

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790874

研究課題名(和文) 効率的治療法確立を目的とした糖尿病性神経障害の疼痛機序の生理学的検討

研究課題名(英文) Establishment of a therapeutic strategy based on axonal ion channel in diabetic polyneuropathy.

研究代表者

関口 縁 (Sekiguchi, Yukari)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10568653

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)：末梢神経障害でしばしば障害の中心部位となる下肢感覚神経において、軸索イオンチャネルの機能を評価することは従来困難であった。本研究の目的は、神経近傍針電極を用いて下肢感覚神経の軸索機能評価の方法を確立する事と、 を用いて有痛性糖尿病性神経障害患者の下肢感覚神経を評価し病態を解明することであった。現在までに下肢感覚神経である腓腹神経での軸索機能を評価する検査方法を確立した。また糖尿病性神経障害患者においても評価を行い、下肢感覚神経でイオンチャネル機能の変化が起きている事を示した。通常の神経伝導検査よりも鋭敏に糖尿病性神経障害を評価できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：It is difficult to evaluate the activity of ion channel in the leg, especially sensory nerves which often disturbed mainly in the patients with polyneuropathy. The aim of this study is to establish the nerve excitability technique in the sensory nerve at the lower extremities and to provide information about membrane potentials and axonal ion channel function for neuropathy patients, especially diabetic polyneuropathy. We established the technique of nerve excitability test in sural nerve using by near nerve needles.

We also tested the patients with diabetic polyneuropathy using this technique and suggest the disfunction of ion channels in diabetic polyneuropathy. Our study suggests that the nerve excitability test with near nerve needles may be useful to evaluate the activity of ion channel at sensory nerve in lower extremities and helpful to clarify the mechanism of diabetic polyneuropathy.

研究分野：神経内科

キーワード：糖尿病性神経障害 軸索機能検査

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性神経障害は先進国において最も頻度の高い末梢神経疾患であり、進行期の疼痛は患者の QOL を著しく障害する。その病態は未だ解明されていないが、初期にはまず下肢の感覚神経線維の Na チャネルの変化がおこり、進行に伴い中枢性の変化がおきると考えられている。病態解明および個人の病態に合わせたイオンチャネル作動薬の治療のためには、下肢感覚神経のイオンチャネルの病態を安定して評価する手段が必要不可欠であった。

1990 年代の後半に開発された軸索イオンチャネル機能検査システムは、非侵襲的にイオンチャネル機能、膜電位を評価できる優れたシステムである。しかし糖尿病患者で最も障害が強い下肢の感覚神経で検査を行うことは、現状の表面電極を用いた記録法ではシグナル・ノイズ比が低く安定した記録がとれないことから非常に困難であった。

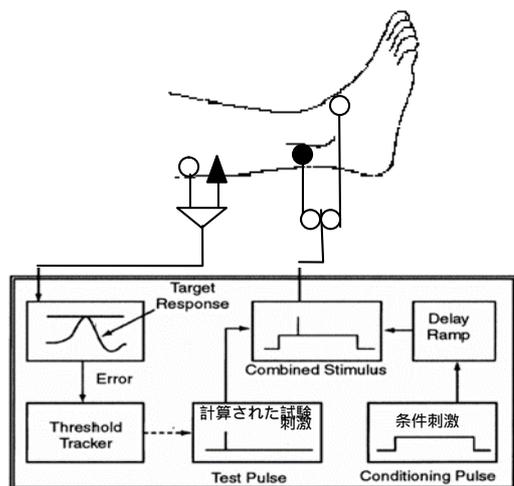
2. 研究の目的

本研究は、末梢神経の軸索イオンチャネル機能を非侵襲的に評価できる検査システムと、神経近傍針電極を組み合わせることで下肢の感覚神経線維に応用することによって、個人の病態に応じた至適治療法を選択するための生理学的評価法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 神経近傍針電極を用いた軸索機能検査法の正常値作成：正常対照 30 名を対象に、腓腹神経における、神経近傍針電極を用いた軸索イオンチャネル機能検査の正常値を作成する。

(2) 有痛性糖尿病性神経障害における下肢神経の軸索イオンチャネル機能評価：有痛性糖尿病性神経障害患者 20 例を対象に、(1) の手法を用いて腓腹神経における軸索イオンチャネル機能の異常について検討する。



4. 研究成果

(1) 正常対照 34 例に検査を行った。感覚神経複合電位は運動神経と比較して年齢・性差による変化が大きいことから、30 歳から 70 歳代まで各年代で検査を行った。当初腓腹神経、浅腓骨神経、足底皮神経で検査を試みたが、感覚神経振幅電位の大きさと波形の安定性、刺激部位の疼痛の問題から腓腹神経での検査が最適と考えられた。腓腹神経の足首に刺激電極を置き、下腿に記録電極を置いて、軸索機能検査を行った。検査プログラムを遂行できたのは 27 例、男性：女性比率は 11：16 であった。従来の表面皿電極を用いて同様に軸索機能検査を行ったところ、全検査プログラムを遂行できたのは 0%、一部検査のみ可能だったのは 40% に留まった。このことから神経近傍針電極を用いた腓腹神経の軸索機能検査は有用である事が示された。

検査が施行できなかった理由としては、姿勢保持困難、感覚神経複合電位が小さい、条件刺激によって波形が乱れてしまい一部プログラムが施行できないなどであった。

(2) 糖尿病性神経障害患者 10 例に (1) と同様の検査を行い、結果を解析した。本研究の糖尿病患者は平均 HbA1c 6.9 とコントロールは比較的良好であった。糖尿病患者群では、持続性 Na 電流の指標である SDTC が正常対照と比較して延長傾向であった。これは糖尿病患者の SDTC は、血糖コントロールが悪化するほど延長するという既報告に一致するものであった。今後糖尿病患者の症例数を増やし、血糖コントロールの状態や罹病期間、神経障害性疼痛の重症度を考慮した解析を行う予定である。

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)

1. Shibuya K, Misawa S, Kimura H, Noto YI, Sato Y, Sekiguchi Y, Iwai Y, Mitsuma S, Beppu M, Watanabe K, Fujimaki Y, Tsuji Y, Shimizu T, Mizuno T, Nakagawa M, Sawaguchi K, Hanaoka H, Kuwabara S. A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015 May 11:1-6 (査読あり)

2. Mitsuma S, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Sekiguchi Y, Iwai Y, Beppu M, Watanabe K, Amino H, Kuwabara S. Altered axonal excitability properties and nerve edema in POEMS syndrome. Clin Neurophysiol. 2015 Feb 11. pii: S1388-2457(15)00074-7. doi:10.1016/j.clinph.2015.01.018. (査読あり)

3. 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. (査読あり)

4. Shibuya K, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Beppu M, Ohmori S, Iwai Y, Ito S, Kanai K, Sato Y, Kuwabara S. Split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: different excitability changes in the thenar and hypothenar motor axons. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Sep;84(9):969-72. (査読あり)

5. Kanai K, Shibuya K, Sato Y, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Iose S, Fujimaki Y, Ohmori S, Koga S, Kuwabara S. Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Jul;83(7):734-8. (査読あり)

6. 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 Jul;123(7):1440-5. (査読あり)

〔学会発表〕(計 14 件)

1. 大森茂樹、関口縁、三澤園子、磯瀬沙希里、澁谷和幹、別府美奈子、三津間さつき、岩井雄太、渡辺慶介、桑原聡. 運動神経軸索特性と性差. 第 44 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2014/11/19 ~ 2014/11/21 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

2. 磯瀬沙希里、三澤園子、澁谷和幹、関口縁、別府美奈子、三津間さつき、岩井雄太、渡辺慶介、桑原聡. 1 型糖尿病患者における運動・感覚神経の軸索特性. 第 44 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2014/11/19 ~ 2014/11/21 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

3. 澁谷和幹、三澤園子、森雅裕、関口縁、三津間さつき、別府美奈子、岩井雄太、渡辺慶介、桑原聡. Fingolimod は末梢神経軸索興奮性を増大させる. 第 55 回 日本神経学会学術大会 2014/5/21 ~ 2014/5/24 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

4. 岩井雄太、澁谷和幹、三澤園子、関口縁、三津間さつき、別府美奈子、渡辺慶介、桑原聡. 末梢神経軸索興奮性検査を用いた筋萎縮性側索硬化症病態進展基盤の解析. 第 55 回 日本神経学会学術大会 2014/5/21 ~

2014/5/24 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

5. 渡辺慶介、澁谷和幹、三澤園子、森雅裕、関口縁、三津間さつき、別府美奈子、岩井雄太、桑原聡. 軸索機能検査による糖尿病神経障害の経時的評価. 第 55 回 日本神経学会学術大会 2014/5/21 ~ 2014/5/24 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

6. 大森茂樹、関口縁、三澤園子、磯瀬沙希里、澁谷和幹、別府美奈子、三津間さつき、岩井雄太、渡辺慶介、桑原聡. 末梢運動神経の軸索特性の男女差: 軸索機能検査を用いた検討. 第 55 回 日本神経学会学術大会、2014/5/21 ~ 2014/5/24 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

7. 三津間さつき、三澤園子、澁谷和幹、関口縁、那須彩子、磯瀬沙希里、岩井雄太、大森茂樹、別府美奈子、渡辺慶介、桑原聡. POEMS 症候群の軸索特性: CIDP との比較の観点から. 第 43 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2013/11/7 ~ 2013/11/9 高知県立県民文化ホール(高知県高知市)

8. 関口縁、三澤園子、磯瀬沙希里、澁谷和幹、大森茂樹、三津間さつき、岩井雄太、渡辺慶介、桑原聡. 下肢感覚神経の軸索イオンチャンネル機能評価: 神経近傍針電極の有用性. 第 43 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2013/11/7 ~ 2013/11/9 高知県立県民文化ホール(高知県高知市)

9. 渡辺慶介、三澤園子、澁谷和幹、関口縁、別府美奈子、三津間さつき、岩井雄太、磯瀬沙希里、大森茂樹、桑原聡. 糖尿病神経障害の経時変化の評価に軸索機能検査は有用である. 第 43 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2013/11/7 ~ 2013/11/9 高知県立県民文化ホール(高知県高知市)

10. 三澤園子、佐藤泰憲、澁谷和幹、関口縁、那須彩子、三津間さつき、岩井雄太、磯瀬沙希里、大森茂樹、桑原聡. 糖尿病性末梢神経障害における疼痛と高血糖. 第 54 回 日本神経学会学術大会 2013/5/29 ~ 2013/6/1 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

11. 岩井雄太、澁谷和幹、三澤園子、関口縁、那須彩子、別府美奈子、三津間さつき、金井数明、桑原聡. 筋萎縮性側索硬化症の利き手発症における末梢運動神経軸索興奮性の関与. 第 54 回 日本神経学会学術大会、2013/5/29 ~ 2013/6/1 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

12. 大森茂樹、磯瀬沙希里、三澤園子、澁谷和幹、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

疼痛の病態の検討. 第 54 回 日本神経学会学術大会 2013/5/29 ~ 2013/6/1 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

13. 三津間さつき、三澤園子、澁谷和幹、磯瀬沙希里、那須彩子、関口縁、金井数明、桑原聡. POEMS 症候群と CIDP の脱髄のメカニズムの比較: 軸索機能検査法による検討. 第 53 回 日本神経学会学術大会 2012/5/22 ~ 2012/5/25 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

14. 澁谷和幹、金井数明、三澤園子、関口縁、那須彩子、藤巻由実、三津間さつき、別府美奈子、桑原聡. 筋萎縮性側索硬化症における split hand の病態機序: 軸索興奮特性の観点から. 第 53 回日本神経学会学術大会 2012/5/22 ~ 2012/5/25 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関口 縁 (Sekiguchi Yukari)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号: 10568653

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし