

200936164A

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

**脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と
病態の解明に関する研究**

平成 21 年度 総括・分担報告書

平成 22 年(2010 年) 3 月

研究代表者 牛田 享宏

(愛知医科大学学際的痛みセンター教授)

目次

I. 総括報告

- 脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究…………… 1
牛田 享宏 愛知医科大学学際的痛みセンター教授

II. 分担研究報告書

1. 脊髄障害性疼痛症候群に対する全国アンケート調査 中間報告…………… 9
内田 研造 福井大学医学部 器官制御医学講座 整形外科学領域
牛田 享宏 愛知医科大学学際的痛みセンター教授
高安 正和 愛知医科大学医学部脳神経外科
2. 琴平町における脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握に関する研究…………… 18
牛田 享宏 愛知医科大学学際的痛みセンター教授
川上 ちひろ 横浜市立大学大学院医学研究科特任助教
下 和弘 愛知医科大学学際的痛みセンター研究員
3. 高知県須崎市における脊髄障害性疼痛症候群患者の実態の調査…………… 29
—中間報告と今後の方向性—
谷俊一 高知大学医学部整形外科
池本 竜則 須崎くろしお病院整形外科
4. 圧迫性脊髄症の疼痛・しびれ…………… 31
竹下 克志 東京大学整形外科
5. 脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究…………… 35
—頸椎症性脊髄症において—
菊地 臣一 福島県立医科大学、理事長兼学長
矢吹 省司 福島県立医科大学附属病院リハビリテーションセンター
6. 脊髄損傷及び頸椎症性脊髄症の実態の把握に関する研究…………… 37
田口 敏彦 山口大学医学部整形外科教授
富永 俊克 山口労災病院整形外科部長
鈴木 秀典 山口大学医学部整形外科助教

7. 脊髄腫瘍患者における術後の脊髄障害性疼痛の評価	40
戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部整形外科教授
中村 雅也	慶應義塾大学医学部整形外科専任講師
8. 脊髄の機能的 MRI の開発に関する研究	42
上野 雄文	国際医療福祉大学、九州大学大学院医学研究院
池本 竜則	須崎くろしお病院整形外科
9. 脊髄障害性疼痛の病態モデル動物研究の実情と評価	44
井上 和秀	九州大学大学院薬学研究院
10. 脊髄及び脊髄根損傷に伴う疼痛メカニズムの解明	48
野口 光一	兵庫医科大学解剖学神経科学部門
11. 脊髄挫滅モデル動物における病態	50
柴田 政彦	大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄付講座教授
中江 文	大阪大学大学院医学系研究科麻酔集中治療講座准教授
12. 脊髄障害性疼痛症候群の痛みに対するくも膜下 Ca 拮抗剤投与の鎮痛効果に関する研究	51
山下 敏彦	札幌医科大学医学部整形外科学講座教授
竹林 庸雄	札幌医科大学医学部整形外科学講座講師

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

Ⅴ. 班構成員名簿

I. 総括報告

脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究

研究代表者 牛田享宏 愛知医科大学 学際的痛みセンター教授

研究要旨：脊髄障害性疼痛症候群は強い痛みの為、重度のADL障害を引き起こす治療抵抗性の難治性疼痛である。後縦靭帯骨化症や脊髄空洞症などの難病や頸椎症性脊髄症、脊髄損傷後など脊髄に障害をきたす様々な疾患に伴って発症するがその病態は未だ解明されておらず、有効な治療法やその指針も開発されていない。そこで本研究では脊髄障害性疼痛症候群の取り込み基準、グレード分類を作成し、その実数の把握を行うと同時に、臨床面、基礎医学的側面から脊髄障害性疼痛の患者の実態（理学所見の特徴、心理的側面の特徴、試みられた治療とその経過、画像診断学的特徴、電気生理学的所見等）に関わる調査研究を行った。今回の研究結果では、圧迫性脊髄症に起因して本症候群を発症し、ADL障害を引き起こしている患者が最も多いこと、治療薬としては抗てんかん剤の有効性が他の薬剤よりは高いことが明らかになってきた。今後、症状や検査所見を基にして患者の詳細を検討することで、痛みや症状のタイプに応じてどのような治療が有効であるかについて研究を進めていく必要があると考えられた。

分担研究者：

山下敏彦：札幌医科大学教授
菊地臣一：福島医科大学長
竹下克志：東京大学講師
戸山芳昭：慶応義塾大学教授
中村雅也：慶応義塾大学専任講師
高安正和：愛知医科大学教授
内田研造：福井大学准教授
柴田政彦：大阪大学大学院教授
野口光一：兵庫医科大学教授
田口敏彦：山口大学大学院教授
谷 俊一：高知大学教授
井上和秀：九州大学大学院教授
上野雄文：国際医療福祉大学准教授

研究協力者

舟木 剛：大阪大学大学院教授
竹林庸雄：札幌医科大学講師
矢吹省司：福島医科大学准教授

川上ちひろ：横浜市立大学特任助教
下 和弘：愛知医科大学研究員
中江 文：大阪大学大学院准教授
鈴木秀典：山口大学助教
富永俊克：山口労災病院部長
池本竜則：須崎くろしお病院医員
大西 尚：琴平町社会福祉協議会
事務局長
越智和子：琴平町社会福祉協議会
新原隆一：琴平町社会福祉協議会

A. 研究目的

脊髄障害性疼痛症候群は脊髄障害に起因すると考えられる多彩な痛みであり、通常痛みを起こさない触覚刺激が痛みを引き起こすアロデニアや障害脊髄高位以下の締め付けられるような自発痛など様々な痛みを生ずる。後縦靭帯骨化症や脊髄空洞

症などの難病・難治性疾患や脊髄損傷後などに発症する疼痛症候群であり、脊髄障害が原因と考えられる。一部の薬剤が奏功する症例も存在するが、症状が酷似していても同様の治療で効果が得られないことも多く、ほとんどの場合は治療抵抗性である。本症候群の神経病理学的あるいは薬理学的なメカニズムについては未だ不明な部分が多く、それが有効な治療法の開発に至らない要因となっている。

従ってこの問題を解決するためには、詳細に病態の神経生理学・薬理学で検討することに加えて、精神・心理学に基づいた分類・整理が行われる必要があると考えられる。しかし、様々な疾患に起因して引き起こされること、各施設における症例が多くないことなどもあり、病態解明や治療が進歩していないのが現状である。また、その結果として、しばしば有効性の乏しい治療が繰り返行われていたり、或いは治療自体が行われていないなど主に痛みで起因する重度のADL障害が改善されない状態が続いていることが多い。

他方、我が国においては研究分担者らが脊髄の障害に関係する難治性疼痛の分子生物学的メカニズムの研究やヒトにおける神経機能評価の研究に取り組んでおり、世界的にも重要な成果を出しつつある。

そこで本研究では、基礎研究者、精神心理研究者および後縦靭帯骨化症研究班の研究グループと協力して、臨床面だけでなく基礎医学的な面からも脊髄障害性疼痛の患者の実態（理学所見などの特徴、試みられた治療とその経過、画像診断学的特徴、電気生理学的所見等）に関わる調査研究を行う。更にそれらの実態調査の結果に基づいて得られた結果を基礎研究者、精神心理研究者とともに検証し、多角的見地からの分類基盤を作る。また、同時に従来からのMRIおよび脊髄・脳機能イメージング

法および他のヒトにおける神経生理・薬理学的手法を駆使して、神経学、心理学的な病態と基礎的研究との融合をはかる研究を行う。

B. 研究方法

疾患取り込み基準およびグレード分類の策定

- | |
|--|
| 1) 部位の特徴 |
| ①: 罹患脊髄節高位もしくはそれ以下の高位にしびれ、痛みを有する |
| ②: 疼痛部もしくはその周囲に感覚障害を認める |
| 3) 画像診断学的特徴 |
| MRIにて脊髄圧迫病変、髄内輝度変化、脊髄膨大もしくは萎縮を認める |
| 4) 難治性疼痛疾患としての特徴 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤による痛みの軽減が乏しい |
| 5) 除外項目 |
| 神経変性疾患、脳疾患、末梢神経障害(糖尿病や絞扼性神経障害など)がないこと
(ただし、これらがあっても画像診断、病歴などの特徴から本症候群と考えられるものは含めても良い) |

患者のADLに応じたグレード分類

- | |
|--|
| グレード0: |
| しびれや感覚低下(過敏)はあるが痛みはない |
| グレード1: |
| 痛みを有するが、日常生活もしくは睡眠には影響が無く、就労も可能である(しびれはあってもなくても良い) |
| グレード2: |
| 痛みを有し、日常生活は可能であるがアロデニアなどの痛みにより就労が困難である
(なお運動神経の機能障害を伴う場合は、痛みが就労困難の主たる要因と考えられる場合のみとする) |
| グレード3: |
| 痛みを有し、日常生活が困難であり就労も出来ないが、身の回りの世話は自分で出来る |
| グレード4: |
| 痛みのため、身の回りの事も出来ないため独居は不能 |

1) 疫学調査

本症候群により、患者の障害度ごとの人口、症状の特徴、現在行われている治療の実態を把握する目的で、専門医の施設を対象とした全国アンケートおよび人口1万人程度の街を対象とした地域ア

ンケート調査を行った。

① 全国アンケート調査（内田、高安、牛田）

本症候群の患者を取り扱う機会の多い整形外科研修施設（1993 施設）および脳神経外科研修施設（1139 施設）に対して過去 1 年間に受診した患者のうち取り込み基準に合致する患者のグレード分類、行われた治療の内容などについて調査を行った。

② 地域アンケート調査

人口 1 万人規模の町（琴平町）での調査（牛田、川上、下、大西、越智、新原）

患者総数の推計を行うにあたっては、症状が重度な為、或いは治療しても良くならなかったため診療施設を受診していない患者が問題となる。そこで一定の地域を対象とした地域研究を計画した。香川県琴平町はその規模が小さいため、住民のネットワークが優れている。この利点を利用し、町、社会福祉協議会、自治会および婦人会の協力を得て、自治会運営組織を用いて 20 歳以上の成人全員に対するアンケートを実施した。アンケートはしびれ、痛みおよび脊髄障害と診断されたことの有無と心理的な因子を含めた観光調査を行った。

須崎市における地域調査（谷、池本）

アンケート調査は高知県須崎市でひとつの基幹病院である須崎くろしお病院で実施し、病院を訪れる方全員を対象として研究内容趣旨を説明したうえで同意を得てから実施した。

2) 疾患別の疼痛や患者活動性の調査

脊髄症、脊髄損傷など本症候群の要因となる各々の疾病について、治療前後あるいは長期フォロー中の状態における痛みや生活障害度について調査する。

① 圧迫性脊髄症（頸椎症性脊髄症、縦帯骨化症を含む：田口、竹下、鈴木、菊地、矢吹）

ADL や痛みとの関係に関する調査を主体として行った。

② 髄腫瘍手術後患者群（戸山、中村）
対象となった脊髄内腫瘍の種類、手術部位痛みの特徴と ADL に関する調査を行った。

③ 脊髄損傷後患者群（田口、富永、鈴木）
全国労災病院の脊損データベースから集計を行い、いわゆる麻痺域の痛みを訴える症例がどの程度割合存在するのかについての調査を行った。

3) 病態把握の為のトランスレーショナル研究

① 脊髄機能イメージング法の開発（上野、池本）

神経機能イメージングの中でも脳機能解析の手段として近年広く使われている functional MRI の脊髄領域への応用を目的とした研究を試みた。脊髄からのシグナルの抽出については BOLD 法を用いて行い、頸椎で最も問題となる、頸椎の機械的な動きの制限を抑制する目的で、独自に開発した頸椎カラーを用いた。機能的タスクは独自の機械的痛み刺激デバイスを用いて行った。Functional MRI の解析は SPM 2 を用いた。

② 痛評価装置の開発（温冷刺激装置の開発：牛田、柴田、舟木、下）

脊髄障害性疼痛症候群に伴う温度受容システムの機能異常の病態の把握に関する研究として、工学部の研究協力者とともに温度刺激装置の開発に取り組んだ。

現有のペルチエ素子を用いた冷温刺激

装置に改造を加えて、冷温の受容と痛み感覚の関係および冷温刺激時にペルチエ素子からの温度の出入の指標である熱流束を指標として温度感覚或いは痛み感覚について検討を行った。また、温度受容には Transient Receptor Potential (TRP) 受容体の機能が大きく関与していることが考えられることから、陽イオンを皮内投与した際の温度受容の変化についても調査した。

③ 病態モデル動物に関する評価(井上) 脊髄障害性疼痛症候群のモデルとなる動物実験について過去研究についての文献的レビューを行い、それらの情報から患者の治療や診断にどのように結びつけていくかについての検討を行った。

④ 病態モデル動物を用いた実験(柴田、中江、野口)

脊髄障害性疼痛症候群のモデル動物を用いた本症候群の病態の研究としてラットで脊髄坐減モデルを作成しセロトニン2C受容体のスプライズバリエーションの定量評価を行った。また、過去に作成されたモデル動物実験の結果から、今後治療に向けてのターゲットとなるリガンドなどについての検討を行った。

また、神経根症のモデル動物を用いた実験も行い、痛みの発症や維持のメカニズムなどについて検討を行った。

⑤ 脊髄障害性疼痛症候群の痛みに対するくも膜下Ca拮抗剤投与の鎮痛効果に関する研究(山下、竹林)

脊髄後角におけるNMDA recaptor-NO系の活性化による中枢性感作に着目し、本機序を抑制することで臨床的に慢性疼痛治療に応用可能ではと考えた。活性化には脊髄2次ニューロンの細胞内へのCaイオン流入が関与しているため、Ca拮抗剤をくも膜下投与し、その鎮痛効果を検討した。

C. 研究結果

1) 疫学調査

① 全国アンケート調査

514施設から回答を得て、2596名の患者が抽出できた。

痛み症状が罹患脊髄障害高位に一致しているのは62.1%であり、その内アロデニアを呈する症例は43.8%であった。痛み症状が脊髄障害高位より下位にもある38.6%であり、その症状は、脚の痺れ痛み67.5%と最も高かった。

患者原疾患内訳は圧迫性脊髄症(頸椎椎間板ヘルニアも含む)が約半数(52.1%)を占め、脊髄損傷は全体の19.0%であった。

選択されていた治療内容は多い順に、消炎鎮痛剤、筋弛緩剤投与、理学療法の順であった。消炎鎮痛剤の効果は14.2%であり、比較的、抗てんかん薬の効果が高かったことがわかった。

③ 地域アンケート調査

人口1万人規模の町(琴平町)での調査3964名(49.6%)から回答を得た。性別は女性2,167名(54.7%)、男性1,738名(43.8%)であった。年代は、65歳未満2,124名(53.6%)、65歳以上75歳未満(前期高齢者)21.5%、75歳以上(後期高齢者)23.4%であった。しびれや痛みの有無については、しびれのみあるもの306名(7.7%)、痛みのみあるもの288名(7.3%)、どちらもあるもの238名(6.0%)、しびれも痛みもないもの3,065名(77.3%)であった。しびれや痛みがあると回答したものは全体の20%以上であり、特に75歳以上では男女とも約3割がこのような症状に苦しんでいることが明らかになった。

しびれ・痛みがあると回答したもののうち脊髄障害の診断があるものでは、しびれや痛みの分布が異なっており、しびれ・痛みの症状だけでは脊髄障害を診断すること

は難しいと考えられた。

須崎市における地域調査

アンケート調査は高知県須崎市でひとつの基幹病院である須崎くろしお病院で実施し、病院を訪れる方全員を対象として研究内容趣旨を説明したうえで同意を得てから実施した。H21年12月～H22年3月までに得られたアンケートは982人であった。有症状者の中で、脊椎・脊髄疾患の診断を受けているものは33人(3.36%)であり、一方症状別に、脊椎・脊髄疾患の診断を受けている人の中では、痛み症状を有する人が合計18人(1.83%)に対し、痺れ症状を有する人は合計28人(2.85%)であり、脊椎・脊髄疾患では痺れ症状を有する場合は痛み症状を有する場合より統計学的有意に多いことが示唆された。

2) 疾患別の疼痛や患者活動性の調査

① 圧迫性脊髄症(頸椎症性脊髄症、後縦靭帯骨化症を含む)

圧迫性脊髄症患者の痛み・しびれの頻度と程度ならびにQOLを332名の患者で調査した。頸部の痛みと上肢しびれが強く、強度5/10以上の患者が頸部痛みで1/3以上、上肢しびれで約4割おり、治療内容によらず活動制限を生じている疼痛患者が10-15%いた。また、QOLでは身体機能の低下があることがわかった。頸椎症性脊髄症術後患者単独でのアンケート調査では、およそ1/3程度の術後患者にはなんらかの異常知覚やしびれを伴う疼痛が存在し、その程度の差はあれ、日常生活を障害していたことが明らかとなった。

② 脊髄腫瘍手術後患者群

脊髄内腫瘍術後患者105例(男性79例、女性26例)にアンケート調査を施行した。脊髄内腫瘍の術後患者の多くが脊髄障害性疼痛に苦しんでいる実態が明らかになった。なかでもビリビリ感、チリチリ感と表

現される異常知覚が最も高頻度にみられ、これらの脊髄障害性疼痛は術後の神経障害の重症度と相関が見られたことから、術後に重篤な神経障害がみられる患者に対しては、脊髄障害性疼痛の出現を考慮して治療を考える必要がある。

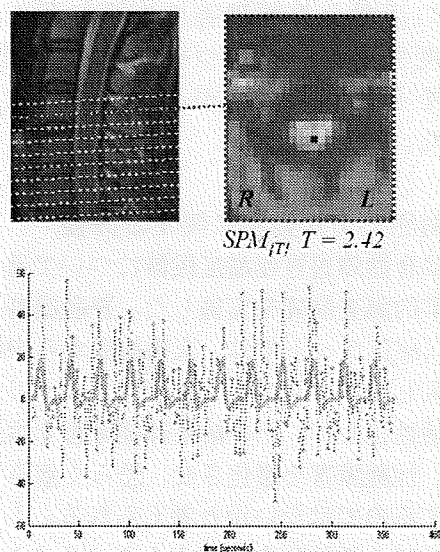
③ 髄損傷後患者群

全国労災病院の脊損データベースから抽出した1286人の対象を調査すると、44%程度の患者で麻痺域の疼痛を自覚していたことが明らかとなった。

3) 病態把握の為のトランスレーショナル研究

① 脊髄機能イメージング法の開発

機能的MRI撮像法、特にEPI(エコープランナーイメージング)を用いて正常被験者に対し、痛み刺激時の脊髄の賦活を試みた。脊髄内部に賦活と思われる領域を画像化できたが、被験者によって賦活にばらつきを認め、今後一層の工夫が期待される。痛み刺激を用い生理学的な痛みの伝導原理を解明できれば臨床的な応用が今後も期待されるものと考えられた。



BOLDシグナルの経時的変化と脊髄活動部位

② 痛評価装置の開発(温冷刺激装置の

開発)

現有のペルチエ素子を用いた冷温刺激装置によって、手掌部の皮膚温度を下げていき、痛み感覚が生じたときの皮膚温度と熱流束の関係について検討した。ペルチエ素子の冷却温度を一定とした場合、ペルチエ素子と皮膚との間に生じる熱流束が大きいほど高い皮膚温度で痛み感覚が引き起こされる結果となった。このことから熱流束が大きければ皮膚温度の変化が小さくとも痛み感覚を引き起こす可能性が考えられ、痛み評価における熱流束計測の必要性がうかがえる。

しかし、現有の冷温刺激装置では冷却速度が比較的遅い範囲 (0.1、0.3、0.5℃/sec) に限られているため、装置の改良を行い、より速い冷却速度での検討が必要であると考えられた。

また、マグネシウムイオンの皮内投与を行うと強い熱過敏が出現し、ペルチエ素子を用いて投与部位を冷やすと改善することがわかった。これまでの研究で陽イオンが熱受容体 TRPV1 の活性化を引き起こすことが判っており、このような受容体の活動と脊髄障害性疼痛に見られる温度受容の変化についてもより深く調査をして良く必要があるものと考えられた。

③ 病態モデル動物に関する評価

我々は脊髄障害性疼痛症候群について基礎医学的調査研究を実施した。脊髄損傷モデル (SCI) ラットでは、末梢組織から中枢に侵入したマクロファージがミクログリアを活性化して、その結果神経障害を増悪させ、行動障害を悪化させ、恐らく痛みも強くするのではないかと考えられる。ミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリンは、SCI モデルでは、損傷後から連続投与することにより疼痛発症を抑制すると共に、アロディニアが発症した後にでも

アロディニアを抑制することができる。一方、神経障害性疼痛モデル (Chung 変法)、糖尿病性神経障害性疼痛モデル、および抗がん剤パクリタキセル誘発モデルでは、損傷により脊髄内のミクログリアが顕著に活性化された。Chung 変法モデルラットに末梢神経損傷前日から1週間連日ミノサイクリンを投与した場合、アロディニアは発現しなかった。しかし、一端アロディニアが形成された損傷7日目から投与した場合、アロディニアはほとんど影響を受けなかった。この点は、SCI に対する効果とは明らかに異なる。今後は、両者の差異をより詳細に検討し、そこから何らかの痛み抑制の手法等を考察することが必要と考えられる。

④ 病態モデル動物を用いた実験脊髄挫滅 (損傷) モデルを用いた評価

重錘落下により脊髄坐滅モデルを作成しセロトニン2C 受容体のスプライズバリエーションの定量評価を行った。脊髄坐滅モデルにおいて選択的スプライシングの割合に変化が起こっていることが明らかになった。

神経根損傷モデルを用いた評価

神経根損傷において脊髄後角グリア細胞でダイナミックな遺伝子発現の変化が見られることが明らかとなった。研究で神経損傷により大きく発現が増加し、疼痛メカニズムに関連する可能性がある分子である IL-18 や tPA は、疼痛研究特に整形外科関連疾患の疼痛研究において重要であると考えられ、引き続き研究を行っていく必要があるものと考えられる。

⑤ 脊髄障害性疼痛症候群の痛みに対するくも膜下 Ca 拮抗剤投与の鎮痛効果に関する研究

脊髄後角における中枢感作が原因と考えられる慢性下肢痛症例に対して、Ca拮抗剤をくも膜下投与し鎮痛効果を検討した結果、VASによる自己評価では有意な改善を認めた。鎮痛機序にはNMDA-NO産生系の抑制の可能性があることが考えられた。

D&E 考察及び今後の方針

I. 地域研究二次調査

これまで研究において住民（人口一万人の町）を対象とした地域研究（一次アンケート）を行い、患者数推計の参考となるデータを得ることは出来たが、正確な本症候群の取り込み基準を完全にみとすかどうかについては二次調査（聞き取り調査など）が必要と考えている。個々の病態（要因となった疾病、画像所見）や痛みの強度、生活障害度及びそれらと治療法などの関係についての調査を行う。これを用いてグレードごとの患者数の全国推計の算出をする。

II. 全国調査（二次調査）

今回行った全国アンケートの結果では、多くの施設の医師から患者のグレード別の数や有効な薬物療法について概ねの傾向を知ることが出来た。しかし、発症要因や痛み症状のタイプと各種治療の有効性については未だ明らかでない部分が多い。そこで更に協力を得られる施設に対して時間的猶予を持った二次調査を実施する。

III. 病態を分類するための評価方法の構築

脊髄障害性疼痛症候群患者の訴える痛みは様々なパターンが存在する。患者間の特徴的な相違点は以下のものが挙げられる。

1. 疼痛の出現する部位：障害高位に痛みがあるか、障害高位よりも低位に

あるか。

2. アロデニアや自発痛の有無や程度
3. 疼痛以外の感覚機能異常の有無や程度（触覚、温度覚、振動覚の異常等）
4. 温度変化に伴う疼痛の出現・増悪の有無や程度
5. 画像所見の相違

これらの症状の相違は脊髄における神経障害の病態を示しているものと考えられる。これらの点について判断基準の作成や、熱流束など定量的な計測を行うことが脊髄障害性疼痛症候群の病態の分類にとって極めて重要と考える。

そこで、今後は

- ① 現有の装置を改良すると同時に Quantitative Sensory Testing などを行うことにより患者の症状（前述の1-5など）を調査し、患者の病態の分類法を確立していく。
- ② その際のデータ解析にあたってはモデル動物を用いた基礎研究を平行して行い、その知見なども踏まえて検討を行う。

IV. 病態の分類に基づく診療ガイドラインの構築

脊髄障害性疼痛症候群は腫瘍や外傷など様々な要因で脊髄障害が引き起こされることで痛みを生じるものである。

“III. 病態を分類するための評価方法の構築”の結果を踏まえ、これまでの臨床成績の結果と基礎医学的研究の結果を統括して病態に応じて、分類からより効果的な治療法の選択までを示す診療ガイドラインの構築を行っていきたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

脊髄障害性疼痛症候群研究班の報告会（平成22年1月30日：東京）

1. 論文発表

高安正和. 脳神経外科エキスパート 脊髄・脊椎 基本編 東京: 中外医学社, 2009.

T Nishigami, Y Osako, K Tanaka, K Yuri, M Kawasaki, T Ikemoto, M McLaughlin, K Ishida, T Tani, T Ushida
Changes in calcitonin gene-related peptide expression following joint immobilization in rats. *Neuroscience Letters* 2009;454: 97-100.

T Ushida, O Iwatsu, K Shimo, T Tetsunaga, M Ikeuchi, T Ikemoto, YC Arai, K Suetomi, M Nishihara
Intradermal administration of magnesium sulphate and magnesium chloride produces hypesthesia to mechanical but hyperalgesia to heat stimuli in humans.

J Neuroinflammation 2009;6: 25.

他については分担研究報告書を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究班
分担研究報告書
脊髄障害性疼痛症候群に対する全国アンケート調査 中間報告

内田研造 福井大学医学部 器官制御医学講座整形外科学領域准教授
牛田享宏 愛知医科大学医学部 学際痛みセンター教授
高安正和 愛知医科大学医学部 脳神経外科教授

研究要旨 脊髄障害に起因して引き起こされる難治性の疼痛症候群の取り込み基準を設定し、患者実数の把握、痛みのタイプおよび現在の治療法の把握を行う目的で、全国アンケート調査を行った。アンケートを郵送した脳神経外科、整形外科認定施設の552施設より回答がなされ、この一年間(平成21年1月—12月)における脊髄障害性疼痛症候群の経験は合計1682例という多数の症例が集計された。患者原疾患内訳は変性疾患である圧迫性脊髄症(頸椎椎間板ヘルニアも含む)が約半数(46.3%)と多く、薬物治療では、抗てんかん薬の治療効果が比較的高かった。この膨大な症例の集計は過去例のないものであり、二次アンケート調査も含めた詳細な解析により、本症の病態、予後、治療において更なる知見が得られると考えられた。

A. 背景、研究目的

「脊髄障害性疼痛症候群」とは、後縦靭帯骨化症や脊髄空洞症などの難病・難治性疾患や脊髄損傷後などの脊髄障害に起因して引き起こされる難治性の疼痛症候群と定義されるが、その病態解明や治療については未だ確立されていない。今回、脊髄障害性疼痛症候群の取り込み基準を設定し、患者実数の把握、痛みのタイプおよび現在の治療法の把握を行う目的で、「脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究班」の一環として全国アンケート調査を行ったので報告する。

B. 研究方法

日本脳神経外科学会認定施設 1141件、日本整形外科学会認定施設 2065件の合計 3206施設にアンケートを郵送した。

脊髄障害性疼痛症候群の取り込み基準は以下の通りとした。

1. 部位の特徴①:罹患脊髄高位もしくはそれ以下の高位にしびれ、痛みを有する
2. 部位の特徴②:疼痛部もしくはその周囲に感覚障害を認める
3. 画像診断学特徴: MRIにて脊髄圧迫病変、髄内輝度変化、脊髄膨大もしくは萎縮を認める
4. 難治性疼痛疾患としての特徴:非ステロイド性消炎鎮痛剤による痛みの軽減が乏しい
5. 除外項目:神経変性疾患、脳疾患、末梢神経障害(糖尿病や絞扼性神経障害など)がないこと(ただし、これらがあっても画像診断、病歴などの特徴から本症候群と考えられるものは含めても良い)

上記の取り込み基準を満たした症例をさらに以下のグレード分類を使用して分類し、グレード1以上の症例を今回の「脊髄障害性疼痛症候群」の対象とした。

グレード0：しびれや感覚低下（過敏）はあるが痛みはない

グレード1：痛みを有するが、日常生活もしくは睡眠には影響が無く、就労も可能である（しびれはあってもなくても良い）

グレード2：痛みを有し、日常生活は可能であるがアロデニアなどの痛みにより就労が困難である（なお運動神経の機能障害を伴う場合は、痛みが就労困難の主たる要因と考えられる場合のみとする）

グレード3：痛みを有し、日常生活が困難であり就労も出来ないが、身の回りの世話は自分で出来る

グレード4：痛みのため、身の回りの事も出来ないため独居は不能

アンケートを送付した各施設における過去1年間（平成21年1月-12月）の症例数を以下の各項目別に調査した。

- 脊髄障害高位および高位以下の頻度
- アロデニアの頻度とそのタイプ
- 原疾患
- 治療内容
- 薬物療法の効果

C. 結果

アンケートを送付した3206施設のうち552施設（回答率17%）より回答を得た。

取り込み基準を満たした脊髄由来の感覚障害を認めた症例は3401名であった。これら3401名をグレード分類したところ、脊髄性疼痛を認めたグレード1以上の症例は1682名であり、今回この1682名を「脊髄障害性疼痛症候群」の対象とした（図1）。

各グレード別患者数（脊髄由来の感覚障害3401名の内訳）

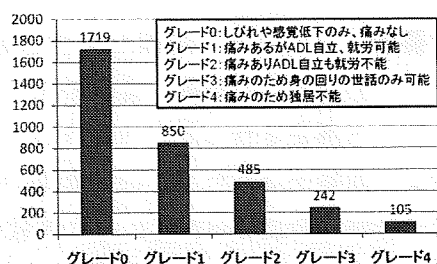


図1 グレード分類

1682名中、痛み症状が罹患脊髄高位に一致した症例は1051名（62.5%）であった。このうち、アロデニア（痛みを起こさない程度の刺激が痛みを引き起こす症状）を呈する症例は452名（43.0%）であった。このアロデニア症状のタイプの内訳を図2に示す。

アロデニア症状のタイプ（複数回答可）

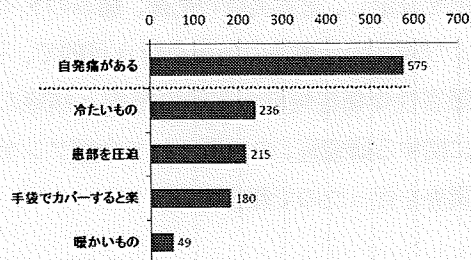


図2 アロデニア症状のタイプ

痛み症状が脊髄障害高位より下位にもある症例は651名(38.7%)であり、その症状は、脚のしびれ痛みが67.6%と最も多く、筋性疼痛、冷感が続いた(図3)。

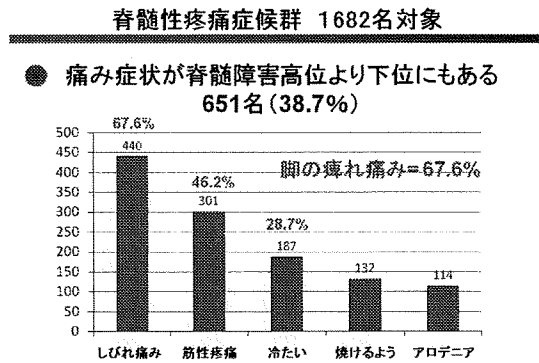


図3 脊髄障害高位以下にも痛み症状を有する症例の症状の内訳

本症候群を呈した原疾患の内訳では、頸椎性脊髄症や頸椎椎間板ヘルニア、後縦靭帯骨化症の圧迫性脊髄症が約半数(46.3%)であり、脊髄損傷は全体の17.4%であった(図4)。

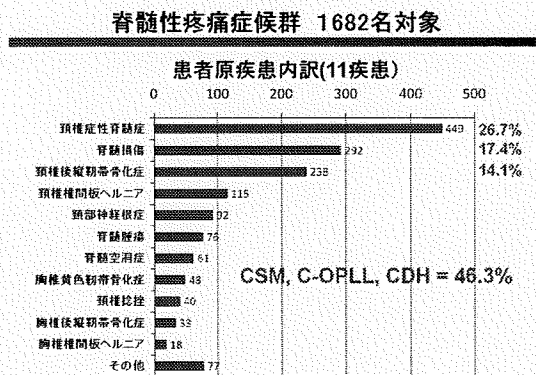


図4 脊髄性疼痛症候群患者の原疾患内訳

選択されていた治療内容では、消炎鎮痛剤が最も多く、筋弛緩薬投与、理学療法の順であった(図5)。

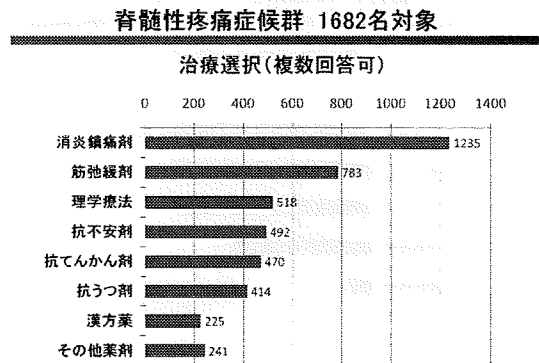


図5 脊髄性疼痛症候群に対する治療選択

薬物療法の効果は、最も使用頻度の高かった消炎鎮痛剤は、著効もしくは十分効果があった割合は14.3%であった。抗てんかん薬の効果は31.3%と比較的高かった(図6)。また、薬物療法中止の理由は図7に示す通りであった。

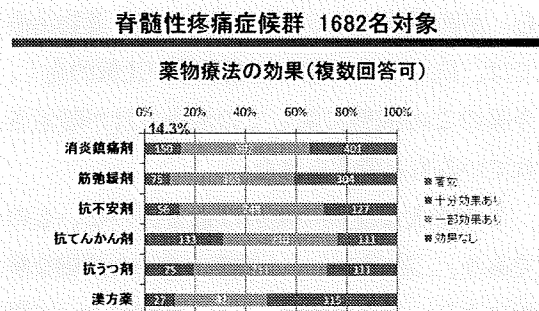


図6 薬物療法の効果

脊髄性疼痛症候群 1682名対象

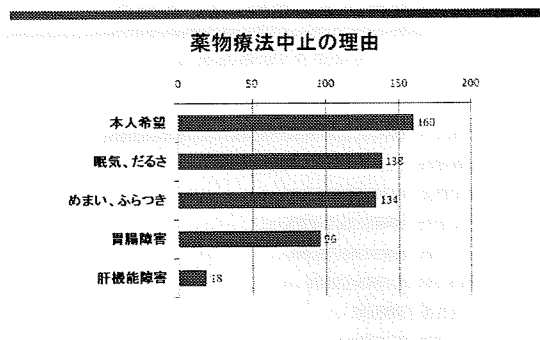


図7 薬物療法中止の理由

D, E. 考察および結論

アンケートを郵送した脳神経外科、整形外科認定施設の552施設より回答がなされ、この一年間(平成21年1月—12月)における脊髄障害性疼痛症候群の経験は合計1682例という多数の症例が集計された。患者原疾患内訳は変性疾患である圧迫性脊髄症(頸椎椎間板ヘルニアも含む)が約半数(46.3%)と多かった。薬物治療では、抗てんかん薬の治療効果が比較的高く、今後のこの病態に関する治療方針が暗示されているもと考えられた。

この膨大な症例の集計は過去例のないものであり、二次アンケート調査も含めた詳細な解析により、本症の病態、予後、治療において更なる知見が得られると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

脊髄障害性疼痛研究班の報告会

平成22年1月30日：東京

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働省脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究班

(脊髄障害性疼痛症候群研究班) からのアンケートの目的とご協力をお願い

脊髄障害性疼痛症候群研究班

“脊髄障害性疼痛症候群”は後縦靭帯骨化症や脊髄空洞症などの難病・難治性疾患や脊髄損傷後などの脊髄障害に起因して引き起こされる難治性の疼痛症候群です。本症候群患者にみられる痛みは通常痛みを起こさない触覚刺激が痛みを引き起こすアロデニアや脊髄障害高位以下の締め付けられるような自発痛などの様々な痛みを含みますが、各施設における症例が多くないこともあり、病態解明や治療が進歩していないのが現状です。

そこで脊髄障害性疼痛症候群研究班ではこの度、この問題を解決するために**取り込み基準**(次ページ参照)を設定し、患者の実数の把握、痛みのタイプおよび現状で行われている治療法の把握のためのアンケートを行っております。つきましては何卒理解の上、ご協力を賜ります様よろしくご願ひいたします。本研究は、厚生労働省科学研究・難治性疾患克服研究事業のひとつとして助成を受け、脊髄障害性疼痛症候群研究班による共同研究にて行うものであります。今回の調査対象は、全国の日本脳神経外科認定施設および日本整形外科認定施設であり、ご多忙中大変恐縮ですが、ご協力の程宜しくご願ひ申し上げます。

ご記入賜りました調査票は同封の返信用封筒にて **2010年1月25日迄**にご返信いただけますようお願い申し上げます。

なお、今回のアンケート調査に関しましてご質問およびご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。

【研究代表者】

〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21

愛知医科大学医学部 学際的痛みセンター
教授 牛田 享宏

Tel: 0561-62-5004 Fax: 0561-62-5004

E-mail: Sekizui.Pain@gmail.com

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

福井大学医学部 整形外科・脊椎外科
准教授 内田 研造

Tel: 0776-61-3111 Fax: 0776-61-8125

E-mail: kuchida@u-fukui.ac.jp

今回の脊髄障害性疼痛症候群に関するアンケート調査票ご記入に際しまして、本症候群の取り込み基準を1)-5)に、またグレード分類をグレード0-4の(5段階)に、以下の如く(表1)記載させていただいております。これらの基準、分類に従い、アンケート調査票にお答えください。

表1

脊髄障害性疼痛の取り込み基準
1) 部位の特徴①: 罹患脊髄髄節高位もしくはそれ以下の高位にしびれ、痛みを有する
2) 部位の特徴②: 疼痛部もしくはその周囲に感覚障害を認める
3) 画像診断学的特徴: 脊髄高輝度変化、脊髄圧迫病変、脊髄膨大もしくは脊髄萎縮を認める
4) 難治性疼痛としての特徴: 痛みが非ステロイド性消炎鎮痛剤によって軽減しない
5) 除外項目: 糖尿病や肘部管・手根管症候群など他の末梢神経障害がない (ただし、これらがあっても画像診断、病歴などの特徴から本症候群と考えられるものは含めても良い)

グレード分類
グレード0: しびれや感覚低下(過敏)はあるが痛みはない
グレード1: 痛みを有するが、日常生活もしくは睡眠には影響は無く、就労も可能である (しびれ感はあるがなくても良い)
グレード2: 痛みを有し、日常生活は可能であるがアロデニアなどの痛みにより就労が困難である。 (なお運動神経機能障害が就労困難の背景にある場合には、痛みが就労困難の主たる要因の場合のみとする)
グレード3: 痛みを有し、日常生活が困難であり就労もできないが、自分の周りの事は可能である
グレード4: 痛みのため、自分の周りのこともできないため独居は不能

アンケート調査票

(以下の1-6の項目にご記入いただき、返信をお願いいたします)

過去一年間（平成21年1月—平成21年12月）において貴施設で診療を行われた患者さんについてお尋ねします。

1. 取り込み基準を満たした患者さんは何名ほどおられましたか？

グレード0： ___名 グレード1： ___名 グレード2： ___名

グレード3： ___名 グレード4： ___名

以下の質問はグレード1以上(痛みを有していた患者)についての質問です

2-1. 痛み症状が罹患脊髄障害高位（頸髄であれば上肢一手）に一致して認められた患者さんは何名ほどおられましたか？

_____名

2-2. 上記のうち、アロデニア（触覚刺激や通常痛みを起こさない程度の刺激が痛みを引き起こす症状）が診られた患者さんは何名ほどおられましたか？

_____名

2-3. アロデニアを有した患者さんの症状はどのようなタイプでしたか（複数回答可）

1) 冷たいもの（金属など）を触ると痛い ___名

2) 暖かいものを触ると痛い ___名

3) 患部を圧迫されると痛くなる ___名

4) 手袋などでカバーすると楽になる ___名

5) 自発痛がある ___名