

痛みの機構

Mechanism of Pain

浦滝真理子, 會川義寛

Mariko URATAKI, Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学)

1. はじめに

痛み pain は誰しも嫌なものである。なぜこのような嫌な感覚が生体にあるのだろうか。

何かの警告であろうか。警告ならば何の警告だろうか。もし痛みが何らかの警告ならばその原因と対処がわかって初めて警告としての意味を持つ。対処があってこそその警告である。

それになぜ警告が痛みでなければならないのか。もっとましな警告法はないのか。

痛みについて考えると様々な疑問が沸いてくる。本稿ではこれらについて痛みの機構から考えたい。¹⁾

2. 痛みの分類

(1) 痛みの部位

痛みには体性痛 somatic pain と内臓痛 visceral pain の2種類があるが、体性痛はさらに表在痛 superficial pain と、深部痛 deep pain とに分類される。²⁾

表在痛は皮膚や粘膜に起こる痛みで外部からの侵害を受ける場所での痛みである。内臓痛は各種臓器の痛みである。深部痛は筋、腱、骨、血管などの痛みである。それぞれ外胚葉、内胚葉、中胚葉に対応している。

代表的な表在痛には針で刺したときの刺痛や火傷の灼痛などがある。深部痛の最も一般的な例は頭痛である。内臓痛の例としては結石による絞痛、おなかが脹る脹痛、虫垂炎の痛みなどがある。

(2) 痛みの種類

内臓痛や深部痛は多くの場合場所のはっきりしないズーンとした痛みであることが多い。これらはC繊維で傳導されると言われている。

ところが表在痛には、痛みの始まりも終わりも速く鋭く、局在がはっきりしていて、強度の差異をかなり明瞭に弁別できる痛みと、緩慢に長引き、局在が不明瞭な痛みとの2種類がある。前者を速い痛み initial pain, 後者を遅い痛み delayed pain という。速い痛みはA δ 繊維(傳導速度 20m/sec)で、遅い痛みはC繊維(1m/sec)で傳導されると言われている。³⁾

(3) 痛みの強さ

感覚の強度 n は、刺激強度 I の差異弁別閾 ΔI を以て測定 ($\ln = \sum_{i=0}^n \Delta I_i$, I_0 は閾値) することが行われるが、痛覚は苦痛や恐怖などの情動や、これに伴う自律系の反応もあり、かつ意識の制御もあるので、その測定は極めて難しい。しかし痛覚の Weber 比 $\Delta I_i / I_i$ は i に拘らず約 0.1 であると言われている。また痛覚の Stevens 冪数は 3.5 であり、触覚の 1.1, 冷覚の 1.0, 視覚の 0.3 よりも十分に大きく、警告系としての特徴を示している。²⁾

3. 痛みの受容と伝導

(1) 侵害受容器

痛みの多くは生体が傷害されることにより生ずる。この受容器を侵害受容器 nociceptor という。この実体はよくはわかっていない。髄鞘を持たない神経自由終末 free nerve ending であろうと言われている。

一般に何の刺激であれその強度が大きくなるといづれも侵害刺激となりうる。したがって刺激の強度を増していくと途中で非侵害性強度領域から侵害性強度領域へと移行する。高閾値侵害受容器はこの侵害性強度領域刺激にのみ応答するものである。その傳導繊維 A δ 繊維である。

ところが、この侵害性強度領域刺激のみならず同じ刺激の非侵害性強度領域の刺激にも同様に応答する受容器が見つっている。この刺激には機械刺激や熱刺激もある。この様な非侵害性刺激にも反応する受容器をポリモーダル受容器 polymodal receptor という。ポリモーダル受容器はこれらの刺激に関し、非侵害性強度領域から侵害性強度領域までのすべての強度刺激に応答するので、作動域 dynamic range が大きい。さらに全身に広く分布している。⁴⁾ 元来感覚受容器はすべてポリモーダル受容器であったはずなので、これは最も分化の遅れた原始的受容器で

あると考えられる。従ってこの情報を傳導する繊維も最も原始的な C 繊維である。

(2) 脊髄後角

感覚神経は全て脊髄の後根から脊髄に入る。侵害ニューロンは後根から脊髄後角へ入る。

脊髄後角は I ~ VI の 6 層に分けられる。

A δ 侵害ニューロンは主に V 層に、Cニューロンは主に I 層に投射する。⁵⁾

第 V 層には 2 次ニューロンとして広作動域ニューロン wide dynamic range (WDR) neuron が待機しており、A δ 1 次ニューロンはこれに接続する。しかしこの WDR には A δ 侵害ニューロンのみならず、皮膚触刺激の A β ニューロンや、熱刺激 A δ ニューロンも収束する。この意味で WDR は広作動域となっている。

第 I 層には 2 次ニューロンとして特異的侵害ニューロン nociceptive specific (NS) neuron が待機している。これには C 侵害ニューロンならば

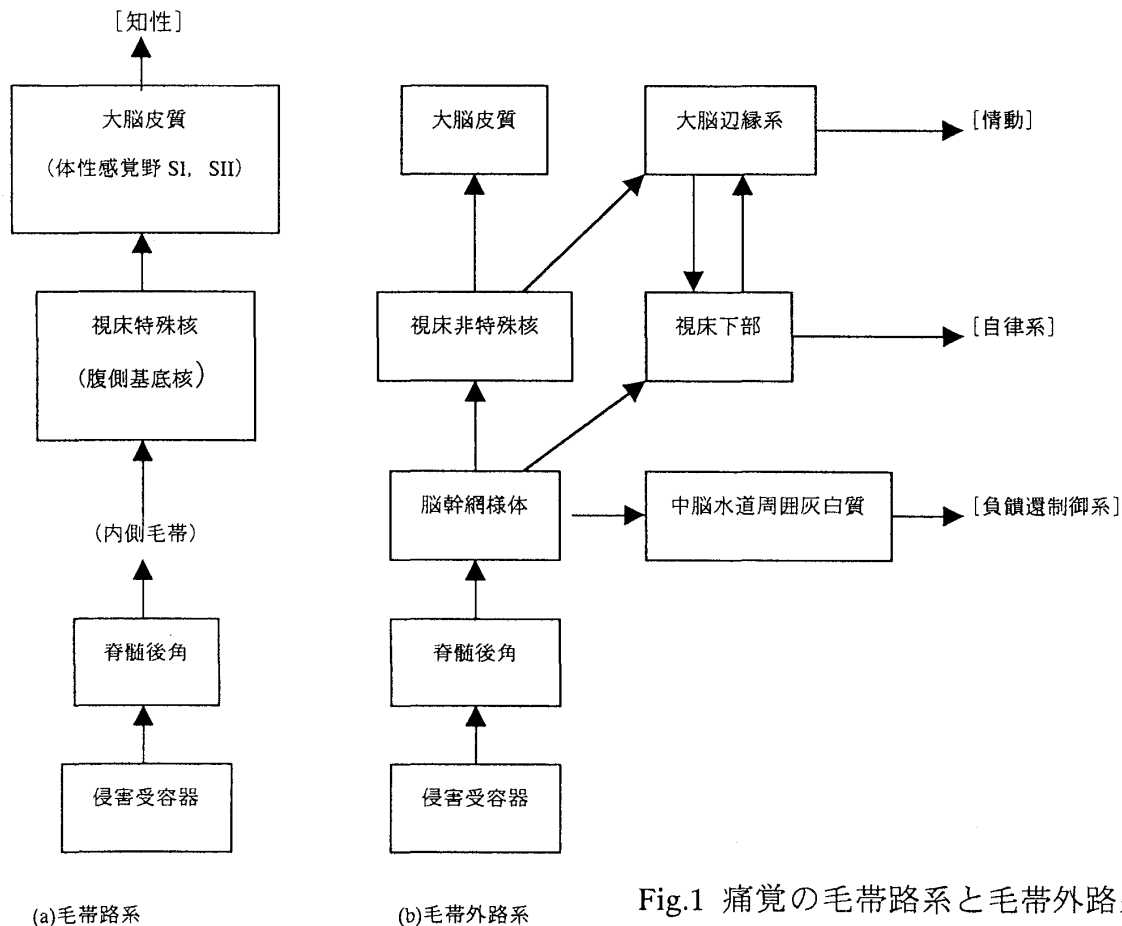


Fig.1 痛覚の毛帯路系と毛帯外路系

に A δ 侵害ニューロンの分枝が接続する。^{6, 7)}

(3)伝達物質

脊髄後角における侵害情報の伝達には, tachykinin や aminoacid, somatostatin などがある. tachykinin には SP (Substance P)や NK (Neurokinin) が含まれる. aminoacid には Glu や Asp, Gly などがある.¹⁾

(4)毛帯路と毛帯外路

運動神経に高等な錐体路系と基本的な錐体外路系とがある様に, 感覚神経にも高等な毛帯路系と基本的な毛帯外路系とがある.²⁾

毛帯路は識別性感覚を伝導する経路で, 痛覚においては, 脊髄後角 I 層および V 層から発し, 内側毛帯を通り, 視床特殊核 (腹側基底核) に至る (Fig.1a). そして視床から大脳皮質体性感覚野 SI, SII に投射する. この経路を通る痛覚は痛みを知性に訴える.

毛帯外路系は非識別性感覚を伝導する経路で, 痛覚においては, 侵害性 1 次ニューロンから介在ニューロンを介して, 脊髄中間質 VII, VIII 層を発して脳幹網様体 reticular nuclei of the brainstem (中脳中心灰白質 periaqueductal central gray matter (PAG)を含む) に至る (Fig.1b). 脳幹網様体からは視床非特殊核および視床下部に投射する. そして視床非特殊核から大脳辺縁系に至る. 大脳辺縁系と視床下部は互いに密接な連絡を取り合っている. そして大脳辺縁系は情動へ, 視床下部は自律系へと作動する. 中脳中心灰白質は痛覚の制御系へと作動する.

4. 痛みの制御

(1)オピオイドペプチドとその受容体

痛みは苦痛と恐怖を与える. これに対しモルヒネ morphine は痛みを軽減させ多幸感を与えると言われている.

生体内にはモルヒネと似た作用をする物質が存在することが知られている. これらを opioid peptide という.⁸⁾

これには 3 種類あり, ひとつは低分子 (重合度 5) のエンケファリン enkephalin であり, Met-enkephalin と Leu-enkephalin の 2 種類がある. 受容体は δ 受容体である. 脊髄後角の侵害 1 次ニューロンと 2 次ニューロンとのシナプス付近にはこの enkephalin を放出するニューロンがあること知られている. また脳内には至る所に enkephalin が見出される.

Met-enkephalin をその一部として含むものにエンドルフィン endorphine がある. その受容体は μ 受容体である. endorphine は視床下部に主に見出される.

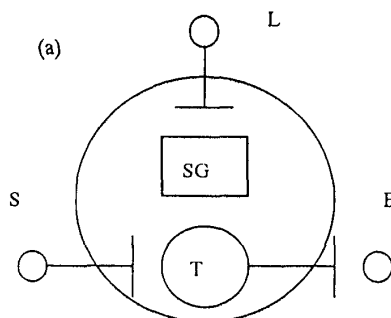
Leu-enkephalin をその一部として含むものにダイノルフィン dynorphine がある. その受容体は κ 受容体である. dynorphine も視床下部に主に見出される.

これらのオピオイドペプチドは鎮痛作用があることが知られているが, しかしながら表在痛の速い痛みには効かない. また腸の運動を減退させる効果も併せて持っている.

(2)体性刺激抑制系 (閥門調節)

脊髄後角において侵害 1 次ニューロン S が上行性 2 次ニューロン T に侵害情報を伝達する際, 皮膚体性感覚よりの A β 繊維情報が (SG 細胞を介して)これを抑制することが R. Melzack と P. D. Wall により 1965 年に提唱された⁹⁾. このメカニズムは丁度, 電界効果トランジスタ (FET) の Source に S が, Drain に T が, Gate に SG 細胞を介しての A β 繊維が対応している. (Fig.2)

しかしながらその後, ここで言う ST 情報伝達には, 皮膚体性感覚からのみならず, 脳幹からの情報も影響を与えることがわかっている.



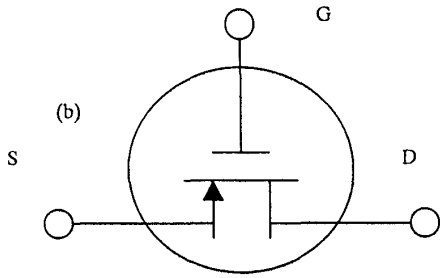


Fig.2 Gate control system(a) and field effect transistor(b)

(3) 下降性抑制系

毛帯外路系は脳幹網様体にまづ侵害情報を傳達するが、特にその際、中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal gray matter, PAG) にも侵害情報を送る。

すると中脳は延髄大縫線核 (raphe nuclei) を介して脊髄後角に存在する enkephalin 細胞にセロトニン (serotonin = 5-HT) を送り、enkephalin を放出させる。このため脊髄後角の2次上行性ニューロンからの侵害情報傳達が抑制される。青斑核 ceruleus nucleus も同様に noradrenaline を脊髄後角に送っている。¹⁰⁾

これは先程の皮膚体性感覚入力による抑制とは異なり、侵害情報の負饋還 (negative feed back) となっている (Fig.3)。

5. おわりに

痛みが組織侵害への警告であるならば、我々の知性にのみ働きかけて欲しいものだ。情動 (苦痛・恐怖) への働きかけは迷惑である。

しかし知性はいい加減なもので、苦痛や恐怖を以て驚かせ強制しないと真面目に組織侵害への対処をしないのかもしれない。この意味で知性は信用されていないのだろう。

参考文献

1. 佐藤昭夫, 鍵谷方子, 鈴木はる江, 「痛み」
クリニカルニューロサイエンス, 14, 1106

(1996).
2. R.F.Schmidt (佐藤昭夫訳), 「感覚生理学」金
宝堂, 1994.
3. 伊藤正男「痛みの神経路」(高木博司編「脳
の生体警告系」) 東京大学出版会, 1986.
4. T. Kumazawa, “The polymodal redeptor”,
Preg.Brain Res, 113,3-18 (1996).
5. S.B.Mac Mahon, “Spinal mechanisms in somatic
pain”, (The Neurobiology of Pain”, ed. by
A.V.Holden), Manchester Uvin.Press, p159-178,
1984.
6. G. H. Duncan, *Pain*, 45, 49-59 (1991).
7. M. A. Ruda, *Prog.Brain Res*, 66, 219-268 (1986).
8. W. F. Ganong (佐藤昭夫訳) 「医科生理学展
望」丸善, 1995.
9. R. Mergack and P. D. Wall,*Science*, 150, 871-979
(1965).
10. R. F. Schmidt (佐藤昭夫訳) 「スタンダード
人体生理学」シュプリンガーフェアラーク,
1994.

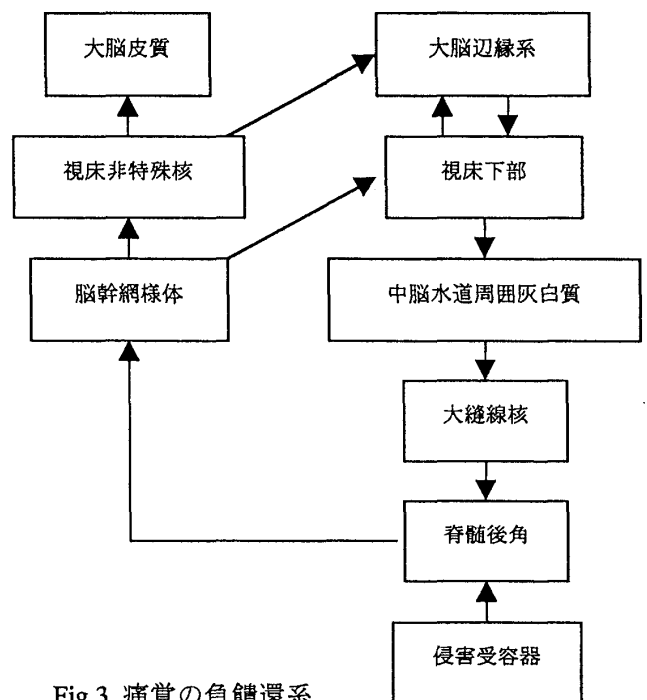


Fig.3 痛覚の負饋還系