

MRS、VBM を用いた脳機能画像による慢性の痛みの評価に関する研究

研究分担者 福井 聖 滋賀医科大学・医学部・麻酔科学講座 講師

研究要旨

慢性疼痛患者では、健常群と比較して、¹H-MRS で前帯状回の GABA 濃度、NAA 濃度が低下していた。心理療法を必要とした 75%の慢性疼痛患者で、¹H-MRS で、前帯状回で NAA 濃度の低下を認めた。非特異的慢性腰痛患者では、VBM で 58%の患者で灰白質密度の低下を認めた。低下領域は、扁桃体が多く、扁桃体 z 値と PDAS テスト、HAD テストの D、PCS サブスケールの反芻に相関を認めた。¹H-MRS、VBM は慢性疼痛の非侵襲的な評価手段の一つとなる可能性が示唆された。

A．研究目的

¹H-MRS（核磁気共鳴スペクトロスコピー）、Voxel-based morphometry(VBM)の脳機能画像を用いて、慢性疼痛患者の特徴的所見を明らかにする。¹H-MRS、VBM による評価法が、慢性疼痛の客観的評価法の一つとなりえるかどうか、調査することを目的とする。¹H-MRS は患者にタスクをかけることなく、MRI の技術を応用し脳内の神経伝達物質濃度を測定する方法で、VBM は灰白質密度、灰白質体積の低下領域をみる形態学的画像診断法である。

B．研究方法

1.5TMRI 装置を用いた ¹H-MRS の対象は慢性疼痛患者 85 人(17 歳～83 歳, CRPS; 20, 神経障害性疼痛;20, 慢性腰痛;12, 他)とした。¹H-MRS は、左右の前帯状回、前頭前野領域で、LC model による解析で神経機能の指標である NAA(N-アスパラギン酸)濃度を測定し健常群と比較した。次に、複合性局所疼痛症候群

(CRPS)患者 13 名の 前帯状回の磁気共鳴スペクトルを解析し、健常人(N=16)と比較した。最終的に、3T MR 装置を用いて難治性の慢性疼痛患者 (N=13) (Failed Back 5、Failed Neck 3、慢性腰痛 2、CRPS2、など)を対象に、前帯状回における NAA 濃度、GABA 濃度を LC model、Mega Press 法を用いて健常人(N=27)と比較した。

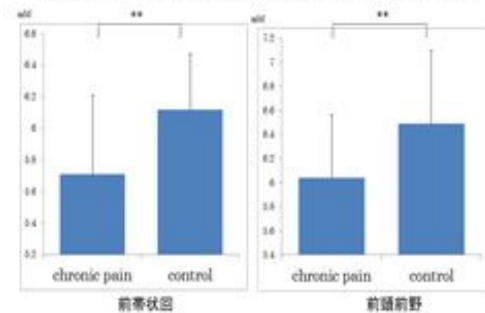
VBM の対象は慢性疼痛患者 24 人(35 歳～75 歳,慢性腰痛 13, CRPS 5,頸部痛 2, 線維筋痛症 1,など)で先行研究を行った。次に、慢性腰痛患者 46 人で健常人と比較検討した。VBM は 3T MRI 装置で、SPM8 を用いて DARTEL 法による解析を行い、各年代 89 人～118 人の健常人で得られた正常値と比較検討した。以下の解析方法で行った。: 1: MR 装置から出力された DICOM ファイルを読み込み analyze format に変換し、データ読み込む。AC-PC 補正(3D イメージを前交連と後交連を通るスライスに座標を補正)2: 撮像された 3D イメージ(MRI)の画質をチェック。灰白質と白質、脳脊髄液の成分に分離(segmentation)。DARTEL を使っ

て、対照群で作ったテンプレートにワーブさせ、頭蓋内体積を計算。対象例と対照群を t 検定し、得られた t 値を z 値に変換。3: 被験者の年齢に応じた対照群データと比較し、被験者の年齢に応じて対照群データと比較。4: 全脳をカバーした 98 か所の ROI の z 値を算出し、VBM の結果を画像表示した。¹H-MRS, VBM は滋賀医大倫理委員会の承諾、患者同意のもと施行した。

C. 研究結果

健常人で NAA 濃度は、前帯状回、前頭前野とも年齢との相関は認めなかった。NAA 濃度は慢性疼痛患者で 2 領域とも左右罹患群で有意差はなく、NAA 濃度と罹患期間、痛みの強さ (NRS) との相関は認めなかった。慢性疼痛患者では 左右平均 NAA 濃度は前帯状回、前頭前野とも健常群と比較して有意に低下していた。各疾患群とも 2 領域で健常群と比較し有意に低下していた。神経障害性疼痛群では、慢性腰痛群よりも有意に低下していた。

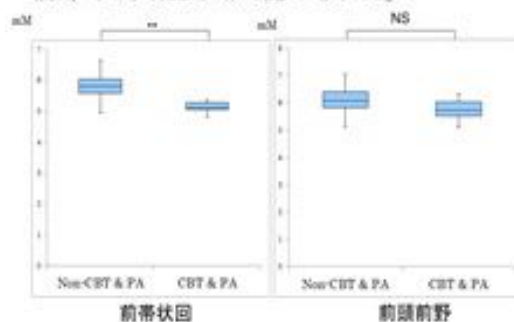
左右平均 NAA 濃度は慢性疼痛患者では前帯状回、前頭前野とも健常群と比較して有意に低下



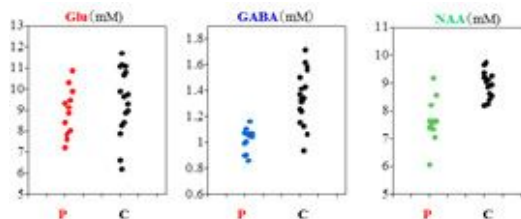
CRPS の慢性疼痛患者では、健常人と比較して前帯状回において、左右平均 NAA 濃度は、有意に低下していた。CRPS 患者の前頭前野、前帯状回における NAA 濃度は、罹患側による Laterality を認めなかった。罹患期間や痛みの強さと、前帯状回における NAA 濃度の相関は認めなかった。心理療法を必要とした

慢性疼痛患者では、NAA 濃度の低下が前帯状回 18 人 (75%)、前頭前野 3 人 (12.5%) で認められた。痛みにもともなう不安 (HAD: 10 以上) の強い患者では、不安の少ない患者と比べ、前帯状回における NAA 濃度が低下する傾向が認められた。1.5T 装置では測定不可能な、グルタミン酸濃度、GABA 濃度は、

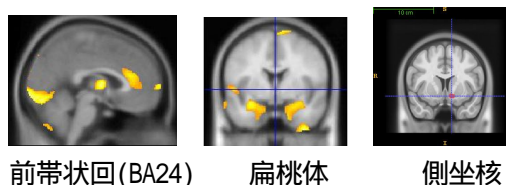
心理療法を必要とした患者では、NAA 濃度の低下が前帯状回で 18 人 (75%) で、前頭前野で 3 人 (12.5%) で認められた。



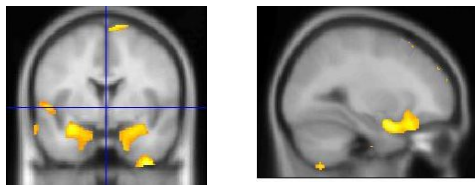
健常被験者 (N = 27) において、いずれの濃度も年齢や性別に関わらず、ほぼ一定の値であった。難治性の慢性疼痛患者では、健常群と比較して、有意に GABA 濃度及び NAA 濃度が低下していた。グルタミン酸濃度は両者間で有意差がなかった。



慢性疼痛患者 24 人中、心理療法を必要とした患者 11 人で、扁桃体、島、海馬傍回、吻側前帯状回 (BA32) など痛みの情動に関連する領域、眼窩前頭皮質などドーパミン疼痛抑制系に関連する領域で灰白質密度の低下が認められた。



慢性腰痛患者 46 人中 19 人で、VBM で有意な灰白質密度の低下が認められた。扁桃体 9 人、



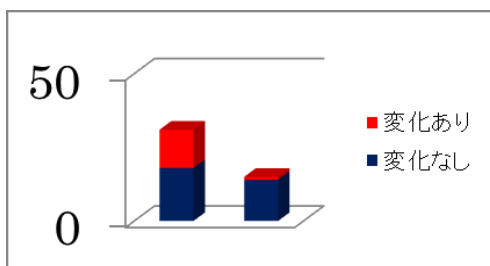
扁桃体、海馬傍回 眼窩前頭皮質

海馬傍回 8 人、前頭前野腹内側部 (眼窩前頭皮質) (Brodmann 's area 10, 11, 12, 47) 7 人、尾状核 4 人、島 3 人、前帯状回 2 人、視床 2 人、前頭前野 2 人であった。

VBM 変化ありと VBM 変化なしにおいて罹病期間に有意差は認められなかった。

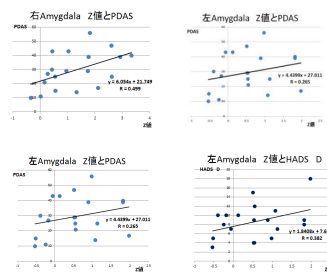


慢性腰痛患者 N=46 の疾患別比較では 非特異的腰痛で 58%, 18/31 人に VBM に有意な委縮変化が認められ、特異的腰痛 (脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア) では 7%, 1/15 人のみで、非特異的腰痛で変化が多かった。



非特異的腰痛 特異的腰痛

最も変化が多かった領域の扁桃体では、扁桃体 z 値と PDAS, HADS の D に相関が認められた。(スピアマンの順位相関係数) 両側扁桃体 z 値と PCS に相関は認めなかったが、左扁桃体 z 値と PCS サブスケールの反芻に弱い相関を認めた。



疼痛が寛解した 3 人における VBM は 2 人では、治療により灰白質密度の低下が回復、正常化した。

D . 考察

¹H-MRS で前帯状回の NAA 濃度低下を認める慢性疼痛患者では、身体的アプローチのみよる症状改善は困難で、認知行動療法などの心理的なアプローチが重要なカギをにぎると考えられる。難治性慢性疼痛患者では前帯状回などの認知、情動に関与する部位で、機能的変化が生じて、痛みに伴う不快情動の処理に破綻をきたした結果、自発的痛みを引き起こしていると推察された。

CRPS の慢性疼痛患者では、前帯状回の機能低下している可能性が示唆された。

難治性の慢性疼痛では、前帯状回における抑制系の神経機能低下が病態の成立や遷延化に関与する可能性があると考えられた。

VBM では、慢性腰痛患者では扁桃体の灰白質密度の低下を認めた症例が多かった。扁桃体は慢性疼痛に伴う不快な情動、情動行動、恐怖の感情、自律神経系に関与している。扁桃体の変化から、慢性腰痛、慢性疼痛は痛みに伴う不快情動の処理に破綻をきたしている病態であると推察された。慢性腰痛患者では扁桃体以外にも、ドーパミン鎮痛系の中枢である側坐核から投射を受ける前頭前野腹内側部 (眼窩前頭皮質) で灰白質密度の低下が認められた。中脳辺縁系ドーパミン鎮痛系を介した疼痛抑制系に機能低下が起こっている可

能性が示唆された。これらの変化から、慢性腰痛、慢性疼痛は中枢性鎮痛機構が機能低下した病態であると推察された。

疼痛が寛解した3人におけるVBMは2人が正常化したことから、慢性腰痛の治療により灰白質密度の低下、灰白質の体積は正常化される可能性が示唆された。

E . 結論

¹H-MRS は、前帯状回で NAA 濃度を測定することで、VBM は形態学的変化の有無を測定することで、それぞれ患者に対するタスクなし測定できるので、慢性疼痛を客観的に評価する手段の一つとなりえる可能性があると考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Sei Fukui, Masahiro Yoshimura, Katsunori Miyata, Nishiyama Junji: H-MR Spectroscopy of the Anterior Cingulate Cortex: Usefulness in the Prediction of Patients That Will Benefit from a Cognitive Behavioural Therapy in the Treatment of Chronic Pain • Open Journal of Medical Imaging. 3:12-16,2013.

2. 学会発表

岩下成人、福井 聖、新田一仁、他：MR スペクトロスコピー(MRS)を用いた前帯状回におけるグルタミン酸、GABA の測定 正常被験者を対象として。日本ペインクリニック学会第45回学術集会 2011.06.

岩下成人、福井 聖、新田一仁、他：慢性疼痛患者における前帯状回のグルタミン酸、ガンマアミノ酪酸(GABA)の測定 MR スペクト

ロスコピー(MRS)を用いて。第3回運動器疼痛学会2011.11.

福井 聖、岩下成人、新田一仁、他：核磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)を用いた慢性疼痛患者の局所脳機能評価。第34回日本疼痛学会2012.07.

福井 聖、岩下成人、新田一仁、他：Voxel-based morphometry を用いた慢性腰痛患者の局所脳機能評価の試み。第34回日本疼痛学会2012.07.

新田一仁、福井 聖(弥己郎)、岩下成人、他：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。第6回日本運動器疼痛学会 2013.12

岩下 成人、福井 聖(弥己郎)、新田 一仁、他：慢性疼痛患者の前帯状回における脳内代謝物質の測定。第47回日本ペインクリニック学会 2013.7

新田一仁、福井 聖(弥己郎)、岩下成人、他：Voxel-based morphometry を用いた慢性腰痛患者の形態学的脳画像評価。第35回日本疼痛学会 2013.7

岩下 成人、福井 聖(弥己郎)、新田 一仁、他：慢性疼痛患者の前帯状回における脳内代謝物質の測定。第47回日本ペインクリニック学会 2013.7

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

