

200935066A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 洋一

平成22（2010）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

: 継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

大阪大学大学院 医学系研究科 准教授 齋藤洋一

II. 分担研究報告

1. 脳卒中後疼痛の薬理学的背景についての研究
日本大学医学部応用システム神経科学 教授 山本隆充
日本大学医学部脳神経外科 教授 片山容一
2. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
: 継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析
近畿大学医学部堺病院神経内科 教授 中村雄作
3. 「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
: 継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」に関する研究
福島県立医科大学神経内科 教授 宇川義一
4. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
: 継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析
北海道大学リハビリテーション科 教授 生駒一憲
5. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野の継続的反復的経頭蓋磁気刺激の研究
松医科大学 脳神経外科 准教授 杉山憲嗣
6. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
: 継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析
自然科学研究機構生理学研究所 教授 柿木隆介
7. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
産業医科大学 神経内科 准教授 魚住武則
8. 一次運動野刺激による疼痛メカニズム解明に関する研究
大阪大学大学院 医学系研究科 准教授 下瀬川恵久
9. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
: 継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析
山梨大学 大学院医学工学総合研究部 准教授 下川敏雄

Ⅲ. 資 料

1. 実施計画書
2. 磁気刺激手順書
3. 開催班会議
4. データ
5. 班構成員名簿
6. 研究成果の刊行に関する一覧表
7. 業績別刷り

I. 總括研究報告

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

「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」

研究代表者 齋藤洋一 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科 准教授

研究要旨：

一次運動野に対する継続的反復経頭蓋磁気刺激による難治性神経因性疼痛の除痛効果と安全性の検証を多施設でスタートした。また一次運動野刺激による除痛効果のメカニズムについても検討を進めている。

研究分担者氏名・所属機関・職名

片山容一・日本大学医学部・教授

山本隆充・日本大学医学部・教授

中村雄作・近畿大学医学部・教授

宇川義一・福島県立医科大学医学部・教授

生駒一憲・北海道大学病院・教授

杉山憲嗣・浜松医科大学・准教授

柿木隆介・自然科学研究機構生理学研究所
・教授

魚住武則・産業医科大学医学部・教授

下瀬川恵久・大阪大学大学院医学系研究科
・准教授

下川敏雄・山梨大学大学院
医学工学総合研究部・准教授

A. 研究目的

難治性神経因性疼痛とは、薬剤が無効で、うつ病になって自殺に至るケースも多い。痛みをコントロールすればADLの改善が得られ、社会復帰も可能となる。大脳一次運動野電気刺激療法は侵襲的治療である。また有効率がどの報告でも約50%前後でその有効性のメカニズムには不明な点が多い。最近、非侵襲手法である反復的経頭蓋磁気刺激(rTMS)による大脳一次運動野刺激が可能となり、大

阪大学医学部附属病院で、単回rTMSによる難治性神経因性疼痛に対する100例以上の臨床研究を施行したところ、安全性には問題はなく、一時的な有効性(1日程度)を示した。そこで今回、継続的rTMSの治療効果を多施設共同研究で検証する。

B. 研究方法

1. プロトコールとして2週間の連日rTMS(5Hz、500回、安静時運動閾値の90%)を施行し、有効性と安全性を検証する。患者はシャム刺激と本刺激のクロスオーバー試験を受ける。

2. ケタミンでの除痛効果とrTMSとの相乗作用の検討。

3. Diffusion tensor image MRI使用してのtractographyによる神経線維障害とrTMSの除痛効果との相関。

4. 温冷覚刺激装置(Pathway)を用いて、反復経頭蓋磁気刺激療法前後での温度覚の変化を評価しており、反復経頭蓋磁気刺激療法による疼痛軽減のメカニズムが温痛覚閾値の変化に基づくのかどうかを検討。

(倫理面への配慮)

厚生労働省の指針に基づき各施設の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

1. 多施設共同研究に関する7施設で倫理委員会での承認取得。各施設での承認取得後、順に症例をエントリーしている(平成21年3月31日現在12例)。臨床研究としてUMIN登録を行った(UMIN-CTR R000003020)。
2. ケタミンは中枢性疼痛102例の検討で、50%に除痛効果があるが、rTMSとの相乗効果については今後、検討する。
3. 感覚線維の障害が軽度な症例がrTMSの除痛効果が高く、運動線維障害よりも高い相関性が認められた。
4. 温冷覚刺激装置(Pathway)を用いて、rTMS前後での温度覚、温度痛み閾値変化を検討中。

D. 考察

Tractographyの結果よりは運動障害、感覚障害の軽微な症例にrTMSが有効性が高いと推測される。

E. 結論

1. 多施設共同研究に関しては、平成22年3月31日現在、9例のエントリー。
2. ケタミンによる中枢性疼痛における除痛効果は50%である。
3. 感覚線維の障害が軽度な症例がrTMSの除痛効果が高かった。

F. 健康危険情報

現在のところ特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①Saitoh 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, pp 17-32
- ②Kishima H, Saitoh Y, (12人中2番目): Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain: H₂¹⁵O PET study. NeuroImage 49:2564-9, 2010
- ③Leung A, Saitoh Y, (11人中7番目): rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. J Pain 10:1205-1216, 2009
- ④Yanagisawa T, Saitoh Y, (7人中3番目): Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. NeuroImage 45: 1099-1106, 2009
- ⑤Yanagisawa T, Saitoh Y, (9人中5番目): Movement induces suppression of interictal spikes in sensorimotor neocortical epilepsy. Epilepsy Res 87: 12-17, 2009
- ⑥齋藤洋一: 脳卒中後疼痛に対する脊髄電気刺激療法 ^ペインクリニック 31:165-172, 2010
- ⑦齋藤洋一: 難治性疼痛に対する運動野刺激治療 Clin Neurosci 27: 458-459, 2009
- ⑧齋藤洋一: 慢性疼痛に対する脳刺激療法 ^ペインクリニック 31: 929-938, 2009
- ⑨齋藤洋一: 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, 2009
- ⑩齋藤洋一、吉峰俊樹: 脊髄硬膜外電気刺激療法 Clinical Neuroscience 27:568-569, 2009
- ⑪齋藤洋一: 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, 2009
- ⑫齋藤洋一: 一次運動野電気刺激療法 ^ペインクリニック 30:1686-1692, 2009
- ⑬細見晃一、齋藤洋一、吉峰俊樹: 難治性神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 臨床脳波 51:499-505, 2009

⑭Ali M, Saitoh Y(7人中2番目): Efficacy of spinal cord stimulation for central post-stroke pain. 機能的脳神経外科 48:139-146, 2009

⑮細見晃一、齋藤洋一: 反復経頭蓋磁気刺激療法 ペインクリニック 30:1676-1685, 2009

⑯細見晃一、齋藤洋一、(9人中2番目): 難治性神経障害性疼痛に対する脳神経外科的治療の長期成績 機能的脳神経外科 48:157-162, 2009

⑰押野悟、齋藤洋一、(10人中4番目): 体幹部の痙性症状に対する髄腔内バクロフェン投与療法の効果 機能的脳神経外科 48:163-167, 2009

⑱細見晃一、齋藤洋一(10人中2番目): 難治性神経因性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS) 機能的脳神経外科 48:4-5, 2009

⑲平田雅之、齋藤洋一、(7人中5番目): ナビゲーション誘導下反復的経頭蓋磁気刺激による誘発視覚の定量的解析 臨床脳波 51:12-18, 2009

2. 学会発表

①細見晃一、齋藤洋一(10人中2番目): 難治性神経障害性疼痛に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法(rTMS) シンポジウム 第23回日本ニューロモデュレーション学会 2009年6月13日 東京

②Youichi Saitoh: Transcranial magnetic stimulation for pain. 9th World Congress of Neuromodulation Sept 11-15, 2009 Seoul

③齋藤洋一(7人中1番目): パーキンソン病および類縁疾患に対する大脳運動野電気刺激療法 セミナー 第3回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス 2009年10月8日-10日 東京

④齋藤洋一(6人中1番目): 脳卒中後片麻痺に対するリハビリテーションへの反復的経頭蓋磁気刺激療法の応用 シンポジウム 第68回日本脳神経外科学会 2009年10月14日-16日 東京

⑤細見晃一、齋藤洋一(10人中2番目): 大脳一次運動野磁気刺激による除痛効果とメカニズム シンポジウム 第39回日本臨床神経生理学会 2009年11月18日-20日 北九州

⑥細見晃一、齋藤洋一(11人中2番目): 神経疾患に対する非侵襲的中枢神経刺激療法 -反復経頭蓋磁気刺激- シンポジウム 第49回日本定位・機能神経外科学会 2010年1月22日-23日 大阪

⑦齋藤洋一: 脊髄硬膜外電気刺激療法の適応と術式 セミナー 第49回日本定位・機能神経外科学会 2010年1月22日-23日 大阪

⑧齋藤洋一: 慢性難治性疼痛に対する経頭蓋磁気刺激療法 教育講演 第39回日本慢性疼痛学会 2010年2月26日-27日 東京

⑨齋藤洋一(3人中1番目): 間脳下垂体腫瘍術後の血中IGF-1値の長期フォロー 第20回日本間脳下垂体腫瘍学会 2010年2月19日-21日 西宮

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

・出願番号PCT/JP2007/058411
経頭蓋磁気刺激用ヘルメット及び経頭蓋磁気刺激装置

・特願 2009-142461
磁場センサを用いることにより、ナビゲーションが可能な磁気刺激装置

II. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

脳卒中後疼痛の薬理学的背景についての研究

研究分担者 山本隆充 日本大学医学部応用システム神経科学教授

研究分担者 片山容一 日本大学医学部脳神経外科教授

研究要旨：脳卒中後疼痛の薬理学的背景を明らかにする目的で、ケタミンを用いたドラッグチャレンジテストを行った。NMDA レセプターのブロッカーであるケタミンでは、自発痛が120例中55例（45.8%）で軽減した。また、アロデニアなどの誘発痛を加えると120例中63例（52.5%）で疼痛の軽減を認めた。ケタラールによる著しい情動変化などの副作用は、疼痛軽減を認めない症例に認められたのみであり、ドラッグチャレンジテストに基づくケタミンの投与は脳卒中後疼痛の治療に有用と考えられた。また、経頭蓋磁気刺激療法との併用療法としても有用であろうと考えられる。

A. 研究目的

脳卒中後疼痛には大脳皮質運動野刺激が有効であることが報告されている。しかし、長期的な有効率は50%程度と報告されており、有効率を高めるためには適切な対象の選択が重要となる。また、難治性の疼痛においては刺激単独では効果が不十分なことも多いので、併用療法の選択が重要である。ドラッグチャレンジテストによって個々の症例における疼痛の薬理学的な背景を明らかにすることは、大脳皮質運動野の電気刺激ならびに磁気刺激の適応決定ならびに併用療法の決定に有用であり、大脳皮質運動野刺激の効果を高めるのに有用と考えられる。

B. 研究方法

Visual analogue scale (VAS) で痛

みの評価を行い、薬物投与によるVASの変化を比較する。この評価法の特徴は、プラセボ投与から始め、少量ずつ段階的に薬物を投与するので、少量から連続的に多量投与までの効果を確認できることである。患者の訴える疼痛がどのような薬物にどの程度の投与量でどの程度反応するか、または全く反応しないかを明らかにすることができる。

ケタラールテストは、5分間隔で生食を2回投与後、同様に5分間隔でketamine hydrochlorideを5mg、合計25mgまで静脈内投与する。モルフィンテストは、同様に5分間隔でmorphine hydrochloride 3mgを合計18mgまで静脈内投与し、サイオペンタールテストは、同様に50mgの

thiopental sodium を、5分間隔で合計 250mg まで静脈内投与している。途中で入眠した場合は、その時点で中止する。(薬物投与後 VAS ÷ 薬物投与前の VAS) × 100% = %VAS として、%VAS が 60%以下となったもの、すなわち薬物投与前と比較して、VAS が 40%以上減少したものを sensitive case、40%以下のものを resistant case としている。本研究については、日本大学医学部倫理委員会ならびに日本大学医学部附属板橋病院学術・臨床研究審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

対象は脳卒中後疼痛 120 例で、男性 67 例、女性 53 例。年齢は 25 歳～79 歳、平均 59.5 歳。ケタミンテストの結果では、55 例が ketamine-sensitive で 65 例が ketamine-resistant と判定された。

ketamine-sensitive な群では、ケタラール 20mg の投与によって VAS が 70%以上減少し、それ以上の投与量を用いても明らかな変化を認めなかった。一方、ketamine-resistant 例では辺縁系に対する作用のためと考えられるが、逆に VAS が増加する例が存在した。また、自発痛が軽減しない症例の中でも身体各部位の評価を行うと、8 例ではアロデニアが著しく抑制されていた。これらの結果を総合すると、ケタラールは約 50%の脳卒中後疼痛に有効であることが確認された。また、ケタラールによる著しい情動変化などの副作用は、疼痛軽減を認めない

ketamine-resistant の症例に認められたのみで、ketamine-sensitive な症例では問題となる副作用は認めなかった。ラボナールを用いたサイオペンタールテストでは、半数が ravonal-sensitive であったが、17%の症例では入眠直前まで VAS の変化を認めない症例が存在した。モルフィンテストでも 40%が morphine-sensitive であったが、10mg 以下の投与量では効果が少なく、10mg 以上の投与量を必要とする症例が多く認められた。

D. 考察

脳卒中後疼痛の性質としては、hypoesthesia (触圧覚や深部知覚の域値の上昇)、dysaesthesia (不快な異常感覚を伴った疼痛)、allodynia (触圧覚や深部知覚などによって誘発される疼痛)ならびに hyperpatia (強刺激によって誘発される疼痛)などを呈することが特徴である。一般的には、モルフィンテストは侵害受容性疼痛に有効であるが、神経障害性疼痛には無効のことが多い。また、サイオペンタールテストやケタミンテストは神経障害性疼痛に有効な症例が多く、侵害受容性疼痛では無効のことが多い。さらに、極端な例ではサイオペンタールテストによって入眠する直前まで VAS が低下しない症例も存在し、このような症例では特に治療が困難である。

知覚求心路の切断後に中枢側ニューロンに過剰放電が出現することは、

脊髄後根切断後に脊髄後角内でニューロンの過剰活動を記録した Loeserらの報告以来、脊髄後角、三叉神経核、視床、大脳皮質知覚領など多くの部位で確認されている。また、片山らは、このような過剰放電が NMDA レセプターのブロッカーによって用量依存性に抑制されることを報告している (Brain Research, 1993)。

これまでにケタミンが麻酔薬として使用される場合は、ケタミン 1~2 mg/kg を静注、あるいは 5~10 mg/kg を筋注する方法が用法、用量として推奨されている。私どもは、ケタミンテストの結果から、ケタミン 0.3mg/kg (総量 20mg) を 100 ml の生食に加え、1 時間かけて点滴投与する方法で、脳卒中後疼痛に対して十分な除痛効果を得ることができることを明らかにした。この方法では、ケタミンの点滴中でも覚醒状態で患者さんの状態を確認し、精神状態ならびに疼痛の変化を確認することができる利点がある。さらに、効果の持続時間が短い症例でも一度疼痛を軽減することが疼痛の管理には重要であり、これによって精神的な安定を得られるという症例が多い。ケタミンテストの結果で患者選択を行うことによって、安全で有効な治療方法として期待される。私どもは、これまでに脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果が確認している。

これらの事実に基づいて、今後はドラッグチャレンジテストと経頭蓋磁気刺激の効果との比較に加えて、経頭

蓋磁気刺激に low-dose ketamine 点滴療法を併用した場合の疼痛コントロールについて検討する計画である。

E. 結論

脳卒中後疼痛の薬理学的背景を明らかにする目的で、ドラッグチャレンジテストを行った。ケタラールによる著しい情動変化などの副作用は、疼痛軽減を認めない症例に認められたのみであり、ドラッグチャレンジテストに基づくケタミンの投与は脳卒中後疼痛の治療に有用と考えられた。今後は、ドラッグチャレンジテストの結果と経頭蓋磁気刺激療法の効果を比較するとともに、経頭蓋磁気刺激療法と低用量ケタミンの併用療法についても検討する予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al.: Drug challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. Pain Research 24: 191-199, 2009
- 2) 山本隆充、大淵敏樹、片山容一、他：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, 2009
- 3) Kobayashi K, Yamamoto T, Katayama Y, et al. Effects of

electrode omplantation angle on thalamic stimulation for treatment of tremor. *Neuromodulation* 13: 31-36, 2010

4) Morishita T, Yamamoto T, Katayama Y, et al.: Identification and manegament of deep brain stimulation intra-and postoperative urgencies and emergencies. *Parkinsonism and related disorders*, 13: 153-162, 2009

5) Otaka T, Katayama Y, Yamamoto T, et al.: Impact of subthalamic nucleus stimulation on young-onset parkinson's disease. *Neuromodulation* 13: 10-16, 2010

6) 山本隆充、深谷 親、片山容一、他：脳深部刺激装置、ペインクリニック 30: 167-174, 2009

7) 山本隆充、深谷 親、片山容一：脊髄損傷後の難治性疼痛の治療、臨床麻酔臨時増刊号 33: 413-421, 2009

8) 山本隆充、深谷 親、片山容一：神経障害性疼痛（脳深部刺激、大脳皮質刺激）、クリニカルニューロサイエンス 27: 560-563, 2009

9) 山本隆充、深谷 親、片山容一：各種神経障害性疼痛に対する脳脊髄刺激療法、メデイカル朝日 38: 60-61, 2009

10) 山本隆充、深谷 親、片山容一：Motor cortex 刺激、ペインクリニック 30: 811-818, 2009

11) 山本隆充、深谷 親、片山容一：脳脊髄刺激療法を用いた各種神経障害性疼痛の系統的治療、ペインクリニック 30: 1041-1048, 2009

12) 山本隆充、深谷 親、片山容一：痛みと定位脳手術、日本医師会雑誌 138: 1596-1597, 2009

13) 山本隆充、深谷 親、片山容一：脳深部刺激療法、ペインクリニック 30: 1665-1675, 2009

14) Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y, et al.: NeXframe frameless stereotaxy with multi-tract microrecording: accuracy evaluated by frame-based stereotactic X-ray. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010 in press

2. 学会発表

1) 山本隆充、片山容一：（シンポジウム磁気刺激と運動野刺激）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 2009

2) 山本隆充、片山容一：（シンポジウム慢性疼痛の系統的治療）各種神経障害性疼痛に対する脳脊髄刺激療法、第38回日本慢性疼痛学会2009

3) Yamamoto T, Katayama Y: 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) 2009

4) 山本隆充、片山容一：疼痛に対する低出力レーザー治療：光トポグラフィを用いた脳代謝の変化について、第30回日本レーザー医学会総会 2009

5) 山本隆充、片山容一：Dual-lead SCS を用いた神経障害性疼痛の治療

第31回日本疼痛学会、2009

6) 山本隆充：神経障害性疼痛に対する脳脊髄刺激療法：患者選択と併用療法、第2回いたみを考える研究会、2010

7) 山本隆充：Dual-lead SCSと低用量ケタミン点滴療法を用いた神経障害性疼痛の治療、第49回日本定位・機能神経外科学会 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働省科学研究補助金（こころの健康研究事業）

分担研究報告書

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究：

継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

分担研究者 中村雄作 近畿大学医学部堺病院神経内科 教授

研究要旨

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激による治療方法の検討を行なう。継続的 rTMS 治療の有効性と安全性を検証することである。治療研究を1名の対象に開始した。

A. 研究目的

難治性神経因性疼痛とは慢性的な痛みが続く病態で、知覚神経伝導路の障害に伴い脳卒中後、脊髄損傷後、腕神経叢損傷後、四肢切断後など一部の患者に出現し、薬剤、ブロックが無効で、うつ病や自殺に至るケースも多い。運動障害は軽微なことも多く、痛みのコントロールをすればADLの改善が得られ、社会復帰も可能となる症例もある。

反復経頭蓋磁気刺激法は、非侵襲的かつ安全にヒト大脳皮質神経細胞を刺激する方法であり、難治性神経因性疼痛治療への応用が報告されている。本研究の目的は、これまでの報告はほとんどが単回 rTMS 治療であったが、本研究は連日継続的 rTMS 治療の継続的有効性と安全性を検証することである。

B. 研究方法

対象患者は、以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。①6ヶ月以上、難治性疼痛が続く、知覚伝導系に障害を有する神経因性疼痛の患者、②内服

薬・生活環境は変更しないことに同意できる患者、③認知症、失語、精神病、高次機能障害、自殺願望のない患者、④評価質問票への記入が可能な患者、⑤同意取得時において年齢が20歳以上の患者、⑥本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者とした。

試験デザインは、多施設共同無作為化比較試験である。患者は、同意所得後、適格性を確認のうえ、データセンターにより無作為に二群に割付を行なう。被験者の試験参加予定期間は、被験者の試験参加予定期間：4週間×2トライアル、前観察期間：1週間、1トライアル目：本刺激または偽刺激：2週間（途中2日間休み）、後観察期間：2週間、1トライアル目の刺激終了後、2～5週間経過後に2トライアル目の刺激を開始する。2トライアル目：偽刺激または本刺激：2週間（途中2

日間休み)、後観察期間:2週間である。
刺激法の用量・期間は、A. 1セッションあたりの用量、1) 本刺激:5Hz・10秒間の刺激を一分毎

(Inter-stimulus interval: 50秒)に10回施行する(合計500発)。2) 偽刺激:以前の報告に準じ realistic sham 刺激(文献1)を行う。B. 1セッションを1日1回、C. 2週間行う(合計10セッション)。これを1トライアルとして、計2トライアル行う。刺激部位・刺激強度・刺激部位:一次運動野(M1)。手が痛い場合は手の運動野、足が痛い場合はM1の大腿横、顔が痛い場合は顔の運動野、刺激強度:患側側運動野の安静時閾値の90%。刺激コイル:8の字コイルをM1領域上に置いて行う。

評価方法:主要評価項目(Primary endpoint)疼痛尺度(Visual Analogue Scale)、副次的評価項目(Secondary endpoint)マギル疼痛質問表、安全性、満足スコア、ベックうつスケール

(BDI)とした。具体的な評価項目は、

(1) 患者背景:カルテ番号・ID番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療および現在の投薬内容

(2) 自覚症状・他覚所見の確認:問診などで確認。

(3) 有害事象と副作用の確認:有害事象には、磁気刺激法による副作用である頭痛、首周囲の痛み、まれな合併症としてのけいれんの誘発などについて含める。内容・発現時期・消失時期・程度・処置・転帰・重篤性評価・刺激との関連性などをカルテおよび症例報告書(case report form)に記載する。必要があれば追跡調査する。

(4) 疼痛尺度、マギル疼痛質問票:疼痛の程度と性質の評価に使用する

(5) PGIC:除痛効果の主観的包括的評価(7段階)

(6) ベック抑うつ尺度:抑うつ自己評価尺度をもちいて評価する。

(7) 本刺激または偽刺激:本刺激または偽刺激はいずれも各種評価項目を終了後に行う

(8) VAS, SF-MPQは刺激期間中は刺激前、刺激直後、刺激60分後にチェックする。

C. 研究結果

近畿大学医学部倫理委員会の審査にて、プロトコールが承認された。プロトコール承認後、1名の患者を対象に磁気治療を開始した。対象は、多発性硬化症による脊髄炎後の難治性疼痛を呈した症例であり、現在磁気治療進行中である。現在新たな対象を選択中である。

D. 考察および結論

治療研究を開始した段階であり、今後症例を増やしさらに検討を続ける予定である。

文献

1. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I and the group to study effectiveness of rTMS on Parkinson disease. 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has no add-on effects as compared with a realistic sham stimulation in Parkinson disease (PD). *Mov Disord* 18: 382-388, 2002

E. 研究発表

1) 中村雄作, 阪本光, 山田郁子: 小脳条件磁気刺激による cortical silent period への抑制効果。臨床脳波 50(10): 615-619, 2008

2) 中村雄作, 阪本光, 山田郁子: エキサイトリの症例にみるリハビリテーションの実際 反復経頭蓋磁気刺激治療を取り入れた対応。Journal of Clinical Rehabilitation 17(5): 449-455, 2008

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究 : 継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」に関する研究

分担研究者 宇川義一 福島県立医科大学神経内科 教授

研究要旨: 本研究の目的は、難治性神経因性疼痛治療法として、有効な継続的・反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) を確立することである。平成 21 年度は、探索的臨床研究に関して大阪大学を中心とした研究システムが確立され、症例登録が開始された。当施設でも倫理委員会の承認が得られ、症例登録を開始した。本年度は一例の登録を試みたがスクリーニングにおいて除外規定を満たしたため中止となっている。また、より効果的な刺激法の開発として、単相性不均一 rTMS の基礎的な評価も行っている。

A. 研究の目的

難治性神経因性疼痛に対する継続的・反復磁気刺激治療の治療効果と安全性を検証する目的の多施設、二重盲検試験である。また、十分に解明されていない大脳一次運動野刺激による除痛機序を、多施設、多数症例での解析を行い、より有効性の高い磁気刺激法の検討も行う。

B. 研究方法

探索的臨床研究:

多施設共同無作為化クロスオーバー比較試験として行う。被検者は2週間10セッションのトライアルを2回行い、1トライアル目を実刺激とし、2トライアル目を偽刺激とする群と、1トライアル目を偽刺激とし、2トライアル目を実刺激とする群とに置換ブロック法を用いた無作為割付けを行う。

主要評価項目は Visual analogue scale, Short form of McGill pain questionnaire (SF-MPQ), 満足度スコア, Beck うつスケールを用いる。

当施設での目標症例数は 20 例を予定している。(倫理面での配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、いずれの被験者に対しても、文書ならびに口頭で十分な説明を行い、インフォームドコンセントを取得し、文書による同意を得る。同意は被験者の自由意思に基づいて行われ、その意思は限りなく尊重されること、研究途中いつでも参加意思を撤回できることを固く約束する。

より効果的な刺激法の開発:

rTMS の作用機序の解明を進展させ、より効果的な刺激方法の開発として、当施設では Hamada らが報告した単相性不均一 rTMS (Hamada et al., *J Physiol*, 2008) に着目し、この解析を計画した。

C. 研究結果

探索的臨床研究:

平成 21 年 10 月より登録を開始され、当施設では刺激担当者、評価者の設定が終了し、当施設倫理委員会の承諾を得た。本年度は一例の登録を試みたが前評価において除外規定を満たしたため中止となっている。その後も被験者の募集が進行している。

より効果的な刺激法の開発

単相性不均一 rTMS を用いて、従来の二相性刺激との比較を含めた、近赤外線分光法脳計測装置 (NIRS) 等を用いた運動系、感覚系への効果の評価をすすめている。

D. 考察

探索的臨床研究

3 年、70 例を目標とする探索的臨床研究が本年度より開始され進行中である。現時点で結果は得られていないが、これにより、これまでと比較してよりエビデンスレベルの高いデータが得られると考えてい

る。

また、現在の刺激方法が最善であるかの検討はつねに行われるべきであり、その一つの可能性として単相性不均一 rTMS が有望と考えており、これを用いた基礎的なデータの蓄積が、rTMS の治療法としてのさらなる可能性を広げることになると考える。

E. 結論

この探索的臨床研究、及びより効果的な刺激法の開発が進むことにより、現在の治療法に rTMS が加わることにより、優れた難治性神経因性疼痛診療の確立が期待される。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS of supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2009, 287, 143-146.

Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Terao Y, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Ugawa Y. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol.* 2009, 587, 4845-62.

2. 学会発表

Hamada M, Terao Y, Hanajima R, ..., Ugawa Y. Altered motor cortical plasticity induction by quadripulse stimulation in benign adult familial myoclonic epilepsy. 13th International congress on Parkinson's disease and movement disorders, 2009年6月 Paris, France.

濱田雅、宇川義一. QPSとヒト運動皮質のメタ可塑性. 第39回日本臨床神経生理学会シンポジウム 2009年11月 小倉

濱田雅、寺尾安生、花島律子、岡部慎吾、松本英之、代田悠一郎、大南伸也、清水崇宏、田中信行、堤涼介、宇川義一. ミオクローヌスてんかんでの反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)による運動皮質可塑性. 第39回日本臨床神経生理学会 2009年11月 小倉

榎本雪、古林俊晃、中村耕一郎、榎本博之、望月仁

志、宇川義一、花島律子、濱田雅、松本英之、寺尾安生 Quadri-pulse stimulation (QPS)の安全性に関する検討. 第39回日本臨床神経生理学会 2009年11月 小倉

濱田雅、宇川義一. パーキンソン病脳刺激治療: 磁気刺激. 第3回MDSJ学術集会 2009年10月 東京

濱田雅、寺尾安生、花島律子、宇川義一. 反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)による運動皮質可塑性の誘導. 第50回日本神経学会 2009年5月 仙台

濱田雅、宇川義一. 反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)による運動皮質可塑性の誘導. 第24回日本生体磁気学会大会 2009年5月 金沢

濱田雅、宇川義一. 新しい反復磁気刺激法・QPS. 第48回日本生体医工学会大会 2009年4月 東京

G. 知的所有権の出願・取得状況

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

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究：
継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

分担研究者 生駒一憲 北海道大学教授

研究要旨

難治性神経因性疼痛とは慢性的な痛みが続く病態で、知覚神経伝導路の障害に伴い脳卒中後、脊髄損傷後、腕神経叢損傷後、四肢切断後などの一部の患者に出現する。運動障害は軽微なことも多く、痛みのコントロールをすればADLの改善が得られ、社会復帰が可能となるケースも多い。

最近、非侵襲手法である反復的経頭蓋磁気刺激（rTMS）による運動野刺激が可能となり、難治性神経因性疼痛治療への応用が報告されているが、単回rTMS治療がほとんどで、すべての報告が一時的な有効性（1日程度）を報告するのにとどまっている。そこで本研究の目的は、継続的な鎮痛効果を得るために連日rTMSを行い、その治療効果の継続性と安全性を検証することとした。

この目的のため主任・分担研究者で協議して研究計画書を作成し、それを北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（倫理委員会）に申請し承認を得た。この実験計画に従い試験を実施する予定である。

A. 研究目的

非侵襲手法である反復的経頭蓋磁気刺激（rTMS）による運動野刺激が可能となり、難治性神経因性疼痛治療への応用が報告されているが、単回 rTMS 治療がほとんどで、すべての報告が一時的な有効性（1日程度）を報告するのにとどまっている。そこで本研究の目的は、継続的な鎮痛効果を得るために連日 rTMS を行い、その治療効果の継続性と安全性を検証することである。

B. 研究方法

多施設共同無作為化クロスオーバー比較試験を行う。1トライアル目は本刺激または偽刺激を2週間（刺激日数は10日）行い、その後2週間の観察期間を設定する。2～5週間おいて2トライアル目としてもう一方の刺激を同様に進行。1セッションあたり、5Hz、10秒間の刺激を一分毎に10回施行し、計500発行う。1日1回1セッションとする。刺激部位は一次運動野で、安静時閾値の90%の刺激強度で8の字コイルを用いる。主要評価項目として疼痛尺度（Visual Analogue Scale）、副次的評価項目として、マギル疼痛質問表、安全性満足スコア、ベックうつスケール（BDI）を用いる。

（倫理面への配慮）

倫理委員会で承認された同意説明文書により十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で得る。参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合は速やかに試験を中止する。試験結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めない。データの目的以外の使用は行わない。

C. 研究結果

北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（倫理委員会）の承認を得た。実験計画に従い試験を実施する予定である。

D. 研究発表

- 1) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K: Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. J Rehabil Med 41(13): 1049-1054, 2009
- 2) 竹内直行, 生駒一憲: 磁気刺激による治療. 総合リハ 37(8):705-709, 2009
- 3) 竹内直行, 生駒一憲: 経頭蓋磁気刺激療法. Clinical Neuroscience 27(9):1058-1060, 2009

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康研究事業）

分担研究報告書

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野の継続的反復的経頭蓋磁気刺激の研究

分担研究者 杉山憲嗣

浜松医科大学 脳神経外科 准教授

研究要旨

難治性の神経因性頭痛に対し、大脳一次運動野の継続的反復的経頭蓋磁気刺激を試みるべく、研究班で作成した研究計画に則り、対象患者に説明と本研究への参加を打診中である。現在までは、外来ベースで行うことへの抵抗感から登録例が無かったが、本大学病院にも経頭蓋磁気刺激装置が導入できたことにより、今後班内に磁気刺激装置を持つ施設が2つとなり、かつ本院では入院ベースでの研究参加が可能であることから、今後は研究参加が見込まれ、現時点で3名の参加待ち患者が存在する。

<p>A. 研究目的 本研究では、難治性の神経因性頭痛に対し、大脳一次運動野の継続的反復的経頭蓋磁気刺激の治療有効性の検討を行う。</p> <p>B. 研究方法 厚生労働科学研究こころの健康科学研究事業「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」に関する研究班のプロトコールに従い、難治性神経因性疼痛患者に5 Hz・10秒間の刺激を1分間毎に10回、5日間の連日施行を2週間繰り返す。患者をランダム割り付けを行い、偽刺激または本刺激のクロスオーバー試験を行い、質問紙による評価を行う。あ</p> <p>C. 研究結果 現在までに経頭蓋磁気刺激装置を持った班内施設において、4名の患者に研究参加を打診した。4名とも連日の受診の必要を理由に研究参加を見合わせた。</p>	<p>D. 考察 本院に経頭蓋磁気刺激装置が導入されたため、入院での研究参加を呼びかけることとし、外来ベースを希望する患者と入院ベースを希望する患者で施設の振り分けを行う。</p> <p>E. 結論 平成22年度内に7名の患者の登録を試みる。</p> <p>F. 健康危機情報 パーキンソン病患者への補足運動野反復経頭蓋磁気刺激を試み、現在計画進行中である。今後、さらに症例を蓄積する予定である。</p> <p>G. 健康危機事象</p> <p>H. 研究発表</p> <p>I. 知的財産の出願・登録状況 特になし</p>
--	--