

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 30 日現在

機関番号：82506

研究種目：若手（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22790812

研究課題名（和文）神経原性疼痛における軸索イオンチャネルレベルの病態解明と至適治療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a therapeutic strategy based on axonal ionic pathophysiology in patients with neuropathic pain

研究代表者

磯瀬 沙希里（ISOSE SAGIRI）

独立法人国立病院機構 千葉東病院 神経内科 医師

研究者番号：80466698

研究成果の概要（和文）：

神経障害性疼痛患者における病態評価として、軸索機能検査法を用いてヒト感覚神経軸索を評価、その結果、末梢疾患に伴う神経障害性疼痛において興奮性増大(Na 電流亢進)は疼痛機序の一つとなりうることを示された。一方、長期疼痛経過群ではNa チャネル阻害剤投与による疼痛症状の改善が有意に乏しく、慢性経過に伴い中枢性機序の関与による機序複雑化の可能性が示唆された。また、神経障害性疼痛患者における表皮内電極を用いた疼痛関連誘発電位を評価、同手法が中枢性疼痛機序の評価に有用である可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

We investigated changes in nodal persistent Na⁺ currents in sensory axons of patients with neuropathic pain before and after mexiletine (Na⁺ channel blocker) administration, using computerized threshold tracking system. Mexiletine substantially suppressed the degree of pain associated with decreased Na⁺ currents. In addition, we established a recording of pain-related evoked potentials using intra-epidermal needle electrode which can selectively stimulate Aδ and C fiber. The combination of evaluating peripheral ionic mechanism and studying central pathophysiology underlying neuropathic pain patients would contribute to establishment of an efficient therapeutic strategy in the future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

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：脳神経疾患・生理学・神経障害性疼痛・末梢神経障害

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛は難治性の慢性疼痛の主要な原因の一つとされる。慢性疼痛の発生・維持機構は非常に複雑で、未だ不明な点も多

く、病態解明・治療法確立が模索されているが、その多様性から決定打となる治療法がないのが現状である。神経障害性疼痛の機序の一つとして、末梢神経軸索興奮性増大 (Na

電流増大)が注目され、イオンチャネルをターゲットとした治療の有用性が注目される等、病態評価およびそれに準じた治療法の確立が期待されている。

2. 研究の目的

上肢・下肢神経軸索(有髄大径線維)・無髄神経線維における軸索イオンチャネル評価を行い、神経軸索興奮性に起因する疼痛を始めとした神経病態を明らかにし、神経興奮性を基点とした新規治療開発への理論的な基盤を構築する事を目的とする

3. 研究の方法

1) 軸索イオンチャネル機能検査システムを用いて、神経障害性疼痛患者(末梢性・非末梢性)における上肢・下肢感覚神経軸索評価を行う。臨床評価は Visual Analogue Scale (VAS) を用いる。軸索イオンチャネル機能検査システムに関しては後述する。
対象：神経障害性疼痛患者 21 名

2) 表皮内刺激電極を用いた感覚誘発電位検査により、正常対照・神経障害性疼痛患者における疼痛関連電位を評価する。臨床評価は VAS を用いる。
対象：神経障害性疼痛患者 10 名、正常対照 28 名

軸索イオンチャネル機能検査システム：コンピュータープログラムに従い、軸索に特定のイオンチャネルを活性化または不活性化する条件刺激を加えた上で、一定振幅の反応(最大振幅の 40%)を誘発するのに必要な試験刺激の強度を測定する事により、Na・K チャネル等の機能、イオン電流を評価する方法である。

4. 研究成果

1) 上肢感覚神経では末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛患者群では軸索興奮性が増大しており、Na チャネル阻害剤投与により軸索興奮性は低下し疼痛も改善する事を示した。一方、疼痛症状の改善度と軸索興奮性の低下度は相関せず、長期経過群でよりその傾向が強く、中枢性など他機序の関与が示唆された。また非末梢神経疾患による神経障害性疼痛群では上記相関が乏しい傾向が見られた。下肢感覚神経では上肢に比べ信号-雑音比が小さく、従来の表面電極記録のみでは安定した軸索興奮性評価系の確立は困難であった。今後針電極記録など、微小な神経電位導出に適した手法の導入検討している。

2) 疼痛関連誘発電位では、小径線維(A δ 、C線維)電気刺激による感覚誘発電位検査を行い、両神経刺激による振幅比(C/A δ 振幅比)

増大等の反応の相違(P<0.05)を認めた。これらは中枢性疼痛機序の興奮性変化の指標となる可能性と考えられた。今後、症例の蓄積・解析検討を行う予定である。

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 5 件)

1. Fujimaki Y, Kanai K, Misawa S, Shibuya K, Isose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Ohmori S, Noto YI, Kugio Y, Shimizu T, Matsubara S, Lin CS, Kuwabara S. Differences in excitability between median and superficial radial sensory axons. Clin Neurophysiol. 123(7):1440-5, 2012. 査読あり
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204921>
2. Sawai S, Misawa S, Kanai K, Isose 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. 122:205-9, 2011. 査読あり
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20624687>
3. Isose S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Fujimaki Y, Noto Y, Nakaseko C, Kuwabara S. POEMS syndrome with Guillan-Barré syndrome-like acute onset: A case report and review of neurological progression in 30 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 82:678-80, 2011. 査読あり.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562460>
4. Isose S, Mori M, Misawa S, Shibuya S, Kuwabara S. Long-term regular plasmapheresis as a maintenance treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 15:147-9, 2010 査読あり.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626778>
5. Isose 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. *Clinical Neurophysiology*. 121(5):719-24, 2010. 査読あり.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097124>

()
研究者番号 :

〔学会発表〕(計7件)

1. 磯瀬沙希里 : 慢性炎症性脱髄性多発神経炎の臨床病型分類からみた治療反応性 第23回日本末梢神経学会学術集会。(沖縄コンベンションセンター、2011年9月)
2. 磯瀬沙希里 : CIDP の電気診断における遠位 CMAP 持続時間のピット・フォール : 低周波フィルターの影響 第52回日本神経学会学術大会(名古屋国際会議場、2011年5月)
3. **Sagiri I** **sose**, Sonoko Misawa, Kenichi Sakurai et al. (11名)
Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic pain.
The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology (神戸国際会議場、2010年10月)
4. 磯瀬沙希里 : 再発性 CIDP の長期寛解維持に間欠的血液浄化療法は有用である。第28回日本神経治療学会総会(パシフィコ横浜、2010年7月)
5. 磯瀬沙希里 : Crow-Fukase 症候群における発症様式の多様性。第51回日本神経学会学術大会(東京国際フォーラム、2010年5月)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯瀬沙希里 (ISOSE SAGIRI)
国立病院機構・千葉東病院・その他
研究者番号 : 80466698

(2) 研究分担者

()
研究者番号 :

(3) 連携研究者