

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461308

研究課題名(和文) 糖尿病性神経障害による疼痛の効率的治療戦略の構築

研究課題名(英文) Establishment of objective assessment of neuropathic pain in diabetes

研究代表者

三澤 園子 (MISAWA, Sonoko)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30375753

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我が国において、糖尿病は末梢神経(手足の神経)障害の主要な原因です。末梢神経障害の進行期には強い痛みが生じます。しかし現時点では、痛みを十分に治療されていない患者さんが多く存在します。その原因の一つは痛みの病態や程度の客観的評価法が存在しないことです。そこで本研究は糖尿病の患者さんにおける痛みの病態や程度を客観的に評価する手段を確立することを目的としました。糖尿病患者さんを対象として、臨床評価、神経生理学的検査、脳血流検査の評価を行いました。現在、患者さんの研究への登録を終了し、解析準備を行っています。

研究成果の概要(英文)：Diabetes is the most frequent cause of neuropathy in developed countries. Diabetic neuropathy causes severe pain in advanced patients. However most patients are not treated appropriately, because objective evaluation of neuropathic pain has not been available. This study aimed to establish evaluation of the pathophysiology and objective assessment of pain in diabetic neuropathy. We performed clinical assessment, neurophysiological testing, and single photon emission computed tomography in diabetic patients with or without pain. We have finished patient recruitment and are preparing to analyze the obtained data.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：糖尿病神経障害 神経障害性疼痛 臨床神経生理 脳機能画像

1. 研究開始当初の背景

我が国の糖尿病患者数は増加の一途を辿り、2011年の時点で糖尿病人口は1070万人である (Diabetes atlas 5 th. edition. 2011)。糖尿病では罹病期間の長期化とともに神経障害は必発であり全患者の16%が神経障害による疼痛を有する。疼痛は患者の Quality of life (QOL)・日常生活を著しく障害し、社会的損失は大きい。一方で、疼痛を適切に管理されている患者は少なく、その要因の一つとして、痛みの病態や強さの客観的評価手段がないことが挙げられる。

糖尿病を始めとする末梢神経障害が原因である疼痛の難治化には次のような機序が関与すると考えられる。初期の疼痛発生は末梢の軸索 Na チャネルの異常な自発発射に由来する。自発発射の持続は末梢の感作を生じ興奮性が増大する。長期にわたる末梢の興奮性増大・自発発射はシナプスの後期増強などのメカニズムを介し最終的に脳の可塑的变化をもたらす。疼痛は複雑・難治化する。しかし、現時点において、神経障害性疼痛における末梢及び中枢神経系機能を網羅的に検討した報告はなく、病態の客観的評価法は十分に確立されていない。

我々の研究グループではこれまでにコンピュータ制御軸索機能検査法・表皮内小径線維刺激による感覚誘発電位記録等の臨床神経生理学的手法を用い、末梢から中枢への痛覚伝導路の生理学的評価法を確立してきた。また並行して、脳血流 SPECT、PET 等を用いた脳機能画像による中枢神経系の病態研究の手法を確立してきた。これらの手法を組み合わせることにより、神経障害性疼痛の病態における末梢神経～中枢神経系機能を生理学的検査及び脳機能画像を用いて網羅的に評価できる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究はコンピュータ制御軸索機能検

査法、表皮内小径線維刺激による感覚誘発電位記録、脳 SPECT によるネットワーク解析等を用いて以下を検討し、糖尿病患者における神経障害性疼痛の病態と程度を客観的に評価できる手法を確立する。

- (1) 末梢神経系での疼痛の生理学的メカニズム
- (2) 中枢神経系での疼痛のメカニズム (脳血流変化の検討)
- (3) セロトニン/ノルアドレナリン再取り込み阻害薬を用いた疼痛治療による中枢神経機能の変化

3. 研究の方法

研究計画 1 :

神経障害性疼痛患者及び健常者を対象として、表皮内小径線維刺激による感覚誘発電位検査を行い、誘発電位の潜時、振幅等を比較検討する。

研究計画 2 :

神経障害疼痛を有する糖尿病患者 20 例 (疼痛群) と神経障害疼痛を有さない糖尿病患者 20 例 (非疼痛群) に対して脳機能画像検査と電気生理検査を施行する。結果を二群間で比較し病態と各指標の有用性について検討する。

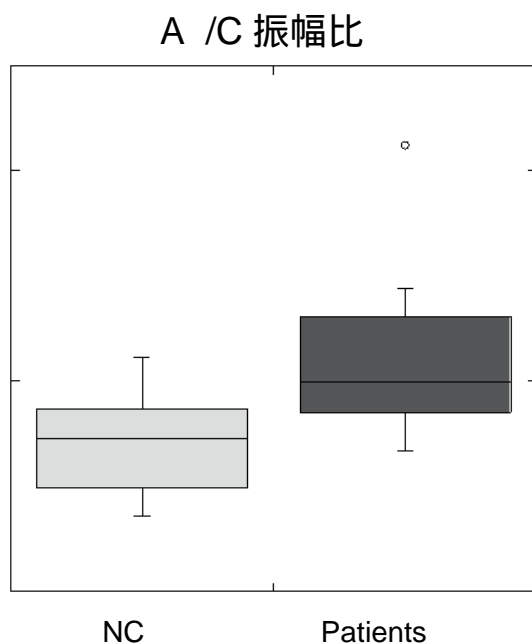
研究計画 3 :

神経障害疼痛を有する糖尿病患者 20 例 (疼痛群) に対してセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬による 12 週間の治療を行う。治療の前後で脳機能画像検査と電気生理検査を施行し、結果を治療前後で比較する。治療反応群と無効群の各指標の差異を検討する。糖尿病神経障害を有する患者を対象に、神経生理学的検査、脳血流検査を行い、疼痛の程度と各種検査の変化の関連について検討する。

4. 研究成果

研究計画 1 :

神経障害性疼痛患者 16 例及び健常者 19 例を対象として、表皮内小径線維刺激による感覚誘発電位検査を行った。疼痛患者において、A 線維刺激時と C 線維刺激時の誘発電位振幅の比 (A /C 振幅比) が増大しており、疼痛増悪のメカニズムに關与する可能性が示唆された。



研究計画 2 :

神経障害疼痛を有する糖尿病患者 20 例 (疼痛群) と神経障害疼痛を有さない糖尿病患者 20 例 (非疼痛群) の脳機能画像検査と電気生理検査を終了した。現在、データ固定中であり、数ヶ月以内の解析終了を予定している。

研究計画 3 :

神経障害疼痛を有する糖尿病患者 24 例 (疼痛群) を登録し、12 週間のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬による介入及び生理学的評価、脳機能画像評価を行った。現在、最終 3 症例の追跡期間中である。追跡期間終了後、データ固定を行い、解析を行う。やはり数ヶ月以内での解析終了を予定して

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 16 件)

- 1: Araki N, Misawa S, et al. POEMS syndrome and calciphylaxis: an unrecognized cause of abnormal small vessel calcification. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:35. (査読有り)
- 2: Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, et al. How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? *Eur J Neurol.* 2016;23:1058-63. (査読有り)
- 3: Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2015;5:e009157. (査読有り)
- 4: Yokouchi H, Baba T, Misawa S, et al. Correlation between peripapillary retinal thickness and serum level of vascular endothelial growth factor in patients with POEMS syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2015. (査読有り)
- 5: Shibuya K, Misawa S, Kimura H, et al. 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;16:353-8. (査読有り)
- 6: Mitsuma S, Misawa S, Shibuya K, et al. Altered axonal excitability properties and nerve edema in POEMS syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:2014-8. (査読有り)
- 7: Beppu M, Sawai S, Misawa S, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with chronic inflammatory demyelinating

polyneuropathy. J Neuroimmunol. 2015;279:7-10. (査読有り)

8: Katayama K, Misawa S, Sato Y, et al. Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMJ Open. 2015;5(1):e007330. (査読有り)

9: Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, Misawa S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Iwai Y, Watanabe K, Shimada H, Kawaguchi H, Suhara T, Yokota H, Matsumoto H, Kuwabara S. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol. 2015;77:333-7. (査読有り)

10: Yokouchi H, Baba T, Misawa S, et al. Correlation between serum level of vascular endothelial growth factor and subfoveal choroidal thickness in patients with POEMS syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253:1641-6. (査読有り)

11: Iose S, Misawa S, Sonoo M, et al. Duration of the distal compound muscle action potential for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: effects of low-cut filters. J Clin Neurophysiol. 2014;31:441-3. (査読有り)

12: Shibuya K, Misawa S, Nasu S, et al. Safety and efficacy of intravenous ultra-high dose methylcobalamin treatment for peripheral neuropathy: a phase I/II open label clinical trial. Intern Med. 2014;53:1927-31. (査読有り)

13: Nasu S, Misawa S, Nakaseko C, et al. Bortezomib-induced neuropathy: axonal membrane depolarization precedes development of neuropathy. Clin Neurophysiol. 2014;125:381-7. (査読有り)

14: Noto Y, Misawa S, Mori M, et al. Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of

activity-dependent conduction block. Clin Neurophysiol. 2013;124:1893-8. (査読有り)

15: Shibuya K, Misawa S, Hirano S, et al. Acute brachial plexopathy caused by Burkitt's lymphoma infiltration. Intern Med. 2013;52:931. (査読有り)

16: Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in Fisher syndrome: more predominant involvement of group Ia afferents than skin afferents. Clin Neurophysiol. 2013;124:1465-9. (査読有り)

〔学会発表〕(計 5 件)

渡辺慶介、三澤園子、他、第 56 回 日本神経学会総会学術集会、糖尿病神経障害における軸索特性の変化、2015 年 5 月 20-23 日朱鷺メッセ (新潟県新潟市)

渡辺慶介、三澤園子、他、第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会、糖尿病神経障害における軸索特性の変化、2014 年 11 月 19-21 日 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

渡辺慶介、三澤園子、他、第 55 回 日本神経学会総会学術集会、軸索機能検査による糖尿病神経障害の経時的評価、2014 年 5 月 21 - 24 日、福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

渡辺慶介、三澤園子、他、第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会、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、2013 年 11 月 7-9 日、高知県立県民文化ホール (高知県高知市)

大森茂樹、磯瀬沙希里、三澤園子、他、第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会、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、2013 年 11 月 7-9 日、高知県立県民文化ホール (高知県高知市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 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 0 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

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

三澤 園子 (MISAWA, Sonoko)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30375753

(2)研究分担者

なし()

研究者番号：

(3)連携研究者

なし()

研究者番号：