

は否定されたが、低閾値感覚が痛覚伝導路に影響を及ぼす（速伝導系が遅伝導系を抑制する）機転は、その後、末梢から脊髄のレベルだけではなく、視床や大脳皮質のレベルにおいても見い出されている。

2. ゲートコントロール理論の臨床応用

ゲートコントロール理論に基づいて、末梢神経、脊髄後索・内側毛帯、視床知覚中継核、内包、大脳皮質など、様々なレベルで、脊髄後索-内側毛帯系の刺激が痛みの治療として試みられてきた。

このような脊髄後索-内側毛帯系の刺激が中枢性疼痛に及ぼす効果には一つの傾向がある。遮断レベルよりも下位またはその近傍に刺激部位を選ぶと、除痛効果が得られないことが多い。これが、刺激部位からみた求心路遮断の特徴である。例えば、脊髄後索刺激は、末梢神経系での遮断による求心路遮断痛でも節前部に損傷のある症例には有効なことがあるのに、節後部に損傷のある症例には無効なことが多い。視床知覚中継核などの脳深部刺激は、末梢神経系での遮断による求心路遮断痛にかなり有効な症例があるのに、中枢神経系に遮断がある求心路遮断痛には有効な症例が少ない。脊髄視床路が遮断されているレベルでは、脊髄後索-内側毛帯系も遮断されていることが多い。ゲートコントロール理論に従えば、このような症例では、遮断部位よりも上位で刺激しなければ、脊髄後索-内側毛帯系による抑制を効かせることはできない。脊髄後索-内側毛帯系が、実際に刺激されれば、刺激による感覚を自覚する。誘発刺激により痛みの部位に重なる paresthesia が得られると、刺激療法の有効率が高くなることが指摘されている^{2,3)}。一方で、遮断レベルよりも下位の刺激では痛みの部位に重なる paresthesia が誘発され難く、除痛効果が得られにくい。この臨床的知見が、神経刺激療法の効果をゲート・コントロール理論と結びつける根拠の一つとなっている。

遮断レベルより下位、またはその近傍に刺激

部位を選択すると除痛効果が得られにくい理由はそればかりではない。脊髄後索-内側毛帯系が刺激できても、その刺激部位が脊髄視床路系の遮断レベルよりも下位かその近傍にあると、除痛効果がないばかりか、むしろ痛みが増強することが多いのである。これが刺激療法からみた求心路遮断痛のもう一つの特徴である。

ゲートコントロール理論では、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。ところが、求心路遮断痛に代表される慢性痛では、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、痛みを軽減させるどころか激しい誘発痛 (allodynia) を起こす。同様の現象が脊髄後索-内側毛帯系の刺激でも起こるといえる。これらの事実を、脊髄後索-内側毛帯系による抑制性の調節が遮断レベルの近傍でうまく機能しなくなっていることを意味している。刺激を行うと激しい痛みを誘発する部位は、痛みの求心路が遮断されているレベルより下位のみならず、これを越えて上位にも拡がっている。多くは脊髄後索-内側毛帯系の伝導路に沿っており、時には大脳皮質の体性感覚野にまで達する。

3. 上位でのゲートコントロール機構

遮断レベルよりも、上位になればなるほど、脊髄後索-内側毛帯系に抑制を効かせる機能が残っていることが多いと考えられる。このような観点から、求心路遮断痛遮断痛では、遮断レベルよりも少なくとも一つ上位のニューロンレベルで脊髄後索-内側毛帯系を刺激できるように刺激部位を選択することが多くなった。

末梢神経系での遮断による求心路遮断痛では、脊髄後索刺激に比較して視床知覚中継核などの脳深部刺激の有効率が高い。しかし、中枢神経系に遮断のある求心路遮断痛では、視床知覚中継核またはその周辺の内包あるいは内側毛帯などの脳深部刺激が有効なものも30%に満たない。

脳卒中後疼痛に対して、より上位中枢と考えられる大脳皮質の体性感覚領野刺激の試みでは、視床知覚中継核刺激とほぼ同様に、かえって痛

みを増強することの方が多かった。ところが、体性感覚領野刺激を試みている過程で、同時に行った運動領野の刺激が除痛効果を示す症例を連続して経験した。運動領野上の硬膜外に慢性刺激電極を埋め込み、大脳皮質刺激を行ったところ、50%近くの症例で、2年以上にわたり満足すべき効果が得られた⁴⁾。その後、Hosobuchi⁵⁾をはじめとした追試により、同様の有効性が確認された。今日では、運動領野の刺激は、末梢神経系に損傷のある求心路遮断痛にも奏功することが示されている。

神経刺激療法はすべての求心路遮断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、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⁶⁻¹⁰⁾。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。

また、ゲートコントロール理論によって求心路遮断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、視床知覚中継核刺激は、通常の侵害刺激受容痛には無効であることである¹¹⁾。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求心路遮断痛が改善するのか。なぜ、幻肢痛においては、痛みが軽減しても幻肢は残るのか。なぜ、体性感覚領野刺激が無効で、運動領野の刺激に有効な症例があるのか。なぜ、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、視床知覚中継核刺激は、侵害刺激受容痛には無効なのか。これらを解決する可能性があるのは、痛みを感覚としてではなく、知覚として捉え、その発生のメカニズムを想定することであるように思われる。

4. ニューロマトリックス理論からみた求心路遮断痛

パーキンソン病など体性感覚系に異常のない患者では、視床知覚中継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) にまで達する知覚は発生しない。直接に一次体性感覚野を低頻度で刺激しても同様である。いずれも、ある一定の強度ならびに高頻度で刺激しないと知覚は起きない。知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と考えられる。ところが、幻肢痛の患者において、視床知覚中継核の幻肢に投射野を持つ部位を刺激すると、極めて容易に知覚が誘発される。このことは、幻肢に投射野を持つ部位の視床知覚中継核ニューロンが、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。

近年、Melzack¹²⁾は、身体感覚の知覚には、体性感覚系に加えて大脳辺縁系を含む広範な神経回路網が関与していると提唱した。この神経回路網は、遺伝的に決定された身体部位・感覚のイメージと、身体各領域との間のシグナルのやり取りによって維持または修飾されている。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¹³⁻¹⁷⁾。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¹³⁻¹⁵⁾。視床知覚中継核でも、同様の受容野分布の再構成が起きている^{16,17)}。パーキンソン病など体性感覚系に異常のない患者では、身体各部に小さな受容野を持つ視床知覚中継核ニューロンが、ある程度は一定の秩序をもって分布している。ところが、幻肢痛の患者では、受容野を検出できないニューロンが多数みられるだけでなく、幻肢の隣接部に受容野を持つニューロンがかなり広範に見い出される。また、この領域を刺激すると、幻肢に paresthesia を起こす部位が含まれている。これは、幻肢に相当する機能が体性感覚系に依然として残っており、受容野分布と投射野分布の不一致が生じていることを示している^{16,17)}。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も報告されており¹⁴⁾、少なくとも共通の背景があるはずだと推定されている。神経刺激療法によって幻肢痛が劇的に改善しても、幻肢覚そのものが変化することは稀である。幻肢痛は、投射野の残存よりも、その異常な活動が体性感覚系を超えて広範な神経回路網に拡がるために発生すると考えられる。

ニューロマトリックス理論¹⁷⁾によると、触圧覚などを伝える太径線維の持続的な活動が痛覚の伝達を抑制するという現象は、速伝導系の活動が遅伝導系の生み出す“体験”を抑制するという、中枢神経系の一般的な性質に包含される。痛みという知覚は、痛みの求心路にもとも内在于る感覚ではなく、遅伝導系が作り出す“体験”の一つであるという。したがって、痛みの求心路が遮断された後も、そのような“体験”を生み出すポテンシャルは遅伝導系の内部に色濃く残されている。これを効果的に抑制できるような刺激を速伝導系に与えることこそ、脳や脊髄の刺激療法の奏効する機転なのかもしれない。

痛みという知覚は、遅伝導系が作り出す“体験”であり、痛みの求心路といわれているものはその材料を供給しているに過ぎないという考え方は、求心路遮断痛を理解する上でも重要であると思われる。

文 献

- 1) Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971-979, 1965
- 2) Katayama Y, Yamamoto T, Fukaya C: Post-stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 89: 585-591, 1998
- 3) Siegfried J: Sensory thalamic neurostimulation for chronic pain. *PACE* 10: 209-212, 1987
- 4) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 78: 393-401, 1993
- 5) Hosobuchi Y: Motor cortical stimulation for control of central deafferentation pain. *Adv Neurol* 63: 215-217, 1993
- 6) Hosobuchi Y: The current status of analgesic brain stimulation. *Acta Neurochir suppl* 30: 219-227, 1980
- 7) Hosobuchi Y: Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans: report of 122 cases (1970-1984). *J Neurosurg* 64: 543-553, 1986
- 8) Mazars GJ: Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 4: 93-95, 1975
- 9) Mazars GJ, Merienne L, Cioloca C: Comparative study of electrical stimulation of posterior thalamic nuclei, periaqueductal gray, and other midline mesencephalic structures in man. (JJ Bonica, et al, eds: *Advances in pain research and therapy*, vol. 3.) New York, Raven Press, 1979, 541-546
- 10) Miles J, Lipton S: Phantom limb pain treated by electrical stimulation. *Pain* 5: 373-382, 1978
- 11) 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
- 12) Melzack R: From the gate to the neuro-matrix. *Pain (suppl 6)*: S 121-S 126, 1999
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Davis KD, Zelma H, Kiss T, et al: Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 391: 385-386, 1998
- 17) 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

※ ※ ※

幻肢痛の発生機序と視床刺激療法

大島 秀規 片山 容一

□ はじめに

四肢を切断された後、失われた四肢がまだ自分の身体に付いているように感じることを幻肢覚 phantom limb sensation という。その幻肢に痛みを感じることがあり、これを幻肢痛 phantom limb pain という。幻肢覚の出現には、幾つかの仮説が唱えられており、一次性体性感覚皮質の再構成など、中枢神経系の可塑性に基づく変化が関わっていると考えられるようになってきた。しかしながら、今日まで、幻肢痛を説明する仮説はない。本稿では、幻肢痛に対して行われている視床刺激療法の効果の面から、幻肢痛の発生メカニズムを考察する。

幻肢痛のメカニズム

幻肢痛の発生は、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。

□ 末梢神経

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¹⁾。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、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。さらに、外科手術や薬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。したがって、末梢のメカニズムは幻肢痛を調整している程度と考えられる。

□ 脊 髄

脊髄において受容野の再構成がお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。

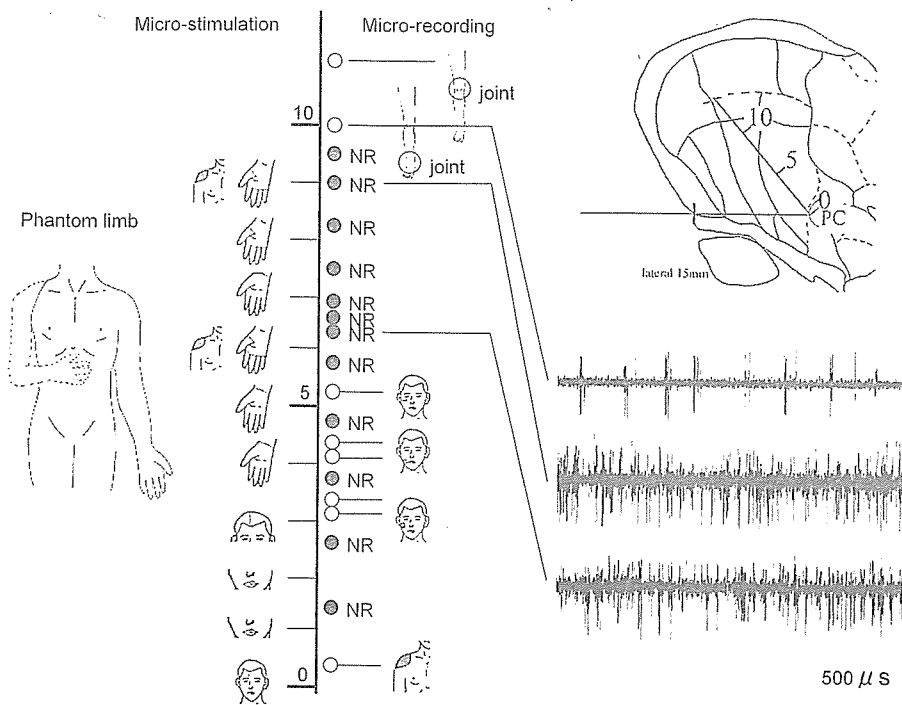
通常グルタミン酸によるNMDAレセプターを介する

脊髄の過興奮に加えて、通常A δ -とC線維に発現するサブスタンスPなどの神経ペプチドが、末梢神経損傷の後ではA β -線維にも発現し、痛みに関与するようになる。A β -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。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。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。

□ 視床・大脳皮質

Melzack²⁾は四肢切断後の幻肢覚の発生メカニズムとして、神経マトリックス neuromatrix 理論を発表した。身体知覚には、視床、一次体性感覚領野、頭頂連合野などの大脳皮質に加えて大脳辺縁系を繋ぐ広い範囲の神経回路網が関与しており、それらを統合する要として神経マトリックスという概念が提唱された。この理論によると、末梢から送られる感覚入力、神経マトリックスで統合され、その情報が先述の広範な神経回路網に送られ、自身の身体でおこった感覚の体験として身体知覚が形作られる。四肢切断後の患者では、末梢神経の切断端に形成される神経腫や脊髄、あるいは神経マトリックスそのものからのインパルスが幻肢覚を発生・維持させる。失われた四肢と切断前に連絡されていた脳のニューロンが、再構成により身体の部分との繋がりを持つようになるに従い、神経マトリックスもシグナルを変え、やがて幻肢覚は消失する。一方で、この体性感覚系の受容野分布の再構成が、幻肢覚の発生・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³⁻⁷⁾。例えば、一次体性感覚領野では、幻肢覚に相当する部分に、その隣接部の受容野分布が進入している^{2,4,5)}。受容野分布の再構成が、いかなる機転で幻肢痛をおこすのかを説明する仮説はまだない。しかし、皮質再構成の広がりや幻肢痛との直接的な相関関係も報告されており⁴⁾、少なくとも共通の背景の存在が推定されている。視床のVC核(nucleus ventrocaudalis)でも一次体性感覚領野と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おきている。これによって興奮性入力と抑制性

おおしま ひでき 日本大学/脳神経外科・大学院医学研究科
応用システム神経科学
かたやま よういち 同 教授



右上肢の幻肢痛(破線部)の症例から記録されたニューロンの末梢受容野(micro-recording)と微小電極刺激により誘発された感覚領域(microstimulation)
NR:末梢受容野のないニューロン、数字は後交連(PC)からの距離(mm)。

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 VC 核ニューロンの受容野分布

視床 VC 核刺激療法の手術中には、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(図)。

視床 VC 核辺縁部では、関節運動などの、深部感覚刺激に応答するニューロンが記録される(図)。また、視床 VC 核中核部に入ると、触覚などの、表在感覚刺激に応答するニューロンが記録されるようになる。パーキンソン病など体性感覚系に異常のない症例では、身体のいろいろな部分に小さな受容野を持つニュー

入力の均衡が崩れ、投射野に異常な感覚がおこることが幻肢痛の機転である可能性がある。

■ 視床刺激の効果

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は20~98%までと広い幅がある⁸⁻¹³⁾。

著者らの症例の長期の有効率は60%で⁸⁾、Mundinger と Neumüller¹²⁾や、Siegfried¹³⁾によって報告された有効率とほぼ同じである。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いいようである。

□ 視床刺激療法の特徴

◎ Paresthesia の superposition

神経刺激療法に共通していえることは、刺激によって誘発される paresthesia 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むずかしいということである。神経刺激療法では、superposition が得られると有効率が上がることが指摘されている¹⁴⁻¹⁶⁾。逆にいえば、幻肢の部分に重なる paresthesia が得られなかった症例での有効率はきわめて低い。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

ロンが、ある程度一定の配列で分布している。ところが、幻肢痛の症例では、受容野を検出できないニューロンが多数みられる。それだけではなく、幻肢の隣接部に受容野を持つニューロンが、通常よりかなり広い範囲に見出される^{3,8,17)}(図)。一次体性感覚領野と同様に、幻肢に相当する部分に、隣接部の受容野分布が進入していることを示唆している。

このような受容野分布の再構成には、潜在的に存在する隣接部からの入力が、幻肢に相当する部分からの入力が失われることによって、その機能を顕在化させるためではないかと考えられる。

□ 視床 VC 核ニューロンの投射野分布

パーキンソン病など体性感覚系に異常のない症例では、視床 VC 核の微小電極による刺激を行うと、刺激を行っている部位の近傍で記録されたニューロンの受容野にほぼ一致して、末梢に paresthesia が感じられる(図)。その範囲を投射野 projected field と呼ぶ。受容野は、そのニューロンが末梢のどの範囲から入力を受けているかを意味している。これに対して、投射野は、その近傍のニューロンの活動が、末梢のどの範囲からの入力として自覚されるかを意味する。一定の広がりを持つ受容野分布と投射野分布は、

ほぼ一致しているといっている。

ところが、幻肢痛の症例では、幻肢に相当する部分の隣接部に受容野を持つニューロンが分布する領域を刺激すると、この領域の中に幻肢に paresthesia をおこす部位が広範に含まれていることが分かる^{3,8,17)}(図)。

これは2つのことを意味している。ひとつは、この領域の一部が、もともとは幻肢に相当する部分からの入力を受けていた領域であるということである。すなわち、受容野分布の進入が、視床 VC 核にも実際におきている証拠である。もうひとつは、この領域において受容野分布と投射野分布の不一致が生じているということである。受容野分布が大きく変化するにもかかわらず、投射野分布はあまり変化せず、幻肢に相当する機能が体性感覚系に依然として残っているのである。

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お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様である。いずれも、ある一定の強度ならびに高頻度で刺激しないと、意識

のレベルにまで達する感覚の誘発は難しい。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お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ときに自覚される感覚は、きわ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お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。視床 VC 核刺激療法により幻肢痛が劇的に改善しても、幻肢覚そのものが変化することは稀である。この事実は、視床 VC 核が幻肢痛の発生に重要な役割を果たすだけでなく、体性感覚系を越えたより広範な神経回路網を維持する要となっているものと推測される。視床 VC 核刺激療法は、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出し、これによって、体性感覚系を越えて広範な神経回路網の受容野分布を元に戻すことにより痛みの改善効果を生んでいる可能性がある。

文 献

- 1) Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms. A new theory. *Science*. 1997 ; 277 : 968-70.
- 2) 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*. 1997 ; 17 : 5493-502.
- 3) Davis KD, Zelma H, Kiss T, et al. Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature*. 1998 ; 391 : 385-6.
- 4) Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 1995 ; 375 : 482-4.
- 5) Flor H. Phantom-limb pain : characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol*. 2002 ; 1 : 182-9.
- 6) 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*. 1994 ; 72 : 2517-24.
- 7) 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*. 1998 ; 86 : 1065-81.
- 8) 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*. 2001 ; 77 : 183-6.
- 9) 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 : 885-93.
- 10) Mazars GJ. Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol*. 1975 ; 4 : 93-5.
- 11) Mazars GJ, Merienne L, Cioloca C. Comparative study of electrical stimulation of posterior thalamic nuclei, periaqueductal gray, and other midline mesencephalic structures in man. In : Bonica JJ, et al, editors. *Advances in pain research and therapy*. vol. 3. New York : Raven Press ; 1979. p. 541-6.
- 12) Mundinger F, Neumüller H. Programmed stimulation for control of chronic pain and motor diseases. *Appl Neurophysiol*. 1982 ; 45 : 102-11.
- 13) Siegfried J. Sensory thalamic neurostimulation for chronic pain. *PACE*. 1987 ; 10 : 209-12.
- 14) 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*. 1980 ; 52 : 346-50.
- 15) Long DM, Erickson DE. Stimulation of the posterior column of the spinal cord for relief of intractable pain. *Surg Neurol*. 1975 ; 4 : 134-41.
- 16) Nashold BS Jr, Friedman H. Dorsal column stimulation for control of pain. Preliminary report of 30 patients. *J Neurosurg*. 1972 ; 36 : 590-7.
- 17) 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 : 885-93.

外科的除痛療法

2) 大脳皮質刺激療法

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

日本大学医学部脳神経外科学, 先端医学講座応用システム神経科学部門

要 旨

大脳皮質運動野刺激では, 疼痛部に motor twitch を誘発するように正確に電極を留置することが必要で, このためには corticospinal MEP を用いるのが有用である。また, ドラッグチャレンジテストによって, 入眠の直前まで疼痛が変化しないような症例は適応外としている。大脳皮質運動野刺激のみでは除痛効果が不十分であっても, ケタミンの点滴療法, あるいは MS コンチン®との併用によって, 十分な疼痛のコントロールが可能となる症例も少なからず存在するので, ドラッグチャレンジテストの結果を考慮した総合的な治療方針の決定と手術方法の改良によって, 治療効果を向上させることができる。

(ペインクリニック 27: 1546-1553, 2006)

キーワード: 大脳皮質運動野, 中枢性疼痛, 運動誘発電位

はじめに

疼痛の治療を目的とした外科療法は, 痛覚伝導路の破壊術と痛み抑制系の刺激術に分けられる。痛覚伝導路を破壊する方法は, 主としてがん性疼痛など, 痛覚伝達系に過剰な信号が送られることによって出現する疼痛(侵害受容性疼痛)の治療に用いられてきた。しかし, 経口モルヒネ療法の開発や神経ブロック療法の進歩によって, 侵害受容性疼痛の治療を目的として神経伝導路を破壊する手術の頻度は減少している。一方, post-stroke pain, 幻肢痛, 腕神経叢の引き抜き損傷など, 体性感覚系の求心路が損

傷を受けた後に二次的に出現する疼痛(求心路遮断痛)に対しては, 脳脊髄の刺激療法が選択されることが多い。求心路遮断痛の中でも腕神経叢の引き抜き損傷では, 脊髄後根進入部(dorsal root entry zone: DREZ)破壊術が選択されることもあるが, 痛覚伝導路を破壊する方法では結果的に二次的な求心路遮断痛を出現させる可能性があり, DREZ破壊術もこの例外ではない。

痛み抑制系の刺激術としては, 疼痛の性質や知覚求心路の損傷部位を考慮して, 脊髄硬膜外刺激電極による脊髄刺激療法, 視床知覚中継核(視床 Vc 核)¹⁾などを刺激部位とする脳深部刺激療法, 大脳皮質運動野刺激療法²⁻⁵⁾などが選択

<Special Article> Underlying mechanisms of pain perception in central nervous system

Motor cortex stimulation therapy

Takamitsu Yamamoto, et al

Applied System Neuroscience, Nihon University School of Medicine

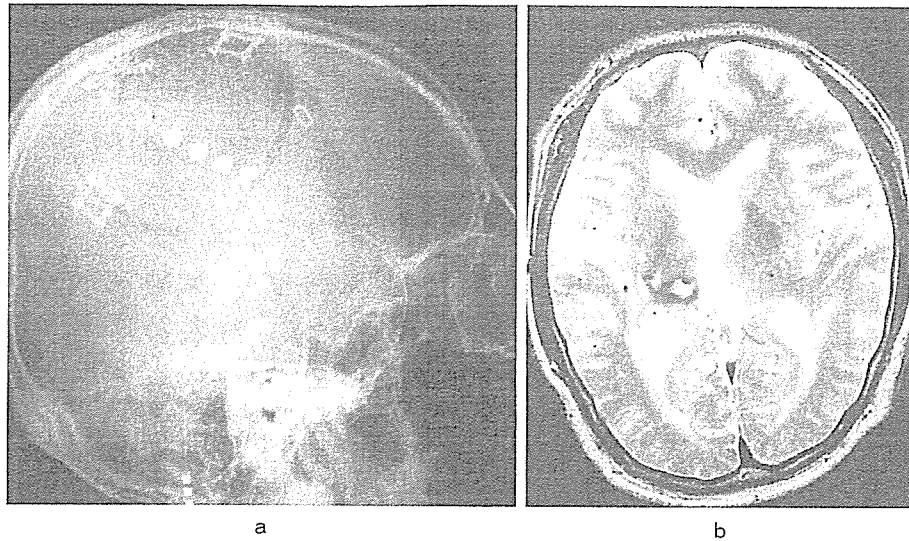


図1 大脳皮質運動野刺激療法
 a: 硬膜外に留置した大脳皮質運動野刺激電極.
 b: 視床痛症例のMRI (T2強調像). 視床出血の痕を認める

されている。脊髄刺激は、経皮的に脊髄硬膜外腔に刺激電極を挿入することが可能であるので、容易に試験刺激を行うことができる利点がある。幻肢痛や断端痛など、末梢神経の損傷による求心路遮断痛に対しては、視床 Vc 核の刺激が特に有効である。しかし、post-stroke pain など中枢神経の損傷による求心路遮断痛に対しては、十分な効果の得られないことが多く、現在では、大脳皮質運動野刺激が選択されている(図1)。

Post-stroke pain に対して、最初に大脳皮質運動野刺激を施行したわれわれの長期成績では、約50%の有効率であり³⁻⁵⁾、その後の多くの報告でも同程度の有効率が報告されている⁶⁻¹³⁾。しかしながら、これまでに手術適応の決定方法、手術方法、併用する治療法などについて、共通の方針が確立されていないのが現状である。難治性の post-stroke pain に対する治療としては、新しい手術法の開発、ならびに各種の有効な治療法を併用することによって、さら

に患者の満足度を上昇させることも可能である。本稿では、大脳皮質運動野刺激の方法と効果を高めるための併用療法について報告する。

1. 電極留置部位の決定方法

1) 局所麻酔下に開頭手術を行い、術中の刺激によって誘発される motor twitch や muscle contraction を観察すると同時に、痛みに対する刺激の効果を確認する方法
 慢性植込みを行う RESUME 電極(メドトロニック社製)でテスト刺激を行い、そのまま刺激が有効な部位に電極を留置する。一期的な手術が可能であるが、術中の患者のストレスにより、正確に刺激部位を決定するのが困難なことがあり、刺激による除痛効果の判定も容易でない。

2) 全身麻酔下にグリッド電極を頭蓋内に留置して、術後に覚醒下で痛みに対する刺激の効果を確認する。その後、効果的な刺激部位に改めて電極を留置する方法

脳表の広い範囲を、患者が術中のストレスから開放された状態で刺激し、その効果を明らかにできる利点がある。しかし、問題点として、グリッド電極の刺激点が必ずしも最高の刺激部位の上に存在するとは限らない点が挙げられる。通常のグリッド電極で、刺激点と周囲の面積を比較すれば、刺激点の面積はグリッド面の25%以下となる(図2)。また、慢性植込みを行うには、慢性植込み電極と交換する必要がある、同じ部位の刺激が可能とは限らない。さらに、大脳皮質刺激によって皮質下の pyramidal neuron を刺激するためには、anodal stimulation が有効であることが報告されている¹⁴⁾。しかし、現時点で臨床応用が可能な刺激装置は、deep brain stimulation 用に開発されたため、単極刺激を用いた場合には cathodal stimulation のみが可能であり、単極刺激を行うと implantable pulse generator (IPG) に接する筋の運動が誘発されてしまう。そこで、実際には、双極刺激を用いることになり、グリッド電極を用いて単極刺激を行った結果とは一致しない。

3) MRI 画像誘導装置を用いて、解剖学的に留置部位を決定する方法

最近の進歩した画像誘導装置を用いることによって、開頭術中に、硬膜の上からでも中心溝や中心前回の位置を同定することが可能となり、刺激電極を中心前回の硬膜上に留置することも容易となった。しかし、中心前回の上に電極を留置しても、実際にどのように皮質下の pyramidal neuron が刺激されているかを判断することはできない。

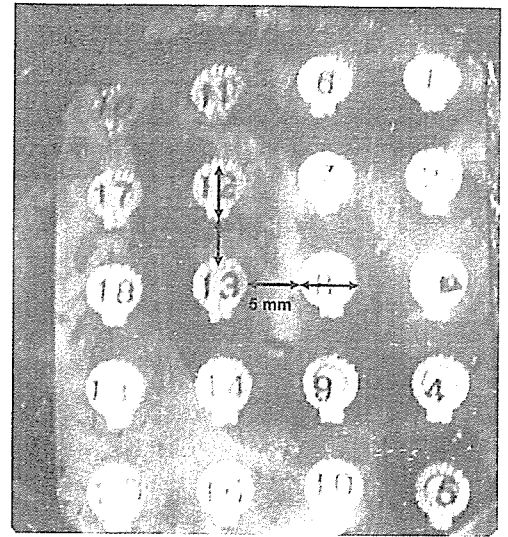


図2 グリッド電極
直径5 mmの刺激点がお互いに5 mm 間隔で配列されている

4) 画像誘導装置と電磁刺激装置を併用する方法

この方法では、電磁刺激の刺激点が画像誘導装置で表示されるため、経皮的なテスト刺激によって刺激の効果を確認し、有効な刺激部位を決定することが期待される。しかし、刺激が経頭蓋的な電磁刺激を用いているので、連続刺激が制限されるとともに、最高出力で刺激を行っても muscle twitch を誘発できないことがある。特に post-stroke pain の症例では、運動機能障害を伴うことが多く、刺激によって運動を誘発することのできない症例が多い。

5) 誘発電位を記録して電極の留置部位を決定する方法

① 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials : SEP) を用いる方法

脳表から直接にSEPを記録し、N20の phase reversal を用いて中心溝を同定する。中心溝の位置は決定できるが、最適の電極留置部位を決

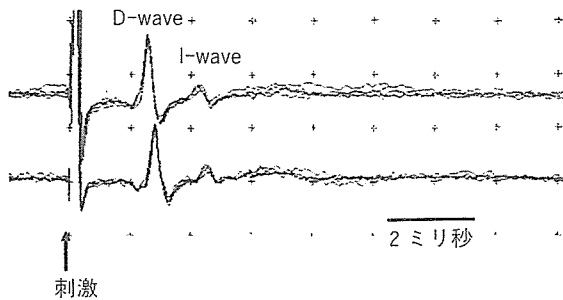


図3 頭髄硬膜外に挿入した4連のQuad電極で記録したcorticospinal MEP
 上段は上位の2極からの双極導出で、下段は下位の2極からの双極導出の記録。5回の記録(各16回の加算平均)を重ね合わせたもの



図4 経皮的に脊髄硬膜外腔に挿入したQuad電極

定することはできない。

② 運動誘発電位 (motor evoked potentials : MEP) を用いる方法

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^{15,16)}がある。誘発筋電図を記録する方法では、オピオイドや筋弛緩薬ならびに α -motoneuronの興奮性に影響されること。さらに、刺激に反応する筋電図の振幅ならびに潜時が刺激ごとに変動し、刺激部位の違いによる変化を検出しにくいなどの問題がある。

2. Corticospinal MEP を用いた電極留置の意義

一方、大脳皮質運動野を直接に電気刺激して脊髄硬膜外から下行性の脊髄誘発電位を記録する方法 (corticospinal MEP) では、最初の陰性波 (D波) とこれに連続して記録される多峰性の陰性波 (I波) が記録される¹⁵⁻¹⁷⁾ (図3)。Corticospinal MEPのD波は、皮質下のpyramidal neuronが、直接、刺激された反応であるので、麻酔薬で抑制されず、筋弛緩薬や α -motoneuronの興奮性に影響されないの、術

中の運動機能のモニタリングの指標として最適である。そこで、corticospinal MEPのD波を用いて、電極の留置部位を決定する方法を確立するとともに、刺激によって誘発されるD波の振幅と除痛効果について比較し、中枢性疼痛を制御するための大脳皮質運動野刺激の意義について検討した。

Corticospinal MEPの記録電極としては、メドトロニック社製Quad電極を用いる。患者を腹臥位として、X線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レベルに留置する(図4)。D波を用いて刺激部位を決定する方法の意義を検討する目的で、D波の振幅と除痛効果について、以下の方法で検討した。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5mmの円板電極が5mm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

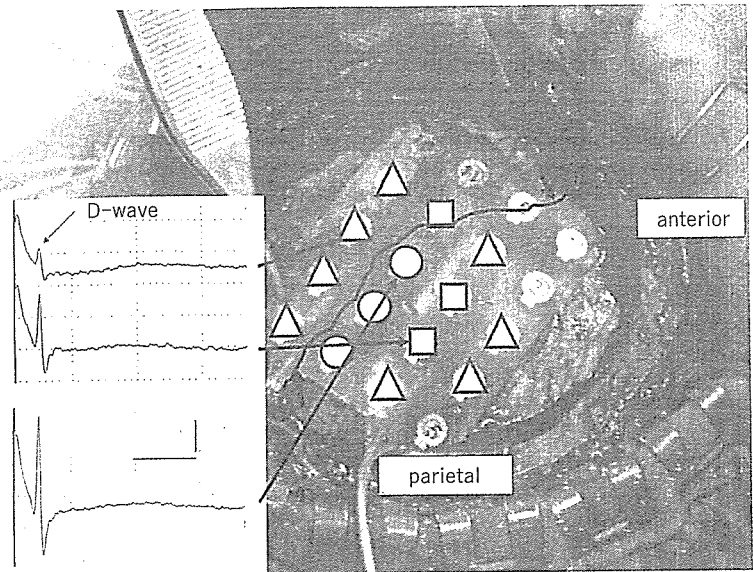


図5 硬膜上へのグリッド電極留置と corticospinal MEP の D 波記録
 中心溝（↑）をまたいで開頭し，硬膜上にグリッド電極を置き，単極刺激で各刺激点を刺激（30 mA）し，corticospinal MEP の D 波を記録した．この後閉頭し，術後の覚醒下での刺激で，D 波の振幅と VAS の減少率を比較した

れの刺激点を用いた monopolar anodal stimulation を行い，D 波を記録した．刺激強度は 30 mA，刺激幅 0.2 ミリ秒，2 Hz で，16 回加算平均した（図 5）．Band pass は 5 Hz～5 KHz で，記録は，4 カ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 波記録後に，グリッド電極をそのまま留置して閉頭し，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．25 Hz で 0.2 ミリ秒の刺激幅とし，1～7 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 波の振幅と VAS の変化を比較した．30 mA の monopolar anodal stimulation を用いたことから，通常の大電極刺激で D 波を誘発する範囲よりも広い範囲で D 波が誘発された．D 波の振幅と VAS の減少率を比較すると，

D 波が高振幅で記録された部位の刺激が有効で，D 波の振幅と 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) (図 6)．

運動機能が，徒手筋力テスト (manual muscle test: MMT) 4 または 5 の症例¹⁶⁾について，刺激頻度 20 Hz，刺激幅 0.2 ミリ秒で比較すると，刺激によって muscle contraction を誘発する刺激閾値が，これまでの方法では 5.9 ± 0.9 V ($n=12$) であったが，corticospinal MEP を用いた方法では 3.1 ± 0.5 V ($n=5$) で，統計学的に有意な差を認めたことから ($p<0.01$, Student's t-test), corticospinal MEP を用いた刺激電極留置の効果が確認された．

3. 大脳皮質運動野刺激の手術法

実際の手術では，全身麻酔かつ非動化の状態で行い，硬膜上から，メドトロニック社

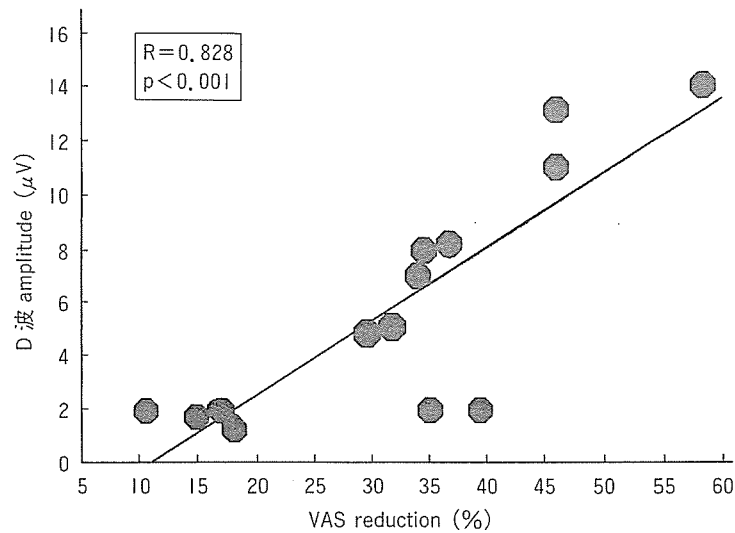


図6 同一刺激点での Corticospinal MEP の D 波の振幅と VAS 減少率の比較
グリッド上の同じ刺激点を用いて、Corticospinal MEP の D 波の振幅と VAS 減少率を比較したもの。D 波が高振幅で記録される部位の刺激は VAS の減少率も大きく、Corticospinal MEP の D 波をモニターする有用性が確認された

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 波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 波を用いる刺激部位の決定では、

- i) D 波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、
 - ii) 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、
 - iii) 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。

4. 大脳皮質刺激の機序

大脳皮質運動野刺激によって除痛効果が得ら

れる機序については、脊髄後角レベル¹⁸⁾、視床レベル¹⁹⁾、大脳皮質レベル⁵⁾ (sensory cortex, cingulate cortex) での効果発現が提唱されており、中枢神経系の各部位での効果が複合したものと考えられている。これまでのわれわれの経験では、運動野の刺激によって疼痛部位の motor twitch あるいは muscle contraction を誘発することが重要で、運動麻痺の強い症例よりも運動機能の保たれている症例に有効例が多い²⁰⁾。また、Garcia-Larrea ら^{21,22)}は、大脳皮質運動野刺激が内側視床、前帯状回、脳幹を賦活すること、さらに nociceptive spinal reflexes が抑制されることを報告している。以上の事実から、部分的であったとしても、下行性の pyramidal tract が疼痛の抑制に関与することは明らかであり、刺激電極の留置部位を決定するために、corticospinal MEP をモニタリングする意義を強調したい。

5. 大脳皮質運動野刺激に併用する 治療法

大脳皮質運動野刺激が施行されることの多い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、これらの薬物が一般に用いられている。抗うつ薬は、セロトニン（5-HT）やノルアドレナリン（NA）の作用に注目して使用している。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、現在も明確ではない²³⁾。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、中枢神経内の痛みの認知プロセスに対する効果も考えられる。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。テグレトール[®]は抗てんかん薬であるが、三叉神経痛や求心路遮断痛に効果が認められる。また、痙攣の予防にも効果が認められるとの観点から、大脳皮質運動野刺激療法を施行中の症例には、特に有用性が高い。

ドラッグチャレンジテスト^{24,25)}で、ケタミンに感受性のある症例に対して、100 mlの生理食塩水に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、わずか数時間の症例から1週間程度持続する症例まで存在する。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[®]の持つ乖離性オピオイドとしての性質から、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。

まとめ

大脳皮質運動野刺激の電極留置部位を決定するためには、corticospinal MEPのモニタリングが有用である。また、難治性の症例が多い中枢性疼痛の治療については、大脳皮質運動野刺激に加えて、抗うつ薬、抗不安薬、抗てんかん薬の投与と、ケタミンの点滴療法などの治療を併用する必要がある症例も少なくない。

文献

- 1) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al: Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 84: 180-183, 2006
- 2) Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T: Chronic motor cortex stimulation for central deafferentation pain: experience with bulbar pain secondary to Wallenberg syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg* 62:295-299, 1994
- 3) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al: Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52: 137-139, 1991
- 4) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al: Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pac Clin Electro-physiol* 14: 131-134, 1991
- 5) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 78: 393-401, 1993
- 6) Carroll D, Joint C, Maartens N, et al: Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. *Pain* 84: 431-437, 2000
- 7) Ebel H, Rust D, Tronmier V, et al: Chronic precentral stimulation in trigeminal neur-

- opathic pain. *Acta Neurochir* 138 : 1300-1306, 1996
- 8) Hosobuchi Y : Motor cortical stimulation for control of central deafferentation pain. *Adv Neurol* 63 : 215-217, 1993
 - 9) Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, et al : Motor cortex stimulation as a treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 58 : 150-153, 1993
 - 10) Migita K, Uozumi T, Arita K, et al : Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery* 36 : 1037-1039, 1995
 - 11) Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, et al : Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex : report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir Suppl* 68 : 54-60, 1997
 - 12) Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, et al : Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomic data. *Pain* 82 : 245-251, 1999
 - 13) Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, et al : Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain : report of 8 cases. *J Neurosurg* 92 : 150-155, 2000
 - 14) Amassian VE, Stewart N, Quirk GJ, et al : Physiological basis of motor effects of transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20 : 74-93, 1987
 - 15) Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, et al : 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
 - 16) Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T, et al : 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
 - 17) Patton HD, Amassian, VE : Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17 : 345-363, 1954
 - 18) Senapati AK, Huntingen PJ, Peng YB : Spinal dorsal horn neuron response to mechanical stimuli is decreased by electrical stimulation of the primary motor cortex. *Brain Res* 1036 : 173-179, 2005
 - 19) Canavero S, Bonicalzi V : Cortical stimulation for central pain. *J Neurosurg* 83 : 1117, 1995
 - 20) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T : Post-stroke pain control by chronic motor cortex stimulation : neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 89 : 585-591, 1998
 - 21) Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al : Electrical stimulation of motor cortex for pain control : a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83 : 259-273, 1999
 - 22) Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, et al : Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain : electrophysiological and PET study. *Pain* 62 : 275-286, 1995
 - 23) Fields HL, Anderson SD : Evidence that raphe-spinal neurons mediate opiate and midbrain stimulation-produced analgesia. *Pain* 5 : 333-349, 1978
 - 24) Yamamoto T, Katayama Y, Tsubokawa T et al : Usefulness of the morphine/ thiamylal test for the treatment of deafferentation pain. *Pain Res* 6 : 143-146, 1991
 - 25) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, et al : Pharmacological classification of central post-stroke pain : comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 72 : 5-12, 1997

※

※

※

外科的除痛療法

1) 脳深部刺激療法

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

疼痛に対する神経刺激療法の効果は、ゲートコントロール理論では説明がつかない現象も多い。近年、幻視痛の患者において、一次体性感覚領野の受容野分布の再構成と、痛みに関連があることが報告された。視床知覚中継核においても、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おり、これにより、視床から投射野に異常な出力が発生す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、体性感覚系のみならず、それを越えた広範囲の神経ネットワークに、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すことにより疼痛改善効果を発揮している可能性がある。

(ペインクリニック 27 : 1537-1545, 2006)

キーワード：神経因性疼痛，視床，脳深部刺激療法

はじめに

疼痛に対する電気刺激療法は、痛みの病態、痛み発生の原因(痛みのジェネレーター)となっている神経レベルなどの違いに応じて、末梢神経から中枢神経系の大脳皮質に至るまでの様々な部位に応用されている。脳深部刺激療法(deep brain stimulation : DBS)は、その名称の示すように、脳深部の基底核、間脳、脳幹およびその周辺構造に対する電気刺激療法の総称であり、その電極の設置は、定位脳手術法を用いて行われる。本稿では、今日、難治性疼痛に対するDBSの刺激部位として最も多く選択されている視床知覚中継核(後腹側核 : Vc)を中心に、DBSを概説する。

1. 難治性疼痛に対する 脳深部刺激療法

1) 治療法の選択

疼痛は、その病態より大きく2つに分類することができる。1つは、末梢の痛み受容器が持続的かつ過剰に刺激されるために発生する侵害受容性疼痛であり、難治性の侵害受容性疼痛の代表にがん性疼痛がある。もう1つは、神経組織そのものが傷害を受けて発生する神経因性疼痛である。神経因性疼痛の主要なメカニズムの1つに、知覚求心路を介する正常な痛覚情報の伝達が遮断された後に、その障害部位より中枢側の知覚ニューロンに異常な活動が起こることが知られている。この知覚求心路の遮断が明確であるもの限定して求心路遮断痛(deaffer-

<Special Article> Underlying mechanisms of pain perception in central nervous system

Deep brain stimulation for intractable pain

Hideki Oshima, et al

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

entation pain) という用語が用いられており、視床痛、脊髄障害後の疼痛、神経叢引き抜き損傷や四肢切断後の幻肢痛、帯状疱疹後後神経痛などがその代表である。これらの難治性の痛みに対して、外科的治療が劇的に奏効することがある。しかしながら、これらのすべてに共通した外科的治療法があるわけではない。

痛みに対する外科的治療法は、組織の破壊術と電気刺激術に大別される。破壊術の多くは、侵害性知覚求心路を中心とした部位を破壊することによる侵害刺激伝達の遮断を目的として行われ、神経遮断術とも呼ばれている。その効果を十分発揮するためには、痛み発生の原因（痛みのジェネレーター）となっている神経レベル、もしくは、それより中枢側の知覚求心路に治療を施すことである。しかしながら、その痛みのジェネレーターは、必ずしも痛みの原因となった神経傷害部位ないしは1つ上位のニューロンにとどまっているとは限らず、さらに中枢側の神経に波及している可能性があることを念頭に置かなければならない。この痛みのジェネレーターの中枢へのシフトを促進する要因として、様々な介在的疼痛治療があり、その最たるものに破壊による神経遮断術がある。これは疼痛の改善を目的に行われながら、その後、侵害受容性疼痛から求心路遮断痛へ、もしくは末梢性の求心路遮断痛から中枢側の求心路遮断痛へと変化させ得る性質を秘めている。この問題を克服する治療法として電気刺激療法が普及した。

2) 治療部位

① 侵害受容性疼痛

がん性疼痛に代表される侵害受容性疼痛に対して、今日までに行われてきた主な外科的治療法は、末梢神経から脊髄の知覚求心路に対する破壊術ないしは刺激術、および内因性オピオイドの賦活による下行性痛み抑制系の作用を増強する目的で行われる第三脳質周囲灰白質または中脳中心灰白質のDBSに分けることができ

る。オピオイド製剤の使用が工夫されている現在では、これらの手術療法は行われることが少なくなった。しかしながら、WHOのがん疼痛治療指針に準じた疼痛コントロールを行っても、なお十分な疼痛の改善が得られない症例が約10%に報告されており、予後とその quality of life (QOL) の観点から外科的治療を考慮すべき症例が少なからず存在するのも事実である。このような患者に対して、今日でも、脊髄後根進入部破壊術や脊髄切断術などの末梢および脊髄の知覚求心路の遮断術が行われており、これらの治療法は、侵害受容性疼痛のみならず、末梢神経に痛みのジェネレーターが存在する神経因性疼痛に対しても、ある程度は有効な治療法である。しかしながら、神経遮断術を選択するに際して、考慮しなければならないことがある。1つは、オピオイドでコントロールが不十分ながん性疼痛の中には、神経組織への腫瘍の浸潤、外科治療、放射線および化学療法に伴う神経組織の傷害に起因した神経因性疼痛の要素を有する症例があること。もう1つは、神経遮断術などの介在的疼痛治療の後に痛みが再発した症例においては、痛みの病態が神経因性疼痛ないしは求心路遮断痛へと変化している、また、痛みのジェネレーターがより高位にシフトしている可能性があることが挙げられる。通常、がん性疼痛に対する外科的治療は、長期生存が期待される患者が対象となる。しかしながら、遮断術そのものが求心路遮断痛の要因となり得ることから、長期生存が見込まれる症例にこそ、新たな神経障害を付加するのは避けるべきであるという考えがある。そのため、近年は刺激術を選択することも多くなっている。

② 神経因性疼痛

多くの薬物療法に抵抗性を示す神経因性疼痛に対して、脊髄知覚求心路、視床知覚中継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。十分な治療効果を発揮する上で肝要なことは、痛みのジェネ

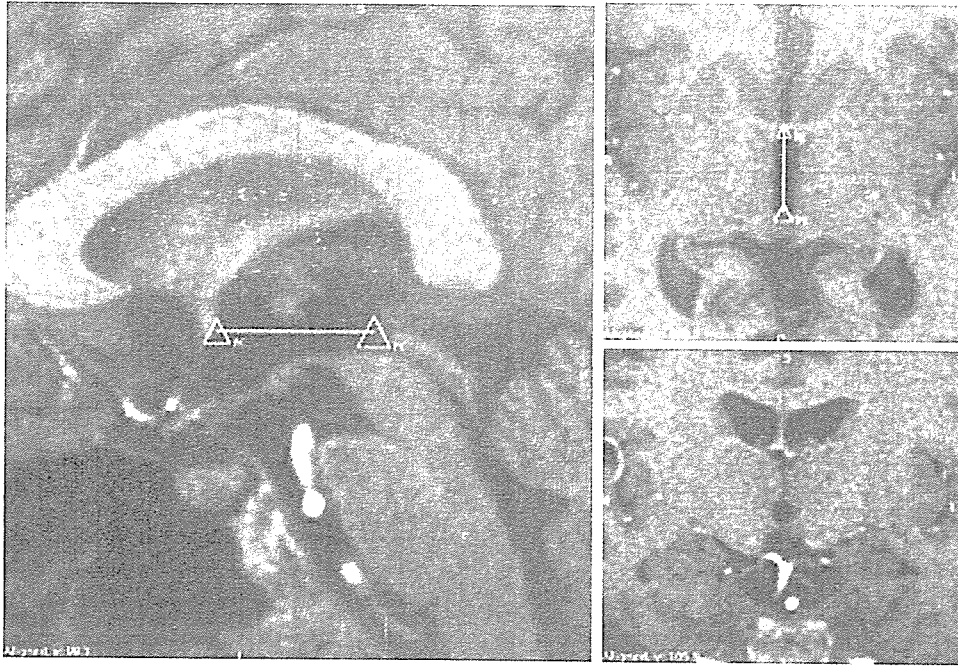


図1 MRイメージガイド下定位脳手術

定位脳手術用フレームを基準に再構築したMRI画像、前交連(AC)および後交連(PC)の位置を同定

レーターの部位に応じた治療法を選択することである。求心路遮断痛では、知覚求心路の遮断後に起こる中枢側の知覚ニューロンの過剰な活動が原因と考えられており、原則として刺激療法は、神経が障害されたレベルより中枢側の知覚求心路、知覚中継核または大脳皮質に施行される。たとえ末梢神経の障害に起因する痛みであっても、痛みのジェネレーターがより高次にシフトしている症例では、脊髄よりも視床Vc核ないしは大脳皮質の刺激療法の方が有効なことがある。

疼痛に対するDBSのターゲットの中でも、今日、最も選択されることの多い治療法に視床Vc核に対するDBSがあり、その適応となる主な病態に、幻肢痛や神経叢引き抜き損傷後疼痛に代表される末梢から脊髄レベルの求心路遮断痛がある¹⁻⁷⁾。視床痛などの、より中枢レベルの障害による求心路遮断痛では、大脳皮質運動領

野刺激療法(motor cortex stimulation : MCS)が選択されることが多い⁸⁾。

2. 定位脳手術法による 視床Vc核刺激療法

1) 解剖学的方法による

視床Vc核の位置の同定

視床Vc核の局在を決定するために、解剖学的方法としてイメージ誘導定位脳手術が用いられている。ただし、画像によりVc核そのものを可視化することはできない。そこで、脳室造影やCTないしMRIによって前交連(AC)および後交連(PC)を可視化し(図1)、これを基準とした座標系による標準的な脳アトラスに基づいて、PCないしAC-PC線の中点からの標準的な距離によって目標部位を設定する。頭部に固定した座標フレームを基準に、画像を再構築

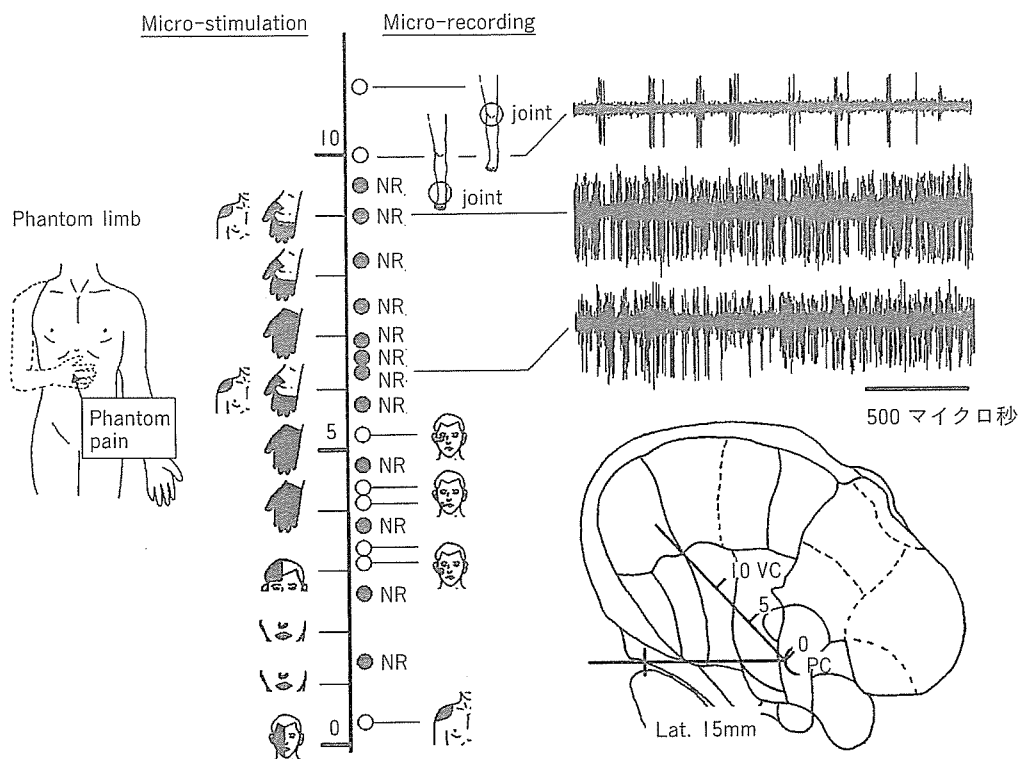


図2 幻肢痛症例の術中における視床 VC 核の微小電極記録 (Micro-recording) および微小電極刺激 (Micro-stimulation)

図右下：正中より外側へ 15 mm の視床の矢状断の脳地図を示す。視床とその亜核の輪郭は、この症例の前交連と後交連とに合わせて代表的なマップをあてはめてある（実際の輪郭とは多少のずれがある）。PC：後交連。水平線は前交連と後交連を結ぶ線。斜めの線が微小電極の挿入路。図中央：右下図の電極の挿入路上で記録したニューロン活動および刺激で paresthesia が誘発された体部位

し、ターゲットの 3 次元的座標点を算出する。しかしながら、個体差や術中の髄液の流出による脳の移動により、前述の解剖学的方法（イメージ誘導定位脳手術）のみによって目標部位を設定すると、かなりの誤差を生じる可能性がある。また、有効な除痛効果を得る上で肝要なのは、誘発刺激により痛みのある身体部位に重なる paresthesia が得られる位置に電極を留置することである。そのため、手術中の生理学的方法による確認が必要となる（図 2）。

2) 生理学的方法による刺激部位の決定

手術中に神経活動の微小電極記録ならびに微小電極刺激を用いて、視床 Vc 核の位置および核内の体部位局在をマッピングする（図 2）。視床 Vc 核には、吻側境界領域では関節運動などの深部感覚に、中核領域では触覚などの表在感覚に反応する体性感覚ニューロンが多く記録される⁹⁾。Vc 核の体性感覚ニューロンには高い体部位局在性があり¹⁰⁾、内側から外側に向かい顔面、上肢、下肢の順に分布している。微小電極刺激でも、低い閾値で paresthesia が誘発され

表1 求心路遮断痛または神経因性疼痛に対する視床 Vc 核刺激の効果

著者	発表年	症例数	有効症例数 (%)	経過観察期間 (月)
Mazars GT, et al	1979	99	83 (84%)	—
Turnbull IM	1980	18	13 (72%)	1~47 [10]*
Plotkin R	1982	12	6 (50%)	6~42
Hosobuchi Y	1986	76	44 (58%)	24~168
Siegfried J	1991	119	81 (68%)	—
Kumar K, et al	1997	8	6 (75%)	[46]*
Katayama Y, et al	2001	10	6 (60%)	>24

* : [] 内は, 平均月数

表2 幻視痛に対する視床 Vc 核刺激の効果

著者	発表年	症例数	有効症例数 (%)	経過観察期間 (月)
Mazars GT, et al	1979	41	40 (98%)	—
Plotkin R	1982	2	1	>6
Munding F, et al	1982	8	5 (63%)	—
Hosobuchi Y	1986	2	1	6*
Levy RM, et al	1987	5	1 (20%)	>14
Siegfried J	1987	10	5 (50%)	>6
Kumar K, et al	1997	1	1	>6
Katayama Y, et al	2001	10	6 (60%)	>24

ることによって, Vc核に入ったことを確認することができる^{10,11)}.

幻肢痛においては, 感覚刺激に応答しない(受容野が検出できない) 過剰な活動を示すニューロンが多数みられる(図2)¹²⁾. また, 幻肢に隣接する末梢領域に受容野を持つニューロンが, 通常より広範囲に認められる^{7,12-15)}. この領域を術中に刺激すると, 幻肢に相当する体部位の paresthesia を誘発する部位が広範囲に含まれていることがわかる^{7,12-15)}. この現象は, すなわち受容野と投射野の分布に不一致が生じていることを意味する. これらの生理学的知見はまた, 幻肢痛に代表される求心路遮断痛において, 視床 Vc 核が痛みの発生に重要な役割を担っていることを示している.

3. 治療成績

神経因性疼痛に対する Vc-DBS は, 50~84% の長期有効率が報告されている(表1)¹⁻⁷⁾. これらの報告に含まれる患者には, 脊髄後索刺激術が無効であった症例が多く含まれている. 同様に, 幻肢痛に対する Vc-DBS は, Levy ら¹⁶⁾の報告(有効率 20%)を除くと, 50~98%^{1,5,7,17,18)}と高い有効性が報告されている(表2). 長期刺激例の中には, 刺激の効果が刺激中止後も持続する期間が延長し, 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. Mazars^{1,17)}らは, Vc-DBS 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 例もあったことを報告している. 同様の効果が, 幻肢痛以外の求心路遮断痛においても報告されている⁴⁾. こ

のような現象は、刺激療法による疼痛緩和のメカニズムとして考えられているゲートコントロール理論だけでは説明できない。

4. 神経刺激術による疼痛改善の機序

ゲートコントロール理論に基づいて、末梢神経、脊髄後索・内側毛帯、視床知覚中継核、内包、大脳皮質など様々なレベルで、脊髄後索-内側毛帯系の刺激が痛みの治療として試みられてきた。

このような脊髄後索-内側毛帯系の刺激が中枢性疼痛に及ぼす効果には一つの傾向がある。遮断レベルよりも下位またはその近傍に刺激部位を選ぶと、除痛効果が得られないことが多い。これが、刺激部位からみた求心路遮断の特徴である。例えば、脊髄後索刺激は、末梢神経系での遮断による求心路遮断痛でも節前部に損傷のある症例には有効なことがあるのに、節後部に損傷のある症例には無効なことが多い。視床知覚中継核などの脳深部刺激は、末梢神経系での遮断による求心路遮断痛にかなり有効な症例があるのに、中枢神経系に遮断がある求心路遮断痛には有効な症例が少ない。脊髄視床路が遮断されているレベルでは、脊髄後索-内側毛帯系も遮断されていることが多い。ゲートコントロール理論に従えば、このような症例では、遮断部位よりも上位で刺激しなければ、脊髄後索-内側毛帯系による抑制を効かせることはできない。脊髄後索-内側毛帯系が実際に刺激されれば、刺激による感覚を自覚する。誘発刺激により痛みの部位に重なる paresthesia が得られると、刺激療法の有効率が高くなることが指摘されている¹⁹⁾。一方で、遮断レベルよりも下位の刺激では、痛みの部位に重なる paresthesia が誘発されにくく、除痛効果が得られにくい。この臨床的知見が、神経刺激療法の効果をゲートコントロール理論と結びつける根拠の一つとなっている。

ゲートコントロール理論では、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。ところが、求心路遮断痛に代表される慢性痛では、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、痛みを軽減させるところか激しい誘発痛 (allodynia) を起こす。同様の現象が、脊髄後索-内側毛帯系の刺激でも起こるといえる。これらの事実は、脊髄後索-内側毛帯系による抑制性の調節が遮断レベルの近傍でうまく機能しなくなっていることを意味している。刺激を行うと激しい痛みを誘発する部位は、痛みの求心路が遮断されているレベルより下位のみならず、これを越えて上位にも拡がっている。多くは脊髄後索-内側毛帯系の伝導路に沿っており、時には大脳皮質の体性感覚領野にまで達する。

遮断レベルよりも上位になればなるほど、脊髄後索-内側毛帯系に抑制を効かせる機能が残っていることが多いと考えられる。このような観点から、求心路遮断痛では、遮断レベルよりも少なくとも1つ上位のニューロンレベルで脊髄後索-内側毛帯系を刺激できるように刺激部位を選択することが多くなった。

末梢神経系での遮断による求心路遮断痛では、脊髄後索刺激に比較して、視床 Vc 核などの DBS の有効率が高い。しかし、中枢神経系に遮断のある求心路遮断痛では、視床 Vc 核またはその周辺の内包あるいは内側毛帯などの DBS の有効率は低くなる。脳卒中後疼痛に対して、より上位中枢と考えられる大脳皮質の体性感覚領野刺激の試みでは、視床知覚中継核刺激とほぼ同様に、かえって痛みを増強することの方が多かった。ところが、体性感覚領野刺激を試みている過程で、同時に行った運動領野の刺激が除痛効果を示す症例を連続して経験した。運動領野上の硬膜外に慢性刺激電極を埋め込み、大脳皮質刺激を行ったところ、50%近くの症例で2年以上にわたり満足すべき効果が得られた⁴⁾。その後、Hosobuchi²⁰⁾をはじめとした追試