

and lower limb muscles during the landing-to-jump movement. Eur J Appl Physiol. 2012 Jun;112(6):2223-32

- 6) Nakazawa K, Obata H, Sasagawa S. Neural control of human gait and posture. J Phys Fitness Sports Med, 1(2): 263-269,2012
- 7) 中澤公孝、「5.6 運動と神経」、健康・運動の科学、pp.154-162、田口貞義監修、小野寺孝一、山崎先也、村田 伸、中澤公孝編、講談社、2012
- 8) Ogawa T, Kawashima N, Ogata T, Nakazawa K. Limited transfer of newly acquired movement patterns across walking and running in humans. PLoS One. 2012;7(9):e46349

2. 学会発表

- 1) Nakazawa K. Effects of peripheral sensory information on corticospinal and spinal reflex excitabilities during robotically assisted stepping 2012 Annual Assembly of Liaoning Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, 2012.6.15-17, Shenyang, China

- 2) 中澤公孝、歩行ニューロリハビリテーションの基礎、鹿教湯神経脳科学セミナー、2012年9月1日、鹿教湯
- 3) 中澤公孝、ロボットによる他動運動が脊髄反射と皮質脊髄路興奮性に与える影響、FES 研究会、日本生体医工学会・専門別研究会「ニューロリハビリテーション・ロボティクス研究会」、岡山理科大、2012.2.12、岡山
- 4) 中澤公孝、高齢者・障害がある人の歩行と健康、高齢者の口と身体健康づくりフォーラム、～食べる と 歩く～、2012.3.1、所沢
- 5) 中澤公孝、免荷歩行トレーニングの神経生理、日本臨床神経生理学会、シンポジウム11:歩行の神経生理と治療戦略、2012.11.9、東京

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

整形外科関連疾患におけるバイオマーカーpNF-H値に関する研究

研究分担者 筑田 博隆 東京大学医学部附属病院 整形外科教室 講師

研究要旨

近年、神経科学領域で注目されている脊髄可塑性の科学的根拠に立脚した神経リハビリテーション（neurorehabilitation）方法の体系化において、適応症例の選別法についての基礎基盤構築を目指す。本研究では、脊髄における組織破壊に由来する微量物質（バイオマーカー）を組織損傷の程度を推測する指標として用いるアプローチを検討している。これまで pNF-H は脊髄損傷や外傷性脳損傷において末梢血液中で上昇することが知られていたが、脊髄損傷に合併する可能性のある他の整形外科関連疾患での値についてはほとんど報告がない。本分担研究では慢性疾患を含め整形外科領域での神経症状を呈する症例における血液および脳脊髄液中の pNF-H 濃度の測定を試みた。

検討した 228 検体の中での全般的な傾向として、pNF-H は脳脊髄液中においてより高濃度で、かつ高頻度で検出されることが示された。疾患としては腰部脊柱管狭窄症や腰椎椎間板ヘルニアといった馬尾神経（末梢神経）の障害においても脳脊髄液中で pNF-H が上昇することが一部の症例で観察された。またこうした症例での末梢血 pNF-H は多くの症例で陰性であった。また慢性的な圧迫性脊髄症においては数は少ないものの末梢血中では pNF-H が検出されない傾向が示された。

脊髄損傷に罹患する年齢層は近年高齢化しており、受傷前に腰椎・頸椎にそれぞれ疾患を有する症例が少なからず存在する。本研究から得られたデータはこうした症例において pNF-H が脊髄損傷の重症度評価にどの程度有用であるかを知るうえで貴重な資料となる。

A. 研究目的

神経損傷に伴って末梢血液・脳脊髄液中に漏出する神経細胞由来のタンパク質をバイオマーカーとして定量評価することで、神経損傷の程度を評価する試みが進められている。Phospho-neurofilament high molecule (pNF-H) は2005年にShawらによってバイオマーカーとして提唱され、2012年に上野、緒方らによってヒト脊髄損傷の重症度判定における有用性が報告されている。

これまで血中pNF-Hは脊髄損傷の他に外傷性脳損傷、くも膜下出血、遷延性熱性けいれんにおいて上昇することが報告されている。pNF-Hはもともと神経軸索を構成する細胞骨格タンパクであり、中枢神経（脳・脊髄）および末梢神経に存在するものである。したがって、可能性としてはあらゆる軸索変性・損傷を含む病態でpNF-Hが上昇する可能性がある。

脊髄損傷は予期せず生じる外傷であり、個々の症例が背景に様々な合併症を有することが臨床現場ではしばしば観察される。特に本邦においては脊髄損傷の罹患年齢はかつての若年性にピークを持つ一峰性から、高齢層にピークを持つ二峰性あるいは高齢をピークとする一峰性へのシフトしつつある。こうした高齢層が有する合併症には骨関節の加齢性変化に伴う変性疾患、さらにそれに続発する神経症状が少なからず存在する。

バイオマーカーpNF-Hを脊髄損傷の重症度評価

として用いる場合、その値に影響を及ぼしうる要因を確認することは、値の過大評価を避ける意味でも重要となる。しかしながらこれまでの報告では整形外科執権におけるpNF-H値の報告はない。

今回我々は整形外科病棟に入院する症例より脳脊髄液・血液サンプルを取得し、整形外科関連領域の疾患におけるpNF-Hの動態を評価することを試みた。

B. 研究方法

1) 症例

東京大学医学部附属病院整形外科病棟に検査・加療のため入院する症例で、サンプル採取に同意が得られた症例。血液・脳脊髄液サンプルは診療上採取したサンプルから血液の場合3mL、脳脊髄液の場合は0.5mLをそれぞれpNF-H測定用に分注して用いた。本研究は国立障害者リハビリテーションセンターおよび東京大学医学部附属病院のそれぞれの倫理審査委員会の承認を得て実施された。

2) pNF-H値の測定

血液サンプルは血清分離した後に利用、脳脊髄液はそのまま測定に用いた。

測定までの期間、サンプルは凍結保存され、再凍結・融解は行わなかった。

測定は抗原抗体反応を用いたELISA法を用いた。実際にはViovendor社から販売されている市販のELISAシステムを用いた。測定にあたっては民間

検査会社での受託測定とした。

得られたpNF-Hと臨床診断名、サンプルが採取された時期を照合し、解析を行った。

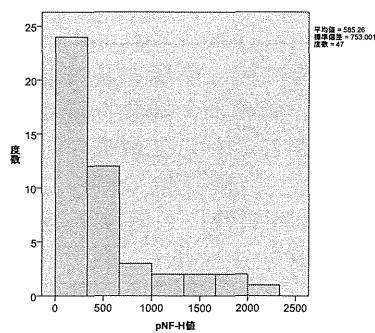
C. 研究結果

1) 測定した症例数と内訳

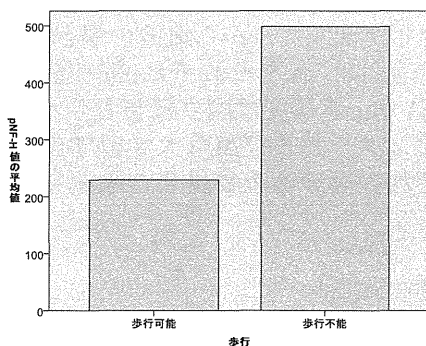
平成24年度はのべ228検体の血液(138検体)あるいは脳脊髄液サンプル(90検体)の解析を行った。その中で腰部脊柱管狭窄症の症例が、血液検体23、脳脊髄液検体50と最も多かった。慢性疾患である頸髄症の検体は血液検体13、脳脊髄液検体5であった。脊髄損傷の検体は血液検体11であった。今回検体を得た症例はなんらかの神経病変を有するあるいは疑いがある症例が大多数を占めていたが、その中で神経症状を持たない側弯症の症例からの脳脊髄液検体が4件含まれていた。

2) 血液サンプルのpNF-H値

血液サンプルの中でpNF-Hが陽性(71pg/ml以上)を示したのは41.2%だった。脊髄損傷との合併がみられる、腰部脊柱管狭窄症や慢性脊髄圧迫症例では陽性率は低かった。全体の陽性サンプルの中で値分布を以下に示す

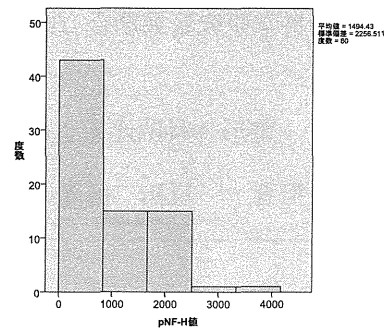


さらに、検体採取時に歩行が可能であった症例を歩行可能、歩行できない状態だった症例を歩行不能例として両群間のpNF-H値の平均を以下のグラフに示す。



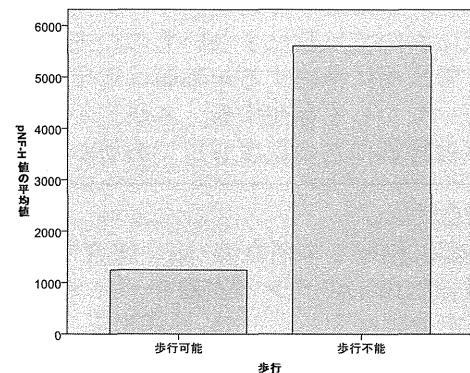
2) 髄液サンプルのpNF-H値

一方、髄液サンプルでは96%の検体でpNF-Hを検出し、その分布は以下の通りであった。また、5000pg/ml以上の高値を示す症例も5例存在した。



腰部脊柱管狭窄症例は血中pNF-Hは陰性の症例がほとんどだったが、髄液中ではほとんどの検体でpNF-Hが検出された。また、神経症状のない特発性側弯症の検体ではpNF-Hは陰性だった。

次いで歩行の可能・不能で二群に分けて比較した場合の脳脊髄液中のpNF-H平均値は以下のグラフのようになった。



D. 考察

軸索損傷バイオマーカーpNF-Hはこれまで脊髄損傷、外傷性脳損傷などの臨床報告はあるが、多岐にわたる整形外科疾患に関する調査についてはこれまで報告がない。

今回の調査では高齢者の罹患率の高い腰部脊柱管狭窄症の症例でも髄液中のpNF-H値が高値になるなど、高齢化する脊髄損傷症例でのpNF-H値の解釈について示唆に富む結果となった。

これまでの髄液中の濃度は血中よりも高濃度であることが報告されている。今回、髄液サンプルと血液サンプルは必ずしも同じ症例から同時にとられているわけではないが、全体的な傾向として髄液中のpNF-H値が高い傾向が見られた。歩行機能の状態によって2群に分けた解析では、歩行不能症例の血中pNF-H値が約500pg/mlであったのに比較し、脳脊髄液中では5000pg/ml程度であり、両者の間にはおよそ10倍の開きがあることが分かった。今後、どのような状況でこの脳脊髄液/血中濃度比が変化するかを検証する必要がある。

今回は入院患者を対象とした調査であり、なんらかの神経症状を有する症例が大多数を占めた。

その中で脳脊髄液中のpNF-Hの陽性率は非常に高く、この検査の感度の高さを示唆している。一方で、症状的にも病態的にも神経障害のない特発性側弯症の5症例において、いずれも脳脊髄液中のpNF-Hが陰性であったことは、この検査の特異度が優れていることを示唆している。

E. 結論

神経軸索損傷バイオマーカーpNF-Hは整形外科領域で遭遇する多くの神経疾患において脳脊髄液中で陽性となり、一部は血中でも検出されていることが明らかとなった。今後、脊髄損傷患者での重症度判定に用いるときはこうした合併症の有無を念頭にpNF-H値を判断する必要がある。また、脳脊髄液中の濃度と血中濃度との開きも大きいことから、今後そのメカニズムの解析が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, Ohe K, Fushimi K, Tanaka S. Emerg Med J. 2013 Feb 28. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 非骨傷性頸髄損傷に対する早期手術と待機治療のランダム化試験: OSCIS試験デザインと概要, 第47回日本脊髄障害医学会, 2012. 10. 25、静岡

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

第47回日本脊髄障害医学会

非骨傷性頸髄損傷に対する
早期手術と待機治療のランダム化試験
OSCIS試験デザインと概要

東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科

筑田博隆

非骨傷性頸髄損傷

- 骨折・脱臼なし
- 頸髄損傷の60-70%
- 脊柱管狭窄
 - spondylosis
 - OPLL



非骨傷性頸髓損傷の治療

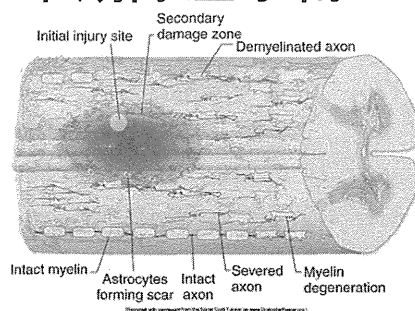
- 自然回復
- 保存的治療
- 治療成績:

満足できるレベルでない



早期除圧手術は有効か？

早期除圧手術



周囲組織のsecondary injuryを低減

「麻痺の回復を促進する」

Fehlings MG PLoS One 2012

脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頸髄損傷に対する
早期手術と待機治療のランダム化比較試験

OSCIS試験

Optimal treatment for Spinal Cord Injury associated with cervical
canal Stenosis (OSCIS) study

日整会プロジェクト研究
厚労省班会議多施設共同研究

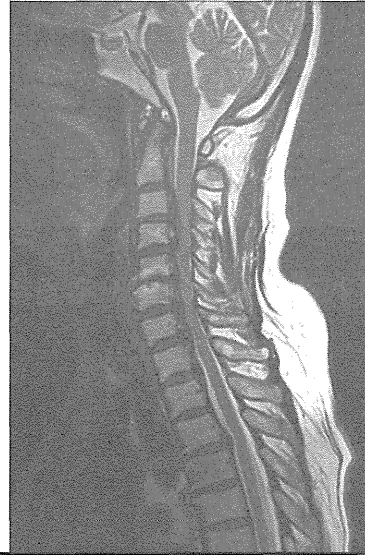
OSCIS試験の目的

- ・早期手術群 (搬送後24時間以内の手術)
- ・待機治療群 (2週間以降の手術)

どちらが麻痺の回復が
よいかを明らかにする

OSCIS試験の対象

- 20-79歳
- 骨傷(骨折・脱臼)なし
- ASIA C
- 脊柱管狭窄あり

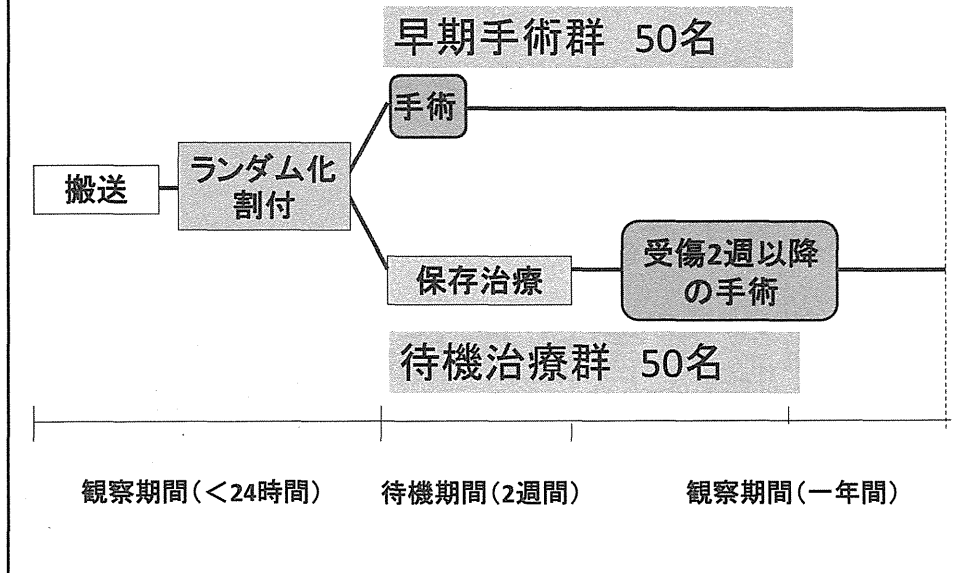


層別化因子

- OPLL
- 高度狭窄(SAC<50%)
- ステロイド使用
- 受傷前の脊髄症



試験のながれ



主要評価項目

受傷一年後の麻痺の改善

- ASIA motor score
- SCIM (spinal cord independence measure)
- 屋外歩行自立者の割合

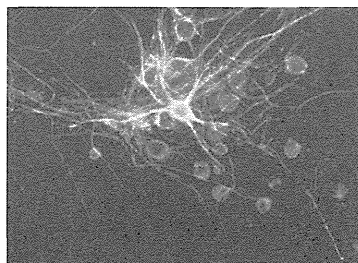
副次評価項目

- 獲得した歩行レベル(WISCI)
- QOL (SF36, EQ-5D)
- 神経障害性疼痛(NPSI)

バイオマーカー

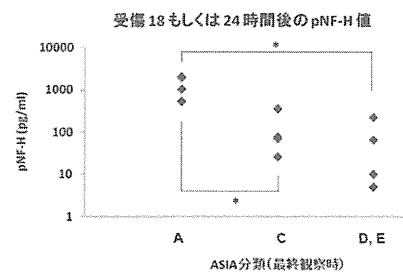
pNF-H (phospho-neurofilament heavychain)

脊髄のダメージを定量化



Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a biomarker of the efficacy of minocycline therapy for spinal cord injury

T Ueno^{1,2,3}, Y Ohno^{1,2,4}, J Ito^{1,2}, S Hoshikawa¹, S Yamamoto¹, K Nakamura², S Tanaka², M Akai¹, Y Tobimatsu² and T Ogata¹



緒方徹ら 日整会基礎2010

現在の参加施設

- 東京大学
- 都立墨東病院救急救命センター
- 都立多摩総合医療センター
- 埼玉医科大学総合医療センター
- 関東労災病院
- 大阪大学
- 関西労災病院
- 星ヶ丘厚生年金病院
- 今給黎総合病院
- 北海道中央労災病院せき損センター
- 国立病院機構大阪南医療センター
- 和歌山県立医科大学
- 浜松医科大学
- 久留米大学
- 自治医科大学
- 国立病院仙台医療センター
- 杏林大学
- 東京医科大学
- 千葉大学
- 東京医科歯科大学
- 弘前大学
- 富山大学
- 鹿児島大学
- 慶應義塾大学
- 東海大学
- 君津中央病院
- 日本大学
- 自治医科大学さいたま医療センター
- 倉敷中央病院
- 聖マリアンナ医科大学
- 名古屋大学

日本の全症例の
1割をカバー

参加施設募集中

oscis-core@umin.ac.jp

亜急性期脊髄損傷でのバイオマーカー・重症度追跡研究

研究分担者 金子 慎二郎 村山医療センター整形外科 医長

研究要旨

脊髄損傷患者に対する歩行訓練方法の最適化にあたっては、精度の高い予後予測体系の確立が必須である。本研究では血液バイオマーカー・画像検査によって急性期から亜急性期の症例に対し、その歩行機能予後を推定することを試みている。実際には初期の評価が妥当であったか、どのような臨床状況が推定された予後と実際の経過を乖離させるかについて照合する作業が必要となる。

脊髄損傷は予期できない外傷性疾患であることから、その初期治療は救急搬送された医療施設で行われ、その後リハビリテーションのために二次病院へと引き継がれていくことになる。このように加療にあたる病院が変わっていくために個々の症例を初期から受傷 1 年後まで追跡調査することはしばしば困難である。

こうした課題を解決するために、初期からの患者登録とフォローアップを行う体制を整備するとともに、簡便でかつ必要な情報を充分得られる調査票の作成が必須と考えられる。本分担研究では本年度、症例フォローアップ体制構築と調査票の作成を行った。

A. 研究目的

脊髄損傷患者に対する歩行訓練方法の最適化にあたっては、精度の高い予後予測体系の確立が必須である。本研究では血液バイオマーカー・画像検査によって急性期から亜急性期の症例に対し、その歩行機能予後を推定することを試みている。実際には初期の評価が妥当であったか、どのような臨床状況が推定された予後と実際の経過を乖離させるかについて照合する作業が必要となる。

急性期に完全麻痺で入院した症例であっても、ある程度四肢が動く不全麻痺に回復する例や、歩行不能症例が独歩可能になる症例も少なくない。歩行のリハビリテーションに新たな技術を導入する際、スタンダードな訓練方法で歩行機能獲得まで回復する症例と、それだけでは回復が困難な症例が混在した状態で取り扱うことは、訓練の有効性を検討する上で大きな障壁となる。こうした点からも正確な予後予測は重要であると考えられる。

脊髄損傷は予期できない外傷性疾患であることから、その初期治療は救急搬送された医療施設で行われ、その後リハビリテーションのために二次病院へと引き継がれていくことになる。このように加療にあたる病院が変わっていくために個々の症例を初期から受傷 1 年後まで追跡調査することはしばしば困難である。

こうした課題を解決するために、初期からの患者登録とフォローアップを行う体制を整備するとともに、簡便でかつ必要な情報を充分得られる調査票の作成が必須と考えた。

B. 研究方法

1) 調査票の作成

これまで脊髄損傷の機能評価に使用されてきた機能評価系を整理し、本研究の目的に合致する

評価方法の選別を行った。

また、文献検索を行い、これまでの報告で脊髄損傷の予後予測に有用とされる予後予測因子を収集した。

これらの情報を総合して、pNF-Hによる予後推定系の確認を行うための調査票を作成した。

2) 調査体制の整備の検討

脊髄損傷の予後を確定するには最低でも 6 か月のフォローアップが必要となり、急性期病院から転院した際の個々の症例の詳細な臨床情報の確認は必ずしも容易でない。こうした問題を踏まえ、今後予後推定の研究を実施する上での有効な体制について検討した。

C. 研究結果

1) 調査票の作成

過去の論文報告からは下肢の知覚の有無が長期的な歩行機能の予後に関連することが報告されている。

また、歩行機能の評価法としてはWISCIが広く用いられていることが明らかとなった。

2) 調査体制の整備

回復期の医療施設の情報だけでは急性期の血液バイオマーカーや臨床像のデータが欠損する。したがって、本調査には急性期病院と回復期に相当する医療施設との連携によるフォロー体制が必要となる。

国立障害者リハビリテーションセンターと村山医療センターはともに首都圏の西部に位置し、それぞれ年間 50 例程度の亜急性期の脊髄損傷の受け入れがある。そこで両施設の医療相談室と連携を取り、どのような病院からの転院依頼が多いかの情報収集を行った。その結果、紹介件数の

80%は紹介件数の上位10病院からの依頼であることが分かった。すなわち、こうした連携関係の深い急性期医療施設との連携を図ることで、脊髄損傷者の急性期から亜急性期の情報を詳細に得ることができると考えられた。

D. 考察

脊髄損傷の予後調査は複数の病院が関連し、関わる医療従事者も多い。特に初期治療にあたる施設は救急医療施設であり、臨床スタッフがデータ収集に割ける時間は多くはない。したがって、膨大な量の神経学的所見、あるいはQOL評価を行うことは困難である。したがって、今回の調査においては目的に即して必要最小限の記録事項を含む調査票を作成した。

E. 結論

今後、作成した調査票を用いての急性期データ収集と予後評価を実施することで、既存よりも正

確な予後推定体系を構築することが期待される。

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

2. 学会発表

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

バイオマーカーpNF-H研究：XXX病院 院内用チャート					
Case No.			姓・名(イニシャル)		
病院ID			主治医		
備考					
受傷日時	平成	年	月	日	時ごろ
診断名					
受傷起点					
合併症					
経過(治療内容)	ステロイド使用の有無：				
	手術の有無、時期、内容：				
	その他特筆すべき点：				
神経症状経過(脊髄損傷の場合)					
	評価推奨時期	Day 0 (受傷当日)	Day 3	Day 14	一年後
	実際の評価実施日	月 日	月 日	月 日	月 日
	ASIA 分類				
	ASIA運動スコア				
	ASIA感覚スコア				
	WISCI				
採血時期	採血推奨時期	24 (±6) hr	72 (±6) hr	その他	その他
	採血実施日時	月 日 時	月 日 時	月 日 時	月 日 時
備考					

痛みと神経リハビリテーション

研究分担者 住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 医療機器管理部 講師

研究要旨

脊髄損傷後には運動麻痺だけでなく神経障害性疼痛を発症し、痛みが患者のQOLを低下させる大きな要因となる。しかし、脊髄損傷後疼痛は薬物療法の抵抗性を示すことが珍しくなく、侵襲的な治療ではあるが脊髄損傷部よりも上位脊髄を電気刺激する脊髄刺激療法が行われる。ただし、脊髄刺激療法は必ずしも有効ではなく、またその鎮痛機序もいまだ十分に解明されていない。本研究では、脊髄刺激療法の脊髄損傷後疼痛に対する有用性を検証するとともにその鎮痛機序を解明し、さらに有用な神経リハビリテーション治療の開発の基盤とする。

①脊髄刺激療法はパーキンソン病などの神経変性疾患に伴う運動障害に対しても有効な可能性が示されている。脊髄損傷後不全麻痺と神経障害性疼痛患者を対象に脊髄刺激療法施行時の下肢運動を3次元モーションキャプチャーで記録し姿勢制御への影響と筋痙縮を評価した。その結果、脊髄刺激療法によって疼痛（NRS8→5）に改善し、座位からの立ち上がり動作の分析では、SCS施行前には5.5±0.5秒を要したがSCS後には4.0±0.1秒（Wilcoxon test: $P<0.05$ ）に短縮した。さらに、SCS使用時は骨盤と体幹のアライメントが10.0±6.8°前傾（Wilcoxon: $P<0.05$ ）し歩行姿勢が改善し、痙縮（modified Ashworth scale 2→1）も改善した。脊髄刺激療法は脊髄損傷に伴う疼痛だけでなく運動障害も改善する可能性が考えられる。

②腕神経叢引き抜き損傷後上肢麻痺で肋間神経-筋皮神経移行術を受けている患者に対して、損傷腕神経叢を標的とした頸椎での脊髄刺激療法と移行肋間神経を標的とした胸椎での脊髄刺激療法を実施した。脊髄視床路を上行する痛覚・温冷覚は消失していたが患肢への粗雑な触覚は胸部（移行した肋間神経が本来支配している感覚領域）に知覚し、脊髄刺激療法によって粗雑な触覚の知覚内容に変化はなかった。後索内側毛帯路を上行する精密な触覚と振動覚は消失していたが患肢の手肘関節の他動運動は知覚できたが、頸部脊髄刺激療法によって患肢深部知覚は消失した。したがって、脊髄刺激療法は脊髄後索を刺激していると考えられる。脊髄後索を上行する深部知覚は一次体性感覚野だけでなく一次運動野にも直接的に神経線維結合を持ち、脊髄刺激療法の鎮痛機序として脊髄を介した一次運動野の刺激が関連する可能性が考えられる。

A. 研究目的

脊髄損傷後疼痛などの神経系の障害時には、求心路遮断による神経障害性疼痛だけでなく痙性や筋攣縮などの不随意運動に伴う侵害受容性疼痛の病態が混在し、患者の生活の質（Quality of Life : QOL）が大きく損なわれる。さらに、疼痛だけでなく痙性などの不随意運動による運動障害が日常生活動作（Activities of daily living : ADL）を低下させるため、その治療も重要である。脊髄損傷後疼痛の治療では薬物療法が選択されるが治療抵抗性であり、さらなる治療戦略の開発が求められる。これまで我々は視覚刺激を用いた神経リハビリテーション治療の開発を進めてきたがまだ効果は十分ではなく現存の治療とのコンビネーション治療を必要と

する。脊髄損傷後疼痛に対する治療法の中でも脊髄刺激療法は神経障害性疼痛だけでなく侵害受容性疼痛や運動障害（痙縮）にも効果が期待できるため頻用されるが、その治療機序は依然として解明されておらず、また脊髄損傷後疼痛患者に対する脊髄刺激療法の運動機能への影響は十分に評価されていない。そこで、新たな脊髄損傷後疼痛に対する神経リハビリテーション治療の開発基盤や併用療法として脊髄刺激療法に注目して評価を行った。

B. 研究方法

①研究対象は東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンターを受診した60歳代男性の脊髄変性患者。

腰痛、両下肢痛とともに両下肢の不全麻痺を呈した。第8胸椎レベルで脊髄刺激療法を実施し、実施中の痛みの評価 (numerical rating scale: NRS) と下肢痙性 (modified Ashworth Scale)、身体に30〜50個の反射性の球状マーカーを取り付け、それを複数の赤外線カメラと光学カメラで観測し、検出された映像中のマーカー位置を三次元再構成してマーカーの三次元位置を得る光学式動作分析システム (モーションキャプチャ) を用いて日常生活動作を3回ずつ行わせ下肢と腰部の運動を評価した。得られたデータはWilcoxon signed-rankテストで統計解析し $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

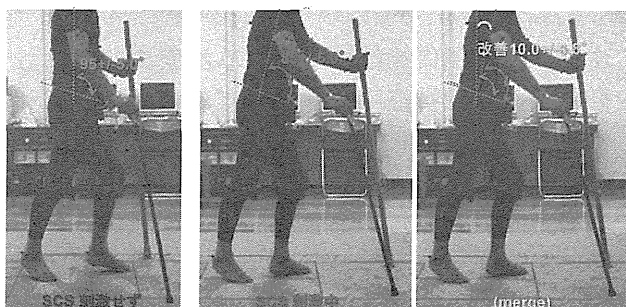
②研究対象は東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンターを受診した50歳代女性の左完全型腕神経叢引き抜き損傷後疼痛患者。受傷直後の左上肢は完全麻痺であったが、当院受診時までに第4,5,6肋間神経と筋皮神経の移行術を受けており、肘関節の屈曲は行えていた。左肘関節以遠の灼熱痛を知覚しており、第2頸椎レベルでの脊髄刺激療法と第3胸椎レベルでの脊髄刺激療法を行った。脊髄刺激療法施行時と非施行時の患肢体性感覚の知覚検査を行った。

(倫理面への配慮)

患者から同意を得て調査を実施した。調査内容は東京大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。

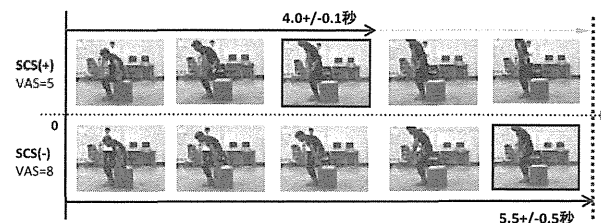
C. 研究結果

①脊髄刺激療法によって運動時の腰痛は刺激前NRS=8から刺激後NRS=5に改善した。脊髄刺激療法使用の前後で3次元動作分析システムを用いて日

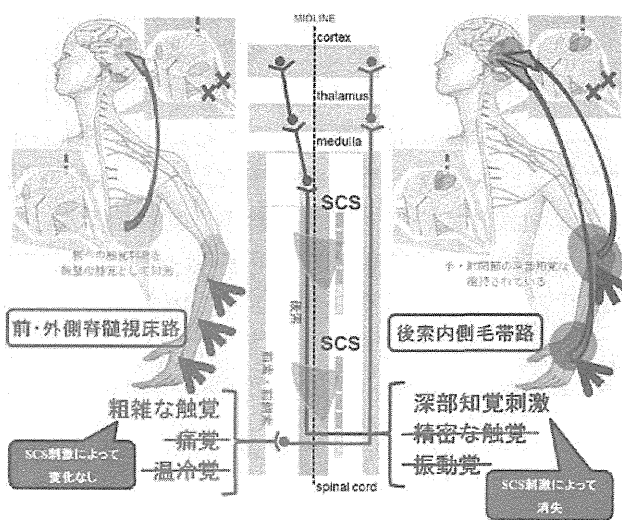


常生活動作の評価を同日に各動作3回ずつ行わせた。座位からの立ち上がり動作に、脊髄刺激療法施行前には 5.5 ± 0.5 (平均±標準偏差) 秒を要したが脊髄刺激療法使用中には 4.0 ± 0.1 秒 ($P<0.05$, Wilcoxon signed-rank test) に短縮した。さらに、脊髄刺激療法によって歩行時の骨盤と体幹の成す角度が $10.0 \pm 6.8^\circ$ 縮小 (Wilcoxon signed-rank test: $P<0.0$

5) し、強直性の背部伸展位が生理的な前傾姿勢に改善した。また、痙性の国際標準的評価尺度であるmodified Ashworth Scaleを用いて両下肢の痙性を評価すると、脊髄刺激療法前は2 (=他動的関節運動で常に痙性があるが、他動的に関節を伸展屈曲できる) であったが脊髄刺激療法使用中は1 (=他動的関節運動の終了直前に軽度の痙性が出現する) に改善した。



②脊髄刺激療法によって腕神経叢引き抜き損傷後疼痛はNRS7→3に改善した。患側上肢は粗雑な触覚と手肘関節の受動運動の深部知覚は障害されているものの残存していた。ただし、患肢に対するタオルで擦るような粗雑な触覚刺激は前胸部に知覚していた。患肢の痛覚、温冷覚、精密な触覚、振動覚は完全に消失していた。



脊髄刺激療法の実施中に同感覚刺激を実施したところ、既に消失していた体性感覚は消失したままであったが、患肢への粗雑な触覚刺激による前胸部の知覚に変化はなかった。手肘関節の深部知覚は脊髄刺激療法の実施によって消失した。

D. 考察

①脊髄部分損傷後には神経障害性疼痛だけでなく両下肢の運動障害が現れ、その運動障害は不全麻痺、痙性麻痺、協調運動障害など様々な様相を

呈する。脊髄損傷患者に対する脊髄刺激療法は主として中枢性神経障害痛性疼痛治療目的に実施されその有効性が報告されているが、リハビリテーション医学領域では運動障害、特に痙性を改善させることが報告されてきた。これまで脊髄刺激療法の運動障害、特に痙性に対する治療機序はほとんど明らかにされていなかったが、中枢神経系の変性によって運動障害を呈する代表的疾患のパーキンソン病モデルラットを用いて脊髄刺激療法が脊髄—大脳基底核—大脳皮質を介した反射経路を抑制することによって痙性および不随意運動を改善することが明らかになっている。さらに、パーキンソン病では、罹病期間や歩行機能障害の重症度とは関係なく痙性や骨格変形、ジストニアに加えて、神経根症状や腰背部痛などの慢性疼痛が現れ、このような痛みは筋骨格系の障害が明らかでない場合が多いことから大脳基底核の異常にともなう痛みとして中枢性神経障害性疼痛の亜型として扱われている。神経変性疾患患者では痛みを含む感覚障害と運動障害が相乗的に QOL を阻害するため、両障害に対する脊髄刺激療法の治療効果は包括的に評価されなければならないが、これまでそのような報告は無かった。

今回のわれわれの脊髄変性症患者の痛みは、筋骨格系の異常が明らかでないにも関わらず強い運動時痛を訴えたことから運動障害が痛みの発症と関連し、パーキンソン病患者が訴える中枢性神経障害性疼痛の亜型や脊髄損傷後疼痛に類似した病態であると考えられた。そこで、われわれは 3 次元動作分析システムを用いて脊髄刺激療法の効果を痛みと運動障害の両面から評価し、痛みの緩和だけでなく痙性麻痺の緩和について定量的に脊髄刺激療法の有用性を示した。脊髄損傷患者の治療目標は痛みの緩和だけでなく ADL と QOL の改善に設定されなければならないが、QOL と ADL の阻害因子である運動障害も脊髄刺激療法の対象となることが示唆された。

②腕神経叢引き抜き損傷後疼痛に対する脊髄刺激療法は、頸髄への刺激が選択されていた。しかし、頸椎は可動域が大きいため脊髄刺激療法の電極が移動しやすいことや硬膜外腔の穿刺に技術を要することなど問題点が指摘されている。今回我々は脊髄刺激療法の電極を胸椎に留置することによっても鎮痛効果が得られることを示し、この鎮痛機序は移行肋間神経を介した機序と考えられる。

体性感覚伝導路は、前外側脊髄視床路と後索内側毛帯路の2つに大別される。今回我々の症例では脊髄刺激療法の刺激によって前外側脊髄視床路を上行していると考えられる粗雑な触覚の知覚に変化はなかったが、後索内側毛帯路を上行していると考えられる深部知覚は脊髄刺激療法によって消失した。したがって、脊髄刺激療法は脊髄後索を刺激しているという従来からの知見を支持する。最近、体性感覚神経系は一次体性感覚野だけでなく一次運動野とも直接的な神経線維連絡があり、深部知覚は主に一次運動野で知覚されることが示されている。難治性疼痛に対して一次運動野刺激が脳外科領域で行われ、その有用性が確立されているが、脊髄刺激療法は後索内側毛帯路を介した間接的な一次運動野刺激となって鎮痛効果を発揮している可能性が考えられた。

E. 結論

脊髄刺激療法の鎮痛機序には後索毛帯路～一次運動野を介したメカニズムの関与が示唆された。これら神経ネットワークを効率よく刺激する運動学習法の開発が、脊髄損傷後疼痛に対する新たな治療戦略となりうるということが考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01) 住谷昌彦, 宮内哲, 四津有人, 山田芳嗣. 慢性疼痛のメカニズムと最新治療 - 脳内機序の解明に向けて. 理学療法ジャーナル 46:111-6, 2012
- 02) 牛尾倫子, 住谷昌彦(CA), 辛正廣, 四津有人, 大竹祐子, 戸島美智生, 張雅素, 関山裕詩, 山田芳嗣. 三次元動作分析システムを用いた脊髄刺激療法前後の痛み関連運動障害の評価. 日本ペインクリニック学会誌 19:44-7, 2012
- 03) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 神経リハビリテーションとニューロモデュレーション治療の併用. ペインクリニック別冊「ニューロモデュレーション技術の進展と疼痛治療への応用」 33:S209-19, 2012
- 04) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 神経障害性疼痛に対する薬物療法と鏡療法. Brain and Nerve 神経研究の進歩 64:1279-86, 2012

- 05) 住谷昌彦, 竹下克志, 原慶宏, 山田芳嗣. PainDETECTによる神経障害性疼痛の診断. 日本整形外科学会雑誌 86:1026-33, 2012
- 06) 住谷昌彦, 山田芳嗣. 神経障害性疼痛のガイドライン. Locomotive Pain Frontier 1:26-30, 2012
2. 学会発表
- 01) 住谷昌彦, 厚生労働省 TR-Cancer Pain 班. 神経障害性疼痛に対するミノサイクリン鎮痛効果の前向き観察研究. 第34回日本疼痛学会. 熊本, 2012.7
- 02) 住谷昌彦. 運動器慢性疼痛における薬物療法. 第3回整形外科慢性疼痛 Expert meeting. 東京, 2012.6
- 03) 住谷昌彦. 慢性疼痛における中枢神経系機能の変化. 第3回長崎疼痛フォーラム. 長崎, 2012.6
- 04) 住谷昌彦. 脊髄損傷後嬉痛の病態. 厚労科研難治性疾患等克服研究事業【脊柱靭帯骨化症に関する調査研究】平成24年度第1回班会議. 東京, 2012.6
- 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

神経損傷バイオマーカー開発に関する研究

研究分担者 山内 淳司 国立成育医療研究センター研究所 室長

研究要旨

近年、神経科学領域で注目されている脊髄可塑性の科学的根拠に立脚した神経リハビリテーション（neurorehabilitation）方法の体系化において、適応症例の選別法についての基礎基盤構築を目指す。本研究では、脊髄における組織破壊に由来する微量物質（バイオマーカー）を指標に組織損傷の程度を推測するアプローチの一環として、すでに検討が始まっている軸索関連分子 pNF-H の特異度に関する検討、さらにその他の新規バイオマーカーの探索と有用性検討を行う。

A. 研究目的

神経損傷に伴って末梢血液・脳脊髄液中に漏出する神経細胞由来のタンパク質をバイオマーカーとして定量評価することで、神経損傷の程度を評価する試みが進められている。Phospho-neurofilament high molecule (pNF-H) は2005年にShawらによってバイオマーカーとして提唱され、2012年に上野、緒方らによってヒト脊髄損傷の重症度判定における有用性が報告されている。こうした報告では血中pNF-Hの高値が高度な神経損傷を示唆すると考えられているが、実際にpNF-Hがどのようなメカニズムで損傷組織から血中へと移行しているかについては不明な点が多い。神経組織に隣接している脳脊髄液中と、そこから脳血流関門で隔てられた末梢血中との間にpNF-H値の乖離があることから、血中pNF-Hの上昇には組織破壊以外の病態も関与している可能性が考えられる。

今後、バイオマーカーpNF-Hの臨床利用やその際の感度・特異度の検討を十分に行うためにもpNF-Hの動態とその機序について詳細な検討を行う必要がある。

平成24年度はこうした背景を踏まえ、以下の2点の検討を行うこととした。

1) 末梢血中のpNF-Hはどの程度の分子量で存在するか。

本来pNF-Hは分子量150kDと大きいタンパク質であり、そのままでは脳血流関門を通過できないサイズである。ヒト脊髄損傷例で受傷後1ヶ月以上経過しても末梢血中にpNF-Hが検出される事実はこの蛋白が分子量の小さいサイズに分解されて脳血流関門を通過している可能性を示唆する。したがって、末梢血中に存在するpNF-Hの分子量を確認することで、上記の可能性について確認することが可能と考える。

2) 組織中でのpNF-Hの分布

末梢血液中にpNF-Hが移行するメカニズムの一

つとして、貪食細胞を介する経路が考えられる。すなわち、損傷によって壊れた軸索がマクロファージなど貪食細胞によって取り込まれ、その細胞から積極的に末梢血流に対してpNF-Hが排出されるという可能性が考えられる。この経路の存在を検討するために免疫組織学的検討によりラット脊髄損傷モデルの標本切片においてpNF-Hが貪食細胞の内部に取り込まれているかを観察する。

B. 研究方法

1) 末梢血中で検出されるのpNF-Hの分子量確認

ヒト脊髄損傷症例あるいはラット脊髄損傷モデルより採取した末梢血液より血清成分を取得。ウェスタンブロッティング法によりもともと生理的に細胞内に存在するpNF-Hの分子量と末梢血液中に存在するpNF-Hの分子量とを比較する。

pNF-Hは血液中では微量蛋白であるため、解析においてはアルブミン除去・濃縮といった前処置がそれぞれ必要となることが予想される。

2) 組織中でのpNF-Hの分布

ラット脊髄損傷モデルを作成し、受傷から3日目の脊髄標本を凍結切片法により作成する。

pNF-Hの検出として抗pNF-H抗体を、貪食細胞である活性型マクロファージの検出として抗Iba1抗体をそれぞれ用い、蛍光二重染色によって両者の局在を観察する。

C. 研究結果

1) 末梢血中で検出されるのpNF-Hの分子量確認
サンプルの前処置にはアルブミン除去と濃縮の両方を用いることでpNF-Hのウェスタンブロットが可能となった。外段階では非特異的なシグナルが混在するため確定的ではないものの、末梢血中には生理的なサイズ（150kD相当）と同程度の大きさで抗pNF-H抗体に反応する蛋白が存在していることが確認された。同時に正常血清においてはこうした蛋白は確認されなかった。

2) 組織中でのpNF-Hの分布

pNF-Hは正常脊髄においては軸索の内部に存在するため免疫染色においても線維性の像を呈していた。

損傷脊髄の損傷周辺部においてこうした線維性のpNF-H染色像は消失し、断片的な染色像が観察された。これらの一部は抗Iba1陽性細胞と一致する局在を示した。

D. 考察

本年度の結果は初期データであり、今後施行回数を増やすことで確定的な所見とするものである。

その中で、末梢血液中に150kD相当のpNF-Hが存在するという所見は、pNF-Hが受動的に脳血流関門を通過するのではなく、何らかの経路で能動的に末梢血流に放出されている可能性を示唆している。

同時に、組織中において断片化したpNF-Hが貪食細胞の内部に観察されたことは、能動的な排出経路に貪食細胞が関与していることを示唆するものである。

pNF-Hの排出経路が能動的なものであるとすると、血液中のpNF-H濃度は損傷された組織量を直接測定しているのではなく、貪食細胞の機能を加味した値であることになる。

E. 結論

今回得られたデータは追試によって確定する必要がある。

また、今後異なる実験系によってpNF-Hが末梢血中に運ばれる経路をより詳細に検討することで、末梢血中に存在するpNF-Hのもつ病的意義を正確に理解することにつながると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Junji Yamauchi, Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Shou Takashima, Kazumi Kondo, Katsumasa Kawahara, Noriko Nemoto, Jonah R. Chan, Gozoh Tsujimoto, and Akito Tanoue (2012) Phosphorylation of cytohesin-1 by Fyn is required for initiation of myelination and the extent of myelination during development. *ScienceSignaling* 5, ra69

(2) Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Natsuki Yamamori, Takahiro Eguchi, Motoshi Nagao, Kazuaki Nakamura, Akito Tanoue, and Junji Yamauchi (2012) Paxillin is the target of

c-Jun N-terminal kinase in Schwann cells and regulates migration. *Cell. Signal.* 24, 2061-2069

(3) Tomohiro Torii, Yuki Miyamoto, Kazuaki Nakamura, Masahiro Maeda, Akito Tanoue#, and Junji Yamauchi# (2012) Arf6 guanine-nucleotide exchange factor, cytohesin-2, interacts with actinin-1 and regulates neurite extension. *Cell. Signal.* 24, 1872-1882 #These authors contributed equally to this work

(4) Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Akito Tanoue, and Junji Yamauchi (2012) Pelizaeus-Merzbacher disease-associated proteolipid protein 1 inhibits oligodendrocyte precursor cell differentiation via extracellular-signal regulated kinase signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 424, 262-268

(5) Tomohiro Torii, Yuki Miyamoto, Motoshi Nagao, Naoko Onami, Hideki Tsumura, Masahiro Maeda, Kazuaki Nakamura, Akito Tanoue, and Junji Yamauchi (2012) Knockdown of Dock7 in vivo specifically affects myelination by Schwann cells and increases myelin thickness in sciatic nerves without affecting axon thickness. *Am. J. Mol. Biol.* 2, 210-216

(6) Tomohiro Torii, Yuki Miyamoto, Kohji Nishimura, Kazuaki Nakamura, Masahiro Maeda, Akito Tanoue, and Junji Yamauchi (2012) The polybasic region of cytohesin-2 determines paxillin binding specificity to mediate cell migration. *Adv. Biol. Chem.* 2, 291-300

(7) Reiko Mizutani, Kazuaki Nakamura, Natsuko Kato, Kazuko Aizawa, Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Junji Yamauchi, and Akito Tanoue (2012) Expression of sorting nexin 12 is regulated in developing cerebral cortical neurons. *J. Neurosci. Res.* 90, 721-731

2. 学会発表

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他