

にはきわめて新しく、1990年代になって初めて用いられるようになったものである。神経障害性疼痛に関する広範囲な疫学的調査ですら海外での実施例は少なく、本邦では未だ施行されていない。2006年に Gilron ら²⁾は、各疾患別の疫学的調査を行った7篇の論文³⁻⁹⁾から類推した大雑把な見積りで「神経障害性疼痛の有病率は約3%程度」と発表している。最近では2008年フランスでの大規模調査から、「有病率は約6.34%」という結果が得られている¹⁰⁾。

(3) CRPS に対する疫学的調査

CRPSは1994年に国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain : IASP) によって疾患概念と名称が提唱され、同時に type I (従来の RSD), type II (従来のカウザルギー) に分けた診断基準が提示された¹¹⁾。それまでは、Lankford, Kozin, Gibbons らによる RSD 診断基準により診断されていた。本邦では、厚生労働省 CRPS 研究班が本邦独自のこれらの診断基準に代われる判定指標を作成している¹²⁾。

しかし、CRPSに対する疫学的調査には、以下のような理由で困難性がつきまとう。つまり CRPS の診断基準が未だに一定でないこと、疾患の性格上、仮に統一された診断基準を用いても診断する医師の主観の関与する余地が大きいため、易学的データから明確な発症率や有病率が得られにくいことなどである。これらを理解した上で、今まで行われた CRPS に関連する疫学的調査 (発症率, 有病率, 男女比, 他) の結果について時代順に記述するので参考とされたい。

- ① 1971年調査の外傷による末梢神経損傷後の CRPS type II (カウザルギー) の発症率は2~5%¹³⁾。
- ② 社会的ストレスなどの精神的要因や素因としての性格との関連も指摘されている^{14,15)}。
- ③ 種々の骨折後の RSD (CRPS type I) の発症率は1~2%¹⁶⁾。

- ④ Colles 骨折後の発症率は7~35%¹⁷⁾.
- ⑤ Colles 骨折後の発症率は7~37%¹⁸⁾.
- ⑥ CRPS は小児から成人に至る幅広い年齢に発症する。戦争によるカウザルギーの発生を除くと、女性が男性より3倍多く発症すると報告されている¹⁹⁾。最も RSD の誘引となりやすい外傷は橈骨遠位端骨折 (Colles 骨折) で、20~40%に発症する¹⁹⁾。
- ⑦ 全外傷の約5%、全患者の約5%は家族内発生²⁰⁾。
- ⑧ 米国 Olmsted 地方に住む住民を対象に1989年から1999年にかけて、CRPS type I の発症率と罹患率について調べた貴重なデータの報告がある²¹⁾。これによると発症率は1年に10万人につき5.46人(0.00546%)、罹患率は10万人につき20.57人(0.02%)となっている。

ま と め

CRPS の定義そのものが、比較的新しいこと、また、CRPS を生じる原因疾患や外傷、手術などが多彩であることから、疫学的調査はきわめて困難である。しかし、ここに記載したデータの分析から、概略的な CRPS のおぼろげな影が見えたのではないかと考える。

文 献

- 1) 医学大辞典。東京、医学書院、2003;209 (クラスVI)
- 2) Gilron I, Watson CNP, Cahill CM, et al:Neuropathic pain:a practical guide for the clinician. CMAJ 2006;175:265-75
- 3) Foley KM:Opioids and chronic neuropathic pain. N Engl J Med 2003;348:1279-81
- 4) Heliovaara M, Impivaara O, Sievers K, et al:Lumbar disc syndrome in Finland. J Epidemiol Community Health 1987;41:251-8
- 5) Schmader KE:Epimemiology and impact on quality of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. Clin J Pain 2002;8:350-4
- 6) Davis MP, Walsh D:Epidemiology of cancer pain and factors

- influencing poor pain control. *Am J Hosp Palliat Care* 2004; 21:137-42
- 7) Verma S, Estanislao L, Simpson D: HIV-associated neuropathic pain: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2005; 19: 325-34
 - 8) Werhagen L, Budh CN, Hurling C, et al: Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury-relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. *Spinal Cord* 2004; 42: 665-73
 - 9) Sandroni P, Bendrud-Larson LM, McClelland RL, et al: Complex regional pain syndrome Type I: incidence and prevalence on Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003; 103: 199-207
 - 10) Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al: Prevalence of chronic pain with neuropathic pain characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380-7
 - 11) Merskey H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (2nd ed). Seattle, IASP Press, 1994; 40-3
 - 12) 眞下 節, 住谷昌彦, 柴田政彦: CRPS. *Clinical Neuroscience* 2009; 27: 528-9 (厚生労働省科学研究こころの健康科学成果報告書 (2008年) より)
 - 13) Omer GC, Thomas MS: Treatment of causalgia. *Tex Med* 1971; 67: 93-6
 - 14) Lankford LL: Reflex sympathetic dystrophy. *Operative Hand Surgery* (2nd ed). Churchill Livingstone, 1982; 539-62
 - 15) 戸田克弘, 宗重 博, 麻生智洋: 反射性交感神経性ジストロフィー (RSD). *整形外科* 2000; 51: 1094-100
 - 16) Bohm E: Das Sudecksche Syndrome. *Hefte zur Unfallheilkunde* 1985; 174: 241-50
 - 17) Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA: Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg* 1990; 72: 105-10
 - 18) van der Laan L, Veldman PH, Goris RJ: Severe complications of reflex sympathetic dystrophy: infection, ulcer, chronic edema, dystonia, myoclonus. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 424-9
 - 19) Koman LA, Poehling GG, Smith TL, et al: Complex regional pain syndrome; reflex sympathetic dystrophy and causalgia. In: *Operative Hand Surgery* (4th ed). Edited by Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, Philadelphia, Churchill Living-

stone, 1999 ; 636-66

- 20) Kirkpatrick AF: Reflex sympathetic dystrophy complex regional pain syndrome (RSD/CRPS). Clinical Practice Guidelines, Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association of America (RSDSA), Haddonfield, 1999
- 21) Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, et al: Complex regional syndrome Type I : incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. Pain 2003 ; 103: 199-207

..... 細川豊史

透視下神経ブロック法

編集 大瀬戸清茂

医学書院

31

腰椎後枝内側枝高周波熱凝固法

1. 腰椎後枝内側枝高周波熱凝固法とは

椎間関節由来の疼痛に対して、椎間関節を支配する脊髄神経後枝内側枝(medial branch of posterior ramus)を選択的に熱凝固することで長期間の治療効果を得る方法である。

椎間関節ブロック、もしくは局所麻酔薬を用いた後枝内側枝ブロックを施行しても一過性の効果しか見られない症例で施行される。効果持続は平均約6カ月とされるが、特に有効性が認められた症例では1年以上効果が見られることが多い。

2. 適応疾患

- 1) 椎間関節症：体動時、特に脊柱の後屈時に腰痛を生じる。朝起床時に最も症状が強いと訴える症例が多い。椎間関節部(棘突起の約2cm外側)に圧痛を認める。椎間関節造影時に腰痛部位に放散する再現性疼痛と椎間関節ブロック後の症状消失にて罹患関節が診断される。
- 2) 二次的な椎間関節痛：変形性腰椎症、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄、腰椎圧迫骨折、腰椎分離症、腰椎すべり症、がん性疼痛など。

3. 解剖(図1-193)

脊髄神経後枝は脊髄神経が椎間孔を出た所ではほぼ直角に分岐し、背側へ向かい更に内側枝、中間枝、外側枝に分岐する。内側枝は下位横突起の上縁、乳様突起と副突起間の溝を走行し、上下に2

本の関節枝を分岐し1本は上行し下方より椎間関節を取り囲むように分布する。また、もう1つの枝は更に1椎体下の椎間関節に分布する。

つまり、1つの椎間関節の痛みを取るためには2本の後枝内側枝のブロックが必要となる。

例えば第4/5腰椎椎間関節痛に対しては第3、第4腰椎後枝内側枝のブロックを行う。

4. 器具(図1-194)

- ・局所麻酔薬：1%メピバカイン(皮膚局所麻酔用)
- ・22 G 97 mm(非絶縁部4 mmのガイディングニードル)
- ・局所麻酔薬：2%メピバカイン
- ・高周波発生装置：ニューロサーモTM(図1-195)、電極キット

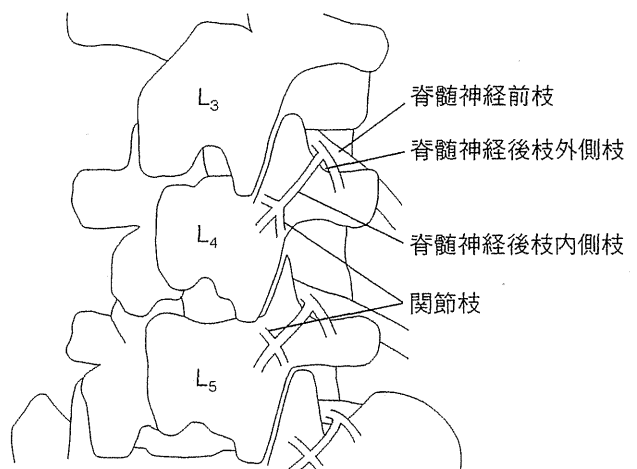


図1-193 脊髄神経後枝内側枝の解剖

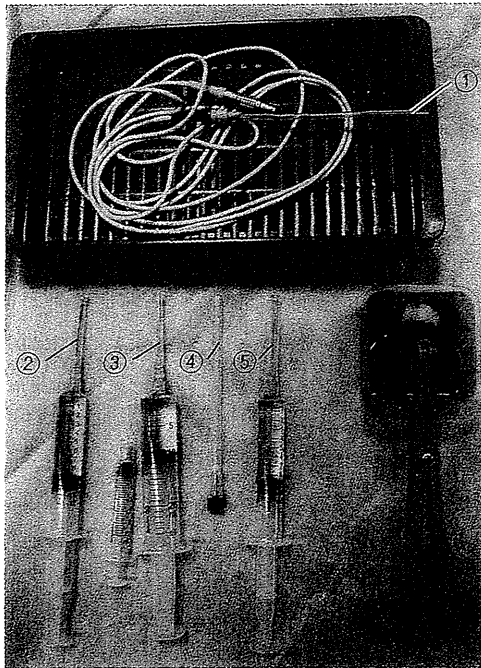


図1-194 腰椎後枝内側枝高周波熱凝固法に必要な器具

①高周波熱凝固電極, ②1%メピバカイン, ③造影剤, ④ガイディングニードル, ⑤2%メピバカイン.

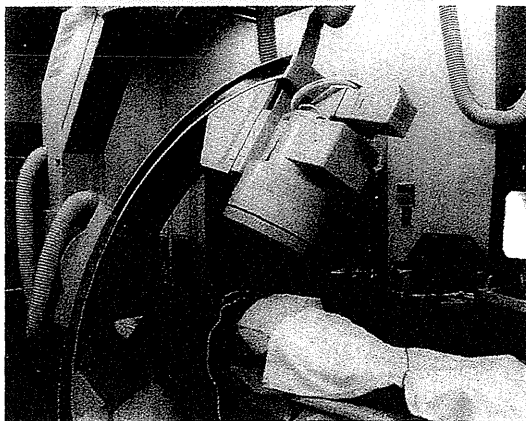


図1-196 患者体位と管球方向

腰部が透視台と平行になるように腹部の下に枕を入れた腹臥位とし、X線が終板に平行で約25~35度の斜位になるようCアーム管球を調節する。

5. 手技の実際

まず、事前に椎間関節ブロックもしくは局所麻酔による後枝内側枝ブロックにより罹患椎間関節が確認されていることが前提である。罹患椎間関



図1-195 高周波発生装置(ニューロサーモ™)

節に分布する2分節の後枝内側枝を目的としてブロックを行う。多分節の同時のブロックにより背部の筋力低下(後述)をきたすこともあるため、最小限度にとどめる必要がある。

以上を考慮のうえ、目的の後枝内側枝を決定し、圧痛の所見と透視にて目的椎間関節の椎弓根を確認、マーキングしておく。

a. 斜位法

1) 体位と撮影の仕方：患者を腹臥位として腰部が透視台と平行になるように腹部の下に枕を入れる。目的とする椎間関節レベルでX線が終板に平行に入るようにCアーム管球を調節する。管球を体軸中心に約25~35度回転させ、患側の椎弓根基部(いわゆるスコッチテリアの目)が見えるように調整する(図1-196)。

管球が固定された透視装置を用いる場合には、患者腹部に三角枕を当て患側を約30~45度上に上げた半側臥位をとる。患側の下肢を軽く屈曲させて対側の下肢の上に組ませると安定する。

2) 穿刺：皮膚を消毒後、マーキングした目的椎弓根の少し尾側を刺入点とし、1%メピバカインにて局所麻酔を行う。局所麻酔薬の量が多すぎたり針を深くまで刺入しすぎたりすると目的とする後枝内側枝が麻酔され、再現痛や電気刺激による適正な針先の位置の同定が難しくなるので皮膚、皮下までで必要最小限の量にとどめる。

刺入点よりガイディングニードルを穿刺、透視下に椎弓根基部の方向へ針先を進める。後枝内側枝は乳様突起と副突起間の溝を通過して椎間関節に

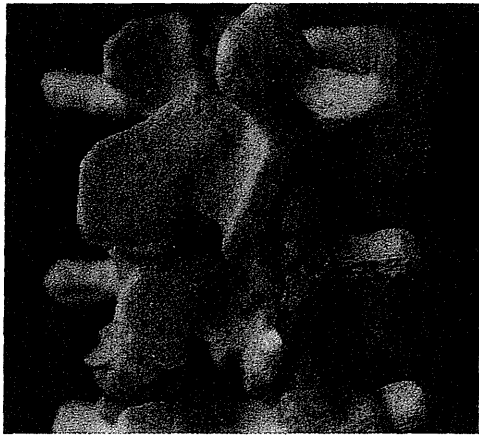


図 1-197 模型でのブロックのイメージ

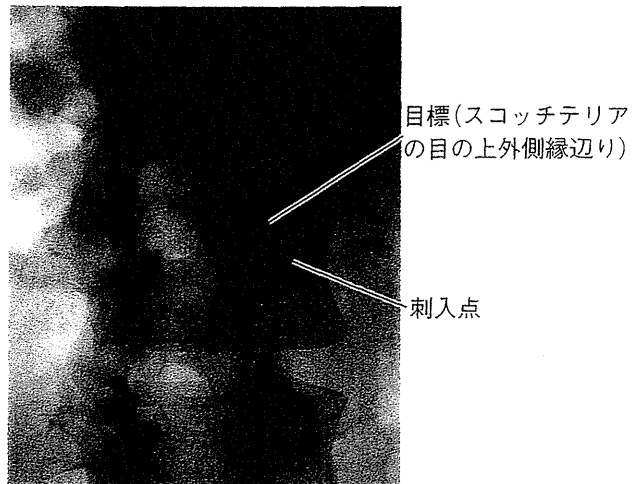


図 1-198 刺入位置と針先の目標点

至る。透視にて上関節突起基部(スコッチテリアの目の上外側縁辺り)に向かって針を進める(図 1-197, 198)。針が椎弓根に当たったら骨表面を移動させ、針先が溝に入った感触で放散痛が得られる部位を探る。

放散痛が分かりにくい場合はガイディングニードルに電極を入れ 50 Hz, 0.5~1 V の電気刺激を行いながら放散痛が得られる部位を探す。ただし、再施行例では 2~3 V の刺激が必要なこともある。

放散痛が得られたら 2~5 Hz の刺激にて傍脊柱筋の攣縮を確認する。下肢にも動きが見られる場合には前枝刺激に近い(針が深すぎる)ため、少し針を戻す。

少量の造影剤を注入し、頭尾側方向に細い線状に造影され、関節内、血管内、神経根などに針が刺入していないことを確認する(図 1-199)。

2%メピバカイン 1~2 ml を注入後、90℃ 180 秒で高周波熱凝固を行う。麻酔が不十分な場合は局所麻酔薬を追加し、1~2 分待つ。それでも効果がない時には造影剤を再度注入して血管内注入でないか確認する。

b. 後方法

1) 体位と撮影の仕方：患者を腹臥位として腰部が透視台と平行になるように腹部の下に枕を入れる。目的とする椎間関節レベルで X 線が終板に平行に入るように C アーム管球を調節する。



図 1-199 造影(斜位法)

造影剤を注入し関節内、血管内、神経根などに針が刺入していないことを確認する。

2) 穿刺：皮膚を消毒後、目的とする椎間関節の下位椎体の横突起基部下縁を刺入点とし、1%メピバカインにて局所麻酔を行う。局所麻酔薬は斜位法と同様に皮膚、皮下までで必要最小限の量にとどめる。

刺入点よりガイディングニードルを穿刺、透視下にいったん横突起基部に針を当て、椎弓根の中央部~外側 1/4 の方向を目標とし、骨表面を移動させ、放散痛が得られる部位を探る。

放散痛が分かりにくい場合は斜位法と同様に電

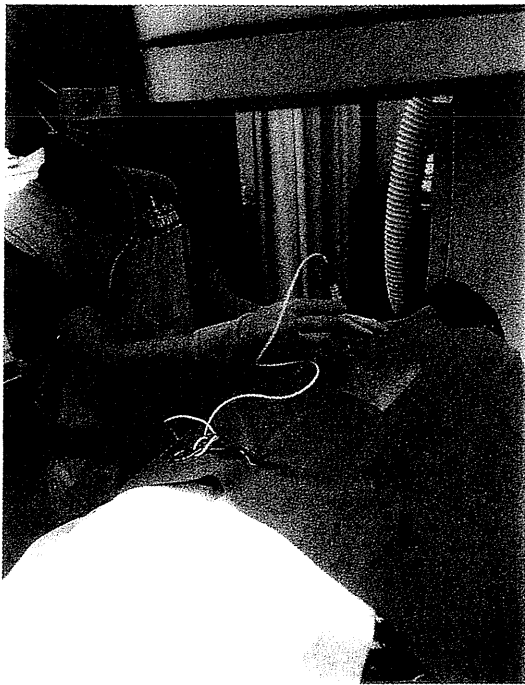


図1-200 後方法の施行風景

気刺激を行いながら放散痛が得られる部位を探す。

放散痛が得られたら2~5 Hzの刺激にて傍脊柱筋の攣縮を確認し、造影剤を注入、関節内、血管内、神経根などに針が刺入していないことを確認する。

2%メピバカイン0.5~2 mlを注入後、90℃180秒で高周波熱凝固を行う。

6. 合併症

- 1) 感染：清潔操作に留意する。
- 2) 神経根損傷：椎弓根を透視下に確認しながら行えばまず起こらない。
- 3) 脊髄損傷、クモ膜下ブロック、硬膜外ブロック：神経根損傷と同様に椎弓根を透視下に確認しながら行えばまず起こらない。後方法で行う時に

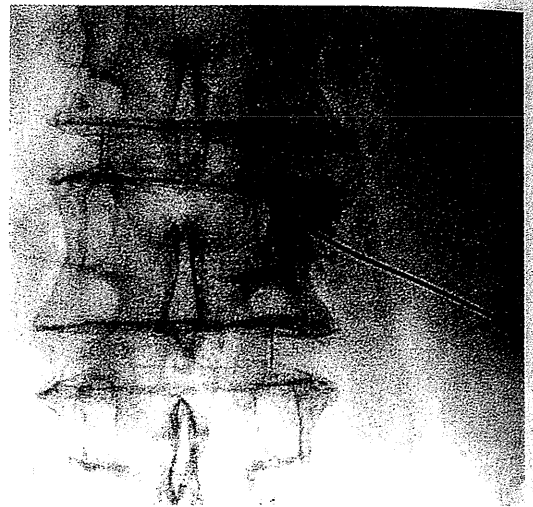


図1-201 造影(後方法)

は決して椎弓根より内側に針を進めないようにする。

4) 傍脊柱筋の筋力低下、背部の感覚低下：後枝内側枝は脊柱周囲の筋・皮膚に分布するため、腰背筋の筋力低下、感覚低下が起こり得る。

筋力低下を防ぐため、同側3カ所以上を同時にブロックすることは避け、何度かに分けて行うとともに背筋の筋力強化を行う工夫が必要である。

感覚低下はあまり問題になることはないが、程度の差こそあれ生じ得る。1~2カ月で消失する。

文献

- 1) 山上裕章：椎間関節ブロック，脊髄神経後枝内側枝高周波熱凝固法. 高崎眞弓編：麻酔科診療プラクティス12ペインクリニックに必要な局所解剖，pp98-105，文光堂，2003
- 2) 大瀬戸清茂：脊髄神経高周波熱凝固法. 若杉文吉監修：ペインクリニックー神経ブロック法，第2版，pp252-256，医学書院，2000
- 3) 益田律子：後枝内側枝ブロック. 痛みの概念が変わった 新キーワード100+α，pp196-198，真興交易医書出版部，2008

(深澤圭太，細川豊史)

透視下神経ブロック法

編集 大瀬戸清茂

医学書院

34

仙骨部神経根ブロック

1. 仙骨部神経根ブロックとは

神経根ブロックは脊髄から分岐した脊髄神経が椎間孔より脊柱管の外側に出た直後の位置(神経根部)で、薬剤(局所麻酔薬やステロイド)の注入や熱凝固を行い、痛覚の伝達を遮断する方法である。仙骨部では、X線透視下に背側からアプローチし、後仙骨孔を介して中枢に向けて針を刺入する。

仙骨部神経根ブロックで最も頻用されるのはS₁神経根ブロックであり、主に腰部脊柱管狭窄、腰椎椎間板ヘルニアに起因する腰下肢痛に対して適応となる。S₃以下の神経根ブロックはその支配領域、すなわち会陰部・肛門部痛に対して適応となるが、X線透視ではこのレベルの仙骨孔の同定が困難なこと、仙骨硬膜外ブロックや不對神経節ブロックの方がより簡便で効果的であることから、その必要頻度は低い。

2. 適応疾患

腰部脊柱管狭窄、腰椎椎間板ヘルニア、腰椎変性疾患、failed back surgery syndrome(FBSS)、帯状疱疹、帯状疱疹後神経痛、がん性疼痛、CRPS、腰椎圧迫骨折、会陰部痛、肛門部痛などに適応となる。

3. 解剖(図1-125)

仙骨は第1仙椎から第5仙椎までが癒合して形成されている。仙骨の前面と後面にはそれぞれ左

右4対の孔が存在し、前面、後面の孔をそれぞれ前仙骨孔、後仙骨孔と呼ぶ。仙骨部の脊髄神経(S₁からS₅)は左右に5対あり椎間孔から出て、前枝と後枝に分岐する。前枝は前仙骨孔より腹側に出て、仙骨神経叢を形成する。後枝は後仙骨孔から出て仙骨後面に分布する。後仙骨孔は外側に向かって開口しており、X線透視画像上では前仙骨孔の少し頭側に描出される。

仙骨硬膜外造影の所見からみると、仙骨部脊髄神経前枝の走行はS₁から下に行くにつれて、正中線に対して角度を増して、左右への広がりが大きくなっていることが分かる(図1-216)。仙骨部神経根ブロックは、背面からブロック針を穿刺し、外側から後仙骨孔に針を通し仙骨脊髄神経が前枝と後枝に分岐する部位より中枢でブロックを行う方法である。



図1-215 仙骨部神経根ブロックの解剖とアプローチ

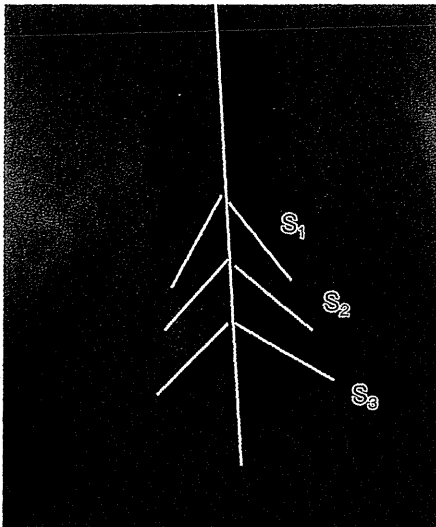


図 1-216 仙骨部脊髄神経の走行(硬膜外造影)

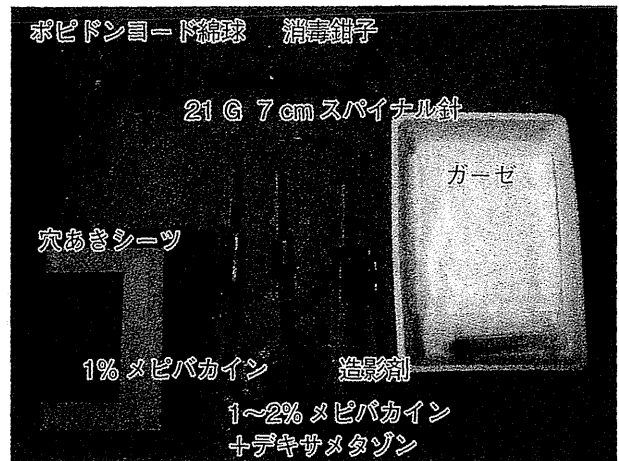


図 1-217 仙骨部神経根ブロックに必要な器具



図 1-218 仙骨部神経根ブロックの体位

4. 器具(図 1-217)

- ・ 10 ml シリンジ(1%メピバカイン)+25 G 注射針：局所麻酔用
- ・ スパイナル針(21 G 70 mm)：ブロック用
- ・ 2.5 ml シリンジ(造影剤)：神経根造影用
- ・ 5 ml シリンジ(1~2%メピバカイン 3 ml+デキサメタゾン 4 mg)：ブロック用薬剤

5. 手技の実際

仙骨部神経根ブロックを成功させる最大のポイ

ントは、X線透視で後仙骨孔の位置を同定することである。一般的には、本ブロックの穿刺法は腹臥位法と斜位法の2つの手法が提唱されている。腹臥位法と斜位法の特徴については後述するが、筆者らの施設では2次元的感觉でブロックを行える腹臥位法を主に行っている。

a. 腹臥位法

1) 体位とX線透視管球の位置(図 1-218, 219)：下腹部に枕を入れた腹臥位とし、背部・殿部がベッドに平行になるようにする。X線透視軸をL₅S₁の終板が平行になるように調節する。症例により程度は異なるが透視軸を頭側に傾ける必要がある。

2) 穿刺、薬液注入：上記のようにX線透視軸を調節した状態で、まず前仙骨孔の位置を同定する。後仙骨孔は前仙骨孔の頭内側に描出されるので、必要に応じて透視画像のコントラストを調整して後仙骨孔を同定する(図 1-220)。しかし、症例によっては腸管ガスの影響などで同定が困難で推定せざるを得ない場合もある。次に、正中線との角度から目的の仙骨部脊髄神経の走行をイメージする。

S₁神経根ブロックの場合、原則的には刺入点は正中線より約4 cm外側でS₁椎弓根の下縁となる(図 1-215)。1%メピバカインで皮下まで局所麻酔を施した後、この位置よりブロック針を刺

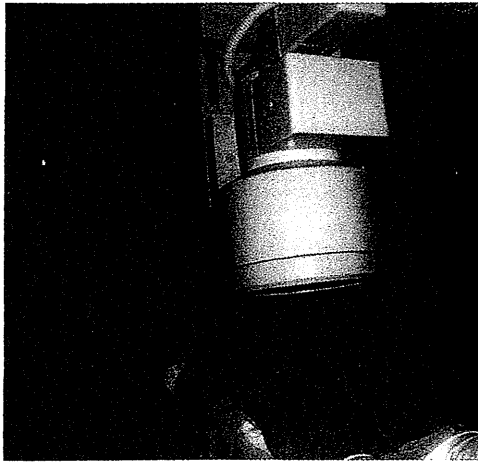


図 1-219 X線透視軸の方向(腹臥位法)

L_5S_1 の終板が平行になるように調節すると透視軸は頭側に傾く。

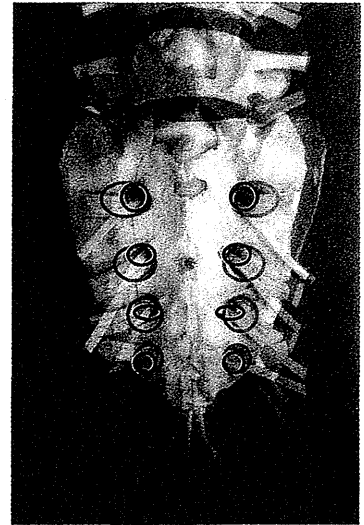


図 1-220 腹臥位法の時の前後仙骨孔のイメージ
前仙骨孔の頭内側に後仙骨孔が投影される。

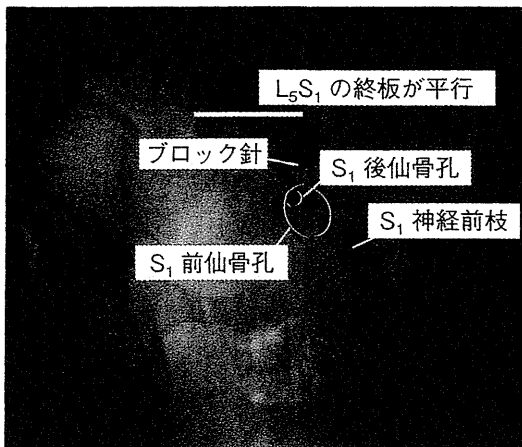


図 1-221 S_1 神経根ブロック(腹臥位法)

入し、先ほどイメージした神経の走行に垂直になる角度で後仙骨孔に向けて針先を誘導する。針先が後仙骨孔を通過した感触を感じ、針先を少し進めると大腿後面から下腿後面に強い放散痛を得る。造影剤を 2 ml 注入し神経根造影を行った後、1~2% メピバカイン 1.5 ml, デキサメタゾン 2 mg を注入する(図 1-221)。

針先が骨に当たる場合は、後仙骨孔の手前で当たっているのか、後仙骨孔の入り口を通過した後で当たっているのかを透視軸を変えて確認する。前者であれば、後仙骨孔の位置を再確認し、後者の場合は、後仙骨孔内で針の位置を細かく調整する。

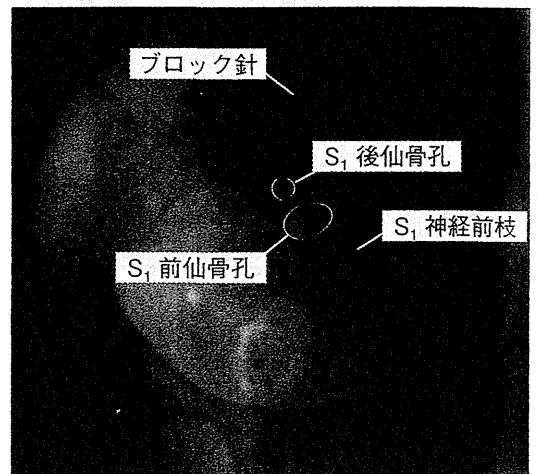


図 1-222 S_1 神経根ブロック(斜位法)

b. 斜位法(図 1-222, 223)

体位は、腹臥位法の場合と同様とし、X線透視軸も前後方向は L_5S_1 の終板が平行になるように調節する。この状態(腹臥位法の管球の位置)からCアームを、ブロック側に傾けていく。10~20度傾けると前仙骨孔と後仙骨孔の重なりがずれて、後仙骨孔が単独で同定できる。この位置で透視軸に沿って後仙骨孔に垂直に針を誘導する。ブロック操作中、施行者の手が透視野に入るため、視野が悪くなり操作の妨げになる場合がある。結果的に刺入点は腹臥位法とほぼ同じ位置となる。

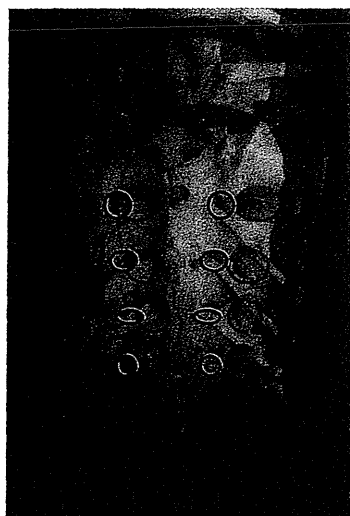


図 1-223 斜位法の時の前後仙骨孔のイメージ(右側のブロックの場合)

右側の前後仙骨孔の投影像が重ならず、完全にずれている。透視はやや右上方から入ることになる。

後仙骨孔を針が通過する感触を感じ、少し針を進めると放散痛を得る。腹臥位法と同様に造影を行った後、薬液を注入する。

c. S₃ 以下の神経根ブロック

冒頭にも述べたように、S₃ より下位のレベルでは X 線透視上も前後仙骨孔を同定することは困難なケースが多いうえに、ブロックの必要度も低いためにほとんど施行されないのが現実である。しかし、S₃ 以下の神経支配領域に限局した疼痛がみられるような場合は神経根ブロックの適応となる。

S₃ 以下の神経根ブロックを行う場合、X 線透視で前後仙骨孔が確認できる場合は、上記の方法でブロックを施行する。同定が難しい場合は、ブロックに先立ち仙骨裂孔から仙骨硬膜外造影を行い、脊髄神経の走行をトレースする(図 1-216)。その像を見ながら、腹臥位で前後仙骨孔を推測してブロック針を刺入し、放散痛が得られる場所を探る。

6. 合併症

上記手技に従って X 線透視下で行う限り、腹部内臓や大血管を穿刺する危険性はほとんどない。しかし、針先が外側を向いて深く刺入した場合は、前仙骨孔を通過し腹腔内穿刺になる危険性がないわけではない。以下に頻度の高い合併症を列挙する。

1) クモ膜下ブロック、硬膜下ブロック、硬膜外ブロック：いずれもブロック針が内側に進みすぎた場合に起こり得る。局所麻酔薬を注入する前に必ず造影を行い脊髄造影など中枢側の造影異常を確認する必要がある。

2) 神経根損傷：同一神経根を頻回穿刺すると、運動麻痺の原因になる。原則的には 1 回のブロックで 2 回以上の穿刺は避け、同部位のブロックは 3 カ月以上間隔をあけて施行するべきである。しかし、必要があると判断した場合は頻回に施行することもあり得る。

3) 神経根炎、感染：頻回の穿刺や、不潔操作は神経根の炎症や感染を引き起こす恐れがある。

4) 出血：抗血小板薬・抗凝固薬服用中の患者では、ブロック施行前に出血時間・凝固機能検査を行い評価する。

5) アレルギー反応：ブロック施行前に薬剤アレルギーの既往の有無を調べておく。局所麻酔薬、造影剤に対するアレルギーは、常に想定しておく必要がある。

文献

- 1) 湯田康正：S1 神経根ブロック、造影法(斜位法)。外科治療 1988 ; 59 : 574-578
- 2) 井関明生、塩谷正弘：腰部神経根ブロック。塩谷正弘編：図説ペインクリニック、pp117-126、真興交易医書出版部、2000
- 3) 中川美里、小澤るり子、比嘉正祐：仙骨神経根ブロック。ペインクリニック 2006 ; 27 別冊秋 : S407-S412

(上野博司、細川豊史)

Potassium Channels

DAISUKE NISHIZAWA,¹ TORU KOBAYASHI,^{1,2} and KAZUTAKA IKEDA¹

¹Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry

²Department of Molecular Neuropathology, Brain Research Institute, Niigata University

Content

4.1 Overview of potassium channels	93
4.2 Involvement of GIRK channels in analgesia	96
4.3 GIRK channels for peripheral analgesia	98
4.4 Other peripheral potassium channel targets for analgesia	99
4.4.1 K_{ir} channels	99
4.4.2 K_v channels	100
4.4.3 K_{Ca} channels	101
4.4.4 K_{sp} channels	102
4.5 Concluding remarks	103

4.1 OVERVIEW OF POTASSIUM CHANNELS

The potassium channel family is the largest of all known ion channel families. Since the initial cDNA cloning of genomic and complementary DNA of a voltage-dependent potassium channel gene on the basis of electrophysiological analysis of “Shaker” mutants in *Drosophila melanogaster* [1], approximately 90 potassium channel members have been identified according to the HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) Database (Department of Biology, University College London, London, U.K.) (<http://www.genenames.org>) [2]. The HGNC Database stores the approved human gene names and symbols (short-form abbreviations). Each gene name that encodes each potas-

sium channel in these four groups was also named by the International Union of Pharmacology (IUPHAR) committee [3]. To date, members of the potassium channel family have been divided into four groups, including voltage-gated (K_V), calcium-activated (K_{Ca}), inward-rectifying (K_{ir}), and two-pore domain (K_{2p}) potassium channels, based on their structure and functional properties. Figure 4.1 illustrates the phylogenetic tree of the potassium channel family. The phylogeny was reconstructed using Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) v.4.0.1 [4] from the human reference sequences (RefSeqs) that are available in the National Center for Biotechnology Information (NCBI) Database, which are linked to the HGNC Database. As shown in Figure 4.1, the members in the K_V , K_{Ca} , K_{ir} , and K_{2p} groups and their homologous genes are largely clustered together in the tree.

The K_V channel subfamily contains the largest number of subunits among all potassium channel subfamilies and is the most diverse, both structurally and functionally, of all voltage-gated ion channels [5]. The K_V subfamily comprises 12 groups (K_{V1} – K_{V12}) and each group contains several subunits, resulting in a total of at least 40 K_V subunits [6]. The basic architectural modules of these members of potassium channel subunits are common to other voltage-gated cation channel subunits, such as voltage-gated Na^+ and Ca^{2+} channel subunits. K_V channel is composed of four α -subunits. Each α -subunit contains six transmembrane (TM) domains (S1–S6) and a pore-forming loop between S5 and S6, with cytoplasmic N- and C-terminal domains. The S4 region, with its multiple positive charges, serves as a voltage sensor that enables ion conduction in response to changes in cell membrane voltage [7]. Additionally, some K_V channels include an auxiliary β -subunit that is a cytoplasmic protein. K_V channel subunits are distributed in the brain, spinal cord, heart, retina, skeletal muscle, smooth muscle, kidney, pancreas, and many other organs. These K_V channels play an important role in maintaining and regulating membrane potential and modulating electrical excitability in various cell types, including neurons and muscles [6].

The K_{ir} channel subfamily is the second largest potassium channel subfamily. In contrast to the outward rectification exhibited in delayed rectifying K_V channels, currents through K_{ir} channels flow more readily in an inward rather than an outward direction [8,9]. Since the early cDNA cloning that encoded $K_{ir1.1}$ and $K_{ir2.1}$ channel subunits [8,10], the K_{ir} channel subfamily has been classified into seven groups based on their structure, function, and channel regulation [11]. The basic structure of the channel subunits contains two TM domains (S1–S2) and the pore-forming loop (H5) located between S1 and S2. The functional channels exist as homo- or heterotetramers. K_{ir} channel subunits are also widely distributed in the brain, heart, retina, skeletal muscle, testis, kidney, pancreas, and other organs. These K_{ir} channels play an important role in maintaining resting membrane potential, repolarizing cardiac action potential, and modulating cell excitability [12].

The K_{Ca} channel subfamily is the smallest among the four potassium channel subfamilies (Figure 4.1). The basic structure of K_{Ca} subunits is similar to that

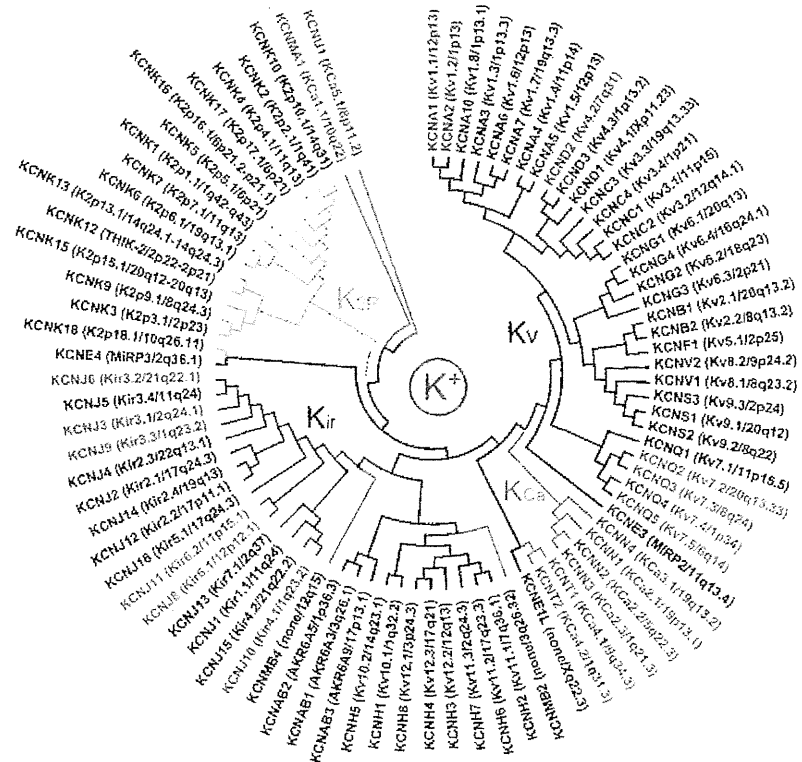


FIGURE 4.1. The potassium channel family phylogenetic tree reconstructed from human reference sequences (RefSeqs) for potassium channel subunits available in the NCBI Database, by the maximum parsimony method with bootstrap replications set at 1000 using MEGA. Only the amino acid sequences for potassium channel genes and their homologs that are linked to and collected in the HGNC Database are used. The tree was constructed from the aligned sequences from the ClustalW algorithm using MEGA. The HGNC gene name was allotted to each potassium channel subunit, as well as the IUPHAR name (or a representative alias) and its chromosomal localization in parentheses. The potassium channel subunits that have been suggested to be involved in analgesia or pain in previous studies are highlighted in color. Red characters represent subunits whose involvement in analgesia or pain is suggested for each specific subunit in the subgroups of the same color, whereas pink characters represent subunits whose involvement in analgesia or pain is suggested, but not for each specific subunit in the subgroups of the same color. Sec color insert.

of K_v subunits. K_{Ca} subunits are members of the 6TM family of potassium channels. The K_{Ca} channel subfamily is further divided into three subgroups [13] based on ion conductance: small conductance (SK; $K_{Ca}2.1$, $K_{Ca}2.2$), intermediate conductance (IK; $K_{Ca}3.1$), and big conductance (BK; $K_{Ca}1.1$, $K_{Ca}4.1-4.2$, $K_{Ca}5.1$). The BK channel subunits possess an additional TM domain in the

N-terminus (S0) and two regulator of conductance (RCK for K^+) domains in the cytosolic C-terminus [14]. The SK and BK channels have extra domains in the C-terminus—calmodulin-binding domain (CaMBD) and “calcium bowl,” respectively—that are associated with regulation by Ca^{2+} or interaction with Ca^{2+} [14,15]. The SK and IK channels are activated by cytoplasmic Ca^{2+} concentrations, whereas BK channels are additionally voltage sensitive because of their S4 regions serving as voltage sensors [13,14]. K_{Ca} channels have ubiquitous distribution, such as in the brain, heart, skeletal muscle, smooth muscle, testis, kidney, pancreas, and other organs. The channels are involved in neuronal afterhyperpolarization [16].

The K_{2P} channel subfamily is hypothesized to underlie background or leak currents that set resting potential. The unique structure of this channel subunit contains two pore domains and 4TM domains and forms functional dimers. They are divided into six groups that are uniquely termed TIWK, TREK (TRAAK), TASK, TALK, THIK, and TRESK, based on their structural and functional properties [11]. K_{2P} channel subunits are also widely distributed in the brain, heart, lung, small intestine, placenta, kidney, liver, pancreas, and other organs. The physiological functions of some of these channels have been shown to be involved in cell volume regulation and sensing external basolateral pH changes associated with HCO_3^- transport, although their roles remain largely unresolved [17].

Because potassium channels are a diverse family, many of their roles in analgesia (antinociception) are poorly understood, especially with regard to K_{2P} channels [15]. Furthermore, only a limited number of studies have investigated the involvement of peripheral potassium channels in analgesia. The several potassium channel subunits presented in Figure 4.1 have been suggested to be involved in analgesia or pain. Although many subunits have not been examined specifically, the K_{ir} channels $K_{ir,3,x}$ (G protein-activated K_{ir} , [GIRK], K_G) or $K_{ir,6,x}$ (K_{ATP}), K_{Ca} channels, and some of the K_V channels appear to be potent molecules involved in analgesia (Figure 4.1). In the following two sections, $K_{ir,3}$ channels, probably the most potent molecules involved in analgesia, are particularly detailed. In the following section, the characteristics of other potassium channel subunits and their involvement in analgesia are reviewed, and the possibility of utilizing these channels as therapeutic targets for analgesia is discussed.

4.2 INVOLVEMENT OF GIRK CHANNELS IN ANALGESIA

$K_{ir,3}$ channels are GIRK (K_G) channels. GIRK channels are expressed in many tissues, including the pancreas, small intestine, testis, skeletal and smooth muscles [18], heart [19], spinal cord [20,21], and various regions of the central nervous system (CNS) with different subunit compositions [22–24]. Four GIRK subunits (GIRK1–GIRK4; $K_{ir,3.1}$ – $K_{ir,3.4}$) have been identified in mammals. Neuronal GIRK channels function predominantly as heteromultim-

ers composed of GIRK1 and either GIRK2 or GIRK3 [25]. $K_{ir,3}$ channels are gated by activation of several $G_{i/o}$ protein-coupled receptors, such as M_2 -muscarinic [26], D_2 - and D_4 -dopaminergic [27], α_2 -adrenergic [28], metabotropic glutamate [29], somatostatin [30], CB_1 -cannabinoid [31,32], nociceptin/orphanin FQ [33], adenosine A_1 [34], and opioid receptors [35]. GIRK channel activation causes membrane hyperpolarization and thus leads to inhibitory regulation of neuronal excitability. Activation of GIRK channels that are expressed with opioid receptors in the spinal cord blocks nociceptive transmission, resulting in opioid-induced analgesia. The involvement of GIRK channels in analgesia has been shown *in vivo* using *weaver* mutant mice [36,37] that have a nonsynonymous point mutation in the pore-forming region of the $K_{ir,3.2}$ subunit [38], with loss of K^+ selectivity [39,40] and various aberrant changes in cerebellar granule cells [41], nerve cell loss in areas of the mesencephalic dopamine cell system, including substantia nigra [42], significantly lower analgesia compared with wild-type mice [36], and lack of activating effects of ethanol [43]. GIRK channels play a key role in analgesia induced by opioids [36,44]. Studies using $K_{ir,3}$ knockout mice have further elucidated the role of GIRK channels in analgesia. Mice lacking GIRK channels display decreased analgesia in response to activation of opioid or other $G_{i/o}$ protein-coupled receptors compared with wild-type mice [20,21,45–47]. GIRK channel modulators are able to affect the physiology or behaviors of these mice. For example, the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) fluoxetine inhibits *weaver* channels, and chronic fluoxetine treatment markedly alleviated the motor disturbances of *weaver* mice and substantially suppressed abnormal neuronal cell death in *weaver* mouse cerebellum and pontine nuclei [48].

Another recent study revealed the genomic region responsible for genetic mediation of analgesia induced by multiple drug classes using quantitative trait locus mapping in 872 (C57BL/6 \times 129P3) F2 mice [49]. A region on distal chromosome 1, including the *Girk3* (*Kcnj9*) gene, has shown significant linkage to variability in the analgesic effects of opioid (morphine), α_2 -adrenergic (clonidine), and cannabinoid (WIN55,212-2) drugs on thermal nociception. Furthermore, the *Girk3* gene of 129P3 mice, compared with C57BL/6 mice, has been shown to be differentially expressed in the midbrain periaqueductal gray (PAG), a brain region implicated in analgesia [49]. The results support the hypothesis that GIRK channels are involved in analgesia mediated by several $G_{i/o}$ protein-coupled receptors.

GIRK channels are modulated by various activating and inhibiting compounds [50]. Figure 4.2 illustrates a schematic representation of GIRK activators and inhibitors from several different studies. GIRK channels have been shown to be inhibited by a wide variety of pharmacological ligands/agents with varying degrees of potency and efficacy, such as antidepressants (e.g., fluoxetine, paroxetine, imipramine, desipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine, and maprotiline [51–54]), antipsychotics (e.g., thioridazine, clozapine, pimozide, and haloperidol [53,55,56]), anesthetics (e.g., halothane, isoflurane, enflurane, F3 [1-chloro-1,2,2-trifluorocyclobutane]

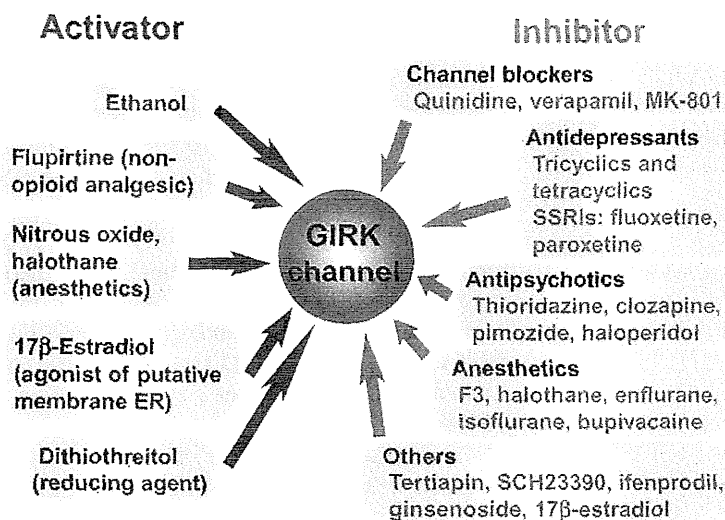


FIGURE 4.2. Various modulators of GIRK channels. Blue and red arrows show the activating and inhibiting effect on GIRK channels, respectively.

and the structurally related nonimmobilizer F6 [1,2-dichlorohexafluorocyclobutane], and bupivacaine [57–59]), and other compounds such as quinidine, verapamil, MK-801 ([+]-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-iminehydrogen maleate; dizocilpine), tertiapin, SCH23390 (R-[+]-7-chloro-8-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride), ginsenoside, and ifenprodil [50]. The most well-known $K_{ir}3$ activator is ethanol [43,60]. Some anesthetics, such as nitrous oxide and halothane (at high concentrations), also activate GIRK channels [57,58]. The non-opioid analgesic flupirtine was reported to activate GIRK channels [61], and 17β -estradiol and dithiothreitol (DTT) were found to activate GIRK channels [62,63]. Recently, another GIRK activator was identified through screening various chemical compounds using an *in vitro* *Xenopus* oocyte expression system [64]. Although the roles of these substances in peripheral analgesia remain to be clarified, selective GIRK activators could be candidate therapeutic agents for analgesia and may benefit many patients with chronic pain that is poorly managed by current therapies.

4.3 GIRK CHANNELS FOR PERIPHERAL ANALGESIA

To date, few studies have focused on the role of GIRK channels in peripheral analgesia. However, Khodorova et al. have shown that endothelin-1 (ET-1), which is synthesized by keratinocytes in normal skin and is locally released after cutaneous injury, produced analgesia through endothelin-B (ET_B) recep-