

図 1 : SF-36 (下位尺度) の比較

疼痛群、非疼痛群ともに国民標準値より低い値であり、2群間には有意差は認められない。

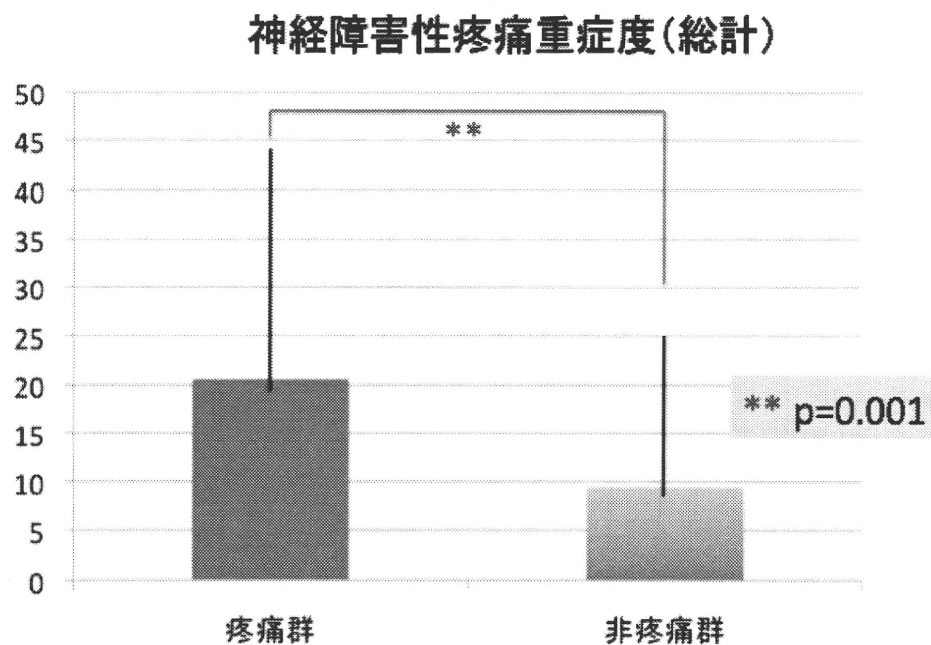


図 2 : 神経障害性疼痛重症度の比較

疼痛群では、非疼痛群に比して、有意に神経障害性疼痛は重度である (p=0.001)。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告

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

研究分担者 戸山芳昭 慶應義塾大学整形外科 教授

中村雅也 慶應義塾大学整形外科 講師

研究要旨：脊髄髄内腫瘍術後患者に対するアンケート調査（NPSI と SF-36）を施行し、脊髄障害性疼痛の発生頻度、腫瘍の種類別の NPSI score の比較、NPSI score と術後 JOA スコアとの相関を検討した。脊髄髄内腫瘍の術後に生じる neuropathic pain により患者の QOL は低下しており、その病態は腫瘍の局在や組織像、麻痺の程度、疼痛の分布（at-level / below-level）により異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、脊髄髄内腫瘍の手術成績は画像診断技術・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、脊髄髄内腫瘍の手術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神経障害性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。しかし過去の報告では、脊髄損傷や脊髄空洞症に伴う疼痛に関する報告は散見されるが、髄内腫瘍術後の neuropathic pain を詳細に検討した報告はほとんどないため、その実態や特徴、患者の身体面や精神面に与える影響は不明であった。そこで本研究の目的は、当院で手術治療を施行した脊髄髄内腫瘍患者に対するアンケート調査を行い、脊髄髄内腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の実態と特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

2000～2008 年に慶應義塾大学病院で手術を行った脊髄髄内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衣腫 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。Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) と SF-36 を送付した。NPSI score 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 subscore 各 10 点の合計 50 点で評価し

た。また、神経症状の評価は JOA score for cervical/thoracic myelopathy (full score: 17/11) を用いた。術後 central neuropathic pain の発生頻度と局在を調べ、性別、手術時年齢、腫瘍の種類が NPSI score に及ぼす影響、さらに NPSI score と術後 JOA スコア、SF-36 との相関を検討した。データは平均値±SEM で記載した。NSCI の subscore 間の比較と NSCI score と subscore の腫瘍間での比較検討は one-way ANOVA Dunn's test を用いて行った。NSCI score と JOA score との相関および SF-36 下位尺度 score と NSCI score の相関は non-parametric spearman test で検討した。SF-36 の下位尺度 score は one-sample mean comparison test versus a fixed value of 50 を用いて検討した。P<0.05 を統計学的な有意水準とした。

C. 研究結果

1) 髄内腫瘍術後患者の central neuropathic pain

脊髄髄内腫瘍患者の術後 NPSI score は平均 13.5 点で、その分布は二峰性を示した。NPSI score が 10 点未満の軽度群は 87 人中 39 人 (44%) に対して、NPSI score が 10 点以上の中等～重度群は 48 人 (56%) と過半数を占めていた。NPSI score と手術時年齢に有意な相関はみられなかった。また、男女間での NPSI score も統計学的に有意差は認めなかった。

髄内腫瘍術後の NPSI score の詳細をサブスコアで見ると、自発痛 (皮膚表面) が 2.5 点、自発痛 (深部組織) が 2.9 点、発作が 2.0 点、誘発痛が 2.1 点、

異常感覚が 4.0 点で、異常感覚が他のサブスコアと比較して有意に高かった (one-way ANOVA Dunn's test)。異常感覚以外のサブスコア間には統計学的有意差はみられなかった。

2) 髄内腫瘍術後患者における NPSI score と JOA スコアの相関

Central neuropathic pain と術後神経症状との関連をみるために、NPSI score と JOA score を頸髄と胸髄に分けて検討した。頸髄髄内腫瘍では両者に相関はみられなかった。頸髄髄内腫瘍で相関がみられなかった要因として、麻痺が軽度で強い疼痛を訴えた患者の存在が考えらる。これら 8 例は疼痛を腫瘍高位 (at-level) に訴えており、全例が hemangioblastoma であった。一方、胸髄髄内腫瘍では NPSI score と JOA score 間に弱い負の相関がみられた ($r=-0.415$, spearman test $p=0.048$)。しかし、これらの相関から外れる軽度な神経脱落症状にもかかわらず強い疼痛を訴えた 3 例も hemangioblastoma で疼痛を腫瘍高位 (at-level) に訴えていた。頸髄の 8 例とあわせると、at-level の疼痛を訴えた 11 例はいずれも脊髄後角部に存在した血管系腫瘍 (血管芽細胞腫) であったことは非常に興味深い。NPSI score が 10 点以上の症例における疼痛の分布は、頸髄髄内腫瘍術後では、at-level, below-level, both がほぼ同程度であったのに対して、胸髄髄内腫瘍では below-level が 7 割を占めていた。

3) 髄内腫瘍の種類別の NPSI score の比較

脊髄障害性疼痛を髄内腫瘍の種類別に検討すると、上衣腫が 14.1 点、星細胞腫が 14.2 点、血管系腫瘍が 14.0 点、その他が 3.0 点で、その他の腫瘍が他の腫瘍と比較して有意に低かった (one-way ANOVA Dunn's test)。残りの 3 群間で NPSI score の有意差はみられなかった。しかし、疼痛サブスコアを腫瘍別に比較すると、自発痛 (皮膚表面) は星細胞腫が、発作痛は血管系腫瘍が他の腫瘍よりも統計学的に有意に高かった。他のサブスコアでは 4 群間に有意差はみられなかった。

4) 髄内腫瘍術後の SF-36 と NPSI score の相関

髄内腫瘍の術後患者の SF-36 の下位尺度スコアは、国民標準値である 50 点と比較して、いずれも有意に低下していた。特に日常役割機能は身体的と精神的いずれも顕著に低下していた。さらに、各下位尺度スコアと NPSI score との相関を調べると、全ての下位尺度スコアにおいて NPSI score と有意な負の相関を認めた (spearman test, $p < 0.05$)。

D. 考察

1) 脊髄髄内腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の特徴

Central neuropathic pain of spinal cord (脊髄障害性疼痛) に関する過去の報告は脊髄損傷、脊髄空洞症に関するものが多く、脊髄髄内腫瘍に関する報告は極めて少ない。髄内腫瘍摘出術後の

dysesthesias の発生頻度は約 50~70% と報告されているが、これらの詳細に検討した報告はほとんどない。

今回の検討より、脊髄髄内腫瘍術後患者の NPSI score は平均 13.5 点 (50 点満点) で、二峰性の分布を示し、約 60% の患者に中等度以上 (NPSI score > 10) の central neuropathic pain がみられた。当初われわれは、髄内腫瘍術後に生じる central neuropathic pain の原因は、腫瘍摘出操作に伴う脊髄への侵襲と考えていたので、1) 術後の神経障害の重症度と central neuropathic pain に相関がある、2) 腫瘍の組織学的違いにより術後の central neuropathic pain は差があるとの仮説を立てていた。しかし頸髄発生例では JOA score と NPSI score の相関は全くみられず、胸髄発生例でも弱い相関しかなかった。その要因として、1) 麻痺は軽度で疼痛が強い症例、2) 麻痺は重度で疼痛が弱い症例の存在が考えられる。興味深い点は、1) の症例が全例血管芽細胞腫で脊髄後角部に存在したことである。血管芽細胞腫は高頻度に脊髄空洞症を伴うことはよく知られている。自験例でも全例に空洞症を伴っていた。過去の報告でも脊髄空洞症における疼痛発生メカニズムには脊髄後角の関与が示されており、今回の我々の結果からも、血管芽細胞腫の術後 neuropathic pain は at-level にみられ、腫瘍の発生部位が後角であったことから、腫瘍そのものによる後角の障害に加えて手術操作により、後角部障害に起因する疼痛が発生したもの

と考えている。その結果、運動麻痺を含む神経障害は軽度であるにもかかわらず、at-levelに強い疼痛が生じたものと考えられる。

一方、麻痺が重症であるにもかかわらず術後 **neuropathic pain** が軽度の症例の特徴は、7例中6例が上衣腫で術前より高度な麻痺が存在し、術後麻痺の増悪がみられなかった点であるが、術後に麻痺が悪化した症例と比較して、術前より麻痺が強い症例では術後疼痛が出現しにくい可能性が考えられるが、その要因は不明でありさらなる検討が必要である。また興味深い所見は、高悪性度星細胞腫に対して胸髄高位での脊髄離断術を施行した3例で、術後 **NPSI score** が広くばらついた点である。1例は全く疼痛がなく、残る2例は **below-level** と **at-level** に各々疼痛を訴えていた。これら3例はいずれも脊髄視床路を含む脊髄は完全に切断されているにもかかわらず、疼痛にばらつきがあったことから、完全に切断された脊髄視床路は必ずしも術後 **neuropathic pain** の出現に必須とは言えない可能性がある。しかし、これらの症例を除外すると、1) 術後 **JOA score** と **NPSI score** に相関がみられたこと、2) **central neuropathic pain** は **below-level** と **both (at-level and below-level)** であったことを考慮すると、術後に不全麻痺を呈する場合には術後の神経症状の悪化は術後 **neuropathic pain** の出現の指標となりうる可能性があり、脊髄視床路の

dysfunction (deceased or increased function)の関与が考えられる。

2) 髄内腫瘍術後疼痛が患者 QOL に与える影響

髄内腫瘍の治療成績はこれまで、主に術後の神経脱落症状や生命予後で評価されてきたため、術後 **neuropathic pain** を定量的に検討し、さらに患者 QOL との相関を調べた報告はないため、髄内腫瘍の術後患者の疼痛の病態や QOL にどの程度の影響があるのかに関する情報は皆無と言える。今回の SF-36 によるアンケート調査により、脊髄髄内腫瘍術後患者の各下位尺度スコアは、国民平均値 50 点より全ての項目において統計学的に有意に低下していた。当然、髄内腫瘍患者では術後に残存する神経障害がこれらスコアの低下の主要因と考えられる。しかし、重要な点は全ての下位尺度スコアと **NPSI score** の間に有意な負の相関がみられたことであり、術後に残存する **neuropathic pain** が患者の QOL に影響を与えていることが明らかになった。

E. 結論

今回の検討から、脊髄髄内腫瘍の術後に生じる **neuropathic pain** の病態は、腫瘍の局在や種類、麻痺の程度、疼痛の分布 (**at-level / below-level**) により異なる可能性が示唆された。血管芽細胞腫以外で術後不全麻痺を呈し、**below-level** に疼痛が生じた場合は、脊髄視床路の関与が考えられる。一方、血管芽細胞腫では術後高頻度に

at-level に疼痛を生じる可能性が高く、後角の関与が考えられる。しかし、完全麻痺の場合に生じる below-level の疼痛に関してはその発生メカニズムは不明である。今後、functional MRI 等を用いたさらなる詳細な検討が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

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: 脊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 2010, 4 高知

H. 特許取得

特になし

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

腰部脊柱管狭窄症の神経障害性疼痛

竹下克志、原慶宏 東京大学整形外科
竹林庸雄、山下敏彦 札幌医科大学整形外科

研究要旨：脊椎疾患で要治療患者が最も多い腰部脊柱管狭窄症において神経障害性疼痛を調査した。現在初回調査中であり、136例で解析を行った。painDETECTによる調査では神経障害性疼痛が関与の疑いのある症例を含めると43.2%に認められた。

A. 研究目的

圧迫性神経障害により生じる障害は神経麻痺であるが、同時に痛み・しびれは患者に大きな問題となる。治療成績に関したこれまでも多くの研究が行われているが、痛み・QOLなども含めた体系的な評価手段で解析されたものは少ない。麻痺に劣らず痛みやしびれの重要な問題であるが、侵害受容性疼痛と異なり治療抵抗性という特徴から神経障害性疼痛あるいは脊髄障害性疼痛と呼ばれることがある。

本研究の目的は脊椎疾患のうち、最も多い疾患である腰部脊柱管狭窄症における神経障害性疼痛を検討することである。

B. 研究方法

対象は病院受診者で、共通の評価項目による研究デザインで、1年間の縦断研究により自然経過、治療介入の内

容・治療成績の把握を目的として、札幌医科大学・東京大学・久留米大学の3大学関連施設によって今年度から始まった。腰椎疾患への各種質問票に加え、神経障害性疼痛質問票としてpainDETECT^{1,2)}を調査した。

painDETECTは9つの質問からなり、痛みの強さに7項目はそれぞれ0-5点で0-35点、痛みのパターンが1項目で(-1)から1点、痛みの広がり1項目で0-2点の得点で、総合得点は0-38点となる。Freyenhagenらの研究で、12点以下は神経障害性疼痛の関与がなく、13点から18点までは神経障害性疼痛の関与があり、19点以上は神経障害性疼痛の可能性が高い。

本研究は厚生労働省長寿科学総合研究事業腰痛の診断、治療に関する調査研究「腰部脊柱管狭窄症の診断・治療法の開発」の疫学研究と同時に行っている。

C. 研究結果

収集後、現在データ解析が可能であった対象数は136例で、男53・女63、年齢71.3±8.3歳（49歳から93歳）であった。罹病期間は38±77(週)と、約9ヶ月であった。

痛みの強さはVerbal Rating Scale (1-5点)で平均3.0±1.1とほぼ50%の強度であった。

pD-qは神経障害性疼痛 22名 (16.2%)に見られ、疑いを含むと 59 (43.4%)と 4割となった。

D. 考察

今回の対象は初診あるいは比較的初期治療しか受けていない患者を対象としており、大学病院で手術患者を対象とした集団よりは軽症の患者を多く含む筈である。しかし、疑いを含めると 40%以上に神経障害性疼痛の関与があった。

Matsudaira らの報告³⁾によれば、腰部脊柱管狭窄症の手術治療患者の満足度は 83%と比較的高かったが、不満となる因子の解析では術前の安静時しびれのみが 4.27 (多変量解析: 1.28-23.08)のオッズ比で残った。術前の安静時しびれは術後も遺残することが多く、これらは神経障害性疼痛を反映している可能性が高く今後検討していく必要がある。

1) Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr

Med Res Opin 2006;22:1911-20.

2) 住谷昌彦,柴田政彦,山田芳嗣. 疼痛の分類・疫学. 臨床神経科学 2009; 27: 490-3.

3) Matsudaira K, Yamazaki T, Seichi A, et al. Modified fenestration with restorative spinoplasty for lumbar spinal stenosis. Technical note. J Neurosurg Spine 2009;10(6):587-94.

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

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

分担研究者 上野雄文 国際医療福祉大学、九州大学大学院医学研究院

研究要旨

慢性疼痛患者に関する脳内の賦活機構については未だに未解明の部分が多い。今回は慢性疼痛患者、特に慢性腰痛の患者の研究を進めるにあたって、腰痛を経験したことのない被検者と腰痛を経験したことのある被検者の視覚刺激を用いた fMRI による差異の検討を行った。腰痛経験者の被検者では多くの脳の賦活を認めたが、経験のない被検者では賦活の部位が限局されていた。このことは視覚刺激により、経験による痛みの再賦活を惹起することを示唆し臨床応用が望まれる。

A. 研究目的

像法、痛みが体制感覚のみならず、生理的あるいは脳神経系が関与していることは最近の研究の中で次第に明らかになっている。今回は視覚刺激を中心にしてこの機構に迫ることを目的として機能的 MRI の撮像を行った。

B. 研究方法

被験者は腰痛経験群 11 名および腰痛非経験群 11 名である。床に置いてある荷物を持ち上げる写真（直立位の写真が表示されている状態をコントロール）を提示した際に視覚情報により誘発された脳内神経活動を解析した。解析には SPM2 を使用し、それぞれ個人の脳を標準脳に標準化し、それぞれの群で平均したものを統計学的有意な活動（uncorrected threshold $P < 0.0005$ ）として描出し、その脳座標を Talairach の脳座標に当てはめて、解剖学的活動部位をみた。撮像パラメータは GE 社製 SIGNA 3.0T を用い、GRE 型 EPI 法にて撮像を行った。撮像のパラメータは以下のように設定した。TE : 35msec , TR : 3000msec FA : 90° , FOV : 25.6 mmatrix size : 64 × 64, Thickness : 4mm slice 枚数 : 36 slices / scan

C. 研究結果

脳神経の活動部位は腰痛経験群で優位に賦活が大きかった部位として Brodmann の 20 野、37 野、9 野、8 野、13 野、7 野、4 野、19 野、36 野、41 野、39 野、19 野、18 野、21 野、31 野、6 野と多岐にわたっている。逆に非腰痛経験者で腰痛経験者よりも賦活があった部位は尾錠核に限られた。

D. 考察

腰痛経験者では多くの部位が賦活されているが、視覚刺激のみでこのように広範囲の部位が賦活されることは脳の過活動を示唆する所見と考えられる。逆に腰痛非経験者での活動の部位に限られることは視覚刺激には脳活動が比較的大きくなく、言い換えれば視覚刺激が痛みを惹起しない機構が尾錠核を中心に行われる可能性を示唆する。尾錠核は近年学習などの中枢として注目されているが、この結果の考察には将来的な知見の積み重ねが必要とされるであろう。腰痛患者で賦活された部位は近年 LBPmatrix として脳科学的に理解されている部位が多く含まれており、視覚刺激のみで実際の腰痛と同じ痛みの経路が刺激される可能性を示している。今後どのように痛みが脳内で生成され、またどのように抑制されているかの理解を深める上での所見と考えられる。

E. 結論

視覚刺激を使い、腰痛の患者および腰痛を持たない患者の脳内の賦活の部位の差を検討した。今後この結果が腰痛患者の脳内の痛み機構の解明につながれば幸いである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Gothelf D, Hoefl F, Ueno T, Sugiura L, Lee AD,

Thompson P, Reiss AL : Developmental changes in multivariate neuroanatomical patterns that predict risk for psychosis in 22q11.2deletion syndrome., J Psychiatr Res. 2010 Sep 1.

- 3) Oribe N, Onitsuka T, Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, Obayashi C, Kasai K, Ueno T, Kanba S: Differentiation between bipolar disorder and schizophrenia revealed by neural oscillation to speech sounds: a MEG study. Bipolar Disord. 12: 804-812, 2010.
- 4) 上野雄文 : 機能的MRI と精神疾患、専門医のための精神科臨床レビュー、16巻 精神科医のための脳科学、中山書店、東京都、pp260-262, 2010

2. 学会発表

- 1) Ueno T, Inoue M, Morita K : Difference between a real sequential finger and imagery movements: An fMRI study., Human brain mapping, 2010/06/7, Barcelona, Spain
- 2) Ueno T, Inoue M, Fujiki R, Morita K
Characteristics of the brain function related to a simple motor task in schizophrenia patients, Society for Neuroscience, Convention Center, San Diego, Nov. 14, 2010,
- 3) Hirano Y, Hirano S, Oribe N, Maekawa T, Tsunoda T, Nakamura I, Tsuchimoto R, Ueno T, Ninomiya H, Onitsuka T, Kanba S: Auditory sensory gating deficit to voices in psychotic bipolar disorder : a MEG study. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, 2010. 10. 28- 11. 1, Kobe, Japan
- 4) Hirano S, Nakamura I, Ueno T, Onitsuka T, Kanba S: Neural oscillation in phonetic discrimination: a MEG study. Neuroscience 2010. 2010. 11. 17, San Diego, USA
- 5) Oribe N, Onitsuka T, Hirano S, Hirano Y, Ueno T, Obayashi C, Kawasaki H, Kanba S. Abnormal Neural Oscillation to Speech Sounds in Bipolar Disorder International Society for Bipolar Disorders, 2010. 3. 18, Sao Paulo, Brazil
- 6) Oribe N, Onitsuka T, Hirano S, Hirano Y, Ueno T, Obayashi C, Kanba S. Neural Oscillation to Speech Sounds in Bipolar Disorder, Asian Network for Bipolar Disorders, 2010. 6. 24, Kuala Lumpur, Malaysia.
- 7) Oribe N, Onitsuka T, Hirano S, Hirano Y, Ueno T, Obayashi C, Kanba S. Neural Oscillation to Speech Sounds in Bipolar Disorder, Asian Bipolar Forum 2010. 9. 11, Seoul, Korea.
- 8) Oribe N, Onitsuka T, Hirano S, Hirano Y, Ueno T, Maekawa T, Obayashi C, Kanba S. Neural Oscillation Activity to Speech Sounds in Bipolar Disorder. Society for Neuroscience. 2010. 11. 16. San Diego, USA.
- 9) 大林長二, 鬼塚俊明, 平野羊嗣, 平野昭吾, 織部直弥, 上野雄文, 角田智哉, 土本利架子, 中村一太, 小田祐子, 飛松省三, 神庭重信 : 統合失調症の表情顔に対するERP:空間周波数処理画像を用いたERP 後期成分の検討. 2010. 3. 27, 福岡市.

G. 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

研究分担者 野口光一 兵庫医科大学解剖学神経科学部門

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、神経根及び脊髄神経障害性疼痛に特異的な病態の解明を目指している。神経の障害に伴い、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、その一つが Lipid Mediators とその受容体であることが明らかとなった。さらに神経根傷害モデルにおいても、新しい知見が得られて、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、神経根及び脊髄神経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）より末梢の脊髄神経損傷において、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及び脊髄神経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及び選択的 L5 脊髄神経損傷モデルの両者を作成し、疼痛関連動作 (thermal hyperalgesia, mechanical allodynia) を経時的に観察する。
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
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及び後根神経節におけるロイコトル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及び脊髄神経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することで安定した疼痛行動を得ることができた。選択的 L5 脊髄神経結紮モデルと比較して、やや疼痛行動のレベルは弱いものの安定したモデルと判断できた。以後の解析はこの両者を用いて、結果の比較や新しい分子の動態の解析を行った。

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。新しい所見として、神経根のうち前根のみを結紮するモデルにおいて

も脊髄マイクログリアやアストロサイトの活性化が観察されたことである。これは後根の損傷を慎重に除外したモデルにおいても同様の変化が観察された。前根損傷モデルにおける DRG における分子の変化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 の発現を比較したが、神経根損傷の方が変化の大きい分子は現時点では見つかっていない。さらなる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

A. ロイコトルエン (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し、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。

B. DRG ニューロンにおける上記ロイコトルエン合成酵素の発現を検討した。その結果、BLT1 及び CysLT2 の発現がこの型ニューロン中心に確認できた。また、CysLT2 は ATP 受容体 P2X3 と高い共存率を示した。CysLT2 のアゴニストである LTC4 を足底に投与すると ATP アゴニストによる疼痛行動を促進することが明らかとなった。

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調べようとするのが本研究の最終的目的である。21及び22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。脂質受容体関係の研究は新規性が高く、今後とも精力的に検討を続ける予定である。

本研究を発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。

G. 研究発表

1. 論文発表

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) Fukuoka T, Kobayashi K, and Noguchi K. Laminae-specific distribution of alpha-subunits of voltage-gated sodium channels in the adult rat spinal cord. *Neuroscience*, 169, 994-1006, 2010.

3) Okubo M, Yamanaka H, Kobayashi K, Fukuoka T, Dai Y, Noguchi K. Expression of leukotriene receptors in the rat dorsal root ganglion and the effects on pain behaviors. *Mol*

Pain, 6, 57, 2010.

4) Yamanaka H, Kobayashi K, Okubo M, Fukuoka T, Noguchi K. Increase of close homologue of cell adhesion molecule L1 in primary afferent by nerve injury and the contribution to neuropathic pain. *J. Comp. Neurol.*, In press.

5) Fukuoka T, Noguchi K. Comparative study of voltage-gated sodium channel α -subunits in non-overlapping four neuronal populations in the rat dorsal root ganglion. *Neurosci. Res.*, In press.

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

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

分担研究者 井上 和秀 九州大学大学院薬学研究院

研究要旨 脊髄障害性疼痛症候群の患者を悩ませる症状の一つは“アロディニア”であり、通常は痛みとして感じない触刺激などを痛みとして感じてしまうために日常の生活に大きな支障となる。我々はこれまでに脊髄ミクログリアがアロディニア発現に重要な役割を担っていることを報告してきた。ミクログリアの生理機能に深く関与する CC ケモカインも神経障害性疼痛の形成に直接的に影響を及ぼすことが報告されたが(Abbadie et al, 2003; Bhangoo et al, 2007)、単球や T 細胞の遊走を引き起こす CC ケモカインとして知られている CCL3 の神経障害性疼痛との関係は不明のままである。そこで、本研究では、神経障害性疼痛における脊髄 CCL3 の役割を解明することを目的として検討した。その結果、CCL3 が神経障害性疼痛発症に寄与している可能性が示唆された。本研究の成果は、神経障害性疼痛発症時の脊髄における CCL3 の役割を明らかにしたものであり、神経障害性疼痛発症メカニズム解明を目的とする基礎的、臨床的研究に大きく貢献するものと思われる。

A. 研究目的

脊髄障害性疼痛症候群は、後縦靭帯骨化症や脊髄空洞症等の難病や脊髄腫瘍、脊髄損傷など脊髄に引き起こされる様々な病態により発生する難治性の疼痛症候群である。患者を悩ませる症状の一つは“アロディニア”であり、通常は痛みとして感じない触刺激などを痛みとして感じてしまうために日常の生活に大きな支障となる。我々はこれまでに脊髄ミクログリアがアロディニア発現に重要な役割を担っていることを報告してきた。

ケモカインは白血球の遊走の調節に重要な役割を果たす 8~10kDa の小さなタンパク質であり、炎症や免疫反応の調節因子と考えられていたが、近年の研究により中枢神経系において、多発性硬化症、脳卒中、HIV 脳症など多くの重大な神経炎症疾患の病態に関わっていることが報告されてきた。CC ケモカインの一つである CCL2 (Monocyte attractant protein-1; MCP-1) は、神経損傷時に脊髄後根神経節(DRG)や脊髄後角において顕著に発現量が増加すること(White et al, 2005; Zhang and De Koninck, 2006)、さらに受容体である CCR2 欠損マウスやアンタゴニスト投与により神経障害性疼痛が抑制され、CCL2-CCR2 シグナリングが神経障害性疼痛の形成に直接的に影響を及ぼすことが明らかとなった(Abbadie et al, 2003; Bhangoo et al, 2007)。一方、CCL3 は、単球や T 細胞の遊走を引き起こす CC ケモカインとして知られていて、炎症部位へのそれら免疫担当細胞

の集積に必要とされおり、多発性硬化症(Balashov et al, 1999; Zang et al, 2001)、Wallerian 変性(Perrin et al, 2005)、脳虚血(Cowell et al, 2006)など様々な中枢神経系障害に関わっていることが明らかとなっている。疼痛に関しては、CCL3 の受容体である CCR1 は TRPV1 受容体陽性小型 DRG ニューロンに発現し、炎症性痛覚過敏に関与していること(Zhang et al, 2005)、さらに、CCR1 はオピオイド μ 受容体陽性神経細胞に発現し、 μ 受容体の脱感受性を介して疼痛の促進に関与していることが報告されている(Zhang et al, 2004)。しかしながら、末梢神経損傷後の脊髄 CCL3 の神経障害性疼痛における役割は未だ解明されていない。そこで本研究では、神経障害性疼痛における脊髄 CCL3 の役割を解明することを目的とし、神経障害性疼痛発症メカニズムの解明を目指した。

本研究の結果が、別に推進されている「脊髄障害性疼痛症候群のタイプ分類と神経生理・薬理学的根拠に基づいた治療指針の作成」に役立ち、将来これらの患者を痛みの苦痛から脱却させる治療法の開発について基礎研究からの基盤となることを期待する。

B. 研究方法

神経因性疼痛病態モデルラットの作製には、脊髄神経損傷モデル(Kim and Chung, 1992)の作製法を改変して行った。触刺激に対する痛み行動の測定は von Frey filament を

用いた Up and down 法 (Dixon, 1980; Chaplan et al., 1994) により行った。脊髄腔内カテーテル留置手術を施したラットで痛み行動を前測定した後、PBS(-)で適時希釈した CCL3 を 5 μ l 脊髄腔内に注入し、さらに PBS(-)を 7 μ l 注入することでカテーテル内の CCL3 溶液を流し出した。コントロール群では CCL3 溶液の代わりに PBS(-)を用い、同様に投与した。ラット脊髄組織固定法および免疫組織染色用サンプル作製法は定法によった。

C 研究結果

① CCL3 単回脊髄腔内による後肢痛覚閾値の経時的変化

正常ラットの脊髄腔内に CCL3 (10, 1, 0.1 fmol) を単回投与した後、アロディニアが投与後 15 分から認められ、60 分をピークとし、360 分後まで持続した (図 1A)。この CCL3 による逃避閾値の低下は用量依存的であった (図 1A)。更に高濃度 (0.1~10pmol) にして CCL3 を単回投与した場合、投与後 10 日間も持続するアロディニアが発現した (図 1B)。

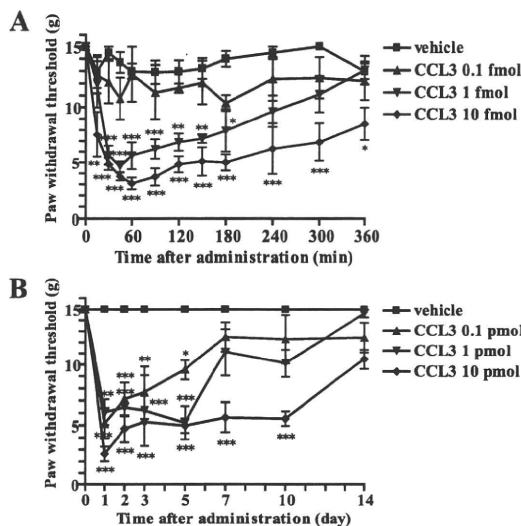


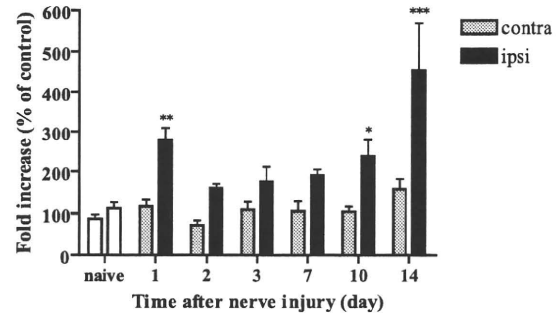
図 1 CCL 単回髄腔内投与による疼痛反応経時変化

②脊髄神経損傷による脊髄内 CCL3、CCR1、CCR5 mRNA 発現の経時変化

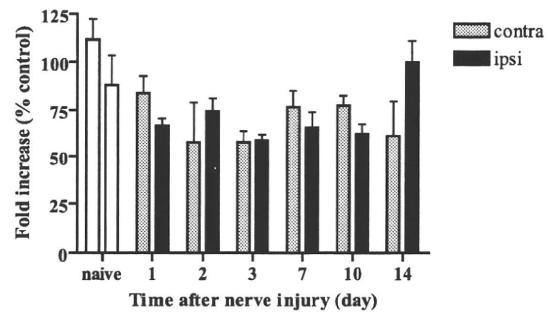
CCL3 の髄腔内投与によりアロディニアが発現することが示唆されたため、L5 脊髄神経非損傷 (naive) および損傷後 1, 2, 3, 7, 10, 14 日目のラットにおいて、損傷を与えた神経の投射先である L5 脊髄における CCL3 mRNA の発現変化を、リアルタイム RT-PCR 法により検討した。その結果、非損傷側 (contralateral) 脊髄と比較し、損傷側 (ipsi lateral) 脊髄において、脊髄神経損傷後 1 日目と 14 日目をピークとする 2 相性のピークが確認され、有意な CCL3 mRNA の発現増加が確認された (図 2A, day 1, $**P<0.01$; day 10, $*P<0.05$;

day 14, $***P<0.001$)。また、CCR1 mRNA の発現量は損傷後全ての期間において有意な差は見られなかった (図 2B)。さらに、CCR5 mRNA は 3 日目をピークとして 2 から 14 日目まで損傷側脊髄において mRNA の増加が確認された (図 2C)。

A. CCL3



B. CCR1



C. CCR5

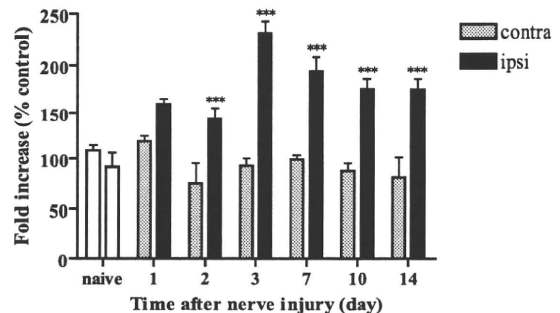


図 2 脊髄神経損傷後脊髄における CCL3、CCR1、CCR5 mRNA 発現量の経時的変化

無処置ラット及び L5 脊髄神経損傷後 1, 2, 3, 7, 10, 14 日目の L5 脊髄における CCL3 (A)、CCR1 (B)、CCR5 (C) mRNA 量の変化を定量的リアルタイム RT-PCR 法により解析した ($n=5$, $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$ vs. contralateral)

③脊髄神経損傷によるアロディニアに対する CCL3 中和抗体脊髄腔内投与の効果

脊髄における CCL3 のアロディニアに対する効果をより明確なものとするため、CCL3 中和抗体を脊髄神経損傷後 3 日間投与し、その効果を検討した。その結果、ネガティブコントロールである IgG2A 投与群と比較して、CCL3 中和抗

体投与群では神経損傷に伴う痛み閾値の低下が抑制された(図3)。このことは、神経障害性疼痛の発現にCCL3が関与していることを示唆している。

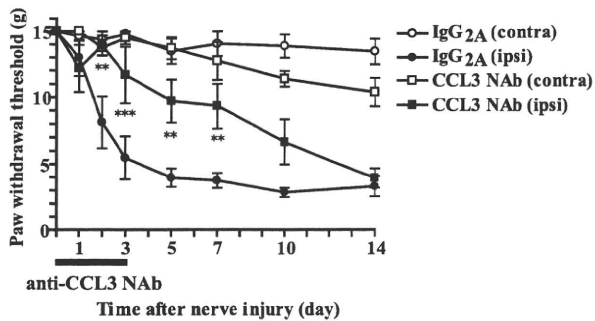


図3. 脊髄神経損傷後疼痛に対するCCL3中和抗体

脊髄内慢性投与の効果

脊髄神経損傷の前日から1日2回CCL3中和抗体200ng、あるいはコントロールとしてIgG2Aをラット脊髄腔内に投与した。CCL3群およびコントロール群における軽度機械刺激に対する後肢逃避閾値を神経損傷前(0)、損傷後1、2、3、5、7、10、14日目に測定した(** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. コントロール群)。

D&E 考察および結論

正常ラットへCCL3を単回脊髄腔内投与することにより、用量依存性かつ持続的な機械的アロディニアの形成が確認された。また、神経障害性疼痛モデル動物の損傷側脊髄においてCCL3 mRNAの発現量が増加した。さらに、神経障害性疼痛モデル動物へのCCL3中和抗体慢性投与によりアロディニアの発症が抑制された。これらのことにより、末梢神経障害後の脊髄CCL3が正常時より著しく増加し、それが神経障害性疼痛発症に寄与している可能性が示唆された。しかしながら、CCL3中和抗体慢性投与後の神経障害性疼痛モデル動物の脊髄を免疫組織学的検討により、OX-42陽性ミクログリア細胞数および形態には大きな変化は見られなかったことより、CCL3がミクログリアの細胞数、形態変化に対する関与は少なく、これらを介して疼痛発症に寄与している可能性が低いと示唆される。本研究の成果は、神経障害性疼痛発症時の脊髄におけるCCL3の役割を明らかにしたものであり、神経障害性疼痛発症メカニズム解明を目的とする基礎的、臨床的研究に大きく貢献するものと思われる。

F 研究発表

1. 論文発表

1) Ohsawa K, Irino Y, Sanagi T, Nakamura Y, Suzuki E, Inoue K, Kohsaka S. P2Y12 receptor-mediated integrin-beta1 activation regulates microglial process extension

induced by ATP. *Glia*. 2010 May;58(7):790-801.

2) S.Hasegawa, Y. Kohro, M. Shiratori, S. Ishii, T. Shimizu, M. Tsuda and K. Inoue. Role of PAF Receptor in Proinflammatory Cytokine Expression in the Dorsal Root Ganglion and Tactile Allodynia in a Rodent Model of Neuropathic Pain. *PLoS ONE* 2010 May 3;5(5):e10467.

3) M. Shiratori*, H. Tozaki-Saitoh*, M. Yoshitake, M. Tsuda, K. Inoue. P2X7 receptor activation induces CXCL2 production in microglia through NFAT and PKC/MAPK pathways. *J Neurochem*, in press

4) M. Maeda, M. Tsuda, H. Tozaki-Saitoh, K. Inoue, H. Kiyama. Nerve injury-activated microglia engulf myelinated axons in a P2Y12 signaling-dependent manner in the dorsal horn. *Glia*, in press

5) N. Kusunose, S. Koyanagi, K. Hamamura, N. Matsunaga, M. Yoshida, T. Uchida, M. Tsuda, K. Inoue and S. Ohno. Molecular basis for the dosing time-dependency of anti-allodynic effects of gabapentin in a mouse model of neuropathic pain. *Molecular Pain* 2010, 6:83 (doi:10.1186/1744-8069-6-83)

2. 学会発表

1) 井上和秀. 末梢神経損傷による脊髄ミクログリアの活性化と疼痛. 第25回神経組織の成長・再生・移植研究会、特別講演、大阪(2010.5.22)

2) Kazuhide Inoue. The role of spinal microglia in neuropathic pain. The Lecture to enter as Foreign Academician member of the Royal Academy of Pharmacy of Spain, Special Lecture, Madrid (2010.5.28)

3) Kazuhide Inoue. The function of microglial P2 purinergic receptors in neuropathic pain. *Purine 2010: Adenine Nucleosides and Nucleotides in Biomedicine*, invited symposist, Tarragona, Spain (2010.5.31).

4) Emika Toyomitsu, Makoto Tsuda, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Kazuhide Inoue. CCR2 enhances P2X4 receptor trafficking to the plasma membrane of microglia. *Purines 2010 Meeting*, poster, Tarragona, Spain (2010.5.30-2010.6.2)

5) Junya Masuda, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Makoto Tsuda, Kazuhide Inoue. Analysis of microglial activation in tissue slice using two-photon microscopy. *Purines 2010*, Poster-Oral, Spain, Tarragona (2010.5.30-6.2)

6) Ayako Kataoka, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Yui Koga, Ayumi Uesugi, Makoto Tsuda, Kazuhide Inoue. Involvement of PKD in UDP-stimulated microglial phagocytosis. *Purines 2010 Meeting*, poster, Tarragona, Spain (2010.5.30-2010.6.2)

7) Takahiro Masuda, Makoto Tsuda, Ryohei Yoshinaga, Tomohiko Tamura, Kazuhide Inoue. Role of interferon regulatory factor-8 in the pathogenesis of neuropathic pain. *Purine 2010*, oral & poster presentation, Tarragona, Spain (2010.5.30-6.2)

8) 井上和秀. 神経障害性疼痛の基礎: ミクログリアと

ATP 受容体研究. 第 32 回日本疼痛学会、シンポジウム、招待、京都 (2010. 7. 3)

9) 井上和秀、津田誠。神経障害性疼痛発症におけるグリア細胞の役割。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、シンポジウム、招待、神戸 (2010. 9. 2-4)

10) 津田誠、増田隆博、齊藤秀俊、井上和秀。脊髄ミクログリア：難治性慢性疼痛における重要な役者。Neuro2010 (第 33 回日本神経科学大会、第 53 回日本神経化学学会大会ならびに第 20 回日本神経回路学会大会)、シンポジウム、招待、神戸 (2010. 9. 2-4)

11) Kenichiro Nagata, Tomoyuki Inoue, Takayuki Yano, Yuta Kohro, Nobuaki Egashira, Ryoza Oishi, Makoto Tsuda, Kazuhide Inoue. Activation of spinal microglia contributes to paclitaxel-induced mechanical allodynia, cold allodynia and motor dysfunction.

12) 増田隆博、津田誠、吉永良平、田村智彦、井上和秀。Interferon regulatory factor-8 はミクログリア由来疼痛関連分子の発現を誘導する転写因子である。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、一般、口頭発表、神戸 (2010. 9. 2-4)

13) 片岡彩子、齊藤秀俊、古賀結衣、上杉歩未、津田誠、井上和秀。UDP によるミクログリアの食食促進機構における PKD の関与。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、(ポスター発表)、神戸 (2010. 9. 2-4)

14) 増田潤哉、齊藤秀俊、津田誠、井上和秀。急性脳スライスにおけるミクログリアの状態のリアルタイムイメージング解析。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、ポスター、神戸 (2010. 9. 2-4)

15) 高露 雄太、津田 誠、矢野 貴之、辻川 智子、北野 順子、齊藤 秀俊、井上 和秀。神経障害性疼痛の維持機構における STAT3 の役割。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、ポスター、神戸 (2010. 9. 2-4)

16) 白鳥美穂、齊藤秀俊、吉武麻衣、津田誠、井上和秀。ミクログリアにおける P2X7 受容体活性化は NFAT と PKC/MAPK を介して CXCL2 産生に関与する。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、ポスター、神戸 (2010. 9. 2-4)

17) 山下智大、津田誠、齊藤秀俊、井上和秀。C1P によるミクログリアにおける P2X4 受容体の機能評価。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、ポスター、神戸 (2010. 9. 2-4)

18) 下山裕、塚本恵子、齊藤秀俊、津田誠、井上和秀。神経障害性疼痛の緩和における脊髄内 CB2 受容体とその下流メカニズムの重要性。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、ポスター発表、神戸 (2010. 9. 2-4)

19) 井上和秀。難治性疼痛の発症メカニズムにおけるグリア細胞の関与。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、ランチョンセミナー、神戸 (2010. 9. 2-4)

20) 豊満笑加、津田誠、齊藤秀俊、井上和秀。CCL2 シグナルを介したフィブロネクチン刺激によるミクログリア P2X4 受容体の膜移行。Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会、第 33 回日本神経科学大会、ならびに第 20 回日本神経回路学会大会の合同大会)、ポスター、神戸 (2010. 9. 2-4)

21) Kazuhide Inoue. Microglia in pain signalling. The 29th Naito Conference: Glia World, invited, Kanagawa (2010. 10. 5-8)

22) Takahiro Masuda, Makoto Tsuda, Ryohei Yoshinaga, Tomohiko Tamura, Kazuhide Inoue. Interferon regulatory factor-8 in spinal microglia is a transcription factor crucial for the development of neuropathic pain. Glia World, poster presentation, Kanagawa, Zusi (2010. 10. 5-8)

23) Emika Toyomitsu, Makoto Tsuda, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Kazuhide Inoue. Upregulation of P2X4R expression on surface of fibronectin-stimulated microglia is mediated by CCL2 signaling. The 29th Naito Conference: Glia World, poster, Kanagawa, Zusi (2010. 10. 5-8)

24) 松村裕太、佐々木淳、津田誠、倉石泰、井上和秀。帯状疱疹痛におけるミクログリアおよび P2X4 受容体の役割。第 63 回日本薬理学会西南部会、口演、鹿児島 (2010. 11. 26)

G. 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

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

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ushida T, Fukumoto M, Binti C, Ikemoto T, Taniguchi S, Ikeuchi M, et al.	Alterations of contralateral thalamic perfusion in neuropathic pain.	Open Neuroimag	J. 4	182-6.	2010
Arai YC, Matsubara T, Shimo K, Suetomi K, Nishihara M, Ushida T, et al.	Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine.	J Anesth	Jun;24(3)	407-10	2010
牛田享宏, 井上 真輔, 大道裕介, 神谷光広	【頸部軸性疼痛の病態と 治療】 椎体椎間板や前方 要素と軸性疼痛	脊椎脊髄ジャー ナル	11:23(11)	1003-9	2010
牛田享宏, 池本 竜則, 下和弘, 新井健一, 西原 真理	【神経因性疼痛】 神経障 害性疼痛の痛覚認知機構	臨床脳波	10:52(10)	556-63	2010
谷口慎一郎, 谷 俊一, 牛田享宏, 永野靖典, 田所 伸朗	頸椎前方除圧固定術の固 定隣接椎間障害による神 経障害と X線学的変化の検 討.	中部日本整形外 科災害外科学会 雑誌	09;53(5)	1035-6	2010
谷口慎一郎, 谷 俊一, 牛田享宏, 永野靖典, 田所 伸朗	頸椎後縦靱帯骨化症に対 する前方除圧術の周術期 合併症	中部日本整形外 科災害外科学会 雑誌	01;53(1)	59-60	2010
谷口慎一郎, 谷 俊一, 田所伸朗, 石田健司, 永野 靖典, 牛田享宏	臨床神経生理学とリハビ リテーション 誘発電位に よる圧迫性頸髄症の機能 評価	The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	12;47(12)	842-8	2010

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
辻貞俊, 牛田享宏, 新井健一, 末富勝敏, 西原真理, 池本竜則, et al.	日本神経治療学会 標準的神経治療 慢性疼痛	神経治療学	07;27(4)	591-622	2010
櫻井博紀, 牛田享宏	脳波・筋電図の臨床 脊髄・一次求心性線維の機能変化と痛み	臨床脳波	07;52(7)	385-91	2010
田口敏彦, 守屋淳詞	痛みを知る 痛みの疫学	Practice of Pain Management	1(1)	14-20	2010
竹下克志, 藤原奈佳子, 星地亜都司, 横山徹, 徳橋泰明, 遠藤健司, 加藤圭彦, 田口敏彦, 市村正一, 里見和彦, 平野徹, 伊藤拓緯, 三上靖夫, 坂浦博伸, 松本守雄, 中原進之介, 松本嘉寛, 清水克時, 岡山忠樹, 川口善治, 木家哲郎, 馬場久敏, 井尻幸成, 椎名逸雄, 戸山芳明, 中村耕三	四肢のしびれ感 圧迫性頸髄症の痛みとしびれ	臨床整形外科	45(8)	683-687	2010
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	4	80-85	2010