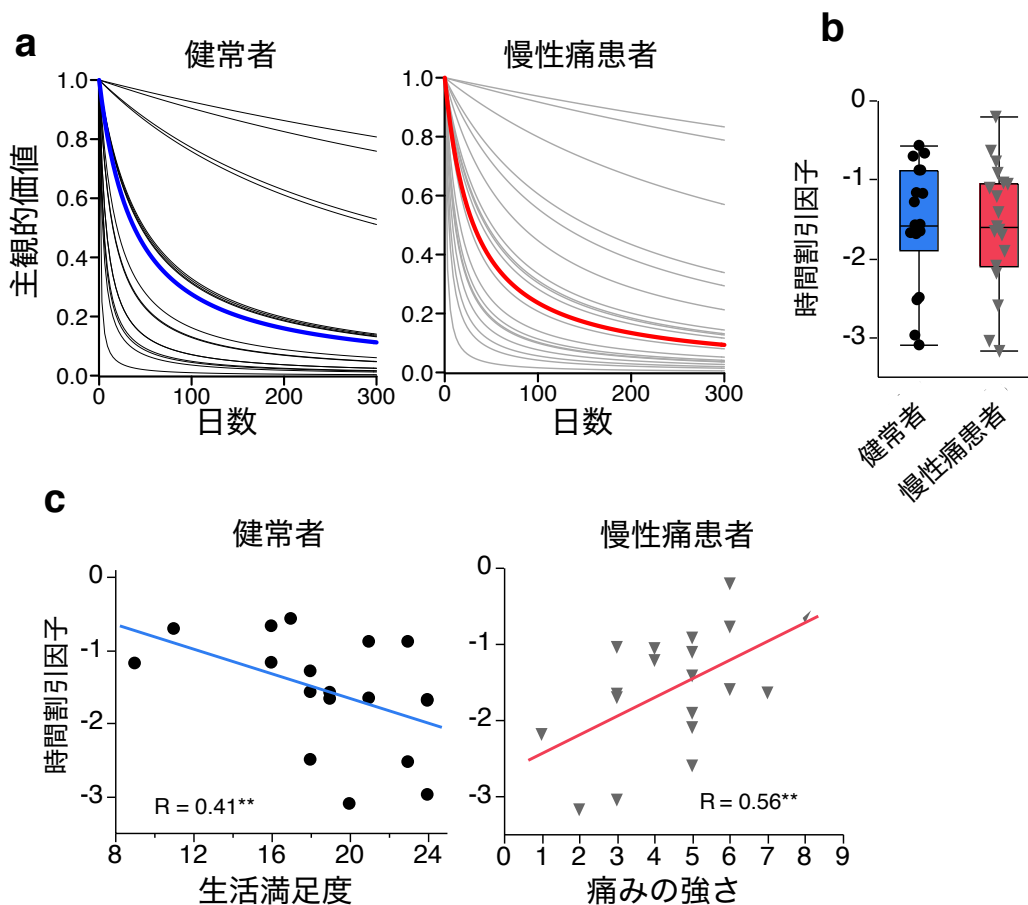


図 1. 健常者群および慢性痛患者における時間割引の違い. a, 主観的価値の割引曲線. b, 2群間で時間割引因子に有意差はなかった. c, 時間割引と痛み関連因子との関連. R = 相関係数, **p < 0.01; 性年齢調整回帰分析.

のデータとを比較してみると、慢性痛患者では、痛みの強さと時間割引の強さの間に、正の相関があることがわかりました。一方で、痛みのない健常者群では、生活満足度と時間割引率に負の相関がありました。これは、現在の生活に満足している人ほど、将来の価値の割引率が低くなるという結果で、そういう人ほど将来の生活をより豊かにしたいと考えるからだと推察できます。ところが、慢性痛患者では時間割引と生活満足度には関連がなかったのです。このことは、慢性痛患者では生活満足度よりも痛みの強さが、時間割引に対してより強い影響力を持っていることを意味しており、痛みが強い人ほど、将来の健康価値が割り引かれて評価されてしまうので、健康的なライフスタイルを形成するのが難しくなることを表していると考えられます。以上のように、慢性痛があるかどうかによって時間割引率に影響する因子が異なることが明らかになりました。

慢性痛による脳神経ネットワーク異常

我々は次に、グラフ理論解析を利用して脳機能ネットワークのクラスタリング係数と全体効率を計算しました。健常者群に比べ、慢性痛患者群ではクラスタリング係数が有意に低く、全体効率が有意に高いという結果が得られました。クラスタリング係数は、高いほど脳のネットワークが機能的にまとまっていることを表します。また、全体効率は高いほど、ネットワーク感の通信コストが低いことを表します。したがって、慢性痛患者はより簡素で、まとまりの低い脳神経ネットワークを有していることとなります。このような違いは、時間割引を司る脳機能に何らかの変化を及ぼしていると推定されます。したがって、次に時間割引に関連する脳機能ネットワークを両群それぞれで調べてみました。

時間割引の社会問題としての慢性痛

図 2a は健常者群で時間割引と関連のあるネットワークを示しています。その中で、特に強い繋がりがあったのが、デフォルト・モード・ネットワーク (DMN) 内の機能的な繋がりでした。脳は何かを見たり、感じたりといった外的刺激に対して反応をしますが、近年の研究により、何もしてない状態でも活動している脳内ネットワークがある

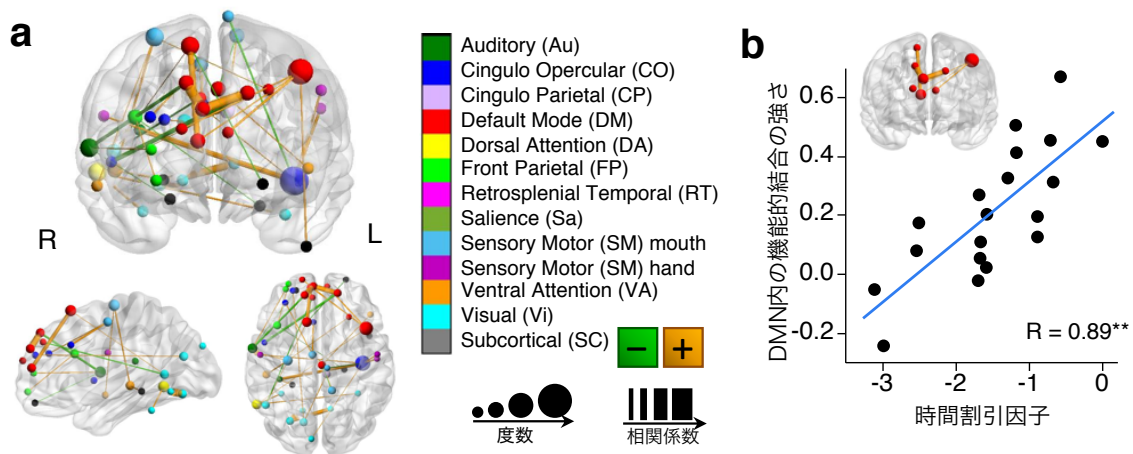


図 2. 健常者で時間割引と関連する脳機能ネットワーク. a, DMNが最もまとまった機能的結合を有していた. b, 時間割引はDMN内の機能的結合の強さと正の相関をした (性年齢調整回帰分析; $p < 0.01$).

ことが明らかになりました。そのような安静時に活動している脳神経ネットワークは、デフォルト・モード・ネットワーク（DMN）と呼ばれています。我々の研究結果では、DMN内で前頭前野に位置するネットワークが、健常者の時間割引と強く関連しているという結果が得られました（図2b）。

一方で、慢性痛患者で時間割引との関連が明らかになったネットワークには、DMNにふくまれるものではありませんでした（図3a）。特徴的だったのは、背外側前頭前野（DLPFC）と両側の側頭葉との機能的つながりでした（図3b）。DLPFCと側頭葉は、ともに意思決定に関与する脳部位だと言われています。これらの機能的な繋がりが強いほど、慢性痛患者では時間割引率が大きくなるという結果でした。

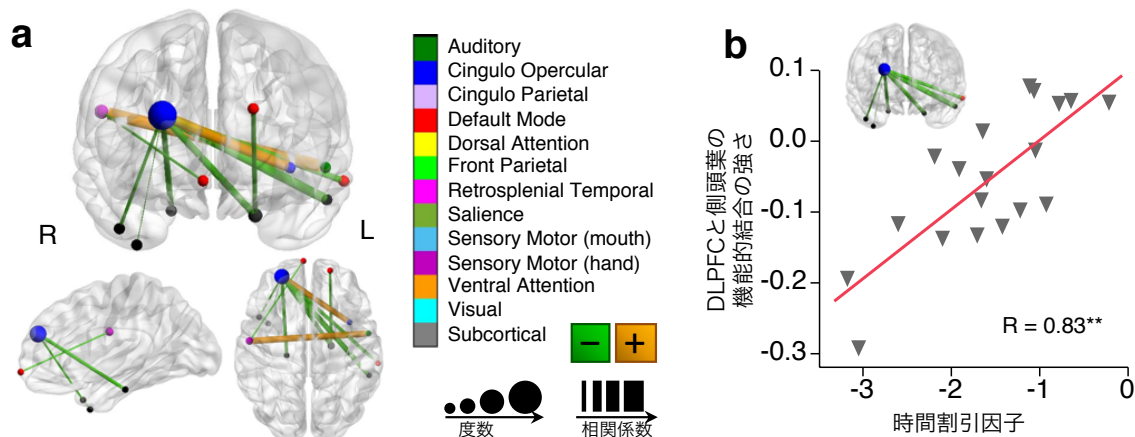


図 3. 慢性痛患者で時間割引と関連する脳機能ネットワーク. a, 健常者で特定されたネットワークとは全く異なり、背外側前頭前野（DLPFC）を中心とした機能的結合が特定された. b, 時間割引はDLPFCと側頭葉との機能的結合の強さと正の相関をした（性年齢調整回帰分析; ** $p < 0.01$ ）.

結論

以上のように、慢性痛により脳機能ネットワークが大きく変わってしまい、時間割引に関与するネットワークも、前頭前野のDMNからDLPFCと側頭葉との繋がりにシフトしてしまうことが明らかになりました。時間割引の強さは慢性痛患者にとって健康的な生活習慣の獲得に障害を与える因子であると考えられるので、時間割引を改善させるようなアプローチは、慢性痛の治療を良い方向に向かわせることになると推察できます。本研究は、時間割引と慢性痛に関する脳機能の変化を初めて明らかにした研究ですが、この結果を臨床的な治療プログラムに応用するには、より深い科学的な追求が必要です。このような新しい視点に基づいた脳機能研究が、慢性痛治療の未来を明るいものにすると信じて、これからも研究を続けてまいりたいと思います。

謝辞

最後になりましたが、本研究をご支援いただいた中山人間科学振興財団、および留学先として私を受け入れていただいたノースウェスタン大学、SRALabのDr. Baliki、留学へ送り出していただいた慶應義塾大学医学部麻酔学教室の森崎教授にこの場を借りて感謝の辞を申し上げます。