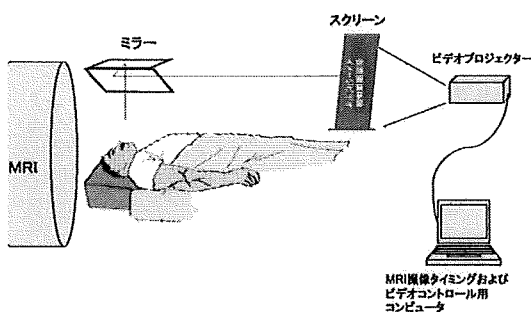


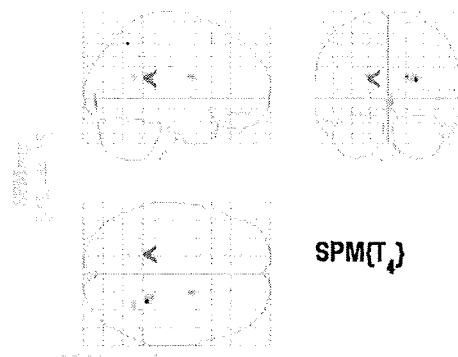
の部位が統計学的に活動性の亢進がみられているかを識別し、痛みを想起する写真を視認した際の脳活動部位について各個人解析を行った後に、グループ分析を行い、特徴的に反応した脳部位の分析を行う。また、健常群のデータとの違いについても検討した。



タスクの視認によって引き起こされる不快感については Numeric Rating Scale を用いて評価した。また、その他に視認によって経験したことについてもレポートをしてもらった。

C. 研究結果

健常群においてはタスクの視認によって不快感を生じるケースはなく、Area17及び18において有意な脳活動が観察された。

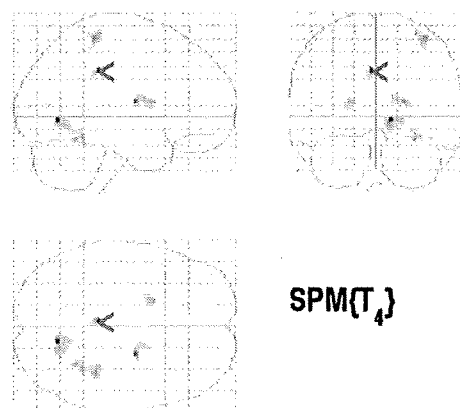


健常群における脳活動部位 $p < 0.001$

腰痛群においてはタスクの視認によって全例不快感を生じた。不快感 (NRS) : 1-6 (平均 4)

また、視認によって実際に痛みを感じたケースが2例、写真を見て痛そうに共感したケースが4例であった。

Area3、5 及び 40 において有意な脳活動が観察された。



腰痛群における脳活動部位 $p < 0.001$

D. 考察

活動を通常に出来るスポーツ選手でも、腰痛を想起する写真を視認するだけで痛みが引き起こされたり、痛そうに共感してしまうこと、ならびに健常群とは異なる脳部位に神経活動が生じていることが今回の研究で明らかとなった。これまで我々が行ってきた仮想の痛みをタスクとして使用した場合の脳活動パターンは、健常者での研究と重度の痛み患者である神経障害性疼痛を有する患者に対する研究を行ってきた。

健常者において手に注射針が刺さった際の脳活動部位は島（前部）側頭葉、補足運動野の一部がみられたのみであった。一方、アロデニア（異痛症）を持つ患者の場合で、前頭前野と帯状回に活動が生じることがわかっている。今回の検討ではこれまでの研究とは異なる脳部位である後帯状回をはじめとした部位に脳活動が検出され

ており、これまでに諸家らによって行われた神経障害性疼痛によって手が痛い場合に実際に痛み刺激を加えた場合などと類似のパターンを示していた。今後、本研究結果の解釈については更なる検討が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

論文発表

該当なし。

学会発表

牛田享宏：腰痛の診断、治療法に関する研究：痛み・しびれの可視化技術の確立並びに MRI を用いた脊髄投射路及び末梢神経イメージング法の確立」研究事業の成果報告会, 2010, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

腰痛の診断、治療法に関する研究：

痛み・しびれの可視化技術の確立並びに、MRIを用いた脊髄投射路及び末梢神経

イメージング法の確立に関する研究

分担研究報告書

腰痛患者の脳 fMRI 可視化

研究分担者 紺野慎一 福島県立医科大学医学部整形外科学講座 教授

研究要旨

慢性腰痛患者の脳活動を解析するために、慢性腰痛患者と正常ボランティアの2群を対象とした。腰部を圧迫刺激時に、脳 functional-MRI を撮影し、脳不活部位を2群間で比較した。慢性腰痛患者では、正常ボランティアと比較して、痛みを感じやすい。慢性腰痛患者の脳賦活部位は、後帯状皮質でも認められ、腰痛を不快感の強い痛みと感じていることが示唆される。

A. 研究目的

難治性の非特異的腰痛患者において、心理的・社会的問題の関与がリスク因子として指摘されており、脳の情動的な認知の違いにより個人の感じる疼痛に違いが生じることが知られている。本研究では、脳 functional

-MRI を用いて、慢性腰痛患者における疼痛関連脳活動の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

慢性腰痛患者8名と正常ボランティア8名を対象とした。MRI は、3.0 テスラ高速 MRI スキャナーを使用した。

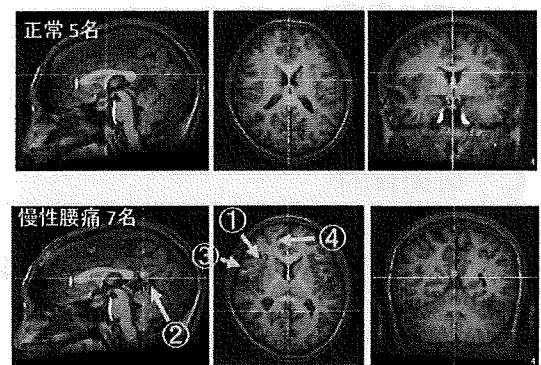
腹臥位とし、第 4、5 腰椎椎間で正中から 5cm 左外側に、シリンジを用いて圧迫刺激した。撮像前に、圧迫刺激の程度を visual analogue scale (VAS) 3 と 5 の痛み刺激に設定し、撮像時の刺激に対する痛みと不快感を VAS で記録した。fMRI 撮影時に、圧迫タスクを 30 秒間、その後 30 秒間の安静期を設け、3 回タスクを繰り返した。高速エコープランナー法による脳の T2 強調 MRI スキャンを行い、解析ソフトウェア Brain voyager を用いて解析した。

本研究は、当該研究施設の倫理委員会にて承認されている。対象者の人権擁護として、研究の承諾の取り消しはいつでも行うことができる。対象者の不利益を一切被らない。個人情報を守るために、匿名化したデータで解析を行う。以上の内容を含む研究参加説明書を用いて、研究内容を説明し、研究参加への承諾を得た。

C. 研究結果

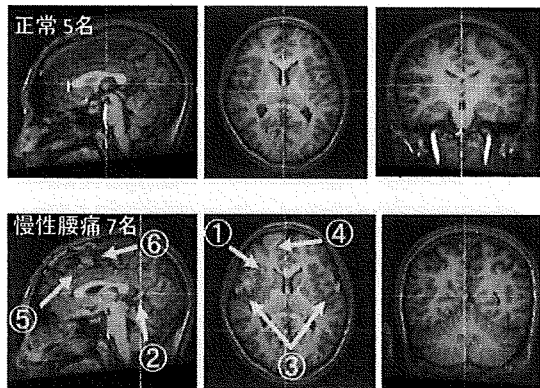
画像解析可能であったのは、正常ボランティア 8 名と慢性腰痛患者 6 名であった。慢性腰痛患者では VAS3 と 5 の疼痛域値は 30% ($p < 0.05$) 小さく、不快感はより大きな値を示した ($p < 0.01$)。脳賦活は、主に右半球の前頭皮質、島皮質、補足運動野、運動前野、また腹側後帯状皮質や前帯状皮質で認められ、正常ボランティアと比較して増大していた（下図）。

腰部圧迫刺激後の fMRI



VAS3 の刺激後の fMRI

①右島皮質、②後帯状皮質、③右前運動野、④右前頭皮質



VAS5 の刺激後の fMRI

- ①右島皮質、②後帯状皮質、③両前運動野、④右前頭皮質、⑤前帯状皮質、⑥右補足運動野

D. 考察

本研究の結果から、慢性腰痛患者では、正常ボランティアと比較して、痛みに対する感受性が亢進し、感情的反応が誇張されることが明らかになった。慢性腰痛患者では、圧迫刺激に対して、疼痛関連脳部位に加え、負の感情の出現により賦活される後帯状皮質が賦活されたことから、不快感の強い腰痛を感じていることが示唆される。

E. 結論

後帯状皮質が、慢性腰痛患者で特異的な脳賦活部位であると考えられる。腰痛の程度による脳賦活部位や面積と、治療による反応性についてさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

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, 22:2431-36, 2009

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考資料 2

戸山 雄
「疼痛の診断、治療法に関する研究: 痛み・しびれの可視化技術の確立並びに
MRIを用いた脊髄投射路及び末梢神経イメージング法の確立」

疼痛関連脳活動のイメージング - functional MRI -

研究分担者 紺野 慎一
福島県立医科大学医学部整形外科

関口 美穂¹、紺野 慎一¹、菊地 臣一¹
小林 義典²、倉田 二郎²、国分 美加³、赤石沢 孝³
千葉 義弘³

¹公立大学法人福島県立医科大学整形外科
²京都大学医学部科学教室
³南東北病院放射線科

腰痛

- ◆ 腰痛: 高い有訴率
- ◆ 腰痛患者: 90%が12週間以内に治癒
Andersson GBI, Lancet 1999
Deyo RA et al, N Engl J Med 2001

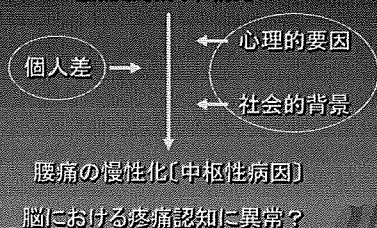


腰痛患者の中には、難治性の慢性腰痛患者が存在する

難治性の腰痛(慢性腰痛)

「痛み」は脳で生じて、変化する

腰痛[局所(末梢)]



腰痛に関する脳イメージング研究

- ◆ 慢性腰痛患者では視床の体積が減少し、慢性腰痛患者で前頭運動皮質に強い信号出現
Apkarian AV et al, J Neurosci 2004
- ◆ 慢性腰痛患者では脳での痛みの認識が増強
Giesecke T et al, Arthritis Rheum 2004



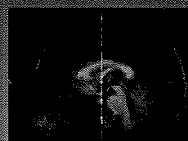
しかしながら、腰痛に「特異的な」脳活動(evoked response)は不明

functional MRI (fMRI) とは

刺激(タスク)

Pain
Finger motion
Heat
etc...

Activation !



BOLD (blood oxygenation level-dependent) contrast
= 血中酸素濃度依存的信号

目的

functional MRI (fMRI)を用いて、腰痛を模した腰部圧迫痛み刺激に対する脳活動を解析し、腰痛に特異的な疼痛関連脳活動を検討すること

—慢性腰痛患者 と 健康ボランティアの比較—

対象者の選定基準

慢性腰痛

visual analogue scale (VAS) で3以上の痛みが
12週以上持続する腰痛

Andersson GBJ, Lancet 1999

腰椎X線／腰椎MRI 画像で下記を除外

椎体骨折、腰椎分離、椎体すべり(変性／分離)、側弯、脊
椎症変性、椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄、脊椎脊髓腫
瘍、化膿性脊椎炎

下肢症状があり、神経学的脱落所見がある→除外
脳疾患、脊髓疾患、神経精神疾患→除外

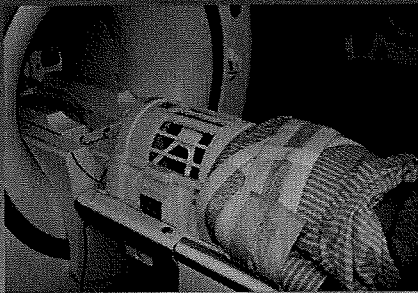
正常ボランティア

過去に1週間以上続く腰痛を経験したことがない

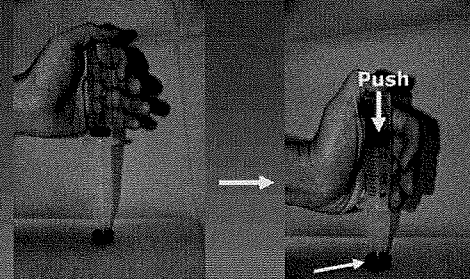
対象

- ◆ 慢性腰痛患者(患者群): 8名
男性 5名、女性 3名
年齢 22から44歳(平均33歳、最多年代層20歳)
- ◆ 正常ボランティア(健常群): 8名
男性 8名
年齢 22から42歳(平均29歳、最多年代層20歳)

体位:腹臥位

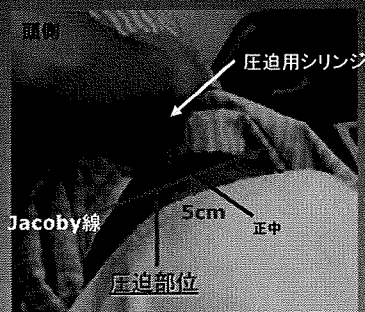


圧迫の方法



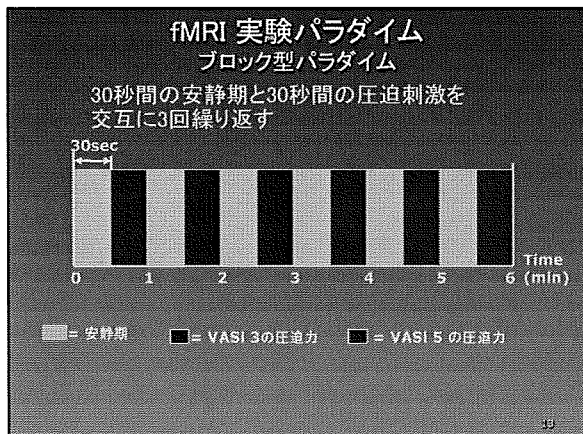
20 mlのシリンジに25 mlの空気を入れ密封したディスプレイシリンジを使用。
用手的に圧迫して、シリンジ目盛りから圧迫の強さを定量。

圧迫部位



圧迫力の設定

- ◆ 個人毎に圧迫の強さを設定
- ◆ 撮像前に、腹臥位で圧迫部位を圧迫
- ◆ Visual analogue scale (= VAS-i) = 3の痛み感覚を
引き起こす圧迫力を測定
→3回ずつ測定して平均値を算出
→その対象者の圧迫力とする
- ◆ Visual analogue scale (= VAS-i) = 5の痛み感覚
同様に測定し、圧迫力を算出



検討項目

◆ 6分間の撮像時にそれぞれの刺激における痛みと不快感 (= VAS-u) を撮像後に口頭で回答

撮影条件

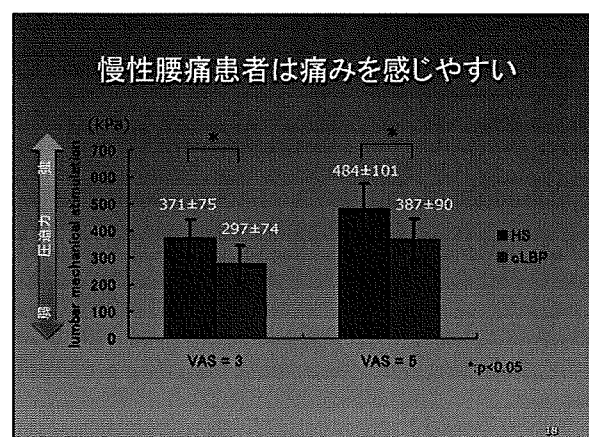
- ◆ 3.0テスラMRIスキャナー (Signa, GE Healthcare, Milwaukee, MI) を使用
- ◆ 3D-SPGRで高精細解剖画像を撮影
- ◆ 機能画像撮像pulse sequence:
 - TR=3000 ms; TE=50 ms
 - Flip angle=90°
 - FOV=240 mm; matrix=64x64
 - Inter-slice time=120 ms
 - Slice thickness=4 mm; Gap=1 mm
 - Voxel size=3.75 x 3.75 x 4 mm

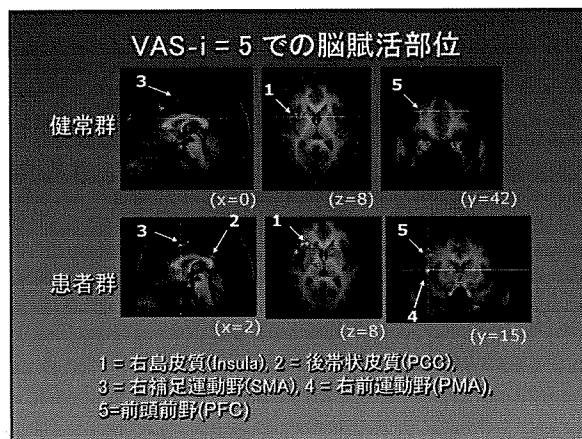
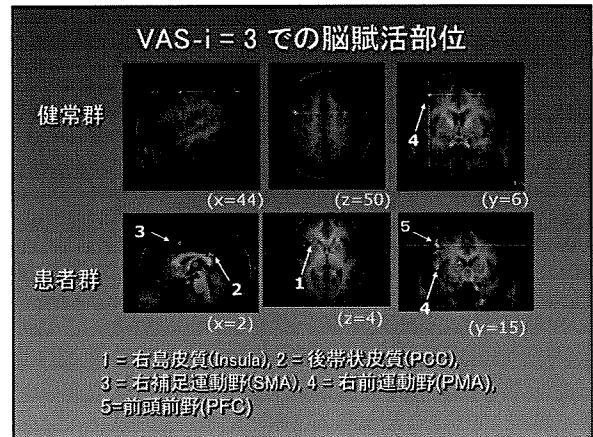
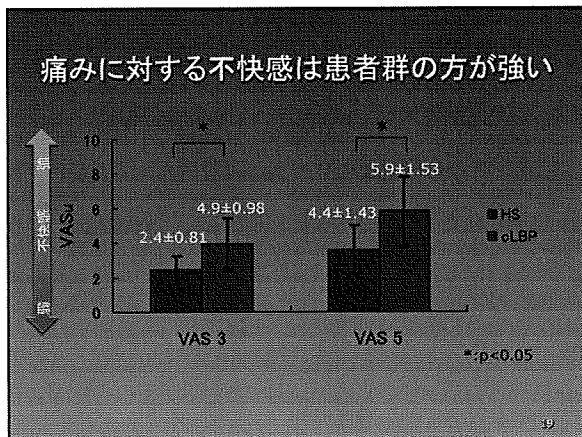
エコープラナー法による全脳T2強調MRIスキャンを施行し、blood oxygenation level-dependent signal (BOLD信号) を取得

解析

- ◆ 解析ソフトウェアBrainVoyager (BrainInnovation, Maastricht, Netherlands) を使用
- ◆ 患者群と健常群を各々解析して脳賦活部位を求め、続いて各群で解析→健常群8名、患者群6名(体動のため2名解析不可)
- ◆ Bonfferoni多重比較検定後、 $p < 0.05$ を呈する脳賦活部位を検討
- ◆ 陽性BOLD信号のみ検討
- ◆ BOLD信号1000以下の強度の脳賦活領域は除外
- ◆ 痛みと不快感の統計学的検証には、Unpaired t-testを使用 ($p < 0.05$)

結果





考察

“痛み”への反応

◆ 患者群では、腰部圧迫痛み刺激に対して、疼痛域値が低く、また不快感が強い

↓

○ 慢性腰痛患者では、痛みに対する感受性が亢進している

○ 慢性腰痛患者では、痛みに対する感情的反応が誇張される

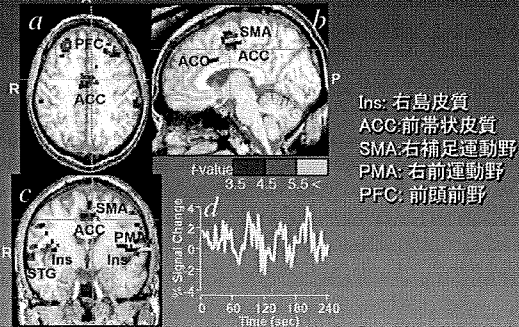
痛みにより賦活化する脳部位

1. 感覚・弁別成分 Sensory-discriminative
 - ・ 外側侵害受容系 (Lateral nociceptive system)
 - ・ 外側視床核, 第1,2次感覚野, 島皮質
2. 情動・動機成分 Affective-motivational
 - ・ 内側侵害受容系 (Medial nociceptive system)
 - ・ 内側視床核, 前帯状皮質, 前頭皮質
3. 認知・評価成分 Cognitive-evaluative
 - ・ 内側侵害受容系
 - ・ 前帯状皮質, 前頭皮質
- (4. 運動成分 Motor)
 - ・ 補足運動野, 前運動野, 基底核, 小脳, 前帯状皮質, 前頭皮質

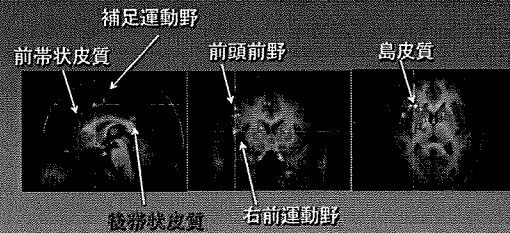
Treede RD et al. Pain

典型的な疼痛関連脳部位

Kurata J. Reg Anesth Pain Med 2002



慢性腰痛患者の脳賦活部位



慢性腰痛患者において、腰部圧迫痛み刺激において、後帯状皮質の賦活が得られた

26

後帯状皮質(PCC)での賦活

- ◆ PCCは、炎症性疼痛の伝達に重要な役割

Ruehle BS et al. J Neurosci 2006

- 後帯状皮質は、痛みによって賦活される脳部位の一つである

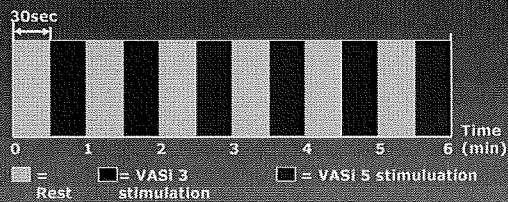
- ◆ PCCは、負の感情の出現によって賦活される
Maddock RJ et al. Hum Brain Mapp 2003
Benuzzi F et al. J Neurosci 2008

- 痛みによる感情の変化に関係している
- 腰痛は不快感の強い痛みである

今後の方針

慢性腰痛患者

1. 同じタスクで、パラダイムを変えて検討する



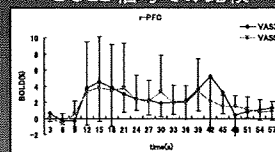
2. タスクを変えて検討する
一圧迫力を一定にする
500Kpa, 400Kpa, 300Kpa

29

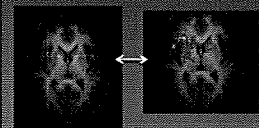
慢性腰痛患者

3. 治療反応性の評価の可能性の検討

BOLD信号での比較



賦活面積の比較



急性腰痛患者

1. 撮影の可能性の検討
2. 体位、圧迫刺激の種類

30

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

腰痛の診断、治療法に関する研究：

痛み・しびれの可視化技術の確立並びに、MRIを用いた脊髄投射路及び末梢神経

イメージング法の確立に関する研究

分担研究報告書

腰椎変性疾患における椎間運動パターンの解明に関する研究

研究分担者 岩崎 幹季 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講師

研究要旨：大阪大学整形外科では以前から 3D-MRI を用いたボリュームレジストレーション法（以下 VR 法）を用いて正常頸椎、腰椎の生体内 3 次元運動解析を報告してきた。本手法では、従来の modality では限界のあった生体腰椎の微細な椎間運動を 3 次元かつ高精度で捉えることができる。今回本手法をさらに解析精度の向上が見込める CT に適応して、腰椎変性疾患の運動解析を行い、正常腰椎との比較により変性腰椎の椎間運動パターンを見出し、腰椎異常可動性の新たな評価や病態の解明、早期診断法の確立を目指す。

A. 研究目的

腰椎変性疾患や腰椎手術後などに生じる腰椎椎間異常可動性を高精度な手法で

3 次元計測し、正常腰椎との動態の比較を行うことで可能であればこれを明確に定義し、さらに臨床症状との関連性に

ついても調査することが本研究の目的である。

B. 研究方法

腰椎変性疾患で固定術を予定している 20 例を対象とする。臨床評価パラメータ

として術前と術後 6 カ月に神経学的所見、新・旧 JOA、腰痛、下肢症状の有無、VAS、NRS 評価を調査する。CT 撮影は中間位、最大前後屈位、最大両回旋位の 5 ポジションで行い、PC ソフトウェアによる画像解析処理 (VR 法) により腰椎椎間運動の 3 次元解析を行う。動作解析に関しては、術前の罹患変性椎間や術後の隣接上位椎間における正常動態との相違に注目する。各評価パラメータと椎間可動域との関連性についても検討を行う。

(倫理面への配慮)

①撮影により脊椎由来の症状が悪化する危険性への対策として、全撮影に必ず分担研究者が立会い、症状の変化に注意を払いながら撮影を行うこととし、症状に異変を生じた場合は速やかに撮影を中止する。

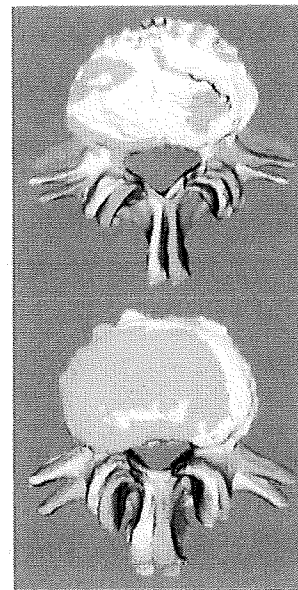
②X 線被曝の問題。治療上 CT 撮影の必要な症例のみを対象としており、複数回の撮影でも中間位以外では撮影線量を 1/5 に低減して全被曝量の増加を抑える

ようにしている。

C. 研究結果

現在、画像取得症例は 7 例 (変性すべり症 4 例、分離すべり症 3 例) であり、うち術後 6 カ月時の画像取得まで終了した症例は 1 例である。動作解析は 2 例で終了し、うち 1 例は術前後の動作解析が終了した。解析済みの症例を以下に供覧する。

1. L4 変性すべり 2 例の解析



症例 1

症例 2

図に L4/5 回旋運動時の挙動を示す。白色は右最大回旋、青色は左最大回旋時の L4 の L5 に対する相対的位置を表す。我々が

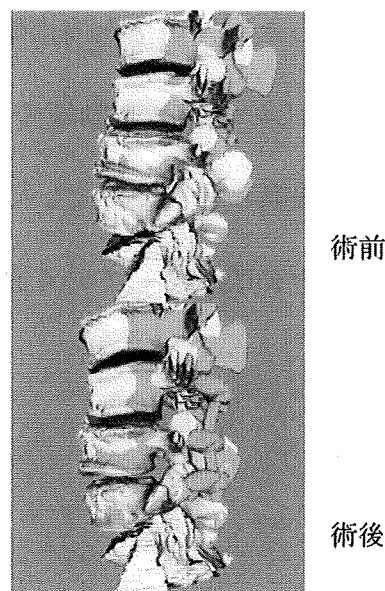
以前報告した健常腰椎の回旋可動域計測では L4/5 片側回旋可動域は $1.7 \pm 0.6^\circ$ であるのに対し、これらすべり椎間では症例 1 で 6.2° 、症例 2 で 4.0° といずれも大幅な可動域の増加が認められた。また、回旋に伴う前後並進運動は健常腰椎が 1.2mm であるのに対し、症例 1 は 0.9mm、症例 2 は 0.1mm と回旋に伴う明らかな前方へのすべりは認められなかった。

	前後屈		片側回旋	
	術前	術後	術前	術後
L2/3	5.3°	14.0°	0.9°	1.1°
L3/4	0.8°	2.5°	0.9°	0.5°
L4/5	6.1°	3.6°	4.0°	0.5°
L5/S	0.1°	0.8°	0.2°	0.4°

2. L4 変性すべり例術前後の動態変化

L4 変性すべり症に対し固定術 (L4/5 PLIF + L3/4 PLF) 後 6 カ月での術前との動態比較を示す。図は最大前屈時 (白色) と最大後屈時 (赤色) の仙骨を基準とし

た L2~L5 までの椎体の軌跡を示したものである。また最大前後屈可動域、片側最大回旋可動域を椎間ごとに計測した結果を下表に示す。



PLIF を施行された L4/5 に注目すると、回旋可動域は術前 3.6° → 術後 0.5° と減少していたが、前後屈可動域に関しては術前 6.1° → 術後 4.0° と動きが残存し、動画の観察では、L5 椎弓根スクリーと L5 椎体との間での明らかな動きが認められた。一方 PLF を施行された L3/4 では術前後で大きな可動域の変化は認められず、動画の観察では L3, L4 いずれの

椎弓根スクリューとともに椎体との間で動きはほとんど認められなかった。固定隣接椎間に注目すると、隣接下位椎間である L5/S1 では術前後で大きな可動域の変化が認められなかったが、隣接上位椎間である L2/3 では著しい前後屈可動域の増加を認めた。今後再現性を高めていくために撮影装具などの改良をしていく必要がある。

D. 考察

腰椎疾患や腰椎手術例などの病的椎間に焦点を置いた 3 次元動的定量評価はこれまでほとんどなされてない。VR 法では加えてアニメーションによる運動の可視化も可能で定質的な評価も可能である。今回腰椎変性疾患症例に対し VR 法を用いた 3 次元動作解析を行い、従来のレントゲン計測などでは捉えきれなかった固定隣接上位椎間における術前後の動きの変化や術後の腰椎固定術後固定椎間で残存する動きを定量的かつ視覚的(定質的)

にも捉える事に成功した。今後さらにこれら病的椎間の解析を進め、正常動態と比較することにより、動態的観点から腰椎異常可動性を評価、定義することを目指している。

E. 結論

VR 法により微小な疾患もしくは手術群の腰椎椎間運動を捉えることに成功したが、まだ現段階では解析症例が少なく、新たな知見を得るには至っていない。今後症例数をさらに増やし検討を進める予定である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 発表

論文発表

1. 岩崎幹季:特発性頸椎後弯症の病態と
予後予測 脊椎脊髄 22: 539-543,
2009

2. 岩崎幹季、奥田真也、坂浦博伸、他： 1(2)： 198, 2010
 頚椎 OPLL に対する前方アプローチの
 成績と問題点 Clinical Calcium
 19:82-88, 2009
3. 長本行隆、岩崎幹季、坂浦博伸、他： 201-205, 2010
 圧迫性頚髄症に脊髄サルコイドーシ
 スを合併した 1 例 中部整災誌 52:
 1095-1096, 2009
4. 岩崎幹季、坂浦博伸、大島和也、他：
 脊髄空洞症に伴う側彎症の臨床的特
 徴－側彎症初期診断における側彎可
 撓性と腹壁反射の重要性 脊柱変形
 24: 40-43, 2009
5. 梶浦一朗、森口 悠、岩崎幹季、他：
 脳性麻痺にみられる側彎に対する新
 しい装具 (Dynamic Spinal Brace) に
 よる治療報告 (第一報) 脊柱変形
 24: 65-69, 2009
6. 森田雅博、宮内 晃、奥田真也、小田
 剛紀、岩崎幹季：腰部脊柱管狭窄症
 の術前評価にミエログラフィーは必
 要か？－MRI との比較－J Spine Res
7. 大島和也、和田英路、岩崎幹季、他：
 頚椎の新しい評価基準 (JOACMEQ) と
 JOA スコアの比較 脊椎脊髄 23:
 201-205, 2010
 学会発表
1. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y,
 Oshima K, Iwasaki M, et al.
 Preservation of the subaxial deep
 extensor muscles plays no
 significant role to reduce adverse
 effects after cervical lamino
 plasty -A prospective study-. 25th
 Annual meeting of the Cervical
 Spine Research Society European
 Section (Uppsala, June, 2009)
2. Morita M, Miyauchi A, Okuda S,
 Oda T, Iwasaki M. Myelography
 necessary for preoperative
 evaluation of Lumbar Spinal Canal
 Stenosis? -A comparison with MRI-
 Spine Across the Sea 2009 (Maui,

- Hawaii, July 26-30, 2009)
3. Nagamoto Y, Ishii T, Sakaura H, Iwasaki M, et al. *In vivo* 3-dimensional kinematics of the Luschka's joints during head rotation. *37th Annual meeting of the Cervical Spine Research Society* (Salt Lake City, Utah, Dec 3-5, 2009)
4. Nagamoto Y, Ishii T, Sakaura H, Iwasaki M, et al. *In vivo* 3-dimensional kinematics of the cervical spine during head rotation in patients with cervical spondylosis. *37th Annual meeting of the Cervical Spine Research Society* (Salt Lake City, Utah, Dec 3-5, 2009)
5. Nagamoto Y, Ishii T, Sakaura H, Iwasaki M, et al. *In vivo* three-dimensional kinematics of the cervical spine during head rotation in patients with degenerative cervical spine. *56th Annual meeting of the Orthopaedic Research Society* (New Orleans, Louisiana, Mar 6-9, 2010)
- H. 財産権の出願・登録状況
1. 特許取得：未取得
 2. 実用新案登録：未取得
 3. その他：特になし

参考資料 3

腰椎変性疾患 (腰部脊柱管狭窄症・変性すべり症) の新しい画像評価

～厚生科研費長寿科学総合研究事業～

研究テーマ概要

「痛みの発生機序の生体力学的解析」
腰椎変性疾患における正常腰椎との微細な3次元椎間運動の相違を見出し、その椎間運動パターンを分類し臨床所見との相関関係を検討することで、腰椎不安定性の新たな評価や腰痛の病態解明につながる可能性がある。