

effective for acute and chronic pathologies related to ischaemia, inflammation and/or fibrosis in multiple organs.

A potential of ONO-1301SR in combination with medical devices

Of the implantable medical devices that have been recently developed, vascular stent has been widely used as the standard treatment for atherosclerotic arterial stenosis or aortic aneurysm [98]. In particular, stent graft implantation of aortic aneurysm has improved clinical outcomes of this pathology, though complications related to a poor attachment of the stent and the native aortic wall have not been fully resolved [99]. Since ONO-1301 has effects on tissue healing and/or regeneration, it is hypothesised that local delivery of ONO-1301 might strengthen the attachment between the stent graft and the native aortic wall. To test this hypothesis, our laboratory developed an aortic stent graft that was coated with ONO-1301SR and implanted in the thoracic aorta of canines [100]. As a result, the attachment was physiologically and histopathologically strengthened. This concept may be applicable to the transcatheter aortic valve replacement, in which aortic valve incompetence caused by suboptimal attachment of the prosthesis and the native aortic annulus yields a negative impact of this treatment [101].

Conclusions

Feasibility, safety and therapeutic efficacy of a synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, and a sustained-release form of ONO-1301, ONO-1301SR, have been tested in a variety of acute and chronic pathologies related to ischaemia, inflammation and fibrosis of multiple organs including the heart as pre-clinical studies. Major mechanisms underlying the therapeutic effects were consistently to induce release of multiple protective cytokines including HGF, VEGF or SDF-1 from targeted fibroblasts, vascular smooth muscle cells or endothelial cells, which enhance salvage and/or regeneration of the damaged tissue, including the heart.

Both acute and chronic cardiac failure related to ischaemic or non-ischaemic aetiologies would be a target of this novel treatment. Since direct placement of ONO-1301SR over the cardiac surface was suggested to be an optimal treatment for chronic cardiac failure using this product, launching the clinical study of this treatment is warranted. In addition, oral administration of ONO-1301 would be a potential drug for chronic cardiac failure, though further pre-clinical studies are needed in the GLP standard.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM (2002) A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 39:210–218
2. Abraham WT, Smith SA (2013) Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol* 10:98–110
3. Jiang F, Yang J, Zhang Y et al (2014) Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1–7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 11:413–426
4. Lang CC, Struthers AD (2013) Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 10:125–134
5. Koitabashi N, Kass DA. (2012) Reverse remodeling in heart failure[mdash]mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 9:147–157
6. Zucker IH, Xiao L, Haack KK (2014) The central renin-angiotensin system and sympathetic nerve activity in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)* 126:695–706
7. Cohn JN (2014) Heart failure in 2013: continue what we are doing to treat HF, but do it better. *Nat Rev Cardiol* 11:69–70
8. Wolfram JA, Donahue JK (2013) Gene therapy to treat cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2:e000119
9. Menasche P (2011) Cardiac cell therapy: lessons from clinical trials. *J Mol Cell Cardiol* 50:258–265
10. Fukushima S, Sawa Y, Suzuki K (2013) Choice of cell-delivery route for successful cell transplantation therapy for the heart. *Future Cardiol* 9:215–227
11. Behfar A, Crespo-Diaz R, Terzic A, Gersh BJ (2014) Cell therapy for cardiac repair; lessons from clinical trials. *Nat Rev Cardiol* 11:232–246
12. Sanganalalath SK, Bolli R (2013) Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. *Circ Res* 113:810–834
13. Tous E, Purcell B, Ifkovits J, Burdick J (2011) Injectable acellular hydrogels for cardiac repair. *J Cardiovasc Transl Res* 4:528–542
14. Chawengsub Y, Gauthier KM, Campbell WB (2009) Role of arachidonic acid lipoxygenase metabolites in the regulation of vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297:H495–H507
15. Dorris SL, Peebles RS Jr (2012) PGI2 as a regulator of inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2012:926968
16. Uchida T, Hazeckawa M, Yoshida M, Matsumoto K, Sakai Y (2013) A novel long-acting prostacyclin agonist (ONO-1301) with an angiogenic effect: promoting synthesis of hepatocyte growth factor and increasing cyclic AMP concentration via IP-receptor signaling. *J Pharmacol Sci* 123:392–401
17. Takahashi HK, Iwagaki H, Tamura R et al (2003) Unique regulation profile of prostaglandin E1 on adhesion molecule expression and cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther* 307:1188–1195
18. Takahashi HK, Iwagaki H, Tamura R et al (2005) Differential effect of prostaglandins E1 and E2 on lipopolysaccharide-induced adhesion molecule expression on human monocytes. *Eur J Pharmacol* 512:223–230
19. Takahashi HK, Iwagaki H, Mori S, Yoshino T, Tanaka N, Nishibori M (2005) Prostaglandins E1 and E2 inhibit lipopolysaccharide-induced interleukin-18 production in monocytes. *Eur J Pharmacol* 517:252–256

20. Imanishi Y, Miyagawa S, Fukushima S et al (2013) Sustained-release delivery of prostacyclin analogue enhances bone marrow-cell recruitment and yields functional benefits for acute myocardial infarction in mice. *PLoS One* 8:e69302
21. Ishimaru K, Miyagawa S, Fukushima S et al (2013) Synthetic prostacyclin agonist, ONO1301, enhances endogenous myocardial repair in a hamster model of dilated cardiomyopathy: a promising regenerative therapy for the failing heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146:1516–1525
22. Kubota Y, Miyagawa S, Fukushima S et al (2014) Impact of cardiac support device combined with slow-release prostacyclin agonist in a canine ischemic cardiomyopathy model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147:1081–1087
23. Shirasaka T, Miyagawa S, Fukushima S et al (2013) A slow-releasing form of prostacyclin agonist (ONO1301SR) enhances endogenous secretion of multiple cardiotherapeutic cytokines and improves cardiac function in a rapid-pacing-induced model of canine heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146:413–421
24. Imawaka H, Sugiyama Y (1998) Kinetic study of the hepatobiliary transport of a new prostaglandin receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 284:949–957
25. Uchida T, Hazekawa M, Morisaki T, Yoshida M, Sakai Y (2013) Effect of antioxidants on the stability of ONO-1301, a novel long-acting prostacyclin agonist, loaded in PLGA microspheres. *J Microencapsul* 30:245–256
26. Tsai MK, Hsieh CC, Kuo HF et al (2014) Effect of prostaglandin I₂ analogs on macrophage inflammatory protein 1 α in human monocytes via I prostanoicid receptor and cyclic adenosine monophosphate. *J Invest Med* 62:332–339
27. Nakamura K, Sata M, Iwata H et al (2007) A synthetic small molecule, ONO-1301, enhances endogenous growth factor expression and augments angiogenesis in the ischaemic heart. *Clin Sci (Lond)* 112:607–616
28. Xiao CY, Yuhki KI, Hara A et al (2004) Prostaglandin E₂ protects the heart from ischemia-reperfusion injury via its receptor subtype EP₄. *Circulation* 109:2462–2468
29. Tanaka M, Sakai A, Uchida S et al (2004) Prostaglandin E₂ receptor (EP₄) selective agonist (ONO-4819CD) accelerates bone repair of femoral cortex after drill-hole injury associated with local upregulation of bone turnover in mature rats. *Bone* 34:940–948
30. Sasaoka R, Terai H, Toyoda H, Imai Y, Sugama R, Takaoka K (2004) A prostanoid receptor EP₄ agonist enhances ectopic bone formation induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Biochem Biophys Res Commun* 318:704–709
31. Pagkalos J, Leonidou A, As-Sultany M, Heliotis M, Mantalaris A, Tsiridis E (2012) Prostaglandin E(2) receptors as potential bone anabolic targets—selective EP₄ receptor agonists. *Curr Mol Pharmacol* 5:174–181
32. Ninomiya T, Hosoya A, Hiraga T et al (2011) Prostaglandin E(2) receptor EP(4)-selective agonist (ONO-4819) increases bone formation by modulating mesenchymal cell differentiation. *Eur J Pharmacol* 650:396–402
33. Namikawa T, Terai H, Hoshino M et al (2007) Enhancing effects of a prostaglandin EP₄ receptor agonist on recombinant human bone morphogenetic protein-2 mediated spine fusion in a rabbit model. *Spine (Phila Pa 1976)* 32:2294–2299
34. Nakagawa K, Imai Y, Ohta Y, Takaoka K (2007) Prostaglandin E₂ EP₄ agonist (ONO-4819) accelerates BMP-induced osteoblastic differentiation. *Bone* 41:543–548
35. Marui A, Hirose K, Maruyama T et al (2006) Prostaglandin E₂ EP₄ receptor-selective agonist facilitates sternal healing after harvesting bilateral internal thoracic arteries in diabetic rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:587–593
36. Ito M, Nakayama K, Konaka A, Sakata K, Ikeda K, Maruyama T (2006) Effects of a prostaglandin EP₄ agonist, ONO-4819, and risedronate on trabecular microstructure and bone strength in mature ovariectomized rats. *Bone* 39:453–459
37. Hayashi K, Fotovati A, Ali SA, Oda K, Oida H, Naito M (2005) Prostaglandin EP₄ receptor agonist augments fixation of hydroxyapatite-coated implants in a rat model of osteoporosis. *J Bone Joint Surg Br* 87:1150–1156
38. Hagino H, Kuraoka M, Kameyama Y, Okano T, Teshima R (2005) Effect of a selective agonist for prostaglandin E receptor subtype EP₄ (ONO-4819) on the cortical bone response to mechanical loading. *Bone* 36:444–453
39. Chang F, Mishima H, Ishii T et al (2007) Stimulation of EP₄ receptor enhanced bone consolidation during distraction osteogenesis. *J Orthop Res* 25:221–229
40. Sekiguchi M, Konno SI, Kikuchi SI (2006) Effects on improvement of blood flow in the chronically compressed cauda equina: comparison between a selective prostaglandin E receptor (EP₄) agonist and a prostaglandin E₁ derivative. *Spine* 31:869–872
41. Kasai K, Sato SI, Suzuki K (2001) A novel prostaglandin E receptor subtype agonist, ONO-4819, attenuates acute experimental liver injury in rats. *Hepatol Res* 21:252–260
42. Honma Y, Arai I, Hashimoto Y et al (2005) Prostaglandin D₂ and prostaglandin E₂ accelerate the recovery of cutaneous barrier disruption induced by mechanical scratching in mice. *Eur J Pharmacol* 518:56–62
43. Nakagawa N, Yuhki KI, Kawabe JJ et al (2012) The intrinsic prostaglandin E₂-EP₄ system of the renal tubular epithelium limits the development of tubulointerstitial fibrosis in mice. *Kidney Int* 82:158–171
44. Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N et al (2010) Effect of EP₄ agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: a randomized phase II, placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 16:731–733
45. Hishikari K, Suzuki JJ, Ogawa M et al (2009) Pharmacological activation of the prostaglandin E₂ receptor EP₄ improves cardiac function after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 81:123–132
46. Ogawa M, Suzuki JJ, Kosuge H, Takayama K, Nagai R, Isobe M (2009) The mechanism of anti-inflammatory effects of prostaglandin E₂ receptor 4 activation in murine cardiac transplantation. *Transplantation* 87:1645–1653
47. Ngoc PB, Suzuki J, Ogawa M et al (2011) The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin e₂ receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol* 57:365–372
48. O'Farrell FM, Attwell D (2014) A role for pericytes in coronary no-reflow. *Nat Rev Cardiol* 11:427–432
49. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ (2014) Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: challenges in the current era. *World J Cardiol* 6:100–106
50. Frangogiannis NG (2014) The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol* 11:255–265
51. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. (2015) Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 12:48–62
52. Giblett JP, West NEJ, Hoole SP (2014) Cardioprotection for percutaneous coronary intervention-Reperfusion quality as well as quantity. *Int J Cardiol* 177:786–793
53. Sivaraman V, Yellon DM (2014) Pharmacologic therapy that simulates conditioning for cardiac ischemic/reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 19:83–96
54. Moukarbel GV, Ayoub CM, Abchee AB (2004) Pharmacological therapy for myocardial reperfusion injury. *Curr Opin Pharmacol* 4:147–153

55. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW (2006) Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J* 27:2400–2405
56. Wang X, Wei M, Kuukasjärvi P et al (2009) The anti-inflammatory effect of bradykinin preconditioning in coronary artery bypass grafting (bradykinin and preconditioning). *Scand Cardiovasc J* 43:72–79
57. Wong GTC, Huang Z, Ji S, Irwin MG (2010) Remifentanyl reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24:790–796
58. Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H et al (2012) Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 33:1491–1499
59. Kitakaze M, Asakura M, Kim J et al (2007) Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 370:1483–1493
60. Najjar SS, Rao SV, Melloni C et al (2011) Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. *JAMA* 305:1863–1872
61. Diaz R, Goyal A, Mehta SR et al (2007) Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 298:2399–2405
62. Garcia C, Julier K, Bestmann L et al (2005) Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 94:159–165
63. Yusuf S, Macmahon S, Collins R, Peto R (1998) Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 331:1088–1092
64. Kim JS, Kim J, Choi D et al (2010) Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. The STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 3:332–339
65. Mochly-Rosen D, Das K, Grimes KV (2012) Protein kinase C, an elusive therapeutic target? *Nat Rev Drug Discov* 11:937–957
66. Piot C, Croisille P, Staat P et al (2008) Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 359:473–481
67. Schwartz BG, Levine LA, Comstock G, Stecher VJ, Kloner RA (2012) Cardiac uses of phosphodiesterase-5 inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 59:9–15
68. Fukushima S, Coppen SR, Varela-Carver A et al (2006) Enhanced efficiency of superoxide dismutase-induced cardioprotection by retrograde intracoronary administration. *Cardiovasc Res* 69:459–465
69. Fukushima S, Coppen SR, Varela-Carver A et al (2006) A novel strategy for myocardial protection by combined antibody therapy inhibiting both P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 via retrograde intracoronary route. *Circulation* 114:I251–I256
70. Hirata Y, Shimabukuro M, Uematsu E et al (2012) A synthetic prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity, ONO-1301, protects myocardium from ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 674:352–358
71. Iwata H, Nakamura K, Sumi M et al (2009) Local delivery of synthetic prostacycline agonist augments collateral growth and improves cardiac function in a swine chronic cardiac ischemia model. *Life Sci* 85:255–261
72. Hirata Y, Soeki T, Akaike M, Sakai Y, Igarashi T, Sata M (2009) Synthetic prostacycline agonist, ONO-1301, ameliorates left ventricular dysfunction and cardiac fibrosis in cardiomyopathic hamsters. *Biomed Pharmacother* 63:781–786
73. Suzuki JI, Ogawa M, Sakai Y, Hirata Y, Isobe M, Nagai R (2012) A prostacycline analog prevents chronic myocardial remodeling in murine cardiac allografts. *Int Heart J* 53:64–67
74. Hirata Y, Kurobe H, Uematsu E et al (2013) Beneficial effect of a synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, in rat autoimmune myocarditis model. *Eur J Pharmacol* 699:81–87
75. Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S et al (2015) Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart. *Mol Ther* 23:374–386
76. Mann DL, Kubo SH, Sabbah HN et al (2012) Beneficial effects of the CorCap cardiac support device: five-year results from the Acorn Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:1036–1042
77. Fukushima S, Campbell NG, Coppen SR et al (2011) Quantitative assessment of initial retention of bone marrow mononuclear cells injected into the coronary arteries. *J Heart Lung Transplant* 30:227–233
78. Fukushima S, Varela-Carver A, Coppen SR et al (2007) Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model. *Circulation* 115:2254–2261
79. Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T et al (2010) Impaired myocardium regeneration with skeletal cell sheets—a preclinical trial for tissue-engineered regeneration therapy. *Transplantation* 90:364–372
80. Shudo Y, Miyagawa S, Fukushima S et al (2011) Novel regenerative therapy using cell-sheet covered with omentum flap delivers a huge number of cells in a porcine myocardial infarction model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:1188–1196
81. Zamanian RT, Kudelko KT, Sung YK, de Jesus Perez V, Liu J, Spiekerkoetter E (2014) Current clinical management of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 115:131–147
82. Ruan CH, Dixon RA, Willerson JT, Ruan KH (2010) Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension. *Tex Heart Inst J* 37:391–399
83. Kataoka M, Nagaya N, Satoh T et al (2005) A long-acting prostacyclin agonist with thromboxane inhibitory activity for pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1575–1580
84. Antoniu SA (2006) Non-prostanoid prostacyclin agonists for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 15:327–330
85. Obata H, Sakai Y, Ohnishi S et al (2008) Single injection of a sustained-release prostacyclin analog improves pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 177:195–201
86. Nakamura A, Nagaya N, Obata H et al (2013) Oral administration of a novel long-acting prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity for pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 77:2127–2133
87. Murakami S, Nagaya N, Itoh T et al (2006) Prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity (ONO-1301) attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290:L59–L65
88. Hayashi M, Koya T, Kawakami H et al (2010) A prostacyclin agonist with thromboxane inhibitory activity for airway allergic inflammation in mice. *Clin Exp Allergy* 40:317–326
89. Kimura Y, Koya T, Kagamu H et al (2013) A single injection of a sustained-release prostacyclin analog (ONO-1301MS) suppresses airway inflammation and remodeling in a chronic house dust mite-induced asthma model. *Eur J Pharmacol* 721:80–85
90. Hayashi K, Nagamatsu T, Oka T, Suzuki Y (1997) Modulation of anti-glomerular basement membrane nephritis in rats by ONO-1301, a non-prostanoid prostaglandin I₂ mimetic compound with inhibitory activity against thromboxane A₂ synthase. *Jpn J Pharmacol* 73:73–82
91. Yamasaki H, Maeshima Y, Nasu T et al (2011) Intermittent administration of a sustained-release prostacyclin analog ONO-

- 1301 ameliorates renal alterations in a rat type 1 diabetes model. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 84:99–107
92. Nasu T, Kinomura M, Tanabe K et al (2012) Sustained-release prostacyclin analog ONO-1301 ameliorates tubulointerstitial alterations in a mouse obstructive nephropathy model. *Am J Physiol Renal Physiol* 302:F1616–F1629
 93. Hazeckawa M, Sakai Y, Yoshida M, Haraguchi T, Uchida T (2012) The effect of treatment with a sustained-release prostacyclin analogue (ONO-1301-loaded PLGA microsphere) on short-term memory impairment in rats with transient global cerebral ischemia. *J Microencapsul* 29:211–218
 94. Hazeckawa M, Sakai Y, Yoshida M, Haraguchi T, Uchida T (2012) Single injection of ONO-1301-loaded PLGA microspheres directly after ischaemia reduces ischaemic damage in rats subjected to middle cerebral artery occlusion. *J Pharm Pharmacol* 64:353–359
 95. Xu Q, Nakayama M, Suzuki Y et al (2012) Suppression of acute hepatic injury by a synthetic prostacyclin agonist through hepatocyte growth factor expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 302:G420–G429
 96. Xu Q, Sakai K, Suzuki Y, Tambo C, Sakai Y, Matsumoto K (2013) Suppression of fibrogenic gene expression and liver fibrosis using a synthetic prostacyclin agonist. *Biomed Res* 34:241–250
 97. Niina Y, Ito T, Oono T et al (2014) A sustained prostacyclin analog, ONO-1301, attenuates pancreatic fibrosis in experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. *Pancreatology* 14:201–210
 98. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC et al (2012) Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 367:1988–1997
 99. Malina M, Brunkwall J, Ivancev K, Jönsson J, Malina J, Lindblad B (2000) Endovascular healing is inadequate for fixation of dacron stent-grafts in human aortoiliac vessels. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19:5–11
 100. Watanabe Y, Miyagawa S, Fukushima S et al (2014) Development of a prostacyclin-agonist-eluting aortic stent graft enhancing biological attachment to the aortic wall. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148(2325–34):e1
 101. Agarwal S, Tuzcu EM, Krishnaswamy A et al (2015) Transcatheter aortic valve replacement: current perspectives and future implications. *Heart* 101:169–177

特集 I 経頭蓋磁気刺激の臨床応用update

反復経頭蓋磁気刺激による
難治性神経障害性疼痛に
対するニューロ
モデュレーション*

齊藤 洋一*

Key Words: repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); intractable neuropathic pain, primary motor cortex

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、難治性神経障害性疼痛を含めた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は頭皮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¹⁾。1990年頃に上野照剛博士は8の字コイルを発明し、大脳局所の刺激が可能となり、これは現在、世界の主流コイル形状である(図1)。1990年代後半に反復経頭蓋磁気刺激装置(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)が登場し、治療に活用する可能性が示された。その後、難治性疼痛などさまざまな神経疾患に活用され、有効性が報告されている。われわれも2009~2011(平成21~23)年に厚生労働省研究費による「難治性神経障害性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究: 系統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」で、多施設共同研究を行った。結果は国際誌PAINに発表した²⁾。今回、われわれの結果を概括するとともに、難治性神経障害性疼痛に対するrTMS治療の現状について概括したい。

性神経障害性疼痛に対するrTMS治療の現状について概括したい。

除痛のための刺激のターゲット部位

1990年、坪川、片山博士らは一次運動野の電気刺激(electrical motor cortex stimulation; EMCS)が中重度脳卒中後疼痛(視床痛)を改善させることを見出した³⁾。その後、EMCSは難治性神経障害性疼痛全般に有効性が報告され、世界に広まってきた。EMCSの有効性は、大規模二重盲検試験も存在しないが、responder rateは50%程度と考えられていた⁴⁾。ところで、電気刺激療法では倫理的問題から、大脳のさまざまな部位を間接的に刺激して、効果を比較検討することは困難である。一方、非侵襲的rTMSによる刺激においては、大脳の想定される有効な刺激部位を刺激して、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極性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ること考えた(図2)。具体的には、一次運動野、一次感覚野、前運動野、補足運動野である。われわれは患者をベッドに仰臥位とし、頭部頭面は熱可塑性樹脂製のメッシュ状シェ

* Neuromodulation with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for intractable neuropathic pain.
** Youchi SAITOH, M.D., Ph.D.: 大阪大学医学部神経科学専攻神経痛学(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1); Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Office for University-Industry Collaboration, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

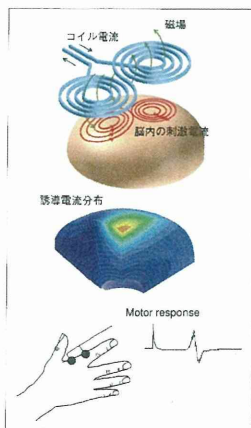


図1 8の字コイルシミュレーション
8の字コイルでの刺激により、コンピュータシミュレーションでは大脳皮質の1cm四方くらいの範囲に誘起電流を同時に起こすことができる(東京大学・関西学院共同提供)



図2 ナビゲーションガイドで経頭蓋磁気刺激をしているイメージ
疼痛治療目的のrTMSのターゲット部位は、前運動野または一次運動野が選択される。米国では、うつ病と同様のターゲットである前頭前野を刺激して、難治性神経障害性疼痛、術後痛において除痛効果を報告している。最近では脳梗死治療においても有効性が報告されている⁵⁾。一方、一次運動野といっても幅広い不安な形状をしており、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。手が痛い場合には一次運動野の手領域、足が痛い場合には足の領域を刺激するのが一般的である。

rTMSの刺激条件

刺激の強度は手関節指外転筋に電極をつけて、反対側大脳一次運動野をTMSした時に、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; RMT)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(active motor threshold)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、構音障害の危険性があるため、通常は100%前後までの強度(subthreshold)が利用される。

刺激強度に関しては、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。機器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

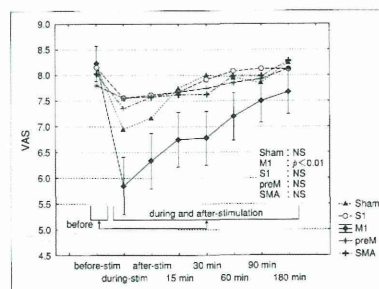


図3 刺激部位別除痛効果
ナビゲーションガイドで、5 Hz/500回、90% RMTの刺激条件で、一次運動野(M1)、一次感覚野(SI)、前運動野(preM)、補足運動野(SMA)、シャム刺激(sham)を行ったところ、一次運動野刺激のみが有意な除痛効果(刺激後3時間)をわたって示した。

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 $\geq$ 低頻度刺激は反復刺激とは呼ばない)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が、明確に分かれるわけではない。rTMSによる治療効果も高頻度、低頻度で効果異なる報告も多い。われわれも、同一難治性神経障害性疼痛患者に、刺激強度を変えてrTMSしたところ、高頻度では除痛効果が得られたが、低頻度では除痛効果が得られなかった(図4)。最近、シータバースト刺激という手法が報告され、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と報告されている。しかし、シータバースト刺激前、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⁶⁾。また、4週反復刺激(QPS)というのも報告されており、従来の方法よりも脳に強い影響を与え、脳内に脳由来神経栄養因子(BDNF)を増加させると報告されている⁷⁾。われわれはイスラエルのBrainsway社のH-coilを日本で唯一入手している。われわれが入手している

H-coilは、大脳半球間深部位置に存在する足の一次運動野領域を刺激するための設計となっている。H-coilの設計思想は、より深い脳部位の刺激を可能とさせるコイルであり、米国では、左前運動野を刺激してもらう治療のH-coilがFDAの認可を2013年1月に受けた。われわれは、8の字コイルとH-coilの足の疼痛患者での有効性比較研究を実行中である。そんなわけで、今後も新しい機器、刺激パラメーターが提示される可能性もある。

rTMSを行う際の留意点

最も予想される重篤な副作用である痙攣発作に注意を払い、治療開始前に脳波検査、頭部MRI画像検査による評価を行い、痙攣発作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ひき起こす危険性は非常に低い⁸⁾。刺激条件にもよるが、てんかんの患者にrTMSを施行しても痙攣発作を起こすことは稀である⁹⁾。われわれはRMTの100%以下で刺激しないので、400回以上施行して、まだ痙攣発作を起こしたことがない。またMRI検査と同様、作に金属が入っている患者、心臓ペースメーカー

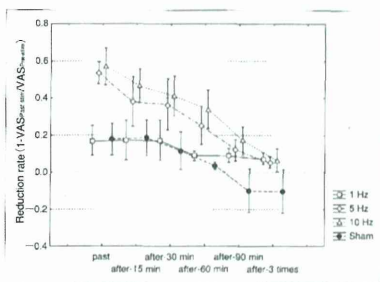


図4 高頻度、低強度刺激の除痛効果

同一慢性神経障害性疼痛患者で、刺激強度を変えて除痛効果を検討したところ、10、5 Hzの高頻度刺激では除痛効果が得られたが、1 Hzの低強度刺激ではシャム刺激と有意差がなかった。

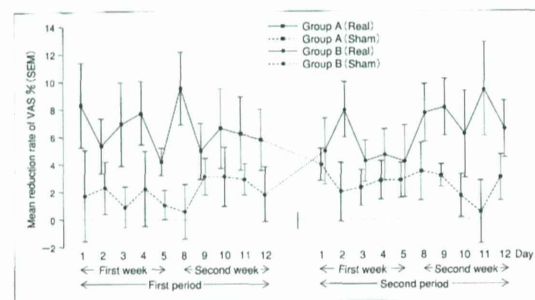


図5 除痛の持続効果 (VAS)

一次運動野に対する5 Hz-rTMSを2週間連日施行し、シャム刺激と比較したところ、疼痛尺度において本刺激は有意に除痛効果を示した。

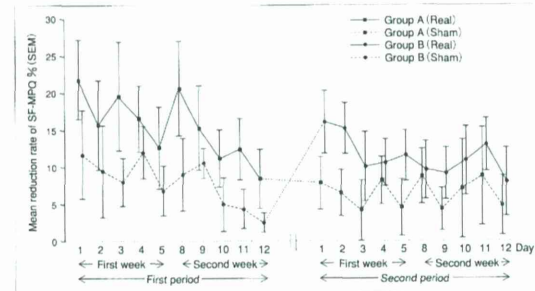


図6 除痛の持続効果 (SF-MPQ)

一次運動野に対する5 Hz-rTMSを2週間連日施行し、シャム刺激と比較したところ、SF-MPQ (short-form McGill Pain Questionnaire)において本刺激は有意に除痛効果を示した。

刺激の間に有意な差がなかった(図8)。この多施設共同研究では、有意な短期除痛効果が認められ、有害事象がなかったことから、rTMSを繰り返すことが推奨される。本研究は国際誌PAINに2013年掲載された²⁴⁾、よって在宅治療が可能となる簡便な装置の開発が促される。われわれは、医工連携、産学連携して、在宅治療用rTMS機器の開発を進めている。

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²⁵⁾を出版し、2009年にRossiらが改定を行ったが、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強調されつつあると考えられる²⁶⁾。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。

疼痛治療に対するrTMSの臨床研究の現状

慢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²⁷⁾。電極留置による一次運動野刺激の結果と同様で、二又神経障害性疼痛に対する有効性が最も高い。高頻度rTMSが40%程度の患者で除痛効果が認められる²⁸⁾。rTMSによる一次運動野刺激の有効性(Cochrane Review)に報告されているが、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。Parkinson病に対する脳深部刺激法の効果は、刺激している間だけであるが、一次運動野刺激の場合は、刺激終了後しばらく除痛

効果が残存する。よって、1日1~3回のrTMSの継続的な治療が必要になると考えられている。その観点から2009年8月から2011年11月までに、20歳以上の70例の慢性神経障害性疼痛に対し全7施設で、5 Hz-rTMS(90%安静運動誘発閾値、500パルス)とシャム刺激のクロスオーバー試験を、厚生労働省科学研究費の補助を受けて行った。70例をランダムに2群に割り付けて、本刺激とシャム刺激の順は2週間以上あけた。1次エンドポイントは疼痛尺度で、2次エンドポイントはマギル疼痛質問表とし、ベックうつスケール(Beck depression inventory: BDI)、患者満足度(patient global impression of change: PGIC)も検討した。

結果として61例(男性39例、女性22例)が臨床研究を終えた。エントリーした患者の80%以上が脳卒中後疼痛であった。重大な有害事象はなかった。rTMS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みられた(図5、6)。PGICスコアは本刺激中、シャム刺激に対して本刺激は有意な改善がみられ、フォロー中は有意差がなかった(図7)。BDIでは、本刺激、シャム

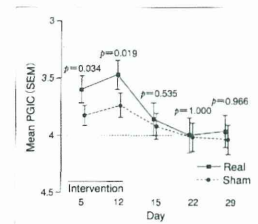


図7 患者満足度

Patient global impression of change (PGIC)では、5 Hz-rTMS施行中は、シャム刺激に対して、有意な痛み軽減がみられているが、刺激終了後2週間には、消失している。

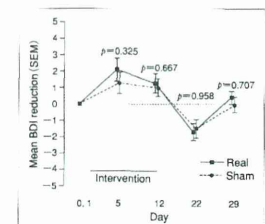


図8 ベックうつスケール

Beck depression inventory (BDI)では、刺激中も本刺激とシャム刺激の間に有意差が存在しない。

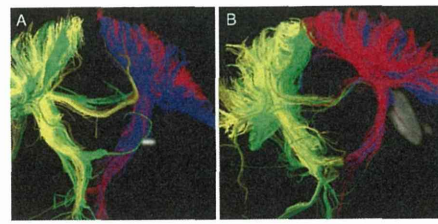


図9 運動線維と感覚線維の描出

A: 左側の運動線維、感覚線維の描出が低下している。B: 右側の運動線維、感覚線維の描出が低下している。

除痛のメカニズム

除痛メカニズムの解明は現在も続けられているが、EMCSとrTMSによる除痛機序はほぼ同様であろうと考えられる²⁹⁾。疼痛認知には複数の脳領域の関与が考えられており、その機能的な画像研究により解明されている。一次運動野や前頭野と視床との連絡がEMCSにより活性化されるとも推察している。加えて前頭野や前頭葉眼運動野の活性化による慢性疼痛のaffective-emotional componentに変化を与えること、あるいは上位脳幹の活性化によりpain impulseの下行性抑制に影響を与えているのかもしれないと考察

している(図9)。

中脳性脳卒中後疼痛において、視床胸核と被殻向性核でMRIのdiffusion tensor imageから、運動線維と感覚線維を抽出し、能率値に対する患側の描出率を計算した。また、rTMSによる除痛効果との相関を検討したところ、除痛効果は運動線維、感覚線維の描出率に相関し、感覚線維により高い相関を示した³⁰⁾。このメカニズムを説明するのは難しいが、運動線維とともに感覚線維が保たれていることが、一次運動野刺激の除痛効果発現に重要であることが示された(図10、11)。

また、中脳性脳卒中後疼痛において、患側の一次運動野興奮性を2連発電気刺激法で検討したところ、ICF (intracortical facilitation)が低下し

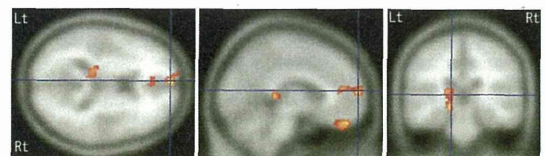


図10 一次運動野刺激時の脳活動変化 (PET)

一次運動野の電気刺激によって抑制された患者においては、前頭野、前頭葉眼運動、視床、基底核においてシナプスの活動性が上昇すると考えられる。本論文はpositron emission tomography (PET)による局所脳血流の増加を捉えたものであるが、シナプス活動の上昇の結果と解釈できる。

ている患者において、rTMSによって、ICFが正常化する場合には、高頻度rTMSによる除痛効果が認められる結果が得られた。ICI (intracortical inhibition) 変化の方が重要であるとの報告もある。ともあれ、一次運動野興奮性に異常があって、高頻度rTMSを施行することで、興奮性が修飾されて除痛効果が得られるようである³¹⁾。

また、引き抜き損傷後において、部分引き抜きの場合であれば、一次運動野電気刺激療法で、上肢の発赤、腫脹、発汗過多も改善され、メカニズムとしては一次運動野刺激が脊髄まで伝わっ

て、効果を出していると考えられている³²⁾。以上から脳内での複合的なメカニズム、さらには脊髄レベルでの一次運動野刺激による除痛メカニズムが、現状では示唆されている。

おわりに

反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)による疼痛治療の現状について概観した。現在、患者が求めているのは非侵襲治療である。その点ではTMSはぴったりである。プレガバリンが効果的に売られているが、すべての慢性疼痛患者の除痛が

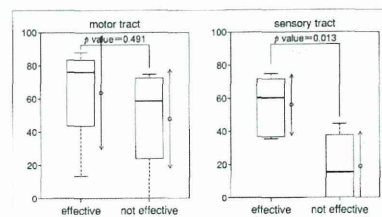


図11 運動線維と感覚線維の除痛効果との相関

反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)により除痛効果がみられた症例(effective)、みられなかった症例(not effective)に分けて、感覚線維と運動線維の描出率に対する描出率を比較すると、運動線維、感覚線維ともにrTMS有効例で有意に相関が高く、感覚線維より相関が高かった。

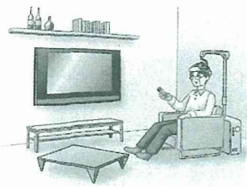


図12 在宅での反復経頭蓋磁気刺激
在宅において、症状改善を目的とした経頭蓋磁気刺激が可能となれば、図のように自宅でマッサージチェアに寝掛けて、テレビを見ながら、反復経頭蓋磁気刺激療法を繰り返すことになる。

得られているわけではない。そこで、rTMSを在宅治療に持ち込むことは大変意味のある新たな治療戦略と考えられる(図12)。また今後、技術進歩により、一週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, Jalilous R, Rreeston II. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985 ; 1 : 1106-7.
2) Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain : a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 2013 ; 154 : 1065-72.
3) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993 ; 78 : 393-401.
4) Saitoh Y, Yoshimine T. Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 2007 ; 97 : 51-6.
5) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the primary motor cortex. *Pain* 2006 ; 122 : 22-7.
6) Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS signifi-

cantly reduces fibromyalgia pain : a randomized, controlled pilot study. *Pain* 2011 ; 152 : 2477-84.
7) 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* 2007 ; 107 : 555-9.
8) Huang YZ, Edwards MJ, Rouinis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005 ; 45 : 201-6.
9) Iezz E, Conte A, Suppa A, et al. Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans. *J Neurophysiol* 2008 ; 100 : 2070-6.
10) Nakamura K, Enomoto H, Hanajima R, et al. Quadripulse stimulation (QPS) induced LTP/LTD was not affected by Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Neurosci Lett* 2011 ; 487 : 264-7.
11) Roth Y, Poll GS, Chistyakov AV, et al. Motor cortex activation by H-coil and figure-8 coil at different depths. Combined motor threshold and electric field distribution study. *Clin Neurophysiol* 2014 ; 125 : 336-43.
12) 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.
13) Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation : a review. *Clin Neurophysiol* 2001 ; 112 : 1367-77.
14) 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.
15) Leung A, Donohue M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain : a meta-analysis. *J Pain* 2009 ; 10 : 1205-16.
16) O'Connell NE, Wand BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 8 : CD008208.

17) Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, et al. Increased regional cerebral blood flow in the contralateral thalamus after successful motor cortex stimulation in a patient with poststroke pain. *J Neurosurg* 2004 ; 100 : 933-9.
18) Kishima H, Saitoh Y, Osaki Y, et al. Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain : activation of the posterior insula and thalamus. *J Neurosurg* 2007 ; 107 : 43-8.
19) Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control : a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999 ; 83 : 259-73.

* * *

20) Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, et al. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain : Correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2008 ; 140 : 509-18.
21) Hosomi K, Kishima H, Oshino S, et al. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. *Pain* 2013 ; 154 : 1332-7.
22) Velasco F, Camillo-Ruiz JD, Castro G, et al. Motor cortex electrical stimulation applied to patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2009 ; 147 : 91-8.

疼痛ガイドライン後の疼痛対策

疼痛に対する脳刺激療法の現状：ガイドラインを踏まえて

監修者 大阪大学大学院医学部 2014年4月より脳神経科医科部長（〒565-0871 大阪市北区2-8-2）
齋藤 洋一 E-mail: satoh.yasuhide@osaka-u.ac.jp

SUMMARY

慢性疼痛、主に神経障害性疼痛に対して、脳深部電気刺激法（deep brain stimulation: DBS）、大脳運動野電気刺激法（electrical motor cortex stimulation: EMCS）が保険適応になっており、反復的経頭蓋磁気刺激法（repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS）は経頭蓋的に大脳を電気刺激する方法であり、臨床研究や治療として、1985年にrTMSは開発され、非侵襲治療として広まりつつあり、2008年10月米国FDAはうつ病に対してrTMSを認可した。一方、DBSまたはEMCSは開頭手術を必要とし、手術を受けることをためらう患者も多い。DBSは動物実験結果に基づいて1970年代に始められた。EMCSは1990年に日本で開発されて世界に広まった治療法である。その機能的メカニズムは完全には明らかでないが、一次運動野を刺激することで視床、帯状核、前頭葉皮質、基底核などが活性化されて包括的に疼痛を抑制するのではないかとの動物実験研究で推定されている。EMCSの非侵襲的手法がrTMSである。rTMSの臨床効果はCochrane Reviewでも認められている。しかし効果は一時的であり、responderの割合は20～30%である。responderの出現を待たず、繰り返しrTMSすれば、非侵襲治療となりえる。昔ながら、在宅で簡単にrTMSを繰り返すシステムの開発を進めており、2011年、医師主導治験を開始するべく準備中である。

motor cortex stimulation
repetitive transcranial magnetic stimulation
intractable neuropathic pain
deep brain stimulation
central post-stroke pain

3341026/14/V01/JCOPY

図1 Vol. 17 No. 2 2014 81 (219)

疼痛に対する脳刺激療法の現状：ガイドラインを踏まえて

III. 反復的経頭蓋磁気刺激療法（repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS）

1. 適応
慢性神経障害性疼痛全般に施行できるが、慢性腰痛など体幹部の痛みへの対応は難しい。両側の痛みであっても、刺激部位を移動させることで対応が可能である。また臨床研究の段階で、治療が計画されている。非侵襲的治療であり、有望な治療法である。

2. 推奨
神経障害性疼痛に対して20～50%の患者にrTMS治療は有効であり、勧められる（推奨度A）。

3. 解説
刺激部位として一次運動野または前頭前野がターゲットになる。後者はうつ病治療のターゲットでもあるが、最近、4例の神経障害性疼痛治療のpilot studyが出された（エビデンスレベルIV）¹¹。一方、シャム刺激に対して有効との結果である。神経痛治療に対する左前頭前野刺激のrandomized CTが行われ、シャム刺激に対して有意差は認められないが除痛効果が示された¹²。一次運動野刺激についてはmeta-analysisの報告があり、149例で解析しているが、非定常3又は持続性（30例）28.8%、臨床上後疼痛（66例）16.7%の平均除痛率であった¹³。また単回刺激よりも連日刺激することで、除痛効果を上上げられる可能性が示唆されている（エビデンスレベルII）¹⁴。脊髄損傷後疼痛に対して、本刺激6例、シャム刺激5回のparallel studyがあり、有意な除痛効果を確認したが、症例数が少ない（エビデンスレベルIV）¹⁵。

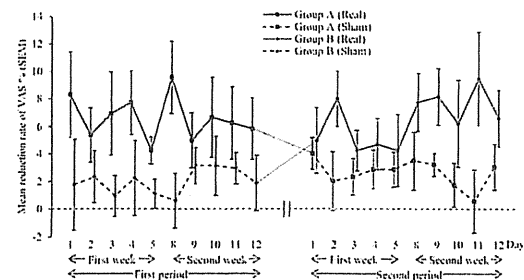


図1 一次運動野に対する5Hz rTMSを2週間毎日施行し、シャム刺激と比較したところ、疼痛尺度において本刺激は有意に除痛効果を示した。

中が高いとはいえないが、勧められる（推奨度C1）。慢性神経痛中後疼痛に対する有効性は意見が分かれ、今後のさらなる検討が必要である。

3. 解説
世界的には慢性的疼痛に対しても施行されている。一般に有効性は高いとはいえず、施行する施設、受ける患者の量も限られている。慢性神経障害性疼痛に対して、有効性の報告があるが、ケースレポートはほとんどである（すべてエビデンスレベルV）。刺激部位はほとんどが患部の後肢外側である。幻肢痛などの末梢性神経障害性疼痛において成功例報告が多い（エビデンスレベルIV）。中脳灰質（エビデンスレベルIII）、内包刺激（エビデンスレベルV）の有効性の報告もある。

慢性的疼痛に対して神経障害性疼痛よりも有効性が長期成績で高い（推奨度C1: 63% vs. 47%）というmeta-analysisがあるが、含まれる報告のレベルはすべてエビデンスレベルIV～Vである¹⁶。

脳深部電気刺激は出血合併症が1～4%あるので、治療は慎重であらねばならない。脳深部刺激電極を入れた後のテスト期間に、除痛効果がなかったからといって追加刺激を長期成績がよいと思わず、約半数が効果があると認められる。術直後のフラッシュが効果と推定される¹⁷。

II. 大脳運動野電気刺激療法（electric motor cortex stimulation: EMCS）

1. 適応
慢性神経障害性疼痛全般に施行できるが、慢性腰痛など体幹部の痛み、両側の痛みには適応が難しい。刺激部位を患者が自己管理しなくてはならないので、認知症、意識障害、極度の精神症状のある患者には不向きである。

2. 推奨
臨床上後疼痛に対してEMCSは50～65%の症例に有効であり、勧められる（推奨度B）。末梢性疼痛による顔面痛に対して有効性がより高い（推奨度B）。他の慢性神経障害性疼痛全般に対しては不向きである（推奨度B）。

82 (220) 図2 Vol. 17 No. 2 2014

特集2 疼痛ガイドライン後の疼痛対策

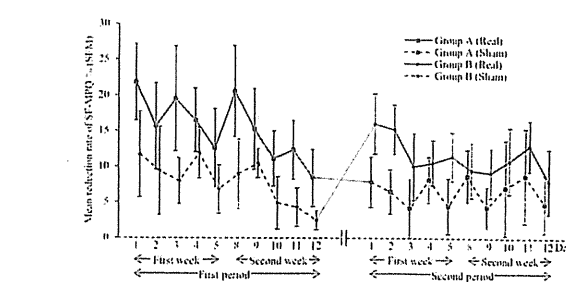


図2 一次運動野に対する5Hz rTMSを2週間毎日施行し、シャム刺激と比較したところ、SF-MPQ (short-form McGill Pain Questionnaire) において本刺激は有意に除痛効果を示した。

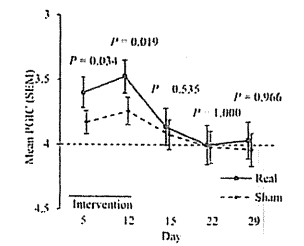


図3 patient global impression of change (PGIC)で、5Hz rTMS施行中は、シャム刺激に対して、有意な満足度が得られているが、術後2週間以降には、消失している。

3. 解説
臨床上後疼痛の治療として、MCSの有効性が多数の施設より報告されている（エビデンスレベルIV～V）¹⁸。電極留置部位としては硬膜外、硬膜下、硬膜下、大脳半球刺激、中心溝内刺激¹⁹の報告があり、硬膜外刺激が多い。患者らの施設では中心溝内に電極をもつ一次運動野をより直接的に刺激するために、中心溝を刺激して1極電極を挿入する試みを行った。すると中心溝を刺激するだけで、一時的に除痛効果が現れ、数日から最長6ヶ月におよぶが、必ず疼痛は再発した。硬膜下または中心溝内での試験刺激の有効性は硬膜外刺激よりも高いと推定されたが、長期の効果はあまり変わらなかった。術前に本治療の有効性を判定するのに、モルヒネ、ケタミン、バルビタールなどの薬剤に対する反応性を検討する場合と²⁰、rTMSによる有効性を検討する場合とがある^{21,22}。前者の場合、ケタミン、バルビタールによって鎮痛され、モルヒネ抵抗性の疼痛がMCSによく反応するという報告がある。世界的にはさまざまな慢性神経障害性疼痛に対して報告があり、脊髄、末梢性疼痛に対する有効性が高いようにも思われるが、症例数が十分でない¹⁸。臨床上後疼痛に対して大脳運動野刺激は、約50～75%の症例に有効である²³。末梢性疼痛による顔面痛に対して有効性がより高い。他の慢性神経障害性疼痛全般に対しては不向きである²⁴。11例の神経障害性疼痛に対してdouble blind randomized studyが施行され、有効と判断されている（エビデンスレベルV）²⁵。

刺激装置を患者が自己管理しなくてはならないので、認知症、意識障害、極度の精神症状のある患者には不向きである。

電極を留置して3～14日くらいで試験刺激して有効性の評価をする。その後、刺激装置に接続して皮下に埋める。プラシーボ効果があるので、最終的な有効率は試験刺激の結果よりも低下する。使用方法としては、1回30分くらいの刺激を1日数回繰り返して除痛を図る。

一次運動野と一次感覚野を同時に刺激すると効果が大きいという報告もある（エビデンスレベルV）⁸。

82 (221) 図3 Vol. 17 No. 2 2014

結果として4例（男性3例、女性2例）が臨床研究を終えた。コントロールした患者の80%以上が臨床上後疼痛であった。重大な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みられた（図1,2）。PGICスコアは本刺激中、シャム刺激に対して本刺激は有意な改善がみられ、フォロー中は有意差がなかった（図3）。ベックうつスケールでは、本刺激、シャム刺激の間に有意差がなかった。この多施設共同研究では、有意な短期除痛効果が認められ、有害事象がなかったことから、rTMSを繰り返すことが推奨される（エビデンスレベルII）²⁶。よって在宅治療が可能となる低侵襲装置の開発が望まれる。昔ながら、医工連携、産学連携して、在宅治療のrTMS装置の開発を進め、2014年の医師主導治験を予定している。

rTMSの最も予想される重篤な副作用である慢性的な副作用に注意を払い、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、脳神経学的可能性のある被験者を除外する。しかし、実際にrTMSによって慢性的な副作用を引き起こす危険性は非常に低い²⁷。刺激条件にもよるが、てんかんの患者にrTMSを施行して

図2 Vol. 17 No. 2 2014 84 (222)

84 (222) 図3 Vol. 17 No. 2 2014

も発作をおこすことは稀である。著者らは安静時運動閾値の100%以下でしか刺激しないので、400回以上施行して、まだいれん発作を起こしたことがない。またMRI検査と同様、体に金属が入っている患者、心臓ペースメーカーが入っている患者、妊婦、小児、失神を繰り返す傾向、脳神経外科処置を受けたことのある患者などに対しては禁忌または注意が必要である。2001年にWassermannらが安全性のガイドライン²¹を出版し、2009年にRossiらが改定を行ったが、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²²。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。

おわりに

現在、患者さんが求めているのは非侵襲治療である。その点ではTMSはぴったりである。ゾレガバリンが発症のに流れているが、すべての難治性疼痛患者さんの除痛が得られているわけではない。眠気、ふら

つきの副作用も問題である。そこで、rTMSを在宅治療に持ち込むことは大変意味のある新たな治療戦略と考えられる(図4)。また今後、技術進歩により、一瞬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。

参考文献

- 1) Cruccu G, et al: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14: 952-970, 2007.
- 2) Yamamoto T, et al: Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 84: 180-183, 2006.
- 3) Hattar RG, et al: Deep brain stimulation for pain relief: A meta-analysis. *J Neurosurg* 112: 515-519, 2010.
- 4) Franzini A, et al: Long-term chronic stimulation of internal capsule in poststroke pain spasticity. Case report, long-term results and review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 86: 179-183, 2008.
- 5) Katayama Y, et al: Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 89: 555-561, 1998.
- 6) Nguyen JP, et al: Treatment of deafferentation pain

- by chronic stimulation of the motor cortex: report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir* 68S: 51-60, 1997.
- 7) Saitoh Y, et al: Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. *J Neurosurg* 92: 150-155, 2000.
- 8) Saitoh Y, Yoshimine T: Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 97: 51-56, 2007.
- 9) Sakas DE, et al: Bilateral electrical stimulation for pain by interaural implantation of the electrodes. *J Neurosurg* 114: 180-185, 2011.
- 10) Hosomi K, et al: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119: 993-1001, 2008.
- 11) Yamamoto T, et al: Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 72: 5-12, 1997.
- 12) Lefaucheur JP, et al: Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 612-616, 2004.
- 13) Lefaucheur JP, et al: Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 132: 1463-1471, 2009.
- 14) Vilasco F, et al: Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *J Neurosurg* 108: 687-706, 2008.

- 15) Burchardt JJ, et al: A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med* 10: S10-S19, 2009.
- 16) Short EB, et al: Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study. *Pain* 152: 2477-2484, 2011.
- 17) Leung A, et al: rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 10: 1235-1246, 2009.
- 18) Doherty R, et al: The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88: 1574-1580, 2007.
- 19) O'Connell NR, et al: Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD008528, 2010.
- 20) Hosomi K, et al: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 151: 1005-1012, 2013.
- 21) Wassermann EM, Lisanby SH: Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112: 1367-1377, 2001.
- 22) Rossi S, et al: Safety, ethical considerations and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120: 2098-2139, 2009.



図4

在宅において、治療を目的とした経頭蓋磁気刺激が可能となれば、図のように自宅での「セルフケア」に繋がって、テレビをみながら、経頭蓋磁気刺激療法を繰り返すことになり得る。

精神科専門医・研修医のアドバンスクラスレベルの教科書

Advanced Psychiatry

脳と心の精神医学

著者: 武田雅俊・加藤 敏・神庭重信 著

NBMとEBMが統合されたわが国独自の精神医学の確立をゴールにすて、内外の重要誌 (AGP, JAP, RJP, 精神誌等) の最新の知見に目を通した上でのオリジナルテキストがふれる。書下ろし。

A5変型判・440頁 本体価格6,800円(税別) ISBN 978-4-7653-1299-8

株式会社金芳堂 Tel: 03-754-1111 Fax: 03-754-6838 E-mail: kinspo@kinds.co.jp http://www.kinds-pub.co.jp/

経頭蓋磁気刺激療法

細見晃^{1,2)} 齋藤洋^{1,2)}

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学

²⁾大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

要 旨

非侵襲的に大脳皮質を刺激する反復経頭蓋磁気刺激が慢性疼痛の治療に応用されているが、その無作為化比較試験の結果が蓄積され、メタアナリシスでも一次運動野を対象とした高頻度刺激の一時的な除痛効果が示されている。本稿では、現在使用されている経頭蓋磁気刺激装置や周辺機器と、最新のメタアナリシスや治療ガイドランを含めた慢性疼痛に対する臨床効果、安全性について紹介する。

(ペインクリニック 35 : 1343-1350, 2014)

キーワード：反復経頭蓋磁気刺激，難治性疼痛，一次運動野

はじめに

難治性慢性疼痛に対する一次運動野電気刺激療法 (electrical motor cortex stimulation : EMCS) は、1990 年頃に日本大学脳神経外科の坪川ら¹⁾が開発し、世界に広まった治療法である。EMCS は、穿頭または開頭術で、一次運動野 (primary motor cortex : M1) 直上の硬膜外または脳表に 4~8 極の刺激電極を設置し、脳深部刺激療法や脊髄硬膜外刺激療法と同様に刺激装置 (implantable pulse generator) を含め、すべてのデバイスを体内に埋め込む外科的なニューロモデュレーション療法である。一方で、この EMCS の経験を基に、非侵襲的に頭皮上から脳を刺激する反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS) が、難治性疼痛に臨床応用されるようになった。当初、rTMS は EMCS の効果を予

測するための術前検査という側面が大きかったが、その有効性が報告されるとともに、rTMS そのものの除痛効果を、実際の疼痛治療として応用するという側面が大きくなってきた。近年は臨床試験の結果が蓄積され、複数のメタアナリシスがなされ、治療ガイドラインも発表されるようになってきている²⁻⁶⁾。

本稿では、経頭蓋磁気刺激装置とその難治性疼痛への臨床応用について紹介する。

1. 経頭蓋磁気刺激について

経頭蓋磁気刺激 (TMS) は、電磁誘導の原理を用いて、頭皮上に設置したコイルに高電圧をかけ、電流を瞬間的に流すことにより誘導磁場を発生させ、それによってコイルより数 cm 離れた大脳皮質内に渦電流を誘起し、脳を電氣的に刺激する。運動誘発電位の測定など神経生理学的検査では、主に単発刺激が用いられるが、

〈Special Article〉 Newly developed aspects in neuromodulation technique
Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy

Koichi Hosomi, Youichi Saitoh

¹⁾Department of Neuromodulation and Neurosurgery, and ²⁾Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Osaka University