

- 11) Lefaucheur JP: The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin* 36:117–124, 2006.
- 12) Leo RJ, Latif T: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. *J Pain* 8: 453–459, 2007.
- 13) Lima MC, Fregni F: Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70: 2329–2337, 2008.
- 14) Leung A, Donohue M, Xu R et al: rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. *J Pain*, in press
- 15) Andre-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.
- 16) Andre-Obadia N, Mertens P, Gueguen A et al: Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* 71: 833–840, 2008.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I et al: Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 67: 1568–1574, 2006.
- 20) 細見晃一, 齋藤洋一, 貴島晴彦, ほか: 高頻度反復的経頭蓋磁気刺激療法の除痛機序 電気生理学的検討. *Pain Research* 23: 19–26, 2008.

Efficacy of spinal cord stimulation for central post-stroke pain

Mohamed Ali / Youichi Saitoh / Koichi Hosomi / Satoru Oshino
Haruhiko Kishima / Masayuki Hirata / Toshiki Yoshimine

Abstract: *Background and Purpose:* Although spinal cord stimulation (SCS) has been shown to be effective in treating neuropathic pain of peripheral origin, its effectiveness in treating central post-stroke pain (CPSP) is not well established. We report our experience with SCS in 25 consecutive patients with intractable CPSP.

Method: All patients underwent percutaneous SCS trial stimulation. When patients were satisfied with pain relief, they received a permanent SCS system. Pain intensity was evaluated by visual analogue scale (VAS). Patient global impression of change (PGIC) scale was also assessed at latest follow-up.

Results: During trial stimulation, pain relief was good ($\geq 50\%$ pain reduction) in eight patients (32%), fair (30 – 49%) in five patients (20%), and poor ($< 30\%$) in 12 patients (48%). Ten patients chose IPG implantation. Of the nine patients who had > 6 -month follow-up (mean 34 months, range 6 to 62), six reported significant pain relief (five “good” and 1 “fair”). All six patients reported a rank of 2 (“much improved”) on the PGIC scale. The remaining three patients reported poor pain relief; two of them reported a rank of 4 (“no change”) and one reported a rank of 5 (“minimally worse”) on the PGIC scale. The median VAS significantly decreased from 8.0 (range 4.0 – 10.0) to 4.0 (range 3.0 – 7.0) ($P=0.011$). There were no significant reported complications.

Conclusion: SCS can be considered reasonably effective treatment for patients with intractable CPSP. It should therefore be included among the options for neurostimulation for medically refractory CPSP.

Keywords: Central post stroke pain, Spinal cord stimulation, Neurostimulation

Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Functional Neurosurgery 48 (2009) 139–146

INTRODUCTION

Central post-stroke pain (CPSP) is a neuropathic type of pain that affects about 8% of patients after stroke¹⁾ and is characterized by pain and sensory dysfunction involving the area of the body that has been affected by the stroke¹⁶⁾. CPSP is considered to be among the most persistent and treatment-refractory types of neuropathic pain¹⁶⁾, and often interferes with activities of daily living and rehabilitation¹⁷⁾. Although the tricyclic antidepressant amitriptyline is considered to be a first-line drug in the management of CPSP, it is often ineffective or

produces intolerable side effects (e.g., dry mouth, urinary retention, and confusion⁵⁾, especially in elderly stroke patients.

The use of neurostimulation techniques has been proposed for severe medically refractory CPSP¹¹⁾. Deep brain stimulation (DBS) has yielded variable results²⁾, while motor cortex stimulation (MCS) has been reported to achieve pain relief in approximately half of patients⁶⁾. MCS involves implanting electrodes over the motor strip through a craniotomy under general anesthesia. Its use is correspondingly restricted to well-established functional neurosurgical centers¹¹⁾.

Table 1 Patient characteristics and results of trial stimulation

Patient No.	Age (Years) /Gender	Pain duration (Months)	Underlying disease	Painful region treated	Motor weakness	Sensory disturbance		Baseline VAS	VAS after trial	% VAS change	Trial stimulation results
						Allod	Hyper				
1	60, M	71	Lt put hem	Rt LL	Mild	—	+	4	4	0	Poor
2	54, F	12	Lt thal hem	Rt UL	Mild	+	+	10	7.5	25	Poor
3	59, F	97	Rt put hem	Lt LL	Mild	—	+	8	4	50	Good
4	65, M	30	Rt thal hem	Lt LL	—	—	—	9	4	56	Good
5	64, F	68	Lt put hem	Rt LL	Mild	+	—	10	7	30	Fair
6	75, F	24	Lt thal hem	Rt LL	Mild	—	—	7	3	57	Good
7	66, F	32	Rt put hem	Lt LL	Mild	+	—	7	3	57	Good
8	65, M	33	Lt thal inf	Rt UL	Mild	—	—	9	6	33	Fair
9	48, M	11	Rt put hem	Lt LL	Mild	+	—	8.6	3	65	Good
10	51, F	46	Rt put hem	Lt LL & UL	Mild	+	—	7	3	57	Good
11	58, M	60	Lt pontine inf	Rt LL	Mild	+	—	6	3	50	Good
12	75, M	24	Rt put hem	Lt LL	—	—	—	10	7	30	Fair
13	67, M	52	Lt thal inf	Rt UL	Mild	+	+	8.5	8.5	0	Poor
14	57, M	80	Rt put hem	Lt LL	—	+	+	6	6	0	Poor
15	72, M	83	Lt thal hem	Rt LL	Moderate	—	—	8.5	7.5	12	Poor
16	71, M	19	Lt thal hem	Rt UL	Moderate	+	—	10	10	0	Poor
17	74, F	156	Lt put hem	Rt LL	Mild	—	—	8	8	0	Poor
18	69, M	6	Lt thal hem	Rt LL	Mild	+	+	8	8	0	Poor
19	66, M	81	Rt put hem	Lt LL	—	—	+	8.5	7	18	Poor
20	67, M	14	brain stem inf	Rt LL	—	+	—	5	5	0	Poor
21	61, M	29	Lt pontine inf	Rt UL	Mild	+	—	9	6	33	Fair
22	72, M	16	Lt put hem	Rt LL	Mild	+	+	9	9	0	Poor
23	76, M	41	Lt thal hem	Rt UL	Moderate	—	—	8.5	2.5	71	Good
24	62, F	6	Rt sc hem	Lt LL	Mild	+	+	8	5.6	30	Fair
25	59, M	48	Lt sc inf	Rt LL	Mild	+	—	7	7	0	Poor

Patients 1 to 10 had a permanent SCS system implanted. Allod: Allodynia, Hyper: Hyperpathia, VAS: Visual analog scale, M: Male, F: Female, Rt: Right, Lt: Left, put: Putaminal, thal: Thalamic, hem: Hemorrhage, inf: Infarction, sc: Subcortical, LL: Lower Limb, UL: Upper Limb, +: Presence, —: Absence. Median VAS in target regions significantly decreased from 8.5 to 6 after trial ($P < 0.001$).

Spinal cord stimulation (SCS) is the most widely used neurostimulation technique for chronic pain because it is minimally invasive, has a low complication rate, and is overall very effective¹⁴⁾. SCS has been proven effective for various types of neuropathic pain of peripheral origin, in particular, failed back surgery syndrome (FBSS) and peripheral neuropathy¹⁴⁾. In contrast, SCS is considered ineffective for central neuropathic pain, including CPSP²⁾. However, the efficacy of SCS for CPSP has not been adequately explored, and there are only a few reports of its use in a small number of patients^{2,9,19)}. To evaluate the efficacy of SCS in CPSP, we retrospectively reviewed our clinical experience with SCS in 25 consecutive patients with intractable CPSP, and report the results of trial stimulation as well as long-term follow-up care.

PATIENTS and METHODS

Patients

Records of patients with CSPS between May 2002 and April 2009 were reviewed. A total of 87 patients with medically refractory CPSP had undergone one or more of the following procedures: MCS, repeated Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), or SCS. Of these patients, 25 consecutive patients suffering from medically refractory CPSP met the inclusion criteria and agreed to undergo SCS trials or implantations in the Department of Neurosurgery of Osaka University Hospital. They included 17 men and 8 women, with a mean age of 64.5 ± 7.6 years (\pm S.D.) and mean duration of pain prior to surgery of 45.5 ± 35 months.

All patients were selected according to the following criteria¹³⁾: 1) development of pain following a stroke; 2)

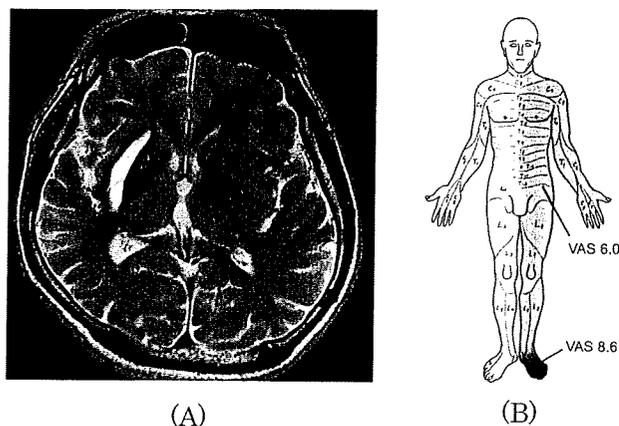


Fig. 1 Illustrated case (No. 9).

MRI reveals evidence of an old right putaminal hemorrhage (A). The distribution of pain in the left hemibody shows that pain was more severe in the left foot; the patient therefore underwent implantation of a lower thoracic electrode targeting the foot region (B).

sensory disturbance correlated with the cerebrovascular lesion; 3) pain located within the territory of sensory disturbance; 4) exclusion of other causes of nociceptive and peripheral neuropathic pain, especially lumbar canal stenosis and post-stroke shoulder pain; and 5) exclusion of serious psychiatric disorder and severe cognitive dysfunction, as determined by comprehensive neuropsychological assessment. All patients had had a poor response to medical treatment for at least 6 months prior to the start of the study, including antidepressants and anticonvulsant drugs.

The most frequent cause of stroke was putaminal hemorrhage ($n=11$; 44%), followed by thalamic hemorrhage ($n=7$; 28%). Other less frequent causes ($n=7$; 28%) are listed in Table 1. All patients had unilateral pain, which varied in distribution from only one limb to hemibody pain (Fig. 1). Allodynia was observed in 15 patients (60%) and hyperpathia in 9 patients (36%). Motor weakness was mild in 17 patients (MMT Grade 4) and moderate in 3 patients (MMT Grade 3).

Trial stimulation

In the prone position, a percutaneous lead with quadripolar electrodes (Pisces Quad, Model 3487A; Medtronic, Inc., MN) was inserted into the epidural space through a Touhy needle under local anesthesia. The tip was advanced to the required spinal level: C4 to C7 for upper limb pain or T9 to T12 for lower limb

pain. The electrodes were manipulated with fluoroscopic guidance so that the stimulation-induced paraesthesia covered the entire region affected by pain²⁰.

Using an externalized temporary lead connected to an external stimulator (model 3625, Medtronic), trial stimulation was performed to evaluate the efficacy of pain relief before permanent implantation. During the trial period (2 to 7 days), patients were allowed to test the pain-relieving effects of several stimulation parameters and combinations of active electrodes. Thereafter, the temporary electrodes were removed and patients were discharged. After thorough counseling on an outpatient basis, patients who decided to proceed were scheduled for implantation of the permanent SCS system.

Implantation of permanent SCS system

A permanent lead was implanted in a similar manner as the trial lead. A second trial stimulation period was then performed to verify consistent efficacy. Finally, an implantable pulse generator (IPG; Itriel III Model 7425 or Synergy Model 7427 V, Medtronic, Inc.) was implanted under general anesthesia in the left lower abdomen or anterior chest.

Evaluation of pain relief

Pain intensity was evaluated using a self-rated visual analog scale (VAS) ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain) at baseline, during the trial, and at follow-up visits every 6 months. In patients with wide regions of pain, VAS was assessed independently for each region, and the target area for SCS was determined based on the area with the greatest pain and disability (Fig. 1).

In addition, the patient global impression of change (PGIC) scale 4 was assessed at the latest follow-up of the permanent implant. The PGIC scale indicates overall improvement according to a seven-point categorical scale: 1, very much improved; 2, much improved; 3, minimally improved; 4, no change; 5, minimally worse; 6, much worse; and 7, very much worse.

Based on percent reduction of VAS (reduction = $[\text{VAS}_{\text{pre-stimulation}} - \text{VAS}_{\text{post-stimulation}} / \text{VAS}_{\text{pre-stimulation}}] \times 100\%$)⁸, the degree of pain relief was classified into three categories: good ($\geq 50\%$), fair (30–49%), or poor

Table 2 Results of permanent SCS in ten patients

Patient Number	Age (Years)	Gender	Underlying disease	Painful region treated	VAS reduction (%) in trial stimulation	Latest Follow-up		Follow-up (Months)
						VAS reduction (%)	PGIC	
1	60	M	Lt put hem	Rt LL	0	0	4	59
2	54	F	Lt thal hem	Rt UL	25	20	5	16
3	59	F	Rt put hem	Lt LL	50	50	2	62
4	65	M	Rt thal hem	Lt LL	56	50	2	60
5	64	F	Lt put hem	Rt LL	30	ND ^a	ND ^a	2
6	75	F	Lt thal hem	Rt LL	57	57	2	41
7	66	F	Rt put hem	Lt LL	57	57	2	24
8	65	M	Lt thal inf	Rt UL	33	33	2	25
9	48	M	Rt put hem	Lt LL	65	19	4	12
10	59	F	Rt put hem	Lt LL & UL ^b	57	57	2	6

^aThis patient had less than 6 months follow-up at the time of the latest follow-up and was therefore excluded from long-term follow-up. ^bThis patient had two electrodes implanted, but in statistical analysis, only results for the thoracic electrode are included. For PGIC: 2 = Much improved; 4 = No change; 5 = Minimally worse.

VAS: Visual analog scale, PGIC: Patient global impression of change, M: Male, F: Female, Rt: Right, Lt: Left, put: Putaminal, thal: Thalamic, hem: Hemorrhage, inf: Infarction, LL: Lower Limb, UL: Upper Limb, ND: Not determined

(<30%). During data analysis, pain relief of "fair" or better and "rank 2" or better on the PGIC scale were considered clinically significant⁴⁾. This consideration is based on a report documenting that pain reduction as low as 30% corresponds to clinically meaningful success⁴⁾.

Clinical factors related to outcome of trial stimulation

Based on the degree of pain relief during trial stimulation, patients were classified into two groups: "good" and "fair" in one group and "poor" in the other. Clinical factors such as age, sex, painful region treated (upper vs. lower limb), duration of pain, cause of stroke (putaminal vs. thalamic hemorrhage), presence or absence of hyperpathia or allodynia, and degree of motor weakness (absent or mild vs. moderate) were compared between the two groups using the Mann-Whitney U-test for age and duration of pain and Fisher's exact test for the remaining factors.

Statistical analysis

VAS scores before the trial, during trial stimulation, and at the latest follow-up were compared using the Wilcoxon signed-rank test for non-parametric data. For the one patient with implantation of two electrodes, VAS reduction for the thoracic electrode was used for statistical analysis. In all comparisons, findings of $P < 0.05$ were considered significant.

Ethical issues

The study protocol, which conformed to the Declaration of Helsinki, was reviewed and accepted by the local Ethical Review Board of our institution, and informed consent was given by each participant.

RESULTS

Trial stimulation

For trial stimulation, 24 patients had a single lead implanted (18 at the thoracic level for lower-limb pain and six at the cervical level for upper-limb pain), and one patient had two leads implanted, one cervical and one thoracic (No. 10; Table 1). Pain relief was good in eight patients (32%), fair in five patients (20%), and poor in twelve patients (48%). Median VAS in target areas significantly decreased from 8.5 (range 4.0 – 10.0) to 6 (range 2.5 – 10.0) after the trial ($P < 0.001$).

Permanent implantation

Ten of the 25 patients elected to undergo permanent SCS system implantation (Table 2). Two patients in the "good" group and three in the "fair" group did not choose implantation of the permanent SCS system. On the other hand, two patients in the "poor" group chose implantation despite detailed explanation of the low potential for a favorable outcome.

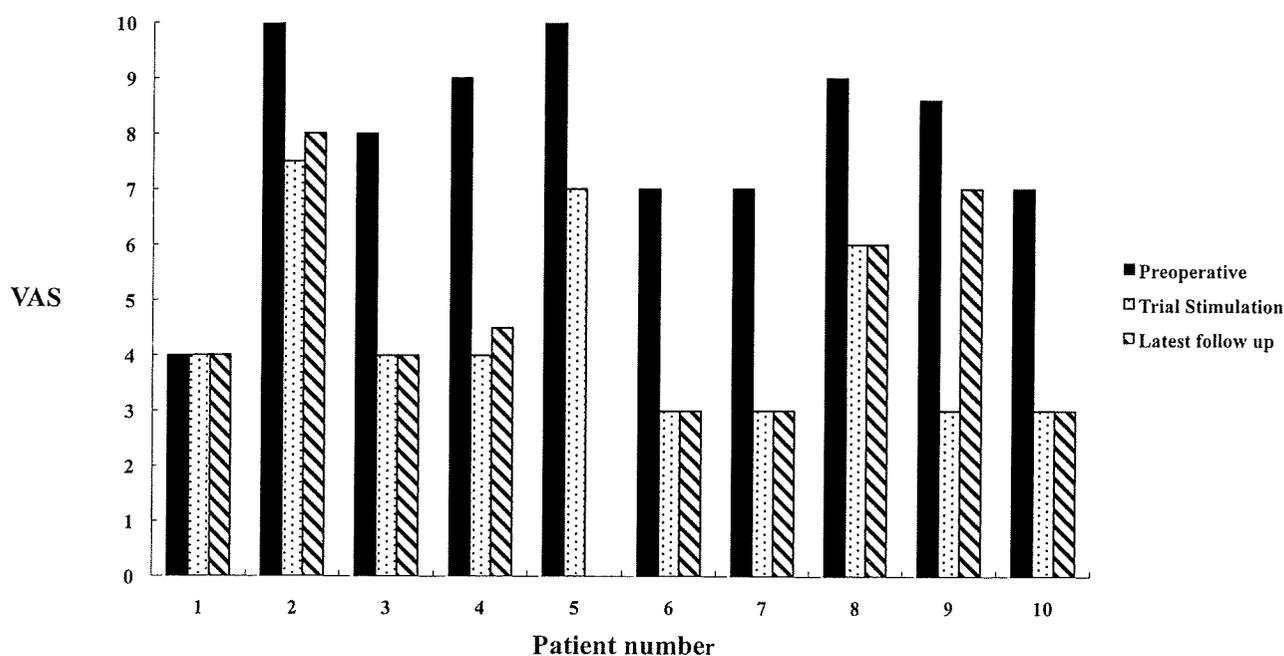


Fig. 2 VAS pain scores for ten permanently implanted patients.

Patient No. 5 had less than 6 months of follow-up, and was therefore excluded from long-term follow-up analysis. The median VAS significantly decreased from 8.0 to 4.0 at the latest follow-up ($P=0.011$).

Results at last follow-up

One patient had less than 6 months of follow-up, and was therefore excluded from the analysis. The remaining nine patients had a mean duration of 34 months follow-up, with a range of 6 to 62 months. At the last follow-up, six patients reported significant pain relief (five "good" and one "fair"). Mean VAS reduction was 49% (range 33 – 57%). All reported a rank of 2 ("much improved") on the PGIC scale and used the stimulator regularly (2 – 10 times daily; Table 2). The remaining three patients reported poor pain relief; two reported a rank of 4 ("no change") and one a rank of 5 ("minimally worse") on the PGIC scale. The median VAS significantly decreased from 8.0 (range 4.0 – 10.0) to 4.0 (range 3.0 – 7.0; $P=0.011$; Fig. 2).

Pain relief during trial stimulation was consistent with that during the latest follow-up in all but one patient (No. 9), who had good responses to trial and initial stimulation, but who subsequently experienced progressive loss of efficacy of SCS.

The most common stimulation parameters used were an amplitude of 1.5 – 3 V (range 1.5 – 6 V), a pulse width of 210 μ sec (range 210 – 450 μ sec), and a frequency of 31 Hz (range 10 – 50 Hz) with a bipolar configuration.

Complications

The complications observed included only minor displacement of the electrode tip in two patients. This displacement was not associated with a change of efficacy of stimulation, and thus no repositioning was attempted. During the follow-up period, one patient (No. 4) died 3 years post-implantation due to a cause unrelated to SCS.

Clinical factors related to outcome of trial stimulation

There was no significant difference between the two groups in any of the factors examined except the incidence of hyperpathia, which was significantly higher in the "poor" group than in the "good" and "fair" groups ($P=0.042$; data not shown).

DISCUSSION

SCS has previously been considered ineffective for CPSP in spite of the paucity of data in the literature to support this idea²). This study is the first to denote that SCS may provide improved pain control in a group of patients with medically refractory CPSP. We found that approximately half of patients (52%) exhibited significant pain relief during trial stimulation (Table 1).

Moreover, six of nine patients continued to exhibit significant pain relief over a mean follow-up period of 34 months (range, 6 to 62 months; Table 2). All six patients reported a rank of "much improved" on the PGIC scale, with a mean VAS reduction of 49%.

A previous report had indicated that 80% of FBSS patients achieve >50% pain reduction during trial stimulation¹⁴). We obtained a lower rate of success during trial stimulation, with 52% of our patients reporting >30% pain reduction, and 32% reporting >50% pain reduction. However, this modest degree of efficacy is important considering the severity of pain in these patients, the failure of all available treatments to provide any significant pain relief, and the paucity of alternative therapeutic options.

To our knowledge, only two previous retrospective studies have investigated the use of SCS in CPSP^{2,9,19}). In agreement with our findings, the first study reported long-term efficacy in 3 of 10 patients¹⁹), while the second study reported long-term pain reduction ($\geq 60\%$) in only 3 of 45 patients⁹). Using $\geq 30\%$ pain reduction as a threshold for success, 6 of our 25 patients (with a mean VAS reduction of 49%) were considered to have a satisfactory outcome, as indicated by their choice of "much improved" on the PGIC scale. The discrepancy between our findings and those of the Katayama study⁹) may be due to differences in methods used to evaluate clinical benefits. While no consensus exists regarding the definition of a good outcome in chronic pain studies, the criterion of 50% pain relief is increasingly challenged, because pain reduction as low as 30% corresponds to a clinically important improvement in many patients^{2,4}). We therefore suspect that the clinical efficacy of SCS may have been underestimated in the Katayama study as a result of the use of a higher threshold for success.

Therapeutic options for medically refractory CPSP are limited¹⁸). MCS is reported to provide pain relief in 50% of patients with CPSP⁶). However, because MCS requires a craniotomy under general anesthesia, its use is limited to a few specialized centers¹¹). In contrast, the SCS technique is relatively simple, less invasive, and can be mastered not only by neurosurgeons but by many anesthesiologists and pain clinicians as well³). Compared to other neurostimulation procedures, percutaneous trial

SCS is much better tolerated by patients, and the electrodes can be removed easily if a trial fails. In our series, the minimal invasiveness and high degree of safety of SCS were demonstrated by the absence of significant complications.

The distribution of CPSP throughout the body may be quite variable. CPSP most often occurs in a hemibody fashion, but may be restricted to distal parts of the body, such as the hand or foot¹¹). Because coverage of the entire targeted region of pain by stimulation paraesthesia is essential for success of SCS⁷), we selected the most painful region, which is somewhat restricted, as a target for SCS. In this context, a majority of our patients (70%) suffered leg pain most frequently due to putaminal hemorrhage. Putaminal hemorrhage is known to affect the posterior part of the internal capsule, and has the propensity to cause pain that is most severe in, or confined to, the leg¹⁰). We considered patients with leg-dominant CPSP suitable candidates for SCS because thoracic electrodes are less susceptible to displacement than cervical electrodes¹⁵). In addition, lower-limb pain is not considered a good indication for MCS, given the technical difficulties associated with implanting electrodes on the medial surface of the brain⁶).

In our analysis of clinical factors possibly predictive of response to trial stimulation, we found that patients with hyperpathia responded less well to trial stimulation than those without it. This observation is consistent with a previous report that showed that SCS is less effective for control of evoked pain than spontaneous pain¹²). In the majority of patients, we also found that the effects of trial stimulation were sustained following permanent implantation. SCS trial stimulation is thus advantageous for predicting efficacy in a minimally invasive manner before permanent implantation, and should therefore be tried for intractable CPSP before using more invasive techniques.

One limitation of our study is the small sample size. However, it is difficult to recruit a large number of CPSP patients in one center because of the low prevalence and under-diagnosis of this condition¹¹). In addition, our study lacked a control arm. Generally, it is difficult to find an adequate comparator for neurostimulation therapy, therefore only few controlled studies on this therapeutic approach have been reported²). Because of

these limitations, we recommend a future prospective case-control study design with a sufficient number of patients to document the efficacy of SCS in CPSP with a stronger level of evidence

SUMMARY

Although the degree of pain reduction yielded by SCS in CPSP patients is generally moderate, SCS may provide some help for about half of patients suffering from intractable CPSP. We therefore suggest that SCS be considered among the neurostimulation therapeutic options for medically refractory CPSP, especially in cases of lower-extremity pain

References

- 1) Andersen G et al: Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 61: 187-194, 1995.
- 2) Cruccu G et al: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14: 952-970, 2007.
- 3) Devulder J et al: Spinal cord stimulation in chronic pain: evaluation of results, complications, and technical considerations in sixty-nine patients. *Clin J Pain* 7: 21-28, 1991.
- 4) Farrar JT et al: Clinical importance of change in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94: 149-158, 2001.
- 5) Finnerup NB et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 118: 289-305, 2005.
- 6) Fontaine D et al: Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg* 110: 251-256, 2009.
- 7) Holsheimer J: Effectiveness of spinal cord stimulation in the management of chronic pain: analysis of technical drawbacks and solutions. *Neurosurgery* 40: 990-996, 1997.
- 8) Hosomi K et al: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119: 993-1001, 2008.
- 9) Katayama Y et al: Motor cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 77: 183-186, 2001.
- 10) Kim JS: Post-stroke central pain or paraesthesia after lenticulocapsular hemorrhage. *Neurology* 61: 679-682, 2003.
- 11) Kim JS: Post-stroke pain. *Expert Rev Neurother* 9: 711-721, 2009.
- 12) Kim SH et al: Spinal cord stimulation for non specific limb pain versus neuropathic pain and spontaneous versus evoked pain. *Neurosurgery* 48: 1056-1064, 2001.
- 13) Klit H et al: Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurology* 8: 857-868, 2009.
- 14) Kumar K et al: Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 58: 481-496, 2006.
- 15) Kumar K et al: Factors affecting spinal cord stimulation outcome in chronic benign pain with suggestions to improve success rate. *Acta Neurochir Suppl* 97 (Pt 1): 91-99, 2007.
- 16) Leijon G et al: Central post-stroke pain: neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* 36: 13-25, 1989.
- 17) Misra UK et al: A study of clinical, magnetic resonance imaging, and somatosensory-evoked potential in central post-stroke pain. *J Pain* 9: 1116-1122, 2008.
- 18) Nicholson BD: Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology* 62: S30-S36, 2004.
- 19) Simpson BA: Spinal cord stimulation in 60 cases of intractable pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 196-199, 1991.
- 20) Stojanovic M et al: Spinal cord stimulation. *Pain Physician* 5: 156-166, 2002.

(Received: October 6, 2009)

中枢性脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激療法

モハメド アリ／齋藤 洋一／細見 晃一／押野 悟
貴島 晴彦／平田 雅之／吉峰 俊樹

抄 録：【はじめに】脊髄刺激療法 (SCS) は末梢性神経障害性疼痛に効果があるとされているが、中枢性脳卒中後疼痛 (CPSP) に対する効果はまだ確立していない。本研究では、当院における CPSP 連続 25 症例に対する SCS の除痛効果について報告する。

【対象と方法】発症後 6 ヶ月以上経過した難治性の CPSP 25 例に対し、まず経皮的に SCS リード電極を頸髄または下部胸髄硬膜外腔に挿入し、テスト刺激を行った。テスト刺激の除痛効果に満足した症例に、後日、再度 SCS リード電極を経皮的に硬膜外腔に挿入し、永久刺激装置の

埋め込みを行った。疼痛強度の評価には visual analogue scale (VAS) を用い、包括的な満足度を patient global impression of changes scale (PGIC; rank 1～7) を用いて評価した。VASが50%以上低下したものを Good, 30%以上50%未満低下したものを Fair, 30%未満の低下を Poor とした。

【結果】テスト刺激における除痛効果は Good 8症例 (32%), Fair 5症例 (20%), Poor 12症例 (48%) であった。10症例に永久刺激装置が埋め込まれ、刺激装置埋込み後6ヵ月以上経過した9症例中、6症例で良好な除痛効果が得られた (Good 5症例, Fair 1症例; PGICでは全症例 rank 2 (改善))。Poorであった3症例は、PGICでは2例が rank 4 (不変), 1例が rank 5 (少し悪化) であった。VASの中間値は8.0 (4.0～10.0) から4.0 (3.0～7.0) に有意に低下した ($P=0.011$)。特に有意な副作用は認められなかった。

【結論】SCSはCPSPに除痛効果をもたらし、治療のひとつになる可能性が考えられた。

索引用語：中枢性脳卒中後疼痛，脊髄刺激，神経刺激療法

大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科学

[〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 / TEL: 06-6879-3652 / FAX: 06-6879-3659]

反復経頭蓋磁気刺激療法

細見晃一 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

難治性神経障害性疼痛の治療において、非侵襲的に大脳皮質を刺激できる反復経頭蓋磁気刺激療法の有効性が報告されている。われわれも臨床研究として100症例を超える神経障害性疼痛に反復経頭蓋磁気刺激療法を行ってきた。過去の報告も含め、一次運動野の高頻度刺激(5 Hz以上)がシャム刺激に比べ有効性が高く、現時点での除痛率は20~40%程度と報告されている。今後、更なる症例の蓄積とエビデンスレベルの高い研究や新しい機器の開発が期待される。

(ペインクリニック 30:1676-1685, 2009)

キーワード：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、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であり、脳卒中や脊髄損傷後の疼痛、帯状疱疹後神経痛や三叉神経痛、脊髄神経根引き抜き損傷後疼痛、幻肢痛、末梢神経障害後の疼痛など多岐にわたる。決め手になる治療法がなく難治に経過する症例が多く、そのような症例に対し、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)や脊髄刺激療法(spinal cord stimulation:SCS)、脳深部刺激療法(deep brain stimulation:DBS)などが行われている¹⁾。しかし、それぞれ開頭術、脊髄硬膜外穿刺、穿頭術で電極を設置し、高価な刺激装置を皮下に埋め込む侵襲的なものであり、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(repetitive transcranial magnetic stimulation:rTMS)が、神経障害性疼痛に対して応用され、その有効性が報告されている。われわれも2002年より、反復磁気刺激装置を導入し、臨床研究として100症例を超える神経障害性疼痛にrTMSを行ってきた。

本稿では、自験症例を含め神経障害性疼痛に対するrTMSについて概説する。

1. 経頭蓋磁気刺激の原理と反復刺激(rTMS)

経頭蓋磁気刺激(TMS)は、Faradayが発見した電磁誘導の原理を用いて、頭皮上に置いたコイルに電流を瞬間的に流すことにより、皮膚や頭蓋骨などの影響を受けない誘導磁場を発生させる。それによってコイルより数cm離れた大脳皮質内に誘導電流を起し、最終的には脳を電氣的に刺激する。経頭蓋電気刺激のよう

〈Special Article〉 Forefront of nerve stimulation therapy

Repetitive transcranial magnetic stimulation

Koichi Hosomi, et al

Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

な苦痛を伴うものではなく、覚醒状態で非侵襲的に皮質を刺激することが可能である。1985年にBarkerら²⁾は、頭部に磁気刺激を与えて手の筋肉より誘発電位を記録することに成功し、その後、臨床応用が広まっていった。当初は中枢神経を非侵襲的に刺激できる手法として、単発刺激や二連発刺激を中心に運動機能など神経系の分析・評価に専ら使用されていた。その後、連続してTMSを脳に与えると、中枢神経系の機能変化を引き起こすことがわかり、精神疾患（うつ病、統合失調症、強迫性障害）、脳卒中後の後遺症（運動障害など）、不随意運動症（パーキンソン病、ジストニア、舞蹈病）、脊髄小脳変性症、難治性疼痛、てんかん、耳鳴、排尿障害などの治療に試行されるようになった³⁾。これが反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）と呼ばれる。

2. 神経障害性疼痛に対する rTMSの歴史

神経障害性疼痛に対するrTMSは、手術によって一次運動野（M1）を電気刺激するMCSの経験より試みられるようになった。最初の報告は、Migitaら⁴⁾の脳卒中後疼痛2症例であり、1症例はrTMS、MCSともに除痛効果を示し、もう1症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。その後、2001年以降、5Hz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⁵⁾。現在、この刺激条件が最も多く使用されている。

3. rTMSの手法

1) 磁気刺激装置

反復刺激が可能な磁気刺激装置としては、

Magstim Super Rapid（MRS1000/50；Magstim company, UK）、MagPro（Medtronic Functional Diagnosis A/S, Denmark）などがある（図1）。Magstim Super Rapidは50Hzまで、MagProは30Hzまでの刺激が可能である。通常、反復刺激には二相波（biphasic wave）を用いるが、MagProは単相波を選択したり、コイル電流の向きを逆転させたりすることが可能である。

2) 刺激コイル

刺激コイルには、円形コイル、8の字コイル、ダブルコーンコイルなどがある。コイル半径が大きいほど深部まで刺激が可能で、8の字コイルは限局した皮質刺激、ダブルコーンコイルは比較的限局した深部の刺激に適している。通常、疼痛に対するrTMSに用いられるのは、70mmの8の字コイルである。その他、シャム刺激用のシャムコイル、冷却装置つきのコイル、オーダーメイドのカスタムコイルなどがある。

反復刺激中はコイル温度が上昇して行き、40℃を超えると保護機能により刺激できなくなるため、刺激強度・頻度、室温などによっては、途中でコイルを交換する必要がある。われわれは、刺激前にコイルをできるだけ冷やし、刺激中も保冷剤で直接コイルを冷却している。

3) 体位とナビゲーションシステム

標準的な方法では、坐位または半坐位で、脳波の国際10-20法と運動誘発電位やtwitchのみられるhot spotを参考に刺激部位を決定することが多い^{6,7)}。われわれは、rTMS導入当初より、TMSナビゲーションシステム（Brain-sight Frameless Navigation System；Rogue Research Inc.）を用いており、仰臥位で患者の頭部顔面を固定して刺激を行っている（図1）。刺激中、刺激部位がずれないように、コイルも専用固定具で固定している。このシステムでは、患者MRIの脳表画像上でリアルタイムにコイルの位置と方向が示され、解剖学的に

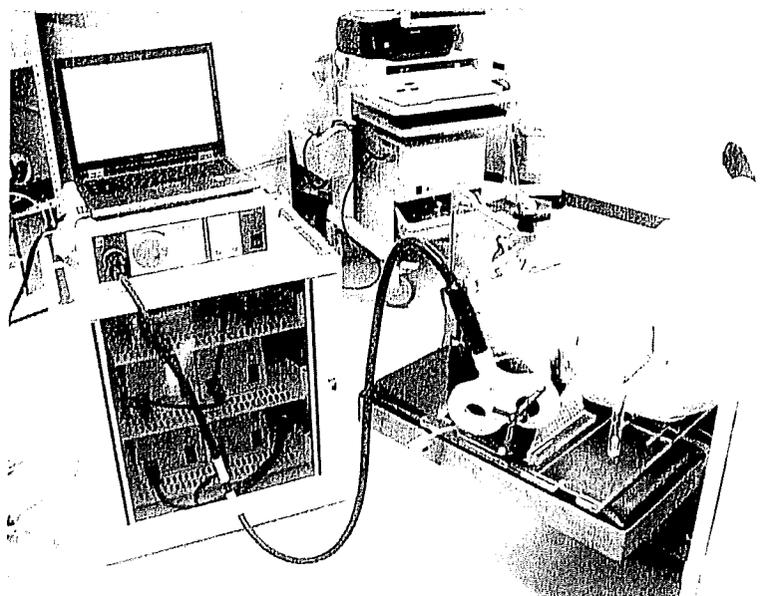


図1 当科のrTMSシステム

TMS用ナビゲーションシステムを用いるため頭部を固定し、刺激中にコイルがずれないように専用のコイル固定具を用いている。刺激装置はMagstim Super Rapid、コイルは70mmの8の字コイルを使用している

正確な刺激が可能となる。重度の運動障害や肢切断などで運動誘発電位や twitch がみられない場合や、運動野以外の刺激の際に有用である⁸⁾。また、中心前回内での詳細な刺激部位の設定や、コイルの傾きの微妙な調整、例えば実際の中心溝に対して垂直方向に刺激するなど可能である。

4) 刺激部位

刺激部位はMCSの経験より、多くの研究で疼痛部位の対側M1が選択されている⁴⁻⁶⁾。しかし、その他の部位に関しては、あまり検討されていなかった。そこで、われわれは20症例の神経障害性疼痛患者を対象に、TMSナビゲーションシステムを使って、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のみがシャム刺激に比べ有意に除痛効果を示した(図2)⁸⁾。その他の刺激部位については、背外側前頭前野や頭頂葉後部などの報告があるが、少

数例の報告にとどまっている。

神経障害性疼痛の疼痛部位は様々であるが、通常、対側M1内の疼痛部位に相当する部分を刺激する。すなわち、右手の痛みに対しては、左M1のhand areaを選択する。しかし、顔面痛でもhand areaの刺激で除痛効果が得られるといった報告や⁶⁾、疼痛部位に相当する領域より、その隣接領域の刺激がより効果的であるといった報告もみられる⁹⁾。

5) 刺激方向

通常、中心溝に対して垂直な誘導電流が流れるようにコイルを設置する。Magstimの場合、患者背側にコイルハンドルがくるように設置することが多いが、前方にハンドルがくる(二相波の二相目の誘導電流がPA方向になる)方が、運動閾値が低くなる¹⁰⁾。刺激方向について検討した研究は少ないが、Andre-Obadiaらが、LM(外内側)方向では除痛効果はなく、PA(後前)方向で効果があると報告している¹¹⁾。

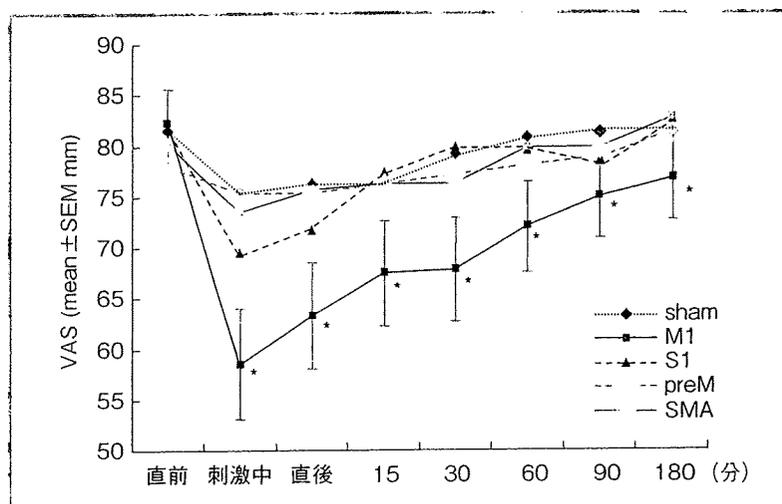


図2 刺激部位による除痛効果の相違 (文献8より引用)
 一次運動野のみがシャム刺激に比べて有意に除痛効果を示した ($p < 0.05$). M1: 一次運動野, S1: 一次感覚野, preM: 運動前野, SMA: 補足運動野

6) 刺激頻度

5 Hz 以上の高頻度刺激は皮質に対し興奮性に作用し、1 Hz 以下の低頻度刺激は抑制性に作用するとされており、刺激頻度により脳への影響が異なることが示唆されている¹²⁾。Lefaucheur ら⁵⁾は、18 症例の手の神経障害性疼痛に対して 10 Hz, 0.5 Hz, シャム rTMS を施行し、10 Hz のみ有意に一時的な除痛が得られたと報告した。われわれも、神経障害性疼痛 13 症例に対し、10 Hz, 5 Hz, 1 Hz の rTMS (刺激部位: M1, 計 500 発) を行ったところ、10 Hz と 5 Hz のみがシャム刺激に比べ除痛効果を示した (図 3)¹³⁾。その他、10 Hz や 20 Hz の rTMS で良好な結果が報告されている¹⁴⁾。

われわれは、5 Hz で 50 発の刺激 (10 秒の刺激時間) を 50 秒間隔で 10 回 (全体で約 10 分間) 繰り返すパターンを最もよく使用している。

7) 刺激強度

刺激強度は、運動閾値 (motor threshold) を基準に決定する。後述する安全基準の問題もあり、他の報告と同様に¹⁴⁾、われわれは sub-threshold, 安静時運動閾値 (resting motor

threshold) の 90% の強度を用いている^{8,13,15)}。

8) 安全基準

刺激条件の設定に当たっては、Wassermann のガイドラインと¹⁶⁾、日本臨床神経生理学会の磁気刺激法に関する委員会の報告に準ずることが望ましい。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、事前に脳波検査、頭部 MRI 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。rTMS は今までに 10,000 症例以上に試行され、12 症例の痙攣発作が報告されているが¹⁷⁾、長期間の観察でも臨床的に有意な副作用はほとんどみられておらず、概ね安全とされている¹⁸⁾。その他、心臓ペースメーカーなど体内埋め込み装置が留置されている患者は禁忌となる。

9) シャム刺激

難治性疼痛に限ったことではないが、rTMS の臨床研究をするにあたっては実刺激とシャム刺激の比較が重要である。シャム刺激の方法にも数種類あり、コイルを単純に頭皮に対して 45 度か 90 度傾ける方法や、シャムコイルを用

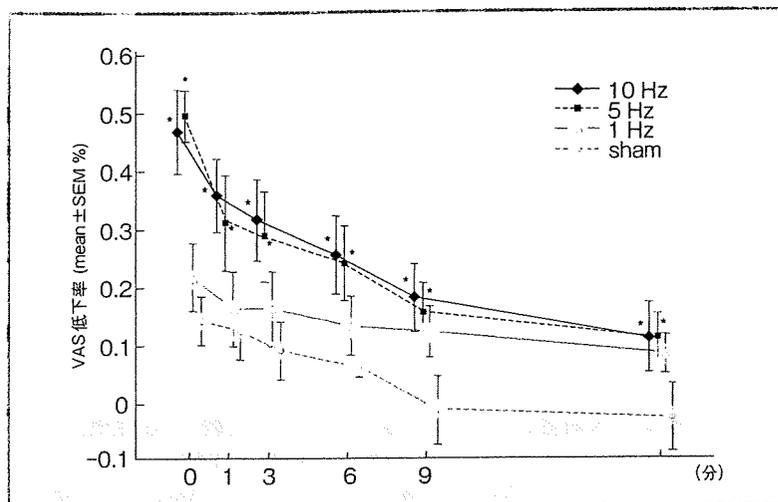


図3 刺激頻度による除痛効果の相違 (文献13より引用)
10 Hzと5 Hzのみがシャム刺激に比べて有意に除痛効果を示した (p<0.05)

いる方法、コイルの刺激音を聞かせながら同期した電気刺激を頭部に与える方法などがある^{6,8,19)}。

4. rTMS の適応

当施設では、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カ月以上経過した感覚障害を有する神経障害性疼痛を対象患者としている。前述した安全基準のほか、高次脳機能障害などで適切に疼痛の評価ができない患者や、十分なインフォームド・コンセントが得られない患者、認知障害や精神疾患を有する患者、妊婦などは除外している。

5. rTMS の除痛効果

1) 疼痛の評価

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) などが用いられる。各時点の疼痛を評価する方法と、過去24時間を平均して評

価する方法、過去24時間で最も強い疼痛を評価する方法など、評価法も多様である。われわれは、刺激直前、直後から経時的に3時間または数週間評価を行ってきた。各疼痛尺度が30%以上低下したものを有効と判定している²⁰⁾。

2) 有効性

5 Hz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自験例100症例 (脳卒中が59症例、脊髄損傷15症例、神経根引き抜き損傷9症例、肢切断 (幻肢痛) 7症例、末梢神経障害6症例、三叉神経障害4症例) を後方視的に解析した結果、本刺激100症例の平均除痛率 (低下率) はVASで23.2%、SF-MPQで34.6%、有効率はVASで31.0% (31/100症例)、SF-MPQで48.6% (34/70症例) であった。本刺激とシャム刺激の両方が行われた56症例の解析では、VASの平均除痛率はそれぞれ28.6%、13.8%、有効率はそれぞれ42.9% (24/56症例)、12.5% (7/56症例) であり、本刺激がシャム刺激より除痛率、有効率ともに有意に高かった (図4)。

表1に、高頻度でM1を8の字コイルで刺激

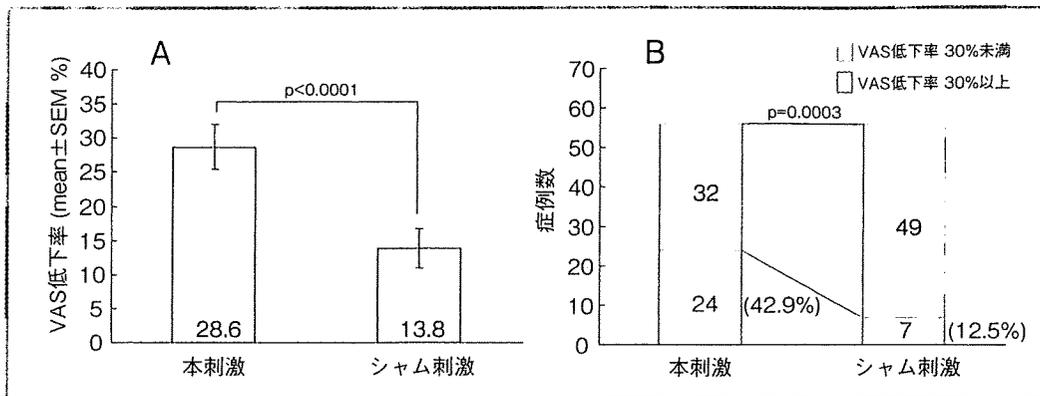


図4 本刺激とシャム刺激の有効性の比較 (56 症例)

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

した報告のうち、対象症例 10 症例以上で VAS の低下率が記載されているものを挙げた。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^{14, 21-23}。最新の meta-analysis では、100 症例 (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% (本刺激よりシャム刺激の除痛率を引いた値) と報告されており²³、また別の報告では、36.8%の症例が 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²²。各報告間で有効性に差異があるのは、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。

3) 効果持続時間

1 回のみセッションでは、rTMS の除痛効果は一過性にしか得られない。われわれの 3 つの臨床研究では、刺激後 90~180 分まで有意な VAS の低下がみられた^{8, 13, 15}。Lefaucheur ら⁵ は、除痛効果は刺激後 2~4 日間継続したと報告している。一方、Khedr ら²⁴ は連続 5 日間、

rTMS を行うことで、少なくとも 2 週間除痛効果が継続したと報告しており、セッションを繰り返すことで、長期的な除痛効果が得られることが期待されている。

4) 効果予測因子

rTMS の効果予測因子については、除痛良好因子として顔面痛⁶、若年¹⁵、脊髄または末梢性¹³などが報告されており、除痛不良因子として、脳幹梗塞が挙げられている⁶。今後、さらに多数症例での検討が必要と思われる。

6. 一次運動野刺激の除痛機序

一次運動野刺激療法の除痛機序については、いまだに不明な点が多いのが現状である。神経障害性疼痛は障害部位だけでなく、脳など高位の中枢神経系に機能的な可塑性変化が生じているといわれており、神経刺激療法は神経系を修飾 (ニューロモデュレーション) し、可塑性変化を惹起して除痛効果を発揮していると考えられている¹⁴。実際に、rTMS や MCS など皮質刺激療法は、刺激中だけでなく刺激後も除痛効果が継続する。厳密には rTMS と MCS のニューロン賦活様式は異なり、また、その刺激頻度も異なるが、運動野を最終的に電氣的に刺

表1 難治性疼痛に対するrTMSの臨床研究（一次運動野刺激）

文献	刺激条件	症例数	有効症例数†		有効率†		VAS低下率		原因疾患
			本刺激	シヤム刺激	本刺激	シヤム刺激	本刺激	シヤム刺激	
単回セッション									
Lefaucheur et al	10 Hz, 80% RMT 1,000 pulses	18	7	NR	39%	NR	20%	7%	脳卒中, 末梢性
Neuroreport 2001									
Lefaucheur et al	10 Hz, 80% RMT 1,000 pulses	60	16	NR	27%	NR	23%	8%	脳卒中, 脊髄性, 末梢性, 三叉神経痛
JNNP 2004									
Pleger et al	10 Hz, 110% RMT 120 pulses	10	7	0	70%	0%	32%	NR	複合性局所疼痛症候群 1 型
Neurosci Lett 2004									
Andre-Obadia et al	20 Hz, 90% RMT 1,600 pulses"	12	1	1	8%	8%	11%	8%	脳卒中, 脊髄損傷, 末梢性
Clin Neurophysiol 2006									
Hirayama et al	5 Hz, 90% RMT 500 pulses	20	10	2	50%	10%	28%	8%	脳卒中, 脊髄性, 引き抜き 損傷, 三叉神経痛, 末梢性
Pain 2006*									
Johnson et al	20 Hz, 95% RMT 500 pulses	17	6	3	35%	18%	30%	9%	脊髄性, 末梢性, クローン 病
Pain 2006									
Lefaucheur et al	10 Hz, 90% RMT 2,000 pulses	36	19	-	53%	-	32%	-	脳卒中, 脊髄性, 末梢性, 三叉神経痛
Neurology 2006									
Lefaucheur et al	10 Hz, 90% RMT 1,200 pulses	22	NR	NR	NR	NR	33%	11%	脳卒中, 脊髄性, 末梢性
Neurology 2006									
Lefaucheur et al	10 Hz, 90% RMT 1,200 pulses	46	NR	NR	NR	NR	27%	10%	脳卒中, 脊髄性, 末梢性, 三叉神経痛
JNNP 2008									
自験症例*	5 Hz, 90% RMT 500/1500 pulses	100	31	(7/56)	31%	13%	23%	14%	脳卒中, 脊髄性, 引き抜き損傷, 幻肢痛, 末梢性, 三叉神経痛
複数回セッション									
Khedr et al	20 Hz, 80% RMT 2,000 pulses × 5 日	28 (本刺激) 20 (シヤム刺激)	21	5	75%	25%	45%	5%	脳卒中, 三叉神経痛
JNNP 2005									
Defrin et al	5 Hz, 115% MT 500 pulses × 10 日	6 (本刺激) 6 (シヤム刺激)	NR	NR	NR	NR	30%	10%	脊髄損傷
Arch Phys Med Rehabil 2007									
Kang et al	10 Hz, 80% RMT 1,000 pulses × 5 日	11	NR	NR	NR	NR	16%	4%	脊髄損傷
Arch Phys Med Rehabil 2009									

RMT, 安静時運動閾値; NR, 記載なし

* 自験例は Hirayama et al, Pain 2006 で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

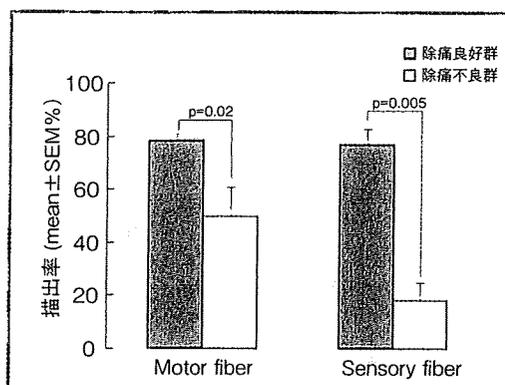


図5 運動感覚神経線維の描出率とrTMSの除痛効果 (文献 29 より引用)

rTMSの除痛良好群は不良群に比べ、障害側の motor fiber と sensory fiber の描出量が比較的保たれていた

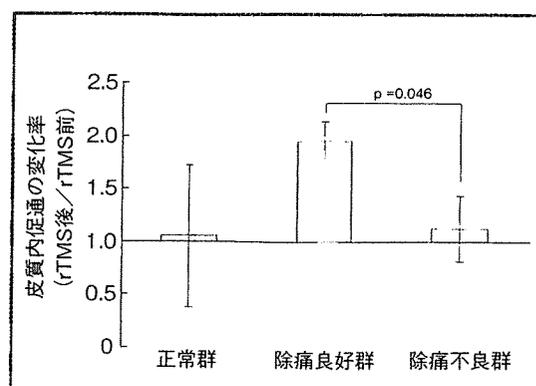


図6 rTMSによる運動野皮質興奮性の変化 (文献 30 より引用)

rTMSの除痛良好群は不良群に比べ、皮質内促進が増大していた

激するという点は同じである。さらに、rTMSの除痛効果とMCSの短期の除痛効果が相関すると報告されており²⁵⁾、高頻度rTMSとMCSの除痛機序は類似していると考えられる。

H₂O-PETの研究では、MCSにより刺激部位より離れた視床や前部帯状回、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疼痛の認知に関与する領域の血流増加が報告されている^{26,27)}。高頻度rTMSでも、健常人やサルを用いた研究ではあるが、fMRIやFDG-PETで刺激部位より離れた脳領域の血流に変化がみられている²⁸⁾。

われわれは、皮質下の神経回路について評価するため、17症例の脳卒中後疼痛でDTI (diffusion tensor image) を撮影し、fiber trackingの描出量とrTMSの治療効果を比較した。その結果、rTMS有効例は無効症例に比べ、障害側の motor fiber と sensory fiber の描出量が比較的保たれていた (図5)²⁹⁾。Motor fiber と sensory fiber がどの程度まで関与しているかは不明ではあるが、刺激の影響が一次運動野から前述の遠隔部に伝達されるための神経回路が維持されていることが、運動野刺激の除痛過程に必要なのかもしれない。

次にわれわれは、刺激直下にあたる運動野の

皮質興奮性を神経障害性疼痛14症例で検討した。rTMS前後に単発または二連発磁気刺激法で運動誘発電位を測定し、運動野の皮質興奮性を評価したところ、rTMS有効例で皮質内促進が増大していた (図6)³⁰⁾。この皮質内促進は皮質内のグルタミン酸作動性興奮性介在ニューロンの機能を反映するといわれている。Lefaucheurら⁷⁾は、22症例の神経障害性疼痛の検討で、障害されている皮質内抑制機能がrTMSによって是正されたと報告している。刺激の遠隔部への伝達に運動野内の介在ニューロンの活動が関与するのではないかと思われる。

このように、運動野刺激による除痛には、刺激部位 (運動野)、皮質下の神経回路、様々な遠隔領域が関与している。それぞれ独立しているのではなく、神経連絡を通じて相互に密接に関与して疼痛認知の処理を行っているものと思われる。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様々な部位を活性化し、包括的に除痛効果を発揮していると推察される (図7)。

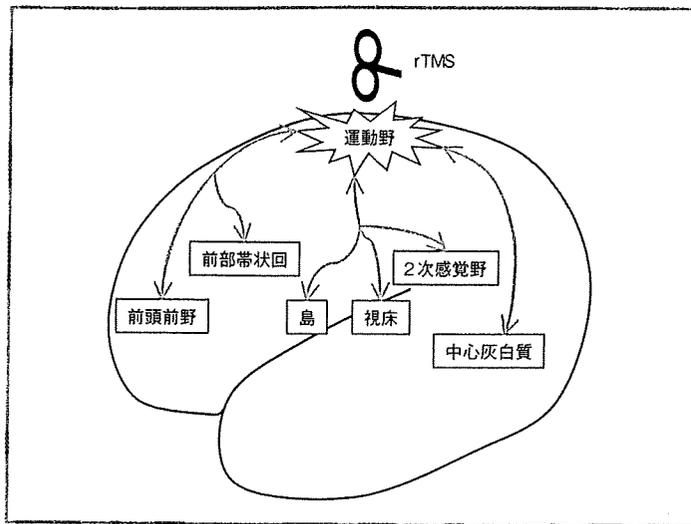


図7 運動野刺激の除痛効果に関与している脳領域と神経連絡

7. これからの展望と課題

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。さらに、rTMS の効果をもとめるためには、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。また、新しい刺激部位、刺激パターン、刺激方法なども期待される。今後、神経障害性疼痛に対する治療法として確立していくためには、更なる症例の蓄積とエビデンスレベルの高い研究、継続治療が可能な新しい rTMS 機器の開発が必要である。

文献

- 1) Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14 : 952-970, 2007
- 2) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1 : 1106-1107, 1985
- 3) Lefaucheur JP: Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol Clin* 39 : 1-14, 2009
- 4) Migita K, Uozumi T, Arita K, et al: Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery* 36 : 1037-1039 ; discussion 1039-1040, 1995
- 5) Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, et al: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 12 : 2963-2965, 2001
- 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) Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al: Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 67 : 1568-1574, 2006
- 8) 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
- 9) Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, et al: Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology* 67 : 1998-2004, 2006
- 10) Kammer T, Beck S, Thielscher A, et al: Motor thresholds in humans: A transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol* 112 : 250-

- 258, 2001
- 11) Andre-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, et al: Pain relief by rTMS: Differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* 71 : 833-840, 2008
 - 12) Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ: A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 117 : 2584-2596, 2006
 - 13) 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
 - 14) Lefaucheur JP: The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin* 36 : 117-124, 2006
 - 15) 細見晃一, 齋藤洋一, 貴島晴彦, 他: 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
 - 16) Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108 : 1-16, 1998
 - 17) 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
 - 18) 辻貞 俊: 磁気刺激法の安全性. (眞野行夫, 辻貞 俊: 磁気刺激法の基礎と応用). 東京, 医歯薬出版, 2005, 216-219
 - 19) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S: High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 23 : 1524-1531, 2008
 - 20) Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, et al: Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94 : 149-158, 2001
 - 21) Leo RJ, Latif T: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: A review. *J Pain* 8 : 453-459, 2007
 - 22) Lima MC, Fregni F: Motor cortex stimulation for chronic pain: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70 : 2329-2337, 2008
 - 23) Leung A, Donohue M, Xu R, et al: rTMS for suppressing neuropathic pain: A meta-analysis. *J Pain* 2009, [Epub ahead of print]
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) 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
 - 27) Kishima H, Saitoh Y, Osaki Y, et al: Motor cortex stimulation activates the posterior insula and thalamus in patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 2007
 - 28) 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
 - 29) 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
 - 30) 細見晃一, 齋藤洋一, 貴島晴彦, 他: 高頻度反復的経頭蓋磁気刺激療法の除痛機序: 電気生理学的検討. *Pain Research* 23 : 19-26, 2008

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

細見 晃一／齋藤 洋一／貴島 晴彦／押野 悟／平田 雅之／Mohamed Ali
後藤 哲／圓尾 知之／柳澤 琢史／吉峰 俊樹

抄 録：【はじめに】当科では難治性神経障害性疼痛に対して、大脳一次運動野電気刺激療法 (MCS)、脊髄硬膜外電気刺激療法 (SCS)、脊髄後根侵入帯破壊術 (DREZotomy) を施行しており、その長期成績を検討した。

【症例】MCSは34例(脳卒中後疼痛 (CPSP)、脊髄損傷後疼痛、末梢神経障害性疼痛)、SCSはFailed back surgery syndrome、CPSPを中心に66例(検討対象はCPSPの25例)、DREZotomyは神経根引き抜き損傷後疼痛を中心とした10例に施行した。すべての治療で最長10年以上追跡している。

【結果】MCSは34例中24例(71%)に試験刺激が有効であり、28例に永久刺激電極が埋め込まれた。長期追跡の結果、13例(40%; 術後観察期間が1年以下の2例は除外)に有効性が維持されていた。SCSでは25例中13例(52%)に試験刺激が有効であり、10例に永久刺激電極が埋め込まれた。長期追跡の結果、7例(28%)に有効性が維持されていた。DREZotomyは術直後から発作痛が10例中8例(80%)で改善し、長期追跡でも同様の結果であった。CPSPで、術後追跡中に疼痛の性状が変化する症例があった。

【結論】神経障害性疼痛は性状が経過とともに変化する症例もあり、治療には破壊術より電気刺激療法の方が優れていると思われる。しかし、発作痛を主体とする神経根引き抜き損傷後疼痛に対してはDREZotomyが最適と考えられる。神経障害性疼痛に対する脳神経外科的治療は、患者背景を総合的に考慮して適応を決めることが重要と思われた。

索引用語：神経障害性疼痛、大脳一次運動野電気刺激療法、脊髄硬膜外電気刺激療法、脊髄後根侵入帯破壊術、脳卒中後疼痛

大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科学

(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 / TEL: 06-6879-3652 / FAX: 06-6879-3659)

機能的脳神経外科 48(2009)157-162

はじめに

神経障害性疼痛(neuropathic pain)は「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、中枢性脳卒中後疼痛(central post-stroke pain; CPSP)や脊髄損傷後疼痛、末梢神経障害後に生じる疼痛などが含まれる⁷⁾。薬物治療が通常ははじめに行われ、疼痛の種類によっては、神経ブロック、認知行動療法、電気痙攣療法なども行われることもあるが、実際は治療に難渋し、患者のQOLを著し

く低下させることも少なくない。そのような難治性の神経障害性疼痛に対して、当院では薬物治療のほかに大脳一次運動野電気刺激療法(motor cortex stimulation; MCS)^{3,9,14)}、脊髄硬膜外電気刺激療法(spinal cord stimulation; SCS)^{5,10)}、脊髄後根侵入帯破壊術(Dorsal root entry zone operation; DREZotomy)⁸⁾を施行している。本研究では、これら難治性疼痛に対する外科的治療の長期成績を中心に検討し、現実的な治療法について考察した。