

Table 1 Summary of the patients

Neurosurgical treatment	Origin of pain	The number of cases
MCS		34
	Cerebrovascular accident (CPSP)	19
	Spinal cord injury, Peripheral nerve injury	15
SCS		66
	Cerebrovascular accident (CPSP)	25
	FBSS, Peripheral nerve injury	18
	Spinal cord injury	8
	Others	15
DREZotomy		10
	Spinal root avulsion	8
	Peripheral nerve injury	1
	Herpes infection	1

MCS, motor cortex stimulation; SCS, spinal cord stimulation; DREZotomy, dorsal root entry zone lesions; CPSP, central post-stroke pain; FBSS, failed back surgery syndrome.

対象と方法

1. 対象患者

本研究の対象患者とその原因疾患を Table 1 に示した。MCS は以前報告した連続 34 例 (CPSP 19 例, 脊髄性または末梢性 15 例; 男性 28 例, 女性 6 例, 平均年齢 57.0 ± 12.0 歳) を対象とした^{3,9)}。当院では 66 例の神経障害性疼痛に対して SCS を行っており, そのうち 25 例の CPSP (男性 17 例, 女性 8 例, 平均年齢 64.5 ± 7.6 歳) を検討対象とし, DREZotomy は電撃痛 (Shooting pain) を主に訴える連続 10 例 (神経根引

き抜き損傷 8 例, 末梢神経障害 1 例, 帯状疱疹後 1 例; 男性 8 例, 女性 2 例, 平均年齢 54.0 ± 14.0 歳) を対象とした。対象患者は, 疼痛発症後 6 ヶ月以上経過し, 抗てんかん薬や抗うつ薬, 抗不整脈薬, 非ステロイド抗炎症薬, オピオイドなど薬物治療に抵抗性であった。それぞれの治療法とも, 最長の追跡期間は 10 年以上であった。

2. MCS の手術手技

全身麻酔下に中心溝上に開頭を行い, 硬膜を切開して脳表を露出した。解剖学的かつ電気生理学的 (SEP や MEP を用いる) に中心溝を同定し, 中心溝上に硬膜下グリッド電極 (ユニークメディカル) を留置した。手や顔の疼痛 12 例に対しては中心溝を剥離して中心溝内の中心前回に, 下肢の疼痛 9 例に対しては大脳半球間裂を剥離して中心前回の内側面に 4 極電極 (Resume II, Medtronic) を設置した (Fig. 1-A, -B)。試験電極留置後, 病棟で試験刺激を行い, 最も除痛効果が得られる部位を検討した。再度, 全身麻酔下に開頭し, 最も効果の得られる部位に 4 極電極を, 前胸部皮下に刺激装置 (Itriel III, Medtronic) を留置した。試験刺激の結果, 満足な結果が得られなかった症例は, 試験刺激電極抜去のみを行った^{3,9)}。

3. SCS の手術手技

SCS においても試験刺激期間を設けた。局所麻酔下に脊髄硬膜外穿刺を行い, 試験刺激用の電極リード (Pisces Quad, Medtronic) を経皮的に挿入し, 疼痛部位に刺激感が得られる部位で皮膚に仮固定した。病棟で数日間試験刺激し除痛効果を判定したのち, 一

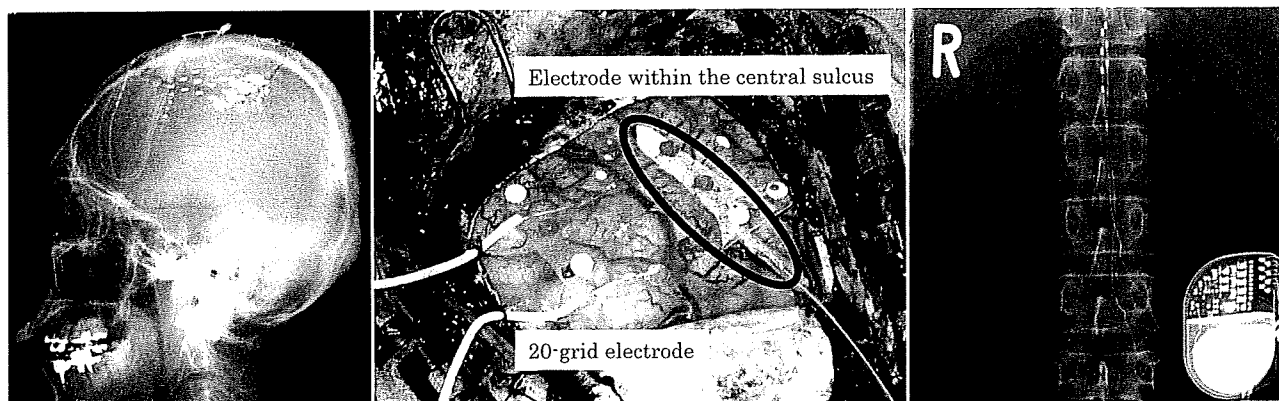


Fig. 1

A, B: Skull X-ray image and intraoperative photograph show a subdural 20-grid electrode over the precentral gyrus and a 4-plate electrode array within the central sulcus.
 C: Lumbar X-ray image shows two leads with 4 electrodes in the epidural space at the lower thoracic level and a pulse generator implanted in the lower abdomen.

度リードを抜去し退院とした。再度、外来にて永久埋込みを行うか再検討し患者が希望した場合、改めて埋め込みを前提とした脊髄硬膜外穿刺を行い、電極リードを留置した。その後、全身麻酔下に刺激装置 (Itrel III または Synergy, Medtronic) を前腹部または前胸部の皮下に設置した。下肢の疼痛に対しては Th9-12 に、上肢の疼痛に対しては C4-7 のレベルにリード電極を留置し、2本リードを挿入した場合には、Synergy を用いた (Fig. 1-C)¹⁰⁾。

4. DREZotomy の手術手技

障害部位を後方より椎弓切除し、Nashold の凝固針を用いて疼痛部位に相当する背外側溝を全長にわたり凝固した⁸⁾。この際、運動感覚機能温存のため MEP, SEP でモニタリングを行った。

5. 除痛効果判定

疼痛強度の評価には Visual analogue scale (VAS) を用い、VAS が 30%以上低下した場合に有効と判定した²⁾。

結 果

1. MCS

34 例中 24 例に試験刺激が有効 (VAS が 30%以上低下) であり、28 例に永久刺激電極の設置を行った (4 例は VAS 低下率 10~25%であったが、埋め込みを希望した)。1年以上の長期追跡後、13 例で 30%以上の VAS 低下率が維持されていた (平均観察期間 50.7 ヶ月、術後観察期間 1 年未満の 2 例は除外) (Table 2)。CPSP より脊髄または末梢神経由来の疼痛患者の方が有効性が高い傾向があった。年齢や性別、疼痛部位、発症後経過期間などの患者背景と MCS の除痛効果に明らかな関連は認められなかった。試験刺激の際に中心溝内電極も設置した 12 例中 10 例が中心溝内電極で最も除痛効果が得られ、中心溝内に永久刺激電極を設置した。そのうち長期追跡では 4 例に有効な除痛効果が維持されていた。中心溝を剥離した症例の一部で、刺激とは関係なく、術後数ヶ月一過性に疼痛の消失や緩和がみられた。また、脊髄損傷後疼痛で、術後 7 年経過した後に突然疼痛が消失した症例を経験した。3 例に術後感染を、中心溝を剥離した 2 例と大脳半球間裂に電極を挿入した 1 例に一過性の軽度麻痺と感覚障害がみられた。

Table 2 Results of MCS

	Improved* (n)	
	Test stimulation	Follow up (≥ 1 y)
CPSP (n=19)	11 (58%)	6 (32%)
Spinal cord injury, Peripheral nerve injury (n=15)	13 (87%)	7 (54%)**
Total (n=34)	24 (71%)	13 (40%)**

CPSP, central post-stroke pain; *, Based on ≥30% reduction of baseline VAS; **, two patients followed up less than 1 year were excluded.

Table 3 Results of SCS for CPSP

	Test stimulation (n) (Permanent implantation)	Follow up (≥ 1 y) (n)
≥ 30% VAS reduction	13 (8)	7
< 30% VAS reduction	12 (2)	3

SCS, spinal cord stimulation; CPSP, central post-stroke pain.

Table 4 Results of DREZotomy (n=10)

	Improved* (n)	
	Just after operation	Follow up (≥ 1 y)
Paroxysmal pain	8	8
Continuous pain	6	3

DREZotomy, Dorsal root entry zone operation; *, Based on ≥30% reduction of baseline VAS.

2. SCS

試験刺激では 25 例中 13 例で VAS が 30%以上低下し、10 例に永久刺激装置が埋め込まれた。2 例は VAS 低下率が 30%未満であったが、患者の強い希望により、永久刺激装置を埋め込んだ。1年以上の追跡後、7 例で 30%以上の VAS 低下率が維持されていたが、1 例で疼痛の性状が変化していき、SCS の効果も減弱していった (平均観察期間 36.7 ヶ月) (Table 3)。軽微な電極の移動以外、大きな合併症はみられなかった。

3. DREZotomy

発作痛は 10 例中 8 例 (引き抜き損傷 7 例、帯状疱疹後 1 例) で術直後より改善し、その効果は 1 年以上の追跡後も維持された。持続痛は引き抜き損傷の 6 例で術直後より改善したが、長期追跡後は 3 例に減

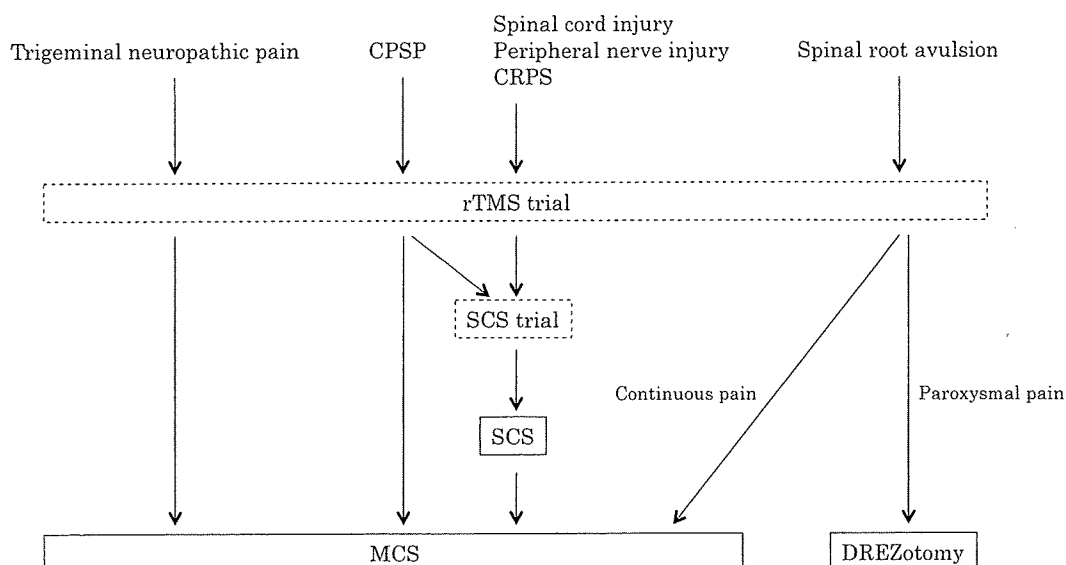


Fig. 2 Strategy of the neurosurgical treatments for intractable neuropathic pain.

少しした (Table 4)。全体的な傾向として、除痛効果は術直後が最大で約半年である程度減弱し、その後は安定した。術中モニタリングを行っているにもかかわらず、1例に軽度の運動障害が出現した。

考 察

MCSの有効率は疼痛の種類や評価方法にもよるが、約50%程度と言われている¹¹⁾。我々の症例では、30%以上VASが低下した症例が、試験刺激では71%であったが、長期成績は40%と減少していた。原因の1つとして、疼痛の性状が変化することも考えられる。一次運動野の手の領域は、実際は脳表より中心溝内に隠れている部分が多く¹⁵⁾、中心溝内刺激は、より直接、疼痛に対応する部位を刺激できるものと考えられる^{3,9,11)}。我々の中心溝内刺激は長期成績を改善しているとは言えないが、少なくとも試験刺激においては脳表刺激より効果は高かった。中心溝を剥離する際、一過性の運動感覚障害が生じることもあるため、運動障害が強い症例や幻肢痛など症例を選ぶ必要があると思われた。

SCSは主に Failed back surgery syndrome や複合性局所疼痛症候群、末梢神経障害後疼痛に有効性が高いが、CPSPには有効性が低いとされている^{1,4,5)}。実際はCPSPに対するSCSの報告例は少なく、10例中3例に長期の有効性が得られたという報告と¹²⁾、45例中3例に長期追跡後VASで60%以上の除痛が

得られたという報告があるが⁴⁾、評価が十分なされていないわけではない。我々の経験では、試験刺激を行った症例のうち28%で、永久刺激装置埋込みを行った症例の70%で長期的に有効な除痛効果が得られた。Katayamaらの結果との相違は、評価基準の違いも関与していると思われる。試験刺激が比較的簡便に行えること、MCSや脳深部刺激術や破壊術に比べ低侵襲であることを考えると、難治に経過するCPSPの治療のひとつとして考慮するのは妥当と思われた。また今後、2本のリードを制御できるSynergyを用いることで、有効性が高まることも考えられる。

神経根引き抜き損傷に対するDREZotomyはSindouらが連続55症例の長期追跡結果(1~12年)を報告している¹³⁾。術直後はほとんどの症例で著明な除痛が得られ、その後効果は減少するが、最終的に約2/3の症例で意味のある除痛効果を楽しんでくると報告されている。また発作痛も合併する症例では有効率が75%であったのに対し、持続痛のみの症例では有効率が50%であったとしている。我々の結果は症例数が少ないもののこれらの報告と類似していた。

MCSやSCSなど電気刺激療法は破壊術に比べると侵襲が少なく可逆的で刺激の調整も可能である。しかし一方、装置の埋め込みを必要とし高コストであったり、MRIの撮影に制限があったり、感染や金属アレルギーの問題がある。DREZotomyは適応が限られるが、発作痛(電撃痛)を主体とする引き抜き

損傷後疼痛が良い適応と思われる。また、神経障害性疼痛は経過とともに疼痛の性状が変化していくこともあり、より侵襲の少ない治療法や調整の可能な方法が望ましいと考えられる。SCSは経皮的に試験刺激リードを挿入でき、MCSも一次運動野に対する高頻度反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) で効果を予測できるとされている³⁾。神経障害性疼痛の脳神経外科的治療を行う際には、原因疾患、疼痛部位、疼痛の性状などを総合的に考慮する必要がある、低侵襲な治療法をまず選択するとともに、デバイスの永久埋込みをする際には試験刺激で適応を見極めることも重要と考えられる。現時点で我々が提案する神経障害性疼痛に対する脳神経外科的治療の治療戦略をFig. 2に示す。今後、rTMSはMCSの効果予測のみならず、非侵襲的な神経障害性疼痛の治療法の1つとして期待される^{6,16)}。

結 語

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。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、原因疾患や疼痛部位、疼痛の性状など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。

文 献

- 1) Cruccu G et al: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14: 952-970, 2007.
- 2) Farrar JT et al: Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94: 149-158, 2001.

- 3) Hosomi K et al: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119: 993-1001, 2008.
- 4) 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.
- 5) 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; discussion 481-496, 2006.
- 6) Leung A et al: rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. *J Pain*, 2009.
- 7) Loeser JD et al: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137: 473-477, 2008.
- 8) Nashold BS Jr et al: Dorsal root entry zone lesions for pain relief. *J Neurosurg* 51: 59-69, 1979.
- 9) Saitoh Y et al: Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. Report of eight cases. *J Neurosurg* 92: 150-155, 2000.
- 10) Saitoh Y et al: Efficacy of spinal cord stimulation on post-stroke pain. *Pain Research* 22: 123-126, 2007.
- 11) Saitoh Y et al: Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 97: 1-6, 2007.
- 12) Simpson BA: Spinal cord stimulation in 60 cases of intractable pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 196-199, 1991.
- 13) Sindou MP et al: Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *J Neurosurg* 102: 1018-1028, 2005.
- 14) Tsubokawa T et al: Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52: 137-139, 1991.
- 15) White L, et al: Structure of the human sensorimotor system. I: Morphology and cytoarchitecture of the central sulcus. *Cereb Cortex* 7: 18-30, 1997.
- 16) 細見晃一 他: 難治性神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法. *臨床脳波* 51: 499-505, 2009.

(受付: 2009年10月18日)

Neurosurgical treatment of intractable neuropathic pain: Long-term follow up

Koichi Hosomi / Youichi Saitoh / Haruhiko Kishima / Satoru Oshino
Masayuki Hirata / Mohamed Ali / Tetsu Goto / Tomoyuki Maruo
Takufumi Yanagisawa / Toshiki Yoshimine

Abstract: *Objective:* To evaluate the long follow-up results of motor cortex stimulation (MCS), spinal cord stimulation (SCS) and dorsal root entry zone operation (DREZotomy) for intractable neuropathic pain at our hospital.

Patients: MCS was performed in 34 patients with central post-stroke pain (CPSP), pain induced by spinal cord injury or peripheral neuropathic pain. SCS was performed in 25 patients with CPSP, and DREZotomy was

performed in 10 patients with spinal root avulsion and others. Each group was followed for a maximum of more than 10 years.

Results: MCS trial showed significant pain reduction in 24 of 34 (71%) patients and 28 patients received the permanent implantation. Effectiveness of MCS was maintained in 13 of 32 patients (40%) after long follow-up (two patients were excluded because of short follow-up). SCS trial showed significant pain reduction in 13 of 25 (52%) patients and 10 patients received the permanent implantation. Effectiveness of SCS was maintained in 7 patients (28%) after long follow-up. DREZotomy showed significant reduction of paroxysmal pain in all 8 of 10 (80%) patients just after operation and its efficacy was maintained in all 8 patients. In some CPSP patients, their characteristics of pain were changed during follow-up.

Conclusion: Neurostimulation therapies are more suitable for treatment in neuropathic pain than lesioning operation in general. However, DREZotomy was considered to be suitable for treatment of paroxysmal pain in spinal root avulsion. Comprehensive consideration to the patient's characteristics seemed to be important for decision-making of the neurosurgical treatment for intractable neuropathic pain.

Keywords: Neuropathic pain, Motor cortex stimulation, Spinal cord stimulation, Dorsal root entry zone operation, Post-stroke pain

Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

体幹部の痙性症状に対する髄腔内パクロフェン投与療法の効果

押野 悟^{1,2} / 貴島 晴彦² / 細見 晃一² / 齋藤 洋一² / 平田 雅之²
 モハメド アリ² / 圓尾 知之² / 後藤 哲²
 柳澤 琢史² / 吉峰 俊樹²

抄 録：【目的】異常姿勢や腹部の締め付けやなど体幹部の痙性症状に対する髄腔内パクロフェン投与療法 (ITB) の効果について検討した。

【方法】大阪大学医学部附属病院で ITB またはスクリーニングを行った 22 例のうち、体幹部の症状を呈した 16 例を対象とした。体幹部の症状を A；明らかな筋収縮や異常姿勢を伴うもの、B；締め付けの訴えがあるが筋収縮が明らかでないもの、C；しびれや疼痛などの異常感覚の 3 つに分類して ITB の効果を後方視的に検討した。

【結果】A は脳性麻痺など 8 例に認められ、ITB 留置した 4 例中 3 例で有効であった。スクリーニングでは 4 例中 3 例で部分的に症状が緩和したが、上半身の痙性が残存することが多かった。B は脊髄損傷後の 5 例に認められたが、ITB を行った 3 例とスクリーニング 2 例のいずれも無効であった。1 例は、表面筋電図での異常収縮と自覚的な締め付け感との間に乖離があった。C は 6 例に観察され、1 例は ITB 後に疼痛が緩和したが、他の 5 例には無効であった。

【結論】ITB は体幹部の筋緊張緩和に有効であったが、明らかな筋収縮を伴わない締め付け感に関しては効果がなかった。また体幹や内臓の異常感覚にも無効であった。特に脊髄損傷後患者の訴える筋緊張が明らかではない腹部の締め付け感は神経因性疼痛様の要素が大きいと推測され、その場合 ITB の効果が少ないため、筋電図などで客観的に評価する必要があると考えられた。

索引用語：髄腔内パクロフェン投与療法，痙性麻痺，脊髄損傷，神経因性疼痛

1 医誠会病院 脳神経外科

〔〒 533-0022 大阪市東淀川区菅原 6-2-25 / TEL: 06-6326-1121 / FAX: 06-6329-6111〕

2 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)163-167

はじめに

髄腔内パクロフェン投与療法 (ITB) は、現在我が国では下肢の痙性緩和に対し保険認可となっているが、反り返りなどの異常姿勢や腹部の締め付け感など、体幹部の痙性を緩和する目的で同治療を検討する例も多い。下肢の痙性は、一般的に Ashworth

score を用いて評価されるが、体幹部の症状については患者間でも症状が大きく異なり、一定の評価法がない。我々は 2008 年末までに 11 例に ITB を経験したが、術後に下肢の痙性は消失しているのに腹部の締め付け感の訴えが強く、治療に難渋した症例を数例経験した。そこで体幹部の症状に対する ITB の効果を、スクリーニング例も含め後方視的に検討した。



Fig. 1 Case 4: Abnormal contraction of rectus abdominis muscle abdomen observed (left), which was relieved postoperatively (right) and the patient successfully underwent gastrotomy.

対象と方法

2006年12月から、2008年12月まで大阪大学医学部付属病院でITBを施行した11例(男性7, 女性4)とスクリーニングのみ行った11例(男性6, 女性5)を対象とした。

腹部・背部など体幹部にみられる症状を, A; 筋緊張が明らかな締め付け(反り返りなどの異常姿勢含む), B; 締め付け感の訴えはあるが, 筋緊張が明らかでないもの, C; 締め付け以外のしびれや疼痛などの異常感覚の3つに分類し, ITBもしくはスクリーニングでの症状変化について検討した。

結 果

各々の代表例を呈示する。

A) 7歳, 男性 (Case 4)

交通外傷後の蘇生後脳症例で, 受傷後2ヵ月頃より全身の筋緊張が増加した。軽微な刺激で全身の痙性が強まると, 大量の発汗を伴いながら, 体幹の特に腹直筋が緊張し (Fig. 1), 腰部は前屈し両下肢は伸展挙上した姿勢となった。腹圧が上昇するため胃内容物が逆流し, 経管栄養に移行できず, ITBを検討することとなった。スクリーニングで効果ありと判定され, ITBを留置した。カテーテル先端は第4胸椎に留置され, 65 $\mu\text{g}/\text{日}$ の投与量で, 上腕までの痙性が緩和, 上記異常姿勢も観察されなくなった。ITB留置2ヵ月後に胃瘻が増設され (Fig. 1), その後体重も順調に増加している。

A + B) 50歳, 男性 (Case 5)

15年前の交通事故による胸髄(Th10)損傷例で, 受傷後より両下肢の痙性が強く, 前医でくも膜下腔アルコールブロックを施行された。ブロック後, 下肢の痙性は消失したが, 体幹部の締め付けが依然強く, その制御目的で紹介となった。“臥位になると腹背部が締め付けられ息苦しくなる”, “腹部が不随意に締め付けられ, 時に失便する”, “腹部の締め付けが強まると両下肢にしびれと疼痛として拡がる”などの訴えがあった。肉眼的には安静時に腹壁の明らかな筋緊張はなかったが, 腹壁の間欠的な不随意収縮が観察された。腹部聴診で異常所見はなかった。腹直筋, 外腹斜筋, 傍脊柱筋の筋電図 (Fig. 2) を測定すると, いずれの筋も随意収縮が可能であったが, 不随意的収縮も頻回にみられた。しかし, 筋電図上の不随意収縮と患者のいう締め付け感とが必ずしも一致していなかった。スクリーニングでは, 上記症状が改善し, 失便も消失したとのことで, ITBを希望された。術後, 80 $\mu\text{g}/\text{日}$ の投与量で臥床時の腹背部の締め付けや間欠的な腹壁の不随意収縮と失便も生じなくなったが, 下腹部の締め付けから下肢に拡がるしびれと疼痛は残存した。術後10日目での筋電図 (投与量80 μg) では, 安静時の不随意収縮は消失したが, 随意収縮の後に律動的な不随意収縮が観察された。しかし, この律動的な不随意収縮に対応する自覚症状はなく, 筋電図上, 収縮がない状態でも強い締め付け感が持続しているとの訴えであった。退院後も投与量を徐々に増加したが上記症状は軽快せず, 術後2ヵ月後には締め付け強いとして, 時間外の受診などを繰り返すようになった。その後精神科による投薬治療も加え, ようやく症状は自制内となった。本症例ではAとBの症状が混在していたと判断した。

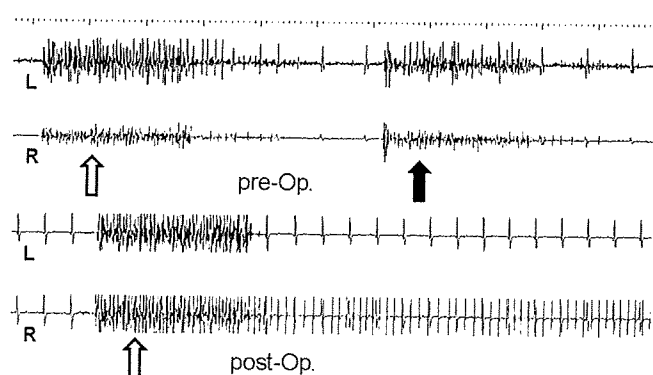


Fig. 2 Electromyography on rectus abdominis muscle on case 5 is shown. Preoperatively (upper part), the voluntary (black arrow) and involuntary muscle contraction (white arrow) was observed. Postoperatively, involuntary contraction was disappeared at rest condition. After voluntary contraction, rhythmic activity was sustained on right side only. However, the patient complained abdominal cramping continuously and did not tell any change corresponding to this activity.

B + C) 68 歳, 女性 (Case 15)

3 年前発症の大動脈解離による胸髄梗塞 (Th6-10) 例で, 両下肢は弛緩性麻痺だが, いつも腹部内で何かが暴れているような異常感覚 (間欠的で痛みを伴う) があり ITB を希望され紹介となった。上記の他に体幹の知覚脱失境界部にキリキリとした鋭い痛み, 腰から下に絞られるような痛みと冷感の訴えがあった。

スクリーニングでバクロフェン 50 μg を髄注したが上記症状はいずれも改善しなかった。腹部内の何かが暴れているという異常感覚は, 投与後 1 時間ほどは消失したが, 2 時間後には再燃しており, プラセボ効果と判断した。本患者は脊髄損傷後の神経因性疼痛を呈しており, 後述する at-level pain と below-level pain に該当すると考えられた。

C) 41 歳, 男性 (Case 1)

20 年前の交通事故による胸髄損傷 (Th5) 例で, 下肢の痙性に対し ITB を施行した。投与量 120 $\mu\text{g}/\text{日}$ で下肢の痙性は Ashworth scale 1 まで緩和したが, 術後 2 ヶ月頃より左前胸部, 感覚脱失と正常の境界部に短時間絞られるような疼痛が出現するようになった。受傷半年後に全く同様の痛みがあったが, 1 年ほどで自然に消失したという。現在, 術後 2 年以上経過したが, 痛みは同様に生じている。後述する神経因性疼痛の at-level pain の再燃と考えられ, ガバペンチンなどの処方も検討したが, 間欠的で短時間であるため, 無投薬で経過観察中である。

全 22 例中 16 例で, 下肢の痙性以外に体幹部に何らかの症状が認められた (Table 1)。表の Case 1~7 は ITB を, 8~16 はスクリーニングのみを施行した例で, 各々の症状に対する ITB もしくはスクリーニングの効果を, 主観的ではあるが, effective, partially effective, not effective に分類し表に記載した。

明らかな筋緊張に伴った症状 A は 8 例に観察された。このうち 7 例は脳性麻痺など全身性の筋緊張亢進に伴った症状であった。ITB を施行した 4 例中 3 例で症状が軽減したが, 脳性麻痺の成人例 (Case 2) では, 術後に下肢と腰部の痙性が軽減され長時間の座位が可能となるも, 上半身の反り返りの制御が依然不良であった。他, スクリーニングでも 4 例中 3 例で部分的に症状が軽減したが, 上半身の反り返りなどに対する効果は不十分で ITB 留置には至らなかった。

一方 B の“筋収縮は明らかでない腹部の締め付け感”は 5 例, いずれも脊髄損傷後の患者で観察された。ITB を施行した 3 例ではいずれも下肢痙性が消失した後も, それらの症状が残存し, 投与量を増加するも効果が乏しかった。3 例とも胸髄損傷例で, うち 2 例は締め付けから下肢のしびれに症状が拡がると訴え, いずれも精神科, もしくはペインクリニックでの薬物治療を追加した。スクリーニングのみの 2 例でも下肢痙性は緩和したものの腹部の締め付け感に変化がなかった。

C の締め付け感以外の体幹部のしびれや疼痛は, ITB 後に新たに疼痛が生じた 1 例 (case 1) を含め 6 例に観察された。1 例のみ (case 7) ITB 後に allodynia 様の疼痛が緩和したが, それ以外は無効であった。

考 察

現在, 我が国では下肢の痙性緩和に対して ITB が認可されているが, 実際は留置したカテーテルの高位以下での痙性緩和が期待できるため, 脳性麻痺などにみられる体幹部の痙性症状に対しても ITB が検討される。

今回の検討では, 明らかな筋緊張を伴う体幹部の痙性症状に対しては, ITB の一定の効果が期待できると考えられた。但し, 体幹の筋緊張が明らかな症例の多くは脳性麻痺などの全身性疾患であり, 現行の腰椎レベルでの穿刺, 胸椎レベルでのカテーテル留置では, 上半身の症状の制御が困難である場合が

Table 1 Summary of the cases

No.	Age (yrs)	M/F	Etiology	Symptom on body trunk	Classification	Effect
1	41	M	SCI (trauma)	None → Pain	C	Not effective
2	20	F	Cerebral palsy	Athetosis, Abnormal posture	A	Partially effective
3	66	M	SCI (dAVF, Th8-10)	Cramping (Abd.)	B	Not effective
4	7	M	TBI (hypoxia)	Abnormal posture	A	Effective
5	50	M	SCI (trauma)	Cramping (Abd., back)	A+B	Effective + Not effective
6	65	M	SCI (trauma)	Cramping (Abd.)	B	Not effective
7	45	F	Stiff person syndrome	Abnormal posture, pain (allodynia)	A+C	Partially effective + Effective
8	32	F	Cerebral palsy	Athetosis, Abnormal posture	A	Effective
9	56	M	Post-stroke	Pain, Numbness	C	Not effective
10	16	M	ADEM	Abnormal posture	A	Partially effective
11	48	F	Myelopath (post-radiation)	Abnormal sensation, pain	C	Not effective
12	48	M	Syringomyelia (post SAH)	Pain, Numbness	C	Not effective
13	27	M	T-SCI	Cramping (Abd.)	B	Not effective
14	13	F	Dystonia	Abnormal posture	A	Not effective
15	68	F	SCI (infarction)	Pain, Abnormal sensation	B+C	Not effective + Not effective
16	18	M	TBI	Abnormal posture	A	Partially effective

Case 1-7 underwent intrathecal baclofen treatment, and case 8-18 underwent baclofen screening only.

M: male, F: female, SCI: spinal cord injury, TBI: traumatic brain injury, ADEM: acute disseminated encephalomyelitis, SAH: subarachnoid hemorrhage, Abd.: abdomen, A: Cramping symptoms with visually detectable muscle contraction, B: Cramping sensation without apparent muscle contraction, C: abnormal sensation other than cramping, such as pain or numbness.

多く、今後の課題と考えられた。

一方、明らかな筋緊張を伴わない腹部の締め付け感が主に脊髄損傷後の患者にみられ、ITBも無効であり注意が必要と考えられた。また、体幹部のしびれや疼痛にも、ITBの効果は少ないと判断された。

脊髄損傷後には60~70%で何らかの神経因性疼痛が生じるとされ。Siddalらはそれらを① Musculoskeletal, ② At-level neuropathic pain, ③ Below-level neuropathic pain, ④ Visceral pain, ⑤ other typeの5つに分類した³⁾。④については、食事や排便時の内臓の動きに伴う痛みで主に急性期に観察されるものと定義され、出現頻度も低いとされていたが、後に①②は受傷後比較的早期に出現するのに対し、③④は10年以上の経過で高率に観察されると報告されている^{1,2,4)}。④の性状として“cramping”という表現が用いられ、慢性期にみられるものや内臓運動との関連が見出せない場合は神経因性疼痛の要素が強いとされている³⁾。一旦出現すると難治で耐え難く⁴⁾、今回、我々が経験した筋緊張を伴

わない締め付け感は、疼痛としての訴えではなかったが、不快感が強く、この病態に近いものと推測した。バクロフェン投与量を更に増した場合に効果がある可能性もあるが、いずれも下肢の痙性が完全に消失した量以上でも緩和せず、症状安定のためには精神科などでの薬物治療が必要であった。Cのしびれや疼痛に対しても無効であったことから、ITBは知覚症状には基本的に効果がないと考えられた。その一方、ITBと脊髄刺激を組み合わせると神経因性疼痛に有効であったとの報告²⁾もあり、薬理作用も含め今後の研究が期待される。

ITBの患者用パンフレットやホームページには、期待される効果として“胸やおなかの締め付け感をおさえ、呼吸を楽にする”と記載されており、我々が経験した中にもこれらを読んで来院された方が含まれていた。ITBの効果が異なるので、脊髄損傷後慢性期の患者が訴える体幹部の締め付け感については、本当に筋緊張によるものかの検討する必要があると思われる。スクリーニングは、プラセボ効果も高いので、

自覚症状の他に筋電図などによる客観的な評価が必要と考えられた。

ITB を扱うようになり、従来の“脳外科”にはあまり関連のなかった脊髄損傷後慢性期や、脳性麻痺、遺伝性痙性対麻痺などの疾患を診療する機会が増加した。それらの疾患にみられる症状や病態、注意点などについて、施設間での情報共有、連携が重要と思われる。

文 献

- 1) Kogos SC Jr et al: Visceral pain and life quality in persons with spinal cord injury: a brief report. J Spinal Cord Med 28: 333-337, 2005.
- 2) Lind G et al: Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain: Long term outcome of a pilot study. Eur J Pain 12: 132-136, 2008.
- 3) Siddall PJ et al: Classification of pain following spinal cord injury. Spinal Cord 35: 69-75, 1997.
- 4) Siddall PJ et al: A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. Pain 103: 249-257, 2003.

(受付：2009年11月5日)

The effect of intrathecal baclofen for spastic symptoms on body trunk

Satoru Oshino^{1,2} / Haruhiko Kishima² / Kouichi Hosomi² / Youichi Saitoh²
 Masayuki Hirata² / Mohamed Ali² / Tomoyuki Maruo² / Tetsu Goto²
 Takufumi Yanagisawa² / Toshiki Yoshimine²

Abstract: *Objective:* The effect of intrathecal baclofen treatment (ITB) for spastic symptoms on body trunk was retrospectively reviewed.

Method: Symptoms on body trunk were classified in following 3 types, A; symptoms with visually detectable muscle contraction, such as abnormal posture, B; cramping sensation without apparent muscle contraction, C; abnormal sensation other than cramping, such as pain or numbness. The effects of intrathecal administration of baclofen for those 3 types of symptoms were evaluated as “effective”, “partially effective” and “not effective”, in patients who underwent ITB (n=11) or screening (n=11).

Result: Sixteen patients showed or complained some symptoms on body trunk. Symptom A was seen in 8 patients, and ITB was effective or partially effective in 6 of them. Symptom B was observed in 5 patients after spinal cord injury, however, it was not relieved by ITB or screening administration. In a patient, there was a discrepancy between cramping sensation and muscle contraction measured with electromyography. Six patients showed symptom C, ITB or screening was not effective except for a patient. In another patient, at-level neuropathic pain was reemerged 2 months after ITB implantation.

Conclusion: ITB was effective for the symptom on body trunk originated from abdominal muscle contraction. However, it was not effective for the cramping sensation without muscle contraction and also for the sensory symptoms as pain or numbness. Such a cramping sensation was observed in patients after spinal cord injury and would relate to the same pathology to “neuropathic pain”. Careful evaluation combined with objective modality as electromyography is important to distinguish them.

Keywords: Intrathecal baclofen, Spasticity, Neuropathic pain, Spinal cord injury

1 Department of Neurosurgery, Iseikai Hospital

2 Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

難治性神経因性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)

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

Repetitive transcranial magnetic stimulation for intractable neuropathic pain

Koichi Hosomi / Youichi Saitoh / Haruhiko Kishima / Masayuki Hirata / Satoru Oshino / Tetsu Goto
 Tomoyuki Maruo / Takufumi Yanagisawa / Mohamed Ali / Toshiki Yoshimine

Abstract: The aim of this retrospective study was to confirm the pain relief with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in neuropathic pain. The subject was 86 patients with neuropathic pain who underwent 5Hz-rTMS of the primary motor cortex and evaluation of that efficacy with visual analogue scale (VAS). Among the 43 patients who underwent both real and sham rTMS, the pain reduction of real rTMS was greater than that of sham (mean reduction rates of VAS; 30.3%, 14.4%, $p=0.0003$), and 21 patients (48.8%) showed $\geq 30\%$ pain reduction in VAS after real rTMS, while six patients (14.0%) after sham ($p=0.0005$). Regarding real rTMS in all 86 patients, the mean reduction rate in VAS was 23.3% and 28 patients (32.6%) showed $\geq 30\%$ pain reduction in VAS. These results confirmed that 5Hz-rTMS of the primary motor cortex could provide pain relief in patients with neuropathic pain.

Keywords: repetitive transcranial magnetic stimulation, neuropathic pain, fiber tracking

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 (Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine)
 〒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) 4-5

はじめに

難治性神経因性疼痛に対する運動野電気刺激術 (motor cortex stimulation; MCS) の経験をもとに、非侵襲的に神経系を刺激できる反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) が臨床に応用されるようになってきた。我々も対側一次運動野 (M1) の刺激や 5 Hz 以上の高頻度刺激が、難治性神経因性疼痛に有効であることを報告してきた^{2,5)}。しかし、その治療報告症例はまだ世界的にも少なく、現時点では十分確立した治療法とは言えない。本研究では、過去の報告例も含め自験例全てを解析することで、難治性神経因性疼痛に対する rTMS の有効性とそれに影響を与える因子、ならびに MCS の除痛効果との関係を後方視的に検討した。

対象と方法

当科では 2002 年以降、111 例の神経因性疼痛に対し rTMS を施行しており、そのうち 5 Hz で M1 を刺激し疼痛スコアによる評価がなされた症例 86 例を解析対象とした。全例、発症後 6 ヶ月以上経過し、通常の薬物治療やブロックなどで十分な疼痛コントロールが得られなかった難治症例であった。原因病変は脳卒中 48 例、脊髄障害 15 例、切断肢 (幻肢痛) 7 例、神経根引き抜き損傷 7 例、末梢神経障害 6 例、三叉神経障害 3 例であり、男性 56 例、女性 30 例、平均年齢 57.4 歳 (28 ~ 78 歳)、疼痛発症後から治療までの平均期間 66.3 ヶ月 (6 ~ 292 ヶ月) であった。治療疼痛部位は顔面 4 例、上肢 40 例、体幹 1 例、下肢 41 例であった。

rTMS は以前に報告しているようにナビゲーションガイド下に、8 の字コイル (MC B-70; Medtronic) と MagPro magnetic stimulator (Medtronic) で疼痛部位に相当する M1 (疼痛側の対側中心前回) を反復刺激 (5 Hz, 計 500 回または 1500 回) した^{2,5)}。86 例中、43 例には本刺激のほかシャム刺激 (偽刺激) も行われており、16 例は rTMS の後、MCS を受けていた。最近の脳卒中後疼痛 17 例では、diffusion tensor image を撮影し Fiber tracking (FT) で病側の皮質脊髄路および視床皮質路の描出量を健側と比較した。rTMS の前後で visual analogue scale (VAS) とマギル疼痛質問票 (SF-MPQ) で疼痛を評価し、30% 以上の低下を有効と判定した。VAS の低下率と各患者背景、FT の描出量、MCS の除痛率との関係を解析した。疼痛スコアの低下率は mean \pm SEM で表記した。

結 果

本刺激とシャム刺激の両者が施行された 43 例では、除痛率 (VAS の低下率) は本刺激で $30.3 \pm 3.9\%$ 、シャム刺激で $14.4 \pm 3.5\%$ であり、30% 以上 VAS が低下した有効症例は本刺激で 48.8% (21/43 例)、シャム刺激で 14.0% (6/43 例) であった。本刺激が除痛率、有効率ともに勝っていた ($p=0.0003$, $p=0.0005$) (Fig. 1)。

86 例全例の平均除痛率は VAS では $23.3 \pm 2.5\%$ 、SF-MPQ では $33.1 \pm 3.5\%$ であり、有効率は VAS では 32.6% (28/86 例)、SF-MPQ では 45.6% (26/57 例) であった (Fig. 2)。FT を施行した症例においては、無効症例に比べ有効症例における病側の皮質脊髄路と視床皮質路の描出量が多く ($p=0.02$,

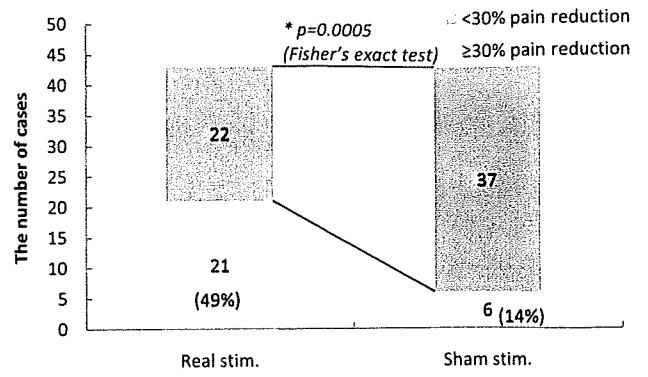
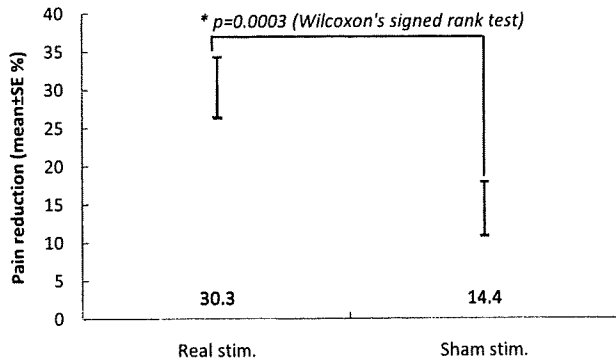


Fig. 1 Among the 43 patients who underwent both real and sham rTMS, the pain reduction of real rTMS was greater than that of sham ($p=0.0003$), and 21 patients showed $\geq 30\%$ pain reduction in VAS after real rTMS, while six patients after sham ($p=0.0005$).

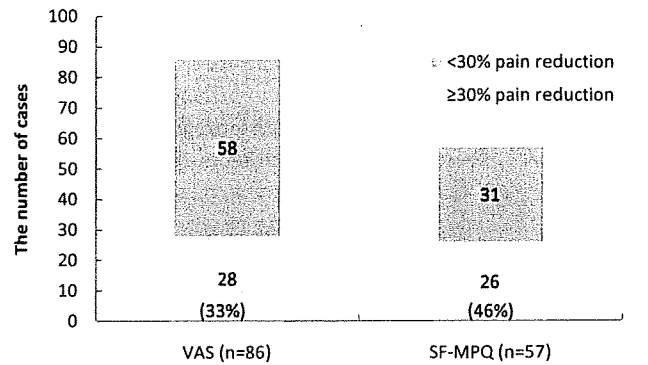
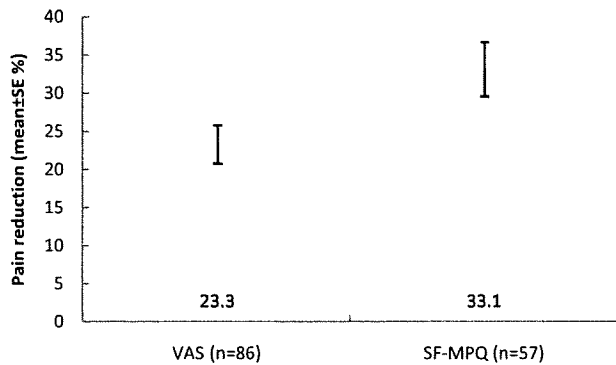


Fig. 2 Among all 86 patients who underwent real rTMS, the mean reduction rate in VAS was 23.3% and 28 patients showed $\geq 30\%$ pain reduction in VAS.

$p=0.005$), 比較的保たれていた¹⁾。以前に報告しているように³⁾, 今回の16例の解析でも, rTMSの除痛率とMCSの短期の除痛率が相関していた($p=0.003$)。疼痛側が左の患者で除痛率が高かったが($p=0.048$), その他の患者背景(年齢, 性別, 治療までの期間, 疼痛の原因疾患など)で有意な除痛率の差や相関傾向は認めなかった。

86例全例で, てんかんなど重篤な副作用や永続的な副作用は認めなかった。

考 察

難治性神経因性疼痛に対する対側M1を刺激部位とした5Hz-rTMSは, シヤム刺激より除痛率, 有効率ともに勝っており, 重篤な副作用も認められなかった。

神経因性疼痛に対する高頻度rTMS(刺激部位: M1, 刺激頻度: 5~20Hz)の過去の報告は10編程度である。それらの報告症例の平均除痛率(VAS低下率)と平均有効率(VASが30%以上低下した症例の割合)は本研究の結果と似通っており26.5%, 38.1%であった。報告によって結果に差があるが, 刺激条件や原因疾患, 評価方法の違いなどが影響しているものと思われる。連続5日rTMSを施行した研究では, 有効率75%, 除痛率45%と良好な結果で, 通常1回の刺激では効果持続時間が数時間~数日であるのに対して, 2週間以上効果が持続したと報告している⁴⁾。

疼痛認知には多面的な要素があるため, 単一の仮説だけで全てを説明できないが, rTMSの除痛機序として, rTMSが刺激部位の皮質興奮性を修飾し, それと同時にM1からの神

経回路を通じて, 脳内の情動に関与する部位や下行性抑制系など遠隔部に作用し, 包括的に除痛が得られるといった機序が推察されている。我々のFTの結果から, rTMSによる除痛に白質下の神経回路が保たれていることが重要であることが示唆される。

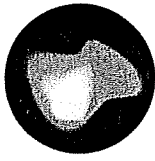
結 論

rTMSは難治性神経因性疼痛に対する非侵襲的で副作用の少ない治療法になる可能性がある。皮質下の運動感覚線維が保たれていることが, rTMSの除痛効果に重要であることが示唆された。rTMSがMCSの適応決定の際の参考になると思われた。

文 献

- 1) Goto T 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.
- 2) Hirayama A et al: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. Pain 122: 22-27, 2006.
- 3) Hosomi K et al: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. Clin Neurophysiol 119: 993-1001, 2008.
- 4) Khedr EM 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.
- 5) Saitoh Y 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.

今月のテーマ 経頭蓋磁気刺激



ナビゲーション誘導下反復的経頭蓋磁気刺激による誘発視覚の定量的解析

Quantitative analysis of phosphenes induced by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation

平田 雅之 谷 直樹 元木 優 崎原ことえ
HIRATA Masayuki TANI Naoki MOTOKI Yu SAKIHARA Kotoe

齋藤 洋一** 吉峰 俊樹*** 依藤 史郎*
SAITOH Youichi YOSHIMINE Toshiki YORIFUJI Shiro

- ・ 視覚野への脳電気刺激や経頭蓋磁気刺激 (TMS) により人工的に視覚が誘発されることが知られている。
- ・ ナビゲーション誘導下反復的 TMS による誘発視覚を、健常者11名、後頭葉梗塞による視野障害者1名を対象として定量的に調べた。
- ・ 健常者では高頻度刺激でより高率に、かつより多彩な色・形の誘発視覚が認識された。
- ・ 刺激部位と誘発視覚の発生部位はほぼ機能解剖相関に合致していた。
- ・ 脳梗塞患者では残存視野内、特に視野境界付近に誘発視覚が得られた。
- ・ 反復的 TMS による誘発視覚計測は脳電気刺激による人工視覚治療の適応検査に応用できる可能性がある。

KEY WORDS ■ ■ ■ 誘発視覚, 反復的経頭蓋磁気刺激, ナビゲーションガイド

■ ■ ■ はじめに

視神経・網膜障害を有する重症視覚障害者に対する視覚再建法として、頭蓋内埋め込み電極による視覚野電気刺激法が研究されている^{1)~4)}。しかし、至適な刺激条件や電極留置部位を調べ、治療適応評価法を開発するうえで、動物実験では電気刺激によりどのような視覚が誘発されるのかという直接的なデータを得ることは困難であり、ヒトに対して非侵襲的に皮質刺激を行うことにより誘発視覚の性状を定量的に評価する必要がある。

従来、後頭葉への経頭蓋磁気刺激 (TMS) にて暗点 scotoma や閃光点 phosphenes といった誘発視覚が得られることが知られているが^{5)~7)}、正確に刺激位置を同定した刺激による定量的な解析

に関しては現在に至るまでほとんどなされていない⁸⁾。

そこで今回、脳電気刺激による人工視覚の基礎的知見を得ることを目的としてナビゲーション誘導下反復的 TMS による誘発視覚を定量的に解析した。

■ ■ ■ 対象および方法

対象は健常者11名 (男4, 女7, 年齢21~51歳)、後頭葉梗塞による視野障害者1名。大阪大学附属病院倫理委員会の承認を得て、あらかじめ被験者には文章および口頭で実験内容について説明を行い、インフォームドコンセントを得た。

後頭葉脳梗塞の患者は49歳の男性で、4年前に脳底動脈解離性動脈瘤にて両側後頭葉に脳梗塞

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座 *教授 **同 脳神経外科学講座 准教授 ***教授
Address/HIRATA M: Division of Functional Diagnostic Science, Osaka University Graduate School of Medicine, OSAKA 565-0871

を生じた。罹患当初、患者は全盲の状態であったが中心視野は徐々に回復し、本臨床研究に参加する数ヵ月前には右上1/4視野内で動く物体を認知できる状態となっていた。またその右上1/4視野にはチカチカする閃光を常に感じている状態であった。脳MRIでは両側後頭葉楔部と右舌状回に陳旧性脳梗塞を認めた(図1)。

経頭蓋磁気刺激装置としてMagPro (Medtronic), Navigation SystemにはBrainsight (ミユキ技研)を用いた。各被検者のMRI上で刺激位置を決定し、鳥距溝周囲7箇所を8字コイルMC B-70 (Medtronic)にて双極刺激した(図2)。刺激強度に関しては運動誘発閾値を参考にして視覚誘発閾値を探索し、刺激を行った。刺激頻度は

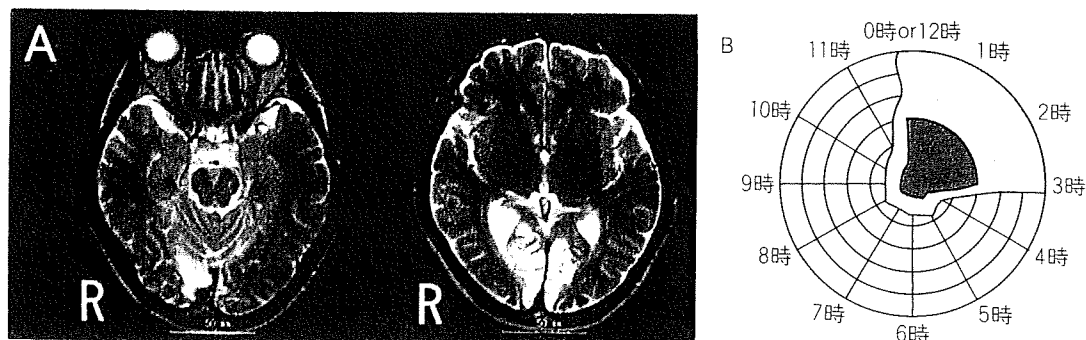


図1 後頭葉脳梗塞による視覚障害患者のMRIと残存視野
A: MRI画像。左舌状回を残し、鳥距溝周囲は脳梗塞の状態にある。
B: 患者の視野表。中心視野と右上1/4に部分的に視力を残す。

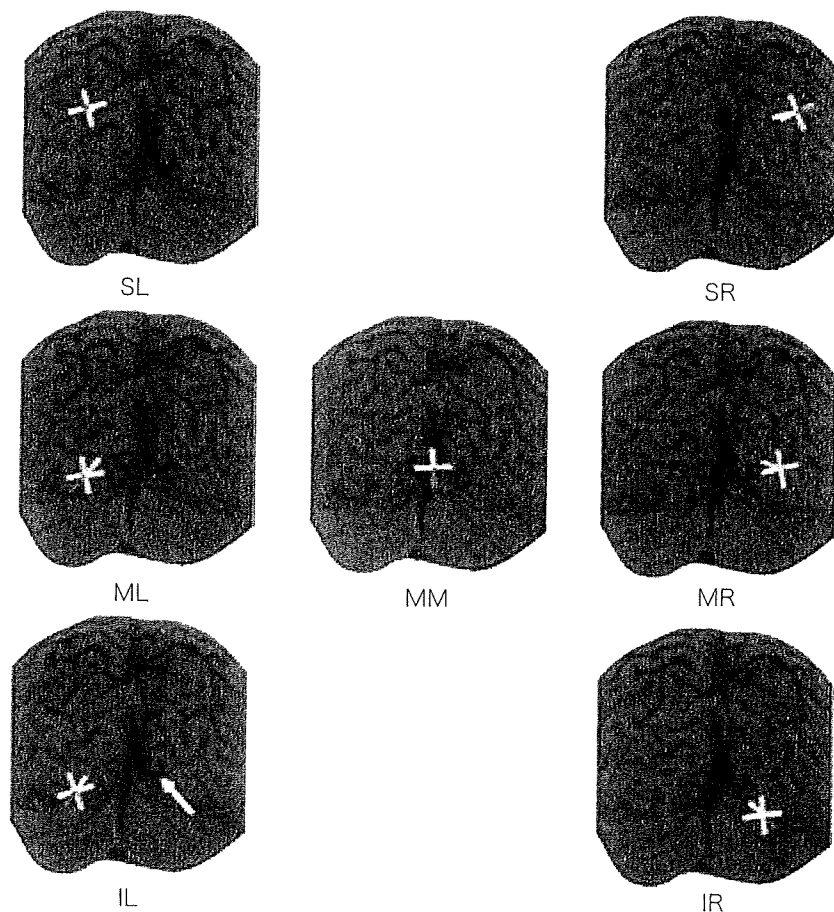


図2 ナビゲーションガイド下での刺激部位
ナビゲーションガイド下に個々人のMRI上で鳥距溝を固定し、それに対して上下左右を磁気刺激した。

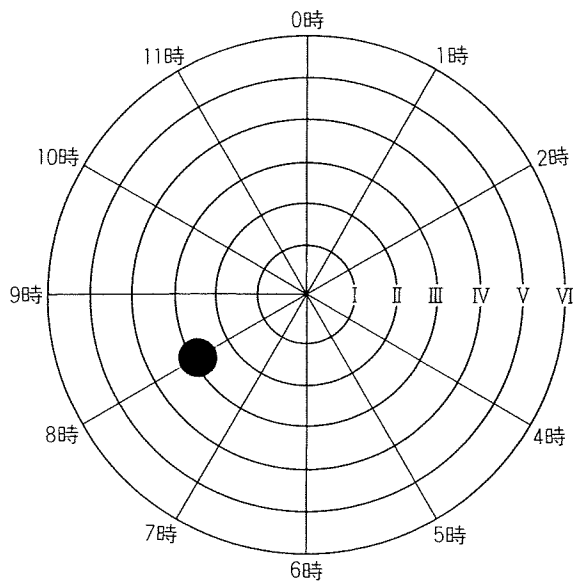


図3 Face clock system

左図の誘発視覚は「点、8時の方向・Ⅲ円の位置、黄色、刺激と同期して見えた」と口述される。

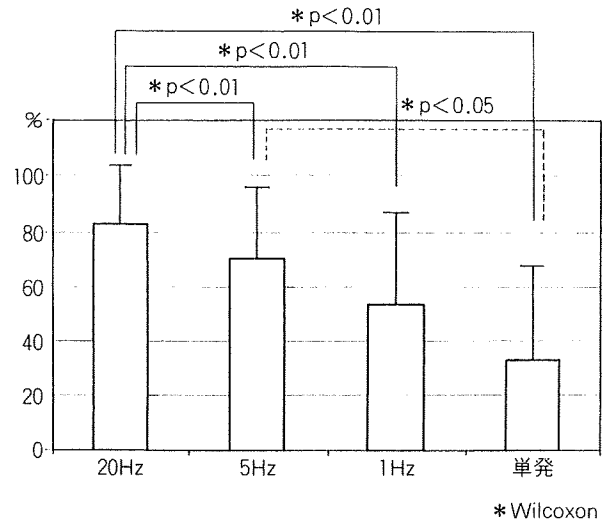


図4 刺激部位別の誘発視覚の出現部位

上側刺激を除いて刺激対側に誘発視覚が得られた。

単発刺激のほか、反復刺激として1, 5, 20Hzにて5連発刺激を行った。刺激方向は上下方向と、180度反転させた方向の刺激を行った。シャム刺激は頭蓋に対して45度傾けた状態で電流を流して刺激音を発生させた。誘発視覚の性状についてはface clock systemを用いて位置、大きさ、色調、形状、その他について刺激後すぐに口述させた(図3)。被験者にはあらかじめ口述の練習をさせた。

■ ■ 結 果

患者を含めすべての被験者でphopheneを認めた。Scotomaは2名の健常者で1または2回のみ報告された。シャム刺激ではいずれの被験者においてもphospheneは認められなかった。

1. 健常者

1) 出現頻度(図4)

20Hz刺激では他と比べ有意に誘発視覚の出現頻度が高かった。5Hz刺激でも単発刺激と比べ誘発視覚の出現頻度が有意に高かった。

2) 出現位置(図5)

左右方向に関して、再現性良く刺激部位と対側

の視野に誘発視覚が得られた。鳥距溝の下側刺激では誘発視覚は視野の上半分に得られたが、鳥距溝の上側刺激では有意な傾向は認められなかった。

3) 色調・形状

有色の誘発視覚は、20Hz刺激にて他と比べ有意に出現頻度が高かった(図6)。点、線以外の複雑な形状の誘発視覚は、20Hz刺激で1Hz、単発刺激に比べ有意に出現頻度が高く、5Hz刺激で単発刺激に比べ有意に出現頻度が高かった(図7)。

4) 刺激磁気方向と誘発視覚

磁気の方角により、誘発視覚の出現位置、色調、形状、持続時間において明らかな有意差を認めなかった。

2. 脳梗塞患者

視野内、特に視野境界付近に誘発視覚が得られたが、視野欠損部には誘発視覚は得られなかった(図8)。誘発視覚のほとんどは、「雷が走るような」とか「カーブを描いて走るような」性状のもので、残存視野境界付近に認められた。

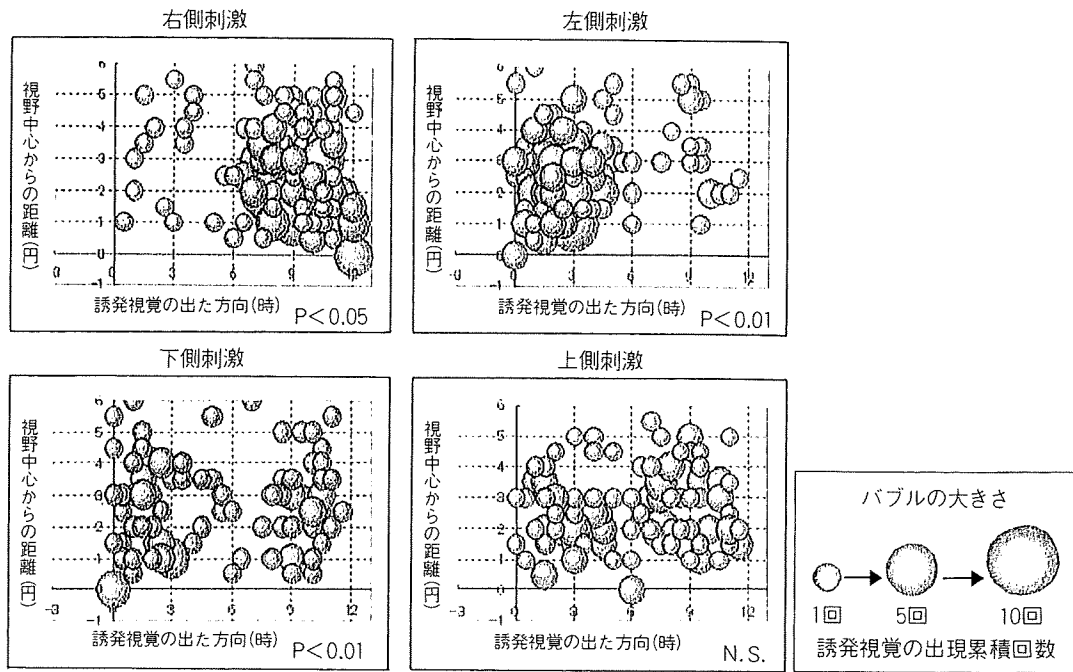


図5 刺激頻度と誘発視覚の出現頻度
高頻度刺激で有意に高率に誘発視覚が得られた。

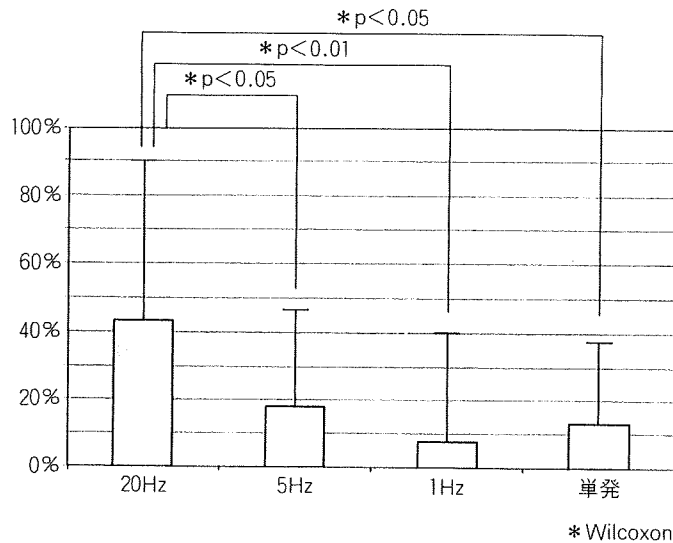


図6 刺激頻度と有色誘発視覚の出現頻度
高頻度刺激で有意に高率に有色の誘発視覚が得られた。

■ ■ 考 察

鳥距溝上側刺激以外では機能解剖にあった視野に誘発視覚が得られた。左右の磁気刺激では刺激対側に誘発視覚が得られることに関しては、数多くの報告がある^{9)~12)}。また、本研究では鳥距溝の下側刺激では上側に誘発視覚を得ることができ

たが、上下方向の刺激の打ち分けは左右方向に比較して landmark がないためより難易度が高く、これまでにほとんど報告がない。今回 Navigation system を用いることにより、被験者個々人の脳の形状に合わせて正確に視野が刺激できた結果と考えられる。しかしながら、鳥距溝上側刺激では下側視野に安定して誘発視覚が得られなかった。原因としては、①後頭葉、鳥距溝の解剖

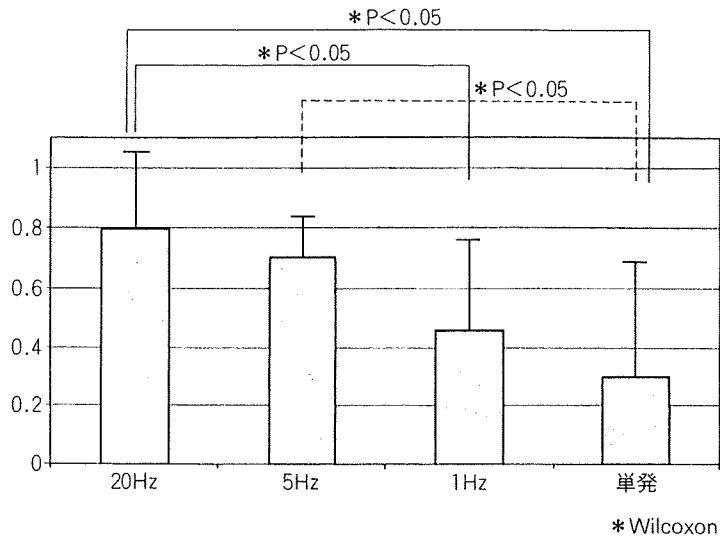


図7 刺激頻度と複雑形状の誘発視覚の出現頻度
 点・線以外の複雑な形状の誘発視覚は高頻度刺激で有意に高率に得られた。

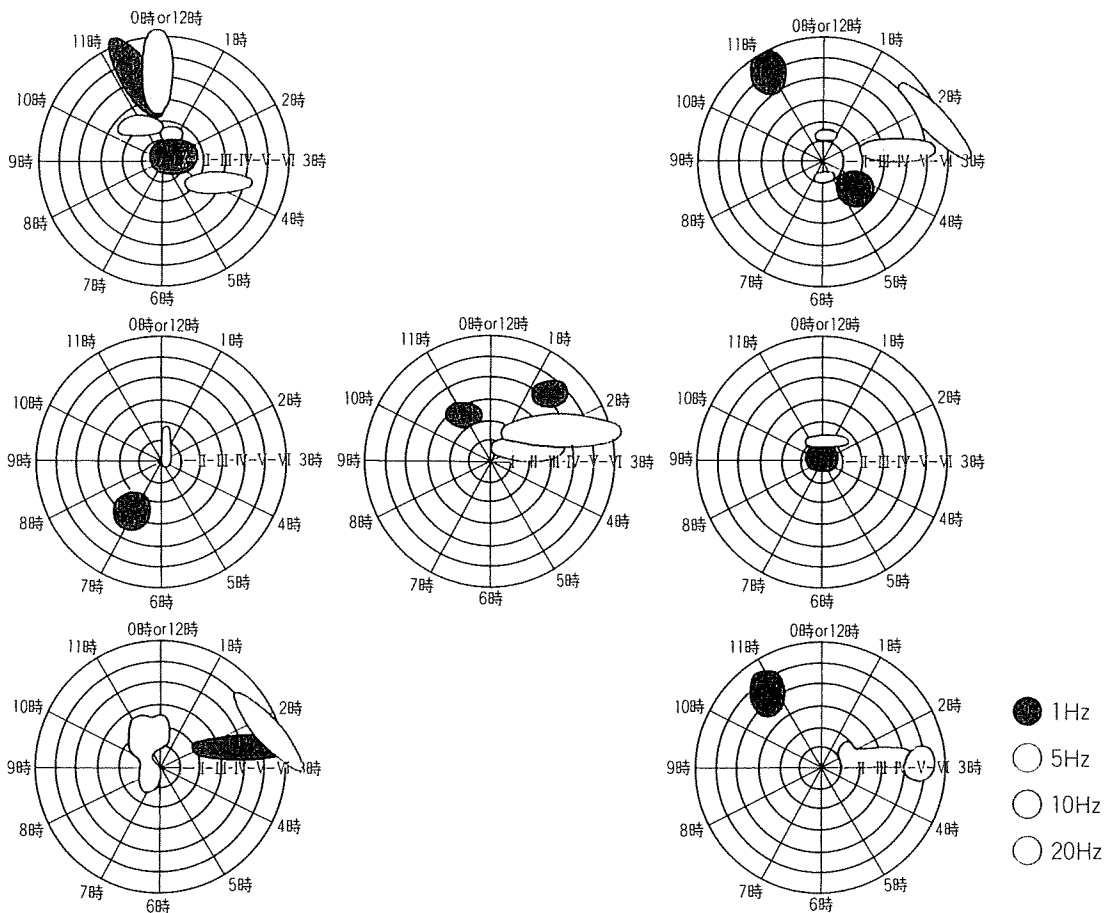


図8 図1の患者における刺激部位別の誘発視覚
 誘発視覚のほとんどは、「雷が走るような」とか「カーブを描いて走るような」性状のものが、残存視野境界付近に認められた。

学的特徴より下唇が刺激された、②一次視覚野よりも頭頂側の高次視覚野が刺激された、③視野の下側に意識が集中する傾向があり、閉眼状態では視野の中心と考える部位が実際よりも下側にあった、などの可能性が考えられる。

誘発視覚の出現頻度は、高頻度刺激にて有意な増加が認められた。これはこれまでのいくつかの反復的 TMS による研究報告と一致する結果であった¹¹⁾。運動野刺激では高頻度刺激は皮質に対し興奮性に働くとの報告があり¹³⁾、視覚野でも同じ機序が働くものと考えられた。

また、高頻度刺激では有色や複雑な形状の誘発視覚がより高率に出現した。後頭葉への TMS や電気刺激で有色の誘発視覚が生じることはすでに報告があるが⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾、刺激頻度との関係を明らかにした報告はない。有色の誘発視覚が高頻度刺激でより高率に出現したことに関してはいくつかの可能性が考えられる。まず、高頻度刺激にて高次視覚野が2次的に興奮した可能性や、高頻度刺激では誘発視覚がよりはっきり認識されたため色まで判別できた可能性がある。色に関してはより限局された領域が刺激され、色を認識した可能性も考えられる。

後頭葉脳梗塞患者においては、基本的に残存視野の部分でのみ誘発視覚が得られた。また、誘発

された視覚は健常者とはかなり性状・誘発部位が異なったものであった。誘発視覚は「雷が走るような」とか「カーブを描いて走るような」性状のものが、残存視野境界付近に高率に誘発された。Gothe らが全盲患者に対して後頭葉の研究では、全盲患者では視覚野の反応性が低下していると報告しており¹⁰⁾、われわれの結果とは異なる。われわれの症例では残存した右上1/4視野にはチカチカする閃光を常に感じている状態であることを考慮すると、この周辺視野に対応する残存視覚野の興奮性が亢進している可能性がある。

■ ■ ■ まとめと展望

ナビゲーションガイド下に正確に後頭葉を磁気刺激することにより、誘発される視覚を定量的に解析することができた。磁気刺激により刺激される大脳皮質は広範囲にわたるため、この結果をすぐに頭蓋内電極による人工視覚の研究に応用することはできないものの、刺激条件と誘発視覚の関係などの基礎的知見の集積に貢献し、さまざまな視覚疾患における大脳皮質の反応性の評価に応用できるものと考えられ、今後、この分野における研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Bradley DC et al : Visuotopic mapping through a multichannel stimulating implant in primate V1. *J Neurophysiol* 93 : 1659-1670, 2005.
- 2) Dobelle WH : Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *Asaio J* 46 : 3-9, 2000.
- 3) Tehovnik EJ et al : Phosphene induction and the generation of saccadic eye movements by striate cortex. *J Neurophysiol* 93 : 1-19, 2005.
- 4) Normann RA et al : A neural interface for a cortical vision prosthesis. *Vision Res* 39 : 2577-2587, 1999.
- 5) Amassian VE et al : Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J Clin Neurophysiol* 15 : 288-304, 1998.
- 6) Kammer T : Phosphenes and transient scotomas induced by magnetic stimulation of the occipital lobe : their topographic relationship. *Neuropsychologia* 37 : 191-198, 1999.
- 7) Cowey A, Walsh V : Tickling the brain : studying visual sensation, perception and cognition by transcranial magnetic stimulation. *Prog Brain Res* 134 : 411-425, 2001.
- 8) Fernandez E et al : Mapping of the human visual cortex using image-guided transcranial magnetic stimulation. *Brain Res Protoc* 10 : 115-124, 2002.
- 9) Cowey A, Walsh V : Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *Neuroreport* 11 : 3269-3273, 2000.
- 10) Gothe J et al : Changes in visual cortex excitability in blind subjects as demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Brain* 125 : 479-490, 2002.
- 11) Ray PG et al : Magnetic stimulation of visual cortex : factors influencing the perception of phos-

- phenes. *J Clin Neurophysiol* 15 : 351–357, 1998.
- 12) Meyer BU et al : Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex : influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43 : 121–134, 1991.
- 13) Pascual-Leone A et al : Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117(Pt 4) : 847–858, 1994.
- 14) Kastner S et al : Transient visual field defects induced by transcranial magnetic stimulation over human occipital pole. *Exp Brain Res* 118 : 19–26, 1998.

Original Article

Drug challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain

Takamitsu Yamamoto¹, Yoichi Katayama², Toshiki Obuchi²
Toshikazu Kano², Kazutaka Kobayashi²
Hideki Oshima², and Chikashi Fukaya¹

¹Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science, and

²Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

[Received 10 June 2009, Accepted 6 July 2009]

Abstract

Objective. To study the effect of ketamine on post-stroke pain, a drug challenge test was performed and the effects of a low-dose drip infusion of ketamine were examined in post-stroke pain patients.

Methods. In the drug challenge test, 5 mg of ketamine hydrochloride (i.v.) was given every 5 min up to a total of 25 mg in 120 post-stroke pain patients, and the pain reduction rate was assessed using a visual analogue scale (VAS). On the basis of the results of the drug challenge test, the effects of a low-dose ketamine drip infusion (LDKDI) were examined in 55 ketamine-sensitive post-stroke pain patients. For the LDKDI, 20 mg of ketamine hydrochloride added to 100 ml of saline was administered intravenously by 1-hour drip infusion.

Results. Fifty-five (45.8%) of 120 patients were evaluated as ketamine-sensitive with regard to their spontaneous pain. All of the 55 ketamine-sensitive patients treated with LDKDI could clearly experience pain reduction. The duration in which patients experienced pain reduction caused by LDKDI ranged from 1 to 6 hours in 27 patients (49%) and experienced in 38 patients (69.0%) up to 24 hours. In contrast, 17 (31%) of 55 patients experienced pain reduction lasting over 24 hours, and 4 (7.2%) of the 55 patients experienced pain reduction lasting about 1 week. In addition, 52 (94.5%) of the 55 patients were satisfied and expressed a desire to continue the LDKDI.

Conclusions. About half of the post-stroke pain patients were ketamine-sensitive, and LDKDI is useful for the treatment of post-stroke pain if candidates are selected on the basis of the results of a drug challenge test of ketamine.

Keywords: Post-stroke pain; Ketamine; Central sensitization; Drug-challenge test; NMDA receptor