

## 痛みの基礎と臨床

## 脳幹網様体内側部と侵害受容

## — 脊髄視床路に関する教科書的記載は正しいか —

東京女子医科大学 脳神経外科

アマノ ケイイチ カワムラ ヒロツネ タニカワ タツヤ  
天野 恵市・河村 弘庸・谷川 達也  
カワバタケ ヒロコ ノタニ マサオ イセキ ヒロン  
川 島 弘子・能谷 正雄・伊関 洋

(受付 昭和63年7月18日)

## はじめに

痛みを中心とする侵害受容 (nociception) を伝えるのは外側脊髄視床路 (lateral spinothalamic tract, LST) であるとされてきた。この伝導路は、末梢から脊髄後角に入力した侵害刺激を集めて脊髄を上行し、さらに脳幹を上行して視床の後内側部にある非特殊感覚核群 (non-specific sensory thalamic nuclei, CM 核, CL 核, Pf 核) に至るとされてきた。しかし侵害性インパルスの中枢内伝導は、はたして本当にこの LST によって行われているのであろうか。

近年の神経生理学的および神経解剖学的研究により、LST を侵害性インパルスの中枢内伝導の唯一の系であるとする従来の考え方は、誤りであることがあきらかになった。

すなわち LST を上行する線維は脊髄から延髄に入ると、そのほとんどは LST から離れ、LST よりも内側部にある延髄網様体、とくに巨大細胞性延髄網様体核 (nucleus reticularis gigantocellularis m.o., NRG) に終止するか、あるいはその近傍を通過する。このようにして脳幹網様体の中に入った侵害性インパルスは、網様体内側部を両側性に、そして短シナプス性に上行し、一つは

視床の後内側部に至るが、他は視床下部後部などの大脳辺縁系 (limbic system) に入力する。事実、ヒトで微小電極を用いて、末梢の侵害刺激に対して応答するニューロン単一発射が吻側中脳網様体内側部、視床下部後内側部 (第三脳室周囲灰白質) に存在することが証明されている。

すなわち、たしかに脊髄レベルにおいては LST は痛み伝導の中心であるが、脳幹より上位においては、LST ではなく網様体内側部に痛みの伝導および伝達の中心がある。

ヒトの中心灰白質に接する吻側中脳網様体内側部および視床下部後内側部でのこれらのニューロン発射の様態を述べると共に、侵害受容の中枢機序について考察する。

## 1. 痛覚の上行路について特記すべきこと

侵害性インパルスの中枢神経系内における求心系については最近までにいくつかの重要な知見が報告されている。まず脊髄の膠様質に達した侵害性インパルスは、後角の第IV、V、VI層に至る。これら3層のうち末梢からの直接入力をもっとも少ないのは第V層であり、第V層の活性化は第IV層を経由して行われる<sup>1)</sup>。脊髄後角から上行する系には2つの種類がある。Mehler<sup>2)</sup>のいういわゆ

Keiichi AMANO, Hirotsune KAWAMURA, Tatsuya TANIKAWA, Hiroko KAWABATAKE, Masao NOTANI and Hiroshi ISEKI [Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical College]: Medial part of the reticular formation of the brainstem in relation to the human nociception: Is the conventional description of the spinothalamic tract given in the textbook adequate?

る古典的外側脊髄視床路は、前側索の外側部を通り、新脊髄視床路 neospinothalamic pathway とも呼ばれている。系統発生的に新しいもので、ヒトでは認められるが、下等動物では認められない。新脊髄視床路の起始細胞は主に後角の第 I 層と V 層にあるとされている。ネコで新脊髄視床路に相当するものは脊髄頸髄視床路 spino-cervicothalamic pathway である。新脊髄視床路の視床内終止は、主に視床外側の感覚中継核、すなわち VP 核である。とくに VPL 核（後外腹側核）が中心であり、顔面からの投射は VPM 核（後内腹側核）である。VP 核は内側毛帯の終止核でもあるから、同一の核に痛覚系（新脊髄視床路）と触覚系（内側毛帯）が終っていることになる。内側毛帯系は VPL 核の中心部に、新脊髄視床路系は VPL 核の周辺部に終るといふ報告がある<sup>3)</sup>。ヒトの痛みのうち epicritic pain がこの新脊髄視床路により伝えられ、旧脊髄視床路 paleospinothalamic pathway が protopathic pain を伝えるのではないかという仮説 (Mehler) もあるが、実際にヒトの痛みにおいて主役を演じているのは新脊髄視床路ではなく、旧脊髄視床路である。

新脊髄視床路が前側索の外側部を上行するのに対し、旧脊髄視床路は前側索の腹側部を上行する。しかし、ここで大切なことは、ヒトの前側索を上行する線維の大部分がいずれにしても延髄の脳幹網様体、とくに巨大細胞性延髄網様体核 (NRGC) の周辺に終止するということである。すなわち従来の解剖学の教科書に、脳幹レベルで外側脊髄視床路と記載されている部分を通る痛みのインパルスはきわめて少ない。実際にヒトの脳幹の図譜をよくみてみると、このレベルでの外側脊髄視床路なるものは、はなはだ貧弱な小さな伝導路であり、このようなものが末梢からの膨大な侵害性インパルスの主たる通路であると考えるほうがむしろ不自然である。

ヒトの脳幹および脳幹から間脳に至る経路において、痛みを伝える主体は、古典的な外側脊髄視床路ではなく網様体であるという事実をはっきり認識することが大切である。この点に関する先駆的な研究として、久留の tractus spinobulbaris の

仕事があり、わが国がこの方面で誇り得る世界的な業績である<sup>4)</sup>。

旧脊髄視床路は内容的には 2 つ、すなわち脊髄網様路 spino-reticular tract と脊髄中脳路 spino-mesencephalic tract とがある。脊髄における起始細胞については、前者は後角の第 VII 層と第 VIII 層、後者は第 I 層と第 V 層であるとされている。旧脊髄視床路の視床内終止については、脳幹網様体および中心灰白質から CL 核、CM-Pf 核への投射があるとされている<sup>5)~9)</sup>。

ちなみに新脊髄視床路の視床内終止は VP 核であることはすでに述べてきたが、それ以外にこの伝導路と CM-Pf 核との関連について整理する必要がある。大切なことは、以前に報告されたような、新脊髄視床路の CM-Pf 核への終止は現在では否定されているということである<sup>10)</sup>。すなわち CM-Pf 核への入力には新脊髄視床路からではなく、旧脊髄視床路すなわち脊髄網様体路を経由した脳幹網様体からくるものが主である。

これまで述べてきたのは新・旧脊髄視床路という 2 つの侵害受容系であるが、第 3 の系ともいべき上行線維系についてふれておく。これは脊髄脳室周囲系 (spino-periventricular system) であり<sup>11)</sup>、中心灰白質と侵害受容との関連から注目すべき研究と思われる。この系の線維が終止する部位は、尾一吻側 (caudo-rostral) にかかなり広い範囲の中心灰白質にわたっているが、とくに、1) 延髄舌下神経核の高さの中心灰白質で、舌下神経核と迷走神経背側運動核との間の部分、2) 橋の青斑核 (locus ceruleus) の高さの中心灰白質で、青斑核とグッデン背側被蓋核 (dorsal tegmental nucleus of Gudden) との間の部分、3) 中脳の上丘と下丘との間の高さの中心灰白質、4) 間脳の入口のダルクシェビッツ核 (nucleus of Darkschewitsch) の吻側の高さの中心灰白質、の 4 か所が主な終止部位である。中必灰白質の中では中脳水道に隣接する部分だけでなく、中心灰白質の外側部の辺縁部にも変性線維がみられたという。もっとも吻側まで上行した線維は視床下部後部の背側部に達している。従来は中心灰白質に入る線維は、新・旧脊髄視床路からの側副枝であるとされてきた

が、山田と大谷<sup>11)</sup>はそれを否定し、新・旧脊髄視床路のいずれにも属さない第3の系であると報告している。

この脊髄脳室周囲系はどのような機能をもっているのか、とりわけ侵害受容に関与しているかどうかについては断定できない。しかし Ebbesson の報告<sup>12)</sup>にもあるこの脊髄脳室周囲系が侵害受容に関与しているであろうことは、古くは Magoun の時代から<sup>13)</sup>、あるいは1970年代の Liebeskind や Mayer の仕事<sup>14)15)</sup>からも示唆されてきた。

以上述べた経路以外に、痛覚の上行路として後索も関与しているのではないかという考えがある。ヒトでは明らかではないが、ネコでは、*spinocervical tract* として後角のIII~V層から発して同側の後索を上行して外側頸髄核(C<sub>1-2</sub>)に終り、この核からの二次線維が交叉したのち内側毛帯と共に視床に達する。また後角のIII~IV層から発した *postsynaptic dorsal column pathway* は同側の後索を上行して後索核に達したあと交叉して内側毛帯と共に視床に至る。ヒトでこれらの後索系が痛みの一部を伝えているか否かは不明である。

## 2. 実験動物における中脳網様体内側部の侵害受容ニューロン<sup>16)</sup>

Ajmone-Marsan と Jasper の脳図譜<sup>17)</sup>で A2, L2, H±O はネコの上丘の高さにおける吻側中脳網様体の最内側部であり、中心灰白質との境界部に相当する。この部位では、浅撓骨神経の Aδ 閾値以上および C 閾値以上の末梢電気刺激に対して、きわめて明瞭な *field potential* が得られる。潜時は、反対側刺激の場合は7~9msec、同側刺激の場合は10~12msec である。この誘発反応の得られる範囲は部位的にきわめて限局されており、*dorso-ventral* の方向では H±O の位置から1mm 以上離れると誘発反応は得にくく、また L2 よりも外側の網様体では反応は得られない。末梢からの侵害刺激が集中するのは網様体の内側部、とくに中心灰白質に接する部分であることを、この事実は示している。

この部位において単一ニューロン発射を記録すると、全体の84%のニューロンは反対側の末梢神

経の C 閾値以上の電気刺激に対して *activate* される。この部位でのニューロンの自然発火の状態にある時の *interspike interval* には40~200msec とかなりの変動がある。このような自然発火状態にあるニューロンに対し上記の末梢電気刺激を行うと、刺激後200~300msec に著明な *interspike interval* の短縮が生じ、この短縮は刺激後500 msec 位までつづくが、それ以降はむしろ、*interspike interval* の延長がみられる。末梢神経(反対側)電気刺激に対するニューロンの反応性は3つに分類することができ、潜時120~140msec に反応の最初のピーク、潜時400msec 付近に第2のピーク、潜時800~1,000msec に第3のピークがある。

同側の第2次体性感覚領の電気刺激に対しても、この部位のニューロンの57%は *activate* される。この場合の反応のピークは刺激後40~160 msec にある。第2次体性感覚領を *conditioning* 刺激し、そのあと種々の *delay* をかけて末梢神経刺激を *test* 刺激とすると、この部位のニューロンは一定時間の発火抑制のあと著明な発火増大を示す。

動物実験におけるこの部位のニューロン活動の特徴として、1) 大きな受容野を示し、体部位局在がみられない、2) 刺激に対する閾値が高い、3) 脊髄からの投射としては交叉性のものが多い、4) 種々の感覚の *modality* の *convergence*、5) 反復刺激に対する反応特性としては、高頻度刺激には反応せず、低頻度刺激(0.5~2cps)に対して反応する(*low following frequency*)、6) このような頻度で反復刺激すると5~6回目以降の刺激から発火の減弱がみられる(*attenuation, habituation, accommodation, adaptation*)、等に要約することができる。

## 3. ヒトにおける中脳網様体内側部の侵害受容ニューロン<sup>18)</sup>

頭痛 *intractable pain* の外科的治療の一つとして著者らは吻側中脳網様体凝固術(*Rostral Mesencephalic Reticulotomy, RMR*)を提唱し良い臨床成績をおさめてきたが<sup>7)</sup>、その際にタングステン微小電極を用いて定位的に、ヒト吻側中脳網

様体内側の侵害受容ニューロンを観察した。標的は Schaltenbrand と Bailey の人脳図譜<sup>20)</sup>で、(P14, H-5, L5) である。この部位は、上丘と後交連との間の高さで、中脳水道の中心から外側に 5mm の地点、すなわち吻側中脳網様体の最内側部で中心灰白質に接する部分である。この部位でのニューロン発火の特徴は、1) 自然発火状態では interspike interval が 20~600msec と変動しやすい、2) 受容野は広く、末梢からの投射は両側性、3) 発火状態からみるかぎり小さなニューロンが主体である、4) 末梢からの pinprick 刺激に応ずるがほとんどは遅延型の反応である、等である。たとえば同側の顔面の pinprick 刺激に応ずるニューロンの場合、潜時 340~600msec に最初の反応がありその後は 1,000~2,000msec まで反応がつづくもの、1,700~2,100msec に主な反応があるもの、600~800msec に主な反応があるもの等がある。反対側顔面の pinprick 刺激に対しては潜時 460~780msec、反対側下肢に対しては潜時 480~660msec、同側の上肢に対しては潜時 1,000~1,500msec で応ずるもの等がみられた。以上の観察からこの部位のニューロンを潜時から 3 群に分け、250msec 以内に主な反応があるもの (early response type)、400~800msec な主な反応があるもの (intermediate type)、1,000msec 以降に主な反応があるもの (delayed response type) とすることができる。

#### 4. ヒトにおける視床下部後部の侵害受容ニューロン<sup>21)22)</sup>

とくに癌性疼痛に対して postero-medial hypothalamotomy (PMH) が有効なことがある。この標的は、Schaltenbrand と Bailey の人脳図譜<sup>20)</sup>で (P2, H-2, L2) である。解剖学的には第 3 脳室壁周囲の灰白質であり、中脳中心灰白質の rostral extension である。以前この場所は、いわゆる Sano の ergotropic triangle の一部すなわち交感神経帯として狂暴症などの異常な行動異常の外科的治療に使われたことがあった。しかし同時にこの部位は頭痛の治療にも有効であることがその後経験的に明らかにされるに及んで、はたしてこの部位に侵害受容ニューロンがヒトにおいて存

在するかどうかが関心事となった。大脳辺縁系に属するこの部位は、情動脳として motivational pain すなわち苦しみとしての痛み (pain as suffering) の認識に関与し、一方、視床に到達する侵害刺激は discriminative pain すなわち感覚要素としての痛み (pain as sensation) として認識されるものと考えられる。

タングステン微小電極を用いた術中記録によってヒト第 3 脳室後部の脳室周囲灰白質には侵害受容ニューロンが多数存在することが証明されている<sup>22)</sup>。これらニューロンの特徴は、受容野が広く体部位局在は存在しない。pinprick 刺激に対する反応潜時は、反対側顔の刺激では 100msec、同側顔の刺激では 220msec、反対側上肢の刺激では 120~160msec、同側上肢の刺激では 75~100msec、反対側下肢の刺激では 200~250msec、同側下肢の刺激では 200msec である。すなわち、ほとんどは潜時 100~200msec に反応するが、ときに潜時 1,000 msec というような delayed firing をするニューロンも存在する。

これらの観察は、1 の項で述べた、痛覚に関する脊髄脳室周囲系 (spino-periventricular system) という第 3 の系を観察した、実験動物における山田と大谷の報告<sup>11)</sup>とも一致するものである。それまでの視床を重視した痛覚伝導の考え方に対して、大脳辺縁系が痛みの認識においてはたす重要な役割りを指摘した観察といえよう。脳幹においては古典的な外側脊髄視床路ではなく、網様体内側部こそが痛みを伝える主体であり、ここから 2 つの経路に分かれ、1 つは discriminative pain として視床に、他は motivational pain として大脳辺縁系に侵害刺激の投射が行われる<sup>23)</sup>。

#### おわりに

本稿は昭和 63 年 6 月 9 日に行われた東京女子医科大学学会シンポジウム『痛みの基礎と臨床』における講演の要旨をまとめたものであり、なにかの御参考になれば幸いである。またこのシンポジウムの司会の労をとられた薬理学教室野本照子教授ならびにこのシンポジウムを企画された東京女子医科大学学会幹事の諸賢に心から感謝する次第である。

## 文 献

- 1) 中浜 博：痛みの認知機構。第12回脳神経外科特別問題懇話会講演録, pp11-21, 1979
- 2) **Mehler WR, Feferman ME, Nauta WJH**: Ascending axon degeneration following anterolateral chordotomy: An experimental study in the monkey. *Brain* 83 : 718-750, 1960
- 3) **Berkley KJ**: Spatial relationships between the terminations of somatic sensory and motor pathways in the rostral brainstem of rats and monkeys. I. Ascending somatic sensory inputs to lateral diencephalon. *J Comp Neurol* 193 : 283-317, 1980
- 4) 久留 勝, 最上平太郎：脳幹ならびに脊髄における上行性伝導路。神経研究の進歩 6 : 143-157, 1962
- 5) **Nauta WJH, Kuypers HGJM**: Some ascending pathways in the brainstem reticular formation. *In Reticular Formation of the Brain* (Jasper HH, Proctor LD, Knighton RS ed) pp3-30, Churchill, London (1958)
- 6) **Hamilton BL, Skultety FM**: Efferent connections of the periaqueductal gray matter in the cat. *J Comp Neurol* 139 : 105-114, 1970
- 7) **Robertson RT, Lynch GS, Thompson RF**: Diencephalic distributions of ascending reticular systems. *Brain Res* 55 : 309-322, 1973
- 8) **Bowsher D**: Some afferent and efferent connections of the parafascicular-centre median complex. *In The Thalamus* (Purpura DP, Yahr MD ed) pp99-108, Columbia Univ Press, New York (1966)
- 9) **Chi CC**: An experimental silver study of the ascending projections of the central gray substance and adjacent tegmentum in the rat with observation in the cat. *J Comp Neurol* 139 : 259-272, 1972
- 10) **Mehler WR**: Further notes on the center median nucleus of Luys. *In Thalamus* (Purpura DP, Yahr MD ed) pp109-127, Columbia Univ Press, New York (1966)
- 11) **Yamada J, Otani K**: The spinoperiventricular fiber system in the rabbit, rat and cat. *Exp Neurol* 61 : 395-406, 1978
- 12) **Ebbesson SOE**: Brain stem afferents from the spinal cord in a sample of reptilian and amphibian species. *Ann NY Acad Sci* 167 : 80-101, 1969
- 13) **Magoun HW, Atlas D, Ingersoll EH et al**: Associated facial, vocal and respiratory components of emotional expression: An experimental study. *J Neurol Psychopathol* 17 : 241-255, 1937
- 14) **Liebeskind JC, Mayer DJ**: Somatosensory evoked responses in the mesencephalic central gray matter of the rat. *Brain Res* 27 : 133-151, 1971
- 15) **Mayer DJ, Liebeskind JC**: Pain reduction by electrical stimulation of the brain: An anatomical and behavioral analysis. *Brain Res* 68 : 73-93, 1974
- 16) 天野恵市, 佐野圭司：中脳中心灰白質近傍網様体における細胞単一発射の研究—末梢刺激に対する網様体の反応と大脳皮質によるモデュレーション—。脳神経外科 1 : 319-327, 1973
- 17) **Jasper H, Ajmone-Marsan C**: A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. The National Research Council of Canada, Ottawa (1954)
- 18) **Amano K, Tanikawa T, Iseki H et al**: Single neuron analysis of the human midbrain tegmentum. *Appl Neurophysiol* 41 : 66-78, 1978
- 19) **Amano K, Kawamura H, Tanikawa T et al**: Long-term follow-up study of rostral mesencephalic reticulotomy for pain relief—Report of 34 cases—。Appl Neurophysiol 49 : 105-111, 1986
- 20) **Schaltenbrand G, Bailey B**: Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Vol. 2. Thieme, Stuttgart (1959)
- 21) **Sano K, Sekino H, Hashimoto I et al**: Posteromedial hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. *Confin Neurol* 37 : 285-290, 1975
- 22) **Amano K, Kitamura K, Sano K et al**: Relief of intractable pain from neurosurgical point of view with reference to present limits and clinical indications—A review of 100 consecutive cases—。Neurol Med Chir (Tokyo) 16(Part 1) : 141-153, 1976
- 23) 天野恵市：脊髄視床路の役割と経皮的コルドトミーおよび中脳網様体凝固術と除痛について。『Neurosurgeons Vol. 4』pp13-21, 日本脳神経外科コンgres発行, 東京 (1985)