

- stimulation in treatment of chronic benign pain: Challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 58 : 481-496, 2006
- 10) Klit H, Finnerup NB, Jensen TS: Central post-stroke pain: Clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 8 : 857-868, 2009
 - 11) Stojanovic MP, Abdi S: Spinal cord stimulation. *Pain Phys* 5 : 156-166, 2002
 - 12) Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, et al: Clinical importance of change in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94 : 149-158, 2001
 - 13) Simpson BA: Spinal cord stimulation in 60 cases of intractable pain. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 54 : 196-199, 1991
 - 14) Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, et al: Motor cortex stimulation for post-stroke pain: Comparison of spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 77 : 183-186, 2001
 - 15) Devulder J, Vermeulen H, De Colvenaer L, et al: Spinal cord stimulation in chronic pain: Evaluation of results, complications, and technical considerations in sixty-nine patients. *Clin J Pain* 7 : 21-28, 1991
 - 16) Kim JS: Post-stroke pain. *Expert Rev Neurother* 9 : 711-721, 2009
 - 17) Holsheimer J: Effectiveness of spinal cord stimulation in the management of chronic pain: Analysis of technical drawbacks and solutions. *Neurosurgery* 40 : 990-996, 1997
 - 18) Kim JS: Post-stroke central pain or paraesthesia after lenticulocapsular hemorrhage. *Neurology* 61 : 679-682, 2003
 - 19) Kumar K, Wilson JR: Factors affecting spinal cord stimulation outcome in chronic benign pain with suggestions to improve success rate. *Acta Neurochir* 97 (Suppl) : 91-99, 2007
 - 20) Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, et al: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119 : 993-1001, 2008
 - 21) Kim SH, Tasker RR, Oh MY: Spinal cord stimulation for nonspecific limb pain versus neuropathic pain and spontaneous versus evoked pain. *Neurosurgery* 48 : 1056-1064, 2001
 - 22) Camerons T: Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: A 20-year literature review. *J Neurosurg* 100 : 254-267, 2004

※ ※ ※

Phantom limb pain in the primary motor cortex: topical review

Masahiko Sumitani · Satoru Miyauchi · Arito Yozu ·
Yuko Otake · Youichi Saitoh · Yoshitsugu Yamada

Received: 9 February 2010/Published online: 18 March 2010
© Japanese Society of Anesthesiologists 2010



M. Sumitani

Introduction: what is a phantom limb and phantom limb pain?

Following limb amputation, 80% or more of patients perceive the existence of their lost limb, or sensations such as hot–cold or tingling, in the space where their lost limb once existed. The experience of the existence of this lost limb and sensations is known as “phantom limb”. Even without limb amputation, phantom limb can develop as a result of motor palsy or sensory deafferentation by cerebral stroke, spinal cord injury, or peripheral nerve injury; in these cases, such a condition is called supernumerary phantom limb. The perception of phantom body parts has also been reported to occur after breast, penis, or eyeball excision. In patients who have had a limb amputated, the incidence rate of phantom limb complicated by pathological pain (phantom limb pain) is 50–80%. According to some reports, a majority of patients continue to suffer from phantom limb pain for several years after onset [1].

In animal experiments, it has been shown that the mechanisms underlying phantom limb pain are induced by various factors, such as neuroma-derived abnormal impulses resulting from peripheral nerve injury, hyperexcitability of neurons on the spinal dorsal horn, and hyperexcitability of neurons in the supraspinal central nervous system. Functional brain imaging studies suggest, however, that functional reorganization of the supraspinal central nervous system plays an important role in the onset of phantom limb pain. Brain regions within the primary somatosensory cortex (S1) correspond to a specific part of the body, constituting a somatotopic map (somatotopy). After amputation of an upper limb, for example, reorganization is observed in S1: the brain region corresponding to the affected upper limb shrinks, and the adjacent area in

M. Sumitani (✉) · Y. Yamada
Department of Anesthesiology and Pain Relief Center,
University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655, Japan
e-mail: SUMITANIM-ANE@h.u-tokyo.ac.jp

S. Miyauchi
Kobe Advanced ICT Research Center, National Institute
of Information and Communications Technology, Kobe, Japan

A. Yozu · Y. Otake
Department of Rehabilitation Medicine, Graduate School
of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

A. Yozu
Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan

Y. Saitoh
Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine,
Osaka University, Osaka, Japan

S1 corresponding to the mouth/facial surface area expands [2]. Furthermore, a somatotopic map also exists in the primary motor cortex (M1). After amputation of an upper limb in patients with phantom limb pain, both shrinkage of the upper-limb area and expansion of the mouth/facial surface area are observed in M1, and the excitability of neurons in the upper-limb area increases excessively. Because the reorganization of the somatotopic map observed in S1/M1 (the sensorimotor cortex) is observed not only in cases of phantom limb pain but also in cases of pain following spinal cord injury [3] or complex regional pain syndrome [4], it seems to be a common underlying mechanism of neuropathic pain.

Motor control of phantom limbs: involuntary and voluntary movements of phantom limbs

Patients who have phantom limb pain complain of various kinds of pain. In a study involving 1,250 patients with phantom limb pain who lost a limb during the civil war in Bosnia and Herzegovina [5], approximately 58% of patients complained of pain associated with sensations on the skin surface, such as being cut with a knife, receiving an electrical shock, or feeling a stinging sensation. Approximately 42% of patients complained of pain associated with a sensation of movement (i.e., proprioceptive sensation), such as spasms or cramps in the phantom limb, or feeling that the phantom limb was twisted. Thus, almost half of patients with phantom limb pain perceived unpleasant involuntary movements of their phantom limb. Which neural substrates could underlie movement sensations of phantom limbs? Among phantom-limb patients, there are persons who can voluntarily “move” the phantom limb; that is, they can clearly perceive that the phantom limb is moving voluntarily. Functional brain imaging studies on phantom limb movements show activation of M1/S1 and the supplementary motor area (SMA) similar to that which occurs during voluntary movements of healthy limbs [6]. In the case of involuntary “movements” accompanied by an unpleasant feeling in the phantom limb, in addition to activation of S1/M1 and SMA, activation of the cerebellum, anterior cingulate cortex (ACC), and posterior parietal cortex (PPC) are observed [7]. Both ACC and PPC are known to relate with limb-movement control and the perception of this movement [8]. In one phantom limb study, however, ACC and PPC activations were correlated linearly with the degree of pain and discomfort arising from phantom-limb involuntary movements [9]. The patterns of brain activations (including ACC and PCC activations) accompanying phantom limb movements and healthy limb movements appear to be similar, regardless of whether the phantom limb movements are voluntarily or

involuntarily. In terms of the perception of limb movements in the brain, there may be no discrimination between phantom and healthy limbs.

It has recently been revealed that motor commands to the phantom limb are generated from the hand area in M1, which is invaded and submerged by the mouth/facial surface area through M1 reorganization following the limb amputation [10]. It has also been reported that a combination of somatosensory feedback of muscle contractures in the residual limb and motor commands to the phantom limb can produce movement sensations in the phantom limb [11].

Up to this point in this review, we have described movement sensations of phantom limbs. The perception of phantom limb movements, posture (position), and size can fluctuate from moment to moment [12]. The phantom limb is often perceived to be intact, resembling a normal limb, or telescoped and shrunken so that the proximal portion of the limb is perceived to be missing or shortened, with the more distal portion floating near the stump. Occasionally, patients with phantom limbs perceive that the missing limb is swollen or enlarged compared with the intact limb. These phenomena are known as “telescoping”. The degree to which telescoping is perceived (how short the phantom limb is felt to be) correlates with the degree of reorganization. As such, phantom hand movements of a completely telescoped phantom limb create activity in the S1/M1 cortical region that normally manifests the shoulder somatotopy, indicating enlargement of the hand region in S1/M1, while phantom hand movements of partially telescoped phantom limbs create activity in the S1/M1 region of the arm under normal circumstances, and those of a non-telescoped phantom limb activate the hand region [2]. Thus, the neural substrates for moving the phantom limb seem to be closely related with those for producing phantom limb sensations.

Phantom limb pain and the primary motor cortex

Movement sensations of phantom limbs are closely related with activity in M1, but what is the relationship between M1 and pathologic pain occurring in the phantom limb? As described in the Introduction, reorganization in the S1/M1 cortices is one of the underlying mechanisms of phantom limb pain, and the reorganization in M1 is not observed in patients who do not suffer from phantom limb pain following amputation of an upper limb [13]. It has been reported that repeated transcutaneous magnetic stimulation of M1 and electrical motor cortex stimulation (MCS) are effective in cases of neuropathic pain, such as phantom limb pain [14, 15]. Further, in order to produce such analgesic effects, the M1 somatotopic map area related to

the phantom limb must be stimulated [16]. In addition to MCS, electrical spinal cord stimulation (SCS) has been used to treat phantom limb pain, but the analgesic mechanism of this treatment has not yet been shown in detail. In functional brain imaging studies, various brain regions are activated during SCS. In a majority of these studies, M1 activation was specifically observed [17, 18]. One proposal is that SCS stimulates the dorsal column of the spinal cord and its electric impulses ascend through the dorsal column–medial lemniscal pathway to the brain. In physiological conditions, the dorsal column–medial lemniscal pathway conveys proprioception, vibratory sense, and discriminative touch sense, and these types of somatosensory information are thought to terminate at S1. However, recent studies clearly show that proprioceptive information is directly transmitted to both S1 and M1 [19], and proprioceptive information is mainly perceived at M1 [20]. On the basis of these notions, electric impulses generated by SCS would ascend the dorsal column–medial lemniscal pathway and terminate in M1, and the impulses may then be perceived at M1. Finally, SCS may produce an analgesic effect through the stimulation of M1. Interestingly, no analgesic effect is observed when patients treated with SCS cannot perceive the electrically stimulated sense in their phantom limb, suggesting that SCS must stimulate the phantom limb's somatotopic area in M1 in order to be effective. Although the somatotopic area of the phantom limb is invaded and submerged after amputation by the reorganization of M1 (i.e., expansion of mouth/facial surface area), electrical impulses by SCS (or MCS) toward the somatotopic area of the phantom limb may induce further reorganization of M1 (i.e., expansion of the phantom limb area and shrinkage of the mouth/facial surface area). This could theoretically result in the alleviation of phantom limb pain, but future studies would be needed to confirm such a viewpoint.

Reconstruction of the somatotopic map of phantom limbs: future perspectives on neuropathic pain therapy

In order to improve activities of daily living, patients with an upper limb amputation sometimes wear an electrical hand prosthesis connected to the stump of the amputated limb. Hand movements are produced by the contraction and relaxation of muscles at the stump. The prosthesis can become functional through training, and this training can also be useful for treating phantom limb pain [21]. Since the somatotopic map in S1/M1 corresponding to the prosthesis forms after motor learning of the functional limb [22, 23], it seems likely that the acquisition and expansion of the somatotopic area in S1/M1 that corresponds to the residual limb and phantom limb is linked to the analgesic

effects of the prosthesis training. In fact, the somatotopic area in S1/M1 is reported to expand through the training of repeated somatosensory stimulations, and this seems to alleviate neuropathic pain in the affected limb [24, 25]. There are many reports on neurorehabilitation for neuropathic pain using visuomotor feedback of the affected limb. Following visuomotor feedback, the generation of voluntary movement perceptions of the affected limb can induce expansion of the somatotopic area in S1/M1 and then alleviate neuropathic pain, such as phantom limb pain [26–28], post-spinal cord injury pain [29], post-brachial plexus injury pain [30], and complex regional pain syndrome (CRPS) [31].

We have conducted neurorehabilitation using visuomotor feedback treatments (namely, mirror visual feedback and prism adaptation to optical deviation [32, 33]), but the treatments are still not effective for alleviating pain in many patients. We believe that, in addition to visuomotor feedback from the affected limb, a more powerful neurorehabilitation strategy using motor control of and somatosensory feedback from the affected limb should be developed. To accomplish this, we are now cooperatively developing a rehabilitation robot suit system (Fig. 1) [34, 35]. The system detects movements from a sensor attached to the healthy limb (for example, elbow joint flexion), and then artificial muscles and wires of the actuator (attached to the affected limb) create passive movements of the affected limb resembling those of the healthy limb. Thus, the affected limb, which may have been paralyzed following nerve injury, can be exercised voluntarily when patients intend to exercise the affected and healthy limbs simultaneously in similar manners.

Under the condition in which motor commands to the limb are successively generated from motor intention and then somatosensory feedback of the limb movement reaches S1, the activation of S1 is stronger than the condition in which the limb is exercised passively without any motor intentions or commands [36]. Furthermore, M1 activation is observed much more strongly when exercising the limb voluntarily than during passive movements of the limb. In particular, activation of the somatotopic area of the limb was observed in M1. By intending to command and actually commanding the affected and healthy limbs to exercise simultaneously, therefore, the rehabilitation system enables voluntary movements of the affected limb, and then (1) visuomotor feedback regarding the affected limb movements is acquired, as in a mirror visual feedback treatment, (2) somatosensory feedback of the affected limb movements are derived through the residual limb, and finally (3) the somatotopic area corresponding to the affected limb would expand, and this would result in alleviating neuropathic pain. With this rehabilitation system, the coordinative linkage of visuomotor and

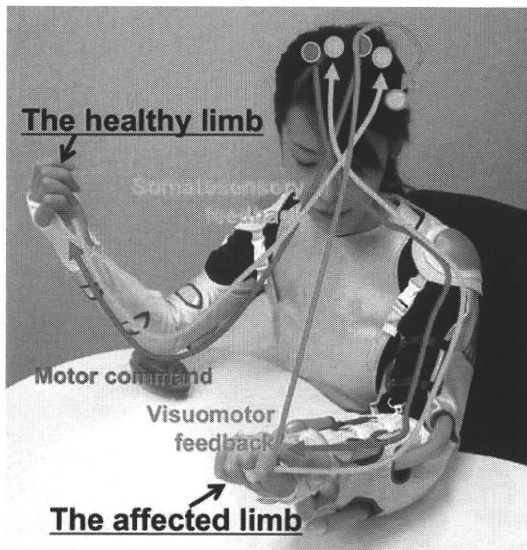


Fig. 1 Rehabilitation robot suit system for an upper limb with motor paralysis and neuropathic pain. A sensor suit is worn on the *right* upper limb (the healthy limb). On the *left* upper limb (the affected limb), an actuator consisting of artificial muscles and wires is fitted. Intending and forwarding the same motor commands from bilateral motor cortices toward both upper limbs (red circles and arrows), the sensor suit detects movements of the right limb, and the actuator carries out movements of the left limb resembling the movements of the healthy right limb. Thus, using this system, patients can passively but voluntarily exercise their affected limb, even in cases of motor paralysis and neuropathic pain resulting from nerve injury. Even though voluntary-like movements of the left limb are performed passively, patients perceive visuomotor (green circle and arrow) and somatosensory (blue circle and arrow) feedback in accord with their motor intention and commands of the left limb. Thus, the system can help a patient reconcile the coordinative sensorimotor integration of the left limb, secondarily expand the somatotopic area in the primary motor and somatosensory cortices, and finally provide relief from neuropathic pain (Co-development with Active-link Inc)

somatosensory feedback in accordance with motor intentions and commands of the affected limb could become a more effective strategy than current conventional neurorehabilitation treatments. In fact, in a psychophysical study involving healthy individuals, performance of the discriminant somatosensory function of the limb improved after exposure to the rehabilitation system (personal communications and unpublished data). In addition to determining the future clinical utility of the rehabilitation system for motor paralysis and neuropathic pain, we aim to gain supporting evidence through functional brain imaging studies.

Conclusion

Phantom limb sensation and phantom limb pain are often discussed as one phenomenon, but some patients who have a phantom limb do not perceive pain. The neuromatrix

theory (i.e., a hypothesis that neural substrates for recognizing one's own body in the central nervous system underlie phantom limb sensation and phantom limb pain) [37] is a convenient and attractive thesis for explaining phantom limb phenomena, but it does not provide a satisfactory explanation for why phantom limbs are accompanied by pathologic pain.

Since pathological pain and coordinative linkage of sensorimotor integration are intimately related [32, 33], we anticipate that therapeutic mechanisms which affect the reorganization in M1/S1 may lead to a clarification of the underlying mechanisms of phantom limb sensations as well as of phantom limb pain.

Acknowledgments This study was funded by the New Energy and Industrial Technology Development Organization (no. 08C46216) and the Ministry of Education, Science, Sports and Culture [(c) no. 18591702].

Conflict of interest statement No conflict of interest has been declared by the authors.

References

- Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation pain. *Pain*. 1985;21:267–78.
- Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:873–81.
- Wringley PJ, Press SR, Gustin SM, Macefield VG, Gandevia SC, Cousins MJ, Middleton JW, Henderson LA, Siddall PJ. Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain*. 2009;141:52–9.
- Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2003;61:1707–15.
- Karkin-Tais A, Muftic M, Suljevic S, Hadziahmetovic N, Miladinovic K, Alajbegovic A. 13-year study of pain in phantom limbs of amputees-victims of war in Sarajevo (period 1992–2005). In: *Proc Pain Europe V: Congress European Federation of IASP*. Istanbul.
- Roux FE, Ibarrola D, Lazorthes Y, Berry I. Virtual movements activate primary sensorimotor areas in amputees: report of three cases. *Neurosurgery*. 2001;49:736–42.
- Willoch F, Rosen G, Tolle TR, Oye I, Wester HJ, Berner N, Schwaiger M, Bartenstein P. Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann Neurol*. 2000;48:842–9.
- Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:417–24.
- Petrovic P, Ingvar M. Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain*. 2002;95:1–5.
- Mercier C, Reilly KT, Vargas CD, Aballea A, Sirigu A. Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees. *Brain*. 2006;129:2202–10.
- Reilly KT, Mercier C, Schieber MH, Sirigu A. Persistent hand motor commands in the amputee's brain. *Brain*. 2006;129:2211–23.

12. Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand-perception. *Eur J Pain*. 2010;14:261–5.
13. Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci*. 2001;21:3609–18.
14. Saitoh Y, Shibata M, Sanada Y, Mashimo T. Motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet*. 1999;353:212.
15. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*. 2006;122:22–7.
16. Roux FE, Ibarrola D, Lazorthes Y, Berry I. Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosurgery*. 2008;62:S978–85.
17. Stancak A, Kozak J, Vrba I, Tintera J, Vrana J, Polacek H, Stancak M. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur J Pain*. 2008;12:137–48.
18. Kishima H, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Mohamed A, Hirata M, Goto T, Maruo T, Yanagisawa T, Sumitani M, Osaki Y, Hatazawa J, Yoshimine T. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain. *NeuroImage*. 2010;49:2564–9.
19. Kleinfeld D, Waters J. Wilder Penfiel in the Age of YouTube: visualizing the sequential activation of sensorimotor areas across neocortex. *Neuron*. 2007;56:760–2.
20. Naito E, Ehrsson HH, Geyer S, Zilles K, Roland PE. Illusory arm movements activate cortical motor area: a positron emission tomography study. *J Neurosci*. 1999;19:6134–44.
21. Weiss T, Miltner WHR, Adler T, Bruckner L, Taub E. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neurosci Lett*. 1998;27:131–4.
22. Giraux P, Sirigu A, Schneider F, Dubernard JM. Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nature Neurosci*. 2001;4:691–2.
23. Paz D, Campos JA, Willadino BL. Brain activation in a myoelectric prosthetic hand: the role of the brain in the rehabilitation of amputees. *J Pediatr Orthop*. 2007;27:947–51.
24. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grusser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganization and phantom limb pain. *Lancet*. 2001;357:1763–4.
25. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2004;63:693–701.
26. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med*. 2007;357:2206–7.
27. Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, Shibata M, Maeda L, Saitoh Y, Tashiro T, Mashimo T. Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. *Rheumatology*. 2008;47:1038–43.
28. MacIver K, Lloyd DM, Kelly S, Roberts N, Nurmikko T. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain*. 2008;131:2181–91.
29. Moseley GL. Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain*. 2007;130:294–8.
30. Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain. *Neurology*. 2006;67:2129–34.
31. McCabe CS, Haigh RC, Ring EFJ, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology*. 2003;42:97–101.
32. Sumitani M, Rossetti Y, Shibata M, Matsuda Y, Sakaue G, Inoue T, Mashimo T, Miyauchi S. Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain. *Neurology*. 2007;68:128–33.
33. Sumitani M, Shibata M, Iwakura T, Matsuda Y, Sakaue G, Inoue T, Mashimo T, Miyauchi S. Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology*. 2007;68:152–4.
34. Ueda N. Development of an upper limb training support robot for hemiplegic cerebral stroke patients applying power assistance technology. In: *Proc JSME Symp Welfare Engineering*; 2006, p. 250–253.
35. Fujimoto H. Upper limb training support suit for teaching the paralyzed side the direction of motion of the healthy limb (in Japanese). *Ronen Igaku (Jpn J Geriatric Psychiatry)*. 2008;19:300–5.
36. Christensen MS, Lundbye-Jensen J, Geertsen SS, Petersen TH, Paulson OB, Nielsen JB. Premotor cortex modulates somatosensory cortex during voluntary movements without proprioceptive feedback. *Nat Neurosci*. 2007;10:417–9.
37. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci*. 1990;13:88–92.

The mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain

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

Department of Neurosurgery and Center for Pain Management,
Osaka University Graduate School of Medicine

[Received 17 December 2009, Accepted 4 February 2010]

Abstract

We have previously reported the efficacy of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the primary motor cortex (M1) for the relief of intractable neuropathic pain. The objective of this study was to assess the changes of cortical excitability induced by rTMS and relations between rTMS efficacy and the condition of subcortical fiber connection in the patients with central post-stroke pain (CPSP), which might give an insight to the mechanism of pain relief with rTMS. In 16 patients with CPSP in a hand and five healthy controls, the cortical excitability and visual analogue scale (VAS) were evaluated before and after 5 Hz-rTMS of M1 corresponding to the painful hand. Resting motor threshold, amplitude of motor evoked potential, cortical silent period, short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation (ICF) were evaluated as parameters of cortical excitability with single- or paired-pulse TMS method. Fiber tracking of the corticospinal tract and the thalamocortical tract was investigated in 13 patients with CPSP, who underwent 5 Hz-rTMS of M1. The patients who showed $\geq 30\%$ pain reduction in VAS after rTMS were classified as "good responders", the others were classified as "poor responders". Significant reduction of ICF in the good responders was observed compared with that in the controls before rTMS ($p=0.010$) and ICF in the good responders significantly increased after rTMS ($p=0.035$). There were no significant differences and changes in the other parameters. The good responders had higher delineation ratios of the corticospinal tract and the thalamocortical tract than the poor responders ($p=0.02$, $p=0.005$, respectively). Our findings suggested that the change of ICF in M1 and the subcortical network around the sensorimotor cortex play a role in pain relief by rTMS of M1.

Key words: Repetitive transcranial magnetic stimulation; Central post-stroke pain;
Fiber tracking; Cortical excitability; Motor cortex stimulation

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

細見 晃一／齋藤 洋一／後藤 哲／貴島 晴彦／平田 雅之／押野 悟

圓尾 知之／柳澤 琢史／Ali Mohamed／吉峰 俊樹

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学，疼痛医療センター

はじめに

中枢性脳卒中後疼痛 (central post-stroke pain; CPSP) は神経障害性疼痛の中でも代表的なもので、決め手になる治療法がなく難治に経過する症例が多い。このような症例に一次運動野電気刺激術 (electrical motor cortex stimulation; EMCS) が行われ、有効性が報告されている^{21,22)}。一方、EMCS の臨床経験より、非侵襲的に苦痛を与えることなく大脳皮質を刺激できる反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) が、神経障害性疼痛の治療に応用されてきた^{14,15)}。我々も一次運動野 (primary motor cortex; M1) に対する 5 Hz 以上の高頻度刺激が CPSP を含む神経障害性疼痛に対して有効であることを報告してきた^{6,20,25)}。しかし、rTMS の除痛機序については不明な点が多いのが現状である。

H₂O-PET の研究では、EMCS により刺激部位より離れた視床や前部帯状回、前頭眼窩野、脳幹上部など、pain matrix や情動に関与する領域、下行性疼痛抑制系など疼痛の認知に関与する領域の局所脳血流増加が報告されている^{4, 11)}。このように M1 を刺激することで、脳内の疼痛認知に関与した様々な部位を活性化し、包括的に除痛効果を発揮していると推察されている^{16,19)}。しかし、刺激部位である M1 や遠隔部と連絡する皮質下神経線維の関与についてはあまり研究がなされていない。我々は以前、14 例の神経障害性疼痛に対し、rTMS 前後に単発

または二連発磁気刺激法で M1 の皮質興奮性を評価したところ、除痛と共に M1 の皮質内促進 (intracortical facilitation; ICF) の増加がみられた⁹⁾。本研究では、対象を CPSP とし、刺激部位である M1 の皮質興奮性と皮質下の神経線維の評価を行い、rTMS の除痛効果との関係について検討した。M1 の皮質興奮性は、以前の報告と同様に rTMS 前後に単発または二連発磁気刺激法で測定し、皮質下神経線維は脳 MRI の拡散テンソル画像から fiber tracking で描出した。

対象と方法

1. 対象

大阪大学医学部附属病院では、rTMS を導入した 2002 年より 2008 年までに 59 症例の CPSP に対して 5 Hz の rTMS (刺激部位: M1) を施行した。そのうち手の痛みを訴える連続 16 症例 (男性 10 症例, 女性 6 症例, 平均年齢 57.4 ± 9.1 歳) において単発または二連発磁気刺激法で皮質興奮性の検討を行い、更に神経線維の描出が可能であった連続 13 症例 (男性 8 症例, 女性 5 症例, 平均年齢 61.7 ± 8.8 歳) において fiber tracking で皮質下神経線維を検討した。このうち 2 例は両方の検討の対象となった。皮質興奮性の検討では、上記 16 症例と健常人 5 例 (男性 5 例, 平均年齢 31.4 歳) を比較した。Fiber tracking を行った 13 例の筋力の程度は、Manual

Table 1 Summary of participants' features

Central post-stroke pain		
	Cortical excitability (n=16)	Fiber tracking (n=13)
Age (y)	57.4 ± 9.1	61.7 ± 8.8
Male / Female ratio	10 / 6	8 / 5
Duration of illness (mo)	48.3 ± 60.3	56.4 ± 27.7
Right / Left ratio	10 / 6	9 / 4
Site of lesion (n)		
Putamen	7	6
Thalamus	6	6
Subcortex	2	1
Pons	1	0
Healthy volunteer		
	Cortical excitability (n=5)	
Age (y)	31.4 ± 0.5	
Male / Female ratio	5 / 0	

y, year; mo, month.

muscle test (MMT) 5が2症例, MMT 4が8症例, MMT 3が3症例であった。対象症例および健常人の要約を **Table 1** に示す。全例, 疼痛発症から6ヵ月以上経過しており, 抗てんかん薬, 抗うつ薬, 非ステロイド性抗炎症薬, 抗不整脈薬などの投薬治療や神経ブロックなどの治療を行ったにもかかわらず, 十分な除痛が得られなかった。本研究は大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認のもと, 研究参加について口頭および書面でインフォームドコンセントを行った。

2. 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) と疼痛評価

以前に報告しているとおり, 仰臥位で被験者の頭部顔面を固定し, TMS用ナビゲーションシステム (Brainsight Frameless navigation system; Rogue Research inc.) を用いて, 疼痛部位に相当

する M1 (疼痛側と対側の中心前回) がコイルの中心になるように8の字コイル (MC B-70; Medtronic) を専用固定具で固定し, MagPro 磁気刺激装置 (Medtronic) で反復刺激を行った。Wassermann のガイドライン²³⁾を遵守し, 安静時運動閾値 (resting motor threshold; RMT) の90%の強度, 5 Hz の頻度で, 50発の刺激(10秒の刺激時間)を1分ごとに10回(計500発)施行した^{6,7,20)}。

rTMS 前後で疼痛の程度を visual analogue scale (VAS) で評価し, 30%以上 VAS が低下したものを除痛良好群, 30%未満を除痛不良群に二分した²⁾。

3. 単発または二連発磁気刺激法

患者, 健常人ともに, rTMS 前後に単発または二連発磁気刺激法で, 刺激部位である M1 の

皮質興奮性を測定し比較した。皮質興奮性の測定には、Bistim module で接続した 2 台の Magstim200 stimulator (Magstim) と、70 mm の 8 の字コイル (no. 9925-00, Magstim) を用いた。Navigation system を用いて rTMS と同じ M1 を刺激し、対側の短母指外転筋より誘発筋電図の記録を行い、以下の 5 項目を rTMS 前後で評価した^{9,12)}。

- 1) 安静時運動閾値 (RMT) : 50 μ V 以上の motor evoked potentials (MEP) が 10 回中半分以上誘発される最低刺激強度。
- 2) 運動誘発電位の振幅 (MEP) : 120% RMT の強度で刺激した際の MEP の平均振幅。
- 3) 皮質静止時間 (cortical silent period; CSP) : 短母指外転筋を軽度随意収縮させた状態で 130% RMT の強度で刺激して測定した。
- 4,5) 短潜時皮質内抑制 (short interval intracortical inhibition; SICI), 皮質内促進 (ICF)^{13,24)} : 二連発磁気刺激法で測定した (条件刺激: 80% RMT, 試験刺激: 120% RMT または 1 mV 前後の MEP が誘発される強度)。SICI は刺激間隔 2, 4 msec を、ICF は様々な刺激間隔 10, 15 msec を用いた。試験刺激のみのコントロールを含め各条件 10 回ずつ (計 50 回) ランダムに施行し、各条件ごとに波形を平均して MEP の振幅を測定した。刺激間隔 2, 4 msec での MEP の振幅を MEP_{2,4ms}, 刺激間隔 10, 15 msec を MEP_{10,15ms}, 試験刺激のみを MEP_{control} とした場合、SICI = $1 - \text{MEP}_{2,4ms} / \text{MEP}_{\text{control}}$, ICF = $\text{MEP}_{10,15ms} / \text{MEP}_{\text{control}}$ と定義した。

各患者群 (除痛良好群, 除痛不良群) と健常群の間で rTMS 前の皮質興奮性の各項目に差があるかどうか Mann-Whitney の U 検定を用いて検討した。次に rTMS 前後の各項目の変化を

Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。p<0.05 を有意とした。

4. Fiber tracking

rTMS 試行前に 3T の MRI (Signa VH/i GE, Medical systems) で拡散テンソル画像を撮影した (Single-shot EPI, b 値 = 1000s/mm², 印加軸数 = 6 軸, TE = 80 msec, TR = 10,000 msec, Matrix = 256 × 256, FOV = 26 cm, スライス厚 = 3.0 mm)。次に Volume-one と dTV (フリーソフトウェア, <http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>) を用いて, fiber tracking により, 2 つの関心領域間の皮質脊髄路と視床皮質路を描出した。関心領域の 1 つは大脳脚に, 他方はそれぞれ中心前回と中心後回に手動で設定した。それぞれの描出された神経線維の内包後脚レベルでの voxel 数を測定し, 健側に対する患側の描出率を計算した⁵⁾。

除痛良好群と除痛不良群の皮質脊髄路および視床皮質路の描出率, MMT に差があるかどうか, Mann-Whitney の U 検定を用いて検討した。また, Spearman の順位検定を用いて MMT と皮質脊髄路の描出率との相関を検討した。p<0.05 を有意とした。

結 果

1. 単発または二連発磁気刺激法

rTMS により CPSP 患者 16 例中 7 例で VAS が 30% 以上低下した (除痛良好群に分類)。RMT, MEP, CSP, SICI の 4 項目については, rTMS 前の各群における有意差や, rTMS 前後の有意な変化は認められなかった (**Fig.1-A, B, C, D**)。rTMS 前の ICF は健常群に比べ除痛良

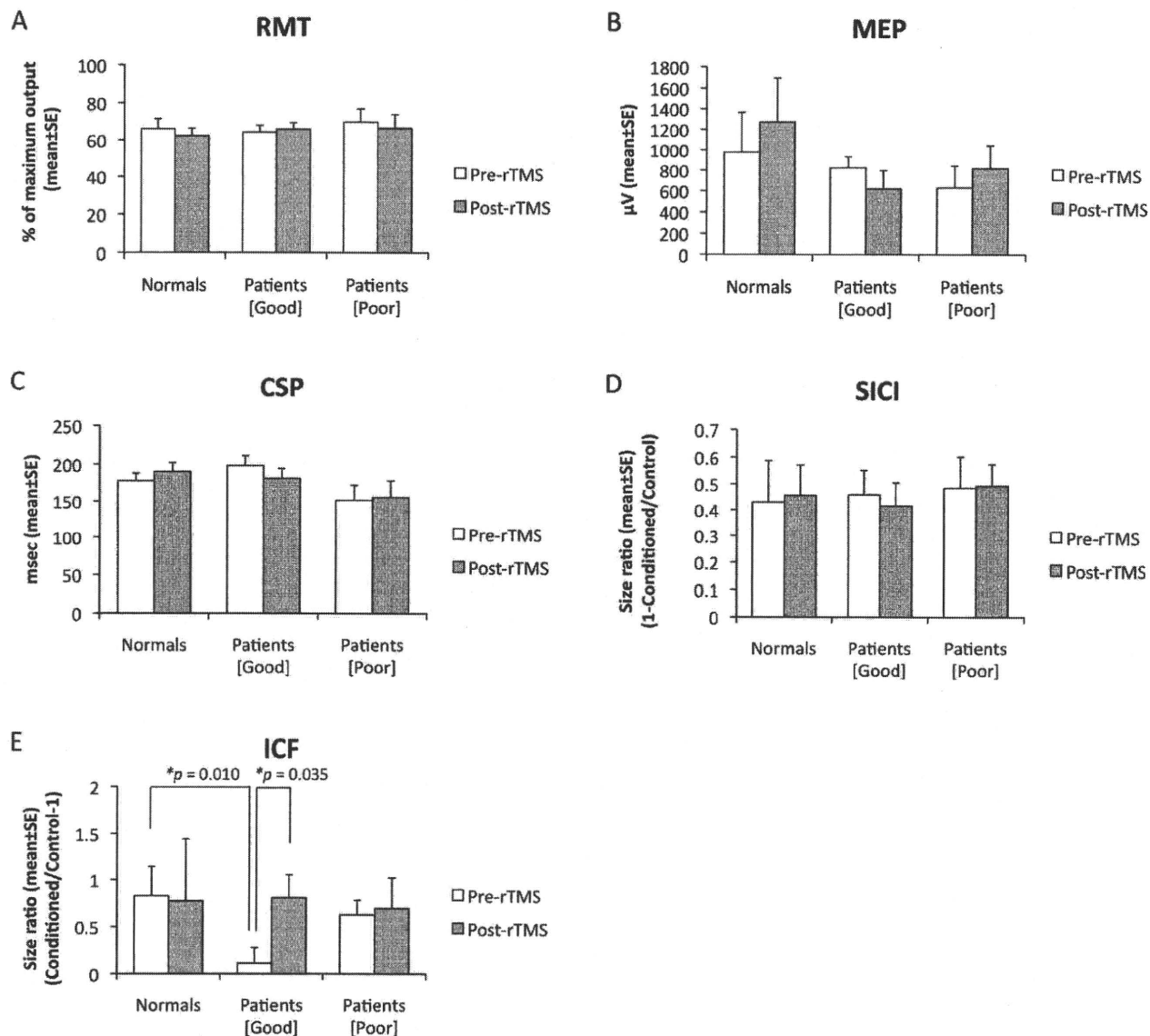


Fig.1 The bar graphs show each parameters of cortical excitability before and after rTMS (mean ± SE). There were no significant differences in RMT, MEP, CSP, and SICI (A, B, C, D). Significant reduction of ICF in the rTMS good responders was observed compared with that in the controls before rTMS (p=0.010) and ICF in the rTMS good responders significantly increased after rTMS (p=0.035) (E). RMT, resting motor threshold; MEP, motor evoked potential; CSP, cortical silent period; SICI, short interval intracortical inhibition; ICF, intracortical facilitation.

好群で減少しており (p=0.010), rTMS 後に増大していた (p=0.035) (Fig.1-E)。

2. Fiber tracking

rTMS により CPSP 患者 13 例中 5 例で VAS が 30%以上低下した(除痛良好群に分類)。Fiber

tracking による皮質脊髄路と視床皮質路の描出率が除痛良好群で有意に高かった (それぞれ p=0.02, p=0.005) (Fig.2)。また, 除痛良好群は除痛不良群に比べ MMT のスコアが高く (p=0.044), MMT と皮質脊髄路の描出率に正の相関関係がみられた (rs=0.726, p<0.05)。

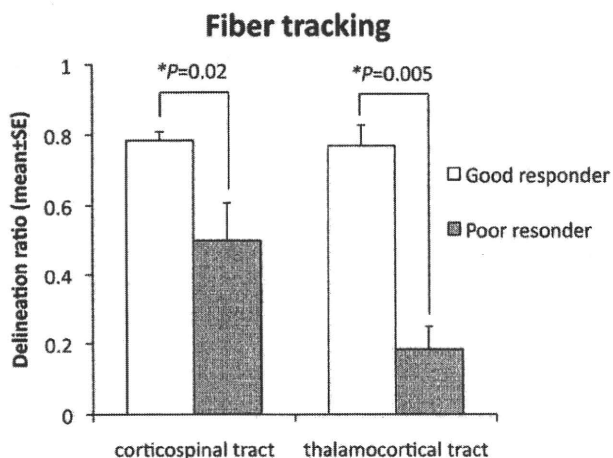


Fig.2 The bar graphs show delineation ratios of the corticospinal tract and the thalamocortical tract (affected side / non-affected side, mean ± SE).

The rTMS good responders had higher delineation ratios of the corticospinal tract and the thalamocortical tract than the rTMS poor responders ($p=0.02$, $p=0.005$, respectively).

考 察

CPSPの皮質興奮性を検討した報告はほとんどなく、Lefaucheurらが上肢の神経障害性疼痛22症例（脳卒中後10症例、脊髄損傷後4症例、引き抜き損傷後4症例、末梢神経損傷後4症例）で、健常人に比べ両側性のCSPの短縮と疼痛側のSICIの低下がみられ、10 HzのrTMSがその低下したSICIを増強すると報告している¹⁷⁾。本研究ではCPSP 16症例において、rTMSの除痛効果が高かった症例群でICFが減弱しており、それが5 HzのrTMSで増大するという結果であった。Lefaucheurらの結果との違いは、皮質興奮性には様々な条件が複雑に関与することや疼痛自体に多面的な要素があること、対象患者背景の違いなどが関与しているものと思われる。5 Hz以上の高頻度rTMSでは、脳表に対して水平に誘起電流が生じて、主に介在ニューロンが刺激され¹⁾、電気生理学的には神経伝達を促進し運動野の興奮性を高めるとさ

れている³⁾。また、ICFは皮質内のグルタミン酸作動性興奮性介在ニューロンの機能を反映するとも言われている。rTMSの除痛過程において、M1内の興奮性介在ニューロンの活動が促進し、刺激の遠隔部への伝達も促進されている可能性が推察される。

本研究では、rTMSの除痛良好群は不良群に比べ、運動障害は軽度であり、障害側の皮質脊髄路と視床皮質路の描出率が高く、温存されていた。CPSPに対するEMCSでは、除痛効果が高かった症例はそうでない症例に比べ、運動障害が軽度であったと報告されている¹⁰⁾。皮質脊髄路と視床皮質路がどの程度まで関与しているかは不明ではあるが、刺激の影響がM1からpain matrixや情動に関与する領域、下行性疼痛抑制系など疼痛の認知に関与する領域など遠隔部に伝達されるためには、皮質下の神経回路が維持されていることが必要なかもしれない。

rTMSやEMCSなど一次運動野刺激療法は、刺激中だけでなく刺激後も除痛効果が継続し、何らかの神経回路の可塑性変化を惹起している可能性が考えられている¹⁸⁾。rTMSとMCSの厳密なニューロン賦活様式は異なり、またその刺激頻度も異なるが、M1を最終的に電気的に刺激するという点は同じである。さらにrTMSの除痛効果とEMCSの短期の除痛効果が相関すると報告されおり⁸⁾、高頻度rTMSとMCSの除痛機序は類似している点があると考えられる。本研究の結果及び以前の報告から、rTMSによる除痛には、刺激部位(M1)、皮質下の神経回路、様々な遠隔領域が関与していることが示唆された。それぞれ独立しているのではなく、神経連絡を通じて相互に密接に関与して疼痛認知の処理を行っているものと思われる。M1を刺激することで、M1自体を修飾するととも

に、MIからの神経連絡を通じて、直接または間接的に脳内の疼痛認知に関与した様々な部位を活性化し、包括的に除痛効果を発揮していると推察される。また、ICFと皮質脊髄路と視床皮質路の描出率がrTMSの除痛効果の予測因子になる可能性が示唆された。

まとめ

皮質下の運動感覚線維と刺激部位の皮質興奮性の変化がCPSPに対するrTMSの除痛効果に関与していることが示唆された。

文献

- 1) Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P.A., Rothwell, J.C., The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans, *Clin. Neurophysiol.*, 115 (2004) 255-266.
- 2) Farrar, J.T., Young, J.P., Jr., LaMoreaux, L., Werth, J.L., Poole, R.M., Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale, *Pain*, 94 (2001) 149-158.
- 3) Fitzgerald, P.B., Fountain, S., Daskalakis, Z.J., A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition, *Clin. Neurophysiol.*, 117 (2006) 2584-2596.
- 4) Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, M.C., Lavenne, F., Le Bars, D., Convers, P., Mauguiere, F., Sindou, M., Laurent, B., Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study, *Pain*, 83 (1999) 259-273.
- 5) Goto, T., Saitoh, Y., Hashimoto, N., Hirata, M., Kishima, H., Oshino, S., Tani, N., Hosomi, K., Kakigi, R., Yoshimine, T., Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation, *Pain*, 140 (2008) 509-518.
- 6) Hirayama, A., Saitoh, Y., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S., Hirata, M., Kato, A., Yoshimine, T., Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex, *Pain*, 122 (2006) 22-27.
- 7) Hosomi, K., Saitoh, Y., Kishima, H., Hirata, M., Oshino, S., Tani, N., Goto, T., Yanagisawa, T., Yoshimine, T., Treatment of intractable neuropathic pain by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the primary motor cortex, *Pain Research*, 23 (2008) 19-26.
- 8) Hosomi, K., Saitoh, Y., Kishima, H., Oshino, S., Hirata, M., Tani, N., Shimokawa, T., Yoshimine, T., Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain, *Clin. Neurophysiol.*, 119 (2008) 993-1001.
- 9) Hosomi, K., Saitoh, Y., Kishima, H., Hirata, M., Oshino, S., Tani, N., Goto, T., Yanagisawa, T., Mohamed, A., Yoshimine, T., The mechanism of high-frequency rTMS for intractable pain, a TMS study, *Pain Research*, 24 (2009) 23-29.
- 10) Katayama, Y., Fukaya, C., Yamamoto, T., Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response, *J. Neurosurg.*, 89 (1998) 585-591.
- 11) Kishima, H., Saitoh, Y., Osaki, Y., Nishimura, H., Kato, A., Hatazawa, J., Yoshimine, T., Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: activation of the posterior insula and thalamus, *J. Neurosurg.*, 107 (2007) 43-48.
- 12) Kobayashi, M., Pascual-Leone, A., Transcranial magnetic stimulation in neurology, *Lancet Neurol.*, 2 (2003) 145-156.
- 13) Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C.D., Corticocortical inhibition in human motor cortex, *J. Physiol.*, 471 (1993) 501-519.
- 14) Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Keravel, Y., Nguyen, J.P., Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex, *Neuroreport*, 12 (2001) 2963-2965.
- 15) Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Zerah, F., Bendib, B., Cesaro, P., Keravel, Y., Nguyen, J.P., Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75 (2004) 612-616.
- 16) Lefaucheur, J.P., The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain, *Neurophysiol. Clin.*, 36 (2006) 117-124.
- 17) Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., Nguyen, J.P., Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain, *Neurology*, 67 (2006) 1568-1574.
- 18) Lefaucheur, J.P., Methods of therapeutic cortical stimulation, *Neurophysiol. Clin.*, 39 (2009) 1-14.

- 19) Leung, A., Donohue, M., Xu, R., Lee, R., Lefaucheur, J.P., Khedr, E.M., Saitoh, Y., Andre-Obadia, N., Rollnik, J., Wallace, M., Chen, R., rTMS for suppressing neuropathic pain: A meta-analysis, *J. Pain*, (2009)
- 20) Saitoh, Y., Hirayama, A., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S., Hirata, M., Tani, N., Kato, A., Yoshimine, T., 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 (2007) 555-559.
- 21) Saitoh, Y., Yoshimine, T., Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain, *Acta Neurochir. Suppl.*, 97 (2007) 1-6.
- 22) Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S., Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain, *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*, 52 (1991) 137-139.
- 23) Wassermann, E.M., Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 108 (1998) 1-16.
- 24) Ziemann, U., Rothwell, J.C., Ridding, M.C., Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex, *J. Physiol.*, 496 (Pt 3) (1996) 873-881.
- 25) 細見晃一, 齋藤洋一, 吉峰俊樹, 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 (2009) 499-505.

Address for correspondence: Youichi Saitoh
Department of Neurosurgery and Center for Pain Management,
Osaka University Graduate School of Medicine
2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
E-mail: neurosaitoh@mbk.nifty.com
TEL: 06-6879-3652 / FAX: 06-6879-3659

慢性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法

齋藤洋一*

はじめに

慢性疼痛のなかでも特に神経障害性疼痛がもっとも難治であると考えられている。神経障害性疼痛とは神経系の機能障害が原因と考えられる疼痛であり、視床痛に代表される中枢性脳卒中後疼痛、帯状疱疹後神経痛、複合性局所疼痛症候群 (CRPS)、幻肢痛、脊髄損傷後疼痛などがあるが、治療は難航することが多い。薬物療法、神経ブロック療法、心理療法、電気痙攣療法などが選択されるが、慢性難治性疼痛に移行し、生活の質 (quality of life) に重大な影響を与えている症例も多い。

ところで、痛みは脳で情報処理されているわけで、たとえ末梢に慢性難治性疼痛の原因が存在したとしても、脳に治療を施すことで痛みの軽減を図ることができる。ひとつの方法として、手術により電極を設置する一次運動野電気刺激療法 (motor cortex stimulation: MCS)¹⁾、脳深部電気刺激療法 (Deep brain stimulation: DBS) などが行われており、有効例が報告されている。しかしこれらの治療法は費用が高価であり、侵襲的であるため治療をためらう患者もいる。またそれらの理由に加えて全員に十分な除痛効果が認められるわけでもない。一方、1985年、Barkerらによって経頭蓋磁気刺激装置が開発されて以来、コイルに電流を瞬間的に流すことにより電磁誘導を発生させて、大脳皮質に誘起電流を起し、非侵襲的に局所的に大脳皮質ニューロンを刺激することが可能となった²⁾。単発刺激は主に検査として用いられており、日本でも運動誘発電位測定が保険適応になっている。技術進歩によって反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic

stimulation: rTMS) が可能となり、疼痛治療法としての可能性に期待が集まっている。すでに MCS などの経験に基づいて、難治性疼痛に対しても rTMS が応用され、rTMS によって電気刺激と同様の疼痛軽減効果が得られるとの報告がされている。我々もすでに 100 例を超える経験を持ち、約 40% において 30% 以上の疼痛軽減が得られている。今回、rTMS による慢性難治性疼痛に対する治療と、そのメカニズムについて、現在の世界の動向をまとめたい。

反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) 装置

英国の MagStim 社とデンマークの MagVenture 社製が、世界で使われる装置の大半であり、特に前者のシェアが大きい。刺激コイルとしては、円形コイルと 8 の字コイルがあり、大脳局所を刺激するのに向いている 8 の字コイルが主流になっている。

大脳皮質運動野電気刺激術 (MCS), 反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)

一次運動野は臨床経験から見出されたターゲットである。一次運動野といっても Penfield の homunculus のように、一次運動野上に地図がある。一方、上肢、下肢、顔面、または半身全体など痛みの部位は様々である。過去の MCS の経験から、主に疼痛部位に相当する一次運動野が刺激のターゲットとなるが²⁾、顔面痛に関して、一次運動野の手の領域の刺激でも疼痛改善が得られるとの報告もある³⁾。しかし、電気刺激療法では倫理的問題から、大脳の様々な部位を刺激して、除痛効果を比較検討することは困難である。一方、rTMS による疼

* Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Osaka University
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学

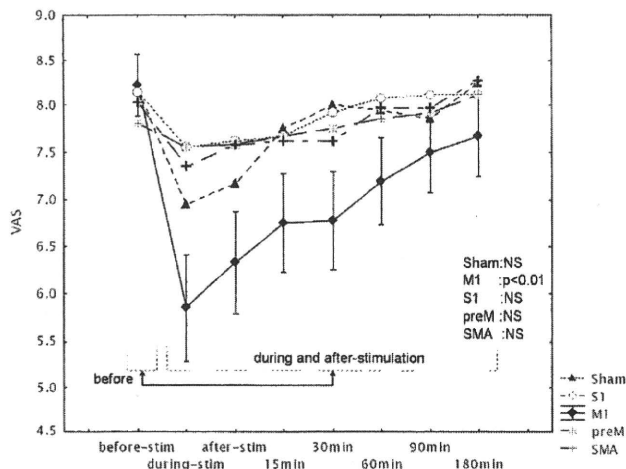


図1 5Hz (500pulses) の場合、経頭蓋磁気刺激直後の効果がもっとも高く、24時間程度で、除痛効果が消える。VAS: visual analogue scale, SF-MPQ: short form of McGill Pain Questionare

痛治療においては非侵襲な刺激方法であるため、大脳の想定される有効部位を刺激して、除痛効果を比較することが可能である。そこで、我々はリアルタイムにコイルの位置と脳表に対するコイルの角度のモニターを可能とする光学式ナビゲーションシステム Brainsight (Rogue Research Inc, Montreal, Canada) を使用して、大脳皮質の主要な部位を刺激して除痛効果を検討した。麻痺が強く MEP の誘発が困難である患者さんなどでは、ナビゲーションを使用することでそれらの領域は正確に同定できる。上記の装置を用いて、同一の難治性疼痛の患者さんで、一次運動野、一次感覚野、補足運動野、前運動野に対して rTMS を行うと一次運動野のみが除痛可能であった (図1)⁴⁾。

有効性

MCS は三叉神経領域の神経障害性疼痛に対する有効性が最も高く 73% で、中枢性脳卒中後疼痛が 52% の有効性である¹⁾。脳深部刺激療法よりも低侵襲であると考えられるが、術式に硬膜外、硬膜下、中心溝内電極留置が混在しており、はっきり統一した術式がない。

1) 反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)

MCS とほぼ有効性は同等と考えられる⁴⁾。

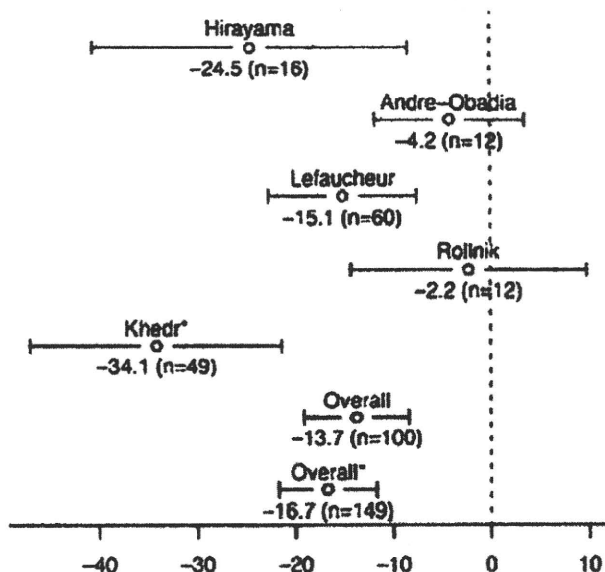


図2 5つの報告のMeta-analysis結果 除痛効果をVASの低下率+SDで表してある。Khedrの論文のみパラレル試験で、他はクロスオーバー試験。Overall* は khedrの結果も含めたもの。

よって rTMS で有効性が確認された症例に MCS 施行する報告もある。

rTMS は非侵襲的方法であるから様々な刺激条件、方法を試みることができる。rTMS のメタアナリシスの報告がなされたが、235 の報告のなかから条件を満たした5つの報告を抽出し、149例での効果を検証している。刺激条件は500-2000回、5-20Hz、4つの報告は単回刺激、1つの報告は7日間継続刺激であるが、有効性の程度は様々だが、除痛効果が認められている⁵⁾。(図2)

rTMSによる大脳刺激条件の検討

種々のパラメーターが試されており、まだ統一された刺激条件というのは存在しない。今後も新しい刺激パラメーターが呈示される可能性もある。刺激頻度については、高頻度と低頻度刺激では脳の神経活動に及ぼす影響が異なると考えられている。高頻度刺激では神経細胞の発火を促すのに対して、低頻度刺激はそれとは反対の効果を示す。Lefaucheurらは高頻度と低頻度の効果の違いを調べるために18人の難治性の片側上肢痛の患者に2つの異なる頻度(10Hzと0.5Hz)でrTMSを施行した⁶⁾。結果

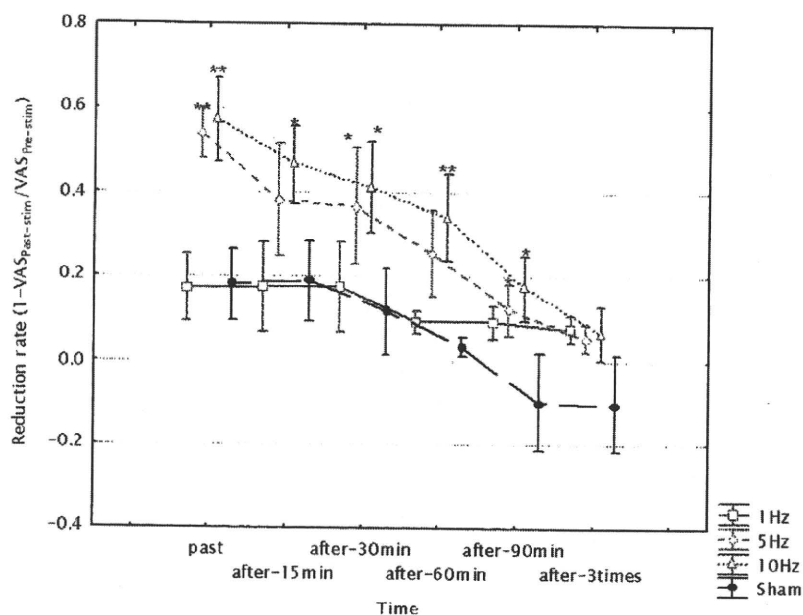


図 3A 脊髄、末梢に疼痛の原因がある神経障害性疼痛に対する経頭蓋磁気刺激療法

5, 10Hz の高頻度刺激 (500 pulses) の時、経頭蓋磁気刺激直後からもっとも除痛効果が得られて、効果は 90 分継続する。1Hz (500 pulses) では効果が得られない。

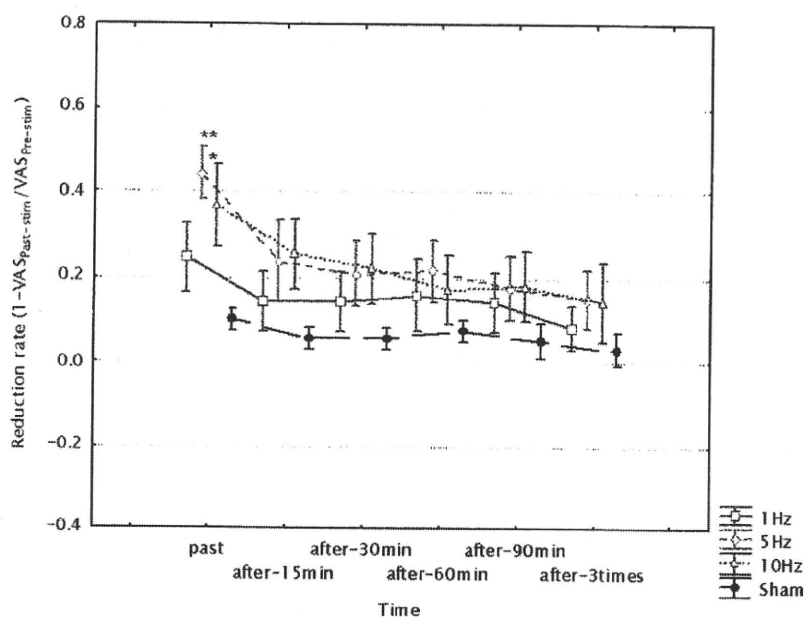


図 3B 脳卒中後疼痛など脳内に疼痛の原因がある神経障害性疼痛に対する経頭蓋磁気刺激療法

5, 10Hz の高頻度刺激 (500 pulses) の時、経頭蓋磁気刺激直後のみ、除痛効果があり、脊髄、末梢に原因のある場合に比べて、効果が乏しい。1Hz (500 pulses) では効果が得られない。

10Hz で刺激した後、VAS の著明な低下を認めたのに対して 0.5Hz では著変が見られなかったことを報告している。我々は 1, 5, 10Hz, シャム刺激での比較を行ったが (500 pulses), 1Hz では除痛効果がなく、5, 10Hz では有意な除痛効果が見られた (図 3A,B)⁷⁾。それも、脳卒

中後疼痛のように脳内に病変がある場合と、脊髄、末梢に原因がある場合に分けると後者の方が、有効性が高いことが示された。その他多くの疼痛に対する rTMS 研究においても 10-20Hz という高頻度刺激による良好な疼痛コントロールが報告されている。唯一 Tamura らは低頻度 (1Hz) rTMS の有効性を報告しているが⁸⁾、彼らの被検者はカプサイシン皮内注射による急性痛の健常人であり、神経障害性疼痛の患者ではなかった。神経障害性疼痛に対する高頻度刺激の有効性を示すこれまでの多くの報告から、疼痛認知に参与している脳内領域が高頻度刺激によりある領域は活性化され、またある領域は不活性化されることにより疼痛が軽減されていると推察されている。

刺激強度については Bestmann らが subthreshold と suprathreshold rTMS の効果の違いについて fMRI にて検討を行っている⁹⁾。subthreshold rTMS により 8 人中 5 人に補足運動野に賦活が認められたが、刺激した一次運動/感覚野には賦活は認められなかったと報告している。また Siebner らは FDG-PET 解析にて一次運動野に対する subthreshold rTMS 5Hz で両側の一次運動と補足運動野において糖代謝の持続的な増加が認められたと報告している¹⁰⁾。当然のことながら rTMS によって反応した領域は疼痛認知に参与していることが予想されるため、刺激の強度によっても疼痛軽減のメカニズムが異なっている可能性がある。

疼痛軽減効果の評価

我々も含めて一般に疼痛改善度の評価として、Visual Analogue Scale (VAS) が使わ

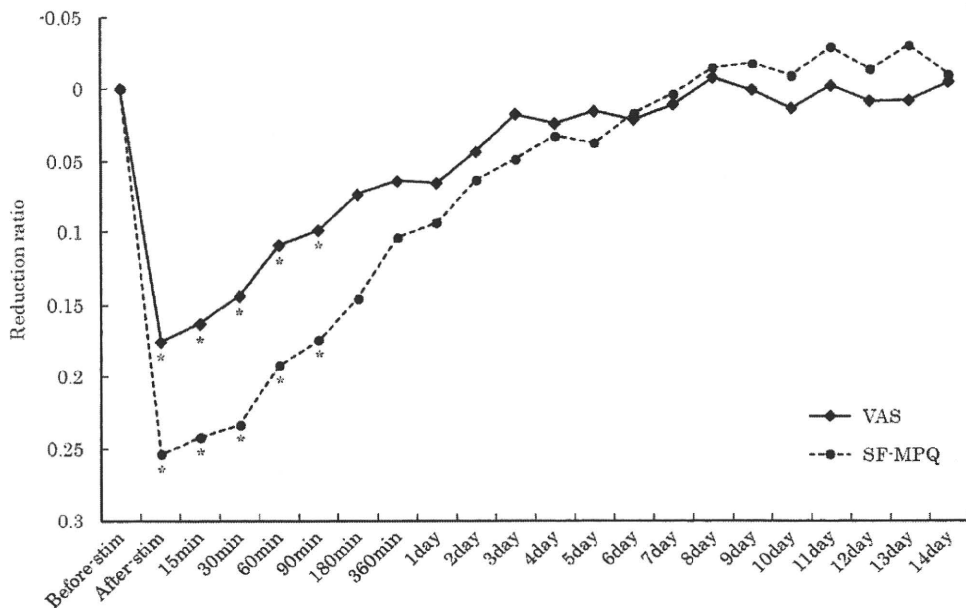


図4 5Hz(1500pulses)の場合、経頭蓋磁気刺激直後の効果もっとも高く、24時間程度で、除痛効果が消える。VAS: visual analogue scale, SF-MPQ: short form of McGill Pain Questionnaire

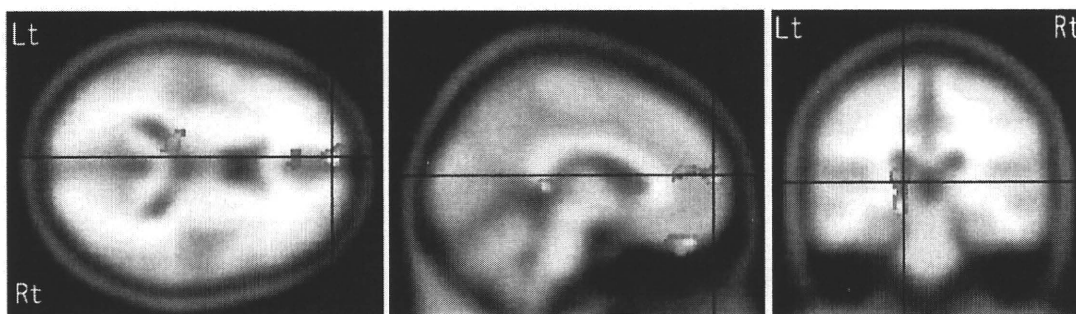


図5 一次運動野の電気刺激によって除痛された患者さんにおいては、帯状回、前頭葉眼窩面、視床、脳幹においてシナプスの活動性が上昇すると考えられる。本写真は positron emission tomography による局所脳血流の増加を捕らえたものだが、シナプス活動の上昇の結果と解釈できる。



図6A 左視床出血症例
左側の運動線維、感覚線維の描出が低下している。

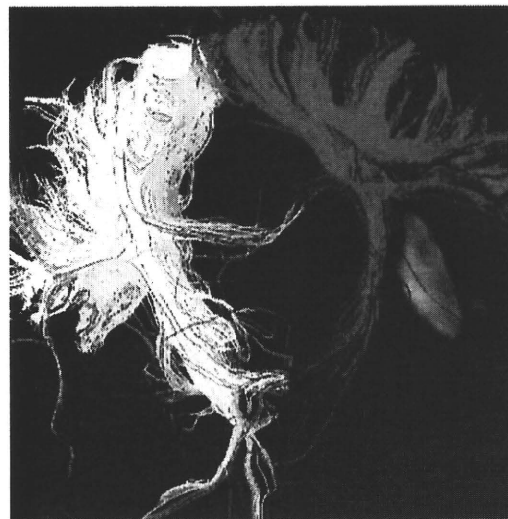


図6B 左被殻出血症例
左側の運動線維、感覚線維の描出が低下している。

れるが、The short form of the McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) などの質問表が使用されることもある。SF-MPQの場合、当てはまる疼痛表現が多い場合には有意差が得られるが、当てはまる表現が少ない場合には、評価が困難である⁴⁾。

rTMSの副作用

最も予想される重篤な副作用である痙攣発作に注意を払い、治療開始前に脳波検査、頭部MRI画像検査による評価をおこない、痙攣誘発の可能性がある被験者を除外する¹⁴⁾。しかし、実際にrTMSによって痙攣発作を引き起こす危険性は非常に低い¹¹⁾。てんかんの患者にrTMS施行しても痙攣発作をおこすことは稀である¹¹⁾。またMRI検査と同様、体に金属が入っている患者、心臓ペースメーカーが入っている患者、妊婦、小児、失神を繰り返す傾向、脳神経外科処置を受けたことのある患者などに対しては禁忌または注意が必要である。各施設の倫理委員会の承認を得て、書面によるインフォームドコンセントを得て行うことが望ましい。また安全性に関するガイドライン¹¹⁾に沿った使用が望ましく、昨年、新しいバージョンのガイドラインが発刊されているが、以前のガイドラインよりも緩やかなもので、世界的にもrTMSの安全性の高さ、重大な有害事象がないことが証明されつつあると考えられる¹¹⁾。

rTMSの有効率と効果持続時間

rTMSの除痛有効率としては、MCSとほぼ同様と考えられる。難治性疼痛では約40-50%で有意な除痛が得られると考えられる^{4,7)}。大阪大学医学部附属病院で臨床研究を行った。5Hz、1500回刺激のrTMSを行い、第三者が有効性を判定したが、VASでもSF-MPQでも本法は有効な除痛効果が一時的に得られることが示され、55歳以下の比較的若年者でその有効性が高いことが示された。除痛効果はrTMS直後で最も高く、徐々に有効性が落ちてくる。患者個人差が大きい、約24時間後に

はrTMS前の状態に戻るといえよう(図4)。

Tamuraらによるとカプサイシン皮内注射による急性痛に対するrTMS(1Hz、300回刺激)一次運動野刺激にて刺激後2-7分しか疼痛軽減が認められなかったと報告している⁸⁾。またTopperらは2人の幻肢痛の患者にrTMS(15Hz、2秒)を施行し、刺激後20-30秒後から除痛が始まり10分持続したと報告している¹²⁾。我々の結果では刺激終了後も除痛効果が3時間まで継続したし(図1)⁴⁾、患者によっては数日、ひどい痛みがなかったと答えた患者さんもいたが、効果が一時的であることには変わりがない。除痛効果がある程度継続するメカニズムは明らかでない。

MCS、rTMSの除痛機序

除痛機構の解明は現在も継続されているが、MCSとrTMSによる除痛機序はほぼ同様であろうと考えられる^{13,14)}。疼痛認知には複数の脳領域の関与が考えられており、その脳活動はPETやfMRIや誘発電位などのいくつかの機能的画像研究により解析されている。一次運動野や前頭野と視床との連絡がMCSにより活性化されるとも推察している。加えて帯状回や前頭葉眼窩面の活性化による慢性疼痛のaffective-emotional componentに変化を与えること、あるいは上位脳幹の活性化によりpain impulseの下行性抑制に影響を与えているのかもしれないとも考察している(図5)。

中枢性脳卒中後疼痛において、視床病変と被殻病変症例でMRIのDiffusion tensor imageから、運動線維と感覚線維を描出し、健常側に対する患側の描出率を計算した。また、rTMSによる除痛効果との相関を検討したところ、除痛効果は運動線維、感覚線維の描出率に相関し、感覚線維により高い相関を示した。このメカニズムを説明するのは難しいが、運動線維とともに感覚線維が保たれていることが、一次運動野刺激の除痛効果発現に重要であることが示された(図6,7)¹⁵⁾。

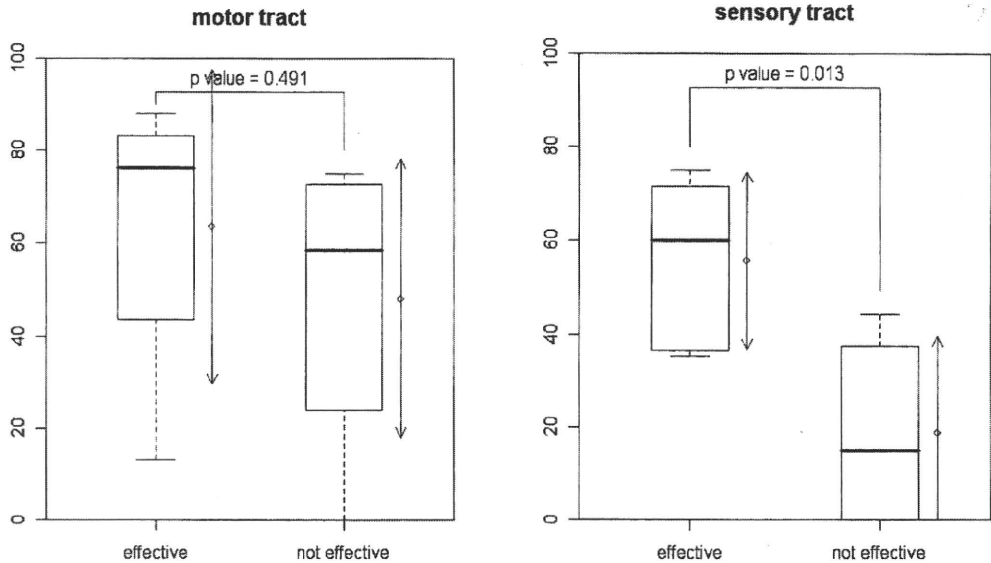


図7 経頭蓋磁気刺激 (rTMS) により除痛効果がみられた症例 (effective), みられなかった症例 (not effective) に分けて, 感覚線維と運動線維の健常側に対する描出率を検討すると, 運動線維, 感覚線維ともに rTMS 有効例で有意に相関が高く, 感覚線維でより相関が高かった。

表 1

	Year	stimulation site	parameters	N	causes of pain
Lefaucheur ¹⁶⁾	2001	M1 (painful area)	10Hz, 80%MT, 1000pulses	18	post-stroke, brachial plexus lesion
Brighina ¹⁷⁾	2004	Lt DLPFC	20Hz, 90%MT, 4800pulses	11	chronic migraine
Lefaucheur ⁶⁾	2004	M1 (painful area)	10Hz, 80%MT, 1000pulses	60	post-stroke, brachial plexus lesion, SCI, trigeminal lesion
Pleger ¹⁸⁾	2004	M1 (hand)	10Hz, 110%MT, 120pulses	10	CRPS type 1
Khedr ¹⁹⁾	2005	M1 (painful area)	20Hz, 80%MT, 10000pulses	48	post-stroke, trigeminal lesion
Hirayama ⁴⁾	2006	M1 (painful area)	10Hz, 90%MT, 500pulses	20	post-stroke, brachial plexus lesion, SCI, peripheral lesion
Sampson ²⁰⁾	2006	Rt DLPFC	1Hz, 110%MT, 32000pulses	4	fibromyalgia
Johnson ²¹⁾	2006	Lt M1 (hand)	20Hz, 95%MT, 500pulses	17	peripheral lesion, Crohn's disease, trigeminal lesion
Andre-Obadia ²²⁾	2006	M1 (hand)	1 and 20Hz, 90%MT, 1600pulses	14	post-stroke, SCI, peripheral lesion
Defrin ²³⁾	2007	M1 (hand)	5Hz, 115%MT, 500pulses	12	SCI
Saitoh*	2007	M1 (painful area)	10Hz, 90%MT, 500pulses	30	post-stroke, brachial plexus lesion, SCI, peripheral lesion

SCI: spinal cord injury, MT: motor threshold, M1: primary motor cortex, DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex, *:unpublished data

rTMSの治療法としての可能性

疼痛治療としての rTMS は有望であると著者は考えている。すでに報告されている主なものを表に作成した (表 1)。特に投薬だけでは十分な効果が得られない難治性疼痛の場合, 開頭手術を必要としない rTMS 治療は, 在宅医療も視野に入れることが出来, 患者にとって福音となるだろう (図 8)。

おわりに

慢性難治性疼痛に対する rTMS 治療の現状について概括した。現在, 患者さんが求めているのは低侵襲, 非侵襲治療である。その点では rTMS はぴったりである。今後も技術進歩により, 一段と効果の高い非侵襲な rTMS 治療が可能になると考えられる。