

201027088 A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 洋一

平成23（2011）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

大阪大学先端科学イノベーションセンター 脳神経制御外科 特任教授 齋藤洋一

II. 分担研究報告

1. Post-stroke pain に対するドラッグチャレンジテストと経頭蓋磁気刺激による大脳一次運動野刺激の効果についての比較
日本大学医学部応用システム神経科学 教授 山本隆充
日本大学医学部脳神経外科 教授 片山容一
2. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析
近畿大学医学部堺病院神経内科 教授 中村雄作
3. 「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」に関する研究
福島県立医科大学神経内科 教授 宇川義一
4. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析
北海道大学リハビリテーション科 教授 生駒一憲
5. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野の継続的・反復経頭蓋磁気刺激の研究
浜松医科大学 脳神経外科 准教授 杉山憲嗣
6. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析
自然科学研究機構生理学研究所 教授 柿木隆介
7. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析
産業医科大学 神経内科 准教授 魚住武則
8. 一次運動野刺激による疼痛メカニズム解明に関する研究
大阪大学大学院 医学系研究科 准教授 下瀬川恵久
9. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析
山梨大学 大学院医学工学総合研究部 准教授 下川敏雄

Ⅲ. 資 料

1. 開催班会議
2. 経頭蓋磁気刺激療法に関するアンケート回答用紙
3. 経頭蓋磁気刺激療法に関するアンケート調査に対するデータ解析結果
4. 中間モニタリング報告
5. 班構成員名簿
6. 研究成果の刊行に関する一覧表
7. 業績別刷り

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））
（総括）研究報告書

「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」

研究代表者 齋藤洋一 大阪大学先端科学イノベーションセンター 脳神経制御外科
特任教授

研究要旨：

一次運動野に対する継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による難治性神経因性疼痛の除痛効果と安全性の検証を7施設ですすめている。また一次運動野刺激による除痛効果のメカニズムについても検討を進めている。

研究分担者氏名・所属機関・職名

片山容一・日本大学医学部・教授
山本隆充・日本大学医学部・教授
中村雄作・近畿大学医学部・教授
宇川義一・福島県立医科大学医学部・教授
生駒一憲・北海道大学病院・教授
杉山憲嗣・浜松医科大学・准教授
柿木隆介・自然科学研究機構生理学研究所
・教授
魚住武則・産業医科大学医学部・教授
下瀬川恵久・大阪大学大学院医学系研究科
・准教授
下川敏雄・山梨大学大学院
医学工学総合研究部・准教授

A. 研究目的

難治性神経因性疼痛とは、薬剤が無効で、うつ病になって自殺に至るケースも多い。痛みをコントロールすればADLの改善が得られ、社会復帰も可能となる。大脳一次運動野電気刺激療法は侵襲的治療である。また有効率がどの報告でも約50%前後でその有効性のメカニズムには不明な点が多い。最近、非侵襲手法である反復的経頭蓋磁気刺激(rTMS)

による大脳一次運動野刺激が可能となり、大阪大学医学部附属病院で、単回 rTMS による難治性神経因性疼痛に対する100例以上の臨床研究を施行したところ、安全性には問題はなく、一時的な有効性(1日程度)を示した。そこで今回、継続的 rTMS の治療効果を多施設共同研究（7施設）で検証する。

B. 研究方法

1. プロトコールとして2週間の連日 rTMS（5Hz、500回、安静時運動閾値の90%）を施行し、有効性と安全性を検証する。患者はシャム刺激と本刺激のクロスオーバー試験を受ける。
2. ケタミンでの除痛効果と rTMS との相乗作用の検討。
3. Diffusion tensor image MRI 使用しての tractography による神経線維障害と rTMS の除痛効果との相関。
4. 温冷覚刺激装置(Pathway)を用いて、rTMS 前後での温度覚の変化を評価しており、反復経頭蓋磁気刺激療法による疼痛軽減のメカニズムが温痛覚閾値の変化に基づくのかどうかを検討。

(倫理面への配慮)

厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に基づき各施設の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

1. 多施設共同研究に関する7施設で倫理委員会での承認取得。各施設での承認取得後、順に症例をエントリーしている(平成22年11月16日現在50例)。臨床研究としてUMIN登録を行った(UMIN-CTR R000003048)。
2. 今年度、アンケート調査を脳神経外科医、神経内科医、ペインクリニック医、リハビリテーション医を対象に行った。回収総数1113通。原因疾患は末梢神経(76%)、脊髄(75%)、脳(61%)の順に多かった。rTMSに関して54%の医師が既知であるが、90%は経験がない。半数の医師がrTMS治療に期待を寄せている(解析結果を添付)。
3. 引き抜き損傷後疼痛では、周期性激痛よりも幻肢痛に近い持続痛に対して一次運動野(M1)刺激の有効性が高いことを見出した。つまり、M1刺激は脳での疼痛認知機構を制御している可能性が高いことを示唆している(Neurosurg, in press)。またrTMSの有効性とマギル疼痛質問表の項目ごとの有効性をみると「割れる」などの周期性激痛を示唆する疼痛において有効性が乏しいことが分かった(日本臨床神経生理学会で発表)。
4. 二連発磁気刺激法でM1興奮性を測定したところ、rTMSによって除痛されると共に、異常なM1の皮質内促進機能が是正されることが示された(ICCN2010で発表)。

D. 考察

アンケート結果をみると、rTMS治療に関心

があるドクターが多いが、実際に扱った経験がなく、今後、簡便な装置の開発が必要であることがうかがえる。

慢性難治性疼痛でも痛み性状として、持続痛のタイプに対してrTMSの有効性が高いことが示されたことは、これまで一次運動野刺激の有効性が50%程度であったことの一因かもしれないと考えられた。

E. 結論

1. 多施設共同研究に関しては、平成22年11月16日現在、50例のエントリー。
2. 周期性激痛にはrTMSは有効性が見込めない。
3. rTMSで除痛された症例では、一次運動野において異常なM1の皮質内促進機能が是正されることが示された。

F. 健康危険情報

現在のところ特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Kishima H, Saitoh Y (12人中2番目): Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain: H₂¹⁵O PET study. NeuroImage 49:2564-9, 2010
2. Aly MM, Saitoh Y (6人中2番目): Spinal Cord Stimulation for Central Post-stroke Pain. Neurosurg 67 (ONS S1) 206-212, 2010
3. Hirata M, Saitoh Y, (13人中10番目): Language dominance and mapping based on neuromagnetic oscillatory changes: comparison with invasive procedures. J Neurosurg 112:528-538,2010
4. Yanagisawa T, Saitoh Y (9人中3番目): Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticograms. J Neurosurg 11 Feb 1-8

5. Aly MM, Saitoh Y, (5人中2番目): Importance of distinction between paroxysmal and continuous patterns of pain during evaluation of pain after brachial plexus injury. Acta Neurochir 153:437-438,2011
 6. Aly MM, Saitoh Y, (8人中2番目): Differential Efficacy of Electrical Motor Cortex Stimulation and Lesioning of the Dorsal Root Entry Zone for Continuous versus Paroxysmal Pain after Brachial Plexus Avulsion. Neurosurg Feb 4 2010
 7. 齋藤洋一: 脳卒中後疼痛に対する脊髄電気刺激療法 ペインクリニック 31:165-172, 2010
 8. Sumitani M, Miyachi S, Yozu A, Otake Y, Saitoh Y, Yamada Y: Phantom limb pain in the primary motor cortex. J Anesthesia 37:337-341,2010
 9. 細見晃一、齋藤洋一、後藤哲、貴島晴彦、平田雅之、圓尾知之、柳澤琢史、Ali Mohamed、吉峰俊樹: 中枢性脳卒中後疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法の除痛機序 Pain Res 25:1-8, 2010
 10. 齋藤洋一: 慢性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 慢性疼痛 29:21-27, 2010
 11. 齋藤洋一: 脳卒中後疼痛に対する脊髄硬膜外電気刺激療法 日本医事新報 no.4517: 74-75, 2010
 12. 齋藤洋一: パーキンソン病に対する反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)治療 総合臨床 59:2441-2447, 2010
- 2. 学会発表**
1. 柳澤琢史、齋藤洋一(10人中3番目): 麻痺患者における感覚運動野皮質脳波の変化とBMIへの応用、一般演題、第50回 日本定位・機能神経外科学会、2010年1月22日 広島
 2. 圓尾知之、齋藤洋一(10人中2番目): 視床下核刺激療法(STN-DBS)が温冷覚に及ぼす影響についての検討 一般口演 第49回日本定位・機能神経外科学会 2010年1月22日 大阪
 3. 貴島晴彦、齋藤洋一(13人中11番目): 器質性病変を有する側頭葉てんかんに対する病変切除、海馬温存手術の長期予後 シンポジウム 第33回日本てんかん外科学会 2010年1月21-22日 大阪
 4. 貴島晴彦、齋藤洋一(10人中9番目): 痙性対麻痺に治するバクロフェン髄腔内投与療法 シンポジウム 第49回日本定位・機能神経外科学会 2010年1月22-23日 大阪
 5. 平田雅之、齋藤洋一(12人中6番目): 完全ワイヤレス埋込型ブレインマシニングインターフェースの開発と神経倫理 第49回日本定位・機能神経外科学会 シンポジウム 2010年1月23日 大阪
 6. 柳澤琢史、齋藤洋一(10人中3番目): 皮質脳波の生理学的特徴を用いて患者の訓練なく制御できるロボットハンド BMI、一般演題、第49回 日本定位・機能神経外科学会、2010年1月23日 大阪
 7. 木下学、齋藤洋一(4人中2人目): 「IgG4関連下垂体炎の臨床症候と免疫組織学的検証」 シンポジウム 第20回日本間脳下垂体腫瘍学会 2010年2月19日 兵庫
 8. 齋藤洋一: 慢性難治性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS) 教育講演 第39回慢性疼痛学会 2010年2月27日 東京
 9. 齋藤洋一: 先端巨大症に対する集学的治療外科の立場より ランチョンセミナー 第83回日本内分泌学会 2010年3月25日 京都
 10. 平田雅之、齋藤洋一(7人中4番目): BMI: from motor restoration to emotional communication ブレインマシニングインターフェース: 運動機能再建から心の疎通を目指して 第2回認知脳シンポジウム シンポジウム 2010年3月26日 大阪
 11. 押野 悟、齋藤洋一(8人中2番目): 先端巨大症例における脳動脈瘤の発生頻度 一般口演: 第35回日本脳卒中学会総会 2010年4月17日 盛岡
 12. 細見晃一、齋藤洋一(12人中2番目): 中枢性脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激療法 シンポジウム 第24回日本ニューロモデュレーション学会 2010年6月13日 東京
 13. 平田雅之、齋藤洋一(9人中6番目): 脳機能マッピングとBMIの相補発展的關係について: 神経信号解読手法を用いた脳機能マッピング法の提案 第12回

- 日本脳機能マッピング学会 シンポジウム 2010年6月19日 東京
14. 後藤 哲、齋藤 洋一(10人中7番目):皮質脳波を用いた単音発声時の単一施行推定 日本ヒト脳機能マッピング学会 2010年6月19日 東京
 15. 福島大志、齋藤洋一(6人中6番目):在宅型経頭蓋磁気刺激治療のための磁場ナビゲーションシステムの開発. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2010, 2P1-G17, 2010年6月 旭川
 16. 圓尾知之、齋藤洋一 (10人中2番目):視床下核刺激療法(STN-DBS)がパーキンソン病患者の温度覚に及ぼす影響 一般口演 第32回日本疼痛学会 2010年7月3日 京都
 17. 貴島晴彦、齋藤洋一 (11人中7番目):広汎性発達障害を伴う全般的てんかんに対して脳梁離断術を施行した2例 口演 第6回日本てんかん学会近畿地方会 2010年7月24日 大阪
 18. 福島大志、齋藤洋一(8人中8番目):在宅型反復経頭蓋磁気刺激治療のための磁場ナビゲーションシステムの開発. 生体医工学シンポジウム 2010, 2010年9月 札幌
 19. Hirata M, Saitoh Y (15名中12番目):ヒト皮質脳波を用いた BMI 臨床応用への統合的アプローチ 第33回日本神経科学大会 シンポジウム 2010年9月3日 神戸
 20. Yanagisawa T, Saitoh Y(9人中3番目): Prosthetic arm control by paralyzed patients using electrocorticograms、一般演題、Neuro2010、2010年9月3日、神戸
 21. Kishima H, Saitoh Y(12人中10番目): Is the Additional Amygdalohippocampectomy Necessary for the Intractable Lesional Temporal Lobe Epilepsy? Oral Presentation The 4rd Asian Epilepsy Surgery Congress Sep.3-5,2010 Taipei, Taiwan
 22. Hosomi K, Saitoh Y(13人中12番目): Quantitative analysis of 123I-iodazenil SPECT in temporal lobe epilepsy ポスター 4th Asian Epilepsy Surgery Congress 2010年9月3-5日 Taipei, Taiwan
 23. 押野 悟、齋藤洋一 (8人中2番目):先端巨大症例での脳動脈瘤の発生頻度 一般口演 第6回アクロメガリーフォーラム 2010年9月25日 大阪
 24. 後藤 哲、齋藤 洋一(10人中7番目) : Single trial classification of phonemes for electrocorticographic brain-machine interfaces 国際臨床神経生理学学会 2010年10月03日 兵庫
 25. 細見晃一、齋藤洋一 (15人中14番目):側頭葉てんかんにおける Iomazenil SPECTと FDG PETの定量的比較 口演 第44回日本てんかん学会総会 2010年10月14日 岡山
 26. 貴島晴彦、齋藤洋一 (11人中9番目):てんかん手術後の社会的予後の検討 口演 第44回日本てんかん学会 2010年10月14-15日 岡山
 27. モハメドアリ、齋藤洋一(11人中7番目):傍海馬深部電極刺激による言語記憶機能の評価 ポスター 第44回日本てんかん学会 2010年10月15日 岡山
 28. 後藤 哲、齋藤 洋一(8人中6番目) :皮質下脳波計測による神経白質線維の活動計測 脳神経外科学会総会 2010年10月27日 福岡
 29. 齋藤洋一他3名:Prolactinomaの治療方針 シンポジウム 第69回日本脳神経外科学会総会 2010年10月28日福岡
 30. 柳澤琢史、齋藤洋一 (9人中3番目):皮質脳波BMIを用いた麻痺患者の運動機能再建、一般演題、日本脳神経外科学会、2010年10月29日 福岡
 31. 貴島晴彦、齋藤洋一 (13人中11番目) てんかん外科治療の医学的転帰と社会生活 シンポジウム 日本脳神経外科学会 第69回学術総会 2010年10月27-29日 福岡
 32. Maruo T, Saitoh Y(10人中2番目): Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in Parkinson's disease poster session 29th international congress of clinical neurophysiology 2010年10月28日 Kobe
 33. 原田悠、齋藤洋一 (9人中8番目):ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI)に関する重症 ALS 患者さんの意識調査

- デジタルポスター 第 69 回日本脳神経外科学会総会 2010 年 10 月 28 日福岡
34. Hosomi K, Saitoh Y (12 人中 2 番目) : Cortical excitability changes in high-frequency rTMS for central post-stroke pain ポスター 29th International congress of Clinical Neurophysiology 2010 年 10 月 28 日-11 月 1 日 Kobe
 35. 平田雅之、齋藤洋一 (17 名中 8 番目) : 皮質脳波を用いた ワイヤレス埋込型ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・言語機能再建 第 69 回日本脳神経外科学会学術総会 シンポジウム 2010 年 10 月 29 日 博多
 36. Saitoh Y 他 4 名: Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain 29th international congress of clinical neurophysiology シンポジウム 2010 年 10 月 29 日 Kobe
 37. 細見晃一、齋藤洋一 (13 人中 2 番目) : 大脳一次運動野刺激療法電気刺激療法から経頭蓋磁気刺激療法まで 口演 第 69 回日本脳神経外科学会総会 2010 年 10 月 29 日 福岡
 38. Morris S, 齋藤洋一 (11 人中 9 人目) : 次世代型脳表グリッド電極の開発 個々人の脳にフィットする 3 次元形状高密度電極 第 69 回日本脳神経外科学会総会 2010 年 10 月 29 日 福岡
 39. Hirata M, Saitoh Y (11 人中 6 番目) : Neurophysiological approach to language function based on event-related oscillatory changes: from functional mapping to brain-machine interface 29th International Congress of Clinical Neurophysiology シンポジウム 2010 年 10 月 30 日 Kobe
 40. 圓尾知之、齋藤洋一 (11 人中 2 番目) : 視床下核刺激療法 (STN-DBS) がパーキンソン病患者の温痛覚に及ぼす影響 第 69 回日本脳神経外科学会総会 ポスターセッション 2010 年 10 月 30 日 博多
 41. Hirata M, Saitoh Y (12 人中 6 番目) : Event-related oscillatory changes: a key to elucidating neural processes 29th International Congress of Clinical Neurophysiology シンポジウム 2010 年 10 月 31 日 Kobe
 42. 細見晃一、齋藤洋一 (11 人中 2 番目) : 疼痛の種類による反復経頭蓋磁気刺激の除痛効果の相違 ポスター 第 40 回日本臨床神経生理学会 2010 年 11 月 1-2 日 神戸
 43. Yanagisawa T, Saitoh Y (9 人中 3 番目) : 'Real-time and training-free control of a prosthetic arm using human electrocorticograms' 一般演題、29th International congress of clinical neurophysiology (ICCN2010) 2010 年 11 月 1 日 Kobe
 44. Hirata M, Saitoh Y (16 名中 12 番目) : An integrative BMI approach for functional restoration using human electrocorticograms The 40th annual meeting of Society for Neuroscience 2010 年 11 月 17 日 San Diego, USA
 45. Yanagisawa T, Saitoh Y (9 人中 3 番目) : Prosthetic arm control by paralyzed patients using neural decoding of their electrocorticograms、一般演題 SFN2010 2010 年 11 月 18 日 San Diego, USA
 46. 関野正樹、齋藤洋一 (4 人中 4 番目) : 新しいコイル設計に基づく経頭蓋磁気刺激装置の試作、電気学会マグネティックス医用・生体工学合同研究会, MAG-10-159, MBE-10-160, 2010 年 11 月 福岡
 47. Saitoh Y, 他 9 名 : Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in Parkinson's disease poster MDPD2010 2010 年 12 月 11 日 Barcelona, Spain
 48. 細見晃一、齋藤洋一 (14 人中 13 番目) : イオマゼニル SPECT を用いた側頭葉てんかんにおける側頭葉外の抑制系障害の検討 ポスター 第 34 回日本てんかん外科学会 2011 年 1 月 20 日 広島
 49. 平田雅之、齋藤洋一 (7 名中 5 番目) : 脳律動変化にもとづいた てんかん制御へのアプローチ 第 34 回日本てんかん外科学会 シンポジウム 2011 年 1 月 20 日 広島
 50. 平田雅之、齋藤洋一 (13 名中 9 番目) : ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・意思疎通機能再建のための ワイヤレス完全体内埋込装置の開発 第 50 回日本定位・機能神経外科学会 シンポジウム 2011 年 1 月 21 日 広島

51. 圓尾知之、齋藤洋一（11人中2番目）：
パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の有効性の検討 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月21日 広島
52. 細見晃一、齋藤洋一（12人中2番目）：
経頭蓋磁気刺激による大脳運動野刺激療法の確立 シンポジウム 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月21日 広島
53. 齋藤洋一：塩酸サルボグレラートまたはパロキセチンによる中枢性脳卒中後疼痛の抑制効果 シンポジウム 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月22日 広島
54. 細見晃一、齋藤洋一（10人中2番目）：
中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション 第36回日本脳卒中学会 2011年3月24-26日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得（出願）

- ・ PCT/JP2007/058411,
- PCT/JP2010/59969,
- 特願2010-262536

II. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））
（難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究：継続的
反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析）研究事業

分担研究報告書

Post-stroke pain に対するドラッグチャレンジテストと経頭蓋 磁気刺激による大脳一次運動野刺激の効果についての比較

分担研究者 山本隆充 日本大学医学部 応用システム神経科学 教授
分担研究者 片山容一 日本大学医学部 脳神経外科 教授

研究要旨：Post-stroke pain 症例に対してドラッグチャレンジテスト（ケタラールテスト、モルフィンテスト、チオペンタールテスト）を行い、経頭蓋磁気刺激による大脳一次運動野刺激の効果との比較を行った。疼痛の評価には Visual Analogue Scale (VAS)を記録し、VAS の減少率を比較した。経頭蓋磁気刺激は、本刺激と sham 刺激を行なった。VAS の最大減少率の平均 (n=16) は、本刺激では 36.77%、sham 刺激では 19.3±%であった。また、刺激直後には sham 刺激と比較して、本刺激で有意に VAS が減少した (P<0.001, Willcoxon の符号付順位検定)。磁気刺激による VAS の減少率とドラッグチャレンジテストによる VAS の減少率との比較では、ケタラールテスト (R = 0.604, P<0.05)、モルフィンテスト (R = 0.629, P<0.01)、サイオペンタールテスト (R = 0.593, P<0.05, Pearson's correlation coefficient) であり、いずれのテストとも相関を認めた。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激による大脳一次運動野刺激の効果とドラッグチャレンジテストの効果と比較し、経頭蓋磁気刺激による除痛効果の薬理的な背景を明らかにするとともに、Post-stroke pain に対する経頭蓋磁気刺激の効果について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

対象は 54 歳から 85 歳（平均 65.3 歳）、男性 7 例と女性 9 例であった。

原因疾患は、脳出血が 11 例、脳梗塞が 5 例であった。

2. 経頭蓋磁気刺激

Magstim Super Rapid (The Magstim company, UK) + 8 の字コイル (70mm ダブルコイル P/N 9925-00) を用いて刺激を行った。また、MRI-guide のナビゲーションシステム (Brainsight Frameless Navigation System: Rogue Research Inc.) を用いて刺激部位を決定した。被験者をヘッドレスト付きリクライニングチェアに座らせ、50 μ V 以上の MEP が 10 回中 5 回以上誘発さ

れる最低強度 (RMT) を求め、RMT の 100%で、5Hz 10 秒 (50 発) を 1 分ごとに 10 回 (計 500 発) 施行した。Sham 刺激はコイルの角度を変えて行った。除痛効果を測定するために Visual Analogue Scale (VAS) を刺激開始前、刺激直後と刺激後 60 分、120 分、180 分、240 分、300 分、24 時間後に測定した。

3. ドラッグチャレンジテスト

ケタラルールテストは、5 分間隔で生食を 2 回投与後、同様に 5 分間隔で ketamine hydrochloride を 5mg、合計 25mg まで静脈内投与する。モルフィンテストは、同様に 5 分間隔で morphine hydrochloride 3mg を合計 18mg まで静脈内投与する。また、サイオペンターールテストは、同様に 50mg の thiopental sodium を、5 分間隔で合計 250mg 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。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 の減少率を測定した。また、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。

本刺激と sham 刺激の比較には Wilcoxon の符号付順位検定、ドラッグチャレンジテストと磁気刺激による VAS の減少率の比較には、ピアソンの相関係数を用いた。研究に際してはヘルシンキ宣言に基づき被験者本人に研究の目的と意義を十分に説明し、書面による同意を得るとともに、日本大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

経頭蓋磁気刺激による VAS の減少率を本刺激と sham 刺激で比較すると、VAS の最大減少率の平均は、本刺激で 36.77%、sham 刺激で 19.3 ± %であった。また、刺激直後には sham 刺激と比較して、本刺激で有意に VAS が減少した ($P < 0.001$, Wilcoxon の符号付順位検定)。しかし、刺激後 60 分、120 分、180 分、240 分、300 分、24 時間後の比較では、本刺激群と sham 刺激群では有意差を認めなかった ($P > 0.05$, Wilcoxon の符号付順位検定)。

ドラッグチャレンジテストで ketamine-sensitive と評価された症例は、8/16 (50%) 例で、Ravonal-sensitive と評価された症例は 5/16 (31%) 例、morphine-sensitive と評価された症例は 3/16 (19%) であった。

磁気刺激による VAS の減少率とドラッグチャレンジテストによる VAS の減少率との比較では、ケタラルールテスト ($R = 0.604$, $P < 0.05$)、モルフィンテスト ($R = 0.629$, $P < 0.01$)、サイオペンターールテスト ($R = 0.593$, $P < 0.05$, Pearson's correlation coefficient) であり、いずれのテストとも相関を認められた。

D. 考察

経頭蓋磁気刺激による大脳一次運動野刺激は、post-stroke pain の疼痛軽減に有効であることが明らかとなった。しかし、除痛効果の持続時間が 60 分以内であった今回の検討結果か

ら、反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定の重要性を確認することができた。また、ケタラールテスト、モルヒンテスト、サイオペンタールテストのいずれのテストとも相関を認めた事実は、このような薬物によって何らかの除痛効果を認めることが経頭蓋磁気刺激による大脳一次運動野刺激の効果発現に重要であることが明らかとなった。

今回の症例におけるドラッグチャレンジテストでは、ketamine-sensitive な症例が半数であった。私どもがこれまでに報告した 120 例の post-stroke pain に対するケタミンテストの結果では、自発痛に対して 55 (45.8%) 例が 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 例ではアロデ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、ケタミンは 120 例の post-stroke pain の中で、63 例(52.5%)に有効であることが確認された。また、自発痛に対して ketamine-sensitive であった 55 例のケタミンテストの平均値を比較すると、ケタラール 20mg の投与によって VAS が平均で 70%以上減少した。

ドラッグチャレンジテストによって ketamine-sensitive で、low-dose ketamine 点滴療法を施行した 55 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 3 時間から 6 時間以内が最も多く、24 時間以内が 69.0%であったが、24 時間以上持続するものも 31.0%存在した。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、ドラッグチャレンジテストによって ketamine-sensitive な症例を選択することによって安全にケタミンを投与することが出来ることを報告した。

この結果に基づいて、低用量ケタミン点滴療法を開発した。低用量ケタミン点滴療法は、100ml の生食に 20 mg のケタラール® (0.33mg/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なう。併用薬は塩酸マプロチニン (Ludiomil®) 10~30 mg/day、ブロマゼパム (Lexotan®) 2~6 mg/day、ガバペンチン (GABAPEN®) 600~2400 mg/day あるいはプレガバリン (Lyrica®) 150~600 mg/day を投与する (Fig 1)。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®30mg/day などのオピオイドを投与する。

ケタミンによる除痛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。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やプレガバリンには、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、ケタミンとの相乗効果も期待される。以上

の結果から、今後は経頭蓋磁気刺激と低用量ケタミン点滴療法との併用も有効と考えられる。

E. 結論

Post-stroke pain に対して経頭蓋磁気刺激を用いた大脳皮質運動野刺激は有効であり、ドラッグチャレンジテストの効果と相関を認めた。経頭蓋磁気刺激の効果を持続させるためには反復経頭蓋刺激を検討する必要がある、低用量ケタミン点滴療法の併用も有効であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otaka T, Oshima H, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Suzuki Y, Fukaya C, Yamamoto T: Impact of subthalamic nucleus stimulation on young-onset parkinson's disease. *Neuromodulation* 13: 10-16, 2010
- 2) Kobayashi K, Katayama Y, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Effects of electrode implantation angle on thalamic stimulation for treatment of tremor. *Neuromodulation* 13: 31-36, 2010
- 3) Fukaya C, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Nexframe frameless stereotaxy with multitract microrecording: Accuracy evaluated by frame-based stereotactic X-ray. *Stereotact Funct Neurosurg* 88: 163-168, 2010
- 4) Igarashi T, Sakatani K, Hoshino T, Fujiwara N, Murata Y, Kano T, Kojima J, Yamamoto T, Katayama Y: Effect of transient forebrain ischemia on flavoprotein autofluorescence and somatosensory evoked potential in the rat. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 662: 95-100, 2010
- 5) Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Tsubokawa T: Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *European Journal of Neuroscience*. 32: 1145-1151, 2010
- 6) Nishikawa Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y, Ogawa A, Ogasawara K: Direct relief of levodopa-induced dyskinesia by stimulation in the area above the subthalamic nucleus in a patient with Parkinson's disease--case report. *Neurologia Medico Chirurgica* 50: 257-259, 2010
- 7) Kobayashi K, Katayama Y, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Thalamic deep brain stimulation for the treatment of action myoclonus caused by perinatal anoxia. *Stereotact Funct Neurosurg* 88: 259-263, 2010
- 8) 山本隆充、深谷 親、片山容一：大脳電気刺激と脳の可塑性、*Medical Rehabilitation*118:53-58, 2010
- 9) 山本隆充、角 光一郎、大淵敏樹、大高稔晴、加納利和、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一：神経障害性疼痛の治療：脳脊髄刺激療法と低用量ケタミン点滴療法、*日大医学雑誌*、69: 176-182, 2010
- 10) 山本隆充、大淵敏樹、小林一太、大島秀

規、深谷 親、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
Vol.31, pp297-305, 2010

2. 学会発表

1) 山本隆充：(特別講演) 神経障害性疼痛に対する脳脊髄刺激療法：患者選択と併用療法、第2回痛みを考える会(東京) 2010

2) 山本隆充：(教育講演) 機能神経外科の現状と展望、第28回神経治療学会(横浜)、2010

3) Yamamoto T: (Special lecture) Cerebrospinal stimulation and low-dose ketamine drip infusion therapy for the treatment of neuropathic pain. Korean Neuromodulation Society, (Seoul) 2010

3) Yamamoto T: (Special lecture) Treatment of vegetative state and minimally conscious state. Korean Neuromodulation Society, (Seoul) 2010

4) 山本隆充：(教育講演) 遷延性意識障害に対する脳脊髄刺激療法：治療方法・治療効果と患者選択、第19回日本意識障害学会(下関)、2010

Low-dose ketamine drip infusion therapy
(Nihon Univ.)

1. Saline 100 ml + ketamine 20 mg (0.33 mg/ Kg)
1 hour drip infusion, every 2 weeks
2. Antidepressant (Maprotiline p.o. 30 mg/day)
3. Benzodiazepine (Bromazepam p.o. 6 mg/day)
+
4. (Gabapentin p.o. 600–2400 mg/day
or Pregabalin p.o. 150–600 mg/day)

厚生労働省科学研究補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））
分担研究報告書

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の
多施設共同研究：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による
効果判定とメカニズム解析

分担研究者 中村雄作 近畿大学医学部堺病院神経内科 教授

研究要旨

難治性神経因性疼痛とは慢性的な痛みが続く病態で、知覚神経伝導路の障害により生じる。連日継続的 rTMS 治療の難治性神経因性疼痛への継続的有効性と安全性を検証するため、本年度は 2 症例の治験を終えた。

A. 研究目的

難治性神経因性疼痛とは慢性的な痛みが続く病態で、知覚神経伝導路の障害に伴い、脳卒中後、脊髄損傷後、腕神経叢損傷後、四肢切断後など一部の患者に出現することがある。薬剤やブロック療法などの従来の治療法が無効であることがある。痛みのため、社会生活や日常生活に多大の影響を与えることがある。手術的に運動野電気刺激療法が有効であるが、近年運動野への単発磁気刺激（TMS）が鎮痛効果を有することが報告されている。

治療効果の拡大と有効時間の延長のため、反復磁気治療（rTMS）について検討する。本研究の目的は、連日継続的 rTMS 治療の継続的有効性と安全性を検証することである。

B. 研究方法

1. 対象患者は、以下の基準をすべて満たす患者を対象とし、予定患者

は 6 名である。（1）6 ヶ月以上、難治性疼痛が続く、知覚伝導系に障害を有する神経因性疼痛の患者、（2）内服薬・生活環境は変更しないことに同意できる患者、（3）認知症、失語、精神病、高次機能障害、自殺願望のない患者、（4）評価質問票への記入が可能な患者、（5）同意取得時において年齢が 20 歳以上の患者とした。

除外基準：以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れない。（1）口以外の頭部に金属が存在する患者、（2）心臓ペースメーカー・薬物治療ポンプ留置を受けた患者、（3）心臓ペースメーカーを持つ患者および重篤な心臓病患者、（4）脳の主幹動脈閉塞による梗塞・頭部外傷後・脳腫瘍・てんかん患者（痙攣誘発の危険性が増すため）。（5）妊娠中または妊娠を計画する女性患者、（6）責任または分担医師が不適切と判断した患者

とした。

2. 試験の方法

1) 探索的臨床試験 (多施設共同無作為化クロスオーバー比較試験) 形式で行う。被験者の試験参加予定期間: 4週間×2トライアルで、前観察期間: 1週間、1トライアル目: 本刺激または偽刺激: 2週間(途中2日間休み)、後観察期間: 2週間とした。1トライアル目の刺激終了後、2~5週間経過後に2トライアル目の刺激を開始する。

2トライアル目: 偽刺激または本刺激: 2週間(途中2日間休み)、後観察期間: 2週間刺激法の用量・期間

2) 磁気刺激方法

A. 1セッションあたりの用量

本刺激: 5Hz・10秒間の刺激を一分毎(Inter-stimulus interval: 50秒)に10回施行する(合計500発)。偽刺激: 以前の報告に準じ realistic sham 刺激(文献1)を行う。

B. 1セッションを1日1回

C. 2週間行う(合計10セッション)。これを1トライアルとして、計2トライアル行う。

C. 刺激部位・刺激強度・刺激コイル
刺激部位: 一次運動野(M1)。手が痛い場合は手の運動野、足が痛い場合はM1の脳鎌横、顔が痛い場合は顔の運動野とし、刺激強度: 患側側運動野の安

静時閾値の90%。刺激コイル: 8の字コイルをM1領域上に置いて行う。

3. 評価項目

(1) 主要評価項目(Primary endpoint)
疼痛尺度(Visual Analogue Scale)

(2) 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

マギル疼痛質問表

安全性

満足スコア

ベックうつスケール (BDI)

D. 研究成果

本年度は4症例を対象に本研究を行った。対象は4症例で、女性1名、男性3名であった。そのうち症例2は、1トライアル以降の観察記録を未記入で、症例4は割り当てのみで、その後未入院のため、症例2および症例4は脱落とした。症例1と症例3の2症例のみ治験を終了した。症例1は 歳女性、急性脊髄炎後遺症で、胸部以下の強いしびれ、痛みであった。実刺激での急性効果は、SF-MPQで直前18点、直後15点、60分後13点であった。また、1セッション前後(実刺激)では、18点より8点に減少した。偽刺激での急性効果では、SF-MPQで直前15点、直後14点、60分後11点であった。2セッション目前後(偽刺激)では、15点より9点に改善した。症例3は、70歳男性、平成12年左視床出血があり、罹病期間5年間であった。実刺激での急性効果は、SF-MPQで直前10点、直後12点、60分後15点で効果はなかつ

た。また、1セッション前後（実刺激）では、10点より6点に減少した。2セッション目前後（偽刺激）では、6点より8点で効果を認めなかった。

E. 考察および結論

運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激による難治性神経因性疼痛に関する研究は、今年度2名を対象に磁気治療を実施した。2例では、1例では効果を認めたが、もう1例では効果が見られなかった。

文献

1. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I and the group to study effectiveness of rTMS on Parkinson disease. 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has no add-on effects as compared with a realistic sham stimulation in Parkinson disease (PD). *Mov Disord* 18: 382-388, 2002

F. 論文発表

- 1) 野元正弘, 高塚勝哉, 中村雄作, 馬場康彦: PD治療におけるドパミンアゴニストへの期待。Pharma Medica 27巻7号 Page77-83、2009
- 2) 寺田勝彦, 中村雄作, 辻本晴俊: リハビリテーション 脊髄小脳変性症の立位および歩行障害に対するリハアプローチの取り組み。難病と在宅ケア 15巻11号 Page37-40、2010
- 3) 中村雄作: パーキンソン病の長期治療 パーキンソン病の長期治療 内科の立場から。機能的脳神経外科 49巻1号 Page28-29、2010