

＜シンポジウム 18—1＞辺縁系をめぐって

辺縁系と痛覚、痒み認知

柿木 隆介

(臨床神経 2010;50:997-999)

Key words : 痛み, 痒み, 島皮質, 帯状回, 楔前部

1. はじめに

ヒト脳内での痛みと痒みの認知機構の研究は、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。ヒトを対象とするばあい、非侵襲的検査をもち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、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) および脳磁図 (MEG) をもち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えるのに適しており、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¹⁾²⁾。

2. 痛みの脳内認知機構

2.1. 脳磁図をもちいた研究

まず、A δ 線維を上行する first pain についてまとめる。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、皮内電気刺激法 (Epidermal stimulation, ES 法: 日本光電社より発売中)、を考案したので、本稿ではこれをもちいた研究を紹介したい³⁾⁴⁾。手背刺激により約 100 ミリ秒を頂点とする微弱な活動が SI 領域にみとめられる (Fig. 1)。触覚刺激に対する SI 反応にくらべて反応が非常に小さい。おそらく主に刺激部位の同定のみにかかわっていると考えられる。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 の活動と平行して島の活動 (両側性) がみられる。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。SII は侵害性刺激の性質認知にかかわり、島はその情動的認知にかかわるのではないかと推察される。

刺激後 200~300 ミリ秒の脳活動を解析すると、前部帯状回と内側部側頭葉 (MT, 扁桃核, 海馬をふくむ) に活動が推定される (Fig. 1)。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) にかかわり、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かか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したがえば、前者が lateral system に、後者が medial system に相当する。

次に C 線維を上行する second pain について述べる。最近私達は、特殊なフィルターをもち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を報告した⁵⁾。脳磁図記録では、ほぼ A δ 線維刺激によるばあいと類似の反応を示したが、伝導速度が遅いため (約 1m/秒) 初期反応の頂点潜時は約 750 ミリ秒とかなり長い。C 線維刺激による脳磁図反応は、注意効果による変化がきわめて大きい。この結果は、second pain, すなわち内臓痛やガン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。

2.2. fMRI をもちいた研究

記述した刺激方法をもちいて、A δ 線維と C 線維を刺激し、事象関連 fMRI を記録した⁶⁾。驚くべき事に、C 線維刺激によるばあいの方が A δ 線維刺激時よりも活動が大きかった。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 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。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 線維刺激のばあいに有意に活動が大きかった。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事を示唆している。

最近、私達は、情動と痛覚認知に関して fMRI をもちいて研究をおこなっている。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」をみただけでも、pACC と島が活動する事を明らかにした⁷⁾。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事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⁸⁾。これらの部位、とくに中脳は下行性痛覚抑制系に重要な部位

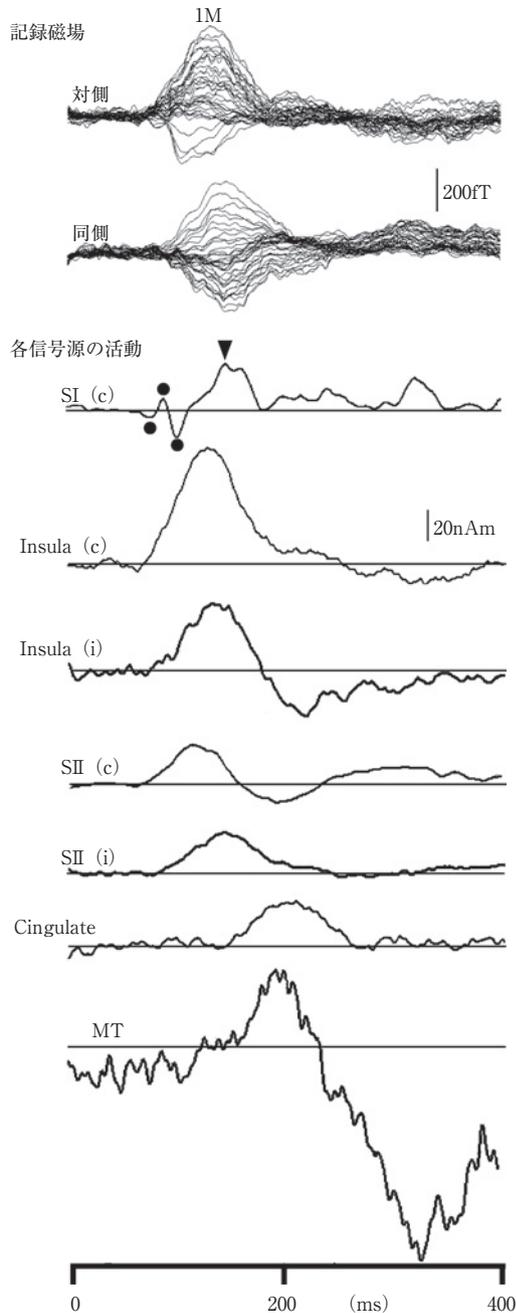


Fig. 1 A δ 線維を上行する信号による脳磁図反応 (SI, SII, 島, 前部帯状回および内側部側頭葉の活動). 上段二つのトレースが記録磁場波形, 下段7つのトレースが各信号源の活動時間経過を示す. c: 刺激対側半球, i: 刺激同側半球, MT: 内側部側頭葉. (文献4)より引用)

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.

3. 痒みの脳内認知機構

最近われわれは, 痒み刺激用の電極を新たに作成して, 研究

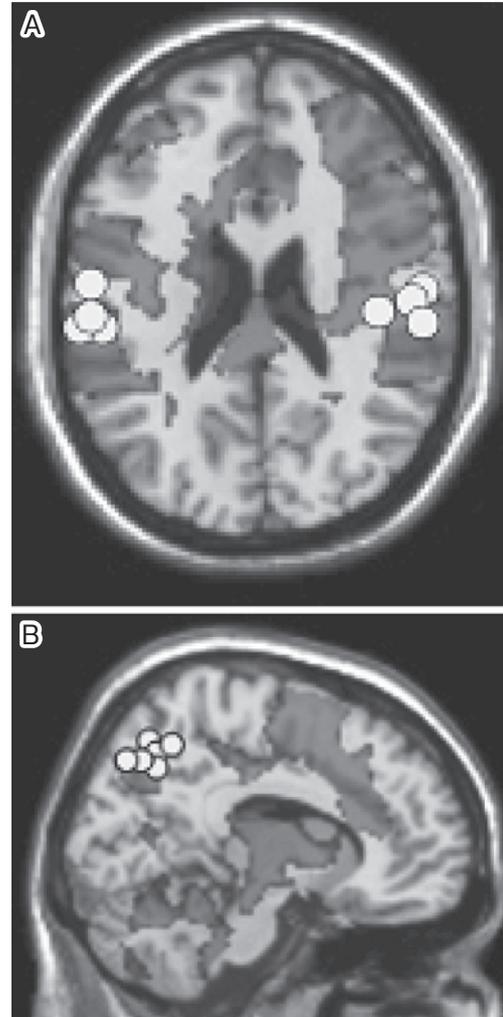


Fig. 2 MEG実験で推定されたダイポールとfMRI実験で活動した脳部位. (A) 両側前頭側頭領域の磁場反応に関するダイポールは両側のSII/島の神経活動に関係し, (B) 頭頂領域の磁場反応に関するダイポールは楔前部の神経活動に関係すると示唆された. MRI画像中の濃灰色部分はfMRI実験で痒み刺激に伴って活動亢進した脳部位. (文献10)より引用).

をおこなっている⁹⁾¹⁰⁾. 伝導速度は約1m/secであることから, 生理的な痒みと同様に, 痒み電極による痒みもC線維によって伝達されることが明らかとなった⁹⁾.

さらにわれわれは, 痒みのfMRIと脳磁図実験をおこない, 痒みに関する脳部位の活動をミリ秒単位で計測した¹⁰⁾. 脳磁図実験で計測された痒み関連反応は, 両側の前頭側頭領域 (SIIと島)と頭頂領域 (Precuneus, 楔前部)にみられた. これらの領域の活動はfMRIでも確認された (Fig. 2). 痛みの研究では, 楔前部の活動はあまりみられないことから, 痒み刺激による楔前部の活動は, この部位が痛みよりも痒みに選択性をもっていることを示している. 磁場反応の頂点潜時を脳部位間で比較したところ, 楔前部の潜時は, 刺激対側SII/島と刺激同側SII/島の間であった. したがって, 楔前部の活動

は, 視床-刺激対側 SII/島-刺激同側 SII/島という経路とは異なる, 独立した神経ネットワークを形成しているのかもしれない。

おわりに

痛みや痒みの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。痛みや痒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多いからである。

文 献

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

cephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 2003;120:235-248.

- 5) 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* 2003;45:255-275.
- 6) 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* 2006;16: 1289-1295.
- 7) 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* 2007;17:1139-1146.
- 8) 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* 2005;9:581-589.
- 9) Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, et al. Itching-related somatosensory evoked potentials. *Pain* 2008;138:598-603.
- 10) Mochizuki H, Inui K, Tanabe HC, et al. Time course of activity in itch-related brain regions: A combined MEG-fMRI study. *J Neurophysiol* 2009;102:2657-2666.

Abstract

Pain and itch perception in human limbic system

Ryusuke Kakigi, M.D.

Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences

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

Both electrophysiological studies such as magnetoencephalography (MEG) and hemodynamic studies such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) are intensively being used to elucidate underlying mechanisms of human pain and itch perception. MEG following A-delta (first pain) and C fiber stimulation (second pain) were similar except for a longer latency for the latter. At first, primary somatosensory cortex (SI) contralateral to the stimulation is activated and then secondary somatosensory cortex (SII), insula, amygdala and anterior cingulate cortex (ACC) in the bilateral hemispheres are activated sequentially. As for findings using fMRI, the stimulation of both C and A-delta fibers activated the bilateral thalamus, bilateral 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 ACC. However, magnitude of activity in the BA32/8/6, including ACC and pre-supplementary motor area (pre-SMA), and the bilateral anterior insula was significantly stronger following the stimulation of C nociceptors than A-delta nociceptors. Findings following itch stimulation were similar to those following pain stimulation, but the precuneus may be itch selective brain region. This unique finding was confirmed by both MEG and fMRI studies.

(*Clin Neurol* 2010;50:997-999)

Key words: Pain, Itch, Insula, Cingulate cortex, Precuneus