

疼痛症候群)ではgood 2例、phantom limb pain (幻肢痛)ではgood 1例、post-myelitis pain (脊髄炎後疼痛)ではgood 1例、peripheral nerve injury pain (末梢神経損傷後疼痛) 1例であった。

### 神経障害性疼痛の治療

幻肢痛や神経根損傷後疼痛など末梢神経の損傷による神経障害性疼痛に対しては視床知覚中継核(視床Vc核)の刺激が特に有効である。幻肢痛や神経根損傷による痛みはdorsal root entry zone (DREZ; 脊髄後根進入部)の破壊でも有効例が多く、外科的な治療の有効率が高い神経障害性疼痛と考えられる。DBS(deep brain stimulation; 脳深部刺激)電極の刺激部位は、視床Vim核を陽極、視床Vc核を陰極とする双極刺激を行い、疼痛部位が刺激によって誘発されるparesthesiaによってカバーされるように調整する。

筆者らの成績では、幻肢痛症例では13例中10例(77%)、幻肢を伴わない末梢神経損傷後の神経障害性疼痛では7例中6例(86%)、合計20例中16例(80%)で、満足できる除痛効果が得られている。

筆者らの刺激部位は、視床Vc核の前方から視床Vim核にかけての領域を選択している。この領域は関節運動などの深部感覚や触覚などの表在感覚を主とする閾値の低い体性感覚に応答するニューロンが記録される領域であり、ゲート・コントロール機構を駆動するのに最適の刺激部位と考えている。

### 大脳皮質運動野刺激

脊髄損傷後の疼痛やpost-stroke painなど、中枢神経の損傷が原因の神

経障害性疼痛では、視床知覚中継核刺激の有効率が低いので、脊髄刺激や大脳皮質運動野刺激が用いられている。しかし、中枢神経の損傷による神経障害性疼痛は難治例が多く、治療に難渋することも少なくない。刺激によって疼痛部にmotor twitch(運動性収縮)を誘発するように正確に電極を留置することが必要で、残存する運動機能が比較的保たれている症例に有効例が多い。

手術法としては、術中に運動誘発電位を用いて電極の留置部位を決定する方法と、グリッド電極を一時的に留置して病室で最適の刺激部位を決定する方法がある。Post-stroke painに対して大脳皮質運動野刺激を施行した筆者らの長期成績は50%弱の有効率であるが、薬物療法などを含めた総合的な疼痛の治療によって有効率を高めることができる。

### ドラッグチャレンジテスト

ケタラールテストは、5分間隔で生食を2回投与後、同様に5分間隔でケタミンを5mg、合計25mgまで静脈内投与する。モルヒネテストは、同様に5分間隔で塩酸モルフィン3mgを合計18mgまで静脈内投与し、サイオペンタルテストは、同様に50mgのサイオペンタルナトリウムを5分間隔で合計250mgまで静脈内投与している。途中で入眠した場合は、その時点で中止する。薬物投与前と比較して、VASが40%以上減少したものをsensitive case、40%以下のものをresistant caseとしている。

脳脊髄刺激療法の適応を決定するにあたっては、ドラッグチャレンジテ

ストによって痛みの薬理学的背景を明らかにすることが重要であり、ドラッグチャレンジテストで有効な薬物を術後に併用することもできる。Post-stroke painに対する私どもの検討では、サイオペンタルテストによって入眠直前まで痛みが変化しない症例が17%存在したが、このような症例は各種の外科的治療も抵抗性であり、外科的治療の適応を決めるためにもドラッグチャレンジテストが有用である。

ドラッグチャレンジテストでketamine-sensitive(ケタミン感受性)な症例に対して、100mLの生食に20mgのケタラール<sup>®</sup>(0.33mg/kg)を加え、2週に1度の頻度で、約1時間かけて点滴する。併用薬は塩酸マプロチリン(ルジオミール<sup>®</sup>)30mg/日、プロマゼパム(レキソタン<sup>®</sup>)6mg/日、ガバペンチン(ガバペン<sup>®</sup>)600~1200mg/日を投与する。

◇

脳脊髄刺激療法を用いた神経障害性疼痛の系統的治療としては、最初にドラッグチャレンジテストを行う。ketamine-sensitiveな症例では刺激の効果が望める症例が多い。また、刺激の効果が不十分な症例でもlow-dose ketamine点滴療法を併用することによって、効果を高めることができる。

ケタミンはNMDAレセプターのブロッカーであり、各種の神経障害性疼痛に対する有効例が報告されている。また、神経終末から興奮性アミノ酸の放出を抑制する作用が報告されている。ガバペンチンとの併用効果も期待される。

MA

## Motor cortex 刺激

山本 隆 充<sup>1)</sup>

深谷 親<sup>1)</sup> 片山 容一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 日本大学医学部先端医学系応用システム  
神経科学分野

<sup>2)</sup> 日本大学医学部脳神経外科学系  
神経外科学分野

### 要 旨

大脳皮質運動野刺激は、疼痛の治療を目的として本邦で開発された方法であり、現在では世界中から多くの症例についての報告がなされている。大脳皮質運動野刺激では電極の留置方法が重要で、運動誘発電位を用いることが有用である。これは、刺激電極が単に中心前回の上にあるというのみではなく、皮質下の錐体路ニューロンがどのように刺激されているかを評価するために重要である。さらに、大脳皮質運動野刺激による post-stroke pain の治療過程で、疼痛の回復のみならず運動麻痺や不随意運動の回復も認める症例が数多く存在することから、大脳皮質運動野刺激を用いた運動麻痺や不随意運動の治療についての検討が始まっている。

(ペインクリニック 30 : 811-818, 2009)

キーワード：運動野刺激、疼痛、運動麻痺

### はじめに

大脳皮質運動野刺激は、post-stroke pain の治療を目的として、1993年に坪川ら<sup>1)</sup>によって開発された方法で、現在では世界中で多くの症例について臨床応用されている<sup>2-4)</sup>。これまでに post-stroke pain の治療を目的として大脳皮質運動野刺激を行った症例の中に、合併する不随意運動や四肢の運動麻痺が改善する症例が数多く存在することが報告され<sup>5)</sup>、大脳皮質運動

野刺激の新たな展開が期待されている。そこで本稿では、これまでに臨床例を蓄積してきた難治性疼痛に対する大脳皮質運動野刺激のポイントについて解説するとともに、新たな大脳皮質運動野刺激の臨床応用の方法として、運動麻痺や不随意運動に対する効果を紹介する。

### 1. 大脳皮質運動野刺激の方法

大脳皮質運動野刺激で最も重要なポイントは、電極留置部位の決定方法である。これには、i) 局所麻酔下に手術を行い、術中の刺激によって誘発される muscle twitch や muscle contraction を確認して、刺激電極の留置部位を決定する方法、ii) 硬膜下グリッドを挿入して手術を終了し、改めて病室で最適の刺激部位を決定する方法、iii) 画像誘導装置を用いて中

〈Seminar〉

#### Motor cortex stimulation

Takamitsu Yamamoto, et al

Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science<sup>1)</sup> and Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine<sup>2)</sup>

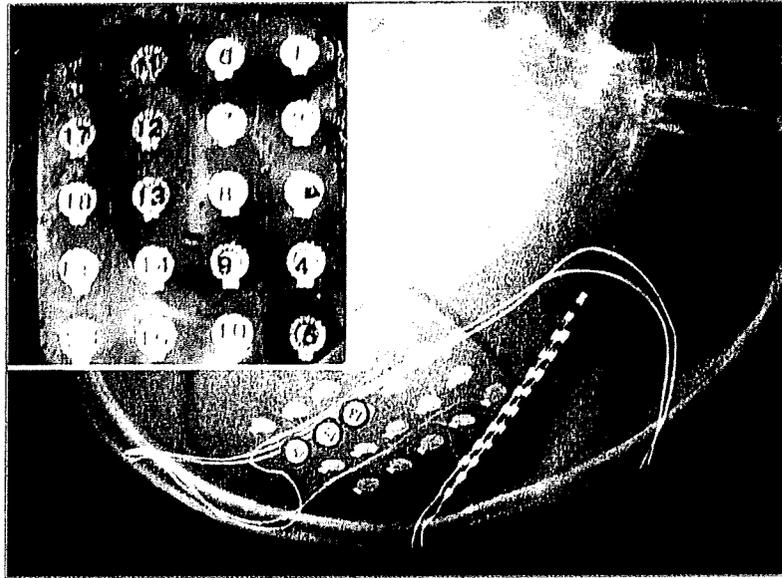


図1 グリッド電極

直径5mmの円盤電極が5mm間隔で存在するグリッド電極では、実際の刺激点が占める面積は25%以下になる

心溝を同定し、この前方の中心前回上に電極を留置する方法、iv) 術中に運動誘発電位を記録して、刺激部位を決定する方法がある。また、運動誘発電位を用いる方法としては、誘発筋電図を用いる方法<sup>6)</sup>と下行性脊髄誘発電位を用いる方法<sup>7,8)</sup>がある。

i) の方法では、術中に患者が極度の緊張状態にあり、正確な刺激効果の判定が困難であることが多い。ii) の方法では、複数回の手術が必要であること。また、通常のグリッドでカバーできる脳表の面積は25%以下であり、グリッドの刺激点の中でベストの点が最良の刺激点とはいえないこと。さらに、実際に慢性植込みを行う電極と交換する必要があるなどの問題がある(図1)。iii) の方法では、電極が中心前回上にあっても皮質下の錐体路ニューロンが、どのように刺激されているのか明らかでない問題がある(図2)。iv) の誘発筋電図を用いる方法では、train 刺激を用いるので痙攣を誘発することがある。また、誘発筋電図を記録するために、筋弛緩薬、二酸化窒素、麻酔薬を制限する必要がある。一方、下行性脊髄誘発電位を用いる方法として、われわれは cortico-spinal motor evoked potential (cortico-spinal

MEP) を記録しているの、cortico-spinal MEP を用いた大脳皮質運動野刺激電極の留置方法の実際について紹介する。

手術の前日に、あらかじめ X 線透視下に脊髄の硬膜外に4連の記録電極を挿入する(図3)。穿刺部位は C<sub>7</sub> と T<sub>1</sub> の間で、記録電極は先端部が C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> レベルに位置するようにするが、これは記録部位が下位レベルとなるほど cortico-spinal MEP の D-wave の振幅が減少するためであり、記録は双極導出として、前額部に接地する。手術は全身麻酔下、筋弛緩薬を用いた調節呼吸の状態で行う。画像誘導装置を用いて中心溝と中心前溝の位置を決定し、両者を露出できるように開頭する(図2)。硬膜の上から4連の円盤電極 (RESUME<sup>®</sup>, メドトロニック社製) を用いてテスト刺激を行う。上肢は画像誘導装置でいわゆる逆オメガの部位を中心に motor strip 上、また下肢は上矢状洞に平行に RESUME<sup>®</sup> 電極を置いて、双極刺激を行う(図4)。この中で電極の位置を微調整し、最も大きく D-wave を誘発できる部位に電極を留置する。

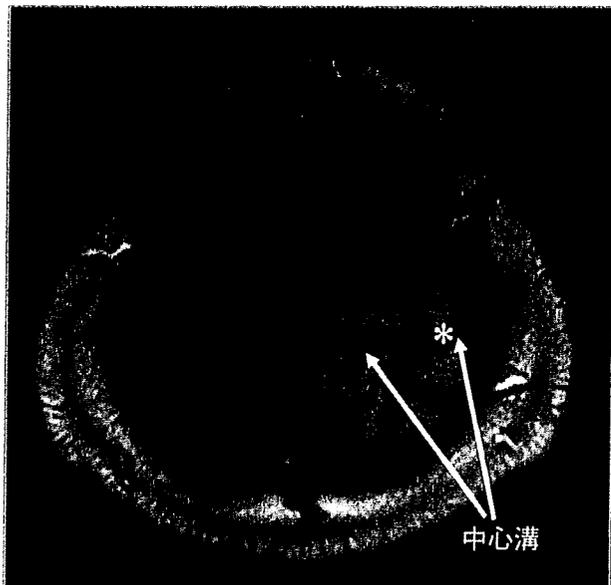


図2 MRIによる中心溝の同定  
中心溝 (→) と中心前回上の手の領域 (\*)



図3 硬膜外針を用いて経皮的に脊髄硬膜外に挿入した記録電極

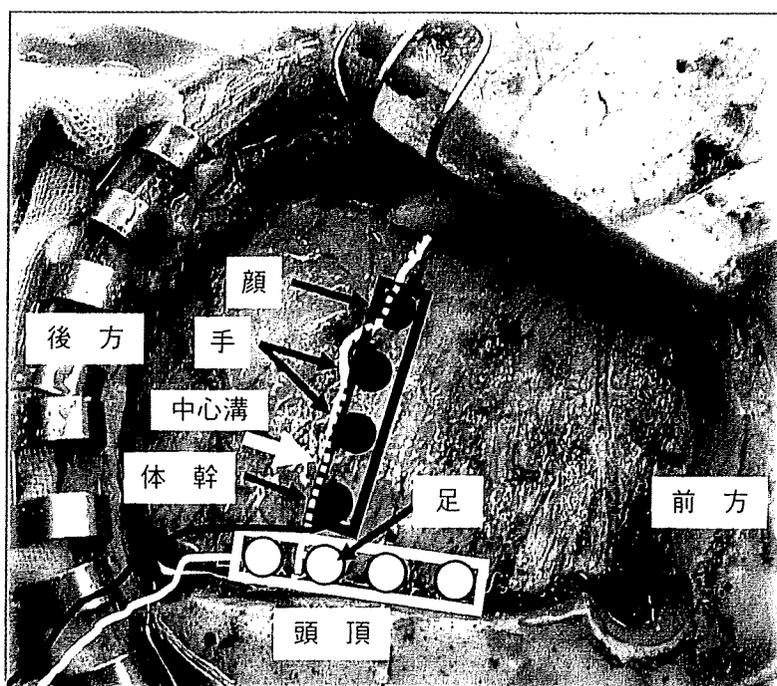


図4 大脳皮質運動野刺激のための硬膜外刺激電極留置  
中心溝 (点線) に平行に中心前回後半部ならびに上矢状洞に平行に上矢状洞に接して電極を留置する

## 2. Cortico-spinal MEP

大脳皮質を直接に刺激し、頸椎硬膜外から下行性の脊髄誘発電位 (cortico-spinal MEP) を記録する方法で、通常の全身麻酔下、筋弛緩薬

使用の状態記録が可能である。最初に出現する陰性波は、皮質下の錐体路ニューロンが直接に刺激された反応でD波、これに続く多峰性の陰性波は皮質内の介在ニューロンを介する反応でI波と呼ばれる<sup>9)</sup>。I波は麻酔で抑制されるが、D波は抑制されないことから、術中のモ

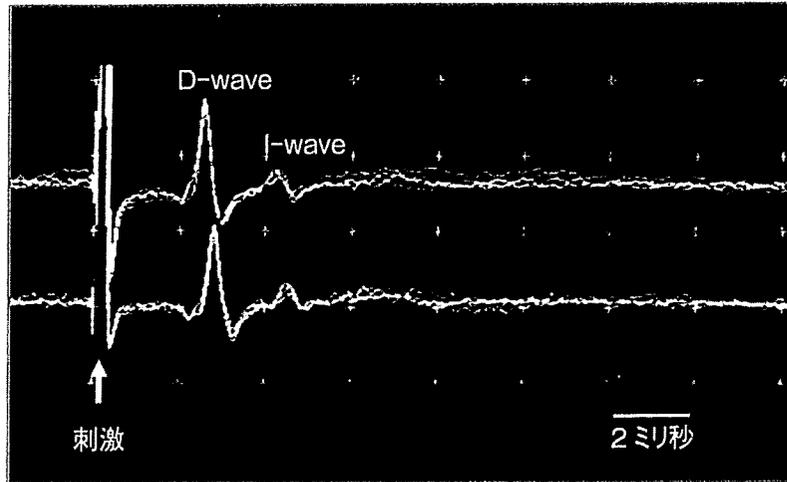


図5 Cortico-spinal MEP

D-wave は皮質下の錐体路ニューロンが刺激された反応であり，麻酔によって抑制されないのので，術中の運動野同定ならびに運動機能モニタリングの良い指標となる

ニタリングの指標として最適である（図5）。

図6に示すように，多連円盤電極の1番目の刺激点は中心溝のすぐ後方，2番目の刺激点は中心前溝の後半部，3番目の刺激点は中心前溝の前半部，4番目の刺激点は中心前溝の前方に位置するように刺激電極を留置する。この電極の1番から4番までの隣り合う刺激点を用いて，電極間距離10mmで双極刺激を行うと，中心前溝後半部の陽極刺激によって，最も低い閾値でD-waveが誘発された。しかし，中心前溝の前に位置する刺激点では，50mAの陽極刺激を用いてもD-waveは誘発されなかった（図7）。電極間距離10mmで双極刺激を行うと，D-waveを誘発する部位は周囲から明確に区別することができる。また，陰極刺激よりも陽極刺激の方がD-waveを弱い刺激で誘発可能であることが明らかとなった<sup>81</sup>。

通常モニタリングでは，motor stripに平行に中心前溝後半部にメドトロニック社製のRESUME<sup>®</sup>電極を置いて，最大電極間距離で陽極と陰極を交互に変換する刺激方法で十分であるが，特に上下肢の機能を分けてモニタリングしたい場合には，下肢（上矢状洞近傍）と上肢の領域を別々に刺激する方法が有効である。術直後の運動機能とD-waveの振幅低下とは一致しないことがある。これはD-waveの振

幅が保たれていても術直後には一過性の麻痺が出現することがあり，このような現象は運動野近傍腫瘍で補足運動野ならびに運動前野を摘出した症例で認められる。D-waveの振幅低下がcritical pointを超えない限りは，術直後の麻痺は一過性であり，永続する運動麻痺は認めない。D-waveは皮質下の錐体路ニューロンが直接に刺激された反応であり，補足運動野や運動前野を摘出して影響されない。このような現象はD-waveモニタリングの大きな利点であり，術中にprimary motor cortexを確実に刺激できる部位に電極を留置できる。また，術中の運動機能のモニタリングに使用する場合は，D-waveが保たれていれば，術後に麻痺を認めても，数週間で回復すると予測することができるので，永続的な機能障害出現の有無を判定することができるモニタリング法であるといえる<sup>81</sup>。

一方，術中に大脳皮質運動野を直接に刺激して四肢の誘発筋電図を記録する方法では，記録電極の設置は容易であるが，麻酔薬や筋弛緩薬のみならず脊髄の $\alpha$ 運動ニューロンの興奮性に影響される問題がある<sup>61</sup>。さらに，時間的荷重によって筋電図が誘発されやすくするためにtrain刺激を用いる必要があり，痙攣を誘発することもあるので，各研究者がそれぞれの目的

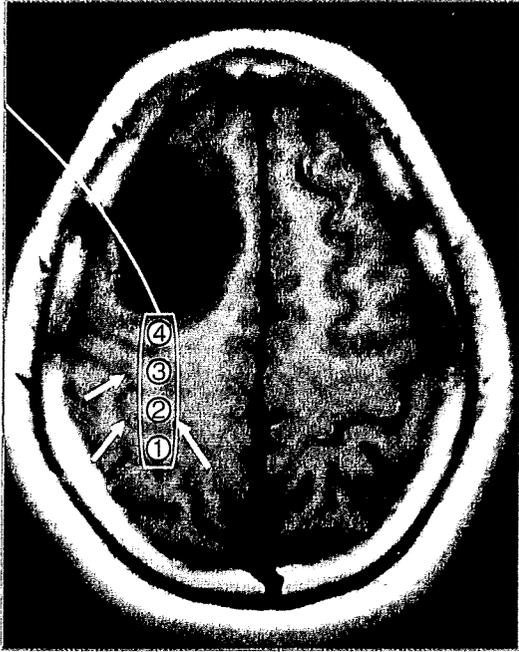


図6 脳表の刺激点の位置

刺激点1は中心溝の後方、刺激点2は中心前回の後半部、刺激点3は中心前回の前半部、刺激点4は中心前溝の前に位置する。矢印は中心溝

に合わせた刺激方法と記録方法を設定する必要がある。

### 3. 疼痛に対する大脳皮質運動野刺激療法

Post-stroke pain に対する刺激療法では、dual-lead を用いた脊髄刺激<sup>10)</sup>の有用性も明らかとなってきたが、これまでに多くの有効例が報告されているのは大脳皮質運動野刺激である<sup>1-4)</sup>。残存する運動機能がMMTのIV-Vの症例に有効例が多い<sup>7)</sup>。また、ラボナールを用いたドラッグチャレンジテストによって、入眠の直前まで疼痛が変化しないような症例は手術の適応外とすることができる。さらに、大脳皮質運動野刺激のみでは除痛効果が不十分であっても、ケタミンの点滴療法との併用によって十分な疼痛のコントロールが可能となる症例も少なからず存在するので、術前のドラッグチャレンジテストは特に重要である<sup>10,11)</sup>。これまでの多くの報告では、難治性のpost-stroke painで長期的に効果を認めるのは約50%の症例であ

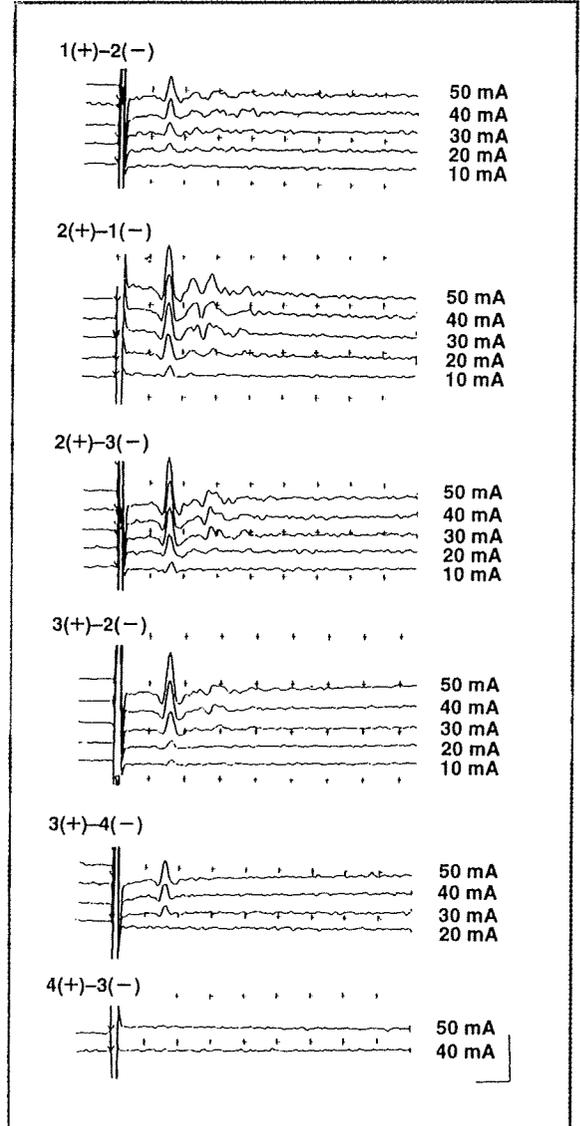


図7 刺激部位と誘発されるD-waveの関係 (文献8より引用)

1から4の刺激点から隣り合う2点双極刺激すると、中心前回後半部を陽極刺激することによって、最も高振幅のD-waveが記録される。刺激点が中心前溝の前になると、陽極で50 mAの刺激を行ってもD-waveが誘発されない

ると報告されている<sup>1-4,12-14)</sup>。しかし、ドラッグチャレンジテストを用いた大脳皮質運動野刺激の適応外症例の決定、ならびにketamine-sensitive症例に対するlow-dose ketamine点滴療法<sup>10)</sup>の併用によって、大脳皮質運動野刺激の効果を高めることができる事実は重要である。さらに、大脳皮質の各刺激部位で比較すると、cortico-spinal MEPのD-waveの振幅とVASの減少率に相関を認めた<sup>15)</sup>ことから、解剖学的



図8 大脳皮質運動野刺激電極留置後の頭部X線画像

な電極留置部位の決定のみならず、運動誘発電位を用いた電極留置部位の決定によって、これまで以上に治療成績を向上させることができるものと考ええる。

#### 4. 大脳皮質運動野刺激による除痛機序

大脳皮質運動野刺激によって、脊髄後角の侵害受容ニューロンが抑制されることが実験的に報告<sup>16)</sup>されている。また、post-stroke painでは障害側視床の血流低下がみられるが、大脳皮質運動野刺激によって血流低下が改善することがpositron emission tomography (PET)を用いた検査によって明らかとなっている<sup>17)</sup>。さらに、anterior cingulate gyrusやorbitofrontal cortexで血流が増加することが報告されている<sup>18)</sup>。Peyronら<sup>19)</sup>は、中脳中心灰白質からの下行性痛み抑制系の関与について報告している。

大脳皮質運動野刺激を初めて臨床応用した坪川らは<sup>1)</sup>、運動野刺激が知覚野に抑制をかけることによって除痛効果が出現する可能性を報告したが、障害側視床の血流改善、脊髄後角レベルでの疼痛抑制に加えて、anterior cingulate gyrusやorbitofrontal cortexなど情動反応に関与する部位への影響も重要な役割を担っているものと考えられている。大脳皮質運動野刺激では、電極の留置方法によって刺激される範囲も異なることから、このような除痛機序が個々の症例で複雑に絡み合っているものと考えら

れ、今後さらに詳細な検討を必要とする。

#### 5. 大脳皮質運動野刺激による運動機能回復

われわれは、80症例以上のpost-stroke pain症例について、除痛を目的とした大脳皮質運動野刺激を行い、運動機能の回復する症例のみならず、かえって痙性と固縮が増悪する症例が存在するを経験している。そこで、どのような要因が運動機能に関係するかを明らかにする目的で、以下のような検討を行った。

対象は脳卒中発症後すでに1年以上経過している6症例で、全症例で四肢の疼痛と運動麻痺を認めた。これらの症例は、いずれもドラッグチャレンジテストにおけるケタミンテストで、visual analogue scale (VAS)が40%以上減少する症例である。大脳皮質運動野刺激には、MR imagingを用いた画像誘導装置とcortico-spinal MEPを用いて、電極の留置部位を決定した。刺激電極にはメドトロニック社製のRESUME<sup>®</sup>電極を大脳皮質運動野硬膜外に2個植え込み、慢性刺激を行った(図8)。

刺激条件は、刺激強度3~6V(運動誘発閾値の80%の強度)、刺激頻度25Hz、刺激幅0.210ミリ秒に統一した。また、術前と刺激開始後1, 2, 3, 6カ月の各時点で、運動機能(Fugl-Meyer検査、運動速度など)の変化について検討し、その期間の実際の刺激時間数との比較

を行った。実際の刺激時間数については、患者の記録を参考にしながら、外来受診時に implantable pulse generator に記録された刺激時間数を確認して、1日の刺激時間数を算出した。

6カ月間の大脳皮質運動野の慢性刺激では、6症例中3症例で上肢の Fugl-Meyer scale が5から8点増加し、運動機能の改善を認めた。また、この3症例では1日の刺激時間は2時間から3時間半であった。一方、1日の刺激時間が9時間と8時間に及んだ2症例では逆に Fugl-Meyer scale が著しく減少し、運動障害が増悪したが、Fugl-Meyer scale 減少後の早い時期に刺激時間を強制的に制限することで、術前に近いレベルまで回復した。この1日の刺激が長時間に及んだ2症例では、刺激による除痛が得られたものの、あまり after effect が得られないため、長時間の刺激を避けられなかった症例であった。そこで、刺激装置を continuous mode から cycle mode に変更し、長時間の刺激を行わないようにしたところ、運動機能の回復を認めた。この2症例から明らかのように、VAS の減少率と運動機能の改善には明らか相関は認めなかった<sup>20)</sup>。

運動機能回復を目的とした大脳皮質運動野刺激の報告が2006年<sup>21)</sup>と2008年<sup>22)</sup>に行われているが、これらの報告は3週あるいは6週間のリハビリテーションと同時に大脳皮質運動野刺激を行い、その後に刺激装置を抜去するもので、長期間の慢性刺激についての検討はされていない。われわれの研究では、6カ月以上の運動野の慢性刺激で運動機能が改善することが明らかとなった。しかし、刺激条件の設定が重要であり、持続的に長時間の刺激を行うと逆に運動機能を悪化させることが明らかとなった。これらの事実から、運動機能の回復を目的とした大脳皮質運動野刺激では、1日の刺激を3時間程度に制限する必要があると結論された<sup>20)</sup>。

## 6. 不随意運動に対する大脳皮質運動野刺激

Post-stroke pain に不随意運動が合併した症

例で、疼痛の治療を目的に大脳皮質運動野刺激を行い、不随意運動に対する効果を検討することができた症例は、Hemichorea-athetosis 3症例、Distal resting tremor 4症例、Postural tremor 3症例で、このうち Hemichorea-athetosis では2症例、Distal resting tremor では4症例、Postural tremor では1症例で満足できる不随意運動の制御が認められた<sup>23)</sup>。大脳皮質運動野刺激と視床刺激による不随意運動の制御を比較してみると、刺激開始直後の効果については視床刺激が明らかに優位である<sup>24)</sup>。しかし、大脳皮質運動野を長期に刺激していると不随意運動自体が改善してくる症例が存在する。視床刺激では効果の発現は刺激中のみであり、大脳皮質運動野刺激と視床刺激による不随意運動の制御では異なったメカニズムが存在するものと考えられ、今後の更なる検討を必要とする。

## まとめ

大脳皮質運動野刺激は、難治性疼痛の治療に臨床応用されてきたが、不随意運動や運動麻痺の治療への応用も期待される。これらの研究は、一次運動野、運動前野、補足運動野、一次知覚野と大脳基底核に錐体路を含めた脳内ネットワークの関連を明らかにするために有効であり、今後の発展が期待される。

## 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
- 2) Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B: Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. Acta Neurochir 58 (Suppl) : 150-153, 1993
- 3) Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, et al: Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: report of a series of 20 cases. Acta Neurochir (Wien) 68 : 54-60, 1997
- 4) Saitoh Y, Shibaya M, Hirano S, et al: Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain: report of eight cases. J Neurosurg 92 : 150-155, 2000

- 5) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T: Post-stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 89 : 585-591, 1998
- 6) Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, et al: Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 95 : 608-614, 2001
- 7) Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, et al: Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 : 50-59, 1988
- 8) Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T, et al: Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave): clinical index for postoperative motor function and functional recovery. *Neurologia Medico Chirurgica* 44 : 170-182, 2004
- 9) Patton HD, Amassian VE: Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17 : 345-363, 1954
- 10) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和, 他: 神経障害性疼痛に対する Dual-lead を用いた脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果. *Pain Research* 24 : 9-15, 2009
- 11) 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
- 12) Caroll D, Joint C, Masrtens N, et al: Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. *Pain* 84 : 431-437, 2000
- 13) Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea, et al: Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 118 : 43-52, 2005
- 14) Brown JA, Barbaro NM: Motor cortex stimulation for central and neuropathic pain: current status. *Pain* 104 : 431-435, 2003
- 15) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al: Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain: two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47 : 409-414, 2007
- 16) Senapati AK, Huntington PL, Peng YB: Spinal dorsal horn neuron response to mechanical stimuli is decreased by electrical stimulation of the primary motor cortex. *Brain Res* 1036 : 173-179, 2005
- 17) Canavero S, Bonicalzi V: Cortical stimulation for central pain. *J Neurosurg* 83 : 1117, 1995
- 18) Garcia-Larrea L, Peyron R: Motor cortex stimulation for neuropathic pain: from phenomenology to mechanism. *Neuroimage* 37 (Suppl 1) : S71-S79, 0000
- 19) Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, et al: Electrical stimulation of pre-central cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 62 : 275-286, 1995
- 20) 山本隆充, 加納利和, 小林一太, 他: 大脳皮質運動野慢性刺激による運動機能回復についての検討. *機能的脳神経外科* (in press)
- 21) Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, et al: Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 58 : 464-473, 2006
- 22) Levy R, Ruland S, Weinand M, et al: Cortical stimulation for the rehabilitation of patients with hemiplegic stroke: a multicenter feasibility study of safety and efficacy. *J Neurosurg* 108 : 707-714, 2008
- 23) Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, et al: Deep brain and motor cortex stimulation for post-stroke movement disorders and post-stroke pain. *Acta Neurochir Suppl* 87 : 121-123, 2003
- 24) Yamamoto T, Katayama Y, Kano T, et al: Deep brain stimulation for the treatment of parkinsonian, essential, and post-stroke tremor: a suitable stimulation method and changes in effective stimulation intensity. *J Neurosurg* 101 : 201-209, 2004

※ ※ ※

# 脳脊髄刺激療法を用いた 各種神経障害性疼痛の系統的治療

山本 隆 充<sup>1)</sup>

大 淵 敏 樹<sup>2)</sup> 加 納 利 和<sup>2)</sup>

小 林 一 太<sup>2)</sup> 大 島 秀 規<sup>2)</sup>

深 谷 親<sup>1)</sup> 片 山 容 一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 日本大学医学部先端医学系応用システム神経科学分野

<sup>2)</sup> 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野

## 要 旨

脳脊髄刺激療法を用いた神経障害性疼痛の系統的治療としては、最初にドラッグチャレンジテストを行い、神経の損傷部位、神経損傷の原因疾患ならびに疼痛の性質を考慮して治療方針を決定する。Dual-lead SCSの臨床応用が可能となり、low-dose ketamine 点滴療法の併用によって治療効果の向上も認められることから、経皮的に電極を挿入することができる脊髄刺激を第一選択しているが、これによって効果が不十分な症例に対しては、脳深部刺激療法や大脳皮質運動野刺激の適応について検討する。(ペインクリニック 30: 1041-1048, 2009)

キーワード：脳脊髄刺激療法、神経障害性疼痛、ドラッグチャレンジテスト

## はじめに

外科的に痛覚伝導路を破壊する方法は、主としてがん性疼痛など、痛覚伝達系に過剰な信号が送られることによって出現する疼痛、すなわち侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) の治療に用いられてきた。しかし、経口オピオイド療法の開発や神経ブロック療法の進歩によって、nociceptive pain の治療を目的とした神経伝導路の破壊術の頻度は激減している。一方、post-stroke pain, Wallenberg 症候群、脊髄損傷後疼痛、幻肢痛、断端痛、腕神経叢損傷後疼

痛、神経根損傷後疼痛、complex regional pain syndrome (CRPS)、脊髄手術後症候群 (FBSS) など、体性感覚系の求心路が損傷を受けた後に二次的に出現する疼痛で、求心路遮断痛 (deafferentation pain) とも称される神経障害性疼痛 (neuropathic pain) に対しては、経口オピオイドや神経ブロックの効果が不十分であることが多いので、脳脊髄刺激療法が選択されることが多い。脳脊髄刺激療法としては、脊髄刺激療法、脳深部刺激療法、大脳皮質運動野刺激療法などが、個々の症例の原因疾患ならびに損傷部位を考慮して選択されている (図 1)。

知覚求心路の切断後に中枢側ニューロンに過

〈Special Article〉 Systematic treatment for chronic pain

**Systematic therapy of neuropathic pain employing cerebrospinal stimulation therapy**

Takamitsu Yamamoto, et al

Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science and Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

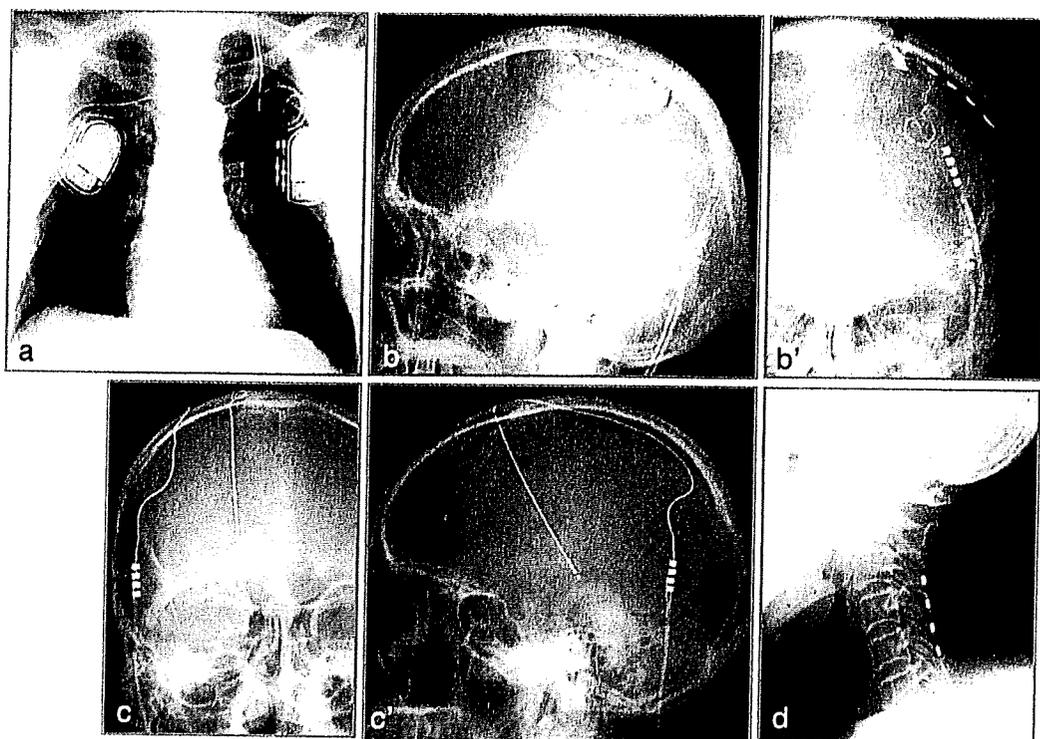


図1 脳脊髄刺激療法

a：慢性植込み型刺激装置，b, b'：大脳皮質運動野刺激電極，c, c'：脳深部刺激電極，  
d：脊髄刺激電極

刺活動が出現することが確認され<sup>1)</sup>，この過剰活動が興奮性アミノ酸 NMDA の受容体のブロッカーであるケタミンによって抑制されることが確認されている<sup>2-6)</sup>。また，臨床的にも神経障害性疼痛に対するケタミンの効果が確認されており<sup>7-13)</sup>，central sensitization に対するケタミンの効果が提唱されている<sup>14-16)</sup>。われわれは神経障害性疼痛の系統的な治療法として，ドラッグチャレンジテスト<sup>17,18)</sup>の結果に基づいた low-dose ketamine 点滴療法ならびに脳脊髄刺激療法を行っているので，その実際について紹介する。

### 1. ドラッグチャレンジテスト (日本大学脳神経外科)

ケタミンテストは，5分間隔で生理食塩水を2回投与後，同様に5分間隔で ketamine hydro-

chloride を 5 mg，合計 25 mg まで静脈内投与する。モルヒネテストは，同様に5分間隔で morphine hydrochloride 3 mg を合計 18 mg まで静脈内投与する。また，チオペンタールテストは，同様に 50 mg の thiopental sodium を，5分間隔で合計 250 mg まで静脈内投与し，途中で入眠した場合は，その時点で中止する<sup>17,18)</sup>。Visual analogue scale (VAS) を連続的に測定し，(薬物投与後 VAS ÷ 薬物投与前の VAS) × 100% = % VAS として，% VAS が 60% 以下となったもの，すなわち薬物投与前と比較して，VAS が 40% 以上減少したものを sensitive case，40% 以下のものを resistant case としている。

チオペンタールテストで入眠直前まで VAS が変化しない症例については，脳脊髄刺激療法の適応外としている。また，morphine-sensitive な症例については経口オピオイドの投与も考慮する。

表1 Low-dose ケタミン点滴療法

1. 生理食塩水 100 ml + ケタラール® 20 mg (0.33 mg/kg) 1時間かけて点滴, 2週に1度 (外来通院)
2. 塩酸マプロチニン (ルジオミール®) p.o. 10~30 mg/日
3. プロマゼパム (レキソタン®) p.o. 2~6 mg/日
4. ガバペンチン (ガバペン®) p.o. 600~2,400 mg/日

## 2. Low-dose ketamine 点滴療法

ドラッグチャレンジテスト<sup>17,18)</sup>で ketamine-sensitive な症例に対して, 100 ml の生理食塩水に 20 mg のケタラール® (0.33 mg/kg) を加え, 約 1 時間かけて点滴する. 通常は 2 週間ごとに外来で点滴投与を行う. 併用薬は塩酸マプロチニン (Ludiomil®) 10~30 mg/日, プロマゼパム (Lexotan®) 2~6 mg/日, ガバペンチン (Gabapen®) 600~2,400 mg/日を投与する. また, morphine-sensitive で経口オピオイドを希望した症例には MS コンチン®30 mg/日を投与する (表 1). また, 本治療法については, 日本大学医学部学術・臨床研究審査委員会の承認を得た.

われわれの 110 例の post-stroke pain に対するケタミンテストの結果では, 52 症例 (47.3%) が ketamine-sensitive であった. また, 自発痛の明らかな改善を認めない症例の中でも, 8 症例ではアロディニアが著しく抑制されていた. これらの結果を総合すると, ケタラール® は 110 症例の post-stroke pain の中で, 60 症例 (54.5%) に有効であることが確認された. また, ketamine-sensitive な群では, ケタラール® 20 mg の投与によって VAS が平均で 70% 以上減少し, それ以上の投与量を用いても明らかな変化を認めなかったため, low-dose ketamine 点滴療法の量を 20 mg (0.33 mg/kg) に決定した<sup>19,20)</sup> (図 2).

末梢神経に損傷を有する神経障害性疼痛では, 23 症例中 20 症例 (87%) が ketamine-

sensitive であり, 中枢神経系に損傷を有する神経障害性疼痛に比較して明らかに有効症例が多い結果であった. これは, 中枢神経系に損傷部位を有する神経障害性疼痛に比較して, 末梢神経に損傷部位を有する症例で各種治療の有効率が高い結果と一致している.

ドラッグチャレンジテストによって ketamine-sensitive で, 長期的に low-dose ketamine 点滴療法を施行した 26 症例の検討では, 点滴後に明らかに疼痛が抑制される持続時間は 1 時間から 6 時間以内が最も多く, 24 時間以内が 77% であったが, 24 時間以上持続するものも 23% 存在した<sup>19,20)</sup> (図 3). 長期投与によるケタミン耐性の有無についての検討では, 20 mg で開始した 26 症例中, 6 カ月後も 20 mg が 19 症例, 21~30 mg が 5 症例, 10~19 mg が 2 症例で, モルヒネのような耐性は認めなかった<sup>19,20)</sup> (図 4). ケタミンテストによって情動面の変化を呈する症例が存在したが, low-dose ketamine 点滴療法は ketamine-sensitive な症例に行っており, 情動の変化のみならず頭痛, 嘔気などを訴える症例はごくわずかであり, このような症例でも投与量ならびに投与時間の調整によってコントロールが可能であった. 一般にケタラール® の副作用が議論されることが多いが, 副作用が出現する症例は大多数が ketamine-resistant の症例であり, 適切なドラッグチャレンジテストの必要性を強調したい.

Low-dose ketamine 点滴療法では, 効果の持続時間が短い症例でも一度疼痛を軽減することが疼痛の管理には重要であり, これによって

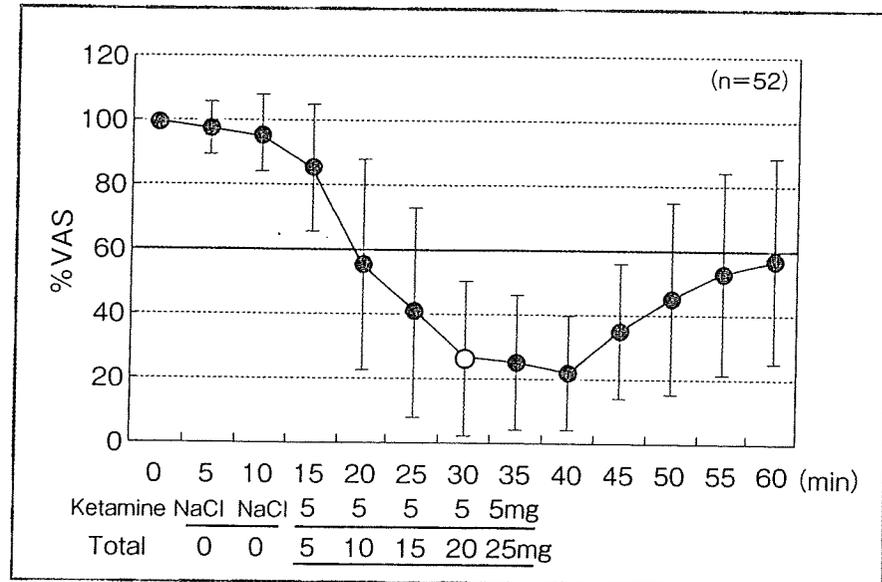


図2 ドラッグチャレンジテスト (ケタラール®)  
 $\% \text{VAS} = (\text{薬物投与後のVAS} / \text{薬物投与前のVAS}) \times 100$

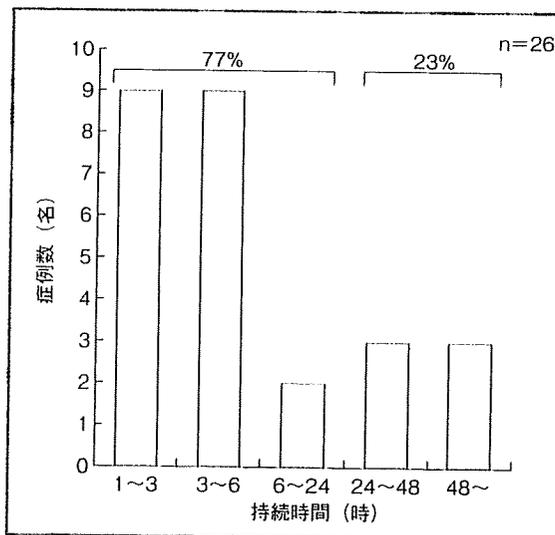


図3 ケタラール® 直接効果の持続時間

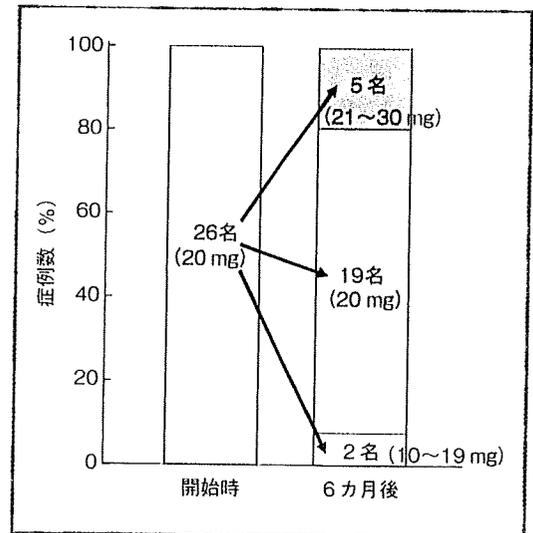


図4 ケタラール® 投与後の投与量の変化

精神的な安定を得られるという症例が多い。また、central sensitizationの解除にも有効であると考えられている<sup>15,16)</sup>。併用薬として、抗うつ薬、抗不安薬、抗てんかん薬を用いたが、本邦でも使用可能となったガバペンチンには、神経終末からの興奮性アミノ酸の遊離を抑制する作用が報告されており<sup>21-23)</sup>、ケタミンとの相乗

効果も期待される。

### 3. 脊髄刺激療法

脊髄刺激は経皮的に脊髄硬膜外腔に刺激電極を挿入することが可能であるので、容易に試験刺激を行うことができる。脊髄刺激では、疼痛

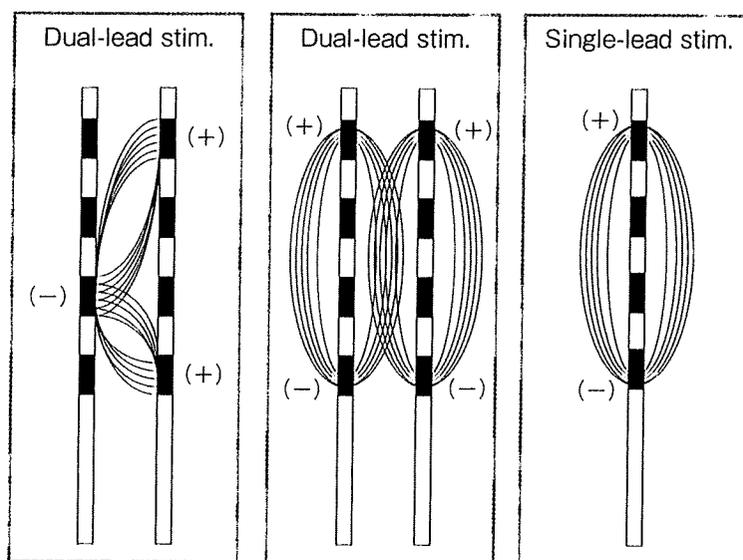


図5 Dual-lead 刺激と single-lead 刺激

Single-lead 刺激と異なり， dual-lead 刺激では電極間での刺激が可能であり， 脊髄に対して横方向の刺激を行うことができる。また， 2本の電極を別々に刺激しても電極間の電荷密度を高めることができる

部に刺激による paresthesia を誘発し， 非疼痛部には paresthesia を誘発しないように電極を留置するのが最良の方法である<sup>24-26)</sup>。しかし， 脊髄硬膜外に留置した1本の刺激電極を用いる方法では限界があった。新しく脊髄刺激用に開発されたシナジー刺激装置(メドトロニック社)は， 2本の刺激電極を用いた dual-lead spinal cord stimulation が可能となり， 電極間の刺激あるいは複数の刺激点を選択することによって， 疼痛部位に限局した paresthesia を誘発するのが容易となった<sup>27)</sup>(図5)。

#### 4. Dual-lead SCS と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果

Dual-lead SCS の効果を VAS の減少率を基に， 「Excellent」 (61~100% の VAS 減少)， 「Good」 (31~60% の VAS 減少)， 「Fair」 (0~30% の VAS 減少) に分類すると， post-stroke pain では Good が 4 症例， Fair 3 症例， failed-

back pain では Excellent 1 症例， Good 2 症例， Fair 1 症例， CRPS では Excellent 1 症例， Good 1 症例， phantom limb pain では Good 1 症例， post-myelitis では Good 1 症例， peripheral nerve injury では Good 1 症例，であった。16 症例の中で， VAS の減少率から dual-lead SCS の効果が Fair と判定されたものが 4 症例存在したが， これらの症例も含めて全症例で low-dose ketamine 点滴後には著しい疼痛の軽減を認め， dual-lead SCS の効果増強も自覚することができた (表2)。

#### 5. 脳深部刺激療法

幻肢痛や神経根損傷後疼痛など， 末梢神経の損傷による神経障害性疼痛に対しては， 視床知覚中継核(視床 Vc 核)の刺激が特に有効である。幻肢痛や神経根損傷による痛みは， dorsal root entry zone (DREZ) の破壊でも有効症例が多く， 外科的な治療の有効率が高い神経障害

表2 Dual-lead 脊髄刺激と low-dose ケタミン点滴療法の併用効果

原疾患	数	効果
脳卒中後疼痛	7 cases	(Good 4, Fair 3)
脊髄手術後症候群	4 cases	(Excellent 1, Good 2, Fair 1)
CRPS	2 cases	(Excellent 1, Good 1)
幻肢痛	1 case	(Good 1)
脊髄炎後疼痛	1 case	(Good 1)
末梢神経損傷後疼痛	1 case	(Good 1)

Excellent : 61~100% VAS reduction  
 Good : 31~60% VAS reduction  
 Fair : 0~30% VAS reduction

性疼痛と考えられる。DBS 電極の刺激部位は、視床 Vim 核を陽極、視床 Vc 核を陰極とする双極刺激を行い、疼痛部位が刺激によって誘発される paresthesia によってカバーされるように調整する。

われわれの成績では、幻肢痛症例では 13 症例中 10 症例 (77%)、幻肢を伴わない末梢神経損傷後の神経障害性疼痛では 7 症例中 6 症例 (86%)、合計 20 症例中 16 症例 (80%) で満足できる除痛効果が得られている。われわれの刺激部位は、視床 Vc 核の前方から視床 Vim 核にかけての領域を選択している。この領域は、関節運動などの深部感覚や触覚などの表在感覚を主とする閾値の低い体性感覚に応答するニューロンが記録される領域であり、ゲート・コントロール機構を駆動するのに最適の刺激部位と考えている。

## 6. 大脳皮質運動野刺激

脊髄損傷後の疼痛や post-stroke pain など、中枢神経の損傷が原因の神経障害性疼痛では、視床知覚中継核刺激の有効率が低いので、脊髄刺激や大脳皮質運動野刺激が用いられている。しかし、中枢神経の損傷による神経障害性疼痛は難治症例が多く、治療に難渋することも少なくない。刺激によって疼痛部に motor twitch を誘発するように正確に電極を留置することが

必要で、残存する運動機能が比較的保たれている症例に有効症例が多い。

手術法としては、術中に運動誘発電位を用いて電極の留置部位を決定する方法とグリッド電極を一時的に留置して病室で最適の刺激部位を決定する方法がある。Post-stroke pain に対して大脳皮質運動野刺激を施行したわれわれの長期成績は 50% 弱の有効率であるが、low-dose ketamine 点滴療法の併用によって、約 65% まで有効率が増加している。各種の薬物療法などを含めた総合的な疼痛の必要性について強調したい。

## まとめ

最近の脳脊髄刺激療法の進歩として特筆すべきは、dual-lead stimulation system の開発であり、薬物療法との併用によって飛躍的に治療成績を向上させられる事実である。また、このためにはドラッグチャレンジテストによって個々の患者の疼痛の薬理学的背景を明らかにすることが大切である。

これまでの脊髄刺激装置では、接続できる脊髄刺激電極は 1 本で、最高で 4 カ所の刺激点を選択することが可能であった。一方、シナジーニューロステイミュレータでは、2 本の電極を接続することが可能で、合計 8 カ所の刺激点を自由に選択することができる。また、陽極と陰

極を選択すれば2本の電極間での刺激も可能となった。これまでは縦方向の刺激のみが可能であったが、2本の電極を平行に挿入することによって、横方向の通電も可能となり、これまでは不可能であった各種の刺激部位の組み合わせパターンを痛みの治療に応用することが可能となった。

これまで疼痛に対する脊髄刺激療法の有効例は failed-back pain, CRPS, 四肢の血流障害などに限られることが多かった<sup>25)</sup>。しかし、新たに使用可能となった dual-lead SCS を行いることによって、post-stroke pain や幻肢痛症例においても疼痛部位を完全にカバーしながら、非疼痛部位には paresthesia を誘発しない刺激を行うことができ、low-dose ketamine 点滴療法を併用することによって多くの症例で十分に満足できる結果が得られた。Dual-lead SCS をはじめとする脳脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用は、新たな神経障害性疼痛の治療法として発展が期待されており、今後の更なる症例の蓄積を行う予定である。

#### 文 献

- 1) Loeser JD, Ward AA: Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. *Arch Neurol* 17 : 48-50, 1967
- 2) Davies SN, Lodge D: Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in wind-up of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 424 : 402-406, 1987
- 3) Gerber G, Randic M: Participation of excitatory amino acid receptors in the slow excitatory synaptic transmission in the rat spinal cord in vitro. *Neurosci Lett* 70 : 143-147, 1986
- 4) Haley JE, Sullivan AF, Dickenson AH: Evidence for spinal NMDA receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat. *Brain Res* 518 : 218-226, 1990
- 5) Oye I, Paulsen O, Maurset A: Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 260 : 1209-1213, 1992
- 6) Schaible HG, Grubb BD, Neugebauer V, et al: The effects of NMDA antagonists on neuronal activity in cat spinal cord evoked by acute inflammation in the knee joint. *Eur J Neurosci* 3 : 981-991, 1991
- 7) Backonja M, Arndt G, Gombar KA, et al: Response of chronic neuropathic pain syndrome to ketamine: a preliminary study. *Pain* 56 : 51-57, 1994
- 8) Goldberg ME, Domskey R, Scaringe D, et al: Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician* 8 : 175-179, 2005
- 9) Kvarnstrom A, Karlsten R, Quiding H, et al: The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 48 : 498-506, 2004
- 10) Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA, et al: Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain* 61 : 215-220, 1995
- 11) Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, et al: The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 67 : 69-77, 1996
- 12) Stannard CF, Porter GE: Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 54 : 227-230, 1993
- 13) Vick PG, Lamer TJ: Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain* 92 : 311-313, 2001
- 14) Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52 : 259-285, 1993
- 15) Persson J, Axelsson G, Hallin RG, et al: Beneficial effects of ketamine in a chronic pain state with allodynia, possibly due to central sensitization. *Pain* 60 : 217-222, 1995
- 16) Person J, Axelsson G, Hallin RG, et al: Beneficial effects of ketamine in a chronic pain state with allodynia, possibly due to central sensitization. *Pain* 60 : 217-222, 1995
- 17) Yamamoto T, Katayama Y, Tsubokawa T, et al: Usefulness of the morphine / thiamylal test for the treatment of deafferentation pain. *Pain Res* 6 : 143-146, 1991
- 18) 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

- 19) 山本隆充, 大淵敏樹, 小林一太, 他: Post-stroke pain の特徴と治療. ペインクリニック 29 : 119-126, 2008
- 20) 山本隆充, 大淵敏樹, 片山容一: 中枢性疼痛に対するケタミン点滴療法. ペインクリニック 28 : 560-565, 2007
- 21) Kanai A, Sarantopoulos C, McCallum B, et al: Painful neuropathy alters the effect of gabapentin on sensory neuron excitability in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 48 : 507-512, 2004
- 22) Shimoyama M, Shinomiya N, Hori Y: Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 85 : 405-414, 2000
- 23) Patel M, Gonzales M, Bramwell S, et al: Gabapentin inhibits excitatory transmission in the hyperalgesic spinal cord. *Br J Pharmacol* 130 : 1731-1734, 2000
- 24) Holsheimer J, Nuttin B, King GW, et al: Clinical evaluation of paresthesia steering with a new system for spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 42 : 541-549, 1998
- 25) Kumar K, Toth C, Nath RK, et al: Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain—some predictors of success: a 15-year experience. *Surg Neurol* 50 : 110-120, 1998
- 26) Rainov NG, Demmel W, Heidecke V: Dual electrode spinal cord stimulation in chronic leg and back pain. *Acta Neurochir Suppl* 97 : 85-89, 2007
- 27) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和, 他: 神経障害性疼痛に対する Dual-lead を用いた脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果. *Pain Research* 24 : 9-15, 2009

※ ※ ※

## 痛みの臨床⑬

### 痛みと定位脳手術療法

山本隆充\*<sup>1</sup> 深谷 親\*<sup>2</sup> 片山容一\*<sup>3</sup>

#### はじめに

疼痛の治療を目的とした脳神経外科的方法には、①痛覚伝導路の破壊術、②痛み抑制系の刺激療法、③疼痛を惹起する原因疾患に対する治療がある。幻肢痛、末梢神経損傷後疼痛など、体性感覚系の求心路が損傷を受けた後に、二次的に出現する疼痛、すなわち神経障害性疼痛に対しては、オピオイドや神経ブロックが無効であることが多く、痛覚伝導路の破壊術はさらに新たな神経障害性疼痛を発生させる可能性があるため、視床知覚中継核（視床 Vc 核）刺激（図 1）が用いられている<sup>1-3)</sup>。

#### 視床知覚中継核刺激療法

手術は局所麻酔下に定位脳手術装置を用いて行う。頭部に定位脳手術装置を固定後、MRI インジケータを装着して MRI を撮影し、MRI 画像誘導装置を用いて刺激電極を標的部位に挿入する。慢性植込みに使用する脳深部刺激電極は 1.2mm の太さで、1.5mm 幅の刺激点が 1.5 mm 間隔で 4 か所存在する。この刺激電極を視床知覚中継核に刺入し、前胸部皮下の刺激装置と結線して慢性植込みを行う。術後に皮膚の上から刺激装置の最適の刺激条件を設定する。ま

Stereotactic Operation for the Treatment of Intractable Pain

\*<sup>1</sup> Takamitsu Yamamoto, \*<sup>2</sup> Chikashi Fukaya : Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science, Nihon University School of Medicine, \*<sup>3</sup> Yoichi Katayama : Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

\*<sup>1</sup> 日本大学医学部先端医学系応用システム神経科学分野教授, \*<sup>2</sup> 准教授, \*<sup>3</sup> 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野教授

た、患者用のコントローラーを用いることによって、患者自身が刺激の ON-OFF ならびに医師の設定した範囲内で刺激強度、刺激幅、刺激の周波数を調整することができる。刺激方法としては、刺激によって誘発される刺激感覚 (par-esthesia) が疼痛部をカバーできるようにすることが重要である。

#### 視床知覚中継核刺激の効果

対象は、幻肢痛 13 例 (I 群) と幻肢を認めない末梢神経損傷後疼痛 7 例 (II 群) の計 20 例で、いずれもドラッグチャレンジテスト<sup>4)</sup> のケタミンテストならびにラボナール<sup>TM</sup> テストで疼痛が軽減する症例である。I 群では 13 例中 10 例 (77%)、II 群では 7 例中 6 例 (86%)、合計 20 例中 16 例 (80%) で、視床知覚中継核刺激で満足できる除痛効果が得られた。さらに、幻肢痛の症例において、刺激開始当初は 1 日に 6 時間の刺激を必要としていたが、少しずつ必要とする刺激時間が減少し、最終的には就前に 30 分間刺激するのみで疼痛をコントロールすることが可能となったが、長期間の刺激の中止によって再び幻肢痛が激しくなり、刺激の再開後は刺激開始当初と同じ経過をたどる症例を経験した。

#### 視床知覚中継核刺激の除痛機序

損傷を受けた痛み求心路の病的な再構成が原因とされる神経障害性疼痛は、中枢神経の損傷後に出現するものと、末梢神経の損傷後に出現するものがあり、われわれは視床知覚中継核刺激は中枢神経損傷後のものに比較して末梢神経損傷後の神経障害性疼痛に対して著効することを報告してきた。ドラッグチャレンジテストでは、末梢神経損傷後の神経障害性疼痛では約 90% が ketamine-sensitive (ケタミン感受性)



図1 視床知覚中継核刺激療法  
前胸部皮下の刺激装置（左）と視床知覚中継核に刺入した脳深部刺激電極（右）

であり，臨床的にも興奮性アミノ酸のNMDAレセプターのブロッカーであるケタミンの神経障害性疼痛に対する効果が確認されている。

1998年，Florら<sup>5)</sup>は脳磁図(magnetoencephalography；MEG)を用いて，対側の顔，上肢，下肢の刺激に反応する大脳皮質の部位を上肢の幻肢痛患者で検討したところ，健側に比較して幻肢の対側では顔ならびに下肢に反応する部位が上肢の部位に向かって移動していることを報告し，大脳皮質レベルでの神経機構の再構成の存在を明らかにした。また，視床知覚中継核を刺激して幻肢の部位にparesthesiaを誘発することによって疼痛が減少すること，さらに長期に刺激を続けることによって，疼痛自体が減少して1日の必要な刺激時間が減少することを確認したことから，視床知覚中継核の長期刺激は四肢の切断によって出現した神経の再構築を変化させる作用を有するものと考えられ，これによって幻肢痛を軽減している可能性がある。

われわれが選択した刺激部位の特徴は，視床知覚中継核の前上方を中心に，視床腹中間核(視床Vim核)を含んだ広い範囲の刺激を行っている。視床知覚中継核の前上方から視床腹中間核

にかけては，深部感覚や表在感覚など，閾値の低い体性感覚に反応するニューロンが記録される部位であり，DBS(deep brain stimulation；深部脳刺激法)による刺激が中枢神経内でのゲートコントロール機構を駆動させる可能性が考えられる。

#### 文 献

- 1) Mazars GJ: Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 1975; 4: 93-95.
- 2) Davis KD, Kiss ZH, Luo L, *et al*: Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 1998; 391: 385-387.
- 3) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, *et al*: Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84: 180-183.
- 4) 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* 1997; 72: 5-12.
- 5) Flor H, Elbert T, Mühlhnickel W, *et al*: Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 1998; 119: 205-212.

# 脳深部刺激療法

山本 隆 充\*

深 谷 親\* 片 山 容 一\*\*

\* 日本大学医学部先端医学系応用システム神経科学分野

\*\* 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野

## 要 旨

末梢神経に損傷を有する神経障害性疼痛には、視床知覚中継核（視床 Vc 核）刺激の有効症例が多い。幻肢痛、断端痛ならびに神経根や末梢神経損傷後の疼痛が良い適応となる。定位脳手術装置を用いて、第3脳室前壁に存在する前交連（AC）と第3脳室後壁に存在する後交連（PC）を結ぶ AC-PC line に対して、前方から約 45 度の角度で慢性刺激電極を挿入する。視床 Vc 核刺激の機序として、中枢神経内でのゲートコントロール機構の駆動、視床と大脳皮質の間に出現したオシレーションの抑制、神経損傷に伴う神経機構の再構築などの作用が考えられる。

（ペインクリニック 30：1665-1675, 2009）

キーワード：脳深部刺激療法、神経障害性疼痛、幻肢痛

## はじめに

末梢神経に損傷を有する実験的な神経障害性疼痛のモデルとして、完全神経損傷モデルと不完全神経損傷モデルが報告され、各種の疼痛研究に用いられている。完全神経損傷モデルは、坐骨神経や腕神経叢などの四肢を支配する神経を完全に切断し、その神経支配領域に一致した自傷行動を評価するもので、自傷行動モデルとも呼ばれる。一方、不完全神経損傷モデルは坐骨神経や脊髄神経を糸で結紮するモデルで、温熱性痛覚過敏や機械的刺激に対するアロディニアが発現する<sup>1)</sup>。

末梢神経レベルで体性感覚系の求心路が損傷を受けた後に、二次的に出現する神経障害性疼痛の代表疾患は幻肢痛であり、腕神経損傷に伴う疼痛、手術や神経ブロックによる末梢神経損

傷後疼痛などが含まれる。これらの疼痛に対してはオピオイドや神経ブロックの効果が不十分であることが多い。また、神経伝導路の破壊術は、さらに新たな神経障害性疼痛を発生させる可能性があるため、脳脊髄刺激療法が用いられることが多い。

疼痛の治療を目的とした脳深部刺激療法では、刺激部位として視床知覚中継核（視床 Vc 核）<sup>2-4)</sup>、内包後脚<sup>5)</sup>、中脳中心灰白質<sup>6)</sup>などが選択されてきた。現在、疼痛の治療を目的として臨床応用されている脳深部刺激療法で、最も良好な結果が得られている方法は視床知覚中継核刺激である。視床知覚中継核刺激には、定位脳手術を用いて脳深部刺激電極を視床腹中間核（視床 Vim 核）から視床 Vc 核に挿入し（図 1）、前胸部皮下に植込んだ刺激装置を介して慢性刺激を行う。1970 年代の初頭に報告され<sup>2)</sup>、各種の疼痛に対する臨床応用が行われてきた<sup>7)</sup>。そ

〈Special Article〉 Forefront of nerve stimulation therapy

Deep brain stimulation therapy

Takamitsu Yamamoto, et al

Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science, Nihon University School of Medicine