

前向きコホート研究では、60%の症例が神経根性疼痛から解放され日常生活へ復帰している。しかしながら、まれではあるが重大な神経合併症として脊髄-脳幹部梗塞の報告がある。

3. 器具療法 硬性あるいは軟性カラーによる頸部固定を2週間以内の短期使用、あるいは睡眠時の頸部枕を勧める意見がある。

4. 理学療法、運動療法 仰臥位あるいは座位、間欠的あるいは持続的頸椎牽引などの牽引療法がある。しかしながら、牽引療法の有効性に関する系統的なデータが集積されていない。頸部の自動運動、有酸素運動（ウォーキング、エアロバイク）、等尺運動、抵抗運動が、疼痛消失後の再発を防止する目的で推奨されている。しかし、臨床試験による明らかなエビデンスはない。

B. 外科的治療

1. 手術の適応と時期 手術は耐え難い疼痛除去に有用である。一般的な手術適応は、①MRIなどの画像検査で神経根の明らかな圧迫所見がある、②障害神経根と症状、所見が一致する、③少なくとも6-12週の保存治療に抵抗性である、④機能的に重大な運動障害を認める、と考えられる。

2. 手術方法 前方アプローチとして、固定術を併用した前方除圧法、椎間孔拡大術、後方アプローチとして、椎間孔拡大術などの手術術式がある。無作為比較試験がないため術式の優劣は断定できないが、筆者は手術用顕微鏡下での後方椎間孔拡大術（ヘルニア摘出）を行っている。本術式は低侵襲であり、骨移植の必要もなく社会復帰も早い。

■患者説明のポイント

- ・頸部神経根症の自然経過は保存的治療によって良好な経過をたどる症例が多い。
- ・肩挙上困難、下垂手・指などの上肢運動障害をきたした場合、手術療法を考慮する。
- ・保存的治療にて漫然と経過を見過ぎれば、上肢のしびれや筋力低下、筋萎縮を残すことがある。しびれが遷延すればQOL（生活の質）が低下する。
- ・保存的治療無効例では、日本整形外科学会、日本脊椎脊髄病学会認定の脊椎脊髄外科専門医のセカンドオピニオンを求める。

頸椎捻挫（むち打ち損傷）

sprain of cervical spine (whiplash injury)

馬場久敏 福井大学教授・整形外科

定義と診断

頸椎捻挫は外傷性頸部症候群の中の一病態であ

る。外傷性頸部症候群は「頸部外傷によって生じた頸椎ならびに神経系の構築学的、神経学的帰結であり、運動および神経系の多彩な異変のみならず精神神経学的ならびに、耳性学的、視覚平衡機能障害をも伴いうる症候群である」と言われる。1928年のCroweらによるWestern Orthopedic Associationにおける“whiplash injury（むち打ち損傷）”の発表以来、本邦でもその病態解析のためにきわめて多岐にわたる研究が行われている。頸椎捻挫の病態の解析には脊椎脊髄外科学以外に、神経精神医学、平衡感覚分析医学、加えて生体運動力学、行動心理学、高度画像解析医学（場合によれば分子画像解析医学）、などの研究が必要である。

外傷性頸部症候群や頸椎捻挫の病態は、その症状と重篤度をいくつかのグレードに分けて治療に役立てることが重要である。Quebec whiplash-associated disorders（以下、WAD）task force report（1995）は、頸部愁訴、理学神経学的所見、ならびに脊椎の構築学的異常の有無からみた分類である（表1）。このQuebec WAD分類のグレード0-IIがいわゆる“むち打ち損傷”と一般には認識され、頸緊張反射異常、内耳損傷、頸部交感神経異常を介した脳幹症状や前庭神経系の機能障害をもたらす可能性の高い状態と考えられる。

グレード0では頸部愁訴や理学的異常はなくても頭痛、悪心・嘔吐、不安感、不眠、振戦といった症状（愁訴）も時に出現してくることがある。この脳症状は上行性網様体賦活系機能障害、脳震盪後に発生することが推測されている側頭葉皮質、海馬、乳頭体、視床内側、基底核、前頭葉前部皮質、脳梁膨大部、帯状回皮質などの機能障害、脊髄や脈管系および交感神経系の微小な機能障害、流体力学的異常、などが推測されている。

表2にむち打ち損傷にみられる多彩な病態を整理した。これらの症状は外傷後の時間を経て時にそれぞれの症状が加算されて出現してくることが多い。

頸椎捻挫で問題となるBarré-Liéou症候群（後頸部交感神経症候群）は、交感神経性の椎骨神経叢を刺激しさらに内耳動脈をも収縮させて迷路の血流低下を招くものと言われている。脊椎の構築学ではC3-4、C4-5高位の椎間板症でBarré-Liéou症候群が発生しやすいと言われたが、どの高位の椎間板障害により起こりうる病態が何であるのかがわかってきている。

頸性狭心症（cervical angina）といった症状を呈することがある。これは比較的よく知られた病態であり、椎間板損傷後に局所に未分化間葉系細胞、組織球浸潤、血管新生とそれに続発したnerve

表1 Quebec WAD task force report (1995) による分類

grade	class	臨床所見	推定病理像および臨床症状
0	No complaint No physical sign (s)	頸部愁訴なし 理学的所見なし	
I	Neck complaint of pain, stiffness, or tenderness only No physical sign (s)	頸部の痛み, こり感, 圧痛がある 理学的所見なし	顕微鏡的な頸部筋, 靭帯組織損傷 筋スパズムを起こすほどではない 受傷後 24 時間以上経過して受診する
II	Neck complaint and musculo-skeletal sign (s)	頸部愁訴あり ROM (関節可動域) 減少 圧痛あり	頸椎捻挫 (挫傷) 軟部組織内出血 軟部組織挫傷による筋痙攣
III	Neck complaint and neurological sign (s)	頸部愁訴あり 神経学的異常 (感覚障害, 筋力低下, 深部腱反射低下) を伴う	受傷後 24 時間以内に医師を受診 外傷または出血による二次的刺激 炎症や外傷による神経組織の損傷 受傷後 2-3 時間で受診し神経症状を併した頸部 ROM 制限がある
IV	Neck complaint and fracture or dislocation	頸部愁訴あり 脊椎の脱臼, 骨折を認める	重篤な脊椎および神経組織の挫傷および損傷

表2 むち打ち損傷にみられる多彩な病態

分野・領域	主症状
整形外科的障害	項頸部痛, 頸部 ROM 制限, 肩甲・上肢痛
神経学的障害	感覚障害, しびれ感, 脱力感
聴覚障害	耳鳴り, 聴力低下
耳鼻咽喉科学的障害	嚥下障害, 発語障害, 喉頭麻痺
平衡障害	回転性めまい, 非回転性めまい
口腔外科的障害	咬合障害, 顎関節痛, 顎関節不安定症
神経心理学的障害	不安神経症, 記憶力障害, 注意力障害, 情動および認知障害, 失語症, うつ病
脳神経外科的障害	頭痛, 嘔吐, 外転神経麻痺 (機能障害, 一過性)

sprouting が原因となり, しかも神経栄養因子や substance-P の発現増加によってさまざまな“痛み”が発生すると解釈されている. この臨床的な痛みの伝導には筋節 (myotome) が関係している.

ほかに頸性めまい (cervical vertigo) は椎骨動脈微小循環不全や交感神経性 β レセプターの関与が指摘されている.

グレード II-III では X 線学的異常 (アライメント, すべり, 椎間高減少, 骨棘増生, OPLL などの存在), MRI 異常 (後咽頭腔スペース拡大, 前縦靭帯前方出血, 椎体の微小骨折・血腫, 後縦靭帯浮腫, 椎間板膨隆, 脊髄浮腫・出血, 棘間および棘上靭帯内出血) がみられ, さらにこれらに加えて時に ^{18}F FDG-PET 検査が行われることがある.

表3 むち打ち損傷で頻度の高い症状

頸部および背部痛	6 時間以内: 65% 24 時間以内: 28% 72 時間以内: 7%
頭痛	筋緊張型 大後頭神経痛 側頭下顎関節に関連する疼痛 片頭痛
めまい	回転性めまい: 50% 浮動感: 35% 耳鳴り: 14% 聴力障害: 5%
異常感覚	腕神経叢障害 頸椎部神経根症
筋力低下	腕神経叢障害 頸椎部神経根症
むち打ち損傷に伴った意識障害	記憶喪失, 注意力障害 イライラ感, 神経質 易疲労感 睡眠障害 性格変化
むち打ち損傷に伴った視覚障害	輻輳障害 衝動性眼球障害 Horner 症候群 眼球運動麻痺

治療方針

頸椎捻挫の治療ではまず受傷状態の詳細な把握, 受傷前の頸椎の状態と受傷後の時間を経た症状の推移, 理学および神経学的徴候, X 線像や MRI 画像の解析, などを参考にしつつグレード 0-II に沿っ

で考える。表3に頸椎捻挫（むち打ち損傷）で頻度の高い症状を整理した。グレード0では1週程度の経過観察を目安とする。グレードIでは安静（1-2週）、NSAIDs（1日2回）、時に外用消炎鎮痛薬（シップなど）で加療し、漸次痛みが増強・拡大するならMRI撮像追加、効果の強いNSAIDsへの変更を考慮する。精神安定薬や抗うつ薬投与は精神神経症状の複雑化・遷延化を招くので使用しない。グレードIIでは局所注射、星状神経ブロック、硬膜外ブロックや頸椎カラー（Philadelphia型）を支持するが、2-3週の加療を経て運動療法へ移行する。グレードIII-IVであれば2-3週の入院加療が必要で、前者でも時に前方除圧固定術が必要となる。

脊髄損傷（リハビリテーションを含む）

spinal cord injury (including rehabilitation)

加藤真介 徳島大学准教授・運動機能外科学

脊髄損傷とは、外傷により脊椎が損傷され脊髄性の運動、知覚、排尿排便機能麻痺が生じた状態である。1990年代初頭の全国調査では40人/100万人/年発生している。20歳代と60歳代に発生のピークがあり、頸髄損傷が約3/4を占めるのが日本の特徴である。損傷脊髄に対する根本的な治療がない現在、医師、看護師、理学療法士、作業療法士、ソーシャルワーカーなどからなるチームで、機能的予後を予測し麻痺との共生を目指す。

治療方針

急性期治療の基本は脊髄保護と合併症予防である。あらゆる外傷では脊椎・脊髄損傷が否定されるまで脊髄損傷があるものとして対応する。複数高位脊椎損傷が約10%にあることにも留意する。

診断にあたっては、①麻痺の高位と重症度、②脊椎損傷の程度と不安定性、③合併損傷、合併症の三点を把握することが不可欠である。麻痺は仙髄領域の機能残存がなければ完全損傷と診断する。受傷当初、完全運動麻痺でも痛覚が残存していれば運動機能回復は期待でき、下肢にわずかでも運動が残っていれば歩行可能となる可能性は高い。現時点ではMRIなどからの予後予測はこれを上回るものではない。

A. 損傷脊髄に対する治療

損傷脊髄に対する有効な治療法はない。低血圧、低酸素血症などは神経症状に悪影響を及ぼす。ステロイドの超大量療法の有効性は十分証明されておらず、合併症の増加も報告されている。

R 処方例

ソル・メドロール注 30 mg/kgを15分間で点滴静注し、45分間休薬する。その後、5.4 mg/kg/時で23時間点滴静注

B. 損傷脊髄に対する治療

損傷脊髄の安定化は脊髄保護のためにきわめて重要である。保存的にも安定化するが数週間の臥床を要し、この間の患者管理は難しい。手術は内固定法、周術期管理の向上により安全に行えるようになっていく。除圧術の神経症状回復への有効性は証明されていないが、超早期に行えれば効果は期待できる。

C. 合併損傷、合併症対策

頸髄損傷では頭部、胸髄損傷では内臓器の合併損傷が多い。頸髄損傷では肋間筋の麻痺による肺活量の低下、気道分泌亢進などによる呼吸器合併症が問題で、体位ドレナージ、肺理学療法が予防・治療のために不可欠である。気管切開を躊躇してはいけない。第5胸髄より高位の麻痺では相対的迷走神経優位状態となり低血圧と徐脈となる。過度の輸液を行うと肺水腫を惹起するためドパミンなどで対処する。

慢性期には尿路管理と褥瘡が問題となるが、これらには初期から適切な管理が求められる。尿道カテーテルの留置は尿道粘膜の荒廃と膀胱の過収縮などを起こすので早期に間欠導尿に移行する。褥瘡の予防には、3時間ごとの体位交換と皮膚状態を毎日確認することが必要である。

リハビリテーションは、残存機能を最大限に活用して社会復帰を目指すだけでなく、合併症を予防するすべての過程に深く関わっている。当初の神経学的所見から予後のある程度予測してゴール設定を行い、社会的資源の活用をはかる必要がある。

■患者説明のポイント

- ・家族には早期から、麻痺の程度、合併症、予後について、時間とともに変化する状況に応じて説明する。本人には、チーム内で情報を十分共有し、予後予測を元に冷静に何回かに分けて説明をする。

■看護・介護のポイント

- ・合併症予防が機能的予後にも重要であることを認識し、患者教育を進める。家族も含め、項目ごとに分けて行う。



脳脊髄液減少症 データ集

Vol.1

研究会全抄録と最新発表報告

監修 篠永正道・美馬達夫

編著 脳脊髄液減少症研究会

メテカルビュー社

序 文

交通事故やスポーツ、転倒など比較的軽微な外傷後に長期間にわたって頭痛、頸部痛、めまい、視力低下、集中力・記憶力低下、倦怠など多彩な症状で苦しんでいる患者にとって脳脊髄液減少症という新しい疾患名は光明を与えている。全国で数千人の患者がこの疾患と診断され治療を受けている。どの病院でもおおむね7割くらいの患者がブラッドパッチなどの治療で症状が改善している。しかし、あまりにも斬新な発想のためか、この疾患はさまざまな批判、反論にさらされており、保険会社の治療費不払いや、診断・治療が健康保険で認められないことによる患者の経済的苦痛ははかりしれない。保険会社は異議を申し立てる患者に対し債務不存在なる訴訟を起し、ただですら心身が病んでいる患者に経済的・精神的な追い討ちをかけている。

2007年4月に厚生労働省の班研究「脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究班」が発足した。脳神経外科学会、整形外科学会、脊髄外科学会、頭痛学会など関連学会から分担研究者が集まり、3年計画で研究を進めることになったのは大きな進歩である。しかし、分担研究者の多くはこの疾患をほとんど経験していないという問題点も指摘したい。2006年10月に脳脊髄液減少症研究会は「暫定ガイドライン」を発表した。国際頭痛学会が頭痛分類第2版のなかで低髄液圧による頭痛の診断基準を発表していたが、この基準は外傷例を扱ったものではなく曖昧な点も多くみられる。脳脊髄液減少症研究会が作成したガイドラインは現時点でもっとも実践的なガイドラインであり、2007年2月にガイドラインの検証を含めたワークショップを行った。このワークショップをふまえて4月に『脳脊髄液減少症ガイドライン2007』が発刊された。ワークショップでは脳脊髄液減少症の診断、治療、社会的問題に関してハイレベルの発表と討論がなされた。ここで発表されたデータを報告集として発刊することはさまざまな批判、反論に対する答えにもなり、この疾患の理解を深めるためにも大変意義深いと思われる。脳脊髄液減少症の研究はまだ緒についたばかりであり、このデータ集が研究の一助になることを願っている。RI脳槽・脊髄液腔シンチグラフィーの方法やブラッドパッチの方法など実践的な内容も含まれており、この疾患の診療経験が浅い医師にも診療の手引きになるデータ集である。

2007年9月

脳脊髄液減少症研究会代表世話人
国際医療福祉大学熱海病院脳神経外科
篠永正道

脳脊髄液減少症データ集 Vol. 1

第Ⅰ部	
研究会プログラム集	7
第Ⅱ部	
研究会抄録集	23
第Ⅲ部	
研究会最新報告集 (第5回脳脊髄液減少症研究会・熱海ワークショップ)	89



- 石川慎一 岡山大学大学院医歯薬総合研究科麻酔・蘇生学
大塚美恵子 自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科
喜多村孝幸 日本医科大学脳神経外科
篠永正道(代表) 国際医療福祉大学熱海病院脳神経外科
鈴木伸一 麻生病院脳神経外科
鈴木晋介 国立病院機構仙台医療センター脳神経外科
竹下岩男 労働者健康福祉機構九州労災病院脳神経外科
中川紀充 明舞中央病院脳神経外科
西尾 実 名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経外科学
堀越 徹 山梨大学大学院医学工学総合研究部脳神経外科
溝淵雅之 高知県・高知市病院企業団立高知医療センター脳神経外科
美馬達夫(事務局長) 山王病院脳神経外科
守山英二 国立病院機構福山医療センター脳神経外科

脳脊髄液減少症研究会・世話人名簿 (50音順)

今日の治療指針

私はこう治療している

TODAY'S THERAPY 2009

総編集

山口 徹 北原光夫 福井次矢

責任編集

相澤 久道	相澤 好治	有賀 徹
飯田 三雄	飯塚 一	井廻 道夫
内山 聖	太田 伸生	押味 和夫
楠田 聡	郡 健二郎	小林 祥泰
島田 和幸	水流 忠彦	富野康日己
中川 武正	中谷 壽男	中村 利孝
夏目 長門	藤田 次郎	前沢 政次
松本 俊夫	水沼 英樹	三森 経世
八木 聡明	山田 信博	山脇 成人
行岡 哲男		

〈五十音順〉

医学書院

服薬指導・薬剤情報 (管原 恭博)

- ・メリスロンはヒスタミン類似作用があり、胃酸分泌亢進や気道収縮を起こすおそれがあるので、消化性潰瘍・気管支喘息患者には慎重に投与するよう指導する。
- ・めまいに伴った悪心、嘔吐に使用するナウゼリンは動物実験(ラット)で骨格、内臓異常などの催奇形性が報告されているので、妊婦には投与禁忌である。
- ・メイロンは寒冷期に結晶が析出する可能性がある。その場合は暖めて結晶を溶解させてから使用すること。
- ・「トラベルミン」という薬品名であっても、医療用と薬局で市販している薬(トラベルミンR、トラベルミンファミリー、トラベルミン内服液など)では含有成分が異なる場合がある。患者が混同して使用しないよう指導すること。

低髄液圧症候群

intracranial hypotension

佐藤慎哉 山形大学教授・総合医学教育センター

病態と診断

A. 病態

髄液が減少することにより、髄液圧の低下や代償性の血管拡張、起立時の脳の下垂による脳表面の血管や脳神経の牽引による症状を呈する。症状としては、起立性頭痛が特徴的であり、ほかに項部硬直、耳鳴、聴力低下、光過敏、悪心を伴う場合もある。原因として、検査や麻酔目的で行われる腰椎穿刺や硬膜損傷を伴う脊椎脊椎外傷、髄膜の嚢胞などが知られているが、原因が特定できず特異性とされる症例もある。髄液の減少により髄液圧が低下していることが多く低髄液圧症候群とよばれるが、髄液圧が正常範囲内の症例も報告され、脳脊髄液減少症とよばれることもある。

B. 診断

起立性頭痛を主体とする臨床症状に加え、造影頭部MRIでの硬膜下腔拡大、静脈拡張、小脳扁桃下垂、硬膜肥厚など髄液減少による間接所見や、RI脳槽造影、CTミエログラフィーによる髄液漏出の直接所見をとらえることによりなされる場合が多い。

治療方針

髄液漏の軽減と漏出部位の自然閉鎖を期待し、安静臥床が治療の基本である。髄液の減少に対して

は、経口水分摂取や補液を行う。保存的治療によっても症状の改善がみられない場合、硬膜外自己血注入法(いわゆるブラッドパッチ)が行われる場合があるが、現時点では保険適用外治療である。

A. 保存的治療

2-3週間の安静臥床と経口摂取・補液を含め1日2L程度の水分補給を行う。

R 処方例

ラクテック注(500mL) 1回1.500mL 1日1回
点滴静注

B. 薬物療法

安静臥床にても、症状が軽減しない場合は、下記の薬剤を適宜用いる。カフェインは、血管拡張性頭痛に対しての処方である。

R 処方例 下記を適宜組み合わせ用いる。

- 1) デバス錠(0.5mg) 3錠 分3回
- 2) ロキソニン錠(60mg) 3錠 分3回
- 3) アンナカ末 1回0.5g 頓用

C. 硬膜外自己血注入法(ブラッドパッチ)

安静臥床、十分な水分補給にても症状が改善せず、かつ髄液漏の存在部位が明らかな場合に行われる治療法で、髄液漏出部の閉鎖を目的に、硬膜外穿刺にて、自己静脈血を硬膜外に注入する。注入量は、部位により異なり、腰椎部では20-30mL、頸椎・胸椎部では10mL前後である。本法の歴史は古いが、現在、保険適用外の治療法であり、また合併症の報告も少なからずあることから、その適応を十分検討のうえで行うべき治療法である。

■患者説明へのポイント

- ・髄液漏、髄液減少を診断するために行われるMRIやRI脳槽造影の判定基準が確立されていない。
- ・ブラッドパッチは、決して安全な治療法ではなく、安易に行うべきものではない。
- ・低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症)の診断・治療法に関しては、現在、日本の関連する学会が協力して基準を策定中である。

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

貴島晴彦

齋藤洋一 吉峰俊樹

大阪大学医学部脳神経外科学講座

ペインクリニック

Vol.29 (2008.4) 別冊春号別刷

真興交易株医書出版部

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

貴島晴彦

齋藤洋一 吉峰俊樹

大阪大学医学部脳神経外科学講座

要 旨

これまでに脳内の疼痛認知機構の解明を目的とした多くの研究がなされている。それらにより、疼痛の感覚的な識別、それによる情動的变化、疼痛評価などの行為が脳内の様々な部位で行われていることが解明されてきた。さらに近年では慢性神経因性疼痛もこのような急性疼痛でもなされたようにその認知機構についての研究が進んでいる。本稿では、機能画像でも positron emission tomography (PET) を用いて行われた神経因性疼痛の脳内認知機構、あるいは治療効果の発現機所について総説する。(ペインクリニック 29: S57-S63, 2008)

キーワード: PET, 求心路遮断性疼痛, 脳機能

はじめに

Functional MRI (fMRI), magnetoencephalography (MEG), positron emission tomography (PET) などに代表される低侵襲機能画像の発達により、脳内での疼痛認知機構の解明が進んでいる。一般的な急性疼痛認知関連部位 (pain matrix) として、一次、二次感覚野 (S1, S2), 島 (IC), 前帯状回 (ACC), 視床, 前頭前野 (PFC) の関連が報告されている。視床外側区域や S1, S2 は感覚識別に選択的に働いているとされている (lateral system)。ACC や IC (medial system) は大脳辺縁系に属し、さらに内側視床とともに疼痛による感情や情動の変化に関与する部位とされている¹⁾。また、PFC は、皮質-皮質間連絡、皮質-皮質下間連絡に関与し疼痛の認知に制御している²⁾。その他にも、疼痛の刺激時には脳幹、基底核、小脳などの活動が高まるが、その働きについては明らかでない面

が多い。さらに、注意、予測、感情、運動などで疼痛認知が変化することもよく知られている。

このような急性疼痛認知に活動する部位が、どの程度神経因性疼痛に関与しているかはよく知られていない。また、神経源性疼痛の疼痛部位程度や種類 (持続性、電撃性、わずかな刺激で激しい疼痛を感じる allodynia など)、原因疾患には多様性があり、それらがすべて同じような脳内活動を起こしているとは考えにくい面がある。そのため、神経源性疼痛の認知機構の解明は容易ではないと考えられている。

しかし、これらの機構の解明に非侵襲的な機能画像検査である fMRI や PET などを用いた研究がなされている。PET では $H_2^{15}O$ -PET での局所脳血流 (rCBF) を測定し脳内活動の変化を捉える方法、ブドウ糖類似物質である ^{18}F FDG を利用して糖代謝を測定する方法、神経伝達物質を標識して神経応答や受容体分布を検索する方法により研究がなされている。

Brain activity in patient with neuropathic pain : a PET study

Haruhiko Kishima, Youichi Saitoh, Toshiki Yoshimine

Department of Neurosurgery, Osaka University Medical School

表1 脳機能画像の特徴

	時間分解能	空間分解能	利 点	欠 点
PET	> 40 秒	> 4 mm	皮質、脳深部構造とも測定可能。神経伝達物質やその受容体の検索ができる。	放射性物質を使う。時間分解能に劣る。検査回数が限られる。
fMRI	100 ミリ秒	> 1 mm	皮質、脳深部構造とも測定可能。空間分析能が高い。	非磁性体の器具を必要とする。タスクによる比較が必要
MEG	ミリ秒	> 1 mm	時間分解能が優れている。神経活動を直接測定。	皮質下、深部の検索が困難。磁場を生ずる器具を使えない。

1. 脳機能画像について

脳機能画像は、表1に示すように、PET、MEG、fMRIが代表的である。MEG、fMRIは時間空間分析能や空間分解能に優れる面がある。しかし、MEGは電流変化により生ずる磁場変化を測定すること、MRIは磁場を利用し測定することから、両者は磁性体の影響を受けたり、磁性体に影響を及ぼす。このため、電気刺激療法を受けている患者では測定できないなど、被験者や負荷するtaskの選択が必要となる。PETでは、後述するように、脳血流の測定だけでなく様々な薬物を使うことが可能であり、また、電気刺激療法を試行されている患者でも測定することができる。これらの検査方法を目的、患者の状況に応じて選択することが重要である³⁾。

1) 脳PET検査

脳PETは、超短半減期のポジトロン放出核種 (^{15}O , ^{18}F , ^{11}C など) で標識した酸素ガス、二酸化炭素ガス、一酸化炭素ガス、水、ブドウ糖類似物質、アミノ酸などを人体に投与することにより、脳に分布したこれらの核種が放射する消滅放射線を専用のスキャナにより検出し、画像を作成する方法である。この検査の特徴は、rCBFだけでなく、局所脳酸素代謝率や局所脳ブドウ糖代謝率、さらには神経伝達物質や

その受容体などの情報を定量的に得ることができることである。近年、スキャナの性能が飛躍的に向上し、その感度、空間分解能ともに向上している。さらに、様々な物質をポジトロン放出核種で標識することにより、腫瘍や変性疾患の病態診断が可能となってきた。

まずrCBFを測定する方法としては ^{15}O で標識された H_2^{15}O を用いる H_2^{15}O -PETが代表的である。 H_2^{15}O が含有されている生理食塩水を投与しPET検査を行うと、血流量に相関し、その放射性物質が脳内に分布する。これを利用して放射線を測定することでrCBFが算出される。また、 ^{15}O の半減期が超短時間(約2分)であることから、短時間の間に繰り返し測定することが可能となる。また、このようにして測定されたrCBFは、そのシナプスの代謝活動を反映している。測定されたrCBFから、神経遮断性疼痛の原因や治療による効果メカニズムを解析することができる。様々な条件下(治療前後、痛みのあるなし、allodynia誘発前後など)で H_2^{15}O を投与し、PET測定を行う。後述する統計学的解析を行うためには、同じ条件下で複数回の測定が必要となる。一定量の放射線を放出する生理食塩水をボラスで静注し、一定時間の測定を行い、検査を複数回繰り返す。さらに、条件を変え複数回の測定を行い、それぞれの結果を統計学的に比較することができる。

統計学的解析の問題点として、求心路遮断性疼痛患者の患者数が少ないこと、個々の患者

で、それぞれ臨床症状、原因疾患が異なることなどがあり、解析上統計学的な有意差が現れにくいことが挙げられる。このことを常に念頭に置く必要がある。

2) PET 画像データの統計学的解析について

PET や fMRI などの画像データの統計学的解析法は、Statistical Parametric Mapping (SPM) や three-dimensional stereotaxic surface projection (3D-SSP) がよく知られている。ここでは SPM の概要について説明する。SPM は、ロンドン大学の Wellcome Department of Imaging Neurology のメンバーが中心となり作成されたフリーソフトウェアであり、だれでも無料で入手し、自由に使用できる。このソフトウェアは、これまでに数回バージョンアップされており、市販の MATLAB の動作環境下で動作する。これを用いると、得られた複数の PET 画像 (ダイナミックイメージ) を統計学的に解析することができる。その概要は、ソフトを利用し、画像の前処理として、各画像を整列 (realignment) させた上で解剖学的に標準脳に変換する (normalization)、さらに平滑化 (smoothing) を行うことでノイズを軽減させ、脳の個人差を緩和することができる。次に、 $H_2^{15}O$ -PET では、各イメージの平均脳血流量を統一する (50 ml/min/ml)。これらの画像データを、それぞれの条件に適した統計学的解析法や閾値を選択し計算させることで、標準脳上に統計値として表示することができる⁴⁻⁶⁾。

2. PETによる求心路遮断性疼痛の脳活動変化について

古くは 1988 年に、Laterre⁷⁾ が、1 症例の視床痛の患者で、痛みの対側の視床後部の糖代謝の低下を FDG-PET を用いて報告し、この部位での疼痛の制御力の低下が視床痛の一因であるとした。その後、Di Piero ら⁸⁾ は、同様に

FDG-PET を用いて 5 名のがん性疼痛の患者と正常人と比較し、痛みと対側の視床の糖代謝が低下していることを報告した。さらに、頸髄のコルドトミーを施行し疼痛が改善すると、その代謝の低下も改善すると報告している。しかし、これらの研究は、痛みの程度、性質が明確ではない点がある。Iadorola ら⁹⁾ は、5 名の神経因性疼痛患者と正常人被験者の rCBF を比較したところ、痛みと対側の視床前背側部での血流が低下していることを報告している。さらに、Hsieh ら¹⁰⁾ は、8 名の神経因性疼痛患者で疼痛時と疼痛緩和時を比較すると、疼痛時には両側の IC 前部、頭頂葉後部、前頭葉下部、前頭葉外側部、小脳虫部、右 ACC 後部の血流が増加しており、治療により、痛みと対側の視床後部の血流が上昇すると報告している。これらのことは、神経因性疼痛では急性疼痛関連領域以外の部位も関与していることを示唆している。また、S1, S2 は、神経因性疼痛には関与していないという結果であった。また、IC や帯状回が関与していることから、神経因性疼痛は、情動・感情に強く関連していることが示唆される。また、痛みと対側の視床の rCBF が低下していることは、視床の神経活動が低下していることを示す。微小電極を用いた研究でも、視床の神経細胞の活動低下が示されている¹¹⁾。だが、その理論的な背景は明らかではない部分も多い。

3. Allodynia

Allodynia は、普通では痛みと認識されないような機械的な刺激や温度刺激により強い疼痛を感じる病態であり、神経遮断性疼痛患者にしばしば認められる。卒中後疼痛の患者で、Single photon emission tomography (SPECT) を用いてなされた研究¹²⁾ では allodynia 時には対側の視床の血流が増加しており、視床の内側核の抑制活動が低下して起こると考えられている。

Dynamic mechanical (brush evoked) allodynia では、急性疼痛の pain matrix で表現される。感情・情動に関する領域 (medial system) よりも、むしろ視床外側、S1, S2 などの疼痛認識に関係する領域 (lateral system) が関与していると報告されている^{13,14)}。ACC の活動については、痛みの強さに相関するが、allodynia ではあまり賦活されることなく、むしろ減少することもある。しかし、他には対側の前頭葉眼窩回、同側の IC が賦活されるが、S1 や視床の血流の上昇がみられないとの報告もあり、情動面の関与が示唆される¹⁵⁾。これらのことは、allodynia はいわゆる急性疼痛での認知機構である pain matrix を、少なくともすべて賦活することはなく、また慢性疼痛でも持続痛の認知メカニズムとは異なることが考えられる。患者によっては持続痛があり、その上に allodynia が追加されることになるため、有意な変化が現れないこともあると考えられる。

4. 神経遮断性疼痛に対する MCS, SCS の除痛効果の作用メカニズム

神経遮断性疼痛に対して、脊髄硬膜外や一次運動野に外科的に電極を挿入し慢性刺激を行うことにより、痛みを緩和できる症例があることがわかり、治療に応用されている¹⁶⁻¹⁸⁾。これらの治療による疼痛緩和機序を解析するために、神経遮断性疼痛に対してそれぞれの治療を施行している患者での刺激前後の局所脳血流量 (rCBF) 変化を、positron emission tomography (PET) を用いて測定し、その変化を解析した。

MCS 施行症例は、平均年齢が 56.3 歳の右利きの 6 症例の慢性疼痛患者を対象とした。これらの症例は、すべて左上肢に難治性の疼痛を有していた。慢性疼痛の原因疾患は、腕神経叢引き抜き損傷後 3 症例、脳卒中後 1 症例、脊椎脳幹損傷 2 症例であった。SCS 施行症例は 9 症例で、右下肢の疼痛を有するものが 2 症例、左

下肢が 5 症例、両下肢にわたるものが 2 症例であった。平均年齢は 47.8 歳、原因疾患は脊髄に由来するもの 5 症例、脳脊髄血管障害に由来するもの 2 症例、末梢神経障害に由来するもの 2 症例であった。

一次運動野刺激電極は硬膜内に¹⁸⁾、脊髄刺激電極は経皮的に硬膜外に留置された。MCS には 4 極の電極 (Resume[®]: Medotronic 社) を、SCS には 4 極のリード電極 (Pisces Quad[®], 3487 A: Medotronic 社) を使用した。刺激は、Itrel[®] III (Medotronic 社) を用いてオンデマンドに 1 日に数回行った。これらの患者は刺激後有効な除痛効果を得た。

刺激治療前および 30 分の刺激治療後に、H₂¹⁵O による PET を行った。それぞれ約 10 分おきに各 6 回、H₂¹⁵O を静脈注入し、注入ごとに PET 検査を施行した。これらの結果を、前述した SPM を用いて統計学的な解析を行い、それぞれの voxel ごとに統計量を表示する statistic parametric map を作成した³⁾。また、MCS 群では刺激後の 6 scan を刺激後 20 分以内の 2 scan (early phase) と 40 分から 60 分後の 2 scan (late phase) に分け、これらも他のグループと比較した。

その結果、右の MCS 後には、左 IC、左視床後部、右前頭葉眼窩回 (BA11) での有意な血流の増加が認められた。また、late phase では、左 ACC 尾側部 (BA24) に血流が増加した。一方、血流の低下は、early phase で刺激部位である右中心前回 (BA4) ならびに右 PFC (BA9) で認められた (表 2)。SCS 後には、右視床、左下頭頂小葉 (BA7)、右上頭頂小葉 (BA7)、右前頭葉眼窩回 (BA11)、左 ACC (BA24)、左 PFC (BA10) で血流の有意な増加を認めた (表 3)。しかし、血流が有意に低下した領域は認められなかった¹⁹⁾。

MCS の場合、視床や脳幹の一部などの運動に関連する領域や、IC や ACC などの感情に関連する領域が関与しているとの報告がこれまで

表2 一次運動野刺激後の局所脳血流変

条 件	解剖学的部位	Z 値
MCS 後に血流が増加する部位	左島後部	3.57
	左視床後部	3.38
MCS 後 early phase で血流の増加した部位	左視床後部	4.44
	右前頭葉眼窩回 (BA11)	4.32
MCS 後 early phase で血流の減少した部位	右前頭前野 (BA9)	4.10
	右中心前回 (BA4)	3.48
MCS 後 late phase で血流の増加した部位	左帯状回後部 (BA24)	4.47

になされている²⁰⁾。MCS 後には、感覚関連領域の島、左視床後部だけでなく、情動や感情に関する前帯状回尾側部、前頭葉底面、前頭前野に血流の変化を認めている。MCS は、IC、前頭葉底面から視床感覚領域、脊髄を介した経路で疼痛閾値を上昇させることにより疼痛緩和の効果を示しているものと考えられる²¹⁻²³⁾。また、視床後部に位置する視床枕は、大脳皮質と密な連絡を持ち、ここを經由する皮質間連絡もあるとされており、皮質情報を統合する働きを持つと考えられ、疼痛認知に関与している可能性が考えられる。さらに、遅れて活性化される ACC 尾部は limbic system を構成する要素であり、MCS がこのような情動・感情関連部位も活性化することにより、疼痛緩和効果が刺激後にも持続するということが推測される。さらに、電気刺激電極の直下の一次運動野の活動が低下していることから、MCS は皮質に対して抑制的に働くものと考えられる。

同様に SCS 後にも、感覚関連領域だけでなく情動や感情に関する領域にも血流変化をきたしている。SCS の場合も、頭頂葉の二次感覚野、感覚連合野ならびに視床の活動が活性化され、これらを介して疼痛閾値をコントロールすることにより疼痛緩和をもたらしているという機序が推察される。

MCS、SCS いずれの場合でも、一次感覚野の活動の優位な変化は認められず、島を含む高次

表3 脊髄刺激後に局所脳血流が増加する部位

解剖学的部位	Z 値
右視床後部	4.67
左下頭頂小葉 (BA7)	4.39
右上頭頂小葉 (BA7)	4.47
左前帯状回 (BA24)	4.64
左前頭前野 (BA10)	4.27
右前頭葉眼窩回 (BA11)	4.20

感覚野の活動の変化をもたらしており、疼痛閾値や疼痛認識の制御による疼痛緩和作用であることが示唆される。また、いずれの場合でも認められた情動・感情に関する領域の活動の変化は、中枢神経系の刺激により一次的にもたらされたものか、あるいは疼痛緩和によって結果的に二次的にもたらされるものかは断定できない。しかしながら、これらの刺激療法は、直接的あるいは間接的にかかわらず、感覚関連領域だけでなく情動に関する領域にも神経活動の変化をもたらす。刺激後も持続する疼痛緩和をもたらしていることが示している。

5. 神経伝達物質の PET

現在のところ、神経伝達物質やその受容体の生体内の動向を高解像度で解析する方法は

PET が最も優れていると考えられる。

1) ドーパミンシステム

ドーパミンの D_2/D_3 の拮抗薬である raclopride を ^{11}C 標識した ^{11}C -raclopride は、線状体の神経細胞でのドーパミンの取り込みの変化を鋭敏に反映する。また、 ^{18}F -dopa は、ドーパミンニューロンの前シナプス機能を反映する。 ^{18}F -dopa を用いて burning mouth syndrome の患者から得られた結果では、被殻でその取り込みに変化が生じていると報告されている²¹⁾。また、非定型的顔面痛の患者では ^{11}C -raclopride の取り込みが左被殻で増加しているとの報告もあるが²⁵⁾、これらの結果は精神感情的な変化から生じる結果の可能性もあり、症例数が少ないため今後の発展が望まれる。

2) オピオイド

μ -オピオイド受容体に特異的に結合する ^{11}C -carfentanil と μ , δ , κ -オピオイド受容体に結合する ^{11}C -diprenorphin が広く用いられている。健常人の疼痛刺激モデルでは、視床、視床下部、扁桃核、ACC、IC、PFC、nucleus accumbens でこれらの取り込みが減少する³⁾。慢性の三叉神経痛の患者では、疼痛が軽減すると、 ^{11}C -diprenorphin の結合が PFC、IC、帯状回、基底核、視床で増加すると報告されている²⁶⁾。疼痛時には、オピオイドがより多くこれらの部位に結合していると考えられるが、その他に、慢性疼痛患者ではオピオイド受容体が down regulate されているとも考察することができる。また、Maarrawi ら^{27,28)} の報告では、脳卒中後疼痛患者では痛みと対側の中脳背側、視床中間部、IC、側頭葉、PFC で ^{11}C -diprenorphin の結合が低下しているのに対し、末梢性の神経因性疼痛患者では一側に偏った低下は認められていない。これらは、末梢が疼痛の原因である場合は、その疼痛のため内因性のオピオイドの放出が高まっていると考えられる

が、脳卒中後疼痛の患者ではオピオイド受容体の低下あるいは受容体を有する神経細胞の活性の低下と考えることができる。神経遮断性疼痛の患者に対して MCS を行い、これにより疼痛緩和が得られると、さらに帯状回、中脳水道周囲灰白質、前頭前野で ^{11}C -diprenorphin の取り込みが低下すると報告している。これは MCS が内因性のオピオイドの分泌を促すことによるものであることを示唆するものである。

まとめ

脳機能画像として、PET は安全で広範な患者に施行することが可能である。検査パラダイムを検討し、使用する薬物を適切に選択することで、慢性疼痛の原因、治療方法、その作用機序を解明することが可能になり得る。また、検査装置の改良、各種の薬物を超短半減期のポジトロン放出核種で標識することより、さらにその重要性は高まっていくものと考えられる。

文献

- 1) Moisset X, Bouhassira D: Brain imaging of neuropathic pain. *Neuroimage* 37 Suppl 1: S80-S88, 2007
- 2) Lorenz J, Minoshima S, Casey KL: Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126: 1079-1091, 2003
- 3) Kupers R, Kehlet H: Brain imaging of clinical pain states: a critical review and strategies for future studies. *Lancet Neurol* 5: 1033-1044, 2006
- 4) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, et al: Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 690-699, 1991
- 5) Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, et al: Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 2: 165-189, 1995
- 6) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 2: 189-210, 1995

- 7) Laterre EC, De Volder AG, Goffinet AM: Brain glucose metabolism in thalamic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 : 427-428, 1988
- 8) Di Piero V, Jones AK, Iannotti F, et al: Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain* 46 : 9-12, 1991
- 9) Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, et al: Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 63 : 55-64, 1995
- 10) Hsieh JC, Stähle-Bäckdahl M, Hägermark O, et al: Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 64 : 303-314, 1996
- 11) Hua SE, Garonik IM, Lee JI, et al: Microelectrode studies of normal organization and plasticity of human somatosensory thalamus. *J Clin Neurophysiol* 17 : 559-574, 2000
- 12) Cesaro P, Mann MW, Moretti JL, et al: Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. *Pain* 47 : 329-336, 1991
- 13) Peyron R, Garcia-Larrea L, Grégoire MC, et al: Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct: a PET study. *Brain* 121 : 345-356, 1998
- 14) Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, et al: A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain* 83 : 459-470, 1999
- 15) Witting N, Kupers RC, Svensson P, et al: A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain. *Pain* 120 : 145-154, 2006
- 16) Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, et al: Motor cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 77 : 183-186, 2001
- 17) Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, et al: Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 82 : 245-251, 1999
- 18) 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
- 19) Kishima H, Saitoh Y, Osaki Y, et al: Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: activation of the posterior insula and thalamus. *J Neurosurg* 107 : 43-48, 2007
- 20) Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al: Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83 : 259-273, 1999
- 21) Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, et al: Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature* 424 : 316-320, 2003
- 22) Peyron R, Faillenot I, Mertens P, et al: Motor cortex stimulation in neuropathic pain: correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain: a PET study. *Neuroimage* 34 : 310-321, 2007
- 23) Valet M, Sprenger T, Boecker H, et al: Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain: an fMRI analysis. *Pain* 109 : 399-408, 2004
- 24) Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, et al: Role of the dopaminergic system in chronic pain: a fluorodopa-PET study. *Pain* 90 : 257-260, 2001
- 25) Hagelberg N, Forssell H, Aalto S, et al: Altered dopamine D₂ receptor binding in atypical facial pain. *Pain* 106 : 43-48, 2003
- 26) Jones AK, Kitchen ND, Watabe H, et al: Measurement of changes in opioid receptor binding *in vivo* during trigeminal neuralgic pain using [¹¹C] diprenorphine and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 19 : 803-808, 1999
- 27) Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, et al: Differential brain opioid receptor availability in central and peripheral neuropathic pain. *Pain* 127 : 183-194, 2007
- 28) Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, et al: Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 69 : 827-834, 2007

※ ※ ※

PAIN RESEARCH

The Official Journal of the Japanese Association for the Study of Pain

February 2008
Volume 23, Number 1

別 刷

日本疼痛学会誌

第23巻 第1号

[平成20年2月20日発行]

Treatment of intractable neuropathic pain by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the primary motor cortex

Koichi Hosomi, Youichi Saitoh, Haruhiko Kishima, Masayuki Hirata
Satoru Oshino, Naoki Tani, Tetsu Goto
Takufumi Yanagisawa and Toshiki Yoshimine

Department of Neurosurgery and Center for Pain Management,
Osaka University Graduate School of Medicine

[Received 10 December 2007, Accepted 21 January 2008]

Abstract

In the previous report, the authors reported that navigation-guided 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) of the primary motor cortex relieved intractable neuropathic pain. However the ideal parameters and indications of rTMS for pain are not yet clear. The present study evaluated differences in the efficacy of rTMS with respect to stimulation frequencies and to etiology. Thirteen patients with intractable neuropathic pain were divided into two groups according to the lesions causing pain; a cerebral lesion group and a non-cerebral lesion group. 10-, 5- and 1-Hz rTMS of the primary motor cortex and sham stimulation were applied to patients in each group at random. The effect of rTMS for pain was evaluated by a visual analogue scale. 10- and 5-Hz rTMS of the primary motor cortex, compared with sham stimulation, significantly reduced pain for up to 180 minutes, whereas 1-Hz rTMS was not effective. 10-Hz rTMS was suggested to be more effective than 5-Hz rTMS. 10- and 5-Hz rTMS were more effective in the non-cerebral lesion group compared to the cerebral lesion group. High-frequency rTMS of the primary motor cortex was appropriate for pain relief in intractable neuropathic pain, but low-frequency rTMS was not effective. Patients with pain caused by a non-cerebral lesion were suggested to be more suitable candidates for rTMS than those caused by a cerebral lesion.

Key words: Repetitive transcranial magnetic stimulation; Neuropathic pain;
Deafferentation pain; Navigation; Motor cortex

PAIN RESEARCH 23 (2008) 19-26

反復的経頭蓋磁気刺激による難治性神経因性疼痛の治療

細見 見一／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／吉峰 俊樹

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学, 疼痛医療センター

はじめに

中枢神経や末梢神経障害に伴う求心路遮断痛を含め、神経因性疼痛は薬物治療が無効な例が多く、最も難治性の疼痛である。大脳運動野刺激術 (motor cortex stimulation; MCS) が神経因性疼痛に対して行われ、50～70%の症例で有効であると報告されているが^{6,14,16}、MCSの除痛効果の機序は未だ不明な点が多い。MCSは通常、一次運動野を刺激対象とするが、その経験を元に難治性神経因性疼痛に対する反復的経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) が考案された^{9,10,13}。一次運動野を刺激するという点ではMCSと同じであり、効果も似通っていると報告されている。しかし、MCSのように体内埋め込み型ではないため、rTMSでは同じ部位を正確に繰り返し刺激することが困難であり、結果は一定していない¹¹。また、MCSと同様に一次運動野が適切な刺激部位と考えられているものの、一次運動野以外の皮質領域に対するrTMSの除痛効果はほとんど報告がない。高頻度刺激 (1 Hzより高頻度) で除痛効果が得られると報告されているが^{9,10}、最適な刺激条件や適応疾患についての知見もまだ少ない。

そこで、我々は特定の脳皮質を正確に刺激するため、rTMSにナビゲーションシステムを導入し、難治性疼痛患者に対し中心前回 (一次運動野)、中心後回、運動前野、補足運動野にそれぞれ5 Hzの頻度でrTMSを行い、一次運動野の刺激のみがシャム刺激に比べ有意に除痛効果を示すことを報告した⁵。本研究では、一次運動野に対してrTMSを行い、最適な刺激頻度と原因病変による除痛効果の違いを検討した。

対象と方法

大阪大学医学部附属病院で難治性神経因性疼痛に対して5 HzのrTMSを行い除痛効果が認められた13例の右利きの患者 (男性7例、女性6例、平均年齢59.4歳) を対象とした (Table 1)。疼痛の原因疾患は、脳卒中7例 (視床病変3例、被殻病変4例)、脊髄病変2例、腕神経叢引き抜き損傷1例、馬尾損傷1例、幻肢痛1例、末梢神経損傷1例であった。これらの症例を原因病変の部位で、「脳内病変」と「頭蓋外病変」 (脊髄病変および末梢性病変) の2つの群に分類した。全例、疼痛発症から6ヵ月以上経過しており、抗てんかん薬、抗うつ薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗不整脈薬などの投薬治療や神経ブロックなど他の治療を行ったにもかかわらず、十分な除痛が得られなかった症例であった。てんかん発作の危険性を評価するため脳波測定を行い、本研究への参加について口頭および書面でインフォームドコンセントを行った。本研究は大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得ている。

rTMSには、脳内誘起電流がより限局する8の字コイルMC B-70 (Medtronic) と、高頻度反復刺激の可能なMagPro magnetic stimulator (Medtronic) を使用した。患者をベッドに仰臥位とし、頭部顔面を刺激中動かないように定位放射線治療で使用しているメッシュ状シェルで固定した。TMS用ナビゲーションシステムにBrainsight Frameless navigation system (Rogue Research inc.) を用いて、患者の脳MRIより3D再構成した脳断面画像上でコイルの位置や向きを確認しながら、コイルハンドルが患者の前方に来るように刺激コイルをオーダーメイドの固定具で固定した。まず初めに疼痛部位に相当

Table 1 Patient characteristics and clinical data

Patient	Age (y)	Sex	Pain origin	Pain site	History of pain (y)
1	62	M	lt thalamic hemorrhage	rt upper limb	8.5
2	70	M	lt thalamic infarction	rt upper limb	2.2
3	76	F	lt thalamic infarction	rt upper limb	2
4	64	F	lt putaminal hemorrhage	rt lower limb	6.9
5	74	F	lt putaminal hemorrhage	rt lower limb	35
6	57	F	lt putaminal hemorrhage	rt lower limb	5
7	59	M	rt putaminal hemorrhage	lt lower limb	16
8	29	M	spinal cord hemorrhage	rt lower limb	5.5
9	55	F	spinal cord infarction	lt lower limb	2.6
10	72	M	lt brachial plexus avulsion	lt upper limb	11
11	41	M	cauda equina lesion	rt lower limb	6.3
12	62	M	phantom limb pain	bil lower limbs	7
13	51	F	peripheral nerve injury	lt lower limb	24.3

M, male; F, female; lt, left; rt, right; bil, bilateral; y, year.

する一次運動野(疼痛側と対側の中心前回)を筋電図モニター下に単発刺激(二相性)を行い、安静時運動閾値(resting motor threshold; RMT)を決定し、反復刺激にはRMTの90%の出力を用いた。重度の麻痺や切断肢のため運動誘発電位やmuscle twitchも見られない場合、反復刺激の強度は、たいていの患者が耐えられる最大強度の100 A/μsとした。rTMSの刺激条件は、1) 10 Hz 10秒の刺激を5回、刺激間隔50秒、2) 5 Hz 10秒の刺激を10回、刺激間隔50秒、3) 1 Hz 500秒の連続刺激、4) シャム刺激; 5 Hz 10秒の刺激を10回、刺激間隔50秒それぞれ二相性刺激で計500発ずつ施行した。シャム刺激はコイルを脳表に対して45度傾けて設置し、刺激音を出すとともに、頭部に磁気刺激と同期して電気刺激を行った。1)~4)の刺激条件を48時間以上空けてランダムに行った。

疼痛の評価は、それぞれの刺激条件ごとに刺激前と刺激後(0, 15, 30, 60, 90, 180分後)にVAS(visual analogue scale)を用いて行い、除痛効果をVASの低下率($1 - \text{VAS}_{\text{post-stimulation}} / \text{VAS}_{\text{pre-stimulation}}$)で評価した。それぞれの刺激頻度(10 Hz, 5 Hz, 1 Hz, シャム刺激)と原因病変部位の除痛効果に対する影響を反復測定分散分析を用いて解析し、シャム刺激と実際の刺激(10 Hz, 5 Hz, 1 Hz)の除痛効果をダネットの多重比較検定で各評価ポイントごとに解析した。

結 果

全例、予定されたrTMSを施行し、てんかん発作など一過性のものを含め明らかな副作用は認めず、頭皮の電気刺激と同期させたシャム刺激は実刺激と区別することはできなかった。