

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08993

研究課題名（和文）帯状疱疹後神経痛におけるfunctional MRIによる脊髄刺激療法の効果予測

研究課題名（英文）Prediction of efficacy of spinal cord stimulation therapy by functional MRI in postherpetic neuralgia

研究代表者

佐藤 仁昭（Sato, Hitoaki）

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80403286

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,400,000円

研究成果の概要（和文）：帯状疱疹後神経痛を含む難治性神経障害性疼痛の患者で、試験的脊髄刺激療法と試験刺激前のfunctional MRIを用いた安静時脳機能画像の撮像を行った症例のデータを集積し、試験的脊髄刺激療法の有効性と事前の安静時脳機能画像より得られた安静時脳機能結合との間に相関があるかを解析した。慢性神経障害性疼痛患者における試験的脊髄刺激療法の有効性と非有効性を、事前の脳機能画像の特徴で比較した報告はこれまでにない。この研究成果は現在英文誌に投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性の神経障害性疼痛の患者の中で、脊髄刺激療法が有効であった症例と無効であった症例とをfunctional MRIで比較した時、計測した安静時脳機能結合に差があることがわかった。治療前のfunctional MRIでの計測が、難治性神経障害性疼痛に対する脊髄刺激療法の効果予測因子として活用されるようになれば、有効な症例のみに限定して脊髄刺激療法を行うことが可能となるため、より質の高い医療の提供と医療費の削減につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Data from patients with intractable neuropathic pain, including postherpetic neuralgia, who underwent experimental spinal cord stimulation therapy and resting-state brain function imaging using functional MRI before the experimental stimulation were collected and analyzed to see if there was a correlation between the efficacy of the experimental spinal cord stimulation therapy and the resting-state brain function coupling obtained from the prior resting-state brain function imaging. The results were analyzed to see if there was a correlation between the efficacy of the experimental spinal cord stimulation therapy and the resting brain functional connectivity obtained from prior resting brain imaging. This is the first report comparing the efficacy and ineffectiveness of experimental spinal cord stimulation therapy in patients with chronic neuropathic pain based on the characteristics of prior functional brain imaging.

研究分野：慢性疼痛

キーワード：慢性疼痛 神経障害性疼痛 functional MRI 脳機能結合 脊髄刺激療法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia: 以下 PHN) は帯状疱疹の合併症であり、水痘・帯状疱疹ウイルスによる神経障害を原因とする神経障害性疼痛である。帯状疱疹を発症した患者のうち、90 日経過した時点でも中等度以上の痛みが残る患者の割合は 9.2%と報告されており、発症から 6 カ月経過すると痛みが自然軽快する可能性は低くなるとされる。PHN に特異的な治療はなく症状 (痛み) の緩和が主体となるが、PHN に特異的な治療はなく、症状 (痛み) の緩和が主体となる。緩和は薬物療法が主体であるが、強い痛みのために日常生活に著しい障害が生じていたり、投与薬剤の副作用のために内服治療での緩和が困難な患者に対しては、神経ブロックといった侵襲を伴う治療も行われている。しかし、神経ブロックに関して有効性を証明するエビデンスレベルの高い研究は存在しない。近年、薬物療法や神経ブロックで十分な緩和が得られない患者に対し、SCS が有効であったとする報告が散見される。SCS は PHN に対してあまり有効ではないとの意見が多かった治療法であるが、近年の SCS の機器の進歩は目覚ましく、多様な刺激を行うことが可能になり、有効な症例が増えたと考えられる。痛みの伝導路である脊髄視床路には外側系と内側系の 2 つの経路があるが、外側系は痛みの強さや刺激が加わった部位を認識するのに役立ち、弁別的側面を担うと考えられている。そして、視床における外側系の中継核である後外側腹側核、後内側腹側核は、従来の SCS 刺激である tonic stimulation で発火する。一方、内側系は痛みに伴う不快感など、情動・認知的側面を担っていると考えられており、その視床での中継核である内側後腹側核、腹側中心背内側核は、最近の新しい刺激法である high dose stimulation で発火することが報告されている。新たな刺激法が可能になったことで、これまで SCS が無効であった PHN にも有効な可能性が拡大した。しかし、SCS が有効である症例、どの刺激法が有効であるかを事前に予測する方法はなく、また全ての機能を兼ね備えた機種は存在しないことから、試験的治療として経皮的に挿入し、使用機種で可能な刺激法で効果を確認するしかないのが現状である。

近年 fMRI でヒト、動物の脳活動に関連した血流動態反応を評価する研究がすすめられている。治療前に fMRI で計測した脳機能的結合が、腰痛や頸椎症の予後を予測しうる事が報告されている。PHN において、SCS が有効である症例の見極めは困難で、また侵襲を伴い高コストなため、様々な刺激法を含めた SCS への応答を事前に予測しうる非侵襲的な簡便な手法が同定されれば非常に有益であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、内服治療や神経ブロックで十分な痛みの緩和が得られない PHN 患者において、脊髄刺激療法が有効な例を治療前に予測するための、特徴的な脳機能的結合の解明である。「fMRI で計測した脳機能的結合が、脊髄刺激療法による帯状疱疹後神経痛治療応答への予測因子となる。有効な刺激法の予測因子となる。」と仮定し、帯状疱疹後神経痛患者の SCS 施行前の安静時脳機能的結合を計測し、SCS が有効であった患者と有効でなかった患者の治療前の脳機能的結合の差異、有効であった刺激法と治療前の脳機能的結合の特徴を解明する。

3. 研究の方法

対象患者) 帯状疱疹発症から 30 日以上 90 日未満で神経障害部位に痛みが残存する患者を亜急性期 PHN、90 日以上の患者を慢性期 PHN と定義し、亜急性期及び慢性期 PHN 患者を対象とする。
・通院での内服治療および神経ブロックで十分な痛みの緩和が得られず、脊髄刺激療法での入院治療を希望する者。

・本試験に同意した者

除外基準) 以下のいずれかに該当した場合は、除外とする。

・閉所恐怖症や体内金属のために MRI 撮像ができない者。

・免疫機能障害 (免疫不全) を有する者。

・抗血小板剤や抗凝固薬を内服中で 6 週間の休薬による健康被害が予想される者。

臨床症状変化は自己記入式質問票を用いて は各刺激法の前後で、 ~ は入院時及び退院時を評価する。

NRS (numerical rating scale: NRS): 痛みの強さの指標として

K6 (日本語版気分不安障害調査票): 情動

EQ5D: 生活の質 (quality of life: QOL)

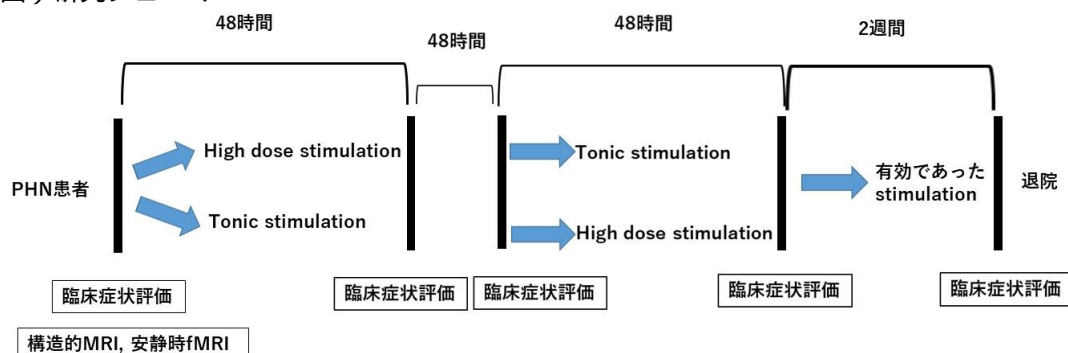
簡易型 McGill 痛みの質問票 (SF-MPQ): 痛みの性質とその強さを

疼痛破局的思考尺度 (PCS): 疼痛破局的思考に関連するスコアとして得られた fMRI データを下記のソフトを用いて解析する。

SPM12(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)、Conn17c(<https://www.nitrc.org/projects/conn>)
刺激法別に、SCS が有効であった患者と有効でなかった患者の治療前の脳機能的結合の差異を解明する。

臨床症状スコアとの相関を解析し、症状に関連した脳機能的結合の変化を解明する。

図) 研究シエマ



High dose stimulation 及び Tonic stimulation のどちらでまず開始するかは、コンピューターによって作成された乱数表に従い無作為化する。

4. 研究成果

帯状疱疹発症から30日以上90日未満で神経障害部位に痛みが残存する患者を亜急性期PHN、90日以上の患者を慢性期PHNと定義し、亜急性期及び慢性期PHN患者を対象として、試験的脊髄刺激療法と試験刺激前のfunctional MRIを用いた安静時脳機能画像の撮像を行った。脊髄刺激療法が有効であった患者と有効でなかった患者の治療前の脳機能的結合の差異、有効であった刺激法と治療前の脳機能的結合の特徴を解明するためのデータの集積を行った。

本研究は現在も続行中であるが、目標症例数に達していないためデータの解析は行っていない。一方、帯状疱疹後神経痛で、試験的脊髄刺激療法と試験刺激前のfunctional MRIを用いた安静時脳機能画像の撮像を行った症例の中で本試験に参加しなかった症例と、帯状疱疹後神経痛以外の難治性神経障害性疼痛の患者で、同様に試験的脊髄刺激療法と試験刺激前のfunctional MRIを用いた安静時脳機能画像の撮像を行った症例のデータを集積し、試験的脊髄刺激療法の有効性と事前の安静時脳機能画像より得られた安静時脳機能結合との間に相関があるかを解析した。慢性神経障害性疼痛患者における試験的脊髄刺激療法の有効性と非有効性を、事前の脳機能画像の特徴で比較した報告はこれまでにない。この報告は現在「Resting-state brain functional connectivity in patients with chronic intractable pain who respond to spinal cord stimulation therapy: A Retrospective Observational Study」という表題で、英文誌に投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究成果は現在英文誌に投稿中である。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------