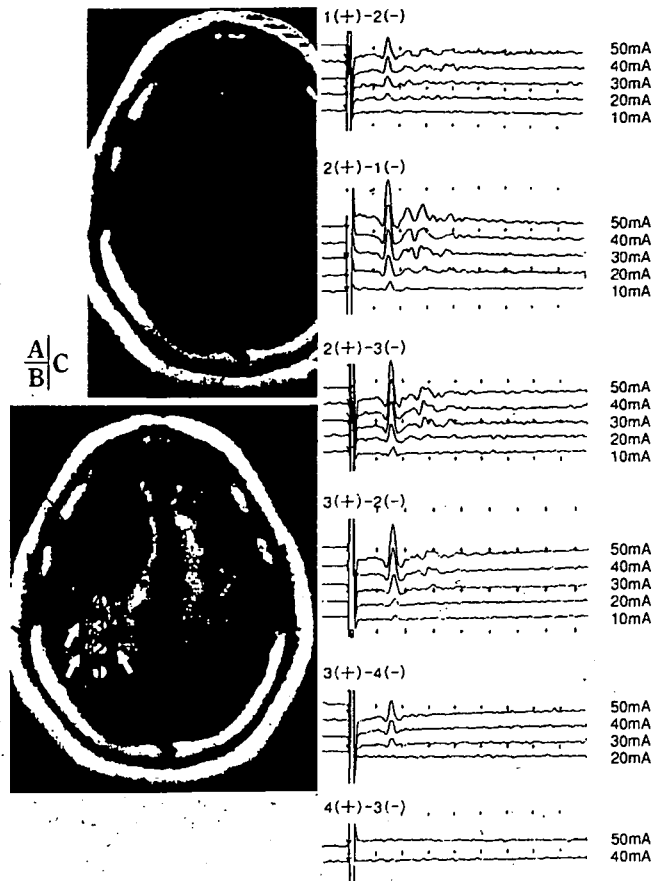


Fig. 3 A: T1-weighted magnetic resonance (MR) image of glioma locating at the right frontal lobe. B: Intraoperative location of the multicontact plate electrode plotted on the MR image. Electrode No. 4 was placed on the middle frontal gyrus, just posterior to the tumor border. Electrode No. 3 was located on the anterior half of the precentral gyrus, electrode No. 2 on the posterior half of the precentral gyrus, and electrode No. 1 on the postcentral gyrus close to the central sulcus. Arrow indicates the central sulcus. C: Recording of the cortico-spinal MEP comparing the threshold with various pairs of stimulating electrodes located side by side (10 mm distance). The threshold of the D-wave was lowest with bipolar stimulation between electrode No. 1 and 2, and between electrodes No. 2 and 3, and when electrode No. 2 as the anode. The threshold increased when electrode No. 3 or No. 1 was stimulated as the anode and electrode No. 2 as the cathode. The D-wave was not recorded with bipolar stimulation between electrodes No. 3 and 4 when electrode No. 4 was stimulated as the anode. All recordings were obtained as bipolar recordings between the most rostral contact 1 and next contact 2 of the cervical epidural electrode, and the stimulation intensity was increased from 10 mA to 50 mA. 1-4 indicate the electrode numbers; (+), anode stimulation; (-), cathode stimulation. Time scale, 2 msec; amplitude, 10 μ V. (Reprinted with permission from Takamitsu Yamamoto et al. 2004)



② 大脳皮質運動野刺激-末梢筋電図記録 (cortico-muscular MEP)

直接に大脳皮質運動野を刺激して、四肢の誘発筋電図を記録する方法で、記録電極の設置は容易であるが、麻酔薬や筋弛緩剤の使用を制限する必要がある¹⁸⁾²⁵⁾³³⁾。2 msec 間隔で4 発程度の刺激を用いることが多い。これは時間的荷重によって筋電図が誘発されやすくなるためであり、麻酔薬や筋弛緩剤のみならず脊髄の α 運動ニューロンの興奮性に影響される問題がある¹³⁾¹⁹⁾ (Fig. 2)。

運動野近傍の腫瘍摘出において Kombos ら¹⁸⁾は、誘発筋電図を用いた運動機能モニタリングで運動障害出現の判断基準として、突然の15%以上の潜時延長と突然の80%以上の振幅低下を挙げている。しかし、術中の運動障害出現の判断基準は、振幅の50%低下とするものから誘発筋電図の消失とするものまで報告者によってかなりのバリエーションがある。また低下した振幅が回復するものも報告されており、各研究者がそれぞれの記録方法に合わせた運動障害出現の判断基準を独自に設定する必要がある¹²⁾¹⁷⁾²³⁾³¹⁾。一方、運動野近傍のグリオーマ摘出

と異なり、脳動脈瘤の手術中に広範な血流遮断の影響を確認する方法では、誘発筋電図の変化も明らかであり、運動障害出現の判断基準設定も容易である¹²⁾。運動野近傍のグリオーマ摘出における誘発筋電図を用いた運動機能のモニタリングでは、誘発筋電図が明瞭に記録されているかぎり、術後の運動機能が保たれていることを保証することができる。しかし、振幅低下や波形消失の意義については、今後のさらなる検討を必要とする。

③ 大脳皮質運動野刺激-脊髄硬膜外記録 (cortico-spinal MEP)

大脳皮質を直接に刺激し、頸椎硬膜外から下行性の脊髄誘発電位を記録する方法で、通常の全身麻酔下、筋弛緩剤使用の状態でも記録が可能である (Fig. 2)。最初に出現する陰性波は皮質下の錐体路ニューロンが直接に刺激された反応で D-wave、これに続く多峰性の陰性波は皮質内の介在ニューロンを介する反応で I-wave と呼ばれる¹⁾⁶⁾¹⁴⁾²¹⁾。I-wave は麻酔で抑制されるが、D-wave は抑制されないことから、術中のモニタリングの指標として

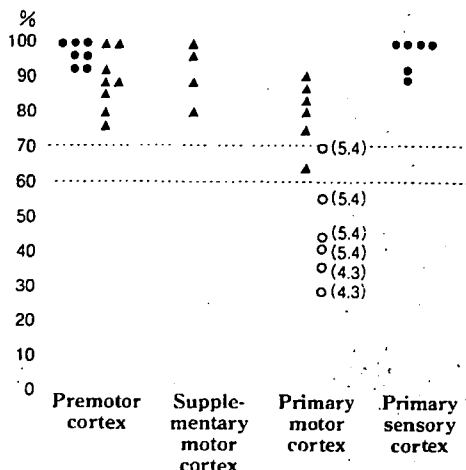


Fig. 4 Comparison between changes of D-wave amplitude and tumor location. The amplitude of the D-wave recorded after tumor resection was divided by the amplitude recorded before tumor resection. 100% indicates no change in amplitude of the D-wave. Motor function was estimated by the muscle maneuver test (MMT), and fine movements of the hand were excluded.
 ●; No motor disturbance appearing after tumor resection, ▲; transient motor disturbance with complete recovery within 2 weeks, ○; permanent motor disturbance without recovery. The numbers in parentheses indicate the MMT of the lower extremity (left) and the upper extremity (right). (Reprinted with permission from Takamitsu Yamamoto et al. 2004)

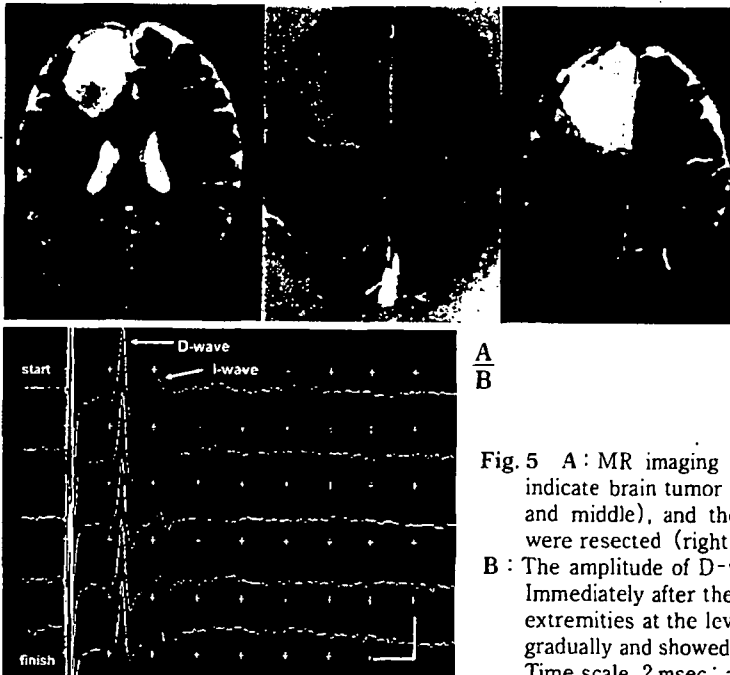


Fig. 5 A: MR imaging and surface anatomy scanning with venography indicate brain tumor locating in the supplementary motor cortex (left and middle), and the supplementary motor cortex and brain tumor were resected (right).
 B: The amplitude of D-wave did not change during the tumor resection. Immediately after the operation, patient showed motor weakness of rt. extremities at the level of MMT 3, but the motor weakness recovered gradually and showed complete recovery at 9 day after the operation. Time scale, 2 msec; amplitude, 5 μ V.

最適である¹⁶⁾³⁰⁾³²⁾

Fig. 3A は前頭葉にグリオーマを有する症例の MRI で、中心溝の前にいわゆる precentral knob を呈する手の運動領を認める。多連円盤電極の 1 番目の刺激点は中心溝の直後、2 番目の刺激点は中心前溝の後半、3 番目の刺激点は中心前溝の前半、4 番目の刺激点は中心前溝の前方に位置する (Fig. 3B)。1 番から 4 番までの隣合う刺激点を用いて、電極間距離 10 mm で双極刺激を行うと、中心前溝後半部の陽極刺激によって、最も低い閾値で D-wave が誘発された。しかし、中心前溝の前に位置す

る刺激点では、50mA の陽極刺激を用いても D-wave は誘発されなかった (Fig. 3C)。電極間距離 10 mm で双極刺激を行うと、D-wave を誘発する部位は周囲から明確に区別することができる。また、陰極刺激よりも陽極刺激のほうが D-wave を弱い刺激で誘発可能であることが明らかとなった¹¹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

運動野近傍グリオーマ 37 例についての検討では、術中の D-wave の振幅低下が 30% 以下のものでは permanent な麻痺を呈したものはなく、術後の機能回復を含めて安全な腫瘍摘出を保證できた。また、30~40% の D-

Fig. 6 Comparison between cortico-spinal MEP and subcortico-spinal MEP

In subcortico-spinal MEP, only the wave resembling to the D-wave of the cortico-spinal MEP can be recorded. I-waves, usually recorded by the cortico-spinal MEP at under light anesthesia, were not recorded by the subcortico-spinal MEP. Time scale, 2 msec; amplitude, 5 μ V.

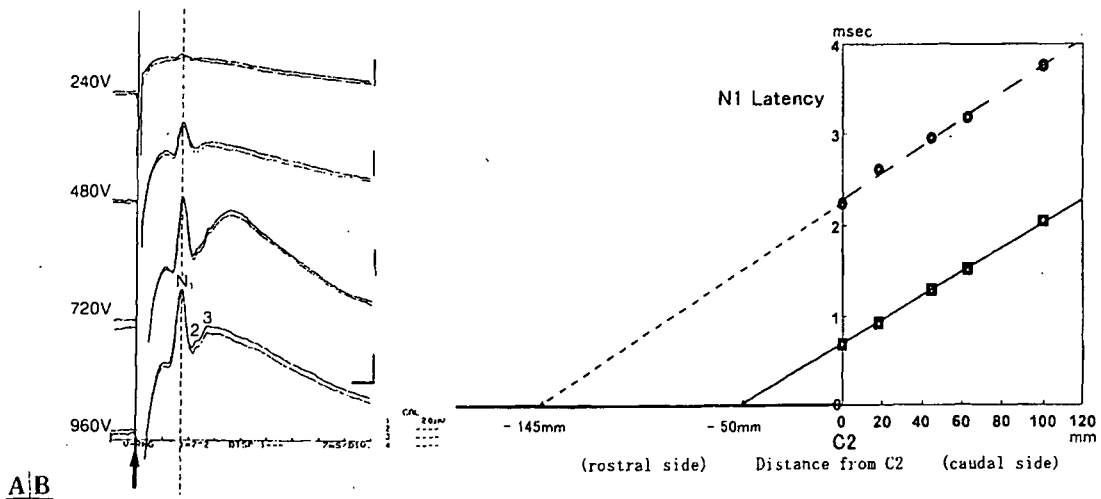
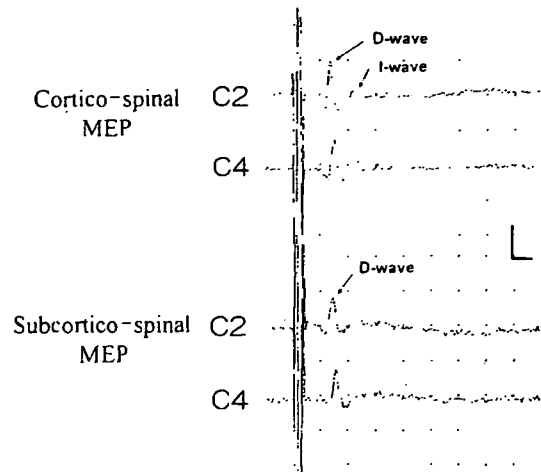


Fig. 7 A: Changes of descending spinal cord evoked potentials response to the transcranial electrical stimulation. Time scale, 2 msec; amplitude, 20 μ V.

B: Regression line analysis of N1 between the cortico-spinal MEP (dotted line) and the descending spinal cord evoked potential evoked by the transcranial electrical stimulation (solid line).

wave の振幅低下が permanent な麻痺を呈する critical point と考えられた³²⁾. Permanent な麻痺が出現した 6 例では、いずれも下肢と比較して上肢の麻痺が強い結果であった (Fig. 4). 通常のモニタリングでは、motor strip に平行に中心前回後半部に RESUME 電極を置いて、最大電極間距離で陽極と陰極を交互に変換する刺激方法で十分であるが、特に上下肢の機能を分けてモニタリングしたい場合には、下肢 (上矢状洞近傍) と上肢の領域を別々に刺激する方法が有効である¹⁷⁾.

術直後の運動機能と D-wave の振幅低下とは一致しないことがある。これは D-wave の振幅が保たれていても術直後には一過性の麻痺が出現することがあり、このよ

うな現象は運動野近傍腫瘍の摘出例で多く認められる。D-wave の振幅低下が critical point を超えないかぎり、術直後の麻痺は一過性であり、永続する運動麻痺は認めない。D-wave は錐体路ニューロンが直接に刺激された反応であり、補足運動野や運動前野を摘出して影響されない (Fig. 5). このような現象は D-wave モニタリングの大きな利点であり、D-wave が保たれていれば、術後に麻痺を認めても、数週間で回復すると予測することができるので、永続的な機能障害出現の有無を判定することができるモニタリング法であるといえる。

④ 皮質下刺激-脊髄硬膜外記録 (subcortico-spinal MEP)

大脳皮質運動野近傍グリオーマの手術では、術中の運動機能モニタリングのみならず、現在手術操作中の部位を摘出可能であるかどうかを知りたい。このような目的には、大脳の皮質下刺激に対する反応を、D-waveと同様に脊髄硬膜外から記録する方法が有用である¹⁶⁾²⁰⁾³²⁾。Fig. 6は、大脳皮質運動野刺激と運動野近傍の皮質下刺激による下行性の脊髄誘発電位を同じ記録電極を用いて記録したものである。Cortico-spinal MEPではD-waveとI-waveを認めるが、subcortico-spinal MEPでは、D-waveと同様の波は認めるが、I-waveに相当する波は認めない。

Subcortico-spinal MEPでは、ペンシル型の刺激電極を用いて単極刺激を行うが、subcortico-spinal MEPが記録される刺激強度によって、刺激部位とmotor tractとの距離を推測することができる。刺激幅0.2~0.5 msec, 25 mAの強度でsubcortico-spinal MEPを誘発する距離についての検討では、皮質刺激によるcortico-spinal MEPのD-waveを最も弱い刺激で誘発する部位の垂線と皮質下の刺激部位について水平方向の距離に換算すると、15~20 mmの距離であった。

一方、subcortico-spinal MEPと異なり、皮質下刺激による誘発筋電図では、補足運動野ならびに運動前野の皮質下線維が刺激されても筋電図が記録されてしまう問題がある²⁰⁾²²⁾。大脳皮質刺激では刺激電極の位置をずらして、最も弱い刺激で筋電図を誘発する部位を決定することができるが、皮質下の刺激では摘出部位からの刺激に限られるため、一次運動野からのmotor tractを皮質下で同定するには、subcortico-spinal MEPのモニタリングが特に有用である。

⑤ 経頭蓋刺激の問題点

われわれは、経頭蓋刺激によって記録される下行性脊髄誘発電位と大脳皮質運動領を直接刺激して記録されるcortico-spinal MEPを同一症例で同じ記録電極を用いて記録することにより、両者を比較した。その結果、経頭蓋刺激で記録される下行性脊髄誘発電位は、cortico-spinal MEPのD-waveに比較して、振幅が約5倍の大きさであること、同じ部位からの記録であるにもかかわらず潜時が明らかに短縮していること、脊髄伝導速度が明らかに速いなどの差を認めた。また、経頭蓋的刺激で記録される下行性脊髄誘発電位の潜時と記録部位からregression lineを作製して、この誘発電位の起源を計測すると、第2頸椎レベルから約5 cm 吻側という結果が得ら

れた²⁶⁾²⁷⁾²⁹⁾。この事実から、経頭蓋の高電圧刺激によりモニターできる範囲は、脳幹の一部と脊髄に限られるものと考えられる(Fig. 7)。

Rothwellら²³⁾は、強刺激を用いた経頭蓋刺激では脳幹が刺激されるが、threshold levelの刺激を用いると大脳皮質に近い部位が刺激される可能性を報告しているが、われわれの検討ではこのような現象は確認されていない。また、threshold levelの刺激では不安定であり、モニタリングに使用できない問題もある。経頭蓋刺激でもneuromuscular junctionを通過する誘発筋電図は運動機能のモニタリングに使用することができる。しかし、経頭蓋刺激で脊髄硬膜外から記録される下行性脊髄誘発電位は、大脳皮質運動野刺激のD-waveとは異なった性質を有しており、脊髄小脳路を逆行する活動電位を反映している可能性がある²⁸⁾。モニタリングの意義について注意が必要となる。

まとめ

1) 術中の運動機能をモニターする方法として、巧緻運動のモニタリングには覚醒下手術が必要である。しかし、術後の機能回復を期待するまでの摘出は困難であり、安全圏の手術といわざるをえない。

2) 大脳皮質運動野を刺激して誘発筋電図を記録する方法は、麻酔薬と筋弛緩剤に注意する必要がある。また、誘発筋電図が振幅低下あるいは消失した場合の意義については、記録方法を考慮して、それぞれの施設で決定する必要がある。

3) 大脳皮質運動野を刺激して脊髄硬膜外から記録する方法は、永続的な機能障害出現の有無を判定することが可能な方法として有用である。また、皮質下を刺激して脊髄硬膜外から記録する方法は、一次運動野からのmotor tractの位置を皮質下で推定するためには、特に有用である。

4) 経頭蓋刺激によって誘発される下行性脊髄誘発電位は、cortico-spinal MEPとは異なった起源を有する。また、脳のどの部位が刺激されているかに注意して、モニタリングに利用する必要がある。

文献

- 1) Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL: Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20: 74-93, 1987.
- 2) Barker AT, Freeston IL, Jabinous R, Jarratt JA: Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human

- brain. *Lancet* 1: 1325-1326, 1986.
- 3) Baumgartner C, Flint R, Tuxhorn I, Van Ness PC, Kosalko J, Olbrich A, Almer G, Novak K, Lüders HO: Supplementary motor area seizures: Propagation pathways as studied with invasive recordings. *Neurology* 46: 508-514, 1996.
 - 4) Berger MS, Kincaid J, Ojemann GA, Lettich E: Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. *Neurosurgery* 25: 786-792, 1989.
 - 5) Berger MS, Ojemann GA, Lettich E: Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin N Am* 1: 65-80, 1990.
 - 6) Deschênes L, Labella A, Landry P: Morphological characteristics of slow and fast pyramidal tract cells in the cat. *Brain Res* 178: 251-274, 1979.
 - 7) Freund HJ: Premotor area in man. *Trends Neurosci* 7: 481-483, 1984.
 - 8) Fukaya C, Katayama Y, Yoshino A, Kobayashi K, Kasai M, Yamamoto T: Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumor in eloquent areas. *J Clin Neurosci* 8: 253-255, 2001.
 - 9) Fukaya C, Katayama Y, Ksai M, Kurihara J, Maejima S, Yamamoto T: Evaluation of time-dependent spread of tissue damage in experimental spinal cord injury by killed-end evoked potential: Effect of high-dose methylprednisolone. *J Neurosurg* 98: 56-62, 2003.
 - 10) Gorman AL: Differential patterns of activation of the pyramidal system elicited by surface anodal and cathodal cortical stimulation. *J Neurophysiol* 29: 547-564, 1966.
 - 11) Hern JEC, Landgren S, Phillips CG, Porter R: Selective excitation of corticofugal neurones by surface-anodal stimulation of the baboon's motor cortex. *J Physiol* 161: 73-90, 1962.
 - 12) Horiuchi K, Suzuki K, Sasaki T, Matsumoto M, Sakuma J, Konno Y, Oinuma M, Itakura T, Kodama N: Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency during surgery of middle cerebral artery aneurysm. *J Neurosurg* 103: 275-283, 2005.
 - 13) Jankowska E, Padel Y, Tanaka R: Projection of pyramidal tract cells to alpha-motoneurons innervating hind-limb muscles in the monkey. *J Physiol* 249: 637-667, 1975.
 - 14) Katayama Y, Tsubokawa T, Sugitani M, Hirayama T, Yamamoto T: Assessment of spinal cord injury with multimodality evoked spinal cord injury with multimodality evoked spinal cord potentials. Part 1. Localization of lesions in experimental spinal cord injury. *Neuro-Orthopedics* 1: 130-141, 1986.
 - 15) Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T, Hirayama T, Maejima S: Preoperative determination of the level of spinal cord lesions from the killed end potential. *Surgical Neurology* 29: 91-94, 1988.
 - 16) Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yamamoto T: Corticospinal direct response in humans: Identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 50-59, 1988.
 - 17) Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T, Hirayama T, Maejima S: Separation of upper and lower extremity components of the cortico-spinal MEP (D-wave) recorded at the cervical level. in Jones SJ (ed): *Handbook of Spinal Cord Monitoring*. Dordrecht, Kluwer Academic, 1994, pp.312-320.
 - 18) Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, Brock M: Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 95: 608-614, 2001.
 - 19) Landgren S, Phillips CG, Porter R: Cortical fields of origin of the monosynaptic pyramidal pathways to some alpha motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J Physiol* 161: 112-125, 1962.
 - 20) Mikuni N, Okada T, Taki J, Matsumoto R, Nishida N, Enatsu R, Hanakawa T, Ikeda A, Miki Y, Urayama S, Fukuyama H, Hashimoto N: Fibers from the dorsal premotor cortex elicit motor-evoked potential in a cortical dysplasia. *Neuroimage* 34: 12-18, 2007.
 - 21) Patton HD, Amassian VE: Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17: 345-363, 1954.
 - 22) Preuss TM, Stepniowska I, Kass JH: Movement representation in the dorsal and ventral premotor areas of owl monkeys: A microstimulation study. *J Comp Neurology* 371: 649-676, 1996.
 - 23) Rothwell J, Burke D, Hicks R, Stephen J, Woodforth I, Crawford M: Transcranial electrical stimulation of the motor cortex in man: Further evidence for the site of activation. *J Physiology* 481: 243-250, 1994.
 - 24) Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E: Supplementary motor area and other cortical area in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 43: 118-136, 1980.
 - 25) Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J: Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anaesthesia: Technical description. *Neurosurgery* 32: 219-226, 1993.
 - 26) Tsubokawa T, Yamamoto T, Hirayama T, Maejima S, Katayama Y: Clinical application of corticospinal evoked potentials as a monitor of pyramidal function. *Nihon Univ J Med* 28: 27-37, 1986.
 - 27) Yamamoto T, Tsubokawa T, Hirayama T, Maejima S, Katayama Y: Non-invasive monitoring of cortico-spinal evoked responses from the spinal epidural space in the cat. *Nihon Univ J Med* 27: 17-21, 1985.
 - 28) Yamamoto T, Xing J, Katayama Y, Tsubokawa T, Hirayama T, Maejima S: Spinal cord response to feline transcranial brain stimulation: Evidence for involvement of cerebellar pathways. *J Neurotrauma* 7: 247-256, 1990.
 - 29) Yamamoto T, Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T: Experimental study about the origin of transcranially evoked descending spinal cord potentials. in Shimoji, Kurokawa T, Tamaki T, Willis WD (eds): *Spinal Cord Monitoring and Electro Diagnosis*. New York, Springer, 1991, pp.37-42.
 - 30) 山本隆充, 平山晃康, 片山容一, 坪川孝志: 高血圧性被殺出血症例における運動誘発電位記録の意義: Corticospinal MEP と corticomuscular MEP の比較. 脳卒中の外科学 22: 105-110, 1994.
 - 31) 山本隆充, 片山容一, 深谷 親, 栗原 淳, 笠井正彦, 前田 学: 大脳皮質運動領の直接刺激法と頭蓋蓋的刺療法による下行性脊髄誘発電位の比較. 臨床脳波 40: 162-166, 1998.
 - 32) Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T, Kobayashi K, Fukaya C: Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave): Clinical index for post-

operative motor function and functional recovery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 170-182, 2004.
33) Zentner J, Hufnagel A, Pechstein U, Wolf HK, Schramm J:

Functional results after resective procedures involving the supplementary motor area. *J Neurosurg* 85: 542-549, 1996.

要 旨

運動野・錐体路：MEP モニタリングの実際

山本 隆充 四條 克倫 加納 利和 長岡 右章
小林 一太 深谷 親 片山 容一

覚醒下手術は、巧緻運動のモニタリングには必要である。しかし、術後の機能回復を期待するまでの摘出は困難であり、安全圏の手術といわざるをえない。大脳皮質運動野を刺激して誘発筋電図を記録する方法は、誘発筋電図が振幅低下あるいは消失した場合の意義について、それぞれの施設で決定する必要がある。大脳皮質運動野を刺激して脊髄硬膜外から記録する方法は、永続的な機能障害出現の有無を判定することが可能な方法として有用である。また、皮質下を刺激して脊髄硬膜外から記録する方法は、一次運動野からの motor tract の位置を皮質下で推定するためには、特に有用である。

脳外誌 17: 13-20, 2008

「読者の意見 (Letters to the Editor)」原稿募集のお知らせ

本誌では「読者の意見 (Letters to the Editor)」欄を設けています。読者交流の場として意見交換にご利用いただきたく、下記の要領で編集室宛に原稿をお寄せください。

趣 旨：①掲載論文に対する意見、②編集方針に対する意見、希望などを掲載いたします。①に関しては著者側からのコメントも掲載いたします。

執筆内容：①本文は図表も含め 1,200 字以内 (文献は 3 個以内、写真・図・表は 1 個以内とし、その数に応じて本文を減じてください)、②筆者

名、所属を明記、③著者側からのコメントは 600 字以内。

採 否：編集委員会で決定いたします。不採用の場合は速やかに連絡いたしますが、理由はお知らせいたしません。また、採否のいかんにかかわらず、原稿は返却いたしません。

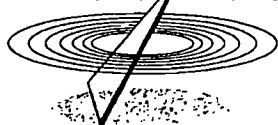
その他：論文掲載後 3 カ月以内に意見をお寄せください。文章は書簡の形式 (口語体) としてください。採用の場合は掲載誌 1 部をお送りいたします。

「脳神経外科ジャーナル」編集委員会

難治性疼痛に対する電気刺激療法

Electrical stimulation therapy for intractable pain

診断の指針 治療の指針



加納 利和
KANO Tashikazu

片山 容一*
KATAYAMA Yaichi

はじめに

今日の疼痛治療法は、鎮痛剤の投与はもちろんのこと、痛覚伝導路の破壊術や電気刺激療法、ガンマナイフによる治療など、非常に多岐にわたる。われわれは過去30年にわたり、さまざまな疼痛に対して主に慢性電気刺激療法を行ってきた。本稿では、われわれの経験をもとに、慢性電気刺激療法を中心に概説する。

1. 疼痛について

1) 侵害受容性疼痛

組織が傷害されて疼痛刺激が侵害受容器を介して伝わり、末梢の痛覚伝導系が過剰に活動することにより生じる疼痛である。癌性疼痛などがこれにあたる。モルフィンをはじめとしたオピオイドの投与や、神経ブロックが有効であり、神経破壊術や刺激療法の適応となることは少ない。

2) 求心路遮断痛

知覚求心路が、末梢から中枢までのいずれかの部位で傷害された後に生じる疼痛である。知覚求心路の切断後に、中枢側ニューロンの過剰活動が観察され¹⁾、これが求心路遮断痛の発生に重要な役割を演じていると考えられている。症状として、アロディニア(触圧覚などの通常痛みを感じない刺激で誘発される疼痛)、感覚鈍麻(触圧覚や深部知覚の閾値の上昇)などを特徴とする。四肢切断後に生じる幻肢痛、腕神経叢引き抜き損傷後疼痛および視床痛に代表される脳卒中後疼痛などさまざまである。これら求心路遮断痛は、侵害受容性疼痛には有効であるモルフィンや神経ブロックは無効であることが多く、慢性電気刺激療法の対象となることも多い。通常、神経が傷害された部位よりも中枢側に電極を留置し、電気刺激を行う。

3) 薬理学的評価

求心路遮断痛の発生機序や後述する各種刺激療法の効果発現のメカニズムは不明であるが、われわれは疼痛の性質の評価および、術後の除痛効果の予測のため

に drug challenge test(DCT)を行っている²⁾。

DCTは、モルフィン、チオペンタール、ケタミンおよびプラセボとして生理的食塩水を静注し、疼痛の変化をみる方法である。侵害受容性疼痛の有無をモルフィンで評価し、チオペンタールを投与して中枢神経系の機序が関与しているかを判定する。チオペンタールはGABA受容体の感受性を増強し抑制性ニューロンの活動を高めるとともに興奮性アミノ酸のシナプス伝達を抑制するとされる。さらに、傷害を受けたニューロンが長く異常に活動する機序として重要な役割を演じているとされるN-methyl-D-aspartic acid(NMDA)受容体の拮抗薬であるケタミンを投与し、その疼痛にNMDA受容体が関与しているかを判定する。

2. 治療

1) 大脳運動野刺激療法

本来、求心路遮断痛の症例に対して大脳体性感覚野を刺激して除痛を得ようとしていた。しかし、さまざまな試みから、大脳一次運動野を刺激するほうが有効であることが示された³⁾⁴⁾。全身麻酔下に開頭を行い、感覚誘発電位の位相逆転やナビゲーションシステム、運動野刺激による誘発電位などを用いて中心溝および一次運動野を同定し、硬膜下もしくは硬膜外に電極を留置する。従来、われわれの施設では、まず20極グリッド電極を留置し、2週間ほど試験刺激を行い除痛に有効な部位を決定してから、再度4極の平皿電極を植え込むと同時に刺激装置を前胸部に植え込んでいた。つまり2期的に手術を行っていたのであるが、現在は、術中に運動誘発電位を記録し、D-wave(運動野を刺激した際に脊髄硬膜外記録電極から観察される波形の一種)⁵⁾の振幅がもっとも大きく記録される部位に4極電極を植え込み、同時に刺激装置を前胸部に植え込んでいる(図1)。D-waveの振幅と除痛効果とに有意な相関関係を認めるためである⁶⁾。有効率は約50%である。前述のDCTの検討では、ケタミン、チオペンター

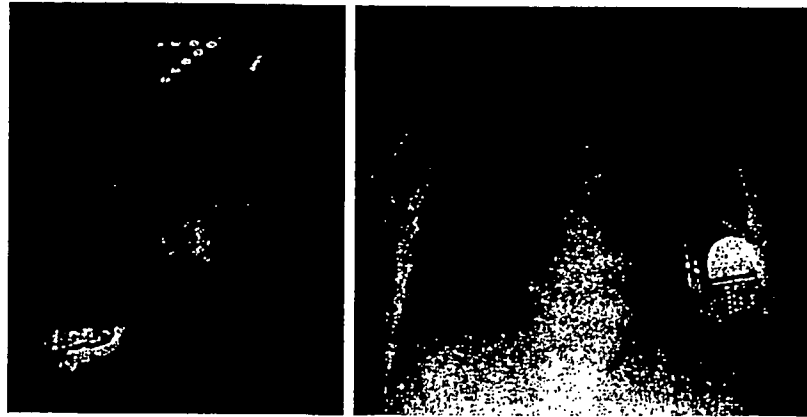


図1 大脳運動野刺激療法を施行した症例
大脳運動野硬膜外腔に留置した電極(a)を、前胸部皮下に植え込んだ刺激装置(b)に接続して慢性刺激を行う。

a | b

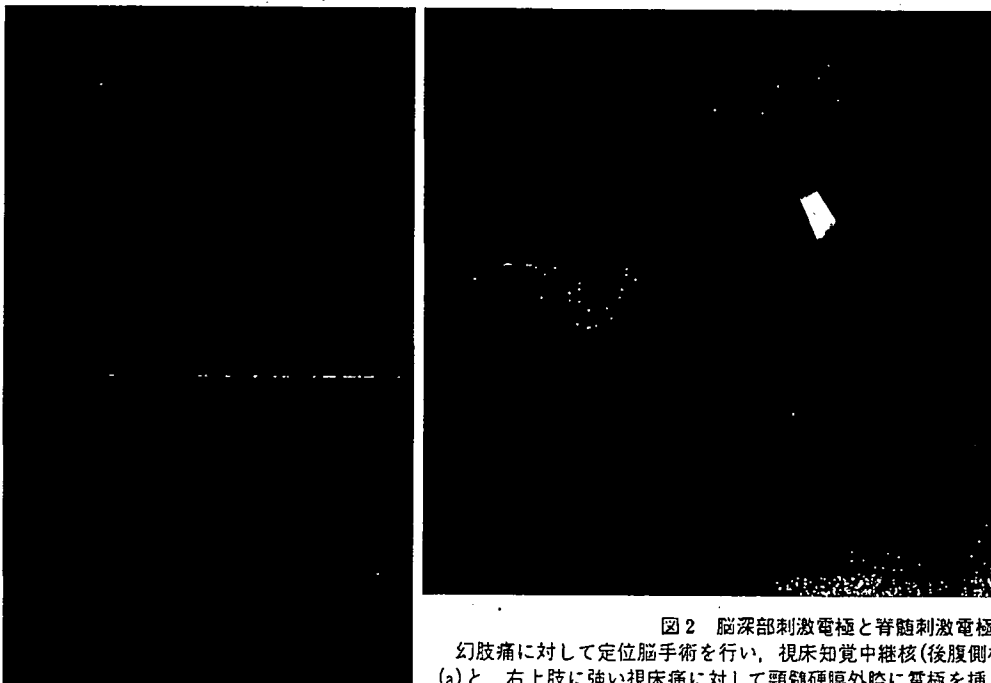


図2 脳深部刺激電極と脊髄刺激電極
幻肢痛に対して定位脳手術を行い、視床知覚中継核(後腹側核)に電極を留置した症例(a)と、右上肢に強い視床痛に対して頭髄硬膜外腔に電極を挿入した症例(b)。

a | b

ルに反応しモルフィンが無効であった、中枢神経系の関与が強く示唆される症例では、長期にわたり大脳運動野刺激療法が有効であった²⁾。合併症として、まれにけいれん発作を起こすことがある。

2) 脳深部刺激療法

定位脳手術の技法を用いて、標的とする脳深部組織に4極の電極を挿入し、前胸部に刺激装置を植え込む方法である(図2a)。局所麻酔下に前頭部を穿頭し、MRI誘導で標的まで電極を挿入し、術中に神経活動記録と試験刺激を行い電極の位置を確認する。疼痛治療を目的とする場合、視床後腹側核(Vc核)が選択される。疼痛部位にしびれ感が誘発される部位に電極を留置する。脊髄刺激で無効例が多いとされる幻肢痛に

対して、とくに有効である⁷⁾⁸⁾。

3) 脊髄刺激療法

脊髄刺激は、透視下で脊髄硬膜外腔に経皮的に4極の刺激電極を挿入し、側腹部に刺激装置を植え込む方法である(図2b)。除痛効果を得るためには、疼痛部位に刺激によるしびれ感が誘発されることが重要である。腰部脊椎疾患の術後に生じる failed back surgery syndrome や、軽微な外傷後に生じる complex regional pain syndrome などにとくに有効で、約80%の症例に疼痛改善を認めている⁹⁾。現在は刺激電極を2本挿入してより広い範囲を刺激することが可能であり、今後、より成績が向上すると期待されている。

とめ

性電気刺激療法を中心に概説した。疼痛に対する
的治療は現時点では統一されたものではない。し
、内科的治療に抵抗性である求心路遮断痛に対し

て、慢性電気刺激療法は劇的にその効果を発揮するこ
とがある。慎重に個々の症例の疼痛の性質を理解する
よう努め、外科治療の適応について検討することが重
要である。

文 献

- 1) Loeser JD, Ward AA Jr : Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. Arch Neurol 17 : 629-636, 1967.
- 2) 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.
- 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 : Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. J Neurosurg 78 : 393-401, 1993.
- 5) Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, et al : Corticospinal direct response in humans : identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51 : 50-59, 1988.
- 6) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al : Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain. Neurol Med Chir (Tokyo) 47 : 409-414, 2007.
- 7) 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 : 159-162, 2001.
- 8) 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.
- 9) Kumar K, Hunter G, Demeria D : Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain : challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. Neurosurgery 58 : 481-496, 2006.

幻肢痛に対する神経刺激療法

大島秀規* 片山容一*

Summary

幻肢痛には、脊髄、視床知覚中継核（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。これらの作用機序は、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、幻肢痛の患者における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おきており、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。

Lecture points

- 神経刺激療法により、幻肢の部分に重なるような感覚（paresthesia）が誘発できないと、良好な疼痛軽減効果を得ることがむずかしい。
- 神経刺激療法は幻肢痛に対して劇的に奏効することがあるが、幻肢覚そのものに変化をもたらすことはまれである。

Key words

幻肢痛 神経刺激療法 視床知覚中継核

はじめに

今日までに幻肢痛に対して脊髄、視床、大脳皮質などの神経刺激療法が試みられてきた。これらの神経刺激療法はゲートコントロール理論を根拠としてきたが、本理論では説明のつかないさまざまな効果や現象もしだいに明らかとなってきた。

本稿では、これらの神経刺激療法の効果を概観

するとともに、その効果を幻肢痛の発生機序の視点から見直してみることにしたい。

1. 幻肢痛のメカニズム

1) 脊髄・末梢神経

四肢切断後に起こる末梢神経から脊髄の可塑的変化が幻肢痛の発生過程に関与していることは間違いない¹⁾。神経腫への刺激はC線維を介して幻

* OSHIMA Hideki, KATAYAMA Yoichi/日本大学医学部脳神経外科教室

- 幻肢痛のメカニズムとして、末梢神経から脊髄の可塑的変化が関与していることは間違いない。しかし、末梢神経ブロックでも痛みが改善されない症例が多いことや、脊髄の完全横断損傷の患者でも幻肢痛が経験されることなどから、中枢性のメカニズムの重要性も認識されるようになってきている。

肢痛を増加させることが報告されており²⁾、末梢神経のブロックなどが奏効する症例がある。しかしながら、末梢神経のブロックをおこなっても痛みは改善されない症例が多い³⁾ことに加えて、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⁴⁾。また、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などから、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。

2) 視床・大脳皮質

近年、Melzack ら⁵⁾は neuromatrix 理論のなかで、幻肢および幻肢痛の発生に、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つなぐ広範囲な神経ネットワークが関与していることを提唱した。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おきており、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^{6)~11)}。たとえば、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⁶⁾⁸⁾⁹⁾。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⁶⁾、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もと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1つとして、脊髄^{12)~20)}、視床覚中継核 (VC核)^{12)21)~34)}あるいは大脳皮質^{12)35)~38)}などを対象とした神経刺激療法がおこなわれてきた。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 (速伝導系) の活動が、中枢神経系のいろいろなレベルで痛覚の伝導 (遅伝導系) を抑制するという考え方である。しかし、上に述べた仮説は神経刺激療法に新しい視点をもたらした。

2. 神経刺激療法の効果

幻肢痛に対する神経刺激療法は、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)^{12)~20)}、視床 (VC核)^{12)21)~34)}あるいは大脳皮質 (運動領野)^{12)35)~38)}に対しておこなわれてきた。

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%に至るまで幅広い幅がある (表①)^{12)~20)}。Nielson ら¹⁸⁾の報告では、長期に追跡した症例も含めて有効率が83%に達している。筆者ら¹²⁾の長期の有効率は32%であった。しかし、最も多くの症例を報告したKranick ら¹³⁾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 paresthesia (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¹²⁾¹⁵⁾³⁹⁾。最も低い有効率を報告したKranick ら¹³⁾でも、幻肢の部分に重なる paresthesia 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。

表① 幻肢痛に対する脊髄刺激の効果

著者	年	症例数	長期において有効であった症例数	観察期間(月)
Nashold <i>et al</i>	1972	3	2	
Long <i>et al</i>	1975	1	1	
Nielson <i>et al</i>	1975	6	5	7~25
Miles <i>et al</i>	1978	12	6	
Kranick <i>et al</i>	1980	64	9	>60
Simpson	1991	4	1	
Siegfried	1991	19	13	
森本ら	2001	6	4	
Katayama <i>et al</i>	2001	19	6	>24

表② 幻肢痛に対する視床刺激の効果

著者	年	症例数	長期において有効であった症例数	観察期間(月)
Mazars <i>et al</i>	1979	41	40	
Plotkin	1982	2	1	>6
Mundinger <i>et al</i>	1982	8	5	
Hosobuchi	1986	2	1	6
Levy <i>et al</i>	1987	5	1	>14
Siegfried	1987	10	5	>6
Kumar <i>et al</i>	1990	2	0	
Kumar <i>et al</i>	1997	1	1	>6
Katayama <i>et al</i>	2001	10	6	>24

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)^{12)23)~31)}。この治療法を最初に提唱し、最も多くの症例を経験した Mazars ら²⁷⁾²⁸⁾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²⁶⁾は、多くの病気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¹²⁾の症例の長期の有効率は60%で、Mundinger ら²⁹⁾や Siegfried³¹⁾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 paresthesia 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ると良いよ

うである。そのなかには劇的な効果を示す症例がある。筆者らは、Siegfried³¹⁾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ため、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、有効率はもっと高くなる。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²¹⁾²⁴⁾²⁵⁾⁴⁰⁾。

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³⁷⁾³⁸⁾や Carroll ら³⁵⁾によって報告されている。筆者ら¹²⁾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、同様の検討をおこなっている。

- ☉ 神経刺激療法には脊髄刺激、視床刺激、大脳皮質刺激がある。superposition が得られると有効率が高くなるが、視床刺激より脊髄刺激のほうが superposition が得られにくい。
- ☉ 筆者らの経験によると、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、脊髄損傷を伴う腕神経叢の引き抜きによる幻肢痛では視床刺激を必要とすることが多かった。

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 paresthesia がみられ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。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、これほど長期の有効率に広い幅があるのかについては、つぎの2点を考慮する必要がある。1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、対象となる症例のさまざま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おこない、効果がなかったもののみを対象として視床あるいは大脳皮質刺激をおこなった場合には、脊髄刺激を試みずに視床刺激あるいは大脳皮質刺激をおこなった場合よりも、有効率が低くなる可能性がある。

もう1つは、手術後の追跡を十分におこな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くり返す必要のあることが多い。そのため、手術だけをおこなってその後の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。

3. 神経刺激療法の特徴

1) 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) ように刺激をおこなわないと、良い効果を得ることがむずかしいということである。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¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾。最も低い有効率を報告した Kranick

ら¹³⁾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、長期の有効率も50%に達すると記述している。

視床刺激にくらべて脊髄刺激のほうが 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。たと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根本的な違いである。

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 ら¹⁵⁾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おこな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¹⁶⁾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。

3) 幻肢との関係

幻肢痛が自然に軽減する過程では、幻肢そのものも短縮 (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

- 幻肢痛の症例では、視床知覚中継核において、末梢の知覚刺激に応じる受容野を検出できないニューロンが多数みられるとともに、幻肢の隣接部に受容野をもつニューロンが通常よりかなり広い範囲に見出される。
- 幻肢痛の症例では、視床知覚中継核の受容野分布が大きく変化しているにもかかわらず、投射野分布はあまり変化しないために、受容野分布と投射野分布の不一致が生じている可能性がある。

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、著者らの症例のなかには1例もなかった¹²⁾。Kranickら¹³⁾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、なか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良いようになるという現象がよくみられる。筆者らの経験によると、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²⁷⁾²⁸⁾は視床刺激において、刺激を3~12ヵ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。Hosobuchi²²⁾²³⁾も、求心路遮断痛を視床刺激によって治療すると、6ヵ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ら¹⁵⁾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。

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

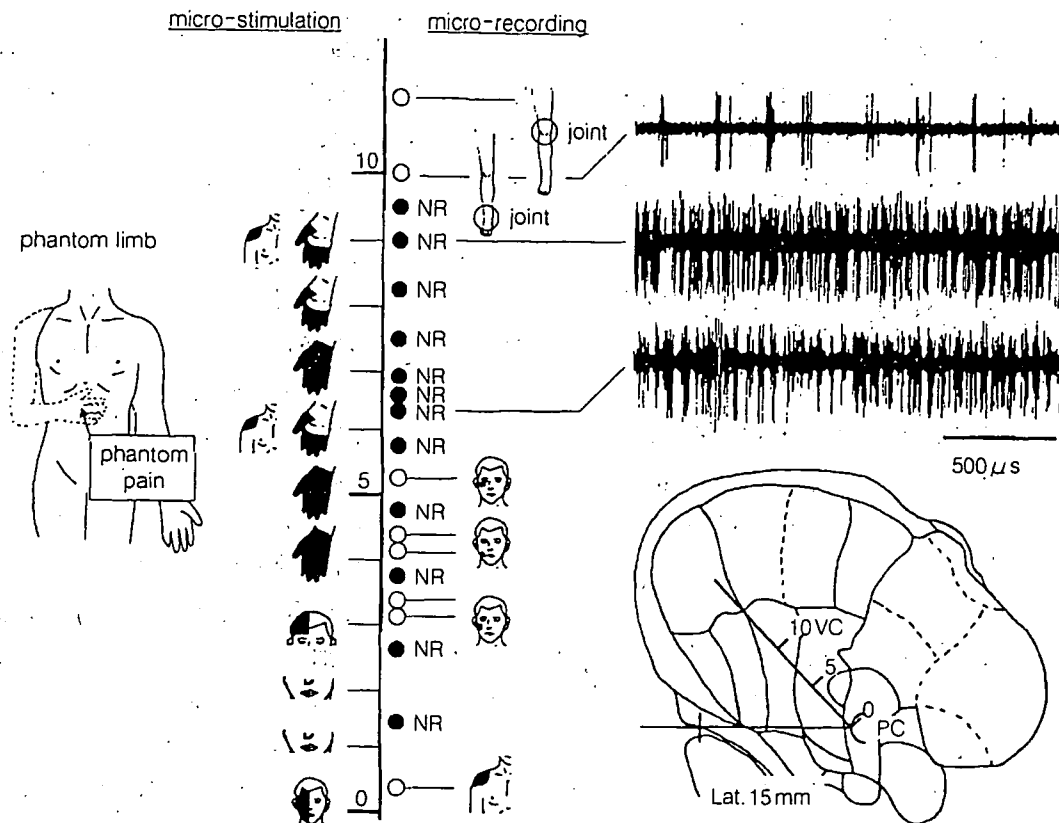
よるニューロン活動の記録がおこなわれる。体性感覚系の受容野分布の再構成と幻肢痛とに関係があるならば、視床VC核ニューロンの活動を分析することは幻肢痛の発生機転を検討するうえで重要な材料をもたらすはずである。そこで、視床VC核刺激療法のための手術中の観察⁷⁾¹¹⁾¹²⁾⁴⁰⁾を整理することによって、幻肢痛の発生と神経刺激療法が効果を生む機転を考えてみたい。

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。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もつニューロンが、ある程度は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(図1)。それだけでなく、幻肢の隣接部に受容野をもつニューロンが通常よりかなり広い範囲に見出される⁷⁾¹¹⁾¹²⁾(図1)。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いくつかの機転が想定されているが、最も重要と考えられているのは、潜在的に存在する隣接部からの入力、幻肢に相当する部分からの入力、失われることによってその機能を顕在化させることである。

5. 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おこなうと、刺激をおこな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



図① 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。視床とその丘核の輪郭は、この症例の前交連と後交連とにあ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にて paresthesia が誘発された体部位。

NR：末梢の知覚刺激に応答しないニューロン。

paresthesia が感じられる。その範囲を投射野 (projected field) とよぶ。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。一定の広がりをもつ受容野分布と投射野分布はほぼ一致していると言っている。

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もつニューロンが分布する領域を刺激すると、この領域のなかに幻肢に par-

esthesia を起こす部位が広範に含まれていることがわかる⁷⁾¹¹⁾¹²⁾⁴⁰⁾ (図①)。

これは2つのことを意味している。1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1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

- 幻肢に投射野をもつ部位の視床 VC 核ニューロンは、体性感覚系に異常のない症例の視床 VC 核ニューロンとは異なる機能をもっている。
- 神経刺激療法はゲートコントロール理論を根拠として発展してきたが、この理論では説明できない現象が多く存在する。

依然として残っているのである。

6. 幻肢を投射野とするニューロンの機能

幻肢に投射野をもつ部位の視床 VC 核ニューロンは、体性感覚系に異常のない症例の視床 VC 核ニューロンよりも過剰な活動を示す(図①)。ただし、過剰活動を示すニューロンは幻肢に投射野をもつ部位だけではなく、もっと広範に分布しているという報告もあり、この過剰な活動と幻肢ないしは幻肢痛との関係についてはまだ一定の見解が得られるには至っていない。

しかし、幻肢に投射野をもつ部位の視床 VC 核ニューロンが、体性感覚系に異常のない症例の視床 VC 核ニューロンとは異なる機能をもっていることは想像にかたくない。幻肢に投射野をもつ部位を刺激すると、体性感覚系に異常のない症例の場合とは異なる感覚が自覚されるからである。たとえば、「幻肢を包まれる」、「幻肢を撫でられる」、「幻肢の力が緩む」あるいは「幻肢が動く」というような感覚を述べた症例もある。これらは、体性感覚系に異常のない症例の視床 VC 核の刺激ではおきない感覚である。

7. 神経刺激療法による疼痛改善の機序

ゲートコントロール理論にもとづいて末梢神経、脊髄後索一内側毛帯、視床知覚中継核、内包、大脳皮質などさまざまなレベルで、脊髄後索一内側毛帯系の刺激が痛みの治療として試みられてきた。この理論にしたがえば、遮断部位よりも上位で刺激しなければ脊髄後索一内側毛帯系による抑制を効かせることはできない。実際、遮断レベルより上位の脊髄後索一内側毛帯系が刺激されれば、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。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1つとなっている。

ところが、ゲートコントロール理論ではうまく説明ができない現象がある。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(アロディニア)を起こすことがある。この事実は、脊髄後索一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。刺激をおこな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、これを超えて上位にも広がっている。また、神経刺激療法は求心路遮断痛に劇的な効果を示すことがある。そのような症例では、先述のように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良いようになるという現象がよくみられる。このような現象もゲートコントロール理論だけでは十分に説明できない。加えて、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 VC 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。ゲートコントロール理論にしたがえば、侵害刺激受容痛にこそ有効なはずである。

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とらえ、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。

文献

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領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領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の高頻度で刺激しないと知覚はおきない。知覚が発生するためには、体性感覚系を超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もつ部位を刺激すると、きわめて容易に知覚が誘発される。このことは、幻肢に投射野をもつ部位の視床知覚中継核ニューロンが体性感覚系を超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。

おわりに 

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 (速伝導系が遅伝導系を抑制) 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と内在する感覚ではなく、遅伝導系がつくり出す“体験”の1つであるという考えがある。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つくり出す“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すぎないのかもしれない。

- 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) Nystrom 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) Melzack R, Wall PD : Pain mechanisms. A new theory. *Science* 277 : 968-970, 1997
- 6) 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
- 7) Davis KD, Zelma H, Kiss T *et al* : Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 391 : 385-386, 1998
- 8) 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
- 9) Flor H, Elbert T, Muhlneckel W *et al* : Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 119 : 205-212, 1998
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K *et al* : Motor cortex stimulation for phantom limb pain : comprehensive therapy with spi-

- nal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 77 : 183-186, 2001
- 13) Kranick JU, 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
 - 14) Long DM, Erickson DE : Stimulation of the posterior column of the spinal cord for relief of intractable pain. *Surg Neurol* 4 : 134-141, 1975
 - 15) Miles J, Lipton S : Phantom limb pain treated by electrical stimulation. *Pain* 5 : 373-382, 1978
 - 16) 森本昌宏, 蔵 昌宏 : 幻肢痛に対する神経刺激療法の現状. 脊髄電気刺激療法. ペインクリニック 22 : 753-759, 2001
 - 17) Nashold BS Jr, Friedman H : Dorsal column stimulation for control of pain. Preliminary report of 30 patients. *J Neurosurg* 36 : 590-597, 1972
 - 18) Nielson KD, Adams JE, Hosobuchi Y : Phantom limb pain. Treatment with dorsal column stimulation. *J Neurosurg* 42 : 301-307, 1975
 - 19) Siegfried J : Therapeutical neurostimulation : indications reconsidered. *Acta Neurochir* 52(suppl) : 112-117, 1991
 - 20) Simpson BA : Spinal cord stimulation in 60 cases of intractable pain. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 54 : 196-199, 1991
 - 21) Dieckmann G, Witzmann A : Initial and long-term results of deep brain stimulation for chronic intractable pain. *Appl Neurophysiol* 45 : 167-172, 1982
 - 22) Hosobuchi Y : The current status of analgesic brain stimulation. *Acta Neurochir Suppl* 30 : 219-227, 1980
 - 23) Hosobuchi Y : Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans. Report of 122 cases (1970-1984). *J Neurosurg* 64 : 543-553, 1986
 - 24) Kumar K, Toth C, Nath RK : Deep brain stimulation for intractable pain. A 15-year experience. *Neurosurgery* 40 : 736-747, 1997
 - 25) 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
 - 26) 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
 - 27) Mazars GJ : Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 4 : 93-95, 1975
 - 28) 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 : *Advances in Pain Research and Therapy (vol. 3)*, ed. by Bonica JJ et al, Raven Press, New York, 1979, pp. 541-546
 - 29) Mundinger F, Neumüller H : Programmed stimulation for control of chronic pain and motor diseases. *Appl Neurophysiol* 45 : 102-111, 1982
 - 30) Plotkin R : Results in 60 cases of deep brain stimulation for chronic intractable pain. In : *Modern Neurosurgery*, ed. by Brock M, Springer-Verlag, Berlin, 1982, pp. 454-459
 - 31) Siegfried J : Sensory thalamic neurostimulation for chronic pain. *Pacing Clin Electrophysiol* 10 : 209-212, 1987
 - 32) 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
 - 33) Turnbull IM, Shulman R, Woodhurst WB : Thalamic stimulation for neuropathic pain. *J Neurosurg* 52 : 486-493, 1980
 - 34) 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
 - 35) 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
 - 36) 丸石正治 : 幻肢痛に対する神経刺激療法の現状. 大脳皮質磁気刺激療法. ペインクリニック 22 : 774-780, 2001
 - 37) Saitoh Y, Shibata M, Sanada Y et al : Motor

- cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet* 353 : 212, 1999
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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



Cerebral motor control in patients with brain tumors around the central sulcus studied with synthetic aperture magnetometry

Amami Kato^{b,*}, Satoru Oshino^a, Masayuki Hirata^a,
Masaaki Taniguchi^a, Youichi Saitoh^a, Haruhiko Kishima^a,
Naoki Tani^a, Toshiki Yoshimine^a

^a Department of Neurosurgery, Osaka University Medical School, E6 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

^b Neurosurgery, Kinki University School of Medicine, 377-2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan

Abstract. Synthetic aperture magnetometry (SAM) was applied to investigate changes in the mechanism of cerebral motor control in patients with tumors around the central sulcus in relation to the clinical relevance. MEG records were made during a resting state and a repetitive hand grasping task in patients with brain tumors around the central sulcus and in four control subjects. Topographic appearance of abnormal focal slowing in the delta, theta, and alpha bands ($N=10$) and event related desynchronizations (ERD) in the alpha, beta, and low gamma bands during the motor tasks ($N=6$) were analyzed statistically with SAM in relation to clinical signs and symptoms. Distribution of enhanced focal delta activity coincident with the motor cortices responsible for weakness. Volumetric analysis revealed emergence of tumor-related focal delta activity was greater for intra-axial tumors involving subcortical fibers than for other extra-axial tumors. In addition, patients with increased volume of enhanced delta activity exhibited poor functional recovery in the early post-operative period. Beta ERD in patients during affected side hand movement was also localized exclusively to the ipsilateral hemisphere contrary to the normal pattern. The characteristic focal delta distribution and the altered patterns of ERD in the patient group suggest not only close relation of cortical function and existing pathology but recruitment of diverse motor areas which may be required for the effective movement of the affected side. © 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Magnetoencephalography; Synthetic aperture magnetometry; Brain rhythm; Event-related desynchronization; Hand motor physiology; Delta band; Brain tumor; Motor cortex; Sensory cortex

* Corresponding author. Tel.: +81 72366 0221; fax: +81 72365 6975.

E-mail address: akato@med.kindai.ac.jp (A. Kato).

0531-5131/ © 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ics.2007.03.026