

パーキンソン病患者の温度侵害刺激に対する
痛み閾値の脊髄刺激療法による影響
(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程
外科系脳神経外科学専攻

氏 名 勝原 隆道

修了年 2017 年

指導教員 吉野 篤緒

【緒言】

パーキンソン病 (Parkinson's Disease: PD) に伴う慢性疼痛は、非運動性症状として頻度は高く、PD 患者の 43～83%に合併が報告されている。疼痛の合併は、患者の QOL を低下させる大きな要因の一つとなっている。PD に伴う疼痛の多くは日内変動を伴い、運動症状ないしは薬物血中濃度と関連したものは、PD-related pain (PD pain: パーキンソン病関連痛) とも呼ばれている。PD pain は抗パーキンソン病薬の調整により日内変動を改善することで緩和が得られる可能性がある。本邦のパーキンソン病治療ガイドライン 2011 では、off 時に悪化する痛みに対してはパーキンソン病治療薬の中でも L-ドパの調整が推奨 (グレード B) されている。しかしながら進行期においては、on - off の日内変動や薬物誘発性の不随意運動 (ジスキネジア) などの運動症状のコントロールともに、疼痛の緩和は薬物の調整だけでは困難なことが多い。2000 年代後半より、薬物による運動症状の改善が困難になった進行期 PD に付随する様々な PD pain に対して、脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation: DBS) が有効である報告がされるようになってきた。しかしながら DBS 後も新たな疼痛の出現や再増悪も臨床的に見られる。これらの一部は、薬物や DBS の再調整でも疼痛緩和が困難である。近年、脊髄刺激療法 (Spinal Cord Stimulation: SCS) が PD の腰下肢痛の改善に有効であるとの報告が散見されるようになり、PD に合併した疼痛の治療として用いられるようになってきた。

【目的と方法】

DBS は、運動症状の改善だけではなく、疼痛の改善にも寄与していることが報告されており、そのメカニズムの一つとして侵害刺激による疼痛閾値を上昇させることが報告されている。一方、SCS は、疼痛の治療法として臨床応用されてから半世紀以

上、本邦においては 1992 年に保険適用となってから四半世紀近く経過するが、疼痛改善のメカニズムは明確になっていないのが現状である。SCS による疼痛改善メカニズムの候補には脊髄分節性 (segmental inhibition) と脊髄分節よりさらに中枢 (supra-spinal effect) における modulation が推定されている。そこで、PD に伴う下肢の難治性疼痛に対して下位胸髄の SCS 導入中の患者を対象に、SCS の刺激を入れた時 (stimulation-on: stim-on) 及び刺激を切った時 (stimulation-off: stim-off) の温度侵害刺激による疼痛閾値を SCS 刺激部の脊髄分節以下 (下肢領域) と分節より中枢 (上肢領域) で測定した。その差異を検討することにより、SCS による疼痛閾値改善のメカニズムが脊髄分節性 (segmental inhibition) か、脊髄よりさらに中枢 (supra-spinal effect) における modulation によるものなのかを検討した。

日本大学医学部附属板橋病院にて、慢性の腰痛または下肢痛に対して下位胸髄 (第 8~10 胸髄レベル) に SCS を導入している PD 患者、または SCS の新規導入後の入院 PD 患者 7 例を対象とした。対象の選択基準は、①疼痛に対する SCS の有効性 (Visual Analogue Scale(VAS)スコアが 30%以上の改善) が確認できた症例、②本研究の参加に関して同意が文書で得られた、の 2 項目を満たすものを対象とした。SCS の有効性が確認できなかった症例 (VAS スコアの改善が 30%未満) や Mini-Mental-Status Examination (MMSE) で 23 点以下の認知機能の低下を認められた症例は除外した。なお本研究は、臨床研究課題『難治性疼痛疾患に対する神経刺激によるニューロモデュレーション治療の疼痛 (認知) 閾値に与える影響に関する研究』として日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究委員会の承認 (RK-160112-1) を受けている。

これらの対象に対して定量的感覚検査 (Quantitative Sensory Testing: QST) を

実施した。

測定当日朝の抗パーキンソン病薬の内服は通常通り行い、L-ドパ服用から2時間後に測定を開始した。また測定の前2時間前（測定前最終のL-ドパ服用時）にSCSはstim-offとした。測定前に被験者には装置の説明を行った後に、実際に温冷刺激を行い、安定した反応が得られるまで習熟するのを確認した。測定は静かな室内で、室温が21℃～25℃となるように設定し、被験者は自然（安楽）座位を取らせた。プローブ固定部位は、上肢は手掌側拇指球筋の直上、下肢は内果より10cm近位部の下腿内側とした。プローブのベースライン温度は32℃とし、1℃/秒で変化させた。最低温度は0℃、最高温度は51℃に設定し、被験者の口頭による反応をもって、実験者が温度の変化を中止した。測定の順序は、左上肢、右上肢、左下肢、右下肢の順に行った。上肢は、冷感閾値（cold sensory threshold: CST）、温感閾値（warm sensory threshold: WST）、冷刺激による疼痛閾値（cold pain threshold: CPT）、温刺激による疼痛閾値（heat pain threshold: HPT）を、順に各閾値の測定を各々5回行った。下肢はCPT、HPTを、順に各閾値5回の測定を行った。感覚閾値に関しては32℃より開始し、冷たく（温かく）感じた時点で被験者に口頭にて反応してもらい、その時点の温度をCST（WST）とした。同様に疼痛閾値に関しては32℃より開始し冷たさ（熱さ）が不快な痛みとして感じた時点で被験者に口頭にて反応してもらい、その時点での温度をCPT（HPT）とした。熱傷を防ぐため、50℃以上になった場合、測定を即時中止した。SCSがstim-offの状態での測定が終わり次第、SCSをstim-onし、5分以上間隔をあげ同様の手順で測定を行った。なお、下肢のCST及びWSTは、我々のpilot studyにおいては個体差だけでなく同一被験者においても再現性に乏しい（測定値のばらつきが大きい）ため、当該研究では検討を行わなかった。また、本研究の

目的は SCS の疼痛閾値に与える影響及び作用機序の解明であるため、0°C以下ないしは 50°C以上になり測定を中止した場合は、測定値を 0°Cないしは 50°Cとして評価した。

統計学的解析には IBM SPSS Statistics® Version 21.0 (IBM; New York US) を用いた。すべてのデータを Kolmogorov-Smirnov test を行った結果、正規分布でなかったため以降の統計学的解析はノンパラメトリック解析を用いた。対応のある 2 群間の比較には Wilcoxon 符号順位検定を行い、対応のない 2 群間の比較には Mann-Whitney U 検定を行った。p 値 0.05 未満を有意とした。測定温度の平均値は、平均値 ± 標準誤差 (Standard Error: SE) で記載した。

【結果】

下肢の CPT と HPT は、SCS により有意に上昇することが示された。一方、SCS の刺激領域より中枢側の上肢領域において、CPT は有意な低下を認め、HPT では有意な変化を認めなかった。

PD 症状が初発した側 (運動症状の強い側) を PD 優位側 (dominant side) とし、対側を非優位側 (non-dominant side) として、両側間の温冷刺激疼痛閾値の差を検討した。両群間で有意な差を認めなかった。

術前、疼痛を有する側 (painful side) と疼痛がない側 (painless side) で両側間の温冷刺激疼痛閾値の差を検討した。両群間で有意な差を認めなかったが、SCS により painful side の CPT が上昇する傾向を認めた。

【考察】

今日までに PD 患者に対する SCS が疼痛閾値を変化させる研究報告はない。本研究結果は、SCS により PD 患者の疼痛閾値を上昇させることが初めて示せた。

SCS の stim-on により下肢の CPT と HPT は、有意に上昇することが示された。一方、SCS の刺激領域より中枢側の上肢領域においては HPT では有意な変化を認めず、CPT は有意な低下を認めた。これらの結果は、SCS の刺激脊髄分節以下での疼痛改善効果と、疼痛閾値の上昇を示唆していると考えられる。刺激脊髄分節より中枢への影響が想定される場合には、上肢領域における温度侵害刺激に対する閾値の上昇をもたらす可能性があるが、本研究ではそのような結果は得られなかった。この結果は、本研究では、刺激脊髄分節より中枢における作用 (supra-spinal effect) を示唆させる結果は得られなかった。しかし、刺激脊髄分節より中枢における作用 (supra-spinal effect) として Melzack らにより提唱されている ” Neuromatrix 理論” (近年では ” Pain matrix” とも呼ばれている)、下行性疼痛抑制系の駆動、交感神経系を介する疼痛緩和作用、および広汎性侵害抑制調節 (diffuse noxious inhibitory control: DNIC) などが関与している可能性が残されている。

【結語】

本研究により、SCS が PD 患者の温度侵害刺激に対する疼痛閾値を上昇させることを初めて示す結果が得られた。また PD 患者に伴う腰下肢痛に対する SCS の疼痛改善も確認できた。SCS の疼痛改善メカニズムとしては、刺激脊髄分節レベルでの segmental inhibition が主体であることが推定される。