Ketamine Test for the Central Deafferentation Pain Patients : Comparison with the Morphine/Thiamylal Test and the Stimulation Therapy

Takamitsu Yamamoto, Yoichi Katayama, Takashi Tsubokawa,
Teruyasu Hirayama and Sadahiro Maejima

*Department of Neurological Surgery, Nihon University
School of Medicine, Tokyo, Japan*

(Received 3 June, 1994)

Abstract

We have already reported the usefulness of the morphine/thiamylal test for the treatment of deafferentation pain patients. In this report, ketamine test was also added for the pharmacological classification of central deafferentation pain. A total of 25 patients with intractable central deafferentation pain, treated by motor cortex stimulation (n=23) and spinal cord stimulation (n=2), including cases with thalamic pain (n=19), Wallenberg syn. (n=3), post spinal cord injury (n=2) and phantom limb pain (n=1) formed the subjects of this study.

Among these cases, morphine was effective in 12 %, thiamylal was effective in 68 % and ketamine was effective in 54 %. Cases who showed pain reduction with thiamylal and ketamine test showed good results with chronic motor cortex and spinal cord stimulation. We conclude that not only AMPA receptor but also NMDA receptor play an important role in central deafferentation pain, and that pharmacological classification of central deafferentation pain is useful for predicting the efficiency of chronic brain stimulation therapy.

Key words : deafferentation pain, ketamine, NMDA receptor

Central deafferentation pain 症例に対するケタミンテストの効果
—モルフィン, パルビタールテストならびに脳脊髄刺激との比較から—
山本 隆充 片山 容一 坪川 孝志 平山 晃康 前島 貞裕
日本大学医学部 脳神経外科学教室

緒 言

私どもは、これまで難治性疼痛の薬理学的分類ならびに治療法の選択を目的として、morphine test と barbiturate test を臨床応用し、somatogenic pain には morphine、deafferentation pain には barbiturate が有効であることを確認した^{10,12)}。その結果、morphine test のみが有効な例には pain clinic での治療や経口モルフィンの投与、barbiturate test のみが有効な例には脳脊髄刺激療法、morphine test、barbiturate test ともに無効の例には診療内科での治療を第一選択としてきた。

近年、知覚求心路におけるシナプス伝達ならびに受容体の研究が進む中で、知覚求心路遮断後に中枢側ニューロンに発生する過剰活動が deafferentation pain の原因と考えられ^{3,7)}、このニューロンの過剰活動について、興奮性アミノ酸によるシナプス伝達の関与が報告されている^{2,4)}。また、興奮性アミノ酸である glutamate に対する barbiturate の抑制効果が報告されていることから¹⁾、deafferentation pain の発現機構における興奮性アミノ酸受容体の関与についての検討が必要と考えられる。

そこで私どもは、morphine test、barbiturate test に加えて、glutamate の NMDA receptor のオープンチャンネルブロッカーである ketamine を用いた ketamine test を加えて、中枢性疼痛の薬理学的評価ならびに脳脊髄刺激療法の効果との比較を行った。

方 法

対象は、中枢神経系に損傷を有する central deafferentation pain 症例で、大脳皮質運動領刺激または脊髄硬膜外刺激を行った 25 例とした。疼痛の種類は、視床痛 19 例、Wallenberg 症候群 3 例、脊髄損傷後疼痛 2 例、幻肢痛に対する Dorsal Root Entry Zone (DREZ) の破壊後 1 例であった。末梢神経に損傷を有する peripheral deafferentation pain 症例で、視床知覚中継核刺激を行った症例は今回の検討

には含まれていないが、幻肢痛に対して DREZ の破壊が行われているため、大脳皮質運動領の刺激を行った 1 例は含まれている。また、刺激部位としては、脊髄損傷後の疼痛の 2 例に対しては、脊髄硬膜外刺激、その他の 23 例に対しては、大脳皮質運動領刺激を行っている。

薬理学的検討として、morphine test ならびに barbiturate test を 25 例に、ketamine test は最近経験した 13 例に施行している。

これらのテストは、visual analogue scale で痛みの評価を行い、薬物投与によって、痛みが投与前の 60 % 以下となったものを有効とした。Morphine test は、5 分間隔で塩酸モルフィンを 3 mg、合計 15 mg まで静脈内投与を行い、その後ナロキソン 0.2 mg を 2 回投与している。Barbiturate test は、同様に 50 mg の thiamylal sodium を、5 分間隔で合計 250 mg まで静脈内投与した。また、途中で入眠した場合は、その時点で投与を中止した。Ketamine test は、ketamine hydrochloride 5 mg を 5 分間隔で合計 25 mg 投与した (Fig. 1)。

大脳皮質運動領ならびに脊髄硬膜外刺激には、メドトロニクス社製 RESUME 電極を用いた^{8,9)}。大脳皮質運動領刺激は、疼痛部位に対応する motor cortex を硬膜上から刺激し、脊髄硬膜外刺激は、脊髄損傷部に近接する吻側を刺激部位とした。また、脳脊髄刺激システムの慢性植え込みに先立って約 1 週間のテスト刺激を行い、除痛効果の得られない症例に対しては慢性植え込みを行わず、テスト刺激のみとした。RESUME 電極は 7 mm 幅の合成樹脂の平板上に、直径 5 mm の円盤電極が 5 mm 間隔で 4 個並んだもので、刺激装置内のスイッチの切り替えによって、刺激システムの implantation 後も刺激部位の変更が可能となっているので、刺激部位ならびに刺激電流の方向を適時調整している。脳脊髄刺激による除痛効果は、visual analogue scale の比較によって、疼痛の減少した割合によって、excellent (100-80 %), good (79-60 %), fair (59-40 %), poor (39-

A) morphine test

B) barbiturate test

C) ketamine test

Fig. 1

0%) の4段階に評価した。

結 果

1. Central deafferentation pain に対する

morphine, barbiturate, ketamine test の効果

Central deafferentation pain に対する各テストの除痛効果を比較すると, morphine test では25例中3例(12%), barbiturate test では25例中17例(68%), ketamine test では13例中7例(54%)で明らかな除痛効果が得られた。また, 脊髄損傷後疼痛の1例を除いて, ketamine test が有効な症例は barbiturate test も有効であった (Table 1)。

2. Morphine, barbiturate, ketamine test と

脳脊髄刺激による除痛効果の比較

脳脊髄刺激の効果との比較では, morphine test が無効であった22例中13例(59%), barbiturate test が有効であった17例中12例(71%), ketamine test が有効であった7例中5例(71%)で, excellent-good の満足できる除痛効果が得られた。また, barbiturate test が無効な症例では8例中0例(0%), ketamine test が無効な例では6例中1例(17%)と, 脳脊髄刺激法の効果は, ほとんど認められなかった。

3. 薬理学的分類と治療効果

Morphine, barbiturate, ketamine test 3者の結果が同時に確認できた13例は, thalamic pain 8例, Wallenberg syn. 3例, spinal cord injury 後1例, phantom limb pain に対する DREZ 破壊後1例で, 全テストの結果と脳脊髄刺激の効果を Table 1 に示す。Barbiturate test ならびに ketamine test が有効であったものが6例, barbiturate test が有効で ketamine test が無効のものが2例, barbiturate test が無効で ketamine test が有効なもの1例, barbiturate ならびに ketamine test が無効なもの4例であった。

脳脊髄刺激の効果との比較では, barbiturate ならびに ketamine test 有効では6例中5例で motor cortex 刺激にて著効を認め, barbiturate test 有効で ketamine test 無効の2例中1例が著効を呈したが, ketamine のみ有効の1例, ketamine ならびに morphine test 無効の4例では十分な除痛効果が得られ

Table 1

	Age	Sex	Cause of Pain	Barbiturate	Morphine	Ketamine	Result
1.	56	M	Wallenberg Syn.	+	—	+	Excellent
2.	57	M	Thalamic Pain	+	—	+	Excellent
3.	52	F	Thalamic Pain	+	—	+	Good
4.	65	F	Phantom + DREZ	+	+	+	Good
5.	44	F	Wallenberg Syn.	+	—	+	Good
6.	53	M	Wallenberg Syn.	+	—	+	Good
7.	65	M	Thalamic Pain	+	—	—	Good
8.	28	M	Thalamic Pain	+	—	—	Fair
9.	69	M	Spinal Cord Injury	—	—	+	Fair
10.	67	F	Thalamic Pain	—	—	—	Fair
11.	56	M	Thalamic Pain	—	—	—	Fair
12.	44	M	Thalamic Pain	—	—	—	Poor
13.	57	F	Thalamic Pain	—	—	—	Poor

なかった。

考 察

Ketamine は、一般に麻酔薬として用いられているが、麻酔域値以下の投与量では除痛効果の得られることが報告され⁹⁾、NMDA receptor のオープンチャンネルブロッカーとしての作用が重要な役割を担っているものと考えられている¹¹⁾。近年、知覚求心路における受容体の研究が進む中で、興奮性アミノ酸を伝達物質とする受容体の存在が注目され、NMDA receptor は有害刺激の認知に関与し、特に知覚入力系に損傷を認める状況において、その関与が著明であることが報告されている^{2,4)}。Glutamate は中枢神経系に広範に存在する興奮性アミノ酸で、受容体を活性化する agonist により、その受容体は AMPA/kainate と NMDA receptor に分類されている。NMDA receptor に伝達物質が作用すると、Na⁺、K⁺の移動に加えて Ca⁺⁺の細胞内移動が出現する。NMDA receptor の異常興奮は細胞内 Ca⁺⁺の異常増加をもたらし、ニューロンの初期 burst firing 発生の trigger となると考えられている⁴⁾。このニューロンの burst firing は、末梢神経損傷後の脊髄後角ニューロン、脊髄損傷後の視床ニューロン、視床損傷後の大脳皮質知覚領など、主として損傷部の上位ニューロンに認められ、deafferentation pain の発現と密

接な関連を有していることから、deafferentation pain に対する ketamine の効果が期待される^{3,4,6,7)}。

一方、barbiturate は GABA 受容体の感受性を高めるとともに、興奮性アミノ酸である glutamate の神経伝達を抑制することが報告されており、glutamate の各種受容体に作用し、Ca⁺⁺の細胞内流入を抑制することも確認されている¹⁾。また、barbiturate の種類によっても、glutamate の各受容体に対する作用が異なるため、Ca⁺⁺の細胞内流入を抑制する効果に差を認め、secobarbital、pentobarbital に比較して、超短時間作用型である thiamylal の作用が最も効果的であることも報告されていることから¹⁾、barbiturate test として thiamylal を選択している。

今回の検討では、症状ならびに経過から central deafferentation pain と診断された症例のうち、barbiturate test が有効であった症例は 68 %、ketamine test が有効であった症例は 54 % であり、NMDA receptor を中心とする glutamate の神経伝達機構が、deafferentation pain の発現に重要な役割を担っていることを示唆する結果であると考えられる。しかし、私どもが検討した peripheral deafferentation pain 症例に対する barbiturate test の結果では¹²⁾、12 例中 12 例 (100 %) で除痛効果が認められたことから、central deafferentation pain の症例では、barbiturate test の

有効率が低く、ketamine test も同様の結果が推測される。この原因として、peripheral deafferentation pain は手足の切断による幻肢痛を始めとして、損傷部位ならびに原因疾患の診断が容易であるとともに、意識に関与する神経組織に損傷を認めないことから、deafferentation そのものが疼痛の主たる原因となっている。しかし、視床痛を始めとする central deafferentation pain では、情動障害、抑うつ状態を呈したり、心因荷重と診断される症例も数多く存在することから、deafferentation のみならず他の因子が強く関与しているものと考えられ、治療法の選択に際して、morphine, barbiturate, ketamine test による薬理学的評価が特に必要である。

Deafferentation pain の治療法として私どもは、peripheral deafferentation pain に対しては視床知覚中継核刺激^{3,7)}を行い、12 例中 9 例で長期にわたる除痛効果を認め、phantom limb pain, stump pain の症例では 5 例全例で長期にわたる除痛効果が得られている¹²⁾。Phantom limb pain, stump pain の症例全例が barbiturate 有効、morphine 無効であったのに比較して、post herpetic neuralgia の症例では 4 例全例が barbiturate 有効であったが、3 例で morphine も有効で、特異な結果であった。また、post herpetic neuralgia の症例では視床中継核刺激で十分に満足できる除痛効果が得られない症例も存在することから、post herpetic neuralgia は deafferentation pain のみならず、somatogenic pain の要素も混在しているのではないかと考えられる。そこで、純粋な deafferentation pain 症例を選択する目的で、barbiturate 有効で morphine 無効な症例に対して視床知覚中継核刺激を行えば、非常に高い確率で効果が得られるものと考えられる。

Central deafferentation pain に対しては、脊髄損傷後疼痛を除いて、大脳皮質運動領の刺激を行っている^{8,9)}。これは、脊髄損傷後疼痛では一般に両側性の疼痛を訴えるためで、片側性の疼痛の場合には大脳皮質運動領刺激を選択している。Central deafferentation pain 症例に対する脳脊髄刺激療法の効果も、barbiturate, ketamine test が有効な症例では約

70 % の症例で、除痛効果が認められたの比較して、barbiturate, ketamine test が無効な症例では、ほとんど除痛効果が認められなかった。したがって、脳脊髄刺激療法の適応を決定するためにも、deafferentation pain の薬理学的背景を明らかにすることが大切である。

文 献

- 1) Cai, Z. and McCaslin., Acute, chronic and differential effects of several anesthetic barbiturates on glutamate receptor activation in neuronal culture, *Brain Research*, **611** (1993) 181-186.
- 2) Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L. and Melzack, R., Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence, *Pain*, **52** (1993) 259-285.
- 3) Katayama, Y., Tsubokawa, T., Sugitani, M. and Hirayama, T., Inhibition of hyperactive trigeminal subnucleus caudalis neurons after experimental trigeminal rhizotomy in response to thalamic sensory relay nucleus stimulation, *Neurological Research*, **8** (1986) 97-101.
- 4) Koyama, S., Katayama, Y., Maejima, S., Hirayama, T., Fujii, M. and Tsubokawa, T., Thalamic neuronal hyperactivity following transection of the spinothalamic tract in the cat: involvement of N-methyl-D aspartate receptor, *Brain Research*, **612** (1993) 345-350.
- 5) Sadove, M. S., Shulman, M., Hatano, S. and Fevold, N., Analgesic effects ketamine administered in subdissociative doses, *Anesth. Analg.*, **50** (1971) 452-457.
- 6) Stannard, C. F. and Porter, G., Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain, *Pain*, **54** (1993) 227-230.
- 7) Tsubokawa, T., Katayama, Y. and Hirayama, T., Effects of thalamic sensory relay nucleus stimulation on trigeminal subnucleus caudalis neurons in the cat: inhibition of abnormal bursting hyperactivity after trigeminal rhizotomy, *Neurol. Medicochir.*, **27** (1987) 601-606.
- 8) Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T. and Koyama, S., Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain, *Acta Neurochirurgica, Suppl.* **52** (1991)

- 137-139.
- 9) Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T. and Koyama, S., Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain, *J. Neurosurgery*, **78** (1993) 393-401.
 - 10) Yamamoto, T., Katayama, Y., Tsubokawa, T., Koyama, Y., Maejima, S. and Hirayama, T., Usefulness of the morphine/thiamylal test for the treatment of deafferentation pain, *Pain Research*, **6** (1991) 143-146.
 - 11) Yamamoto, T. and Yaksh, T. L., Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve: excitatory amino antagonists, *Pain*, **49** (1992) 121-128.
 - 12) 山本隆充, 片山容一, 坪川孝志, 前島貞裕, 平山晃康: 視床知覚中継核刺激の効果—末梢性 deafferentation pain に対する長期 follow-up の結果から, 機能的脳神経外科, **32**(1993) (in press).

Address for correspondence : Takamitsu Yamamoto,
M.D., Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, 30-1 Ohyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan.
Tel : 03-3972-8111
Fax : 03-3554-0425