

原 著

ヒトにおける痛み関連脳電位

山 田 富 美 雄*

Abstract

The purpose of this experiment was to examine the effects of the intensity of pain-eliciting stimulus and the variety of ISI (inter-stimulus interval) upon the ERPs (event related brain potentials) and the report of perceived pain.

Seven payed undergraduates, four males and three females, were served as subjects. They received 32 trials. In each of the trial, trains of 20 electric pulses were presented. The mean ISI was 2 sec. In the variable ISI condition, the ISIs were varied from 1 sec to 3 sec randomly. Intensities of the stimulus were varied from 10V to 40V with 10V steps.

The results showed that the intensity of the stimulus affected the amplitude of both the early negative and the late positive components. But the effect of ISI variability only affected the early negative component. It is suggested that the late positive component of the ERPs recorded from the central areas (Cz) is the best index of perceived pain.

序文

ヒトにおける痛みの知覚は極めて主観的である。これを客観化することができれば、ヒトにおける痛みの発現とその制御についての研究は飛躍的に進歩すると考えられる。

これまでに、痛みの他覚的測度として自律神経系の反応や骨格筋系の反射などが主に用いられてきたが、脳波を始めとする中枢反応を用いた例は極めて希であった。しかし、ここ10年程の間に訪れた医用電子工学の急激な進歩と共に、痛み誘発刺激に対する大脳誘発電位 (Evoked Potential: EP) を用いた研究が僅かではあるが認められるに至っている。痛み誘発刺激としては、皮膚への電気刺激 (Bromm & Scharein, 1982¹⁾, 村山, 1985²⁾), 皮膚へのレーザー熱刺激 (Carmon, Mor, & Goldberg, 1976³⁾), そして歯髄への電気刺激 (Harkins & Chapman, 1978⁴⁾) が用いられている。これらの研究を概観すると、刺激後80msec以内に頂点を持つEP成分は刺激様相の相違に対応して異なった波形を

示すことから感覚の一次投射系の応答に過ぎず、刺激の開始や終了といった物理的变化に対応するだけの外因性成分であることが示唆される。

一方、刺激後80msec以降に頂点を持つ成分、特に200~300msecに頂点を持つ後期陽性成分は刺激様相に関係なく現れ、しかもその成分の振幅は主観的な痛みの知覚と対応して増加するという点で一致が認められる。また、この成分は最近の精神生理学的研究から明らかとなってきた知見との関連も期待できる。すなわち、刺激の物理的特性を等しくしたうえで心理的な変数を操作しても後期陽性成分の振幅や潜時が変動することから、実験課題における被験者の情報処理過程、例えば注意や期待と密接に関連していることが明らかとなっている (Donchin, 1984⁵⁾)。

本成分の神経学的基礎が未知であり、また必ずしも刺激によって誘発されるとは限らず、潜時の動揺も大きいため、誘発電位という用語を避け、特にこれを事象関連脳電位 (Event Related Brain Potentials: ERPs) と呼ぶのが望ましいとされている。そこで本稿では、痛みに対応して変動する脳電位成分を、痛みに関連する事象関連脳電位と呼ぶことにする。

*関西鍼灸短期大学心理学

これまでの研究で用いられてきた痛み誘発刺激は、知覚される痛みの種類がどちらかと言えば鈍痛の類であり、しかも刺激強度が弱い場合には単なる触覚、温覚に過ぎないものであるため、極めて強度の大きい刺激であった。そのため心理的変数の変化に対する微妙な変動を見るには不都合であることが予測される。そこで我々は、比較的弱い強度でもハリで突き刺されるような急峻な痛み感覚を惹起する刺激法を新たに開発し、ヒトにおける痛み知覚に関する情報処理過程をERPsから検討するための基礎研究を開始した。

目的：痛み誘発刺激の強度、および刺激間隔（ISI: inter-stimulus interval）変動性が、ERPs及び主観的痛み知覚に及ぼす影響を検討することを本実験の目的とした。被験者の課題は、1試行（20回刺激提示）中に何回急峻な痛みを感じたかを試行後報告することであった。上記2変数が本課題の成績と事象関連脳電位各成分の振幅とに対してどのような影響を及ぼすかを比較し、ERPsが痛みの指標として有効か否かを検討した。

方法

1) 被験者：健康な大学生7名（男子4名、女子3名）を被験者とした。彼らは本実験には終始協力的であり、実験終了後には若干の金銭報酬が与えられた。

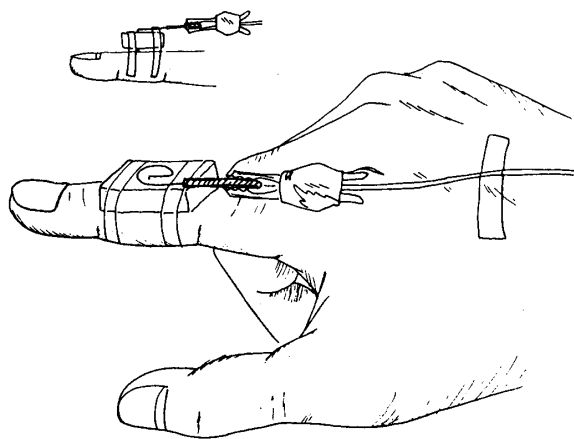


Fig.1 Illustration of Needle-electrode for evoking the fast pain.

2) 刺激：刺激用電極として、直径.2 mmのステンレス製ハリをFig.1のように発泡スチロール製ホルダで固定したものをを用いた。ハリの先端部は.5 mm程露出しており、これを右示指中節骨背側部上の皮膚に圧着し、テープによって固定した。ハリ先端部は皮膚を圧迫した状態にとどめ、皮下に刺入しないように注意した。このハリ電極を（-）極とし、右手背部に両面テープで接着した直径10mmのAg-AgCl製電極を（+）極として通電した。電気刺激には、日本光電社製電気刺激装置SEN-3201とアイソレータSS-102Jを用い、50Vレンジで定電圧矩形波パルスを.5 msec提示した。上記パルス刺激を2 sec間隔で20回連続提示すると、比較的安定した急峻な痛みの知覚とERPs波形が得られ、しかも30 sec以上の間隔をおくとほぼ完全な回復が認められることが予備実験から確かめられたので、20回の刺激提示を1試行として、主観的痛み評定値とERP波形との対応を検討した。

3) 独立変数：刺激強度と刺激間隔（ISI）変動性の2要因を独立変数とした。刺激強度は10, 20, 30, 40Vの計4種、1試行内でのISI変動性は2 secのISI固定条件と1~3 sec（平均2 sec）のISI変動条件の2種をそれぞれ設けた。4×2（強度×ISI変動性）の要因配置計画に基づいて8条件が構成され、20刺激から成る各条件は計4試行提示された。試行間隔（ITI: inter-trial interval）は30~60secであった。刺激条件の提示順序は、強度が4×4のラテン方格法、ISI変動性はABBA方式に従って各々独立にカウンターバランスされた。刺激強度の設定は試行開始前にマニュアルによって設定されたが、ISI, ITI, 提示順序などは日本電機三栄社製シグナルプロセッサ・MODEL-7T17上のシグナルBASIC-No. 5で組んだ自作プログラムによって制御された。

4) 脳波：国際式10/20法のFz, Cz, 及びPzにコロジオン固定したAg-AgCl電極（日本光電社製NE-518U）から導出された脳波は、両耳朶連結を基準として時定数2 secで増幅された。瞬目と垂直眼球運動をモニタするための垂

ヒトにおける痛み関連脳電位

直眼球電図 (EOG: electrooculogram) は、左目上方約40mmの前額部と下方約30mmの頬骨上に両面テープで接着したAg-AgCl電極 (日本光電社製 NT-212U) から導出し、日本光電社製高感度直流アンプAD611Gにて直流増幅された。水平眼球運動をモニタするための水平EOGは、同様に左右眼裂外縁部に接着した電極により測定した。また、第二誘導によって心電図 (ECG: electrocardiogram) を、そして胸部ピックアップによって呼吸曲線を各々併測した。これらの生理反応は、日本光電社製ポリグラフシステムRM-6000を用いて測定され、ペン書き記録と同時に磁気テープにも記録された。

5) 手続き: 被験者は予め別室で電極類を装着された。その際、電極間抵抗が5 K Ω 以下になるよう綿棒に皮膚洗浄用ペースト (オムニプレップ) を添付して擦削した。電極装着後、被験者は内寸2 m \times 2.4 m \times 2 mの半防音シールドルームに入室し、椅子に腰掛けた姿勢で本実験を受けた。室内は薄暗い照明がなされ、開眼安静を指示されて約3 minの安静状態での測定がなされた。Fig.1の刺激用電極の装着後、眠気尺度 (KSS) と状態不安尺度 (STAI) への記入ののち刺激閾と痛覚閾を測定し、以下の実験処置に入った。

まず、10Vの強度の通電刺激を10回、2 sec間隔で提示した。次に10回刺激のうち何回痛みを感じたかを口頭で応答させ、刺激電極の適切な装着を確認した。ここで、痛みを報告しなかった場合、刺激電極の再装着を行った。次に、「これから何回か、ある強さで刺激が与えられます。刺激を感じたら、その都度痛かったかそうでなかったかを判断し、痛く感じた回数を、声を出したり指を折ったりせずに心の中で数えて下さい。刺激が止まってから暫くすると合図をしますから、その痛みを感じた回数を報告して下さい。」と教示し、10, 20, 30, 40Vの強度の順で各10刺激ずつ、2secの固定ISIで提示し、課題遂行の練習とした。本実験は32試行からなり、約40minを要するため、16試行終了後に約10min間の休息を挿入し、被験者の疲労を軽減

した。実験中被験者は約1 m前方の凝視点を注視するよう求められ、不用意な体動や目の運動を避けるよう注意がなされた。

6) 分析: データは全て、実験終了後磁気テープより再生し、シグナルプロセッサによりオフラインで分析処理された。即ち、脳波及びEOGは誘発刺激開始前100 msecから刺激後540 msecまでの640 msec間を50 msec毎にAD変換し、デジタル値を磁気ディスクに保存した。分析期間中に瞬目ないし眼球運動が発生した場合、即ち垂直・水平の両EOG記録で100 μ V以上の変化が認められた場合は以後の分析対象から除外した。各被験者毎に、試行毎 (最大20回加算) 及び条件毎 (最大80回加算) の平均加算脳電位波形を求め、これをもとに、さらに被験者間の総加算脳電位波形を求めた。

結果と考察

1. 主観的痛み報告回数

Fig.2は平均痛み報告回数の結果である。刺激強度の主効果が有意で ($F_{(3,18)}=72.97$, $p<.001$), 刺激強度とリニアに対応して痛み報告回数は増加した。また、試行の主効果が有意で、実験の進行に連れて痛み報告回数が減少した ($F_{(3,18)}=5.52$, $p<.05$)。さらに、刺激強度と試行の交互作用が有意であった ($F_{(9,54)}=2.34$, $p<.05$)。これは試行の進展につれて弱い強度の刺激に対する痛み報告回数が強い刺激に比較

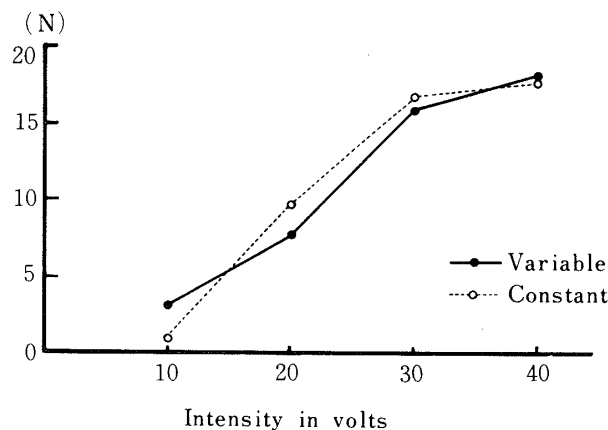


Fig.2 Mean number of perceived pain for each condition.

してより顕著に減じたことを示す。ISI変動性については何等有意な効果は認められなかった。

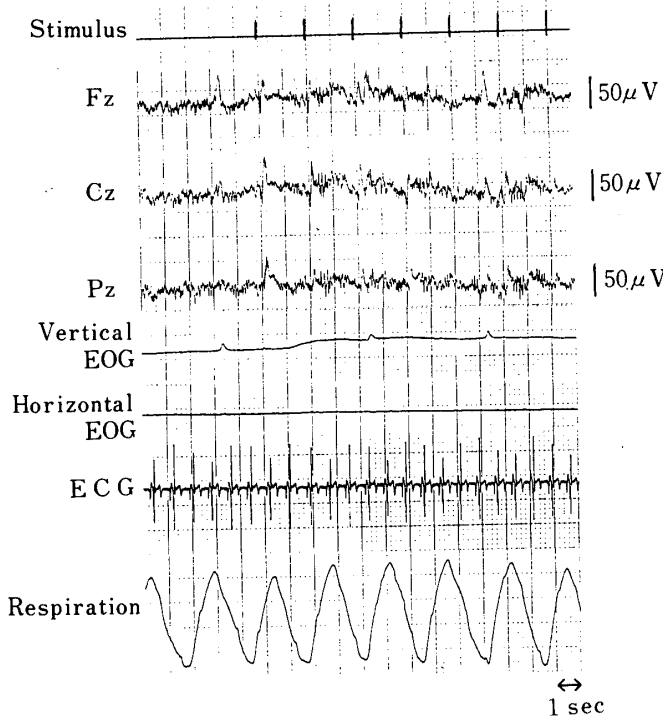


Fig. 3 Original records of EEG and other measures. ERPs can be observed on each trial, just after the onset of electric pulses. Postive deflection up, negative down.

2. ERPs 個体例

本実験に用いられた痛み誘発刺激に対して、背景脳波の記録からも明瞭にその誘発成分が観察された。

Fig. 3 にその一例を示す。これは背景脳波活動において、 α 波活動が少なく速波成分が優位であった被験者ERP-8626の記録例である。40 V 刺激が 2 sec の固定 ISI で提示される C40 条件第 1 試行目における刺激開始時点前 5 sec から刺激開始後 13 sec までの 18 sec 間の原記録である。パルス刺激の提示時点付近から、Cz 優位に $50\mu V$ 前後の振幅をもった一過性の変動が明瞭に認められる。第二パルス刺激以降徐々にその振幅は減少し、慣れの現象が認められるが、比較的安定してその成分は同定できる。

Fig. 4 に同被験者における条件毎の平均加算脳電位波形を示した。どの刺激条件においても刺激後約 120 ms に頂点をもつ陰性成分と、刺激後約 250 ms に頂点をもつ陽性成分が認められる。また、両成分ともその振幅が刺激強度の増加に伴って増加している。前者を初期陰性成分、後者は後期陽性成分とみなすことができる。

3. ERPs 総加算波形

Fig. 5 は全被験者 7 名の総加算波形を条件毎

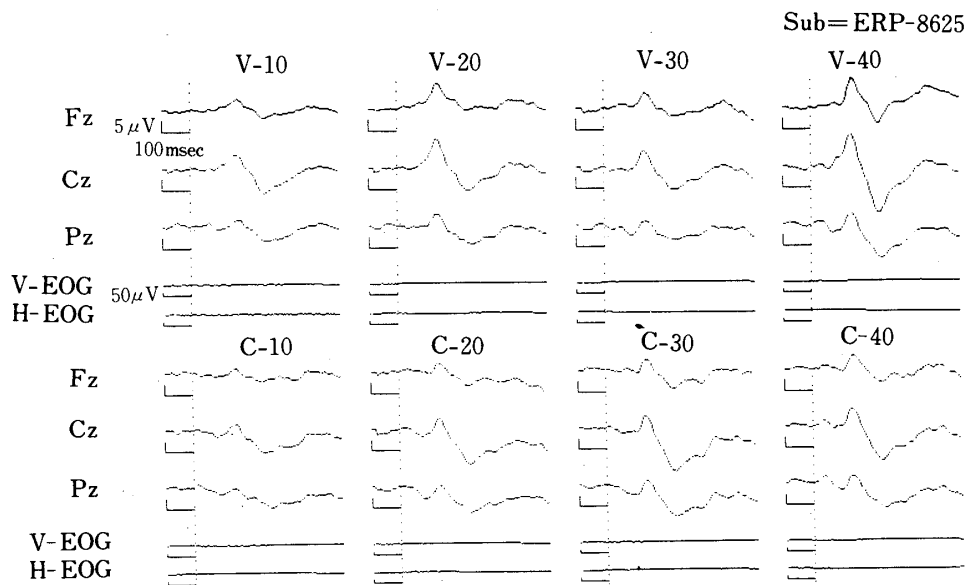


Fig. 4 Typical ERP waves for each stimulus condition in one subject. Negative deflection is upward.

ヒトにおける痛み関連脳電位

に図示したものである。同じく Fig. 6 に全被験者 7 名の平均加算脳電位波形を、条件毎に重ね書きした。

1) 初期陰性成分：初期陰性成分は総加算波形においても同潜時で認められ、また重ね書き波形からも明らかなように、潜時は被験者間で大きく異ならず約 120msec であった。振幅は Fz で最も大きく、Cz と Pz 間で大差のない前頭に優位な成分であった。また初期陰性成分は I

SI 変動条件で顕著であり、その振幅も大きかった。

本成分が刺激後 120msec で頂点を持つことから、本成分が関連する情報処理過程は刺激に対する痛み判断の開始と推測される。しかし、それ以降の電位全体が陰性に移行しており、またその度合が ISI 変動条件で顕著なことから、Hillyard (1984)⁶⁾ の言う N1 成分や Näätänen & Gaillard (1983)⁷⁾ の言う N2 成分と類似の

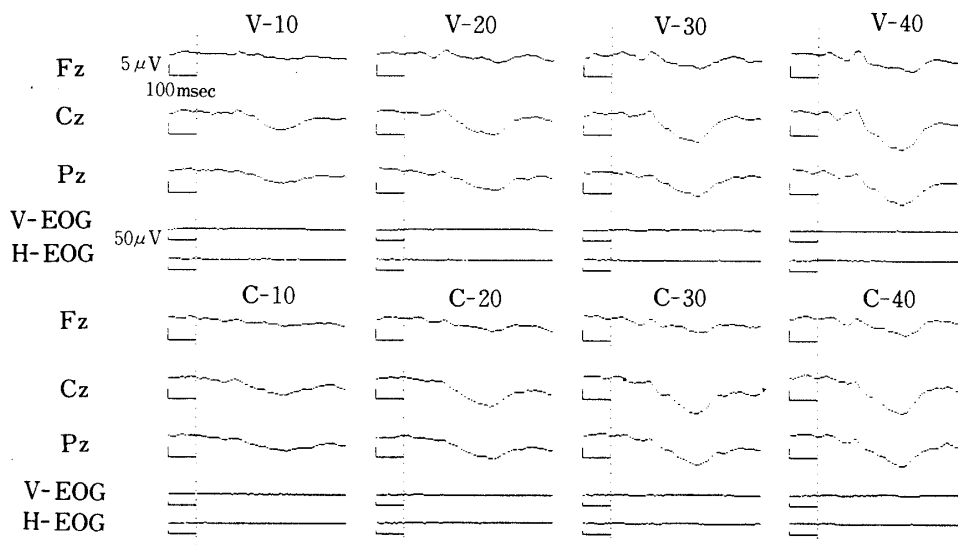


Fig. 5 Grand-averaged ERP data for each stimulus condition. Negative deflection is upward.

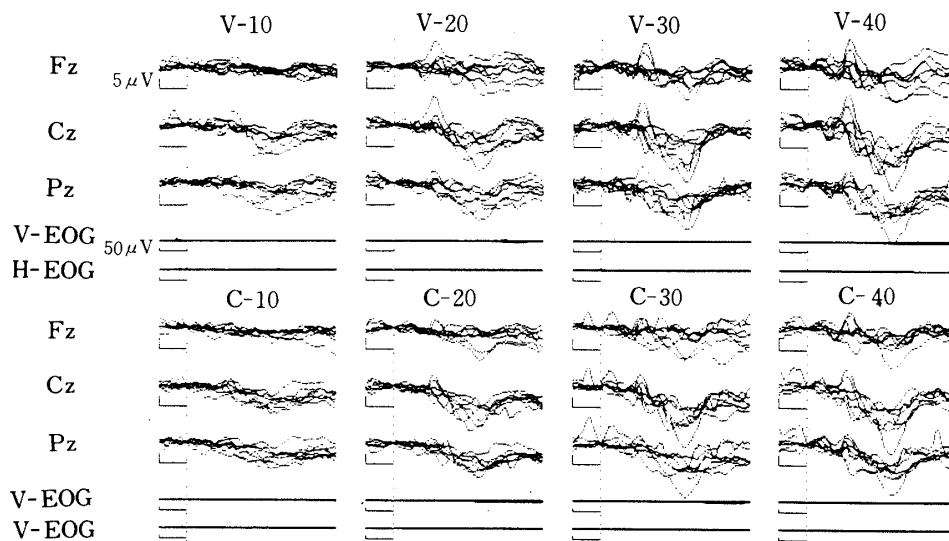


Fig. 6 ERP waveforms for each condition superimposed for all subjects (N=7). Negative deflection is upward.

関西鍼灸短期大学年報

成分とも考えられる。刺激源に対する選択的注意、あるいは定位反応と本成分が関与する可能性については今後の検討が必要であろう。

2) 後期陽性成分：後期陽性成分の振幅は $Cz > Pz > Fz$ の順に大きく、中心部優位である。潜時は被験者間でばらつきがあるため、総加算波形は緩やかな立ち上がりで頂点が曖昧な波形となった。頂点潜時は約300msecであるが、30Vおよび40V刺激に対しては250msecの時点にノッチが認められ、2つの異なる成分の合成波形かも知れない。

後期陽性成分は刺激強度の効果が顕著であった。特にISI変動条件でのCz領域からのERP波形における後期陽性成分の最大振幅は、刺激強度と直線関係を有し (Fig. 7)、主観的な痛みの測度として測定した痛み報告回数の結果と一致している。本成分の波形はいわゆる P_{300} 成分と類似の形状であり、痛みの知覚、ないし痛み回数報告課題に依存する認知的処理と関連した内因性成分と考えられる。

しかし、通常 P_{300} 成分はPz優位に現れることが知られている (Donchin, 1984⁸⁾)。本実験で得られた後期陽性成分がPzで最大振幅となら

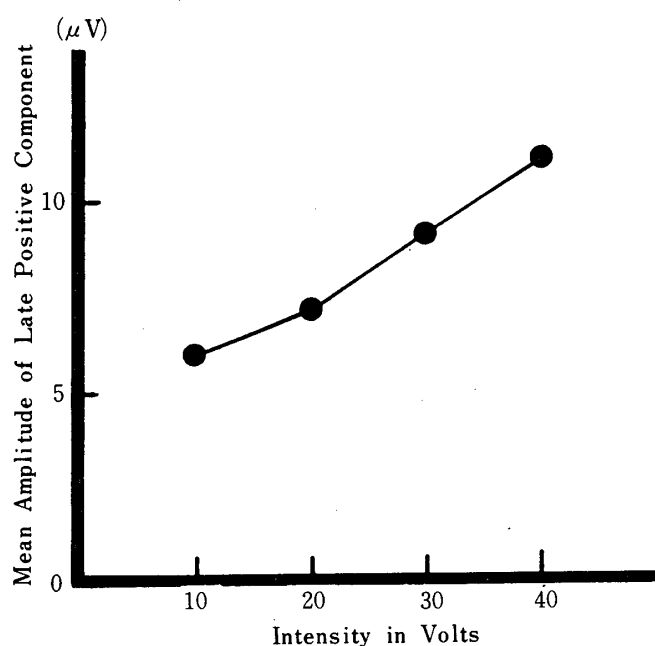


Fig. 7 Mean amplitude of the late positive component as a function of stimulus intensity. Data from Cz in variable ISI condition.

なかった事から、刺激に対して生じる運動と関連した電位、あるいは痛みの知覚に特有の電位成分である可能性もある。

いずれにせよ、本実験結果から痛みの他覚的指標としてはCz部位から記録されるERPsの後期陽性成分の振幅が有力である可能性が示唆され、この点に関しては過去の報告^{1), 2), 3), 4)}と一致した。今後本成分を用いた他の主観的測度との対応の検討、個人差の分析、先行刺激による変容効果の検討などの基礎的研究を始め、臨床診断の新しい測度としての応用が期待される。

要約及び結論

急峻な痛みの知覚を誘発する新しい刺激法を開発し、ヒトにおける痛み研究に役立てるための基礎的研究を行った。痛みの主観的測度として痛み報告回数を、他覚的測度としては事象関連脳電位 (ERPs) をそれぞれ用いた。

被験者は報酬を与えられた大学生7名であった。刺激は右示指背側部に置いたハリ電極から与えられた5msec持続する矩形波パルスであった。1試行は20回のパルス刺激からなり、その刺激間隔 (ISI) が2secのISI固定条件と平均2secで1~3secと変化するISI変動条件の2種類が設けられた。刺激強度は10, 20, 30, 40Vの4種であり、試行毎の痛み報告回数と事象関連脳電位を3部位 (Fz, Cz, Pz) から測定・記録した。その結果以下の知見が得られた。

1. 平均痛み報告回数は刺激強度の関数として有意に増加し、また刺激の反復により有意に減少した。しかしISI変動性の効果は認められなかった。

2. ERPsは刺激後120msecを頂点とする初期陰性成分と250msec~300msecを頂点とする後期陽性成分が顕著であった。

3. 初期陰性成分の振幅はFzで、後期陽性成分はCzでそれぞれ優位であった。両成分の振幅は刺激強度の関数として変化した。特にCz部位での後期陽性成分の振幅は刺激強度と直線的に対応し、主観的痛み報告回数と類似の関数関係を示した。

4. 初期陰性成分はISI変動性に影響され、ISI変動条件ではその振幅が大きく、またそれ以降の波形全体が陰性にシフトした。

以上の結果から、これらのERPs成分は、ヒトにおける痛みの知覚情報処理過程に関連して発生する脳電位成分であると考えられ、痛みの他覚的指標としてはCz部位からの後期陽性成分の振幅が適していると結論できる。

謝 辞

本研究は昭和61年度科学研究費補助金（奨励研究A）、課題番号61710101により行われた。本実験研究の計画段階で刺激法の開発を含め有益な御助言を戴きました関西鍼灸短期大学講師藤川治先生、綿織綾彦先生に対して深く感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Bromm, B. & Scharein, E. Principal component analysis of pain related cerebral potentials to mechanical or electrical stimulation in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1982, 53, 94-103.
- 2) 村山伸樹：指電気刺激によるヒト大脳誘発電位と主観的感覚量との関連性，日本生理誌，1985，47，171-181.
- 3) Carmon, A., Mor, J. & Goldberg, J. Evoked cerebral response to noxious thermal stimuli in humans. *Experimental Brain Research*, 1976, 25, 103-107.
- 4) Harkins, S. W., & Chapman, C. R. Cerebral evoked potentials to noxious dental stimulation: Relationship to subjective pain report. *Psychophysiology*, 1978, 15, 248-252.
- 5) Donchin, E. *Cognitive Psychophysiology: Event-related Potentials And The Study Of Cognition*. London, Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1984.
- 6) Hillyard, S. A. Event-related potentials and selective attention. In Donchin, E. (Ed.), *Cognitive Psychophysiology: Event-related Potentials And The Study Of Cognition*. London, Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1984, 51-72.
- 7) Donchin, E. Dissociation between electrophysiology and behavior: A disaster or a challenge? In Donchin, E. (Ed.), *Cognitive Psychophysiology: Event-related Potentials And The Study Of Cognition*. London, Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1984, 107-118.
- 8) Näätänen, R., & Gaillard, A. W. K. The orienting reflex and the N2 deflection of the ERP. In Anthony W. K., Gaillard & Walter Ritter (Eds.), *Tutorials in event related potential research: Endogenous components*, New York, North-Holland Publishing Company, 1983, 119-141.