

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月 31日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591849

研究課題名（和文） 視床痛の二次的脳形態変化を可視化する

研究課題名（英文） Visualization of structural change in patients with thalamic pain

研究代表者

山田 和慶 (YAMADA KAZUMICHI)

熊本大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：00398215

研究成果の概要（和文）：難治性疼痛のなかでも最も激しいとされる視床痛について、その原因となる微細な脳形態変化と、客観的疼痛評価法を確立することを目的とした。知覚・痛覚定量分析装置を用いて、痛み度 Pain Degree; PD を算出し、疼痛の客観的評価法を確立することができた。視床痛に対する外科的治療法の一つである内包後脚（視床 - 感覚皮質の痛覚伝導路）脳深部刺激療法の手術前後において、PD および、従来の主観のみに頼った疼痛評価法である visual analog scale (VAS) の推移を追跡したところ、治療介入後、短期的(6ヶ月以内)には両者は並行して推移（改善）するが、長期的（36ヶ月までの追跡）にはPDが改善状態を維持するのに対し、VASは増悪方向に修飾・変容されやすく、両者が乖離していく傾向にあった。現在、ボクセルベースト モルフォメトリー voxel-based morphometry (VBM)による微細な脳形態変化について明らかにすべく、その基礎となる視床痛患者の画像データを蓄積しつつある。

研究成果の概要（英文）：Thalamic pain is the most intense among intractable pain syndromes. By using an apparatus producing pain-less electrical stimuli, we established a method of quantitative analysis of the degree of pain that does not rely on subjective criteria. After surgical intervention (deep brain stimulation for posterior limb of the internal capsule), pain degree (PD) is parallel to traditional subjective pain scale (visual analog scale; VAS) in shortly (within 6 months), but they tended to dissociate later. VAS was modified to worse, whereas PD maintained to improve up to 36 months. Currently, we are accumulating image data for clarifying fine structural changes in brain underlying thalamic pain by using voxel-based morphometry (VBM).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：視床痛、Voxel-based morphometry、痛み対応電流、visual analog scale、脳深部刺激術、内包後脚

## 1. 研究開始当初の背景

### 1) 視床痛の客観的評価手段の必要性

視床痛は、中枢性疼痛症候群のひとつで、そのほとんどが脳血管障害に続発する。最も激しい難治性疼痛とされており、生活の質を著しく低下させるだけでなく、合併する運動麻痺のリハビリテーションを妨げ、日常生活動作の機能回復を制限する。

中枢性疼痛は、体性感覚伝導路(脊髄-視床-大脳皮質路)のどの部位の障害でも出現し得るが、視床(特に感覚中継核)の病変に続発する頻度が最も高い。末梢からの侵害刺激および温熱刺激は、視床感覚中継核を介して感覚皮質へと伝導されるが、視床病変に引き続いて、視床-皮質感覚伝導路の脱抑制や過剰感作が誘発され、持続灼熱痛あるいはアロディニアなどの特徴的な疼痛症候群を形成するに至ると考えられている。

視床痛の内科的治療は困難であり、重症例に対して外科的手段が用いられることがある。運動皮質刺激(motor cortex stimulation; MCS)、脊髄刺激などととも、研究代表者らが、Melzak R & Wall PDのcounterstimulationによる疼痛抑制の概念(Science, 150, 971-979, 1965)に基づいて施行している、内包後脚(視床-感覚皮質の痛覚伝導路)の脳深部刺激 Deep Brain Stimulation; DBSもその一つである。

いずれの治療法においても、成績の個体間差があり、手術適応決定のための客観的評価手段(特に画像診断)の開発は重要である。

### 2) 視床痛の画像診断法の発達

核磁気共鳴画像 magnetic resonance imaging (MRI) 所見の検討により、脳卒中後中枢性疼痛の性状と障害部位の関係についての興味ある知見が得られていた(Bowsher Dら, Neurology, 51, 1352-1358, 1998)。また、Kishimaら(J. Neurosurgery, 107, 43-48, 2007)は、positron emission tomography (PET)を用いて、視床痛を含む遮断性疼痛患者に対するMCS後に、視床後部や大脳辺縁系における血流増加を見出しており、MCSによって疼痛閾値や情動系の変容が起こることを示唆していた。

しかし、一次性の視床病変後に視床痛に至る例とそうでない例が存在すること、視床痛の性状にも個体間で差異があることなどの理由を説明できるような(視床通の発症メカニズムの解明につながるような)画像診断の研究は存在していなかった。これは、視床痛における微細な二次的形態変化の識別は従来の画像診断技術で不可能であるためである。

### 3) ボクセル-ベースト モルフォメトリー voxel-based morphometry (VBM)

VBMは、MRI情報を基に、2群間のボクセ

ルを比較することによって、微細な形態的差異を識別する新しい技術である(Ashburner JAら, NeuroImage, 11, 805-821, 2000)。VBMは、アルツハイマー病などの認知機能障害の脳形態を詳細に描出したのみでなく、これまで脳血流や脳代謝のみの変化と想定されてきた統合失調症や、外傷後ストレス障害など精神科領域疾患の形態変化についても示唆的なデータを提供していた。

疼痛の領域では、片頭痛や群発頭痛、ある種の緊張型頭痛における脳形態変化が示されていた(Valfre Wら, Headache, 48, 109-117, 2008, Mayら, Nature Medicine 5, 836-838, 1999, Schmidt-Wilcke Tら, Pain, 132, S109-S116, 2007)。特に群発頭痛において見出された視床下部に限局した灰白質密度変化は、同部位のDBSによる治療へと直結しており(Leone Mら, N. Engl. J. Med., 345, 1428-1429, 2001)、画期的であった。

### 4) 知覚・痛覚定量分析装置 PainVision<sup>®</sup>による痛覚定量化

痛覚の評価法としては、visual analog scale (VAS)が一般的である。これは、無痛を0、想定できる最大の痛みを100として、100mmの線分(目盛のない)の上に痛みを表現させ、その長さを計測することによって痛みの程度を測定するものである。しかし、この方法は主観のみに頼っており、客観性に欠ける。

PainVision<sup>®</sup>(ニプロ社製)は、健常部皮膚に非疼痛性電気刺激を加え、疼痛と同等な電気刺激量(痛み対応電流値)を割り出し、電流知覚閾値との関係より痛み度 pain degree (PD)を算出する装置である(島津秀昭ら, 生体医工学, 43, 117-123, 2005)。

PDの測定技術を確立し、VASとの相関や乖離を見出すことは、疼痛評価法の進歩につながると考えられた。

## 2. 研究の目的

1) VBMにより視床痛における微細な脳形態の変化を見出す。

2) PainVision<sup>®</sup>による客観的疼痛測定技術を確立し、従来の主観的評価法であるVASとの相関関係を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### 1) VBMのためのデータ蓄積

熊本大学医学部附属病院あるいは関連施設を受診した脳卒中患者のうち、「視床出血 grade Ia」に分類された患者で、発症より3ヶ月以上経過している症例を対象とした研究であったが、症例数が少なく、視床感覚中継核に限局した脳梗塞の症例も対象に加えた。

3.0 テスラ MRI scanner を用いて、

3-dimensional magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequences によるT1強調ボリューム・データを取得し、VBM による解析のデータを蓄積した。

2) 知覚・痛覚定量分析装置 PainVision®による痛覚定量化

前記2症例について、最も疼痛が強い身体部位のVASとPDを測定した。

また、これまで内包後脚刺激療法が行われていた5症例について、術前と術後36ヵ月までのVASおよびPDの経時的変化を記録し、その特徴について検討した。

4. 研究成果

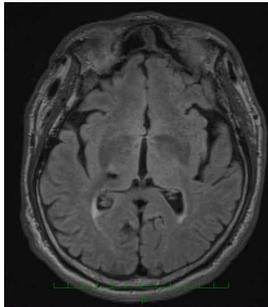
1) 視床痛患者2例の画像解析と疼痛評価

症例① 68歳 男性

平成21年9月30日、左麻痺と感覚障害発症。右視床出血 grade Ia に相当した。平成22年に入り左下肢に灼熱痛を自覚するようになった。

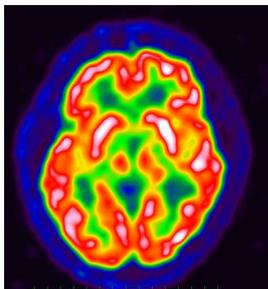
視床出血から疼痛発症までの期間：4ヶ月  
最も疼痛の強い部位：左下肢

図①MRI (FLAIR, 発症後8ヶ月)



右視床感覚中継核に局限したFLAIR低信号域が見られ、陳旧性脳出血の所見である。その他の特異的变化は見出されない。

図②FDG-PET (発症後8ヵ月)



右感覚中継核部の代謝が低下しているが、その他の明らかな左右差は見出すことができない。

平成22年5月14日

PD : 109.0

VAS = 20%

内服薬にて治療中である。平成24年3月時点で薬効のあるときは、VAS = 5%、薬効のないときでVAS = 30%である。

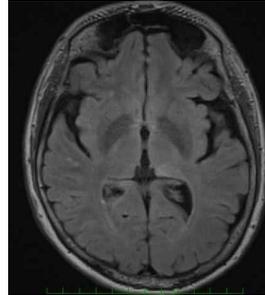
症例② 59歳 女性

平成21年8月25日右感覚障害にて発症。発症直後から右肩痛を自覚した。MRIにて脳梗塞が疑われた。

視床梗塞から疼痛発症までの期間：0日

最も疼痛の強い部位：右肩

図③MRI (FLAIR, 発症後13ヵ月)



左視床枕にFLAIR高信号領域を認める。感覚中継核ではない。

平成22年9月14日

PD : 886.0

VAS = 20%, allodyniaで30%になる。

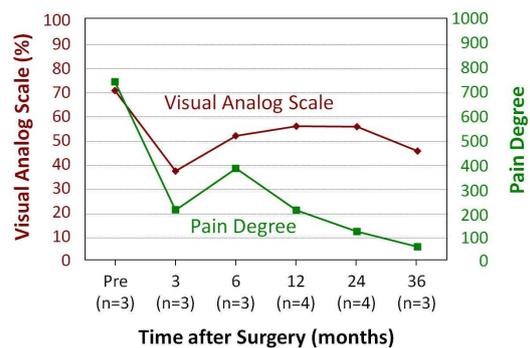
内服薬にて他医にて治療中である。

2症例のデータしか蒐集できず、また病因や視床の障害部位も異なるため、当初予定していたVBMによる解析は困難であった。今後症例を蓄積し、脳形態の変化を検討していく。

定量化された客観的疼痛強度の記録は、視床痛の二次的形態変化の関係を分析する上で有用である。

2) PD と VAS の長期的推移

図④



内包後脚刺激療法が行われていた5症例について、手術前後の、PDおよび、従来の主観のみに頼った疼痛評価法である visual analog scale (VAS)の推移を追跡したところ、治療介入後、短期的(6ヶ月以内)には両者は並行して推移(改善)するが、長期的(36ヶ月までの追跡)にはPDが改善状態を維持するのに対し、VASは増悪方向に修飾・変容さ

れやすく、両者が乖離していく傾向にあった。  
(図④)

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

- ①浜崎禎、山田和慶、今村純一、河井浩志、神田直昭、濱田陸三、鶴川俊洋、倉津純一、大脳皮質運動野刺激術により上肢の二次性ジストニアに改善が見られた 1 例、機能的脳神経外科、査読無、59(2)、2011、199-203.
- ②Yamada K, Sakurama T, Soyama N, Kuratsu J, GPi-pallidal stimulation for Lance-Adams syndrome, Neurology, 査読有, 76, 2011, 1270-1272
- ③山田和慶、長谷川 雄、倉津純一、不随意運動症に対する定位脳手術とその治療ターゲット②、脳神経外科速報、査読無、21、2011、64-71
- ④山田和慶、長谷川 雄、浜崎 禎、倉津純一、高齢パーキンソン病症例に対する両側視床下核刺激術の効果と問題点、機能的脳神経外科、査読無、59(1)、2011、80-81
- ⑤長谷川 雄、山田和慶、植川 顕、浜崎 禎、倉津純一、心因性振戦の除外診断と手術適応決定において coherence entrainment test が有意義であった一例、査読無、機能的脳神経外科、59(1)、2011、102-103
- ⑥山田和慶、長谷川 雄、倉津純一、不随意運動症に対する定位脳手術とその治療ターゲット①、脳神経外科速報、査読無、20、2010、1405-1411
- ⑦Yamada K, Shiraishi S, Hamasaki T, Kuratsu J, Cardiac <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy as an outcome-predicting tool for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease, Acta Neurochir. (Wien), 査読有, 152, 2010, 2063-2068
- ⑧Hamasaki T, Yamada K, Hirai T, Kuratsu J. White matter volume in Parkinson disease -A predictive factor for response to subthalamic stimulation-, Acta Neurochir (Wien), 査読有, 152, 2010, 997-1006
- ⑨Hamasaki K, Yamada K, Hamasaki T, Kuratsu J, GPi-pallidal stimulation to treat generalized dystonia in Cockayne syndrome, Mov Disord, 査読有, 25, 2010, 656-658
- ⑩櫻間智孝、山田和慶、曾山直宏、等 泰之、高島大輝、倉津純一、虚血後ミオクロヌス (Lance-Adams症候群) に対する淡蒼球内節刺激術、機能的脳神経外科、査読無、49 (1)、2010、56-57
- ⑪山田和慶、白石慎哉、等 泰之、浜崎 禎、倉津純一、心筋<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィは

パーキンソン病における視床下核刺激術の治療効果を予測する、機能的脳神経外科、査読無、49(1)、2010、78-79

- ⑫Yamada K, Hamasaki T, Kuratsu J, Subthalamic nucleus stimulation applied in the earlier vs. advanced stage of Parkinson's disease -Retrospective evaluation of postoperative independence in pursuing daily activities-, Parkinsonism Relat Disord, 査読有, 15, 2009, 746-751
- ⑬山田和慶、浜崎 禎、橋口昭人、鎌田 一、倉津純一、視床痛に対する内包後脚刺激術の長期効果、機能的脳神経外科、査読無、48 (1)、2009、14-15
- ⑭浜崎 禎、山田和慶、倉津純一、パーキンソン病における視床下核刺激術の効果と脳白質量の関連性、機能的脳神経外科、査読無、48(2)、2009、117-123
- ⑮濱崎清利、浜崎 禎、山田和慶、倉津純一、Cockayne症候群に伴う全身性ジストニアに対する両側淡蒼球内節刺激術、機能的脳神経外科、査読無、48(2)、2009、152-156

[学会発表] (計 12 件)

- ①山田和慶、長谷川 雄、浜崎 禎、倉津純一：レボドパ抵抗性片側パーキンソン症候群に対する視床刺激術。第 51 回日本定位・機能神経外科学会、2012 年 1 月 21 日、東京、東京ステーションコンフォレンス
- ②長谷川 雄、山田和慶、浜崎 禎、倉津純一：Parkinson 病に対する全身麻酔下無剃毛手術の検討。第 51 回日本定位・機能神経外科学会、2012 年 1 月 21 日、東京、東京ステーションコンフォレンス
- ③山田和慶：パーキンソン病以外の不随意運動に対する脳深部刺激 基本と応用。第 51 回日本定位・機能神経外科学会、2012 年 1 月 20 日、東京、東京ステーションコンフォレンス
- ④山田和慶、長谷川 雄、倉津純一：特発性頸部ジストニアに対する両側淡蒼球内節刺激術の長期効果。第 70 回日本脳神経外科学会総会、2011 年 10 月 13 日、横浜、パシフィコ横浜
- ⑤山田和慶：慢性難治性疼痛に対する機能神経外科治療の長期予後評価における PainVision の意義。第 50 回日本定位・機能神経外科学会、2011 年 1 月 22 日、広島、ANA クラウンプラザホテル広島
- ⑥山田和慶、浜崎 禎、長谷川 雄、倉津純一：高齢パーキンソン病症例に対する両側視床下核刺激術の効果と問題点。第 50 回日本定位・機能神経外科学会、2011 年 1 月 22 日、広島、ANA クラウンプラザホテル広島
- ⑦長谷川 雄、山田和慶、倉津純一：心因性振戦の除外診断と手術適応決定において

coherence entrainment test が有意義であった一例. 第 50 回日本定位・機能神経外科学会、2011 年 1 月 22 日、広島、ANA クラウンプラザホテル広島

⑧ 浜崎 禎、山田和慶、今村純一、河井浩志、鶴川俊洋、倉津純一：大脳皮質運動野刺激術後上肢の二次性ジストニアに改善が見られた 1 例. 第 50 回日本定位・機能神経外科学会、2011 年 1 月 22 日、広島、ANA クラウンプラザホテル広島

⑨ 山田和慶、倉津純一：高齢パーキンソン症例に対する両側視床下核刺激術の効果と問題点. 第 69 回日本脳神経外科学会総会、2010 年 10 月 29 日、福岡、マリンメッセ福岡

⑩ 山田和慶、倉津純一：心筋  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィーはパーキンソン病における視床下核刺激術の治療効果を予測する. 第 49 回日本定位・機能神経外科学会、2010 年 1 月 23 日、大阪、千里ライフサイエンスセンター

⑪ 櫻間智孝、山田和慶、倉津純一：虚血後ミオクロームス (Lance-Adams 症候群) に対する淡蒼球内節刺激術. 第 49 回日本定位・機能神経外科学会、2010 年 1 月 23 日、大阪、千里ライフサイエンスセンター

⑫ 山田和慶、倉津純一：両側淡蒼球内節凝固術治療歴のあるパーキンソン病症例に対する両側視床下核刺激術. 第 68 回日本脳神経外科学会総会、2009 年 10 月 16 日、東京、京王プラザホテル

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山田 和慶 (YAMADA KAZUMICHI)  
熊本大学・医学部附属病院・特任准教授  
研究者番号：00398215

### (2) 研究分担者

倉津 純一 (KURATSU JUN-ICHI)  
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授  
研究者番号：20145296

### (3) 連携研究者

平井 俊範 (HIRAI TOSHIHIRO)  
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授  
研究者番号：40274724