

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：21102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500599

研究課題名(和文)呼吸相に伴う感覚運動皮質の反応変化に関する研究

研究課題名(英文)The study of the effects of respiratory cycle in motor-somato cortex

研究代表者

福島 真人 (FUKUSHIMA, MASATO)

青森県立保健大学・健康科学部・助教

研究者番号：60530227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：痛覚、脳または自律神経の反応における呼吸の影響を検討するために、脳波、交感神経皮膚反応(SSR)、指尖容積脈波(DPG)、主観的痛みスケールを記録した。左手に呼気と吸気時にそれぞれ電気刺激を与えた。刺激強度は痛覚閾値とした。刺激強度は同一であったにも関わらず、被験者の主観的痛みスケールでは、吸気の電気刺激と比較して呼気刺激で痛みが弱いと感じていた。痛み関連脳電位の後期成分の振幅は吸気よりも呼気で小さかった。痛みの情報処理は呼吸によって動揺し、痛みは呼気時に中枢神経システムによって制御されていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate the effects of respiration on pain sensations and brain or autonomic responses, we recorded electroencephalography, sympathetic skin response, digital plethysmogram, subjective pain rating scale. Electrical stimulation to the left hand was applied during expiration or inspiration respectively. The stimulus intensity was set at pain perceptual threshold. Regardless of constant stimulus intensity, stimulus during expiration produced weaker pain feeling compared to stimulus during inspiration. The mean amplitude of the latter component in pain related potentials were smaller during expiration than during inspiration. Our findings suggest that pain information processing fluctuates during respiration and that pain is gated within the central nervous system during expiration.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学，リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：呼吸 気づき 痛み

### 1. 研究開始当初の背景

われわれは、さまざまな情報の中から必要な情報を選択することで、その後の情報処理を効率的に行うことができる。多くの情報が一度に入ってくる時、選択的にある刺激に注意を向けることを選択的注意といい、たとえば、同時に発生している多くの会話の中から1つの会話だけに注意を向けるとその会話の内容を把握することができる。これまでわれわれは、ピッチの異なる2つの音を左右の耳へランダムに与えて、ピッチ、方向識別課題を行った際の誘発脳電位を解析した結果、標的刺激に注意したときには初期皮質反応 N100 が増大すること、そして非標的刺激の場合でも1つの音をただ聞き流したときよりも N100 が増大することを見出した(福島ら、臨床神経生理学、2007)。また、標的刺激から約 0.3 秒後に陽性に振れる P300 反応と反応時間を比較したところ、反応時間のほうが短いということも見出した。P300 はこれまで認知機能の指標の1つとして用いられてきたが、音への反応後に出現していたことより、認知識別過程を反映していないと推測された。

一般に、P300 電位は、識別に伴って働く認知回路を抑制・解除し、次の刺激処理に備えたり、有効に活用したりする文脈更新過程 (Donchin, Brain, 1981) や housekeeping function (Desmedt et al, Ann NY Acad Sci, 1984) を示すという仮説が有力視されている。さらに、視覚実験では、被験者だけが知っている情報(標的刺激)が与えられた場合には、注意をしなくても P300 電位が出現することからウソ発見器にも利用されている (Neshige et al, Forensic Sci Int, 1991)。このように P300 電位の出現は刺激への気づきを反映している可能性もある。

これまでにわれわれは、感覚閾値とほぼ等しい強度の刺激を与えて、刺激に気づいたときの脳活動と刺激に気づかなかったときの脳活動を比較検討した。その結果、刺激に気づいたときには P300 電位が出現したが、刺激に気づかなかったときには無反応であったことを見出した。しかし、物理的には同じ強度でも何が気づきに影響を与えているかは不明のままであった。感覚閾値程度の刺激とは対極に当たる痛み刺激に関して、熟練した鍼灸師によると、対象者の安静呼吸時に針を刺入する方が痛みは軽減することが知られている。また、看護の分野では、ゆっくりとした深呼吸により心疾患患者の痛みが軽減したとの報告もある (Chalaya et al, Pain Medicine, 2009)。つまり、呼吸が主観的な痛みの程度に影響を与えているようである。痛覚情報を伝える神経線維は、自律神経系を制御する脳幹を経由して右半球の島に投射すると考えられている (Craig, Nat Rev Neurosci 2002)。また、強い痛みを感じる際には、呼吸促進、発汗、心拍促進など交感神経系の活動変化が生じる一方、痛覚誘発

刺激に伴う脳波変化が、心拡張期に比べ収縮期で減少したと報告されている (Edwards et al, Pain 2008)。これらのことから、痛覚情報処理は、自律神経機能に変化を生じるだけではなく、自律神経の活動状況によっても影響を受けると考えられる。

### 2. 研究の目的

健常人を対象に、感覚皮質や運動皮質の反応を、脳波等の生理学的手法で捉えると併に、脈波、呼吸 CO2 濃度、胸郭運動、交感神経皮膚反応などの自律神経活動を同時に記録して、呼吸相および心循環がそれらの情報処理へ及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 呼吸相が痛覚情報処理に及ぼす影響について

安静時の吸気相あるいは呼気相に痛覚刺激を与えて、自覚的な痛覚レベルと脳波、脈波、心電図、交感神経皮膚反応の変化を調べて、呼気相刺激の場合と吸気相刺激の場合とで比較する。

呼気の CO2 濃度の変化をトリガーとして、呼気相または吸気相の開始時点に、A 線維を選択的に刺激すると考えられている表皮内刺激電極 (Inui et al, 2002) へ通電して痛覚を誘発する。脳波と自律神経活動の記録には 64 チャンネル脳波計を用いる。痛覚誘発刺激に伴う脳波変化のうち、主観的な痛覚との相関が高いと報告されている陽性電位 P2 と陰性電位 N2 (Bromm et al, 1984) について解析する。左手への刺激で得られた痛覚関連電位の脳内発生源を求めて、標準的な脳画像あるいは被験者の脳 MRI に重畳して、島や二次体性感覚皮質が活性化するか否かを検証する。また、自発脳波についても、event-related synchronization / desynchronization の活動について分析する。このような脳波活動と脈波、交感神経皮膚反応、自覚的な痛覚認知との関連についても検討を加える。

(2) 呼吸相の違いが感覚閾値強度の刺激の awareness に与える影響について

被験者の手と足に環電極を用いて感覚閾値と等しい弱電気刺激を呼気と吸気に分けて与える。刺激を感じたとき、被験者には指の伸展を行うように指示する。脳波は、実験の間、連続的に記録しておく。記録された脳波は、指の伸展反応がある場合とない場合に分けて、それぞれ加算平均してその後の解析を行う。刺激の awareness の有無が、呼気または吸気と関連があるのか検討する。

(3) 運動誘発電位の呼吸相による変化について

経頭蓋磁気刺激装置を用いて大脳運動野皮質を刺激し、対側の短母指外転筋から運動

誘発電位 (MEP) を計測する。呼吸フロー機器のモニターを見ながら呼気時と吸気時に刺激を与え、得られた MEP の振幅を比較する。

#### 4. 研究成果

(1) 呼息相と吸息相に痛覚刺激を与え、主観的な痛みの程度、痛覚誘発電位および交感神経活動が呼吸相で変化するかを検討した。健常成人を対象に、脳波、交感神経皮膚反応 (SSR)、指尖容積脈波 (DPG) を連続的に記録した。刺激は、呼息時または吸息時に左手背に表皮内刺激電極で電気刺激を与えた。刺激強度は Wong-Baker スケールで 2 (軽度の痛みで少し辛い) とした。刺激毎に、わずかな痛みの場合には右の示指、軽度の痛みで少し辛い場合には中指の伸展をするように被験者に指示した。脳波は加算平均し、痛覚誘発電位である N1, P1 を解析した。SSR も加算平均し、最大陰性振幅を解析の対象とした。主観的な痛みの程度について、Wong-Baker スケールで 1 (わずかな痛み) と被験者が判断した回数は、全 270 回中、吸息時は 116 回で、呼息時は 180 回であった。N1 振幅、P1 振幅、SSR 振幅はそれぞれ呼息時で小さかった。呼息相と吸息相に一定強度の痛み刺激を与えた結果、主観的な痛みの程度が呼息相で減弱し、N1, P1, SSR 振幅も減少した。これは、同一強度の刺激であっても、呼吸相の違いにより痛覚情報のインプットが変化すると考えられる。

(2) 経頭蓋磁気刺激装置を用いて大脳運動野皮質を刺激し、対側の短母指外転筋から運動誘発電位 (MEP) を計測した。呼吸フロー機器のモニターを見ながら呼気時と吸気時に刺激を与え、得られた MEP の振幅を比較した結果、呼気時に比べて吸気時に MEP は増大した。このことから、吸気時に手指筋に至る皮質脊髄路の活動が促進されたと考えられる。

(3) 刺激強度をより詳細に設定できる刺激装置 (PAS7000) を用いて、痛覚閾値レベルとその 4 倍の刺激強度で痛み刺激を行い、痛みスコア別に、誘発電位と交感神経活動を比較した。脳波、交感神経皮膚反応 (SSR)、指尖容積脈波 (DPG)、呼気 CO<sub>2</sub> 濃度を連続的に記録し、CO<sub>2</sub> 濃度が 20 mmHg を越えた時 (呼息) か下回った時 (吸息) に刺激した。被験者は刺激毎に痛みの主観を Wong-Baker スケールを参考に判断した。痛みスコアは、閾値刺激では吸息時に 1 と判断した数が呼息時 45 回よりも多く、閾値 4 倍刺激では、吸息時に 2 と判断した数が呼息時 67 回よりも多かった。痛覚誘発電位と SSR は、閾値刺激と閾値 4 倍刺激のいずれも、呼息時で振幅が小さかった (図)。DPG 振幅は、刺激から約 4 拍で低下をはじめ、約 6 拍で最大に低下した。痛みスコア別に脳波、SSR を加算すると、N1, P1, SSR 振幅はスコアに比例して変化し

た。呼息相と吸息相に痛覚閾値とその 4 倍強度で刺激を与えた結果、どちらの強度でも痛みの主観が呼息相で減弱し、N1, P1 の振幅も減少した。また、SSR 振幅も呼息相で減少し、DPG 振幅の低下も減少した。これは、刺激強度レベルに関わらず呼息時に痛みが抑制されやすいことを示している。

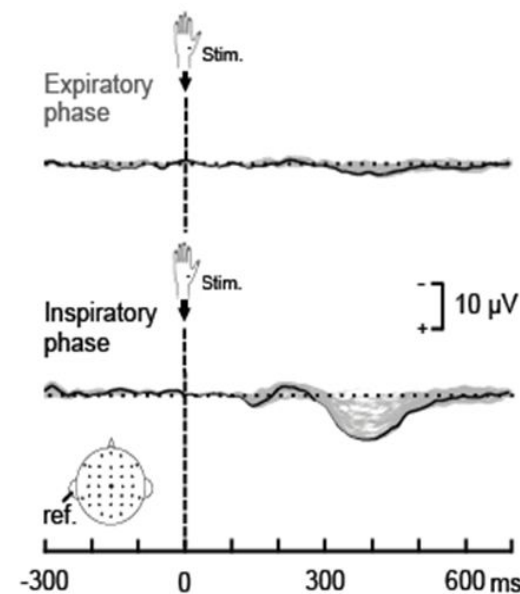


図. 全被験者の総加算平均した痛覚関連脳電位波形

痛覚閾値強度で刺激した場合の波形を示す。上図が呼気相、下図が吸気相である。吸気相に比較して呼気相で反応が小さくなっているのがわかる。

(4) 安静呼吸、深呼吸、強制呼吸時の各呼吸相に、運動閾値の 1.2 倍強度の経頭蓋磁気刺激を行い、運動誘発電位と呼気終末二酸化炭素濃度 (ETCO<sub>2</sub>) との関係を検討した。呼吸相の違いにより、MEP 面積に有意差が認められたが、振幅、潜時については認められなかった。閾値の 1.2 倍強度では MEP の振幅、潜時の変化を検知できない可能性が示唆された。

(5) 呼吸相の違いによる痛覚関連脳電位の発生源を探索することを目的に行った。健常者 15 名を対象として、呼吸のタイミングで左手を表皮内電気刺激して得られた 31 チャンネル脳電位の sLORETA 解析を行った。刺激後 170-190ms (N1) と 350-370ms (P1) の発生源について呼息/吸息の刺激タイミングで比較した。Cz 波形で N1 が出現した 9 例と不明瞭な 6 例でも比較した。その結果、N1 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。P1 の時間帯では、痛みに関連する前帯状皮質、島前部、眼窩前頭皮質のほか、広範な脳領域が活性化したが、特に吸息時の刺激で有意に強かった。Cz 波形での N1 出現の有無には前頭

葉凸面の活動の個人差が関わっているが、早期から前帯状皮質は活性化し、他の痛み関連皮質へ活動が波及する。その活動は吸息時の刺激タイミングでより大きいことが示唆された。

(6)呼吸相の違いによる体性感覚誘発電位(SEP)の変動を検証することを目的に行った。健常者10名を対象として呼息時と吸息時に正中神経を電気刺激し、脳波を記録した。その結果、SEP後期成分(刺激後100-300ms)は吸息刺激に比較して呼息刺激で有意に振幅が大きかった。触圧覚など大径有髄線維を伝播する体性感覚では、息を吸う時よりも吐く時に刺激された方が前頭葉の反応は大きいことが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計20件)

Iwabe T, Ozaki I, Hashizume A, Fukushima M: Respiration modulates epidermal electrical stimulation-induced brain potentials, sympathetic activities and subjective pain sensations. Clin Neurophysiol, 査読有, 123; e89, 2012.

尾崎 勇, 橋本 勲: 体性感覚誘発電位と体性感覚誘発脳磁場の最近の進歩, 査読有, 臨床神経生理学 40(1):19-28, 2012.

[学会発表](計31件)

尾崎 勇, 岩部達也, 橋詰 顕, 高田博仁, 小山慶信: 正中神経刺激体性感覚誘発電位は呼吸サイクルによって変動する, 第30回日本脳電磁図トポグラフィ研究会 JSBET2013, 2014年1月11日~12日, 福岡市.

岩部達也, 尾崎 勇, 橋詰 顕, 福島真人: 痛覚関連脳電位の発生源:sLORETA解析, 第43回日本臨床神経生理学会学術大会, 2013年11月7~9日, 高知市.

岩部達也, 尾崎 勇, 橋詰 顕, 福島真人: 表皮内電気刺激による痛覚誘発電位, 交感神経活動の呼吸による変化, 第48回日本理学療法学術大会, 2013年5月24~26日, 名古屋市.

岩部達也, 尾崎 勇, 橋詰 顕, 福島真人: 表皮内電気刺激による痛覚誘発電位と自律神経活動は呼息時には軽減する, 第42回日本臨床神経生理学会学術大会, 2012年11月8~10日, 東京都新宿区.

尾崎 勇, 岩部達也, 橋詰 顕: 表皮内電気刺激に伴う痛覚誘発電位と交感神経活動の呼吸による変化, 第29回日本脳電磁図トポグラフィ研究会 JSBET2012, 2012年9月14日, 神奈川県三浦郡葉山町.

五十嵐林郷, 前田和平, 岩部達也, 尾崎

勇: 経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位の呼吸による変化, 第48回脊髄・末梢神経・筋疾患懇話会, 2012年9月13日, 青森市.

岩部達也, 尾崎 勇, 橋詰 顕, 福島真人: 表皮内電気刺激による主観的な痛みの程度, 痛覚誘発電位, 交感神経活動に呼吸が及ぼす影響, 第47回日本理学療法学術大会, 2012年5月25~27日, 神戸市.

長岡隆則, 岩部達也, 尾崎 勇: 経頭蓋磁気刺激の運動誘発電位に随意的深呼吸が及ぼす影響, 第47回日本理学療法学術大会, 2012年5月25~27日, 神戸市.

岩部達也, 尾崎 勇, 橋詰 顕, 福島真人: 表皮内電気刺激に伴う first pain 感覚, 痛覚誘発電位, 交感神経活動の呼吸による変化, 第41回日本臨床神経生理学会学術大会, 2011年11月10日~12日, 静岡市

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

福島 真人 (FUKUSHIMA, Masato)  
青森県立保健大学・健康科学部・助教  
研究者番号: 60530227

##### (2)研究分担者

尾崎 勇 (OZAKI, Isamu)  
青森県立保健大学・健康科学部・教授  
研究者番号: 90241463