

内因性鎮痛系 下行性疼痛抑制系のお話し

伊藤樹史

日本良導絡自律神経学会会長

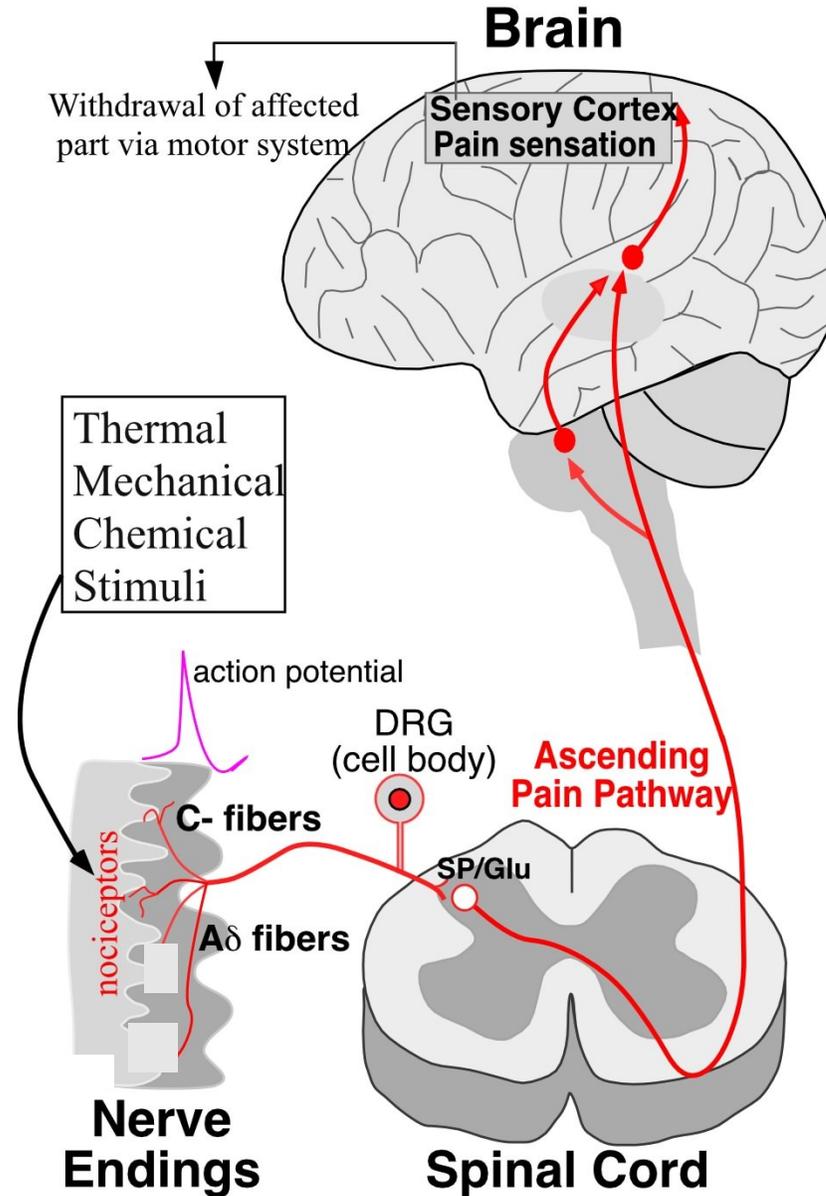
東京医科大学名誉教授

東京医科大学ペインセンター

春山記念病院麻酔科・ペインクリニック

What is Pain?

Pain is a sensory process that alerts us of tissue damage



Types of Pain:

1. Physiological pain

Natural process

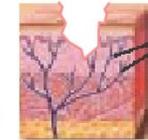
Prevent tissue damage



2. Inflammatory pain

Occurs after the tissue damage

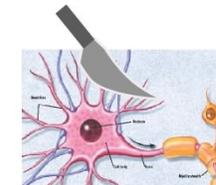
No long-term pain when the wound heals



3. Neuropathic pain

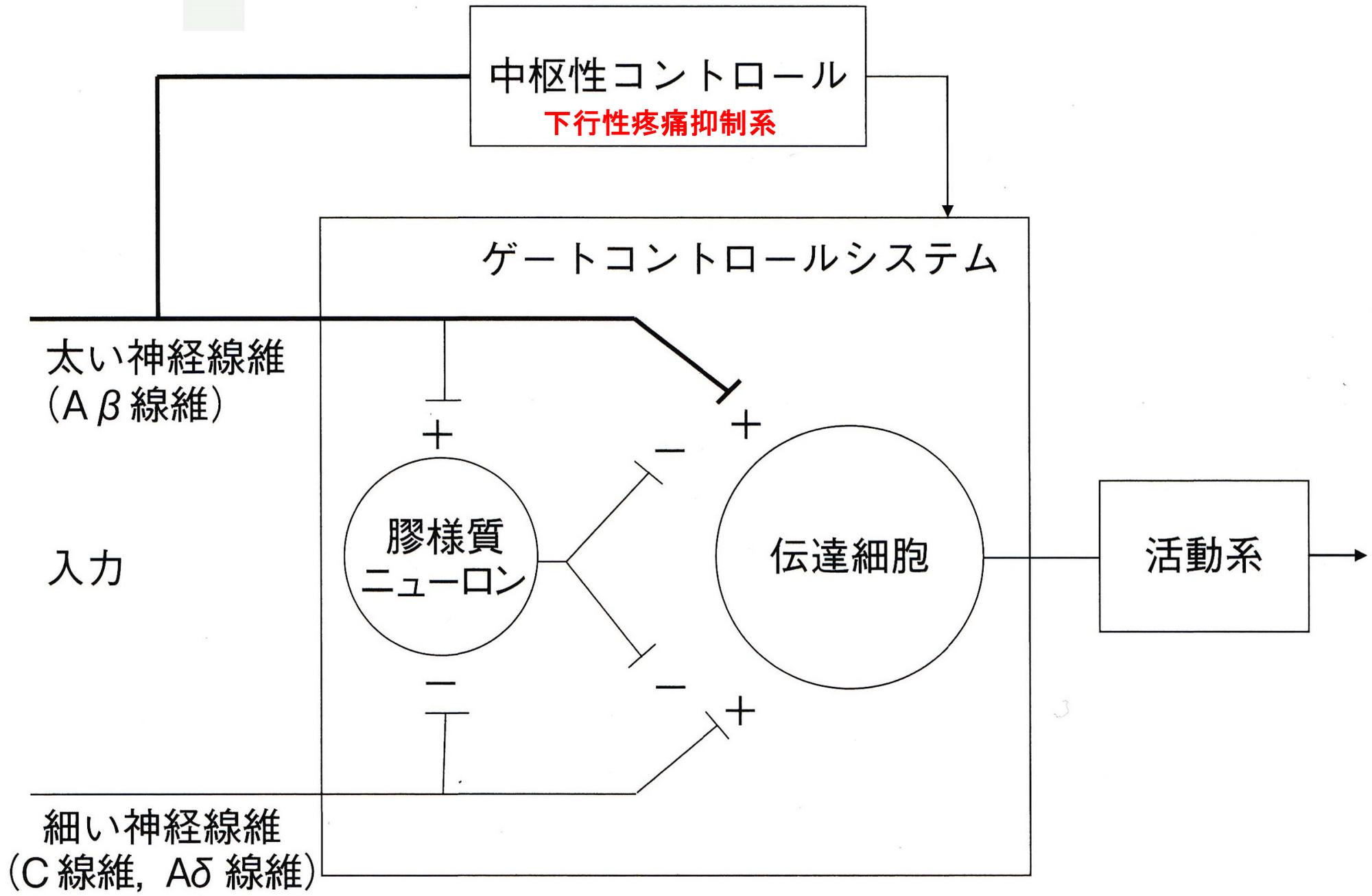
Occurs due to nerve damage

Persists as long-term chronic pain even after healing of the wound

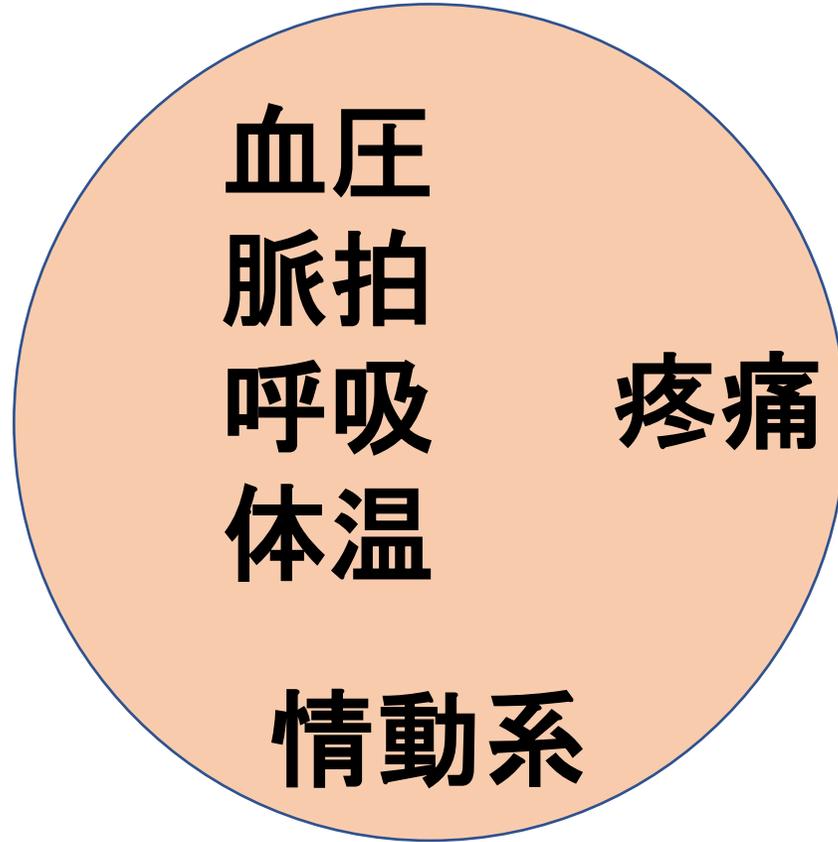


痛みの研究と変遷

- 新ゲートコントロール仮説
- 下行性疼痛抑制系
- カウザルギー、RSD、SMP、SIP、ABC症候群
- CRPS TYPE I、II、アロディニア
- 先制鎮痛
- 神経障害性疼痛(慢性痛)
- Vital Signs に“痛みの評価”が追加、5TH vital signs
- 新痛みの伝導路
- 痛みのマトリックス、fMRI
- 神経可塑性疼痛
- 中枢機能障害性疼痛



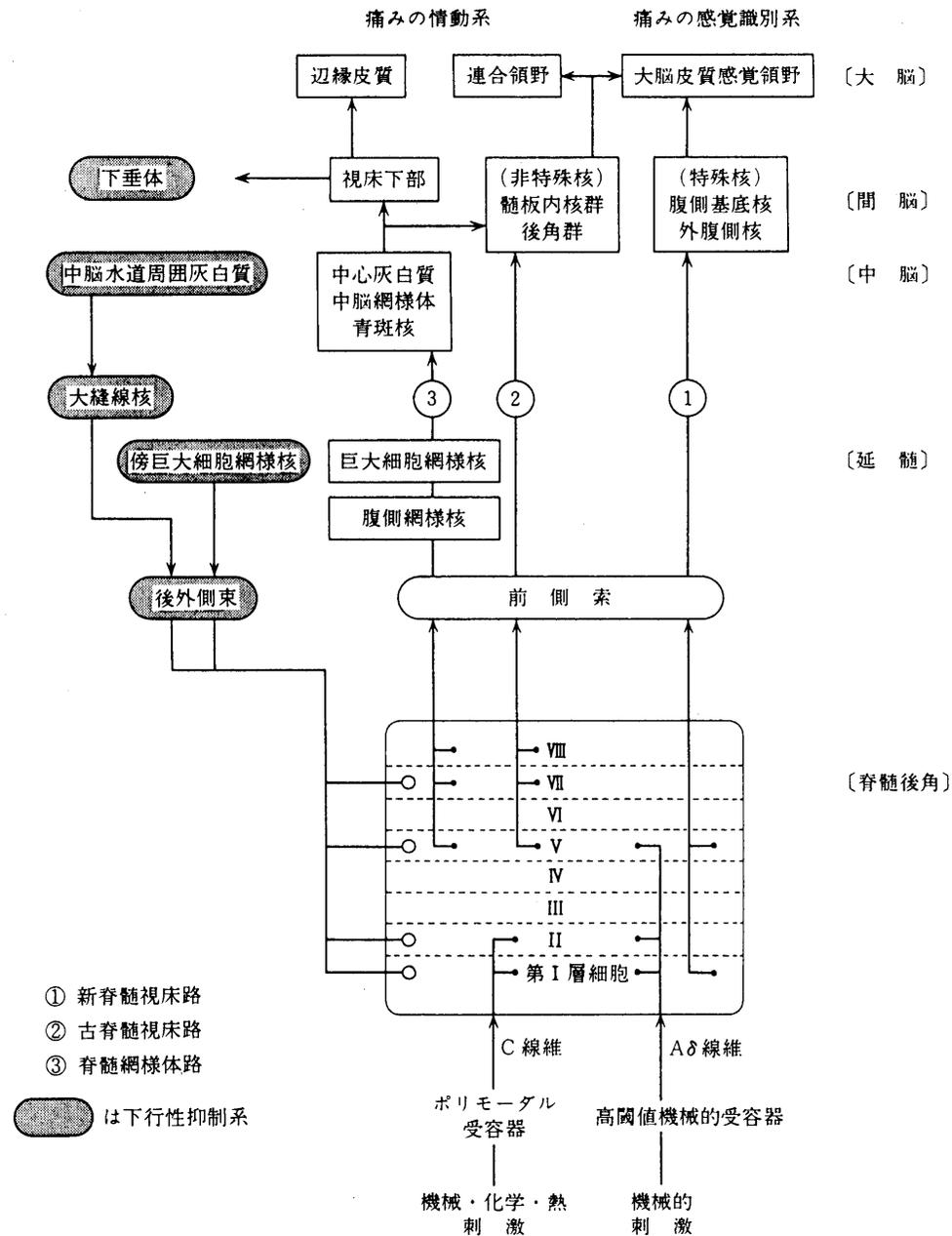
5th Vital Signs



針作用・均整

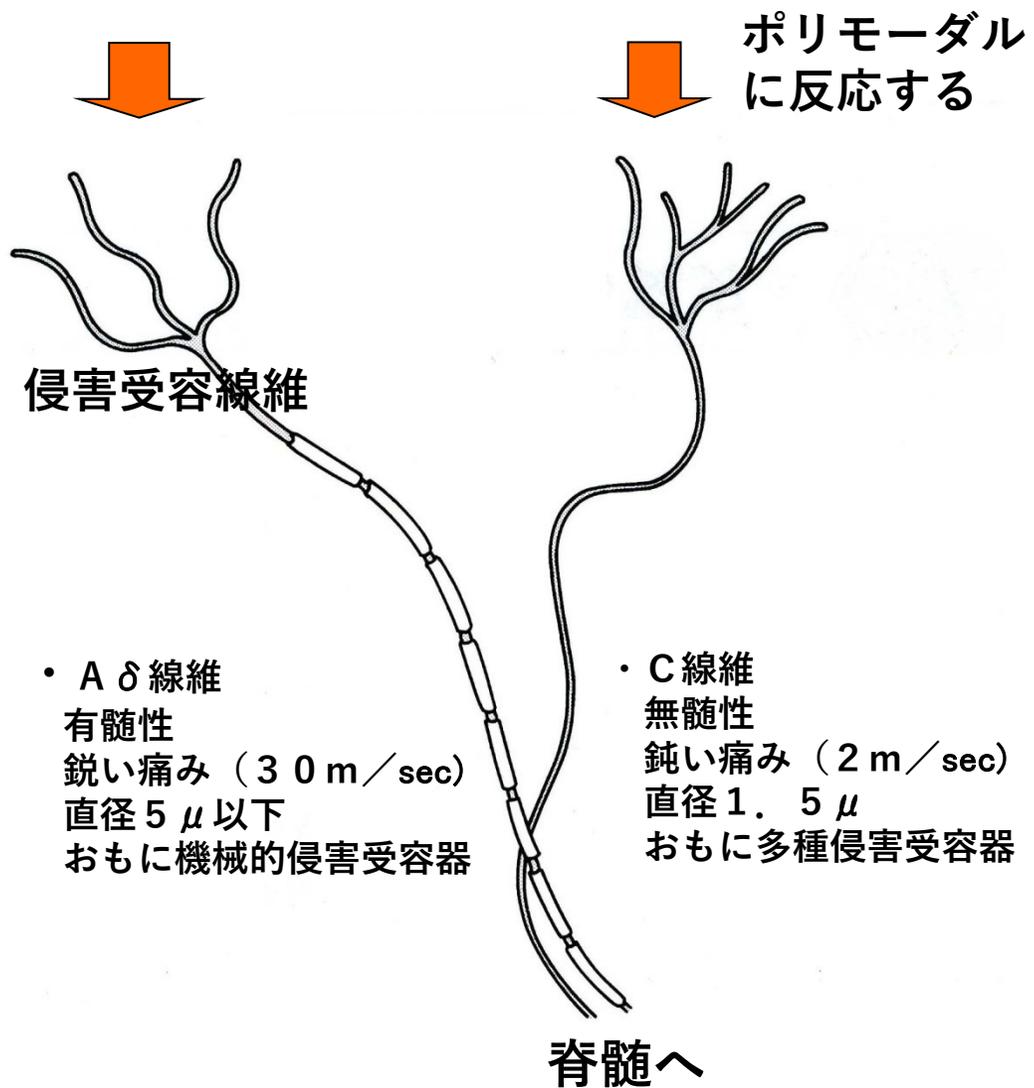
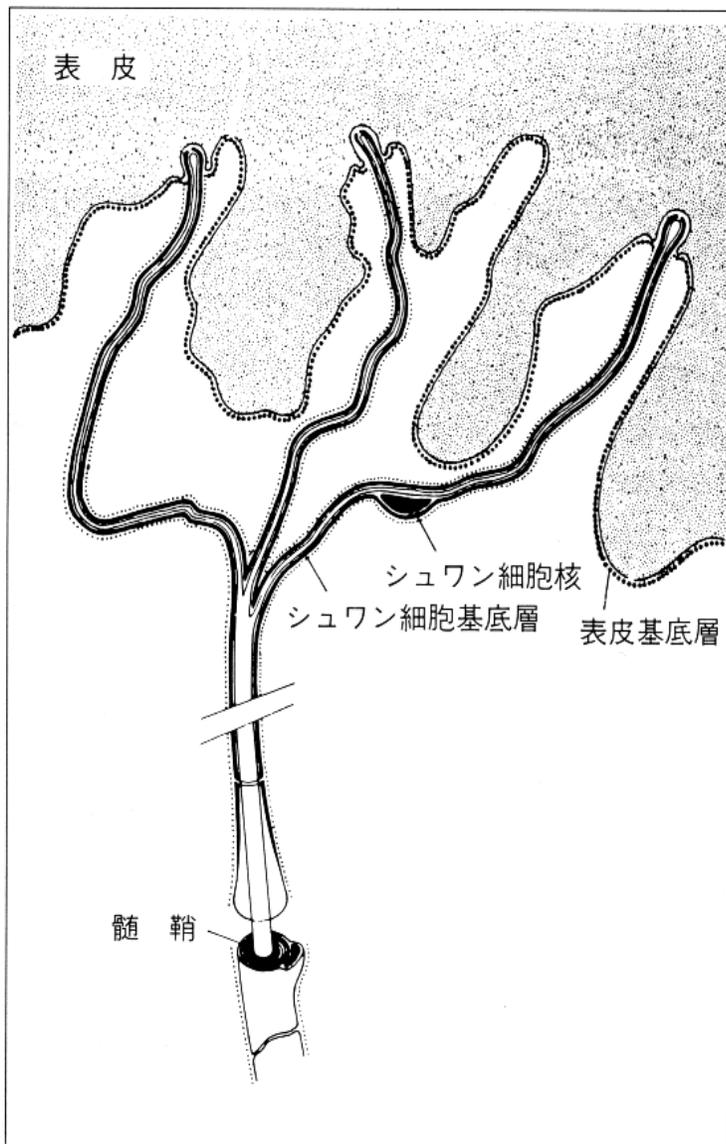
交感神経ブロック

脊髓視床路と下行性疼痛抑制系

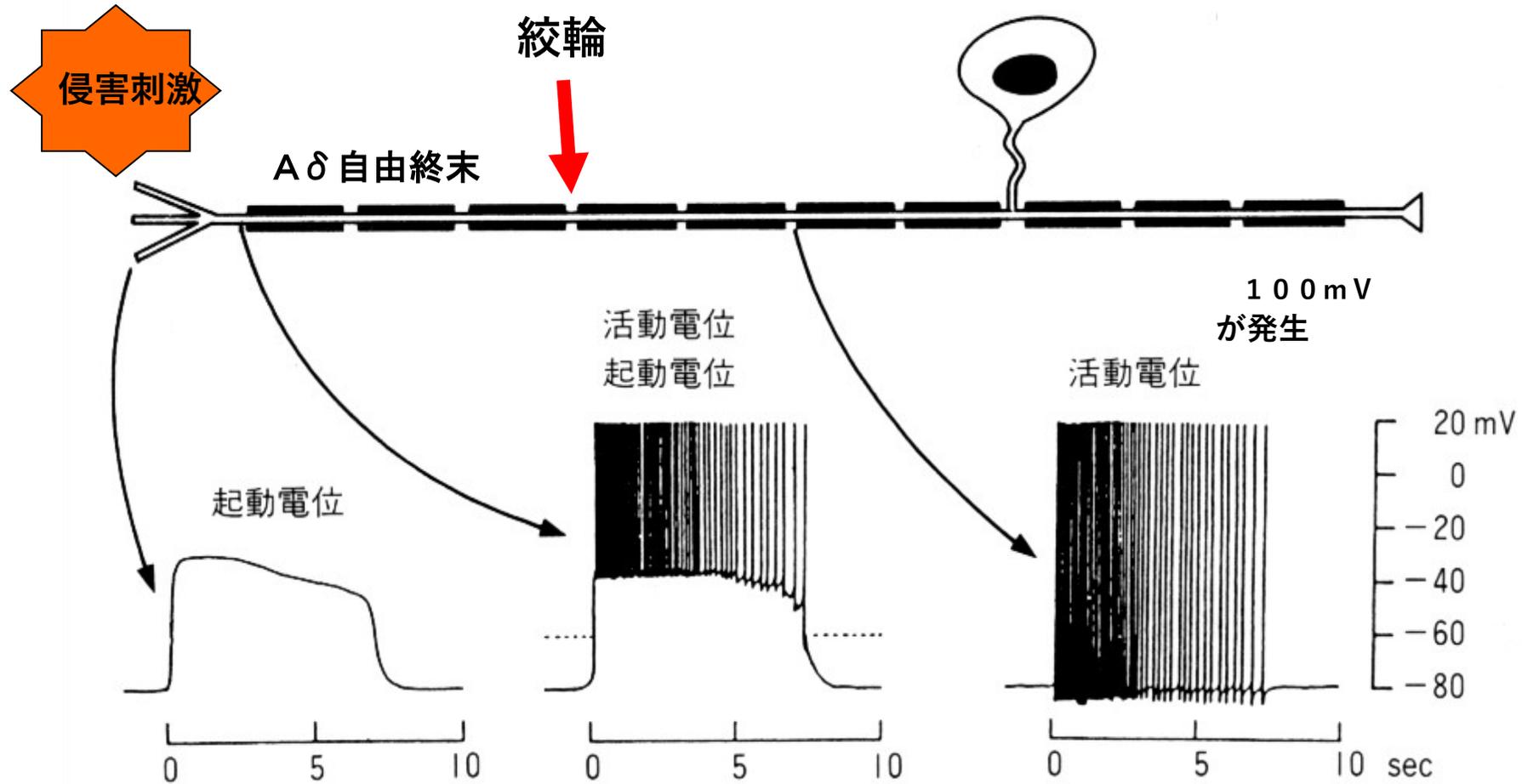


痛み伝達線維 (A δ 、C) の性質

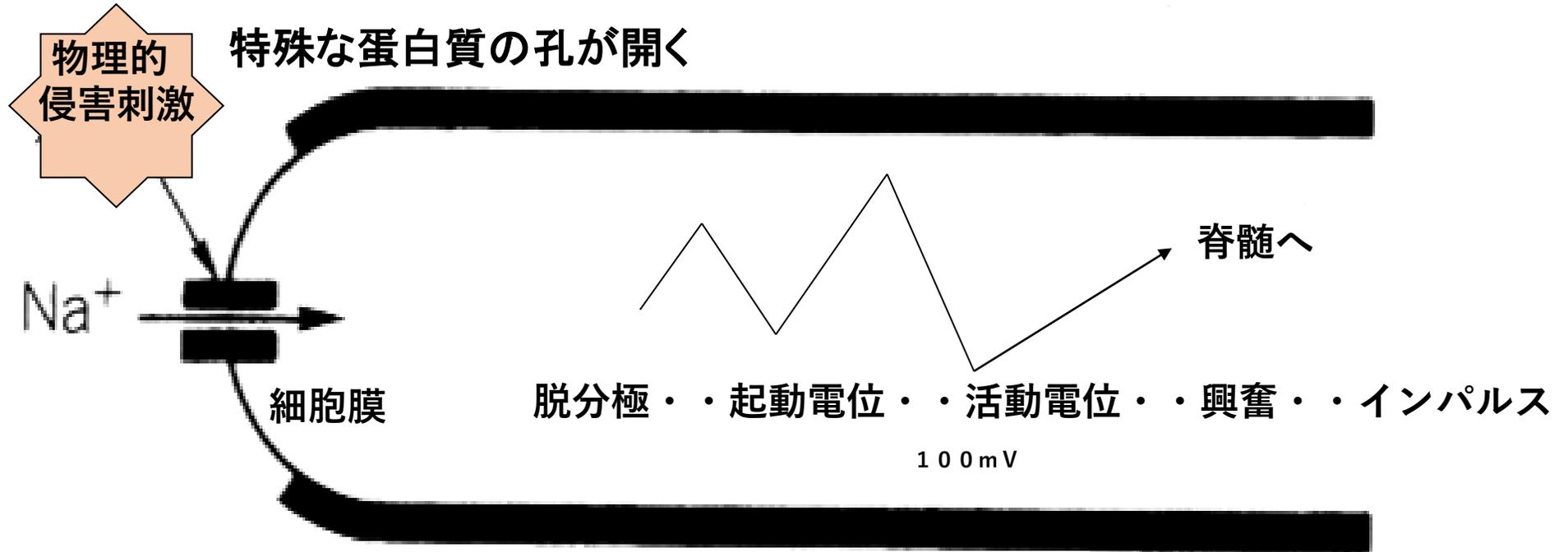
侵害刺激 (熱、機械的刺激、冷刺激、化学的刺激)



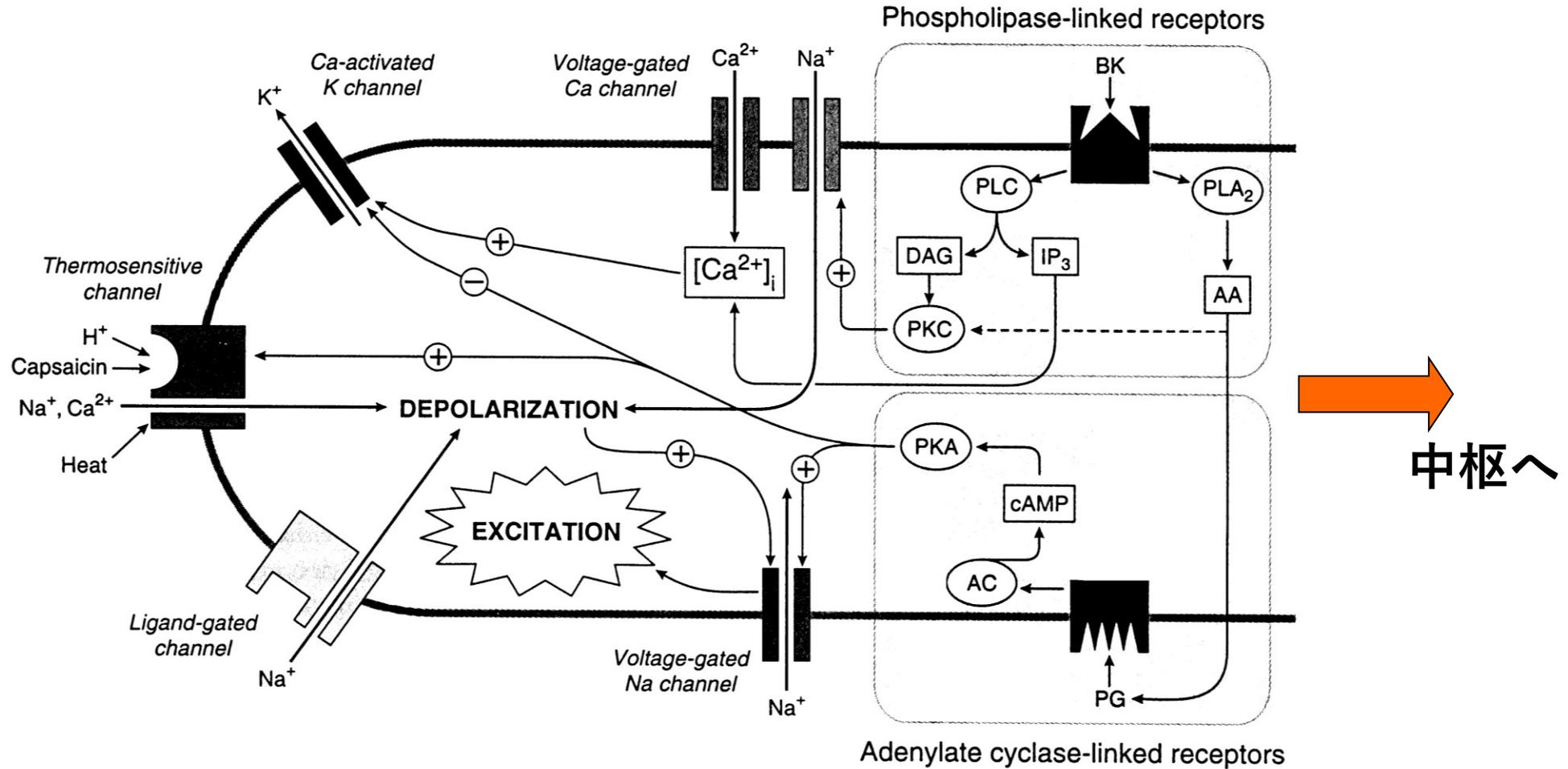
A δ 侵害受容線維の反応



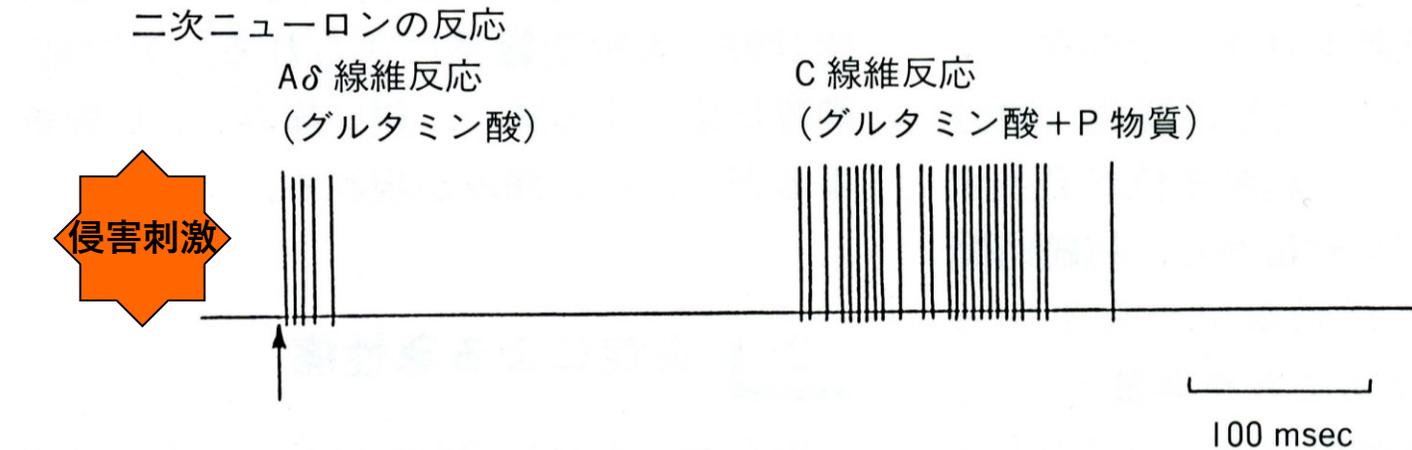
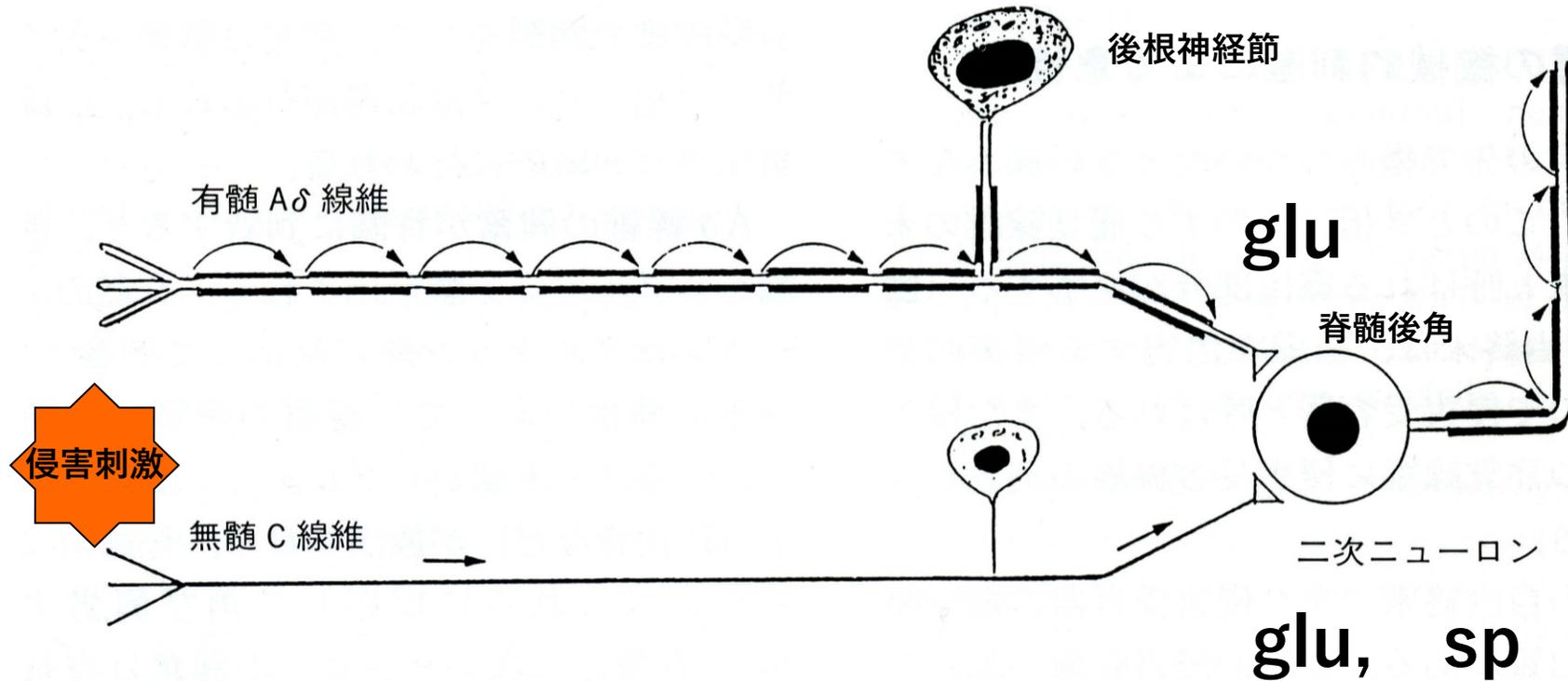
侵害受容線維の自由終末（侵害受容器） Naチャンネル（TTXR-Na channel）



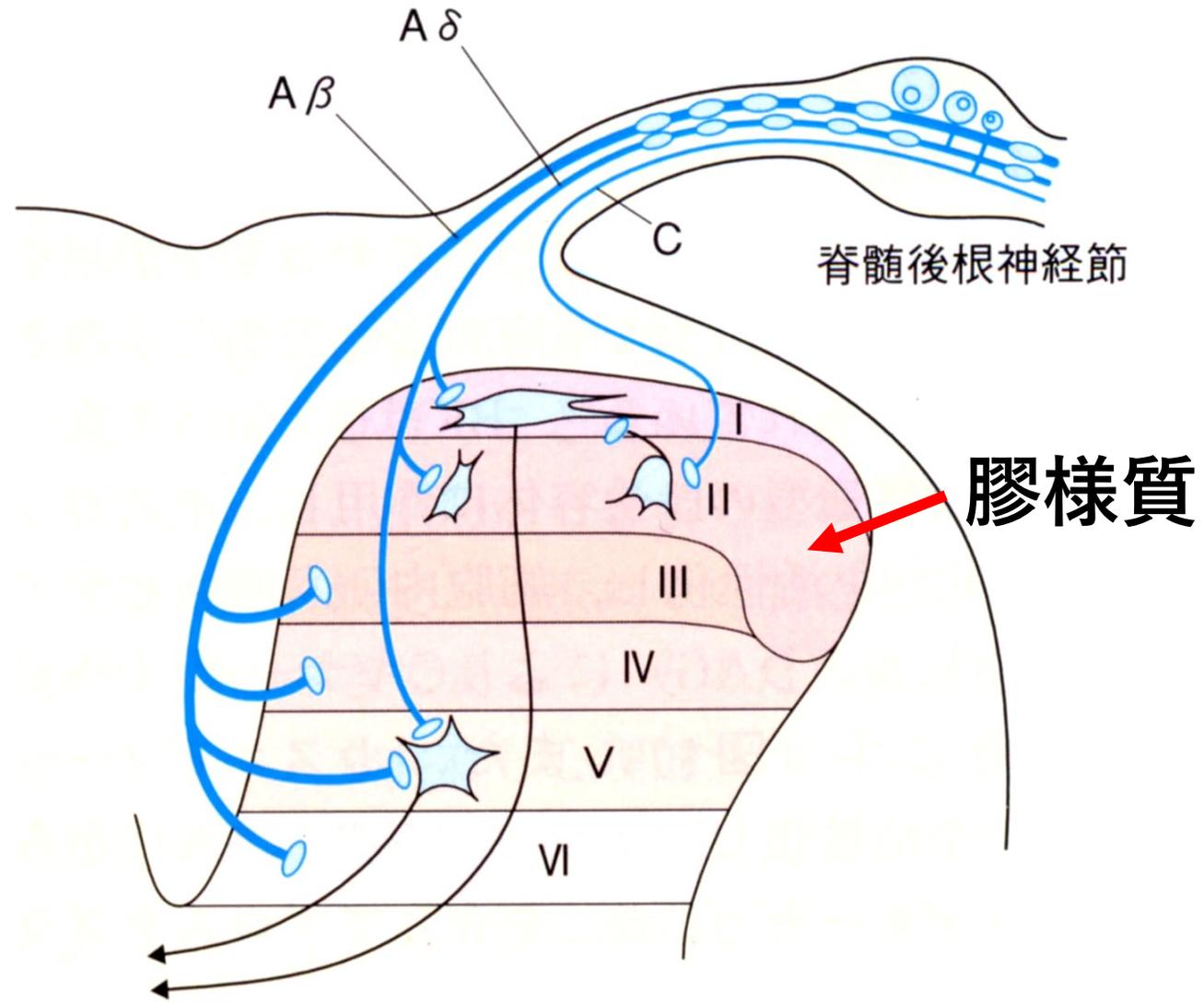
侵害受容線維の自由終末A δ



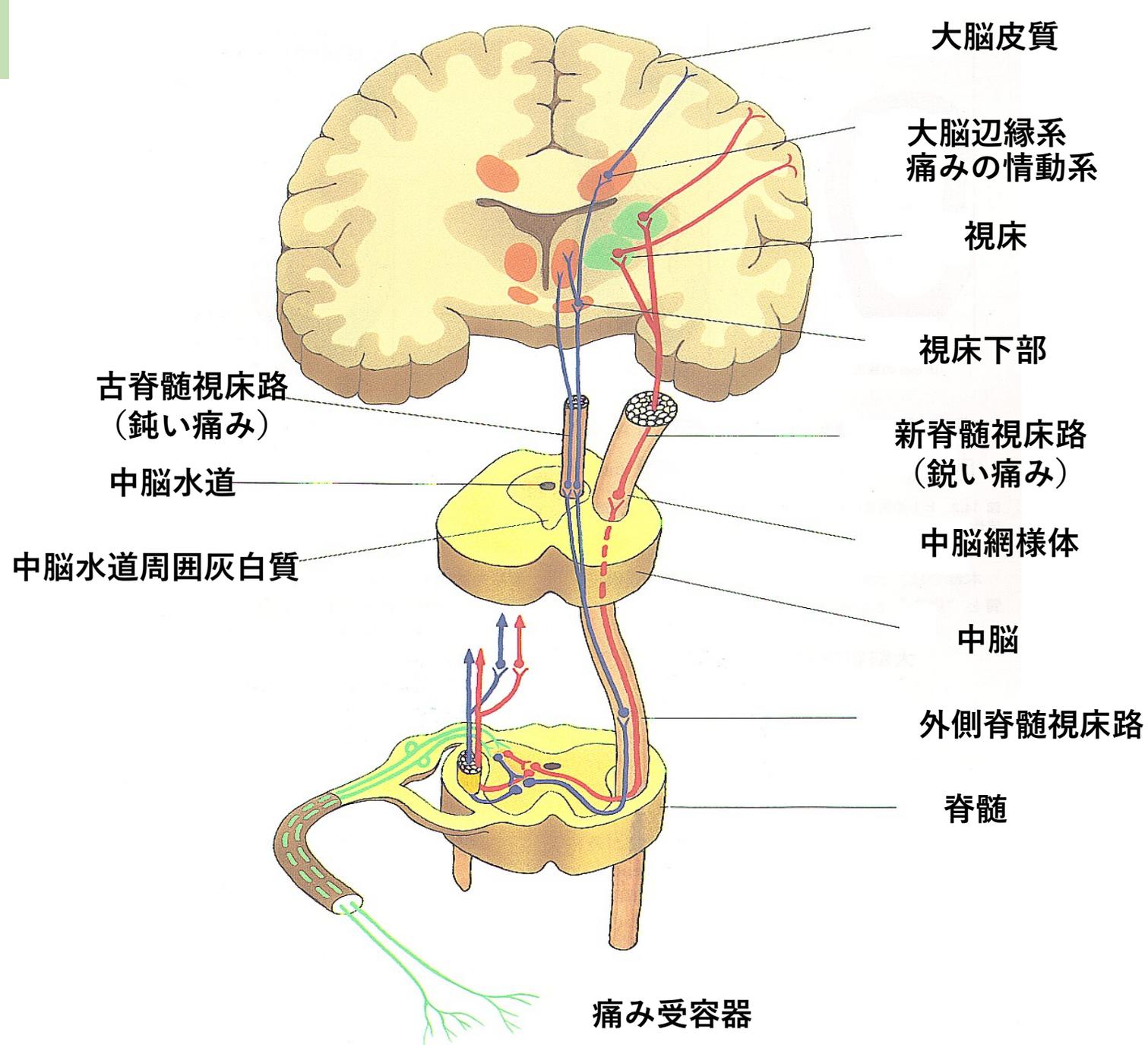
A δ 線維とC線維による脊髄後角二次侵害受容ニューロンの橋渡し



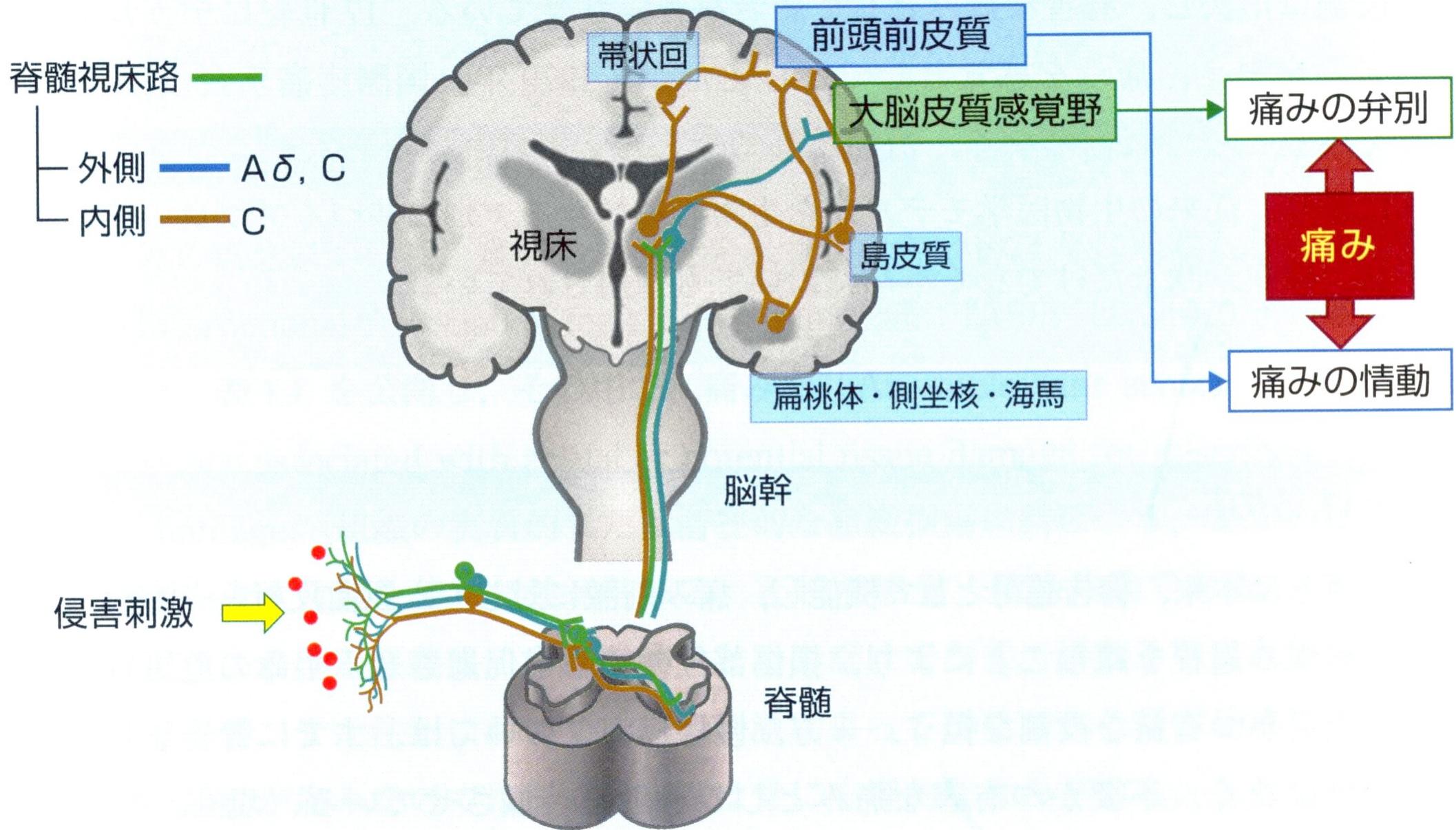
脊髄後角の層構造と末梢感覚線維の入力分布



上行性痛覚伝導路



新上行性痛覚伝導路

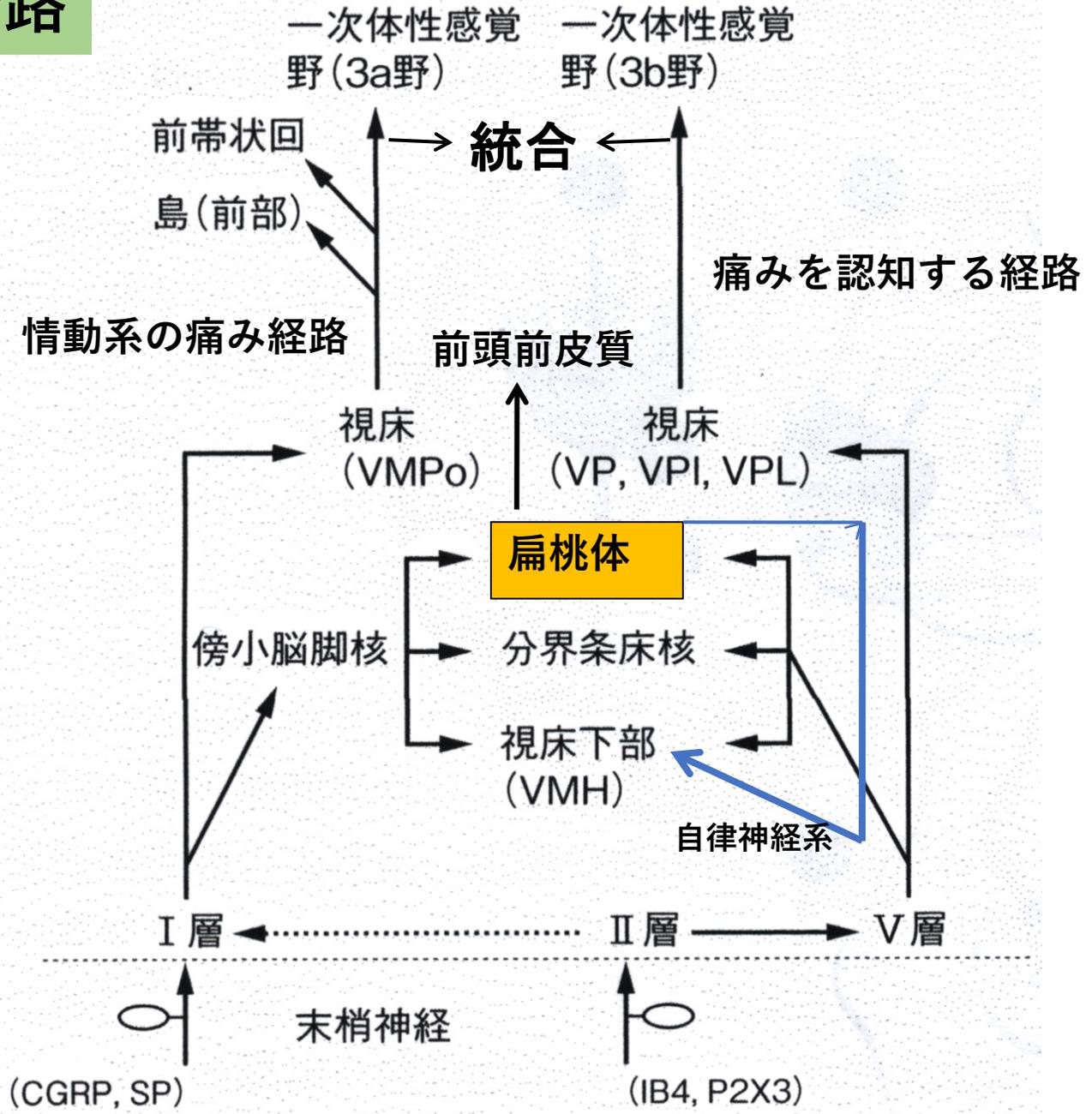


痛みの脳への2つの上行路

VMPo: 視床後腹内側核
 VP : 視床後腹側核
 VPI : 視床後腹側下核
 VPL : 視床後外側腹側核

IB4 : イソレクチンB4
 P2X3 : ATPレセプター

扁桃体からは下行して
 中脳、腹側被蓋野を活性化
 して自律神経反射を惹起する

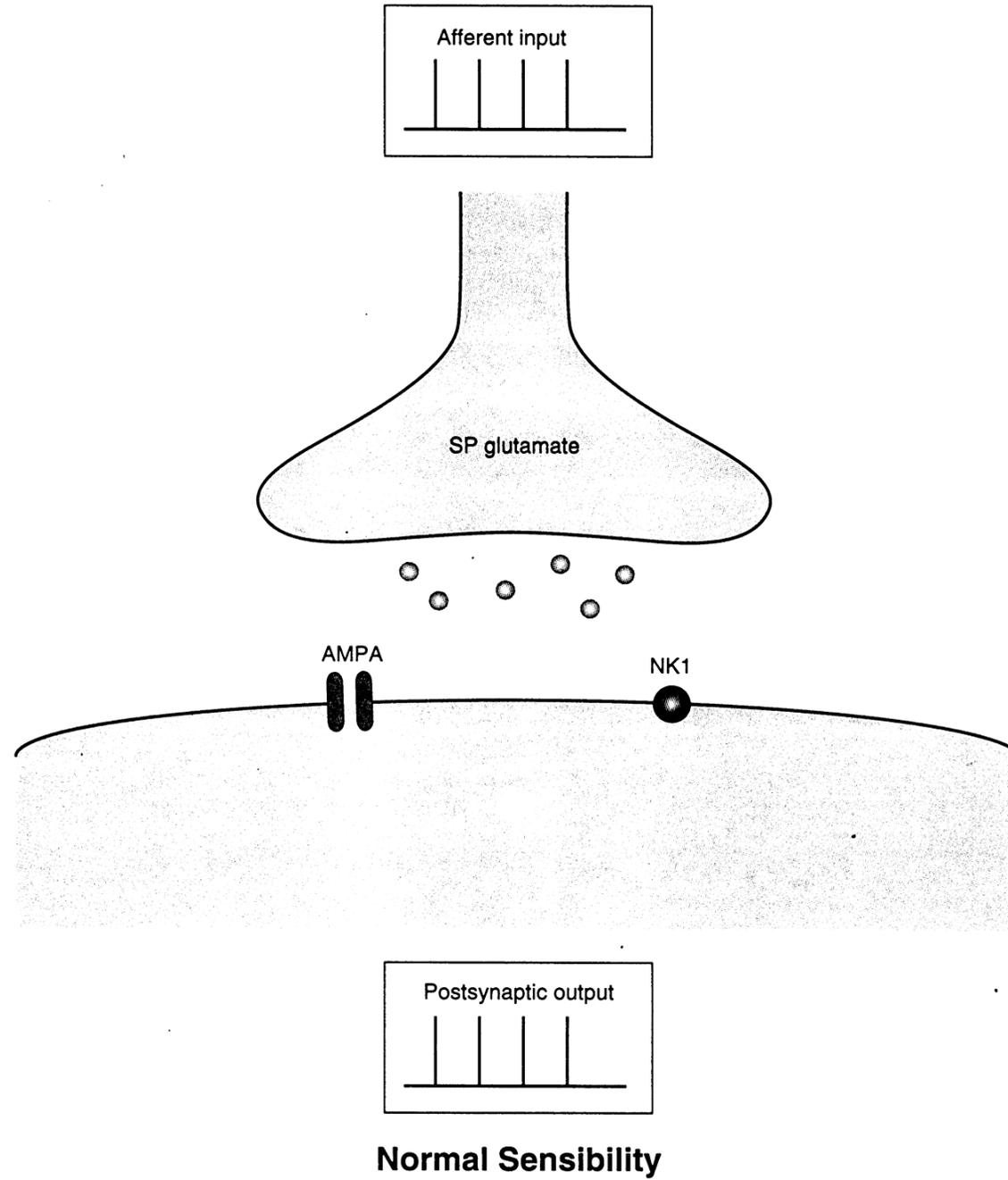


(川真田より 一部変更) (CGRP, SP)

(IB4, P2X3)

正常な伝達

非侵害・侵害刺激の場合



後角での神経伝達物質と作用

Neurotransmitter Receptor Effect on nociception

Nonpeptides

Monoamines

Norepinephrine
5-HT

α_2
5-HT₁, (5-HT₂), (5-HT₃)

● Inhibitory
● Inhibitory

Amino acids

Inhibitory

GABA
Glycine

GABA_A, GABA_B

● Inhibitory
● Inhibitory

Excitatory

Glutamate
Aspartate

NMDA, AMPA, kainate, mGluR
NMDA, AMPA, kainate, mGluR

Excitatory
Excitatory
Excitatory

NO

Acetylcholine

↑ cGMP
Muscarinic

● Inhibitory

Peptides

Opioids

Enkephalins
β-Endorphins

δ (OP₁), κ (OP₂), μ (OP₃)
 δ (OP₁), κ (OP₂), μ (OP₃)

● Inhibitory
● Inhibitory

Nonopioids

Substance P
CGRP
CCK
Galanin
Somatostatin
Neuropeptide Y
Neurotensin
Bradykinin

NK1
CGRP
CCK_B
GAL
sst
Y₁, (Y₂)
NTS₁
B₂ (B₁)

Excitatory
Excitatory
Antagonist^a
● Inhibitory
● Inhibitory
● Inhibitory
● Inhibitory
Excitatory

Other

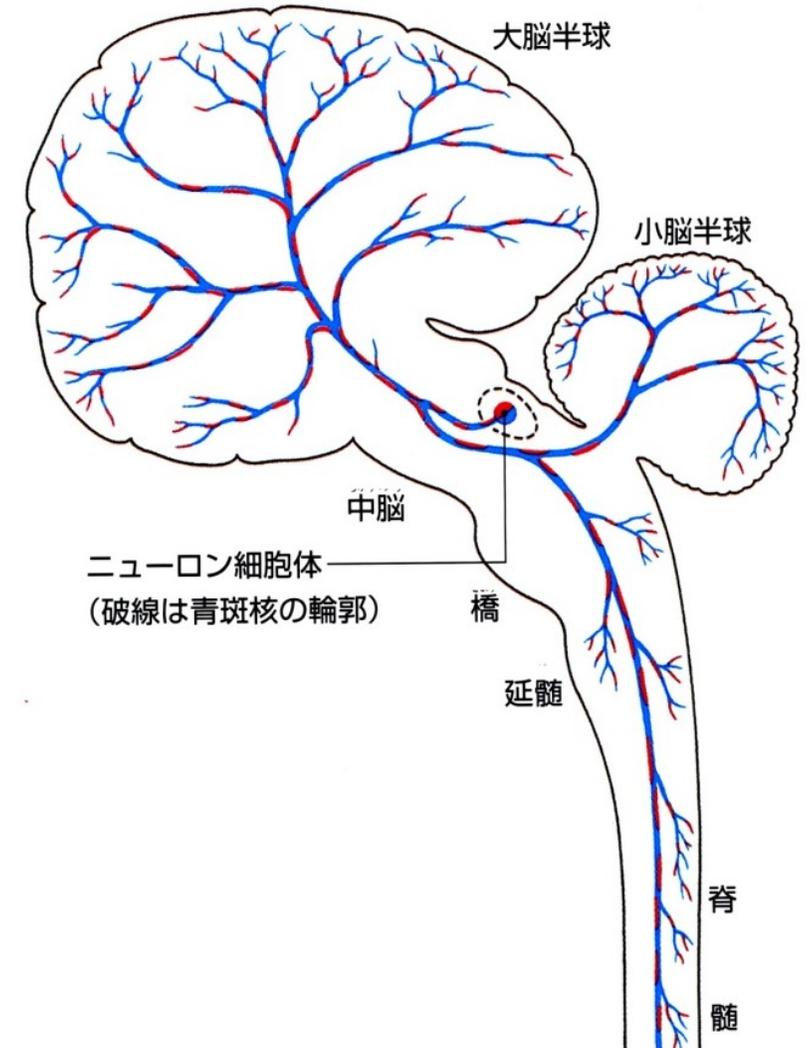
Adenosine
Purines
Cytokines
Capsaicin
Cannabinoids

A₁
P2X₃

VR1
CB₁

● Inhibitory
Excitatory
Excitatory
Excitatory
● Inhibitory

青斑核の巨大ニューロン

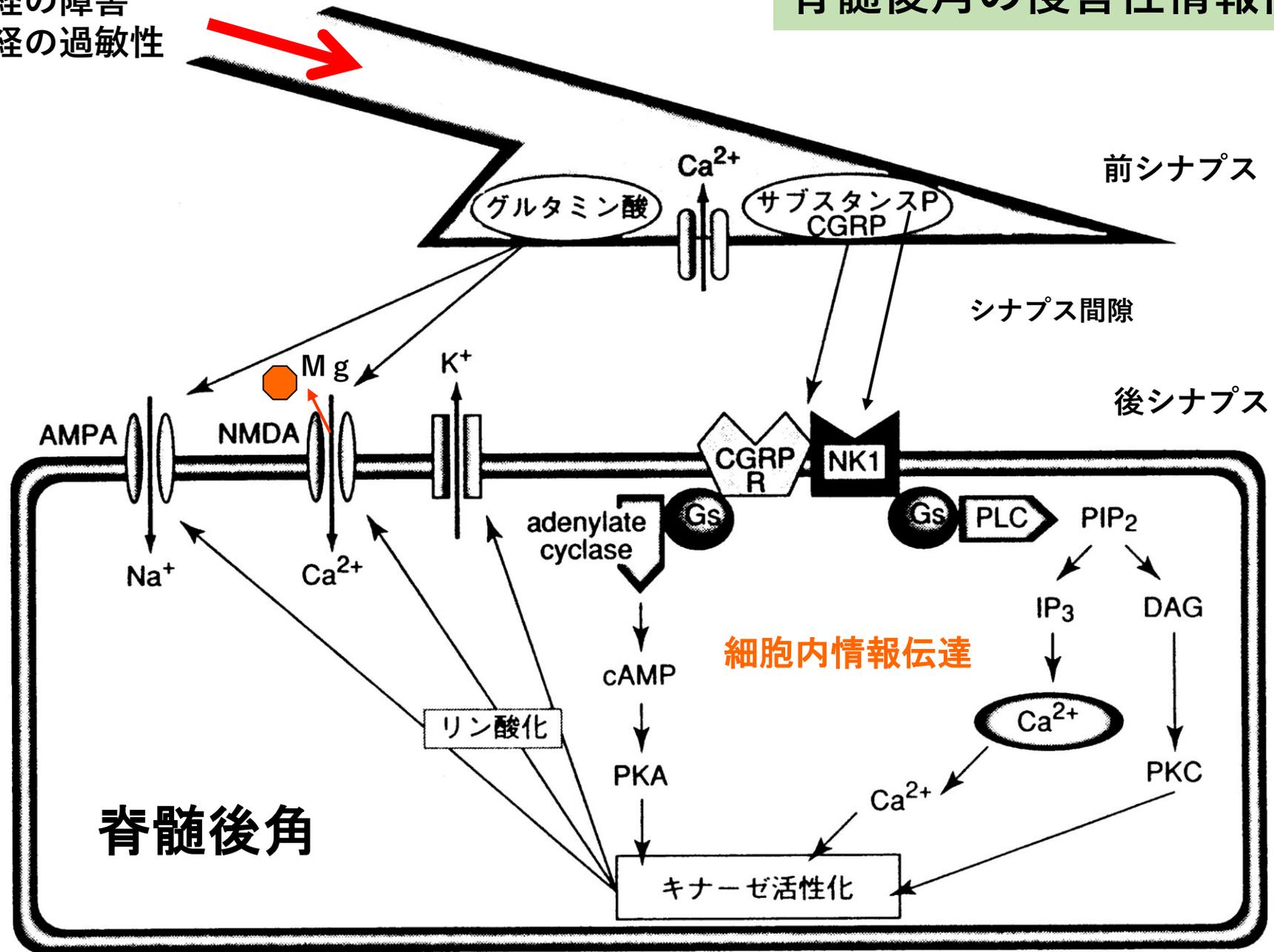


a. Functional antagonist of opioid-induced analgesia.

Norepinephrine (noradrenaline). 5-HT, 5-hydroxytryptamine; GABA, γ -aminobutyric acid; NMDA, *N*-methyl-D-aspartate; AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid; mGluR, metabotropic glutamate receptor; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; NO, nitric oxide; NK, neurokinin; CGRP, calcitonin gene-related peptide; CCK, cholecystokinin.

脊髄後角の侵害性情報伝達

神経の障害
神経の過敏性



神経損傷部位

- (1) 末梢神経(一次ニューロン)
- (2) 脊髄(二次ニューロン)
- (3) 脳(三次ニューロン)
視床、大脳辺縁系、皮質知覚野など

共通した反応 (機能的、器質的、精神的)

- (1) 各ニューロンの感受性増大、感作
(sensitization)
- (2) 各ニューロンでの発芽を含む神経再構築
(reorganization)
- (3) 脱抑制と疼痛抑制系の低下
(down-regulation)
- (4) 情動的・精神的変調
(emotional distress)

損傷部位での変化

1. 末梢神経(一次ニューロン)

(1) 侵害受容器や神経幹の部分損傷

- 軸索の脱髄と異所性発火
(ectopic firing)、
- 神経腫の関与、 $\alpha 2$ 受容体発現
- 神経線維の結合(ephapse)
- 神経線維の連結(coupling)

求心性の侵害受容線維と遠心性交感神経線維
交感神経の知覚神経への発芽(sprouting)

(2) 末梢神経の**完全切断**

- 中枢側へのNGF供給途絶
- 神経腫の形成、 $\alpha 2$ 受容体の発現
- TTX抵抗性(TTX-R)Naチャンネル
→ down-regulation
- TTX感受性(TTX-S)Naチャンネル
→ up-regulation

(3) 後根神経節(dorsal root ganglion:DRG) → ニューロンの感作

2. 脊髄(二次ニューロン)

(1) 脊髄後角ニューロンの感作・過敏化

allodynia hyperalgesia

AMPA受容体、 mGluR、 NK1受容体

(NMDA受容体—NO—cGMP) 系の循環

(2) 脊髄後角のシナプスの神経再構築 (発芽)

- A β 線維から I 層、 II 層に発芽
- C線維が萎縮・消滅

(3) 疼痛抑制系の減弱と脱抑制(disinhibition)

- 求心性刺激の途絶

→GABA抑制性介在ニューロンの喪失

- 抑制性神経伝達物質の産生低下

(エンケファリン、ノルアドレナリン、セロトニン)

下行性抑制系の減弱

- 脳幹や脊髄で疼痛抑制系の機能低下

ドーパミン低下が関与

- 前頭前野から中脳、大脳辺縁系との

ネットワークが疼痛制御：この系の弱化

- 前頭前野の活性化→プラセボ効果に関与

- プラセボ鎮痛は中脳水道周囲灰白質の活性化と

背外側前頭前野の活性化と相関

神経障害性疼痛が発生する可能性のある病態

末梢性

- 外傷性（医原性のものも含む）神経損傷
- 虚血性神経症
- 神経圧迫/絞扼性神経症
- 多発性神経症（遺伝性，代謝性，中毒性，炎症性，感染性，類新生物性，栄養性，アミロイドーシスや血管炎における多発性神経症）
- 神経叢損傷
- 神経根圧迫症
- 四肢切断後の断端痛
- 帯状疱疹後神経痛
- 三叉神経痛・舌咽神経痛・癌性神経症（腫瘍の浸潤によるもの，手術による神経損傷，放射線療法による神経損傷，化学療法による神経損傷）

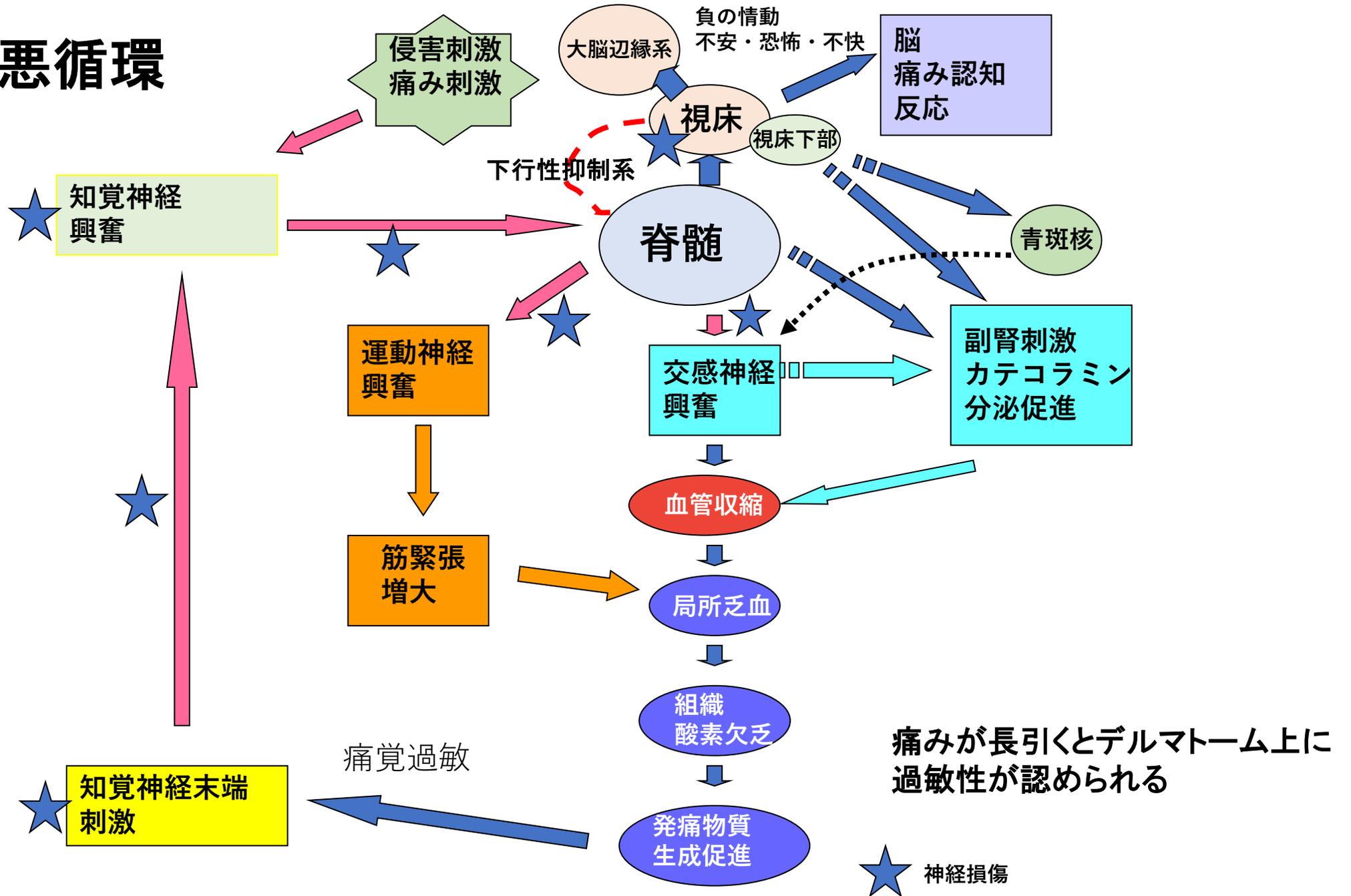
中枢性

- 卒中（梗塞および出血）
- 多発性硬化症
- 脊髄損傷
- Syringomyelia/syringobulbia
- てんかん
- 腫瘍の存在

神経障害性疼痛疾患において観察される痛みの性質

帯状疱疹後神経痛	有痛性糖尿病性ニューロパチー	脊髄損傷後疼痛	神経障害性疼痛全般
うずくような	うずくような		
灼けるような	灼けるような	灼けるような	灼けるような
ビーンと走るような	ビーンと走るような		ビーンと走るような
			ひりひりする
	ちくりとする		
	槍で突き抜かれるような		
	ひきつるような		
		切り裂かれるような	
		突き通すような	
むずがゆい	むずがゆい		むずがゆい
	しびれたような	しびれたような	
アロディニア	アロディニア	アロディニア	アロディニア
痛覚過敏		痛覚過敏	痛覚過敏

痛みの悪循環



促進的な伝達 (神経障害性疼痛)

興奮の増大と抑制系の減少

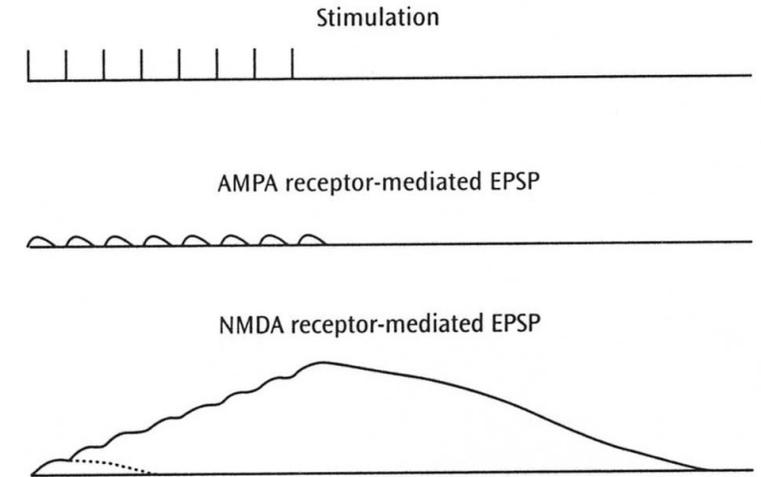
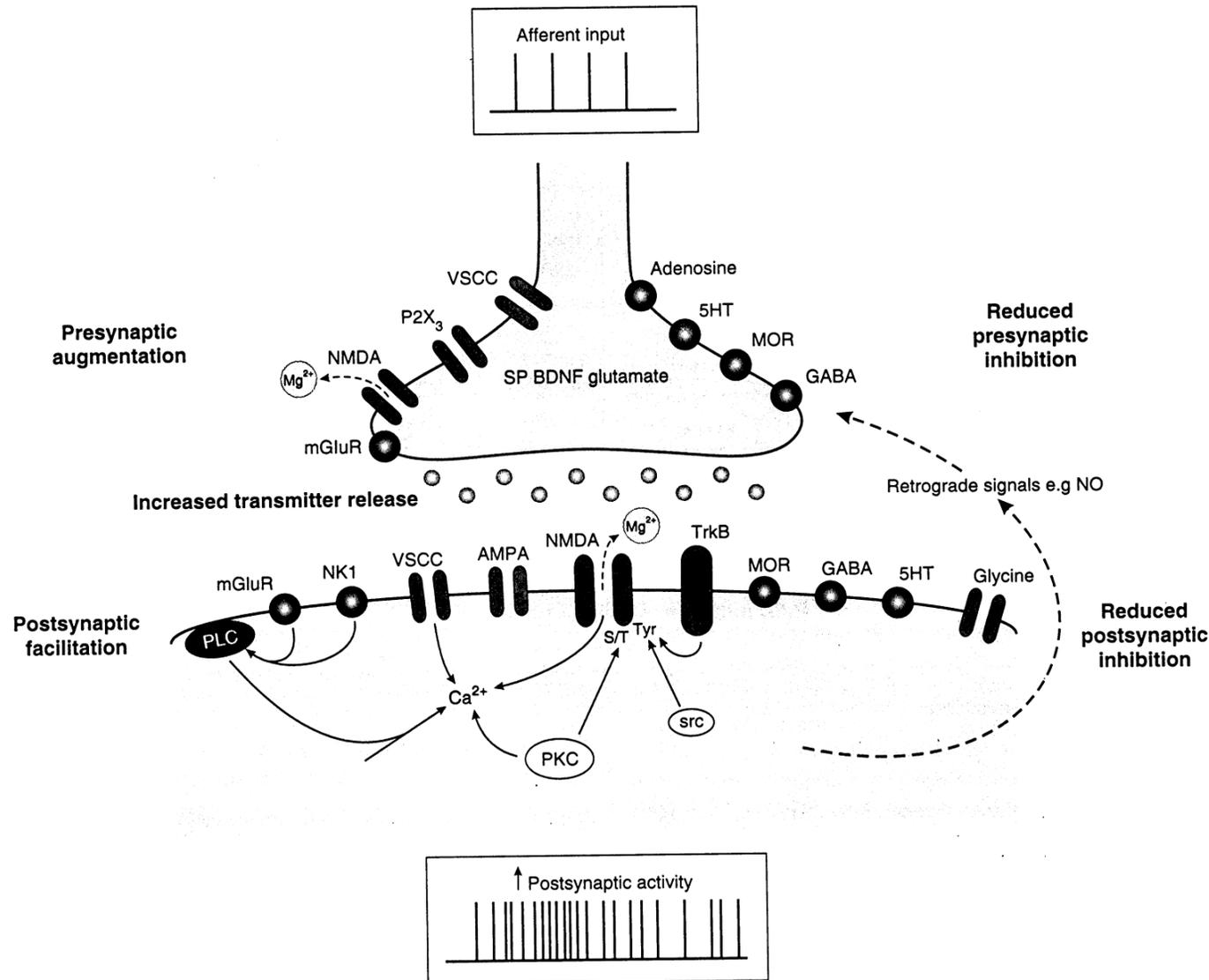


Figure 2.10 Schematic drawing of the time-courses of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) and the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated excitatory postsynaptic potentials (EPSP). Both the rising and decay time constants of the AMPA receptor-mediated EPSPs are much shorter than those of the NMDA receptor-mediated EPSPs. Thus, while AMPA-mediated synaptic events can reliably follow the stimulation frequency, NMDA-mediated EPSPs are temporally summated.

脊髄後角の反応

- ATP、BDNF
- サイトカイン（IL-1 β 、TNF α 、IL-6）などが出現。

二次ニューロンに作用し興奮性を高める。

サイトカインの活性化（リン酸化）が関与。

→ グルタミン酸、BDNF放出。

結果的にはグルタミン酸は一次神経の終末でグルタミン酸トランスフェラーゼによって取り込まれ、グルタミン酸は増加する。

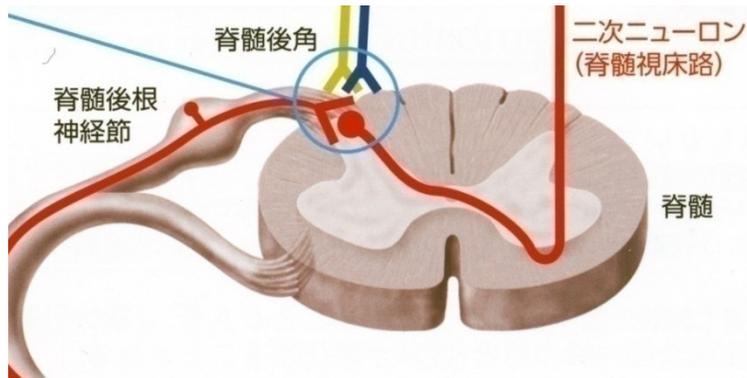
→ 興奮性がさらに亢進 → 痛みの慢性化

痛みの慢性化と過敏性

同一の神経回路である
下行性抑制系が下行性促進系に変化（脱抑制）

後角のグリア細胞
microglia
astrocyte
oligodendrocyte
ニューロンを取り囲み栄養供給し
活動を支持している

神経損傷・障害の発生
5-HTニューロンとグリア間で相互作用が起こる



NRM
下行性5-HTニューロン

後角

5-HT₃Rニューロン
ケモカインfractalkineを産生

ミクログリアはCX₃CR₁の作用で
IL-1 β を産生

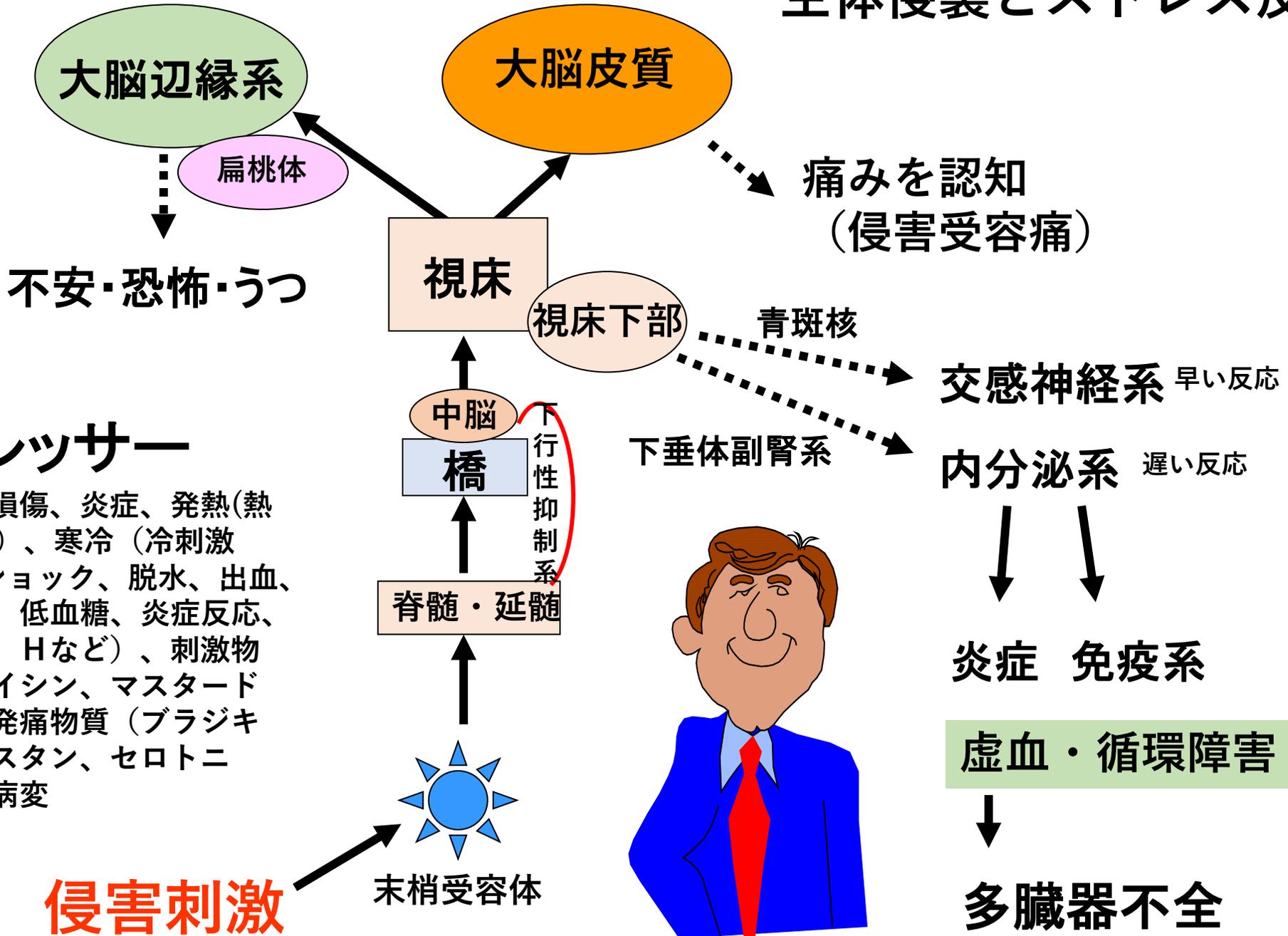
アストロサイトのIL-1 β Rに作用
IL-1 β を産生

後角ニューロン上のIL-1 β に作用
NMDA受容体がリン酸化

ニューロンの反応性増加
アロディニア・痛覚過敏



生体侵襲とストレス反応



侵害刺激

ストレッサー

外傷、組織損傷、炎症、発熱(熱刺激 $43^{\circ}\text{C}\uparrow$)、寒冷(冷刺激 $15^{\circ}\text{C}\downarrow$)、ショック、脱水、出血、手術、絶食、低血糖、炎症反応、イオン(K、Hなど)、刺激物質(カプサイシン、マスタードオイル)、発痛物質(ブラジキニン、プロスタニン、セロトニン)、体内病変

不安・恐怖・うつ

痛みを認知
(侵害受容痛)

交感神経系 早い反応

内分泌系 遅い反応

炎症 免疫系

虚血・循環障害

多臓器不全

下行性疼痛抑制機序の歴史

Reynolds (1969) : ラットの背外側部に電気のみでの刺激で、開腹手術に成功。PAG-RVM(中脳水道周囲灰白質-吻側延髄腹内側部) の鎮痛作用を下行性疼痛抑制系 (セロトニン系) と報告。

Fields(1980~1990代) : **RVM**を電気刺激、化学刺激によって、痛み抑制 (off-cell) 或いは、痛み増強 (on-cell) を報告。

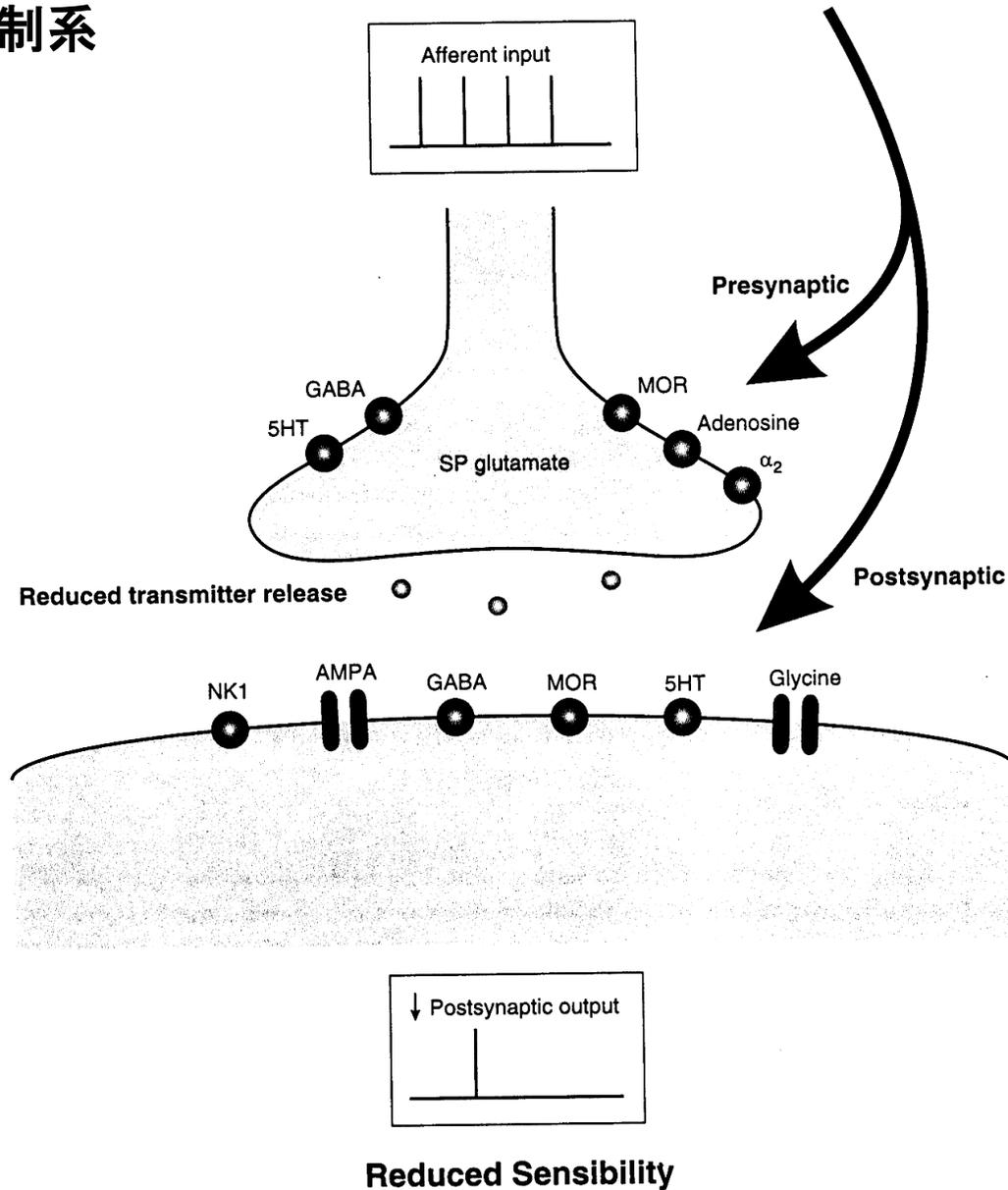
Burgess(2002) : 神経障害性疼痛のモデルで**RVM**に局所麻酔薬を投与。アロディニアや痛覚過敏が改善。
RVMから下行性入力の抑制状態が痛みを持続状態にしていると推測。慢性痛はon-cellが活動し、off-cellの活動は抑えられている。

抑制的な伝達

分節的活動と下行性抑制系

中脳・PGAから

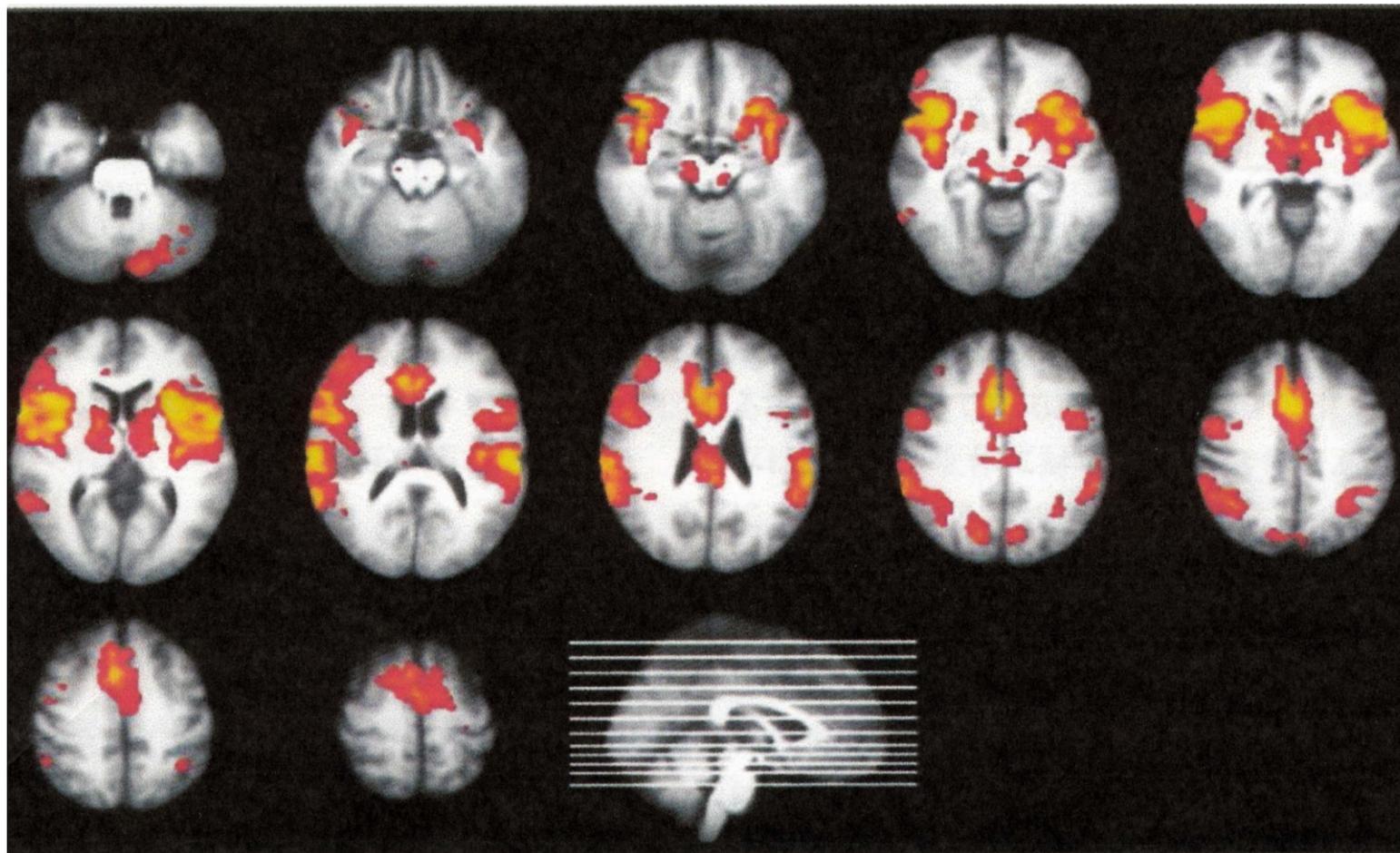
下行性抑制系



下行性痛覚抑制系に関わる興味

- 1. TPBや針治療中に痛点を刺激した場合、下行性疼痛抑制系は作動するか？
- 2. 針治療は下行性鎮痛を生むか？ 針の局所鎮痛作用と区別可能か？
- 3. 針の下行性疼痛抑制系の作用部位を推理する。
- 4. 「臨床」と「実験」で下行性疼痛抑制系を意識する。
- 5. 手術後は下行性疼痛抑制系は作動するか？
- 6. プラシボ鎮痛の抑制系の関わり。

fMRIで疼痛関連領域が観察できた

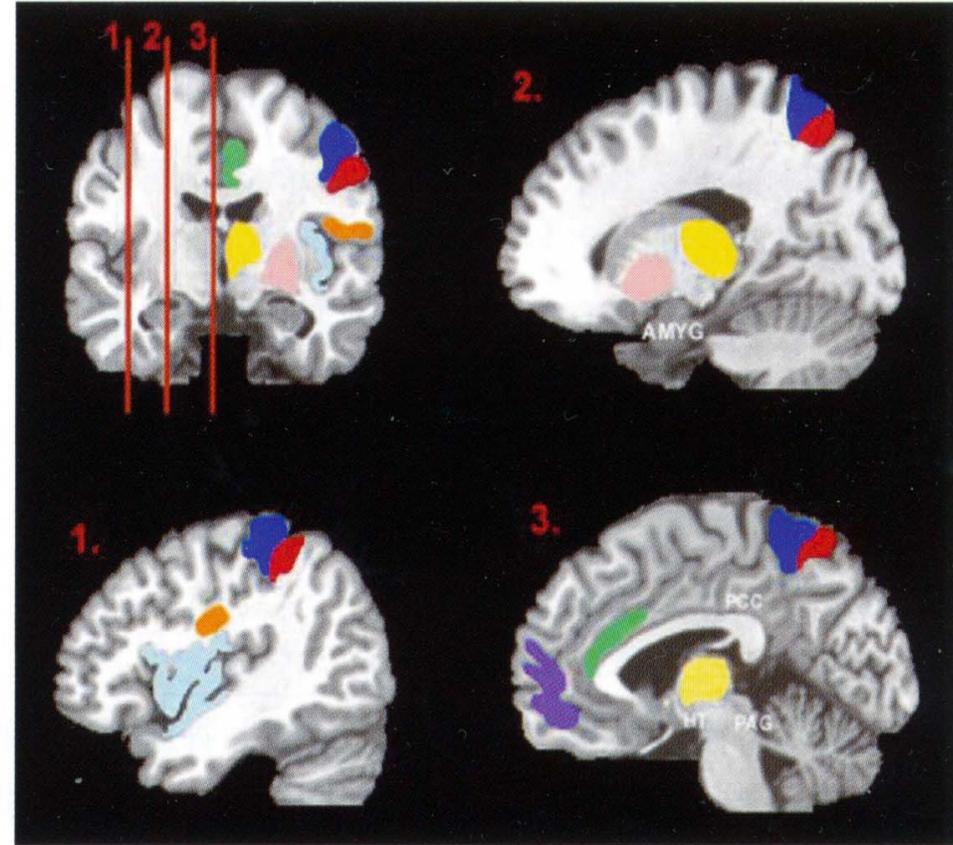
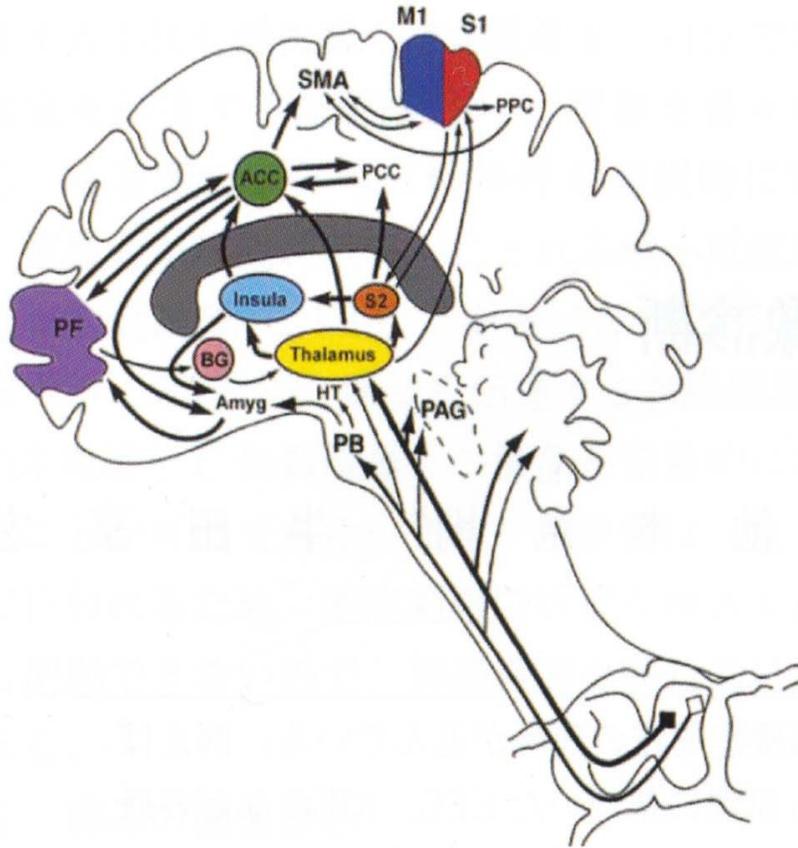


急性侵害受容刺激で活性化される主たる部位

脊髄、視床、S1とS2、前頭前皮質、島皮質と前帯状回（活性化される場合とされない場合がある）。おそらく扁桃体、海馬、後頭頂葉、基底核、脳幹なども活性化される。

Tracey I : Imaging pain. Br J Anaesth 101 32-39,2008

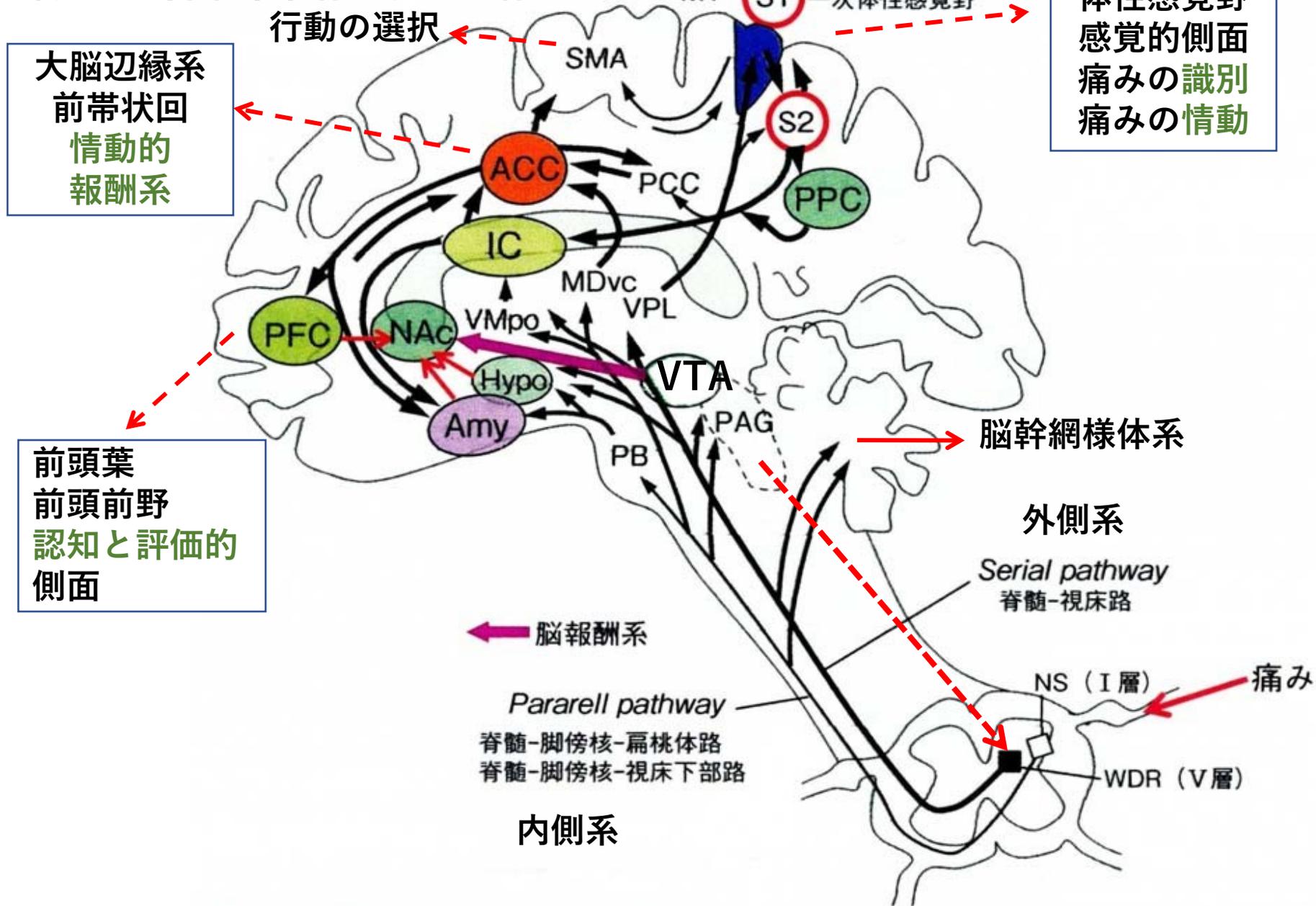
痛みを認知する脳部位 (pain matrix)



S1,S2(赤、オレンジ)、ACC(緑)、Insula(青)、Thalamus(黄色)、Prefrontal cortex(紫)、基底核(桃色)

Apkarian AV et al: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur J Pain 9 463-484, 2005

痛みの神経回路・投射路



脳における痛みの認知機構

受容（感覚・認知・情動）系
局在領域

特 徴

感覚・弁別系
知覚としての痛み

痛みの弁別的要素
痛みの場所、強さ、時間
などの性質を自覚
体部位再現性は
somatotopic mapで維持

大脳皮質の
知覚領野

認知・評価系
痛みの質的評価

過去の経験と照合して
痛みを評価
高次の脳機能が関与

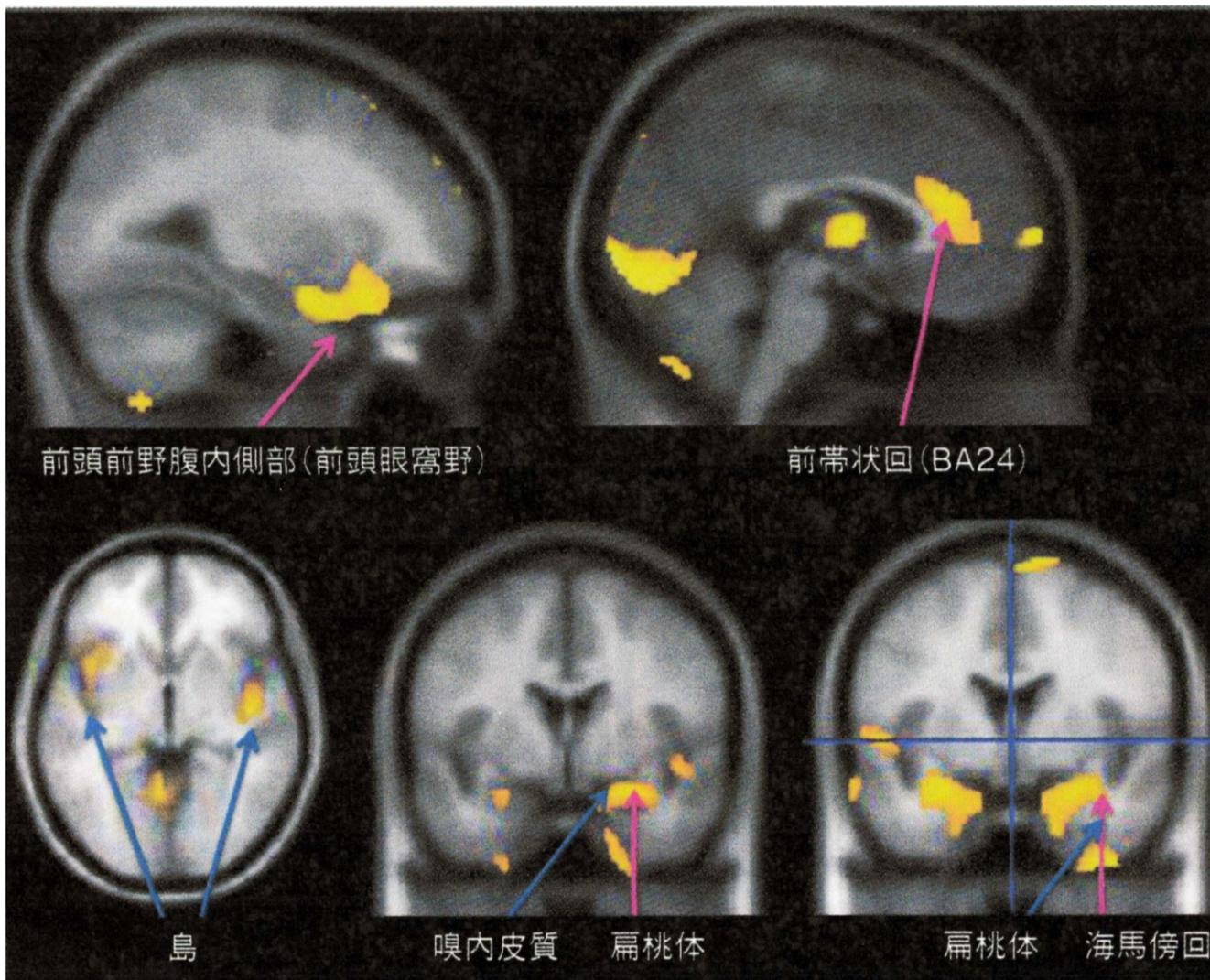
前頭前野
帯状回・島

情動系
痛みへの情動反応

侵害刺激で誘発された
不快で判別しにくい曖昧な
感覚で、自律系反応を伴う
2次的な情動反応が主体
痛みに対する防衛的本能
行動を引き起こす

大脳辺縁系
扁桃核

慢性疼痛患者での灰白質体積の低下領域



健常者と慢性疼痛患者の比較。
不快情動処理に関与する扁桃体
(AMY)、前帯状回 (ACC)、島
(insula)、海馬hippocampus)、
海馬傍回などの部位、
疼痛抑制系に関与する前頭眼窩
皮質 (orbitofrontal cortex :
OFC)、などの部位で灰白質体
積が低下。

Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN : Pain and the brain : Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. Pain 152 : S49- S64, 2011

慢性腰痛のマトリックス

慢性腰痛の自発痛時のfMRI所見

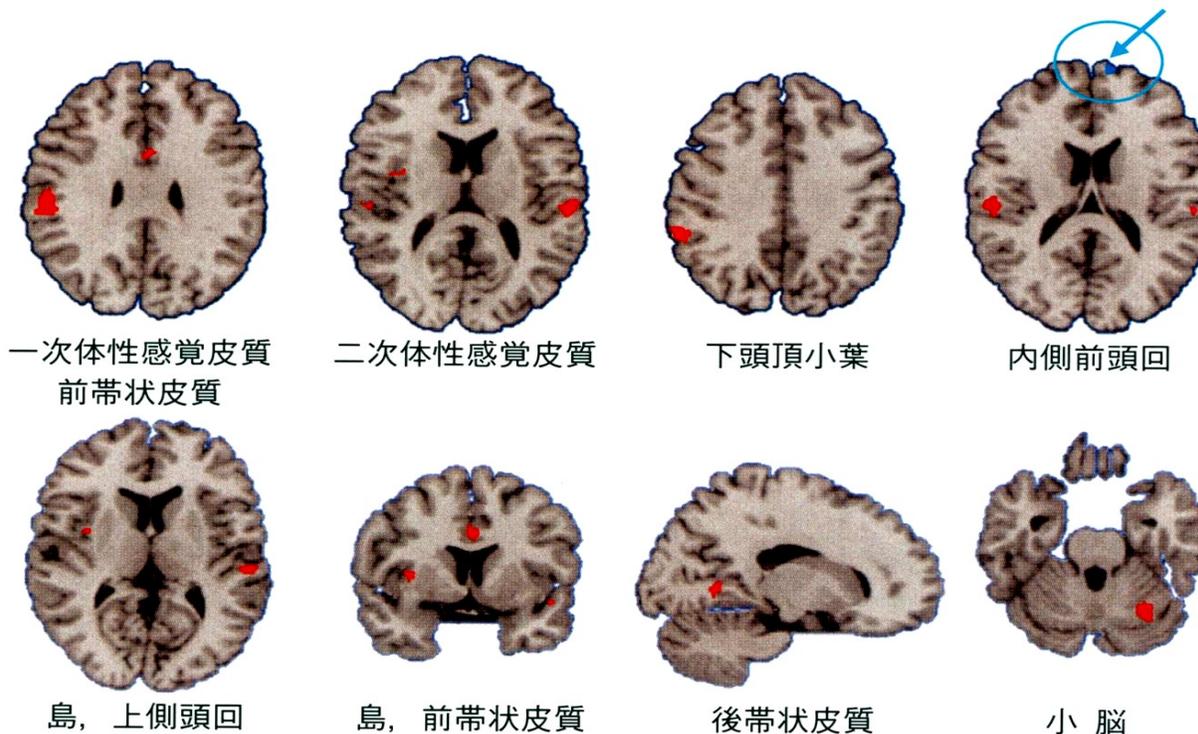
賦活部位は内側前頭皮質mPFC、吻側前帯状皮質rACC、側坐核NAc、上頭頂回である。他に前頭前野、補足運動野、前運動野、視床、島、後帯状回も有意に変化。このネットワークを慢性腰痛のmatrixと言う。

健常者への侵害刺激で誘発した脳賦活領域とは明らかに異なる。

慢性疼痛は急性疼痛の経過が長引いたものではない。

- 慢性痛は痛み知覚速度が低下し、下行性疼痛修飾系の起動が時間的に緩徐。
- 慢性痛は健康者に比べ、下行性疼痛修飾系(前帯状皮質、後外側前頭皮質、脳幹)や報酬系(被殻、側坐核、内側前頭皮質)など複数の脳部位で、オフセット鎮痛に同期する脳活動が減少。
- 脳活動の機能低下は、オフセット鎮痛の低下、負の情動と相関。

線維筋痛症における疼痛反応の増幅

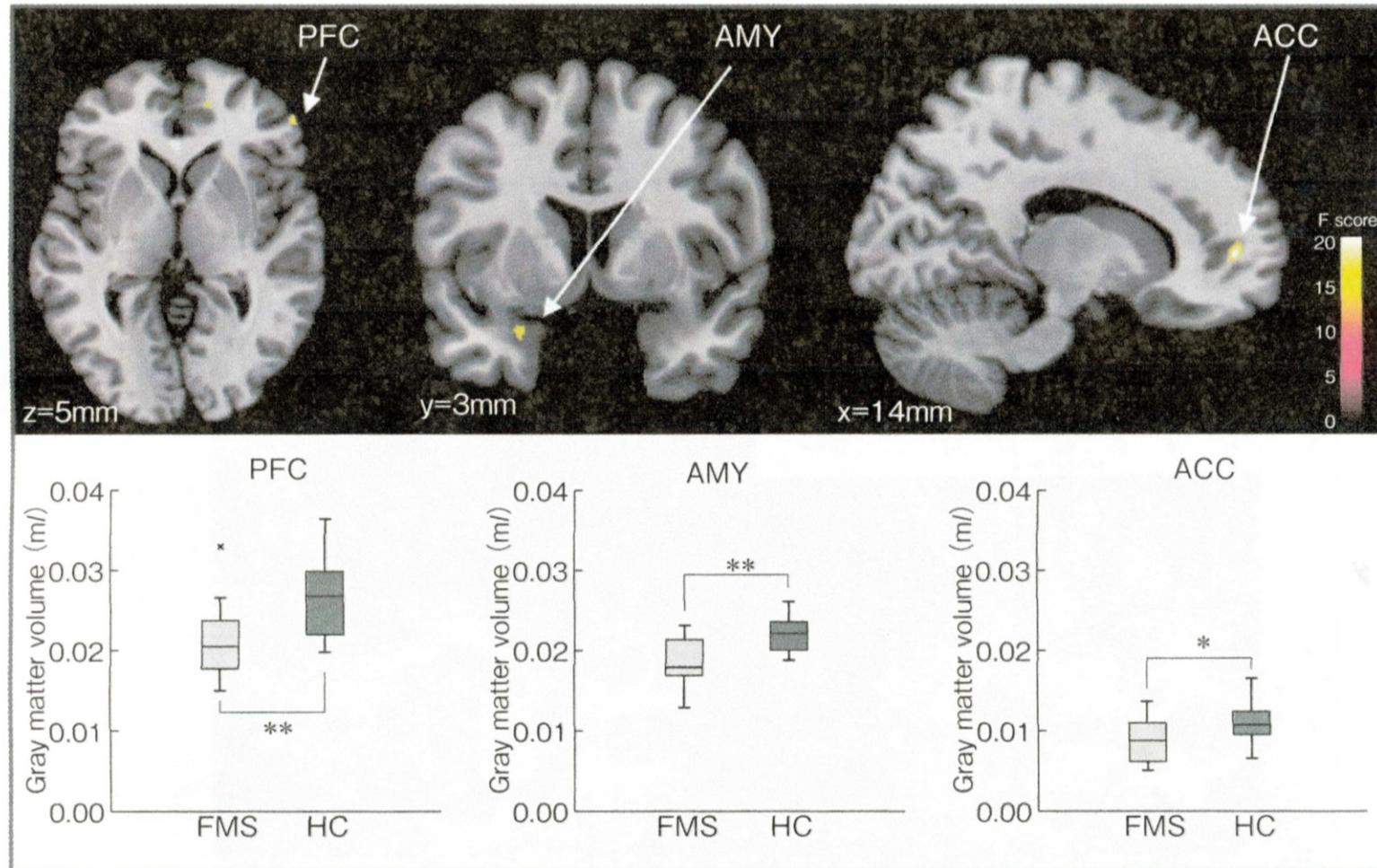


→ : 著しい活性がみられた部位

● : 線維筋痛症群において有意に活性
(n=16, p<0.05 : unpaired t-test)

● : 健康対照群において有意に活性
(n=16, p<0.05 : unpaired t-test)

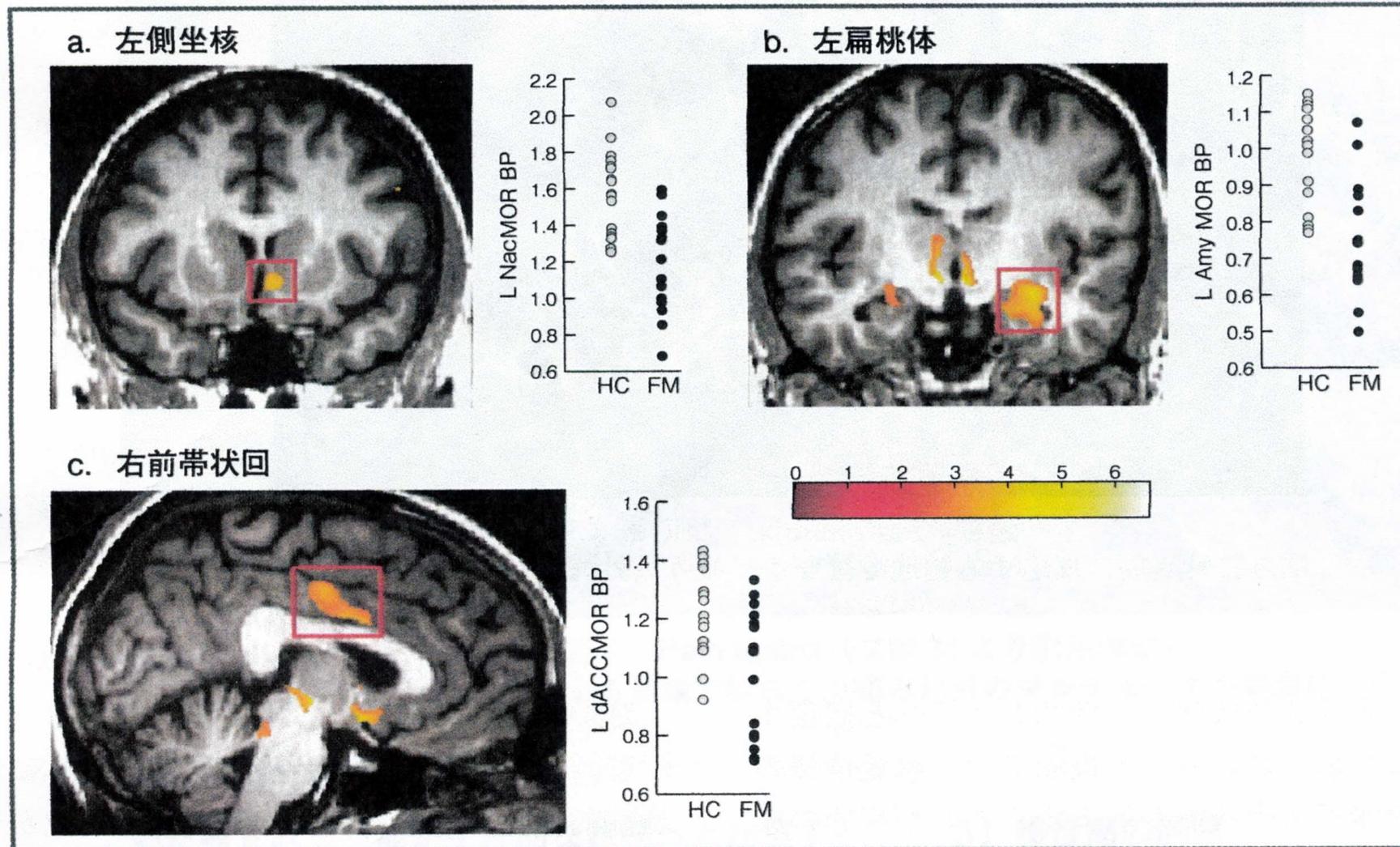
線維筋痛症の灰白質体積の低下領域



前頭前野PFC,不快情動処理に関する扁桃体AMY、
前帯状回ACCで灰白質の体積が低下

Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, et al : Decreased gray matter volumes in the cingulo frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. Psychosom Med 71 : 566-573, 2009

線維筋痛症の辺縁系のオピオイド受容体の低下



Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, et al : Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. J Neurosci 27 : 10000-10006, 2007

f MRIでわかったこと

慢性腰痛で自発痛を訴えるときは、[mPFC – NAc] 間の機能的結合が大きい
neuron level なのか？
伝達物質があるのか？
自発痛に一致して側坐核、前頭皮質、前帯状皮質の活動が認められる

CRPSの脳内では灰白質密度の減少が起こっている
vmPFC 意志決定機能の低下
NAc ；
AIC(前島野) ；右側の減少が大きい。血流、発汗異常、皮膚栄養障害
では、灰白質萎縮と異常神経分枝が認められる
A I Cは痛み、痒み、触覚、筋肉や内臓覚など様々な感覚情報が
後部島皮質を経由して入力される。
自己の身体感覚の形成、情動に気づく部位である。

白質では、vmPFC ~ AIC へ神経連絡が増加し、
vmPFC ~ 線状体への神経連絡が減少

CRPSの運動障害は前頭皮質から大脳基底核への神経連絡の減少が
関係している。

痛みと情動系

- 扁桃体は負の情動・嫌悪系（怒り、恐怖）に関与。
- 報酬系：快楽系。
前脳部の視床下部（内側前脳束）、中脳被蓋野、大脳辺縁系におよぶ領域。
- 精神状態、過去の体験や記憶に基づく快・不快の情動で痛みは増強。
カテコラミン含有神経の分布に一致。

痛みと情動系

	Pleasure=楽しみ、喜び 快情動（満足感、幸福感）	Pain=痛み、苦しみ 不快情動（絶望感）
受容と結果	利益受容 欲求行動・動機 報酬・褒美	侵害受容 嫌悪行動 逃避、忌避、回避
関与する脳部位	側坐核NAc 腹側被蓋野VTA 前頭前野PFC	扁桃体Amy 中脳水道周囲灰白質PAG 青斑核LC
健康への効果	ストレスの回避 認知・認識回復 健康促進 前向き、生産性行動	ストレス過剰 障害の認識 うつ状態 無力・気分障害

Positive Emotion

- 喜び
- 楽しさ
- 幸福
- 安心
- 愛しさ
- 癒し
- 感謝
- 憧憬
- 好奇心
- 名誉心
- 期待
- 同情
- 感動
- 親近感
- 冷静
- 興奮
- 優越感
- 尊敬
- 勇気

Negative Emotion

- 悲しみ
- 怒り
- 恐怖
- 不安
- 後悔
- 不満
- 緊張
- 嫌悪
- 恥
- 軽蔑
- 嫉妬
- 劣等感
- 恨み
- あきらめ
- 無気力
- 空虚感
- 落胆
- 寂しさ

オフセット鎮痛（1）

- オフセット鎮痛

熱刺激を短時間増減させると、痛み感覚の大幅な減少を来す現象（GrillとCoghill 2002）。

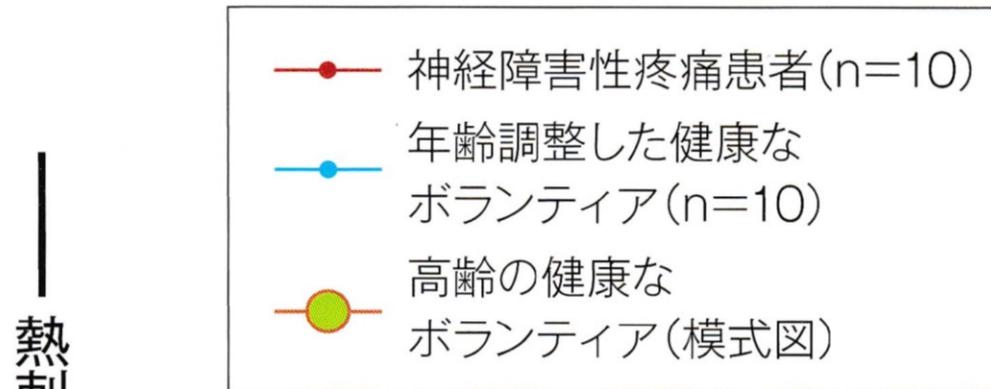
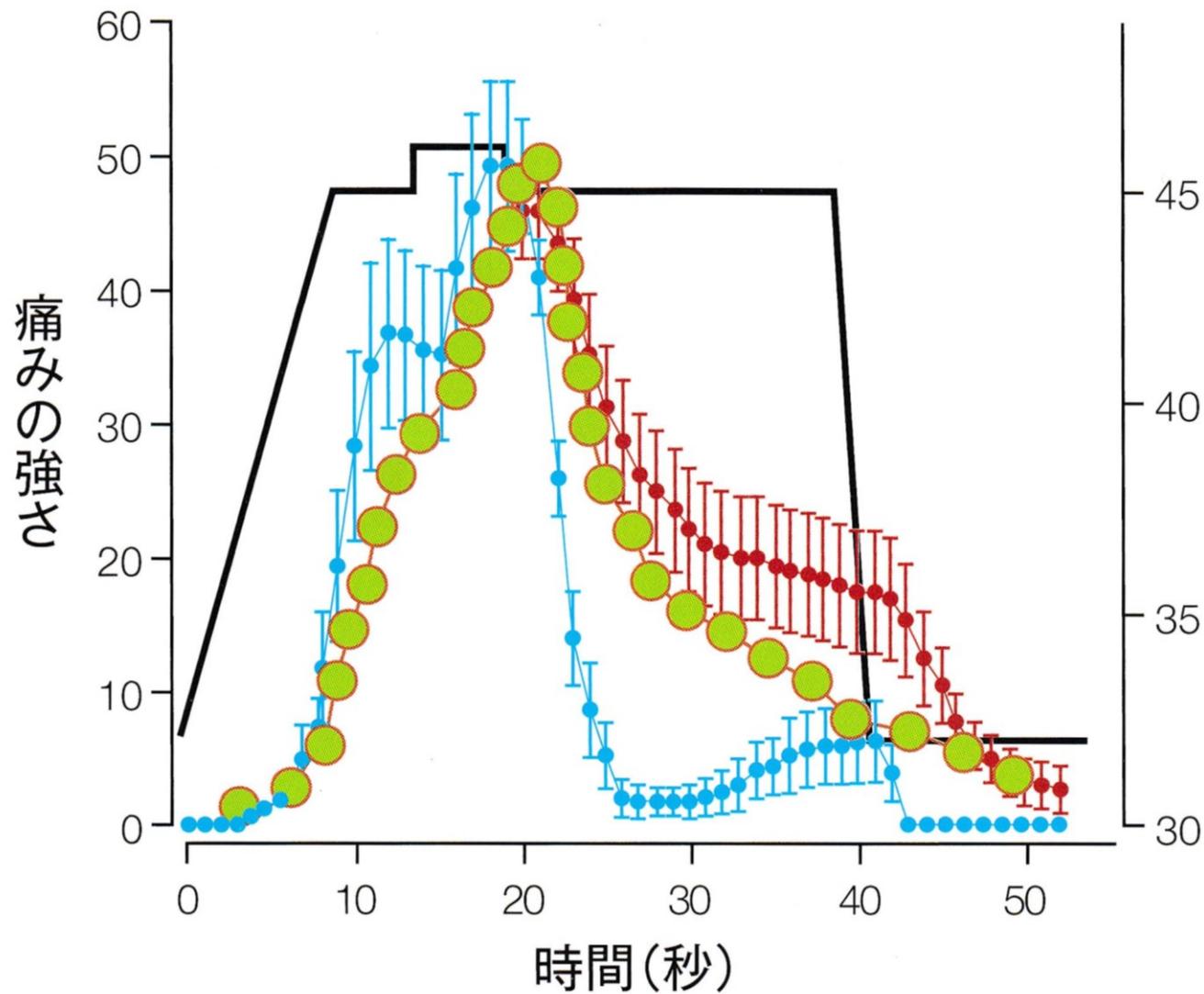
これは、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)研究の結果から、内因性鎮痛機構、特に下行性疼痛修飾系の現象を説明している。

神経障害性疼痛患者は、オフセット鎮痛が減少していることが近年報告。

オフセット鎮痛（2）

- 慢性痛は痛み知覚速度が低下し、下行性疼痛修飾系の起動が時間的に緩徐。
- 慢性痛は健康者に比べ、下行性疼痛修飾系(前帯状皮質、後外側前頭皮質、脳幹)や報酬系(被殻、側坐核、内側前頭皮質)など複数の脳部位で、オフセット鎮痛に同期する脳活動が減少。
- 脳活動の機能低下は、オフセット鎮痛の低下、負の情動と相関。

オフセット鎮痛



実験方法:

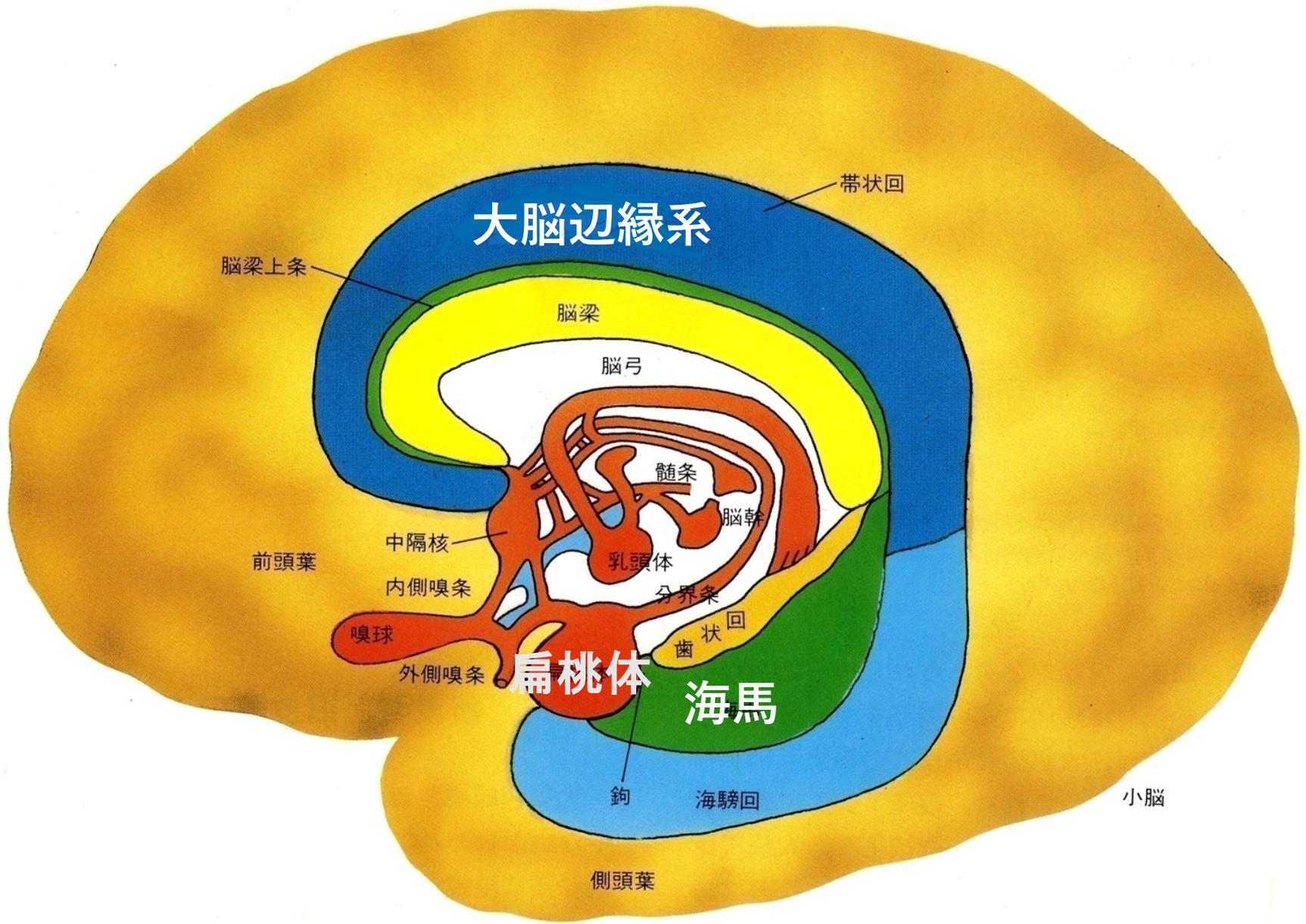
前腕に熱プローブを当て、45°C (5秒間)、46°C (5秒間)、45°C (20秒間)の熱刺激を与え、温度変化と痛みの変化を測定する。

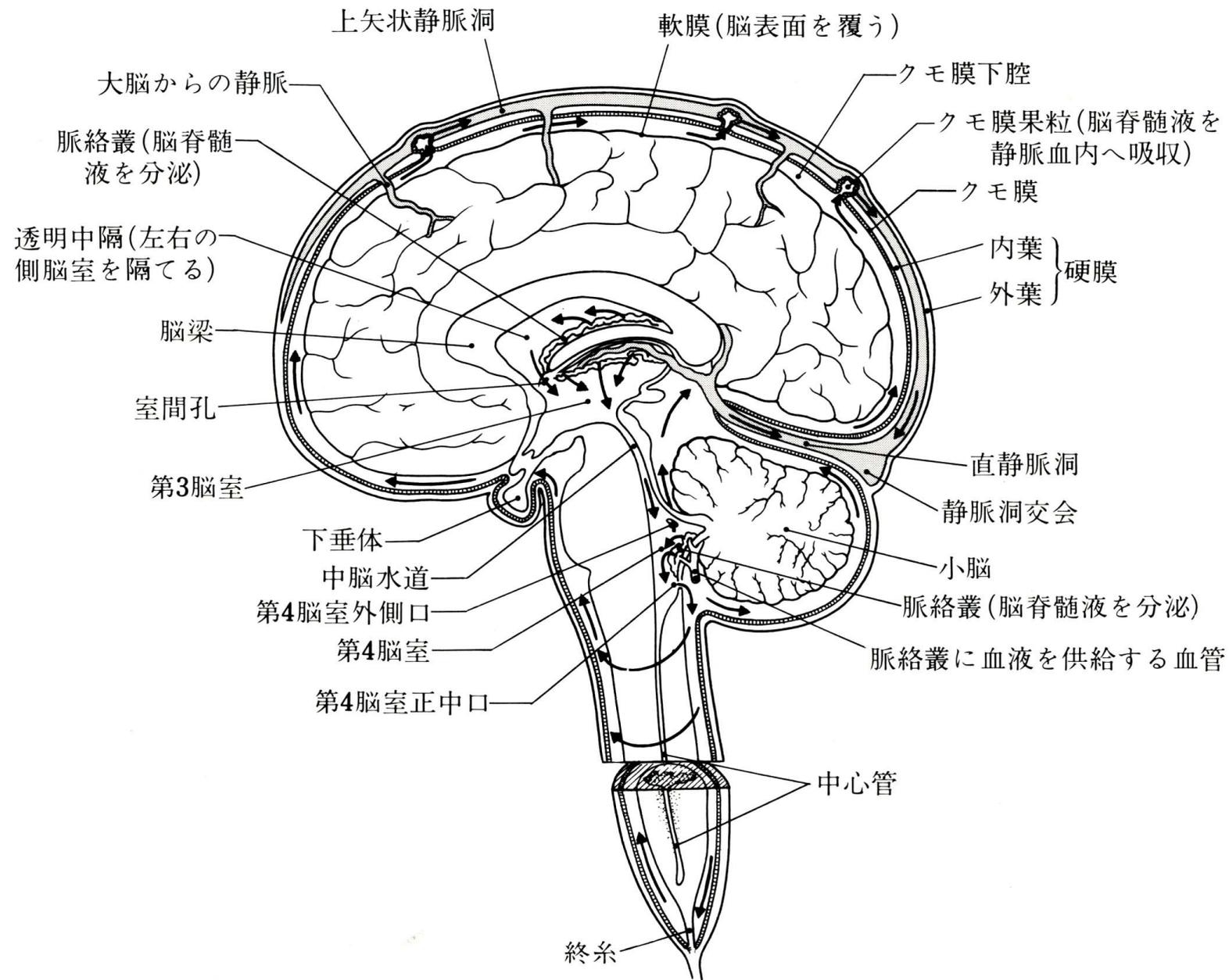
慢性痛と内因性鎮痛(1)

- 生理的な痛みは生体防御反応として逃避反応を引き起こし、過剰な痛みや必要のない痛みは内因性鎮痛機序で抑制。
- 内因性鎮痛には脊髄後角での鎮痛、モノアミンによる下行性抑制系、内因性オピオイド、広汎性侵害抑制調節などがある。
- 慢性痛の病態は、痛みの入力ニューロンの感作で増強している場合、内因性鎮痛が減弱する。
- 従来の慢性痛の機序や治療法の研究は、痛みの入力の抑制に焦点が当てられていた。

慢性痛と内因性鎮痛(2)

- 内因性鎮痛の機能を評価する臨床方法はconditioned pain modulation(CPM)、実験方法はnoxious stimulation-induced analgesia(NSIA)がある。
- いずれも、ある部位に痛みを加えると、他の部位で鎮痛が生じることを利用。
- CPMの臨床研究では、内因性鎮痛の減弱が慢性疼痛に関与。
- 実験慢性痛では、ノルアドレナリン作動性下行性抑制系が機能不全を起こし、NSIAが減弱。
- 抗うつ薬は減弱したNSIAを増強。
- 内因性鎮痛の減弱が、痛みの慢性化に大きく関与。

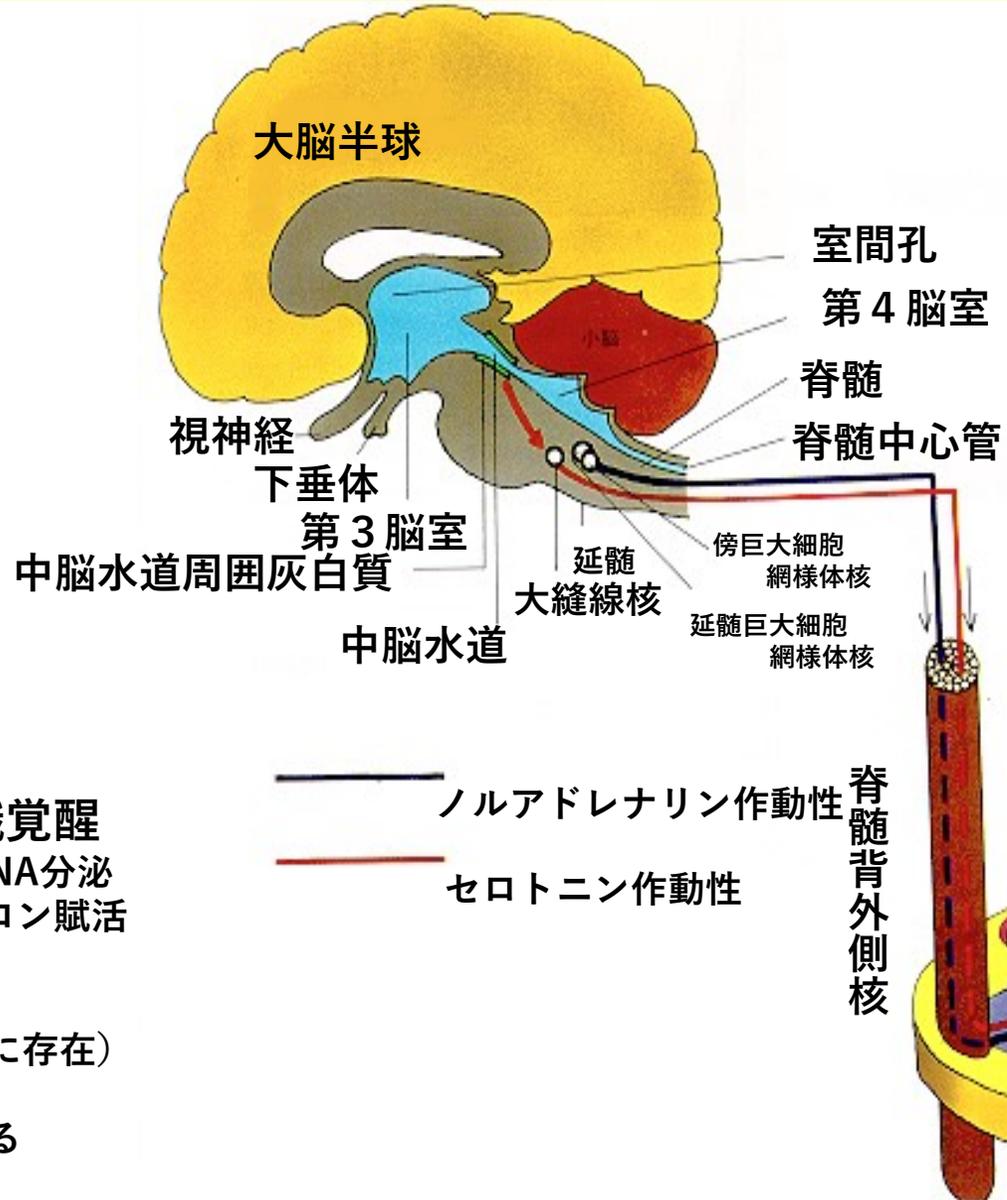




内因性鎮痛機序：下行性痛覚抑制系

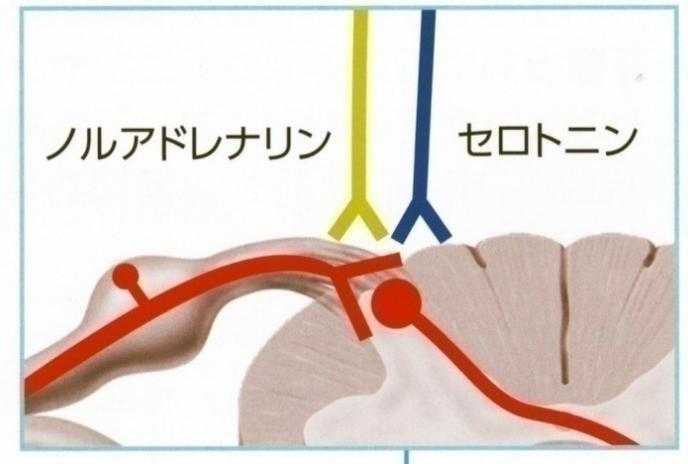


脊髓後角細胞活動の抑制



下行性痛覚抑制系の発動

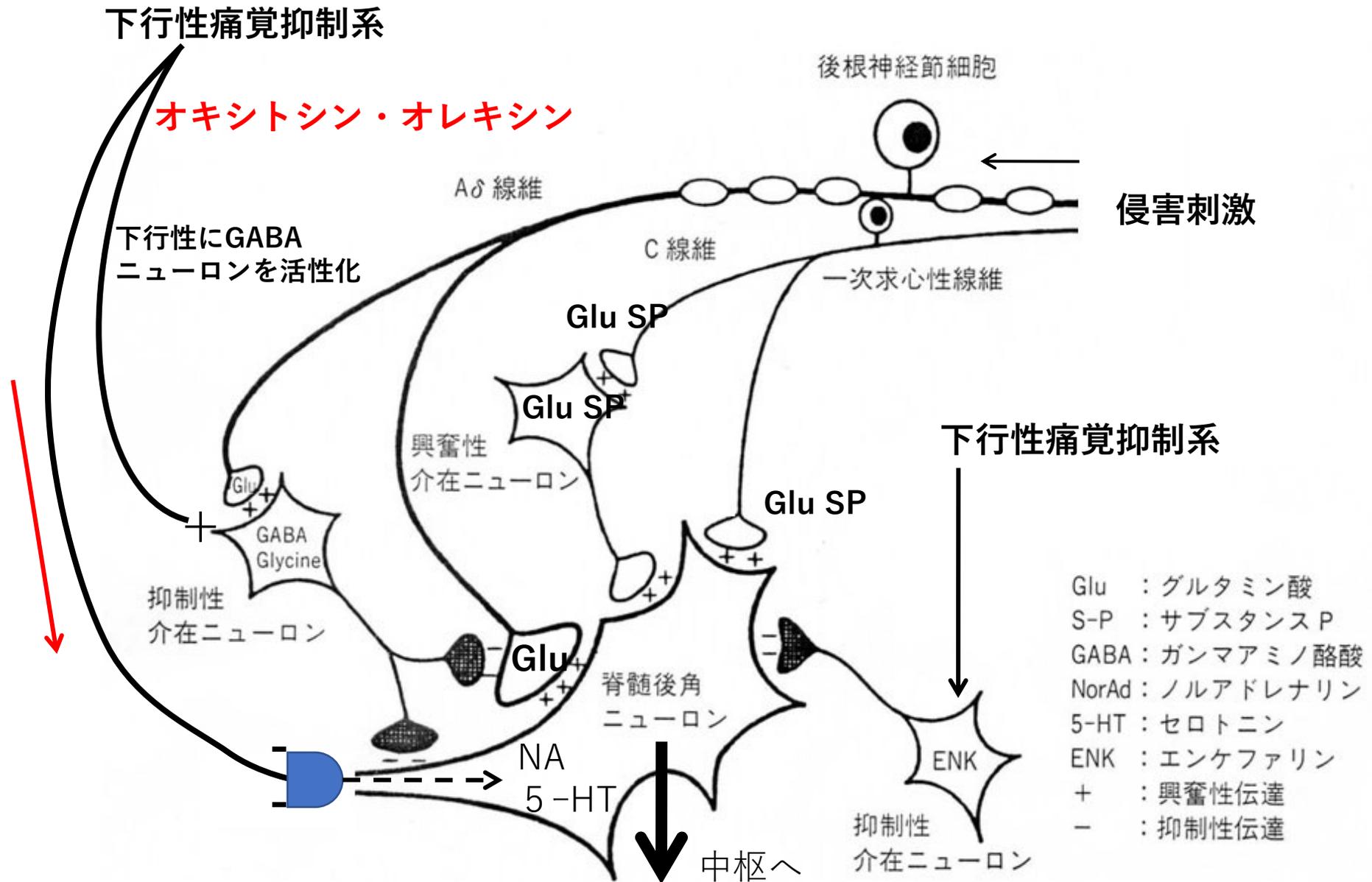
さすること、針刺激、興奮、大きな喜び、精神感動の最中、スポーツ最中、戦争・闘争、心理的・身体的ストレス



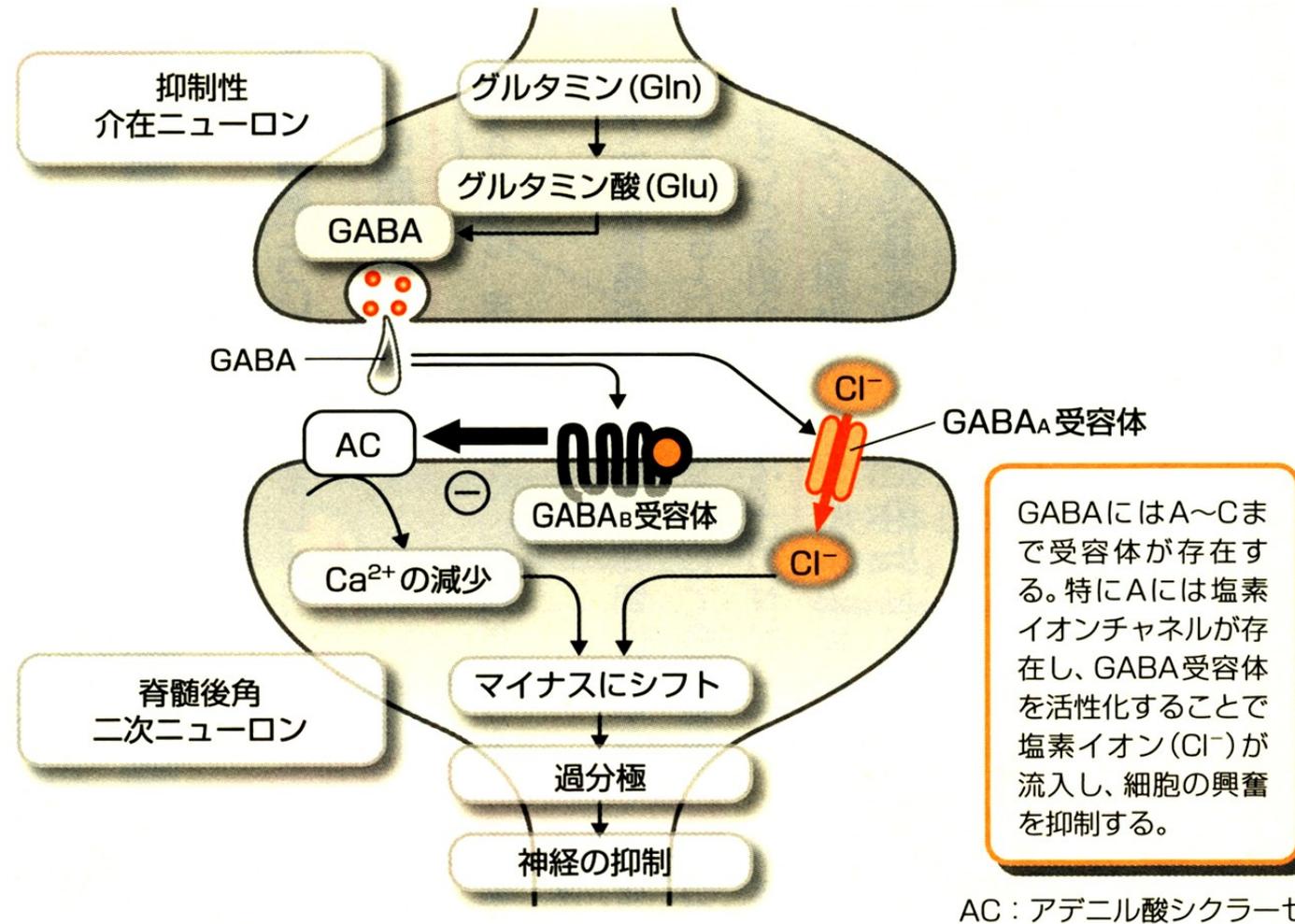
- 緊急防御反応、意識覚醒
- 上位中枢・青斑核からNA分泌
- 下行性にGABAニューロン賦活化
- 脊髓鎮痛回路を作動 (脊髓後角表層に密に存在)
- 痛みを抑制
- 闘争や逃避を可能にする

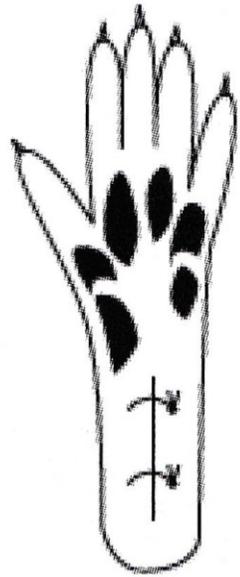
I
II
III
IV
V

脊髄レベルでの内因性痛覚抑制機序



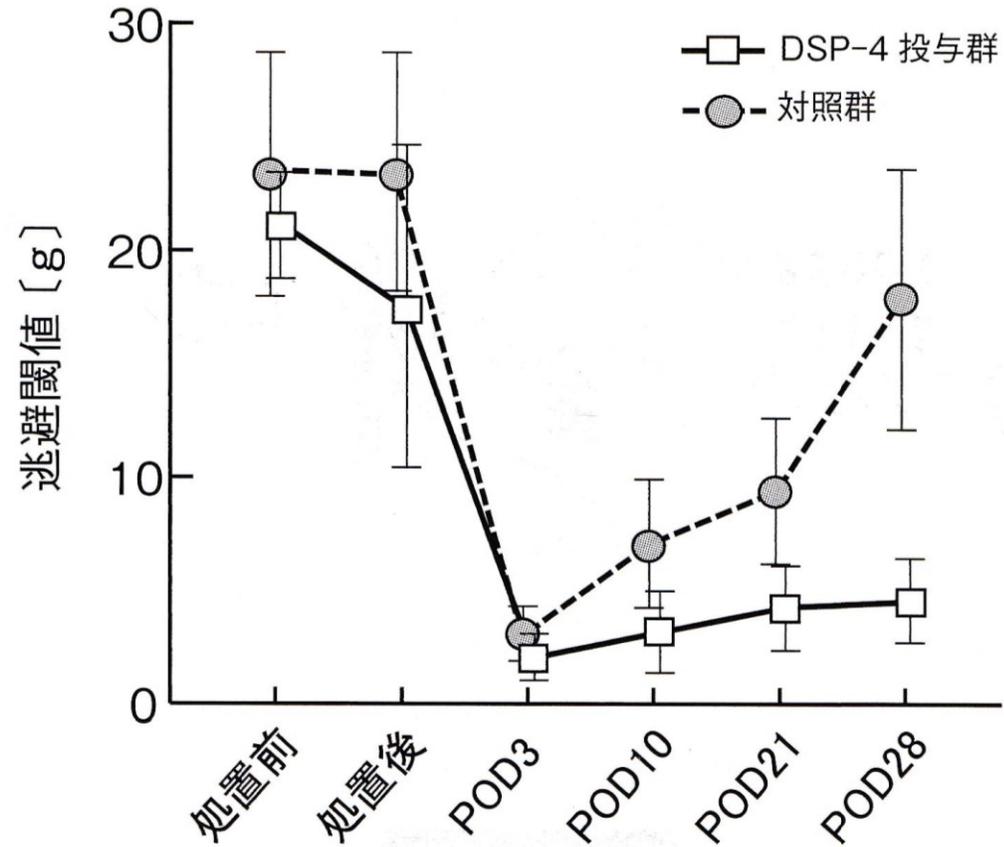
GABAの鎮痛機序



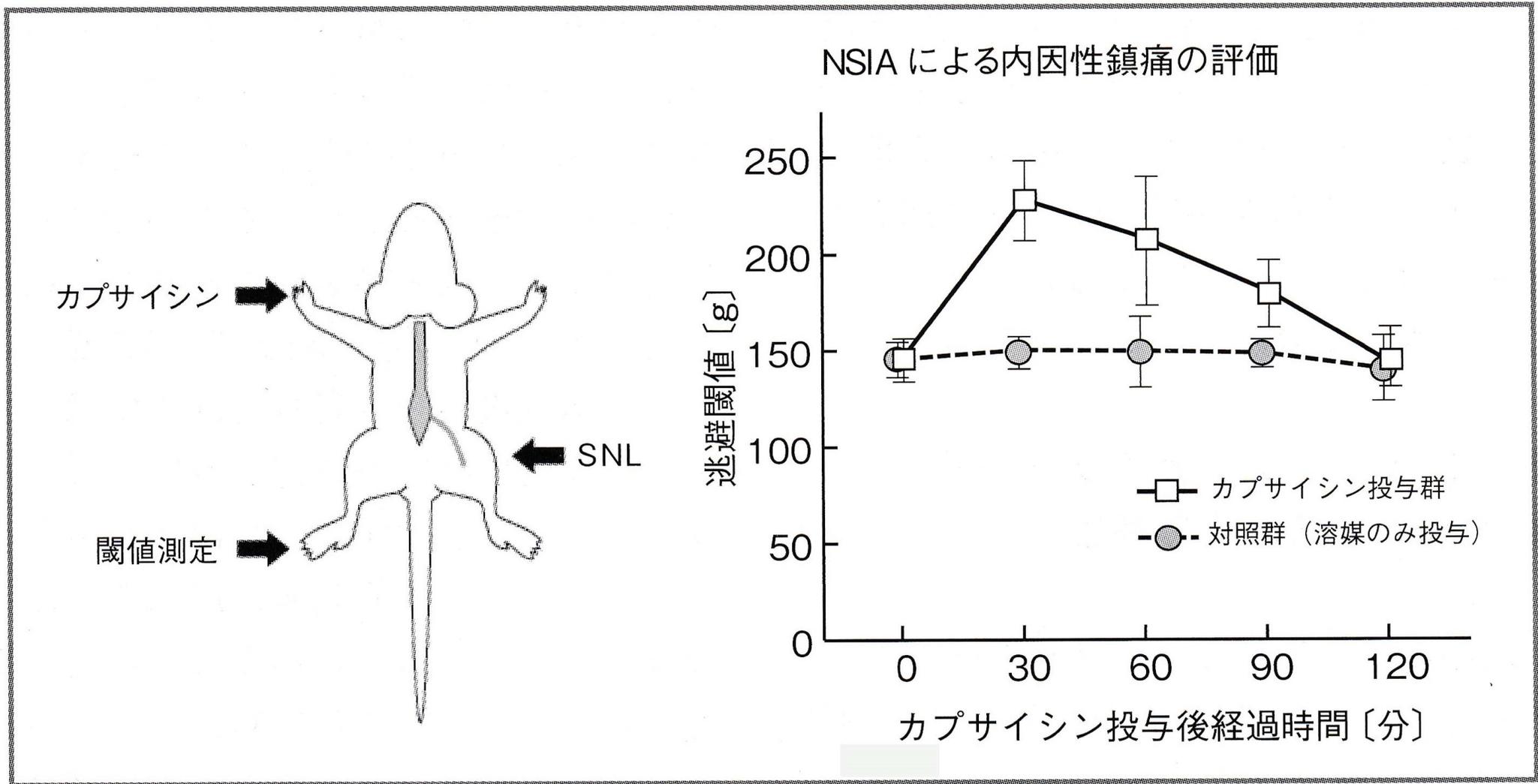


足底切開による
術後痛モデル

足底切開後の閾値変化

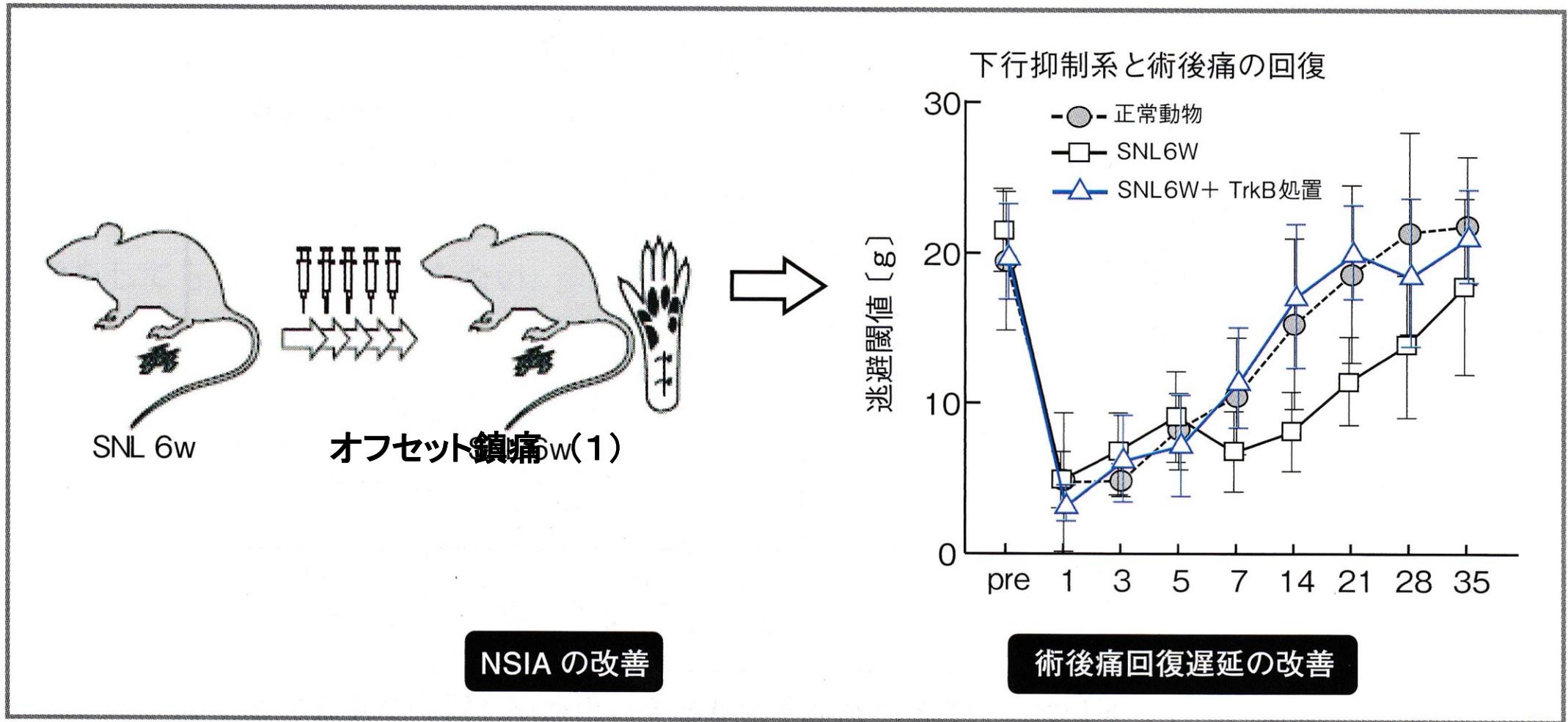


ノルアドレナリン神経が機能不全状態では術後痛は回復が遅延する
神経毒 (DSP-4) を投与されたラットは数週間にわたりノルアドレナリン作動性神経の働きが抑制される。この状態で測定切開による術後痛を与え、逃避閾値を経時的に記録すると、正常と比較して回復が大幅に遅延する。一方、術後比較的早期の痛みの閾値には差異がない



ラットの内因性鎮痛機構の評価法

実験動物における内因性鎮痛は、カプサイシンなどの強い痛み誘発物質を前肢に投与した前後の後肢の逃避閾値の変化により測定できる。この方法は noxious stimuli induced analgesia (NSIA) と呼ばれている。SNL: segmental spinal nerve ligation 脊髄神経結紮



Trkb 作動薬による NSIA の回復と術後痛の遷延化の改善 (文献 14 より改変)

NSIA がほとんどみられない神経障害 6 週後のラット (SNL6w) に脳由来神経栄養因子の受容体作動薬である 7, 8-dihydroxyflavone を 5 日間投与すると NSIA が回復する. さらに術後痛を加えても SNL6w でみられる痛みの遷延化が改善する

下行性痛覚抑制系の変貌

慢性痛の持続機序

神経障害性疼痛

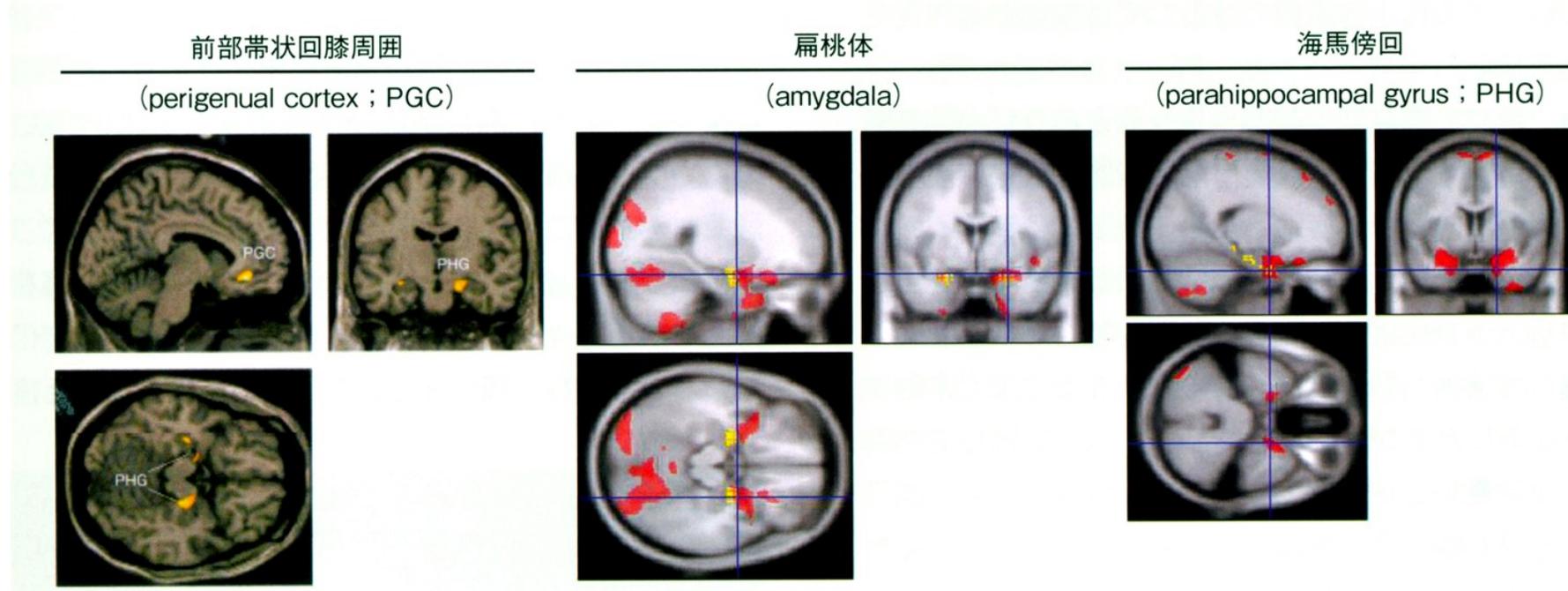
神経可塑性疼痛

中枢機能障害性疼痛

運動療法

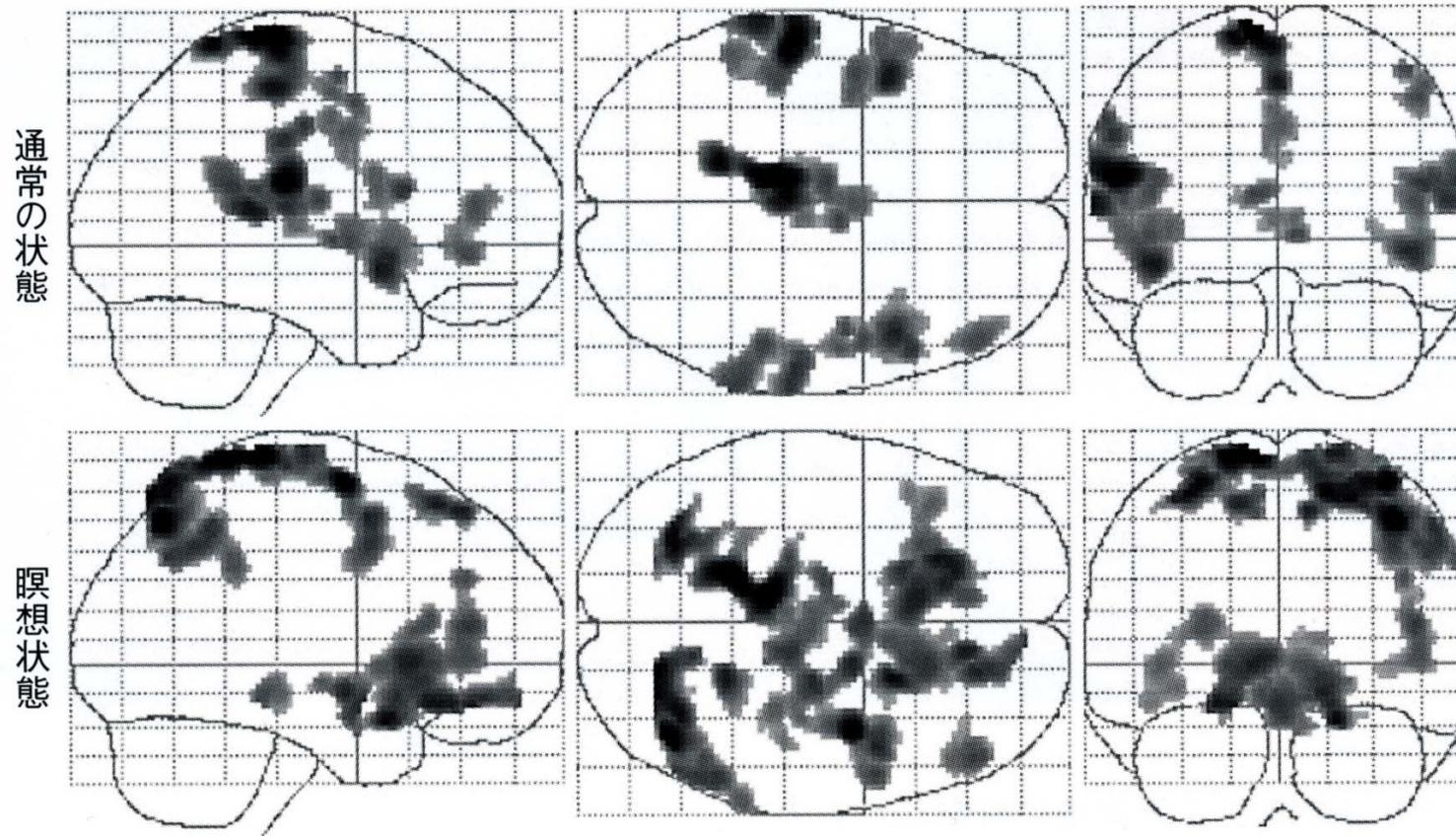
ニューロモデュレーション

慢性頭痛で認められる灰白質容積減少 (VBM画像)



脳機能画像では、MRIを使って局所脳部位の形態学的変化を捉えるvoxel-based morphometry(VBM)やfMRIで、**下行性疼痛抑制系の機能低下**、不快情動処理系の機能低下が判明。MRIを使ったVBMという形態学脳画像評価法では、片頭痛患者では、不快情動の処理に関与する海馬傍回、前帯状回、島、扁桃体などの灰白質容積が減少。ドーパミン鎮痛系に関与する眼窩前頭皮質の灰白質容積が減少。

ヨガの達入に痛み刺激を与えた場合のfMRI

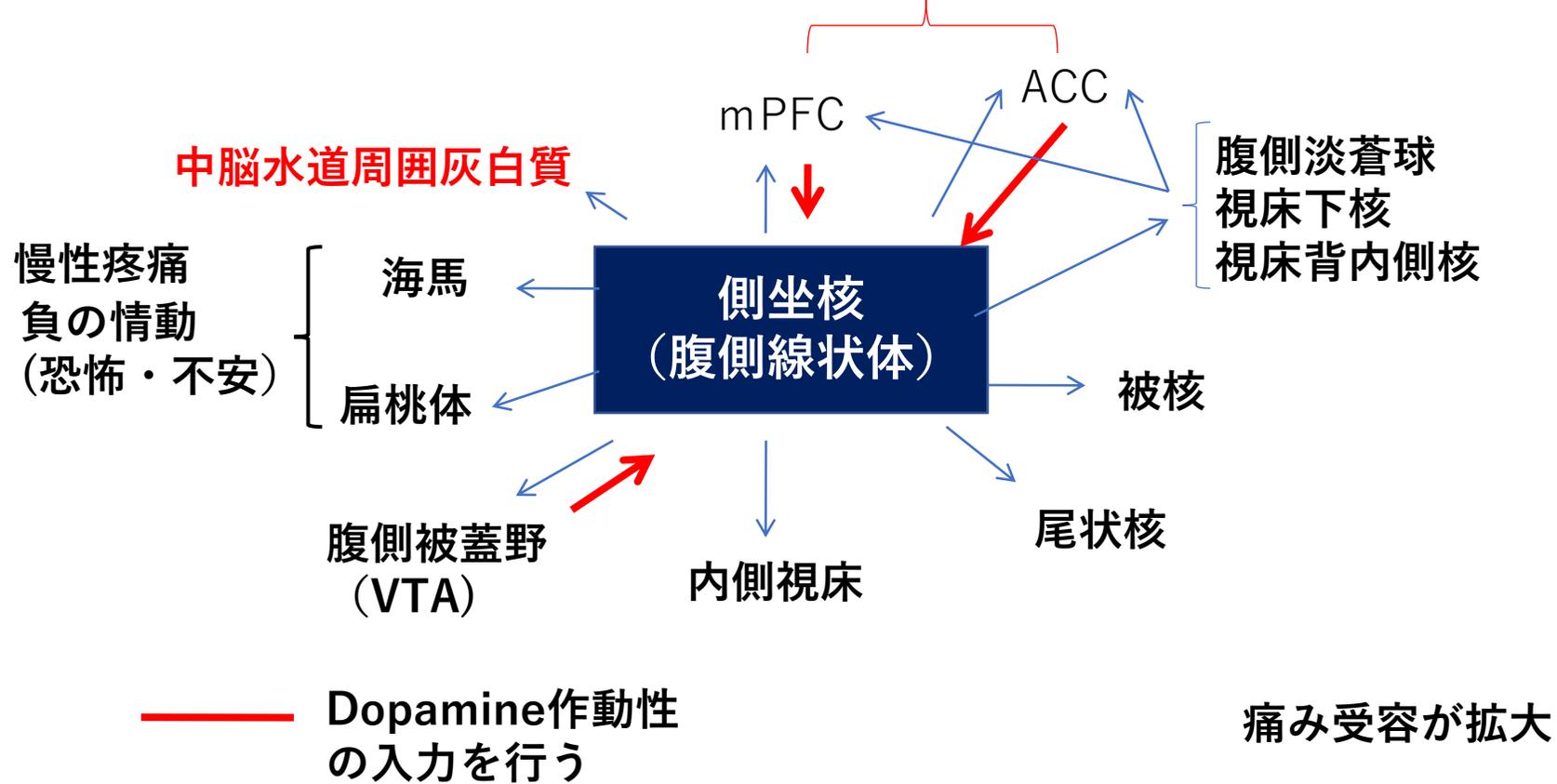


瞑想状態に入って痛みを感じていない時と、通常の状態痛みを感じる時とでは大きく異なる。通常の状態では一般人と同様だが、瞑想時には痛み関連脳部位には活動がみられない。代わりに前頭葉、頭頂葉、中脳に大きな活動がみられる。いずれも、痛覚の**下行性抑制路**に関連する部位である。

Kakigi R. et al : Eur J Pain , 9 : 581-589 , 2005

側坐核NAcへの熱刺激のon-setで鎮痛作用
多くの神経核と関連性を持っている

Glutamate性の入力を行う



腹側被蓋野と側坐核は脳「うつ」発症の報酬回路に関与。

扁桃体と痛みと情動（1）

扁桃体は島、帯状回と共に不安、恐怖、ストレスなど負の情動系の中心的役割。有害な状況を記憶・学習し最適な行動を選択。自律神経系、内分泌系にも線維応答。

- ①中脳、脳幹への**下行性痛覚抑制系**の投射の起始核
- ②脊髄／三叉神経脊髄路核-腕傍核-扁桃体を介して直接的侵害受容情報を受ける。
- ③視床-大脳皮質を介して間接的侵害受容情報を受ける。

痛みのマトリックスとして役割大

扁桃体と痛みと情動（2）

ストレスに伴う疼痛を修飾し情動的、感情的な評価を入力している。

●先天性内側側頭葉の石灰化・・・Urbach -
Wiethe症

恐怖感欠如

●両側海馬切除・・・傷が扁桃体に及ぶと・・・前
後性記憶全廃：痛みに対して恐怖感、嫌悪感消失

●線維筋痛症・・・扁桃体と前帯状皮質で機能的結
合の機能低下を認める・・・痛みが持続

不安障害
気分障害
心的外傷後ストレス障害

針刺激・侵害刺激



脊髄・三叉神経脊髄路核



腕傍核



扁桃体外側核

記憶・学習 (LTP)

不安・恐怖・ストレス
負の情動の
増幅器

有害な状況

孤束核 (自律神経系)
青斑核

中脳水道周囲灰白質
視床・皮質
吻側延髄腹内側核

自律神経系
内分泌系

恒常性維持

適切な行動
侵害刺激は直接入力
を受けている

扁桃核にCGRP,CRFなどの
ペプチドや $\alpha 2$ アゴニストを
微量投与すると疼痛閾値
が低下。

RVM(吻側延髄腹内側部)について(1)

内臓痛モデルの場合：

①腸管にカプサイシン投与 → 急性痛と関連痛が出現。RVMにNMDA受容体拮抗薬の微量注入で疼痛行動が減少。

②膵炎モデル：RVMでMORの発現場所を破壊で、腹部の関連痛は持続しない。

頭痛モデルの場合：

③動物の咬筋に炎症物質の注入痛は、RVMの破壊で顔面痛や過敏痛が消失。

RVMについて(2)

5-HTの脊髄後角への入力

- 一般の痛みは視床下部（背内側索）からRVMへコレシストキニンCCKや脳由来神経栄養因子BDNFが入力して脊髄後角への**下行性5-HT投射が増加** → 鎮痛
- ストレス状態による病的な痛み（allodynia）はCCK受容体の拮抗薬の微量投与で回復。

RVMについて (3)

慢性痛とRVMの変化

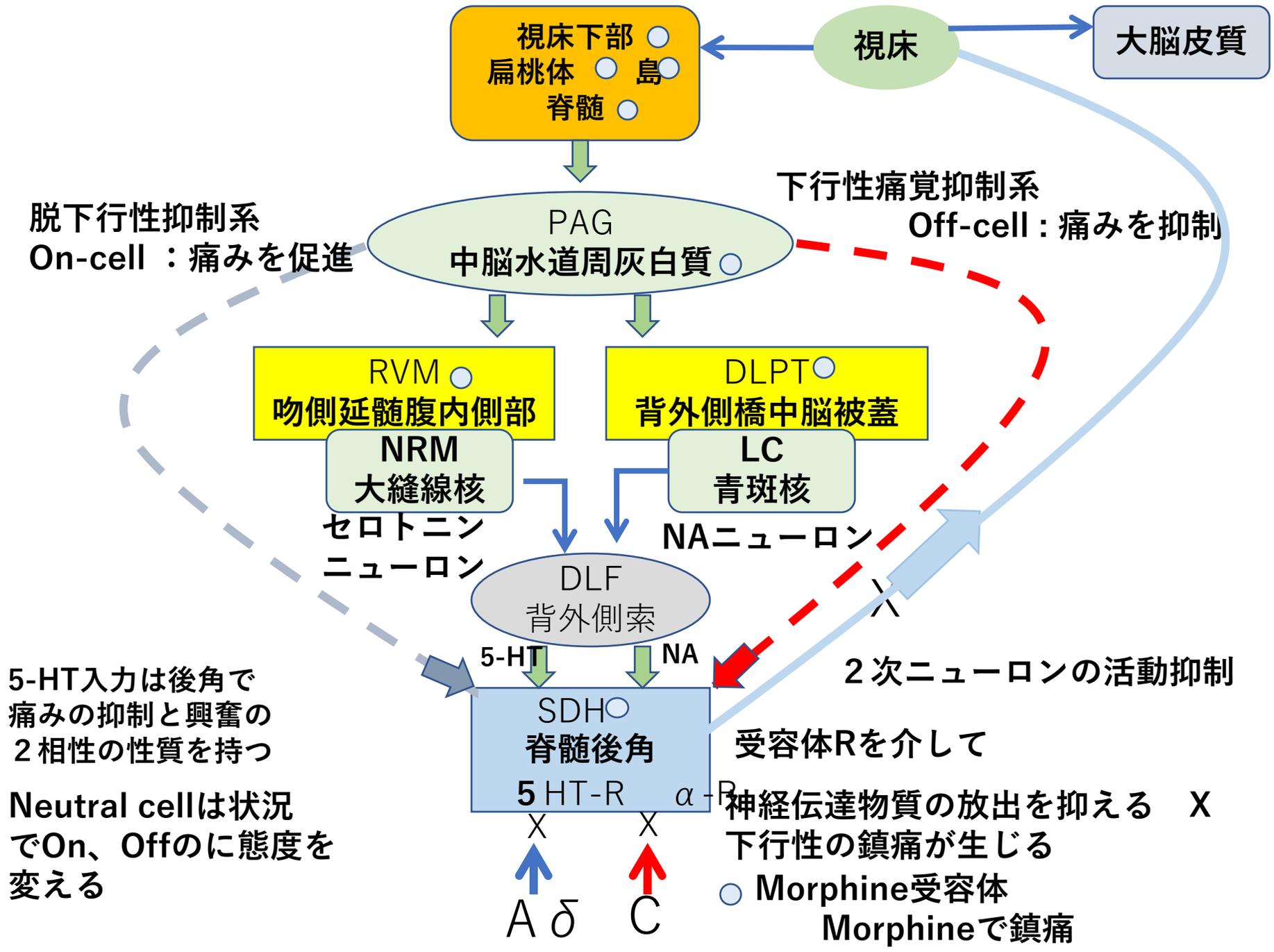
- RVMの5-HT産生ニューロンのみを抑制した実験
 - ホルマリンテストの炎症反応は減少
 - 慢性痛、炎症性、神経障害性疼痛が減少
 - RVMの電気刺激で生じる鎮痛は生じない

針治療の作用機序？

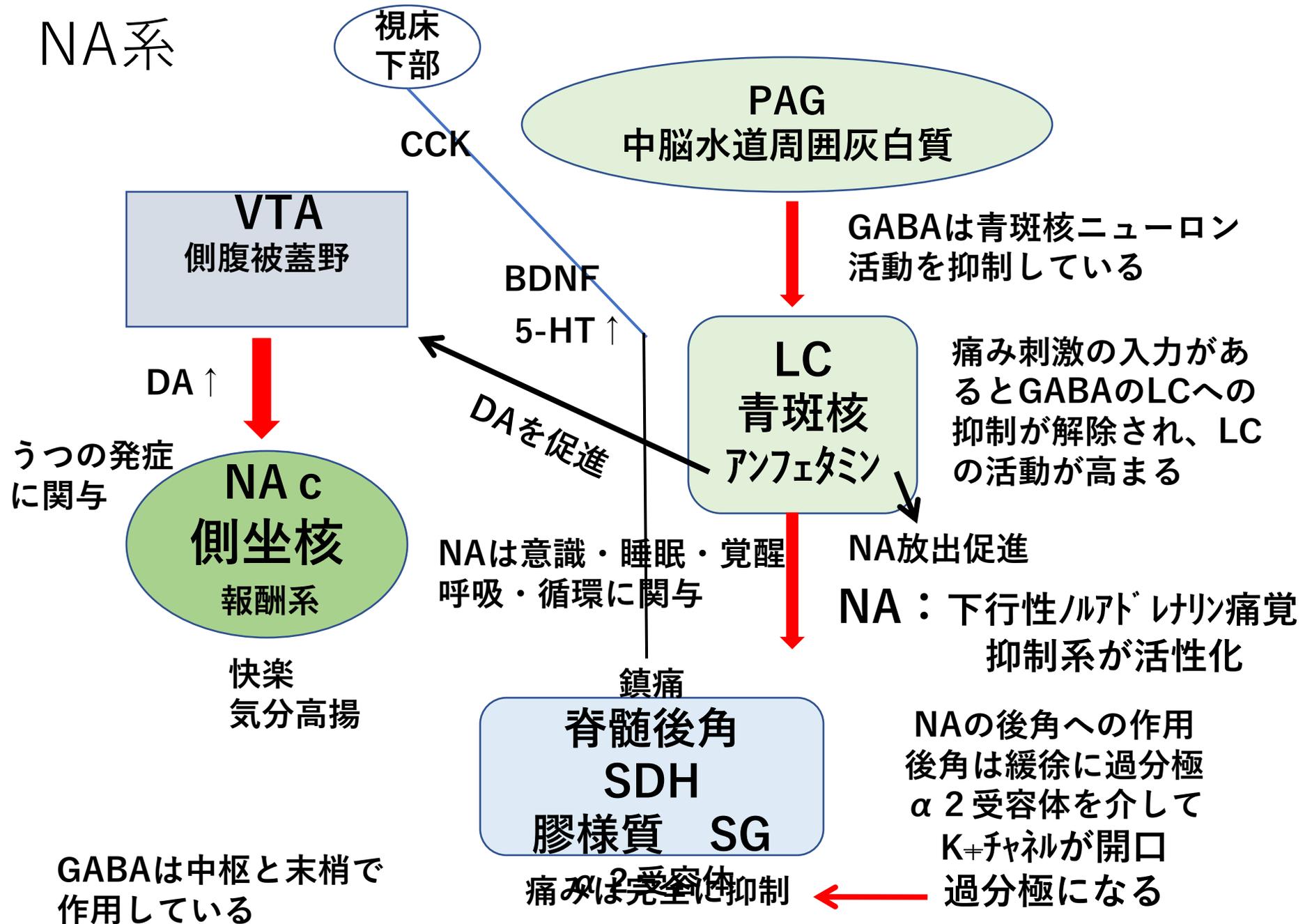
- 慢性痛は、**下行性痛覚抑制系**が反対に痛みを促進。 → 脱下行性痛覚抑制

on-cell状態となる

- **心理・社会的ストレス、挫折ストレス**などの負荷は、RVMのon-cellが活動増加、off-cellは活動抑制
 - 痛覚過敏。



NA系



RVMから5-HTの脊髄後角への入力（4）

- RVMには5-HTのほか、GABA作動性の介在ニューロンが存在。これらには多くはMORの発現があり、オピオイドはon-cellを抑制、off-cellを興奮させ鎮痛。
- 慢性痛ではGABAによるRVMへの抑制が減少し、RVMから
下行性抑制系が脱抑制。
→ 痛みが持続。
- 前帯状回での**GABA産生の減少**は痛みの慢性化が引き金となっている。

心理・身体的ストレスと下行性抑制系 慢性痛と過敏性

- a. 運動中や戦争中の損傷・・・痛みは軽い
- b. 慢性のストレス患者・・・疼痛閾値の低下、痛がり家、痛みが増強

全ての中樞神経系の活動が関係

「ストレスの慢性負荷実験」・・・動物

寒冷ストレス

拘束ストレス

強制水泳ストレス

心理・身体ストレスに相当

ストレスの繰り返し暴露で痛覚過敏 ↑

ストレスの慢性負荷は下行性痛覚抑制系に変化。
RVM、PAGのグリア細胞の機能低下とニューロンへの
細胞毒性が増加、グリア細胞の活性化が起こる。
NMDA受容体のリン酸化が活発化、痛覚過敏が生じる。

下行性疼痛抑制系の変容要因

- 海馬傍核、前帯状回、島、扁桃体の灰白質減少 → (ドパミン鎮痛系が減弱)
- うつ、ストレス → MORの減少
- 外背側前頭前野 → 眼窩前頭皮質への痛みの抑制系がダウン
- RVMへのGABA抑制系の減少
プラセボ鎮痛にも関連

プラセボについて

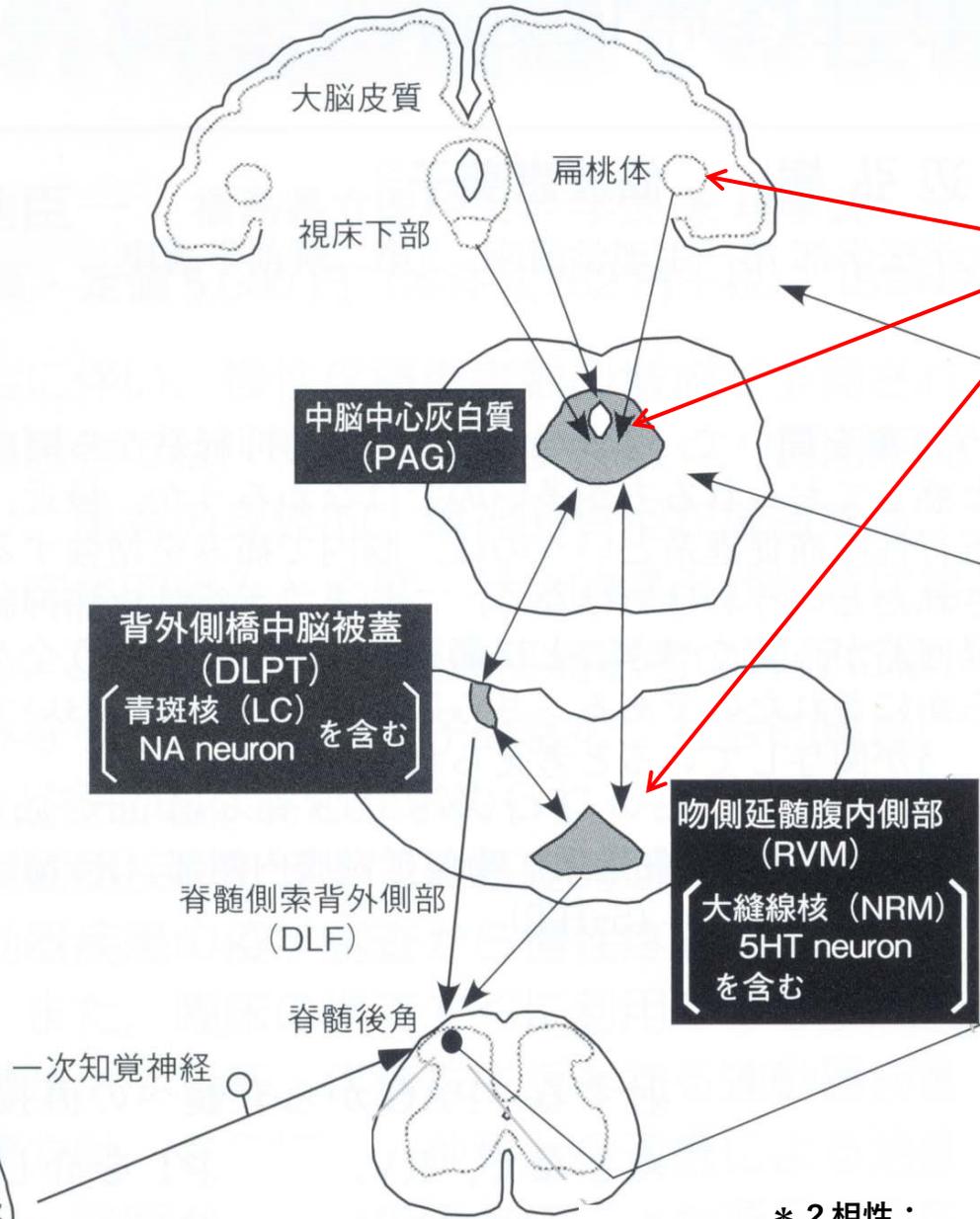
プラセボの語源はラテン語で「自分を喜ばす」意味。
プラセボ鎮痛は、上位中枢(大脳)からPAG-RVM系を介した**下行性疼痛制御**が証明。この作用は、上位中枢(高次認知機構と情報処理)から、痛み関連脳領域(前帯状回や島、感覚野、視床)の活動を抑え、大脳辺縁系下位の**PAG-RVM**内因性オピオイド系ともネットワークを共有。プラセボの作用は前頭葉の前頭前皮質(prefrontal cortex:PFC)領域で、「鎮痛に期待」する意識が重要。有効薬物の事前投与で鎮痛を体験させた後のほうが、プラセボ効果が得られやすい。プラセボ鎮痛に反応しやすい性格特徴は、協調性の高さ、自律的な治癒力の高さ、ストレスや不幸に対して楽観的な性質などが挙げられる。

- FBSSにおけるSCSの脳内除痛メカニズムのfMRI解析では、疼痛処理ネットワークとして**小脳-視床-皮質回路**が重要な役割を示した。

Moens M、etal:Neuroradiol 54:1399-407、2012

- CRPSや神経障害性下肢疼痛のfMRI解析では、**体性感覚野と辺縁系**の結合性が低下することが疼痛軽減と関連。

Deogaonkar M、etal:Neuromodulation 19:142-153、2016



重要

針治療の作用機序も考えられる

* 2相性：
on cell:後角での痛み伝達を促進
off cell:後角での痛み伝達を抑制

下行性疼痛抑制系は わたしを失職に追い込みます



ご清聴ありがとうございました