

内包電気刺激による除痛に関する 基礎的・臨床的研究

第 2 編

内包刺激による除痛効果の基礎的研究

岡山大学医学部脳神経外科教室（主任：西本 詮教授）

中 尾 吉 邦

（昭和58年 6 月25日受稿）

Key words : electrical stimulation, pulp stimulation
internal capsule, thalamic unitary discharges
pain inhibitory system

緒 言

1969年、Reynolds¹⁾が、ラットの中脳中心灰白質を電気刺激して、開腹にさえ耐え得るという強い behavioral analgesia を得たことを報告してから、脳内の特定の部位の刺激により、“痛み”を抑制する作用をもつことが明らかとなり、その部位として中脳中心灰白質のみならず、尾状核²⁾、透明中隔近傍³⁾、第3脳室側壁^{3,4)}、中脳から延髄にいたる raphe nucleus 群など⁵⁾が挙げられている。特に、中脳中心灰白質および第3脳室側壁の慢性刺激は、安全かつ、除痛効果が良好なことから、臨床的に癌性疼痛などの除痛に用いられている^{4,6)}。一方、Adams ら⁷⁾や Hosobuchi⁶⁾により、経験的に、視床中継核(後内側腹側核、後外側腹側核)や内包後脚部の電気刺激が、知覚伝導路遮断(deafferentation)に起因する痛みにも有効であることを報告している。

これらの脳局所の刺激による除痛の機序は、ほとんど解明されていないが、これまで、central inhibitory system⁷⁾、内因性モルフィン様物質などの関与が考えられてきた。このうち、内包後脚電気刺激による除痛に関しては、モルフィン拮抗剤である naloxone で除痛効果が影響されないことから、直接的には内因性モルフィン様物質の関与はないと考えられている。その作

用機序について、Adams ら⁷⁾は、頭頂葉由来の痛みに対する下行性抑制系を直接あるいは、間接的に刺激するためと述べているが、ほとんど推測の域を出ない。この内包後脚電気刺激による除痛の機序を解明する手がかりを得るため、ネコを用いて実験を行った。

歯髄内の神経線維に、ある程度の強さ以上の電気刺激を加えると、それによって引き起こされる感覚は、“痛み”のみである⁸⁾とされている。したがって、ネコの歯髄神経を電気刺激することにより、これを“痛み”実験モデルとし、その“痛み”刺激に応ずるニューロンの単一放電を視床において記録した後、その細胞発射に対する内包電気刺激および、脳室内モルフィン投与の影響を比較検討した。これらの実験結果より、内包刺激による除痛の機序について考察を加えた。

実 験 方 法

体重2.5kg~4.0kgの成熟ネコ32頭を用いて実験を行った。前投薬として atropine sulfate (0.03 mg/kg, i.m.) を、初期麻酔薬として ketamine (10mg/kg, i.m.) を使用した。東大脳研式固定器に頭蓋を固定した後、予備実験として、(1)歯髄腔内電極挿入と、(2)内包部電極埋め込み操作を、初期麻酔下で行った。ついで、〈本実験〉

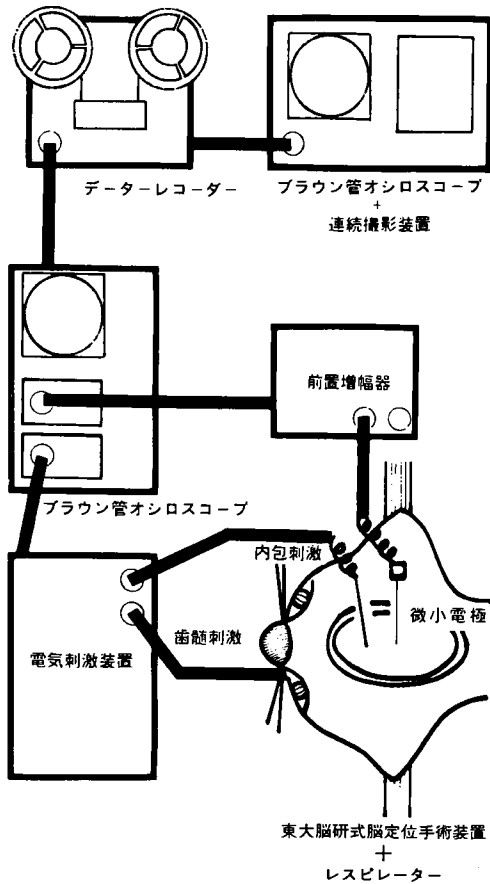


図1. 実験方法

(3)視床内ニューロンの単一放電の記録, (4)モルフィン脳室内注入による影響, (5)組織学的検索を行った。また実験中は、手術創・圧迫固定点には、0.5% xylocain hydrochloride を局注し、適宜繰り返して追加した(図1)。

予 備 実 験

ネコ6頭を用い、歯髄および内包の電気刺激の至適パラメーターにつき、検討した。

(1)歯髄腔内電極挿入

戸田らの方法⁹⁾に準じて、ネコの下顎左犬歯に歯科用ドリルを用いて、歯髄腔を露出させ、次いで直径0.1mm先端露出0.15mmのエナメルステンレス線を、極間を約1.0mmに保ちつつ貼り合わせ、双極電極とし、歯髄腔に約10mm挿入した。歯髄以外への電流の漏出を院ぐために

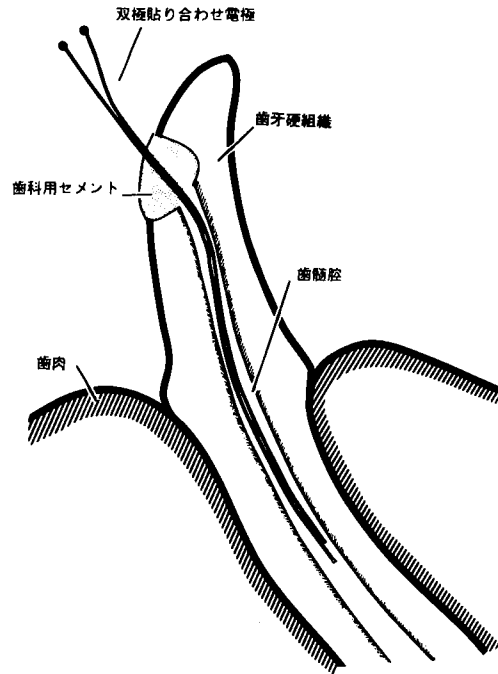


図2. ネコ歯髄腔内電極挿入法。

極間1.0mmの双極貼り合わせ電極を歯髄腔に約10mm挿入し、挿入部を歯科用セメントで封入・固定した。

歯科用セメントで、挿入部を封入・固定した(図2)。ネコが十分に覚醒した後、電気刺激を歯髄腔内挿入双極電極に加えた。

(2)内包部電極埋め込み

歯科用ドリルを用いて、頭蓋に小穿孔を開け、Snider-Niemerの図譜¹⁰⁾に従い、歯髄刺激と反対側の右側内包膝部(A: +17.0, L: 6.0, H: +5.0, 図3参照)に、外径0.7mm、電極間距離1mmのステンレス製同芯円電極を挿入し、頭蓋に固定した。実験中は、十分にネコを覚醒させた後、内包部の刺激を、この電極から双極にて行った。

予備実験結果

(1)歯髄神経電気刺激

刺激電極を歯髄に埋め込み、3~5日後に無麻酔下で行った慢性実験と、初期 ketamine 麻酔の影響が無視できる電極埋め込み後、4時間以降に行った急性実験とにおける、歯髄神経電気刺激に対するネコの反応は、ほとんど差を認

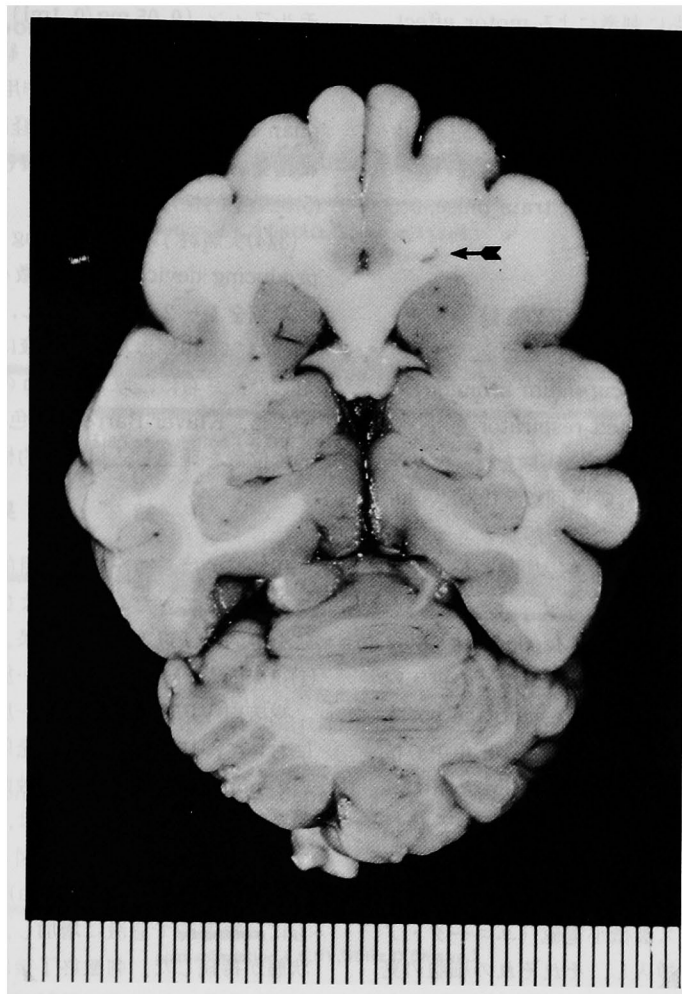


図3. ネコ脳水平断(眼窩外耳孔面より+15mm高さの面を上方より見る。(➡➡)は、内包刺激電極の先端を示す。

めなかった。刺激を50 Hz, 0.5 msec. の矩形波で、10秒間の連続刺激とし、刺激強度(電圧)を変化させ、ネコの行動・表情を観察した。3.0 V以下では、何ら変化は認められなかったが、3.5Vでは、それまでの舌運動が消失し、わずかに開口したままとなり、呼吸運動も刺激開始時に一時、停止した。しかし、逃避・攻撃反応はみられなかった。4.0Vでは、開口度がより大となり、また項部の立毛がみられ、ネコは首を横に振って、逃避的応答を示した。6.0Vでは、刺激中は同様の開口、項部の立毛が見られ、中止後は首を振るとともに、逃避行動が見られた。したがって、本実験の際の歯髄刺激電気強度は、

刺激により、ネコが開口するに十分で、歯髄以外への電流の波及がみられないレベル(4.0~5.0 V, 50 Hz, 0.5 msec. 矩形波, train pulse)として、実験を行った。

(2)内包電気刺激

初期 ketamine 麻酔の影響が無視できる4時間以降に、自由にしたネコに内包部に埋め込んだ刺激電極より双極で電気刺激(50 Hz, 0.5 msec. 矩形波, 10秒間の連続刺激)を加えると、刺激強度1.5V以下では、全く変化は認められなかったが、2.0V以上で、対応側前後肢を伸展する tonic muscle contractionが見られた。刺激と同側前後肢には何ら変化は認められなかった。

刺激中止により、直ちに刺激による motor effect は消失した。したがって、本実験の際の内包刺激電気強度は、刺激により motor effect が出現するのに十分で、刺激範囲が計算上、電極間中点より半径1.2mm以上に広範囲とならないレベル (2.0~2.5V, single または train pulse, 0.5 msec. 矩形波) とした。

〈本実験〉

(3) 視床内ニューロンの単一放電の記録

東大脳研式固定器にネコ頭蓋を固定した後、気管内挿管を行い、pancuronium bromide で不動化し、volume-limited respirator を用いて、room air による調節呼吸下に実験を行った。適宜、血液ガス分析を行い、呼吸回数・tidal volume の調節を行った。また動・静脈カニューレーションを行い、血圧をモニターし、さらに保温器を用い、体温を維持した。

Snider-Niemer の図譜¹⁶⁾、Jasper の図譜¹⁰⁾、を用いて、右側 (歯髄刺激と反対側) の視床内諸核一後内側腹側核 (nucleus ventralis posteromedialis: 以後 VPM と略す。), 正中中心核 (nucleus centromedianus: 以後 CM と略す。), Poggio と Mountcastle¹²⁾ の述べている後核群 (posterior group of nuclei: 以後 PO と略す。) に、先端 5 μ m, 500 K Ω ~1 M Ω の細胞外記録用のステンレス製微小電極 (ユニーク・メディカル社製) を挿入し、それぞれの細胞の発射の状態を観察した。また歯髄電気刺激、内包電気刺激を加え、その影響を観察し、経時的に、細胞発射を磁気テープに記録した。観察・記録は、高入力インピーダンス、低ゲート電流を保持した前置増幅器 (Nihon Kodens MZ-4) を介して、high gain amplifier (Nihon Kodens VC-7, AVB-2) を使用し、フィルター (300 Hz~10K Hz を通す。) を用いて、ブラウン管オシロスコープで観察した。同時に、データ・レコーダー (SONY. Data Recorder DFR-3915) に記録し、また連続撮影装置を用いて、同時記録も行った。(図1)

(4) モルフィン脳室内注入による影響

歯髄電気刺激に応ずる細胞を、あらかじめ視床内 VPM, PO に同定しておき、左側側脳室モンロー孔部に挿入した小カニューレより、塩酸

モルフィン (0.05 mg/0.1ml) を注入し、それぞれの細胞の発射の状態を、経時的に記録した。さらに、モルフィンに拮抗作用をもつ levallorphan tartrate (0.2mg) を経静脈的に投与し、細胞発射に対する影響を観察した。

(5) 組織学的検索

(3)(4)実験終了後、Stoelting 社製直流式 lesion producing device を用い、微小電極に、3 mA の電流を 1~2 秒間、通電し、小破壊巣を作成したのち、10%ホルマリン液にて、脳を灌流固定した。さらに、厚さ 25 μ m の凍結連続切片を作成し、Klüver-Barrera 染色により、電極先端部の位置を確認し、組織学的検索を行った。

結 果

組織学的に、微小電極が目的とする視床内諸核をはずれていたもの、および記録部位が不明確なものは、以下の実験結果より省いた。

(1) 視床内 VPM における単一放電の記録

視床内 VPM における単一放電は、ネコ10頭において、150 unit の細胞発射が観察された。この unit の多くは、顔面の触刺激に応じたが、歯髄電気刺激に応じたものは、わずか 18 unit であった。その応じ方は、図4のごとく、3つのパターンを示した。図4(a)は、刺激開始とともに、短潜時で急激に増加し、刺激中は、増加状態が持続した。刺激終了後は、発射が減少するか、あるいは、元の発射の頻度にもどるパターンで、最も多く見られ、18 unit のうち、13 unit までが、このパターンを示した。図4(b)は、刺激とともに、次第に増加し、終了後も増加した発射が持続するもので、3 unit あった。図4(c)のごとく、刺激中、それまであった spontaneous activity が減少するものが 2 unit において認められた。

歯髄電気刺激に対して急激に細胞発射が増加するパターンの細胞活動 (図5(a)) に対して、内包電気刺激を内包膝部に埋め込んだ双極電極を介して行ったところ、行い得た 7 unit 中、5 unit までが刺激により、その spontaneous activity が著明に抑制された。single pulse で、それぞれ、刺激後 100~200 msec. の発射の抑制がみられ (図5(b)), train pulse (50 Hz, N=150

VPM response to pulp stimulation

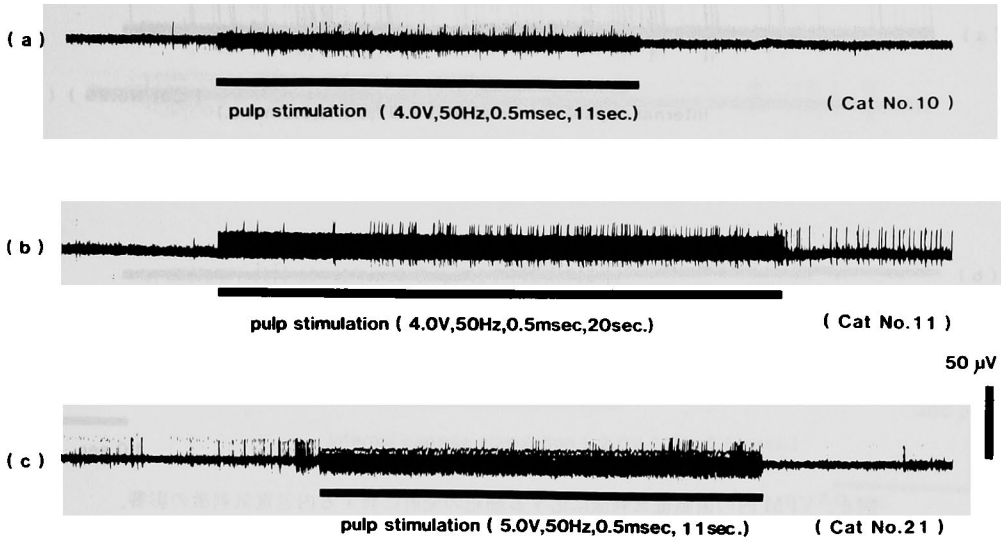


図4. VPM内の歯髄電気刺激に応ずる細胞の発射パターン。
(刺激中の基線の振れは、刺激によるアーチファクト.)

VPM response to pulp and internal capsule stimulation

(Cat No.25)

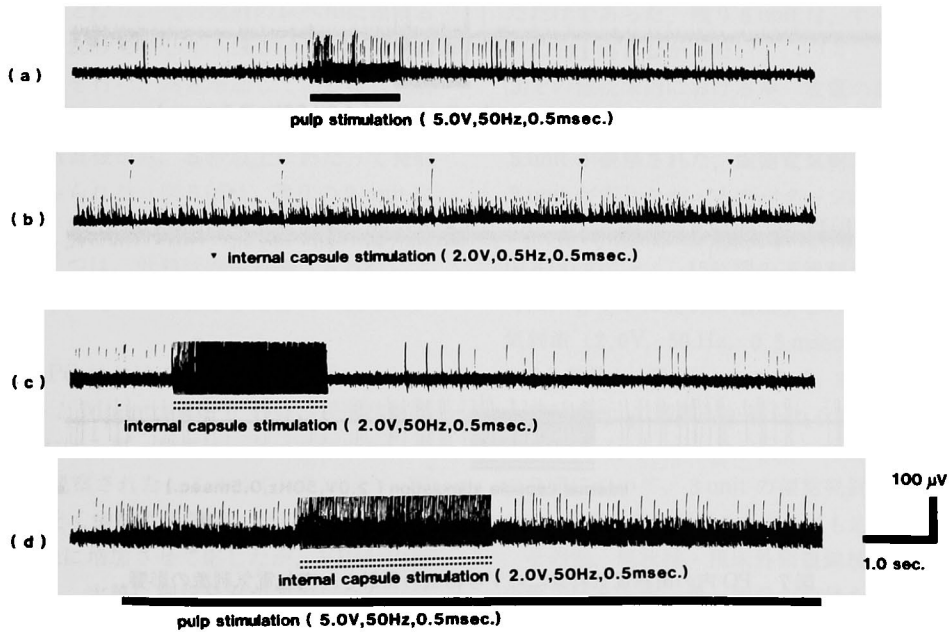


図5. VPM内の歯髄電気刺激に応ずる細胞の発射に対する内包電気刺激の影響。
(刺激中の基線の振れは、刺激によるアーチファクト.)

VPM response to internal capsule stimulation

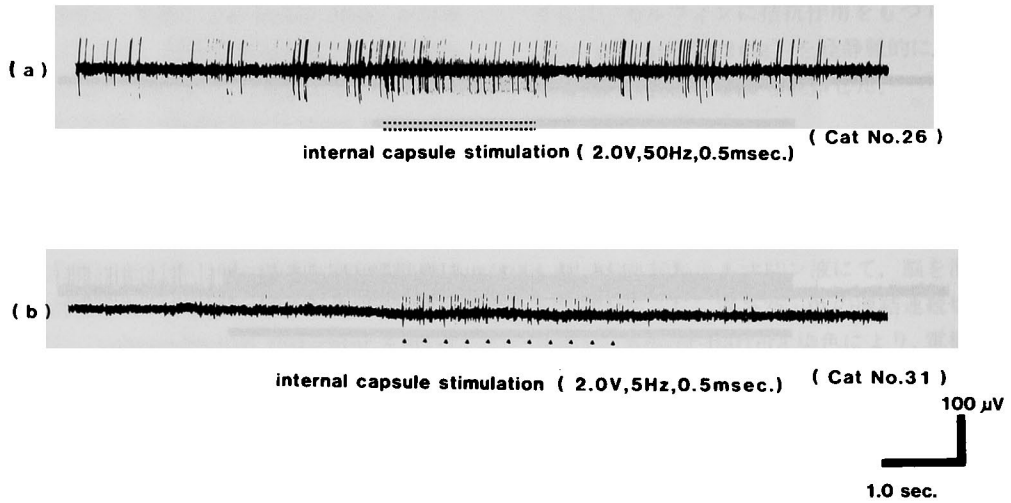


図6. VPM内の歯髄電気刺激に応ずる細胞の発射に対する内包電気刺激の影響。
(刺激中の基線の振れは、刺激によるアーチファクト)

PO response to pulp and internal capsule stimulation

(Cat No.24)

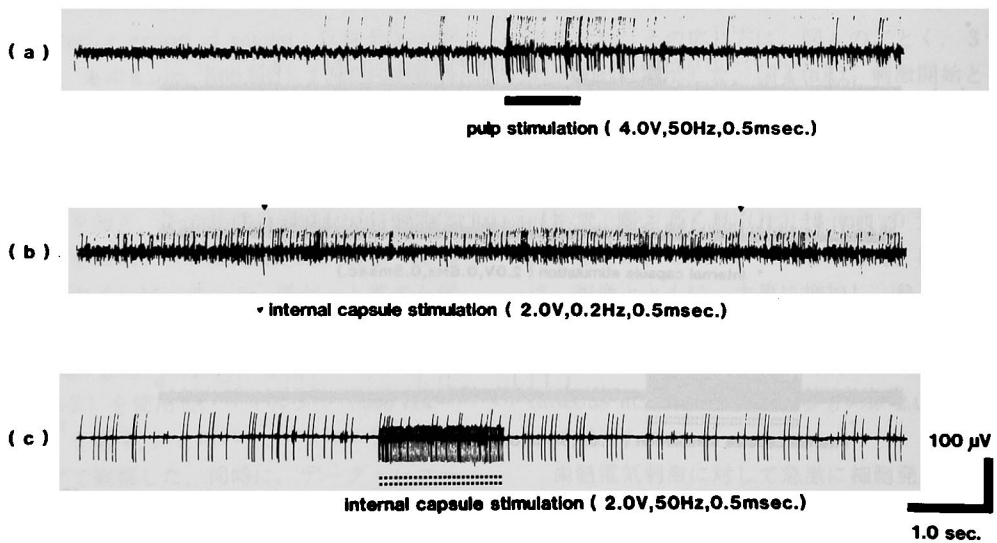


図7. PO内の歯髄電気刺激に応ずる細胞の発射と、内包電気刺激の影響。
(刺激中の基線の振れは、刺激によるアーチファクト。)

CM response to pulp and internal capsule stimulation

(Cat No.15)

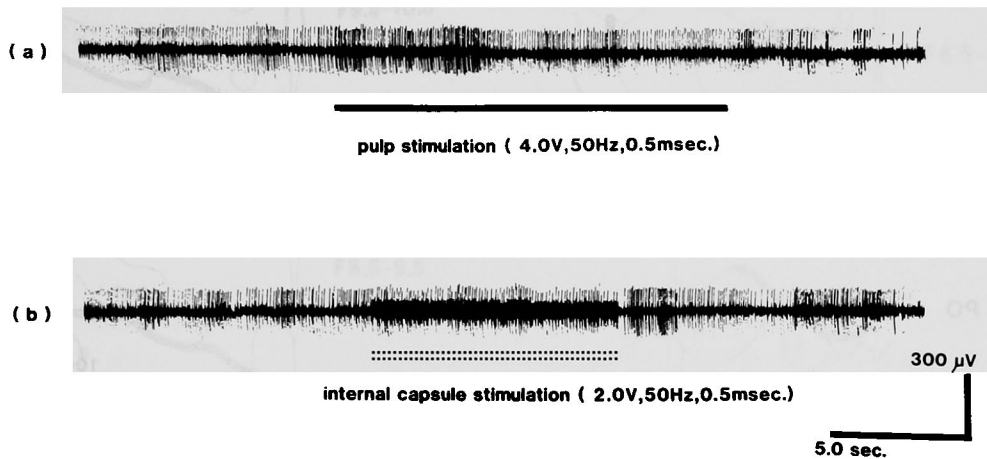


図8. CM内の歯髄電気刺激に応ずる細胞の発射と、内包電気刺激の影響。
(刺激中の基線の振れは、刺激によるアーチファクト。)

～250)では、刺激中は、そのアーチファクトのため観察し得ないが、刺激後の抑制効果は、いっそう著明となり、元の発射のレベルに復するまで、15～20秒を要した(図5(c))。さらに、歯髄電気刺激を行い、誘発増加している細胞発射に対して、同時に内包電気刺激を追加した場合でも、刺激直後から、5秒以上にわたって発射の抑制がみられた(図5(d))。残りの2 unitについては、1つは内包電気刺激に全く影響をうけず、他1つは、低頻度内包刺激(5 Hz)により、刺激中、発射の増加をきたした(図6(a), (b))。

(2)視床内POにおける単一放電の記録

PoggioとMountcastle¹²⁾のいう視床後核群(PO)における単一放電は、ネコ5頭において、50 unitが観察された。このうち、7 unitが、図7(a)のごとく歯髄電気刺激に対して、その細胞発射を急激に増加させて応じたが、VPM内細胞のごとく、次第に細胞発射が増加したり、反対に減少するパターンは見られなかった。ついで、内包電気刺激をtrain pulseあるいはsingle pulseにて、歯髄刺激と同時か、全く別かにて

加えると、7 unit中、1 unitのみが、図7(b)のごとく、150～200 msec.の発射の抑制を示しただけであった。残り6 unitは、すべて図7(c)のごとく応じなかった。

(3)その他視床内における単一放電の記録

CMにおける単一放電は、ネコ2頭において、5 unitが観察された。歯髄電気刺激に対しては、2 unitが応じたが、そのパターンは、VPMあるいはPOにおけるほど明らかなものではなく、図8(a)のごとく、15秒間の連続刺激で刺激開始時に、わずかに発射が増加するのみで、内包電気刺激(2.0V, 50 Hz, 0.5 msec., 8～9秒間)による効果も、図8(b)のごとく、刺激直後に300～400 msec.の抑制しか見られなかった。

視床枕(pulvinar thalami)においては、ネコ2頭について、3 unitの細胞発射が観察されたが、歯髄・内包刺激のいずれにも応じなかった。

その他、尾状核・視床外側腹側核においても、少数ではあるが、単一細胞の記録を行ったが、歯髄刺激に応ずるものは認められなかった。

(4)モルフィン脳室内注入による影響

ネコ4頭を用いて、VPMおよびPOにおい

VPM and PO response to morphine

(Cat No.30)

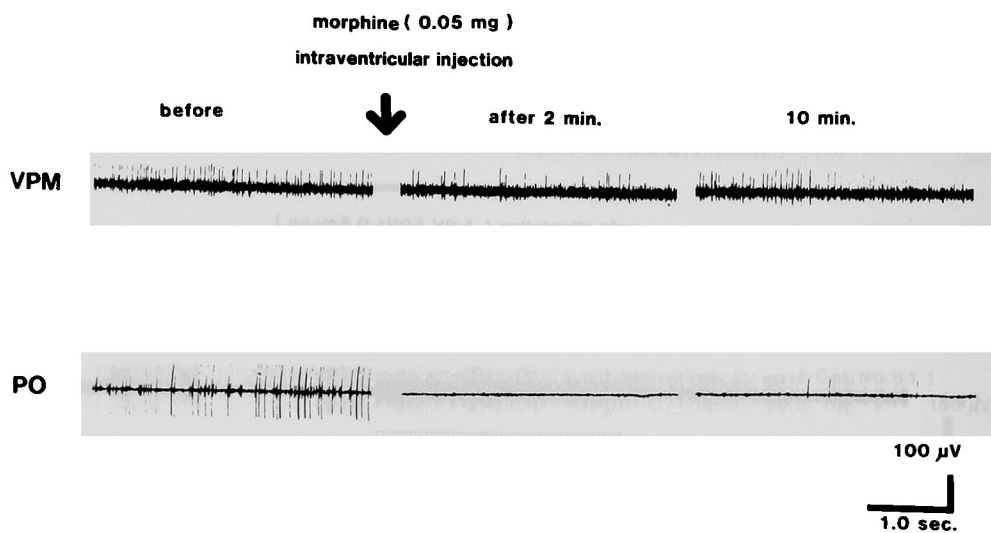


図9. VPM および PO 内の歯髄電気刺激に応ずる細胞の発射に対する脳室内モルフィン投与の影響。



図10. ネコ視床における前額断の Klüver-Barrera 染色標本. (A: 9.0, Cat No.10)
(\Rightarrow) は, 金属微小電極の尖端位置を示し, VPM 内に入っている。
($\blacktriangleright\blacktriangleright$) は, VPM の他の部に向かう金属微小電極の tract を示す。

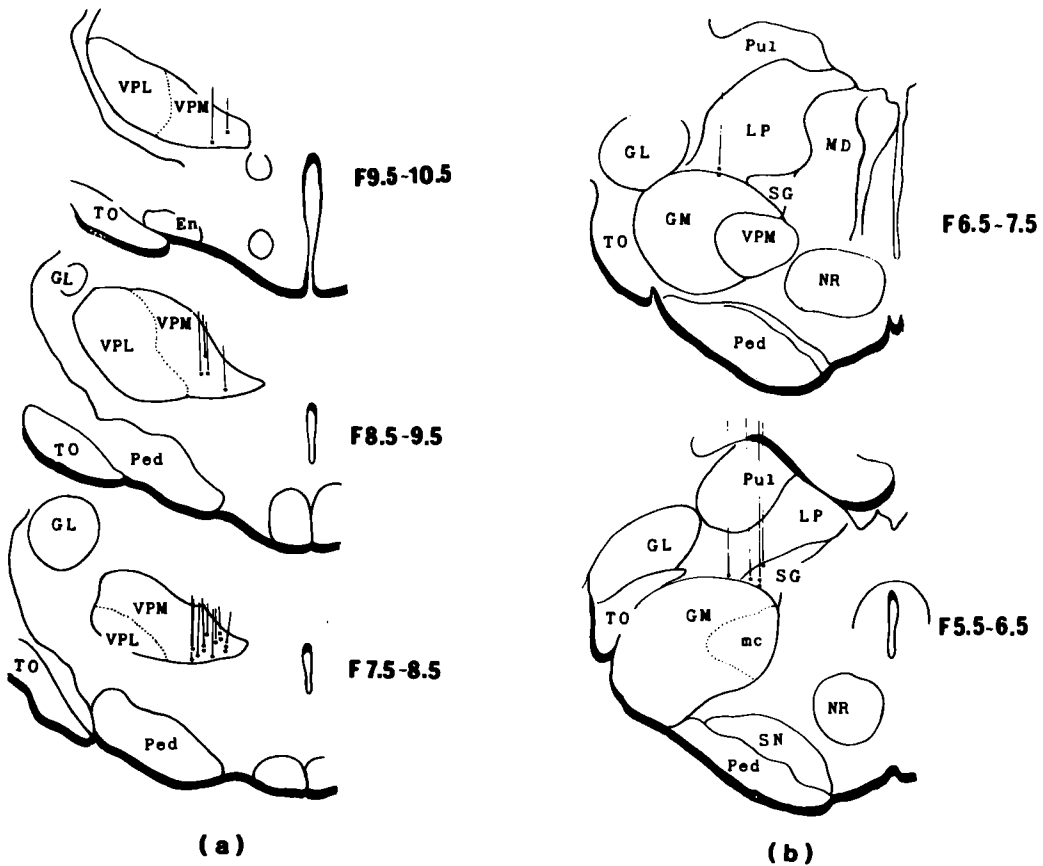


図11. VPM (a) および PO (b) 内の歯髄電気刺激に応じた細胞の全記録部位。
 EN : N. entopeduncularis, GL : corpus geniculatum laterale, GM : corpus geniculatum mediale, LP : N. lateralis posterior, mc : pars magnocellularis, NR : N. ruber, Ped : Peduncularis cerebralis, Pul : Pulvinar, To : tractus opticus, SG : N. suprageniculatus, SN : Substantia nigra, VPL : N. ventralis posterolateralis, VPM : N. ventralis posteromedialis

て、あらかじめ歯髄電気刺激に応ずる細胞を同定しておき、側脳室にモルフィン (0.05mg) を注入し、それぞれにおける細胞発射の変化を観察した。VPM および PO、いずれにおいても注入直後、全く細胞発射は消失したが、VPM においては、約 1 分 10 秒後より、再び細胞発射が見られ、歯髄電気刺激に応じ始め、5 分後には、元のレベルに復した (図 9 上段)。同一モデルの PO においては、4 ~ 5 分間、全く細胞発射は消失し、さらに抑制効果は、遷延し、10 分後でも、まだ抑制され歯髄電気刺激にも応じなかった (図 9 下段)。また、これらの抑制期に levallor-

phan tartrate (0.2mg) を静注することにより、急激にどちらの unit にても細胞発射が、元の頻度にもどり、歯髄電気刺激に再び応ずるようになった。

(5)組織学的検索

金属微小電極の tract および、電極の尖端位置 (lesion 形成部) の検索を行った。また内包膝部刺激電極尖端の確認も行った。金属微小電極による tract および、lesion 形成部の確認は、各々顕微鏡下において容易であった (図 10)。細胞発射の記録部位は、tract および lesion より計測され、VPM, PO, CM, 視床枕、尾状核、

視床外側腹側核にみられた。図11(a),(b) は、VPMとPO (PoggioとMountcastle¹²⁾によれば、視床枕や後外側核の一部を含み、上膝状体核や内側膝状体大細胞部を含んだ部分をPOと呼んでいる。)における、歯髄電気刺激に応じた細胞発射の全記録部位をJasperの図譜¹¹⁾上に、シェーマで示したものである。VPM内の歯髄電気刺激に応ずる細胞は、その核の内でも腹側および、やや内側に多くみられた。POにおいては、歯髄電気刺激に応ずる細胞は、内側膝状体と後外側核の境界部および、上膝状体核にみられた。

考 案

痛みの研究には、様々な困難がつきまとう。痛みという感覚は、本来ヒトにおける体験的な内容を表わしたもののだが、そのヒトにおいても、痛み刺激を受ける、その人本来の感受性・精神的要素による個人差があり、さらに心理的あるいは、社会的要因などにより、大きく影響を受け、同じ表現で表わされても、決して同じ体験にもとづくものではない。そのため、コミュニケーションの手段を豊富にもつヒトにおいてすら、痛みを客観的・普遍的に理解することは、極めて困難なこととなっている。動物においては、なおさらである。動物実験では、侵害刺激に対して、情動の変化や逃避的・防禦的・攻撃的な反応が現われたときに、痛みがあったと想定しているが、本当に痛かったかどうかは、わからない。したがって、痛みに関する動物実験の結果を、ヒトにおける痛みの研究に応用するときには、以上のことを十分認識して、かなり慎重でなければならない。

歯髄内の神経線維に、ある程度の強さ以上の電気刺激を加えると、それによって引き起こされる感覚は痛みのみである⁸⁾とされている。これは、1) 歯髄には、直径1~7 μm の極めて細い神経線維がほとんどで、うち2~3 μm のものが最も多く存在し、これらは太さからA δ 線維に分類されている。さらに電顕的に無髄の神経も見出されている。2) A δ 線維以外の有髄線維も見出されているが、その末梢受容器たる温覚・触覚受容器が歯髄には見られない¹³⁾。一た

めであり、これを歯牙硬組織からの電流の漏出を防いで、双極で充分強く刺激してやれば、ほぼ痛覚のみを感じさせることができるとAndersonら⁸⁾は述べている。またKellerら¹⁴⁾、戸田¹⁵⁾は歯髄神経刺激と開口反対の大きさとの間に相関関係を見出し、開口反射が痛みの反応の指標となり得ることを示している。これらのことを利用し、ネコ歯髄に、戸田ら⁹⁾の方法に準じて、双極電極を挿入し、外部への電流の漏出を防ぎながら、かつ開口反射が見られるに十分な電気刺激を加えることにより、これを“痛み”の実験モデルとし、実験を行った。

歯髄神経刺激によって生じたインパルスの中枢性投射経路としては、同側三叉神経感覚核群(主として三叉神経脊髄路核尾側亜核)に投射^{13,14)}され、多くは交叉性に上行し、視床を経由して、大脳皮質第1次(S_I)および第2次体性感覚野(S_{II})に投射される¹⁷⁾。視床のレベルでは、VPMやPOや髄板内核など^{9,17,18)}が、挙げられているが、投射経路は決して簡単なものではない。

他方、視床において、電気生理学的研究から、侵害刺激に応ずるニューロンの同定が、数多く行われている^{12,18,19,20,21)}が、解剖学的線維終止像とは異なり、必ずしも、腹側基底核群(ventro basal complex: VB-VPL, VPM)に多いわけではなく、むしろ見出すのが困難といわれている。比較的、数多く見出されるのは、後核群とくに内側膝状体大細胞部の最内側部や、外側中心核、CMや束傍核(Pf)などの髄板内核、背内側核などにおいてであるといわれている^{12,17,20)}。戸田ら⁹⁾は、ラットにおいて、歯髄刺激に応ずる誘発電位を、視床レベルでは、VPMとPOに見出しており、今回著者が、単一細胞発射の記録法を用いて得られた結果と一致していた。さらに、得られた歯髄電気刺激に応ずるニューロンは、その多くが軀幹のpinprickなどにも応ずることが多く、いわゆる侵害刺激に応ずるニューロンの1つと思われた。しかしながら、VPM、POいずれにおいても、決して多いものではなかった。(VPM-18ユニット150ユニット=12%、PO-7ユニット/50ユニット=14%)。

歯髄刺激に応ずるニューロンの応じ方は、

VPM においては 3 型のパターンを示し、PO、CM では独自のパターンで応じるという様々な反応を示したが、それぞれが“痛み”に関して、機能的にどのような性質のものであるかは明らかではない。Hargbarth²²⁾も、脊髄内知覚伝達系 post-synaptic ニューロンに関して、皮膚を鉗子で鉗むような侵害刺激を含む末梢刺激に対して、(1)同時に高頻度発射で応ずるもの、(2)末梢刺激に対して、徐々に発射頻度を増して応ずるもの、(3)末梢刺激が加えられている間、spontaneous activity が消失するもの、を例にあげ、上位中枢からの統制を受ける“sustained discharge”と称しているが、個々の機能に関しては明らかにしていない。

一方、古くから、疼痛の制御という観点より、侵害受容ニューロン活動に対する影響について、研究が行われている。特に、1969年 Reynolds¹⁾が、ラットの中脳中心灰白質を刺激して、behavioral analgesia を得てから、Liebeskind ら⁵⁾により、中脳中心灰白質—縫線核—脊髓路の、疼痛に対する下行性抑制系 (descending inhibitory system) が想定され、この系により、脊髄後角内の侵害受容ニューロンの活動が抑制されることが報告されている。また、中脳中心灰白質、dorsal raphe nucleus などに、モルフィンを極めて微量局所注入することにより、除痛が得られ、セロトニン前駆物質である L-トリプトファンの投与により、その効果が増強するが、さらに naloxone や、セロトニン拮抗剤 (parachlorophenylalanine) で、その疼痛抑制効果が消失してしまう^{5,6)}ことから、この系には、内因性モルフィン様物質、セロトニンが関与しているとされている²³⁾。Ignelzi ら²⁴⁾によれば、全身投与されたモルフィンの除痛効果は、この系を介して起こると述べており、この系は中枢におけるオピオイド抑制系と見なされるに至っている。臨床的にも、Leavens ら²⁵⁾は、極めて少量のモルフィンを脳室内・脊髄腔内に投与し、除痛を得ている。今回の実験において、脳室内にモルフィンを投与し、視床内 VPM および PO における歯髄電気刺激に応ずるニューロン活動に対する影響を観察したが、いずれにおいても、モルフィン拮抗剤 levallorphan tartrate に拮抗さ

れる強い抑制を示し、この抑制効果は PO において、より長時間にわたり、持続していた。これは、戸田ら⁹⁾が、除痛効果をもつといわれる electroacupuncture により、歯髄電気刺激による誘発電位が、VPM よりも PO において、より強く抑制され、潜時の延長もみられたという報告と一致するものであるが、これらの抑制効果は、下行性抑制系 (オピオイド抑制系) を介して生じたものと推測している。

一方、臨床的に行われている内包後脚部や視床中継核の電気刺激の効果は、naloxone により影響をうけない²⁶⁾といわれ、オピオイド抑制系とは異なるものと考えられている (非オピオイド抑制系)。Hosobuchi⁶⁾は、この内包後脚部や視床中継核の電気刺激の適応を、視床痛や幻肢痛、コルドトミー後のジスエステジアなどの知覚伝導路の障害に基づく痛み、deafferentation pain としている。Mazars ら²⁷⁾は、この理由として、deafferentation pain は、proprioceptive な感覚が欠如 (deafferentation) したため、それまで proprioceptive な感覚によって、抑圧されていた protopathic (painful) な感覚が台頭するために生ずるとし、従って proprioceptive な感覚に代わって、知覚伝導路を刺激してやれば、“痛み”を抑えることができるとしている。また、Adams ら⁷⁾は、中枢における知覚伝導路の障害によって起こる、spontaneous pain syndrome は、視床・脊髄レベルにて、体性知覚ニューロン間に介在している抑制系ニューロンが脱落したことにより、自発痛が生じたものであるとし、この抑制系は頭頂葉由来であり、内包後脚刺激は、この頭頂葉抑制系に直接あるいは、間接的に作用することにより、除痛が得られると述べている。

大脳皮質とくに第 1 次体性感覚野 (S_1) の知覚伝達系への抑制作用については多くの報告がなされている^{12,22,28,29)}が、視床のレベルにおいては、1960年 Ogden²⁸⁾が、ネコ大脳皮質 S_1 に、ペニシリンを塗布し、ペニシリンスパイクを起したところ、VPL の細胞活動が抑制されたことと述べ、それが脳幹部の網様体系の働きによらないことを述べた。今回、内包膝部電気刺激を行ったが、その部位は、解剖学的にも Niimi ら³⁰⁾が、

sensori-motor cortex を破壊して、Nauta 法で観察した変性部位であり、同部においては、知覚線維などの上行性および、運動線維を含む下行性線維が混在している。従って、同部の内包刺激により、運動線維が賦活され、反対側前後肢の tonic muscle contraction が誘発されたが、運動線維にとどまらず、S_I からの下行性線維が賦活された可能性は十分にある。さらに、内包のこの部位は、S_I、運動領の上行・下行線維だけでなく、S_{II} からの投射線維も存在し、それらは、PO を含む皮質下諸核へ投射しており、これらのうち抑制系に関与しているものも十分ありうると思われる。本実験において、内包電気刺激により、侵害刺激（歯髄電気刺激）に応ずる VPM 内の細胞発射の抑制が、PO 内のものより、著明にみられたこと、および、VPM 内の侵害受容ニューロンのほとんどが抑制されたにもかかわらず、唯 1 つの unit においては、むしろ賦活された事実より、内包電気刺激が知覚伝導線維を介して antidromic に視床 VPM 内侵害受容ニューロンに抑制効果を及ぼしたと考えるより、内包膝部の下行性・抑制系の賦活による orthodromic な作用機序が働いたと考える方が、より妥当なように思われる。これは、Adams ら⁷⁾の述べている“抑制系ニューロン”によるものかもしれない。しかしながら、今回の内包刺激は、その刺激範囲が明らかとは言い難く、刺激により抑制作用をもたらした線維が、どのような線維によるものなのか、またいずれの皮質由来のものであるかも、明らかではない。

Poggio と Mountcastle¹²⁾ は、痛みの経路に関して、視床レベルでは、PO を痛みの特殊経路と考え、VB は単に触覚・圧覚・深部覚・運動覚・位置覚を伝える核群として述べている。これに対し、戸田ら⁹⁾の報告では、VB (VPM)、PO いずれにも侵害刺激（歯髄電気刺激）に応ずる誘発電位が得られており、また今回の実験においても、歯髄電気刺激に応ずるニューロンを VPM、PO、CM において、少数ではあるが見出した。その細胞に対して、内包電気刺激・モルフィン脳室内投与を行い、その発射の変化を観察したところ、モルフィン投与の場合には、PO では、VPM においてよりも、歯髄電気刺激

に応ずる細胞発射の抑制効果が、より長時間、持続した。ところが、内包電気刺激の場合には、VPM において、抑制効果は、より著明であった。また、臨床的にモルフィンなどの除痛効果は、naloxone で拮抗されるが、視床中継核 (VPM, VPL)、内包刺激による除痛は、naloxone の影響を受けないことから、内包刺激による除痛の機序は、モルフィンが関与する痛みの抑制系とは異なり、他の抑制系によるもので、その抑制系による除痛は、知覚伝導路である視床中継核内の侵害受容ニューロンに、より強く作用することにより生じたものではないかと考えられる。

しかしながら、前述したように、内包内のどの線維が刺激されたか、また視床中継核内の侵害受容ニューロンに直接的に作用しているのか、あるいは間接的 (poly-synaptical) に作用しているのか、さらに、視床中継核と PO での侵害受容ニューロンの抑制のされ方の相違が、臨床的にどのような意味をもつのか、など除痛の機序の本質は、なお不明であり、さらに脊髄レベルを含めた視床以外の部位での検討を進めていく必要がある。

ま と め

内包後脚電気刺激による除痛の機序を解明する目的で、ネコを用いて、実験的に検討した。痛覚のみを生ずるといわれる歯髄電気刺激を行い、刺激に応ずる細胞（侵害受容ニューロン）の細胞発射を微小電極を用いて、反対側視床内 (VPM, PO, CM) に見出した後、sensori-motor fiber を内包において電気刺激し、それぞれの細胞発射の変化をみた。VPM 内の侵害受容ニューロンの細胞発射は、内包刺激後、著明に抑制されたが、PO, CM の細胞は、ほとんど抑制されなかった。他方、オピオイド抑制系を介して、除痛を及ぼすというモルフィンの脳室内投与では、VPM, PO 内の侵害受容ニューロンの細胞発射は共に著明に抑制され、この抑制期には歯髄電気刺激にも応じなかったが、PO において、この抑制効果は、より長時間にわたり続いた。また、この抑制効果は、モルフィン拮抗剤 levallorphan tartrate により拮抗された。

これらの実験結果より、内包後脚電気刺激による除痛の機序は、モルフィンが関与する痛み抑制系とは異なり、他の抑制系によるもので、その抑制系による除痛は、視床中継核内の侵害受容ニューロンに、より強く作用することにより

生じるものと考えられる。

稿を終るにあたり、終始懇篤な御指導御校閲を戴いた、恩師西本詮教授、大本堯史助教授および松本祐蔵博士に心からの感謝を捧げる。

文 献

1. Reynolds, D.V.: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* **164**, 444—445, 1969.
2. Ervin, F.R., Brown, C.E. and Mark, V.H.: Striatal influence on facial pain. *Confin. Neurol.* **27**, 75—90, 1966.
3. Richardson, D.E.: Analgesia produced by stimulation of various sites in the human β -endorphin system. *Appl. Neurophysiol.* **45**, 116—122, 1982.
4. Richardson, D.E. and Akil, H.: Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2 — Chronic self-administration in the periventricular gray matter —. *J. Neurosurg.* **47**, 184—194, 1977.
5. Liebeskind, J.C., Guibaud, G., Besson, J.-M. and Oliveras, J.-L.: Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat — Behavioral observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons —. *Brain Res.* **50**, 441—446, 1973.
6. Hosobuchi, Y.: The current status of analgesic brain stimulation. *Acta. Neurochir. (Wien), Suppl.* **30**, 219—227, 1980.
7. Adams, J.E., Hosobuchi, Y. and Fields, H.L.: Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. *J. Neurosurg.* **41**, 740—744, 1974.
8. Anderson, D.J., Hannam, A.J. and Matthews, B.: Sensory mechanisms in mammalian teeth and their supporting structures. *Physiol. Rev.* **50**, 171—195, 1970.
9. Toda, K. and Iriki, A.: Effects of electroacupuncture on thalamic evoked responses recorded from the ventrobasal complex and posterior nuclear group after tooth pulp stimulation in rat. *Exp. Neurol.* **66**, 419—422, 1979.
10. Snider, R.S. and Niemer, W.T.: *A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain*. The University of Chicago Press, Chicago, 1961.
11. Jasper, H.H. and Ajmone-Marsan, C.: *A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat*. The National Research Council of Canada, 1961.
12. Poggio, G.F. and Mountcastle, V.B.: A study of the functional contributions of the lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensitivity — Central nervous mechanisms in pain —. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **106**, 266—316, 1960.
13. 市岡正道, 清水徳三, 堀内 博: 歯痛の生理に関する最近の研究より. *口病誌*, **29**, 125—133, 1962.
14. Keller, O., Vyklicky, L. and Sykova, E.: Reflexes from $A\alpha$ and $A\delta$ trigeminal afferent. *Brain Res.* **37**, 330—332, 1972.
15. Toda, K.: Effects of electro-acupuncture on rat jaw opening reflex elicited by tooth pulp stimulation. *Jpn. J. Physiol.* **28**, 485—497, 1978.
16. Toda, K., Ichioka, M., Iriki, A. and Suda, H.: Electroacupuncture effects on the field potentials in the caudal part of the spinal trigeminal nucleus evoked by tooth pulp stimulation in rat. *Exp. Neurol.* **64**, 704—709, 1979.

17. 草間敏夫：痛覚の解剖学。神経進歩。11, 24—45, 1967.
18. Shigenaga, Y., Matano, S., Okada, K. and Sakai, A.: The effects of tooth pulp stimulation in the thalamus and hypothalamus of the rat. *Brain Res.* 63, 402—407, 1973.
19. Dong, W.K., Ryu, H. and Wagman, I.H.: Nociceptive responses of neurons in medial thalamus and their relationship to spinothalamic pathways. *J. Neurophysiol.* 41, 1592—1613, 1973.
20. 中浜 博, 西岡伸子：痛覚の神経生理学的研究。日医会誌。68, 333—349, 1972.
21. Casey, K.L.: Unit analysis of nociceptive mechanisms in the thalamus of the awake squirrel monkey. *J. Neurophysiol.* 29, 727—750, 1966.
22. Hagbarth, K.E. and Fex, J.: Centrifugal influences on single unit activity in spinal sensory paths. *J. Neurophysiol.* 24, 321—338, 1959.
23. King, R.B.: Principles of pain management — a short review —. *J. Neurosurg.* 50, 554—559, 1979.
24. Ignelzi, R.J. and Atkinson, J.H.: Pain and its modulations. Part 2 — Efferent mechanisms —. *Neurosurgery* 6, 584—590, 1980.
25. Leavens, M.E., Hill, C.S.Jr., Cech, D.A., Weyland, J.B. and Weston, J.S.: Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients — Initial study —. *J. Neurosurg.* 56, 241—245, 1982.
26. 山本隆充, 片山谷一, 西本 博, 坪川孝志, 森安信雄：視床中継核と中脳中心灰白質刺激による縫線核 neuron への促進効果。 *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 22, 201—210, 1982.
27. Mazars, G.J.: Intermittent stimulation of nucleus ventralis postero lateralis for intractable pain. *Surg. Neurol.* 14, 93—95, 1975.
28. Ogden, T.E.: Cortical control of thalamic somato-sensory relay nuclei. *EEG Clin. Neurophysiol.* 12, 621—634, 1960.
29. Andersen, P., Eccles, J.C. and Sears, T.A.: Presynaptic inhibitory action of cerebral cortex on the spinal cord. *Nature.* 194, 740—741, 1962.
30. Niimi, K., Kishi, S., Miki, M. and Fujita, S.: An experimental study of the course and termination of the projection fibers from cortical areas 4 and 6 in the cat. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 17, 169—216, 1963.

**Experimental and clinical studies on pain reduction by
electrical stimulation of the internal capsule**
**Part II : Experimental study of pain relief by electrical
stimulation of the internal capsule**

Yoshikuni NAKAO

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School

(Director: Prof. A. Nishimoto)

It is well known that electrical stimulation of the posterior limb of the internal capsule can relieve central pain resulting from neuronal damage in the central somatosensory pathways, though the mechanism of pain control is still unknown. Cats were employed in this study to investigate how internal capsule stimulation influences the unitary discharges of the nociceptive neurons of the thalamus.

Electrical stimulation of the internal capsule was carried out with a bipolar stimulating electrode whose tip was introduced into the internal capsule (A:17.0, L:6.0, H:+5.0). A bipolar stimulating electrode was inserted into the tooth pulp of the left lower incisor, and microelectrodes for recording unitary discharges which were placed into the ventralis posteromedialis (VPM) (A:7.5-10.0, L:3.0-6.5, H:-1.0- +2.0), posterior nuclear group (PO) (A:3.5-7.0, L:4.0-6.5, H:+1.0- +4.0) and centre median (CM) (A:6.5-7.5, L:2.0-3.0, H:0- +1.5) of the right thalamus under local anesthesia. Unitary discharges responsive to the contralateral tooth pulp stimulation were found in the VPM, PO and CM of the thalamus. The unitary discharges in the VPM were suppressed for more than 15 seconds after electrical stimulation (2.0 V, 50 Hz, 0.5 msec., 2 seconds) of the internal capsule which contains sensori-motor fibers. However, stimulation of the internal capsule did not suppress the unitary discharges in the PO and CM of the thalamus.

On the other hand, intraventricular administration of morphine (0.05 mg) suppressed the discharges of both PO and VPM neurons responsive to the pulp stimulation, and the suppression of PO discharges lasted for much longer periods. These results suggest that pain relief obtained by electrical stimulation of the internal capsule is not an analgesic effect related to the opioid system, but due to the activation of the non-opioid central pain-inhibiting system, resulting in the suppression of nociceptive neurons of the sensory thalamus.