

遷延性疼痛の高次運動機能への影響

大阪大学 住谷昌彦
(共同研究者) 大阪大学大学院 柴田政彦
同 齋藤洋一
西横浜国際総合病院 八木澤瑞穂
大阪大学大学院 真下 節

Pathologic Pain Relates with the Higher Brain Function-associated Motor Dysfunction

by

Masahiko Sumitani

*Center for Pain Management (Anesthesiology),
Osaka University Medical Hospital*

Masahiko Shibata

Department of Pain Medicine, Osaka University, Graduate School of Medicine

Youichi Saitoh

Department of Neurosurgery, Osaka University, Graduate School of Medicine

Mizuho Yagisawa

Department of Otorhinolaryngology, Nishi-Yokohama International Hospital

Takashi Mashimo

*Department of Acute Critical Medicine (Anesthesiology),
Osaka University, Graduate School of Medicine*

ABSTRACT

Introduction: Following a traumatic noxious event, pathologic pain sometimes occurs. Pathologic pain sometimes impairs motor function of the affected limb, but the underlying

mechanisms of the motor dysfunction are still unclear. In this study, we focused on the relationship between pathologic pain and higher brain function-associated motor function. Methods: Under the light or dark conditions, six patients with pathologic pain in their upper limb were asked to perform two-way pointing between three visual targets and their nose by their index finger of the affected and unaffected limb. We evaluated the response time during the respective pointing movements and inaccuracy of the pointing trajectories. To analyze these data statistically, we used 3-way ANOVA for three factors [laterality (affected or unaffected) × condition (light or dark) × two-way task (go-task from their nose to targets or back-task from targets to their nose)].

Results: Regarding the response time, there was no significance among three factors. There was a significant interaction of the inaccuracy of pointing trajectories between two factors (laterality and condition) ($p < 0.01$). Other factors revealed no significance.

Discussion: In the dark condition, the patients performed the pointing task on the basis of proprio-motor reference frame. On the other hand, in the light condition, the patients performed the task on the basis of not only proprio-motor reference but also visuo-motor reference. Considering that the patients showed almost accurate pointing trajectories in the dark, the peripheral motor system (e.g., muscle, joint, and bone) would not be impaired. Further, the visuo-motor reference of the affected limb would interfere with the intact proprio-motor reference and thereby the eye-hand coordinative linkage of the affected limb is impaired.

Conclusions Our finding suggest that pathologic pain concerns with motor dysfunction of the affected limb, which is dependent on the higher brain function.

要 旨

緒 言

外傷後遷延する疼痛に伴う運動機能の障害は末梢運動器だけでなく中枢性の運動機能障害に起因する可能性がある。

方 法

上肢遷延性疼痛患者6人(右3, 左3)を対象に, 視覚刺激と鼻を往復するポインティング課題を明暗2条件で行わせ, その運動軌跡の不正確さと反応時間を評価した。得られた結果は3要因分散分析で解析した。

結 果

反応時間には有意差が無かった。運動の不正確さは患・健肢と明・暗条件の2要因間に相互作用($p < 0.01$)が見られた。

考 察

遷延性疼痛患者の運動機能障害は末梢運動器の障害によるものではない。視覚情報と体性感覚情報を統合して上肢運動が行われる明条件よりも, 体性感覚情報のみで上肢運動が行われる暗条件の方が運動は正確に行える傾向にあったことから, 患肢の視覚情報がポインティング動作の障害となっていることを示唆し遷延性疼痛は中枢神経系の高次運動機能(眼-手協調運動)を障害していると

考えられる。

緒言

疼痛があると Activity of Daily Life (ADL) は著しく低下し、その結果、筋力低下・関節可動域制限さらには転倒や骨折から新たな疼痛が起こるといった、疼痛と運動機能障害の悪循環が起こる。このような疼痛と運動機能障害の悪循環が形成されている患者に対して、漫然と消炎鎮痛薬を投与しても必ずしも有効ではない。疼痛はADLの阻害因子として極めて重要であり疼痛があると必然的に運動機能が障害されるが、スポーツなどによる外傷（骨折や捻挫など）後には医学的検査（レントゲン検査やMRI検査など）では異常がみつからず骨・関節・筋機能が回復していると考えられるような状態でも運動の再開やADLの回復が遅れたりすることがしばしばある。そのような場合には随伴する疼痛も慢性化することがほとんどであり、その疼痛は各種治療に抵抗し極めて難治性である。

スポーツなどによる四肢の些細な外傷後に、その外傷とは不釣り合いなほど強い疼痛を訴える患者があり、これらの患者には複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome, 以下CRPSとする)¹⁾ と呼ばれる一群が含まれる。外傷を契機としたCRPSの発症機序については様々な説が唱えられ、末梢神経系・中枢神経系・自律神経系のそれぞれについての病態が知られている²⁾。これまでわれわれはCRPS患者の中枢神経系の機能異常に注目し、CRPS患者では視覚を介した空間知覚が障害されていることを報告してきた³⁾。具体的には、CRPS患者にレーザーポインターの赤色光点を用いて主観的な身体矢状断正中と思う位置をポイントさせると、明所ではほぼ客観的な正中と同じ空間位置を答えたのに対して暗所では患側方向に偏位した空間位置を主観的身体正中と認知していた。局所麻酔薬を用いた神経ブロックによっ

て疼痛が緩和した状態で同様のタスクを行うと暗所での視空間知覚の障害は消失することから、難治性疼痛によって高次中枢神経機能の一つである視空間知覚が障害されたといえる。これらに続いてわれわれは、視野偏位プリズムを用いた視空間知覚の矯正によって疼痛だけでなく上肢協調運動障害も寛解したことを報告した⁴⁾。これらの結果は疼痛に続発する運動機能障害が骨萎縮・関節可動域制限・筋萎縮など末梢運動器の障害だけで起こっているのではなく、運動プログラムなど中枢神経系の運動制御機構からも影響を受けていることを強く示唆する。実際CRPS患者では関節可動域制限や骨萎縮・筋萎縮など末梢運動器の機能障害以外にも、患肢を運動しようとしても協調運動が上手く出来ない運動無視症状や不自然な肢位で患肢が不随意収縮してしまう有痛性ジストニアなど高次運動機能制御機構に由来すると思われる症状が複数報告されている⁵⁻⁷⁾。

そこで本研究では、スポーツなどによる骨折や打撲などの外傷後に疼痛が遷延するCRPS患者の運動機能障害のうち、骨萎縮や関節可動域制限など末梢運動器の機能障害ではなく高次運動機能障害を評価することで疼痛と高次運動機能制御機構の関連を明らかにすることを目的として立案した。高次運動機能の評価には一次元視覚刺激追跡動作課題を用い、これはパーキンソン病⁸⁾や脳梗塞後上肢麻痺⁹⁾などに既に用いられている方法で従来の神経内科的診察や末梢運動器の機能評価だけでは定量的評価が困難であった中枢性運動機能を評価できる感度の高い方法である。

1. 研究方法

1.1 対象：上肢CRPS患者

些細な外傷を契機として発症した上肢CRPS患者6人（右3人，左3人：男性3人，女性3人）。全ての患者は大阪大学医学部附属病院麻酔科外来で治療を受けていた。Helsinki宣言に基づいた人

権に対する配慮を行い当院倫理委員会で承認を得た後に、患者らの同意を得て研究を行った。

1. 2 高次運動機能評価：一次元視覚刺激追跡動作課題

安静座位の患者の頭部を顎台（竹井機器工業：購入物品）で固定した。患者の眼前2mに高さ80cm×幅100cmの中空塩化ポリビニール製スクリーンを設置しその中央に赤丸（1cm×1cm）とその左右8cmの位置に黄丸（1cm×1cm）と緑丸（1cm×1cm）の視覚刺激を提示した（図1）。こ

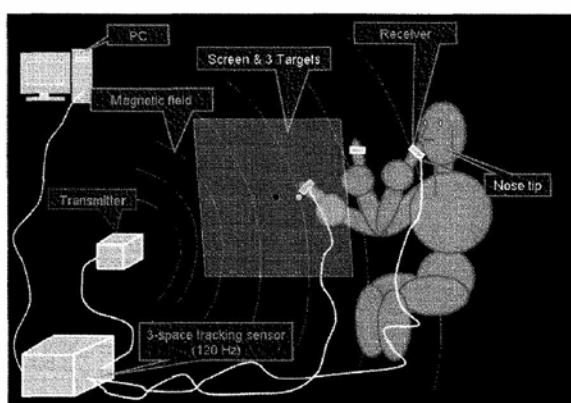


図1 一次元視覚刺激追跡動作課題中の上肢運動軌跡を磁気式位置計測装置で捕捉した

れらの視覚刺激には夜光塗料を塗布し暗所でも刺激が視認できるようにした。患者には患肢・健肢それぞれの示指で、患者の鼻から無作為に指定された視覚刺激1点へのポインティング動作課題（go課題）と視覚刺激から鼻へとポインティングする動作課題（back課題）の2種類の動作課題を交互に行わせた。それぞれの動作課題は1刺激に対して5施行、合計15（=3×5）施行を行った。その際の示指の運動軌跡を、磁気式位置計測装置（3-space tracking sensor Fastrak; Polhemus社：購入物品）の示指先端に装着したレーザーの位置を120Hzで捕捉することによって得た。運動軌跡の評価は、各ポインティング動作一施行あたりの反応時間（ミリ秒）と、運動の正確さの指標として鼻と各視覚刺激を結ぶ直線から運動軌跡がどの程度ずれていたかを面積で表した二次元的逸脱度

デサントスポーツ科学 Vol. 29

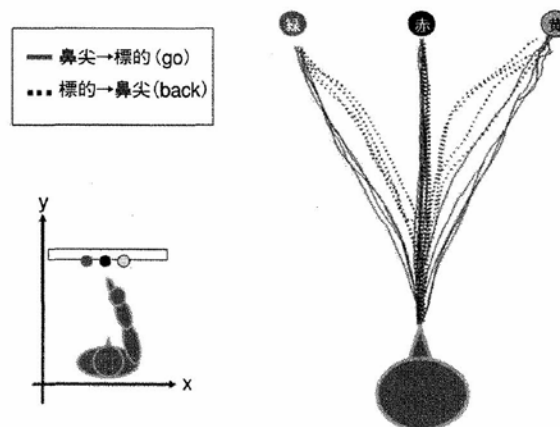


図2 一次元視覚刺激追跡動作課題中の上肢運動軌跡の一例。水平断面（x-y平面）における、視覚刺激（緑・赤・黄丸）と被験者の鼻を結ぶ直線から実際の運動軌跡がどの程度ずれているかを面積で示した二次元的逸脱度を評価の対象とした。連続線は鼻尖から視覚刺激へとポインティングするgo課題を示し、点線は視覚刺激から鼻尖へとポインティングするback課題を示す

（図2）を評価対象とした。このようなポインティング動作課題を明暗2条件で行った。

1. 3 統計解析

得られた結果は、（患肢+健肢）×（go課題+back課題）×（明条件+暗条件）の3要因について3-way ANOVAを用いて統計解析を行い、統計ソフトにはMatlab R2006a（cybernet社：購入物品）を用いた。p<0.05を統計的有意差とした。

2. 研究結果

患者6名の反応時間を表1に示す。1要因内の比較では、患肢×健肢：p=0.30，明条件×暗条件：p=0.43，go課題×back課題：p=0.09で有意差なし。2要因間の比較では、（患肢+健肢）×（明条件+暗条件）：p=0.22，（患肢+健肢）×（go課題+back課題）：p=0.11，（明条件+暗条件）×（go課題+back課題）：p=0.88で有意差なし。3要因では、（患肢+健肢）×（明条件+暗条件）×（go課題+back課題）：p=0.79で有意差無かった。

二次元的逸脱度の結果を表2に示す。1要因内の比較では、患肢×健肢：p=0.14，明条件×暗条

表1 反応時間の結果

反応時間		Affected 201.65				Unaffected 181.67			
Average		light 216.66		dark 186.65		light 182.82		dark 180.51	
Average		go	back	go	back	go	back	go	back
Rt. Pt-1		112.72	129.55	125.93	130.42	113.02	114.47	125.00	126.59
Rt. Pt-2		453.33	433.33	287.70	290.48	390.28	343.06	327.98	346.67
Rt. Pt-3		211.84	200.88	156.94	138.16	214.91	197.81	171.38	149.62
Lt. Pt-1		175.00	186.25	175.88	169.32	190.74	177.63	182.41	192.92
Lt. Pt-2		177.92	147.62	178.75	160.00	153.43	138.43	188.16	137.72
Lt. Pt-3		190.87	180.56	225.00	201.25	82.02	78.07	118.14	99.58
Average		220.28	213.03	191.70	181.60	190.73	174.91	185.51	175.52

表2 二次元逸脱度の結果

二次元的逸脱度		Affected 78.57				Unaffected 62.83			
Average		light 89.75		dark 67.39		light 59.51		dark 66.15	
Average		go	back	go	back	go	back	go	back
Rt. Pt-1		48.97	54.07	48.69	38.80	37.21	39.40	48.01	45.53
Rt. Pt-2		100.01	255.73	48.93	149.38	62.97	161.54	97.97	85.76
Rt. Pt-3		65.35	77.94	48.68	49.36	55.22	64.37	56.80	75.35
Lt. Pt-1		90.14	97.47	56.56	48.41	86.16	85.29	72.46	79.02
Lt. Pt-2		52.19	53.95	68.12	58.66	33.28	31.68	60.07	42.92
Lt. Pt-3		81.91	99.23	75.60	117.43	25.87	31.13	56.23	73.69
Average		73.09	106.40	57.76	77.01	50.12	68.90	65.26	67.04

件：p=0.50, go 課題×back 課題：p=0.25で有意差は無かった。2要因間の比較では、(患肢+健肢)×(明条件+暗条件)：p<0.01 (図3), (患肢+健肢)×(go 課題+back 課題)：p=0.31, (明条件+暗条件)×(go 課題+back 課題)：p=0.33であった。

3要因では、(患肢+健肢)×(明条件+暗条件)×(go 課題+back 課題)：p=0.92で有意差は無かった。

考 察

外傷後遷延性疼痛患者の患肢と健肢のポインティング動作の運動の速さ(反応時間)と正確さは明らかに差があるとは言えないが、明条件では患肢がやや障害されている傾向があった(図3)。しかしこのような患肢の運動機能が障害されている傾向は明条件で観察されるのみで暗条件では観察されず、健肢とほぼ同一であった(図3)。外傷を契機として起こった筋萎縮・骨萎縮・関節可動域の制限など末梢運動器の障害による運動障害であれば暗条件であっても運動機能は低下しているはずである。しかし今回われわれが得た結果は、患肢運動機能は暗条件では健肢とほぼ同一である

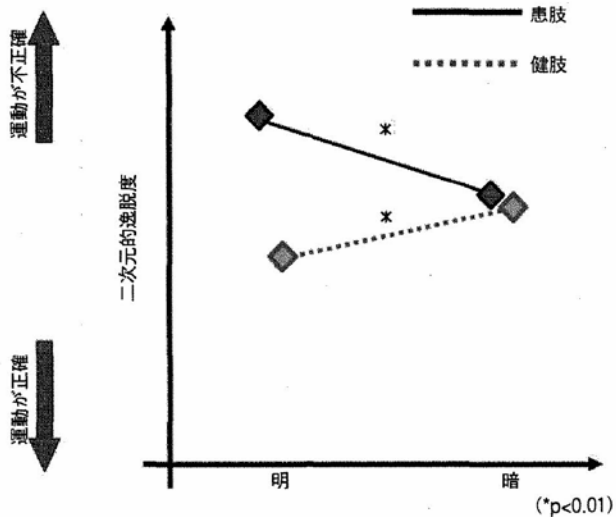


図3 二次元的逸脱度は2要因間[(患側+健側)×(明条件+暗条件)]において有意な相互作用を認めた(*p<0.01)

ことを示しており、末梢運動器の障害は否定される。

では、なぜ患肢の運動機能は明暗条件によって異なるのであろうか？われわれは中枢性の運動機能障害をその原因として考えている。これまでわれわれは、外傷後遷延性疼痛患者の視空間知覚が明所では正常である一方、暗所では障害されていることを報告した³⁾。空間知覚は、自己身体を中心に空間を絶対的に知覚する自己中心座標軸と、空間内に存在する物体を中心に空間を相対的に認知する物体中心座標軸の2つの座標軸を組み合わせることによって成される。われわれが既に報告した研究³⁾では、暗条件において被験者はレーザーポインターの赤色光点以外の物体を視認することはなく、赤色光点の空間位置を他の物体との相対的な位置関係として認識することは出来ない。よって自己中心座標軸のみを用いて赤色光点の空間位置を認知していると考えられる。一方、明条件では外傷後遷延性疼痛患者は研究室の広さ・スクリーンの端・壁と天井の境界などを指標に物体中心座標軸を用いて空間知覚を行うことが出来る。よって、明所では自己中心座標軸が障害されていても正確に視空間知覚を行えた、つまり自己中心座標軸の障害を物体中心座標軸で代償したと言える。これらのことから今回の結果を検討すると、まず暗条件では自己中心座標軸のみでポインティング動作を行ったと考えられる。ポインティング動作の目標である視覚刺激の空間位置の定位は自己中心座標軸によって行い、さらに自己身体(鼻・手)の空間位置は視覚情報に関係なく自己中心座標軸によって認知される。よって、視覚刺激・鼻・手(患肢・健肢)ともに自己中心座標軸によって定位されるので、その空間位置の認知は同程度障害されていると考えられる。ポインティング動作や到達運動は自己中心座標軸に依存して計画・遂行される10ので自己中心座標の障害に伴う視覚刺激・鼻・手の空間位置認知の障害は、

デサントスポーツ科学 Vol. 29

ポインティング動作の運動ベクトルとしては相殺されて正常な運動ベクトルと同じになり、健肢とほぼ同一運動軌跡の正確さが得られたものと推察できる。一方、明条件では視覚刺激および鼻・手の空間位置は障害された自己中心座標軸と正常な物体中心参照座標軸の両方によって認知され、正常な物体中心座標軸によって代償されて正しい空間位置が認識されていると考えられる。固定されている視覚刺激と鼻は一度物体中心座標軸で代償すれば空間位置がリセットされる。しかし、手のポインティング動作は障害された自己中心座標軸を基準に計画・遂行され課題中は常に空間内を動いていることから、物体中心座標軸での代償を繰り返さなければ正しい空間位置を認識できない。よって、明条件での一次元追跡動作課題中の運動軌跡の乱れは自己中心座標軸に依存した手の空間情報、言い換えると体性感覚情報に依存した手の空間情報と物体中心座標軸に依存した手の空間情報、つまり視覚情報に依存した手の空間情報が一致していないことによるものと推察される。

結 論

上肢外傷後に遷延する疼痛を持つ患者の患肢運動機能は、明条件では患肢が健肢よりも障害されている傾向にあるが暗条件ではほぼ相同であることより、末梢運動器の障害よりも中枢神経系における患肢の体性感覚情報と視覚情報の統合の障害に起因すると考えられる。今回われわれが開発した高次運動機能障害の評価法は、臨床的に有用な新たな運動機能評価となり得る。

謝 辞

本研究は独立行政法人情報通信研究機構未来ICT研究センター 宮内哲先生のご指導によって成されたものである。本研究に対して石本記念デサントスポーツ科学振興財団学術研究助成と慢性疾患リハビリテーション研究振興財団学術研究助

成から助成を得た。

本研究論文は現在投稿準備中である¹¹⁾。

文 献

- 1) Mersky H. et al. Classification of chronic pain, 2nd ed. IASP Press (1994)
- 2) Janig W. et al. Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurology*; 12: 687-697 (2003)
- 3) Sumitani M. et al. Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology*, 68: 152-4 (2007)
- 4) Sumitani M. et al. Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain. *Neurology*; 68: 128-133 (2007)
- 5) Galer BS et al. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: Results of a self-administered survey. *J. Pain. Symp. Manag.*; 18: 213-217 (1999)
- 6) Frettlöh J et al. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain*; 124: 184-9 (2006)
- 7) Verdugo R et al. Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature. *Muscle and Nerve*; 23: 198-205 (2000)
- 8) Turner RS et al. The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. *NeuroImage*; 19: 163-179 (2003)
- 9) Beldarrain MG et al. Prefrontal lesions impair the implicit and explicit learning of sequences on visuomotor tasks. *Exp. Brain. Res.*, 142: 529-538 (2002)
- 10) Redding GM et al. Applications of prism adaptation: a tutorial in theory and method. *Neurosci. Behav. Rev.*; 29: 431-444 (2005)
- 11) Sumitani M et al. Pathologic pain distorts eye-hand coordination. (manuscript in preparation)