

機関番号：82506

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790901

研究課題名(和文) C線維選択的刺激誘発電位による神経障害性疼痛の中枢性感作の病態解析

研究課題名(英文) Evaluation of neuropathic pain system using pain-related evoked potentials with C fiber selective electrical stimulation

研究代表者

磯瀬 沙希里 (Ise, Sagiri)

独立行政法人国立病院機構(千葉東病院臨床研究センター)・その他部局等・その他

研究者番号：80466698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：神経障害性疼痛患者における病態評価として、表皮内電気刺激法を用いてA線維・C線維の選択的刺激を行い疼痛関連誘発電位を評価、その結果、神経障害性疼痛において有意なA/C振幅比の増大を認め、またA/C振幅比増大と疼痛症状の強さは関連を示し、A線維からのC線維に対する抑制の減少が疼痛機序の一因となりうる可能性が示唆された。表皮内電気刺激法を用いた疼痛関連誘発電位は、神経障害性疼痛の病態機序の推定及び客観的評価に有用な手法となり得ると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated patterns of changes in A delta- and C-mediated brain responses in neuropathic pain, using pain-related evoked potentials (PREPs) with intra-epidermal electrical stimulation (IES) for evaluation of neuropathic pain system. Patients with neuropathic pain have increased C/A delta fiber-PREP amplitude ratios, possibly due to decreased inhibition of the A delta to C nociceptive system leading to generation of neuropathic pain. PREPs with IES could be a useful tool to evaluate changes in neural responses and interaction of the A delta- and C-mediated pain pathways in neuropathic pain patients.

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 疼痛関連誘発電位 末梢神経障害

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛の特徴は、アロディニアを始めとする疼痛過剰反応及び、末梢～中枢神経系の様々なレベルでの感作による病態機序の複雑化にあり、難治性慢性疼痛の一因となる。臨床治療には個人レベルでの病態機序を評価し、それに応じた治療戦略が理想であるが、現在のところ系統化した評価法・治療法はない。これまでの疼痛診療・研究において、疼痛誘発刺激の選択性・簡便性、客観的指標の問題が挙げられていたが、近年考案された表皮内電気刺激法により、疼痛に関連する神経(A線維及びC線維)を選択的かつ簡便に刺激することが可能となった。疼痛関連誘発電位による評価は、これまで評価困難であった中枢性疼痛機序に対する新たな電気生理学的評価手法として期待される。

2. 研究の目的

当研究は上記知見に基づき、神経障害性疼痛における中枢神経系での疼痛機序・異常反応を明らかにし、慢性疼痛の客観的評価および新規治療創出の為の基盤を構築する事を目的とする。

3. 研究の方法

表皮内電気刺激法を用いて、上肢・下肢における小径線維(有髄:A線維、無髄:C線維)を選択的刺刺激し疼痛関連誘発電位を記録・評価を行う。国際10-20法に基づき Cz および両耳朶に電極を配置し、誘発電位(Vertex potential)を記録する。臨床評価は Visual Analogue Scale(VAS)を用いる。

表皮内電気刺激法は小径線維の自由神経終末を弱電流で刺激する疼痛誘発法であり、刺激波形や極性を変えることで、低侵襲かつ簡便に A 線維・C 線維の選択的刺刺激が可能である。

1) 表皮内電気刺激法による疼痛関連誘発電位評価法の確立(正常値の構築)。
背景因子(年齢・性別・身長)の影響を検討、汎用性の検討・正常値の確立を試みる。
対象:健常者 42 名(中央値 30 歳、20-70 歳)。

2) 疼痛関連誘発電位による神経障害性疼痛の病態解析。
神経障害性疼痛患者において、上記手法により疼痛関連誘発電位を評価、疼痛患者群での特徴を解析し、また疼痛症状との相関から客観的疼痛指標となりうるパラメータの探索を行う。
対象:神経障害性疼痛患者 13 名、正常対照 17 名。

3) POEMS 症候群(高率に神経障害性疼痛を呈する脱髄性末梢神経疾患)での疼痛機序

の検討。

2) 同様の手法を用いて検討する。

対象:POESM 症候群 25 例、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP) 15 例、正常対照 17 例。

4. 研究成果

1) 健常者における上下肢での A・C 線維刺刺激による疼痛関連電位に関して、刺刺激閾値・潜時・振幅等の各パラメータのうち、共通して有意差を認めるパラメータはなかった。ただし、母集団の年齢が若年層に偏っており、これらの背景因子における疼痛関連電位への影響に関しては今後高齢群を含めた検討が必要である。

2) 末梢神経障害(非脱髄性)もしくは脊髄・脊椎疾患に由来する神経障害性疼痛患者 13 名に対して、表皮内電気刺激法による疼痛関連誘発電位を評価、疼痛群は正常群と比較し A 刺刺激での振幅は低下傾向を示し C 刺刺激での振幅は保たれる傾向を示した。A 刺刺激反応に対する C 線維刺刺激反応(C 振幅/A 振幅比)は疼痛群で有意に増大した(p<0.05)。また、疼痛症状の強い群(VAS60 以上)では、正常対照・軽症疼痛群と比較し、上肢・下肢共に同振幅比の増大傾向を認め、A 線維からの C 線維に対する抑制の減少が疼痛機序の一因となりうる可能性が示唆された。

3) POEMS 症候群では健常群と比較し A 振幅が有意に低下し、C 振幅は保たれていた。更に POEMS 症候群の中で、疼痛群は非疼痛群と比較して A 振幅が有意に低下した。一方同じ脱髄疾患である CIDP 群では疼痛症状は有意に少なく、A 振幅の有意な低下は見られなかった。POEMS 症候群での疼痛症状には小径線維を主体とした疼痛機序の関与が示唆された。

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 5 件)

1. Nasu S, Misawa S, Nakaseko C, Shibuya K, Isose 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;125:381-7.
doi:10.1016/j.clinph.2013.07.014.

2. Omori S, Isose 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.
3. Noto Y, Misawa S, Mori M, Kawaguchi N, Kanai K, Shibuya K, Isose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Beppu M, Ohmori S, Nakagawa M, Kuwabara S. Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block. Clin Neurophysiol. 2013;124:1893-8. doi:10.1016/j.clinph.2012.12.053.
4. Kanai K, Shibuya K, Sato Y, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Isose 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;83:734-8. doi: 10.1136/jnnp-2011-301782.
5. Fujimaki Y, Kanai K, Misawa S, Shibuya K, Isose 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. Clinical Neurophysiol. 2012 ;123(7):1440-5. doi: 10.1016/j.clinph.2011.11.002.

〔学会発表〕(計 7件)

1. Sagiri Isose et al., (他 9名) PATHOPHYSIOLOGY OF NEUROPATHIC PAIN IN POEMS SYNDROME: STUDY OF PAIN-RELATED EVOKED POTENTIALS. (Biennial Meeting of the Peripheral Nerve Society. June 29-July 3, 2013. Saint.Malo, France)
2. Sagiri Isose et al., (他 11名) The effects of low-cut filtering on CMAP duration in electrodiagnosis of CIDP. (PNS/Inflammatory Neuropathy Consortium Meeting .June 24-27, 2012. Rotterdam, The Netherlands)
3. 磯瀬沙希里 (他 8名) 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 43 回日本臨床神経生理学会学術大

会. 2013/11/7-9.高知県立県民文化ホール)

4. 磯瀬沙希里 (他 9名) POEMS 症候群における疼痛発生の機序：表皮内小径線維刺激による誘発電位からの検討 (第 54 回日本神経学会学術大会 2013/5/29-6/1.東京国際フォーラム)
5. 磯瀬沙希里 (他 10名) 疼痛関連誘発電位を用いた神経障害性疼痛における中枢性評価へのアプローチ (第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2012/11/8-10.京王プラザホテル)
6. 磯瀬沙希里 (他 13名) : CIDP の電気診断における遠位 CMAP 持続時間：低周波フィルターの影響 (第 23 回日本末梢神経学会学術大会. 2012/8/31-9/1.九州大学医学部百年講堂)
7. 磯瀬沙希里 (他 11名) 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大会 2012/5/22-25.東京国際フォーラム)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

磯瀬沙希里 (ISOSE SAGIRI)

国立病院機構・千葉東病院・その他

研究者番号：80466698

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：