

## 脳卒中後疼痛の治療： ドラッグチャレンジテストに基づく脳脊髄刺激療法

山本隆充<sup>1)</sup>, 深谷親<sup>1)</sup>, 渡辺充<sup>2)</sup>, 小林一太<sup>2)</sup>, 大島秀規<sup>2)</sup>, 吉野篤緒<sup>2)</sup>, 関口真一<sup>3)</sup>

### Cerebrospinal stimulation therapy for post-stroke pain based on the results of drug challenge test

Takamitsu YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Chikashi FUKAYA<sup>1)</sup>, Mitsuru WATANABE<sup>2)</sup>,  
Kazutaka KOBAYASHI<sup>2)</sup>, Hideki OSHIMA<sup>2)</sup>, Atsuo YOSHINO<sup>2)</sup>, Shinichi SEKIGUCHI<sup>3)</sup>

#### 要旨

私立大学戦略的基盤形成支援事業の研究拠点を形成する研究（ニューロモデュレーションセンターの構築と医療連携）において、脳神経外科学系で行なっている脳卒中後疼痛の治療法について報告する。脳卒中後疼痛症例にモルフィン、チアミラール、ケタミンを用いたドラッグチャレンジテストを行い、大脳皮質運動野刺激、脊髄刺激、経頭蓋磁気刺激による除痛効果と比較した。大脳皮質運動野刺激、脊髄刺激、経頭蓋磁気刺激の除痛効果は、いずれもケタミンテストの除痛効果と相関を認めた（Pearson's correlation coefficient test, Regression analysis）。一般に、脳卒中後疼痛に対する脳脊髄刺激療法の効果は不十分なことが多いと報告されている。しかし、ケタミンテスト有効例を選択して脳脊髄刺激療法を行えば良好な治療効果が得られることが明らかとなった。また、低用量ケタミン点滴療法を併用することで、さらに除痛効果を高めることができると考えられる。

#### 1. はじめに

脳卒中後疼痛の出現率は、Andersonによると脳卒中発症後1か月後で4.8%、6か月後で6.5%、12か月後で8.4%と報告されている<sup>1)</sup>。またBowsherによると、慢性期脳卒中患者における頻度は8/72例（11%）と報告されている<sup>2)</sup>。脳卒中後疼痛は難治性で、脳脊髄刺激療法の良い適応とならないという報告が少なからず認められる<sup>3)</sup>。しかし、脳脊髄刺激が有効であるという報告も数多く認められることから<sup>4)</sup>、脳脊髄刺激療法の適応となる患者選択の方法が最も重要であると考えられる。

著者らはドラッグチャレンジテストを臨床応用し、個々の症例における疼痛の薬理学的背景を明らかにすることが治療法の決定に重要であることを報告してきた<sup>5,6)</sup>。本研究では、慢性植え込み装置を用いた大脳皮質運動野刺激、経頭蓋磁気刺激装置を用いた大脳皮質運動野刺激、脊髄刺激の効果をドラッグチャレンジテストの結果と比較し、脳脊髄刺

激療法の患者選択におけるドラッグチャレンジテストの有用性について検討した。

#### 2. 対象ならびに方法

##### ドラッグチャレンジテスト

visual analogue scale (VAS) で痛みの評価を行い、薬物投与によるVASの変化を比較する。この評価法の特徴は、プラセボ投与から始め、少量ずつ段階的に薬物を投与するので、少量から連続的に多量投与までの効果を確認できることである。患者の訴える疼痛がどのような薬物にどの程度の投与量でどの程度反応するか、または全く反応しないかを明らかにすることができる<sup>5,6)</sup>。

ケタラールテストは、5分間隔で生食を2回投与後、5分間隔でketamine hydrochlorideを5mg、合計25mgまで静脈内投与する（図1）。モルフィンテストは、同様に5分間隔でmorphine hydrochloride 3mgを合計18mgまで静脈内投与する。また、チア

1) 日本大学医学部脳神経外科学系応用システム神経科学分野

2) 脳神経外科学系神経外科学分野

3) 医学研究支援部門医用電子室

山本隆充：yamamoto.takamitsu@nihon-u.ac.jp

ミラールテストは、同様に50mgのthiopental sodiumを、5分間隔で合計250mgまで静脈内投与し、途中で入眠した場合は、その時点で中止する。VASを連続的に測定し、(薬物投与後VAS÷薬物投与前のVAS)×100%= %VASとして、%VASが60%以下となったもの、すなわち薬物投与前と比較して、VASが40%以上減少したものを有効例、40%以下のものを無効例としている<sup>5,6)</sup>。

### 脳脊髄刺激療法

大脳皮質運動野刺激療法は、大脳皮質運動野の硬膜上に4連の円盤電極 (RESUME, Medtronic, Minneapolis, USA) を留置し、前胸部皮下に植え込んだ慢性植え込み型の刺激装置と結線して刺激を行った<sup>6)</sup>。刺激頻度は25Hz、刺激幅0.21msで刺激強度は2～5Vとした(図2)。経頭蓋磁気刺激には、MRIガイドシステム (Brainsight TMS, Rogue Research Inc, Montreal, Canada) と連動したMagstim super-rapid stimulator (The Magstim Com. Whiteland, UK) を用

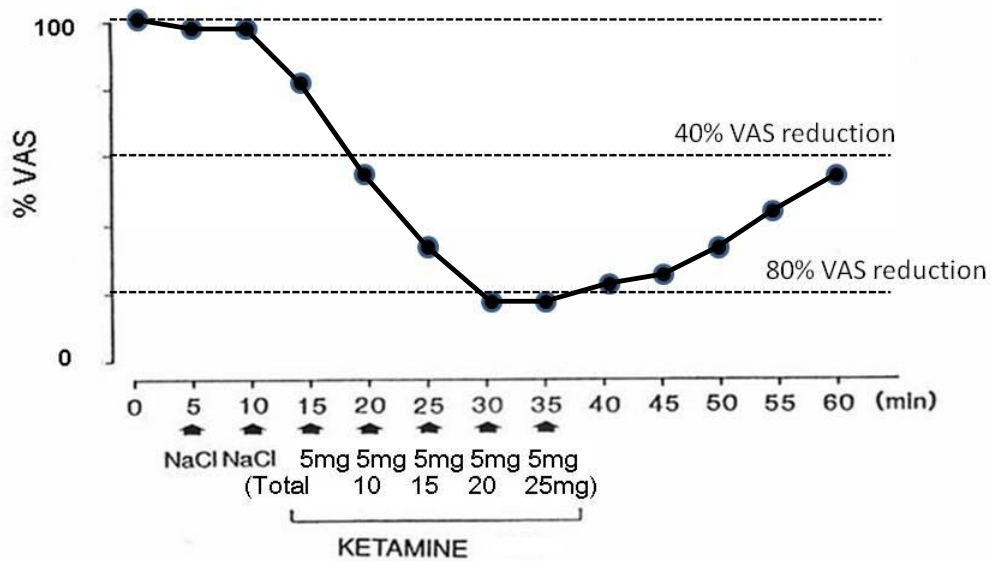


図1 ケタミンテスト



図2 慢性植え込み電極による大脳皮質運動野刺激

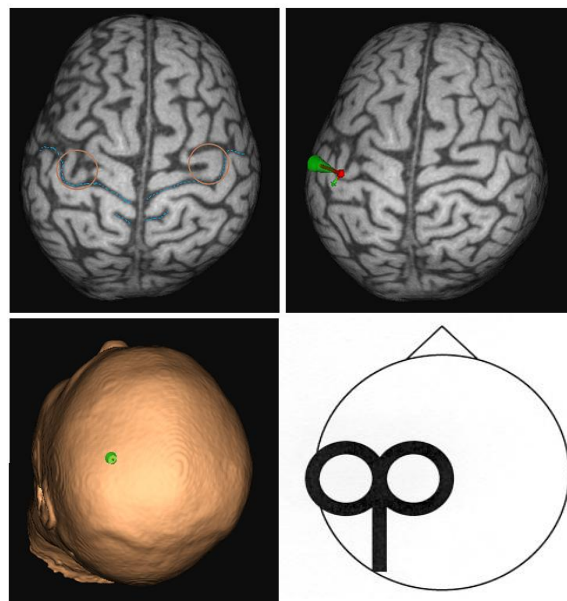


図3 経頭蓋磁気刺激装置による大脳皮質運動野刺激

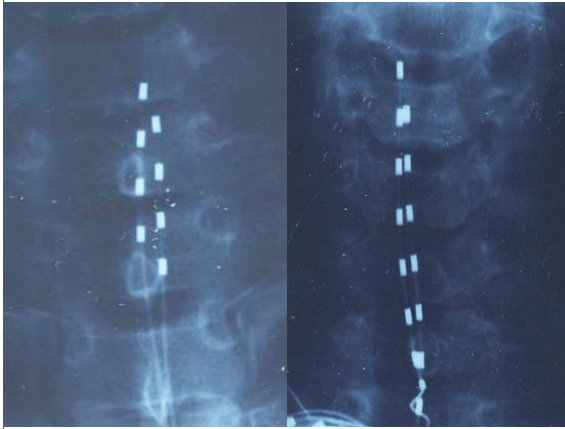


図4 dual-lead SCS, 4極x2 (左)と8極x2 (右)

いて、5Hzで500回の刺激を運動誘発閾値の刺激強度で行った<sup>7)</sup>(図3)。脊髄刺激は4極または8極のシリンドラー型電極(3487APISCES-Quad, 3777 PISCES-Octet; Mrdtronic Inc., Minneapolis, USA)を2本、平行に脊髄硬膜外腔に留置するDual-lead SCSを用いた<sup>8)</sup>。Dual-lead SCSでは、刺激によって疼痛部に刺激感覚(paresthesia)を誘発する刺激部位を選択し、刺激幅0.21ms, 刺激頻度は5~25Hzとした(図4)。

#### 対象症例

対象はいずれも難治性の脳卒中後疼痛で、慢性植え込み電極による大脳皮質運動野刺激は39例(ケタミンテストは23例のみ)、男性25例、女性14例で、年齢は35~72歳(平均58.7歳)であった。経頭蓋磁気刺激は20例、男性12例、女性8例で、年齢は54~85歳(平均63.5歳)であった。脊髄刺激は22例、男性15例、女性7例で、年齢は42~73歳(平均61.4歳)であった。

### 3. 結果

#### ドラッグチャレンジテストの結果

ドラッグチャレンジテストの結果は、慢性植え込み電極による大脳皮質運動野刺激の症例は、ケタミンテスト有効例が11/23(47.8%)、モルフィンテスト有効例が8/39(20.5%)、チアミラールテスト有効例が22/39(56.4%)。頭蓋磁気刺激の症例は、ケタミンテスト有効例が10/20(50%)、モルフィンテスト有効例が3/20(15%)、チアミラールテスト有効例が7/20(35%)。脊髄刺激の症例では、ケタミンテスト有効例が12/22(54.5%)、モルフィンテ

スト有効例が5/22(22.7%)、チアミラールテスト有効例が12/22(54.5%)であった。また全症例の合計では、ケタミンテスト有効例が33/65(50.8%)、モルフィンテスト有効例が16/81(19.8%)、チアミラールテスト有効例が41/81(50.6%)であった。

#### ドラッグチャレンジテストと脳脊髄刺激療法による除痛効果の比較

脊髄刺激(Dual-lead SCS)によるVASの減少率とドラッグチャレンジテストによるVASの減少率の比較では、ケタミンが有効な症例と無効な症例との比較では、ケタミンが有効な症例で有意にDual-lead SCSによるVASの減少率がテスト刺激中( $p=0.003$ )と24か月後( $p=0.018$ )で高かった(Mann-Whitney's U test)が、モルフィンテストならびにチアミラールテストの有効例と無効例の比較では、有意差を認めなかった(図5)。また、ドラッグチャレンジテストとDual-lead SCSのVAS減少率の相関について比較すると、ケタミンテストでは有意の相関を求めた( $r=0.670$ ,  $p=0.001$ , Pearson's correlation coefficient test)が、モルフィンテスト( $r=0.327$ ,  $p=0.172$ )ならびにチアミラールテスト( $r=0.291$ ,  $p=0.227$ )では有意な相関を認めなかった。

一方、慢性植え込み電極による大脳皮質運動野刺激開始12か月後の比較では、ケタミンテスト( $r=0.711$ ,  $p<0.001$ )ならびにチアミラールテスト( $r=0.752$ ,  $P<0.001$ )で相関を認めたが、モルフィンテスト( $r=0.151$ ,  $p=NS$ )は相関を認めなかった。また、経頭蓋磁気刺激直後との比較では、ケタミンテスト( $r=0.503$ ,  $p=0.012$ )、モルフィンテスト( $r=0.526$ ,  $p=0.009$ )、チアミラールテスト( $r=0.609$ ,  $p=0.002$ )で相関を認めた。

### 4. 考察

脊髄刺激(Dual-lead SCS)ではケタミンテストのみと相関を認め<sup>8)</sup>、慢性植え込み型電極による大脳皮質運動野刺激ではケタミンテストとチアミラールテストで相関を認めた<sup>6)</sup>。また、経頭蓋磁気刺激による大脳皮質運動野刺激ではケタミンテスト、チアミラールテストならびにモルフィンテストと相関を認めた<sup>7)</sup>。このように脳脊髄刺激療法の違いによって差を認めた理由は明確ではないが、評価の時期やそれぞれの刺激による除痛のメカニズムについて今

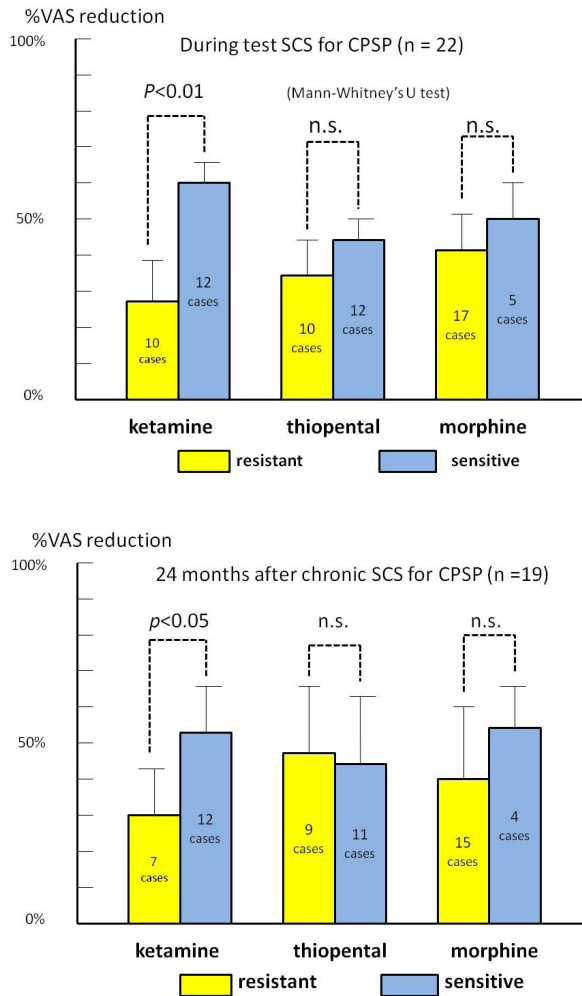


図 5 ドラッグチャレンジテストと Dual-lead SCS による VAS スコア減少率の比較 (文献 8 より引用)

後さらに検討する必要がある。しかし、ケタミンテストのみが脊髄刺激、慢性植え込み電極ならびに経頭蓋磁気刺激による大脳皮質運動野刺激の効果と相関を認めた事実は重要で、脳脊髄刺激療法の適応決定にはケタミンテストが最も重要と考えられた。チアミラールテストでは、テスト中に入眠することが多いが、入眠の直前までVASスコアが全く変化しない症例が約20%存在する。これまでの経験から、このような症例は脳脊髄刺激療法に全く反応しないことから、脳脊髄刺激療法の適応外としている<sup>9)</sup>。また、脳卒中後疼痛には運動麻痺に伴う関節の亜脱臼や関節拘縮が原因していることもあり、このような原因にはモルフィンテストが有効と考えている。

知覚求心路の切断後に中枢側ニューロンに過剰放電が出現することが、脊髄後根切断後に脊髄後角内

でニューロンの過剰活動を記録した Loeser ら<sup>10)</sup> (1967年)の報告以来、脊髄後角、三叉神経核、視床、大脳皮質知覚野など多くの部位で確認されている。また、求心路遮断後に出現するニューロンの過剰活動に対して、NMDAレセプターのブロッカーであるケタミンの効果を確認され、臨床的にも求心路遮断後に出現する中枢性感作 (central sensitization) や ワインドアップ現象に対するケタミンの効果が報告されている<sup>11)</sup>。

ケタミン有効例で脳脊髄刺激療法が有効な症例が多く認められる直接の理由は明確ではない。しかし難治性の脳卒中後疼痛症例では、少なくともモルフィン、ケタミン、チアミラールを用いたドラッグチャレンジテストで除痛効果が全く得られない症例においては、脳脊髄刺激療法の効果も望めないと考える。

脊髄刺激では脊髄後角内のGABAを増加させ、興奮性アミノ酸を減少させることが報告されており、NMDAレセプターのブロッカーであるケタミンの除痛効果との関係が想起される<sup>12,13)</sup>。ドラッグチャレンジテストでケタミンが有効な55例に対して、100mlの生食に20mgのケタラール® (0.33mg/Kg)を加え、約1時間かけて点滴する低用量ケタミン点滴療法の結果を報告している<sup>9)</sup>。ケタミン点滴後に明らかに疼痛が抑制される持続時間は1時間から6時間以内が最も多く、24時間以内が69%であったが、24時間以上持続するものも31%存在した。効果の持続時間が短い症例でも一度疼痛を軽減することが疼痛の管理には重要であり、これによって精神的な安定を得られるという症例が多い。また、中枢性感作の解除にも有効であると考えられる<sup>9)</sup>。ケタラルールの持つ解離性麻酔薬としての性質から情動面の変化を呈する症例も存在したが、適切な投与量と投与時間を選択することによって、有効な治療効果を得ることができる。本邦でも使用可能となったガバペンチンやプレガバリンには、神経終末からの興奮性アミノ酸の遊離を抑制する作用が報告されており、ケタミンとの相乗効果も期待される。

今回の検討で難治性の脳卒中後疼痛に対しては、ケタミンが有効な症例を選択して脳脊髄刺激療法を行うことによって、良い手術成績が得られるものとする。さらに、ケタミンが有効な症例においては低用量ケタミン点滴用法を加えることができるメ

リットがあり、神経損傷部位から興奮性アミノ酸の遊離を抑制することが報告されているプレガバリンとの併用も有効と考えられる。これらの事実から、難治性の脳卒中後疼痛に対するドラッグチャレンジテストに基づく脳脊髄刺激療法は大変に有用であり、低用量ケタミン点滴療法やプレガバリンの併用によって、優れた治療効果が得られるものと考えられる。

## 5. 結 語

ドラッグチャレンジテストに基づく患者選択によって、脳卒中後疼痛に対する脳脊髄刺激療法の有効率を高めることができる。また、ケタミンが有効な症例に対しては低用量ケタミン点滴療法の併用が有効で、プレガバリンなどの内服薬を加えることで、さらに治療効果を高めることができる。

## 文 献

- 1) Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M et al. Incidence of central post-stroke pain. *Pain*, 1995; 61: 187-193
- 2) Bowsher D: Stroke and central poststroke pain in an elderly population. *J Pain*, 2001; 2: 258-261
- 3) Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al.: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14: 952-970
- 4) Aly MM, Saitoh Y, Hosomi K et al.: Spinal cord stimulation for central poststroke pain. *Neurosurgery* 2010; 67: 206-211
- 5) Yamamoto T, Katayama Y, Tsubikawa T et al.: Usefulness of the morphine/thiopental test for the treatment of deafferentation pain. *Pain Res*, 1991; 6: 143-146
- 6) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T et al.: Pharmacological classification of central post-stroke pain. Comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain*, 1997; 72: 5-12
- 7) Matsumura Y, Hirayama T, Yamamoto T: Comparison between pharmacological evaluation and repetitive transcranial magnetic stimulation-induced analgesia in poststroke pain patients. *Neuromodulation*, 2013; 16: 349-354
- 8) Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T et al.: Importance of pharmacological evaluation in the treatment of poststroke pain by spinal cord stimulation. *Neuromodulation*, 2016; 19: 744-751
- 9) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T et al.: Drug challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. *Pain Res*, 2009; 24: 191-199
- 10) Loeser JD, Ward AA: Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. *Arch Neurol*, 1967; 17: 629-636
- 11) Backonja M, Amdt G, Gombor KA et al.: Response of chronic neuropathic pain syndrome to ketamine: a preliminary study. *Pain*, 1994; 56: 51-57
- 12) Smits H, Ultenius C, deumens R et al.: Effect of spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain relates to degree of tactile allodynia. *Neuroscience*. 2006; 143: 541-546
- 13) Song Z, Ultenius C, Meyerson BA et al.: Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanism: an experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain*, 2009; 147: 241-248