Cerebral substrates of experimental low back pain explored by functional magnetic resonance imaging

Yoshitaka Kobayashi¹, Jiro Kurata², Kinshi Kato¹, Satoshi Hatashita¹, Satoru Kayama³, Itaru Arai³, Mika Kokubun³, Takashi Akaishizawa⁴, Yoshihiro Chiba³, Shin-ichi Konno¹, and Shin-ichi Kikuchi¹

¹Department of Orthopaedic Surgery, Fukushima Medical University School of Medicine

²Department of Anesthesia, Teikyo University School of Medicine

³Department of Orthopaedic Surgery, Southern Tohoku Hospital

⁴Department of Radiology, Southern Tohoku Hospital

[Received 17 December 2007, Accepted 4 February 2008]

Abstract

Introduction: Low back pain (LBP) is often reported as dull pain in the deep, musculoskeletal system around the lumbar spine. Although the chronic LBP could potentially involve the supraspinal pathology, its cerebral substrates have not been defined. We have developed a human model of LBP to identify such substrates by functional magnetic resonance imaging (fMRI) and further to investigate the plastic changes that may underlie the chronic progression of LBP.

Methods: Six healthy volunteers, laid in the prone position in a 3-Tesla MRI scanner, were stimulated with a tail of an occluded disposable 20-ml syringe, filled with 25-ml air, orthogonally placed at 5 cm lateral to the L4/5. Calibrated, manual pressure was applied on the syringe so that each subject reported pain intensity at either 3 or 5 out of 10-cm visual analogue scale (VAS). Three blocks of 30-s pain stimulus, at either 3 or 5 of VAS, were given with 30-s intervening rest conditions, while the whole-brain gradient-echo echo-planar imaging, optimized for blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast, was performed. Functional data were aligned with each subject's 3-dimensional high-resolution image obtained during the same session, and analyzed with general linear model using BrainVoyager QX (BrainInnovation, Maastricht, Netherlands). After being averaged across subjects, the cerebral activation map was obtained with the false discovery rate at $q < 0.05$.

Results: The average force required to induce pain at the VAS of 3 and 5 was 376 ± 72 kPa and 538 ± 66 kPa, respectively. Pain at the VAS of 3 and 5 commonly activated the prefrontal cortex and the supplementary motor area at nearly the same BOLD amplitude, but spared the primary and secondary somatosensory cortices.

Discussion: The present model of LBP induced cerebral activation in the medial nociceptive system and the motor-related areas, but did not show any activation in the lateral nociceptive system. Such lack of somatotopic representation might indicate that the present model of LBP involves the deep, heterogeneous structures around the lumbar spine.

Key words: Low back pain; Functional magnetic resonance imaging

実験的腰痛における機能的 MRI を用いた疼痛関連脳活動の検討

小林 義尊¹／倉田 二郎²／加藤 欽志¹／畑下 智¹／鹿山 悟³／荒井 至³／
国分 美加⁴／赤石沢 孝⁴／千葉 義弘⁴／紺野 慎一¹／菊地 臣一¹

¹ 公立大学法人福島県立医科大学 整形外科科学講座, ² 帝京大学医学部 麻酔科学講座,

³ 南東北病院 整形外科, ⁴ 南東北病院 放射線科

はじめに

下肢痛を含む腰痛は、有愁訴率の高い痛みであり⁹⁾、その発生機序や病態は、完全には解明されていない。また、その予後は、手術症例を含め一般的に良好である。しかし、その中には、難治性の非特異的慢性腰痛の患者が存在する。非特異的慢性腰痛には、心理的要因、社会的背景が早期から深く関与している^{10,17)}。さらに、慢性腰痛患者では、局所脳血流の低下や萎縮などの脳の機能的・器質的異常が認められ、疼痛認知異常の可能性も指摘されている^{1,5,6)}。

近年、脳機能イメージング研究が急速に発達し、特に機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) が痛みの研究に頻用されている。fMRI とは、神経活性増大に伴う酸素消費増加率よりも脳血流増加率の方が数倍大きいという原理に基づき、血液中のヘモグロビンを内因子造影剤として利用する技術である。神経活動の増加に伴いニューロン周囲のヘモグロビン酸素飽和度が増加すると、T2* 強調磁気共鳴信号が増加する。その結果生じる信号変化を blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast と呼ぶ¹¹⁾。

fMRI を用いることにより、痛みなどの外部からの刺激に対する脳賦活を画像として捉えることが可能になり、ヒトの疼痛認知機構に関して多くのことが明らかとなった⁴⁾。しかし、fMRI を用いた慢性腰痛患者を対象とする研究

は少ない^{2,5)}。さらに、慢性腰痛患者を対象とした研究は、前腕への熱刺激や圧迫刺激による評価であり^{2,5)}、腰痛自体を画像として捉えた報告や腰痛に特異的な脳賦活の報告はない。

そこで、我々は、慢性腰痛患者の痛みに対する正常と異なる脳賦活を明らかにするため、腰痛を模した腰部圧迫痛み刺激を加えることにより、腰痛を惹起させるモデルを開発した。このモデルを用いて、腰痛に関連する脳活動を fMRI により検証した。

対 象

本研究は、福島県立医科大学倫理委員会の承認を受け、倫理基準を遵守して行われた。

対象は、過去に1週間以上の腰痛を自覚したことのない成人男性 (正常ボランティア) 6 名とした。最多年代層は30歳代 (最年少年齢29歳, 最高齢42歳) であった。全員が右利きであった。

方 法

1. 圧迫方法

腰部に圧迫を加えるため、体位は腹臥位とした。腹臥位麻酔用のスポンジマスクを装着した。圧迫部位は第4, 5腰椎椎間 (Jacoby line) で、正中から5 cm 左外側とした。20 ml のシリン

ジに 25 ml の空気を入れ密封したディスプレイサブルシリンジを用いて用手的に圧迫した。シリンジ目盛りから圧迫の強さを定量した。シリンジによる圧迫面積は約 3 cm^2 で、おおよそ母指腹部大であった。

2. 圧迫力の決定

痛みの程度を標準化するため、個人により圧迫の強さを決定した。方法は、撮像前に撮像時の体位である腹臥位で、前記の圧迫部位をシリンジで圧迫した。Visual analogue scale (VAS: 0 ~ 10) で 3 と 5 の痛み感覚を引き起こす圧迫力を各 3 回ずつ測定して、その平均値を求めた。最小の単位は 0.5 ml とした。さらに、平均の目盛りで、3 回ずつ腰部を圧迫し、再現性の有無を確認した。VAS で ± 1 以上の差が見られたときは再現性がないと判断して、再度 VAS の測定を行った。

3. fMRI 実験パラダイム

実験系は、30 秒間の安静期と 30 秒間の圧迫刺激を交互に 3 回繰り返すブロック型パラダイムとした。個人ごとに定めた VAS = 3 の腰部圧迫痛み刺激で 1 回、続いて VAS = 5 の刺激で 1 回、各 3 分間施行した。エコープランナー法による全脳 T2* 強調 MRI スキャンを施行した。撮像時に各刺激における痛みと不快感を VAS で 3 回分記憶させた。VAS = 3 または 5 の痛み刺激での撮像後に、それぞれ 3 回分の VAS の値を、被験者に口頭で報告させた。

4. 撮影条件

3.0 テスラ MRI スキャナー (Signa, GE Healthcare, Milwaukee, MI) を使用した。機能画像撮像 pulse sequence は、TR = 3000 ms,

TE = 50 ms, Flip angle = 90° , FOV = 240 mm: matrix = 64×64 , Inter-slice time = 120 ms, Slice thickness = 4 mm, Gap = 0 mm, Voxel size = $3.75 \times 3.75 \times 3.75 \text{ mm}$, であった。さらに 3D-SPGR で高精細解剖画像を撮影した。

5. 解析

解析ソフトウェアは、Brain Voyager (Brain Innovation, Maastricht, Netherlands) を用いた。Multi-subject general linear (GLM) により解析し、多重比較検定 false discovery rate: $q < 0.05$ を呈する voxel を抽出して、陽性 BOLD 信号のみを検討した。Cluster threshold は 50 voxels 以上とした。Talairach の脳標準座標空間にあてはめ賦活された脳部位の座標を求めた¹⁴⁾。また、activation cluster における BOLD 信号時間経過を被検者間で平均してグラフ化した。

結 果

1. 痛み刺激の強さ

撮像前の圧迫刺激の強さは、VAS = 3 のとき $376 \pm 72 \text{ kPa}$, VAS = 5 のとき $538 \pm 66 \text{ kPa}$ であった。撮像中の痛みは、VAS = 3 のとき $VAS = 3.05 \pm 0.49$, VAS = 5 のとき $VAS = 5.38 \pm 0.80$ であった。撮像中の VAS は、撮像前に測定した VAS とほぼ一致していた。

2. 撮像中の不快感

撮像中の不快感は、VAS = 3 のとき $VAS = 3.11 \pm 0.57$, VAS = 5 のとき $VAS = 5.38 \pm 1.16$ であった。痛みと不快感の相関係数は 0.94 であり、痛みと不快感は高い相関関係を示していた。

Table 1 Cerebral activation induced by experimental low back pain at the visual analogue scale of 3

Region of activation	Brodmann	Coordinates			Voxel size (mm ³)	t-value	t-value (max)
		X	Y	Z			
1. PMA	r -45	58	14	5	224	3.84	4.00
2. GTM	r -21	53	7	-27	66	3.65	5.00
3. PFC	r -9	37	52	29	130	3.62	4.16
4. SMA	r -6	13	-9	74	70	3.74	4.61

PMA = premotor area; GTM = middle temporal gyrus; PFC = prefrontal cortex; SMA = supplementary motor area.

Fig.1 Cerebral activation at the visual analogue scale score of 3 and its BOLD time courses.

Arrows indicate activation clusters. PMA = premotor area; GTM = middle temporal gyrus; PFC = prefrontal cortex; SMA = supplementary motor area.

3. VAS = 3 の腰部圧迫痛み刺激における脳活動

VAS = 3 の腰部圧迫痛み刺激における脳賦活部位を **Table 1** と **Fig.1** に示す。右前運動野 (premotor area = PMA), 右中側頭回 (middle temporal gyrus = GTM), 右前頭皮質 (prefrontal cortex = PFC), および右補足運動野 (supplementary motor area = SMA) に賦活が認められた。

4. VAS = 5 の腰部圧迫痛み刺激における脳活動

VAS = 5 の腰部圧迫痛み刺激における賦活部

位を **Table 2** と **Fig.2** に示す。右前頭皮質 (PFC), 右補足運動野 (SMA), 後帯状皮質 (posterior cingular cortex = PCC), および左右前運動野 (PMA) に賦活が認められた。

5. VAS = 3 と 5 での BOLD 信号の比較

VAS = 3 と 5 の両者で BOLD 信号が認められた右前頭皮質と右補足運動野において, BOLD 信号の振幅を比較した (**Fig.3**)。しかし, VAS = 3 と 5 での BOLD 信号の振幅には明らかな差は認められなかった。

Table 2 Cerebral activation induced by experimental low back pain at the visual analogue scale of 5

Region of activation	Brodmann	Coordinates			Voxel size (mm ³)	t-value	t-value (max)
		X	Y	Z			
1. PFC	r -9	38	34	44	93	3.63	4.36
2. SMA	r -6	10	-12	70	768	3.74	5.52
3. PCC		3	-46	5	1917	4.71	8.25
4. SMA	l -6	-2	10	66	148	3.53	4.36
5. Cerebellum		2	-42	-12	68	3.31	3.59

PFC = prefrontal cortex; SMA = supplementary motor area; PCC = posterior cingulate cortex.

Fig.2 Cerebral activation at the visual analogue scale score of 5 and its BOLD time courses.

Arrows indicate activation clusters. PFC = prefrontal cortex; SMA = supplementary motor area; PCC = posterior cingulate cortex.

考 察

痛みとは主観的徴候であり、客観的評価が困難とされてきた。しかし、機能的脳画像技術の進歩により痛みを客観的に捉えることが可能となってきた。我々は、腰痛を模した腰部圧迫痛

み刺激モデルを用いて、腰痛における脳活動を fMRI で検討した。

はじめに、賦活化された脳部位について検討した。腰部圧迫痛み刺激により賦活された脳部位は、PFC、SMA、PCC および PMA であった。痛み刺激により賦活化する脳部位は明らか

Fig.3 Comparison of pain-induced BOLD time courses between VAS = 3 and VAS = 5 at the right prefrontal cortex (PFC) and the right supplementary motor area (SMA).

The PFC and the SMA showed similar BOLD amplitudes and time courses in both experiments of VAS = 3 and VAS = 5 with no significant differences.

Table 3 Differential roles of pain-related cerebral substrates

1. Sensory-discriminative

- Lateral nociceptive system
- lateral thalamus, S1, S2, insula

2. Affective-motivational

- Medial nociceptive system
- medial thalamus, ACC, PFC

3. Cognitive-evaluative

- Medial nociceptive system
- ACC, PFC

(4. Motor)

- SMA, premotor area, basal ganglia, cerebellum, ACC, PFC

See text for abbreviations.

にされてきている (**Table 3**)^{8,15)}。痛みは、弁別・情動・認知・運動の4要素が混合した複雑な主観的経験であり、複数の脳部位が別々の役割を担うと考えられている^{12,16)}。これらは、外側侵害受容系と内側侵害受容系に分類される。外側侵害受容系には、第1次感覚皮質 (S1)、第2次感覚皮質 (S2)、そして、島皮質などが含まれ、痛みの弁別に関与している。内側侵害受容系には、前帯状皮質や前頭皮質が含まれ、痛みの情動や認知に関わっている。本研究の腰部圧迫痛み刺激により、内側侵害受容系である

PFC や運動関連領域である SMA や PMA が賦活された。この結果から、腰痛では、主に内側侵害受容系と運動関連領域が機能すると考えられる。

一方、圧迫部位に相当する第1次感覚皮質 (S1) と第2次感覚皮質 (S2) は賦活されなかった。この結果は、我々が開発した腰部圧迫痛み刺激モデルが、表皮の痛み感覚ではなく、体幹深部の筋・骨格系組織の痛み感覚を引き起こしたと推察される。事実、前脛骨筋内の痛み誘発で S1 の活動が認められない⁷⁾。また、S1 の賦

活は再現性が低い³⁾。これらの報告と我々の研究結果から、深部組織の疼痛では、S1領域の脳賦活は必ずしも起こらないと考えられる。

さらに、VAS = 5においてPCCの賦活が認められた。PCCは、炎症性疼痛の伝達に重要な役割を担っている¹³⁾。しかし、PCCと痛みとの関連性は現在のところ不明である。今後、PCCの賦活が腰部圧迫刺激に特異的であるかを検討する必要がある。

次に、本研究で、VAS = 3と5の両者でBOLD信号が認められた右前頭皮質と右補足運動野において、BOLD信号の振幅を比較してみた。前頭皮質は内側侵害受容系に属し、痛みの情動や認知成分に関わり、補足運動野は、運動関連領域で、痛み実験での再現性が高い³⁾。しかし、VAS = 3と5でのBOLD信号の振幅には明らかな差は認められなかった。すなわち、PFCとSMAにおけるBOLDの振幅や時間経過は、痛みの強さを反映していない。これらの事実から、PFCとSMAは、痛みの強さをencodeする部位ではないと考えられる。

今回の研究は、健常男性のみの検討であった。今後は、この腰部圧迫痛み刺激を慢性腰痛患者に行い、慢性腰痛における脳賦活の特徴について検討してゆく予定である。

結 語

1. 我々が開発した腰部圧迫刺激モデルは、体幹深部の痛み感覚を引き起こした。
2. 深部の痛み感覚では、疼痛の弁別成分を担うS1とS2の関与が小さい可能性がある。
3. 下肢痛を含む腰痛では、PFCやSMAなどの内側侵害受容系・運動関連領域の機能の関与が大きい可能性がある。

文 献

- 1) Apkarian, A.V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R.M., Harden, R.N., Parrish, T.B., Gitelman, D.R., Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density, *J. Neurosci.*, 24 (2004) 10410-10415.
- 2) Baliki, M.N., Chialvo, D.R., Geha, P.Y., Levy, R.M., Harden, R.N., Parrish, T.B., Apkarian, A.V., Chronic pain and the emotional brain: Specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain, *J. Neurosci.*, 26 (2006) 12165-12173.
- 3) Bushnell, M.C., Duncan, G.H., Hofbauer, R.K., Ha, B., Chen, J.I., Carrier, B., Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex?, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 (1999) 7705-7709.
- 4) Davis, K.D., Wood, M.L., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., fMRI of human somatosensory and cingulate cortex during painful electrical nerve stimulation, *Neuroreport*, 7 (1995) 321-325.
- 5) Giesecke, T., Gracely, R.H., Grant, M.A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D.A., Clauw, D.J., Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain, *Arthritis Rheum.*, 50 (2004) 613-623.
- 6) Iadarola, M.J., Max, M.B., Berman, K.F., Byas-Smith, M.G., Coghill, R.C., Gracely, R.H., Bennett, G.J., Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain, *Pain*, 63 (1995) 55-64.
- 7) 池本竜則, 牛田享宏, 谷口慎一郎, 谷俊一, 森尾一夫, 佐々木俊一, 田中茂樹, 表在性疼痛と深部疼痛の脳内認知機構に関する研究 FMRI study, *PAIN RESEARCH*, 21 (2006) 117-125.
- 8) Jones, A.K., Brown, W.D., Friston, K.J., Qi, L.Y., Frackowiak, R.S., Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography, *Proc. Biol. Sci.*, 244 (1991) 39-44.
- 9) 菊地臣一, 第II章腰痛診療を巡る環境の変化, 腰痛, 医学書院, 東京, 2003, pp7-9.
- 10) 菊地臣一, 第IX章腰痛の治療, 腰痛, 医学書院, 東京, 2003, pp231-238.
- 11) 倉田二郎, 痛みの脳機能イメージング 1) 健常者における知見, *ペインクリニック*, 27 (2006) 105-111.
- 12) Melzack, R., Casey, K.L., Sensory, motivational, and central control determinants of pain, Springfield, Charles C Thomas, 1968, pp423-443.
- 13) Ruehle, B.S., Handwerker, H.O., Lennerz, J.K., Ringler, R., Forster, C., Brain activation during input from mechanoinensitive versus polymodal C-nociceptors, *J. Neurosci.*, 26 (2006) 5492-5499.
- 14) Talairach, J., Tournoux, P., Co-planar stereotaxic atlas of the human brain, Stuttgart, Thieme, 1988.
- 15) Talbot, J.D., Marrett, S., Evans, A.C., Meyer, E., Bushnell, M.C., Duncan, G.H., Multiple representa-

- tions of pain in human cerebral cortex, *Science*, 251 (1991) 1355-1358.
- 16) Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H., Jones, A.K., The cortical representation of pain, *Pain*, 79 (1999) 105-111.
- 17) 牛田享宏, 池本竜則, 篠崎淳, 田中茂樹, 谷口慎一郎, 運動器の痛みと脳の反応, *臨床整形外科*, 42 (2007) 511-517.