

## 脳深部刺激による除痛に関する基礎的研究

— とくに deafferented pain に対する内包  
および視床知覚中継核刺激の影響について —

岡山大学医学部脳神経外科学教室 (指導: 西本 詮教授)

和 仁 孝 夫

(平成2年3月1日受稿)

**Key words :** intractable pain, deafferented pain,  
deafferentation hyperactivity,  
pain relief, deep brain stimulation,

### 緒 言

頑痛 (intractable pain) に対する治療法として、従来は種々の薬剤による治療、精神療法、末梢神経のブロック、また痛みの求心系を遮断することを目的とした外科的治療法即ち脊髄レベルでの痛覚伝導路の遮断 (spinothalamic tractotomy)<sup>7)</sup>あるいは痛みの発現に直接、間接的に関与すると考えられる脳深部の局所破壊術 (centre médian-parafascicular thalamotomy<sup>21)</sup>, thalamic pulvinotomy<sup>51)</sup>, rostral mesencephalic reticulotomy<sup>8)</sup>, cingulotomy<sup>25)</sup>)などが行われてきた。しかしこれらの方法の多くのものは後に述べる中枢性疼痛に対しては効果がないか、あるいはそれによって除痛効果が得られた場合でも手術後比較的短期間に痛みの再発が起こってくること<sup>36)</sup>、さらに軽度ながら脳局所破壊に伴う神経脱落症状や精神活動の低下などの合併症を惹起する場合があるなどの欠点を有している。

さて、1969年 Reynolds<sup>40)</sup>がラットの中脳中心灰白質を電気刺激することによって、開腹手術に耐えられるほどの強い behavioral analgesia を得たことを報告して以来、脳内局所の電気刺激による除痛効果に関する研究が数多くなされてきた。その結果透明中隔近傍<sup>42)</sup>、第三脳室側壁<sup>41)42)</sup>、縫線核群<sup>27)</sup>、および尾状核<sup>10)</sup>などの電気

刺激でも Reynolds が報告したと同様の著明な除痛効果が得られることが明らかとなった。またこれらの脳内各部位の刺激による除痛効果発現には、内因性 (体内) オピエートが関与していることが明らかになった<sup>21)7)19)20)27)47)49)</sup>。特に第三脳室側壁および中脳中心灰白質の刺激は、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末梢性疼痛に対して試みられるようになってきている<sup>18)41)</sup>。

ところで Adams ら<sup>1)</sup>や Hosobuchi<sup>16)18)</sup>により、偶然ではあるが経験的に視床知覚中継核<sup>32)45)</sup> (後内側腹側核: VPM, 後外側腹側核: VPL) や内包後脚部<sup>11)</sup>の電気刺激でも除痛効果が得られることが報告された。彼らによればこれらの部位の刺激は、末梢から大脳皮質に到る知覚伝導路の破綻即ち正常な知覚入力欠如あるいは不足により惹起されるのであろうと考えられる痛み: deafferented pain に対して有効であったとしている<sup>18)</sup>。彼らの新知見は画期的であり、また従来 deafferented pain に対する信頼すべき有効な治療法がなかったことから、同部の電気刺激がこの種の頑痛に対する外科的除痛術として、それ以後世界各地で試みられるようになった<sup>11)11)14)38)</sup>。著者らも昭和56年2月以降臨床例において視床痛などの中枢性疼痛を有する13症例に対して、内包後脚あるいは視床知覚中継核の電気刺激を行い比較的良好な結果を得てい

る<sup>33)38)</sup>。

我々の臨床結果<sup>38)</sup>、その後の臨床論文<sup>46)</sup>からして電気刺激による除痛は確かに得られる。しかしその除痛のメカニズムに関してはいまだ不明な点が多い。従ってこのたびはこの電気刺激による除痛のメカニズムについて研究を行った。

ところで、痛みに関する研究にはまず優れた痛みのモデルが必要である。しかし従来の痛みの研究はもっぱら末梢痛(afferent pain, excess pain or peripheral pain)のモデルを使用して行われてきた<sup>4)5)12)36)49)</sup>。ところが脳神経外科の臨床上特に問題となっているのは視床痛に代表される deafferented pain である。そこで著者らはまず deafferented pain 研究の為のモデルの作製を試みた<sup>34)</sup>。即ちネコの一側三叉神経ガッセル神経節(Gasserian ganglion: GG)を完全に切断すると切断後10日目頃より切断側の三叉神経脊髄路核尾側亜核(subnucleus caudalis of spinal trigeminal nucleus: STNcd)内で高振幅で持続性の自然発火を示すニューロンが認められるようになる。このニューロン発火は神経節切断後の日時の経過とともに著明となり、より持続的で比較的振幅のそろった高電位のdeafferentation hyperactivity (DH)を示すようになる<sup>34)</sup>。そしてこの間ネコはGG切断側の顔面をたえずケージにこすりつける、ひっかく、などの異常行動を呈し、このような異常行動は日時の経過とともに強くなる。さらに、神経節切断により誘発されたSTNcd内のDHはモルフィン投与あるいは中脳中心灰白質の電気刺激では抑制を受けないことをすでに示した<sup>34)</sup>。そして、以上の種々の実験結果からDHはdeafferented painと深い関連性を有するものと推論された<sup>34)</sup>。

今回は、①まず健常ネコを用いた末梢痛モデルネコに対して視床知覚中継核および内包の電気刺激を行い、その除痛効果を検討したのち、②前記のようなGG切断ネコをdeafferented painのモデルネコとして使用し、視床知覚中継核および内包電気刺激による除痛効果を検討した。本研究の目的は臨床上問題になる中枢性疼痛に対して、実際に視床知覚中継核あるいは内包の電気刺激が除痛に有効であるのかどうかの検討の手掛かりひいては除痛のメカニズムを求

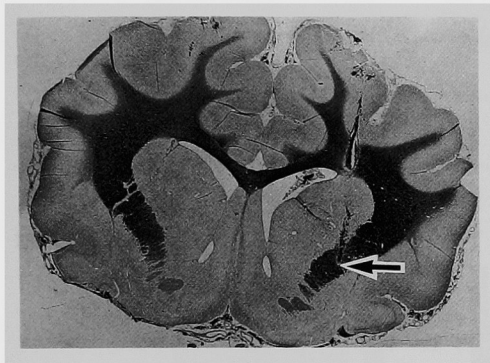
めることにある。

## 実験方法

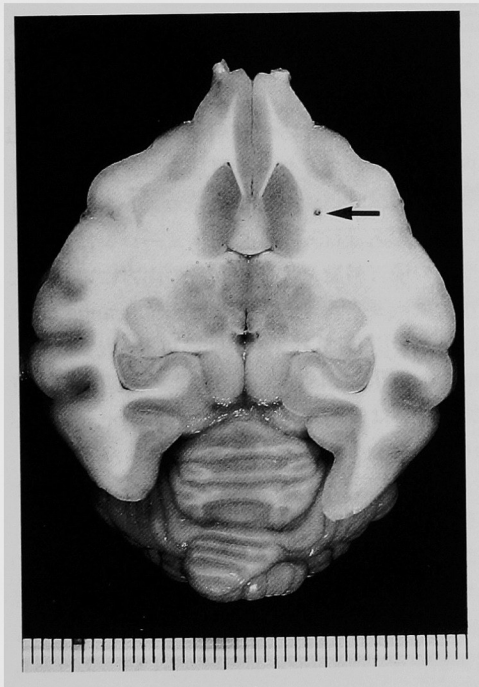
実験は、体重2.9~3.9kgの成熟ネコ16頭を用い以下の手順で行った。(1)まず末梢痛モデルとしてGG破壊を行っていない健常ネコ4頭を用い顔面の侵害刺激に応ずるニューロンをSTNcd内に同定し、そのニューロン発火におよぼす内包あるいは視床知覚中継核の電気刺激の影響を検討した。(2)の1.次にdeafferented painのモデルとして、左側のみの一側のGGを切断したネコ12頭を用い<sup>34)</sup>、GG切断後切断側(左側)STNcd内で誘発されるdeafferentation hyperactivity (DH)に対する内包あるいは視床知覚中継核電気刺激の影響を検討した。(2)の2.さらにGG切断ネコ12頭のうち6頭を用い、GG切断により視床レベルでもDHが誘発されるかどうかの検討を行った。

次に実験の詳細についてその方法を述べる。まず実験(1)では4頭のネコを用いて、一側顔面の侵害刺激(pin-prick: 鋭い針で突く, pinch: 鉗子などで皮膚を挟む)に応ずるニューロンを同側STNcd内に同定したのち、侵害刺激を与えたのと反対側あるいは同側の内包および視床知覚中継核(後内側腹側核, nucleus ventralis posteromedialis: VPM)の電気刺激を行い、STNcd内に同定した侵害受容ニューロンの発火におよぼす影響を検討した。実験は前投薬としてatropine sulfate (0.03mg/kg, i. m.)を使用し、ketamine (10mg/kg, i. m.)による初期麻酔下に手術操作を行った。まず気管内挿管を行い東大脳研式固定器に頭蓋を固定し、pancronium bromide (0.1mg/kg/1~2 hr, i. m.)で無動化を図りvolume-limited respirator (Igarasi Ika-Kogyo Respirator, Model B2)を用いroom airによる調節呼吸とした。さらに頸髄の動揺を避ける目的で両側の気胸を作成した後、適宜血液ガス分析を行い、呼吸回数、tidal volumeを調節した。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た。さらに保温器を用いて体温を保持した。このような条件化でまず後頭下開頭をおこない大孔後縁を十分に切除し、小脳下部(両側扁桃)を吸引除

去して第4脳室門 (obex) および頸髄最上部を露出した。そして直視下に obex から尾側へ0~2mm, 正中から外側へ2.5~4.0mmの範囲内<sup>9)34)</sup>へ、電極把持装置に装着されたステンレス製微



(a)



(b)

Fig. 1 内包刺激電極の先端部分  
(a): Klüver-Barrera 染色による A: +17  
のネコ脳冠断  
(b): H: +3 の高さのネコ脳水平断  
それぞれ (←) は、右内包刺激電極の先端  
を示す。

小電極 (Unique Medical 社製, 先端  $5\mu\text{m}$ , 500 K~1 M $\Omega$  の細胞外記録用電極) を刺入し, 同側顔面の侵害刺激に応ずるニューロンの発火の状態を観察した。更に歯科用ドリルを用いて, 頭蓋頭頂部に小穿孔を開け Snider-Niemer の図譜<sup>43)</sup>, Jasper の図譜<sup>22)</sup>, を参照して, 右または左側の一側内包 (A: +17.0, L: 6.0, H: +1.0~5.0) (Fig. 1) あるいは VPM (A: +8.5, L: 4.5~5.5, H: +1.0~2.0) に外径 0.7mm 電極間距離 1.0mm のステンレス製同芯円電極 (Unique Medical 社製) を刺入し, 同部の電気刺激 (2~3 V, 巾 0.5msec, 矩形波で single または 8 Hz から 50Hz の train pulse) を行った。STNcd 内のニューロン活動の観察は, high input impedance probe および前置増幅器 (Nihon Kodan, Microelectrode AMP, MEZ-8201) を介して, high gain amplifier (Nihon Kodan, VC-7 A, AVB-2), フィルター (300~10kHz) を通して, ブラウン管オシロス

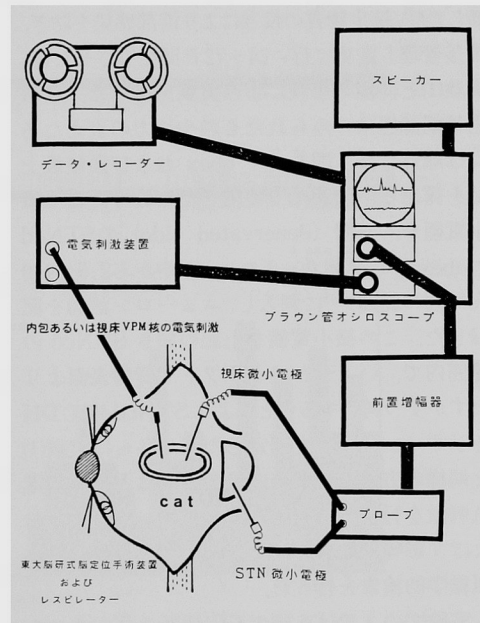


Fig. 2 実験方法 (模式図)  
微小電極から導出されたニューロン発火を前置増幅器を介してブラウン管上で観察すると同時にデータ・レコーダに記録した。また同時に内包あるいは VPM 電気刺激の信号も別のチャンネルで記録した。

コープで観察すると同時にデータ・レコーダー (SONY Data Recorder, DFR-3915) に記録した (Fig. 2). これらの観察, 記録は初期投与 ketamine 麻酔の影響がされると考えられる4時間以降<sup>36)</sup>に行い, さらに実験中は手術創および頭蓋の圧迫固定点に0.5% xylocaine hydrochloride の局注を適宜繰り返した. またニューロン発火の頻度を定量的に分析する為, 小型コンピューター (San-ei Sokki, 7 T08型 signal processor) を用い, 単位時間あたりのニューロン発火数を示すヒストグラム (spike frequency histogram) を作成した. 実験終了後は直ちに脳を10%ホルマリン液で灌流固定し, パラフィン包埋により厚さ10 $\mu$ mの連続切片を作成し, Klüver-Barrera, HE, および Nissl 染色により記録部位および刺激部位の同定を行った.

次に実験(2)の1では12頭のネコを用いて行った. まず無菌的に側頭開頭, 硬膜外経由で左側のみのガッセル神経節 (GG) を bipolar coagulator を使用し, できるだけ完全に凝固切断した<sup>34)</sup>. 抗生物質の投与により創部感染を防ぎ, 術後管理も厳重に行い24~72日間生存させた後, 実験(1)と同様の手技により実験を行った. なお術後創部感染のみられたものや体力の衰えたネコは除外した. 即ちまず obex および頸髄最上部を露出し, 実験(1)で使用した細胞外記録用微小電極を, 左側 (denervated side) の STNcd (obex から尾側 0~2.0mm, 正中から2.5~4.0mm外側の範囲)<sup>34)</sup>に刺入し, ニューロン活動を記録した. この微小電極を上記の如き STNcd の範囲内で, いくつかのトラクトで背側表面よりわずかずつ刺入することにより STNcd 内で DH を示すニューロンを同定した後, さらに実験(1)と同様の方法で一側の内包あるいは VPM の電気刺激を行い STNcd 内ニューロンの DH におよぼす影響を観察, 記録した. また実験終了後, 組織学的検索を行った.

実験(2)の2では6頭の GG 切断モデルネコを用い視床内ニューロンで DH に関する検討を行った. 即ち, GG切断側(左側)STNcd 内で DH を確認の後, 右あるいは左側の視床にステンレス製微小記録針を刺入しニューロン活動を観察, 記録した. なお同一ネコにおいてはできるだけ

左右対称部位で観察, 記録をするよう心がけた. 次に実験(1)と同様の方法で左側あるいは右側の内包電気刺激を行い, 視床内ニューロンの活動におよぼす影響を検討した. 実験終了後は, 前記と同様に記録部位, 刺激部位の組織学的同定を行った.

尚, 以上の実験は前述の通り総数16頭のネコから同定されたニューロンを用いて行ったが, そのうち明瞭で長時間にわたり分析可能なニューロン活動が得られたものについては, その一つの同一ニューロンを用いて, 反対側のみならず同側の上位脳 (IC, VPM) 刺激の影響を検討した場合もあり, 以下述べる各実験でのニューロン総数とそれぞれ各分析に用いられたニューロン数の総和は一致しない場合がある.

## 実験結果

実験(1). STNcd 内における侵害受容ニューロンの発火におよぼす内包および VPM 電気刺激の影響

同側顔面に対する侵害刺激に応じた STNcd 内ニューロンのうち分析可能な単一ニューロン発火を記録し得たのは4頭のネコから同定された21個であった. これらのニューロンは全て, 顔面の侵害刺激および触刺激の両方に応じる広作動域ニューロン (wide dynamic range neuron: WDRN) であり, 主に第III層 (大細胞層: magnocellular layer) とそれよりも腹側の, 背側あるいは腹側網様亜核 (dorsal or ventral reticular subnucleus) に分布していた<sup>34)</sup>.

これら STNcd 内の侵害受容ニューロンに対する内包電気刺激による影響を観察・記録した. まず4頭のネコのうち2頭から得られた4個のニューロンに対して, 記録側とは反対側の内包刺激を行ったところ, そのうち2個が明らかな抑制を受けた (Fig. 3(a)). 次に4頭のネコから同定された6個の STNcd 内の侵害受容ニューロンに対して, その記録ニューロンと同側の内包刺激を行ったところ3個が対側内包刺激の場合と同様の抑制をうけた (Fig. 3(b)).

次に同様にして STNcd 内の侵害受容ニューロンに対する VPM 電気刺激の影響を検討した. まず4頭のネコのうち2頭から得られた, 顔面



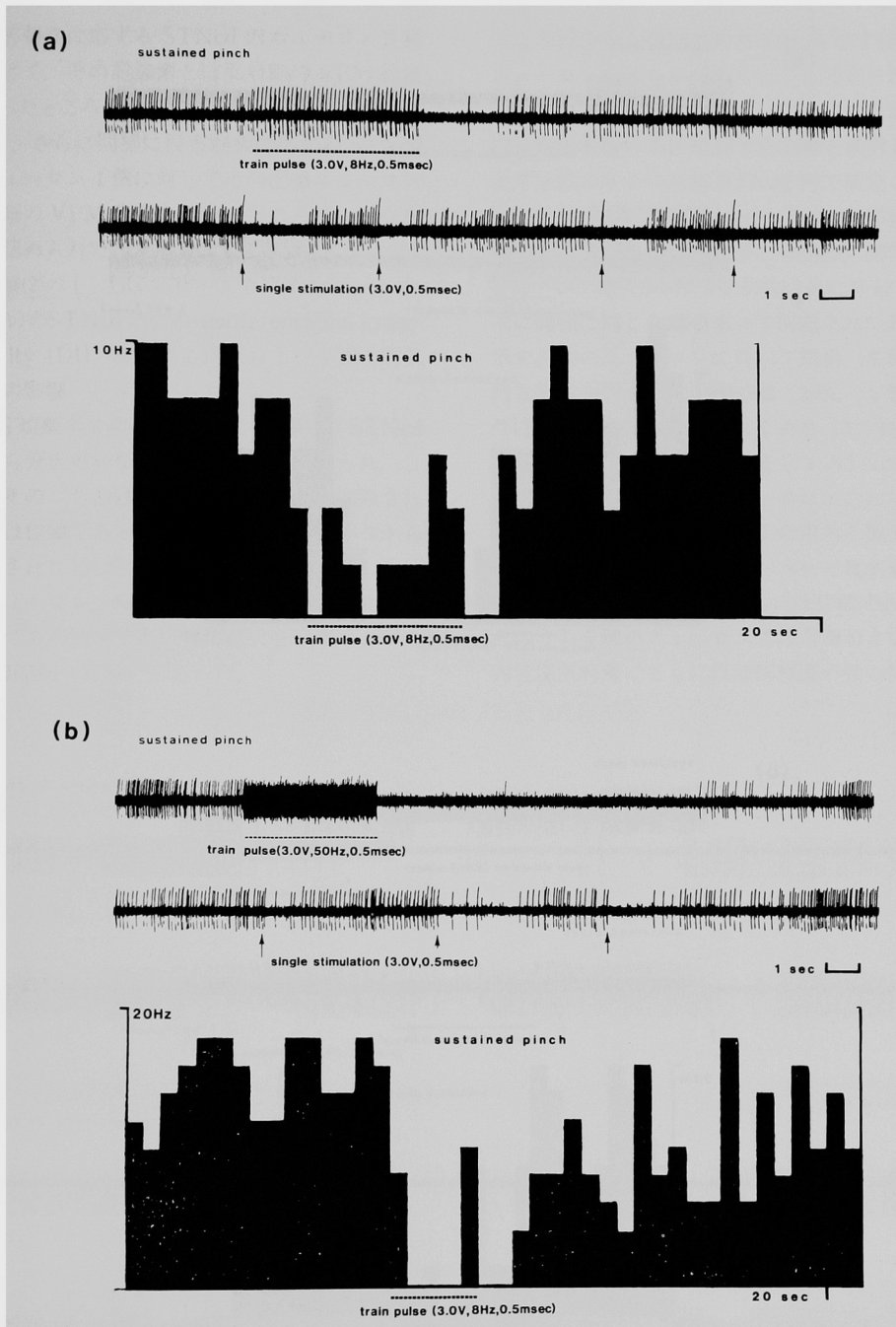


Fig. 3 STNcd 内の侵害受容ニューロンの発火に及ぼす、内包刺激の影響  
 (a): 顔面への侵害刺激 (sustained pinch) で誘発された STNcd 内ニューロン活動のうち、対側内包の train pulse あるいは single pulse stimulation により、その発火が抑制されるものがあった。  
 (b): (a)と同様に、記録 STNcd と同側の内包電気刺激によっても明らかな抑制効果が認められるものがあった。  
 (a)(b)のそれぞれ下段は spike frequency histogram を示す。

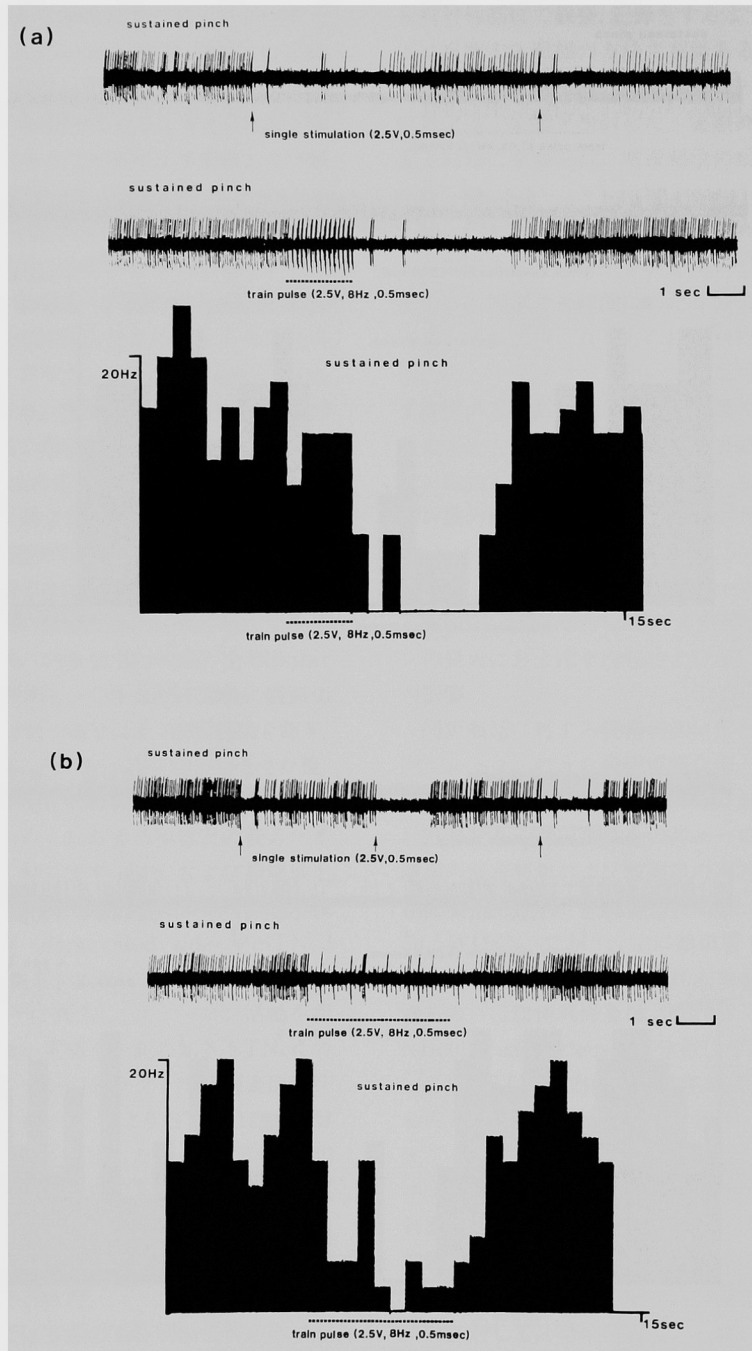


Fig. 4 侵害刺激に応ずる STNcd 内ニューロンの発火に及ぼす、VPM 電気刺激の影響  
 (a)：顔面の痛み刺激に応ずる STNcd 内ニューロンのうち、対側 VPM の train pulse あるいは single pulse stimulation により、その発火が抑制されるものがあった。  
 (b)：(a)と同様に、記録 STNcd と同側の VPM 電気刺激によっても抑制が認められるものがあった。  
 (a)(b)のそれぞれ下段は spike frequency histogram を示す。

の侵害刺激に応ずる STNcd 内ニューロン 3 個に対して、その記録側とは反対側の VPM 刺激を行ったところ 2 個が明らかな抑制をうけた (Fig. 4(a))。さらに同様に侵害刺激に応ずる STNcd 内ニューロン 1 個に対してその記録ニューロンと同側の VPM 刺激を行ったところ明らかな抑制が認められた (Fig. 4(b))。

**実験(2)の 1. GG 切断ネコ (deafferented pain モデル) の STNcd 内での deafferentation hyperactivity (DH) に対する内包および VPM 電気刺激の影響**

GG 切断ネコのうち切断側 (左側) の STNcd 内から分析可能なニューロン発火が得られ、しかもそのうち DH を示すニューロンが観察されたのは 12 頭であった。これらの 12 頭のネコから同定された 131 個のニューロンのうち DH を示すニューロン、即ち顔面に全く刺激を与えない状態でも持続的で高振幅の発火を示すニューロンは 103 個 (79%) であった。

この 12 頭から同定された DH を示す 103 個のニューロンのうち 9 頭のネコから同定された 76 個に対して、左右いずれか一側あるいは両側の内包刺激を行い DH に対する影響を検討した。まず 9 頭のネコの左側 STNcd 内で同定された DH を示す 60 個のニューロンに対して反対側 (右側) の内包刺激を行ったところ 30 個 (50%) のニューロン発火が明らかに抑制された (Fig. 5(a))。次に同様に同じ 9 頭のネコで同定された DH を示す 33 個のニューロンに対して同側 (左側) の内包刺激を行ったところ 13 個 (39%) が抑制を受けた (Fig. 5(b))。さらにこのように内包刺激による影響を検討した DH を示す STNcd 内ニューロンのうち同一のニューロンに対して対側 (右側) および同側 (左側) の内包を数分間おいて、しかも同一のパラメーターで電気刺激しその影響を比較検討し得たものは 17 個であった。そのうち 6 個のニューロンでは右側および左側内包電気刺激でともにほぼ同程度の強い抑制効

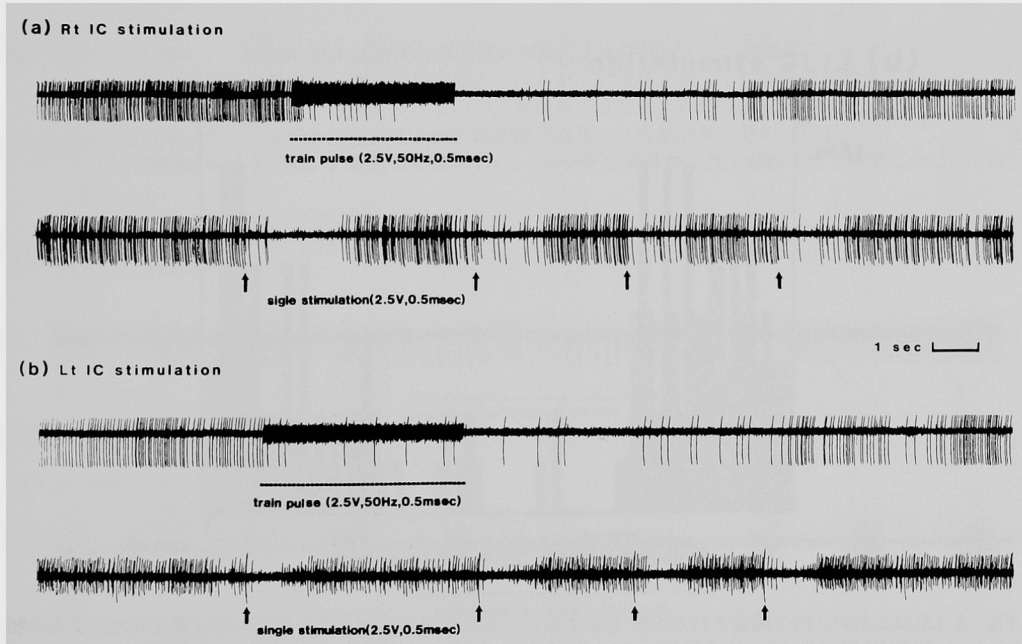


Fig. 5 左側 STN cd 内ニューロンの DH におよぼす内包電気刺激の影響

(a) : train pulse あるいは single pulse による右側 (対側) 内包刺激により発火が抑制されるものがあった。

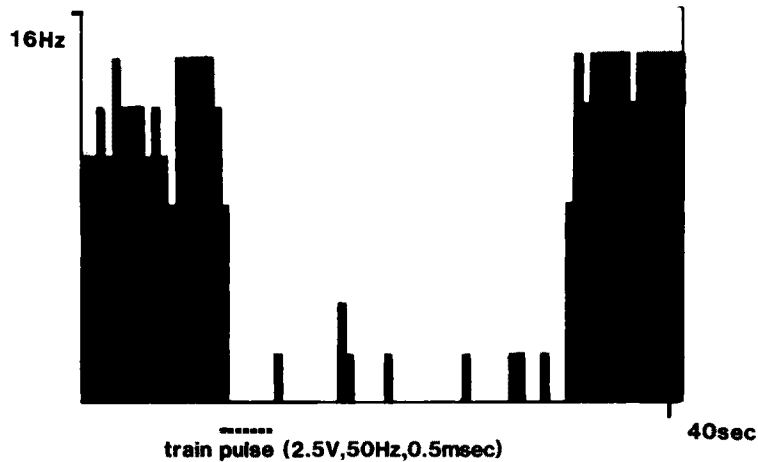
(b) : 同様の刺激を左側 (同側) の内包に与えても (a) と同様な抑制が認められるものがあった。

果が得られた (Fig. 6). なお, 残り11個のニューロンについては反対側 (右側) 内包刺激でのみ抑制を受けたものが2個, 同側 (左側) 内包刺激でのみ抑制を受けたものが2個, ほかに7個

のニューロンはいずれの側の内包刺激でも全く影響を受けなかった。

次に, このような GG 切断後 STNcd 内ニューロンで認められる DH に対する対側あるいは

### (a) Rt IC stimulation



### (b) Lt IC stimulation

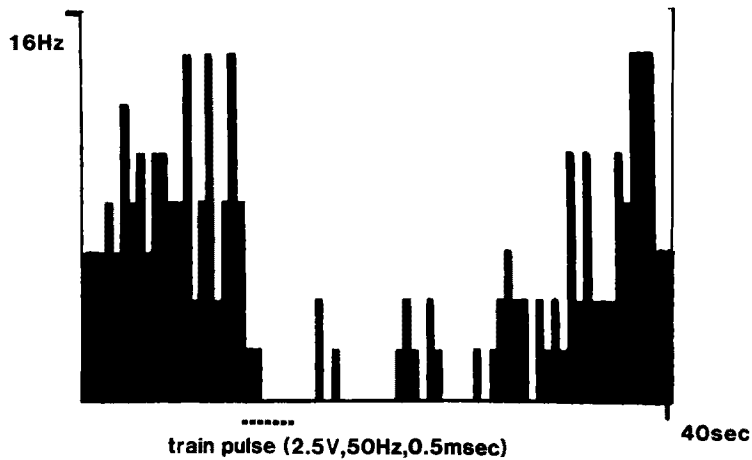


Fig. 6 左側 STNcd 内で同定された DH を示すニューロンの発火におよぼす左右の内包電気刺激による抑制効果を spike frequency histogram にて示す。

(a): 右側 (対側) の内包刺激により明らかな抑制効果が認められた。

(b): 同じく左側 (同側) の内包刺激によっても (a) とほぼ同程度の強い抑制効果が認められた。

(a) と (b) の記録ニューロンは同一のニューロンであり, それぞれにおける内包刺激のパラメーターも同じである。

同側の内包刺激による抑制のパターンを詳しく検討してみると3群に分類できた(Fig. 7)。即ち第1群：DHは内包刺激開始直後から抑制さ

れるが、その抑制効果は比較的弱く刺激終了直後あるいは早期に抑制効果の消失するもの(Fig. 7(a))。第2群：DHは刺激中ほとんど影響を受

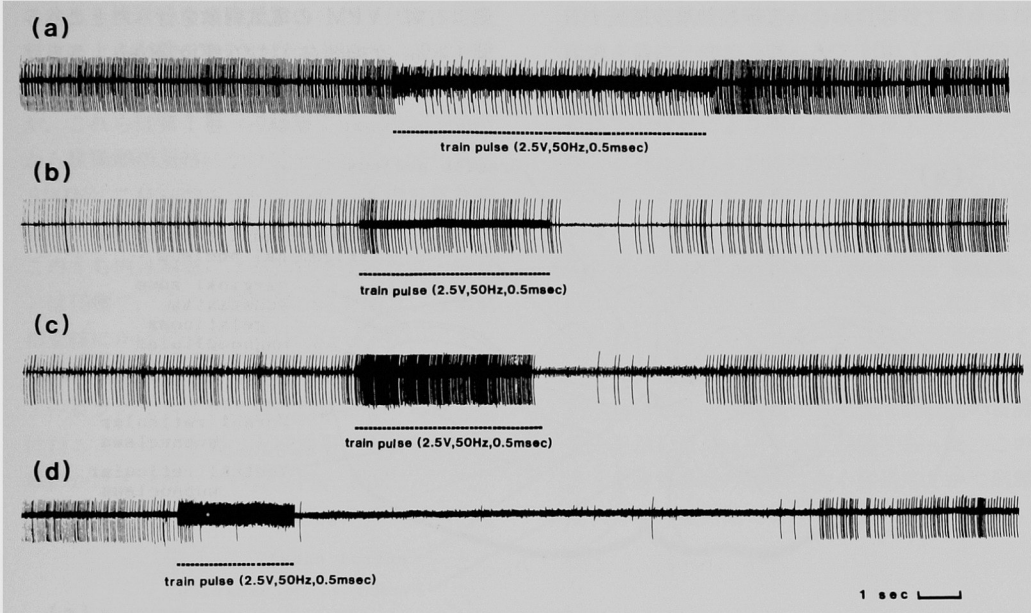


Fig. 7 STNcd 内ニューロンの DH に対する内包電気刺激による抑制パターンの差異

- (a)：内包刺激開始直後より軽度の抑制が認められるが、刺激終了後すぐに元の発火状態にもどる。
- (b)：内包刺激中はほとんど影響を受けないが、刺激終了直後より抑制効果が出現する。
- (c)：刺激中はかえって発火は増加するが、刺激終了直後より抑制効果が認められる。
- (d)：刺激開始直後より強い抑制効果が認められ、その効果は刺激終了後も数秒～数十秒間にわたって持続する。

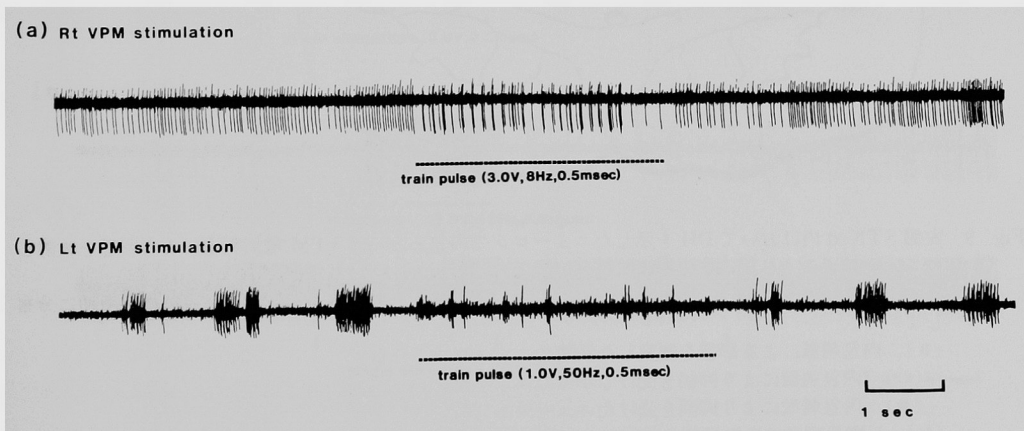


Fig. 8 左側 STNcd 内ニューロンの DH におよぼす視床 VPM 電気刺激の影響

- (a)：右側（対側）VPM 刺激により発火の抑制が認められるものがあった。
- (b)：左側（同側）VPM 刺激によっても(a)と同様な抑制効果が認められるものがあった。

けないか、あるいはかえって発火が増加するが、刺激終了直後より数秒間の抑制が認められるもの(Fig. 7(b)(c))。さらに第3群：刺激開始直後より強い抑制効果が認められ、刺激終了後も数秒から数十秒間にわたって抑制効果の持続するもの(Fig. 7(d))であった。このうち最も強力な抑制効果の得られる第3群は内包の比較的腹

側(H: +1.0~3.0)を刺激した時にたびたび観察された。

さて次に、3頭のネコの左側 STNcd 内で同定された DH を示すニューロン13個に対して対側(右側) VPM の電気刺激を行ったところ5個(38%)が抑制をうけた(Fig. 8(a))。さらに5頭のネコで同定された DH を示す9個のニュー

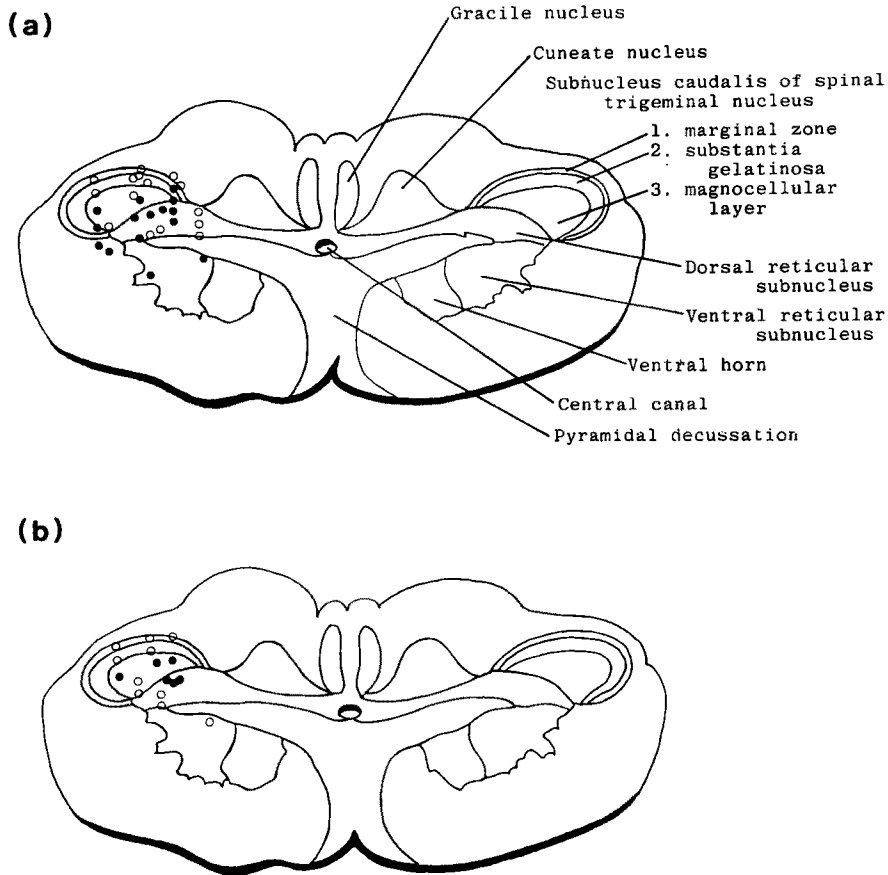


Fig. 9 左側 STNcd 内において DH を示したニューロンで内包あるいは VPM 電気刺激による影響を検討したニューロンのうち正確な位置の同定が可能であったニューロンの分布。

○および●はともに DH を示したニューロンで、辺縁層・大細胞層から背側及び腹側網様垂核に分布していた。

(a)：内包刺激による影響を観察した30個のニューロンの分布

(○)：内包刺激により抑制を受けなかったニューロン

(●)：内包刺激により抑制を受けたニューロン

(b)：VPM 刺激による影響を観察した16個のニューロンの分布

(○)：VPM 刺激により抑制されなかったニューロン

(●)：VPM 刺激により抑制されたニューロン

但し、(a)と(b)において4個のニューロンは重複している。

ーロンに対して同側（左側）VPM 電気刺激を行ったところ、そのうち5個（56%）のニューロンが抑制された（Fig. 8(b)）。

さらに左 STNcd 内で DH を示すニューロンの分布を検討した。内包あるいは VPM の電気刺激による影響を検討したニューロンのうち記録部位が明確に同定されたものは42個であったが、これらは第1層（辺縁層：marginal zone）から腹側網様核にかけて分布していた<sup>34)</sup>（Fig. 9(a)(b)）。これらのニューロンのうち内包電気刺激による影響を観察したものは30個であったが、このうち内包刺激により抑制を受けたニューロンは15個で、主に大細胞層から背側及び腹側網様核にかけて分布していた（Fig. 9(a)）。また VPM 電気刺激による影響を観察した16個のニューロンのうち VPM 電気刺激により抑制を受けたニューロン6個は大細胞層から背側網様核にかけて分布していた（Fig. 9(b)）。

実験(2)の2. GG 切断モデルネコの視床内で

の deafferentation hyperactivity の検討

実験(2)の1で用いた12頭のネコのうち6頭を用い、両側視床内でのニューロン発火を記録し、GG 切断後 STNcd のみならず視床レベルでも DH が惹起されるか否かを検討した。まず右視床内で DH の観察を行ったところ、分析可能な単一発火が記録できたニューロンのうち、後の組織学的検討により明らかに右視床内のニューロンと考えられたのは88個であった。しかしこの88個のニューロンのうち28個は対側あるいは両側の顔面あるいは他の身体部位に対する各種の刺激（pinch, pin-prick, pressure, touch, joint-movements, etc）に反応を示した。残りの60個のニューロンはこれら各種の刺激に全く反応を示さなかったが、そのうち STNcd で観察された DH と同程度の高頻度で持続性の自然発火を示したニューロンは24個であった。このような身体各所の刺激に全く無反応でかつ高頻度の持続的自然発火を示す右視床内ニューロン

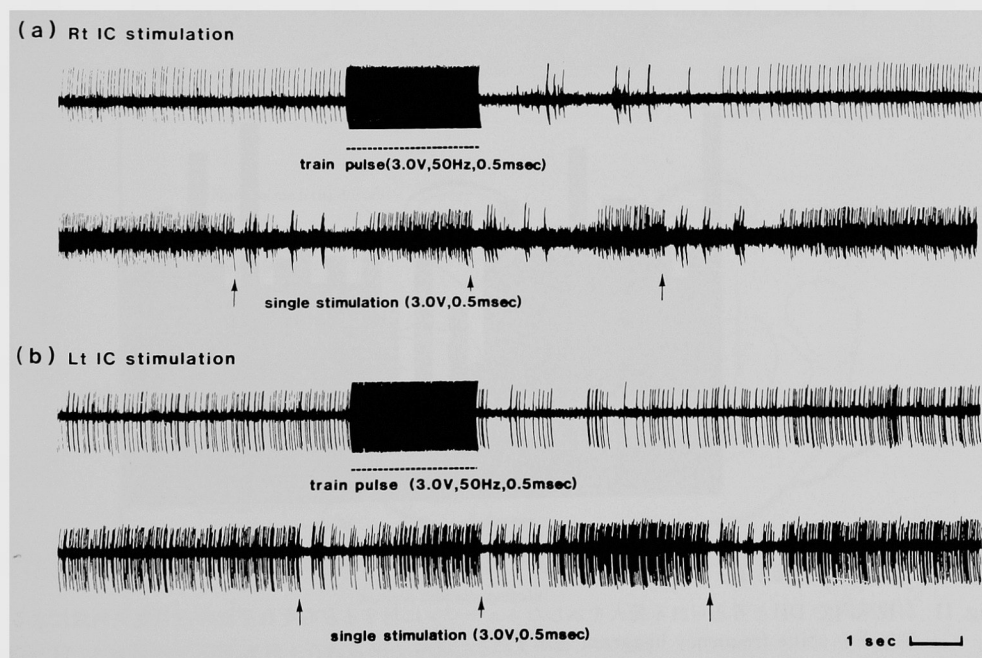
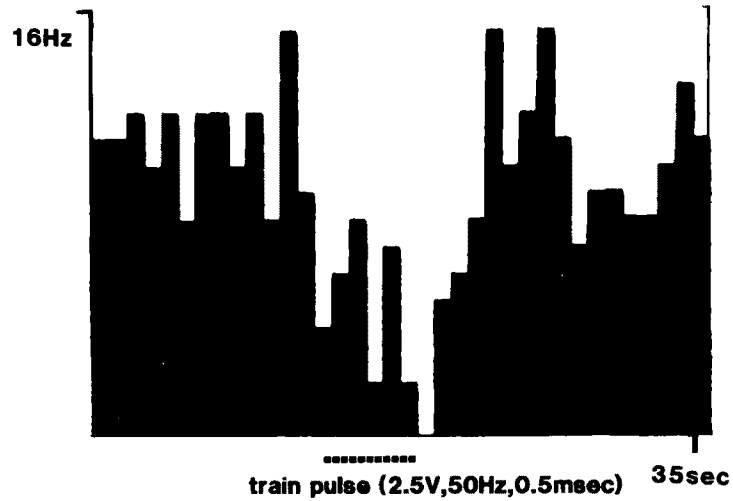


Fig. 10 右視床内で DH と考えられる発火を示したニューロンに対する内包電気刺激の影響

(a) : train pulse あるいは single pulse による右側内包刺激により発火の抑制が認められるものがあった。

(b) : (a)と同様に左側内包刺激によっても抑制効果が認められた。

## (a) Rt IC stimulation



## (b) Lt IC stimulation

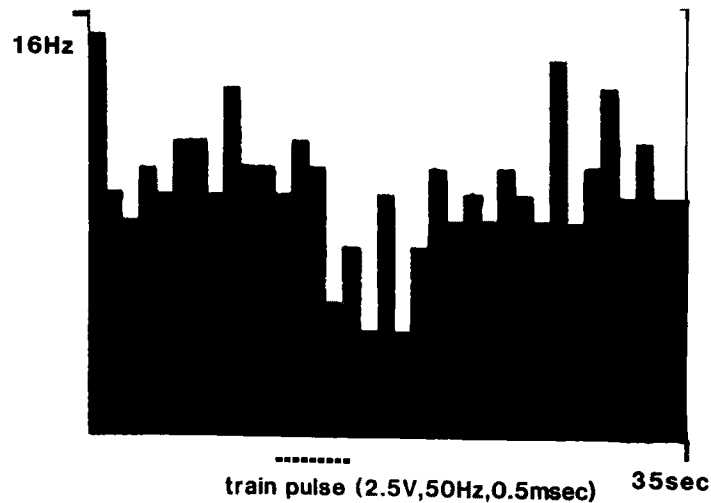


Fig. 11 右視床内で DHと考えられる発火を示したニューロンに対する左右それぞれの内包電気刺激による抑制効果を spike frequency histogram で示す。

(a): 右側 (記録側と同側) 内包刺激により強い抑制効果が認められた。

(b): 左側 (記録側と対側) 内包刺激によっても抑制効果が認められたが、その効果は右側内包刺激時よりも弱かった。

(a)および(b)の記録ニューロンは同一ニューロンであり、またそれぞれの内包刺激のパラメーターも同一である。



24個のうち、22個に対して右側内包電気刺激を行ったところ12個のニューロンが明瞭な抑制を受けた(Fig. 10(a))。この12個のニューロンのうち5個のニューロンに対しては、右内包刺激の後さらに左内包の電気刺激も行ったが、5個全てのニューロンが左内包電気刺激によっても抑

制を受けた(Fig. 10(b))。さらにこのように時間を異にして両側の内包電気刺激を行い、左右いずれの内包刺激でも抑制を受けた5個のニューロンは、同一パラメーターによる電気刺激では、左側(GG切断側と同側)内包を電気刺激した時より右側内包を電気刺激した時の方がより強

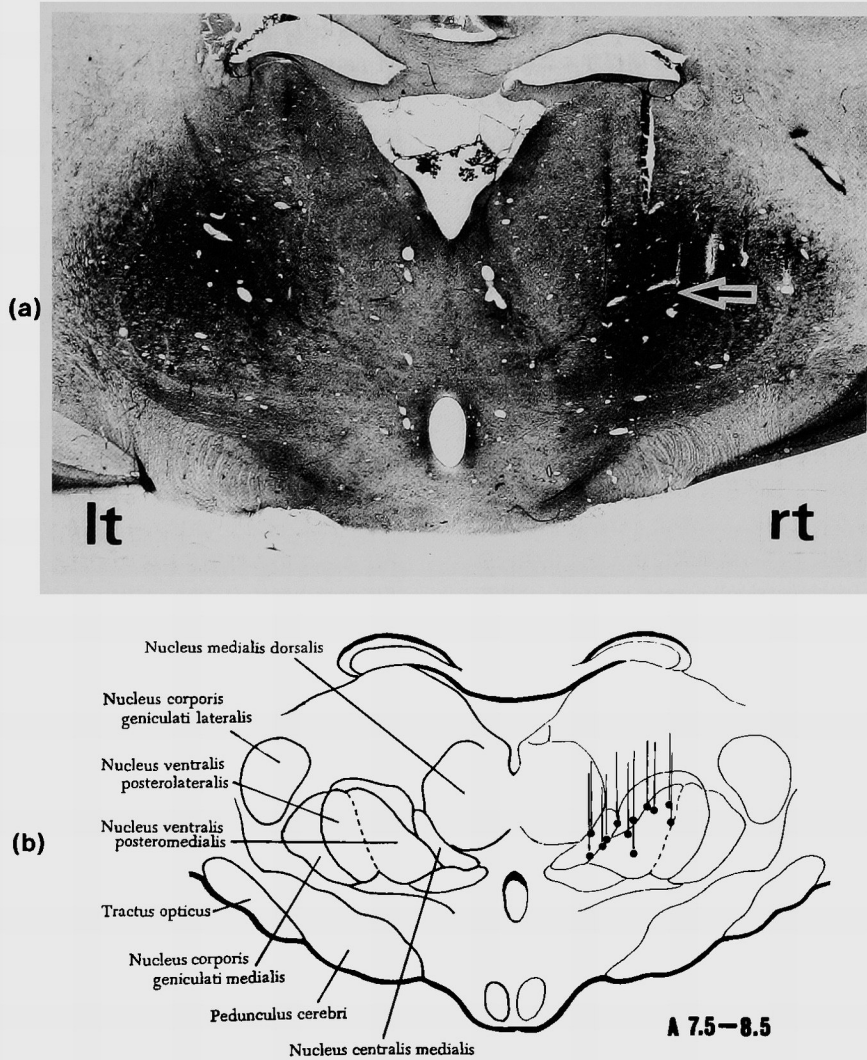


Fig. 12 右視床内で DH と考えられる発火を示したニューロンの分析

(a) : Nissl 染色標本

(←) : DH を示すニューロンが同定された微小電極の tract の先端位置を示し、その多くは VPM 背側辺縁部にあった。

(b) : 正中中心核から VPM にかけて12個のニューロンが同定されたが、9個は VPM 辺縁部に分布していた。

力な抑制を受けた (Fig. 11).

次に左側視床内でも DH を示すニューロンがあるかどうかの検討を行った。まず前述のように右側視床でのニューロン活動を記録した後、右側記録部位とできるだけ対称部の左側視床内でニューロン活動の観察・記録を行った。その結果 (左側) STNcd 内のニューロンで観察された DH と同程度の高頻度の自然発火を示すニューロンは左側視床からは全く観察されなかった。

さらに STNcd での DH と同程度の高頻度自然発火を示し、かつ身体各所の刺激に対し無反応で、さらに内包電気刺激により抑制をうけた 12 個のニューロンの分布を組織学的に検討した。その結果 12 個のニューロンは、右側 VPM から正中中心核 (nucleus centralis medialis) にかけて分布していた。とくにそのうち 9 個は VPM の辺縁部に位置していた (Fig. 12)。

### 考 案

緒言で述べたように脳深部刺激による除痛法は、従来の除痛法に比べいくつかの優れた点を有しており、臨床的にも次第に広く用いられるようになってきた。このような脳深部刺激による除痛法における刺激部位は大きく①第三脳室側壁 (periventricular gray matter) や中脳中心灰白質 (periaqueductal gray matter: PAG)、②内包後脚や視床知覚中継核 (VPM, VPL) の 2 つに分類される<sup>18)</sup>。前者の系は、視床下部弓状核から発し、第三脳室側壁→PAG→縫線核→脊髄後角に到る痛みの下行抑制系であり<sup>27)42)46)</sup>、この系の促進による除痛には内因性オピエート (endogenous opiate) およびセロトロンが強く関与していると考えられている<sup>21)17)19)20)27)</sup>。これに対して後者の部位の刺激による除痛効果は、オピエートの拮抗物質である naloxone を投与しても拮抗も増強もされないことから<sup>11)</sup>、オピエートの関与は無いかあるいは極めてわずかであろうとされている。また前者の系の刺激は、癌性疼痛などの末梢から中枢への痛み入力の過剰により惹起されると考えられる excess pain (afferent pain) には著効を示すが、末梢から中枢への知覚路の遮断に起因すると考えられている deafferented (deafferentation)

pain には無効である<sup>18)</sup>。これに対して、後者の系の刺激は deafferented pain に有効であり<sup>18)</sup> excess pain には無効とされてきた<sup>30)31)</sup>。このような両系における除痛効果の相違は両系における痛み抑制機序の相違に基づくものと想定されてきた。ところが最近視床知覚中継核の 1 つである VPL 核の電気刺激が、癌性疼痛などの excess pain に対しても有効であるという臨床報告もあり<sup>45)</sup>、従来の excess pain と deafferented pain という頭痛の大別法、あるいはこのような痛みの分類に基づく刺激部位の選択は未だ決定的なものではないように思われる。著者らも<sup>34)</sup>すでに実験的にネコの歯髄の電気刺激 (excess pain) に応じる視床内ニューロンの発火が非オピエート系と考えられている内包の電気刺激により抑制を受けるとことを確認している<sup>38)</sup>。さらにこのたびの実験で顔面の侵害刺激に応じる STNcd 内ニューロンの発火が、オピエート系である PAG の電気刺激のみならず<sup>34)</sup>非オピエート系である内包あるいは視床知覚中継核 (VPM) の電気刺激でも抑制されたという結果より、いわゆる excess pain は従来考えられていたように<sup>30)31)</sup>オピエートを介する痛み抑制系によってのみ抑制されるのではなく、内包や視床知覚中継核 (VPM, VPL) などの電気刺激によるオピエートを介さない系によっても何らかの影響を受けるという可能性が十分考えられる。

一方すでに 1967 年、Lossner ら<sup>28)</sup>はネコの脊髄後根神経切断後 14 日目頃より、切断当該部の脊髄後角ニューロンにおいて無刺激状態で持続的で高頻度の発火即ち“spontaneous neuronal hyperactivity”が認められることを報告し、さらに同様の現象はヒトにおいても認められるとしている<sup>29)</sup>。Anderson ら<sup>6)</sup>もネコの三叉神経切断後 8~10 日で三叉神経脊髄路核尾側部ニューロンにおいて、三叉神経支配領域に何ら刺激を与えなくても高振幅の持続的な発火を示すニューロンのあることを観察し、この neuronal hyperactivity をヒトにおける三叉神経痛のごとき痛みと関連あるものと推論している。著者らのネコを使用した GG 切断実験においても denervation 後 10 日目頃より STNcd 内ニューロンにお

いて neuronal hyperactivity が認められた。またこの時期に一致してネコは denervated side (本実験の場合は左側) の顔面をたえずケージに擦り付けたり、四肢でひっかいたり、あるいは左側顔面にごく軽く触れたり風をあてたりするなどの軽い顔面への刺激によっても攻撃姿勢をとるなどの異常行動が認められた<sup>34)</sup>。このほかネコ以外のラット・モルモット・マウスなど種々の動物においても、末梢神経切断後あるいは rhizotomy, cordotomy 後しばらくの日数を経過すると、動物は知覚障害部位に対しさまざまな自傷行為 (autotomy, self-mutilation) が観察されるようになることが報告されている<sup>31)23)</sup>。そして臨床的にも Hosobuchi らは<sup>14)</sup>三叉神経痛に対する神経切断術後26~56%の頻度で anesthesia dolorosa が発現すると報告しており、彼らは<sup>15)</sup>視床知覚中継核の電気刺激がこのような deafferentation 後の hyperactivity に対し何らかの影響を与えることにより除痛効果をもたらすのではないかと推察している。またこのたびの実験では、DH はモルフィンの投与あるいは PAG 電気刺激などのオピエート系の賦活では抑制されなかったが<sup>34)</sup>非オピエート系と考えられる VPM および内包の電気刺激により抑制されるという結果が得られた。このことは臨床的に deafferented pain はオピエートを介する痛み抑制系の賦活では抑制されないが、視床知覚中継核あるいは内包などの非オピエート系と考えられている部位の賦活により抑制される場合があるという事実と一致するものである<sup>33)36)38)</sup>。このことと前述したように DH が出現する時期に一致してネコの異常行動が認められるという事実を考え合わせると、GG 切断後に STNcd で認められる DH はやはり deafferented pain と深い関連性を有するものと推論される。

ところで前述したような PAG 電気刺激などのオピエートを介する痛み抑制系については、その除痛効果発現機序についての報告は多いが<sup>17)19)20)22)</sup>、オピエートを介さないもう一つの痛み抑制系即ち視床知覚中継核刺激および内包刺激による除痛機序に関しては未だ不明な点が多い。これらの非オピエート系である部位の電気刺激で除痛が得られる場合があるということは、

Mazars ら<sup>32)</sup>あるいは Adams<sup>1)</sup>、Field ら<sup>11)</sup>の経験によりすでに1974、1975年に報告されている。

このうち視床知覚中継核の電気刺激については、坪川らは最近の研究により<sup>44)46)48)</sup>知覚中継核→縫線核→下行性脊髄路、および知覚中継核→延髄網様体→下行性脊髄路という2系があり、視床知覚中継核の刺激は両系の痛み抑制系を促進することにより脊髄後角内で侵害受容ニューロンを抑制する為だろうと推論している。ただし視床から縫線核および延髄網様体に到る経路は電気生理学的には証明できても解剖学的証明は未だできていない。彼らは実際に臨床上でも視床知覚中継核の電気刺激は deafferented pain に対してのみならず excess pain に対しても有効であったとしている<sup>46)48)</sup>。以上の坪川らの報告は、著者らの今回の実験結果で VPM の電気刺激は、GG 切断後の STNcd 内ニューロンにおける DH に対してのみならず、GG 非切断健全ネコの顔面侵害刺激に応じる STNcd 内ニューロンの発火に対しても抑制効果を有するという事実と軌を一にする結果であるのかもしれない。即ち換言すれば視床知覚中継核の電気刺激は deafferented pain に対してのみならず excess pain に対しても抑制効果を有するという坪川らの所見に妥当性を与える事実とも解される。

ところで一方、内包刺激は Adams<sup>1)</sup>、Field ら<sup>11)</sup>により経験的に始められた方法である。その除痛機序については Adams によると<sup>1)</sup>、中枢における知覚伝導路の障害によって起こる spontaneous pain syndrome (deafferented pain と同義と考えられる)は、脊髄・視床内の体性感覚に参与するニューロンに介在する抑制系 interneuron が脱落することが原因であるとした上で、この抑制系 interneuron は頭頂葉由来であるから、内包後脚の電気刺激がこの頭頂より下行する抑制系線維を促進することにより除痛効果が得られると推論している。実際大脳皮質とくに体性感覚野 (S1) の刺激による知覚伝達系への抑制作用については多くの報告がある<sup>4)13)37)39)</sup>。今回著者らが行った内包電気刺激の部位は、解剖学的に新見ら<sup>35)</sup>がネコの sensorimotor cortex を破壊して、Nauta 法で変性を観察した部位であ

る。従って我々が行った内包の電気刺激はこの部位でSIからの下行性線維を賦活したとも考えられる。しかしこの内包刺激部位は当然のことながら、SIからのみならずSI周辺の皮質運動領からの下行性線維あるいは逆にこれら皮質への上行性線維も走行している部位と考えられる。事実この部位は皮質SIIからの投射線維も通過していることが証明されている<sup>35)36)</sup>。従ってこのたび我々の行った内包の電気刺激は、刺激針の太さから考えればこれら数種の線維群のうち1種のみでなく複数の線維群を同時に刺激したと考える方が妥当と思われる。そしてそれらの通過線維群のうち痛み抑制系に関与しているものが少なくとも一つは在ったと推察される。しかしこのたびの実験ではどの通過線維が主たる抑制機能を発揮したものであるかは不明である。さらには、大脳皮質からの遠心性線維についての解剖学的検索によると<sup>35)</sup>、SIおよびSIIからの皮質遠心性線維には対側の脊髄後角腹側部(第IV層~第VI層)へ視床を介さず直接投射線維を送っているものもあることが証明されている。今回の実験においてもSTNcd内で同定されたニューロンのうち内包の電気刺激により抑制を受けたのは大細胞層から腹側網様亜核にかけての比較的腹側部に分布していた。しかしこれらの脊髄後角ニューロンは対側内包のみならず同側内包の電気刺激によっても、ほぼ同程度の抑制を受けたことより、大脳皮質からの下行性抑制線維は内包を通過した後、さらにその下位で両側性に伝達されている可能性が強いと考えられる。

ところで今回我々の実験で行った内包での電気刺激部位はA: +17.0, L: 6.0, H: +1.0~5.0を目標範囲として行ったが、H: +1.0~5.0の範囲内で刺激電極を移動することにより、STNcd内のニューロン活動に対する抑制パターンが異なった。即ちSTNcd内の同一ニューロンの発火を記録しながら内包の電気刺激部位を移動させたところ、1mm以内の刺激部位の移動により抑制パターンが著しく変化するという現象がしばしば観察された(参照: Fig. 7)。とくに腹側に限局した部位(H: +1.0~3.0)を電気刺激したときに最も強力な抑制効果が得ら

れた(Fig. 7 (d))。このことより内包を通る痛み抑制線維はこの部では比較的腹側を通過しているものと推察された。

次に脊髄後角でのdenervation neuronal hyperactivityはより上位のニューロン活動にも影響を及ぼす可能性が考えられる。即ち今回の実験で右視床内から同定された88個のニューロンのうち12個はdeafferentation hyperactivityと思われる活動を示すニューロン、即ちSTNcd内ニューロンで認められるDHと同程度の高頻度の自然発火を示し、そのニューロン発火は身体各所のあらゆる刺激によっても影響を受けることなく、かつ内包の電気刺激によりその発火が抑制されるニューロンであった。さらにその12個のニューロンのうち9個はVPM辺縁部に分布していたが、横田<sup>50)</sup>らもネコを用いた実験でこのVPM辺縁部に三叉神経領域における局在性痛覚に関与したニューロンが存在すると報告している。

ところで左側STNcd内でDHを示す同一ニューロンに対しては、右側(対側)内包を電気刺激した時でも、左側(同側)内包を刺激した時でもほぼ同程度の強い抑制効果が認められた。ところが右視床内でDHと思われる発火を示す同一ニューロンにおいては、右側(同側)内包を電気刺激した時のほうが、左側(対側)内包を刺激した時よりも強い抑制効果が認められた。このようなこのたびの実験結果と、大脳皮質SI, SIIからの皮質遠心性線維が主に同側の視床(VPM, VPL, PO群)へ投射するという解剖学的事実<sup>35)</sup>とを考え合わせると、内包の電気刺激による痛み抑制系には、前述したように視床は通らないで脊髄レベルまで下行し直接両側性に脊髄後角ニューロンに対して抑制効果を発現する系他に、内包から同側の視床に到り視床レベルでニューロン活動を変調させることにより痛み抑制効果を発揮するというもう一つの系の存在も示唆された。

## 結 語

(1)健康ネコにおいて侵害受容ニューロンを三叉神経脊髄路核尾側亜核(STNcd)内に同定した後、そのニューロンに対して反対側あるいは

同側の内包および視床 VPM 核の電気刺激を行ったところ、STNcd 内ニューロン発火はいずれの側の内包あるいは VPM 電気刺激によっても抑制された。

(2) ガッセル神経節 (GG) 切断ネコにおいて、deafferentation hyperactivity (DH) を示すニューロンを GG 切断側の STNcd 内に同定した後、(1)の場合と同様の方法で対側あるいは同側の内包および VPM の電気刺激を行ったところ、やはりいずれの側の内包あるいは VPM の電気刺激によっても DH に対する抑制効果が認められた。

(3) GG 切断側の対側視床内からも DH と考えられる発火を示すニューロンが同定されたが、これらのニューロン発火は左右いずれの側の内包電気刺激でも抑制された。そして DH を示すニューロンは主に VPM 辺縁部に分布していた。

(4) ニューロン活動を痛みの指標と仮定してみた場合、難波ら<sup>34)</sup>によると中脳中心灰白質 (periaqueductal gray matter : PAG) 電気刺激などのオピエート系を介する痛み抑制系の賦活では、excess pain (afferent pain) に対しては抑制効

果がみられたが、deafferented pain に対しては抑制効果は認められなかった。これに対して、著者の今回の実験では非オピエート系である VPM や内包の電気刺激は、deafferented pain のみならず excess pain に対しても抑制効果を有した。

(5) 視床レベルでは、いずれの側の内包刺激によっても視床内 DH は抑制されたが、同側の内包刺激による DH 抑制効果は対側刺激によるものよりも強力であった。

(6) 内包の電気刺激による痛み抑制系には、①視床は通らないで脊髄レベルまで下行し直接両側性に脊髄後角ニューロンに対して抑制効果を発現する系と、②内包から同側の視床に到り視床レベルでニューロン活動を変調させることにより痛み抑制効果を発揮するという二つの系の存在が示唆された。

稿を終えるにあたり、終始懇篤な御指導御校閲を戴いた、恩師西本詮教授、難波真平先生に心から感謝を捧げる

## 文 献

- 1) Adams JE, Hosobuchi Y and Feild HL : Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. *J Neurosurg* (1974) **41**, 740—744.
- 2) Akil H, Richardson DE, Huges J and Barchas JD : Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of patients after analgesic focal stimulation. *Science* (1978) **201**, 463—465.
- 3) Albe Fessard D and Lombard MC : Use of an animal model to evaluate the origin of and protection against deafferentation ; in *Pain Research and Therapy*, Vol. 5, Bonica JJ, et al eds, Raven Press, New York (1983) pp. 691—700.
- 4) Andersen P, Eccles JC and Sears TA : Presynaptic inhibitory action of cerebral cortex on the spinal cord. *Nature* (1962) **194**, 740—741.
- 5) Anderson DJ, Hannam AJ and Matthews B : Sensory mechanisms in mammalian teeth and their supporting structures. *Physiol Rev* (1970) **50**, 171—195.
- 6) Anderson LS, Black RG, Abraham J and Ward AA Jr : Neuronal hyperactivity in experimental trigeminal deafferentation. *J Neurosurg* (1971) **35**, 444—452.
- 7) 天野恵市 : 経皮的コルドトミー。脳外 (1977) **5**, 207—215.
- 8) 天野恵市 : Rostral Mesencephalic Reticulotomy (RMR) による除痛をめぐる。第12回脳神経外科特別問題懇話会講演録 (1979) pp. 88—101.
- 9) Berman AL : *The Brain Stem of the Cat, A Cytoarchitectonic Atlas with Stereotaxic Coordinates*. The University of Wisconsin Press, Madison, Milwaukee, London (1968).

- 10) Ervin FR, Brown CE and Mark VH : Striatal influence on facial pain. *Confin Neurol* (1966) **27**, 75—90.
- 11) Field HL and Adams JE : Pain after cortical injury relieved by electrical stimulation of the internal capsule. *Brain* (1974) **97**, 169—178.
- 12) Guilbaud G, Oliveras JL, Giesler G Jr and Besson JM : Effects induced by stimulation of the central inferior nucleus of the raphe on the dorsal horn interneurons of the cats' spinal cord. *Brain Res* (1977) **126**, 355—360.
- 13) Hagbarth KE and Fex J : Centrifugal influences on single unit activity in spinal sensory paths. *J Neurophysiol* (1959) **24**, 321—338.
- 14) Hosobuchi Y, Adams JE and Rutkin B : Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol* (1973) **29**, 158—161.
- 15) Hosobuchi Y : Chronic brain stimulation for the treatment of intractable pain. *Neurol Med Chir (Tokyo) (Suppl)* (1975) **15**, 37—39.
- 16) Hosobuchi Y, Adams JE and Rutkin B : Chronic thalamic and internal capsule stimulation for the control of central pain. *Surg Neurol* (1975) **4**, 91—92.
- 17) Hosobuchi Y, Adams JE and Linchitz R : Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* (1977) **197**, 183—186.
- 18) Hosobuchi Y : The current status of analgesic brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien) (Suppl)* (1980) **30**, 219—227.
- 19) Hosobuchi Y : Combined electrical stimulation of the periaqueductal gray matter and sensory thalamus. *Appl Neurophysiol* (1983) **46**, 112—115.
- 20) Ignelzi RJ and Atkinson JH : Pain and its modulation. Part 2—Efferent mechanisms—. *Neurosurgery* (1980) **6**, 584—590.
- 21) 石島武市 : 間脳における定位脳手術による除痛をめぐる。第12回脳神経外科特別問題懇話会講演録 (1979) pp. 47—62.
- 22) Jasper HH and Ajmone-Marsan C : A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat. *Nat Res Counc, Can* (1961).
- 23) 木村邦夫 : Deafferentation Pain Syndrome. *ペインクリニック* (1985) **6**, 367—375.
- 24) 倉石 泰, 高木博司 : 疼痛制御物質としてのノルアドレナリン. *ペインクリニック* (1983) **4**, 357—365.
- 25) 黒田良太郎, 井奥匡彦, 越野兼太郎, 中谷 進, 池田卓也, 最上平太郎, 早川 徹, 神川喜代男, 奥 謙 : 帯状束破壊手術による除痛をめぐる。第12回脳神経外科特別問題懇話会講演録 (1979) pp.63—80.
- 26) Levitt M and Levitt JH : The deafferentation syndrome in monkeys, dysesthesia of spinal origin. *Pain* (1981) **10**, 129—147.
- 27) Liebeskind JC, Guilbaud G, Besson JM and Oliveras JL : Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat : behavioral and inhibitory effects on spinal cord interneurons. *Brain Res* (1973) **50**, 441—446.
- 28) Losser JD and Ward AA Jr : Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. *Arch Neurol* (1967) **17**, 629—636.
- 29) Losser JD and Ward AA and White LE : Chronic deafferentation of human spinal cord neurons. *J Neurosurg* (1968) **29**, 48—50.
- 30) Mazars G, Mérienne L and Cioloca C : Stimulations thalamiques intermittentes antalgiques. *Rev Neurol* (1973) **128**, 273—279.
- 31) Mazars G : Etat actuel de la chirurgie de la douleur. *Neurochirurgia* (1976) **22**, 1—164.

- 32) Mazars G : Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* (1975) **14**, 93—95.
- 33) Namba S, Wani T, Shimizu Y, Fujiwara N, Namba Y, Nakamura S and Nishimoto A : Sensory and motor responses to deep brain stimulation —Correlation with anatomical structures—. *J Neurosurg* (1985) **63**, 224—234.
- 34) 難波真平, 清水洋治, 和仁孝夫, 中村成夫 : Deafferented pain の実験的作製の試み. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (1985) **25**, 715—722.
- 35) 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* (1963) **17**, 169—216.
- 36) 中尾吉邦 : 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. *岡山医誌* (1983) **95**, 1227—1241.
- 37) Ogden TE : Cortical control of thalamic somato-sensory relay nuclei. *EEG Clin Neurophysiol* (1960) **12**, 621—634.
- 38) 大本堯史, 中尾吉邦, 桜井 勝, 浅野 拓, 松本祐蔵, 難波真平, 西本 詮 : 視床痛に対する内包後脚電気刺激の経験. *脳神経* (1983) **35**, 1009—1016.
- 39) Paggio GF and Mountcastle VB : A study of the functional contribution of the lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensitivity — Central nervous mechanisms in pain —. *Bull Johns Hopkins Hosp* (1960) **106**, 266—316.
- 40) Reynolds DV : Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* (1969) **164**, 444—445.
- 41) Richardson DE and Akil H : Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2 — Chronic self-administration in the periventricular gray matter —. *J Neurosurg* (1977) **47**, 184—194.
- 42) Richardson DE : Analgesia produced by stimulation of various sites in the human  $\beta$ -endorphin system. *Appl Neurophysiol* (1982) **45**, 116—122.
- 43) Snider RS and Niemer WT : A stereotaxic Atlas of the Cat Brain. The University of Chicago Press, Chicago (1961).
- 44) Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y and Moriyasu N : Diencephalic modulation of activities of raphe-spinal neurons in the cat. *Exp Neurol* (1981) **74**, 561—572.
- 45) 坪川孝志, 山本隆充, 片山容一, 宮崎修平, 西本 博, 森安信雄 : 脳刺激による除痛法 — 視床中継核刺激法とその効果 —. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (1982) **22**, 211—218.
- 46) 坪川孝志 : 電気刺激による除痛術 — 脳深部刺激法の基礎と臨床応用. *脳外* (1983) **11**, 1113—1123.
- 47) 坪川孝志, 山本隆充, 片山容一, 西本 博, 平山晃康, 渋谷治男 : 頭痛症に対する視床中継核刺激 — 臨床効果と髄液中 $\beta$ -endorphin の変動 —. *脳外* (1984) **12**, 459—467.
- 48) 坪川孝志 : Stimulation Produced Analgesia の臨床応用と Neurotransmitter 療法の展望. 第4回日本脳神経外科コンgres講演録 (1985) pp. 23—34.
- 49) 山本隆充, 片山容一, 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核脊髄 neuron への促通効果. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (1982) **22**, 201—210.
- 50) 横田敏勝 : 視床における痛覚伝達の神経生理学的研究. *日医師会誌* (1985) **93**, 421—427.
- 51) Yoshii N, Mizokami T, Ushikubo T, Kuramitsu T and Fukuda S : Long term follow up study after pulvinotomy for intractable pain. *Appl Neurophysiol* (1980) **43**, 128—132.

**The effect of internal capsule and/or thalamic sensory nucleus  
stimulation on deafferentation hyperactivity  
in relation to pain relief.**

—Experimental studies in the cat—

**Takao WANI**

Department of Neurological Surgery,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. A. Nishimoto)

The effect of electrical stimulation of the internal capsule (IC) or sensory thalamic nucleus (VPM) on neuronal activity in the subnucleus caudalis of the spinal trigeminal nucleus (STNcd) was examined electrophysiologically in the cat. The nociceptive neuronal firing in the STNcd was suppressed by the facilitation of the non-opiate pain inhibitory system, such as electrical stimulation of the IC or VPM of either side.

High amplitude spontaneous and continuous neuronal hyperactivity (deafferentation hyperactivity: DH), which was provoked in the left STNcd after complete ablation of the left Gasserian ganglion, was conspicuously suppressed by electrical stimulation of the IC of either side (rt. IC stimulation: 30/60; lt. IC stimulation: 13/33), as well as by VPM stimulation of either side (rt. VPM stimulation: 5/13; lt. VPM stimulation: 5/9). DH, similar to that provoked in the left STNcd after ganglionectomy, was found to spread to the right sensory thalamic nucleus. Twelve neurons with DH were identified in right VPM and nucleus centralis medialis. As many as nine of these twelve neurons were distributed in the marginal area of the VPM. DH in the right thalamus was also suppressed by the stimulation of the IC on either side, however, the suppressive effect was predominant with ipsilateral IC stimulation.

These results are compatible with the clinical experience of relief of deafferented (deafferentation) pain by electrical stimulation of the IC or sensory thalamic nucleus (VPM, VPL). After detailed analysis and considerations, it was supposed that this experiment supports the postulated theory that not only deafferented pain but also afferent pain is relieved by the facilitation of the non-opiate pain inhibitory system including the IC and/or the sensory thalamic nucleus.