

さずに記録でき、外来でも検査可能ではないかと思われる。

E. 結論

予備的な研究であるが、表皮内電気刺激法を用いて、痛覚刺激の情報処理を末梢から脊髄、大脳皮質（感覚野、辺縁系）の各レベルで評価する具体的な方法を検討した。また、他の感覚刺激による評価方法についてもその有用性が示唆された。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Echoic memory of a single pure tone indexed by change-related brain activity.

Inui K, Urakawa T, Yamashiro K, Otsuru N, Takeshima Y, Nishihara M, Motomura E, Kida T, Kakigi R.

BMC Neurosci. 2010 Oct 20;11:135.

2) Non-linear laws of echoic memory and auditory change detection in humans.

Inui K, Urakawa T, Yamashiro K, Otsuru N, Nishihara M, Takeshima Y, Keceli S, Kakigi R.

BMC Neurosci. 2010 Jul 3;11:80.

2. 学会発表

Auditory N1 and change-evoked N1

M. NISHIHARA, K. INUI, T. USHIDA, R. KAKIGI

SFN annual meeting, San diego, CA, Nov. 13-17, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告

難治性慢性疼痛の実態と病態の解明に関する研究

研究分担者 中塚 映政 関西医療大学保健医療学部教授

研究要旨 ノルアドレナリンやセロトニン作動性神経系が下行性疼痛抑制系として知られているが、同じアミン類のドパミン作動性神経系が同様に作用するかどうかは知られていない。今回、我々は成熟ラットの脊髓膠様質細胞に *in vivo* パッチクランプ法を適用し、ドパミン作動性神経系の生理機能を解析した。ドパミンを灌流投与すると、外向き電流の発生ならびに興奮性シナプス後電流の頻度・振幅の減少が観察された。さらに、脊髓膠様質細胞には D2 ライク受容体が発現しており、その活性化により細胞膜 G タンパク質を介して K チャネルが開口し、膠様質細胞の膜が過分極することが明らかとなった。また、ドパミン存在下に記録細胞の受容野に触・疼痛刺激を加えると刺激応答は有意に抑制された。脊髓内のドパミンは視床下部 A 1 1 から投射を受けることが知られており、本結果からドパミン作動性神経系が下行性疼痛抑制系として作用することが示唆された。

A. 研究目的

内因性鎮痛機構の一つに下行性疼痛抑制系があり、ノルアドレナリン作動神経系、セロトニン作動神経系がその役割を担っている事はよく知られている。しかしノルアドレナリンの前駆物質であるドパミンが知覚に関してどのような作用を及ぼすか未だ明らかではない。ドパミンは脳内に広範囲に分布する主要な神経伝達物質である¹⁾。ドパミン受容体は7回膜貫通型のペプチド構造を有し、G 蛋白と共役している。サブタイプにはD1からD5が存在し、D1,D5のD1-like受容体、D2,D3,D4のD2-like受容体に大別できる。ドパミンは脳レベルにおいて運動、認知、感情、動機強化、食欲、内分泌調整など多彩な生理活性作用を有する。また、近年、脳レベルにおいては疼痛に関連した研究も進んでおり、各領域でドパミンが直接の疼痛抑制作用をもつという報告が散見されるようになった。しかしながら、脊髓レベルでのドパミン作動性神経系の役割については依然不明な点が多い。ドパミン作動性神経系として、黒質線条体路、中脳辺縁路、視床下部下垂体路、そして視床下部脊髓路の4経路が知られている。視床下部脊髓路は視床下部の後部 A 1 1 から脊髓に投射されていることが比較的古くから知られていたが、他の経路と違ってその機能は不明である。過去に視床下部 A 1 1 電気刺激で鎮痛効果が得られることや、ドパミンあるいはドパミン作

動薬の髄腔内投与での鎮痛効果が行動学的に報告されていることから、ドパミン作動神経系には既知のセロトニン作動神経系やノルアドレナリン作動神経系と同様に下行性疼痛抑制系としての機能を有する可能性がある。今回、我々は *in vivo* パッチクランプ法を用いて脊髓後角感覚ニューロンでのドパミンの作用を解析したので報告する。

B. 研究方法

1) ラット脊髓 *in vivo* 標本の作製

ラット脊髓 *in vivo* 標本の作製は Sonohata らの方法に従った。5～8 週齢の成熟 Sprague-Dawley 系雄性ラットを使用した。ラットをウレタン（腹腔内投与：1.2～1.5g/kg）で麻酔後、呼吸管理はマスクによる酸素投与を行った。胸腰椎部で背側に皮切を行ない、傍脊柱筋群を切離した。脊椎を露出し、Th13 から L2 まで椎弓切除を行った。この状態でラットを脊髓固定器に移す。まず、イヤーバー及び中胸椎部と下位腰椎で3点固定し、皮切部の辺縁を錘で4方向に引き上げることでプールを作成し、脊髓表面を約 36℃の酸素負荷した人工脳脊髄液 (NaCl 117 mM, KCl 3.6 mM, CaCl₂ 2.5 mM, MgCl₂ 1.2 mM, NaH₂PO₄ 1.2 mM, glucose 11 mM, and NaHCO₃ 25 mM)で灌流した。実体顕微鏡下に硬膜を縦切開・切除し、後根を露出し、腰傍大

部レベルで後根を内外側に分け、電極刺入スペースを作成した。この時点で電極刺入部近くの頭側と尾側の脊椎固定を追加し、合計5点固定とする。呼吸による脊髄の振動が抑制できていることを確認した上で、クモ膜と軟膜に電極刺入用の開窓を行い、記録の準備を行った。

2) 神経細胞からのパッチクランプ法

マイクロマニピレーターで電極を脊髄内に刺入し、5mV ステップに対する応答電流の変化を指標にギガシールを形成するいわゆるブラインドパッチクランプ法によって記録を行う。記録用電極には potassium gluconate 135mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 0.5 mM, MgCl₂ 2 mM, EGTA 5 mM, ATP-Mg 5 mM and Hepes-KOH 5 mM を充填した先端電極抵抗 8~12MΩ の微小電極を用いた。薬液の灌流は人工脳脊髄液と同ラインを用いて行う。ドパミンおよびその関連物質を灌流投与し、それらが脊髄後角感覚ニューロンの興奮性シナプス伝達に及ぼす作用を検討する。また、記録ニューロンの皮膚受容野を同定した上で同部位に疼痛刺激と触刺激を加え、コントロール時とドパミン存在下において興奮性シナプス後電流 (excitatory postsynaptic currents; EPSC) および興奮性シナプス後電位 (excitatory postsynaptic potentials; EPSP)、活動電位 (action potential; AP) の大きさを比較した。疼痛刺激には有鉤鉗子、触刺激には定圧の空気を噴霧することにより、末梢刺激を定量的に行った。得られた記録電流・電位はパッチクランプ用アンプ (Molecular Devices 社 Axopatch200B)、A/D 変換器 (Molecular Devices 社 Digidata 1440A)、データ記録・解析用ソフト (Molecular Devices 社 pClamp10, Synaptosoft 社 Mini Analysis 6.0) を用いて記録および解析を行った。データは mean ± S.E.M. で表示した。検定には paired *t*-test, *t*-test を用いた。危険率 5% ($P < 0.05$) をもって有意と判断した。

(倫理面への配慮)

ウレタンを腹腔内に投与し、全身麻酔下に実験を行うため、動物への苦痛は殆ど無い。実験終了後直ちに、心臓・大動脈を切断処置し、動物を安楽死させた。

C. 研究結果

電圧固定法により記録膜電位を -70mV に固定した。ドパミン (100μM) を 2 分間灌流させると細胞膜の過分極を示す外向き電流の発生を認めた。外向き電流は記録した 219 細胞中 155

細胞(70.8%)で認め、平均振幅は 19.5 ± 1.6 pA ($n = 64$)であった。また、記録したニューロン中で EPSC の頻度、振幅を解析したところ、spontaneous EPSC の頻度・振幅が有意に減少していた。次に、ドパミンの作用が脱感作するかどうかを調べた。ドパミンの反復投与や長時間投与にても外向き電流の減弱はなく、脱感作はみられなかった。

次に、ナトリウムチャンネル阻害薬であるテトロドトキシン (TTX, 1μM) 存在下では微小興奮性シナプス後電流 (miniature EPSC; mEPSC) が観察できるが TTX 存在下にドパミンを投与したところ、mEPSC は振幅に有意差はでなかったものの、頻度は有意に抑制されていた (73.6 ± 9.4 % of the controls; $n = 10$, $P < 0.05$)。本結果からドパミンは脊髄後角感覚ニューロンの膜を過分極するとともに一次求心性線維から興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の遊離を抑制することが判明した。また TTX 存在下でも外向き電流は減弱しなかった ($n = 10$)。次にグルタミン酸受容体拮抗薬の CNQX (10μM) 存在下でドパミン投与を行うと EPSC は完全に消失したが、外向き電流は減弱しなかった ($n = 5$)。

さらに、ドパミンによって惹起される外向き電流に関与するイオンチャンネルを調べるため、非選択的カリウムチャンネル拮抗薬であるバリウム (1mM) 存在下でドパミンの作用を観察した。バリウム非存在下と比較してバリウム存在下では有意に外向き電流は減少した (34.7 ± 7.8 % of the controls; $n = 8$, $P < 0.05$)。また、細胞膜 G タンパク質の活性を阻害する GDP-βS を電極内に混入して記録すると、記録当初はドパミンによる外向き電流が発生したが、30分以上において再度ドパミン投与すると、その振幅は有意に減少した (22.3 ± 8.9 % of the controls; $n = 8$, $P < 0.01$)。以上の結果から、ドパミン受容体の活性化によって、細胞膜 G 蛋白質の活性化を介してカリウムチャンネルを開口し、抑制性電流が発生することが判明した。

ドパミンによって惹起される外向き電流がどのようなサブタイプの受容体によるものかを検討した。D1-like 受容体作動薬である SKF38393 (100μM) 投与を行ってもほとんど外向き電流は発生しなかった (1.9 ± 0.6 pA; $n = 9$) が、D2-like 受容体作動薬である quinpirole (100μM) を投与すると、ドパミン投与時と同様の外向き電流が観察できた (15.7 ± 2.0 pA; $n = 9$)。また、D2-like 受容体拮抗薬の Sulpiride (30μM) 存在下ではドパミンによって惹起される外向き電流は有意に阻害された (34.1 ± 10.0 %

of the controls; $n = 6, P < 0.05$). 以上の結果から脊髄後角感覚ニューロンには D2-like 受容体が発現していることが判明した。

さらに、ラットの下肢に刺激を加えると EPSC が激しく連続して発火するが、その反応をドパミン存在下と非存在下で比較し、ドパミンの末梢皮膚刺激に対する直接の抑制効果を検討した。触刺激は圧刺激装置を使用し、一定の圧で5秒間空気を吹き付けることで定量化した。空気を吹き付けると脊髄後角ニューロンにおいて EPSC の増加が記録された。ドパミン投与下では非存在下と比較して触刺激による EPSC の発生頻度、基線と EPSC 波形の形成する面積は有意に減少した（発生頻度 $[70.9 \pm 11.0 \% \text{ of control}; n = 18, P < 0.01]$, 面積 $[80.6 \pm 6.3 \% \text{ of control}; n = 18, P < 0.01]$)。また、疼痛刺激を定量的に行うために有鉤鉗子で5から10秒間挟んだ。触刺激と同様にドパミン存在下では非存在下と比較して疼痛刺激による EPSC の発生頻度、面積は有意に減少した（発生頻度 $[74.6 \pm 7.5 \% \text{ of control}; n = 6, P < 0.05]$, 面積 $[78.0 \pm 8.0 \% \text{ of control}; n = 6, P < 0.05]$)。また、電流固定法で AP, EPSP の発生を観察すると、ドパミン存在下では非存在下と比較して AP, EPSP は発生頻度ならびに面積が有意に減少した（発生頻度 $[70.2 \pm 12.4 \% \text{ of control}; n = 9, P < 0.05]$, 面積 $[42.7 \pm 6.9 \% \text{ of control}; n = 9, P < 0.01]$)。

D. 考察

既知の下行性疼痛抑制系として橋レベルの青斑核由来のノルアドレナリン作動性神経系、延髄レベルの大縫線核由来のセロトニン作動性神経系が確立されているが同じアミン類のドパミン作動神経系に下行性疼痛抑制系の働きがあるかどうかは不明であった。過去に視床下部 A11 電気刺激で鎮痛効果が得られることや、ドパミンあるいはドパミン作動薬の髄腔内投与での鎮痛効果が行動学的に報告されていることから同じアミン類のドパミンにも下行性疼痛抑制性の作用があると我々は仮説を立て、研究を行ってきた。これまでに我々は脊髄スライスパッチクランプ法を用いた研究により、脊髄後角の感覚神経には D2-like 受容体が発現し、細胞膜を過分極させる作用が存在することを報告した¹⁰⁾。今回、in vivo パッチクランプ法にても同様にドパミンは脊髄感覚細胞の膜を過分極させる作用を確認した。また、この作用は脊髄後角感覚ニューロンには D2-like 受容体が発現していて、ドパミンによって活性化されると細胞膜 G タンパク質の活性化を介してカリウムチャンネル

が開口することで細胞膜が過分極することが判明した。この作用はシナプス後性作用であるが、TTX 存在下で miniature EPSC の頻度も抑制されたことから一次求心性線維終末にもドパミン受容体は作用しグルタミン酸の放出を抑制していること、すなわちシナプス前性にも作用していることが判明した。またこれらのドパミンの作用は、皮膚侵害・非侵害刺激に対しても脊髄レベルにおいてドパミンが直接抑制する作用を有することが今回の研究において証明された。

ドパミンの経路としては黒質線条体路、中脳辺縁路、視床下部下垂体路、視床下部脊髄路の4経路が存在する。視床下部脊髄路は A11 から脊髄に投射されていることが比較的古くから知られていた。脊髄内にはドパミンを含有する神経線維や終末は存在するが細胞体は存在しないこと、後根神経節においては少量存在するがその濃度は脊髄の 1/10 であること、また後根神経節を刺激して脊髄後角で記録した際に今回ドパミンによって発生した外向き電流が観察されないことから、脊髄レベルで存在するドパミンは視床下部脊髄路からの投射によると考えるのが妥当である。この点を考慮すると、今回の我々の研究結果から、末梢皮膚刺激が後根神経節を経由して後角感覚ニューロンに伝わるが、その刺激は視床下部 A11 ニューロンから投射されるドパミンによってシナプス前性・後性に制御を受けている、つまり、ドパミン作動性神経系は下行性疼痛抑制系として機能していることが示唆された。

E. 結論

脊髄後角レベルにおけるドパミン作動性神経系を in vivo パッチクランプ法を用いて解析した。脊髄後角感覚ニューロンには D2-like 受容体が発現しており、その活性化により細胞膜 G タンパク質を介してカリウムチャンネルが開口し、感覚ニューロンの膜が過分極することが明らかとなった。さらに、皮膚侵害受容に対して、ドパミンは脊髄レベルで抑制作用を有することが明らかとなった。本研究からドパミン作動性神経系である視床下部脊髄路には下行性疼痛抑制系としての作用を持つことが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Taniguchi W, Nakatsuka T, Miyazaki N, Yamada H, Takeda D, Fujita T, Kumamoto E, Yoshida M: In vivo patch-clamp analysis of dopaminergic

antinociceptive actions on substantia gelatinosa neurons in the spinal cord. *Pain* 152, 95-105 (2011).

Aoyama T, Koga S, Nakatsuka T, Fujita T, Goto M, Kumamoto E: Excitation of rat spinal ventral horn neurons by purinergic P2X and P2Y receptor activation. *Brain Research* 1340, 10-17 (2010)

Piao L-H, Fujita T, Yue H-Y, Mizuta K, Inoue M, Nakatsuka T, Kumamoto E: Activation by lidocaine of TRPA1 channels in the substantia gelatinosa of adult rat spinal cord. *Pain Research* 25, 145-157 (2010)

Yue H-Y, Fujita T, Piao L-H, Aoyama T, Uemura S, Nakatsuka T, Kumamoto E: Effect of galanin on excitatory and inhibitory synaptic transmission in substantia gelatinosa neurons of rat spinal cord slices. *Pain Research* 25, 159-169 (2010)

中塚映政: 第47章 体性感覚, 「ガイドン生理学」エルゼビア・ジャパン社, 御手洗玄洋 総監訳、小川徳雄, 永坂鉄夫, 間野忠明監訳), 611-637, 2010

中塚映政: 脊髄刺激による鎮痛効果とメカニズム. *臨床脳波 (総説)* 52, 564-571, 2010

谷口亘, 中塚映政, 宮崎展行, 阿部唯一, 峰巨, 藤田亜美, 熊本栄一, 吉田宗人. *In vivo* パッチクランプ法を用いた脊髄内ドパミン作動性神経系の機能解析. *脊髄機能診断学* 32, 10-16 (2010).

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

難治性慢性疼痛の実態と病態の解明に関する研究

脊髄後角ニューロンにおける非ステロイド性消炎鎮痛薬の新たな作用機序

研究分担者 河野達郎 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 麻酔科学分野 准教授

研究要旨：ザルトプロフェンは非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）であり、主にシクロオキシゲナーゼ(COX)-2を優位に阻害すると同時に、ブラジキニンの作用も阻害するユニークな薬剤である。このザルトプロフェンの脊髄後角ニューロンにおける作用機序を検討した。ラットより腰仙部脊髄を摘出後、脊髄スライス標本を作成し、後角ニューロンからホールセル・パッチクランプ法により解析を行った。ブラジキニンはグルタミン酸AMPA受容体アゴニスト投与による興奮性電流の振幅を増強したが、ザルトプロフェンはこの作用を抑制した。さらに、ザルトプロフェンの作用機序はCOX活性阻害ではなく、Cキナーゼ活性阻害によるものであることがわかった。これまでザルトプロフェンはNSAIDsとして使用されてきたが、これに加え、脊髄後角でブラジキニンの作用をブロックすることで、COX阻害以外の作用を持っていることが明らかになった。

A. 研究の目的

ザルトプロフェンは三環系の構造を有する、プロピオン酸系の非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）である。NSAIDsの主作用は、炎症を引き起こすプロスタグランジン（PG）の合成酵素のひとつであるシクロオキシゲナーゼ(COX)の活性阻害によって、PG産生を抑制することにより、炎症や痛みを和らげる。COXにはCOX-1、COX-2の2種類あるが、ザルトプロフェンは比較的COX-2に選択性が高い。それに加え、ザルトプロフェンはブラジキニンによる痛み反応を他のNSAIDsより強く抑えるという報告がある。

組織が傷害された部位では、ブラジキニンが血漿から遊離されるが、ブラジキニンは炎症メディエーターの中で最も強力にポリモーダル受容器を

感作する最強の発痛物質である。これまで、我々はブラジキニンが脊髄後角ニューロンにおける興奮性シナプス伝達を増強し、その作用機序にはAキナーゼとCキナーゼの両方の活性化が必要であるという結果を得ている。今回、ホールセル・パッチクランプ法を用いて、ラット脊髄後角ニューロンにおけるザルトプロフェンのブラジキニンに対する作用機序を検討した。

B. 研究方法

Wistar系成熟雄ラットから、ウレタン麻醉下（腹腔内投与）に腰仙部脊髄を摘出し、マイクロスライサーを用い、厚さ500 μmの脊髄スライス標本を作成した。そのスライスを酸素化した人工脳脊髄液（NaCl 117, KCl 3.6, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2,

NaH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, D-glucose 11 (mM) を36℃に加熱し灌流した。脊髄後角II層ニューロンより、ガラス電極を用い、ホールセル・パッチクランプ記録を行った。電極内液の組成 (mM) は、Cs-sulfate 110, CaCl₂ 0.5, MgCl₂ 1.2, EGTA 5, HEPES 5, TEA 5, ATP 5とした。膜電位を-70 mVに固定し、グルタミン酸AMPA受容体アゴニストの灌流投与で誘起される電流に対するザルトプロフェンの作用を検討した。得られた電流は、パッチクランプ用増幅器により増幅し、データ解析用ソフトウェアを用いて解析した。データは平均±標準誤差で表し、統計処理はANOVA検定を用いた。P値が0.05未満を有意とした。

C. 研究結果

AMPA (10 μM) の灌流投与によって、内向き電流が観察された (図1A)。AMPA投与前にブラジキニン (10 μM) をあらかじめ投与しておく、この電流の振幅は増大した (図1A, B)。それに対し、ザルトプロフェン (10 μM) はこのブラジキニンのAMPA電流増大作用を抑制した (図1A, B)。

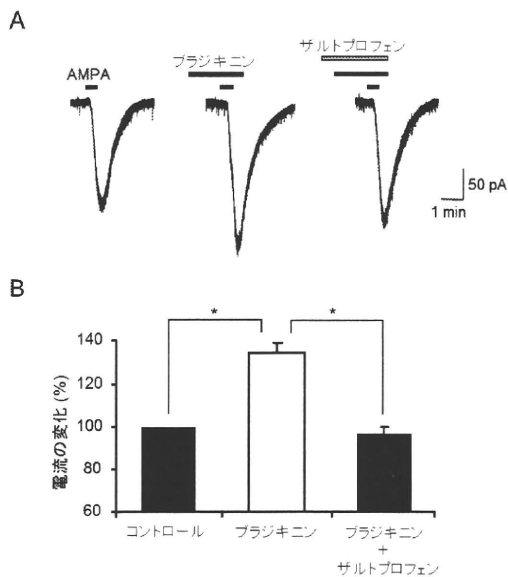


図1: ブラジキニンのAMPA電流増大作用に対するザルトプロフェンの効果

このザルトプロフェンの作用機序がCOX活性阻害によるものかをどうかを確認するため、非選択的COX阻害薬のイブプロフェンとPGE₂を用いた。ブラジキニンのAMPA電流増大作用は、イブプロフェンにより抑制されたが、PGE₂の存在下ではその効果は消失した (図2A)。ザルトプロフェンはCOX-1よりCOX-2に選択性は高いが、COX-2選択的阻害薬ではないため、ザルトプロフェンの作用もPGE₂の存在下では消失するかもしれないと考えた。しかし、ザルトプロフェンの作用はPGE₂存在下でも影響されなかった (図2B) ことより、ザルトプロフェンの作用機序はCOX-1活性阻害によるものではないことがわかった。

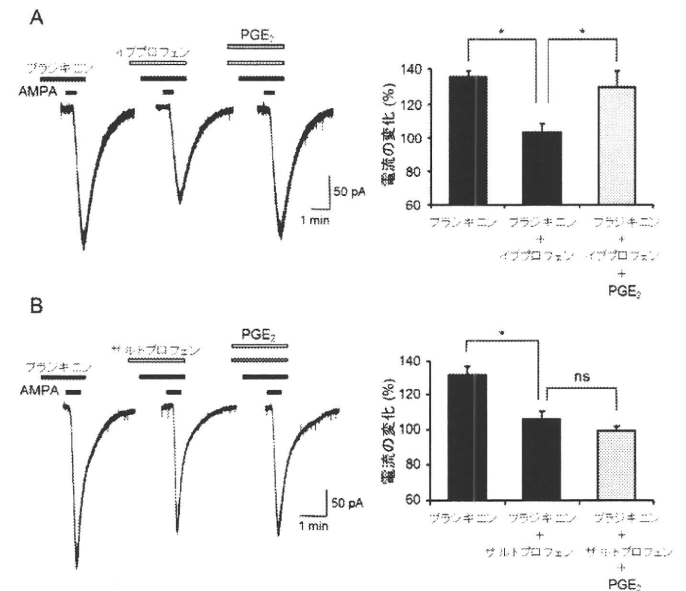


図2: ブラジキニンのAMPA電流増大作用に対するCOX阻害薬の効果

次に、ザルトプロフェンの作用機序がCキナーゼに関与しているかどうか、またその場合作用点はCキナーゼより上流か下流かを検討した。ザルトプロフェンの作用は、Cキナーゼ活性薬のPMA存在下で消失したことより、その作用点はCキナーゼより上流であると考えられた。さらに、ザルトプロフェンの作用はホスホリパーゼC活性薬の

m-3M3FBS存在下では影響されなかったことより、その作用点はホスホリパーゼCより下流であることが明らかになった。

D. 考察

今回の研究でザルトプロフェンとイブプロフェンが脊髄後角ニューロンにおいて、ブラジキニンのAMPA電流増大作用を抑制したことを示した。また、イブプロフェンは非選択的COX阻害薬であるが、ザルトプロフェンはCOX-2に比較的选择性が高いが、COX-2選択的阻害薬ではない。そのため、ザルトプロフェンの作用がCOX-1活性阻害によるものか、あるいは別の機序によるものかどうかを区別することは難しい。よって、PGE₂の存在下、つまりAキナーゼを活性化した状態でのザルトプロフェンとイブプロフェンの効果を検討した。もし、ザルトプロフェンの作用がCOX-1活性阻害によるものであるならば、PGE₂を加えることで、その作用は消失するはずである。しかし、実際にはPGE₂存在下でイブプロフェンの作用は消失したが、ザルトプロフェンの作用は消失しなかった。この結果からザルトプロフェンの作用機序はCOX-1活性阻害によるものではないことがわかった(図3)。

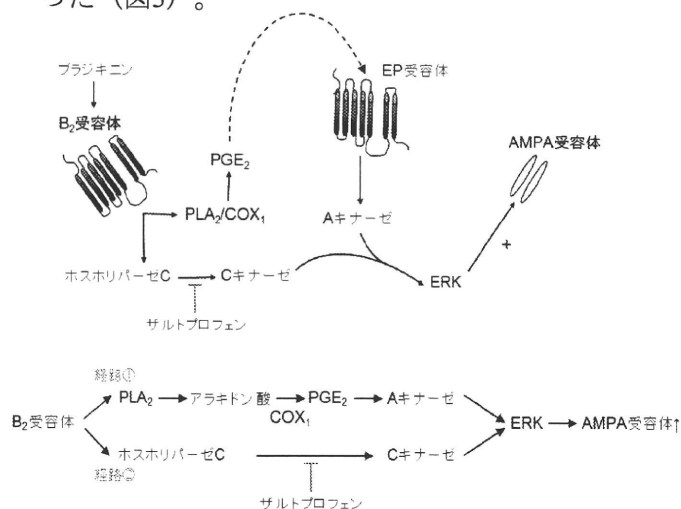


図3：ザルトプロフェンの作用機序の模式図

それでは、どのような作用機序が関与しているのでしょうか。我々は以前の研究でブラジキニンのAMPA電流増大作用の機序を以下のように仮定した(図3)。ブラジキニンがB₂受容体に作用し、経路①：アラキドン酸からCOX-1を介してPGE₂の産生を促し、それがEP受容体に作用し、アデニルシクラーゼを活性化し、間接的にAキナーゼ活性化を引き起こすと同時に、経路②：ホスホリパーゼCを活性化し、直接的にCキナーゼ活性化を引き起こす。AキナーゼとCキナーゼの同時活性化により、さらにERKが活性化され、AMPA電流を増強する。本研究において、ザルトプロフェンの作用は、Cキナーゼ活性薬で消失した一方、ホスホリパーゼC活性薬では消失しなかった。この結果はザルトプロフェンの作用機序はホスホリパーゼCより下流にあり、Cキナーゼ活性阻害によるものであることを示している(図3)。

E. 結論

これまで、ザルトプロフェンはCOXを阻害するNSAIDsとして臨床で使用されてきた。これに加え、ザルトプロフェンはブラジキニンの興奮性増大作用をブロックすることで、COX阻害以外の作用を持っていることが明らかになった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

Furutani K, Ikoma M, Ishii H, Baba H and Kohn o T: Bupivacaine inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. *Anesthesiology* 112: 138-143, 2010

Georgiev SK, Baba H and Kohno T: Nitrous oxide and the inhibitory synaptic transmission in rat dorsal horn neurons. *European Journal of Pain* 14: 17-22, 2010

Georgiev SK, Furue H, Baba H and Kohno T: Xenon inhibits excitatory but not inhibitory transmission in rat spinal cord dorsal horn neurons. *Molecular Pain* 6: 25, 2010

Kohno T: Neuropathic pain and neuron-glia interactions in the spinal cord. *Journal of Anesthesia* 24: 325-327, 2010

Petrenko AB, Yamakura T, Kohno T, Sakimura K and Baba H: Reduced immobilizing properties of isoflurane and nitrous oxide in mutant mice lacking the N-methyl-D-aspartate receptor GluR(epsilon)1 subunit are caused by the secondary effects of gene knockout. *Anesthesia and Analgesia* 110: 461-465, 2010

Honda H, Baba H and Kohno T: Electrophysiological analysis of vulnerability to experimental ischemia in neonatal rat spinal ventral horn neurons. *Neuroscience Letters* (in press)

2. 学会発表

Kohno T: Role of bradykinin and antagonistic action of NSAID zaltoprofen on bradykinin-mediated enhancement of AMPA receptor activity in spinal dorsal horn neurons. *Molecular targets for novel pain therapeutics*, Italy, 2010

Ikoma M, Kawakasi Y, Kohno T: Action of neurosteroids, dehydroepiandrosterone and

dehydroepiandrosterone sulfate, on the substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord. 13th World Congress on Pain, Montreal, Canada, 2010

Kawakasi Y, Nakatsuka T, Amaya F, Sasaki M, Kohno T: Role of excitatory amino acid transporter inhibitor in the superficial dorsal horn neuron. 13th World Congress on Pain, Montreal, Canada, 2010

Kohno T, Georgiev SK, Furue H: Xenon inhibits excitatory but not inhibitory transmission in rat spinal cord dorsal horn neurons. 40th Annual Meeting Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010

Furutani K, Ikoma M, Ishii H, Kohno T: The effects of bupivacaine on spontaneous postsynaptic currents in dorsal horn neurons. 40th Annual Meeting Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010

Honda H, Kawakasi Y, Baba H, Kohno T: Mu opioid receptor agonist modulates synaptic transmission to neonatal rat spinal ventral horn neurons but does not affect neuronal death induced by experimental ischemia. 40th Annual Meeting Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010

Kawakasi Y, Kohno T, Sasaki M, Amaya F, Nakatsuka T: Direct synaptic actions of glia-selective amino acid transporter inhibitors in the spinal dorsal horn. 40th Annual Meeting Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

難治性疼痛としての非特異性腰痛の社会心理学的背景と集学的治療に関する研究

竹林庸雄 村上孝徳 山下敏彦 札幌医科大学医学部整形外科

A. 研究目的

2008 年度国民生活基礎調査によると腰痛の罹患率は全人口の 15-20%であり、45 歳以下の就業不能原因の第 1 位、医療機関を受診する原因の第 2 位となっている。つまり、腰痛が単なる個人における主要な愁訴にとどまらず、社会的損失・経済的損失が大きい病態であるといえる。また、罹患率が高いだけでなく、再発率も高く難治性の疾患であると捉えることができる。

非特異的腰痛による障害は身体的症状のみならず心理・社会的病理プロセスを経て形成され、固定化すると考えられている。このため、消炎鎮痛薬をはじめとする薬物療法、理学療法さらに観血的治療を含む単一の治療では無効なことが多く、症状を固定化、時にはさらに悪化させる場合もあり、治療方針の立案が難しい。本研究では非特異的腰痛症例を対象として、社会心理学的背景を分析、集学的治療の効果について検討することを目的とした。

B. 対象と方法

1. 社会心理学的背景の分析

1) 対象

対象は非特異的腰痛の 52 症例（男性 15 例、女性 37 例）であった。調査時年齢は 13～86 歳（平均 51.5 歳）で、調査時罹病期間は 6-312 ヶ月（平均 33.4 ヶ月）であった。発症機転は労災事故 3 例（3.3%）、交通事故 9 例（17.6%）、外傷 4 例（10.3%）、不明を含むその他 36 例（68.8%）であった。腰痛に対して手術既往のある症例は 16 例（30.7%）であった。

2) 方法

52 症例に対し Cornell Medical Index (CMI)、SF-36 および一般的セルフエフィカシー尺度^{2, 3)}の評価を行った。SF-36 の結果は国民標準値換算値を用い、セルフエフィカシー尺度は坂野らの一般セルフエフィカシー尺度検査を用いた⁴⁾。さらに、SF-36 総点とセルフエフィカシー尺度の相関をスピアマン順位相関で解析した。危険率 5%以下を有意水準とした。

2. 集学的治療の効果の検討

1) 対象

非特異性慢性腰痛に対して脊髄電気刺激装置（spinal cord stimulator: SCS）留置による脊髄電気刺激療法を受けた 18 症例（男性 13 例、女性 5 例）を対象とした。調査時年齢は 34-56 歳、（平均 50.4 歳）であった。脊髄電気刺激療法施行時における罹病期間は 2-10 年（平均 5 年 6 ヶ月）であった。経過観察期間は 12-36 ヶ月（平均 20 ヶ月）であった。SCS は、SYNERGY V（Medtronic® SOFAMOR DANEK, USA）を用いた。

2) 方法

対象の 18 症例を、脊髄電気刺激療法のみで経過観察した 10 例と、脊髄電気刺激療法後に集学的治療を行った 8 例に分けた。脊髄電気刺激療法終了時における visual analog scale（VAS）で評価した疼痛程度は、両群間に有意差はなかった。集学的治療としては、理学療法、心理療法および生活環境整備に関する介入を行った。理学療法は、基本的な動作から応用的な

日常生活動作・職業関連動作に重点を置き、面談および疼痛に関する情報提供を行った。訓練期間は4週間とした。心理療法是精神科の協力を得て森田療法を中心としたアプローチを行った。生活環境整備に関しては、家族・職場上司との面談、さらに必要があれば社会福祉制度の活用を促し社会復帰へ向けた支援を行った。脊髄刺激療法終了後4週目（集学的治療終了時）において、両群のSF-36を評価し、下位尺度に関し両群間の差を分散分析を用いて検定した。危険率5%以下を有意水準とした。

C. 研究結果

1. 社会心理学的背景の分析

1) CMI

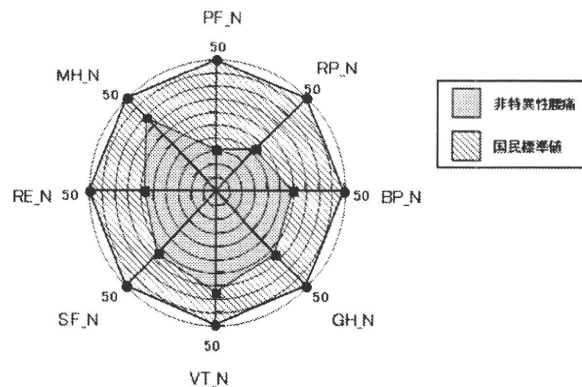
CMIを用いた心理傾向の分析では、領域IもしくはIIに分類される症例が11例(19.7%)、領域IIIもしくはIVに分類される症例は41例(80.3%)であった。非特異性腰痛患者では神経症的傾向を示す領域IIIもしくはIVに分類される症例が多かった。

2) SF-36

非特異性腰痛患者におけるSF-36総得点は、国民標準値換算で800点満点中324.4点であり、すべての下位尺度で国民標準値を下回っていた。疼痛のみならず、身体機能とそれに基づく身体性社会的役割に関する点数がそれぞれ15.5点、22.1点と低値を示した。非特異的腰痛では身体機能、社会的役割機能および肉体的・精神的健康感が低下している傾向にあった(図1)。

図1：非特異性腰痛におけるSF-36下位尺度

PF：身体機能 RP：日常役割機能(身体的)
 BP：身体疼痛
 GH：全般的健康感
 VT：活力 SF：社会機能 RE：日常役割機能(精神的)
 MH：精神的健康感

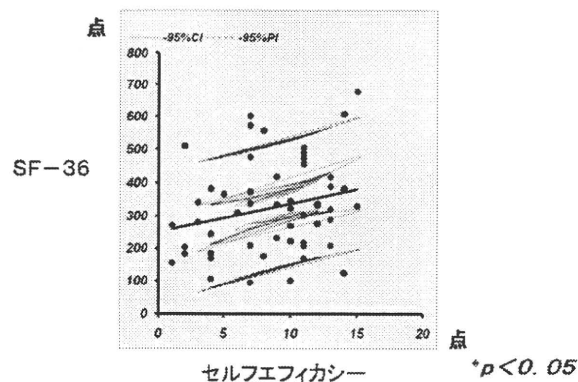


3) セルフエフィカシー

非特異性腰痛におけるセルフエフィカシー得点は8.7点であり、坂野らの報告による一般成人値9.6点より下回っていた。

スペアマン順位相関による検討では、一般性セルフエフィカシー総得点とSF-36総得点の間に相関を認めた。また一般性セルフエフィカシー総得点とSF-36の下位尺度の相関では、身体機能(PF)、身体性社会的役割(RP)、全般的健康感(GH)、精神的健康(MH)に有意な相関を認めた(図2)。

図2：一般性セルフエフィカシー尺度とSF-36との相関



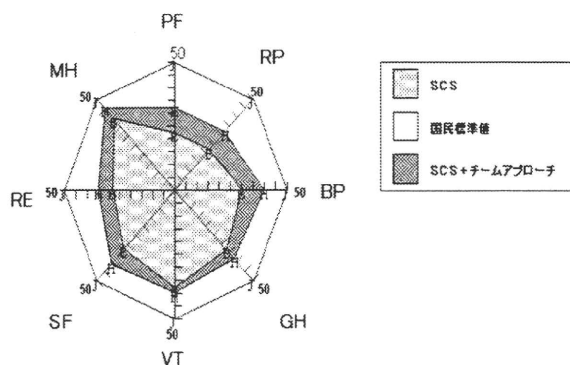
2. 集学的治療の効果の検討

脊髄電気刺激療法のみで経過観察した群におけるSF-36の総得点は218点であった。下位尺度別では身体機能21点、日常役割機能(身体)22.1点、疼痛30.2点、健康感37.8点、活力32.6

点、社会的な生活機能 32.6 点、日常役割機能（精神） 28.2 点、精神的な健康感 39.2 点であった。これに対して、脊髄電気療法に加えて集学的治療を試みた群における SF-36 総得点は 303.1 点であり、全ての下位尺度において脊髄電気療法のみで経過観察した群と比較して高得点であった。分散分析を用いた統計学的検討では、疼痛、活力、精神的な健康感を除き両群間に有意な差を認められた（図 3）。

図 3：SF-36 でみた集学的治療の効果

PF：身体機能 RP：日常役割機能（身体的）
 BP：身体疼痛
 GH：全般的な健康感
 VT：活力 SF：社会機能 RE：日常役割機能（精神的）
 MH：精神的な健康感



D. 考察

非特異的腰痛は潜在する重大な病態すなわち red flag を有しない腰痛の総称であるが、客観的な病態の把握が難しく慢性疼痛の一形態と考えることができよう。一般的な慢性疼痛と同様、心理社会的な要因が症状に付加され固定化しやすい病態と考えられる。

本研究の CMI を用いた検討で、非特異的腰痛症例は神経症的傾向があることが示された。また、SF-36 による検討では、身体機能、日常役割機能（身体）、身体的疼痛、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、精

神的健康のすべての下位尺度で、非特異性腰痛では国民標準値に比較して劣っていることが示された。さらに、セルフエフィカシーも SF-36 の結果と相関し低下していた。また、脊髄電気刺激療法後にチームアプローチを行った群において、経過観察のみを行った群よりも生活の質（QOL）はより改善していた。

非特異性腰痛の症状形成には心理社会的側面が強く影響していると考えられ、単に除痛を目的とする治療は効を奏せず、難治性に陥りやすい。治療には、集学的治療が有効であり、医師（身体医）をはじめ精神科医、理学療法士、心理療法士、社会福祉士など多職種によるアプローチが必要であろう。

一方、セルフエフィカシーは、人間の行動を決定する要因のひとつであり、ある行動を起こす前にその個人が感ずる「遂行可能感」であるとされる。セルフエフィカシーを測定・評価することで抑うつ感情、不安、行動の活発さを予測できるとされる。今回の検討で、セルフエフィカシーと SF-36 との間に相関があることが確認されたことより、セルフエフィカシーは非特異的腰痛に対して、より簡便な評価法の一つとして使用可能であることが示唆された。

難治性慢性疼痛の実態と病態の解明に関する研究

研究分担者 井関雅子 順天堂大学医学部麻酔科学ペインクリニック講座先任准教授
新井 一 順天堂大学医学部附属順天堂医院病院長

研究要旨

ペインクリニックに受診する患者の痛みの強さについて
当科初診時の問診票より調査

A. 研究目的

ペインクリニックを受診する患者は、他の医療機関で治療を施行しても十分な疼痛緩和がなされないために受診することが多い。そこで、当ペインクリニックに受診するまでの期間や、どれくらいの強さの痛みを有しているのか、夜間どれくらい睡眠が痛みで障害されているか、について、把握することを目的とした。

B. 研究方法

当科での問診表には、痛みの程度を、受診時の VAS と痛みによる睡眠障害 VAS の両者が、罹患期間とともに記載するようになっている。そこで、平成 22 年 6-9 月に受診した初診患者 270 名を対象として、患者が記入した問診票から調査を施行した。

（倫理面への配慮）個人が同定不可能な状態の臨床研究である。

C. 研究結果

1. 全体での結果では、対象患者 270 名中、男性 124 名、女性 146 名、平均年齢 61 歳、当科初診時までの有痛期間平均は 29 ヶ月、2 年 5 ヶ月、で、痛み VAS の平均値は 70.6、睡眠 VAS の平均値は 42.7 であった。そのうち、VAS80 以上の患者が全体の 40% を占めた。また、有痛期間が 6 ヶ月以上を慢性痛とした場合、慢性痛と考えられる患者の中で、VAS80 以上のものは 38% であった。

2. 患者数の多い疾患について、痛み VAS と睡眠 VAS を検討してみた。運動器疾患より腰椎疾患と頸椎疾患を、また、帯状疱疹に関連する痛みを罹患 6 ヶ月以内と 6 ヶ月以降とに分けて比較した。運動器疾患より腰椎疾患と頸椎

疾患を比較してみると、頸椎疾患 (n=35)では痛み VAS は 69.2、睡眠 VAS53.5、有痛期間 30.0 であり、腰椎疾患 (n=131)では痛み VAS は 71.5、睡眠 VAS41.7、有痛期間 30.9 であり、両者の間では頸椎疾患の睡眠 VAS が優位に大きかった。帯状疱疹に関連する痛みでは、6 ヶ月以内の急性期を含む帯状疱疹 (n=33)では、痛み VAS の平均 66.6、睡眠 VAS 平均 62.2 と同程度の VAS 値を示した。一方、帯状疱疹後神経痛 (n=14)では痛み VAS は 56.2、睡眠 VAS は 30.1 であり、睡眠 VAS 値は優位に小さかった。

3. 痛み VAS と睡眠 VAS の相関関係については、頸椎疾患では、腰椎疾患と比べ、痛み VAS と睡眠 VAS との間に強い相関関係が認められた。腰椎疾患では、痛み VAS は大きくても、睡眠時安静にしていると痛みが 0 に近い患者から夜間痛強い患者まで、さまざまであった。また、6 ヶ月以内の帯状疱疹の痛みでは痛み VAS と睡眠 VAS は、強い相関を認めたが、帯状疱疹後神経痛では相関は認められなかった。

D. 考察

初診患者全体では、期間にかかわらず平均 VAS が 70 以上と、強い痛みを持つ患者がペインクリニックを受診している。また、6 ヶ月以上の慢性痛患者の中で VAS80 以上の強い痛みを持つ患者は 38%であり、慢性痛でも強い痛みの患者が受診している。これは服部らの、慢性疼痛保有患者が占める VAS80 以上有しているものが 13.4%と

いう報告と比較すると、強い痛みを持つ患者の占める割合が当科のほうが高かったが、服部らの結果は全国の慢性疼痛保有患者に対するインターネットでの調査から得られており、ペインクリニックを受診していたのは 1.8%であったため、母集団が大きく異なった事から、両者の結果に差が認められたと考える。

また、痛みで睡眠が障害される程度は、同じ運動器疾患でも頸椎や腰椎といった部位によっても異なり、さらに帯状疱疹関連痛の結果から明らかのように疾患によっては時期によっても異なるため、痛みの緩和を行う時には、どのようなことが患者の QOL を大きく損なう原因となっているのか、痛みによる睡眠障害の程度も考慮した治療ストラテジーが必要と思われた。

E. 結論

当外来で作成した初診時の問診票をもとに、受診患者の初診時 VAS と睡眠 VAS について、検討してみた。

痛み VAS 80 以上の患者が 40%であり、強い痛みを持った患者が受診していることが明らかとなった。

痛みで睡眠が障害される程度は、疾患や時期により異なるため、それぞれの疼痛緩和対策が必要と思われた。

G. 学会発表

第 25 回日本ペインクリニック学会
東京地方会 会長日本大学駿河台病院 麻酔科 佐伯茂 23 年 2 月 12 日
外来問診票から得られた初診患者の

痛み VAS と睡眠 VAS について 半田敦
子 井関雅子 井福正貴 小松修治
榎本達也 田部田英之 石井康多
檜高育宏 森田善仁 吉川晶子 武
田昌子 木村信康 弘田博子 野田
久代 山口敬介 菊田真未 山戸由
美子 内野真美子

中枢性疼痛に対するケタラール点滴療法

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：ケタミンを用いたドラッグチャレンジテストの結果を基にして、中枢性疼痛に対するケタミン点滴療法を施行した。ドラッグチャレンジテストで **ketamine-sensitive** な中枢性疼痛症例では、開始6ヶ月後の患者満足度調査で81%の症例が治療の継続を希望した。また、長期投与でもケタミン耐性は認められず、血液・生化学検査でも異常を認めない。ケタミン点滴療法は、難治性の中枢性疼痛の治療法として有用である。

A. 研究目的

中枢性疼痛は、中枢神経の損傷後に出現する疼痛（中枢性の求心路遮断痛）で、視床痛、Wallenberg 症候群、脊髄損傷後疼痛などが代表例として挙げられる。知覚求心路の切断後に中枢側ニューロンに過剰放電が出現することは、脊髄後根切断後に脊髄後角内でニューロンの過剰活動を記録した Loeser ら（1967年）の報告以来、脊髄後角、三叉神経核、視床、大脳皮質知覚領など多くの部位で確認されている。中枢神経損傷後疼痛の出現には、1）このニューロンの過剰活動が重要な役割を担っていること、2）このニューロンの過剰活動の発現に興奮性アミノ酸が関与していること、3）特に知覚求心路の遮断後に著明であること、などが報告されている。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

ミンならびに興奮性アミノ酸のシナプス伝達を抑制するバルビタール剤の効果が確認されている。

私どもは、中枢性疼痛の薬理学的背景を明らかにする目的でドラッグチャレンジテストを行ってきた。このドラッグチャレンジテストによって **ketamine-sensitive** と判定された中枢性疼痛症例について低用量ケタミン点滴療法を行ったので、その方法と効果について報告する。

B. 研究方法

中枢性疼痛症例の治療方針を決定するためには、ドラッグチャレンジテストが有用である。私どもは、**visual analogue scale (VAS)** で痛みの評価を行い、薬物投与による VAS の変化を比較している。この評価法の特徴は、プラセボ投与から始め、少量ずつ段階的に薬物を投与するので、少量から連

続的に多量投与までの効果を確認できることである。患者の訴える疼痛がどのような薬物にどの程度の投与量でどの程度反応するか、または全く反応しないかを明らかにすることができる。

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ketamine hydrochloride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morphine hydrochloride 3mgを合計18mgまで静脈内投与し、サイアミラールテストは、同様に50mgのthiamylal sodium（現在はthiopental sodium）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。また、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。

対象は中枢性疼痛102例で、男性62例。女性40例。年齢は25歳～79歳、平均59歳。原因疾患は脳血管障害後疼痛90例（梗塞例24例、出血例66例）、頭部外傷後疼痛2例、脊髄損傷後疼痛10例であった。また、本研究は、日本大学臨床研究審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) ドラッグチャレンジテスト

ケタラールテストの結果では、42例がketamine-sensitiveで55例がketamine-resistantと判定された、5

例は生食に反応するなどの判別困難例であった。ketamine-sensitiveな群では、ケタラール20mgの投与によってVASが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。一方、ketamine-resistant例では辺縁系に対する作用のためと考えられるが、逆にVASが増加する例が存在した。しかし、自発痛が増加したと訴えた症例の中でも身体各部位の評価を行うと、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、ケタラールは約50%の中枢性疼痛に有効であることが確認された。

2) 低用量ケタミン点滴療法の効果

ドラッグチャレンジテストでketamine-sensitiveな症例に対して、100mlの生食に20mgのケタラール®(0.33mg/Kg)を加え、約1時間かけて点滴した。通常は2週間ごとに外来で点滴投与を行う事とし、患者の希望によって1～4週に1度の選択も可能とした。併用薬は塩酸マプロチニン(Ludiomil®)30mg/day、プロマゼパム(Lexotan®)6mg/day、ガバペン(gabapentin®)600-2400mg/dayとし、morphine-sensitiveで経口モルヒネを希望した症例にはMSコンチン®30mg/dayを投与した。

ケタミン点滴療法の対象は脳血管障害後疼痛26例で、大脳皮質運動野刺激を施行している症例6例を含んでいる。原因は視床痛24例（出血18例、梗塞6例）とワレンベルグ症候

群 2 例で、年齢は 46 歳～75 歳で、平均 59.9 歳、男性 17 例と女性 9 例であった。

ケタミン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。長期的な効果に対する検討では、ケタミン点滴開始 6 ヶ月後に行った患者満足度調査では、疼痛のコントロールに有用であることを自覚し、6 ヶ月以上の継続を希望したもの 21 例 (81%)、疼痛のコントロールが一過性のため中止を希望したもの 5 例 (19%) であった。また、ケタミン点滴開始 3 年後に疼痛自体が消失した症例が 1 例存在し、MS コンチンの併用が有効であった症例は 10 例中 6 例であった。

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、20mg で開始した 26 例中、6 ヶ月後も 20mg が 19 例、21～30mg が 5 例、10～19mg が 2 例で、モルヒネのような耐性は認めなかった。

問題点としては、ケタミンの点滴によって情動面の変化を呈する症例が存在したが、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。また、血液・生化学検査で異常が出現し、治療を中止した症例はいなかった。

D. 考察

低用量ケタミン点滴療法では効果

の持続時間に個人差があり、僅か数時間のものから数日間持続するものまで存在した。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る。

ケタラールの持つ解離性麻酔薬としての性質から情動面の変化を呈する症例も存在したが、適切な投与量と投与時間を選択することによって、有効な治療効果を得ることができた。三環系抗うつ薬は NA と 5-HT の再取り込みを抑制し、四環系抗うつ剤はシナプス前膜受容体、 α_2 レセプター (自己受容体: オートレセプターとして自ら NA の遊離を調整している) との結合を遮断して NA の遊離を促進することが報告されている。私どもの使用している塩酸マプロチニン (ルジオミール®) は NA の選択的再取り込み阻害薬で、5-HT の再取り込み阻害作用は軽度である。プロマゼパム (レキソタン®) などのベンゾジアゼピン系薬物は、GABAA 受容体の GABA (代表的な抑制性神経伝達物質) 親和性を高めることが報告されている。ガバペンチン (ガバペン®) は神経終末からの興奮性アミノ酸の放出を抑制する作用が報告されており、NMDA レセプターのブロッカーであるケタミンとの併用効果が期待される。

E. 結論

中枢性疼痛に対して、ドラッグチャ

レンジテストの結果に基づく低用量
ケタミン点滴療法は、各種の中枢性疼痛の管理に有用であり、臨床的な有効性を明らかにすることができた。今後、各種の脳脊髄刺激療法との併用効果について検討する予定である。

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

2. 学会発表

- 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

- 1) 山本隆充、片山容一：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、片山容一：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, Katayama Y: Cerebrospinal
stimulation and low-dose ketamine drip
infusion therapy for the treatment of
neuropathic pain. Korean Neuromodulation
Society, (Seoul) 2010
- 3) Yamamoto T, Katayama Y: Treatment of
vegetative state and minimally conscious
state. Korean Neuromodulation Society,
(Seoul) 2010
- 4) 山本隆充、片山容一：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