

運動習慣はストレスや情動の改善を伴う中枢神経系の 媒介効果により痛みを軽減させる： 大規模データと脳画像解析による国際共同研究

(研究助成金 70万円)

慶應義塾大学 医学部 麻酔学教室 若 泉 謙 太

[2006年 慶應義塾大学医学部医学科卒]
[2017年 慶應義塾大学院博士課程卒]

共同研究者 東京大学 医学部附属病院 松 平 浩
ノースウェスタン大学 Marwan N. Baliki
ノースウェスタン大学 A. Vania Apkarian

〔研究応募書〕

研究目的

【背景】適切な運動習慣を持つことは健康な生活を送る上で重要であるが、身体に痛みがある場合には、一般的には運動を控える傾向にあり、運動習慣の維持は難しい。しかし、近年の研究でリハビリテーションを含めた運動療法が痛みを軽減させることが明らかになり、急性期、慢性期を問わず痛み医療に取り入れられるようになってきた。このことは、痛みがあっても適切な運動習慣を維持することで、健康増進だけでなく、痛みの悪化も予防できることを示唆している。

運動には、筋力や体力の増強、関節の安定性の向上といった筋骨格系の作用の他に、気分やストレス、感情などの改善による情動面の健康増進作用がある。同様に、痛みの原因にも末梢の身体的な障害と、中枢神経系の可塑的变化に伴う痛みの感受性の異常の両方が考えられている。

【目的】ヒトを対象とした研究で、痛みと運動習慣の関係を中枢性と末梢性の機序に分けて分析した研究はなく、どのようにして運動によって痛みが軽減するのかはいまだ不明である。そこで、本研究では、(目的1) 媒介分析を用いて、運動による全体の痛み軽減効果から、情動面の改善による中枢性の効果を分離し、中枢性と末梢性のそれぞれの効果を別々に検討する。また、中枢神経系の直接的な関与について検討するため、(目的2) オープンソースの脳画像データを利用して、運動習慣の痛み軽減作用に関わる脳部位を特定する。

【研究状況】都道府県別に慢性痛の有症率と運動習慣について調査したところ、週2回以上運動すると答えた人の割合が高い県ほど、慢性痛の有症率と、ストレスおよび疲労の平均値が低く、活力の平均値が高い傾向があった。また、ストレスと疲労の平均値が高い県では、慢性痛の有症率も高い傾向があった。

研究実施計画の概要

【倫理的配慮】 本研究は東京大学倫理委員会の承認済みであり、使用するデータはすべて匿名化されているため、個人の特定はできない。

【研究対象】 <研究1> 20から64歳の日本の一般成人を対象に行われた、痛みに関するインターネット調査データを使用する。がん患者を除くと、全国から51,701人の回答があった。3か月以上続く中等度以上の痛みを慢性痛と定義したところ、10,020人（19.4%）の慢性痛有症者と30,640人（59.3%）のそれ以外の痛みの有症者がおり、全く痛みのない人は11,041人（19.4%）であった。

<研究2> 痛み有症者の公開データベースである「Open Pain」上の、米国の腰痛患者のデータを使用し、運動習慣による痛み軽減作用の脳機能的関与を検討する。運動習慣の有無について回答した303人のうち、MRIの脳画像データは167人で撮像されていた。

【方法】 <研究1> ストレスと感情プロフィール検査（POMS）のスコアに主成分分析を適応し、情動の主成分として陰性感情と陽性感情を抽出する。次に、運動習慣と痛みの強さとの関連が中枢性の機序（陰性感情と陽性感情）により媒介されるモデルを作成し、検討する。データは無作為に訓練用と検証用に分けられ、訓練データで得られた結果を検証データで再現することで、結果の堅牢性を示す。

<研究2> まず、米国のデータであっても運動習慣のある患者で、有意に痛みの強さが低いことを確認する。先行研究では海馬や扁桃体の体積、および側坐核と内側前頭前野、島皮質などとの機能的結合が痛みの強さと関連があると報告されている。したがって、本研究では適切なノイズ処理を施した後、皮質下神経核の構造学的データと脳全体の機能的結合を算出し、運動の媒介モデルに当てはめる。最終的に、亜急性期の腰痛患者（72人）と慢性期の腰痛患者（95人）それぞれで、運動習慣と痛みの強さを媒介する脳部位を特定する。本研究の結果は1年以内に国際学会で発表され、科学雑誌に論文として投稿される予定である。

I 緒言

運動習慣がある人では、慢性痛の有症率が低く、痛みがあったとしても痛みの程度が弱いことが報告されている¹⁻³⁾。恐怖回避思考モデルとして知られているように、過度に安静にしていると、運動恐怖や痛みに対する負の感情などが惹起され、痛みが慢性化、難治化してしまう⁴⁾。つまり、日常生活の活動度が低いことが慢性痛のリスク因子になる。一方で、運動療法はリハビリテーションの一環として、筋骨格系や精神神経系の機能障害に広く適応があり、筋肉や末梢組織の改善だけでなく、中枢神経系にも働きかけ、機能的な改善を促すことができる⁵⁻⁷⁾。

痛みは組織損傷に関連した不快な情動体験と定義されており⁸⁾、痛みの原因として末梢組織だけでなく、中枢神経系の機序が考えられている。近年の研究では、認知や情動の情報処理に関連して、前帯状皮質や前頭前皮質、扁桃体などの機能的および形態学的な脳の変化が、痛みの発症と遷延化に関わっていることが指摘されている⁹⁻¹¹⁾。従って、運動療法は痛みの閾値を上昇させるという明確な科学的根拠があるが¹²⁾、全般的な痛みに対する運動の効果を考える上で、中枢神経系の機序を介した情動系の関与は、重要であると考えられる¹³⁾。

II 研究方法

II-i 研究対象者

2015年2月に20歳から64歳の日本人を対象に、痛みと情動、ストレスに関するインターネット調査を行い、52,353名から回答を得た。分析は、653名の担がん患者を除外して行った。また、米国で行われた臨床研究(NCT02986334)に参加した、発症24週以内の腰痛患者の安静時機能的MRIのデータを利用し、運動習慣と痛みの強さの関連における脳機能の関与について分析した¹⁴⁾。本研究のうち、疫学研究は東京大学医学部の倫理委員会により承認を得た(承認番号:2018132NI)。また、脳画像研究のデータはノースウェスタン大学の倫理委員会から承認を得た(承認番号:STU00081444)。

II-ii 評価項目

インターネット疫学調査において、研究参加者は少なくとも30分以上の運動を行う習慣に関して、過去1年間の平均の頻度を4段階(週2回以上、週1回程度、月1・2回程度、運動習慣なし)で回答した。過去4週間の平均的な痛みの強さをおよび主観的なストレスの強さを、それぞれ11段階のNumerical Rating Scale (NRS)で評価した¹⁵⁾。ここで、0を痛みもストレスもない状態、10を痛みまたはストレスが想像しうる最悪の状態であると定義した。

また、6つの気分状態をProfile of Mood States (POMS) 簡易日本語版¹⁶⁾を用いて評価した。POMSは30項目からなる質問票で、緊張/不安、抑うつ/落ち込み、怒り/敵意、疲労、混乱、活力の6項目をスコア化できる。活力を除き、スコアが高いほど、陰性感情が強いことを示す。

さらに、年齢、性別、body mass index (BMI)、学歴(高等学校卒業の有無)、喫煙の有無、婚姻状態(既婚、未婚、離婚、死別)、生活状況(一人暮らしの有無)、居住地域(都道府県)、および睡眠時間(5時間未満、5時間以上6時間未満、6時間以上7時間未満、7時間以上8時間未満、8時間以上9時間未満、9時間以上)について調査した。これらの背景因子の違いに関して、痛みなし(NRS = 0)、軽度の痛み(NRS = 1-3)、中等度以上の痛み(NRS ≥ 4)の3群間で統計学的検討を行った。統計解析には、データのタイプにあわせて分散分析、カイ二乗検定、Kruskal-Wallis検定のいずれかを用いた。痛みのある人は、さらに痛みの有症期間(3か月以上か未満か)および痛みの部位について回答した。参加者は3つの主な疼痛部位として、腰痛、頸部痛、膝痛の有無を複数回答可で選択した。これらの痛み

関連データに関しては、軽度の痛みの群と中等度以上の痛みの群の間で、カイ二乗検定を用いて統計学的比較を行った。

脳画像研究では、運動習慣の有無について回答があった47人の腰痛患者のデータを解析した。研究参加者は、痛みの有症期間、痛みの強さに関する visual analog scale (VAS) と感覚と情動の下位尺度を含む短縮版 McGill 痛み質問票 (McGill Pain Questionnaire: MPQ)¹⁷⁾、神経障害性疼痛様の症状について評価する PainDETECT¹⁸⁾、3つの下位尺度 (反芻, 拡大視, 無力感) を含む痛みの破局化尺度 (Pain Catastrophizing Scale: PCS)¹⁹⁾、および抑うつ の程度を示す Beck 抑うつ尺度 (Beck Depression Inventory: BDI)²⁰⁾ について回答した。

II - iii 主成分分析

次に、6つの気分状態と主観的ストレスの程度を、主成分分析 (principal component analysis: PCA) を用いて要約した。主成分は固有値 1 以上、分散説明率10%以上を満たすものとし、直交回転を用いて要約した。

II - iv 痛みの強さに関する重回帰分析

運動習慣の有無およびPCAから得られた心理的因子を用いて、痛みの強さに関する重回帰分析を行った。重回帰分析は、年齢、性別、BMI、低学歴 (高校卒業未満)、喫煙習慣、婚姻状態、生活状況、生活地域、睡眠時間、および痛みの有症期間を調整因子として含めた。最初に、運動習慣の3段階の頻度を説明変数とし (モデル1)、次に心理的因子をモデルに加え (モデル2)、モデルの適合性の改善度をF検定と決定係数を用いて評価した。また、腰痛、頸部痛、膝痛、およびそのすべての痛みがある多発痛の有症者のサブグループで、モデル2を用いて心理的因子と痛みの強さの関連を調べた。

II - v 痛みの強さに対する運動の影響に関する媒介分析

40,660名のデータを無作為に分析群と検証群の2群 (20,330名ずつ) に分け、媒介分析を用いて痛みに対する運動習慣の影響に心理的因子が関与するかどうかを検討した。媒介分析は10000回のブートストラップ法を用いて行い、年齢、性別、BMI、低学歴、喫煙習慣、婚姻状態、生活状況、生活地域、睡眠時間、および痛みの有症期間で調整した。PCAで得られた2つの主成分は理論的に独立していることから、平行な媒介分析のモデルを検討した。最初に、分析群で運動習慣なしに対する頻度別の運動習慣が痛みの強さに与える効果を検定した。パス効果はすべて標準化回帰係数を用いて算出し、総合的な間接効果は2つの心理的因子の間接効果を合計して算出した。媒介率は、総合効果に対する総間接効果として算出下。次に、同じ媒介分析を検証群でも行い、モデルの再現性を検証した。また、同じ媒介モデルが痛みの有症部位に依存したサブグループでも適応できるかどうか検討した。

II - vi 脳画像データの取得

脳画像データはSiemensの3T Magnetom Prismaと64チャンネルのヘッドコイルを用いて撮像した。高

解像度のT1強調画像は以下の設定で撮像した：voxel size = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, repetition time = 2.3 s, echo time = 2.40 ms, T1緩和時間 = 900 ms, flip angle = 9° , 176 sagittal slices, acceleration factor = 2, phase encoding direction = anterior to posterior。また、以下の設定で、安静時機能的MRIとして、BOLD (Blood oxygen level-dependent) 信号を多重バンド加速式EPI (echo-planar imaging) 法を用いて取得した：repetition time = 555 ms, echo time = 22 ms, flip angle = 47° , number of slices = 64, slices acquisition order = interleaved, field of view = 208 mm, matrix size = 96×104 , spatial resolution = $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, acceleration factor = 8. Phase encoding direction = posterior to anterior。撮像は約10分で、1110 volumesの機能的MRIの画像を取得した。被験者は撮像中、開眼を維持するように説明を受けた。

II - vi 脳画像データの前処理

オープンソースのソフトウェアであるFMRIB Software Library (FSL) を使用して脳画像データの前処理を行った。磁場の安定化のため、機能的MRIの最初の11秒に該当する20 volumesを削除した。Brain Extraction Tool (BET) で頭蓋骨と軟部組織を除去し、スライスタイミング補正、体動補正、信号の標準化を行い、高周波数フィルター (0.008 Hz) を適応した。また、1090 volumesにわたる全脳、脳脊髄液腔および白質の信号値を回帰した。削除対象となるvolumeはフレームごとの位相変異 ($> 0.5 \text{ mm}$) および標準化された脳全体のBOLD信号の変異率 (> 2.3) を基準として同定し、前後それぞれ7 volumesずつ除去した²¹⁾。その結果、撮像時間4.6分に相当する500 volumesを下回ったデータに関しては、データの質が担保できないと考え、研究から除外した。最後に、関心のある脳活動の信号領域として低周波成分を抽出するために0.008-0.1 Hzの周波数フィルターを適応した。以上、前処理を行った脳画像データは、非線形変換を用いて標準脳に適合させた。最終的なデータは $\sigma = 2\text{mm}$ のGaussian kernelで平滑化し、 $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$ へボクセル変換した。続くグラフ理論解析のため、解析対象者に共通して使用できる灰白質マスクを作成した。

II - vi 脳画像データにおける媒介分析

前処理後の47名の脳画像データのうち、2名の質が不十分であり、解析から除外した。まず、共通灰白質マスク上の2383個のボクセルで被験者ごとに相関解析を行い、安静時の機能的結合を算出した。次に、機能的結合の上位10%を抽出し、brain connectivity toolboxを使用してボクセルごとの度数を算出した。次に、この度数を用いて運動習慣の有無が痛みの強さに与える影響に関する探索的媒介分析を行った。各2383のボクセルで、1000回ずつブートストラップ法を用いて各ボクセルの間接効果を算出し、3つの基準をすべて満たすボクセルを有意に媒介するボクセルと定義した。

1) 運動習慣の有無とボクセル度数が $p < 0.05$ で有意に関連する。

2) ボクセル度数と痛みの強さが $p < 0.05$ で有意に関連する。

3) ボクセル度数の間接効果が $p < 0.1$ で有意に運動習慣の有無が痛みの強さに与える影響を媒介する。

最後に、探索的媒介分析で同定したボクセルに関して、性年齢調整した媒介分析を10000回のブートス

トラップ法を用いて行い、間接効果を算出した。

Ⅲ 研究結果

51,701名の分析対象者の内、49.9%が女性で、平均年齢（標準偏差）は42.7（12.1）歳だった。また、痛みのない人は11,041人（21.4%）で、軽度の痛み（NRS = 1-3）を訴えた人は25,119人（48.6%）、中等度以上の痛み（NRS \geq 4）を訴えた人は15,541人（30.1%）だった。中等度以上の痛みの群は有意に年齢が高く、女性の割合が多く、低学歴の人が多く、喫煙者が多く、6時間未満の短時間睡眠が多く、BMIが高かった。また、主観的ストレス、緊張-不安、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、疲労、混乱の程度が有意に高く、週2回以上の運動習慣の割合と活力の程度が低かった（表1）。さらに、3か月以上の慢性痛および多発痛の有症者も軽度の痛みの群よりも有意に多かった。

表1 記述統計

	痛みなし	軽度の痛み	中等度以上の痛み	p値
n (%)	11041 (21.4)	25119 (48.6)	15541 (30.1)	-
年齢 (歳), mean (SD)	40.1 (12.2)	43.5 (12.2)	43.0 (11.6)	<0.001 †
女性, n (%)	4993 (45.2)	12348 (49.2)	8438 (54.3)	<0.001 ¶
BMI (kg/m ²), mean (SD)	22.0 (3.6)	22.3 (3.7)	22.5 (4.0)	<0.001 †
低学歴, n (%)	6019 (54.5)	14444 (57.5)	9762 (62.8)	<0.001 ¶
喫煙, n (%)	2537 (23.0)	6032 (24.0)	4162 (26.8)	<0.001 ¶
一人暮らし, n (%)	8947 (81.0)	20517 (81.7)	12741 (82.0)	0.14 ¶
主観的ストレス, mean (SD)	3.17 (2.45)	4.04 (2.07)	5.77 (2.06)	<0.001 †
主観的健康感, mean (SD)	7.91 (2.54)	7.15 (2.16)	6.09 (1.87)	<0.001 †
気分プロフィール調査, mean (SD)				
緊張-不安	2.86 (3.88)	4.16 (3.96)	6.51 (5.03)	<0.001 ‡
抑うつ-落ち込み	2.16 (3.62)	3.10 (3.77)	5.33 (4.99)	<0.001 ‡
怒り-敵意	2.41 (3.52)	3.49 (3.69)	5.52 (4.79)	<0.001 ‡
疲労	3.09 (4.11)	4.65 (4.23)	7.66 (5.49)	<0.001 ‡
混乱	4.73 (2.73)	5.40 (2.89)	7.17 (3.79)	<0.001 ‡
活力	4.69 (4.69)	5.03 (4.07)	4.34 (3.87)	<0.001 ‡
運動習慣, n (%)				
週2回以上	2206 (20.0)	4979 (19.8)	2624 (16.9)	<0.001 ¶
週1回程度	1070 (9.7)	2761 (11.0)	1542 (9.9)	
月に1-2回程度	807 (7.3)	2283 (9.1)	1318 (8.5)	
運動習慣なし	6958 (63.0)	15096 (60.1)	10057 (64.7)	
婚姻状況, n (%)				
既婚	5710 (51.7)	14168 (56.4)	8477 (54.5)	<0.001 ¶
未婚	4694 (42.5)	9104 (36.2)	5659 (36.4)	
離婚	523 (4.7)	1577 (6.3)	1168 (7.5)	
死別	114 (1.0)	270 (1.1)	237 (1.5)	
睡眠時間, n (%)				
< 5 時間	1127 (10.2)	2447 (9.7)	2743 (17.7)	<0.001 ¶
≥ 5, < 6 時間	3617 (32.8)	8314 (33.1)	5535 (35.6)	
≥ 6, < 7 時間	3817 (34.6)	8692 (34.6)	4262 (27.4)	
≥ 7, < 8 時間	1866 (16.9)	4266 (17.0)	1863 (12.0)	
≥ 8, < 9 時間	455 (4.1)	1070 (4.3)	663 (4.3)	
≥ 9 時間	159 (1.4)	330 (1.3)	475 (3.1)	
痛みの強さ, mean (SD)	-	1.90 (0.81)	5.67 (1.45)	-
3か月以上の痛みの有症期間, n (%)	-	12039 (47.9)	10020 (64.5)	<0.001 ¶
痛みの有症部位				
腰痛	-	2086 (8.3)	840 (5.4)	<0.001 ¶
頸部痛	-	6009 (23.9)	2031 (13.1)	
膝痛	-	844 (3.4)	290 (1.9)	
多発痛	-	2752 (11.0)	5293 (34.1)	

連続変数には分散分析、カテゴリカル変数にはカイ二乗検定を行った。SD: standard deviation, BMI: body mass index。

重回帰分析の結果、運動習慣の頻度が高いほど、用量依存的に痛みの程度が弱かった（表2、モデル1）。PCAでは、2つの主成分が同定され、因子負荷量の度合いから、第1主成分を「陰性感情」とし、第2主成分を「活力」とした。それぞれの固有値は4.47と1.09で、分散説明率は63.8%と15.6%であった（表3）。これらの2つの主成分は有意に痛みの強さと関連があった（表2、モデル2）。加えて、腰痛、頸部痛、膝痛、多発痛のサブグループ解析でも、有意な関連があった（表4）。一方で、心理的因子を含まないモデル1で痛みの強さと有意な関連があった運動習慣の頻度は、陰性感情と活力が加わったモデル2では痛みの強さとの有意な関連が消失した。従って、運動習慣が痛みの強さに与える影響に関して、これらの心理的要因が媒介因子である可能性を示唆している。

表2 痛みの強さに関する重回帰分析 (n = 40, 660)

独立変数	モデル1			モデル2		
	標準化回帰係数	95%信頼区間 (下限, 上限)	t値	標準化回帰係数	95%信頼区間 (下限, 上限)	t値
週2回以上	-.033	(-.042, -.023)	-6.62***	-.004	(-.013, .005)	-0.95
週1回程度	-.023	(-.032, -.013)	-4.68***	-.007	(-.016, .002)	-1.46
月に1-2回程度	-.013	(-.022, -.003)	-2.65**	-.007	(-.016, .002)	-1.59
陰性感情				.360	(.351, .369)	77.96***
活力				-.115	(-.124, -.106)	-25.58***
Adj-R ² (Δadj-R ²)	.085			.214 (.128)		
F (ΔF)	60.4***			168.3*** (3307.6***)		

回帰モデルは、年齢、性別、BMI、低学歴、婚姻状況、生活状況、喫煙状況、睡眠時間、痛みの有症期間で調整した。**p<0.01, ***p<0.001. adj-R² = adjusted R square.

表3 主成分分析におけるストレスおよび気分プロフィール調査の変数の因子負荷量

変数	陰性感情	活力
主観的ストレス	0.72	-0.25
緊張-不安	0.92	0.09
抑うつ-落ち込み	0.92	0.04
怒り-敵意	0.83	0.21
疲労	0.91	0.02
混乱	0.87	-0.14
活力	-0.01	0.98
固有値	4.47	1.09
分散説明率 (%)	63.8	15.6

主成分の数は、1以上の固有値および10%以上の分散説明率を有することとした。また、各成分のスコアには直交回転を行った。

表4 痛みの有症部位別サブグループにおける痛みの強さに対する陰性感情と活力の関連

	陰性感情		活力		F	adj-R ²
	標準化回帰係数	95%信頼区間 (下限, 上限)	標準化回帰係数	95%信頼区間 (下限, 上限)		
腰痛 (n = 2926)	.308***	(.273, .343)	-.115***	(-.149, -.081)	10.3***	.173
頸部痛 (n = 8040)	.295***	(.274, .316)	-.111***	(-.132, -.090)	23.7***	.157
膝痛 (n = 1134)	.295***	(.236, .353)	-.131***	(-.188, -.074)	3.9***	.143
多発痛 (n = 8045)	.369***	(.348, .389)	-.122***	(-.142, -.102)	32.4***	.205

重回帰分析は、表2のモデル2と同様のモデルを使用し、年齢、性別、BMI、低学歴、婚姻状況、生活状況、喫煙状況、睡眠時間、痛みの有症期間および運動習慣の頻度で調整した。***p < 0.001. adj-R² = adjusted R square.

図1Aは、週2回以上の運動習慣と痛みの強さの関連において、2つの主成分である陰性感情と活力に有意な間接効果があることを示している。つまり、運動習慣があると陰性感情が低下し、活力が上昇することで、痛みが低下するという媒介モデルが成り立っている。運動習慣の直接効果はほとんどゼロになっており、媒介率が0.99と非常に高かったことから、運動習慣が痛みに与える影響は、陰性感情と活力で完全媒介されることが判明した。さらに、直接効果および間接効果がそれぞれ用量依存的に増加しただけでなく、運動習慣が心理的因子に与える影響も用量依存的に増加し、週1回程度の運動習慣、および月1-2回程度の運動習慣であっても、総間接効果が総合効果とほとんど同程度だった(図1B)。これらの用量反応関係および完全媒介効果は検証群でも再現された(図1C)。

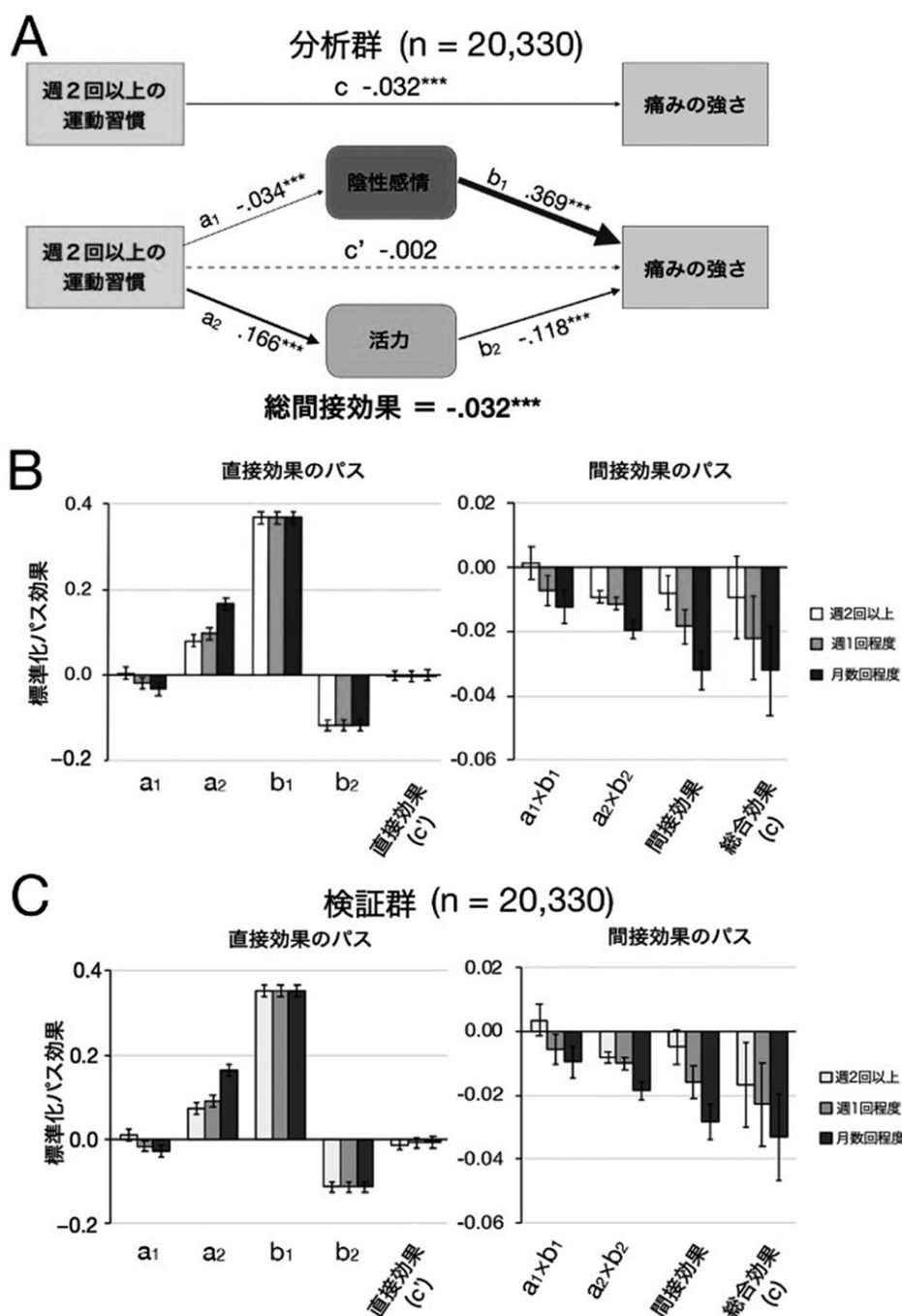


図1 運動習慣の頻度と疼痛強度に関する心理的因子の媒介分析

40,660名の痛み有症者で、腰痛、頸部痛、膝痛のうち、どれか一つだけを報告したのはそれぞれ、2,926名 (7.2%)、8,040名 (19.8%)、1,134名 (2.9%) であった。3つすべての痛みの有症部位を報告した参加者は8,045名 (19.8%) あり、多発痛有症者とした。運動習慣と痛みの用量反応関係は腰痛、頸部痛、膝痛、多発痛有症者、全ての群で同様に認められた (図2)。陰性感情と活力の完全媒介効果も週2回以上および週1回程度の運動習慣で認めら、心理的因子による運動習慣と痛みの媒介効果は、痛みの部位に依存しないことがわかった。

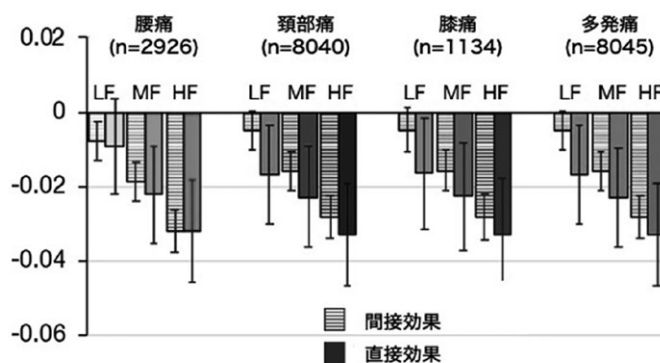


図2 痛み部位別のサブグループにおける運動習慣の頻度と疼痛強度の媒介分析. LF: low frequency (月1-2回程度), MF: moderate frequency (週1回程度), HF: high frequency (週2回以上)

脳画像解析を行った腰痛有症者45名の痛みの平均値はVASで59.6であり、有症期間の平均は9.9週間であった。前述の疫学研究と同様に、運動習慣のない16名では、運動習慣のある29名に比べて有意に痛みが強かった (表5)。ボクセルごとの探索的媒介分析で運動習慣と痛みの関連において有意な間接効果を示したのは、左視床 (L.TH; $x=-12\text{mm}$, $y=-14\text{mm}$, $z=+8\text{mm}$)、右扁桃体 (R.Amy; $x=+30\text{mm}$, $y=\pm 0\text{mm}$, $z=-22\text{mm}$)、および内側前頭前皮質 (MPFC; $z=+2\text{mm}$, $y=+42\text{mm}$, $z=\pm 0\text{mm}$) の3箇所だった。そこで、それら3つの部位で媒介モデルを作成したところ、総間接効果は -0.460 (95%信頼区間= -0.767 , -0.153) であり、直接効果は -0.094 (95%信頼区間= -0.398 , 0.209) で統計学的には有意でなかった。このモデルでは、運動により左視床と右扁桃体の安静時の機能的結合の度数が低下し、内側前頭前皮質の度数は上昇することで、痛みの強さを低下させていた (図3)。

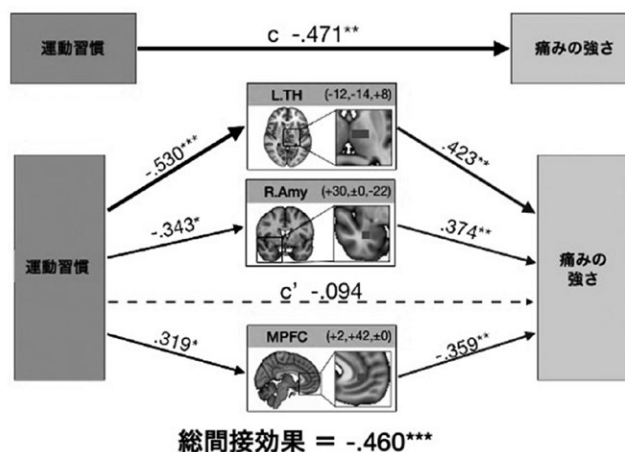


図3 上位10%の機能的結合による度数を用いた運動習慣と疼痛強度の媒介分析

IV 考 察

媒介分析により陰性感情と活力が運動で痛みが低下する主な心理的要因であることが示唆された。この媒介モデルの用量反応関係は検証群でも再現され、心理的要因が完全媒介効果を示したことから、運動による心理的要因の改善が痛みの低下には最も重要であり、運動による機械的な筋力増強や姿勢改善、または心肺機能の向上などは、効果が限定的である可能性が考えられた。しかしながら、本研究では実質的な筋力や姿勢、心肺機能などは評価されておらず、今後、心理的要因と身体的要因の関与の程度を計測する研究が必要と考えられる。

運動により痛み閾値が上昇する現象はExercise-induced hypoalgesia (EIH) として知られている。EIHの機序はすべて解明されているわけではないが²²⁾、セロトニン系^{23, 24)}、ドパミン系²⁵⁾、内因性カンナビノイド^{26, 27)}、およびオピオイド²⁸⁾などを介して下行疼痛調節系²⁹⁾を不活化させることで痛みの変化に関与していると考えられている。これらの中樞神経系の機序は運動後の陰性感情の改善や活力に関連していると考えられる。一方で、慢性痛患者ではこれらの系の異常がよく報告されており³⁰⁾、3か月以上続く慢性痛に対しては、一概に運動療法の効果があると言うのは難しいと思われる。

安静時の機能的結合の度数は、脳機能ネットワークにおける重要な中心性を示すハブの指標の一つである。脳画像解析の結果からは、運動により脳機能ネットワークが変化し、結果として痛みを和らげている可能性が示唆される。同定された脳部位は痛みの伝達経路に関わる部位であり、視床は知覚の中樞⁹⁾、扁桃体は不安や恐怖などの情動反応の中樞³¹⁾、内側前頭前皮質は扁桃体をトップダウンに制御する脳部位³²⁾として知られている。数々の動物実験³³⁾やヒトでの研究^{11, 34, 35)}から、中脳皮質辺縁系は難治性疼痛の発症、維持、増悪に重要な役割を担っていると考えられているが、本研究で同定された脳部位は、いずれも中脳皮質辺縁系にも関与しており³⁶⁾、結果として運動が難治性疼痛を予防、改善する方向には働きかけるネットワークに作用していると考えられる。

V 結 語

痛みの部位に関わらず、運動習慣は陰性感情の低下および活力などの陽性感情の向上を介して痛みを軽減させる可能性が示唆された。また、適切な運動習慣は用量依存的に痛みを軽減させている可能性がある。さらに、脳画像研究から、運動が痛みに影響する神経機序として視床、扁桃体、内側前頭前野などが関わっている可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Landmark, T., Romundstad, P., Borchgrevink, P. C., Kaasa, S. & Dale, O. Associations between recreational exercise and chronic pain in the general population: evidence from the HUNT 3 study. *Pain* 152, 2241-2247, doi:10.1016/

- j.pain.2011.04.029 (2011).
- 2) Landmark, T., Romundstad, P. R., Borchgrevink, P. C., Kaasa, S. & Dale, O. Longitudinal associations between exercise and pain in the general population--the HUNT pain study. *PLoS One* **8**, e65279, doi:10.1371/journal.pone.0065279 (2013).
 - 3) Shan, Z. *et al.* Correlational analysis of neck/shoulder pain and low back pain with the use of digital products, physical activity and psychological status among adolescents in Shanghai. *PLoS One* **8**, e78109, doi:10.1371/journal.pone.0078109 (2013).
 - 4) Vlaeyen, J. W. S. & Linton, S. J. Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain* **153**, 1144–1147, doi:10.1016/j.pain.2011.12.009 (2012).
 - 5) Hagen, K. B. *et al.* Exercise therapy for bone and muscle health: an overview of systematic reviews. *BMC Med* **10**, 167, doi:10.1186/1741-7015-10-167 (2012).
 - 6) Morgan, J. A., Corrigan, F. & Baune, B. T. Effects of physical exercise on central nervous system functions: a review of brain region specific adaptations. *J Mol Psychiatry* **3**, 3, doi:10.1186/s40303-015-0010-8 (2015).
 - 7) Smidt, N., de Vet, H. C. W., Bouter, L. M. & Dekker, J. Effectiveness of exercise therapy: A best-evidence summary of systematic reviews. *Australian Journal of Physiotherapy* **51**, 71–85, doi:10.1016/s0004-9514(05)70036-2 (2005).
 - 8) Williams, A. C. & Craig, K. D. Updating the definition of pain. *Pain* **157**, 2420–2423, doi:10.1097/j.pain.0000000000000613 (2016).
 - 9) Bushnell, M. C., Ceko, M. & Low, L. A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* **14**, 502–511, doi:10.1038/nrn3516 (2013).
 - 10) Baliki, M. N. *et al.* Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* **15**, 1117–1119, doi:10.1038/nn.3153 (2012).
 - 11) Baliki, M. N. & Apkarian, A. V. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron* **87**, 474–491, doi:10.1016/j.neuron.2015.06.005 (2015).
 - 12) Naugle, K. M., Fillingim, R. B. & Riley, J. L., 3rd. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *J Pain* **13**, 1139–1150, doi:10.1016/j.jpain.2012.09.006 (2012).
 - 13) Verbunt, J. A. *et al.* Disuse and deconditioning in chronic low back pain: concepts and hypotheses on contributing mechanisms. *European Journal of Pain* **7**, 9–21, doi:10.1016/s1090-3801(02)00071-x (2003).
 - 14) Reckziegel, D. *et al.* Gender dependent pharmacotherapy for blocking transition to chronic back pain: a proof of concept randomized trial. *medRxiv*, 19006627, doi:10.1101/19006627 (2019).
 - 15) Farrar, J. T., Young, J. P., Jr., LaMoreaux, L., Werth, J. L. & Poole, R. M. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* **94**, 149–158 (2001).
 - 16) K., Y. *POMS shortened version-manual and commentary on cases.* (Kaneko Syoboh, 2005 (in Japanese)).
 - 17) Melzack, R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* **30**, 191–197 (1987).
 - 18) Freynhagen, R., Baron, R., Gockel, U. & Tolle, T. R. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* **22**, 1911–1920, doi:10.1185/030079906X132488 (2006).
 - 19) Sullivan, M. J., Bishop, S. R. & Pivik, J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological assessment* **7**, 524 (1995).
 - 20) Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R. & Ranieri, W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* **67**, 588–597, doi:10.1207/s15327752jpa6703_13 (1996).
 - 21) Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. & Petersen, S. E. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* **59**, 2142–2154, doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.018 (2012).
 - 22) Rice, D. *et al.* Exercise-Induced Hypoalgesia in Pain-Free and Chronic Pain Populations: State of the Art and Future Directions. *The Journal of Pain*, doi:10.1016/j.jpain.2019.03.005.
 - 23) Colpaert, F. C., Deseure, K., Stinus, L. & Adriaensen, H. High-efficacy 5-hydroxytryptamine 1A receptor activation counteracts opioid hyperalldynia and affective conditioning. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **316**, 892–899, doi:10.1124/jpet.105.095109 (2006).
 - 24) Lima, L. V., Abner, T. S. S. & Sluka, K. A. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. *The Journal of Physiology* **595**, 4141–4150, doi:10.1113/jp273355 (2017).
 - 25) Wakaizumi, K. *et al.* Involvement of mesolimbic dopaminergic network in neuropathic pain relief by treadmill exercise: A study for specific neural control with Gi-DREADD in mice. *Mol Pain* **12**, doi:10.1177/1744806916681567 (2016).
 - 26) Dietrich, A. & McDaniel, W. F. Endocannabinoids and exercise. *British Journal of Sports Medicine* **38**, 536–541, doi:10.1136/bjism.2004.011718 (2004).
 - 27) Galdino, G. *et al.* The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacology* **77**, 313–324, doi:https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.09.022 (2014).

- 28) Koltyn, K. F. Analgesia Following Exercise. *Sports Medicine* **29**, 85–98, doi:10.2165/00007256-200029020-00002 (2000).
- 29) Villanueva, L., Bouhassira, D. & Le Bars, D. The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals. *Pain* **67**, 231–240, doi:https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03121-1 (1996).
- 30) Lewis, G. N., Rice, D. A. & McNair, P. J. Conditioned Pain Modulation in Populations With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain* **13**, 936–944, doi:https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.07.005 (2012).
- 31) Ressler, K. J. Amygdala activity, fear, and anxiety: modulation by stress. *Biol Psychiatry* **67**, 1117–1119, doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.027 (2010).
- 32) Motzkin, J. C., Philippi, C. L., Wolf, R. C., Baskaya, M. K. & Koenigs, M. Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. *Biol Psychiatry* **77**, 276–284, doi:10.1016/j.biopsych.2014.02.014 (2015).
- 33) Ren, W. *et al.* The indirect pathway of the nucleus accumbens shell amplifies neuropathic pain. *Nat Neurosci* **19**, 220–222, doi:10.1038/nn.4199 (2016).
- 34) Mansour, A. *et al.* Global disruption of degree rank order: a hallmark of chronic pain. *Sci Rep* **6**, 34853, doi:10.1038/srep34853 (2016).
- 35) Apkarian, A. V., Hashmi, J. A. & Baliki, M. N. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* **152**, S49–64, doi:10.1016/j.pain.2010.11.010 (2011).
- 36) Dishman, R. K. & O'Connor, P. J. Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Mental Health and Physical Activity* **2**, 4–9, doi:10.1016/j.mhpa.2009.01.002 (2009).