

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K21032

研究課題名(和文) 神経障害性疼痛に対する新しい電気刺激治療の確立

研究課題名(英文) The new electrical treatment of neuropathic pain

研究代表者

松尾 英明 (Matsuo, Hideaki)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・理学療法士

研究者番号：60529387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)による感覚機能、疼痛閾値の変化を検討した。tDCSは、健康人および神経障害性疼痛患者を有する脳梗塞患者の感覚閾値を変化させ、疼痛閾値を変化させる可能性がある事が示唆された。また既存の電気刺激治療である経皮的末梢神経電気刺激(TENS)も運動療法と併用する事で神経障害性疼痛患者に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study examined the changes of both the sensory function and the pain threshold by the transcranial direct current electrical stimulation (tDCS). There is a possibility that the tDCS modulate both sensory perception and pain threshold in healthy young adults and in patient with post-stroke neuropathic pain. It was also suggested that transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), which is an existing electrical stimulation therapy, may be useful for neuropathic pain patients by using it with exercise therapy.

研究分野：疼痛医学

キーワード：経頭蓋直流電気刺激 神経障害性疼痛 痛覚閾値 感覚閾値 経皮的末梢神経電気刺激

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛 (neuropathic pain) の病態は複雑かつ難治性であるため、長く続く強い痛み (自発痛、痛覚過敏、アロディニア) により長期間にわたって日常生活動作や生活の質に多大な影響を及ぼす。この事からも強い疼痛症状を軽減させるリハビリテーションは極めて重要性が高いが、その基礎的研究は少なく、臨床的に確立されたりリハビリテーション治療法は少ないのが現状である。

このような背景のもと、我々はこれまでに神経障害性動物モデルを使用した基礎研究を行い、既存の電気刺激治療 (経皮的末梢神経刺激療法; Transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS) の有効性の検証に取り組んできた。その結果、TENS は、神経損傷後早期から治療を開始した場合のみ脊髄後角の病態に予防的に作用するが、慢性化した神経障害性疼痛には有効性が低い可能性が示唆された。この事は、広く臨床応用された TENS の有効性に限界がある事を示唆し、神経障害性疼痛の慢性化に伴う病態である中枢神経系の異常な可塑的变化に作用する新たな治療法の開発が必要と考えられる。

非侵襲的に脳を刺激する方法の一つとして経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation; tDCS) がある。tDCS は、頭部表面に設置した電極に微弱な電流を与え、脳の興奮性を調整する方法であり、脳内の神経活動を興奮あるいは抑制し、中枢神経の可塑的变化に作用できる可能性がある。tDCS の応用範囲は広く、疼痛領域では健常人における疼痛閾値を上昇させる事や慢性期の神経障害性疼痛患者の疼痛を減少させる可能性が報告され (Mylius, et al. Pain 2013)、中枢神経系の可塑的变化が原因である神経障害性疼痛への応用が期待できる。しかしながら、基礎研究、臨床研究とも少なく、その有効性や有効な刺激条件の詳細は不明である。

2. 研究の目的

(1) 疼痛や感覚機能に対する tDCS は、欧米を中心に臨床研究が進み、その有効性ととも安全性も報告されている。その一方で、日本人を対象とした研究は少なく、安定した tDCS による変化を捉えるためにも、当研究を開始するに当たって健常成人男性を対象に tDCS 刺激方法の確立のための検討を行った。

(2) 神経障害性疼痛のような自発痛の評価は主観的なものがほとんどであり、客観的な疼痛評価は困難とされている。本研究では、疼痛症状の評価として、これまで良く用いられている Visual analog scale (VAS) に加え、より客観性の高い知覚痛覚定量分析装置 (PainVision PS-2100™、ニプロ社製、大阪) を使用する予定である。Pain Vision PS-2100 を用いて神経障害性疼痛の評価を行った報告は少なく、その評価方法を確認する必要がある。そこで、熱傷後の神経障害性疼痛患者に対する TENS による治療経過を、VAS、運動機能の評価に加え、Pain Vision PS-2100 による自発痛および感覚障害の評価を試みた。

(3) 上述で確認した実験方法を用いて、tDCS による神経障害性疼痛の効果を検証するために、左手関節より遠位に神経障害性疼痛を発症した脳梗塞患者 1 名に対して麻痺側運動野に tDCS を行い、感覚機能および疼痛の変化を評価した。

3. 研究の方法

(1) 健常者 4 名に対し、両側一次運動野に tDCS 電極 (5cm × 5cm) を設置し、左側一次運動野に対する陽極刺激 (anodal-tDCS)、陰極刺激 (cathodal-tDCS) および sham 刺激を無作為な順序で実施した。anodal-tDCS、cathodal-tDCS は 1mA の強度で 20 分間実施した。実施前後に右手第 2 指背のとう側を評価対象とし、感覚機能評価を実施した。感覚機

能評価として、Von Frey monofilaments を使用し、触覚閾値を求めた。温冷覚の評価として、段階的に温度を変化させる事が可能な温冷覚評価装置（Intercross 社製）を用いて、温冷覚閾値を評価した。最小電流閾値の評価には、Pain Vision PS-2100 を使用した。Pain Vision PS-2100 の刺激電極を右手第 2 指背のとう側に貼付し、最初に電流が流れたと感じた際にスイッチを押すよう指示し、その際得られた電流の大きさを最小電流閾値とした。刺激条件は、評価者および被験者に盲検化した二重盲検法により実施した。

(2) 左足背部 度熱傷後に神経障害性疼痛として知られる複合性局所疼痛症候群 (CRPS) を発症した女性に対して、知覚痛覚定量分析装置 (PainVision PS-2100) による自発痛の経過を観察した。本症例に研究の目的、測定および主旨に関する説明を十分に行い、同意を得た。本症例は、左足背部に自発痛を訴え、それによる運動障害を認めた。さらに荷重や足関節運動時の疼痛の著しい増強を認めた。そこで、治療介入前後に知覚痛覚定量分析装置 (PainVision PS-2100) の刺激電極を自発痛部位である左足背部に装着し、自覚的な痛みの強さと同程度の電流が流れた際にスイッチを押すよう指示した。その際に得られた電流の大きさを痛み対応電流とし、自発痛の経時的観察を行った。

さらに、治療介入として行った TENS を併用し、疼痛が増悪する荷重動作や関節運動を繰り返し行う運動療法の治療効果を検討した。TENS の刺激電極は、自発痛部位である左足背部に装着し、電気刺激装置 (ES-530、伊藤超短波社製) の TENS モード (1 ~ 20Hz、150 μ sec) で刺激した。刺激した状態で、疼痛を増悪する左足関節、足指の自動運動、左前足部への荷重練習を実施し、その治療効果を検討した。

(3) 麻痺側上肢である左手関節より遠位に神経障害性疼痛を発症した右脳梗塞患者 1 名に対して、tDCS を行い、感覚機能評価の変化を観察した。本症例に研究の目的、測定および主旨に関する説明を十分に行い、同意を得た。tDCS は実験 (1) の方法と同様に、両側一次運動野に tDCS 電極 (5cm \times 5cm) を設置した。刺激強度は 2mA、刺激時間は 20 分間とした。刺激条件は、麻痺側運動野に対する anodal-tDCS または Sham 刺激のいずれかとし、毎日無作為に選ばれた刺激方法で刺激を行い、刺激条件を盲検化された評価者が評価する、N of 1 trial を実施した。感覚機能評価は刺激前後に実施した。感覚機能評価として、実験 (1) (2) で使用した知覚痛覚定量分析装置 (PainVision PS-2100) を用いた。PainVision PS-2100 の刺激電極を左手背部に貼付し、評価を実施した。触覚機能評価として、実験 (1) の方法と同様に最小電流閾値を求めた。さらに、疼痛評価として痛み対応電流を実験 (2) の方法と同様に求めた。

4 . 研究成果

(1) 3 名中 2 名で anodal-tDCS 前後で触覚閾値と最小電流閾値の低下傾向を認めた。しかし、その変化の程度にばらつきを認め、安定した刺激方法の再検討が必要となった。

関連学会に参加し、tDCS 刺激強度を 2mA にすると、その効果がより増強するという情報を得たため、同様の方法で刺激強度を 2mA に変更し、感覚機能評価を実施した。

その結果、触覚閾値は tDCS 前後で 0.28 ± 0.08 g から 0.22 ± 0.06 g まで低下し (平均値 \pm 標準偏差)、tDCS 前後で 22.7% 低下した。さらに、最小電流閾値は、 17.6 ± 0.95 μ A から 12.7 ± 0.90 μ A まで低下し、tDCS 前後で 27.7% 低下した。その一方で、温冷覚閾値に変化は認められなかった。上述と同様の反応を 4 名中 3 名で得られ、刺激強度を 2mA にするとその変化が大きく、計画している評

価方法で捉えられる事が確認できた。

先行研究においても anodal-tDCS により触覚閾値、温冷覚閾値や振動覚の閾値が低下し、より敏感に変化する可能性が示唆されている。本研究と評価方法は異なるが、触覚閾値の変化は、tDCS 前後で 2.3~35.6% 低下すると報告されている。Responder、Non-responder の差はあるものの、本研究でも先行研究と同程度の変化が得られる事が確認できた。

(2) 治療開始から 12 週までの経過で VAS は 8 から 2.5 まで低下した。それに伴い、PainVision PS-2100 による痛み対応電流の評価も 70 μ A から 30 μ A まで低下した。VAS の推移と痛み対応電流の推移は概ね同様の経過を示し、自発痛を異なる観点から定量化できたと思われた。さらに PainVision PS-2100 による痛み対応電流では、VAS では大まかにしか把握できなかった治療前後の疼痛強度の変化を把握する事ができた(図 1)。

さらに TENS 実施中は、自発痛の軽減に加え、疼痛で困難であった動作も可能になるほど運動時痛や荷重時痛の軽減を認めた。そのため、TENS を併用した状態で、疼痛動作を繰り返し実施する運動療法を実施した。その結果、治療前後で即時的に痛み対応電流の現象を認め(図 1)、治療前に困難であった荷重が部分的ではあるが、可能になった。さらに、経時的に繰り返し、治療介入を実施すると、介入前には疼痛のため片脚立位困難、10m 歩行時間 45.1 秒であったが、12 週後には片脚立位可能となり、10m 歩行時間は 15.8 秒まで改善した。

本研究により、PainVision PS-2100 による自発痛の定量的評価は可能であり、従来の VAS より鋭敏に変化を捉える事ができる印象を受けた。これまで神経障害性疼痛患者に対する TENS 単独による効果は否定的な報告が多かった。しかし、近年、運動療法に TENS

を併用する事で、CRPS のような神経障害性疼痛が改善する事が報告されている。今回の 1 症例の観察研究でも同様の結果が得られ、TENS による神経障害性疼痛治療もまだ可能性が十分にあり、今後検討すべき研究課題と考えられた。

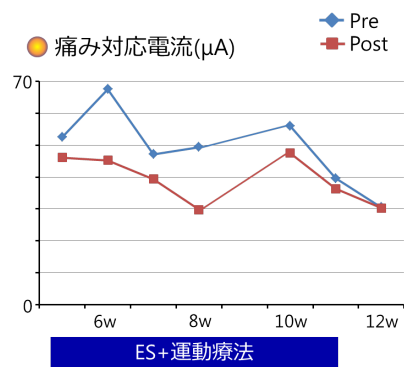


図 1. 痛み対応電流の推移と治療前後の変化

(3) anodal-tDCS を施行した 4 日中 3 日で最小電流閾値の低下を認め、4 日中 2 日で痛み対応電流の低下を認めた(図 2)。さらに、経時的に左手関節、手指の運動時痛の軽減に加え、運動機能の改善も認めた。

本研究で麻痺側一次運動野に対する anodal-tDCS は、神経障害性疼痛を有する脳梗塞患者の感覚閾値を変化させ、疼痛閾値を変化させる可能性がある事が示唆された。先行研究でも、tDCS により脳卒中後の中枢性疼痛の改善を認め、tDCS により皮質活動に変化が生じている事が観察されている。本研究でも類似した反応を確認できたが、その変化は未だ一貫性がなく、さらなる治療効果、介入方法の検討が必要と考えられる。今後、症例数を増加し、さらに検討していきたい。

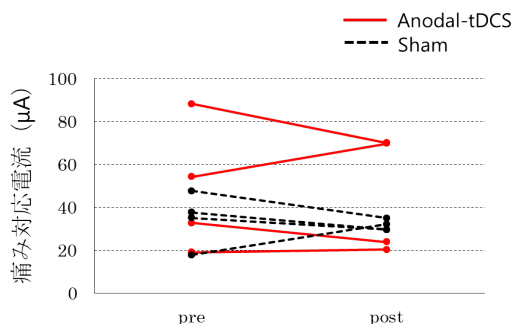


図 2. tDCS 前後の痛み対応電流の変化

<引用文献>

- 1) Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. Clin Neurophysiol. 2014; 125(9): 1847-1858.
- 2) Bilgili A, Cakir T, Dogan SK, Ercalik T, Filiz MB, Toraman F. The effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation in the management of patients with complex regional pain syndrome: A randomized double-blinded, placebo-controlled prospective study. J Back Musculoskeletal Rehabil. 2016; 29(4): 661-671.
- 3) Morishita T, Hyakutake K, Saita K, Takahara M, Shiota E, Inoue T. Pain reduction associated with improved functional interhemispheric balance following transcranial direct current stimulation for post-stroke central pain: A case study. J Neuro Sci. 2015; 358(1-2): 484-485.

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

- 1 . 松尾英明 , 他 : 複合性局所疼痛症候群 (CRPS) に対して電気刺激中に運動療法を試みた一症例 . 第 21 回日本ペインリハビリテーション学会学術大会 , 2016 . 10.29-30 , 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

松尾 英明 (MATSUO , Hideaki)

福井大学・学術研究院医学系部門 (附属病院部) ・理学療法士

研究者番号 : 60529387