

脳皮質ニューロンを刺激することが可能となった³⁾。単発刺激は主に検査として用いられており、日本でも運動誘発電位測定が保険適応になっている。技術進歩によって反復的経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) が可能となり、こちらにも疼痛治療法としての可能性に期待が集まっている。すでに MCS などの経験に基づいて、難治性疼痛に対しても rTMS が応用され、rTMS によって電気刺激と同様の疼痛軽減効果が得られるとの報告がされている。われわれも、すでに 100 症例を超える経験を持ち、約 40% において 30% 以上の疼痛軽減が得られている。今回、脳刺激による慢性難治性疼痛に対する治療と、そのメカニズムについて、現在の世界の動向をまとめたい。

1. 脳刺激療法のターゲット部位

1) 脳深部刺激術 (DBS)

過去の臨床での破壊術の経験に基づいて見いだされたターゲットとして、感覚中継核である視床腹外側核、またその亜型ともいえる内包、動物実験より見いだされたターゲットとしての疼痛抑制系が存在すると考えられた中脳中心灰白質がある²⁾。

2) 大脳皮質運動野刺激術 (MCS), 反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)

一次運動野は臨床経験から見いだされたターゲットである。一次運動野といっても、Penfield の homunculus のように一次運動野上に地図がある。一方、上肢、下肢、顔面、または半身全体など痛みの部位は様々である。過去の MCS の経験から、主に疼痛部位に相当する一次運動野がターゲットとなるが^{2,3)}、顔面痛に関して、一次運動野の手の領域の刺激でも疼痛改善が得られるとの報告もある⁴⁾。しかし、電気刺激療法では倫理的問題から、大脳の様々な

部位を刺激して、除痛効果を比較検討することは困難である。一方、rTMS による疼痛治療においては非侵襲な刺激方法であるため、大脳の想定される有効部位を刺激して、除痛効果を比較することが可能である。そこで、われわれは、リアルタイムにコイルの位置と脳表に対するコイルの角度のモニターを可能とする光学式ナビゲーションシステム Brainsight Frameless Navigation system[®] (Rogue Research Inc, Montreal, Canada) を使用して、大脳皮質の主要な部位を刺激して除痛効果を検討した。麻痺が強く MEP の誘発が困難である患者などでは、ナビゲーションを使用することでそれらの領域は正確に同定できる。

上記の装置を用いて、同一の難治性疼痛の患者で、一次運動野、一次感覚野、補足運動野、前運動野に対して rTMS を行うと、一次運動野のみが除痛可能であった (図 1)⁷⁾。

2. 脳刺激による除痛効果

1) 脳深部刺激術 (DBS)

DBS の疼痛に対する有効性を検証した meta-analysis の報告があり²⁾、中脳中心灰白質の刺激が最も有効性が高く 79% で、中脳中心灰白質および視床 (内包) 刺激が 87% であった。視床刺激のみは有効性が少し低く 58% であった。疼痛に対する DBS は、侵害受容性疼痛に対する方が求心路遮断性疼痛に対するよりも有効率が高い (それぞれ 63% と 47%)。脳卒中後疼痛に対する有効率は約 50% で、幻肢痛に対する有効率は高いとされる。

2) 大脳皮質運動野刺激術 (MCS)

三叉神経領域の神経障害性疼痛に対する有効性が最も高く 73% で、脳卒中後疼痛が 52% の有効性である¹⁾。DBS よりも低侵襲であると考えられるが、術式に硬膜外、硬膜下、中心溝内電極留置が混在しており、はっきりした統一し

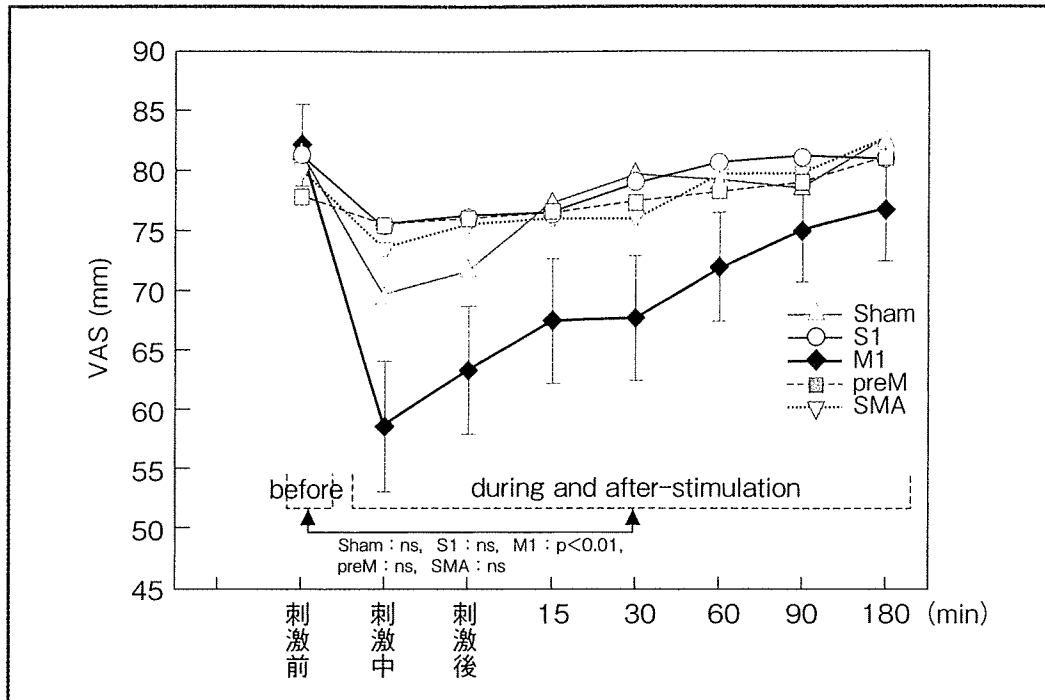


図1 経頭蓋磁気刺激によるVASの変化

5 Hz (1,500 pulses) の場合、経頭蓋磁気刺激直後の効果が最も高く、24時間程度で、除痛効果が消える

た術式がない。

3) 反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)

MCS とほぼ有効性は同等と考えられる^{6,7)}。

したがって、rTMS で有効性が確認された症例に MCS 施行する報告もある。rTMS は非侵襲的方法であるから、様々な刺激条件、方法を試みることができる。

以下、主に rTMS による大脳皮質刺激について詳述する。

3. rTMS による大脳刺激条件の検討

種々のパラメーターが試されており、まだ、統一された刺激条件というのは存在しない。今後新しい刺激パラメーターが呈示される可能性もある。刺激頻度については、高頻度と低頻度刺激では脳の神経活動に及ぼす影響が異なると考えられている。高頻度刺激では神経細胞の

発火を促すのに対して、低頻度刺激はそれとは反対の効果を示す。Lefaucheur ら⁸⁾は、高頻度と低頻度の効果の違いを調べるために 18 名の難治性の片側上肢痛の患者に 2 つの異なる頻度 (10 Hz と 0.5 Hz) で rTMS を施行した。その結果、10 Hz で刺激した後、VAS の著明な低下を認めたのに対して 0.5 Hz では著変がみられなかったことを報告している。われわれは、1, 5, 10 Hz, シャム刺激での比較を行ったが (500 pulses), 1 Hz では除痛効果がなく、5, 10 Hz では有意な除痛効果がみられた (図 2 a, b)⁹⁾。それも、脳卒中後疼痛のように脳内に病変がある場合と、脊髄、末梢に原因がある場合に分けると、後者の方が有効性が高いことが示された。その他、多くの疼痛に対する rTMS 研究においても 10~20 Hz という高頻度刺激による良好な疼痛コントロールが報告されている。唯一、Tamura ら¹⁰⁾は、低頻度 (1 Hz) rTMS の有効性を報告しているが、彼らの被検

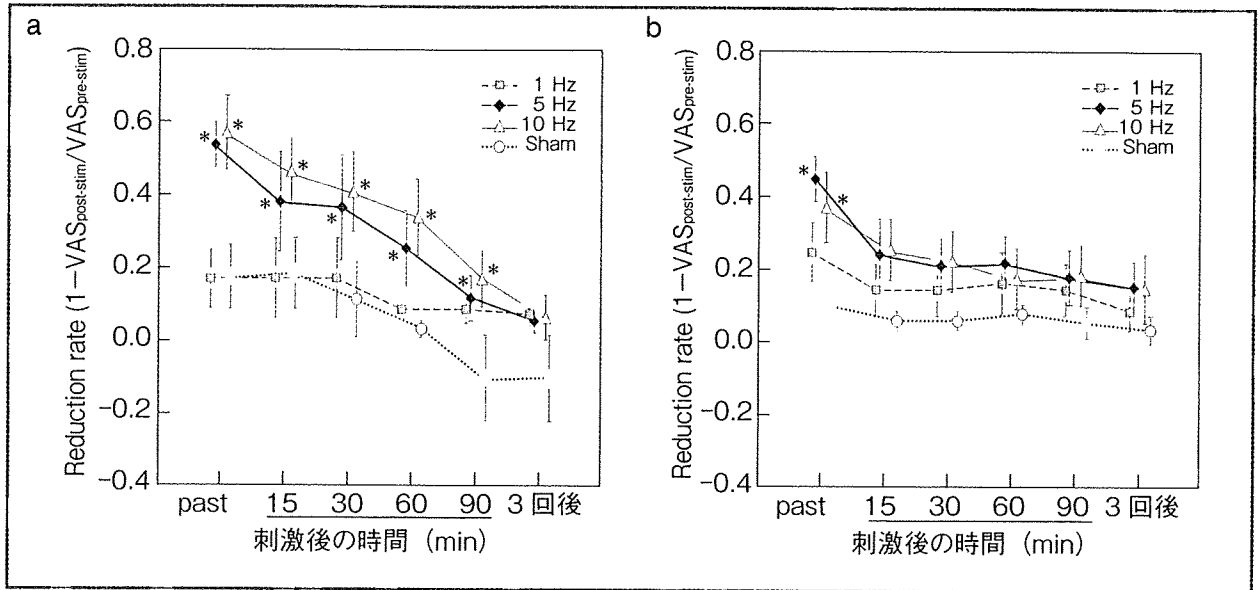


図2 求心路遮断痛に対する経頭蓋磁気刺激療法

- a: 脊髄, 末梢に疼痛の原因がある求心路遮断痛に対する経頭蓋磁気刺激療法. 5, 10 Hz の高頻度刺激 (500 pulses) の時, 経頭蓋磁気刺激直後が最も除痛効果が得られて, 効果は90分継続する. 1 Hz (500 pulses) では効果が得られない.
- b: 脳卒中後疼痛など脳内に疼痛の原因がある求心路遮断痛に対する経頭蓋磁気刺激療法. 5, 10 Hz の高頻度刺激 (500 pulses) の時, 経頭蓋磁気刺激直後のみ, 除痛効果があり, 脊髄, 末梢に原因のある場合に比べて, 効果が乏しい. 1 Hz (500 pulses) では効果が得られない

者はカプサイシン皮内注射による急性痛の健常者であり, 神経障害性疼痛の患者ではなかった. 神経障害性疼痛に対する高頻度刺激の有効性を示す今までの多くの報告から, 疼痛認知に関与している脳内領域が高頻度刺激により, ある領域は活性化され, またある領域は不活性化されることにより疼痛が軽減されていると推察されている.

刺激強度については, Bestmann ら¹¹⁾が, subthreshold と suprathreshold rTMS の効果の違いについて fMRI にて検討を行っている. subthreshold rTMS により 8 名中 5 名に補足運動野に賦活が認められたが, 刺激した一次運動/感覚野には賦活は認められなかったと報告している. また, Siebner ら¹²⁾は, FDG-PET 解析にて一次運動野に対する subthreshold rTMS 5 Hz で両側の一次運動と補足運動野において糖代謝の持続的な増加が認められたと報

告している. Kimbrell ら¹³⁾も, FDG-PET 解析で健常者の前頭前野を, subthreshold rTMS 1 Hz で対側の前頭前野, 両側前帯状回, 基底核, 視床下部, 中脳, 小脳において糖代謝の減少と両側側頭葉後部, 後頭葉に糖代謝の増加が認められたと報告している. suprathreshold rTMS を試行した 8 名中 7 名では, 刺激した一次運動/感覚野に賦活が認められた. subthreshold rTMS での高頻度刺激では, 刺激した皮質と離れた前頭葉との皮質間連絡の活動を変調するのではないかと考えられており, suprathreshold rTMS では刺激した領域自体が刺激されと考えられている. 当然のことながら, rTMS によって反応した領域は疼痛認知に関与していることが予想されるため, 刺激の強度によっても疼痛軽減のメカニズムが異なっている可能性がある. われわれは, subthreshold rTMS で高頻度 (5 または 10 Hz) 刺激が有効で, 低頻度 (1 Hz) は

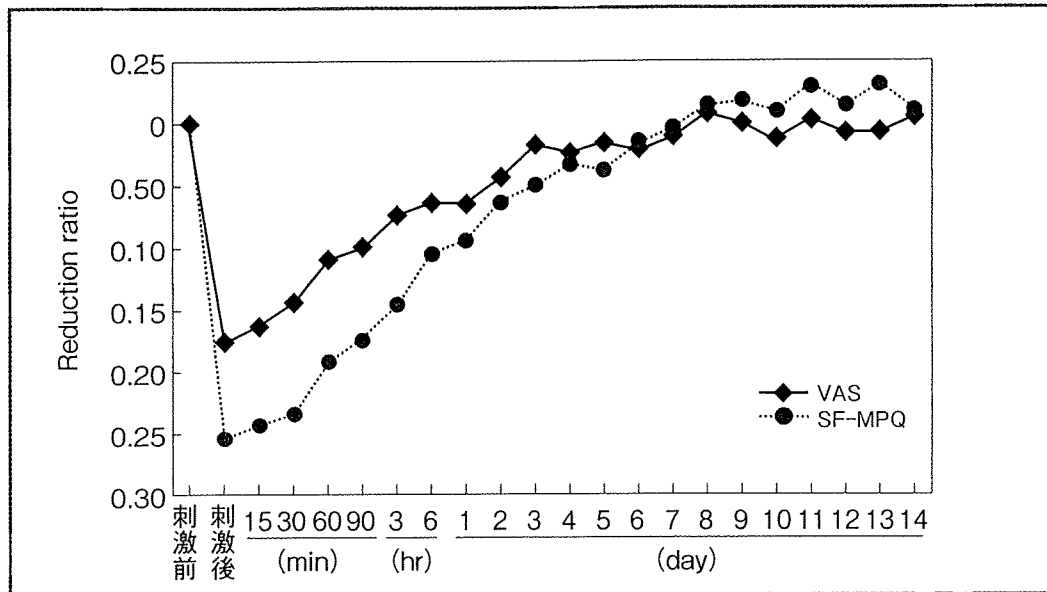


図3 経頭蓋磁気刺激の効果

5 Hz (1,500 pulses) の場合、経頭蓋磁気刺激直後の効果が最も高く、24時間程度で、除痛効果が消える。

VAS : visual analogue scale, SF-MPQ : short form of McGill Pain Questionnaire

無効であることを報告している⁹⁾。

4. 疼痛軽減効果の評価

われわれも含めて、一般に疼痛改善度の評価として、visual analogue scale (VAS) が使われるが、The short form of the McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) などの質問表が使用されることもある。SF-MPQ の場合、当てはまる疼痛表現が多い場合には有意差が得られるが、当てはまる表現が少ない場合には、評価が困難である⁷⁾。

5. rTMS の副作用

最も予想される重篤な副作用である痙攣発作に注意を払い、治療開始前に脳波検査、頭部MRI画像検査による評価を行い、痙攣誘発の可能性のある被験者を除外する¹⁴⁾。しかし、実際にrTMSによって痙攣発作を引き起こす危険性は非常に低い¹⁵⁾。てんかんの患者にrTMS

施行しても、痙攣発作を起こすことは稀である¹⁵⁾。また、MRI検査と同様、体に金属が入っている患者、心臓ペースメーカーが入っている患者、妊婦、小児、失神を繰り返す傾向、脳神経外科処置を受けたことのある患者などに対しては禁忌または注意が必要である。各施設の倫理委員会の承認を得て、書面によるインフォームド・コンセントを得て行うことが望ましい。また、Wassermannら¹⁴⁾の安全性に関するガイドラインに沿った使用が望ましく、近日、新しいバージョンのガイドラインの発刊が予定されているが、以前のガイドラインよりも緩やかなものであるとされ、世界的にもrTMSの安全性の高さ、重大な有害事象がないことが証明されつつあると考えられる¹⁵⁾。

6. rTMSの有効率と効果持続時間(図3)

rTMSの除痛有効率としては、MCSとほぼ同様と考えられる。難治性疼痛では約40～50%で有意な除痛が得られると考えられ

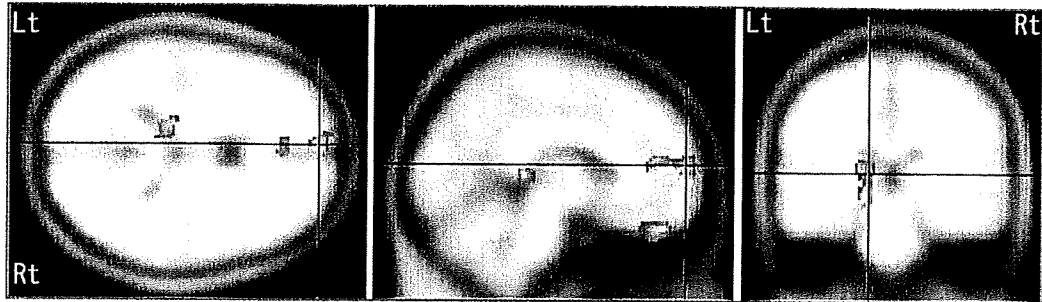


図4 経頭蓋磁気刺激による脳活動性の変化

一次運動野の電気刺激によって除痛された患者においては、帯状回、前頭葉眼窩面、視床、脳幹においてシナプスの活動性が上昇すると考えられる。本画像は positron emission tomography (PET) による局所脳血流の増加を捉えたものだが、シナプス活動の上昇の結果と解釈できる

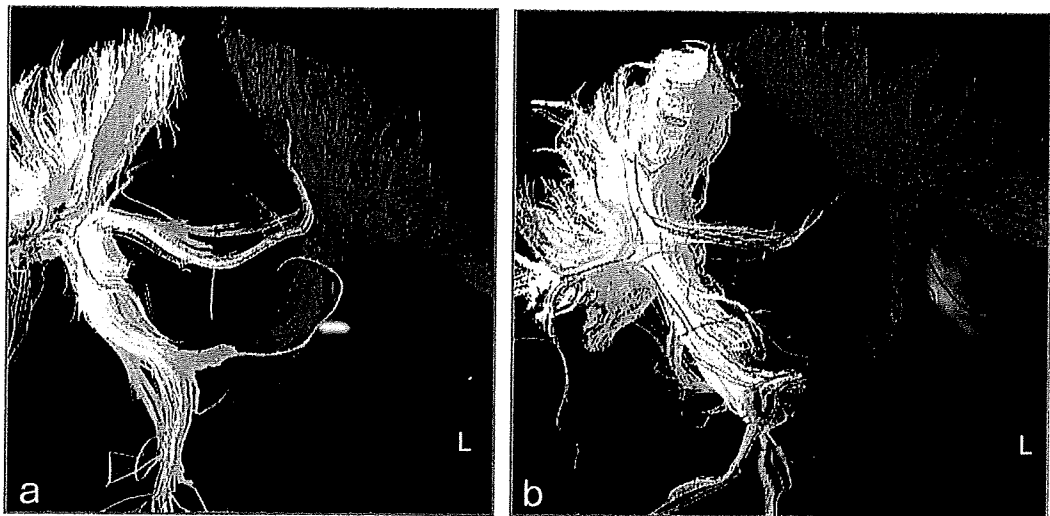


図5 MRI diffusion tensor image

a：左視床出血症例。左側の運動線維，感覚線維の描出が低下している。
b：左被殻出血症例。左側の運動線維，感覚線維の描出が低下している

る^{6,7,16)}。大阪大学医学部附属病院で臨床研究を行った。5 Hz, 1,500 回刺激の rTMS を行い、第三者が有効性を判定したが、VAS でも SF-MPQ でも本法は有効な除痛効果が一時的に得られることが示され、55 歳以下の比較的若年者でその有効性が高いことが示された。除痛効果は rTMS 直後で最も高く、徐々に有効性が落ちてくる。患者個人差が大きい、約 24 時間後には rTMS 前の状態に戻るといえよう (図 3)。

Tamura らによるとカプサイシン皮内注射よ

る急性痛に対する rTMS (1 Hz, 300 回刺激) 一次運動野刺激で刺激後 2~7 分しか疼痛軽減が認められなかったと報告している¹⁰⁾。また、Topper ら¹⁷⁾は、2 名の幻肢痛の患者に rTMS (15 Hz, 2 秒) を施行し、刺激後 20~30 秒後から除痛が始まり 10 分持続したと報告している。われわれの結果では、刺激終了後も除痛効果が 3 時間まで継続したし (図 1)⁷⁾、患者によっては、数日、ひどい痛みがなかったと答えた患者もいたが、効果が一時的であることには変わりがない。除痛効果がある程度継続するメ

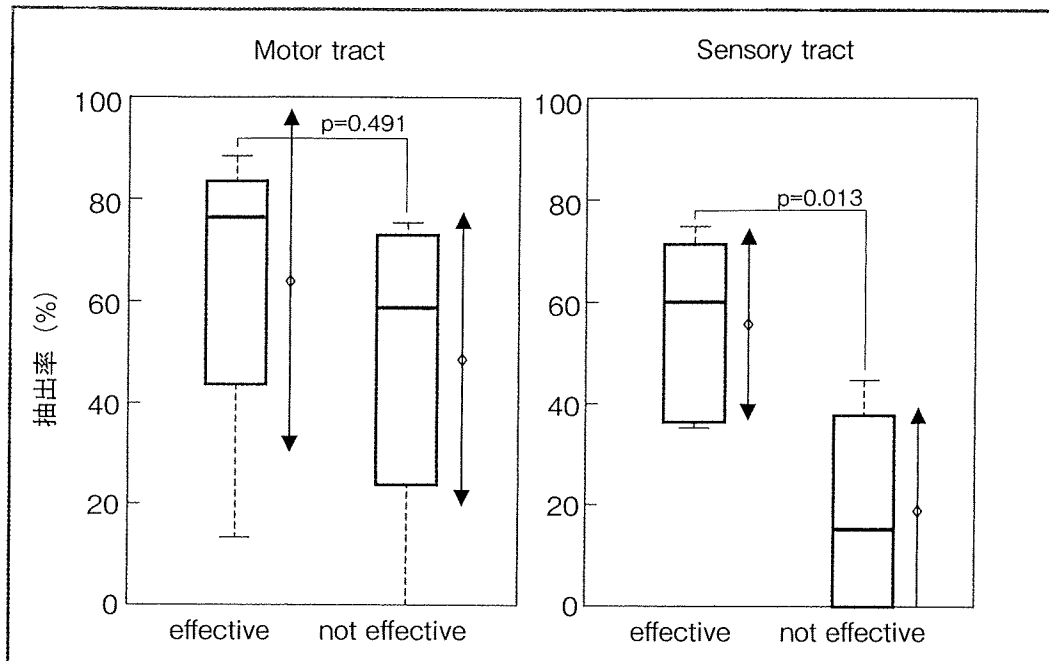


図6 運動線維、感覚線維の抽出率に基づく rTMS の効果

経頭蓋磁気刺激 (rTMS) により除痛効果がみられた症例 (effective)、みられなかった症例 (not effective) に分けて、感覚線維と運動線維の健常側に対する抽出率を検討すると、運動線維、感覚線維ともに rTMS 有効例で有意に相関が高く、感覚線維でより相関が高かった

カニズムは明らかでない。

7. MCS, rTMS の除痛機序

除痛機構の解明は現在も継続されているが、MCS と rTMS による除痛機序はほぼ同様であろうと考えられる¹⁸⁻²⁰。疼痛認知には複数の脳領域の関与が考えられており、その脳活動は PET や fMRI や誘発電位などのいくつかの機能的画像研究により解析されている。一次運動野や前頭野と視床との連絡が MCS により活性化されるとも推察している。加えて、帯状回や前頭葉眼窩面の活性化による慢性疼痛の affective-emotional component に変化を与えること、あるいは上位脳幹の活性化により pain impulse の下行性抑制に影響を与えているのかもしれないとも考察している (図 4)。

脳卒中後疼痛において、視床病変と被殻病変

症例で MRI の diffusion tensor image から、運動線維と感覚線維を描出し、健常側に対する患側の抽出率を計算した。また、rTMS による除痛効果との相関を検討したところ、除痛効果は運動線維、感覚線維の抽出率に相関し、感覚線維により高い相関を示した。このメカニズムを説明するのは難しいが、運動線維とともに感覚線維が保たれていることが、一次運動野刺激の除痛効果発現に重要であることが示された (図 5, 6)。

8. rTMS の治療法としての可能性

著者は疼痛治療としての rTMS は有望であると著者は考えている。すでに報告されている主なものを表に作成した (表 1)。特に投薬だけでは十分な効果が得られない難治性疼痛の場合、開頭手術を必要としない rTMS 治療は、

	stimulation site	parameters	n	causes of pain
Lefaucheur ⁸⁾ (2001)	M1 (painful area)	10 Hz, 80% MT, 1,000 pulses	18	post-stroke, brachial plexus lesion
Brighina ²¹⁾ (2004)	Lt DLPFC	20 Hz, 90% MT, 4,800 pulses	11	chronic migraine
Lefaucheur ⁶⁾ (2004)	M1 (painful area)	10 Hz, 80% MT, 1,000 pulses	60	post-stroke, brachial plexus lesion, SCI, trigeminal lesion
Pleger ²²⁾ (2004)	M1 (hand)	10 Hz, 110% MT, 120 pulses	10	CRPS type 1
Khedr ²³⁾ (2005)	M1 (painful area)	20 Hz, 80% MT, 10,000 pulses	48	post-stroke, trigeminal lesion
Hirayama ⁷⁾ (2006)	M1 (painful area)	10 Hz, 90% MT, 500 pulses	20	post-stroke, brachial plexus lesion, SCI, peripheral lesion
Sampson ²⁵⁾ (2006)	Rt DLPFC	1 Hz, 110% MT, 32,000 pulses	4	fibromyalgia
Johnson ²⁶⁾ (2006)	Lt M1 (hand)	20 Hz, 95% MT, 500 pulses	17	peripheral lesion, Crohn's disease, trigeminal lesion
Andre-Obadia ²⁷⁾ (2006)	M1 (hand)	1 and 20 Hz, 90% MT, 1,600 pulses	14	post-stroke, SCI, peripheral lesion
Defrin ²⁸⁾ (2007)	M1 (hand)	5 Hz, 115% MT, 500 pulses	12	SCI
Saitoh* (2007)	M1 (painful area)	10 Hz, 90% MT, 1,500 pulses	30	post-stroke, brachial plexus lesion, SCI, peripheral lesion

SCI : spinal cord injury, MT : motor threshold, M1 : primary motor cortex, DLPFC : dorsolateral pre-frontal cortex, * : unpublished data

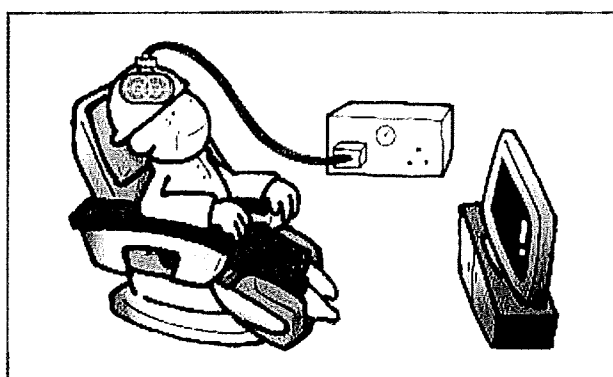


図7 経頭蓋磁気刺激による在宅治療の可能性
在宅において、症状改善を目的とした経頭蓋磁気刺激が可能となれば、図のように自宅でマッサージチェアに腰掛けて、テレビを見ながら、経頭蓋磁気刺激療法を繰り返すことになろう

在宅医療も視野に入れることができ、患者にとって福音となるだろう (図7)。

おわりに

疼痛に対する脳刺激療法の現状について概括した。現在、患者が求めているのは低侵襲、非侵襲治療である。その点ではrTMSはぴったりである。今後も技術進歩により、一段と効果の高い非侵襲なrTMS治療が可能になると考えられる。

文 献

- 1) Saitoh Y, Yoshimine T : Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. Acta Neurochir Suppl 97 : 51-56, 2007

- 2) Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, et al: Deep brain stimulation for pain relief : a meta-analysis. *12* : 515-519, 2005
- 3) Barker AT, Jalinous R, Reeston IL.: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* *1* : 1106-1107, 1985
- 4) 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
- 5) Saitoh Y, Shibata M, Hirao S, et al: Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain: report of eight cases. *J Neurosurg* *92* : 150-155, 2000
- 6) Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al: Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* *75* : 612-616, 2004
- 7) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* *122* : 22-27, 2006
- 8) Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, et al: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* *12* : 2963-2965, 2001
- 9) Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, et al: 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, 2007
- 10) Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, et al: Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain* *107* : 107-115, 2004
- 11) Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, et al: Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. *Neuroimage* *20* : 1685-1696, 2003
- 12) Siebner HR, Peller M, Wiloeh F, et al: Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex : a glucose metabolic study. *Neurology* *54* : 956-963, 2000
- 13) Kimbrell TA, Dunn RT, George MS, et al: Left prefrontal-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res* *115* : 101-113, 2002
- 14) Wassermann EM, Lisanby SH: Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation : a review. *Clin Neurophysiol* *112* : 1367-1377, 2001
- 15) Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB : A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* *11* : 131-147, 2008
- 16) Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A: Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* *6* : 188-191, 2007
- 17) Topper R, Foltys H, Meister IG, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. *Clin Neurophysiol* *114* : 1521-1530, 2003
- 18) Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, et al: Increased regional cerebral blood flow in the contralateral thalamus after successful motor cortex stimulation in a patient with post-stroke pain. *J Neurosurg* *100* : 935-939, 2004
- 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) Brighina F, Giglia G, Scalis S, et al: Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res* *161* : 34-38, 2005
- 22) Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type 1. *Neurosci Lett* *356* : 87-90, 2004
- 23) Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al: Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* *76* : 833-838, 2005
- 24) Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, et al: Diffusion tensor fiber tracking in patients with

- central post-stroke pain: correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 140 : 509-518, 2008
- 25) Sampson SM, Rome JD, Rummans TA: Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Med* 7 : 115-118, 2006
- 26) Johnson S, Summers J, Pridmore S: Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain* 123 : 187-192, 2006
- 27) Andrea-Obadia N, Peyron R, Mertens P, et al: Transcranial magnetic stimulation for pain control: double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 117 : 1536-1544, 2006
- 28) Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, et al: The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88 : 1574-1580, 2007

※ ※ ※

反復的経頭蓋磁気刺激

齋藤 洋一

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科

要 旨

難治性疼痛の治療において大脳皮質運動野電気刺激療法の有効性が世界的に認められている。一方、被験者に苦痛を与えることなく局所の大脳皮質ニューロンを刺激できる反復的経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) によって、電気刺激と同様の疼痛軽減効果が得られるとの報告がされている。今回、本稿では rTMS の概要を説明し、高頻度 (1 Hz<) rTMS による一次運動野刺激が、難治性疼痛患者において有効であることを解説したい。今後、本法を発展させることにより、難治性疼痛に対する非侵襲的 rTMS 治療を確立させることが可能となるかもしれない。

(ペインクリニック 30:175-184, 2009)

キーワード：反復的経頭蓋磁気刺激, 一次運動野, 難治性疼痛

はじめに

磁気刺激は、体の表面に置いたコイルから強力な磁場を瞬間的に発生させ、脳や神経、筋肉を刺激する手法である。コイルから発生した磁場は、電磁誘導により生体内に渦電流を誘導し、神経や筋肉の細胞膜に脱分極を生じさせる。1985年、Bakerら¹⁾によって経頭蓋磁気刺激が初めて研究され、運動野から脊髄への神経インパルスの伝導が示された(図1)。その後、研究と機器の開発が続けられ、現在、世界で数千台の経頭蓋磁気刺激装置が使われ、関連した論文が3,000本以上出されている。その中で、疼痛治療に応用されている刺激方法は反復的経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) である。rTMSは刺激後も効果が持続する刺激法で、疼痛以外の神経疾

患治療にも応用されている。

rTMSは、刺激の強度やコイルの向き、刺激の周波数などによって、皮質脊髄路や皮質間経路の興奮性を増加、または減少させることができる。rTMSのこのような効果は、長期増強 (LTP) や長期抑圧 (LTD) と同様な、シナプス荷重の変化を反映しているものと考えられているが、そのメカニズムはまだ明確にはわかっていない。その一つの治療効果として、除痛効果が報告されている。

一方、慢性痛は世界中で精力的に研究されている割には、治療手段は限られており、疼痛期間が長引くと痛みはより治療困難になる傾向がある。投薬治療が慢性疼痛に対して一般的に試みられるが、効果が限られており、自殺企図者は10%に上るとの報告もある。そこで投薬以外の新しい治療が求められるわけである。そのような症例に、1990年に坪川博士²⁾は、手術に

〈Special Article〉 Treatment instruments for pain clinic

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

Youichi Saitoh

Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

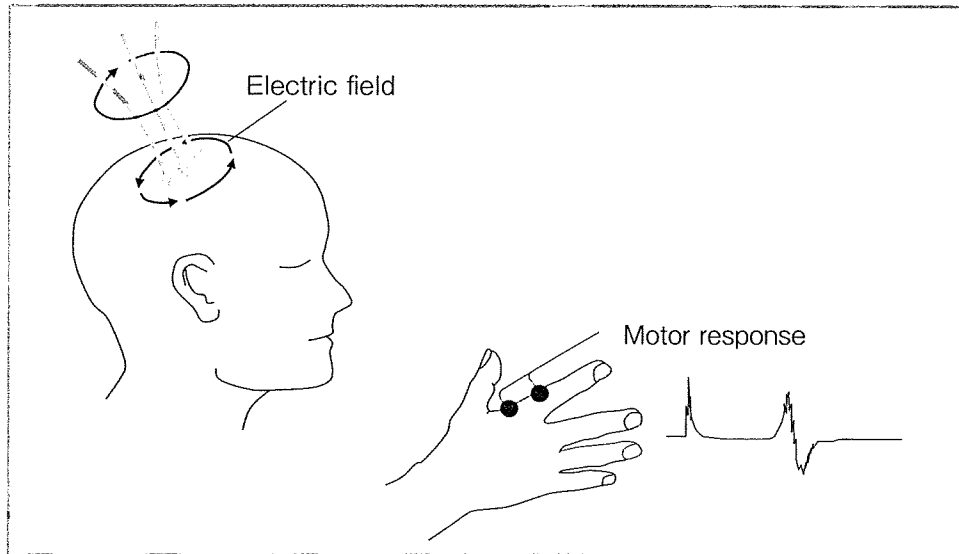


図1 経頭蓋磁気刺激の原理

コイルに短時間に電流を流すと、磁場が変化して脳内に誘起電流が発生し、末梢では筋電図で筋肉の動きを捉えることができる

より電極を設置する大脳皮質運動野電気刺激療法 (motor cortex stimulation : MCS) を考案した。その後、MCS は世界に広まって、有効例が世界中から数多く報告されている。しかし、この治療法は費用が高価であり、侵襲的であるため治療をためらう患者もみられ、また、それらの理由に加えて、施行したすべての症例に十分な除痛効果が認められるわけでもないこともあり、患者側にとってもハードルの高い治療法といわざるを得ない。

その後、MCS などの経験に基づいて、難治性疼痛に対して rTMS が応用され、rTMS によって電気刺激と同様の疼痛軽減効果が得られるとの報告が増加してきている³⁾。われわれも、すでに 100 例近い経験を持ち、約半数において 30% 以上の疼痛軽減が得られている⁴⁾。今回、rTMS による難治性疼痛に対する治療を中心に、現在の世界の動向をまとめた。

1. 反復的経頭蓋磁気刺激装置

現在、MagStim 社 (英国) (図 2) のシェア

が最大であるが、他にも MagPro 社などの製品もある。われわれは、MagPro 社の装置も使用経験があるが、比較的低電流の 100 V 電源で使用することができ (MagStim 社は高電流が必要)、患者での治療有効性も十分あることを報告している。

コイルには、一般に円形コイル、8 の字コイル、山型コイルの 3 種類がある (図 3)。円形コイルは大脳局所を刺激するには不向きで、8 の字コイルを用いると、大脳の局所を刺激することが可能となる。8 の字コイルを山型にすると脳内に発生する誘起電流はより深部に発生させることができる。大脳一次運動野の足の領域は大脳半球間裂の深部に位置するので、この山型コイルが威力を発揮する。

8 の字コイルでは 2 つの円の交点で円の接線方向に誘起電流が発生する。単相性刺激と、2 相性刺激があって、後者は誘起電流の向きが、1 回ごとに 180 度変わる。一般に rTMS の時には 2 相性刺激が用いられる。

磁気刺激装置は、内部に大型コンデンサを有していて、そこから放電を繰り返す。したがっ

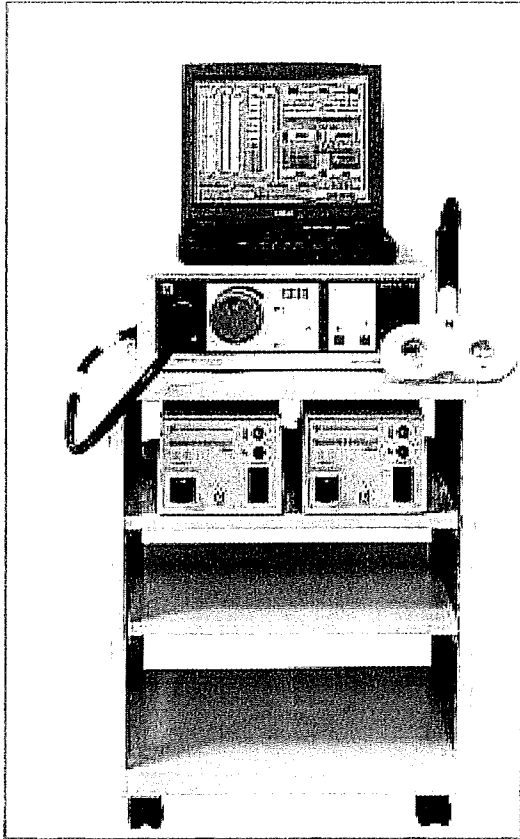
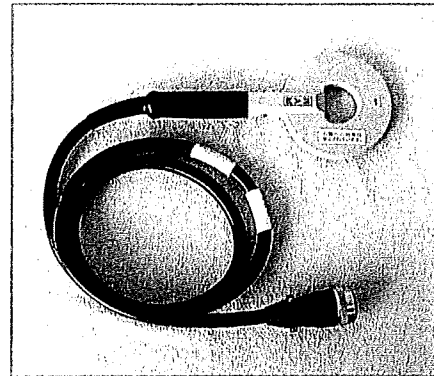


図2 経頭蓋磁気刺激装置

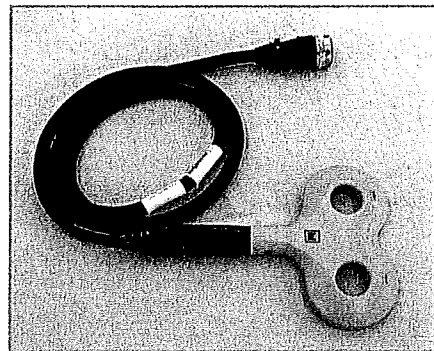
世界で最もユーザーの多いMagStim社の経頭蓋磁気刺激装置で、本装置は高頻度(1Hz<)の刺激が可能である。新型がすでに英国で発表されているが、日本ではまだ薬事承認がなされていない

て、高電流を高頻度に放電すると、すぐに電荷の蓄えがなくなるため、そこにおのずと限界がある。またコイルが発熱するため、頭皮との接触部は熱くなる。たいていは温度センサーがついていて、一定の温度になると安全装置が作動して、刺激がストップするようになっている。

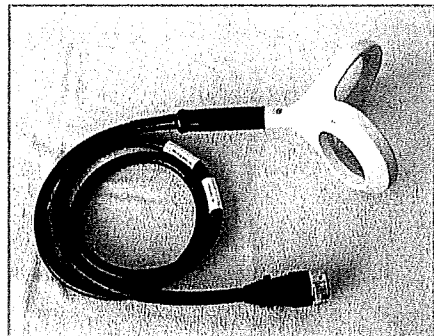
刺激の強度は、手掌拇指外転筋に電極をつけて、反対側大脳一次運動野を経頭蓋磁気刺激した時に、50%以上の確率で50 μ Vの運動誘発電位(motor evoked potential: MEP)が発生する強度が運動閾値(motor threshold)と定義され、被験者が力を抜いた状態での運動閾値を安静時運動閾値(resting motor threshold)



a: 円形コイル



b: 8の字コイル



c: 山型コイル

図3 経頭蓋磁気刺激装置の各種コイル

といい、力を入れた状態の運動閾値を随意収縮時運動閾値(active motor threshold)といい、この強度を100%と規定して、刺激強度を設定している。随意収縮時運動閾値(active motor threshold)の方がMEPは低い。rTMSする場合には、あまり強い強度での刺激は、けいれん誘発の危険性があるため、通常は100%前後までの強度が利用される。

2. 刺激のターゲット部位

難治性疼痛に対する rTMS のターゲット部位は、前頭前野、一次運動野である。一次運動野といっても Penfield の homunculus のような地図が一次運動野上にある。一方、上肢、下肢、顔面、または半身全体など痛みの部位は様々である。過去の MCS の経験から、主に疼痛部位に相当する一次運動野をターゲットとしているが^{3,4,5)}、顔面痛に関して、一次運動野の手の領域の刺激でも疼痛改善が得られるとの報告もある⁵⁾。ところで、電気刺激療法では倫理的問題から、大脳の様々な部位を開頭して刺激して、除痛効果を比較検討することは困難である。一方、rTMS による疼痛治療においては非侵襲な刺激方法であるため、大脳の想定される除痛有効部位を刺激して、除痛効果を比較することが可能である。そこで、われわれは、リアルタイムにコイルの位置と脳表に対するコイルの角度のモニターを可能とする光学式ナビゲーションシステム Brainsight Frameless Navigation system[®] (Rogue Research 社, Canada) を使用して、大脳皮質の主要な部位を刺激してみることを考えた。われわれは、患者をベッドに仰臥位とし、頭部顔面は熱可塑性樹脂製のメッシュ状シェルで固定している。刺激部位をナビゲーション上の各個人の MRI 上で確認し刺激する。麻痺が強く MEP の誘発が困難である患者などでは、ナビゲーションを使用することでそれらの領域は正確に同定できる。ナビゲーションは rTMS の際には必要不可欠なツールであると考えている。このナビゲーション装置を用いて、同一の難治性疼痛の患者で、一次運動野、一次感覚野、補足運動野、前運動野を rTMS で刺激を行うと一次運動野のみが除痛可能であった (図 4)⁴⁾。

3. rTMS の刺激条件

種々のパラメーターが試されており、まだ統一された刺激条件というのは存在しない。今後新しい刺激パラメーターが呈示される可能性もある。刺激頻度については、高頻度 (1 Hz<) と低頻度刺激 (1 Hz>) では脳の神経活動に及ぼす影響が異なると考えられている。高頻度刺激では神経細胞の発火を促すのに対して、低頻度刺激はそれとは反対の効果を示す。Lefaucheur ら⁶⁾は、高頻度と低頻度の効果の違いを調べるために 18 名の難治性の片側上肢痛の患者に 2 つの異なる頻度 (10 Hz と 0.5 Hz) で rTMS を施行した。その結果、10 Hz で刺激した後、疼痛尺度 (VAS) の著明な低下を認めただのに対して 0.5 Hz では著変がみられなかったことを報告している。われわれは、1, 5, 10 Hz, シヤム刺激での比較を行ったが (500 pulses), 1 Hz では除痛効果がなく、5, 10 Hz では有意な除痛効果がみられた (図 5a, b)⁷⁾。さらに、脳卒中後疼痛のように脳内に病変がある場合と、脊髄、末梢に原因がある場合に分けると、後者の方が有効性が高いことが示された。その他、多くの疼痛に対する rTMS 研究においても 10~20 Hz という高頻度刺激による良好な疼痛コントロールが報告されている。唯一、Tamura ら⁸⁾は低頻度 (1 Hz) rTMS の有効性を報告しているが、彼らの被検者はカプサイシン皮内注射による急性痛の健常人であり、神経障害性疼痛の患者ではなかった。神経障害性疼痛に対する高頻度刺激の有効性を示す今までの多くの報告から、疼痛認知に関与している脳内領域が高頻度刺激によりある領域は活性化され、またある領域は不活性化されることにより疼痛が軽減されていると推察されている。

刺激強度については、Bestmann ら⁹⁾が、subthreshold と suprathreshold rTMS の効果の違いについて fMRI で検討を行っている。

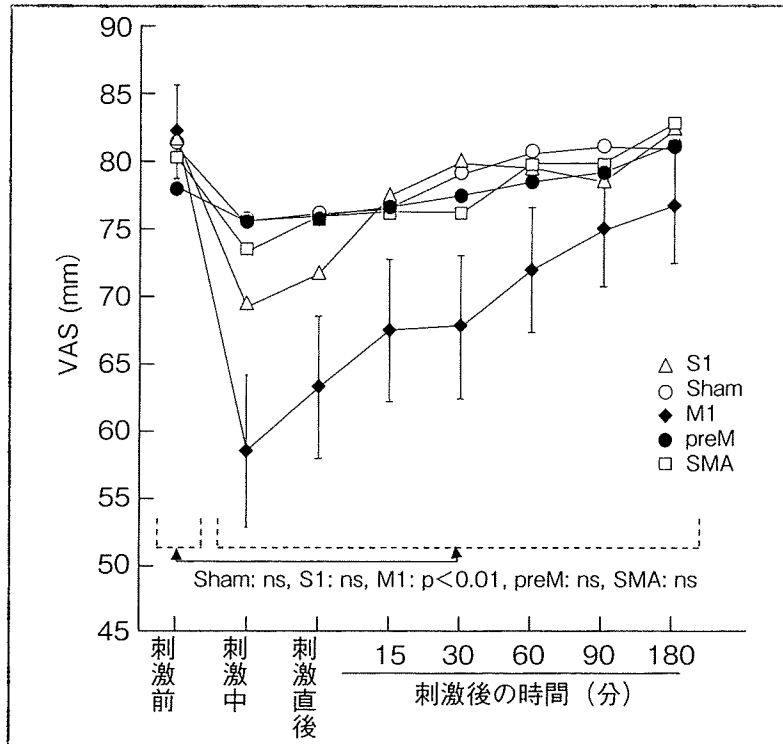


図4 刺激部位による除痛効果

ナビゲーションガイドで、一次運動野 (M1)、一次感覚野 (S1)、前運動野 (preM)、補足運動野 (SMA) に経頭蓋磁気刺激、シャム刺激 (sham) を行ったところ、一次運動野刺激のみが有意な除痛効果を3時間にわたって示した

subthreshold rTMSにより8名中5名に補足運動野にBOLD activationが認められたが、刺激した一次運動/感覚野にはBOLD activationは認められなかったと報告している。またSiebnerら¹⁰⁾は、FDG-PET解析で一次運動野に対するsubthreshold rTMS 5Hzで両側の一次運動と補足運動野においてrCMRglcの持続的な増加が認められたと報告している。Kimbrellら¹¹⁾も、FDG-PET解析で健常人の前前頭野をsubthreshold rTMS 1Hzで対側の前前頭野、両側前帯状回、基底核、視床下部、中脳、小脳においてrCMRglcの減少と両側側頭葉後部、後頭葉にrCMRglcの増加が認められたと報告している。suprathreshold rTMSを試行した8名中7名では、刺激した一次運動/感覚野にBOLD activationが認められた。sub-

threshold rTMSでの高頻度刺激では、刺激した皮質と離れた前頭葉との皮質間連絡の活動を変化させるのではないかと考えられており、suprathreshold rTMSでは刺激した領域自身が刺激されると考えられている。当然のことながら、rTMSによって反応した領域は疼痛認知に関与していることが予想されるため、刺激の強度によっても疼痛軽減のメカニズムが異なっている可能性がある。我々はsubthreshold rTMSで高頻度(5または10Hz)刺激が有効で、低頻度(1Hz)は無効であることを報告している⁷⁾。現在、その違いのメカニズムを検討中である。

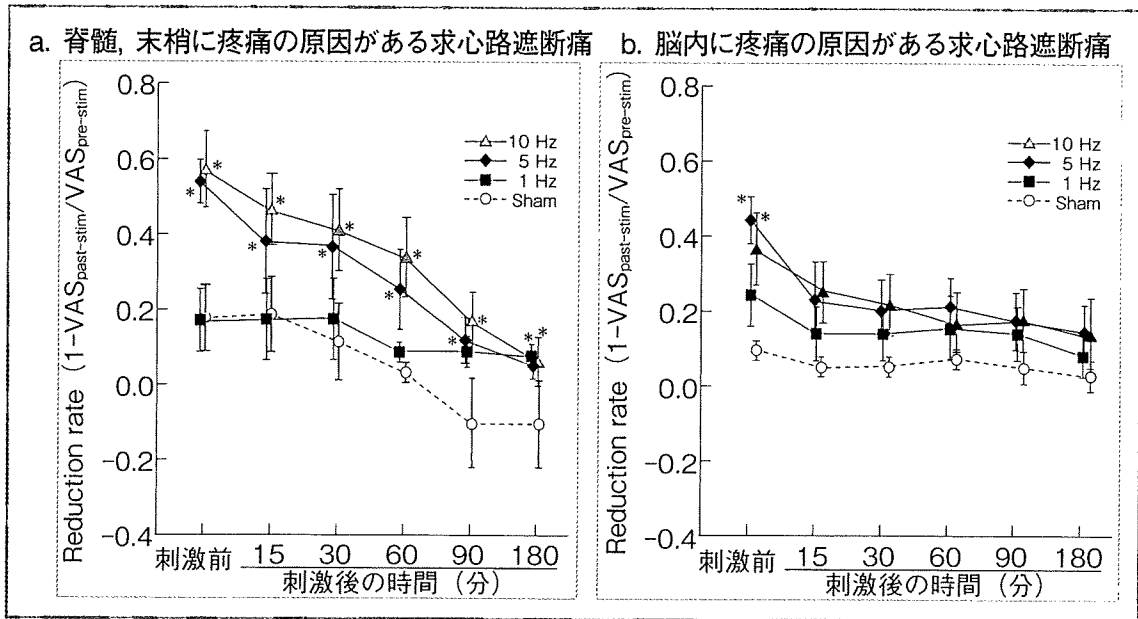


図5 求心路遮断痛に対する経頭蓋磁気刺激療法の効果

- a: 脊髄, 末梢に疼痛の原因がある求心路遮断痛に対する経頭蓋磁気刺激療法. 5, 10 Hz の高頻度刺激 (500 pulses) の時, 経頭蓋磁気刺激直後が最も除痛効果が得られて, 効果は 90 分継続する. 1 Hz (500 pulses) では効果が得られない.
- b: 脳卒中後疼痛など脳内に疼痛の原因がある求心路遮断痛に対する経頭蓋磁気刺激療法. 5, 10 Hz の高頻度刺激 (500 pulses) の時, 経頭蓋磁気刺激直後のみ, 除痛効果があり, 脊髄, 末梢に原因のある場合に比べて, 効果が乏しい. 1 Hz (500 pulses) では効果が得られない.

4. rTMS を行う際の留意点

最も予想される重篤な副作用である痙攣発作に注意を払い, 治療開始前に脳波検査, 頭部 MRI 画像検査による評価を行い, 痙攣誘発の可能性のある被験者を除外する¹²⁾. しかし, 実際に rTMS によって痙攣発作を引き起こす危険性は非常に低い¹³⁾. てんかんの患者に rTMS 施行しても痙攣発作をおこすことは稀である¹³⁾. また MRI 検査と同様, 体に金属が入っている患者, 心臓ペースメーカーが入っている患者, 妊婦, 小児, 失神を繰り返す傾向, 脳神経外科処置を受けたことのある患者などに対しては禁忌または注意が必要である. Wassermann らの安全性に関するガイドライン¹²⁾に沿った使用が望ましく, 近日, 新しいバージョンのガイドラインの発刊が予定されているが,

以前のガイドラインよりも緩やかなものであることが噂されており, 世界的にも rTMS の安全性の高さ, 重大な有害事象がないことが証明されつつあると考えられる¹³⁾.

rTMS の除痛有効率としては, MCS とほぼ同様と考えられる. 難治性疼痛では約 50% で有意な除痛が得られると考えられる^{4,5,14)}. 大阪大学医学部附属病院では「ナビゲーション・ガイド反復的経頭蓋磁気刺激法による薬剤耐性の求心路遮断痛に対する治療」という臨床研究を行った. 5 Hz, 1500 回刺激の rTMS を行い, 第三者が有効性を判定したが, VAS でも SF-MPQ でも本法は有効な除痛効果が一時的に得られることが示され, 55 歳以下の比較的若年者でその有効性が高いことが示された. 除痛効果は rTMS 直後で最も高く, 徐々に有効性が落ちてくる. 患者個人差が大きい, 約 24 時間後には rTMS 前の状態に戻るといえる (図

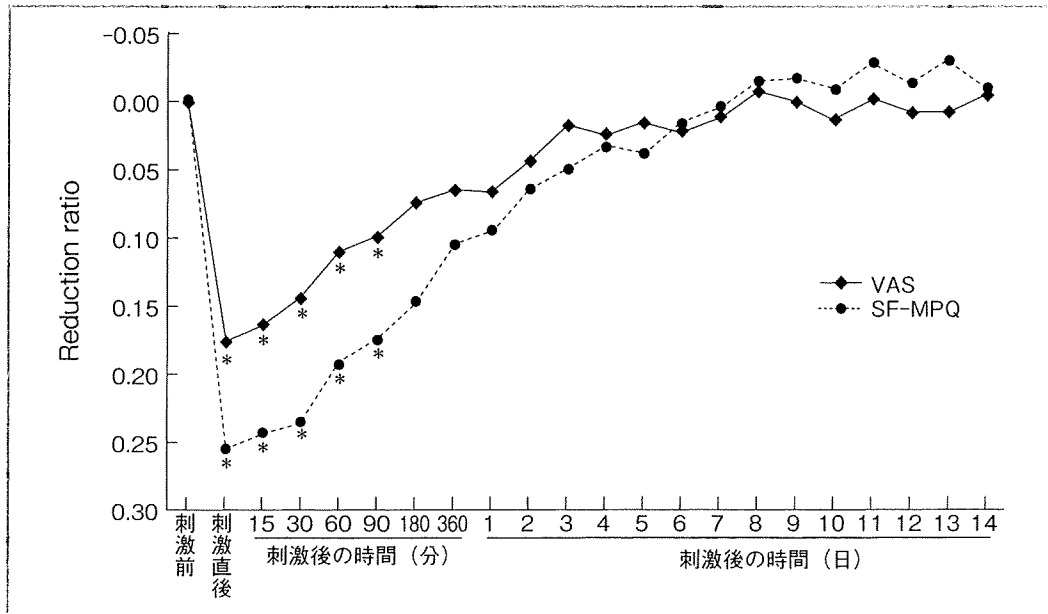


図6 経頭蓋磁気刺激後の効果の経時変化

5 Hz (1,500 pulses) の場合、経頭蓋磁気刺激直後の効果が最も高く、24 時間程度で、除痛効果が消える。

VAS : visual analogue scale, SF-MPQ : short form of McGill Pain Questionare

6).

Tamura ら⁸⁾によると、カプサイシン皮内注射による急性痛に対する rTMS (1 Hz, 300 回刺激) 一次運動野刺激で刺激後 2~7 分しか疼痛軽減が認められなかったと報告している。また Topper ら¹⁵⁾は、2 名の幻肢痛の患者に rTMS (15 Hz, 2 秒) を施行し、刺激後 20~30 秒後から除痛が始まり 10 分持続したと報告している。われわれの結果⁵⁾では、刺激終了後、除痛効果が 3 時間まで継続し (図 4)、患者によっては、数日間ひどい痛みがなかったと答えた患者もいたが、効果が一時的であることには変わりがない。

5. rTMS の除痛機序

除痛機構の解明は現在行っている最中であるが、一次運動野の電気刺激による除痛機序とはほぼ同様であろうと考えられる¹⁶⁻¹⁸⁾。疼痛認知には複数の脳領域の関与が考えられており、その

脳活動は PET や fMRI や誘発電位などのいくつかの機能的画像研究により解析されている。一次運動野や前頭野と視床との連絡が MCS により活性化されるとも推察している。加えて、帯状回や前頭葉眼窩面の活性化による慢性疼痛の affective-emotional component に変化を与えること、あるいは上位脳幹の活性化により pain impulse の下行性抑制に影響を与えているのかもしれないとも考察している。

6. rTMS の各種神経疾患に対する治療法としての可能性

うつ病の治療が最も広く rTMS の臨床応用可能な疾患として研究されている。薬物抵抗性のうつ病の 40% に効果が見込める。左前頭前野背側の高頻度刺激も、右の低頻度刺激も有効である。Kimbrell ら¹⁹⁾は、代謝の落ちている脳の方が、rTMS に対する反応性がよいという報告をしている。2008 年 10 月 8 日、米国 FDA

表 1 疼痛治療としての rTMS の応用の報告

報告者 (報告年)	stimulation site	parameters	n	causes of pain
Lefaucheur ⁶⁾ (2001)	M1 (painful area)	10 Hz, 80% MT, 1000 pulses	18	post-stroke, brachial plexus lesion
Brighina ²⁵⁾ (2004)	Lt DLPFC	20 Hz, 90% MT, 4800 pulses	11	chronic migraine
Lefaucheur ⁴⁾ (2004)	M1 (painful area)	10 Hz, 80% MT, 1000 pulses	60	post-stroke, brachial plexus lesion, SCI, trigeminal lesion
Pleger ²⁶⁾ (2004)	M1 (hand)	10 Hz, 110% MT, 120 pulses	10	CRPS type 1
Khedr ²⁷⁾ (2005)	M1 (painful area)	20 Hz, 80% MT, 10000 pulses	48	post-stroke, trigeminal le- sion
Hirayama ⁵⁾ (2006)	M1 (painful area)	10 Hz, 90% MT, 500 pulses	20	post-stroke, brachial plexus lesion, SCI, peripheral lesion
Sampson ²⁸⁾ (2006)	Rt DLPFC	1 Hz, 110% MT, 32000 pulses	4	fibromyalgia
Johnson ²⁹⁾ (2006)	Lt M1 (hand)	20 Hz, 95% MT, 500 pulses	17	peripheral lesion, Crohn's disease, trigeminal lesion
Andre-Obadia ³⁰⁾ (2006)	M1 (hand)	1 and 20Hz, 90% MT, 1600 pulses	14	post-stroke, SCI, peripheral lesion
Defrin ³¹⁾ (2007)	M1 (hand)	5 Hz, 115% MT, 500 pulses	12	SCI
Saitoh * (2007)	M1 (painful area)	10 Hz, 90% MT, 500 pulses	?	post-stroke, brachial plexus lesion, SCI, peripheral lesion

SCI : spinal cord injury, MT : motor threshold, M1 : primary motor cortex, DLPFC : dorsolateral pre-frontal cortex, * : unpublished data

はうつ病に対する rTMS 治療を認可した。

パーキンソン病に対する治療も報告は多い。Pascual-Leone ら²⁰⁾は、運動野に 5 Hz submotor-threshold 刺激を行うことで、対側の手の運動改善が得られた。視床皮質路に対する興奮性の増強、皮質の刺激で、皮質下のカテコルアミン代謝が制御されるの 2つのメカニズムが考えられる。Strafella ら²¹⁾は、前頭前野の rTMS で尾状核のドーパミンが増加するとの報告もしている。本邦で、Ugawa ら²²⁾は、5 Hz submotor-threshold の両側補足運動野刺激の有効性を報告している。一方、無効である報告もあり、本邦では Okabe ら²³⁾は、1 Hz 刺激の症状改善

がないことを報告している。Tani, Saitoh ら²⁴⁾は、パーキンソン病類縁疾患の純粋無動症に 5 Hz submotor-threshold で両側運動野刺激の有効性を報告している。

ジストニアでは、書痙に対して 1 Hz の運動野刺激の有効性が報告されている。しかし、有効例は 16 症例中 2 症例のみであった。

低頻度刺激で、難治性てんかん、ミオクローヌスを加療して、発作頻度を減らした報告がある。また、脳卒中後のリハビリテーション促進のために、健側の大脳を 1 Hz で刺激する治療が試みられている。これは脳卒中後のリハビリテーションに健側の大脳の活動性が高いこと

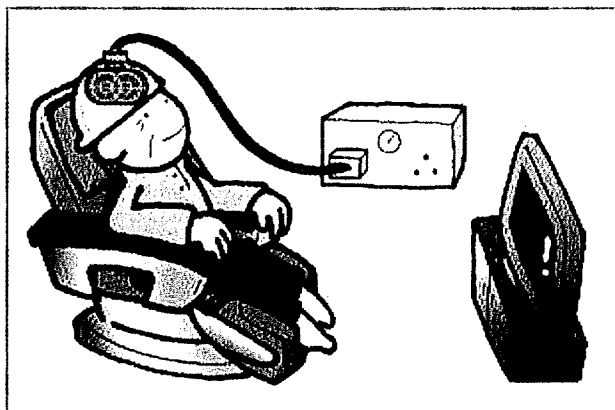


図7 在宅での経頭蓋磁気刺激の普及

在宅において、症状改善を目的とした経頭蓋磁気刺激が可能となれば、図のように自宅でマッサージチェアに腰掛けて、テレビを見ながら、経頭蓋磁気刺激療法を繰り返すことになろう

が、患側リハビリテーションの妨げになるという理論に基づいている。運動性失語症の患者で、右ブローカ45野を1Hzで刺激すると運動性失語が改善する。

疼痛治療としてのrTMSは有望であると著者は考えている。すでに報告されている主なものを表1に示した。特に投薬だけでは十分な効果が得られない難治性疼痛の場合、開頭手術を必要としないrTMS治療は、在宅医療も視野に入れることができ、患者にとって福音となるだろう(図7)。

おわりに

rTMSの現状について概括した。現在、患者が求めているのは、低侵襲、非侵襲治療である。その点ではrTMSは患者のニーズぴったりである。今後も技術進歩により、一段と効果の高い非侵襲なrTMS治療が可能になると考えられる。

文献

1) Barker AT, Jalinous R, Reeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1 : 1106-1107, 1985

2) 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

3) Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, et al: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119 : 993-1001, 2008

4) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 122 : 22-27, 2006

5) Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al: Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75 : 612-616, 2004

6) Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, et al: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 12 : 2963-2965, 2001

7) Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, et al: 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, 2007

8) Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, et al: Effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain* 107 : 107-115, 2004

9) Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, et al: Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. *Neuroimage* 20 : 1685-1696, 2003

10) Siebner HR, Peller M, Wiloeh F, et al: Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology* 54 : 956-963, 2000

11) Kimbrell TA, Dunn RT, George MS, et al: Left prefrontal-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res* 115 : 101-113, 2002

12) Wassermann EM, Lisanby SH: Therapeutic

- application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112 : 1367-1377, 2001
- 13) Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB: A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11 : 131-147, 2008
 - 14) Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A: Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* 6 : 188-191, 2007
 - 15) Topper R, Foltys H, Meister IG, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. *Clin Neurophysiol* 114 : 1521-1530, 2003
 - 16) Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, et al: Increased regional cerebral blood flow in the contralateral thalamus after successful motor cortex stimulation in a patient with post-stroke pain. *J Neurosurg* 100 : 935-939, 2004
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, et al: Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 46 : 1603-1613, 1999
 - 20) Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, et al: Akinesia in Parkinson's disease, II: effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994, 44 : 892-898
 - 21) Strafella AP, Paus T, Barnett J, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 21 : RC157, 2001
 - 22) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S: High frequency rTMS over the supplementary motor area for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disorders* (in press)
 - 23) Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I : 0. 2Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003, 18 : 382-388
 - 24) Tani N, Saitoh Y, Kishima H, et al: Motor cortex stimulation for L-dopa resistant akinesia. *Mov Disorder* 22 : 1645-1648, 2007
 - 25) Brighina F, Giglia G, Scalisi S, et al: Facilitatory effects of 1Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res* 161 : 34-38, 2005
 - 26) Pleger B, Janssen F, Schewenkreis P, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett* 356 : 87-90, 2004
 - 27) Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al: Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 76 : 833-838, 2005
 - 28) Sampson SM, Rome JD, Rummans TA: Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Med* 7 : 115-118, 2006
 - 29) Johnson S, Summers J, Pridmore S: Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain* 123 : 187-192, 2006
 - 30) Andrea-Obadia N, Peyron R, Mertens P, et al: Transcranial magnetic stimulation for pain control: double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 117 : 1536-1544, 2006
 - 31) Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, et al: The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88 : 1574-1580, 2007

※ ※ ※

脊髄硬膜外電気刺激療法

齋藤 洋一 吉峰 俊樹

はじめに

1965年にMelzackらのゲートコントロール理論が発表されてから、電気刺激による鎮痛という治療法が試みられるようになり、Shearlyらは慢性疼痛患者の脊髄後索に直接プラチナ電極を埋め込み除痛効果を得たが、合併症が多く、その後、硬膜外に電極留置する治療法に変遷していった¹⁾。

現代では、脊髄硬膜外電気刺激療法(SCS)は確立された治療法で、デバイスの体内埋め込みを必要とするが、低侵襲な治療であり、日本では薬物、一般的外科治療で治療が困難となった難治性疼痛に対して保険適用となっている。具体的にはFailed back surgery syndrome、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、末梢性虚血性疾患、帯状疱疹後疼痛、脊髄損傷後疼痛について、その有効性が報告されているが²⁾、われわれの施設では、脳卒中後疼痛についても一定の成績をあげている。この項ではSCSについて全般的な解説を行う。

適 応

現在、SCSの適応は多岐にわたるが、疾患のいかんにかかわらず患者本人が疼痛の自己管理ができること、デバイスのフォローアップ体制が整っていることが重要である。また、民事訴訟、労災認定などの問題を伴っていることが多いので、患者背景などを注意して観察する必要がある。一般的には疼痛部位に知覚が残存していて、SCSすることで疼痛部位を刺激感がカバーできることが目安となる。

1. Failed back surgery syndrome(FBSS)

脊椎手術後に腰下肢痛が続く病態の総称であり、米国では発生頻度が高く、脊椎手術の適応、文化的背景などが関

与している。患者には再度の脊椎手術、SCS、神経ブロックなどの保存的療法、認知行動療法などの選択肢があり、SCSが絶対的な選択肢ではない。しかし一般にFBSSではSCSの有効性は高く、他の選択肢が排除された場合には、非常によい適応と考えられる²⁾。

2. CRPS

一般的にSCSの有効性が高いという報告が多いが³⁾、一方で、5年など長期にフォローすると、さほど有効性は高くないとの報告もある⁴⁾。心理的側面、民事訴訟、労災認定などの問題が背景にあることも多く、症例の選択が難しい。

3. 末梢性虚血性疾患

糖尿病の増加と共に患者数は多い。末梢局所血流の増加も期待でき、痛みの軽減も有効性が高い。日本では直接的血流増加をねらう骨髄細胞療法が注目を集めており、SCSの有効性が見込める割には患者の紹介がないのが現状である。

4. 脊髄損傷後疼痛

完全麻痺例では除痛効果は期待できない。知覚が残存している不完全例ではSCSを考慮できる。

5. 帯状疱疹後疼痛、引き抜き損傷後疼痛、幻肢痛

どれも一般に有効性は低い。

6. 脳卒中後疼痛

視床痛などの脳卒中後疼痛には有効性が一般に低いといわれるが、脳卒中後疼痛は非常に難治であり、低侵襲治療であるSCSは試してみる価値はあり、われわれの施設ではテスト刺激した患者のうち40%程度が埋め込みを希望している⁵⁾。海外ではSCSの脳卒中後疼痛への応用の報告

さいとう よういち 大阪大学大学院准教授/医学系研究科脳神経外科、疼痛医療センター
よしみね としき 同 教授