

Otsuru et al

7

regeneration: Studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain* 127: 1606-1615, 2004

21. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, Kallinikos P, Tesfaye S, Finnigan J, Marshall A, Boulton AJ, Efron N, Malik RA: Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 56:2148-2154, 2007

22. Romaniello A, Valls-sole J, Ianetti GD, Truini A, Manfredi M, Cruccu G: Nociceptive quality of the laser-evoked blink reflex in humans. *J Neurophysiol* 87: 1386-1394, 2002

23. Said G: Diabetic neuropathy: A review. *Nat Clin Pract Neurol* 3:331-340, 2007

24. Sakai T, Tomiyasu S, Yamada H, Ono T, Sumikawa K: Quantitative and selective evaluation of differential sensory nerve block after transdermal lidocaine. *Anesth Analg* 98: 248-251, 2004

25. Shun CT, Chang YC, Wu HP, Hsieh SC, Lin WM, Lin YH, Tai TY, Hsieh ST: Skin denervation in type 2 diabetes: Correlations with diabetic duration and functional impairments. *Brain* 127:1593-1605, 2004

26. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK: The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 29:883-887, 2006

27. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 60:108-111, 2003

28. Tran TD, Inui K, Hoshiyama M, Lam K, Kakigi R: Conduction velocity of the spinothalamic tract following CO₂ laser stimulation of C-fibers in humans. *Pain* 95:125-131, 2002

29. Zinman LH, Brill V, Perkins BA: Cooling detection thresholds in the assessment of diabetic sensory polyneuropathy: Comparison of CASE IV and Medoc instruments. *Diabetes Care* 27:1674-1679, 2004

脳における痛みの認知：ヒト

1

柿木隆介

KAKIGI Ryusuke/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, 総合研究大学院大学生命科学研究科 生理科学専攻

末梢神経の A δ 線維を上行するクイックペイン (first pain) に関連する脳活動と, C 線維を上行するスローペイン (second pain) に関連する脳活動に分けて, 脳波, 脳磁図と機能的 MRI を用いた筆者らの最近の研究成果を紹介した。ともに, 刺激対側の第一次体性感覚野, 両側半球の第二次体性感覚野, 島, 帯状回, 扁桃体に活動がみられるが, 島と帯状回の一部には second pain に特異的に反応する部位が発見された。

はじめに

ヒトでの脳内痛覚認知機構の研究は, きわめて重要なテーマであるにもかかわらず, 種々の技術的困難のために遅々として進まなかった。ヒトを対象とする場合, 非侵襲的検査を用いなければならないことが最大の理由である。しかし, 近年の科学技術の急速な進歩により, 従来から行われてきた脳波 (EEG) に加え, ポジトロン断層撮影 (PET), 機能的磁気共鳴画像 (fMRI) および脳磁図 (MEG) を用いた研究発表が増加してきた。脳磁図は時間分解能が高いため初期反応の時間的情報を得るのに適しており, fMRI は空間分解能が高いため詳細な活動部位の解析に適している。本稿では, 主として, 末梢神経の A δ 線維を上行するクイックペイン (first pain) に関連する脳活動と, C 線維を上行するスローペイン (second pain) に関連する脳活動に分

けて, 脳磁図と fMRI を用いた筆者らの最近の研究成果を紹介したい。

脳磁図を用いた研究

1. A δ 線維を上行する first pain に関連する脳活動

脳磁図記録のためには, 刺激は立ち上がりが鋭く, トリガーが容易にかかるものでなければならない。すなわち, PET や fMRI 検査で使われるような thermode による熱刺激や, 動物実験で用いられるような侵害刺激は適さない。そのため一般的にはレーザー光線が用いられる¹⁾²⁾。レーザー刺激は光線であるため, コンピュータの掃引開始時点と刺激時点の差がないことから, ミリ秒単位の詳細な時間的経過を検索するのに適している。また, 皮膚に接触しないため, 皮膚の侵害受容器だけを選択的に刺激することができる。こ

Key words

■ 脳波
■ 脳磁図
■ 機能的 MRI (fMRI)
■ 痛覚認知

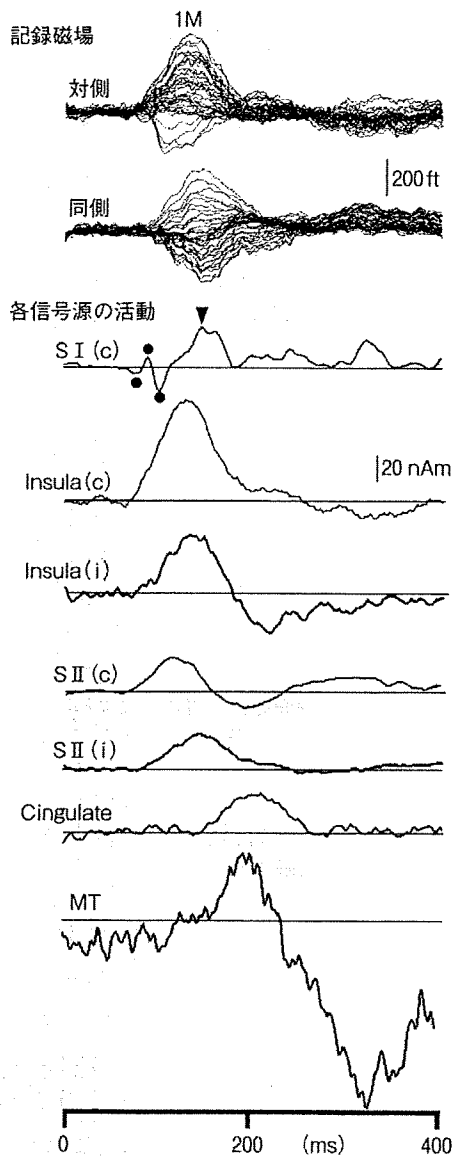


図1 Aδ線維を上行する信号による脳磁図反応(SI, SII, 島, 前部帯状回および内側部側頭葉の活動)

上段2つのトレースが記録磁場波形。下段7つのトレースが各信号源の活動時間経過を示す。Insula: 島, Cingulate: 帯状回, c: 刺激対側半球, i: 刺激同側半球, MT: 内側部側頭葉。

(文献4より引用)

のような利点から、現在の痛み関連脳反応研究の主流となっている。末梢神経および脊髄の伝導速度は約10~15 m/secであり¹⁾⁻⁵⁾、これはAδ線維-脊髄視床路を上行するものと考えら

れる。末梢神経、脊髄、脳の病変で痛覚障害を呈する患者への臨床応用も盛んに行われており、臨床的な痛覚障害程度との高い相関が報告されている¹⁾²⁾。レーザーメスを製作している企業に特

注しなければならないが、最近ドイツの企業から市販されるようになった。ただし、かなり高額(500万円以上)であるのが最大の問題点である。

最近筆者らは、表皮内の自由神経終末(痛覚刺激を受容する)だけを選択的に刺激する方法、皮内電気刺激法(epidermal stimulation; ES法)を考案したので、本稿ではこれを用いた研究を紹介したい³⁾⁻⁵⁾。ES法は、針の部分が約0.2 mmの押しピン型電極を用いて表皮内を電気刺激(0.5 ms, 0.1~0.3 mA)する方法で、表皮内に位置する自由神経終末を選択的に刺激することができる。自由神経終末が表皮内に分布するのに対し、触覚に関わる機械受容器は表皮最深部もしくは真皮に分布するためである。レーザー光線を用いた方法に比し、特殊な機器が必要ではないこと、電気刺激であるのでtime-lockが非常に良いこと、刺激電極が表皮内にとどまるため、刺入時の痛みや出血がほとんどないこと、などの長所があり、今後は広く普及していくことが予想される。

1) 一次体性感覚野(SI)と二次体性感覚野(SII)(図1)

手背刺激により約150ミリ秒(以下、ms)を頂点とする大きな磁場反応(1 M)が記録される(刺激同側では約165 ms)。1 Mは痛覚刺激による磁場反応の主成分であるが、1 Mの立ち上がりにはわずかに先行して10 ms間隔で活動の向きを数回逆転させる微弱な活動がSI領域に認められる。このSI初期成分に続いて、約20 ms遅れてSIIが活動を始める。両側反応であ

り、刺激同側の反応が10~20 ms遅れる。SIIの活動は150 ms付近で頂点となり、この時間帯では比較的強いSIの活動もほぼ並行してみられる。SIの初期活動は、活動のタイミングの面でも活動様式の面でも触覚情報処理のSI活動に類似しており、おそらく主に刺激部位の同定に関わっているものと考えられる。ただ、触覚の際には2つの異なるSI領域(3b野と1野)が連続して活動するのに対し、痛覚では1野しか活動せず⁵⁾、両者に違いがみられる。触覚では部位同定に加えてさまざまな機能(複数刺激部位の統合など)が要求されるため、より複雑なSI内情報処理が行われているものと考えられる。

2) 島

シルヴィウス裂付近の活動を詳細に解析すると、SIIとは明らかに部位の異なる(SIIより前方、内側)活動源が、前および中部島の上縁に相当する位置に推定された。わずかにSIIに先行するものの、活動の時間経過はほぼSIIのそれと同じである(図1)。したがって、1Mは主にSII、島および後期SI活動からなると考えられる。島の活動も両側性であり、刺激同側の反応には10~20 msの遅れがある。島はわずかであるがSIIより早く活動を開始するため、島がSIIからの入力で活性化された可能性は否定される。SIから島への投射については存在を否定する報告もあり、おそらく視床からの入力により島が活動したのと考えられる。したがって、視床-SI-SIIの経路と、これとは別の視床-島の経路が存

在することになる。それぞれの機能についてはまだ明らかにされていないが、異なる役割を担っているものと考えられる。たとえばSIIに病変のある患者では、刺激が痛みであることが判別できないのに対し、島に病変のある患者では、刺激が痛みであることはわかるにもかかわらず、それに応じた情動反応や刺激部位を刺激から遠ざける行動が欠落している。したがって、SIIは侵害性刺激の性質認知に関わり、島はその情動的認知に関わるのではないかと推察される。

3) 後期活動

解析時間幅を1M以降(400 msまでに拡大すると、上述の3信号源では説明できない活動が200~300 msの潜時に認められる。信号源を追加して解析を行うと、この潜時では前部帯状回と内側部側頭葉(MT: 扁桃体、海馬を含む)に活動が推定される。いずれも1M頂点(150 ms)付近で活動を開始し、200と300 msに2つの活動頂点がある(図1)。前部帯状回はPETやfMRIでもその重要性が報告されている。MTの活動は、この部位が動物実験で痛覚に深く関与していることと証明されていることを考えると妥当であると思われるが、ヒトの画像研究ではこの部位の活性化はあまり観察されないようである。前内側部側頭葉の活動は、島の活動の頂点付近で開始しており、また、この部位は島からの強い投射を受けていることから、われわれは、視床-島-前部帯状回および前内側部側頭葉の経路を推定している。視床-SI-SIIの経路が刺激の dis-

criminativeな側面(刺激の部位、強さ、種類)に関わり、視床-島-前部帯状回および前内側部側頭葉の経路が情動面や刺激に対応する行動に関わるのではないかと考えられる。痛覚情報処理経路を二分する古典的な概念に従えば、前者がlateral systemに、後者がmedial systemに相当する。

2. C線維を上行する second pain に関連する脳活動

これまでC線維を選択的に刺激することは非常に困難であり、そのため研究はほとんどなされてこなかった。強いレーザー光線刺激を皮膚に与えればA δ 線維に加えてC線維も興奮するが、脳波あるいは脳磁図ではC線維を上行するような長潜時の反応は記録されない。これは、A δ 線維を上行する信号による抑制効果(gating)によるためではないかと考えられている。C線維の特徴として、A δ 線維に比して興奮閾値が低く、末梢皮膚での受容体密度がはるかに高いことが挙げられる。このような特徴を応用すれば、C線維を単独に刺激してsecond painに関与する反応を記録することは可能であるはずである。最近われわれは、特殊なアルミニウム製の薄いプレートを作成した。これは、厚さ0.1 mmで、プレート中央部の25 mm四方の部分に、1 mmごとに縦横26列の小さな穴(直径0.4 mm、面積0.125 mm²)を穿ったものである。これを皮膚上に置いてレーザー光線を照射することにより、容易にC線維を選択的に刺激することが可能となった⁶⁾⁷⁾。

脳波による予備実験では、驚くべきことに、足背のような末梢部の刺激では、潜時は1秒をはるかに超えたが、反応は明瞭に記録することができた⁶⁾。計算された末梢神経伝導速度は約1~2 m/secであり、脊髄伝導速度は約1~4 m/secであった⁶⁾。ここで紹介した方法は、簡便でしかも安定した反応を得ることができることが最大の利点である。これまで、技術的困難性のため、C線維を上行する信号の生理学的検索はほとんどされてこなかったが、second painあるいは内臓痛の検査にはきわめて有用と思われる。

脳磁図記録では、ほぼAδ線維刺激による場合と類似の反応を示し、SI、SII-島、帯状回、MTの活動がみられた⁶⁾⁷⁾。もちろん伝導速度が

遅いため、初期反応の頂点潜時は約750 msとかなり長い。S/N比が低い⁸⁾ためか、SIの初期反応は記録困難であった。C線維刺激による脳波、脳磁図反応の特徴的な変化は、覚醒度の変化と注意効果による変化がきわめて大きいことである。たとえば、drowsy状態でもほぼ消失するし、暗算課題で痛覚刺激から注意をそらさせると(distraction課題)著明に反応の振幅が低下する⁷⁾。このような結果は、second pain、すなわち内臓痛や癌疼痛に対して心理療法の効果が大きいことを示唆する興味ある所見である。

fMRIを用いた研究

記述した刺激方法を用いて、Aδ線維とC線維を記録し、事象関連fMRIを記録した⁸⁾。3.0テスラの機器(Allegra; Siemens, Erlangen, Germany)を用いて記録し、通常の事象関連fMRI解析と同様の方法を用いて解析した。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前方(pre-SMA)に有意な活動がみられた(図2)。両側視床、SII、右側(刺激同側)の島、左側のpACCのBOLD信号変化は、刺激後5ないし7

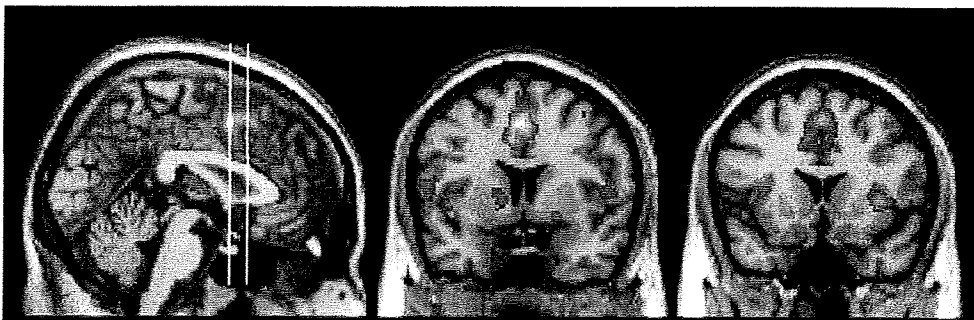


図2 C線維刺激によるfMRI反応(有意差を示した部位を示す) 1つの矢状断面と2つの冠状断面を示す。矢状断面の2本の垂直線は、各々の冠状断面を示す。視床、二次体性感覚野、島、帯状回に活動がみられる。

(文献8より引用)

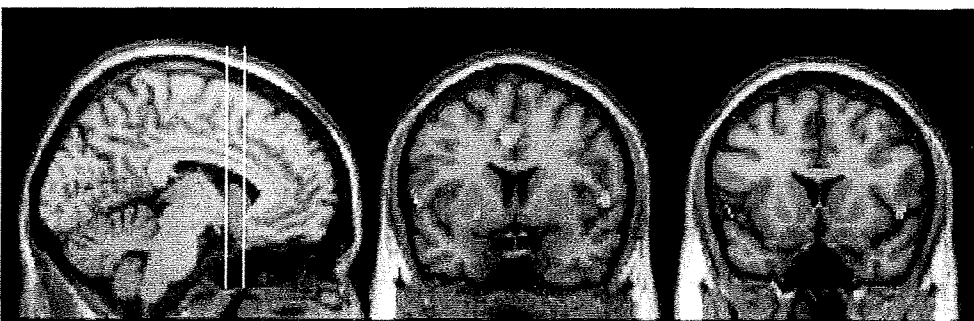


図3 Aδ線維刺激によるfMRI反応(有意差を示した部位を示す)

図2の説明を参照。(文献8より引用)

秒後に頂点を示した。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みられた(図3)。両側視床、SII、右側(刺激同側)の島、左側のpACCのBOLD信号変化は、刺激後5ないし7秒後に頂点を示した。2種類の刺激に対して共通して活動する部位は、両側の視床、SII、右側の中部島、両側のBrodmann (BA) の24/32野(pACCが主)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(図4)。

次に、2種類の刺激間に有意な差がみられた部位を解析したところ、右側半球のBA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ことがわかった(図5)。詳細に解析したところ、右側半球のBAの24/32/8野ではA δ 線維刺激に対してほとんど活動がみられず、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みられるが、C線維刺激に対する活動が有意に大きかった。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なかった。

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。特に、右側半球のBA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。

痛覚刺激に対するaACCとpACC

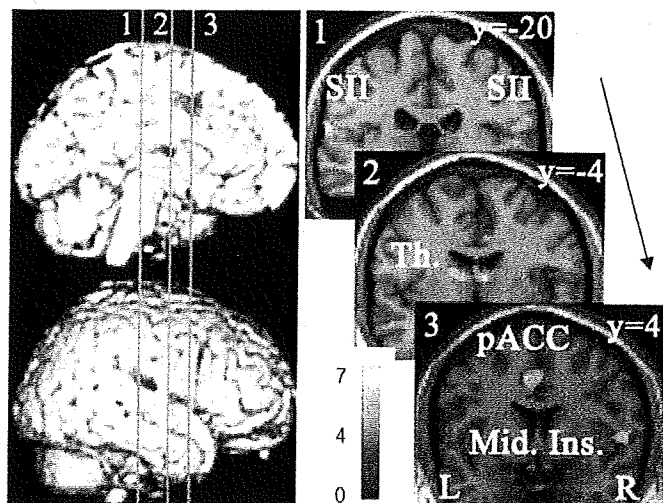


図4 A δ 線維刺激とC線維刺激に共通して有意差を示した部位
左の図の3本の垂直線は各々の冠状断面を示す。Th.: 視床, SII: 二次性体性感覚野, pACC: 前帯状回の後方部, Mid. Ins.: 島中央部。(文献8より引用)

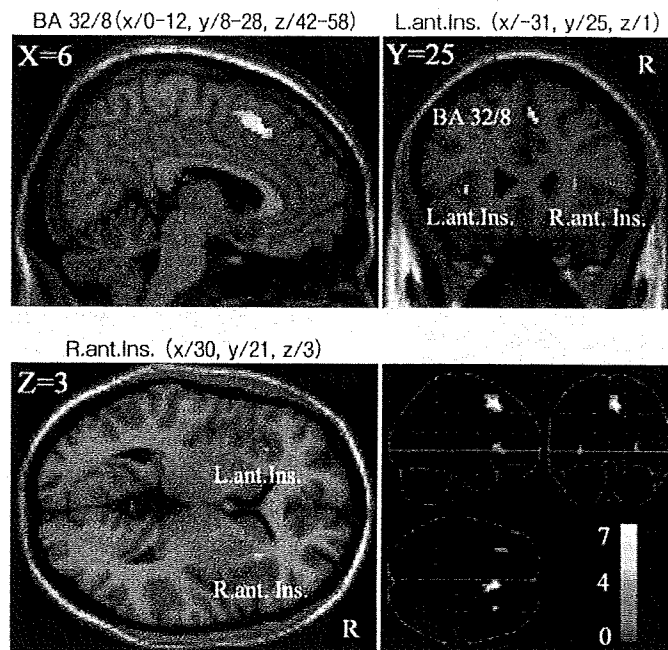


図5 C線維刺激による活動がA δ 線維刺激による活動より有意に大きかった部位
両側の島前部、帯状回前部とpre-SMAに有意差がみられた。L, R: 左半球、右半球, ant. Ins.: 島前部。(文献8より引用)

の背側の活動は多くの先行研究でも報告されており、pACCの活動は痛覚強度と相関し、aACCの背側の活動は認知や情動に関連が深いと報告されている。本研究でみられた、second painに関連すると考えられるC線維刺激に対してaACCの背側の活動が有意に大きい、という結果は、second pain認知がfirst pain認知よりも情動に関係が強いことを示唆している。ACCは機能的に痛覚関連領域、情動関連領域、非情動関連領域の3つの部位に分けられるが、本研究でみられた活動部位は痛覚関連領域と情動関連領域(特に前者)に該当している。

痛覚刺激に対するSMAあるいはpre-SMAの活動は、多くの先行研究で報告されている。pre-SMAは運動領域というよりも、前頭前野の一部として、情動に強く関連する、と報告されており、本研究での結果と一致している。島前部はACCと連動して痛覚認知の注意や情動に関係する部位とされている。本研究での結果はこの部位がsecond pain認知に対して重要な部位であることを示している。

最近、われわれは、情動と痛覚認知に関してfMRIを用いて研究を行っている。たとえば、実際に痛みを与えられなくても、注射のような「痛そうな画像」を見ただけでも、ACCと島が

活動することを明らかにした¹⁰⁾。これは「心の痛み」と「実際の痛み」は辺縁系では同じように活動することを示しており興味深い。また、瞑想中には痛みを感じないヨガの達人では、瞑想中に痛み刺激を与えても、視床、SII、島、帯状回の活動はみられず、前頭葉、頭頂葉、中脳に活動がみられた¹¹⁾。これらの部位、特に中脳は、下行性痛覚抑制系に重要な部位と考えられており、ヨガの達人では、瞑想中は何らかの機序により下行性痛覚抑制系が最大限に活性化されるために、痛みを感じないのだろうと推測した。

われわれは最近、gate control theoryが脊髄ではなく大脳皮質の関与が深いこと¹²⁾、脊髄視床路を上行する信号には早いものと遅いものがあること¹³⁾、動脈の圧受容器の機能が痛覚認知に関与し、収縮期には痛覚関連脳波の振幅は拡張期よりも有意に低下していること¹⁴⁾、posterior parietal cortexも痛覚認知に何らかの役割を果たしていること¹⁵⁾、などを報告しているが、その詳細な紹介は別の機会に譲りたい。

おわりに

痛覚研究は、これまでは末梢受容体と脊髄レベルでの動物実験が主流であったが、今後はヒト脳内での認知機構

の研究が、より盛んになっていくものと思われる。痛みの認知はきわめて主観的であり、ヒトを対象としなければ理解が困難な点が大いからである。

●文献

- 1) Kakigi R, Watanabe S, Yamasaki H : J Clin Neurophysiol 17 : 295-308, 2000
- 2) Kakigi R, Inui K, Tamura Y : Clin Neurophysiol 116 : 743-763, 2005
- 3) Inui K, Tran DT, Hoshiyama M, Kakigi R : Pain 96 : 247-252, 2002
- 4) Inui K, Tran DT, Qiu Y et al : Neuroscience 120 : 235-248, 2003
- 5) Inui K, Wang X, Qiu Y et al : Eur J Neurosci 18 : 2859-2866, 2003
- 6) Kakigi R, Tran DT, Qiu Y et al : Neurosci Res 45 : 255-275, 2003
- 7) Qiu Y, Inui K, Wang X et al : Clin Neurophysiol 115 : 636-646, 2004
- 8) Qiu Y, Noguchi Y, Honda M et al : Cereb Cortex 16 : 1289-1295, 2006
- 9) Ogino Y, Nemoto H, Inui K et al : Cereb Cortex 17 : 1139-1146, 2007
- 10) Kakigi R, Nakata H, Inui K et al : Eur J Pain 9 : 581-589, 2005
- 11) Inui K, Tsuji T, Kakigi R : Cereb Cortex 16 : 355-365, 2006
- 12) Tsuji T, Inui K, Kojima S, Kakigi R : Pain 123 : 322-331, 2006
- 13) Edwards L, Inui K, Ring C et al : Pain 137 : 488-494, 2008
- 14) Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K et al : Neuroimage 42 : 858-868, 2008

生理的な痛覚情報認知機構

柿木 隆介^{1,2)}

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⁾総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻

要 旨

末梢神経の A δ 線維を上行するクイックペイン (first pain) に関連する脳活動と、C 線維を上行するスローペイン (second pain) に関連する脳活動に分けて、脳波、脳磁図と機能的 MRI を用いた著者らの最近の研究成果を紹介した。ともに、刺激対側の第 1 次体性感覚野、両側半球の第 2 次体性感覚野、島、帯状回、扁桃体に活動がみられるが、島と帯状回の一部には second pain に特異的に反応する部位が発見された。スローペインが、より情動に関係することを示唆する所見と考えられる。

(ペインクリニック 30: 895-904, 2009)

キーワード: 脳波, 脳磁図, fMRI

はじめに

ヒトでは痛み刺激による上行信号が脳のどの部分に到達し、その情報がどのように伝わるか、すなわちヒトでの脳内痛覚認知機構の研究は、極めて重要なテーマであるにもかかわらず、種々の技術的困難のために遅々として進まなかった。ヒトを対象とする場合、非侵襲的検査を用いなければならないことが最大の理由である。しかし、近年の科学技術の急速な進歩により、従来より行われてきた脳波 (EEG) に加え、ポジトロン断層撮影 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) および脳磁図 (MEG) を用いた研究報告が増加してきた。脳磁図は時間分解能が高いため、初期反応の時間的情報を得るのに適しており、fMRI は空間分解能が高いため、詳細な活動部位の解析に適している。

本稿では、末梢神経の A δ 線維を上行するクイックペイン (first pain) に関連する脳活動と、C 線維を上行するスローペイン (second pain) に関連する脳活動に分けて、脳磁図と fMRI を用いた著者らの最近の研究成果を紹介したい。

I. 脳磁図を用いた研究

1. A δ 線維を上行する first pain に 関連する脳活動

脳磁図記録のためには、刺激は立ち上がり鋭くトリガーが容易にかかるものでなければならない。すなわち、PET や fMRI 検査で使われるような thermode による熱刺激や、動物実験で用いられるような侵害刺激は適さない。そのため、一般的にはレーザー光線が用いられる^{1,2)}。レーザー刺激は、光線であるためコンピュータの掃引開始時点と刺激時点の差がな

(Special Article) Pain and brain function
Physiological studies for human pain perception
Ryusuke Kakigi^{1,2)}

¹⁾Department of Clinical Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences, ²⁾Department of Physiological Sciences, School of Life Sciences, The Graduate University for Advanced Studies

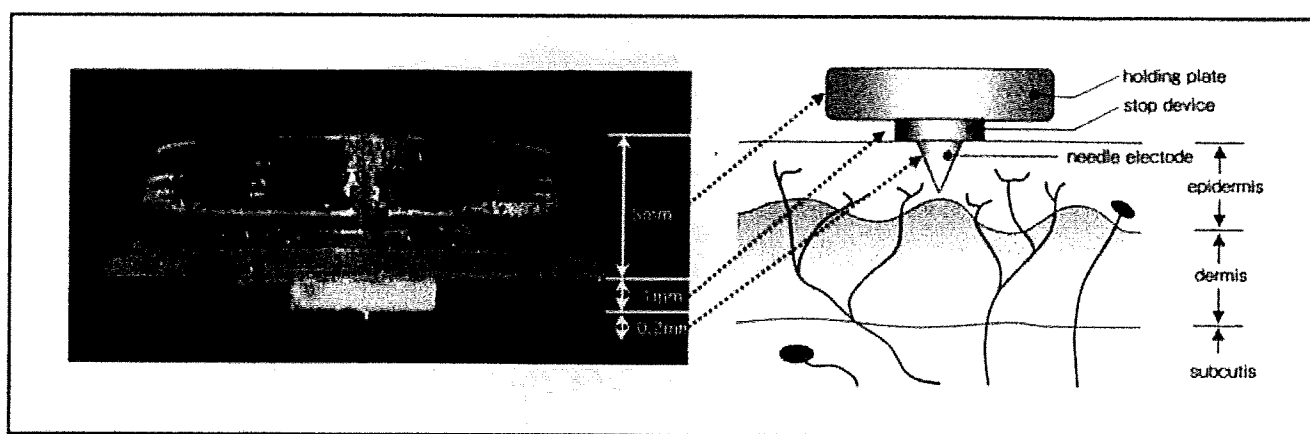


図1 表皮内電気刺激法 (ES法) に用いる針電極 (文献3より引用改変)

痛みに関わる自由神経終末は表皮内に位置するが、触覚に関わる受容器は乳頭直下かそれよりも深い層にある

い。そのため、ミリ秒単位の詳細な時間的経過を検索するのに適している。また、皮膚に接触しないため、皮膚の侵害受容器だけを選択的に刺激することができる。このような利点から、レーザー刺激は現在の痛み関連脳反応研究の主流となっている。末梢神経および脊髄の伝導速度は約10~15m/秒であり、これはA δ 線維-脊髄視床路を上行するものと考えられる。末梢神経、脊髄、脳の病変で痛覚障害を呈する患者さんの臨床研究もさかんに行われており、臨床的な痛覚障害程度との高い相関が報告されている^{1,2)}。レーザーメスを製作している企業に特注しなければならないが、最近ドイツの企業から市販されるようになった。ただし、かなり高額(500万円以上)であるのが最大の問題点である。

最近、著者らは、表皮内の自由神経終末(痛覚刺激を受容する)だけを選択的に刺激する方法、すなわち表皮内電気刺激法(epidermal stimulation: ES法)を考案したので、本稿ではこれを用いた研究を紹介したい³⁻⁵⁾。ES法は、針の部分長が約0.2mmの押しピン型電極(図1)を用いて、表皮内を電気刺激(0.5ミリ秒、0.1~0.3mA)する方法で、表皮内に位置する自由神経終末を選択的に刺激することができる。自由神経終末が表皮内に分布するのに対し、触覚に関わる機械受容器は、表皮最深部もしくは真

皮に分布するためである。レーザー光線を用いた方法に比し、特殊な機器が必要ではないこと、電気刺激であるのでtime-lockが非常に良いこと、刺激電極が表皮内にとどまるため、刺入時の痛みや出血がほとんどないこと、などの長所があり、今後は広く普及していくことが予想される。

1) 第1次体性感覚野(SI)と第2次体性感覚野(SII)

図2に示すように、手背刺激により約150ミリ秒を頂点とする大きな磁場反応(1M)が記録される(刺激同側では約165ミリ秒)。1Mは痛覚刺激による磁場反応の主成分であるが、1Mの立ち上がりにわずかに先行して10ミリ秒間隔で活動の向きを数回逆転させる微弱な活動がSI領域に認められる(図2、●で示す)。このSI初期成分に続いて、約20ミリ秒遅れてSIIが活動を始める。両側反応であり、刺激同側の反応が10~20ミリ秒遅れる。SIIの活動は150ミリ秒付近で頂点となり、この時間帯では比較的強いSIの活動もほぼ並行してみられる(SI後期成分、図2矢頭)。SIの初期活動は活動のタイミングの面でも、活動様式の面でも触覚情報処理のSI活動に類似しており、おそらく主に刺激部位の同定に関わっているものと考えられる。ただ、触覚の際には2つの異なる

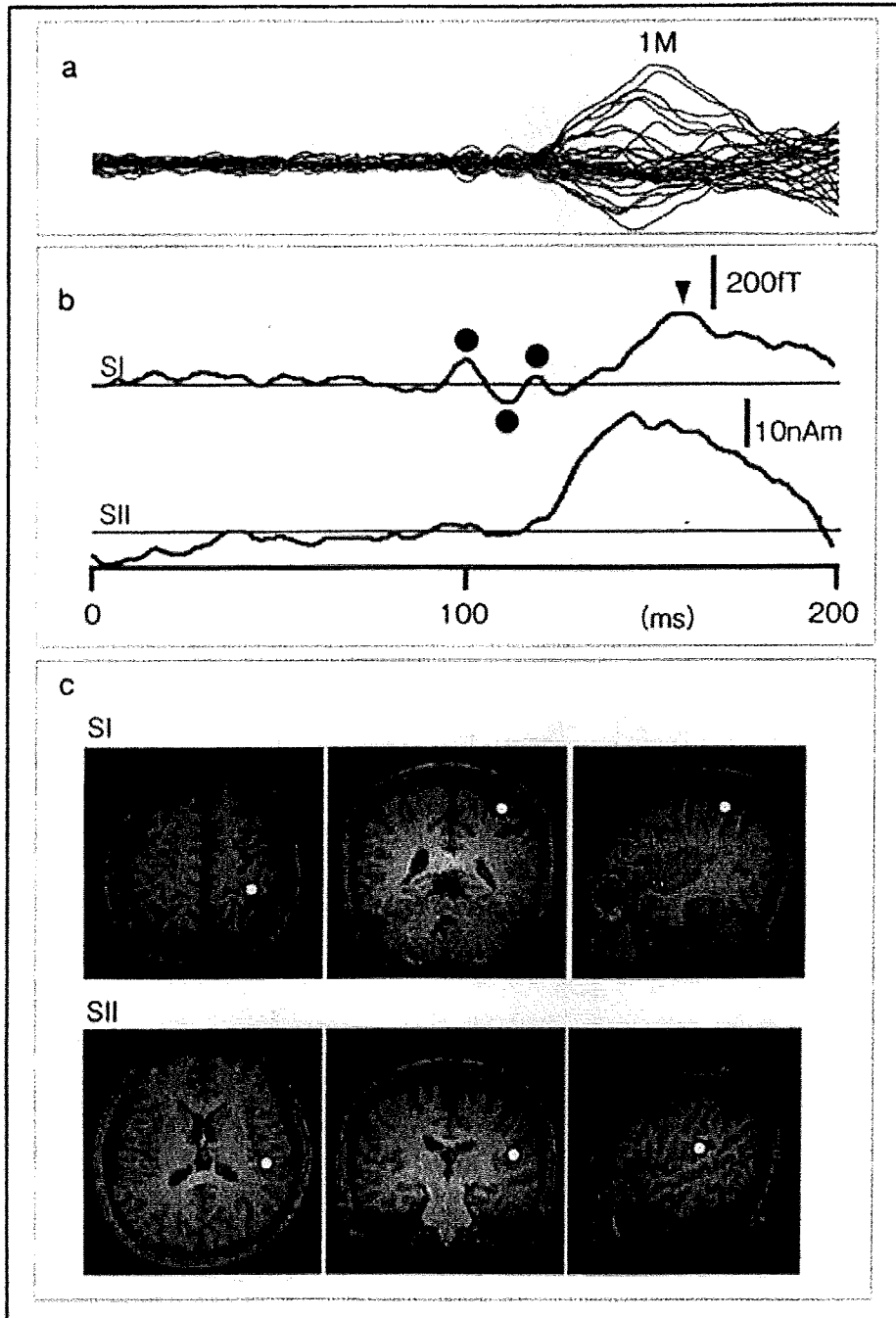


図2 A δ 線維を上行する信号による脳磁図反応（痛覚刺激によるSI, SIIの活動時間経過）（文献5より引用）

a: 刺激対側の記録磁場, b: 記録磁場より求められた第1次体性感覚野(SI)および第2次体性感覚野(SII)の活動時間経過. c: 信号源位置を被験者のMRIに重ねて表示したもの. 刺激後150ミリ秒を頂点とする主成分1Mにやや先行してSIの初期成分(●で示す)が認められる. 1Mの潜伏時にはSIIとSI後期成分(矢頭)がほぼ並行して活動する

SI領域(3b野と1野)が連続して活動するのに対し、痛覚では1野しか活動せず⁵⁾、両者に違いがみられる。触覚では部位同定に加えて

様々な機能(複数刺激部位の統合など)が要求されるため、より複雑なSI内情報処理が行われているものと考えられる。

2) 島

ES法はtime-lockがよく、S/N比も高いため、より詳細な解析が可能となる。Sylvius裂付近の活動を詳細に解析すると、SIIとは明らかに部位の異なる(SIIより前方、内側)活動源が、前から中部島の上縁に相当する位置に推定された。わずかにSIIに先行するものの、活動の時間経過はほぼSIIのそれと同じである(図3)。したがって、1Mは主にSII、島および後期SI活動から成ると考えられる。島の活動も両側性であり、刺激同側の反応には10~20ミリ秒の遅れがある。島はわずかであるがSIIより早く活動を開始するため、島がSIIからの入力で活性化された可能性は否定される。SIから島への投射については存在を否定する報告もあり、おそらく視床からの入力により島が活動したものと考えられる。したがって、視床-SI-SIIの経路と、これとは別の視床-島の経路が存在することになる。それぞれの機能についてはまだ明らかにされていないが、異なる役割を担っているものと考えられる。例えば、SIIに病変のある患者では刺激が痛みであることが判別できないのに対し、島に病変のある患者では、刺激が痛みであることはわかるにもかかわらず、それに応じた情動反応や刺激部位を刺激から遠ざける行動が欠落している。したがって、SIIは侵害性刺激の性質認知に関わり、島はその情動的認知に関わるのではないかと推察される。

3) 後期活動

解析時間幅を1M以降(400ミリ秒まで)に拡大すると、上述の3信号源では説明できない活動が200~300ミリ秒の潜時に認められる。信号源を追加して解析を行うと、この潜時では前部帯状回と内側部側頭葉(MT、扁桃核、海馬を含む)に活動が推定される。いずれも1M頂点(150ミリ秒)付近で活動を開始し、200と300ミリ秒に2つの活動頂点がある(図3)。

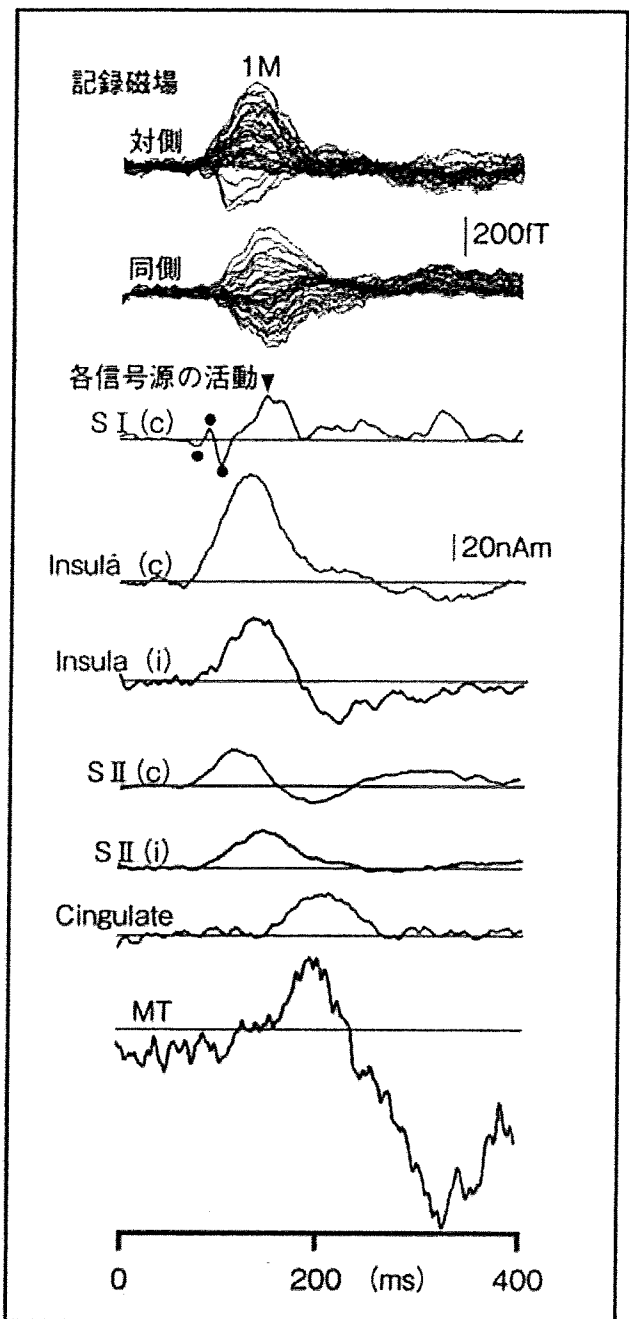


図3 Aδ線維を上行する信号による脳磁図反応(SI, SII, 島, 前部帯状回および内側部側頭葉の活動)(文献4より引用)

上段2つのトレースが記録磁場波形, 下段7つのトレースが各信号源の活動時間経過を示す. c: 刺激対側半球, i: 刺激同側半球, MT: 内側部側頭葉

前部帯状回はPETやfMRIでもその重要性が報告されている。MTの活動は、この部位が動物実験で痛覚に深く関与していると証明されて

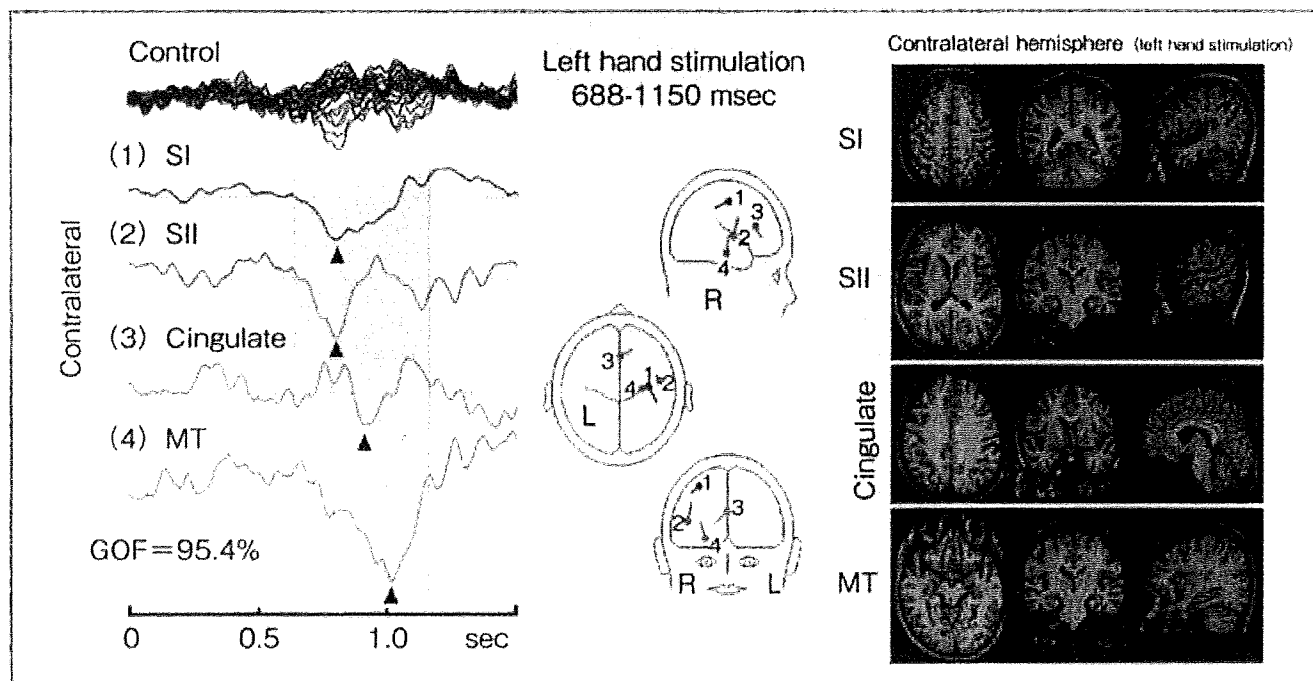


図4 C線維を上行する信号による脳磁図反応 (文献7より引用)

C線維刺激条件によってCO₂レーザー光線を左手背に照射して記録。刺激対側半球ではSource 1 (SI), Source 2 (SII), Source 3 (Cingulate), Source 4 (MT: Medial temporal) の4つの活動がみられる

いることを考えると妥当であると思われるが、ヒトの画像研究ではこの部位の活性化はあまり観察されないようである。前内側部側頭葉の活動は島の活動の頂点付近で開始しており、またこの部位は島からの強い投射を受けていることから、われわれは、視床-島-前部帯状回および前内側部側頭葉の経路を推定している。視床-SI-SIIの経路が刺激のdiscriminativeな側面(刺激の部位, 強さ, 種類)に関わり、視床-島-前部帯状回及び前内側部側頭葉の経路が情動面や刺激に対応する行動に関わるのではないかと考えられる。痛覚情報処理経路を二分する古典的な概念に従えば、前者がlateral systemに、後者がmedial systemに相当する。

2. C線維を上行する second pain に関連する脳活動

これまでC線維を選択的に刺激することは非常に困難であり、そのため研究はほとんどなされてこなかった。強いレーザー光線刺激を皮

膚に与えればA δ 線維に加えてC線維も興奮するが、脳波あるいは脳磁図ではC線維を上行するような長潜時の反応は記録されない。これは、A δ 線維を上行する信号による抑制効果(gating)によるためではないかと考えられている。C線維の特徴として、A δ 線維に比して興奮閾値が低く末梢皮膚での受容体密度がはるかに高いことが挙げられる。このような特徴を応用すれば、C線維を単独に刺激してsecond painに関与する反応を記録することは可能であるはずである。最近、われわれは、特殊なアルミニウム製の薄いプレートを作製した。これは、厚さ0.1mmで、プレート中央部の25mm四方の部分に、1mmごとに縦横26列の小さな穴(直径0.4mm, 面積0.125mm²)を穿ったものである。これを皮膚上においてレーザー光線を照射することにより、容易にC線維を選択的に刺激することが可能となった^{6,7)}。

脳波による予備実験では、驚くべきことに、足背のような末梢部の刺激では潜時は1秒をは

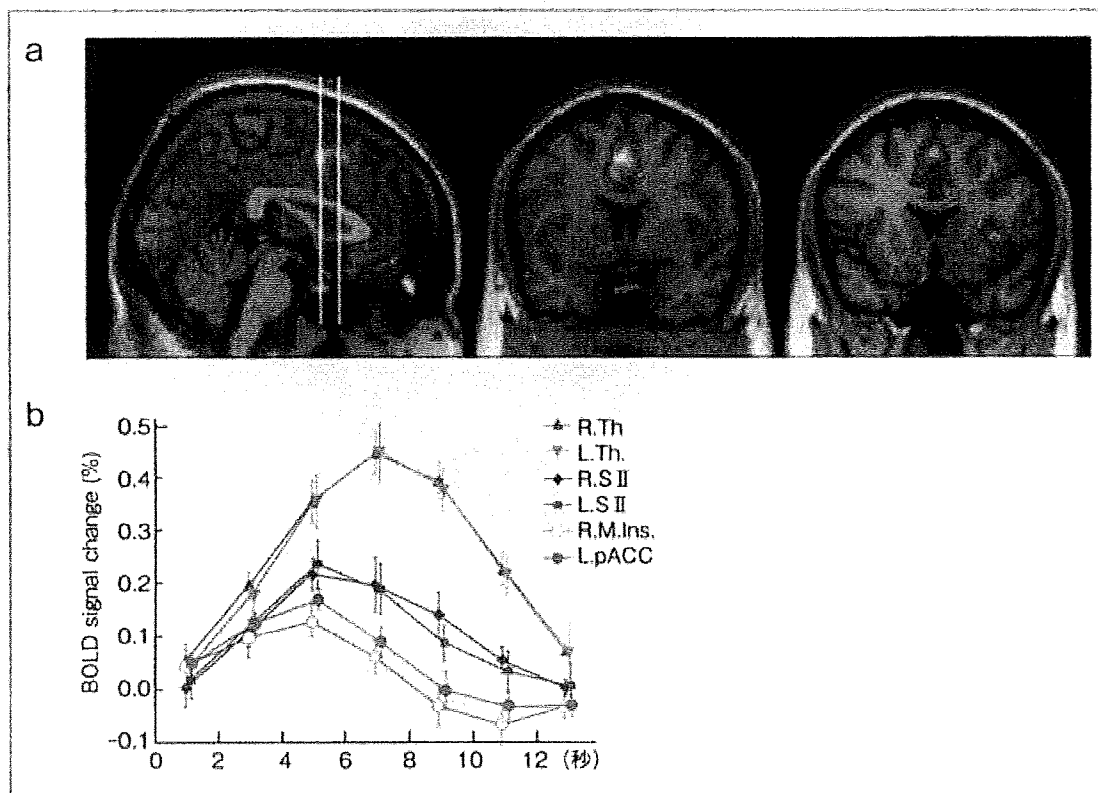


図5 C線維刺激によるfMRI反応(有意差を示した部位を示す)(文献8より引用)

a: 1つの矢状断面と2つの冠状断面を示す。矢状断面の2本の垂直線は、各々の冠状断面を示す。視床、第2次感覚野、島、帯状回に活動が見られる。

b: 各部位のhemodynamic response (HDRs)の時間経過。

R: right (右半球、刺激同側), L: left (左半球、刺激対側), M: 中間部, Th: 視床, SII: 第2次体性感覚野, Ins: 島, pACC: 前帯状回の後方部。Error barsは標準誤差を示す

るかに超えたが、反応は明瞭に記録することができた⁶⁾。計算された末梢神経伝導速度は約1~2 m/秒であり、脊髄伝導速度は約1~4 m/秒であった。ここで紹介した方法は、簡便でしかも安定した反応を得ることができることが最大の利点である。これまで、技術的困難性のためC線維を上行する信号の生理学的検索はほとんどされてこなかったが、second painあるいは内臓痛の検査には極めて有用と思われる。

脳磁図記録では、ほぼA δ 線維刺激による場合と類似の反応を示し、SI, SII-島、帯状回、内側部側頭葉(MT)の活動がみられた(図4)^{6,7)}。もちろん伝導速度が遅いため初期反応の頂点潜時は約750ミリ秒とかなり長い。S/N

比が低いためか、SIの初期反応は記録困難であった。C線維刺激による脳波、脳磁図反応の特徴的な変化は、覚醒度の変化と注意効果による変化が極めて大きいことである。例えば、drowsy状態でもほぼ消失するし、暗算課題で痛覚刺激から注意をそらさせると(distractio課題)著明に反応の振幅が低下する。このような結果は、second pain、すなわち内臓痛やがん性痛に対して心理療法の効果が大きいことを示唆する興味ある所見である。

II. fMRIを用いた研究

記述した刺激方法を用いて、A δ 線維とC線

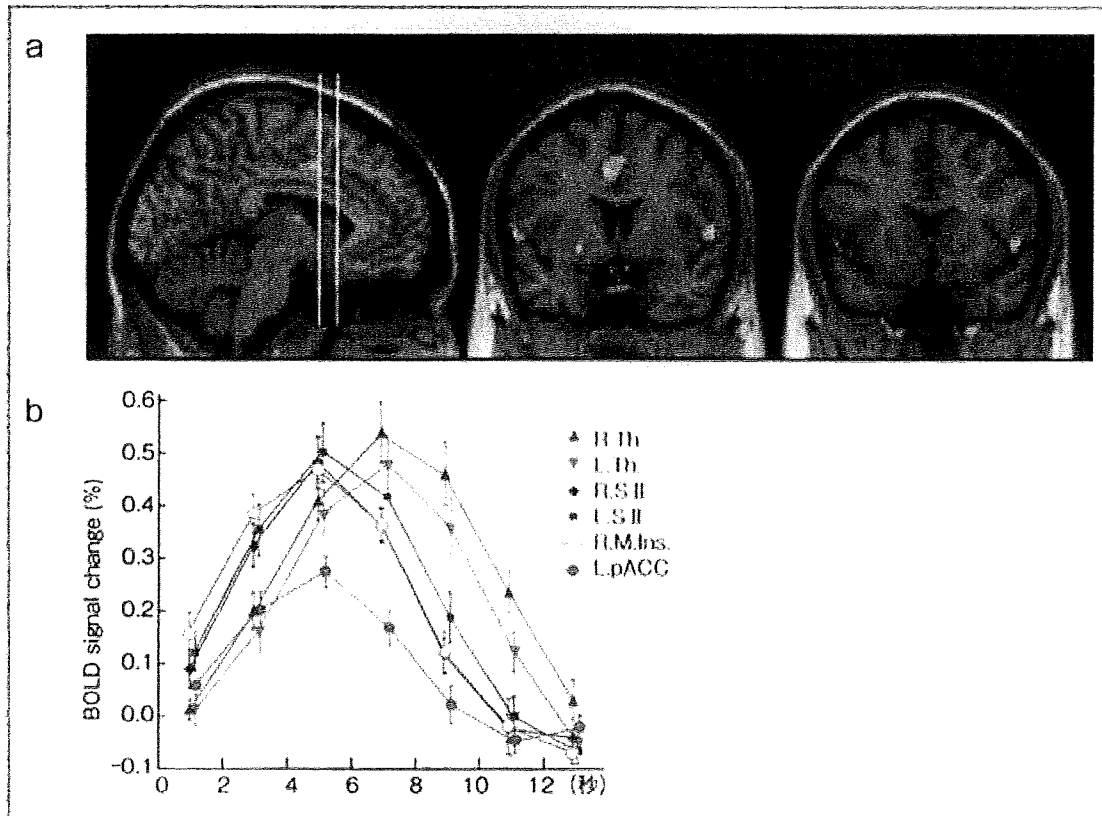


図6 A δ 線維刺激による fMRI 反応 (有意差を示した部位を示す)
図5の図の説明を参照.

維を記録し、事象関連 fMRI を記録した⁸⁾。3 テスラの機器 (Allegra, Siemens, Erlangen, Germany) を用いて記録し、通常の事象関連 fMRI 解析と同様の方法を用いて解析した。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前方 (pre-SMA) に有意な活動がみられた (図5a)。両側視床、SII、右側 (刺激同側) の島、左側の pACC の BOLD 信号変化は、刺激後5ないし7秒後に頂点を示した (図5b)。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みられた (図6a)。両側視床、SII、右側 (刺激同側) の島、左側の pACC の BOLD 信号変化は、刺激後5ないし7秒後に頂点を示した (図6b)。2種類の刺激に対して共通して活動する部位は、両側の視床、SII、右側の中部島、

両側の Brodmann の 24/32 野 (pACC が主) 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 (図7)。次に2種類の刺激間に有意な差がみられた部位を解析したところ、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ことがわかった (図8)。詳細に解析したところ、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みられず、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みられるが、C 線維刺激に対する活動が有意に大きかった。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なかった。

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

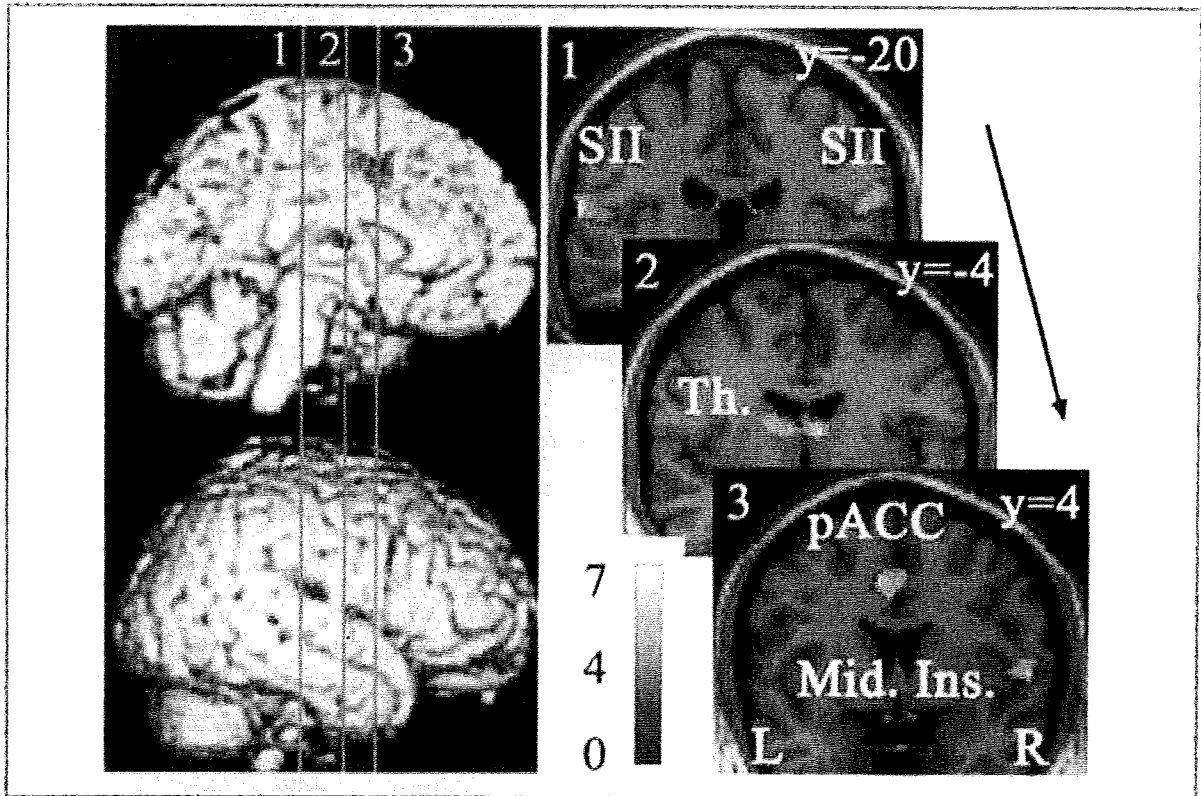


図7 A δ 線維刺激とC線維刺激に共通して有意差を示した部位（文献8より引用）
 左の図の3本の垂直線は各々の冠状断面を示す。
 Th. 視床, SII：第2次体性感覚野, Ins.：島, pACC：前帯状回の後方部, Mid. Ins.：島中央部

世界で初めての報告である。特に、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。

痛覚刺激に対する aACC と pACC の背側の活動は、多くの先行研究でも報告されており、pACC の活動は痛覚強度と相関し、pACC の背側の活動は認知や情動に関連が深いと報告されている。本研究でみられた、second pain に関連すると考えられる C線維刺激に対して pACC の背側の活動が有意に大きい、という結果は、second pain 認知が first pain 認知よりも情動に関係が強いことを示唆している。ACC は、機能的に痛覚関連領域、情動関連領域、非情動関連領域の3つの部位に分けられる

が、本研究でみられた活動部位は痛覚関連領域と情動関連領域（特に前者）に該当している。

痛覚刺激に対する SMA あるいは pre-SMA の活動は、多くの先行研究で報告されている。pre-SMA は、運動領域というよりも前頭前野の一部としてより情動に関連する、と報告されており、本研究での結果と一致している。島前部は ACC と連動して痛覚認知の注意や情動に関係する部位とされている。本研究での結果は、この部位が second pain 認知に対してより重要な部位であることを示している。

最近、われわれは、情動と痛覚認知に関して fMRI を用いて研究を行っている。例えば、実際に痛みを与えられなくても、注射のような「痛そうな画像」を見ただけでも、pACC と島が活動することを明らかにした⁹⁾。これは「心

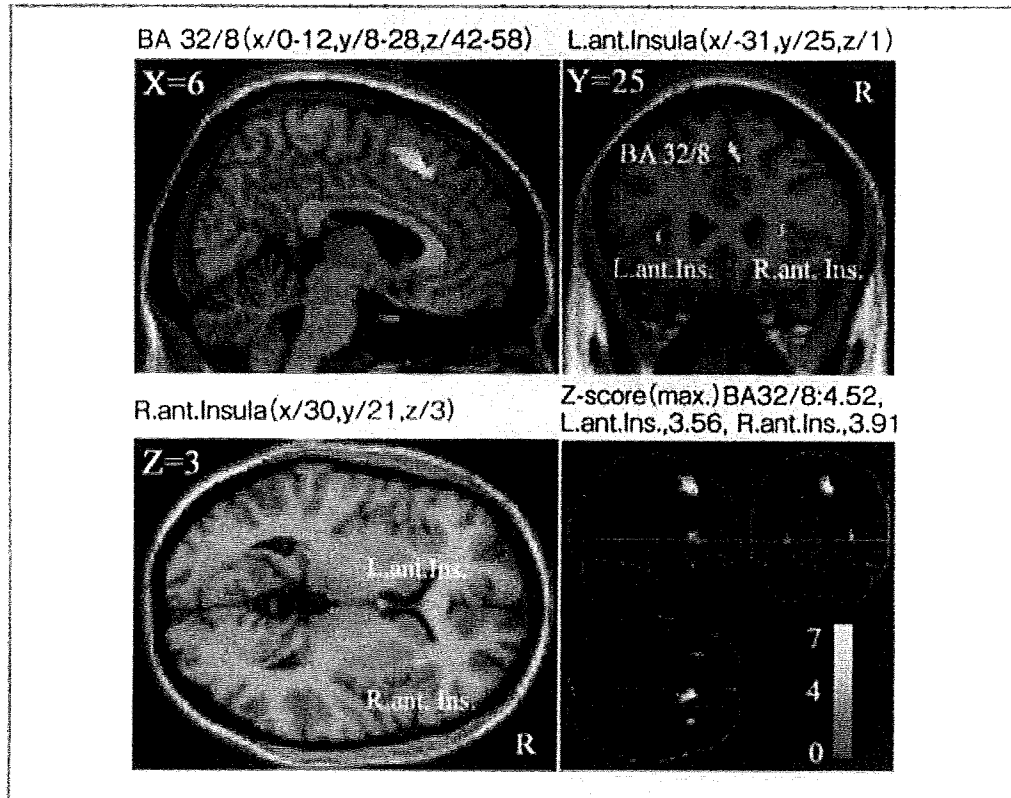


図8 C線維刺激による活動がA δ 線維刺激による活動より有意に大きかった部位 (文献8より引用)
 両側の島全部、帯状回前部と pre-SMA に有意差がみられた

の痛み」と「実際の痛み」は辺縁系では同じように活動することを示しており、興味深い。また、瞑想中には痛みを感じないヨガの達人では、瞑想中に痛み刺激を与えても、視床、SIL、島、帯状回の活動はみられず、前頭葉、頭頂葉、中脳に活動がみられた¹⁰⁾。これらの部位、特に中脳は下行性痛覚抑制系に重要な部位と考えられており、ヨガの達人では、瞑想中は何らかの機序により下行性痛覚抑制系が最大限に活性化されるために、痛みを感じないのだろうと推測した。

おわりに

痛覚研究は、これまでは末梢受容体と脊髄レベルでの動物実験が主流であったが、今後はヒト脳内での認知機構の研究がより盛んになっていくものと思われる。痛みの認知は極めて主観

的であり、ヒトを対象としなければ理解が困難な点が大きいためである。

文献

- 1) Kakigi R, Watanabe S, Yamasaki H: Pain related somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 17 : 295-308, 2000
- 2) Kakigi R, Inui K, Tamura Y: Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 116 : 743-763, 2005
- 3) Inui K, Tran DT, Hoshiyama M, et al: Preferential stimulation of A δ fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain* 96 : 247-252, 2002
- 4) 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
- 5) Inui K, Wang X, Qiu Y, et al: Pain processing in the primary somatosensory cortex in hu-

- mans. *Eur J Neurosci* 18 : 2859-2866, 2003
- 6) Kakigi R, Tran DT, 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
- 7) Qiu Y, Inui K, Wang X, et al: Effects of distraction on MEG responses ascending through C-fibers in humans. *Clin Neurophysiol* 115 : 636-646, 2004
- 8) Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, et al: Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* 16 : 1289-1295, 2006
- 9) 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
- 10) Kakigi R, Nakata H, Inui K, et al: Intracerebral pain processing in a Yoga Master who claims not to feel pain during meditation. *Eur J Pain* 9 : 581-589, 2005

※ ※ ※

ヒトでの痛みの機序に関する研究—脳機能画像を中心に

柿木 隆介

はじめに

ヒトでは痛み刺激による上行信号が脳のどの部分に到達し、その情報がどのように伝わるか、すなわちヒトでの脳内痛覚認知機構の研究は、極めて重要なテーマであるにもかかわらず、種々の技術的困難のために遅々として進まなかった。ヒトを対象とする場合、非侵襲的検査を用いなければならないことが最大の理由である。しかし、近年の科学技術の急速な進歩により、従来より行われてきた脳波 (EEG) に加え、ポジトロン断層撮影 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) および脳磁図 (MEG) を用いた研究発表が増加してきた。脳磁図は時間分解能が高いため初期反応の時間的情報を得るのに適しており、fMRI は空間分解能が高

いため詳細な活動部位の解析に適している。本稿では、脳磁図と fMRI を用いた著者らの最近の研究成果を紹介したい。

脳磁図を用いた研究 (図 1)

1. A δ 線維を上行する first pain に関連する脳活動

脳波や脳磁図の記録のためには、一般的にはレーザー光線が用いられ、臨床応用も盛んに行われている^{1,2)}。最近著者らは、表皮内の自由神経終末 (痛覚刺激を受容する) だけを選択的に刺激する方法、皮内電気刺激法 (epidermal stimulation, ES 法) を考案したので、本稿ではこれを用いた研究を紹介したい³⁻⁵⁾。

A. 第一次体性感覚野 (SI) と第二次体性感覚野 (SII)

手背刺激により約 150 ミリ秒を頂点とする大きな磁場反応 (1 M) が記録される (刺激同側では約 165 ミリ秒)。1 M は痛覚刺激による磁場反応の主成分であるが、1 M の立ち上がりにわずかに先行して 10 ミリ秒間隔で活動の向きを数回逆転させる微弱な活動が SI 領域に認められる。この SI 初期成分に続いて、約 20 ミリ秒遅れて SII が活動を始める。両側反応であり、刺激同側の反応が 10~20 ミリ秒遅れる。SII の活動は 150 ミリ秒付近で頂点となり、この時間帯では比較的強い SI の活動もほぼ並行してみられる。SI の初期活動は活動のタイミングの面でも活動様式の面でも触覚情報処理の SI 活動に類似しており、おそらく主に刺激部位の同定に関わっているものと考えられる。ただ、触覚の際には 2 つの異なる SI 領域 (3b 野と 1 野) が連続して活動するのに対し、痛覚では 1 野しか活動せず⁵⁾、両者に違いがみられる。触覚では部位同定に加えて様々な機能 (複数刺激部位の統合など) が要求されるため、より複雑な SI 内情報処理が行われているものと考え

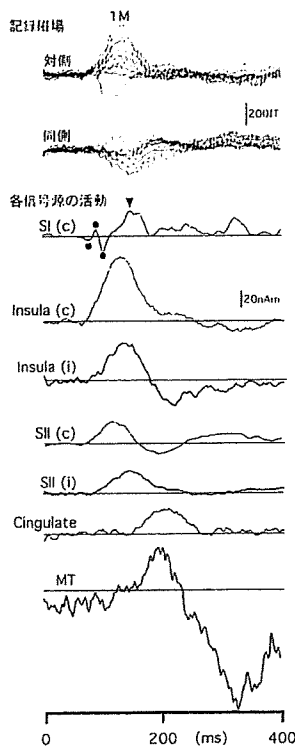


図 1 A δ 線維を上行する信号による脳磁図反応 (SI, SII, 島, 前部帯状回および内側部側頭葉の活動)

上段 2 つのトレースが記録磁場波形、下段 7 つのトレースが各信号源の活動時間経過を示す。

c: 刺激対側半球

i: 刺激同側半球

MT: 内側部側頭葉

(Inui ら⁴⁾より)

かきぎりゆうすけ 自然科学研究機構生理学研究所教授/統合生理学研究系感覚運動調節研究部門
総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻

られる。

B. 島

Sylvius 裂付近の活動を詳細に解析すると、SII とは明らかに部位の異なる (SII より前方, 内側) 活動源が, 前から中部島の上縁に相当する位置に推定された。わずかに SII に先行するものの, 活動の時間経過はほぼ SII のそれと同じである (図 1)。従って 1M は主に SII, 島および後期 SI 活動からなると考えられる。島の活動も両側性であり, 刺激同側の反応には 10~20 ミリ秒の遅れがある。島はわずかであるが SII より早く活動を開始するため, 島が SII からの入力で活性化された可能性は否定される。SI から島への投射については存在を否定する報告もあり, おそらく視床からの入力により島が活動したものと考えられる。従って視床-SI-SII の経路と, これとは別の視床-島の経路が存在することになる。それぞれの機能についてはまだ明らかにされていないが, 異なる役割を担っているものと考えられる。例えば, SII に病変のある患者では刺激が痛みであることが判別できないのに対し, 島に病変のある患者では, 刺激が痛みであることはわかるにもかかわらずそれに応じた情動反応や刺激部位を刺激から遠ざける行動が欠落している。従って SII は侵害性刺激の性質認知に関わり, 島はその情動的認知に関わるのではないかと推察される。

C. 後期活動

解析時間幅を 1M 以降 (400 ミリ秒まで) に拡大すると, 上述の 3 信号源では説明できない活動が 200~300 ミリ秒の潜時に認められる。信号源を追加して解析を行うと, この潜時では前部帯状回と内側部側頭葉 (扁桃体, 海馬を含む) に活動が推定される。いずれも 1M 頂点 (150 ミリ秒) 付近で活動を開始し, 200 と 300 ミリ秒に二つの活動頂点がある (図 1)。前部帯状回は PET や fMRI でもその重要性が報告されている。内側部側頭葉の活動は, この部位が動物実験で痛覚に深く関与していると証明されていることを考えると妥当であると思われるが, ヒトの画像研究ではこの部位の活性化はあまり観察されないようである。前内側部側頭葉の活動は島の活動の頂点付近で開始しており, またこの部位は島からの強い投射を受けていることから, 著者らは, 視床-島-前部帯状回および前内側部側頭葉の経路を推定している。視床-SI-SII の経路が刺激の discrimi-

native な側面 (刺激の部位, 強さ, 種類) に関わり, 視床-島-前部帯状回および前内側部側頭葉の経路が情動面や刺激に対応する行動に関わるのではないかと考えられる。痛覚情報処理経路を二分する古典的な概念に従えば, 前者が lateral system に, 後者が medial system に相当する。

2. C 線維を上行する second pain に関連する脳活動

最近, レーザー光線を特殊な方法で刺激することにより, C 線維を単独に刺激して second pain に関与する反応を記録することが可能となった^{6,7)}。脳波による予備実験では, 驚くべきことに, 足背のような末梢部の刺激では潜時は 1 秒をはるかに超えたが, 反応は明瞭に記録することができた⁶⁾。計算された末梢神経伝導速度は約 1~2 m/秒であり, 脊髄伝導速度は約 1~4 m/秒であった。脳磁図記録では, ほぼ A δ 線維刺激による場合と類似の反応を示し, SI, SII-島, 帯状回, 内側部側頭葉の活動がみられた^{6,7)}。C 線維刺激による脳波, 脳磁図反応の特徴的な変化は, 覚醒度の変化と注意効果による変化が極めて大きいことである⁸⁾。例えば, drowsy 状態でもほぼ消失するし, 暗算課題で痛覚刺激から注意をそらさせると (distraction 課題) 著明に反応の振幅が低下する。このような結果は, second pain, すなわち内臓痛やがん痛に対して心理療法の効果が大きいことを示唆する興味ある所見である。

fMRI を用いた研究

A δ 線維と C 線維を別々に刺激して事象関連 fMRI を記録した⁹⁾。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 (aACC) 背側, それに補足運動野の前方 (pre-SMA) に有意な活動がみられた (図 2 a)。両側視床, SII, 右側 (刺激同側) の島, 左側の pACC の BOLD 信号変化は, 刺激後 5 ないし 7 秒後に頂点を示した (図 2 b)。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みられた (図 3 a)。両側視床, SII, 右側 (刺激同側) の島, 左側の pACC の BOLD 信号変化は, 刺激後 5 ないし 7 秒後に頂点を示した (図 3 b)。2 種類の刺激に対して共通して活動する部位は, 両側の視床, SII, 右側の中部島, 両側の Brodmann の 24/32 野 (pACC が主) 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 (図 4)。次に 2 種類の刺激間に有意な差がみられた部位を解析

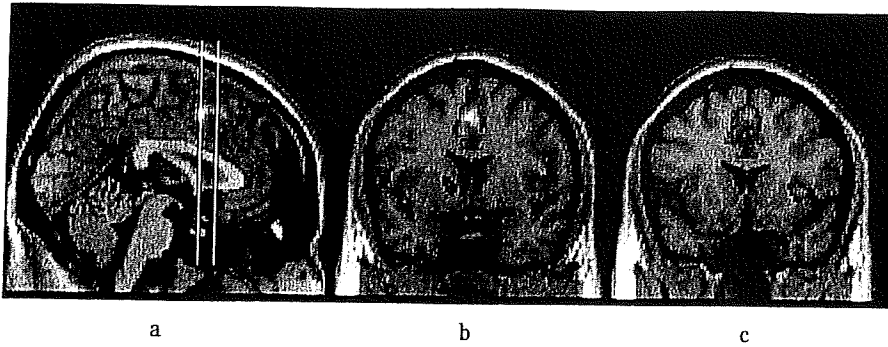


図2 C線維刺激によるfMRI反応(有意差を示した部位を示す)

1つの矢状断面と2つの冠状断面を示す。矢状断面の2本の垂直線は、各々の冠状断面を示す。視床、第二次体性感覚野、島、帯状回に活動がみられる。(Qiuら⁹⁾より)

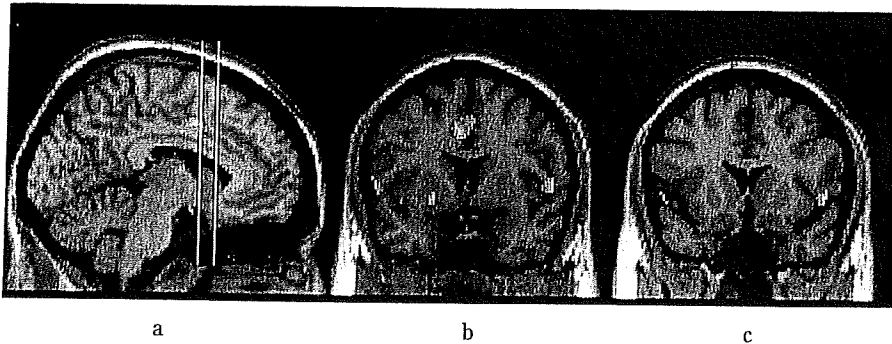


図3 Aδ線維刺激によるfMRI反応(有意差を示した部位を示す)

図2の説明を参照。

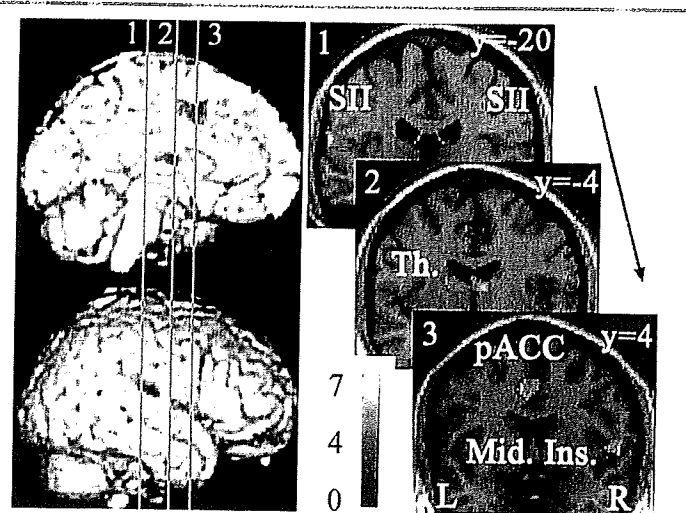


図4 Aδ線維刺激とC線維刺激に共通して有意差を示した部位

左) 3本の垂直線は各々の冠状断面を示す。Th: 視床, SII: 第二次体性感覚野, Ins: 島, pACC: 前部帯状回の後方部, Mid Ins: 島中央部。(Qiuら⁹⁾より)

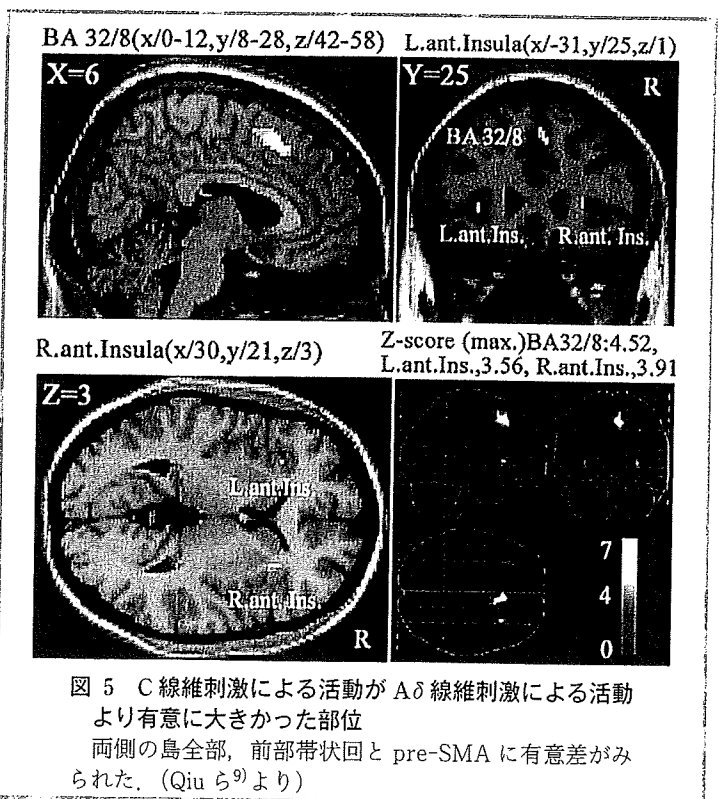


図5 C線維刺激による活動がAδ線維刺激による活動より有意に大きかった部位

両側の島全部、前部帯状回とpre-SMAに有意差がみられた。(Qiuら⁹⁾より)

したところ、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ことがわかった(図5)。詳細に解析したところ、右側半球の Brodmann の 24/32/8 野では Aδ線維刺激に対してほとんど活動がみられず、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みられるが、C線維刺激に対する活動が有意に大きかった。しかし、逆に Aδ線維刺激の場合に有意に活動が大きい部