The Inhibitory Effect of Epidural Spinal Cord Stimulation on Tactile Allodynia in Patients with Neuropathic Pain

Takeshi Uno¹, Ayumi Shimokawa¹, Kazuko Kosai² and Mayumi Takasaki²

¹Surgical Division and ²Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Miyazaki Medical College, Miyazaki, Japan

(Received 20 April 2000)

Abstract

We studied the effect of spinal cord stimulation (SCS) on sensory function in patients with neuropathic pain. The intensity of spontaneous pain were measured by using visual analog scale (VAS). The threshold and the size of tactile allodynia were measured by using von Frey hairs which were also used for the measurement of touch and pain threshold. Both touch and pain threshold obtained in allodynic area, though tactile allodynia was suppressed by SCS, were compared to those of normal area with stimulation paresthesia. Before SCS treatment, the threshold of tactile allodynia was significantly lower than that of touch. Both spontaneous pain and the size of tactile allodynia were significantly reduced 30 min after the start of SCS and still lowered 30 min after the withdrawal of SCS. Both touch and pain threshold obtained in allodynic area, though tactile allodynia was suppressed by SCS, were similar to those of normal area with stimulation paresthesia. Both touch and pain threshold of normal area with or without stimulation paresthesia did not change at all by SCS. These results suggest that SCS could normalize central hypersensitivity which is manifested by spontaneous pain and tactile allodynia in neuropathic pain patient. It is also indicated that SCS could not interrupt the nociceptive transmission.

Key words : spinal cord stimulation, neuropathic pain, tactile allodynia

硬膜外脊髄刺激の触覚アロディニア抑制効果 ——神経因性疼痛患者における定量的感覚検査——

宇野 武司¹ 下川 歩¹ 小佐井和子² 高崎 眞弓²

¹ 宮崎医科大学附属病院 手術部

² 宮崎医科大学 麻酔学教室

はじめに

硬膜外脊髄刺激（以下、SCSと略す）の除痛機序については、様々な仮説が総説の中で述べられてい

る⁸⁾。これらの多くは侵害受容性疼痛モデルを用いた動物実験から引き出されたものである。ところが、術後痛などの侵害受容性疼痛の治療にSCSを用いても無効であるため、これまで提唱されてきた機序が実際に臨床で働いているのかどうか明らかでない。

臨床では SCS は神経因性疼痛の治療に有効であるという事実から、1995 年、Meyerson ら⁷⁾ は、SCS の作用機序を明らかにするため、神経因性疼痛モデルを用いて研究している。SCS がラットの疼痛行動と屈曲反射に及ぼす影響を観察し、SCS は選択的に A β 線維を介した反応を抑えるが、細い線維を介した反応には影響を与えないと報告している。この実験結果は、つぎのような臨床観察によく一致するとしている。すなわち、SCS は非侵害刺激に対する過敏状態を改善するが、侵害刺激で生じる痛みには影響を与えないというものである。このような臨床観察があるものの、SCS が感覚に及ぼす影響をヒトで定量的に調べた研究は少ない。1975 年、Lindblom ら⁵⁾ は、SCS により自発痛が減少し、脊髄刺激電極を設置したレベルより尾側で触覚域値と振動覚域値が上昇するのをみている。しかし、針子の挟み刺激による痛覚域値には変化をみていない。1991 年、Marchand ら⁶⁾ は、SCS の通電感覚はあるが自発痛がない皮膚領域に侵害熱刺激を加え、痛覚域値がわずかに上昇し、痛みの強さがいくらか弱まることをみている。

以上のように、SCS がヒトの感覚に及ぼす影響を調べた研究は少なく、詳細は明らかでない。そこで、痛み治療に SCS を使用している患者で SCS が感覚に及ぼす影響を定量的に調べることとした。

対象患者と方法

1. 対象患者

SCS で治療中の神経因性疼痛患者 4 名を対象とした (Table 1)。4 名とも自発痛がみられる部位に触覚アロディニアが存在していた。

2. 方 法

1) 感覚検査のための条件設定

感覚検査を実施する前夜から、SCS の使用を中止するよう指示した。夜間、痛くて眠れない場合は使用するように伝えたが、使用したものはなかった。午前 9 時から午前 12 時の間に静かな環境で感覚検査を実施した。検査を始める前に約 30 分間、安静とした。1 回目の感覚検査は SCS の開始前、2 回目は開始後 30 分、3 回目は中止後 30 分に行った。SCS の通電時間は 60 分とし、その刺激条件は日頃から痛み治療に用いている強度、頻度、刺激幅とした。この条件では通電感覚を生じるが筋収縮を起こ

Table 1 Patient's profile

1.	45 歳	女性	膝半月板損傷、右下肢痛
2.	50 歳	男性	胸髄腫瘍、術後両上肢痛
3.	69 歳	男性	頸椎症、術後左上肢痛
4.	61 歳	男性	頸部神経根症、左上肢痛

すことはなかった。

2) 感覚検査の項目とそのやり方

自発痛の強さ、触覚アロディニア域値とその面積、触覚アロディニア領域と正常領域における触覚域値と痛覚域値を調べた。感覚検査を行った部位の 1 例を Fig. 1 に示した。触覚アロディニアを生じる最小刺激を触覚アロディニア域値とし、その域値刺激を用いて触覚アロディニアの面積を調べた。触覚アロディニアが SCS で消失した領域では、その中のある部位で触覚域値と痛覚域値を調べた。自発痛や触覚アロディニアがみられない正常領域は、通電感覚を感じる領域と感じない領域に分け、その中のある部位で触覚域値と痛覚域値を調べた。

自発痛の強さは、15 cm VAS スケールを用いて測定した。触覚アロディニアの測定には、von Frey 線維 (Semmes-Weinstein Monofilaments) を用いた。この線維の先端が曲がるまで皮膚に押し当て、1 秒間に約 5 cm の速さで皮膚を撫でることによって調べた。最も細い線維から段階的に太い線維にあげていき、明らかに痛みを生じるようになった場合、それを触覚アロディニアの域値とした。力と感覚の関係を直線的に表すため、von Frey 線維を皮膚に押し当てたときに加わる力を対数で表した数値を用いた。つぎに、痛みを生じる最小の刺激を域値刺激とし、この域値刺激で生じる触覚アロディニアの面積を測定した。その方法は、域値刺激で生じる触覚アロディニアの範囲をマッピングし、これを透明用紙に写し取り、その面積を計算するものである。具体的なやり方を以下に示した。正常領域から痛み領域に向かって域値刺激を加え、触覚アロディニアを生じる点に印をつけた。1 ~ 2 cm 間隔でつけた点を結んでマッピングし、これを透明用紙に写し取った。写し取ったところを切り取り、その重さを量って比重から面積を計算した。面積の値は、患者によって大きく異なるため、SCS による面積変化は百分率で表した。

検査項目と検査部位(左膝痛の場合)

Fig. 1 Quantitative sensory tests were conducted at the point located in area with tactile allodynia and in normal area with or without stimulation paresthesia. The intensity of spontaneous pain was estimated by using visual analog scale (VAS). The threshold and the size of tactile allodynia were measured by using von Frey filaments which were also used for the measurement of touch and pain threshold. Those values were obtained before SCS treatment, 30 min after the start of SCS and 30 min after the withdrawal of SCS.

触覚域値は、触覚アロディニアの域値測定と同じやり方で求めた。痛覚域値は、von Frey 線維の先端が曲がる程度まで皮膚に垂直に押し当て、明らかに痛みを生じるようになるまで段階的に線維の強さをあげて求めた。

3. 統計処理

数値は平均値±標準偏差で示した。VAS と面積変化は repeated measure ANOVA, post hoc には Bonferroni を用いて検定した。触覚アロディニア領域における触覚アロディニア域値、触覚域値、痛覚域値の正常領域との比較は unpaired t-test で検定した。正常領域の触覚域値、痛覚域値は two-way ANOVA で検定した。

結 果

1. 自発痛の軽減

VAS (cm) の変化を Fig. 2 に示した。SCS の開始前は 10.8 ± 2.4 、開始後 30 分は 4.2 ± 2.4 、中止後 30 分は 6.6 ± 3.0 であった。自発痛は、SCS によって有意に低下し、後効果がみられた。

Fig. 2 The effect of SCS on spontaneous pain. Spontaneous pain were significantly suppressed 30 min after the start of SCS and still lowered 30 min after the withdrawal of SCS.

Fig. 3 The comparison between the threshold of tactile allodynia and touch threshold in normal area. Before SCS treatment, the threshold of tactile allodynia was significantly lower than that of touch in normal area.

2. 触覚アロディニアの改善

1) 触覚アロディニア域値と正常領域の触覚域値の比較

触覚アロディニア域値は、SCS の開始前に測定した値 (1.95 ± 0.59) を Fig. 3 に示した。これは、正常領域の触覚域値 (2.73 ± 0.20) より有意に低下していた。

2) 触覚アロディニア消失領域と正常領域の触覚および痛覚域値の比較

SCS の開始後 30 分、アロディニアが消失した部位の触覚域値と痛覚域値を Fig. 4 に示した。これらの値は、 3.08 ± 0.51 , 4.31 ± 0.42 で、正常領域で通電感覚を感じる部位の値 (2.52 ± 0.21 , 3.87 ± 0.30) と比較したが、両者に有意差はなかった。

Fig. 4 Both touch and pain threshold in allodynic area, though tactile allodynia was suppressed 30 min after the start of SCS, were compared to those of normal area with stimulation paresthesia. There were no significant differences between those values obtained in each area.

Fig. 5 The effect of SCS on the size of tactile allodynia. The size of tactile allodynia was significantly reduced 30 min after the start of SCS and still lowered 30 min after the withdrawal of SCS.

3) 触覚アロディニア面積の変化

SCSによる触覚アロディニア面積の変化を Fig. 5 に示した。SCSの開始後30分は開始前の $87.5 \pm 14.7\%$ 、同じく中止後30分は $54.7 \pm 39.9\%$ に触覚アロディニアがなくなり、その面積は有意に縮小していた。

3. 正常領域の触覚および痛覚域値の変化

正常領域で通電感覚を感じる部位の触覚域値は、SCSの開始前は 2.73 ± 0.20 、開始後30分は 2.52 ± 0.21 、中止後30分は 2.52 ± 0.21 であった。通電感覚を感じない部位では、それぞれ 2.62 ± 0.25 、 2.62 ± 0.25 、 2.50 ± 0.22 であった。両者ともSCSによる変化はみられず、両者間に有意差はなかった。

同様に、正常領域で通電感覚を感じる部位の痛覚域値は、SCSの開始前は 4.04 ± 0.24 、開始後30分は 3.87 ± 0.30 、中止後30分は 3.98 ± 0.17 であった。通電感覚を感じない部位では、それぞれ 4.04 ± 0.30 、 3.86 ± 0.23 、 3.98 ± 0.17 であった。両者ともSCSによる変化はみられず、両者間に有意差はなかった。

考 察

我々は、SCSの除痛効果を検討するため、痛み治療にSCSを使用している神経因性疼痛患者4名に定量的感覚検査を行った。その結果、SCSによって自発痛が軽減し、触覚アロディニア面積が縮小することを観察した。自発痛の軽減と触覚アロディニア面積の縮小は、SCS中止後もある程度残っており、後効果が認められた。触覚アロディニア域値は、正常領域の触覚域値より低く、中枢の過興奮性が示唆された。触覚アロディニアが消失した部位の触覚域値と痛覚域値は、正常領域と差がなかった。以上のことから、SCSの除痛効果は、中枢の過興奮性が正常化した結果であると考えている。また、正常領域では通電感覚のあるなしにかかわらず、その部位の触覚と痛覚はSCSの影響を受けないことが示された。このことは、正常領域に加わった侵害刺激で生じる痛みがSCSの影響を受けないことを意味している。また、SCSによって触覚アロディニアが消失した部位の痛覚は正常領域と差がなかったことから、SCSは異常な痛み領域においても侵害刺激の入力を妨げるものではないと考えられる。以上の結果は、SCSは非侵害刺激に対する過敏状態を改善するが、侵害刺激で生じる痛みには影響を与えないという臨床観察を支持するものである。

SCSがヒトの感覚に与える影響について、これまで発表されている報告と我々の結果を比較してみた。1975年、Lindblomら⁵⁾は、難治性疼痛の治療にSCSを使用している患者で自発痛、触覚域値、振動覚域値、痛覚域値を測定している。その結果、自発痛の減少とともに脊髄刺激電極を設置したレベルより尾側で触覚域値と振動覚域値の上昇をみているが、鉗子の挟み刺激による痛覚域値には変化をみない。我々の研究では、通電感覚のあるなしにかかわらず正常領域における触覚域値と痛覚域値に変化をみなかった。触覚域値の成績が異なった理由は明らかでないが、検査方法の違いによるのかもしれ

ない。さらに、彼らは、開胸創部に異常な痛みを訴えた開胸術後痛患者1名を詳しく観察し、SCSによる自発痛の軽減、低下した痛覚域値の正常化、綿毛に対する過敏反応の消失をみている。これは、神経因性疼痛にみられる自発痛、痛覚過敏、アロディニアが、SCSで改善することを示した貴重な報告である。我々は、自発痛と触覚アロディニアについてSCSの影響を定量的に調べたが、痛覚過敏については調べていない。SCSが痛覚過敏に及ぼす影響は、今後の課題である。

もうひとつは、SCSが侵害熱刺激で生じる痛み感覚に与える影響をみたものである。1991年、Marchandら⁶⁾は、SCSの除痛効果がみられる患者で、SCSが侵害熱刺激で生じる痛み感覚に及ぼす効果をプラセボ刺激を対照として調べている。この際、侵害熱刺激を加えた部位は、通電感覚を感じるものの元々の痛みはない皮膚としている。その結果、SCSによって侵害熱刺激に対する痛覚域値がわずかに上昇し、侵害熱刺激で生じる痛みの強さがいくらか弱まることをみている。SCSによって侵害熱刺激で生じる痛みが少しだけ軽減することは、臨床的なSCSの除痛効果があり大きくないことに一致すると考えている。このように彼らは、侵害受容性疼痛に対する微妙な効果からSCSの臨床的な除痛効果を推測しており、これは我々の見解と異なる。我々の成績からは、SCSが侵害入力を妨げることはなく、中枢の過興奮性を正常化することが示唆され、これがSCSの臨床的な除痛効果に関与すると考えられる。

神経因性疼痛モデルを用いた動物実験でSCSの効果を調べた研究がある。1995年、Meyersonら⁷⁾は、神経因性疼痛モデルでSCSが触覚アロディニアを改善することをみている。1999年、Yakhnitsaら⁹⁾は、ラット坐骨神経を部分結紮した後、von Frey線維を用いて足引っ込み域値を測定し、アロディニア群と非アロディニア群に分けている。これらのラットと無傷ラットにおいて脊髄後角WDRニューロンの活動を記録し、SCSの効果をみている。アロディニア群では非侵害性の擦刺激や圧刺激に対するWDRニューロンの反応が増大していたが、SCSによって抑制されている。しかし、非アロディニア群と無傷ラットではアロディニア群にみられたような誘発反応の増大はなく、SCSの影響も受けていない。以上

のことから、SCSによる触覚アロディニアの改善は、非侵害刺激に対する脊髄後角WDRニューロンの過興奮性が正常化するためと考えている。この動物実験の結果は、ヒトにおける我々の研究成果と一致している。

SCSによる触覚アロディニアの改善が、GABA機構を介することを示唆する研究がある。1997年、Hwangら⁴⁾は、第5と第6腰神経根を結紮したラットにみられる触覚アロディニアが、GABA_B受容体刺激薬 baclofen と GABA_A受容体刺激薬 muscimol のくも膜下投与によって量依存性に拮抗されることを観察している。このことから、末梢神経損傷の後、低域値機械受容器で活性化される脊髄機構からアロディニアが現れるとし、この脊髄機構はGABA_AとGABA_B受容体の働きで修飾されると考えている。1996年、Cuiら¹⁾は、坐骨神経を緩く絞扼したラットでSCSとGABAくも膜下投与を併用し、アロディニアに対する効果をみている。この併用効果が、GABA_B受容体阻害薬で損なわれたことからSCSの効果発現にはGABA_B受容体が深く関わるとしている。1997年、Cuiら²⁾は、坐骨神経を部分結紮したラットの脊髄後角にマイクロダイアリースを行い、GABAと興奮性アミノ酸の分泌を測定している。その結果、SCSによってアロディニアが改善するラットでは、GABAの分泌が増え、神経損傷で増加した興奮性アミノ酸の分泌が低下することをみている。臨床では、baclofenのくも膜下投与は、神経因性疼痛を軽減するが、侵害刺激で生じる痛みには明らかな影響はないことが報告されている³⁾。以上のことから、SCSの臨床的な除痛効果は、GABA含有抑制性介在ニューロンの働きにかかっていると考えられる。

文 献

- 1) Cui, J-G., Linderth, B. and Meyerson, B.A., Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain*, 66 (1996) 287-295.
- 2) Cui, J-G., O'Connor, W.T., Ungerstedt, U., Linderth, B. and Meyerson, B.A., Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism, *Pain*, 73 (1997) 87-95.

- 3) Herman, R.M., D'Luzansky, S.C. and Ippolito, R., Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions, *Clin. J. Pain*, 8 (1992) 338-345.
- 4) Hwang, J.H. and Yaksh, T.L., The effect of spinal GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model in the rat, *Pain*, 70 (1997) 15-22.
- 5) Lindblom, U. and Meyerson, B.A., Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man, *Pain*, 1 (1975) 257-270.
- 6) Marchand, S., Bushnell, M.C., Molina-Negro, P., Martinez, S.N. and Duncan G.H., The effects of dorsal column stimulation on measures of clinical and experimental pain in man, *Pain*, 45 (1991) 249-257.
- 7) Meyerson, B.A., Ren, B., Herregodts, P. and Linderroth, B., Spinal cord stimulation in animal models of mononeuropathy : effects on the withdrawal response and the flexor reflex, *Pain*, 61 (1995) 229-243.
- 8) Simpson, B.A., Spinal cord stimulation, *Br. J. Neurosurg.*, 11 (1997) 5-11.
- 9) Yakhnitsa, V., Linderroth, B. and Meyerson, B.A., Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy, *Pain*, 79 (1999) 223-233.

Address for correspondence : Takeshi Uno, M.D.

Surgical Division, Affiliated Hospital of Miyazaki Medical College
 5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki 889-1692, Japan
 Tel : 0985-85-1510 Fax : 0985-85-7179