

硬膜外脊髄刺激療法による 神経因性疼痛と虚血性疼痛の治療

宇野 武 司*

はじめに

1965年に発表されたゲートコントロール説が契機となり、1967年に脊髄刺激療法 (spinal cord stimulation=SCS) が始まった。当初は椎弓切除を行って脊髄背面にプレート型電極を置いていたが、やがてカテーテル型電極を経皮的に硬膜外腔へ挿入できるようになり安全性は向上した。しかし、適応すべき痛みが分からないまま様々な痛みの治療に利用されたため、治療成績は下がってしまった。それでも1990年頃にはSCSは神経因性疼痛と虚血性疼痛の治療に有効であることが分かり、見直されるようになった。本邦では1992年に保険診療が承認されたものの、今なおそれほどには利用されていない。体内に刺激装置を植え込むことへの抵抗感、刺激装置が高価であることも関係しているであろう。しかし、普及しないことの大きな理由は、臨床成績の科学的根拠が強固でないこと、また、鎮痛機序が明らかになっていないことであろう。最近、欧米では前向き無作為比較対照研究が行われ、SCSは痛みを和らげるだけでなく、生活の質を改善し、費用効果にも有益であることが示されている。また、基礎研究によりSCSの鎮痛機序が明らかになってきた。そこで、我々のやり方を紹介し、これらの新しい知見についても述べてみたい。

SCSの適応となる痛みを選別する

神経因性疼痛と虚血性疼痛がSCSの適応であり、侵害受容性疼痛はSCSの適応ではない。また、神経因性疼痛であっても、神経損傷の部位、原因、

表1 硬膜外脊髄刺激療法の適応となる疼痛疾患と有効例

有効例	疼痛疾患
かなり多い	末梢血流障害, 狭心痛
多い	FBSS(下肢痛), CRPS 末梢神経障害, 神経叢障害
少ない	PHN, 不全脊髄損傷 FBSS(腰痛), 幻肢痛
まずない	会陰部痛, 中枢痛, 顔面痛 完全脊髄損傷

(村川和重. ペインクリニック 2000; 21: 508-15 を改変)

程度によりSCSの効果は異なる。SCSの適応となる疼痛疾患を有効例の多さで分けて表1に示した。神経因性疼痛と考えられる痛みに侵害受容性疼痛が混在しているとSCSの効果を減じる要因となる。虚血性疼痛は侵害受容性疼痛であるため、SCSの適応は例外である。SCSは末梢血流障害や狭心症に伴う虚血性疼痛の治療に有用であるが、本邦では狭心症についての報告はない。

SCSの効果を引き出すためには弱い電気刺激による刺激感覚を痛み部位に重ねることが必須である¹⁾。脊髄後索内太径線維が温存されていなければ、痛み部位に刺激感覚が生じないためSCSの効果はない。したがって、帯状疱疹後神経痛や脊髄損傷後疼痛などで求心路遮断が大きい場合は、SCSの効果は少ないと考えられる。刺激感覚の重なり具合は、痛みの部位によって異なる。四肢、側胸部、側腹部の痛みは刺激感覚が重なりやすいためSCSのよい適応であるが、顔面、背部、会陰部の痛みは刺激感覚が重なりにくくSCSのよい適応ではない。

*潤和会記念病院麻酔科ペインクリニック

患者の状態を考慮してSCSを実施してよいか判断する

前述したようにSCSの適応となる痛みを選別することが第一である。適応となる痛みと考えられても、SCSを実施するかどうかは患者の状態を十分に考えた上で判断しなければならない。表2に示した内容を満たすならば実施してよいが、そうでなければ控えるべきであろう。このことは、SCSが社会的に容認されるためにも必要なことである。

実施する際は、過剰な期待を与えないように説明しなければならない。痛みはSCSで和らぐことはあっても治ってしまうことはまずない。このことを前もって話しておかないと結果に落胆してしまい、効果があっても心理的に受け入れることができないであろう。また、個々の患者でSCSに対する反応が異なるため、電極挿入後1週間くらい試験刺激を行って効果を確認する必要がある。プラセボ刺激は不可能でありこれと比較することはできないため、真の効果を示唆するような所見を確認しなければならない。すなわち、刺激するといつも安定した鎮痛効果が得られる、効果発現までに潜伏期がある、刺激中止後に後効果があるといったことを観察することが大切である。触覚アロディニアがある場合、皮膚感覚検査でその範囲が縮小するかどうか確かめるべきである。薬物使用量が減る、また、睡眠、食欲、気分など生活の質が改善するといったことも調べるべきであろう。試験刺激で満足できる効果を得ることができれば、刺激装置を体内に植込むことになる。その後、鎮痛効果と生活の質について定期的に観察しなければならない。また、合併症が発生すれば適切に対応しなければならない。

表2 硬膜外脊髄刺激療法を実施してよいと思われる患者の状態

- ・他の鎮痛手段の効果が十分でない。
- ・手術適応とすべき病変がない。
- ・生活の質がかなり低下している。
- ・深刻な薬物依存、精神心理問題がない。
- ・感染、血液凝固異常がない。
- ・刺激装置を自分で操作できる。

手技的なことに配慮し、SCSを実施する

本邦では、米国メドトロニック社の製品が保険診療を承認されている。我々は、硬膜外電極Pisces Quadと植込み型脳脊髄電気刺激装置Itrel 3を使用している。カテーテル型電極を経皮的に挿入しているが、うまくいかない場合は椎弓切除下にプレート型電極を入れる。試験刺激には試験刺激装置Model 3625を用いる。

局所麻酔下に電極を挿入し、術中に刺激感覚が痛み部位に重なることを確認しなければならない。電極挿入時、腹臥位でX線透視下に行くと電極を思い通りのところに持っていきやすい。この電極を試験刺激だけに用いて体内に残さない場合は、硬膜外カテーテル留置と同じようにやればよい。電極を持っていく位置は、上肢痛では第4～6頸椎レベル、下肢痛では第10～12胸椎レベルを目安とする。傍正中法により硬膜外穿刺針を第1～2胸椎、または第1～2腰椎の椎弓間隙に向けて刺入する。抵抗消失法で穿刺針が硬膜外腔に入ったことを確認してカテーテル型電極を通し、やや患側よりに正中背面を進める。目的部位に達したら試験刺激用の導線につなぎ、術中刺激を行う。電極を少しずつずらし、繰り返し術中刺激を行って刺激感覚が痛み部位に最も重なる場所を捜さなければならない。

電極挿入後1週間くらい試験刺激を行ってSCSの効果を確認し、十分な効果があれば半永久刺激のため刺激装置を体内に植込む。体内に異物を植込むため、感染には特に注意しなければならない。このため、厳密な術野消毒と無菌操作が求められるが、抗生物質の予防投与も大事である。また、電極が移動しないように固定しなければならないし、植込み部に痛みや異物感が現われないように注意しなければならない。合併症発生率は、創部感染5%、電極移動16%と報告されている²⁾。

神経因性疼痛には脱抑制機序が関係する

神経因性疼痛の発生機序の一つに脊髄後角における脱抑制がある³⁾。脊髄後角侵害受容ニューロンは末梢からの入力を受容伝達するが、脊髄分節性または下行性に抑制されている。この抑制が利かなくなれば、脊髄後角侵害受容ニューロンは自発

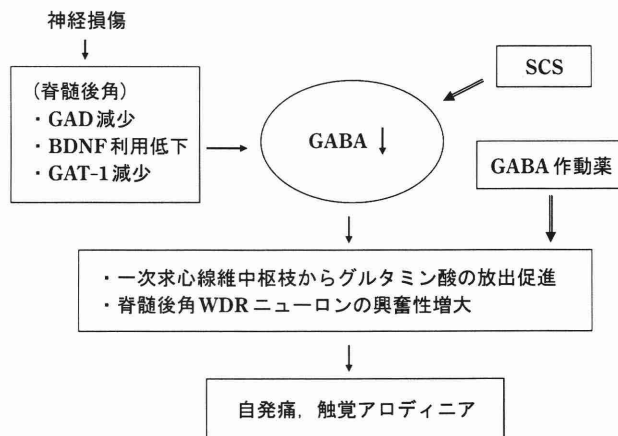


図1 脱抑制による神経因性疼痛の発生と SCS の作用機序

神経損傷後、抑制性介在ニューロンの GABA 含有量は低下する。GABA ニューロンの機能低下は、SCS や GABA 作動薬で回復する。GAD: glutamic acid decarboxylase, GAT-1: GABA transporter

興奮し、末梢からの入力に対して過剰に反応するようになる。その結果、自発痛や触覚アロディニアが生じる。脱抑制がある場合、GABA 作動薬に鋭敏に反応することが示唆されている。これを裏付けるような動物実験があり、神経因性疼痛では GABA 反応性が高いことが示されている⁹⁾。すなわち、ラット足底の圧刺激に対する閾値は、坐骨神経結紮により低下するが、GABA-B 作動薬を皮下またはくも膜下腔に投与すると上昇する。アジュバント炎症の場合、GABA-B 作動薬を投与しても閾値は低下したままである。

神経因性疼痛では GABA 合成酵素の減少⁵⁾、BDNF 利用の低下⁶⁾、GABA トランスポーターの減少⁷⁾などが誘引となり、抑制性介在ニューロンの GABA 含有量が減少すると報告されている(図1)。その結果、GABA 分泌が低下して求心線維中枢端からのグルタミン酸放出が促進され、脊髄侵害受容ニューロンの興奮性は増大する。GABA 受容体の機能が残っていれば、このような状態は GABA 作動薬により改善するであろう。SCS は GABA 分泌を増やすため、同じことが期待できる⁸⁾。しかし、末梢神経損傷により抑制性介在ニューロンが死滅していれば、SCS で GABA が増えることはないと思われる。

SCS は神経因性疼痛を抑制する

SCS により、神経因性疼痛患者にみられる自発

痛は和らぎ、触覚アロディニアの範囲は縮小する⁹⁾。しかし、正常な皮膚に通電感覚が生じても触覚閾値、痛覚閾値とも変化はみられない。このことから、SCS は異常な神経活動を抑制するが、侵害受容には影響を与えないと考えられる。坐骨神経結紮ラットでは von Frey 線維による足引っ込み閾値が低下するが、SCS により上昇することが観察されている¹⁰⁾。この際、臨床使用と同じ強度の電流とするため、筋収縮を生じない程度の電流を用いている。坐骨神経結紮により大腿二頭筋の屈曲反射を引き起こす閾値は、早発成分と遅発成分の両者とも低下する。太径有髄線維を介する早発成分の閾値は SCS で上昇し、非侵害刺激で誘発される足引っ込み閾値の上昇と一致する。しかし、細径無髄線維を介する遅発成分の閾値は変化しない。この動物実験の結果は、臨床で SCS が非侵害刺激に対する過敏な反応を抑制するが、侵害刺激で生じる痛みには効果がないことと一致する。

SCS による鎮痛には、下行性抑制の関与は明らかでない

SCS による鎮痛には、脊髄後角における抑制機序として脊髄分節性抑制と下行性抑制が主に研究されてきた。プラセボ効果も考えられるが、プラセボ刺激は不可能であるためその効果を調べることができない。

下行性疼痛抑制路は、後索刺激により直接また

は中枢を介して活性化されるであろう。下行性疼痛抑制路を構築するセロトニンまたはノルアドレナリン含有線維は、脊髄後索に隣接する後外側索の中を走っている。しかし、これらの線維は比較的細いため臨床使用強度の刺激で直接的に興奮するかどうかは明らかでない¹¹⁾。後索刺激が上行して視蓋前核に達するとその中の細胞が興奮し、下行性疼痛抑制路が賦活すると考えられている¹¹⁾。その興奮活動は後外側索を下行して脊髄後角に至り、脊髄侵害受容ニューロンの活動を抑制するであろう。この研究結果は、侵害受容性疼痛モデルを用いて得られたものであり、ヒトで得られる鎮痛に当てはまるかどうか明らかでない。なぜなら、臨床ではSCSはヒトの侵害受容性疼痛に効果がないからである¹¹⁾。

SCSにより、脊髄後角でGABAが分泌される

脊髄後索が刺激され、その興奮が逆行性に伝わると脊髄後角内の抑制性介在ニューロンが興奮し、脊髄侵害受容ニューロンの活動を抑制すると考えられている¹²⁾。脊髄後角にマイクロダイアリースを行った実験で、脊髄分節性抑制にGABAが関与することが示されている⁸⁾。この研究では、坐骨神経結紮によりアロディニアを生じたラットではグルタミン酸が増加していた。このうちSCSでアロディニアが抑制されるものでは、GABAの分泌が増加すると同時にグルタミン酸の分泌は低下した。しかし、SCSでアロディニアを抑制できないものでは、GABAやグルタミン酸の分泌は変化していない。したがって、神経因性疼痛では興奮性アミノ酸の分泌が増加しているが、SCSによってGABAが分泌されると興奮性アミノ酸の分泌は低下すると考えられる。このことが、自発痛やアロディニアの抑制につながるのであろう。同じようにアロディニアを生じてもSCSに反応するものと反応しないものがあること理由は明らかでない。一方、アロディニアがあつてSCSに反応しないラットにガバペンチンを併用すると、SCSの効果が現われると報告されている¹³⁾。

SCSは神経因性疼痛の治療に有用である

我々は、SCSを神経因性疼痛の治療に用い、鎮痛効果を得るとともに生活の質が向上することを

みている¹⁴⁾。反射性交感神経異常症の患者でSCSの効果調べた無作為で前向き比較対照研究がある¹⁵⁾。発症後6ヵ月以上の患者54名をSCS群(SCS+理学療法)36名と理学療法群18名に振り分けている。SCS群36名に試験刺激し、有効であった24名(67%)に刺激装置を植込んでいる。治療開始から6ヵ月後のVASは、理学療法群で0.2cm上昇したが、SCS群では2.4cm低下しており、痛みはSCS群で有意に軽減した。治療によりよくなったと感じたものは、SCS群のほうが理学療法群より有意に多かった(39% vs 6%)。また、刺激装置を植込んだ24名では生活の質が有意に改善している。

費用効果についてのカナダの研究は、SCSのほうが代替療法より優れることを示している¹⁶⁾。対照とした代替療法は、理学療法、カイロプラクティック、マッサージ、鍼治療である。FBSS(failed back surgery syndrome)患者104名のうち60名はSCS、44名は代替療法を行っている。5年間の平均累計医療費は、SCSで\$29,123/名、対照は\$38,029/名であった。SCSでは薬物使用量が減少しており、生活の質の改善度は高かった。対照では仕事に復帰できたものはいなかったが、SCSでは9名(15%)が仕事へ復帰している。さらに、SCSを受けた患者の53名(88%)が、その治療に満足していた。今後、本邦でもこのような研究が必要と思われる。

SCSは末梢でCGRPを分泌し、微小循環を改善する

麻酔ラットの後索刺激によって足底の皮膚血流は増加するが、後根を切除するとこの増加反応はみられなくなる¹⁷⁾。この増加反応はカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)拮抗薬によってみられなくなるが、サブスタンスP(SP)拮抗薬の影響は受けない¹⁷⁾。このことから、SCSにより後根内の求心線維が刺激されて興奮し、この興奮が逆行性に伝わって末梢でCGRPが放出され、皮膚血管が拡張すると考えられる。同じく麻酔ラットを用いた研究で、SCSによる皮膚血管拡張には一次求心線維の有髄線維と無髄線維が関係していると報告されている¹⁸⁾。後索刺激の強さが、筋収縮閾値の30%以上であれば脛骨神経の逆行性混合活動電位の中にA β 、A δ 線維の活動が記録され、90%以上

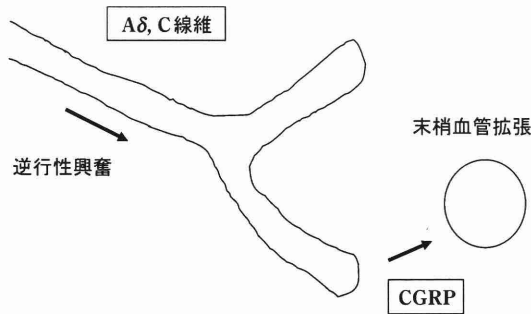


図2 SCSによる微小循環の改善

SCSで生じたA δ , C線維の興奮が逆行性に伝わる。末梢に放出されたCGRPにより末梢血管が拡張する。

であれば後根の逆行性混合活動電位の中にC線維の活動が記録されている。また、脛骨神経にカプサイシンを投与しておくで筋収縮閾値の90%以上の強度で後索刺激した際に生じる血管拡張が弱められる。

SCSの臨床使用では筋収縮閾値の90%くらいの強度で刺激することがあるため、実際の患者でもA δ , C線維がCGRP分泌を介して血管拡張に働くと考えられる(図2)。弱い刺激ではA δ 線維, 強い刺激ではC線維も刺激され, CGRPが末梢に放出されて血管を拡張するであろう。この血管拡張によって微小循環が改善し, 虚血性疼痛が和らぐと考えられる。SCSは微小循環を改善するので, その評価にはサーモグラフィ, レーザドップラー, 生体顕微鏡, TcpO₂などの検査法が適している。

SCSは下肢の虚血性疼痛に有用である

我々は, 薬物治療や神経ブロックの効果がなく血行再建術の適応もない末梢血流障害の患者にSCSを行い, 鎮痛効果だけでなく潰瘍が治癒することも経験してきた¹⁹⁾。欧州では閉塞性動脈硬化症, パージャー病, レーノー病, 膠原病, 凍傷などの末梢血流障害の治療にSCSが利用されているようである¹⁾。実際にSCSが適応されるのは, 血管拡張薬や抗血小板薬などの薬物治療で効果が得られないとき, 血行再建術の適応がないときである。しかし, 基礎疾患が悪化し, 虚血症状が安定していないときは適応すべきでない。SCSにより虚血性疼痛である安静時疼痛や間歇性跛行は和らぐが, 侵害受容性疼痛である潰瘍や壊疽の痛みは軽減しない。SCSを続けると直径3cm以下の潰瘍

は治癒することがあり, 救肢効果も期待されている。微小循環の改善には一次求心線維が関与しているため, 交感神経切除後でもSCSは有効である。末梢血流障害に神経因性疼痛が併発することもあり, これがSCSの適応となることもある。

血行再建術の適応がない下肢虚血患者46名にSCSを適用し, その効果をみた研究がある²⁰⁾。46名のうち経過観察できたのは39名で30名(77%)が有効と判定されている。この研究では, 除痛が不十分なものと下肢切断に至ったものは無効と判断されている。有効例ではTcpO₂が上昇し, ドップラー測定により血流改善を認めている。通電してもTcpO₂が10mmHg以下であれば, 3ヵ月以内に切断に至るようである。閉塞性動脈硬化症ではFontaine I, II度の場合, 危険因子(高血圧, 糖尿病, 高脂血症)の除去, 運動療法, 薬物療法, 理学療法などの保存療法が適用される。Fontaine III, IV度の場合, 血管内治療, 血行再建術, 血管新生療法などの侵襲治療が適用される。SCSはこれらの侵襲治療の中に入り, 選択肢の一つになると考えられる。

SCSは虚血誘発性の心筋固有神経活動を抑制する

麻酔犬の左前下行枝を閉塞すると右房ニューロンに虚血誘発性興奮が引き起こされるが, 第1~4胸髄レベルの後索刺激によりこの興奮は抑制される²¹⁾。この抑制効果は, 再還流時だけでなく後索刺激中止後も続いていた。刺激強度は, 筋収縮閾値の90%であり臨床に用いるのと同程度であるため, 臨床でも同じことが起きるであろう。

SCSで治療している難治性狭心症患者の心筋局所血流をPETで測定した研究では, SCSを6週間続けた後に心筋血流の均一化がみられている²²⁾。この間に, 発作回数の減少, 硝酸薬使用の減少, トレッドミル耐用能の増大もみられている。SCSで治療中の難治性狭心症患者に右房ペースングと右房内カテーテル挿入を行った研究では, SCSにより β エンドルフィンが分泌され, CGRPは局所心筋で代謝回転されることが示されている²³⁾。なお, 右房ペースングは狭心痛の誘発, 右房内カテーテルは採血に用いている。これらの結果から, SCSによって生じる心筋局所血流の改善と末梢

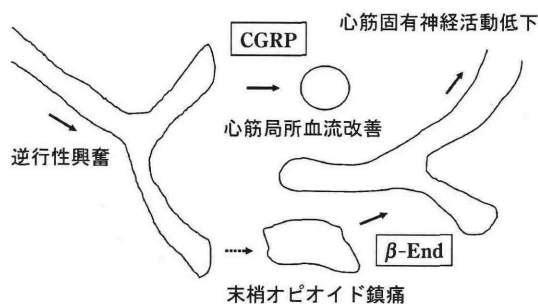


図3 SCSによる虚血誘発性の心筋固有神経活動低下
一次求心線維から放出されたCGRPは微小循環を改善する。

免疫担当細胞から β -Endが分泌される。心筋局所血流改善と末梢オピオイド鎮痛により心筋固有神経活動が抑制される。

ピオイド鎮痛が、虚血誘発性の心筋固有神経活動を抑制すると考えられる(図3)。SCSにより一次求心線維が刺激され、その興奮が逆行性に伝わると末梢でCGRPが放出され、その部位の心筋局所血流は改善するであろう。また、末梢における一次求心線維の活動はSPとCGRPを介して免疫担当細胞を刺激すると言われている。刺激を受けた免疫担当細胞から β エンドルフィンが分泌されると、末梢でオピオイド鎮痛に働くであろう。

SCSは狭心痛の治療に有用である

SCSは心筋虚血を改善することにより、狭心痛を軽減することが報告されている²⁴⁾。この研究ではSCSで治療中の患者10名を対象とし、使用時と非使用時で48時間心電図とその間の狭心症状を比較している。SCS使用により全虚血負荷は27.9(1.9~278.2)から0(0~70.2)mm×minに減少している。狭心痛の発作回数は5.5(2~14)から1(0~10)回、硝酸薬の使用量は3(0~10)から0.3(0~10)錠に減少している。

SCSによって心筋虚血の警告信号がなくなることはないと報告されている²⁵⁾。この研究ではSCSで治療中の患者20名に心房ペースティングを行い、SCSの使用時と非使用時を比較している。非使用時で狭心痛を生じるまでペースティングを上げると心筋は乳酸産生に傾く。同じペースティングでも使用時は乳酸抽出に傾き、ST下降の程度は軽くなり、ST下降からの回復は速くなる。また、使用時は患者のペースティング耐用能が増大している。SCS使用

時でも狭心痛が現われるまでペースティングを上げると、心筋は乳酸産生に傾き、STは非使用時と同じくらい下降する。したがって、SCSによって狭心痛が隠蔽されることはなく、SCS治療中であっても心筋虚血が起きれば狭心痛が現われる。

難治性狭心症患者104名を無作為に冠動脈バイパス手術(CABG)51名とSCS53名に振り分けて両者を前向きに比較した研究ではSCSはCABGに匹敵することが示されている^{26~28)}。術前と術後6ヵ月で両者を比較した結果、両者とも狭心痛は軽減しているが、その効果に差はないようである。CABGではSCSより運動能力が高くなり、運動負荷時のST下降は少ない。術後6ヵ月までの死亡はCABGで7名、SCSで1名とSCSのほうで死亡率が低い。また、SCSのほうで脳血管障害の発生が少ない。虚血改善効果、合併症、死亡率などを考えたうえで治療法を選択すべきであるが、難治性狭心症の治療においてSCSはCABGの代わりになり得ることが示唆されている²⁶⁾。術後、長期にわたって観察した結果、両者とも同じように生活の質が改善し、5年生存率も両者に差はない²⁷⁾。また、術後2年間の費用効果をみた場合、SCSのほうがCABGより安く、手術時の入院期間も短くて済んでいる²⁸⁾。

文 献

- 1) Meyerson B, Linderoth B: Spinal cord stimulation. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, et al eds, *Bonica's Management of Pain*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1857-76.
- 2) North RB, Kidd DH, Zahurak M, et al: Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery* 1993; 32: 384-94.
- 3) Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
- 4) Patel S, Naem S, Kesingland A, et al: The effects of GABA_B agonists and gabapentin on mechanical hyperalgesia in models of neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Pain* 2001; 90: 217-26.
- 5) Eaton MJ, Plunkett JA, Karmally S, et al: Changes in GAD- and GABA-immunoreactivity in the spinal dorsal horn after peripheral nerve injury and promotion of recovery by lumbar transplant of immortalized serotonergic precursors. *J Chem Neuroanat* 1998; 16: 57-72.
- 6) Lever I, Cunningham J, Grist J, et al: Release of BDNF and GABA in the dorsal horn of neuropathic rats. *Eur J*

- Neurosci 2003; 18: 1169-74.
- 7) Miletic G, Draganic P, Pankratz MT, et al: Muscimol prevents long-lasting potentiation of dorsal horn field potentials in rats with chronic constriction injury exhibiting decreased levels of the GABA transporter GAT-1. *Pain* 2003; 105: 347-53.
 - 8) Cui JG, O'Connor WT, Meyerson BA, et al: Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 1997; 73: 87-95.
 - 9) Uno T, Shimokawa A, Kosai K, et al: The inhibitory effect of epidural spinal cord stimulation on tactile allodynia in patients with neuropathic pain. *Pain Research* 2000; 15: 69-74.
 - 10) Meyerson BA, Ren B, Linderth B, et al: Spinal cord stimulation in animal models of mononeuropathy: effects on the withdrawal response and the flexor reflex. *Pain* 1995; 61: 229-43.
 - 11) Rees H, Roberts MH: The anterior pretectal nucleus: a proposed role in sensory processing. *Pain* 1993; 53: 121-35.
 - 12) Dubuisson D: Effect of dorsal-column stimulation on gelatinosa and marginal neurons of cat spinal cord. *J Neurosurg* 1989; 70: 257-65.
 - 13) Wallin J, Cui JG, Yakhnitsa V, et al: Gabapentin and pregabalin suppress tactile allodynia and potentiate spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Eur J Pain* 2002; 6: 261-72.
 - 14) 浜川俊朗, 鬼塚 信, 田中信彦ら: 硬膜外脊髄刺激法は慢性難治性疼痛患者の quality of life を向上するか. *ペインクリニック* 1996; 17: 559-62.
 - 15) Kemler MA, Barendse GAM, van Kleef M, et al: Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 618-24.
 - 16) Kumar K, Malik S, Demeria D: Treatment of chronic pain with spinal cord stimulation versus alternative therapies: cost-effectiveness analysis. *Neurosurgery* 2002; 51: 106-15.
 - 17) Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, et al: Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP. *Am J Physiol* 1997; 272: H950-7.
 - 18) Tanaka S, Barron KW, Chandler MJ, et al: Role of primary afferents in spinal cord stimulation-induced vasodilation: characterization of fiber types. *Brain Res* 2003; 959: 191-8.
 - 19) 菅 涼子, 宇野武司, 高崎真弓: 硬膜外刺激電極埋込術が奏効した血行障害. *ペインクリニック* 2002; 23: 798-804.
 - 20) Kumar K, Toth C, Nath RK, et al: Improvement of limb circulation in peripheral vascular disease using epidural spinal cord stimulation; a prospective study. *J Neurosurg* 1997; 86: 662-9.
 - 21) Armour JA, Linderth B, Arora RC, et al: Long-term modulation of the intrinsic cardiac nervous system by spinal cord neurons in normal and ischemic hearts. *Auton Neurosci* 2002; 95: 71-9.
 - 22) Hautvast RW, Blanksma PK, DeJongste MJ, et al: Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 1996; 77: 462-7.
 - 23) Eliasson T, Mannheimer C, Waagstein F, et al: Myocardial turnover of endogenous opioids and calcitonin-gene-related peptide in the human heart and the effects of spinal cord stimulation on pacing-induced angina pectoris. *Cardiology* 1998; 89: 170-7.
 - 24) de Jongste MJ, Haaksma J, Hautvast RW, et al: Effects of spinal cord stimulation on myocardial ischaemia during daily life in patients with severe coronary artery disease. A prospective ambulatory electrocardiographic study. *Br Heart J* 1994; 71: 413-8.
 - 25) Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, et al: Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ* 1993; 307: 477-80.
 - 26) Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, et al: Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998; 97: 1157-63.
 - 27) Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, et al: Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1938-45.
 - 28) Andrell P, Ekre O, Eliasson T, et al: Cost-effectiveness of spinal cord stimulation versus coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris—long-term results from the ESBY study. *Cardiology* 2003; 99: 20-4.