

繊維筋痛症への頭蓋電子刺激療法治療

Alan S. Lichtbroun, Mei-Ming C. Raicer, Ray B. Smith

頭蓋電子刺激療法(CES)は、耳たぶに装着するクリップ型の電極を介して、微弱な電子刺激を脳内に通すものである。臨床現場にて線維筋痛症患者へ CES 治療に成功した後、これらの結果を二重盲検プラセボ対照試験にて、60名の患者を3週間の1日1時間CES治療、偽CES治療、または偽治療でのプラセボ効果を見るための待機対照群に無作為に割りつけた。治療を受けた患者は、圧痛スコアに28%、痛みの自己評価において27%の改善がみられた。睡眠の質が悪いと答えた患者の割合も試験開始前の60%から5%に減少した。更に、幸福感の自己評価、QOL評価においても有意な上昇がみられ、ストレス関連の心理テストの結果にも上昇がみられた。偽治療群においてプラセボ効果はみられなかった。CESの理論的な役割として、脳内の痛みのメッセージメカニズム、または神経ホルモン制御システムへの影響が議論されている。結論として、CESはいくつかの試験においては薬物治療と同等の効果があるが、副作用はないため、線維筋痛症の治療法として検討するに値する。

(J Clin Rheumatol 2001; 72-78)

キーワード: 繊維筋痛症、CES、電子療法、微電流

Robert Wood Johnson Medical School, East Brunswick, NJ (ASL); Real World Health, Wall, NJ(M-MCR); Electromedical Products International, Mineral Wells, TX (RBS).

Address correspondence to: Mei-Ming C. Raicer, MS, Research Clinician, Real World Health, 1414 Grancis Drive, Wall, NG 07719, Fax: 732-280-5991. Copyright © 2001 by lippincott Williams & Wilkins, Inc.

頭蓋電子刺激療法(CES)は、不安、うつ、不眠症への薬剤を使わない治療として米国食品医薬品局(FDA)に認可されている。CESは、疾患によって実施時間・期間も違うが、脳内に微弱な二極性の電子刺激を1日20分から1時間、数週間に渡って通過させる。二重盲検試験で適用された刺激レベルは、低覚レベルが使用され、通常の臨床の場でもこのレベルが使用されている。

1960年代後半にCESが米国に上市以来、125以上のヒトと動物実験が実施された。(1)ほとんどの動物実験は、作用機序、電流の脳内移動パターン、刺激に対する生理学的付随現象を誘発するために実施された。テネシー大学医療センターで実施されたPozosらのイヌへの試験では、機械的に脳内の神経伝達物質のバランスを崩壊した後、CESが恒常性バランスがとれた状態に戻すという推論証拠をもたらした。

(2)

このよう微弱な電流が、頭皮組織と髪に広がるのではなく、実際に脳内に流れるということに対し、当初、臨床医は懐疑的であった。ウイスコンシン大学医学部で、サルに対して行った実験では、表皮に流した電流の42%が脳内に伝わっており、特に大脳辺縁系を疎通していることが示された。(3)

初期の不安、うつに対するCES研究は、断薬症候群を経験している入院中の中毒患者に実施されていた。CESは、不安、うつの薬剤を使わない治療へ誘導し、同時に睡眠も改善する貴重なものであるとされたのがこれらの試験である。(4,5) また、CESの認知機能障害に対する利益が確認されたのも、これらの試験であった。(6-8)例えば、アルコール中毒患者の認知機能を通常に戻すには、大抵24カ月の断酒期間を要するが、1日45~60分の3週間に及ぶCES治療で得ることができた。後に、認知機能回復に関するこれらの試験結果により、CES治療は非開放性頭部損傷患者(9)や、成人、小児注意欠陥障害まで(10)拡大された。脳波計を使って不眠症患者に対して行った試験では、入眠するまでの時間、夜間覚醒

の回数、睡眠ステージ IV(デルタ)の時間がそれぞれ減少したのに加え、患者は起床時に休まなかったと報告した。最近では、CES は、高齢の女性患者の インスリン様の成長因子-1 (IGF-1)の増加と関連があるということが言われている。(12)

恐らく様々なストレス疾患に使用されていることから、CES は、疼痛症候群に対する治療としてこれまで以上に使用されている。(13)多くの臨床医は、痛みの或値はストレスが増加すると下がり、ストレスが減少すると上がると信じている。Schuster は、“患者の心理的状态は痛みの認知に影響する。不安は患者の痛み或値を下げる。不安が増加すると、痛みも強くなる”と述べている。(14) Bennett もこれに賛同し、“心理的要素は痛みの認知に影響するという圧倒的な数のエビデンスが存在する”と述べている。(15)

線維筋痛症の文献では、線維筋痛症患者の抱える問題の多くはCESが有効であるとしている。ある査読者は、不眠症が線維筋痛症の主な問題であるという試験を発見し (16)、Wolfe は 75%以上の線維筋痛症患者が非過及的睡眠パターンを経験していることを発見した。

他の査読者は、睡眠問題に加えて、線維筋痛症患者は 不安やうつに悩まされていると述べている。(18)他の試験では、健常人と比較した時に、線維筋痛症患者は常に低い IGF-1 レベルを示していることが分かった。(19)

我々のクリニックでも多くの線維筋痛症患者を長年に渡って治療しているが、CES 試験について認知したのは、ほんの最近である。この試験が我々の注意を引いてから、線維筋痛症患者への CES の一般臨床試験を実施した。その後、これらの効果がCES治療に帰属するものなのか、プラセボ効果なのかを確認するため、二重盲検プラセボ対照試験を実施した。

患者と方法

Robert Wood Johnson 医学部の治験審査委員会によるプロトコル承認後、60名の線維筋痛症患者がボランティアで試験に参加することに同意し、同意書に署名した。第一著者(ASL)の医師は、米国リウマチ学会の診断基準に基づき、事前に線維筋痛症の診断を下した。(20) 被験者の年齢は 23 から 82 歳(平均 50 歳)、男性 2 名と女性 58 名、アフリカ系アメリカ人 2 名、アジア系アメリカ人 1 名であった。彼らは 1 ~40 年、平均 11 年に渡って線維筋痛症に悩まされていた。進行中の治療方法の変更は行わなかった。

被験者の名前を個別に紙に記載し封をしたものを入れ物に入れ、秘書がその紙をひくことにより被験者は無作為に 3 つの群に割り当てられた。グループ I、II は CES 群に割り振られ、CES 治療が偽 CES 治療を受けた。グループ III は、プラセボ群とし、偽治療群のプラセボ効果との対照群とした。Alpha-Stim CES 機器 (Electromedical Products International, Inc., Mineral Wells, TX)が使用された。各機器は、0.5Hz の修正方形波二相性刺激を以て 50%の使用率で 1 時間に 100 μ A で出力し、1 時間後には電源が切れるように事前に設定された。被験者が事前設定された 100 μ A 以上に変更してしまうのを防ぐために、変更できないよう調節ダイヤルを取り外し、空いた空間を密封した。

すべての治療は耳たぶに装着した電極を介して行われた。偽治療は、電流が流れない耳クリップ型の電極で行われた。偽治療かどうかを判別するために、すべての耳クリップ型電極は番号が刻まれており、そのコード番号は封がされた封筒に入れられ、別の場所で保管された。

すべての被験者、スタッフ、診察する医師、精神測定者は、誰がどの治療を受けているのか分からないように注意した。試験終了後、スタッフが割り付けコードの封筒を開封し、患者の評価票を治療群、偽治療群、プラセボ群に分類した。試験結果の評価を行った統計解析者も、解析中どの群が分からないように解析した。これらの手順は試験の本質的な四重盲検を与えた。

治療を始める前に、治験医師は 9 か所の左右両側の圧痛点と 3 つの左右両側の偽圧痛点に対し予備テストを実施した。二頭筋、腹部、腓腹筋が偽圧痛点であった。総圧痛点スコアから、これらの偽圧痛点より得られたスコアを減点した。痛みの自己評価、睡眠の質、幸福感、QOL を 10 点満点の自己評価票で評価

した。最後に被験者は、緊張／不安、抑うつ/落ちこみ、怒り/敵意、気力/活気、疲労/脱力感、混乱/困惑を測定する標準的な筆記心理テストである気分状態特定尺度(POMS) (Educational and industrial Testing Service, San Diego, CA)を完了した。気分障害についても POMS の使用ガイドに記載されている公式によって計算した。

事前試験後、グループ I、II は CES の使い方を教えられ、毎日 1 時間、3 週間以上使用するよう指示された。3 週間後、治療後の評価の為にクリニックに戻った。グループ III は CES は与えられず、3 週間後に再試験に来院するよう指示された。

治療を受けられなかった偽治療群または、プラセボ群の被験者は、二重盲検後、CES 治療を受けられると言われていた。その治療は、各被験者が自宅で Alpha-Stim CES を快適に感じる最大の強度まで刺激を調整可能とした、オープン無盲検臨床試験であった。

試験中は、スタッフがそれぞれの被験者に週に 1 回電話でコンプライアンスを確認した。そして、最後の評価に来院した際にもコンプライアンスを確認した。

結果

12 の試験前テストの結果に、3 群間で違いはなかった。様々な試験群間で、被験者が服用している薬剤による違いではないかと、この様な試験結果では疑問視されることがある。我々は特にその件に対して調整はしなかったが、被験者を無作為に 3 群に分けたことで、この効果は 3 群に大体分散されていると仮定した。これらの結果がこの仮説が正しかったことを示唆した。

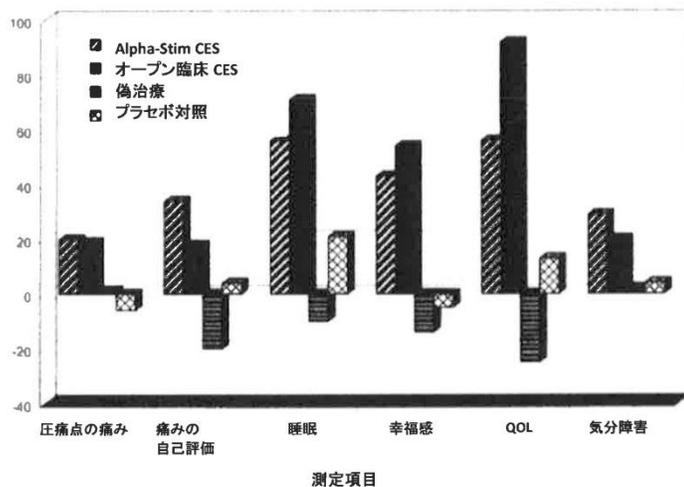


Figure 1.
被験者の各指標の値

電流を刺激として知覚できる或値以下に設定することによって、被験者は実際に治療を受けているのかわからないようにし、二重盲検にした。CES 電極はフェルトで覆われており、被験者に装着する前に湿らせ、多くの被験者は冷たさを感じ、刺激は冷たさによって隠れていたが、湿らせたフェルトが皮膚温に温まっても、ぴりぴり刺痛を感じたと報告している。過去の試験では、偽治療群の被験者も治療を受けた被験者同様、この感覚を報告しているため、この情報については被験者に質問しなかった。試験後、4

人の被験者は試験中、電極からぴりぴりとした刺痛を感じたと報告した。うち 2 名は偽治療を受けており、残りの 2 名が実際の治療を受けていたことが後に判明した。

二重盲検での治療群では平均値に有意な上昇がみられた: 圧痛点スコア($t=2.27, p<0.01$)、痛みの自己評価($t=3.04, p<0.002$)、睡眠の質($t=2.05, p<0.02$)、幸福感($t=1.67, p<0.05$)、QOL($t=1.92, p<0.03$)。これらは、各解析により、38 度の自由度が確認された。偽治療群とプラセボ群では、試験中に上昇はみられなかった。

CES での $100\mu\text{A}$ というのはとても低いレベルの刺激であるため、知覚できる以上のレベルの刺激での二重盲検試験の治療群と試験後のオープン試験群における結果を比較した。

40人のコントロール群のうち23人のみが、試験の二重盲検部分終了後に実際のCES治療を希望した。追加で治療を希望した被検者と希望しなかった被検者の試験結果を12の前試験数値で比較したが、治療を希望した群で有意な低下がみられたQOLの自己評価($t=2.48$, $df=38$, $p<0.02$)を除いて、差は見られなかった。

Figure 1は分析した4群の結果だが、偽治療群の評価値においてプラセボ治療効果はみられなかった。片側分析が実施され、治療群の平均値の低下が有意であった。

オープン試験群は圧痛点スコア ($t=3.27$, $p<0.001$)、痛みの自己評価($t=1.68$, $p<0.05$)、睡眠の質 ($t=3.89$, $p<0.001$)、幸福感($t=5.33$, $p<0.001$)、QOL($t=5.23$, $p<0.001$) に有意な上昇がみられた。各分析で44度の自由度が確認された。

Figure 2は、二重盲検、オープンに関わらず、最終的にCES治療を受けた被験者の試験前後の痛みの自己評価である。治療後の多くの被験者において、痛みのスコアに劇的な減少がみられた。総体的には、痛みの自己評価において27%、圧痛点スコアにおいて28%減少がみられた。

実施した評価の中でも、より高い刺激レベルで行ったオープン臨床治療にて睡眠の自己評価に最も改善がみられた。Figure3では、このグループの60%以上の被験者は試験前に不眠、睡眠不足を訴えていたが、試験後には5%以下であった。ここでも、睡眠に対して有意なプラセボ効果は確認できなかった。

Figure 4で示すように、二重盲検でCES治療を受けた被験者の心理因子に劇的な改善がみられた。被験者間で幅広いスコアの変動がみられたため、パラメトリック検定では活気スコア($t=2.97$; $p<0.01$, 両側)、疲労スコア($t=1.93$; $p<0.03$, 片側 $p<0.06$, 両側; $df=38$)にのみ有意な差がみられた。

試験中、被験者の服薬状況について計測する予定はなかったが、記録していた被験者もあり、治療を受けなかったコントロール群ではいなかったが、実際の治療を受けていた患者の中には、3週間の治療終了までに、すべての鎮痛剤、睡眠薬を完全に断薬していたと報告していた。

考察

我々は、Wolfeによる試験での75%の繊維筋痛症患者の睡眠パターン障害について、熟考した。(17)我々の被験者の60%は、試験開始前に同じような訴えをしていた。この問題は、恐らくノンレム睡眠中に、より速いアルファ波の侵入によるものであるとしている。(21)上記に引用した試験では、CESは、数回の治療セッション後に脳波図を正常化する傾向にあることを示している。(11)この試験では、大多数の被験者が試験開始前は不眠や安らかな眠りがないと訴えており、5%以下はCES治療後も持続していると訴えた。一方で、繊維筋痛症からくる痛みは有意に減少した。

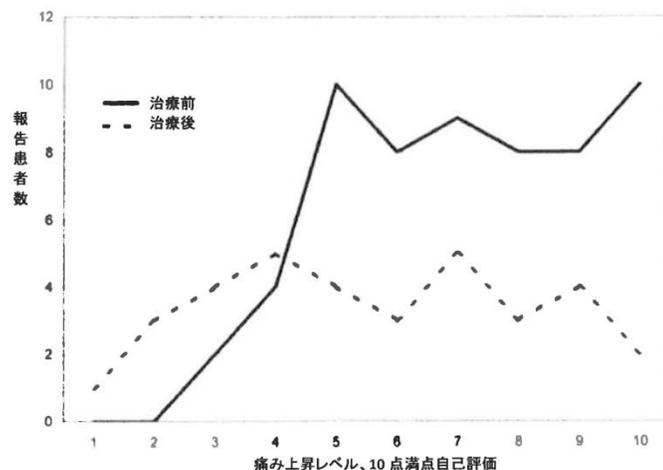


Figure 2.
治療前後で痛みスコアの分布

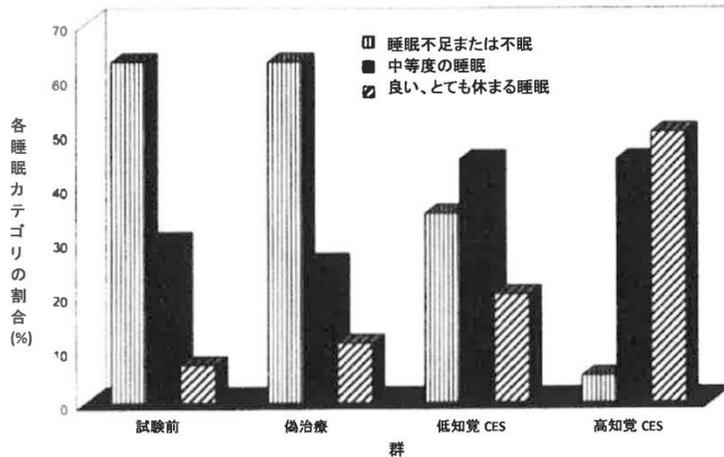


Figure 3. 被検者の睡眠パターン

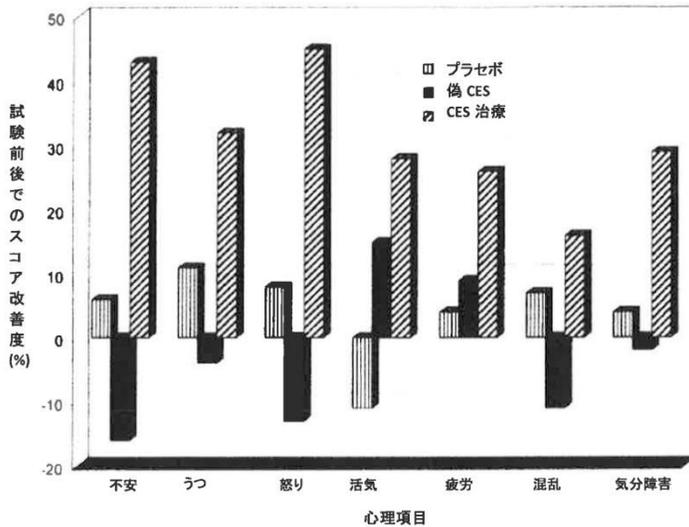


Figure 4. 治療前後での心理スコアの変化

合より、有意に効果が持続した。(22)CES がこのような代替療法に追加する意味のあるものと推測することは興味深い。我々の実験では、被験者のこの治療法を受容度は非常に高く、CES はバイオフィードバック療法とともに実施されたとき、劇的にバイオフィードバック療法の効果を増強することが示された。(23)

代替療法である鍼治療は国立衛生研究所 (NIH) のコンセンサスレポートで最近話題であり、“鍼治療は、補助療法、または容認できる代替療法であり、包括的な管理プログラムに含まれてもよい”とされている。(24)Alpha-Stim 100 は、時に針による鍼治療より優れているとされている電気鍼療法を実施するときによく鍼師が使用する、プローブ電極を備えている。非侵襲の電気鍼が針より好まれるのは、手で針を挿入し、回転させることによって皮膚組織に与えるダメージを排除するのと、後天性免疫不全症候群や肝炎の伝染を避けるのと、治療時間を各ポイントで 20 分から 10~12 秒に短縮することができるからである。(25)それはまた訓練をうけた医療補助者や患者が実施することもできる。(26)

34 の薬剤治療試験と 12 の非薬剤治療を繊維筋痛症患者に対して行った Leventhal は、“総体的に、受容体部位における神経伝達物質の代謝に影響を与えるものが、繊維筋痛症の疼痛を管理するのに最も効果的であると臨床証拠は示唆している。”と結論づけた。(16) 脳内の神経伝達物質の恒常性を正常化させるのが、CES の主な効果と長年思われていた。(2)

上記に引用されている他の試験では、線維筋痛症患者の一部は脳の視床下部の下垂体軸に機能不全があると結論づけている。(19)CES は、低 IGF-1 産生の女性で IGF-1 産生が増加するとき、ほぼ確実にその軸を刺激しているといえる。(12)

CES が繊維筋痛症患者に対する治療法かもしれないと認められたことに関し、Leventahl はある試験に参加した繊維筋痛症患者は、健常人と比較して 91% 多くの人が代替療法を求めたとしている。(16)

繊維筋痛症患者に対し考えられる代替治療の中でも、バイオフィードバックにエクササイズとリラクゼーショントレーニングの組み合わせは、これらどの治療を単体で行った場

これらすべては非薬物療法である限り、多様性のある治療プログラムで使用される場合、Leventhal 試験総説で列挙された各種薬物療法による副作用は回避することができる。それらの副作用はそれらを使用した患者のうち 20%が経験した。(16)一方で、それらの試験に参加した患者は最大 28%改善し、その数値は副作用を経験しなかった本試験の患者と近い結果であった。薬物とは違って、CES 療法は患者に機器の初期購入費用と訓練以外に継続する費用負担がない。

試験スタッフ間では、なぜ偽治療群の被験者は多くの測定項目で悪化がみられ、プラセボ対照群では悪化がみられなかったのかという疑問があがった。この試験プロトコルはこの質問に答えるような試験デザインにはなっていないが、強い可能性として CES 治療を受けているかもしれないと思っていた被験者は、この治療の邪魔をする可能性のある他の治療を希望しなかったからではないかと思われる。一方で、プラセボ対照群は、CES 治療の順番がくるまで、痛みを改善するできる限りのことを実施していた。

この試験では、CES は線維筋痛症の重要な要素に対する効果的な治療であることを示した。この試験は二重盲検であったため、非常に低い出力で 1 日 1 時間のみ与えられた。後の二重盲検後のオープン臨床フェーズにおいてより強い刺激での治療を受けたコントロール群は、よりよい結果がいくつかの測定値でみられた。

現在では、診察室での診療は時間と場所に限りがあるため、医師は患者に正しい電極の装着方法、刺激レベルの調整法、治療時間を指導し、自宅での使用として処方するのが CES の最善の利用方法と言える。これらの指示は、CES 機器に付属の患者向けの説明冊子により提供される。この試験で使用した耳クリップ型の電極は、Figure5 に示すように耳たぶのできるだけ高い位置、そして頬にできるだけ近い位置に装着した。医師は、毎週または患者が正しく使用でき、確かな結果が得られているのを感じるまで、経過観察



FIGURE 5. Ear clip electrode placement on patients in the study.

Figure 5.耳クリップ電極を装着した被験者

すべきである。

CES は薬物の効果を増強することもあるため、新しい薬物が処方された時、または服用中の薬物の用量に変更があった時には、さらに注意してモニターされるべきである。また、服用中の薬物の減薬や断薬をするために CES 治療を使用する場合にも、注意してモニターされるべきである。

ベンゾジアゼピンを断薬させるために、CES を 1 日 24 時間、10 日間(シャワー時間を除く)使用し、治療レベルを調整する前に再評価をするという病院もあるため、患者が自宅で CES を使い過ぎてしまう心配は不要である。この使用方法での副作用は報告されていない。(27)更には、がん患者の疼痛管理や痛みを取り除くために CES を 1 日 2~16 時間、数か月使用という臨床報告がある。(M. Waddington, personal communication, October 2000)

医師と患者がともに取り組むことについては最高の CES 治療方法が見いだされ、それにより患者がさらに経験をj得、その効果を報告するようになる。

謝辞

この試験で使用した機器を貸し出してくれた製造元に感謝する。機器は試験終了後返却された。Smith 医師、製造元のサイエンスディレクターであり、この試験プロトコル作成と盲検のデータ分析、そして被験者状況を知らないまま結果を試験スタッフへ渡すなどの補助を行った。Smith 医師は被験者やデータに収集に関わることはなかった。

REFERENCES

1. Kirsch DL. The Science Behind Cranial Electrotherapy Stimulation. Edmonton, Alberta: Medical Scope Publishing; 1999.
2. Pozos RS, Strack LE, White RK, Richardson AW. Electrosleep versus electroconvulsive therapy. In: Reynolds DV, Sjoberg AE, editors. Neuroelectric research. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1971. p. 221-225.
3. Jarzembki WB, Larson SJ, Sances A Jr. Evaluation of specific cerebral impedance and cerebral current density. *Ann N Y Acad Sci* 1970; 170:476-90.
4. Smith RB, O'Neill L. Electrosleep in the management of alcoholism. *Biol Psychiatry* 1975; 10:675-80.
5. Schmitt R, Capo T, Boyd E. Cranial electrotherapy stimulation as a treatment for anxiety in chemically dependent persons. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:158-60.
6. Smith RB, Day E. The effects of cerebral electrotherapy on short-term memory impairment in alcoholic patients. *Int J Addict* 1977;12: 562-75.
7. Smith RB. Confirming evidence of an effective treatment for brain dysfunction in alcoholic patients. *J Nerv Ment Dis* 1982;170:275-8.
8. Schmitt R, Capo T, Frazier H, Boren D. Cranial electrotherapy stimulation treatment of cognitive brain dysfunction in chemical dependence. *J Clin Psychiatry* 1984;45:60-3.
9. Smith RB, Tiberi A, Marshall J. The use of cranial electrotherapy stimulation in the treatment of closed-head injured patients. *Brain Inj* 1994;8:357-61.
10. Smith RB. Cranial electrotherapy stimulation in the treatment of stress related cognitive dysfunction with an eighteen-month follow-up. *J Cogn Rehabil* 1999;17:14-8.
11. Weiss ME. The treatment of insomnia through use of electrosleep: an EEG study. *J Nerv Ment Dis* 1973;157:108-20.
12. Smith RB, Ryser CA. Important things we learn when research goes awry. Presented at the 2000 International Oxidative Medicine Association Conference, Denver, Colorado, March 17-20, 2000.
13. Kirsch DL, Smith RB. The use of cranial electrotherapy stimulation in the management of chronic pain: a review. *NeuroRehab* 2000;14: 85-94.
14. Schuster JM. Antidepressants, anxiolytics, and antipsychotics in the treatment of pain. In: Weiner RS, editor. Pain management; a practical guide for clinicians. Boca Raton: St. Lucie Press; 1998. p. 156.
15. Bennett R. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:95-103.
16. Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999;131:850-8.
17. Wolfe F. Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:1-18.
18. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Health status and disease severity in FM: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1571-9.
19. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-1 axis dysfunction in patients with FM. *J Rheumatol* 1997;24:1384-9.
20. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
21. Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;16:47-8.
22. Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Road J, Witty TE, et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Rheum* 1998;11:196-209.
23. Brotman P. Low-intensity transcranial electrostimulation improves the efficacy of thermal biofeedback and quieting reflex training in the treatment of classical migraine headache. *Am J Electromed* 1989;6:120-3.
24. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA* 1998;280:1518-24.
25. Story RT. Comprehensive meridian therapy. New York: New York Chiropractic College; 1995. p. 178.
26. Fox EJ, Melzack R. Transcutaneous electrical stimulation and acupuncture: comparison of treatment for low back pain. *Pain* 1976;2: 141-8.

reoelectric therapy: analysis of results over 7 years. *J Bioelectric* 1984;3:193-221.

注釈

これは確実に興味深い論文である。非常に治療が難しく懷疑的になっている人々に対してはとてもポジティブな結果である。それにもかかわらず、二重盲検コントロール試験でのこの結果は真剣にとらえる必要がある。私は、この試験が再現可能かどうか疑う。治療的マッサージや、理学療法やその種のもの、長期的にはあまり助けにはならないため、線維筋痛症患者を短期的に助けるこれらの療法についてよく考える。特に二重盲検コントロール群にいた患者の患者の長期追跡調査は有益である。

無害で、このようにシンプルな療法が神経伝達物質を再調整すること、私にとっては考えにくいことである。しかし、ここでのデータに異論を唱えるのは難しい。この頭蓋電気刺激療法を受けた90%の患者がQOLの改善を報告しており、対する偽治療群は20%軽減であることは非常に驚くべきことである。

Robert S. Katz, MD
Chicago, Illinois