

201127006A

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を
向上させるための研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池 田 修 一

平成 24 (2012) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
慢性の痛み対策研究事業

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を
向上させるための研究

Health and Labour Sciences Research Grant, Intractable Diseases (Pathogenesis and Diagnostic Accuracy of Neuropathic Pain) in Japan

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 池 田 修 一

平成 24 (2012) 年 3 月

[I] 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を
向上させるための研究

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 池田修一 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 教授

研究要旨 四肢の難治性疼痛の原因の一つ末梢神経障害があるが、この点は一般医家にあまり知られておらず、疼痛を主症状として発症した末梢神経疾患の診断は遅れる傾向にある。本研究班は四肢の難治性神経因性疼痛の基礎疾患を明らかにし、その簡便な診断ガイドライン作成と治療指針を確立することを目指す。本年度は手根管症候群に対する手術効果の客観的評価、新たな病態解明への試案、複合性局所疼痛症候群の診断・治療状況、上肢から発症する多発神経炎の基礎疾患、神経痛性筋萎縮症の診断に際しての *STIR*法による MRI の有用性が報告された。

研究分担者

岩崎倫政（北海道大学整形外科・准教授）
川真田樹人（信州大学麻酔蘇生科・教授）
平田 仁（名古屋大学手の外科・教授）
神田 隆（山口大学神経内科・教授）
長櫓 巧（愛媛大学麻酔科・教授）
高嶋 博（鹿児島大学神経内科・教授）

また対象となる患者に対しては本研究の主旨を十分に説明して、同意が得られた患者のみに検査と治療を行う。同意して本研究に参加した後でも、患者の都合により何時でも本研究を中止できる等の内容を説明して、対象患者の人権を十分保護する。さらに未承認薬の使用または保健外診療を行う場合、特殊な検査、治療を行う際にはそれぞれの研究者が属する施設の倫理委員会の承認を前提とする。

A. 研究目的

難治性神経因性疼痛の原因として多発神経炎、腕神経叢・腰仙骨神経叢の炎症、手根管症候群などが挙げられる。本研究では難治性神経因性疼痛の基礎疾患を明らかにし、その治療法を確立することを目指す。

B. 研究方法

今年度は i) 手根管症候群（CTS）の疼痛の発生機序の解明、手術後の機能改善度の評価、ii) 現在ある複合性局所疼痛症候群（CRPS）の診断基準の問題点、iii) 四肢の疼痛を主訴とする末梢神経炎の基礎疾患の検索と病態解析、の3点を重点的に取り組んだ。

（倫理面への配慮）

本研究グループの構成員は研究を開始するに当って、所属施設の倫理委員会の承認を受ける。

C. 研究結果

i) CTSの成因として手根管部における正中神経の機械的圧迫が重視されているが、岩崎らは血流障害に着目して、造影剤を併用した超音波検査法の開発に着手した。また平田らはラットを対象に CTSの動物モデルを作成しており、その過程で末梢部における神経絞扼が中枢部である後根神経節内において神経成長因子の発現を増加させることを示した。加藤らはCTSに対する手術療法の治療効果を患者立脚点から107名を対象に評価し、術後6ヶ月の時点で神経機能、神経伝導速度の改善が期待どおりでない患者が一定の割合で存在することを明らかにした。ii) 長櫓は本年度診察した5名のCRPS患者が全て発症後5年以上の受診であり、患肢は機能を廃絶していたことを報告した。川真田はCRPSに対する交感神経ブロックの有用性を9文

献報告から検討して、3編で疼痛軽減に有用との結論を出していることを見出した。iii) 神田、高嶋、池田は四肢の疼痛を初発として発症する末梢神経障害として、糖尿病、神経サルコイドーシス、悪性リンパ腫に注目して、その病態を報告した。また徳田はこうした病態の成因として血清中のサイトカイン・プロファイルに着目することの重要性を指摘した。加藤は上肢の激的な痛みで発症する前・後骨間神経麻痺の成因と治療法を確立する目的で、多施設前向き研究 (inPS-Japan)を計画した。両疾患をそれぞれ50名ずつ集めることを目標としており、既に19の専門施設の参加を取り付けている。池田は神経痛性筋萎縮症の画像診断法として腕神経叢を対象としたSTIR法によるMRI撮影の有用性を報告した。13名中7名で同部位に異常信号が検出され、その中の6名は上神経幹に病変が限局しており、神経障害の臨床像と対応していた。

D. 考察

CTS は最も頻度が高い絞扼性末梢神経障害であり、正中神経の機械的圧迫を外科的に解除すれば容易に治癒すると一般的に理解されている。しかしその成因には末梢神経への血流障害、神経成長因子の異常など、分子レベルで複雑な機序の関与が推測される。また CRPS は別名“反射性交感神経ジストロフィー”と呼ばれたように、その発症には交感神経障害の関与が推測されているが、今回の文献検索によりその根拠が意外に乏しいことが判明した。さらに本疾患の認知度が一般医家の中で非常に低いため、わが国では CRPS の早期診断が出来ていない現状が推測される。

本研究班の最大の目標は四肢の痛みの重要な原因の一つに末梢神経障害があることを国民に周知することであるが、同時に従来あまり認知されていない疾患に対する簡便な診断ガイドラインを作成することもある。上肢から発症する多発神経炎、神経痛性筋萎縮症は必ずしも容易に診断される疾患ではない。後者については今回、STIR法によるMRIの有用性を報告することができた。

E. 結論

今年度は難治性神経因性疼痛を引き起こしうる主な基礎疾患を列挙して、その成因解明への方

向付けができた。いずれの疾患も現時点では発症早期の診断がなされていないことが判明した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Kametani F, Sekijima Y, Ikeda S: Wild-type transthyretin significantly contributes to the formation of amyloid fibrils in familial amyloid polyneuropathy patients with amyloidogenic transthyretin Val30Met. *Hum Pathol*, 42:236-43, 2011.
- 2) Kodaira M, Morita H, Shimojima Y, Ikeda S: Electrophysiological features of familial amyloid polyneuropathy in endemic area. *Amyloid*, 18:10-18, 2011.
- 3) Matsuda M, Gono T, Morita H, Katoh N, Kodaira M, Ikeda S: Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol*, 18:604-610, 2011.
- 4) Naito K, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, Kusunoki S, Ikeda S: Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairments of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. *Int Med*, in press.

2. 学会発表

- 1) 池田修一、東城加奈、関島良樹、鈴木彩子、矢崎正英：70歳以後に診断されたFAP-ATTRVal30Met患者の臨床像の検討。第52回日本神経学会総会、名古屋、5月18-20日、2011年。
- 2) 江澤直樹、東城加奈、関島良樹、池田修一：老人性全身性アミロイドーシスの早期診断における両側手根管症候群の有用性。第52回日本神経学会総会、名古屋、5月18-20日、2011年。
- 3) 田澤浩一、下島恭弘、森田洋、松田正之、池田修一：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者

の臨床像。第 52 回日本神経学会総会、名古屋、5 月 18-20 日、2011 年。

- 4) 関島良樹、東城加奈、森田洋、鈴木彩子、矢崎正英、池田修一：Diflunisal を用いた家族性アミロイドポリニューロパチーに対する新規薬物療法の開発。第 52 回日本神経学会総会、名古屋、5 月 18-20 日、2011 年。
- 5) 福島和広、日根野晃代、内藤康介、森田洋、池田修一、鈴木聖子、桑原基、楠 進：感覚障害や神経痛を伴わない一側上肢に限局した神経原性筋萎縮症：臨床像および IVIg 療法の有効性に関する検討。第 52 回日本神経学会総会、名古屋、5 月 18-20 日、2011 年。
- 6) 関島良樹、内山茂晴、東城加奈、佐野健司、清水雄策、今枝敏彦、加藤博之、池田修一：特発性手根管症候群患者における野生型トランスサイレチンアミロイド沈着の頻度に関する研究。第 22 回日本末梢神経学会学術集会、沖縄、9 月 2-3 日、2011 年。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[Ⅱ] 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (慢性の痛み対策研究事業)

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究

手根管症候群患者の手根管開放術前後の患者立脚型評価

研究協力者 加藤博之 信州大学医学部運動機能学講座

共同研究者 内山茂晴 信州大学医学部運動機能学講座

研究要旨 手根管症候群は手の痛みの主な原因である。その痛みの患者立脚型評価法として Carpal tunnel syndrome instrument; CTSI がある。CTSI の治療に対する反応性はよいが、電気生理学的評価とは関連しない。ADL 復帰の詳細と長期成績を調査する必要がある。

A. 研究目的

手根管症候群(CTS)は最も頻度の高い絞扼性末梢神経障害 Entrapment Neuropathy であり、罹患患者 1/1000 人といわれている。人口の高齢化、糖尿病 DM 罹患率の増加などで患者数が増加している。しかしながら原因のはっきりしない特発性が約 8 割を占めている。CTS は手指の慢性疼痛の主な原因の一つである。疼痛の評価として、CTS 用の患者立脚型質問表が有用である。Levine は 1993 年 Boston questionnaire を考案し、その発表以後 多くの言語に訳された。2007 年本邦においても Cross cultural adaptation の過程を経て、CTSI(Carpal tunnel syndrome instrument)が完成し、現在標準的な CTS 評価法である。この研究の目的は CTSI を用いて CTS 手術後の回復過程の評価を行うことと客観的な検査所見との関連をみることにある。

B. 研究方法

男 24 人、女 83 人、年齢は 40 歳-92 歳、平均 68 歳。手根管症候群に対して、鏡視下手根管開放術、あるいは直視下開放術を施行。術前、術後 1、3、6 か月で CTSI、神経伝導速度、握力、ピンチ力などを測定し、さらにそれぞれの検査所見の間に相関関係があるかを調査した。CTSI は Symptom severity score ; CTSI-SS(症状重症度)と Functional Scale; CTSI-FS(機能的スコア)の 2 つにわかれる。

(倫理面への配慮)

本研究は当院倫理委員会で承認されており、研究対象者の個人情報公開しない、研究参加はいつでも撤回可能、など人権擁護上の配慮が行われており、研究方法による研究対象者に対する不利益や、危険性はなく、十分な説明と理解(インフォームドコンセント)のもとに行われた。

C. 研究結果

CTSI-SS, CTSI-FS, 検査所見はいずれも術前と比較し術後は有意に低下した、すなわち症状は軽快した。(図 1、2) 握力は術後 1 か月で有意に低下した。神経伝導速度、CTSI とともに手術に対する反応性は良好であった。反応性(Standard response mean/Effect size)は、CTSI-SS (- 1.06/- 1.14), CTSI-FS (- 0.75/- 0.74)、運動神経終末潜時MDL (- 1.45/- 1.11)、電気生理学的重症度 (- 0.90/- 1.42)であった。しかし CTSI と他の検査所見は関連しなかった。P>0.05

D. 考察

CTS に対する手根管開放術の成績は良好であるが、術後 6 か月の時点で、神経機能や CTSI が正常まで回復しないことがある。CTSI と電気生理学的所見とは関連しない。術前の疼痛は術後早期に消失するが、腱鞘炎の合併、pillar pain などのために新たな疼痛が生じることがある。

E. 結論

TCL を切離する限りは術後の握力低下や、pillar pain の出現はまぬがれない。ADL 復帰の

詳細と長期成績を調査する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Yoshiki Sekijima, Shigeharu Uchiyama, Kana Tojo, Kenji Sano, Yusaku Shimizu, Toshihiko Imaeda, Yoshibon Hoshii, Hiroyuki Kato, Shu-ichi Ikeda. High prevalence of wild-type TTR deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol*, 2011 Nov;42(11):1785-91.

3) Akira Takazawa, Satoshi Matsuda, Fumio Fujioka, Shigeharu Uchiyama, Hiroyuki Kato. Split tibia vascularized fibular graft for congenital pseudarthrosis of the tibia: a preliminary report of two cases. *J Pediatr Orthop*, 2011 Jun;31(4):e20-4.

4) Hashidate H, Kamimura M, Nakagawa H, Takahara K, Ikegami S, Uchiyama S, Kato H. Early changes in bone specific turnover markers during the healing process after vertebral fracture. *Open Orthop J*, 2011, 14;5:32-6.

5)Yamazaki H, Kato H, Uchiyama S, Iwasaki N, Ishikura H, Minami A. Long term results of early active extension and passive flexion mobilization following one-stage tendon grafting for neglected injuries of the flexor digitorum profundus in children. *J Hand Surg Eur*, 2011;36(4):303-7.

6) Ikegami S, Kamimura M, Uchiyama S, Kato H. Women with Insufficient 25-Hydroxy Vitamin D without Secondary Hyperparathyroidism Have Altered Bone Turnover and Greater Incidence of Vertebral Fractures. *J Orthop Sci*, Accepted 2011.

7)Shigeharu Uchiyama, Toshiro Itsubo, Koichi Nakamura, Hironori Murakami, Toshimitsu Momose and Hiroyuki Kato. MRI-based identification of an appropriate point of needle insertion for patients with idiopathic carpal tunnel syndrome to avoid median nerve injury. *ISRN Orthopedics*, 2011 (2011), Article ID 528147

8)大場悠己、内山茂晴、伊坪敏郎、中村恒一、石

垣範雄、畑幸彦、加藤博之、上原剛。上腕遠位部で生じた正中神経線維束の炎症により前骨間神経麻痺症状を呈した1例。 *Peripheral Nerve, 末梢神経* 2011;22:86-91.

9)Matsuki H, Ishikawa J, Iwasaki N, Uchiyama S, Minami A, Kato H. Non-vascularized bone graft with Herbert-type screw fixation for proximal pole scaphoid nonunion. *J Orthop Sci*, 2011 Nov;16(6):749-55. Epub 2011 Sep 7.

2. 学会発表

1) Shigeharu Uchiyama, Shota Ikegami Mikio Kamimura Yoshiyuki Sasaki Mitsutoshi Sugano, Yoshikazu Ido, Akiko Takada, Kiichi Nonaka Toshihiko Imaeda, Yukihiko Hata, Hiroyuki Kato. Effect of Age on Femoral Neck Bone Strength using Quantitative CT, DXA, and Biochemical Markers of Bone Metabolism of the Normal Postmenopausal Women. ASBMR 2011 September 16-21, San Diego, USA.

2)Shigeharu Uchiyama, Shota Ikegami, Mikio Kamimura, Y. Sasaki, Toshihiko Imaeda, Hiroyuki Kato. Geometrical and biomechanical parameters of the proximal femur and biochemical markers associated with bone metabolism in patients with low- energy distal radius fracture. 3rd Joint Meeting of the Japan Osteoporosis Society and the Korean Society of Osteoporosis Nov. 5, 2011, Kobe Japan.

3) Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, Shimizu Y, Imaeda T, Hoshii Y, Kato H, Ikeda S. High Prevalence of Wild-Type TTR Deposition in Patients with Idiopathic Carpal Tunnel Syndrome: A Common Cause of Carpal Tunnel Syndrome in the Elderly, 2011 April 9-16, American Academy of Neurology Annual Meeting Honolulu, Hawaii.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

CTSI		SS 術前	SS1mo	SS3mo	SS6mo	FS 術前	FS1mo	FS3mo	FS6mo
度数	有効	102	91	84	81	101	88	83	80
	欠損値	6	17	24	27	7	20	25	28
平均値		2.6081	1.9402	1.8032	1.60370	2.3603	1.9553	1.6241	1.5094
中央値		2.6350	1.9100	1.8200	1.55000	2.2900	1.8150	1.5000	1.3800
標準偏差		.70410	.56813	.55899	.571523	.86680	.73898	.59033	.56975
最小値		1.18	1.00	1.00	1.000	1.00	1.00	1.00	1.00
最大値		4.64	4.55	3.36	3.100	5.00	4.88	3.75	3.38

図 1 術前と術後 1、3、6 か月時点における CTSI-SS, CTSI-FS の値が、それぞれ軽快している

Average value of grip strength, key pinch strength, parameters of nerve conduction studies before and after surgery.

	Preoperative (n)	Postope 1mo.(n)	Postope 3mo.(n)	Postope 6mo. (n)	Postop.12mo (n)
Grip strength (kg)	17.3 ± 8.4 (95)	11.5 ± 6.3 (95)	15.5 ± 7.2 (95)	18.3 ± 7.7 (95)	19.3 ± 7.1 (38)
Key pinch strength (kg)	5.4 ± 1.9 (93)	5.1 ± 1.8 (93)	5.5 ± 1.9 (93)	5.5 ± 1.9 (93)	6.0 ± 1.9 (37)
MDL (ms)	7.7 ± 2.4 (88)	6.0 ± 1.6 (88)	5.2 ± 1.2 (88)	4.7 ± 1.3 (88)	4.9 ± 1.1 (36)
Amplitude CMAP (mV)	7.5 ± 5.1 (88)	7.3 ± 4.8 (88)	8.1 ± 5.3 (88)	9.7 ± 5.1 (88)	8.4 ± 4.8 (36)
SCV (m/s)	36.6 ± 4.8 (13)	42.1 ± 4.4 (13)	45.3 ± 5.1 (13)	47.2 ± 4.0 (13)	43.8 ± 5.5 (23)
Amplitude SNAP (μV)	3.7 ± 2.6 (13)	5.1 ± 2.9 (13)	7.5 ± 3.2 (13)	10.1 ± 4.1 (13)	6.8 ± 4.3 (23)

n: number of the patient, MDL: motor distal latency, CMAP:compound muscle action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential.

図 2 術前、術後 1、3、6、12 か月時の握力、ピンチ力、MDL(運動神経終末潜時)、CMAP 振幅、SCV(感覚神経伝導速度)、SNAP 振幅の推移。握力は術後 1 か月で低下する。

厚生労働科学研究費補助金 (慢性の痛み対策研究事業)

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究

前・後骨間神経麻痺の多施設前向き研究

研究協力者	加藤博之	信州大学医学部運動機能学講座
共同研究者	内山茂晴	信州大学医学部運動機能学講座
	堀内行雄	川崎市立川崎病院
	越智健介	川崎市立川崎病院

研究要旨 特発性前骨間神経麻痺 (spontaneous anterior interosseous nerve palsy ; sAIN 麻痺) は極めて稀な疾患であるため、その病態、自然経過や治療方法はいまだに確立されていない。研究者らは、本疾患の病態と治療法の確立のため国内多施設による前向き臨床研究 (interosseous nerve Palsy Study-Japan: inPS-Japan) を立ち上げた。

A. 研究目的

特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺は原因不明の神経麻痺である。両神経麻痺の特徴は、前駆症状として同側の upper limb に激しい痛みを伴って発症すること、多くの症例が自然回復すること、神経を手術的に展開すると神経束に単数あるいは複数の“くびれ”がみられること、などである。しかしながら自然回復のみられない症例に対して保存療法を続けるべきか、あるいは手術療法 (神経束間剥離術) を施行すべきかについては明らかになっていない。また発症後早期の段階で予後不良例を診断できれば、それらの例に対する機能再建術の早期施行も可能となるが、その診断方法も不明である。さらに、両麻痺には Neuralgic amyotrophy などの類似疾患も多いものの、それらとの鑑別方法もいまだに確立されていない。

そこで、本邦の末梢神経外科医の多数が参加し両麻痺の治療方法を明らかにするための前向き共同研究を立案した。複数施設の症例を集積し統一した基準で評価することにより、有用な診断と治療法の確立を目指すものである。

本研究では特発性前骨間神経麻痺、特発性後骨間神経麻痺ならびにその類似疾患を多数例集積し、統一した基準で評価することにより、両麻痺と類似疾患との鑑別方法、両麻痺の病態、両麻痺の治療体系を解明・確立することを目的

とする。

B. 研究方法

研究参加者が特発性前骨間神経麻痺および後骨間神経麻痺、その類似疾患と診断した患者を対象とする。特発性前骨間神経麻痺、特発性後骨間神経麻痺ならびにその類似疾患の臨床所見、麻痺型、治療法ならびに治療法別の予後、手術療法が選択された場合は手術中の所見を評価する。特発性前骨間神経麻痺、特発性後骨間神経麻痺ならびにその類似疾患の疫学、併発症、血液検査、画像所見などを評価する。

inPS-Japan の目標とする症例数は、前骨間神経麻痺 50 例、後骨間神経麻痺 50 例とする。

inPS-Japan に参加する医師は、患者に対し本研究の内容について別添の「同意説明文書」などを用いて十分に説明し、研究参加に関する同意を文書により取得する。治療方法は、被験者自身による治療法の選択 (intention-to-treat) とする。保存療法を選択した被験者は保存的治療を継続する。発症後 3-6 ヶ月経過しても回復傾向のない被験者のうち、手術療法を選択した被験者には神経剥離術を施行する。

神経剥離術 (手術療法を選択した被験者のみ) では神経束間剥離術を施行し、術中所見を肉眼的に評価する。異常所見がみられた場合は、麻痺の状態とその所見の関係を可能であれば術中電気

診断法で検討する。また神経剥離術の際に、神経移植を行った場合は、罹患神経束の病理像を検討する。

保存療法を選択した被験者、手術療法を選択した被験者ともに、その麻痺の回復状況を各種評価方法にて評価する。

疼痛の評価

発症時の疼痛部位を身体図に患者自身で記入してもらう。また疼痛の評価を短縮版 McGill 痛み質問票に記載してもらう。

(倫理面への配慮)

本研究は参加施設の倫理委員会で承認を得てから開始される。研究対象者の個人情報公開しない、研究参加はいつでも撤回可能、など人権擁護上の配慮が行われており、研究方法による研究対象者に対する不利益や、危険性はなく、十分な説明と理解（インフォームドコンセント）のもとに行われる。

C. 進捗状況

現在のところ下記の 19 施設が研究参加を表明している。共同研究施設研究者（施設五十音順、頭記が施設責任者）

- 1) 西荻窪病院 手の外科センター（田崎憲一センター長）
- 2) 金沢医療センター 整形外科（池田和夫部長）
- 3) 川崎市立川崎病院 整形外科（堀内行雄 院長、越智 健介 医長）
- 4) 京都大学医学部 整形外科（柿木良介 准教授）
- 5) 慶應義塾大学医学部 整形外科（中村俊康 講師、池上博泰 講師、佐藤和毅 講師）
- 6) 聖マリアンナ医科大学 整形外科（別府諸兄 教授、清水弘之 准教授）
- 7) 千葉大学医学部 整形外科（國吉一樹 助教）
- 8) 筑波大学 整形外科（落合直之 教授、9) 西浦 康正 講師、原 友紀 講師）
- 10) 都立広尾病院 整形外科（田尻康人 部長）
- 11) 名古屋大学 手の外科（平田 仁 教授、

栗本 秀 助教)

- 12) 新潟手の外科研究所（牧 裕 理事長、成澤弘子 教育部長）
- 13) 広島大学医学部 整形外科（鈴木修身 准教授）
- 14) 兵庫医科大学 整形外科（田中寿一 教授）
- 15) 兵庫医療大学 リハビリテーション学部（藤岡宏幸 教授）
- 16) 北海道大学医学部 整形外科（岩崎倫政 准教授）
- 17) 防衛医科大学校 整形外科（根本孝一 教授、有野浩司 講師、尼子 雅敏 指定講師）
- 18) 横浜労災病院 整形外科（三上容司 副院長、山本真一 副部長）
- 19) 琉球大学医学部 整形外科（金谷文則 教授、普天間 朝上 助教、堀切健士 助教）

D. 考察

このような多施設、多人数が参加する前・骨間神経麻痺の前向き臨床研究は過去に行われていない。登録症例はネット上で参加医師により検討される。年に 2 回、参加医師が集まり進捗状況を報告する。

平成 24 年 2 月 17 日長岡市にて参加者が集まり、第 1 回 inPS-Japan の研究打ち合わせを行った。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 大場悠己、内山茂晴、伊坪敏郎、中村恒一、石垣範雄、畑幸彦、加藤博之、上原剛 上腕遠位部で生じた正中神経線維束の炎症により前骨間神経麻痺症状を呈した 1 例。Peripheral Nerve 末梢神経 2011;22:86-91.

2. 学会発表

1) 前・後骨間神経麻痺前向き多肢節研究グループ。特発性前骨神経麻痺の病態と治療法-文献 review と前向き多施設臨床研究の試み- 第 24 回日本肘関節学会、2012 年 2 月 18 日、長岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 (慢性の痛み対策研究事業)

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究

造影超音波を用いた手根管症候群患者における正中神経周囲血流の評価

研究分担者 岩崎倫政 北海道大学医学部整形外科

共同研究者 船越忠直*、本宮真*

*北海道大学大学院医学研究科 整形外科学分野

研究要旨 手根管症候群は日常診療において最も遭遇する機会の多い絞扼性神経障害である。重症例には手根管開放術が広く行われているが、術後の正中神経機能の回復程度は必ずしも一定していない。正中神経麻痺の病因に関しては、屈筋支帯による物理的な圧迫だけでなく、正中神経内部の血行障害が大きく関与しているとの報告があるが、造影 MRI や doppler 超音波検査では血流評価には限界があり、微小血行動態は不明である。近年、血流が乏しい腱組織に対しても造影超音波検査は応用可能であることが報告されている。本研究により造影超音波検査による手根管部正中神経周囲の血行動態を評価するが可能となれば、末梢神経障害診断に対する新規診断技術のひとつとなりうる可能性がある。

A. 研究目的

本研究の目的は、手根管症候群患者の正中神経周囲の血流を定量評価することで、本疾患の診断および治療法に新しい選択肢を与えることである。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学病院倫理委員会の認可を得て行う。さらに被検者に対してはインフォームドコンセントを行い承諾を得る。

B. 研究方法

対象は健常ボランティア 10 名、片側のみ手根管症候群の患者 15 名とする。手根管症候群の診断は、正中神経領域に一致した知覚障害、短母指外転筋の筋力低下、手根管部の Tinel 様徴候、誘発テスト陽性、電気生理学的検査にて短母指外転筋 distal latency が 4 ms 以上の項目を満たすものとする。画像評価として単純レントゲンおよび造影 MRI を行う。超音波検査にて、舟状骨、有鉤骨をランドマークにして手根管を描出する。健常ボランティアは左側、手根管症候群患者は健側より経静脈的に造影剤(Perflubutan)を 0.015ml/kg 投与後 90 秒までを記録し、造影剤の time-intensity curve を算出する。投与後 10 秒を base line として除した後に囲まれた範囲を area under the curve とし、これを血流量とする。この操作を各被検者の両側に行う。健常ボランティア、手根管症候群の両群の血流量を比較検討する。統計学的検討には t 検定を用いて p 値が 0.05 未満を有意差ありとする。

C. 研究結果

平成23度は、まず正中神経領域の造影超音波に関わる条件設定を行った。健常ボランティアによる2次元または3次元プローブの有用性を確認した(図1)。造影効果定量評価には2次元プローブが適していることが判明した。さらに、造影剤注入量、計測造影時間の検討を行い、適切な条件を設定した。健常ボランティアでは、肉眼的な造影効果は乏しいもののtime-intensity curveによる血流量の定量化は十分に可能であることが確認できた(図2)。

D. 考察

予備研究の結果より神経内および神経周囲の血流は若年者と高齢者で異なる可能性が示された。さらに手根管症候群側と健側でも微小血行動態が異なると考えられる。手根管症候群の中にも様々な血行動態を示す場合が予想され、この結果と術前の電気生理学的検査、画像検査と照らし合わせることで正中神経麻痺の病因の解明の一助

となる。さらなる検討として術前後での血行動態を比較することで、術前の血行動態から手術効果が予測できる可能性があると考えられた。

E. 結論

造影超音波検査により手根管症候群における正中神経周囲の微小血行動態評価の可能性が示された。

F. 健康危険情報

本研究で使用する造影剤(Perflubutan)は卵白より製造されるため卵アレルギーのある対象者を術前の問診により除外する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Funakoshi T, Iwasaki N, Kamishima T, Nishida M, Ito Y, Nishida K, Motomiya M, Suenaga N, Minami A. In vivo vascularity alterations in repaired rotator cuffs determined by contrast-enhanced ultrasound. *Am J Sports Med.*39(12):2640-2646, 2011.

2. 学会発表

1) 船越忠直、岩崎倫政、神島保、西田睦、西田欽也、本宮真、河村太介、松本大、永野裕介、三浪明男、末永直樹: 造影超音波検査による肩腱板断裂治癒過程における血行動態の変化. 第 84 回日本整形外科学術集会、横浜、5 月 12~15 日、平成 23 年.

2) 船越忠直、岩崎倫政、神島保、西田睦、西田欽也、本宮真、河村太介、松本大、永野裕介、三浪明男、末永直樹: 造影超音波検査による肩腱板断裂治癒過程における血行動態の変化. 第 26 回日本整形外科学術集会、群馬、10 月 20~21 日、平成 23 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1 正常ボランティア 正中神経 長軸 B mode ;
 橈骨と月状骨をランドマークとして正中神経を描出する。

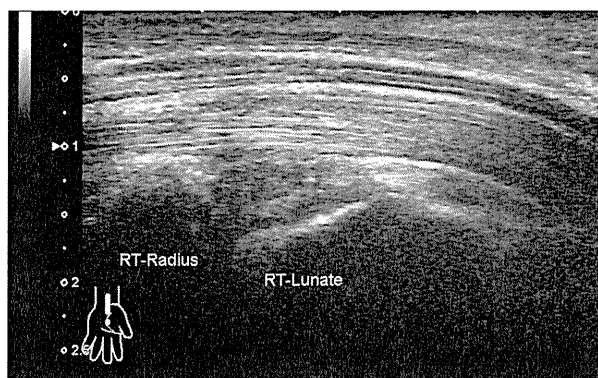
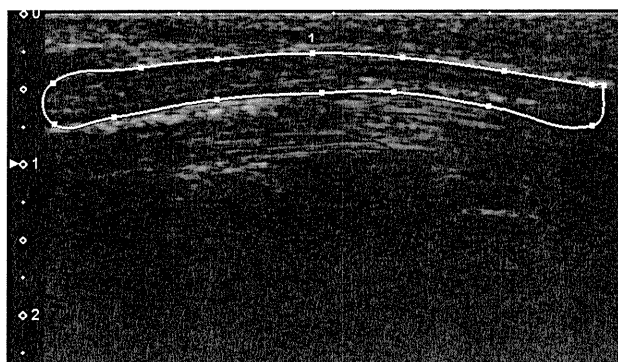


図2 正常ボランティア 正中神経 造影後 20 秒 ;
 関心領域（白線で囲んだ領域）での造影効果を確認。正常ボランティアでは造影効果は少ないが評価可能である。



厚生労働科学研究費補助金 (慢性の痛み対策研究事業)

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究

ニューロパチー患者のサイトカインプロファイルの解析

研究分担者 徳田隆彦 京都府立医科大学分子脳病態解析学(神経内科)

共同研究者 藤井ちひろ*、能登祐一*、滋賀健介*、中川正法*、澤井撰**、桑原聡**

*京都府立医科大学神経内科、**千葉大学神経内科

研究要旨 ニューロパチー患者に出現する痛み・異常感覚などの臨床症状・疾患および病態と特異的に関連して変動するサイトカインを明らかにする目的で、病態別にサイトカイン・プロファイルを検討した。CIDP 患者と血管炎性ニューロパチー患者では、対照群と比較して種々の血液中サイトカインの上昇が認められた。

A. 研究目的

ニューロパチー患者の病態別にサイトカインプロファイルを検討して、痛み・異常感覚の有無などの臨床症状、疾患および病態に特異的なサイトカインの変動パターンを明らかにする。

B. 研究方法

慢性炎症性脱髄性多発神経(CIDP)患者 15 名、血管炎性ニューロパチー患者 9 名、対照患者 15 名を対象にして、Bio-Plex Pro Cytokine Assay Kit (Bi-Rad)および Bio-Plex200 system (Bio-Rad)を用いて血液中の 27 種類のサイトカイン/ケモカインを同時に定量した。有意差の検定には、分散分析 (Kruskal-Wallis test) および post-hoc test (Dunn's multiple comparison test) を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を得た上で行なわれ、対象者には個別に informed consent をいただいた。

C. 研究結果

対照群と有意差があったのは、CIDP群ではIL-1b, IL-2, IL-4, IL-8, IL-13, IL-17, IFN- γ , PDGF-BBが有意に高値であった。血管炎性ニューロパチー群ではこれらの同じ項目に加えてIL-1RA, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, basic FGF, MIP-1a, TNF- α , VEGFが対照群よりも高値で広範囲のサイトカイン値の上昇が認められた。対照群との差が炎症性

ニューロパチー群よりもCIDP群の方で大きかったのはIL-8のみであった。また、CIDP群と炎症性ニューロパチー群で有意差があったのはbasic FGFのみで、炎症性ニューロパチー群で有意に高値であった。

D. 考察

CIDP 患者と炎症性ニューロパチー患者では、対照群と比較して、種々の血液中サイトカインの上昇が認められた。今回は pilot study 的に少数例の検討であるが、今後は症例を増やして、とくに原因が均一な病態を有する患者群を対象にして、痛み・異常感覚の有無などの臨床症状および治療に対する反応性などと特異的に関連するサイトカインの変動パターンを明らかにしたい。

E. 結論

サイトカインプロファイルの検討では、CIDP患者と血管炎性ニューロパチー患者では、対照群と比較して種々の血液中サイトカインの上昇が認められた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Noto Y, Shibuya K, Sato Y, Kanai K, Misawa S,

- Sawai S, Mori M, Uchiyama T, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Kasai T, Tokuda T, Nakagawa M, Kuwabara S. Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: specificity, sensitivity, and a possible prognostic value. *Amyotroph Lateral Scler* 12: 140-143, 2011.
- 2) Fujii C, Tokuda T, Ishigami N, Mizuno T, Nakagawa M: Usefulness of serum S100B as a marker for the acute phase of aquaporin-4 autoimmune syndrome. *Neurosci Lett* 494: 86-88, 2011.
2. 学会発表
- 1) Tokuda T, Noto Y, Shiga K, Tsuchiya A, Yazaki M, Matoba S, Nakagawa M: Cardiomyopathy in a Japanese family with the Glu61Lys transthyretin variant: a new phenotype. The 8th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Kumamoto, Japan, 2011.11.20.
- 2) 徳田隆彦, 笠井高士, 石神紀子, 近藤正樹, 中川正法: ヒト髄液中の A β オリゴマーを定量する ELISA 系の開発と臨床応用. 日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.20.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金 (慢性の痛み対策研究事業)

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究

絞扼性神経障害による疼痛の診断・治療に関する研究

研究分担者 平田 仁 名古屋大学大学院医学系研究科手の外科

共同研究者 夏目唯弘*、岩月克之*

*名古屋大学大学院医学系研究科手の外科

研究要旨 手根管症候群・肘部管症候群などの絞扼性神経障害に由来する神経障害性疼痛の発生機序はこれまで詳細に研究された事がない。本研究では外来を受診する絞扼性神経障害が患者全例を対象に患者立脚型上肢能力評価と疼痛スケールを用いた評価を行い、疼痛の実態調査を行うとともに、標準的動物モデルを用いて疼痛発生メカニズムを解析し、より精度の高い診断及び疼痛対策を確立する。

A. 研究目的

絞扼性神経障害による疼痛メカニズムの解明と患者実態調査。

B. 研究方法

動物実験モデルにより絞扼性神経障害による神経障害性疼痛の評価指標を探索する。また、全外来受診患者を対象に初診から治療終了までを通して神経障害性疼痛の及ぼす影響を詳細に評価し、有効な診断・治療法を検討する。

(倫理面への配慮)

総ての研究は名古屋大学倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

手根管症候群患者では神経障害性疼痛が外科的治療を患者が選択する際の大きな要因となっていた。動物モデルでは神経成長因子の発現上昇が神経障害部位のみならず、後根神経節でも認められ、疼痛発生に関与している可能性が示された。

D. 考察

絞扼性神経障害は従来運動・感覚障害を中心に議論されることが多かったが、今回の患者調査からは疼痛評価の重要性が示された。絞扼性神経障害による疼痛機序の詳細な解明と有効な対策の確立が必要と考えられた。

E. 結論

絞扼性神経障害による疼痛は患者の ADL に深刻な障害をもたらしている。

F. 健康危険情報

絞扼性神経障害患者では十分な疼痛管理を行う必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 岩月克之, 平田仁, 他. 肘部管症候群に対する上肢機能評価票の反応性の比較検討. 第 54 回日本手外科学会. Web 開催. 4/15~7/31. 2011.

2) 倉橋俊和, 平田仁, 他. 手根管症候群に対する上肢機能評価票 Hand10 の反応性. 第 54 回日本手外科学会. Web 開催. 4/15~7/31. 2011.

3) 加藤宗一, 平田仁, 他. 手根管症候群術後能力回復は年齢による違いがあるか. 第 54 回日本手外科学会. Web 開催. 4/15~7/31. 2011.

4) 岩月克之, 平田仁, 他. 手根管症候群の治療前後における DASH、Hand20、疼痛の変化について. 第 84 回日本整形外科学会. Web 開催. 2011.

5) 夏目唯弘, 平田仁, 他. 絞扼性神経障害モデルラットに対するプロスタグランディン E1 の治療効果. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会. 10/20-21. 2011.

6) 岩月克之, 平田仁, 他. 絞扼性神経障害におけるラット坐骨神経の遺伝子発現変化について. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会. 10/20-21. 2011.

7) 夏目唯弘, 平田仁, 他. Effect of Prostaglandin E1 on entrapment neuropathy of diabetic rats. 58th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. 2/4-7. 2012.

8) 岩月克之, 平田仁, 他. Neuroprotective effect of the anti Tumor necrosis factor- α Therapy in an experimental model of the rat sciatic nerve injury. 58th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. 2/4-7. 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし