

200730038A

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20(2008)年 4月

目 次

I. 総括研究報告および II. 分担研究報告 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 柿木 隆介	-----	1
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	14
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	18

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

（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
山本隆充・日本大学医学部先端医学講座応用
システム神経科学部門・教授
齋藤洋一・大阪大学医学部脳神経外科・准教授

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。

19年度では、新たに以下の2名の方に研究分担者に加わっていただいた。御二人とも、特に大脳皮質刺激療法のエキスパートであり、本チームの研究の幅を大きく広げることができた。

山本隆充教授（日本大学医学部先端医学講座
応用システム神経科学部門）

齋藤洋一 准教授（大阪大学医学部脳神経外科）

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。

また、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、大阪大学医学部）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. 20年度の研究計画

20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。

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。

また、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。

（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3編の英文原著論文を発表した（印刷中を含む）。

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昨年度に発表した(Tsuji et al., Pain, 2006)。今年度は、その速いシグナルが脳内でどのように情報処理されるかを脳磁図を用いて詳細に検討した。従来は、上肢に痛覚刺激を与えた場合の第1脳反応の潜時は

170msec程度と考えられていたが、特殊な解析方法を用いることにより、110-120msec付近に小さい反応が得られることを発見した。末梢神経と脊髄を比較的速い伝導速度で上行する信号によるものと考えられる(Wang et al., *Experimental Brain Research*, 2007)。

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、両側半球の島と帯状回に記録された。いわゆる「心の痛み」に関連が深いと思われる興味ある所見であった(Ogino et al., *Cerebral Cortex*, 2007)。

動脈の圧受容器が痛覚認知に影響するか否かを痛覚関連誘発脳波を用いて解析した。収縮期には脳波の振幅は拡張期よりも有意に低下している事がわかり、動脈の圧受容器が痛覚認知に影響を及ぼすことが立証された。これは英国バーミンガム大学との共同研究である(Edwards et al., *Pain*, 2008)。

さらに、痛覚認知におけるposterior parietal cortex (PPC)の役割について、第1次体性感覚野と第2次体性感覚野の活動との関連を含めて詳細に解析した。PPCの活動はおそらく第1次体性感覚野の活動に引き続いて現れ、PPCの中でもinferior parietal lobule (BA 40)が痛覚認知に重要であることを発見した。本論文は日本大学、大阪大学との共同研究によってなされ、現在、投稿中である(Nakata et al.)。

研究分担者(日本大学)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(*Neurologia Medico-Chirurgica*, 2007)。これは生理学研究所との共同研究である。またNMDAレセプ

ターのブロッカーであるケタミンを用いたドラッグチャレンジテストを行い、ketamine-sensitiveな症例を対象としたケタミン点滴療法を開発した。2週に一度程度の頻度で、外来受診時に生食100 mlにケタミン20 mgを加え、約1時間かけて点滴をおこなう方法である。中枢性疼痛では52% (n=110) がketamine-sensitiveであった。ケタミン点滴療法は求心路遮断痛の治療に有用であり、central sensitizationの解除にも有効と考えられているが、開始6ヶ月後の患者満足度調査で81%の症例が治療の継続を希望した。また、長期投与でもケタミン耐性は認められず、血液・生化学検査でも異常を認めない。さらに、神経シナプスから興奮性アミノ酸の遊離を抑制する作用のあるガバペンチンとの併用によって効果を高めることができる。ケタミン点滴療法は、脳脊髄刺激療法の効果を高めることも明らかとなり、中枢性疼痛の新たな治療法として有用であることを明らかにした。

研究分担者(大阪大学)は中枢性疼痛患者の中心溝内に電極を埋め込み、より直接的な一次運動野刺激を試みたところ、中心溝内からの刺激の有効性が相対的に優れていることを明らかにした(Hosomi, Saitoh et al: *Clin Neurophysiol* 2008, in press)。また中心溝内で捕らえられる脳表脳波に運動麻痺の上肢の運動関連電位がもっとも顕著に捕らえられることも分かってきた(Yanagisawa, Saitoh et al: *Pain Res* 2008, in press)。この研究は主任研究者との共同研究である。最近、MRIのDiffusion tensor image技術が進歩してきたので、これを応用し、脳卒中後疼痛の患者において、運動線維、感覚線維の描出率と疼痛との関連を、主任研究者とともに研究している。

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の作用機序を、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. Edwards L, Inui K, Ring C, Wang X, Kakigi R (2008) Pain-related evoked potentials are modulated across the cardiac cycle. *Pain*, in press.
2. Kakigi R, Forss N (2008) Somatosensory and motor function. In "MEG Book", Eds. Hansen PC, Kringelbach ML, Salmelin R, Oxford University Press, Oxford, in press.
3. Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R, Goto F (2007) Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cerebral Cortex*, 17(5): 1139-1146.
4. Wang X, Inui K & Kakigi R (2007) Early cortical activities evoked by noxious stimulation in humans. *Exp Brain Res*, 180(3): 481-489.
5. Kakigi R, Wang X, Inui K, Qiu Y (2007) 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, pp. 175-187.
6. 荻野祐一、根本英徳、齋藤繁、後藤文夫、乾幸二、柿木隆介 (2008) 情動変化が痛覚認知に与える影響、日本ペインクリニック学会誌、15(1):1-6
7. 望月秀紀、乾幸二、柿木隆介 (2008) 痛みと痒みの神経機構、*Annual Review 神経* 2008, 編集 (柳澤信夫、篠原幸人、岩田誠、清水輝夫、寺元明)、中外医学社、東京、pp. 1-10.
8. 柿木隆介 (2007) 痛みは脳でどのようにして認知されるかー神経イメージング手法による痛覚認知メカニズムの解析ー医学のあゆみ 223 : (9) 717-722.

9. 柿木隆介 (2007) クイックペインとスローペインの脳内メカニズム. *神経内科* 67(5): 397-403.
10. 荻野祐一、齋藤繁、後藤文夫、乾幸二、柿木隆介 (2007) 痛みの内的体験. *神経内科* 67(5): 416-419.
11. 荻野祐一、根本英徳、齋藤繁、後藤文夫、乾幸二、柿木隆介 (2007) 痛みの内的体験ー一心で痛みを感じる仕組み. *臨床脳波* 49(7): 424-427
12. 乾幸二 (2007) 脳磁場計測を用いた研究ー感覚情報の階層的処理ー. *神経内科* 66: 559-564

研究分担者 (日本大学医学部脳神経外科)

1. Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Kakigi R: Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain –two case reports– (2007) *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47: 409-414
2. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T (2007) Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 107: 977-982
3. Morishita T, Katayama Y, Oshima H, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T (in press) Effect of subthalamic nucleus stimulation on severe striatal hand deformity in Parkinson's disease. *Neuromodulation*
4. 山本隆充、大淵敏樹、片山容一 (2007) 中枢性疼痛に対するケタミン点滴療法、ペインクリニック 28: 560-565
5. 四条克倫、小林一太、大島秀規、山下晶子、深谷 親、山本隆充、片山容一 (2007) 大脳皮質への長期慢性電気刺激による神経修飾効果: ラットモデルにおける c-fos 蛋白の発現を用いた検討、*機能神経外科* 46: 159-165
6. 森下登史、谷地一成、福島匡道、小林一太、大島秀規、深谷 親、山本隆充、片山容一 (2007) Complex regional pain syndrome に梨状筋症候群 (骨盤出口症候群) を合併した 1 症例、*ペインクリニック* 28: 843-847
7. 山本隆充、四条克倫、加納利和、永岡右章、小林一太、深谷 親、片山容一

(2008)運動野・錐体路における MEP モニタリングの実際、脳神経外科ジャーナル 17: 13-20

8. 加納利和、片山容一 (2007)難治性疼痛に対する電気刺激療法、総合臨床 56: 3106-3108
9. 大島秀規、片山容一：幻肢痛に対する神経刺激療法 (2007)痛みと臨床、7: 8-17
10. 山本隆充、大淵敏樹、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一 (in press), Post-stroke pain の特徴と治療ペインクリニック
11. 山本隆充、大淵敏樹、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一 (in press), ケタミン点滴療法、ペインクリニック

研究分担者 (大阪大学医学部脳神経外科)

1. Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. Clin Neurophysiol (in press)
2. Kato H, Shimosegawa E, Oku, N, Kitagawa K, Kishima H, Saitoh Y, Kato A, Yoshimine T: MRI-based correction for partial volume effect improves detectability of intractable epileptogenic foci on I-123 iomazenil brain SPECT images. J Nucl Med (in press)
3. Kato A, Oshino S, Hirata M, Taniguchi M, Saitoh Y, Kishima H, Tani N, Yoshimine T(2007)Cerebral motor control in patients with brain tumors around the central sulcus studied with synthetic aperture magnetometry. International Congress Series 1300, pp.713-716.
4. Tani N, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hatazawa J, Hashikawa K, Yoshimine T(2007) Motor cortex stimulation for L-dopa resistant akinesia. Mov Disorder 22,pp.1645-1648.
5. Saitoh Y, Sumitani M, Oshino S, Kishima H, Tani N, Hirata M, Hosomi K, Mashimo T, Yoshimine T(2007) Efficacy of spinal cord stimulation on post-stroke pain. Pain Research 22,pp.123-126.
6. Yanagisawa T, Saitoh Y, Oshino S, Kishima H, Hirata M, Tani N, Sumitani M, Kato A, Yoshimine T(2007)Examination of cortical reorganization with phantom limb

pain by transcranial magnetic stimulation, magnetic encephalography and sensory evoked potential. Pain Research 22,pp.143-148.

7. 齋藤洋一(2007)反復的経頭蓋磁気刺激による難治性疼痛の治療 開頭術のいらない非侵襲的治療 医学のあゆみ 難治性疼痛と闘う ー研究と治療の最前線 仙波恵美子 vol: 223 pp765-772, 2007
8. 貴島晴彦、齋藤洋一、平山東、平田雅之、押野悟、谷直樹、細見晃一、加藤天美、吉峰俊樹(2007) 求心路遮断性疼痛に対する運動野刺激療法、脊髄刺激療法による脳内活動変化 機能的脳神経外科 46:149-153.
9. 平田雅之、柳澤琢史、後藤哲、澁谷大輔、加藤天美、齋藤洋一、神谷之康、吉峰俊樹(2007)局所脳律動変化にもとづいた脳機能マッピングと脳機能再建への応用 機能的脳神経外科 46:129-134.
10. 齋藤洋一(2007)痛みをとる アルタ出版
11. 齋藤洋一、貴島晴彦、谷直樹、加藤天美、吉峰俊樹(2007)大脳運動野刺激による可能性 パーキンソン病 Clinical Neuroscience 25: 104-105.

2. 学会発表

研究代表者

1. Kakigi R (2007.5.22-24) EEG, MEG and fMRI studies for human pain perception. The 6th Congress of Asian Society for Stereotactic Functional and Computer Assisted Neurosurgery, Fujiyoshida, Japan.
2. 柿木隆介 (2007. 9. 14-15) シンポジウム 脳機能イメージング手法を用いたヒトの脳内痛覚認知機構の解明、第 8 回口腔顔面痛学会 第 12 回 JAOP 共催学術集会 (松本)
3. 柿木隆介 (2007. 9. 10-12) 各種神経イメージング手法を用いたヒト痛覚認知機構の解明 Analysis of pain cognition by neuroimaging study. 第 30 回日本神経科学大会・第 50 回日本神経化学学会大会・第 17 回日本神経回路学会大会 合同学会 (Neuro2007) (横浜)
4. 柿木隆介(2007. 4. 14) 基調講演 「脳波、脳磁図、fMRI を用いた疼痛評価」第 18 回

研究分担者 (日本大学医学部脳神経外科)

1. Yamamoto T (2007.5.22-24) Recording of corticospinal MEP for placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, Fujiyoshida, Japan
2. Yamamoto T (2007.5.22-24) Intraoperative monitoring of motor function. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, Fujiyoshida, Japan
3. Yamamoto T (2007. 11.15-16) Motor cortex stimulation for the treatment of post-stroke pain: Use of Cortico-spinal MEP for the placement of stimulating electrode. 1st International Conference of Intraoperative Neurophysiology, Luzeln, Switzerland
4. 山本隆充 (2007. 1. 26-27) シンポジウム (中枢性疼痛に対する治療選択と長期成績) 中枢性疼痛に対するテタラール点滴療法の効果、第46回日本定位・機能神経外科学会 (福岡)
5. 山本隆充 (2007. 5. 17) 教育講演「疼痛に対する電気刺激療法」 第21回日本ニューロモデュレーション学会 (東京)
6. 片山容一 (2007. 9. 10-12) 幻肢痛に対する視床知覚中継核刺激 Thalamic sensory relay nucleus stimulation and phantom limb pain 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同学会 (Neuro2007) (横浜)

研究分担者 (大阪大学医学部脳神経外科)

1. Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T: Primary motor cortex stimulation for intractable neuropathic pain. 13th European Congress of Neurosurgery, Sept 2-7, Glasgo
2. Saitoh Y, Hosomi K, Oshino S, Kishima H, Yoshimine T: Long-term results of primary motor cortex stimulation for intractable deafferentation pain. Primary motor cortex stimulation for intractable neuropathic pain. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, May 22-24, Tokyo
3. Kishima H, Saitoh Y, Hirayama A, Kato A, Hirata M, Oshino S, Tani N, Sumitani M, Yoshimine T: Brain modulation with SCS for intractable deafferentation pain. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, May 22-24, Tokyo
4. Tani N, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Kato A, Hirata M, Hosomi K, Goto T, Kato A, Yoshimine T: Cortical stimulation for hypokinetic movement disorders; Clinical experience of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and chronic motor cortex stimulation (MCS). 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, May 22-24, Tokyo
5. Oshino S, Saitoh Y, Kato A, Kishima H, Hirata M, Tani N, Iwatsuki K, Yoshimine T: Neurosurgical treatment for intractable pain after spinal root avulsion. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, May 22-24, Tokyo
6. Hirata M, Kato A, Saitoh Y, Yanagisawa T, Tani N, Goto T, Kishima H, Oshino S, Yorifuji S, Yoshimine T: Functional brain mapping and restoration using event-related oscillatory changes. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, May 22-24, Tokyo
7. Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T: Therapy with navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation for intractable pain and movement disorder. World Federation of Neurosurgical Societies, 13th Interim Meeting/ The 12th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgeons, Nov 18-22, Nagoya
8. Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Yoshimine T: Primary motor cortex stimulation for intractable neuropathic pain. International Neuromodulation Society Dec 8-12, Acapulco
9. 齋藤洋一、柳澤琢史、押野悟、平田雅之、後藤哲、細見晃一、谷直樹、吉峰俊樹

(2007.9.10-12) 大脳一次運動野刺激による大脳皮質再構築の検討 第30回日本神経科学会 (横浜)

10. 齋藤洋一、貴島晴彦、押野悟、平田雅之、後藤哲、細見晃一、谷直樹、吉峰俊樹 (2007.1.27-28) 脳卒中後疼痛に対する治療戦略：大脳運動野刺激療法と脊髄刺激療法の長期予後 第46回日本定位・機能神経外科学会 (福岡)
11. 押野悟、齋藤洋一、貴島晴彦、平田雅之、後藤哲、細見晃一、谷直樹、吉峰俊樹 (2007.1.27-28) 脊髄由来の難治性疼痛に対する脳神経外科的治療 第46回日本定位・機能神経外科学会 (福岡)
12. 後藤哲、齋藤洋一、貴島晴彦、押野悟、平田雅之、細見晃一、谷直樹、吉峰俊樹 (2007.1.27-28) 脳卒中後疼痛患者における tractography と rTMS の治療効果 第46回日本定位・機能神経外科学会 (福岡)
13. 谷直樹、齋藤洋一、貴島晴彦、押野悟、平田雅之、後藤哲、細見晃一、吉峰俊樹 (2007.1.27-28) 痙性斜頸に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 第46回日本定位

・機能神経外科学会 (福岡)

14. 齋藤洋一(2007.5.18-20) 脊髄・末梢性難治性疼痛の治療 第27回日本脳神経外科コンgres (仙台)
15. 齋藤洋一(2007.10.3-5) 日本における脊髄刺激療法の現状 第66回日本脳神経外科学会 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特に無い
2. 実用新案登録
特に無い
3. その他
特にない

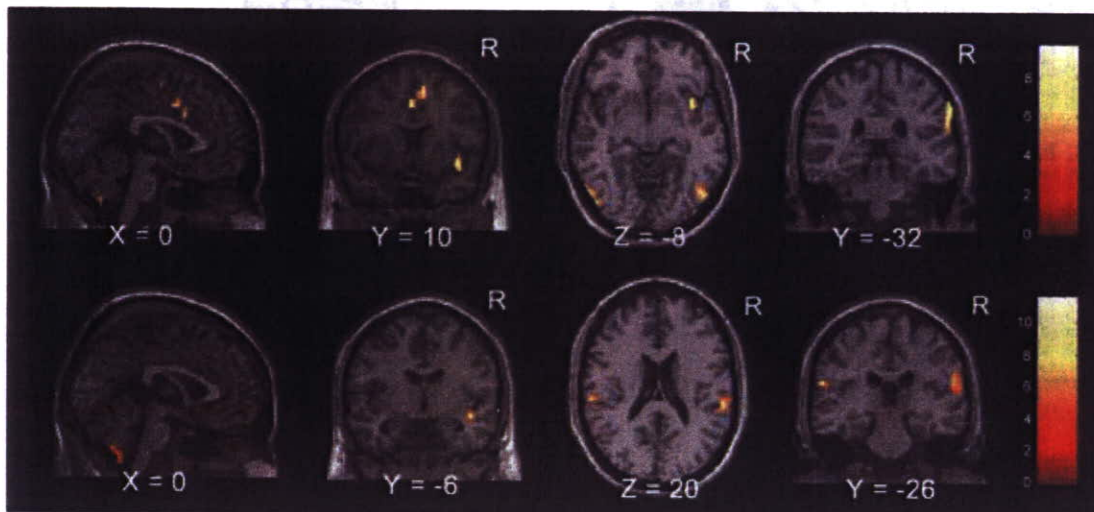
| ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○ ○○○○○○○○○○○○○○○○○○

心の痛みのメカニズム解明

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* 2007; 17: 1139-46.

以前から「心の痛み」といった表現が良く使われてきたが、その実態は不明であった。しかし、今回の研究で初めて心が痛いと感じるときの脳活動が明らかにされた。研究では、機能的MRI (fMRI)を用いて、痛みを想像したときの脳活動を計測したところ、それは本当に痛みを与えられたときとほぼ同一の場所であった。また、恐怖の画像を呈示した時には扁桃体に活動が見られ、同じような不快な画像に対しても、心が痛い時とは異なる脳活動が見られた。本研究により、確かに「心は痛む」ことを、最新の脳科学機能画像を用いて初めて科学的に証明することに成功した。近年、科学文明が進むことによって発生している様々な新しい心の問題、例えば教育現場で問題になっている「いじめ」や、社会恐怖症、あるいはうつ病の増加などの原因解明や治療につながる重要な研究と考えられる。

なお、この研究は群馬大学麻酔科との共同研究の成果である。



心の痛みを感じたときの脳活動：帯状回前部と両側半球の島に特異的な活動が見られ、それは実際に針などで痛みを与えたときとほぼ同様の部位であった。



2007年(平成19年) 5月1日 火曜日

Table with 10 columns and 10 rows of small text, likely a publication schedule or subscription information.

朝日新聞東京本社 印刷所: 朝日新聞印刷局 電話: 03-240-0221 www.asahi.com

写真見て連想…痛い!

脳内メカニズム解明

群馬大院教授ら

肉体的な痛みを連想させる写真を見ると、実際には痛くなくても脳は「痛い」と感じる。群馬大学大学院医学系研究科の斎藤篤教授らが、人が痛みを感じるときに特徴的な脳の活動を発見し、米国の脳科学専門誌に発表した。味覚など他の感覚と比べて、痛み

には感情の動きが大きく関与しているためらしい。男子学生10人に、注射針が刺さった腕の写真を見せ、「痛み」を想像してもらった。この時、機能的MRI(fMRI)と呼ばれる装置で脳の活動を調べると、10人全員で、本当に痛みが

あったときに興奮する側頭葉の一部などが興奮していた。この部分は情動をつかさどっていると考えられる。一方、花畑や湖の「平和的」な風景写真を見せた場合は、視覚野しか反応がなかった。傷が治った後でも痛みを訴え続けたり、心理的に強いショックを受けて「心が痛い」と訴えたりする患者がいる。

しかし検査で異常が見つからず、痛み止めの薬なども効かないため、治療が難しい場合が少なくない。共同研究者の一人、自然科学研究機構・生理学研究所(愛知県)の柿木隆介教授らは痛みには感情の動きが深く関与している可能性を考えており、「今回の結果は、「心の痛み」に対する治療に役立つのではないか」としている。

手術リスト（日本大学医学部脳神経外科）

病名	性別	年齢	原因疾患	障害部位	手術までの期間	手術手技	効果	特記事項
Post-stroke pain								
1. 視床痛	男	46歳	視床出血	左視床 右半身 の痛み	23ヶ月	運動野刺激	改善	ケタラール点滴療法を 併用 (有効)
2. 視床痛	男	59歳	視床出血	右視床 左上肢 の痛み	27ヶ月	運動野刺激	著効	
3. 視床痛	男	71歳	視床出血	左視床 右半身 の痛み	55ヶ月	運動野刺激	改善	ケタラール点滴療法を 併用 (有効)
4. 視床痛	男	60歳	視床出血	左視床 右半身 の痛み	20ヶ月	運動野刺激	改善	
5. 視床痛	男	61歳	視床出血	左視床 右半身 の痛み	18ヶ月	脊髄刺激	変化なし	テスト刺激のみ
6. Wallenberg syn	男	59歳	脳幹出血	脳幹 右下肢痛	6ヶ月	脊髄刺激	改善	ケタラール点滴療法を 併用(有効) (痙攣の既往有るため 脊髄刺激を選択)
7. Wallenberg syn	男	66歳	脳幹出血	脳幹 右上肢痛	70ヶ月	運動野刺激	変化なし	ケタラール点滴療法は 有効
幻肢痛								
8. 幻肢痛	男	57歳	右上肢切断	右上肢	8年	視床刺激 (Vim, Vc核)	著効	ケタラール点滴療法を 併用 (有効)
9. 幻肢痛	男	30歳	左上肢切断	左上肢	5年	視床刺激 (Vim, Vc核)	改善	ケタラール点滴療法を 併用 (有効)
10. 幻肢痛	男	35歳	右上肢 引き抜き 損傷	右上肢	19年	視床刺激 (Vim, Vc核)	改善	ケタラール点滴療法を 併用 (有効)

その他の中枢性疼痛								
11. 脊髄損傷	女	34歳	脊髄損傷	両下肢	30ヶ月	脊髄刺激	改善	ケタラルール点滴療法を併用(有効)
12. 脊髄空洞症	男	55歳	脊髄空洞症	両上肢	20年	脊髄刺激	変化なし	テスト刺激のみ
13. パーキンソン病	男	45歳	激しい Dystonic pain	両下肢	10年	視床下核刺激	著効	
14. パーキンソン病	女	58歳	激しい Dystonic pain	両下肢	8年	視床下核刺激	著効	

ケタラルール点滴療法

- 1) 外来受診時(2~4Wに一度来院)に、生食100ml+ケタミン20mgを1時間かけて点滴。
- 2) ガバペン200mg 3~6T/day, ルジオミール10mg 3T/day, レキソタン2mg 3T/day

ケタラルールで一度pain free として、central sensitization etc.の軽減、ガバペンで興奮性アミノ酸の遊離を抑制、ルジオミールでノルアドレナリン、一部セロトニンの増加、レキソタンでGABAの増加を意図しています。

手術リスト (大阪大学医学部脳神経外科)

病名	性別	年齢	原因疾患	障害部位	手術までの期間	手術手技	効果	特記事項
Post-stroke pain								
1. 視床痛	男	63歳	視床出血	左視床 右半身 の痛み	29ヶ月	脳深部刺激	変化なし	不随意運動もある
3. 視床痛	男	58歳	視床出血	左視床 右半身 の痛み	5年	脊髄刺激	改善	TMS改善
4. 視床痛	女	66歳	視床出血	右視床 左下肢 の痛み	3年	脊髄刺激	改善	TMS改善
7. 視床痛	男	67歳	視床出血	左視床 右下肢 の痛み	6年	脊髄刺激	変化なし	テスト刺激のみ
8. 視床痛	男	57歳	視床出血	左下肢	7年	運動野刺激	改善	
9. 視床痛	男	55歳	視床梗塞	左視床 右半身 疼痛	1年	運動野刺激	改善	
10. 視床痛	男	65歳	視床梗塞	左視床 右半身 疼痛	3年	脊髄刺激	改善	
11. 視床痛	男	57歳	視床出血	右視床 左下肢	7年	脊髄刺激	不変	
12. 視床痛	男	72歳	視床出血	左視床 右半身 疼痛	7年	脊髄刺激	不変	
13. 視床痛	男	48歳	視床出血	右視床 左下肢	1年	脊髄刺激	改善	TMS改善
14. 視床痛	男	66歳	視床出血	右視床 左下肢	7年	脊髄刺激	不変	TMS改善
15. 視床痛	男	61歳	脳幹梗塞	右下肢	2年	脊髄刺激	不変	

幻肢痛

16. 幻肢痛	男	57歳	左下肢切断	左下肢	3年	運動野刺激	著効	TMSも著効
17. 引き抜き 損傷	男	30歳	左上肢切断	左下肢	5年	運動野刺激	著効	TMSも著効
18. 引き抜き 損傷	男	35歳	引き抜き 損傷	左上肢	17年	後根進入帯 破壊術	改善	ガバペン有効
19. 幻肢痛	男	46歳	左上肢切断	左上肢	2年	運動野刺激	不変	TMS改善

その他

20. 末梢性 求心路 遮断痛	女	74歳	不詳	右下肢 の痛み	10年	運動野 刺激	改善	
21. 術後創 部痛	女	61歳	胸部手術	左胸部	12年	脊髄刺 激	改善	
22. 脊髄梗 塞	男	46歳	解離性 大動脈瘤	左胸部	6年	脊髄刺 激	著効	
23. 帯状疱 疹後疼 痛	女	73歳	ヘルペス	右上肢痛	15年	後根進入 帯破壊術	改善	
24. 糖尿病 性神経 障害	男	65歳	末梢神経障害	両下肢	10年	脊髄刺激	改善	
25. 脊椎手 術後疼 痛	女	67歳	脊椎術後	両下肢	3年	脊髄刺激	改善	
26. 脊椎手 術後疼 痛	男	40歳	脊椎術後	左下肢	3年	脊髄刺激	著効	
27. 脊椎手 術後疼 痛	男	60歳	脊椎術後	右下肢	7年	脊髄刺激	改善	
28. 脊椎手 術後疼 痛	女	70歳	脊椎術後	左下肢	5年	脊髄刺激	著効	
29. 神経損 傷	女	61歳	末梢神経障害	右下肢	4年	脊髄刺激	改善	
30. 脊椎手 術後疼 痛	男	67歳	脊椎術後	両下肢	3年	脊髄刺激	改善	

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, Forss N	Somatosensory and motor function.	Hansen PC, Kringelbach ML, Salmelin R	MEG Book	Oxford University Press	Oxford	2008	In press
Kakigi R, Wang X, Inui K, Qiu Y	Pain evoked potential and magnetic fields in relation to sleep and pain	Lavigne G, Choiniere M, Sessle BJ, Soja P.	Sleep and Pain	IASP press,	Seattle	2007	175-187
望月秀紀, 乾幸二, 柿木隆介	痛みと痒みの神経機構	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺元明	Annual Review of Neuroscience 2008	中外医学社	東京	2008	1-10
Kato A, Oshino S, Hirata M, Taniguchi M, Saitoh Y, Kishi H, Taniguchi N, Yoshimine T	Cerebral motor control in patients with brain tumors around the central sulcus studied with synthetic aperture magnetometry.		International Congress Series 1300	Elsevier	Amsterdam	2007	713-716

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
Edwards L, Inui K, Ring C, Wang X, Kakigi R	Pain-related evoked potentials are modulated across the cardiac cycle.	Pain			In press
Wang X, Inui K, Kakigi R	Early cortical activities evoked by noxious stimulation in humans	Experimental Brain Research	180(3):	481-489	2007
Ogino Y, Nimoto 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,	17(5):	1139-1146	2007

荻野祐一、根本英徳、齋藤繁、後藤文夫、乾幸二、柿木隆介	情動変化が痛覚認知に与える影響、	日本ペインクリニック学会誌、	15(1)	1-6	2008
柿木隆介	痛みは脳でどのようにして認知されるかー神経イメージング手法による痛覚認知メカニズムの解析	医学のあゆみ	223 (9)	717-722	2007
柿木隆介	クイックペインとスローペインの脳内メカニズム、	神経内科	67(5)	397-403	2007
荻野祐一、齋藤繁、後藤文夫、乾幸二、柿木隆介	痛みの内的体験	神経内科	67(5)	416-419	2007
荻野祐一、根本英徳、齋藤繁、後藤文夫、乾幸二、柿木隆介	痛みの内的体験ー一心で痛みを感じる仕組み、	臨床脳波	49(7)	424-427	2007
乾幸二	脳磁場計測を用いた研究ー感覚情報の階層的処理ー	神経内科	66(6)	559-564	2007
Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Kakig R	Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain –two case reports-	Neurol Med Chir (Tokyo)	47	409-414	2007
Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T	Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp.	J Neurosurg	107	977-982	2007
山本隆充、大淵敏樹、片山容一	中枢性疼痛に対するケタミン点滴療法	ペインクリニック	28	560-565	2007
四条克倫、小林一太、大島秀規、山下晶子、深谷 親、山本隆充、片山容一	大脳皮質への長期慢性電気刺激による神経修飾効果：ラットモデルにおけるc-fos蛋白の発現を用いた検討	機能神経外科	46	159-165	2007
森下登史、谷地一成、福島匡道、小林一太、大島秀規、深谷 親、山本隆充、片山容一	Complex regional pain syndrome に梨状筋症候群（骨盤出口症候群）を合併した1症例	ペインクリニック	28	843-847	2007

山本隆充、四条克倫、加納利和、永岡右章、小林一太、深谷 親、片山容一	運動野・錐体路における MEP モニタリングの実際	脳神経外科ジャーナル	17	13-20	2008
加納利和、片山容一	難治性疼痛に対する電気刺激療法	総合臨床	56	3106-3108	2007
大島秀規、片山容一	幻肢痛に対する神経刺激療法	痛みと臨床	7	8-17	2007
山本隆充、大淵敏樹、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一	Post-stroke painの特徴と治療ペインクリニック	ペインクリニック			In press
山本隆充、大淵敏樹、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一	ケタミン点滴療法	ペインクリニック			In press
Morishita T, Katayama Y, Oshima H, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T	Effect of subthalamic nucleus stimulation on severe striatal hand deformity in Parkinson's disease	Neuromodulation			In press
Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T	Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain.	Clin Neurophysiol			In press
Kato H, Shimosegawa E, Oku N, Kitagawa K, Kishima H, Saitoh Y, Kato A, Yoshimine T	MRI-based correction for partial volume effect improves detectability of intractable epileptogenic foci on I-123 iomazenil brain SPECT images.	J Nucl Med			In press
Tani N, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hatazawa J, Hashikawa K, Yoshimine T	Motor cortex stimulation for L-dopa resistant akinesia.	Mov Disorder	22	1645-1648	2007
Saitoh Y, Sumitani M, Oshino S, Kishima H, Tani N, Hirata M, Hosomi K, Mashimo T, Yoshimine T	Efficacy of spinal cord stimulation on post-stroke pain.	Pain Research	22	123-126	2007

Yanagisawa T, Saitoh Y, Oshino S, Kishima H, Hirata M, Tani N, Sumitani M, Kato A, Yoshimine T	Examination of cortical reorganization with phantom limb pain by transcranial magnetic stimulation, magnetic encephalography and sensory evoked potential	Pain Research	22	143-148	2007
齋藤洋一	反復的経頭蓋磁気刺激による難治性疼痛の治療 開頭術のいらない非侵襲的治療	医学のあゆみ 難治性疼痛と闘うー 研究と治療の最前線 仙波恵美子	vol: 223	765-772	2007
貴島晴彦、齋藤洋一、平山東、平田雅之、押野悟、谷直樹、細見晃一、加藤天美、吉峰俊樹	求心路遮断性疼痛に対する運動野刺激療法、脊髄刺激療法による脳内活動変化	機能的脳神経外科	46	149-153	2007
平田雅之、柳澤琢史、後藤哲、澁谷大輔、加藤天美、齋藤洋一、神谷之康、吉峰俊樹	局所脳律動変化にもとづいた脳機能マッピングと脳機能再建への応用	機能的脳神経外科	46	129-134	2007
齋藤洋一	痛みをとる	アルタ出版			2007
齋藤洋一、貴島晴彦、谷直樹、加藤天美、吉峰俊樹： 大脳運動野刺激による可能性 パーキンソン病		Clinical Neuroscience	25	104-105	2007

Modulation of Pain-Related Cortical Activity by Sleep and Attention

Ryusuke Kakigi,^{a,b,c} Xiaohong Wang,^a
Koji Inui,^{a,b} and Yunhai Qiu^a

^aDepartment of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Myodaiji, Okazaki, Japan; ^bDepartment of Physiological Sciences, School of Life Sciences, The Graduate University for Advanced Studies, Hayama, Kanagawa, Japan; ^cResearch Institute of Science and Technology for Society, Japan

One of the most interesting but difficult questions about pain perception in humans asks how we process painful stimuli in our brain during sleep, a state of unconsciousness. It seems clear, from the evidence presented in the chapters by Bentley and by Smith and Buenaver, that the brain is able to process sensory and painful stimuli during sleep. A related question is: Do nociceptive sensory inputs reach the cerebral cortex during sleep? There have been few reports focusing on sensory perception during sleep, and even fewer examining cortical processing of pain and attention in human sleep (Lavigne et al. 2000, 2004; Kakigi et al. 2003). This chapter will review recent evidence suggesting that little or no cortical activation occurs following noxious stimulation during sleep and that the manipulation of attention is associated with modulation of pain-related cortical activity. The chapter by Nofzinger and Derbyshire provides a more detailed description of the brain areas activated in sleep and pain states.

CORTICAL EVOKED RESPONSES DURING SLEEP

During sleep, cortical responses evoked by visual and auditory stimuli are markedly enhanced in amplitude and shortened in latency (Naka et al. 1999; Okusa et al. 2002; Kakigi et al. 2003). This finding suggests that the sleeping brain can rapidly process visual and auditory sensory signals. The reason why such processing remains highly active during sleep is unclear, but it could be related to a protective function to preserve body integrity.