

- 2007
- 15) Leung A, Donohue M, Xu R, et al: rTMS for suppressing neuropathic pain: A meta-analysis. *J Pain* 10 : 1205-1216, 2009
- 16) Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, et al: Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurosurg* 107 : 555-559, 2007
- 17) Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al: Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 65 : 466-468, 2005
- 18) Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, et al: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: A randomized controlled pilot study. *Stroke* 42 : 409-415, 2011

※ ※ ※

経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation)

齋藤 洋一

はじめに

脳機能の解明, 中枢神経系の障害の評価のみならず, 神経難病の治療において非侵襲法である経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation : TMS) が注目を集めている。TMS は頭蓋の表面に置いたコイルから強力な磁場を瞬間的に発生させ, 脳や神経, 筋肉を刺激する手法である。コイルから発生した磁場は, 電磁誘導により生体内に渦電流を誘導し, 神経や筋肉の細胞膜に脱分極を生じさせる。1985 年 Barker らによって TMS 装置が製作され, 運動野から脊髄への神経インパルスの伝導が示された¹⁾ (図 1)。その後, 研究と機器の開発が続けられ, 現在, 世界で数千台の TMS が使われている。大きく分けると脳機能の解明, 中枢神経系の障害の評価に使われる単発または 2 連発刺激装置と, 治療に応用されている反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation ; rTMS) 装置に分けられる。本稿では TMS および rTMS 装置の概要を説明し, 今後の可能性についても言及したい。

TMS および rTMS 装置

現在, Magstim 社 (英国) のシェアが最大であるが (図 2), 他にも MagVenture 社 (デンマーク) などの製品もある。われわれは両者の使用経験があるが, コンデンサ部分の構造に主な違いがある。両者ともに信頼できる装置であると考えている。日本製として日本光電の製品が存在したが, 今は製造を中止している。磁気刺激装置は内部に大型コンデンサを有していて, そこから放電を繰り返す。よって, 高電流を高頻度に放電すると, すぐに電荷の蓄えがなくなるため, そこにおのずと刺激強度と頻度に限界があり, コンデンサが特殊であり, どうしても装置全体が大型化してしまう傾向がある。

一方, 刺激コイルには一般に円形コイル, 8 の字コイル, 山型コイルの 3 種類がある (図 3)。円形コイルは大脳局所を刺激するには不向きで, 8 の字コイルを用いると大脳の局所を刺激することが可能となる。おおよそ直径 1 cm

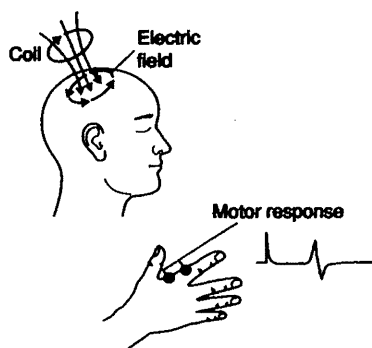


図 1 経頭蓋磁気刺激の原理

コイルに短時間に電流を流すと磁場が変化して, 脳内に誘起電流が発生し, 末梢では筋電図で筋肉の動きを捉えることができる。

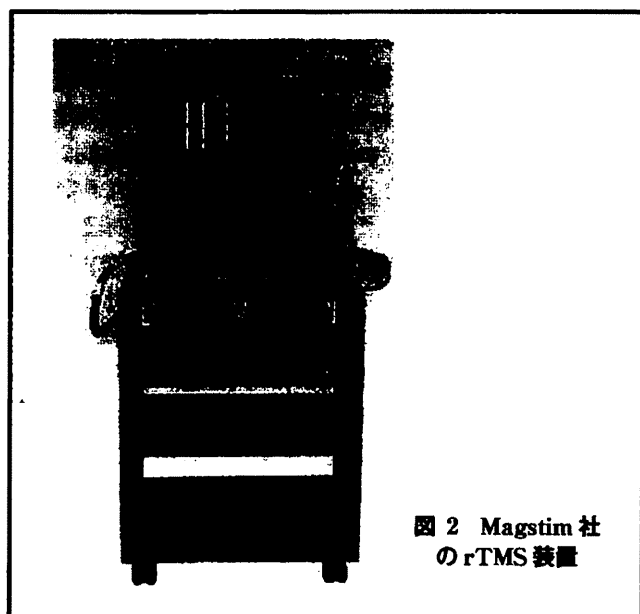
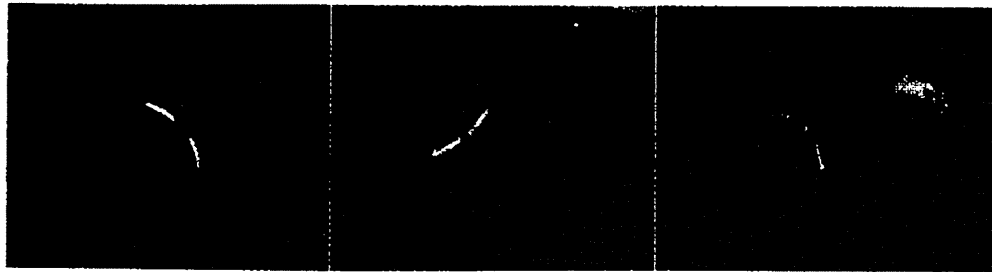


図 2 Magstim 社の rTMS 装置

さいとう よういち 大阪大学先端科学イノベーションセンター/
脳神経制御外科学特任教授



A) 円形コイル

B) 8の字コイル

C) 山型コイル

図 3

の範囲の大脳皮質が刺激されると考えられる。8の字コイルを山型にすると、脳内に発生する誘起電流はより深部に発生させることができる。大脳一次運動野の足の領域は大脳半球間裂の深部に位置するので、この山型コイルが威力を発揮する。他にも脊髄前根を刺激する大型円形コイル(直径 20 cm)²⁾、脳深部を刺激する H コイル³⁾も考案されている。今後も工夫されたコイルが発明される可能性がある。

現在もっとも汎用されているのが8の字コイルで、2つの円の交点で円の接線方向に誘起電流が発生する。単相性刺激と2相性刺激があつて、後者は誘起電流の向きが1回ごとに180度変わる。一般にrTMSのときには2相性刺激が用いられる。また、コイルが発熱するため頭皮との接触部は熱くなる。たいていは温度センサーがついていて、一定の温度になると安全装置が作動して刺激がストップするようになっている。

刺激のターゲット部位

もっとも頻回に刺激のターゲットになるのは一次運動野である。それは筋肉の twitch を観察するか筋電図を測定することで、脳の刺激を確認できて、刺激の強度も決定できるからである。脳の他の部位を刺激するときにも、一次運動野刺激を行って刺激強度を決定してから刺激を行うことが多い。

研究目的の刺激部位は無数に想定される。一方、治療目的の rTMS のターゲット部位は前頭前野、一次運動野が多い。一次運動野といっても細長い不整形な形状をしており、8の字コイルの刺激で一次運動野全体をカバーすることは困難である。ところで、電気刺激療法では倫理的問題から、大脳の様々な部位を開頭して刺激して、効果を比較検討することは困難である。一方、rTMS による刺激においては非侵襲な方法であるため、大脳の想定される有効部位を刺



図 4 ナビゲーションガイドで経頭蓋磁気刺激をしている図

激して効果を比較することが可能である。そこで、われわれはリアルタイムにコイルの位置と脳表に対するコイルの角度のモニターを可能とする光学式ナビゲーションシステム Brainsight Frameless Navigation system[®] (Rogue Research Inc, Montreal, Canada) を使用して、大脳皮質の主要な部位を刺激してみようと考えた。われわれは患者をベッドに仰臥位とし、頭部顔面は熱可塑性樹脂製のメッシュ状シェルで固定している。刺激部位をナビゲーション上の各個人の MRI 上で確認し刺激する(図4)。麻痺が強く運動誘発電位 (motor evoked potential; MEP) の誘発が困難である患者などでは、ナビゲーションを使用することで、MEP 誘発が困難な領域であっても正確に同定できる。ナビゲーションは TMS の際には必要不可欠なツールであると考えている。われわれは上記のナビゲーション装置を用いて、同一の難治性疼痛の患者で、一次運動野、一次感覚野、補足運動野、前運動野を rTMS で刺激を行うと一次運動野のみが除痛可能であった(図5)⁴⁾。つまり、一次感覚野

と一次運動野もナビゲーションと8の字コイルで刺激を使い分けることが可能となる。

rTMSの刺激条件

刺激の強度は手掌拇指外転筋に電極をつけて、反対側大脳一次運動野をTMSしたときに、50%以上の確率で50 μ VのMEPが発生するとき運動閾値(motor threshold)と定義され、被験者が力を抜いた状態での運動閾値を安静時運動閾値(resting motor threshold)といい、力を入れた状態の運動閾値を随意収縮時運動閾値(active motor threshold)と呼び、この強度を100%と規定して刺激強度を設定している。随意収縮時運動閾値の方がMEPは低い。rTMSする場合には、あまり強い強度での刺激は痙攣誘発の危険性があるため、通常は100%前後までの強度(sub-threshold)が利用される。

刺激頻度に関しては種々のパラメーターが試されており、まだ統一された刺激条件というものは存在しない。装置のコンデンサの性能限界から高頻度刺激する際には、個々の刺激の強度を抑えることになる。一般に、高頻度(1 Hz<)と低頻度刺激(1 Hz \geq)では脳の神経活動に及ぼす影響が異なると考えられている。高頻度刺激では神経細胞の発火を促すのに対して、低頻度刺激はそれとは反対の効果を示すと一般に考えられている。rTMSによる治療効果も高頻度、低頻度で効果が異なる報告も多い。最近、シータバースト刺激が報告され、刺激のパラメーターを変えることで、神経の興奮、抑制を比較的低出力で変えることができることが報告されている⁵⁾。しかし、シータバースト刺激前に筋肉にタスクをかけたかどうかで、MEPが変わることも示された。今後も新しい刺激パラメーターが呈示される可能性もある。

rTMSを行う際の留意点

もっとも予想される重篤な副作用である痙攣発作に注意を払い、治療開始前に脳波検査、頭部MRI画像検査による評価を行い、痙攣誘発の可能性のある被験者を除外する。しかし、実際にrTMSによって痙攣発作を引き起こす危険性は非常に低い⁶⁾。刺激条件にもよるが、てんかんの患者にrTMS施行しても痙攣発作をおこすことは稀である⁶⁾。またMRI検査と同様、体に金属が入っている患者、心臓

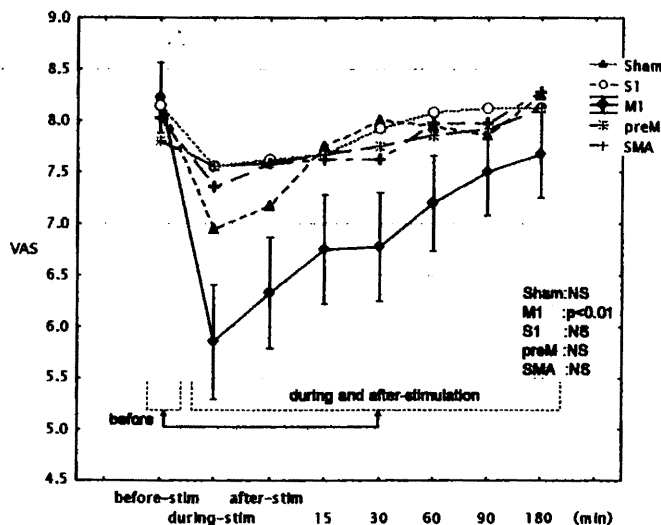


図5 ナビゲーションガイドにて、5 Hz 500回、90% RMTの刺激条件で、一次運動野(M1)、一次感覚野(S1)、前運動野(preM)、補足運動野(SMA)、シャム刺激(sham)を行ったところ、一次運動野刺激のみが有意な除痛効果を刺激後3時間にわたって示した。

ペースメーカーが入っている患者、妊婦、小児、失神を繰り返す傾向、脳神経外科処置を受けたことのある患者などに対しては禁忌または注意が必要である。2001年にWassermannらが安全性のガイドライン⁷⁾を出版し、2009年にRossiらが改訂を行ったが、世界的にもrTMSの安全性の高さ、重大な有害事象がないことが証明されつつあると考えられる⁸⁾。この安全性に関するガイドラインに沿った使用が望ましい。

rTMSの各種神経疾患に対する治療法としての可能性

うつ病の治療がもっとも広くrTMSの臨床応用可能な疾患として研究されている。薬物抵抗性のうつ病の40%に効果が見込める。左前頭前野背側の高頻度刺激も、右の低頻度刺激も有効である。2008年10月8日、米国FDAはうつ病に対するrTMS治療を認可した。

パーキンソン病に対する治療も報告は多い⁹⁾。Pascual-Leoneらは運動野に5 Hz submotor-threshold刺激を行うことで、対側の手の運動改善が得られた。視床皮質路に対する興奮性の増強、皮質の刺激で、皮質下のカテコールアミン代謝が制御されるのには2つのメカニズムが考えられる。Strafellaらは前頭前野のrTMSで尾側核のドーパミン

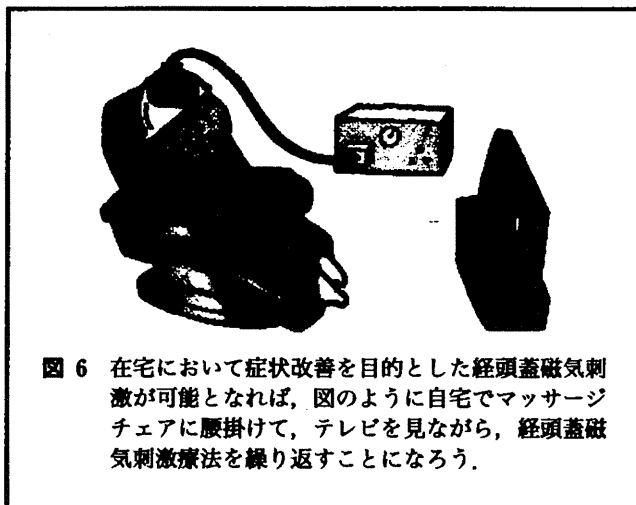


図 6 在宅において症状改善を目的とした経頭蓋磁気刺激が可能となれば、図のように自宅でマッサージチェアに腰掛けて、テレビを見ながら、経頭蓋磁気刺激療法を繰り返すことになる。

が増加するとの報告もしている。本邦で、Ugawaらは5 Hz submotor-thresholdの両側補足運動野刺激の有効性を報告している。一方、無効である報告もあり、本邦ではOkabeらは1 Hz刺激の症状改善がないことを報告している。Tani, Saitohらはパーキンソン病類縁疾患の純粋無動症に5 Hz submotor-thresholdで両側運動野刺激の有効性を報告している。

難治性疼痛に対する一次運動野刺激の有効性が世界中から報告されている¹⁰⁾。電極留置による一次運動野刺激の結果と同様で、三叉神経障害性疼痛に対する有効性もつとも高い。1セッションの刺激効果は一時的で、数時間から1日程度と考えられている。よって、継続的な治療が必要になると考えられている。

脳卒中後のリハビリテーション促進のために、健側の大脳を1 Hzで刺激する治療が試みられている。これは脳卒中後のリハビリテーションに健側の大脳の活動性が高いことが、患側リハビリテーションの妨げになるという理論に基づいている。大抵は健側の一次運動野を刺激して麻痺の改善を目的とすることが多いが、運動性失語症の患者で右Broca 45野を1 Hzで刺激すると運動性失語が改善するとの報告もある。

他にもジストニアでは、書痙に対して1 Hzの運動野刺激の有効性が報告されている。しかし有効例は16例中たつ

た2例であった。低頻度刺激で難治性てんかん、ミオクローヌスを加療して、発作頻度を減らした報告がある。

むすび

TMSまたはrTMS装置の現状について概括した。現在、患者が求めているのは低侵襲、非侵襲治療である。その点ではrTMSはぴったりである。その患者のニーズに応えるには、小型で簡便にrTMSができる装置が必要である。われわれは家庭用電源でも作動する装置全体を軽量化して、磁気刺激も専門医でなくとも簡便に刺激位置を決めることを可能にするナビゲーションをパッケージしたrTMS装置を企業とともに開発している。この装置が完成し、医療装置として認可されれば、患者が在宅でrTMSをすることも夢ではないと考えている(図6)。今後も技術進歩により、一段と効果の高い非侵襲なrTMS治療が可能になると考えられる。

文 献

- 1) Barker AT, Jalinous R, Kreeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; 1: 1106-7.
- 2) Matsumoto H, Octaviana F, Hanajima R, et al. Magnetic limbosacral motor root stimulation with a flat, large round coil. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120: 770-5.
- 3) Zangen A, Roth Y, Voller B, et al. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116: 775-9.
- 4) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*. 2006; 122: 22-7.
- 5) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005; 45: 201-6.
- 6) Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11: 131-47.
- 7) Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112: 1367-77.
- 8) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120: 2008-39.
- 9) 齋藤洋一. パーキンソン病に対する反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)治療. *綜合臨牀*. 2010; 59: 2441-7.
- 10) Leung A, Donohue M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain*. 2009; 10: 1205-16.



Interview & Talk 施設紹介

interview
interview

インタビュー

大阪大学大学院医学系研究科
疼痛医学寄附講座教授

柴田 政彦

大阪大学医学部附属病院 疼痛医療センター

「人を診る」疼痛治療との出会い

高校時代は、理数系を得意としていたのですが、机や器械の前に座っているのは味気なく感じられ、「人を診る」仕事がしたいという気持ちがあり、医者を目指すことを決意しました。1985年に大阪大学医学部を卒業しましたが、筋肉や骨の名前を覚えるより、どちらかというと数字のほうが得意だったため、麻酔科を選択することにしました。

元来、私は好奇心が強く、自分の興味がわくような新しい発見を常に求めているような気質で、麻酔科に入って2、3年たつ頃には、日常業務とはまた別の、新たな興味の対象を探しはじめていました。そんなときに、ペインクリニックという分野に興味をもったことが、慢性疼痛治療に携わるきっかけとなりました。もともと人間を診たいと考えて医師を志したものの、実際に麻酔科医になってみると患者さんとの接触は限られており、物足りなく感じていたところにやってきた出会いでもありました。当時は、慢性疼痛治療において「人を診る」ことの重要性が次第に明らかになっ

てきたことであり、単に器質的疾患を診るだけに留まらない、疼痛治療の奥深さが私を惹きつけました。痛みを診る、すなわち「人を診る」疼痛治療に大いに興味をもったのです。

実際に慢性疼痛治療に従事してみると、疼痛治療の世界は私の好奇心を裏切りませんでした。痛み自体は、昔からあるごく一般的な症状であるにもかかわらず、未知の部分が多くあります。ちょうどその頃、神経科学の視点からみた痛みについても、さまざまなことが解明され始め、学問的にも今後の発展が楽しみな非常に研究しがいのある分野でした。

集学的アプローチの重要性 —疼痛医療センター設立の経緯

痛みは、身体に障害があるという側面だけではなく、人の心、さらには個人と社会とのかかわりなどにまで影響する、ある種とらえどころのないものです。そのため、もちろん治療にあたっては多様なアプローチが必要とされ、痛みの性質によっては、1診療科だけでは対応しきれないケースも多々あります。そこで、多様な診療科の医師、さらにはコメディカルを含むさま

さまざまな職種の人材が集まって痛みを診る、集学的アプローチが重要となります。欧米では、以前から痛みに対する集学的アプローチの必要性が提唱され、実際に取り組みが積極的に行われていました。一方、日本では文化的な問題や、従来の医学界の構造が縦割り型であるために、診療科を越えた連携が難しい事情があり、集学的アプローチの実践は欧米に比して遅れているのが実状でした。

しかし、実際の診療にあたっていると、やはりさまざまな診療科との連携の必要性を実感しました。そこで、個人的な取り組みとして、2000年頃から知己であった他科の医師に相談し、痛みの診療に協力してもらい試みを始めました。長年、個人的なつながりで連携を行っていたのですが、この取り組みを基礎にして、徐々に組織化を進めていくことができました。5、6年ほど前から、大学側の医療施設の構想の見直しが始まってセンター化の重要性が唱えられるようになり、この動きとわれわれ医療現場の希望とが合致して、2006年に当院にも疼痛医療センターが設立されました。しかしながら、痛みに対する集学的治療は駆け出

しの段階でまだまだ発展の余地があり、これからさらなる疼痛治療のシステム整備が重要だと考えています。

大阪大学疼痛医療センターの組織構成

大阪大学疼痛医療センターは、独立した診療スペースがあり、そこに専任のスタッフが常駐しているという体制をとっているわけではありません。現在は全員が兼任であり、基本的にスタッフ全員が集まるのは、月に1回開催しているカンファレンスのみです。しかし、以前は科を超えて集まる機会すらなかったことを鑑みれば、集学的アプローチに向けた大きな前進だと考えています。また、疼痛医療センターが組織されたことにより、疼痛治療に対する集学的アプローチの試みが院外にも広く知られるようになり、慢性疼痛に悩む患者さんを当院にご紹介いただく機会は確実に増えていることから、少しずつ成果が出ていると思っています。

大阪大学疼痛医療センターは、センター長を麻酔科



写真 大久保恵造

教授の真下節先生、副センター長を整形外科教授の吉川秀樹先生、脳神経外科教授の吉峰俊樹先生が務められ、麻酔科、整形外科、脳神経外科、神経内科、精神科、放射線治療科、核医学診療科、皮膚科、保健医療福祉ネットワーク部(緩和ケアチーム)、漢方医学科、リハビリテーション部、薬剤部、看護部と幅広い領域で協力体制をとっています。実際に疼痛の診療にあたる医療スタッフは、各診療科の教授が推薦するという仕組みになっています。主に麻酔科、脳神経外科、整形外科が中心となって動いており、それ以外の診療科では、センターの試みに興味をもたれた先生が、自主的にカンファレンスに参加されています。

麻酔科ペインクリニック部門が 窓口となり柔軟な対応を目指す

大阪大学疼痛医療センターで診療している主な対象疾患は、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、帯状疱疹、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、CRPS(complex regional pain syndrome：複合性局所疼痛症候群)。

幻肢痛、腕神経叢引き抜き損傷後疼痛、中枢神経損傷後疼痛、がん疼痛、慢性頭痛などです。そのなかでも、各診療科別のアプローチでは十分に治療できなかった難治性の痛みを抱える患者さんを診る機会が多いです。難治性の痛みは神経障害性疼痛であるケースがあり、特に手術後や外傷後に多くみられます。

基本的には、麻酔科ペインクリニック部門が、疼痛医療センターの窓口となっています。受診される患者さんが、他科から紹介されていらっしゃる際にはさまざまなケースがありますが、最近では、患者さん自身がインターネットで調べて当センターのホームページを見て、現在かかっている主治医に紹介を依頼して来院されることも多くなっています。

ただし、画一的に、入院前に必ず麻酔科外来で診察すると決めてしまうと、遠方から受診される患者さんも多いため、患者さんご自身の負担になることもあります。麻酔科に他院から患者さんが紹介され、手術が必要と診断されて脳神経外科にさらに紹介する場合もあれば、当院の脳神経外科に直接紹介があって、外来診察あるいは入院されたのちに、麻酔科が診療するという場合もあります。診療にあたっては、患者さんにあわせた、フレキシブルな対応が求められると考えています。

また、担当医についても、基本は初診を担当した医師が担当医になるのですが、スタッフの専門性を活かして、たとえば漢方薬を用いたアプローチが適していると判断した場合には、漢方薬の専門医に担当医を変更するなど、柔軟に対応しています。

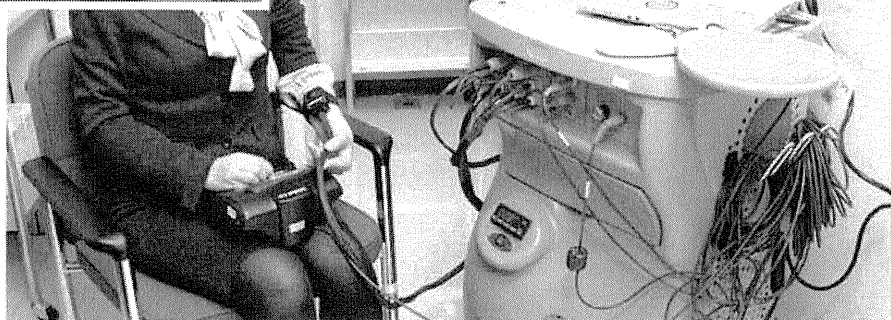
徐々に、他院の先生方にも当センターの理念をご理解いただき、該当する患者さんを紹介いただけるようになってきているのですが、まだどのような種類のどのような痛みに対して当センターがお役に立てるのかということ、院外の多くの先生方に十分理解が得られている段階までには至っていません。今後、より多くの先生方に、どのようなコンセプトで、どのような患者さんを対象にどのような治療をしているのかをご理解していただけるよう、啓発を進めていかなければならないと感じています。





PATHWAY (Medoc 社)

プローブの先端温度を数百ミリ秒単位で制御できる機能を有し、痛みの臨床研究に用いられています。将来的には、患者の病態評価の手段としての役割も期待しています。



ケースバイケースで適切な治療を紹介

疼痛に対するアプローチとしては、薬物療法、神経ブロック、手術療法などを行っています。そのなかで麻酔科としては、薬物療法や神経ブロックを実施するだけでなく、どのような要因が患者さんの痛みを強めたり、慢性化させているのかを、多角的視点から十分に分析してふさわしいアプローチを見極め、必要に応じて他の診療科に紹介するというハブ的な役割も担っています。

神経ブロックについては、硬膜外ブロック、神経根ブロック、脊髄神経後枝内側枝ブロック、腕神経叢ブロック、星状神経節ブロック、腰部交感神経節ブロック、三叉神経節ブロックなどを、患者さんの病態にあわせて選択しています。神経ブロックは単独で行うことはなく、薬物療法と併用するのが基本です。薬物療法としては、抗うつ薬、抗けいれん薬、オピオイド鎮痛薬、漢方薬、末梢性神経障害性疼痛治療薬を用いています。

手術療法は脳神経外科に依頼します。当院脳神経外科では、脳に磁気を与えて痛みをとる経頭蓋磁気刺激

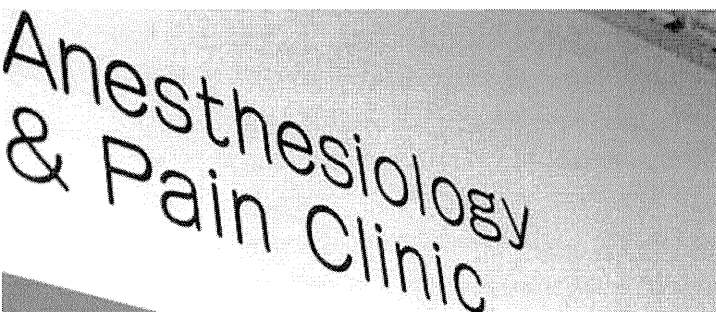
法など、他施設ではあまり行われていない手術法も実施しています。麻酔科としては、手術が奏功するかどうかが判断する際に、アドバイスもしています。

また、術後のフォローもケースバイケースで対応しています。術後に疼痛が除去され、定期的な確認で問題がなければそのまま脳神経外科でフォローをし、術後に薬物治療を追加する必要がある場合や、長期間経過観察する必要がある場合には、麻酔科でフォローをしていくケースもあります。

「人を診る」ことの重要性

疼痛治療において、われわれが最も重要だと考えているのは、「人を診る」ことです。精神疾患を診るわけではないのですが、その患者さんの痛みが慢性化している要因を、医学的な見地からだけでなく、環境的要因や社会的要因を患者さんから十分に聴取したうえで、痛みの訴えが慢性化したメカニズムを分析しています。メカニズムを完全に解明することは不可能ですが、聴取した要因をもとに、患者さんに最も適した治療の選択肢を考えます。

ただし、これは非常に難しい作業で、習熟が必要で



す。そのため、疼痛治療に従事する医療者は、痛みの要因の解析法をトレーニングして身につける必要があります。現在、ペインクリニック部門のスタッフは、休日返上で、毎週1回、土曜日の午前中に集まり、ケースプレゼンテーションを行い、解析技能を高める努力をしています。このトレーニングには土曜日開催ということもあり、当大学以外の施設の先生も勉強したいと参加を希望されることも多く、参加者は多い時には10人を超えることもあります。

痛みと向きあう

疼痛医療センターという名称であるがゆえに、痛みの劇的な改善を期待して受診される患者さんも少なくありません。しかし、完治に対する過度な希望を持ち続けていると、完治が叶わなければ失望するというサイクルを繰り返し、結局、痛みの慢性化という深みにはまってしまう可能性があります。過剰な期待は治療の妨げになる場合もあるのです。そのため、患者さんには、長期的視野にたてば、完治から目標を下方修正し、痛みと上手く付き合う方法を考えるほうがよりよいのではないかと、というアドバイスを、できるだけわかりやすく、はっきりとお話するようにしています。

以前は、慢性疼痛の患者さんに集まってもらい、疼痛教室を実施していました。疼痛教室では、患者さんに痛みに対して十分な知識と理解をもってもらい、自身で痛みとどう向き合っていくかを学んでもらうことで、よりよい治療を目指そうと活動していました。

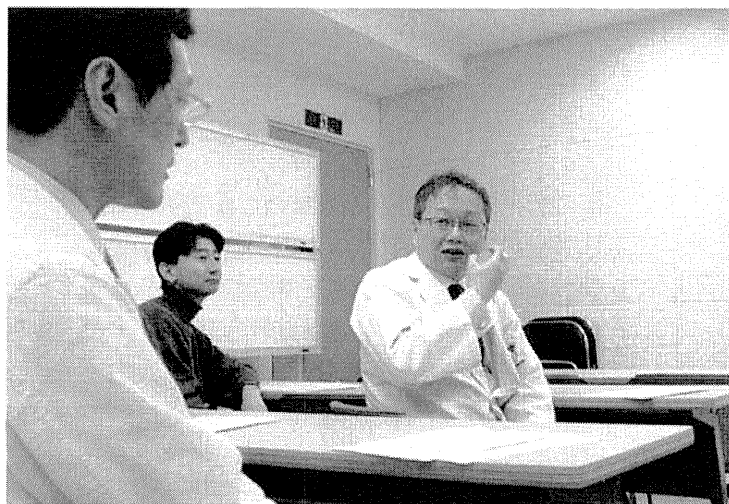
現在はマンパワーなどの問題があって開催していませんが、診療中に同様の対話を1対1で行っています。慢性疼痛の治療には、患者さん自身が治療に取り組む意識が重要ですが、いきなり患者さんに自己管理を促そうとすると、患者さんは医師が自身の痛みに対する責任から逃げたと思ってしまう場合があります。集団で指導すると、皆に同じように説明していることが実感できるため、効果的なのですが、最近では医師が慢性疼痛治療に習熟してきたこともあり、1対1でも、患者さんに誤解されないよう、十分な対話を行えば、同様の効果を得ることができそうです。

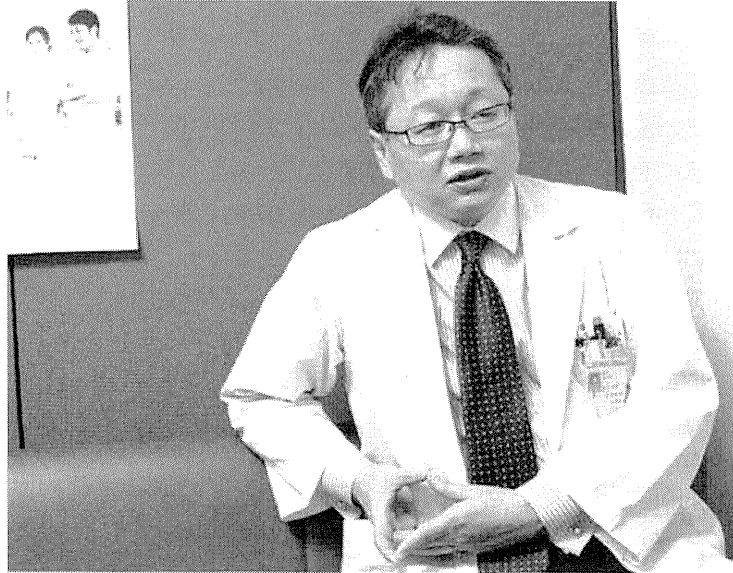
疼痛医療センターの今後の課題と展望

1. 急性期病院と地域病院の

リハビリテーション連携強化

疼痛治療においては、本来リハビリテーションも重要です。しかし、当院は急性期病院であるため理学療法士の人数に限られており、理学療法士に痛みの治療に加わってもらうのはなかなか難しいのが現状です。CRPSなど、痛みを緩和しながらリハビリテーションを行う必要がある患者さんに対して、2週間～1カ月と期間を限定して集中的にリハビリテーションを行うの





が精一杯の対応です。また、他院で実施してもらったり
ハビリテーションのメニューを、当センターで作成し
て指示するのも難しいといわざるを得ません。理学療
法士が痛みに対してどのようにかかわっていくべきか
というスタンダードは、十分に浸透しているとはいい
がたく、書面で指示しても、それを現場で遵守して
もらうのは厳しいと思われます。さまざまな施設から患
者さんが紹介受診されており、どの施設でどのような
リハビリテーションを行っているかわれわれは把握し
きれません。新たに紹介できる施設も限られています。
リハビリテーションの地域連携についてはこれから今
後改善していかなければならない点の1つだといえ
ます。

2. スムーズな診療体系構築のための啓発

当センターについては、より認知度を高めていく必
要があると考えています。慢性疼痛を抱える患者さん
は整形外科医が診察しているケースが多いため、先日
も脳神経外科の齋藤洋一先生と私の2人で、大阪を
中心に整形外科の基幹病院を訪問し、当センターでは
どのようなコンセプトで、どのような治療をしている
のかをお話しさせていただきました。

また、医療者のみならず、患者さんへの広報も大切
だと考えています。ただし、実際にわれわれの施設の
治療対象となる患者さんは、実はそれほど多くはあり
ません。一般の整形外科などで対応可能な症状であ
れば、近隣の病院を受診してもらい、かつ難治性疼痛で
悩む患者さんには速やかに当センターを受診して
もらえるよう、役割分担を明確にしたうえでうまく広報を
していく必要があると思います。

適切な情報を伝え、スムーズな診療体系を整えるた
め、医師、理学療法士、薬剤師を対象にした痛みのセ
ミナーの開催を企画していきたいと考えています。
2011年11月19日(土)・20日(日)、千里ライフサイ
エンスセンターにて第4回日本運動器疼痛学会を開
催させていただきます。その際、名称は未定ですが、
医師および医師以外の医療従事者(理学療法士、薬
剤師、看護師)を対象に痛みの教育セミナーを開催する
予定です。

3. 専任スタッフの育成

疼痛医療に携わるスタッフの育成は課題のひとつと
いえます。疼痛医療センターの理念を理解してスタッ
フとして入ってもらい、他部署への異動なく年単位で
継続して治療に従事してもらうことが望ましいので
すが、大学病院という施設の性格上、医師の出入りが
多く継続した勤務は難しいという問題があります。

また、スタッフは全員が兼任のため、多忙でカンフ
アレンスに参加できないこともあります。症例を検討
する上において、どうしても専門の先生に参加して
いただかなければならないという場合には、事前にスケ
ジュールを調整してもらいながら対応しています。

看護師についても疼痛医療センター専任のスタッ
フはいません。患者さんの心理的ケアについて、現在は
医師が診ていますが、トレーニングを受けた看護師や
臨床心理士が担当することも可能だと考えています。
スペシャリティーな看護師が、部署を異動すること
なく疼痛医療センター専任として勤務できるような体制
を構築していきたいと思っています。

現在、愛知医科大学教授の牛田享宏先生が班長を務

める、厚生労働省「慢性の痛みに関する研究班」が立ち上がっています。その研究の一環として、施設間の人事交流など、将来の集学的痛みセンターの組織化を目標に、相互に発展していければと考えています。

4. 第4回日本運動器疼痛学会開催に向けて 「痛みを考える一分子から社会まで」

2011年11月19日、20日に大阪で開催される、第4回日本運動器疼痛学会の会長を務めさせていただくことになりました。本学会は今回、研究会から正式に

他科との連携

センター化で多角的な治療を

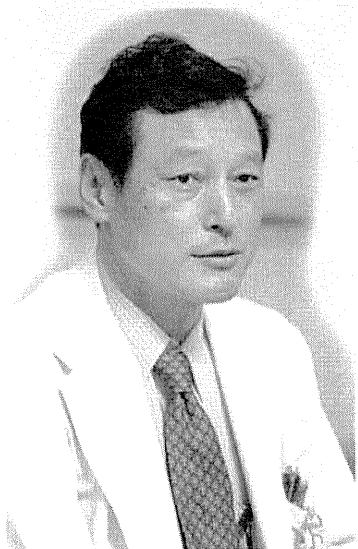
脳神経外科では、難治性疼痛に対し、最新MRI、CT、MEG、PETを駆使して病態の把握・解明に努め、患者さんに適した治療の選択肢を十分に吟味したうえで施術を行っています。難治性疼痛に対しては、脊髄に電極を埋め込む脊髄電気刺激治療法、非侵襲的なナビゲーション・ガイド反復的経頭蓋磁気刺激療法、および脊髄後根進入帯破壊術などをメインに施術しています。反復的経頭蓋磁気刺激療法は、慢性片頭痛などへの応用も検討中です。

当科で神経障害性疼痛を診療していることは、近隣では比較的知られているため、月に5名前後の患者さんが神経障害性疼痛の治療を希望して当科に紹介受診されています。たとえば、脳卒中

後に中枢性の後遺症が残ったというような、比較的シンプルなメカニズムと思われる疼痛を訴える患者さんは、脳神経外科のみで対応しています。しかし、5人に1人ほど、手術のみでは痛みが改善せず、脳神経外科だけでは対応に苦慮する患者さんもいらっしゃいます。そういったケースでは、整形外科や麻酔科と連携しながら診療にあたっています。

疼痛治療をセンター化したメリットとしては、普段は接することがなかったペインクリニックの先生、あるいは整形外科の先生方の視点からみた治療を知ること、治療の幅が広がったことが挙げられます。私が経験した症例で、お仕事が看護師でありながら疼痛に悩んでいる方がいらっしゃいました。その方は、看護のお仕事に従事していた際に頸椎を損傷し、頸部の手術を受けたものの、その後感染をおこすなどして痛みが改善しなかったため、当科で看板としている施術を受けることを希望して受診されたのです。希望した施術は、患者さんの症状に対する適応がなかったため、その旨を説明したのですが、なかなか納得してくれませんでした。そこで、疼痛医療カンファレンスで治療方針を協議し、さまざまな分野からの意見を集約し、患者さんに納得していただける治療を検討しています。逆に、麻酔科や整形外科から手術適応と思われる患者さんを紹介されることももちろんあります。患者さんの痛みにあわせた臨機応変な対応ができるよう、疼痛医療センターとして連携しながら診療にあたっています。

今後は疼痛医療センターとして、新しい治療法の情報の共有がより必要になるであろうと考えています。また、地域医療社会の中で疼痛医療センターがより有効に活用していただけるよう、近隣の病院や一般の患者さんに対して、積極的に啓発活動を行っていきたいと考えています。



脳神経外科
齋藤洋一

学会に昇格し、テーマを「痛みを考える—分子から社会まで—」としています。一概に痛みといっても、多くのメカニズムが働いた結果、人は痛みと感じています。それをとり扱う医療者は、分子レベルから、社会レベルまで、広い知識をもつ必要があるといえるでしょう。焦点がぼやけてしまうのではないかとのご懸念もあるかとは思いますが、痛みを診療する、あるいは研究するにあたっての、より多角的な視点を参加者

の方々に再確認していただければと考えています。ご自身が臨床で取り組んでいる痛みが、どのような要因とのかかわりをもっているのかを、広い視野で捉えなおしていただくきっかけになれば幸いです。

運動器の疼痛を広く対象としているので、医師に限らず、理学療法士、看護師、薬剤師の方々にも多数参加していただき、学会を盛り上げていただきたいと期待しております。

柴田 政彦(しばた まさひこ)

1959年1月24日生まれ、兵庫県出身
灘高等学校卒業

経歴

1985年 大阪大学医学部卒業
1989年 佐賀医科大学麻酔科助手
1990年 市立西宮病院麻酔科(副)医長
1993年 大阪大学医学部麻酔学教育助手
2005年 市立芦屋病院麻酔科部長
2007年 大阪大学大学院医学系研究科
疼痛医学寄附講座教授

趣味 自転車



Local field potentialから考えるパーキンソン病に対するSTN-DBSの展望

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 from the STN electrodes in Parkinsonian patients

Haruhiko Kishima / Takufumi Yanagisawa / Satoru Oshino / Masayuki Hirata / Koichi Hosomi / Tomoyuki Maruo
 Naoki Tani / Mohamed Ali / Tetsu Goto / Yu Harada / Morris Shane / Youichi Saitoh / Toshiki Yoshimine

Abstract: Subthalamic nucleus (STN) is the best targets of deep brain stimulation (DBS) for advanced parkinsonian patients. But the therapeutic limitation of STN-DBS were also reported. The aim of this work is to analyze the local field potentials (LFP) recorded from the STN electrodes during the voluntarily movement. The LFP from the bilateral STNs of the parkinsonian patients were acquired during the test stimulation. LFPs were recorded while the rest stages and some types of voluntarily movements. Acquired data were analyzed by the methods of First Fourier Transform and Time Frequency Analysis. The power of LFPs was changed while the voluntarily movements compared to the rest stage. The changes of the power in each spectrum were different according to the type of movement. These results would be indicative to modify the STN-DBS stimulation pattern for better results of parkinsonian patients.

Keywords: Parkinson disease; STN-DBS; Local field potential

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科 (Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine)
 〒565-0871 吹田市山田丘 2-2 / Tel: 06-6679-3652 / Fax: 06-6679-3659

機能的脳神経外科 50(2011)2-3

はじめに

パーキンソン病に対する視床下核 (STN) の脳深部刺激療法 (DBS) は本邦に導入されてから 10 年以上が経過し、その有効性は広く周知されパーキンソン病の重要な治療法の一つとして普及している¹⁾。しかし、STN-DBS は根治治療でなく症状の緩和を目的とする治療法である。つまり、病状の進行にともないその治療効果は減弱すること、また患者の症状によりその効果には一定の限界があることも知られている。本研究ではパーキンソン病の患者に留置した STN-DBS 刺激用電極からの local field potential (LFP) を安静時ならびに様々な運動負荷の条件下で測定し STN の活動変化を捉える。その結果から各患者の症状や、運動種類による STN での LFP の特異性を推察し、より効果的な STN-DBS 刺激条件を検討し、本治療法のさらなる展望を検討することを目的とする。

方法

当院で両側 STN-DBS を施行した重症パーキンソン病患者を対象とした。DBS 電極留置方法は、まず術前に thin slice の MR image の撮影を行い定位手術計画用ソフトである iPlan[®] (BrainLAB, Germany) で STN のターゲットを決定した。手術当日はプロポフォールでの全身麻酔下にレクセルフレームを装着し thin slice CT を撮影した。術前の MR image と CT をフュージョンし、レクセルフレーム上での座標を決定した。手術は全身麻酔下に施行した。微小電極を数本同時に挿入し、Leadpoint[®] (Medtronic Inc., USA) で自発電位を測定した。その中で最適と考える部位

に STN 電極 (model 3389, Medtronic Inc.) を留置した。当院ではそのまま数日間、体外から試験刺激を行い有効性ならびに副作用のないことを確認し、その後パルス発生器 (IPG) を植え込むが、その間に DBS 電極からの LFP を測定した。測定は安静、四肢の持続運動、間欠的な運動、他動的運動などの条件下で施行した。刺激電極は 4 極あるがそれぞれの電極からの電位を 1000 Hz のサンプリングレートで測定した。また、各運動に関連する筋からの筋電図も同時に測定した。得られたデータは off line で Brain Electrical Source Analysis (BESA) を用いて解析した。解析は First Fourier Transform (FFT) ならびに Time Frequency Analysis (TFT) を用いた。本研究は文書による患者からの承諾、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た上で施行した。

結果

■LFP の FFT 解析

安静時の各周波数でのパワーは留置された刺激電極の 4 極間では比較的共通した分布を示すが、左右差がある場合があった。また、患者間では共通する分布と共通しない部分が認められた。肘の運動時には対側の DBS 電極で γ 帯域の周波数待機でパワーが上昇する傾向が複数の患者で認められた (Fig.1)。また α , β 帯域の周波数ではそのパワーが低下する傾向にあった。しかし、振戦の強い患者ではその傾向に当てはまらなかった。また、肘屈曲運動、掌握運動、足タップ運動を比較すると、これらの運動の種類によってパワー変化パターンが異なっていた。

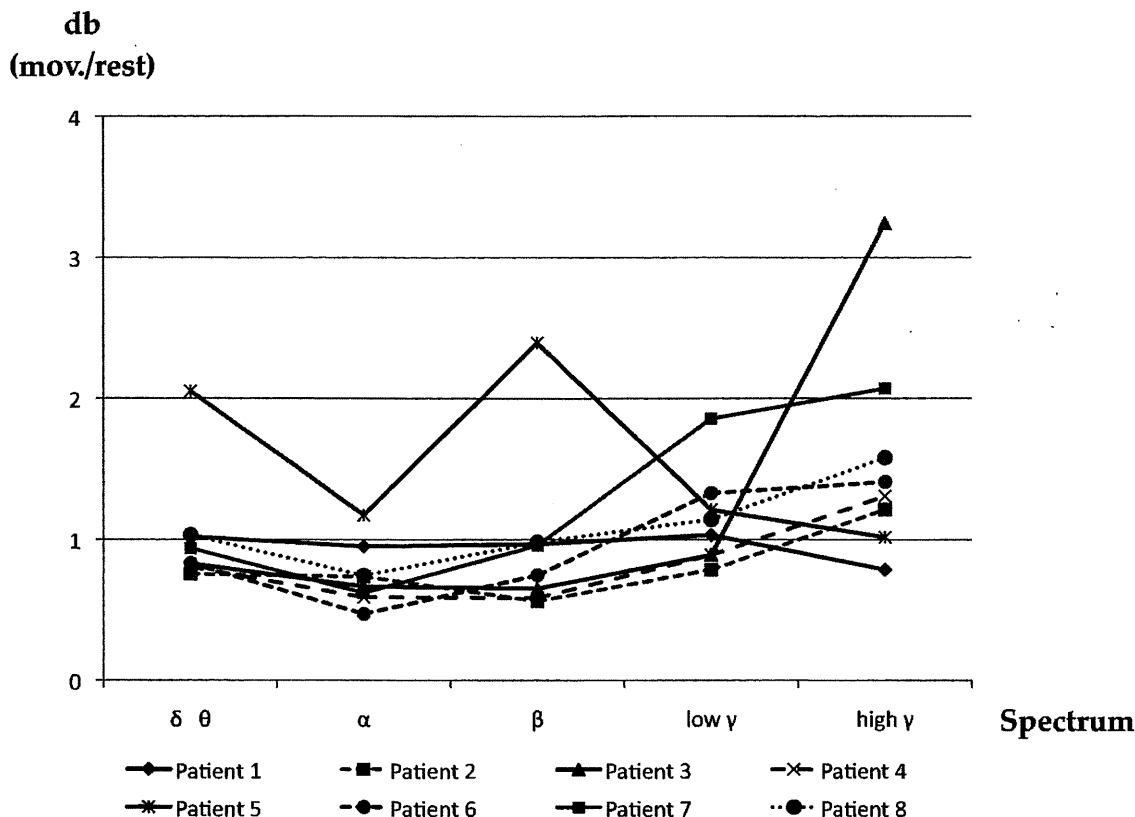


Fig.1 The ratio of LFP power in each spectrum while rest stages and while voluntary elbow movements. Patient 5 had severe tremor.

■ LFPのTFT解析

筋電図をトリガーにしてTFR解析を行った。肘の屈曲運動では運動開始により数100ms先んじて α 、 β 帯域のdesynchronization、運動開始に引き続き γ 帯域のsynchronizationが運動肢の対側のDBS電極から観察された。また、各患者や運動負荷の違いによりその変化は異なっていた。

考 察

これまでも基底核にも運動や体性局在に選択的なサークルがあることが示されている。また、正常の状態に比べて、パーキンソン病ではその局在の選択性が低下している可能性も報告されている。局在するニューロンの同期性やネットワークが認められると、LFPのパワーは増大する。パーキンソン病ではSTNから測定したLFPで β 帯域のパワーが安静時にも増加していることが知られている²⁾。しかし、高周波数での状態やLFPの運動時の変化、また様々な運動固有の変化についての報告は限られている。

本研究ではSTNから測定したLFPはDBSのそれぞれの電極間での違いを認め、さらに運動時におけるLFPのパワーの分布の変化を認めた。またその変化は個々の運

動に特有であるものもあった。しかし、感覚入力の影響などは本研究では十分に考慮されておらず、今後の検討が必要である。また、今回負荷を行った動作についても反復動作が中心であったが、歩行時のすくみ、突進、姿勢反射障害などの症状発現時におけるSTNからのLFPの状態については興味のあるところである。

今回の結果は、STNからのLFPにも動作特異的なパワーの変化があり、それらを詳細に分析することにより、それぞれの症例に合わせたSTN-DBSの刺激条件の設定ができる可能性を示唆する。またさらに、それらの変化は患者や症状により異なるため、患者特有の最良の刺激条件があることが考えられた。これらのことは、今後のさらなるSTN-DBSの有効性を向上に役立つものと期待される。

文 献

- 1) Benabid AL, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 8: 67-81, 2009.
- 2) Bronte-Stewart H, et al: The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp Neurol* 215: 20-28, 2009.

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

圓尾 知之¹ / 齋藤 洋一^{1,2} / 細見 晃一^{1,2} / 貴島 晴彦¹ / 押野 悟¹ / 平田 雅之¹
後藤 哲¹ / Morris Shayne¹ / 原田 悠¹ / 吉峰 俊樹¹

The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease

Tomoyuki Maruo¹ / Youichi Saitoh^{1,2} / Koichi Hosomi^{1,2} / Haruhiko Kishima¹ / Satoru Oshino¹
Masayuki Hirata¹ / Tetsu Goto¹ / Shayne Morris¹ / Yu Harada¹ / Toshiki Yoshimine¹

Abstract: *Objective;* Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been reported to be clinically effective for Parkinson's disease (PD). However, the appropriate stimulation parameters and target of rTMS have not been established. In this study, the aim is to assess the effects of high frequent rTMS of primary motor cortex in PD.

Methods; A placebo controlled double-blind crossover design. We have performed rTMS for 3 consecutive days on 15 patients with PD. We analyzed the motor effects using UPDRS, self-assessment score, VAS, gait evaluation and finger tapping measurement (FTM), and analyzed the non-motor effects using QST and MADRS and Apathy Scale.

Results; The UPDRS, VAS, self-assessment scores and FTM on real rTMS were significantly improved compared with those of sham rTMS. Measures of non-motor symptoms didn't significantly differ between real rTMS and sham rTMS.

Conclusion; These findings suggested that rTMS of M1 significantly improve motor symptoms in PD.

Keywords: Parkinson's disease; Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); Primary motor cortex stimulation

1 大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科学

[Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine]

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 / Tel: 06-6879-3652 / Fax: 06-6879-3659

2 大阪大学 先端イノベーションセンター 脳神経制御外科学

[Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Center for Advanced Science and Innovation, Osaka University]

機能的脳神経外科 50(2011)5-7

はじめに

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) とは、頭皮上に設置した刺激コイルに電流を流して誘導磁場を発生させ、遠隔部に誘起電流を起こすことで脳神経を刺激する方法である。これにより非侵襲的に中枢神経系の可塑性変化を引き起こすことが報告され、近年、各種神経疾患の治療に応用されるようになりつつある。最近では反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) によりパーキンソン病患者の運動症状が改善されることが報告されているが、報告例は少なく大規模臨床試験も報告されておらず、適切な刺激部位や刺激条件も確立されていない。本研究においては、当院で施行した15名のパーキンソン病患者に対する連日3日間の一次運動野へのrTMSにより、運動症状および非運動症状に対するrTMSの有効性について検討した。

対象と方法

2008年～2011年に、当科通院中のパーキンソン病患者15名を対象とした。男女比は7:8、平均年齢は59.1±10.4歳、平均罹患期間は12.0±7.0年、UPDRS-partⅢはon時で平均18.3±10.3点、off時で39.1±13.1点、L-dopaの平均投与量は413±199mgであった。刺激部位は、両側一次運動野(M1:両側下肢領域)をターゲットとし、刺激条件は10Hz×5秒×10セッション(左右で計1000発)とし

た。また正確な位置を刺激するためTMS用のナビゲーションシステムを用いた。今回の研究デザインはFig.1で示すとおり、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験とした。

1週目に本刺激、2週目にシャム刺激の施行群と、1週目シャム刺激で2週目が本刺激の施行群とを無作為に割り付けた上で、3日間連日刺激と4日間の後観察期間を設け、クロスオーバー試験を行い、rTMS刺激の前後評価に加えて刺激開始より1週間後の持ち越し効果についても評価した。評価項目は運動機能評価として、UPDRS part 3, self-assessment motor score¹⁾, Visual analogue scale (VAS), Finger tap 運動定量評価, 歩行機能評価 (10m歩行の歩数と時間)の5項目を使用した。

指タップ定量試験は、日立製作所が開発した指タップ運動定量測定装置 (UB-1, HITACHI Ltd.) を使用した。また、非運動症状の評価は、気分の評価としてハミルトンうつスケール (HAM-D), やる気スコア (Apathy Scale) を使用し、また我々が報告したPD患者に対する温度覚の定量的感覚試験 (Quantitative sensory testing: QST) の有用性に基つき、温度覚および温熱痛覚の変化についても評価した。

結 果

real rTMSの前後での比較解析では、UPDRS, 歩行機能(歩数), self-assessment motor score, VASにおいて統計学

プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験

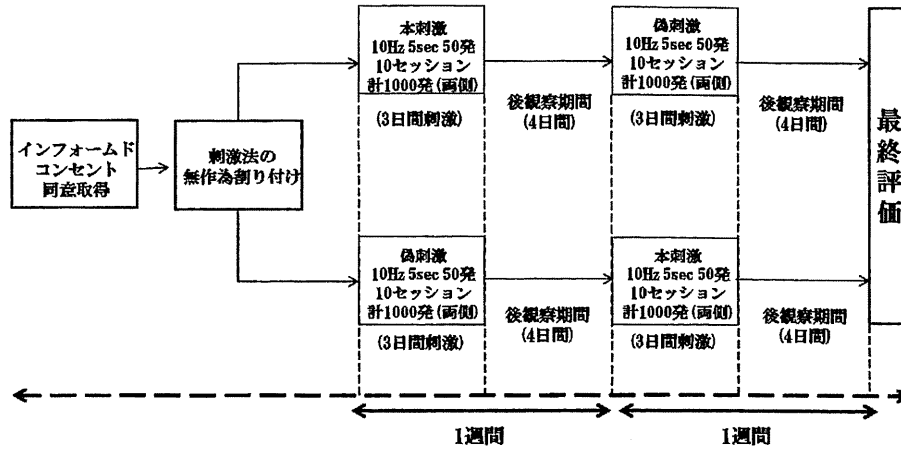
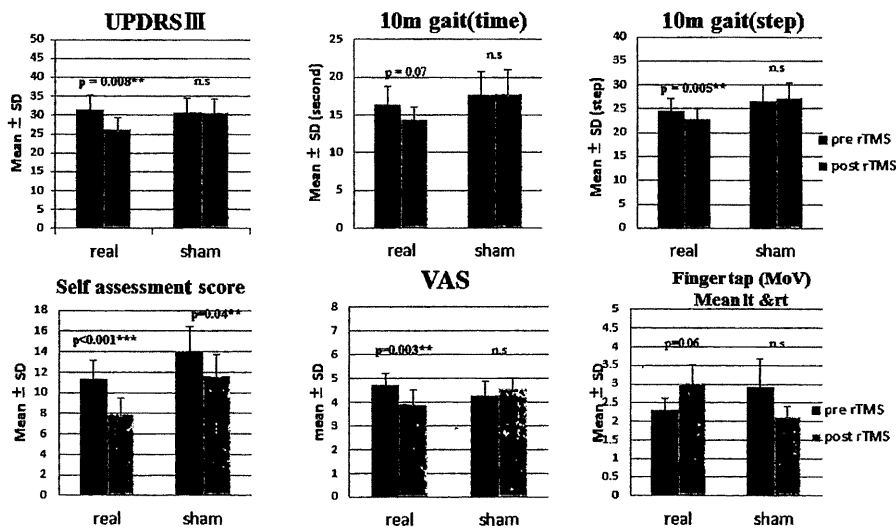


Fig.1 Design of the study.

A Double-blind, placebo-controlled crossover design was used. The rTMS, either real or sham (placebo), was delivered in two three-day long series.

Pre-Post rTMS



Real stim. vs Sham stim.

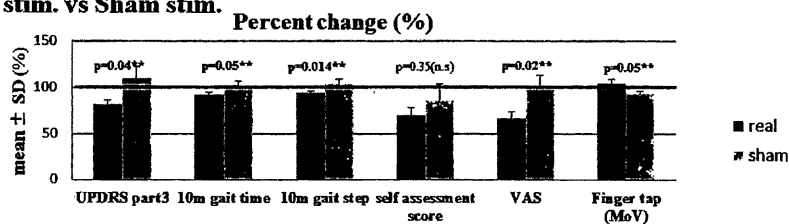


Fig.2 Change of measurement scores in between pre rTMS and post rTMS and in between sham rTMS and real rTMS. The UPDRS, VAS, self-assessment scores and FTM on real rTMS were significantly improved compared with those of sham rTMS. Measures of non-motor symptoms didn't significantly differ between real rTMS and sham rTMS. Mean values are shown (error bars represent SD).

A P value of <0.05 was considered statistically significant.

rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation, UPDRS: the United Parkinson's Disease Rating Scale, VAS: Visual Analogue Scale, FTM: finger tap measurement

的有意な改善を認めた。一方 sham rTMS 前後においても self-assessment score では有意な改善を認めた。歩行機能評価(時間)と Finger tap 定量評価において、有意な改善効果は認めなかったが、real rTMS において改善傾向は認め

real-sham rTMS 間での比較解析では、UPDRS、歩行機

能(歩数、時間)、VAS、指タップ評価において、統計学的有意な改善効果を認めた。しかし、1週間後への持ち越し効果については統計学的有意な改善効果は認めなかった。非運動症状に関しては温度覚定量評価で、健常者と比較して有意に温冷覚閾値の上昇(感覚認知の低下)を認めたが、rTMS 前後の比較解析においては有意な改善

効果は認めなかった。また気分障害に対する評価であるハミルトンうつスケール (HAM-D) および Apathy Scale においても rTMS 前後で有意な変化は認めなかった。

考 察

パーキンソン病に対する rTMS の有効性はこれまで様々な報告例があり^{2,3)}、有効例が多く報告されているが、症例数も少なく、また刺激条件や刺激部位、効果判定方法などの研究デザインも各々で異なっており、現時点では確立された方法とは言えない。最近の報告では高頻度刺激が効果的であるとの報告や²⁾、連日刺激によって有効性が 60 日間維持されるという報告もある⁴⁾。しかし、今後、効果的かつ非侵襲的で副作用の少ない治療法となる可能性がある。治療法として確立するためには、より効果的な刺激条件、部位などのさらなる検討が必要であり多施設共同研究での大規模臨床試験の報告が望まれる。

結 論

今回のパーキンソン病に対する rTMS で、一定の運動機能改善効果が確認された。非運動症状に関して変化は認めなかったが少なくとも症状の悪化等の合併症は認めなかった。

文 献

- 1) Tani N, et al: Motor cortex stimulation for levodopa-resistant akinesia: case report. *Mov Disord* 22: 1645-1649, 2007.
- 2) Elahi B, et al: Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 24: 357-363, 2009.
- 3) Filipovic SR, et al: Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 121: 1129-1137, 2010.
- 4) Khedr EM, et al: Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 2201-2205, 2006.

経頭蓋磁気刺激による大脳運動野刺激療法の確立

細見 晃一^{1,2} / 齋藤 洋一^{1,2} / 貴島 晴彦² / 平田 雅之² / 押野 悟² / 谷 直樹² / 後藤 哲²
 圓尾 知之² / Shayne Morris² / 原田 悠² / 柳澤 琢史³ / Mohamed Ali² / 吉峰 俊樹²

Development of repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex

Koichi Hosomi^{1,2} / Youichi Saitoh^{1,2} / Haruhiko Kishima² / Masayuki Hirata² / Satoru Oshino²
 Naoki Tani² / Tetsu Goto² / Tomoyuki Maruo² / Shayne Morris² / Yu Harada²
 Takufumi Yanagisawa³ / Mohamed Ali² / Toshiki Yoshimine²

Abstract: The aims of this study were to evaluate the pain relief by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for intractable neuropathic pain and to investigate those predictive factors. The patients with neuropathic pain underwent 5 Hz-rTMS of the primary motor cortex with sham stimulation. In some of those patients, the subcortical tracts were evaluated by tractography and the cortical excitability was evaluated by paired-pulse TMS. Real rTMS transiently reduced the pain score compared with sham stimulation. In the rTMS-effective group, the delineation ratios of the subcortical tracts were significantly higher and the intracortical facilitation was restored after rTMS. These results suggested that rTMS could provide the pain relief in patients with neuropathic pain. The conditions of the subcortical tracts and the cortical excitability could predict it. Because of the transient efficacy and difficulty in repeated rTMS, the development of home-use rTMS is desired to establish rTMS as the new therapy.

Keywords: Repetitive transcranial magnetic stimulation; Motor cortex stimulation; Neuropathic pain

¹ 大阪大学先端科学イノベーションセンター 脳神経制御外科学〔Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Center for Advanced Science and Innovation, Osaka University〕

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1 / Tel: 06-6879-4138 / Fax: 06-6879-4138

² 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

〔Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Osaka University〕

³ 医誠会病院 脳神経外科〔Department of Neurosurgery, Iseikai Hospital〕

機能的脳神経外科 50(2011)10-11

はじめに

難治性疼痛に対する中枢神経刺激療法には、既に一次運動野電気刺激術(Electrical motor cortex stimulation; EMCS)が各施設で行われている。同様に運動野を刺激する方法として、頭皮上から非侵襲的に刺激を行う反復経頭蓋磁気刺激(Repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)があり、我々は難治性疼痛やパーキンソン病に対する有効性を報告してきた^{1,4,5)}。しかし、比較的新しい手法で、現時点ではまだ確立した治療法とは言えない。本研究では、我々が行ってきた難治性疼痛に対するrTMSの有効性と安全性、効果予測因子についてRetrospectiveに検討し、rTMSの現状について考察する。

対象と方法

当院では、rTMSを導入した2002年より今までに150例を超える難治性疼痛に対してrTMSを行ってきた。そのうち、5 Hzで疼痛部位に相当する一次運動野を刺激部位とし、本刺激とシャム刺激の両方が行われた神経障害性疼痛患者60症例で除痛効果の評価を行った。現在進行中の臨床研究に参加している症例は除外した。また中枢性脳卒中後疼痛患者で、拡散テンソル画像を撮影してTractographyを用いて皮質下神経線維の評価を、二連発磁気刺激法を用いて運動野の皮質興奮性の評価を行った。疼

痛の評価には Visual analogue scale (VAS) と McGill 疼痛質問票短縮版(SF-MPQ)を用いた。

結果

本刺激とシャム刺激の両方を行った60例では、VASの平均低下率は、本刺激で28.2%、シャム刺激で14.1%であった。VASが30%以上低下した場合、有効とした場合、有効率は本刺激で43%、シャム刺激で13%であり、除痛率・有効率ともに本刺激の方が有意に高かった($p<0.0001$, $p=0.0007$) (Fig.1)。除痛効果は一過性であり、VASやSF-MPQの有意な低下は数時間までであった($p<0.05$)。rTMS中、EMCSに見られるような痙攣を含め重大な有害事象は見られなかった。SF-MPQの検討では、rTMSにより有意に低下する項目とそうでない項目があった。「刃物で刺すような」「スパッと切るような」「噛みつかれるような」「割れるような」「おののくような」という項目では有意な低下がみられなかった。また感覚的な表現の疼痛と情動的な表現の疼痛では、後者の方が改善の程度が有意に大きかった($p=0.039$)。

Tractographyによる皮質下神経線維の検討では、rTMSの効果が高かった症例で、皮質脊髄路と視床皮質路の描出率が高かった($p=0.02$, $p=0.005$)。また、二連発磁気刺激法による運動野皮質興奮性の検討では、皮質内促進がrTMSの効果が高かった症例で健常人に比べ低下してお

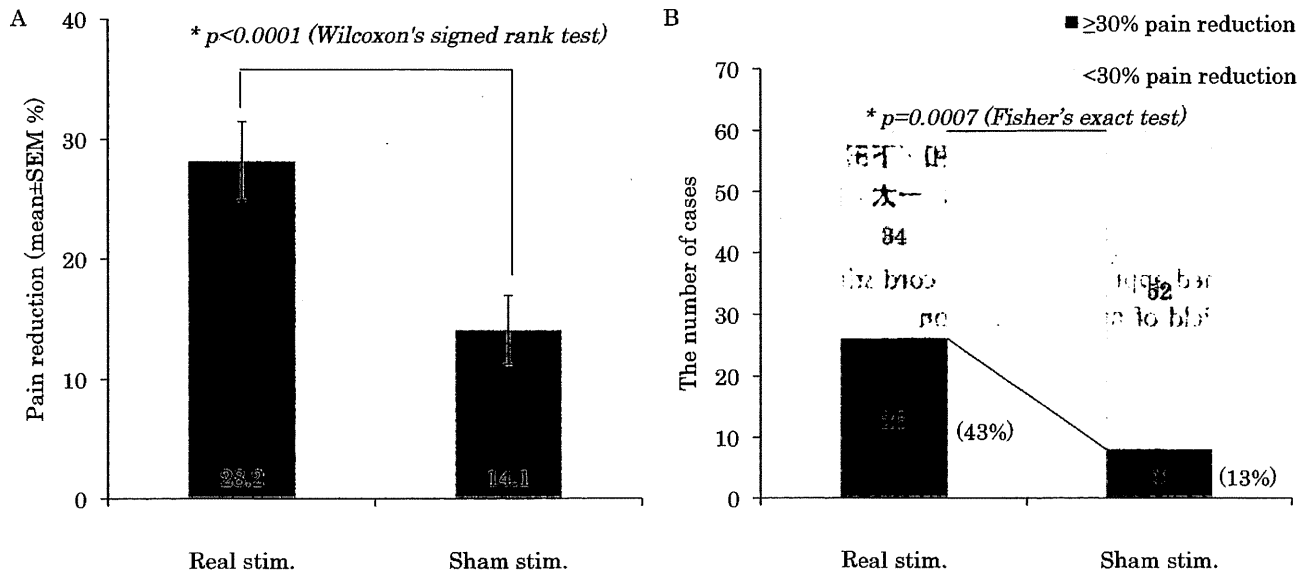


Fig.1 Results of rTMS for the patient with neuropathic pain. Among the 60 patients with intractable neuropathic pain who underwent both real and sham rTMS, the pain reduction of real rTMS was greater than that of sham ($p < 0.0001$), and 26 patients showed $\geq 30\%$ pain reduction in VAS after real rTMS, while eight patients after sham ($p = 0.0007$).

Table 1 Comparison between EMCS, current rTMS and home-use rTMS

	EMCS	現行 rTMS	在宅 rTMS
侵襲性	侵襲的	非侵襲	非侵襲
適応	限定的	広範囲	広範囲
オンデマンド	可	不可	可
長期 (反復) 使用	可	困難	可

り、rTMSにより改善するという結果であった。

考 察

rTMSは重大な副作用はなく、難治性神経障害性疼痛を緩和することが再確認された。また、疼痛の種類によって効果が異なり、各々の症例において疼痛の性質を把握することが、患者選択や効果予測に有用である可能性が示唆された。しかし除痛効果は一過性であり、治療法として用いる際には繰り返し刺激を行う必要がある。非侵襲的で多くの患者に適応できる利点があるものの、EMCSのように患者がオンデマンドで長期にわたって反復使用することは、現在のrTMS機器、状況では困難である。現行のrTMSの問題点を解決し、現実的な治療法として確立していくためには、一般家庭で患者自身がrTMSを施行できるような簡便なシステムが必要と考えられる (Table 1)。現在、我々は多施設共同研究、医工連携、産学連携を通して、新しい在宅用rTMSシステムの開発を行っている。

rTMSの脳内除痛機序については、刺激部位である運動野の皮質興奮性を修飾し、それと同時に運動野からの神経回路を通じて脳内の情動や疼痛認知、下行性抑制系に関係する遠隔部に作用し、疼痛認知や閾値を修飾して包括的に除痛が得られることが考えられている^{2,3,5)}。我々の結果より、皮質神経線維の障害の程度や運動野の皮質興奮性が、効果予測因子になる可能性があると思われる。

結 論

神経障害性疼痛に対するrTMSは非侵襲的であり適用が望まれるが、usabilityの点で問題がある。この問題を解決するために、在宅rTMSシステムが望ましいと思われる。またrTMSの有効性には疼痛の種類や皮質下神経線維の状態、皮質内興奮性が関与しており、患者選択や有効性の機序解明に寄与するものと考えられた。

文 献

- 1) Hirayama A, et al: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. Pain 122: 22-27, 2006.
- 2) Kishima H, et al: Motor cortex stimulation activates the posterior insula and thalamus in patients with deafferentation pain. J Neurosurg, 2007.
- 3) Lefaucheur JP: The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. Neurophysiol Clin 36: 117-124, 2006.
- 4) Saitoh Y, et al: Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. J Neurosurg 107: 555-559, 2007.
- 5) 細見晃一, 他: 特集「神経刺激療法の最近の展開」反復経頭蓋磁気刺激療法. ペインクリニック 30: 1676-1685, 2009.