

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19829

研究課題名（和文）難治性疼痛に対する中枢・末梢同時電気刺激の有効性のトランスレーショナルリサーチ

研究課題名（英文）Translational Research on the Efficacy of Combined Central-Peripheral Electrical Stimulation for 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） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではtDCSとTENSの同時刺激が難治性とされる神経障害性疼痛に有効であるかどうかを検討した。まず最初に、健康成人に対して、tDCS+TENS同時刺激による感覚機能および体性感覚誘発電位に及ぼす影響を検討した。同時刺激により様々なモダリティの感覚閾値の向上と一次体性感覚野の特定の皮質成分に変化を認めた。さらに、神経障害性疼痛を一側上肢に認めた中心性頸髄損傷2症例に対して、tDCS+TENS同時刺激による疼痛軽減、運動・感覚機能、体性感覚誘発電位の変化を検討した。2症例とも疼痛軽減を認め、それに伴う運動・感覚機能の改善と体性感覚誘発電位の変化を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経障害性疼痛は、長く続く強い痛みにより日常生活動作や生活の質に多大な影響を及ぼす難治性疼痛であり、有効なリハビリテーション方法は未だ不明である。様々な電気刺激療法は、非侵襲的で運動療法と組み合わせることが比較的容易である。運動療法と今回のtDCS+TENS同時刺激は、神経障害性疼痛患者の疼痛症状と付随する運動・感覚障害にも有用である可能性がある。本研究では、tDCS+TENS同時刺激が神経障害性疼痛患者の疼痛症状に加えて、運動・感覚障害にまで作用しうる一つの治療方法となる可能性を示唆しており、今後のさらなる検証が必要である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined whether combined stimulation with tDCS and TENS is effective in treating intractable neuropathic pain. First, we examined the effects of combined tDCS and TENS stimulation on sensory function and somatosensory evoked potentials in healthy adult subject. We found that combined stimulation increased sensory thresholds in various modalities and altered specific cortical components in the primary somatosensory cortex. Furthermore, we investigated changes in pain reduction, motor and sensory functions, and somatosensory evoked potentials after combined stimulation with tDCS and TENS in two patients with central cord syndrome who had neuropathic pain in the unilateral upper extremity. In both cases, pain reduction and accompanying improvements in motor and sensory functions and changes in somatosensory evoked potentials were observed.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：神経障害性疼痛 経頭蓋直流電気刺激 経皮的末梢神経電気刺激 リハビリテーション 体性感覚誘発電位

## 1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛は、長く続く強い痛みにより日常生活動作 (ADL) や生活の質に多大な影響を及ぼす難治性疼痛であり、本邦でも有効な治療法が少ない事が問題視されている (Nakamura et al., J Orthop Sci 2014)。運動機能や ADL の改善を図るリハビリテーションは重要性が高く、近年では患者教育、運動療法、認知行動療法などが取り組まれているが、強い疼痛症状により運動療法が困難なことも少なくない。運動療法前に疼痛症状を一時的に軽減できる方法として物理療法がある。物理療法の中でも経皮的末梢神経電気刺激療法 (TENS) や経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) を行うことで、運動機能や ADL の改善をより効率的に可能にすることが期待できるが、神経障害性疼痛に対する電気刺激療法 (TENS、tDCS) の基礎的、臨床的研究は少なく、その有効な方法は明らかになっていない。

我々は、神経障害性疼痛に対する有効な電気刺激方法 (TENS、tDCS) の確立を目標に、基礎的、臨床的研究を続けてきた。まず、神経障害性疼痛モデル動物を用い、臨床応用されている TENS の有効性、鎮痛メカニズムを検討した。TENS は疼痛部位やその領域を支配する神経を経皮的に刺激し、末梢から脊髄後角に作用する疼痛抑制系に機能すると考えられている。近年、神経障害性疼痛の病態として脊髄後角で痛みを記憶する様に神経の異常な可塑的变化が起こり、その主役が活性型 microglia である事が明らかにされた。我々は、TENS が脊髄後角グリア細胞に及ぼす効果を検討し、神経損傷後早期から治療を開始した場合のみ microglia の活性化に予防的に作用するが、活性型 microglia を主体とした慢性化した神経障害性疼痛には効果が乏しく (Matsuo et al., Pain 2014)、TENS の有効性は限定的である事が示唆された。さらに非侵襲的に脳を刺激する事で大脳皮質の興奮性を調整して中枢神経の可塑的变化を抑えるとされる tDCS についても、脳卒中後疼痛患者を対象に有効性を検討したが、その治療効果はわずかつ即時的であり、近年の報告 (Boggio et al., Clin J Pain 2009; Ngrernyam et al., J Pain Relief 2013) と同様であった。

このように tDCS、TENS の単独刺激による治療効果は限定的である一方で、作用機序の異なる tDCS と TENS の同時刺激治療は、“Top-down” (tDCS) と “Bottom-up” (TENS) 方式で中枢神経の異常な可塑的变化を抑制すると期待できる。しかし、神経障害性疼痛に対する臨床の有効性や基礎的鎮痛メカニズムは明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、神経障害性疼痛モデル動物に対する tDCS+TENS 同時刺激の鎮痛効果および作用メカニズムを調査すること、神経障害性疼痛患者に対する tDCS+TENS 同時刺激の臨床的有效性および神経生理学的メカニズム、運動学的な有効性を調査することとしている。そのため、以下の通りに検証をすすめた。

## 3. 研究の方法

### 研究 1

(目的) 神経障害性疼痛モデル動物に対して TENS を実施した経験はあるが、tDCS を実施した経験はなかった。当初は Takano らの報告 (Takano., Neurosci Lett, 2011) を参考に行う予定であったが、入手できた動物用 tDCS 装置は、Soterix Medical 社の Animal DCS システムであり、Liu らの先行研究 (Liu et al., Neural Plast, 2019) のように頭蓋骨を露出したうえで電極を歯科セメントで固定する必要性が生じた。そこで、研究 1 では tDCS+TENS 同時刺激の鎮痛効果と作用メカニズムを調査する前段階として未経験かつ想定外の装置を使用しての tDCS 方法を確立することとした。

(方法) Sprague-Dawley 雄性ラット 3 匹を使用し、イソフルラン吸入麻酔科にて tDCS を Liu らの先行研究 (Liu et al., Neural Plast, 2019) の通りに頭蓋骨を露出した。歯科セメントにより電極を固定することが技術的に可能か、検証した。

### 研究 2

(目的) 上記基礎研究と同時並行して、健常成人において tDCS+TENS 同時刺激による感覚機能の変化および神経生理学的影響を確認・検討することとした。

(方法) 健常成人男性 1 名を対象とした。神経・精神疾患やてんかんの既往、ペースメーカーなどの生体内埋め込みデバイスの使用、内服薬や通院中の疾患がないことを確認して行った。

tDCS は DC-STIMULATOR (neuroConn GmbH 製) を TENS には低周波治療器 ESPURGE (伊藤超短波株式会社) を使用した。tDCS は、両側の一次感覚運動野に電極を設置し、左の一次感覚運動野を刺激対象と考え陽極刺激条件、Sham 刺激条件の 2 条件を実施した。被験者および評価を行う検者には盲検化、その順序をランダム化した。TENS は、右前腕遠位における正中神経上に電極を貼付し、パルス幅 200msec、周波数 1-20Hz の変調モード、刺激強度を運動閾値

以下の最大強度とした。TENSの盲検化は困難であったため、tDCS2条件とも実施した。

評価は、以下の項目を刺激直前と直後で評価した。

感覚機能評価には、触覚閾値の評価としてSemmes Weinstein monofilament test (SWMT)を行った。さらに、より微細な変化を知るためにPainVision(ニプロ社製)を使用して、最小感知電流による触覚評価を行った。また、温冷覚閾値の評価として温度覚用定量的感覚計(intercross社製)を使用して、温覚閾値、冷覚閾値を評価した。

神経生理学的評価として体性感覚誘発電位(SEP)を評価した。被験者をヘッドレスト付リクライニング椅子上で安静座位とし、脳波計(Polymate AP1000、株式会社ミヨキ技研)と脳波電極キャップ(22ch-MCScap、株式会社ミヨキ技研)を使用して記録した。サンプリング周波数は2,000Hzとした。記録電極は国際10-20法に基づき配置されたCP3およびCP4とし、参照電極はFzおよびA1A2の平均電位とした。SEP誘発刺激には、電気刺激装置(日本光電製)を使用し、刺激部位は正中神経とし、運動閾値の90%に刺激強度を設定した。誘発刺激回数は300回、刺激頻度は1Hzとし、計測には5分間を要した。解析には専用ソフトを使用し、SEP波形の観察を行った。

### 研究3

(目的) 経障害性疼痛患者に対するtDCS+TENS同時刺激の臨床的有効性および神経生理学的メカニズム、運動学的な有効性を確認、検討することとした。

(方法) 神経障害性疼痛、感覚機能障害、これらに伴う運動機能障害を呈した中心性頸髄損傷患者2例を対象とした。いずれも神経・精神疾患やてんかんの既往、ペースメーカーなどの生体内埋め込みデバイスの使用、急性な症状変化がないことを確認してから行った。

tDCS+TENS同時刺激のセッティングは、上記研究2と類似させて行った。症例1は左上肢、症例2は右上肢がより重度の障害を認め、tDCSは上肢重度障害側と対側の一次感覚運動野に陽極刺激を実施した。TENSは、症例1には運動障害の強い麻痺筋の直上に電極を貼付してパルス幅250msec、周波数20-100Hzの変調モード、刺激強度を運動閾値とした。症例2には、手掌に特に強い感覚障害を認めたため前腕掌側遠位部の正中神経上に電極を貼付し、パルス幅200msec、周波数1-20Hzの変調モード、刺激強度を運動閾値以下の最大強度とした。いずれの2症例とも刺激中に運動課題を行い、刺激後には通常の理学療法および作業療法を実施した。

2症例とも経過に応じた評価を行った。症例1は、しびれのような疼痛を上肢全体に認めたため疼痛評価としてNumerical Rating Scale(NRS)にてその強度を経時的に聴取した。運動機能評価として、上肢機能をBox and block test(BBT)を行い、その個数と動作を動画にて評価し、刺激直前と刺激直後に実施した。上肢筋力は、徒手筋力テスト(MMT)、ADL評価としてFIM運動項目を経時的に評価した。症例2は、右上腕前面部に触刺激で誘発されるアロディニアを認めたため、その強度をNRSにて刺激直前と刺激直後で評価した。右手掌部の感覚障害はSWMTで刺激直前と刺激直後で評価した。運動機能評価は、右上肢でBBTを刺激直前と刺激直後で評価した。さらに、神経生理学的変化を評価するために刺激直前と直後のSEPを研究2の評価方法と同様に実施した。

## 4. 研究成果

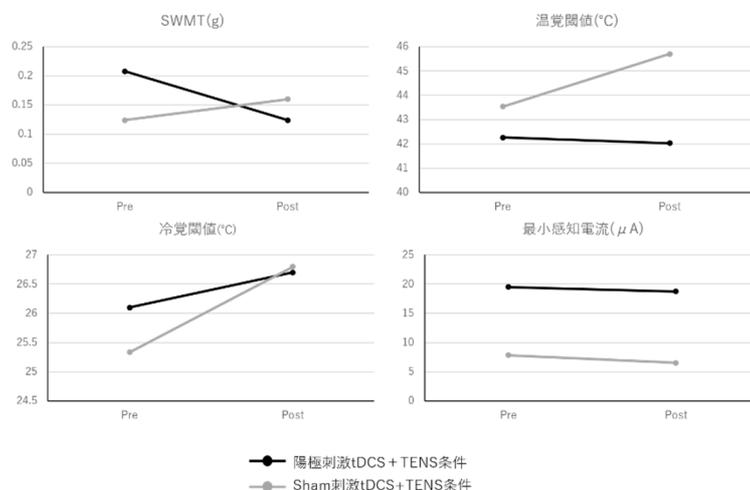
### 研究1

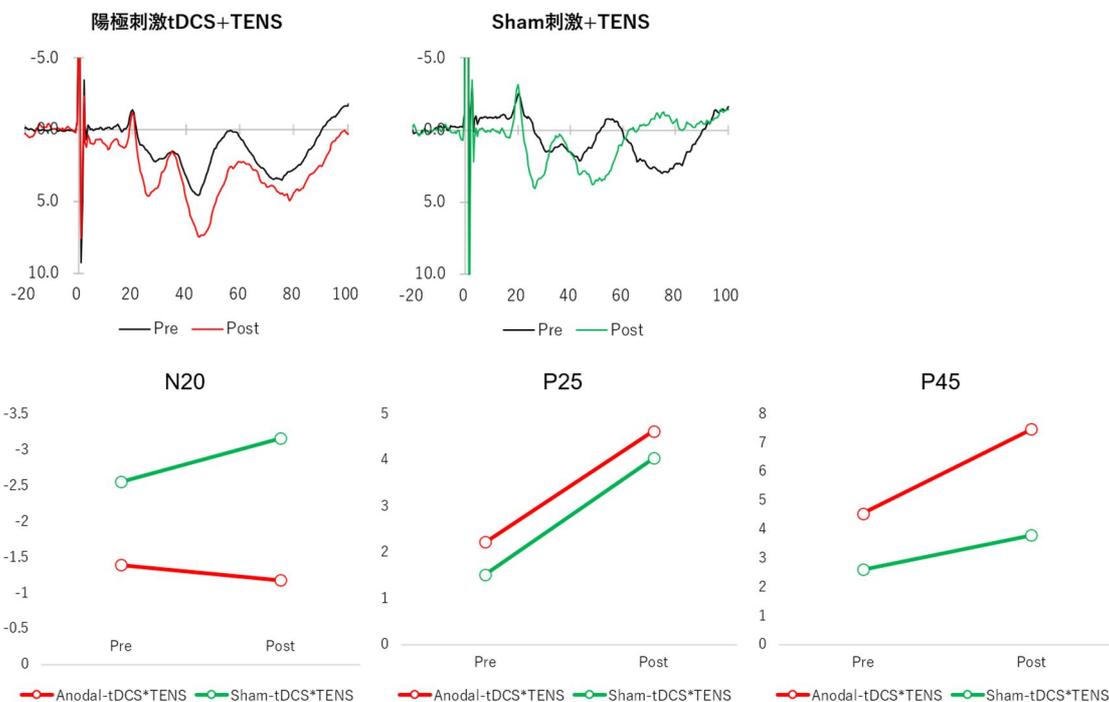
歯科セメントで予定刺激時間である20分間を固定することは困難であった。そのため、業者を仲介して、豊富な実施経験のある施設に見学、助言などを求めた。しかし、COVID-19感染流行に伴う社会活動自粛の影響もあり困難となった。

### 研究2

感覚機能評価の結果を右下図に示す。

陽極刺激tDCS+TENS条件では、いずれの感覚閾値検査でも閾値の改善(SWMT、温覚、最小感知電流で数値の低下、冷覚で数値の上昇)を認めた。一方で、Sham刺激tDCS+TENS条件では、冷覚閾値条件と最小感知電流でのみ閾値の改善を認め、その効果は部分的である可能性が示唆された。





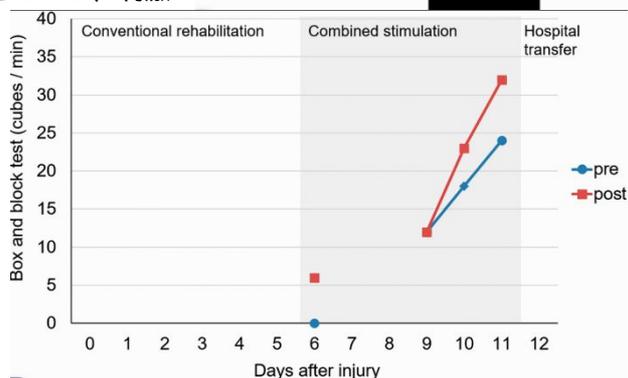
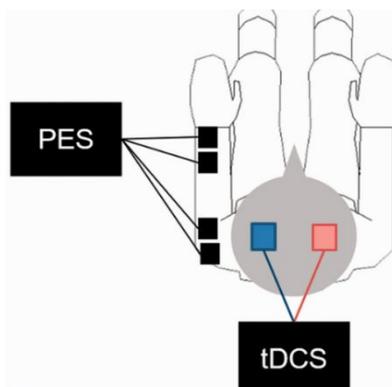
SEPの結果を上図に示す。上段に示すように刺激前後でSEP波形に変化を認めた。波形の極値として得られる3つの皮質成分のベースラインからの振幅値を下段に示す。N20は一次体性感覚野の3b野、P25は1野、P45も一次体性感覚野を含む活動を示すとされている。陽極刺激tDCS+TENS条件では、N20はわずかに低下する一方で、P25、P45は増加を認め、一次体性感覚野の特定の領域に作用していることが示唆された。Sham刺激tDCS+TENS条件でも、感覚閾値の変化と一致せずに3つの皮質成分に変化を認め、同時刺激以前にTENSの単独刺激での神経生理学的変化を検討する必要性が示唆された。

### 研究3

症例1では、しびれのような疼痛を左上肢全体に認め、tDCS+TENS同時刺激プロトコル前のNRSは10であった。tDCS+TENS同時刺激プロトコル前の左上肢機能は、BBT0個、MMTにて肩関節屈曲1、肘関節屈曲2、手関節伸筋1、肘関節伸展3、指関節屈曲1であり、食事や更衣動作が困難であった。

症例1は運動障害がより重度であったため、麻痺の強い筋に選択的に刺激することとし、右図のように三角筋と手関節伸筋群の直上にTENSの電極を貼付した。

症例1のリハビリテーション経過では受傷後5日間は、左上肢機能の改善を認めず、機能回復が停滞していた。受傷6日目にtDCS+TENS同時刺激を行ったところ、刺激

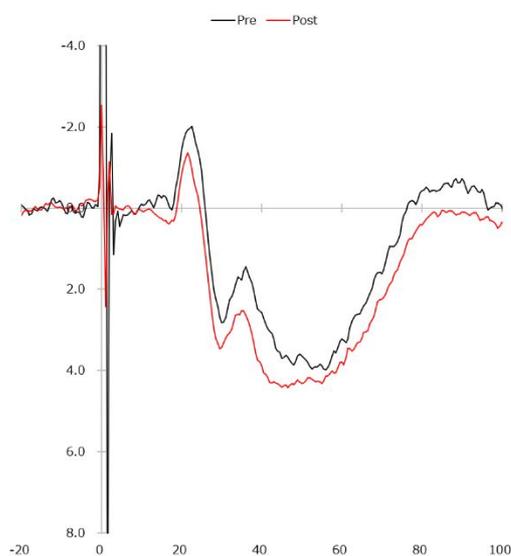
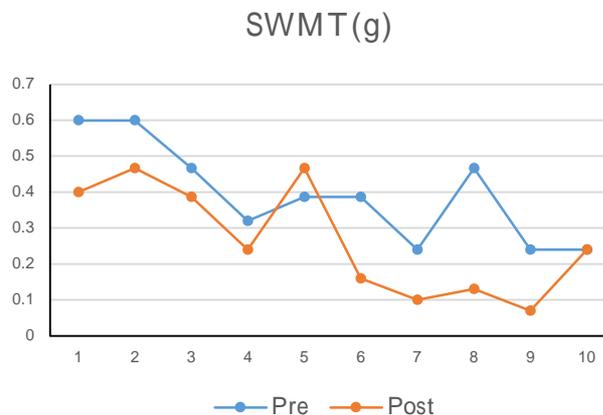


前はBBT0個であったが、刺激直後にBBT6個可能となり、即時的な運動機能の改善を認めた(右図)。その後、経過とともに4セッションの右図に示すように即時的にtDCS+TENS同時刺激を実施したが、そのうち3セッションでBBTの改善を認めた。左上肢の重度のしびれのような疼痛は、4セッション後にNRS0と消失していた。受傷11日目の転院前評価では、左上肢MMTは肩関節屈曲2、肘関節屈曲3、手関節伸筋2、肘関節伸展5、指関節屈曲3と改善し、左上肢で茶碗を把持可能になり、食事動作は自立した。更衣動作でも左上肢を使用可能となり、介助量の軽減を認めた。症例1の経過から、tDCS+TENS同時刺激は、中心性頸髄損傷患者における神経障害性疼痛と思われるしびれのような疼痛の軽減に寄与するのみならず、停滞していた運動機能の回復にも寄与する可能性が示唆された。

症例2では、右上腕内側部に触刺激で誘発されるアロディニアを認め、触刺激時の疼痛はNRS10であった。右上肢に重度の運動障害、感覚障害を認め、tDCS+TENS同時刺激プロトコ

ル前の BBT は 3 個であった。右手示指掌側の SWMT は 0.6g と防御知覚低下レベルであった。受傷 15 日目から tDCS+TENS 同時刺激プロトコルを開始し、受傷 37 日目の退院までに 10 セッション実施した。

10 セッションの tDCS+TENS 同時刺激のうち、8 セッションにて SWMT の閾値の低下と認め、感覚機能の即時的な改善を認めた。また、触刺激で誘発されるアロディニアは、1 度目のセッション後に NRS4 まで低下し、2 度目のセッション前は NRS4、セッション直後に NRS0 と早期に消失した。疼痛および感覚機能の改善に伴い、BBT も 10 セッション後には 52 個まで可能となり、右上肢に関連する日常生活動作は自立となり、自宅退院となった。



電位 ( $\mu V$ )

	Pre	Post
N20	-1.94	-1.36
P25	2.82	3.46
N30	1.45	2.52
P45	3.98	4.42
N20/P25	4.77	4.82
N20/P45	5.93	5.78

潜時 (ms)

	Pre	Post
N20	22.0	21.5
P25	30.0	29.5
N30	36	35
P45	56.0	46.5

神経生理学的変化を検討するために 7 セッション前後の SEP を評価した。研究 2 と同様に P25、P45 の皮質成分で増大傾向を認め、いずれの皮質成分も潜時の短縮傾向を認めた。一次体性感覚野におけるこれらの部分的な変化が症例 2 の tDCS+TENS 同時刺激による感覚機能、疼痛軽減傾向の神経生理学的基盤となっていると推測された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hideaki Matsuo, Masafumi Kubota, Yasue Hori, Yuya Izubuchi, Ai Takahashi, Shuji Watanabe, Hideaki Nakajima, Akihiko Matsumine	4. 巻 50
2. 論文標題 Combining transcranial direct current stimulation and peripheral electrical stimulation to improve upper limb function in a patient with acute central cord syndrome: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of International Medical Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/03000605221083248	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 松尾英明, 久保田雅史, 成瀬廣亮, 庄司一希, 坂本拓己, 高橋藍, 坪川操, 松峯昭彦, 嶋田誠一郎	4. 巻 24
2. 論文標題 上肢の運動機能障害と疼痛に対して経頭蓋直流電気刺激と経皮的末梢神経電気刺激を試みた中心性頸髄損傷の一症例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 理学療法福井	6. 最初と最後の頁 26-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松尾英明, 久保田雅史, 堀康恵, 成瀬廣亮, 庄司一希, 八木亮直, 出淵雄哉, 高橋藍, 坪川操, 松峯昭彦, 嶋田誠一郎
2. 発表標題 経頭蓋直流電気刺激と末梢電気刺激の同時刺激を行った中心性頸髄損傷の一例。
3. 学会等名 第1回物理療法部門研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾英明, 成瀬廣亮, 庄司一希, 長谷川大暉, 井上大聖, 本定和也, 松峯昭彦
2. 発表標題 触刺激で不快な冷感が誘発される異常感覚に対して経皮的末梢神経電気刺激を試みた腰部脊柱管狭窄症の一例
3. 学会等名 第2回日本物理療法研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾英明, 久保田雅史, 成瀬廣亮, 庄司一希, 坂本拓己, 高橋藍, 坪川操, 松峯昭彦, 嶋田誠一郎
2. 発表標題 上肢の運動機能障害と疼痛に対して経頭蓋直流電気刺激と経皮的末梢神経電気刺激を試みた中心性頸髄損傷の一症例
3. 学会等名 第24回福井県理学療法学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾英明
2. 発表標題 人工膝関節置換術後の痛みの病態と理学療法 「人工膝関節置換術後の痛みに対する物理療法」
3. 学会等名 日本物理療法研究会 第3回SIGカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾英明
2. 発表標題 基礎研究を礎とした臨床、臨床を発展するための基礎研究のsynchronization
3. 学会等名 一般社団法人 日本基礎理学療法学会 第7回基礎理学療法学会若手研究者ネットワークシンポジウム シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松尾英明
2. 発表標題 痛み研究におけるアウトカム評価
3. 学会等名 一般社団法人 日本物理療法学会 若手研究者育成セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	久保田 雅史  (Kubota Masafumi)	金沢大学・医薬保健研究域保健学系理学療法科学講座・准教授  (13301)	
研究協力者	成瀬 廣亮  (Naruse Hiroaki)	福井大学・医学部附属病院リハビリテーション部・理学療法士  (13401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------