

201323005B

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を
向上させるための研究

平成 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 池 田 修 一

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

慢性の痛み対策研究事業

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を
向上させるための研究

平成 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 池 田 修 一

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書

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

研究代表者 池田 修一 1

II. 研究分担者総合報告書

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 平成 23～25 年度の活動報告

V. 班構成員名簿

[I] 総合研究報告

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

総合研究報告書（H23-25 年度）

研究代表者 池田修一 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 教授

研究要旨 四肢の難治性疼痛の原因の一つ末梢神経障害があるが、この点は一般医家にあまり知られておらず、疼痛を主症状として発症した末梢神経疾患の診断は遅れる傾向にある。本研究班は四肢の難治性神経因性疼痛の基礎疾患を明らかにし、その簡便な診断ガイドライン作成と治療指針を確立することを目指した。3年間に手根管症候群に対する手術効果の客観的評価法、高度な手の麻痺を呈する前・後骨間神経麻痺の成因と治療法を確立する目的での多施設前向き研究の開始、神経痛性筋萎縮症のガイドライン作成とこれを基にした全国疫学調査の結果をまとめた。また平成25年度は、子宮頸がんワクチン接種後の副反応として出現している四肢の慢性疼痛の実態調査、その病態解明と有効な治療法を見出す研究にも取り組んだ。

研究分担者

岩崎倫政（北海道大学整形外科・准教授）
 加藤博之（信州大学整形外科・教授）
 川眞田樹人（信州大学麻酔蘇生科・教授）
 塩沢丹里（信州大学産婦人科・教授）
 田渕克彦（信州大学神経生理学・教授）
 福島和広（信州大学難病診療センター・准教授）
 平田 仁（名古屋大学手の外科・教授）
 神田 隆（山口大学神経内科・教授）
 長櫓 巧（愛媛大学麻酔科・教授）
 西川典子（愛媛大学神経内科・准教授）
 高嶋 博（鹿児島大学神経内科・教授）

A. 研究目的

難治性神経因性疼痛の原因として、多発神経炎、腕神経叢・腰仙骨神経叢の炎症、手根管症候群などが挙げられる。しかしこれら末梢神経疾患は、画像で容易に診断することが出来ないため、原因検索が不十分であり、誤診または診断の遅れが目立つ。その結果、患者は長期間の疼痛に悩み、関節拘縮と四肢筋の廃用萎縮に陥る。特に高齢者では、疼痛と四肢の機能障害によりADLが高度に障害される。この原因は、一般臨床医のみならず、神経内科、整形外科の専

門医ですら末梢神経炎が四肢の慢性疼痛の原因となることを周知されていないからである。

本研究では難治性神経因性疼痛の基礎疾患を明らかにする。またこれら基礎疾患に対する簡便・明瞭な診断基準と治療ガイドラインの作成を行い、臨床医と国民に広く啓蒙する。

平成25年度は、子宮頸がんワクチン接種後の副反応として出現している四肢の慢性疼痛の実態調査、その病態解明と有効な治療法を見出す研究にも取り組んだ。

B. 研究方法

平成24年度は、神経痛性筋萎縮症(NA)の簡便な診断ガイドラインを作成し、全国の関連診療科へ配布した。またNAの発生頻度と治療内容に関する全国調査を、神経内科領域と手の外科を含む整形外科領域の2部に分けて実施した。手根管症候群(CTS)の開放術を受けた107名を対象に術前後の症状改善度の調査を行った。術後6ヶ月の時点で重症度指数の平均値は2.60から1.51へ減少したが、全例が手の痛み、しびれ等の症状が残存していることが判明した。前腕の疼痛が先行して発症する特発性前（後）骨間神経麻痺の病態と治療法開発を目指し、研究会

(iNPS-Japan)と独自のホームページを立ち上げ、全国の専門医の参加と前向き研究を目的として患者登録を開始した。平成24年2月25日長野県上田市、平成24年7月28日愛媛県松山市、平成25年1月20日愛知県名古屋市、平成25年6月30日山口県宇部市、平成26年1月25日鹿児島県鹿児島市、平成26年2月2日北海道札幌市にて市民公開講座を開催した。

子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する患者の実態調査に関しては、急遽研究班内に分科会を組織して、診療指針の作成と患者の実態調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究グループの構成員は、研究を開始するに当たって、所属施設の倫理委員会の承認を受けた。また対象となる患者に対して、本研究の主旨を十分に説明し、同意が得られた患者のみに検査と治療を行った。同意して本研究に参加した後でも、患者の都合により何時でも本研究を中止できる等の内容を説明し、対象患者の人権を十分保護した。さらに未承認薬の使用または保健外診療を行う場合、特殊な検査、治療を行う際にはそれぞれの研究者が属する施設の倫理委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

i) ガイドライン作成

平成 24 年度は神経痛性筋萎縮症(NA)の簡便な診療ガイドラインを作成し、平成 25 年度には日本末梢神経学会の承認も得た。またその内容は日本神経学会の学会誌である臨床神経学に掲載予定となっている。

ii) 実態調査

神経痛性筋萎縮症(NA)の診療実態を把握するために、平成 24 年度に日本神経学会代議員の在籍する国内全施設 (543 施設) にアンケートを送付し、うち 117 施設 (回収率 : 21.5%) から回答を得た。32%が診療実績あり、68%が該当無しであった。また診療経験のある施設では初期治療としてステロイドパルス療法、免疫グロブリンの大量静注療法(IVIg)などの積極的な治療法が行われていることが判明した。平成 25 年度には日本手の外科学会代議員 223 名を対象に同様

なアンケートを送付し、69 名から回答を得た (回収率 : 29.6%)。全体の 39.1%の施設で NA 患者の診療経験があり、その内 81.5%が初診患者であった。治療に際しては大部分の患者を神経内科へ紹介しており、整形外科系の医師が自ら薬物治療に関わることはなかった。

特発性前 (後) 骨間神経麻痺の病態と治療法開発を目指す多施設前向き共同研究会 iNPS-Japan への参加状況は、現時点で施設として 47、患者数として 51 名が登録されている。2 月と 9 月に参加医師が合同で検討する研究も開始した。今後 3 年間、この患者の薬物治療、外科治療への反応性を経過観察し、診断と治療ガイドラインを作成する予定である。本研究会のホームページ (www.inps-japan.net) は毎月更新している。

iii) 基礎疾患の病態解明

手根管症候群(CTS)患者の手術前後の状態を Hand20、DASH 等の指標で評価したが、術後 6 ヶ月の時点で全例、しびれ・痛み等の症状が残存していることが判明した。また糖尿病性神経障害、神経サルコイドーシスが原因の神経因性疼痛の診断はなかなか困難であることが明らかとなった。

iv) 四肢の痛みに関する市民公開講座

現時点で班員が所属する全国 4 カ所で開催した。出席者は会場の広さとの関連で 250~500 名であったが、いずれも講演者との間で熱心な質疑応答が行われ、盛況であった。

v) 子宮頸がんワクチンの副反応に関する部会

平成 25 年 9 月に子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する患者の診療指針を作成し、厚生労働省の広報室を介し全国に配布した。また班員が所属する施設では、この患者さんの専門的診療にあたっている。現時点では全体で 49 名の患者を診療した。研究代表者の施設である信州大学病院へは 32 名が受診しており、この中の 28 名が本ワクチン接種との関連が疑われた。主な症状は難治性の頭痛と全身倦怠感、手足の疼痛であり、その基礎疾患としては、起立性調節障害 6 名、反応性関節炎 2 名、筋膜炎 2 名、複合性局所疼痛症候群(CRPS) 1 名を確定することができ、残り 13 名では CRPS の診断基準は満たさないが、末梢性の交感神経障害が疼痛の原因

であるとする客観的所見（皮膚温の低下、指尖容積脈波の異常、皮内無随神経線維の形態異常）を得た。これらの結果は、平成25年12月25日に厚生労働省により開催された、“平成25年度第6回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会”で研究代表者の池田が発表した。

D. 考察

痛みの診断・治療に関しては、画像を含めた客観的指標に乏しいため、一般医家のみならず専門医にとっても困難である。本研究では、比較的頻度の高い神経因性疼痛を引き起こす疾患の病態解明と診療ガイドラインの作成を行った。その中で未知の領域である特発性前（後）骨間神経麻痺に関する研究会を立ち上げたことは有意義であった。実際にインターネットへのアクセス順位は「骨間神経麻痺」で検索すると、Yahoo、Googleともに二番目の上位にランクされており、本疾患に対する国民の関心の高さが伺われる。また子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する患者について、本研究班が母体となって診療を開始できたことは、社会的貢献の側面から、研究代表者を含む全てのメンバーがその意義を感じている。

E. 評価

1) 達成度について

神経因性疼痛を専門的に診療する医療機関のリストアップ、さらにそれをインターネット上に公開する事業はできなかった。その主因は時間的不足である。3年間でこうした一連の研究事業を計画しても、1年目はどうしても実質的な作業に入れない傾向にある。研究事業の承認時期を含めこうした点の改善を望む。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

特発性前（後）骨間神経麻痺の病態と診断基準に関しては、国内・国外ともに現時点では非常に混沌としている。多施設前向き共同研究会であるiNPS-Japanの今後の研究成果により、上記が解明されれば、学術的意義が大きい。子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する患者の実

態調査と原因解明に関しては、全国患者連絡会からの要望に応じて、可能な限り速やかに診療に応じている。特に信州大学病院では重症者7名を入院加療した。これらは本研究班の社会的貢献と考える。また本ワクチンの副反応の成因として末梢性交感神経障害の可能性がある客観的所見を得たことは、国際的に通用する学術成果と考える。

3) 今後の展望について

神経痛性筋萎縮症に代表される神経因性疼痛は、治療可能な疾患または病態であることを、一般医家または国民により一層啓蒙することで、国の厚生医療政策に貢献できる。また子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する患者の実態調査と原因解明をさらに進めて、本ワクチンの接種再開に向けての条件を整えることで、国の予防医療政策に貢献できる。

4) 研究内容の効率性について

研究班のメンバーが少数であり、これらを末梢神経の内科、外科、ペインクリニックを専門性とする三つのグループに分けることで、各課題に対して専門的かつ効率的に取り組むことができた。

F. 結論

難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と治療法確立を目的として、本研究班の活動を3年間行なった。そして神経痛性筋萎縮症の診療ガイドラインの作成、特発性前（後）骨間神経麻痺に関する多施設前向き共同研究会であるiNPS-Japanを立ち上げて、患者の登録を開始することができた。さらに本研究班を利用して、急遽社会的ニーズとして登場した、子宮頸がんワクチン接種後の副反応を呈する患者の実態調査と原因解明を行うことができた。

G. 健康危険情報

なし。

H. 研究発表

1) 国内

口頭発表

50件

原著論文による発表 7 件
 それ以外（レビュー等）の発表 32 件
 そのうち主なもの
 論文発表

- 1) 池田修一：腕神経叢炎 ―診断・治療の最新知見―. *Peripheral Nerve*, 23:209-210, 2012.
- 2) 岸田 大、池田修一：リウマチ性多発筋痛症. *Clinical Neuroscience*, 別冊 30:335-336, 2012.
- 3) 永松清志郎、吉田拓弘、池田修一：腕神経叢炎様症状で発症した複合性局所疼痛症候群（Complex regional pain syndrome:CRPS）3例. *Peripheral Nerve*, 23:407-407, 2012.
- 4) 関島良樹、池田修一：末梢神経障害 第3章各論 家族性アミロイドポリニューロパチー 2.治療. 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC75：186-195, 2012.
- 5) 大場悠己、内山茂晴、伊坪敏郎、中村恒一、石垣範雄、畑幸彦、加藤博之、上原 剛. 上腕遠位部で生じた正中神経線維束の炎症により前骨間神経麻痺症状を呈した一例. *末梢神経*, 22: 86-91, 2011.
- 6) 中村幸男、多田秀穂、中村恒一、加藤博之. 受傷4日後に後骨間神経麻痺が明らかになった小児Monteggia骨折の1例. *日本肘関節学会雑誌*, 19: 256-8, 2012.
- 7) 上村幹男、内山茂晴、加藤博之. 慢性疼痛に対する新しい鎮痛薬トラムセト配合錠漸増投与法による副作用対策 209例の使用経験からの分析. *Progress in Medicine*, 32:1671-6, 2012.
- 8) 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、2011, pp.258-261.
- 9) 田中 聡、川真田樹人. 腕神経叢引き抜き損傷後痛. *For Professional Anesthesiologists 神経障害性疼痛*. 眞下節編. 東京、克誠堂、2011, pp.152-160.
- 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) 岩月克之、栗本秀、山本美知郎、建部将広、篠原孝明、平田 仁. 手根管開放術および手根管ステロイド注射後における上肢機能評価の経時的変化について. *末梢神経*, 22: 50-56, 2011.
- 13) 神田 隆、古賀道明. しびれの臨床：神経免疫疾患（免疫介在性ニューロパチー、多発性硬化症）. *日本医師会雑誌*, 141:106-108, 2012.
- 14) 古賀道明、神田 隆. トロサ・ハント症候群. *内科*, 109（増大号）:947-948, 2012.
- 15) 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. 糖尿病性中枢神経障害6症例の臨床像. *Diabetes Journal*, 39:16-20, 2011.
- 16) 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）. *日内会誌*, 101:2171-2179, 2012.
- 17) 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*, 26:57-61, 2012.
- 18) 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. *PRACICE*, 30:437-444, 2013.
- 19) 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: 65-72, 2013.
- 20) 田淵克彦. ニューレグリン受容体（ERBB4）の異常と精神疾患. *生体の科学*, 64:470-471, 2013.
- 21) 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.

学会発表

- 1) 福島和広、日根野晃代、森田洋、池田修二：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. 第53回日本神経学会総会、東京、2013.5.29-6.1.
- 2) 阿部隆太、木下朋実、小川有香、中川道隆、永松清志郎、宮崎大吾、加藤博之、池田修二：運動神経枝の生検で高度の軸索変性を前骨間神経麻痺の1例. 第24回日本末梢神経

- 学会学術集会、新潟市、2013.8.23-24.
- 3) 松嶋聡、木下朋実、福島和広、池田修一：一側上肢の神経痛で発症し前・後骨間神経麻痺を前景とする特発性神経炎—診断と治療の試み—。第31回日本神経治療学会総会、東京、2013.11.21-23.
 - 4) 本宮真、船越忠直、渡辺直也、河村大介、松井雄一郎、瓜田淳、岩崎倫政：手根管症候群患者における正中神経内の微小血行動態～新規造影剤を用いた超音波検査による評価。第125回北海道整形災害外科学会、札幌、2013.6.15-16.
 - 5) 本宮真、船越忠直、渡辺直也、河村大介、松井雄一郎、瓜田淳、岩崎倫政：手根管症候群患者における正中神経内の微小血行動態～新規造影剤を用いた超音波検査による評価。第28回日本整形外科基礎学術集会、幕張、2013.10.17-18.
 - 6) 井戸芳和、伊坪敏郎、中村恒一、内山茂晴、加藤博之。肘部管症候群のDASHと上肢機能の尺骨神経皮下前方移動術後1年までの経時的変化。第54回日本手外科学会、青森、2011.4.15-16.
 - 7) 中村恒一、内山茂晴、今枝敏彦、伊坪敏郎、加藤博之。手根管症候群二対するPain Visionによる感覚障害定量評価。第54回日本手外科学会、青森、2011.4.15-16.
 - 8) 寺山恭史、伊坪敏郎、中村恒一、上田和彦、内山茂晴、加藤博之。MRIで計測した肘部管症候群患者の尺骨神経断面積と形態。第22回日本末梢神経学会学術集会、沖縄、2011.9.2-3.
 - 9) 小松雅俊、伊坪敏郎、中村恒一、内山茂晴、加藤博之。肘部管症候群に合併したガングリオンの術前診断における超音波検査、MRIの有用性。第55回日本手外科学会、横浜、2011.4.19-20.
 - 10) 加藤博之。手・肘の神経障害 最近の取り組みと話題。第61回東日本整形災害外科学会、高崎、2012.9.24-25
 - 11) 川真田樹人。遷延痛：急性痛は慢性痛に移行するか。日本ペインクリニック学会第45回学術集会、松山、2011.7.23.
 - 12) 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回学術集会、松江、2012.7.5-7.
 - 13) 夏目唯弘、平田 仁、他。絞扼性神経障害モデルラットに対するプロスタグランデインE1の治療効果。第26回日本整形外科学会基礎学術集会、前橋、2011.10.20-21.
 - 14) 岩月克之、平田 仁、他。絞扼性神経障害におけるラット坐骨神経の遺伝子発現変化について。第26回日本整形外科学会基礎学術集会、前橋、2011.10.20-21.
 - 15) 岩月克之、平田 仁。免疫細胞の制御による神経因性疼痛治療 第121回中部日本整形外科・災害外科学会、名古屋、2013.10.3-4.
 - 16) 佐野宏徳、古賀道明、清水文崇、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大会、東京、2013.5.31.
 - 17) 長檜 巧。Complex regional pain syndrome (reflex sympathetic dystrophy) —交感神経との関わり—、第65回日本自律神経学会、東京、2012.10.26.
 - 18) 長檜 巧。非オピオイド系鎮痛薬—アセトアミノフェンを中心にして—。日本ペインクリニック学会第47回大会、大宮市、2013.7.13.
 - 19) 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、2012.5.
 - 20) 有村愛子、出口尚寿、高嶋 博、西尾善彦。糖尿病性多発神経障害の臨床病期と小径・大径神経障害についての検討。第27回日本糖尿病合併症学会、福岡市、2012.11.2.
 - 21) 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、2013.5.
 - 22) 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、2013.5.
- 23) 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56回日本糖尿病学会年次学術集会、熊本市、2013.5.
- 24) 田淵克彦. Neuroliginモデルマウスに見るシナプス成熟障害と自閉症との関係. 第55回脳の医学生物学研究会、名古屋市、2013.8.10.
- 25) 田淵克彦、張文欣、Nur Farehan Mohamed Asgar, Thomas C Sudhof, 重本隆一. Synapse maturation and autism: The role of synapse adhesion molecules. 第90回日本生理学会大会、東京都、2013.3.27.
- 26) 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IVIg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、2013.11.30.
- 27) 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、2013.12.1.
- 2) 海外
- | | |
|----------------|------|
| 口頭発表 | 24 件 |
| 原著論文による発表 | 30 件 |
| それ以外（レビュー等）の発表 | 5 件 |
- そのうち主なもの
- 論文発表
- 1) Naito K, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, Kusunoki S, Ikeda S. Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairments of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. Intern Med, 51:1493-1500, 2012.
- 2) Ikeda S. Transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a considerably different clinical picture and natural course in endemic and non-endemic area. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 83:121, 2012.
- 3) Obayashi K, Ueda M, Oshima T, Kawahara S, Misumi Y, Yamashita T, Jono H, Yazaki M, Kametani F, Ikeda S, Ohya Y, Asonuma K, Inomata Y, Ando Y. Pathological changes long after liver transplantation in a familial amyloidotic polyneuropathy patient. BMJ Case Rep, doi: 10.1136/bcr-2012-006593, 2012.
- 4) Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Ikeda S, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy. A randomized clinical trial. JAMA, 310:2658-2667, 2013.
- 5) Kinya Ishizaka, Mutsumi Nishida, Makoto Motomiya, Megumi Satoh, Mamiko Inoue, Yusuke Kudoh, Satomi Omotehara, Tatsunori Horie, Tadanao Funakoshi, Norimasa Iwasaki. Reliability of peripheral intraneural micro-hemodynamics evaluation by using contrast-enhanced ultrasonography, Journal of Medical Ultrasonics誌へ投稿中
- 6) Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, Shimizu Y, Imaeda T, Hoshii Y, Kato H, Ikeda S. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. Hum Pathol, 42: 785-91, 2011.
- 7) Itsubo T, Fukushima N, Kakegawa A, Yokouchi K, Kawagishi K, Kato H, Moriizumi T. Effects of repeated crush injuries on motor functional recovery of the sciatic nerve. Neurol Res, 34:908-14, 2012.
- 8) 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, 29:860-9, 2013.
- 9) 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]
- 10) 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.
- 11) Kimura-Kuroiwa K, Adachi Y, Obata Y, Kawamata M, Sato S, Matsuda N. Dexmedetomidine and hydroxyzine synergistically potentiate the hypnotic activity of propofol in mice. *J Anesth*, 26:422-428, 2012.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Iwatsuki K, Arai T, Ota H, Kato S, Natsume T, Kurimoto S, Yamamoto M, Hirata H. Targeting anti-inflammatory treatment can ameliorate injury-induced neuropathic pain. *PLoS One*, 2013;8(2):e57721. doi: 10.1371/journal.pone.0057721. Epub 2013 Feb 28.
- 15) 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. 2013 May 27.
- 16) Nakamura T, Hashiguchi A, Suzuki S, Uozumi K, Tokunaga S, Takashima H. Vincristine exacerbates asymptomatic Charcot-Marie-tooth disease with a novel EGR2 mutation. *Neurogenetics*, 13:77-82, 2012.
- 17) Arimura A, Deguchi T, Sugimoto K, Uto T, Nakamura T, Arimura Y, Arimura K, Yagihashi S, Nishio Y, Takashima H. Intraepidermal nerve fiber density and nerve conduction study parameters correlate with clinical staging of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 99:24-91, 2013.
- 18) Yuan J, Higuchi Y, Nagado T, Nozuma S, Nakamura T, Matsuura E, Hashiguchi A, Sakiyama Y, Yoshimura A, Takashima H. Novel mutation in the replication focus targeting sequence domain of DNMT1 causes hereditary sensory and autonomic neuropathy IE. *J Peripher Nerv Syst*, 18:89-93, 2013.
- 19) Yuan J, Matsuura E, Higuchi Y, Hashiguchi A, Nakamura T, Nozuma S, Sakiyama Y, Yoshimura A, Izumo S, Takashima H. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type IID caused by an SCN9A Mutation. *Neurology*, 80:1641-9, 2013.
- 20) Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, Watanabe M, Watanabe O, Fukata M. Autoantibodies to Epilepsy-Related LGI1 in Limbic Encephalitis Neutralize LGI1-ADAM22 Interaction and Reduce Synaptic AMPA Receptors. *J Neurosci*, 33:18161-74, 2013. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3506-13.2013.
- 21) Aoto J, Martinelli DC, Malenka RC, Tabuchi K, Südhof TC. Presynaptic neurexin-3 alternative splicing trans-synaptically controls postsynaptic AMPA receptor trafficking. *Cell*, 154:75-88, 2013.
- 22) Budreck EC, Kwon OB, Jung JH, Baudouin S, Thommen A, Kim HS, Fukazawa Y, Harada H, Tabuchi K, Shigemoto R, Scheiffele P, Kim JH. Neuroligin-1 controls synaptic abundance of NMDA-type glutamate receptors through extracellular coupling. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 110:725-30, 2013.
- 学会発表
- 1) Kato H, Uchiyama S, Nakamura K, Itsubo T. Current approaches in the pathophysiology and treatment of carpal and cubital syndrome. 55th Annual Meeting of Korea Orthopaedic Association (invited foreign lecture Seoul,

- Korea, 2011.13-15.
- 2) Hayashi M, Uchiyama S, Iwasaki N, Yamazaki H, Momose T, Kato H. Carpal tunnel syndrome associated with underlying Kienbock's disease. 67th Annual Meeting of American Association for Surgery of the Hand, Chicago, USA, 2012.9.6-8.
 - 3) Ido Y, Uchiyama S, Nakamura K, Itsubo T, Hayashi M, Kato H. Periodic evaluation of sensory recovery after anterior transposition of the ulnar nerve for cubital tunnel syndrome. 67th Annual Meeting of American Association for Surgery of the Hand, Chicago, USA, 2012.9.6-8.
 - 4) Nakamura K, Uchiyama S, Itsubo T, Imaeda T, Kato H. Anterior subcutaneous ulnar nerve transposition with vascular pedicle preservation for cubital tunnel syndrome –Its effect on blood flow of the transposed ulnar nerve using laser Doppler flowmeter. 67th Annual Meeting of American Association for Surgery of the Hand, Chicago, USA, 2012.9.6-8.
 - 5) Itsubo T, Fukushima N, Nakamura K, Uchiyama S, Moriizumi T, Kato H. Effects of multiple nerve crushed on functional recovery of the sciatic nerve. 58th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, San Francisco, USA, 2012.2. 4-7.
 - 6) 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 American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19.
 - 7) Ishida T, Tanaka S, Tanaka H, Kawamata M: Efficacy and safety of transversus abdominis plane block with levobupivacaine for gynecologic surgery. Annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19.
 - 8) Ishida K, Kawamata T, Shindo T, Kawamata M. Long-term but not short-term spontaneous pain may trigger release of α CGRP within the spinal cord in an inflammatory pain model. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington DC, USA, 2012.10.13-17.
 - 9) 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.
 - 10) 夏目唯弘, 平田 仁, 他. Effect of Prostaglandin E1 on entrapment neuropathy of diabetic rats. 58th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. San Francisco, 2012. 2.4-7.
 - 11) 岩月克之, 平田 仁, 他. Neuroprotective effect of the anti Tumor necrosis factor- α Therapy in an experimental model of the rat sciatic nerve injury. 58th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. San Francisco, 2012.2.4-7.
 - 12) 中野智則, 平田 仁, 他. A proposal of a method to make a disease-specific instrument based on region-specific instrument. 68th Annual Meeting of the American Society for Surgery of the Hand. San Francisco, 2013.10.3-5.
 - 13) Nagaro T. Anterolateral Cordotomy -100 Years of History and the Effectiveness and Limitations, the 52th Annual meeting of the Korean Pain Society, Seoul, 2011.11.19.
 - 14) Nagaro T. The usefulness of CT guided percutaneous cordotomy in comparison with fluoroscopic guided cordotomy, 15th WFSA World Congress of Anaesthesiology, 2012.3.25.
 - 15) Nagaro T. New Pain After Bilateral Cordotomy- Referred pain from the originally painful region-, The first WIP symposium, Calcutta, 2013.11.17.
 - 16) Takahisa Deguchi, Syuji Horinouchi, Tadashi Uto, Aiko Arimura, Yukari Dochi, Hiroko Oku, Hiroshi Takashima, Yoshihiko Nishio. Rapid Glycemic Control Precipitates Painful Multifocal Diabetic Neuropathies. 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association(ADA), Philadelphia, 2012.6.
 - 17) Aiko Arimura, Takahisa Deguchi, Hiroshi

Takashima and Yoshihiko Nishio.
Intraepidermal Nerve Fiber Density Decreases
in Advance of Large Fiber Neuropathy of
Diabetic Patients. 72nd Scientific Sessions of
the American Diabetes Association(ADA),
Philadelphia, 2012.6.

なし

I 知的所有権の出願・取得状況（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

神経痛性筋萎縮症 臨床診断ガイドライン(平成 25 年度日本末梢神経学会承認)

¹⁾ 信州大学医学部附属病院 難病診療センター

²⁾ 信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

福島 和広¹⁾、関島 良樹²⁾、池田 修一²⁾

1. 背景

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症候群であり、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障害と考えられている。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が掛かりやすく、blood-nerve barrier の障害に加えウイルス感染等が autoimmune trigger となり免疫介在性の神経炎が惹起されるものとされ、遺伝的要因の関与も知られるが、真の原因は明らかでない。

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。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。

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実施し、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。典型例(‘classic presentation’)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。この病型を中核とした疾患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。

本診断基準(試案)作成にあたっては、本症を「神経痛で発症し、病態の一部に免疫・炎症性プロセスが推定される腕神経叢もしくはその近傍の末梢神経障害」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。

2. 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)

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の上肢の筋萎縮・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.

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～数年の経過で改善するか、後遺症を残す.
10. 再発を来す.
11. 家族歴を有する. ‡
12. MRI で罹患肢の神経根や神経叢に異常信号が描出される. §
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. 全身性ニューロパチーを示唆する所見は認めない.

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、絞扼性末梢神経障害、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. ¶

<診断基準>

1. 中核項目(1, 2, 3)の全ておよび除外項目(15)を満たす症例を神経痛性筋萎縮症と診断する。
2. 上記に加え、支持項目(7)を満たし、支持項目(11)に合致しない(家族歴を有さない)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。また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。

† 長胸神経障害による翼状肩甲の頻度が高いことが報告されている。

‡ 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。SEPT9遺伝子の変異を認める家系が多い。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)の鑑別も行う必要がある。

§ STIR-MRI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。

¶ 特に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(激しい神経根痛で発症し、その後筋力低下・筋萎縮が出現)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、神経学的診察に加えて神経生理検査およびMRIやCTミエログラフィーが診断に有用である。また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。

3. 参考文献

1. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain: a journal of neurology* 123: 665-676, 2000.
2. Beghi E, Kurland LT, Mulder DW, Nicolosi A. Brachial plexus neuropathy in the population of Rochester, Minnesota, 1970-1981. *Ann Neurol* 18: 320-323, 1985.
3. van Alfen N, van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 129: 438-450, 2006.
4. Collie AM, Landsverk ML, Ruzzo E, et al. Non-recurrent SEPT9 duplications cause hereditary neuralgic amyotrophy. *J Med Genet* 47: 601-607, 2010.
5. Magee KR, Dejong RN. Paralytic brachial neuritis. Discussion of clinical features with review of 23 cases. *JAMA* 174: 1258-1262, 1960.
6. England JD, Sumner AJ. Neuralgic amyotrophy: an increasingly diverse entity. *Muscle Nerve* 10: 60-68, 1987.
7. Cruz-Martinez A, Barrio M, Arpa J. Neuralgic amyotrophy: variable expression in 40 patients. *J PeripherNervSyst* 7: 198-204, 2002.
8. van Alfen N, van der Werf SP, van Engelen BG. Long-term pain, fatigue, and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 90: 435-439, 2009.
9. 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 NeurolNeurosurg Psychiatry* 80: 1120-1124, 2009.
10. van Alfen N, van Engelen BG, Hughes RA. Treatment for idiopathic and hereditary neuralgic amyotrophy (brachial neuritis). *Cochrane Database Syst Rev* CD006976, 2009.
11. Kuhlénbaumer 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. *NeuromusculDisord* 10: 515-517, 2000.
12. 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: 107-109, 2011.
13. van Alfen N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nat Rev Neurol* 7: 315-322, 2011.
14. Tsao BE, Avery R, Shields RW. Neuralgic amyotrophy precipitated by Epstein-Barr virus.

Neurology 62: 1234-1235, 2004.

15. Nakajima M, Fujioka S, Ohno H, Iwamoto K. Partial but rapid recovery from paralysis after immunomodulation during early stage of neuralgic amyotrophy. *EurNeurol* 55: 227-229, 2006.
16. Al Masri O, Fathallah W, Quader S. Recovery of tacrolimus-associated brachial neuritis after conversion to everolimus in a pediatric renal transplant recipient: case report and review of the literature. *Pediatr Transplant* 12: 914-917, 2008.
17. Naito K, 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.
18. Ueda M, Kawamura N, Tateishi T, Sakae N, Motomura K, Ohyagi Y, KiraJI Phenotypic spectrum of hereditary neuralgic amyotrophy caused by the SEPT9 R88W mutation. *JNeurolNeurosurg Psychiatry*. 81: 94-6, 2010.

[Ⅱ] 研究分担者総合報告

平成 23～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	造影超音波検査を用いた正中神経の微小血行動態
研究分担者	岩崎倫政
所 属 機 関	北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野
<p>〔目的〕本研究の目的は絞扼性末梢神経障害の一つである手根管症候群（CTS）患者の正中神経周囲の微小血流を定量評価することで難治性神経因性疼痛の新しい診断基準および病態解明に新しい選択を与えることである。</p> <p>〔方法〕対象は若年健常者 10 名、高齢健常者 5 名、CTS 群の患者 13 名とした。経静脈的に造影剤(Perflubutan)を 0.015 ml/kg に投与後 90 秒までを記録し、造影剤の time-intensity curve を算出する。投与後 10 秒を baseline として除した後に囲まれた範囲を Area under the curve とし、これを血流量とする。この操作を各被検者の両側に行う。以下の 3 項目の研究解析を行った。</p> <p>Study 1：造影超音波における正中神経内血流計測の検者間、検者内誤差について検討した。</p> <p>Study 2：若年健常群、高齢健常群、CTS 群の 3 群の血流量を比較検討した。</p> <p>Study 3：CTS 群に対して術前、術後 1, 2, 3 ヶ月の 4 回計測し経時的変化を観察した。</p> <p>〔結果〕Study 1：検者間誤差は手根管近位のみで高い相関であり、横手根靭帯直下と遠位での検査精度は不十分であった。この結果をもとに以後の検討は横手根靭帯より近位での計測結果をもとに行った。Study 2：CTS 群は若年健常群および高齢健常群と比較すると正中神経内血流が有意に増加することが示された。若年健常群と高齢健常群には明らかな差を認めなかった。CTS 群で臨床的重症患者では神経内血流が低下する傾向を認めた。Study 3：CTS 群術後の電気生理学的検査において distal latency は有意に改善が得られた。術後神経内血流は有意に増加し術後 3 ヶ月まで増加傾向であったが、症例により血流増加の程度にはばらつきが認められた。臨床成績と血流増加の程度には明らかな相関を認めなかった。</p> <p>〔考察〕造影超音波を用いた正中神経内微小血行動態の定量的評価法は、手根管近位では高い精度で十分に信頼出来得る手技と考えられた。造影超音波において、健常群では年齢によらず正中神経内には血流をほとんど認めなかった。CTS 群では正常群に比べ神経内の血流が増加する傾向を認めたが、重症度により様々な血行動態を示すことが明らかとなった。絞扼が重症かつ長期化すると神経の viability の低下に伴い神経内血流が低下するのではないかと考察された。また、手根管開放術後の神経内血流の有意な増加は神経の修復過程における神経内の変化と考えられ、電気生理学的検査における distal latency の回復が緩徐になった術後 3 か月においても、修復機転が持続していることを反映した結果と考えられた。本研究により造影超音波を用いた神経内の微小血行動態評価は、絞扼性末梢神経の重症度を判定する新しい診断ツールとしての可能性が示唆された。</p>	