

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07898

研究課題名(和文)末梢神経軸索興奮性、脳機能画像による神経障害性疼痛の病態解明と個別化治療の確立

研究課題名(英文) The pathophysiology of neuropathic pain assessed by peripheral nerve axonal excitability and brain blood flow

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) 3,300,000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、新規治療開発において治療効果の判定にも応用できることが期待される。

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 痛覚誘発脳電位 脳機能画像 脳血流 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占める。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 quality of life が著しく障害されており、そのための社会的損失は計り知れない。末梢神経障害後の疼痛は、初期イベントとして末梢感覚神経 Na チャネルの機能亢進による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慢性化することが推定されているが、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る。

2. 研究の目的

神経障害性疼痛患者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少数例の研究において報告されており、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の手法として脳機能画像(血流・代謝)は、疼痛の中枢性機序を解析するために有用であることが期待される。

本研究では、末梢神経 Na 電流測定、IMP 脳血流 SPECT を併用し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) 閾値追跡法による末梢感覚神経軸索における Na 電流評価

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 68 名において近年開発された閾値追跡法による「強さ・時間曲線の時定数」測定により軸索持続性 Na 電流測定を行った。また Na 電流の正常値を確立するために健常者 58 名において基準値の設定を行なった。

(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。

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) 軸索 Na 電流測定による末梢感覚神経における興奮性増大評価：

末梢感覚神経の軸索興奮性の検討は、令和 4 年度までに前年度分を加えて強さ・時間曲線により推定される軸索持続性 Na 電流について正常対照群 50 名において各年代・性別における正常値を確立した。糖尿病性末梢神経障害、化学療法による薬剤性ニューロパチー末梢神経障害性疼痛患者 68 名(急性疼痛群 20 名、慢性疼痛群 48 名)において同様の評価を行い、疼痛患者において軸索持続性 Na 電流の解析を行った。その結果、神経障害性疼痛患者において持続性 Na 電流は有意に増大しており、特に急性疼痛群において増加が顕著であった。慢性疼痛群においては持続性 Na 電流増加の傾向が認められたが、より軽度であり、約 40% の患者において Na 電流増加の所見は認められなかった。これらの結果は、神経障害性疼痛の急性期においては初期変化として Na 電流の増加と軸索興奮性増大が疼痛の主因であること、経過中で Na 電流増大は徐々に目立たなくなり、中枢性感作が疼痛の主病態となることが推定された。糖尿病性末梢神経障害、化学療法による薬剤性ニューロパチー末梢神経障害性疼痛患者 68 名(急性疼痛群 20 名、慢性疼痛群 48 名)において同様の評価を行い、疼痛患者において軸索持続性 Na 電流の解析を行った。その結果、神経障害性疼痛患者において持続性 Na 電流は有意に増大しており、特に急性疼痛群において増加が顕著であった。慢性疼痛群においては持続性 Na 電流増加の傾向が認められたが、より軽度であり、約 40% の患者において Na 電流増加の所見は認められなかった。これらの結果は、神経障害性疼痛の急性期においては初期変化として Na 電流の増加と軸索興奮性増大が疼痛の主因であること、経過中で Na 電流増大は徐々に目立たなくなり、中枢性感作が疼痛の主病態となることが推定された。

(2) 脳機能画像による疼痛の客観的評価：

令和4年度年度までに神経障害性疼痛患者58名において脳血流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、20名の患者においてノルアドレナリン・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年に探索的研究の結果として疼痛患者20名患者における結果をもとに公表した結果(Watanabe et al., Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2018)を支持する所見であり、現在最終的結果を解析中である。

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 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kiernan MC, Bostock H, Park SB, Kaji R, Krarup C, Krishnan AV, Kuwabara S, Lin CS, Misawa S, Moldovan M, Sung J, Vucic S, Wainger BJ, Waxman S, Burke D	4. 巻 1
2. 論文標題 Measurement of axonal excitability: Consensus guidelines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 308-323
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2019.07.023	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 該当する

1. 著者名 Kojima K, Hirano S, Kimura Y, Seki C, Ikoma Y, Takahata K, Ito T, Yokokawa K, Hashimoto H, Kawamura K, Zhang MR, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T, Yamada M	4. 巻 3
2. 論文標題 Brain 5-HT2A receptor binding and its neural network related to behavioral inhibition system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Imaging Behavior	6. 最初と最後の頁 1337-1348
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11682-021-00609-2	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 (Misawa Sonoko) (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 (Hirano Shigeki) (60375756)	千葉大学・医学部附属病院・講師 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------