

海馬, 扁桃体, 前頭前野, SMA, 運動野, 被殻, 赤核, 脳幹, 小脳など広範囲の部位の活動が報告されている<sup>3-6,9)</sup>。これは, 私達の解析法が先行研究のものより厳しい閾値設定をしたことによる差と考えられる。

痛覚刺激に対する aACC と pACC の背側の活動は多くの先行研究でも報告されている<sup>10,11,22)</sup>。Buchel ら<sup>9)</sup> は, pACC の活動は痛覚強度と相関し, pACC の背側の活動は認知や情動に関連が深いと報告している。本研究で見られた, second pain に関連すると考えられる C 線維刺激に対して pACC の背側の活動が有意に大きい, という結果は, second pain 認知が first pain 認知よりも情動に関係が強いことを示唆している。最近, ACC を機能的にいくつかの部位に分類する試みが行われている<sup>10,57)</sup>。例えば, Vogt ら<sup>57)</sup> は ACC を痛覚関連領域, 情動関連領域, 非情動関連領域の 3 つの部位に分けているが, 本研究で見られた活動部位は痛覚関連領域と情動関連領域 (特に前者) に該当している。

痛覚刺激に対する SMA あるいは pre-SMA の活動は多くの先行研究で報告されている<sup>12,13,21,25,50)</sup>。Picard and Strick<sup>37)</sup> は, pre-SMA は運動領域というよりも前頭前野の一部としてより情動に関連する, と報告しており, 本研究での結果と一致している。島前部は ACC と連動して痛覚認知の注意や情動に関係する部位とされている<sup>14,36,49)</sup>。本研究での結果はこの部位が second pain 認知に対してより重要な部位であることを示している。

## 結 語

脊髄後核では, C 線維は主に Lamina II に A $\delta$  線維は主に Lamina I, V に入力する<sup>59)</sup>。Melzack and Casey<sup>28)</sup> は痛覚認知を lateral system (主として痛覚の識別機能) と medial system (主として痛覚の情動機能) に分類した。First pain は主として急激な侵害刺激に対する素早い逃避などに重要であり, second pain は長期的に持続する疼痛に対する情動的な面に重要と考えられている<sup>56,58)</sup>。本研究の結果は, A $\delta$  線維は lateral system に C 線維は medial system により深く関連していることを示唆している。本研究で見られた A $\delta$  線維刺激と C 線維刺激による脳活動の相違は, first pain と second pain とい

う痛覚の 2 つのシステムの認知機構は類似しているが, けして同じでは無いことを示したものである。

## 謝 辞

本研究は, (財)日本宇宙フォーラムが推進している「宇宙環境利用に関する地上研究公募」プロジェクトの一環として行ったものである。

## 文 献

- 1) Andersson, J.L., Lilja, A., Hartvig, P., Langstrom, B., Gordh, T., Handwerker, H., Torebjork, E., Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography, *Exp. Brain. Res.*, 117 (1997) 192-199.
- 2) Baron, R., Baron, Y., Disbrow, E., Roberts, T. P., Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study, *Neurology*, 11 (1999) 548-557.
- 3) Bingel, U., Glascher, J., Weiller, C., Buchel, C., Somatotopic representation of nociceptive information in the putamen: An event-related fMRI study, *Cereb. Cortex.*, 14 (2004a) 1340-1345.
- 4) Bingel, U., Lorenz J., Glauche, V., Knab, R., Glascher, J., Weiller, C., Buchel, C., Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study, *Neuroimage*, 3 (2004b) 224-232.
- 5) Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., Buchel, C., Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI, *Pain*, 99 (2002) 313-321.
- 6) Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Buchel, C., Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study, *Brain*, 125 (2002) 1326-1336.
- 7) Bragard, D., Chen, C.A.N., Plaghki, L., Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO<sub>2</sub> laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man, *Neurosci. Lett.*, 209 (1996) 81-84.
- 8) Bromm, B., Treede, R.D., Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO<sub>2</sub> laser stimulation, *Hum. Neurobiol.*, 3 (1984) 33-40.
- 9) Buchel, C., Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study, *J. Neurosci.*, 22 (2002) 970-976.
- 10) Bush, G., Luu, P., Posner, M.I., Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex, *Trends. Cogn. Sci.*, 4 (2000) 215-222.

- 11) Bush, G., Vogt, B.A., Holmes, J., Dale, A.M., Greve, D., Jenike, M.A., Rosen, B.R., Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99 (2002) 523-528.
- 12) Coghill, R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M.C., Duncan, G.H., Distributed processing of pain and vibration by the human brain, *J. Neurosci.*, 14 (1994) 4095-4108.
- 13) Craig, A.D., Reiman, E.M., Evans, A., Bushnell, M.C., Functional imaging of an illusion of pain, *Nature*, 384 (1996) 258-260.
- 14) Craig, A.D., How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body, *Nat. Rev. Neurosci.*, 3 (2002) 655-666.
- 15) Devinsky, O., Morrell, M.J., Vogt, B.A., Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour, *Brain*, 118 (1995) 279-306.
- 16) Friston, K.J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M.D., Turner, R., Event-related fMRI: characterizing differential responses, *Neuroimage*, 7 (1998) 30-40.
- 17) Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach, *Hum. Brain. Mapp.*, 2 (1994) 189-210.
- 18) Friston, K.J., Holmes, A.P., Poline, J.B., Grasby, P.J., Williams, S.C., Frackowiak, R.S., Turner, R., Analysis of fMRI time-series revisited, *Neuroimage*, 1 (1995) 45-53.
- 19) Friston, K.J., Penny, W.D., Glaser, D.E., Conjunction revisited, *Neuroimage*, 25 (2005) 661-667.
- 20) Holzer, P., Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons, *Pharmacol. Rev.*, 43 (1991) 143-201.
- 21) Hsieh, J.C., Stahle-Bäckdahl, M., Hägermark, O., Stone-Elander, S., Rosenquist, G., Ingvar, M., Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study, *Pain*, 64 (1996) 303-314.
- 22) Hutchison, W.D., Davis, K.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R., Dostrovsky, J.O., Pain-related neurons in the human cingulate cortex, *Nat. Neurosci.*, (1999) 403-405.
- 23) Iadarola, M.J., Berman, K.F., Zeffiro, T.A., Byas-Smith, M.G., Gracely, R.H., Max, M.B., Bennett, G.J., Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET, *Brain*, 121 (1998) 931-947.
- 24) Kakigi, R., Tran, T.D., Qiu, Y., Wang, X., Nguyen, T.B., Inui, K., Watanabe, S., Hoshiyama, M., Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: Electro- and magnetoencephalographic study, *Neurosci. Res.*, 45 (2003) 255-275.
- 25) Kwan, C.L., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., Davis, K.D., An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli, *Pain*, 85 (2000) 359-374.
- 26) Mauguiere, F., Frot, M., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Laurent, B., Michel, D., The role of parietal opercular and insular cortex in pain sensation in humans: data from PET activation studies and intracortical recordings of CO<sub>2</sub> laser evoked potentials (LEPs), *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, 49 (1999) 255-260.
- 27) May, A., Kaube, H., Buchel, C., Eichten, C., Rijntjes, M., Juptner, M., Weiller, C., Diener, H.C., Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study, *Pain*, 74 (1998) 61-66.
- 28) Melzack, R., Casey, K.L., Sensory, motivational, and central control determinations of pain. A new conceptual model. In: D.R. Kenshalo (Ed.), *The Skin Senses*. Charles C. Thomas, Springfield, IL., 1968, pp423-443.
- 29) Mendell, L.M., Wall, P.D., Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres, *Nature*, 3 (1965) 97-99.
- 30) Mor, J., Carmon, A., Laser emitted radiant heat for pain research, *Pain*, 1 (1975) 233-237.
- 31) Mugler, J.P., Brookeman, J.R., Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE), *Magn. Reson. Med.*, 15 (1990) 152-157.
- 32) Nichols, T., Brett, M., Andersson, J., Wager, T., Poline, J.B., Valid conjunction inference with the minimum statistic, *Neuroimage*, 25 (2005) 653-660.
- 33) Ochoa, J., Torebjork, E., Sensations evoked by intra-neural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves, *J. Physiol.*, 415 (1989) 583-599.
- 34) Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B.G., Starck, G., Ekholm, S., Strigo, I., Worsley, K., Vallbo, A.B., Bushnell, M.C., Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex, *Nat. Neurosci.*, 9 (2002) 900-904.
- 35) Opsommer, E., Masquelier, E., Plaghki, L., Determination of nerve conduction velocity of C-fibers in humans from thermal thresholds to contact heat (thermode) and from evoked brain potentials to radiant heat (CO<sub>2</sub> laser), *Neurophysiol. Clin.*, 29 (1999) 411-422.
- 36) Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., Functional imaging of brain responses to pain, A review and meta-analysis, *Neurophysiol. Clin.*, 30 (2000) 263-288.
- 37) Picard, N., Strick, P.L., Imaging the premotor areas, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11(2001) 663-672.
- 38) Plaghki, L., Mouraux, A., How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation, *Neurophysiol. Clin.*, 33 (2003) 269-277.

- 39) Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Schnitzler, A., Cortical representation of first and second pain sensation in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 17 (2002) 12444-12448.
- 40) Price, C.J., Friston, K.J., Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments, *Neuroimage*, 5 (1997) 261-270.
- 41) Price, D.D., Hu, J.W., Dubner, R., Gracely, R.H., Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses, *Pain*, 3 (1977) 57-68.
- 42) Qiu, Y., Fu, Q., Wang, X., Tran, T.D., Inui, K., Iwase, S., Kakigi, R., Microneurographic study of C fiber discharges induced by CO<sub>2</sub> laser stimulation in humans, *Neurosci. Lett.*, 15 (2003) 25-28.
- 43) Qiu, Y., Inui, K., Wang, X., Nguyen, B.T., Tran, T.D., Kakigi, R., Effects of distraction on magnetoencephalographic responses ascending through C-fibers in humans, *Clin. Neurophysiol.*, 115 (2004) 636-646.
- 44) Qiu, Y., Inui, K., Wang, X., Tran, T.D., Kakigi, R., Conduction velocity of the spinothalamic tract in humans as assessed by CO<sub>2</sub> laser stimulation of C-fibers, *Neurosci. Lett.*, 311 (2001) 181-184.
- 45) Qiu, Y., Inui, K., Wang, X., Tran, T.D., Kakigi, R., Effects of attention, distraction and sleep on CO<sub>2</sub> laser evoked potentials related to C-fibers in human, *Clin. Neurophysiol.*, 113 (2002) 1579-1585.
- 46) Qiu, Y., Noguchi, Y., Honda, M., 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 (2006) 1289-1295.
- 47) Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., Konishi, J., Shibasaki, H., Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study, *J. Neurosci.*, 20 (2000) 7438-7445.
- 48) Schmidt, R.F., Schaible, H.G., Messlinger, K., Heppelmann, B., Hanesch, U., Pawlak, M., Silent and active nociceptors: structure, functions, and clinical implications. In: *Proceedings of the 7th World Congress on Pain*, Gebhart, G.F., Hammond, D.L., Jensen, T.S., (Eds.), Seattle, WA: IASP Press, 1994, pp213-250.
- 49) Schnitzler, A., Ploner, M., Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception, *J. Clin. Neurophysiol.*, 17 (2000) 592-603.
- 50) Svensson, P., Minoshima, S., Beydoun, A., Morrow, T.J., Casey, K.L., Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans, *J. Neurophysiol.*, 78 (1997) 450-460.
- 51) Szallasi, A., The vanilloid (capsaicin) receptor: receptor types and species differences, *Gen. Pharmacol.*, 25(1994) 223-243.
- 52) Tran, T.D., Lam, K., Hoshiyama, M., Kakigi, R., A new method for measuring the conduction velocities of A $\beta$ -, A $\delta$ - and C-fibers following electric and CO<sub>2</sub> laser stimulation in humans, *Neurosci. Lett.*, 301 (2001) 187-190.
- 53) Tran, T.D., Inui, K., Hoshiyama, M., Lam, K., Kakigi, R., Conduction velocity of the spinothalamic tract following CO<sub>2</sub> laser stimulation of C-fiber in humans, *Pain*, 95 (2002a) 125-131.
- 54) Tran, T.D., Inui, K., Hoshiyama, M., Lam, K., Qiu, Y., Kakigi, R., Cerebral activation by the signals ascending through unmyelinated C-fibers in humans: a magnetoencephalographic study, *Neuroscience*, 113 (2002b) 375-386.
- 55) Treede, R.D., Meyer, R.A., Lesser, R.P., Similarity of threshold temperatures for first pain sensation, laser-evoked potentials, and nociceptor activation. In: *Proceedings of the 7th World Congress on Pain*, Gebhart, G.F., Hammond, D.L., Jensen, T.S., (Eds), Seattle, WA: IASP Press, 1994, pp857-865.
- 56) Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H., Jones, A.K., The cortical representation of pain, *Pain*, 79 (1999) 105-111.
- 57) Vogt, B.A., Berger, G.R., Derbyshire, S.W.G., Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex, *Eur. J. Neurosci.*, 18 (2003) 3134-3144.
- 58) Wall, P.D., On the relation of injury to pain. The John J. Bonica lecture, *Pain*, 6 (1979) 253-264.
- 59) Willis, W.D., *The Pain System*, Karger, Basel, 1985.
- 60) Worsley, K.J., Friston, K.J., Analysis of fMRI time-series revisited-again, *Neuroimage*, 2 (1995) 173-181.
- 61) Xu, X., Fukuyama, H., Yazawa, S., Mima, T., Hanakawa, T., Magata, Y., Kanda, M., Fujiwara, N., Shindo, K., Nagamine, T., Shibasaki, H., Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET, *Neuroreport*, 8 (1997) 555-559.

---

*Address for correspondence:* Ryusuke Kakigi

Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences  
Myōdaiji, Okazaki 444-8585, Japan

Tel: 0564-55-7815 / Fax: 0564-52-7913 / E-mail: kakigi@nips.ac.jp

---

# Thalamic Sensory Relay Nucleus Stimulation for the Treatment of Peripheral Deafferentation Pain<sup>1</sup>

Takamitsu Yamamoto Yoichi Katayama Toshiki Obuchi Toshikazu Kano  
Kazutaka Kobayashi Hideki Oshima Chikashi Fukaya

Department of Neurological Surgery and Division of Applied System Neuroscience, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

## Key Words

Deep brain stimulation • Deafferentation pain • Phantom limb pain • Root injury pain • Microrecording • Thalamic sensory relay nucleus

## Abstract

We applied chronic deep brain stimulation (DBS) of the thalamic nucleus ventralis caudalis (Vc) for the treatment of peripheral deafferentation pain. The subjects included 11 cases of phantom limb pain and 7 of root or nerve injury pain without phantom sensation. In the phantom limb pain patients, the spike density markedly increased in the same area of the Vc where microstimulation induced paresthesia in the part with phantom sensation. Reorganization of the receptive field representation within the Vc was also demonstrated by microrecording and microstimulation. In the root or nerve injury pain patients with severe allodynia and without phantom sensation, oscillating neural hyperactivity appeared when the allodynia was induced during single-cell recording in the Vc. In both groups stimulation of these areas with the

DBS electrode was useful for achieving pain reduction. Inhibition of spinothalamic tract neurons, restoration of the original receptive field representation and modulation of thalamocortical rhythmic oscillations are proposed to play important roles in a possible mechanism of Vc-DBS for the treatment of deafferentation pain.

Copyright © 2006 S. Karger AG, Basel

## Introduction

It has been reported that hyperactive neurons, which are implicated in the mechanisms of deafferentation pain, are present within the sensory pathway above the level of the deafferentation site. We therefore selected our therapeutic method depending on the site of deafferentation. Based on its site, we classified deafferentation pain as peripheral or central. Peripheral deafferentation pain includes phantom limb pain and root and nerve injury pain, while central deafferentation pain includes thalamic pain, Wallenberg's syndrome and spinal cord injury pain. We clinically applied chronic stimulation of the thalamic nucleus ventralis caudalis (Vc) for the treatment of peripheral deafferentation pain [1, 2] and motor cortex stimulation for central deafferentation pain [3, 4]. In this paper we examine the long-term effects of Vc deep brain

<sup>1</sup> Proceedings of the Fifth Congress of the Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer-Assisted Neurosurgery (ASSFCN), Kaohsiung, Taiwan, November 27–30, 2004

**Table 1.** Chronic stimulation of the Vc-DBS

Cause of pain	>60% pain reduction in VAS	Mean reduction in VAS, %
Group I (n = 11)	8/11 (73%)	69.1
Group II (n = 7)	6/7 (86%)	62.1
Total	14/18 (78%)	66.4

The pain reduction rate was evaluated 1 year after the start of Vc-DBS employing a VAS.

stimulation (DBS) for the treatment of peripheral deafferentation pain and discuss the mechanism of pain reduction induced by Vc-DBS in peripheral deafferentation pain patients.

### Patients and Methods

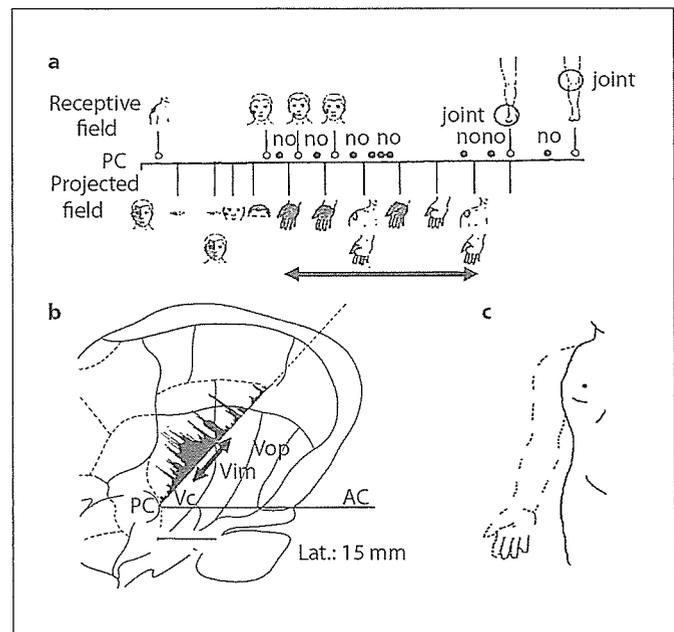
The subjects included 18 cases of peripheral deafferentation pain and were divided into 2 groups. Of the 18 patients, 11 (group I) had phantom limb pain, while the remaining 7 (group II) had pain without phantom sensation after root or nerve injury.

Under local anesthesia a burr hole was cut at 30–35 mm anterior to the coronal suture and 20–25 mm lateral to the midline. Each electrode then approached the target point at an angle of 40–50° to the horizontal plane of the anterior-posterior commissure (AC-PC) line and 0–12.5° to the sagittal plane. A tungsten semimicroelectrode (about 200–400 kΩ) guided by an outer cannula was inserted into the Vc region through a frontal burr hole to check the receptive field and the projected fields. A permanent DBS electrode (model 387; Medtronic, Minneapolis, Minn., USA) with 4 contact points, sequentially numbered 0 through 3 from the most distal (0) to the most proximal contact point (3), was inserted and placed in such a way that contact point 0 was located in the Vc (11–15 mm lateral to the PC) and contact point 3 in the thalamic nucleus ventralis intermedius.

The stimulation parameters for the pulse width and stimulation frequency were 0.15–0.21 ms and 20–135 Hz, respectively. The contact points for bipolar stimulation and the stimulation intensity were selected to induce paresthesia with covering of the painful area.

### Results

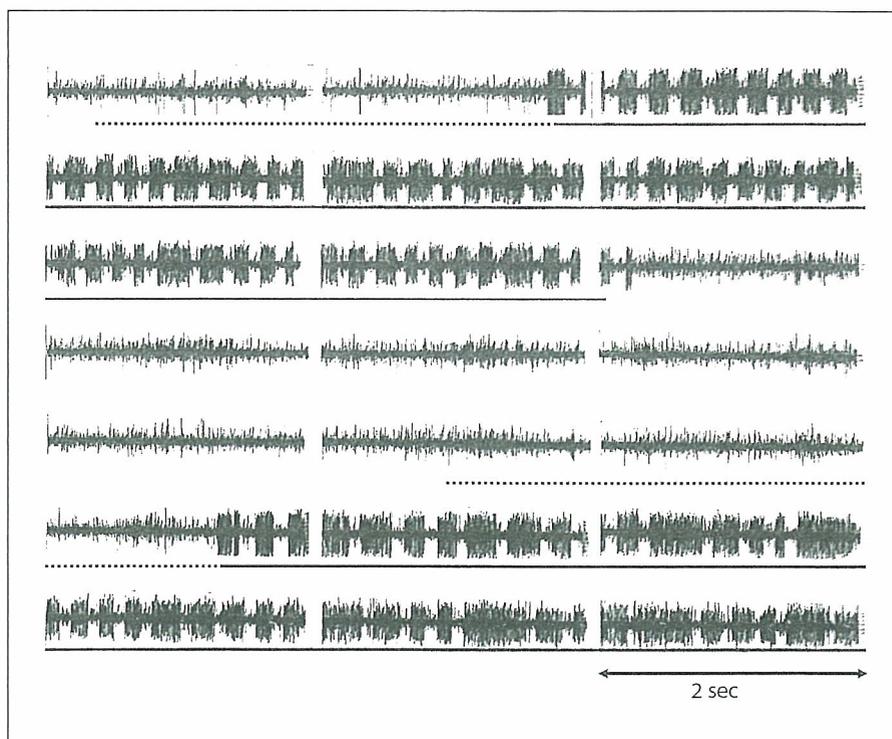
We evaluated cases with Vc-DBS as effective when the visual analogue scale (VAS) score was reduced by >60%. Long-term satisfactory pain control was achieved in 8 of the 11 patients of group I (73%) and in 6 of the 7 patients of group II (86%). Thus, 14 (78%) of the 18 cas-



**Fig. 1.** a Distribution of the receptive and the projected field along the track shown in b. Note the site of mismatches between the receptive and the projected field. Double arrow: Microstimulation of this area induced paresthesia within the area of phantom sensation. b Single-cell recording showing hyperactivity in the same area where microstimulation induced paresthesia in the part with phantom sensation. Vim = Thalamic nucleus ventralis intermedius; Vop = thalamic nucleus ventralis oralis posterior. c The phantom limb area in this case (dotted line).

es in total showed pain control (table 1). The best effects for inducing pain reduction and paresthesia covering the painful area were usually obtained by bipolar stimulation of wide areas from the anterodorsal part to the center of the Vc, rather than by focal stimulation of a restricted area.

In group I the spike density markedly increased in the same area of the Vc where the microstimulation induced paresthesia in the part with phantom sensation. Reorganization of the receptive field representation within the Vc was also demonstrated by microrecording and microstimulation (fig. 1). In group II oscillating neural hyperactivity appeared when allodynia was induced during single-cell recording in the Vc (fig. 2). In both groups, however, stimulation of these areas of the Vc did not induce pain at all. Chronic stimulation of these areas with the DBS electrode (Vc-DBS) was useful for achieving pain reduction. In effective cases the required stimulation period for pain control gradually decreased, and the



**Fig. 2.** Allodynia-related bursting activity recorded in the Vc in a case of root injury pain (upper extremity) without phantom sensation. Allodynia was repeatedly induced during continuous recording of the neural activity (from upper left to lower right). The dotted lines indicate tapping of the hand for activation of allodynia. The solid lines indicate that allodynia was induced: the patient complained of severe pain of the upper extremity in this period.

pain completely disappeared after long-term stimulation in 2 cases of phantom limb pain. In these 2 cases pain reappeared after long-term cessation of the Vc-DBS, and they underwent Vc-DBS again, which subsequently reduced the pain.

## Discussion

The present investigation confirmed that Vc-DBS has a significant potential for controlling peripheral deafferentation pain. In our results 14 (78%) of 18 cases showed >60% of pain reduction by the VAS. The success rate for long-term pain control by Vc-DBS reported in the literature varies from 20 to 97% [5–8]. In most studies the long-term success rate ranged from 50 to 65% [7, 8] and was lower than in our results. There are 2 points of difference between our Vc-DBS for the treatment of peripheral deafferentation pain and previous reports. The first involves the drug challenge test, and the second is the area of stimulation with the DBS electrode. We carried out a pharmacological classification [9] by the morphine, thiopental and ketamine tests. Such pharmacological classification provides data that are useful as exclusion criteria for Vc-DBS and for the selection of additional

therapy which may include ketamine drip infusion or morphine intake. If the patient continues complaining of pain even at the time of falling asleep with thiamylal, we excluded the individual as a candidate for Vc-DBS. The DBS electrode was not located under the AC-PC line, and the stimulation point of our Vc-DBS covered a relatively wide area, which extended from the anterodorsal part to the center of the Vc.

In group I patients with phantom limb pain, the primary somatosensory cortex may undergo a reorganization of the receptive field representation (invasion of the phantom limb area by the adjacent area). It has been reported that such reorganization is highly correlated with the development of phantom limb pain and unrelated to the nonpainful phantom sensation [10]. These findings suggest the hypothesis that chronic Vc-DBS can induce restoration of the original organization and diminish phantom limb pain. A similar reorganization of the receptive field representation within the Vc has been demonstrated by microrecordings and microstimulation during surgery for therapeutic electrode implantation. In group II patients without phantom sensation, oscillating neural hyperactivity appeared when the allodynia was induced during single-cell recording. Based on these findings, inhibition of spinothalamic tract neurons, res-

toration of the original receptive field representation and modulation of thalamocortical rhythmic oscillations are considered important as possible factors in the mechanism of Vc-DBS for the treatment of peripheral deafferentation pain.

## Acknowledgment

The present work was supported by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Sciences and Technology of Japan (grant A 15209047/C 15591553) and from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology for the promotion of industry-university collaboration at the Nihon University.

## References

- 1 Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C: Motor cortex stimulation for phantom limb pain: comprehensive therapy with spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:159–162.
- 2 Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T: Deafferentation pain and stimulation of the thalamic sensory relay nucleus: clinical and experimental study. *Appl Neurophysiol* 1985;48:166–171.
- 3 Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T: Post-stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 1998;89:585–591.
- 4 Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393–401.
- 5 Levy RM, Lamb S, Adams JE: Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long-term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery* 1987;21:885–893.
- 6 Mazars GJ: Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 1975;4:93–95.
- 7 Mundinger F, Neumeuller H: Programmed stimulation for control of chronic pain and motor disease. *Appl Neurophysiol* 1982;45:102–111.
- 8 Siegfried J: Sensory thalamic neurostimulation for chronic pain. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:209–212.
- 9 Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Tsubokawa T: Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 1997;72:5–12.
- 10 Davis K, Zelma H, Kiss T, Luo L, Tasker RR, Lozano AM, Dostrovsky JO: Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 1998;391:385–386.

## 幻肢（幻肢痛）の脳神経外科治療

大島 秀規 片山 容一

日本大学医学部脳神経外科学講座

日本大学大学院医学研究科応用システム神経科学

### 要 旨

幻肢痛には、脊髄、視床中継核（VC核）、あるいは大脳皮質などを対象とした神経刺激療法が、劇的に奏効することがある。これらは、主としてゲート・コントロール理論を根拠にしているが、それだけでは説明がつかない現象も多い。近年、一次体性感覚領野の受容野分布の再構成が幻肢痛に高い相関を示すことから、これを元に戻すことによって、幻肢痛を治療できるのではないかと考えられるようになった。視床VC核では、同様の受容野分布の再構成により、受容野と投射野の不一致が起きている。これによって興奮性入力と抑制性入力の均衡が崩れ、投射野に異常な感覚が起きることが幻肢痛の機転である可能性がある。神経刺激療法は、幻肢に相当する部分からの失われた入力を人工的に作り出し、受容野分布の構成を元に戻すことによって、効果を生むのかも知れない。

(ペインクリニック 27: 21-29, 2006)

キーワード：幻肢痛，脳深部刺激療法，視床知覚中継核

### はじめに

今日までに、幻肢痛に対して末梢神経から大脳皮質に至るまで、様々な外科的手術が試みられてきた。神経刺激療法に限っても、脊髄、視床、大脳皮質での有効性が報告されているが、それらの有効率には、報告者によって大きな幅がある。これは、幻肢痛の発生に、末梢、脊髄、視床および大脳皮質といった複数の機転が関与しており、その関与の程度が症例ごとに異なることや、同一症例においても時間的経過で変化するためではないかと推測される。そこで、本稿では、神経刺激療法に焦点を絞って、その効果を幻肢痛の発生機序の視点から考察してみることにした。

### 1. 幻肢痛のメカニズム

幻肢痛の病態生理に関する理論は、しばしば末梢神経、脊髄、視床および大脳皮質の要素に分けられる。しかし、すべての領域は強く相互に関係している。

#### 1) 末梢神経

遠位末梢神経の傷害ないしは切断に伴う求心路遮断と、残存する近位側末梢神経に形成される神経腫が原因となる異常神経活動が、痛みの持続に関係している<sup>1)</sup>。しかしながら、神経腫への刺激はC線維を介して幻肢痛を増加させるが<sup>2)</sup>、末梢神経のブロックを行っても痛みは改善されないことが多い<sup>3)</sup>。さらに、外科手術や薬

<Special Article> Phantom pain and its surroundings

Surgical treatment for phantom limb pain

Hideki Oshima, et al

Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine and Division Applied System Neuroscience, Graduate School of Medical Science

物療法によって末梢神経中の異所性放電が消失しても、疼痛はしばしば持続することが報告されている<sup>4)</sup>。したがって、末梢のメカニズムは、せいぜい幻肢痛を調整している程度と考えられる。

## 2) 脊 髄

脊髄において、受容野の再構成が起こることが知られている。末梢神経損傷は、脊髄後角のII層でC線維終末の変性をもたらす。脊髄後角のIIIとIV層に終止するA線維軸索が、II層にも側枝を送り、A線維の入力が侵害刺激として作用するようになる<sup>5)</sup>。グルタミン酸によるN-メチル-D-アスパラギン酸(N-methyl-D-aspartic acid: NMDA)受容体を介する脊髄の過興奮<sup>6)</sup>に加えて、通常、A $\delta$ とC線維に発現(存在)するサブスタンスPなどの神経ペプチドが、末梢神経損傷の後では、A $\beta$ 線維にも発現し、痛みに関与するようになる。A $\beta$ 線維はこのように侵害刺激に関わる脊髄の過興奮を生成する<sup>6)</sup>。また、抑制性介在ニューロン活性の低下も、脊髄の過興奮に関与している<sup>3)</sup>。しかしながら、幻肢痛が脊髄の完全横断損傷の患者でも経験されることから、後述する中枢性のメカニズムの重要性が認識されるようになってきた。

## 3) 視床・大脳皮質

近年、Melzackにより、身体感覚の描写に関する視床と皮質に加えて、皮質と大脳辺縁系を繋ぐ広範囲な神経ネットワークがNeuro-matrix理論として提唱されている<sup>7)</sup>。遺伝学的に決定された身体感覚の描写に関するこのネットワークは、身体の各々の領域に相当する感覚入力により維持または修飾される。四肢切断後の患者では、体性感覚系の受容野分布に再構成が起きており、これが幻肢の持続だけでなく、幻肢痛の発生に関与しているとする見解が有力になっている<sup>8-13)</sup>。例えば、一次体性感覚領野では、幻肢に相当する部分に、その隣接部の受容野分布が進入している<sup>8,10,11)</sup>。受容野分布の再構

成が、いかなる機転で幻肢痛を起こすのかを説明する仮説はまだない。しかし、皮質再構成の拡がりや幻肢痛との直接的な相関関係が報告されており<sup>10)</sup>、少なくとも共通の背景があるはずだと推定されている。その結果、体性感覚系の受容野分布を元に戻すことができれば、幻肢痛を治療できるのではないかと、という仮説が生まれた。

このような仮説が提唱される以前から、幻肢痛を治療する方法の一つとして、脊髄<sup>14-22)</sup>、視床中継核(VC核)<sup>14,23-36)</sup>、あるいは大脳皮質<sup>14,37-40)</sup>などを対象とした神経刺激療法が行われてきた。これらは、主としてゲート・コントロール理論を根拠にして発展してきたものである。後索-内側毛帯を主として伝導する体性感覚系の活動が、中枢神経系のいろいろなレベルで痛覚の伝導を抑制するという考え方である。しかし、前述の仮説は神経刺激療法に新しい視点をもたらした。神経刺激療法は、幻肢に相当する部分からの失われた入力を、人工的にもう一度作りだし、これによって、体性感覚系の受容野分布を元に戻すことが、神経刺激療法の効果なのかも知れないと考えられるようになった。

## 2. 神経刺激療法の効果

幻肢痛に対する神経刺激療法の歴史は古い。一般的には、後索-内側毛帯を主として伝導する体性感覚系を刺激することを目的として、脊髄(後索)<sup>14-22)</sup>、視床(VC核)<sup>14,23-26)</sup>、あるいは大脳皮質(運動領野)<sup>14,37-40)</sup>を、その対象としてきた。

### 1) 脊髄刺激

幻肢痛に対する脊髄刺激について、現在までに報告されている有効率は、14~83%に至るまで広い幅がある(表1)<sup>14-22)</sup>。Nielsonら<sup>20)</sup>の報告では、長期追跡した症例も含めて、有効率が83%に達している。筆者らの長期の有効率は32

幻肢（幻肢痛）の脳神経外科治療

表1 幻肢痛に対する脊髄刺激の効果

報告者	年	症例数	長期有効症例	follow-up (月)
Nashold & Friedman <sup>19)</sup>		3	2	
Long & Erickson <sup>16)</sup>	1972	1	1	
Nielson, et al <sup>20)</sup>	1975	6	5	7~25
Miles & Lipton <sup>17)</sup>	1975	12	6	
Kranick, et al <sup>15)</sup>	1978	64	9	>60
Simpson <sup>22)</sup>	1980	4	1	
Siegfreid <sup>21)</sup>	1991	19	13	
Morimoto, et al <sup>18)</sup>	2001	6	4	
Katayama, et al <sup>14)</sup>	2001	19	6	>24

表2 幻肢痛に対する視床刺激の効果

報告者	年	症例数	長期有効症例	follow-up (月)
Mazarus, et al <sup>29,30)</sup>	1979	41	40	
Plotkin <sup>32)</sup>	1982	2	1	>6
Mundinger & Neumüller <sup>31)</sup>	1982	8	5	
Hosobuchi <sup>25)</sup>	1986	2	1	6
Levy, et al <sup>28)</sup>	1987	5	1	>14
Siegfried <sup>33)</sup>	1987	10	5	>6
Kumar, et al <sup>27)</sup>	1990	2	0	
Kumar, et al <sup>26)</sup>	1997	1	1	>6
Katayama, et al <sup>14)</sup>	2001	10	6	>24

%であった<sup>14)</sup>。しかし、最も多くの症例を報告したKranickら<sup>15)</sup>は、長期の有効率を14%としている。刺激によって幻肢の部分に重なる感覚異常 (superposition) が得られると、有効率が高くなることが指摘されている<sup>14,17,41)</sup>。最も低い有効率を報告したKranickら<sup>15)</sup>でも、幻肢の部分に重なる感覚異常が得られた症例に限れば、初期には70%、長期には50%の有効率を報告している。この長期有効率の低下は、幻肢痛に代表される神経遮断痛に関与する病態が時間の経過とともに変化をしている一つの臨床的根拠ともいえる。

2) 視床刺激

幻肢痛に対する視床刺激について、現在までに報告されている有効率も20~98%までと広い幅がある(表2)<sup>14,25-33)</sup>。この治療法を最初に

提唱し、最も多くの症例を経験したMazarusら<sup>29,30)</sup>は、大部分の症例に幻肢痛の軽快が得られたと述べている。それに対して、Levyら<sup>28)</sup>は、多くの病例で初期には良い効果が得られるものの、長期の有効率は20%であったとしている。筆者らの症例の長期有効率は60%で<sup>14)</sup>、Mundinger および Neumüller<sup>31)</sup>や、Siegfried<sup>33)</sup>によって報告された有効率とほぼ同じである。有効であった症例では、例外なく刺激によって幻肢の部分に重なる感覚異常が得られている。他の少数例の報告も参考にすると、幻肢痛の50~60%に長期の効果がみられると考えてよいようである。その中には劇的な効果を示す症例がある。筆者らは、Siegfried<sup>33)</sup>の症例と同じく、脊髄刺激療法が有効でなかったもののみを対象にしているので、脊髄刺激療法で十分な効果を得ることができた症例を含めれば、有効率

はさらに高くなる。なお、視床 VC 核以外の、脳深部を刺激する方法も試みられている<sup>23,26,27,42,43</sup>。

### 3) 大脳皮質刺激

視床痛などの求心路遮断痛に対して試みられてきた大脳皮質（運動領野）刺激が、幻肢痛に対しても有効であると Saitoh ら<sup>39,40</sup>や Carroll ら<sup>37</sup>によって報告されている。筆者らも、脊髄刺激や視床刺激が有効でなかった症例を対象にして、同様の検討を行っている<sup>14</sup>が、まだ症例が少なく有効率は明確でない。

神経刺激療法に共通していえることは、刺激によって幻肢の部分に重なる感覚異常がみられないと、良い効果を得ることが難しいということである。少なくともこのことは、ゲート・コントロール理論に合致する。

脊髄刺激にせよ視床刺激にせよ、長期の有効率に広い幅があるかについては、次の2点を考慮する必要がある。一つは、どのような症例を対象にしたかである。後述するように、対象となる症例の様々な病態が有効率を左右する。また、最も侵襲の少ない脊髄刺激をまず行い、効果がなかったもののみを対象とし、視床あるいは大脳皮質刺激を行った場合には、脊髄刺激を試みずに視床刺激あるいは大脳皮質刺激を行った場合よりも、有効率が低くなる可能性がある。

Siegried<sup>33</sup>や筆者らは、原則として脊髄刺激が有効でなかったものを視床刺激の対象にしている。脊髄刺激で十分な効果を得ることができた症例を合わせれば、視床刺激の有効率はより高くなる。

もう一つは、手術後の追跡を十分に行っているか否かである。神経刺激療法では、手術後にも刺激条件、刺激部位、刺激装置の再調整を繰り返す必要があることが多い。そのため、手術だけを行ってその後の十分な追跡をしていないと、初期には良い効果が得られても、長期には大幅に有効率が低くなることが知られている。

筆者らの経験した幻肢痛の症例の中には、20年近く視床刺激が優れた効果を示しているものがあるが、それでもその間に電極の再設置や刺激装置の変更などが必要であった。報告によってこれらの条件が異なるので、長期の有効率を単純に比較することはできない。

## 3. 神経刺激療法の特徴

### 1) 感覚異常の superposition

先述したように、神経刺激療法に共通していることは、刺激によって誘発される感覚異常が幻肢の部分に重なる（superposition）ように刺激を行わないと、良い効果を得ることが難しい。脊髄刺激では、superposition が得られると有効率が高くなることが指摘されている<sup>15,16,19</sup>。最も低い有効率を報告した Krainick ら<sup>15</sup>でさえ、superposition が得られた症例に限れば、初期には70%の有効率があり、長期有効率も50%に達するとしている。逆にいえば、幻肢の部分に重なる感覚異常が認められなかった症例での有効率は極めて低かったことになる。視床刺激でも、有効であった症例では、ほぼ例外なく superposition が得られている。このことは、ゲート・コントロール理論に矛盾しないが、求心路遮断によって入力を失った体性感覚系にとっては、元の入力を作り出されるような刺激が行われているともいえる。

視床刺激に比べて、脊髄刺激の方が superposition が得られないことが多い。これは、脊髄レベルで体性感覚系の伝導路が失われている症例もあることが原因と考えられる。例えば腕神経叢の引き抜き損傷では、後索系の一次知覚ニューロンが、脊髄レベルで変性しているはずである。それに対して、後根神経節よりも末梢側の切断では、後索系の一次知覚ニューロンも脊髄レベルでは維持されている。これが、脊髄刺激と視床刺激の治療効果の根本的な違いであると考えられる。

## 2) 最適な刺激部位

脊髄に損傷の及んでいる幻肢痛では、脊髄刺激の有効率が低いことを、Miles と Lipton<sup>17)</sup>が指摘している。筆者らの経験でも、四肢切断による幻肢痛には脊髄刺激が有効なことが多いが、腕神経叢の引き抜きによる幻肢痛では、視床刺激を行う必要のあることが多かった。有効率が最も高かった Nielson ら<sup>20)</sup>の報告には、腕神経叢の引き抜き損傷が含まれていない。求心路の遮断が上位になればなるほど、刺激部位も上位に置かなければ効果が得られにくくなるのは、superposition を得られないからばかりではなく、遮断が上位になればなるほど、幻肢痛を生む病態もより上位に広がるからであると推定される。視床刺激でも効果が得られない症例の中に、どれくらい大脳皮質刺激が有効なものがあるかを、今後検討しなければならない。

## 3) 幻肢との関係

幻肢痛が自然に軽減する過程では、幻肢そのものが短縮 (telescoping) あるいは消退 (fading) することがある。しかし、視床 VC 核刺激療法によって幻肢痛が軽減しても、幻肢そのものが短縮ないしは消退したというような変化を述べたものは、筆者らの症例には 1 例もなかった<sup>4)</sup>。Krainick ら<sup>19)</sup>も、脊髄刺激によって幻肢痛が軽減することと、幻肢が短縮あるいは消退するような変化とは、関係がなかったと報告している。このことは、幻肢そのものと幻肢痛とは、それぞれ別の機転によって発生していることを意味している。

## 4) 刺激の長期効果

神経刺激療法はすべての幻肢痛に奏効するわけではないが、中には劇的な効果を示すことがある。そのような症例では、刺激の効果が刺激終了後も持続する期間が延長して、徐々にあまり頻回に刺激しなくてもよいようになるという現象がよくみられる。筆者らの経験では、追跡

期間が 5 年以上になった症例すべてに、このような現象が多かれ少なかれ認められた。Mazars ら<sup>29,30)</sup>は、視床刺激において、刺激を 3～12 カ月間も必要としなくなったものが 5 症例あったと報告している。Hosobuchi<sup>24,25)</sup>も、求心路遮断痛を視床刺激によって治療すると、6 カ月以内に疼痛が完全ないしはほぼ完全に消失することがあると述べており、刺激の必要がなくなった幻肢痛が 1 症例あったと報告している。Miles と Lipton<sup>17)</sup>は、脊髄刺激によって同様の現象を示した 4 症例の幻肢痛を報告し、そのうち 1 症例は 1 年で刺激を必要としなくなったと述べている。このような現象は、ゲート・コントロール理論だけでは十分に説明できない。

ゲート・コントロール理論によって、幻肢痛に対する神経刺激療法の効果を説明することの最大の難点は、視床 VC 核刺激療法が有効なのは、通常の侵害刺激受容痛ではなく求心路遮断痛であることである。ゲート・コントロール理論に従えば、侵害刺激受容痛にこそ有効なはずである。

なぜ、神経刺激療法によって幻肢痛が軽減しても幻肢は残るのか。なぜ、神経刺激療法が幻肢痛に有効な時には、何カ月も刺激を必要としなくなることさえあるのか。なぜ、視床 VC 核刺激療法は、求心路遮断痛にしか有効でないのか。この 3 点は、未解決の疑問として残されている。これらを解決する可能性があるのは、次に述べる受容野分布の再構成に対する効果を想定することであるように思われる。

## 4. 視床 VC 核ニューロンの受容野分布

視床 VC 核刺激療法のための手術中には、埋め込み電極を正確な位置に置くために、微小電極によるニューロン活動の記録が行われる。体性感覚系の受容野分布の再構成と幻肢痛との関係があるならば、視床 VC 核ニューロンの活動を分析することは、幻肢痛の発生機転を検討す



ある感覚を自覚するという事は、体性感覚系の活動だけで成立するものではない。体性感覚系に異常のない症例では、視床 VC 核を低頻度で刺激し、一次体性感覚野に誘発反応を起こすことができても、それだけでは意識のレベル (perceptual level) にまで達する感覚は発生しない。直接に一次体性感覚野を低頻度で刺激しても同じである。いずれも、高頻度で刺激しないと、意識のレベルにまで達する感覚は発生しない。意識のレベルに達する感覚が発生するためには、体性感覚系を越えて広範な神経回路網に活動を起こす必要があるためであろうと考えられる。

ところが、幻肢に投射野を持つ部位を刺激した時に自覚される感覚は、極めて容易に誘発される。このことは、幻肢に投射野を持つ部位の視床 VC 核ニューロンが、体性感覚系を越えて広範な神経回路網に活動を起こさせやすい状態にあり、そのため、その活動が容易に意識のレベルにまで達するのではないかと推定される。

## 7. 受容野分布の再構成と幻肢痛の関係

筆者らの経験では、幻肢に投射野を持つ部位を微小電極で刺激しても、痛みの感覚が誘発されることはなかった<sup>44)</sup>。ただし、筆者らは視床 VC 核の後下方領域の検討はほとんど実施していない。体性感覚系に異常のない症例では、視床 VC 核の前上方領域の刺激よりも、後下方領域の刺激の方が、痛みの感覚を誘発することが明らかに多い<sup>30)</sup>。したがって、上述と同じ機転で、後下方領域に幻肢痛の発生に関与する過剰活動が起きている可能性はある。

受容野分布の再構成が、いかなる機転で幻肢痛の発生に関与するのかは明確になっていない。しかし、幻肢に投射野を持つ部位の視床 VC 核ニューロンの過剰な活動が幻肢痛の機転であるならば、隣接部の受容野分布の進入が、興奮性入力と抑制性入力の平衡を崩すことによって、

過剰活動の原因になるという考え方も可能であろう。ただし、このような推論を進めるには、まだ今後の検討を重ねる必要である。

体性感覚系の受容野分布の再構成と幻肢痛の発生に関係があると考えれば、前述した3点の問題を解決できるように思われる。幻肢を投射野とするニューロンがあることは、幻肢そのものが存在することの理由である一方で、幻肢痛に深い関連があるのは、これに受容野分布の再構成が加わることでありと考えられる。また、神経刺激療法は、失われた幻肢からの入力を人工的にもう一度作り出すものと考えられる。これによって、体性感覚系の受容野分布が元に戻ることで、幻肢痛に何か月も有効なことがある理由かも知れない。少なくとも、神経回路による抑制だけで説明しようとするゲート・コントロール理論よりは、長期の効果を説明できる可能性が高いと考えられる。また、神経刺激療法の効果が求心路の遮断による受容野分布の再構成に対するものであるならば、視床 VC 核刺激療法が求心路遮断痛にしか有効でないのも当然と考えられる。

## おわりに

幻肢痛の発生には、いくつか複数の機転が関与している。したがって、幻肢痛のすべての要素を神経刺激療法によって解決できるとは限らない。しかし、求心路遮断痛の病態に関する限り、神経刺激療法はかなりの効果を発揮する。今後は、受容野分布の再構成に対する効果を検討することによって、その役割をさらに明確なものにすることができると考えられる。

## 文献

- 1) Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, et al: The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. Pain 67: 69-77, 1996
- 2) Nystorom B, Hangbarth K: Microelectrode

- recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 27 : 211-216, 1981
- 3) Weinstein SM : Phantom pain. *Oncology* 8 : 65-70, 1994
  - 4) MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, et al : Chronic neuropathic pain and its control by drugs. *Pharmacol Ther* 75 : 1-19, 1997
  - 5) Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, et al : Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature* 325 : 151-153, 1987
  - 6) Flor H : Phantom-limb pain : characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 1 : 182-189, 2002
  - 7) Melzack R : From the gate to the neuro-matrix. *Pain (Suppl)* 6 : 121-126, 1999
  - 8) Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, et al : Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 17 : 5493-5502, 1997
  - 9) Davis KD, Zelma H, Kiss T, et al : Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 391 : 385-386, 1998
  - 10) Flor H, Elbert T, Knecht S, et al : Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375 : 482-484, 1995
  - 11) Flor H, Elbert T, Muhlcnickel W, et al : Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 119 : 205-212, 1998
  - 12) Kew JJM, Ridding MC, Rothwell JC, et al : Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol* 72 : 2517-2524, 1994
  - 13) Lenz FA, Garonzik IM, Zirh TA, et al : Neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus (ventralis caudalis) in patients with pain following amputations. *Neuroscience* 86 : 1065-1081, 1998
  - 14) Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, et al : Motor cortex stimulation for phantom limb pain : comprehensive therapy with spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 77 : 183-186, 2001
  - 15) Kranick J-U, Thoden U, Riechert T : Pain reduction in amputees by long-term spinal cord stimulation : long-term follow-up study over 5 years. *J Neurosurg* 52 : 346-350, 1980
  - 16) Long DM, Erickson DE : Stimulation of the posterior column of the spinal cord for relief of intractable pain. *Surg Neurol* 4 : 134-141, 1975
  - 17) Miles J, Lipton S : Phantom limb pain treated by electrical stimulation. *Pain* 5 : 373-382, 1978
  - 18) 森本昌宏, 蔵 昌宏 : 幻肢痛に対する神経刺激療法の現状. 脊髄電気刺激法. *ペインクリニック* 22 : 753-759, 2001
  - 19) Nashold BS Jr, Friedman H : Dorsal column stimulation for control of pain : preliminary report of 30 patients. *J Neurosurg* 36 : 590-597, 1972
  - 20) Nielson KD, Adams JE, Hosobuchi Y : Phantom limb pain : treatment with dorsal column stimulation. *J Neurosurg* 42 : 301-307, 1975
  - 21) Siegfried J : Therapeutical neurostimulation : indications reconsidered. *Acta Neurochir* 52 (Suppl) : 112-117, 1991
  - 22) Simpson BA : Spinal cord stimulation in 60 cases of intractable pain. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 54 : 196-199, 1991
  - 23) Dieckmann G, Witzmann A : Initial and long-term results of deep brain stimulation for chronic intractable pain. *Appl Neurophysiol* 45 : 167-172, 1982
  - 24) Hosobuchi Y : The current status of analgesic brain stimulation. *Acta Neurochir suppl* 30 : 219-227, 1980
  - 25) Hosobuchi Y : Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans : report of 122 cases (1970-1984). *J Neurosurg* 64 : 543-553, 1986
  - 26) Kumar K, Toth C, Nath RK : Deep brain stimulation for intractable pain : a 15-year experience. *Neurosurgery* 40 : 736-747, 1997
  - 27) Kumar K, Wyant GM, Nath R : Deep brain stimulation for control of intractable pain in humans, present and future : a ten-year follow-up. *Neurosurgery* 26 : 774-782, 1990
  - 28) Levy RM, Lamb S, Adams JE : Treatment of chronic pain by deep brain stimulation : long term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery* 21 : 885-893, 1987
  - 29) Mazars GJ : Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 4 : 93-95, 1975

- 30) Mazars GJ, Merienne L, Cioloca C : Comparative study of electrical stimulation of posterior thalamic nuclei, periaqueductal gray, and other midline mesencephalic structures in man. (Bonica JJ, et al, eds : Advances in pain research and therapy vol 3), New York, Raven Press, 1979, 541-546
- 31) Mundinger F, Neumüller H : Programmed stimulation for control of chronic pain and motor diseases. *Appl Neurophysiol* 45 : 102-111, 1982
- 32) Plotkin R : Results in 60 cases of deep brain stimulation for chronic intractable pain. (Brock M, ed : Modern neurosurgery.) Berlin, Springer-Verlag, 1982, 454-459
- 33) Siegfried J : Sensory thalamic neurostimulation for chronic pain. *Pacing Clin Electrophysiol* 10 : 209-212, 1987
- 34) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al : Deafferentation pain and stimulation of thalamic sensory relay nucleus : clinical and experimental study. *Appl Neurophysiol* 48 : 166-171, 1985
- 35) Turnbull IM, Shulman R, Woodhurst WB : Thalamic stimulation for neuropathic pain. *J Neurosurg* 52 : 486-493, 1980
- 36) Young RF, Kroening R, Fulton W, et al : Electrical stimulation of the brain in treatment of chronic pain : experience over 5 years. *J Neurosurg* 62 : 389-396, 1985
- 37) Carroll D, Joint C, Maartens N, et al : Motor cortex stimulation for neuropathic pain. a preliminary study of 10 cases. *Pain* 84 : 431-437, 2000
- 38) 丸石正治 : 幻肢痛に対する神経刺激療法の現状. 大脳皮質磁気刺激法. *ペインクリニック* 22 : 774-780, 2001
- 39) Saitoh Y, Shibata M, Sanada Y, et al : Motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet* 353 : 212, 1999
- 40) Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, et al : Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain : report of eight cases. *J Neurosurg* 92 : 150-155, 2000
- 41) Lenz FA, Gracely RH, Baker FH, et al : Reorganization of sensory modalities evoked by microstimulation in region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with pain due to nervous system injury. *J Comp Neurol* 399 : 125-138, 1998
- 42) Gybels JM, Kupers RC : Brain stimulation in the management of persistent pain. (Schmidek HH, Sweet WH : Operative neurosurgical techniques vol 2, 3rd eds.) Saunders, Philadelphia, 1995, 1389-1398
- 43) Ray CD, Burton CV : Deep brain stimulation for severe, chronic pain. *Acta Neurochir suppl* 30 : 289-293, 1980
- 44) 片山容一 : 幻肢痛に対する神経刺激療法の現状. 脳深部刺激法. *ペインクリニック* 22 : 760-766, 2001
- 45) Davis K, Kiss ZHT, Tasker RR, et al : Thalamic stimulation-evoked sensations in chronic pain patients and nonpain (movement disorders) patients. *J Neurophysiol* 75 : 1026-1037, 1996

※ ※ ※

## 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

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

### Motor cortex stimulation therapy: How to locate the stimulating electrode

Takamitsu Yamamoto / Toshiki Obuchi / Toshikazu Kanou / Kazutaka Kobayashi / Narumi Katsuyama  
Hideki Oshima / Chikashi Fukaya / Yoichi Katayama

**Abstract:** The corticospinal motor evoked potential (corticospinal MEP) evoked by direct stimulation of the motor cortex can be recorded from the epidural space of the spinal cord. The D-wave of corticospinal MEP reflects impulses arising from direct activation of the axons of corticospinal tract neurons. Employing the epidural grid electrodes, we compared the amplitude of D-wave with the reduction rate of visual analogue scale (VAS) in post-stroke pain patient. The reduction rate of VAS showed significant correlation with the amplitude of D-wave. The corticospinal MEP is useful to decide the best location of the stimulating electrode in the clinical application of the motor cortex stimulation therapy.

**Key words:** motor evoked potential, post-stroke pain, motor cortex

日本大学医学部 脳神経外科，大学院医学研究科 応用システム神経科学 [Division of Applied System Neuroscience and Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine]

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 / TEL: 03-3972-8111 / FAX: 03-3554-0425

#### I. はじめに

大脳皮質運動領刺激は，各種の求心路遮断痛の治療に臨床応用されている<sup>2-4)</sup>。しかし，大脳皮質運動領刺激における電極の留置部位を決定する方法については，1) 局麻下に手術を行い，術中の刺激によって誘発される motor twitch や muscle contraction を観察する，2) 全身麻酔下にグリッド電極を頭蓋内に留置し，術後に覚醒下で刺激の効果を確認する，3) MRI 画像誘導装置を用いて中心溝や中心前回を同定し，解剖学的に留置部位を決定する，4) 誘発電位を用いて電極の留置部位を決定する，5) これらの方法を複数組み合わせる方法，などが報告されている。誘発電位を用いる方法としては，脳表から直接に somatosensory evoked potential (SEP) を記録し，N20 の phase reversal を用いて中心溝を同定する方法，大脳皮質刺激による筋電図反応ならびに下行性の脊髄誘発電位を記録する方法がある。

私どもは術中の運動機能をモニタリングする方法として，corticospinal motor evoked potential (corticospinal MEP) を臨床応用してきた<sup>1,5)</sup>。Corticospinal MEP の D-wave は皮質下の pyramidal neuron が直接に刺激された反応であるので，大脳皮質各部位の刺激によって誘発される D-wave の振幅と同部の刺激による除痛効果を比較し，D-wave モニターによる電極留置部位決定の有用性ならびにその意義について検討した。

#### II. 方法

Corticospinal MEP の記録電極として，メドトロニック社製 Quad

電極を用いた。患者を腹臥位として，レントゲン透視下に経皮的に脊髄硬膜外腔に刺入し，電極の先端部を C2 レベルに留置した。通常の全身麻酔薬を用いて非動化の状態で開頭し，MRI 画像誘導装置を用いて決定した中心溝をまたぐように，直径 5 mm の円板電極が 5 mm 間隔で存在し，5×4 列が 1 シートとなった 20 極のグリッド電極を硬膜外腔に固定し，それぞれの刺激点を用いた monopolar anodal stimulation を行い，D-wave を記録した。刺激強度は 30 mA，刺激幅 0.2 msec，2 Hz で，16 回加算平均した。band pass は 5 Hz ~ 5 KHz で，記録は 4 ヶ所ある記録点の中から隣接する記録部位を用いた双極導出とした。D-wave 記録後にグリッド電極をそのまま留置して開頭し，手術を終了した。翌日以降に覚醒状態で，グリッド電極を用いて monopolar anodal stimulation を行った (Fig. 1)。25 Hz で 0.2 msec の刺激幅とし，1 V ~ 7 V の範囲で刺激強度を漸増し，途中で muscle contraction を認めた場合には，それ以上の強刺激は中止した。visual analogue scale (VAS) を用いてそれぞれの刺激部位で記録された D-wave の振幅と VAS の変化を比較した。

#### III. 結果

D-wave を誘発する部位は Fig. 2 に示す範囲で，30 mA の monopolar anodal stimulation を用いたことから，通常の上極刺激で D-wave を誘発する範囲よりも広い範囲で D-wave が誘発された。D-wave の振幅と VAS の減少率を比較すると，D-wave が高振幅で記録された部位の刺激が有効であった。また相関の有意性の検定を

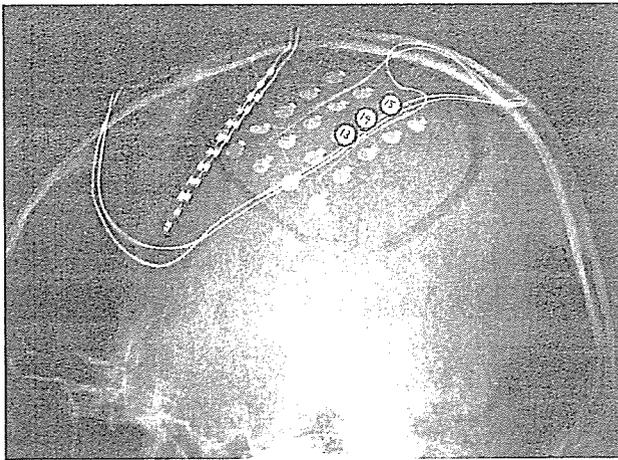


Fig. 1 The x-ray film shows epidural grid electrodes. The highest amplitude of D-wave was recorded by the stimulation of epidural electrodes numbered at 13, 14, and 15. The highest decreased rate of VAS appeared by the stimulation of same epidural electrodes.

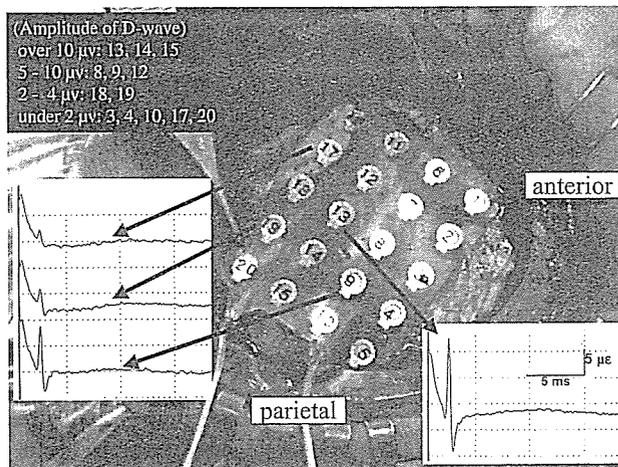


Fig. 2 Intraoperative recording of the D-wave. Under the general anesthesia, the amplitude of the D-wave was compared by stimulating each epidural electrode. At 30 mA intensity with 0.2 msec duration, the monopolar anodal stimulation was employed for the recording of D-wave.

行くと、D-waveの振幅とVASの減少率に有意の相関を認めた ( $R=0.828, P<0.001$ : Pearson's correlation coefficient).

#### IV. 考察

大脳皮質運動領刺激における電極の留置部位を決定するには corticospinal MEP の D-wave を指標とするのが有効であることが、グリッド電極を用いた monopolar anodal stimulation で明らかとなった。メドトロニック社製の慢性植込み型刺激装置では、単極刺激を選択した場合には刺激装置本体部分が陽極、電極部位が陰極の設定のみが可能であるため、単極刺激を用いると刺激装置本体の

存在する部位の muscle response を誘発するので、双極刺激を選択する必要がある。今回の検討では、D-waveの振幅とVASの変化を比較するためにグリッド電極を使用した。実際の手術ではメドトロニック社の RESUME 電極で最大の極間距離 (4 cm) を用いて双極刺激を行い、硬膜上を移動しながら D-wave が最大の振幅で記録される部位を決定して、電極を留置している。D-wave を用いる刺激部位の決定では、1) D-wave を誘発するために使用した電極をそのまま慢性留置電極として使用できる、2) 皮質下の pyramidal neuron が刺激された反応そのものをモニターできるので、最適の刺激部位ならびに電極の留置方法を選択できる、3) 通常の全身麻酔で一期的な手術が可能である、などの利点がある。画像誘導装置を用いて中心前回に刺激電極を留置する方法では、電極が motor cortex 上に留置されても、実際に motor cortex がどの程度刺激されているかを確定することはできない。また、硬膜を開いて中心溝を確認して電極を留置することを推奨する報告もあるが、この方法でも実際にどのように刺激されているかを評価するのは困難である。一方、corticospinal MEP を用いる方法では、硬膜の上からでも最適の部位を決定することができるので、最もすぐれた方法であると考えられる。また、誘発筋電図を記録して電極の留置部位を決定する方法も有用であるが、 $\alpha$ -motoneuron の興奮性によって変化するため、確実な方法とするには困難がある<sup>1,5)</sup>。今回の検討で、D-waveの振幅とVASの減少率に有意の相関を認めた事実は、最適の電極留置部位を決定するための有用な手段を提供するのみならず、大脳皮質刺激による除痛効果の発現機序を考える上で、大変に重要な事実と考える。

#### 文献

- 1) Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yamamoto T: Cortico-spinal direct response in humans; identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 50-59, 1988.
- 2) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 78: 393-401, 1993.
- 3) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Tsubokawa T: Pharmacological classification of central post-stroke pain; comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 72: 5-12, 1997.
- 4) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T: Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 89: 585-591, 1998.
- 5) Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T, Kobayashi K, Fukaya C: Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave): Clinical index for postoperative motor function and functional recovery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 170-182, 2004.

# ゲートコントロール理論と 求心路遮断痛に対する神経刺激療法

大島秀規 片山容一

日本大学医学部脳神経外科学講座

日本大学大学院医学研究科応用システム神経科学

## 要 旨

求心路遮断痛に対する脊髄後索-内側毛帯系の伝導路の神経刺激療法は、ゲートコントロール理論を背景に発展を遂げてきた。しかしながら、その効果には、ゲートコントロール理論だけでは説明のつかない現象も多い。痛みという知覚は、痛みの求心路に内在する感覚ではなく、体性感覚の遅伝導系の情報が契機となり、体性感覚系を越えて広範な中枢神経系の回路網に拡がり作り出す“体験”の一つであるという観点から神経刺激療法のメカニズムを見直した。

(ペインクリニック 27: 749-753, 2006)

キーワード：求心路遮断痛, 神経刺激

## はじめに

Melzack と Wall<sup>1)</sup>は、1965年にゲートコントロール理論を発表し、以前より知られていた「太い線維により伝えられる触刺激が、侵害防御反応や痛覚に関与する細い線維の興奮を抑制して痛みを緩和する」という現象に対して理論づけを行った。多くの研究者による追試は、この理論の詳細に多くの誤りがあることを指摘する結果となったが、「痛みのある領域に触圧覚刺激や深部知覚刺激を加えると、普通は痛みが軽減する(速伝導系が遅伝導系を抑制)」という本理論の背景は今日も損なわれていない。本稿では、このゲートコントロール理論に基づき臨床応用

<Review>

Gate control theory and neurostimulation for deafferentation pain

Hideki Oshima, et al

Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine and Devison Applied System Neuroscience, Nihon University Graduate School of Medical Science

され、発展をみた神経刺激療法の痛み軽減のメカニズムを、「速伝導系が遅伝導系を抑制」という現象を中心に見直すことにしたい。

## 1. ゲートコントロール理論<sup>1)</sup> (図1)

この説によると、末梢からの知覚に関与するインパルスは、脊髄後角の膠様質、延髄後索核および脊髄後角の第一次伝達細胞である transmission cell (T細胞) に伝えられる。これらのうちで、痛みに関与するのがT細胞である。末梢からの痛みのインパルスは、太い神経線維 ( $A\alpha$ ,  $A\beta$  線維) および細い神経線維  $A\delta$  および C 線維) という、2系統の求心性線維によって脊髄を介し中枢へと伝達される。これらの線維は、痛み刺激に応じてインパルスを発生するだけでなく、痛み刺激がない時にも微量のインパルスを送り、ゲートの開閉を一定にコントロールしている。これらの自発的なインパルスの発生は主として細い神経線維にみられる。末梢からの求心性線維のインパルスは、脊髄後

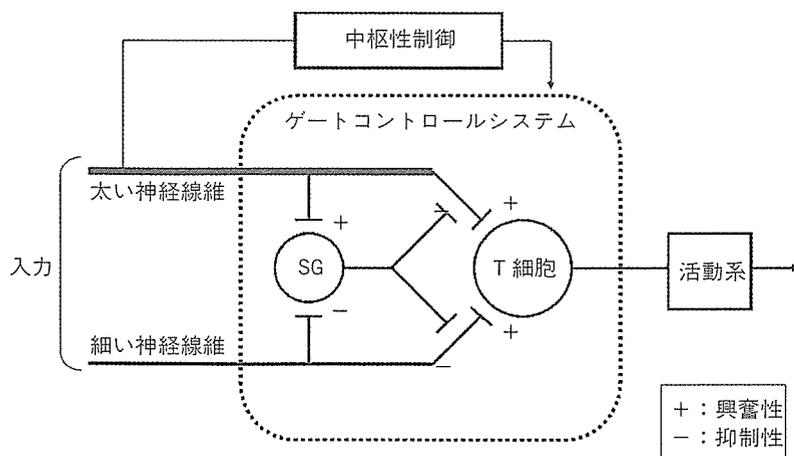


図1 ゲートコントロール理論の模式図 (文献1より引用改変)

角の T 細胞 (第 5 層に存在する広作動域ニューロン) および脊髄後角の膠様質 (substantia gelatinosa : SG) (第 1,2 層のニューロン) に伝達される。この時、脊髄後角にある膠様質ニューロンは、太い線維および細い線維の両方の脊髄内終末部に働き、同部を脱分極させ、シナプス伝達を抑制 (シナプス前抑制) して、伝達されるインパルスの量をコントロールするゲートの役割を果たしている。細い線維からのインパルスは、T 細胞を興奮させるとともに、膠様質ニューロンの活動を抑制するためゲートが開き、T 細胞へのインパルスは増加する。一方、太い線維からのインパルスは、T 細胞および膠様質ニューロンの両方を興奮させるためゲートは閉ざされ、T 細胞へのインパルスはしばらくすると遮断される。末梢からのインパルスが T 細胞に到達するためには、膠様質ニューロンのシナプス前抑制によるゲートコントロール系を通過しなければならない。

痛み刺激が加わっても、T 細胞から発生するインパルスの時間的・空間的総和が閾値を超えなければ痛みは認知されない。末梢刺激がない時でも、細い線維から自発性のインパルスが発生し、膠様質ニューロンの活動が抑えられ、きたるべき刺激に対してゲートを開いたままの状態になっている。皮膚に弱い刺激が加わると、主として太い線維が興奮し、T 細胞の一時的な

興奮の後、同時に起こる膠様質ニューロンの興奮によりゲートは閉ざされる。これにより、後続する弱い刺激のインパルスの伝達は遮断され、痛みを生じない。刺激を強めていくと、細い線維も興奮に加わり、膠様質ニューロンに対する太い線維と細い線維との相反作用の拮抗状態となる。強い刺激が持続すると、刺激に対して太い線維に順応が起こり、細い神経の活動が相対的に優位となりゲートが開かれ T 細胞の興奮頻度が高まり痛みが発生する。ここで、再び弱い刺激を加えると、太い線維の活動が高まりゲートが閉鎖されて痛みが緩和される。

これらの末梢のゲートコントロール系に加え、上位中枢からの抑制系も参加する。太い線維からのインパルスは、脊髄後索を上行して上位中枢 (大脳皮質) に伝わり、その後、上位中枢からの情動・認知・思考・記憶・状況判断などにより修飾されたインパルスが下降して脊髄後角に伝わり、ゲートを閉じるように作用する。このようにして、ゲートを通過して T 細胞に送られてきたインパルスが臨界レベルを超えると、痛みに関連した作動系が活性化される。

本理論は、先述したように「痛みのある領域に触圧覚刺激や深部知覚刺激を加えると、普通は痛みが軽減する (速伝導系が遅伝導系を抑制)」という現象を理論づける、画期的なものであった。後年の追試で、このメカニズムの詳細