Change of cerebral metabolites and activated region by lumbar mechanical stimulus in the patient with chronic low back pain

**Takuya Kameda¹, Miho Sekiguchi¹, Sei Fukui²,
Shoji Yabuki¹, and Shin-ichi Konno¹**

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

²Department of Anesthesiology, Interdisciplinary Pain Management Center,
Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract

Studies of brain imaging in chronic low back pain (CLBP) patients have been recently increased. First, MR spectroscopy (MRS) was performed in CLBP patients ($n=60$) and control subjects ($n=56$) to evaluate the effects of CLBP on metabolites in the anterior cingulate cortex (ACC). Negative effects of CLBP on the N-acetyl aspartate (NAA) levels and positive effects on the glutamate + glutamine/creatine (Glx/Cr) ratios in the ACC were found. The result suggests the hypothesis that excessive Glx leads to neuronal dysfunction and/or death, which was reflected as a low NAA level in the ACC of CLBP patients. Second, The NAA/Cr and NAA/choline ratios in the thalamus were compared between 6 patients with the left side of unilateral pain and 6 control patients. In the right thalamus, the NAA/Cr in the patients with pain was significantly lower compared with the control patients, and there were significant correlations between the numerical rating scale (NRS) and NAA levels. Lumbar pain can be assessed indirectly by analyzing the decrease in NAA concentration in the thalamus. Third, to explore a pathologic pattern of cerebral activation in chronic LBP patients, 8 healthy volunteers and 6 patients with idiopathic, chronic LBP were recruited and performed functional MRI (fMRI). Each subject was placed in the prone position on a 3 Tesla MRI scanner, and performed lumbar mechanical stimulus. The pressure was established at either 3 or 5 on the 10-cm visual analog scale (VAS) using 25-ml syringe. Pain thresholds were smaller than in healthy subjects. LBP patients showed augmented activation compared with healthy volunteers specifically at the right insula, supplementary motor, and PCC. Chronic LBP patients showed increased tenderness at the lower back and augmented cerebral activation. The LBP-related activation is characterized by the absence of sensory-discriminative component. Fourth, 21 patients with cLBP were recruited and divided into two groups on the basis of scores on the patient

version of the Brief Scale for Psychiatric problems in Orthopaedic Patients (BS-POP) scores: ≥ 17 (high-score group) and < 17 (non-high-score group). Subjects in the high-score group had more intense daily pain and lower quality of life than those in the non-high-score group. Activation at the nucleus accumbens (NAc) was smaller in the high-score group than in the non-high-score group. The presence of psychiatric problems was associated with attenuated activity of the NAc in cLBP patients.

Keywords
Chronic low back pain; fMRI; MRS

Received: 31 October 2016

Accepted: 28 November 2016

慢性腰痛患者における脳代謝物質と疼痛刺激による脳賦活部位の変化

亀田 拓哉¹／関口 美穂¹／福井 聖²／矢吹 省司¹／紺野 慎一¹

¹福島県立医科大学 整形外科講座

²滋賀医科大学 麻酔学講座 ペインクリニック科

はじめに

腰痛は、70～85%の人が一生に一度は経験する痛みであり、その有病率は15～45%である¹⁾。しかし、慢性腰痛と画像上の腰椎の異常所見は相関しないことが多く^{11,13)}、局所の変化のみで慢性腰痛のメカニズムを説明することはできない。近年、慢性腰痛患者における形態学的、機能的な脳イメージング研究が行われ、中枢神経系での変化を捉える試みがなされている。本稿では、当講座で検討した慢性腰痛患者における脳代謝物質と疼痛誘発時の脳賦活部位の変化についての研究成果を中心に概説する。

慢性腰痛患者の前帯状回における脳代謝物質の変化

プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) では、MR装置を用い、ある特定の代謝物質濃度を非侵襲的に測定することができる。MRSは測定部位として設定した脳領域に、RFパルスを繰り返しかけ、含まれる水素原子が共鳴し緩和することで発生する電磁場を測定し、得られる核磁気共鳴スペクトルを解析する手法である。筆者らは、慢性腰痛患者60名と、健常者56名に対し、3テスラMR装置を用いてMRSを行った。関心領域を前帯状回 (anterior cingulate cortex: ACC) に設定し、ACCでの脳代謝物質の変化を測定した。ACCは大腦辺縁

Table 1 Impact of CLBP to metabolites in the ACC

	CLBP (CLBP = 1, Controls = 0)		Age (y)		Sex (Male = 1, Female = 0)	
	B	p	B	p	B	p
Absolute concentration						
NAA	-0.675	<0.001*	-0.010	0.036*	-0.354	0.013*
Glu	-0.167	0.451	-0.012	0.054	-0.310	0.104
Glx	0.265	0.472	-0.010	0.365	-0.039	0.903
Ins	-0.269	0.089	0.004	0.372	-0.259	0.057
/Cr ratio						
NAA/Cr	-0.033	0.113	-0.002	0.001*	0.006	0.737
Glu/Cr	0.050	0.096	-0.003	0.003*	0.020	0.438
Glx/Cr	0.142	0.008*	-0.003	0.092	0.088	0.055
Ins/Cr	0.008	0.664	0	0.994	0.003	0.852
/Ins ratio						
NAA/Ins	-0.049	0.146	-0.002	0.011*	0.003	0.917
Glx/Ins	0.139	0.035*	-0.003	0.115	0.090	0.111

B: partial regression coefficient, p: p-value, *: $p < 0.05$

系の一部であり、痛みの認知や、感情的プロセスに関与する^{2,19)}。代謝物質として、NAA (Nアセチルアスパラギン酸)、Glx (グルタミン+グルタミン酸) を測定した。NAAは神経細胞の密度を反映し⁹⁾、Glu (グルタミン酸) は興奮性神経伝達物質として働く。本研究では、慢性腰痛患者においては、ACCにおける代謝物質のうち、NAAが有意に低下し、Glx (グルタミン+グルタミン酸)/Cr (クレアチン) 比が有意に上昇した (Table 1)。この結果から、慢性腰痛では、神経細胞の過興奮による神経ダメージ (excitotoxic neuronal damage)^{7,22)} が、ACCの神経細胞の密度を減少させた可能性が考えら

れる。しかし、NAAは正常神経細胞内において恒常性を保つための重要な機能を担う分子であり⁶⁾、NAAの変化が直接、神経細胞数の変化をとらえておらず、神経の機能異常を反映している可能性もある。代謝物質濃度の解釈についてはさらなる検討が課題の1つと言える。

慢性腰痛患者の視床における 脳代謝物質の変化

痛みによる中枢神経系の働きをとらえるにあ

たり、脊髄視床路は痛みの伝導路の一つであることから、視床での代謝物質を評価することは有用である。矢吹ら²⁶⁾は、MRS法を用いて、慢性腰痛患者での視床、ACC、および前頭前野で、NAA/Cr比とNAA/Cho (コリン) 比を評価した。また、各症例の numeric rating scale (NRS 0~10点の11段階評価) との相関を評価した。腰椎疾患により2~12ヵ月継続する左側の腰痛、または下肢痛を有する6例と、対照群の6例を設定した。慢性腰痛では、疼痛領域の対側の視床においてNAA/Cr比の有意な減少が認められた (疼痛群: 1.292 ± 0.062 , 対照群: 1.536 ± 0.172 , $p=0.025$)。また、NRSは疼痛の対側の視床で、NAA/Cr比と負の相関が認められた。神経障害性疼痛において、視床でのNAA濃度の低下が報告されており¹⁸⁾、本研究の結果からも、視床におけるNAAの測定は、痛みの客観的な評価と診断につながる可能性がある。

慢性腰痛患者への機械的疼痛刺激での脳賦活部位の変化

近年、機能的MRI (fMRI) を用いた脳の評価は、非侵襲的に痛みを評価する方法として多くの研究に用いられている (Fig.1)。小林ら¹⁴⁾は、非特異的慢性腰痛患者6人と健常人8人を対象に、腰部に圧迫刺激を与え、fMRIにより脳の賦活部位を評価した。慢性腰痛は、visual analog scale (VAS 0~10点の11段階評価) で3以上の腰痛が3ヵ月以上持続し、神経学的所見と腰椎MRI所見で異常が認められないものと定義した。L4/5高位で、正中から5 cm左側に、空気を満たした25 mlシリンジを用いて圧迫す

Fig.1 One example of result obtained by fMRI. It showed that posterior cingulate cortex of chronic low back pain patients was activated by pain stimulation.

る疼痛刺激を課題 (タスク) とした。圧迫の程度は、fMRI測定前に被験者ごとに、痛みがVAS 3とVAS 5になる圧迫刺激を設定した。fMRI測定時に同様の条件を再現した。タスク誘発のパラダイムは、VAS 3またはVAS 5のタスクにおいて、30秒間の圧迫刺激と30秒間の休憩を3回繰り返した。腰痛群は健常群と比較して、弱い圧迫刺激に対して同じ程度の痛みが誘発された。脳賦活部位は、右半球の前頭前野、島皮質、後帯状回、補足運動野、および運動前野に認められたが、体性感覚野には認められなかった。腰痛患者は健常者と比較して、特に右島皮質、補足運動野、および後帯状回で賦活化が増加した。島皮質、前頭前野、補足運動野、運動前野、視床、帯状回はpain matrixであり¹⁹⁾、特に帯状回は痛みの感情的側面や認知に関与する²³⁾。腰痛患者では健常者と比較して同じ程度の痛みでも、痛みをより不快に感じていることが示唆された。治療に難渋する慢性腰痛患者を扱う際には、脳の機能的変化が背景に存在する可能性を考慮する必要がある。

慢性腰痛患者への機械的疼痛刺激での 脳賦活部位の変化に対する 精神医学的問題の関与

慢性腰痛は、精神医学的問題と深く関与している^{17,20)}。金子ら¹²⁾は、非特異的慢性腰痛患者を対象として精神医学的問題の有無による脳賦活の相違について検討した。慢性腰痛は、NRS 1以上の腰痛が、3ヵ月以上継続すると定義され、慢性腰痛患者21名を対象とした。対象者は整形外科疾患における精神医学的問題を見つけるための簡易問診票 (BS-POP) 患者用²⁷⁾を用いて、精神医学的問題あり群 (高得点群: 17点以上) 10人と、問題なし群 (非高得点群: 17未満) 11人の2群に分類した。前述の研究と同様の腰部圧迫タスクとして、fMRIを実施した。実験パラダイムは、(1) 30秒間のNRS 3の圧迫刺激を3回、(2) 30秒間のNRS 5の刺激を3回、(3) NRSが3-3-5-5-3-5の順に行う3パターンを設定した。精神医学的問題を有する群では、問題のない群と比較して、平常時の腰痛のNRSが有意に高く、包括的健康関連QOL (SF-36)は有意に低かった。(3)のパラダイムにおいて、精神医学的問題を有する群では、圧迫刺激により、右の角回、中側頭回、縁上回、三角部、体性感覚野、補足運動野、両側の背外側前頭前野、運動前野、前頭葉眼球運動野、前部前頭前野、後帯状回、左側の尾状核、および弁蓋部に有意な賦活化が認められた。2群間の賦活化信号の差を解析すると、精神医学的問題を有する群で側坐核の賦活化が減弱し、側坐核の機能が低下していることが示唆される¹²⁾。側坐核は、慢性腰痛群と健常群の間に、疼痛刺激の消失時の賦活化の差が報告されている⁴⁾。側坐核の脳活性より、慢性腰痛患者における精神医学的問題の

背景を予測できる可能性がある。

前帯状回と側坐核： 痛みと精神医学的問題の関与

慢性腰痛に関与する帯状回や側坐核に着目して過去の研究をいくつか紹介する。まず、慢性腰痛患者におけるMRSでの脳代謝物質変化は、ACC、島前部、および視床で報告されている¹⁰⁾。また、慢性腰痛が精神医学的問題と関係することはすでに言及したが、うつ病でACCにおいてGlxが減少することがわかっている³⁾。さらに、MRSによる標的代謝物質の一つであるミオイノシトール (Ins) は、グリア細胞の減少や代謝の変化を表すと言われているが²¹⁾、うつ病でACCのInsの減少が報告されている⁸⁾。心理社会的背景の影響度が強い脊髄損傷後の神経障害性疼痛患者において、Insが高く、Glx/Insが低いことが報告された²⁴⁾。以上の事実から、慢性疼痛と精神医学的問題の関係には、ACCでの神経細胞での代謝異常が強く関与することが示唆される。

側坐核は、中脳辺縁系の一部であり、腹側被蓋野から側坐核や腹側淡蒼球へ軸索を伸ばすドーパミン経路を形成している。痛み刺激は、腹側被蓋野の神経に活動電位の群発射を引き起こし、これにより腹側被蓋野から大量にphasic dopamineが放出される。このdopamineにより側坐核や腹側淡蒼球で μ オピオイドが産生され、痛みが抑制される²⁵⁾。慢性のストレスにより、phasic dopamineの放出が抑えられ¹⁶⁾、これにより痛みの増強が起これと考えられる。また、神経ペプチドの一つであるコルチコトロピン放出因子によって側坐核では μ オピオイ

ドが放出されるが、強いストレスにさらされると、コルチコトロピン放出因子によって起こる側坐核での μ オピオイド放出が抑制される¹⁵⁾。ACCと側坐核は、痛みと精神医学的影響によって大きく影響を受け、これらの病態の解明に重要な脳領域であり、今後のさらなる研究により慢性腰痛の診断や治療に繋がることが期待できる。

おわりに

脳イメージング研究では、様々な脳機能や疾患との関連が明らかになりつつある。しかしながら、限界の一つとして、因果関係の順序が挙げられる。今まで報告されている脳イメージング研究は横断研究が多く、とらえられた脳変化が慢性痛によって起こるのか、脳の変化によって慢性痛が起こっているのかが証明できない。これを証明するには縦断研究が必要となる。亜急性期の腰痛患者を対象とし、安静時fMRIを施行した研究では、1年後に腰痛が慢性化した群と治癒した群に分け、再度fMRIを施行するという手法を用いることで、亜急性期の皮質線条体経路の機能的結合が因果的に腰痛の慢性化に関与すると報告されている⁵⁾。脳イメージング研究を行う上で事象の因果関係を示すために参考となる研究デザインと言える。

慢性腰痛では、ACCと、視床に脳代謝物質の変化が認められ、腰部への疼痛誘発刺激による脳賦活部位は健常人と異なる変化が認められる。さらに精神医学的問題の背景が存在する場合には、側坐核での脳賦活が低下することが示された。今後、これらの脳イメージング法を用いた更なる病態の解明、慢性疼痛の診断および

治療効果判定への応用が期待される。

文 献

- 1) Andersson, G.B., Epidemiological features of chronic low-back pain, *Lancet*, 354 (1999) 581-585.
- 2) Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., Zubieta, J.K., Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease, *Eur. J. Pain*, 9 (2005) 463-484.
- 3) Auer, D.P., Pütz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J., Holsboer, F., Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study, *Biol. Psychiatry*, 47 (2000) 305-313.
- 4) Baliki, M.N., Geha, P.Y., Fields, H.L., Apkarian, A.V., Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. supplemental information, *Neuron*, 66 (2010) 149-160.
- 5) Baliki, M.N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K.M., Huang, L., Schnitzer, T.J., Fields, H.L., Apkarian, A.V., Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain, *Nat. Neurosci.*, 15 (2012) 1117-1119.
- 6) Baslow, M.H., N-acetylaspartate in the vertebrate brain: Metabolism and function, *Neurochem. Res.*, 28 (2003) 941-953.
- 7) Bleich, S., Römer, K., Wiltfang, J., Kornhuber, J., Glutamate and the glutamate receptor system: a target for drug action, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 18 (2003) S33-40.
- 8) Coupland, N.J., Ogilvie, C.J., Hegadoren, K.M., Seres, P., Hanstock, C.C., Allen, P.S., Decreased prefrontal myo-inositol in major depressive disorder, *Biol. Psychiatry*, 57 (2005) 1526-1534.
- 9) Govindaraju, V., Young, K., Maudsley, A.A., Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites, *NMR Biomed.*, 13 (2000) 129-153.
- 10) Gussew, A., Rzanny, R., Güllmar, D., Scholle, H.C., Reichenbach, J.R., 1H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain, *Neuroimage*, 54 (2011) 1315-1323.
- 11) Jensen, M.C., Brant-Zawadzki, M.N., Obuchowski, N., Modic, M.T., Malkasian, D., Ross, J.S., Magnetic resonance imaging of the

- lumbar spine in people without back pain, *N. Engl. J. Med.*, 331 (1994) 69–73.
- 12) Kaneko, H., Zhang, S., Sekiguchi, M., Nikaido, T., Makita, K., Kurata, J., Konno, S., Dysfunction of Nucleus Accumbens Is Associated with Psychiatric Problems in Patients with Chronic Low Back Pain —A Functional Magnetic Resonance Imaging Study, *Spine*, 41 (2016) 1–11.
 - 13) Kjaer, P., Leboeuf-Yde, C., Korsholm, L., Sorensen, J.S., Bendix, T., Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: a diagnostic imaging study of 40-year-old men and women, *Spine*, 30 (2005) 1173–1180.
 - 14) Kobayashi, Y., Kurata, J., Sekiguchi, M., Kokubun, M., Akaishizawa, T., Chiba, Y., Konno, S., Kikuchi, S., Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients: an fMRI study, *Spine*, 34 (2009) 2431–2436.
 - 15) Lemos, J.C., Wanat, M.J., Smith, J.S., Reyes, B.A.S., Hollon, N.G., Van, Bockstaele, E.J., Chavkin, C., Phillips, P.E.M., Severe stress switches CRF action in the nucleus accumbens from appetitive to aversive, *Nature*, 490 (2012) 402–406.
 - 16) Mangiavacchi, S., Masi, F., Scheggi, S., Leggio, B., De, Montis, M.G., Gambarana, C., Long-term behavioral and neurochemical effects of chronic stress exposure in rats, *J. Neurochem.*, 79 (2001) 1113–1121.
 - 17) Nicholas, M.K., Linton, S.J., Watson, P.J., Main, C.J., “Decade of the Flags” Working Group. Early identification and management of psychological risk factors (“yellow flags”) in patients with low back pain: a reappraisal, *Phys. Ther.*, 91 (2011) 737–753.
 - 18) Pattany, P.M., Yezierski, R.P., Widerström-Noga, E.G., Bowen, B.C., Martinez-Arizala, A., Garcia, B.R., Quencer, R.M., Proton magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with chronic neuropathic pain after spinal cord injury, *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, 23 (2002) 901–905.
 - 19) Peyron, R., Laurent, B., García-Larrea, L., Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000), *Neurophysiol. Clin.*, 30 (2000) 263–288.
 - 20) Pincus, T., Burton, A.K., Vogel, S., Field, A.P., A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain, *Spine*, 27 (2002) E109–20.
 - 21) Pouwels, P.J., Frahm, J., Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS, *Magn. Reson. Med.*, 39 (1998) 53–60.
 - 22) Rothman, S.M., Thurston, J.H., Hauhart, R.E., Delayed neurotoxicity of excitatory amino acids in vitro, *Neuroscience*, 22 (1987) 471–480.
 - 23) Vogt, B.A., Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus, *Nat. Rev. Neurosci.*, 6 (2005) 533–544.
 - 24) Widerström-Noga, E., Pattany, P.M., Cruz-Almeida, Y., Felix, E.R., Perez, S., Cardenas, D.D., Martinez-Arizala, A., Metabolite concentrations in the anterior cingulate cortex predict high neuropathic pain impact after spinal cord injury, *Pain*, 154 (2013) 204–212.
 - 25) Wood, P.B., Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control, *Pain*, 120 (2006) 230–234.
 - 26) Yabuki, S., Konno, S., Kikuchi, S., Assessment of pain due to lumbar spine diseases using MR spectroscopy: a preliminary report, *J. Orthop. Sci.*, 18 (2013) 363–368.
 - 27) Yoshida, K., Sekiguchi, M., Otani, K., Mashiko, H., Shiota, H., Wakita, T., Niwa, S., Kikuchi, S., Konno, S., A validation study of the Brief Scale for Psychiatric problems in Orthopaedic Patients (BS-POP) for patients with chronic low back pain (verification of reliability, validity, and reproducibility), *J. Orthop. Sci.*, 16 (2011) 7–13.

Address for correspondence: Takuya Kameda
Department of Orthopaedic Surgery,
School of Medicine Fukushima Medical University
1 Hikariga-oka, Fukushima 960-1295, Japan