

はない⁶⁾。

手 技

一期的に脊髄硬膜外穿刺から、刺激装置の埋め込みまでを施行する方法もあるが、疼痛患者の場合、プラシーボ効果の評価が難しいので、われわれの施設では、まず脊髄硬膜外穿刺をして仮固定し、数日、病棟でテスト刺激をして一旦抜去して、患者に埋め込みまで希望するかどうかについて再考してもらい、改めて埋め込みを前提とした脊髄硬膜外穿刺を行っている。現在、刺激装置はアイトレル3とシナジーの2タイプがあり、後者は4極電極2本を通電できるようになっている。2本の電極を並列して留置して通電することで、両側の疼痛に対処したり、2本の電極を少しずらして留置して、より広範囲に通電することが可能になった(図)。

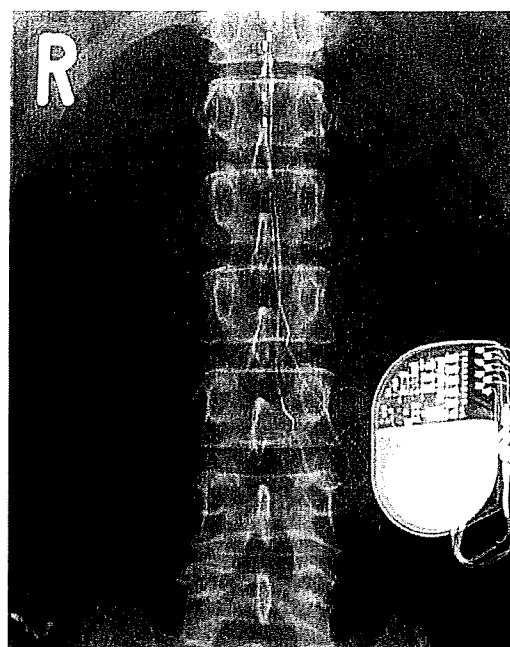
合併症は感染、出血、リード線の移動、切断が報告されている²⁾。手技に習熟すれば、ほとんど合併症はない。

フォローアップ

患者は一般に投薬治療も必要であり、刺激条件の設定の変更も経過と共に生じてくる。刺激装置のバッテリーは使用頻度、使用電圧によるが、通常5~10年で消耗し、入れ替えを必要とする。

むすび

SCSは低侵襲であり、患者選択が適切であれば、積極的にテストの脊髄硬膜外穿刺を行ってよいと思われる。欠点



として、刺激装置留置後はMRI撮影が自由にできなくなることがある。MRI撮影にも対応できる刺激装置の開発が望まれる。

文 献

- 1) Shearly CN, Mortimer JT, Hagfors NR. Dorsal column electroanalgesia. *J Neurosurg.* 1970 ; 32 : 560.
- 2) Kumar K, Hunter G, Demeria D. Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain : challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery.* 2006 ; 58 : 481-96.
- 3) Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med.* 2000 ; 343 : 618-24.
- 4) Kemler MA, de Vet HCW, Barendse GAM, et al. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy — five-year follow-up. *N Engl J Med.* 2006 ; 354 : 2394-6.
- 5) Saitoh Y, Sumitani M, Oshino S, et al. Efficacy of spinal cord stimulation on post-stroke pain. *Pain Res.* 2007 ; 22 : 123-6.
- 6) 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.* 2001 ; 77 : 183-6.

基本をマスター
脳神経外科手術の
スタンダード GO → WEB

難治性疼痛

齋藤洋一¹⁾

Youichi SAITOH

1) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

POINT 1 各治療法の適応をよく理解する。

POINT 2 初学者はまず SCS から始めることが勧められる。

POINT 3 患者の痛みの性状をよく理解して、治療法を選択する。

思ひ込

難治性疼痛の治療のスタンダードな手術を解説するというのは難しいテーマである。なぜなら、難治性疼痛の治療自体のスタンダードがまだ確立されておらず、患者ごとのテーラーメイド治療が原則となるためである。とはいえ、これからこのジャンルに参入したい方の参考になるように心がけて書き進めていこうと思う。

まず簡単に難治性疼痛を説明する。難治性とは一般に、6ヵ月以上に及ぶ痛みで、薬物治療、ブロックによっても改善がなく、多くは一日中痛い、

慢性のものを指す。たいていは求心路遮断痛または神経因性疼痛と呼ばれるもので、前者は知覚伝導路にはっきりとした障害があるものを指し、後者は求心路遮断痛を含めた、神経機能異常が原因または、それによって惹起される疼痛と定義されている。

癌性疼痛に対してCTガイド下で脊髄視床路遮断術も有効であるが、今回解説する脳神経外科の治療法は、①脊髄硬膜外電気刺激療法 (spinal cord stimulation : SCS)⁵⁾、②大脳一次運動野刺激療法 (motor cortex stimulation : MCS)、③脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS)、④脊髄後根進入帯破壊術 (DREZotomy) である。

SCSは適切な脊椎の手術が行われても痛みがとれない (failed back surgery syndrome)⁸⁾、複合性局所疼痛症候群、脳卒中後疼痛⁶⁾などが適応とされ、MCS³⁾、DBSは脳卒中後疼痛などの求心路遮断痛全般が適応とされ、DREZotomyは引き抜き損傷後疼痛などが適応とされる。それぞれについて分けて解説していきたい。

脊髄硬膜外電気刺激療法 (SCS)

この治療は低侵襲な治療で、側臥位で行うのと腹臥位で行うのと2法あるが、腹臥位で行う施設が多い。術前、X線撮影、MRI撮影にて、硬膜外腔の広さを確認する必要があるが、failed back surgery syndromeの場合、硬膜外腔が癒着して電極が通らないこともある。

写真(図1)のように透視装置を使って、傍脊柱から硬膜外腔穿刺針を黄靱帯の抵抗のあるところまで刺入した後(図2, 3)、内針を抜き、注射器に空気か生理食塩水を入れて針管に接続し、断続的に注射器の内筒に圧をかけながらゆっくりと針を進め、手指による押圧抵抗の消失の感覚により硬膜外腔への到達を確認する、LOR (loss of

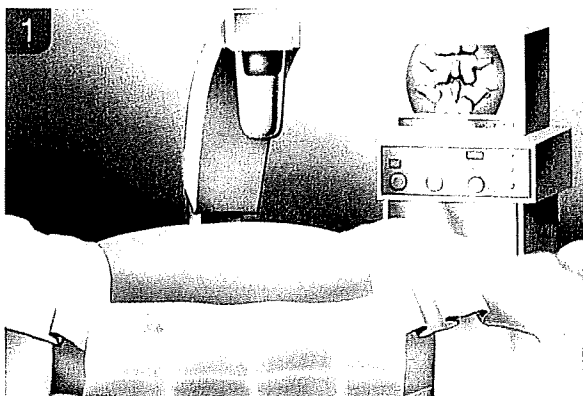


図1 透視装置(腹臥位で行う)

resistance)法を用いる(図4)。

内針を抜きゆっくりと4極電極を挿入して、

2

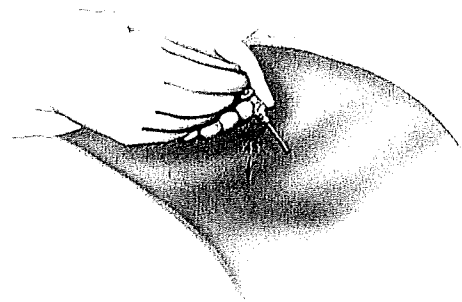


図2 硬膜外腔穿刺針の刺入

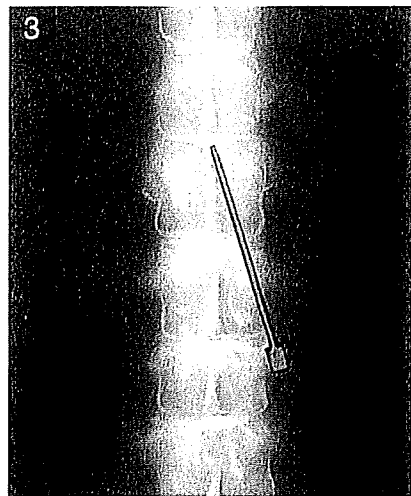


図3 透視で硬膜外腔穿刺針の刺入位置の確認

4

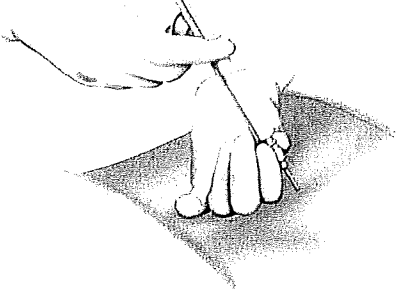


図4 LOR法

テスト刺激を繰り返して、疼痛部位に電気刺激感がオーバーラップする位置に電極を留置する(図5, 6)。この状態で皮膚に固定し、テスト刺激を行う(図7)。最近では1椎体下からもう1本挿入し、2本を平行またはずらして留置して、2本の間で刺激を行う方法も採用される。電極を透視下で移動させていくときに、側方から脊椎の前面に回ってしまうことがあるので注意が必要である。前方に回ったときには、一般にテスト刺激で、前根が刺激されるため、刺激した肢が震える。そんなときは透視を側面に回して、電極の位置を確認する。

5

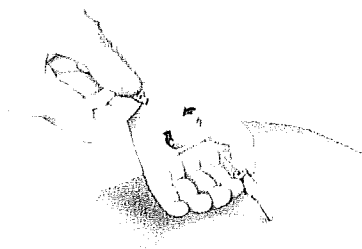


図5 電極留置

6

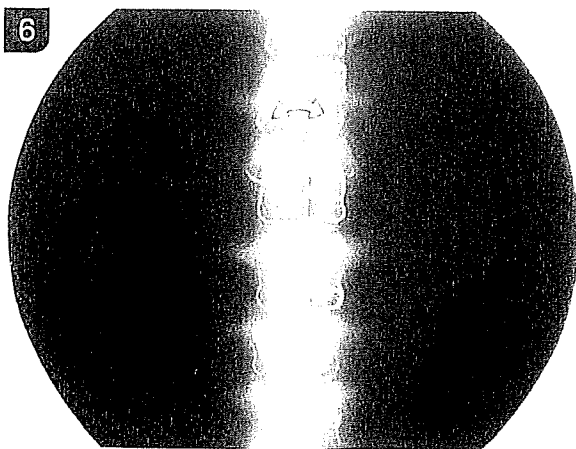


図6 電極留置部位

埋め込むときのアンカーには数種類あるが、いずれも筋膜まで剥離して筋膜に縫い付ける(図8)。腹部に刺激装置を埋めるポケットを作り、エクステンションリードに刺激装置を接続し、皮下を通

7

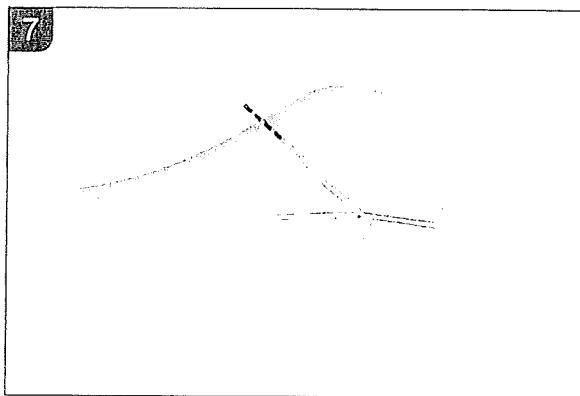


図7 テスト刺激

8

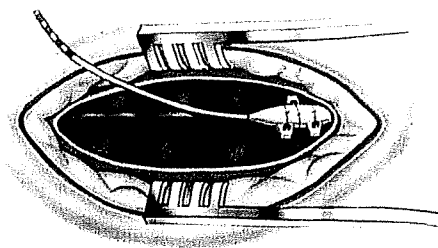


図8 アンカーの筋膜への縫い付け

9

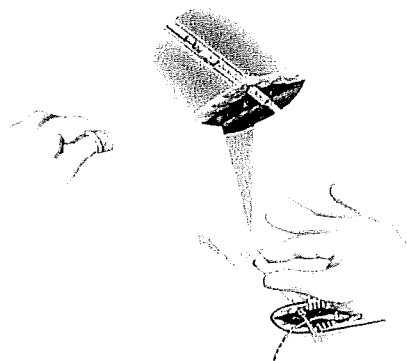


図9 刺激装置の接続

して4極リードと接続して、すべてのシステムを埋没させる(図9~12)。(図1~12イラスト提供:日本メドトロニック株式会社)

10

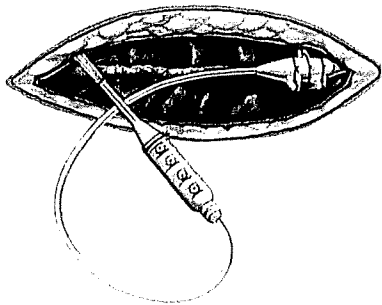


図10 刺激装置の埋没(1)

11

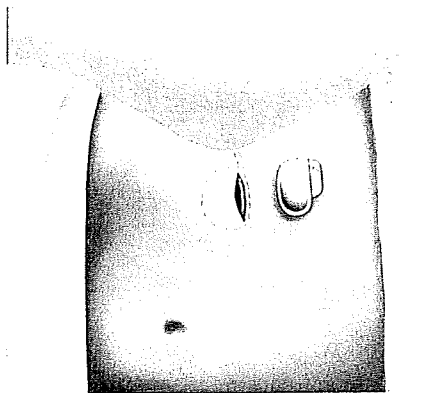


図11 刺激装置の埋没(2)

12

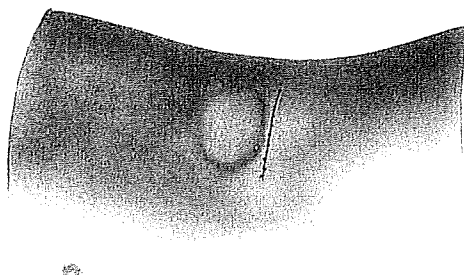


図12 埋没完了

大脳一次運動野刺激療法(MCS)

この治療法もさまざまな方法があつて、硬膜外に4極電極を留置するのが最もポピュラーである。穿頭1~2個で電極を硬膜外に滑り込ますものから、小開頭で硬膜外に留置するもの、硬膜下に電極を留置するもの、硬膜下でも中心溝内や大脳半球間裂に留置するなどの報告があり、定まった術式はない⁷⁾。近日、著者が術式をまとめた章を含めた教科書が海外で出版される予定である(Textbook of therapeutic cortical stimulation, Nova Science Publishers)。ともあれ、求心路遮断痛の一部において、大脳一次運動野刺激で除痛できることは世界的に認められつつある。

開頭の位置決め、電極の留置部位を決めるのにナビゲーションを使用する報告も多い。機能的に中心溝を推定する方法としては感覚誘発電位を測定して、正中神経刺激によるN20の位相逆転を観察する方法が一般的である(図13)。

通常、留置に使われる電極はMedtronic社の平板型4極電極で、刺激装置との接続法などはDBS、SCSとまったく同様である。

股深部刺激療法(DBS)

疼痛部位と反対側の視床後腹側核に電極を留置するのが一般的である。この術式についてはターゲットが異なるだけで、不随意運動症で多く述べられているので、そちらに譲る。

脊髄後根進入帯破壊術 (DREZotomy)

頸髄の場合、患者を腹臥位とし、通常の頸椎椎弓切除術の体位をとる。術中モニタリングを行うのが通例である。われわれの施設では、破壊術を行う同側下肢の麻痺の回避を目的として運動誘発電位の測定を行っている。

まず、電気刺激を椎弓切除する範囲に応じた正中切開を行う。棘突起の片側で侵入し、棘突起を切離し、椎弓を切除する。外傷後の症例が多いので、術前のCT画像より、切除範囲を正中から測って、正確な椎弓切除を行う。硬膜を正中で開け、くも膜も正中で開ける。脊髄は引き抜き損傷後疼痛の場合、たいていは形が変形しており、後根進入帯には後根がなく、瘢痕組織が存在する。健常側の後根がどのレベルの椎間孔に入っていくかを

見て、対称位置のレベルを決める。後根が引き抜かれていても、痛みのない髄節もあり、痛みに関連している髄節のみ破壊術を施行する。

破壊法には2種類あって、1つはNasholdの熱凝固法¹⁾で、もう1つはSindouのバイポーラ凝固法²⁾である。われわれは前者の方法を採用しているが、誰がやっても一定の破壊が得られることを長所と考えている。

Nasholdの熱凝固針は先端2mmの範囲が熱凝固されるようになっている(Radionics社、図14)。基本的には後角に垂直刺入が望ましいが、外傷で脊髄が変形している場合には変形に応じて、刺入角度を考え凝固の大きさも勘案する。われわれは1カ所70°C 30秒、1~2mm間隔で丁寧に熱凝固している。

脊髄表面には蛇行する動静脈が存在し、熱凝固するときにそれらも凝固すると、小さな脊髄梗塞が生じて、術後新たな麻痺の出現や、新たな求心路遮断痛の出現につながることもあるので、気をつけなくてはならない。5カ所くらい熱凝固しては、運動誘発電位を測定し、下肢への運動線維に影響がないことを確かめている。時に後根は引き抜かれて、存在しないが瘢痕組織もわからないこ

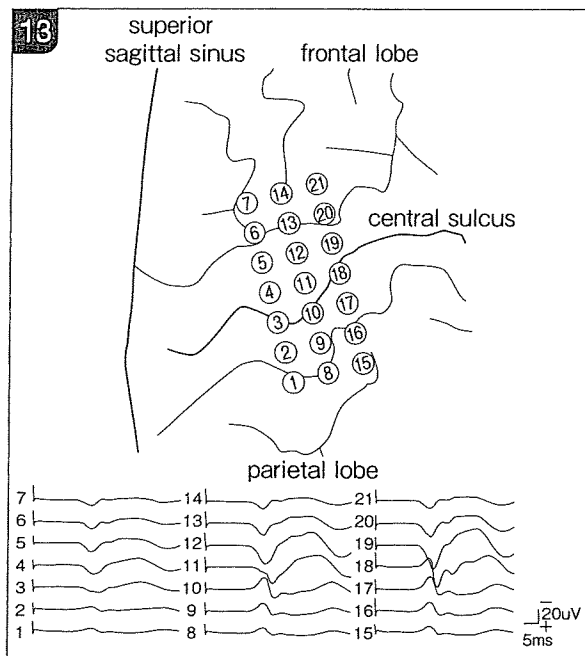


図13 MCS

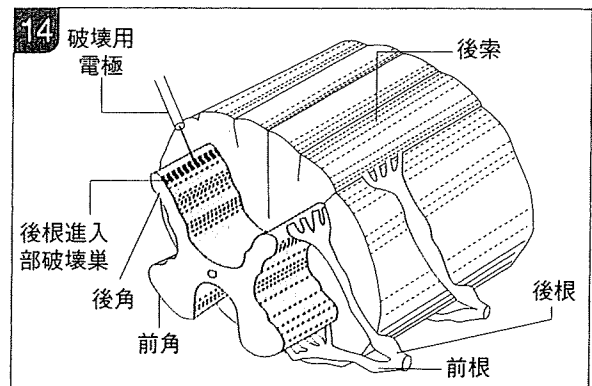


図14 DREZotomy

ともある。そんなときは吻側、尾側の健常な後根が存在するレベルまで露出させて、脊髄後根進入帯を推定する作業を行う。

凝固終了後はくも膜を縫い合わせ、硬膜を閉じ、筋層を縫い合わせる。顕微鏡下での手術手技をビデオで供覧する⁴⁾ (Video)。

おわりに

難治性疼痛の脳神経外科的手術をわかりやすく説明したつもりであるが、特殊な道具や、神経生理学的モニタリングも必要であるので、MCS、DBS、DREZotomyは簡単には施行できない。唯一、脊髄硬膜外刺入ができればSCSは簡単に施行可能である。まずはSCSから始められることをお勧めする。

文献

- 1) Cosman ER, Nashold BS, Ovelman-Levitt J: Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone. *Neurosurgery* 15: 945-50, 1984
- 2) Sindou MP, Blondet E, Emery E, et al: Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus: a prospective series of 55 patients. *J Neurosurg* 102: 1018-1028, 2005
- 3) Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, et al: Motor cortex stimulation for the central and the peripheral deafferentation pain. *J Neurosurg* 92: 150-155, 2000
- 4) 齋藤洋一: 難治性疼痛の外科治療. 専門医・研修医教育ビデオ (機能的外科シリーズ 2), *Video J of Japan Neurosurgery* 2006 Nov.
- 5) 齋藤洋一, 吉峰俊樹: 大脳皮質刺激療法. *総合臨床* 55: 2319-2323, 2006
- 6) Saitoh Y, Sumitani M, Oshino S, et al: Efficacy of spinal cord stimulation on post-stroke pain. *Pain Research* 22: 123-126, 2007
- 7) Saitoh Y, Yoshimine T: Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain, 51-56. (Sakas DE, Simpson BA, et al, eds: *Operative Neuromodulation*, Vol.2, SpringerWienNewYork, 2007)
- 8) 齋藤洋一: 脊髄・末梢性難治性疼痛の治療. *脳外誌* 17: 222-227, 2008

一次運動野電気刺激療法

齋藤 洋一

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学

要 旨

各種の難治性神経障害性疼痛に対して大脳皮質一次運動野電気刺激療法は約半数で有効であり、中には著効症例が存在する。また長期成績も悪くなく、本治療法は安全で、有効な治療といえる。今回、われわれの経験を中心に、文献の review を行う。
(ペインクリニック 30 : 1686-1692, 2009)

キーワード : primary motor cortex, motor cortex stimulation, neuropathic pain

はじめに

神経障害性疼痛には脳卒中後疼痛（視床痛など）、脊髄損傷後疼痛などの中枢性のものと、腕神経叢損傷後疼痛、幻肢痛、複合性局所疼痛症候群（CRPS）などの末梢性のもののが存在し、有効な薬物はあまり存在せず、慢性疼痛に移行することがある。この慢性疼痛は治療に難渋し、うつ病を併発してくることも多く、一次運動野の磁気、電気刺激が有効なことが報告されている。

一次運動野電気刺激療法（electrical motor cortex stimulation : EMCS）（図 1）が脳卒中後疼痛に対して有効であることが見い出されてから、各種神経障害性疼痛に成功例が見い出されている¹⁻⁶⁾。EMCS は疼痛を除去するわけではなく、あくまで緩和させる治療であるが、慢性難治性疼痛患者においては、疼痛が 50% しか減弱しなくても QOL は向上する。われわれの施設では神経障害性疼痛全般に EMCS を施行しており、今回は神経障害性疼痛全般に対する EMCS の有効性について、review を行う。

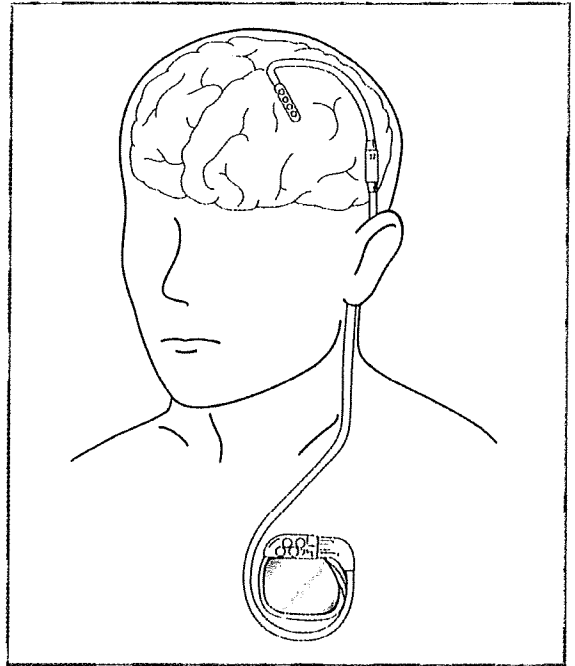


図 1 一次運動野刺激術のシエーマ

1. 一次運動野電気刺激術（EMCS）の手術手技⁷⁾

一般的には局所麻酔下で小さな開頭を設け、4 極電極を硬膜外腔に挿入し、体性感覚誘発電

〈Special Article〉 Forefront of nerve stimulation therapy
Electrical motor cortex stimulation

Youichi Saitoh

Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

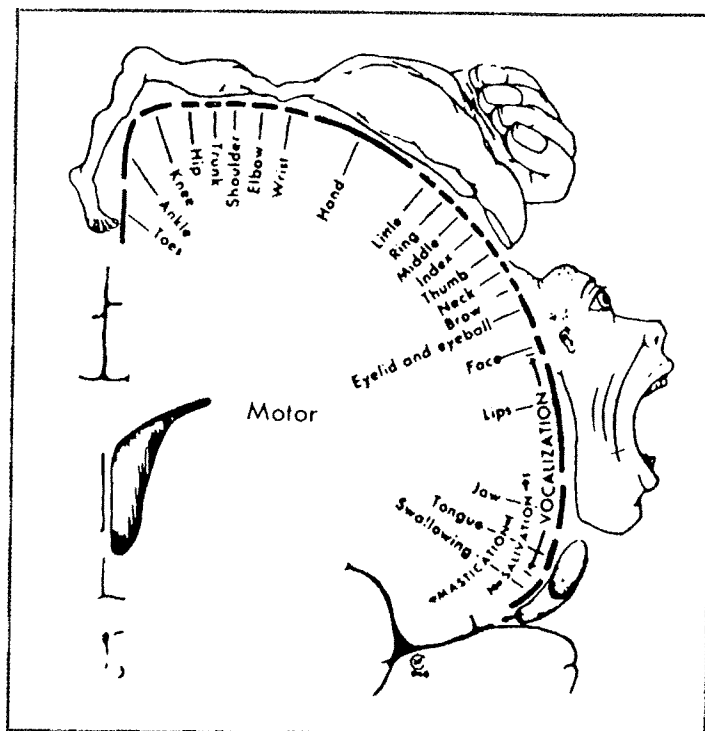


図2 ヒトでの一次運動野局在分布
Penfield's homunculus とも呼ばれる

位 (SEP) を測定し、中心溝の位置を確認する。Penfield's homunculus (図2) に基づいて、疼痛部位に対応した一次運動野を硬膜外より刺激するのが一般的である。テスト刺激を行い、除痛の有無を観察しながら最も有効な箇所に電極を留置する。病棟でテスト刺激を繰り返し、患者が満足すれば、全身麻酔下で刺激装置を皮下に埋め込む方法がとられる。

われわれは、別項でも述べるように、2002年から、ナビゲーションガイドによる反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の臨床研究を行い、すでに110症例以上の経験を有するが、シャム刺激に対して有意に除痛効果を認めた。現状rTMSは保険適応でないため、rTMSによる一次運動野刺激が有効な症例にEMCSを積極的に勧めている。rTMSによって疼痛の減弱がみられる症例では、EMCSでも良好な反応性がみられる⁸⁾。rTMSとEMCSの有効性を比較したmeta-analysisがあるが、平均 responder

rateはEMCSで64.0%、rTMSで40.0%と有意な差があることが報告されている⁹⁾。

われわれの術式は、全身麻酔下で中心溝上に開頭を行い、硬膜下でSEP測定を行い、中心溝を確認して、中心溝上に硬膜下グリッド電極を留置している。手、顔の疼痛の場合、症例によっては中心溝を剥離して中心溝内にも4極電極を留置しているが、理由は後述する。術後、病棟で試験刺激による除痛効果の得られる刺激部位を検討し、再度、全身麻酔下で最も効果の得られる部位に4極電極を留置し、前胸部皮下に刺激装置を留置している (図3a, b, c)。

中心溝内に電極を挿入する理由であるが、ヒト大脳皮質の細胞構築をみてみると、一次運動野は中心溝内に主要部分が存在する (図4)。大脳一次運動野刺激が有効な治療であるならば、これまでの無効症例においては一次運動野を適切に刺激できていなかった可能性がある。硬膜下脳表電極による刺激も硬膜外刺激に比較

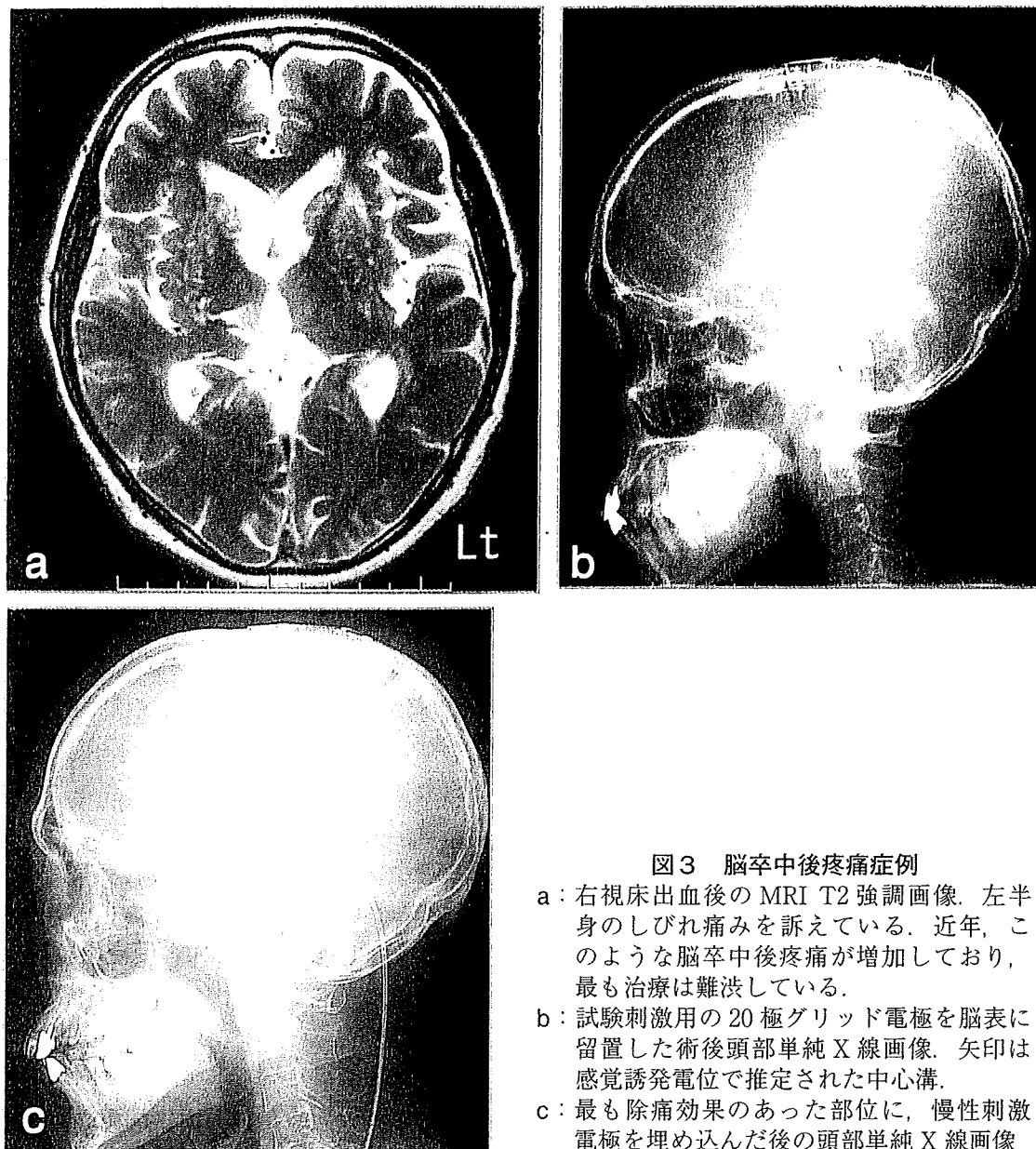


図3 脳卒中後疼痛症例

- a：右視床出血後のMRI T2強調画像。左半身のしびれ痛みを訴えている。近年、このような脳卒中後疼痛が増加しており、最も治療は難渋している。
- b：試験刺激用の20極グリッド電極を脳表に留置した術後頭部単純X線画像。矢印は感覚誘発電位で推定された中心溝。
- c：最も除痛効果のあった部位に、慢性刺激電極を埋め込んだ後の頭部単純X線画像

して、格段に成績を向上させるものでないことよりも、中心溝内よりの大脳皮質刺激によって、有効性の向上が見込めるのでないかと考えた。これまでに、12症例の中心溝内での一次運動野刺激を施行した。中心溝を剥離することで、一時的に疼痛緩和が得られることがあり、長期のものでは6カ月にも及んだ。術後、一時的な麻痺、しびれが生じたことがあるが、恒久的障害となったことはない。一次運動野が除痛に最

適な刺激部位であると考え、特に手、顔の疼痛に対して、重度の運動障害または機能廃絶症例など、症例を選んで中心溝内に電極を埋めている⁸⁾。足の運動を司る一次運動野は中心溝が浅く、大脳半球間裂に面しているので、大脳半球間裂の脳表に電極を置いている。

よく硬膜外刺激で効果は十分である、あるいは、硬膜下および中心溝内からの刺激は侵襲が大き過ぎるとの意見を耳にする。実際の電極間

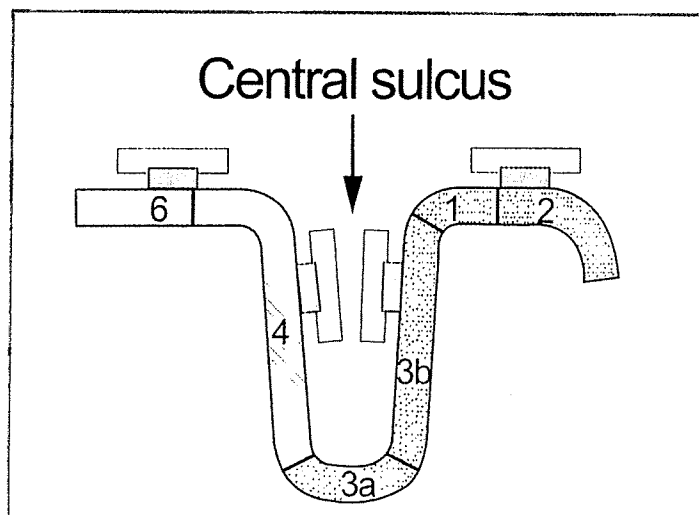


図4 ヒトにおいては中心溝内に一次運動野の主要な部分が存在する

の電流の流れ，大脳皮質に生じる神経細胞の興奮は不明な点が多い。患者選択が適切であれば，一次運動野を適切に刺激することで除痛は必ず得られると考えているので，より直接的な硬膜下，中心溝内刺激が必要ではないかと考えている。

2. 一次運動野電気刺激術（EMCS）の有効性

すでに述べたように，2004年からはrTMSを施行して，rTMSが有効な症例に強くEMCSを勧めているため，EMCS有効率の検証は現状ではできない。rTMSの有効率は約半数であるが¹⁰⁾，脳卒中後疼痛よりも脊髄損傷後疼痛または末梢性疼痛の方が，有効率が高いような印象を受ける。海外からは反対の結果を報告するものもある¹¹⁾。rTMS導入前の結果では，硬膜下脳表刺激，中心溝内刺激を合わせて，退院時，著効症例（EMCSで痛みが20%以下になる）は約25%，少しでも改善したもの（EMCSで痛みが80%以下になる）までを有効と考えれば，有効率は75%であった¹²⁾。片山ら¹³⁾の報告では，脳卒中後疼痛に限られるが，運動麻痺の軽い症例では73%の有効率で，感覚障害の程

度，状態には依存しないと報告している。主な硬膜外大脳皮質刺激の報告をまとめてみると，概ね有効率は約50%と考えられている¹⁴⁾。理由は不明であるが，長期成績はEMCS術直後よりも疼痛減弱が9.4%低下するとmeta-analysisの結果は出ている⁹⁾。Follow-upのresponder rateは54.6%と報告されている⁹⁾。

疼痛の部位，原因別の有効性の検討では，どの報告でも非定型三叉神経痛の有効性が高い。脳卒中後疼痛が報告の大部分を占め，脊髄損傷後疼痛，幻肢痛も有効性が高そうだが，報告例数が少ない^{14,15)}。性差，左右差などの明らかな報告はない。

Drug challenge tests (DCT) とEMCSの有効性の相関を調べた報告があるが，チオペンタール，ケタミンが有効で，モルヒネに不応な症例にMCSの成功が見込めるとの報告がある¹⁶⁾。われわれのDCTは，前述のDCTと内容が異なるが，ケタミンの有効性とEMCSの有効性が最も相関が見込めそうで，チオペンタールが2番目に相関しそうである。モルヒネ有効症例が全体の約半数存在するが，EMCSの有効性との間に相関は見込めそうもない。結局，DCTの結果によってMCSの適応を決めることは難しいと考えられる⁴⁾。EMCSの代表

表1 Summary of literature results of EMCS for chronic neuropathic pain (文献15より引用改変)

Series	No of Patients	follow-up (mos)	No of patients (%) Pain relief			
			>70%	>50%	>40%	>30%
Tsubokawa, et al	11	>24	-	-	6 (54.5)	-
Meyerson, et al	10	12.7	2 (20)	5 (50)	-	-
Hosobuchi	6	9-30	-	3 (50)	-	-
Herregodts, et al	7	12.7	2 (28.6)	5 (71)	5 (71)	5 (71)
Katayama, et al	31	>24	-	15 (48.3)	-	-
Nguyen, et al	32	27.3	15 (46.9)	-	-	-
Caroll, et al	10	21-31	3 (30)	4 (40)	-	-
Saitoh, et al	15	24.1	-	-	7 (46.7)	-
Sol, et al	3	27.3	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)
Velasco, et al	9	12	4 (44.5)	-	6 (66.7)	6 (66.7)
Brown & Pilitsis	10	10	4 (40)	6 (60)	-	-
Nuti, et al	31	49	3 (9.7)	7 (22.6)	16 (51.6)	21 (67.7)
Pirotte, et al	18	29.7	10 (55.6)	11 (61.1)	11 (61.1)	11 (61.1)
Rasche, et al	17	49.7	1 (5.9)	4 (47)	5 (29.4)	8 (47.1)
Total	210	-	44/147 (29.9)	62/143 (43.4)	81/143 (56.6)	53/85 (62.4)

的報告を表1にまとめた。

3. 合併症

よく心配される長期のてんかんの報告はない。テスト時に電流を上げ過ぎて、痙攣発作を起こすことはある(12%)。創部感染5.7%、装置の不具合5.0%、硬膜外・下出血2.5%、一時的な神経症状1.3%、長期の神経症状1.3%、頭痛・創部痛3.2%と報告されている¹⁵⁾。

ナビゲーションガイド反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)との比較については、詳細は別項で述べられるが、われわれは、予備臨床試験として20症例に施行して10症例に有効性を認めた。一次運動野、一次感覚野、前運動野、補足運動野を刺激した結果、一次運動野刺激のみが除痛に有効であることが示された。これらの大脳皮質は近接しており、一次運動野刺激のみが

除痛に働くこと実は非常に興味深い¹⁰⁾。刺激頻度として1Hzは有効性がなく、5、10Hzの高頻度刺激によってのみ除痛が得られる¹⁷⁾。

12症例のrTMSの有効性とEMCSの有効性の間には有意な相関が得られた(図5)⁸⁾。

おわりに

一次運動野電気刺激(EMCS)による難治性疼痛治療は偶然に見い出された治療法であるが、世界中でその長期の除痛効果は確かめられた。より低侵襲なデバイスが開発されれば、もっと広く利用されるようになるだろう。

文献

- 1) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. J Neurosurg 78: 393-401, 1993

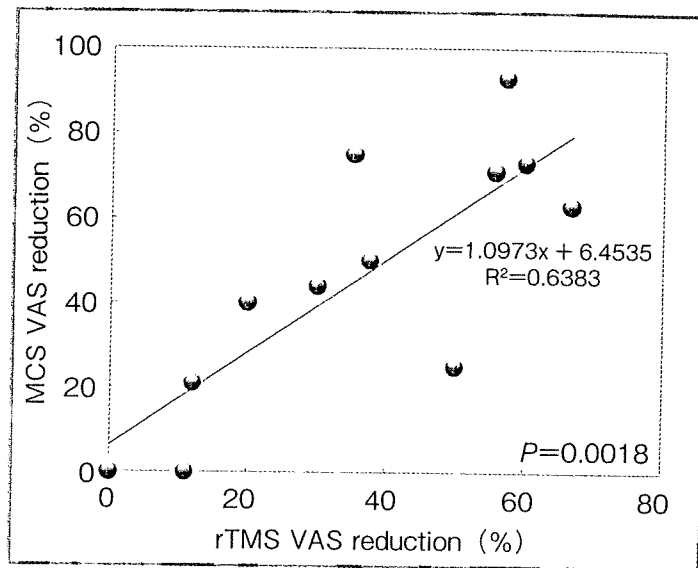


図5 反復的経頭蓋磁気刺激 (rTMS) と一次運動野電気刺激療法 (EMCS) の両者の個々の患者における有効性には相関がみられる

- 2) Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, et al: Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir* 58 (Suppl) : 150-153, 1993
- 3) Saitoh Y, Shibata M, Sanada H, et al: Motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet* 353 : 212, 1999
- 4) Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, et al: Motor cortex stimulation for the central pain and the peripheral deafferentation pain. *J Neurosurg* 92 : 150-155, 2000
- 5) Son BC, Kim MC, Moon DE, et al: Motor cortex stimulation in a patient with intractable complex regional pain syndrome type II with hemibody involvement. *J Neurosurg* 98 : 175-179, 2003
- 6) Tani N, Saitoh Y, Hirata M, et al: Bilateral cortical stimulation for deafferentation pain after spinal cord injury. *J Neurosurg* 101 : 687-689, 2004
- 7) Saitoh Y, Hosomi K: Chapter 2 : From localization to surgical implantation. (Canavero S, ed: *Textbook of therapeutic cortical stimulation*.) New York, Nova Science Publishers 2009
- 8) 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
- 9) Lima MC, Fregni F: Motor cortex stimulation for chronic pain: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70 : 2329-2337, 2008
- 10) 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
- 11) Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P, et al: Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 132 : 1463-1471, 2009
- 12) Saitoh Y, Kato A, Ninomiya H, et al: Primary motor cortex stimulation within the central sulcus for treating deafferentation pain. *Acta Neurochir* 87 (Suppl) : 149-152, 2003
- 13) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T: Post-stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: Neurologic characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 89 : 585-591, 1998
- 14) Saitoh Y, Yoshimine T: Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Operative Neuromodulation* 2 : 51-56, 2007
- 15) Fontaine D, Hamani C, Lozano A: Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: Critical review of

- the literature. J Neurosurg 110 : 251-256, 2009
- 16) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, et al: Pharmacological classification of central post-stroke pain: Comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. Pain 72 : 5-12, 1997
- 17) 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

※ ※ ※

脳波・筋電図の臨床

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

*Repetitive transcranial magnetic stimulation for intractable neuropathic pain*細見 晃一
HOSOMI Koichi齋藤 洋一*
SAITOH Youichi吉峰 俊樹**
YOSHIMINE Toshiki

神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法の除痛効果が報告されているが、未だ確立された治療法とは言えない。

自験例100例を再検討した結果、本刺激はシャム刺激に比べ有効率、除痛率（VAS低下率）ともに勝っており（ $p < 0.001$ ）、平均除痛率は23.2%であった。

過去の報告も含め、現時点での除痛率は20~40%程度である。

今後、エビデンスレベルの高い二重盲検無作為化比較試験や新しい機器の開発が期待される。

KEY WORDS

反復経頭蓋磁気刺激、神経障害性疼痛、一次運動野

はじめに

神経障害性疼痛（Neuropathic pain）は、“pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system「体性感覚系に対する障害や疾患によって直接引き起こされる疼痛」と定義されており¹⁾、脳卒中後疼痛や脊髄損傷後疼痛、末梢神経障害に伴う疼痛などが含まれる。まず薬物療法が行われるが、実際は治療に難渋し、患者の生活の質に重大な影響を与えている症例も多い。そのような症例には、手術により電極を設置する大脳運動皮質電気刺激療法（motor cortex stimulation; MCS）が行われ、ある一定の効果が報告されている²⁾。しかし、開頭術を要する侵襲的な治療であり、患

者にとってもハードルの高い治療法である。一方、非侵襲的かつ苦痛を与えることなく局所的に大脳皮質ニューロンを刺激できる反復経頭蓋磁気刺激療法（repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS）が、神経障害性疼痛に対し応用されてきた。最初の報告は、Migitaらの脳卒中後疼痛2症例であり、1例はrTMS、MCSともに除痛効果を示し、もう1例は両者とも無効であった。この報告では、0.2Hzの低頻度刺激で円型コイルを用いて対側の一次運動野（M1）を刺激するというものであった³⁾。その後、2001年以降、5 Hz以上の高頻度刺激で8の字コイルを用いて対側M1を刺激することで、除痛効果が得られるとの報告が続いた⁴⁾⁻⁶⁾。

われわれも、2002年より反復磁気刺激装置を導入し、神経障害性疼痛に対する臨床研究を行っ

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 *准教授 **教授

Address/HOSOMI K: Dept. of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine, OSAKA 565-0871

てきた。ほとんどのrTMSの報告では、MCSの経験より刺激部位を対側M1としていたが、最適刺激部位については検証されていなかった。そこでまず、特定の大脳皮質を正確に刺激するため、TMS用ナビゲーションシステムを導入し、20例の難治性神経障害性疼痛患者を対象に、M1、一次感覚野、運動前野、補足運動野に対し5HzのrTMS(計500発)を行った。その結果、M1のみがSham刺激に比べ刺激後180分まで有意に除痛効果($p < 0.05$)を示した⁷⁾。次に除痛効果が得られた13例に対し、10Hz、5Hz、1HzのrTMS(刺激部位:M1, 計500発)を行ったところ、10Hzと5HzのみがSham刺激に比べ刺激後180分まで除痛効果($p < 0.05$)を示し、10Hzの方がより効果が高かった⁸⁾。さらに、より客観的にrTMSの有効性と再現性、安全性を評価するため、当院未来医療センターの協力を得て臨床試験(UMIN 000000777)を施行した。30例に対し5Hz-rTMS(刺激部位:M1, 計1500発)を施行し、データの収集から管理、解析まで未来医療センターが担当した。その結果、rTMSに起因する重大な副作用は認められず、rTMS前に比べ刺激後90分まで有意な除痛($p < 0.05$)が得られ、有効性と安全性が確認された⁹⁾。

難治性神経障害性疼痛に対するrTMSの治療報告例は、上記のわれわれの報告も含め世界でも300例程度で、未だ確立した治療法とは言えない。本稿では自験例の再検討に文献的考察を加え、神経障害性疼痛に対するrTMSの現状と今後の課題について概説する。

対象と方法

1. 対象

当科では2002年より2009年4月まで、薬物治療など行ったにもかかわらず十分な除痛が得られず、発症後6ヵ月以上経過した難治性の神経障害性疼痛125例にrTMSを行ってきた。このうち5Hzで対側M1を刺激し疼痛尺度による効果判定がなされていた100例を対象とした。原因病変は

脳卒中が59例、脊髄損傷15例、神経根引き抜き損傷9例、肢切断(幻肢痛)7例、末梢神経障害6例、三叉神経障害4例であった。その他の患者背景は、平均年齢 57.1 ± 11.6 歳(28~78歳)、男性64例、女性36例、平均罹患期間 63.3 ± 67.0 ヵ月(6~292ヵ月)、疼痛部位は顔面4例、上肢50例、体幹2例、下肢44例であった。100例中、Sham刺激は56例に施行され、MCSは17例に行われていた。

2. 刺激方法・条件

rTMSの方法は、以前に報告しているように仰臥位で患者の頭部顔面を固定し、TMS用ナビゲーションシステム(Brainsight Frameless navigation system; Rogue Research inc.)を用いて、疼痛部位に相当するM1(疼痛側と対側の中心前回)がコイルの中心になるように8の字コイル(MC B-70; Medtronic)を専用固定具で固定し、MagPro磁気刺激装置(Medtronic)で反復刺激を行った⁷⁾⁻⁹⁾。Wassermannのガイドラインを遵守し、安静時運動閾値の90%の強度、5Hzの周波数で、50発の刺激(10秒の刺激時間)を50秒間隔で10回または30回(計500発または1500発)施行した。

3. 効果判定

疼痛の評価には最も広く使用されているVisual analogue scale(VAS)と、疼痛の性状とその程度を評価するマギル疼痛質問票短縮版(Short form of McGill Pain Questionnaire; SF-MPQ)を用いて、そのrTMS前後での低下率(除痛率)で除痛効果を評価した。また、各疼痛尺度が30%以上低下したものを有効と判定した。

4. 統計

本刺激群とSham刺激群間の除痛効果の解析には、Wilcoxonの符号付き順位検定およびFisherの直接確率計算法を用いた。また患者背景やMCSの効果とrTMSの除痛効果の関係を、Mann-WhitneyのU検定またはKruskal-WallisのH検

定, 単回帰分析を用いて解析した.

結 果

てんかんを含む重篤な副作用は認められなかった.

本刺激と Sham 刺激の両方が行われた56例の解析では, VASの平均除痛率(低下率)はそれぞれ28.6%, 13.8%, 有効率はそれぞれ42.9% (24/56例), 12.5% (7/56例)であり, 本刺激が Sham 刺激より除痛率 ($p < 0.0001$), 有効率 ($p = 0.0003$) ともに有意に高かった(図1 A, B). 全例で本刺激を解析すると, 平均除痛率はVASで23.2%, SF-MPQで34.6%, 有効率はVASで

31.0% (31/100例), SF-MPQで48.6% (34/70例)であった.(図2 A, B).

VASの平均除痛率に寄与していたのは, 刺激前のVASの値であり, VASの値が高いほどrTMSの効果が低かった ($r = -0.239, p = 0.018$). また, 統計学的には有意な差はなかったものの, SF-MPQのサブスコアで「触られると痛い」「こりこりする-むごたらしい」痛みが強い例で, rTMSの効果が低い傾向が見られた ($p = 0.074, p = 0.059$). また, 以前報告したように¹⁰⁾, 短期のMCSの効果がrTMSの効果に相関していた ($r = 0.688, p = 0.002$) (図3).

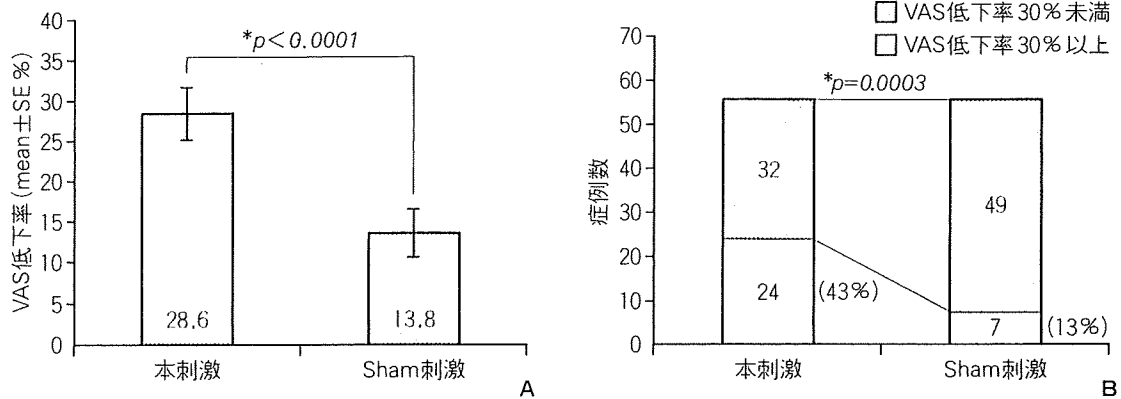


図1 本刺激と Sham 刺激の有効性の比較 (56例)

本刺激と Sham 刺激の両方が行われた56例で有効性を比較したところ, 平均の除痛率 (A), 有効率 (B) ともに, 本刺激の方が勝っていた ($p < 0.0001, p = 0.0003$).

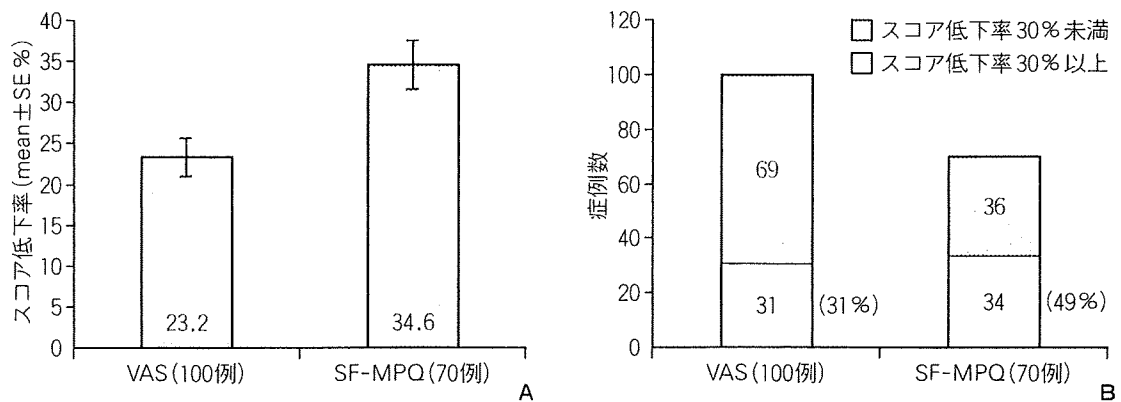


図2 本刺激の除痛率と有効率 (100例)

平均除痛率 (A) はVASで23.2%, SF-MPQで34.6%, 有効率 (B) はVASで31.0% (31/100例), SF-MPQで48.6% (34/70例)であった.

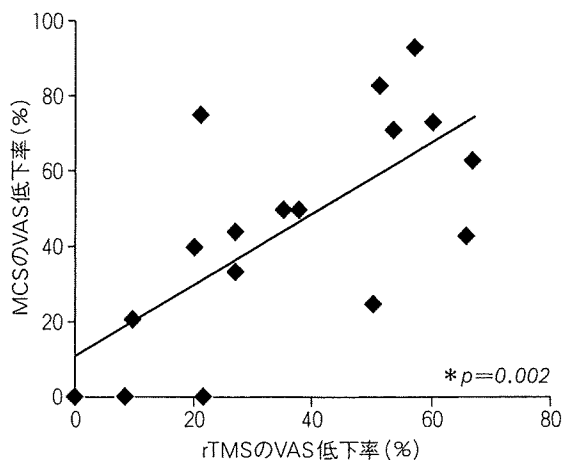


図3 MCSとrTMSの除痛率(17例)
短期のMCSの効果がrTMSの效果に相関して
いた($r=0.688$, $p=0.002$).

考 察

1. 有効性

表1に、高頻度でM1を8の字コイルで刺激した報告のうち、対象症例10例以上でVASの低下率が記載されているものをあげた。本刺激1回のセッションでは、VASの平均除痛率は11~33%、有効率(VASが30%以上低下したものを有効と判定)は8~70%であった。これらを平均すると、平均除痛率26.5%、有効率38.1%であった。最近、神経障害性疼痛に対するrTMSの総説やMeta-analysisが報告されている^{11)~14)}。最新のMeta-analysisでは、100例(4つのクロスオーバー試験)の集計で、正味のVASの平均除痛率は13.7%(本刺激よりSham刺激の除痛率を引いた値)と報告されており¹⁴⁾、また別の報告では、36.8%がrTMSに反応した(反応の定義は各文献ごとになされたものを採用)とされている¹³⁾。自験例100例での解析では、VASの平均除痛率は23.2%、有効率は31.0%であり、正味のVASの平均除痛率(本刺激よりSham刺激の除痛率を引いた値)は14.8%となり、過去の報告と似通った結果であった。各報告間で有効性に差があるのは、刺激条件や基礎疾患、評価方法の違いなどが影響しているものと思われる。

2. 刺激条件

刺激頻度については、5 Hz以上の高頻度刺激と1 Hz以下の低頻度刺激をクロスオーバー試験で評価した結果、高頻度刺激の方が効果が高いと報告されている⁴⁾⁸⁾¹⁵⁾。刺激頻度が高いほど除痛効果も高い傾向があると言われている。

ほとんどの文献で8の字コイルが用いられているが、一次感覚野や運動前野、補足運動野には除痛効果が証明されず、M1刺激のみ除痛効果が得られたことから、局所刺激が可能な8の字コイルの使用が望ましいと思われる。刺激方向については、LM(外内側)方向では効果はなく、PA(後前)方向で効果があると報告されている¹⁶⁾。また、M1以外の刺激部位については、背外側前頭前野や頭頂葉後部、二次感覚野などの報告があるが、症例報告にとどまっている。

除痛効果の持続時間は、1回のセッションでは数時間から数日と報告されているが⁴⁾⁷⁾⁸⁾、連続5日刺激した場合、2週間以上効果が持続したという報告がある。この報告では、持続時間だけでなく、VASの平均除痛率が45%、有効率が75%と良好な結果であり、連日刺激により除痛効果の増強や延長される可能性が示唆されている⁶⁾。

3. 効果予測因子

rTMSの効果予測因子については、除痛良好因

表 1 神経障害性疼痛に対するrTMSの臨床研究と有効性

文献	rTMS 刺激条件			症例数	有効症例数*		有効率*		VAS 低下率		
	刺激頻度	トレイン数	刺激時間		総刺激回数	本刺激	Sham 刺激	本刺激	Sham 刺激	本刺激	Sham 刺激
単回セッション											
<i>Lefaucheur et al (Neuroreport 2001)</i>	10Hz	20	5秒	1000	18	7	NR	39%	NR	20%	7%
<i>Lefaucheur et al (JNNP 2004)</i>	10Hz	20	5秒	1000	60	16	NR	27%	NR	23%	8%
<i>Pleger et al (Neurosci Lett 2004)</i>	10Hz	10	1.2秒	120	10	7	0	70%	0%	32%	NR
<i>Andre-Obadia et al (Clin Neurophysiol 2006)</i>	20Hz	20	4秒	1600	12	1	1	8%	8%	11%	8%
<i>Hirayama et al (Pain 2006*)</i>	5Hz	10	10秒	500	20	10	2	50%	10%	28%	8%
<i>Johnson et al (Pain 2006)</i>	20Hz	20	1.25秒	500	17	6	3	35%	18%	30%	9%
<i>Lefaucheur et al (Neurology 2006)</i>	10Hz	20	10秒	2000	36	19	-	53%	-	32%	-
<i>Lefaucheur et al (Neurology 2006)</i>	10Hz	20	6秒	1200	22	NR	NR	NR	NR	33%	11%
<i>Lefaucheur et al (JNNP 2008)</i>	10Hz	20	6秒	1200	46	NR	NR	NR	NR	27%	10%
本研究*	5Hz	10 または 30	10秒	500 または 1500	100	31	(7/56)	31%	13%	23%	14%
複数回セッション**											
<i>Khedr et al (JNNP 2005)</i>	20Hz	10	10sec	2000	28 (本刺激) 20 (Sham 刺激)	21	5	75%	25%	45%	5%

NR, 記載なし

* 本研究は *Hirayama et al, Pain 2006* に報告した症例を含む

† VAS が30%以上低下した症例を有効と判定 ** 5日間連続刺激

子として顔面痛、若年、脊髄または末梢性、その逆の中枢性疼痛などが報告されており⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹⁴⁾、除痛不良因子として、脳幹梗塞があげられている⁵⁾。今後、さらに多数例での検討が必要と思われる。

rTMSとMCSの作用機序、除痛効果は似通っていると推測されるが、われわれはrTMSの除痛率とMCSの短期の効果が相関すると報告してきた¹⁰⁾。今回の再検討でもその関係が確認され、rTMSはMCSの適応決定の際に参考になると思われる。

4. 除痛機序

H₂O-PETの研究では、MCSにより視床や前部帯状回、前頭眼窩野、脳幹上部など情動に関与する領域や下行性疼痛抑制系などの血流増加が報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。MCSと高頻度rTMSの作用機序は類似していると考えられるが、運動皮質内の介在ニューロンの興奮性を高頻度rTMSが修飾しているといった報告も見られる¹⁹⁾²⁰⁾。高頻度rTMSで一次運動野を刺激することで、一次運動野自体を修飾するとともに、一次運動野からの神経連絡を通じて、直接または間接的に脳内の疼痛認知に

関与したさまざまな部位を活性化し、包括的に除痛効果を発揮していると推察されている。

おわりに

現時点では、神経障害性疼痛に対する高頻度rTMSの有効性は、除痛率20~40%程度であり、今後、非侵襲的で副作用の少ない治療法になる可能性がある。しかし、除痛効果は比較的控えめかつ一時的であり、継続的に試行するのが難しいという問題がある。さらにrTMSの効果を高めるためには、複数のセッションを繰り返したり、刺激頻度や強度を高めたりする方法が期待される。われわれは平成21年度より厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）の助成を受け、連日2週間刺激の多施設共同二重盲検無作為化比較試験を開始した。今後、神経障害性疼痛に対する高頻度rTMSを治療法として確立するためには、エビデンスレベルの高い研究や、継続治療の可能な新しいrTMS機器の開発が必要である。

本稿の内容は、第38回日本臨床神経生理学会のシンポジウム10「磁気刺激の現状と今後 基礎と治療」での発表内容に基づくものである。

文 献

- 1) Loeser JD, Treede RD: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137: 473-477, 2008.
- 2) Saitoh Y, Yoshimine T: Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 97: 1-6, 2007.
- 3) Migita K, Uozumi T, Arita K et al: Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery* 36: 1037-1039, 1995.
- 4) Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y et al: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 12: 2963-2965, 2001.
- 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 Psychiatry* 75: 612-616, 2004.
- 6) Khedr EM, Kotb H, Kamel NF et al: Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 833-838, 2005.
- 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) 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.
- 9) 細見晃一, 齋藤洋一, 貴島晴彦, ほか: 神経因性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法. *機能的脳神経外科* 47: 135-140, 2008.
- 10) 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.