

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

## 前骨間神経麻痺に対する免疫グロブリン大量静注療法 (IVI g) とステロイドパルス療法併用の治療効果

研究分担者 池田修一 信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

共同研究者 永松清志郎\*、日根野晃代\*、福島和広\*、関島良樹\*、加藤博之\*\*

\*信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科、

\*\*信州大学医学部 運動機能学講座、

**研究要旨** 前骨間神経麻痺では I、II 指の DIP 関節屈曲障害を生じ、先行する上肢の疼痛や筋萎縮を伴う場合は、腕神経叢炎の一亜型とみなされる。免疫介在性に生じた腕神経叢炎に対して免疫グロブリン大量静注療法 (IVI g)、ステロイドパルス療法が有効となるが、腕神経叢炎に伴う前骨間神経麻痺症例に対して同様の治療をおこなったので検討した。

### A. 研究目的

腕神経叢炎に伴う前骨間神経麻痺に対する IVIg、ステロイドパルス療法の効果を検討する。

### B. 研究方法

2012 年、当科で診療した誘因なくに生じた前骨間神経麻痺症例について検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報の保護に配慮した。

### C. 研究結果

症例は44歳男性。突然左頸部～上肢に疼痛を生じ、2週間ほど経過してから左 I、II 指DIP関節の屈曲障害を認めた。近医で前骨間神経麻痺と診断され、経過観察されたが症状改善なく、8ヶ月後当院整形外科を受診。左肩甲部の痛みがあり、腕神経叢炎の合併を疑い当科へ入院となった。頸椎 MRISTIR法で左腕神経の高信号変化を認め、神経伝導速度検査では患側の橈骨神経のNCV低下、CMAP低下を認め、針筋電図では前骨間神経の支配筋ではMUPが導出されなかった。腕神経叢炎にともなう前骨間神経麻痺と考えてIVIg、ステロイドパルス療法を行った。治療後は左 I、II 指のDIP関節屈曲障害は改善を認めた。

### D. 考察

前骨間神経麻痺は保存的治療で改善するとされるが、運動機能障害が残存する症例も存在する。症状の腕神経叢炎に伴う前骨間神経麻痺に対して IVIg、ステロイドパルス療法を行った報告例は少なく、治療効果についてはさらに症例の集積が必要である。

### E. 結論

腕神経叢炎に伴う前骨間神経麻痺では IVIG、ステロイドパルス療法が有効な場合頸椎がある。

### 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

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

## 神経痛性筋萎縮症の臨床診断ガイドライン(研究班試案)作成と実態調査に関する研究

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、関島 良樹

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** 日本神経学会代議員の在籍する国内全施設(543施設)を対象とし、質問紙法により神経痛性筋萎縮症の診療状況を調査した。併せて、診断の一助となり得る臨床診断ガイドライン試案を作成した。

### A. 研究目的

神経痛性筋萎縮症 (Neuralgic amyotrophy: NA) は、一側上肢の神経痛で発症し、疼痛の軽快後に限局性筋萎縮を来す疾患である。病態に関しては腕神経叢とその近傍に生じる免疫介在性の神経炎と推測されている。<sup>1</sup> 従来、本邦においては比較的稀な疾患とされてきたが、頸椎・肩関節疾患との症状の類似性や疾患の認知度の低さから、受診・診断に至らない患者数も多いものと推定される。本研究では、本邦の神経内科における診療状況を明らかにするため、質問紙法による調査を実施した。併せて、診断の一助となり得る臨床診断ガイドライン試案を作成した。

### B. 研究方法

日本神経学会代議員の在籍する国内全施設(543施設)を対象とし、質問紙法による診療状況の調査を実施した。臨床診断ガイドライン(研究班試案)の作成に際しては、Pub Medにより収集した過去10年間の文献(検索語: Neuralgic amyotrophy, Parsonage-Turner syndrome, brachial neuritis, brachial plexus neuropathy)をもとに原案を作成し、平成24年度研究班ワークショップ(平成24年9月14日於松本市)において論議した。本疾患概念の臨床像の多様性を考慮し、本試案では本症を「神経痛で発症する腕神経叢およびその近傍の免疫介在性神経炎」として大枠で捉え、疾患概念の認知を広め早期診断と治療を促すことを意図した。同時に、病態解明や診断マーカーの開発、治療法研究を念頭に、比較的均一な臨床像

を呈する古典病型(classic presentation)を「典型例」として区別した。

(倫理面への配慮)患者の個人情報の保持に関して十分に注意した。

### C. 研究結果

神経痛性筋萎縮症 臨床診断基準試案を表のように作成した。

質問紙法では543施設のうち117施設(21.5%)より回答を得た。うち過去3年間に本症患者を診療したのは32%であり、1施設あたり年平均0.97例であった。患者総数は96例(男女比1:0.32)で、67%が本試案における典型例に相当した。罹患筋分布は62%が近位筋優位、18%が遠位筋優位、19%が近位・遠位筋同等であった。22%が発症の誘因と考えられるエピソードを有しており、内訳はウイルス感染7例、外傷5例、労作4例、スポーツ、手術、ワクチン接種、扁桃腺炎が各1例であった。

受診経路では当該神経内科施設の初診または他施設の神経内科からの紹介は19%に過ぎず、整形外科からの紹介が圧倒的に多い(64%)ことが明らかとなった。また発症4週間以内に受診した患者は全体の33%であり、大部分が4週以降であった。また3ヵ月以降に受診した患者も23%に上った。第一選択とする治療法(83施設より回答)に関しては、副腎皮質ステロイド投与が最も多く50%を占め(経口プレドニゾン投与22.8%、ステロイドパルス療法27.2%)、次いで免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)が18.5%、NSAIDs 18.5%、オピオイ

ド系鎮痛薬4.3%であった。3年以内に本症の診療経験を有する施設(37施設)と有さない施設(46施設)に分けて見た場合、診療経験のある施設はない施設に比べて副腎皮質ステロイド療法を第一選択とする割合が低く(有する:42%、有さない:59%)、一方でIVIgを第一選択とする施設が多かった(有する:24%、有さない:12%)。

#### D. 考察

神経痛性筋萎縮症 (neuralgic amyotrophy: NA) は一側上肢の神経痛で発症し、疼痛の軽快後に限局性の筋萎縮を生じる疾患であり、腕神経叢およびその近傍の末梢神経を病変の首座とする特発性神経炎と考えられる。発症には複数要因が関与するものと推測される。腕神経叢はその可動性のため機械的負荷によるblood-nerve barrierの障害を生じやすく、更にウイルス感染等の autoimmune trigger が加わることで免疫介在性の神経炎が惹起されるものと考えられている。<sup>1</sup> また、遺伝的要因の関与も知られる。<sup>2, 3</sup> 欧米からの報告では、本症の発症率は少なくとも年間約 2-3/10 万人(男女比 2:1、中年以降に多い)、予後は必ずしも良好ではなく、発症3年後の時点で患者の 75%に後遺症があり、25%が就労不能とされる<sup>4, 5</sup>。確立された治療法はないが、近年、副腎皮質ステロイド投与<sup>6, 7</sup>や免疫グロブリン大量静注療法の有効性を示唆する報告がある<sup>8, 9</sup>。

本研究班では本邦における神経痛性筋萎縮症の患者数や診療実態の概況を把握する必要性からアンケートによる調査を計画し、併せて病態解明や治療法の開発を促進するうえで、臨床診断基準(本研究班試案)を作成した。本疾患は認知度が低く、頸椎疾患等とも症状が類似することから、診断に至らない患者も多数存在する可能性がある。本疾患概念の特徴として、内包する臨床像の多様性がある。欧米での報告では、典型例(classic phenotype)として、一側上肢に限局した単相性発作を呈し、肩甲および上腕に筋萎縮を認め、上部～中部腕神経叢の障害が推定される臨床像を示すものが最多である<sup>4, 5, 10</sup>。この病型を中核として多様な臨床像のスペクトラムが存在すると考えられ、下部腕神経叢の障害が示唆される遠位型神経痛性筋萎縮症や、腕神経叢以外の神経障害(腰仙神経叢、横隔神経、脳神経)の合併、長胸神経、前・後骨間神経等の(多発)単神経障害としての性格が強い症例などが本症(あるいはその「亜型」として報告されている。<sup>1</sup>

本診断基準(試案)作成にあたっては、本症を「神経痛で発症する免疫介在性の腕神経叢もしくはその近傍の神経炎」として大枠で捉え、疾患概念の認知と早期診断および治療を促すことを念頭に置いた。同時に、病態解明や診断マーカーの開発、治療法の研究を念頭に、比較的均一な臨床像を呈する一群(classic phenotype)<sup>1</sup>を特発性神経痛性筋萎縮症の「典型例」として明瞭化することも考慮した。

質問紙法による調査の結果では過去3年間に診療経験を有する施設は3割に過ぎず、施設間での症例数に偏りが強いことから、認知されない症例も多い可能性がある。性別や典型例に相当する症例の割合は欧米での報告と一致する。誘因と考えられるエピソードを有する患者の割合は少なく、十分に病歴が聴取されていない可能性も考えられる。大多数が慢性期に診断されており、副腎皮質ステロイド投与の有用性が高いとされる4週間以内の診断例は約30%であった。本試案における典型例(classic phenotypeに相当)に該当する症例の割合は67%であり、約70%とする欧米の報告と同様であった。

従来の副腎皮質ステロイド投与に加え、IVIgも多くの施設で第一選択と考えられていた。3年以内に本症の治療経験を有する施設では、副腎皮質ステロイド投与に比べてIVIgを第一選択とする割合が多く、本症の病態を免疫介在性ニューロパチーと捉えているものと考えられる。免疫介在性の病態という観点からは、有力な治療選択肢の可能性はある。本症の発症早期における診断および治療開始のため、引き続き疾患の認知度向上や関連診療科の連携を計る必要がある。

#### E. 結論

本症の早期診断・治療を促進するうえで、引き続き関連診療科との密接な連携、認知度の改善、典型例を中心とした早期診断の指標(画像所見や生化学検査)や治療法の検討を進める必要がある。

#### <参考文献>

1. van Alfen N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nature reviews Neurology*. 2011; 7(6): 315-22.
2. Kuhlenbaumer G, Hannibal MC, Nelis E, Schirmacher A, Verpoorten N, Meuleman J, et al. Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic

- amyotrophy. *Nat Genet.* 2005; 37(10): 1044-6.
3. Collie AM, Landsverk ML, Ruzzo E, Mefford HC, Buysse K, Adkins JR, et al. Non-recurrent SEPT9 duplications cause hereditary neuralgic amyotrophy. *J Med Genet.* 2010; 47(9): 601-7.
  4. van Alfen N, van der Werf SP, van Engelen BG. Long-term pain, fatigue, and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(3): 435-9.
  5. van Alfen N, van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain.* 2006; 129(Pt 2): 438-50.
  6. van Alfen N, van Engelen BG, Hughes RA. Treatment for idiopathic and hereditary neuralgic amyotrophy (brachial neuritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (3): CD006976.
  7. 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.* 2009; 80(10): 1120-4.
  8. Naito KS, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, Kusunoki S, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairment of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. *Intern Med.* 2012; 51(12): 1493-500.
  9. 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.* 2011; 238(1-2): 107-9.
  10. van Alfen N. The neuralgic amyotrophy consultation. *J Neurol.* 2007; 254(6): 695-704.
- F. 健康危険情報  
なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
    - 1) Naito KS, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, Kusunoki S, Ikeda S. Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairment of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. *Intern Med.* 51:1493-500, 2012.
  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

表1 神経痛性筋萎縮症 臨床診断基準(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班 試案)

[A. 中核項目]

1. 一側の頸部、肩、上肢、前腕の神経痛(数日～数週間持続)で発症する\*。
2. 神経痛の軽減後に同側上肢の筋萎縮・筋力低下を生じる。
3. 腕神経叢の部分的/不完全な障害や腕神経叢の分枝の障害、またはそれらの合併が推定される。

[B. 支持項目]

4. ウイルス感染や罹患肢の機械的なストレス(労作、スポーツ、外傷等)が発症に先行。
5. 罹患肢における腱反射の減弱または消失。
6. 運動障害が優位であり、感覚障害は存在しても比較的軽度\*\*。
7. 肩甲上腕部(棘上筋、棘下筋、前鋸筋、菱形筋、三角筋、上腕二頭筋など)優位に筋萎縮・筋力低下を生じ、腕神経叢上・中部の障害、あるいは腕神経叢の分枝(長胸神経、肩甲上神経、腋窩神経、前・後骨間神経など)の(多発)単神経障害、あるいはそれらの合併として説明され得る<sup>†</sup>が、全支配筋が障害されることはない(罹患筋のまだら状分布)。
8. 腕神経叢以外の神経障害(腰仙神経叢、横隔神経、脳神経)の合併。
9. 筋萎縮は数ヶ月～数年の経過で改善を示すが一部で後遺症を残す。
10. 再発を来す。
11. 家族歴を有する<sup>‡</sup>。
12. MRIで罹患肢の神経根や神経叢に高信号が描出される<sup>§</sup>。
13. 針筋電図所見: 罹患筋に脱神経・再支配の所見を認める。
14. 神経伝導検査所見: 罹患肢に軽度の運動神経伝導速度、複合筋活動電位の低下や感覚神経活動電位の低下が見られることがある。全身性ニューロパチーを示唆する所見は認めない。

[C. 除外項目]

15. 以下の疾患が除外できること。頸椎症、肩・肘関節疾患、多巣性運動ニューロパチー、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、多発単神経炎(血管炎性ニューロパチー等)、糖尿病性ニューロパチー、運動ニューロン疾患、平山病、絞扼性ニューロパチー、複合性局所疼痛症候群、悪性腫瘍の腕神経叢浸潤、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー<sup>¶</sup>。

<診断基準>

- (1) 中核項目(3項目全て)および除外項目15を満たす症例を、臨床的に神経痛性筋萎縮症と診断する。
- (2) (1)に加え、支持基準7を満たし支持基準11に合致しない症例を特発性神経痛性筋萎縮症(典型例)と診断する。

\* 疼痛は神経痛性の激痛であることが多く、一般にNSAIDsは無効である。両側上肢に発症することがある。

\*\* 詳細な診察により罹患肢の触覚・温痛覚障害、感覚過敏を認めることが多い。

<sup>†</sup> 長胸神経障害による翼状肩甲の頻度が高い。

<sup>‡</sup> 遺伝性神経痛性筋萎縮症の多くは常染色体優性遺伝形式を示し、欧米を中心に数十家系が報告されている。特発性神経痛性筋萎縮症と比較し若年で発症し、再発頻度が多くより重症で、腕神経叢外の神経障害の合併率が高く、また眼間狭小や眼瞼ヒダ、口蓋裂などの形成異常の頻度が高い。一部にSEPT9(septin 9)遺伝子の異常を認める。また家族歴を有する症例では遺伝性圧脆弱性ニューロパチー(hereditary neuropathy with liability to pressure palsies:HNPP)の鑑別が必要である。

<sup>§</sup> STIR法による頸部の冠状断撮影が腕神経叢病変の描出に有用である。

<sup>¶</sup> 頸椎症との鑑別が重要である。急性の頸椎症性神経根症の一部で神経痛性筋萎縮症に類似した臨床経過(神経根痛で発症し、その後筋力低下が出現)を示す場合がある。頸椎症性神経根症では筋力低下や感覚障害が特定の神経根障害として説明可能であり、診断には神経学的所見に加え神経生理検査、MRI、CT ミエログラフィー有用である。本症では肩関節疾患と異なり、他動的な関節可動域制限は認めない。

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

## 神経内科、整形外科、ペインクリニック科における複合性局所疼痛症候群の判定と治療の現状

研究分担者 川真田樹人 信州大学医学部部麻醉・蘇生学  
 長櫓 巧 愛媛大学医学部麻醉・蘇生学  
 共同研究者 田中 聡 信州大学医学部麻醉・蘇生学

**研究要旨** 各診療科医師が抱く複合性局所疼痛症候群(Complex Regional Pain Syndrome: CRPS)像と診断方法、各診療科で診療しているCRPS患者の特徴を明らかにするために、全国の大学機関の神経内科、整形外科、麻醉科・ペインクリニック科にアンケート調査を実施した。アンケート内容は、それぞれの診療科で診察しているCRPS患者の原因、症状、徴候など15項目である。多彩な症状を有するCRPS患者は、神経内科、整形外科、ペインクリニック科で診療されていた。判定基準のみでCRPSと診断する医師が少ない現状が明らかになった。

### A. 研究目的

複合性局所疼痛症候群(Complex Regional Pain Syndrome: CRPS)の本邦における診療の現状と問題点を明らかにする。

床現場では判定基準のみで判定している医師が少ないと考えられる。

### B. 研究方法

全国の大学機関の神経内科、整形外科、麻醉科・ペインクリニック科に対して、郵送による無記名アンケート調査を実施した。

### E. 結論

CRPS患者の心理状態を明らかにし、判定基準を再考する必要がある。

### F. 健康危険情報

なし。

(倫理面への配慮)

アンケート調査内容は、医師のCRPS診断法・治療法、患者数のみであり、またアンケートの回答は任意・無記名であることを明記して実施した。

### C. 研究結果

CRPS患者は、神経内科、整形外科、ペインクリニック科で診療されていた。慢性化した患者はペインクリニック科に多かった。現行の判定基準のみでCRPSと診断する医師が少ない現状が明らかになった。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Ide S, Kawamata T, Imai N, Ando A, Kawamata M: Misplacement of a guidewire into the vertebral vein through the internal jugular vein. J Cardiothorac Vasc Anesth,26: e17-18,2012.
- 2) Kawaguchi M, Kawamata M, Yamada Y: Improvement of motor evoked potentials monitoring is required during thoracic or thoracoabdominal aortic aneurysm surgery under hypothermic cardiopulmonary bypass. J Anesth ,26: 157-159,2012.
- 3) Kimura-Kuroiwa K, Adachi Y, Obata Y, Kawamata M, Sato S, Matsuda N: Dexmedetomidine and hydroxyzine synergistically

### D. 考察

多くの医師が、CRPSの痛みの一因として心因性要素を考えている。現行のCRPS判定基準は、発症契機や心理面を評価した項目がないため、臨

- potentiate the hypnotic activity of propofol in mice. *J Anesth*,26: 422-428,2012.
- 4) Kimura-Kuroiwa K, Adachi Y, Mimuro S, Kawamata M, Sato S, Matsuda N: Pentobarbital decreased nitric oxide release in the rat striatum but ketamine increased the release independent of cholinergic regulation. *Exp Anim*, 61: 165-70,2012.
  - 5) Kimura-Kuroiwa K, Adachi Y, Mimuro S, Obata Y, Kawamata M, Sato S, Matsuda N: The effect of aging on dopamine release and metabolism during sevoflurane anesthesia in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Brain Res Bull*, 89: 223-230,2012.
  - 6) Sugiyama D, Hur SW, Pickering AE, Kase D, Kim SJ, Kawamata M, Imoto K, Furue H: In vivo patch-clamp recording from locus coeruleus neurons in the rat brainstem. *J Physiol*,590: 2225-2231,2012.
  - 7) Nishimura C, Ikeno S, Imai N, Kawamata M: Cost-effective prevention of contamination of an anesthesia breathing circuit by use of a heat and moisture exchanger filter. *JAOM*, 33: 141-148,2012.
  - 8) Hyuga S, Sekiguchi T, Ishida T, Yamamoto K, Sugiyama Y, Kawamata M: Successful tracheal intubation with the McGrath<sup>®</sup> MAC video laryngoscope after failure with the Pentax-AWS<sup>TM</sup> in a patient with cervical spine immobilization. *Can J Anaesth*, 59-12: 1154-1155,2012.
  - 9) 布施谷 仁志, 田中 聡, 川真田 樹人: レボブピバカイン. *臨床麻酔 臨時増刊*, 36: 345-352,2012.
  - 10) 川真田 樹人, 田中 聡, 坂本 明之, 川股 知之. ペインクリニック教育の課題と展望: 基礎・臨床研究とペインクリニック臨床を融合した教育の可能性. *ペインクリニック*,33: 361-369,2012.
  - 11) 川真田 樹人. 疼痛評価の進歩 PainVision を用いた疼痛評価. *日整会誌*,11: 1020-1025,2012.
  - 12) 川真田 樹人, 川股 知之: がん疼痛の発生メカニズム. *薬局*, 63: 2267-2272,2012.
  - 13) 川股 知之, 布施谷 仁志, 山本 克己, 石田 高志, 平林 高暢, 川真田 樹人: 骨転移痛のメカニズムと鎮痛薬による薬物療法. *ペインクリニック*, 33: 1353-1360,2012.
  - 14) 古江 秀昌, 井本 敬二, 杉山 大介, 川真田 樹人, 舟井 優介, 西川 精宣: 下行性ノルアドレナリン痛覚抑制機構とその活動制御. *麻酔*,61 増刊: S30-S40,2012.
  - 15) 日本 Awake Surgery 研究会覚醒下脳手術ガイドライン作成委員会 (山田 芳嗣, 佐藤 清貴, 高岡 誠司, 長田 理, 川真田 樹人, 川口 昌彦, 森本 康裕). *Awake Craniotomy 麻酔管理のガイドライン*. *麻酔*,61: 329-338,2012.
  - 16) 今井 恵理子, 川股 知之, 山本 克己, 持留 真理子, 川真田 樹人: Maffucci 症候群に対する下垂体腺腫摘出術の麻酔経験. *麻酔*,61: 538-541,2012.
  - 17) 菱沼 典正, 田中 聡, 川真田 樹人, 川口 昌彦, 吉谷 健司, 内野 博之, 垣花 学, 松本美志也, 瀬尾 勝弘, 山田 芳嗣: 術中運動誘発電位モニタリングの現状: アンケート調査による検討. *麻酔*,61: 1291-1298,2012.
  - 18) 川真田 樹人: 2011 年アメリカ麻酔科医学会年次大会に参加して: 「患者安全」の ASA2011. *臨床麻酔*,36:107-109,2012.
  - 19) 峰村 仁志, 川真田 樹人: フルストマック患者の鎮静について. *臨床麻酔*,36: 1789-1790,2012.
- ## 2. 学会発表
- 1) Fuseya S, Kawamata T, Kawamata M: QX-314 selectively reduces ongoing pain but not movement-evoked pain in a murine model of bone cancer pain. 14<sup>th</sup> World Congress on Pain, Milan, Italia, 2012.8.27-31
  - 2) Ando A, Hirabayashi T, Tanaka S, Kawamata M: Differential effect of droperidol on bispectral index and auditory evoked potential index. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 3) Ishida K, Kawamata T, Shindo T, Kawamata M: Long-term but not short-term spontaneous pain may trigger release of  $\alpha$ CGRP within the spinal cord in an inflammatory pain model. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 4) Ishida T, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: Characteristics of spinal dorsal horn neurons responding to mechanical stimulation of bone

- marrow. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
- 5) Ide S, Kawamata T, Tsukahara Y, Hishinuma N, Kawamata M: Selective knockdown of peripheral nerve-expressing phospholipase C $\beta$ 3 reduces inflammation-induced thermal and mechanical hyperalgesia. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 6) Urasawa M, Kawamata T, Kachi H, Nagomi T, Kawamata M: Endurance of reusable metal stylets to repeated bending. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 7) Kawamata T, Ishida KM, Tanaka H, Kawamata Y, Kawamata M. TRPV1-positive afferents and IB4-binding afferents sense different modalities of hyperalgesia in an incisional pain model. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 8) Kiyosawa K, Kawamata T, Ishida T, Fuseya S, Nakazawa H, Kawamata M: Comparison of two techniques in determination of the volume of the bronchial cuff of left double-lumen endobronchial tube. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 9) Sakamoto A, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: The mechanisms of differential sensory nerve blockaded caused by levobupivacaine. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 10) Sugiyama D, Ikeno S, Ina H, Yokota S, Tsuchihashi T, Shiba E, Kawamata M: Usefulness of capnograms for confirming successful intratracheal intubations by gum elastic bougies: Comparison to conventional click and hold-up signs. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 11) Tanaka H, Tanaka S, Sugiyama D, Kawamata T, Kawamata M: Spatial and temporal expression patterns of c-fos protein in the dorsal horn caused by abdominal surgery in rats. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 12) Hyuga S, Tanaka S, Imai E, Kawamata T, Kawamata M: Changes in perfusion index after spinal anesthesia. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 13) Minemura H, Kawamata T, Hirabayashi T, Shimizu F, Kawamata M: Effects of the shape of the tip and body of endotracheal tube on airway scope system-assisted intubation. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 14) Minemura H, Kawamata T, Ishida K, Fuseya S, Kawamata M: Effects of chronic morphine treatment on growth of lewis lung carcinoma in mice: a dose-response study. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 15) Yamamoto K, Kawamata T, Fuseya S, Sakurai M, Kawamata M. TRPV2 is involved in bone cancer-induced movement-evoked pain but not ongoing pain. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 16) Yoshiyama Y, Kawamata T, Tsukahara Y, Shimizu S, Kawamata M: Taper-shaped cuff reduces postoperative sore throat following endotracheal intubation. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17
  - 17) Ide S, Kawamata T, Kawamata M: Selective knockdown of peripheral nerve-expressing phospholipase C $\beta$ 3 reduces inflammation-induced thermal and mechanical hyperalgesia. Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012.10.13-17
  - 18) Ishida T, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: Characteristics of spinal dorsal horn neurons responding to mechanical stimulation of bone marrow. Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012.10.13-17
  - 19) Sugiyama D, Tanaka S, Tanaka H, Ishida T, Kawamata T, Kawamata M: The mechanism for prolonged postoperative pain after laparotomy involves signal transmission being amplified due to



- spinal N-methyl-D-aspartate receptors activation. Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012.10.13-17
- 20) Yamamoto K, Kawamata T, Ide S, Ishida T, Kawamata M: TRPV2 is involved in bone cancer-induced movement-evoked pain but not ongoing pain. Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012.10.13-17
- 21) 石田 高志, 田中 聡, 川股 知之, 川真田 樹人: 骨髄は痛みを感じるか? 日本麻酔科学会第 59 回学術集会 (神戸)2012.6.8
- 22) 杉山 大介, 田中 聡, 田中 秀典, 桜井 麻美, 川股 知之, 川真田 樹人: 開腹術後痛のメカニズム. 日本麻酔科学会第 59 回学術集会 (神戸) 2012.6.8
- 23) 峰村 仁志, 川股 知之, 川真田 樹人: エアウェイスコープを用いた気管挿管における新型パーカースパイラル気管チューブの有用性. 日本ペインクリニック学会第 46 回大会 (松江) 2012.7.5-7
- 24) 川真田 樹人: 痛み治療の教育—信州大学病院における痛み教育の現状と問題点—. 日本ペインクリニック学会第 46 回大会 シンポジウム(松江) 2012.7.5-7
- 25) 川真田 樹人: 知覚・痛覚定量分析装置 PainVision の原理と新たな臨床応用. PainVision を用いた疼痛評価. 日本ペインクリニック学会第 46 回大会共催セミナー (松江) 2012.7.5-7
- 26) 坂本 明之, 田中 聡, 川股 知之, 川真田 樹人: レボブピバカインによる分離遮断の可能性. 日本ペインクリニック学会第 46 回大会 (松江)2012.7.5-7
- 27) 清水 布実子, 田中 聡, 石田 高志, 吉山 勇樹, 平林 高暢, 坂本 明之, 川股 知之, 川真田 樹人: レボブピバカインによる腹横筋膜面ブロックの鎮痛効果と安全性. 日本ペインクリニック学会第 46 回大会 (松江)2012.7.5-7
- 28) 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 TRPV1 陽性神経活動を抑制して骨がん疼痛行動を減弱させる. 日本ペインクリニック学会第 46 回大会 (松江) 2012.7.5-7
- 29) 山本 克己, 川股 知之, 布施谷 仁志, 川真田 樹人: マウス骨がん疼痛モデルにおいて TRPV2 は運動時間関連痛に關与する. 第 34 回日本疼痛学会 (熊本) 2012.7.20-21
- 30) 石田 高志, 田中 聡, 吉山 勇樹, 川真田 樹人: Awake Craniotomy におけるアミノ酸輸液の有用性. 第 10 回 Awake Surgery 研究会 (横浜) 2012.9.6
- 31) 安藤 晃, 市野 隆, 井出 進, 川真田 樹人: Eisenmenger 化した先天性心疾患を合併したダウン症候群成人患者に対する麻酔経験. 日本小児麻酔学会第 18 回大会 (栃木) 2012.9.28-29
- 32) 川上 勝弘, 成田 昌広, 小野 晃市, 持留 真理子, 吉田 伴子, 佐藤 貴久, 五十嵐 由希子, 大畑 淳, 川真田 樹人: 18 番染色体長腕欠損症に IgG<sub>2</sub> 欠損症を合併した小児の麻酔経験. 日本小児麻酔学会第 18 回大会 (栃木) 2012.9.28-29
- 33) 清澤 研吉, 市野 隆, 井出 進, 川真田 樹人: 誤嚥から 2 週間後に発見されたピーナッツによる気道異物の小児に対する麻酔管理. 日本小児麻酔学会第 18 回大会 (栃木) 2012.9.28-29
- 34) 関口 剛美, 坂本 明之, 川股 知之, 川真田 樹人: 脳マンソン孤虫症に対する麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第 32 回大会 (郡山) 2012.11.1-3
- 35) 高橋 千暁, 松尾 公美子, 市野 隆, 清水 布実子, 杉山 由紀, 川真田 樹人: 挿管困難な I-cell 病患者に対し, エアウェイスコープ®が有用であった 1 症例. 日本臨床麻酔学会第 32 回大会 (郡山) 2012.11.1-3
- 36) 辻本 宜敏, 山本 克己, 清澤 研吉, 川股 知之, 川真田 樹人: 手術室搬入後に強度脊椎変形が判明した緊急帝王切開の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第 32 回大会 (郡山) 2012.11.1-3
- 37) 日向 俊輔, 池野 重雄, 塚原 嘉子, 石田 高志, 伊奈 廣明, 川真田 樹人: 硬膜外麻酔下の帝王切開中に多弁から過換気となったもやもや病合併妊婦の一例. 日本臨床麻酔学会第 32 回大会 (郡山) 2012.11.1-3
- 38) 渡邊 奈津子, 市野 隆, 川股 知之, 川真田 樹人: 手術安全チェックリストの導入の検討. 日本臨床麻酔学会第 32 回大会 (郡山) 2012.11.1-3
- 39) 石田 高志, 田中 聡, 川股 知之, 川真田 樹人: 骨髄は痛みを感じるか? 第 5 回日本運動器疼痛学会 (東京) 2012.11.17-18
- 40) 山本 克己, 市野 隆, 田中 聡, 川真田 樹人: 当院での術中大量出血症例の予後調査. 日本蘇生学会第 31 回大会 (大津) 2012.11.23-24

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

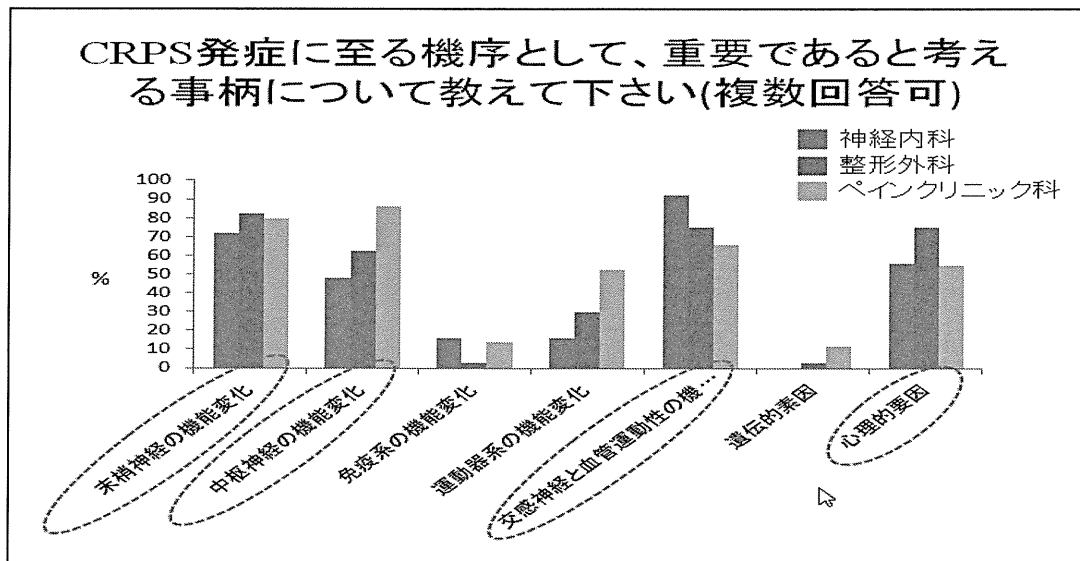


図1 CRPS 発症に至る機序として、重要であると考え  
る事柄のアンケート調査結果

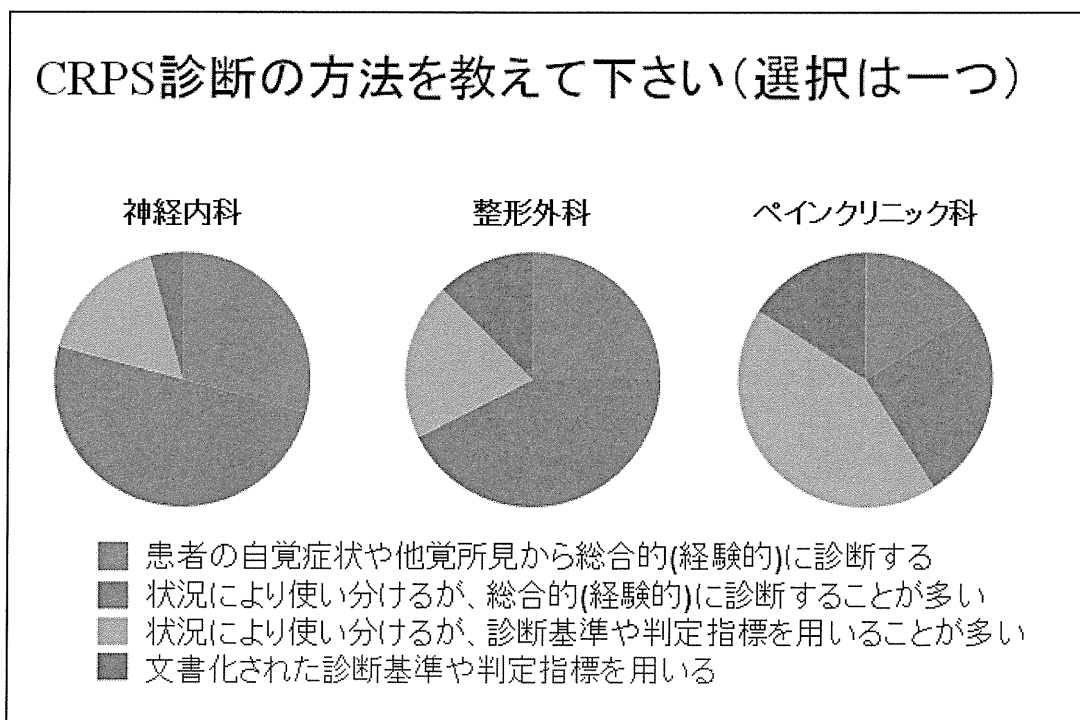


図2 CRPS 診断方法のアンケート調査結果

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 の転帰

研究分担者 長檜 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 檜垣 暢宏\*、川真田 樹人\*\*、田中 聡\*\*

\*愛媛大学大学院医学系研究科生体機能管理学

\*\*信州大学医学部麻酔蘇生学講座

**研究要旨** CRPS(Complex regional pain syndrome)患者の長期予後については不明な点が多い。過去 24 年間に愛媛大学医学部附属病院麻酔科蘇生科 (ペインクリニック) に受診歴のある CRPS 患者で通院中の患者 15 名と、非通院患者のうちアンケートで回答を得られた 17 名の計 32 名を調べた。通院患者と非通院患者で年齢、発症からの期間、医療機関受診までの期間、発症契機、CRPS の初発部位、他の部位への痛みの広がり、現在の就労状況、ADL、症状の変化を比較した。現在の症状の変化以外は差がなかったが、通院患者では症状が悪化していた。ペインクリニックに通院中の患者は、難治で症状が悪化していることが明らかになった。

### A. 研究目的

CRPS の長期予後についての我が国の報告は無く、海外の報告では様々な結果が示されており、不明な点が多い。ペインクリニックに通院患者は、他科受診例と比べ、重症な難治例が多い印象があるが、これらの症例が CRPS 患者の全体を反映していない可能性がある。そこで今回、過去 24 年間に当科を受診した CRPS 患者(現在外来通院中患者と非通院患者)についての長期予後を調べるとともに外来通院中患者と非通院患者の差を検討した。

### B. 研究方法

1989 年から 2012 年までに、愛媛大学医学部附属病院麻酔科蘇生科に受診歴のある患者で、カルテに「RSD」「反射性交感神経性萎縮症」「カウザルギー」「CRPS」「複合性局所疼痛症候群」の病名がついている患者 93 名を抽出した。そのうち、明らかに CRPS ではない 8 症例と、死亡していた 2 名除外はした。現在通院中の患者 15 名以外には、郵送によるアンケート調査を行った。宛先不明、住所不明の 9 名以外の 50 名にアンケートを送付し、返信は 17 名(回収率 34%)であった。返信のあった 17 名と通院患者 15 名の計 32 名を対象とした。

調査項目は発症から 2012 年 12 月までの期間、

発症から当科受診までの期間、初発部位、受傷機転、受傷時の症状、および現在の症状、他肢への痛みの広がり、就労状況、ADL とした。

症状は、「痛み」「自律神経症状」「運動障害」「感覚障害」の 4 項目を調べ、初診時と比較し 1 つ以上減ったものを改善、同じを不変、1 つ以上増えたものを悪化とした。

ADL は、「日常生活は問題なく行える」「手助けがあれば可能」「手助けがあっても困難」の 3 段階で評価した。それぞれの結果を、通院中患者と非通院患者で比較した。

CRPS の診断は、1994 年の IASP 診断基準を用いた。

(倫理面への配慮)

通院患者には口頭で研究の趣旨を説明した。また、アンケートには文書で研究の趣旨を記載した。結果には患者の個人情報が出ないようにした。

### C. 研究結果

発症契機は外傷 11 名、交通事故 10 名、手術 6 名、点滴時 2 名であった(表 2)。痛みの初発部位は下肢 15 名、上肢 14 名であり(表 3)、痛みが他の部位に広がった例が 11 名あった(表 4)。就労できている例が 15 名で就労できていない例が 14 名であった(表 5)。ADL で手助けが必要 1

1名、困難が5名であった(表5)。症状は改善が10名、不変が18名、悪化が4名であった(表6)。通院患者と非通院患者で、患者の男女比、年齢、発症からの期間、受診までの期間、発症契機、痛みの初発部位、他の部位への痛みの広がり、就労状況、ADL(表1-5)は差がなかった。症状の変化は、不変もしくは悪化した通院患者は14名で、非通院患者と比較して有意に多かった(表6)。また、症状が悪化した患者は線維筋痛症の基準を満たしていた。

#### D. 考察

海外の報告では、5.5年の追跡で、62%の患者でADLの低下が続いた(Greertzen et al 1994)、集中的治療の1年後にもCRPS IIの60%以上で訴えは不変であった(Karstetter et al 1991)、住民の調査ではCRPS Iの74%は症状の緩解が得られていた(Sandroni et al 2003)、13ヶ月間の追跡ですべての患者が機能障害を訴えていたが、他のほとんどの症状は改善した(Zyluk 1998)など、一定していない。今回の調査で、就労できていない例が約半数で、症状が不変、悪化している例が約70%、ADLが障害されている例が約50%と長期予後が悪いことが明らかになった。また、現在も通院している患者のほとんどは症状が不変もしくは悪化し、症状が悪化した患者は線維筋痛症の基準を満たした例が多いことが明らかとなった。

#### E. 結論

過去24年間で、愛媛大学医学部附属病院麻酔科蘇生科に通院歴のあるCRPS患者の転帰を調べた。CRPS患者の予後は悪く、また現在も通院している患者は、症状が不変もしくは悪化している例が多いことが判った。今後は症例数を増やすことで、長期予後に関する因子を明らかにしたい。

#### F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

#### 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

## 患者背景

	人数(名)	年齢の範囲(歳)	中央値(歳)
男	16	32-72	48.5
女	16	25-84	59.5

(P>0.05)

	発症からの期間 [中央値],(年)	受診までの期間 [中央値],(年)
通院	1-24 [12]	0.3-3 [1]
非通院	7-33 [14]	0.1-10 [1]

(P>0.05)

表1 患者背景

## 発症契機

	全患者(%)	通院患者(%)	非通院患者(%)
外傷	11 (34.4)	7 (46.7)	4 (23.5)
交通事故	10 (31.3)	3 (20.0)	7 (41.3)
術後	6 (18.8)	3 (20.0)	3 (17.6)
点滴時	2 (6.3)	2 (13.3)	0
不明	3 (9.4)	0	3 (17.6)

(P>0.05)

表2 発症契機

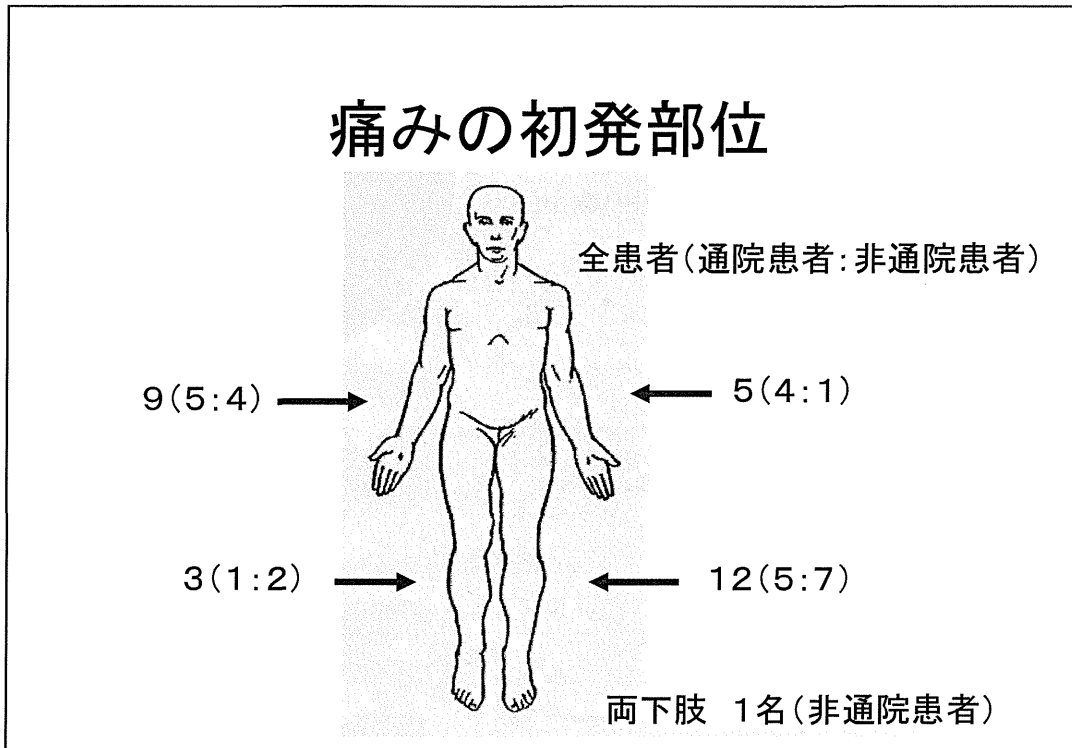


表3 痛みの初発部位

### 他の部位への痛みの広がり

	全患者(%)	通院患者(%)	非通院患者(%)
あり	10 (31.3)	8 (53.3)	3 (17.6)
なし	22 (68.7)	7 (46.7)	14 (82.4)

(P>0.05)

表4 他の部位への痛みの広がり

### 就労状況

	全患者(%)	通院患者(%)	非通院患者(%)
あり	15 (46.9)	7 (46.7)	8 (47.1)
なし	17 (43.1)	8 (53.3)	9 (52.9)

(P>0.05)

### ADL

	全患者(%)	通院患者(%)	非通院患者(%)
問題なし	16 (50.0)	8 (53.3)	8 (47.1)
手助け必要	11 (34.4)	4 (26.7)	7 (42.2)
困難	5 (15.6)	3 (20.0)	2 (10.7)

(P>0.05)

表5 就労状況とADL

### 症状の変化

	全患者(%)	通院患者(%)	非通院患者(%)
症状の数	1.75	2.5	1
改善	10 (31.3)	1 (6.7)	9 (52.9)
不変	18 (56.3)	10 (66.7)	8 (47.1)
悪化	4 (12.4)	4 (26.6) *	0

\*線維筋痛症の基準を満たす (P<0.05)

表6 症状の変化



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もっと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との相関については明らかでない。そこで、糖尿病患者を自覚症状、神経所見から 1~5 期に分類し、小径神経障害を反映する表皮内神経密度(IENFD)、CVR-R、NCS と比較検討した。インスリン治療の割合・網膜症及び腎症なしの割合は病期の進行とともに有意に増加し、IENFD、CV R-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。また、痛みの有無による糖尿病臨床像、神経所見、IENFD、CV R-R、NCS 各パラメータについても検討した。有痛性神経障害は IENFD、CV R-R、NCS、感覚障害、自律神経障害と関連した。

DPN の臨床病期分類は、DPN の自然史を反映し、小径神経障害、大径神経障害と関連し、有痛性糖尿病性神経障害は小径神経障害及び NCS と関連していることが示唆された。

### A. 研究目的

糖尿病性多発神経障害(DPN)は、痛みを呈する慢性疾患として最も頻度の高い病態であるが、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、痛みに関わる神経学的所見について検討する。

### B. 研究方法

当科通院中の糖尿病患者 48 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)

なお本研究は、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 22 人、2 期 6 人、3+4 期 13 人、5 期 7 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  $14.6 \pm 6.9$ 、2 期  $9.7 \pm 15.2$ 、3+4 期  $5.1 \pm 6.5$ 、5 期  $1.1 \pm 1.9$  ( $p = 0.001$ )、CVR-R は 1 期  $4.1 \pm 2.6$ 、2 期  $3.0 \pm 1.9$ 、3+4 期  $2.0 \pm 1.0$ 、5 期  $1.4 \pm 0.5$  ( $p = 0.001$ )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。

痛みの有無別の検討では、痛みあり群 19 人、痛みなし群 29 人に分類された。IENFD (痛みあり群  $6.5 \pm 9.5$  vs 痛みなし群  $11.4 \pm 8.7$ ,  $p = 0.019$ )と CV R-R (痛みあり群  $2.1 \pm 1.0$  vs 痛みなし群  $3.6 \pm 2.5$ ,  $p = 0.010$ )が低下していた。また、痛みの有無は感覚障害あり (痛みあり群 89.5% vs 痛みなし群 34.5%,  $p < 0.001$ )、自律神経障害(痛みあり群 57.9% vs 痛み

なし群 10.3%、 $p < 0.001$ )、喫煙あり(痛みあり群 47.4% vs 痛みなし群 13.8%、 $p = 0.010$ )、NCS パラメータと関連した。

#### D. 考察

DPN 臨床病期の進行とともに IENFD、CVR-R は有意に低下し、疼痛の自覚症状の割合も有意に増加した。痛みを伴う DPN 患者において IENFD の有意な低下を認め、CVR-R の有意な低下とともに自律神経障害を高頻度に合併し、有痛性神経障害は小径神経障害と関連することが示唆された。また、痛みを伴う DPN 患者においては神経伝導検査パラメータとも関連した。病期の進行とともに、疼痛の自覚症状の割合は増加し、IENFD は低下していることから、有痛性神経障害は神経障害の進行とともに増加したと考えられ、神経伝導検査との関連も示したと考えられた。

#### 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、臨床病期分類は、DPN の自然史を反映し、小径神経障害、大径神経障害と関連していることが示唆された。有痛性糖尿病性神経障害は、表皮内神経線維密度、CVR-R、NCS、感覚障害、自律神経障害と関連した。有痛性神経障害は小径神経障害及び NCS と関連してい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、西尾善彦、高嶋 博: 糖尿病性末梢神経障害(糖尿病多発神経障害、局所性・多巣性糖尿病神経障害、有痛性糖尿病神経障害)の治療～対症療法. *日内会誌* 101(8): 2171-2179, 2012

2) Aiko Arimura, Takahisa Deguchi, Kazuhiro Sugimoto, Tadashi Uto, Tomonori Nakamura, Yumiko Arimura, Kimiyoshi Arimura, Soroku Yagihashi, Yoshihiko Nishio, Hiroshi Takashima : Intraepidermal nerve fiber density and nerve conduction study parameters correlate with clinical staging of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 99: 24-29, 2013

##### 2. 学会発表

1) Aiko Arimura, Takahisa Deguchi, Hiroshi Takashima, Yoshihiko Nishio : Intraepidermal Nerve Fiber Density Decreases in Advance of Large Fiber Neuropathy of Diabetic Patients, Philadelphia. USA, 2012 年 6 月 8 日

2) Takahisa Deguchi, Syuji Horinouchi, Tadashi Uto, Aiko Arimura, Yukari Dochi, Hiroko Oku, Hiroshi Takashima, Yoshihiko Nishio : Rapid Glycemic Control Precipitates Painful Multifocal Diabetic Neuropathies, Philadelphia. USA, 2012 年 6 月 8 日

3) 有村愛子, 出口尚寿, 堂地ゆかり, 奥 寛子, 宇都 正, 堀之内秀治, 高嶋 博, 西尾善彦 : 糖尿病性多発神経障害の臨床病期分類と小径神経障害についての検討. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 横浜市, 2012 年 5 月 17 日

4) 出口尚寿, 堀之内秀治, 宇都 正, 有村愛子, 堂地ゆかり, 奥 寛子, 高嶋 博, 西尾善彦 : 急速な血糖コントロールは有痛性多巣性糖尿病神経障害を惹起する. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 横浜市, 2012 年 5 月 17 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

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

## 上肢から発症するニューロパチーの多様性

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 佐野宏徳、古賀道明、尾本雅俊、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** 本班の主たる対象疾患である神経痛性筋萎縮症や手根管症候群は、いずれも上肢の痛みから発症するニューロパチーの代表疾患である。同様のニューロパチーには他にどのような疾患があるかにつき、前方視的に調査した。2012年4月～10月に当科に入院したニューロパチー21例の中で、上肢から発症した症例は8例(36%:男性7例、女性1例)であり、その内訳は多巣性後天性脱髄性感覚運動ニューロパチー(MADSAM)3例、血管炎性ニューロパチー2例、神経サルコイドーシス、ギラン・バレー症候群、多巣性運動ニューロパチー各1例であった。その中で疼痛を有していた症例は7例(87%)あり、5例が多発性単神経障害型のパターンを示していた。つまり、上肢から発症するニューロパチーは多発性単神経障害型の疼痛性ニューロパチーを呈しやすく、自己免疫性脱髄性疾患や血管炎性ニューロパチー、神経サルコイドーシスが上肢発症の疼痛性ニューロパチーでは重要な鑑別診断であることが示された。

### A. 研究目的

本班の主たる対象である神経痛性筋萎縮症や手根管症候群は、いずれも上肢の痛みから発症するニューロパチーの代表疾患である。本研究の目的は、この2疾患と同じく上肢から発症するニューロパチーには他にどのような原因があるかを調査し、その臨床的特徴を明らかにすることで、神経痛性筋萎縮症や手根管症候群との鑑別診断の重要性を示すことである。

### B. 研究方法

**対象:** 2012年4月～10月に当科に入院したニューロパチー21症例(男性17例、女性4例)を対象として前方視的に調査した。その内訳は慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)が6例(うち3例は多巣性後天性脱髄性感覚運動ニューロパチー

[MADSAM])、血管炎性ニューロパチー4例、アルコール性とビタミンB1欠乏性ニューロパチー各2例、ギラン・バレー症候群、多巣性運動ニューロパチー、MAGニューロパチー、シェーグレン症候群によるニューロパチー、末梢神経サルコイドーシス、悪性リンパ腫によるニューロパチー

一、糖尿病性ニューロパチーが各1例であった。

**方法:** 視覚アナログ尺度(VAS)<sup>1)</sup>や簡易型マクギル痛み質問票<sup>2)</sup>などのアセスメントツールの改訂版を独自に作成して用いた。疼痛の有無や性状は、患者自身の報告と医師による問診と行動観察による測定を行い、改訂版のアセスメントツールで判定した。

**倫理面への配慮:** 本研究は、山口大学医学部附属病院臨床研究等審査委員会での承認を得た上で実施した。

### C. 研究結果

上肢から発症した症例は、ニューロパチー21例中8例(36%)であり、その内訳はMADSAM3例、血管炎性ニューロパチー2例、末梢神経サルコイドーシス1例、ギラン・バレー症候群1例、多巣性運動ニューロパチー1例であった。そのなかで経過を通じて疼痛を経験していた症例は7例(87%)あり、5例が多発性単神経障害型のパターンを示していた。痛みの性状については、5例においてアロディニア様の症状であり、その他には「締め付けられ

るような痛み」が3例、「手に蟻が走るような微痛感がある」などで、疼痛の程度についてはVASで $6.6 \pm 3.2$  (満点10)であり、下肢から発症した症例( $6.3 \pm 4.8$ )との間に有意差はなかった。発症から当院での最終診断確定までに、 $25.9 \pm 23.7$ ヶ月を要していた。全例でニューロパチーに対する治療により、疼痛は改善した。

#### D. 考察

今回の検討で、上肢から発症するニューロパチーは疼痛を有する頻度が非常に高く、多発性単神経障害型のニューロパチーを呈しやすいことが示された。さらに、一般に疼痛を伴いやすいことが知られている血管炎性ニューロパチーに加え、自己免疫性脱髄性疾患 (MADSAM・多巣性運動ニューロパチー) や神経サルコイドーシスは、疼痛を伴う上肢発症のニューロパチーでは重要な鑑別診断であることが明らかとなった。これらの症例は診断までに長期間を要しており、上肢発症のニューロパチーでは神経痛性筋萎縮症や手根管症候群と同様に常に鑑別診断に挙げるべきである。

#### 文献

- 1) Keel KD: The pain chart. *Lancet* 1948; 2: 6-8.
- 2) Merzack R: The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-197.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kanda T: Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune-mediated neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 208-212, 2013
- 2) Shimizu F, Sano Y, Saito K, Abe M, 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: 288-297, 2012
- 3) Abe M, Sano Y, Maeda T, Shimizu F,

Kashiwamura Y, Haruki H, Saito K, Tasaki A, Kawai M, Terasaki T, Kanda T: Establishment and Characterization of Human Peripheral Nerve Microvascular Endothelial Cell Lines: A New in vitro Blood-Nerve Barrier (BNB) Model. *Cell Struct Funct* 37: 89-100, 2012

- 4) Haruki H, Koga M, Ogasawara J, Omoto M, Kawai M, Kanda T: Neuropathy in chronic graft-versus-host disease caused by Donor T cells. *Muscle Nerve* 46: 610-611, 2012
- 5) 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* 259: 1366-1374, 2012
- 6) 神田 隆: しびれの診断と治療. *山口県内科医学会誌* 12: 21-26, 2012
- 7) 神田 隆: 第109回日本内科学会講演会教育講演3. 糖尿病性末梢神経障害の病態と治療. *日本内科学会雑誌* 101: 2653-2659, 2012
- 8) 神田 隆, 古賀道明: しびれの臨床: 神経免疫疾患. *日本医師会雑誌* 141: 106-108, 2012
- 9) 古賀道明, 神田 隆: 足の感覚異常. *Monthly Book Derma* 188: 71-76, 2012
- 10) 小笠原淳一, 神田 隆: 脊髄サルコイドーシス. *脊椎脊髄ジャーナル* 25: 123-130, 2012
- 11) 小笠原淳一, 神田 隆: 下肢の位置覚障害と振動覚障害. *Clinical Neuroscience* 30: 538-539, 2012

##### 2. 学会発表

- 1) 神田 隆: 糖尿病性末梢神経障害の病態と治療. 第109回日本内科学会総会・講演会、教育講演3、京都 2012.4.13
- 2) 神田 隆: 末梢神経生検の実際. NMC・日本神経学会共催ハンズオンセミナー、東京 2012.8.5
- 3) 神田 隆: 神経系のバリアーと神経免疫疾患. 第40回日本臨床免疫学会6学会合同シンポジウム、東京 2012.9.28
- 4) 神田 隆: 病態と病理. 第65回日本自律神経学会総会教育セミナー2「自己免疫性ニューロパチーと自律神経障害」、東京 2012.10.25
- 5) 神田 隆: 認知症の原因となりうる稀な神経疾患. 第31回日本認知症学会教育講演1「診断アラカルト」、つくば 2012.10.26