

頭痛の発生および抑制に関する臨床的・基礎的研究

第 2 編

頭痛患者に於ける髄液中 β -endorphin および monoamine 代謝産物 — 中枢神経系の電気刺激前後に於ける濃度変動について —

岡山大学医学部脳神経外科教室 (指導: 西本 詮教授)

藤 原 則 章

(平成 2 年 1 月 12 日受稿)

Key words : β -endorphin, monoamine, pain, CSF, stimulation of CNS

緒 言

近年、鎮痛機構に内因性オピエート、およびモノアミンが重要な役割を果たしていることが示唆されている^{1,3,12,15-17,20,23,24}。その鎮痛機構のなかでも視床下部に始まり第 3 脳室壁、中脳中心灰白室、延髄などの脳幹部縫線核を介し脊髄に下行し、脊髄後角への痛み入力を抑制する下降抑制系の存在に、もはや疑義をはさむ余地はない。この系の電気刺激による痛みの抑制は特に癌性疼痛、low back pain などの末梢性疼痛 (excess pain or peripheral pain) に有効であることが臨床的に確認されており、その際、脳脊髄液 (CSF) 中 β -endorphin (β -END) を含む内因性オピエートが上昇するとの報告がなされている^{4,6,7,9,22,24}。CSF 中 β -END の変動に関しては慢性頭痛患者の CSF 中 β -END は低値を示すとするものがある^{6,7,22}。一方、psychogenic pain では CSF 中 β -END が高値を示すという報告もあり^{7,21}。頭痛患者における β -END に関する見解は必ずしも一致していない。一方、臨床的には視床中継核^{24,30}、内包後脚²⁹などの刺激により thalamic pain, phantom limb pain などの deafferentation pain に対し除痛効果が得られることが知られており、このような場合の除痛効果の発現には非オピエート系、中でもモノアミンの関与が指摘されている¹³。

われわれは、種々の原因による頭痛症例に対

し脳深部刺激 (deep brain stimulation ; DBS) あるいは脊髄硬膜外電気刺激 (dorsal column stimulation ; DCS) を行い、そのうち CSF の採取可能であった 8 症例につき電気刺激前後の β -END 及びモノアミン代謝産物すなわち β -methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG), homovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) の測定を行い、電気刺激によりどの様な変化がみられるかを検討した。更に、これら手術症例以外に若干の頭痛患者の CSF についても同様の検討を加えたので合わせ報告し考察を加えた。

対象および方法

まず、コントロール群として、痛みを有さず脳血管障害もない正常コントロールと考えてもよいと思われた 37 症例 (年齢 9~78 歳, 男 20 例, 女 17 例) についてその腰椎 CSF を、また当科にて痛みと関係のない疾患で脳室ドレナージ、あるいはシャント手術の際に採取し得た脳室 CSF を用いた。頭痛症例は 16 症例 (年齢 32~86 歳, 男 10 例, 女 6 例) で、そのうち 8 例は deafferentation pain (視床痛 7 例, 幻肢痛 1 例) で、残りの 8 例が excess pain (cancer pain 7 例, low back pain 1 例) であった。電気刺激による除痛例は DBS 6 例 (年齢 44~63 歳, 男 5 例, 女 1 例) で、DCS 2 例 (年齢 54, 61 歳, 2 例とも男) であった。DBS 6 例中 5 例は脳血管障害後の視床

痛で内包後脚刺激を、他の1例は大脳皮質出血後の頭痛で中脳内側毛帯 (medial lemniscus; ML) 刺激であり、DCS 2例は脊髄癆と幻肢痛でそれぞれ Th₈₋₁₀, C₅₋₆ の脊髄後索刺激例であった。また、これら8例での刺激電極埋め込み手術から CSF 採取時までの経過期間は1週間から3年1ヵ月で平均1年3ヵ月であった。なお CSF 採取は原則的に午前11時から午後1時までの間に行い、頭痛例では採取前12時間はモルフィンなどの鎮痛剤を使用しないものとした。電気刺激は、腰椎穿刺を行い刺激前の CSF を採取した後、患者にとって最も効果があると考えられる刺激条件 (多くは 2~5 Volt, 0.2~0.5 msec, 40~50Hz) で20分間行い、刺激後の CSF を採取した。これらの CSF は直ちに -80°C で凍結保存し、1ヵ月以内に分析に供した。

β -END の測定は CSF 2ml を凍結乾燥し、New England Nuclear (NEN) の β -endorphin RIA kit (NEK-003) を用いた。通常 β -END RIA においては β -END がその前駆物質である β -lipotropin (β -LPH) と cross reactivity をもつため使用する抗血清によっては測定し得た immunoreactivity が必ずしも β -END の値を

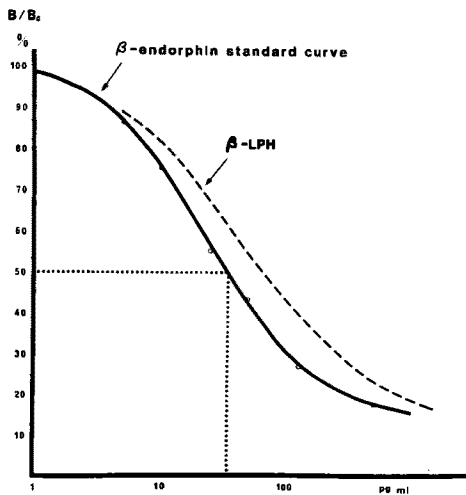


図1 β -エンドルフィン (β -END) の標準曲線
矢印のさす破線は β -リポトロピン (β -LPH) との cross reactivity (50%) を示す。また、 β -END 標準曲線の $B/B_0 = 50\%$ 値は 34pg/ml である。

反映しないことがある。そのため、まずこの kit 中の抗血清では CSF 中の β -LPH がどの程度 β -END immunoreactivity (β -END-IR) に影響を与えるかを調べた。正常コントロールと考えてもよいと思われる10例からそれぞれ2mlの腰椎 CSF を採取し、合計20mlをサンプルとし、Bio-Gel P-60カラム (1.0×50cm) にてゲル濾過を行ない β -END と β -LPH を分離し、それぞれの immunoreactivity を測定した。またモノアミン代謝産物、すなわち MHPG, HVA, 5-HIAA の測定は 1ml の CSF を用い医理化工業 P-500シリーズ高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で行った。

なお、測定し得た結果の検討には Student t 検定を適用した。

結 果

本法による β -END の回収率 (recovery rate) は 60% であった。図1はこの kit で得られた標準曲線を示すが $B/B_0 = 50\%$ 値は 34pg/ml で、

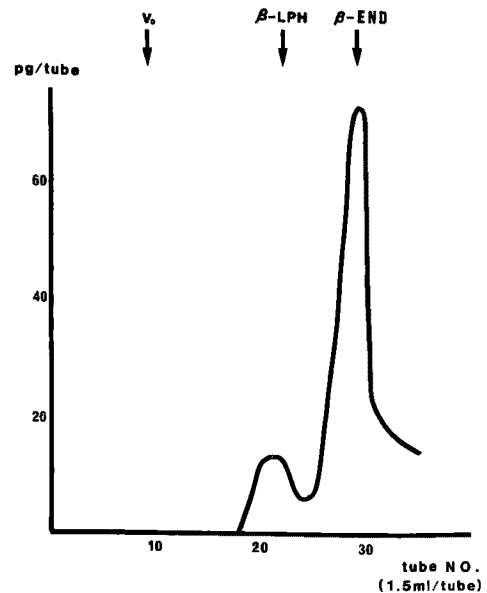


図2 ゲル濾過による CSF の β -END 及び β -LPH 分画
CSF の β -END immunoreactivity (β -END-IR) の大部分 (82%) は β -END 分画である。

β -LPH との cross reactivity は50%であった。Bio-Gel P-60を用いたゲル濾過法による検討では活性の大部分 (82%) は β -END 分画に存在していることが判明した (図2)。

コントロール37例の腰椎穿刺による CSF β -END-IR は 57.6 ± 24.7 pg/ml (mean \pm SD: 最低17, 最高106pg/ml) で、年齢と β -END-IR の間に有意な相関は認められなかった (図3)。また、コントロール群14例の脳室内髄液中 β -END-IR は 43.0 ± 20.0 で、腰椎 CSF のそれと有意な差は認められなかった (図4)。次にこの腰椎 CSF での β -END-IR をコントロールとして deafferentation pain (DP) 8例, excess pain (EP) 8例の腰椎 CSF 中 β -END-IR を比較した。DP 群の β -END-IR は 112.3 ± 26.5 pg/ml でコントロールと較べて5%の危険率で有意に高値を示した。EP では 38.3 ± 6.8 pg/ml でコントロールと較べ有意な差は認められなかった。

一方、アミン代謝産物は腰椎 CSF で、コントロール12例, DP 7例, EP 7例につき測定し得た (図5)。その結果、MHPG のコントロール値は 78.6 ± 46.0 pmol/ml, HVA は 191.8 ± 119.5 pmol/ml, 5-HIAA は 272.6 ± 168.5 pmol/ml であった。DP 群では MHPG が 39.6 ± 21.5 , HVA が 160.0 ± 73.6 , 5-HIAA が 163.7 ± 76.0 であり、EP 群においては MHPG

が 424.1 ± 343.0 , HVA が 219.5 ± 177.0 , 5-HIAA が 321.4 ± 195.2 であった。有意差検定の結果、EP における MHPG のみがコントロール値と較べ1%の危険率で高値を示し、その他の値は全てコントロール値に較べ統計学的な有意差はなかった。

さて、次に、電気刺激前後における腰椎 CSF の β -END-IR 及びモノアミン代謝産物の変動を調査した (表1)。DBS 症例は6例あり、症例2の右大脳知覚野の出血後に左上肢の dysesthesia をきたした1例を除き、他の5例は、いわゆる視床痛の範疇に属する症例であった。電極埋め込み部位は、前記の症例2では中脳 ML であったが、他の5例では内包後脚に埋め込んであった。電極埋め込み直後 (退院時) と CSF 採

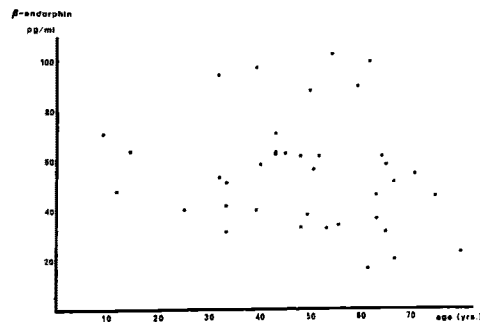


図3 痛みのない37症例の腰椎 CSF 中 β -END-IR と年齢分布
年齢は9~78歳にわたり、 β -END-IR の平均は 57.6 ± 24.7 pg/ml (mean \pm SD) である。 β -END-IR と年齢の間には有意な相関は認められなかった。

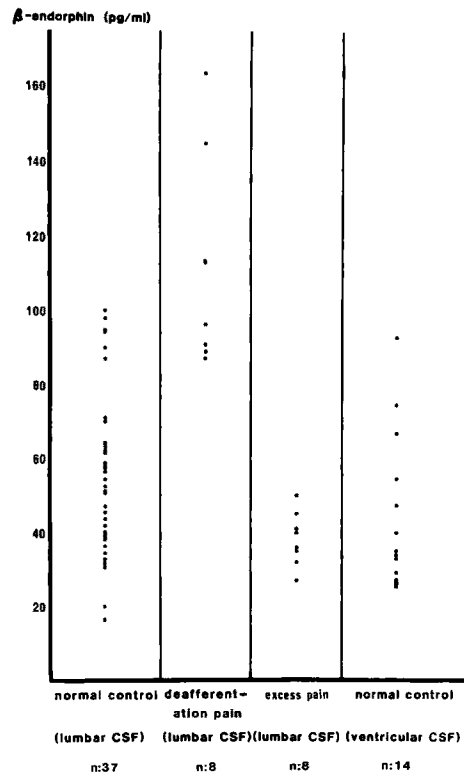


図4 頭痛症例の CSF 中 β -END-IR
Deafferentation pain 群の値 (112.3 ± 26.5 pg/ml) はコントロールと較べ有意に ($p < 0.05$) 高値を示した。Excess pain 群 (38.3 ± 6.8 pg/ml) についてはコントロールと差はなかった。

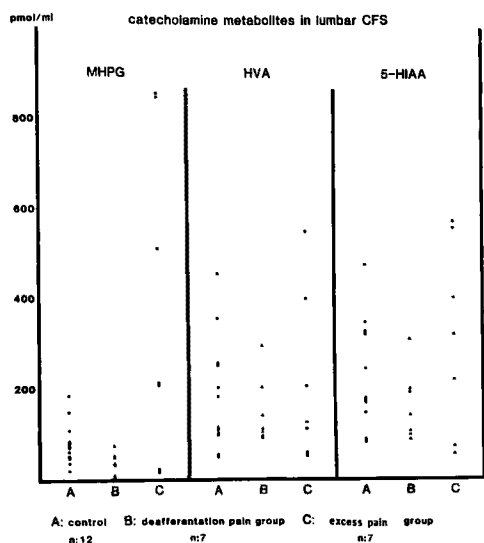


図5 頭痛症例のCSF中モノアミン代謝産物コントロール12例, deafferentation pain 7例, excess pain 7例の腰椎CSF中モノアミン代謝産物MHPG, HVA, 5-HIAAを示す。Excess pain群のMHPGがコントロール値と較べ有意 ($p < 0.01$) に高値であった。

取時の間で刺激による除痛効果の変化を詳しく問診したところ, CSF採取時の効果は退院時よりもかなり劣る傾向が明らかであった。DCS症例は2例あり, そのうち症例2においては, 2本の埋め込み電極のうち1本が脊髄前索に移動していることが頸椎単純撮影で確認されていた。

DBS症例で腰椎CSF中 β -END-IRの刺激前後における変動についてみると, 20分間刺激で有意の変動のみられるものは1例もなかった。これに対しDCSの2例ではいずれも上昇傾向があると思われた(表2)。

DBSの6症例, DCSの2症例における腰椎CSF中モノアミン代謝産物の刺激前後における変動は, MHPGについてみるとCSF採取の時点で刺激効果が優であった症例5において有意の変化であるかどうかは不明であるが, その濃度は上昇傾向を示した。これに対してDCS症例においては極めて著明(約3~5倍)な濃度上昇がみられた。次に, HVAについては, MHPGと同様にDBSの症例5で刺激前後の濃度上昇

が明らかで, またDCS症例, 特に症例1における濃度上昇は顕著で刺激前の約4.5倍に達していたが, 症例2における上昇は著明とは言えなかった。さらに5-HIAAも, 前記HVAと同様の傾向で, DBSの症例5, DCSの症例1で特に濃度上昇が顕著であった。DBS症例では, 症例5以外でHVA, 5-HIAA濃度がわずかに上昇したが有意の変動とは思われなかった。

考 案

まず腰椎穿刺によるCSF中 β -END-IRは 57.6 ± 24.7 pg/ml ($n = 37$)であり, その最低値は17, 最高値は106で, 最高・最低値は約6倍もの大きな差を示した。坪川ら²³⁾による10例の腰椎CSFのコントロール値は 0.132 ± 0.023 pmol/mlで, 各症例間における濃度差は極めて小さい。しかしながらAmanoら^{4,5)}の14例での検討では, 第3脳室内の β -ENDではあるが, その最低・最高値には4.8倍の差(最低37, 最高175pg/ml)があった。従って, われわれの37例という比較的多数例でのコントロール値の分散は, 脳動脈瘤術後水頭症患者4例を含んではいるものの, 信頼に値すると考えてよいと思われる。すなわちCSF中 β -END-IRの基礎値には本来かなりのばらつきがみられるものであり, しかも今回のように比較的多数例をコントロールとすれば, それだけ基礎値の分散が大きくなると思われる。またCSF中 β -END基礎値の年齢差, 性差について検討した報告はほとんど見られないが, Von Knorringら²¹⁾は腰椎CSF中 β -ENDの基礎値に年齢差は見られなかったというわれわれと同様の結果を明らかにしている。

一方, 種々の原因による頭痛患者におけるCSF中 β -END-IRは, コントロール値よりも低い傾向を示すとするものが多く^{6,7,22)}, その理由として頭痛患者ではいたみ抑制系のfeedback mechanismにより β -ENDの枯渇が起こってくるとされている。さらにTamsenら²⁵⁾は, 外科手術において術前 β -END低値のものは術後比較的多量の鎮痛剤を必要とする傾向があると述べており, CSF中 β -ENDが患者固有の痛み感受性に関連することを示唆している。ところで, われわれの検討ではDP8例での腰椎CSF中 β

表1 電気刺激による除痛症例

DBS 症例 6 例, DCS 2 例の刺激部位, CSF 採取時期及び電気刺激の効果を示す. CSF 採取時の刺激効果は退院時よりも劣る傾向にあった.

電 気 刺 激 に よ る 除 痛 症 例							
症例	名 前	年齢・性	疾 患	刺激部位	手術より	退院時の	CSF 採取時の
					CSF 採取までの期間		
深 部 脳 刺 激 (DBS)							
1	中○ 真○	63M	右被殻出血	rt. IC	1年9ヵ月	良	可
2	安○ 博○	44M	右皮質及び皮質下出血	rt. IC	6ヵ月	良	可
3	亀○キ○	63F	右視床梗塞	rt. IC	2年10ヵ月	良	可
4	村○ 恒○	50M	右視床出血	rt. IC	1週間	不良 (電極抜去)	不良
5	中○ 健○	55M	左視床出血	lt. IC	1週間	優	優
6	渡○ 時○	53M	右視床出血	rt. IC	3年1ヵ月	優	良
脊 髄 後 索 刺 激 (DCS)							
1	吉○優○	61M	脊髄癆	Th ₉₋₁₀	3ヵ月	優	優
2	田○ 博○	54M	幻肢痛	C ₅₋₆	1年7ヵ月	良	可

IC : posterior limb of the internal capsule 優 : 完全な除痛効果あり
VPL : Nucleus ventralis posterolateralis 良 : 除痛効果がやや不十分で, ときに鎮痛剤を必要とする
LM : Lemniscus medialis 可 : 除痛効果が不十分で, しばしば鎮痛剤を必要とする
不良 : まったく除痛効果なし

表2 電気刺激前後のβ-END及びモノアミン代謝産物の変動

β-ENDはDBSでは刺激前後で変動はなかったが, DCSでは上昇傾向が認められた. MHPGはDBSにて刺激効果が優であった症例5で上昇傾向を, DCSでは著明な上昇を認めた.

Case No.	attributable etiology	pain relief	β-END (pg/ml) pre/post	MHPG (pmol/ml) pre/post	HVA (pmol/ml) pre/post	5 HIAA (pmol/ml) pre/post
DBS	1 rt putaminal infarction	fair	71/69	75/65	210/191	320/322
	2 rt cortical & subcortical hemorrhage	fair	89/91	38/42	137/112	190/179
	3 rt thalamic infarction	fair	69/51	16/12	97/76	114/89
	4 rt thalamic hemorrhage	poor	114/106	36/36	117/105	79/82
	5 lt thalamic hemorrhage	excellent	129/134	56/75	296/393	199/340
	6 rt thalamic hemorrhage	good	89/77	51/45	134/161	99/130
DCS	1 tabes dorsalis	excellent	70/97	124/386	64/288	392/1683
	2 phantom limb pain	fair	70/86	7/40	94/132	142/178

excellent : complete pain relief
good : pain was incompletely relieved with occasional necessity of analgesics
fair : pain was incompletely relieved with frequent necessity of analgesics
poor : no pain relief

-END-IR が逆に高値を呈していたが, その理由について明瞭な説明はできない. EPと同様に1日1~2回の刺激を行っていたDP患者例における高値が, 前回の刺激効果の残存によるものとは考えられない. われわれの検討症例中β-END-IR高値を示した4症例(図4参照)は, 臨床

的には全て中枢性の原因による organic pain と診断された症例であったが, あるいは psychogenic factor の強い痛みであったのかもしれない. すなわち psychogenic pain においては例外なくCSF中β-ENDは高値を示すことが報告されており^{7,21)}, これら4症例はそのような側面をも

つ患者であったという可能性もある。また168pg/mlという最高値を呈した症例が、中脳 ML に電極を挿入していた症例 (DBS の症例 2) であったことから、電極の埋め込み部位と何等かの関連がある可能性も考えられるが、他の 3 症例では内包後脚部への埋め込みであったことから、この説明は妥当性に乏しい。

一方、脳室内 CSF 中 β -END-IR が腰椎 CSF のそれと有意の差を示さなかったことは予想に反する結果であった。脳内 β -END は視床下部から第 3 脳室壁にかけて高濃度に局在している^{1,12,14})ことを勘案すれば、本実験結果とは一見矛盾するようにも思える。また坪川ら²³⁾は、 β -END が腰椎 CSF 中よりも脳室内 CSF で低値を示したことを報告している。しかし、 β -END をはじめ CNS におけるペプチドはその軸索ではなく、シナプスの末端から放出されるということ考慮すれば本実験結果は妥当な結果かもしれない。

次に頭痛患者のモノアミン代謝産物についてみると、コントロール値と有意の差を示したものは、EP 患者における norepinephrine (NE) の最終代謝産物である MHPG のみであり、HVA, 5-HIAA には有意差は見られなかった。この結果は Almay ら⁶⁾による頭痛患者のモノアミン代謝産物の分析結果と一致しないものである。すなわち彼らは、頭痛患者においては CSF 中モノアミン代謝産物は β -END と同一の動きを示すとしており、このことから頭痛に対する抑制的・自動的 feed-back mechanism の存在の根拠としている。ところが彼らのデータでは CNS における NE の代謝を最もよく反映するとされている²⁾ MHPG については何も述べられていない。脳幹、特に延髄を中心とする網様体から脊髄への下降性痛み抑制系に NE が重要な役割を果しているとする研究は最近特に注目される所であり^{11,13,18,26,28)}、その存在に疑問の余地はない。このようなことから dopamine (DA) 系, serotonin (5-HT) 系のみならず NE 系の痛み抑制系に関する重要性も看過できないものであり、われわれの検討における EP 患者での MHPG の上昇は、この種の頭痛抑制における feed-back mechanism^{6,18)}を示唆するものかもし

れない。

さて、つぎに DBS 及び DCS における腰椎 CSF 中 β -END とモノアミン代謝産物の変動であるが、CNS における opioid 系の電気刺激により、除痛と同時に CSF 中 β -END-IR の上昇がみられたとする報告は数多く^{1,3-5,12,15,17)}、われわれの測定においても、脊髄の下降性 opioid 系の刺激、すなわち DCS により β -END-IR は上昇した。このような β -END-IR の上昇は第 3 脳室壁、PAG などの刺激による脳室 CSF 中 β -END の上昇^{3,5,15,24)}と同一の機序によるものと考えられ、刺激の parameter, 刺激時間によっても異なるがその濃度上昇の程度は脳室 CSF の場合は刺激前値の 1.2 倍から 3 倍にわたっている^{3,4,15)}。ところがこのような opioid 系とは関連がないと考えられる部分 (例えば視床知覚中継核、内包後脚など) の刺激では、除痛は得られるものの β -END の上昇はみられないとされており^{23,24)}、このことが非 opioid 系の痛み抑制系存在の 1 つの証拠とされている。われわれの DBS 症例 (内包後脚、あるいは中脳 ML 刺激) においても β -END-IR の上昇が見られたものは一例もなかった。

ところで Fessler ら¹⁹⁾は、従来いわれている opioid 系の刺激による β -END の上昇は、opioid system の促進による β -END 放出を反映するものではなく、定位脳手術中に用いられる造影剤 (metrizamide) によるものであるとしている。すなわち彼らは、opioid 系である PAG、第 3 脳室壁を刺激した場合でも、非 opioid 系の代表ともいえる視床 VPL (nucleus ventralis posterolateralis) あるいは内包を刺激した場合でも、術中造影剤を用いた限りその使用量の多少にかかわらず、同程度の脳室 CSF 中 β -END の上昇が見られたとし、その原因は造影剤が β -END の radioimmunoassay に影響したためであると結論している。われわれの検討は慢性電極埋め込み術後最短 1 週間から最長 3 年 1 ヶ月経過しており、術中使用造影剤の影響は全く問題とならないが、術中刺激前後の β -END の比較検討においては留意されるべき問題と思われる。

刺激前後におけるモノアミン代謝産物の変動であるが、DCS 2 例では全てのモノアミン代謝

産物の上昇が認められ、特に刺激効果が優であった症例1における濃度上昇は著明であった。これは脳幹から脊髄後索 (dorsolateral funiculus) を下降するといわれる痛み抑制系に対する NE, DA, 5-HT の関与を示唆するものと言えよう。これに対して DBS 症例では刺激効果が優の症例5のみにおいて HVA, 5-HIAA の濃度上昇が見られたにすぎなかった。本症例における刺激部位は後交連と同じ高さの内包後脚部²⁷⁾であり、この部位の刺激が HVA すなわち DA, あるいは 5-HIAA すなわち 5-HT の代謝とどのように関連するのかについては全く不明である。しかし最も良好な除痛効果を呈していた症例のみ両モノアミン代謝産物の上昇がみられ、他の除痛効果が比較的劣る例ではそれらの値に変化のみられなかったことは、これらのモノアミンが内包後脚刺激の場合でも除痛に何等かの役割を果たしているということも否定できず、今後とも症例を重ねて検討を加える必要があると考えられた。

結 語

頭痛患者18例 (deafferentation pain 10例, excess pain 8例) と、痛みのないコントロール37名の腰椎 CSF あるいは脳室 CSF の β -END-IR, モノアミン代謝産物 (MHPG, HVA, 5-HIAA) をまず比較検討した。コントロール群における腰椎 CSF 中 β -END-IR は 57.6 ± 24.7 pg/ml で、脳室 CSF 中 β -END-IR と有意の差を示さなかった。deafferentation pain での腰

椎 CSF 中 β -END-IR は 112.3 ± 26.5 pg/ml でコントロール値よりも高値を示したが、excess pain では有意差はなかった。またモノアミン代謝産物では、excess pain において MHPG のみが高値を示し、同群における HVA, 5-HIAA 及び deafferentation pain 群ではコントロール値と有意な差はなかった。

脳深部刺激6例中、刺激効果が優であった1例のみが刺激後腰椎 CSF 中 HVA, 5-HIAA の濃度上昇を示したが、他の5例におけるモノアミン代謝産物に刺激前後で有意な変動はみられなかった。またこれらの症例における腰椎 CSF 中 β -END-IR には全例で変動が認められなかった。

脊髄後索刺激2例では、刺激後 β -END-IR 及びモノアミン代謝産物全ての上昇が明らかであった。

頭痛患者における β -END, モノアミン代謝産物の基礎値、及び電極埋め込み後種々の期間後に行われた刺激の際に認められたこれら除痛物質の変動には、理論的説明の困難な部分を残しており、今後も検討を重ねてゆく必要があると考えられた。

稿を終わるに望み、終始御懇切なる指導を賜った岡山大学脳神経外科西本 詮教授、 β -END RIA の御指導をいただいた岡山大学脳代謝研究施設小川紀雄助教授、ならびに本研究の直接の御指導をいただいた岡山労災病院難波真平先生に深い感謝の意を表します。

文 献

- 1) Cuello AC: Endogenous opioid peptides in neurones of the human brain. *Lancet* (1978) **5**, 291—293.
- 2) Coyle JT and Snyder SH: Catecholamines. In *Basic Neurochemistry*, Siegel GJ, Albers RW, Agranoff BW and Katzman R eds, Little Brown and Company, Boston (1985) pp205—217.
- 3) Basbaum AI, Clanton CH and Fields HL: Opiate and stimulus-produced analgesia: functional anatomy of medullospinal pathway. *Proc Natl Acad Sci* (1976) **73**, 4685—4688.
- 4) Amano T, Tanikawa T, Kawamura H, Iseki H, Notani M, Kawabatake H, Shiwaku T, Suda T, Demura H and Kitamura K: Endorphin and pain relief, further observation on electrical stimulation of the lateral part of the periaqueductal gray matter during rostral mesencephalic reticulotomy for pain relief. *Appl Neurophysiol* (1982) **45**, 123—135.

- 5) Amano K, Kitamura K, Kawamura K, Tanikawa T, Kawabatake H, Notani M, Iseki H, Shiwaku T, Suda T and Demura H : Alteration of immunoreactive beta-endorphin in the third ventricular fluid in response to electrical stimulation of the human periaqueductal gray matter. *Appl Neurophysiol* (1980) **43**, 150—158.
- 6) Almay BGL, Johansson F, von Knorring L, Sedvall G and Terenius L : Relationship between CSF levels of endorphins and monoamine metabolites in chronic pain patients. *Psychopharmacology* (1980) **67**, 139—142.
- 7) Almay BGL, Johansson F, von Knorring L, Terenius L and Wahlstrom A : Endorphins in chronic pain. 1. Difference in CSF endorphin levels between organic and psychogenic syndromes. *Pain* (1978) **5**, 153—162.
- 8) Albe-Fessard D and Fessard A : Recent advance on the neurophysiological bases of pain sensation. *Acta Neurobiol Exp* (1975) **35**, 715—740.
- 9) Akil H, Richardson DE, Hughes J and Barchas JD : Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgesic focal stimulation. *Science* (1978) **201**, 463—465.
- 10) Adams JE and Hosobuchi Y : Technique and technical problems (in Session on Deep Brain Stimulation). *Neurosurgery* (1977) **1**, 196—198.
- 11) Morton CR, Duggan AW and Zhao ZQ : The effect of lesion of medullary midline and lateral reticular area on inhibition in the dorsal horn produced by periaqueductal gray stimulation in the cat. *Brain Res* (1984) **301**, 121—130.
- 12) Marwaha J and Frank GB : Candidate mechanism for inhibition of neurotransmitter release by narcotic analgesics and endorphins. *Drug and Alcohol Depend* (1980) **5**, 69—80.
- 13) 倉本 泰, 高木博司 : 疼痛制御物質としてのノルアドレナリン ペインクリニック (1983) **4**, 357—365.
- 14) Kuhar MJ, Pert CB and Snyder SH : Regional distribution of opiate receptor in monkey and human brain. *Nature* (1973) **245**, 447—450.
- 15) Hosobuchi Y : Analgesia induced by brain stimulation with chronically implanted electrode. in *Operative Neurosurgical Techniques*, Schmidek HH and Sweet WH eds Vol. II, Grun & Stratton, New York (1983) pp981—991.
- 16) Hosobuchi Y, Adams JE and Rutkin B : Chronic thalamic and internal capsule stimulation for the control of central pain. *Surg Neurol* (1975) **4**, 91—92.
- 17) Horn AS and Rodgers JR : The enkephalin and opiates : structure-activity relations. *J Pharm Pharmacol* (1977) **29**, 257—265.
- 18) Hall JG, Duggan AW, Morton CR and Johnson SM : The location of brain stem neurons tonically inhibiting dorsal horn neurons in cat. *Brain Res* (1982) **224**, 215—222.
- 19) Fessler RG, Brown FD, Rachlin JR and Mullan S : Elevated β -endorphin in cerebrospinal fluid after electrical brain stimulation : Artifact of contrast infusion? *Science* (1984) **224**, 1017—1019.
- 20) Dragon N, Seidah NG, Routhier LS and Chretien M : Primary structure and morphin-like activity of human β -endorphin. *Can J Biochem* (1977) **55**, 666—670.
- 21) Von Knorring L, Almay BGL, Johansson F, Terenius L and Wahlstrom A : Circannual variation in concentration of endorphins in cerebrospinal fluid. *Pain* (1982) **12**, 265—272.
- 22) Von Knorring L, Almay BGL, Johansson F and Terenius L : Pain perception and endorphin levels in cerebrospinal fluid. *Pain* (1978) **5**, 359—365.
- 23) 坪川孝志, 山本隆充, 片山谷一, 西本 博, 平山晃康, 渋谷治男 : 頑痛症に対する視床中継核刺激, 臨床効果と髄液中 β -endorphin の変動. *脳神経外科* (1984) **12**, 459—467.

- 24) 坪川孝志, 山本孝充, 片山容一, 宮崎修平, 西本 博, 森安信男: 脳刺激による除痛法——視床中継核刺激法とその効果 *Neuro Med Chir (Tokyo)* (1982) **22**, 211—218.
- 25) Tamsen A, Sakurada T, Wahlstrom A, Terenius L and Hartvig P: Postoperative demand for analgesics in relation to individual levels of endorphins and substance P in cerebrospinal fluid. *Pain* (1982) **13**, 171—183.
- 26) Soja PJ and Sinclair JG: Evidence that noradrenalin reduces tonic descending inhibition of cat spinal cord nociceptor-driven neurons. *Pain* (1983) **15**, 71—81.
- 27) Schaltenbrand G and Bailey P: Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Schaltenbrand G & Bailey P eds Vol. II, Grune & Stratton. New York. (1959).
- 28) Sagan J, Winker MA and Proudfit HH: Hypoalgesia induced by local injection of phentolamine in the nucleus raphe magnus blocked by depletion of spinal cord monoamines. *Pain* (1983) **16**, 253—163.
- 29) 大本堯史, 中尾吉邦, 桜井 勝, 浅野 拓, 松本祐蔵, 難波真平, 西本 詮: 視床痛に対する内包後脚電気刺激の経験, *脳神経* (1983) **35**, 1009—1016.
- 30) Namba S, Nakao Y, Matumoto Y, Ohmoto T and Nishimoto A: Electrical stimulation of the posterior limb of the internal capsule for treatment of thalamic pain. *Appl Neurophysiol* (1984) **47**, 137—148.

**Clinical and experimental studies on provoking
and reducing mechanism of intractable pain
Part 2. β -endorphin and monoamine metabolites
in CSF of the patient with chronic pain
— comparison of the concentration between pre-
and post-stimulation of CNS**

Noriaki FUJIWARA

Department of Neurological Surgery,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Pro. A. Nishimoto)

The concentration of β -endorphin-immunoreactivity (β -END-IR) and monoamine metabolites which are 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG), homovanillic acid (HVA) and 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) were measured in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with intractable pain to estimate the participation of these substances in the mechanism of intractable pain.

The amount of β -END-IR and monoamine metabolites was measured with radioimmunoassay and HPLC (high performance liquid chromatography), respectively.

Eight cases of intractable pain were treated with implantation of the stimulating electrode for pain relief. This treatment was performed in 2 ways, deep brain stimulation (DBS) done on 6 cases and spinal dorsal column stimulation (DCS) on 2 cases. The concentrations of β -END-IR and monoamine metabolites were also estimated before and after the stimulation. No patient treated with DBS showed the elevation of β -END-IR or monoamine metabolites after the stimulation, except for one patient who showed significant increase of monoamine metabolites accompanying excellent pain relief by the stimulation. On the other hand, the two patients treated with DCS indicated significant elevation of β -END-IR as well as monoamine metabolites.

Thus, both β -END and monoamines could play an important role in DCS, and that monoamine could be involved in DBS for pain relief.