

線維筋痛の疼痛に対する頭蓋電気刺激療法(CES)の効果

著者:

Randall C. Cork, M.D., Ph.D., Department of Anesthesiology, LSU Health Sciences Center, Shreveport, LA
 Patrick Wood, M.D., Department of Anesthesiology, LSU Health Sciences Center, Shreveport, LA
 Norbert Ming M.D., Department of Anesthesiology, LSU Health Sciences Center, Shreveport, LA
 Clifton Shepherd M.D., Department of Anesthesiology, LSU Health Sciences Center, Shreveport, LA
 James Eddy, M.D., Department of Anesthesiology, LSU Health Sciences Center, Shreveport, LA
 Larry Price Ph.D., Texas State University, San Marcos, TX

要旨

線維筋痛に関連した疼痛に対する頭蓋電気刺激療法(CES)の効果を検査する二重盲検交差試験においては、主観的な疼痛強度が一義的な測定変数であった。まず、無作為に39名の患者をCES治療群に、35名の患者を疑似治療群に割り当てた。ベースライン時及び3週間後に行った測定項目は、疼痛強度、McGill疼痛スコア、圧痛点スコア、気分状態プロフィール、Oswestryスコアである。交差後3週間の時点で、これらの測定を繰り返した。有意なCES効果が確認され、疼痛強度、McGillスコア、圧痛点スコア、気分状態プロフィールにおける改善が明らかとなった($P < 0.05$)。ただ、疼痛の機能上の影響を明らかにするOswestryスコアに関しては、有意な効果は認められなかった。本研究から、線維筋痛に関連した疼痛の治療においてCESは重要な役割を果たし得ることが明らかとなったが、障害に対する長期的な効果については今後の研究に俟たねばならない。

Department of Anesthesiology, LSU Health Sciences Centerの給付金による後援を受けた。Alpha-Stim® のメーカーからの財政的支援は受けていないが、Electromedical Products International社は研究に必要なAlpha-Stim® 装置を著者らに貸与してくれた。

はじめに

Arthur Weinsteinはルイス・キャロルに同意して、線維筋痛は「姿のないチェシャ猫の薄笑い」というより「チェシャ猫のしかめ面」だと言った。1 事実、線維筋痛についてはほとんど知られていないので、学者の多くは憤慨して線維筋痛の存在を疑問視すらしている。残念ながら、われわれ臨床医は連日診察室に現れる患者に対応しなければならない。何とかしなければならないので、絶えず新しい何かを探しているのである。

頭蓋電気刺激療法(CES)は、その何かである可能性がある。CESは電気刺激療法の一形態で、線維筋痛患者に共通する併存疾患として特定されている不安、抑鬱、不眠に対する無薬剤の治療法として既にFDAの承認を受けている。一般的なCES治療では、微弱電流による電気刺激を頭部に毎日20分~1時間流し、これを数日~数週間続ける。Kirschは、150件を超えるCESに関するヒト及び動物の研究のレビューを公表した。2 CESの有効性に関する最新のメタ分析も最近公表されている。3

本臨床研究の目的は、線維筋痛と診断された患者群に対するCESの効果を検査することである。主要変数は、0(無痛)~5(最悪疼痛)までの数値スケールを用いて患者自身が測定した疼痛強度である。圧痛点スコア、McGill疼痛スコア、気分状態プロフィール(POMS)、及びOswestryスコアを二次的な測定項目とした。

方法

LSU Health Sciences Center (Shreveport IRB) の承認を得た後、線維筋痛の診断を得てLSUペインクリニックに来院した22歳~75歳の患者を、無作為に疑似治療群とCES治療群に割り当てた。線維筋痛の診断は、米国リウマチ学会の定める基準を用いて確認した。4 除外基準としては、妊婦及び心臓ペースメーカー、ポンプ、刺激器を埋め込んだ人、また表皮感染や内耳感染のある人とした。試験時に患者の医療管理の変更は行わなかった。

患者全員に知覚下の実治療を行うか、又は疑似治療を行うCES装置を与えた。CES装置には、Alpha-Stim (Electromedical Products International社、テキサス州Mineral Wells、<http://www.alpha-stim.com/>)を使用した。各装置は事前に、0.5 Hzにて50%デューティサイクルで100 μ Aの修正方形波二相刺激を1時間与え、1時間が経過すると自動的にスイッチが切れるように設定した。治療はすべて耳たぶにクリップで装着した電極を介して行った(図1)。耳たぶの電極位置を図2に示す。疑似治療は、電流が流れない同一の耳クリップ電極で行った。職員、医師、患者の誰にも治療条件は知らされなかった。3週間後、CES治療群を非盲検とし、疑似治療群にさらに3週間実治療を受ける選択肢を与えた。



図1：Alpha-Stim 100頭蓋電気刺激療法器と耳クリップ。試験設定は、0.5 Hzで1時間とした。疑似耳クリップには電流を流さなかった。



図2：耳たぶの電極装着位置。電極が実治療を行うものか疑似電極なのか、患者には分からない。

治療開始前に、ベースラインで初期測定を行った。以下は、その測定項目である。

疼痛強度：患者に0～5までの数字を書き留めてもらった。0は無痛、5は最悪疼痛レベルである。

McGill疼痛スコア：患者に簡易McGill疼痛質問表（SF-MPQ）への記入を依頼した。5 同質問票は、次の15疼痛指標からなる。ズキズキする痛み、走るような痛み、突かれるような痛み、鋭い痛み、かじられるような痛み、締め付けられるような痛み、焼けるような痛み、ひりひりする痛み、鈍い痛み、触ると痛い痛み、割れるような痛み、くたくたになる痛み、吐き気がするような痛み、恐ろしい痛み、罰を受けているような痛み。患者にこれらの指標ごとに、無痛（0）、軽微（1）、中程度（2）、激烈（3）のいずれかのスコアを付けてもらい、合計スコアをMcGill疼痛スコアとした。

圧痛点スコア：表1の圧痛点6 と偽圧痛点は、4 kgの圧力で触診した。患者には、圧痛点ごとに誘発された痛みを0（無痛）～10（最悪疼痛）までのスケールで評価してもらった。全圧痛点のスコアを合計し、その合計から偽圧痛点のスコアを減じて圧痛点スコアを求めた。

気分状態プロフィール（POMS）：POMS（Educational and Industrial Testing Service, San Diego, CA）は、以下の気分要因を測定する紙と鉛筆による標準的な心理テストである。緊張／不安、抑鬱／落胆、怒り／敵意、エネルギー／元気、疲労／無力、及び混乱／困惑。全体としての気分障害合計スコアを、POMSスコアとして算出する。

Oswestryスコア：Oswestry障害質問表9 は、障害のために日常生活動作がどの程度影響されるかを採点することにより機能障害を評価する。ここでの障害は疼痛である。患者には、0～5のスケールで疼痛の強さと、次の活動に対する疼痛の影響を評価してもらった。靴ヒモを結ぶ、靴下をはく、物を持ち上げる、歩く、座る、立つ、眠る、性機能、社会生活、及び旅行。ポイントを合計して、Oswestryスコアとする。

ベースライン試験後、被験者にCES装置の使い方を教え、毎日1時間、3週間にわたって使用するよう指導した。3週間が経った時点で、ペインクリニックに戻ってもらい、上記試験のすべてを繰り返した。この時点で盲検試験を解除し、疑似治療群の患者にさらに3週間のCES治療を受ける選択肢を与えた。治療を選択した患者は、3週間後にクリニックに戻り、試験を受け直した。

データは、反復測定分散分析、すなわち最小有意差帰納試験にて解析した。有意性は、 $p < 0.05$ と定義した。評価する一次変数は疼痛強度（0～5）であった。標準偏差を0.2と仮定すると、この測定での0.1の差は各群サンプルサイズ35で検出可能となり、計算上の検出力は82.0%となる。

結果

CES治療群39名、疑似治療群35名、合計74名の患者を試験した。3週間後の盲検解除後、疑似治療群の患者23名が3週間の実治療への交差を選択した。74名の患者のうち、70名が女性であった。平均年齢は53歳（最年少22歳、最年長75歳）、症状の平均持続年数は7.3年（最短1年、最長21年）であった。

すべての測定値を図3～5、図7～8にグラフで示す。どの測定値についても、ベースラインではCES治療群と疑似治療群の間で差は全く検出されなかった。3週間経った時点で、疼痛強度スコア、圧痛点スコア、POMSスコアは疑似治療群に比してCES治療群では全てが有意に低かった ($p < 0.01$)。3週間のCES治療を受けることを選択した疑似治療群のこれらの患者については、Oswestryスコア以外のすべての測定値がベースラインから有意に改善した ($p < 0.001$)。

疼痛強度 (0~5)

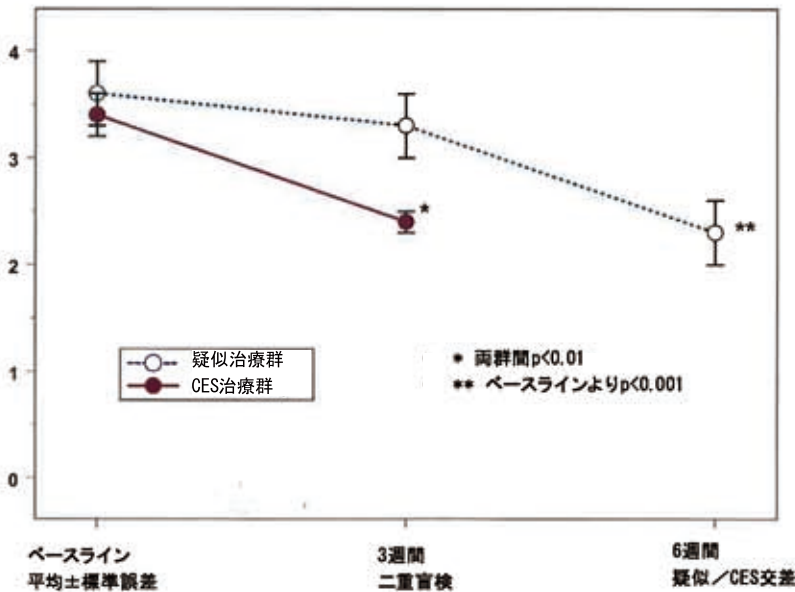


図3: 患者の申告した数値スケールに基づく疼痛強度。0~5のスケールで、0は無痛状態、5は最大疼痛を表わす。3週間経った時点でのCES治療群の疼痛強度は、疑似治療群に比して有意に低かった ($p < 0.01$)。但し、交差後、疑似治療群が引き続き3週間のCES治療を受けた後は、疼痛強度に有意な低下がみられた ($p < 0.001$)。数値はすべて平均±標準誤差 (SEM) である。

McGillスコア

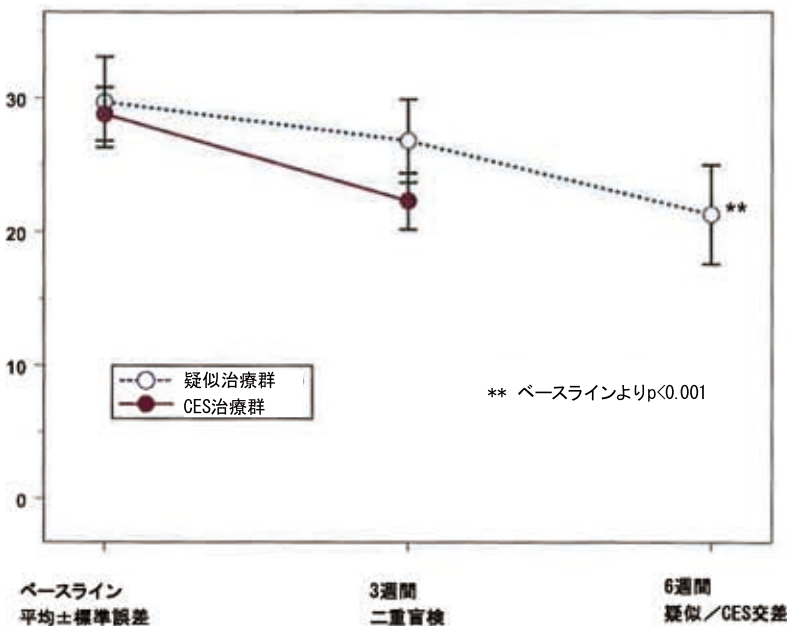


図4: 簡易McGill疼痛質問表を用いて測定した疼痛。5 スコアが高いほど、疼痛が強いことを表わす。3週間のCES治療後にCES治療群により報告された疼痛スコアの低下は、疑似治療群により報告された疼痛スコアとの有意差をもたらすに至らなかった。但し、交差後に疑似治療群が引き続き3週間のCES治療を受けた後は、疼痛強度に有意な低下がみられた ($p < 0.001$)。数値はすべて平均±標準誤差 (SEM) である。

圧痛点スコア

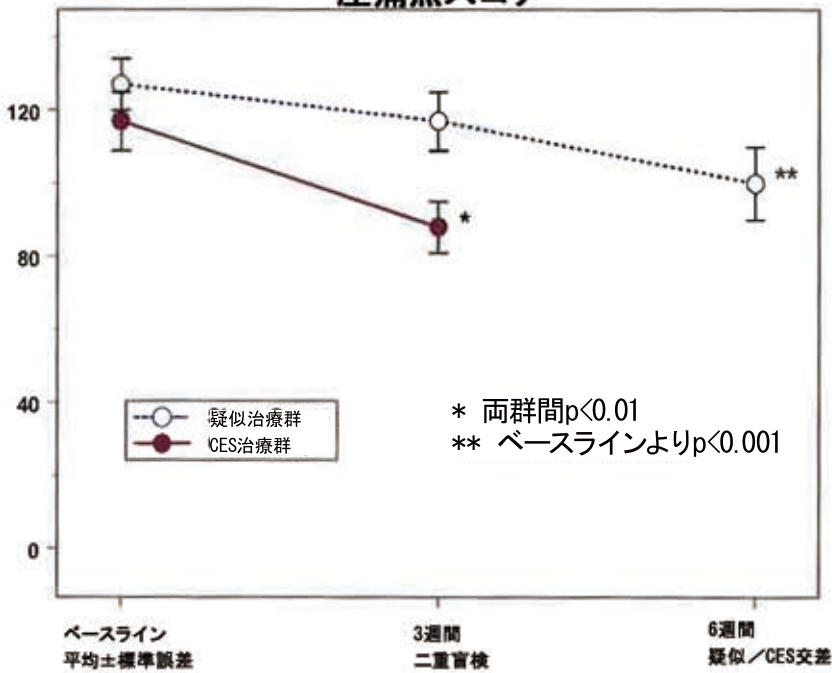


図5: 圧痛点自己報告疼痛スコア。18か所の圧痛点と、3か所の偽圧痛点を特定して試験した(表1)。4 触診前、患者に疼痛の10ポイント自己評価スケール(0:無痛、10:最悪)を与え、「ただ今」の疼痛を表わす番号の下にチェックを入れて全体的疼痛レベルを評価してもらった。その後、圧痛点と偽圧痛点を順番に触診して、0(無痛)から10(最悪)までのスケールで各触診時の疼痛を評価してもらった。各点には、4 kgの圧力をかけた。18か所を触診した後、スコアを合計した。合計の最大値は180である。圧痛点の合計スコアから、偽圧痛点のスコアを減じた。この結果、3週間経った時点でCES治療群の圧痛点スコアは、疑似治療群に比して有意に低く(p<0.01)、交差後に疑似治療群が引き続き3週間のCES治療を受けた後は、その圧痛点スコアに有意な低下がみられた(p<0.001)。数値はすべて平均±標準誤差(SEM)である。

表1: 圧痛点部位*

後頭部	両側、後頭下筋附着部
低頸部	両側、C5-C7横突間空間の前面
僧帽筋	両側、上縁中間点
偽圧痛点	両側、上腕二頭筋中間点
棘上筋	両側、内側縁近傍肩甲棘上部の起点
第二肋骨	両側、第二肋骨肋軟骨接合部(上面接合部側方)
外側上顆	両側、上顆の2 cm 遠位
偽圧痛点	両側、臍孔の左5 cm、右5 cm 腹部
臀部	両側、臀部上外象限の筋頭葉
大転子	両側、転子突起後部
膝	両側、関節線近傍の内側脂肪体
偽圧痛点	両側、腓腹筋腹

* Romano TJ6. 疼痛管理に関するリウマチ学者の見解。In: Weinger RS、エディタ。疼痛管理: 臨床医のための実技ガイド第5版。Boca Raton: St. Lucie Press; 1998. p361



図6: 米国リウマチ学会による1990年線維筋痛分類基準の圧痛点位置4 (Baron Jean-Baptiste Regnaultの「三美神」より、1793年、ルーブル美術館蔵)。圧痛点部位の詳細は、表1を参照のこと。

POMSスコア

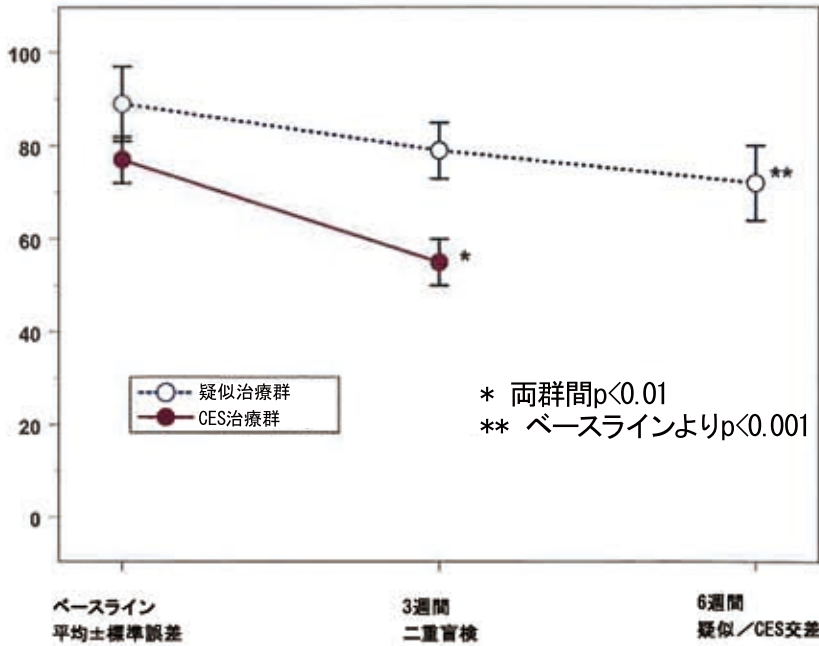


図7: 気分状態プロフィール (POMS) で測定した患者の気分。7, 8 スコアが高いほど、不安が強いことを表わす。3週間のCES治療後にCES治療群により報告された不安は、3週間の疑似治療後に疑似治療群により報告された不安よりも有意に少なかった ($p<0.01$)。但し、交差後に疑似治療群が引き続き3週間のCES治療を受けた後は、不安レベルにベースラインスコアからの有意な低下がみられた ($p<0.001$)。数値はすべて平均±標準誤差 (SEM) である。

Oswestryスコア

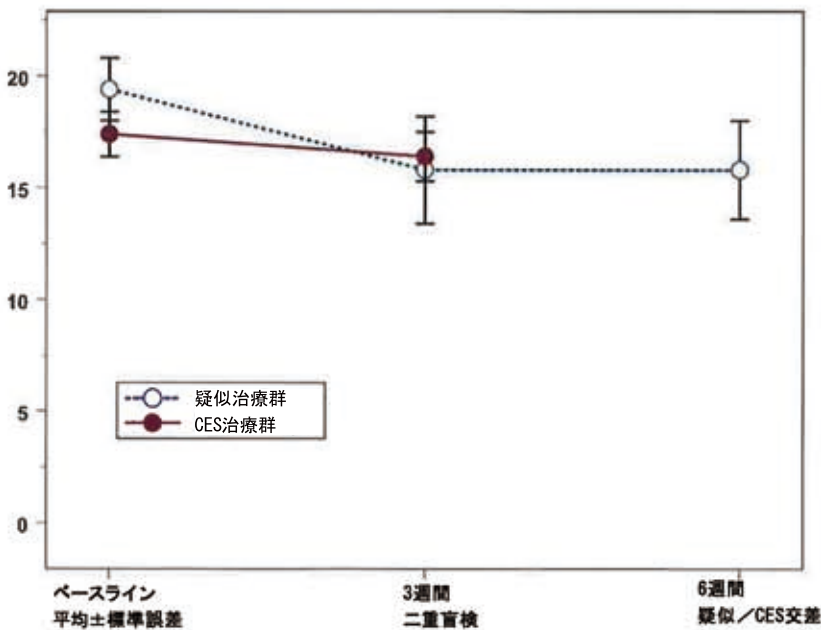


図8: Oswestryスコアは身体障害の測定項目で、疼痛が患者の日常活動に与える機能上の影響の指標として用いられる。9 Oswestryスコアは、CES治療群の3週間、疑似治療群の6週間を通して有意な変化はなかった。

考察

われわれは、CESによる実治療が線維筋痛に関連した多数の臨床パラメータに有意な改善をもたらすことを実証した。パラメータには、疼痛強度、McGill疼痛スコア、圧痛点スコア、自己申告の不安（POMSスコアによる）が含まれる。線維筋痛の疼痛が従来の疼痛管理では難治性のものであるならば、われわれの研究結果は最も有望に思える。総合的にみれば、CESは現実には患者の臨床状態を好転できるものではあるが、主観的障害の指標であるOswestryスコアを改善できないことは、三次診療疼痛管理プログラムへの照会を要する今回の被験者の特質を反映するものと結論付けられる。Oswestryスコアは元来、疼痛の機能的評価よりも障害の定量化に用いられるものであるから、5 Oswestryスコアの変化をみるには、より長期的なフォローアップを要するとの結論が合理的である。

CESが線維筋痛の治療に有効であるといえ、どのような機序によるのかとの疑問が生ずる。CESが睡眠パターンの改善をもたらすことは判明している、それだけのことだということもあり得る。3 しかしながら、低周波数の反復刺激がわれわれの成功を解明する鍵を握っている可能性がある。具体的には、非競合性N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬ケタミンの解離下用量を用いた研究から、線維筋痛の疼痛が患者の大多数でこの亜種グルタミン酸受容体の活動亢進と一意的な関係のあることが実証されている。10 同様に、線維筋痛は、理論的には特に海馬体中のNMDA受容体機能の変質と関連しており、11 海馬体内で緊張性疼痛の変調に関与することが知られている。12 海馬体のNMDA受容体を高周波数（すなわち強直性）で刺激すると長期的な相乗作用が生み出されるのに対し、低周波数の刺激はNMDA受容体の機能を下方制御して、長期的な機能減退をもたらす。13,14 ゆえに、CESが線維筋痛の緩和に有効なことは、少なくとも部分的には、広範囲の慢性疼痛をもたらすと仮定される棘上NMDA受容体の機能パラメータの変化に関係している可能性がある。

刺激の反復性が、慢性疼痛の治療におけるCESの成果を解明する鍵を握る可能性がある。反復刺激は、不安、神経可塑性と中枢性感作に関連付けられて久しい。これら同プロセスの多くは、NMDA受容体に仲介される。CESの知覚下もしくは低知覚の刺激が、神経因性疼痛に関連した不都合な神経及びNMDAの変化に干渉するというところだろうか？神経因性のゲートコントロール理論があるのだろうか？線維筋痛自体の定義や認識が不十分なことから、ここに神経因性疼痛に係わる新たな研究領域の秘密が潜んでいる。

結論

CESは、線維筋痛の有効かつ耐容性良好な治療法であると思われる。CESが非侵襲的でその安全性が実証されているものとすれば、線維筋痛の治療に携わる者はCESを臨床装備に加えるべきである。

References

1. Weinstein A. Fibromyalgia—a frowning Cheshire Cat? *Rheumatology & Musculoskeletal Medicine for Primary Care* 1998; 1(1): 3-6.
2. Kirsch DL. The science behind cranial electrotherapy stimulation (2nd Ed.). Edmonton, Alberta: Medical Scope Publishing; 2002: 1-224.
3. Kirsch DL, Smith RB. Cranial electrotherapy stimulation for anxiety, depression, insomnia, cognitive dysfunction, and pain: a review and meta-analysis. Chapter 44 In: Rosch PJ, Morkov MS, editors. *Bioelectromagnetic medicine*. Marcel Dekker, Inc., 2004: 727-740.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Flechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-172.
5. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-197.
6. Romano TJ. *A rheumatologist's perspective on pain management*. In: Weiner RS, editor. Pain management; A practical guide for clinicians. 5th ed. Boca Raton: St. Lucie Press; 1998. p. 361.
7. Helme RD, Katz B, Gibson S, Corran T. Can psychometric tools be used to analyse pain in a geriatric population? *Clinical & Experimental Neurology* 1989; 26: 113-117.
8. Hameroff SR, Cork RC, Scherer K, Crago BR, Neuman C, Womble JR, Davis TP. Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids. *Journal of Clinical Psychiatry* 1982 Aug; 43:22-27.
9. Jeremy CT, Fairbanks FRCS, et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980; 66:271-273.
10. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sorensen J, Johnson A, Gerdle B, Arendt-Nielsen L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*. 2000 Apr;85(3):483-91.
11. Wood PB. Fibromyalgia: A Central Role for the Hippocampus, a Theoretical Construct. *J Musculoskeletal Pain*. 2004 Mar; 12(1): 19-26.
12. McKenna JE, Melzack R. Blocking NMDA receptors in the hippocampal dentate gyrus with AP5 produces analgesia in the formalin pain test. *Exp Neurol*. 2001 Nov;172(1):92-9.
13. Mockett B, Coussens C, Abraham WC. NMDA receptor-mediated metaplasticity during the induction of long-term depression by low-frequency stimulation. *Eur J Neurosci*. 2002 Jun;15(11):1819-26.
14. Fujii S, Kuroda Y, Miura M, Furuse H, Sasaki H, Kaneko K, Ito K, Chen Z, Kato H. The long-term suppressive effect of prior activation of synaptic inputs by low-frequency stimulation on induction of long-term potentiation in CA1 neurons of guinea pig hippocampal slices. *Exp Brain Res*. 1996 Oct; 111(3):305-12.