

- 1) 脊髄障害性疼痛症候群の実態の調査に関するアンケート
- 2) 神経障害性疼痛重症度評価ツール日本語版
- 3) JOACMEQ (頸髄症治療成績判定基準)
- 4) SF-36 (生活の質に関するアンケート)
- 5) EQ-5D (生活の質に関するアンケート)

これらの結果を集計・解析することで頸椎症性脊髄症における脊髄障害性疼痛症候群の頻度を明らかにする。また、脊髄障害性疼痛症候群を惹起している症例と惹起していない症例を比較することで、脊髄障害性疼痛症候群の特徴を明らかにし、脊髄障害性疼痛症候群が生活の質(QOL)にどんな影響を及ぼしているかを明らかにする。

C. 研究結果 D. 考察 及び

E. 結論

317例に郵送した。317例中163例(51.4%)から回答を得た。29例は住所の変更などのために戻ってきた。

現在、データの打ち込みを行っている最中である。データの打ち込みが終了した後に解析を行い、上記を明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

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

脊髄損傷及び頸椎症性脊髄症の実態の把握に関する研究

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

研究要旨 脊髄損傷患者にみられる麻痺域の痛み（求心路遮断性痕痛）はいわゆる脊髄障害性疼痛の代表的症状の1つである。また、脊髄損傷患者の尊厳やQOL（Quality of life）を脅かす重大な合併症の1つでもある。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。現在、さらに当科で施行した頸椎症性脊髄症患者の術後アンケート質問票送付による、頸髄症術後に生じる脊髄障害性症候群の実態調査の把握を行っているところである。

A. 研究目的

いわゆる脊髄損傷後や、頸椎症性脊髄症術後の患者においては、異常知覚やしびれを伴う疼痛により、患者の日常生活が著しく障害されていることはしばしば経験することである。こうしたいわゆる脊髄障害性疼痛については実際には詳細な調査が行われたことはなく、その実態は不明のままである。今回は、調査可能であった脊髄損傷患者や頸髄症術後患者における脊髄障害性疼痛の実態を調査・把握することにある。

B. 研究方法

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。疼痛の程度の基準としては、リハビリができない程度の疼痛を訴えるものを‘麻痺域の疼痛あり’と判断した。

次に、3年以上フォローアップ可能であった、当科で手術施行した頸椎症性頸髄症患者151例にアンケート調査を施行した。アンケートはBouhassiraらが考案した神経障害性疼痛重症度評価ツール日本語版（PAIN,

2004；住谷訳）を回収したのち、疼痛スコアは自発痛（皮膚表面）、自発痛（深部組織）、発作痛、誘発痛、異常感覚の各10点で合計50点で評価した。さらにオリジナルに作成したアンケート調査票と、神経症状の評価は新日本整形外科学会頸髄症治療成績判定基準（JOABPEQ）を送付して調査を行うこととした。

C. 研究結果

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。

頸椎症性脊髄症術後患者のアンケート調査については、現時点でその回収率は59%である。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。現在各アンケート返答内容についてはその相関関係等も含めて統計学的解析を進めているところである。

D. 考察

今回の調査から、私たちが想像する以上に、

脊髄損傷患者や頸髄症術後患者の多くがいわゆる脊髄障害性疼痛に苦しんでいることが分かってきた。

実際の神経麻痺の程度や術後成績との比較検討、治療前の脊髄内変化との相関関係などについてはその相関関係を検討中であるが、何らかの因果関係が見えてくるものと推測される。まずは正確な実態調査を行った後、画像所見や神経学的所見との対比を進めていくことで、これまで不明とされてきた、脊髄障害性疼痛の病態の一端が見えてくるものと推測している。

E. 結論

脊髄損傷後患者、頸髄症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てきた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

① Biomechanical study of the effect of degree of static compression of the spinal cord in ossification of the posterior longitudinal ligament.

Kato Y, Kanchiku T, Imajo Y, Kimura K, Ichihara K, Kawano S, Hamanaka D, Yaji K, **Taguchi T.**

J Neurosurg Spine. 2010 Mar;12(3):301-5.

② Etiology of Cervical Myelopathy Induced by Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Determining the Responsible Level of OPLL Myelopathy by Correlating Static Compression and Dynamic Factors.

Azuma Y, Kato Y, **Taguchi T.** J Spinal Disord Tech. 2010 Jan 4.

③ Flexion model simulating spinal cord injury without radiographic abnormality in patients with ossification of the longitudinal

ligament: the influence of flexion speed on the cervical spine.

Kato Y, Kanchiku T, Imajo Y, Ichinara K, Kawano S, Hamanama D, Yaji K, **Taguchi T.**

J Spinal Cord Med. 2009;32(5):555-9.

④ Validation study of a clinical diagnosis support tool for lumbar spinal stenosis.

Kato Y, Kawakami T, Kifune M, Kishimoto T, Nibu K, Oda H, Shirasawa K, Tominaga T, Toyoda K, Tsue K, **Taguchi T.**

J Orthop Sci. 2009 Nov;14(6):711-8. Epub 2009 Dec 8.

⑤ Selective laminoplasty after the preoperative diagnosis of the responsible level using spinal cord evoked potentials in elderly patients with cervical spondylotic myelopathy: a preliminary report.

Kato Y, Kojima T, Kataoka H, Imajo Y, Yara T, Yoshida Y, Imagama T, **Taguchi T.** J Spinal Disord Tech. 2009

Dec;22(8):586-92

⑥ Environmental factors involved in axonal regeneration following spinal cord transection in rats.

Yara T, Kato Y, Kataoka H, Kanchiku T, Suzuki H, Gondo T, Yoshii S, **Taguchi T.** Med Mol Morphol. 2009 Sep;42(3):150-4. Epub 2009 Sep 26.

⑦ JOA Back Pain Evaluation Questionnaire (JOABPEQ)/JOA Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ). The report on the development of revised versions. April 16, 2007. The Subcommittee of the Clinical Outcome

Committee of the Japanese Orthopaedic Association on Low Back Pain and Cervical Myelopathy Evaluation.

Fukui M, Chiba K, Kawakami M, Kikuchi S, Konno S, Miyamoto M, Seichi A, Shimamura T, Shirado O, **Taguchi T**, Takahashi K, Takeshita K, Tani T, Toyama Y, Yonenobu K, Wada E, Tanaka T, Hirota Y; Subcommittee of the Clinical Outcome

Committee of the Japanese Orthopaedic Association on Low Back Pain and Cervical Myelopathy Evaluation.

J Orthop Sci. 2009 May;14(3):348-65.

⑧Use of the finite element method to study the mechanism of spinal cord injury without radiological abnormality in the cervical spine.

Imajo Y, Hiiragi I, Kato Y, **Taguchi T**. Spine 2009 Jan 15;34(2):E83-7.

2. 学会発表
特になし

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

脊髄腫瘍患者における術後の脊髄障害性疼痛の評価

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

研究要旨 脊椎脊髄疾患の手術成績はこれまで神経症状に主眼がおかれ、患者のQOLに大きな影響を与える術後残存する脊髄障害性疼痛に関する報告はほとんどなかった。そこで本研究では、脊髄腫瘍の術後患者に対するアンケート調査を行い、脊髄障害性疼痛の実態を明らかにすることを目的とした。今回の検討より、脊髄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見られ、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。

A. 研究目的

脊髄腫瘍の手術成績は顕微鏡視下手技の向上、術中モニタリングの導入により飛躍的に向上してきた。しかし、腫瘍の手術治療後は神経脱落症状のみならず、異常知覚やしびれを伴った疼痛により患者の日常生活動作は著しく障害されることをしばしば経験する。これら脊髄障害性疼痛に関するまとまった報告はこれまでほとんどなかったため、その実態や病態は不明な点が多岐に及んでおり、その治療に難渋することが多い。そこで本研究の目的は、脊髄腫瘍患者に対するアンケート調査により術後脊髄障害性疼痛の実態を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は2000～2008年の9年間に当院で手術治療を行った脊髄腫瘍のうち死亡例を除く105例（男性79例、女性26例）にアンケート調査を施行した。アンケートの回収率は81%（105例中85例）で、これらの腫瘍の内訳は上皮腫43例、星細胞腫17例、血管系腫瘍21例（血管芽細胞腫13例、海綿状血管腫8例）、その他4例（神経鞘腫2例、

脂肪腫・線維腫各1例）であった。術式は、全摘73例、亜全摘6例、部分摘出（脂肪腫・線維腫）、生検、脊髄離断（いずれも星細胞腫）が各2例であった。術後経過観察期間は1～11年（平均5.4年）であった。アンケートはBouhassiraらが考案した神経障害性疼痛重症度評価ツール日本語版（PAIN, 2004：住谷訳）を送付し、疼痛スコアは自発痛（皮膚表面）、自発痛（深部組織）、発作痛、誘発痛、異常感覚の各10点で合計50点で評価した。また、神経症状の評価は旧日本整形外科学会頸髄症治療成績判定基準（旧JOAスコア）を用いた。術後脊髄障害性疼痛の発生頻度、腫瘍の種類別の疼痛スコアの比較、疼痛スコアと術後JOAスコアとの相関を検討した。

C. 研究結果

脊髄腫瘍患者の術後疼痛スコアは平均13.5点で、その内訳は自発痛（皮膚表面）2.5点、自発痛（深部組織）2.9点、発作2.0点、誘発痛2.1点、異常感覚4.0点で、異常感覚が最も高かった。術後疼痛スコアと旧JOAスコアには負の相関がみられたが（spearman test $p=0.048$ ）、この相関から外れる症例も散見され

た。腫瘍別の検討では、上衣腫 14.1 点、星細胞腫 14.2 点、血管系腫瘍 14.0 点、その他 3.0 点で、その他が有意に低く、他の 3 群間に有意差はみられなかった (図 1)。疼痛スコアが 20 点以上の重症症例が星細胞腫 6 例 (35%)、上衣腫 15 例 (34%)、血管系腫瘍 5 例 (24%) にみられた。

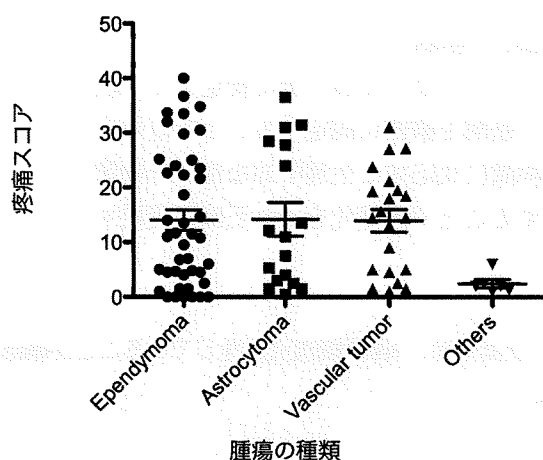


図 1

1

D. 考察

今回の検討より、脊髄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。術後脊髄障害性疼痛は上衣腫、星細胞腫、血管系腫瘍間で違いはみられなかったが、全摘出が比較的容易な神経鞘腫と部分摘出にとどめた脂肪腫や線維腫では軽度であったことから、手術手技に伴う脊髄への侵襲が関与する可能性が高い。今後、腫瘍の大きさや局在・脊髄の髄内輝度変化や萎縮の程度などの画像所見との比較検討を行っていく予定である。

E. 結論

脊髄髄内腫瘍の術後患者の多くが脊髄障害性疼痛、特に異常知覚に苦しんでいる実態が明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

中村雅也, 辻収彦, 藤吉兼浩, 渡辺航太, 辻崇, 石井賢, 松本守雄, 戸山芳昭, 千葉一裕: 脊髄髄内腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の評価 (第 1 報) 第 39 回日本脊椎脊髄病学会

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得 (申請中)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

脊髄の機能的MRIの開発に関する研究

上野 雄文 国際医療福祉大学准教授、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

研究要旨 我々は生理学的なアプローチとして脊髄の痛み経路を画像化する試みを行った。fMRI 技術の脊髄領域への応用については技術的な問題がハードルとなっており未だ安定した方法が確立していない。われわれはEPIシーケンスを利用して頭部を厳密に固定することで信号を安定化させ、神経科学的な信号を変化をとらえ、脊髄の痛み刺激に反応する生理学的な変化を画像化出来る可能性を示した。今後もMRIシーケンスを工夫することで画像化をより正確に実現することが期待される。

A. 研究目的

脊髄障害性疼痛を理解する上で痛みの経路を生理学的に理解することは重要であると考えられる。われわれはヒトでの痛み経路の末梢から中枢へ至る重要な中継点である脊髄の機能的MRIを実現することで、臨床に応用できる生理学的所見を客観的な指標となることを期待して、痛みの画像化を試みた。

B. 研究方法

脊髄特に頸髄部をターゲットにfMRIでの機能的画像取得を試みている。撮像法は磁性変化を捉えるのに鋭敏なGE (Gradient-Echo) 法を用い、GE-EPI法で試行している。当初は脳撮像用のプロトコルで撮像していたが、信頼できる解剖画像の取得が困難であったため撮像方法を工夫する必要があった。撮像パラメータは GE 社 Signa EXCITE HDx 3T、HD NV Array coil (FOV: 16×16, matrix size: 64×64、T2* weighted multislice gradient echo EPI sequence TE=40ms TR=2000ms flip angle=90 degrees slice 4 mm, gap 1 mm, 10 slice/scan) を用い健康ボランティアのC4-6の脊髄レベルをターゲットとした。

C. 研究結果

タスクは右手掌中央部に痛みを感じる程度のタッピング刺激（刺激：6秒間、安静：24秒間）を合計12サイクルのブロックデザインとし、BOLD信号変化はGE社製SignaのfMRI専用解析ソフトBrain waveを用いた。その結果ターゲットレベルの脊髄内で有意な信号変化が認め

られ ($Z \geq 3.78$)、神経機能変化が生じていることが確認された。

D. 考察

現在のfMRI技術を用いた神経機能解析の大部分は、デオキシヘモグロビンの磁化率を反映したと考えられているBOLD (blood-oxygen-level-dependent) 信号変化を撮像によりとらえ、タスクに応じた統計処理を行うことにより得られている。fMRIの撮像方法は、一般的にはEPI (echo planar imaging) 撮像シーケンスが用いられるが、この高速撮像シーケンスによりBOLD信号の動態変化をすばやく捉えることができ、絶え間なく生じる生体内組織状態の変化を撮像することを実現している。一方、BOLD信号変化については、生理学的なLocal field potentialに相関するという報告や、近年ではastrocyteの寄与を示すデータが報告されており、この原理に基づいてタスクに応じたBOLD信号変化を捉えることは中枢神経機能を解明する重要な手段と考えられている。

E. 結論

GE-EPI法を用いた脊髄の機能画像の可能性を示した。脊髄機能画像化のためには、脳研究に用いられているBOLD信号によるfMRIでは3テスラの高磁場MRIですら未だ安定した方法が確立していないと思われる。一方、各研究者は、脊髄fMRI画像撮像にむけ、より精度の高い方法や再現性の高い方法を探究しており今後の信頼性の高いデータの蓄積が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takefumi Ueno, Shogo Hirano, Yoji Hirano, Shigenobu Kanba, Shinji Kobayashi, Toshiaki Onitsuka :Locked to the stimulation; significance level of the phase locking factor, Proc. Cong. Image and Signal Processing IEEE, 2009 (8):4448-51
- 2) Takefumi Ueno, Masayuki Inoue, Kiichiro Morita, Toshihiko Matsuoka, Toshi Abe, Hisao Maeda : Comparison between real sequential finger and imagery movements: an fMRI study revisited, Brain Imaging and Behavior (2010) 4:80-85
- 3) 池本竜則、牛田享宏、谷俊一、上野雄文: 脊髄での機能的 MRI 画像の試み, 臨床脳波, 52(4) : 207-212, 2010.

2. 学会発表

- 1) S Hirano, N Oribe, R Tsuchimoto, C Obayashi, Y Hirano, R Fukushima, T Maekawa, T Ueno, T Onitsuka and S Kanba, Auditory steady state response in patients with bipolar disorder: a magnetoencephalography study, Annual Meeting of OHBM 2009, Marriot Hotel, San Francisco, 2009 年 6 月 19 日, *NeuroImage Volume 47, Supplement 1, July 2009, Page S71*
- 2) T Ueno, R Fukushima, A Furuta, S Hirano, N Oribe, C Ohbayashi, Y Hirano, T Maekawa, R Tsuchimoto, S Kanba and T Onitsuka, A trial of skull stripping with intensity and mathematical estimation, Annual Meeting of OHBM 2009, Marriot Hotel, San Francisco, 2009 年 6 月 21 日, *NeuroImage, Volume 47, Supplement 1, July 2009, Pages S39-S41*
- 3) Oribe N, Hirano S, Hirano Y, Ueno T, Maekawa T, Obayashi C, Fukushima R, Baba Y, Onitsuka T, Kanba S: Neural oscillatory activity to speech sounds in bipolar disorder. 9th World Congress of Biological Psychiatry, June 28-July 2, 2009, Paris, France.
- 4) Takefumi Ueno, Shogo Hirano, Yoji Hirano, Shigenobu Kanba, Shinji Kobayashi, Toshiaki Onitsuka, Locked to Stimulation:Significance Level of the Phase-Locking Factor, 2nd

International Congress on Image and Signal Processing, 2009. 10. 17, Saixiang Hotel, Tianjin, China

- 5) 上野雄文: 腰椎分離症、動揺性肩関節を伴う難治症例に関する考察、精神科の観点から (シンポジスト)、運動器疼痛研究会、平成 21 年 11 月 7 日
- 6) 上野雄文、慢性疼痛の画像診断と治療、福岡精神科懇話会、平成 21 年 9 月 11 日、全日空ホテル、福岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし.

脊髄障害性疼痛症の病態モデル動物に研究の実情と評価

井上 和秀 九州大学大学院薬学研究院教授

研究要旨 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

A. 研究目的

脊髄障害性疼痛は、末梢神経障害や糖尿病等による神経障害性疼痛とは異なるメカニズムで発症すると考えられているが詳細については不明の点が多い。一方、神経障害性疼痛に関する研究は比較的進んでいるので、神経障害性疼痛発症に関する最近の知見（自ら得た実験データおよび文献情報）を脊髄障害性疼痛の文献データと比較検討し、まずは両者の差異を明確にすることとした。

B. 研究方法

神経障害性疼痛発症に関する最近の知見について、自ら得た実験データおよび文献情報を脊髄障害性疼痛の文献データと比較検討した。

C 研究結果

脊髄損傷モデル (SCI) (Wrathall JR, et al., *Exp Neurol* 88:108-122, 1985.): ラットの脊髄 (T8 レベル) 上に硬膜を残した状態で 10g のおもりを適切な高さから落下させ、5 秒間そのままにすると、その後、重度の感覚障害および運動障害が発症し、約 4 週間持続する。文献的には SCI に関して、1. 神経、皮膚組織、骨格筋に関する研究、2. ミクログリアやマクロファージなど免疫系細胞との関係、3. ニューロン-グリア連関に関する研究があるが、最近では特

にミクログリアやマクロファージなど免疫系細胞との関係に関する研究が非常に多い。ミクログリアが機能障害に対して陽性（悪役）として働くのか、抑制的に働く（善役）のかは、互いに矛盾する多数の報告がある。ごく最近、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いう論文が出た。また、テトラサイクリン系抗生物質ミノサイクリンはミクログリアの活性化を抑制する薬物として世界的に用いられている。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た。ミクログリアのアロディニア発症に関与する作用メカニズムに関して、活性化したミクログリアが PGE2 を放出し、それが知覚ニューロンを感作し、疼痛過敏になるという報告がある。

神経障害性疼痛モデルとしては、Chung 変法モデル (L5 脊髄神経を結紮し末梢端を切断する手法)、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を選びラットあるいは一部マウスを用いて実験した。その結果、いずれのモデルでも、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。ミクログリアのアロディニア発症に関与する作用メカニズムに関しては、我々は次の研究成果を得ている。触刺激は一般に一部が脊髄後角介在ニューロンへ入力しており、介在ニューロンからは抑制性の神経伝達物質である GABA などが放出される。GABA は二次ニューロンへ抑制的に働き、通常は痛み伝達を抑制している。末梢神経障害により、脊髄のミクログリアが活性化し、そこに ATP 受容体サブタイプの P2X4 が過剰に発現し、その刺激により活性化型ミクログリアが BDNF を放出する。BDNF は痛覚二次ニューロンの E_{an} を脱分極側へシフトさせ、そのために、触刺激により放出された抑制性の神経伝達物質 GABA が痛覚二次ニューロンへ興奮性に作用してしまう。従って、そのような病態では、触刺激が結果的に二次ニューロンを脱分極し、スパイクを発生させてしまい、それが大脳皮質知覚領へと伝わり激痛として認識され、アロディニアとなると考えられる。このように、ミクログリアの作用メカニズムも SCI モデルとは明らかに異なる。以上の差異を簡単にまとめると次表のようになる。

ミクログリアの作用機序	PGE2-知覚神経	P2X4-BDNF-二次ニューロン
ミノサイクリンの神経障害性疼痛抑制効果:	発症過程に投与: 効果あり 疼痛完成後投与: 効果あり	発症過程に投与: 効果あり 疼痛完成後投与: 効果なし
運動障害:	あり(疼痛実験が困難)	なし(疼痛実験可能)

D 考察

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。

E 結論

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・痛みを悪化させると考えられる。ミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリンは、損傷後から連続投与することでも、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も、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 変法モデルラットでは、ミノサイクリンは末梢神経損傷前日から1週間連日を投与した場合にのみ、アロディニアを抑制し、一端アロディニアが形成された場合には抑制しなかった。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のヒントが得られる。

F 研究発表

1. 論文発表

1) Tsuda M, Kuboyama K, Inoue T, Nagata K, Tozaki-Saitoh H and Inoue K. Behavioral phenotypes of mice lacking purinergic P2X4 receptors in acute and chronic pain assays. *Mol Pain* 2009, 5:28

2) Kataoka A, Tozaki-Saitoh H, Koga Y, Tsuda M, Inoue K. Activation of P2X7 receptors induces CCL3 production in microglial cells through transcription factor NFAT. *J Neurochem*. 108, 115-25 (2009)

3) Tsuda M *, Toyomitsu E *, Kometani M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. *equally contributed. Mechanisms underlying fibronectin-induced upregulation of P2X4R expression in microglia: distinct roles of PI3K-Akt and MEK-ERK signaling pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009 Feb 27. [Epub ahead of print]

4) Shinozaki Y, Sumitomo K, Tsuda M, Koizumi S, Inoue K, Torimitsu K. Direct observation of ATP-induced conformational changes in single P2X4 receptors. *PLoS Biology* 5:7(5):e103 (2009) [Epub ahead of print]

5) Tsuda M*, Masuda T*, Kitano J, Shimoyama H, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, *equally contributed. IFN- γ receptor signaling mediates spinal microglia activation driving neuropathic pain. *Proc.NatLAcad.Sci.USA*. 106, 8032-8037 (2009)

6) Nagata K*, Imai T*, Yamashita T, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Inoue K, *equally contributed. Antidepressants inhibit P2X4 receptor function: a possible involvement in neuropathic pain relief. *Mol Pain*. 5:20 (2009)

7) Hasegawa S, Kohro Y, Tsuda M, Inoue K, Activation of cytosolic phospholipase A2 in dorsal root ganglion neurons by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II after peripheral nerve injury. *Mol Pain*. 5:22 (2009)

8) Masuda J, Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, Intrathecal delivery of PDGF produces tactile allodynia through its receptors in spinal microglia. *Mol Pain*. 5:23 (2009)

2. 学会発表

1) 津田誠、井上和秀。ミクログリアと疼痛。52 回日本神経化学学会大会・シンポジウム、(2009.6 伊香保)

2) Koga Y, Kataoka A, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Inoue K, Possible involvement of VASP phosphorylation in the P2Y6 receptor-induced phagocytosis of microglia. *Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences*, (2009.7 Fukuoka)

3) Yano T, Tsuda M, Tsujikawa T, Kohro Y, Inoue K, Activation of JAK2/STAT3 signaling pathway in spinal cord astrocytes induces neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences*, (2009.7 Fukuoka)

4) Yamashita T, Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, The possible effect on surface membrane P2X4 receptor expression in microglia by inhibition of V-ATPase activity. *Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological*

Sciences, (2009.7 Fukuoka)

5) Kuboyama K, Tsuda M, Naraki Y, Tsutsui M, Toyohara Y, Tozaki-Saitoh H, Shimokawa H, Yanagihara N, Inoue K, Spinal microglial activation and tactile allodynia after nerve injury are regulated by nitric oxide synthase. *Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences*, (2009.7 Fukuoka)

6) Fujishita K, Nakao A, Inoue K, Koizumi S, Mechanism underlying upregulation of P2Y6 receptors in microglia in kainate-induced injury model. *Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences*, (2009.7 Fukuoka)

7) Kometani M, Matsumura Y, Nagata K, Tsuda M, Inoue K, Analgesic action of clomipramine and maprotiline via P2X4 receptor inhibition. *Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences*, (2009.7 Fukuoka)

8) Toyomitsu E, Tsuda M, Inoue K, Fibronectin increases P2X4R protein expression on the surface of microglial cells. *Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences*, (2009.7 Fukuoka)

9) Shimoyama H, Tsukamoto K, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Inoue K, Mechanisms of remitting neuropathic pain by activation of CB2 receptors. *Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences*, (2009.7 Fukuoka)

10) Kohro Y, Hasegawa S, Tsuda M, Inoue K, Mechanisms underlying P2X receptor-dependent regulation of neuropathic pain through cPLA2 in DRG neurons: role of PAF receptor and proinflammatory cytokines. *Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences*, (2009.7

Fukuoka)

11) Shiratori M, Yoshitake M, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Inoue K, Mechanisms of ATP-induced CXCL2 production and release in mouse microglial cell line, BV2. Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, (2009.7 Fukuoka)

12) Masuda T, Tsuda M, Inoue K, Interferon-gamma receptor signals are required for spinal microglia activation and neuropathic pain after peripheral nerve injury. Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, (2009.7 Fukuoka)

13) Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Miyata H, Ueda K, Inoue K, P2Y12 receptors in spinal microglia are required for neuropathic pain after peripheral nerve injury. Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, invited, (2009.7 Fukuoka)

14) Masuda J, Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, K Inoue, Spinal microglia mediate PDGF-induced tactile allodynia in rats. Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, (2009.7 Fukuoka)

15) Imai T, Nakata E, Kawasaki T, Sakuma S, Yamakawa T, Inoue K, P2X4 receptor- mediated anti-allodynic effect by paroxetine- drug discovery of P2X4 receptor antagonist -. Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, (2009.7 Fukuoka)

16) Shinozaki Y, Sumitomo K, Tsuda M, Koizumi S, Inoue K, Torimitsu K, Localization of P2X4 receptors in lipid raft-like structure of in vitro model of cell membrane. Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, Invited, (2009.7 Fukuoka)

17) Nishida M, Ogushi M, Suda R, Nakaya M, Inoue K, Kurose H, Down-regulation of angiotensin type 1 receptor by purinergic P2Y2 receptor stimulation through S-nitrosylation of nuclear factor κ B (NF- κ B). Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, (2009.7 Fukuoka)

18) Nishida M, Sato Y, Nakaya M, Inoue K, Inoue R, Mori Y, Kurose H, Formation of P2Y2 receptor-TRPC5-eNOS signal complex defines ATP-stimulated anti-hypertrophic responses in rat neonatal cardiomyocytes. Fukuoka Purine 2009: International Symposium on Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery; a satellite symposium for the 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, (2009.7 Fukuoka)

19) 井上和秀, 津田誠, 脊髄ミクログリア活性化と神経因性疼痛. 第31回日本疼痛学会, (2009.7 名古屋)

20) Inoue K, Pain signalling through purinergic receptors of microglia. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, (2009.7-8 Kyoto)

21) Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, Microglial purinoceptors in the spinal cord and pathological pain. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, (2009.7-8 Kyoto)

22) 井上和秀, ミクログリアと神経因性疼痛. 第7回整形外科痛みを語る会. (2009.7 福岡)

23) Inoue K, Purinergic signaling in microglia in neuropathic pain. The 22nd Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (ISN) 2009/APSIN 2009, Plenary lecture, (2009.8 Busan)

24) Inoue K, The function of microglia in neuropathic pain. 2009 European Glial Cell Meeting (Euroglia 2009), (2009.9 Paris)

A. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし.

脊髄及び脊髄根損傷に伴う疼痛メカニズムの解明

野口光一 兵庫医科大学解剖学神経科学部門教授

研究要旨

脊髄障害性疼痛の分子メカニズムを解明する基礎的研究の一端として、神経根障害性疼痛に特異的な病態の解明を目指している。神経根の障害に伴い、脊髄グリア細胞において多彩でダイナミックな遺伝子変化が生じることが明らかとなった。特にサイトカインIL-18やプロテアーゼであるtPAなどの関与がわかってきている。末梢神経障害との比較や疼痛行動への関与など、引き続き詳細な解析を継続中である。

A. 研究目的

脊髄障害性疼痛のメカニズムを解明する基礎的研究の一環として、脊髄や脊髄神経根の損傷・圧迫・炎症に伴う疼痛メカニズムを解明することを目的としている。腰椎椎間板ヘルニアや腰部脊柱管狭窄による神経根症は腰・下肢痛を主訴とする事が多く、この病態の一面は神経根に対する圧迫や髄核への炎症反応の神経への波及である。しかし神経根の微小切断を含めた損傷の要素が脊髄後角にどのような影響をおよぼしているかは不明である。また、末梢神経損傷後の神経障害性疼痛モデルの解明で得られてきた脊髄におけるグリア細胞の関与という新しい概念が、脊髄や脊髄根損傷後の疼痛にどのように適応できるか、という点ではほとんどデータがない。本研究ではその第一歩として、神経根損傷時の脊髄グリア細胞の動態と、その疼痛メカニズムへの関与を解明することをめざしている。

B. 研究方法

脊髄根損傷と後根神経節 (DRG) より末梢の末梢神経損傷において、脊髄における種々の分子の遺伝子発現の変化を検討し、差があるか否かについて調べる。

1. ラットを用いた神経根損傷に伴う疼痛モデルの確立

疼痛関連動作 (heat/cold hyperalgesia, mechanical allodynia) の確認: SD雄性ラットを用いて坐骨神経痛モデルである神経根損傷モデルを作成し、疼痛関連動作 (thermal hyperalgesia, mechanical allodynia) を経時的に観察する。SDラットL4,5レベルの神経根を結紮し、麻醉

から回復後、疼痛行動を測定した。

2. 神経根損傷に伴う種々のグリアマーカー、サイトカイン、tPA等の免疫組織化学的変化の解析

SDラットのL5神経根損傷モデルを作成し、脊髄後角における種々の細胞内情報伝達因子、サイトカイン、グリアマーカー、さらにプロテアーゼの一種であるtPA等の発現を免疫組織化学法、Western blot法を用いて解析する。さらに発現の経時的な変化も検索する。

3. 坐骨神経切断モデルとの比較検討

坐骨神経切断モデルにおける上記分子の変化を同時に検索し、上記神経根損傷モデルにおける変化と比較する。

4. 疼痛関連因子としての脂質受容体の関与

新規疼痛関連分子として末梢神経障害時の脊髄グリア細胞におけるロイコトリエン合成酵素及びその受容体に関して、in situ ハイブリダイゼーション法や免疫組織化学法を用いて検討する。

C. 研究成果

1. ラットを用いた神経根損傷に伴う疼痛モデルの確立

L4,5レベルの神経根を結紮、もしくは糸で緩く巻くCCIモデル作成を行い、疼痛行動を測定した。その結果、結紮後でも疼痛行動が出現し、CCIモデルよりも安定して出現することがわかった。以後の解析は結紮モデルで研究を継続することに決定した。

2. 神経根損傷に伴う種々のグリアマーカー、サイトカイン、tPA等の免疫組織化学的变化の解析

マイクログリアのマーカーであるIba-1、アストロサイトのGFAPの免疫組織化学法を施行した。安定して、Iba-1、GFAPの上昇を確認することができた。IL-1、TNF-a、及びIL-18を検討中であるが、IL-18は脊髄マイクログリアで上昇する可能性が得られている。プロテアーゼであるtPAが脊髄アストロサイトで上昇することが明らかとなった。さらにアストロサイトにおけるtPAの変化が疼痛行動に関するよる可能性について検討中である。

3. 坐骨神経切断モデルとの比較検討

坐骨神経切断と神経根切断をグリア細胞の活性化の観点から比較するために、Iba-1、GFAP、さらにサイトカインであるIL-18の発現を比較すると、グリア活性化において差がある可能性が見つかり、再確認実験中である。特に神経根の結紮で末梢神経切断よりも変化が大きい分子に関して検討を継続する予定である。

4. 疼痛関連因子としての脂質受容体の関与

ロイコトリエン(LT)合成酵素(5-L0、FLAP、LTC4s)mRNAは末梢神経損傷により脊髄において有意な増加を示した。また、BLT1およびCysLT1受容体mRNAも同様に有意な増加を認めた。これらの脊髄におけるロイコトリエン合成酵素及びその受容体に関して、in situハイブリダイゼーション法と免疫組織化学法の二重染色を行うと、末梢神経損傷後に増加した5-L0、FLAP、LTC4s mRNAは脊髄後角のマイクログリアに発現が認められた。LT受容体mRNAの発現増加細胞を同定した結果、BLT1 mRNAは脊髄のニューロンで、CysLT1 mRNAは脊髄後角マイクログリアで発現を認めた。

D & E. 考察・結論

整形外科疾患に特に多い後根神経節より中枢側で脊髄までの解剖学的要素に対する神経損傷による疼痛メカニズムを確立しようとするところが、本研究の特色であり大きな意義である。

21年度の研究において、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。従来の報告では神経根損傷/切断後の変化は末梢神経切断後の変化に比べて小さく、研究報告も少ない。これらの点で、本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、斬新でありしかも重要であると考えられる。特にマイクログリアにおけるIL-18発現、アストロサイトにおけるtPA発現と、異なるグリア細胞種であることが興味深い。グリア細胞間のInteractionという観点からの研究の発展も期待される。

本研究を進展させて腰椎椎間板ヘルニアや腰部脊柱管狭窄による疼痛病態を解明し、治療の対象分子としても新しいアプローチとなることが期待される。神経根損傷時のみに増加する分子を対象に出来れば、正常時には効果が少なく、さらに神経細胞を直接抑えないので副作用の可能性が低いこと、神経作動薬と併用することで一層の効果を期待できること、などの魅力的な性質を備えている。

G. 研究発表

1. 研究発表

1. Okubo M, Yamanaka H, Kobayashi K, Noguchi K. Leukotriene synthases and the receptors induced by peripheral nerve injury in the spinal cord contribute to the generation of neuropathic pain. *GLIA* 58, 599-610, 2010
2. Kondo T, Obata K, Miyoshi K, Sakurai J, Tanaka J, Miwa H, Noguchi K. Transient receptor potential A1 mediates gastric distention-induced visceral pain in rats. *Gut* 58, 1342-52, 2009

2. 学会発表

1. 野口光一 痛みの分子メカニズム 第31回日本疼痛学会特別講演

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

脊髄挫滅モデル動物における病態に関する研究

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 大阪大学大学院准教授

【研究要旨】ラットで脊髄坐滅モデルを作成しセロトニン2C受容体のスプライス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。

A. 研究目的

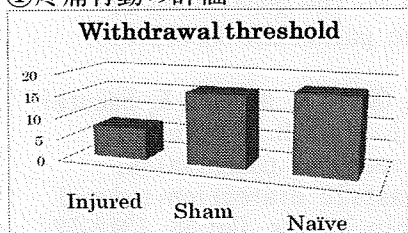
脊髄損傷モデルにおいてセロトニン2C受容体の選択的スプライシングの神経因性疼痛モデルにおける役割を明らかにする。

B. 研究方法

- ①脊髄坐滅モデルを作成（5cmの高さから10gの錘を落下させることにより受傷させた。）
- ②Von Frey Filamentを使用して疼痛行動の評価を行った。
- ③受傷後2週間でサンプルを採取し選択的スプライシングの定量をreal time PCRを用いて行った。
（倫理面への配慮）
大阪大学の規定に従い動物実験を行った。

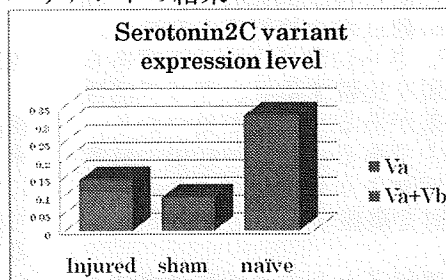
C. 研究結果

①疼痛行動の評価



脊髄坐滅モデルで痛覚過敏を認めた。

②セロトニン2C受容体スプライスバリエーションの結果



1. 脊髄坐滅モデルでセロトニン2C受容体選択的スプライシングが起こっていることが明らかになった。
2. 受容体機能を持たないVaのみを含有する割合が手術を行わない動

D. 考察

脊髄障害性疼痛の動物モデルである脊髄坐滅モデルにおいてセロトニン2C受容体の選択的スプライシングが起こっており、受容体機能の調節に関与している可能性がある。

E. 結論

脊髄障害性疼痛モデルにおいて、セロトニン2C受容体の選択的スプライシングが何らかの働きを持っている可能性がある。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし。

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 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

研究要旨：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。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。

A. 研究目的

神経障害性疼痛は動物モデルによる基礎的研究が盛んに行われており、臨床的にも手術を含めた多くの治療法が報告されている。これらは、末梢神経障害に起因した疼痛であるが、疼痛が遷延化すると脊髄レベルで可塑的変化が起これ、脊髄障害性疼痛となる可能性がある。脊髄障害性疼痛は難治性であり、各種の薬剤による疼痛コントロールが行われているが、未だ決定的な薬剤は存在していない。今回脊髄後角におけるNMDA receptor-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。

B. 研究方法

症例は理学所見に乏しいにも関わらず3ヵ月以上の保存治療に抵抗もしくは術後遺残する慢性腰下肢痛症例で、治療への参加同意を得られた30症例を対象とした。男性16例、女性14例、治療開始時平均年齢59.1歳（27～79歳）であった。これらの症例に対してL-type Ca channel拮抗剤である塩酸 nicardipine をくも膜下腔投与した。投与は週1回で4週間行われた。くも膜下腔投与時に髄液の採取を行い、髄液中の硝酸イオン濃度、IL-8濃度の計測も同時に行った。

検討項目は、Visual analog scale (VAS)による疼痛自己評価、投与前、投与後4週、12週における髄液中硝酸イオン濃度とIL-8濃度である。硝酸イオンはNOの代謝産物であり、NO値を反映する指標として用いた。IL-8は炎症を反映する指標として用いた。以上の項目について対照となった30例を無作為交互にnicardipine投与群と対処群に振り分けた。

（倫理面への配慮）

本研究は札幌医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

VASを用いた疼痛自己評価では対照群において投与前9.5、4週後7.6、12週後8.0、最終観察時には8.6であり、経過中ほぼ不変であった。一方、nicardipine投与群では同様に9.3、4.8、4.5、4.4と疼痛点数の改善を認めた。nicardipine投与群における改善率は4週、12週、最終観察時においてそれぞれ48.4%、51.2%、52.7%であった。対照群の4週、12週、最終観察時のVASとnicardipine投与群のVASでは統計学的有意差を認めた。

対照群の髄液中の硝酸イオン濃度は投与前 $30.4 \mu\text{M}/\ell$ 、4週後 $28 \mu\text{M}/\ell$ 、12週後 $32.0 \mu\text{M}/\ell$ で経過中ほぼ不変であった。一方、nicardipine投与群では投与前 $26.4 \mu\text{M}/\ell$ 、4週後 $15.0 \mu\text{M}/\ell$ 、12週後 $15.4 \mu\text{M}/\ell$ と減少した。髄液中のIL-8濃度は、対照群では投与前 $85.3 \mu\text{M}/\ell$ 、4週後

D. 考察

慢性疼痛の一因として考えられる神経因性疼痛の分枝レベルにおけるメカニズムは明らかにされつつある。中でも脊髄後角におけるNMDA receptorの慢性疼痛における関与についての報告がなされている。NMDA receptor発現による疼痛機序にはNO産生系が関与する。これらの系にはcalcium channel拮抗剤をくも膜下腔へ投与することによる鎮痛効果が得られることも報告されている。今回われわれはこの脊髄後角レベルにおける効果を期待して臨床応用を模索してきた。今回の結果は今後の治療に期待をもてるが、主観的評価のみで疼痛を評価しているため、客観的評価法を加えることが必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
牛田享宏, 森将恒, 神谷光広	侵襲的検査 脊椎領域のブロック術	高安正和	脳脊髄外科エ キスパート 脊髄・脊椎 基本編	中外医学 社	東京	2009	47-56
高安正和	変形性頸椎椎間板障害 の基本	高安正和	脳脊髄外科エ キスパート 脊髄・脊椎 基本編	中外医学 社	東京	2009	59-81
新井健一, 松原貴 子, 大須賀友晃, 牛田享宏	CRPSの病態と症候 C 運動	眞下節, 柴田政彦	複合性局所疼 痛症候群 CRPS (Complex regional pain syndrome)	真興交易 (株)医書 出版部	東京	2009	40-43

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arai YC, Matsubara T, Shimo K, Osuga T, Ushida T, Suzuki C, Ohta A, Tohyama Y, Nishida K, Arakawa M.	Small correlation between salivary α -amylase activity and pain intensity in patients with cancer pain.	Acta Anaesthesiol Scand	53(3)	408	2009
Arai YC, Ueda W, Ushida T, Kandatsu N, Ito H, Komatsu T.	Increased heart rate variability correlation between mother and child immediately pre-operation.	Acta Anaesthesiol Scand	53(5)	607-610	2009
Ushida T, Iwatsu O, Shimo K, Tetsunaga T, Ikeuchi M, Ikemoto T, Arai YC, Suetomi K, Nishihara M.	Intradermal administration of magnesium sulphate and magnesium chloride produces hypesthesia to mechanical but hyperalgesia to heat stimuli in humans.	J Neuroinflam mation		6-25	2009
Nishigami T, Osako Y, Tanaka K, YuriK, Kawasaki M, Ikemoto T, McLaughlin M, Ishida K, Tani T, Ushida T.	Changes in calcitonin gene-related peptide expression following joint immobilization in rats.	Neuroscience Lett	454(1)	97 - 100	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ushida T, Yokoyama T, Kishida Y, Hosokawa M, Taniguchi S, Inoue S, Takemasa R, Suetomi K, Arai YC, McLaughlin M, Tani T.	Incidence and risk factors of postoperative delirium in cervical spine surgery.	Spine	34(23)	2500-2504	2009
Ikemoto T, TANI T. et al.	Effects of experimental focal compression on excitability of human median motor axons.	Clin Neurophysiol	120	342-347	2009
Fukui M, Toyama Y. (他16名)	JOA Back Pain Evaluation Questionnaire (JOABPEQ)/JOA Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ). The report on the development of revised versions. April 16, 2007. The Subcommittee of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association on Low Back Pain and Cervical Myelopathy Evaluation.	J Orthop Sci	14(3)	348-365	2009
Furukawa M, Toyama Y. (他13名)	IL-27 abrogates receptor activator of NF-kappa B ligand-mediated osteoclastogenesis of human granulocyte-macrophage colony-forming unit cells through STAT1-dependent inhibition of c-Fos.	J Immunol	183(4)	2397-2406	2009
Ishikawa M, Toyama Y.	Long-term impact of atlantoaxial arthrodesis on the pediatric cervical spine.	J Orthop Sci	14(3)	274-278	2009
Ishii K, Toyama Y. (他4名)	Intramedullary solitary fibrous tumor of the spinal cord.	J Orthop Sci	14(4)	450-454	2009
Ichihara D, Toyama Y. (他10名)	Longitudinal magnetic resonance imaging study on whiplash injury patients: minimum 10-year follow-up.	J Orthop Sci	14(5)	602-610	2009
Kobayashi Y, Kurata J, Sekiguchi M, Kokubun M, Akaishizawa T, Chiba Y, Konno S, Kikuchi S.	Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients: an FMRI study.	Spine (Phila Pa 1976)	34(22)	2431-2436	2009