

[総説]

脳卒中後疼痛に対する治療戦略の現状とモデル動物確立の必要性

原田 慎一 中本賀寿夫 徳山 尚吾

神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室

(2013年9月11日受理)

【要旨】 脳卒中をはじめとする脳血管疾患は、その高い発症率だけでなく、麻痺や記憶障害等の重い後遺症を誘発しやすい疾患であり、「寝たきり」になる疾患の第1位に位置する。脳卒中後の後遺症のひとつである脳卒中後疼痛 (CPSP) は、神経障害性疼痛に分類され、従来の薬物治療に対して難治性を示す。現状においては、いずれの薬剤も、完全な疼痛の寛解は困難であり、患者の quality of life を著しく低下させる。そのため、CPSP の発症機序の解明、および新規治療法の開発が必須の課題となっている。しかしながら、これらの病態を評価できるモデル動物の確立はなされておらず、これらの課題解明に向けた試みの遂行が困難な状態にある。本総説では、CPSP 治療に対する現状と問題点とともに、CPSP を模した動物モデルの確立とその必要性について概説する。

キーワード：神経障害性疼痛、脳卒中後疼痛、脳梗塞、マウスモデル

はじめに

厚生労働省の平成23年人口動態統計によると、これまで日本の三大死因は悪性新生物、心疾患、脳血管疾患 (脳卒中) であったが、脳卒中は肺炎 (3位) に次いで4位となった。この背景として、高齢化による肺炎罹患率の上昇が考えられるが、脳卒中の罹患率や死亡率が減少しているわけではない。視点を変えると脳卒中は、要介護状態になる要因の第1位としても知られている。さらに、医療費の高騰という経済的側面からも、脳卒中に対する適切な治療により機能予後を改善することは、重要な社会的課題である。現状では、いったん発症すると、遺伝子組み換え型組織プラスミノゲンアクチベーターやフリーラジカル消去薬などを用いた急性期治療を施しても、その障害部位や程度に依存して、麻痺、疼痛障害、記憶障害、感染症、うつ、不安、けいれんなど、種々の後遺症を発症する機会が多く^{1,2)}、患者の生活の質 (quality of life; QOL) を著しく低下させる。

国際疼痛学会の定義では、「痛みとは組織の実質的あるいは潜在的な傷害に結びつくか、このような傷害を表す言葉を使って述べられる不快な感覚、情動体験である」と述べられている。痛みには、健全な組織を傷害することによって生じる侵害受容性疼痛、末梢あるいは中枢神経系そのものの機能異常による神経因性疼痛などが存在する。神経因性疼痛の中でも、神経障害性疼痛は、損傷した神経の支配領域の感覚低下やしびれ感がみられる一方で、その部位が痛んだり、アロディニア (通常では痛みを引き起こさ

ない刺激によって生じる痛み) が出現したりする場合もある^{3,4)}。脳卒中後疼痛 (central post-stroke pain; CPSP) は、神経障害性疼痛の中でも、難治性の後遺症のひとつとして知られている。発症率に関しては、報告によりさまざまではあるが、脳卒中患者の約8~11%に発症するといわれている⁵⁻⁹⁾。近年、CPSPには種々の感覚症状 (例えば、自発痛、痛覚過敏、アロディニアなど) があり、それに対して、抗うつ薬であるアミトリプチリンおよび抗てんかん薬であるラモトリギンが有効であるとの臨床報告がなされている¹⁰⁾。CPSPでは、軽い刺激によっても痛みが誘発されるため、リハビリテーションが進まず、日常生活動作 (activity of daily life; ADL) およびQOLを著しく阻害することが多い。現在、特に有効な治療法も確立されていない。このような背景から、CPSPの発症機序の解明と有効な治療戦略の開発は急務とされる。CPSPの発症機序の解明において、動物モデルの利用は有用性が高いと考えられるが、未だ関連する報告はほとんどない。

本総説では、CPSP治療の現状とともに、CPSPを模した動物モデルの確立と、その必要性について概説する。

CPSPとは

1906年にDejerineとRoussyが、CPSPの原因病巣を発見して以来、100年以上の年月が経過している¹¹⁾。CPSPは、視床痛、視床上痛、ならびにワーレンベルグ症候群の総称であり、その特徴として、顔面や四肢にアロディニアや痛覚過敏などが認められる。難治性のCPSPは脳卒中後遺症の大きな問題であり、しびれや灼熱痛などを主徴とし、その発現部位や症状の程度は多様であり、個人差が大きい¹²⁾。CPSPの激しい痛みによる精神的な苦痛から、自殺傾向が強くなるという報告もなされている¹³⁾。

また、CPSPを発症した患者のうち、33.6%が日常生活に重大な支障をきたしているとの報告もある⁷⁾。近年、CPSPに対する大規模コホート研究 (Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Stroke trial: PROFESS trial) が実施された¹⁴⁾。これまでのCPSPに対する臨床試験においては、症例数が少ない ($n < 500$) ことが問題であった。本試験は、20,332例の脳梗塞患者を対象に行われ、1,495例が死亡、125例がフォロー不可、2,958例が脳梗塞発症前から慢性痛を罹患していたために排除され、最終的に15,754例での報告である。15,754例中1,665例 (10.6%) に慢性的な疼痛が発現し、そのうち431例 (2.7%) がCPSPを示した。その発症危険因子として、脳梗塞の程度、性差 (女性のほうが発症率が高い)、飲酒、うつ病の既往、スタチン系薬剤の使用、または脂質異常症、糖尿病、末梢血管障害への罹患などが挙げられた。

CPSPの発症機序としては、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛や癌性疼痛などの神経障害性疼痛と同様に、一次求心性線維の過度な興奮、上位ならびに下位中枢における興奮性経路/抑制性経路に対する障害が根本的な原因であると考えられている¹⁵⁾。その中でも、一次求心性線維 (無髄C線維、有髄A δ 線維、有髄A β 線維) は、機械的、熱的および化学的刺激など、さまざまな疼痛刺激に反応するとの報告もある¹⁶⁾。これらの報告から、CPSPの病態は、末梢における疼痛発生および神経感覚の変調と、中枢神経系の回路変調等で引き起こされていると考えられる。近年、CPSPの原因として、筋筋膜性疼痛症候群が関与している可能性が示唆されている¹⁷⁾。この報告は、40例のCPSP発症患者を対象に行われており、その65%は脳卒中発症3カ月以内に疼痛が生じている。そのうち、67.5%が筋筋膜性疼痛症候群として診断された。しかしながら、

未だCPSPの発症機序は解明されていない現状にある。

CPSP治療の現状

CPSPに関する臨床試験は少なく、たとえ存在したとしても、症例数が少ないことが問題となっている (表1)。

三環系抗うつ薬は、神経障害性疼痛に対する治療の第一選択薬のひとつとして知られ、CPSPに対しても有効であるとする小規模無作為化試験報告が存在する¹⁸⁾。CPSP患者15例に対し、三環系抗うつ薬である Amitriptyline (75 mg/日, 4週間) がCPSPを有意に抑制した (15例中10例に有効)。一方、Amitriptylineが有効であった患者において、疲労感ならびに口渇などの副作用が認められ、特に65歳以上の患者には注意が必要であるとしている。さらに、LampIらは、視床部位に梗塞を有する39例の患者に対して、Amitriptylineの有効性が認められないと報告している¹⁹⁾。その他、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるパロキセチンやフルボキサミンのCPSPに対する有効性を示唆する臨床報告がある^{20, 21)}、エビデンスレベルが低く、現状では治療薬として推奨するための根拠になりえていない。

抗てんかん薬は、三叉神経痛や糖尿病性神経障害の痛みには奏効するものの、CPSPには有効性が証明されていない。しかしながら、抗うつ薬に反応しない症例では、併用を試みるべき薬剤であるといわれている。抗てんかん薬であるカルバマゼピン (800 mg/日, 4週間) は、CPSPを抑制しなかった¹⁸⁾が、ラモトリギン (200 mg/日) は、CPSP患者30例中27例において改善が認められたとの報告がある²²⁾。後者の報告においては、機械的アロディニアよりはむしろ、冷的アロディニアに効果があった。Naチャンネルの阻害およびT型Caチャンネル (低濃度作働性

表1 脳卒中後疼痛に対する薬物治療の有効性に関する臨床報告

論文	薬物	対象	人数	効果
Leijon et al. ¹⁸⁾	Amitriptyline (75 mg/日)	CPSP	15	15例中10例に有効
LampI et al. ¹⁹⁾	Amitriptyline (75 mg/日)	CPSP	39	プラセボ群と差無し
Saitoh et al. ²¹⁾	パロキセチン (20 mg/日)	CPSP	14	約30%に除痛効果
Shimodozono et al. ²⁰⁾	フルボキサミン (125 mg/日)	CPSP	31	脳梗塞1年以内の患者で有効
Leijon et al. ¹⁸⁾	カルバマゼピン (800 mg/日)	CPSP	15	無効
Vestergaard et al. ²²⁾	ラモトリギン (200 mg/日)	CPSP	30	30例中27例に有効
Takahashi et al. ²³⁾	ゾニサミド (200 mg/日)	CPSP	2	有効
Kim et al. ²⁵⁾	プレガバリン (600 mg/日)	CPSP	110	プラセボ群より有意に改善
Rowbotham et al. ²⁹⁾	レボルファンール 高用量 (0.75 mg/日) 低用量 (0.15 mg/日)	CPSPを含む難治性神経障害性疼痛	81	疼痛が 高用量群: 36%軽減 低用量群: 21%軽減

Caチャンネル)の阻害による神経細胞の興奮抑制によって抗けいれん作用を示すゾニサミドにおいても、後外側視床核に梗塞をもつ2例のCPSP患者において有効であることが明らかになっている²³⁾。

プレガバリンは、2013年2月に末梢に加え、新たに中枢性の神経障害性疼痛にも適応が認められた薬剤であり、興奮した神経系においてCaチャンネルの $\alpha 2-\delta$ サブユニットに結合し、Caイオンの流入の抑制を介してグルタミン酸、サブスタンスP、カルシトニン遺伝子関連ペプチドなどの神経伝達物質の放出を抑制し、鎮痛効果を発揮すると考えられている²⁴⁾。Kimらによって、CPSPに対するプレガバリンの効果を検討した臨床研究が報告されている²⁵⁾。患者219例を対象に、110例にプレガバリン(600mg/日)を処置したところ、109例のプラセボ群と比較して、有意な改善を示した。副作用としては、めまい、眠気、吐き気等が認められた。Attalらは、プレガバリンの類縁化合物であるガバペンチン(2,400mg/日、8週間)がCPSPに有効であると報告しているが、ガバペンチンはブラシによる触覚刺激や冷的刺激に対するアロディニアには有効である一方、機械的および熱的刺激に対しては疼痛改善が認められていないとしている^{26, 27)}。

麻薬性鎮痛薬の神経障害性疼痛に対する効果については、未だ一定の方向性が得られていない。複数の臨床研究から、これら薬物の有効性が報告されているものの、現状ではCPSPを含む神経障害性疼痛の第一選択薬ではなく、第二または第三選択薬として使用される²⁸⁻³¹⁾。その理由としては、副作用が起りやすい、患者個々によって有効量が異なる、比較対照試験が少なくエビデンスレベルが低いことなどが挙げられる。CPSPを含む難治性神経障害性疼痛を有する患者に対し、強力な μ オピオイド作動薬であるレボルファノールの高用量(0.75mg)あるいは低用量(0.15mg)カプセルのいずれかを、二重盲検下で8週間投与する群に無作為に割り付けた臨床研究が行われた。その結果、試験薬を使用した患者81例において、高用量レボルファノール群では疼痛が36%軽減したのに対し、低用量群では疼痛が21%軽減した²⁹⁾。その一方で、CPSPを訴える患者においては、他の神経障害性疼痛に比べて効果がある割合がもっとも低かった。

現行の薬物療法に対して抵抗性を示す場合、外科的療法として、深部脳刺激療法および大脳皮質運動野刺激法が推奨されている³²⁻³⁴⁾。高頻度のrTMS(repetitive transcranial magnetic stimulation)は、脳卒中後のCPSPに有効とする例もあるが、長期間の効果持続に関する報告はない^{35, 36)}。以上のことから、CPSPは現状において、まだ完全な疼痛の寛解が困難な疾患である。したがって、CPSPの治療戦略の確立が急がれているが、まずはCPSPを評価するための実験系の構築が重要である。これまでの基礎

研究において、多くの脳卒中モデル動物は用いられているものの、学習記憶障害や運動機能障害などの神経機能障害についての評価に関する報告がほとんどであり、CPSPの解明を意図した報告は非常に少ない。

CPSPを模したモデル動物の確立とその必要性

近年、WassermanとKoeberleは、視床に局限した出血性脳卒中モデルラットにおいて、CPSPの神経障害評価および機械的・冷的刺激に対する行動解析を行った¹²⁾。血腫に限定した神経細胞死が観察され、機械的刺激に対する痛覚過敏が認められたが、冷的刺激に対する痛覚過敏はなかったことを報告している。しかしながら、血栓や塞栓を原因とする脳梗塞性脳卒中モデルを用いた疼痛評価の報告は見当たらない。そこで、われわれは世界に先駆けて、これらの動物モデルの確立に着手した。

脳虚血モデルは、一般的に局所および全脳虚血に大別される。これまでに、われわれはCPSPを模倣するモデルとして、ヒトにおける脳卒中の病態に類似した左中大脳動脈閉塞法(middle cerebral artery occlusion; MCAO)によって作製した一過性局所脳虚血モデルと、両側総頸動脈結紮法(bilateral carotid arteries occlusion; BCAA)によって作製した一過性全脳虚血モデルを用いて検討してきた^{37, 38)}。MCAOモデルは、運動領域、感覚領域を含んだ比較的大きな大脳半球に障害を示す局所脳虚血モデルであり、ヒト脳梗塞の病態に近いとされる^{39, 40)}。CPSPは視床痛ともよばれるが、必ずしも視床に局限した病変に限らないことから、本モデルのような広範囲の脳領域が傷害されるモデルを用いて疼痛評価を行う意義は高いと思われる¹⁵⁾。一方、BCAAモデルは、MCAOモデルに比べて作製が簡便で、全脳領域に影響を及ぼすものの、虚血ストレスの度合いはマイルドである。MCAOモデルを用いて、von Frey filament testを用いた機械的刺激およびplantar testを用いた熱的刺激による疼痛評価を行ったところ、機械的刺激に対する痛覚過敏は示したが、熱的刺激に対しては痛覚過敏を示さなかった³⁷⁾。一方、BCAAモデルを用いて疼痛評価を行ったところ、機械的および熱的刺激に対する痛覚過敏を示した³⁸⁾。

上述のように、CPSPの発症機序のひとつとしては、末梢神経である一次求心性線維(知覚神経)の過度な興奮、または、脳や脊髄などの中枢神経での興奮性経路や抑制性経路に対する障害が考えられる¹⁵⁾。そこでわれわれは、脳虚血ストレス負荷後における一次求心性線維の機能変化について、Neurometerを用いて評価した^{41, 42)}。MCAOモデルにおいて、左右両側後肢での有髄A δ 、A β 線維の電流知覚閾値は、有意な低下を示した³⁷⁾。このことは、有髄A線維を介した刺激に対する知覚応答の増強、すなわち知覚過敏の発現を示唆している。しかしながらその一方

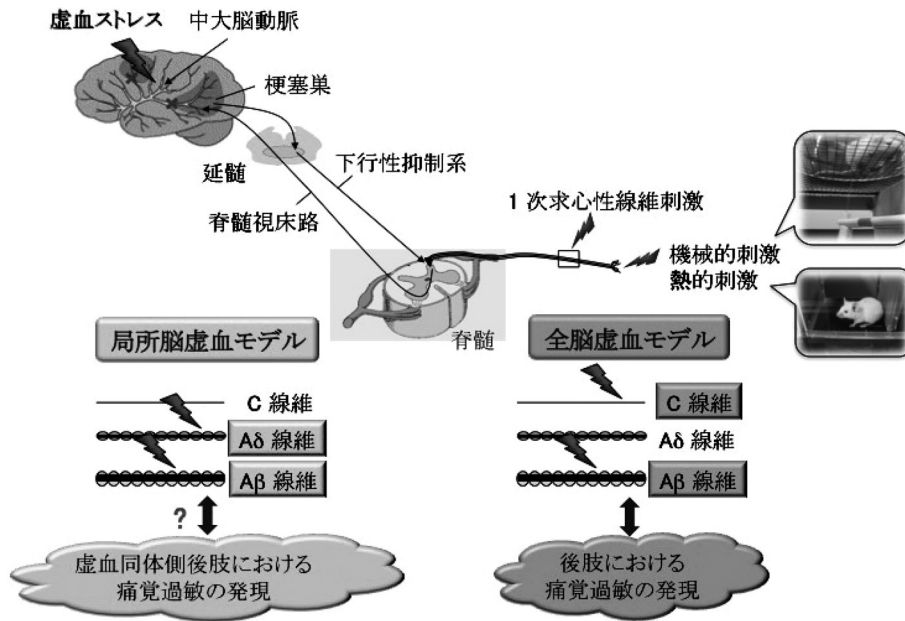


図1 脳卒中後疼痛を模倣する動物モデルの特徴(局所および全脳虚血モデル)。局所虚血モデルでは、一次求心性線維(A β ならびにA δ 線維)の閾値の低下、機械的刺激に対する痛覚過敏が発現した。全脳虚血モデルでは、一次求心性線維(A β ならびにC線維)の閾値の低下、機械的および熱的刺激に対する痛覚過敏が発現した。

で、無髄C線維には両側後肢とも変化がなく、局所脳虚血ストレス負荷後においては、有髄A線維のみに特異的な機能的変化が生じている可能性が考えられる。一方、BCAOモデルでは、両側後肢において、無髄C線維および有髄A β 線維に対して反応閾値の低下が認められた³⁸⁾。すなわち、BCAOモデルにおけるCPSPの発症機序には、無髄C線維および有髄A β 線維の知覚過敏の介在の可能性が示唆される。なお、両側後肢ともに、有髄A δ 線維に対して変化がないため、CPSPの発症には有髄A δ 線維が関与しない可能性が考えられる。MCAOモデルとBCAOモデル間における機械的および熱的刺激に対する反応性の違いには、両モデル間の脳障害部位や損傷程度などの差が関与するかもしれない。また、一次知覚神経の応答性の変化は、モデルによって疼痛発現機序における責任線維が異なる可能性を示唆している。触覚を伝導するとされる有髄A β 線維においては、疼痛刺激時に神経伝達物質であるグルタミン酸が放出され、N-methyl-D-aspartate受容体に作用することが知られている⁴³⁻⁴⁵⁾。一方、熱痛が生じたときに興奮するとされる無髄C線維は、熱的刺激時にtransient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1)受容体に作用し、神経伝達物質であるサブスタンスPなどを放出することが報告されている^{10, 46)}。MCAOモデルおよびBCAOモデルでは、機械的刺激に対する痛覚過敏には有髄A β 線維、熱的刺激に対する痛覚過敏には無髄C線維を介した熱痛の誘発に、これらの線維の知覚過敏が関与していたのかもしれない。しかしながら、有髄A線維および無髄C線維のCPSPへの関与につ

いては、未だ不明な点が多いため、さらなる検討を加えている。

おわりに

現在、CPSPの新規治療を目的とした薬剤開発において、より臨床に近い動物モデルでの検討が重要課題となっている。CPSPには、種々の感覚症状が報告されているが⁴⁷⁾、MCAOモデルやBCAOモデルは、その中でもアロディニアや熱痛を症状とするCPSPの幅広い臨床像を反映する病態評価系として、有用であると考えられる(図1)。今後、これらのモデルを利用したCPSPの発症機序の解明に加え、薬物スクリーニングやドラッグチャレンジテストを行うための疼痛モデルとして、広い応用が期待される。

文献

- 1) Watanabe T, Tanaka M, Watanabe K, et al. [Research and development of the free radical scavenger edaravone as a neuroprotectant]. *Yakugaku Zasshi* 2004; 124: 99-111.
- 2) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810-1815.
- 3) Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380-387.
- 4) Quasthoff S and Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J. Neurol.* 2002; 249: 9-17.
- 5) Kumar G and Soni CR. Central post-stroke pain: Current evidence. *J. Neurol. Sci.* 2009; 284: 10-17.
- 6) Klit H, Finnerup NB, Andersen G, et al. Central post-

- stroke pain: A population-based study. *Pain* 2011; 152: 818-824.
- 7) Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, et al. Pain following stroke: A prospective study. *Eur. J. Pain* 2012; 16: 1128-1136.
 - 8) Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, et al. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995; 61: 187-193.
 - 9) Bowsher D. Stroke and central poststroke pain in an elderly population. *J. Pain* 2001; 2: 258-261.
 - 10) Kumar B, Kalita J, Kumar G, et al. Central poststroke pain: A review of pathophysiology and treatment. *Anesth. Analg.* 2009; 108: 1645-1657.
 - 11) Dejerine J and Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev. Neurol.* 1906; 14: 521-532.
 - 12) Wasserman JK and Koeberle PD. Development and characterization of a hemorrhagic rat model of central post-stroke pain. *Neuroscience* 2009; 161: 173-183.
 - 13) Tang WK, Liang H, Mok V, et al. Is pain associated with suicidality in stroke? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012; 94: 863-866.
 - 14) O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, et al. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PRoFESS trial. *Stroke* 2013; 44: 1238-1243.
 - 15) Kim JS. Post-stroke pain. *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9: 711-721.
 - 16) Matsumoto M, Inoue M, Hald A, et al. Characterization of three different sensory fibers by use of neonatal capsaicin treatment, spinal antagonism and a novel electrical stimulation-induced paw flexion test. *Mol. Pain* 2006; 2: 16.
 - 17) de Oliveira RA, de Andrade DC, Machado AG, et al. Central poststroke pain: Somatosensory abnormalities and the presence of associated myofascial pain syndrome. *BMC Neurol.* 2012; 12: 89.
 - 18) Leijon G and Boivie J. Central post-stroke pain—A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36.
 - 19) Lampl C, Yazdi K, and Roper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke* 2002; 33: 3030-3032.
 - 20) Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T, et al. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int. J. Neurosci.* 2002; 112: 1173-1181.
 - 21) Saitoh Y. Suppression of central post-stroke pain with sarpogrelate hydrochloride and paroxetine. *Pain Res.* 2012; 27: 1-6.
 - 22) Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al. Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-190.
 - 23) Takahashi Y, Hashimoto K, and Tsuji S. Successful use of zonisamide for central poststroke pain. *J. Pain* 2004; 5: 192-194.
 - 24) Fink K, Dooley DJ, Meder WP, et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229-236.
 - 25) Kim JS, Bashford G, Murphy TK, et al. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011; 152: 1018-1023.
 - 26) Attal N, Brasseur L, Parker F, et al. Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: A pilot study. *Eur. Neurol.* 1998; 40: 191-200.
 - 27) Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-566.
 - 28) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
 - 29) Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1223-1232.
 - 30) Attal N, Guirimand F, Brasseur L, et al. Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* 2002; 58: 554-563.
 - 31) Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, et al. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic post-operative pain. *Pain* 1998; 74: 205-211.
 - 32) Nandi D, Aziz T, Carter H, et al. Thalamic field potentials in chronic central pain treated by periventricular gray stimulation—A series of eight cases. *Pain* 2003; 101: 97-107.
 - 33) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J. Neurosurg.* 1993; 78: 393-401.
 - 34) Fagundes-Pereyra WJ, Teixeira MJ, Reyns N, et al. Motor cortex electric stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2010; 68: 923-929.
 - 35) Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 833-838.
 - 36) Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 952-970.
 - 37) Takami K, Fujita-Hamabe W, Harada S, et al. Abeta and Adelta but not C-fibres are involved in stroke related pain and allodynia: An experimental study in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2011; 63: 452-456.
 - 38) Tamiya S, Yoshida Y, Harada S, et al. Establishment of a central post-stroke pain model using global cerebral ischaemic mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2013; 65: 615-620.
 - 39) Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 1989; 20: 84-91.
 - 40) Bacigaluppi M, Comi G, and Hermann DM. Animal models of ischemic stroke. Part two: Modeling cerebral ischemia. *Open Neurol. J.* 2010; 4: 34-38.
 - 41) Matsumoto M, Xie W, Ma L, et al. Pharmacological switch in Abeta-fiber stimulation-induced spinal transmission in mice with partial sciatic nerve injury. *Mol. Pain* 2008; 4: 25.
 - 42) Koga K, Furue H, Rashid MH, et al. Selective activation of primary afferent fibers evaluated by sine-wave electrical stimulation. *Mol. Pain* 2005; 1: 13.
 - 43) Sakamoto C. [Helicobacter Pylori gastritis with reference to its diagnosis, eradication and post-eradication outcome]. *J. Nippon Med. Sch.* 2002; 69: 67-70.
 - 44) Butcher SP, Bullock R, Graham DI, et al. Correlation between amino acid release and neuropathologic outcome in rat brain following middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1990; 21: 1727-1733.
 - 45) Woolf CJ and Salter MW. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1769.
 - 46) Gazzieri D, Trevisani M, Springer J, et al. Substance P released by TRPV1-expressing neurons produces reactive oxygen species that mediate ethanol-induced gastric injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43: 581-589.
 - 47) Henry JL, Lalloo C, and Yashpal K. Central poststroke pain: An abstruse outcome. *Pain Res. Manag.* 2008; 13: 41-49.

Current Status of Treatment Strategy for Central Post-Stroke Pain and Necessity for the Establishment of Animal Model

Shinichi HARADA, Kazuo NAKAMOTO, and Shogo TOKUYAMA

Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University,
1-1-3, Minatojima, Chuo-ku, Kobe 650-8586, Japan

Abstract: Cerebral stroke is a major cause of death and disabilities. It is usually accompanied by permanent damage, including paralysis and memory disturbance. Central post-stroke pain (CPSP) is also a complication of cerebral ischemia, and is observed in some patients with low responsiveness to some established drugs such as antidepressants and anticonvulsants, while non-pharmacotherapies such as surgical operation or stimulation therapy do not completely prevent damage. However, the detailed mechanisms of CPSP are not well established. That is, cerebral stroke prognosis decreases the quality of life for patients and new treatment strategies for the improvement of prognosis are needed. Therefore, it is important to determine the pathogenic mechanisms underlying CPSP and to develop a standard therapy for CPSP. However, there are no available animal models in which to evaluate CPSP. In this review, we present an overview of the current state of CPSP and problems that point to and introduce utility in the assessment of a CPSP mouse model using focal or global cerebral ischemic model animals, which we have already established.

Key words: neuropathic pain, central post-stroke pain, cerebral ischemia, mouse model