Review Article

Functional and structural brain changes in patients with phantom limb pain

Shigeyuki Kan

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine,
Osaka University Graduate School of Medicine

Abstract

Phantom limb is a sensation of a missing hand that patients feel after amputation, and phantom limb pain or phantom pain is a pain in a phantom limb. Phantom limb pain occurs in 45%–85% of amputees, and a part of them becomes refractory. Thus, it is needed to fully understand the pathophysiology of phantom limb pain for the development of effective treatments. To elucidate the central mechanisms of phantom limb pain, functional and anatomical changes in the brain has been explored by using non-invasive brain activity recording technique such as electroencephalography (EEG), magnetoencephalography (MEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). In 1995, Flor and colleagues reported that the somatotopic organization of the primary somatosensory cortex had altered in patients with phantom limb pain and the magnitude of this alteration had been associated with the intensity of their phantom limb pain. Based on these results, they proposed a model that alterations in the somatotopic organization of a missing hand are involved in phantom limb pain. Now, this model is known as the maladaptive reorganization model. Over the following 20 years, a variety of supporting evidence has been provided, and this model has been widely accepted. However, Makin and colleagues provided evidence against this model in 2013. They demonstrated that cortical representation of a missing hand had been preserved and activation evoked by phantom limb movement had been related to the severity of phantom limb pain. After that, the maladaptive reorganization model has been revisited, and recent studies have suggested that functional alterations in the primary motor cortex rather than the primary sensory cortex are associated with phantom limb pain. Most recently, by using brain-machine interface technology, Yanagisawa and colleagues demonstrated that the activity of the missing hand area in the sensorimotor cortex is closely related to phantom limb pain. However, detailed neural mechanisms of phantom limb pain remain unclear so far, although many changes in the peripheral and central nervous system after amputation have been found in phantom limb pain patients. Therefore, new models integrating various findings and further studies designed specifically for verifying the new models are needed in the future, to fully understand the pathophysiology of phantom limb and phantom limb pain.

Keywords

Somatotopic reorganization; Cortical representation; Functional alterations;
Non-invasive brain activity recording; Brain-machine interface

Received: 31 January 2019

幻肢痛における脳の機能的・構造的変化

寒 重之

大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座

はじめに

四肢の切断後に、失った四肢があたかも存在するように感じる錯覚を幻肢という。また、この幻肢に感じる痛みを幻肢痛と呼ぶ。幻肢痛の発生頻度は四肢切断患者の45~85%とされ、その一部は長く続く痛みに苦しめられる¹⁾。

四肢切断後には、末梢神経系だけでなく、脳を含む中枢神経系においても、さまざまな変化が生じる⁵⁾(Fig.1)。これらが複合して、幻肢および幻肢痛を引き起こすと考えられているが、その中でもっともよく知られ、これまでに多くの研究で検討されているのが、一次体性感覚野(SI)における体部位再現マップの変化、いわゆる「大脳皮質の機能的再構築(cortical reorganization)」と幻肢痛の関係である。

1995年のFlorらの報告⁴⁾以来、複数の研究でSIの機能的再構築と幻肢痛との関連が確認されている。また、治療介入後の痛みの減少に伴って、変化していた体部位再現マップが元に戻ることも確認されている。これらの報告を受け、SIにおける体部位再現マップの変化、特に失った四肢に対応する皮質表象の減少・消失が、

幻肢痛の発生と維持に中心的な役割を担うという考えが広く受け入れられるようになった⁵⁾。しかし、2013年にMakinらによって幻肢痛の重症度が高い患者ほど幻肢を動かすことで生じる一次感覚運動野の活動が大きいという報告¹⁴⁾がなされて以降、機能的再構築と幻肢痛との関連に疑問を呈するような報告が相次ぎ、SIの機能的再構築と幻肢痛の関連についての議論が再び活発になっている¹⁷⁾。

一次体性感覚野における 機能的再構築と幻肢痛： maladaptive reorganization model

「ペンフィールドのホムンクルス」としてよく知られているように、SIや一次運動野(MI)には、身体部位と脳の特定の領域が一对一で対応する体部位再現マップが存在する(Fig.2左)。脳の特定の部位を刺激すると、体性感覚野であれば対応する身体部位が触れられたように感じ、また運動野であれば対応する部位の筋肉の収縮が誘発される。体部位再現マップ上の領域の大きさは、手や顔や口などが他の部位に比べて広

Fig.1 The proposed peripheral and central mechanisms associated with phantom limb pain. Adopted and modified from REF. 5.

Fig.2 The schematic diagram of cortical reorganization in the primary somatosensory cortex (SI) after upper limb amputation, and the lip representations on SI in amputees with and without phantom limb pain. (A) The maladaptive reorganization model assumes that the representation of upper limb on SI diminishes and that of face, especially lips, expands after amputation. (B) Cortical representations of the digits and the lip. White symbols correspond to a patient without phantom limb pain, and black symbols correspond to a patient with intense phantom limb pain. Squares represent activation locations of the digits, and circles represent activation locations of the lip. “Reorganized” side is the hemisphere contralateral to amputation side. In the “reorganized” hemisphere, locations of the lip representations are quite different between amputees with and without phantom limb pain. Adopted and modified from REF. 4.

Fig.3 Cortical activations evoked by lip movement before and after mirror therapy and the relationship between the amount of pain relief and that of cortical reorganization. (A) Compared to before mirror therapy, the extent of cortical activation in the sensorimotor cortex diminished after mirror therapy. (B) Regardless of with and without telescoping (black circles correspond to patients without telescoping, and white circles correspond to patients with telescoping), patients with phantom limb pain showed a significant positive correlation between the amount of cortical reorganization and the effect size in pain relief. Adopted and modified from REF. 6.

い面積を占めており、感覚の鋭敏さに対応していると考えられている。

このSIあるいはMIの体部位再現マップが、四肢の切断などの求心性入力遮断によって変化するのを、大脳皮質の機能的再構築と呼ぶ。Florらは、脳磁計(magnetoencephalography, MEG)を用いて、片側上肢切断患者の唇をブラシでこすった時のSIにおける活動部位と、指をブラシでこすった時の活動部位の距離を半球間で比較した⁴⁾。このとき、患側肢に対応する半球の指の領域は健側肢の指の領域の左右対称な位置と仮定した。すると、健側上肢に対応する半球に比べて患側上肢に対応する半球では、唇の刺激による活動部位と指への刺激による活動部位との距離が縮小していた(Fig.2右)。さらに興味深いことに、患者が訴える幻肢痛の痛みの強さと機能的再構築の程度(指-唇の活動

領域間の距離における左右半球間での差)との間に正の相関がみられた。このことから、Florらは、四肢切断後のSIの機能的再構築は、体の一部に触れると失った四肢の感覚が生じるという関連感覚(referred sensation)だけでなく、幻肢痛の発症や維持に関与すると主張した。Florの提唱したこの説は、四肢切断後の<不適切な皮質の機能的再構築>が幻肢痛を引き起こすという意味で“maladaptive reorganization model”と呼ばれ、これを裏付けるさまざまな知見から、幻肢痛の中枢機序として広く受け入れられるようになった。

Florらの報告以外にも、maladaptive reorganization modelを支持する知見には、次のようなものがある。たとえば、LotzeらはfMRIを用いて、幻肢痛患者、幻肢痛のない上肢切断患者と健康成人との間で、唇をすばませる動きを

したときの脳活動を比較し、幻肢痛患者では唇を動かしたときの賦活領域が手に対応する領域がある背内側方向に拡大していたことを報告している¹³⁾。さらに彼らは、義手を使用し幻肢痛のない上肢切断患者は、健康成人と同様に、中心溝と大脳縦裂の交点から唇の活動領域の中心までの距離が左右半球でほぼ等しいのに対して、幻肢痛患者では切断した上肢に対応する半球でその距離が短縮していることを報告している¹²⁾。また Foell らは、鏡療法をおこなった幻肢痛患者において、治療後の痛みの緩和の程度は唇の動きによって生じる活動領域の縮小の程度と正の相関があったことを報告している (Fig.3)⁶⁾。

Maladaptive reorganization model への疑問

これまでに見てきたように、四肢の切断後におこる SI の機能的再構築が幻肢痛の発症・維持に関連しているとする maladaptive reorganization model は、さまざまな知見により支持されてきた。しかし、2013 年の Makin らの報告以降、さまざまな観点から maladaptive reorganization model の再検討がなされている。

2013 年の Makin らの研究は、これまでの報告のように SI 上の手の領域に隣接する顔、特に唇を動かしたり、触ったりしたときの脳活動を調べるのではなく、幻肢を動かしたときの脳活動と日常の幻肢痛の程度との関連を検討したものであった¹⁴⁾。そして、その結果は、maladaptive reorganization model では縮小・消失しているはずの切断した上肢に対応する SI および MI 上の領域の活動は、幻肢痛の重症度が高い患者ほど大きいというものであった。その後も、Makin らのグループは積極的に maladaptive reorganization model の再検討を進め、切断し

Fig.4 Cortical activation evoked by phantom limb movement and the relationship between the amount of activation and the severity of phantom limb pain. (A) All patients with phantom limb pain showed activation of the sensorimotor cortex evoked by phantom limb movement, but the amount of activation differed among these patients. (B) The amount of activation evoked by phantom limb movement was positively correlated with the severity of phantom limb pain. Adopted from REF. 14.

た上肢に対応する半球の SI では唇の領域は手の領域の方向に拡大するものの、手の領域に侵入するまでには至らないこと、またこのような唇の領域の拡大の大きさと幻肢痛の重症度とには有意な相関はみられないことを報告している¹⁶⁾。さらに、上肢切断患者であっても切断した指の表象が SI に残存しており⁸⁾、機械学習を用いることでこの部位の活動から幻肢の指のジェスチャーを予測することができることを報告している¹⁾。Makin のグループ以外からも、SI の機能的再構築が幻肢痛に特異的に関係するわけではないことを示す結果が報告されている。Simões らは、幻肢痛のない下肢切断患者と健

Fig.5 Trigger points evoking referred sensation in a patient to stimulation by touch. Adopted from REF. 10.

健康成人とで切断部に近接した身体部位をブラッシングしたときの脳活動を比較して、幻肢痛がなくても下肢切断患者では刺激に対して賦活される領域が拡大しており、機能的再構築が生じていること示した¹⁹⁾。Makin は、これらの結果を踏まえ、maladaptive reorganization model に疑問を呈している¹⁷⁾。

Makin は、さらに2017年の総説の中で、機能的再構築に関して、もしそれが生じているのであれば観察されるであろう幻肢痛以外の感覚上の変化がみられないことから、maladaptive reorganization model の再考を促している¹⁷⁾。たとえば、先に身体部位に対応するSI上の領域の広さが感覚の鋭敏さと関連していると述べたが、指を使った刺激弁別課題の正答率を指を切断した患者と健康成人で、また患者の患側と健側で比較しても、有意な差はみられなかったというVega-BermudezとJhonsonの知見²⁰⁾がある。また、四肢切断後の機能的再構築からは、関連感覚は失った体部位に隣接する領域に触れ

たときだけに生じると考えられるが、直接隣り合わない身体部位に触れても関連感覚が生じるというKnechtら報告¹⁰⁾も、maladaptive reorganization model を否定する知見である(Fig.5)。

興味深い指摘としては、maladaptive reorganization model を直接支持する知見は考えられているよりもずっと限られているというものがある。2015年のJutzelerとKramerの報告によると、症例報告を除きfMRIを用いてヒトで四肢の切断と幻肢痛と関係を検討した研究はわずか8本しかなく、しかもそのうちの3本は機能的再構築と幻肢痛との関係は認められないとの結果であった⁷⁾。

四肢切断後の一次体性感覚野以外での脳の変化

Maladaptive reorganization model については、Makinらのグループを中心にそれを否定する知見が報告されているが、四肢切断後に起こるSIの機能的再構築以外の脳の変化についての報告もこれまでになされている。

脳の解剖学的変化を調べる手法として、T1強調構造画像を用いて灰白質の容積や厚さを測る手法がある。Draganskiらは、健康成人に対して幻肢痛患者において、切断した上肢と対側の視床で灰白質容積の有意な減少がみられたと報告している³⁾。また、Preißlerらは、上頭頂小葉、中側頭溝、側頭極、左背外側前頭前野、紡錘状回で灰白質容積の増加が、また右背外側前頭前野、中心前回では灰白質容積の減少が幻肢痛患者でみられたと報告している¹⁸⁾。さらに、幻肢痛の重症度が高い群と低い群との比較では、弁蓋部、島皮質、背外側前頭前野、外側眼窩前頭皮質、側頭回、中前頭回、中心前回、縁上回、紡錘状回、後部帯状皮質、帯状回峡の灰白質容

積が幻肢痛の重症度が高い群でより減少していた¹⁸⁾。Makin らは、幻肢痛患者、先天的片側上肢欠損患者および健康成人で MI の灰白質容積を比較し、幻肢痛患者で有意な減少がみられること、また灰白質容積と幻肢痛の重症度との間に正の相関がみられたことを報告している¹⁴⁾。

MRI では、magnetic resonance spectroscopy という手法を用いることで、脳内における代謝産物の量を計測することが出来る。Cirstea らはこの手法を用いて、上肢切断患者の SI における神経伝達物質の濃度を半球間で比較し、N-アセチルアスパラギン酸の濃度が患側上肢に対応する半球でその濃度が低下していることを報告している²⁾。

2000 年前後から、fMRI を用いて安静時の脳活動を計測し、自発活動の脳部位間の同期性（これを「機能的結合」と呼ぶ）を調べて、脳のネットワークとしての状態を評価する安静時 fMRI が新たな研究パラダイムとして用いられるようになってきている。幻肢痛においても、Makin のグループが機能的結合の変化を検討しており、幻肢痛患者では、左右 SI 間の機能的結合が健康成人に比べて減少すること、また機能的結合の強さは幻肢痛の重症度とは負の相関を示すことを報告している¹⁴⁾。さらに、切断した上肢に対応する領域と、感覚・運動ネットワークとの機能的結合は幻肢痛患者で減弱するのに対して、default mode network との機能的結合は増強することを報告している¹⁵⁾。

幻肢の運動と幻肢痛との関連

幻肢の運動の随意的な制御と幻肢痛との関連は以前からも指摘されていたが、近年これを支持する知見がいくつかの研究で報告されている。

Kikkert らは、幻肢痛患者に手の親指で他の指を順に触るタッピングタスクをおこなわせ、その遂行にかかる時間と幻肢痛の強さ、また脳活動との関係を検討した。その結果、課題の遂行にかかる時間が長いほど幻肢痛の痛みは強く、さらに遂行時間が長いほど幻肢の運動に伴う脳活動は大きかった⁹⁾。これは、Makin らが 2013 年に報告した幻肢痛の強い患者は幻肢の運動に伴う脳活動が大きいという関係は、反応時間つまり幻肢の動かしやすさという要因が介在していることを示している。

さらに、幻肢の運動と痛みとの関係を示す直接的な知見を、Yanagisawa らが報告している²¹⁾。Yanagisawa らは、脳活動から運動の情報を取り出して機器を動かす brain-computer interface の技術と、脳活動を視覚情報や聴覚情報の形に変換して対象者に見せ、その情報を基に対象者が試行錯誤的に脳活動を変化させるニューロフィードバックと呼ばれる手法を用いて、幻肢痛患者の運動野の活動を変化させた。幻肢痛患者にロボット義手を動かすよう求め、患者が幻肢を動かしたときの脳活動パターンを示した場合に義手が動くようにした条件（幻肢学習条件）、実際に健側の手を動かしたときの脳活動パターンを示した場合に義手が動くようにした条件（健側肢学習条件）、脳活動とは無関係に一定の確率で義手が動くようにした条件（学習なし条件）の 3 つの条件で義手を動かす訓練をおこない、訓練前後での脳活動の変化を調べると、幻肢学習条件では対応する運動野の活動が増加していた一方、健側肢学習条件では活動は低下し、学習なし条件では有意な変化は認められなかった。また、痛みの強さの変化では、幻肢学習条件では痛みが増悪した一方、健側肢学習条件では痛みの緩和がみられた。学習なし条件では痛みに変化はなかった。さらに、学習前後での痛

Fig.6 Brain-machine interface (BMI) training modulates not only cortical activation of the sensorimotor cortex but also the intensity of phantom limb pain. (A) A schematic diagram of the BMI training system with a prosthetic hand. (B) Differences of training effect on cortical activation among decoders (conditions). (C) Differences of modulation effect on the intensity of phantom limb pain among decoders (conditions). (D) Cortical areas showing the correlation between changes of brain activation and that of pain intensity. Adopted and modified from REF. 21.

みの強さの変化と脳活動の変化の関連を調べると、運動野の活動の変化が学習後の痛みの変化と有意な正の相関していた (Fig.6)。

まとめ

1995 年の Flor らの報告以来、約 20 年に亘って、四肢切断後の SI の機能的再構築、特に切断した四肢に対応する皮質領域の縮小と隣接する領域の拡大が幻肢痛の発症と維持に重要な役割を担うとする maladaptive reorganization model が支持されてきた。しかし、切断した四肢の皮質表象は消失しておらず、反対に幻肢の運動に伴う活動が大きいほど幻肢痛の重症度が高いという 2013 年の Makin らの報告以降、さまざまな観点から maladaptive reorganization model が再検討されており、四肢切断後に脳に起こるどのような変化が幻肢痛と関係している

かについていまだに一定の結論は出ていない。一方、近年の報告では、幻肢の運動の随意的制御の能力や運動野の活動と幻肢痛に関連することが報告されており、幻肢痛の中枢機序に関して新たな展開を見せている。しかし、2015 年のシステマティックレビューにもあるとおり、幻肢痛患者に対する脳画像研究、特に fMRI を用いた研究は少ない。幻肢痛の中枢機序の解明には、検証可能な仮説の構築と、その仮説の検証のために特別に計画された新たな研究の実施が不可欠であり、今後さらなる検討が望まれる。

文献

- 1) Bruurmijn, M.L.C.M., Pereboom, I.P.L., Vansteensel, M.J., Raemaekers, M.A.H., Ramsey, N.F., Preservation of hand movement representation in the sensorimotor areas of amputees, *Brain*, 140 (2017) 3166–3178.

- 2) Cirstea, C.M., Choi, I.Y., Lee, P., Peng, H., Kaufman, C.L., Frey, S.H., Magnetic resonance spectroscopy of current hand amputees reveals evidence for neuronal-level changes in former sensorimotor cortex, *J. Neurophysiol.*, 117 (2017) 1821–1830.
- 3) Draganski, B., Moser, T., Lummel, N., Gänssbauer, S., Bogdahn, U., Haas, F., May, A., Decrease of thalamic gray matter following limb amputation, *Neuroimage*, 31 (2006) 951–957.
- 4) Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W., Taub, E., Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation, *Nature*, 375 (1995) 482–484.
- 5) Flor, H., Nikolajsen, L., Jensen, S., Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat. Rev. Neurosci.*, 7 (2006) 873–881.
- 6) Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., Diers, M., Flor, H., Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation, *Eur. J. Pain*, 18 (2014) 729–739.
- 7) Jutzeler, C.R., Curt, A., Kramer, J.L.K., Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: a systematic review of functional MRI findings, *NeuroImage Clin.*, 9 (2015) 599–606.
- 8) Kikkert, S., Kolasinski, J., Jbabdi, S., Tracey, I., Beckmann, C.F., Johansen-Berg, H., Makin, T.R., Revealing the neural fingerprints of a missing hand, *eLife*, 5 (2016) e15292.
- 9) Kikkert, S., Mezue, M., Slater, D.H., Johansen-Berg, H., Tracey, I., Makin, T.R., Motor correlates of phantom limb pain, *Cortex*, 95 (2017) 29–36.
- 10) Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Höhling, C., Pantev, C., Taub, E., Reorganization and perceptual changes after amputation, *Brain*, 119 (1996) 1213–1219.
- 11) Kuffler, D.P., Orgins of phantom limb pain, *Mol. Neurobiol.*, 55 (2018) 60–69.
- 12) Lotze, M., Grodd, W., Birbaumer, N., Erb, M., Huse, E., Flor, H., Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat. Neurosci.*, 2 (1999) 501–502.
- 13) Lotze, M., Flor, H., Grodd, W., Larbig, W., Birbaumer, N., Phantom movements and pain: an fMRI study in upper limb amputees, *Brain*, 124 (2001) 2268–2277.
- 14) Makin, T.R., Scholz, J., Filippini, N., Slater, D.H., Tracey, I., Johansen-Berg, H., Phantom limb pain is associated with preserved structure and function in the former hand area, *Nat. Commun.*, 4 (2013) 1570.
- 15) Makin, T.R., Filippini, N., Duff, E.P., Slater, D.H., Tracey, I., Johansen-Berg, H., Network-level reorganisation of functional connectivity following arm amputation, *Neuroimage*, 114 (2015) 217–225.
- 16) Makin, T.R., Scholz, J., Slater, D.H., Johansen-Berg, H., Tracey, I., Reassessing cortical reorganization in the primary sensorimotor cortex following arm amputation, *Brain*, 138 (2015) 2140–2146.
- 17) Makin, T.R., Bensmaia, S.J., Stability of sensory topographies in adult cortex, *Trends Cogn. Sci.*, 21 (2017) 195–204.
- 18) Preißler, S., Feiler, J., Dietrich, C., Hofmann, G.O., Miltner, W.H.R., Weiss, T., Gray matter changes following limb amputation with high and low intensities of phantom limb pain, *Cereb. Cortex*, 3 (2013) 1038–1048.
- 19) Simões, E.L., Bramati, I., Rodrigues, E., Franzoi, A., Moll, J., Lent, R., Tovar-Moll, F., Functional expansion of sensorimotor representation and structural reorganization of callosal connections in lower limb amputees, *J. Neurosci.*, 32 (2012) 3211–3220.
- 20) Vega-Bermudez, F., Jhonson, K.O., Spatial acuity after digit amputation, *Brain*, 125 (2002) 1256–1264.
- 21) Yanagisawa, T., Fukuma, R., Seymour, B., Hosomi, K., Kishima, H., Shimizu, T., Yokoi, H., Hirata, M., Yoshimine, T., Kamitani, Y., Saitoh, Y., Induced sensorimotor brain plasticity controls pain in phantom limb patients, *Nat. Commun.*, 7 (2016) 13209.

Address for correspondence: Shigeyuki Kan
Department of Anesthesiology and Intensive Care
Medicine, Osaka University Graduate School of
Medicine
2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

※ 本稿は第40回日本疼痛学会(2018年7月, 長崎)「シンポジウム2: 幻肢痛のメカニズムと新規治療戦略」の講演内容をまとめたものである。