

た。高齢者の手根管症候群においては、神経由来の疼痛やしびれが手術により軽快しづらい可能性、あるいは神経以外の腱、関節などの加齢変化が術後の愁訴改善が劣る要因となっている可能性が考えられる。

本研究の限界として、1) アンケート調査はあくまで患者の自覚的な愁訴であり、再現性や客観性に欠ける、2) 同時に正中神経伝導速度、感覚機能、運動機能の定量は行えなかったため、自覚症状の程度と正中神経の機能障害の関係を検討することは出来なかった、3) 術前の QuickDASH の記録がない、などが挙げられる。

今後は同様の研究を前向き調査することが必要である。

E. 結論

1) 手根管症候群術後最短2年経過41例の術直前と調査時の就労状況、手また手首の痛みとしびれ、手の動作障害に関するアンケート調査を行った。

2) 術直前は87%の例が休職せず仕事を続けていた。術後は92%の例が休職期間0~1か月で復帰した。手根管症候群に対する手根管開放術の就労状況は良好であった。

3) 経過時のVAS値は0~96mmで、11mm以上が14例(41%)存在した。

4) CTSI-SSは術前2.43から経過時1.49に有意に改善した。しかしCTSI-SSの改善不良例、あるいはCTSI-SSが2点以上で手または手首の痛み、しびれが残存する例が10例(24%)あった。

5) CTSI-FSは術前2.32から経過時1.48に有意に改善した。しかしCTSI-FSの改善不良例あるいはCTSI-FSが2点以上で手の動作障害残存する例が6例(15%)あった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Uchiyama S, Nakamura K, Itsubo T, Murakami H, Hayashi M, Imaeda T, Kato H. Technical Difficulties and Their Prediction in 2-Portal endoscopic Carpal Tunnel Release for Idiopathic Carpal Tunnel

Syndrome. Arthroscopy. 2013; 29:860-91

2) Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, Fujinaga Y, Sato N, Imaeda T, Kadoya M, Kato H. Effect of early administration of alendronate after surgery for distal radial fragility fracture on radiological fracture healing time. J Bone Joint J. 2013; 95-B: 1544-50.

3) Hayashig M, Makoto M, Kato H. Carpal tunnel syndrome associated with underlying Kienbock's disease. J Hand Surg Eur 2013 Mar 5, Epub ahead of print.

4) Sasaki J, Itsubo T, Nakamura K, Hayashi M, Uchiyama S, Kato H. Intrasynovial tendon graft for chronic flexor tendon laceration of the finger: a case report. Open Orthop J. 2013; 19; 7: 282-5.

5) Nakamura K, Uchiyama S, Ido Y, Itsubo T, Hayashi M, Murakami H, Sato N, Imaeda T, Kato H. The effect of vascular pedicle preservation on blood flow and clinical outcome following ulnar nerve transposition. J Hand Surg Am. 2013 Dec 13. [Epub ahead of print]

6) 加藤博之、内山茂晴、植村一貴. 手・上肢手術後鎮痛 整・災外 56: 1545-1547, 2013.

7) Yamazaki H, Kato H, Uchiyama S. Old flexor tendon injuries. In Acute and chronic finger injuries in ball sports. ed by Gregoire Chick, Springer, Paris, 2013, 571-586.

2. 学会発表

1) 加藤博之、内山茂晴、林正徳、伊坪敏郎、植村一貴、越智健介: 特発性前・後骨間神経麻痺に対する多施設臨床研究途中経過. 第112回信州整形外科懇談会、長野市、8月17日、2013年

2) 畑中大介、内山茂晴、林正徳、伊坪敏郎、井戸義和、池上章太、加藤博之: 手根管症候群手術例の就労状況、手または手首の痛みとしびれ、手の動作障害に関するアンケート調査. 第24回日本末梢神経学会. 新潟市、8月23日、2013年

3) 小松雅俊、山崎宏、林正徳、植村一貴、内山茂晴、池田修一、加藤博之: 特発性後骨間神経麻痺における“くびれ”の病理像: 第112回日本肘関節学会、東京都、2月28日、2014年

4) 越智健介、加藤博之、内山茂晴、他: 特発性前と特発性後骨間神経麻痺に対する多施設前向き臨床研究における術中所見 第一報: 第112回日本肘関節学会、東京都、2月28日、2014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

QuickDASH 点数

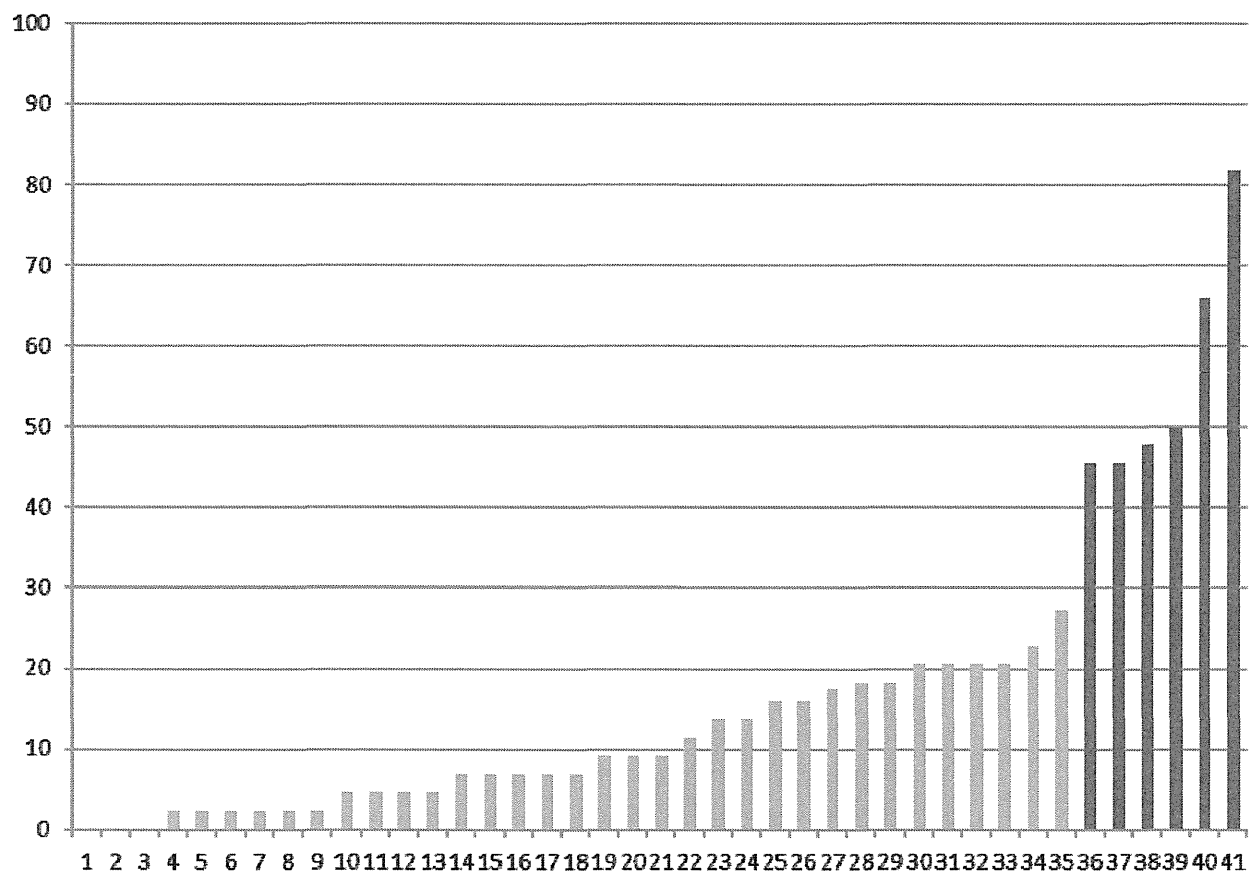


図1 調査時の QuickDASH. 各バーは各症例の QuickDASH 値を示し、左から点数の低い順に並べている. QuickDASH が 40 点以上と高く両上肢障害の訴えが大きい例が 6 例ある (黒バー).

CTSI-SS 値

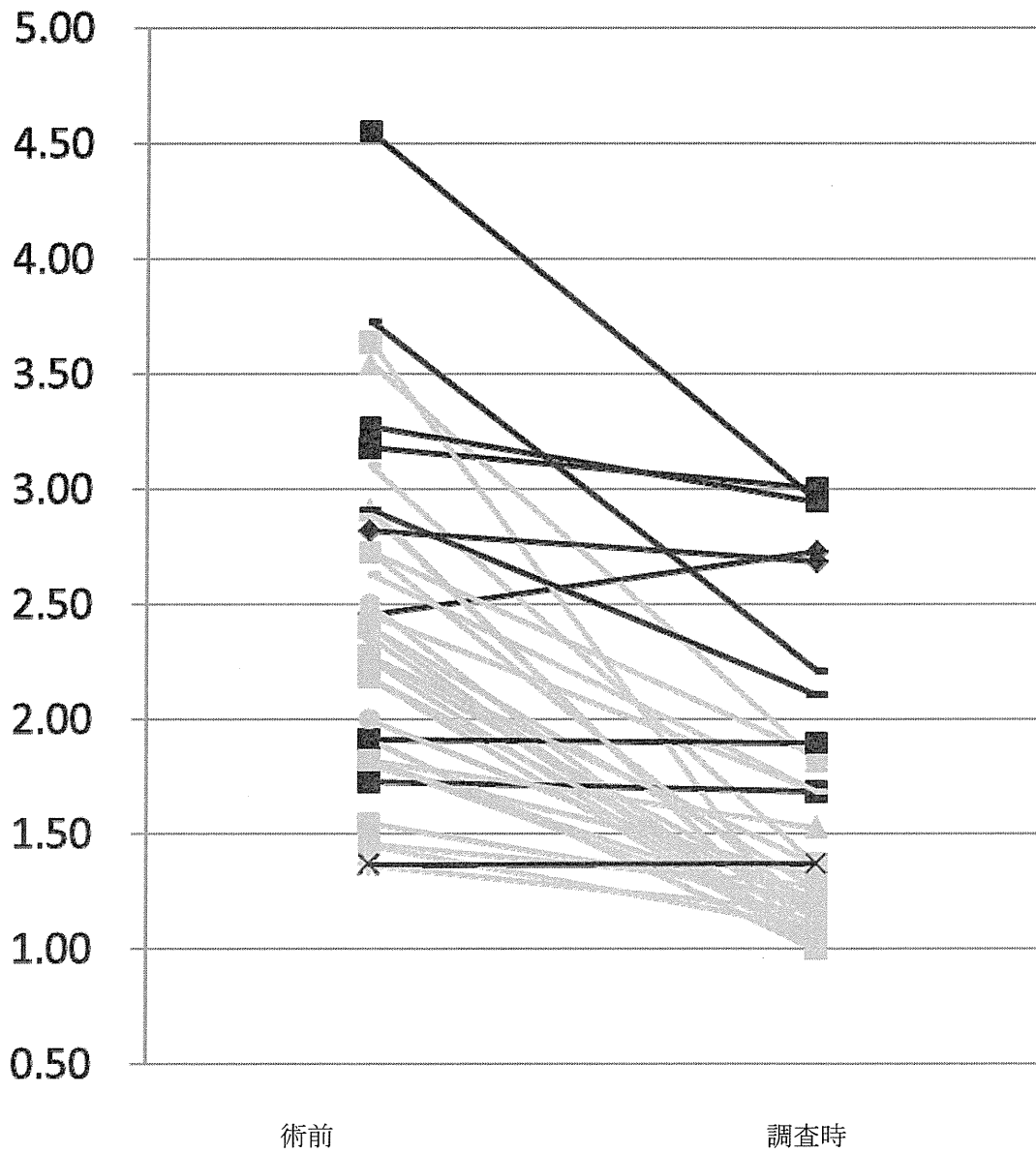


図2 全症例における術と調査時の CTSI-SS の推移. 黒実線は CTSI-SS が術前に比べて悪化あるいは不変、あるいは CTSI-SS が術後 2 点以上の例を示す.

CTSI-FS 値

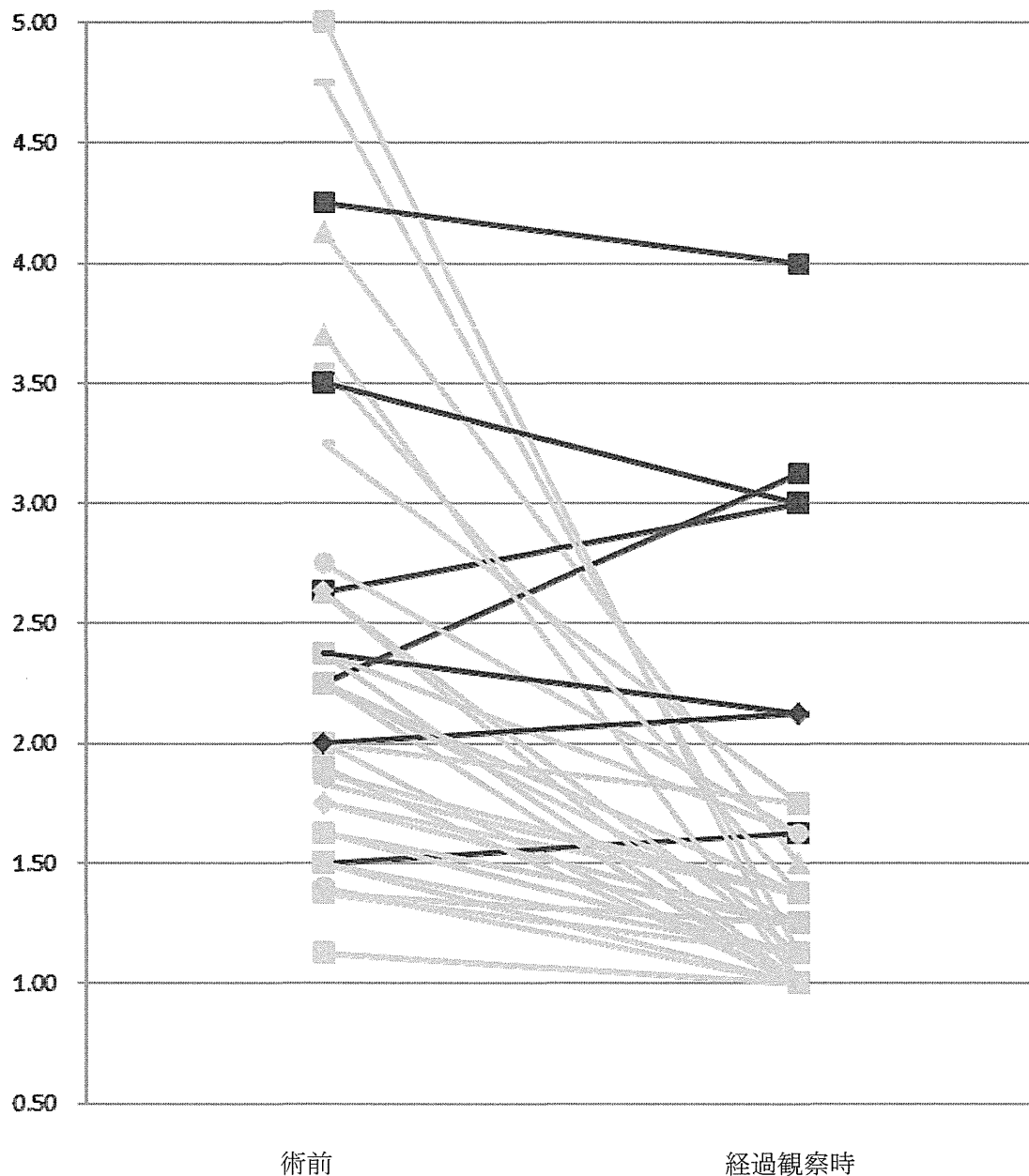


図3 全症例における術前後のCTSI-FSの推移. 黒実線はCTSI-FSが術前に比べて悪化あるいは不変、あるいはCTSI-FSが術後2点以上の例を示す.

手指しびれの VAS

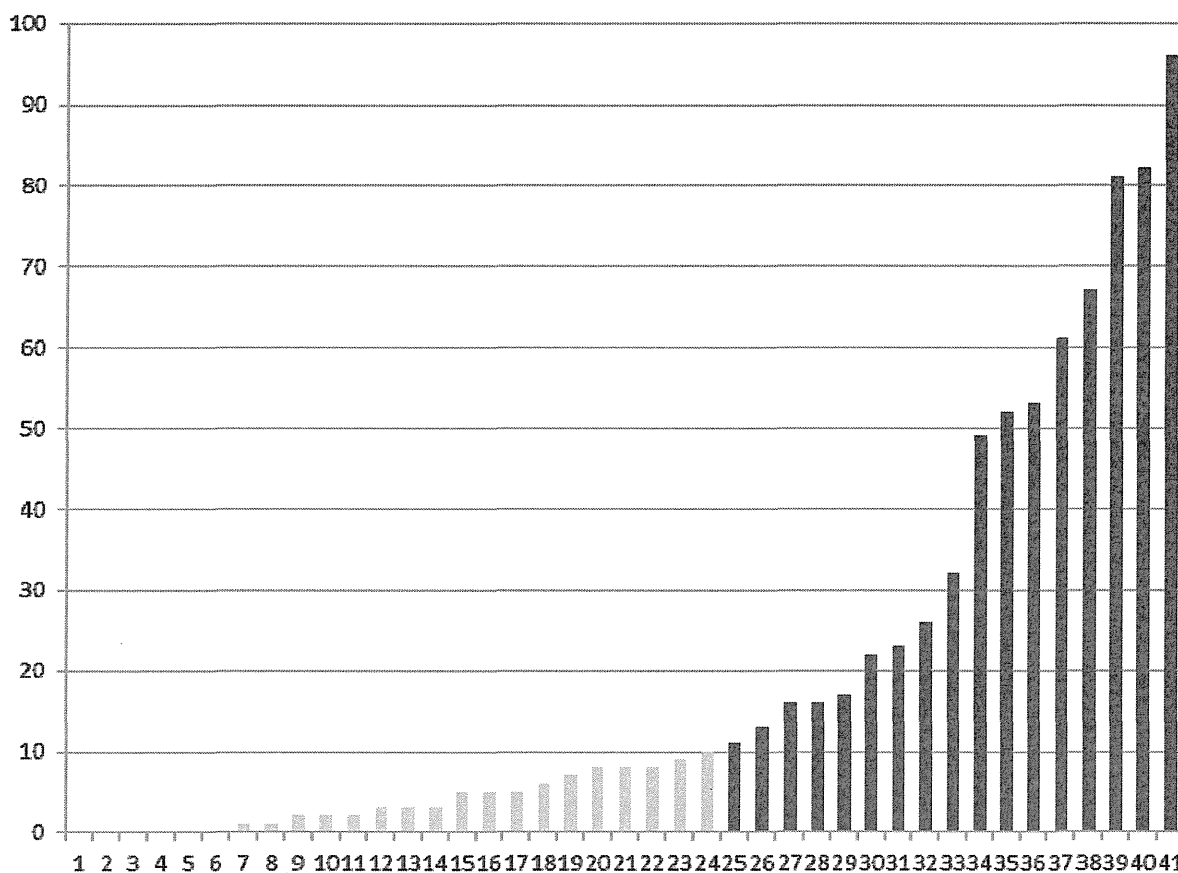


図4 調査時の手指しびれのVAS. 各バーは各症例のVAS値を示し、左から点数の低い順に並べている. VASが11mm以上で自覚的な手指のしびれが残存している例が17例ある(黒バー).

術後CTSI不良 対 改善		関与する因子を単ロジスティック回帰分析	
因子	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢(年)	1.09	(1.01—1.17)	0.020
BMI	1.12	(0.88—1.42)	0.359
罹病期間(月)	1.01	(0.99—1.02)	0.319
術前CTSI-SS	1.80	(0.68—4.76)	0.233
術前Padua分類	1.29	(0.68—2.46)	0.433
運動習慣あり	2.14	(0.52—8.72)	0.287
週間休日数	1.65	(0.89—3.04)	0.110

表1 CTSI 不変あるいは術後も2以上を不良群とし、術前の因子や年齢、性別でのロジスティック回帰分析を行った。年齢は有意な予後不良項目である。

術後VAS不良 対 良好 因子を単ロジスティック回帰分析

因子	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢(年)	1.02	(0.96—1.07)	0.546
BMI	1.23	(0.97—1.57)	0.081
罹病期間(月)	1.02	(0.99—1.04)	0.065
術前CTSI-SS	4.08	(1.29—12.90)	0.017
術前Padua分類	0.60	(0.30—1.21)	0.156
運動習慣あり	5.41	(1.35—21.80)	0.017
週間休日数	2.18	(1.11—4.28)	0.024

表2 VAS 11mm 以上を不良群とし、術前の因子や年齢、性別でのロジスティック回帰分析を行った。体重の増加、運動習慣があること、術後の仕事における1週間の休日数は有意な予後不良項目である。

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

質問票・評価表による臨床評価への新たな取り組み ～アプリ化・クラウド化と疾患特異的評価表による治療成績評価～

研究分担者 平田 仁 名古屋大学大学院手の外科

共同研究者 中野智則*、岩月克之*

*名古屋大学大学院手の外科

研究要旨 疾患の病状や治療効果を評価するために患者立脚型質問票による評価が欠かせないものとなっている。既存の質問票・評価表を効率的に利用し、患者評価へ生かすための研究を行った。既存の区域特異的評価表を疾患特異的評価表としても利用出来るよう、手根管症候群を対象として評価表の再構成をし、妥当性・有用性を評価した。また、評価表・質問票のアプリ化・クラウド化に取り組み、利用の利便性を向上させ、多施設間でのデータ蓄積・利用を可能とした。

A. 研究目的

①既存の評価表を利用して手根管症候群に特化した評価表を作成し、その妥当性と有用性を検討する。

②質問票・評価表を web 上で動作するアプリとし、クラウド上で運用することで、多施設間でのデータの蓄積・利用の効率化を図ることを目的とする。

B. 研究方法

①手根管症候群に対して手術を受け術後 1 年間フォローされた 56 例を対象とする。既存の患者立脚型上肢機能評価表である Hand20 の全 20 項目の質問から手根管症候群に特化した 7 項目を抽出し、新たな疾患特異的評価表 Hand-CTS とする。Hand20 は以前より外来受診時に実施しているものである。項目数の決定は Sperman-Browne の予測公式を用いて内的整合性を示す Cronbach α が 0.90 以上になるようにする。項目の絞り込みには統計学的方法として主成分分析、標準化反応平均(Standardized Response Menas:SRM)、Equidiscriminative Item-Total Correlation Approach(EITC)の 3 種類を使用し、Hand20 の concept を保持するための concept-based method も考慮する。項目抽出に使用した 56 例と別の患者群である 16 例の 2 群において、Hand-CTS と Hand20 での反応性を比較する。

②Hand20、手根管症候群質問票(CTSI-JSSH)、

痛み質問票(painDETECT)をそれぞれ web 上で動作するアプリとして開発し、多施設間でのデータの蓄積と利用を可能とするために、名古屋大学内にサーバーを設置する。

(倫理面への配慮)

研究参加にあたっては書面による説明と自由意思による参加承諾を確認している。収集するデータは通常の診療で実施されているものであり、研究参加に伴う危険はない。評価表などの記載は、外来受診で他疾患の患者に対しても実施しているが、評価表が増えることで数分程度の時間が余分にかかることが考えられる。その他の治療については研究不参加の場合と違いはない。また、個人情報の漏洩が生じないよう、疾患情報に関しては十分な配慮とデータ管理を行っている。研究内容は学内倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

①3種類の統計学的方法によりHand20の全20項目から手根管症候群と関連性の高い項目を抽出すると図1のようになった。3種類または2種類の方法で重複して抽出された項目があった。Hand20の項目にはPhysical Functioning、Role Physical、Symptom、Mental Healthの4つのConceptがあり、その保持も考慮し、第7,9,10,12,18,19,20項目をHand-CTSとして採用した。項目抽出に使用した56例でのHand-CTSとHand20の術後経過を図2に示す。スコア変化量と反応性の強さを示すSRMともにHand-CTSが優

れており、SRMは術後1年で1.07であり、反応性の強さLargeの目安である0.80を大きく超えていた。また、別の患者群16例で術後6ヶ月までの経過を図3に示す。こちらでもHand-CTSの反応性が高いことが分かった。

②本来紙ベースであった質問票・評価表をアプリ化し、タブレットやPC端末で利用できるようにした。当初は端末にインストールするタイプであったが、今回、web上で動作するアプリとし、データサーバーを学内に設置した。Hand20は既に完成しており、学内・学外の各種端末からweb経由でパスワード管理された利用者ログインを行うことで相互利用可能となった。CTSI-JSSHとpainDETECTはアプリ化の最終調整段階にある。

D. 考察

既存の評価表を使用した疾患特異的評価表の作成は最も頻度の高い神経障害である手根管症候群を対象として行った。統計学的手法を用いることで、複数の質問項目から疾患に特化した項目を抽出し新たな評価表（Hand-CTS）を作成することが出来た。このHand-CTSはHand20よりも術後経過を鋭敏に捉えることが出来、評価表としての妥当性・有用性が示されたものとする。今回の評価表作成過程は手根管症候群に限らず、他の疾患についても同様に適応できる可能性がある。複数の基礎疾患のある患者やフォロー中に合併症が発生した場合など、複数の疾患に対応する際に、従来であれば疾患の数だけ評価表が必要であった。しかし今回、Hand20という一つの評価表を用いて、時には区域特異的評価表として上肢全体を評価し、時には疾患特異的評価表として目的とする疾患に特化して評価出来ることが示された。今後はさらに妥当性の評価をすべく、術後フォロー期間が1年以上となる患者の蓄積を継続している。

②現時点で多施設での利用はまだ開始されていないが、アプリ化は順調に進んでおり、データの相互利用環境が整ってきている。大規模臨床研究は症例数の問題から多施設共同研究となることが多いが、症例の登録漏れやデータの欠損が問題になる。その点において、アプリ化・クラウド化の取り組みはデータの蓄積と利用の双方で利便性が向上し、広範囲な医療圏での臨床研究に有用であると考えられる。また、アプリ化については版

権問題を解決しつつ、さらに質問票・評価表を増やしていく予定である。

E. 結論

臨床評価における既存質問票・評価表の新たな利用方法を考案した。我々が作成したHand20は日本人に最適化された上肢機能評価表であるだけでなく、疾患特異的という面からも利用価値が高いことが示された。また、新しい技術を取り入れながら利用しやすい質問票・評価表の形態を追求することが今後の大規模臨床研究に生かされていくものと思われる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iwatsuki K, Nishikawa K, Chaki M, Sato A, Morita A, Hirata H.

Comparative responsiveness of the Hand 20 and the DASH-JSSH questionnaires to clinical changes after carpal tunnel release.

J Hand Surg Eur Vol. 2014 Feb;39(2):145-51. doi: 10.1177/1753193413485524. Epub 2013 Apr 16.

2. 学会発表

1) 中野智則: A proposal of a method to make a disease-specific instrument based on region-specific instrument. ASSH, San Francisco, 10/3-5,2015.

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

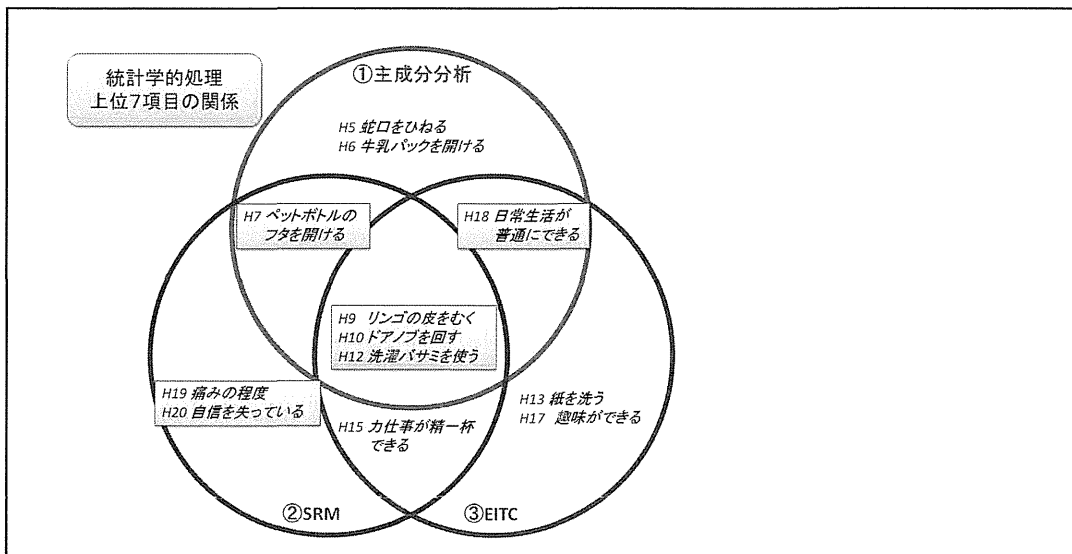


図1 手根管症候群との関連が高いとされた上位7項目の関連図、枠で囲まれたものが Hand-CTS として採用された7項目を示している。

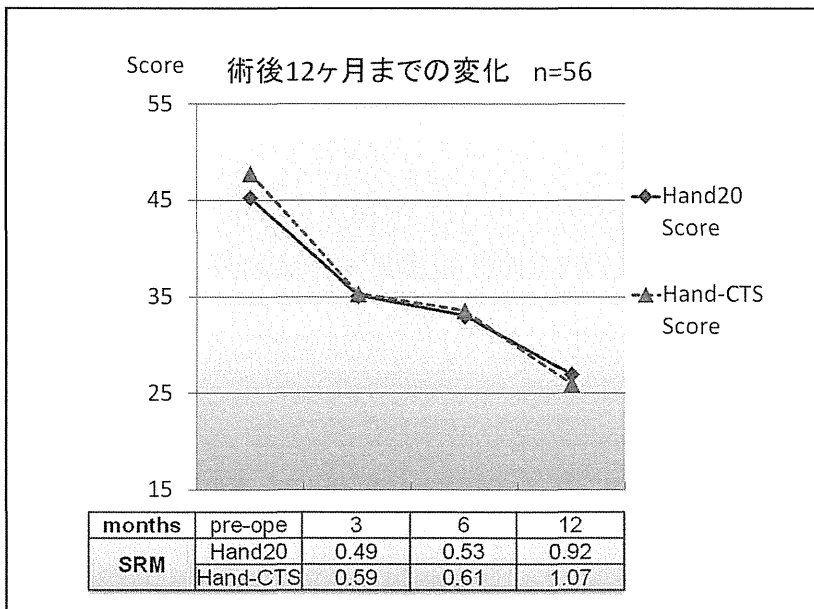


図2 項目抽出に使用した患者群 56 例での術後経過比較

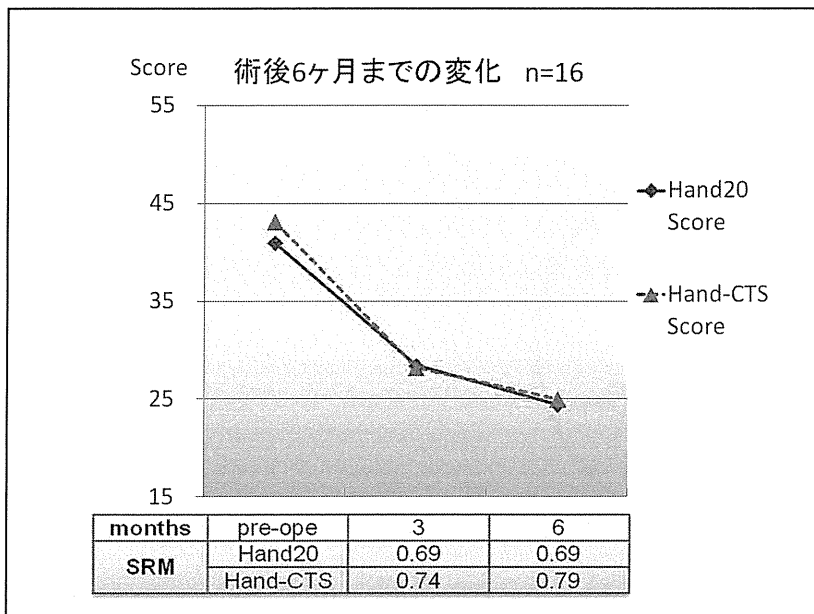


図3 別患者群16例での術後経過比較

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

糖尿病性神経障害の臨床病期と手根管症候群の関連

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*、堀之内秀治***、有村愛子**、中村友紀*

*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

***鹿児島市立病院内科

研究要旨 手根管症候群 (carpal tunnel syndrome: CTS) は、糖尿病において最も頻度の高い絞扼性神経障害であり、糖尿病性神経障害 (diabetic neuropathy: DN) の focal limb neuropathy に分類される。CTS は上肢の難治性疼痛の原因疾患の 1 つであるが、糖尿病患者における CTS の特徴は、無症状ながら電気生理学的検査で異常が指摘される症例が多く、糖尿病罹病期間や血糖コントロール、糖尿病性多発神経障害 (diabetic polyneuropathy: DPN) の程度と必ずしも相関しない点である。そこで、糖尿病患者における CTS、および自覚症状としての疼痛の臨床的意義を明らかにするために、糖尿病入院患者 233 例に神経伝導検査を行い、電気生理学的に CTS、DPN を認めた 134 例を対象とし、CTS のみ群 (35 例)、CTS+DPN 群 (52 例)、DPN のみ群 (47 例) に分類し、臨床的、電気生理学的に比較検討した。CTS のみ群は、糖尿病歴 5 年以内の症例に多く (女性 > 男性)、網膜症や腎症の有病率も有意に低く、CTS+DPN 群に比し、正中神経 SNAP が比較的保たれていた。このことから、糖尿病患者に合併する CTS は、DPN 発症前から高頻度に見られ、軸索障害の程度が軽く、高血糖に伴う神経機能障害による機序が推測され、DPN の初期病変の可能性が考えられる。

A. 研究目的

糖尿病患者における CTS、および自覚症状としての疼痛の臨床的意義を明らかにする。

B. 研究方法

糖尿病入院患者 340 例に神経伝導検査を施行した。神経伝導検査のパラメータとして運動遠位潜時 (DL)、運動神経伝導速度 (MCV)、複合筋活動電位 (CMAP)、感覚神経伝導速度 (SCV)、感覚神経活動電位振幅 (SNAP) を用いた。CTS と多発神経障害の診断は電気生理学的に行い、CTS の判定基準として正中神経の $DL > 4.5\text{ms}$ 、palm 刺激時 latency (palm-wrist) $> 1.8\text{ms}$ 、palm-wrist 間と digit II -palm 間の latency 差 $> 0.4\text{ms}$ 、多発神経障害の判定基準として、正中神経の $SNAP < 7\mu\text{V}$ 、尺骨神経の $SNAP < 6.9\mu\text{V}$ 、腓腹神経の $SNAP < 5\mu\text{V}$ とした。正中及び尺骨神経の CMAP、SNAP が記録できない例、CTS 以外の単神経障害例、多発単神経障害例、CTS のみ群で尺骨神経の異常所見を伴う例は除外した。正常群、CTS のみ群、CTS+DPN 群、DPN のみ群に分類し、臨

床的及び電気生理学的に比較検討した。

(倫理面への配慮)

なお本研究は、鹿児島大学病院および鹿児島市立病院の倫理委員会の承認を得ており、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

正常群 71 例、CTS のみ群 25 例、CTS+DPN 群 55 例、DPN のみ群 36 例、除外例 153 例であった。CTS のみ群は DPN 合併例よりも、糖尿病歴 5 年以内の早期の症例に多く、網膜症 (前増殖型以上) や腎症の有病率、疼痛の自覚は有意に低かった。CTS のみ群と CTS+DPN 群の正中神経伝導パラメータの比較では、CTS+DPN 群で MCV、SCV は有意に遅く、遠位潜時と F-latency は有意に延長し、SNAP は有意に低下していた。

D. 考察

CTS は DPN で通常見られる腓腹神経や腓骨神経の伝導異常とは独立してみられ、糖尿病発症前

の耐糖能異常群では正常者よりも頻度が有意に高いことが報告されていることから、CTS は糖尿病の初期病変と捉えることができる。また、DPN の重症度が上がっても CTS の頻度は増えないことから、糖尿病に合併する CTS の機序は、過去に提唱された double crush syndrome の機序では説明できない病態が考えられる。

一方、血糖コントロールおよびアルドース還元酵素阻害薬 (ARI) により手根管部伝導障害が改善したという報告がある。高血糖では、ポリオール経路亢進によるソルビトール蓄積と Na⁺-K⁺-ATPase 活性低下が惹起され、軸索内 Na⁺貯留から軸索浮腫、軸索 Na⁺電流低下が生じる。ARI により軸索 Na⁺電流が増加し、手根管部伝導障害の改善することが報告されており、糖尿病患者の生理的圧迫部において軸索浮腫が大きな影響を持つと考えられる。

DPN の発症には微小循環障害による器質的神経障害 (軸索変性、脱髄) と代謝異常による神経機能障害 (軸索浮腫、Na⁺電流低下) の両者が関与しており、これらの病態を反映して神経伝導検査では dyning-back 変性と生理的圧迫病変の混在したパターンを呈する。糖尿病患者における CTS の発症機序として、まず高血糖下において通常の DPN で見られる糖代謝異常に基づく軸索浮腫が起こり、神経が生理的絞扼部位で圧迫を受けている可能性が示唆された。

E. 結論

糖尿病患者に合併する CTS は、DPN 発症前に高頻度に見られ、軸索障害の程度は軽度であり、高血糖に伴う機能的な伝導障害が主体と考えられる。DN の初期病変として捉えられ、CTS というよりは糖尿病に伴う手根管部伝導異常と考えられる。

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) 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) Shuji Horinouchi, Takahisa Deguchi, Kimiyoshi Arimura, Aiko Arimura, Yukari Dochi, Tadashi Uto, Tomonori Nakamura, Yumiko Arimura, Yoshihiko Nishio, Hiroshi Takashima: Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Invest*, 2013 (In press)

3) 出口尚寿, 高嶋 博: 有痛性糖尿病神経障害の病態と対策. *糖尿病合併症* 26(1): 57-61, 2012

4) 出口尚寿, 高嶋 博, 西尾善彦: 糖尿病神経障害の発症機序とその予防. *PRACTICE* 30(4): 437-444, 2013

5) 出口尚寿, 高嶋 博, 西尾善彦: 糖尿病性神経障害臨床のピットフォール: 運動障害を示す糖尿病患者をどうみるか 1. *糖尿病臨床の立場から*. *月刊糖尿病* 5(7): 65-72, 2013

6) 出口尚寿, 有村愛子, 高嶋 博, 西尾善彦: 糖尿病性筋萎縮症: 病態と治療. *糖尿病合併症* 27(2): 173-177, 2013

2. 学会発表

1) 堀之内秀治, 出口尚寿, 有村愛子, 堂地ゆかり, 中島雅恵, 宇都 正, 中村友紀, 有村由美子, 高嶋 博, 有村公良, 西尾善彦: 手根管症候群は糖尿病性神経障害の初期病変として捉えられる. 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

2) 出口尚寿, 有村愛子, 中村友紀, 有村由美子, 高嶋 博, 有村公良, 西尾善彦: 糖尿病性多発神経障害の臨床病期における神経障害パターンの検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本市, 2013 年 5 月 17 日

3) 有村愛子, 出口尚寿, 杉本一博, 中村友紀, 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有痛性神経障害についての検討. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本市, 2013 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

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・筋サルコイドーシスの疼痛

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 本研究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。昨年度は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結果、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。本年度は、その中で神経・筋サルコイドーシスの疼痛の頻度と特徴を明らかにすることを目的とした。神経サルコイドーシスは疼痛をきたす頻度が極めて高く、その多くが末梢神経・脊髄障害由来の疼痛であることが示唆された。さらに、疼痛にステロイド治療が著効を示した点から、血管炎性機序によって疼痛を生じた可能性が考えられた。

A. 研究目的

本研究班の主たる研究対象疾患である神経痛性筋萎縮症や手根管症候群は、上肢の痛みから発症するニューロパチーの代表格である。昨年度は、同様の発症様式を示すニューロパチーは他にどのような疾患があるかについて前方視的に調査した。その結果、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。その上で、サルコイドーシスに関して small fiber neuropathy(SFN)を来たしやすいことが近年報告されていることから¹⁾、本年度は神経・筋サルコイドーシスの疼痛の頻度と特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2006年1月から2013年6月までの間に当科に入院の上、神経・筋サルコイドーシスと診断した連続18例(男7例、女11例; 52±14歳; 罹病期間2.3±2.1年; 病変は末梢神経10例、中枢神経系12例、筋2例[重複含む])に関して、診療記録・サマリーから疼痛の存在が示唆される症状・所見の有無を後方視的に検討した。そのうち

7例はアンケート形式で前方視的にも疼痛の有無を検討した。アンケートは視覚アナログ尺度(VAS)²⁾や簡易型マクギル痛み質問票³⁾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

18例中16例(89%)で経過中に何らかの疼痛の記載がみられた。高齢女性に多く、末梢神経と脊髄の障害頻度が高い傾向にあった。疼痛で発症した例が10例あり、疼痛の記載がみられ治療経過が捕捉できた15例中13例(87%)でステロイド内服治療後(うち3例はプレガバリン併用)に疼痛が改善していた。アンケート調査を行った7例全例(末梢神経4例、脊髄5例[重複含む])で疼痛があったとの回答があり、治療前後でアンケートを行えた6例全例でステロイド治療により疼痛が著明に改善していたことがVASスコアで確認された。

D. 考察

神経サルコイドーシスは疼痛をきたす頻度が極めて高く、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。サルコイドーシスに伴う SFN の機序については明らかとなっていないが、疼痛・温痛覚障害は左右非対称性であり length-dependent ではないこと、つまり polyneuropathy の病型をとらないことが特徴としてあげられる⁴⁾。また、神経サルコイドーシスではステロイドが無効でありながら IVIg が有効な症例報告があり^{5), 6)}、この治療反応性は後根神経節が標的と想定されてシェーグレン症候群の SFN と類似している。つまり、neuropathy の分布と治療反応性からは、サルコイドーシスに伴う SFN は後根神経節障害による neuropathy であると文献的には想定されている。しかし、自験例ではステロイド治療により疼痛が軽快した症例が多く、後根神経節障害に伴う SFN 以外の機序で疼痛をきたした可能性が考えられた。末梢神経サルコイドーシスの病態として、①血管炎に基づく vasa nervorum の閉塞、②サルコイド結節による神経束への機械的圧迫が考えられている⁷⁾。末梢神経サルコイドーシス 11 例の病理学的検討では、有髄神経線維密度は神経束毎に差が非常に大きく、約半数で壊死性血管炎の所見がみられており、ステロイドに治療反応性を示したと報告されている⁸⁾。血管炎性ニューロパチーでは高頻度に疼痛をきたす点を考慮すると、今回対象にした神経・筋サルコイドーシス症例での疼痛が血管炎性ニューロパチーによって生じた可能性が考えられる。

E. 文献

- 1) Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002; 359: 2085-2086.
- 2) Keel KD: The pain chart. *Lancet* 1948; 2: 6-8.
- 3) Merzack R: The short-form McGill pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-197.
- 4) Hoitsma E, Drent M, Verstraete E, et al. Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small-fibre neuropathy in sarcoidosis. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2326-2333.
- 5) Dreyer M, Vucic S, Cros DP, et al. Multiple painful sensory mononeuropathies (MPSM), a

novel pattern of sarcoid neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1645-1646.

- 6) Parambil JG, Tavee JO, Zhou L, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med* 2011; 105: 101-105.
- 7) Oh SJ. Sarcoid polyneuropathy: a histologically proved case. *Ann Neurol* 1980; 7: 178-181.
- 8) Said G, Lacroix C, Planté-Bordeneuve V, et al. Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy: A clinicopathological study of 11 patients. *Brain* 2002; 125: 264-275.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Shimizu F, Omoto M, Sano Y, Tasaki A, Matsui N, Miyashiro A, Koga M, Kaji R, Kanda T: Sera from multifocal motor neuropathy patients disrupt the blood-nerve barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (in press)
- (2) Kanda T: Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 208-212.
- (3) Maeda T, Sano Y, Abe M, Shimizu F, Kashiwamura Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Obinata M, Ueda M, Kanda T: Establishment and characterization of spinal cord microvascular endothelial cell lines. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013; 4: 326-338.
- (4) Saito K, Shimizu F, Koga M, Sano Y, Abe M, Tasaki A, Maeda T, Haruki H, Suzuki S, Kusunoki S, Mizusawa H, Kanda T: Blood-brain barrier destruction determines Fisher/Bickerstaff clinical phenotypes: An in vitro study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 756-765.

2. 学会発表

- (1) 佐野宏徳、古賀道明、尾本雅俊、小笠原淳一、川井元晴、神田 隆：神経サルコイドーシスの疼痛評価。第 54 回日本神経学会学術総会。東京、2013.5.31

- (2) 佐野宏徳、古賀道明、尾本雅俊、小笠原淳一、川井元晴、神田 隆：神経サルコイドーシスの疼痛評価. 第 24 回日本末梢神経学会学術集会.新潟, 2013.8.23
- (3) 佐野宏徳、古賀道明、尾本雅俊、小笠原淳一、川井元晴、神田 隆：神経サルコイドーシスの疼痛評価. 第 25 回 日本神経免疫学会学術集会.下関, 2013.11.27

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

パーキンソン病と痛み

研究分担者 西川典子 愛媛大学大学院 医学系研究科 薬物療法・神経内科学

共同研究者 辻井智明、岩城寛尚、永井将弘、野元正弘

研究要旨 パーキンソン病 (PD) では痛みの頻度が高いが、そのメカニズムや治療については不明な点が多い。今回我々は PD 患者の痛みについて後方視的検討を行ったところ、痛み・感覚障害に関わる PDQ-Bodily discomfort は年齢、BMI、Levodopa 投与量は関連を示さず、Mobility, Emotion, Cognition と正の相関を示した。また、重症度とは負の相関を示した。PD の痛みの要因は様々で、ドパミン系、セロトニン系、ノルアドレナリン系と多方面からのアプローチが必要であることを示唆している。治療に難渋することも多いが、痛みの原因を究明することで治療選択するべきである。

A. 研究目的

パーキンソン病 (以下 PD) は 1970 年に Levodopa 補充治療が開始され、その運動症状は著明に改善し寿命も延長できるようになった。一方で 10 年以上に渡る治療経過の中で、運動症状以上に非運動症状が患者の生活の質 (Quality of Life, 以下 QOL) や治療満足度に大きな影響を与えるようになった。

非運動症状としては自律神経障害(便秘や起立性低血圧、発汗障害など)、嗅覚障害やレム睡眠行動異常など運動症状発症前からみられるものや、精神症状や認知機能障害、疲労や痛みといった、患者の QOL を損なうものがある。医療者にとっても非運動症状は捉えがたく、対応が難しい。

痛みは PD 患者の 30~80%が経験していると報告されており、日常診療でもよく経験するが、その疫学やメカニズム、分類と評価、治療については不明な点が多い。

そのため、私たちは PD の痛みの実態を把握するためにこの研究を行った。

B. 研究方法

当科で 2012 年 7 月から 2013 年 12 月に診療している PD 患者のうち、改訂版 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) と Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) による評価を行った患者を対象とした。これらの評価項目のうち、痛みや感覚障害に関わる項目として、mUPDRS item 17, 34, PDQ-39 item 37(苦痛を伴う

筋痙攣)、Item 38(関節の疼きや痛み)、item 39(不快な暑さや寒さ)のスコアを抽出し、重症度や罹病期間、薬剤との関連について検討した。統計解析には、線形回帰分析を用いて変数を選択し最小二乗法による重回帰分析を用いた。

(倫理面への配慮)

当該研究は、一般診療内で行っている評価を後方視的に検討したものであり、侵襲的な評価は全くなく、また個人特定の懸念もないため、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

PD患者は145名 (男性67名, 女性78名) で年齢は 67.9 ± 9.6 (mean \pm SD) 歳, Hoen&Yahr分類では 2.9 ± 0.9 度であった。UPDRS total は 34.4 ± 22 であった。その内訳は、Part 1; 1.2 ± 1.8 , Part 2; 7.9 ± 8.2 , Part 3; 24.1 ± 13.4 , Part 4; 1.4 ± 2.4 であった。PDQ-39は、Mobility, ADL, Emotion, Cognition, Bodily discomfortで高い数値を示した (表1)。

線形回帰分析では、Bodily discomfortに対して年齢、BMI、Levodopa投与量は関連を示さなかった (表2)。最小二乗法による重回帰分析においては、Bodily discomfort はYahr と負の相関、Mobility, Emotion, Cognitionと正の相関、Communicationと負の相関を示した。UPDRS, ADL, Stigma, Supportとは相関を示さなかった (表3)。

D. 考察

PD の痛みは、痛みの性状も痛む場所も一様で

ないため、この研究では PDQ-39 のうちの一つの
カテゴリーである身体の不快感（Bodily
discomfort）として捉えた。

Bodily discomfort は PD が進行し、身体の動き
が制限されることで増えることが予測されるが、
年齢や UPDRS とは関連がみられず、また疾患重
症度である Yahr とは負の相関を認め、重症度が
上がるほど Bodily discomfort は減る結果となっ
た。これは意外な結果であるが、確かに PD では
病初期に患側の痛みを訴えることが多いし、初期
の PD で運動症状が軽く Levodopa によるコント
ロールが良いにも関わらず受診の毎に全身の不
快症状を訴える患者にもしばしば出会う。PD の
痛みは、musculoskeletal pain, radicular/neuropathic
pain, dystonic pain, central parkinsonian pain,
akathitic discomfort / pain に分けられているが、病
初期の痛みは主に central parkinsonian pain に該当
する物が多いと思われる。central parkinsonian
pain に対しては Levodopa が無効なことも多く、
治療に難渋するが、神経疼痛に有用とされる抗う
つ薬（三環系, SSRI, SNRI）やプレガバリンなど
を try and error 方式で投与している。

PD の痛みの要因は様々で、ドパミン系、セロ
トニン系、ノルアドレナリン系と多方面からのア
プローチが必要であることを示唆している。治療
に難渋することも多いが、痛みの原因を究明する
ことで治療選択するべきである。

E. 結論

PD の痛みの背景は様々で、治療に難渋するこ
とも多いが、丁寧に原因を探ることが適切な治
療につながる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Win Thiri Kyaw, Masahiro Nagai, Mika Kaneta,
Madoka Kubo, Noriko Nishikawa, Tomoaki Tsujii,
Hirotaka Iwaki, and Masahiro Nomoto : Effect of
Nicotine on the Pharmacokinetics of Levodopa. □
Clinical Neuropharmacology 36 : 46-51, 2013.
- 2) Win Thiri Kyaw, Noriko Nishikawa, Takashi
Moritoyo, Tomoaki Tsujii, Hirotaka Iwaki, and

Masahiro Nomoto : Evaluating the Driving Ability in
Patients with Parkinson's Disease Using a Driving
Simulator. □INTERNAL MEDICINE 52 : 871-876,
2013.

3) 西川典子 □: 神経障害性疼痛と治療. □日本内
科学会雑誌 102 : 2001-2008, 2013.

2. 学会発表

1) 発表者: 演題名, 学会名, 開催地, 開催月日,
開催年.

(H25 年度中の発表で、研究分担者ご自身が発表
者に掲載されているもの)

- 1) 安藤利奈, 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将
弘, 野元正弘 : 放射線治療 13 年後に右上肢の異
常感覚、筋萎縮を来した乳がんの 1 例. 第 108 回
日本内科学会四国地方会, 高知, 6.9, 2013.
- 2) 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 野元正
弘 : 神経サルコイドーシスに対して I V I g
が奏功した一例. 第 95 回日本神経学会 中国・四
国地方会, 鳥取, 11.30, 2013.
- 3) 安藤利奈, 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将
弘, 野元正弘: 多発脳神経障害で発症したメト
トレキセート関連リンパ増殖性疾患の 1 例. 第 109
回日本内科学会四国地方会, 香川, 12.1, 2013.

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