Review Article

Neuromodulation therapy for post-stroke pain

Takamitsu Yamamoto¹, Mitsuru Watanabe², Kazutaka Kobayashi²,
Hideki Oshima², Chikashi Fukaya², and Atsuo Yoshino²

¹ Neuromodulation Center, Sonodakai Rehabilitation Hospital

² Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

Abstract

We have reported that 5 Hz cervical spinal cord stimulation (SCS) increased cerebral blood flow and induced muscle twitches in the upper extremities, and minimally conscious state patients showed a remarkable recovery of consciousness and motor function in the upper extremities compared with that in the lower extremities. From the findings of our previous study, we have applied 5 Hz cervical SCS in combination with conventional 20 Hz cervical SCS to induce paresthesia over the painful area in poststroke pain patients. We report a new SCS technique for post-stroke pain and motor weakness.

Twenty-two poststroke pain patients underwent pharmacological evaluation and dual-lead SCS trials or implantation. For the pharmacological evaluation, ketamine, morphine, and thiopental tests were carried out. Using a Touhy needle, a four or eight-contact flexible cylinder-type electrode was inserted into the epidural space of the cervical or thoracic vertebrae. The patients received 5 Hz cervical SCS to induce muscle twitches for five minutes in one session, and five sessions per day were carried out. In addition, patients underwent 20 Hz cervical SCS to induce paresthesia as much as they required.

During the 20 Hz SCS test period in the 22 patients, pain relief was estimated as excellent ($\geq 60\%$ VAS score reduction) in six patients, good (30 – 59% reduction) in nine patients, fair (10 – 29% reduction) in four patients, and poor ($< 10\%$ reduction) in three patients. Three patients with poor estimated pain relief were not treated with chronic SCS. Twenty-four months after chronic SCS in 19 patients, pain relief was estimated as excellent in three patients, good in nine patients, and fair in seven patients. The %VAS score reduction 24 months after chronic SCS and the results of the ketamine test showed a significant correlation ($r=0.670$, $p=0.001$) by Pearson's correlation coefficient test. However, the %VAS score reduction and the thiopental ($r=0.291$, $p=0.227$) and morphine ($r=0.327$, $p=0.172$) tests showed no significant correlation. In patients treated with a combination of cervical 5 Hz and 20 Hz SCS, the motor function of the upper extremities recovered remarkably.

The pharmacological evaluation of poststroke pain is a useful tool for the selection of candidates for SCS, and low-dose ketamine drop infusion method is useful for increasing the effect of SCS. The combination of 5 Hz and 20 Hz SCS is a new neuro-

modulation and neurorehabilitation technique for poststroke pain with motor weakness.

Keywords

Post-stroke pain; Motor cortex stimulation; Spinal cord stimulation;
Transcranial magnetic stimulation; Ketamine

Received: 27 August 2018

脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション治療

山本 隆充¹／渡辺 充²／小林 一太²
大島 秀規²／深谷 親²／吉野 篤緒²

¹ 苑田会リハビリテーション病院 ニューロモデュレーションセンター

² 日本大学医学部 脳神経外科学系 神経外科学分野

はじめに

今から112年前にDejerineとRoussy⁵⁾が視床後外側で腹側尾側部を視床痛の責任病巣として報告しているが、視床痛はいまだに難治性の疾患として扱われている。CTならびにMRIの開発によって、脳卒中後に出現する半側四肢と顔面を含む難治性疼痛の原因病巣が、視床のみならず内包や視床皮質間線維などの障害でも出現することが明らかとなった。そこで最近では、Wallenberg症候群など、脳幹の損傷も含めて、脳卒中後の痛みをpost-stroke painと総称している。また、post-stroke painの出現率について、Andersonら²⁾は脳卒中発症後1ヵ月後で4.8%、6ヵ月後で6.5%、12ヵ月後で8.4%と報告している。また、Bowsher⁴⁾は慢性期脳卒中患者では11%の発症率と報告しており、多くの患者さんがpost-stroke painを発症していることになる。

近年、ニューロモデュレーション技術は著し

い発展を遂げ、疼痛治療を目的として慢性植込み電極による大脳皮質運動野刺激療法^{11,14)}、経頭蓋磁気刺激による大脳皮質運動野刺激療法^{6,7)}、脳深部刺激療法¹⁵⁾、脊髄刺激療法^{1,20)}、体内埋め込み型ポンプを用いた髄腔内持続薬物注入²²⁾などが臨床応用されている。ニューロモデュレーション技術の中でも、薬物療法によって十分な除痛効果が得られないpost-stroke painに対しては、いつでも刺激のON-OFFを患者自身で選択することが可能で、経皮的に刺激電極を挿入できる脊髄刺激療法が選択されることが多い^{1,20)}。また、大脳皮質運動野刺激では疼痛のみならず運動機能の回復も期待できることから、post-stroke painに対する有力な治療法と考えられている^{8,9)}。

本稿では、脊髄刺激療法を用いたpost-stroke painの治療における患者選択のポイントとして、疼痛治療に必要な薬物負荷試験^{16,17)}と、その結果に基づいた低用量ケタミン点滴療法¹⁸⁾について解説する。さらに、除痛を目的とした20 Hz

で疼痛部に paresthesia を誘発する脊髄刺激と運動機能回復を意図した 5 Hz で muscle twitch を誘発する脊髄刺激を併用する方法^{19,21)}を, post-stroke pain に対する新たなニューロモデュレーションとして紹介したい。

薬物負荷試験の意義と方法 (日本大学脳神経外科)

これまでに、ケタミンが有効な症例では脳脊髄刺激療法の有効例が多く、脳脊髄刺激療法の適応決定に有用であることを報告してきた^{17,18,20)}。また、ケタミンが有効な患者においては、低用量ケタミン点滴療法を用いることも可能であり、治療法の決定のみならず、治療そのものに利用することができるメリットがある^{3,18)}。一方、チオペンタールテストによって入眠する直前まで VAS が低下しない症例は各種の治療に対して抵抗性であるので、侵襲を伴う外科的な治療法の適応から除くことが可能であるとともに、その後の治療方針の決定にも役に立つ^{18,20)}。さらに、モルヒネは侵害受容性疼痛に有効で、侵害受容性疼痛の要素を検討するのに有用である。

日本大学脳神経外科で用いている薬物負荷試験では、ケタミンテストとして 5 分間隔で生理食塩水を 2 回投与後、同様に 5 分間隔でケタミン塩酸塩を 5 mg、合計 25 mg まで静脈内投与する。モルヒネテストでは、同様に 5 分間隔でモルヒネ塩酸塩 3 mg を合計 18 mg まで静脈内投与する。また、チオペンタールテストでは、同様に 50 mg のチオペンタールナトリウムを、5 分間隔で合計 250 mg 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^{17,20)}。

薬物負荷試験の評価方法としては、visual analogue scale (VAS) を連続的に測定し、(薬物

投与後の VAS 値 ÷ 薬物投与前の VAS 値) × 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 sensitive case、40% 以下のものを resistant case としている^{17,20)}。

Post-stroke pain に対する 薬物負荷試験の結果

120 例の post-stroke pain に対するケタミンテストの結果では、自発痛に対して ketamine-sensitive であった症例が 55 例 (45.8%) であった。また、自発痛について明らかな改善を認めない症例でも、アロディニアが抑制された症例が 8 例存在した。これらの結果から、120 例の post-stroke pain に対してケタミンは 63 例 (52.5%) の症例に有効であった。また、ketamine-sensitive な群についての検討では、ケタミン 20 mg の投与によって VAS が平均で 70% 以上減少した。さらに、25 mg 投与によっても明らかな変化を認めなかったため、low-dose ketamine 点滴療法の量を 20 mg (0.33 mg/kg) に決定した。

チオペンタールテストでは、thiopental-sensitive な症例は 120 例中 59 例 (49.2%) であった。チオペンタールテストでは全例がテスト中に入眠してしまうが、23 例 (19.2%) では入眠直前まで VAS が全く変化せずに入眠した。このように意識レベルが著しく低下する入眠直前となっても全く VAS の減少を認めない症例は、各種の治療に抵抗性であり、脳脊髄刺激療法の適応から除外する必要がある。また、morphine-sensitive な症例が 120 例中 25 例 (20.8%) 存在したが、このような症例では肩関節の亜脱臼、四肢の関節拘縮などを合併している例が多く認められた。

A: 0(-), 1(+) ----- 2.7V
 B: 2(-), 3(+), 9(+) ----- 2.5V
 C: 5(-), 6(+) ----- 2.4V
 D: 5(-), 6(+), 12(+) --- 2.5V

Fig.1 Example of Dual-lead SCS in post-stroke patient. The tips of the dual-lead SCS electrodes were placed at C2 and C3. A to D indicate the area of paresthesia induced by dual-lead SCS, polarity of stimulation point, and stimulation intensity.

Low-dose ketamine 点滴療法 (日本大学脳神経外科)

Low-dose ketamine 点滴療法は、薬物負荷試験で ketamine-sensitive な症例を対象として、100 ml の生理食塩水に 20 mg のケタラール® (0.33 mg/kg) を加え、約 1 時間かけて点滴する¹⁸⁾。長期的に low-dose ketamine 点滴療法を施行した 26 症例の検討では、点滴後に明らかに痛みが抑制される持続時間は 1～6 時間以内が最も多く、24 時間以内が 77% であったが、24 時間以上持続する症例も 23% 存在した。ケタミンの長期投与による耐性の有無についての検討では、20 mg で開始した 26 症例中、6 ヶ月後も 20 mg が 19 症例、21～30 mg が 5 症例、10～19 mg が 2 症例で、モルヒネのような耐性を認めないことが重要であると考えられる。一般にケタミンの副作用として情動面の変化などが議論されることが多いが、このような副作用が出現する症例は大多数が ketamine-resistant の症例であり、適切な薬物負荷試験の結果に基づいて施行することで、安全に使用することができ

ると考える¹⁸⁾。

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痛みを軽減することが疼痛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。併用薬はマプロチニン塩酸塩 (Ludiomil®) 10～30 mg/日、プロマゼパム (Lexotan®) 2～6 mg/日、プレガバリン (リリカ®) 150～600 mg/日を投与する。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。

脳脊髄刺激療法と薬物負荷試験との比較

Dual-lead spinal cord stimulation (dual-lead SCS) は、経皮的に円柱状の脊髄刺激電極を 2 本平行に脊髄硬膜外腔に挿入して、脊髄刺激を行う²⁰⁾ (Fig.1)。この dual-lead SCS による VAS の減少率と薬物負荷試験による VAS の減少率は、ketamine-sensitive な症例と ketamine-

Fig.2 The %VAS reduction by SCS shows significant difference between ketamine-sensitive cases and ketamine-resistant cases during the test SCS period (A) ($p=0.003$) and 24 months after chronic SCS (B) ($p=0.018$), as determined by Mann-Whitney's U test. However, there were no significant difference between thiopental-sensitive and thiopental-resistant cases, and between morphine-sensitive and morphine-resistant cases, as shown by Mann-Whitney's U test.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

resistant な症例との比較では、ketamine-sensitive 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 ヶ月後 ($p=0.018$) で高かった (Mann-Whitney's U test)。しかし、モルヒネテストならびにチオペンタールテストにおける sensitive 例と resistant 例の比較では、有意差を認めなかった (Fig.2)。また、薬物負荷試験と 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認めた ($r=0.670$, $p=0.001$, Pearson's correlation coefficient test) が、モルヒネテスト ($r=0.327$, $p=0.172$) ならびにチオペンタールテスト ($r=0.291$, $p=0.227$) では有意な相関を認めなかった²⁰⁾。

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 ヶ月後の比較では、ケタミンテスト ($r=0.711$, $p<0.001$) ならびにチオペンタールテスト ($r=0.752$, $p<0.001$) で相関を認めたが、モルヒネテスト ($r=0.151$, $p=NS$) は相関を認め

なかった¹⁷⁾。さらに、経頭蓋磁気刺激直後との比較では、ケタミンテスト ($r=0.503$, $p=0.012$)、モルヒネテスト ($r=0.526$, $p=0.009$)、チオペンタールテスト ($r=0.609$, $p=0.002$) のいずれとも相関を認めたが、ケタミンが有効な症例が最も多く認められた¹⁰⁾。

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。Ketamine-sensitive な症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 post-stroke pain 症例では、少なくともモルヒネ、ケタミン、チオペンタールを用い

Fig.3 Opening and closing of hand within 15 seconds (A), Fugl-Meyer Assessment of upper extremity (B), and Grasping Power (C) were evaluated before stimulation, one month after the start of stimulation, and three months after the start of stimulation by Kruskal-Wallis test.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

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られる。また、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、ケタミンの除痛効果との関係が想起される^{12,13)}。

これらの事実から、難治性の脳卒中後疼痛に対する薬物負荷試験に基づく脳脊髄刺激療法は大変に有用である。また、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脳脊髄刺激療法の効果を高めることができるので、優れた治療効果が得られるものと考えられる。

Muscle twitch を誘発する脊髄刺激療法と運動機能回復

わたしたちは minimally conscious state の治療を目的に、5 Hz で上肢の muscle twitch を誘発する脊髄刺激を日中のみ 5 分間 ON、30 分間

OFF を繰り返し、刺激が ON の状態では脳血流が約 20% 増加すること、また muscle twitch を誘発しない下肢に比較して muscle twitch を誘発した上肢の運動回復が著しいことを報告した¹⁹⁾。そこで、新たなニューロモデュレーション技術として、疼痛治療を目的として 20 Hz で疼痛部に paresthesia を誘発する刺激（適時、患者が選択する）に加えて、5 Hz で上肢の muscle twitch を誘発する刺激（1 回に 5 分間で、1 日に 5 回）を併用し、疼痛に対する効果と運動機能に対する効果について検討した。また、医師用プログラマーを用いて前胸部皮下の Implantable Pulse Generator（植込み型刺激装置）をチェックして、muscle twitch を誘発する刺激を 1 回に 5 分間、1 日に 5 回の刺激を正確に施行している 6 例について検討した。

運動機能の評価として、15 秒間に何回グーパーをできるかの検討では、刺激開始後 1 ヶ月 ($p < 0.05$) ならびに 3 ヶ月 ($p < 0.01$) で有意な改善

を認めた (Kruskal–Wallis test, Benferroni / Dunn)。また、握力の変化についての検討では、1 ヶ月では有意差を認めなかったが、3 ヶ月後には有意な改善を認めた ($p < 0.01$)。さらに Fugl–Meyer Scale についての検討では、1 ヶ月後では有意な変化を認めなかったが、3 ヶ月後には有意な改善を認めた ($p < 0.05$) (Fig.3)。この6症例はいずれも脳卒中発症後12 ヶ月以上を経過しており、リハビリテーションは終了しているため、脊髄刺激の効果と考えられた。

脊髄後索上に留置した刺激電極によって muscle twitch を誘発する機序としては、脊髄後根から脊髄後角、脊髄前角を経由して前根への脊髄反射弓が重要な役割を担っているものと考えられる。機序としては、脊髄後索刺激によって後根へ電流が spread して脊髄反射弓を刺激する、あるいは脊髄後角から後索へのファイバーを逆行性に刺激して脊髄反射弓を刺激するものと考えられた²¹⁾。Post-stroke pain の症例では運動麻痺を合併していることが多いので、脊髄刺激によって疼痛部に 20 Hz で paresthesia を誘発して疼痛を軽減することが可能である。同時に 5 Hz で muscle twitch を誘発する刺激を加えることによって、疼痛と運動麻痺の治療を同時に行うことができることが明らかになった。このような方法は、脊髄刺激を用いた新たなニューロモデュレーション技術として、今後のさらなる発展が期待される。

文 献

- 1) Aly, M.M., Saitoh, Y., Hosomi, K., Oshino, S., Kishima, H., Yoshimone, T., Spinal cord stimulation for central poststroke pain, *Neurosurgery*, 67 (2010) 206–211.
- 2) Andersen, G., Vestergaard, K., Ingeman-Nielsen, M., Jensen, T.S., Incidence of central post-stroke pain, *Pain*, 61 (1995) 187–193.
- 3) Backonja, M., Amdt, G., Gombor, K.A., Check, B., Zimmeran, M., Response of chronic neuropathic pain syndrome to ketamine: A preliminary study, *Pain*, 56 (1994) 51–57.
- 4) Bowsher, D., Stroke and central poststroke pain in an elderly population, *J. Pain*, 2 (2001) 258–261.
- 5) Dejerine, J., Roussy, G., Le syndrome thalamique, *Rev. Neurol.*, 14 (1906) 521–532.
- 6) Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y., Uozumi, T., Yamamoto, T., Saitoh, Y., Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial, *Pain*, 154 (2013) 1065–1072.
- 7) Hosomi, K., Kishima, H., Oshino, S., Hirata, M., Tani, N., Maruo, T., Yorifuji, S., Yoshimine, T., Saitoh, Y., Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain, *Pain*, 154 (2013) 1352–1357.
- 8) Hosomi, K., Morris, S., Sakamoto, T., Taguchi, J., Maruo, T., Kageyama, Y., Kinoshita, Y., Goto, Y., Shimokawa, T., Koyama, T., Saitoh, Y., Daily repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke upper limb paresis in the subacute period, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 25 (2016) 1655–1664.
- 9) Katayama, Y., Fukaya, C., Yamamoto, T., Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response, *J. Neurosurg.*, 89 (1998) 585–591.
- 10) Matsumura, Y., Hirayama, T., Yamamoto, T., Comparison between pharmacological evaluation and repetitive transcranial magnetic stimulation-induced analgesia in poststroke pain patients, *Neuromodulation*, 16 (2013) 349–354.
- 11) Saitoh, Y., Shibaya, M., Hirano, S., Hirata, M., Mashimo, T., Yoshimone, T., Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain: Report of eight cases, *J. Neurosurg.*, 92 (2000) 150–155.
- 12) Smits, H., Ultenius, C., Deumens, R., Koopmans G.C., Honig, W.M., Linderth, B., Joosten, E.A., Effect of spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain relates to degree of tactile allodynia, *Neuroscience*, 143 (2006) 541–546.
- 13) Song, Z., Ultenius, C., Meyerson, B.A., Linderth, B., Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanism: an experimental study

- in a rat model of mononeuropathy, *Pain*, 147 (2009) 241–248.
- 14) Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S., Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain, *J. Neurosurg.*, 78 (1993) 393–401.
 - 15) Ward, M., Mammis, A., Deep brain stimulation for the treatment of Dejerine–Roussy syndrome, *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 95 (2017) 298–306.
 - 16) Yamamoto, T., Katayama, Y., Tsubokawa, T., Koyama, S., Maejima, S., Hirayama, T., Usefulness of the morphine/thiopental test for the treatment of deafferentation pain, *Pain Res.*, 6 (1991) 143–146.
 - 17) Yamamoto, T., Katayama, Y., Hirayama, T., Tsubokawa, T., Pharmacological classification of central post–stroke pain: Comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy, *Pain*, 72 (1997) 5–12.
 - 18) Yamamoto, T., Katayama, Y., Obuchi, T., Kano, T., Kobayashi, T., Oshima, H., Fukaya, C., Drug challenge test and drip infusion of ketamine for post–stroke pain, *Pain Res.*, 24 (2009) 191–199.
 - 19) Yamamoto, T., Katayama, Y., Obuchi, T., Kobayashi, K., Oshima, H., Fukaya, C., Spinal cord stimulation for treatment of patients in the minimally conscious state, *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 52 (2012) 475–481.
 - 20) Yamamoto, T., Watanabe, M., Obuchi, T., Kano, T., Kobayashi, K., Oshima, H., Fukaya, C., Yoshino, A., Importance of pharmacological evaluation in the treatment of poststroke pain by spinal cord stimulation, *Neuromodulation*, 19 (2016) 744–751.
 - 21) Yamamoto, T., Watanabe, M., Obuchi, T., Kobayashi, K., Oshima, H., Fukaya, C., Yoshino, A., Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state: Changes in consciousness level and motor function, *Acta Neurochir. Suppl.*, 124 (2017) 37–42.
 - 22) Zuniga, R.E., Schlicht, C.R., Abram, S.E., Intrathecal bupivacaine is analgesic in patients with chronic pain, *Anesthesiology*, 92 (2000) 876–880.

Address for correspondence: Takamitsu Yamamoto
Neuromodulation Center,
Sonodakai Rehabilitation Hospital
1-21-10 Hokima, Adachi-ku, Tokyo 121-0064, Japan

※ 本稿は第 40 回日本疼痛学会（2018 年 7 月，長崎）
「シンポジウム 1：脳卒中後疼痛研究の最前線」の
講演内容をまとめたものである。