

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

基礎研究と臨床研究の融合による、神経疾患によってひきおこされる疼痛に対する

新しい治療法の開発に関する研究

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 柿木 隆介

平成19（2007）年 4月

目 次

I. 総括研究報告		
基礎研究と臨床研究の融合による、神経疾患によってひきおこされる疼痛に対する新しい治療法の開発に関する研究	-----	- 1
柿木 隆介		
II. 分担研究報告		
特になし		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	9
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	11

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
（総括）研究報告書

基礎研究と臨床研究の融合による、神経疾患によってひき起こされる疼痛に対する
新しい治療法の開発に関する研究

（主任）研究者 柿木 隆介 ○自然科学研究機構 生理学研究所 教授

研究要旨：基礎研究によって得られたヒトの脳内痛覚認知機構の詳細な知見に基づいて、定位脳手術、脳深部刺激療法による臨床応用をおこない、神経・筋疾患に併発する治療困難な疼痛に対する新たな治療法の開発をおこなっていく。これまでは経験的に行われてきた視床痛などの治療を、非侵襲的脳機能解析法と神経生理学的知見に基づいた、いわばEvidence-Based Medicineによって行う画期的な試みである。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関
における職名

片山容一・日本大学医学部脳神経外科・教授

A. 研究目的

神経・筋疾患による疼痛は、視床痛、幻肢痛を初めとする極めて難治性かつ発症のメカニズムが明らかでは無いものが多い。10年以上前には、ヒトにおける痛覚認知の脳内情報処理機構に関してはほとんど何もわかっておらず、治療も従来からの経験に基づくものが中心であった。しかし、この5年程の間に脳波、脳磁図とfMRIなどの各種非侵襲的脳機能計測法の技術革新に伴い、痛覚認知の脳内情報処理機構がかなり明らかになってきた（研究代表者が主として担当）。また臨床面では、さまざまな外科的手法による除痛効果が報告されてきた。特に定位脳手術の手技を用いた脳深部刺激療法の著明な効果と運動皮質刺激療法が近年の大きな話題となっている（研究分担者が主として担当）。種々の非侵襲的計測法を用いてヒトの脳内痛覚認知機構を明らかにすること、及び、基礎的研究によって得られた知見を元にして除痛治療を行う事、すなわち神経・筋疾患による疼痛治療におけるEvidence-Based Medicineの施行が主要研究目的である。すなわち、ようやく「科学的に」疼痛のメカニズムと除痛効果についての

総合的な研究が可能となってきたと考えている。

疼痛治療のためには、痛覚刺激に対する脳内情報処理過程の解明が必須であり最も基本的な事項である。逆に、基礎的結果に基づく疼痛治療の臨床応用の結果により、さらに基礎的研究を新たに展開できる。本研究によって得られた成果は、今後、神経・筋疾患による疼痛の治療のみならず、がん痛などによる全身疾患の疼痛治療にも応用が可能であり、国民の医療に対する貢献は極めて大きいと考えられる。

18年度では先ず、基礎的知見と臨床的知見の対比を行った。すなわち、研究代表者のこれまでの基礎的研究によって得られた知見の臨床応用に関するパイロットスタディーを開始して、今後の研究計画の基本方針を確立することを目的とした。最大の問題となったのは、当然ではあるが、患者さんによって症状及び治療効果に大きな差があることであった。そこで、19年度では、18年度の検討によって得られた知見を応用し、わが国で外科的除痛治療を行っている他の施設とも協力して症例数を増加することにより、個人差という問題点を解決することを目的とする。また、異なる手技を用いている教室もあり、それによる効果と従来の方法との比較も興味深いところである。

B. 研究方法

1. 研究目標

神経・筋疾患によってひきおこされる難治性疼痛の新しい（画期的な）治療法の開発を最終的な研究目標とする。

2. 研究仮説、およびその解明方法

神経・筋疾患によってひきおこされる難治性疼痛は、その発症メカニズムと責任部位が明らかにされていないため、治療が困難である。そのためには、まず、健常人における脳内の痛覚認知機構を最新の非侵襲的脳機能計測法を用いて詳細に明らかにする。その結果に基づき、痛覚認知に重要な役割を果たしている部位を脳外科的に刺激、凝固あるいは摘出することにより、除痛治療を行う。また、極めて特殊な痛みを訴える患者さんに対しては、各患者さん各々に非侵襲的脳機能計測を行い、その結果に基づいて治療を行っていく。

3. 研究計画の要約（研究責任者）

基礎的研究（生理学研究所）では、脳波、脳磁図、fMRI、TMSを併用してA δ 線維とC線維を上行する信号の脳内情報処理過程を詳細に検索していく。現在までの研究で、痛覚認知の初期過程には、まず刺激対側の第1次感覚野（SI）、第2次感覚野（SII）と島が平行して活動し、その後おそらく脳梁を經由して刺激同側のSII、島、帯状回、扁桃体が活動する事が明らかになってきた。したがって是非とも行なわなければならない事は、上記の部位の時間的、空間的な活動の詳細な分析である。痛覚認知は情動と深い関連がある。情動に関係深い辺縁系、特に帯状回と島の役割を明らかにする必要がある。

4. 研究分担者の協力体制

臨床研究（日本大学医学部）では、視床痛、幻肢痛といった慢性疼痛を呈する患者に対して脊髄刺激、脳深部刺激、大脳皮質運動領刺激などの様々な除痛方法を加え、その効果を検討することにより、病態機序の解明を行っていく。視床痛は難治例が多いが、大脳皮質運動領刺激に有効例が多い。幻肢痛などの末梢性求心路遮断痛に対しては、定位脳手術の手技を用いた脳深部刺激療法（視床知覚中継核刺激）が特に有効である。また、刺激の継続によって疼痛自体が消失する症例も存在す

ることから、視床ならびに大脳皮質での神経機構の再構成についても検討を行う。さらに、研究代表者（柿木）のグループが痛覚認知に関して重要な部位であることを確認している第2次感覚野、島と帯状回の刺激療法についても具体的に見当を開始している。

5. 19年度の研究計画

19年度も、基礎研究（研究代表者）と臨床研究（研究分担者）をさらに推進していく。研究代表者のこれまでの基礎的研究によって得られた知見の臨床応用を行い、今後の研究計画の基本方針を確立したい。今年度より継続する研究分担者である片山容一先生は、主として深部脳刺激による除痛治療を推進していく。さらに、19年度より2名の研究分担者（山本隆充先生、齋藤洋一先生）に加わっていただき、主として運動皮質刺激による除痛治療を推進していただく。これにより患者さんの症状に応じたよりきめ細かい治療が可能となる。また薬剤との併用も重要である。NMDA レセプターのブロッカーであるケタミンによって劇的に疼痛が抑制される症例が数多く存在する。ケタミン点滴療法を外科的治療と併用することも可能であるので、新しい中枢性疼痛の治療法としての立場を確立したい。

6. 20年度の研究計画

より深部、すなわち、視床、帯状回、島、といった部位の定位脳手術、深部脳刺激法を、基礎的研究の知見に基づいて進めていく。特に辺縁系は「快・不快」といった情動的な要素に重要な役目を果たしていることが次第に明らかにされてきており、申請者もこれらの部位が痛覚認知にも重要な部位である事を明らかにしてきた。最終的には、患者個人個人の検査結果をもとにした除痛治療をおこない、その結果を蓄積して、世界中の全ての医療施設でも行えるような治療基準を確立したい。

（倫理面への配慮）

健常被験者を対象とする実験の場合にも患者さんを対象とする治療時にも、実験あるいは治療の意義と内容を良く説明してインフォームドコンセントを取ったあとに実施している。生理学研究所、日本大学医学部および大阪大学医学部で定めた倫理規定を遵守し、倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果、D. 考察

研究代表者は本年度は5編の英文原著論文を発表した（印刷中を含む）。痛覚にはfirst painとsecond painの2種類がある。前者は鋭い痛みであり末梢神経のA-delta線維を上行する。後者は鈍い痛みであり末梢神経のC線維を上行する。fMRIを用いてfirst painとsecond painに対する脳活動部位を記録した。視床、第2次体性感覚野、島、帯状回はいずれの刺激に対しても活動を示し、これらの部位が痛覚認知に重要な役目を果たすことが明らかになった。しかし、詳細に検討すると、島前部、帯状回の一部、前補足運動野はsecond painに特異的に関連することが明らかとなった。これらの部位は情動に深く関連すると考えられており、second pain認知には情動の要素が大きいと考えられる事を示唆する所見であった(Qiu et al., Cerebral Cortex, 2006)。除痛のメカニズムとして広く知られているGate control theoryは脊髄で起こると考えられてきたが、詳細な検討により大脳皮質が主に関与する事を明らかにした(Inui et al., Cerebral Cortex, 2006)。疼痛刺激には少なくとも2種類が存在し、各々は脊髄内においても異なる伝導速度で上行することを明らかにした。第1次体性感覚野に至るシグナルは他部位に至るものより有意に伝導速度が速かった(Tsuji et al., Pain, 2006)。情動と痛覚の関係は深い、実際に痛み刺激を与えられなくても、注射のような痛そうな写真を見ただけでも「心の痛み」が出現する。その時にfMRIを計測すると、実際に痛み刺激が与えられた場合と類似の脳活動が記録された(Ogino et al., Cerebral Cortex, in press)。また、A \square 線維を刺激した場合に最も早く大脳皮質に到達するシグナルの解析を行い、従来より考えられていた以上に早く体性感覚野が活動する事を確認した(Wang et al., Experimental Brain Research, in press)。

研究分担者は、視床痛などの中枢性疼痛に対する外科的な治療法の中では、大脳皮質運動領刺激が有用であることをこれまで明らかにしてきた。しかし、その手術方法、特に刺激電極の留置部位を決定する方法は研究者によって異なっており、統一した方法は確立されていない。研究分担者は、大脳皮質運動野

を刺激して脊髄硬膜外から下行性の脊髄誘発電位(corticospinal motor evoked potential. MEP)を記録する方法を開発し、corticospinal MEPのD-waveを最も高振幅で誘発する部位の刺激が疼痛の治療に有効であることを証明した(現在投稿中)。大脳皮質運動野刺激のメカニズムとして、帯状回などの周辺皮質への効果が考えられる。また、下行性の運動路が脊髄後角レベルでの侵害入力抑制や視床レベルでの疼痛制御にも関与していることが示唆される。

E. 結論

痛覚認知に関与する脳部位が次第に明らかになりつつある。また、これまで経験的に行われてきた外科的除痛療法的作用機序を、基礎的知見に基づいて解釈できるようになってきた。同様に、大脳に情報を送りあるいは情報が送られてくる脊髄の機能も明らかになってきた。今後は、末梢神経、脊髄、脳幹、大脳を総合的に解析して行く必要があることがあらためて認識された。

F. 健康危険情報

特記すべき事はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者

1. Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R, Goto F: Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. Cerebral Cortex, in press.
2. Wang X, Inui K& Kakigi R: Early cortical activities evoked by noxious stimulation in humans. Exp Brain Res, in press.
3. Tsuji T, Inui K, Kojima S, Kakigi R: Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. Pain. 123(3): 322-331, 2006.
4. Inui K, Tsuji T, Kakigi R: Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. Cerebral Cortex.

- 16(3): 355-365, 2006.
5. Qiu Y, Honda M, Noguchi Y, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K & Kakigi R: Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* 16(9):1289-1295, 2006.
 6. Inui K, Wang X, Qiu Y, Tsuji T, Nakata H, Kakigi R: Cortical processing of noxious information in humans: a magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol. Supplement* 59, Eds. Tsuji S, Barber C, Tobimatsu S, Elsevier, Amsterdam, pp.127-133, 2006.
 7. Kakigi R: Magnetoencephalography in assessment of pain in humans. In "Encyclopedic Reference of Pain", Ed. Bilic M, Springer, Berlin, in press.
 8. Kakigi R, Wang X, Inui K, Qiu Y: Pain evoked potential and magnetic fields in relation to sleep and pain. In "Sleep and Pain", Eds. Lavigne G, Choiniere M, Sessle BJ, Soja P. IASP press, Seattle, in press.
 9. Kakigi R, Forss N: Somatosensory and motor function. In "MEG Book", Eds. Hansen PC, Kringelbach ML, Salmelin R, Oxford University Press, Oxford, in press.
 10. 乾幸二、柿木隆介: 感覚情報の階層的処理、臨床脳波 48 (11) , 697-703, 2006
 11. 乾幸二、柿木隆介: 痛みの脳内機構、脳と神経 58 (1) : 5-15, 1505-1517, 2006
 12. 乾幸二: ヒト侵害受容系の電気生理学的検索、ペインクリニック 27(12):1503-1504, 2006
 13. 柿木隆介: 特集「痛みの中枢機構」、ペインクリニック 27(12): 2006.
 14. 柿木隆介、秋云海、野口泰基、本田学、中田大貴、田村洋平、田中悟史、定藤規弘、王晓宏、乾幸二: C線維を上行する信号によって賦活される脳部位: 機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いた研究、*Pain Research*, 21(3): 95-102, 2006.
 15. Shijyo K, Katayama Y, Yamamoto T: c-fos expression after chronic electrical stimulation of sensorimotor cortex in rats. *Neuromodulation*, in revision.
 16. Yamamoto T, Katayama Y: Recording of corticospinal motor evoked potential for placement of a motor cortex stimulation electrode in the treatment of post-stroke pain. *Neurologia Medico-Chirurgica*, in revision
 17. 山本隆充、大淵敏樹、加納利和、小林一太、勝山成美、大島秀規、深谷 親、片山容一: Cortico-spinal MEP を用いた大脳皮質運動領刺激電極留置部位決定の重要性: 硬膜外グリッドを用いた検討から、*機能的脳神経外科* 45(1): 22-23, 2006.
 18. 大島秀規、片山容一: 幻肢(幻肢痛)の脳神経外科治療. *ペインクリニック* 27(1):21-29, 2006
 19. 大島秀規、片山容一: 幻肢痛の発生機序と視床刺激療法. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 24(10):1161-1163, 2006
 20. 大島秀規、片山容一: ゲートコントロール理論と求心性遮断痛に対する神経刺激療法、*ペインクリニック*、27(6): 749-753, 2006
 21. 山本隆充、大淵敏樹、加納利和、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一: 「外科的除痛療法: 大脳皮質刺激療法」 *ペインクリニック*、27(12): 1546-1553, 2006.
 22. 大島秀規、片山容一: 「外科的除痛療法: 脳深部刺激療法」 *ペインクリニック*、27(12): 1537-1545, 2006
 23. 山本隆充、片山容一: 疼痛の神経刺激療法<視床レベル>、(片山容一 編) *脳神経外科学大系* 10巻 定位・機能神経外科 pp 301-306, 2006
 24. 山本隆充、片山容一: 中枢性疼痛 「痛み研究のアプローチ」 (川谷正仁編)、*真興交易医学出版部*、pp 187-193, 2006

2. 学会発表

研究分担者 (日本大学医学部脳神経外科)

15. Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 84: 180-183, 2006.

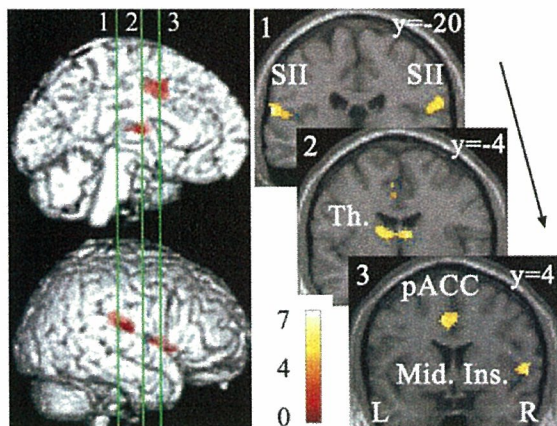
研究代表者

1. Kakigi R (2006.9.27-30) Painful brain. Keynote lecture. 17th International Society for Brain Electromagnetic Topography (ISBET2006), Chieti, Italy.
2. Kakigi R (2006.9.10-14) Update on evoked potentials and fields. Breakfast session. The

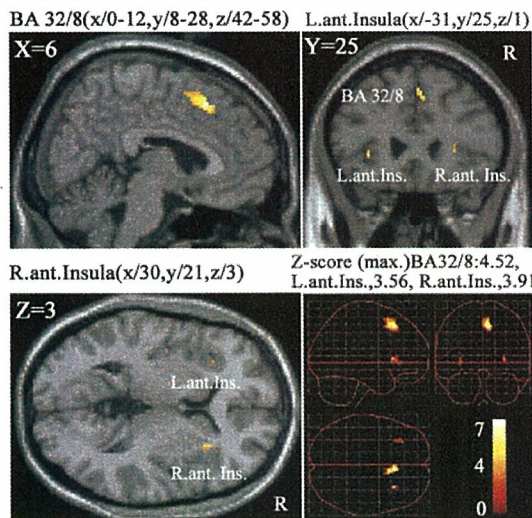
A-delta線維とC線維を刺激した場合の痛覚関連脳活動の相違：fMRIを用いた研究

Qiu Y, Honda M, Noguchi Y, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang W, Inui K, Kakigi R: Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study. *Cerebral Cortex*, 16 (9) : 1289-1295, 2006.

人間が感じる痛みには、先ず初めに感じる鋭い痛み（first painと称される）と、遅れて出現する鈍い痛み（内臓痛やがん痛も含まれる。Second painと称される）の2つがあり、前者は末梢神経のA-delta線維を、後者はC線維を上行する。A-delta線維とC線維を別々に刺激し、fMRIを用いて脳内の活動を解析した。すると、A-delta線維を刺激した場合もC線維を刺激した場合にも、両側半球の視床、第2次体性感覚野および前帯状回の腹側後部、刺激対側半球の島の中部から後部にかけての部位、が共に活動増強を示した。両側半球の前帯状回の腹側前部と島の前部の活動は、C線維刺激時にA-delta線維刺激時に比し有意に増加していた。この2つの部位はC線維刺激時に有意に賦活されたことから、second pain認知に重要な部位であることが示唆された。second painは注意や情動などの比較的長時間持続する脳活動により強く関連していると考えられる。



A-delta線維とC線維のいずれの刺激でも有意な脳血流の増加が見られた部位。これらの部位は、「痛み」に対して共通に活動する部位と考えられる。Mid. Ins.:島の中央部、pACC:前帯状回の後部、Th.:視床、SII:第2次体性感覚野

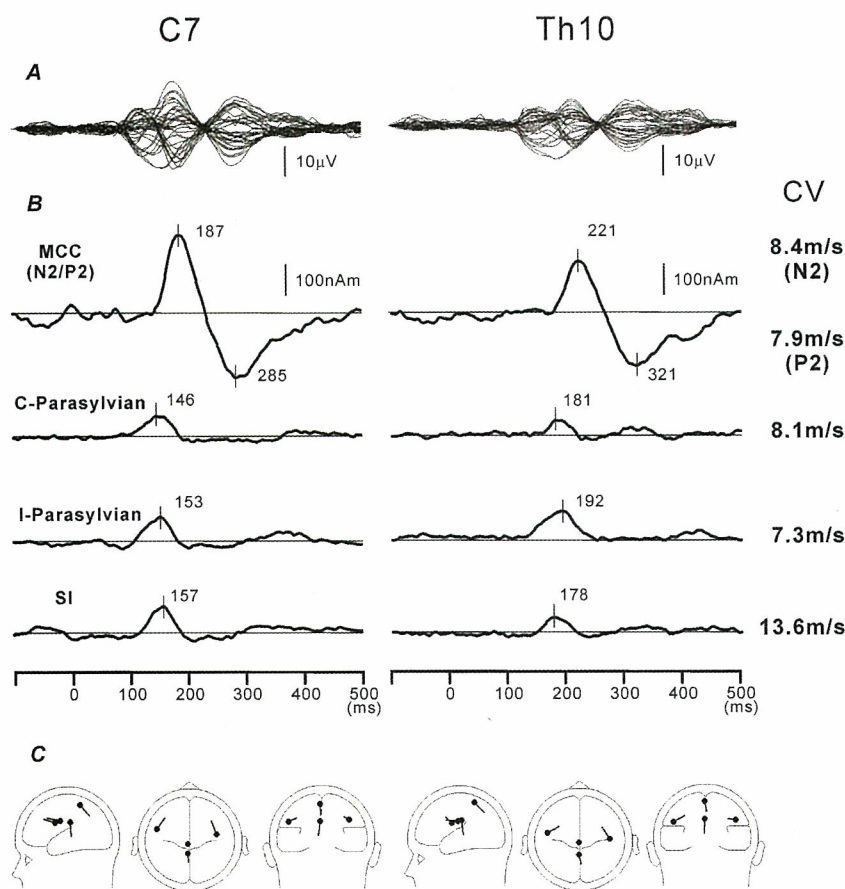


C線維刺激の場合の方がA-delta線維刺激よりも有意に血流が多かった部位。これらの部位はsecond painに対して特に活動が高いと考えられる。L. ant. Ins., R. ant. Ins.:左、右半球の島前部、BA 32/8: Brodmannの32/89野（前帯状回）

ヒト脊髄における侵害刺激情報は複数の経路を上行する

Tsuji T, Inui K, Kojima S, Kakigi R: Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain*. 123(3): 322-331, 2006.

ヒト脊髄における侵害刺激情報の上行経路を明らかにするために、A-delta線維を興奮させる痛覚刺激として、第7頸椎 (C7) と第10胸椎 (Th10) の脊椎棘の4cm右側の皮膚をYAGレーザー光線を照射し、誘発脳波を記録した。多双極子解析法を用いて分析したところ、刺激対側の第1次体性感覚野 (SI)、両側半球のシルヴィウス裂周辺と帯状回に双極子が推定された。C7とTh10刺激によって得られた反応の頂点潜時は、SIでは166.9 msと186.0ms、刺激対側のシルヴィウス裂周辺では144.3 msと176.8ms、刺激同側のシルヴィウス裂周辺では152.7msと185.5ms、帯状回では186.2msと215.8msであった。C7刺激とTh10刺激の潜時差と2つの刺激部位の距離をもとにして計算した伝導速度は各々、16.8, 9.3, 8.7, 10.1 m/秒であり、SIの伝導速度16.3 m/秒は他よりも有意に速かった ($P < 0.05$)。したがって、本実験結果は、侵害刺激は脊髄内では少なくとも2つの独立した経路を上行し、視床の異なる核に到達することを示唆している。今後は、これらの経路の機能的意義をより詳細に明らかにする必要があると考えられる。



C7: 第7頸椎、Th10: 第10胸椎、MCC: 帯状回中部、C-Parasyllvian: 刺激対側のシルビウス裂周囲、I-Parasyllvian: 刺激同側のシルビウス裂周囲、SI: 第1次体性感覚野

Aは第7頸椎あるいは第10胸椎付近の皮膚を刺激した場合に記録される脳磁図。Bは、Aの波形を各部位で記録される波形に分離したもの。4つの部位に到達する信号の脊髄伝導速度は、第1次体性感覚野に到達するものだけが13.6 m/secと速いが、他の部位に到達する信号の脊髄伝導速度は約8 m/secである。Cは各部位の活動部位の模式図。

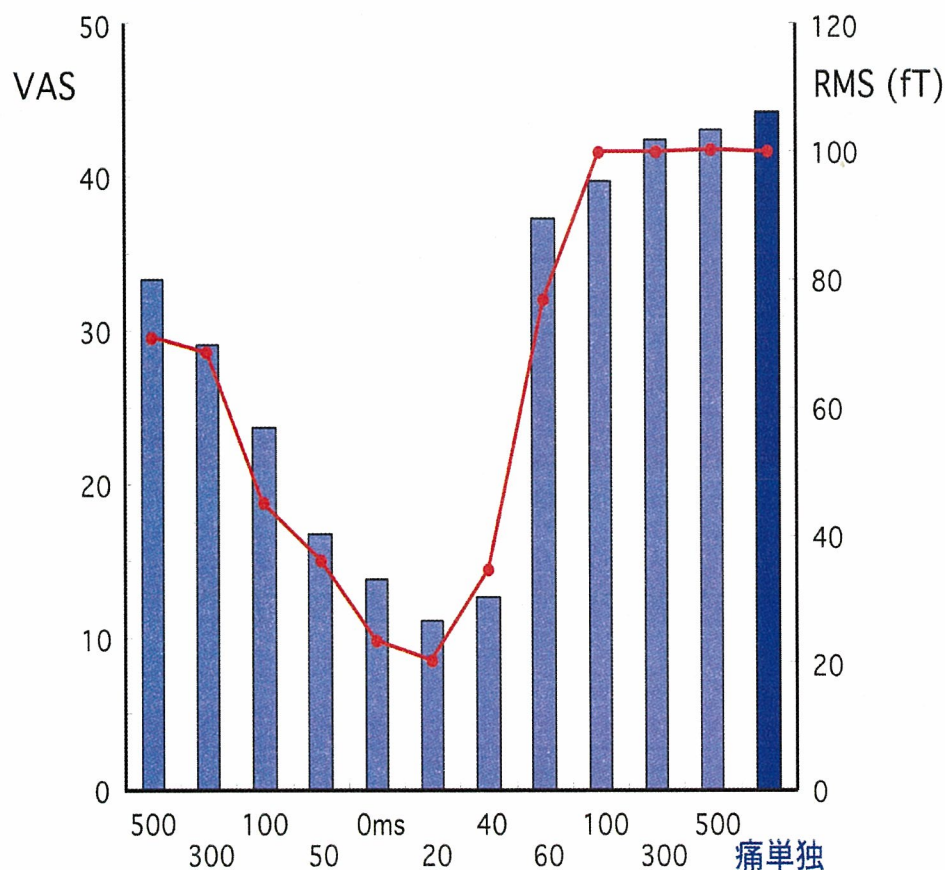
触覚刺激による痛覚抑制は皮質レベルで生じる

Inui K, Tsuji T, Kakigi R: Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cerebral Cortex*. 16(3): 355-365, 2006.

痛む部位に触覚刺激を加えると疼痛が軽減することはよく知られており、実験的にも確認されている。しかしながらその機序は明らかにされていない。MelzackとWall (1965) による閥門制御説の提唱以来、多くの研究がこの抑制の責任部位を脊髄と考えそのメカニズムを検討してきたが、抑制が皮質レベルで生じる可能性についてはほとんど検討されてこなかった。

9名の健康成人男性の背中(第9胸椎の高さ)に、痛覚刺激(ES、表皮内電気刺激法)と触覚刺激(TS、皮膚表面電気刺激)を種々のタイミングで与え、大脳皮質の応答を脳磁図を用いて記録した。TSからESまでのconditioning-test interval (CTI)は11条件で、それぞれ-500、-300、-100、-60、-40、-20、0、50、100、300、500ミリ秒である。これにES及びTS単独呈示のコントロール条件を加え、計13条件の記録を行った。

痛みの程度(VASスコア)は、CTI - 20msの条件で最も低かった。脳磁図では、ESにより刺激後150ミリ秒付近を頂点とする明瞭な磁場成分が全例で記録され、信号源解析の結果は第一次体性感覚野と第二次体性感覚野が主な活動源であることを示した。ペア刺激の際のESに対する皮質応答は、先行するTSにより顕著に抑制されたが、遅れて皮質に到達する触覚信号(CTI -40, -60, -100 ms)によっても明瞭に中断された。この結果は、この抑制が皮質レベルで生じたことを示す。抑制の程度は、TSの信号がESの信号よりも脊髄に先に到達するか遅れて到達するかに影響を受けず、脊髄の関与は小さいか、なかったものと考えられる。



各条件における脳磁場反応の大きさ(棒グラフ、値はRMSで示す)と自覚的痛覚強度(折れ線グラフ、値はVASで示す)いずれも、痛覚が触覚よりも20ミリ秒ないしは40ミリ秒早く刺激される条件で最も小さい。この条件では、脊髄には痛覚が大脳皮質には触覚が先に到達する。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kakigi R	Magnetoencephalography in assessment of pain in humans.	Bilic M	Encyclopedic Reference of Pain	Springer	Berlin	2006	1090-1094
山本隆充、片山容一	中枢性疼痛	川谷正仁	痛み研究のアプローチ	真興交易医学出版部	東京	2006	187-193
Inui K, Wang X, Qiu Y, Tsuji T, Nakata H, Kakigi R	Cortical processing of noxious information in humans: a magnetoencephalographic study	Tsuji S, Barber C, Tobimatsu S,	Clinical Neurophysiology. Supplement 59	Elsevier	Amsterdam	2006	127-133.

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R, Goto F	Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain	Cerebral Cortex,			印刷中
Wang X, Inui K, Kakigi R	Early cortical activities evoked by noxious stimulation in humans.	Experimental Brain Research			印刷中
Tsuji T, Inui K, Kojima S, Kakigi R	Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord	Pain	123 (3)	322-331	2006
Inui K, Tsuji T, Kakigi R	Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans	Cerebral Cortex,	16 (3)	355-365	2006

Qiu Y, Honda M, Noguchi Y, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K, Kakigi R	Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study.	Cerebral Cortex	16 (9)	1289-1295	2006
乾幸二、柿木隆介	感覚情報の階層的処理	臨床脳波	48 (11)	697-703	2006
乾幸二、柿木隆介	痛みの脳内機構	脳と神経	58 (1)	5-15	2006
柿木隆介	特集「痛みの中樞機構」	ペインクリニック	27 (12)	1503-1504	2006
乾幸二	ヒト侵害受容系の電気生理学的検索	ペインクリニック	27 (12)	1505-1517	2006
辻健史、乾幸二、柿木隆介	脊髄視床路の電気生理学	脊椎脊髄ジャーナル	19 (9)	929-933	2006
柿木隆介、他9名	C線維を上行する信号によって賦活される脳部位：機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた研究	Pain Research	21 (3)	95-102,	2006
Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: 2006.	Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain.	tereotact Funct Neurosurg	S 84	180-183,	2006
大島秀規、片山容一	幻肢（幻肢痛）の脳神経外科治療	ペインクリニック	27 (1)	21-29	2006
山本隆充、大淵敏樹、加納利和、小林一太、勝山成美、大島秀規、深谷親、片山容一	Cortico-spinal MEPを用いた大脳皮質運動領刺激電極留置部位決定の重要性：硬膜外グリッドを用いた検討から	機能的脳神経外科	45 (1)	22-23	2006
大島秀規、片山容一	ゲートコントロール理論と求心性遮断痛に対する神経刺激療法	ペインクリニック	27 (6)	749-753	2006
大島秀規、片山容一	幻肢痛の発生機序と視床刺激療法	CLINICAL NEUROSCIENCE	24 (10)	1161-1163	2006
山本隆充、大淵敏樹、加納利和、小林一太、大島秀規、深谷親、片山容一	「外科的除痛療法：大脳皮質刺激療法」	ペインクリニック	27 (12)	1546-1553	2006
大島秀規、片山容一	「外科的除痛療法：脳深部刺激療法」	ペインクリニック	27 (12)	1537-1545	2006

Magnetoencephalography

Synonyms

MEG

Definition

Synchronized extracellular currents in a few square centimeters of cortex generate magnetic fields measurable with sensors on the surface of the scalp. The biggest advantage of MEG, as compared with electroencephalography (EEG), is its high spatial resolution due to less of an effect of cerebrospinal fluid, skull and skin, since magnetic fields are not affected by electric current conductivity.

- ▶ [Insular Cortex, Neurophysiology and Functional Imaging of Nociceptive Processing](#)
- ▶ [Magnetoencephalography in Assessment of Pain in Humans](#)
- ▶ [Thalamotomy for Human Pain Relief](#)

Magnetoencephalography in Assessment of Pain in Humans

RYUSUKE KAKIGI, KOJI INUI,
MINORU HOSHIYAMA, SHOKO WATANABE,
DAISUKE NAKA, KENSAKU MIKI,
HIROSHI YAMASAKI, DIEP TUAN TRAN,
YUNHAI QIU, XIAOHONG WANG
Department of Integrative Physiology, National
Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan
kakigi@nips.ac.jp

Synonyms

Topography; Source Analysis; magnetoencephalogram; Superconducting Quantum Interference Device; Gradiometer; Biomagnetometer; Magnetometer

Definition

Cortical neurons are excited by the signals conducted through thalamo-cortical fibers from the thalamus. After signals are received, electric currents are conducted through apical dendrites of pyramidal cells of the cerebral cortex. The electric currents generate magnetic fields. The electric currents are recorded as electroencephalography (EEG) and magnetic fields are recorded as ▶ [magnetoencephalography](#) (MEG). There are two kinds of postsynaptic potentials (PSP), excitatory ones (EPSP) and inhibitory ones (IPSP). EPSP are considered to be the main generators for both EEG and MEG. There are two kinds of cellular currents, intra-cellular and extra-cellular. MEG mainly records intra-cellular currents. EEG records both, but mainly extra-cellular currents.

To record clear MEG, at least 20000 or 30000 neurons must be activated simultaneously, which causes the same directed intra-cellular currents. A summation of the currents of many neurons with the same positive-negative direction can be mimicked as one strong dipole. Since it is easy and simple to imagine it present in the cortex, we hypothesized it by naming the ▶ [equivalent current dipole](#) (ECD).

Characteristics

At first, the advantages of MEG compared with EEG will be introduced. When electric currents generated in the cortex are recorded using scalp electrodes, there are effects of cerebrospinal fluid, skull and skin, whose electric conductivities vary markedly. In contrast, since magnetic fields are not affected by current conductivity, the recorded MEG is theoretically unchanged. Therefore, the spatial resolution of MEG is higher than that of EEG. The advantages and disadvantages of MEG compared with positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) are listed below.

Advantages of MEG

1. Completely non-invasive.
2. Measures neuronal activity rather than blood flow changes or metabolic changes.
3. ▶ [Temporal resolution](#) is much larger, in the order of ms.
4. Stimulus evoked or event related responses can easily be measured in detail.
5. Frequency response (brain rhythm) analysis can be done, which means physiological changes can be analyzed spatiotemporally.
6. Results in an individual subject can be analyzed in detail, so that averaging results in a number of subjects is not necessary. In other words, one can analyze inter-individual differences.

Disadvantages of MEG

1. Spatial resolution is lower than for PET and fMRI, particularly when the ▶ [signal-to-noise ratio](#) is low.
2. An inverse problem solution program is necessary. In other words, measuring results are indirectly or artificially induced.
3. The quality of algorithms (solution programs) is not good enough at present when multiple areas are activated simultaneously. Therefore, it is sometimes difficult to use MEG to analyze long-latency components mainly relating to emotional and / or cognitive functions. However, this is an endless game, since users always want new and improved software.
4. It is difficult to detect magnetic fields generated in deep areas. Therefore, the smaller the distance between activated regions and detecting coils the better.

5. It is impossible to record activities generated in white matter and pathways, since EPSPs are not generated there.
6. It is difficult or impossible to record activities in some regions such as the thalamus showing a so-called physiological closed field.
7. Activated location measured by MEG must be overlaid on CT or MRI, but the location can change, though the change must be very small.

Considering the advantages and disadvantages of MEG outlined above, the temporal characteristics of primary components just after the period when signals ascending through ► **A δ fibers** and ► **C Fiber** reach the cortex are the best indication for MEG and later activities relating to cognition are mainly analyzed by PET and fMRI.

Methods

Various methods are used to record pain-related SEP and SEF (see review by Kakigi et al. 2000a,b; 2003a; 2005). The first study was reported by Hari et al. based on dental pulp stimulation (Hari et al. 1983). Then, CO₂ gas was applied to the nasal mucosa, a painful impact stimulation (Arendt-Nielsen et al. 1999), and epidermal electrical stimulation was applied (see review by Kakigi et al. 2000a,b; 2003a; 2005). Each method has its own advantages and disadvantages, but the ideal pain stimulation is pain-specific, controllable, safe and repeatable. At present, there are two main methods for recording pain-related SEP (SEF); (1) SEP (SEF) following high-intensity painful electrical stimulation (see review by Kakigi et al. 2000a,b) and (2) SEP (SEF) following painful CO₂ ► **laser** beam stimulation (see reviews by Bromm and Lorentz 1998; Kakigi et al. 2000a,b; 2003a; 2005). Since the latter method, which is usually called pain-related SEP (SEF), or laser evoked potential (LEP) or magnetic field (LEF), has several advantages as described below, it is more popular.

1. Other methods causing pain or heat sensation such as needle stimulation of the skin activate not only nociceptive receptors but also mechanoreceptors. Therefore, for example, the SEP waveform recorded following needle stimulation is very similar to that following electrical stimulation. In contrast, since a CO₂ laser beam is light, it does not activate mechanoreceptors of the skin, i.e. it is a purely noxious stimulation.
2. For analyzing temporal information in the order of msec, the time difference (lag) between the stimulus timing and the beginning of the sweep of the computer should be very stable and short, less than 1 ms. Figure 1 shows the procedure using our MEG device. A laser beam is applied to the subject's hand through optical fibers.

One interesting method reported recently is electrical stimulation of a very short needle, whose tip is located



Magnetoencephalography in Assessment of Pain in Humans, Figure 1 The procedure using our MEG device (VectorView 306-channels, Elekta Neuromag Oy, Helsinki). The laser stimulator is set outside the shielded room because of its large magnetic artifacts and the laser beam is applied to the subject's hand through optical fibers. The laser beam can be applied any part of the body except the eyes, so both the experimenter and the subject must wear special glasses or swimming goggles.

in the epidermis where only free nerve endings are present, named ► **ES stimulation** (Inui et al. 2003a,b). The biggest advantages of this method are: (1) Only A δ and C fibers are stimulated. (2) When the needle is inserted, subjects feel no uncomfortable painful feeling and show no bleeding. (3) Since a small intensity with a short duration is enough for recording A δ fiber-related MEG, subjects feel only a tolerable jingling pain. (4) No special device is necessary except for a hand-made short needle, which is easily made.

One of the biggest recent topics in this field is the MEG response to the signals ascending through unmyelinated C fibers (see review by Kakigi et al. 2003a; 2005). Several methods have been reported to selectively stimulate C fibers, but they were difficult to record and the responses obtained were not consistently recorded. Our method was based on that reported by Brussels's group (Bragard et al. 1996). Since the number of polymodal receptors of C fibers relating to second pain is larger than

that of A δ fibers, and since the temperature threshold of the former is slightly lower than that of the latter, C fiber receptors can be selectively activated by using a low-intensity CO₂ laser beam on tiny areas of skin. We made a new device for recording C fiber-related MEG responses.

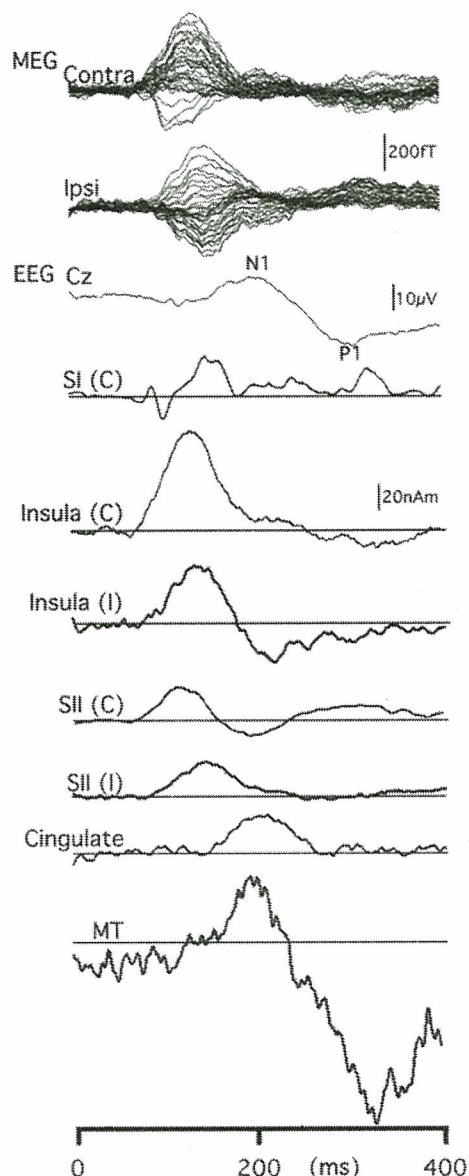
Results

Results using ES stimulation are shown as a representative case, since it is the newest method in this field and the results were fundamentally similar to those obtained using a CO₂ laser (Inui et al. 2003) (Figs. 2, 3).

First, the primary somatosensory cortex (SI) in the hemisphere contralateral to the stimulation was activated, whose peak latency was approximately 100 ms. It is very small in amplitude and the generator is considered to be area 1 in SI. This long latency is, of course, due to the slow conduction velocity of A δ fibers (10–20 m/s). Then, ► **secondary somatosensory cortex (SII)** and insula in the bilateral hemispheres were activated simultaneously as the primary major component, even after stimulation applied to other sites, i.e. bilateral function. Their peak latencies were approximately 150 ms, but ipsilateral responses were significantly longer than contralateral ones, probably through the corpus callosum. SI component in the contralateral hemisphere was also recorded by laser stimulation (Kanda et al. 2000; Ploner et al. 1999). Then, cingulate cortex and mid-temporal regions around the amygdala in the bilateral hemispheres were activated; peak latencies of the first negative and second positive components were approximately 200 and 300 ms, respectively. We believe that MEG is the most appropriate method for a detailed spatio-temporal analysis of these early activities within 300–400 ms after stimulation, which PET and fMRI cannot do.

Factors that Affect the Waveforms of Pain

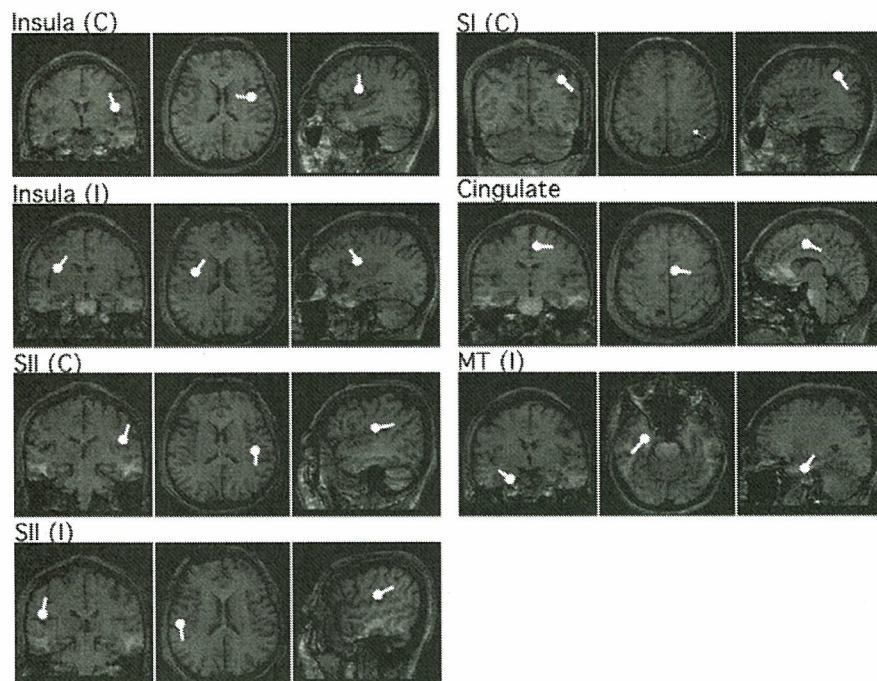
One frequently sustains an injury while playing sport, but does not notice it until after the game. This clearly indicates that psychological conditions affect pain perception. These interesting findings were also confirmed by MEG (see reviews by Kakigi et al. 2000a,b; 2003b; Kakigi 2005; Kakigi and Watanabe 1996). When subjects paid close attention to a mental activity such as a calculation or memorization (distraction task), MEG responses, particularly the later components generated in limbic systems, were much reduced in amplitude or disappeared and a mental pain rating (► **visual analogue scale, VAS**) showed a positive correlation with the MEG changes. In contrast, early responses in SI and SII were reduced but still present. Therefore, early components seem important for primary functions such as the localization of stimulus points, but later components are very related to cognitive functions of pain perception. This pattern was more remarkable after C fiber than A δ stim-



Magnetoencephalography in Assessment of Pain in Humans, Figure 2 MEG waveforms measured using the ES method (intra-epidermal electrical needle stimulation) for primary pain perception in humans by activating A δ fiber stimulation. C and I: Hemispheres contralateral and ipsilateral to the stimulation, respectively. SI and SII: Primary and secondary somatosensory cortices, respectively. MT Mid-temporal region around amygdala. (Applied from Inui et al. 2003).

ulation. Therefore, second pain may be more related to cognitive functions than the first pain.

During sleep, we usually do not notice pain, unless it is very strong, so what happens in the brain while receiving painful sensations during sleep (see review by Kakigi et al. 2003b)? Most of the MEG responses, particularly later components, were much reduced in amplitude or disappeared. This finding is very similar to the changes in the distraction task, but more remarkable. Interestingly, MEG responses during sleep



Magnetoencephalography in Assessment of Pain in Humans, Figure 3 Activated regions using the ES method (intra-epidermal electrical needle stimulation) for primary pain perception in humans by activating A δ fiber stimulation. The calculated equivalent current dipole (ECD) of each region was overlaid on the MRI of this subject. See also legend of Fig. 2. (Applied from Inui et al. 2003).

to other modalities, such as touch, auditory or visual stimuli were enhanced, probably due to an inhibition of the inhibitory system while awake. Therefore, pain perception seems very different from other kinds of sensations.

MEG and EEG changes and VAS were also significantly reduced in amplitude by other kinds of sensations such as touch, vibration, cooling and movements (see review by Kakigi et al. 2000a; Kakigi et al. 2000b; Kakigi et al. 2003a; Kakigi et al. 2005; Kakigi and Watanabe 1996). The effects of pain relief by tactile stimulation applied to painful areas simultaneously is utilized in transcutaneous electric nerve stimulation (TENS). I think “movement” is most effective for pain relief, since we automatically move painful regions to reduce pain. For example, if we touch a very hot object with our hand, we involuntary shake that hand strongly. We are now trying to clarify the underlying mechanisms by MEG.

Clinical Application

Unfortunately, the clinical application of MEG for pain relief is not very popular at present. Most interesting studies were reported from Germany on MEG responses following tactile stimulation in patients with ► phantom limb pain after amputation (Flor et al. 1995). They confirmed a plasticity of the somatosensory cortex using MEG. These interesting and important issues are described in detail in another chapter.

The following 3 review articles are recommended on the basic physiological and clinical background of pain including MEG (Bromm and Lorentz 1998; Treede et al. 1999, 2000).

References

1. Arendt-Nielsen L, Yamasaki H, Nielsen J et al. (1999) Magnetoencephalographic responses to painful impact stimulation. *Brain Res* 839:203–208
2. Bragard D, Chen ACN, Plaghki L (1996) Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO₂ laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neurosci Lett* 209:81–84
3. Bromm B, Lorentz J (1998) Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:227–253
4. Flor H, Elbert T, Knecht S et al. (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482–484
5. Hari R, Kaukoranta E, Reinikainen K et al. (1983) Neuromagnetic localization of cortical activity evoked by painful dental stimulation in man. *Neurosci Lett* 42:77–82
6. Inui K, Tran TD, Qiu Y et al. (2003a) A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 120:235–248
7. Inui K, Wang X, Qiu Y et al. (2003b) Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. *Eur j Neurosci* 18:2858–2866
8. Kakigi R, Watanabe S (1996) Pain relief by various kinds of interference stimulation applied to the peripheral skin in humans: pain-related brain potentials following CO₂ laser stimulation. *J Peripher Nerv Syst* 1:189–198
9. Kakigi R, Watanabe S, Yamasaki H (2000a) The pain-related somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 17:295–308
10. Kakigi R, Hoshiyama M, Shimojo M et al. (2000b) The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol* 61:495–523
11. Kakigi R, Tran TD, Qiu Y et al. (2003a) Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: Electro- and magneto-encephalographic study. *Neurosci Res* 45:255–275
12. Kakigi R, Naka D, Okusa T et al. (2003b) Sensory perception during sleep in humans: A magnetoencephalographic study. *Sleep Med* 4:493–507
13. Kakigi R, Inui K, Tamura V (2005) Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 116:743–763

14. Kanda M, Nagamine T, Ikeda A et al. (2000) Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Res* 853:282–289
15. Ploner M, Schmitz F, Freund HJ et al. (1999) Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol* 81:3100–104
16. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RG et al. (1999) The cortical representation of pain. *Pain* 79:105–111
17. Treede RD, Apkarian AV, Bromm B et al. (2000) Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 87:113–119

Magnetometer

- ▶ Magnetoencephalography in Assessment of Pain in Humans

Magnification

Definition

The tendency to exaggerate the threat value associated with a particular symptom, situation or outcome.

- ▶ Catastrophizing

Magnocellular Neurons

Definition

Magnocellular neurons are neurons with soma of a large size located in the paraventricular and supraoptic hypothalamic nuclei. These neurons synthesize vasopressin and oxytocin and transport them via their axons to the posterior neurohypophysis.

- ▶ Hypothalamus and Nociceptive Pathways

Maintenance

Definition

A readiness to change stage, in which a person has made a behavior change and has maintained that change for long enough that relapse is unlikely.

- ▶ Motivational Aspects of Pain
- ▶ Operant Perspective of Pain

Maitland Mobilisation

- ▶ Passive Spinal Mobilisation

Major Depressive Disorder

Synonyms

MDD

Definition

Major Depressive Disorder (MDD), as defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. (DSM-IV)(American Psychiatric Association, 1994), is the presence of a collection of symptoms that must include depressed mood or loss of interest or pleasure in most activities lasting at least 2 weeks. Additional symptoms include fatigue, feelings of excessive or inappropriate worthlessness or guilt nearly every day, significant weight loss or gain, insomnia or hypersomnia, diminished concentration or ability to make decisions, frequent thoughts of death, suicidal ideation or suicide attempt. In order to meet criteria for MDD, symptoms must cause distress or impairment in functioning.

- ▶ Depression and Pain

Maladaptive Coping

- ▶ Catastrophizing

Maladaptive Thoughts

Definition

Cognitions that interfere with successful coping and adaptation to noxious stimuli or aversive events, or contribute to inappropriate behavior.

- ▶ Multiaxial Assessment of Pain

Malalignment Syndromes

Definition

Malalignment syndromes are abnormal body alignments (for example, an abnormally pronated rear foot) thought to predispose overuse syndromes.

- ▶ Stretching

Malignant Bone Pain

- ▶ Adjuvant Analgesics in Management of Cancer-Rated Bone Pain

中枢性疼痛

1. 中枢性疼痛とは何か

中枢性疼痛の意味するところは中枢神経の損傷後に出現する疼痛（中枢性の求心路遮断痛）で、原因としては血管障害、外傷、腫瘍、炎症、変性疾患がある。視床痛、Wallenberg 症候群、脊髄損傷後疼痛などが代表例として挙げられが、多発性硬化症、パーキンソン病、外傷性脳損傷なども原因疾患として含まれる。また、痛みの性質としては、hypoesthesia（触圧覚や深部知覚の域値の上昇）、dysaesthesia（不快な異常感覚を伴った疼痛）、allodynia（触圧覚や深部知覚などによって誘発される疼痛）ならびに hyperpatia（強刺激によって誘発される疼痛）などを呈することが特徴である。

中枢性疼痛の中でも頻度の多い視床痛の原因病巣としては、Dejerine と Roussy¹⁾の報告以来、視床後外側の腹側尾側部が注目されてきた。しかし、脳卒中後に出現する半側四肢と顔面を含む疼痛の原因病巣が、視床のみならず内包や視床皮質間線維などの障害でも出現することが明らかとなり、thalamic pain と supratheralamic pain に分類する報告と、両者を含めて thalamic pain と呼ぶ報告が混在している。また、これに Wallenberg 症候群も含めて post-stroke pain と総称されることも多い²⁾。

2. 中枢性疼痛発生のメカニズム

知覚求心路の切断後に中枢側ニューロンに過剰放電が出現することは、脊髄後根切断後に脊髄後角内でニューロンの過剰活動を記録した Loeser ら³⁾の報告以来、脊髄後角、三叉神経核、視床、大脳皮質知覚領など多くの部位で確認されている^{4,5)}。中枢神経損傷後疼痛の出現には、①このニューロンの過剰活動が重要な役割を担っていること、②このニューロンの過剰活動の発現に興奮性アミノ酸が関与していること、③とくに知覚求心路の遮断後に著明であること、などが報告されている⁶⁾。臨床的にも興奮性アミノ酸の NMDA レセプターのブロッカーであるケタミンならびに興奮性アミノ酸のシナプス伝達を抑制するバルピタール剤の効果が確認されている^{2,7)}。しかし、われわれが視床痛症例に行った薬理的評価の結果では、thiamylal-sensitive な症例が 56.4%、ketamine-sensitive な症例が 47.8% で、morphine-sensitive な症例は 20.5% であった。幻肢痛など末梢神経の損傷後に出現する求心路遮断痛の

症例では、全例がケタミンとチアミラールに sensitive であった結果と明らかに異なり、中枢性疼痛発生のメカニズムの複雑さを意味しているものと考えられる。

3. 中枢性疼痛の薬理的評価と目的

中枢性疼痛症例の治療方針を決定するためには、ドラッグチャレンジテスト^{2,7)}が有用である。われわれは visual analogue scale (VAS) で痛みの評価を行い、薬物投与による VAS の変化を比較している。この評価法の特徴は、プラセボ投与から始め、少量ずつ段階的に薬物を投与するので、少量から連続的に多量投与までの効果を確認できることである。患者の訴える疼痛がどのような薬物にどの程度の投与量でどの程度反応するか、または全く反応しないかを明らかにすることができる。

一般的には、モルヒネテストは侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) に sensitive であるが、求心路遮断痛 (deafferentation pain) には resistant のことが多い。しかし、中枢性疼痛に分類される症例においても morphine-sensitive である症例を少なからず経験する。このような症例では経口モルヒネ投与が有効なことが多いので治療法の選択に有用である。中枢性疼痛の症例では、チアミラールテストやケタミンテストに sensitive な症例が約半数存在する。また、ケタミンに sensitive な症例ではケタラールの点滴療法が有効である。一方、チアミラールテストではテストの途中で入眠してしまう症例が存在するが、入眠する直前まで VAS が全く減少しない症例ではとくに治療困難例が多い。

4. 中枢性疼痛に対するドラッグチャレンジテスト (日本大学脳神経外科の方法)

モルヒネテストは、5分間隔で生食を2回投与後、同様に5分間隔でモルヒネを3mg、合計15mgまで静脈内投与し、その後ナロキソン0.2mgを2回投与する。チアミラールテストは、同様に50mgの thiamylal sodium (現在は thiopental sodium) を、5分間隔で合計250mgまで静脈内投与している。また、途中で入眠した場合は、その時点で中止する。ケタミンテストは、ketamine hydrochloride 5mgを5分間隔で合計25mg投与する。いずれのテストもプラセボとして、薬剤投与に先行して2回の生食投与を行っている。また、われわれは薬物投与前と比較して、VASが40%以上減少したものを sensitive case、40%以下のものを resistant case としている。

5. 中枢性疼痛の治療薬

中枢性疼痛の症例には抗うつ薬、抗不安薬、抗てんかん薬 (テグレトール) が有効

で、これらの薬剤が一般に用いられている。三環系抗うつ薬は、脳のシナプス間隙に放出された神経伝達物質のモノアミン (NA, 5-HT など) のシナプス前神経終末への再取り込みを抑制し、シナプス間隙のモノアミンを増加させることによって、シナプス後受容体に対する作用を増強するとともに、長期投与によるシナプス後受容体の減少作用 (down regulation) も効果発現に関与しているものと考えられている。四環系抗うつ剤はシナプス前膜受容体、 α_2 レセプター (自己受容体: オートレセプターとして自ら NA の遊離を調整している) との結合を遮断して NA の遊離を促進することが報告されている。疼痛に対する脳幹から脊髄後角への下行性の痛み抑制に 5-HT や NA が重要な役割を担っていることが実験的に証明されているが、中枢性疼痛に対する下行性の痛み抑制系の関与については明確ではない^{8,9)}。また、視床痛の症例などでは、情動失禁や痛みに対する過剰反応を呈する症例が多くみられることから、中枢神経内での痛みの認知プロセスに対する効果についても検討する必要があるものと考ええる。

抗不安薬あるいはマイナートランキライザーと呼ばれているベンゾジアゼピン系薬物は GABA_A 受容体の GABA 親和性を高めることが報告されており、GABA の作用を増強することによって効果を発現するものと考えられている。また、バルビツール酸系薬物も同様の効果が報告されている。テグレトールは坑てんかん薬であるが、三叉神経痛や求心路遮断痛に効果を認める。また、痙攣の予防にも効果を認めるとの観点から、大脳皮質運動領刺激療法を施行中の症例にはとくに有用性が高い。

6. ケタミン点滴療法

ドラッグチャレンジテストでケタミン sensitive な症例に対して、100 ml の生食に 20 mg のケタラール®を加え、約1時間かけて点滴する。通常は1~2週間ごとに外来で点滴投与を行う。効果の持続時間は個人差があり、わずか数時間のものから1週間程度持続するものまで存在する。効果の持続時間が短い症例でも一度疼痛を軽減することが疼痛の管理には重要であり、これによって精神的な安定を得られるという症例が多い。また、ケタラールの点滴は長期にわたって良好な疼痛の管理が可能で、10年以上経過した症例においても効果が持続し、特別な副作用は認めていない。

ケタラールの持つ解離性麻酔薬としての性質から情動面の変化を呈する症例も存在したが、適切な投与量を選択するによって、有効な治療効果を得ることができる。

7. 大脳皮質運動領刺激療法

(1) 大脳皮質運動領刺激療法の種類

中枢性疼痛に対する有効性が臨床的に確認されている方法は、大脳皮質運動領刺激