

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591267

研究課題名(和文) 軸索興奮性測定を用いた糖尿病性神経障害、慢性疼痛の客観的評価と至適治療の確立

研究課題名(英文) Novel methods to evaluate neuropathic pain by nerve excitability testing

研究代表者

桑原 聡 (KUWABARA, SATOSHI)

千葉大学・医学(系)研究科(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) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：神経障害性疼痛の客観的評価として末梢感覚神経軸索の持続性Na電流測定と痛覚線維選択的刺激による大脳誘発電位の有用性を示した。軸索Na電流は神経障害性疼痛が患者で増大しており、Naチャンネル阻害剤である塩酸メキシレチン投与により有意に抑制された。また正常対照における痛覚刺激脳電位測定を施行し正常値を確立した。慢性疼痛患者において痛覚刺激による脳反応が亢進する患者が存在することを確認した。軸索持続性Na電流測定と痛覚刺激脳電位によって慢性疼痛の末梢性、中枢性機序の解析と疼痛の客観的評価が可能であるものと思われた。

研究成果の概要(英文)：Pain-related brain potentials, axonal excitability testing, and brain blood flow measurements were performed in patients with chronic neuropathic pain, and normal controls. Axonal persistent sodium currents were significantly increased in chronic pain patients, and the abnormally increased currents were suppressed by a Sodium channel blocker, mexiletine, associated with pain relief. In some patients with chronic pain, pain-related potentials were increased and blood flow of the limbic system was increased. These findings suggest peripheral generation of pain, and central sensitization, particularly in the limbic system.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：神経障害性疼痛 糖尿病性神経障害 軸索興奮性 臨床神経生理学

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。我が国の糖尿病患者数は1000万人を超えており糖尿病患者の約40%が症候性ニューロパチーを、5%が疼痛を有することを考えると全国で50万人以上の糖尿病性末梢神経障害による慢性疼痛患者が存在し、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チャン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、長期経過中に後根神経節、脊髄後角、さら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体系的検討はなされていない点が非常に大きな問題点である。神経原性疼痛 (neuropathic pain) 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チャン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チャンネル強発現を確認している(図1: Muscle Nerve 2007, 研究業績 17)。またその際に軸索持続性Na電流が3~5倍に増大することも確かめている。神経原性疼痛の末梢性機序にNa電流の増加が関わることはほぼ確立されている。

1990年代後半に非侵襲的かつリアルタイムに軸索イオンチャンネル機能を測定できる唯一の画期的な手法としてコンピューター制御軸索機能検査法が開発された。本法は、軸索に特定のイオンチャンネルを活性化または不活性化する条件刺激を加え一定の反応を誘発するのに必要な試験刺激の強度を測定することにより、軸索のNa、Kチャンネル電流、膜電位を評価する画期的な方法である。

2. 研究の目的

有痛性神経障害患者の感覚神経軸索においては持続性Na電流が正常者より有意に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を惹起している可能性がある。このような病態に対して、Naチャンネル阻害剤である塩酸メキシレチン投与により異常なNa電流を抑制することにより臨床的な疼痛の改善が得られる可能性が想定される。

本研究では、有痛性神経障害患者の正中神経感覚線維軸索の持続性Na電流測定を測定し、Naチャンネル阻害剤による治療前後における変化と臨床的効果との関連について検討する。

一部の症例において近年開発された表皮A-delta線維、C線維選択的刺激による痛み関連脳誘発電位を併用して、末梢での興奮性増大と大脳辺縁系起源の脳反応の総合的な検討から、これまで全く成しえなかったヒト

における疼痛の客観的評価系を開発し、個々の患者の病態に即した至適治療法の選択法を確立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糖尿病性神経障害が確認された神経原性慢性疼痛患者20名において右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。薬物治療としてNaチャンネル阻害剤である塩酸メキシレチン(300あるいは450mg/日)を用い、投与開始から4週間後に臨床効果と持続性Na電流の評価を行なった。疼痛の臨床評価には numerical rating scale を用いた。

また、10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。

4. 研究成果

神経障害性疼痛を有する糖尿病性神経障害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。Naチャンネル阻害剤である塩酸メキシレチンによる治療開始から1ヵ月後には軸索持続性Na電流は、治療前と比べて有意に低下し、その程度は疼痛の改善と相関していた。塩酸メキシレチンによる治療前後の正中神経感覚神経軸索における持続性Na電流の変化を図に示す。

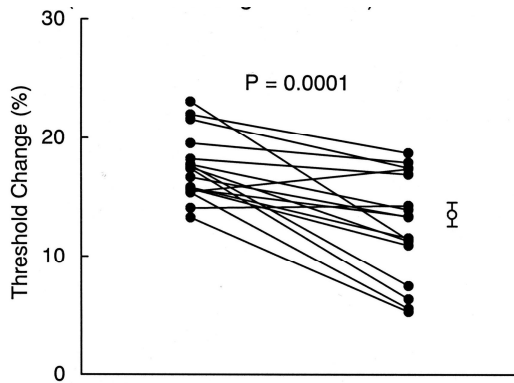
軸索持続性Na電流測定は神経障害性疼痛の客観的評価として有用であり、Naチャンネル阻害剤による治療効果を客観的に判定できることが示された。

10名の有痛性神経障害患者においてA-delta線維、C線維選択的刺激による痛み関連脳誘発電位を、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おりA線維によるC線維への抑制系の障害が示唆された。5名の有痛性神経障害患者における脳血流SPECTにおいて大脳辺縁系における明らかな血流変化は捉えられなかったが、この評価についてはデータ解析に必要な現在正常対照者のデータを集積中であり、さらに解析を進める予定である。

今回の検討により、感覚神経軸索持続性Na電流測定は、神経障害性疼痛の客観的評価に有用であることが示された。また、Naチャンネル阻害剤である塩酸メキシレチンは末梢神経の持続性Na電流を抑制することが確認され、末梢神経レベルを標的とした疼痛治療の候補になると思われた。

図. 軸索興奮性測定法: メキシレチン投与による軸索持続性 Na 電流の低下

メキシレチンによる治療開始 4 週間後に軸索持続性 Na 電流は有意に低下した。Na 電流の低下は疼痛の臨床的改善と相関していた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

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. Clin Neurophysiol. 2014 Feb;125(2):381-7. doi:10.1016/j.clinph.2013.07.014. 査読あり

Omori S, Iose S, Otsuru N, Nishihara M, Kuwabara S, Inui K, Kakigi R. Somatotopic representation of pain in the primary somatosensory cortex (S1) in humans. Clin Neurophysiol 2013;124):1422-30. doi:10.1016/j.clinph.2013.01.006. 査読あり

Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Mitsuma S, Hirano S, Ohmori S, Koga S, Iwai Y, Beppu M, Kuwabara S. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in Fisher syndrome: more predominant involvement of group Ia afferents than skin afferents. Clin Neurophysiol. 2013 Jul;124(7):1465-9. doi:10.1016/j.clinph.2013.01.020. 査読あり

Fujimaki Y, Kanai K, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Ohmori S, Noto Y, Kugio Y, Shimizu T, Matsubara S, Lin CS, Kuwabara S. Differences in excitability between median and superficial radial sensory axons. Clin Neurophysiol 2012;123:1440-5. doi: 10.1016/j.clinph.2011.11.002. 査読あり

〔学会発表〕(計 4 件)

大森茂樹、磯瀬沙希里、三澤園子、渋谷和幹、関口縁、那須彩子、別府美奈子、三津間さつき、岩井雄太、桑原聡。神経障害性疼痛の病態評価における小径線維刺激による疼痛関連誘発電位の有用性。第 39 回日本臨床神経生理学学会、2013 年 11 月 7 日、高知

磯瀬沙希里、三澤園子、大森茂樹、渋谷和幹、関口縁、別府美奈子、三津間さつき、岩井雄太、桑原聡。POEMS 症候群における神経障害性疼痛：疼痛関連誘発電位検査による検討 第 39 回日本臨床神経生理学学会、2013 年 11 月 7 日、高知

磯瀬沙希里、三澤園子、大森茂樹、渋谷和幹、関口縁、那須彩子、別府美奈子、三津間さつき、岩井雄太、桑原聡。表皮内刺激電極を用いた POEMS 症候群と CIDP における小径線維評価の検討。第 54 回日本神経学会学術集会。2013 年 5 月 30 日、東京

磯瀬沙希里、三澤園子、大森茂樹、金井数明、渋谷和幹、関口縁、那須彩子、別府美奈子、三津間さつき、乾幸二、柿木隆、桑原聡。表皮内電気刺激による痛覚誘発電位を用いた神経障害性疼痛の病態。第 53 回日本神経学会学術集会。2012 年 5 月 23 日、名古屋。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況
なし

取得状況
なし

〔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・大学院医学研究院・助教
研究者番号：30375753

伊藤 彰一 (ITOHO Sho-ichi)
千葉大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号：60376374