

2008330/5B

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～20年度 総合研究報告書

主任研究者 柿木 隆介

平成21(2009)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	-----	20
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	27

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

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年度からは、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、先ず、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、先ず刺激対側の第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経由して刺激同側の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。

(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3年間に28編の論文を発表した(印刷中を含む)。代表的な研究報告について紹介する。

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。これは英国パ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た (Nakata et al., Neuroimage, 2008)

研究分担者 (日本大学) は、中枢神経系に損傷を認める神経障害性疼痛 (post-stroke painなど) には大脳皮質運動野刺激が有用で、末梢神経系に損傷を認める神経障害性疼痛 (末梢神経損傷による幻肢痛) には視床知覚中継核 (視床Vc核) 刺激が有用であることを明らかにし、その手術方法ならびに除痛機除について検討した。また、脊髄刺激においてもDual-lead stimulation法を用いることによって、神経障害性疼痛に対する効果を高めることを明らかにした。さらに、low-dose ketamine 点滴療法を開発し、各種の脳脊髄刺激療法との併用療法の有用性について検討した。

大脳皮質運動野刺激では刺激電極の留置部位を決定する方法が最も重要であり、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た。また、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生理学研究所との共同研究で証明した (Neurologia Medico-Chirurgica, 2007)。

視床知覚中継核刺激では術中のニューロン活動記録によって、幻肢痛における receptive fieldとprojected fieldの違いを明らかにするとともに、root injury pain症例においてアロデニアの出現に一致するbursting activityを視床知覚中継核内で記録した。このbursting activityを認める部位の刺激がアロデニアの出現を抑制し、刺激による除痛効果が得られたことから、視床と大脳皮質との間で出現するオシレーションの解除が視床知覚中継核刺激の効果に関与するものと考えられた (Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2006)。

ドラッグチャレンジテストでketamine-sensitiveな症例に対して、100mlの生食に20mg

のケタラール® (0.33mg/Kg) を加え、約1時間かけて点滴するlow-dose ketamine 点滴療法を開発した。この方法では、2週間ごとに外来でlow-dose ketamineの点滴を施行し、塩酸マプロロチニン(Ludiomil®) 30mg/day、プロマゼパム (Lexotan®) 6mg/day、ガバペンチン(GABAPEN®)600~1200 mg/dayを併用する。また、新しく使用可能となったシナジー脊髄刺激装置を用いてDual-lead spinal cord stimulationを臨床応用し、ketamine-sensitiveなpost-stroke pain症例に対しては、Dual-lead SCS とlow-dose ketamine点滴療法の併用療法が有効であることを明らかにすることができた (Pain Research 2009)。

このlow-dose ketamine点滴療法は、大脳皮質運動野刺激、脳深部刺激療法との併用も有用であり、脳脊髄刺激の効果減弱例においても再度、十分な除痛効果を得ることができた。low-dose ketamine点滴療法による除痛効果の持続時間が短い症例でも、疼痛から開放される時間を作り出す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く、central sensitizationの解除にも有効であると考えられる。さらに、神経終末から興奮性アミノ酸の遊離を抑制する作用が報告されているガバペンチンの使用も有用であり、新たな神経障害性疼痛の治療法を開発することができた。

大阪大学 (研究分担者) では、脊髄硬膜外刺激療法が有効であった中枢性疼痛患者においてPET activation studyを行い、その有効性のメカニズムを検討したところ、脳内の視床、前頭前野、頭頂連合野が脊髄硬膜外刺激によって賦活されることが示された (Kishima, Saitoh et al, Pain Res 2007)。世界的にみても中枢性疼痛に対する脊髄硬膜外刺激の報告は少なく、本研究結果は重要である。

脊髄硬膜外刺激が無効であった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、中心前回脳表の刺激と比較すると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)。中心溝を術中に展開して、電極を留置することで一時的に中枢性疼痛

が顕著に軽減することを明らかにした。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)。この事象を応用してBrain Machine Interfaceの研究にも取り組んでいる(Yanagisawa et al: NeuroImage, in press)。これらの研究は代表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、両者の描出率がよい患者で、経頭蓋磁気刺激療法による一次運動野刺激の効果が優れていることをつきとめ、より感覚線維の描出率と相関することを報告した(Goto, Saitoh et al: Pain 2008)。2年間で5例の患者に大脳一次運動野刺激療法を施行した。

具体的な患者の治療としては、18例の中枢性疼痛患者に積極的に脊髄硬膜外刺激療法を施行した。従来、脊髄硬膜外刺激療法の成績は悪いとされてきたが、2本の硬膜外電極を刺激できる装置(メドトロニクス、シナジー)が開発されたこともあって、難治である中枢性疼痛患者においても有効率40%が達成されている。本法は低侵襲な治療法であるので、積極的にトライアルを行っている。

頸髄引き抜き損傷後疼痛で周期性激痛を主訴とする場合には、脊髄硬膜外刺激、大脳運動野刺激の有効性は乏しく、周期性激痛を主訴とする2例に対して脊髄後根進入帯破壊術を施行し、周期性激痛の消失を得ている。全体的な問題点として、難治性中枢性疼痛を治療できる施設は限られているため、日本中から患者が当院に訪れている。

臨床研究としておこなっている経頭蓋磁気刺激療法はすでに、のべ100例近くになっている。それらの患者において、臨床データを詳細に検討したところ、クロスオーバー試験を行った患者では、シャム刺激に比して有意な除痛効果を認め、若年者、脳に原因を有さない難治性疼痛患者において、有効性が高い結果を得ている(臨床神経生理学学会2008, 神戸)。

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くる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*, 137(3): 488-494
2. Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, Ootsuru N, Kakigi R (2008) Itching-related somatosensory evoked potentials. *Pain*, 138(3): 598-603
3. Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K, Akatsuka K, Hirai M, Inui K, Hoshiyama M, Saitoh Y, Yamamoto T, Katayama Y & Kakigi R (2008) Evoked magnetic fields following noxious laser stimulation of the thigh in humans. *Neuroimage*, 42(2): 858-868
4. Nakata H, Sakamoto K, Honda Y, Mochizuki H, Hoshiyama M & Kakigi R (2008) Centrifugal modulation of human LEP components to a task-relevant noxious stimulation triggering voluntary movement. *Neuroimage* (in press)
5. 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 pp1-10
6. 住谷昌彦、宮内哲、山田芳嗣、柿木隆介 (2008) 計測と制御 サイボーグ医療 第6回ファントムペインの解明と回復 社団法人計測自動制御学会誌 47 (9) 775-779

7. 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
8. 柿木隆介、乾幸二、宮崎貴浩(2008) 痛み刺激は脳内でどのように情報処理されるか、神経内科 67 397-403
9. 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
10. Wang X, Inui K, Kakigi R (2007) Early cortical activities evoked by noxious stimulation in humans. *Exp Brain Res*, 180(3): 481-489
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Tsuji T, Inui K, Kojima S, Kakigi R (2006) Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain*. 123(3): 322-331
18. Inui K, Tsuji T, Kakigi R (2006) Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cerebral Cortex*. 16(3): 355-365
19. Qiu Y, Honda M, Noguchi Y, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui, Kakigi R (2006) Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* 16(9):1289-1295
20. Inui K, Wang X, Qiu Y, Tsuji T, Nakata H, Kakigi R (2006) Cortical processing of noxious information in humans: a magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol. Supplement* 59, Eds. Tsuji S, Barber C, Tobimatsu S, Elsevier, Amsterdam, pp.127-133
21. Kakigi R: Magnetoencephalography in assessment of pain in humans. In "Encyclopedic Reference of Pain", Ed. Bilic M, Springer, Berlin, in press.
22. Kakigi R, Wang X, Inui K, Qiu Y: Pain evoked potential and magnetic fields in relation to sleep and pain. In "Sleep and Pain", Eds. Lavigne G, Choiniere M, Sessle BJ, Soja P. IASP press, Seattle, in press.
23. Kakigi R, Forss N: Somatosensory and motor function. In "MEG Book", Eds. Hansen PC, Kringelbach ML, Salmelin R, Oxford University Press, Oxford, in press.
24. 乾幸二、柿木隆介 (2006) 感覚情報の階層的処理、臨床脳波 48 (11) , 697-703
25. 乾幸二、柿木隆介 (2006) 痛みの脳内機構、脳と神経 58 (1) : 5-15, 1505-1517
26. 乾幸二 (2006) ヒト侵害受容系の電気生理学的検索、ペインクリニック 27(12):1503-1504
27. 柿木隆介 (2006) 特集「痛みの中核機構」、ペインクリニック 27(12)
28. 柿木隆介、秋云海、野口泰基、本田学、中田大貴、田村洋平、田中悟史、定藤規弘、王晓宏、乾幸二 (2006) C線維を上行する信号によって賦活される脳部位：機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いた研究、*Pain Research*, 21(3): 95-102

研究分担者 (日本大学医学部脳神経外科)

1. 山本隆充、深谷 親、片山容一 (2009) 脳深部刺激装置、ペインクリニック 30:167-174
2. 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 (2009) 神経障害性疼痛に対する Dual-lead を用いた脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果、*Pain Research* 24: 9-15

3. Kano T, Katayama Y, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T (2008) Multiple-cell spike density and neural noise level analysis by semimicroelectrode recording for identification of the subthalamic nucleus during surgery for Parkinson's disease. *Neuromodulation* 11: 1-7
4. Oshima H, Katayama Y, Fukaya C, Kano T, Kobayashi K, Yamamoto T, Suzuki Y (2008) Direct inhibition of levodopa-induced beginning-of-dose motor deterioration by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson disease. *J Neurosurg* 108: 160-163
5. Morisita T, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T (2008) Effect of subthalamic nucleus stimulation on severe striatal hand deformity in Parkinson's disease. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 11: 124-127
6. 山本隆充、片山容一、深谷 親 (2008) 神経因性疼痛に対する DBS 治療、臨床脳波 50: 209-215
7. Shijo K, Katayama Y, Yaashita A, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T (2008) c-Fos expression after chronic electrical stimulation of sensorimotor cortex in rats. *Neuromodulation* 11: 187-195
8. Obuchi T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T (2008) Direction and predictive factors for the shift of brain structure during deep brain stimulation electrode implantation for advanced Parkinson's disease. *Neuromodulation* 11, 302-310
9. 山本隆充、深谷 親、片山容一 (2008) 脳深部刺激療法、治療、90 (7): 2106-2109
10. 深谷 親、山本隆充、片山容一 (2008) 脳深部刺激療法—その歴史・現状・未来、臨床評価 36: 7-16
11. 山本隆充、大淵敏樹、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一 (2008) Post-stroke pain の特徴と治療 (山本隆充編 求心路遮断痛の診断と治療) 真興交易医書出版部 pp119-126
12. 山本隆充、大淵敏樹、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一 (2008) ケタミン点滴療法 (山本隆充編 求心路遮断痛の診断と治療) 真興交易医書出版部 pp263-272
13. 深谷 親、山本隆充、片山容一 (2008) 脳深部刺激療法 (山本隆充編 求心路遮断痛の診断と治療) 真興交易医書出版部 pp191-208
14. 山本隆充、片山容一 (2008) 脳深部刺激 (森本昌宏編 脊髄電気刺激療法) 克誠堂出版 pp243-249
15. 山本隆充、片山容一 (2008) 神経刺激療法 (宮崎東洋、北出利勝編 慢性疼痛の理解と医療連携) 真興交易医書出版部 pp210-219
16. 山本隆充、片山容一 (2008) 中枢性疼痛、視床痛、痛みの概念が変わった、新キーワード100+アルファ (小川節郎編) 真興交易医書出版部 pp. 60-61
17. 山本隆充、片山容一 (2008) 求心路遮断性疼痛、痛みの概念が変わった、新キーワード100+アルファ (小川節郎編) 真興交易医書出版部 pp. 62-63
18. 山本隆充、片山容一 (2008) 脊髄硬膜外電気刺激療法、痛みの概念が変わった、新キーワード100+アルファ (小川節郎編) 真興交易医書出版部 pp. 226-227
19. 山本隆充、片山容一 (2008) 脳深部刺激療法、痛みの概念が変わった、新キーワード100+アルファ (小川節郎編) 真興交易医書出版部 pp. 228-229
20. 山本隆充、片山容一 (2008) DREZ-lesion、痛みの概念が変わった、新キーワード100+アルファ (小川節郎編) 真興交易医書出版部 pp. 230-231
21. 大島秀規、片山容一 (2008) 求心路遮断痛の神経学的特徴. *ペインクリニック* 29:31-35
22. Nagaoka T, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T (2007) Changes in glucose metabolism in cerebral cortex and cerebellum correlate with tremor and rigidity control by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. *Neuromodulation* 10: 206-215
23. 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

24. 深谷 親、片山容一 (2007) 脳・神経刺激療法 of translational research. 脳神経外科 35: 391-399
25. 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
26. 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
27. 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
28. 大島秀規、片山容一 (2007) 幻肢痛に対する神経刺激療法. 痛みと臨床 7:8-17
29. Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Kakigi R (2007) 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
30. Katayama Y, Oshima H, Kano T, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T (2006) Direct Effect of Subthalamic Nucleus Stimulation on levodopa-induced peak-dose dyskinesia in patients with parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 84: 176-179
31. Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C (2006) Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 84: 180-183
32. 山本隆充、大淵敏樹、加納利和、小林一太、勝山成美、大島秀規、深谷 親、片山容一 (2006) Cortico-spinal MEP を用いた大脳皮質運動領刺激電極留置部位決定の重要性：硬膜外グリッドを用いた検討から、機能神経外科 45 : 22-23
33. 山本隆充、片山容一 (2006) 中枢性疼痛、痛み研究のアプローチ、(川谷正仁編) 真興交易医書出版部 pp 187-193
34. 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 (2006) 外科的除痛法 (大脳皮質刺激療法)、ペインクリニック 27 : 1546-1553
35. 大島秀規、片山容一 (2006) 幻肢痛の発生機序と視床刺激療法. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 24:1161-1163
36. 大島秀規、片山容一 (2006) ゲートコントロール理論と求心路遮断痛に対する神経刺激療法. *ペインクリニック* 27:749-753
37. 大島秀規、片山容一 (2006) 痛みの中核機構. 外科的除痛術. 脳深部刺激療法. *ペインクリニック* 27:1537-1545
38. 大島秀規、片山容一 (2006) 幻肢 (幻肢痛) の脳神経外科治療. *ペインクリニック* 27:21-29

研究分担者 (大阪大学医学部脳神経外科)

1. 齋藤洋一 (2009) 脳神経外科手術のスタンダード 難治性疼痛 脳神経外科速報 19:134-139
2. 齋藤洋一 (2009) 反復的経頭蓋磁気刺激特集 痛み診療に用いる治療機器 I *ペインクリニック* 30:175-184
3. Saitoh Y, Hosomi K: Chapter 2. From localization to surgical implantation. In *Textbook of therapeutic cortical stimulation* Ed: Sergio Canavero, Nova Science Publishers, Inc. Hauppauge NY, 2009 (in press)
4. Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T (2008) Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119:993-1001
5. Kato H, Shimosegawa E, Oku, N, Kitagawa K, Kishima H, Saitoh Y, Kato A, Yoshimine T (2008) MRI-based correction for partial-volume effect improves detectability of intractable epileptogenic foci on I-123 iomazenil brain SPECT images. *J Nucl Med* 49:383-389
6. Yanagisawa T, Saitoh Y, Hirata M, Yamashita O, Kamitani Y, Oshino S, Kishima H, Tani N, Hosomi K, Goto T, Satou M, Kakigi R, Yoshimine T (2008) Mechanistic analysis of motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Pain Res* 23:27-34
7. Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, Shibata M, Maeda L, Saitoh Y, Tashiro T,

- Mashimo T (2008) Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. *Rheumatology* 47:1038-1043
8. Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K, Akatsuka K, Hirai M, Inui K, Hoshiyama M, Saitoh Y, Yamamoto T, Katayama Y, Kakigi R (2008) Evoked magnetic fields following noxious laser stimulation of the thigh in humans. *Neuroimage* 42:858-868
 9. Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Naoki Tani, Hosomi K, Kakigi R, Yoshimine T (2008) Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; Correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 140:509-518
 10. Oshino S, Kato A, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Fujinaka T, Yoshimine T (2008) Ipsilateral motor-related hyperactivity in patients with cerebral occlusive vascular disease. *Stroke* 39:2769-2775
 11. 齋藤洋一 (2008) 脊髄・末梢性難治性疼痛の治療 脳神経外科ジャーナル 17:222-227
 12. 齋藤洋一 (2008) 大脳皮質運動野刺激 克誠堂出版 森本昌宏編 脊髄電気刺激療法 pp. 238-242
 13. 齋藤洋一 (2008) 求心路遮断痛に対する各種の治療法 2. 刺激療法 4) 大脳皮質電気刺激療法 ペインクリニック 29S:200-205
 14. 貴島晴彦、齋藤洋一、吉峰俊樹 (2008) B. 求心路遮断痛の診断法と臨床的評価 5. PET による求心路遮断痛の脳機能解析 ペインクリニック 29S: 57-63.
 15. 齋藤洋一 (2008) 大脳皮質電気・磁気刺激による疼痛治療 総合リハビリテーション 36:941-944
 16. 細見晃一、齋藤洋一、貴島晴彦、谷直樹、平山東、下川敏雄、押野悟、平田雅之、吉峰俊樹 (2008) 神経因性疼痛に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 機能的脳神経外科 47:135-140
 17. Saitoh Y, Yoshimine T (2007) Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. Sakas et al. (eds), SpringerWienNewYork Operative Neuromodulation Vol.2, p. 51-56
 18. Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Tani N, Kato A, Yoshimine T (2007) Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex *J Neurosurg* 107:555-559
 19. Kishima H, Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, Kato A, Hatazawa J, Yoshimine T (2007) Motor cortex stimulation activates posterior insula and thalamus in deafferentation pain patients *J Neurosurg* 107:43-48
 20. 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* 22:1645-1648
 21. 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: 123-126
 22. 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* 22:143-148
 23. Morita S, Otsuki M, Izumi M, Asanuma N, Izumoto S, Saitoh Y, Yoshimine T, Kasayama S (2007) Reduced epinephrine reserve in response to insulin-induced hypoglycemia in patients with Reduced epinephrine reserve in response to insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol* 157:265-270
 24. 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* 1300:713-716
 25. 齋藤洋一 (2007) 痛みをとる アルタ出版
 26. 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 一研究と治療の最前線 仙波恵美子 vol: 223 pp765-772

27. 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

2. 学会発表

研究代表者

1. 乾幸二 (2008.6.12-14) 表皮内電気刺激法を用いた選択的侵害刺激の試み 日本麻酔科学会第55回学術集会 (第3回麻酔深度研究会) (横浜市)
2. 柿木隆介 (2008.11.14-16) 痛み脳：脳波はどのようにして痛みを感じるか？ サテライトシンポジウム “歯科領域で扱う難治性神経疾患の克服に向けた研究” 第21回日本歯科医学会総会 (横浜)
3. 望月秀紀、乾幸二、柿木隆介 (2008.11.12-14) かゆみの知覚に関する中枢処理機構 第38回日本臨床神経生理学学会 (神戸)
4. 中田大貴、田村洋平、坂本貴和子、赤塚康介、平井真洋、乾幸二、宝珠山稔、柿木隆介 (2008.11.12-14) 大腿部を刺激した際の痛覚関連誘発脳磁場 第38回日本臨床神経生理学学会 (神戸)
5. 宮崎貴浩、柿木隆介 (2008.11.12-14) 喫煙がレーザー痛覚刺激による誘発電位に与える影響に関する研究 第38回日本臨床神経生理学学会 (神戸)
6. 大鶴直史、乾幸二、山代幸哉、宮崎貴浩、竹島康行、柿木隆介 (2008.11.12-14) 表皮内電気刺激による細径神経線維機能評価法 第38回日本臨床神経生理学学会 (神戸)
7. Kakigi R (2008.10.24-26) Electrophysiological studies on human pain perception. The 1st Beijing International Symposium on Clinical Neuro-technology and Neuroscience (BIS-CNN). Beijing, China.
8. Kakigi R (2008.9.21-23) Brain processing of the signals ascending through C and A-delta fibers: fMRI study. The 14th ASEAN Association of Radiology Meeting, Hanoi, Vietnam.
9. Kakigi R (2008.9.21-23) Emotion and pain. The 14th ASEAN Association of Radiology Meeting, Hanoi, Vietnam.
10. Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K, Hirai M, Inui K, Hoshiyama M, Kakigi R (2008.8.25-29) Laser-evoked magnetic fields following noxious stimulation of the thigh. The 16th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG2008) Sapporo, Japan.
11. 柿木隆介 (2008.8.2) 痛覚の脳内認知機構、第51回神経内科懇話会 (東京)
12. Kakigi R (2008.7.18-20) Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic imaging study. The 3rd Asian Pain Symposium, Fukuoka, Japan.
13. 柿木隆介、乾幸二 (2008.7.18-20) 喫煙が脳内痛覚認知に与える影響：誘発脳波を用いた研究 第30回日本疼痛学会 (福岡)
14. 柿木隆介、乾幸二 (2008.7.18-20) 痒み関連誘発脳波 Itch-related evoked potentials. 第30回日本疼痛学会 (福岡)
15. 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)
16. 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回日本神経化学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同学会 (Neuro2007) (横浜)
17. 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.
18. 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回日本臨床モニター学会 (名古屋)
19. 柿木隆介 (2006.11.29-12.1) 教育講演 痛覚情報処理の臨床神経生理学 第36回日本臨床神経生理学学会 (横浜)
20. Kakigi R (2006.9.27-30) Painful brain. Keynote lecture. 17th International Society for Brain Electromagnetic Topography (ISBET2006), Chieti, Italy.

21. Kakigi R (2006.9.10-14) Update on evoked potentials and fields. Breakfast session. The 28th International Congress of Clinical Neurophysiology, Edinburgh, UK.
22. Kakigi R (2006.9.10-14) New aspects on the function of spinal cord (spinothalamic tract) related to pain. Symposium "Pain syndrome" The 28th International Congress of Clinical Neurophysiology, Edinburgh, UK.
23. Kakigi R (2006.8.20-26) Somatosensory systems and Pain Investigation of pain perception following C-fiber stimulation in humans. Symposium 10. The 15th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG2006) Vancouver, Canada.
24. 乾幸二、辻健史、柿木隆介 (2006.7.14 - 15) 触覚刺激による痛覚抑制は皮質レベルで生じる 第 28 回日本疼痛学会 (神戸)
25. 辻健史、乾幸二、柿木隆介 (2006.7.14 - 15) ヒト脊髄における侵害刺激情報は複数の経路を上行する 第 28 回日本疼痛学会 (神戸)
7. 大島秀規 (2008.10.1-3) 神経刺激療法から見た幻肢痛のメカニズム. 第67回日本脳神経外科学会総会 (盛岡)
8. 大島秀規 (2008.7.18-19) パーキンソン病に伴う痛みに対する視床下核刺激療法の効果. 第37回日本慢性疼痛学会 (福岡)
9. 山本隆充 (2008.5.30-31) 脳脊髄刺激によるニューロモデュレーション. 第17回日本定位放射線治療学会 (奈良)
10. 山本隆充 (2008.1.25-26) 中枢性疼痛の治療: 脳脊髄刺激療法とケタミン点滴療法の併用効果. 第47回日本定位・機能神経外科学会 (東京)
11. 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, (Luzern, Switzerland)

研究分担者 (日本大学医学部脳神経外科)

1. 山本隆充 (2009. 1.23-24) 難治性疼痛の長期成績) 神経障害性疼痛に対するDual-lead SCSとlow-dose ketamine 点滴療法の併用効果. 第48回日本定位・機能神経外科学会 (東京)
2. 山本隆充 (2009. 1.23-24) 大脳皮質運動野慢性刺激による運動機能回復についての検討. 第48回日本定位・機能神経外科学会 (東京)
3. Yamamoto T (2009. 1.7-1) Dual-lead SCS combined with low-dose ketamine drip infusin therapy for the treatment of neuropathic pain. 7th Congress of Asian Australasian Stereotactic and Functional Neurosurgery (Hong-Kong)
4. 山本隆充 (2008.12.6) 各分野からの慢性痛治療へのアプローチ 脳外科の観点から. 第1回運動器疼痛研究会 (東京)
5. Yamamoto T (2008.10.23-35) Cerebrospinal stimulation therapy for the treatment of intractable pain. 1st Educational Conference of WFNS Neurorehabilitation (Jakarta)
6. Yamamoto T (2008.10.23-35) Motor cortex stimulation for the treatment of intractable pain and movement disorders: How to place the stimulating electrode. 1st Educational Conference of WFNS Neurorehabilitation (Jakarta)
12. 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回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 合同学会 (Neuro2007) (横浜)
13. 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)
14. Yamamoto T (2007.5.22-24) Intraoperative monitoring of motor function. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery (Fujiyoshida)
15. 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)
16. 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)

17. 山本隆充 (2006.10.18-20) Corticospinal MEPを用いた大脳皮質運動領刺激法、第65回日本脳神経外科学会総会 (京都)
18. 大島秀規 (2006.10.18-20) パーキンソン病に付随する痛みに対する視床下核刺激療法の効果。第65回日本脳神経外科学会総会 (京都)
19. 山本隆充 (2006.7.14-15) Corticospinal MEPを用いた大脳皮質運動領刺激法の開発、第28回日本疼痛学会 (神戸)
20. Yamamoto T (2006.6.7-8) Evoked potentials to guide stimulation lead placement. 5th. IASP Research Symposium (Central neuropathic pain) (Toronto)
21. Yamamoto T (2006.4.26-29) (Japanese American Friendship Symposium) Neurosurgical management of intractable pain. American Association of Neurological Surgeons (San Francisco)

研究分担者 (大阪大学医学部脳神経外科)

1. Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kato A, Shibuya D, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T (2008.11.15-19) Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. Society for neuroscience meeting 2008 Washington, D.C., USA
2. 細見晃一、齋藤洋一、貴島晴彦、平山東、谷直樹、平田雅之、押野悟、後藤哲、柳澤琢史、Ali Mohamed、下川敏雄、吉峰俊樹 (2008.11.12-14) シンポジウム 難治性神経因性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 第38回日本臨床神経生理学学会 (神戸)
3. 平田雅之、後藤哲、谷直樹、甲津綾子、元木優、齋藤洋一、橋本直哉、柳澤琢史、細見晃一、依藤史郎、吉峰俊樹 (2008.11.12-14) シンポジウム 脳磁図、皮質電位、ファイバートラッキング、経頭蓋磁気刺激を用いた術前術中視覚機能評価 第38回日本臨床神経生理学学会 (神戸)
4. Kishima H, Kato A, Oshino S, Hirata M, Hosomi K, Goto T, Yanagisawa T, Saitoh Y, Yoshimine T (2008.10.25) Surgical treatment for intractable epilepsy with cortical dysplasia. 2nd ASIAN EPILEPSY SURGERY CONGRESS, Shijiazhuang, China
5. Hosomi K, Kishima H, Saitoh Y, Hirata M, Oshino S, Goto T, Yanagisawa T, Mohamed A, Shimono K, Okinaga T, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T (2008.10.25) Comparison between preoperative I-123 iomazenil SPECT and FDG-PET in epilepsy surgery. The 2nd Asian Epilepsy Surgery Congress, Shijiazhuang, China
6. 平田雅之、後藤哲、柳澤琢史、貴島晴彦、齋藤洋一、押野悟、細見晃一、沖永剛志、下野九理子、加藤天美、吉峰俊樹 (2008.10.19) シンポジウム てんかん外科のための皮質電気刺激と皮質脳波律動変化を併用した脳機能マッピング 第42回日本てんかん学会 (東京)
7. 齋藤洋一、細見晃一、貴島晴彦、柳澤琢史、押野悟、平田雅之、後藤哲、吉峰俊樹 (2008.10.1-3) シンポジウム 機能的脳疾患に対する中枢神経刺激療法 現状と展望 第67回日本脳神経外科学会 (盛岡)
8. 平田雅之、柳澤琢史、後藤哲、齋藤洋一、福間良平、貴島晴彦、押野悟、細見晃一、加藤天美、横井浩史、鈴木隆文、佐倉 統、神谷之康、吉峰俊樹 (2008.10.1-3) シンポジウム 皮質脳波を用いた Brain machine interface によるリアルタイムロボット制御：現状と今後の展望 第67回日本脳神経外科学会 (盛岡)
9. 平田雅之、柳澤琢史、後藤哲、齋藤洋一、福間良平、横井浩史、神谷之康、吉峰俊樹 (2008.9.28) シンポジウム 脳表脳波計測に基づく運動制御の実時間復号化 第23回生体・生理工学シンポジウム (名古屋)
10. 柳澤琢史、平田雅之、齋藤洋一、福間良平、後藤哲、加藤天美、横井浩史、神谷之康、吉峰俊樹 (2008.9.24-26) シンポジウム 中心溝内皮質脳波を用いた Brain machine interface による運動機能再建 第18回日本神経回路学会 (つくば市)
11. Oshino S, Kato A, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Fujinaka T, Yoshimine T (2008.8.25-29) Ipsilateral motor-related hyperactivity in patients with cerebral occlusive vascular disease. 16th International Conference on Biomagnetism (Biomag), Sapporo, Japan

12. Yanagisawa T, Saitoh Y, Hosomi K, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Goto T, Yoshimine T (2008.8.25-29) Functional mapping by transcranial magnetic stimulation (TMS) on motor cortex of the patients with deafferentation pain. 16th International Conference on Biomagnetism(Biomag) Sapporo, Japan
13. Sumitani M, Misaki M, Shibata M, Saitoh Y, Yagisawa M, Mashimo T, Yamada Y, Miyauchi S (2008.8.19) Dissociation in accessing external and internal space representations in patients with CRPS and deafferentation pain. 12th World Congress of Pain, Glasgow, UK
14. Mohamed A, Saitoh Y, Hosomi K, Oshino S, Kishima H, Yoshimine T (2008.6.22) Efficacy of spinal cord stimulation in post-stroke pain. 7th Asian Congress of Neurological Surgeons, Beijing, China
15. 平田雅之、後藤 哲、柳澤琢史、齋藤洋一、貴島晴彦、押野 悟、細見晃一、依藤史郎、吉峰俊樹 (2008.6.13) 臨床神経生理学分野における医工連携の重要性 第23回日本生体磁気学会 (東京)
16. 齋藤洋一、細見晃一、押野悟、貴島晴彦、平田雅之、住谷昌彦、柴田政彦、吉峰俊樹 (2008.5.17) シンポジウム 脊髄刺激療法の適応について 脳神経外科の立場から 第22回日本ニューロモデュレーション学会 (東京)
17. Saitoh Y (2008.4.4) Electrical stimulation of primary motor cortex within the centralsulcus for intractable neuropathic pain. Seoul, South Korea
18. Saitoh Y (2008.4.5) Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for intractable neuropathic pain and movement disorder. Korean Neuromodulation Society Meeting, Seoul, South Korea
19. 齋藤洋一、吉峰俊樹(2008.2.29-3.1) シンポジウム 経鼻孔の下垂体腫瘍摘出術における手術道具の工夫 第18回日本間脳下垂体腫瘍学会(福井)
20. 泉本修一、齋藤洋一、吉峰俊樹 (2008.2.29-3.1) シンポジウム ラトケのう胞の長期治療成績と長期自然経過 第18回日本間脳下垂体腫瘍学会 (福井)
21. 齋藤洋一、細見晃一、貴島晴彦、柳澤琢史、押野悟、平田雅之、谷直樹、吉峰俊樹 (2008.1.25-26) シンポジウム 中枢性疼痛に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法第47回日本定位・機能神経外科学会(浜松)
22. 貴島晴彦、齋藤洋一、細見晃一、谷直樹、押野悟、平田雅之、後藤哲、柳澤琢史、吉峰俊樹 (2008.1.25-26) シンポジウム 運動異常症に対する大脳皮質刺激療法の可能性 第47回日本定位・機能神経外科学会(浜松)
23. 細見晃一、齋藤洋一、貴島晴彦、平田雅之、押野悟、谷直樹、後藤哲、柳澤琢史、Ali Mohamed、吉峰俊樹 (2008.1.25-26) シンポジウム 中枢性疼痛に対する硬膜下一次運動野刺激療法 第47回日本定位・機能神経外科学会 (浜松)
24. 平田雅之、後藤 哲、貴島晴彦、齋藤洋一、橋本直哉、柳澤琢史、谷直樹、押野 悟、細見晃一、加藤天美、依藤史郎、吉峰俊樹 (2008.1.24) シンポジウム 開口合成脳磁図を用いた言語優位半球、言語機能局在の術前評価：侵襲的検査法との比較検証 第31回日本てんかん外科学会(浜松)
25. 貴島晴彦、加藤天美、齋藤洋一、平田雅之、押野悟、谷直樹、細見晃一、後藤哲、柳澤琢史、沖永剛志、下野九理子、吉峰俊樹 (2008.1.24) シンポジウム 側頭葉てんかんに対する手術前後の社会生活状況の変化 第31回日本てんかん外科学会(浜松)
26. Saitoh Y (2008.1.23) Stimulation of primary motor cortex for intractable neuropathic pain 浜松医科大学 COE 国際シンポジウム Hamamatsu, Japan
27. Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Yoshimine T (2007.12.8-12) Primary motor cortex stimulation for intractable neuropathic pain. International Neuromodulation Society, Acapulco, Mexico
28. Yanagisawa T, Hirata M, Kato A, Saitoh Y, Shibuya D, Kishima H, Kamitani Y, Yoshimine T (2007.12.7-8) Neural decoding of human upper limb movements by gyral and intrasulcal electrocorticogram. NIPS workshop 'Large scale brain dynamics, Whistler, Canada

29. Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T (2007.11.18-22) 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, Nagoya, Japan
30. 齋藤洋一、押野悟、笠山宗正、大月道夫、泉本修一、吉峰俊樹 (2007.10.3-5) 先端巨大症の術後長期成績からみた治療戦略の検討 第66回日本脳神経外科学会 (東京)
31. 齋藤洋一 (2007.10.3-5) イブニングセミナー 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)
32. Yanagisawa T, Hirata M, Shibuya D, Kishima H, Saitoh Y, Kato A, Kamitani Y, Yoshimine T (2007.9.13-16) Functional restoration by brain computer interface (BCI) using gyral and sulcal electrocorticogram (ECoG). 2nd Congress of International Society of Reconstructive Neurosurgery, 5th Scientific Meeting of the WFNS Neurorehabilitation Committee. Taipei, Taiwan
33. 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)
34. Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T (2007.9.2-7) Primary motor cortex stimulation for intractable neuropathic pain. 13th European Congress of Neurosurgery, Glasgow, UK
35. Oshino S, Kato A, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Tani N, Fujinaka T, Yoshimine T (2007.8.29) Alteration in motor magnetic field in patients with cerebral vascular occlusive disease. ISCAM (First Conference of International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography), Sendai, Japan
36. Kishima H, Kato A, Hirata M, Oshino S, Tani N, Hosomi K, Saitoh Y, Yoshimine T (2007.7.8-12) Less invasive selective amygdala-hippocampectomy using navigation system via inferior temporal gyrus. the 27th International Epilepsy Congress, Singapore, Singapore
37. Kishima H, Kato A, Hirata M, Oshino S, Tani N, Hosomi K, Saitoh Y, Yoshimine T (2007.6.1-2) Successful epilepsy surgery for focal cortical dysplasia in the paracentral area. 1st Congress of the Asian Epilepsy Surgery, Seoul, South Korea
38. Saitoh Y, Hosomi K, Oshino S, Kishima H, Yoshimine T (2007.5.22-24) 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, Fujiyoshida, Japan
39. Kishima H, Saitoh Y, Hirayama A, Kato A, Hirata M, Oshino S, Tani N, Sumitani M, Yoshimine T (2007.5.22-24) Brain modulation with SCS for intractable deafferentation pain. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, Fujiyoshida, Japan
40. Tani N, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Kato A, Hirata M, Hosomi K, Goto T, Kato A, Yoshimine T (2007.5.22-24) 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, Fujiyoshida, Japan
41. Oshino S, Saitoh Y, Kato A, Kishima H, Hirata M, Tani N, Iwatsuki K, Yoshimine T (2007.5.22-24) Neurosurgical treatment for intractable pain after spinal root avulsion. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, Fujiyoshida, Japan
42. Hirata M, Kato A, Saitoh Y, Yanagisawa T, Tani N, Goto T, Kishima H, Oshino S, Yorifuji S, Yoshimine T (2007.5.22-24) Functional brain mapping and restoration using event-related oscillatory changes. 6th Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, Fujiyoshida, Japan
43. Kishima H, Saitoh Y, Hirayama A, Kato A, Hirata M, Oshino S, Tani N, Sumitani M,

Hatazawa J, Yoshimine T (2007.5.20-24) Brain modulation with MCS & SCS for intractable deafferentation pain; PET analysis. Brain 2007, Osaka, Japan

44. 齋藤洋一 (2007.5.18-20) モーニングセミナー 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)
45. 押野悟、齋藤洋一、笠山宗正、大月道夫、泉本修一、藤中俊之、吉峰俊樹 (2007.2.23-24) Cushing 病の診断における venous sampling の意義と問題点 第17回日本間脳下垂体腫瘍学 (山形)
46. 齋藤洋一、押野悟、大月道夫、笠山宗正、下村伊一郎、泉本修一、吉峰俊樹 (2007.2.23-24) GH 産生下垂体腺腫に対する Octreotide (LAR)術前投与 第17回日本間脳下垂体腫瘍学会(山形)
47. 有田英之、齋藤洋一、木村博典、大月道夫、笠山宗正、吉峰俊樹 (2007.2.23-24) 尿崩症で発症し、経過中に内頸動脈の狭小化を認めた肥厚性硬膜炎の一例 第17回日本間脳下垂体腫瘍学会 (山形)
48. 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) シンポジウム 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)
49. 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) シンポジウム 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)

50. 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) シンポジウム 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)
51. 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) シンポジウム 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)

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
特に無い

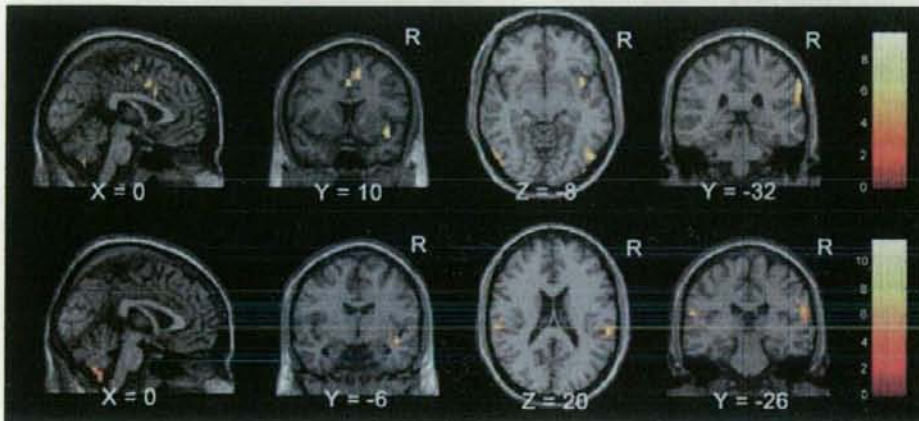
| ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○ ○○○○○○○○○○○○○○○○○

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。

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高橋義教授らが、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、注射針が刺さった際の写真を5秒間見せ、「痛み」を想像してもらった。この時、機能性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・生理学研究科(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。

2007年(平成19年)

5月1日

火曜日

1ページ



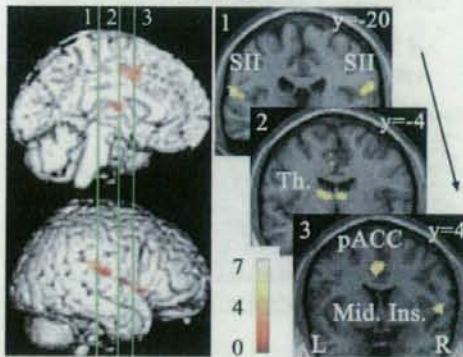
東京	大阪	名古屋	福岡	札幌	仙台	新潟	金沢	北九州	広島	岡山	徳島	高松	松山	高知	鹿児島	沖縄
青森	岩手	秋田	山形	福島	茨城	栃木	群馬	埼玉	千葉	東京	神奈川	新潟	富山	石川	福井	山梨
長野	岐阜	愛知	三重	滋賀	京都	大阪	兵庫	奈良	和歌山	徳島	高松	香川	愛媛	高知	福岡	佐賀
熊本	大分	宮崎	鹿児島	沖縄	東京	大阪	名古屋	福岡	札幌	仙台	新潟	金沢	北九州	広島	岡山	徳島
高松	松山	高知	鹿児島	沖縄	東京	大阪	名古屋	福岡	札幌	仙台	新潟	金沢	北九州	広島	岡山	徳島

朝日新聞東京本社 〒100-8701 東京都千代田区千代田1-1-1
TEL: 03-5561-5131 www.asahi.com

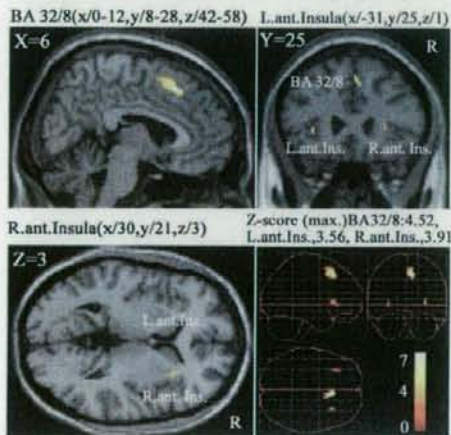
A-delta線維とC線維を刺激した場合の痛覚関連脳活動の相違：fMRIを用いた研究

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

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



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

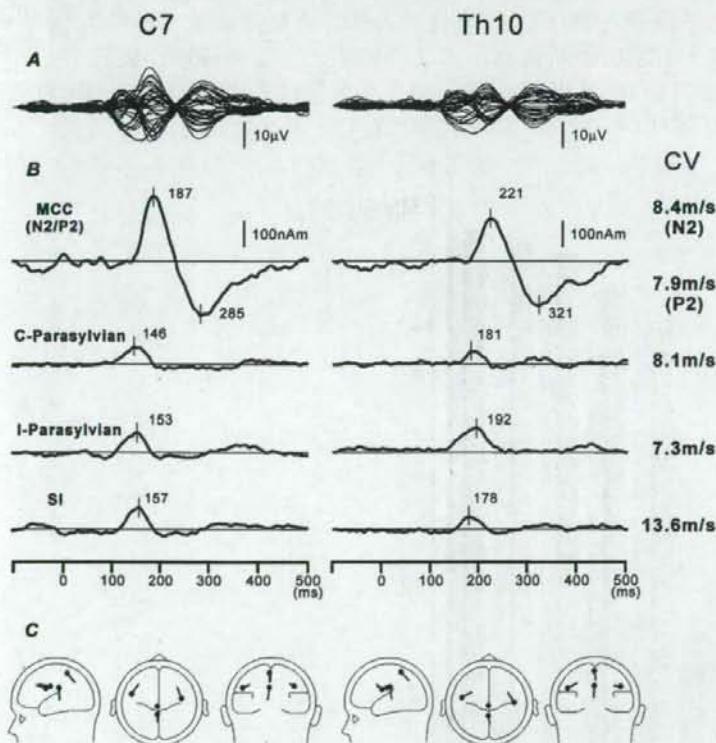


C線維刺激の場合の方がA-delta線維刺激よりも有意に血流が多かった部位。これらの部位はsecond painに対して特に活動が高いと考えられる。L. ant. Ins., R. ant. Ins.:左、右半球の島前部、BA 32/8: Brodmannの32/89野（前帯状回）

ヒト脊髄における侵害刺激情報は複数の経路を上行する

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

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



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

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