Dual-lead SCS combined with low-dose ketamine drip infusion therapy for the treatment of neuropathic pain

Takamitsu Yamamoto¹, Toshiki Obuchi², Toshikazu Kano²,
Kazutaka Kobayashi², Hideki Oshima²,
Chikashi Fukaya¹, and Yoichi Katayama²

¹Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science
and ²Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

[Received 14 November 2008, Accepted 9 December 2008]

Abstract

Objective. Based on the results of a drug-challenge test with ketamine, we applied low-dose ketamine drip infusion (LDKI) therapy combined with dual-lead spinal cord stimulation therapy (Dual-SCS) for the treatment of various kinds of neuropathic pain. We report about benefits of this combined therapy.

Methods. In the drug-challenge test with ketamine, 5 mg of ketamine hydrochloride (i.v.) was given every 5 min up to 25 mg. Ketamine hydrochloride (0.33 mg/kg) added to 100 ml of saline was administered intravenously by 1-hour drip infusion every 2 weeks for LDKI therapy. Combined with this LDKI therapy, Dual-lead SCS therapy was applied for the treatment of various kinds of neuropathic pain.

Results. Comparing with single-lead SCS, Dual-lead SCS had obvious advantages to evoke paresthesia restricted only over the painful area. LDKI therapy directly and markedly reduced the intractable pain from 1 hour to 3 days, and also increased the effects of Dual-lead SCS for CRPS, failed-back syndrome, post-stroke pain, and phantom limb pain.

Conclusion. Dual-lead SCS combined with LDKI therapy is useful for the treatment of various kinds of neuropathic pain. Even if the direct effect of ketamine is transient, effects that provide release from central sensitization and the wind-up phenomenon may be important to increase the effects of Dual-lead SCS.

Key words: Spinal cord stimulation; Neuropathic pain; Ketamine; Dual-lead stimulation

PAIN RESEARCH 24 (2009) 9–15

神経障害性疼痛に対する Dual-lead を用いた脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果

山本 隆充¹／大瀨 敏樹²／加納 利和²／小林 一太²／大島 秀規²／深谷 親¹／片山 容一²
日本大学医学部 ¹先端医学系 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

はじめに

神経障害性疼痛 (neuropathic pain) の意味するところは神経の損傷後に出現する疼痛で、中枢神経の障害後に出現するものとしては、post-stroke pain, Wallenberg 症候群、脊髄損傷後疼痛などが代表例として挙げられ、末梢神経の障害後に出現するものとしては、幻肢痛、断端痛、腕神経叢損傷後疼痛、神経根損傷後疼痛、complex regional pain syndrome (CRPS) などが挙げられる。

脊髄刺激療法は、これまでに多くの神経障害性疼痛の治療に臨床応用されてきた⁹⁾。脊髄刺激では、疼痛部には刺激による 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、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⁷⁾。近年、臨床応用が可能となったシナジー刺激装置を用いることによって、2本の刺激電極を用いた Dual-lead SCS が可能となり、電極間の刺激あるいは複数の刺激点を選択することによって、疼痛部位に局限した paresthesia を誘発するのも容易となった¹⁶⁾。

知覚求心路の切断後に中枢側ニューロンに過剰活動が出現することが確認され¹¹⁾、この過剰活動が興奮性アミノ酸 NMDA レセプターのブロッカーであるケタミンによって抑制されることが確認されている^{3,4,6,14,18)}。また、臨床的にも求心路の遮断後に出現する central sensitization に対するケタミンの効果が報告されている^{2,15,21)}。

本研究では、ドラッグチャレンジテスト^{23,24)}の結果に基づいた low-dose ketamine 点滴療法と Dual-lead を用いた脊髄刺激療法の併用効果

について各種の神経障害性疼痛において検討し、これまでの single-lead を用いた脊髄刺激療法⁹⁾と比較した。

方 法

1. ドラッグチャレンジテスト (日本大学脳神経外科)

ケタラルールテストは、5分間隔で生食を2回投与後、同様に5分間隔で ketamine hydrochloride を 5 mg, 合計 25 mg 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 3 mg を合計 18 mg まで静脈内投与し、サイオペンタールテストは、同様に 50 mg の thiopental sodium を、5分間隔で合計 250 mg まで静脈内投与している。途中で入眠した場合は、その時点で中止する^{23,24)}。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、%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 sensitive case、40% 以下のものを resistant case としている。

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-SCS の適応外としている。また、morphine-sensitive な症例については経口オピオイドの投与も考慮した。

2. Low-dose ketamine 点滴療法

ドラッグチャレンジテスト^{23,24)}で ketamine-sensitive な症例に対して、100 ml の生食に 20 mg のケタラルール® (0.33 mg/kg) を加え、約 1 時間かけて点滴した。通常は 2 週間ごとに外来で点滴投与を行った。併用薬は塩酸マプロチニン (Ludiomil®) 30 mg/day, プロマゼ

Table 1 Low-dose ketamine drip infusion (LDKI) therapy (Nihon Univ.)

1. Saline 100 ml + ketamine 20 mg (0.33 mg/kg)
1 hour drip infusion, every 2 weeks
2. Antidepressant (Maprotiline p.o. 30 mg/day)
3. Benzodiazepine (Bromazepam p.o. 6 mg/day)
4. Anticonvulsant (Gabapentin p.o. 600 – 1200 mg/day)

パム (Lexotan®) 6 mg/day, ガバペンチン (GABAPEN®) 600~1200 mg/day を投与した。また morphine-sensitive で経口オピオイドを希望した症例には MS コンチン® 30 mg/day を投与した (Table 1)。本治療法については、日本大学医学部学術・臨床研究審査委員会の承認を得た。

3. シナジー刺激装置を用いた Dual-lead SCS

脊髄刺激電極は、レントゲン透視下で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カ所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。

Dual-lead SCS を施行した神経障害性疼痛は、post-stroke pain 6例, failed-back syndrome 4例, CRPS 2例, phantom limb pain 1例で、術後に low-dose ketamine 点滴療法を併用した。

結 果

1. Dual-lead の留置方法

13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。Dual-lead の留置部については、1) 右上肢の激しい疼痛を訴える post-stroke pain の症例では、頸胸椎移行部

Fig.1 Various types of electrodes location.

A: Rt. upper extremity (Post-stroke pain), **B:** Bil. Lower extremities (Failed-back pain), **C:** Rt. upper extremity (Phantom limb pain), **D:** Bil. Lower extremities and waist (CRPS), **E:** Rt. lower extremity (Post-stroke pain).

の正中部と右よりに平行に2本の電極を挿入し、選択的に右上肢の疼痛部に paresthesia を誘発することができた (Fig.1-A)。2) 両下肢痛を訴える failed-back pain の症例では、下位胸椎部に2本の電極を挿入し、両下肢の疼痛部に paresthesia を誘発することができた (Fig.1-B)。3) 右上腕神経叢の引き抜き損傷による右上肢の幻肢痛症例では、脊髄を挟むように2本の電極を脊髄の前面と後面に挿入して電極間の刺激を行うことによって、幻肢の部位に paresthesia を誘発することができた (Fig.1-C)。4) 両下肢の CRPS と腰痛を訴える症例では、2本の電極を第8胸椎から第10胸椎まで連続的に留置し、腰部と両下肢に paresthesia を誘発することができた (Fig.1-D)。5) 右下肢の激しい疼痛を主訴とする post-stroke pain 症例に対しては、脊髄硬膜外に2本の刺激電極を挿入し、両方の電極から最適の刺激点を選択することにより、下肢の前面と後面に paresthesia を誘発することができた (Fig.1-E)。

A

B

C

Fig.2 Dual-lead SCS for the treatment of post-stroke pain.

A: Combination of stimulation points with channel 1 (Right). Area of paresthesia evoked by channel 1 stimulation (Left)
B: Combination of stimulation points with channel 2 (Right). Area of paresthesia evoked by channel 2 stimulation (Left)
C: Employing Synergy stimulator, channel 1 and channel 2 can be used separately with different intensity and duration, and with same frequency.

Table 2 Results of Dual-lead stimulation therapy combined with low-dose ketamine drip infusion therapy

Excellent: 61 – 100% VAS reduction
 Good: 31 – 60% VAS reduction
 Fair: 0 – 30% VAS reduction

Cause of Pain	Number	Result
Post-stroke pain	6 cases	(Good 3, Fair 3)
Failed-back pain	4 cases	(Excellent 1, Good 2, Fair 1)
CRPS	2 cases	(Good 2)
Phantom limb pain	1 case	(Good 1)

シナジー刺激装置は、チャンネル1とチャンネル2の刺激を交互に連続して行うことができる。また、周波数は同じとなるが、チャンネル1と2でそれぞれ最適の刺激強度と刺激幅を選択することができる。**Fig.2-A**はチャンネル1の刺激部位とparesthesiaが誘発される部位、**Fig.2-B**はチャンネル2の刺激部位とparesthesiaが誘発される部位を示している。シナジー刺激装置を用いてDual-SCSを行うことによって、これまでは困難であった下肢の前面と後面に同時にparesthesiaを誘発することも可能となった(**Fig.2-C**)。

2. Dual-lead SCS と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果

Dual-lead SCS の効果を VAS の減少率をもとに、Excellent(61%以上)、Good(60~31%)、Fair(30%以下)に分類した。low-dose ketamine の点滴目的に来院時のケタミン投与前の評価では、post-stroke pain では Good が3例、Fair 3例、failed-back pain では Excellent 1例、Good 2例、Fair 1例、CRPS では Good 2例、phantom limb pain では Good 1例であった (**Table 2**)。

13 例の中で、VAS の減少率から Dual-lead SCS の効果が Fair と判定されたものが 4 例存在したが、これらの症例も含めて全例で low-dose ketamine 点滴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できた。

考 察

私どもの 110 例の post-stroke pain に対するケタラルテストの検討では、52 例 (47.3%) が ketamine-sensitive であった。また、自発痛の明らかな改善を認めない症例の中でも、8 例ではアロデニアが著しく抑制されていた。これらの結果を総合すると、ケタラルは 110 例の post-stroke pain の中で、60 例 (54.5%) に有効であることが確認された。また、ketamine-sensitive な群では、ケタラル 20 mg の投与によって 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ため、low-dose ketamine 点滴療法を 20 mg (0.33 mg/kg) に決定した^{25,26)}。さらに、ketamine-sensitive な症例は幻肢痛、神経根損傷など末梢神経に損傷を有する神経障害性疼痛に多く認められ、私どもの検討では約 85% の症例が ketamine-sensitive であったことから、多くの症例に臨床応用することができるものと考ええる。

ドラッグチャレンジテストによって ketamine-sensitive な症例に対して puncture trial による Dual-lead SCS を施行し、この結果で脊髄刺激の慢性植込みを行い、術後には low-dose ketamine 点滴療法を併用した。長期的に low-dose ketamine 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%

Fig.3 Schema of various kinds of Dual-lead stimulation method.

であったが、24 時間以上持続するものも 23% 存在した^{25,26)}。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、20 mg で開始した 26 例中、6 ヶ月後も 20 mg が 19 例、21~30 mg が 5 例、10~19 mg が 2 例で、モルヒネのような耐性は認めなかった^{25,26)}。ケタミンの点滴によって情動面の変化を呈する症例が存在したが、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。

Low-dose ketamine 点滴療法では、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、central sensitization の解除にも有効であると考えられている^{15,21)}。併用薬として、抗うつ薬、抗不安薬、抗てんかん薬を用いたが、本邦でも使用可能となったガバペンチンには、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^{8,19,20)}、ケタミンとの相乗効果も期待される。

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 4 ヶ所の刺激点を選択することが可能であった。しかし、1 本

の電極の上にある刺激点の中からのみの選択であるため、電極の走行に沿った刺激のみが可能であった。一方、シナジーニューロステイミュレータでは、2本の電極の合計8ヵ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。これまでは縦方向の刺激のみが可能であったが、2本の電極を平行に挿入することによって、横方向の通電も可能となった。また、2本の電極を用いて8ヵ所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 (Fig.3)。

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⁹⁾。しかし、新たに使用可能となった Dual-lead SCS を用いることによって、post-stroke pain や幻肢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、low-dose ketamine 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。特に、これまで脊髄刺激の適応外と考えられていた post-stroke pain 症例においても半数で十分に満足結果が得られた事実は重要である。各種の神経障害性疼痛に対するケタミンの有効性も報告^{1,5,10,12,13,17,22)}されており、神経障害性疼痛に対する新たな治療法の開発に役立つものと期待されている。本研究で行った Dual-lead SCS と low-dose ketamine 点滴療法の併用は、新たな神経障害性疼痛の治療法として発展が期待され、今後の更なる症例の蓄積が必要と考える。

文 献

- 1) Backonja, M., Arndt, G., Gombor, K.A., et al., Response of chronic neuropathic pain syndrome to ketamine: a preliminary study, *Pain*, 56 (1994) 51-57.
- 2) Coderre, T.J., Katz, J., Vaccarino, A.L., et al., Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence, *Pain*, 52 (1993) 259-285.
- 3) Davies, S.N., 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.*, 424 (1987) 402-406.
- 4) 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.*, 70 (1986) 143-147.
- 5) Goldberg, M.E., Domskey, R., Scaringe, D., et al., Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome, *Pain Physician*, 8 (2005) 175-179.
- 6) Haley, J.E., Sullivan, A.F., Dickenson, A.H., Evidence for spinal NMDA receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat, *Brain Res.*, 518 (1990) 218-226.
- 7) Holsheimer, J., Nuttin, B., King, G.W., et al., Clinical evaluation of paresthesia steering with a new system for spinal cord stimulation, *Neurosurgery*, 42 (1998) 541-549.
- 8) Kanai, A., Sarantopoulos, C., McCallum, B., et al., Painful neuropathy alters the effect of gabapentin on sensory neuron excitability in rats, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 48 (2004) 507-512.
- 9) Kumar, K., Toth, C., Nath, R.K., et al., Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain-some predictors of success: a 15-year experience, *Surg. Neurol.*, 50 (1998) 110-120.
- 10) Kvarnstrom, A., Karlsten, R., Quiding, H., et al., The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 48 (2004) 498-506.
- 11) Loeser, J.D., Ward, A.A., Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord, *Arch. Neurol.*, 17 (1967) 48-50.
- 12) Mathisen, L.C., Skjelbred, P., Skoglund, L.A., et al., Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain, *Pain*, 61 (1995) 215-220.
- 13) Nikolajsen, L., Hansen, C.L., Nielsen, J., et al., The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input, *Pain*, 67 (1996) 69-77.

- 14) Oye, I., Paulsen, O., Maurset, A., Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260 (1992) 1209-1213
- 15) Persson, J., Axelsson, G., Hallin, R.G., et al., Beneficial effects of ketamine in a chronic pain state with allodynia, possibly due to central sensitization, *Pain*, 60 (1995) 217-222.
- 16) Rainov, N.G., Demmel, W., Heidecke, V., Dual electrode spinal cord stimulation in chronic leg and back pain, *Acta Neurochir. Suppl.*, 97 (2007) 85-89.
- 17) Stannard, C.F., Porter, G.E., Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain, *Pain*, 54 (1993) 227-230.
- 18) Schaible, H.G., Grubb, B.D., Neugebauer, V., et al., The effects of NMDA antagonists on neuronal activity in cat spinal cord evoked by acute inflammation in the knee joint, *Eur. J. Neurosci.*, 3 (1991) 981-991.
- 19) Shimoyama, M., Shinomiya, N., Hori, Y., Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn, *Pain*, 85 (2000) 405-414.
- 20) Patel, M., Gonzales, M., Bramwell, S., et al., Gabapentin inhibits excitatory transmission in the hyperalgesic spinal cord, *Br. J. Pharmacol.*, 130 (2000) 1731-1734.
- 21) Person, J., Axelsson, G., Hallin, R.G., et al., Beneficial effects of ketamine in a chronic pain state with allodynia, possibly due to central sensitization, *Pain*, 60 (1995) 217-222.
- 22) Vick, P.G., Lamer, T.J., Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine, *Pain*, 92 (2001) 311-313.
- 23) Yamamoto, T., Katayama, Y., Tsubokawa, T., et al., Usefulness of the morphine/ thiamylal test for the treatment of deafferentation pain, *Pain Res.*, 6 (1991) 143-146.
- 24) 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*, 72 (1997) 5-12.
- 25) 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: 求心路遮断痛の診断と治療, 29 (2008) 119-126.
- 26) 山本隆充, 大淵敏樹, 片山容一, 中枢性疼痛に対するケタミン点滴療法, ペインクリニック, 28 (2007) 560-565.

Address for correspondence: Takiamitsu Yamamoto
Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science
Nihon University School of Medicine
30-1 Ohyaguchi Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan
TEL: 03-3972-8111 (ext. 2230) / FAX: 03-3972-8292
E-mail: nusmyama@med.nihon-u.ac.jp