Morphological evaluation of amygdala in patients with chronic low back pain using Voxel-based morphometry

Kazuhito Nitta¹, Sei Fukui¹, Narihito Iwashita¹, Akihiko Shiino²,
Masahiro Yoshimura³, and Hirotochi Kitagawa⁴

¹Pain Management Clinic, Shiga University of Medical Science Hospital

²Biomedical MR Science Center, Shiga University of Medical Science

³Department of Radiology, Shiga University of Medical Science Hospital

⁴Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science

Abstract

Voxel-based morphometry (VBM) is a morphological brain imaging method. VBM can statistically detect morphological changes of the brain and measure gray matter volume. VBM is utilized not only for evaluation of changes in the brain from normal aging, but also for brain diseases such as schizophrenia or dementia. In this study, morphological changes in the brain were examined using VBM, and pain assessment was conducted using PDAS (Pain Disability Assessment Scale), PCS (Pain Catastrophizing Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), and NRS (Numerical Rating Scale), involving 23 patients with chronic low back pain, with the aim of clarifying correlation between such changes and the scores from each scale. VBM was performed using BAAD (brain anatomical analysis using DERTEL) software. The results showed a statistically significant difference between right and left gray matter volume of amygdala. Right amygdala showed a decrease in gray matter volume more so than left amygdala. Gray matter volume of amygdala was not correlated with PCS, HADS, or NRS scores. Correlation coefficients between gray matter volume of amygdala and PDAS scores were 0.40 ($p=0.06$). These results suggest that there may be an association between structural changes of amygdala and PDAS scores. It is said that amygdala is associated with negative emotions, such as that which occurs with chronic pain, and dysfunction of amygdala influences chronic pain as expression of pain behavior. Examining changes in gray matter of the brain using VBM and simultaneously evaluating the scale of pain may be one method of a multifaceted approach to pain.

Keywords

Chronic low back pain; Voxel-based morphometry; Amygdala;
Pain Disability Assessment Scale

Received: 27 November 2014

Accepted: 7 January 2015

Voxel-based morphometry を用いた慢性腰痛患者の扁桃体形態変化の評価の試み

新田 一仁¹／福井 聖¹／岩下 成人¹／椎野 顯彦²／吉村 雅寛³／北川 裕利⁴

¹ 滋賀医科大学附属病院 ペインクリニック科

² 滋賀医科大学 MR 医学総合研究センター

³ 滋賀医科大学附属病院 放射線部

⁴ 滋賀医科大学 麻酔科

はじめに

Voxel-based morphometry (以下 VBM) は Ashburner ら³⁾ により脳形態変化を調べる方法として発表された。脳形態研究において近年注目されている方法であり、3D-MRI を応用し各個人の脳画像を標準脳座標上に変換、空間正規化 (spatial normalization) することで全脳の形態的解析ができる形態学的画像診断法である³⁾。VBM は脳の形状変化を統計学的に調べ客観的に検出することができるため、正常加齢に伴う脳形態変化だけではなく統合失調症や認知症などの脳疾患にも応用されている。

線維筋痛症⁵⁾、痛み障害患者¹⁹⁾、複合性局所疼痛症候群⁸⁾、慢性腰痛⁴⁾ など様々な慢性疼痛を対象とした VBM を用いた脳形態解析が行われており、前部帯状回、前頭前野、扁桃体、島などの領域において灰白質体積低下が報告されている。灰白質体積が痛みの期間と逆相関する⁴⁾ 報告もみられるが、これらの領域における体積変化と痛みの強さ、痛みによる心理面や行動面との間にどのような相関があるのか明らかではない。

本研究では恐怖や不安など、負の情動の処理において中心的役割を担う神経核で、慢性疼痛患者に大きな影響があると考えられる扁桃体に着目し、慢性腰痛患者に VBM を施行し扁桃体の脳形態を解析し、さらに 4 つの痛みの質問表：PDAS (Pain Disability Assessment Scale：疼痛生活障害評価尺度)、PCS (Pain Catastrophizing Scale：疼痛破局的思考尺度)、HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale：抑うつと不安に関する精神的状況を計測する尺度)、NRS (Numerical Rating Scale：数値的評価スケール) を用いて疼痛評価を行い、扁桃体の灰白質体積変化との相関を調べた。

対象・方法

本研究は、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得た。患者は滋賀医科大学附属病院ペインクリニック科を受診している腰痛患者のうち、発症してから 3 ヶ月以上経過している慢性腰痛患者とした。VBM 施行前の疼痛治療の有無は問わず、労働災害、交通事故に起因する患者を除外

した23名（男性8名，女性15名，年齢27歳～82歳）を対象とした。慢性腰痛患者23人の疾患は腰部脊柱管狭窄症3人，脊椎手術後疼痛症候群6人，非特異的腰痛13人であり，罹病期間は7ヵ月から23年であった。本研究参加にあたって対象者には文書で同意を得てVBMを施行した。

1. 痛みの質問票

痛みの強さや痛みによる心理面や行動面で評価するための方法として，VBMを施行する前後1週間以内に4種類の痛みの質問票を使用した。

(1) PDAS (Pain Disability Assessment Scale : 疼痛生活障害評価尺度)²⁾

「買い物に行く」や「ベッドに入る，ベッドから起きあがる」など日常生活で行う20項目を0～3点の4段階で評価するもので，点数が高いほど日常生活が疼痛により障害されていることを示す。60点満点。

(2) PCS (Pain Catastrophizing Scale : 疼痛破局的思考尺度)^{14,18)}

痛みに対する破局的思考を13項目の質問票で評価するもので，破局的思考の3因子である反芻（痛みに関連した考えに過剰に注意を向けること）5項目，無力感（痛みの強い状況への対処において無力なものへ目を向けること）5項目，拡大視（痛みの脅威を過大評価すること）3項目を各項目0～4点の5段階で評価し，点数が高いほど破局的思考が強い。52点満点。

(3) HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale : 抑うつと不安に関する精神的状況を計測する尺度)²⁰⁾

身体症状を持つ患者の不安と抑うつ状態を評価するために開発された。不安7項目，抑うつ7項目の計14項目から構成され，0～3点の4

段階で評価する。各21点満点で，高得点ほど心理学的苦悩が高い。

(4) NRS (Numerical Rating Scale : 数値的評価スケール)

痛みの強さを0から10までの11段階として評価。0が痛みなし，10がこれ以上ない痛み（これまで経験した一番強い痛み）。痛みの程度を数字で選択する方法である。

2. VBMおよび解析ソフト¹⁵⁾

VBMは3T MRI装置（SIGNA HORIZON NL3.0）（General Electric社製，Milwaukee, WI, USA）を使用し，解析ソフトはSPM8を用いたBrain Anatomical Analysis using DARTEL（以下BAAD）を用いた。BAADはカナダのMontreal Neurological Institute（以下MNI）が作製した解剖学的なRegion of interest（以下ROI）を利用し，さらに8ヵ所のROIを追加している。Diffeomorphic anatomical registration through exponentiated Lie algebra（以下DERTEL）を導入することで精度の高いspatial normalizationが可能となり，その際の形状変化量を信号強度に変換するmodulationを用いることにより，局所の脳体積変化を統計学的に評価できるようになった¹⁷⁾。DARTELとは多数のパラメータを用いて非線形の変形を行うためのアルゴリズムのことである。またBAADはMarkov Random Field modelを用いた確率の重み補正を行う最大事後確率技法を取り入れており，脳室の大きな症例においてもsegmentationの失敗を少なくしている¹⁷⁾。解析ソフトの対照群はbrain-development.orgのdata baseにあるIXI data setを使用した。対照群データは20歳代（～29歳）102人，30歳代（30～39歳）99人，40歳代（40～49歳）89人，50歳代（50～59歳）100人，60歳代（60～69歳）

Fig.1 Display the results of BAAD.

118 人, 70 歳以上 (70 歳～) 57 人とした。BAAD は 6 つの年代ごとに DARTEL 用のテンプレートを作成しており, 被験者の年齢に合わせて自動的にテンプレートを選択している。なお, DARTEL 用のテンプレートは, ICBM (International Consortium for Brain Mapping) の East Asian brain を基準にして IXI の data set (<http://biomedic.doc.ic.ac.uk/brain-development/index.php?n=Main.Datasets>) から作成した。

3. BAAD による解析¹⁵⁾

MR 装置から出力された DICOM ファイルを読み込んで analyze format に変換したのち, 脳の座標を AC-PC ライン (前交連と後交連を通るスライス) 合うように自動補正を行った。撮像された MRI の 3D イメージの画質を確認し, 事前確率マップを用いて灰白質と白質, 脳脊髄液の成分に分離 (segmentation) した。分離した灰白質は DARTEL による non-linear な

変形を介して, 最終的に MNI space への解剖学的標準化を行った。次に頭蓋内体積 total intracranial volume (以下 TIV) を計算し, 対象例と対照群の統計処理をした。統計処理は両側 t-検定を行い, t-p-z 変換をして z 値を求めた。検定の際には, TIV と年齢 (年代内での補正のため) を covariate of no interest として用いた。TIV の補正は, 元々の脳の大きさが異なることを補正するためである。最終的に全脳をカバーした合計 98 カ所の ROI の z 値を算出し, VBM の結果を画像表示した (Fig.1)。ROI の z 値は局所の脳灰白質体積の標準偏差で, z 値がプラス値の場合, 脳灰白質体積が小さく, マイナス値の時は脳灰白質体積が大きいことを示している。z 値 2.00 以上は, 統計学的にはその ROI での萎縮と判定され, z 値 -2.00 以下はその ROI での肥大と判定される。

Table 1 Correlation between Evaluation of pain scale and Amygdala

	Mean $\pm$ S.D.	Right Amygdala	Left Amygdala
NRS	5.44 $\pm$ 1.9	$\rho = 0.16$	$\rho = -0.06$
HADS Anxiety	7.14 $\pm$ 3.86	$\rho = 0.01$	$\rho = -0.02$
HADS Depression	8.57 $\pm$ 3.49	$\rho = 0.08$	$\rho = 0.13$
PCS	35.0 $\pm$ 8.72	$\rho = -0.01$	$\rho = -0.19$
Rumination	16.74 $\pm$ 3.43	$\rho = 0.06$	$\rho = -0.08$
Helplessness	11.87 $\pm$ 4.91	$\rho = 0.05$	$\rho = -0.20$
Magnification	6.57 $\pm$ 3.25	$\rho = -0.09$	$\rho = -0.10$
PDAS	28.74 $\pm$ 12.69	$\rho = 0.40$	$\rho = 0.29$

ρ : Spearman's rank correlation coefficients

結 果

PDAS の平均点数は 28.74 ± 12.69 点、PCS は 35.0 ± 8.72 点、PCS の 3 因子のうち反芻は 16.74 ± 3.43 点、無力感は 11.87 ± 4.91 点、拡大視は 6.57 ± 3.25 点であった。HADS のうち不安は 7.14 ± 3.86 点、抑うつは 8.57 ± 3.49 点、NRS は 5.44 ± 1.9 であった (Table 1)。扁桃体における z 値の平均は左 0.38 ± 0.96 、右 1.05 ± 1.18 であり、統計的有意差を認め ($p < 0.05$)、右扁桃体の方が左扁桃体に比較して体積が減少していた (Fig.2)。また罹病期間と扁桃体 z 値との相関は示さなかった (Fig.3)。痛みの強さ、HADS の不安、抑うつ、PCS と扁桃体 z 値との相関は認めなかった (Table 1)。PCS の 3 因子のうち、反芻、無力感、拡大視に関しても扁桃体 z 値との相関は認めなかった (Table 1)。右扁桃体 z 値と PDAS の相関係数 ρ (スピアマンの順位相関行列: Spearman's rank correlation

Fig.2 Right and Left Amygdala z values.

coefficients) は 0.40 であるが、 $p = 0.06 > 0.05$ を示し、相関係数は有意ではなかった (Table 1) (Fig.4)。

対象例を腰痛原因疾患別で分類すると脊椎手術後疼痛症候群において罹病期間と扁桃体灰白質体積との相関係数 ρ は、右 -0.77 、左 -0.66 であったが、両方とも $p \geq 0.05$ であり相関係数は有意ではなかった (Fig.5)。

Fig.3 Pain duration and Amygdala z values.

A: Right Amygdala and pain duration, B: Left Amygdala and pain duration

ρ : Spearman's rank correlation coefficients

There was no correlation between amygdala z values and pain duration.

Fig.4 PDAS scores and Amygdala z values.

A: Right Amygdala and PDAS, B: Left Amygdala and PDAS

ρ : Spearman's rank correlation coefficients

Correlation coefficients between right amygdala z values and PDAS were 0.40 ($p=0.06$). There was no correlation between left amygdala z values and PDAS.

Fig.5 Pain duration and patients with Failed back surgery syndrome.

A: Right Amygdala and pain duration, B: Left Amygdala and pain duration

ρ : Spearman's rank correlation coefficients

考 察

国際疼痛学会では痛みは「実際に何らかの組織損傷が起こった時、あるいは組織損傷が起こりそうな時、あるいはそのような損傷の際に表現されるような、不快な感覚体験および情動体験」と定義している。慢性疼痛は、組織障害や侵害受容がほとんど消失しているにもかかわらず持続する負の情動が問題となる。恐怖や不安など過剰な負の情動は中枢性鎮痛機能を低下させ、慢性疼痛へ転化させる引き金になる。それだけでなく、不安障害、精神状態の悪化などさまざまな心身医学的問題を生じさせ、疼痛はさらに複雑な様相を呈し、治療の難しい負のスパイラルに入る^{9,12)}。扁桃体は恐怖や不安など、主に負の情動の処理において中心的役割を担う神経核であり、また慢性疼痛によるシナプス可塑性を示すことが報告されている。

慢性痛の病態下では脳の過活動に続発して脳灰白質が萎縮することが示され、脳の形態変化をとらえるVBMによる灰白質の減少は、神経の変性に相関すると考えられている⁷⁾。VBMを用いた研究が様々な慢性疼痛患者で行われており、線維筋痛症⁵⁾では前部帯状回、扁桃体で灰白質体積の低下が認められたと報告している。我々も慢性腰痛患者に対してVBMを用いた解析を行い、扁桃体、下前頭回眼窩部、嗅内皮質、島皮質における灰白質体積の低下を報告した¹⁵⁾。これらの報告から、慢性痛によって扁桃体灰白質体積の低下が生じる可能性が考えられた。慢性痛の他にもパニック障害患者¹⁾やPTSD患者⁶⁾でも扁桃体灰白質体積が低下したという報告もみられる。

扁桃体の左右の機能には違いがあることが言われている。右側扁桃体の電気刺激により、恐怖と悲しみのようなネガティブな感情を誘発し、反対に左側扁桃体を刺激すると、快適（幸

福)または不快(恐怖, 不安, 悲しみ)感情が誘発されることが報告されている¹³⁾。パニック障害においては扁桃体容積と臨床評価尺度との関連に関して, 右側扁桃体容積が減少しているほど神経症傾向が著しいことや, 左側扁桃体容積が減少しているほど不安が著しいことが報告されている¹⁰⁾。今回, 扁桃体の形態変化において右側扁桃体の方が左扁桃体に比べ, 有意に灰白質体積が低下していた。さらに右側扁桃体灰白質体積と疼痛生活障害尺度との相関係数 $\rho=0.40$, $p=0.06$ が示された。右側の灰白質体積は疼痛生活障害度と関連性がある可能性が示唆された。一方, 左扁桃体に関しては z 値と疼痛生活障害尺度との相関は示さず, 左扁桃体の灰白質体積減少も示さず, 疼痛による灰白質体積への影響は示さなかった。慢性腰痛患者においても右と左の扁桃体形態変化に相違がある可能性が考えられた。

疼痛の強さと扁桃体灰白質体積との相関はなかったことから, 患者が感じる主観的な疼痛の強さで扁桃体灰白質変化が生じるわけではないことが示唆された。Schmidt-Wilcke ら¹⁶⁾ は, 慢性腰痛患者において疼痛の強さが強いほど, 脳幹, 体性感覚野の灰白質体積が減少することを報告している。本研究では扁桃体に着目した解析を行っており, 今後は他の脳領域についても疼痛の強さとの相関も解析する必要があると考えられる。

本研究において慢性腰痛患者の心理面の評価を HADS, PCS を使用して評価したが, 不安, 抑うつと扁桃体灰白質体積との相関は示さなかった。Ivo ら¹¹⁾ も慢性腰痛患者に対して抑うつ, 不安のスコアを用いて脳形態との相関を調べており, 灰白質体積との相関を認めなかったと我々と同様の報告している。破局的思考と扁桃体灰白質体積との相関はなく, さらに破局的

思考の3因子である反芻, 無力感, 拡大視に関しても扁桃体灰白質体積との相関も認めなかった。今回用いたスケールでは, 身体精神活動による扁桃体灰白質体積変化との相関は認めなかった。今後はさらなる精神医学的な評価も行い, 検討が必要と考えられる。

Apkarian ら⁴⁾ は, 前頭前野, 視床の灰白質体積低下を示し, 脳灰白質体積が痛みの期間と逆相関すると報告している。今回の解析では罹病期間と扁桃体灰白質体積との相関は認められなかった。Apkarian らの報告では脳灰白質体積全体を評価しており, 局所の灰白質体積の評価ではないため異なる結果になったと推察される。今回の対象例を腰痛原因疾患別でみると, 脊椎手術後疼痛症候群6人において罹病期間と扁桃体灰白質体積に関連性がある可能性が示唆された。今後は, さらに症例数を増やして解析する必要があると考えられる。

結 語

慢性腰痛患者において扁桃体灰白質体積変化には左右差があり, 右扁桃体の方が左扁桃体に比べて灰白質体積減少を示した。疼痛による扁桃体灰白質体積変化は疼痛生活障害度と関連性がある可能性が示唆された。VBM と痛みの評価スケールを同時に施行することで, 痛みを多面的に評価でき, 慢性腰痛を評価する方法の一つになりえる可能性があると考えられる。

文 献

- 1) 浅見剛, 小西潤, 平安良雄, パニック障害における脳構造の変化, 不安障害研究, 4 (2013) 37-43.

- 2) 有村達之, 小宮山博朗, 細井昌子, 疼痛生活障害評価尺度の開発, 行動療法研究 23 (1997) 7-13.
- 3) Ashburner, J., Friston, K.J., Voxel-based morphometry — the methods, Neuroimage, 11 (2000) 805-821.
- 4) 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., 17 (2004) 10410-10415.
- 5) Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G., Pfleiderer, B., Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdale in patients with fibromyalgia, Psychosom. Med., 71 (2009) 566-573.
- 6) Depue, B.E., Olson-Madden, J.H., Smolker, H.R., Rajamani, M., Brenner, L.A., Banich, M.T., Reduced amygdala volume is associated with deficits in inhibitory control: a voxel- and surface-based morphometric analysis of comorbid PTSD/mild TBI, Biomed. Res. Int., 2014 (2014)
- 7) 福井弥己郎, 岩下成人, 痛みの機能的脳画像診断, 日本ペインクリニック学会誌, 17 (2010) 469-477.
- 8) Geha, P.Y., Baliki, M.N., Harden, R.N., Bauer, W.R., Parrish, T.B., Apkarian, A.V., The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions, Neuron, 60 (2008) 570-581.
- 9) 半場道子, 慢性疼痛と脳, Practice of Pain Management, 2 (2011) 246-256.
- 10) Hayano, F., Nakamura, M., Asami, T., Uehara, K., Yoshida, T., Roppongi, T., Otsuka, T., Inoue, T., Hirayasu, Y., Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder, Psychiatry Clin. Neurosci., 63 (2009) 266-276.
- 11) Ivo, R., Nicklas, A., Dargel, J., Sobottke, R., Delank, K.S., Eysel, P., Weber, B., Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain, Eur. Spine J., 22 (2013) 1958-1964.
- 12) 加藤総夫, 痛みの生物学的意義と扁桃体の役割, Brain Medical, 21 (2009) 243-249.
- 13) Lanteaume, L., Khalfa, S., Régis, J., Marquis, P., Chauvel, P., Bartolomei, F., Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala, Cereb. Cortex, 17 (2007) 1307-1313.
- 14) 松岡紘史, 坂野雄二, 痛みの認知面の評価: Pain Catastrophizing Scale 日本語版の作成と信頼性および妥当性の検討, 心身医学, 47 (2007) 95-102.
- 15) 新田一仁, 福井聖, 岩下成人, 椎野顯彦, 吉村雅寛, 北川裕利, Voxel-based morphometryを用いた慢性腰痛患者の形態学的脳画像評価と治療後の脳形態変化, 日本運動器疼痛学会誌, 6 (2014) 124-131.
- 16) Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Ganßbauer, S., Draganski, B., Bogdahn, U., Altmeyen, J., May, A., Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients, Pain, 125 (2006) 89-97.
- 17) 椎野顯彦, Voxel based morphometry (VBM) の基本的概念と支援ソフトBAADの有用性の検討, 臨床神経, 53 (2013) 1091-1093.
- 18) Sullivan, M.J., Bishop, S.R., Pivik, J., The pain catastrophizing scale: Development and validation, Psychol. Assess., 7 (1995) 524-532.
- 19) Valet, M., Gundel, H., Sprenger, T., Sorg, C., Muhlau, M., Zimmer, C., Henningsen, P., Tolle, T.R., Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study, Psychosom. Med., 71 (2009) 49-56.
- 20) Zigmend, A.S., Snaith, R.P., The hospital anxiety and depression scale, Acta Psychiat. Scand., 67 (1983) 361-370.

Address for correspondence: Kazuhito Nitta
Pain Management Clinic,
Shiga University of Medical Science Hospital
Seta-Tsukinowa cho, Otsu, Shiga 520-2193, Japan
Tel: 077-543-2281
E-mail: kmznitta@belle.shiga-med.ac.jp