

慢性痛の痛覚情報認知機構

牛田 享宏^{1,4)} 末 冨 勝 敏¹⁾下 和 弘¹⁾ 大須賀友晃^{1,3)}新 井 健 一¹⁾ 池 本 竜 則^{2,4)}¹⁾愛知医科大学学際的痛みセンター²⁾高知大学医学部整形外科³⁾愛知医科大学医学部整形外科⁴⁾南国疼痛研究会

要 旨

痛みは末梢神経から中枢神経である脊髓、脳へと神経伝達されて脳内で認知する。慢性痛の状態においてはこれらの神経系に機能的変化が引き起こされ、通常とは異なる経路や働きで脳に伝達される。末梢神経系では組織の慢性的な炎症などの結果としての有痛性瘢痕などが関与し、脊髓では脊髓視床路細胞の感作や可塑的变化が引き起こされ、これらの結果として脳内では情動系や前頭前野などの活動亢進がみられることとなる。このような神経系の機能変化はしばしば難治性であり、その病態を理解して慢性痛の治療に当たることが重要と考えられる。

(ペインクリニック 30: 905-913, 2009)

キーワード：慢性痛、神経可塑性、脳機能イメージング

はじめに

痛みとは、“組織の実質的あるいは潜在的な傷害に結びつくか、このような傷害を表す言葉を使って述べられる不快な感覚、情動体験である”と定義されている¹⁾。一方で慢性痛は、“急性疾患の通常の経過あるいは創傷の治療に要する妥当な時間を超えて持続する痛み”と定義されている。このことについて過去の研究をみると、急性痛と慢性痛を鑑別する際に、しばしば傷害部の治癒が完全に得られていなければ急性痛の繰り返し、完全に治癒していれば慢性痛であるということがしばしば言及されてい

る。一方で、実際の臨床の現場においては、完全な傷害部の治癒ということを前提として急性、慢性と鑑別することは実際上不可能なことがほとんどであり、両者は多くの場合混在しているものと考えられる。

そこで本稿では、脳内の痛覚情報認知機構に多大な影響を及ぼすと考えられる前述のような痛みの慢性化状態において引き起こされている末梢組織（末梢神経系）や脊髓レベルの神経の機能的変化に言及した上で、その結果としてわれわれが経験する痛みが脳内でどのように反映されているかについて述べたい。

〈Special Article〉 Pain and brain function

Cortical and peripheral neural networks in chronic pain condition

Takahiro Ushida, et al

Multidisciplinary Pain Center, Aichi Medical University

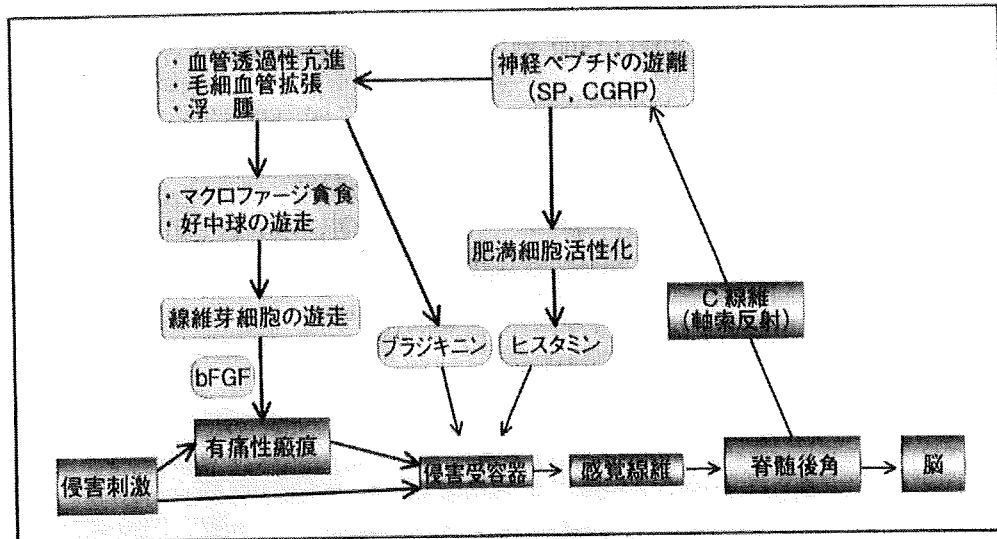


図1 神経原性炎症による痛みの発生と癭痕形成

1. 脳内痛覚情報認知に影響を及ぼす末梢・脊髄の神経の機能的変化

1) 末梢組織における慢性的な痛みの機序

痛みの慢性化の最初のきっかけは外傷などに伴う急性痛であることが多く、慢性痛となっても末梢組織に引き起こされた病態は少なからず最終的に脳で経験する痛みに関与している。通常、末梢組織が傷害されると、サイトカインや神経ペプチド（サブスタンス P (SP) やカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) など）などの活性化により傷害部は腫脹し、組織は炎症状態に陥り、時には肉芽の形成が引き起こされる。その後、炎症状態からの回復に伴って傷害組織は線維芽細胞などの活性化により線維化し、癭痕化してくる。癭痕組織が痛みの発生・維持に関わっていることは、癭痕組織内における痛みに関与する神経ペプチドやサイトカイン、あるいは痛みを伝達する知覚神経線維の発現に関する以下の報告からも推測される。Henderson ら²⁾は、傷と癭痕において神経が再支配する際に SP や CGRP が増加していること

を指摘し、それが感覚症状に関与するのではないかということを示している。また、Parkhouse ら^{3,4)}は、SP および CGRP 陽性線維が hypertrophic な有痛性癭痕組織の上皮に見つかっており、SP レベルを減少させることが癭痕組織の増殖を抑えるであろうと述べている。また、活性度の高いケロイドでヒスタミン、セロトニンが高値を示す傾向があること^{5,6)}や癭痕由来の線維芽細胞中に TGF- β などのサイトカインの産生が増加していることが知られており⁷⁾、末梢神経系の変容が痛覚情報伝達に様々な影響を与えていることが示唆される（図1）。代表的な難治性慢性腰痛症である failed back syndrome (FBS) は、脊柱管内の神経圧迫病変を取り除いたにもかかわらず慢性的に腰下肢痛が遷延する病態である。これらの痛みの原因としては、i) 脊柱管内の病態（脊柱管内神経圧迫病変の残存、神経根癒着、癒着性くも膜炎）、ii) 関節障害などによる脊柱不安定要因とそれに併発する関節痛、iii) 脊柱管外要素の関与、があるが、いずれの発症機序にも少なからず前述のような癭痕組織内に存在する末梢神経系の機能異常が関与していると考えられる。したがって、

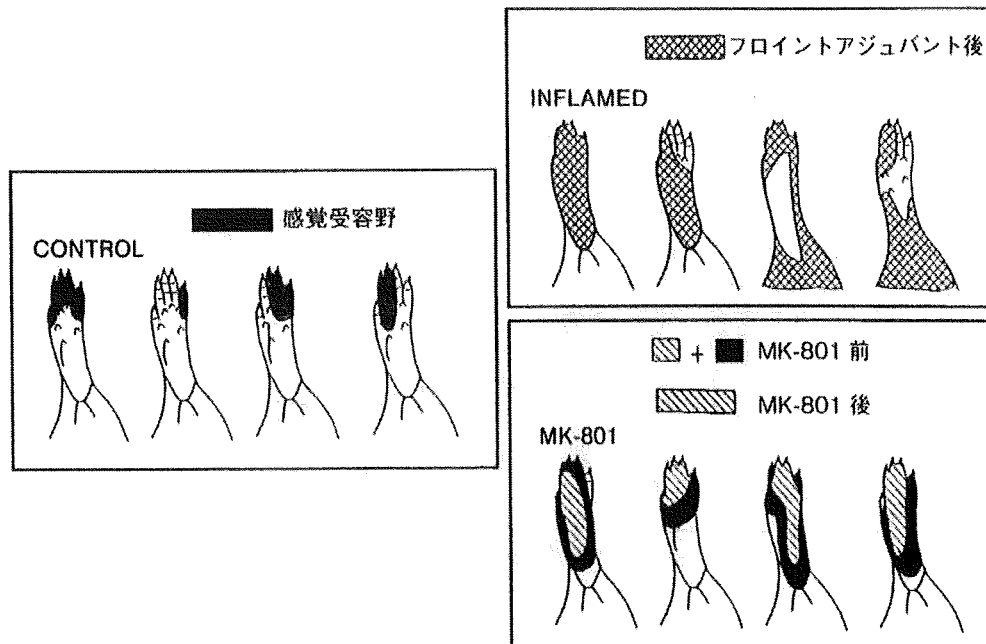


図2 単一脊髄後角細胞の感覚受容野の大きさの変化（文献8より引用改変）

今後は有痛性瘢痕などの組織（末梢神経系に起因する痛み）をどのようにして作らないようにするか、できてしまった場合にどのような工夫をして対処していくかについては大きな課題になると考えられる。

2) 脊髄機能変化と痛みの慢性化

脊髄においては痛み伝達を担っている脊髄視床路細胞が持続的な侵害インパルスの持続により感作や可塑的变化を引き起こすことが知られている。脊髄視床路細胞に電極を刺入するなどして、その性格的变化を電気生理学的に調査してみると、正常状態では反応しなかったような弱い非侵害刺激にも応答を示すようになるほか、当初は反応しなかった感覚領域にも反応を示すようになる^{8,9)}（受容野の拡大）（図2）。これらの変化はおおよそ分単位で起こり、その変化の原因の一つとしてグルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体の活性化が大きな役割を担っていることが、これまでの研究で明らか

にされてきている¹⁰⁾。Grubbら¹¹⁾は、このような脊髄の感作が関節痛においても引き起こされていることを示している。臨床研究において、川田ら¹²⁾は、股関節全置換術を行われた患者の術前の痛みの分布を調査した結果、ほとんどの症例において、股関節に限局しない大腿から下腿にまで広く分布する痛みを苛まれて手術に至っており、これらの患者に脊髄の機能的変化が引き起こされていることを示唆している（図3）。

また、神経障害性疼痛でしばしばみられるアロディニアは、非侵害刺激が痛みを引き起こす病態である。そのメカニズムとしてWoolfら¹³⁾が提唱した脊髄内でのneural sproutingによる説や、Tsudaら¹⁴⁾による脊髄や一次求心性線維に発現するATP受容体などの変化が関与している説があるが、いずれにしても触覚のような通常痛みを引き起こさない刺激が痛みを引き起こす病態であり、脊髄高位における神経伝達の機能変化が、脳で経験する痛みやその慢性化に大きな影響を及ぼしていることになる。

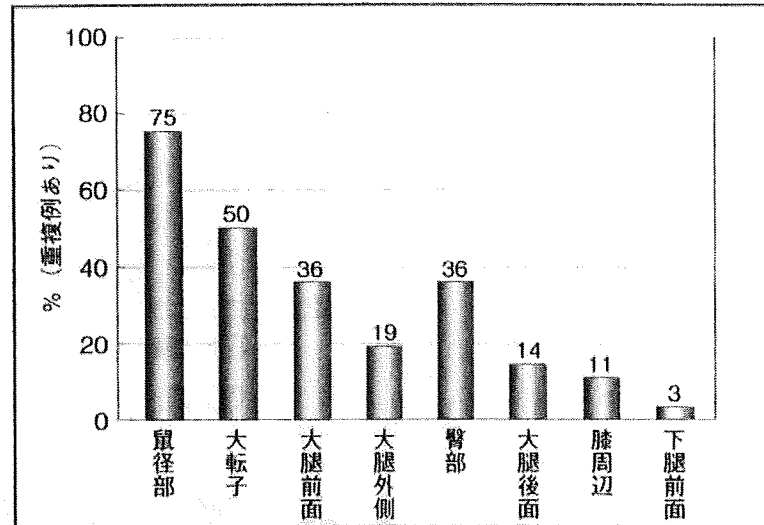


図3 股関節全置換術施行患者の術前の痛みの分布

2. 慢性痛とそれに関与する脳活動部位

健常者では、主として脊髓視床路を上行してきた痛覚のシグナルは視床を介して第1次・第2次体性感覚野 (SI, SII), 島皮質, 前帯状回, 前頭前野内側部などの pain matrix と呼ばれる痛みに関連する大脳皮質部位に投射されることとなる。しかし、慢性痛においては、ここまで述べてきたように、神経系の感作や可塑的変化の結果、必ずしも同様の経路で痛覚としてのシグナルは伝達されて脳に伝導されてこないことに加えて、脳内では記憶や情動、自律神経系の影響など様々な要素が絡み合っ痛み経験をしていくことから、脳活動にも大きな影響が生じることとなる。そこで今回は、これまで慢性疼痛疾患に対してこれまで行われてきた脳機能イメージング法の結果を中心に検証し、脳内痛覚認知機構について言及する。

1) 視床の脳活動と慢性痛

視床は感覚の中核と呼ばれ、痛覚の伝達においては先に述べた脊髓視床路が終末する部分で

もあることから、古くから痛み研究のターゲットとして注目されている部分であり、動物実験などによって部位別の詳細な分析が行われてきている。視床には多くの核が存在するが、痛みの伝達系においては、外側脊髓視床路 (= 新脊髓視床路) が終末している腹側基底核群と、前脊髓視床路 (旧脊髓視床路) が終末している髄板内核群 (主として外側中心核と東旁核) が重要な役割を果たしていることが知られている。前者は大脳皮質に主に投射する中継点であり、皮膚、内臓、筋、関節からの (識別性の) 感覚に関与している。一方、後者は大脳辺縁系に投射し、痛みの情動等に関与するとされている。慢性痛における視床の役割については早期から注目されており、脳機能イメージング法として早くから用いられてきた single photon emission tomography (SPECT) や positron emission tomography (PET) を用いた研究が行われてきている。

急性痛において視床の活動が引き起こされることが知られている一方で、慢性痛においては、疼痛状態において主に刺激伝達が引き起こされる対側の視床では活動がむしろ低下していると

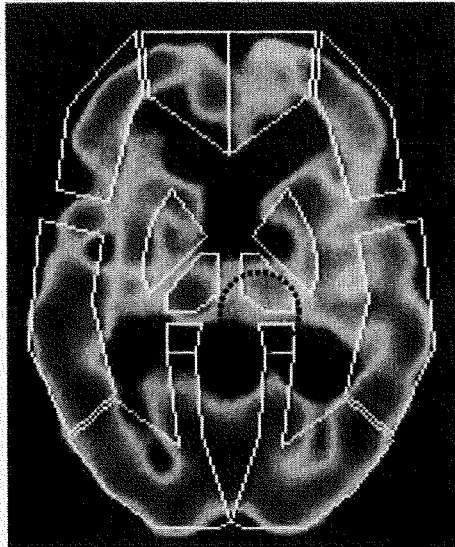


図4 右上肢に生じた慢性神経障害性疼痛症例(病歴3年)における視床血流の低下

ということが散見されている^{15,16)}(図4)。このような対側視床の活動低下は、病期が長くなるにしたがって低下していることもわかってきており、中枢神経系の可塑的变化が起こっていることを示すものと考えられる¹⁷⁾。このような変化の原因についての詳細は不明であるが、i) 持続的な慢性的な痛みが抑制系を活性化し、視床の機能を抑制している、あるいはii) 皮質間感覚野が慢性的な視床からの入力によって持続的に易興奮性の状態に陥っており、わずかな視床からの痛み信号の入力に対しても痛みを認識する状態になっている、iii) 視床におけるシナプス伝達が非常に効率化されたため血流亢進を要さない、iv) 神経の興奮性とは無関係に慢性的な病的な頭蓋内血流動態自体の変化が引き起こされたことで、神経活動性と血流量の平衡関係が破綻した状態が引き起こされている、等が考えられるが、慢性的な痛みでも対側視床の活動亢進がみられる報告も散見され、今後更なる研究が必要と思われる。

2) 大脳皮質感覚野やその他の脳部位における脳活動と慢性痛

痛みに関わる脳の部位は、先に述べた pain matrix (前頭前野、など) に広く広がっているため、全脳を同時にスキャンすることができる functional MRI (fMRI) や脳磁図を使った研究がこれまで進められてきている。以下では大脳皮質感覚野、島、前頭葉、などの各部位について代表的な慢性痛に対して行われた研究結果を検証し、それらの役割について触れる。

3) 関節痛患者や腰痛患者が経験する脳活動

慢性的な痛みでも一般的に急性痛の繰り返しであると考えられている変形性膝関節症などの関節痛患者においては歩行時痛や局所的な圧痛を認める一方で自発痛を認めることは少ない。これらの患者の痛みは限局していることから、タスクとして圧痛部位を特殊なデバイスで刺激する方法が試みられている。その結果、変形性膝関節症の患者群では、圧痛点を圧迫刺激すると痛みの出現と視床を含む前述の pain matrix に有意な神経活動が観察されることが fMRI 研究で明らかにされてきている¹⁸⁾。

一方で慢性腰痛患者においては、自発痛の強さをパラメータとして用いることで自発痛(腰痛)と関連する脳の部位を調査する研究が行われている¹⁸⁾。この結果では、前頭前野や前帯状回といった記憶や情動に関与すると考えられている部分に脳活動が観察されている(図5)。

このように、膝関節痛患者に痛刺激を加えた際の脳活動部位と慢性腰痛の自発痛に呼応して活動した脳部位は異なるパターンを生じた。この背景にはターゲットとしているものが動作時痛、自発痛と異なっていることも関与していることが考えられる。また、これらのことを考える際には、痛みが持つ特性、例えば、実際に患者が歩行している時に関節に生ずる痛みと今回の圧痛点の圧迫で生ずる痛みのメカニズムが脳内で異なっている可能性が高いことや、慢性腰

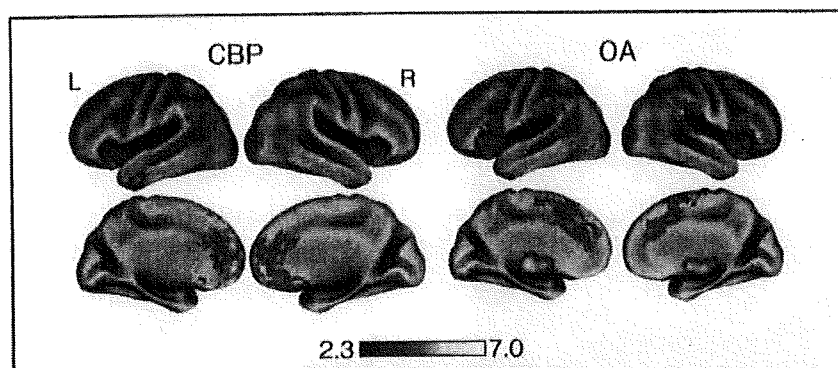


図5 腰痛患者 (CBP) が自発痛を経験した際に活動した脳部位と変形性膝関節症 (OA) の疼痛部位に刺激を加えた際に出現した脳活動部位 (文献 18 より引用改変)

CBP が前頭前野や前帯状回を中心とした部位の活動を示したのに対して、OA では視床も含めた pain matrix に広く活動を認めた

痛では、事故、仕事、収入などの社会的背景の影響がより強く反映されと考えられることについても考慮していかないといけない。

4) 神経障害性疼痛患者に痛み刺激を加えた際の脳活動

アロディニアの痛みにおける脳活動を調べる目的で、Ikemoto¹⁹⁾は、患者の疼痛部位を通常では痛みを起こさない程度の機械刺激 (非侵害刺激) を加えた時の脳活動を fMRI を用いて捉え、これを健常者に機械的侵害刺激および機械的非侵害刺激を加えた時の場合と比較する研究を行った。その結果、健常者に機械的侵害刺激を加えると、視床、S1、S2、帯状回、小脳における活動性の亢進が検出された。一方で患者群においては、VAS (visual analogue scale) において、健常者群よりも強い痛みが観察されたにもかかわらず、末梢からの痛みの主な中枢である視床の活動性は検出されず、S1、S2、帯状回 (主として前帯状回) および運動野、補足運動野の活動が出現することを報告している。Peyron²⁰⁾は、アロディニアを持つ患者の健側および患側に、通常では痛みを感じない程度の機械的刺激を与えた際の脳活動についての研

究を行った結果、Ikemoto らと類似の結論に至っている。

また Ushida²¹⁾は、神経障害性疼痛患者における痛みの情動的側面を調べるため、視覚刺激のみを用いて実験を行った。手にアロディニアを有する神経障害性疼痛患者に対して手掌が筆で触られているバーチャル動画を見せたところ、前帯状回と内側前頭前野の活動が健常者群に比べて亢進していることがわかっている。前帯状回は健常者が「痛そうな画像」を見たときに賦活することが既に示されており²²⁾、したがって、手掌が筆で触られている動画は神経障害性疼痛患者に「痛そうな」情動を無意識のうちに惹き起こした可能性がある (図6)。また、内側前頭前野における痛みの認知的側面と情動的側面との統合に何らかの支障をきたしている可能性が示唆される。

5) 慢性疼痛患者における機能的・解剖学的変化

慢性痛は、その特徴から情動的な要素が患者の quality of life へ大きく影響を及ぼし、脳活動パターンの変化を引き起こしているが、同時に解剖学的変化所見として、慢性疼痛病態下で

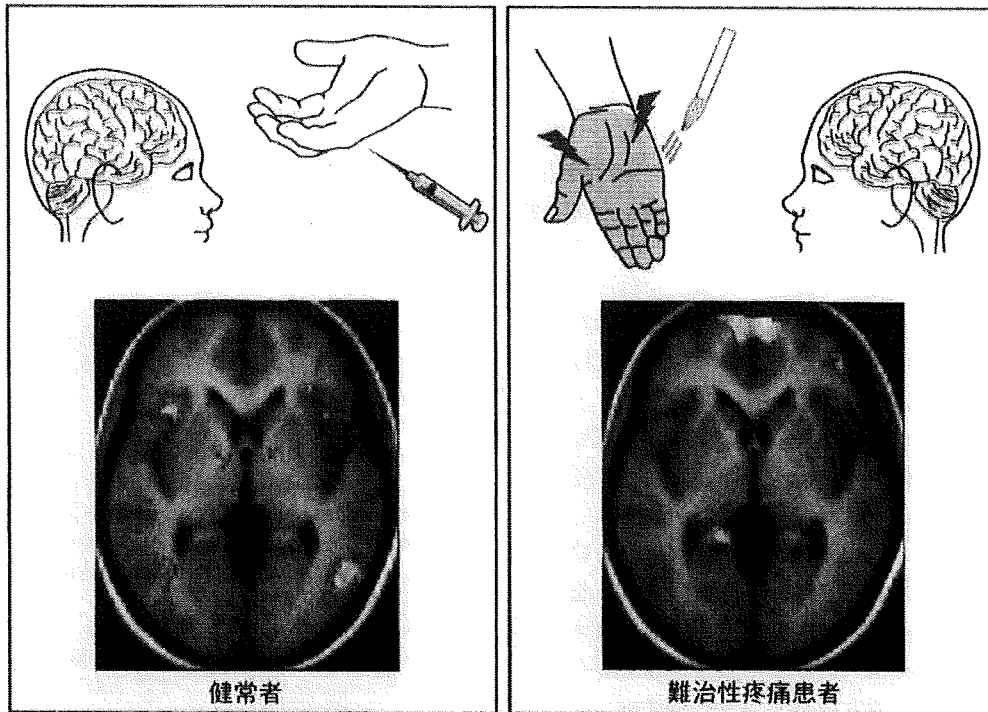


図6 仮想痛み刺激による反応の違い

健康者に針が手に刺さる仮想痛み経験をさせると、側頭葉、島、被殻および前帯状回などに脳活動を生じる（左）。一方で、アロディニア患者に手を筆で触られる仮想痛み経験をさせると、前頭前野および前帯状回に脳活動が観察された

は脳の過活動に続発する萎縮が存在することが報告されており、慢性腰痛において Apkarian ら²³⁾は、脳内灰白質の体積減少が起こることを報告している。また、類似の報告で、幻肢痛患者群と健康者群との灰白質体積の比較から、患者群では切断対側の視床の体積減少がみられ、さらに補足運動野・中脳背側部・前帯状回の体積減少度は幻肢痛の主観的強度と比例したことが示されている²⁴⁾。また、CRPS 患者では白質連絡が腹内側前頭前野から島の経路が増加した一方で、腹内側前頭前野から基底核へは減少していることを示し、これらの異常が情動、自律系、痛覚といった観点から CRPS 患者の臨床像を形成しているのではないかと示唆している²⁵⁾。

3. 個々の痛み患者の評価法としての脳機能イメージングの意義付け

痛みは主観的要素が大きいため、外部からその程度を測ることが通常的手段では困難であり、fMRIなどを始めとした脳機能イメージングが痛みの評価に果たす役割は大きいものと考えられる。運動器の痛みにおいても 'pain matrix' の活動が関与していることは明白であり、痛みの起こっている末梢のみに注目するのではなく、中枢の変化も考慮する必要がある。例えば、介入前後における患者の 'pain matrix' の脳活動を比較・検討することで、主観的・情動的痛みがどの程度減少したかを客観的に判断できる可能性がある。但し、各症例について痛みの

評価を行っていくためには、個々の症例ごとのfMRIデータに再現性と信頼性が要求されることになるが、現時点では以下のような問題点が指摘されており実用化には至っていない。例えば、グループ研究では相殺されるような情動、記憶、意識などが、痛みにおいては大きな影響を与えるため評価が難しくなることや、その日の状況などに応じて前述の問題が変わってくるため再現性が出にくいことなどが挙げられている²⁶⁾。これらの問題点を克服するためには、どのような痛み関連タスクを設定すると、どのような脳部位がターゲットとして痛みの認知やそれに伴う不快感を反映するか、慢性化に陥っている場合にはどこに注目して評価していくべきであるかということ等について、今後、研究を進める必要がある。特に、運動器の痛みを対象とした場合、実際の患者像を十分に反映するような痛み関連タスクは未だ開発されておらず、更なる検討・研究が必要と考えられる。

文 献

- 1) Pain terms: A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 6 : 249, 1979
- 2) Henderson J, Terenghi G, McGrouther DA, et al: The reinnervation pattern of wounds and scars may explain their sensory symptoms. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 59 : 942-950, 2006
- 3) Parkhouse N, Crowe R, McGrouther DA, et al: Painful hypertrophic scarring and neuropeptides. *Lancet* 340 : 1410, 1992
- 4) Crowe R, Parkhouse N, McGrouther D, Burnstock G, et al: Neuropeptide-containing nerves in painful hypertrophic human scar tissue. *Br J Dermatol* 130 : 444-452, 1994
- 5) 奈良 卓, 他: ヒト皮膚癬痕のヒスチジンならびに5-hydroxytryptamineについて. *形成外科* 26 : 301-304, 1983
- 6) 菊池正知: ヒト皮膚癬痕および癬痕ケロイドにおけるchemical mediatorの動態. *日形会誌* 4 : 873-885, 1984
- 7) 郡司裕則, 他: トラニラストが線維芽細胞のTGF- β , コラーゲン, コラーゲナーゼ産生に与える影響に関する実験的研究. *日形会誌* 16 : 765-772, 1996
- 8) Dubner R, Ruda MA: Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 15 : 96-103, 1992
- 9) Sluka KA, Willis WD: The effects of G-protein and protein kinase inhibitors on the behavioral responses of rats to intradermal injection of capsaicin. *Pain* 71 : 165-178, 1997
- 10) Sluka KA, Jordan HH, Willis WD, et al: Differential effects of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists on spinal release of amino acids after development of acute arthritis in rats. *Brain Res* 664 : 77-84, 1994
- 11) Grubb BD, Stiller RU, Schaible HG: Dynamic changes in the receptive field properties of spinal cord neurons with ankle input in rats with chronic unilateral inflammation in the ankle region. *Experimental Brain Research* 92 : 441-452, 1993
- 12) 川田倫子, 牛田享宏, 池内昌彦, 他: 股関節疾患における関連痛に関する臨床的検討. *Pain Research* 21 : 127-132, 2006
- 13) Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355 : 75-78, 1992
- 14) Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, et al: P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424 : 778-783, 2003
- 15) Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, et al: Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 63 : 55-64, 1995
- 16) Usui C, Doi N, Nishioka M, et al: Electroconvulsive therapy improves severe pain associated with fibromyalgia. *Pain* 121 : 276-280, 2006
- 17) Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS, et al: Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet* 354 : 1790-1791, 1999
- 18) Baliki MN, Geha PY, Jabakhanji R, et al: A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis. *Mol Pain* 4 : 47, 2008
- 19) Ikemoto T, Ushida T, Tanaka S, et al: Painful mechanical stimulation evokes activation of

- distinct functional areas in the brain: comparison of normal subjects and two patients with neuropathic pain. *Pain Research* 18 : 137-144, 2003
- 20) Peyron R, Schneider F, Faillenot I, et al: An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. *Neurology* 63 : 1838-1846, 2004
- 21) Ushida T, Ikemoto T, Taniguchi S, et al: Virtual pain stimulation of allodynia patients activates cortical representation of pain and emotions: a functional MRI study. *Brain Topogr* 18 : 27-35, 2005
- 22) Ogino Y, Nemoto H, Inui K, et al: Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* 17 : 1139-1146, 2007
- 23) Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al: Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24 : 10410-10415, 2004
- 24) Draganski B, Moser T, Lummel N, et al: Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage* 31 : 951-957, 2006
- 25) Geha PY, Baliki MN, Harden RN, et al: The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron* 60 : 570-581, 2008
- 26) 川島隆太: 高次機能のブレインイメージング, 東京, 医学書院, 2003

※

※

※



脳波・筋電図の臨床

脊髄での機能的 MRI 画像の試み

Functional magnetic resonance imaging at spinal cord

池本 竜則¹⁾ 牛田 享宏²⁾
IKEMOTO Tatsunori USIDA Takahiro

谷 俊一³⁾ 上野 雄文⁴⁾⁵⁾
TANI Toshikazu UENO Takefumi

fMRI 技術の脊髄領域への応用については技術的な問題がハードルとなっており未だ安定した方法が確立していない。脊髄機能画像の取得には、従来の GE-EPI 撮像法による BOLD 信号の解析のほか、GE-Spiral out 撮像法による BOLD 信号の解析法が報告されている。また、従来の BOLD 信号とは異なる SEEP 信号を捉えるという新たな脊髄機能評価法が報告されてきている。しかしながら、現段階では信号が安定的に取れ、再現性のある撮像には至っていない。画像の不安定の原因は定かでなく、動きやコイルの問題などが考えられる。脊髄の機能的 MRI は定まったものがなく、今後の発展が期待される。

KEY WORDS

fMRI, BOLD, Spine, EPI, SEEP

はじめに

Functional MRI (以下 fMRI) は非侵襲的な神経機能イメージング法として広く世界中で普及し、中枢神経機能解明に大きな役割を果たしている。しかし、fMRI 技術の脊髄領域への応用についてはその有益性から非常に期待されているものの、技術的な問題がハードルとなっており、本手法の脊髄への応用は、1996年の Yoshizawa ら¹⁾の報告を最後に本邦ではみられていないようである。一方、近年では fMRI 技術の世界的普及に加え高磁場 MRI の登場さらに、コンピュータ解析の進歩により信頼性の高いデータが期待できると考えられ、近年では神経生理学に基づいた諸外国

の報告が散見されている。

fMRI 撮像原理と神経機能の関連性

現在の fMRI 技術を用いた神経機能解析の大部分は、デオキシヘモグロビンの磁化率を反映したと考えられている BOLD (blood-oxygen-level-dependent) 信号変化を撮像によりとらえ、タスクに応じた統計処理を行うことにより得られている。fMRI の撮像方法は、一般的には EPI (echo planar imaging) 撮像シーケンスが用いられるが、この高速撮像シーケンスにより BOLD 信号の動態変化をすばやく捉えることができ、絶え間なく生じる生体内組織状態の変化を撮像することを実現している。一方、BOLD 信号変化に

¹⁾須崎くろしお病院 (高知) ²⁾愛知医科大学学際的痛みセンター 教授 ³⁾高知大学医学部整形外科教室 教授 ⁴⁾国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部 准教授 ⁵⁾九州大学大学院医学研究院精神神経医学分野 非常勤講師
Address/UENO T: Dept. of Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, FUKUOKA 812-8582

については、生理学的な Local field potential に相関するという報告²⁾や、近年では astrocyte の寄与を示すデータが報告³⁾されており、この原理に基づいてタスクに応じた BOLD 信号変化を捉えることは中枢神経機能を解明する重要な手段と考えられている (図1)。

脊髄イメージングの問題

fMRI において BOLD 信号取得に不可欠な EPI 撮像法は、高速撮像法のため S/N 比が低下し画像が乱れやすいが、脳組織の場合は頭部を固定すれば、体積が大きいうえ BOLD 信号変化の範囲も広いため、比較的容易に BOLD 信号の変化を

捉えやすい。一方、脊髄は頸部でも長径 2 cm に満たないほどの小さい組織であり細胞体が存在する灰白質はさらに小さくなる。さらに、磁場の影響を受けにくい骨組織の脊柱管内の狭い空間にあり、呼吸の影響や、動脈の拍動などにより動きのアーチファクトを受けやすい⁴⁾。その結果、脊髄内の BOLD 信号は神経機能変以外のものを描出している可能性があるとも考えられる。

われわれは数年前から、脊髄特に頸髄部をターゲットに fMRI での機能的画像取得を試みている。撮像法は磁性変化を捉えるのに鋭敏な GE (Gradient-Echo) 法を用い、GE-EPI 法で試行している。当初は脳撮像用のプロトコルで撮像していたが、信頼できうる解剖画像の取得が困難で

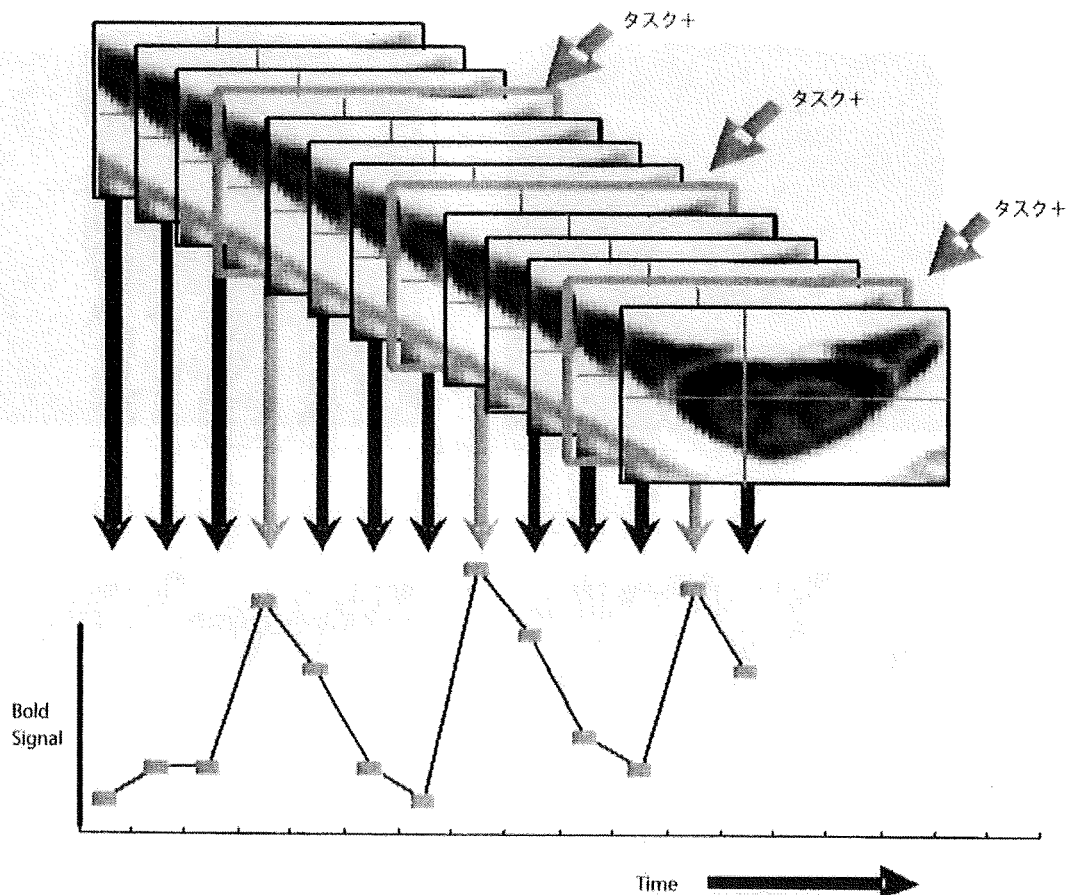


図 1

タスクに応じた中枢神経内 BOLD 信号変化を捉えることで、局所の神経機能変化を捉えることができる。

あったため撮像方法を工夫する必要があった。GE-EPI法で得られたC4/5高位のAxial画像、T2*強調画像から脊髄灰白質と思われる部分のVoxelにROI (Region of interest) を設定し、とり始めたころの画像をA、最近撮像した画像をBとし、タスクなしの状態で各々のROIのBOLD信号変化を時系列 (150 Scan) で表示し比較した (図2) (未発表)。結果、それぞれの画像を見比べてみるとAの画像では後頸部筋肉の不均等となっており画像の歪みが大きいことがうかがえる。また、ROI (図中色つきVoxel) の時系列での平均Voxel値には有意差はみられなかったが、標準偏差が倍近く異なっていた。すなわち、時系列グラフから読み取れるようにBのほうが、Voxel値のばらつきが少なく安定しており、より

信頼性の高いデータであると考えられる。しかしながら、BのVoxel値をみても安静時ですら5%前後の揺れが認められており、神経機能のBOLD信号変化がマスクされてくる可能性も考えられる。現在、fMRIに関連した報告をみわたしてみても、脳研究は圧倒的に多いものの、脊髄では小数に限られており、やはり未だに技術的な問題が大きいことを示唆していると思われる。

脊髄機能画像の現状と課題

われわれは、これまでの試行段階を経て脊髄の機能画像の取得を試みた。撮像パラメータはGE社 Signa EXCITE HDx 3T, HD NV Array coil (FOV: 16×16, matrix size: 64×64, T2*

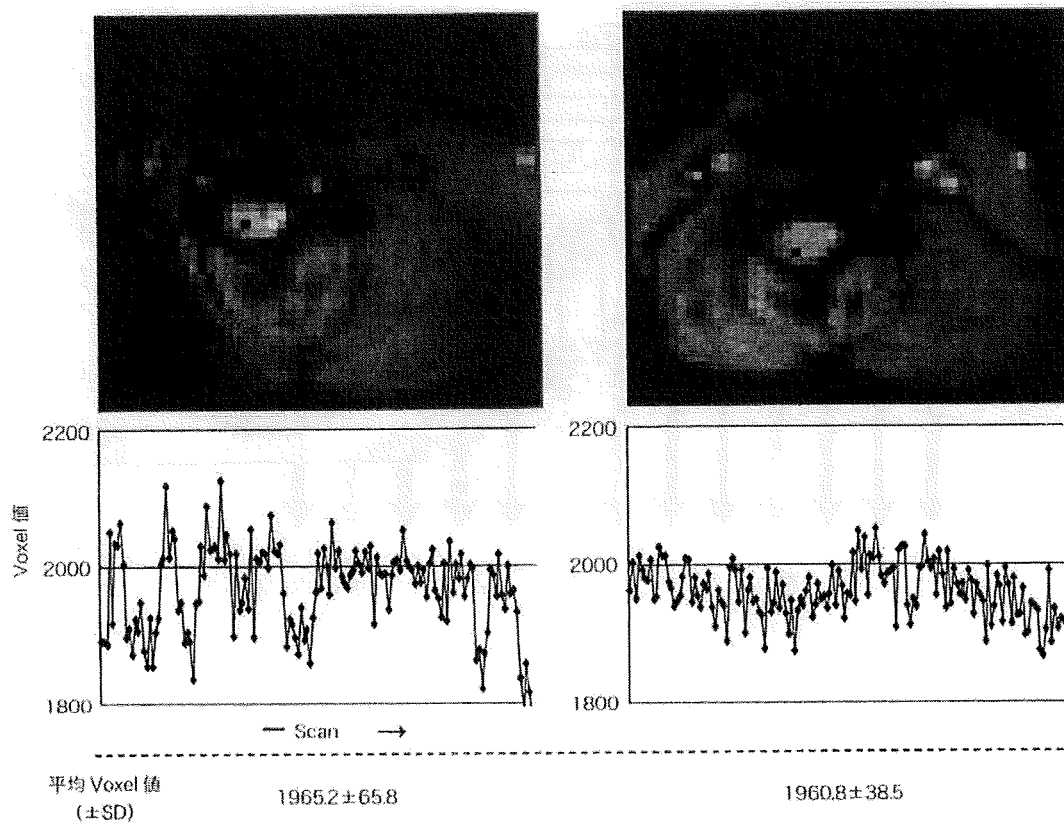


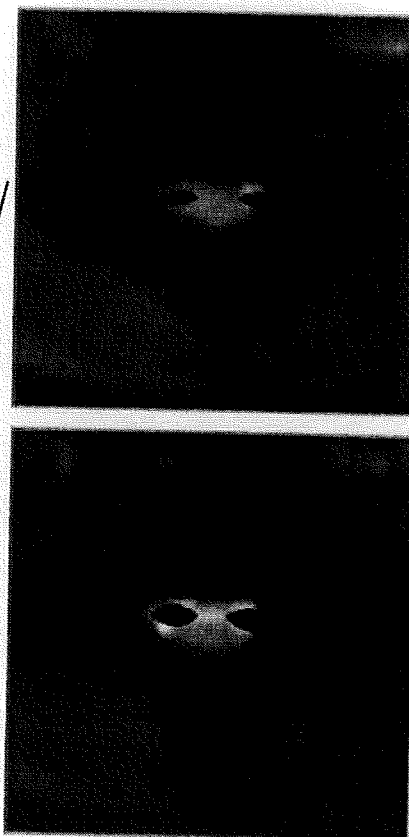
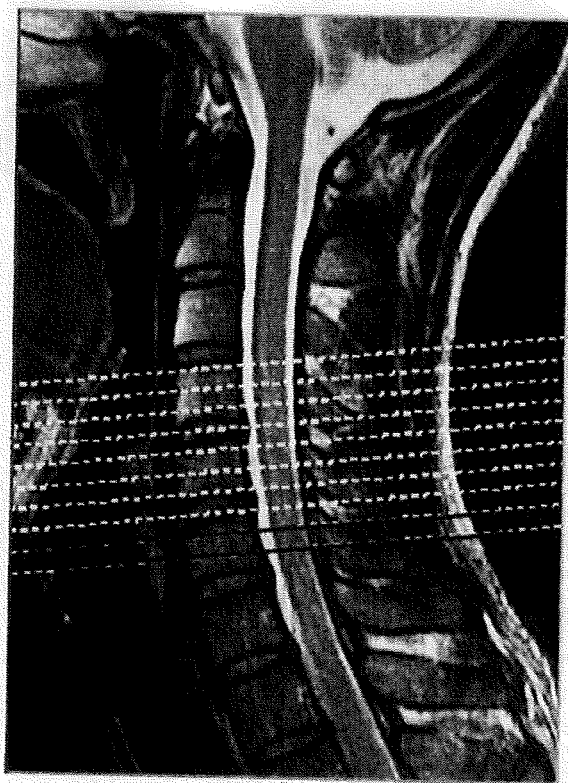
図2 当施設における撮像法の変化

以前の画像をA、最近の画像をBとし、タスクなしの状態で脊髄内ROIのVoxel値 (BOLD信号) の時系列変化。Aの画像ではVoxel値の時系列変化の標準偏差 (ばらつき) が大きい、Bのほうが標準偏差が小さく安定している (未発表)。

weighted multislice gradient echo EPI sequence TE = 40ms TR = 2000ms flip angle = 90 degrees slice 4mm, gap 1mm, 10 slice/scan) を用い健常ボランティアの C4-6 の脊髓レベルをターゲットとした。タスクは右手掌中央部に痛みを感じる程度のタッピング刺激 (刺激: 6 秒間, 安静: 24 秒間) を合計 12 サイクルのブロックデザインとし, BOLD 信号変化は GE 社製 Signa の fMRI 専用解析ソフト Brain wave を用いた。その結果ターゲットレベルの脊髓内で有意な信号変化が認められ ($Z \geq 3.78$), 神経機能変化が生じていることが確認された (図 3)⁶⁾。

一方, 近年 Stroman らの研究によると, 脊髓機能画像撮像法としては, 従来脳機能撮像法として普及している GE-EPI 法の報告では結果のばら

つきが多く, この方法よりも 180 度パルスを追加した状態で信号を捉える SE (Spin-Echo)-EPI 法の方が脊髓内 Voxel の信号抽出に優れていると報告している。この信号変化は, スピンの緩和現象からみても従来の T2* 強調の BOLD 信号とは異なるものであるとされ, SEEP (Signal Enhancement by Extravascular water Protons) と呼ばれている。つまりこの SEEP は神経内における水素イオンの変化を反映しているものと考えられており, その信号変化は解剖学的には BOLD 信号変化と同一部位ではないものの, 位置的には隣りあったものであると考えられている⁶⁾。また彼らのグループでは, ラットの四肢に電気刺激を与えた際の脊髓内 SEEP 信号変化 (7 テスラ fMRI) と C-Fos の免疫染色の関連を調査し, 電



Z=3.78

図 3

健常者の右手掌中央部に痛み刺激 (タッピング) を実施し, GE-EPI 法で撮像。ターゲットレベルの脊髓内で有意な信号変化が認められた ($Z \geq 3.78$)。

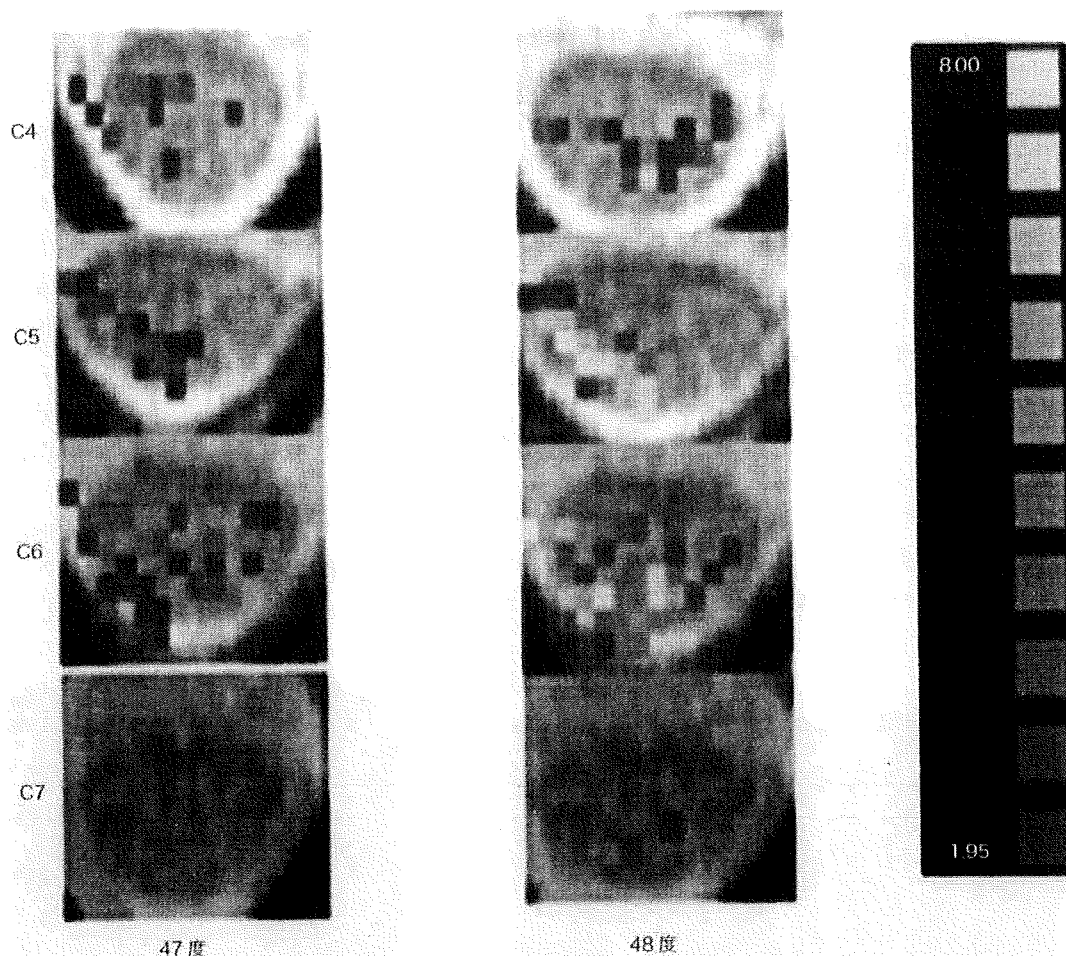


図 4

手に温度刺激を与え、Spiral out法でC4-7レベルの脊髄を撮像、温度刺激の侵害度が高くなるにつれ脊髄でのBOLD信号変化が大きくなっている（原著より改変して掲載）。

気刺激に対するC-Fos陽性部位とSEEP信号変化の関連性が強いことを報告しており⁷⁾、脊髄内SEEP信号変化は神経機能変化を反映していると考えている。

また、Mackeyらのグループでは脊髄信号取得にS/N比の低いEPIシーケンスにかえてSpiral outハルスシーケンスを用いて、手に温度刺激を与えた場合の頸髄部での機能画像の評価を行い⁸⁾、高温刺激、つまり侵害度が高くなるにつれ脊髄でのBOLD信号変化が大きくなることを報告し

ている（図4）。

これまでに述べてきたように、脊髄機能画像化のためには、脳研究に用いられているBOLD信号によるfMRIでは3テスラの高磁場MRIですら未だ安定した方法が確立していないと思われる。一方、各研究者は、脊髄fMRI画像撮像にむけ、より精度の高い方法や再現性の高い方法を探究しており今後の信頼性の高いデータの蓄積が期待される。

文 献

- 1) Yoshizawa T, Nose T, Moore GJ et al: Functional magnetic resonance imaging of motor activation in the human cervical spinal cord. *Neuroimage* 4: 174-182, 1996.
- 2) Logothetis NK, Pauls J, Augath M et al: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-157, 2001.
- 3) Schummers J, Yu H, Sur M: Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. *Science* 320: 1638-1643, 2008.
- 4) Stroman PW: Magnetic resonance imaging of neuronal function in the spinal cord: spinal FMRI. *Clin Med Res* 3: 146-156, 2005.
- 5) 上野雄文, 牛田享宏, 池本竜則, ほか: 脊髄での機能的MRI画像の試み. 第38回日本臨床神経生理学会シンポジウム20 (2008年11月14日)
- 6) Stroman PW, Tomanek B, Krause V et al: Functional magnetic resonance imaging of the human brain based on signal enhancement by extravascular protons (SEEP fMRI). *Magn Reson Med* 49: 433-439, 2003.
- 7) Lawrence J, Stroman PW, Bascaramurty S: Correlation of functional activation in the rat spinal cord with neuronal activation detected by immunohistochemistry. *Neuroimage* 22: 1802-1807, 2004.
- 8) Mackey SC, Soneji D, Ueno T et al: FMRI Evidence of Noxious Thermal Stimuli Encoding in the Human Spinal Cord. The 2009 American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting A931 October 26, 2005.

Augmented Cerebral Activation by Lumbar Mechanical Stimulus in Chronic Low Back Pain Patients

An fMRI Study

Yoshitaka Kobayashi, MD,* Jiro Kurata, MD, PhD,† Miho Sekiguchi, MD, PhD,*
Mika Kokubun, RT,‡ Takashi Akaishizawa, RT,‡ Yoshihiro Chiba, RT,‡
Shin-ichi Konno, MD, PhD,* and Shin-ichi Kikuchi, MD, PhD§

Study Design. Cerebral activation by lumbar mechanical stimulus was investigated by functional magnetic resonance imaging in healthy subjects and patients with chronic low back pain (LBP).

Objectives. To characterize the cerebral substrates of LBP, and to explore a possible pathologic pattern of cerebral activation in chronic LBP patients.

Summary of Background Data. The cerebral substrates of LBP have been poorly defined in contrast to those of cutaneous somatic pain.

Methods. Eight healthy volunteers and 6 patients with idiopathic, chronic LBP were recruited. Each subject was placed in the prone position on a 3 Tesla MRI scanner, and stimulated by manual pressure with the tail of an air-filled, 20-mL syringe at 5 cm left of the fourth-fifth lumbar spinal interspace. Three blocks of 30-second painful stimulus, calibrated at either 3 or 5 on the 10-cm visual analog scale (VAS), were applied with intervening 30-second rest conditions during whole-brain echo-planar imaging. VAS of pain intensity and unpleasantness were evaluated after each session. Functional imaging was analyzed using a multisubject general linear model with Bonferroni multiple comparisons at $P < 0.05$.

Results. Pain thresholds were smaller ($P < 0.05$) and VAS of unpleasantness was larger in LBP patients than in healthy subjects. Activation was observed at the prefrontal, insular, posterior cingulate cortices (PCC), supplementary motor, and premotor areas predominantly in the right hemisphere, but not at the somatosensory cortices. LBP patients showed augmented activation compared with healthy volunteers specifically at the right insula, supplementary motor, and PCC.

Conclusion. Chronic LBP patients showed increased tenderness at the lower back, higher aversive reaction to

pain, and augmented LBP-related cerebral activation. The LBP-related activation is characterized by the absence of sensory-discriminative component and the involvement of PCC.

Key words: chronic low back pain, functional magnetic resonance imaging, deep pain, affective component.
Spine 2009;34:2431-2436

Low back pain (LBP) affects 70% to 85% of general population,¹ but usually heals within 12 weeks in 90% of patients.^{1,2} The rest of the patients suffer from intractable, chronic LBP (cLBP) despite no evident organic abnormality.²

Functional neuroimaging studies have shown that cLBP is associated with plastic, pathophysiological changes in the brain, such as a progressive decrease in the gray matter volume of the thalamus and the prefrontal cortex³; exaggerated cerebral activation to pain⁴; decreased blood flow in the contralateral thalamus.⁵ Most of those earlier studies, however, employed heat or mechanical pain on the forearm.⁶ Areas of cerebral activation specific to LBP^{7,8} have been relatively unexplored.

To clarify cerebral activation specific to cLBP, we have developed a model that induces LBP by applying mechanical stimulus to the lumbar region. Next, functional magnetic resonance imaging (fMRI) was performed to ascertain differences in response to lumbar mechanical compression between healthy subjects and patients with cLBP.

Materials and Methods

Subjects

The present study was approved by the institutional review board of Fukushima Medical University and was conducted in compliance with the ethical standards.

We recruited 8 healthy subjects (HS) (8 men) and 8 patients with cLBP (5 men, 3 women). They were all right-handed, had no histories of a cerebrovascular disease, and were free from any medication within 24 hours of the study. As previous research has shown that caffeine use does not affect brain activation,⁹ it was not checked in the present study. The subjects in the HS group had never experienced LBP lasting longer than 1 week. Using an 11-grade visual analog scale of the intensity of pain (VAS-i),^{10,11} cLBP was defined as lower back pain lasting longer than 3 months with a VAS-i more than or equal to 3.^{1,12,13} In any of the cLBP patients, we did not find any structural abnormality in the lumbar spine on MRI nor any neurologic symptoms.

From the *Department of Orthopaedic Surgery, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima city, Fukushima, Japan; †Department of Anesthesia, Kyoto University Graduate School of Medicine, Sakyo-ku, Kyoto, Japan; ‡Department of Radiology, Southern Tohoku General Hospital Koriyama, Japan; and §Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima city, Fukushima, Japan.

Acknowledgment date: November 15, 2008. Revision date: March 27, 2009. Acceptance date: March 30, 2009.

The manuscript submitted does not contain information about medical device(s) /drug(s).

Foundation funds were received in support of this work. No benefits in any form have been or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this manuscript.

Supported by grants from Fukushima Society for the Promotion of Medicine, and Grants-in-Aid for Scientific Research from Japan Society for the Promotion of Science (C-21592004, to J.K.).

Address correspondence and reprint requests to Jiro Kurata, MD, PhD, Department of Anesthesia, Kyoto University Graduate School of Medicine, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan; E-mail: jkurata@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Pain Stimulation

We used an in-house algometer made from a disposable, 25-mL syringe filled with 25-mL of air with its head sealed and rounded (Figure 1A). With the rubber-cushioned tail of the pusher orthogonally placed on the target of stimulation, manual compression on the sheath caused displacement of the pusher, gauged by the printed scale on the side of the sheath, and a pressure stimulus on the tail. The pressure stimulus was calculated from the distance of the displacement and semiquantified in kilopascals. The surface of the tail was about 3 cm².

In the MRI scanner, each subject was placed in the prone position to receive a mechanical pressure stimulus at the lumbar region (Figure 1B). The head was immobilized using an in-house styrofoam mask to minimize head motion during scanning. The tail of the algometer was placed orthogonally 5-cm left on the median line between the fourth and fifth lumbar vertebrae (Jacoby line) (Figure 1C) on the lower back. A calibrated pressure stimulus was created by pushing the sheath of the syringe downward on the lower back at a specified scale of the syringe. The rise time of the pressure stimulus was approximately 2 seconds.

Determination of Compression Force

To standardize the intensity of pain, the force of mechanical compression was determined in each subject as follows. First, in the prone position, the above-mentioned region was compressed using the syringe. Intensity of pain was assessed using an 11-grade (0–10) VAS scale (VAS-i),^{10,11} with “0” indicating no pain, “1” slight pain, and “10” the strongest imaginable pain. We measured the amount of mechanical compression inducing pain with a VAS-i of “3” or “5” three times for each, and took the averages for individual stimulus. The minimum unit of the scale on the syringe was 0.5 mL. Furthermore, the lumbar region was compressed 3 times, and the average of 3 measurements was used to evaluate reproducibility. Differences of more than ± 1 in measurement threshold of VAS-i indicated poor reproducibility, and the VAS-i was measured again. Such calibration of pressure stimulus was repeated until differences of more than ± 1 of VAS-i were eliminated.

Experimental Paradigm

The experimental paradigm included three alternating sets of 30-second rest and 30-second lumbar mechanical compression. Compression forces for VAS-i of 3 and VAS-i 5 were individually calibrated before the experiment. At the same time, whole-brain T2*-weighted MRI was performed using the gradient-echo echo-planar sequence. During fMRI, each subject was asked to memorize the level of unpleasantness caused by each of 3 lumbar mechanical compressions. The VAS of unpleasantness (VAS-u) was assessed in 11 grades (0–10) with “0” indicating no unpleasantness, “1” slight unpleasantness, and “10” the highest imaginable degree of unpleasantness. After fMRI, the VAS-i and the VAS-u scores were reported verbally, and an average of 3 scores was used for behavioral analysis.

MRI Scanner and Pulse Sequences

A 3.0-T MRI scanner (Signa GE Healthcare, Milwaukee, MI) was used, and fMRI was performed under the following conditions: repetition time, 3000 milliseconds; echo time, 50 milliseconds; flip angle, 90°; field of view, 240 mm; matrix, 64 × 64; interslice time, 120 milliseconds; number of slices, 25; slice thickness, 4 mm; gap, 1 mm; and voxel size, 3.75 × 3.75 × 4 mm. Furthermore, 3-dimensional SPGR was used to capture high-resolution anatomic images.

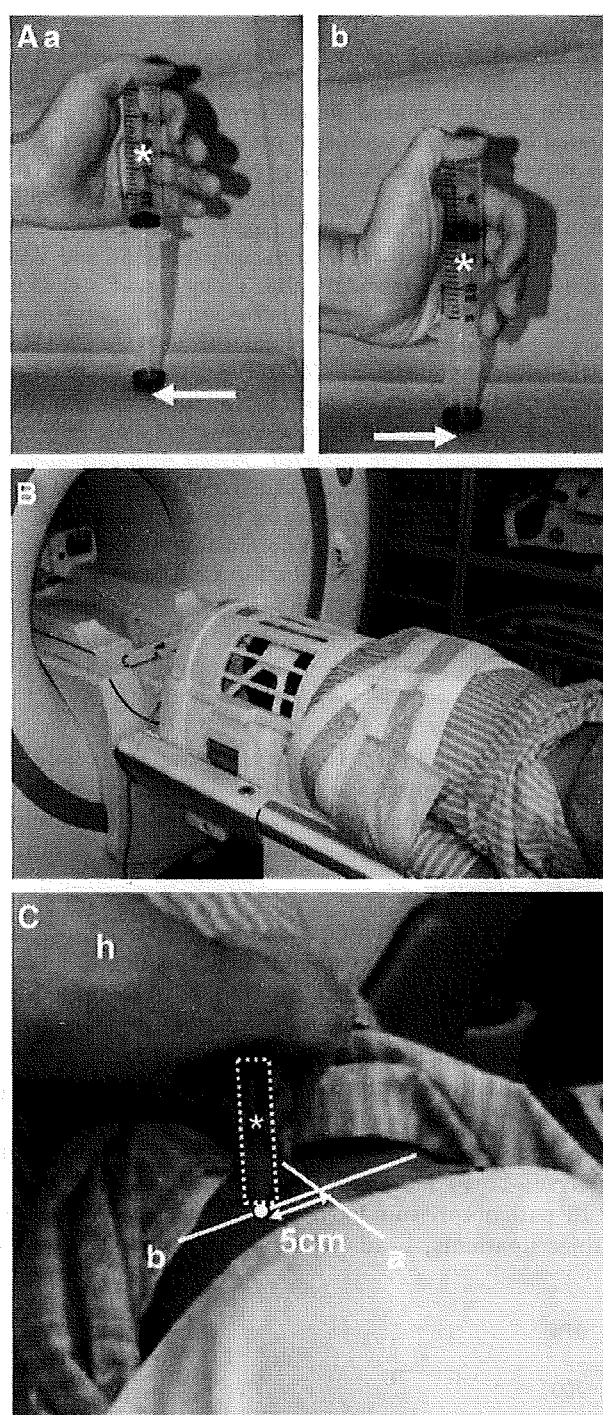


Figure 1. **A**, An in-house algometer using a disposable 25-mL syringe (*). Before pressure (a): the syringe was filled with 25-mL air and sealed. Its tail was placed orthogonally on the low back. During pressure (b): with an examiner's hand, mechanical compression was applied manually. The displacement was measured by reading the scale on the side of the syringe. Pressure point (arrow). **B**, Prone position in the MRI scanner. A subject was laid in the prone position in the MRI scanner, with his/her head fixed with a styrofoam pillow and a band in a receiver coil. **C**, Stimulation with the algometer on the low back. The pressure point was marked 5-cm left of the median line (a) between the fourth and fifth lumbar vertebrae (Jacoby line, b). With the tail of the syringe was placed orthogonally on the pressure point, stimulation was applied by pushing the sheath of the syringe downward. Pressure point (circle); h indicates head side.

Analysis

The functional images were preprocessed using the BrainVoyager QX software (Brain Innovation, Maastricht, Netherlands) and the effects from head motion were corrected. As the head motion had posed a significant problem with subjects in the prone position, any data showing head motion of more than half the voxel size (1.875 mm) in any of the x, y, and z directions were excluded from further analysis.

An unpaired *t* test was used to compare VAS-i and VAS-u scores between the HS and the cLBP groups, and $P < 0.05$ was considered significant. The BrainVoyager QX software was used to extract pain-related cerebral activation. Briefly, blood oxygenation level-dependent (BOLD) signals in each brain area were subjected to a multisubject general linear model analysis with Bonferroni multiple comparisons ($P < 0.05$). Only positive BOLD signals were analyzed. Voxels with exceptionally low signal intensities (arbitrary signal strength less than 1000) were removed from analysis because they lacked reliability due to low signal-to-noise ratios. Coordinates of areas with cerebral activation were determined using the Talairach atlas.¹⁴ In addition, the time courses of BOLD signals in activation clusters were averaged across the subjects.

Results

Demographics

Mean age was 29 years for the HS group (range, 22–42 years; most common age group, 20's) and 33 years for the cLBP group (range, 22–44 years; most common age group, 20's). No significant difference in age was seen between groups.

Head Motion Correction

The head motion was corrected in all the functional data to be appropriate for further data analysis except for 2 cLBP patients, who showed exceptionally large head motion more than 1.875 mm in the z-axis direction, possibly due to unexpectedly loose application of the head strap. To minimize false-positive activation by motion artifacts, the data from those 2 patients were excluded from analysis. Head motion from 8 healthy subjects and 6 cLBP patients are summarized in the Figure 2. In 14 of 16 subjects/patients, head motion was suppressed to less

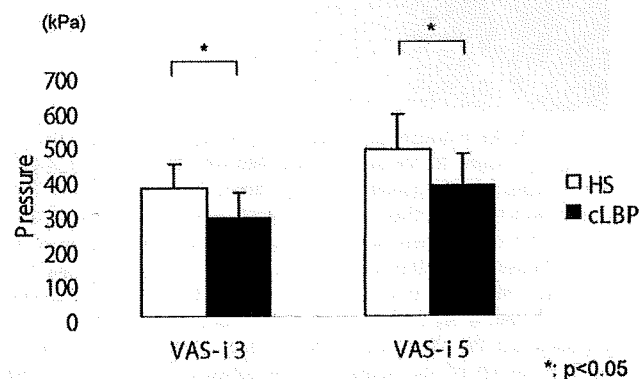


Figure 2. Intensity of lumbar mechanical compression. In the patients with chronic low back pain, the pressure required to induce pain at the visual analogue scale of pain intensity (VAS-i) of 3 or 5 was significantly lower than in the healthy subjects. HS, healthy subject; cLBP, chronic patient with low back pain.

Table 1. Head Motion During fMRI

	VAS-i = 3	VAS-i = 5
Translation X	0.20 ± 0.16 mm	0.28 ± 0.13 mm
Translation Y	0.27 ± 0.21 mm	0.43 ± 0.43 mm
Translation Z	0.47 ± 0.25 mm	0.72 ± 0.34 mm
Rotation X	0.19 ± 0.15°	0.34 ± 0.31°
Rotation Y	0.17 ± 0.11°	0.20 ± 0.09°
Rotation Z	0.17 ± 0.16°	0.29 ± 0.22°

The values are expressed as mean ± standard deviation in mm or degrees in translation and rotation, respectively.

VAS-i indicates visual analogue scale of the intensity of pain.

than half of the voxel size (1.875 mm) of translation and negligible rotation. Such head motion was successfully corrected with the preprocessing function of the BrainVoyager QX software, resulting in robust functional activation maps free from false-positive activation. (Table 1)

Intensity of Lumbar Mechanical Compression

As shown in the Figure 2, the cLBP patients required approximately 20% less amount of pressure than the healthy subjects ($P < 0.05$) to feel the same intensity of pain at the VAS-i of 3 or 5.

Unpleasantness Due to Lumbar Mechanical Compression

Despite the comparable intensity of pain, the level of unpleasantness was higher in the cLBP patients than in the healthy subjects. The healthy subjects showed VAS-u scores of 2.3 ± 0.9 and 4.4 ± 1.4 , respectively, at the VAS-i of 3 and 5. On the other hand, the cLBP patients showed VAS-u scores of 4.3 ± 1.1 and 5.8 ± 1.3 , respectively, at the VAS-i of 3 and 5. That is, the cLBP patients felt approximately 30% or 90% more unpleasant than the healthy subjects when they received pain at the VAS-i of 3 or 5, respectively ($P < 0.05$). Despite such a difference in proportion, the VAS-i and the VAS-u scores correlated significantly with each other at either intensities of pain (Figure 3).

Cerebral Activation at VAS-i = 3

As shown in the Figure 4 and the Table 2, pain stimulation at the VAS-i of 3 activated the right premotor area (PMA) in the healthy subjects. In the cLBP patients, more robust activation was observed in a diverse network including the right insular, bilateral posterior cingulate (PCC), primary motor cortices, right PMA, and right supplementary motor area. We did not observe any activation at the primary (S1) and secondary somatosensory cortices (S2).

Cerebral Activation at VAS-i = 5

As shown in the Figure 5 and the Table 3, pain stimulation at the VAS-i of 5 activated the right insular cortex, bilateral PCC, right prefrontal cortex (PFC), and right SMA. In the cLBP patients, similar pattern of activation was observed in larger clusters and more diverse areas including the right insular cortex, bilateral PCC, right PFC, bilateral PMA, right SMA, and right thalamus. Ac-

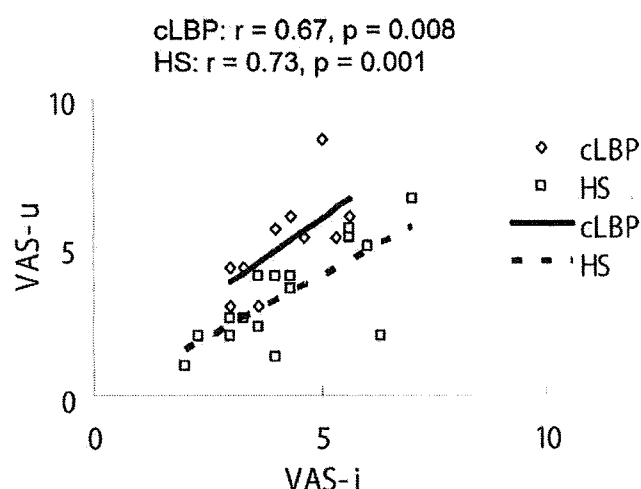


Figure 3. Correlation between the visual analogue scales for pain intensity and pain unpleasantness. There was a significant correlation between the visual analogue scales for pain intensity (VAS-i) and pain unpleasantness (VAS-u) in both the healthy subjects (HS) and chronic low back patients (cLBP). With VAS-i of 3 and 5 compression, level of unpleasantness was significantly higher for the cLBP group than for the HS group ($P = 0.01$ and 0.04 , respectively).

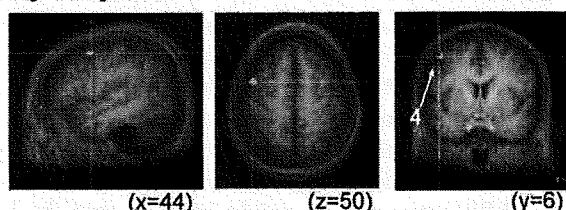
tivation at the S1/S2 was not observed either in the healthy subjects and the cLBP patients.

Comparison of Cluster Sizes and BOLD Contrasts of Cerebral Activation

The cLBP patients showed larger activation clusters than the healthy subjects in the PCC, insular cortex, and SMA at VAS-i of 5 as shown in the Table 3.

On the other hand, the activation time courses were similar between the healthy subjects and the cLBP patients. For example, BOLD signal time courses at the peak voxels of the PCC are shown in the Figure 6. The

Healthy subjects



Chronic low back pain patients

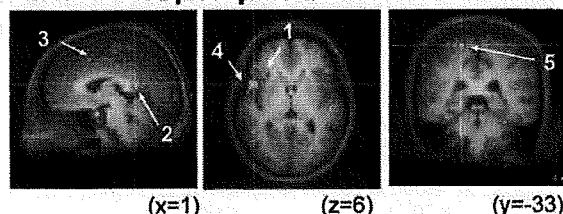


Figure 4. Brain areas activated by low back pain at VAS-i of 3. Colored dots indicate significantly activated clusters of activation. The "x," "y," and "z" values represent coordinates in the Talairach atlas. 1, Right insula; 2, posterior cingulate cortex; 3, right supplementary motor area; 4, right premotor area; 5, primary motor cortex.

Table 2. Brain Areas Activated by Low Back Pain at VAS-i of 3

Region of Activation	Coordinates			Cluster Size	t-Value (Max)
	X	Y	Z		
Healthy subjects (n = 8)					
Rt. premotor area (BA 6)	44	6	50	172	7.46
Chronic low back pain patients (n = 6)					
Posterior cingulate cortex (BA 29)	1	-46	15	422	6.98
Rt. supplementary motor area (BA 6)	1	12	46	45	5.59
Rt. premotor area (BA 6)	47	12	6	542	7.06
Rt. insula	33	25	1	302	5.91
Rt. primary motor area (BA 4)	18	-33	59	124	6.60

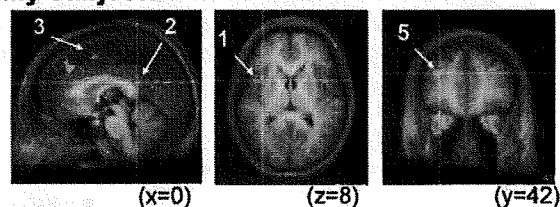
Three-dimensional coordinates are indicated for each voxel showing the maximum t-value in each region of activation, according to the stereotaxic atlas by Talairach and Tournoux.¹¹ BA indicates Brodmann area. Cluster size is in mm³.

BOLD signal increased gradually during the first 6 to 9 seconds of pain stimulus and decreased promptly after the cessation of pain stimulus. The BOLD signal amplitudes did not significantly differ between the 2 groups as well as between the 2 intensities of pain.

Discussion

The present study has shown that the cLBP patients required smaller force of compression to feel a certain intensity of pain than the healthy subjects. This agrees with earlier studies that demonstrated lower pain threshold in cLBP patients, using heat and mechanical compression at the forearm.^{15,16} On the other hand, affective reaction to pain, as measured by the VAS-u scores, was significantly greater in the cLBP patients than in the healthy subjects. Such disproportional exaggeration of the affective dimension of pain might be a behavioral characteristic of the cLBP patients.

Healthy subjects



Chronic low back pain patients

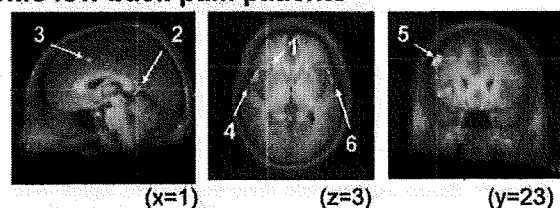


Figure 5. Brain areas activated by low back pain at VAS-i of 5. Colored dots indicate significantly activated clusters of activation. The "x," "y," and "z" values represent coordinates in the Talairach atlas. 1, Right insula; 2, posterior cingulate cortex; 3, right supplementary motor area; 4, right premotor area; 5, right prefrontal cortex; 6, left premotor area.

Table 3. Brain Areas Activated by Low Back Pain at VAS-i of 5

Region of Activation	Coordinates			Cluster Size	t-Value (Max)
	X	Y	Z		
Healthy subjects (n = 8)					
Posterior cingulate cortex (BA 29)	1	-41	22	54	5.55
Rt. supplementary motor area (BA 6)	1	4	51	91	5.30
Rt. prefrontal area (BA 9)	30	41	28	462	7.33
Rt. insula	36	9	8	195	6.60
Chronic low back pain patients (n = 6)					
Posterior cingulate cortex (1) (BA 29)	2	-46	14	199	6.35
Posterior cingulate cortex (2) (BA 29)	2	-47	6	170	6.73
Rt. supplementary motor area (BA 6)	2	13	45	144	5.85
Rt. premotor area (BA 6)	47	11	6	355	7.03
Lt. premotor area (BA 6)	-50	17	6	244	6.76
Rt. insula	32	26	3	582	7.80
Rt. prefrontal cortex (BA 9)	45	23	39	633	8.41
Rt. thalamus	-7	16	14	154	6.30

Three-dimensional coordinates are indicated for each voxel showing the maximum t-value in each region of activation according to the stereotaxic atlas by Talairach and Tournoux.¹¹ Activation at the posterior cingulate cortex in the chronic low back pain patients is shown divided in neighboring two regions that are considered to belong to one functional region. Those regions sum up to 369 mm³, which is larger than the posterior cingulate cortex activation at 54 mm³ in the healthy subjects.

BA indicates Brodmann area. Cluster size is in mm³.

The present mechanical stimulus at the lower back was intended to reproduce or simulate low back pain in real life. Many chronic cLBP patients complain of pain or tenderness at the point where the present mechanical stimulus was applied. Therefore, the cerebral network we have reported in the present study might consist of the cerebral substrates for low back pain, that is, the "LBP matrix." The LBP matrix includes the insular cortex, PFC, PCC, SMA, PMA, and the thalamus. Most of those areas overlap with the conventional "pain matrix" reported in earlier studies that employed heat or mechanical stimulation on the surface of the limb.¹⁷ However, the PCC activation, instead of the more anterior part of the cingulate cortex, might be unique to the present pain stimulus at the lower back. The absence of activation at the S1 and the S2 might also be a contrasting difference from many earlier studies.¹⁷

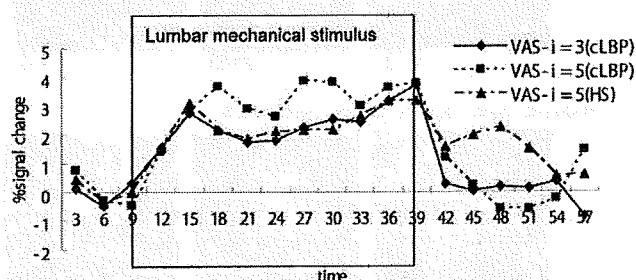


Figure 6. Blood oxygenation level-dependent signal time courses at the posterior cingulate cortex. The blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal time courses of the posterior cingulate cortex were averaged across the healthy subjects (HS) and the patients with chronic low back pain (cLBP). No significant differences were observed in the amplitudes of BOLD signals. VAS-i, visual analogue scale of pain intensity; VAS-u, visual analogue scale of pain unpleasantness. Time is in seconds.

The insular cortex, PFC, SMA, PMA, and the thalamus are part of commonly reported pain matrix.¹⁷ Activation at the insular cortex is associated not only with superficial somatic pain, but also by deep muscle pain induced by intramuscular injection of physiologic saline or electrical stimulation.¹⁸⁻²¹ In addition to its role in pain discrimination, the insular cortex also mediates the affective (unpleasantness)²² and cognitive^{17,23} components of pain. The PFC belongs to the medial nociceptive system and considered to mediate the affective and cognitive components of pain.²¹ Together with its degenerative changes in cLBP,³ its pathologic role in cLBP could be significant. The SMA and PMA are commonly activated by pain,^{19,24} and usually associated with motor preparation. Activation in those areas might be associated with preparation for protective behavior against pain.

The robust PCC activation in the present study did not differ in the BOLD amplitude, but showed a contrasting difference between the healthy subjects and the cLBP patients in the size of activation clusters. That is, the cLBP patients showed more than 6 times larger area of activation than the healthy subjects in response to pain at the VAS-i of 5 (Table 3, 369 mm³ vs. 54 mm³). This might be associated with significantly more unpleasantness reported by the cLBP patients (Figure 2). The PCC might possibly have mediated the affective component of pain as has been commonly reported with the anterior cingulate cortex.²⁵ Many earlier reports underscore a role for the PCC in negative emotion,²⁶⁻³¹ visuospatial orientation, and assessment of self-relevant sensation.²⁵ Exaggerated cerebral activation by pain stimulus may also be associated with the pathologic pain state such as allodynia.³² Together with its possible role in inflammatory pain,³³ the PCC activation could possibly reflect the negative emotion and the pathologic state of pain.

The S1 represents somatotopy and processes information about the location of superficial pain.²² According to Penfield somatosensory map,³⁴ the sensory field for the lumbar region is located near the midline of the post-central sulcus. Although reproducibility is low, the S1 is usually activated by superficial pain simulation.^{35,36} However, with the present mode of pain stimulation, the S1 was not activated either in the healthy subjects or in the cLBP patients. This might indicate that the lumbar mechanical compression did not elicit much of superficial pain, but induced pain sensation of the musculoskeletal tissue deep inside the trunk. The contribution of the S1 to deep lumbar pain might thus be limited.

The S2 was commonly activated in superficial somatic pain models.³⁷ However, the S2 was not necessarily activated in models for myalgia, which represents deep tissue pain,^{18,20,21} and in a model for subcutaneous pain by capsaicin injection.³⁸ Because the mechanical stimulus in the present study most likely induced deep tissue pain, the absence of S2 activation accords well with the above earlier results. Taken together, the S2 might not be involved in pain in the deep musculoskeletal tissue.