

図2 触覚と痛覚の比較 (文献8より改変引用)

触覚刺激には左手背への皮膚表面電気刺激, 痛覚刺激には同部位への表皮内電気刺激を用いた. それぞれ, 上段は刺激対側半球から37チャンネル脳磁計で記録した誘発磁場反応 (MEG) を重ね書きしたもの. その下のトレースが頭頂 (Cz) で記録した脳電位. 下段3トレースが信号源推定で得られた各信号源の活動時間経過を示す. この例では, 最も早い潜時で活動する初期 S1 の頂点潜時 (矢印) が触覚 (20 ミリ秒) と痛覚 (92 ミリ秒) で 72 ミリ秒の差があるため, 痛覚の時間軸を 72 ミリ秒ずらして表示してある. 誘発磁場の波形, Cz の電位 (N2), 各信号源の活動時間経過, いずれも触覚と痛覚で極めて類似する

この部位に活動が惹起される (図1b). 脳磁図で検出される活動源は前頭頭頂弁蓋の sylvius 裂上壁付近にあることが多く, S2 に相当する. 頂点潜時はおよそ 160 ミリ秒 (手の場合) であり, 脳波の N1/P1 成分に相当する. N1 潜時の磁場分布はしばしば非常に複雑で, 複数の活動がオーバーラップしていると考えられる. われわれの教室で行った研究では, S2 相当部位 (sylvius 裂上壁) と島がほぼ並行して活動する

という知見を得た (図2). 脳波, 脳磁図, 頭蓋内記録 (後述) いずれの方法でも, この潜時の弁蓋領域の活動部位の議論はまだ決着しておらず, 隣接する複数の部位が時間的に重なり合って活動していると考えられる.

S1 の活動は, Ploner ら⁹⁾, Kanda ら⁷⁾ が相次いで報告した. いずれの報告でも活動潜時は弁蓋領域の活動とほぼ並行し, Tarkka と Treede²⁾ の誘発脳波の報告と類似した. 図1b

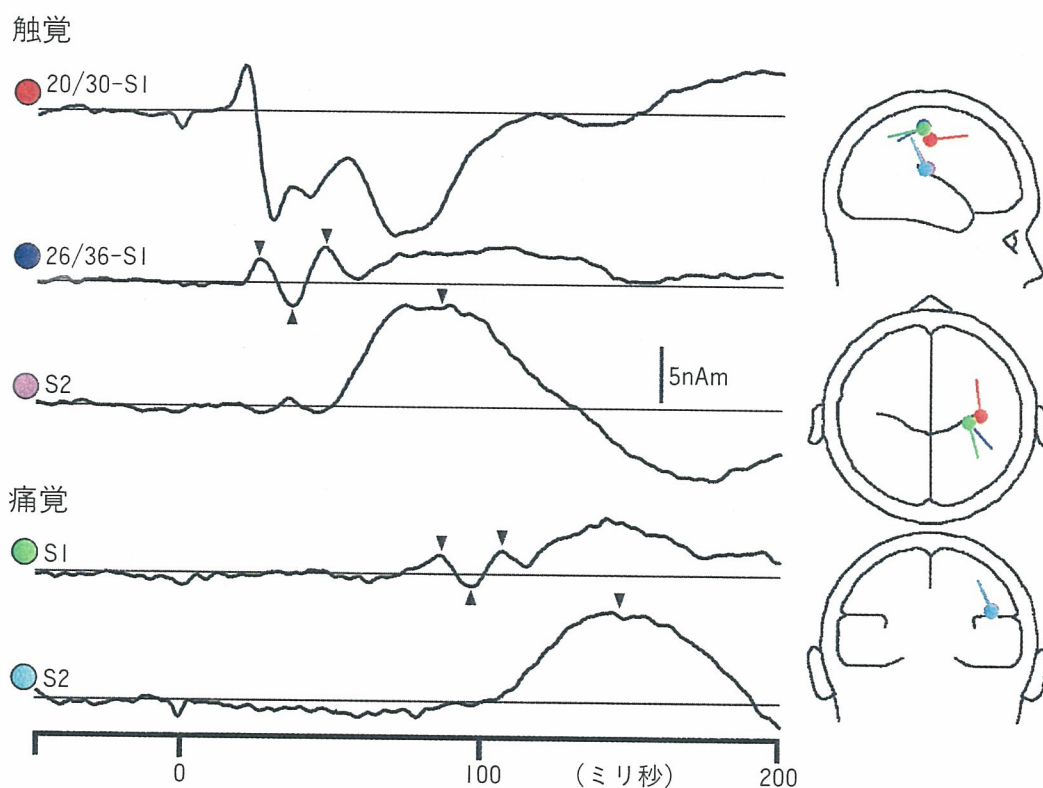


図3 侵害刺激によるS1活動部位 (文献9より改変引用)

脳磁図で記録した触覚誘発反応と痛覚誘発反応から推定されたS1とS2の活動時間経過を比較したもので、波形は全被験者の平均。触覚では20/30ミリ秒で頂点となる3b野と、26/36ミリ秒で頂点となる活動(3b野よりも内側上方)の2つの活動源がS1領域に認められるが、痛覚ではS1領域に1つの活動源が推定される。活動時間経過(10ミリ秒間隔で位相を2回逆転させる3層構造)と推定された位置から、痛覚のS1活動部位は触覚の26/36ミリ秒の信号源に相当すると考えられる。3b野との位置関係から、この共通する活動部位は1野であると考えられる。S2の位置は触覚と痛覚で差がない。図2と同様に、触覚と痛覚では活動潜時が異なるものの、活動部位およびS1とS2の時間的關係は類似する。矢印は平均頂点潜時

が左手背をレーザーで刺激した際の脳磁場反応の解析例で、両側弁蓋領域の活動と対側S1の活動がほぼ並行している。信号源推定の結果は、侵害刺激の際に活動するS1部位は触覚刺激の際に最初に活動する3b野(20/30ミリ秒)とは異なることを示した。侵害刺激によるS1領域周辺の活動は、その後複数の脳磁図研究で確認されているが、S1のどの領域なのか(3a, 1, 2)あるいはもう少し後方で5野, 7野であるのか、についてはまだ確定していない。1野であると推定した研究が複数ある(図3)。

脳磁図でS1の活動が明瞭に示される以前には、N1/P1潜時の弁蓋領域の活動がいわゆる初

期反応(primary response)であると考えられることもあった。前述の脳磁図研究のS1活動に関する成果により、侵害情報処理についての一般的な考えは若干修正された。S1とS2がほぼ並行して活動することから、両者とも視床から入力を受けパラレルに処理される、と考えるものである。触覚情報処理ではS1からS2への階層処理が確立しており、これとは異なる処理様式ということになる。しかし、われわれの教室で開発した表皮を電気刺激する方法を用いた脳磁図研究では^{8,9)}、S2の活動に先行してS1の活動がみられ、かつS1-S2の時間的關係は触覚と痛覚でほぼ同じである、という結果を得た

(図2, 図3). S1の初期活動(100ミリ秒付近)は10ミリ秒間隔で位相を逆転させる,すべての感覚情報処理共通の初期活動パターンを示し,一方,100ミリ秒ほど持続するS2の活動は典型的な後期活動パターンである¹⁰⁾.したがって,侵害情報も他の感覚系と同様に,第一次感覚野を起始とした階層構造で処理されるとわれわれは考えている.この考えが正しいとすれば,脳波,脳磁図いずれの研究も,初期活動の大部分を見逃していることになる.S1の早期活動はまだ追試されていない.

S1, S2以外の活動では,島,前部帯状回,側頭葉内側部,後部頭頂葉などの報告があるが,脳磁図は,脳深部の活動の検出には不向きで,脳波の陰性/陽性頭頂電位に相当する潜時ではほとんど磁場活動は記録できない(図1b, 図2).

3) その他の手法

硬膜下電極あるいは脳内電極を用いた誘発電位研究も,少数の施設から報告されている.脳波が主に記録する細胞外電流(容積電流)は,電気伝導度の異なる構造(大脳皮質,脳脊髄液,頭蓋骨,頭皮)を経て頭皮上電極から記録されるため,頭皮上の電位分布から逆算して活動源を求めるのは容易ではない.硬膜下電極ではこの問題を軽減できる.脳内に挿入した電極では信号源付近で最も明瞭に活動が記録でき,電極の深さを変化させることで位相の逆転をみる(focusを探る)こともできる.活動源の正確な位置を知る上では有用な方法であるが,挿入する脳部位や電極数,深さなどには当然制限があり,やはりデータの解釈には注意が必要である.

N1潜時での弁蓋領域の活動は複数の頭蓋内記録の研究で確認されており,脳波や脳磁図での知見を支持している.しかし,主な活動部位がS2相当(弁蓋のsylvius裂上壁)とする報告¹¹⁾,島とする報告¹²⁾,S2と島が異なる潜時で活動するとする報告¹³⁾,前頭頭頂弁蓋内側部

(insular circular sulcusの外側部)とする報告¹⁴⁾などがあり,細部はまだ一致していない.fMRIなどの機能的脳画像研究でも,この部位の活性化は広い領域にわたり,血流増加のピークがその中に複数認められる場合がある.図1aに示したわれわれの脳波解析例では,弁蓋領域の双極子は内向きであり,先の論文の中では,Vogelら¹⁴⁾の前頭頭頂弁蓋内側部あるいは島の双極子(側頭部脳表面に対して垂直の活動)に近いように思われる.脳波では,どの被験者でもおおむねこのような解析結果になる.図1bの脳磁図の解析例では,弁蓋領域の双極子は上向きであり,sylvius裂にはほぼ垂直である.したがって,sylvius裂上壁にある双極子が考えられ,いわゆるS2に相当する.したがって,脳波と脳磁図はほぼ同時に活動する少なくとも2つの信号源のうち,異なる1つをそれぞれ主に記録している可能性がある.

S1の活動は,硬膜下電極を用いた研究で確認されている^{7,15)}.中心溝付近で最大振幅を示す電極位置は,触覚刺激の際のS1活動部位(3b野)よりも内側上方にあり,脳磁図の結果と一致する.Kandaら⁷⁾の報告した例では,レーザー刺激によるS1領域の活動は中心溝の前後で位相を変えず,活動部位が3b野ではなく1野にあると推定された.Oharaら¹⁵⁾の研究でも,中心溝の前後で位相逆転はなく3b野の活動は否定的であったが,活動がかなり広い範囲に分布していることから,彼らはこの領域のやや深い部位(3a野)の可能性も論じている.サルの単一細胞記録では,侵害受容細胞は1野¹⁶⁾および3a野¹⁷⁾にあるとされ,ヒトのデータと一致する.

前部帯状回の活動は,硬膜下電極を用いたLenzら¹⁸⁾の研究で確認されている.この研究では頭皮上で記録される陰性/陽性頭頂電位(N2/P2)にはほぼ相当する陰性/陽性電位変化が前部帯状回で記録され,陰性/陽性頭頂電位の主な責任部位が前部帯状回であるとした誘発脳波研究の結果を支持した.ヒト前部帯状回で

は、侵害刺激に応答する細胞の存在が単一細胞記録により証明されている¹⁹⁾。

4) A- δ 線維刺激と C 線維刺激の比較

ヒトを対象とした侵害受容性疼痛の研究は、ほとんどが A- δ 線維が関与する鋭い痛み (sharp pain あるいは first pain) であり、無髄 C 線維が関与する鈍い痛み (burning pain あるいは second pain) の研究はほとんどされてこなかった。近年、低出力のレーザー光線を狭い皮膚領域に照射することで、C 受容器を選択的に刺激する方法が開発され²⁰⁾、C 線維関連の侵害受容系研究が急速に発展した。C 受容器を刺激した際の大脳反応潜時は非常に遅く、例えば手の刺激の場合刺激後 700~1,000 ミリ秒付近に陰性/陽性頭頂電位を誘発する。これは、末梢の伝導速度が 1 m/秒程度と非常に遅いためである。脳磁図²¹⁾や脳波²²⁾を用いた研究では、活動部位 (刺激対側 S1, 両側弁蓋領域, 前部帯状回, 内側部側頭葉) や活動のタイミング (対側 S1 と弁蓋領域がパラレル, 同側弁蓋領域がやや遅れる, その後、前部帯状回や内側部側頭葉が活動) は、A- δ 刺激の場合と極めて類似する (図 4)。A- δ と C を直接比較した最近の脳磁図研究²³⁾でも、両者に共通する神経回路 (両側 S2 領域, 後部頭頂葉) が明らかになる一方、それぞれに独自の神経活動は見い出されなかった。A- δ と C の刺激は、明らかに異なる痛み感覚を惹起するのであるから、誘発電位や誘発脳磁場には、感じる痛みの差は反映されていないことになる。

5) 侵害受容系特異的活動

痛みは特有の体験であり、視覚や聴覚などの他の感覚系、あるいは体性感覚の中でも、触覚や圧覚にはない特殊な脳活動が生じていると考えられる。誘発脳波や誘発脳磁場を検討すれば、痛覚特異的脳活動が容易に同定できると期待できる。しかしながら、実際には、侵害受容系特

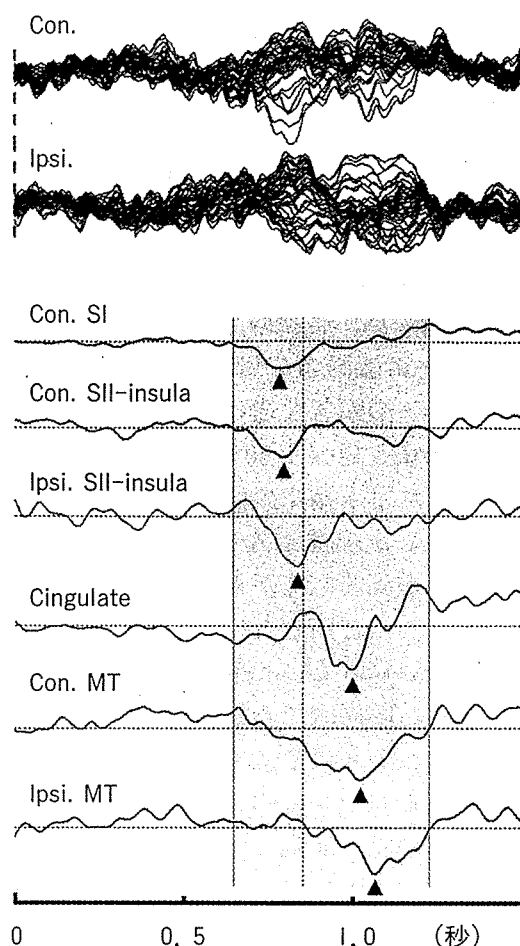


図 4 C 受容器刺激による皮質活動 (文献 21 より改変引用)

左手背へのレーザー刺激 (低出力, 極小領域) による脳磁場反応を 37 チャンネル脳磁計 2 基 (刺激対側半球: Con および同側半球: Ipsi) を用いて記録したもの。上段が 37 チャンネルの波形の重ね書き, 下段 6 トレースが信号源推定で得られた各信号源の活動時間経過。刺激対側 S1 と弁蓋領域 (S2/insula), 同側弁蓋領域, 前部帯状回, 両側内側部側頭葉の順で活動が認められる。活動潜時が刺激後 0.7~1.2 秒付近であり非常に遅いが、活動の順序やタイミングは A- δ 刺激の場合とほぼ同一である

異的な活動は脳波や脳磁図ではほとんど何も検出されていない。S1 (3b 野, 3a 野, 1 野, 2 野) およびその後方 (5 野, 7 野), S2, 島は非侵害性体性感覚刺激でも活動する。前部帯状回は触覚, 視覚, 聴覚刺激でも活動する。例えば脳内

電極を用いた研究では、視覚刺激、聴覚刺激いずれの場合にも、前部帯状回(24/32野)から陰性/陽性電位が記録された²⁴⁾。触覚刺激では140および250ミリ秒に頂点を持つ陰性/陽性頭頂電位が誘発され、前部帯状回が主な起源と考えられる。われわれが行った脳磁図研究⁸⁾では、触覚と痛覚を直接比較してみたが、活動部位(S1, S2, 島, 帯状回, 内側部側頭葉)と活動タイミングは両者でほとんど差がなかった(図2)。唯一の顕著な違いは活動潜時で、痛覚の活動が触覚と比べて60ミリ秒遅れていた(手の刺激)。これは末梢での伝導速度の差によるものであり(A-β線維とA-δ線維)、つまり大脳皮質に信号が到着してからの処理は、脳磁図でみる限りほとんど同じということである。前項で述べた鋭い痛み(A-δ線維)と鈍い痛み(C線維)の脳波、脳磁図での類似性は、痛覚と触覚にもあてはまるわけである。脳波や脳磁図はどの細胞が活動したかは明らかにできないため、活動部位が触覚と痛覚で同じだったとしても、同じ細胞群が活動したかどうかはわからない。脳波や脳磁図では、特異的な活動を詳細に明らかにすることは困難であり、これらの手法の限界といえるかもしれない。しかし、触覚と痛覚を直接比較した機能的脳画像研究²⁵⁾や頭蓋内記録²⁶⁾でも、両者の明瞭な差は乏しく、むしろ皮質活動の相当部分が非侵害性体性感覚情報処理と共通である、ということを示唆しているように思われる。

3. 弁別的側面

痛みの弁別的側面には、部位、強度、痛みの種類などがある。侵害刺激のこれらの弁別が非常に正確に行われることは誰でも経験するところであり、これらの情報処理を行う精密な脳内機構があることを意味する。

部位弁別にはS1が関与していると考えられる。S1は中心溝のすぐ後ろの中心後回にあり、

頭頂部から sylvius 裂付近までかなり広い領域を占める。ここには体表面の地図が正確に描かれており(体部位再現)、S1を部位弁別のために動員しない理由は思いつかない。侵害刺激により誘発されるS1活動に体部位再現があることは、脳波²⁾、脳磁図²⁷⁾双方で確認されている。図1aの背部刺激のS1部位も、一般的に知られる体部位再現と一致する。S1が障害された症例で、対側の侵害刺激が不快な感覚を惹起するにもかかわらず部位の弁別ができなかった、とする症例報告²⁸⁾は、S1の侵害刺激部位弁別における役割を示す。動物の単一細胞記録ではS1侵害受容細胞が非常に小さな受容野を持つことも、S1の部位弁別への関与を支持する。

一方、侵害受容系におけるS1の関与を重視しない立場もある。例えばCraigのグループ²⁹⁾は、脊髄NS細胞-VMpo-島の経路を重視し、島の活動に体部位再現があったと報告している。VMpo³⁰⁾は、NS細胞(侵害刺激に特異的に応答する細胞: nociceptive specific)が密集した視床内の核であり、何が痛覚特異的活動かを知る上ではとても魅力的であるが、その存在すら、まだ疑問視されている。島の細胞が、通常、非常に大きな受容野を持つことや、多くの細胞が複数の感覚系からの同時入力を受けることを考えると、島が単独で侵害刺激の部位弁別を行っているとは考えにくいように思われる。S2にも体部位再現があることが知られているが、通常、S2の細胞の受容野は大きく、多くのS2細胞が両側の受容野を持つため、やはりS2が部位弁別に重要な役割を果たしているとは考えられない。

強度判別には、やはりS1が関与すると考えられる。主に、動物の単一細胞記録で刺激強度の増加とともに発火頻度を明瞭に増す細胞がS1に多くみられるためである。ヒトのデータでは、侵害刺激の強度を判別するシステムの検出は非常に困難である。末梢の入力が増加すると、ほとんどすべての活動が増加するためである。

例えば、より強い侵害刺激は、より強い前部帯状回の活動を生じる。前部帯状回の侵害受容細胞が刺激強度の増加とともに発火頻度を増加させるという報告は動物でも得られているが、これは、強い刺激ほど認知あるいは情動に関わる神経活動が増したことを意味するだけかもしれない。脳磁図を用いた研究では、レーザー刺激の強度および被験者が感じた痛み強度と、S1の反応強度がパラレルであったとの報告³¹⁾がある。

侵害刺激の質の判別も侵害受容系の中では判別的側面に含まれると思われるが、これを担当する皮質部位はよくわかっていない。末梢入力のパターンや過去の記憶との照合などももちろん関わっているだろうと思われるが、基本的にはある種の受容器が特異的にある種の侵害刺激を検知し、その情報が、そのままその感覚の認知に結びついているはずである。したがって、NS細胞が関わっていると考えられる。現在のところ、VMpoのようにNS細胞が密集している皮質部位は知られておらず、脳波や脳磁図を用いて同期して活動するNS細胞集団を検出するのは困難なのかもしれない。電気刺激を用いた手法では、脊髓視床路の刺激では痛み感覚を惹起できるが、視床以降になると安定して痛みを誘発する部位はほとんどない。最近のMazzolaら³²⁾の報告では、S2と島の刺激で全刺激試行のそれぞれ10%程度に痛み感覚が誘発され、S1の刺激では痛みは誘発されなかった。前部帯状回から侵害受容細胞を記録したHutchinsonら¹⁹⁾の研究では、侵害受容細胞が記録された部位の電気刺激を試みているが、痛み感覚は誘発されなかった。侵害受容細胞が密に存在している皮質部位でなければ、微小刺激で明らかな痛み感覚を誘発するのは難しいと予想され、この手法の侵襲度と比較して得られる情報は限られているように思われる。

脳の一部の細胞が異常発火するために生じるてんかん症状と、その症状の原因となる異常部

位を比較することにより、脳の機能を検討する研究領域がある。てんかんの症状として痛み感覚が単独で生じることは非常に稀だが、Yazawaら³³⁾は興味深い症例を報告している。発作症状は右前腕の痛み感覚で、発作期の脳波およびSPECTでは左中心溝付近の異常活動が認められた。これらの臨床症状および検査所見より、この症例の症状は左S1によるものと結論した。この症例は、i)痛みが、ii)前腕に生じて、iii)不快である、のであるから、S1の活動が通常侵害刺激で誘発される体験のほぼすべてを惹起することを示唆すると考えられる。侵害情報の処理経路を知る上でも、重要な報告であると思われる。

4. 注意—認知側面

脳波や脳磁図で記録される侵害刺激誘発反応は、被験者の注意や覚醒状態に顕著に影響を受ける。Wangら³⁴⁾の脳磁図を用いた検討では、誘発活動のすべて(S1, 弁蓋領域, 前部帯状回および内側部側頭葉)が刺激への注意によって増大し、軽睡眠ではほぼ消失した。同様の結果が、硬膜下電極を用いたOharaら³⁵⁾の研究でも報告されている。このことは、侵害受容系の重要な役割の1つが、侵害部位にすばやく注意を向けさせることであることを反映したものであると思われる。誘発活動の中では前部帯状回(陰性/陽性頭頂電位)が顕著に注意状態に影響を受け³⁶⁾、多くの機能的脳画像研究でも同様の知見が得られている。サルの単一細胞記録でも、注意を侵害刺激以外の刺激(光)に向けさせると、前部帯状回の侵害受容細胞の活動が低下することが報告されている³⁷⁾。

帯状回は侵害受容系の情動的側面に深く関わると考えられてきた。しかし、帯状回は解剖学的にも機能的にも不均一で、認知、情動、記憶、空間認知など様々な高次機能と関係している。機能的脳画像研究や脳波、脳磁図で検出される

痛覚誘発活動部位は、おおむね前部帯状回の後部 (24 野) であり、帯状回の機能分類では認知領域に相当する。種々の認知タスクで活動する部位とほぼ一致する。われわれが最近行った誘発脳波の研究 (未発表データ) では、痛覚、視覚、聴覚および触覚のいずれの刺激でも陰性/陽性頭頂電位が誘発され、その主な責任部位はいずれも前部帯状回後部 (24 野) であった。したがって、この活動は痛覚特異的とは考えられず、認知に関わる非特異的活動であると考えられた。この誘発電位は振幅が非常に大きく、また、持続も長いので、機能的脳画像研究で検出される前部帯状回の血流増加はこの活動を反映しているのではないと思われる。また、最初の陰性頂点でも反応潜時が 200 ミリ秒以上と長く、初期反応とは考えられない。これらのことから、脳波や機能的脳画像研究で認められる前部帯状回の活動は、侵害情報処理の弁別的側面よりも、むしろ注意や認知といった高次機能を反映していると思われる。

5. 情動—動機づけ側面

痛みは侵害刺激を回避するための機能であるから、不快な内的体験とそれに基づく逃避への動機づけが痛みの最重要部分といえる。体性感覚野が障害され、侵害刺激の弁別が低下した患者でも、侵害刺激による不快な情動体験が保持されることから²⁸⁾、体性感覚野以外の部位が情動—動機づけ側面に参与していると考えられる。最も重視されているのが前部帯状回だが、前項で述べたように、この部位は多彩な機能を持ち、情動的側面にこの部位が本当に参与しているかどうかの判断は簡単ではない。ヒトを対象として電気生理学的な手法でこれを証明した報告は筆者の知る限り見当たらない。Sawamoto ら³⁸⁾は、fMRI を用いてレーザー刺激による活動を記録し、強い刺激 (侵害性) と弱い刺激 (非侵害性温刺激) がランダムに呈示される

時と、弱い刺激が単独で呈示される時を比較した。その結果、弱い刺激に対する前部帯状回の応答は、ランダムに呈示される時 (どちらが呈示されるか予期できない) に有意に増強することを見出した。被験者が感じる不快感もランダムに呈示される時に強くなっていたが、感じる強さは同程度であった。これらの結果から、前部帯状回が痛覚の情動的側面に参与すると考えられた。注意が必要なのは、観察されたのはあくまでも非侵害刺激に対する応答である点で、この部位は刺激が痛覚閾値よりも高いか低いかにかかわらず活動すること、したがって、被験者が予期する感覚や末梢入力にかかわらず、不快感と相関する活動である可能性を示唆していると思われる。Singer ら³⁹⁾の fMRI の研究では、被験者が実際に侵害刺激を受けた時の反応と、被験者のパートナーが同様の侵害刺激を受けるのを見た時の反応を比較した。前部島と前部帯状回が両方に共通する活動で、S1 や S2 領域は後者の条件では活動しなかった。この結果から、侵害受容系の一部 (島、帯状回) が痛覚の感情移入に参与すると結論した。パートナーが刺激を受けるのを見た時の前部帯状回の活動は、通常、侵害刺激で活動する部位よりも前方まで拡がっており、帯状回の機能的分類で情動領域に相当する部位も活動したと思われる。われわれが最近行った fMRI を用いた研究⁴⁰⁾では、レーザー刺激による A- δ 線維と C 線維の反応を比較した。前部帯状回後部 (24 野) の活動は両方で共通したが、C 線維刺激では前部帯状回の前部 (32 野) も活動した。その他の皮質部位では、前部島が、C 線維刺激の時に有意に強く活動した。これらの結果から、前部島や前部帯状回の前部が、C 線維刺激の際の不快な情動的側面に参与しているのではないかと考えられた。前部帯状回の侵害受容細胞を単一細胞記録で記録した Hutchinson ら¹⁹⁾の研究でも、侵害受容細胞が実際に侵害刺激を受けた時だけではなく、実験者に侵害刺激を加えるのを見た時や、刺激

が呈示されることを予期した時にも活動することが観察されており、この部位の活動が単純な侵害刺激への応答ではないことを示している。Iwataら³⁷⁾の覚醒サルでの研究では、前部帯状回(24野)の侵害受容細胞は、サルが侵害刺激から逃れる行動を示した時に最も強く活動した。これらの知見から、前部帯状回は刺激への注意、認知、不快感、逃避への動機づけなどに関わる機能を持つと考えられる。

島が侵害刺激により活動することは多くの研究で知られている。島を障害された患者が、侵害刺激を認知するにもかかわらず、それに伴う適切な情動変化や行動が欠如すること (asymbolia for pain)⁴¹⁾は、痛覚の情動-動機づけ側面にこの部位が関与していることを示す。この研究では、侵害刺激だけでなく、脅威となるような視覚や聴覚刺激に対しても適切な反応が欠如することが観察されており、警告信号への適切な情動変化が幅広く障害されているといえる。同様に、脳損傷6症例を検討した Greenspanら⁴²⁾は、島の広い領域に損傷のあった2例では、冷水痛耐性 (cold pain tolerance) が高いことを観察し、島が情動-動機づけ側面に関わることを反映した結果であると考察している。この研究では、島の障害が痛覚閾値には影響しないことも見出ししている。

一般に、島の前部が情動、痛みの予期あるいは感情移入と関わりと考えられており、この部位は前部帯状回と密接な解剖学的連絡がある。われわれの研究では、前部帯状回の活動は前部島の活動頂点付近で開始し、明らかに体性感覚野(S1, S2)や島より遅れて活動する。したがって、脳波や脳磁図で観察される前部帯状回の活動は、前部島によるものと考えている。動物を扱う研究では、視床内側部の侵害受容細胞から帯状回への投射が強調されるが、脳波や脳磁図で観察される帯状回の活動潜時は明らかに感覚野よりも遅く、視床からの入力を受けたものとは考えられない。前部帯状回が、感覚入力がない

くても活動することや、様々な状況で影響を受けることも、帯状回の活動が相当高次の階層にあることを示唆する。島が解剖学的に感覚野と辺縁系の間位置すること (limbic sensory cortex), 前部帯状回が運動野と密接に関わること (limbic motor cortex), および島から前部帯状回への連絡を考え合わせると、島が自己に生じた変化の吟味や意味づけをし、その情報を受けた前部帯状回で、適切な情動変化およびそれに基づく行動へのドライブが生じるのではないかと考えられる。

おわりに

痛覚研究の重要な目的は、臨床上問題となる疼痛への理解と除痛治療への応用にある。本稿が、臨床医の方々に少しでも参考になれば幸いである。電気生理学的手法といっても様々なものがあり、また、検索領域も多岐にわたるため、限られた紙面の中ですべてを網羅することはできない。本稿に興味を持たれた方には、最近の総説⁴³⁻⁴⁶⁾を参考にさせていただきたい。

文 献

- 1) Tsuji T, Inui K, Kojima S, et al: Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain* 123: 322-331, 2006
- 2) Tarkka IM, Treede RD: Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO₂ laser. *J Clin Neurophysiol* 10: 513-519, 1993
- 3) Bromm B, Chen AC: Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95: 14-26, 1995
- 4) Valeriani M, Rambaud L, Mauguiere F: Scalp topography and dipolar source modeling of potentials evoked by CO₂ laser stimulation of the hand. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100: 343-353, 1996
- 5) Xu X, Kanda M, Shindo K, et al: Pain-related somatosensory evoked potentials fol-

- lowing CO₂ laser stimulation of foot in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96 : 12-23, 1995
- 6) Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, et al: Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol* 81:3100-3104, 1999
 - 7) Kanda M, Nagamine T, Ikeda A, et al: Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Res* 853 : 282-289, 2000
 - 8) Inui K, Tran DT, Qiu Y, et al: A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 120 : 235-248, 2003
 - 9) Inui K, Wang X, Qiu Y, et al: Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. *Eur J Neurosci* 18 : 2859-2866, 2003
 - 10) Inui K, Kakigi R: Temporal analysis of the flow from V1 to the extrastriate cortex in humans. *J Neurophysiol* 96 : 775-784, 2006
 - 11) Frot M, Rambaud L, Guenot M, et al: Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin Neurophysiol* 110 : 133-145, 1999
 - 12) Lenz FA, Krauss G, Treede RD, et al: Different generators in human temporal-parasylvian cortex account for subdural laser-evoked potentials, auditory-evoked potentials, and event-related potentials. *Neurosci Lett* 279 : 153-156, 2000
 - 13) Frot M, Mauguiere F: Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 126 : 438-450, 2003
 - 14) Vogel H, Port JD, Lenz FA, et al: Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasylvian cortex in humans. *J Neurophysiol* 89:3051-3060, 2003
 - 15) Ohara S, Crone NE, Weiss N, et al: Cutaneous painful laser stimuli evoke responses recorded directly from primary somatosensory cortex in awake humans. *J Neurophysiol* 91 : 2734-2746, 2004
 - 16) Kenshalo DR, Iwata K, Sholas M, et al: Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 84 : 719-729, 2000
 - 17) Tommerdahl M, Delemos KA, Vierck CJ Jr, et al: Anterior parietal cortical response to tactile and skin-heating stimuli applied to the same skin site. *J Neurophysiol* 75 : 2662-2670, 1996
 - 18) Lenz FA, Rios M, Zirh A, et al: Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. *J Neurophysiol* 79 : 2231-2234, 1998
 - 19) Hutchinson WD, Davis KD, Lozano AM, et al: Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2 : 403-405, 1999
 - 20) Bragard D, Chen AC, Plaghki L: Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO₂ laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neurosci Lett* 209 : 81-84, 1996
 - 21) Qiu Y, Inui K, Wang X, et al: Effects of distraction on magnetoencephalographic responses ascending through C-fibers in humans. *Clin Neurophysiol* 115 : 636-646, 2004
 - 22) Opsommer E, Weiss T, Miltner WH, et al: Scalp topography of ultra-late (C-fibres) evoked potentials following thulium YAG laser stimuli to tiny skin surface areas in humans. *Clin Neurophysiol* 112 : 1868-1874, 2001
 - 23) Forss N, Raij TT, Seppa M, et al: Common cortical network for first and second pain. *Neuroimage* 24 : 132-142, 2005
 - 24) Turak B, Louvel J, Buser P, et al: Event-related potentials recorded from the cingulate gyrus during attentional tasks: a study in patients with implanted electrodes. *Neuropsychologia* 40 : 99-107, 2002
 - 25) Gelnar PA, Krauss BR, Sheehe PR, et al: A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *Neuroimage* 10 : 460-482, 1999
 - 26) Frot M, Garcia-Larrea L, Guenot M, et al: Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli: a study using intra-cerebral recordings. *Pain* 94 : 65-73, 2001
 - 27) Ogino Y, Nemoto H, Goto F: Somatotopy in human primary somatosensory cortex in pain system. *Anesthesiology* 103 : 821-827,

- 2005
- 28) Ploner M, Freund HJ, Schnitzler A: Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 81:211-214, 1999
- 29) Brooks JC, Zambreanu L, Godinez A, et al: Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage* 27: 201-209, 2005
- 30) Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, et al: A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 372:770-773, 1994
- 31) Timmermann L, Ploner M, Haucke K, et al: Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 86: 1499-1503, 2001
- 32) Mazzola L, Isnard J, Mauguiere F: Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans: a comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex* 16:960-968, 2006
- 33) Yazawa S, Ikeda A, Sawamoto N, et al: Painful focal sensory seizure arising from the primary somatosensory cortex. *Intern Med* 42: 875-879, 2003
- 34) Wang X, Inui K, Qiu Y, et al: Cortical responses to noxious stimuli during sleep. *Neuroscience* 128: 177-186, 2004
- 35) Ohara S, Crone NE, Weiss N, et al: Attention to pain is processed at multiple cortical sites in man. *Exp Brain Res* 156:513-517, 2004
- 36) Yamasaki H, Kakigi R, Watanabe S, et al: Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res* 9: 165-175, 2000
- 37) Iwata K, Kamo H, Ogawa A, et al: Anterior cingulate cortical neuronal activity during perception of noxious thermal stimuli in monkeys. *J Neurophysiol* 94: 1980-1991, 2005
- 38) Sawamoto N, Honda M, Okada T, et al: Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 20: 7438-7445, 2000
- 39) Singer T, Seymour B, O'Doherty J, et al: Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303: 1157-1162, 2004
- 40) Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, et al: Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C-fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex* 16: 1289-1295, 2006
- 41) Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R: Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 24:41-49, 1988
- 42) Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA: Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasylvian cortex. *Pain* 81: 273-282, 1999
- 43) Kakigi R, Inui K, Tamura Y: Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 116: 743-763, 2005
- 44) Kakigi R, Tran TD, Qiu Y, et al: Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: electro- and magneto-encephalographic study. *Neurosci Res* 45: 255-275, 2003
- 45) 乾 幸二, 柿木隆介: 痛みの脳内機構. *脳と神経* 58: 5-15, 2006
- 46) 乾 幸二, 柿木隆介: 感覚情報の階層的処理. *臨床脳波* 48: 697-703, 2006

※ ※ ※

脊髄視床路の電気生理学*

辻 健史** 乾 幸二 柿木 隆介

はじめに

われわれの研究室では、電気生理学的な手法を用いて痛覚情報処理について研究を行ってきた^{9,11)}。本稿では、脊髄視床路に関する知見を概説した後、脊髄視床路と関連が深いわれわれの研究を紹介する。なお、本稿で述べている痛みとは、基本的に侵害刺激により惹起される痛み（侵害受容性疼痛）である。

概説

侵害刺激が末梢に加えられると侵害受容器 (nociceptor) が活性化される。その信号は細い有髄線維の A δ 線維、無髄線維の C 線維を経て、大部分は後根から脊髄に入る。脊髄後角には侵害受容器からの信号を上位中枢へ伝える二次細胞があり、主に第 I 層にある NS 細胞 (nociceptive specific cell)^{3,12)}、第 V 層にある WDR 細胞 (wide dynamic range cell)^{16,24)} から成る。第 I 層の NS 細胞は侵害刺激に対して応答し、A δ 侵害受容器あるいは C 侵害受容器からの入力を受ける。小さ

な受容野を持ち、明瞭な体部位再現 (somatotopy) があるという特徴を持つ。他方、第 V 層の WDR 細胞は触覚刺激から侵害刺激までのさまざまな刺激に対して応答し、皮膚機械的受容器、深部受容器、A δ 侵害受容器、C 侵害受容器からの入力を受ける。通常受容野は大きく、明瞭な somatotopy を示さない。両者とも脊髄視床路を上行するが、第 I 層の細胞と第 V 層の細胞は異なる脊髄内経路を経て異なる視床部位へ投射する。第 I 層の細胞の軸索は外側脊髄視床路を上行し、第 V 層の細胞の軸索は腹側脊髄視床路を上行する。視床では、前者は主に VMpo 核 (posterior part of the ventral medial nucleus) や MDvc 核 (ventral caudal part of the medial dorsal nucleus) に、後者は主に VP 核 (ventral posterior nucleus) に投射する⁴⁾。ただ、視床への投射は明確には分かれておらず overlap しているという報告¹⁾や、VMpo 核についてはその存在を疑問視する研究者²⁷⁾もあり、議論は現在も続いている。これらの視床核は異なる皮質部位に投射し、VMpo 核、MDvc 核、VP 核はそれぞれ、島、帯状回、第一次体性感覚野 (以下、SI) に主に投射する²¹⁾。視床の外側核群とその投射部位は外側系 (lateral system)、内側核群とその投射部位は内側系 (medial system) と称される。したがって、侵害刺激が加えられ、侵害受容器が

Key words

痛覚 (pain)
誘発電位 (evoked potential)
伝導速度 (conduction velocity)

* Electrophysiological Aspects on the Function of Spinothalamic Tract

** 自然科学研究機構生理学研究所統合生理研究系感覚運動調節研究部門 [〒444-8585 岡崎市明大寺町字西郷中 38] / Takeshi TSUJI, Koji INUI, Ryusuke KAKIGI: Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences

活性化されてからの信号は、明らかに異なる並行した上行路を介して異なる皮質部位へ伝えられる。この単純なモデルでは、複雑な痛覚情報処理を十分に説明できていないかもしれない。しかし、痛覚情報が脊髄のレベルで機能的に異なる2つ以上の経路に分かれるということは、特記すべきである。

最近の研究

最近、われわれの研究室で行った2つの研究^{8,23)}を紹介する。

① 脊髄内の痛覚伝導速度に関する研究

脊髄の痛覚伝導速度に関して、非侵襲的方法で行った最初の報告は、Kakigi と Shibasaki¹⁰⁾によりなされた。彼らは、手と足を炭酸ガスレーザーで刺激し、A δ 線維の脊髄内伝導速度を調べた。レーザーは、侵害受容器を選択的に刺激する方法として、多くの痛覚研究に用いられている^{9,11)}。まず、手と足から脊髄までの長さで末梢のA δ 線維の伝導速度から末梢の伝導時間を推定し、その値と脳波で記録したレーザー誘発脳電位の潜時差から脊髄の伝導速度を計算し、8~12 m/sとした。この計測法および結果は、Rossiら¹⁸⁾により確認された。しかしこの方法は、末梢から脊髄までの伝導距離が長くその影響を受ける可能性があった。Cruccuら⁵⁾、Qiuら¹⁷⁾、Iannettiら⁶⁾はこの問題を軽減するために、脊髄と最も近い背部正中線上を刺激した。この方法は、刺激部位から脊髄までの距離が短いという点で優れていた。得られた伝導速度は、それぞれ21 m/s, 10.0 m/s, 11.9 m/sであった。Cruccuらの結果がほかと異なるのは、異なる誘発電位成分を用いて計算したためであり、同じ成分で計算すれば、やはり約10 m/sとなる。これまでの研究は、主に第I層のNS細胞からの信号を受ける帯状回、もしくはシルビウス裂領域から計測されたデータを用いていた。脊髄内で異なる経路を上行した情報は、異なる視床核群へ投射し、さらに異なる皮質部位へ投射することから、大脳皮質の各領域で記録できる成分には、第I層のNS細胞由来のもの、第V層のWDR細胞由

来のものがあるのではないかと考えた。われわれは、第7頸椎と第10胸椎の右4 cmの部分をYAGレーザーで刺激し、得られた誘発電位の起源を多信号源解析法(以下、BESA)を用いて詳細に解析した。

結果は、これまでの四肢刺激の報告^{19,20)}と同様に、SI、両側シルビウス裂領域および帯状回が主な責任部位であり、各成分についての脊髄内伝導速度を求めた(図1)。SI領域から得られた伝導速度は16.8 m/sで、それ以外のシルビウス裂領域、帯状回から得られた伝導速度は8.7~10.7 m/sと、SI領域で得られた伝導速度より有意に遅かった。動物実験やヒトの脊髄を直接刺激して得られた結果でも、NS細胞の伝導速度はWDR細胞の伝導速度よりも遅かった^{13,22)}。よってSI領域で計測できた信号は、第V層のWDR細胞からVP核を經由してSIに投射されたもので、そのほかの領域で計測された信号は、第I層のNS細胞からVMpo核、MDvc核を經由してシルビウス裂領域、帯状回に投射されたものと考えられた。投射された大脳皮質や細胞の特性を考えると、第V層のWDR細胞は痛覚のsensory-discriminativeな部分を処理し、第I層のNS細胞は痛覚のaffective-emotionalな部分を処理していると推測される。

② 痛覚と触覚の干渉作用に関する研究

痛みは触覚刺激が加えられると軽減することは、古くからよく知られていた。この事実は、動物²⁸⁾、ヒト²⁵⁾、患者²⁶⁾でも実験的に確認されている。しかし、そのメカニズムについては十分に知られていない。特に、痛覚への干渉が皮質レベルで起こっているか否かについては、まったく知られていなかった。以前の研究では、末梢²⁾、脊髄¹⁵⁾、大脳¹⁴⁾レベルなどが候補に挙げられたが、中でも脊髄後角がこの現象に対して最も重要な役割を果たすと考えられていた。太い有髄線維(A β 線維)からの入力、侵害受容器からの細い求心性線維(A δ およびC線維)の入力を抑制するという“gate control theory”がMelzackとWall¹⁵⁾により提唱されていた。われわれは、どこのレベルが

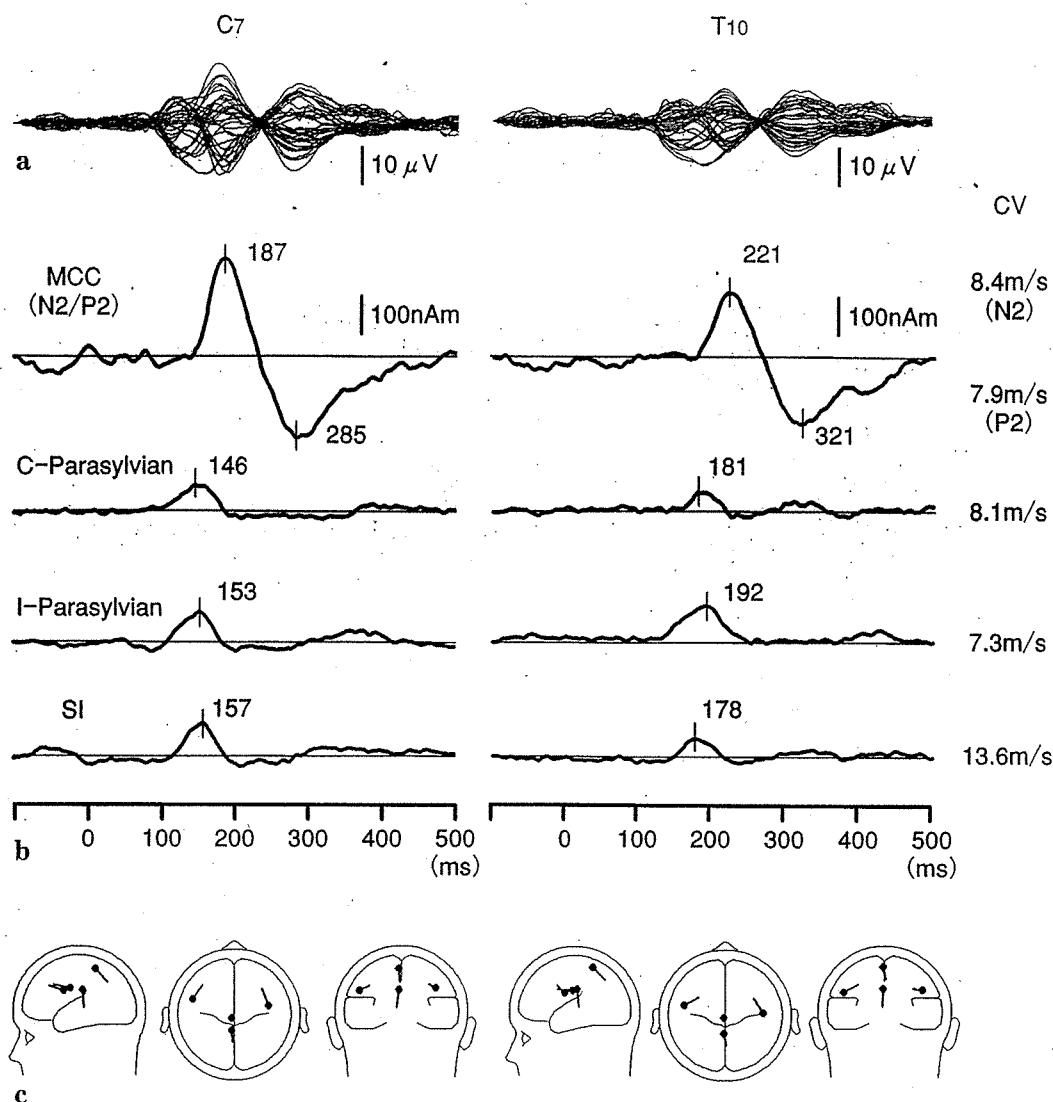


図1 多信号源解析法 (BESA) により得られた信号源と各信号源に対する脊髄内の伝導速度
 a : 第7頸椎 (C7; 左) と第10胸椎 (T10; 右) レベルへの侵害刺激により得られた誘発電位。すべての電極で記録された波形を重畳している。
 b : BESA により得られた各信号源での活動の時間的経過と頂点潜時。
 c : BESA により得られた信号源。
 各信号源での伝導速度 (CV) は最右段に示した。記録された誘発電位は BESA による解析で、第一次体性感覚野 (SI)、刺激対側 (C-)、同側 (I-) のシルビウス裂領域 (parasyylvian) および帯状回 (MCC) に信号源が推定された (c)。C7 と T10 刺激後の頂点潜時差は、多くの信号源でほぼ同じであるが、SI ではほかの活動よりも潜時差が小さい (b)。このことから、SI へはより速い脊髄内伝導路により情報が伝えられると推測された。(文献 23) より引用)

最もその抑制に関与しているかを調べるために脳磁計を用いて研究を行った。

侵害刺激には、われわれの研究室で独自に開発した表皮内電気刺激法を用いた⁷⁾。表皮内には主に A δ および C 線維の神経終末が存在しており、A β 線維やその受容器は、より深い部分に存在する。刺激電極の針の先端が表皮内にとどまり、そ

こに弱い電流を流せば、A δ 線維を選択的に刺激することができる。また、この刺激は電気刺激であり、刺激のタイミングを正確に把握できるという点でも優れている。この刺激法を用いて、触覚の痛覚への干渉について調べた。背部 (第9胸椎レベル) に侵害刺激を、触覚刺激の前後 500 ms 以内のいくつかの刺激間隔で与えた。

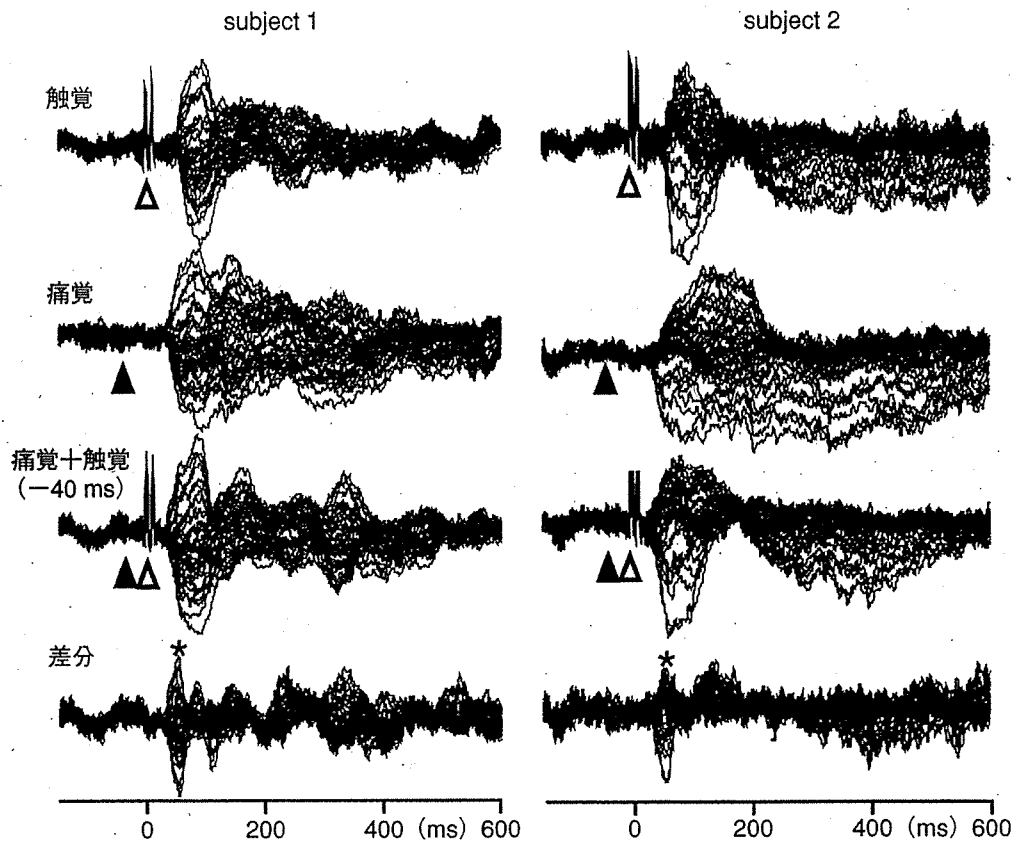


図2 触覚刺激による侵害刺激誘発皮質応答の抑制

侵害刺激を触覚刺激よりも40 ms先行して与えたときに得られた刺激対側の脳磁場反応を示す。侵害刺激、触覚刺激はそれぞれ表皮内電気刺激、経皮的電気刺激により行った。白、黒の矢頭は、それぞれ触覚、侵害刺激提示のタイミングを示している。この条件で単独刺激を行うと、痛覚の脳磁場活動が触覚よりも少し早く開始する。痛覚+触覚の脳磁場活動は、触覚の脳磁場活動に類似している。痛覚+触覚と触覚単独の差分波形では、星印部分の活動が残る。この活動は、痛覚の最初の活動であり、痛覚情報が先に到達していたことがわかるが、その後の活動は抑制されている。また、この条件下では、実際に感じる痛みも軽減されている。このことから、侵害刺激による皮質応答が、触覚信号が遅れて皮質に到達した場合にも顕著に抑制されることを示す。(文献8)より引用、一部改変)

侵害刺激に対する皮質応答の減弱は、触覚刺激提示が侵害刺激提示に先行する場合にも認められたが、侵害刺激による皮質応答が生じた後に触覚信号が皮質に到達した場合にも認められた(図2)。さらに重要なことは、侵害刺激誘発皮質応答の抑制は、侵害刺激による信号の直後に触覚信号が皮質に到達する場合に最も強く、それぞれの信号が脊髄に到達する順序とは無関係であったという所見である。それぞれの条件で記録した痛みの程度(VASスコア)も、侵害刺激誘発皮質応答の抑制と並行して減弱した。すなわち、触覚による痛覚抑制は脊髄レベルではなく皮質レベルで生じることを示している。抑制はどの条件でも触覚信号

が皮質に到達してからおよそ20 ms後に開始することから、触覚関連領域から痛覚関連領域への積極的な皮質-皮質抑制が存在すると考えられる。

まとめ

脊髄視床路の電気生理学的実験から、二種類以上の脊髄内伝導速度の存在を証明し、末梢に加えられた侵害刺激は二種類以上の脊髄後角の細胞により情報処理されることを示した。また、痛覚が触覚により軽減されるメカニズムには、脊髄後角レベルでの役割は大きくないことを明らかにした。これまでA δ 線維を選択的に刺激する方法としては、炭酸ガスレーザーやYAGレーザーが最

も有効な方法であったが、高価な装置であり一般的ではなかった。表皮内電気刺激装置は、安価でどこの検査室でも使用できると思われる。今後は、この装置を用いてさまざまな脊髄視床路を含む疾患に罹患した患者の検査が行われ、脊髄視床路の知見が増加するのではないかと期待される。

文献 (太字番号は重要文献)

- 1) Apkarian AV, Hodge CJ : Primate spinothalamic pathways : III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comp Neurol* **288** : 493-511, 1989
- 2) Campbell JN, Taub A : Local analgesia from percutaneous electrical stimulation. A peripheral mechanism. *Arch Neurol* **28** : 347-350, 1973
- 3) Christensen BN, Perl ER : Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli : marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol* **33** : 293-307, 1970
- 4) Craig AD : Pain mechanisms : labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* **26** : 1-30, 2003
- 5) Cruccu G, Iannetti GD, Agostino R, et al : Conduction velocity of the human spinothalamic tract as assessed by laser evoked potentials. *Neuroreport* **11** : 3029-3032, 2000
- 6) Iannetti GD, Truini A, Romaniello A, et al : Evidence of a specific spinal pathway for the sense of warmth in humans. *J Neurophysiol* **89** : 562-570, 2003
- 7) Inui K, Tran TD, Hoshiyama M, et al : Preferential stimulation of Adelta fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain* **96** : 247-252, 2002
- 8) Inui K, Tsuji T, Kakigi R : Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex* **16** : 355-365, 2006
- 9) Kakigi R, Inui K, Tamura Y : Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* **116** : 743-763, 2005
- 10) Kakigi R, Shibasaki H : Estimation of conduction velocity of the spino-thalamic tract in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **80** : 39-45, 1991
- 11) Kakigi R, Watanabe S, Yamasaki H : Pain-Related somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* **17** : 295-308, 2000
- 12) Kumazawa T, Perl ER, Burgess PR, et al : Ascending projections from marginal zone (lamina I) neurons of the spinal dorsal horn. *J Comp Neurol* **162** : 1-11, 1975
- 13) Mayer DJ, Price DD, Becker DP : Neurophysiological characterization of the anterolateral spinal cord neurons contributing to pain perception in man. *Pain* **1** : 51-58, 1975
- 14) Melzack R : Phantom limb pain : implications for treatment of pathologic pain. *Anesthesiology* **35** : 409-419, 1971
- 15) Melzack R, Wall PD : Pain mechanisms : a new theory. *Science* **50** : 971-979, 1965
- 16) Mendell LM : Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* **16** : 316-332, 1966
- 17) Qiu Y, Inui K, Wang X, et al : Conduction velocity of the spinothalamic tract in humans as assessed by CO(2) laser stimulation of C-fibers. *Neurosci Lett* **311** : 181-184, 2001
- 18) Rossi P, Serrao M, Amabile G, et al : A simple method for estimating conduction velocity of the spinothalamic tract in healthy humans. *Clin Neurophysiol* **111** : 1907-1915, 2000
- 19) Schlereth T, Baumgartner U, Magerl W, et al : Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyllvian cortex. *Neuroimage* **20** : 441-454, 2003
- 20) Tarkka IM, Treede RD : Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser. *J Clin Neurophysiol* **10** : 513-519, 1993
- 21) Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, et al : The cortical representation of pain. *Pain* **79** : 105-111, 1999
- 22) Trevino DL, Coulter JD, Willis WD : Location of cells of origin of spinothalamic tract in lumbar enlargement of the monkey. *J Neurophysiol* **36** : 750-761, 1973
- 23) Tsuji T, Inui K, Kojima S, et al : Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain* **123** : 322-331, 2006
- 24) Wall PD : Cord cells responding to touch, damage, and temperature of skin. *J Neurophysiol* **23** : 197-210, 1960
- 25) Wall PD, Cronly-Dillon JR : Pain, itch, and vibration. *Arch Neurol* **2** : 365-375, 1960
- 26) Wall PD, Sweet WH : Temporary abolition of pain in man. *Science* **155** : 108-109, 1967
- 27) Willis WD Jr, Zhang X, Honda CN, et al : A critical review of the role of the proposed VMpo nucleus in pain. *J Pain* **3** : 79-94, 2002
- 28) Woolf CJ, Barrett GD, Mitchell D, et al : Naloxone-reversible peripheral electroanalgesia in intact and spinal rats. *Eur J Pharmacol* **45** : 311-314, 1977

Cortical activities evoked by the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: a fMRI study

Ryusuke Kakigi^{1,3,4}, Yunhai Qiu^{1,3}, Yasuki Noguchi^{1,3}, Manabu Honda^{2,3,5},
Hiroki Nakata^{1,3}, Yohei Tamura¹, Satoshi Tanaka^{2,3}, Norihiro Sadato^{2,3,5},
Xiaohong Wang¹, and Koji Inui^{1,3}

¹Department of Integrative Physiology, ²Division of Cerebral Integration,
National Institute for Physiological Sciences

³Department of Physiological Sciences, School of Life Sciences,
The Graduate University for Advanced Studies

⁴RISTEX, ⁵SORST, Japan Science and Technology Corp Agency (JST)

[Received 16 December 2005, Accepted 27 January 2006]

Abstract

Acute pain is classified as first and second pain associated with rapidly conducting A δ fibers and slowly conducting unmyelinated C fibers, respectively. First pain aims at achieving relative safety from the source of injury, whereas second pain, with its strong affective component, attracts longer-lasting attention and initiates behavioral responses in order to limit further injury and optimize recovery. Accordingly, the distinct brain representations for first and second pain should reflect distinct biological functions of both sensations.

In this study, therefore, an event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to investigate brain processing of the signals ascending from peripheral C and A δ fibers evoked by phasic laser stimuli on the right hand in humans. The stimulation of both C and A δ nociceptors activated the bilateral thalamus, bilateral secondary somatosensory cortex (SII), right (ipsilateral) middle insula, and bilateral Brodmann's area (BA) 24/32, with the majority of activity found in the posterior portion of the anterior cingulate cortex (pACC). However, magnitude of activity in the right (ipsilateral) BA32/8/6, including dorsal parts in the anterior portion of the ACC (aACC) and pre-supplementary motor area (pre-SMA), and the bilateral anterior insula was significantly stronger following the stimulation of C nociceptors than A δ nociceptors. It was concluded that the activation of C nociceptors, related to second pain, evokes different brain processing from that of A δ nociceptors, related to first pain, probably due to the differences in the emotional and motivational aspects of either pain, which are mainly related to the aACC, pre-SMA and anterior insula.

Key words: fMRI; Pain; C fiber; A δ fiber; ACC (anterior cingulate cortex)

C線維を上行する信号によって賦活される脳部位：機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた研究

柿木 隆介^{1,3,4} / 秋 云海^{1,3} / 野口 泰基^{1,3} / 本田 学^{2,3,4} / 中田 大貴^{1,3} / 田村 洋平^{1,3}
田中 悟志^{2,3} / 定藤 規弘^{2,3,4} / 王 曉宏¹ / 乾 幸二^{1,3}

¹ 自然科学研究機構・生理学研究所統合生理研究系・感覚運動調節研究部門

² 自然科学研究機構・生理学研究所大脳皮質機能研究系・心理生理学研究部門

³ 総合研究大学院大学・生命科学研究科・生理科学専攻

⁴ 日本学術振興機構・社会技術研究システム

はじめに

急性痛は末梢神経の有髄 A δ 線維を上行する first pain と無髄 C 線維を上行する second pain に分類される。前者は急性の侵害刺激に対する安全性の確保に有用であり、後者は情動に関係する持続の長いものである^{39,58}。したがって、脳内の情報処理も異なっていることが予想される。痛覚認知の研究にはレーザー刺激がしばしば用いられ、これは通常の方法では first pain を誘発する³⁰。レーザー刺激を用いたポジトロン断層撮影 (PET) や機能的磁気共鳴画像 (fMRI) では、第 1 次体性感覚野 (SI)、第 2 次体性感覚野 (SII)、島、帯状回などが活動することが報告されている^{3-6,9,26,47,50,61}。しかし通常のレーザー刺激によって C 線維を選択的に刺激することは不可能である⁸。

C 線維を刺激する方法としては capsaicin 注射が用いられるが、これは A δ 線維も刺激することが知られている^{20,51}。また、capsaicin 注射は持続痛であるため、痛覚認知の bottom-up と top-down 情報を共に引き起こしてしまい、認知に関する詳細な時間経過の解析が不可能である^{29,41}。

最近、ベルギーのグループから画期的な C 線維刺激法が報告された^{7,35,38}。皮膚末梢の C 線維受容体は A δ 線維受容体よりもはるかに数が多く、しかも興奮温度閾値が少し低い^{33,48,55}。したがって、非常に狭い領域に少し弱いレーザー刺激を与えることができれば C 線維を選択的に刺激することができるはずである。私達はこの方法を改良して確実に C 線維を選択的に刺激する方法を確立し²⁴、マイクロニューログラフィー⁴²、脳波^{44,45,52,53} および脳磁図^{43,54} を用いて解析を行ってきた。最近、さらに機能的磁気共鳴画像 (fMRI)⁴⁶ を用いて脳内の活動部位を詳細に解析することに成功した。本稿では、この研究の概要を紹介したい。

方 法

13 名の若年健常者 (平均 30.9 歳) を対象とした。刺激は Tm:YAG レーザー (Carl Baasel Lasertechnik, Starnberg, Germany) を用いた。波長は 1960 nm、波長幅は 1 ミリ秒、照射直径は 3 mm とした。C 線維を刺激する場合には、レーザープローブの先端部分に、直径 0.4 mm の小さな穴を 121 個穿った薄い

(厚さ 0.1 mm) アルミ板を貼った。アルミ板を用いない場合には A δ 線維と C 線維の両方が刺激される。しかし、この方法では C 線維を上行する信号はほとんど完全に抑制されることが知られており^{8,24,38}、A δ 線維刺激として考えてよい。刺激強度による影響を避けるため、A δ 線維と C 線維刺激には同じ強度を用いた。刺激は右手背に与え、刺激間隔は 14 秒、16 秒、18 秒のいずれかをランダムに用いた。被験者は、A δ 線維刺激の場合には鋭い痛みを、C 線維刺激の場合には鈍い痛みを覚えた。

fMRI は、A δ 線維と C 線維実験を 1 週間間隔の別の日に行った。事象関連 (event-related) パラダイムを用い、3 テスラの機器を用いた (Allegra, Siemens, Erlangen, Germany)。脳の活動状態を評価するため T2 強調の機能画像を gradient echo 法により撮像し、各部位における Blood oxygenation level-dependent (BOLD) 信号を測定した。各セッションに対して 248 スキャンを以下のような条件で記録した: time of repetition (TR): 2 秒, time of echo (TE): 30 ミリ秒, flip angle (FA): 75°, field of view (FOV): 192 × 192 mm², in-place resolution: 3.0 × 3.0 mm. 3 mm 間隔で 32 slice を撮像して脳全体を解析した。また解剖画像として、高空間分解能の T1 強調画像を Magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) 法を用いて撮像した³¹。

解析には SPM99 を用いた^{17,18,60}。はじめの 8 スキャンは不安定であるため棄却し残りの 240 スキャンを解析の対象とした。各レーザー刺激時点を onset とした hemodynamic response (HDR) を regressor として仮定し、それを説明変数とした一般化線形モデルを解くことにより、regressor の重み付け変数 β を各ボクセル・各被験者ごとに求めた。この β の値を全被験者分まとめて一群 t 検定にかけ (Random-effect model)、A δ 線維刺激または C 線維刺激に対して有意な BOLD 信号変化を示す脳部位を検出した。その際の有意閾値は $p < 0.001$ (uncorrected for multiple comparison¹⁶) とした。

結 果

C 線維刺激により、両側半球の視床, SII, 前部および中部の島, 前部帯状回の後部 (pACC), 前部帯状回の前部背側 (aACC), それに補足運動野の

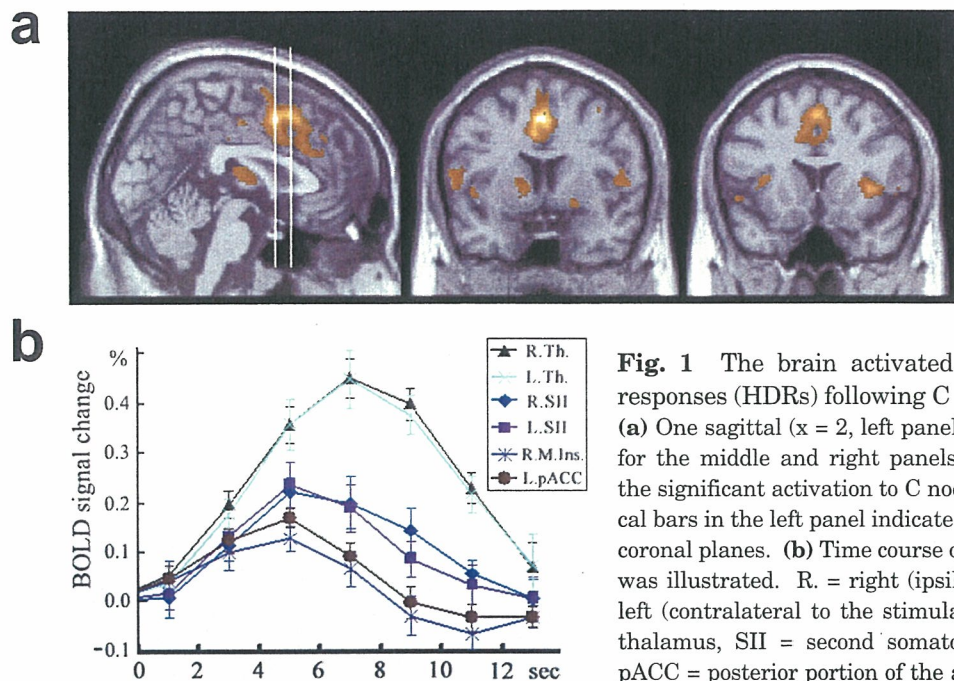


Fig. 1 The brain activated regions and Hemodynamic responses (HDRs) following C nociceptor stimulation. (a) One sagittal ($x = 2$, left panel) and two coronal ($y = 6$ and 16 for the middle and right panels, respectively) images showing the significant activation to C nociceptor stimulation. Two vertical bars in the left panel indicate the sagittal positions of the two coronal planes. (b) Time course of HDRs in the activated regions was illustrated. R. = right (ipsilateral to the stimulation), L. = left (contralateral to the stimulation), M. = middle part, Th. = thalamus, SII = second somatosensory cortex, Ins. = insula, pACC = posterior portion of the anterior cingulate cortex. Error bars indicate standard deviation. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

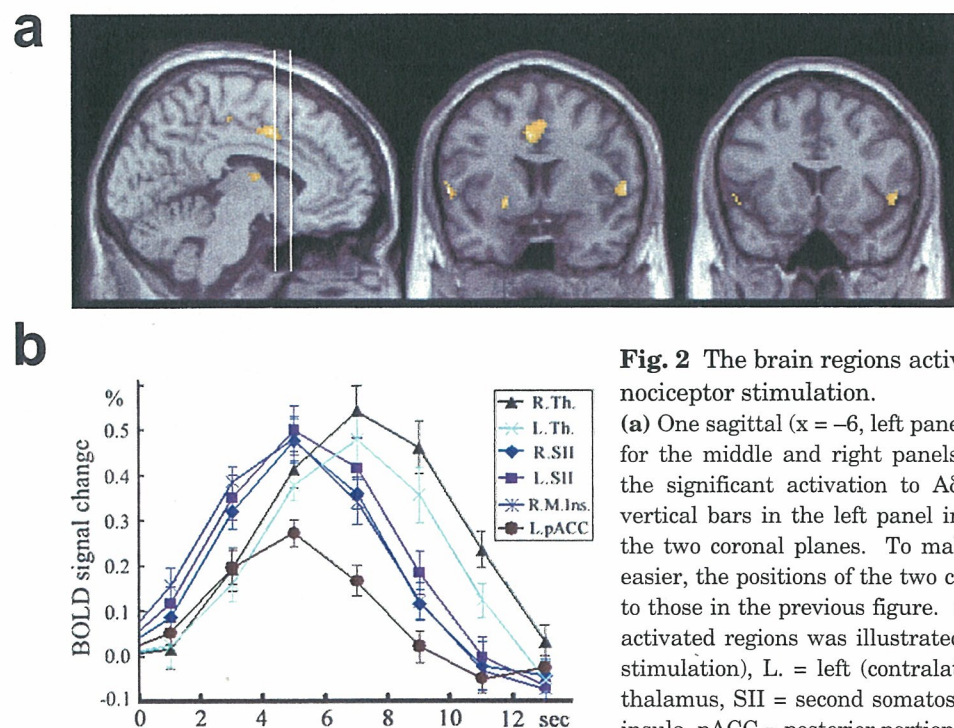


Fig. 2 The brain regions activated and HDRs following A δ nociceptor stimulation. (a) One sagittal ($x = -6$, left panel) and two coronal ($y = 6$ and 16 for the middle and right panels, respectively) images showing the significant activation to A δ nociceptor stimulation. Two vertical bars in the left panel indicate the sagittal positions of the two coronal planes. To make a comparison with Figure 1 easier, the positions of the two coronal planes were set identical to those in the previous figure. (b) Time course of HDRs in the activated regions was illustrated. R. = right (ipsilateral to the stimulation), L. = left (contralateral to the stimulation), Th. = thalamus, SII = second somatosensory cortex, M. Ins. = middle insula, pACC = posterior portion of the anterior cingulate cortex. Error bars indicate standard deviation. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

前方 (pre-SMA) に有意な活動が見られた (Fig. 1a). 両側視床, SII, 右側 (刺激同側) の島, 左側の pACC の HDR 曲線では, 刺激後 5 ないし 7 秒後に頂点を示した (Fig. 1b). A δ 線維刺激により, 両側半球の視床, SII, pACC, 右側中部の島に有意な

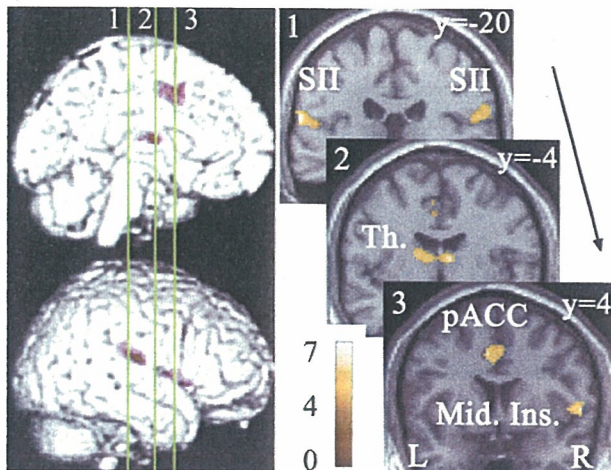
活動が見られた (Fig. 2a). 両側視床, SII, 右側 (刺激同側) の島, 左側の pACC の HDR 曲線では, 刺激後 5 ないし 7 秒後に頂点を示した (Fig. 2b).

2 種類の刺激に対して共通して活動する部位を, SPM の conjunction 解析法^{19,32,40,41)} を用いて解析

Table 1 Coordinates (MNI) of regions activated by both C and A δ nociceptor stimulation

| Brain region Side | x | y | z | Z-score |
|----------------------|-----|-----|----|---------|
| Thalamus | | | | |
| Ipsilateral | 8 | -6 | 12 | 4.14 |
| Contralateral | -12 | -4 | 14 | 4.02 |
| SII | | | | |
| Ipsilateral | 62 | -20 | 18 | 4.15 |
| Contralateral | -64 | -26 | 18 | 4.42 |
| Right middle insula | | | | |
| Ipsilateral | 58 | 4 | 4 | 4.12 |
| BA 24/32 (pACC) | | | | |
| Contralateral | -6 | 4 | 42 | 4.02 |
| Ipsilateral | 2 | 10 | 48 | 3.73 |

SII: second somatosensory cortex, BA: Brodmann's area, pACC: posterior portion of the anterior cingulate cortex.

**Fig. 3** Brain regions commonly activated by C and A δ nociceptor stimulation.

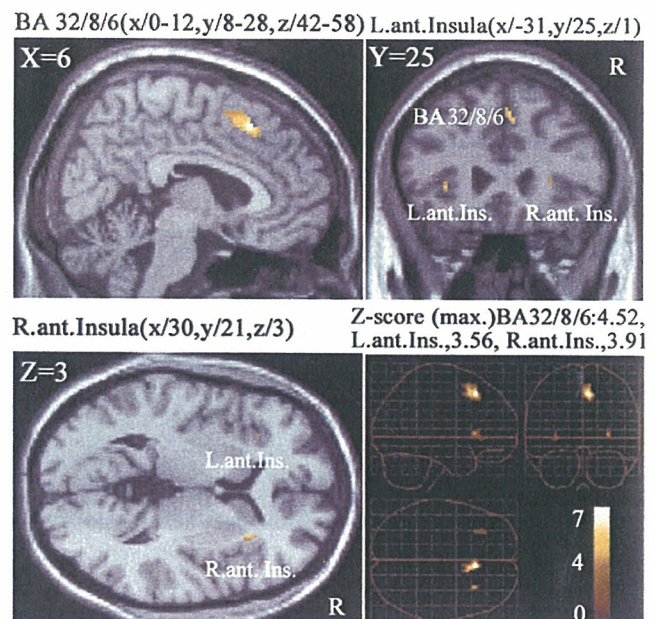
Numbered bars in the left panel indicate locations of coronal slices in the right panel. Activated regions overlaid on an anatomically normalized MRI (MNI template) with their corresponding y coordinates (right side). SII = second somatosensory cortex, Th. = thalamus, pACC = posterior portion of the anterior cingulate cortex, Mid. Ins. = middle insula. MNI Coordinates in Table 1. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

した。その結果、両側の視床、SII、右側の中中部島、両側の Brodmann の 24/32 野 (pACC が主) が有意であり、これらが痛覚刺激に対して常に活動する部位と考えられた (Table 1, Fig. 3)。次に direct comparison 解析法を用いて、2 種類の刺激間に有意な差が見られた部位を解析した。その結果、右側半球の Brodmann の 24/32/8 野 (aACC の背側と pre-SMA)

Table 2 Coordinates (MNI) of specifically activated regions for C nociceptor stimulation

| Brain region Side | x | y | z | Z-score |
|----------------------|-----|----|----|---------|
| BA 32/8/6 | | | | |
| Midline, Ipsilateral | 6 | 22 | 50 | 4.52 |
| Anterior insula | | | | |
| Ipsilateral | 30 | 21 | 3 | 3.91 |
| Contralateral | -31 | 25 | 1 | 3.56 |

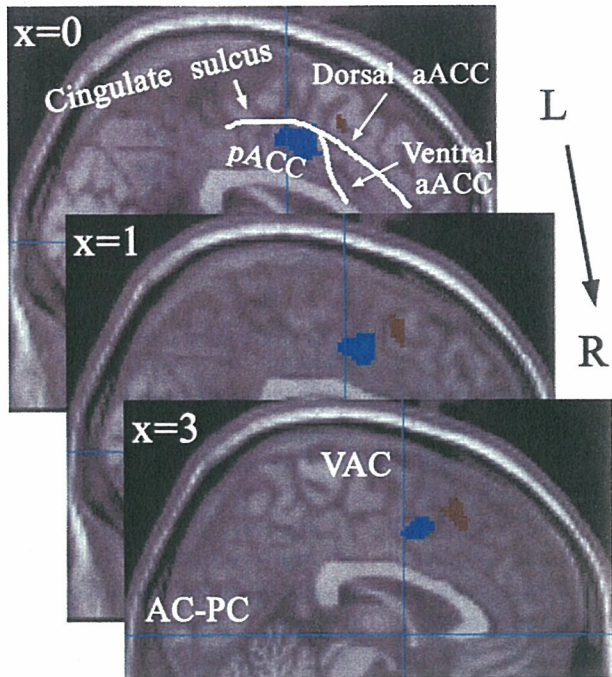
BA: Brodmann's area

**Fig. 4** Brain regions differentially activated by C nociceptor stimulation.

The activity in these areas was significantly stronger following the stimulation of C nociceptors than A δ nociceptors ($p < 0.001$, uncorrected) and overlaid on an anatomically normalized MRI (MNI template). BA = Brodmann's area, Ant. Ins. = anterior insula, L. = left, R. = right. MNI Coordinates in Table 2. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

と両側の島前部において、C 線維刺激の場合に有意に活動が大きいことがわかった (Table 2, Fig. 4)。しかし、逆に A δ 線維刺激の場合に有意に活動が大きい部位は無かった。ACC と pre-SMA における活動部位を Fig. 5 に示す。各部位の名称は先行研究^{9,15,25)} に拠った。

C 線維刺激の場合に有意に活動が大きかった 2 つ



- Common activated area for C & A δ
- Selectively activated area for C

Fig. 5 Activations in the ACC and pre-SMA overlaid on an anatomically normalized MRI (MNI template). These are shown from left (top part of the image) to right (bottom part of the image) with their corresponding MNI template x coordinates. The blue vertical line indicates the line through the anterior commissure (VAC). aACC = anterior portion of the anterior cingulate cortex, pACC = posterior portion of the anterior cingulate cortex. Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

の部位の HDR 曲線を **Fig. 6** に示す。右側半球の Brodmann の 24/32/8 野では A δ 線維刺激に対してほとんど活動が見られず、この部位が C 線維刺激に選択的に活動する部位と考えられた。両側の島前部では、2つの刺激にいずれに対しても活動が見られるが、C 線維刺激に対する活動が有意に大きかった。

考 察

本研究は、事象関連 fMRI を用いて A δ 線維刺激と C 線維刺激に対する脳反応を解析した世界で初めての報告である。Capsaicin 刺激による持続的な C 線維刺激を用いた PET^{1,23,27)} あるいは fMRI^{2,34)} 研究では、視床、線条体、SI、SII、島、帯状回、前頭前野、SMA での活動が報告されている。私達の今回の研究結果もこれらの結果とほぼ同様であったが、SI と前頭前野の活動は見られなかった。これは

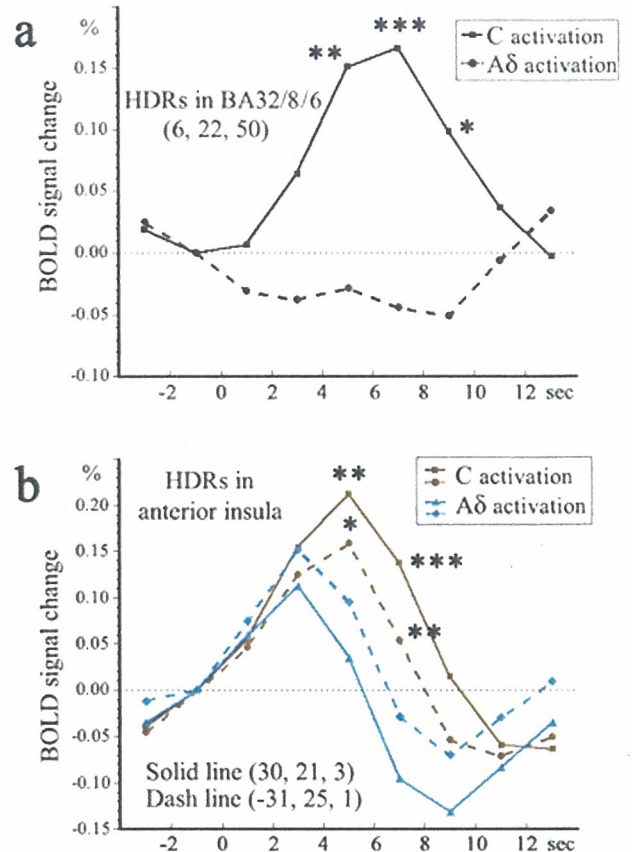


Fig. 6 Time course of the HDRs in the BA32/8/6 and bilateral anterior insula following stimulation of C and A δ nociceptors.

(a) In the right (ipsilateral) BA32/8/6, the HDR following A δ nociceptor stimulation was almost below the baseline, while that following C nociceptor stimulation was very large. The difference between them 5–9 sec after stimulation was significant. (b) In the bilateral anterior insula cortex (solid/dashed line = right/left anterior insula), the HDR following A δ nociceptor stimulation peaked at 3 sec, rapidly decreased thereafter, and had returned to the baseline level at 6 sec. By contrast, the HDR following C nociceptor stimulation was large for a long period peaking at 5 sec, and the difference between 5 and 7 sec after stimulation was significant (paired t test was calculated from red solid to blue solid line and red dashed to blue dashed line). (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). Adapted from Qiu et al.⁴⁶⁾

刺激方法の相違によるものと考えられる。右側半球の Brodmann の 24/32/8 野 (aACC の背側と pre-SMA) と両側の島前部において、C 線維刺激の場合に有意に活動が大きいという所見は世界で初めてのものである。

レーザー刺激による A δ 線維刺激による活動部位は、先行研究では、本研究で見られた部位に加え SI、