

平成 23～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	疼痛を前駆症状として発症する特発性前骨間神経麻痺、特発性後骨間神経麻痺の病態解明と治療法確立のための多施設前向き研究
研 究 分 担 者	加藤博之
所 属 機 関	信州大学医学部運動機能学

背景) 肘部における絞扼神経障害を除いた特発性前骨間神経麻痺 (Spontaneous Anterior Interosseous Nerve palsy: SAIN palsy) と特発性後骨間神経麻痺 (Spontaneous Posterior Interosseous Nerve palsy: SPIN palsy) は希な疾患である。両神経とも感覚障害はないが、前骨間神経麻痺では長母指屈筋と示指の深指屈筋が麻痺して、つまみ動作に障害が生じる。後骨間神経麻痺では指の伸展動作に障害が生じる (図 1)。このように両麻痺では、手のつまみ動作や把持動作が不能となるため、日常生活動作の障害が大きい。また、自然回復した場合でもその筋力が十分でない場合は機能障害が残存するため、罹患患者の日常生活は長期にわたり支障が残る。



図 1. 特発性前骨間神経麻痺 (母指IP関節、示指DIP関節の屈曲が不可能で涙滴徴候teardrop signが陽性となる) 特発性後骨間神経麻痺 (手関節の背屈は可能であるが指伸展は不可能である)

従来、両麻痺の原因としてウイルス感染、神経炎、ストレスなどが想定されてきた。しかし、1960～70年台に神経束に砂時計様の“くびれ”を伴う麻痺の存在が報告され<sup>1, 2)</sup>、その存在が注目され始めた。その後、神経束に砂時計様の“くびれ”がみられる両麻痺の報告は、世界中から100例程度の報告があるものの、本邦からの報告<sup>3-6, 9)</sup> 以外には多数例を分析した報告はない。両麻痺の予後については、ある程度は自然回復が期待される。そのため、両麻痺の治療では、発症後6か月間は経過観察し、その後に神経剥離術あるいは腱移行術が行うことが標準的である<sup>7)</sup>。一方、両麻痺の責任神経束に“くびれ”があること<sup>4, 8, 9)</sup>、“くびれ”の存在とその外科的解除が機能予後に有意に関与することから、上腕遠位から肘部までを展開し前骨間神経、後骨間神経を確認後、それらを分枝する正中神

経、橈骨神経の神経束間剥離を徹底的に行う積極的手術治療を推奨する意見もある<sup>4-6)</sup>。

以上述べたように、両麻痺においては、統一された診断基準の欠如、統一された治療法の欠如、客観的評価による自然経過評価の不足、客観的評価による術後長期成績の不足、などのためにその疾患概念、特に神経束の砂時計様”くしれ”の病態と頻度、自然経過、効果的な治療方法などに関するエビデンスはいまだ示されていない。

目的) これらの疑問点を解明するために、本邦における末梢神経を治療する手外科医に呼びかけ、対象症例の適応基準、除外基準を統一し、神経麻痺の評価方法と手術方法を統一し、術後最短3年の予後を同一基準で調査する多施設前向き共同研究を立ち上げた。本研究の名称は、interosseous nerve palsy study Japan (iNPS-JAPAN)とした。

対象患者) 本研究は、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正 厚生労働省)を遵守し、「ヘルシンキ宣言」(最新改訂版)の精神に基づいて実施している。また、すべての参加施設は所属する施設に研究内容を提出し、倫理審査を通過している。対象患者は、iNPS-JAPANに参加した研究者が特発性前骨間神経麻痺および後骨間神経麻痺、その類似疾患と診断した患者のうち、本研究参加に同意した者とした。適応基準は、1) 年齢は12歳以上80歳未満で、発症後6か月以内に受診した例。2) 麻痺は運動神経麻痺が優位であり、前骨間神経支配筋か後骨間神経支配筋に主な麻痺がある例、(前骨間神経麻痺では中指FDP、円回内筋、長掌筋、橈側手根屈筋、浅指屈筋など前腕筋の麻痺合併例、後骨間神経麻痺では長・短橈側手根伸筋、腕橈骨筋など前腕筋の麻痺合併例を含む)、3) 発症後3週以降の針筋電図所見で脱神経電位(fibrillation potentialやpositive sharp waveなど)が証明される例、とした。除外基準としては、1) 頸椎、頸髄病変由来の麻痺が強く疑われる例、2) 腕神経叢～末梢神経部の占拠性病変による麻痺(MRI, エコー, CTで確認)が強く疑われる例、3) 開放創による前骨間神経あるいは後骨間神経の直接損傷による麻痺(断裂、挫滅など)、4) 腕神経叢炎あるいはneuralgic amyotrophy以外の神経内科的末梢神経障害が強く疑われる例、とした。

麻痺の評価方法) 受診時に発症時の疼痛、発熱、誘因の有無を問診する。罹患上肢の麻痺筋の分布(AINではPT, FCR麻痺例も含める。PINではBR, ECR麻痺例も含める。)、筋力:MMT (MRC grade), AIN: Tip pinch (Pinch meter), PIN: Power grip、筋電図による麻痺の評価、肘関節部MRI、超音波による「くびれ」を調査した。発症後あるいは術後3、6、12、24、36か月に上肢筋力をMMT、握力、つまみ力、DASHを評価する。

治療方法) 発症後3-6カ月は経過を観察し、回復傾向のない場合、被験者自身に保存療法か手術治療科を選択(intention-to-treat)させた。保存療法を選択した被験者は保存的治療を継続する。手術療法を選択した被験者には神経剥離術を施行する。神経剥離術においては、術中所見を肉眼的に評価する。異常所見がみられた場合は、麻痺の状態とその所

見の関係を可能であれば術中電気診断法で検討する。保存療法を選択した被験者、手術療法を選択した被験者ともに、その麻痺の回復状況を各種評価方法にて評価する。

手術所見の評価方法) 神経外組織による圧迫、偽性神経腫の有無、当該神経の肉眼所見(癒着、色調変化、硬化、など)、神経束の異常所見の有無とその高位、神経束のくびれの有無(回旋、狭小化、偽性神経腫、神経周膜浮腫)などを統一した。

研究参加施設) 北から順に、1) 北海道大学 整形外科、2) 札幌医科大学 整形外科、3) 秋田市中通総合病院 整形外科、4) 東北労災病院 整形外科、5) 仙台市仙塩総合病院 整形外科、6) 山形大学 整形外科、7) 筑波大学 整形外科、8) 埼玉成恵会病院・埼玉手外科研究所、9) 防衛医科大学校 整形外科、10) 千葉大学 整形外科、11) 東京都立広尾病院 整形外科、12) 東京女子医大 リウマチセンター、13) 荻窪病院 手の外科センター、14) 日本大学駿河台病院 整形外科、15) 慶應義塾大学 整形外科、16) 東邦大学大橋病院 整形外科、17) 虎の門病院 整形外科、18) 東京慈恵会医科大学 整形外科、19) 横浜労災病院 整形外科、20) 川崎市立川崎病院 整形外科、21) 聖マリアンナ医科大学病院 整形外科、22) 新潟手の外科研究所病院、23) 富山大学 整形外科、24) 金沢大学 整形外科、25) 金沢医療センター 整形外科、26) 山梨大学 整形外科、27) 信州大学 整形外科、28) 浜松医科大学 整形外科、29) 名古屋大学 手の外科、30) 金城学院大学、31) 藤田保健衛生大学 整形外科、32) 滋賀医科大学 整形外科、33) 京都府立医科大学 整形外科、34) 京都大学 整形外科、35) 大阪大学 整形外科、36) 兵庫医科大学 整形外科、37) 兵庫医療大学、38) 奈良県立医科大学 整形外科、39) 広島大学 整形外科、40) 厚生連広島総合病院、41) 北九州市黒崎整形外科病院、42) 福岡大学 整形外科、43) 福岡山王病院 整形外科、44) 九州大学 整形外科、45) 佐賀市鶴田整形外科、46) 佐賀社会保険病院 整形外科、47) 琉球大学医学部整形外科の全国47施設の参加を得た。研究の共同代表として川崎病院副院長の堀内行雄先生に指導を頂いており、実質の事務作業には東京女子医大リウマチセンターの越智健介医師

の援助を得ている。

国民、社会への情報公開) ホームページ ([www.inps-japan.net](http://www.inps-japan.net)) を作成し、広く国民に本疾患に関する情報を発信し、iNPS-JAPAN 参加施設への受診を呼びかけた(図2)。さらに月1回ホームページを更新し、本研究の結果、進捗状況を公開している。

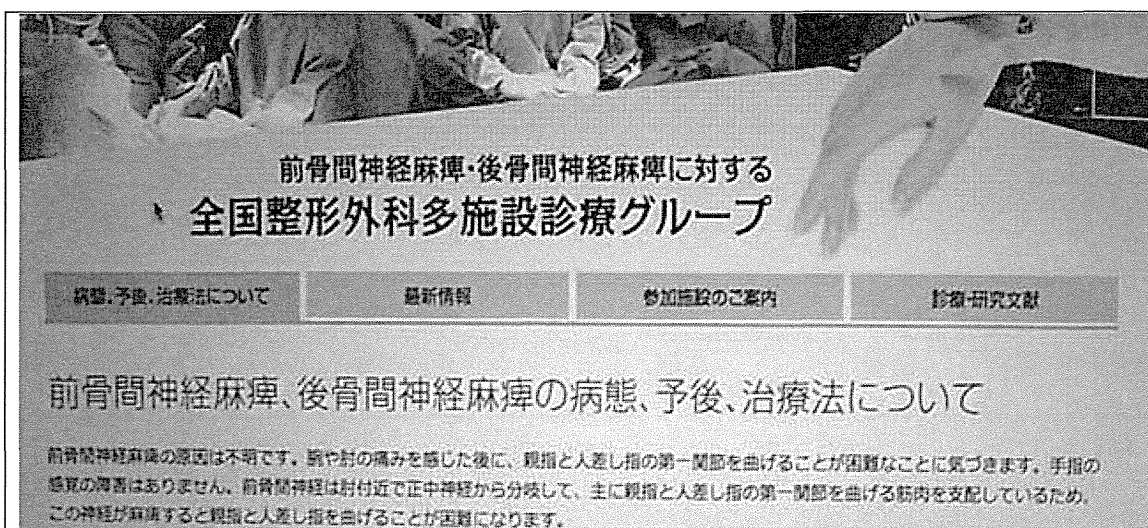


図2 iNPS-JAPANのホームページ

結果) 現在までのところ、前骨間神経麻痺30例、後骨間神経麻痺21例が登録されている。両麻痺とも発症時の平均年齢は40歳台後半で男女差はなく、前駆症状としての上肢の痛みは半数程度にみられた(表1)。前骨間神経麻痺例の麻痺型は前骨間神経支配筋のみに麻痺がみられる長野I型:9例、前骨間神経支配筋に加えて正中神経支配筋にも麻痺のみられる長野II型:11例、不明:6例であった。後骨間神経麻痺例の麻痺型は母指から小指までの全ての指のMP関節伸展が不可能なI型:10例、母指は伸展できるが示指から小指までの指のMP関節伸展が不可能なII型:4例、母指のみの伸展が不可能なIII型:0例、不明:4例であった。

表1. 登録症例の内訳

	症例数	登録施設	発症時年齢(平均)	男/女	前駆上肢痛あり
前骨間神経麻痺	30例	12	17-83(46.3)歳	14/16	15例
後骨間神経麻痺	21例	10	24-78(47.9)歳	14/7	14例

手術治療は前骨間神経麻痺で9例、後骨間神経麻痺で3例に行われた。術中所見では、前骨間神経麻痺では9例中9例に、後骨間神経麻痺では3例中2例に神経束の“くびれ”が認められた。“くびれ”存在か所は、前骨間神経麻痺では正中神経の肘上~肘にかけての高位:9例、肘下:1例とほとんどが肘上であった。一方、後骨間神経麻痺では、肘上:2例、肘下:1例であった。治療成績は12か月以上の長期経過観察例が少ないが、両麻痺において、手術治療ではすべての麻痺筋が徒手筋力テスト(MMT)で4以上の有用まで回復していた。

表 2. 前骨間神経麻痺の治療成績

	症例数	12 か月以上 経過観察例数	全ての麻痺筋が MMT で 4 以上になった例数(%)
保存治療	21 例	7 例	3 例( 43%)
神経束間剥離術	9 例	2 例	2 例(100%)

表 3. 後骨間神経麻痺の治療成績

	症例数	12 か月以上 経過観察例	全ての麻痺筋が MMT で 4 以上になった例数(%)
保存治療	16 例	6 例	3 例( 50%)
神経束間剥離術	3 例	1 例	1 例(100%)

考察) 本研究の活動期間は、現在まで実質約2年間であり、これらの期間における登録症例数は全国で51例であった。これらの報告から、両麻痺は成人の各年齢に発症し、約60%は罹患上肢の疼痛を契機に急速に発症することが改めて明らかになった。発症時に同側の前腕、肘、上腕に数日間の一過性の激痛を伴う例は57%で、過半数に前駆症状としての疼痛が認められたが、疼痛の無い例も少なくないことがわかった。また麻痺筋の分布は一様ではなく、いくつかの型に分類されることも確認された。特に前骨間神経麻痺では、約半数が前骨間神経支配筋ばかりではなく、正中神経支配筋の麻痺もあることが明らかとなった。

手術を行った例は12例と少ないが、手術所見では神経束に“くびれ”が11(92%)例と高率に認められた。12か月以上経過を追跡できた症例は、現在の処16例であるが、罹患筋が有用な程度まで回復する率は、保存治療例で46%、神経束剥離例100%である。症例数が少なく単純にこれらの結果を比較することは出来ないが、手術による神経束の“くびれ”の確認と“くびれ”部の剥離が、有意に予後を良好にしている可能性が示唆されている。

現在、iNPS studyは年に2回、2月と9月に参加施設の担当医師が一同に会して検討会を行っている。ホームページの効果もあり、研究参加患者数も増加している。ちなみに本研究のホームページのアクセス順位は「骨間神経麻痺」で検索すると、Yahoo, Googleとも2番目の上位にランクされており、多くの国民が閲覧していることが示されている。研究の立

ち上げ経過、参加要請、進捗状況を、日本末梢神経学会、日本肘関節学会において発表していることから、神経内科医および一般整形外科医にも本希少疾患の認識が広まっている。

今後本研究をさらに継続することにより、2014年末には登録症例数80例、術経過期間12カ月以上例30例、2015年には登録症例数120例、術後経過期間12カ月以上経過例60例の達成が見込まれる。これらから、病態解明、予後、手術治療の可能性について分析することにより、本末梢神経難病の治療法について本邦から世界に向けて発信できる可能性がある。2014年には、本研究のホームページに英語版を加え、さらに世界へ向けて共同研究の可能性を探っていく予定である。

#### 文献)

1. Englert HM. Partial fascicular median-nerve atrophy of unknown origin. *Handchirurgie*. 1976;8(1):61-2.
2. 安部龍秀, ほか. Entrapmentneuropathy とと思われる橈骨神経深枝単独麻痺について. *臨床整形外科*. 1966;1(6):617-21.
3. 加藤博之, ほか. 前骨間神経麻痺と後骨間神経麻痺 臨床像と治療成績. *整災外*. 1997; 71:171-182.
4. Nagano A. Spontaneous anterior interosseous nerve palsy. *J Bone Joint Surg Br*. 2003; 85(3): 313-8.
5. 山本真一, ほか. 特発性前骨間神経麻痺の手術適応. *日本手の外科学会雑誌*. 2010;26(2):76-8.
6. Ochi K, et al. Surgical treatment of spontaneous posterior interosseous nerve palsy: a retrospective study of 50 cases. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(2):217-22.
7. 荻野利彦. 手関節と手. *標準整形外科*. 第11版, 内田淳正編, 医学書院, 440-469, 2011.
8. Ochi K, et al. Fascicular constrictions in patients with spontaneous palsy of the anterior interosseous nerve and the posterior interosseous nerve. *J Plast Surg Hand Surg*. 2012 ;46(1):19-24.
9. 越智健介, 堀内行雄, 田崎憲一. くびれを伴う末梢神経障害 特発性前骨間神経麻痺、特発性後骨間神経麻痺を中心に. *Bone Joint Nerve*. 2013;3(2):233-9.

平成 23～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	本邦における複合性局所疼痛症候群の診療の現状と課題
研 究 分 担 者	川真田樹人 <sup>1</sup> 、長櫓 巧 <sup>2</sup>
所 属 機 関	<sup>1</sup> 信州大学医学部麻酔蘇生学、 <sup>2</sup> 愛媛大学大学院医学系研究科生体機能管理学
<p>複合性局所疼痛症候群 (Complex Regional Pain Syndrome: CRPS)は神経損傷などを契機とし、自律神経、感覚神経、運動神経、情動系および免疫系の病的変化によって発症する難治性の疼痛症候群である。CRPS は病期により症状が多彩に変化し、疾患概念が十分に確立しておらず、判定基準は未だに変遷しており、病態や機序が不明なため治療法も確立されていない。</p> <p>&lt;平成 23 年度&gt; CRPS の痛みに対する交感神経ブロックの有効性の調査</p> <p>従来 CRPS の痛みは、交感神経活動の亢進が関与していると考えられ、交感神経ブロックが実施されてきた。有効性が議論されている CRPS の痛みに対する交感神経ブロックの鎮痛効果に関する、システマティックレビューを実施した。1980 年以降の比較対象研究である 9 研究を Medline から抽出した。9 研究中 3 研究で、交感神経ブロックは CRPS に対して一過性の鎮痛効果を示しており、無効であるとは言い切れない。しかし、サンプルサイズが不十分であり、また当時の CRPS 判定基準が現在のそれとは異なることが問題であった。特定の病期や一部の CRPS 患者に対して、交感神経ブロックは鎮痛効果を示す可能性がある。</p> <p>&lt;平成 24 年度&gt; CRPS 診療の現状と問題点を明らかにするためのアンケートを作成</p> <p>CRPS 患者はその症状の多彩さゆえに、一つ診療科だけでなく、神経内科、整形外科、あるいはペインクリニック科を受診する。CRPS の概念自体が未だに曖昧な部分もあり、各診療科医師が考える CRPS の病像や診断方法、診療している CRPS 患者の特徴や病期が異なっていると考えられる。CRPS 診療の現状と問題点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、麻酔科・ペインクリニック科にアンケート調査を実施した。</p> <p>&lt;平成 25 年度&gt; アンケート調査から明らかになった CRPS 診療の現状と問題点</p> <p>125 診療科(神経内科 32 施設、整形外科 43 施設、ペインクリニック科 50 施設)から回答が得られた。診療科により、CRPS に対する疾患概念と判定法が異なっていた。ペインクリニック科では、CRPS 発症には末梢神経系だけでなく中枢神経系の機能変化が関与していると考えており、本邦版 CRPS 判定指標を尊重しながら、総合的に診断をする医師が多かった。整形外科とペインクリニック科では CRPS の鎮痛治療に加えて運動療法を実施していた。神経内科と整形外科では痛みのある CRPS 患者を、ペインクリニック科に紹介するため、長期化した CRPS 患者の多くは、ペインクリニック科で診療されていることが明らかになった。的確に CRPS を診断し、早期に鎮痛治療と運動療法を開始するためには、診療科の連携が必要である。</p>	

平成 23～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	絞扼性神経障害による疼痛メカニズムの解明
研究分担者	平田 仁
所 属 機 関	名古屋大学手の外科
<p><b>【研究目的】</b></p> <p>絞扼性神経障害による疼痛メカニズムを動物実験、機能評価、脳機能解析を通じ解明すること。臨床において手根管症候群に最適な上肢機能評価票の必要性が生じており、機能評価票の有用性を調査し、新規に作成する。またアプリ化を行いより使いやすい機能評価体系を作成する。</p> <p><b>【研究方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・動物実験</li> <p>ラット坐骨神経障害モデルを作成し、神経障害性疼痛における炎症性サイトカイン、疼痛関連遺伝子などの遺伝子発現や蛋白発現について解析を行う。また TNF <math>\alpha</math> 阻害薬やプロスタグランジンを投与した場合の、神経障害に対する変化を解析する。</p> <li>・臨床研究</li> <p>Hand20 の手根管症候群手術前後における反応性を検討する。また Hand20 から手根管症候群に特化した 7 項目を抽出し、疾患特異的評価票 Hand CTS として再構成する。また、Hand20、SDS-18、CTSI、PainDETECT 等をアプリ化し、モバイル端末での入力を可能にするとともに、データを学内のクラウド上に保存することで遠隔地からの入力・利用を可能とする。</p> <p>これらの機能評価票、脳機能解析、臨床データをもとに、統計学的解析を行い、疼痛発症のメカニズムを調査する。脳機能解析は術前と術後 1 週、術後半年経過の時点とし、手根管症候群患者において一次体性感覚野の分離能や疼痛抑制系の低下がみられるかを評価する。</p> </ul> <p><b>【結果および考察】</b></p> <p>動物実験においては、TNF <math>\alpha</math> 阻害薬やプロスタグランジンを神経障害に対し投与すると、神経障害性疼痛を抑制する結果が得られた。TNF <math>\alpha</math> 阻害薬はマクロファージを抑制し、疼痛の改善に寄与していると考えられた。また、Hand20 は手根管症候群において DASH より高い反応性を示し、有効な機能評価票であることが証明された。さらに Hand CTS を作成し、より手根管症候群に特化した評価票を作成することができた。これらをアプリ化し、他施設からのデータ入力と利用も可能となっている。広範囲な医療圏からデータを蓄積し相互利用が可能なシステムを構築することで、疾患の病状や治療効果を研究する上でより信頼性のある情報が得られるものと考えられる。現在脳機能解析患者の登録をすすめている。</p> <p><b>【活動実績】</b></p> <p>平成 25 年 1 月 20 日 神経障害性疼痛に関する市民公開講座を開催した。</p>	



平成 23～25 年度 研究のまとめ

タ イ ト ル	上肢の痛みから発症するニューロパチー：特に神経サルコイドーシスに関して
研 究 分 担 者	神田 隆
所 属 機 関	山口大学大学院 医学系研究科 神経内科学
<p><b>[目的]</b></p> <p>本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。本研究では、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。その上で、サルコイドーシスに関して small fiber neuropathy を来たしやすいことが近年報告されていることから、神経・筋サルコイドーシスの疼痛の頻度と特徴について検討した。</p> <p><b>[方法]</b></p> <p>(1) 2012 年 4 月～10 月に当科に入院したニューロパチー 21 例を対象に、発症様式および疼痛に関して前方視的に調査した。</p> <p>(2) 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；病変は末梢神経 10 例、中枢神経系 9 例、筋 2 例〔重複含む〕）に関して、入院カルテ・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。</p> <p><b>[結果]</b></p> <p>(1) ニューロパチー 21 例中、上肢から発症した症例は 8 例（36%）で、その内訳は自己免疫性脱髄性疾患(N=4)や血管炎性ニューロパチー(N=2)、神経サルコイドーシス(N=1)などであった。8 例中 7 例で疼痛をみとめ、5 例が多発性単神経障害型のパターンを示していた。</p> <p>(2) 神経・筋サルコイドーシスと診断した 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。疼痛は高齢女性に多く、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、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。アンケート調査でも 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実施できた 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視覚アナログ尺度で確認された。</p> <p><b>[考察及び結論]</b></p> <p>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重要な鑑別診断であることが示された。中でも、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</p>	

髄障害由来の疼痛であると考えられる。今回対象とした神経・筋サルコイドーシスでは、疼痛にステロイド治療が著効した点から、サルコイドーシスの疼痛発現機序として想定されている後根神経節障害に伴う small fiber neuropathy の機序ではなく、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。

平成 23～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	CRPS の転帰
研究分担者	長 檜 巧
所 属 機 関	愛媛大学大学院医学系研究科麻酔・周術期学
<p>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付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名で長期予後調べ、通院患者と非通院患者での長期予後の差を調べた。長期予後は、初診時の症状と現在の症状を比較した。症状は、痛み、自律神経症状、運動障害、感覚障害、の4項目で調べ、初診時と比較し症状が軽快した場合を改善、同じを不変、増悪した場合を増悪とした。全体では、症状が改善していた例が10例、不変18例、増悪4例であった。非通院患者17例中、改善が9例、不変が8例、増悪例は無かった。通院患者15例中、改善が1例、不変が10例、増悪が4例であった。症状が増悪した4例は、すべて線維筋痛症の判断基準を満たしていた。この研究で、CRPSの通院患者では症状が改善しないか増悪している例が多いことが明らかになった。</p> <p>次に、内服薬と神経ブロック等のインターベンショナル療法が、CRPSの短期および長期予後に関与しているかを、過去24年間に愛媛大学医学部付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34名で調べた。内服薬のみの治療を受けたのが8名、インターベンショナル療法のみが2名、内服薬とインターベンショナル療法を受けたのが19例、いずれの治療も受けなかったのが5名であった。内服薬はコデイン8名、モルヒネ3名、フェンタニルパッチ3名、アミトリプチリン25名、プレガバリン11名、ガバペンチン9名、バクロフェン7名、カルバマゼピン6名(重複あり)が使用されて、インターベンショナル療法は、星状神経節ブロック9名、硬膜外ブロック16名、腰部交感神経節ブロック11名、硬膜外脊髄刺激療法が10名(重複あり)に施行されていた。治療期間中に症状が改善したものを短期有効とし、2012年12月現在、症状が改善しているものを長期有効とした。短期有効例は34例中22例であり、内服治療例で8例中7例、インターベンショナル療法施行例は2例中1例、内服治療とインターベンショナル療法施行例で19例中14例であった。長期有効例は34例中7例であり、内服治療例で8例中1例、インターベンショナル療法施行例は2例中1例、内服治療とインターベンショナル療法施行例で19例中5例であった。以上のことより、短期では内服治療およびインターベンショナル療法で、多くの例で症状は改善するが、長期ではいずれの方法でも改善する例は少ないことが明らかになった。今後、長期予後の改善に向けて治療法の再検討が必要である。</p>	

平成 23～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	糖尿病性神経障害の臨床病型、臨床病期分類と痛みに関する研究
研究分担者	高嶋 博
所 属 機 関	鹿児島大学大学院神経内科・老年病学
<p>【背景】糖尿病性神経障害(DN)は慢性の痛みを伴う末梢神経障害として最も日常的で、主病型は糖尿病性多発神経障害(DPN)である。一方、手根管症候群(CTS)は糖尿病において最も頻度の高い単神経障害である。DPNの臨床病期分類と痛み、CTSに関する報告は少ない。</p> <p>【目的】DPNの臨床病期と、痛みを反映する小径神経障害(SFN)に影響を及ぼす因子を検討する。また、糖尿病患者にみられるCTSの臨床的意義を明らかにする。</p> <p>【方法】糖尿病患者を対象とし、痛みを含む自覚症状、神経学的所見によりDPNの臨床病期(1～5期)に分類した。神経伝導検査(NCS)、自律神経機能検査(心電図R-R間隔変動<math>CV_{R-R}</math>)を施行し、SFN評価のため下腿皮膚生検にて表皮内神経繊維密度(IENFD)を計測した。糖尿病臨床像、神経学的所見、IENFD、NCS、<math>CV_{R-R}</math>、痛みとの関連について病期毎に検討した。</p> <p>また、電気生理学的基準に基づきCTSとDPNの診断を行い、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4群を比較検討した。</p> <p>【結果】DPNの各臨床病期(1～5)間で年齢、BMI、HbA1c、糖尿病罹病歴に有意差はなかった。IENFD、<math>CV_{R-R}</math>、NCSパラメータ(MCV、CMAP、SCV、SNAP)は病期とともに有意に低下し、F波潜時は有意に延長した。痛みの有無別では、IENFDと<math>CV_{R-R}</math>は痛みあり群で痛みなし群に比し有意に低下を認めた。痛みに影響する因子として表在感覚低下、自律神経障害、喫煙、拡張期血圧との相関を認めたが、糖尿病罹病歴、身長、BMI、HbA1c、TC、TG、HDL、収縮期血圧、アキレス腱反射低下、振動覚低下、飲酒との関連を認めなかった。</p> <p>糖尿病患者においてCTSのみ群はDPN合併例よりも糖尿病歴5年以内に多く、網膜症や腎症の有病率も有意に低かった。CTSのみ群とCTS+DPN群の比較では、CTS+DPN群でMCV、SCVは有意に低下、遠位潜時とF波潜時は有意に延長し、SNAPは有意に低下していた。</p> <p>【考察】DPN病期の進行とともに、また、痛みを伴うDPNにおいてIENFDは有意に低下していた。DPN末期の5期(廃疾期)においては、高度な感覚鈍麻のため痛みを感じなくなっていると考えられた。痛みを伴うDPN患者において<math>CV_{R-R}</math>の有意な低下を認め、有痛性DPNは自律神経障害を高頻度に合併することが示唆された。一方、糖尿病では、DPNの臨床病期が早期でNCSが正常の症例にもSFNが存在する症例や、痛みの自覚がなくてもSFNがみられる症例が存在する。糖尿病患者のCTSはDPN発症前に高頻度にみられ、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た。</p> <p>【結論】DPNにおける痛みは、IENFD、自律神経障害などのSFNと関連するが、臨床病期の早期より無症候性SFNが存在する。糖尿病患者のCTSは、多くが無症候であり、高血糖による機能障害と考えられ、DNの初期病変として捉えられる可能性がある。</p>	

### [Ⅲ] 研究成果の刊行に関する一覧表





研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Kametani F, Sekijima Y, <u>Ikeda S</u>	Wild-type transthyretin significantly contributes to the formation of amyloid fibrils in familial amyloid polyneuropathy patients with amyloidogenic transthyretin Val30Met.	Hum Pathol	42	236-43	2011
Kodaira M, Morita H, Shimojima Y, <u>Ikeda S</u>	Electrophysiological features of familial amyloid polyneuropathy in endemic area.	Amyloid	18	10-18	2011
Matsuda M, Gono T, Morita H, Katoh N, Kodaira M, <u>Ikeda S</u>	Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study.	Eur J Neurol	18	604-610	2011
Funakoshi T, <u>Iwasaki N</u> , Kamishima T, Nishida M, Ito Y, Nishida K, Motomiya M, Suenaga N, Minami A	In vivo vascularity alterations in repaired rotator cuffs determined by contrast-enhanced ultrasound.	Am J Sports Med	39	2640-2646	2011
Hashidate H, Kamimura M, Nakagawa H, Takahara K, Ikegami S, Uchiyama S, <u>Kato H</u>	Early changes in bone specific turnover markers during the healing process after vertebral fracture.	Open Orthop J	14	32-6	2011
Yamazaki H, <u>Kato H</u> , Uchiyama S, Iwasaki N, Ishikura H, Minami A	Long term results of early active extension and passive flexion mobilization following one-stage tendon grafting for neglected injuries of the flexor digitorum profundus in children.	J Hand Surg Eur	36	303-7	2011
Ikegami S, Kamimura M, Uchiyama S, <u>Kato H</u>	Women with Insufficient 25-Hydroxy Vitamin D without Secondary Hyperparathyroidism Have Altered Bone Turnover and Greater Incidence of Vertebral Fractures.	J Orthop Sci	16	573-580	2011
Shigeharu Uchiyama, Toshiro Itsubo, Koichi Nakamura, Hironori	MRI-based identification of an appropriate point of needle insertion for patients with idiopathic carpal tunnel syndrome to avoid median nerve injury.	ISRN Orthopedics		Article ID 528147	2011

Murakami, Toshimitsu Momose and <u>Hiroyuki Kato</u>					
Matsuki H, Ishikawa J, Iwasaki N, Uchiyama S, Minami A, <u>Kato H</u>	Non-vascularized bone graft with Herbert-type screw fixation for proximal pole scaphoid nonunion.	J Orthop Sci	16	749-55	2011
大場悠己, 内山茂 晴, 伊坪敏郎, 中 村恒一, 石垣範雄, 畑幸彦, <u>加藤博之</u> , 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1例.	Peripheral Nerve, 末梢神経	22	86-91	2011
Terashima Y, <u>Kawamata M</u> , 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
Ikeno S, Nagano M, Tanaka S, Nishimura C, Kawamata T, <u>Kawamata M</u>	Gastric tube insertion under visual control with the use of the Pentax-AWS®.	J Anesth	25	475-476	2011
杉山大介, <u>川真田 樹人</u>	PCA の基礎-安全で有効な PCA にする ために適応・副作用の理解はきっちり と.	LiSA	18	774-777	2011
杉山大介, 井本敬 二, <u>川真田樹人</u> , 古江秀昌	下行性ノルアドレナリン神経による痛 覚シナプス伝達の調節機構—青斑核か らの in vivo パッチクランプ法—.	PAIN RESEARCH	26	1-9	2011
田中 聡, <u>川真田樹 人</u>	局所麻酔薬中毒が起きたときにはどの ように対処するか?	LiSA	18	460-462	2011
田尻 治, 石田高 志, <u>川真田樹人</u>	産科出血に対する自己血回収装置の使 用について.	臨床麻酔	35	713-716	2011
川股知之, 山本克 己, 布施谷仁志, 平林高暢, 坂本明 之, <u>川真田樹人</u>	癌性疼痛の発生機序.	麻酔	60	1010-1017	2011
平林高暢, 川股知 之, 坂本明之, 池 野重雄, 峰村仁志, 井出進, 蔵當辰彦, <u>川真田樹人</u>	硬膜外麻酔指導時の Epidrum (TM) の 有用性.	麻酔	60	1078-1081	2011



田中 聡, <u>川真田樹人</u>	先取り鎮痛.	脊椎脊髄ジャーナル	24	395-401	2011
Kashiwamura Y, Sano Y, Abe M, Shimizu F, Haruki H, Maeda T, Kawai M, <u>Kanda T</u>	Hydrocortisone enhances the function of the blood-nerve barrier through the up-regulation of claudin-5.	Neurochem Res	36	849-855	2011
Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, <u>Kanda T</u>	A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica.	J Neurol Sci	300	19-22	2011
Shimizu F, Sano Y, Haruki H, <u>Kanda T</u>	Advanced glycation end-products induce basement membrane hypertrophy in endoneurial microvessels and disrupt the blood-nerve barrier by stimulating the release of TGF- $\beta$ and vascular endothelial growth factor (VEGF) by pericytes.	Diabetologia	54	1517-1526	2011
Shimizu F, Sano Y, Abe M, Maeda T, Ohtsuki S, Terasaki T, <u>Kanda T</u>	Peripheral nerve pericytes modify the blood-nerve barrier function and tight junctional molecules through the secretion of various soluble factors.	J Cell Physiol	226	255-266	2011
Sano Y, Shimizu F, Kawai M, Omoto M, Negoro K, Kurokawa T, Fujisawa H, Suzuki M, Okayama N, Suehiro Y, Hinoda Y, <u>Kanda T</u>	p.Arg332Cys mutation of NOTCH3 gene in two unrelated Japanese families with CADASIL.	Intern Med	50	2833-2838	2011
西原秀昭, 小笠原淳一, 古賀道明, 尾本雅俊, 川井元晴, <u>神田 隆</u>	IgG4関連自己免疫性膵炎による膵腫大を呈したPOEMS症候群.	臨床神経	51	417-421	2011
竹下幸男, 古賀道明, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 川井元晴, <u>神田 隆</u>	感覚障害を主徴とし, 免疫グロブリン静注療法により速やかに改善した遠位型慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの46歳男性例.	臨床神経	51	478-481	2011
Sakiyama Y, Okamoto Y, Higuchi I, Inamori Y, Sangatsuda Y, Michizono K, Watanabe O, Hatakeyama H, Goto Y, Arimura K, <u>Takashima H</u>	A new phenotype of mitochondrial disease characterized by familial late-onset predominant axial myopathy and encephalopathy.	Acta Neuropathol.	121	775-783	2011

Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, Tokunaga S, Watanabe O, Arimura K, Nakagawa M, <u>Takashima H</u>	A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-CKemia.	Ann Neurol.	70	486-492	2011
Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Tanabe N, <u>Takashima H</u> , Nomoto M	Three SCA2 siblings with Ataxia, Parkinsonism, and Motor Neuronopathy.	Intern Med	150	1429-32	2011
Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, <u>Takashima H</u> , Izumo S, Kubota R	Reduced Tim-3 expression on human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in HTLV-I infection.	J Infect Dis	203	948-959	2011
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, <u>高嶋博</u>	糖尿病性脳幹神経障害6症例の臨床像.	Diabetes Journal	39	16-20	2011
出口尚寿, <u>高嶋 博</u>	糖尿病性神経障害の治療 対症療法.	月刊糖尿病	3	77-87	2011
Naito K, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, Kusunoki S, <u>Ikeda S</u>	Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairments of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases.	Intern Med	51	1493-1500	2012
Shiozawa R, Uchiyama S, <u>Kato H</u> , et al.	Comparison of splinting versus nonsplinting in the treatment of pediatric trigger finger.	J Hand Surg Am	37	1211-1216	2012
Itsubo T, Fukushima N, Kakegawa A, Yokouchi K, Kawagishi K, <u>Kato H</u> , Moriizumi T	Effects of repeated crush injuries on motor functional recovery of the sciatic nerve.	Neurol Res	34	908-914	2012
上村幹男, 内山茂晴, <u>加藤博之</u>	慢性疼痛に対する新しい鎮痛薬 ترامセツト配合錠: 漸増投与法による副作用対策.	Progress in Medicine	32	1671-1676	2012
Yamazaki H, Takeoka M, Kitazawa M, <u>Kato</u>	ASC plays a role in the priming phase of the immune response to type II collagen in collagen-induced arthritis.	Rheumatol Int	32	1625-16732	2012

H, Taniguchi S, et al.					
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
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
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
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	165-170	2012
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
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	2225-31	2012
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
Hyuga S, Sekiguchi T, Ishida T, Yamamoto K, Sugiyama Y, Kawamata M	Successful tracheal intubation with the McGrath® MAC video laryngoscope after failure with the Pentax-AWS™ in a patient with cervical spine immobilization.	Can J Anaesth		1154-1155	2012
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 臨時増刊号	36	345-352	2012
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

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
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
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
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	S30-S40	2012
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
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
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
川真田樹人	2011年アメリカ麻酔科医会年次大会に参加して: 「患者安全」のASA2011.	臨床麻酔	36	107-109	2012
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
Tatebe M, Shinohara T, Okui N, Yamamoto M, Imaeda T, Hirata H	Results of ulnar shortening osteotomy for ulnocarpal abutment after malunited distal radius fracture.	Acta Orthop Belg	78	714-718	2012
Tatebe M, Shinohara T, Okui N, Yamamoto M, Hirata H, Imaeda T	Clinical, radiographic, and arthroscopic outcomes after ulnar shortening osteotomy: a long-term follow-up study.	J Hand Surg A	37	2468-2474	2012