

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461305

研究課題名(和文) 軸索興奮性測定・脳機能画像を用いた神経障害性疼痛の客観的総合評価システムの確立

研究課題名(英文) Objective evaluation methods of neuropathic pain by axonal excitability testing and brain imaging

研究代表者

桑原 聡 (Kuwabara, Satoshi)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：70282481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：神経障害性疼痛を客観的に評価する手法として、末梢感覚神経の軸索興奮性によるNa電流測定、痛覚選択刺激による脳電位測定、と脳血流SPECTの有用性を示し、臨床応用を行った。軸索Na電流は神経障害性疼痛患者で増大しており、この上行性刺激により、痛み刺激誘発脳電位では脱抑制の所見を、脳血流SPECTにおいては大脳辺縁系、特に帯状回前部の活性化が起こっている所見を得た。これらの手法を組み合わせることにより、神経障害性疼痛の滑翔および中枢神経における病態を評価できるものと思われた。また、これらの手法により治療効果を客観的に判定することが可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：We aimed to develop methods to evaluate changes in the peripheral and central nervous systems by using axonal excitability testing, pain-related brain potentials, and functional brain imagings. Compared with normal controls, patients with neuropathic pain showed significantly increased sodium currents in the peripheral sensory axons, exaggerated pain-related brain potentials, and increased cerebral blood flow in the anterior cingulate gyrus. These findings suggest that peripheral generation of ectopic impulses could lead to central sensitization, particularly in the limbic system, and thereby chronic persistent pain.

研究分野：医歯薬学

キーワード：神経障害性疼痛 軸索興奮性測定 脳機能画像

1. 研究開始当初の背景

慢性疼痛とは日常生活の支障となる6ヶ月以上持続する疼痛であり、その原因の多くを末梢神経疾患がしめる。現在全国で100万人以上の末梢神経障害による慢性疼痛患者が存在し、神経障害性疼痛により日常生活動作及び quality of life が著しく障害されており、それによる社会的損失は計り知れないほどに大きい。末梢神経障害後の疼痛は、一次性には Na チャネルの機能亢進による末梢痛覚線維の自発発射によって始まり、長期経過中に大脳辺縁系に感作が及ぶことにより惹起されるとされているが、慢性疼痛患者における病態の体系的検討はなされていない点が大きな問題点である。神経原性疼痛の初期病態は神経軸索の興奮性の増大によってもたらされるが、その機序の一つとして軸索再生に伴う Na チャネルの過剰発現が示されており、我々もマウス Waller 変性モデルにおいて軸索再生時の Na チャネル強発現を確認している。この末梢性病態は長期経過中に中枢神経の感作を惹起して疼痛の慢性化に関与するとされるが、これらの病態を患者において評価した研究はほとんど行われていないのが現状であった。

2. 研究の目的

神経障害性疼痛動物モデルの感覚神経軸索においては持続性 Na 電流が増大していることが報告されており、この異常な Na 電流が軸索の自発発射を来たして神経障害性疼痛の末梢機序と考えられるため、ヒト末梢神経 Na 電流測定は病態評価に有用であることが予想される。

また中枢における感作の特定の脳部位の活性化を評価するために、選択的痛覚線維刺激による大脳誘発電位ならびに脳機能画像は、疼痛の中枢性機序を解析するために有用であると考えられる。

本研究では、末梢神経 Na 電流測定、痛み関連脳電位、IMP 脳血流 SPECT を用いて疼痛の末梢および中枢における病態機序を体系的に明らかにすること、慢性疼痛の客観的評価法を確立することを目的とした。また治療前後における所見を比較検討することによって、治療の作用点を探索することを目的とした。

3. 研究の方法

臨床症状、末梢神経伝導検査により神経障害が確認された神経障害性疼痛患者30名において正中神経感覚神経軸索にてコンピューター制御軸索興奮性測定法を用いた末梢感覚神経軸索 Na 電流測定を施行し、軸索持続性 Na 電流による興奮性評価を行なった。また近年開発された表皮内選択的痛覚刺激装置 (Neuro-7000、日本光電社) を用いて

脳電位を記録した。さらに脳血流 IMP-SPECT により脳内の活性化部位を特定した。

また、20症例において覚線維選択的刺激装置を用いた疼痛関連脳電位の記録を、5症例において脳血流画像 (SPECT) による大脳辺縁系活性化の評価を行い、患者の疼痛の末梢性および中枢性病態を解析した。

正常対照として軸索興奮性測定では30名、疼痛関連脳電位では30名、脳血流 IMP-SPECT において評価を行った。本研究においては千葉大学医学部倫理委員会の承認を得た。また被験者全員から書名による同意を得た。

4. 研究成果

神経障害性疼痛を有する患者において感覚神経線維軸索における持続性 Na 電流は正常対照と比較して有意に増加していた。軸索族性 Na 電流は神経興奮性を規定する大きな因子であり、末梢神経において興奮性が高まり自発発射を惹起していることを反映するものと思われる。

A-delta 線維、C 線維選択的刺激による痛み関連脳誘発電位では、A-delta 線維、C 線維による大脳誘発電位の潜時、振幅には正常対照と比較して有意な変化はなかったが、A-delta 線維 / C 線維誘発電位振幅比は低下していた。A 線維は C 線維に対して抑制的に作用しており、これらの結果は A 線維による C 線維への抑制系が低下していること、およびそれにより疼痛が惹起されることを示す所見であると思われる。

脳血流 SPECT において大脳辺縁系、特に帯状回前部、島における血流変化が認められ、この部位の活性化が慢性疼痛に関与していることが示唆された。

これらの結果は、神経障害性疼痛の発生とその遷延化の末梢神経系および中枢神経系における病態を体系的に示したとともにこれらの評価法を組み合わせることで、疼痛の感作が進んでいく過程のどのステージにあるかを推定することが可能であると思われる。

これらの手法を用いることにより、神経障害性疼痛の客観的評価と、治療効果の科学的判定と、どの病態に効果があったかを評価することが可能となるものと思われる。さらにこれらの手法を脳血管障害や「多発性硬化症による中枢性疼痛を有する患者にも適用して、新規の病態解明と候補治療薬のスクリーニングにも応用していく予定である。

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7件)

Omori S, Iose S, Misawa S, Watanabe K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Beppu M, Amino H, Kuwabara S. Pain-related evoked potentials after intraepidermal electrical stimulation to A δ and C fibers in patients with neuropathic pain. Neuroscience Research. 2017 (印刷中) doi: 10.1016/j.neures.2017.03.007. 査読有

Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group.. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurology. 2016;15(11):1129-37. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30157-0. 査読有

Poudel A, Asahina M, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Katagiri A, Araki N, Hirano S, Kuwabara S. Skin sympathetic function in complex regional pain syndrome type 1. Clinical Autonomic Research. 2015;25(6):367-71. doi: 10.1007/s10286-015-0314-x. 査読有

Mitsuma S, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Sekiguchi Y, Iwai Y, Beppu M, Watanabe K, Amino H, Kuwabara S. Altered axonal excitability properties and nerve edema in POEMS syndrome. Clinical Neurophysiology. 2015;126(10):2014-8. doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.018. 査読有

Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2015;86(11):1186-95. doi: 10.1136/jnnp-2014-310097. 査読有

Kuwabara S, Misawa S. Acquired and genetic channelopathies: in vivo assessment of axonal excitability. Experimental Neurology. 2015;263:368-71. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.11.001. 査読有

Nasu S, Misawa S, Nakaseko C, Shibuya K,

Iose S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Ohmori S, Iwai Y, Beppu M, Shimizu N, Ohwada C, Takeda Y, Fujimaki Y, Kuwabara S. Bortezomib-induced neuropathy: axonal membrane depolarization precedes development of neuropathy. Clinical Neurophysiology. 2014;125(2):381-7. doi:10.1016/j.clinph.2013.07.014. 査読有

〔学会発表〕(計3件)

磯瀬沙希里、大森茂樹、三澤園子、関口縁、別府美奈子、渡辺慶介、網野寛、水地智樹、桑原聡。POEMS 症候群における小径有髄線維と神経障害性疼痛の病態機序。第46回日本臨床神経生理学学会。2016年10月29日、「ホテル八マツ(福島県郡山市)」。

仲野義和、平野成樹、古川省吾、小島一步、石川愛、桑原聡。大脳皮質基底核症候群の線条体ドパミン神経活動は同側背外側前頭前野の血流と関連する。第57回日本神経学会学術大会。2016年5月18日、「神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)」。

磯瀬沙希里、大森茂樹、三澤園子、関口縁、別府美奈子、岩井雄太、渡辺慶介、網野寛、新井公人、桑原聡。POEMS 症候群における神経障害性疼痛：疼痛関連誘発電位からの検討。第26回千葉臨床神経生理研究会。2015年11月19日、「オークラ千葉ホテル(千葉県千葉市)」。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

桑原 聡 (KUWABARA Satoshi)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：70282481

(2)研究分担者

三澤 園子 (MISAWA Sonoko)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：3375753

平野 成樹 (HIRANO Shigeki)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：6375756