

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19791077  
 研究課題名（和文）難治性慢性疼痛に対する脊髄刺激電極の作用機序に対する検討  
 研究課題名（英文）The mechanism of Electrical spinal cord stimulation for intractable chronic pain  
 研究代表者  
 田澤 利治（TAZAWA TOSHIHARU）  
 北里大学・医学部・助教  
 研究者番号：40405006

研究成果の概要：ラット神経障害性疼痛モデルを用い、脊髄刺激装置による神経障害性疼痛抑制モデルの作成および、そのモデルを用いた、脊髄電気刺激の疼痛抑制機序に対する下降性抑制系の関与に関する検討を行った。行動学的解析により、脊髄刺激装置の疼痛抑制機序にセロトニンが関与していることが証明された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	420,000	3,520,000

研究分野：ペインクリニック

科研費の分科・細目：モデルの作成、行動学的解析、研究成果発表等

キーワード：神経障害性疼痛、脊髄刺激、下降性抑制系、セロトニン

## 1. 研究開始当初の背景

脊髄刺激電極は難治性疼痛患者を中心に広く用いられている治療法である。その作用機序については、ゲートコントロール仮説が広く受け入れられてきたが、臨床的にはゲートコントロール仮説だけでは説明できない現象が観察されている。それを説明する機序の一つとして、下降性抑制系の賦活化の関与も考えられているが、詳しい機序については証明されていない。

## 2. 研究の目的

- (1) ラットの脊髄刺激電極による慢性疼痛抑制モデルの作成及び、疼痛抑制効果の検討。
- (2) 作成したモデルを用いた、脊髄刺激装置の疼痛抑制機序に対する、セロトニンの関与の行動学的解析。
- (3) 作成したモデルを用いた、脊髄刺激装置の疼痛抑制機序に対する、ノルアドレナリンの関与の行動学的解析。
- (4) 作成したモデルを用いた、脊髄刺激装置の疼痛抑制機序に対する、セロトニン・ノルアドレナリンの関与の青斑核・大縫線核におけるマイクロダイアリス法を用いた解析。

### 3. 研究の方法

(1) ラットの脊髄刺激電極による慢性疼痛抑制モデルの作成及び、疼痛抑制効果の検討。

実験はすべて雄性SDラット(300-350g)を用いた。全身麻酔下に皮膚切開を加え左側L5神経根を露出、4-0絹糸でL5神経を結紮・切断し、その後皮膚縫合を行った。手術7日後、von Frey法による機械的刺激に対する疼痛閾値を測定し、左足の痛覚過敏状態を確認した。痛覚過敏が確認されたラットに対して脊髄刺激電極挿入を行った。電極挿入は以前の報告に準じて行った(Kakihana et al. Anesthesiology. 2005 Jul; 103(1):84-92)。全身麻酔下に皮膚切開を加え、L3椎弓を露出・切除した。愛護的に結合組織を剥離し硬膜を露出させた後、脊髄刺激電極を頭側・尾側に一本ずつ挿入した。皮下組織に電極を固定後、皮膚縫合手術を終了した。

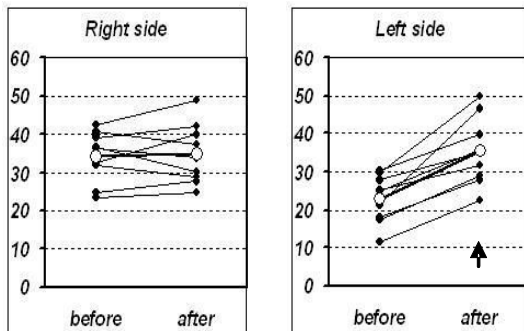
電極挿入7日後、再び機械的刺激に対する疼痛閾値を測定し、左足の痛覚過敏状態を確認した。次にラットを覚醒下で自由に動き回れる状態のまま、下肢筋力低下閾値の2/3程度を目安に脊髄電気刺激を30分行い、引き続き電気刺激を継続した状態で、同様に機械的刺激に対する疼痛閾値を測定した。測定終了後電気刺激は中止した。電気刺激中止後1時間で再び機械的刺激に対する疼痛閾値を測定した。以上3点における痛覚過敏の変化につき、統計処理を行った。検定はt検定で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

脊髄刺激前の疼痛閾値は健側 $34.2 \pm 6.6$ g、患側 $22.9 \pm 6.3$ gであったのに対し、脊髄刺激後の疼痛閾値は健側 $34.9 \pm 7.9$ g、患側 $35.3 \pm 9.0$ gであり(N=9)、脊髄刺激によって患側のみ有意に疼痛閾値が上昇した( $p < 0.001$ )。これは以前の報告<sup>3)</sup>と同様の結果であった(図1)。

(2) 作成したモデルを用いた、脊髄刺激装置の疼痛抑制機序に対する、セロトニンの関与の行動学的解析。

実験はすべて雄性SDラット(300-350g)を用いた。(1)で作製したモデルに従い、左L5神経切断1週間後下肢の機械的刺激に対する疼痛閾値を測定し、左足の痛覚過敏の認められたラットに対し全身麻酔下に脊髄刺激電極を2本、さらに投薬のためのくも膜下カテーテルを挿入した。電極挿入7日後まず下肢の機械的刺激に対する疼痛閾値を測定した後にラットを覚醒下で自由に動き回れる状態のまま50Hz・0.2秒/回・下肢筋力低下閾値の2/3程度の電圧を目安に脊髄電気刺激を1時間行いその後再び疼痛閾値を測定した。次にObataら(Pain2001;90:173-179)の方法に従い、くも膜下カテーテルよりメチセルジド $10 \mu\text{g}$ を注入し、投薬1時間、2時間の機械的刺激に対する疼痛閾値を測定した。以上4点における痛覚過敏の変化について検討した。統計処理はt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

図1 The effect of electrical spinal cord stimulation

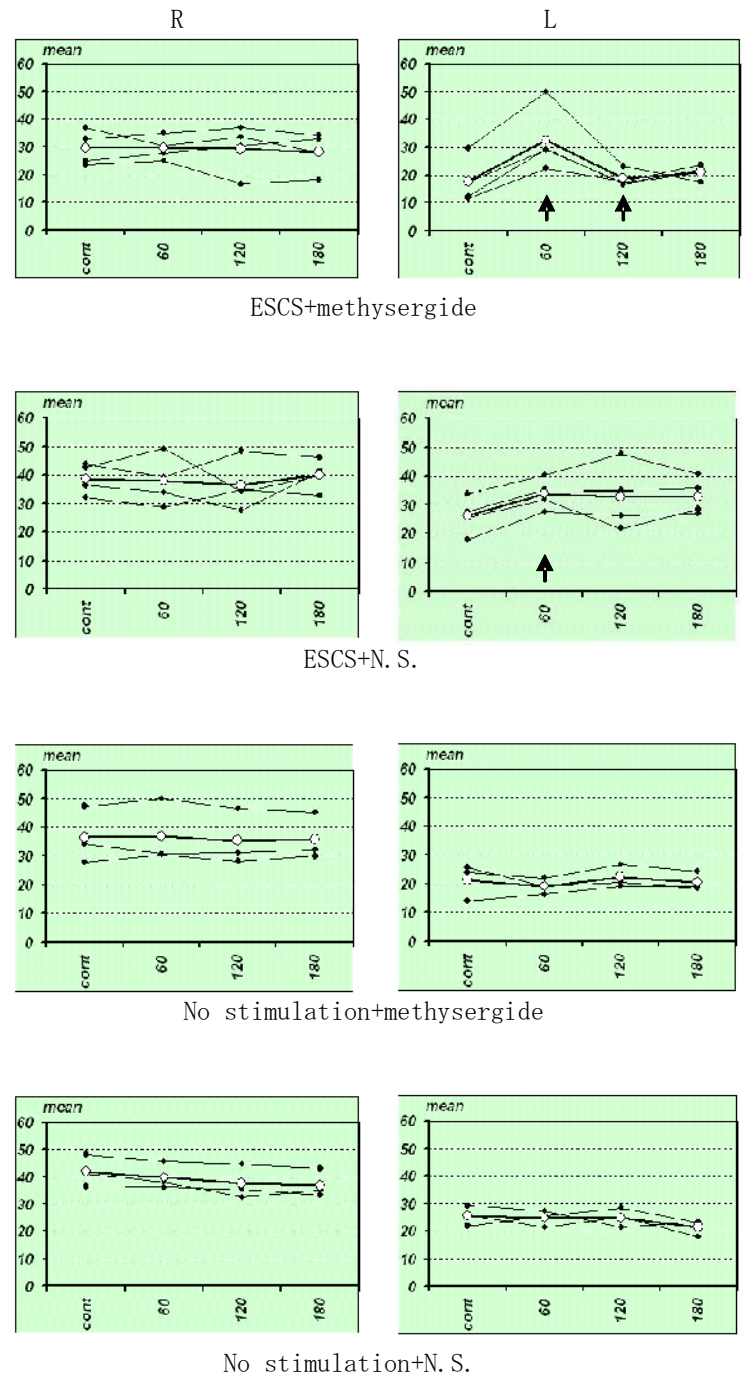


↑ :  $p < 0.05$

4. 研究成果

機械的刺激に対する疼痛閾値は左下肢では脊髄電気刺激により平均17.6gから32.6gに改善したが(P=0.004)、メチセルジド投与によりその効果は32.6gから18.7gに拮抗され(P=0.029)、その効果は投薬2時間後も続いた。右下肢には変化は無かった(N=4)。以上より脊髄刺激電極の疼痛抑制機序にセロトニンが関与していることが行動実験で証明された(図2)。本研究の成果については2009年度の日本麻酔科学会および国際学会(北米麻酔学会)での演題発表及び英文学術誌への投稿を予定しているが、今後は横浜市立大学麻酔科学教室の協力の下、疼痛抑制機序におけるノルアドレナリンの関与の検討、マイクロダイアリス法を用いた脊髄電気刺激前後の脊髄後角、脳幹部におけるセロトニン・ノルアドレナリンの変化の測定を行う予定である。

図 2 The effect of methysergide for electrical spinal cord stimulation



ESCS= electrical spinal cord stimulation  
N.S.= normal saline

↑ : p<0.05

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

(1) 田澤 利治, 山梨 真里, 熊木 千絵, 金井 昭文, 岡本 浩嗣: 骨転移痛に対し, ラジオ波焼灼術を施行した1例. 北里医学, 38: 127-129, 2008. 査読無

(2) 田澤利治, 戸田雅也, 大山輝康, 松田弘美, 金井昭文, 岡本浩嗣: セレコキシブ内服中に起こった、肺塞栓症の1例. 臨床麻酔, 32: 2011-2012, 2008. 査読有

[学会発表] (計 7 件)

(1) Tazawa, T., Takamori, M., Ogawa, K. and Goto, T.: The incidence of Ventral Side Lumbar Disc Herniation in Patients with Lumbar Spinal Canal Stenosis. ASA annual meeting, 2008, Orland.

(2) 田澤利治, 岡本貴, 財津将嘉, 金井昭文, 岡本浩嗣: 担癌患者の非癌性疼痛----後枝内側枝高周波熱凝固が有効だった椎間関節性腰痛の3例. 日本ペインクリニック学会第42回大会, 2008. 7. 19, 福岡.

(3) 田澤利治, 外須美夫, 岡本浩嗣: 癌性疼痛と診断されていた非癌性疼痛----後枝内側枝高周波熱凝固が有効だった椎間関節性腰痛の2例. 第13回日本緩和医療学会学術大会, 2008. 7. 4, 静岡.

(4) 田澤利治, 外須美夫, 岡本浩嗣: 緩和医療の普及----緩和ケアチーム立ち上げコンサルテーション. 第13回日本緩和医療学会学術大会, 2008. 7. 4, 静岡.

(5) 田澤利治, 外須美夫: 緩和ケアチームに紹介のあった譫妄の1例をとおして. 第1回日本緩和医療薬学会年会, 2007. 10. 20, 東京.

(6) 田澤利治, 小川賢一, 中橋勇典, 山川雅子, 大木浩, 後藤隆久: 腰部交感神経ブロック施行時の以外な注意点----腰椎前方ヘルニアの存在. 日本ペインクリニック学会第41回大会, 2007. 7. 5, 横浜.

(7) 田澤利治, 小川賢一, 中橋勇典, 畑千秋, 後藤隆久: 神経ブロック療法の適応と限界----直腸癌術後再発に伴う疼痛に対し, 多数回神経ブロックを施行した1例. 第12回日本緩和医療学会総会, 2007. 6. 22, 岡山.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田澤 利治 (TAZAWA TOSHIHARU)

北里大学・医学部・助教

研究者番号: 40405006