Review Article

Brain imaging study for central sensitization

Kenta Wakaizumi^{1,2,3}

¹ Department of Anesthesiology, Keio University School of Medicine

² Interdisciplinary Pain Center, Keio University Hospital

³ Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Northwestern University

Abstract

Central sensitization (CS) is defined as an increased responsiveness of nociceptive stimuli caused in the central nervous system (CNS), and is widely used to explain hypersensitivity, pain to non-noxious stimuli (allodynia), and expanded painful area. CS is assessed by the dynamic quantitative sensory testing including temporal summation, off-set analgesia, and conditioned pain modulation. Aftersensation, which is a painful sensation remained after noxious stimuli cease, is also useful to diagnose the CS, as people with chronic pain report significantly longer aftersensation. A previous brain imaging study identified a global brain disruption associated with pain intensity in people with chronic pain. Furthermore, the mesocorticolimbic pathway, amygdala, and hippocampus were associated with predisposition of transition to chronic pain. These findings indicate a multiple-hit theory to explain a mechanism of chronic pain. Given that pain management program recovered amygdala and hippocampal volumes, treatment of the brain plasticity should be a therapeutic target in chronic pain.

Keywords

Central sensitization; Global brain disruption; Mesocorticolimbic pathway; Amygdala; Hippocampus

Received: 7 April 2021

ブレイン・イメージング研究から中枢性感作を考える

若泉 謙太^{1,2,3}

¹ 慶應義塾大学医学部 麻酔学教室

² 慶應義塾大学病院 痛み診療センター

³ ノースウェスタン大学

痛み閾値 (pain threshold) とは痛みを感じる最小限の刺激強度 (stimulus intensity) であり、我々は痛み閾値を超えた刺激により痛みを自覚し、刺激強度の増加に伴って感じる痛みが強くなる。感作 (sensitization) とは、そのような痛みと刺激強度の関係を示す曲線が、左方に変位した状態であり (Fig.1)、通常よりも弱い刺激で痛みを感じ (痛み閾値の低下)、同じ刺激強度でも痛みを強く感じてしまうようになる (痛覚過敏: hyperalgesia)。また、通常の痛み閾値以下の低強度刺激で痛みを感じる病態はアロディニア (allodynia) と呼ばれ、感作を示唆する特徴的な所見である。

痛みの研究で用いられる定量的感覚検査 (Quantitative Sensory Testing: QST) は、感作の有無を評価するためにしばしば利用される評価法である。中でも、時間的加重やオフセット鎮痛、Conditioned Pain Modulation (CPM) などはダイナミック QST と呼ばれ、被験者内でスコアを標準化できるため、グループ間比較に有用である。単回刺激で痛み閾値や疼痛強度を評価するスタティック QST が、痛みの感受性の個人差を含めた評価であるのに対して、ダイナミック QST はもともとの個人差を差し引いたスコアを算出できるのが特徴である。

時間的加重 (temporal summation) とは、同じ刺激強度を連続で加えると疼痛強度が増強する現象である。一般に、感作が起きていない場合は、一定の刺激強度に対して疼痛強度も一定であるが、感作に伴って痛覚過敏が生じていると、同じ刺激強度を連続してあたえると、次第に痛みが増大する⁷⁾。

オフセット鎮痛は、刺激強度の減弱により一過性に鎮痛効果が発揮され、刺激強度と疼痛強度に乖離が生じることを利用した実験パラダイムである。まず、腕に 47℃ の熱刺激を与えて

Fig.1 Pain sensitization model.

The normal pain response to stimulus intensity is depicted by the curve at the right. Sensitization can shift the curve to the left, which shows allodynia, hyperalgesia, and decrease of pain threshold³⁾.

痛みを感じさせた後、刺激温度を 49℃ まで上昇させ、痛みを増強させる。数秒後、また 47℃ の熱刺激に戻すと、当然、痛みは弱くなるが、その時の疼痛強度は最初の 47℃ で感じたときの疼痛強度よりも低くなる⁵⁾。このように、オフセット鎮痛とは強い刺激のあとに刺激を弱く感じてしまう現象のことであり、痛みへの感作が起きている状態では、このオフセット鎮痛が減弱することが知られている。

CPM も刺激強度と疼痛強度の乖離を利用した実験パラダイムである。最初に、46℃ の熱刺激を右腕に与え、痛みの強さを答えてもらう。その際、左腕は刺激していない状態である。次に、46℃ の熱刺激を左腕にも与えた状態で、右腕に同じ温度の熱刺激を与える。すると、右腕に与えた熱刺激は同じ強度 (46℃) であるにも関わらず、左腕にも刺激を与えていた時の痛みのほうが、刺激がない時に比べて疼痛強度を弱く感じるという現象が起こる⁴⁾。この現象は CPM と呼ばれ、末梢神経の支配領域を超えて疼痛強度の知覚に影響があることから、中枢神経系の鎮痛機序が関与していると考えられている。そして、慢性痛患者では CPM による鎮痛

Fig.2 Aftersensation in patients with tension-type headache and temporomandibular disorders (n=24).

A) Pain trajectory of aftersensation. B) Comparisons of aftersensation duration. Patients showed significant longer duration of aftersensation both on arm and on cheek⁸⁾.

効果が減弱することが知られている¹⁾。前述のオフセット鎮痛は同じ部位の刺激による現象であるため、末梢神経や感覚受容器による感作の影響も否定できなかったが、CPMは左腕の刺激が右腕の感覚を修飾したことから、中枢性の機序と考えられる。つまり、CPMが減弱する場合は、中枢性の感作が関わっていることになる。

時間的加重、オフセット鎮痛、CPM以外に中枢感作を示唆する現象として、残感覚 (aftersensation) がある。残感覚とは、局所に一定の痛み刺激を与えたあと、刺激がない状態でも痛みを自覚し続ける現象である。一般に、数十秒以内に残感覚は消失するが、慢性痛有症者では60秒以上残感覚が計測され、長い場合は刺激消失後5分以上経過しても、痛みが残存し続ける。Satoら⁸⁾は慢性筋性顎関節症患者を対象に前腕部と頬部で残感覚を測定したところ、痛みのある頬部だけでなく、痛みのない前腕部でも、健常者に比べて有意に残感覚持続時間が延長したことを報告した (Fig.2)。したがって、残感覚が遷延する機序として中枢感作の関与が考えられ、残感覚60秒をカットオフ値とすると、感度0.75、特異度1.0と中枢感作の診断に有用であった。時間的加重、オフセット鎮痛、

CPMは疼痛強度を評価するのに対して、残感覚検査は痛みの続く時間を評価するのが特徴である。疼痛強度は一般に11段階の numerical rating scale (NRS) や100 mmの visual analog scale (VAS) を用いて評価されるが、正確に痛みを数値化するのは難しく、再現性に課題がある。一方で、残感覚検査では残存する痛みの有無を評価するだけなので、被験者にとって容易で、再現性が高いと考えられている。

慢性痛患者で中枢神経系の変化が起こっていることは近年の脳画像研究で明らかになっている。Mansourら⁶⁾は慢性痛患者の安静時機能的MRIのデータを用いて、脳皮質の機能的ネットワークにグラフ理論を適用し、健康成人と比較した破局化係数 (KD) を算出した。その結果、健康成人のKDはほぼゼロに近かったのに対し、慢性腰痛、複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome: CRPS)、および慢性膝関節痛の患者ではKDが有意に負になり、疼痛強度と相関した。すなわち、痛みが強いほど、脳全体の機能的ネットワークの破局化が起こっていることが示唆された。また、同様の破局化は神経障害性 (spared nerve injury: SNI) モデルのラットでも起こることが確認された。しかしながら、脳機能ネットワークの破局化の経時

的变化を見てみると、亜急性期（SNI 術後 5 日目）と慢性期（28 日目）でともに痛み閾値の有意な低下を認めるものの、脳機能ネットワークの破局化は亜急性期では生じておらず、慢性期だけで観測された。このことから、脳機能の変化は痛みの慢性化に伴って生じ、痛みによる中枢感作を示唆する所見と考えられた。

一方で、痛みは生物心理社会モデルで考えられるとおり、多因子が複合的に影響する病態である。中枢感作に伴う痛みの慢性化および難治化も、複合的な要因により発生することが予想される。そうした発想に基づいたのが「慢性痛の段階的構築理論」である。この理論では、痛みの慢性化が急性の痛みだけで起こるのではなく、痛みが慢性化する素因となる病態があり、そこに痛みが付与されることで、痛みの慢性化・難治化が引き起こされると考える。

慢性痛の段階的構築理論において、痛みの亜急性期は「痛みの学習」の時期に相当すると考えられている。慢性痛の「素因」がある場合には、痛みの改善にとって不都合な「学習」が起こり、慢性痛として痛みが「定着」しやすいと考えられる。一方で、慢性痛の「素因」がない場合には、痛みが正常に改善し、慢性痛に至らない。このように、急性期疼痛にさらされた場合に痛みが慢性化するかどうかを規定する要因として、何らかの「素因」があり、段階的に慢性痛の病態が構築されていくという考え方がある。

Vachon-Presseau らは段階的構築理論の仮説に基づいて、亜急性期腰痛患者の脳画像データを所得し、腰痛が慢性化する素因に関連する脳画像的特徴について研究した⁹⁾。発症 4 週間以内の亜急性期腰痛患者 69 名に対し、MRI を用いた T1 強調画像、拡散テンソル画像、安静時機能的 MRI を計測し、2 ヶ月後（8 週間後）、

Fig.3 Brain regions associated with predisposition of transition to chronic pain.

半年後（28 週間後）、1 年後（56 週間後）にも同様の脳画像撮影を含めたフォローアップを行った。また、そのうち 39 名に関しては 3 年後（156 週間後）まで脳画像データを追跡した。1 年後、痛みの強さが 20% 以上改善した人を改善群、それ以外を痛みが遷延した群として、2 群間比較をした。

先行文献から、腹内側前頭前野－扁桃体－側坐核の中脳皮質辺縁系ネットワーク（Fig.3）に着目し、初回の拡散テンソル画像のデータから算出した解剖学的結合の強さを比較したところ、痛みが遷延する亜急性腰痛患者では、痛みが改善する群に比べて、有意に同ネットワーク内の解剖学的結合が強かった。さらに、この結合の有意差は 2 ヶ月後、半年後、1 年後、および 3 年後の脳画像データでも観測され、痛みが慢性化する素因として、すでに存在している脳科学的リスク因子である可能性が示唆された。また、安静時機能的 MRI のデータから同ネットワーク内の機能的結合の強さについて検討したところ、痛み遷延群で有意に機能的結合が強く、1 年後に至るまで有意に高いままだった。ただし、3 年後のデータでは機能的結合の有意差は消失していた。これらのことから、腹内側前頭前野－扁桃体－側坐核の中脳皮質辺縁系ネットワークの強さは慢性痛の素因であり、そこに急性期の痛み刺激が加わることで、慢性痛として

痛みが定着する機序が形成すると考えられる。

次に、T1 強調画像のデータから扁桃体および扁桃体と直接的な神経ネットワークのつながりがある海馬の体積を算出し、2 群間比較した。すると、痛みが遷延する群では有意に扁桃体および海馬の体積が小さく、2 ヶ月後、半年後、1 年後のいずれの時点でも扁桃体と海馬の体積は小さいままだった。また、痛みが遷延する亜急性期腰痛患者における扁桃体と海馬の体積は慢性腰痛患者のそれと同等に小さく、扁桃体と海馬の体積も痛みの慢性化を規定する素因である可能性が示唆された (Fig.3)。

このように、腹内側前頭前野－扁桃体－側坐核の脳内報酬系ネットワークや扁桃体、海馬といった情動に関わる脳部位に痛みを慢性化させる素因があると、中枢感作など痛みの改善にとって不都合な神経学的基盤が形成され、痛みを難治化させると考えられる。

このような慢性痛の素因と考えられる脳画像上の所見は、適切な介入により改善する可能性はあるのだろうか。Gagnon らは学際的疼痛管理プログラムに参加した 21 人の慢性痛患者の治療前後の脳画像データを比較した²⁾。この学際的疼痛管理プログラムは、週 5 日、1 日 6～8 時間の学際的治療を 4 週間連続で行うプログラムで、薬物療法に加え、心理療法、リラクゼーション、バイオフィードバック、理学療法、作業療法などが含まれる。プログラム終了後、疼痛強度、痛みによる生活の障害度、うつや不安、および中枢感作のスコアは有意に改善していた。MRI の T1 強調画像を用いて皮質下神経核の体積の変化を検討したところ、扁桃体と海馬の体積がプログラム終了後に有意に増加していた (Fig.4)。さらに、オピオイド使用中の患者 8 名と非使用中の患者 13 名に層別化して解析したところ、学際的疼痛管理プログラムによる有

Fig.4 Mean percent change in amygdala and hippocampal volumes after interdisciplinary pain management program (n=21). *p<0.05.

意な扁桃体の体積増加はオピオイド使用群で検出され、非使用群では有意な海馬の体積増加が検出された。このように、中枢感作を示唆する脳画像所見の一部は介入により改善する可能性があり、難治性疼痛の治療目標となる可能性がある。

文 献

- 1) Correa, J.B., Costa, L.O., de Oliveira, N.T., Sluka, K.A., Liebano, R.E., Central sensitization and changes in conditioned pain modulation in people with chronic nonspecific low back pain: a case-control study, *Exp. Brain Res.*, 233 (2015) 2391–2399.
- 2) Gagnon, C.M., Scholten, P., Atchison, J., Jabakhanji, R., Wakaizumi, K., Baliki, M.N., Structural MRI analysis of chronic pain patients following interdisciplinary treatment shows changes in brain volume and opiate dependent reorganization of the amygdala and hippocampus, *Pain Medicine*, 2020 (In Press).
- 3) Gottschalk, A., Smith, D.S., New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia, *Am. Fam. Physician*, 63 (2001) 1979–1984.
- 4) Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., Yarnitsky, D., Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus

- painfulness, gender and personality variables matter?, *Pain*, 136 (2008) 142–149.
- 5) Grill, J.D., Coghill, R.C., Transient analgesia evoked by noxious stimulus offset, *J. Neurophysiol.*, 87 (2002) 2205–2208.
 - 6) Mansour, A., Baria, A.T., Tetreault, P., Vachon-Preseu, E., Chang, P.C., Huang, L., Apkarian, A.V., Baliki, M.N., Global disruption of degree rank order: a hallmark of chronic pain, *Sci. Rep.*, 6 (2016) 34853.
 - 7) Owens, M.A., Bulls, H.W., Trost, Z., Terry, S.C., Gossett, E.W., Wesson-Sides, K.M., Goodin, B.R., An Examination of Pain Catastrophizing and Endogenous Pain Modulatory Processes in Adults with Chronic Low Back Pain, *Pain Med.*, 17 (2016) 1452–1464.
 - 8) Sato, H., Saisu, H., Muraoka, W., Nakagawa, T., Svensson, P., Wajima, K., Lack of temporal summation but distinct aftersensations to thermal stimulation in patients with combined tension-type headache and myofascial temporomandibular disorder, *J. Orofac. Pain*, 26 (2012) 288–295.
 - 9) Vachon-Preseu, E., Tetreault, P., Petre, B., Huang, L., Berger, S.E., Torbey, S., Baria, A.T., Mansour, A.R., Hashmi, J.A., Griffith, J.W., Comasco, E., Schnitzer, T.J., Baliki, M.N., Apkarian, A.V., Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain, *Brain*, 139 (2016) 1958–1970.

Address for correspondence: Kenta Wakaizumi
 Department of Anesthesiology,
 Keio University School of Medicine
 35 Shinanomachi, Shinjyuku-ku, Tokyo 160-8582,
 Japan

※ 本稿は第42回日本疼痛学会（2020年12月）「シンポジウム7：中枢性感作について考える：基礎と臨床の繋がり」の講演内容に一部追加したものである。