

## ヒトの皮膚二次痛覚過敏の発現機序の検討

大島 稔

明治鍼灸大学大学院 鍼灸基礎医学

要旨 : 圧痛点の発現機序と関連が深いと考えられる痛覚過敏を、ヒトの皮内にカプサイシンを注入して作成した、軽い触刺激で生じる二次痛覚過敏の領域を支配するAβ線維の伝導遮断をおこなうとその痛覚過敏は消失し、解除すると速やかに回復した。冷刺激による痛覚過敏の消失時にも微小神経電図法でAβ線維の活動が記録されたことから、二次痛覚過敏発現にはAβ線維の活動だけではなく、持続的な侵害的な求心性入力が必要であることが明らかになった。以上の結果から、この二次痛覚過敏は侵害受容器の持続活動が、中枢神経系に可塑的变化を引き起こし、本来痛みと無関係と考えられるAβ線維の興奮によって痛みが生じたものと考えられた。

## I 緒 言

鍼灸刺激の末梢機序を考える上で重要なことにツボの問題があり、鍼灸の臨床家がツボをどのように考えて用いているかを調査した報告によると、圧痛点が重要な指標となることが示されている<sup>1)</sup>。また、Melzackらは、筋筋膜痛症候群(myofascial pain syndrome)の患者に現われるトリガーポイントが高い確率で経穴に一致したと報告している<sup>2)</sup>。しかし、トリガーポイントは関連痛の出現、索状硬結(palpable band)の存在、局所単収縮反応の発現などが特徴とされており、圧痛点と同一とみなすわけにはいかないが、ツボを考える上で大変参考になるものと考えられる。

圧痛点の発現機序としては、過度の運動や内臓一体性反射による筋の持続的収縮が起こると、組織損傷や血流不全による組織変性が生じ、プロスタグランジン(prostaglandin:PG)などの発痛増強物質が放出されると考えられる。そして、そのPGは、侵害受容器の一種であるポリモーダル

受容器を感作するため、痛覚閾値の低下を起こして圧痛点を形成することが提案されている<sup>3)</sup>。

この仮説を検証するためには、痛覚閾値が低下する機序を検討する必要がある。これまでこの痛覚閾値が低下する現象を扱った一連の研究に痛覚過敏(hyperalgesia)がある。この痛覚過敏の発現には、Lewisが提唱した軸索反射による発痛増強物質の放出を含む末梢機序によるもの<sup>4)</sup>と、Hardyらが提唱した中枢神経系の情報処理過程の変化によるもの<sup>5)</sup>の両方が提唱されている。また、この痛覚過敏は、組織損傷の影響を直接受けている一次痛覚過敏と、組織損傷を起こしている部位の外側で損傷の影響を直接受けていない二次痛覚過敏に分けられている<sup>4,5)</sup>。一次痛覚過敏の発現は、侵害受容器が感作したためと考えられ<sup>6,7)</sup>、二次痛覚過敏の発現には、侵害受容器からの入力<sup>8,9)</sup>と、低閾値機械受容器(low-threshold mechanoreceptor:LTM)からの入力<sup>10,11)</sup>が、中枢で可塑的な変化を生じるために、痛覚閾値が

Key Words : 痛覚過敏 Hyperalgesia, 微小神経電図法 Microneurography, 伝導遮断 Conduction block, 圧痛点 Tender point, カプサイシン Capsaicin

低下すると考えられている。このことから、圧痛点の発現機序の解明には、その末梢機序を研究すると共に、中枢が関与する可能性についても検討する必要があると思われる。

そこで、本研究では、圧痛点発現の中枢機序を検討するための基礎的研究として、トウガラシの辛味の主な原因となるカプサイシン (capsaicin)<sup>12)</sup> をヒトの皮内に注入することによって皮膚に二次痛覚過敏モデルを作成し、その発現機序について検討を行った。

## II 方 法

### 1. 被 験 者

この実験の被験者には、8人の被験者(男性7人、女性1人で、年齢は22歳から44歳)で行い、実験を行うにあたっては、目的を十分に説明し、同意の得られた人を行った。また、実験は二重盲検法で行った。

### 2. カプサイシンの皮内注入

痛覚過敏を形成するために、Lamotteら<sup>7)</sup>やSimoneら<sup>13)</sup>が100 $\mu$ gのカプサイシンを10 $\mu$ l皮内注入したのに従い、彼等が行ったのと同様に20mgのカプサイシン(8-methyl-N-vanillyl-6-noneamide, 半井化学薬品)を2mlのエタノールに溶かした後、エタノールを蒸発させ、50-70 $^{\circ}$ Cにした0.14mlのpolyoxyethylene(20)sorbi-tan monooleate(Tween 80, 和光純薬)に溶かし、1.86mlの生理的食塩水を加えることで作成したものを、26ゲージ注射針を用いて被験者の皮内に10 $\mu$ l注入した。注入部位は、前腕掌側のほぼ中央とした。また、コントロール群として、カプサイシンを除いたTween 80と生理的食塩水の混合溶液の皮内注入を行った。

### 3. VAS (visual analogue scale) の測定

VASの測定時間は、注入してから1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 120分後に行った。測定方法は、紙の上に10cmの水平な直線を書き、左端が0で全く痛みなしとし、右端が10でこれまでに経験した最大の痛みとして、被験者が感じた痛みの割合をその直線上にペンで印を付けることにした。その

評価は、左端から印をつけたところまでの長さを定規で測定した。また、被験者が前に付けた印と比較できないように、前の記録は被験者から見えないようにして実験を行った。

### 4. フレアー (flare) の測定

フレアーの測定時間もVASと同じ時間間隔で行った。測定は、定規を用いて長軸と短軸の長さを測った。そして、その大きさは楕円に近似した面積として、長軸と短軸と0.25 $\pi$ を掛けることで計算した。

### 5. ブラシ刺激で誘発される二次痛覚過敏領域の測定

二次痛覚過敏の面積の測定は、試験溶液の注入後、筆による軽いブラシ刺激を行い、被験者に痛みが誘発されるかどうかを聞き、誘発された領域をペンで皮膚上に印を付けた。このブラシ刺激は、正常な皮膚に行っても、痛みを誘発することはなかった。今回の実験では、二次痛覚過敏領域の最大の面積のみを測定し、その大きさは、フレアーの時と同じようにその面積を測定した。また、その領域は、OHP用フィルム(OHD-400, SAKURAI)に記録した。

### 6. フォンフライ刺激毛による触覚閾値の測定

フォンフライ刺激毛の材質には、ナイロンフィラメント(TORAY, 直径165-520 $\mu$ m)を用い、それを適当な長さに切り、その先端にエポキシ樹脂を付けることで先端を滑らかに球状に加工した。その刺激強度は、Electronic Balance(ER-60A, 研精工業)を用いて刺激毛がたわんだ時の値を計測し、0.05-1gまでを0.1gごとに1-7gまでを0.5gごとに作成したものをを用いた。また、この刺激毛の0.05-7gの間の刺激では、正常な皮膚に痛みを誘発することはなかった。

フォンフライ刺激毛による触覚閾値の測定部位は、試験溶液の注入部位を中心として、図3の様にその長軸方向と短軸方向に1cmの間隔で前後左右方向にそれぞれ3ヶ所決め、全部で13ヶ所とした。

フォンフライ刺激毛による測定は注入前と注入後15分に行い、被験者は閉眼して刺激時の動作が



見えないようにした。測定部位や刺激強度の選択はランダムに行い、およその閾値がわかるとその前後の値の刺激を何度か繰り返すことで閾値の測定を行った。被験者には、何らかの機械的刺激感覚を感じた時に、口頭で返事をしてもらうことにした。

#### 7. 神経の圧迫による伝導遮断

神経の圧迫による伝導遮断は Koltzenburg らの方法に従い<sup>10)</sup>、前腕を水平な台の上に置き回内と回外の間の中間位にさせ、手首の辺りの浅橈骨神経に幅2.5cmのバンドに4.2kgの重りを取り付けてそれをつり下げて行った。伝導遮断を確認するために、感覚神経誘発電位の記録も行った(図4)。このために刺激電極(絶縁鍼灸鍼、東洋医療研究所製)は、浅橈骨神経の支配領域で、第一中手骨と第二中手骨の間の皮下に刺入を行い、刺激強度は1Hz(期間100 $\mu$ sec)で被験者に痛み感覚を起こすことなく、誘発電位が現われる程度とした。記録電極(絶縁鍼灸鍼)は、圧迫を行った部位より中枢側の浅橈骨神経の近傍に刺入した。誘発電位は、増幅器(DAM-80, WPI社製)を用いて増幅を行い、オシロスコープ(VC-10, 日本光電)で観察し、データレコーダー(XR-30, TEAC)に記録した。得られた信号は、誘発加算装置(DAT-1100, 日本光電)で10回加算を行った。測定時間は、圧迫前と圧迫中の触覚消失時と圧迫解除後触覚が回復した時に行った。

そして、伝導遮断を行った後、ブラシ刺激を行い触覚の消失している領域を記録し、その領域の中央にカプサイシンを注入した。その後、ブラシ刺激を行うことで痛みが誘発されるかどうかを調べた。そして、注入後5分で圧迫の解除を行い、再びブラシ刺激を行うことで触覚の回復と二次痛覚過敏が現われるかを調べた。

#### 8. 微小神経電図法(microneurography)

記録は腓骨頭の後方の浅腓骨神経で行い、記録電極は直径が180 $\mu$ mでアクリル樹脂で被覆された絶縁鍼灸鍼を用いた。記録された信号は、増幅器(DAM-80, WPI社製)を用いて増幅し、ハムフィルターを通した後、オシロスコープ(VC-10,

日本光電)で観察し、サウンドモニターを用いてその信号の音を聞きながら実験を行った。得られた信号は、データレコーダー(XR-30, TEAC)に記録した。

神経線維の同定は伝導速度で行い<sup>14)</sup>、単一神経線維の同定が確認されると、フォンフライ刺激毛でその受容器の機械的刺激の閾値を測定し、その受容野に10秒間ブラシ刺激を行った。その後、その神経線維の受容野の外方1cmに、カプサイシンの皮内注入を行い、ブラシ刺激で二次痛覚過敏が形成されているかを調べた。二次痛覚過敏の領域内にその受容野が含まれたことが確認されると、注入前に行ったのと同様にブラシ刺激を10秒間行った。また、ブラシ刺激に反応しなかった受容器は、フォンフライ刺激毛を用いて注入前後の反応性と比較した。

最後に消毒用綿花とテープで注入部位以外の領域を覆い、コールドスプレー(DS-200, DM商会)を用いて注入部位に冷刺激を行った。その後、フォンフライ刺激毛による刺激や10秒間のブラシ刺激を受容野に行った。

#### 9. 結果の表記及び統計検定の方法

フォンフライ刺激毛による注入前後の刺激の比較は、paired t-testを用いた。また、結果は全て平均 $\pm$ 標準誤差(mean $\pm$ S.E.M.)で表わした。

### III 結 果

#### 1. カプサイシンの皮内注入による痛み

カプサイシンを皮内に100 $\mu$ g注入すると、注入直後において全ての被験者に強い灼熱痛(burning pain)を起こした。この灼熱痛は、注入直後から1分までの間に最も強く続いた。その後、徐々に痛みは和らぎ、120分後には全ての被験者において痛みはほとんど消失していた(図1)。

コントロール群では、注射針の刺入時痛を除いてすべての被験者に全く痛みを誘発することはなかった。

#### 2. フレアー反応

カプサイシンの皮内注入によるフレアの最大値は、41.4 $\pm$ 7.3cm<sup>2</sup>であり、これは注入後1分か

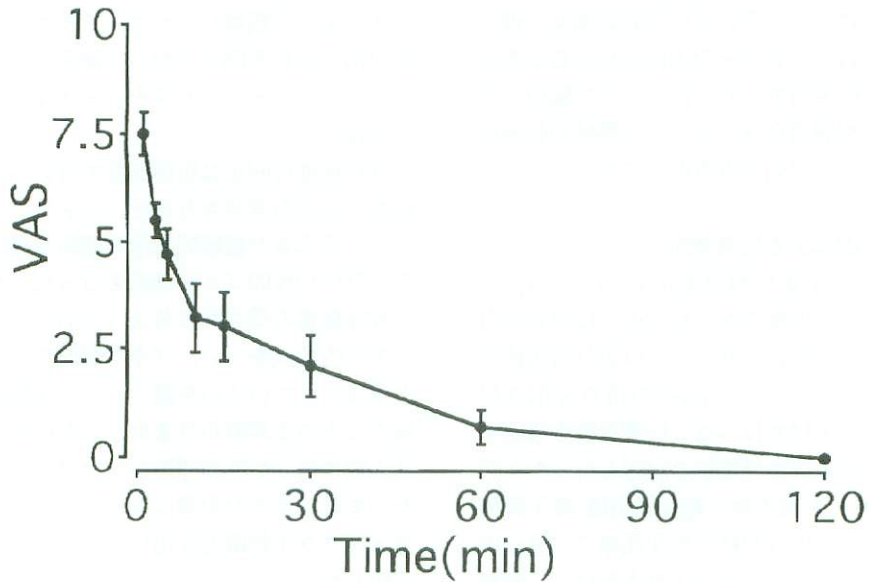


図1 カプサイシン注入の時間経過とVAS

各点は、カプサイシン注入後1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 120分の平均値を表わす (mean ± S.E.M., n=8)

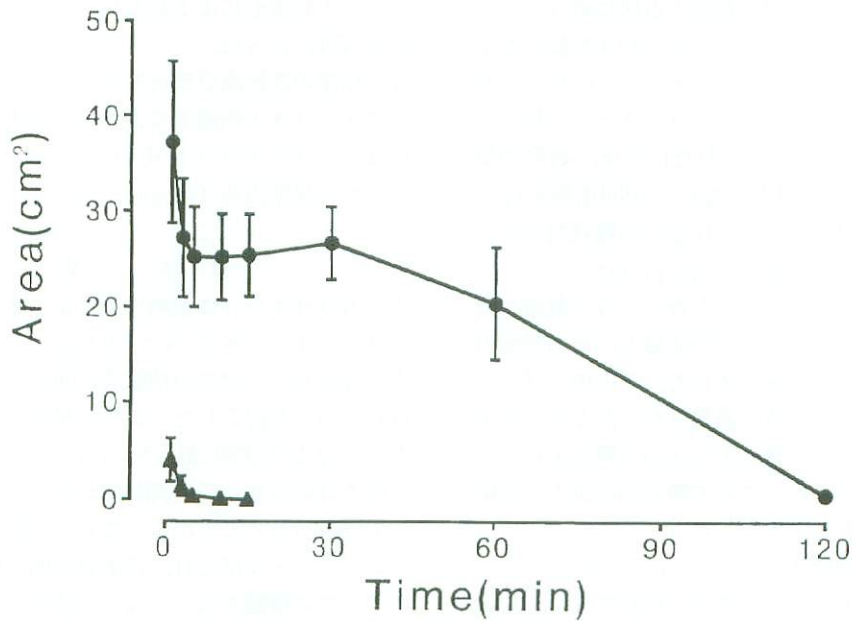


図2 試験溶液注入後の時間経過とフレアーの大きさ

各点は、カプサイシン注入後1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 120分の平均値を表わす。黒丸はカプサイシンの注入によるフレアーの大きさを表し (mean ± S.E.M., n=8), 黒三角はカプサイシンを除いた試験溶液の注入によるフレアーの大きさを表す (mean ± S.E.M., n=3)

ら3分間に多く見られたが、注入後15分と30分にそのピークが大幅に遅れて現われる例もあった。そして、注入後30分までは一定の面積が続き、その後徐々に減少していき、120分後にはほぼ消失した(図2)。

一方、コントロール群のフレアーの最大値は、 $4.0 \pm 2.2 \text{ cm}^2$ であり、カプサイシンの皮内注入と比べると極めて小さかった(図2)。

### 3. 二次痛覚過敏の面積

カプサイシンの皮内注入による二次痛覚過敏の面積の最大値は、 $26.4 \pm 5.0 \text{ cm}^2$ であり、二次痛覚過敏は注入後1分から現われ3分までの間に最大値に到達した。このブラシ刺激によって誘発された二次痛覚過敏は、30分でほぼ消失した。二次痛

覚過敏の領域については、図3の様になった。

ブラシ刺激によって誘発される感覚は灼熱痛であり、刺激を行ってから少し遅れて現われる傾向があった。また、一度のブラシ刺激で灼熱痛が現われることもあったが、多くの場合は数回繰り返してブラシ刺激を行うことが必要であった。

一方、コントロール群では、すべての被験者においてブラシ刺激で灼熱痛が誘発されることはなかった。

### 4. フォンフライ刺激毛による触覚閾値

カプサイシン注入部位のフォンフライ刺激毛による機械的刺激の触覚閾値は、図3 Aに示す様に注入前の $0.31 \pm 0.07 \text{ g}$ から注入後の $2.54 \pm 0.76 \text{ g}$ と有意に上昇した( $P < 0.05$ )。方法で述べたフォ

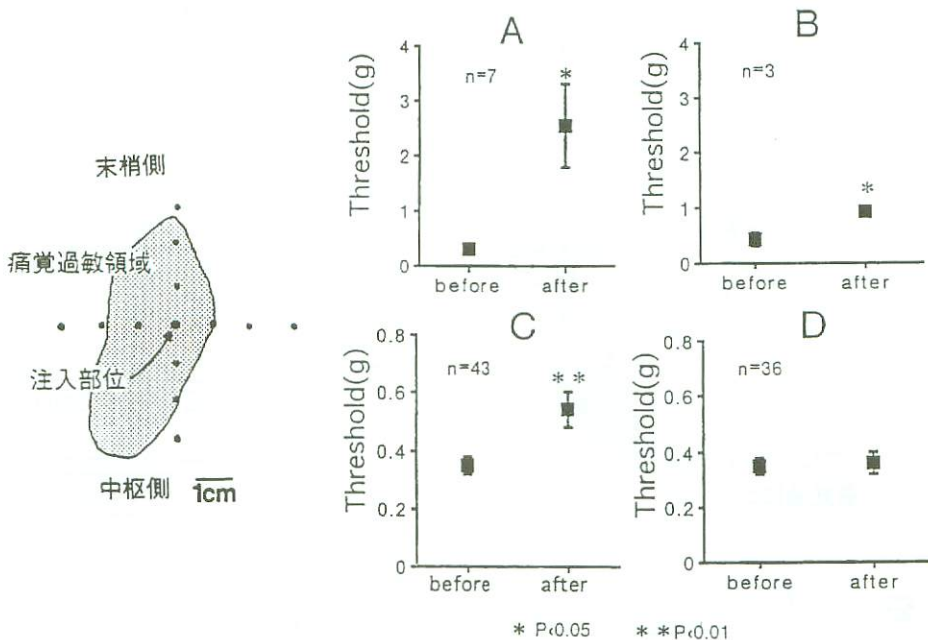


図3 カプサイシンの注入による二次痛覚過敏領域と触覚閾値の変化

図の左側は、ブラシ刺激によって誘発された二次痛覚過敏領域の1例であり、注入部を中心に前後左右に1 cm間隔で13箇所の点を付け、フォンフライ刺激毛の刺激部位とした。試験溶液の注入は、注入部位が試験溶液によって膨らむように、その近傍に注射針を刺入した。図の右側は、注入前後のフォンフライ刺激毛による触覚閾値の変化を示しており、図の中にある各点は、閾値の平均値を示す(mean ± S.E.M.)。beforeとafterは、それぞれ試験溶液の注入前後を示す。A:カプサイシン注入部位(n=7)、B:コントロール群の注入部位(n=3)、C:カプサイシンの注入によって形成された痛覚過敏領域内の注入部位を除く刺激部位(n=43)、D:コントロール群の注入部位以外の刺激部位(n=36)



ンフライ刺激毛の測定部位の13ヶ所のうち図3の左側に示す様に二次痛覚過敏領域内に含まれた測定部位の注入前後の触覚閾値を比較すると、注入前の $0.35 \pm 0.03$  gから注入後の $0.54 \pm 0.06$  gと有意 ( $P < 0.01$ ) に上昇した (図3 C)。この注入部位や二次痛覚過敏領域内の測定部位に行ったフォンフライ刺激毛による刺激では、触覚閾値は上昇したが、灼熱痛などの痛みが誘発されることはなく、注入前に行った刺激感覚と同じであった。

また、コントロール群の注入部位のフォンフライ刺激毛による触覚閾値は、注入後 $0.43 \pm 0.12$  gから $0.93 \pm 0.07$  gと有意に上昇した ( $P < 0.05$ ) (図3 B)。コントロール群の注入部位以外の12ヶ所のフォンフライ刺激毛による触覚閾値は、注入前の $0.35 \pm 0.03$  gから注入後の $0.36 \pm 0.04$  gであ

り、有意な差はなかった (図3 D)。

#### 5. 神経の圧迫による伝導遮断

浅撓骨神経の圧迫後30分で図4に示す様なブラシ刺激による触覚が消失している領域を記録した。この領域内にカプサイシンを注入すると、前腕に注入を行ったのと同様に強い灼熱痛を起こした。4名の被験者ともカプサイシンの注入後圧迫を解除するまでの間に、触覚の消失している領域に二次痛覚過敏が形成されることはなかった。注入後から圧迫を解除するまでの5分間は、カプサイシンの注入による自発痛があった。圧迫を解除した後、図4に示す様に触覚の消失していた領域にもブラシ刺激による二次痛覚過敏が現われた。

感覚神経誘発電位は、図5に示す様に圧迫を開始する前に伝導速度が $50\text{m/s}$ のA $\beta$ 線維群と考え

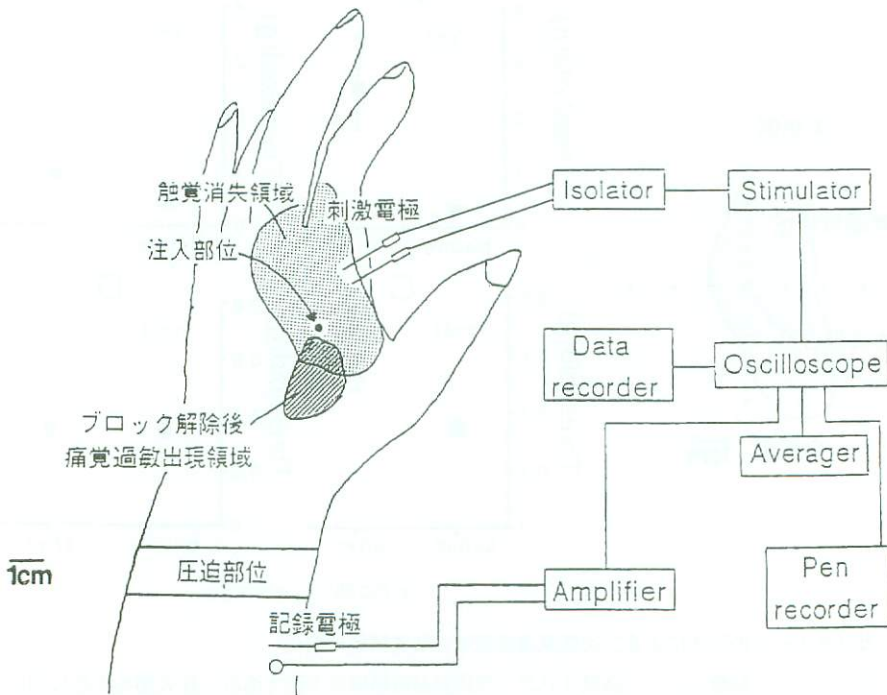


図4 伝導遮断と感覚神経誘発電位記録のためのブロックダイアグラム

圧迫部位と書かれている所に4.2kgの重りをつり下げ、30分後に触覚消失領域(点状で示した領域)が記録できた。その後、注入部位にカプサイシンを皮内に注入した(黒丸で示した部位)。ブロック解除後に触覚消失領域に重なるように二次痛覚過敏が出現した(斜線領域)。図の右側は、感覚神経誘発電位のブロックダイアグラムであり、記録方法については本文参照。

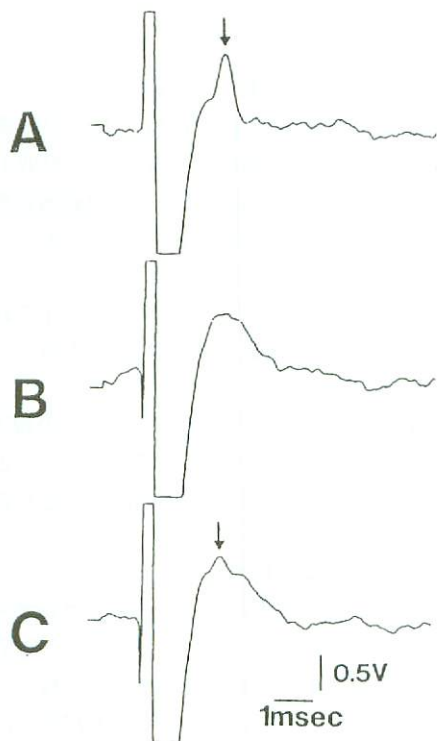


図5 感覚神経誘発電位の記録例

この図は、誘発電位を10回加算したもので、左にある長方形状のものは、刺激のアーチファクトであり、矢印で指しているのが誘発電位である。A：圧迫による伝導遮断を行う前の記録。B：伝導遮断を開始してから30分後、この時触覚は消失していた。C：カプサイシンを注入後3分で、伝導遮断を解除してから2分後の記録であり、この時触覚は回復しており二次痛覚過敏が形成されていた。

られる誘発電位が記録できた。その後、圧迫を始め触覚が消失した時には、明らかな誘発電位は記録できなかった。カプサイシン注入後、圧迫を解除し二次痛覚過敏が現われ触覚が回復すると、誘発電位も出現した。

6. 微小神経電図法による記録

今回記録できた神経線維は、表1に示す様に伝導速度の測定からすべてAβ線維であり、フォンフライ刺激毛による閾値とその神経線維の反応性から、LTMであった。記録できたLTMのうち、速順応性ユニット(RA unit)は一つで、遅順応性ユニット(SA unit)は四つであり、SAユニットのうち三つがブラシ刺激に反応した。また、これら五つのユニットのうちカプサイシンの皮内注入に対して反応したものはなかった。

ブラシ刺激に反応した二つのSAユニット(表1. Unit No.1と4)においては、図6に示す様にカプサイシンの皮内注入前後で、そのユニットのブラシ刺激に対する反応性は変化しなかった。しかし、注入後ブラシ刺激に対して被験者に灼熱痛が誘発された。また、注入部位に冷刺激を行うと自発痛が消失し、ブラシ刺激による灼熱痛が誘発されなかったにもかかわらず、そのユニットの反応性は、注入前後で変化はなかった。

ブラシ刺激に反応したもう一つのSAユニット(Unit No.2b)は、カプサイシンの注入前には記録されていなかったものが、注入後自発痛が起こっ

表1 微小神経電図法で記録できた全例

Unito No. : 記録できたユニットの番号. CV : 伝導速度. Cap response : カプサイシンの注入に対する反応性. von Frey : フォンフライ刺激毛による受容器の機械的刺激閾値. Brush response : ブラシ刺激に対する反応性. 図のなかで+は反応したことを示し、-は反応しなかったことを示す。

Unit No.	CV (m/s)	Cap response	von Frey (g)	Brush response
1	28	-	0.6	+
2a	50	-	5.5	-
2b	50	-		-
3	48	-	3.5	-
4	43	-	0.1	+



ている間に記録できるようになったユニットで、この時ブラシ刺激を行うと灼熱痛が誘発され、そのユニットから神経活動が得られた。そこで、注入部位に冷刺激を行うと灼熱痛は消失したが、ブラシ刺激に対する神経活動は消失前と変化はなかった。

ブラシ刺激に反応しなかった一つのSAユニット (Unit No.2a) は、7gのフォンフライ刺激毛の刺激によって、カプサイシンの注入前後の反応性を比較しても変化は見られなかった。また、このフォンフライ刺激毛による刺激で、痛みが誘発されることはなかった。

ブラシ刺激に反応しなかった一つのRAユニット (Unit No.3) も、7gのフォンフライ刺激毛を用いてカプサイシンの注入前後の反応性を比較したが変化は見られず、この刺激でも痛みが誘発されることはなかった。

記録終了後の電極のインピーダンスは、0.3-

0.5M $\Omega$ であった。

#### IV 考 察

これまで痛覚過敏の研究には、強い熱刺激<sup>15)</sup>や冷刺激<sup>16)</sup>を用い皮膚に障害を与えて形成したり、神経障害のため正常な皮膚が痛覚過敏状態になっている患者を用いて<sup>17)</sup>検討されてきた。最近では、カプサイシンの皮膚に塗布<sup>10, 16, 18)</sup>や皮内注入を行うこと<sup>7, 9, 11, 13, 18)</sup>で神経の変性を起こすことなく<sup>19)</sup>痛覚過敏を形成する方法が広く用いられている。

我々は、Lamotteら<sup>7)</sup>やSimoneら<sup>13)</sup>の報告に基づき、100 $\mu$ gのカプサイシンをTween 80と生理的食塩水の混合溶液10 $\mu$ l中に溶かしたものをを用いた。

##### 1. フレアーの発現機序

カプサイシンの皮内注入を行うと、フレアーが形成されることが報告されている<sup>7, 13)</sup>。今回我々が用いた濃度でも、これまでの報告と同様なフレアーを形成した。また、コントロール群でも、フレアーを形成したが、カプサイシンの注入と比較すると明らかにその面積は小さかった。コントロール群の注入によって形成されるフレアーは、注射針の刺入や試験溶液の注入による機械的刺激の影響などが考えられる。

フレアーの発現機序としては、皮膚に侵害刺激を加えると一次求心性神経線維の末端にあるポリモーダル受容器が刺激され、軸索反射を介してサブスタンスP (substance P) やCGRP (calcitonin gene-related peptide) が末梢に放出され、それらの物質が血管透過性を高めることと、肥満細胞から放出されるヒスタミンの共同作用で形成されるものと考えられている<sup>20)</sup>。

ヒトや動物の皮内にカプサイシンを注入して一次求心性神経線維の活動を検討した研究によると、ポリモーダル受容器と考えられるCMHユニット (C mechanoheat unit) がカプサイシンの皮内注入に反応すること<sup>18, 21)</sup>、局所麻酔薬であるlidocainをカプサイシン刺激を行う前に皮膚に前処置するとフレアーは抑制されるが、肥満細胞のヒスタミ

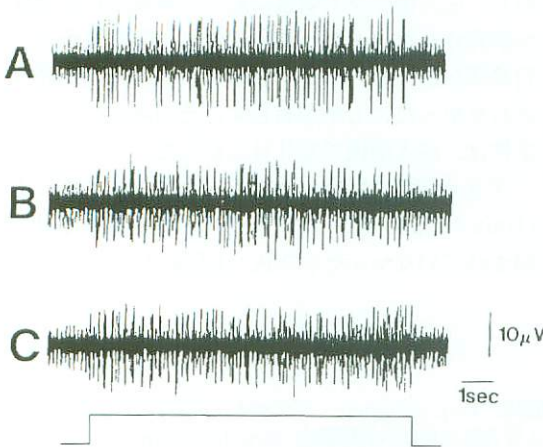


図6 微小神経電図法による記録例

この図は、10秒間のブラシ刺激に対する反応例であり(最下段が10秒間の刺激期間を示す)、伝導速度が43m/sのA $\beta$ 線維でフォンフライ刺激毛の閾値が0.1gで記録中に変化はなかった。A:カプサイシン注入前の記録例で、刺激に対しては触覚だけであった。B:カプサイシン注入後ブラシ刺激によって痛みが誘発されたときの記録例。C:注入部位に冷刺激を行い、二次痛覚過敏が消失したときの記録例。



ン放出剤である compound 48/80 や H<sub>1</sub> 受容器拮抗薬である mepyramine の前処置ではフレアーに影響しない<sup>22)</sup> ことから、ヒスタミンを介する系ではなく、軸索反射によるサブスタンス P などの神経ペプチドを放出する系が考えられる。

## 2. カプサイシンの皮内注入による痛み

今回の実験でカプサイシンの皮内注入を行うと強い灼熱痛を起こし、注入部位に冷刺激を行うと灼熱痛が消失した。このことは、我々の実験で A $\beta$  線維の伝導遮断を行い、カプサイシンの注入を行っても痛みを誘発したことから、末梢の細径線維からの入力が必要であることが示唆された。また、Lamotte らの結果によると局所麻酔薬である lidocaine で前処置を行った部位にカプサイシンを注入すると痛覚過敏を形成しなかった<sup>7)</sup> ことや、ヒトの微小神経電図法でポリモーダル受容器を直接記録し、その受容野にカプサイシンを注入すると反応した<sup>8)</sup> や、動物実験でもポリモーダル受容器がカプサイシン注入に反応した<sup>21)</sup> から、この灼熱痛は、ポリモーダル受容器の興奮が関与していると考えられる。

## 3. 二次痛覚過敏領域内のフォンフライ刺激毛による刺激の触覚閾値

カプサイシンによって誘発された二次痛覚過敏領域内にブラシ刺激や針で突き刺すような刺激を行うと灼熱痛を起こすことが、これまで数多く報告されている<sup>7, 9, 10, 11, 13, 16, 18)</sup>。今回我々は、二次痛覚過敏領域内のカプサイシン注入前後のフォンフライ刺激毛による触覚閾値の測定を行った結果、注入後閾値は上昇した。しかし、フォンフライ刺激毛による刺激自身で痛みが誘発されることはなく、その刺激によって誘発される触覚は、カプサイシン注入前と変化はなかった。このことは、カプサイシン注入の直接影響を受けているとは考え難い部位まで二次痛覚過敏領域が広がることや、A $\beta$  線維の LTM の受容野の近傍にカプサイシンを皮内注入しても LTM は反応しなかったことから、カプサイシンが二次痛覚過敏領域内の受容器に直接影響を与えている可能性はないと考えられる。

この点については、硬いバンドで腕を縛って血液やリンパの循環を止めてからカプサイシンを皮内注入を行っても痛覚過敏が広がったこと<sup>7)</sup>、C 線維のポリモーダル受容器の受容野から離れた所にカプサイシンを同様に注入した報告でも反応しなかったこと<sup>18)</sup> からこの考えを支持するものである。また、Torebjork ら<sup>11)</sup> が行ったヒトの微小神経電図法で A 線維の LTM を記録した後、その受容野の外側にカプサイシンの皮内注入を行い、受容野が痛覚過敏領域内に含まれた時、その受容野に局所麻酔薬である lidocaine を投与して末梢からの入力を遮断してから、注入前には触覚を起こす程度の神経内微小刺激 (intra-neural microstimulation) を行うと痛みを誘発すること<sup>11)</sup> から、二次痛覚過敏の発現に中枢での可塑的变化が起こっているものと考えられる<sup>10, 16)</sup>。また、神経内微小刺激でも痛みを誘発する閾値が低下し、触覚閾値とほとんど変わらなくなるが、触覚を弁別できること<sup>11)</sup> や、我々の実験でカプサイシンの注入前後でフォンフライ刺激毛による刺激感覚が変化していないことから、二次痛覚過敏領域内の LTM からの入力がすべて中枢で痛みの信号に変化していることではないと考えられる。

## 4. ブラシ刺激によって誘発される二次痛覚過敏の発現機序

二次痛覚過敏は、組織損傷やカプサイシンなどの影響を直接には受けず、その外側に広がる痛覚閾値の低下や機械的刺激に対して過敏に反応する領域のことを指す。ブラシ刺激に誘発される二次痛覚過敏の発現には、これまでにカプサイシンの注入による痛みと相関することが報告されており<sup>7)</sup>、我々の実験でもカプサイシンの注入による痛みが消失した時には、ブラシ刺激による痛みが誘発されなかったことから、末梢からの持続的入力が必要であることが示唆された。

二次痛覚過敏は、正常な皮膚にブラシ刺激を行っても痛みを起ささない程度の刺激で誘発されることから、LTM からの入力が必要であることが考えられる。A $\beta$  線維の伝導遮断を行うと触覚の消失している領域ではブラシ刺激による痛みが誘発



されなかったことから、二次痛覚過敏の発現にはA $\beta$ 線維が関与することが考えられる。しかし、我々がヒトで微小神経電図法を用いてA $\beta$ 線維のLTMを記録し、その受容野の外方にカプサイシンの皮内注入を行った実験で、注入前後のブラシ刺激やフォンフライ刺激毛による刺激の反応性に変化が得られなかった。また、注入部位に冷刺激を行い自発痛が消失した後、受容野にブラシ刺激を行ってもA $\beta$ 線維の反応性に変化がなく、痛みも誘発しなかった。このことから末梢のLTMが感作を起こしたために二次痛覚過敏が発現する可能性はないと考えられる。

以上の結果から、二次痛覚過敏の発現には末梢のポリモーダル受容器からの持続的入力が必要であり、中枢で可塑的变化を起こした状態で、A $\beta$ 線維のLTMからの入力加わることによって起こると考えられる。また、このLTMのうちRAとSAユニットのどちらが関与するかについては、二次痛覚過敏領域に圧刺激を加えても痛みを誘発しないこと<sup>11,16)</sup>からRAユニットの関与が考えられた。しかし、SAユニットの刺激の初期に強く反応するタイプの可能性も現在の知見からは除外できない。我々が微小神経電図法で記録したブラシ刺激に反応するSAユニットも刺激の初期に強く反応するタイプであり、このユニットの発火と誘発される痛みには対応が見られた。RAユニットも記録できたが、その閾値が高くブラシ刺激に反応しなかったために痛覚過敏との関係を検討することはできなかった。今後は、ブラシ刺激に反応するRAユニットを記録し、二次痛覚過敏の発現と検討することが重要であると考えられる。

### 5. 圧痛点との関連

圧痛点の発現には、組織損傷などによる局所炎症のためポリモーダル受容器が感作されることによって起こることが作業仮説として提案されており<sup>3)</sup>、その発現機序を検討するためには圧痛点モデルの作成が必要である。カプサイシンの注入による痛覚過敏<sup>7,9,11,13,18)</sup>と熱刺激などの組織損傷を起こすことで形成される痛覚過敏<sup>15)</sup>は、時間経過などから同一とみなすわけにはいかないが、

その発現機序が非常に似通っていることから、カプサイシンは生体内で起こる痛覚過敏の機序の解明に役立つものと考えられる。今回は皮内注入を行ったが、今後、カプサイシンを深部組織に注入し、圧痛点モデルを作成し、微小神経電図法や神経内微小刺激を行うことで、その中枢機序を検討することが必要であると考えられた。

## V 結 語

カプサイシンをヒトの皮内に注入し、二次痛覚過敏を作成しその発現機序を検討を行い次のような結果を得た。

ブラシ刺激による二次痛覚過敏は、A $\beta$ 線維の伝導遮断で消失したが、微小神経電図法を用いた実験では、A $\beta$ 線維のLTMが末梢で感作を起こしていなかったことから、中枢での可塑的变化が形成されていることが示唆された。

以上の結果より、圧痛点などの痛覚閾値の低下する現象を考えるには、単に末梢受容器の感作のみを考えるだけでなく、中枢での可塑的变化も考える必要があることが明らかとなった。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始ご指導いただきました明治鍼灸大学第三生理学教室川喜田健司教授に深謝いたします。また、研究を行うにあたり多大なる御助言をいただいた同教室岡田薫助手、研究生の村瀬健太郎氏、金属微小電極を提供していただいた東洋医療研究所倉田勝行先生に深謝いたします。あわせて実験に協力していただいた被験者の皆様にも深謝いたします。

## 引用文献

- 1) 川喜田健司：硬結について一質問表の回答に関する中間報告一。全日本鍼灸学会誌，36：36～41，1986。
- 2) Melzack R, Stillwell D M, Fox E J : Trigger points and acupuncture points for pain : correlations and implications. Pain, 3 : 3～23, 1977.
- 3) 川喜田健司：針灸刺激の末梢受容機序とツボの関



- 連. 日本生理誌, 51 : 303~315, 1989.
- 4) Lewis T : Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic nerves. Clin Sci, 2 : 373~423, 1936.
  - 5) Hardy J D, Wolff H G, Goodell H : Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia. J Clin Invest, 29 : 115~140, 1950.
  - 6) Torebjork H E, Lamotte R H, Robinson C J : Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: simultaneous recordings in humans of sensory judgments of pain and evoked responses in nociceptors with C-fibers. J Neurophysiol, 51 : 325~339, 1984.
  - 7) Lamotte R H, Shain C N, Simone D A, et al : Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. J Neurophysiol, 66 : 190~211, 1991.
  - 8) Treede R D, Cole J D : Dissociated secondary hyperalgesia in a subject with a large-fibre sensory neuropathy. Pain, 53 : 169~174, 1993.
  - 9) Cervero F, Meyer R A, Campbell J N : A psychophysical study of secondary hyperalgesia: evidence for increased pain to input from nociceptors. Pain, 58 : 21~28, 1994.
  - 10) Koltzenburg M, Lundberg L E R, Torebjork H E : Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. Pain, 51 : 207~219, 1992.
  - 11) Torebjork H E, Lundberg L E R, Lamotte R H : Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. J Physiol (Lond), 448 : 765~780, 1992.
  - 12) Buck S H, Burks T F : The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. Pharmacol Rev, 38 : 179~226, 1986.
  - 13) Simone D A, Baumann T K, Lamotte R H : Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. Pain, 38 : 99~107, 1989.
  - 14) 大島 稔, 村瀬健太郎, 岡田 薫ら : Microneurography の方法と, 鍼灸研究への応用. 明治鍼灸医学, 14 : 45~56, 1994.
  - 15) Raja S N, Campbell J N, Meyer R A : Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. Brain, 107 : 1179~1188, 1984.
  - 16) Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, et al : Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. Brain, 117 : 385~396, 1994.
  - 17) Campbell J N, Raja S N, Meyer R A, et al : Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. Pain, 32 : 89~94, 1988.
  - 18) Lamotte R H, Lundberg L E R, Torebjork H E : Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. J Physiol (Lond), 448 : 749~764, 1992.
  - 19) 小西史朗 : カプサイシン. 生体の科学, 35 : 446~448, 1984.
  - 20) 熊沢孝朗 : 痛みとポリモーダル受容器. 日本生理誌, 51 : 1~15, 1989.
  - 21) Baumann T K, Simone D A, Shain C N, et al : Neurogenic hyperalgesia : the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. J Neurophysiol, 66 : 212~227, 1991.
  - 22) Wallengren J, Hakanson R : Effects of capsaicin, bradykinin and prostaglandin E<sub>2</sub> in the human skin. Br J Dermatol, 126 : 111~117, 1992.

## Mechanisms of Secondary Hyperalgesia in Human Skin

OHSHIMA Minoru

*Department of Physiology, Meiji College of Oriental Medicine.*

**Summary:** Close relation between acupuncture points and tender points have been reported, and sensitization of the nociceptor is suggested to be the major cause of this relationship. However, whether the CNS (central nervous system) plays a role in their formation has not previously been investigated. In this study, we developed an experimental model of a tender point, and investigated its neural mechanisms.

We administered an intradermal injection of test solution, (100  $\mu$ g of capsaicin in 10  $\mu$ l mixture solution of Tween-80 and saline), and measured pain intensity using VAS (visual analogue scale), size of flare, area of secondary hyperalgesia produced by brushing of the skin, and tactile thresholds by von Frey hairs. Moreover, selective conduction block by nerve compression method and the microneurography were also performed to investigate the neural mechanisms.

Pain intensity and size of flare reached to a maximum within 1 min after the injection of test solution into the skin of the volar surface of the forearm. The area of secondary hyperalgesia reached a maximum between 3 and 5 min after the injection. The tactile thresholds tended to increase in the region of secondary hyperalgesia. When the evoked potential of A $\beta$  fibers and tactile sensation had disappeared due to nerve compression, secondary hyperalgesia did not develop after the capsaicin injection. However, the evoked potential of A $\beta$  fibers and tactile sensation reappeared after the release of nerve block, and secondary hyperalgesia also developed. The neural responses which correspond to brush stimulation in the receptive field of A $\beta$  fiber low-threshold mechanoreceptor did not change after the capsaicin injection. Moreover, cold stimulation abolished both the burning pain of capsaicin injection and brush-induced pain.

These results suggest that secondary hyperalgesia induced by capsaicin injection might be caused by plastic changes in signal processing in the CNS, then the activation of A $\beta$  fibers, which originally do not cause pain sensation, evoked pain. The participation of the CNS in the formation of tender points was also suggested to be important.