

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 19 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462455

研究課題名(和文)パルス高周波神経ブロックのメカニズムと感覚と痛覚への影響解析

研究課題名(英文)The mechanism and effect of dorsal root ganglion pulsed radiofrequency on responses of nerve fibers

研究代表者

新井 健一 (Arai, Young-Chang)

愛知医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50380316

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性疼痛患者では、疼痛コントロールのためNSAIDs、抗てんかん薬や抗鬱薬を内服しているため、内服薬による感覚や痛覚への影響と閾値の変化を、本研究でA-線維やC-線維を特異的に刺激できる特殊な電極を使用して電気誘発させ調べた。神経痛患者では、全身性に皮膚での感覚と痛覚の閾値が変化しておりニューロモデュレーションが起こっていることが明らかにできた。さらに、転移性腰脊椎悪性腫瘍患者に対するパルス高周波法(PRF)神経ブロックで、どのように目的神経根の支配領域である皮膚での、感覚と痛覚の閾値が変化するかを明らかにしている。

研究成果の概要(英文)：Not only dorsal root ganglion pulsed radiofrequency but also intravenous magnesium and lidocaine have been used for the management of intractable pain individually or in combination and a study reported the sound effect of the intravenous combination on neuralgia when antiepileptic drugs failed. One of the aims is to see how a combination of intravenous magnesium and lidocaine influenced electrically-evoked responses of peripheral A- and A- nerve fibers at non-affected and affected areas. Although three patients with neuralgia experienced sound pain relief, the combination had a different effect on peripheral A- and A- nerve fibers at non-affected and affected areas in each patient. The second aim is to see how dorsal root ganglion pulsed radiofrequency influenced peripheral A- and A- nerve fibers at non-affected and affected areas in patients with vertebral metastatic pain. Now, the number of the study sample has been increasing.

研究分野：疼痛管理

キーワード：パルス高周波法神経根ブロック A-線維 鎮痛メカニズム

### 1. 研究開始当初の背景

治療抵抗性の慢性疼痛や癌性疼痛の治療標的として末梢神経が考えられる。この末梢神経を神経破壊することで疼痛知覚経路を長期に遮断する事が可能と考えられ、今日までに色々な方法が施行されてきた。その中に高周波熱凝固法も含まれる。しかし、それら全ての神経破壊方法で神経破壊を施行する場合に付随する問題として、効果の期間が限られていること、神経炎を引き起こす事や求心路遮断痛を引き起こす可能性があり、運動神経の損傷や目的としていない神経の損傷を引き起こすことなどがある。

1990年代後半より、高周波熱凝固法に変わり、パルス高周波法(PRF)が難治性疼痛治療に導入され始めた。三叉神経痛、複合性局所疼痛症候群、術後肋間神経痛や脊椎転移性疼痛などの難治性疼痛に、脊髄後根神経節や末梢神経にPRFが試みられ、劇的な疼痛緩和の報告がなされている。我々の施設においても、転移性腫瘍による腕神経叢損傷による癌性疼痛に対して、腕神経束にPRFを施行して、劇的な除痛を得た症例を報告している(Arai YC, et al. Pulsed radiofrequency treatment within brachial plexus for the management of intractable neoplastic plexopathic pain. J Anesth 2013;27:298-301.)。高周波熱凝固法では、70を超えエネルギーが加わり神経線維の変性が起こるが、PRFでは42を超えず神経線維の変性は起こさないため、運動神経障害による麻痺の心配がない。脊髄後根神経節へのPRFで、興奮したC-線維の反応を抑制することは判っているが、それ以上の詳しい鎮痛作用のメカニズムは明らかにされていない。さらに、末梢神経線維へのPRFの効果に至っては、ほとんど明らかにされていない。脊椎転移性悪性腫瘍では、多くの患者が腰痛や背部痛を訴え、さらに薬物抵抗性であるため、我々の施設では、疼痛緩和のためPRFによる神経根ブロックを施行している。このような患者では、神経根への障害がないため神経根支配領域での感覚や痛覚の異常は認めない。従って、PRFによる神経根ブロックの施行前後での感覚と痛覚受容の変化を調べていくことで、脊髄後根神経節や末梢神経へのPRFによって、どのようなメカニズムが働いているかを明らかにできる。これが、本研究の目的である。

### 2. 研究の目的

脊椎転移性悪性腫瘍では、多くの患者が腰痛や背部痛を訴え、さらに薬物抵抗性であるため、我々の施設では、疼痛緩和のためPRFによる神経根ブロックを施行している。このような患者では、神経根への障害がないため神経根支配領域での感覚や痛覚の異常は認めない。従って、PRFによる神経根ブロックの施行前後での感覚と痛覚受容の変化を調べていくことで、脊髄後根神経節や末梢神

経へのPRFによって、どのようなメカニズムが働いているかを明らかにできる。これが、本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

研究1: 健常者, 慢性疼痛患者と転移性腰椎悪性腫瘍患者における感覚・疼痛閾値の変化

#### 被験者

群間差がないよう選定する。被験者の人数は、まず、先行研究として、各群において7名を最低目標として、合計40人規模のものとする。

実施環境: 痛みセンター外来にて

#### 健常者

日本光電社の筋電図・誘発電位検査装置(購入済み)にてA-β線維を刺激し、電気誘発反応刺激装置(日本光電社PNS-700、購入予定)にてA-δ線維やC-線維を特異的に刺激できる電極で刺激して、正常状態での各線維に誘発電位を引き起こす閾値を導き出す。

#### 慢性疼痛患者

慢性疼痛患者では、すでに疼痛緩和目的で、NSAIDs、抗てんかん薬や抗鬱薬が処方されているため、抹消の受容体の閾値を抑制している可能性があり、これを筋電図・誘発電位検査装置と電気誘発反応刺激装置にて、A-β線維、A-δ線維やC-線維の誘発電位を引き起こす様に刺激し、健常者との閾値の違いを明らかにする。さらに、疼痛緩和のため新たな薬剤を追加処方するに当たっては、追加処方前、処方後1、7、14、28日で、閾値推移を記録していく。

#### 転移性腰椎悪性腫瘍患者

痛みセンターに紹介のある癌性疼痛患者では、疼痛緩和目的のため、NSAIDsやオピオイドを単剤で処方されていることが多い。この場合、さらに、オピオイド、抗てんかん薬や抗鬱薬を追加処方していくため、ここで筋電図・誘発電位検査装置と電気誘発反応刺激装置を使用して、A-β線維、

A- $\delta$  線維や C-線維の誘発電位を引き起こす様に刺激し、追加処方前、処方後 1、7、14、28 日に閾値を測定し、閾値の推移を記録していく。

研究 2：パルス高周波神経根ブロック前後の転移性腰脊椎悪性腫瘍患者における感覚・疼痛閾値の変化

被験者

被験者の人数は、先行研究として 5 名を最低目標とする。

実施環境：痛みセンター外来にて

転移性腰脊椎悪性腫瘍患者

フォローしている転移性腰脊椎悪性腫瘍患者では、時間経過とともに薬物療法では、治療抵抗性の激しい疼痛に苦しむようになる。この場合、我々痛みセンターの医師の判断で、パルス高周波神経根ブロックが施行される。ここで筋電図・誘発電位検査装置と電気誘発反応刺激装置を使用して、A-線維、A-線維や C-線維の誘発電位を引き起こす様に刺激し、パルス高周波神経根ブロックを行う前、ブロック後 1、7、14、28 日でどのように閾値が変化したかを明らかにする。これにより、PRF は一次求心ニューロンへの直接的作用なのか、中枢からの抑制作用なのかメカニズムを明らかにしていく。

研究 3：併用内服薬剤によるパルス高周波神経根ブロックの転移性腰脊椎悪性腫瘍患者における感覚・疼痛閾値の変化への影響

被験者

被験者の人数は、30 名を最低目標とする。

実施環境：痛みセンター外来にて

転移性腰脊椎悪性腫瘍患者

フォローしている転移性腰脊椎悪性腫瘍患者で、抗てんかん薬や抗鬱薬を内服している群に分け、各群の患者で、パルス高周波神経根ブロックを施行する。ここで筋電図・誘発電位検査装置と電気誘発反応刺激装置を使用して、A- $\beta$  線維、A- $\delta$  線維や C-線維の誘発電位を引き起こす様に刺激し、パルス高周波神経根ブロックを行う前、ブロック後 1、7、14、28 日でどのように閾値が変化したかを明らかにする。末梢神経への電氣的刺激で疼痛を抑制する作用があるが、その作用は薬物によって長くすることが出来る可能性が報告されており、抗てんかん薬や抗鬱薬にそのような効果があるかどうかを解析する。

#### 4. 研究成果

現在のところ、神経痛患者の治療で、リドカインとマグネシウムの混合物を静脈投与するが、この薬物療法が、皮膚での感覚と痛覚、つまり A- $\delta$  線維や C-線維閾値がどのように変化するかを調べ、この薬物療法が障害部位だけでなく体全体にニューロモデュレーションを起こしていることが明らかになったので、論文が出来上がったので、投稿に向けて準備中である。さらに、転移性腰脊椎悪性腫瘍患者に対するパルス高周波法 (PRF) 神経ブロックで、良好な疼痛コントロールを得ることができたので、まとめて、論文化して、国際雑誌に掲載された。また、PRF 神経ブロックが、どのように目的神経根の支配領域である皮膚での、感覚と痛覚の閾値が変化するかデータのデータが集まってきている状況である。

#### 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 2 件)

新井 健一、西原 真理、Intravenous lidocaine and magnesium for management of intractable trigeminal neuralgia: a case series of nine patients, Journal of Anesthesia, 査読あり、27 巻、2013、960-2.

新井 健一、西原 真理、Dorsal root ganglion pulsed radiofrequency for the management of intractable vertebral metastatic pain: a case series, Pain Medicine, 査読あり、16 巻、2015、1007-12.

[学会発表](計 1 件)

新井 健一、西原 真理、Dorsal root ganglion pulsed radiofrequency for the management of intractable vertebral metastatic pain: a case series, Pain Medicine, The 9th Congress of the European Pain Federation, ウィーン、オーストリア、2015.

[図書](計 件)

[産業財産権]  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

新井 健一 (Young-Chang Arai)  
愛知医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：50380316

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

西原 真理 (Makoto Nishihara)  
愛知医科大学・医学部・教授  
研究者番号：60380325

牛田 享宏 (Takahiro Ushida)  
愛知医科大学・医学部・教授  
研究者番号：60304680