

# ワーキングメモリ作業負荷が与える脳活動および主観的難易度と疼痛抑制効果の関連性

藤田 信子\* 林 英典\*\* 林 弘規\*\*\*  
木村 晋太郎\*\*\* 大槻 嵐志\*\*\*\* 松野 悟之\*\*\*\*

## Impact of pain inhibition on prefrontal activation and subjects' difficulties caused by working memory load

Nobuko FUJITA\* Eisuke HAYASHI\*\* Hiroki HAYASHI\*\*\*  
Shintaro KIMURA\*\*\* Arashi OTSUKI\*\*\*\* Satoshi MATSUNO\*\*\*\*

\*奈良学園大学 保健医療学部(〒631-8523 奈良県奈良市中登美ヶ丘3丁目15-1)

\*\*Department of Health Science, Naragakuen University, (3-15-1, Nakatomigaoka, Nara-shi, Nara, 631-8524, JAPAN)

\*\*\*吹田徳洲会病院 リハビリテーション科(〒565-0814 大阪府吹田市千里丘西21番1号)

\*\*\*\*Suita Tokushukai Hospital (21-1, Senriokanishi, Suita-shi, Osaka, 565-0814, Japan)

\*\*\*\*\*藤田医科大学病院 リハビリテーション部(〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98)

\*\*\*\*\*Rehabilitation department, Fujita Health University Hospital (1-98, Dengakugakubo, Kutukake-cho, Toyoake-shi, Aichi, 470-1192, Japan)

\*\*\*\*\*大阪行岡医療大学, 医療学部(〒567-0801 大阪府茨木市総持寺1丁目1-41)

\*\*\*\*\*Faculty of Health Science, Osaka Yukioka College of Health Science (1-1-41, Sojiji, Ibaraki, Osaka, 567-0801, Japan)

### 要旨

本研究の目的は、ワーキングメモリ課題遂行時における作業負荷レベルが及ぼす前頭前野の脳活動および主観的難易度と疼痛抑制効果の関連性を明らかにすることである。対象者は健康若年者22名であった。ワーキングメモリ課題はn-back課題を用い、2-backおよび3-back遂行時の近赤外線分光法(NIRS)を用いた前頭前野3領域(左右背外側前頭前野, 前頭極)の酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)濃度, 主観的難易度(NRS), 筋圧痛閾値(PPT), 課題正答数を計測し, 2つの課題間で比較した。その結果, 3-backは2-backに比べ左背外側前頭前野のoxy-Hb濃度, NRS, PPTが有意に高く, 正答率は低くなることが示された。また, 2つの課題の変化量を算出して $\Delta$ oxy-Hb,  $\Delta$ NRS,  $\Delta$ PPT,  $\Delta$ 正答率とし,  $\Delta$ PPTはどのような因子の影響を受けているかを検討した。Spearmanの相関係数と重回帰分析の結果,  $\Delta$ PPTは $\Delta$ oxy-Hb(左背外側前頭前野)と有意な正の相関関係を示し,  $\Delta$ NRSと有意な負の相関関係を示した。これらのことから, 2-backと3-backの間で作業負荷レベルを上げることにより左背外側前頭前野の活動が高くなり, この脳活動の活性化が疼痛抑制効果に関与することが示唆された。また, 主観的難易度については, 作業負荷が高くなると難しいと感じるほど, 疼痛抑制の効果が下がることが示唆された。

**キーワード** : 疼痛抑制効果, oxy-Hb濃度, 主観的難易度

### 1. はじめに

ワーキングメモリ(working memory)とは行動や認知のプランを考え実行する過程に関わる記憶をさす。ヒトのワーキングメモリには容量制限があるため, これを効率的に利用するためには情報の消去や更新を行う注意の働きが不可欠となる<sup>1)</sup>。この注意の調整には背外側前頭前野(dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)と腹外側前頭前野(ventrolateral prefrontal cortex: VLPFC)の活性化, また前部帯状回皮質(anterior cingulate cortex: ACC)とDLPFCの神経ネットワークが重要であることが報告されている<sup>2)</sup>。一方で, 近年, 慢性疼痛患者には注意や記憶の障害がみられることがわかっており<sup>3)</sup>, 高次脳機能のイメージ研究からは慢性疼痛患者の

DLPFCの活動が低下していることが報告されている<sup>4)</sup>。ワーキングメモリの認知的制御に大きく関わるDLPFCの活動は疼痛と密接な関係があることから, DLPFCを適度に活性化できるワーキングメモリ課題を用いて疼痛を抑制するといった報告が幾つかみられる<sup>6)</sup>。しかし, 疼痛抑制効果が生じるための最適な作業負荷のレベルについて, これまで明確な指標は示されていない。また, 対象者が課題の難易度についてどのように感じているか対象者本人の基準で測る主観的な尺度と疼痛抑制効果の関連性についても明らかにされていない。

そこで本研究は, ワーキングメモリに関する研究でDLPFCを活性化すると報告されているn-back課題の2-back

と 3-back を用いて、この二つの作業負荷により生じる前頭前野の活動および主観的難易度と疼痛抑制効果の関連性を明らかにすることを目的とした。

## 2. 方法

### 2.1 対象

被験者は、本研究の趣旨および目的に対して同意が得られた、健常若年者 22 名(年齢 19.8±0.8 歳, 男性 12 名, 女性 10 名)で、Edinburgh 利き手テストを用いて全対象者が右利きであることを確認した。対象者には 19 歳の未成年者 4 名が含まれていたが、インフォームドコンセントに対する理解および承諾能力に問題がないことを確認した。本研究は、大阪府岡医療大学倫理委員会の承認(27-0001)の承認を得て行われた。

### 2.2 測定姿勢

検査時の被験者の姿勢は、足底接地で背もたれ形状の椅子座位とし、両足を肩幅に開き、n-back 課題で使用される押し

ボタン箱を両手で把持させた。被験者には検査中は背もたれから体を離さないこと、および頭部を動かさないことを口頭で指示した。

### 2.3 n-back 課題

被験者から 1.14m の距離にコンピューターディスプレイを置き、ディスプレイ中央に刺激画像を提示した。被験者には、ターゲット刺激が提示されたらできるだけ速く手に持ったボタンを押すように指示した。n-back は 0-back, 2-back, 3-back の 3 種類の課題を使用し、それぞれのひらがなが書かれた 20 枚の画像を用意し、順番に提示した。0-back は、前もって指定された文字(例えば“か”)が提示されたら反応する、2-back は 2 つ前に提示された画像と同じものが提示されたら反応する、3-back は 3 つ前に提示された画像と同じであれば反応することとした(図 1)。各画像の提示時間は 500ms, また次の画像に切り替わるまでの間隔を 2500ms とし、各課題終了から次の課題開始まで 5 分間の休憩を与えた。本実験では、0-back, 2-back, 3-back の順で課題を実施した。

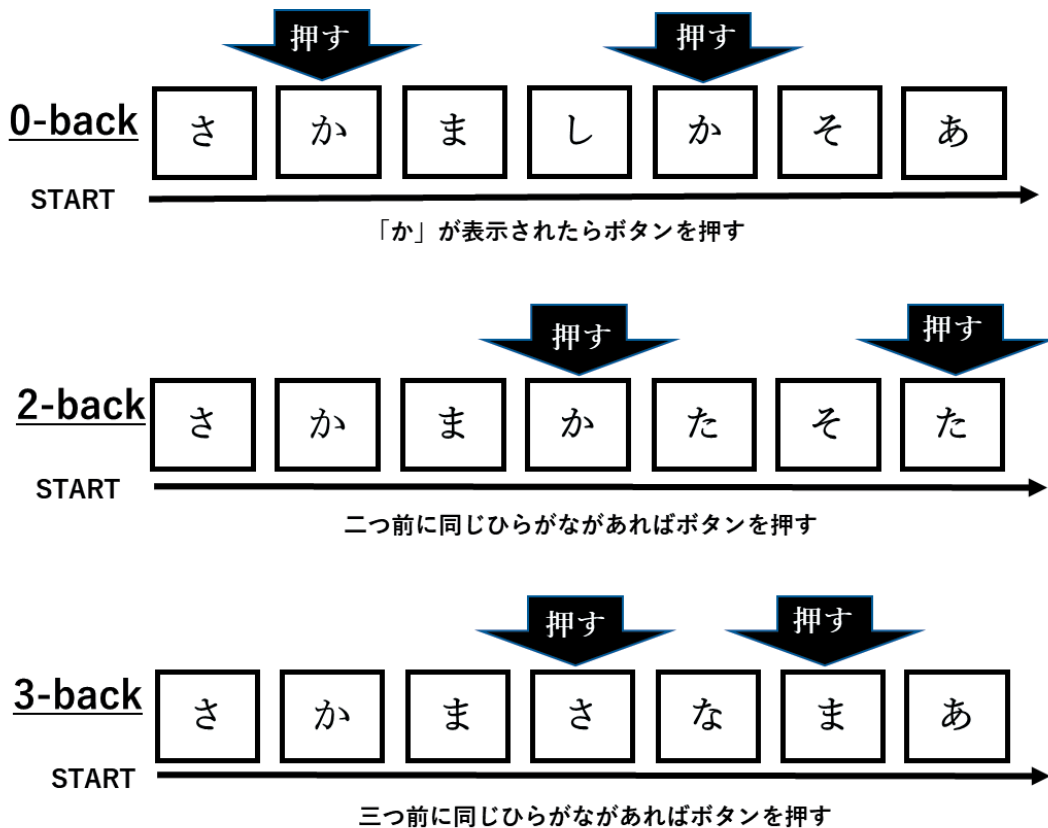


図 1 n-back 課題

## 2.4 前頭前野の脳活動の測定方法

n-back 課題遂行中に NIRS: near infrared spectroscopy(光イメージング脳機能装置 OEG-16, スペクトラテック社)を用いて前頭前野の脳内の酸素化ヘモグロビン, 脱酸素化ヘモグロビン, および総ヘモグロビンの濃度変化を計測した。これらのうち, 局所血流と関連が強いとされる酸素ヘモグロビン(oxy-Hb)の濃度変化を解析の対象とした。NIRS のプローブは国際 10/20 法における Fpz を中心に前頭前野に設定し, Fp1-Fp2 ラインに平行に配置した。プローブ間は 3cm 間隔であり, 合計 10 プローブ, 16 チャンネルを使用し, サンプル間隔は 0.66s であった。関心領域となる右 DLPFC は 1~3 チャンネル, 前頭極は 7~10 チャンネル, 左 DLPFC は 14~16 チャンネルの位置とし, 脳活動の指標には各領域ごとの oxy-Hb 値の平均値を使用した。なお, 開始 30 秒前の oxy-Hb 平均値を base 値とし, 各 n-back 実施時 1 分間の oxy-Hb 平均値から base 値を差し引いて数値の標準化を行った。

## 2.5 筋圧痛閾値(Pressure Pain Thresholds: PPT)

疼痛の評価にはプッシュプルゲージ(RZ-100, AIKOH 社)を用いて, 筋圧痛閾値 PPT を測定した。被験者にはあらかじめ半ズボンの着用を依頼し, 計測位置である大腿部中央を可視化した。0-back, 2-back, 3-back をそれぞれ実施した直後に, 検者はプッシュプルゲージに装着した直径 1.4cm のアタッチメント(012B)を右大腿部中央に垂直に当て, その位置から被験者が痛みを訴えるまで圧迫を加えた。計測は各 n-back 終了直後に 1 分間の間隔をあけて 3 回測定し, 対象者の安静時間が長くリラックスして計測できたと考えられる 3 回目の値を PPT の指標に使用した。

## 2.6 n-back の作業負荷に対する主観的難易度

n-back の主観的難易度は, 0-back, 2-back, 3-back をそれぞれ実施した直後に NRS(Numerical Rating Scale)を用いて聴取した。

## 2.7 正答率

検者は被験者の n-back 実施中の対象者の正答数を確認するため, 被験者のボタン操作が見える位置に着席した。正答

率は各作業負荷で提示される 20 枚のカードの中で正解したカードの枚数を百分率で表した。

## 2.8 解析方法

本研究では, n-back 実施時の文字を見てボタンを押す単純作業(0-back)にかかる大脳皮質関連野への影響を取り除くため, 2-back, 3-back の PPT, NRS, oxy-Hb 値(右 DLPFC, 前頭極, 左 DLPFC), および正答率の各項目の変数から 0-back の変数を差し引いた(2-0)back, (3-0)back の分析を行った。各項目における(2-0)back, (3-0)back の 2 群の各項目を比較するため, 変数が正規分布している場合は対応のある t-test を行い, 正規分布に従わない場合は Wilcoxon の符号順位検定を行った。

次に各項目の 3-back から 2-back を差し引いて表した 2 つの作業負荷の変化量は  $\Delta$  PPT,  $\Delta$  NRS,  $\Delta$  oxy-Hb(右 DLPFC, 前頭極, 左 DLPFC),  $\Delta$  正答率とし, これらの関係を Spearman の相関係数により分析した。さらに  $\Delta$  PPT を目的変数,  $\Delta$  PPT と相関がみられた項目を独立変数に投入したステップワイズ法(変数増減法)による重回帰分析を行った。いずれの検定も有意水準は 5%とした。検定には統計解析ソフト(エクセル統計 3.00, Japan)を用いた。

## 3. 結果

(2-0)back と(3-0)back の 2 群間を比較したところ, PPT と NRS の変数は (3-0)back の方が有意に高い値を示し, 正答率は有意に低い値を示した。また, n-back 課題実施中の前頭前野の脳活動については, (3-0)back の左 DLPFC の oxy-Hb 値が有意に増加したが, 右 DLPFC, 前頭極には有意な差はみられなかった(表 1)。

3-back と 2-back の作業負荷の変化量を示す  $\Delta$  PPT は  $\Delta$  NRS および  $\Delta$  左 DLPFC と有意な相関関係がみられた( $p < 0.05$ )(表 2)。

$\Delta$  PPT を目的変数に投入した重回帰分析の結果, 有意な関連要因として  $\Delta$  左 DLPFC oxy-Hb 値と  $\Delta$  NRS が抽出された(修正済  $R^2 = 0.4$ ,  $p < 0.05$ )(表 3)。

	(2-0) back	(3-0) back	統計量	p値
PPT(N)	-0.06 ± 4.78	2.39 ± 5.8	2.9	p<0.01
NRS	4.73 ± 1.72	7.64 ± 1.94	2.5	p<0.01
正答率(%)	-11.4 ± 10.8	-35.8 ± 16.5	4	p<0.01
<b>Oxy-Hb(mM · mm)</b>				
右DLPFC	-0.1 ± 0.21	-0.02 ± 0.17	1.6	ns
前頭極	-0.05 ± 0.21	0.01 ± 0.19	1.3	ns
左DLPFC	-0.12 ± 0.22	-0.01 ± 0.21	47	p<0.05

ns: not significant

表1 2-back と 3-back の比較 (n=22)

	ΔPPT	ΔNRS	Δ正答率	Δoxy-Hb (右DLPFC)	Δoxy-Hb (Δ前頭極)	Δoxy-Hb (左DLPFC)
ΔPPT	1.00					
ΔNRS	-0.46*	1.00				
Δ正答率	0.05	-0.61*	1.00			
Δoxy-Hb (右DLPFC)	0.37	0.02	-0.01	1.00		
Δoxy-Hb (Δ前頭極)	0.37	-0.23	-0.18	0.76**	1.00	
Δoxy-Hb (左DLPFC)	0.46*	-0.22	0.25	0.79**	0.72**	1.00

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

表2 ΔPPT および他の因子の相関係数 (n=22)

目的変数	独立変数	偏回帰 係数	標準誤差	標準係数 ( $\beta$ )	p値	偏相関	VIF
$\Delta$ PPT	$\Delta$ NRS	-1.01	0.41	-0.43	<0.05	-0.5	1.05
	$\Delta$ oxy-Hb (左DLPFC)	6.94	2.85	0.43	<0.05	0.5	1.05
	R <sup>2</sup>	0.46	修正済R <sup>2</sup>	0.4			

表 3 重回帰分析の結果 (n=22)

#### 4. 考察

本研究は、n-back 課題の 2-back と 3-back の間で生じる前頭前野の活動および主観的難易度の違いと疼痛抑制効果の関連性について検討した。

まず、二つの作業負荷による脳活動の違いを明らかにするため、前頭前野の 3 つの領域(左右背外側前頭前野：左右 DLPFC、前頭極)における 2-back と 3-back の脳活動を比較した結果、3-back 遂行時には 2-back 遂行時に比較して有意に左 DLPFC を活性化させたが、右 DLPFC および前頭極周囲の脳活動には差がみられなかった。DLPFC の前頭前野における役割は、課題に対して情報をモニターして判断し高次な処理を行うことであり、前頭前野の働きに最も重要とされる神経伝達物質のドーパミンは、ワーキングメモリの遂行時において前頭前野の中でも DLPFC のみでその量を多くすることが確認されている<sup>8)</sup>。特に左 DLPFC においては言語性ワーキングメモリ課題の注意保持、思考、判断や問題解決などで活性化するとされている<sup>9)</sup>。この DLPFC を十分に活性化するためには作業負荷のレベル調整が重要で、もし作業負荷が過剰になればワーキングメモリはオーバーフローし注意の配分バランスの調整が困難となるため、DLPFC の活動も低下すると考えられる。これらの知見を踏まえると、本研究では、よりワーキングメモリを要求される 3-back の作業負荷は過剰な作業負荷にはならず、また 2-back の作業負荷よりも効率的に左 DLPFC の活性化を促したことが示唆された。

3-back と 2-back の PPT を比較した結果、3-back 遂行後の PPT は 2-back 遂行後に比較して有意に大きな値であった。また、 $\Delta$  PPT には  $\Delta$  左 DLPFC の oxy-Hb 値が関与していた。DLPFC はワーキングメモリなどの課題遂行で活性化すると同時に、下行性疼痛抑制系の top-down controller として疼痛関連領域である ACC(前部帯状回皮質)の興奮を低下させ、さらに脳幹を活性化することで疼痛抑制に関連する内因性

オピオイドを増加し疼痛を緩和させる<sup>10)</sup>とされている。この DLPFC の活動により下行性疼痛抑制の興奮を促すと仮定して、ワーキングメモリ課題と疼痛抑制効果の関連を検証するために n-back 課題がよく用いられる。例えば Buhle<sup>6)</sup>は 24 名の健康若年者を対象に n-back 課題(3-back)を実施したところ、課題の作業負荷がない時と比べて痛み刺激の感度が減少したことから、3-back 課題の実施は痛みから注意をそらすための十分な作業負荷であることを示唆しているが、他の研究では 2-back を用いることで疼痛刺激の感度が軽減したとする報告<sup>7)</sup>もあり、n-back 課題のどのレベルが疼痛抑制の効果に影響を与えるかについてはこれまで明らかにされていなかった。本研究では、よりワーキングメモリを要求される 3-back の作業負荷が 2-back の作業負荷よりも DLPFC の活動を高めるとともに疼痛閾値に影響を与えていたことから、作業負荷の高い 3-back を用いると疼痛抑制効果が高いと考えられた。

主観的難易度と疼痛抑制の関連性については  $\Delta$  PPT に  $\Delta$  NRS が負の影響を与えていたが、一方で客観的指標である  $\Delta$  正答率は  $\Delta$  PPT とは関連性がなかった。ワーキングメモリ課題の作業負荷のレベルに対する主観的難易度と疼痛抑制効果についてはこれまで先行研究で述べられてこなかった。田中<sup>11)</sup>は、記憶や注意といった認知基盤に基づく能力とは異なり、課題に対する動機づけや意識の違いは時間の評定に影響を与えると述べている。つまり、課題の主観的難易度が高くて「面白い」と感じれば「面白くない」と感じた者より「時間がはやく過ぎる」傾向があり、楽しい体験であれば難しい問題でも「解きたい」という情動の変化が生じると考えられる。本研究でも、注意を痛みに向けよう操作をするためには単に正答率が示す客観的難易度に目を向けるだけでなく、課題の難易度に対して対象者が課題をどのようにとらえるかが疼痛抑制に影響を与える可能性が示唆された。本研究では課題に対する「面白い」「楽しい」などの情動の変化については調査を行わなかったが、例えば課題の難易度が高くなることに対して不快な情動が生じた



り、逆に難しい課題を面白いとポジティブに感じるなど情動の変化が生じることによって、注意や思考を司る DLPFC を中心とした下降性疼痛抑制系とは異なる、快楽中枢の側坐核を中心とした疼痛抑制ネットワークに影響を与える<sup>12)</sup>ことも考えられる。情動的な刺激は疼痛抑制効果に大きな影響を与えることから、今後は主観的難易度に加え、課題に対する感情基盤に基づく評価(面白い, 楽しい)も考慮に入れ、ワーキングメモリ課題の作業負荷レベルによる脳活動の変化と疼痛抑制効果の関連性を明らかにする必要がある。

本研究には以下の限界がある。まず本研究では対象者が健常若年者であったことである。認知課題による脳の賦活領域は HARLD (Hemipheric asymmetry reduction in old adults) と呼ばれるような加齢に影響する現象<sup>13)</sup>を伴う可能性がある。また慢性疼痛患者は注意や認知機能の障害を有する者が多いため、前頭前野の機能低下が認知課題に影響する可能性があることから、本研究において高齢者や慢性疼痛患者に関する議論はできない。今後、痛みのリハビリテーションに最適な n-back 課題の作業負荷レベルを用いるためには、高齢者や慢性疼痛患者を対象とした検証が必要である。また、本研究においては全ての被験者に 0-back, 2-back, 3-back という順番で課題を実施した。ワーキングメモリの作業負荷が増加するにつれ、一部の被験者の oxy-Hb 値が減少するという結果を得たが、これは作業負荷への慣れや疲労が影響した可能性がある。oxy-Hb 値の減少がワーキングメモリの作業負荷の増強によるものであるかを確認するためには、今後、作業負荷をランダムに設定するといった研究デザインが必要であると考えられる。

## 5. まとめ

本研究においてワーキングメモリである n-back 課題時の前頭前野の脳活動の測定と主観的難易度の聴取を行い、n-back 課題の作業負荷レベルによる前頭前野の活動および主観的難易度と疼痛抑制効果の関連性について検証を行った。作業負荷のレベルを上げることにより左 DLPFC の活動が高くなり、この脳活動の活性化が疼痛抑制効果に関与することが示唆された。また主観的難易度の増大は疼痛抑制効果に負の関連性が認められ、作業負荷の難易度をどのように捉えるかが疼痛抑制に影響することが示唆された。これらのことから、痛みのリハビリテーションに n-back を用いる場合、より作業負荷の高い 3-back を用いると DLPFC の活動を高め、疼痛抑制効果に影響を与える可能性が示唆された。

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費助成事業(平成 28 年～令和元年)の助成を受けたものである。

<利益相反について>

本論文内容に関連する利益相反事項はない。

(2020.12.2- 投稿, 2021.3.25- 受理)

---

## 文 献

- 1) 荻阪直行. 前頭前野とワーキングメモリ. 高次脳機能研究 32(1):7-14, 2012.
- 2) Osaka M, Osaka N et al. The neural basis of individual differences in working memory capacity: An fMRI Study. NeuroImage 18: 789-797, 2003.
- 3) Moore DJ, Keogh Edmund et al. Headache impairs attentional performance. Pain 154: 1840-1845, 2013.
- 4) Seminowicz DA, Wideman TH et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. The Journal of Neuroscience 31(20): 7540-7550, 2011.
- 5) Obermann M, Nebel K et al. Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. Neurology 73: 978-983, 2009.
- 6) Buhle J, Wager TD. Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task. Pain 149(1): 19-26, 2010.
- 7) Torta DM, Laurentis MD et al. A highly cognitive demanding working memory task may prevent the development of nociceptive hypersensitivity. Pain 161(7): 1459-1469, 2020.
- 8) 渡邊正孝. 前頭連合野の仕組みとはたらき. 高次脳機能研究 36(1): 1-8, 2016.
- 9) 荻阪直行. 意識と前頭葉-ワーキングメモリからのアプローチ. 心理学研究 77(6): 553-566, 2007.
- 10) 森岡周. 疼痛理学療法の研究トピックス. 理学療法学 40(8): 513-518, 2013.
- 11) 田中大介, 水姓由薫. 課題に対する主観的評価と課題遂行時の時間評定との関係. 日本認知科学学会第35回大会抄録集 2018.
- 12) 仙波恵美子. 慢性痛に対し患者主導型治療が奏効する脳メカニズム: mesocortico-limbic systemとは?. ペインクリニック 39: 9-23, 2018.
- 13) Cabeza R, Anderson N, Locantore J et al. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. Neuroimage 17: 1394-1402, 2002.

# Impact of pain inhibition on prefrontal activation and subjects' difficulties caused by working memory load

Nobuko FUJITA\* Eisuke HAYASHI\*\* Hiroki HAYASHI\*\*\*  
Shintaro KIMURA\*\*\* Arashi OTSUKI\*\*\*\* Satoshi MATSUNO\*\*\*\*\*

---

\*Department of Health Science, Naragakuen University. (3-15-1, Nakatomigaoka, Nara-shi, Nara, 631-8524, JAPAN )

\*\*Suita Tokushukai Hospital (21-1, Senriokanishi, Suita-shi, Osaka, 565-0814, Japan)

\*\*\*Rehabilitation department, Fujita Health University Hospital (1-98, Dengakugakubo, Kutukake-cho, Toyoake-shi, Aichi, 470-1192, Japan)

\*\*\*\*Faculty of Health Science, Osaka Yukioka College of Health Science (1-1-41, Sojiji, Ibaraki, Osaka, 567-0801, Japan)

---

## Abstract

The aim of this study was to investigate the effect of pain inhibition on prefrontal activation and subjects' difficulties with workload values during working memory tasks. Twenty-two participants performed the n-back tasks. We measured the concentration of oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) in three areas of the prefrontal cortex (PFC) (right and left dorsolateral PFC and frontal pole) using near-infrared spectroscopy (NIRS) during task performance, and measured the subject's difficulties (NRS), pressure pain thresholds (PPT), and the number of correct answers after task performance, and compared them between 2-back and 3-back tasks. We found that oxy-Hb in the left dorsolateral PFC, NRS, PPT, and the number of correct answers on the 3-back task differed significantly from those in the 2-back task. Furthermore, we calculated the changes in oxy-Hb as  $\Delta$  oxy-Hb, NRS as  $\Delta$  NRS, PPT as  $\Delta$  PPT, and the number of correct answers as  $\Delta$  number of correct answers between 2-back and 3-back tasks. Spearman's correlation coefficient and multiple regression analysis showed that  $\Delta$  PPT was significantly positively correlated with  $\Delta$  oxy-Hb in the left dorsolateral prefrontal cortex and negatively correlated with  $\Delta$  NRS. We suggest that left dorsolateral PFC activation may enhance pain inhibition, but subjects' difficulties may decrease pain inhibition by increasing the workload values of the working memory task.

---

**Key Word** : pain inhibition, prefrontal activation, subjects' difficulties

