

令和 2 年 4 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09791

研究課題名(和文) 脳機能画像・疼痛誘発脳電位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) Brain imagings and evoked potentials in patients with neuropathic pain

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：末梢神経障害により四肢の疼痛を呈する患者における疼痛評価法として、電気刺激脳誘発電位における脳の反応と、脳血流測定により痛みにより活性化される脳部位を検討することで、慢性疼痛の病態を検討した。疼痛患者において大脳の中で前部帯状回の血流が増加していた。これらの手法を用いて疼痛の多面的・客観的評価を行うことにより、新たな疼痛評価法を確立し、神経障害性疼痛治療の定量的効果判定を行えることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、疼痛を客観的に評価する方法は存在しない。我々は痛みを伝達する神経の電気刺激による脳誘発電位と脳血流測定法を用いて、末梢神経障害による慢性疼痛を有する患者において脳のどの部位がどの程度活性化されているかを検討した。疼痛患者では大脳辺縁系の中でも帯状回前部の血流と反応が亢進しており、これが疼痛の慢性化に関わっていることが示唆された。今後これらの方法を用いて痛みを客観的に評価することが可能であり、治療効果の判定にも応用できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the pathophysiology of neuropathic pain, by recordings of brain response to selective pain fiber electric stimulation, and measurements of cerebral blood flow were investigated in patients with chronic pain due to peripheral neuropathy. In patients with chronic neuropathic pain, the anterior cingulate gyrus was significantly activated, that suggest sensitization of this region is responsible for generation of neuropathic chronic pain. The techniques are expected to be used for assessment of the extent and nature of neuropathic pain, and will provide new insights into the pathophysiology of neuropathic pain, and its therapeutic options.

研究分野：神経内科学

キーワード：神経障害性疼痛 脳機能画像 脳血流 痛覚脳誘発電位 大脳辺縁系

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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、大脳における疼痛の感作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

(1) 痛覚線維選択的電気刺激による脳誘発電位

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58名において近年開発された表皮内選択的痛覚刺激電気装置 (Neuro-7000、日本光電社) を用いて小径有髄線維・無髄線維刺激脳電位を記録した。それぞれの刺激に対する脳反応の潜時、振幅、および振幅比を測定した。

(2) 脳機能画像による疼痛の客観的評価：

神経障害性疼痛患者40症例において脳血流画像 (SPECT) を用いて脳内の活性化部位を評価し、すでにデータベース化されている正常対照のデータと統計的比較解析を行うことにより活性化されている脳部位を特定した。作業仮説である大脳辺縁系については解剖学的にどう手された各部位における詳細な検討をおこなった。

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

(1) 痛覚線維選択的電気刺激による脳誘発電位

同一被験者において小径有髄線維および無髄線維刺激による誘発電位の潜時、振幅、及び振幅比をそれぞれ評価することによって、各パラメータの相関関係を解析した結果、神経障害性疼痛患者において小径有髄線維刺激の脳電位の振幅が低下するものの、無髄線維刺激の電位振幅は相対的に増大していることが示された。これらの結果は、神経障害性疼痛が小径有髄線維から無髄線維への抑制が低下することによって生じているという作業仮説を支持するものであった。すなわち 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 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た。

(2) 脳機能画像による疼痛の客観的評価：

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。

脳血流 SPECT を用いて脳内の活性化部位を評価し、すでにデータベース化されている正常対照のデータと統計的比較解析を行うことにより、慢性疼痛患者において大脳辺縁系の中でも帯状回前部において血流が増加しており、患者の自覚的疼痛評価スケールと血流増加の程度が相関することを見出した。また、ノルアドレナリン・セロトニン取り込み阻害薬による治療後に、この血流変化が正常化の方向に向かうことを示した。2018年に公表した慢性疼痛を呈する代表的疾患である糖尿病性ニューロパチーにおける結果 (Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry) その他の疾患について解析中である。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

〔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 0件）

1. 著者名 Watanabe K, Hirano S, Kojima K, Nagashima K, Mukai H, Sato T, Takemoto M, Matsumoto K, Iimori T, Iose S, Omori S, Shibuya K, Sekiguchi Y, Beppu M, Amino H, Suichi T, Yokote K, Uno T, Kuwabara S, Misawa S.	4. 巻 89
2. 論文標題 Altered cerebral blood flow in the anterior cingulate cortex is associated with neuropathic pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1082-1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2017-316601	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 -

1. 著者名 Omori S, Iose S, Misawa S, Watanabe K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Beppu M, Amino	4. 巻 121
2. 論文標題 Pain-related evoked potentials after intraepidermal electrical	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 43-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.03.007	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0件

〔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
研究分担者	三澤 園子 (Sonoko Misawa) (30375753)	千葉大学・医学部附属病院・准教授 (12501)	
研究分担者	平野 成樹 (Shigeki Hirano) (60375756)	千葉大学・医学部附属病院・講師 (12501)	