

機関番号：12501

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ~ 2010

課題番号：21790834

研究課題名 (和文) 神経原性慢性疼痛における軸索イオン電流測定：病態に基づく治療と客観的評価法の確立

研究課題名 (英文) Establishment of objective evaluation of neuropathic pain based on axonal ionic pathophysiology

研究代表者 三澤 園子 (MISAWA SONOKO)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：30375753

研究成果の概要 (和文)：

慢性疼痛は日常生活の支障となる疼痛であり患者の quality of life を著しく障害する。末梢神経疾患を原因とする疼痛の発現には、軸索再生に伴う Na チャネルの過剰発現による興奮性増大が関与する。本研究は、コンピューター制御軸索機能検査法を神経原性慢性疼痛患者の末梢感覚神経に応用し、疼痛の病態として Na 電流増加による軸索興奮性の増大をヒトにおいて示した。さらに、Na チャネル阻害薬により Na 電流が疼痛の改善とともに低下することを示し、疼痛の程度を Na 電流によりある程度定量的に評価する系を確立した。

研究成果の概要 (英文)：

Peripheral nerve injury alters function and expression of voltage gated Na⁺ channels on the axolemma, leading to ectopic firing and neuropathic pain. We investigated changes in nodal persistent Na⁺ currents in human sensory axons using computerized threshold tracking system. Neuropathic pain was significantly associated with increased Na⁺ currents and was suppressed by administration of Na⁺ channel blocker associated with decreased Na⁺ currents. Objective degree of pain could be evaluated by threshold tracking system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：軸索機能検査法、軸索 Na 電流、神経原性疼痛、糖尿病性末梢神経障害、Na チャネル阻害薬、

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛は日常生活の支障となる疼痛であり患者の quality of life を著しく障害する。末梢神経疾患を原因とする疼痛の発現には、軸索再生に伴う Na チャネルの過剰発現によ

る興奮性増大が関与する。しかし、病期によっては中枢レベルの感作、興奮性増大なども加わり、複数のメカニズムが関与する複雑な病態が形成される。疼痛治療において、患者個人の疼痛の病態評価、症状の強さの客観的

定量が行えることが、有効な薬剤を選択する上で望ましいが、現時点では確立された評価系が存在しない。コンピューター制御軸索機能検査法は軸索イオンチャンネル機能を非侵襲的かつリアルタイムに検討できる唯一の手法であり、末梢神経軸索の興奮性を評価することにより、疼痛の機序、程度を評価できる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、軸索機能検査法を神経原性慢性疼痛患者の末梢感覚神経に応用し、軸索興奮性増大の病態への関与を症例ごとに定量的に評価する系を確立し、病態機序に基づいた治療法の選択と、治療効果の客観的評価法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

① 糖尿病性末梢神経障害患者における神経原性疼痛と軸索 Na 電流に関する研究
対象：糖尿病性末梢神経障害患者 81 名
方法：軸索機能検査法を用いて、疼痛の有無と橈骨神経感覚神経軸索の Na 電流の関係について検討する。

② 神経原性疼痛患者における塩酸メキシレチンの軸索 Na 電流に対する治療効果の客観的評価に関する研究

対象：末梢神経原性疼痛患者 17 名
方法：塩酸メキシレチン軸索機能検査法を用いて、橈骨神経感覚神経内服前及び後の疼痛スケール (visual analogue scale, pain disability scale) の評価、軸索 Na 電流測定を行う。

③ 化学療法剤による神経原性疼痛の機序に関する研究

対象：シスプラチン、ボルテゾミブ、ビンクリスチンをはじめとする化学療法剤の投与予定の患者 30 名
方法：治療前より臨床症状、軸索 Na 電流を経時的に追跡する。

4. 研究成果

① 疼痛を有する患者において、有意に感覚神経軸索 Na 電流が増大していること、軸索の器質的障害が強いほど軸索 Na 電流が増大していることを示した。

② 神経原性疼痛患者 17 名において、原因疾患を問わず軸索 Na 電流増大がみられ、塩酸メキシレチン内服により、疼痛の改善に伴い軸索 Na 電流も低下することを示した。

③ シスプラチン、ボルテゾミブ、ビンクリスチンを使用した 15 名を検討し、ボルテゾミブによるが最も早期に発現し、重症化しやすいことがわかった。今後、症例を蓄積し、軸索興奮性の検討を進める予定である。

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)

[雑誌論文] (計 18 件)

1: Noto Y, Kanai K, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Nakagawa M, Kuwabara S. Distal motor axonal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011 15;302(1-2):58-62. 査読あり

2: Noto Y, Shibuya K, Sato Y, Kanai K, Misawa S, Sawai S, Mori M, Uchiyama T, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Kasai T, Tokuda T, Nakagawa M, Kuwabara S. Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: specificity, sensitivity, and a possible prognostic value. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011;12(2):140-3. 査読あり

3: Kuwabara S, Kokubun N, Misawa S, Kanai K, Iose S, Shibuya K, Noto Y, Mori M, Sekiguchi Y, Nasu S, Fujimaki Y, Hirata K, Yuki N. Neuromuscular transmission is not impaired in axonal Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* In press 査読あり

4: Asahina M, Akaogi Y, Misawa S, Kanai K, Ando Y, Sakakibara R, Arai K, Hattori T, Kuwabara S. Sensorimotor manifestations without autonomic symptoms in two siblings with TTR Val107 familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Feb;113(2):139-41. 査読あり

5: Sawai S, Misawa S, Kanai K, Iose S, Shibuya K, Noto Y, Fujimaki Y, Sekiguchi Y, Nasu S, Nomura F, Kuwabara S. Altered axonal excitability properties in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). *Clin Neurophysiol.* 2011 Jan;122(1):205-9. 査読あり

6: Iose S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Fujimaki Y, Noto Y, Nakaseko C, Kuwabara S. POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 in press 査読あり

7: Misawa S, Hayakawa S, Himuro K, Sawai S, Akaogi Y, Ito S, Kuwabara S. Spinal myoclonus in the periscapular muscles after mastectomy assessed by FDG-PET. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 Jul;112(6):527-9. 査読あり

8: Sawai S, Misawa S, Kobayashi M, Kanai K, Iose S, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S,

Noto Y, Fujimaki Y, Koga S, Ohtani R, Kuwabara S. Multifocal conduction blocks in sarcoid peripheral neuropathy. Intern Med. 2010;49(5):471-4. 査読あり

9: Iose S, Misawa S, Sakurai K, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Noto Y, Fujimaki Y, Yokote K, Kuwabara S. Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic pain. Clin Neurophysiol. 2010 May;121(5):719-24. 査読あり

10: Iose S, Mori M, Misawa S, Shibuya K, Kuwabara S. Long-term regular plasmapheresis as a maintenance treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2010 Jun;15(2):147-9. 査読あり

11: Misawa S, Sakurai K, Shibuya K, Iose S, Kanai K, Ogino J, Ishikawa K, Kuwabara S. Neuropathic pain is associated with increased nodal persistent Na(+) currents in human diabetic neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2009 Dec;14(4):279-84. 査読あり

12: Taniguchi J, Sawai S, Mori M, Kubo T, Kanai K, Misawa S, Iose S, Yamashita T, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy sera inhibit axonal growth of mouse dorsal root ganglion neurons by activation of Rho-kinase. Ann Neurol. 2009 Nov;66(5):694-7. 査読あり

13: Kuwabara S, Kanai K, Misawa S, Nakaseko C. Relapse of POEMS syndrome without increased level of VEGF. Neuromuscul Disord. 2009 Oct;19(10):740; author reply 740-1. 査読あり

14: Iose S, Kuwabara S, Kokubun N, Sato Y, Mori M, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Fujimaki Y, Noto Y, Sawai S, Kanai K, Hirata K, Misawa S; Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. Utility of the distal compound muscle action potential duration for diagnosis of demyelinating neuropathies. J Peripher Nerv Syst. 2009 Sep;14(3):151-8. 査読あり

15: Fujimaki Y, Kuwabara S, Sato Y, Iose S, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Noto Y, Taniguchi J, Misawa S. The effects of age, gender, and body mass index on amplitude of sensory nerve action potentials: multivariate analyses. Clin Neurophysiol. 2009 Sep;120(9):1683-6. 査読あり

Jan;39(1):63-70. 査読あり

16: Ohwada C, Nakaseko C, Sakai S, Takeda

Y, Abe D, Takeuchi M, Sakaida E, Masuda S, Shimizu N, Cho R, Nishimura M, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome. Bone Marrow Transplant. 2009 May;43(9):739-40. 査読あり

17: Bae JS, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Iose S, Kuwabara S. Differences in excitability properties of FDI and ADM motor axons. Muscle Nerve. 2009 Mar;39(3):350-4. 査読あり

18: Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, Komori T, Hirashima F, Inaba A, Hatanaka Y, Misawa S, Kugio Y; Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2009

[学会発表] (計 12 件)

1. Misawa S. 'Electrophysiology in hemifacial spasm', 29th. International Congress of Clinical Neurophysiology、Workshop、October 31, 2010, Kobe, Japan
 2. Misawa S. 'Ionic pathophysiology of human diabetic neuropathy', 29th. International Congress of Clinical Neurophysiology、Symposium、October 30, 2010, Kobe, Japan
 3. 三澤園子、「軸索イオンチャンネル機能モニタリングに基づく糖尿病性神経障害治療」第 25 回 日本糖尿病合併症学会、シンポジウム、2010 年 10 月 23 日、滋賀県大津市
 4. 三澤園子、「Crow-Fukase (POEMS) 症候群におけるサリドマイド療法と移植療法：稀少疾病における治療のエビデンス確立をめざして」第 28 回日本神経治療学会総会、シンポジウム、2010 年 7 月 15 日、神奈川県横浜市
 5. 三澤園子、「神経伝導検査の基礎と臨床：パターンで考える神経伝導検査所見」第 39 回 日本臨床神経生理学会学術集会、教育セミナー、2009 年 11 月 18 日、福岡県北九州市
 6. 研究組織
 - (1) 研究代表者
三澤 園子 (MISAWA SONOKO)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：30375753
 - (2) 研究分担者 ()
- 研究者番号：
(3) 連携研究者 ()
研究者番号：