

塩野義製薬株式会社 / ムンディファーマ株式会社 提供

夏越 祥次 先生 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍制御学・消化器外科学 教授

SHOJI NATSUGOE, M.D., Ph.D.

患者に痛いと言わせない疼痛治療を

手術を中心に化学療法、放射線治療などを組み合わせて根治を目指すのが外科医の使命であるが、患者の病期全体を通じた症状緩和への配慮も重要である。外科医は主治医として最期までがん患者と関わる人が多いので、症状緩和に関する十分な理解も求められている。「やさしい外科医」は、侵襲的な外科治療を行うだけでなく、患者に痛いと言わせない適切な疼痛治療も実践しなければならない。



福永 睦 先生 市立堺病院 外科部長

MUTSUMI FUKUNAGA, M.D., Ph.D.

緩和医療は外科医にとって当然のこと

がん治療医は延命とQOLの改善を目指して治療を行っている。その結果、化学療法で生存期間が延長しても症状コントロールが不十分ではQOLの改善・向上は望めない。われわれの検討結果でもオピオイドを併用して抗悪性腫瘍薬の投与が可能になれば生存期間が延長していることから、疼痛治療を並行して行った方が化学療法の効果は高いと考えられる。疼痛治療はサポートケアのスキルの一つとして、外科医にとって不可欠である。

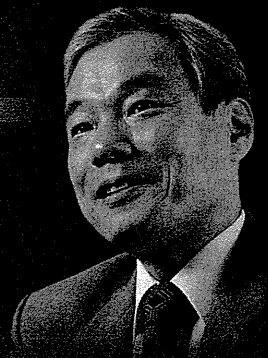


福島 亮治 先生 帝京大学医学部外科学講座 教授

RYOJI FUKUSHIMA, M.D., Ph.D.

可能な限り長く、外科医が主治医として携わる

外科医は、手術の状況など患者の病態を最も理解しているので、積極的な抗がん治療はもちろん、症状コントロールも行いやすい。そこで緩和ケアチーム等と連携しながら、可能な限り長く、外科医が主治医として携わるのが理想である。さらに、周術期に限らずいかなる治療においても栄養管理は基礎となるものであるから、終末期においてもNSTと連携した栄養管理が今後より広く行われるようになることを期待する。

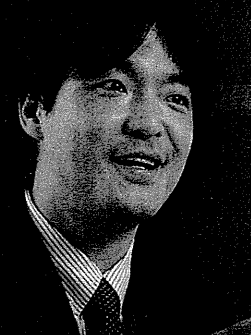


進藤 吉明 先生 中通総合病院 消化器外科 科長

YOSHIAKI SHINDO, M.D., Ph.D.

最期まで可能な限り症状緩和に努める

基本的にはがんを診断した主治医が最期まで責任をもって患者をみるが、必要に応じて診療科や職種の垣根を超えた緩和ケアチームなどが関わるのが理想的である。利尿剤無効の難治性癌性腹水により腹部膨満、食欲不振などの症状を訴える患者にデンプーシャントを造設した結果、腹水減少および症状改善を認め経口摂取可能となり、自宅で過ごすことができた症例を経験している。この経験からも適応を慎重に判断した上で、外科的手技を駆使し最期まで可能な限り症状緩和に努めるべきであるとする。



服部 政治 先生 癌研有明病院麻酔科医長 がん治療支援緩和ケアチームリーダー

SEIJI HATTORI, M.D.

経口オピオイドで良好な疼痛コントロールを

疼痛コントロール困難例に対してわれわれペインクリニック医は、ペインクリニックの技術を駆使してより良いQOL、ADLを提供したいと考えている。しかし、経口摂取可能期間を延長させるような全身管理を行うことができれば、経口オピオイドによる疼痛管理が可能である。WHO方式がん疼痛治療法に沿って経口オピオイドを使用すれば、主治医による良好な疼痛コントロールの維持、継続は十分可能である。



MEDICAMENT NEWS

第1992号 2009年9月25日 金曜日 (昭和31年12月18日第三種郵便物許可) ©

発行所
株式会社 ライフ・サイエンス
発行人/市原 敬之
〒150-0001
東京都渋谷区神宮前5-53-67コスモス青山
Medicament News編集部
(電話)03-3407-8952(直通) 03-3407-8963(代表)
ISSN 1347-3204
購読料/1ヵ年 10,440円(税込) 千共
(毎月3回5・15・25日発行)

●第47回日本癌治療学会総会学術集会の開催に当たって

がん治療への目線

すぎやま とおる
会長 杉山 徹

岩手医科大学産婦人科学教室教授



学会の一般社団法人化後、初めての学術集会である第47回日本癌治療学会学術集会を2009年10月22日(木)~24日(土)にパシフィコ横浜にて開催致します。参加いただいた方々に対して、多角的な観点からご満足いただけるプログラムを提供できるように最終段階の準備を行っております。一般演題、課題講演を含めて2,050題を超えるご発表をいただきます。社会的責務を果たせる学会として今回のテーマは「がん治療への目線」として患者・家族、医療者、行政、企業のそれぞれの目線から日本における「がん治療の現状と変化」について開かれた議論を行います。我々が提供できる最善のがん治療の科学的検証(医療者の目線)はもちろんですが、昨年、国が進めるがん医療の基盤整備(がん診療連携拠点病院、がんプロフェッショナル養成プラン)について中間的な自己評価ができることも期待しています(行政・医療者の目線)。さらにPatient Advocacyとしてlounge(第9会場)・booth(展示場)を設置して選考された約50人の公募患者さんを招聘し、患者目線での意見交換も行います。がん医療は、複雑化し、個別化し、臓器を超えた、病理組織所見を超えた分子生物学に基づく展開が示唆され、

標準的治療だけでは将来の治療展望は開けません。日本での患者・患者団体(がんサバイバー)は欧米と比べてまだ、発展途上と思います。種々の啓発活動は重要ですが、学会としては協業ということを考えていく時代に入ったと考えます。がん医療に特化した横断的な学会として、がん医療の質の向上、均てん化を目指してASCO

やESMOのようにがんサバイバーや行政の方々を含んだシンポジウム等を行い、行政への提言、様々なステークホルダー(産官学民)への働きかけができれば、将来のがん医療の発展に繋がると考えます。

Poster sessionの充実を図り、査読委員により選出された優秀演題はposter会場の特設ステージでの口演を

お願い(記念品授与)、同意の下でホームページ上での公開を行います。また、可能な限り多くのoral sessionを設け、臓器別優秀演題10題以内を選び、演者には学会派遣(旅費支援)として2010年ASCO取材を御願いをすることを理事会でご承認いただきました。また、教育セッションの充実を図りました(第15会場で3日間16単位)。さらに、教育シンポジウムと教育セミナーを行います。「がんのバイオマーカーと分子標的薬」(3日目12:30~15:00)では日本癌学会・臨床腫瘍学会・がん分子標的治療学会との共催で先端的な議論が期待されます。婦人科領域では、日本臨床腫瘍学会・婦人科腫瘍学会との共催「婦人科腫瘍薬物療法の進歩」(2日目、15:00~17:00)、小児科領域では日本小児がん学会との共催「小児がんの現状と変化」(1日目、13:00~15:00)で小児がん学会セミナー認定となります。

Page Guide

第47回日本癌治療学会関連特集=現状と展望

学会長メッセージ/岩手医科大学・杉山 徹	1
肺癌/静岡県立静岡がんセンター・赤松弘朗	3
消化器癌~分子標的薬の話題を中心に~	
近畿大・上田真也	5
乳がん/名古屋大・澤本正孝	8
婦人科癌/国立がんセンター・橋本 淳	11
膀胱がん/北里大・松本和将	14
がん性疼痛の治療	
大阪府済生会野江病院・足立幸人	20
[学会長メッセージ]	
第50回日本肺癌学会総会/北里大・早川和重	19
[外科医にとっての緩和医療の在り方]	
藤田保健衛生大・東口高志、川崎医科大学・山口佳之、前橋赤十字病院・田中俊行、千葉大・鍋谷圭宏、鹿児島大・夏越祥次、市立堺病院・福永 睦、帝京大・福島亮治、中通総合病院・進藤吉明、癌研有明病院・服部政治	16

[Report from the Frontier] No. 87

PADの診断・治療、下肢インターベンションの現状	
太田西ノ内病院・小松直夫、星総合病院・清野義胤、総合南東北病院・緑川博文、いわぎ市立総合磐城共立病院・山本義人	22

[Report from the Frontier] No. 88

脳卒中の急性期医療から地域連携まで	
新日鐵八幡記念病院・佐渡島省三、埼玉医科大学・棚橋紀夫、新日鐵八幡記念病院・鈴木 聡、藤本 茂、三宅仁史、新生会病院・横山信彦	26

[Report from the Frontier] No. 89

富山医療圏における脳卒中医療の取り組み	
富山県済生会富山病院・堀江幸男、久保道也、富山大・田口芳治、富山県高志リハビリテーション病院・野村忠雄	29

[新薬展望]

レボドパ賦活型パーキンソン病治療薬「トレリーフ」	32
--------------------------	----

©COPY (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物

本紙の無断複写は著作権法上の例外を除き禁止されています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。



【副作用万人に1人未満】(医薬品承認済)
抗悪性腫瘍剤 <一般名: パリタキセル>
ダキソール® 注射液 30mg/100mg

【副作用万人に1人未満】(医薬品承認済)
抗悪性腫瘍剤 <一般名: サツタニブ水和物>
スプリセル® 錠 20mg/50mg

【副作用万人に1人未満】(医薬品承認済)
抗悪性腫瘍剤 <一般名: カルボプラチン>
パラプラチン® 注射液 50mg/150mg/450mg

【副作用万人に1人未満】(医薬品承認済)
抗悪性腫瘍剤 <一般名: エドロキシカルバミド>
ハイドレア® カプセル 500mg

【副作用万人に1人未満】(医薬品承認済)
抗悪性腫瘍剤 <一般名: シスプラチン>
プリプラチン® 注 10mg/25mg/50mg

【副作用万人に1人未満】(医薬品承認済)
抗悪性腫瘍剤 <一般名: エトキシド>
ベブシド® カプセル 25mg/50mg

【副作用万人に1人未満】(医薬品承認済)
抗悪性腫瘍剤 <一般名: セキタキマブ(遺伝子組換え)>
アービタックス® 注射液 100mg
製造販売元: メルクセルノ株式会社 販売提携: プリストル・マイヤーズ株式会社

【副作用万人に1人未満】(医薬品承認済)
抗悪性腫瘍剤 <一般名: エトキシド>
ベブシド® 注 100mg

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、使用上の注意等については添付文書を参照してください。

Bristol-Myers Squibb

資料請求先: プリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
東京都新宿区西新宿6-5-1 TEL: 0120-093-507

[招待論文]

Number Representation in the Hand

— Pathologic pain distorts visuospatial perception and mental number line —

Masahiko SUMITANI[†] Satoru MIYAUCHI[‡] Masaya MISAKI[‡] Arito YOZU[†] and Yoshitsugu YAMADA[†]

[†] The University of Tokyo Hospital 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 103-0033 Japan

[‡] Kobe Advanced ICT Research Center, National Institute of Information and Communications Technology
588-2 Iwaoka, Iwaoka-cho, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo, 651-2492 Japan

E-mail: [†] SUMITANIM-ANE@h.u-tokyo.ac.jp

Abstract The cognitive capacity for number representation is thought to be a functional isomorphism of visuospatial representation. Here, we review the intimate relationship between space and number representations. Using patients with pathologic pain in a hand, who perceived midline of the sagittal axis of visuospace toward the affected side in the dark, we suggest that numbers are represented in a similar anisometric (compression/expansion) manner as space representation.

Keywords Number representation, Visuospatial perception, Pathologic pain, Hand representation

手の中に隠された数字の表象 (左右? 大小?) — 手の痛みによる視空間知覚の障害と数字認知の障害 —

住谷昌彦[†] 宮内哲[‡] 三崎雅也[‡] 四津有人[†] 山田芳嗣[†]

[†] 東京大学医学部附属病院 〒103-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

[‡] 情報通信研究機構神戸研究所 〒651-2492 兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡 588-2

E-mail: [†] SUMITANIM-ANE@h.u-tokyo.ac.jp

あらまし 脳内における数字の心的表象は、数字の大小が空間的な左右性を持ち、左から右へと漸増する数列 (例: 51, 52, 53, ..., 58, 59) として認知される。一方、体性感覚 (特に手) と数字表象の関連については、数字を数える時に親指から'1'、示指が'2'、...、小指が'5'と指折りし数字表象が右から左へと漸増する。これまで我々が手の難治性疼痛患者では視空間知覚が患側方向に偏位していることを明らかにしてきたことを利用し、脳内での数字表象の空間的な関係性を体性感覚障害と視空間知覚の観点から評価し、数字表象が空間表象と同様に“空間的に不均一”に脳内に配列されているという仮説を提唱する。

キーワード 数字表象, 視空間知覚, 病的疼痛, 手表象

1. Introduction

1.1. Mental number line

Numbers are represented in a continuous, analogical, left-to-right-oriented line, and cognition involving numerical quantities shares functional properties and brain circuits with spatial thinking (Dehaene et al., 2004). The association between numbers and space has been conceptualized in the framework of the mental number line. Responses to larger numbers are faster when presented in the right side of space, whereas those to smaller numbers are faster on the left side, when humans are asked to judge whether a number is even or odd (Dehaene et al., 2004). This phenomenon is called spatial numerical association of response codes (SNARC),

demonstrating that larger numbers are preferentially represented to the right and small numbers are preferentially represented to the left (Hubbard et al., 2005). In addition, when a number is presented in one visual field during a number comparison task (a number vs. the standard number), an interaction between numerical distance and visual field is observed. Numbers that are smaller than the standard number show an advantage for left visual field presentation, whereas numbers that are larger than the standard number show an advantage for right visual field (Lavidor, Brinksman, & Gobel, 2004). Further, supporting evidence comes from a study in which hemispatial neglect patients misplace the midpoint of a number interval when asked to bisect the

interval (i.e., mental number line bisection task), with an error pattern that closely resembles the bisection of realistic lines (for example, the patients assign the interval '1–9' a subjective midpoint of 7, instead of 5) (Zorzi, Priftis, & Unilta, 2002).

1.2. Visuospatial perception and pain in a hand

Concerning space representation, a distinction should be made between egocentric (self-centered) and allocentric (environment- or object-centered) reference frames (Kerckhoff, 2001). Spatial information is provided to the neural substrate for spatial cognition in these independent reference frames according to the specific task demands. We have found that unilateral pathologic pain shifts the subjectively perceived midline of the sagittal axis of visuospace toward the affected side in the dark (i.e., without external visual input), but visuospatial perception in the light condition is not affected (Sumitani et al., 2007a). In the dark condition, participants had to specify a subjective direction to visuospace in relation to the body-midline because they could not code the spatial position of the visual stimuli with reference to other visible objects. Therefore, this task evaluates participants' egocentric reference frame. The participants, each with pathologic pain in a limb exaggerating unilateral somatosensory information, showed a shift of egocentric reference frame toward the affected side because the egocentric reference frame is the position of equilibrium between multimodal sensory information arising from both sides in space (Ventre, Flandrin, & Jeannerod, 1984). On the other hand, allocentric reference frame codes relative spatial relationships between two or more objects separated in space, irrespective of the orientation/location of the self-body. Our participants could approximate visuospace correctly in the light condition, referring to visible objects (e.g., edges of the screen, borders of walls). This indicates that they had unimpaired allocentric reference frames. Humans are able to perceive space correctly by integrating and transforming the two reference frames. Hence we assumed that our participants could compensate for an impaired egocentric reference frame with their intact allocentric reference frame.

1.3. Interaction between the somatosensory system and number representation

It has been proposed that humans associate numbers (e.g., 1 and 5) with fingers (e.g., thumb and pinky, respectively) by virtue of learning processes such as counting on fingers (Butterworth, 1999; Simon, 1999). Repeated finger counting presumably establishes

finger-number associations. The human brain can thus use either space-based (i.e., 1 = left; 5 = right) or body-based number representation (i.e., 1 = thumb = right; 5 = little finger = left; in a right-palm-up posture). With a palm-down posture, humans perform better when reporting tactile stimuli delivered to the little finger after visual presentation of numeral "5" than the numeral "1," whereas they perform better when reporting tactile stimuli delivered to the thumb after visual presentation of numeral "1". This pattern reverses when the hand is held palm-up, in which the position of the fingers in space, but not their relative anatomical position, is reversed (Brozzoli et al., 2008). Therefore, it has been concluded that the space-based representation of numbers dominates the body-based representation, suggesting that the spatially organized left-to-right-oriented mental number line is a functional isomorphism of space representation. Considering egocentric and allocentric reference frames in number representation, an intimate relationship between egocentrically defined spatial frame of reference and number representation has been suggested circumstantially by some pilot studies (Conson, Mazzarella, & Trojano, 2009; Loetscher et al., 2008). These studies associated laterality of self-body representation with left-to-right-oriented representation of numbers. They did not, however, directly associate egocentric space representation with number representation.

2. Evaluation of visuospatial perception and mental number line in pathologic pain patients

To systematically compare internal representation of number intervals with egocentric and allocentric space representations, using 21 patients with pathologic pain in a hand, we measured both the subjectively perceived midline of the sagittal axis of visuospace in the dark and the intuitively perceived midpoint number when bisecting a numerical interval (as in Zorzi et al., 2002).

2.1. Visual subjective body-midline judgment task

To evaluate visuospatial perception, a visual subjective body-midline judgment (vSMJ) task was performed by pathologic pain patients, during which they sat with their head in a chin rest, facing straight ahead toward a screen. A small red laser light dot was projected onto the screen at eye level at a random location to the left or right of the objective body-midsagittal plane and then it moved

toward the objective body-midline (OM) at a constant speed (3°/sec.). The subjects were asked to direct the red dot using verbal commands to a position that crossed their subjective body-midline (SM) saggital plane. We asked them to utilize verbal commands, to eliminate possible confounding influences of visuomotor impairment. This SMJ task was composed of 20 trials, 10 each in light and completely dark environment conditions. The distance between the SM and OM was measured to determine how much and in which direction SM deviated.

2.2. Mental number line bisection task

Pairs of numbers were read aloud to the subjects, who were asked to state the midpoint (MP) number intuitively where they perceived the middle of each interval to be, without first making calculations. The numbers ranged from 2 to 98, and the intervals used were 9 (e.g., 13-22), 16, 25, 36, 49, and 64. The experimental session included 42 trials. Errors with respect to the average of each numerical interval were analyzed. Since a mental number line (MNL) is implicitly represented from left to right in internal representation, underestimation of the MP number is considered to indicate a leftward shift of the subjective center in number representation, whereas overestimation of the MP number indicates a rightward shift.

3. Results

To evaluate independent reference frames for visuospatial perception, we used two measurements: vSM judgments in the dark for the egocentric reference frame, and vSM judgments in the light for the allocentric reference frame. We did not observe any relationship between the allocentric reference frame and number representation, suggesting that the mental number line is not based on the allocentric reference frame. This would be consistent with a recent report showing that laterality of self-body representation is associated with that of a left-to-right-oriented mental number line (Conson, Mazzarella, & Trojano, 2009). On the other hand, direct comparison between the egocentric reference frame and number representation surprisingly revealed a *negative* correlation: a larger rightward shift of egocentric reference frame was linked with a greater underestimation of the midpoint of number intervals, and vice versa (Figure1).

4. Discussion

The main aim of these experiments was to investigate number representation and space representation, which is

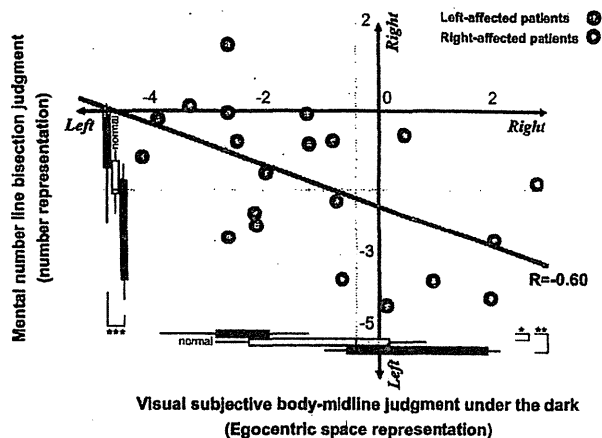


Figure 1: Scatter plots from individual patients in the visual subjective body-midline (vSM) judgment task in the dark condition and the mental number line bisection task: The solid x-axis represents the vSM (dark condition) displacement expressed in degrees of visual angle. The solid y-axis represents the displacement error of numerical distance from objective midpoints between the two numbers. In the x-axis, the original point indicates the midline representation of visuospace in reference to the participants' body. In the y-axis, the original point indicates the objective midpoint of each number interval. Positive values indicate a rightward shift of the respective representations, negative values indicate a leftward shift. A negative weighted linear regression slopes [a black oblique line for patients with pathologic pain in a hand (Spearman $R = -0.60$, $p = 0.0075$) is observed between egocentric space representation and number representation. Blue circles indicate data from right-sided pathologic pain patients and red circles indicate those of left-sided patients.

recognized by integrating the independent egocentric and allocentric reference frames. Direct comparison between the egocentric (but not allocentric) reference frame and number representation surprisingly revealed a *negative* correlation. *Is egocentric space represented in mirror-reversed form in number representation?* Hemispatial neglect patients demonstrate anisometric space representation when they specify visuospace on the basis of their impaired egocentric reference frames. Therefore, the deviation of egocentric reference to one side appears to reflect an expansion of contralateral hemispace and compression of ipsilateral hemispace. For number representation, as neural mechanisms allow

estimation of numeric interval length along the mental number line in the same manner as those allowing length estimation along realistic lines, the mental number line would be implicitly represented in a similar compression/expansion manner as space representation (Figure 2). Furthermore, the mental number line would be bisected primarily by means of allocentric reference, in the same manner as a realistic line. In our study, the allocentric reference frame of pathologic pain patients was not impaired, as shown by correct vSM judgments in the light condition, and consequently the dissociation of midline-shift directions between egocentric space representation and number representation might be observed in pathologic pain patients.

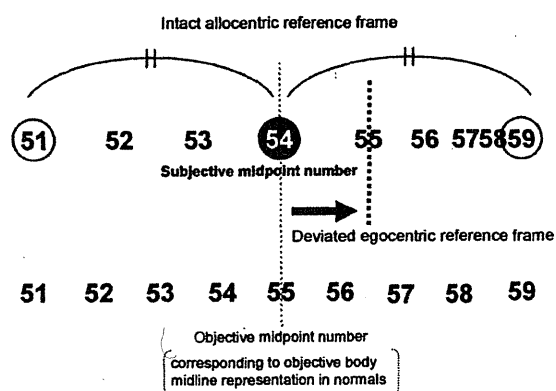


Figure 2: A theoretical model of mental number line: In this hypothetical case, pathologic pain patients are asked to intuitively give the midpoint number between 51 and 59 (the objective midpoint number is 55). A narrow dotted line indicates the objective body-midline representation. Mentally represented numbers are aligned in a left-to-right ascending sequence. According to the rightward shift of the egocentric reference frame (a thick dotted line), numerous intervals in the deviated hemisphere (i.e., 55-59) compress, whereas numerous intervals extend as they locate away from the egocentric reference frame (i.e., 51-55). When bisecting this anisometric mental number line, the subjective responses are dependent on an 'intact' allocentric reference frame, which specify spatial relationships between the leftmost and rightmost numbers (i.e., 51 and 59). As a result, pathologic pain patients subjectively answer 54, suggesting a leftward displacement error of the midpoint number.

5. Acknowledgment

We would like to thank Prof. Takashi Mashimo, Prof.

Masahiko Shibata (Osaka University), and Dr. Toshiya Tomioka (The University of Tokyo Hospital) for their critical comments on our experiments. This study has been partially funded by the Ministry of Education, Science, Sports and Culture [(c)#18591702] and the New Energy and Industrial Technology Development Organization (#08C46216).

6. Corresponding author

Masahiko SUMITANI MD, PhD

Dept. Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 103-0033 Japan

TEL : (03) 3815-5411(内線 37669)

FAX : (03) 5800-8938

E-mail : SUMITANIM-ANE@h.u-tokyo.ac.jp

References

- [1] Dehaene S, Molko N, Cohen L, Wilson A. Arithmetic and the brain. *Current Opinion in Neurobiology* 14; pp.218-224, 2004
- [2] Hubbard EM, Piazza M, Pinel P, Dehaene S. Interaction between number and space in parietal cortex. *Nature Neurosci* 6; pp.435-448, 2005
- [3] Lavidor M, Brinksman V, Gobel SM. Hemispheric asymmetry and the mental number line: comparison of double-digit numbers. *Neuropsychologia* 42; pp.1927-1933, 2004
- [4] Zorzi M, Priftis K, Umiltà C. Neglect disrupts the mental number line. *Nature* 417; pp.138-139, 2002
- [5] Kerkhoff G. Spatial hemineglect in humans. *Progress in Neurobiology* 63; pp.1-27, 2001
- [6] Sumitani M, Shibata M, Iwakura T, Matsuda Y, Sakaue G, Inoue T, Mashimo T, Miyauchi S. Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology* 68; pp.152-154, 2007
- [7] Ventre J, Flandrin JM, Jeannerod M. In search for the egocentric reference: a neurophysiological hypothesis. *Neuropsychologia* 22; pp.797-806, 1984
- [8] Butterworth B. A head for figures. *Science* 284; pp.928-929, 1999
- [9] Simon TJ. The foundations of numerical thinking in a brain without numbers. *Trends in Cognitive Science* 3; pp.363-365, 1999
- [10] Brozzoli C, Ishihara M, Gobel SM, Salemme R, Rossetti Y, Farnè A. Touch perception reveals the dominance of spatial over digital representation of numbers. *Proc. Natl Sci USA* 105; pp.5644-5648, 2008
- [11] Conson M, Mazzarella M, Trojano L. Numbers are represented in egocentric space: Effects of numerical cues and spatial reference frames on hand laterality judgments. *Neurosci Lett* 452; pp.176-180, 2009
- [12] Loetscher T, Schwarz U, Schubiger M, Brugger P. Head turns bias the brain's internal random generator. *Curr Biol* 18; pp.R60-62, 2008

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Impairs Visuospatial Perception, whereas Post-Herpetic Neuralgia does not: Possible Implications for Supraspinal Mechanism of CRPS

Hironobu Uematsu,¹MD (Anesth), Masahiko Sumitani,²MD, PhD (Anesth), Arito Yozu,^{3,4}MD (Rehab Med), Yuko Otake,³PT, MA (Rehab Med), Masahiko Shibata,⁵MD, PhD (Pain Medicine), Takashi Mashimo,¹MD, PhD (Anesth), Satoru Miyauchi,⁶PhD (Psychophysiology)

Abstract

Introduction: Complex regional pain syndrome (CRPS) patients show impaired visuospatial perception in the dark, as compared to normal patients with acute nociceptive pain. The purpose of this study is 2-fold: (i) to ascertain whether this distorted visuospatial perception is related to the chronicity of pain, and (ii) to analyse visuospatial perception of CRPS in comparison with another neuropathic pain condition. **Materials and Methods:** We evaluated visual subjective body-midline (vSM) representation in 27 patients with post-herpetic neuralgia (PHN) and 22 with CRPS under light and dark conditions. A red laser dot was projected onto a screen and moved horizontally towards the sagittal plane of the objective body-midline (OM). Each participant was asked to direct the dot to a position where it crossed their vSM. The distance between the vSM and OM was analysed to determine how and in which direction the vSM deviated. **Results:** Under light condition, all vSM judgments approximately matched the OM. However, in the dark, CRPS patients, but not PHN patients, showed a shifted vSM towards the affected side. **Conclusion:** We demonstrated that chronic pain does not always impair visuospatial perception. The aetiology of PHN is limited to the peripheral nervous system, whereas the distorted visuospatial perception suggests a supraspinal aetiology of CRPS.

Ann Acad Med Singapore 2009;38:931-6

Key words: Cognitive dysfunction, Higher brain function, Multimodal disturbance, Neuro-pathic pain

Introduction

Some of our patients with pathologic pain reported that when groping for the light switch in a dark room, they often misjudge its location even though they seem to be able to visualise the surrounding space accurately in other situations in their daily life. This phenomenon led us to examine whether patients with pathologic pain have impaired spatial perception, focusing on (i) the multimodal nature of spatial perception and (ii) the representation of one's own body in space.

Human beings and other primates are endowed with a proper visual system, and other sensory modalities for spatial perception.^{1,2} Spatial perception is achieved by integrating information from vision as well as other

sensory modalities. Different sensory space maps are integrated to create a single unified map of space.^{3,4} For example, somatosensory stimulation includes vibrotactile stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation can affect visuospatial perception in both normal subjects and hemineglect patients.⁵⁻⁷ Therefore, we hypothesised that pathologic pain can affect spatial perception because pain is a type of somatosensory stimulus.

In the representation of one's own body in space, hand representation is particularly considered to be a visuomotor transformation device which provides an arm-centred reference frame for space perception.⁸ Furthermore, hand representation has an inherent condition in which the right hand occupies the right side of space and the left hand

¹ Department of Acute Critical Medicine (Anesthesiology), Osaka University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

² Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

³ Department of Rehabilitation Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁴ The Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan

⁵ Department of Pain Medicine, Osaka University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

⁶ Kobe Advanced ICT Research Center, National Institute of Information and Communications Technology, Kobe, Japan

Address for Correspondence: Dr Sumitani Masahiko, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 Japan.

Email: sumitanim-ane@h.u-tokyo.ac.jp

occupies the left side of space.⁹ These suggest that body representation greatly affects spatial perception. Moreover, findings from several studies on subjectively perceived hand size,^{10,11} motor imagery of rotating hands¹² and somatotopy in the primary somatosensory cortices¹³ suggest that body representation of patients with unilateral pain is asymmetrical. These observations led us to hypothesise that asymmetry of body representation can induce an asymmetric perception of the left and right hemispaces.

Based on these 2 aspects, we previously conducted studies on visuospatial perception and found that unilateral pathologic pain in complex regional pain syndrome (CRPS) patients produced exaggerated somatosensory information, shifting the subjectively perceived midline of the sagittal axis of visuospace towards the affected side. Deafferentation by local anaesthetics in normal and CRPS patients, in contrast, diminished the somatosensory information and caused transient analgesia and a shift of the midline towards the unaffected side. Furthermore, we revealed that the midline shift of visuospace is not relevant to cross-modal linkage in spatial attention between vision and the somatosensory system.^{14,15}

Based on these findings, we designed this study to investigate the following 2 issues. First, after lesions in somatosensory pathways, the sensory input from a portion of the body is partially or completely lost. Such pathologic deafferentation (by nerve injury) is frequently accompanied by pathologic pain, which is clinically defined as deafferentation pain. Do patients with deafferentation pain show a shift of the midline in visuospatial perception?

Second, do patients with overall chronic pain show distorted visuospatial perception in the dark, as CRPS patients do? In other words, the second aim was to ascertain whether the distorted visuospatial perception is related to the chronicity of pain.

Materials and Methods

Participants

Twenty-seven patients with post-herpetic neuralgia (PHN) and 22 with CRPS participated in this study. CRPS patients suffered unilateral pathologic pain in a limb and fulfilled the International Association for the Study of Pain (IASP) diagnostic criteria.¹⁶ None of them showed any clinically apparent cerebral dysfunction, and none were excluded from the study population. The patients were divided into 4 groups on the basis of their affected side: the first group was 10 left-sided CRPS patients (Lt-CRPS), the second was 12 right-sided CRPS patients (Rt-CRPS), the third was 13 left-sided PHN patients (Lt-PHN) and the last was 14 right-sided PHN patients (Rt-PHN). Tables 1 to 4 provide demographic and clinical information on the patients. All participants had normal or corrected-to-normal eyesight and

each gave their informed consent to participate in the study. The local ethics committee also approved the procedures.

Procedures

A visual subjective body-midline judgment task (vSMJ-task) was performed by each participant while sitting upright in a chair with their head in a chin-rest so that their head and body axes were aligned. Participants faced straight ahead towards a screen that was 200 cm away. A small red laser dot was projected onto the screen at eye level. Each trial started when a single red dot appeared between 20° and 30° to the right or left of the participants' objective body-midsagittal plane, which was aligned with the 0 position of the red dot. The red dot moved towards the sagittal plane of the objective body-midline (OM) at a constant speed (3°/s). The participants were asked to direct the red dot, using verbal commands, to a position that crossed their precise subjective body-midsagittal plane with binocular vision, which was defined as the visual subjective body-midline (vSM) position. We asked them to use verbal commands, to eliminate possible confounding influences of visuomotor impairment. The vSMJ-task was performed in both light and complete dark conditions even though this kind of experiment is typically used to assess hemineglect in the dark. The vSMJ-task consisted of 20 trials, in which random starting positions of the red dot (10 right and 10 left) were counterbalanced, and 4 sets of 5 trials were conducted under light or dark conditions in an alternating order. Each participant's vSM position was determined by taking the average of 10 position judgments from each of the light and dark conditions. The distance between vSM and OM was measured to determine how and in which direction the vSM position deviated towards the right (positive values) or towards the left (negative values), measured in degrees of visual angle. The results across the 4 patient groups were analysed for light and dark conditions separately using the Kruskal-Wallis test ($P < 0.05$) and then the multiplicative Bonferroni correction ($P < 0.0083$).

Results

Demographic data were compared among the 4 groups. The vSMJ-task results for all participants were analysed for the 2 different conditions and are expressed as median values with 25th and 75th percentiles given in parentheses. Under light condition, no significant difference was observed among the groups [Lt-CRPS 0.08° (-0.04; 0.17); Rt-CRPS 0.10° (-0.08; 0.27); Lt-PHN 0.09° (-0.46; 0.18); Rt-PHN -0.01° (-0.41; 0.91), Kruskal-Wallis test: $P = 0.51$]. In the dark condition, there was a significant difference between vSM judgments of Lt-CRPS [-2.33° (-2.89; -1.60)], Rt-CRPS [2.19° (0.90; 2.91)], Lt-PHN [1.20° (-1.06; 1.50)] and Rt-PHN [0.27° (-0.93; 1.15)] (Kruskal-Wallis test: $P = 0.0024$) (Fig. 1). Bonferroni post-hoc test revealed

Table 1. Clinical Details of Patients with Left-sided Complex Regional Pain Syndrome

Patient	Age (y)	Sex	Dominant hand	Affected side	Affected limb	Duration (week)	NRS	
1	74	F	Rt	Lt	Upper limb	8	4	
2	69	M	Rt	Lt	Upper limb	14	5	
3	32	M	Rt	Lt	Lower limb	60	6	
4	61	F	Rt	Lt	Lower limb	20	7	
5	68	F	Rt	Lt	Upper limb	10	8	
6	66	F	Rt	Lt	Upper limb	9	7	
7	59	F	Rt	Lt	Lower limb	228	7	
8	67	F	Rt	Lt	Upper limb	29	8	
9	67	F	Rt	Lt	Lower limb	3	7	
10	70	F	Rt	Lt	Upper limb	43	8	
Mean (SD)						63.3 (11.8)	42.4 (67.6)	6.7 (1.3)

F: female; Lt: left; M: male; NRS: numerical rating scale; Rt: right; SD: standard deviation

Table 2. Clinical Details of Patients with Right-sided Complex Regional Pain Syndrome

Patient	Age (y)	Sex	Dominant hand	Affected side	Affected limb	Duration (week)	NRS	
1	44	F	Rt	Rt	Upper limb	75	7	
2	51	M	Rt	Rt	Upper limb	4	4	
3	74	M	Rt	Rt	Upper limb	5	6	
4	43	F	Rt	Rt	Upper limb	20	6	
5	41	M	Rt	Rt	Lower limb	50	5	
6	71	F	Rt	Rt	Upper limb	3	6	
7	81	F	Rt	Rt	Upper limb	12	7	
8	65	F	Rt	Rt	Lower limb	100	6	
9	62	M	Rt	Rt	Upper limb	361	10	
10	69	F	Rt	Rt	Upper limb	9	7	
11	60	F	Rt	Rt	Lower limb	46	4	
12	54	F	Rt	Rt	Lower limb	82	5	
Mean (SD)						59.6 (13.1)	63.9 (99.5)	6.08 (1.6)

F: female; Lt: left; M: male; NRS: numerical rating scale; Rt: right; SD: standard deviation

significant differences between Lt-PHN and Lt-CRPS ($P = 0.0059$) and between Lt-CRPS and Rt-CRPS ($P = 0.0001$). The magnitude of the deviation of the vSM judgments (namely, absolute values of the results) among the groups was not significantly different in either condition by the Kruskal-Wallis test (light, $P = 0.31$; dark, $P = 0.15$). Pain intensities were compared among the groups (Kruskal-Wallis test, $P = 0.55$). In all groups, we found no significant correlation (Spearman rank correlation test) between pain intensity and the amount of deviation in vSM position judgments in the light (Lt-PHN, $P = 0.53$; Rt-PHN, $P = 0.43$; Lt-CRPS, $P = 0.52$; and Rt-CRPS, $P = 0.08$) or the dark (Lt-PHN, $P = 0.28$; Rt-PHN, $P = 0.62$; Lt-CRPS, $P = 0.19$; and Rt-CRPS, $P = 0.98$). There was no significant

correlation between pain duration and the amount of vSM deviation in the light (Lt-PHN, $P = 0.83$; Rt-PHN, $P = 0.21$; Lt-CRPS, $P = 0.52$; and Rt-CRPS, $P = 0.73$) or the dark (Lt-PHN, $P = 0.26$; Rt-PHN, $P = 0.23$; Lt-CRPS, $P = 0.18$; and Rt-CRPS, $P = 0.83$).

Discussion

To determine whether chronic pain distorts visuospatial perception, we evaluated vSM representation in patients with CRPS and PHN under light and dark conditions. In the light, each vSM position approximately matched the OM position. In the dark, the vSM position of CRPS patients deviated towards the affected side. The vSM position of

Table 3. Clinical Details of Patients with Left-sided Post Herpetic Neuralgia

Patient	Age (y)	Sex	Dominant hand	Affected side	Affected body part	Duration (week)	NRS	
1	84	M	Rt	Lt	face (V1)	150	8	
2	65	F	Rt	Lt	body trunk (Th10)	30	5	
3	41	M	Rt	Lt	upper limb (C7)	4	6	
4	81	M	Rt	Lt	lower limb (S2)	44	5	
5	58	M	Rt	Lt	lower limb (S2)	15	5	
6	72	F	Rt	Lt	body trunk (Th2)	21	4	
7	68	M	Rt	Lt	face (V1)	12	5	
8	66	M	Rt	Lt	lower limb (L1)	20	6	
9	79	F	Rt	Lt	body trunk (Th12)	200	7	
10	44	F	Rt	Lt	body trunk (Th12)	150	9	
11	41	M	Rt	Lt	body trunk (Th3)	14	8	
12	20	F	Rt	Lt	upper limb (C8)	3	8	
13	53	M	Rt	Lt	body trunk (Th10)	24	4	
Mean (SD)						59.4 (18.9)	52.8 (66.8)	6.15 (1.68)

F: female; Lt: left; M: male; NRS: numerical rating scale; Rt: right; SD: standard deviation

C for cervical, Th for thoracic, L for lumbar, and S for sacral. The trigeminal nerve is the fifth cranial nerve, represented by V.

Table 4. Clinical Details of Patients with Right-sided Post-herpetic Neuralgia

Patient	Age (y)	Sex	Dominant hand	Affected side	Affected limb	Duration (week)	NRS	
1	88	M	Rt	Rt	face (V1)	180	8	
2	64	M	Rt	Rt	upper limb (C6)	20	6	
3	40	F	Rt	Rt	body trunk (Th10)	40	6	
4	68	F	Rt	Rt	body trunk (Th3)	4	5	
5	51	F	Rt	Rt	body trunk (Th10)	60	5	
6	56	M	Rt	Rt	body trunk (Th8)	12	6	
7	44	F	Rt	Rt	face (V2)	3	8	
8	69	M	Rt	Rt	face (V1)	60	7	
9	81	F	Rt	Rt	upper limb (C6)	18	6	
10	70	M	Rt	Rt	upper limb (C8)	39	5	
11	81	M	Rt	Rt	body trunk (Th3)	70	4	
12	48	F	Rt	Rt	upper limb (C5)	50	6	
13	77	F	Rt	Rt	body trunk (Th2)	16	7	
14	21	F	Rt	Rt	face (V1)	24	6	
Mean (SD)						61.3 (18.8)	42.6 (45.1)	6.07 (1.14)

F: female; Lt: left; M: male; NRS: numerical rating scale; Rt: right; SD: standard deviation

PHN patients did not, however, deviate towards the affected side in the dark, even though the disease durations were similar between CRPS and PHN patients. Therefore, our results suggest that the deviation of vSMJ in CRPS patients would not be related to the chronicity of their pain. This is supported by our findings that the deviation of vSMJ did not show a linear correlation with disease duration.

Pathologic Pain in One Extremity of CRPS Impairs Egocentric Reference Frame

Concerning the different aspects of spatial coordinate frames, a distinction should be made among allocentric, egocentric, and object-centred (environment-centred) reference frames.¹⁷ Visuospatial information is provided to the neural substrate for space perception in different reference frames according to the specific task demands.

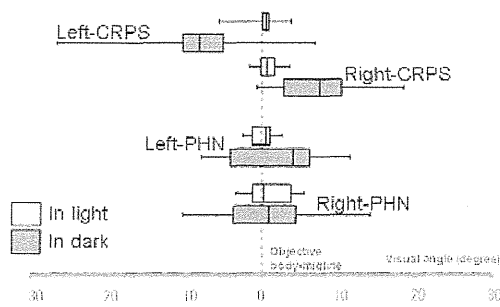


Fig. 1. The subjective body-midline (SM) representation of respective groups in light and dark conditions is expressed in degrees of visual angle.

The dotted line represents the objective body-midline. White (light condition) and gray (dark condition) boxes represent the 25th to 75th percentiles, with the vertical black line showing the median SM judgment, under the light and dark conditions, respectively. The extended bars represent the 10th to 90th percentiles. Positive values indicate a rightward shift of SM representation and negative values indicate a leftward shift. The results across the 4 patient-groups were analysed for light and dark conditions separately using the Kruskal-Wallis test ($P < 0.05$) and then the multiplicative Bonferroni correction ($P < 0.0083$).

Left-CRPS: left-sided complex regional pain syndrome (CRPS) patients; Right-CRPS: right-sided CRPS patients; Left-PHN: left-sided post-herpetic neuralgia (PHN) patients; Right-PHN: right-sided PHN patients.

When we determine the spatial location of visual stimuli, we roughly capture the position of visual stimuli in the environment (object-centred reference frame). Allocentric reference frame is defined as relative spatial relations between 2 or more stimuli in three-dimensional space, independent of the self-body. Meanwhile, egocentric reference frame absolutely relates the subjective direction of the sagittal midline of the body with the location of the visual stimuli. The present vSMJ-task performed in the dark evaluated the egocentric reference frame, as participants could not code the spatial position of the visual stimuli with reference to other visible objects. They, therefore, must have specified a subjective direction to the visual stimuli in relation to their own body. Our finding that vSM representation of CRPS patients deviated only in the dark suggests that unilateral pain of CRPS has an influence on the egocentric reference frame. Meanwhile, CRPS patients (and PHN patients) demonstrated an approximately correct vSM position in the light. There is a strong likelihood that the patients used visible objects (e.g., edges of the screen, borders of walls) as references in order to judge the location of the visual stimuli correctly. Humans are able to perceive the surrounding space properly by integrating and transforming all of these reference frames, and hence we considered that CRPS patients are compensated for the impaired egocentric reference frame with intact allocentric and/or object-centred (environment-centred) reference frames. This finding is consistent with a previous report¹⁷ that CRPS patients showed no typical abnormalities in a

visual line bisection task which primarily evaluates the allocentric and object-centred reference frames.¹⁸ Thus, consistent with our previous report,¹⁵ we demonstrated that unilateral pain of CRPS distorts visuospatial perception, shifting the egocentric reference frame towards the affected side. However, unilateral pain of PHN did not distort the egocentric reference frame. CRPS patients suffered pain in a limb, whereas most of our PHN patients suffered pain in the face or body-trunk. Somatosensory inputs from the face and body-trunk usually project into bilateral primary and secondary somatosensory cortices. Since unilateral somatosensory information from the face or body-trunk is processed in both right and left cerebral hemispheres, the laterality of the somatosensory information might not have any impact on egocentric reference frame, hence resulting in covert distortion of vSM judgments in PHN patients.

Pathologic Pain Relates to Cognitive and Multimodal Disturbances in CRPS

Thus far, we suggest that unilateral pain in a limb induces the imbalance of somatosensory information from the right and left hemibodies, resulting in the deviation of the egocentric reference frame. Although the number of PHN patients suffering pain in a limb was limited, they did not show any trends to shift the vSM judgments in the dark (not shown in data). This is a significant difference between CRPS and PHN patients. To elaborate this difference, we consider the following ideas: The aetiology of PHN is limited in the peripheral nervous system, whereas the aetiology of CRPS is in both the peripheral and central nervous systems. In particular, a series of reports has suggested the involvement of supraspinal mechanisms in CRPS.¹⁹⁻²¹ These reports show that an incongruent sensorimotor loop between motor output and sensory feedback results in the pathologic pain of CRPS. The results of our present study thus suggest that the underlying mechanism of CRPS, different from that of PHN, is associated with not only peripheral and somatosensory abnormalities but also cognitive and multimodal abnormalities such as visuospatial deviation. Conventional physiotherapy modalities for CRPS patients mainly aim to improve the impaired range of motion and strength of the affected limb. Our present findings suggest that we should also address higher-order brain function associated with space perception and sensorimotor processing in future treatment strategies for CRPS. Actually, we have treated CRPS successfully by means of prism adaptation to optical deviation in which prism adaptation could neutralise the deviation of vSM representation.^{14,22} Since prism adaptation is known to have the potential to realign the coordinative spatial relationship between visual-motor reference (the action expected from a visual feed forward movement plan) and proprioceptive-motor reference (the action achieved under somatosensory

feedback control),¹⁸ we assume that prism adaptation may be a viable cognitive treatment for CRPS to retrieve congruent sensorimotor integration.

REFERENCES

1. Andersen RA. Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1421-8.
2. Karnath HO. Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1401-9.
3. Karnath HO, Sievering D, Fetter M. The interactive contribution of neck muscle proprioception and vestibular stimulation to subjective "straight ahead" orientation in man. *Exp Brain Res* 1994;101:140-6.
4. Knudsen EI, Brainard MS. Creating a unified representation of visual and auditory space in the brain. *Annu Rev Neurosci* 1995;18:19-43.
5. Biguer B, Donaldson IM, Hein A, Jeannerod M. Neck muscle vibration modifies the representation of visual motion and direction in man. *Brain* 1988;111:1405-24.
6. Karnath HO, Christ K, Hartje W. Decrease of contralateral neglect by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk midline. *Brain* 1993;116:383-96.
7. Vallar G, Rusconi ML, Barozzi S, Bernardini B, Ovadia D, Papagno C, et al. Improvement of left visuo-spatial hemineglect by left-sided transcutaneous electrical stimulation. *Neuropsychologia* 1995;33:73-82.
8. Sekiyama K, Miyauchi S, Imaruoka T, Egusa H, Tashiro T. Body image as a visuomotor transformation device revealed in adaptation to reversed vision. *Nature* 2000;407:374-7.
9. Yamamoto S, Kitazawa S. Reversal of subjective temporal order due to arm crossing. *Nat Neurosci* 2001;4:759-65.
10. Moseley GL. Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2005;65:773-8.
11. Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand perception. *Eur J Pain* 2009 in press.
12. Schwoebel J, Friedman R, Duda N, Coslett HB. Pain and the body schema: evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain* 2001;124:2098-104.
13. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003;61:1707-15.
14. Sumitani M, Rossetti Y, Shibata M, Matsuda Y, Sakaue G, Inoue T, et al. Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain. *Neurology* 2007;68:128-33.
15. Sumitani M, Shibata M, Iwakura T, Matsuda Y, Sakaue G, Inoue T, et al. Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology* 2007;68:152-4.
16. Merskey H, Bogduk N. Descriptions of chronic pain syndromes and definition. In: Merskey H, Bogduk N, editors. *Classification of Chronic Pain*. 2nd ed. Seattle; IASP Press, 1994:209-14.
17. Kerkhoff G. Spatial hemineglect in humans. *Prog Neurobiol* 2001;63:1-27.
18. Redding GM, Rossetti Y, Wallace B. Applications of prism adaptation: a tutorial in theory and method. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:431-44.
19. Harris AJ. Cortical origin of pathologic pain. *Lancet* 1999;354:1464-6.
20. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, 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.
21. McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR. Simulating sensory-motor incongruence in healthy volunteers: implications for a cortical model of pain. *Rheumatology* 2005;44:509-16.
22. Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, Shibata M, Maeda L, Saitoh Y, et al. Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. *Rheumatology* 2008;47:1038-43.

CRPS の運動障害の脳内機序と新規治療戦略

住谷昌彦*

宮内 哲** 山田芳嗣*

*東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

**情報通信研究機構未来 ICT 研究センター神戸研究所

要 旨

ヒトの感覚系は環境と自己身体を知覚するためのツールとして存在し、各種感覚情報を基に運動系が作動する。運動系が作動すると再び感覚情報が入力され、感覚系と運動系は常に情報交換を行っている。これを知覚-運動ループと呼ぶ。知覚-運動ループの破綻は病的疼痛の発症基盤となっていることが示唆されている。本稿では、CRPS 患者の視空間認知機能評価および運動機能評価から、知覚-運動ループの障害、特に体性感覚情報と視覚情報の統合の障害を示し、それを利用した視野偏位プリズム順応療法の脳内作用機序について概説する。

(ペインクリニック 30 : 922-928, 2009)

キーワード : CRPS, 視野偏位プリズム順応, 知覚-運動協応

はじめに

CRPS (complex regional pain syndrome) は、本邦版 CRPS 判定指標¹⁾にあるように、萎縮性変化、関節可動域制限、体性感覚障害 (疼痛、知覚過敏)、発汗機能障害、浮腫などを特徴的の症状とする疼痛疾患である。CRPS 患肢は比較的早期から廃用障害をきたしやすく ADL の低下が著しく、治療の主幹はリハビリテーションを中心とした“機能障害に対する治療”に置くべきであると提唱されている²⁾。

CRPS に観察される運動障害は、筋萎縮・筋力低下や関節可動域制限だけでなく、振戦、ジストニア、運動無視症状 (患肢の運動を行う際に過剰な注意を向けなければ運動が実行できない症状)³⁾など多彩である。CRPS の運動障害の原因としては、患肢の不使用に伴う筋変性や末

梢神経障害による筋変性のような末梢筋骨格系の異常⁴⁾が報告されている一方で、CRPS 患者の視覚刺激への追跡運動課題に対する運動障害が患肢だけでなく健肢にも観察されること⁵⁾や、両側大脳運動野の抑制性介在ニューロン機能の減弱⁶⁾、CRPS 患肢の脳内での運動イメージの障害^{7,8)}など中枢神経系の異常も報告されており、最近では、CRPS 患肢の運動障害が大脳の特定位の活動と関連することも明らかにされている⁹⁾。

本稿では、CRPS に対する新規治療戦略としてわれわれが行っている視野偏位プリズム順応療法の脳内メカニズムについて、CRPS の運動障害の観点から概説する。

1. 知覚-運動ループと病的疼痛

ヒトに備わっている各種感覚情報は、身体周

〈Special Article〉 Pain and brain function

CRPS-related motor disturbance and our novel therapeutic strategy by prism adaptation

Masahiko Sumitani, et al

Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

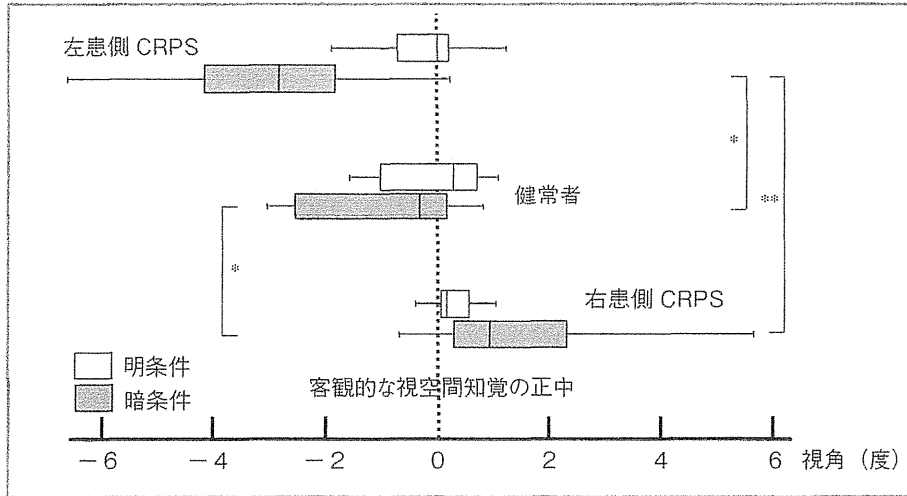


図1 CRPS 患者の視空間知覚評価 (文献 15 より引用一部改変)

左患側/右患側 CRPS 患者と健常者の明暗 2 条件下での視空間知覚評価の結果である。点線は客観的な視空間知覚の正中 (自己正中矢状断面) を示す。□ は明条件での各被験者群の 25~75% を示し、四角中の線は中央値を意味する。四角の左右の線分は 10~90% を示す。■ は暗条件での各群の結果である。横軸に示している数値は視角の値で、正の値は右方向を意味し、負の値は左方向を意味する。

*p<0.05 Scheffe test, **p<0.01 Scheffe test

周囲の環境と環境内における自己身体の位置情報と姿勢を知覚することに利用され、その感覚情報から自己身体の運動のイメージを形成し、運動計画の立案から運動の実行を行い、運動が起きれば新たな感覚情報が入力される。このように、感覚系と運動系は常に情報伝達を繰り返しており、これを知覚-運動ループと呼ぶ¹⁰⁾。健常者であっても、自己身体に関する視覚情報と体性感覚情報が一致せず知覚-運動ループが破綻した場合には疼痛など異常感覚が出現し¹¹⁾、また逆に、四肢切断後の幻肢痛患者に鏡を用いて患肢の視覚情報を与えると、患肢の知覚-運動ループが再統合される結果、幻肢の随意運動感覚が出現し幻視痛が寛解することも知られている^{12,13)}。このように知覚-運動ループは、病的疼痛の発症メカニズムと密接に関わっていることが示唆されている¹⁴⁾。

2. CRPS 患肢における知覚-運動ループの破綻

われわれは、視覚と体性感覚が自己身体および空間を知覚するための感覚系として相補的な関係性を持つことに着目し、CRPS 患者を対象に病的疼痛が視空間認知に与える影響を調査した。その結果、CRPS 患者は、明所では正確に視空間を認知できるが、暗所では患側方向に視空間認知が偏位していることを明らかにした (図 1)¹⁵⁾。この暗所での視空間認知の偏位は、神経ブロックによって疼痛が一時的に緩和した際には正常化し、疼痛の増悪とともに再び視空間知覚も患側方向に偏位した。このようにわれわれは、病的疼痛が視空間認知に直接的に関与していることを明らかにした。

ヒトが各目的な運動 (例: 目の前のコップを

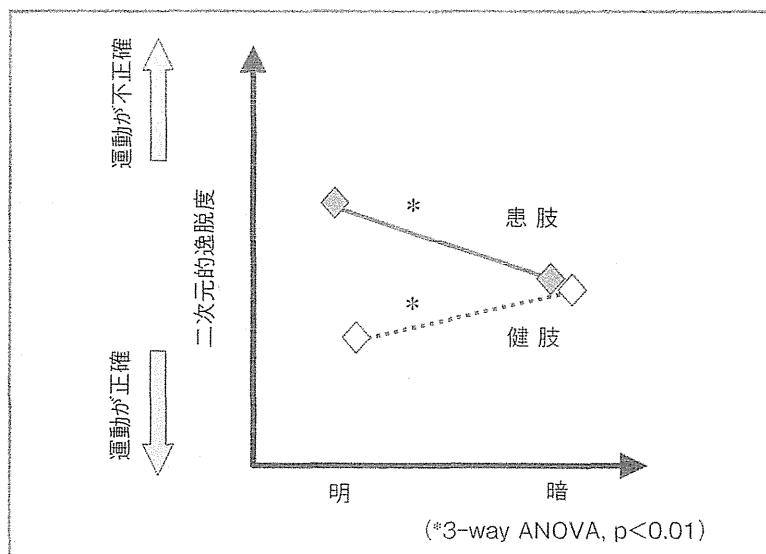


図2 CRPS 患者の患肢/健肢のポインティング動作課題での運動精度
(文献 16 より一部引用改変)

縦軸は、鼻（始点）から標的（終点）に対する上肢ポインティング運動軌跡が鼻-標的を結ぶ直線からどの程度ずれているかを面積で表した二次元的逸脱度を示し、縦軸上方に向かうほど運動が不正確であることを意味する。横軸はポインティング動作課題を行う際の明暗条件を示す。健肢の結果は白色菱形で示し、患肢の結果は灰色菱形で示している。患肢・健肢の運動精度の違いは、明暗2条件での運動制御能の違いとして表している。

*3-way ANOVA, $p < 0.01$

右手でつかむ)を行う際には、自己身体部位(例:右手)の視覚情報と体性感覚情報を統合して身体部位の空間位置を正確に認識すると同時に、目標(例:コップ)の空間位置が視覚的に認識される。続いて、目標に対する身体部位の到達運動のプログラムが立案され、運動プログラムの立案後には自己身体部位(例:右手)と目標物(例:コップ)との相対的位置関係を視覚的に補正しながら運動が遂行される¹⁰⁾。CRPS患者では視空間知覚が障害されていることから、われわれは、このような合目的な運動が障害されていることを定量化するために、眼前に提示された標的に対するポインティング動作課題を明暗2条件で行わせた。その結果、健肢は明暗条件に関わらず一定の運動精度であったが、患肢は暗条件では健肢とほぼ同等に運動

を正確に遂行することができた一方で、明条件では明らかに運動が不正確であることが明らかになった(図2)^{16,17)}。CRPS患肢の運動障害が明暗条件によって異なることから、末梢筋骨格系の異常に起因するものではなく、中枢神経系の障害に起因することが強く示唆される。暗条件での上肢の合目的な運動は、上肢の視覚情報が得られないため体性感覚情報だけに依存して制御され、明条件では視覚情報と体性感覚情報を統合して制御されている。したがって、CRPS患者の運動障害は、患肢の視覚情報と体性感覚情報の統合の障害に起因することが示唆される。CRPS患者の運動障害と関連する脳領域として、前頭頂間野(AIP: anterior intraparietal area)と中頭頂間野(MIP: medial intraparietal area)、下前頭皮質(inferior fron-

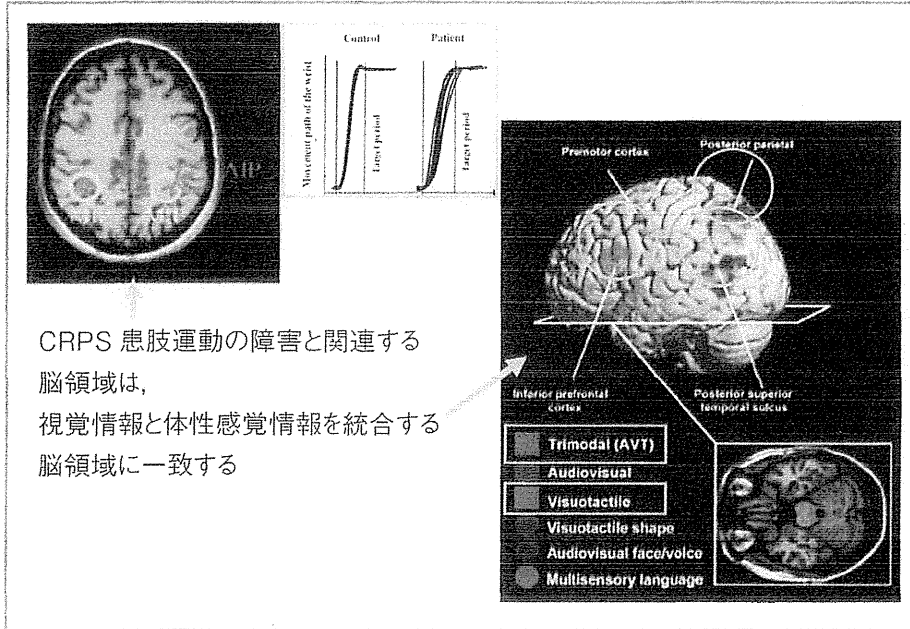


図3 CRPS 患肢の運動障害関連脳領域とその意義

tal cortex) が挙げられており²⁾。これらの脳領域は一次運動野や前運動野のような一般的な運動系に含まれる領域ではなく、各種感覚情報（視覚、体性感覚、聴覚、前庭覚）を統合する脳領域の一員として知られている¹⁸⁾ (図3)。このことは、CRPS 患者の明暗条件による運動制御能の違いが患肢の視覚情報と体性感覚情報の統合の障害に起因することを支持する。

CRPS 患者では、患肢の無視症状 (neglect-like symptom) と呼ばれる現象があり、これは患肢を自分の体の一部と感しない認知無視 (cognitive neglect) と、患肢を運動するためには視覚的に患肢を観察しつつ過剰な注意を向けなければ運動ができない運動無視 (motor neglect) という2つの症状からなる³⁾。これら無視症状はCRPS以外の神経障害性疼痛患者でも観察されるがその頻度はCRPSに有意に高く (CRPS 32.8% ; 神経障害性疼痛 14.5%)、罹病期間と相関している¹⁹⁾。CRPS 患肢の指の呼名障害²⁰⁾や大きさ知覚の障害^{21,22)}、患肢や患

側半身の体性感覚閾値の上昇²³⁾、患肢の運動イメージ時の脳賦活化の減弱⁸⁾などが無視症状と関連しているものと考えられる。

ヒトの脳は、視覚由来の身体情報があると体性感覚由来の身体情報を無視し、身体部位に関して自分と他者の判別を誤る傾向がある²⁴⁾。この研究は、自己身体の認知に関しては体性感覚情報よりも視覚情報の方が優位であり、さらに身体部位の視覚情報と体性感覚情報が合致しなければ自分の身体の一部であると認知できないことを意味する。したがって、CRPS 患者で患肢の視覚情報と体性感覚情報の統合が障害されていることが、このような無視症状の原因となっていることが考えられる。さらには、健常者を対象にした研究で自己身体の帰属感 (身体の一部を自分の身体と感すること) が失われるとその身体部位の皮膚温が低下することが報告²⁵⁾されており、CRPS 患者の視覚情報と体性感覚情報の統合の障害が、患肢に局限した自律神経失調様の症状が現れる原因となっている可

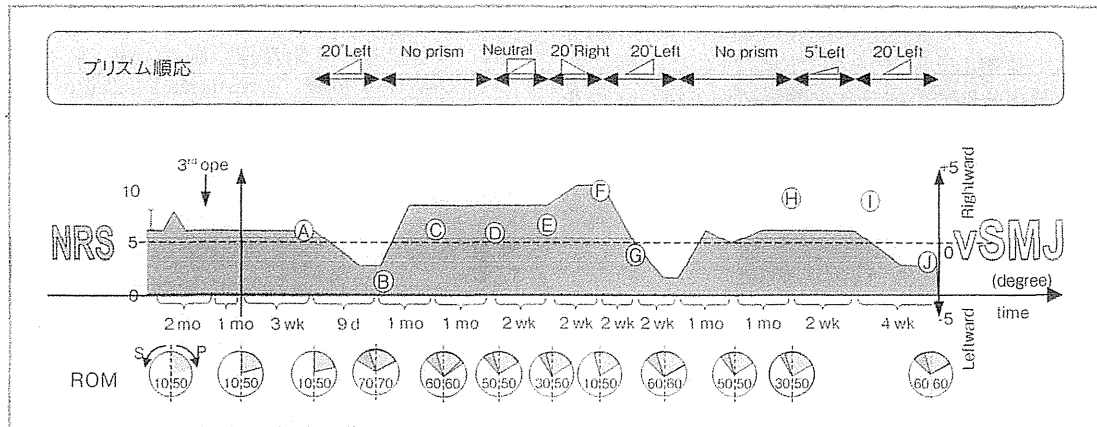


図4 プリズム順応によるCRPSの治療経過(文献26より引用一部改変)

上 段：視野偏位プリズム順応に用いたプリズムを示す。20°/5° Left/Right = 20°/5° (視角) の左向き/右向き視野偏位プリズム; Neutral = 視野偏位なし。(中段) NRS = 0~10 までの11段階 numerical rating scale で表した疼痛の強さを矩形で示している。vSMJ = 各時点 (A~J) での視空間知覚 (暗条件) の結果を表す。点線は客観的な視空間知覚の正中を示し、視空間知覚の結果が点線よりも上にある場合には視空間知覚が右 (患側) に偏位していることを意味し、点線よりも下は左 (健側) に偏位していることを意味する。

下 段：患肢の回内 (P)・回外 (S) 運動の関節可動域 (ROM) を角度 (数字) で示す。□ の範囲はプリズム順応前のROMを表し、■ の範囲は各評価時点でのROMを表す。

能性を示唆している。

3. CRPS に対する視野偏位プリズム順応療法

病的疼痛が視空間認知に直接的に影響を与えることを明らかにしたことから、われわれは、続いて、視空間認知を修飾することによる疼痛治療の可否を検討し、視空間認知の修飾法として視野偏位プリズム順応を用いた²⁶⁾。視野偏位プリズム順応は、脳梗塞後などに現れる左半側空間無視症の患者に対する治療として臨床応用されたものである²⁷⁾。

上肢 CRPS type 1 患者に対して、健側方向に 20° 視野が偏位するプリズム眼鏡を着用してビデオモニター上に無作為に出現する 50 個の点をポインティングさせることを 2 週間連日行わせて視野偏位に順応させたところ、5 例全例で初回プリズム順応直後からプリズムによる視

野偏位方向 (健側方向) への視空間認知の修飾が観察され、2 週間連日のプリズム順応後にはこの順応効果が維持されていた。疼痛の強度は初回プリズム順応直後には変化がなかった (NRS : 5.8 ± 1.5) が、2 週間連日のプリズム順応後には全例で疼痛強度が 50% 以下になった (NRS : 2.4 ± 1.5)。痛みの変化と同様に、浮腫・皮膚色調障害・協調運動障害・運動無視も初回プリズム順応直後には変化が見られなかったが、2 週間後にはほぼ寛解した。さらにわれわれは、この視野偏位プリズム順応療法の鎮痛効果が、プリズムの視野偏位方向に依存し再現性があることも比較試験によって明らかにしている (図 4)²⁶⁾。

CRPS 患者では視空間認知の障害によって患肢についての視覚情報と体性感覚情報の統合が常に破綻し続けており、この知覚-運動ループの破綻が病的疼痛の原因として考えられる。視野偏位プリズム順応で視空間知覚を矯正するこ

とによって、患肢の身体帰属感も回復（無視症状が寛解）し、さらにCRPS患者に観察される明暗条件での運動制御能の違いもほぼ正常化されたので、患肢の視覚情報と体性感覚情報が再統合されていると考えられる。そして、その結果、知覚-運動ループの再統合と病的疼痛の寛解が得られたと推察している。

おわりに

視野偏位プリズム順応による視覚情報の変化に対する体性感覚情報の修飾と運動出力の順応過程は強力で、認知神経科学領域では古くから研究されている知覚-運動協応の操作法である。しかし、その順応過程の脳内メカニズムは小脳の重要性が指摘されているが、未だ明らかではなく、議論的となっている^{28,29}。小脳は疼痛認知にとっても重要であり、疼痛に関するほとんどの脳機能画像研究で小脳の賦活化が観察されるがその意義は不明である³⁰。小脳は本来運動学習や運動の微調整に関連した脳領域であるが、CRPS患肢に観察される体性感覚情報と視覚情報の統合の障害に起因する運動障害と小脳とが直接的に関連することをプリズム順応を用いて示されれば、CRPSの運動障害に対する新規治療に繋がり、また認知神経科学としても非常に大きな意義を持つものと期待している。

謝 辞

臨床研究の施行にあたって、宮内哲先生（情報通信研究機構）、Yves Rossetti教授（フランス）、真下 節先生（大阪大学麻酔科）、柴田政彦先生（大阪大学疼痛医学講座）からご指導いただいたことに深謝いたします。

本稿の執筆にあたって日本学術振興会科学研究費（基盤C：18591702）とNEDO若手研究グラント（08C46216）の一部助成を得た。

文 献

- 1) 住谷昌彦, 柴田政彦, 真下 節, 他: CRPSの診断と治療. *Anesthesia 21 Century* 10: 1935-1940, 2008
- 2) Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, et al: An update interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of and expert panel. *Pain Practice* 2: 1-16, 2002
- 3) Galer BS, Jensen M: Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administration survey. *J Pain Symp Manag* 18: 213-217, 1999
- 4) Hulsman NM, Geertze JHB, Dijkstra PU, et al: Myopathy in CRPS-1: disuse or neurogenic? *Eur J Pain* 2009 (in press)
- 5) Ribbers GM, Mulder T, Geurts AC, et al: Reflex sympathetic dystrophy of the left hand and motor impairments of the unaffected right hand: impaired central motor processing? *Arch Phys Med Rehabil* 83: 81-85, 2002
- 6) Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, et al: Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type 1 of the hand. *Neurology* 60: 515-520, 2003
- 7) Schwobele J, Friedman R, Duda N, et al: Pain and the body schema: Evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain* 124: 2098-2114, 2001
- 8) Gieteling EW, van Rijn MA, de Jong BM, et al: Cerebral activation during motor imagery in complex regional pain syndrome 1 with dystonia. *Pain* 134: 302-309, 2008
- 9) Maihofner C, Baron R, DeCol R, et al: The motor systems shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 130: 2671-2680, 2007
- 10) Wolpert DM, Ghahramani Z: Computational principles of movement neuroscience. *Nature Neurosci* 3: S1212-S1217, 2000
- 11) McCabe CS, Blade DR: Evidence for a mismatch between the brain's movement control system and sensory system as an explanation for some pain-related disorders. *Curr Pain Headache Report* 11: 104-108, 2007
- 12) Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al: Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 357: 2206-2207, 2007
- 13) Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, et al: Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. *Rheumatolo-*

- gy 47 : 1038-1043, 2008
- 14) Harris AJ: Cortical origins of pathologic pain. *Lancet* 354 : 1464-1466, 1999
 - 15) Sumitani M, Shibata T, Iwakura T, et al: Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology* 68 : 152-154, 2007
 - 16) Sumitani M, Miyauchi S, Shibata M, et al: Pathologic pain distorts eye-hand coordination in the affected limb. (manuscript in preparation)
 - 17) 住谷昌彦, 柴田政彦, 齋藤洋一, 他: 遷延性疼痛の高次運動機能への影響. *デサントスポーツ科学* 29 : 160-166, 2008
 - 18) Driver J, Noesselt T : Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 57 : 11-23, 2008
 - 19) Frettlöh J, Huppe M, Maier C : Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain* 124 : 184-189, 2006
 - 20) Forderreuther S, Straube US: Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 110 : 756-761, 2004
 - 21) Moseley GL: Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology* 65 : 773, 2005
 - 22) Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, et al: Using the intact hand for objective assessment of phantom hand perception. *Eur J Pain* 2009 (in press)
 - 23) Rommel O, Malin JP, Zenz M, et al: Quantitative sensory testing: neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain* 93 : 279-293, 2001
 - 24) Jeannerod M : The mechanism of self-recognition in humans. *Behav Brain Res* 142 : 1-15, 2003
 - 25) Moseley GL, Olthof N, Venema A, et al: Psychologically induced cooling of a specific body part caused by the illusory ownership of an artificial counterpart. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 13169-13173, 2008
 - 26) Sumitani M, Rossetti Y, Shibata M, et al: Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain. *Neurology* 68 : 128-133, 2007
 - 27) Rossetti Y, Rode G, Pisella L, et al: Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature* 395 : 166-169, 1998
 - 28) Pisella L, Rossetti Y, Michel C, et al: Ipsidirectional impairment of prism adaptation after unilateral lesion of anterior cerebellum. *Neurology* 65 : 150-152, 2005
 - 29) Baizer JS, Kralj-Hans I, Glickstein M : Cerebellar lesions and prism adaptation in macaque monkeys. *J Neurophysiol* 81 : 1960-1965, 1999
 - 30) Saab CY, Willis WD : The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain Res Brain Res Rev* 42 : 85-95, 2003

※ ※ ※

CRPS : 診断・病態・治療の最新知識

複合性局所疼痛症候群 complex regional pain syndrome (CRPS) は激しい痛みに加え、早期から廃用症候群を引き起こすことがある。1994年に国際疼痛学会から判定指標が提唱され広く利用されるに至ったが、その曖昧さから感度は高いが特異度がきわめて低いという問題点が生じている。そこで本稿では、厚生労働省CRPS研究班の活動から日本版判定指標の沿革とシステムティックレビューによる治療エビデンスの検索結果について概説し、さらにはCRPSの高次認知機能障害とその治療について触れたい。

住谷 昌彦

SUMITANI, Masahiko
東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター

CRPSとは？

1867年に Mitchell が銃創による神経損傷後に遷延する疼痛に対して“カウザルギー causalgia”という言葉を用いて以来、骨折などの外傷や神経損傷の後に疼痛が遷延する病態に対して、さまざまな病態仮説が唱えられ、またさまざまな名称が与えられてきました。そして時を経て1994年に、国際疼痛学会 (IASP) はそのような自律神経症状様の症状を伴う疼痛疾患を CRPS (complex regional pain syndrome) と呼ぶことに統一し、神経損傷の有無によって type 1 と type 2 に分けました。type 1 は反射性交感神経性萎縮症 reflex sympathetic dystrophy (RSD) と呼ばれた神経損傷のないもので、type 2 は神経損傷を伴うカウザルギーと呼ばれたものです。

この CRPS というのは、痛みだけではなく、浮腫 (図1)、発汗異常、皮膚の萎縮性変化など、さまざまな異常を伴う疾患です。type 1 についての米国での統計によりますと*1、発症率は10万人当たり約5人、有病率は10万人当たり約20人、男女比は1:4で女性に多く、発症年齢のピークは46歳、発症部位は上肢:下肢比は2:1で上肢に多く、発症誘因は骨折が46%

となっています。

本邦における CRPS 判定指標の作成



判定指標見直しの背景

なぜ、再度 CRPS の判定指標を考える必要があるかといいますと、そこにはいくつかの背景があります。

◎医療訴訟の増加

まず一つに、CRPS 関連の医療訴訟が増えてきていることが挙げられます。手術で後遺症が残ったとか、別の病院ではちがう治療をしているのに自分はそういう治療をしてもらえなかったといったものから、重症度に対する補償ではなく、病名 (CRPS であるか否か) に対する補償を求める訴訟まであります。

◎「CRPS」の捉え方の違い

もう一つの問題は、CRPS という言葉の使われ方です。CRPS の臨床に携わっていると、CRPS, RSD, カウザルギーという言葉が、実にさまざまな意味で使われていることがわかります。

Sudeck's atrophy というのは骨折の術後に早期から骨萎縮をきたす病態ですが、その場合にも「CRPS だから治