難治性疼痛に対する脊髄刺激療法

上利 崇¹⁾, 伊達 勲²⁾

1) 倉敷平成病院倉敷ニューロモデュレーションセンター, 2) 岡山大学大学院脳神経外科

Spinal Cord Stimulation for Intractable Pain

Takashi Agari, M.D., Ph.D.¹⁾, and Isao Date, M.D., Ph.D.²⁾

1) Center for Neuromodulation, Kurashiki Heisei Hospital, 2) Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Spinal cord stimulation (SCS) is a well-established treatment modality for refractory chronic pain. The factors that are significant in assuring the success of this therapy include appropriate patient selection, stimulation site, and stimulation method. SCS has a significant analgesic effect on peripheral neuropathic pain and ischemic pain. Although a detailed mechanism of the action of SCS has not been elucidated, proper stimulation of the dorsal column of the spinal cord is thought to be necessary for obtaining an analgesic effect. The optimal placement of electrodes is of great importance, that is, these should be sufficiently covering the pain area. Recently, new waveform types for SCS (ultra high-frequency stimulation and burst stimulation) have become available, and good outcomes have been reported with a high level of evidence.

(Received March 11, 2019; accepted April 10, 2019)

Key words : neuropathic pain, burst stimulation, spinal cord stimulation**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 28 : 334-341, 2019**

はじめに

脊髄刺激療法 (spinal cord stimulation : SCS) は、難治性の慢性疼痛に対する治療として、脊髄硬膜外腔に電極を留置し、脊髄後索 (dorsal column : DC) を中心に電気刺激を行い、疼痛の緩和を図る治療法である。1965 年の Melzack と Wall¹⁶⁾ による太い線維 ($A\beta$ 線維) が細い線維 ($A\delta$, C 線維) の痛覚情報の伝達を抑制するという gate control theory に基づき、1967 年 Shealy ら²¹⁾ により末期癌患者に対して、DC 刺激が行われたのが最初である。現在では難治性慢性疼痛に対して確立した治療選択肢の 1 つになっており、SCS の脊髄刺激装置や硬膜外刺激電極のめざましい進歩に伴い、治療成績の向上と適応疾患

の拡大が期待される (Fig. 1)。一方で、治療機器の発展にもかかわらず、これまでの SCS の治療効果には 40 年間大きな差がないともいわれている³²⁾。その要因としては、SCS の作用機序が明確でなく、適応や治療手段に混乱があったことが挙げられる。

本稿ではこれまで明らかとなっている SCS の作用機序と、最適な治療効果を得るために必要な患者選択や治療手段について解説し、最近になって使用可能となった新しい刺激方法である高頻度刺激、バースト刺激の臨床上的特徴について紹介する。

連絡先: 上利 崇, 〒710-0826 倉敷市老松町 4-3-38 倉敷平成病院倉敷ニューロモデュレーションセンター

Address reprint requests to: Takashi Agari, M.D., Ph.D., Center for Neuromodulation, Kurashiki Heisei Hospital, 4-3-38 Oimatsu-cho, Kurashiki-shi, Okayama 710-0826, Japan

Fig. 1 A schematic summarizing the improvement of the SCS system over the past two decades

慢性疼痛における脊髄後角の機能異常

慢性疼痛においては、痛覚過敏が認められるが、脊髄後角（dorsal horn：DH）内での疼痛伝導路の機能的な異常がその1要因となる。侵害刺激を伝える一次ニューロン（A δ , C線維）のシナプス前において興奮性神経伝達物質（グルタミン酸、サブスタンスP）の放出が亢進した状態となり、さらにシナプス後においても二次ニューロンのNMDA受容体の感受性に変化が生じ、過敏状態となる。さらに周囲のグリア細胞が活性化することで炎症物質を放出することで、シナプス間の興奮伝達を常に促進した状態となっている。これらの状態は中枢性感作と呼ばれており、DH第5層に存在する広作動域（wide dynamic range：WDR）ニューロンの過敏性、感受性変化が慢性疼痛の持続、増悪に深く関わっていると考えられている。また、触刺激の入力を受けるA β 線維の分枝がDH内に異所性に発芽し疼痛伝導路につながることで、触感覚が痛みの感覚として知覚されるアロディニア（異痛症）を生じるようになる。

従来のSCS（トニック刺激）の作用機序

SCSの鎮痛効果の機序に関しては、いまだ完全に解明されていないが、現在のところDCの刺激により太い有髄線維（A β 線維）が脱分極し、双方向性に刺激が伝導

することでDHに対して以下の2つの機序で鎮痛効果を発揮すると考えられている¹⁵⁾ (Fig. 2)。①順行性伝導による作用機序（supraspinal mechanism）：刺激がDCの軸索を順行性に上行し、中枢において下行性疼痛抑制系を賦活化することで、DH内のWDRニューロンの異常活動を抑制する。②逆行性伝導による作用機序（segmental mechanism）：DCの刺激が逆行性に伝導し、A β 線維の側副枝を介して、分節性にDH内の抑制性介在細胞を活性化し、WDRニューロンを抑制する、またはA β 線維の後根（dorsal root：DR）内を伝わり、より末梢に作用すると考えられている。

神経障害性疼痛の動物モデルにおいて、DHのWDRニューロンの異常な発火活動はSCSによって抑制され³¹⁾、持続的の刺激に対するDH内wind up現象の抑制も認められる²⁹⁾。DH内での細胞外GABA濃度は増加し²⁴⁾、グルタミン酸濃度の減少が認められる⁶⁾。GABA β 受容体はシナプス前に存在し、グルタミン酸の放出抑制に働くが、GABA β 受容体拮抗薬では、SCSの効果が減弱することからSCSはGABAシステムを介してWDRニューロンを抑制すると考えられる⁷⁾。また最近ではGABA以外にも、アセチルコリン²⁰⁾やアデノシン⁷⁾の関与、NMDA受容体のサブタイプの発現減少²⁵⁾、オピオイド受容体の活性化¹⁹⁾、グリア細胞活性化の抑制¹⁸⁾が認められている。

Fig. 2 A schematic showing the known segmental and supraspinal mechanisms involved in conventional SCS when applied for neuropathic pain

Antidromic stimulation of DC afferents induces the activation of inhibitory interneurons in the dorsal horns, and orthodromic stimulation in DCs activates the neurons in the rostral ventromedial medulla (RVM) and locus coeruleus (LC) in the brainstem, leading to descending pain inhibition.

Table 1 Indications for SCS adapted from the British Pain Society Guideline

Good (Likely to respond)	Neuropathic pain in leg or arm following lumbar or cervical spine surgery (FBSS/FNSS) Complex regional pain syndrome (CRPS) Neuropathic pain secondary to peripheral nerve damage Pain associated with peripheral vascular disease Refractory angina pectoris (RAP) Brachial plexopathy : traumatic (partial, not avulsion), post-irradiation
Intermediate (May respond)	Amputation pain (stump pain responds better than phantom pain) Axial pain following spinal surgery Intercostal neuralgia, such as post-thoracotomy or post-herpetic neuralgia Pain associated with spinal cord damage (other peripheral neuropathic pain syndromes, such as those following trauma may respond)
Poor (Rarely respond)	Central pain of non-spinal cord origin Spinal cord injury with clinically complete loss of posterior column function Perineal or anorectal pain
Unresponsive	Complete spinal cord transection Non-ischaemic nociceptive pain Nerve root avulsion

SCS が有効な疼痛症候群

現在、本邦では慢性の難治性疼痛に対して幅広い適応があるが、これまでの経験から神経障害性疼痛または、虚血性疼痛に対し治療効果が高いとされる。疼痛の原因疾患によって、SCS の治療効果は異なり、British Pain Society の 2009 年のガイドラインでは各疼痛症候群に対して推奨レベルが示されており、SCS 適応決定の際に参考となる³⁾ (Table 1)。SCS の作用機序を考えると、DC または DH の機能がある程度保たれていないと、SCS の有効性は発揮されないと考えられる。つまり脊髄より末梢

レベルの病変に対して SCS の有効性は高く、一方で脊髄性またはそれより上位の中樞性病変に対する SCS の治療効果は乏しい。

SCS の適応と患者選択

SCS の適応基準を Table 2 に示す²⁾。神経障害性疼痛では痛覚過敏、知覚低下、触・圧・温冷刺激によるアロディニアの出現を認める。疼痛の原因に心理社会的要因が強く関与する場合は、SCS の鎮痛効果は乏しく、SCS 治療が適さない。患者の心理社会的問題となる背景を十分に

Table 2 Criteria for identifying patients suitable for the consideration of SCS (adapted from Atkinson et al., 2011)

1) Diagnosis of pain	Neurogenic pain pathology is the basis of pain complaint Clear diagnosis of neuropathic pain is evident, although accompanying nociceptive pain may be present
2) Failure of conservative treatment	Pain relief is insufficient despite adequate conventional treatments (>3 months) Further corrective surgical intervention not indicated
3) Patient-related aspects	Therapy goals have been established No significant unmanaged psychological issues present No serious drug or chemical substance dependence or abuse
4) SCS-related aspects	No surgical contraindications to implantation Satisfactory results from SCS trial
5) Device control & follow-up	Patient can properly operate system Implantation centre and hospital staff are educated, familiar and willing to participate as a team

把握し、慎重な患者選択を行う必要がある。試験刺激(トライアル)に関しては、50%以上の鎮痛効果が得られた場合に刺激装置の埋め込みを行った後のSCSの治療成績がよいといわれている。デバイスの進歩により、患者が疼痛管理を適切な条件で行えるようになったが、その反面、機器の煩雑さは増しており、認知機能低下がある患者では、SCSの有効な実施が困難である。介護者も治療に参加し、機器の操作について指導する必要がある。

適切な SCS の治療手技

実際の臨床では、SCSのDC刺激により、触覚の皮膚求心性神経が刺激されて局所的な刺激誘発感(パレステジア)が誘発され、このパレステジアが疼痛領域を十分にカバーすることが、鎮痛効果に必要である。刺激電極を脊髄硬膜外腔の正中に留置すると、その脊髄高位レベルよりは尾側の広範囲なパレステジアが得られ、電極が外側に位置すると、1ないし2分節のパレステジアが得られる。DRが直接刺激されるとDR内を通過するIaの求心性神経が低い閾値で活性化し、単シナプス反射経路を介して、筋収縮が生じやすく、鎮痛が得られるパレステジアを発現させられない場合が多い。そのため広範囲にパレステジアを得るために、つまりDCを選択的かつ広範囲に刺激を行うために、電極を脊髄の正中もしくは傍正中に留置することが基本となる(Fig. 3)。電極留置部位の高位レベルに関しては、疼痛部位および知覚障害を呈しているデルマトームを参考にし、該当する脊髄分節よりも中枢側に留置する。刺激電極に関しては、陰極

が周囲の組織を脱分極させて刺激部位となり、陽極は過分極させる。通常、DCの長軸方向の隣接した電極間での刺激を基本とする。DCに対する陰極の位置により、刺激部位が片側または両側に変化する(Fig. 3A, B)。複数の電極リードを並列に配置すると、並列した電極を陰極と陽極にするか(トランスバース刺激)、複数の電極を陰極にし(ダブルカソード)刺激をすることでDCに対し側方性の刺激の調整が可能となる(Fig. 3C)。またDCをより選択的に刺激する場合には陰極周囲に複数の陽極を配置し、刺激が及ぶ範囲の絞り込みを行う(ガーデッドカソード)(Fig. 3D)。このように種々の組み合わせを試み、疼痛領域を十分カバーするような刺激電極の選択を行う。刺激条件は、刺激頻度が2~40 Hz、パルス幅は200~500 μ secで、パレステジアが心地よく感じる刺激強度に調整する。刺激頻度は患者のパレステジアの好みに関与し、パルス幅、刺激強度はパレステジアの出現範囲に影響する。

SCS の治療効果のエビデンス

脊椎手術後疼痛症候群(failed back surgery syndrome: FBSS)に関しては、神経障害性要因の強い疼痛に対して有効であり、手術が不十分な例はもとより、除圧が十分に行っている例でも疼痛の主な原因が、神経損傷など神経に起因すると考えられる場合には積極的な適応となる。FBSSの神経障害性疼痛を主とする下肢痛に対するランダム化比較試験では、SCS治療群は薬物・理学療法単独群や再手術群と比較して、50%以上の疼痛抑制効果

Fig. 3 Illustrative examples of electrode placement

- A :** The dual-lead placement can steer the stimulation localized in the horizontal direction of DC.
B : The percutaneous paddle lead can stimulate DC selectively above the midline of DC.
C : The combination of the percutaneous paddle and cylindrical leads can steer lateralized stimulation in DC.
D : The transverse tripolar stimulation (“guarded cathode” stimulation) is capable of activating DC selectively without activation of DR.

が有意に高く、QOLの向上および薬物の減量が得られ、中長期にわたり疼痛抑制効果が維持された¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾。

重症虚血肢 (critical limb ischemia: CLI) の疼痛に対し、SCSは有効であり、またSCSは末梢循環改善作用があり、下肢温存への効果も期待される。SCSのCLIの疼痛および末梢循環改善に対する作用機序についても明確ではないが、刺激がAβ線維を末梢まで逆行性に伝導することで、血管拡張物質であるCGRP (calcitonin gene-related peptide) の放出が起こる、また交感神経の抑制によりα1受容体の減少が起こり、血管拡張が生じるなどの機序が考えられている³⁰⁾。CLIの適切な適応は①Fontaine: III度、Rutherford: II-4以上のPADで安静時疼痛を認め、②血行再建の適応がないか、または不可能であり、③末梢微小循環がある程度保たれており〔経皮的酸素分圧 (TcPO₂) で10 mmHg以上〕、④潰瘍はあっても3 cm以下で非感染例である。過去のランダム化比較試験では、CLIの疼痛に対しては有効であるものの、下肢温存に対する有効性は、薬物療法や他の治療法と比較して、有意差がない研究が多かったが、システマティック

レビューでは下肢温存に対する有効性も示された²⁷⁾。術前に末梢微小循環がある程度保たれていれば、下肢温存率が上昇するといわれており²⁸⁾、下肢切断に至った場合でもその切除範囲を最小限に留めることが期待できる。

新しい刺激方法 (超高頻度刺激、バースト刺激) の特徴

近年、従来の刺激方法 (トニック刺激) とは別に、新しい刺激方法である超高頻度 (10 kHz) 刺激 (ネルボ社)、バースト刺激 (アボット社) を行える刺激装置が開発され、海外では使用されている。本邦ではこのうちバースト刺激を行う刺激装置が2017年5月から使用可能となった。バースト刺激は脳内のニューロンの生理的なバースト発火活動に似せた刺激であり、周波数は40 Hzで、5つのパルスからなっており、バースト内の周波数は500 Hzで、パルス幅およびパルス間隔が1 msec秒である (Fig. 4)。

超高頻度刺激、バースト刺激の両者に共通する臨床的

Fig. 4 New waveforms in SCS

A : Conventional low-frequency “tonic” stimulation.
B : Ultra high-frequency (10 kHz) stimulation.
C : Burst stimulation.

特徴は、SCSにより誘発されるパレステジアがなくても、鎮痛効果が得られることである⁸⁾。従来のトニック刺激では、刺激が疼痛部位以外の体部位に及ぶと、不快感が生じたり、体位変化によって、パレステジアの強弱の変化がみられたりするため、刺激の調整に苦慮する場合がある。パレステジアフリーの新しい刺激方法では、これらの問題を気にすることなく、刺激を広範囲に及ぼせることで、疼痛部位を十分にカバーすることが可能となっている。

治療効果においても超高頻度刺激やバースト刺激では、従来のトニック刺激では治療効果が乏しかった軸性疼痛を主体とする神経障害性疼痛に対して良好な鎮痛効果が得られたエビデンスレベルの高い報告がなされている¹¹⁾¹²⁾。さらにバースト刺激では、トニック刺激の効果が減弱した症例に対してもバースト刺激に切り替えることで再度鎮痛効果を発揮することが報告されている⁹⁾。

本邦では超高頻度刺激のデバイスは使用できないため、1,200 Hz までの高頻度刺激を用いる場合がある。動物実験においては1 kHz と 10 kHz とで鎮痛効果に違いがなかったものの²²⁾、臨床では5 kHz を超す高頻度の刺激により鎮痛効果が得られたと報告されている¹⁾。高頻度刺激、バースト刺激の電極の留置部位、電極選択に関しては低頻度トニック刺激と同様であるが、DC の正中刺激を行うべきである。刺激強度は知覚されるパレステジ

アの閾値の60～80%以下に設定する。

超高頻度刺激の鎮痛機序については、解明されていない。軸索に対して可逆的な伝導ブロックを起こすことが想定されたが、実際の臨床では刺激幅は狭く、刺激振幅も低いため、DC の軸索に対して遮断や活性化も生じないとされておりその作用機序は不明である⁵⁾²³⁾。

バースト刺激の作用機序も現時点で不明である。神経障害性疼痛の動物実験において、DH 内の GABA システムを介さずに WDR ニューロンの抑制が得られており⁴⁾、また上位中枢に対しては、薄束核の自発発火の変化がなく鎮痛効果を発揮することから²⁶⁾、DC の順行性伝導を介して中枢に影響しない可能性があり、トニック刺激とは作用機序が異なると考えられる。上位中枢への作用機序に関しては、慢性疼痛患者での SCS 刺激中の脳波解析により、バースト刺激がトニック刺激よりも内側系、外側系、下行性疼痛抑制経路に対して強い影響を与えることが示唆されており、バースト刺激は DH において C 線維由来の WDR ニューロンを直接刺激し、同期化したバースト発火活動を抑制することで、内側疼痛経路を調節しているという仮説が立てられている¹⁰⁾。

おわりに

最適な SCS の治療効果を得るためには、適切な手術適

応と治療手技が求められる。治療抵抗性の神経障害性疼痛または虚血性疼痛を主体とする疼痛症候群を適応とし、DC 刺激によって疼痛部位を十分カバーするように電極留置を行う必要がある。新しい刺激方法である超高頻度刺激やバースト刺激はこれまで SCS の治療の限界とされた軸性疼痛に対しても有効であり、従来の SCS の限界を超えた治療効果の向上が期待される。

著者全員は日本脳神経外科学会への COI の自己申告を完了しています。本論文に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, Sanderson K, Wesley S, Tan Y, McCammon S, Trescott A : Prospective, randomized, sham-control, double blind, crossover trial of subthreshold spinal cord stimulation at various kilohertz frequencies in subjects suffering from failed back surgery syndrome (SCS Frequency Study). *Neuromodulation* **21** : 457-465, 2018.
- 2) Atkinson L, Sundaraj SR, Brooker C, O'Callaghan J, Teddy P, Salmon J, Semple T, Majedi PM : Recommendations for patient selection in spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci* **18** : 1295-1302, 2011.
- 3) British Pain Society : Spinal cord stimulation for the management of pain : recommendations or best clinical practice. 2009. http://www.britishpainsociety.org/book_scs_main.pdf
- 4) Crosby ND, Weisshaar CL, Smith JR, Zeeman ME, Goodman-Keiser MD, Winkelstein BA : Burst and tonic spinal cord stimulation differentially activate GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of cervical radiculopathy. *IEEE Trans Biomed Eng* **62** : 1604-1613, 2015.
- 5) Crosby ND, Janik JJ, Grill WM : Modulation of activity and conduction in single dorsal column axons by kilohertz-frequency spinal cord stimulation. *J Neurophysiol* **117** : 136-147, 2017.
- 6) Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderöth 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.
- 7) Cui JG, Meyerson BA, Sollevi A, Linderöth B : Effect of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by simultaneous GABA (B) and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett* **247** : 183-186, 1998.
- 8) De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T : Burst spinal cord stimulation : toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery* **65** : 986-990, 2008.
- 9) De Ridder D, Lenders MW, De Vos CC, Dijkstra-Scholten C, Wolters R, Vancamp T, Van Looy P, Van Havenbergh T, Vanneste S : A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation : amount of responders and amount of pain suppression. *Clin J Pain* **31** : 433-437, 2015.
- 10) De Ridder D, Vanneste S : Burst and tonic spinal cord stimulation : different and common brain mechanisms. *Neuromodulation* **19** : 47-59, 2016.
- 11) Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, Tavel E, Staats P, Falowski S, Pope J, Justiz R, Fabi AY, Taghva A, Paicius R, Houden T, Wilson D : Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study : results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation* **21** : 56-66, 2018.
- 12) Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan K, Morgan DM, Brown LL, Yearwood TL, Bundschu R, Burton AW, Yang T, Benyamin R, Burgher AH : Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain : the SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology* **123** : 851-860, 2015.
- 13) 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, North RB : Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain : a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* **132** : 179-188, 2007.
- 14) 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, North RB : The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained : a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* **63** : 762-770, 2008.
- 15) Linderöth B, Foreman RD : Conventional and novel spinal stimulation algorithms : hypothetical mechanisms of action and comments on outcomes. *Neuromodulation* **20** : 525-533, 2017.
- 16) Melzack R, Wall PD : Pain mechanisms : a new theory. *Science* **150** : 971-979, 1965.
- 17) 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.
- 18) Sato KL, Johaneck LM, Sanada LS, Sluka KA : Spinal cord stimulation reduces mechanical hyperalgesia and glial cell activation in animals with neuropathic pain. *Anesth Analg* **118** : 464-472, 2014.
- 19) Sato KL, King EW, Johaneck LM, Sluka KA : Spinal cord stimulation reduces hypersensitivity through activation of opioid receptors in a frequency-dependent manner. *Eur J Pain* **17** : 551-561, 2013.
- 20) Schechtman G, Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderöth B : Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain* **139** : 136-145, 2008.
- 21) 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.
- 22) Shechter R, Yang F, Xu Q, Cheong YK, He SQ, Sdrulla A, Carteret AF, Wacnik PW, Dong X, Meyer RA, Raja SN, Guan Y : Conventional and kilohertz-frequency spinal cord stimulation produces intensity- and frequency-dependent inhibition of mechanical hypersensitivity in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* **119** : 422-432, 2013.
- 23) Song Z, Viisanen H, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderöth B : Efficacy of kilohertz-frequency and conventional spinal

- cord stimulation in rat models of different pain conditions. *Neuromodulation* **17** : 226-234, 2014.
- 24) Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderroth B : Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* **39** : 367-374, 1996.
 - 25) Sun L, Tai L, Qiu Q, Mitchell R, Fleetwood-Walker S, Joosten EA, Cheung CW : Endocannabinoid activation of CB1 receptors contributes to long-lasting reversal of neuropathic pain by repetitive spinal cord stimulation. *Eur J Pain* **21** : 804-814, 2017.
 - 26) Tang R, Martinez M, Goodman-Keiser M, Farber JP, Qin C, Foreman RD : Comparison of burst and tonic spinal cord stimulation on spinal neural processing in an animal model. *Neuromodulation* **17** : 143-151, 2014.
 - 27) Ubbink DT, Vermeulen H : Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004001, 2005.
 - 28) Ubbink DT, Vermeulen H : Spinal cord stimulation for critical leg ischemia : a review of effectiveness and optimal patient selection. *J Pain Symptom Manage* **31** (4 Suppl) : S30-35, 2006.
 - 29) Wallin J, Fiskå A, Tjølsen A, Linderroth B, Hole K : Spinal cord stimulation inhibits long-term potentiation of spinal wide dynamic range neurons. *Brain Res* **973** : 39-43, 2003.
 - 30) Wu M, Linderroth B, Foreman RD : Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases : a review of experimental studies. *Auton Neurosci* **138** : 9-23, 2008.
 - 31) Yakhnitsa V, Linderroth B, Meyerson BA : Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain* **79** : 223-233, 1999.
 - 32) Zhang TC, Janik JJ, Grill WM : Mechanisms and models of spinal cord stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Brain Res* **1569** : 19-31, 2014.

要 旨

難治性疼痛に対する脊髄刺激療法

上利 崇 伊達 勲

難治性の慢性疼痛に対して、脊髄刺激療法（spinal cord stimulation : SCS）は有効な治療選択肢の1つである。最適な治療効果を得るのに重要なのは、適切な患者選択、刺激部位および刺激方法である。脊髄以下の末梢の神経障害性疼痛および虚血性疼痛に対して SCS が奏効することが多い。SCS の作用機序の詳細は解明されていないが、脊髄後索を適切に刺激することが鎮痛効果の発現に重要であると考えられている。電極留置では疼痛部位を十分カバーするように留置する必要がある。最近では新世代型 SCS（超高頻度刺激、バースト刺激）が行われるようになり、エビデンスレベルの高い治療効果も報告されている。

脳外誌 28 : 334-341, 2019