

転載論文

Japanese Journal of Physiological Psychology and Psychophysiology

Vol. 6. No. 1, 1988. 9-16.

原 著

痛み知覚の指標としての事象関連脳電位¹⁾

関西鍼灸短期大学心理学 山田富美雄

ERPs as an index of perceived pain

YAMADA, Fumio

Laboratory of Psychology, Kansai College of Acupuncture Medicine
990 Ogaito Kumatori, Sennan, Osaka 590-04, Japan

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 magnitude estimation of perceived pain.

Twenty payed undergraduates, 10 males and 10 females, served as subjects. Each subject received a total of 32 trials. In each trial, 20 electric pulse trains were given through the needle electrode which touched the skin of the back of right index finger. The mean ISI was 2 s. In the variable ISI condition, the ISI varied 1-3 s randomly. The intensity of the stimulus varied from 10 to 40 V with a 10 V step among trials.

The grand mean ERPs (Fig. 3) were shown to have two major components, EN (early negativity) with a peak latency of 120-140ms and LPC (late positive component) with a peak latency of 250-350ms. EN was dominant on Fz and LPC on Cz. The amplitude of LPC and the magnitude estimation of perceived pain significantly increased with the stimulus intensity. The amplitude of EN was significantly larger in variable-ISI condition than constant-ISI condition. It was suggested that the LPC of ERPs recorded from the central areas (Cz) seemed to be the best index of perceived pain.

Key words : pain, ERP, event-related brain potentials,
magnitude estimation (of perceived pain).

1) 本研究は昭和61・62年度科学研究費補助金(奨励研究A, 課題番号61710101及び62710097)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助教授藤川治先生, 錦織綾彦先生に対して深く感謝の意を表します。

1988. 3. 24 受稿
1988. 8. 18 受理

序

ヒトにおける痛みの知覚は極めて主観的な現象である。これを他覚的に評価できれば、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。

従来、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が用いられてきた。そして近年、痛み誘発刺激に対する脳波の誘発成分、すなわち事象関連脳電位 (event-related potentials: ERPs) が、痛みの他覚的測度として用いられることが多くなった。痛み誘発刺激としては皮膚への電気刺激 (Bromm & Scharein, 1982; 村山, 1985)、皮膚へのレーザ熱刺激 (Carmon, Mor, & Goldberg, 1976)、および歯髄への電気刺激 (Harkins & Chapman, 1978) が用いられている。これらの研究成果に共通な知見は、(1) 刺激後80ms以内に生じるERP成分は、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して生じるいわば外因性の成分であること、および(2) 刺激後80ms以降に頂点を持つ成分、特に200~300msに頂点を持つ後期陽性成分 (late positive component: LPC) は痛み誘発刺激の違いに関係なく現れ、しかもその成分の振幅は主観的な痛みの報告に対応して増加することである。

これまでに ERPs を指標とした痛みの研究では、痛み誘発刺激として比較的強度の強い刺激が用いられてきた。いわゆる鈍痛感が惹起される刺激事象であったため、心理的変数の変化に対する微妙な痛み体験の変動などを見るには、多少不都合があると予測される。そこで、ハリで突き刺すような急峻な痛み感覚を惹起する比較的弱い強度の刺激を用いて、痛みに関連する ERPs の特徴を検討することにした。

前報では、痛み誘発法の開発を行ったうえで痛み誘発刺激に対する ERPs が、ヒトにおける痛みの他覚的測度として適切か否かを7名の被験者を用いて検討した (山田, 1987)。その結果、接触型

ハリ通電刺激の刺激強度の増加関数として、1試行 (20刺激) 中の痛み報告回数は直線的に増加し、また痛み誘発刺激開始後250~350ms後に中心部優勢に出現するLPCの振幅も有意に増加した。一方、刺激開始後120~140ms後に前頭部優勢に出現する初期陰性成分 (early negativity: EN) の振幅は、刺激強度と直線に対応を示さなかった。しかし、痛み誘発刺激が呈示される刺激間隔 (inter-stimulus interval: ISI) を固定した条件に比べて、ISI変動条件においてより大きなENが出現した。これらの結果は、ERPsが痛みという主観的体験や、刺激の到来を予測することと関連した脳電位成分であることを示唆する。

本研究では、痛みの主観的測度として、痛みのマグニチュード推定 (magnitude estimation of perceived pain) を用い、前報の再現性を検討する。また、被験者数の増加をはかり、被験者間総平均 ERPs 波形の信頼性を高めた。独立変数は前報と同様、痛み誘発刺激の強度と ISI 変動性の2変数とし、4×2の要因配置計画のもとに試行毎に変化させた。

方 法

1. 被験者

被験者は、心身ともに健康で、過去にこの種の実験経験のない大学生20名 (男10名、女10名) であった。年齢は18~22歳、平均21.0歳であった。彼らには実験協力に対して若干の金銭報酬を与えた。

2. 刺 激

痛み誘発刺激として、接触型ハリ通電刺激法を用いた (山田, 1987)。すなわち、直径0.2mmのステンレス鍼を刺激用電極とし、ハリ先端部を0.5mm程露出した状態で発泡スチロール製ホルダに固定した。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、ハリ電極側をマイナス極、右手背部に接着した直径10mmの銀-塩化銀

電極側をプラス極として通電した。通電刺激用パルスは、日本光電社製電気刺激装置 SEN-3201 で発生させ、同社製アイソレータ SS-102J を介して呈示した。刺激パルスは定電圧方形波で、持続時間は0.5ms とした。刺激強度は10, 20, 30, 40V の計4種を用い、強度設定はマニュアル操作によった。

3. 脳波

脳波は、国際式10/20法による正中線上の前頭部(Fz)、中心部(Cz)、ならびに頭頂部(Pz)から導出した。日本光電社製銀-塩化銀(Ag-AgCl)電極をコロジオンで頭皮上3部位に固定し、両耳垂連結を基準とした単極導出法で脳波記録を行った。このとき、電極間のインピーダンスは5 k Ω 以下となるように、皮膚洗浄用ペースト(オムニブリップ)で電極装着部位を擦剝した。脳波は日本光電社製生体電気用増幅器 AB-621G によって時定数2s で交流増幅した。高域遮断フィルタは100Hz にセットし、ハムフィルタは使用しなかった。

瞬目と眼球運動によるアーチファクト検出のために、垂直および水平方向の眼球電図(electro-oculogram: EOG)を併測した。垂直 EOG は左目上方40mmの前額部と下方30mmの頬骨上に、水平 EOG は左右眼裂外縁部にそれぞれ両面テープで接着した小型銀-塩化銀電極(日本光電社製 NT-212U)から導出し、日本光電社製高感度直流増幅器 AD-611G によって直流増幅した。

本論文では触れないが、第二誘導による心電図と胸部ピックアップによる呼吸曲線をそれぞれ併測した。これらすべての生体反応は日本光電社製ポリグラフィシステム RM-6000 を用いて測定し、ペン描き記録と同時にオフライン処理のために磁気テープにも記録した。

4. 手続き

電極装着後、被験者に強度10Vの刺激を10回、2s間隔で提示し、マグニチュード推定課題遂行のための基準刺激とする旨教示した。被験者には

基準刺激を‘100’の痛みとして、各試行後に当該刺激に対する痛みのマグニチュード推定値を口頭で報告することを要求した。このあと、10, 20, 30, 40Vの強度順で各10刺激ずつ、2sの固定 ISI で呈示し、課題遂行の練習とした。

全実験は32試行からなり、約40minを要するため、16試行と17試行の間に約10minの休息期を挿入し、被験者の疲労を軽減させた。

1試行は20刺激からなり、1試行内の ISI 変動性は、2s一定の ISI 固定条件か、1~3sと変化する(平均2s) ISI 変動条件かのいずれかとした。試行内の刺激強度は一定であった。4 \times 2(強度 \times ISI 変動性)の要因配置計画に基づいて8種類の条件を構成し、それぞれを計4試行提示した。試行間間隔は30~60sの範囲で変化させた。各刺激条件の提示順序は、強度が4 \times 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した。

実験開始直前、休息期、終了直後にそれぞれ、主観的眠気尺度 KSS(Kwansei Gakuin sleepiness scale)と状態不安質問紙 STAI(state trait anxiety inventory)への記入を求めた。

5. 分析

データは全て実験終了後磁気テープから再生し、日本電気三栄機製シグナルプロセッサ 7 T17 によってオフライン処理した。ERPs と EOG の分析時間は誘発刺激開始前100ms から刺激後540ms までの640ms とし、200Hz のサンプリング周波数で A/D 変換した。分析区間内で垂直・水平いずれかの EOG 記録に100 μ V 以上の変動があった場合を、瞬目ないし眼球運動が認められたデータとみなして分析の対象から除外した。各条件毎に最大80回の個別平均 ERPs 波形と、被験者間総平均 ERPs 波形を得た。ERPs 波形の基線は刺激呈示前100ms 間の平均電位とし、EN と LPC の各平均電位の算出区間を、EN は刺激後120~140ms、LPC は275~325ms とした。

結 果

1. マグニチュード推定値

Fig. 1 は平均マグニチュード推定値の結果である。刺激強度の増加関数として、痛みのマグニチュード推定値は増加した。分散分析の結果、刺激強度の主効果だけが有意で ($F_{(3,57)}=8.441$, $p<.001$), ISI変動性の効果は有意ではなかった。

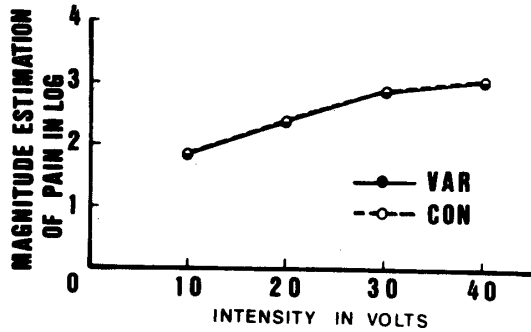


Fig. 1 Mean magnitude estimation of perceived pain.

2. ERP波形

Fig. 2 は全被験者20名の ERPs 波形を条件毎に重ね描きしたものである。また、Fig. 3 に被験者間総平均 ERPs 波形を条件毎に図示した。刺激開

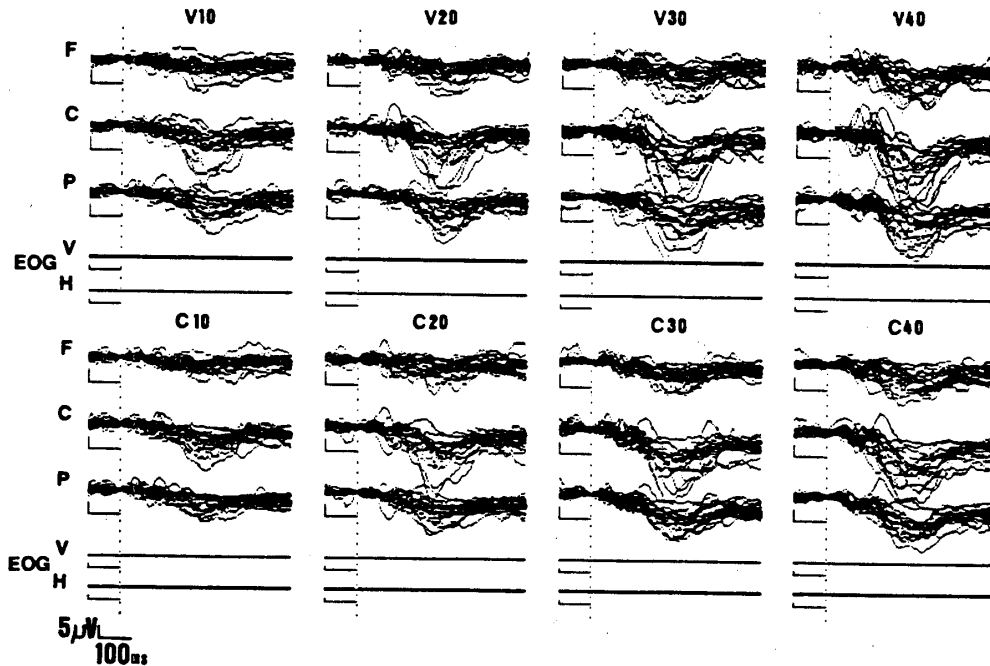


Fig. 2 ERP waves for each condition superimposed for all subjects (N=20). Negative deflection is upward.

始後120-140msに陰性の頂点を持つ成分 (EN) と、250-350msに陽性の頂点を持つ成分(LPC)とが認められるが、潜時や振幅の個人差は大きい。

a) 初期陰性成分

EN成分を明瞭に観察するために、刺激強度条件別にISI変動条件とISI固定条件のFz部ERPs波形を重ね描きした(Fig. 4)。刺激強度が強いほどISI変動条件のERPsはISI固定条件のERPsよりもEN成分が大きいことがわかる。

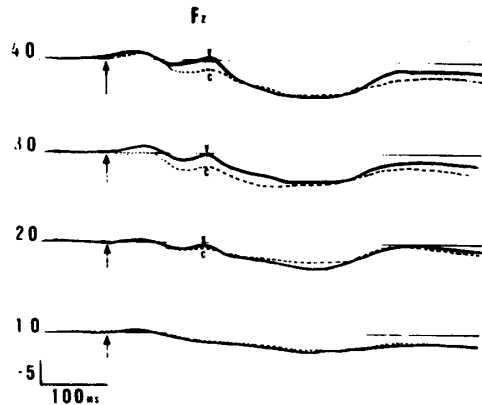


Fig. 4 Fz ERPs in variable ISI (solid line) and constant ISI (dashed line) conditions for each stimulus intensity. Differences between variable- and constant- ISI conditions indicate EN.

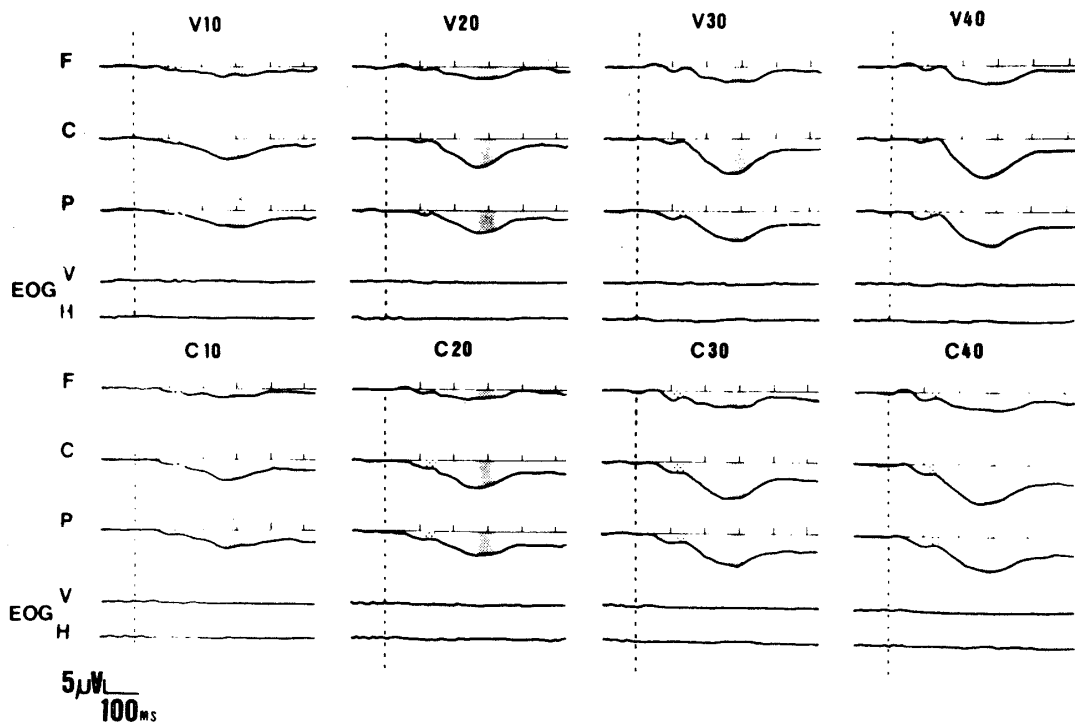


Fig. 3 Grand-averaged ERP waves for each stimulus condition. Negative deflection is upward.

Fig. 5に、ENの平均電位を記録部位別、ISI変動性条件別に刺激強度の関数として図示した。全般に電位は陽性に傾いているが、ISI変動条件では刺激強度が強いほど陰性により変動している。分散分析の結果、ISI変動性の主効果 ($F_{(1,19)} = 28.810, p < .01$), 刺激強度 × ISI変動性の交互作用 ($F_{(3,57)} = 5.319, p < .01$) およびISI変動性 × 部位の交互作用 ($F_{(2,38)} = 17.949, p < .001$) が有意であった。

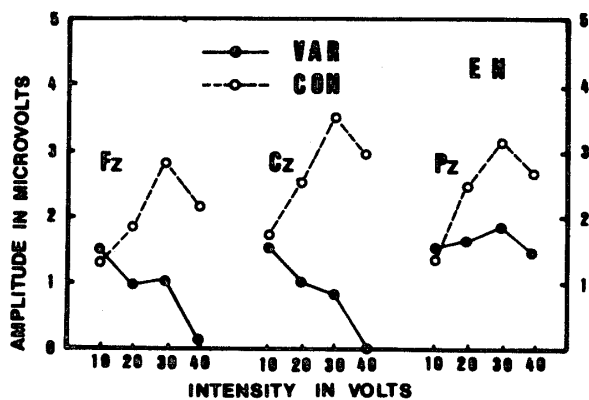


Fig. 5 Mean amplitude of early negativity as a function of stimulus intensity for each electrode site. Solid line represents variable- ISI condition and dashed line constant.

b) 後期陽性成分

LPCは中心-頭頂部で優勢で、刺激強度の関数としてその振幅が増加している。これをさらに明瞭に観察するために、Cz導出のERP波形をISI変動性条件別、強度条件別に重ね描きした (Fig. 6)。ISI変動性条件に関係なく、刺激強度の増加に伴って、LPCの振幅が増加しているのがわかる。

LPCの平均電位を、記録部位とISI変動性条件別に、刺激強度の関数として Fig. 7に図示した。ISI変動性条件にかかわらず、LPC成分の平均電位はいずれの部位でも、刺激強度の関数として増加し、Czからの記録が最大である。

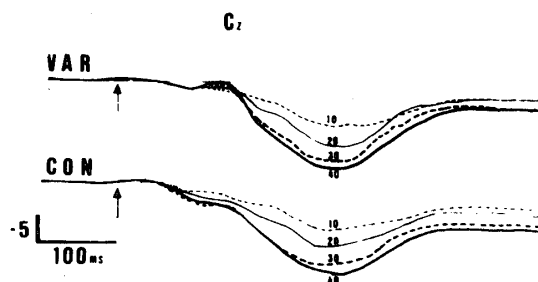


Fig. 6 ERPs at Cz area for two ISI conditions. Each line indicates an ERP at different stimulus intensity.

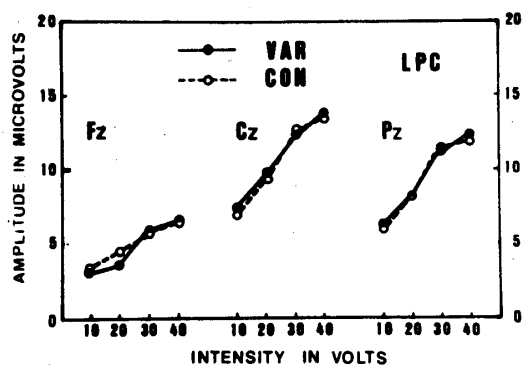


Fig. 7 Mean amplitude of LPC as a function of stimulus intensity for each electrode site. Solid line represents variable ISI condition and dashed line constant.

分散分析の結果、部位 ($F_{(2,38)}=59.127, p<.001$) および刺激強度 ($F_{(3,57)}=53.368, p<.001$) の両主効果、ならびに部位×刺激強度の交互作用 ($F_{(6,114)}=23.527, p<.001$) がそれぞれ有意であった。

3. 調査票

眠気尺度 (KSS): Fig. 8 左に平均 KSS 得点の結果を示す。分散分析の結果、平均 KSS 得点は時間経過につれて有意に変化した ($F_{(2,38)}=17.37, p<.001$)。下位検定の結果、実験開始直前 (3.70, $SD=0.65$) と 16 試行終了後の休息期 (4.67, $SD=0.53$) ならびに実験終了直後 (4.50, $SD=0.57$) との間に有意な差が認められた。以上の結果から、実験開始当初はほぼ中程度の覚醒状態にあった被験者が、実際に痛み刺激を経験することによって覚醒度を低下させたことがわかる。

状態不安調査票 (STAI): Fig. 8 右に平均 STAI 得点の結果を示す。分散分析の結果、平均

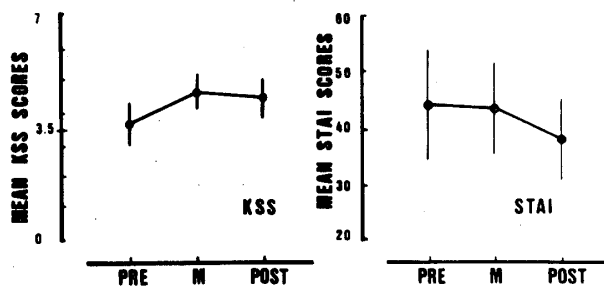


Fig. 8 Mean KSS (Left) and STAI (Right) scores just before the experiment, during the rest, and just after the experiment.

STAI 得点は時間経過につれて有意に変化した ($F_{(2,38)}=10.06, p<.01$)。下位検定の結果、実験開始直前 (44.3, $SD=9.52$) と実験終了直後 (38.2, $SD=7.08$) 間、および 16 試行終了後の休息期 (43.7, $SD=7.94$) と実験終了直後との間に有意差が認められた。以上の結果は、実験開始当初、実験事態に対する状態としての不安が高かったが、痛み誘発刺激を実際に経験することによって徐々に低減していったことを示す

論 議

本研究では、急峻な痛みを誘発する接触型ハリ通電刺激法を用いて、ヒトの頭皮上脳波に現れる事象関連脳電位を計測し、痛みのマグニチュード推定値と対応する電位成分の検索を行った。その結果、ERPs の主要な成分として EN と LPC が認められ、刺激強度と対応するのは主に LPC であることを示した。ここでは、あらためて両成分の振舞いの様子を整理し、痛みの指標としての妥当性について検討を行う。

1. 初期陰性成分

痛み誘発刺激の開始後 120~140ms の区間において前頭部優勢な EN が認められた。本電位成分は痛み誘発刺激強度が強いほど、ISI 変動条件においてより顕著であった。

全被験者において EN は明瞭な陰性頂点を認められたが、潜時の個人差により総平均波形では不明瞭となった。また ERPs 波形が全般に陽性にシフトしたため、本成分はこの陽性電位に重畳する形で認められた。この点については前報 (山田, 1987) と異なる結果となった。この相違は、被験者に課した課題の違いによるものか、あるいは被験者数が増したためかは明らかではない。しかしながら、本実験で認められた EN の頭皮上分布、潜時帯、極性は前報となら変わりがなかった。

本実験で用いた痛みが弱くて急峻なものであったことから、比較的速い潜時帯に出現する EN を、急峻で弱い痛み刺激に固有の成分とみなすこ

とは妥当ではない。なぜなら、鈍痛誘発刺激を用いた場合でも同様のEN成分が認められるからである(Bromm & Scharein, 1982)。むしろ、ENは痛み刺激の与え方と関連した内因性成分とみるべきであろう。ENは刺激に対する痛み判断の開始に関連した電位成分と考えることが可能かも知れない。刺激の到来が予測しにくいISI変動条件でENが著明に発達する事実は、ENが刺激源に対する被験者の定位反応(OR: orienting response)あるいは受動的注意過程を反映する成分である可能性もある。今後“注意”との関係についての検討が求められよう。ISI変動性の効果が刺激強度の増加につれて明瞭になったことは、刺激源に対するORが刺激強度に影響されることを示すものと考えたい。

2. 後期陽性成分

本研究では、EN成分に引き続き陽性方向に発達するLPCが認められた。LPCは刺激開始後250~350msの時間帯に最大振幅を呈し、Cz領域で優勢となった。また刺激強度の増加とも一致してその振幅が増した。本実験で観察されたLPCは、その極性、潜時帯、電位発達の頭皮上分布、および実験変数の影響など、すべて前報で認められたLPCと同一であった。

LPCの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を示し、頂点が曖昧な波形となった。しかし、LPCの振幅は主観的な痛みの体験と関連した。即ち、本研究における痛みのマグニチュード推定値、痛み回数報告(山田, 1987)、のいずれともよく一致した。

本実験で得られたLPCと同様に、痛み誘発刺激呈示後250~350msに最大となる陽性電位は、強い刺激を用いて鈍痛感を引き起こす従来の研究でも認められている(Bromm & Scharein, 1982; Carmon, Mor, & Goldberg, 1976; Harkins & Chapman, 1978; 村山, 1985)。また、これらの研究では刺激呈示頻度や主観的な痛み評定課題なども種々に異なっているが、本成分の潜時帯、極

性、頭皮上分布、および刺激強度の影響や主観的な痛み報告との対応などは、いずれも本実験の結果と類似している。

潜時帯と極性から、本成分とP300あるいはP3と呼ばれるERPの内因性成分とが同一、あるいは類似の成分である可能性が示唆される。刺激呈示後300msに頂点をもって出現するP300は、実験課題に固有の‘認知情報処理’に関連した‘中枢神経活動’を起源とする内因性成分と考えられている(例えばDonchin, 1984)。痛み評価という被験者に課された課題が、本成分に関与する可能性は否定できない。

一般に、P300と関連する情報処理過程は多義にわたり、‘刺激の検出’、‘異同弁別判断’、あるいは認知的‘驚き’におよぶ。本実験で得られたLPCをP300の研究文脈で語るとすれば、本実験で用いた“痛みのマグニチュード推定課題”に含まれる情報処理過程が、LPCと関連するといえる。さらに細述すれば、痛み誘発刺激の検出、痛みの知覚、痛みの比較(基準刺激の記憶検索と照合)、そしてマグニチュード推定判断の実行という4つの処理過程がLPCに関連するものと想定できる。痛み刺激のマグニチュード推定課題で得られたLPCの振幅が、刺激強度とマグニチュード推定値とに対応した事実から類推すると、本成分の振幅は痛みの知覚過程が主なる変動因と考えられる。本成分とP300との類似性については、今後の検討課題となろう。

3. 結論

痛みに関連して出現するヒトの頭皮上ERPsの主要な成分は、ENとLPCであった。Cz部位から記録されるLPCの振幅が主観的な痛みの報告と一致したことから、LPCが痛みの他覚的指標として最も有力であると結論づけられよう。本成分は、鈍痛であろうと、本研究に用いたような急峻で軽度な痛みであろうと、知覚される痛みに関連したERPs成分であると結論できる。

今後本成分と各種の主観的な痛み尺度との対応、

ERPsの個人差と痛み感受性などを含む人格特性要因との関係が検討されるべきである。また、両成分の頭皮上分布についての詳細な分析は未知の知見を生み出すかもしれない。ERPsの慣れや鋭敏化の現象、および二重刺激効果や先行刺激効果などの、反射変容現象と痛み体験との関連についても検討の余地はある。さらに実用的観点からは、鎮痛効果判定のための新しい測度としてERPsを利用した臨床的研究がおおいに期待できる。

要 約

急峻な痛みの知覚を誘発する接触型ハリ通電刺激法を用い、事象関連脳電位(ERPs)を測定した。痛みの主観的測度としては、痛みのマグニチュード推定を採用した。

被験者は報酬を与えた大学生20名(男女各10名)であった。刺激は右示指背側部に置いた鍼電極から与えた0.5ms持続する定電圧方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2sのISI固定条件と、平均2sで1~3sと変化するISI変動条件の2種類を設けた。刺激強度は10, 20, 30, 40Vの4種とし、試行毎の痛みのマグニチュード推定値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. 痛みのマグニチュード推定値は、刺激強度の関数として有意に増加した。
2. ERPは刺激後120~140msを頂点とする初期陰性成分(EN)と、250ms~350msを頂点とする後期陽性成分(LPC)が顕著であった。
3. ENはFzで、LPCはCzでそれぞれ優勢であった。

4. ENはISI変動条件でその振幅が大きかった。
5. Cz部位でのLPCの振幅は刺激強度と直線的に対応し、痛みのマグニチュード推定値の結果と対応した。

以上の結果は、ERPsの両成分がヒトにおける痛みの知覚情報処理過程に関連して発生した脳電位成分であることを示唆している。また、痛みの他覚的指標としては、Cz部位からのLPCの振幅が適していると結論できる。

引用文献

- Bromm, B., & Scharein, E. 1982 Principal component analysis of pain related cerebral potentials to mechanical or electrical stimulation in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 53, 94-103.
- Carmon, A., Mor, J., & Goldberg, J. 1976 Evoked cerebral response to noxious thermal stimuli in humans. *Exp. Brain Res.*, 25, 103-107.
- Donchin, E. 1984 *Cognitive Psychophysiology: Event-Related Potentials and the Study of Cognition*. London: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Harkins, S. W., & Chapman, C. R. 1978 Cerebral evoked potentials to noxious dental stimulation: Relationship to subjective pain report. *Psychophysiology*, 15, 248-252.
- 村山伸樹 1985 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, 47, 171-181.
- 山田富美雄 1987 ヒトにおける痛み関連脳電位 関西鍼灸短期大学年報, 2, 10-16.

(生理心理, 6巻, 1号(1988)より転載)