

201127003A

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

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

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 洋一

平成24（2012）年 5月

# 目 次

## I. 総括研究報告

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

大阪大学産学連携本部 脳神経制御外科 特任教授 齋藤洋一

## II. 分担研究報告

1. 脳卒中後疼痛の薬理学的背景と経頭蓋磁気刺激の効果についての研究

日本大学医学部応用システム神経科学 教授 山本隆充

日本大学医学部脳神経外科 教授 片山容一

2. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

近畿大学医学部堺病院神経内科 教授 中村雄作

3. 「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」に関する研究

福島県立医科大学神経内科 教授 宇川義一

4. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

北海道大学リハビリテーション科 教授 生駒一憲

5. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野の継続的反復経頭蓋磁気刺激の研究

浜松医科大学 脳神経外科 准教授 杉山憲嗣

6. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

自然科学研究機構生理学研究所 教授 柿木隆介

7. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

産業医科大学 神経内科 准教授 魚住武則

8. 一次運動野刺激による疼痛メカニズム解明に関する研究

大阪大学大学院 医学系研究科 准教授 下瀬川恵久

9. 難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

山梨大学 大学院医学工学総合研究部 准教授 下川敏雄

### Ⅲ. 資 料

1. 開催班会議
2. 班構成員名簿
3. 研究成果の刊行に関する一覧表
4. 業績別刷り

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
（総括）研究報告書

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

研究代表者 齋藤 洋一 大阪大学産学連携本部 脳神経制御外科  
特任教授

研究要旨：

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

**研究分担者氏名・所属機関・職名**

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

**A. 研究目的**

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

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

**B. 研究方法**

1. 多施設共同研究のプロトコールとして2週間の連日rTMS(5Hz、500回、安静時運動閾値の90%)を施行し、有効性と安全性を検証した。患者はシャム刺激と本刺激のクロスオーバー試験を受けた。
2. 温冷覚刺激装置(Pathway)を用いて、rTMS前後での温度覚の変化を評価しており、反復経頭蓋磁気刺激療法による疼痛軽減のメカニズムが温痛覚閾値の変化に基づくのかどうかを検討した。

**(倫理面への配慮)**

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

## C. 研究結果

1. 多施設共同研究に関する7施設で倫理委員会での承認取得。臨床研究としてUMIN登録を行った(UMIN-CTR R000003048)。各施設での承認取得後、順に症例をエントリーし、目標の70例のエントリーが終了した。結果として61例(男性39例、女性22例)が臨床研究を終えることができた。エントリーの大多数が脳卒中後疼痛であった。rTMSによる問題となる有害事象はなかった。rTMS前後の短期効果では終了直後、60分後ともに疼痛尺度、マギル疼痛質問表ともに本刺激で有意な除痛効果が見られた。有意な除痛効果がみられた割合は20%であった。2週間の一連の治療中、除痛効果の持越しが見られたが、治療後に有意な持越し効果は見られなかった。PGICスコアは本刺激中、有意に改善が見られ、フォロー中は有意差がなかった。ベックウツスケールには有意な変化がなかった。有効因子解析では、有意差はないが、60歳以下、レンズ核病変で、治療反応性が良い傾向が見られた。

2. 温度知覚のrTMS前後の比較については、現在症例を蓄積中である。症例によってはM1高頻度刺激で知覚閾値に変化が見られるが、7例程度では、有意差が得られない。

## D. 考察

本研究は連日刺激による有意な短期の除痛効果を示した最初の前向き試験である。今回の報告は規模が最大で、難治性神経因性疼痛に限っているのが特徴である。今回の除痛効果の検討では、過去の報告と比べて、有効性がマイルドであるが、理由とし

ては高齢者が多く、脳卒中後疼痛が多いのが原因と考えている。除痛効果のメカニズムとしては、運動野を刺激することで、脳内の疼痛認知機構が変化すると推測される。

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

## E. 結論

1. 多施設共同研究に関しては、目標の70例の登録があった。rTMSが難治性神経障害性疼痛に有意な除痛効果が示された。

2. 周期性激痛にはrTMSは有効性が見込めない。

## F. 健康危険情報

現在のところ特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Naoki Tani, Youichi Saitoh :  
Electrical Stimulation of  
Primary Motor Cortex for Parkinson's  
Syndrome . Diagnostics and  
Rehabilitation of Parkinson's  
Disease , 493-508,2011
2. Arita H, Kishima H, Iwaisako K,  
Saitoh Y, Hosomi K, Hashimoto N,  
Yoshimine T; Hemifacial spasm  
caused by intra-axial brainstem  
cavernous angioma with venous  
angiomas: a case report. British J  
Neurosurg : , 2011.
3. Tani N, Hirata M, Motoki Y, Saitoh Y,  
Yanagisawa T, Goto T, Hosomi K,  
Kozu A, Kishima H, Yorifuji S,  
Yoshimine T : Quantitative analysis  
of phosphenes induced by  
navigation-guided repetitive  
transcranial magnetic stimulation.,

- Brain Stimul 4(1): 28-37,2011
4. Goto T, Hirata M, Umekawa Y, Yanagisawa T, Shayne M, Saitoh Y, Kishima H, Yorifuji S, Yoshimine T : Frequency-dependent spatiotemporal distribution of cerebral oscillatory changes during silent reading: a magnetoencephalographic group analysis. *Neuroimag*, 54(1): 560-7,2011
  5. Aly MM, Saitoh Y, Kishima H, Hosomi K, Yoshimine T : Importance of distinction between paroxysmal and continuous patterns of pain during evaluation of pain after brachial plexus injury. *Acta Neurochirurgica*, 153(2): 437-8,author reply 439,2011
  6. Ali M, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Kishima H, Morris S, Shibata M, Yoshimine T : Differential Efficacy of Electrical Motor Cortex Stimulation and Lesioning of the Dorsal Root Entry Zone for Continuous versus Paroxysmal Pain after Brachial Plexus Avulsion. *Neurosurgery*, 68:1252-8,2011
  7. Aly MM, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Kishima H, Yoshimine T : Reply to Letter to the Editor: Spinal cord stimulation for thalamic or central pain. *Neurosurgery*, 68: E1507-8,2011
  8. Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Goto T, Kishima H, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T : Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals. *J Neurosurg*,11:1-8,2011
  9. Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M, Goto T, Morris S, Harada Y, Yanagisawa T, Aly MM, Yoshimine T : Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain*,152(4):860-865,2011
  10. Takufumi Yanagisawa, Masayuki Hirata, Youichi Saitoh, Haruhiko Kishima, Kojiro Matsushita, Tetsu Goto, Ryohei Fukuma, Hiroshi Yokoi, Yukiyasu Kamitani, Toshiki Yoshimine : Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients, *Annals of Neurology*,2011
  11. Kazuhide Moriyama, Kazushige Murakawa, Takeshi Uno, Kiyoshige Oseto, Minoru Kawanishi, Yoichi Saito, Takaomi Taira, Masanori Yamauchi : "A Prospective, Open-Label, Multicenter Study to Assess the Efficacy of Spinal Cord Stimulation and Identify Patients Who Would Benefit" : *Neuromodulation*, 1525-1403,2011
  12. 細見晃一、齋藤洋一、後藤 哲、吉峰俊樹：拡散テンソル画 (Tractography) ペインクリニック 32(3):431-438 2011
  13. 齋藤洋一：経頭蓋磁気刺激 クリニカルニューロサイエンス 29:426-429 2011
  14. 福島大志、西川 敦、宮崎文夫、関野正樹、安室喜弘、松崎大河、細見晃一、齋藤洋一：在宅型反復経頭蓋磁気刺激治療のための磁場ナビゲーションシステムの開発 生体医工 49(1):122-131 2011
  15. 貴島晴彦、柳澤琢史、押野 悟、平田雅之、細見晃一、圓尾知之、谷 直樹、Mohamed Ali、後藤 哲、原田 悠、Morris Shane、齋藤洋一、吉峰俊樹：Local field potential から考えるパーキンソン病に対する STN-DBS の展望 機能的脳神経外科 50(1):2-3 2011
  16. 圓尾知之、齋藤洋一、細見晃一、貴島晴彦、押野 悟、平田雅之、後藤 哲、Morris Shayne、原田 悠、吉峰俊樹：パーキンソン病に対する反復的経頭蓋頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の有効性の検討 機能的脳神経外科 50(1):5-7 2011
  17. 細見晃一、齋藤洋一、貴島晴彦、平田雅之、押野 悟、Mohamed Ali、吉峰俊樹：経頭蓋磁気刺激による大脳運動野刺激療法の確立 機能的脳神経外科 50(1):10-11 2011
  18. 平田雅之、松下光次郎、後藤 哲、モリス シェイン、柳澤琢史、鈴木隆文、吉田 毅、佐藤文博、齋藤洋一、貴島

- 晴彦、原田 悠、川人光男、吉峰俊樹：  
ブレイン・マイシン・インターフェイスによる運動・意思疎通機能再建のためのワイヤレス完全体内埋込装置の開発 機能的脳神経外科 50(1):16-17  
2011
19. 齋藤洋一：塩酸サルボグレラートとパロキセチンによる中枢性脳卒中後疼痛の抑制効果 Pain Res 26(2): 86-86  
2011
20. 細見晃一、下川敏雄、齋藤洋一 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に対する医師の期待、理解に関するアンケート調査 Pain Res 26(2): 86-86 2011
21. 柴田政彦、齋藤洋一、編集部：大阪大学医学部附属病院疼痛医療センター Practice of Pain Management 2(2): 122-129 2011
22. 齋藤洋一：最新知識を速攻チェック！脳速トレーニングシート 脳神経外科速報 21(9): 1026-1026 2011
23. 齋藤洋一：経頭蓋磁気刺激の治療への応用 脳神経外科速報 21(9): 1005-1011 2011
24. 細見晃一、貴島晴彦、平田雅之、押野悟、谷直樹、後藤哲、圓尾知之、Sheyne Morris、影山悠、松崎大河、Khoo Hui Ming、吉峰俊樹、齋藤洋一：経頭蓋磁気刺激による大脳運動野刺激療法 機能的脳神経外科 50(2):185-191  
2011
25. 齋藤洋一：大脳皮質運動野刺激による疼痛治療の実際 2)反復経頭蓋磁気刺激療法と今後の課題 ペインクリニック 33(suppl):121-127 2011
26. 平田雅之、松下光次郎、後藤 哲、モリス シェイン、柳澤琢史、鈴木隆文、吉田 毅、佐藤文博、齋藤洋一、貴島晴彦、原田 悠、川人光男、吉峰俊樹：  
ブレイン・マイシン・インターフェイスによる運動・意思疎通機能再建のためのワイヤレス完全体内埋込装置の開発 機能的脳神経外科 50(2):155-159 2011
27. 柳澤琢史、平田雅之、齋藤洋一、貴島晴彦、後藤 哲、福岡 良平、横井 浩史、押谷 之康、吉峰俊樹：麻痺患者における感覚運動野皮質脳波の変化とBMIへの応用 機能的脳神経外科 50(2):124-128 2011
- ## 2. 学会発表
1. T. Maruo, Y. Saitoh, K. Hosomi, H. Kishima, M. Hirata, S. Oshino, N. Tani, S. Morris, Y. Harada, T. Yoshimine : "The effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) on temperature sensation in patients with Parkinson's disease" 14th European Congress on clinical Neurophysiology 2011/06/21 Rome,Italy Poster
  2. K. Hosomi, Y. Saitoh, H. Kishima, M. Hirata, S. Oshino, N. Tani, T. Maruo, S. Morris, Y. Harada, T. Yoshimine : Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain.14th European Congress on clinical Neurophysiology 2011/06/23 Rome,Italy Poster
  3. K. Hosomi, Y. Saitoh, H. Kishima, S. Oshino, M. Hirata, N. Tani, T. Maruo, T. Yoshimine : "Cortical excitability changes in high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain" 14th European Congress on clinical Neurophysiology 2011/06/25 Rome,Italy Poster
  4. T. Maruo, Y. Saitoh, K. Hosomi, H. Kishima, M. Hirata, S. Oshino, N. Tani, S. Morris, Y. Harada, T. Yoshimine : "The consecutive effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease" 14th European Congress on clinical Neurophysiology 2011/06/25 Rome,Italy Poster
  5. Masaki Sekino, Takuya Kato, Taiga Matsuzaki, Atsushi Nishikawa, Youichi Saitoh, and Hiroyuki Ohshiki : A novel coil design for transcranial magnetic stimulation.33rd An



- nual Meeting of the Bioelectromagnetics Society 2011/06/12-17 Halifax, Canada Poster
6. Takuya Kato, Masaki Sekino, Taiga Matsuzaki, Atsushi Nishikawa, Youichi Saitoh, and Hiroyuki Ohsaki : Fabrication of a prototype magnetic stimulator equipped with eccentric spiral coils.33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2011/08/30-09/03 Boston, USA Poster
  7. 平田雅之、柳澤琢史、貴島晴彦、後藤哲、齋藤洋一、細見晃一、吉峰俊樹：脳律動変化にもとづいたてんかん制御へのアプローチ 第34回日本てんかん外科学会 2011年1月20日 広島
  8. 二宮宏智、加藤天美、中野直樹、貴島晴彦、吉峰俊樹：皮質下出血後の難治性てんかんに外科治療が奏功した一例 第34回日本てんかん外科学会 2011年1月20日 広島
  9. 押野 悟、松本勝美、竹綱成典、鶴菌浩一郎、貴島晴彦、吉峰俊樹：高齢者の非痙攣性てんかん重責 第34回日本てんかん外科学会 2011年1月20日 広島
  10. 平田 雅之、松下 光次郎、後藤 哲、柳澤琢史、モリスシェイン、鈴木 隆文、吉田 毅、佐藤文博、齋藤洋一、貴島 晴彦、影山 悠、川人 光男、吉峰 俊樹：ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・意思疎通機能再建のためのワイヤレス完全体内埋込装置の開発 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月21日 広島
  11. 齋藤洋一：塩酸サルポグレラートまたはパロキセチンによる中枢性脳卒中後疼痛の抑制効果 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月22日 広島
  12. 細見晃一、齋藤洋一、貴島晴彦、平田雅之、谷 直樹、後藤 哲、圓尾知之、Morris Shyne、原田 悠、柳澤琢史、Ali Mohamed、吉峰俊樹：経頭蓋磁気刺激による大脳運動野刺激療法の確立 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月21日 広島
  13. 圓尾知之、齋藤洋一、細見晃一、貴島晴彦、谷 直樹、モリス シェイン、原田 悠、平田雅之、後藤 哲、柳澤琢史、吉峰俊樹：パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の有効性の検討 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月21日 広島
  14. 貴島晴彦：バクロフェン髄腔内持続投与療法 —その適応疾患と問題— 第50回日本定位・機能神経外科学会2011年1月21日 広島
  15. 貴島晴彦、柳澤琢史、押野 悟、平田雅之、細見晃一、圓尾知之、谷 直樹、モハメッド アリ、原田 悠、後藤 哲、モリスシェイン、齋藤洋一、吉峰俊樹：Local field potentialからみるパーキンソン病に対するSTN-DBSの展望 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月21日 広島
  16. 柳澤琢史、平田雅之、齋藤洋一、貴島晴彦、後藤 哲、松下光次郎、福岡良平、横井浩史、神谷 之康、吉峰俊樹：麻痺患者における感覚運動野皮質脳波の変化とBMIへの応用 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月22日 広島
  17. 谷 直樹、岩室宏一、Olivier Joly、Lynn Uhrig、Le Bhihan Denis、Palfi Stephane、Jarraya Bechir、貴島晴彦、齋藤洋一、吉峰俊樹：USPIOを用いたMRIによるアカゲザルの視床下核の可視化 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011年1月22日 広島
  18. 細見晃一、齋藤洋一、貴島晴彦、押野悟、Ali Mohamed、谷直樹、圓尾知之、Morris Shayne、原田悠、吉峰俊樹：中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション 第36回日本脳卒中学会 2011年7月30日 京都
  19. 加藤拓哉、関野正樹、西川敦、齋藤洋一、大崎博之：経頭蓋磁気刺激用コイルの電磁特性の数値解析 第50回日本生体医工学会大会 2011年4月29日-5月1日 東京
  20. 岡田旭央、西川敦、福島大志、宮崎文夫、関野正樹、安室喜弘、松崎大河、細見晃一、齋藤洋一：“在宅型rTMS治

- 療のための磁場誘導システムの開発—  
ドロネー分割を用いた誘導に必要なデ  
ータ収集の簡易化— 第50回日本生体  
医工学会大会 2011年4月29日—5月1  
日 東京
21. Koichi Hosomi, Atsushi Nishikawa,  
Yoshihiro Yasumuro, Masaki Sekin  
o Taiga Matsuzaki, Tomoyuki Mar  
uo, Youichi Saitoh : Establishment  
of repetitive transcranial magnetic  
stimulation (rTMS) for intractable  
neurological diseases and develop  
ment of the rTMS device for home  
use "大阪大学グローバルCOE「認知  
脳理解に基づく未来工学創成」 第4  
回シンポジウム2011年5月13日 大阪
  22. 齋藤洋一: 脊髄刺激療法の可能性 第2  
5回日本心血管インターベンション治  
療学会 2011年5月20日 愛知
  23. 細見晃一、圓尾知之、貴島晴彦、押野  
悟、谷 直樹、吉峰俊樹、齋藤洋一:  
視床下核刺激療法によるパーキンソン  
病患者の温痛覚の改善 第25回日本ニ  
ュロモデュレーション学会 2011年5  
月21日 東京
  24. 柳澤琢史、貴島晴彦、後藤雄子、押野  
悟、細見晃一、圓尾知之、谷 直樹、  
平田雅之、齋藤洋一、吉峰俊樹: 頸髄  
引き抜き損傷後疼痛に対する一次運動  
野電気刺激療法と後根進入帯破壊術の  
効果比較 第25回日本ニューロモデ  
レーション学会 2011年5月21日 東京
  25. 齋藤洋一、細見晃一、押野 悟、貴島  
晴彦、吉峰俊樹: 髄腔内バクロフェン  
投与療法による呼吸機能改善 第25回  
日本ニューロモデュレーション学会 20  
11年5月21日 東京
  26. 関野正樹、加藤拓哉、松崎大河、西川  
敦、齋藤洋一、大崎博之: 偏心8字巻線  
からなる経頭蓋磁気刺激用コイルの刺  
激 第26回 日本生体磁気学会大会  
2011年6月3日 福岡
  27. 細見晃一: "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に対する  
医師の期待、理解に関するアンケート  
調査"第33回日本疼痛学会 2011年7月  
22日 愛媛
  28. 齋藤洋一、平田雅之: 一次運動野刺激  
療法とBMI 第21回 脳血管シンポジ  
ウム 2011年9月10日 大阪
  29. 細見晃一、貴島晴彦、押野 悟、木下  
学、平田雅之、後藤 哲、圓尾知之、  
Khoo Hui Ming、下野九里子、沖永剛  
志、加藤天美、齋藤洋一、吉峰俊樹:  
内側側頭葉てんかんにおける中枢性ベ  
ンゾジアゼピン受容体と糖代謝分布の相  
違 第45回日本てんかん学会 2011  
年10月6日 新潟
  30. 圓尾知之、齋藤洋一、細見晃一、貴島  
晴彦、平田雅之、押野 悟、谷 直樹、  
影山 悠、Morris Shayne、後藤 哲、  
Khoo Hui Ming、吉峰俊樹: 視床下核  
刺激療法 (STN-DBS) がパーキンソン  
病患者の温痛覚に及ぼす影響 第5  
回パーキンソン病・運動障害疾患コン  
gress 2011年10月8日 東京
  31. 平田 雅之、柳澤 琢史、松下 光次郎、  
後藤 哲、Morris Shayne Jason、  
影山 悠、菅田 陽怜、貴島 晴彦、齋藤  
洋一、鈴木 隆文、横井 浩史、神谷  
之康、川人 光男、吉峰 俊樹: "ブレ  
イン・マシン・インターフェースを用  
いた脳機能再建: ブレイン・マシン・  
インターフェースを用いた脳機能再建:  
計算機脳科学にもとづいた脳神経外科  
新規治療" 日本脳神経外科学会 第  
70回学術総会 2011年10月12日  
横浜
  32. 後藤 哲、平田 雅之、橋本 直哉、貴島  
晴彦、木下 学、Morris Shayne Jason、  
影山 悠、Khoo Hui Ming、齋藤洋  
一、吉峰 俊樹: "脳磁図による $\gamma$ 律動  
計測が覚醒下言語マッピングに果たす  
役割 日本脳神経外科学会 第70回学  
術総会 2011年10月12日 横浜
  33. 押野 悟、木下 学、有田英之、大月道夫、  
北村哲行、吉峰俊樹、齋藤洋一: 先端  
巨大症に対する集学的治療 "Multimo  
dality treatment for Acromegaly"  
日本脳神経外科学会 第70回学術総会  
2011年10月12日 横浜
  34. 柳澤琢史、平 田雅之、齋藤洋一、貴島  
晴彦、後藤哲、福間 良平、横井 浩、  
神谷 之康、吉峰俊樹: 脳損傷後の皮質  
脳波変化の定量的解析とBMIへの応用  
Cortical reorganization of sensorim  
otor cortex with paralysis and its  
application for BMI 日本脳神経外科  
学会 第70回学術総会 2011年10月1  
2日 横浜

35. 齋藤 洋一、細見 晃一、圓尾 知之、谷 直樹、貴島 晴彦、押野 悟、Morris Shayne、平田 雅之、吉峰 俊樹：一次運動野刺激療法の検証と展望 日本脳神経外科学会 第70回学術総会 2011年10月12日 横浜
36. 圓尾 知之：パーキンソン病患者の歩行障害に対する反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の可能性 日本脳神経外科学会 第70回学術総会 2011年10月13日 横浜
37. 細見晃一：脳卒中回復期における運動機能回復を目指したニューロモデュレーション 日本脳神経外科学会 第70回学術総会 2011年10月14日 横浜
38. 細見 晃一、貴島 晴彦、押野 悟、谷 直樹、圓尾 知之、影山 悠、Morris Shayne、小金丸聡子、松崎大河、平田 雅之、後藤哲、Khoo Hui Ming、吉峰 俊樹、齋藤洋一：神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激の効果予測因子 第41回日本臨床脳神経生理学会・学術大会 2011年11月12日 静岡

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得（出願）

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

## II. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）

分担研究報告書

脳卒中後疼痛の薬理学的背景と経頭蓋磁気刺激の効果についての研究

研究分担者 山本隆充 日本大学医学部応用システム神経科学教授

研究分担者 片山容一 日本大学医学部脳神経外科教授

研究要旨：Post-stroke pain に対する反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の除痛効果とドラッグチャレンジテストの結果を比較し、rTMS におけるドラッグチャレンジテストの意義について検討した。ドラッグチャレンジテストでは、ケタミン、モルフィン、サイオペンタールによる VAS の最大減少率と rTMS による VAS の最大減少率に相関関係を認め、rTMS による除痛効果を予測するのに有用であることが明らかとなった。さらにドラッグチャレンジテストの結果にもとづく併用薬の選択は rTMS の有効率を高めることができる。

#### A. 研究目的

Post-stroke pain に対しては大脳皮質運動野刺激(MCS)が有効であることが報告されている。その臨床経験をもとに、非侵襲的な反復経頭蓋磁気刺激療法による大脳皮質運動野刺激が行われている。また、治療が困難なことが多いPost-stroke pain において、ドラッグチャレンジテストによって痛みの薬理学的背景を明らかにすることは、治療方針、手術適応、併用薬剤の決定にも重要である。MCS の除痛効果とドラッグチャレンジテストの結果との比較については報告されているが、rTMS を用いた大脳皮質運動野刺激による除痛効果とドラッグチャレンジテストの結果との比較については明らかでない。

そこで本研究では、Post-stroke pain における rTMS を用いた大脳皮質運動野刺激による除痛効果と、ドラッグチャレンジテストの結果との比較を行った。

#### B. 研究方法

##### 1.対象

Post-stroke pain の 16 症例(男性 8 症例、女性 8 症例、年齢 54～85 歳、平均年齢 65±8.5 歳)を対象とした。原因疾患は脳出血 11 例、脳梗塞 5 例であった。全症例が、疼痛発症から 6 カ月以上経過しており、平均疼痛羅病期間は 44.75 ヶ月であった。

##### 2.反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)

各症例に対して Sham(偽)刺激と本刺激を行った。rTMS の方法は、光学式 TMS 用ナビゲーションシステム(Brainsight Frameless Navigation System;Rogue Research Inc.)を用いた。刺激部位は疼痛部位に対応する大脳皮質運動野(疼痛側と対側)に定め、コイルの刺激点を中心になるように 70mm の 8 の字コイル (PN9925-00; Magstim Company, Whitland, UK) を患者頭部に専用固定具にて

[テキストを入力]

固定し、Magstim Super Rapid (Magstim Company, Whitland, UK)で、反復刺激を行った。刺激条件は、日本臨床神経生理学会が推奨する Wassermann のガイドラインに従って、 $50\mu\text{V}$  以上の MEP (motor evoked potential) を刺激 10 回中 5 回以上誘発できる最低刺激強度を求め、これを安静時運動閾値 (resting motor threshold) とした。安静時運動閾値と同じ刺激強度 (100% の刺激強度) を用いて、5Hz の周波数で、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。

Sham 刺激では、頭蓋骨に対してコイルを 45 度傾けながら離し、本刺激と同条件で刺激を行った。Sham 刺激と本刺激の間隔は刺激の影響が消失すると予想される約 48 時間以上の期間を置いて施行した。

### 3. ドラッグチャレンジテスト

ドラッグチャレンジテストには、ケタミン、モルフィン、サイオペンタールの 3 種類の薬物を使用した。生理食塩水を 5 分間隔で 2 回投与後、ケタミンテストは ketamine hydrochloride 5mg を 5 分間隔で 5 回、合計 25mg まで静脈内投与した。モルヒネテストは、同様に morphine hydrochloride 3mg を 5 分間隔で 6 回、合計 18mg まで静脈内投与した。サイオペンタールテストは、同様に thiopental sodium 50mg を 5 分間隔で 5 回、合計 250mg まで静脈内投与し、途中で入眠した場合は、その時点で中止とした。

### 4. 効果判定

疼痛の評価には、Visual Analogue Scale (VAS) を用い、副作用についても検討した。rTMS では、本刺激と Sham 刺激ともに、刺激開始前、刺激直後、刺激後 60 分、120 分、180 分、240 分、300 分、24 時間後 (前日の刺激を行った同一時間) に測定し、VAS 減少率を算

定した。刺激前と比較して 30% 以上 VAS が減少したものを rTMS の有効例とした。ドラッグチャレンジテストでは、VAS が 40% 以上減少した症例を sensitive 症例、40% 以下の症例を resistant 症例とした。本研究は、日本大学医学部倫理委員会の承認を得ており、すべての患者に対して研究の目的と意義を十分に説明し、書面での同意を得た。

### 5. 統計処理について

rTMS による除痛効果の解析では、本刺激と Sham 刺激で差があるかどうか Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて、 $P < 0.05$  を有意とした。rTMS とドラッグチャレンジテストによる最大 VAS 減少率の比較には Spearman の順位検定を用いて、両者の相関関係について検討した。また、ドラッグチャレンジテストにおいて、モルフィン、ケタミン、サイオペンタールの少なくとも 1 種類のテスト薬物に sensitive である症例と、すべての薬物に resistant である症例との比較において、刺激による除痛効果を Mann-Whitney の U 検定にて解析を行い、 $P < 0.05$  を有意とした。

## C. 研究結果

rTMS による全症例での平均 VAS 減少率は Sham 刺激 3.37%、本刺激 17.58%、最大 VAS 減少率は Sham 刺激 19.30%、本刺激 36.77% であり共に本刺激は sham 刺激と比較して優位に VAS の減少みられた ( $P < 0.05$ )。また、刺激直後、刺激後 60 分、120 分、180 分、240 分、300 分、24 時間後の各時点で平均すると、本刺激では刺激直後に最も高い除痛効果が認められた。また、Sham 刺激との比較では、刺激直後、刺激後 180 分、300 分、24 時間後に有意に VAS の減少を示した ( $P < 0.05$ )。rTMS 有効例は、9/16 例 (56.25%) であった。

[テキストを入力]

ドラッグチャレンジテストで ketamine-sensitive 症例は 8/16 例(50%)、morphine-sensitive 症例は 3/16 例(18.75%)、thiopental-sensitive 症例は 5/16 例(31.25%)で、ketamine-sensitive 症例が最も多く認められた。すべての薬物に resistant 症例は、6/16 例(37.5%)存在した。

全症例におけるドラッグチャレンジテストと rTMS による最大 VAS 減少率との比較では、ケタミンテスト( $R=0.629$ ,  $P<0.01$ )、モルフィンテスト( $R=0.622$ ,  $P<0.01$ )、サイオペンタールテスト( $R=0.545$ ,  $P<0.05$ )であり、rTMS による VAS の減少率はケタミン、モルフィン、サイオペンタールのいずれのテストとも正の相関関係を認めた。1 種類以上の薬物で sensitive 症例と、すべての薬物に resistant 症例において、rTMS での刺激による除痛効果を各時点で平均すると、いずれかの薬物に sensitive 症例では、どの薬物にも resistant 症例と比較して、刺激後 60 分後まで有意に VAS の減少を認めた( $P<0.05$ )。

#### D. 考察

rTMS では 5Hz 以上の高頻度 rTMS の刺激は皮質に対して興奮性に作用し、1Hz 以下の低頻度 rTMS の刺激は抑制性に作用すると考えられている。また、Post-stroke pain には、5 ~ 20Hz の刺激で明らかな疼痛軽減効果が 50%以上の症例で認められることが報告されている。本研究においても、Post-stroke pain に対する rTMS の大脳皮質運動野刺激が疼痛の軽減に有効であることが示された。Sham 刺激と比較して刺激直後、刺激後 180 分、300 分、24 時間後において統計学的に有意な VAS の低下を認めた。しかし、他の報告と同様に、今回用いた単回の刺激では除痛効果は一時的であった。

本研究のプロトコルを逸脱した症例および、けいれんなどの rTMS に因果関係のある副作用が認められない結果から、単回の刺激での安静時運動閾値(100%の刺激強度)、5Hz の周波数、計 500 発の刺激は安全であることが確認された。

大脳皮質運動野刺激の除痛機序に関しては、脊髄後角内で侵害受容ニューロンを直接に抑制する事実に加えて、視床、前帯状回、前頭眼窩野、島、脳幹上部などの血流増加を認めることが報告されている。Functional MRI を用いた大脳皮質運動野刺激の研究でも情動系や下行性痛み抑制系の賦活による除痛効果が報告されており、rTMS による除痛には、大脳皮質、視床、脊髄後角などが深く関与しているものと考えられる。さらに、神経障害性疼痛では、障害された部位だけではなく、高位の中枢神経系にも機能的な可塑性変化が生じているといわれており、神経刺激療法は神経系を修飾して可塑性変化を起こす機序が想定される。

ドラッグチャレンジテストは、個々の症例における疼痛の薬理学的背景を理解するのに有用である。この評価方法の特徴は、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。本研究においては、rTMS の除痛効果がケタミンテスト、モルフィンテスト、サイオペンタールテストのいずれのテストとも相関を認めた。また、ドラッグチャレンジテストで用いた 3 種類の薬物のうち 1 つ以上が sensitive 症例は、どの薬物も resistant 症例と比較して、rTMS の刺激による VAS の低下が刺激後 60 分後まで低下した事実は、ドラッグチャレンジテストの有用性を示しているといえる。

[テキストを入力]

## E. 結論

本研究の結果から、ドラッグチャレンジテストは、Post-stroke pain の治療において rTMS による除痛効果予測や併用療法を決定するのに有用であり、重要なテストであると考えられる。rTMS は非侵襲で簡便かつ安全性が高く、今後、更なる発展と治療法の確立が望まれる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Morishita T, Katayama Y, Yamamoto T: Chronological changes in Astrocytes induced by chronic electrical sensorimotor cortex stimulation in rats. *Neurol Med. Chir (Tokyo)* 51(7): 496-502, 2011
- 2) Oshima H, Katayama Y, Yamamoto T: Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 116 (1): 99-106, 2012
- 3) Morishita T, Katayama Y, Yamamoto T: DBS Candidates That Fall Short on a Levodopa Challenge Test: Alternative and Important Indications.. *Neurologist*.17(5) 263-268, 2011
- 4) 大島秀規、山本隆充、片山容一: 難治性疼痛に対する neuromodulation —神経障害性疼痛に対する治療を中心に—、*脳神経外科速報* 21(12): 1376-1383, 2011
- 5) Yamamoto T, Katayama Y : Changes in motor function induced by chronic motor cortex stimulation in post-stroke pain patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 89(6): 381-389, 2011
- 6) 深谷 親、山本隆充、片山容一 : Stereotactic and Functional Neurosurgery: Frame-based and Frameless. *脳神経外科*

39(11): 1033-1044, 2011.

- 7) 松村祐平、山本隆充、片山容一 : Post-stroke pain に対する大脳皮質運動野の反復経頭蓋磁気刺激による効果—ドラッグチャレンジテストの結果との比較から—、*ペインクリニック*、32(12):1857-1868, 2011
- 8) Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y: Corticospinal descending direct wave elicited by subcortical stimulation. *J Clin Neurophysiol* 28(3): 297-301, 2011
- 9) Kutsuna N, Yamamoto T, Katayama Y.: Decrease in doublecortin expression without neuronal cell death in rat retrosplenial cortex after stress exposure. *Neuroreport*.( In press)
- 10) 小林一太、山本隆充、片山容一、視床知覚中継核の脳深部刺激療法が幻肢痛と幻肢覚に及ぼす影響、*機能神経外科* 50(2): 192-195, 2011
- 11) 深谷 親、山本隆充、片山容一: 脳深部刺激療法、*クリニカルニューロサイエンス* 29(4): 415-421, 2011
- 12) 山本隆充、片山容一: 新たな脊髄刺激装置を用いた疼痛治療、*ペインクリニック* 32(6): 911-919, 2011
- 13) 山本隆充、片山容一: 機能神経外科の現在と未来、*神経内科* 74(6): 563-571, 2011
- 14) 山本隆充、片山容一: 慢性疼痛と刺激療法、*Practice of Pain Management* 2(3): 170-174, 2011
- 15) 山本隆充、片山容一: ケタミン(臨床医のための正しいオピオイドの知識)、*モダンフィジシャン* 32: 76-78, 2011
- 16) 山本隆充、片山容一: 神経刺激療法の基礎と臨床、小川節郎編 *これだけは知っておきたいペインクリニック Q & A*, 総合医学社、pp683-690, 2011

[テキストを入力]



17) 山本隆充、片山容一：脳卒中後疼痛、真下 節編 神経障害性疼痛、克誠堂出版 pp173-179, 2011

2. 実用新案登録 なし

## 2. 学会発表

1)Yamamoto T:Cerebrospinal stimulation and low-dose ketamine drip infusion. 8<sup>th</sup> AASSFN, Jeju (Korea), 2011

2)山本隆充：難治性疼痛に対する脊髄刺激療法の新たな展開、日本臨床神経生理学会、2011

3)山本隆充: Motor cortex stimulation for the treatment of motor weakness. 5<sup>th</sup> Korean Neuromodulation Society (Seoul) 2012

4)山本隆充,片山容一：中枢性疼痛に対する脳脊髄刺激療法を用いた治療戦略、第50回日本定位・機能神経外科学会、2011

5)山本隆充,片山容一：Post-stroke pain に対する脳脊髄刺激療法、第40回日本慢性疼痛学会、2011

6)Yamamoto T, Katayama Y: Dual-lead spinal cord stimulation for the treatment of post-stroke pain. 8<sup>th</sup> AASSFN, Jeju (Korea), 2011

7)Yamamoto T: Mapping of primary motor and premotor cortex. 3<sup>rs</sup> International Society of Intraoperative Neurophysiology( Barcelona), 2011

8)山本隆充、片山容一：神経障害性疼痛に対する脊髄刺激と低用量ケタミンの併用療法、第25回日本ニューロモデュレーション学会、2011

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

[テキストを入力]

厚生労働省科学研究補助金（慢性の痛み対策研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 中村雄作 近畿大学医学部堺病院神経内科 教授

## 研究要旨

難治性神経因性疼痛とは慢性的な痛みが続く病態で、知覚神経伝導路の障害により生じる。連日継続的 rTMS 治療の難治性神経因性疼痛への継続的有効性と安全性を検証するため、多発性硬化症による脊髄炎での後遺症を対象に治療効果を検討した。

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

1. 対象患者は、以下の基準をす

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

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

を計画する女性患者、(6) 責任または分担医師が不適切と判断した患者とした。

## 2. 試験の方法

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

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

### 2) 磁気刺激方法

#### A. 1セッションあたりの用量

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

#### B. 1セッションを1日1回

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

C. 刺激部位・刺激強度・刺激コイル  
刺激部位：一次運動野(M1)。手が痛い場合は手の運動野、足が痛い場合は M1

の脳鎌横、顔が痛い場合は顔の運動野とし、刺激強度：患側側運動野の安静時閾値の90%。刺激コイル：8の字コイルを M1 領域上に置いて行う。

## 3. 評価項目

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

(2) 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

マギル疼痛質問表

安全性

満足スコア

ベックうつスケール (BDI)

## D. 研究成果

本年度は、症例1は49歳女性、急性脊髄炎後遺症で、胸部以下の強いしびれ、痛みについて検討した。原疾患は、抗アクアポリン4抗体陽性の視神経脊髄炎で、胸髄病変で、7椎体にわたる長大病変であった。急性期には、両下肢完全麻痺、膀胱直腸障害を呈した。ステロイド療法、血漿交換療法にて、歩行可能な状態までに改善したが、第2胸髄レベル以下で強い痛覚障害および痛みを残した。SEPでは下肢からは導出されなかった。実刺激での急性効果は、SF-MPQで治療前日16点、実刺激終了日8点で8点の改善効果を示した。また、1セッション前後(実刺激)では、16点より10点に減少し6点の改善効果を示した。一方偽刺激での急性効果では、SF-MPQで治療前12点、2セッション目前後(偽刺激)では8点に改善し、4点の改善効果を示した。

示し、終了2週間語では10点で2点の改善であった。本症例では、実刺激および偽刺激とも改善効果を示し、プラセボ効果が考えられたが、改善度では、実刺激においてより効果を示した。

#### D. 考察および結論

運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激による難治性神経因性疼痛に関する研究は、主に脳病変での検討が多いが、脊髄病変での効果を検討した。抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎型に見られた長大脊髄病変の後遺症において、脊髄性神経因性疼痛にも磁気刺激治療の効果がある可能性が考えられた。

#### 文献

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

#### E. 論文発表

- 1) Samukawa M, Hirano M, Sakamoto H, Kitada M, Kusunoki S, Nakamura Y. Risks of inappropriate secretion of antidiuret *Mov Disord*. 26(14):2572-3. 2011
- 2) Hirano M, Ohishi M, Yamashita T, Ikuno Y, Iwahashi H, Mano T, Ishihara R, Tanaka I, Yanagihara K, Isono C, Sakamoto H, Nakamura Y, Kusunoki S. : Abnormal cystatin C levels in two patients with bardet-biedl syndrome. *Clin Med Insights Case Rep*. 2011;4:17-20.

- 3) 磯野千春, 中村雄作, 阪本光, 平野牧人, 山田郁子 : 遺伝性脊髄小脳変性症に対する言語聴覚療法言語聴覚研究 (1349-5828)8巻1号 Page63-65, 2011