

第 102 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

電気痙攣療法の新しい適応の可能性 ——疼痛緩和治療への応用——

土井 永史 (現;茨城県立友部病院, 東京大学医学部精神医学教室)

電気けいれん療法 (ECT) とは, 頭部への通電により中心脳性の発作性発射を誘発し 2 次的に生じる脳内過程により脳機能を改善する方法である。過去に安易に乱用されたという負の歴史を背負っているが, 薬物抵抗性の一部の病態に優れた治療効果を示すことから, 精神神経疾患治療法としての役割が見直されている。一方, 最近の演者らの研究により, 一部の求心路遮断性疼痛に対する ECT の鎮痛効果が明らかとなり, 痛みの脳内機構についての新たな知見が得られつつある。本講演では, 演者らが見出した ECT の鎮痛効果の特徴, 痛み治療に ECT を適用する際の留意点について述べ, ECT の新しい適応の可能性——疼痛緩和治療への応用——を指摘する。

ECT による鎮痛と allodynia 縮小効果は, 一定の潜時を経て現れ, 反復により蓄積される。その結果 1 クール (約 10 回) の治療で持続性疼痛, 発作性疼痛, allodynia は激減ないし消失し, ADL は改善する。但し, 治療初期には施行直後に一時的な痛みのぶり返しがある。これまで治療効果が確認できたものは, 中枢性疼痛, CRPS type 2, 帯状疱疹後神経痛などの求心路遮断性疼痛である。偶発的合併である癌の骨転移などの侵害受容性疼痛は不変であり, 健常部位の痛み閾値に変化のなかったことから, 治療効果は求心路遮断痛に選択的と考えられる。痛みと抑うつ気分は改善は独立しており, 痛み行動は必ずしも直ちに修正されなかったことから, ECT の作用点は Loeser のいう「痛み知覚」の階層にあるといえる。脳機能画像を用いた検討では, 視床を介した機序が示唆される。治療効果は永続的なものではないが, 数ヶ月の持続が見込まれる。

痛みの治療法としての ECT の意義はまだ確立されたものではない。しかし, 「侵害受容」「痛み知覚」「苦悶」「痛み行動」の各階層の病態評価 (生物・心理・社会的側面の評価) を十分に行った上で適応を検討すれば, 神経ブロック・薬物療法・認知行動療法などとともに慢性疼痛の治療選択肢のひとつになりうるものと期待できよう。

はじめに

電気痙攣療法 (ECT) が過去に安易に乱用されたという事実は, われわれ精神科医に忸怩たる思いを抱かせる。しかし, それは ECT を適応する側の姿勢の問題であり, ECT 自体の問題ではありえない。ECT が薬物抵抗性, 薬物不耐性, あるいは緊急性のある一部の病態に優れた治療効果を示すという事実に注目するとき, この治療法を如何に適正, 安全かつ効果的に精神神経疾患の治療に活用するかが, われわれに課せられた課題であることに気づく。ECT は 70 年弱の歴史のなかで地道に施行法の改良が重ねられ, 全身麻酔管

理下に施行する現在, その安全性は飛躍的に向上し, 応用範囲は広がっている。

演者は 1993 年に, 内科病棟入院中に帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia; PHN) の痛みのためにうつ状態を呈し自殺をはかろうとした 72 歳の男性患者に ECT を施行し, 良好な鎮痛効果を得るという経験をした。たまたま合併していた肝細胞癌の骨転移巣の痛みは軽減せず, 皮膚の健常部位の痛み閾値も変わらなかったことから, 鎮痛効果は PHN に選択的であるように思われた。これは, 当時演者らにとって予想外の効果であった。このことから, 「ECT は求心路遮断性疼痛の

一部に選択的治療効果をもつであろう」という作業仮説をたて、これに基づき、種々の薬物療法・神経ブロックや硬膜外電気刺激療法などに反応せず、日常生活動作（ADL）の著しい低下と抑うつ気分を呈した患者を対象として、ECTの臨床効果を1例ずつ慎重に検討してきた。その結果は作業仮説を支持するものであった^{2,3,12}。そこで、さらに「ECTは脳機能を改善することによって痛みを改善したはずである」との観点から、脳機能画像を用いてECT治療前後の病態評価を行なった。その結果、「求心路遮断性疼痛では、痛みと反対側の視床における循環代謝が低下しており、ECTはこれを改善することにより治療効果を発揮する」という知見を得た^{8,9}。

本講演では、演者らが見出したECTの鎮痛効果の特徴、痛み治療にECTを適用する際の留意点について述べ、ECTの新しい適応——疼痛緩和治療への応用——の可能性を指摘する。

1. 求心路遮断性疼痛とは何か？

求心路遮断性疼痛（deafferentation pain）とは感覚神経系の障害によって生じた疼痛を指し、組織損傷による侵害受容器の刺激にもとづく侵害受容性疼痛（nociceptive pain）と区別される。視床周辺の病変による中枢性疼痛（視床痛）、PHN、幻肢痛、末梢神経損傷によるカウサルギーなど、いまだ有効な治療法が確立されていない難治性疼痛が多く、持続的な灼熱痛と発作性電撃痛、そしてallodynia（通常は痛みを生じさせない軽い接触などの刺激により激痛が生じる状態）のために長期間にわたり日常生活上著しい制限を受けている症例も多い。これらの患者の中には、反応性にうつ状態を呈する者も少なくない。そして中には、演者らの研究の出発点となった症例のように、自殺企図に至る症例も存在するのである。慢性痛のもたらす悲劇の大きさが了解されよう。

ECTが開発されて間もない1940年代から、うつ状態を呈した難治性疼痛の患者にECTを施行し、痛みの消失ないし軽減が得られたとする症例報告があった^{1,6,10,13}。これらは、現在のように疼

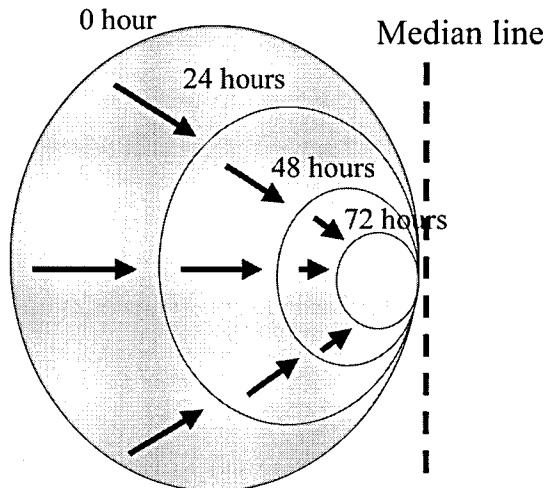


図1 単発ECT後のallodynia領域（A領域）の縮小

痛学が発達しておらずCT・MRI・SPECT・サーモグラフィーなどの技術もなかった時代の報告である。したがって、疼痛の病態および治療経過についての記述に乏しいという限界はあるものの、ECTの臨床効果の側面を示した貴重な報告といえる。しかし、その後ECTの鎮痛効果を否定するような報告^{7,11}もなされ、ECTの鎮痛効果は確立されたものとはいえないのが現状であった。演者らの研究結果は、初期の報告を支持するものである。否定的な報告は、痛みの評価にVisual Analog Scaleのような主観的報告のみを用いているという弱点のほか、以下で述べるようなECTの治療効果の時間的特徴や学習・強化された痛み行動の評価を行っていないなどの難点があり、ECTの鎮痛効果を必ずしも否定するものではないと考える。

2. PHNに対する治療効果

PHNの症例では、綿棒による擦過で痛みの生じる範囲を体表に記すことによって、allodyniaの範囲（A領域）を評価することが可能である。このようにして、1回目のECT後、約20時間の潜時を経てA領域は縮小し始め、約3日間にわたって縮小し続けることがわかる（図1）。

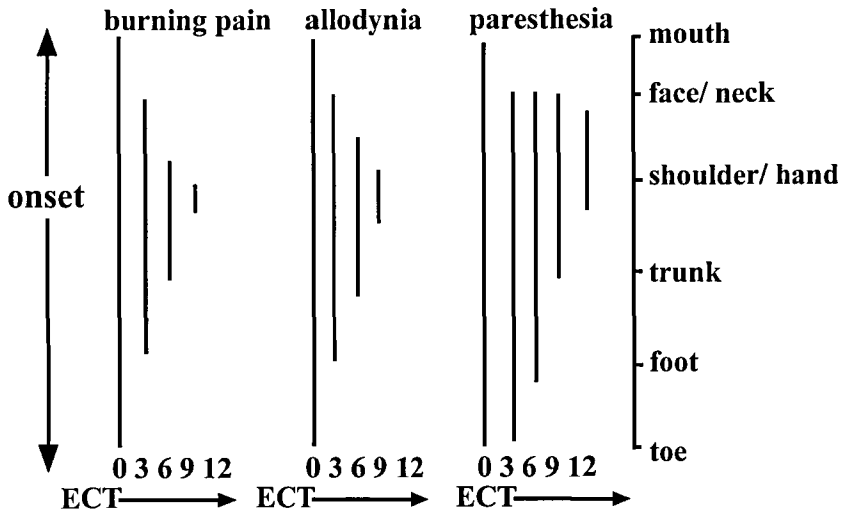


図 2 A Cases with thalamic lesion

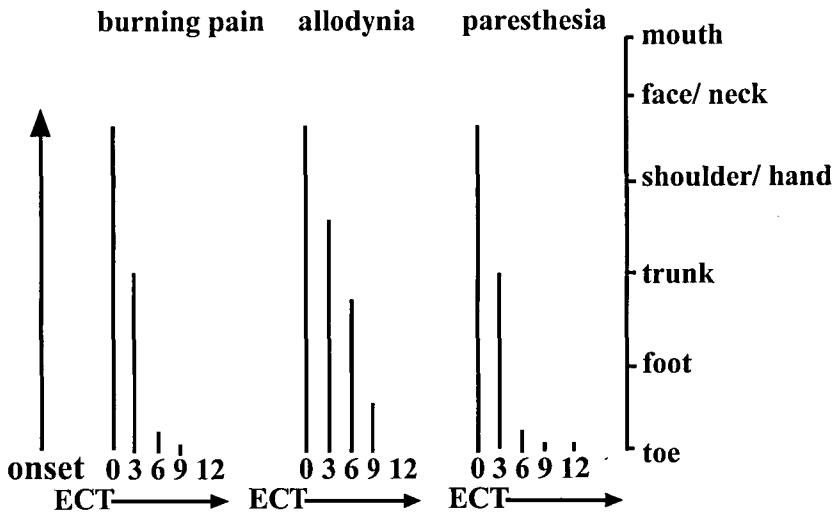


図 2 B Cases with putaminal lesion

興味深いことに第 2 回目の ECT 直後に、A 領域はほぼ元の大きさに戻ってしまう。しかし、翌日からより早い速度で縮小し始める。このようにして、ECT による治療過程において、A 領域の境界線は、引いては寄せつつ次第に後退してゆく引き潮のときの海岸線のような動きを見せながら、次第に後退してゆく。その結果、1クール(6~10回)の ECT で A 領域は消失ないし著し

く縮小し、同時に発作痛の頻度・持続時間は減少・短縮し、発作痛の程度は軽くなってゆく。このような特徴から、PHN に対する ECT の治療効果を演者らは『引き潮効果 ebb tide effect』と呼ぶことを提唱している³⁾。

3. 視床痛に対する治療効果

視床周囲の病変(主に出血ないし梗塞病変)に

表1 ECTの鎮痛効果の特徴

- | | |
|----|---|
| 1. | 神経因性疼痛，とくに求心路遮断性疼痛に対する選択性
偶発的合併症の侵害受容性疼痛は不変
健常部位の痛み閾値は不変
痛みと抑うつ気分の改善は独立
学習・強化された痛み行動は修正されない |
| 2. | 効果発現の時間的特性
鎮痛と allodynia 縮小効果は，一定の潜時（約20時間）を経て出現
反復により蓄積
治療初期には ECT 施行直後に一時的に痛みがより返す |
| 3. | 効果持続期間
治療効果は永続的なものではない
月単位の持続が見込まれる |
| 4. | 効果の再現性
再発例に対する ECT 再施行の効果は初回と同等以上
おそらく耐性は生じない |

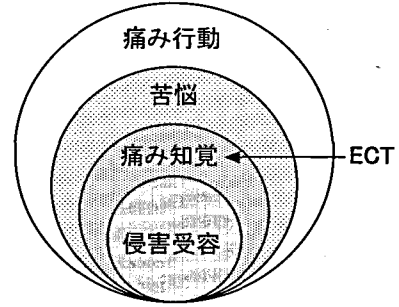


図3 痛みの多層モデルにおける ECT の作用点

よって対側半身に生じる中枢性疼痛を視床痛と呼ぶ。視床痛の場合には，A領域のはっきりとした境界を定めることは困難である。しかし，綿棒による擦過や団扇で風を当てることにより，その範囲を大まかに評価することが可能である。このようにして ECT 治療過程における有症状領域の変化を模式的に示したものが図2である（図には，病歴聴取で判明した発症過程における有症状領域の変化も同時に示してある）。ECT の治療効果は被殻病変群と視床病変群とで差はあるものの，有症状領域が発症と逆の順番で消失するという共通の特徴を認めた。このことから，演者らは中枢性疼痛に対する ECT の治療効果を『帰り道効果 return trip effect』と呼んでいる³⁾。

興味深い点は，被殻病変群と視床病変群とで有症状領域の変化の順序が異なるということである。被殻病変による中枢性疼痛の発症過程では，症状は，例外なく脳病変と反対側の下肢先端周辺から始まり吻側へと拡大していた。口腔内 allodynia は認めなかった。そして ECT による治療過程では，ECT を重ねるにしたがって吻側から尾側へと消失していった。これに対し，視床病変による

中枢性疼痛の発症過程では，症状は，多くは反対側の肩・手，ときに顔面から始まり，吻側と尾側へと拡大しており，口腔内 allodynia を認める症例も少なくなかった。そして，ECT による治療過程で，最吻側および最尾側から消失していき，肩・手あるいは顔面あたりに一部症状を残す症例が多かった。

視床の感覚地図では，内側に顔面・口部が，外側に下肢・尾部が位置している。このことを念頭に置くと，中枢性疼痛の発症過程では，症状は視床感覚地図における病変の近接部位から始まり，遠隔部位へと拡大していることがわかる。これは，病変による『近接効果 adjacent effect』と呼ぶべき現象である。中枢性疼痛の発症過程と ECT 治療過程において，有症状領域の垂直方向への拡大と縮小は，視床における病態の水平方向への拡大と縮小に対応しているのである。

4. ECTの鎮痛効果のまとめ

この10年間で ECT による治療を行ってきた症例は PHN で20例，中枢性疼痛で50例を上回るものと思われる。この経験にもとづいて ECT の鎮痛効果の特徴をまとめたものが表1である。

ECT による鎮痛と allodynia 縮小効果は，一定の潜時を経て現れ，反復により蓄積される。その結果1クール（約10回）の治療で持続性疼痛，発作性疼痛，allodynia は激減ないし消失し，ADL は改善する。但し，治療初期には施行直後

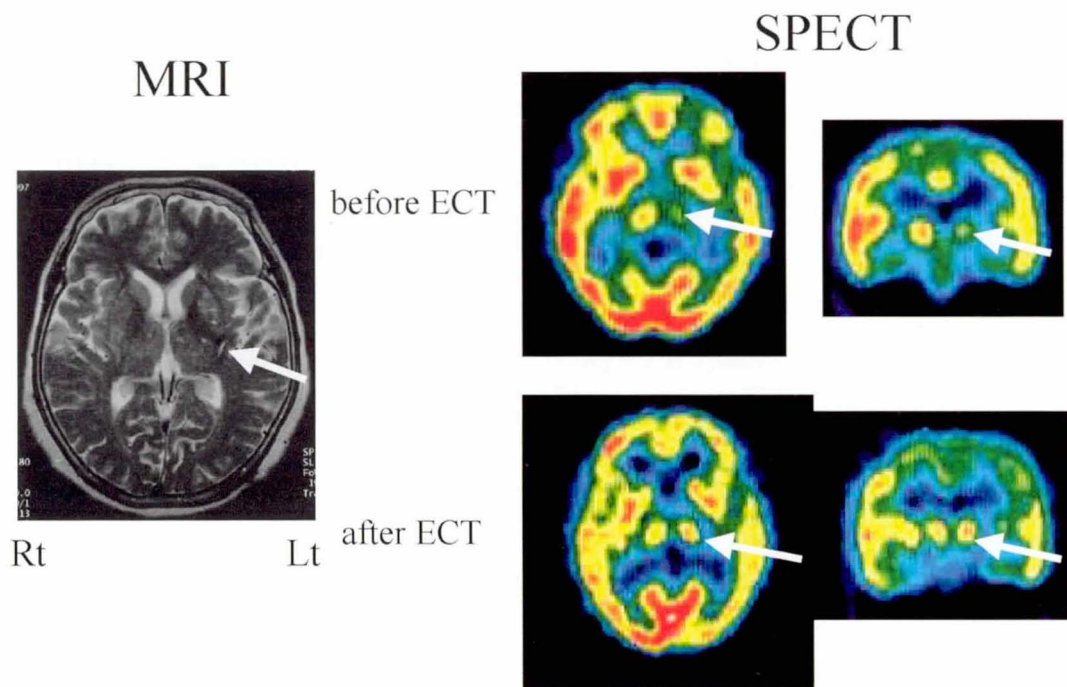


図4 68-years old female with putaminal lesion

に一時的な痛みの繰り返しがある。これまで治療効果が確認できたものは、中枢性疼痛、CRPS type 1, CRPS type 2, PHN, 幻肢痛である。偶発的合併である癌の骨転移などの侵害受容性疼痛は不変であり、健常部位の痛み閾値に変化のなかったことから、治療効果はこれらの求心路遮断痛に選択的と考えられる。痛みと抑うつ気分の改善は独立しており、学習・強化された痛み行動⁴⁾は必ずしも直ちに修正されなかったことから、ECTの作用点は Loeser⁵⁾のいう「痛み知覚」の階層(図3)にあるといえる。治療効果は永続的なものではないが、数ヶ月の持続が見込まれる。耐性は生じない。すなわち、再発例に第2クールのECT治療を行なうことにより、第1クールと同等以上の治療効果が得られる。(このことから、演者らが推奨するやり方は維持療法的ECTを組み合わせる方法である。)

5. ECTの鎮痛機序

脳機能画像を用いた検討では、視床を介した機序が示唆される。図4に被殻病変による中枢性疼痛症例のECT治療前後の脳SPECT所見(^{99m}Tc-ECD使用)を示す。治療前には出血側の視床血流低下を認めるが、治療後1週間の時点ではこれが改善し、視床血流の左右差は消失している。大脳皮質感覚野、島などでは有意な変化を認めない。同様の所見は、他の求心路遮断性疼痛(PHN, CRPS type 2)でも認められる。

対側視床の循環代謝の低下が求心路遮断性疼痛の病態に密接に関連した所見であるならば、この所見はECT後数ヶ月して痛みとallodyniaが再燃したときに再現され、第2クールのECT後には再び消失するはずである。実際、この予想は正しいことが示される。

図5に45歳のPHN症例(右V₁領域)の第1, 第2クールのECT(6ヶ月間隔で施行)前後の左右視床の血流比(左/右)を示す。右視床血流

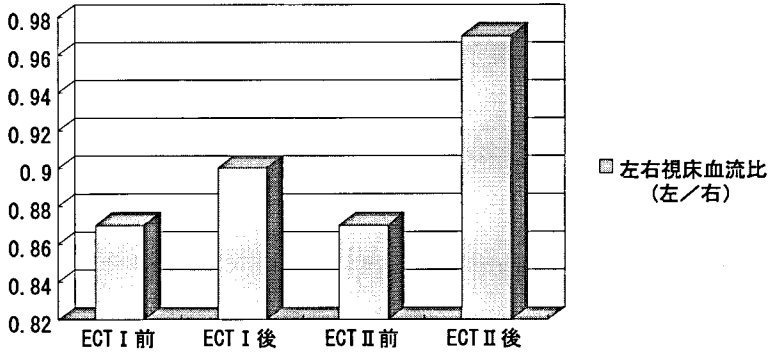


図5 ECT後のPHN再燃時には反対側視床血流は再び低下する—PHN(右V₁)症例—

表2 慢性疼痛に対するECTの適応基準(演者らの試案)

- A. 包含基準: 次の1, 2のいずれかをみたくこと
1. 病歴・症状・検査所見から神経因性疼痛であることが明確であること
 2. 重篤な抑うつ症状をとまうこと(下記①から⑤のうち3項目以上)
 - ①抑うつ気分, ②思考・行動抑制, ③食欲不振・体重減少, ④睡眠障害(入眠困難+中途覚醒+早朝覚醒), ⑤自責感(他罰傾向の欠如)
- B. 除外基準: 次の1から3のいずれも該当しないこと
1. 詐病
 2. 疾病・障害に関わる係争事項の存在
 3. 疾病利得の存在
- C. 痛み関連障害について Visual Analog Scale 以外の客観的な評価尺度があること
1. 疼痛・allodyniaの性状・範囲, 発作痛の頻度・持続時間の評価
 2. 身近で協力的な家族の観察によるADL評価
 3. アクチグラム, 万歩計, 握力計などを用いたADL評価
 4. サーモグラフィ, 脳機能画像などの生理学的手法による評価
- D. インフォームド・コンセント

量より13%低下していた左視床血流量は, 第1クールECT後に症状の改善とともにいくらか改善し, 痛みとallodyniaが再燃した6ヶ月後には, 再び元の水準にまで低下している。そして第2クールのECT後には, 症状の消失とともに, 視床血流量の左右差はほぼ消失している。

以上の結果は, 痛み知覚ならびに求心路遮断性疼痛の病態において痛み信号の中継核である視床

の機能変調が重要な役割を演じていることを示すとともに, 視床がECTの主要な作用部位のひとつであることを示すものである。

おわりに

痛みの治療法としてのECTの意義はまだ確立されたものではない。しかし, 「侵害受容」「痛み知覚」「苦悩」「痛み行動」の各階層の病態評価(生物・心理・社会的側面の評価)を十分に行った上で適応を検討すれば(表2), 神経ブロック・薬物療法・認知行動療法などとともに慢性疼痛の治療選択肢のひとつになりうるものと期待できよう。一方, 演者らの研究結果は求心路遮断性疼痛の病態に視床機能の変調が深く関わっていることを示す。ECTと脳機能画像とを組み合わせた臨床及び基礎研究は, 痛みの脳内機構を解明するのに貢献するものと思われる。

本講演は, 以下に示す同僚たちとの共同研究にもとづくものである(所属は当時のもの): 一瀬邦弘, 中村満, 諏訪浩, 杉原玄一, 石倉菜子, 原恵理子, 行実知昭, 樽矢敏広(東京都立荏原病院精神科); 米良仁志, 武山静夫, 鮫島達夫, 前田岳, 松浦礼子(同 麻酔科); 長尾毅彦, 矢野雄三(同 神経内科); 井田正博(同 放射線科); 土居浩(同 脳神経外科); 及川明博, 酒井竜雄, 青木信彦(東京都立大久保病院脳神経外科); 小倉美津雄(同 腎臓内科); 白井千恵(順天堂大学医学部精神医学教室)

本講演を, 志半ばで逝かれた元同僚, 故武山静夫先生の御霊前に捧げます。

文 献

- 1) Bradley, J. J.: Severe pain associated with depressive syndrome. *Br J Psychiatry*, 109; 741-745, 1963
 - 2) 土井永史, 米良仁志: 中枢性疼痛に対する電気痙攣療法. *ペインクリニック*, 19; 845-853, 1998
 - 3) 土井永史, 中村 満, 一瀬邦弘ほか: 神経因性疼痛に対する ECT の治療効果. *脳の科学*, 21; 155-161, 1999
 - 4) Fordyce, W.: An operant conditioning method for managing chronic pain. *Postgraduate Medicine*, 53; 123-128, 1973
 - 5) Loeser, J.D.: Concepts of pain: Chronic Low Back Pain (ed. by Stanton-Hicks, M., Boas, R.). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1982
 - 6) Mandel, M. R.: Electroconvulsive therapy for chronic pain associated with depression. *Am J Psychiatry*, 132; 632-636, 1975
 - 7) McCance, S., Hawton, K., Brigghouse, D., et al.: Does electroconvulsive therapy have any role in the management of intractable thalamic pain? *Pain*, 68; 129-131, 1996
 - 8) 中村 満, 土井永史, 一瀬邦弘ほか: ECT はなぜ効くのか—脳循環代謝の観点から—. *脳の科学*, 21; 185-191, 1999
 - 9) 中村 満, 土井永史, 一瀬邦弘ほか: 慢性疼痛における視床機能の変化—脳機能画像による検討—. *ペインクリニック*, 20; 21-26, 1999
 - 10) Pisetsky, J.E.: Disappearance of painful phantom limbs after electroshock therapy. *Am J Psychiatry*, 102; 599-601, 1946
 - 11) Salmon, J. B., Hanna, M. H., Williams M., et al.: Thalamic pain—the effect of electroconvulsive therapy. *Pain*, 33; 67-71, 1988
 - 12) 鮫島達夫, 土井永史, 中村 満ほか: 帯状疱疹後神経痛に対する電気けいれん療法 (ECT) の長期効果—第 1 クール後の痛みの再発と ECT 再施行の検討—. *日本ペインクリニック学会誌*, 7; 126-133, 2000
 - 13) Von Hagen, K.O.: Chronic intolerable pain. *JAMA*, 165; 773-777, 1957
-