

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500595

研究課題名(和文) ハンセン病による神経障害の神経生理学的評価及び電気刺激を用いた治療についての研究

研究課題名(英文) Research on neurophysiological evaluation of the nerve damage caused by Leprosy and its treatment using electric stimulation

研究代表者

圓 純一郎 (EN, JUNICHIRO)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・客員研究員

研究者番号：30587879

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ハンセン病における末梢神経障害について、神経の再生メカニズムについては不明の点が多い。そこで、ハンセン病後遺症の神経障害を、神経伝達速度を用いて測定し、特異性について明らかにするとともに、総合電流刺激装置を用いた治療法により、残存している神経および筋肉を強化することで、機能改善が図られていくかを目的として研究を行った。

現在までの測定において、運動・感覚障害が見られないが神経伝達速度の低下が見られる症例や、感覚低下があるものの正常な症例等興味深い結果も出ている。しかし、研究途中で測定装置に不具合が生じ、データ収集が中断している状況である。

研究成果の概要(英文)：There are still unsolved areas on regeneration mechanism of peripheral neuropathy caused by leprosy. There are two elements for the purpose of this study. The first element is to identify Leprosy-specific sequelae of nerve damage using Nerve Conduction Velocity (NCV). The second is to research whether strengthening residual nerve and muscle using Electrical Muscle Stimulation (EMS) will lead to functional improvement.

Up to the present date, the measurement revealed some interesting results including a case of a decline in NCV without any mobility or sensory disorder, and a case of normal NCV but decrease in sensation. As of June 2015, however, the data collection is interrupted due to the problem with the measurement device.

研究分野：複合領域

キーワード：ハンセン病末梢神経障害 神経生理学評価 電気刺激治療 国際研究者交流 ミャンマー国

1. 研究開始当初の背景

ハンセン病において、末梢神経が障害されることは分かっているが、その程度及び神経の再生メカニズムについてはまだ明らかでないことが数多くある。神経伝達速度を用いた診断について、インドの The Foundation for Medical Research において Khambati FA が「Sensitivity and specificity of nerve palpation, monofilament testing and voluntary muscle testing in detecting peripheral nerve abnormality, using nerve conduction studies as gold standard; a study in 357 patients.」として神経伝達速度と神経障害の診断について研究を行っている。しかし、神経障害の診断に有効であるとの結論には至っているが、予後予測まで含めた研究にはなっていない。

2. 研究の目的

ハンセン病における末梢神経障害について、その程度及び神経の再生メカニズムについてはまだ明らかでないことが数多くある。現在までの治療から、神経の障害の程度が低いにも関わらず廃用性の二次的障害から筋萎縮及び運動障害があるのではないかと考えられる症例を数多く経験してきた。そこで、ハンセン病の神経障害を神経伝達速度や筋電図を用いて測定し、他の末梢神経損傷における疾患との比較を行い、今後の新しい治療方法を検討する。具体的には以下の点について明らかにする。

(1) ハンセン病の型及び障害の程度と神経伝達速度の関係についての解析

(2) ハンセン病の運動麻痺に対する総合電流刺激装置 (EMS) を用いた治療法の検討

3. 研究の方法

本研究は、ハンセン病における末梢神経障害の特異性と治療による筋力強化及び神経再生メカニズムを科学的に解明するという2つの面から検討を行うものである。

(1) ハンセン病患者における神経障害を神経伝達速度や筋電図などの神経生理学的手法を用いて測定し、他の末梢神経損傷における疾患との比較を行い、基礎的データを蓄積していくことで、ハンセン病における末梢神経障害の特異性について明らかにしていく。また、診断や予後予測についての新たな指標を作成していくことも同時に検討を行う。

具体的には、ミャンマー連邦・ヤンゴン総合病院皮膚科特別外来においてハンセン病新規患者の神経伝達速度の測定を行う。新規患者については、病型の分類におけるデータ数を増やすことで神経伝達速度と神経障害パターンを明らかにする。さらに、治療経過におけるデータを収集することでハンセン病における神経再生が行われるのかを検討し、神経障害メカニズムの解明を図っていく。

(2) さらに、総合電流刺激装置 (EMS) を

用いた治療法により、残存している神経および筋肉を強化することで、機能の改善が図られていくことは経験済みである。この点についても、神経生理学的手法を用いて科学的に解明していく。

総合電流刺激装置 (EMS) を用いた治療方法として、母指と小指の対立に使われる母指球筋に対して EMS により筋力増強を行うことによる治療経過のデータ収集を複数名に行うことで、治療効果の判定を行う。また長期間の治療を行うことによる治療効果の判定及び廃用性の二次的障害からの筋萎縮及び運動障害の判定も行なっていく。さらには、神経の再生が行われているのかを神経生理学的手法を用いて判定していく。

4. 研究成果

(1) ハンセン病の型及び障害の程度と神経伝達速度の関係についての解析として以下の方法で実施した。

1) 運動機能障害の程度を測定するために、理学療法士による筋力テスト (VMT) と日本光電製筋電図・誘発電位検査装置 MEB-9100 を使用して神経伝導検査 (NCV) を行う。

2) 同時に、母指及び小指の筋肉の厚さは、スライドキャリパーを用いて測定する。

3) 従来理学療法 (PT) による治療は理学療法士によりすべての患者に行う。

4) 神経筋刺激療法 (EMS: Electrical Muscle Stimulation) による治療は患者が同意した後開始される。

5) EMS デバイスを使用する治療は、1週間に2回、12週間行われる。

6) EMS を拒否した人は、対照群とみなして、少なくとも12週間まで従来の理学療法のみ行う。

7) 12週間の治療の終了時に VMT、母指及び小指の筋肉量の測定及び NCV を機能的および物理的な回復を評価するために再度測定する。

(2) また、ハンセン病の運動麻痺に対する総合電流刺激装置 (EMS) を用いた治療法の検討として以下の方法で治療を実施した。

1) 電極を張り付ける面をアルコール綿で拭き取る

2) 低周波導子パルスを母指及び小指の筋にあたるように張り付ける

3) 2.5~6mA の電流を10分流す

Ramp Up Time On Time Ramp Down Time
Off Time を 1.2s 4.0s 0.8s

4.0s の時間でそれぞれ実施する。

ミャンマー側の倫理審査が大幅に遅れ、データ収集が始まったのが2014年3月からとなっている。

しかし現在までの測定において、運動障害、感覚障害ともに見られないが、閾値を下回る明らかな神経伝達速度の低下が見られる症例や、機能障害が限定的であり、その局在している支配神経の神経伝達速度は測定不能

であったものの、それ以外の障害されていない神経は全て正常域である症例を経験してきている。さらに、感覚が低下しているにも関わらずデータ上は異常がない症例や、運動機能及び感覚は低下していないのにデータを測定することが出来ない症例等興味深い検査結果も出ている。

現在データ収集中であるが、データ収集途中で測定装置の筋電図・誘発電位検査装置 MEB-9100 に不具合が生じ、データ収集が中断している状況であるため実験データはまだほとんど集まっていない。

しかし、日本のハンセン病後遺症患者における運動機能障害が廃用性の二次的障害であるという興味深い実験結果は出ている。母指と小指の対立に使われる母指球筋に対して EMS を用いて筋力増強を行ったところ、6 ヶ月間の治療により筋腹が 2.0cm から 2.6cm、3.0cm から 3.6cm と明らかに増加した。しかし、筋肉量は増えても神経障害が重度なため運動機能の回復にはつながっていない。

今回、ミャンマーにおいて早期に治療を開始することで、運動機能の回復に繋がる可能性が期待されており、またそのことはハンセン病における末梢神経細胞の再生メカニズムの解明につながると考えられる。

このようなこれまでの測定結果から、ハンセン病の神経障害がもたらす運動麻痺について、後遺症患者との比較による基礎的データを蓄積していくことで、診断や予後予測についての新たな指標を作成し、より客観的かつ有効な後遺症対策を行うことができると考えられる。

現在において測定装置の筋電図・誘発電位検査装置 MEB-9100 に不具合が生じている状況であるが、修理が完了次第データ収集を再開していくことになっている。

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6件)

Suzuki K, Saso A, Hoshino K, Sakurai J, Tanigawa K, Luo Y, Ishido Y, Mori S, Hirata K and Ishii N. Paleopathological evidence and detection of Mycobacterium leprae DNA from archaeological skeletal remains of Nabe-kaburi (head-covered with iron pots) burials in Japan. PLoS ONE 9(2), e88356, 2014. 査読有

北島信一、圓 純一郎、北島詩織、スマナ・バルア、後藤正道 : WHO のハンセン病専門委員会第 8 回報告書について - 1998 年版との比較 - 日本ハンセン病学会雑誌 83:14-19, 2014.3. 査読有

後藤正道、野上玲子、岡野美子、儀同政

一、四津里英、石田 裕、北島信一、甲斐雅規、石井則久、尾崎元昭、畑野研太郎 : ハンセン病治療指針 第 3 版 . 日本ハンセン病学会雑誌 2013 Dec 82(3):143-184. 査読有

後藤正道、北島信一、圓 純一郎 : ハンセン病(らい菌) 日本臨牀別冊 神経症候群(第 2 版) I, 817-821, 2013.12. 査読有

Suzuki K, Akama T, Kawashima A, Yoshihara A, Yotsu RR, Ishii N: Current status of leprosy: epidemiology, basic science and clinical perspectives. J Dermatol 39(2), 121-129, 2012. 査読有

鈴木幸一、赤間 剛 : ブルーリ潰瘍の感染経路、自然宿主について. IASR 33, 90-91, 2012. 査読有

[学会発表](計10件)

圓 純一郎、鈴木幸一、北島信一、Lin Htet, Kyaw Kyaw, 米澤 傑、後藤正道 : ハンセン病による末梢神経障害の神経生理学的評価及び電気刺激を用いた治療についての研究(第 1 報) 第 87 回日本ハンセン病学会総会 2014.9.28-30 所沢市

En J, Goto M, Kitamoto S, Yonezawa S: SCHWANN CELLS ARE DAMAGED BY MYCOLACTONE PRODUCED BY MYCOBACTERIUM ULCERANS - MECHANISM OF PAINLESSNESS IN BURULI ULCER. 18th International Leprosy Congress, 2013.9.16-19, Brussels

Goto M, Sugio Y, Sawada S, Yoshinaga Y, Miyauchi T, Masuda H: EFFECT OF PREGABALIN ON THE CHRONIC NEUROPATHIC PAIN OF LEPROSY. in Symposium 'Nerve Injury and Leprosy', 18th International Leprosy Congress, 2013.9.16-19, Brussels

Masamichi Goto, Junichiro En: Schwann Cells are Damaged by MYCOLACTONE Produced by Mycobacterium ulcerans. US-JAPAN COOPERATIVE MEDICAL SCIENCE PROGRAM: TUBERCULOSIS AND LEPROSY PANEL MEETING IN JAPAN, SAPPORO, 2013.8.17-18

鈴木幸一、谷川和也、Yang Degang、赤間剛、川島晃、石藤雄子、牧野正彦、石井

則久：らい菌感染マクロファージ内の脂質維持機構とクロファジンによる阻害
第 86 回日本ハンセン病学会総会
2013.5.30-31 さいたま市

圓 純一郎、北本祥、米澤傑、後藤正道：
ブルーリ潰瘍 (M.ulcerans 感染症) における神経障害機構の研究～培養細胞における Mycolactone による Apoptosis の検出～ 第 86 回日本ハンセン病学会総会
2013.5.30-31 さいたま市

Masamichi Goto, Junichiro En: Schwann cells are damaged by mycolactone. Annual Meeting of the WHO Global Buruli ulcer Initiative, March 26-27, 2013, Geneva, Switzerland

鈴木幸一、Yang Degang、石藤雄子、大塚幹夫、塘忠顕、斎藤一三、小林睦生、赤間剛、原武史、中永和枝、星野仁彦、四津理英、牧野正彦、石井則久：Buruli 潰瘍家族発生例の住居敷地内からの Mycobacterium ulcerans DNA 検出 第 85 回日本ハンセン病学会総会
2012.6.22-23 札幌市

鈴木幸一、谷川和也、石藤雄子、森修一、佐宗亜衣子、星野敬吾、櫻井準也、平田和明、石井則久：鍋被り葬人骨からのらい菌 DNA の証明 第 85 回日本ハンセン病学会総会 2012.6.22-23 札幌市

圓 純一郎、北本祥、岸義人、米澤傑、後藤正道：ブルーリ潰瘍 (M.ulcerans 感染症) における神経障害機構の研究～培養細胞における Mycolactone の細胞毒性について～ 第 85 回日本ハンセン病学会総会 2012.6.22-23 札幌市

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

圓 純一郎 (EN, Junichiro)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：30587879

(2) 研究分担者

鈴木 幸一 (SUZUKI, Koichi)
国立感染症研究所・ハンセン病研究センター・室長
研究者番号：20206478

後藤 正道 (GOTO, Masamichi)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・客員研究員
研究者番号：80325779

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

北島 信一 (KITAJIMA, Shinichi)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・客員研究員
研究者番号：