

はじめに

痛みには、健全な組織を傷害するか、その危険性をもつ侵害刺激が加わったために生じる痛み、侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) と末梢あるいは中枢神経系そのものの機能異常による病的な痛み、すなわち侵害受容器が侵害刺激を受けていないにもかかわらず、末梢神経あるいは痛みの伝導路ニューロンの異常興奮が引き金となって生じる神経因性疼痛 (neurogenic pain)、さらには線維筋痛症、心因性疼痛、身体表現性障害、疼痛性障害、身体化障害などと称される解剖学的に説明のつかない疼痛、すなわち痛みに見合うだけの病変が見いだされない痛みが存在する。

中でも神経因性疼痛は、痛みそのものが治療の対象となることが多い。最近是有効な薬物も開発され効果を上げているが、なお治療に難渋することも多い。このような例では、従来、視床破壊術や DREZotomy などが行われてきたが、最近では device が発達して、脊髄や脳を刺激する方法が可能になった。この方法は、脊髄や脳の神経活動を修飾 (modulation) して、病態を改善させるので、neuromodulation therapy といわれている。本稿では、神経障害性疼痛におけるニューロモデュレーション治療について自験例も含めて報告する。

神経障害性疼痛

神経因性疼痛の中でも問題となるのが、神経障害性疼痛 (neuropathic pain) である。これは末梢神経および中枢神経の損傷や機能障害による痛みであり、損傷された神経の支配領域の感覚低下やしびれ感がみられるにもかかわらず、その部位が痛んだり、アロディニアが出現する。

痛みの特徴は、以下に示すとおりである¹⁴⁾。

1) 求心路が遮断された患者の数~10%程度に疼痛が出現する。

2) 神経障害性疼痛を生じている領域では、感覚脱失あるいは閾値が上昇しているにもかかわらず (analgesia あるいは hypoalgesia)、耐え難い自発痛が生じる。

3) 損傷発生後数週間~数カ月してから起こる。

4) 強く刺激すると耐え難い誘発痛が起こる (hyperesthesia) 例もある。

5) しびれのような異常感覚 paresthesia や不快な異常感覚 dysesthesia がある。

6) アロディニアが生じる例もある。

診断基準²⁷⁾は、

1) 確実例: 痛みが神経解剖学的に局在した折、少なくとも次の診断基準のうち2つを満たす。

①疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある。

②この痛みに関連する神経病変 (障害) を引き起こすことが知られている疾患が、現在もしくは今までにある。

③神経生理学、外科もしくは神経画像により確認された神経病変 (障害) がある。

2) 可能性のある症例: 痛みが神経解剖学的に局在した折、少なくとも次の診断基準のうち2つを満たす。

①疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある。

②病因不明。

③この痛みに関連する侵害受容性疼痛もしくは神経障害性疼痛のどちらかを引き起こすことが知られている疾患が、現在もしくは今までにある。

④放散痛もしくは発作痛がある。

3) 可能性が薄い例: 痛みが少なくとも次の診断基準のうち2つを満たす。

①痛みが神経解剖学的でないところにある。

②痛みの部位に侵害受容性疼痛を引き起こすことが知られている疾患が、現在もしくは今までにある。

③知覚低下がない。

具体的には、末梢神経障害による痛みとしては、1. 幻肢痛、2. 帯状疱疹後神経痛、3. 腕神経叢引き抜き損傷、4. 馬尾損傷後の痛み、5. 複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome: CRPS) type II (= カウザルギー)、6. 糖尿病性ニューロパチーなどがあり、中枢神経障害による痛みとしては、1. 脊髄損傷後の痛み、2. 脳卒中後痛 (視床痛)、3. 多発性硬化症などがある。

神経障害性疼痛の薬物療法

外科的治療の実施にあたっては、十分な薬物療法を行う必要がある。主な薬物としては、三環系抗うつ薬、抗てんかん薬などがあるが²⁴⁾、国内で使用可能な薬物の一覧を Table 1 に示す。なお、いずれも保険適応外になることが多いので、使用にあたっては注意が必要である。

外科的治療

難治性疼痛の治療としては、従来、脳や脊髄の破壊術や刺激療法など、さまざまなアプローチがなされてきたが、より非侵襲的な刺激療法が行われるようになった。電気刺激療法は、神経核を破壊せずに、刺激により神経活動を修飾 (modulation) することで痛みや神経症状を改善させる方法であり、neuromodulation therapy とも呼

Table 1 Pharmacological therapy for neuropathic pain

Medication class	Effect	Indication	Starting dosage titration maximum dosage	Titration	Maximum dosage	Duration of adequate trial
First-Line Medications						
Secondary amine TCAs						
Amitriptyline	+	Diabetic painful neuropathy Postherpetic neuralgia Painful polyneuropathy Central poststroke pain	25 mg at bedtime	Increase by 25 mg daily every 3-7 days, as tolerated, until pain relief	150 mg daily; if blood level of active drug and its metabolite is 100 ng/ml (mg/ml), continue titration with caution	6-8 wk with 2 wk at maximum tolerated dosage
Calcium channel α-2 δligands						
Gabapentin	++	Diabetic painful neuropathy Postherpetic neuralgia Painful polyneuropathy Phantom limb pain Guillain-Barré syndrome Neuropathic cancer pain Spinal cord injury pain	100-300 mg at bedtime or 100-300 mg 3 times daily	Increase by 100-300 mg 3 times daily every 1-7 days, as tolerated, until pain relief	3,600 mg daily (1,200 mg 3 times daily); reduce if impaired renal function	3-8 wk for titration 2 weeks at maximum dose
Pregabalin	++	Diabetic painful neuropathy Postherpetic neuralgia Central poststroke pain Spinal cord injury pain	50 mg 3 times daily or 75 mg twice daily	Increase to 300 mg daily after 3-7 days, then by 150 mg/day every 3-7 days, as tolerated, until pain relief	600 mg daily (200 mg 3 times daily or 300 mg twice daily); reduce if impaired renal function	4 wk
Topical lidocaine						
5% lidocaine patch	++	Postherpetic neuralgia	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12 hr	None needed	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12-18 hr	3 wk
Second-Line Medications (Opioid Analgesics)						
Morphine, oxycodone	+	Diabetic painful neuropathy Postherpetic neuralgia Painful polyneuropathy Phantom limb pain	10-15 mg morphine every 4 hr or as needed (equianalgesic dosages should be used for other opioid analgesics)	After 1-2 wk, convert total daily dosage to long-acting opioid analgesic and continue short-acting medication as needed	No maximum dosage with careful titration; consider evaluation by pain specialist at relatively high dosages (e.g., 120-180 mg morphine daily; equianalgesic dosages should be used for other opioid analgesics)	4-6 wk
Tramadol	+	Neuropathic pain	50 mg once or twice daily	Increase by 50-100 mg daily in divided doses every 3-7 days, as tolerated, until pain relief	400 mg daily (100 mg 4 times daily); in patients aged 75 yr, 300 mg daily.	4 wk

The available medicines in Japan are described in the table.

Medical insurance does not always cover those medicines that apply for the neuropathic pain.

ばれている。これには主に脊髄電気刺激療法 (spinal cord stimulation: SCS), 脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS), 大脳皮質運動野電気刺激療法 (motor cortex stimulation: MCS), 末梢神経刺激術 (peripheral nerve stimulation: PNS), 反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) などがあるが, RCT が少なく, エビデンスの確立されているものはごく一部の方法である。本稿では European Federation of Neurological Societies (EFNS) のガイドライン⁶⁾を基に自験例も含めて記述する。

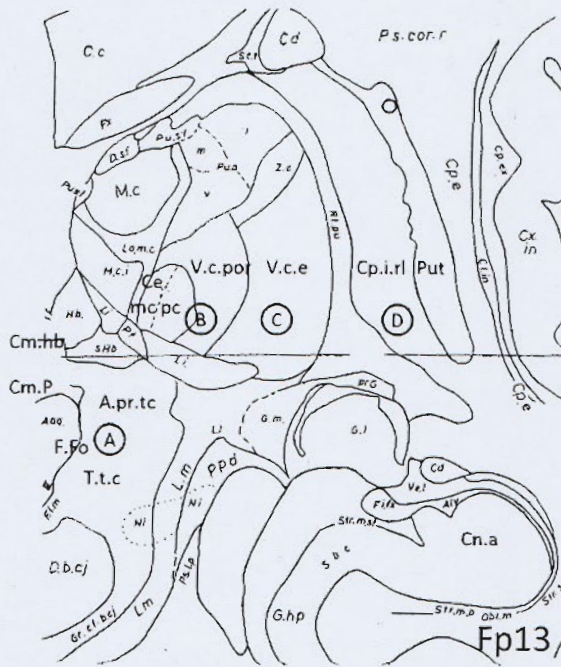
□ 脊髄電気刺激療法 (spinal cord stimulation: SCS)

1965年のMelzackとWallの「gate control理論」に基

づき, 1967年にShealyら³⁰⁾が痛みの閥門である脊髄に電気刺激を行うことで痛みの信号をブロックし, 痛みを緩和させるというSCSを考案した。その鎮痛機序は, ①脊髄後角のGABA (γ -aminobutyric acid)が増加し, 同部のグルタミン酸やアスパラギン酸が減少すること, ②複数の上位中枢を刺激して反射が起こり, これが抑制系の一次求心性脱分極を誘発する, ③広作動域ニューロンの異常活動抑制, ④側副路を介したシナプス後抑制などが考えられており^{7)19)~21)}, 脊髄後角が温存されていることが適応条件である²³⁾。

適応

脊椎脊髄疾患による腰下肢痛, 腰椎手術に再燃した痛み (いわゆる failed back surgery syndrome: FBSS), 末梢血管障害 (閉塞性動脈硬化症, バージャー病, レイノー



- A. pr. tc : Area praetectalis
- Ce. mc : Nucleus centralis magnocellularis
- Ce. pc : Nucleus centralis parvocellularis
- Cm. hb : Commissura habenularis
- Cm. P : Commissura posterior
- Cn. a : Cornu Ammonis
- Cp. i. rl : Casula interna pars retrolenticularis
- F. Fo : Fasciculus tegmentalis Forelii
- Put : Putamen
- T. t. c : Tractus tegmentalis centralis
- V. c. e : Nucleus ventrocaudalis externus
- V. c. por : Nucleus ventralis caudalis portae

Procedure	Site	Target			
		Land mark	Lateral	AP	Depth
PVG stimulation	A	PC	6 mm	1 mm Posterior	2-3 mm inferior
Thalamic stimulation					
VPM	B	midACPC	8 mm	8 mm Posterior	3-5 mm above
VPL	C	midACPC	10-12 mm	9 mm Posterior	2-5 mm above
IC stimulation	D	PC	25 mm	1 mm Anterior	2-3 mm inferior

A : periventricular gray nucleus, B : ventral posterior medial nucleus, C : ventral posterior lateral nucleus, D : internal capsule, AC : anterior commissural point, PC : posterior commissural point

Fig. 1 The DBS targets for neuropathic pain on the Scaltenbrand and Wahren atlas.

病等), 胸痛, CRPS, 帯状疱疹後神経痛, 開胸術後疼痛, 上腕神経叢損傷, 糖尿病性ニューロパチー, 不完全脊髄損傷, 幻肢痛, 多発性硬化症などである。特に FBSS では, 再度腰の手術をするよりもよい結果が得られ²²⁾, 薬物療法よりも明らかに有効ともされ²⁰⁾, エビデンスもある。CRPS type I では SCS の有効率は 67% とされている¹⁵⁾。一方, 引き抜き損傷, 完全脊髄損傷に伴う痛みには無効との報告もある。脳卒中後中枢性疼痛 (central post-stroke pain : CPSP) に対しては, 少なくとも試みる価値はあるとされている⁹⁾。

いずれの疾患でも, SCS の効果にはばらつきがあるので, 事前に効果予測することが重要である。Sindou ら³¹⁾ は SCS の効果予測には体性感覚誘発電位 (SEP) が有用であり, SEP の CCT 異常の患者に SCS は避けるべきであると報告しており, また交感神経ブロックが有効な症例では, SCS が有効である可能性が高いとされている¹²⁾。

SCS 用の刺激電極および装置も, 従来は 4 極の電極が使用できるのみであったが, 最近では 16 極の電極にて広範に刺激部位をカバーできるので, 例えば CPSP の症例においても上下肢全体をカバーすることも可能になり, 今後適応が拡大されると思われる。

② 脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS)

DBS には, 視床中継核刺激 (VPL/VPM 核刺激) と第三脳室周囲灰白質刺激 (periventricular gray : PVG 刺激) がある。前者は主に神経障害性疼痛の治療に用いられ, 後者は, 癌性疼痛など侵害受容性疼痛に有効とされている。手術ターゲットは Fig. 1 にまとめた。

1. 視床中継核刺激 (VPL/VPM 核刺激)

脊髄視床路を障害することなく疼痛を和らげる手術として, 主に正中中心核-束傍核などの破壊術が行われるも, その効果は一時的であった。そこで 1965 年に

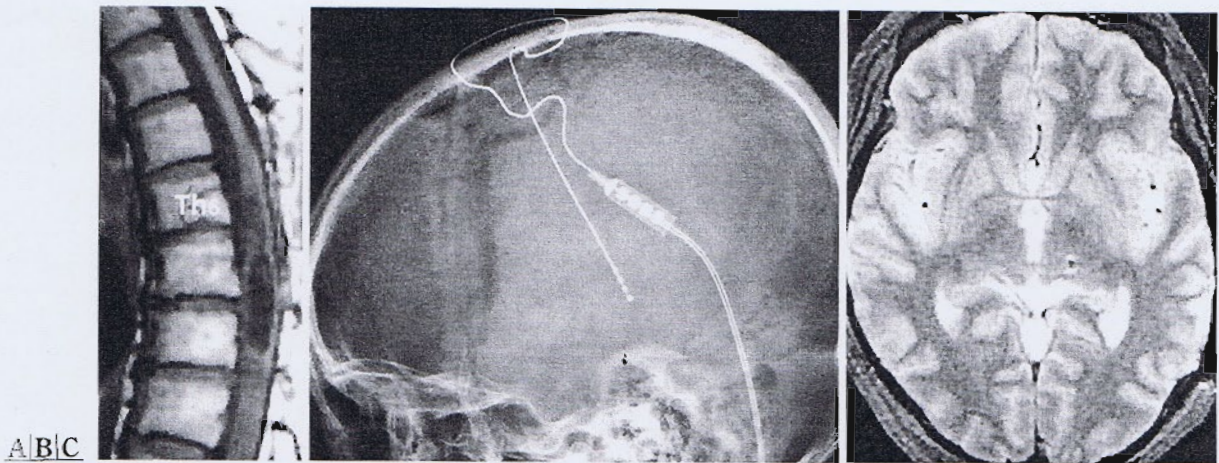


Fig. 2 Deep brain stimulation therapy for the neuropathic pain due to syringomyelia
 A 60-year-old woman with syringomyelia (A) has suffered from the chest and right leg pain for 13 years. No medical treatment was helpful for her. She underwent thalamic stimulation therapy (B, C). Her pain alleviated by stimulation (Amplitude 1.8 V, Pulse width 450 micro sec, Rate 21 Hz).

Melzack と Wall が提唱した gate control 理論に基づき、1970 年代には脊髄後索-内側毛帯系を刺激することで疼痛をコントロールすることが試みられるようになった。1973 年に Hosobuchi ら¹³⁾による視床中継核 (VPM/VPL) 刺激の有効性が報告され、その後同様の効果が、これら神経核の外側に位置する内包後脚の後ろ 1/3 にあたる体性感覚神経路刺激にて得られることが、1974 年、Adams ら¹⁾により報告された。この視床刺激による神経障害性疼痛の抑制効果は視床-皮質下行路を介すると考えられている。

2. 第三脳室周囲灰白質刺激 (periventricular gray: PVG 刺激)

1969 年 Reynolds²⁸⁾は、ラットにおいて中脳水道灰白質刺激 (periaqueductal gray: PAG 刺激) が、麻酔と同等の鎮痛効果をもたらすことを報告した。同様の効果は、ネコ、サルにおいても確認され、1973 年、Richardson および、Hosobuchi らにより臨床応用され、動物実験同様の優れた鎮痛効果を得た²⁹⁾。しかしこの刺激では、眼振や顔面の異常知覚などの合併症を引き起こすので、PVG 刺激へと変遷した。PVG 刺激はモルヒネで増強されナロキサンで抑制されることより、鎮痛機序としてオピオイド系の下行性疼痛抑制系の賦活が考えられている。この刺激は侵害受容器性疼痛に、より有効であると考えられている。PVG 刺激の鎮痛効果は、刺激による血圧の低下と相関するとされている⁹⁾。

3. 適応

最も行われているのは、VPL 核刺激である。

1) DBS は神経障害性疼痛よりも侵害受容器性疼痛に

有効である (長期効果 47% : 63%)³⁾。

2) DBS は神経障害性疼痛でも、末梢性の疼痛にておいて有効な可能性がある (幻肢痛、引き抜き損傷、上腕神経叢障害、ニューロパチー)³⁾。

3) CPSP には有効とする報告²⁵⁾と無効とする報告¹⁰⁾がある。

SCS が無効とされる引き抜き損傷や完全脊髄損傷に伴う疼痛に対しては第一選択と考えている。

【症例】(Fig. 2)

患者: 60 歳, 女性

主訴: 胸部頑痛 (Th4以下の領域)

診断: 脊髄空洞症

経過: 43 歳時に、右下腿のピリピリ感を覚えたが、3 年間放置したところ、47 歳時に右下肢痛+左下肢脱力発作が生じた。このため 48 歳時に、Th6-7クモ膜嚢胞の診断下、cystostomy を施行した。術後、痛み・脱力は改善したが、しびれは変化なかった。その後歩行障害、痛み・しびれが増悪した。54 歳時には、胸髄ヘルニアの診断下、硬膜形成術を施行した。術後左下肢運動障害が出現し、痛み・しびれに変化はなかった。1 年半で下肢の動きが極端に悪くなり、脊髄空洞症の発生を確認した。57 歳時に、癒着性クモ膜炎に合併した脊髄空洞症が確認され、空洞-クモ膜下腔シャント術を施行したが、感覚障害はさらに増悪し、痛みが術後出現した。交感神経ブロック・ケタミン療法は無効であった。

治療経過: 右側優位の痛みであったので、右 VPL 核刺激術を施行し、痛みは約半減した。

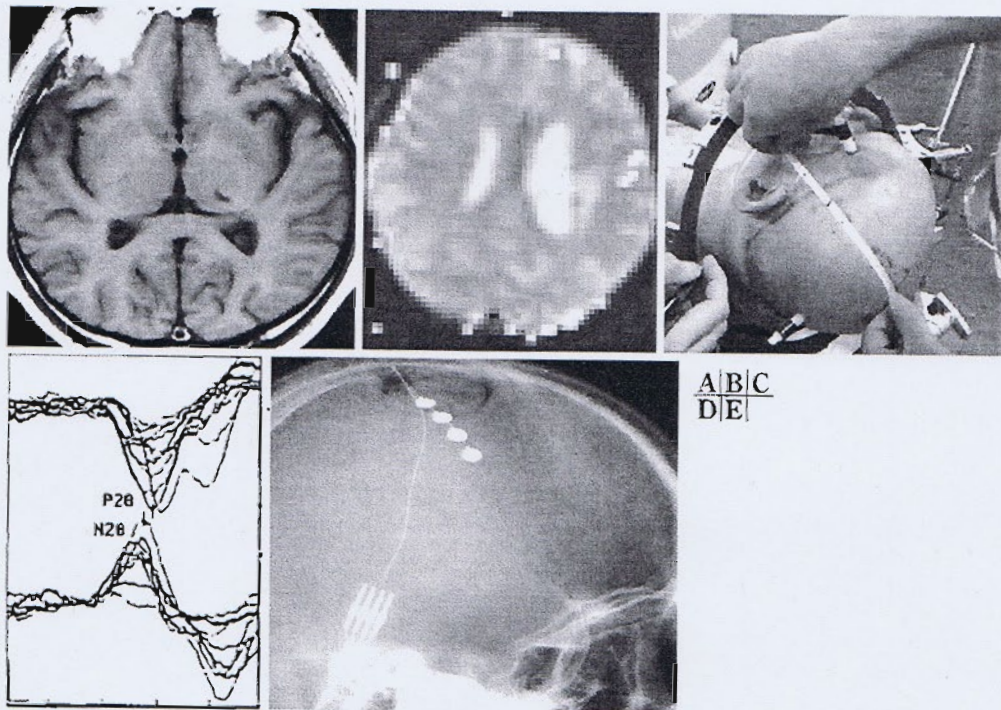


Fig. 3 Motor cortex stimulation for thalamic pain

A 48-year-old man suddenly developed right hemiparesis and dysesthesia in the right hemibody and face due to a left thalamic hemorrhage (A). Then he developed intractable pain 1 month after the onset. He suffered from pain for 8 months. A drug challenge test showed that his pain was improved with barbiturate while it was not improved with morphine. A functional MRI showed the location as the face area in the left frontal lobe (B). Under propofol and local anesthesia he underwent electrode implantation in the left motor cortex with neuronavigation. A linear skin incision was placed over the central sulcus and a small craniotomy was carried out (C). The central sulcus was identified with a phase reversal pattern of the sensory evoked potential by right median nerve stimulation (D). The electrode was placed into the epidural space as the induced paresthesia covered the painful area (E).

③ 大脳皮質運動野電気刺激療法 (motor cortex stimulation: MCS)

1954年, PenfieldとJasperは, てんかん患者の precentral gyrus を刺激すると感覚が生じ, 切除により灼熱痛が緩和されることを報告した⁵⁾. その後 Lendeら¹⁸⁾は, postとprecentral gyriの両方が痛みに関連があるとし, 中枢性の頭痛患者に precentral and adjacent postcentral facial cortex 切除で除痛できることを報告した. さらに WhiteとSweetは中枢痛の患者に postcentral gyrectomy を施行すると, 13%に鎮痛効果が持続したことを報告した⁵⁾. 1991年にTsubokawারা³²⁾が, 7人の患者で運動野皮質刺激療法が有効であったと報告し, 以後本治療方法が世界に普及した.

作用機序はいまだ解明されていないが, Tsubokawারা³³⁾は, 運動野を刺激することにより, 知覚野内の抑制

系を賦活し, 脊髄視床路の破壊による視床の過剰活動を抑制するとしたが, MCS中のPET検査で知覚野の活動活性化は認めないことから現在では否定的とされている. 一方MCSにより, 同側視床, 島(左), 前帯状回-眼窩前頭回, 上部脳幹の血流が増加する. そこでMCSによる鎮痛効果は, 運動野から視床, 脳幹の運動系神経核を介して下行性抑制経路の賦活および前帯状回の賦活による鎮痛が想定されている. また大脳が広範囲に賦活されるが, そこにはオピオイドレセプターも含まれ, MCSの長期効果は, 内因性オピオイドの増加も原因と考えられている⁵⁾¹⁶⁾²⁶⁾.

適応

- 1) CPSPに対する有効率は約50%で, 顔面痛に対する有効率は約60%である⁶⁾.
- 2) 幻肢痛, 脊髄神経根引き抜き損傷後痛, 脊髄損傷

Table 2 Summary of neuropathic pain surgery

Surgery	Predictive index	Recommendation		
		A, B	C	D
SCS	SEP (CCT)	FBSS	CRPS II	Central pain of brain origin
		CRPS type I	Peripheral nerve injury Diabetic neuropathy PHN	Nerve root avulsion Complete spinal cord transection
	Sympathetic nerve block (SGB etc)		Brachial plexus damage Phantom pain Partial spinal cord injury CPSP	
DBS *PVG	DCT		*Nociceptive pain Phantom limb pain Radiculopathies Plexopathies Neuropathies CPSP	
VPM/VPL				
MCS	rTMS		CPSP Facial pain Phantom pain?	
	DCT		Nerve root avulsion? Spinal cord injury? CRPS?	
	Propofol			
rTMS		CPSP	Neuropathic pain	
DREZotomy		Spinal cord injury Nerve root avulsion		

後痛, CRPS に関しては症例報告がある⁶⁾.

MCS は, エビデンスが確立された治療ではないので, 効果予測も適応を考えるうえで重要である. 高頻度 rTMS 有効例では, MCS が有効である可能性が高く²⁾, 一方プロポフォール無効例では, MCS も無効例が多いことは適応の参考になる⁴⁾. また痛みが CPSP かどうかを判定するには, 薬剤チャレンジテストが参考になる. すなわち CPSP では, モルヒネに反応するのは 20.5%で, ケタミンには 47.8%, バルビツレートには 56.4%で反応がみられるので³⁴⁾, モルヒネは無効だが, ケタミン・バルビツレートに反応する場合は CPSP の可能性が高い.

著者は, CPSP の 19 症例に MCS を施行した. 平均年齢は 64.7 歳で男性 11 例, 女性 8 例. 原因疾患は, 視床出血 9 例, 視床梗塞 5 例, 被殻出血 3 例, Wallenberg 症候群 2 例である. 全例に薬剤チャレンジテストを行い, モルヒネには 32%, バルビツレートには 53%, ケタミンには 63%で反応を認めた. 手術においては, 痛みの部位に一致してパレステジアが誘発されたり, 筋収縮が出現することが重要である. functional MRI は特に顔面領域の同定に有用であり (Fig. 3B), 最近はこれらの情報もニューロナビゲーションに取り込み, 術中刺激部位の

参考にしている.

【症例】(Fig. 3)

患者: 48 歳, 男性

主訴: 右変片側不全麻痺, 知覚障害 (顔面および右上肢).

現病歴: 発症 1 カ月後から右上肢および顔面に疼痛が出現し, 薬物療法でも十分な効果が得られなかった. MRI では左視床後腹側核に出血の痕跡を認めた (Fig. 3A). 薬剤チャレンジテストでは, モルヒネには反応せず, バルビツレートに反応した. CPSP と診断し, MCS を行った.

手術: プロポフォールと局所麻酔下に中心溝上に皮膚切開を加え小開頭 (Fig. 3C) をした. 手術中は, 硬膜上で SEP の phase reversal response やニューロナビゲーションにて中心溝の位置を同定した (Fig. 3D). 術中刺激にて痛みの部位に一致してパレステジアや筋収縮が誘発されることを確認してレジューム型電極を留置した (Fig. 3E). 刺激条件は, 電圧 2.5 V, パルス幅 210 μ sec, 21 Hz にて刺激した. 術後は, 顔面および右上肢の痛みは, VAS8 から 5 に改善した.

なお、上下肢をカバーする時には、電極を2本用いる。VASで2以上改善した症例を有効とすると、自験19例中13例(68%)でMCSが有効であった。また症例数は少ないが、原因疾患別で検討すると、視床病変14例では有効率64%、非視床病変5例では有効率80%であり、非視床病変に対する有効性は、視床病変に対するよりも高い傾向があった。

④ 反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)

8の字コイルを用いて、筋収縮をきたす閾値で刺激する。1 Hz以下の刺激では効果がなく²⁾、5~20 Hzで少なくとも1,000回の刺激を継続することで鎮痛効果があるとされている¹⁷⁾。rTMSは、非侵襲的で有効な方法であるが、単独では鎮痛効果に乏しく、他の方法と組み合わせることが必要とされている。また前述のようにMCSの候補者選択にも有用である。

最近では、rTMSを在宅でも可能なようにする研究が行われている⁸⁾。

⑤ 末梢神経刺激術による除痛¹¹⁾

いずれもgate control理論に基づき、末梢神経のAβ線維を刺激して、疼痛を分節性に制御する方法である。刺激による異常感覚が誘発される領域と痛みの部位が一致することが重要で、刺激を中断すると鎮痛効果が減弱する。

1. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)

痛みの部位に分布する太い末梢神経を経皮的に高頻度・低電圧刺激をして痛みを抑制する方法。

2. Peripheral Nerve Stimulation (PNS)

末梢神経に沿って刺激用電極を留置して刺激する方法。外傷性神経障害、有痛性神経腫、単神経症、CRPS、慢性神経絞扼による痛みで、神経ブロックやTENSが有効で、精神疾患が除外されることが適応条件である。

3. Nerve Root Stimulation (NRS)

経皮的に困難な症例や骨盤痛などでは脊髄神経根に電極を留置して刺激を加える方法。

まとめ

1) 神経障害性疼痛の治療はまず正確な診断と病態の把握が重要。

2) 十分な薬物療法を行い、無効な時に外科療法を考慮する必要がある。

3) 難治性疼痛に対する刺激術と適応、エビデンスについてTable 2にまとめる。

4) 刺激療法でエビデンスがあるのは、FBSSおよびCRPS type Iに対するSCSのみである。

5) 神経障害性疼痛に対する外科治療は、十分なRCTの実施が困難なこともあり、SCS、DBS、MCSのいずれにおいても「エビデンスがないから効果がない」と結論づけることはできない。

6) 保険適応について：外科療法はいずれも、薬物療法、他の外科療法および神経ブロック療法の効果が認められない慢性難治性疼痛に対して保険適応が認められている。SCSは脊髄刺激装置植込術で、DBSおよびMCSに関しては、脳刺激装置植込術(頭蓋内電極植込術を含む)で算定している。しかしながらPNSに関しては、薬事承認もなく、現在保険請求はできない。比較的侵襲の少ない手技で、一定の効果が期待できことを考えると早期の薬価取裁が望まれる。

文献

- 1) Adams JE, Hosobuchi Y, Fields HL: Stimulation of intrathecal capsule for relief of chronic pain. *J Neurosurg* 41: 740-744, 1974.
- 2) André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, Garcia-Larrea L: Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 117: 1536-1544, 2006.
- 3) Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, Bear RE, Green A, Wang S, Aziz TZ: Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci* 12: 515-519, 2005.
- 4) Canavero S, Bonicalzi V, Castellano G, Perozzo P, Massamicon B: Painful supernumerary phantom arm following motor cortex stimulation for central poststroke pain. Case report. *J Neurosurg* 91: 121-123, 1999.
- 5) Cheng ML, Eskandar EN: Motor cortex and deep brain stimulation. in Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP (eds): *Bonica's Management of Pain, 4th ed.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, pp.1395-1397.
- 6) Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 14: 952-970, 2007.
- 7) Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderroth B, Meyerson BA: Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 73: 87-95, 1997.
- 8) Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A: Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* 6: 188-191, 2007.
- 9) Green AL, Wang S, Owen SL, Xie K, Bittar R, Stein JF, Paterson DJ, Aziz TZ: Stimulating the human midbrain to

- reveal the link between pain and blood pressure. *Pain* 124: 349-359, 2006.
- 10) Hamani C, Schwab JM, Rezaei AR, Dostrovsky JO, Davis KD, Lazano AM: Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: Long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain* 125: 188-196, 2006.
 - 11) Henderson JM: Peripheral nerve stimulation for chronic pain. *Curr Pain Headache Rep* 12: 28-31, 2008.
 - 12) Hord ED, Cohen SP, Cosgrove GR, Ahmed SU, Vallejo R, Chang Y, Stojanovic MP: The predictive value of sympathetic block for the success of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 53: 626-632, 2003.
 - 13) Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkins B: Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol* 29: 158-161, 1973.
 - 14) 細川豊史: 定義と臨床的特徴. 小川節郎 (編): 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 東京, 南山堂, 2010, pp.2-4.
 - 15) Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M: Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy—five-year follow-up. *N Engl J Med* 354: 2394-2396, 2006.
 - 16) Kishima H, Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, Kato A, Hatazawa J, Yoshimine T: Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: Activation of the posterior insula and thalamus. *J Neurosurg* 107: 43-8, 2007.
 - 17) Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP: 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.
 - 18) Lende RA, Kirsch WM, Druckman R: Relief of facial pain after combined removal of precentral and postcentral cortex. *J Neurosurg* 34: 537-543, 1971.
 - 19) Linderoth B, Stiller CO, Gunasekera L, O'Connor WT, Ungerstedt U, Brodin E: Gamma-aminobutyric acid is released in the dorsal horn by electrical spinal cord stimulation: An *in vivo* microdialysis study in the rat. *Neurosurgery* 34: 484-488, 1994.
 - 20) Manca A, Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, Taylor RJ, Goeree R, Sculpher MJ: Quality of life, resource consumption and costs of spinal cord stimulation versus conventional medical management in neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome (PROCESS trial). *Eur J Pain* 12: 1047-58, 2008.
 - 21) Meyerson BA, Linderoth B: Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Neurol Res* 22: 285-292, 2000.
 - 22) North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA: Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: A randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 56: 98-106, 2005.
 - 23) Oakley JC, Prager JP: Spinal cord stimulation: Mechanisms of action. *Spine (Phila Pa 1976)* 27: 2574-2583, 2002.
 - 24) O'Connor AB, Dworkin RH: Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines. *Am J Med* 122 (10 Suppl): S22-32, 2009.
 - 25) Owen SL, Green AL, Stein JF, Aziz TZ: Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain* 120: 202-206, 2006.
 - 26) Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L: Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage* 34: 310-321, 2007.
 - 27) Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW: Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 110: 461-469, 2004.
 - 28) Reynolds DV: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164: 444-445, 1969.
 - 29) Richardson DE, Akil H: Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part I: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *J Neurosurg* 47: 178-183, 1977.
 - 30) Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB: Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: Preliminary clinical report. *Anesth Analg* 46: 489-491, 1967.
 - 31) Sindou MP, Mertens P, Bendavid U, Garcia-Larrea L, Maugeyere F: Predictive value of somatosensory evoked potentials for long-lasting pain relief after spinal cord stimulation: practical use for patient selection. *Neurosurgery* 52: 1374-1383, 2003.
 - 32) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 14: 131-134, 1991.
 - 33) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 78: 393-401, 1993.
 - 34) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Tsubokawa T: Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 72: 5-12, 1997.

要 旨

難治性疼痛に対するニューロモデュレーション療法 —電気刺激療法を中心に—

平林 秀裕 川田 和弘 星田 徹
田村健太郎 朴 永銖 中瀬 裕之

神経因性疼痛は、痛みそのものが治療の対象となる。最近は有効な薬物も開発され、効果を上げているが、なお治療に難渋することも多い。このような例では、従来、視床破碎術や DREZotomy などが行われてきたが、最近では脊髄や脳を刺激して、その神経活動を修飾 (modulation) して、病態を改善させる neuromodulation による治療が行われている。

神経障害性疼痛に対する電気刺激療法には、脊髄電気刺激療法、脳深部刺激療法、大脳皮質運動野電気刺激療法、末梢神経刺激術、反復経頭蓋磁気刺激療法などがあり、幻肢痛、帯状疱疹後神経痛、腕神経叢引き抜き損傷、馬尾損傷後の痛み、CRPS、糖尿病性ニューロパチー、failed back surgery syndrome (FBSS)、脊髄損傷後の痛み、脳卒中後痛 (視床痛)、多発性硬化症などに適用されている。エビデンスがあるのは FBSS と CRPS type I に対する脊髄電気刺激療法と神経障害性疼痛に対する経頭蓋磁気刺激療法のみであるが、ランダム化比較試験が難しいことも原因と考えられる。脳深部刺激療法は、幻肢痛、引き抜き損傷、上腕神経叢障害など末梢源性神経障害痛に、大脳皮質運動野電気刺激療法は、脳卒中後疼痛や顔面痛に、末梢神経刺激は、特定の末梢神経領域に痛みが分布する場合には有効である。

脳外誌 20 : 93-102, 2011