

## Dual-lead SCSを用いた脳卒中後疼痛の治療

山本隆充<sup>1)</sup>, 大淵敏樹<sup>2)</sup>, 加納利和<sup>2)</sup>, 小林一太<sup>2)</sup>, 大島秀規<sup>2)</sup>,  
深谷 親<sup>1)</sup>, 吉野篤緒<sup>2)</sup>, 片山容一<sup>2)</sup>

## Dual-lead SCS for the treatment of post-stroke pain

Takamitsu YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Toshiki OBUCHI<sup>2)</sup>, Toshikazu KANO<sup>2)</sup>, Kazutaka KOBAYASHI<sup>2)</sup>,  
Hideki OSHIMA<sup>2)</sup>, Chikashi FUKAYA<sup>1)</sup>, Atsuo YOSHINO<sup>2)</sup>, Yoichi KATAYAMA<sup>2)</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新たな治療法について報告する。これまで脳卒中後疼痛は脊髄刺激療法の適応外と考えられていた。しかし、複数の電極を平行に脊髄硬膜外に挿入して刺激を行なうDual-lead SCSを用いることによって、脳卒中後疼痛症例においても脊髄刺激が有効であることを明らかにした。さらに、Dual-lead SCSに抗うつ薬、抗不安薬、プレガバリンを投与し、低用量ケタミン点滴療法を併用することで、刺激の効果を増強することも可能であり、脳卒中後疼痛に対する治療法として期待される。

## 1. はじめに

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）では、慢性植込み型脳脊髄刺激装置、植込み型髄腔内薬液注入ポンプ、高頻度経頭蓋磁気刺激装置などを用いたニューロモデュレーション技術を用いて、難治性疼痛、不随意運動、運動麻痺、意識障害、痙縮、癲癇などの治療を行なう。さらに、ニューロモデュレーションセンターを構築し、新たな脳脊髄機能制御・再建のための研究拠点を形成することを目的としている。このため、脳神経外科学系、神経内科学、ペインクリニック、リハビリテーション医学、精神医学、泌尿器科学などの研究者が連携して研究をおこなっている。本稿では、脳神経外科学系で行なっている脳卒中後疼痛の新たな治療法について報告する。

脊髄刺激（Spinal Cord Stimulation）は、局麻下に脊髄硬膜外針を用いて経皮的に脊髄硬膜外腔に刺激電極を挿入することが可能であるので、脳深部に刺激電極を挿入する脳深部刺激療法（DBS）<sup>1,4)</sup>や開頭

によって大脳皮質運動野上の硬膜外に刺激電極を留置する大脳皮質運動野刺激（MCS）<sup>5,8)</sup>と比較して、容易に試験刺激を行うことができる利点があり、多くの難治性疼痛の治療法として、第一に選択されることが多い（図1）。脊髄刺激では、疼痛部に刺激によって誘発される感覚（paresthesia）を誘発し、非疼痛部にはparesthesiaを誘発しないように電極を留置するのが最良の方法である。しかし、これを達成するためには、脊髄硬膜外に留置した1本の刺激電極を用いる方法では限界があった<sup>9)</sup>。

最近の脊髄刺激装置の進歩によって、2本の刺激電極を1つの刺激装置と結線することが可能となり、2本の電極を平行に挿入することにより、電極間の刺激も可能となった（Dual-lead SCS）。これまでは電極の挿入方向に一致した縦方向の刺激のみが可能であったが、横方向の通電も可能となった。さらに、多数の刺激部位の組み合わせパターンを使用することも可能となった。

しかし、脳卒中後疼痛には難治性のものも多く、最新の脊髄刺激装置を用いても、脊髄刺激のみでは

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科学分野  
山本隆充：yamamoto.takamitsu@nihon-u.ac.jp

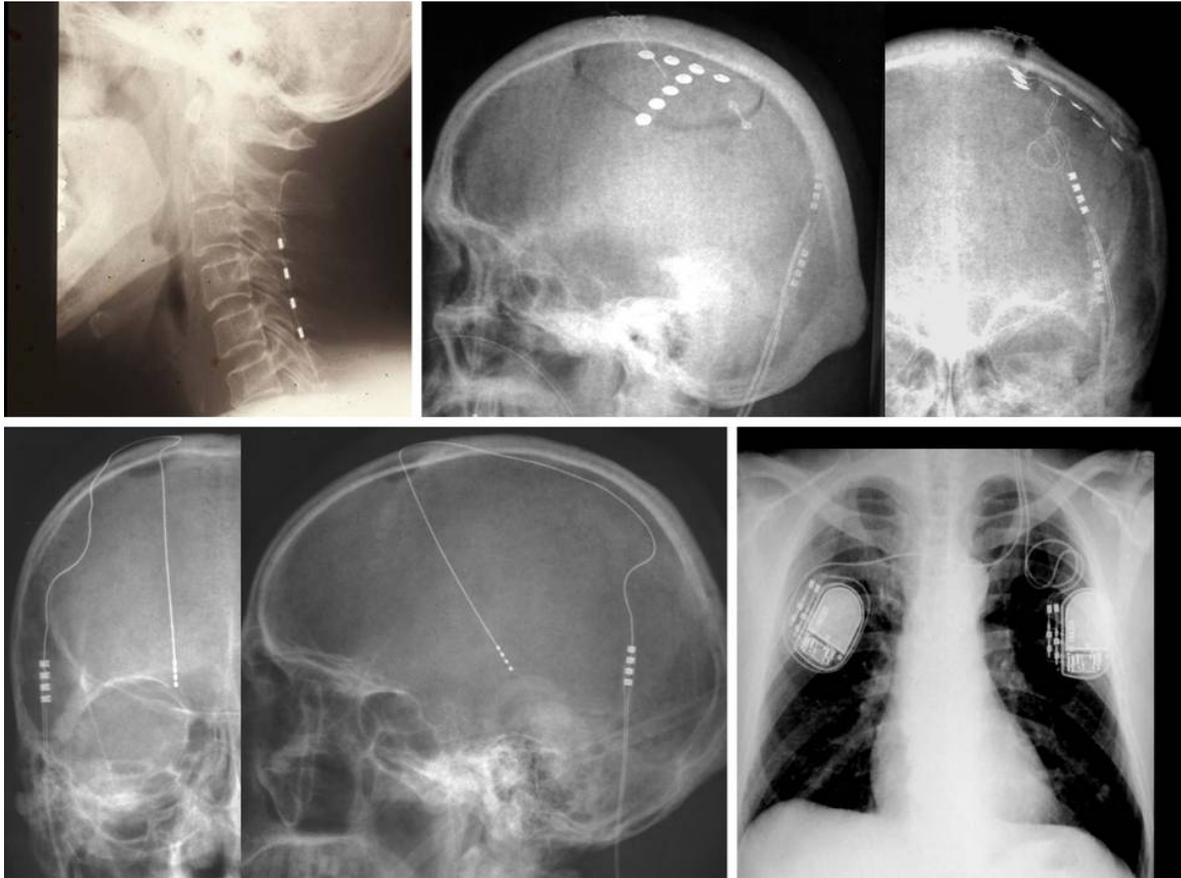


図1 各種脳脊髄刺激システム。  
脊髄刺激 (左上), 大脳皮質運動野刺激 (右上), 脳深部刺激 (左下), 植込み型刺激装置 (右下)

十分な除痛効果を得ることが困難な症例も存在する。我々は、脳卒中後疼痛には、抗うつ剤、抗不安薬、プレガバリンに加えて、低用量ケタミン点滴療法が有用であることを報告してきた<sup>10)</sup>。また、脊髄刺激の適応決定にはドラッグチャレンジテストが必要で、ケタミンテストによって除痛効果の得られる症例が良い適応となることを報告してきた<sup>11)</sup>。そこで本研究では、ケタミンテストで除痛効果が得られる症例に対して最新の脊髄刺激装置を用いた脊髄刺激療法 (Dual-lead SCS) を行い、抗うつ剤、抗不安薬にガバペンチンあるいはプレガバリンの投与に加えて、低用量ケタミン点滴療法の併用を行ない、長期の治療効果について検討した。

## 2. 方法

### 1) 新たな脊髄刺激装置

最新の脊髄刺激装置では、1個の刺激装置に2本の刺激電極を結線することができるので、1本の電

極に4か所の刺激点を有する刺激電極を2本用いることによって $4 \times 2 = 8$ 極、また1本の電極に8か所の刺激点を有する刺激電極を2本用いることによって $8 \times 2 = 16$ 極の刺激ができる。さらに、多数の刺激点を自由に選択できるので、多彩なプログラミング機能を用いることができる特徴がある。メドトロニック社製の3種の刺激装置 (シナジー、プライムアドバンスト、リストアセンサー) を用いれば、いずれの刺激装置でも Dual-lead SCS を施行することができる。シナジー刺激装置では、チャンネル1とチャンネル2で、合計2チャンネルで別々の刺激条件を選択し、2チャンネル同時の刺激が可能である。

一方、プライムアドバンストまたはリストアセンサーを用いれば、チャンネル1～4まで、それぞれのチャンネルで16極から刺激点の選択 (陽極と陰極の複数の選択が可能)、刺激幅、刺激強度を選択することができる。ただし、周波数だけはチャンネル1～4で同一の設定となる。また、このチャンネル

1～4の設定をグループAとすると、刺激をグループAに指定することによって、設定したチャンネル1～4までの刺激を同時に行うことができる。さらに、同様にグループAからグループZまで26種類のグループを設定することができる。通常の刺激では、26種類の刺激をグループ設定することは稀であるが、脳卒中後疼痛では広範囲に疼痛を認めることが多いので、このような機能は大変に有用である(図2)。

2) ドラッグチャレンジテスト(日本大学脳神経外科)

ケタミンテストは、5分間隔で生食を2回投与後、同様に5分間隔でketamine hydrochlorideを5mg、合計25mgまで静脈内投与する。モルヒネテストは、同様に5分間隔でmorphine hydrochloride 3mgを合計18mgまで静脈内投与し、サイオペンタールテストは、同様に50mgのthiopental sodiumを、5分間隔で合計250mgまで静脈内投与している。サイオペンタールテストで入眠直前までVASが変化しない症例については、Dual-lead SCSの適応外としている。また、途中で入眠した場合は、その時点でテストを中止する。

Visual Analogue Scale (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ケタミン反応例、40%以下のものをケタミン抵抗例とした<sup>12)</sup>。

3) 低用量ケタミン点滴療法

ドラッグチャレンジテストでケタミン反応例に対して、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。本法については、通常は2週間ごとに外来で点滴投与を行なう。本研究については、日本大学板橋病院臨床研究審査委員会の承認を得て行なった。

また併用薬として、塩酸マプロチニン(Ludiomil®) 10～30mg/day、プロマゼパム(Lexotan®) 2～6mg/dayに加えて、プレガバリン(Lyrica®) 150～600 mg/dayを経口投与する(表1)。

表1 低用量ケタミン点滴療法(日本大学脳神経外科)。

1. 生食100ml + ケタラール® 20mg (0.33mg/Kg)  
1時間かけて点滴、2週に1度(外来通院)
2. 塩酸マプロチニン(ルジオミール®) 10 - 30mg/day
3. プロマゼパム(レキソタン®) 2 - 6mg/day
4. ガバペンチン(ガバペン®) 600 - 2400 mg/day  
または  
プレガバリン(リリカ®) 150 - 600 mg/day

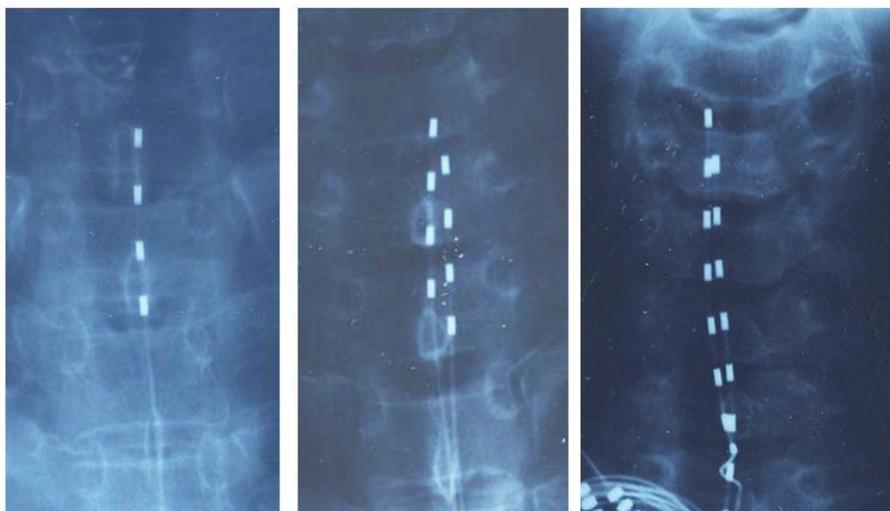


図2 Single-lead SCSとDual-lead SCS。  
Single-lead SCS (左), 4×2のDual-lead SCS (中央), 8×2のDual-lead SCS(右)

## 4) 対象と効果判定

脳卒中後疼痛の症例で、ケタミンテストで疼痛の抑制を認め、Dual-lead SCSを施行して2年以上経過している12例について、長期効果を検討した。全例に抗うつ薬、抗不安薬、に加えてプレガバリンを投与し、必要例には低用量ケタミン点滴療法を併用している。年齢は42～73歳(63.4±9.4)で、男性6例、女性6例。Dual-lead SCSの前後でVASの減少率が60-100%の症例をExcellent、30-59%の症例をGood、0-29%の症例をFairとした。

## 5) Dual-lead SCSの方法

脊髄刺激電極は、レントゲン透視下に脊髄硬膜外針を用いて、経皮的に脊髄硬膜外腔に挿入した。2本の電極の合計8箇所(4×2)あるいは16箇所(8×2)の刺激点から複数の刺激点を選択し、最適の刺激部位を決定した。下肢の疼痛に対しては下位胸椎レベルのDual-lead SCS、上肢の疼痛には下位頸椎レベルのDual-lead SCS、また顔面を含む半身全部の疼痛に対しては、8極電極を2本上位頸椎レベル

から下位頸椎レベルをカバーするDual-lead SCSを行なった。

## 3. 結果

12例全例で疼痛部位に局限したparesthesiaを誘発することが可能であった。特に、第2頸椎レベルの刺激を行なうと、顔面にもparesthesiaを誘発することが可能であることが明らかとなった(図3)。Dual-lead SCSによる除痛効果について、2年以上の長期フォローアップの結果では、12例中4例がExcellent、6例がGood、2例がFairであった。

VASの減少率からDual-lead SCSの効果がFairと判定されたものが2例存在したが、これらの症例も含めて全例で低用量ケタミン点滴療法後には著しい疼痛の軽減を認め、Dual-lead SCSの効果増強も自覚することが出来た。

## 4. 考察

脳卒中後疼痛120例に対するケタミンテストの結果では、55例(45.8%)において自発痛が抑制され、

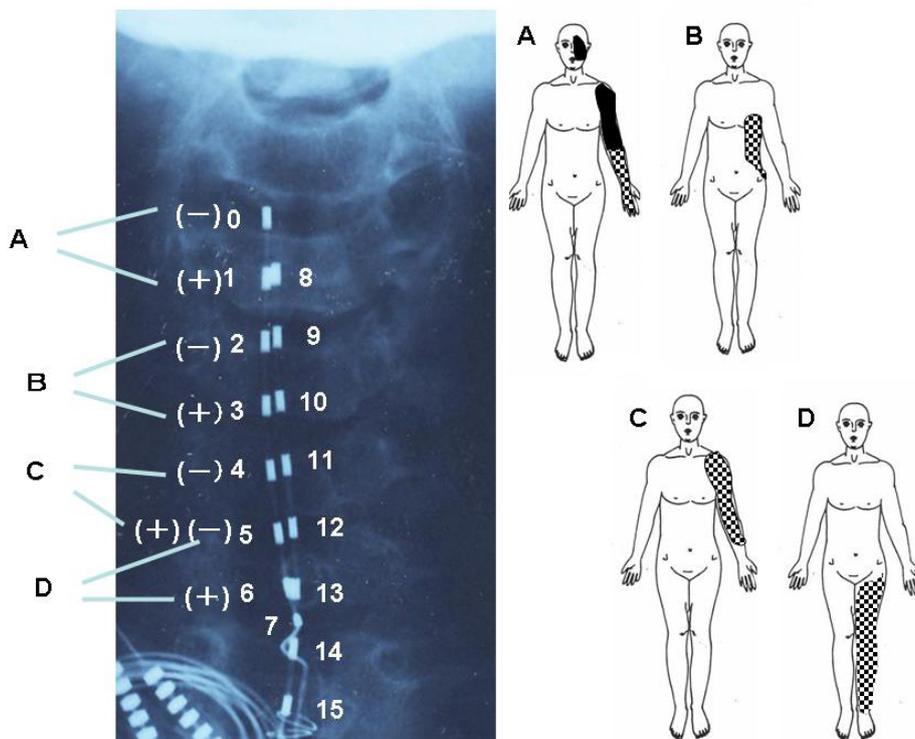


図3 顔面を含む半身のpost-stroke painに対するDual-lead SCS。

Aの組み合わせで刺激すると、1.0Vの刺激では右肘部、1.6Vでは右肘～前腕、2.1Vでは左顔面から左上肢にparesthesiaが誘発された。Bの組み合わせでは脇腹、Cの組み合わせでは上腕、Dの組み合わせでは下肢にparesthesiaを誘発することができた。

アロデニアなどの誘発痛を加えると、63例(52.5%)で疼痛が抑制された。また、ケタミン反応例では、ケタラール®20mgの静脈投与によってVASが70%以上減少し、それ以上の投与量を用いても明らかな変化を認めなかった。そこで、ケタミン投与量を20mg(0.33mg/Kg)に決定し、生食100mlに加えて1時間かけて点滴を行う低用量ケタミン点滴療法を行った。

これまでにケタミンが麻酔薬として使用される場合は、ケタミン1~2mg/kgを1分以上かけて静注、あるいは5~10mg/kgを筋注する方法が用法、用量として推奨されている。一方、低用量ケタミン点滴療法は、ケタミン0.33mg/kgを100mlの生食に加え、1時間かけて点滴投与する方法で、全く別の使用方法である。ケタミンの点滴中でも覚醒状態で患者さんの状態を確認し、精神状態ならびに疼痛の変化を確認することができる。また、脳卒中後疼痛では、この程度の投与量で十分な除痛効果を得ることができる<sup>10,11)</sup>。

ケタミン点滴療法の明らかな除痛効果は数時間のことが多いが、その後も疼痛の改善を自覚することが多いことから、central sensitizationの解除に有効であると報告されている<sup>13-18)</sup>。疼痛が持続して難治性となっている症例においては、一時的であっても疼痛から開放される時間を提供することによって、増大した痛みをリセットすることができ、日常の生活も改善される。さらに、抗うつ薬、抗不安薬、プレガバリンの内服を併用することによって、持続的な除痛効果を得ることができ、患者さんの負担も少なく、日常の生活改善を図ることができる。

長期的に低用量ケタミン点滴療法を施行した26例の検討では、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77%であったが、24時間以上持続するものも23%存在した。長期投与によるケタミン耐性の有無についての検討では、20mgで開始した26例中、6ヶ月後も20mgが19例、21~30mgが5例、10~19mgが2例で、モルヒネのような耐性は認めなかった<sup>10,11)</sup>。ケタミンの投与では、不快な情動反応や気分不良などの副作用が問題となる。しかし、このような副作用の出現は、ケタミンテストによって疼痛が抑制されない症例に限られていた。低用量ケタミン点滴療法は、ケタミンによって疼痛が抑制される

ケタミン反応例に施行するので、副作用の頻度は僅かである。また、出現しても嘔気、頭重感などであり、副作用が出現しても、投与量ならびに投与時間の調整によってコントロールが可能であった<sup>19)</sup>。

これまでの脊髄刺激装置はアイトレル3が用いられてきたが、アイトレス3では接続できる脊髄刺激電極は1本で、最高でも選択できる刺激点は4箇所であった。また、電極の走行に沿った刺激のみが可能であった。一方、最新の脊髄刺激装置では、2本の電極の合計8~16箇所の刺激点を自由に選択可能であり、陽極と陰極を選択すれば2本の電極間での刺激も可能となった。2本の電極を用いて16箇所までの刺激点を、それぞれ陽極または陰極で刺激することが可能であり、これまでは不可能であった各種の刺激部位の組み合わせパターンを脊髄刺激による痛みの治療に応用することが可能となった。また、8極電極を2本用いて経髄レベルでDual-lead SCSを行なうことによって、顔面を含む半身全部にparesthesiaを誘発することができる事実を明らかにすることができた。

これまで疼痛に対する脊髄刺激療法の有効例はfailed-back pain, CRPS, 四肢の血流障害などに限られることが多かった。しかし、新たに使用可能となったDual-lead SCSを行なうことによって、脳卒中後疼痛症例においても疼痛部位を完全にカバーしながら非疼痛部位にはparesthesiaを誘発しない刺激を行うことができるようになった<sup>20)</sup>。また、低用量ケタミン点滴療法を併用することによって多くの症例で十分に満足できる結果が得られた。これまで脊髄刺激の適応外と考えられていた脳卒中後疼痛症例においても、Dual-lead SCSに抗うつ薬、抗不安薬に加えてプレガバリンを投与し、低用量ケタミン点滴療法を併用することで、十分に治療可能であり、今後のさらなる発展が期待される。

## 文献

- 1) Mazars GJ: Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 1975; 4: 93-95.
- 2) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al: Deafferentation pain and stimulation of thalamic sensory relay nucleus: clinical and experimental study. *Appl Neurophysiol* 1985; 48:166-171.
- 3) Kumar H, Toth C, Nath RK: Deep brain stimulation for intractable pain: A 15-year experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 736-746.

- 4) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al.: Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84: 180-183.
- 5) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al.: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993; 78: 393-401.
- 6) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T, et al.: Post-stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 1998; 89: 585-591.
- 7) Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, et al.: Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: Report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir (wien)* 1997; 68: 54-60.
- 8) Saitoh Y, Shibaya M, Hirano S, et al.: Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain: Report of eight cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 150-155.
- 9) Kumar K, Toth C, Nath RK, et al.: Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain-some predictors of success: a 15-year experience, *Surg Neurol* 1998; 50: 110-120.
- 10) 山本隆充, 大淵敏樹, 小林一太, 他: Post-stroke painの特徴と治療, *ペインクリニック別冊* (山本隆充編 求心路遮断痛の診断と治療) 2008; 29:119-126.
- 11) 山本隆充, 大淵敏樹, 小林一太, 他: ケタミン点滴療法, *ペインクリニック別冊* (山本隆充編 求心路遮断痛の診断と治療) 2008; 29: 263-272.
- 12) 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.
- 13) Backonja M, Arndt G, Gombor KA, et al: Response of chronic neuropathic pain syndrome to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994; 56: 51-57.
- 14) Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
- 15) Davies SN, Lodge D: Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in wind-up of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat, *Brain Res* 1987; 424: 402-406.
- 16) Gerber G, Randic M: Participation of excitatory amino acid receptors in the slow excitatory synaptic transmission in the rat spinal cord in vitro. *Neurosci Lett.* 1986; 70: 143-147.
- 17) Goldberg ME, Domskey R, Scaringe D, et al: Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome, *Pain Physician.* 2005; 8: 175-179.
- 18) Haley JE, Sullivan AF, Dickenson AH: Evidence for spinal NMDA receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat, *Brain Res.* 1990; 518: 218-226.
- 19) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al.: Drug-challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. *Pain Research* 2009; 24: 191-199.
- 20) Holsheimer J, Nuttin B, King GW, et al.: Clinical evaluation of paresthesia steering with a new system for spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 1998; 42: 541-549.