

氏 名 : 岩 部 達 也  
学 位 の 種 類 : 博 士 ( 健 康 科 学 )  
学 位 記 番 号 : 研 博 第 25 号  
学 位 記 授 与 年 月 日 : 平 成 26 年 3 月 19 日  
学 位 授 与 の 要 件 : 学 位 規 則 第 4 条 1 号 該 当  
論 文 題 目 : 呼 吸 が 痛 覚 情 報 処 理 に 及 ぼ す 影 響  
論 文 審 査 委 員 : 主 査 尾 崎 勇  
副 査 神 成 一 哉  
副 査 岩 月 宏 泰

## 論 文 内 容 の 要 旨

### I はじめに

侵害刺激を与えて脳波を記録した痛覚の研究では、刺激から 400 ms の間に陰性-陽性の痛覚関連脳電位が出現することが知られている。その振幅は自覚的な痛みの程度と相関し、痛みの客観的評価の一つとして用いられているが、一方で注意や指向定位反応の影響を受ける可能性が指摘されている。また、侵害刺激に対しては脳の反応だけでなく、発汗や皮膚血管収縮などの交感神経活動を伴うことが知られている。発汗時の皮膚電位変化は、交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response, SSR) と呼ばれ、痛みとの関連が報告されているが、皮膚血管収縮を指尖容積脈波 (digital plethysmogram, DPG) で評価して痛みとの関連を検討した報告はない。

近年、呼吸が痛みに及ぼす影響が注目されており、呼吸数の減少や瞑想によって痛みが軽減するという報告を散見する。しかし、これらの報告では痛み減弱効果が呼吸周期で変化するかについて検討されていない。ラマーズ法では呼息を延長させた呼吸を行い分娩時の痛みを減弱させるため、吸息に比べて呼息で痛みが減弱する可能性がある。

最近、表皮内に分布する A $\delta$  あるいは C 線維を選択的に電気刺激できる表皮内電気刺激法が開発された。本研究ではこの刺激法を用いて、呼息か吸息に皮膚の A $\delta$  線維を選択的に刺激して、自覚的な痛みの程度、脳電位、体性-交感神経反応が呼吸周期で変化するか検討し

た。その際に脳電位の注意や指向定位反応の影響を最小限に留めるために、痛覚閾値強度の弱い刺激か、その4倍強度の強い刺激の2つの刺激強度を用いた。また、痛みスコア別に脳電位、SSR、DPGを分類して解析することで、自覚的な痛みの程度とこれらの測定項目との関係について検討した。強い刺激で誘発した脳電位の脳内発生源についても検討した。

## II 研究方法と対象

健常男性10例を対象に、脳波、SSR、DPG、呼気CO<sub>2</sub>濃度を連続的に記録し、呼気CO<sub>2</sub>濃度が20 mmHgを越えた（呼息）か下回った（吸息）時に左手へ表皮内電気刺激して first pain を誘発した。刺激に対する慣れが生じないように1試行10分未満で、刺激間隔を数十秒あけて呼息、吸息各相10回刺激した。十分な休息をとり2試行を行った。痛覚閾値とその4倍の強度のそれぞれにおいて、自覚的な痛みの程度、加算平均した脳電位(N200, P400)、SSR、DPGを呼息と吸息の刺激タイミングで比較した。さらに、全被験者おける単一施行毎の脳電位、SSR、DPGを痛みスコア（「痛みなし」、「わずかな痛み」、「軽度の痛みで少しつらい」の3段階）別に分類し、それぞれの分類毎に加算平均し、自覚的な痛みの程度とこれらの測定項目との関係について検討した。

次に、健常被験者15例（上記被験者10例に5例を追加）を対象に、呼吸のタイミングで左手へ痛覚閾値の3~4倍強度で表皮内電気刺激して得られた脳電位の Standardized lowresolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) 解析を行い、脳内発生源を探索した。刺激後170-190 ms (N200) と 350-370 ms (P400) の発生源について、呼息と吸息の刺激タイミングで比較した。Cz波形でN200が出現した9例と不明瞭な6例でも比較した。

## III 結 果

自覚的な痛みの程度は、痛覚閾値強度での刺激では「わずかな痛み」と「痛みなし」の間で変動し、呼息時刺激で「痛みなし」が多かった。また、痛覚閾値の4倍強度での刺激では「軽度の痛みで少しつらい」と「わずかな痛み」の間で変動し、呼息時刺激で「わずかな痛み」が多かった。N200振幅とP400振幅はいずれも呼息時刺激で小さく、SSR振

幅も同様だった。また、刺激後 DPG 振幅は経時的に漸減し、5-6 拍目で最も減少した。DPG 振幅の減少率は呼息時刺激で小さかった。痛みスコア別に N200, P400, SSR および DPG を解析した結果、自覚的な痛みの程度が増すにつれて N200, P400 および SSR の振幅が大きくなり、DPG 振幅の減少率も増大した。

Cz 記録での N200 は 15 例中 6 例の被験者で不明瞭であった。N200 出現の有無に関わらず両側の前帯状皮質、上・中前頭回に発生源が推定されたが、出現群ではさらに前頭葉凸面の活動が認められた。P400 の時間帯では、痛みに関連する前帯状皮質、島前部、眼窩前頭皮質の他、広範な脳領域が活性化したが、特に吸息時の刺激で島前部、眼窩前頭皮質の活動が大きかった。

#### IV 考 察

本研究は、自覚的な痛みの程度、脳電位、および体性-交感神経反射が呼吸周期によって変化することを示した最初の研究である。痛みの認知、脳電位は一次・二次体性感覚野、前頭前野、前帯状回、島前部などの脳領域の複合的な活動の結果として生じ、体性-自律神経反応は脳幹やより上位の自律神経中枢を起源とする反射活動である。本研究において、痛覚閾値強度の刺激を与えて痛みを感じると脳電位や体性-交感神経反応も出現し、痛みを感じないと脳電位や体性-交感神経反応も出現しなかった。したがって、それぞれ異なった多数の脳領域で呼息時の疼痛抑制現象が生じているとは考えにくい。最近、大縫線核とそれに隣接する網様体のセロトニン作動性細胞が呼吸リズムに応じて放電することが報告された。これらの神経細胞は脳だけでなく脊髄にも投射しており、痛覚上行経路の一次求心性神経細胞に影響を与えていることが知られており、したがって、痛覚上行経路の入り口となる脊髄で呼吸周期に応じた *gating* 効果が生じている可能性がある。

本研究では、自覚的な痛みの程度が増すにつれて脳電位や SSR の振幅が大きくなり、DPG 振幅の減少率も増加することを明らかにした。この結果は、DPG もまた SSR と同様に侵害刺激に対する痛みの客観的指標となる可能性を示している。

強い刺激を与えたさいの P400 脳内発生源を sLORETA を用いて探索したところ、呼息時、吸息時いずれのタイミングで刺激しても一次・二次体性感覚野、島、前帯状皮質、前頭前野などが活動したが、吸息時の刺激で島前部や眼窩前頭皮質に有意に大きな活動が認

められた。一方で、N200については呼息時と吸息時との間で脳内発生源の違いを特定できなかった。これには、N200発生の個人差が影響しているのかもしれない。しかし、N200の明瞭、不明瞭にかかわらず痛みに関係する前帯状皮質は活動したため、痛みの客観的指標としてはN200よりP400を用いる方が妥当であると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

本研究論文は、呼吸周期の各相と痛覚との関連について、電気生理学視点から詳細に検討したものである。表皮内電気刺激法により侵害刺激を伝播する小径有髄繊維を賦活することによって痛覚を惹起させ、異なる強度で痛みの主観、脳電位、交感神経活動（発汗反応と皮膚血管収縮反応）の同時計測を行い、呼気相で痛みが軽減し、痛みに伴う脳電位と交感神経活動も減弱することをみごとに実証した。その機序として呼吸中枢からの遠心コピーを介する下行性鎮痛仮説を提唱した。呼吸によって痛覚情報処理が変化するという事実は学問的にも実地医療においても重要で興味深い内容である。論文の内容は明晰で論理的であることに加え、研究計画、実験の実施からデータ解析に至るまで追試可能な方法で行われている点で、科学的意義も極めて高いといえる。以上のことから、本論文は博士（健康科学）の学位授与に値する。