

## 慢性痛の発症メカニズム及び治療法に関する基礎研究

紙谷 義孝

新潟大学地域医療教育センター

魚沼基幹病院 麻酔科

### Basic Research for the Development Mechanism and Treatment of Chronic Pain

Yoshinori KAMIYA

*Department of Anesthesiology, Niigata University Institute of Community Medicine,*

*Uonuma Kikan Hospital*

#### 要 旨

慢性痛は外傷後や椎間板ヘルニアなどの直接的神経障害のみならず、代謝性疾患や抗癌剤をはじめとする薬剤によっても発症する難治性疾患である。近年、悪性腫瘍患者の増加により、抗癌剤治療を受ける患者が増加し、抗癌剤による慢性痛の制御は治療中及び治療を終えた患者の生活の質を保つ上で重要である。一方、慢性痛の治療の選択肢として脊髄刺激鎮痛法がある。これは本学麻酔科前教授の下地らが改良し、広めた鎮痛法であるが、その鎮痛メカニズムについては不明な点も多い。

本稿では、基礎研究の観点から、慢性痛を起こしやすい抗癌剤であるパクリタキセルの疼痛発症機序に神経成長因子 NGF が関与していること、及び脊髄刺激鎮痛法では脳幹における下行性疼痛抑制系のうち、特にセロトニン作動性回路が重要であることを概説した。基礎研究によって、慢性痛の発症メカニズムを明らかにし、そこから得られる知見により、より効果的な鎮痛法を開発されることを期待したい。

キーワード：慢性痛、神経成長因子、脊髄刺激鎮痛法、下行性疼痛抑制系

Reprint requests to: Yoshinori KAMIYA  
Department of Anesthesiology,  
Niigata University Institute of  
Community Medicine, Uonuma Kikan Hospital,  
4132 Urasa, Minami Uonuma City,  
Niigata 949-7302, Japan.

別刷請求先：〒949-7302 新潟県南魚沼市浦佐 4132  
新潟大学地域医療教育センター  
魚沼基幹病院 麻酔科

紙谷 義孝

## 緒言－慢性痛について

慢性痛は急性疾患の通常の経過あるいは創傷の治癒に要する妥当な時間を超えて持続する痛みと定義される。始まりは手術後などの組織障害、神経の圧迫などに伴う急性疼痛であることが多いが、代謝性（糖尿病）・薬剤性（抗癌剤）の神経障害などの原因でも生じることが知られている。

アメリカ議会では2001年からの10年間を「痛みの10年」とし、痛みに関する基礎的・臨床的研究を重点的に支援したため、慢性痛についても、その成立メカニズムの理解や治療法について長足の進歩を遂げたが、治療法については未だに確立されていない。慢性痛は一般に難治であり、長期の鎮痛薬投与を必要とする、治療に難渋することが多い神経症候である。一方、患者にとっては毎日の痛みを耐えることや他の人に見えない症状であるための苦悩があるばかりでなく、通常の社会生活を送ることさえ困難となる場合があり、その治療に要する費用や仕事ができなくなることによる経済的損失も大きい。本邦においても、年間3,700億円の経済損失に達するとする報告もある<sup>1)</sup>。そのため、慢性痛の克服に向けた研究や鎮痛法の開発は社会の要請とも言える。

## 慢性痛形成のメカニズム

種々の神経障害に伴って、炎症性サイトカインの一種であるインターロイキン $1\beta$  (IL- $1\beta$ )や腫瘍壊死因子 (tumor necrotizing factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ )、ある種のケモカインなどのケミカルメディエーターの発現が末梢組織及び一次知覚神経、脊髄内で増加し、一次知覚神経の感受性亢進や自然発火、脊髄内での知覚神経回路のリモデリングを生じさせることで持続的な疼痛を生じさせることが知られている<sup>2)</sup>。

古典的神経成長因子である Nerve growth factor: NGF は知覚神経及び交感神経の発達・維持に必須の成長因子である。NGF が痛覚の発達に重要である証拠に、その受容体である TrkA (Tropomyosin receptor kinase A) の先天的な変異は、痛

覚線維を欠き、痛みを感じることができない先天性無痛性無汗症という病気を引き起こす。一方で、NGF は疼痛原因物質としての作用を有することが知られており、NGF そのものを皮下に投与することで持続的な疼痛を惹起できる<sup>3)</sup>。NGF は、炎症や組織の損傷時に、マクロファージ、肥満細胞、シュワン細胞など主に免疫を担う細胞において産生されるが<sup>4)</sup>、炎症や神経障害に伴い、障害された組織から放出され、一次侵害受容線維終末に発現している TrkA と結合し、NGF-TrkA 複合体として神経軸索を逆行性に輸送され、後根神経節に至る。これにより、後根神経節において、同じく代表的な神経栄養因子である脳由来神経成長因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF)、サブスタンス-P、カルシトニン関連ペプチド (Calcitonin Gene-Related Peptide: CGRP) など、痛みの伝達を促進する神経伝達物質の産生が亢進し、脊髄後角の、特にレクセの第1層および第II層における一次求心性線維の終末より放出される<sup>5)</sup>。BDNF は二次ニューロンに存在するチロシン酸化型受容体 TrkB と結合し複合体を形成すると、BDNF-TrkB シグナリングが活性化され、結果として N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-Methyl-D-aspartate: NMDA) 受容体をリン酸化し<sup>6)</sup>、その機能を亢進させると同時に、 $K^+$ - $Cl^-$  共輸送体 2 (KCC2) の発現 (あるいは機能) を抑制し、陰イオン濃度勾配を変化させることによって、触刺激に応じて介在神経から放出される抑制性神経伝達物質 GABA が、脊髄後角神経に対して興奮性に働き、痛みの感作を引き起こす<sup>7)</sup>。NGF はこのような機序により、組織の障害によりもたらされる侵害受容性疼痛の発痛そのものばかりでなく、痛みの感作、過敏性の形成にも関与している。

## 抗癌剤による慢性痛

悪性腫瘍患者の増加により、抗癌剤治療を受ける患者も増加しているが、抗癌剤治療によって痛みが生じることが知られており、特に白金系抗癌剤であるシスプラチン、オキサリプラチン、タキ

サン系抗癌剤であるパクリタキセルの使用により高頻度で生じることが知られている。白金系抗癌剤はDNA合成を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮するが、同時に脊髄神経の後根神経節においてもDNA合成を阻害し、神経障害をもたらすと考えられている。実際、シスプラチンが末梢神経に強い親和性を持ち、シスプラチンの存在が、後根神経節において検知されること<sup>8)</sup>、およびシスプラチン投与により、後根神経節で神経細胞死が促進されることが動物実験で示されている<sup>9)</sup>。

また、タキサン系抗癌剤は細胞骨格蛋白であるチューブリンを過重合させることにより腫瘍細胞の分裂を阻害し、抗腫瘍効果を発揮するが、同様に、末梢神経の軸索においてチューブリンが過度に重合され、微小管の障害が起きるために軸索輸送が障害され、末梢神経障害を生じると考えられている。抗癌剤による痛みはその投与が終了した後も症状が続くため、癌患者の生活の質(QOL)を著しく低下させることが問題となっているが、特にパクリタキセルによる末梢神経障害の発生率は

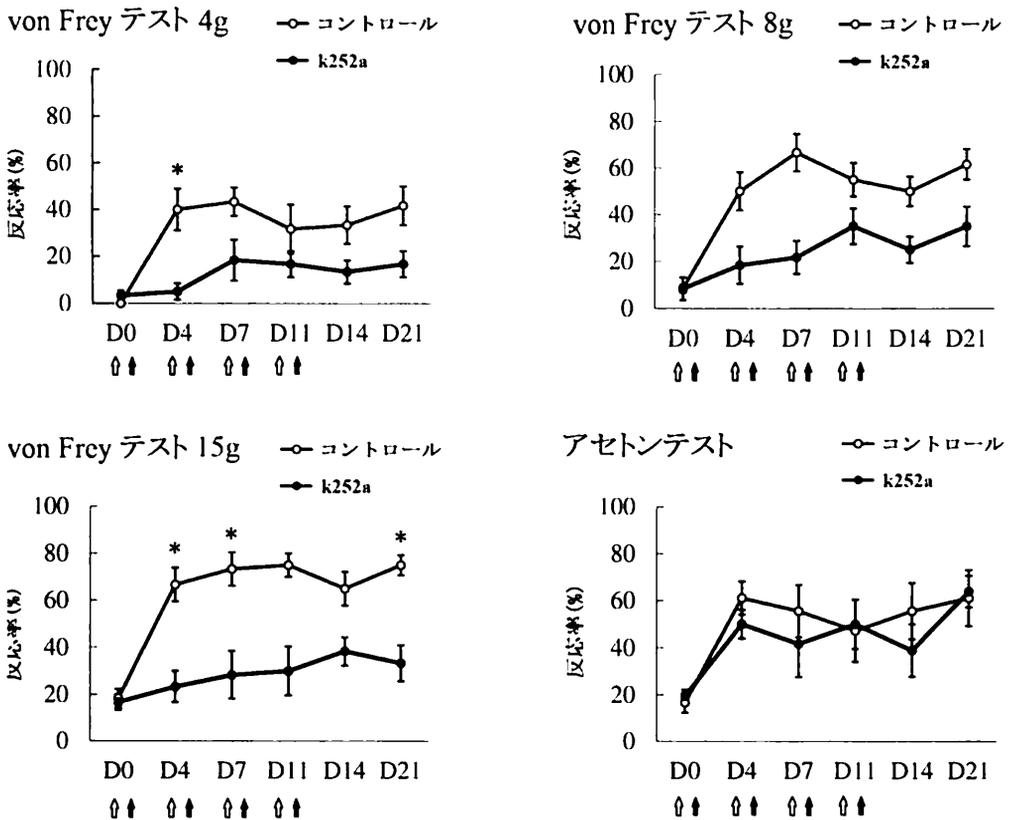


図1 k252a がパクリタキセル由来の機械的刺激および冷刺激過敏性に与える影響  
 白抜き矢印は k252a、もしくはコントロールとしての 25% DMSO/生理食塩水の髄腔投与、  
 黒矢印はパクリタキセル投与を示す。  
 Von Frey 4g, 15g 各テストにおいて、k252a 投与群 (n=6) では、コントロール群 (n=6) と  
 比較して、統計学的に有意に反応率の低いタイムポイントが存在したが、アセトンテスト  
 では統計学的に有意な差異を認めなかった。  
 グラフは平均値±標準誤差を表す。Bonferroni-adjusted Mann-Whitney U test を使用して  
 比較検定を行った。\*：統計学的に有意な差を示す (p<0.0083)。

59-78%と高率であり<sup>10)</sup>、その成立メカニズムの解明、治療法の確立が急務である。

一方、神経成長因子などの pro-survival cytokine は、抗がん剤による神経障害に対して神経保護的に作用すると考えられるが、抗がん剤による痛みに対する作用は明らかにはなっていない。

私が前任地(横浜市立大学医学部)で行った検討によると、パクリタキセル間欠投与(8mg/kg×4回、週2回投与)により、モデルラットにおいて機械的刺激・冷感刺激による痛覚過敏を生じ、後根神経節で NGF、BDNF 及び NGF 受容体である TrkA の発現量が増加していた。しかし脊髄後角、後根神経節ばかりでなく、坐骨神経及び足底の皮膚においても、これらタンパクのメッセンジャー RNA の発現量は変化していなかった。つまり、パクリタキセルによる疼痛過敏においては後根神経節における NGF-TrkA シグナリングの増強が観察されるものの、それらのメッセンジャー RNA からの産生増加は見られない、ということが明らかになった。一方、TrkA の分解を行うユビキチンタンパクの1つである Neuronal precursor cell-expressed developmentally downregulated 4-2 (NEDD 4-2) の後根神経節での発現はむしろ増加していたことから、後根神経節における TrkA の増加は分解が低下していることによるものではない、ということが明らかになった<sup>11)</sup>。詳細な検討は今後の課題であるが、パクリタキセルによって一次知覚神経での軸索輸送が障害された結果、正常に輸送されるべき TrkA が後根神経節で蓄積するため、NGF-TrkA シグナリングが亢進することが予想された。

また、パクリタキセルによる疼痛モデルに対し、脊髄くも膜下腔に TrkA シグナリングの阻害薬である k252a を投与したところ、機械的刺激過敏性を有意に低減できたものの、アセトン噴霧によって生じる寒冷刺激過敏性については効果がないことが明らかになった(図1)<sup>11)</sup>。これらのことから、NGF-TrkA シグナリングは、パクリタキセルによる機械的刺激に対する痛覚過敏に関与する一方、冷感刺激過敏性には他のメカニズムが関与していることが示唆された。

一次知覚神経には様々な情報を伝える神経があり、それぞれが特異的な受容体や神経ペプチドを発現していると考えられている。今後、パクリタキセルにより障害される一次知覚神経の詳細な属性及び TrkA 発現の関係などについての詳細な検討が必要となろう。

### NGF をターゲットとした痛み治療の可能性

NGF の侵害受容性および神経障害性疼痛への関与には多くのエビデンスが存在するため、NGF-TrkA シグナリングを阻害することにより鎮痛を得ようとする試みがなされてきた。これらのエビデンスの臨床応用として、抗 NGF ヒト化モノクローナル抗体であるタネズマブを用いた変形性膝関節症および腰痛症に対する鎮痛効果を検討する臨床試験がなされた。変形性膝関節症の患者に対し、経静脈的にタネズマブを1日1回、および56日目に投与し、16週間経過観察を行い、痛みの程度を視覚的アナログスケール(Visual Analogue Scale: 以下VAS)で評価したところ、用量依存性に、統計学的に有意に痛みを改善した<sup>12)</sup>。しかし、原疾患である変形性膝関節症が悪化するという有害事象があり、現在治験は中止されている。鎮痛により、過度の関節への負荷が加わった結果といった機序が考えられている<sup>13)</sup>。しかしながら、臨床試験において強力かつ長期間にわたり鎮痛効果を発揮したことは確かであり、我々の研究の結果からも炎症性及び神経障害性の慢性痛のみならず、一部の抗癌剤による慢性痛に対しても NGF-TrkA シグナリングの制御が鎮痛に寄与する可能性があると考えられる。

### 慢性痛治療における脊髄刺激法

冒頭で述べたように、多くの基礎研究のエビデンスの集積を持ってしても、慢性痛発症のメカニズムの全容は明らかになっておらず、根治が困難な病態であるといえる。慢性痛に対しては、非ステロイド性消炎鎮痛剤(Non steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)やプレガバリンを

はじめとする抗けいれん薬、抗うつ薬などを用いた内服治療をはじめ、運動療法、認知行動療法などが行われているが、難治症例に対しては、脳脊髄を直接刺激することによって鎮痛を得る刺激鎮痛法が試みられることがある。

### 脊髄刺激法による鎮痛のメカニズム

そもそも、ヒトばかりでなく他の哺乳類でも、痛みを感じる身体の箇所を手で擦ったり舐めたりといった方法で刺激を行うことにより一定の鎮痛が得られる。痛みを感じる部位への非侵害性刺激により痛みが減弱する理論は、Wall と Melzack が提唱したゲートコントロール理論、すなわち、一次知覚神経から脊髄神経へと痛みが伝わる際、脊髄に痛みをコントロールする仮想的なゲート(門)があって、痛み刺激の脳への伝達を制御しているとする理論で説明される<sup>14)</sup>。触刺激、つまり A $\beta$  線維からのインパルスにより脊髄後根膠様質にあるシナプス前抑制性の介在ニューロンが興奮することにより痛覚が抑制される。すなわち、触刺激により脊髄におけるゲートが閉じるため、痛みを感じなくなる、という説明である。

ゲートコントロール理論のオリジナルは脊髄後角のみで生じているものと考えられていたが、1960年代後半から脳への刺激が疼痛を和らげることを示唆する報告、あるいは感情や情動が痛みに影響を与えることが臨床的な報告がなされ、上位中枢からの下行路が疼痛を抑制する可能性が指摘されたため、後に辺縁系、縫線核および網様体系からの下行ニューロンの影響を含めた内容へと修正された<sup>15)</sup>。実際に、1979年には Allan Basbaum と Howard Fields によって下行性疼痛抑制系の存在が証明され<sup>16)</sup>、疼痛抑制に下行性の経路が関与することが明らかとなった。

脊髄刺激鎮痛法は、このゲート理論にもとづいて開発された鎮痛法である。初めて臨床応用されたのは、1967年であるが<sup>17)</sup>、現在のような形を開発したのは新潟大学の下地らである<sup>18)</sup>。1970年代になり徐々に使用頻度が増し、現在に至っている。現在世界で年間約16,000件の脊髄刺激装置植込

みが行われている。術後腰下肢痛、帯状疱疹後神経痛などの末梢神経障害性疼痛だけでなく、複合性局所疼痛症候群、視床痛といった様々な難治性疼痛に応用されている。又、脊髄刺激により局所の血流改善が見込めることから、ヨーロッパを中心に虚血痛、狭心痛などにも用いられる。最近では装置も改良され、Magnetic resonance image (MRI) 対応型のものなども発売されている。

### 脊髄刺激法における脳幹セロトニン系、ノルアドレナリン系システムの関与

初期の研究により、脳幹、背外側索、及び末梢神経を電気刺激した場合、下行性疼痛抑制系のセロトニン作動性経路が活性化され、脊髄における5-HTの放出を伴い、抗侵害受容応答が認められることが明らかになった<sup>19)</sup>。また、脊髄後索核のレベルで電気刺激すると、末梢神経損傷後の屈筋反射や過敏性が減衰する<sup>20)</sup>。したがって脊髄刺激の抗侵害受容作用は、下行性疼痛抑制系の活性化を介した脊髄上位の神経回路が関与する可能性があり、少なくとも部分的にはセロトニン作動性である。吻側延髄腹内側の大縫線核は、脳幹における主要なセロトニン作動性中枢であり、それを刺激すると脊髄後角へのGABAの放出<sup>21)</sup>や痛覚抑制<sup>22)</sup>が誘導される。しかし、背側縫線核、すなわち腹側中脳中心灰白質における5-HTの供給源の役割は依然不明とされていた。

下行性疼痛抑制系のノルアドレナリン作動性経路は、神経因性疼痛の動物モデルで活性化され、 $\alpha_2$ -アドレナリン作動薬は、神経障害性疼痛のモデル動物及び神経障害性疼痛患者いずれにおいても抗侵害受容作用を示す<sup>23)</sup>。また、 $\alpha_2$ -アドレナリン作動薬であるクロニジンは、神経障害性疼痛の動物モデルにおいて触覚過敏後の脊髄刺激の鎮痛効果を増強する<sup>24)</sup>。しかし、脊髄刺激による抗侵害受容効果へのノルアドレナリン作動性経路の寄与に関しては議論がある。

私が行なったL5腰神経結紮モデルラットを用いた研究において、脊髄刺激により70%程度のモデルラットで鎮痛効果が得られること、この鎮痛

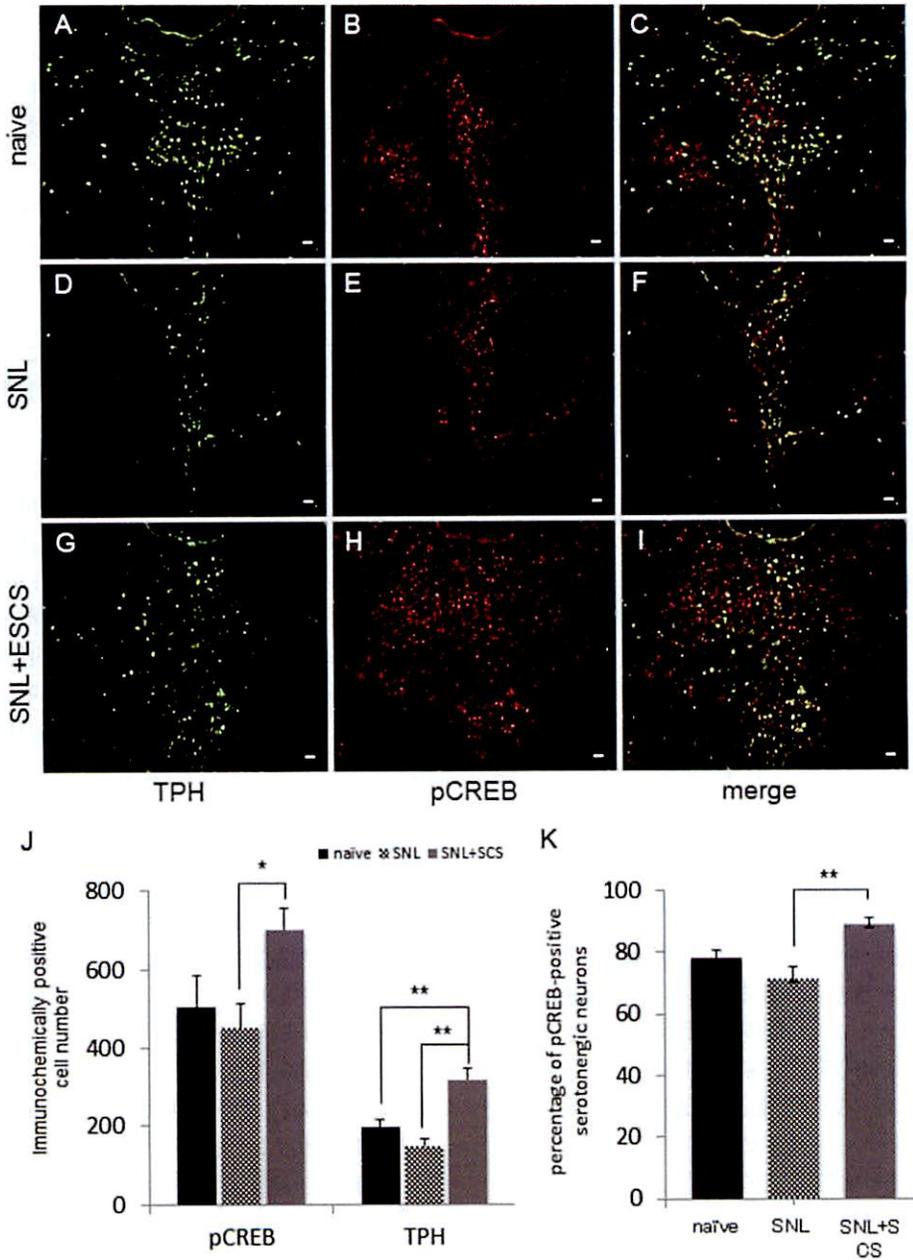


図2 代表的な背側縫線核 (DRN) 組織における5-HT合成酵素 (TPH) とリン酸化サイクリック応答エレメント結合タンパク質 (pCREB) の二重免疫染色像

A-C ナイブラット；D-F 脊髄神経結紮 (SNL) ラット；G-I 脊髄神経結紮+脊髄刺激 (SNL+SCS) ラット. SNL ラットと比較してSNL+SCS ラットのDRN領域では, TPH陽性セロトニン作動性ニューロンとpCREB陽性核の数が増加した (スケールバー=20 $\mu$ m). J 3群のDRNにおけるpCREB陽性セロトニン作動性ニューロンとTPH陽性セロトニン作動性ニューロンの定量結果の概要. SNLラットと比較してSNL+SCSラットでは, DRNにおける両方のニューロンの種類の数が有意に増加した. K DRNの総セロトニン作動性ニューロンでのpCREB陽性セロトニン作動性ニューロンの定量結果の概要. SNLラットと比較してSNL+SCSラッ

トでは、pCREB 陽性セロトニン作動性ニューロンの割合が有意に増加した。群当たり 4 匹のラットの 3 つの連続切片から定量的データを取得した。

グラフは平均値±SEM で示す。Tukey-Kremmar 検定を使用して比較検定を行った。\*、\*\*；統計学的に有意な差を示す（\*： $p < 0.05$ ，\*\*： $p < 0.01$ ）。

効果は、セロトニン受容体及び  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体の拮抗薬で完全に阻害されることが確認された。その際、神経障害によって減少した背側縫線核、すなわち腹側中脳中心灰白質におけるセロトニン作動性ニューロンが脊髄刺激により顕著に活性化されることを見出した（図 2）。一方、 $\alpha_2$ -アドレナリン作動性ニューロンの起始核である青斑核では、神経障害及び脊髄刺激によってもノルアドレナリン作動性ニューロンの活性化は変化しなかった<sup>25)</sup>。これまでの研究からも、脊髄刺激においては下行性疼痛抑制系のセロトニン作動性経路の関与が大きく、ノルアドレナリン作動性経路の関与は少ないことが示唆されてきたが、我々の研究においてセロトニン作動性経路の最上位中枢ともいうべき腹側中脳中心灰白質が活性化することが初めて明らかになった。

#### 脊髄刺激鎮痛法の脊髄局所での作用

これまで、脊髄後角のセロトニン、ノルアドレナリンは、それぞれセロトニン作動性核、ノルアドレナリン作動性核の脊髄上位中枢で合成され、脊髄に輸送されると考えられてきた<sup>26)</sup>。一方、セロトニン合成酵素とノルアドレナリン合成酵素は脊髄においても発現しているため、対応する神経伝達物質は脊髄で局所的に合成される可能性がある。最近の研究では、脊髄における分節作用が脊髄刺激による抗侵害受容に重要であることが示されている<sup>27)</sup> ため、脊髄刺激によって、刺激が加えられた脊髄分節においてセロトニン、ノルアドレナリン産生が亢進し、鎮痛作用を発揮している可能性も否定出来ない。

しかし、我々が行った検討では、脊髄刺激により、L5 腰神経に相当する脊髄分節におけるセロトニン合成酵素とノルアドレナリン合成酵素の発現量は増加することはなかった<sup>25)</sup>。脊髄刺激

によって、障害された末梢神経が入力する脊髄分節におけるセロトニンが増加する<sup>28)</sup>、とする報告はあるが、それは局所で産生されるものでなく、これまで提唱されてきた下行性疼痛抑制系の活性化により脳幹から運ばれたセロトニンによるものである可能性が高くなった。

一方、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬は神経障害性モデル動物<sup>29)</sup> 及び慢性疼痛患者<sup>30)</sup> において有意な鎮痛作用を示すことがわかっており、我々の検討からも、脊髄刺激による鎮痛にノルアドレナリンが寄与していることは明らかであるが、脊髄刺激鎮痛法におけるノルアドレナリンの寄与のメカニズムは明らかにできなかった。おそらく、セロトニン作動性経路の下流にノルアドレナリン作動性経路があり、セロトニン作動性経路の活性化によりノルアドレナリン作動性経路が活性化し、それらが協調して脊髄における鎮痛に寄与しているものと予想される。今後の脳幹及び脊髄におけるより詳細な神経解剖学的検討が必要となると予想される。

#### おわりに

慢性痛は様々な要因で発症し、未だ難治の疾患である。よって、慢性痛の発症メカニズムを明らかにすること、そこから得られる知見により、より効果的な鎮痛法を開発することは、日々疼痛患者に接する麻酔科医の重要な役割と考えている。

#### 参考文献

- 1) 在日米商工会議所. ACCJ, 健康維持に関する意識調査を基に疾病による経済的損失額を試算. 2011; Available from: [http://www.accj.or.jp/ja/news-a-media/press-releases/doc\\_view/138-accj-](http://www.accj.or.jp/ja/news-a-media/press-releases/doc_view/138-accj-)

- 2) Ellis, A and DL Bennett, Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth*, 2013. 111: p. 26-37, Kidd, BL and LA Urban, Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*, 87: p. 3-11, 2001.
- 3) Petty, BG, DR Cornblath, BT Adornato, V Chaudhry, C Flexner, M Wachsman, D Sinicropi, LE Burton, and SJ Peroutka, The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects. *Ann Neurol*, 36: p.244-246, 1994.
- 4) Sofroniew, MV, CL Howe, and WC Mobley, Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci*, 24: p. 1217-1281, 2001.
- 5) Mantyh, PW, M Koltzenburg, LM Mendell, L Tive, and DL Shelton, Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology*, 115: p. 189-204, 2011.
- 6) Garraway, SM, JC Petruska, and LM Mendell, BDNF sensitizes the response of lamina II neurons to high threshold primary afferent inputs. *Eur J Neurosci*, 18: p. 2467-2476, 2003.
- 7) Coull, JA, S Beggs, D Boudreau, D Boivin, M Tsuda, K Inoue, C Gravel, MW Salter, and Y De Koninck, BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*, 438: p. 1017-1021, 2005.
- 8) Holmes, J, J Stanko, M Varchenko, H Ding, VJ Madden, CR Bagnell, SD Wyrick, and SG Chaney, Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, cisplatin, and ormaplatin in a Wistar rat model. *Toxicol Sci*, 46: p. 342-351, 1998.
- 9) McDonald, ES and AJ Windebank, Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signaling. *Neurobiol Dis*, 9: p. 220-233, 2002.
- 10) Hausheer, FH, RL Schilsky, S Bain, EJ Berghorn, and F Lieberman, Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol*, 33: p. 15-49, 2006.
- 11) Nakahashi, Y, Y Kamiya, K Funakoshi, T Miyazaki, K Uchimoto, K Tojo, K Ogawa, T Fukuoka, and T Goto, Role of nerve growth factor-tyrosine kinase receptor A signaling in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 444: p. 415-419, 2014.
- 12) Lane, NE, TJ Schnitzer, CA Birbara, M Mokhtarani, DL Shelton, MD Smith, and MT Brown, Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*, 363: p. 1521-1531, 2010. Schnitzer, TJ, NE Lane, C Birbara, MD Smith, SL Simpson, and MT Brown, Long-term open-label study of tanezumab for moderate to severe osteoarthritic knee pain. *Osteoarthritis Cartilage*, 19: p. 639-646, 2011.
- 13) Wood, JN, Nerve growth factor and pain. *N Engl J Med*, 363: p. 1572-1573, 2010.
- 14) Melzack, R and PD Wall, Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150: p. 971-979, 1965.
- 15) Wall, PD, The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain*, 101: p. 1-18, 1978.
- 16) Basbaum, AI and HL Fields, The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies on the anatomy of pain modulation. *J Comp Neurol*, 187: p. 513-531, 1979.
- 17) Shealy, CN, JT Mortimer, and JB Reswick, Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*, 46: p. 489-491, 1967.
- 18) Shimoji, K, H Higashi, T Kano, S Asai, and T Morioka, [Electrical management of intractable pain]. *Masui*, 20: p. 444-447, 1971.
- 19) Liu, MY, CF Su, and MT Lin, The antinociceptive role of a bulbospinal serotonergic pathway in the rat brain. *Pain*, 33: p. 123-129, 1988. Sluka, KA, TL Lisi, and KN Westlund, Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency transcutaneous electric nerve stimulation in rats with joint inflammation. *Arch Phys Med Rehabil*, 87: p. 1137-1140, 2006.
- 20) El-Khoury, C, N Hawwa, M Baliki, SF Atweh, SJ Jabbur, and NE Saade, Attenuation of neuropath-

- ic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience*, 112: p. 541-553, 2002. Saade, NE, H Al Amin, S Chalouhi, SA Baki, SJ Jabbur, and SF Atweh, Spinal pathways involved in supraspinal modulation of neuropathic manifestations in rats. *Pain*, 126: p. 280-293, 2006.
- 21) Kato, G, T Yasaka, T Katafuchi, H Furue, M Mizuno, Y Iwamoto, and M Yoshimura, Direct GABAergic and glycinergic inhibition of the substantia gelatinosa from the rostral ventromedial medulla revealed by in vivo patch-clamp analysis in rats. *J Neurosci*, 26: p. 1787-1794, 2006.
  - 22) Sorkin, LS, DJ McAdoo, and WD Willis, Raphe magnus stimulation-induced antinociception in the cat is associated with release of amino acids as well as serotonin in the lumbar dorsal horn. *Brain Res*, 618: p. 95-108, 1993.
  - 23) Kawamata, T, K Omote, M Kawamata, H Iwasaki, and A Namiki, Antinociceptive interaction of intrathecal alpha2-adrenergic agonists, tizanidine and clonidine, with lidocaine in rats. *Anesthesiology*, 87: p. 436-448, 1997. Wallace, M and TL Yaksh, Long-term spinal analgesic delivery: a review of the preclinical and clinical literature. *Reg Anesth Pain Med*, 25: p. 117-157, 2000.
  - 24) Schechtmann, G, J Wallin, BA Meyerson, and B Linderoth, Intrathecal clonidine potentiates suppression of tactile hypersensitivity by spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Anesth Analg*, 99: p. 135-139, 2004.
  - 25) Tazawa, T, Y Kamiya, A Kobayashi, K Sacki, M Takiguchi, Y Nakahashi, H Shinbori, K Funakoshi, and T Goto, Spinal cord stimulation modulates supraspinal centers of the descending antinociceptive system in rats with unilateral spinal nerve injury. *Mol Pain*, 11: p. 36, 2015.
  - 26) Cui, M, Y Feng, DJ McAdoo, and WD Willis, Periaqueductal gray stimulation-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats is associated with the release of norepinephrine, serotonin, and amino acids. *J Pharmacol Exp Ther*, 289: p. 868-876, 1999. Li, Y, L Li, MJ Stephens, D Zenner, KC Murray, IR Winship, R Vavrek, GB Baker, K Fouad, and DJ Bennett, Synthesis, transport, and metabolism of serotonin formed from exogenously applied 5-HTP after spinal cord injury in rats. *J Neurophysiol*, 111: p. 145-163, 2014.
  - 27) Barchini, J, S Tchachaghian, F Shamaa, SJ Jabbur, BA Meyerson, Z Song, B Linderoth, and NE Saade, Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy. *Neuroscience*, 215: p. 196-208, 2012. Smits, H, M van Kleef, and EA Joosten, Spinal cord stimulation of dorsal columns in a rat model of neuropathic pain: evidence for a segmental spinal mechanism of pain relief. *Pain*, 153: p. 177-183, 2012.
  - 28) Song, Z, C Ultenius, BA Meyerson, and B Linderoth, Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms: an experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain*, 147: p. 241-248, 2009.
  - 29) Nakajima, K, H Obata, N Iriuchijima, and S Saito, An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain*, 153: p. 990-997, 2012.
  - 30) Lunn, MP, RA Hughes, and PJ Wiffen, Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: p. CD007115, 2014.
-