

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

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) 診療上の問題点

研究分担者 長櫓 巧 愛媛大学大学院医学系研究科生体機能管理学

共同研究者 川真田樹人 信州大学医学部麻酔蘇生学講座

研究要旨 平成23年に愛媛大学医学部麻酔科蘇生科を受診した CRPS 5 例について CRPS 診療上の問題点を明らかにした。いずれも受傷より5年以上経過しており、現在も痛みおよび機能障害が続いている。1例では強い痛みが続いているが、4例では痛みは有る程度軽減し、苦痛が減っている。5例すべてで患肢は使用できず、仕事、日常生活ができていたのが2例、著しく障害されているが3名であった。今回の研究では CRPS 症例は治療困難な例が多く、機能障害を残す例が多いことを示している。ただ、今回の研究は症例が限られており、今後広範囲の調査が必要である。

A. 研究目的

CRPS(complex regional pain syndrome)は、組織損傷に伴い通常の経過では考えられない、強い痛みと浮腫、萎縮および関節拘縮を伴う疾患である。近年 CRPS は広く認知され、各種治療が導入されてきている。今回の研究では、自件例で CRPS 診療上の問題点を明らかにし、文献的考察を加える。

B. 研究方法

昨年1年間当科外来で診察した CRPS の患者5例で診療上の問題点を調べた。いずれも発症より5年以上経過し、男2例、女3例であり、CRPS タイプIが1例(足関節捻挫1例)、タイプIIが4例(静脈穿刺時の正中神経損傷と橈骨神経損傷各1、交通事故による腕神経叢損傷1、神経ブロックによる頸神経障害1)であった。当科初診時、5例中4例は発症より6か月以上経過し、CRPS と診断され各種治療を受け、痛みが続くために当科を紹介された。残り1例は当科での神経ブロック時に起こり、初期から治療を行った。

(倫理面への配慮)

発表に関して患者の了承を得ており、また、個人が特定できない配慮を行った。

C. 研究結果

当科紹介の4例では、未施行の有効と考えられている治療を行った。当科で発症した1例では、

発症直後より強い痛みがあり、神経ブロックを含め各種の治療を行ったが鎮痛困難であった。現在、4例では痛みが軽減し苦痛が少なくなっているが1例では強い痛みが続いている。5例すべてで患肢は使用できない状態である。仕事、日常生活ができていたのが2例、他の3名は日常生活が著しく障害されている。

D. 考察

今回の研究では CRPS 症例は治療困難な例が多いことを示している。ただ、今回の研究は症例が限られており、今後広範囲の調査が必要である。CRPS に対し各種治療が行われているが、有効な治療法は確立されておらず、機能低下を予防する目的で早期よりの理学、運動療法が勧められているが、十分な鎮痛が出来ず治療が進まない例が多いのが現実である。現在の治療での困難性を考慮し、症状改善を目標に鎮痛、理学療法、心理・精神療法などの集学的なアプローチが今後試みられるべき治療である。

E. 結論

CRPS は現在も治療困難な疾患であり、集学的なアプローチが今後試みられるべき治療である。

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

なし

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

CRPS における交感神経の関与

研究分担者 川真田樹人 信州大学医学部麻酔蘇生学

共同研究者 田中 聡*、川股知之*、坂本明之*、長櫓 巧**

*信州大学医学部麻酔蘇生学、**愛媛大学医学部麻酔蘇生学

研究要旨 本研究の目的は、従来から有効性が議論されている複合性局所疼痛症候群 (Complex Regional Pain Syndrome: CRPS)の痛みに対する交感神経ブロックの効果を、システマティックレビューを実施し調査することにある。加えて、CRPS の判定や治療法の現状と課題を明らかにするための、適切な質問項目を備えたアンケート調査を作成・実施することも本研究の目的である。1980 年以降の CRPS の痛みに対する交感神経ブロックの効果を報告した無作為化比較試験に限定して Medline 上で検索し、9 研究が抽出された。このうち鎮痛効果ありと評価しているものは3 研究であり、他 6 研究では有効性を示さなかった。今回のアンケート作成の参考資料として以前実施された CRPS 研究班のアンケート内容を調査した。この調査では、9 施設の整形外科と 13 施設のペインクリニック科に限定され実施されていた。今後は、CRPS 診療に関わる全国の神経内科の施設も対象としたアンケート調査を作成し実施する予定である。

CRPS の難治性の痛みに対する交感神経ブロックの効果は、高いエビデンスを示さないものの、無効であるとは結論できない。CRPS は多くの診療科が関与する症候群であり、精度の高い治療法を開発するためには、広く情報を収集することにより、CRPS 診療の現状と課題を把握する必要がある。

A. 研究目的

複合性局所疼痛症候群 (Complex Regional Pain Syndrome: CRPS)は、組織障害や神経損傷などを契機とし、感覚神経、運動神経、自律神経、情動系および免疫系の病的変化によって発症する難治性の疼痛症候群である。CRPS は病期により症状が多彩に変化し、疾患概念が十分に確立しておらず、判定基準は未だに変遷しており、治療法も確立されていない。

本研究の目的は、従来から有効性が議論されている CRPS の痛みに対する交感神経ブロックの効果を、システマティックレビューを実施し調査することにある。加えて、CRPS の判定や治療法の現状と課題を明らかにするための、適切な質問項目を備えたアンケート調査を作成・実施することも本研究の目的である。

B. 研究方法

CRPS に対する交感神経ブロックの効果を報告

した文献のシステマティックレビューを行った。本研究でのアンケート調査作成の参考資料として、厚生労働省 CRPS 研究班の過去のアンケートを入手し、その結果を検討した。

(倫理面への配慮)

システマティックレビューの研究では、情報・資料の収集と、これに基づく検討であるため、特別な配慮は行っていない。アンケート調査では、患者の状況について質問票にて調査することがある。その場合には、「個人情報保護法」関連法令を遵守するとともに、「疫学研究に関する倫理指針」等の必要な指針等に基づき研究を実施する。

C. 研究結果

1980 年以降の CRPS の痛みに対する交感神経ブロック (局所静脈内交感神経ブロック、星状神経節ブロック、腰部交感神経節ブロック) の効果を報告した無作為化比較試験に限定して Medline 上

で検索し、9 研究が抽出された。このうち鎮痛効果ありと評価しているものは 3 研究であり、他 6 研究では有効性を示さなかった。

CRPS 研究班のアンケートは、全国 22 施設（整形外科 9 施設、ペインクリニック科 13 施設、）に送付された。195 人の CRPS 患者から多岐にわたる自覚症状と他覚所見について調査され、特異度の高い新たな CRPS 判定基準が作成された。

D. 考察

今回のシステマティックレビューでは、CRPS に対する交感神経ブロックは高いエビデンスを有する治療とはいえないという結果であった。しかしながら、CRPS の病態に対する交感神経系の関与の程度は、病期により異なり、また個人差も大きいものと推測される。今回抽出した 9 研究中 3 研究で有効性を示していることから、CRPS に対して交感神経ブロックは無効であるとは言いきれない。今後は、交感神経ブロックが奏功しやすい病期や患者選択の方法を検討する必要がある。

CRPS 研究班は多彩な症状から、CRPS 患者で生じやすい症状を分析し、5 項目の臨床症状から約 80%の確度で CRPS と判定できる基準を作成した。しかしながら、調査対象施設は、整形外科とペインクリニック科に限定されていた。CRPS 患者は多彩な症状を示すがゆえに、整形外科やペインクリニック科だけでなく、神経内科でも診療されることが多い。それぞれ専門分野が異なるため、各診療科の CRPS 患者の特徴や治療法が異なり、その結果に偏りがある可能性は否定できない。有効な治療法を開発するためには、広く専門家より情報を集め、意見交換をしていく必要がある。それゆえ、今回、新たに多くの診療科を対象とした CRPS 患者と診療に関するアンケート調査を作成した。

E. 結論

CRPS の難治性の痛みに対する交感神経ブロックの効果は、高いエビデンスを示さないものの、無効であるとは結論できない。CRPS は多くの診療科が関与する症候群であり、精度の高い治療法を開発するためには、広く情報を収集することにより、CRPS 診療の現状と課題を把握する必要が

ある。

F. 健康危険情報

特に健康危険情報として報告するものはなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Terashima Y, Kawamata M, Takebayashi T, Tanaka S, Tanimoto K, Yamashita T: Changes in synaptic transmission of substantia gelatinosa neurons in a rat model of lumbar radicular pain revealed by in vivo patch-clamp recording. Pain 152:1024-32, 2011
- 2) Ikeno S, Nagano M, Tanaka S, Nishimura C, Kawamata T, Kawamata M: Gastric tube insertion under visual control with the use of the Pentax-AWS®. J Anesth 25:475-476, 2011
- 3) 杉山大介, 川真田樹人: PCA の基礎-安全で有効な PCA にするために適応・副作用の理解はきっちり。LiSA 18: 774-7, 2011
- 4) 杉山大介, 井本敬二, 川真田樹人, 古江秀昌: 下行性ノルアドレナリン神経による痛覚シナプス伝達の調節機構—青斑核からの in vivo パッチクランプ法—. PAIN RESEARCH 26:1-9, 2011
- 5) 田中聡, 川真田樹人: 局所麻酔薬中毒が起きたときにはどのように対処するか? LiSA 18: 460-462, 2011
- 6) 石田高志, 川真田樹人: 産科出血に対する自己血回収装置の使用について. 臨床麻酔 35: 713-716, 2011
- 7) 川股知之, 山本克己, 布施谷仁志, 平林高暢, 坂本明之, 川真田樹人: 癌性疼痛の発生機序. 麻酔 60:1010-17, 2011
- 8) 平林高暢, 川股知之, 坂本明之, 池野重雄, 峰村仁志, 井出進, 蔵當辰彦, 川真田樹人: 硬膜外麻酔指導時の Epidrum (TM) の有用性. 麻酔 60:1078-81, 2011
- 9) 田中聡, 川真田樹人: 先取り鎮痛. 脊椎脊髄ジャーナル 24: 395-401, 2011
- 10) 田中聡, 清水布実子, 川真田樹人: 硬膜外電気刺激療法. 運動器のペインマネジメント. 山下

敏彦編. 東京, 中山書店, pp258-261,2011

- 11) 田中聡, 川真田樹人: 腕神経叢引き抜き損傷後痛. 神経障害性疼痛. 眞下節編. 東京, 克誠堂, pp152-160,2011
- 12) 川真田樹人: 局所麻酔薬. 標準麻酔科学. 弓削孟文編. 東京, 医学書院, pp43-49,2011

2. 学会発表

- 1) Ishida K, Kawamata T, Shindo T, Ishida T, Kawamata M: α CGRP is involved in inflammation- but not incision- induced thermal hyperalgesia. Annual meeting of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 2) Ishida T, Tanaka S, Tanaka H, Kawamata M: Efficacy and Safety of Transversus Abdominis Plane Block with Lwvobupivacaine for gynecologic surgery. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-1
- 3) Ide S, Kawamata T, Shinizu F, Mochidome M, Kawamata M: Involvement of phospholipase C β and TRPV1 in inflammation-induced thermal hyperalgesia. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 4) Imai E, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: Relationship between redistribution of blood flow to blocked and unblocked areas and extent of sensory block in spinal anesthesia. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 5) Tanaka S, Hirabayashi T, Minemura H, Kawamata M: Awakening with low bispectral index and low auditory evoked potential index after electroconvulsive therapy. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 6) Sakamoto A, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: A Low Concentration of Levobupivacaine Has a Potent Differential Sensory Blocking Property. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 7) Shimizu F, Hishinuma N, Shimizu S, Tanaka S,

Kawamata M: Changes in stroke volume variation (SVV) and pleth variability index (PVI) during rapid colloid infusion. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19

- 8) Sugiyama D, Tanaka S, Tanaka H, Ishida T, Kawamata M: Involvement of spinal NMDA receptors in spontaneous hyperexcitation of spinal dorsal horn neurons following surgical injury to the peritoneum. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 9) Tanaka H, Kawamata T, Sugiyama D, Ichino T, Tanaka S, Kawamata M: Behavioral characterization of a newly developed model of postoperative pain after laparotomy. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 10) Hishinuma N, Ide S, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: Comparison of cardiac output measured by three-dimensional transeesophageal echocardiography with that by continuous thermodilution in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 11) Hirabayashi T, Tanaka S, Kawamata M: A comparison of Auditory Evoked Potential Index and Bispectral Index during General Anesthesia with Sevoflurane. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 12) Fuseya S, Kawamata T, Imai E, Urasawa M, Kawamata M: QX-314 selectively reduces ongoing pain but not movement-evoked pain in a murine model of bone cancer pain. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 13) Mochizuki N, Kawamata T, Tanaka S, Kawamata M: Possible involvement of monoaminergic control of motoneurons in mechanically compressed spinal cord injury-induced spasticity. Annual meeting of American Society of

- Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 14) Yamamoto K, Kawamata T, Ishida K, Sakamoto A, Kawamata M: TRPV1 and TRPV2 are expressed in primary afferent neurons innervating bone marrow. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
- 15) Sugiyama D, Imoto K, Pickering A.E, Kawamata M, Furue H: In vivo whole-cell patch-clamp analysis of synaptic responses evoked in locus coeruleus neurons in the rat brainstem. Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington D.C., USA, 2011.11.12-16
- 16) Kawamata T, Fuseya S, Kawamata M: QX-314 selectively reduced ongoing pain but not movement-evoked pain in a murine model of bone cancer pain. 第 58 回日本麻酔科学会 JSA-ASA シンポジウム (神戸) 2011.6.4
- 17) 望月憲招, 川股知之, 田中 聡, 今井 恵理子, 清水 布実子, 川真田 樹人: 脊髄損傷に伴う痙縮機序に関する研究. 第 58 回日本麻酔科学会総会 (神戸) 2011.5.19-21
- 18) 田中秀典, 川真田樹人: 帝王切開の新しい麻酔法: いかに導入するか: 母体への酸素投与を再考する. 第 58 回日本麻酔科学会 JSA-ASA シンポジウム (神戸) 2011.6.4
- 19) 布施谷仁志, 川股知之, 山本克己, 井出進, 川真田樹人: 正に電荷した局所麻酔薬 QX-314 は自発痛関連骨がん疼痛行動を特異的に抑制する. 第 58 回日本麻酔科学会総会 (神戸) 2011.5.19-21
- 20) 井出進, 川股知之, 今井典子, 今井恵理子, 川真田樹人: 末梢神経で TRPV1 と共存するホスホリパーゼ C サブタイプの同定. 第 58 回日本麻酔科学会総会 (神戸) 2011.5.19-21
- 21) 浦澤方聡, 川股知之, 井出 進, 清水彩里, 川真田樹人: 真鍮製スタイレットの耐久性に関する研究. 第 58 回日本麻酔科学会総会 (神戸) 2011.5.19-21
- 22) 山本克己, 川股知之, 布施谷仁志, 石田高志, 川真田樹人: 大腿骨骨髓へ投射する知覚神経の免疫組織学的性質. 第 58 回日本麻酔科学会総会 (神戸) 2011.5.19-21
- 23) 石田公美子, 川股知之, 田中聡, 川真田樹人: 各種疼痛モデルにおける α CGRP の関与. 第 58 回日本麻酔科学会総会 (神戸) 2011.5.19-21
- 24) 菱沼典正, 滝沢正臣, 清水俊行, 柴田達彦, 大畑淳, 川真田樹人: 遠隔ネットワークを用いた麻酔科専門医教育の試み. 第 58 回日本麻酔科学会総会 (神戸) 2011.5.19-21
- 25) 清水彩里, 井出進, 望月憲招, 清水布実子, 関口幸男, 岡元和文, 川真田樹人: 腹腔鏡下腎摘出術後に合併した重症リンパ漏の一例. 第 20 回日本集中治療医学会・関東甲信越地方会 (東京) 2011.7.30
- 26) 清水彩里, 井出進, 望月憲招, 川真田樹人: 婦人科手術後にヘパリン起因性血小板減少症を発症し二期的に S 状結腸切除術を行った一例. 第 20 回日本集中治療医学会・関東甲信越地方会 (東京) 2011.7.30
- 27) 坂本明之, 田中聡, 川股知之, 川真田樹人: 幻肢痛患者の鏡療法時における NIRS による脳イメージング. 第 45 回日本ペインクリニック学会 (松山) 2011.7.21-23
- 28) 田中聡, 菱沼典正, 川真田樹人: 胸腹部大動脈瘤の術中に片側下肢の運動誘発電位のみが消失し、術後に片側優位の下肢麻痺をきたした一例. 第 15 回日本神経麻酔・集中治療研究会 (名古屋) 2011.8.6
- 29) 平林高暢, 田中聡, 川真田樹人: 全身麻酔時の aepEX(聴覚誘発反応測定装置) 指数と bispectral index との比較. 第 15 回日本神経麻酔・集中治療研究会 (名古屋) 2011.8.6
- 30) 望月憲招, 川股知之, 田中 聡, 川真田樹人: 脊髄損傷に伴う痙縮機序に関する研究. 第 15 回日本神経麻酔・集中治療研究会 (名古屋) 2011.8.6
- 31) 清澤研吉, 杉山大介, 市野隆, 田中聡, 川真田樹人: 神経セロイドリポフスチン症患者の麻酔経験. 第 51 回日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部合同学術集会 (千葉) 2011.9.10
- 32) 日向俊輔, 池野重雄, 伊藤真理子, 今井恵理子, 望月憲招, 川真田樹人: 麻酔導入時のアナフィラキシーショック後、手術を継続した 1 例. 第 51 回日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部合同学術集会 (千葉) 2011.9.10
- 33) 中澤遥, 清水布実子, 望月憲招, 菱沼典正, 川

- 真田樹人: 転移性肺癌に対する両側肺切除術中に再膨張性肺水腫を生じた一例. 第 51 回日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部合同学術集会 (千葉) 2011.9.10
- 34) 山本克己, 川真田樹人: 術後早期回復と早期社会復帰のために～麻酔科医による介入はできるのか～. 日本臨床麻酔学会第 31 回大会パネルディスカッション (宜野湾) 2011.11.3-5
- 35) 吉山勇樹, 杉山大介, 川股知之, 川真田樹人: 上大静脈高度狭窄を合併した直腸癌患者に対する腹会陰式直腸切断術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第 31 回大会(宜野湾) 2011.11.3-5
- 36) 安藤晃, 井出進, 川股知之, 川真田樹人: 肺動脈カテーテル挿入時にガイドワイヤーが内頸静脈を貫通し椎骨静脈に迷入した 1 例. 日本臨床麻酔学会第 31 回大会 (宜野湾) 2011.11.3-5
- 37) 小池康志, 山本克己, 川股知之, 川真田樹人: フルマゼニル投与が有効であった全身麻酔後覚醒遅延の一例. 日本臨床麻酔学会第 31 回大会(宜野湾) 2011.11.3-5
- 38) 日向俊輔, 坂本明之, 川真田樹人: 妊娠中に脊髄腫瘍による強い腰下肢痛を発症した 1 症例. 第 115 回日本産科麻酔学会 (横浜) 2011.12.3
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
無し
 2. 実用新案登録
無し
 3. その他
無し

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

糖尿病性多発神経障害の臨床病期分類と小径神経障害・痛みについての検討

研究分担者 高嶋 博 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学

共同研究者 出口尚寿*、有村愛子*

鹿児島大学大学院神経内科・老年病学、*鹿児島大学病院糖尿病・内分泌内科

研究要旨 糖尿病性多発神経障害(DPN)は痛みを伴う末梢神経障害として最も日常的な病態である。DPNの臨床病期は大径神経障害を反映する神経伝導検査(NCS)と相関することが報告されているが、痛みや自律神経障害と関連する小径神経障害については明らかでないため、DPNの病期と小径神経障害に影響を及ぼす因子を検討した。糖尿病患者を自覚症状、神経所見から1～5期に分類し、表皮内神経密度(IENFD)、CVR-R、NCSを比較検討した。IENFD、CVR-R、NCS各パラメータは病期の進行とともに有意に低下した。一方、DPNの初期においてもIENFDが低下している症例がみられた。また、IENFD、CVR-Rは痛みをとまなうDPN群で有意に低下していたが、一部の症例は痛みの自覚がなくてもIENFDやCVR-Rの低下をきたしていた。

DPNでは、病期の初期でNCS正常例の中にも小径神経障害が先行する例や、痛みの自覚なしに小径神経障害が進行している例が存在し、DPNの早期から小径神経障害が生じている可能性が考えられた。

A. 研究目的

痛みを呈する慢性疾患として最も頻度の高い病態が糖尿病性多発神経障害(DPN)であるが、我が国において、DPNの臨床病期に沿った治療ガイドラインは確立されていない。DPNの臨床病期と、痛みに関わる小径神経障害に影響を及ぼす因子を検討する。

B. 研究方法

当科通院中の糖尿病患者44症例を対象とし、痛みを含む自覚症状の問診、神経学的診察を行い、大径神経機能評価として神経伝導検査(NCS)を施行し、自律神経機能評価として心電図R-R間隔変動係数(CVR-R)を測定した。痛みに関わる小径神経障害を評価するために、対象症例全例において下腿外踝上10cmの部位で径3mmの組織生検針を用いて皮膚生検を施行し、PGP9.5抗体、collagen4抗体を用いて免疫染色を行い、表皮内神経繊維密度(IENFD)を計測した。全症例を「糖尿病性神経障害を考える会」が提唱するDPNの臨床病期分類に基づいて1～5期に分類し、糖尿病の臨床像、神経学的所見、IENFD(/mm)、NCS、CVR-R(%)、

痛みとの関連について病期毎に比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、文書にて対象者全員に研究内容を説明し、文書による同意を得たうえで実施した。

C. 研究結果

患者はDPNの臨床病期1期20人、2期6人、3+4期12人、5期6人に分類された。病期間で年齢、BMI、HbA1c、糖尿病罹病歴に有意差はみられなかった。IENFDは1期 13.8 ± 7.1 、2期 9.8 ± 15.2 、3+4期 3.0 ± 4.3 、5期 0.75 ± 1.3 ($p < 0.001$)、CVR-Rは1期 4.41 ± 2.64 、2期 3.09 ± 1.95 、3+4期 2.53 ± 1.64 、5期 1.33 ± 0.57 ($p = 0.004$)であった。またmedian、tibial、sural nerveのCMAP、MCV、SNAP、SCVはDPNの病期が進行するにつれ有意に低下し、F波潜時は有意な延長を認めた。しかしながら、IENFDは1期の約半数において低下し、2期以降は著明に低下している症例と軽度な低下にとどまっている症例に2極化した。CVR-Rも早期の病期から低下している症例を一部に認めた。

痛みの有無別の検討では、IENFD(痛みあり群

2.5±2.8 vs 痛みなし群 9.4±9.5、 $p=0.001$)と CV R-R (痛みあり群 1.62±0.43 vs 痛みなし群 3.56±2.43、 $p<0.001$)が低下していた。また、痛みの有無は糖尿病罹病歴 (痛みあり群 21.5±8.7 年 vs 痛みなし群 10.5±6.9 年、 $p=0.025$)、自律神経障害(痛みあり群 66.7% vs 痛みなし群 18.4%、 $p=0.027$)と関連した(表 1)。しかしながら、一部症例においては痛みの自覚や自律神経症状なしに IENFD や CV R-R が低下していた。

D. 考察

今回の検討では DPN の病期が進行するにつれて IENFD は低下し、有痛性神経障害において IENFD の有意な低下を認めた。しかしながら DPN 末期である 5 期においては高度な感覚鈍麻のため痛みを感じなくなっていると考えられた。痛みを伴う DPN 患者において CVR-R の有意な低下を認め、有痛性 DPN は自律神経障害を高頻度に合併することが示唆された。糖尿病患者では、DPN の臨床病期 1、2 期に分類され、NCS が正常である病初期の症例にも小径神経障害が先行する症例が存在し、また痛みの自覚症状がなくても小径神経障害が進行している症例が存在した。このことから、DPN の発症早期の段階から小径神経障害が生じている可能性が考えられた。

E. 結論

糖尿病性多発神経障害の臨床病期と IENFD、CVR-R、NCS 所見は有意な相関を認め、臨床病期 4 期までは有痛性神経障害の評価として IENFD が有効である可能性が考えられた。糖尿病における有痛性神経障害は、表皮内神経線維密度、自律神経障害と関連することが示唆された。

F. 健康危険情報

本研究の対象となった症例全例に健康危険は生じなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 出口尚寿, 有村愛子, 堂地ゆかり, 中村友紀,

宇都 正, 奥 寛子, 堀之内秀治, 有村公良, 高嶋博: 糖尿病性躯幹神経障害 6 症例の臨床像.

Diabetes Journal 39(1): 16-20, 2011

2) 出口尚寿: 糖尿病性神経障害の治療ー対症療法. *月刊糖尿病* 3(3): 77-87, 2011

3) 出口尚寿: 有痛性糖尿病性神経障害治療の新展開. *Medical View Point* 32(8): 3-4, 2011

2. 学会発表

1) 有村愛子, 出口尚寿, 宇都 正, 奥 寛子, 堂地ゆかり, 堀之内秀治, 高嶋 博: 治療後有痛性神経障害患者の臨床像と皮膚生検の検討. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌市, 2011 年 5 月 19 日

2) 堂地ゆかり, 堀之内秀治, 福岡忠博, 新名清成, 有村愛子, 宇都 正, 出口尚寿, 高嶋 博: 当院における糖尿病性足病変の臨床的検討 -切断例と非切断例の比較-. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌市, 2011 年 5 月 19 日

3) 有村愛子, 出口尚寿, 有村公良, 高嶋 博: 糖尿病性神経障害の臨床病期と皮膚生検, 神経伝導検査の関連. 第 17 回糖尿病性神経障害を考える会, 東京都, 2011 年 8 月 26 日

4) 有村愛子, 出口尚寿, 堂地ゆかり, 奥 寛子, 中島雅恵, 宇都 正, 堀之内秀治, 高嶋 博: 血糖コントロールにより表皮内神経密度の改善を認めた治療後有痛性神経障害の 1 例. 第 49 回日本糖尿病学会九州地方会, 福岡市, 2011 年 10 月 14 日

5) 出口尚寿, 高嶋 博: 有痛性糖尿病神経障害の病態と対策. 第 26 回日本糖尿病合併症学会, さいたま市, 2011 年 10 月 14 日

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

特記なし

表1. 痛みと神経学的所見との関連

	痛みあり	痛みなし	P value
IENFD (mean/mm)	2.5±2.8	9.4±9.5	0.001*
CVR-R (mean/%)	1.62±0.43	3.56±2.43	<0.001*
absence of ATR, %(n) [※]	83.3 (5)	63.2 (24)	0.320
decreased vibratory sensation, %(n) [※]	60.0 (6)	45.2 (19)	0.313
Sensory neuropathy, %(n) [※]	83.3 (5)	47.4 (18)	0.114
Autonomic neuropathy, %(n) [※]	66.7 (4)	18.4 (7)	0.027*
Motor neuropathy, %(n) [※]	33.3 (2)	10.5 (4)	0.182
abnormal NC in two or more nerve, %(n) [※]	100 (6)	65.8 (25)	0.104

t-test [※]Fisher's exact test

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

神経・筋サルコイドーシスにおける疼痛の評価

研究分担者 神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学

共同研究者 古賀道明、佐野宏徳、本田真也、尾本雅俊、清水文崇、小笠原淳一、川井元晴
山口大学大学院医学系研究科神経内科学

研究要旨 サルコイドーシスにおいて神経系の障害は 5-15%の症例で見られ、神経障害の中でも末梢神経障害をきたしやすいことが知られている。近年、サルコイドーシスで small fiber neuropathy が高頻度にみられることが報告され注目されている。small fiber neuropathy は疼痛やむずむず脚症候群など患者の生活の質をきたす原因となりやすいことが懸念されることから、本研究では、神経・筋サルコイドーシスにおける疼痛の頻度に関して、後方視的に検討を行った。その結果、神経・筋サルコイドーシス 9 例中 6 例 (67%) で疼痛を自覚しており、うち 3 例 (神経・筋サルコイドーシス症例の 33%) では神経障害に起因すると思われる疼痛であった (他の 3 例の疼痛は腰痛や関節痛など)。神経痛を伴う 3 例 (2 例が Probable、1 例が Possible の診断) は、いずれも疼痛で発症しており、疼痛部位には感覚障害を伴い末梢神経ないし脊髄由来と考えられた。神経・筋サルコイドーシスにおいて疼痛をきたす頻度が高く、その多くが末梢神経・脊髄障害由来であることが示唆された。

A. 研究目的

サルコイドーシスは、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が全身の複数の臓器に発生する原因不明の疾患である。神経系の障害は 5-15%の症例で見られ、神経障害の中でも末梢神経障害をきたしやすいことが知られている。近年、サルコイドーシスで small fiber neuropathy が高頻度にみられることが報告され、疼痛やむずむず脚症候群、自律神経障害などが神経サルコイドーシス症例において生活の質の低下に関与していることが懸念される。本研究では、神経・筋サルコイドーシスにおける疼痛の頻度に関して、後方視的に検討を行った。

B. 研究方法

2006 年から 2011 年までの間に当科に入院の上で神経・筋サルコイドーシスと診断した 9 例 (作田らの診断基準[脳神経 2006]で possible 以上) に関して、入院カルテと入院サマリーから疼痛の存在が示唆される症状・所見の有無を調査した。

(倫理面への配慮)

患者のプライバシーが侵害されないよう、十分配慮の上で研究を行った。

C. 研究結果

神経・筋サルコイドーシス 9 例中 6 例 (67%) で疼痛を自覚しており、うち 3 例 (神経・筋サルコイドーシス症例の 33%) では神経障害に起因すると思われる疼痛であった (他の 3 例の疼痛は腰痛や関節痛など)。神経痛を伴う 3 例 (2 例が Probable、1 例が Possible の診断) は、いずれも疼痛で発症しており、疼痛は「大腿外側部と足背に引きちぎられるような痛み」「胸背部に針でチクチク刺されるような痛み」などと表現されていた。また、疼痛部位には感覚障害を伴っており末梢神経ないし脊髄由来と考えられ、肺病変を伴っているのは 3 例中わずか 1 例のみであった。

D. 考察

神経・筋サルコイドーシスにおいて疼痛をきたす頻度が高く、その多くが末梢神経・脊髄障害由来であることが示唆された。本研究は後方視的な検討であり、その性状や強度、むずむず脚症候群・自律神経障害の合併の有無に関しては十分に検討できなかった。今後は前方視的に症例を取

集・調査することで詳細な臨床像を明らかとする
とともに、電気生理学的・病理学的所見との関連
を検討することで、神経・筋サルコイドーシスに
おける疼痛の発症メカニズムの解明に取り組む
予定である。

E. 結論

神経・筋サルコイドーシスにおいて疼痛をきた
す頻度が高く、その多くが末梢神経・脊髄障害由
来であることが示唆された

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu F, Sano Y, Takahashi T, Haruki H, Saito K, Koga M, Kanda T: Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (in press)
- 2) Koga M, Gilbert M, Takahashi M, Li J, Hirata K, Kanda T, Yuki N: GQ1b-seronegative Fisher syndrome: Clinical features and new serological markers. *J Neurol* (in press)
- 3) Kawai M, Shimizu F, Omoto M, Ogasawara J, Takahashi T, Kanda T: Neuromyelitis optica shows marked hypermetabolism in 18F-FDG positron emission tomography. *Clin Exp Neuroimmunol* (in press)
- 4) Shimizu F, Sano Y, Saito K, Abe MA, Maeda T, Haruki H, Kanda T: Pericyte-derived Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor Increase the Expression of Claudin-5 in the Blood-brain Barrier and the Blood-nerve Barrier. *Neurochem Res* 37: 401-409, 2012.
- 5) Kashiwamura Y, Sano Y, Abe M, Shimizu F, Haruki H, Maeda T, Kawai M, Kanda T: Hydrocortisone enhances the function of the blood-nerve barrier through the up-regulation of claudin-5. *Neurochem Res* 36: 849-855, 2011.
- 6) Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, Kanda T. A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 300: 19-22, 2011.
- 7) Sano Y, Kanda T. Isolation and properties of endothelial cells forming the blood-nerve barrier. *Methods Mol Biol* 686: 417-425, 2011.
- 8) Shimizu F, Sano Y, Haruki H, Kanda T. Advanced glycation end-products induce basement membrane hypertrophy in endoneurial microvessels and disrupt the blood-nerve barrier by stimulating the release of TGF- β and vascular endothelial growth

factor (VEGF) by pericytes. *Diabetologia* 54: 1517-1526, 2011.

- 9) Shimizu F, Sano Y, Abe M, Maeda T, Ohtsuki S, Terasaki T, Kanda T. Peripheral nerve pericytes modify the blood-nerve barrier function and tight junctional molecules through the secretion of various soluble factors. *J Cell Physiol* 226: 255-266, 2011.
- 10) Sano Y, Shimizu F, Kawai M, Omoto M, Negoro K, Kurokawa T, Fujisawa H, Suzuki M, Okayama N, Suehiro Y, Hinoda Y, Kanda T. p.Arg332Cys Mutation of NOTCH3 Gene in two unrelated Japanese families with CADASIL. *Intern Med* 50: 2833-2838, 2011.

2. 学会発表

- 1) Haruki H, Sano Y, Shimizu F, Nakata, Kanda T: Establishment of glio-vascular unit model to reveal of pathogenesis of neuromyelitis optica. The 63rd American Academy of Neurology Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, USA April 14, 2011.
- 2) Koga M, Kanda T, Yuki N: GQ1b-seronegative Fisher syndrome: serological study. Biennial Meeting of the Peripheral Nerve Society, Potomac, Maryland, USA. June 25-29, 2011.
- 3) Shimizu F, Sano Y, Takahashi Y, Haruki H, Kanda T: Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier. ECTRIMS, Amsterdam, Netherland, Oct 21-23, 2011.
- 4) Haruki H, Sano Y, Shimizu F, Nakata T, Kanda T: NMO sera and astrocyte cell death: an in vitro study. 5TH JOINT TRIENNIAL CONGRESS of the European and Americans committees for treatment and research in multiple sclerosis. Amsterdam, Netherland. October 20, 2011.
- 5) 川井元晴, 小笠原淳一, 古賀道明, 佐野泰照, 清水文崇, 神田 隆: 認知症患者への虐待に関するもの忘れ外来での対応. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011 年 5 月 18-20 日.
- 6) 古賀道明, 高橋正樹, 結城伸泰, 神田 隆: ギラン・バレー症候群発症におけるカンピロバクター・シアル化の意義. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋. 2011 年 5 月 18-20 日.
- 7) 小笠原淳一, 尾本雅俊, 清水文崇, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: 高齢発症の ANCA 関連血管炎ニューロパチーの臨床的特徴と治療選択. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011 年 5 月 16 日.
- 8) 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: 逆行性感覚神経伝導検査で振幅・速度が基準値内であった腓腹神経生検例の病理学的検討. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011 年 5 月 18-20 日.
- 9) 佐野泰照, 齋藤和幸, 清水文崇, 春木明代, 神

- 田 隆:アミロイドβ蛋白の血液脳関門を介した輸送機構の解析. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011年5月18-20日.
- 10) 清水文崇, 佐野泰照, 斎藤和幸, 春木明代, 前田敏彦, 安部真彰, 神田 隆: 視神経脊髄炎血清での血液脳関門破綻メカニズムの解析. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011年5月18-20日.
- 11) 春木明代, 佐野泰照, 清水文崇, 尾本雅俊, 安部真彰, 前田敏彦, 斎藤和幸, 神田隆: 抗AQP4抗体陽性患者血清によるアストロサイト細胞死とその機序について. 第52回日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011年5月18-20日.
- 12) 本田真也, 清水文崇, 藤川 晋, 尾本雅俊, 川井元晴, 神田 隆: 急性散在性脳脊髄炎を続発した肺炎球菌髄膜炎の61歳女性例. 第104回日本内科学会中国地方会. 山口, 2011年5月28日.
- 13) 尾本雅俊, 鈴木 諭, 川井元晴, 岩城 徹, 神田隆: C型肝炎治療のinterferon-α投与により顕在化したCNSループスの62歳男性剖検例. 第52回日本神経病理学会総会. 京都, 2011年6月2日.
- 14) 安部鉄也, 大石真莉子, 川井元晴, 小笠原淳一, 神田 隆: 広範な腕神経叢障害を認めた胸部出口症候群の18歳男性例. 第90回日本神経学会中国・四国地方会. 岡山, 2011年6月25日.
- 15) 大石真莉子, 川井元晴, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 神田 隆: 二相性の経過を示したポリオワクチン関連麻痺の38歳男性例. 第90回日本神経学会中国・四国地方会. 岡山, 2011年6月25日.
- 16) 田崎彩子, 中野雄太, 尾本雅俊, 川井元晴, 神田隆: 著明な手指の姿勢時振戦を特徴としたSMAⅢ型の24歳男性例. 第90回日本神経学会中国・四国地方会. 岡山, 2011年6月25日.
- 17) 廣重美和, 大石真莉子, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: 排尿障害を認めたビタミンB1欠乏症60歳男性例. 第90回日本神経学会中国・四国地方会. 岡山, 2011年6月25日.
- 18) 本田真也, 清水文崇, 尾本雅俊, 川井元晴, 神田 隆: 頭部MRIで複数個の病変の拡大をとらえたtumefactive multiple sclerosisの72歳男性例. 第90回日本神経学会中国・四国地方会. 岡山, 2011年6月25日.
- 19) 中野雄太, 清水文崇, 佐野泰照, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: 臨床症状と頭部MRI所見から自己抗体介在性辺縁系脳炎を疑い診断に至った64歳男性例. 第90回日本神経学会中国四国地方会. 岡山, 2011年6月25日.
- 20) 古賀道明, 神田隆, 結城伸泰: GQ1b-seronegative Fisher 症候群: 臨床像と新たな診断マーカー. 第22回日本末梢神経学会学術集会. 沖縄, 2011年9月2-3日.
- 21) 清水文崇, 佐野泰照, 安部真彰, 前田敏彦, 斎藤和幸, 春木明代, 松井尚子, 梶 龍兒, 神田隆: 多単性運動ニューロパチー血清が血液神経関門に及ぼす影響の解析. 第22回日本末梢神経学会総会. 沖縄, 2011年9月2-3日.
- 22) 古賀道明, 上田昌美, 楠 進, 神田 隆: ビッカースタッフ型脳幹脳炎における感染症の関与: ギラン・バレー症候群との差異. 第23回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2011年9月15-17日.
- 23) 春木明代, 佐野泰照, 清水文崇, 尾本雅俊, 安部真彰, 前田敏彦, 斎藤和幸, 神田隆: 抗AQP4抗体陽性患者血清によるアストロサイト細胞死とその機序について. 第23回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2011年9月15-17日.
- 24) 尾本雅俊, 鈴木 諭, 佐々木健介, 岩城 徹, 神田 隆: 多発性出血性梗塞, 細動静脈フィブリン血栓を認めた抗リン脂質抗体症候群の67歳女性剖検例. 第39回臨床神経病理懇話会, 第2回日本神経病理学会中国四国地方会. 岡山, 2011年10月29日.
- 25) 本田真也, 清水文崇, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 川井元晴, 神田 隆: 抗SRP抗体陽性筋炎の3症例. 第39回臨床神経病理懇話会. 岡山, 2011年10月29日.
- 26) 川井元晴, 大石真莉子, 安部鉄也, 清水文崇, 小笠原淳一, 古賀道明, 園生雅弘, 神田隆: 広範な障害を呈したtrue neurogenic thoracic outlet syndrome (TOS) の18歳男性例. 第41回日本臨床神経生理学会学術大会. 静岡, 2011年11月10日.
- 27) 本田真也, 清水文崇, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: 免疫グロブリン大量静注療法が奏功した抗SRP抗体陽性筋炎の55歳男性例. 第105回日本内科学会中国地方会. 米子, 2011年11月12日.
- 28) 佐野 宏徳, 中野 雄太, 尾本 雅俊, 小笠原 淳一, 古賀 道明, 川井 元晴, 神田 隆: 中心管拡張を呈した多発性硬化症の43歳男性. 第91回日本神経学会中国四国地方会. 高知, 2011年12月10日.
- 29) 田崎彩子, 中野雄太, 前田敏彦, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: Ganglionic AChR抗体陰性・muscle AChR抗体陽性であった急性自律性感覚性ニューロパチーの72歳女性例. 第91回日本神経学会中国・四国地方会. 高知, 2011年12月10日.
- 30) 廣重美和, 本田真也, 清水文崇, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 川井元晴, 神田 隆: 脳梁膝部を含む

多発性脳病変を認めた神経ペーチェット病の 66 歳男性例. 第 91 回日本神経学会中国・四国地方会. 高知, 2011 年 12 月 10 日.

- 31) 本田真也, 清水文崇, 古賀道明, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 川井元晴, 神田 隆:
- 32) 長期間にわたり脱髄を示唆する電気生理所見を呈した IgG 抗 GT1b 抗体強陽性ギラン・バレー症候群の 75 歳男性例. 第 91 回日本神経学会中国・四国地方会. 高知, 2011 年 12 月 10 日.

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

神経痛性筋萎縮症における臨床像と STIR-MRI 所見との対応の検討

研究分担者 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

共同研究者 福島 和広、日根野 晃代、森田 洋

信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

研究要旨 Short T1 inversion-recovery (STIR)-MRI を施行した神経痛性筋萎縮症(neuralgic amyotrophy: NA)患者 13 例中 7 例において罹患側の腕神経叢に異常信号を認め、本所見は診断に有用である可能性がある。罹患筋分布が近位筋優位の症例では腕神経叢上部に異常信号を認め、腕神経叢下部の異常信号を認める症例では遠位筋の罹患を来す傾向を認めた。6 例で上神経幹に異常信号を認め、本症において障害を受けやすい部位である可能性が示唆された。

A. 研究目的

神経痛性筋萎縮症 (neuralgic amyotrophy: NA) は一側上肢の肩甲帯や上腕の急性神経痛発作で発症し、疼痛が軽快した後に限局性の筋萎縮を生じる疾患であり、特発性腕神経叢炎の一臨床型と考えられている¹。発症早期における副腎皮質ステロイド投与や免疫グロブリン大量静注療法等の有効性を示唆する報告があるが²⁻⁴、頸椎疾患や肩関節疾患とも症候が類似しており、早期の診断が困難な症例も経験される。本研究では NA における short T1 inversion-recovery (STIR) - MRI 所見について、臨床像と対比して検討を行った。

B. 研究方法

過去 7 年間の期間内に神経痛性筋萎縮症と診断され、かつ頸部の冠状断 STIR-MRI が撮影されていた症例に関して、診療録をもとに臨床経過、神経生理検査所見、MRI 所見を検討した。本研究においては個人情報厳重に管理し、個人を特定する情報を公にしないよう十分に配慮した。

C. 研究結果

該当する患者は 13 例であり、全例が男性、年齢は 56.1±9.0 歳であった。利き手側の罹患が 38.5%、近位筋優位の罹患が 69.2%であった。13 例中 10 例 (76.9%) で神経痛発作に先行して罹患肢に対する何らかの機械的負荷の記載があった。13 例中 7 例

(54%) に腕神経叢の異常信号 (高信号) を認めた。STIR 異常信号を認めた 7 例 (陽性群) と認めなかった 6 例 (陰性群) において、年齢、罹患部位 (利き手側罹患の有無、罹患筋の分布)、受診時および経過観察終了時点の罹患肢の運動機能 (upper limb disability score: ULDS⁵) に有意差は認められなかった。発症から MRI 撮影までの期間に関しては陰性群において陽性例よりも長い傾向が見られたが、有意差は認めなかった。髄液所見は全例で正常であった。

陽性群において、STIR 高信号は全例で罹患側の頸部神経根と腕神経叢に認められた。その分布は C5 神経根ー上神経幹 (ー外側神経束) 4 例 (症例 1, 2, 3, 4)、C8 神経根ー下神経幹 1 例 (症例 5)、C6 神経根ー上神経管および C7, 8 神経根ー下神経幹 1 例 (症例 6)、C5, 6, 7, 8 神経根ー神経幹 1 例 (症例 7) であった。上神経幹優位に高信号を認めた 4 例 (症例 1, 2, 3, 4) は、いずれも肩甲帯筋を含む近位筋優位の筋萎縮・筋力低下を呈していた。下神経幹を含む異常信号を認めた 3 例中 2 例 (症例 5, 6) では遠位筋優位に、残る 1 例 (症例 7) では遠位・近位筋を含む筋萎縮・筋力低下を認めた。神経伝導検査では F 波の出現率低下や伝導速度低下を大部分の症例で認めたが、MRI 所見と関連付けできる一定の傾向は明らかではなかった。針筋電図検査では萎縮筋を中心に軽度の神経原性変化を認めた。上神経幹優位に異常信号を認めた 2 例 (症例 3, 4) は

同側の上肢に症状の再燃を認めた（症例4では再発に先行して罹患側のC4, 5デルマトームの帯状疱疹が認められた）。

D. 考察

本症の診断は特徴的な臨床経過と除外診断（頸椎疾患、肩関節疾患、絞扼性神経障害、悪性腫瘍の腕神経叢浸潤、種々の全身性ニューロパチー等）に基づく臨床診断であり^{1,6}、biomarker や特異的画像所見は十分に検討されていない。とりわけ頸椎症性神経根症の一部（頸椎症性筋萎縮症、cervical spondylotic amyotrophy: CSA）はNA と類似の臨床経過（先行する神経痛ー筋萎縮）を示す重要な鑑別疾患である。CSA では症候が特定の神経根症状として説明でき、通常はMRI、CT-myelogram 等の画像検査で神経根の圧迫が証明される。対してNA では、一般に上神経幹障害が想定される症例が多いが、支配筋全てが障害されることはなく、罹患筋分布は限局性・まだら状となり、感覚・運動障害の解離が見られることが多い^{1,7}。しかしながら、実地臨床上これら2疾患の鑑別が容易でない症例も経験される。

NA では、発症早期（1ヶ月未満）における副腎皮質ステロイド投与が疼痛の軽減や回復の促進に有用である可能性が示されているが^{2,8}、殆どの症例は慢性期に診断され¹、本検討でも全例が発症1ヶ月以上を経て受診している。本検討では検討されていないが、発症からMRI撮影までの期間が短いほどSTIR高信号が見られる傾向があったことから、本所見が早期（筋萎縮が出現する以前の神経痛期）の診断にも有用である可能性が推測される。今後は既に筋萎縮を生じた症例のみならず、急性期のMRI所見の検討や、筋萎縮の改善例でのMRI所見の変化も検討する必要がある。

頸部神経根や神経叢におけるSTIR-MRI高信号は、末梢神経の炎症や浮腫等を反映した所見と考えられ、一般に慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーや多単性運動ニューロパチー等の免疫介在性の炎症性ニューロパチーにおいて知られる所見であるが⁹⁻¹¹、本検討では過半数の症例で認められ、CSAの除外に有用である可能性がある。

NAの病因は不明であるが、複数の要因の関与が推測されている。第1の要因は腕神経叢の機械

的損傷であり、腕神経叢が本来有する構造的な脆弱性（可動性に富むこと）のため、労作や外傷機転等によりblood-nerve barrierの障害を生じやすいと考えられている。ここに第2の要因として何らかのautoimmune trigger（ウイルス感染、等）が加わることで腕神経叢炎を生じるとの機序が考えられている⁷。さらに近年、常染色体優性遺伝を示す家族性NAの複数家系において細胞骨格形成に関与するタンパクであるseptin-9の遺伝子異常が存在することが明らかとなり¹²、第3の要因として種々の遺伝的因子の関与も想定される。

本検討でも発症に先行した機械的負荷が多く、症例で認められた。腕神経叢上部は腕神経叢の中でも特に可動性が強いので機械的負荷を受けやすく、本症においても上神経幹障害が示唆される症例が多いことが指摘されているが⁷、本検討でのMRI所見とも良く合致する。Autoimmune triggerを示唆するエピソードの記載された症例は稀で、症例4のみであった（再発に先行して罹患肢の帯状疱疹を発症）。

また、近位筋優位例では腕神経叢上部に限局したSTIR異常信号を認めた。一方で、遠位筋罹患を認めた症例では腕神経叢下部に異常信号を呈する傾向が示唆された。このような画像所見と罹患筋分布との関連は腕神経叢の支配筋分布から理解が可能と考えられる。

本症の発症数は欧米では2-3/10万人とされているが⁷、潜在的には更に多数の患者が存在する可能性も推測される。本症は原因不明の上肢神経痛発作の鑑別疾患として広く認知される必要があり、同時に早期診断法の確立が望まれる。

E. 結論

STIR-MRI高信号所見はNAの診断に有用である可能性がある。罹患筋分布が近位筋優位の症例では腕神経叢上部に異常信号を認め、腕神経叢下部の異常信号を呈する症例では遠位筋の罹患を来す傾向を認めた。上神経幹が高信号を呈する症例が多く、うち2例で再発を認め、本症において障害を受けやすい部位である可能性がある。

<文献>

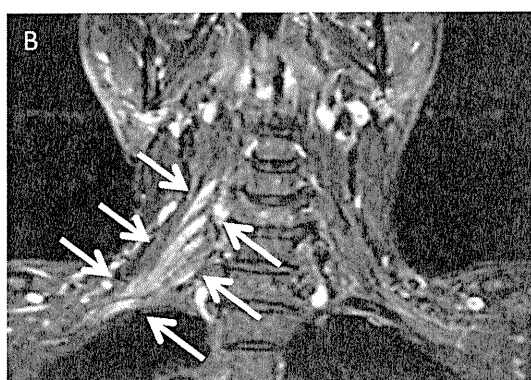
1. van Alfen N, van Engelen BG. The clinical

- spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 129:438-50, 2006.
2. van Eijk JJ, van Alfen N, Berrevoets M, van der Wilt GJ, Pillen S, van Engelen BG. Evaluation of prednisolone treatment in the acute phase of neuralgic amyotrophy: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:1120-4, 2009.
 3. Moriguchi K, Miyamoto K, Takada K, Kusunoki S. Four cases of anti-ganglioside antibody-positive neuralgic amyotrophy with good response to intravenous immunoglobulin infusion therapy. *J Neuroimmunol* 238:107-9, 2011.
 4. Nakajima M, Fujioka S, Ohno H, Iwamoto K. Partial but rapid recovery from paralysis after immunomodulation during early stage of neuralgic amyotrophy. *Eur Neurol* 55:227-9, 2006.
 5. Nobile-Orazio E, Meucci N, Barbieri S, Carpo M, Scarlato G. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 43:537-44, 1993.
 6. Kuhlbaumer G, Stogbauer F, Timmerman V, De Jonghe P. Diagnostic guidelines for hereditary neuralgic amyotrophy or hereditary familial neuritis with brachial plexus predilection. On behalf of the European CMT Consortium. *Neuromuscul Disord* 10:515-7, 2000.
 7. van Alfen N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nature reviews Neurology* 7:315-22, 2011.
 8. van Alfen N, van Engelen BG, Hughes RA. Treatment for idiopathic and hereditary neuralgic amyotrophy (brachial neuritis). *Cochrane Database Syst Rev* CD006976, 2009.
 9. Sureka J, Cherian RA, Alexander M, Thomas BP. MRI of brachial plexopathies. *Clin Radiol* 64:208-18, 2009.
 10. Tazawa K, Matsuda M, Yoshida T, et al. Spinal nerve root hypertrophy on MRI: clinical significance in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Intern Med* 47:2019-24, 2008.
 11. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol* 48:919-26, 2000.
 12. Kuhlbaumer G, Hannibal MC, Nelis E, et al. Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat Genet* 37:1044-6, 2005.
- F. 健康危険情報
なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
Ko-suke Naito, Kazuhiro Fukushima, Seiko Suzuki, Motoi Kuwahara, Hiroshi Morita, Susumu Kusunoki, Shu-ichi Ikeda: Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairments of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. *Intern Med.* (in press).
 2. 学会発表
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局限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. 日本神経学会学術総会、名古屋市、5月20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。

表. STIR-MRI 高信号を認めた7症例

症例	年齢/性	職業	発症に先行した機械的 負荷	萎縮筋の分布	MMT4以下の筋	MRI 高信号部位
1	55/男	左官業者	左官業	肩甲帯筋、上腕	棘上・下筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋	C5～上神経幹～外側神経束
2	74/男	ホテル経営者、調理師	記載なし	肩甲帯筋、上腕	三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋	C5～上神経幹
3	49/男	会社役員	自家用車のタイヤ交換	肩甲帯筋	棘上・下筋、三角筋、広背筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腕橈骨筋、円回内筋、回外筋、尺側手根伸筋	C5～上神経幹
4	62/男	会社社長	土木作業	肩甲帯筋	棘上・下筋、三角筋、上腕二頭筋、腕橈骨筋、指関節伸筋群	C5～上神経幹
5	57/男	ホテル経営者	家具の運搬	肩甲周帯筋、上腕、<前腕、手内筋	三角筋、上腕三頭筋、回外筋、円回内筋、手関節屈・伸筋群、指関節屈・伸筋群、母指内転筋、背側骨間筋、小指外転筋	C8～下神経幹
6	42/男	食品工場作業員	片手で1kg程度の物品を扱う作業	前腕	指関節屈筋群	C6～上神経幹、C7、C8～下神経幹
7	67/男	無職	ゴルフで肩を捻った	肩甲周帯筋、上腕、<前腕、手内筋	三角筋、円回内筋、手関節伸筋群、指関節屈筋群、背側骨間筋、小指対立筋	C5、6、7、8～神経幹

図. STIR-MRI



A: 症例1
B: 症例7

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

四肢の疼痛で発症した悪性リンパ腫 3 例の臨床病理像

研究分担者 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

共同研究者 永松清志郎*、田澤浩一*、中村昭則*

*信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

研究要旨 悪性リンパ腫にともなう末梢神経障害にはリンパ腫の直接浸潤、傍腫瘍症候群、腫瘍細胞による塞栓症などがあるが、直接浸潤する場合 Neurolymphomatosis と呼ばれる。今回四肢の疼痛から末梢神経障害を呈し、Neurolymphomatosis の診断に至った症例について検討した。

A. 研究目的

末梢神経障害を初発症状として悪性リンパ腫の診断に至った症例について検討した。

B. 研究方法

2010 年から 2011 年に当科で診療した末梢神経障害を初発症状とした悪性リンパ腫 3 例について経過、検査所見、画像所見について検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報保護に配慮した。

C. 研究結果

症例1は77歳男性、右上肢の疼痛で発症し1年6ヶ月後にDiffuse large B cell lymphomaと診断。症例2は61歳男性、四肢の疼痛で発症し、4ヶ月後にDiffuse large B cell lymphoma と診断。症例3は55歳女性、右下肢の疼痛で発症し、1年9ヶ月後 Diffuse large B cell lymphomaと診断。全ての症例で四肢のしびれ感で発症しており、進行に伴い筋萎縮、筋力低下を認めた。血清可溶性IL-2レセプターは1000U/ml以上に上昇していた。髄液検査では蛋白上昇を認め、1例でClass Vの異型細胞を認めた。神経生理検査ではNCVは正常で、CMAPは低下していた。症例2, 3ではMRI STIR法で頸髄神経根から腕神経叢の肥厚を認め、PET-CTで同部位への異常集積を認めた。

D. 考察

Neurolymphomatosis の確定には生検が必要であり、初発症状から診断に数か月から1年以上の経過を要した。PET-CT、MRI STIR 法は病変の検出に有用であった。

E. 結論

疼痛を伴う緩徐進行性の末梢神経障害でも、鑑別に悪性リンパ腫を考慮する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

[Ⅲ] 研究成果の刊行に関する一覧表