

## 2025 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書 [萌芽・探索型]

所 属 京都大学大学院  
氏 名 林 和寛

---

### [研究テーマ]

慢性痛における身体感覚再統合を目指した Virtual hand illusion

### [分野]

- ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

### 1. 背景と目的

各国の疫学調査においては、痛みの有訴率は高いまま推移しており、改善されていないことが指摘されている。なかでもリハビリテーションは非侵襲的な介入方策であり、多くの患者において用いられやすい。しかし、従来のリハビリテーションでは、十分な改善を得られにくい患者が存在しており、痛みに対する新たな治療介入方策の開発が必要と思われる。痛みは、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚変調性疼痛の3つに分類される。侵害受容性疼痛は、組織の損傷あるいは損傷の危険性がある場合に生じる痛みであり、侵害受容器の活性化により生じる疼痛とされる。神経障害性疼痛は、侵害受容器や痛覚伝導路を含む体性感覚神経系の病変や疾患によって生じる疼痛とされる。痛覚変調性疼痛は、侵害受容器を活性化するような損傷やその危険性のある明確な組織損傷、あるいは体性感覚神経系の病変や疾患がないにもかかわらず、痛みの知覚異常・過敏により生じる疼痛とされる。上行性の刺激に対する中枢神経内における侵害受容ニューロンの興奮性が増強されることで、痛みの感受性が可塑的に上昇することなどが示唆されている。痛みは末梢組織における侵害刺激の程度による影響を受けることに加えて、中枢神経系および末梢神経系の影響を受けることが広く知られている。一方で、内因性疼痛調整機構は、自身の痛みの感受性を抑制させることが示唆されており、治療介入に応用され始めている。これらのメカニズムを応用した新たな治療介入方策を開発することは、従来の治療介入では難渋していた患者の苦痛を軽減する一助になることが期待されている。

近年では、Virtual Reality 装置が安価に普及したことで、医療の多くの分野への応用が取り組まれている。Virtual Reality とは、仮想現実と呼ばれ、3DCG、立体音響、ウェアラブルデバイスなどから構成された人工の空間を、現実の空間であるかのように知覚される技術である。Virtual Reality の実施においては、ゴーグル型の表示装置(Head Mount Display)を用いて 360 度の映像世界を提示することで、視覚的に仮想空間への没入感を体験できるものである。医学分野におい

では、医学教育における Virtual Reality の有用性が検証されてきた。学習者が Virtual Reality を用いて手技練習を行うことや、シミュレーション課題を遂行することなどが検討されている。リハビリテーションにおいては、Virtual Reality therapy を併用した歩行練習や、患者志向のリハビリテーションプログラムの開発が行われ、その効果が報告され始めている。痛みを有する患者においては、熱傷患者を対象に寒冷地域の Virtual Reality therapy を行うことで、痛みの感じ方を軽減することなどが示唆されている。我々は、従来の Virtual Reality therapy を改良することで、痛みの改善を目的とした Virtual hand illusion を開発しており、これが医療機器として実用化する可能性を検証している。Virtual hand illusion の効果は、痛みを有する者に対するリハビリテーションをはじめ、運動器疾患などのさまざまな疾患を有する高齢者等を対象とした治療介入への応用が幅広く期待される。

本研究計画の目的は、Virtual hand illusion は、内因性疼痛調整機構を介して、痛みの感じ方を軽減させる効果があるか検証することである。

## 2. 研究方法・計画

健常成人ボランティアにおいて、骨格筋の伸張性収縮により引き起こされる筋痛を対象とした。筋痛は、骨格筋の伸張性収縮後に生じやすく、多くの実験的研究で用いられている疼痛である。伸張性収縮とは、筋の長さが引き伸ばされながら筋収縮する様式であり、日常的な動作では、着座、下り坂歩行、階段の降段時などにおいて、動作中の大腿四頭筋に見られる収縮様式である。運動トレーニングにおいて伸張性収縮は、筋の長さが短縮しながら収縮する短縮性収縮と比較して、筋力増大効果が優れており、運動パフォーマンスの向上に有用とされている。しかし、伸張性収縮は運動翌日から2日後をピークに筋痛が生じやすく、運動パフォーマンスを低下させることから試合前のスポーツ選手などには注意が必要である。伸張性収縮運動はダイナモメーターを用いて実施した。研究対象者を無作為に偽介入群(筋痛に対する介入なし)と、Virtual hand illusion 群に分け、筋痛に対する効果を比較検討した。

Virtual hand illusion 群の介入方法は、これまでの実験で用いた手法を用い、仮想運動を想起する映像を視聴する。研究対象者は実際の運動を行わず、着座してそれぞれ Virtual hand illusion を実施した。なお、事前の実験では、Virtual Reality therapy が健常成人ボランティアの実験的痛刺激の感じ方を軽減することと、その効果は Virtual Reality therapy で視聴する映像により異なることを確認した。具体的には、健常成人ボランティアを対象に、風景映像を視聴するコントロール条件と、自身が身体運動するイメージを想起する仮想運動条件の2条件を比較検討した。いずれも実際の運動は行わず、着座してそれぞれ Virtual Reality therapy を実施した。結果、両条件の痛覚閾値は、Virtual Reality therapy 実施前と比較して有意に高値を示した。両条件間を比較した結果、仮想運動条件における痛覚閾値は、コントロール条件と比較して有意に高値を示した。本研究においては、これらの結果に基づき、介入方法を設定した。

本研究計画の主要評価項目には、疼痛閾値および自覚的疼痛強度を用いた。機械的刺激の負荷にはデジタルフォースゲージを使用し、対象部位へ圧刺激した際の機械的痛覚閾値を測定した。筋痛が生じている骨格筋では、骨格筋への機械的刺激に対する感受性が増大することが知られている。骨格筋へ機械的刺激を定量的に加える方法には、先端径が大きいプローベを用いて、

体表を介して圧刺激を加えることが広く用いられる。体表を介した圧刺激により測定される痛覚閾値は、筋痛を生じさせることで低下することと、その測定には高い再現性があることが報告されており、本研究における評価指標に採用した。自覚的疼痛強度の定量には、Numerical Rating Scale (NRS)を用いた。NRS は、0 から 10 の 11 段階で現在の痛みを回答する測定尺度であり、0 を無痛、10 を最大の痛みとした。副次評価項目には、内因性疼痛調整機構を測定することで、Virtual hand illusion のメカニズムを検証した。これは痛みにかかわる中枢神経の機能であり、リハビリテーションが痛みを軽減するメカニズムに関与することが知られている。具体的には、内因性疼痛調整機構における中枢性感作を示す Temporal Summation、中枢性疼痛抑制作用を示す Conditioned Pain Modulation を用いた。我々は事前の実験において、内因性疼痛調整機構を測定する手法を確立した。

### 3. 研究成果及び考察

実験を開始する前に、筋痛閾値の測定についてテスト再テスト法を用い、それぞれの評価指標について検者内信頼性を有していることを確認した。伸張性収縮 2 日後の最大発揮筋力は、伸張性収縮前と比較して低値を示した。加えて、伸張性収縮 2 日後の筋痛閾値は、伸張性収縮前と比較して低値を示したことから、本研究における研究対象者において、先行研究と同様の筋痛を作製できたことが推察された。内因性疼痛調整機構の測定には、中枢性感作を示す Temporal Summation と、中枢性疼痛抑制作用を示す Conditioned Pain Modulation を用いた。Temporal Summation においては、刺激を加えることにより自覚的疼痛強度が高値を示した。Conditioned Pain Modulation においては、条件刺激を加えることによる筋痛閾値は、条件刺激を加える前と比較して高値を示した。これらにより、本研究における研究対象者において、先行研究と同様に内因性疼痛調整機構を測定できたことが推察された。伸張性収縮運動による筋痛閾値の低下の程度は、内因性疼痛調整機構の程度と関連が認められた。それぞれの評価指標について群間で比較した結果、Virtual hand illusion 群の方が痛みを軽減する可能性が窺われた。

筋痛のなかでも、遅発性筋痛の発生は、伸張性収縮後の骨格筋における Nerve growth factor と Glial cell line-derived neurotrophic factor の増加を介して、侵害受容器が活性化することで引き起こされることが指摘されている。筋痛の程度の差は、主に骨格筋を中心とした検証が成され、遅発性筋痛の程度と骨格筋損傷の程度は関連しないことが示唆されている。痛みの感じ方の個人差を比較した報告では、遅発性筋痛の程度は、熱痛覚閾値とは関連しないが、繰り返しの熱痛刺激による時間的荷重と関連することが示唆されている。痛刺激による時間的荷重は、上行性疼痛促進系の反応亢進を評価する指標として用いられ、内因性疼痛調節機構を定量的に評価する手法のひとつである。本研究においては同様に、内因性疼痛調節機構は筋痛の程度と関連することを示唆した。

Conditioned Pain Modulation の効果は、中枢神経系における疼痛抑制系によるメカニズムが関与する。疼痛抑制系の作用には、中脳水道周囲灰白質、延髄吻側腹内側部、青斑核、延髄背側網様核が重要な役割を担っている。中脳水道周囲灰白質は、延髄吻側腹内側部と青斑核を活性化させ、延髄吻側腹内側部にはセロトニンを介し、青斑核にはノルアドレナリンを介することで、疼痛を抑制する。延髄背側網様核は、脊髄後角へのシグナル伝達を介して疼痛抑制に関与する。Conditioned Pain Modulation は、これらの疼痛抑制系のメカニズムにより作用することに加え

で、さまざまな要因の影響を受ける。具体的な要因には、年齢、性別、人種、ホルモン、遺伝が挙げられる。さらに、不安、抑うつ、破局的思考などの心理社会的要因は、Conditioned Pain Modulation に関与することが知られている。Conditioned Pain Modulation の実験手法にかかわる要因には、テスト刺激の方法と、条件刺激の方法のそれぞれが、Conditioned Pain Modulation の程度に関連することが指摘されている。これまでに Conditioned Pain Modulation は、痛みを有する患者において数多く検証されてきたが、病態をあらわす生物学的な指標として有用であるか結論付けられていない。本研究においては、筋痛と内因性疼痛調節機構に着目して、Virtual hand illusion の効果について検証した。その効果には、さまざまな要因が関連することが推察されるが、詳細な知見は十分に得られていない。

#### 4. まとめ

痛みの有訴率は高いまま推移しており、改善されていないことが指摘されている。従来の治療介入では、十分な改善を得られにくい患者が存在しており、痛みに対する新たな治療介入方策の開発が必要と思われる。本研究においては、筋痛と内因性疼痛調節機構に着目して、Virtual hand illusion の効果について検証した。本研究の成果は、Virtual hand illusion の効果について課題の解決を試みたものであり、その将来には医療現場への実用化展開と、多くの患者の一助になることが期待される。

#### 5. 倫理面への配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省 令和 5 年 3 月 27 日一部改正）」に準拠し、本学医の倫理委員会の承認を得て実施した。研究対象者には、研究の目的と内容、データの取り扱いについて十分に説明し、書面によるインフォームドコンセントを取得した。個人情報 の 取 扱 い に お いて は、個人情報を厳格に管理し、匿名化したデータを使用することでプライバシー保護に配慮している。研究成果の公表にあたっては、個人を特定できる情報が含まれないよう慎重に取り扱っている。

#### 6. 研究業績

記載事項なし

## 助成期間終了後の開発構想

当該研究助成において、筋痛と内因性疼痛調節機構に着目して、Virtual hand illusion の効果について検証した。本研究で得られた知見は、さまざまな患者を対象とした治療介入へ応用するための、基礎的知見を供するものである。その知見は、高齢者等における痛みを改善することに加えて、健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資することが期待される。

助成期間終了後には、本研究で得られた知見を応用することで、慢性痛患者、運動器疾患患者、地域在住高齢者を対象として無作為比較試験を行う予定である。評価には、客観的な評価指標に加えて、患者立脚型評価に基づく詳細な解析を行うことと、動物実験を用いたリバーストランスレーショナルリサーチを行うことで、そのメカニズムを明らかにすることを目指している。加えて、本研究を国際共同研究へ発展させることで、多様な知見に基づく国際的な実用化展開を目指したいと考えている。本研究で得られた成果は、国際学術誌へ投稿することと、関連する国内外の学術会議で発表する予定である。さらに、外部競争的研究費を獲得し、本研究活動を発展させることでエビデンスを構築し、その実用化展開を加速させたいと考えている。

本研究の成果に基づき、その実用化を目標とした企業との共同研究を行うことと、特許取得を目指したいと考えている。一方で、本研究の成果を広く活用するためには、機器とソフトウェアを普及させることが障壁である。将来には、Virtual Reality の国際プラットフォームである Steam を用いることで、可能な範囲で国内外へ広く公開する予定である。これらの研究計画と実用化展開を遂行することで、Virtual hand illusion が運動器疾患患者と地域在住高齢者をはじめ、さまざまな対象者で活用されることを期待している。