

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

脊髄腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の実態把握と病態解明

堀内陽介 慶應義塾大学整形外科 助教
岩波明生 慶應義塾大学整形外科 助教
百島祐貴 慶應義塾大学放射線診断科 専任講師
中村雅也 慶應義塾大学整形外科 准教授

【研究要旨】

背景：脊髄腫瘍術後には神経の脱落症状のみならず、しびれを伴った疼痛により患者の日常生活が著しく障害されていることをしばしば経験する。この脊髄障害性疼痛の実態・病態に関しては不明な点が散在している。本研究では脊髄障害性疼痛を定量的に評価することにより、脊髄障害性疼痛の病態および発生のメカニズムを解明することを目的とした。

方法：当院で手術加療を行った脊髄髄内腫瘍術後患者（105例）を対象とした。患者にアンケート調査、温冷刺激装置(Pathway)・電気刺激装置(PNS7000)を用いた定量的な評価、そしてfMRIを用いた脳内賦活の評価を行い、脊髄障害性疼痛の定量的評価を行った。その後、患者の疼痛と各データを比較して検討を行った。

結果・考察：温度刺激装置(Pathway)と電気刺激装置(PNS7000)による評価でAt the levelとbelow the levelの疼痛を伴う患者で一次ニューロンへのダメージが異なるパターンを示すことが推測され、疼痛を生じるメカニズムが異なる可能性が示唆された。また脊髄障害性疼痛患者の疼痛部位に温熱刺激を与えながらfMRI撮影を施行し、脳内の疼痛関連領域(Pain Matrix)を中心として、健常部位の刺激やコントロールで撮影した非疼痛患者にはない過剰な賦活が起こっていることを確認した。疼痛部位に感覚鈍麻を呈している症例においても疼痛部位の温度刺激によってpain matrixの賦活が起こっていることから脊髄障害性疼痛の発生には脊髄視床路から脳に至る神経伝導路において伝達の過剰や下行抑制系の機能低下が起こっていることが推測された。

A. 研究目的

脊髄髄内腫瘍術後患者では神経の脱落症状のみならず、しびれを伴った疼痛により患者の日常生活が著しく障害されていることを

しばしば経験する。この脊髄障害性疼痛の実態・病態に関しては不明な点が散在している。以前に行った当院における脊髄髄内腫瘍患者のアンケート調査においても、多くの患者

が痛みを抱えながら生活をしていることが判明しているが、その原因は明らかになっていない。本研究では脊髄腫瘍術後患者の脊髄障害性疼痛を定量的に評価することにより、その発生メカニズムと病態を解明することを目的とする。

B. 研究方法

当院にて手術加療を行った脊髄髄内腫瘍患者(105例)を対象として調査を行っている。2014年3月現在、15例での測定を終えており、腫瘍の内訳は上衣腫7例、血管系腫瘍7例(血管芽細胞腫2例、海綿状血管腫5例)、その他1例(脊髄係留症候群)であった。対象患者のVASの平均値は6.4/10であり、2名の非疼痛患者もコントロールとして測定を行った。

対象患者に対して

アンケート調査 (painDETECT, SF-36, NPS I, マクギル疼痛スコア)

温度刺激による評価 (Pathway使用)

電気刺激による評価 (PNS7000使用)

疼痛部位に対する温度刺激を用いたfMRIによる評価

を施行して定量的な評価を行った。

(倫理面への配慮)

調査内容は慶應義塾大学病院倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

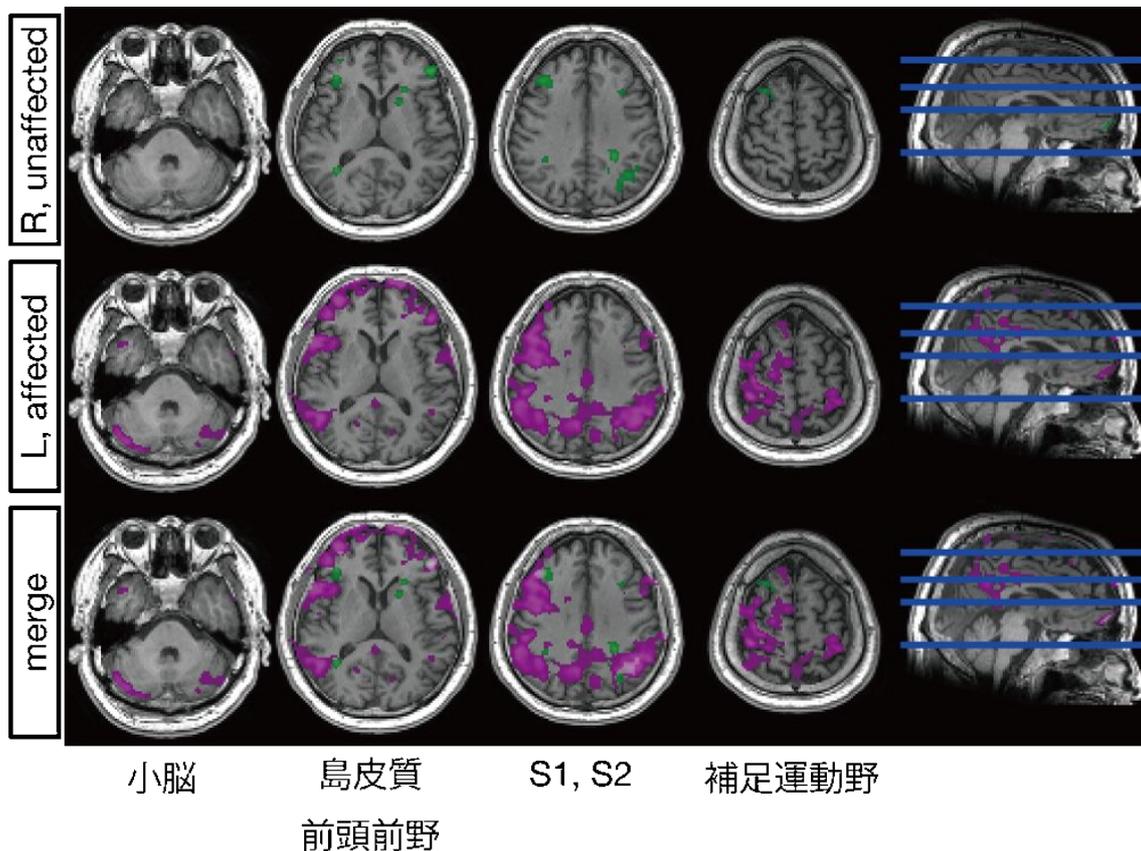
painDETECTによるアンケート調査では侵害受容性疼痛 (score0-12) 3名、境界域 (score12-18) 8名、神経障害性疼痛(score 19-3

8)、4名であった。また、患者の自覚する疼痛はAt the levelの疼痛を自覚している症例が9例、below the levelの疼痛を自覚している症例が4例、疼痛を自覚していない症例が2例であった。

疼痛部位に対する温度刺激では温冷覚の感覚鈍麻を示す症例が12例と大多数であり、温冷覚の感覚過敏を呈した症例は2例のみであった。多くの症例で温度は感知できないものの、刺激温度が一定の温度に達すると疼痛のみが感知された。

PNS7000ではA、A、Cの各fiberへの刺激に対する感度を疼痛部位と健常部位で測定を行った。At the levelに疼痛を伴う患者では患側のA fiberとC fiberに測定感度以下の感度低下を認める症例が多く見られた。それに対してBelow the levelの疼痛を伴う患者では患部のA fiberの感度低下は認めるもののC fiberの感度は正常または軽度低下となる症例が多くみられた。

患者の疼痛部位にPathwayの温度刺激(38)を用いてfMRIを撮影した結果、At the levelの疼痛を伴う患者のうち9例中7例で、脳内の疼痛領域(pain matrix)において過剰な反応が起こっていることを確認した(図1)。同患者の健側刺激ではpain matrixの賦活は起こらず、またコントロールのために撮影した麻痺はあるものの痛みを伴わない脊髄腫瘍術後非疼痛患者2名においても同様の反応は認めなかった。below the levelの疼痛を伴う患者4例では同様に疼痛部位の刺激でpain matrixの賦活を認めた症例が3例、健常部でも同様の賦活を認めたものが1例であった。



< 図 : At the level pain 症例 健側刺激(Rt C6) : 緑 患側(Lt C6)刺激 : 紫 >

D. 考察

脊髄髄内腫瘍術後患者の自覚している脊髄障害性疼痛はAt the levelとbelow the levelの2種類があり、PathwayおよびPNS7000の結果からAt the levelの疼痛を伴う患者ではA fiber, C fiberのダメージが強く、below the levelの疼痛を伴う患者ではA fiberのみのダメージが強いことが推測された。脊髄髄内腫瘍術後患者において一次ニューロンのダメージの差は手術を行った際の脊髄後角におけるダメージの違いと考えられ、At the levelとBelow the levelの脊髄障害性疼痛の発生には異なるメカニズムが関わっていることが示唆された。

fMRIでは疼痛部位の感覚鈍麻を呈している患者においても、疼痛部位への温度刺激によりpain matrixの過剰な賦活が起きていることが確認された。このことから、脊髄障害性疼痛には外側視床路から脳内のpain matrixまでの神経伝達経路においてなんらかの伝達異常があり、神経伝達過剰や下行抑制系の機能低下が起こっていることが推測された。

現段階では測定した症例が少ないため、確証には至らないものの検査症例を増やし、集団解析を行うことでより厳密に脊髄障害性疼痛のメカニズムを知ることができると考えられた。脊髄障害性疼痛発症のメカニズムが解明することにより、脊髄障害性疼痛発症の危

険性回避や適切な薬物使用、新たな薬物の開発など新たな治療体系の確立に寄与できる可能性がある。

3. その他
なし

E. 結論

脊髄腫瘍術後患者の痛みと一次ニューロンの障害の違いからAt the levelとBelow the levelの脊髄障害性疼痛の発生には異なるメカニズムが関わっていることが示唆された。fMRIにおいて脊髄障害性疼痛患者の患部への温度刺激により、脳内でpain matrixの異常賦活が起こっていることが確認され、脊髄障害性疼痛の発生には神経伝導路において伝達の過剰や下行抑制系の機能低下が起こっていることが推測された。

F. 健康危険情報

総合報告書に記載

G. 研究発表

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

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）

分担研究報告書

慢性疼痛患者の橋渡し研究の開発、疫学調査の実施

住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授

【研究要旨】

背景：複合性局所疼痛症候群（CRPS）の多くは四肢外傷、特に骨折後に生じ激しい痛みのため ADL が障害されるが、その病態は解明されていない。CRPS の発症率は非常に少ないため日本版診断群分類（DPC）データベースを用いて四肢骨折後の CRPS 発症に寄与する医学的因子を解明することを目的とした。

方法：2007 年～2010 年に国内 952 の救急病院（全国の 45%）を退院した 319 万人分の DPC データベースから四肢骨折に対し観血的整復固定術（ORIF）を受けた入院患者を抽出した。そのうち術後入院中に CRPS と診断された患者を ICD10 コードに基づいて同定し、年齢、性別、骨折部位、ORIF 麻酔時間、手術時区域麻酔施行の有無を多変量ロジスティック回帰解析で分析した。

結果：ORIF を受けた 185378 人のうち 39 人（0.021%）が入院中に CRPS と診断された。骨折部位では上肢が多く（0.058% vs. 0.006%, $p < 0.001$ ）特に前腕で顕著であった（オッズ比 2.81; $p = 0.012$ ）。大腿骨折は CRPS の発症が低く下腿以遠のほうが発症率が高かった。上下肢の多発骨折と CRPS 発症の関連性はなかった。年齢に有意差はなかったが 60 歳以上に比較的多く、性差はなかった。長時間の麻酔時間が長くなる（120 分以上）と CRPS の発症頻度が増加した。区域麻酔の施行有無は CRPS 発症に寄与していなかった（ $p = 0.82$ ）。

考察：多発骨折は重度外傷が示唆され神経損傷の可能性も考えられるが、CRPS の発症には寄与しなかった。区域麻酔を用いた周術期の疼痛管理は CRPS の発症に寄与しなかった。四肢末梢の骨折で CRPS 発症率が高く、長い麻酔時間は長い手術時間とタニケットによる駆血時間が長かったことを示唆し、超急性期 CRPS の発症に虚血再灌流傷害が関連する可能性が考えられた。

A. 研究目的

四肢骨折は年間数十万人が罹患するが、骨折後に痛みが遷延化しADLが障害されることがあり、複合性局所疼痛症候群（CRPS）を発症する契機ともなる。複合性局所疼痛症候群（CRPS: complex regional pain syndrome）の多くは、四肢外傷、特に骨折後に生じ、激しい痛みのためADLが障害される。発症率は非常に少なく、その発症機序と病態は解明されていない。

今回、観血的整復内固定術（ORIF）の術後入院中にCRPSと診断された患者を対象に、発症に寄与する医学的因子を探索した。CRPSの症状は多彩であり、特徴的な症状として皮膚の発赤／蒼白、痛覚過敏／低下など相反する症状が挙げられており、これらの症状は患者ごとに、あるいは同一患者においても発症からの時期によって異なる症状を呈する。こうした特徴を有するCRPSを比較的均質な病態として捉えるため、発症からの期間を一定にすることとし、研究対象のCRPS

罹患期間をORIF入院中に制限した。

B. 研究方法

対象： 2007年～2010年に国内952病院（全国の45%に該当）を退院した319万人分の日本版診断群分類（DPC）データベースから四肢骨折に対しORIFを受けた入院患者（ $n=185378$ ）を同定した。これらの患者について、医学的因子（年齢、性別、骨折部位、ORIF麻酔時間、手術時区域麻酔施行の有無）を抽出した。このうち術後入院中にCRPSと診断された患者（ $n=39$, 0.021%）をICD10コードをもとに同定し、医学的因子と発症の関連性を調べるため、ロジスティック回帰多変量／単変量解析を行った。

（倫理面への配慮）

調査内容は東京大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。

	全体 (%)	上肢 (%)	下肢 (%)	上下肢 (%)	<i>p</i> 値
全体, <i>n</i> (%)	185,378 (100.0)	49,650 (100.0)	133,030 (100.0)	2,698 (100.0)	
年齢, <i>n</i> (%)					
≤59	45,444 (24.5)	24,645 (49.6)	19,758 (14.9)	1,041 (38.6)	<0.001
60–79	59,846 (32.3)	17,869 (36.0)	40,961 (30.8)	1,016 (37.7)	
≥80	80,088 (43.2)	7,136 (14.4)	72,311 (54.4)	641 (23.8)	
性別, <i>n</i> (%)					
男性	63,898 (34.5)	24,283 (48.9)	38,376 (28.8)	1,239 (45.9)	<0.001
女性	121,480 (65.5)	25,367 (51.1)	94,654 (71.2)	1,459 (54.1)	
麻酔時間 [分](%)					
≤119	101,220 (54.6)	23,806 (48.0)	76,769 (57.7)	645 (23.9)	<0.001
120–179	53,413 (28.8)	15,958 (32.1)	36,869 (27.7)	586 (21.7)	
≥180	30,745 (16.6)	9,886 (19.9)	19,392 (14.6)	1,467 (54.4)	
区域麻酔併用	83,945 (45.9)	7861 (16.4)	75,218 (56.9)	866 (32.4)	
平均在院日数, (IQR)	26 (14–44)	8 (4–18)	31 (21–50)	36 (21–60)	<0.001
入院中の死亡, <i>n</i> (%)	2,364 (1.3)	120 (0.2)	2,215 (1.7)	29 (1.1)	

図：患者背景

185378人の患者の年齢は68.6+/-23.2歳、女性のほうが男性よりも四肢骨折に罹患した人数が多かった。平均の麻酔時間は137+/-116分であった。全体の45.9%が区域麻酔をORIF術中に施行されていた。下肢の骨折（n=133030）は上肢の骨折（n=49650）よりも多く、上肢と下肢の合併例は少なかった（n=2698）。上肢の入院期間は8（4-18）日、下肢の入院期間は31（21-50）日であった。

C. 研究結果

ORIF後入院中にCRPSと診断されたのは39人（0.021%）であった。骨折部位では上肢が多く（0.058% vs. 0.006%, $p<0.001$ ）、特に前腕で顕著であった（オッズ比2.81; $p=0.012$ ）。一方、大腿骨折患者は肩・上腕骨折患者に比して有意にCRPSを発症する頻度が少なかった（オッズ比0.05; $p<0.001$ ）。高齢者（60-79歳）のほうがCRPSを発症しやすい傾向にあった（オッズ比2.15; $p=0.062$ ）。CRPSの発症率に男女差はなかった。上下肢の多発骨折とCRPS発症の関連性はなかった。長時間の麻酔時間が長くなる（120分以上）とCRPSの発症頻度が増加した。区域麻酔の施行有無はCRPS発症に寄与していなかった（オッズ比1.11; $p=0.82$ ）。

	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%信頼区間	p値	オッズ比	95%信頼区間	p値
骨折部位						
肩・上腕	基準			基準		
前腕／手首・手	2.08	0.94-4.56	0.069	2.81	1.25-6.30	0.012*
大腿	0.05	0.01-0.23	<0.001	0.05	0.01-0.28	<0.001*
下腿／足	0.61	0.22-1.72	0.350	0.66	0.21-2.05	0.469
複数部位	1.98	0.43-9.15	0.384	1.40	0.30-6.66	0.671
年齢[歳]						
≤59	基準			基準		
60-79	1.45	0.70-3.01	0.318	2.15	0.96-4.79	0.062
≥80	0.36	0.14-0.93	0.035	1.75	0.61-5.04	0.300
性別						
男性	基準			基準		
女性	0.94	0.49-1.81	0.851	1.21	0.58-2.52	0.613
手術時間[分]						
≤119	基準			基準		
120-179	3.32	1.39-7.91	0.007	3.15	1.24-7.97	0.016*
≥180	7.00	3.02-16.22	<0.001	5.73	2.31-14.24	<0.001*
区域麻酔併用						
なし	基準			基準		
あり	0.35	0.17-0.75	0.006	1.11	0.46-2.68	0.817

D. 考察

超急性期に CRPS を発症した患者の特徴として、性差が骨折後超急性期 CRPS の発症には関連がないことが明らかになった (OR, 1.21; $p=0.613$)。CRPS の発症は一般に女性に多いとされているが、中年以降の女性では男性よりも骨粗鬆症による骨折を圧倒的に生じやすく骨折患者の母数が多いため女性の CRPS 患者が目立つのかもしれない。あるいは、CRPS の女性患者では、骨折以外の発症因子の存在が考えられる。

一般人口における CRPS の発症率は、0.026% (オランダ)、0.006% (アメリカ) と推定される。受傷 6 週間以内の四肢骨折後の CRPS 発症率は、Bruehl 診断基準で約 5% の報告もある。我々のデータでは発症率 0.021% と著しく低く、これは厚労省 CRPS 判定指標が厳格な基準であることと、今回の対象は入院患者に限定され観察期間 (上肢骨折: 8 日、下肢骨折: 31 日) が短いことが、CRPS 発症率の過小評価につながっている可能性が考えられる。

骨折や脱臼など四肢外傷後の神経損傷の発生率は 1-2% とされ、多くは入院後 4 日以内に末梢神経損傷と診断される。今回の観察期間は平均 8 日間であり、骨折に伴う末梢神経損傷の大半を抽出できたと考えられる。

今回、麻酔時間と CRPS の発症率に関連性が見られた。圧挫傷のような重症の骨折では神経損傷を来す確率が高い。従って、長時間の麻酔を要することは、より重症な骨折であ

り、より高率に神経損傷を来していることが示唆される。ただし、CRPS と骨折部位との関連性では、重症度が高い高エネルギー外傷によると考えられる上下肢の多発骨折よりも、四肢遠位端での骨折で CRPS 発症率が高かった。上腕および大腿骨折に伴う神経損傷の発症率は、尺骨および脛骨骨折と同様であることも示されている。以上より、少なくとも重症の外傷が神経損傷の発症率増加につながっているとは考えにくく、CRPS の発症を神経損傷と直接関連付けることは難しい。

ORIF における麻酔方法として、全身麻酔に区域麻酔を併用することで、受傷部位から中枢神経系への求心性の侵害シグナルをブロックすることで、全身麻酔単独よりも CRPS の発症を抑制できるかを検証するために、区域麻酔併用と CRPS との関連性に注目した。結果としては、区域麻酔を用いた周術期の疼痛管理は CRPS の発症には寄与しなかったが、麻酔時間が長い症例では CRPS 発症率が高いことが明らかとなった。

本邦では、四肢遠位端骨折に対する ORIF でのタニケット使用は標準術式である。長い麻酔時間からは、長い手術時間とともに、タニケットを用いた駆血時間が長かったことが示唆される。タニケットによる虚血と末梢神経の圧迫は、脊髄の侵害受容ニューロンにおける自発的な過剰興奮だけでなく、タニケット近位への侵害受容野の拡大をもたらし中枢性感作を引き起こす。これにより、受傷した四肢では CRPS に見られるような痛覚

過敏やアロディニアが広範囲に出現する。仮に区域麻酔が CRPS を予防できたとする、創部や骨折、虚血組織からの持続的な侵害入力や、タニケット駆血による神経圧迫によって引き起こされた一次ニューロンからの神経障害性入力を抑制し脊髄侵害受容ニューロンの中枢性感作を予防したと考えられ、CRPS の発症と脊髄中枢性感作を関連付けられた。しかし今回、CRPS の発生と区域麻酔との関連性が見られなかったため、この機序はやや否定的である。

CRPS の高い発症率と長い麻酔時間との関連性を説明する仮説として、虚血-再灌流傷害との関連が考えられる。四肢阻血後の再灌流によって痛覚過敏やアロディニアだけでなく、CRPS の特徴的な症状である発赤や浮腫が生じることが示されている。我々の結果は、CRPS の発症機序として、虚血-再灌流傷害とそれに関連した深部組織内の微小血管病変による炎症の遷延化を支持できる可能性がある。今後、超急性期 CRPS と虚血-再灌流障害との関連性を明らかにすることで、CRPS の予防と治療の発展が期待できる。

E. 結論

骨折後超急性期CRPSの発症に性差は関連しない。上肢・下肢ともに遠位部の骨折でCRPSの発症率が高い傾向であった。遠位部四肢骨折時の長い麻酔時間は、手術中の長時間のタニケット使用を示唆する。タニケットによる虚血と神経圧迫による持続的

侵害入力によって脊髄侵害応答ニューロンの過興奮が引き起こされることが基礎研究によって明らかにされているが、区域麻酔による侵害入力の遮断はCRPSの発症率を低下させなかった。

四肢阻血後の虚血-再灌流障害がCRPS発症に関与しているとする基礎研究もあり、超急性期のCRPSには長時間のタニケットによる虚血-再灌流障害が関連しているかもしれない。

F. 健康危険情報

総合報告書に記載

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Sumitani M, Kogur e T, Nakamura M, Shibata M, Yozu A, Otake Y, Yamada Y. Classification of the pain nature of CRPS type 1, based on patient complaints, into neuropathic pain and nociceptive/inflammatory pain, using the McGill Pain Questionnaire. J Anesth Clin Res 2013; 4: 1000346
2. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushima K, Matsuda S, Yamada Y. Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database.

Rheumatology 2014 in press

3. 住谷昌彦, 中村雅也, 山田芳嗣. 慢性腰痛の成因としての神経炎症とアディポカイン. ペインクリニック 2013; 34: 77-84

(2) 学会発表

1. 浜田翠, 住谷昌彦, 内田寛治, 康永秀生, 堀口裕正, 山田芳嗣. 四肢骨折後の超急性期複合性局所疼痛症候群の発症に関する因子. 第 60 回日本麻酔科学会年次集会. 札幌, 2013.6

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（慢性痛み対策研究事業）
分担研究報告書

術後遷延痛に影響する因子の解明に関する研究

橋口さおり（慶應大学麻醉学教室専任講）

小杉志都子（慶應義塾大学麻醉学教室・助教）

【研究要旨】

乳癌術後症候群は、乳房切除後数か月から数年におよぶ遷延痛であり、その発生機序は不明である。本研究では、乳房部分切除患者を対象とし、術前の心理的ストレスと術後遷延痛の関連性を調査した。また、術前ストレスの指標として、尿中のコルチゾールを測定し、不安・抑うつ尺度および術後遷延痛との関与を調査した。

A . 研究目的

術後遷延痛は、術後2か月以上持続する痛みと定義され、手術による神経損傷や炎症が大きな要因と考えられている。しかし、明らかな神経損傷を伴わない小手術でも生じ、術前の心理的要因が危険因子の一つであることが示唆されている。一方、動物モデルでは、精神的ストレスがグルココルチコイドの分泌を促し、中枢神経系でのミクリグリア細胞の活性化を介して疼痛を増強することが示されている。腋窩郭清を伴わない乳房部分切除患者の術前不安抑うつおよびストレスホルモンと、術後遷延痛の関連について前向きに調査する。

B . 研究方法

乳癌部分切除予定患者 60 例を対象として、術前、術後 1,3,6,12 カ月の不安、抑うつに関するアンケート調査（Hospital Anxiety Depression Scale, HADS）の実施、術前ストレスマーカーとして、尿中コルチゾール測定、術後 1,3,6,12 カ月の疼痛評価（簡易型マクギル疼痛質問票使用）を行い、術前ストレスと、術後遷延痛の発生との関連を検討する。本研究は当院倫理委員会の承認を得ており、採取するサンプルやデータは全て、連結可能匿名化の方法によって管理し、個人情報保護を図る。

C. 研究結果

前向き調査予定患者 60 例のうち、40 例が既にエントリーされており、現在追跡調査中である。術前の HADS と術後 1,3,6 か月の簡易型マクギル疼痛質問票の各項目（Pain Rating Index、Present Pain Intensity、Visual Analog Scale に正の相関を認めた。術前の尿中コルチゾール値と術後遷延痛の関連性は現在のところ認めていない。

D. 考察

術前不安抑うつ状態は、乳房部分切除後の遷延痛の予測因子となりうるが、尿中コルチゾール値には反映されにくく、ストレスホルモンの測定方法・時期には再検討が必要である。今後は、術前の不安・抑うつを反映するバイオマーカーとして、デキサメタゾン抑制テストなどを行う予定である。

E. 結論

術前不安は、乳房術後遷延痛の危険因子となりうる。

F. 健康危険情報

総合報告書に記載

G. 研究発表

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（慢性痛み対策研究事業）
分担研究報告書

マウスfunctional MRIによる神経障害性疼痛の病態解明

中村雅也 慶應義塾大学整形外科 准教授
岩波明生 慶應義塾大学整形外科 助教

【研究要旨】

侵害受容器性疼痛に比べ神経障害性疼痛は治療に難渋することがしばしばである。本研究ではマウス fMRI による神経障害性疼痛のあらたな評価の構築を試みた。マウス神経障害性モデルのfMRIによる評価で、ACCと視床の不活化を捕らえることに成功した。さらに、神経障害性疼痛に対する抗インターロイキン6受容体抗体とプレガバリンの有効性をこれらの信号の変化として捉えることにも成功した。今後は神経障害性疼痛への新たな治療法の開発や臨床における新たな評価法として期待される。

A . 研究目的

1) マウス functional MRI (fMRI) による神経障害性疼痛の画像評価法の構築: マウス神経障害性疼痛モデルマウスに対する fMRI による評価を行い、神経障害性疼痛の新たな評価法を構築することである。

2) 神経障害性疼痛に対する抗インターロイキン6受容体抗体の治療効果: 神経障害性疼痛の発現・遷延化には脊髄後角での microglia と astrocyte の活性が関与しており、インターロイキン6 (IL-6) の下流にある JAK/STAT3 シグナルが重要な働きをすることがわかってきた。そこで、抗 IL-6 受容体抗体である MR16-1 治療後の fMRI を撮像することにより、慢性神経障害性疼痛に対

する治療効果判定を行う。

3) 神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性の評価: 慢性疼痛の fMRI を用いた評価法の有効性を検証するため、神経障害性疼痛の第 1 選択薬であるプレガバリンの有効性を、マウス fMRI を用いて解析する。

B . 研究方法

1) マウス fMRI による神経障害性疼痛の画像評価法の構築: C57BL/6J マウスを吸入麻酔下に neurometer を用いて後肢電気刺激を行い、小動物用 MRI (Bruker7.0T) にクライオプローブを併用して f MRI を撮像した。次に、同じマウスを用いて全身麻酔下に Chung model (片側第 5 腰髄神経根結紮モデ

ル) を作製し、作製後 2,4,6 週に同様の条件で functional MRI を撮像し、脳内の反応の変化を定量的に評価した。

2)神経障害性疼痛に対する抗インターロイキン 6 受容体抗体の治療効果：C57BL/6Jマウスに前述のChung model (片側第5腰髄神経根結紮) を作製した(n=30)。早期投与群(E群)ではMR16-1を損傷直後に2mg (100 μ g/g)、維持のため 1 週後に0.5mg(25 μ g/g)を腹腔内投与した。後期投与群(L群)では受傷後 1 週に、痛みの発現を確認したのちMR16-1を2mg投与した。対照群(C群)では同一濃度のRat IgGを投与した。痛覚評価としてAllodynia test、Paw Flick testを行った。さらに損傷後1、2週に触刺激に対する脳内BOLD信号の変化をfMRIで計測した。

3)慢性神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性の評価：前述の Chung model (片側第 5 腰髄神経根結紮) を作製した。損傷後 1 週目にプレガバリン投与群では皮下に薬剤を投与し、投与約 2 時間後に fMRI を撮像し、後肢電気刺激に対する脳内の BOLD 反応を評価した。対照群では、損傷後生理食塩水を投与し同様の条件で脳内の BOLD 反応を定量評価した。

C . 研究結果

1) マウス fMRI による神経障害性疼痛の画像評価法の構築：fMRI の撮影は、CNR の良い GRE-EPI を用いた。GRE-EPI と全く同じ断面の T2WI を RARE にて撮影し、これを高分解能 T2WI に registration した。前肢刺激をマゼンタ、後肢刺激をシアンとし、有意水準 $P < 0.001$ で示したところ、対側の一次感覚野において有意な賦活を観察した。最も有意であったボクセルは、前肢において T 値 13.13、後肢において T 値 10.48 であった。最も有意であったボクセルを中心とした半径 3 ピクセルの球を ROI として信号値を計測した(図 1)。前肢、後肢ともに刺激に相関して信号値の上昇をみとめた。信号の変化率は、前肢 1.1%、後肢 0.9%であった。

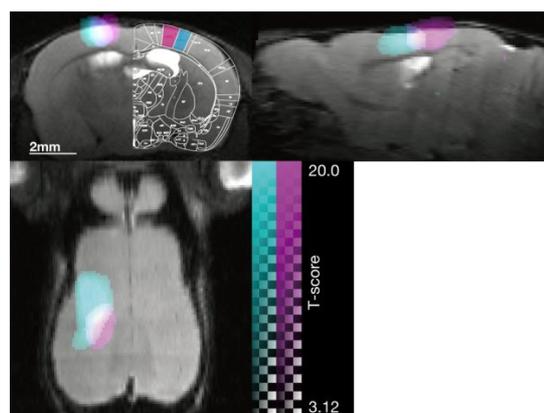


図 1

知覚に関する末梢神経線維(C, $A\delta$, $A\beta$ fiber)の断面積、不応期などの違いを利用し、異なる周波数の刺激を与えることで各線維を選択的に評価した。2000Hz($A\beta$ 線維: 触圧覚)の刺激では、対側の一次感覚野(S1) にのみ

賦活を認めた。250Hz(A δ 線維: 一次疼痛) の刺激では、対側の一次感覚野、二次感覚野(S2)、痛みに関する領域である前帯状回皮質(ACC) に賦活を認めた。さらに、5Hz(C 線維: 二次疼痛や温冷覚)の刺激では、S1、ACC に有意な賦活を認めた(図2)。

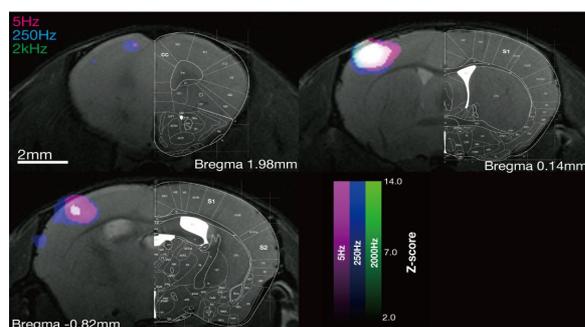


図2

損傷前には 2000Hz の後肢への刺激では対側の S1 にのみ賦活を認め、最も有意な T 値は 1.459 であった。一方、神経障害性疼痛モデルマウスに対する同様の刺激は、S1 (T 値: 1.360)に加え、ACC (T 値: 0.6284)にも賦活が認められたが、対照群では ACC の信号変化はみられなかった(図3)。

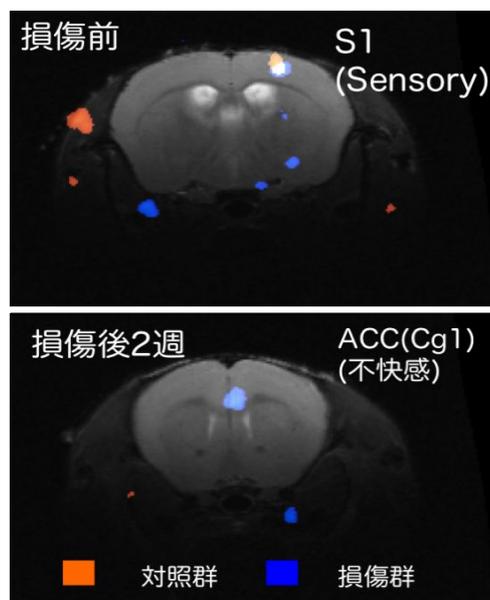


図3

2)神経障害性疼痛に対する抗インターロイキン6受容体抗体の治療効果: 疼痛閾値はE群では受傷直後より高いまま維持され、L群ではMR16-1投与後より増加し、損傷後2週で2群ともC群より有意に高かった。損傷後2週のfMRIは、E群では触刺激に対して一次体性感覚野(S1)の反応を認めたが、不快な情動反応を表す前帯状回(ACC)の反応はなかった。一方L群では、1週後にACCとS1の反応を認めたが、2週後にはACCの反応は減弱していた。損傷後2週でE群・L群ともにC群と比べて、脊髄内pSTAT3の発現は低下し、組織像でも後角部のCD11b陽性のmicroglia数は減少していた(図4)。

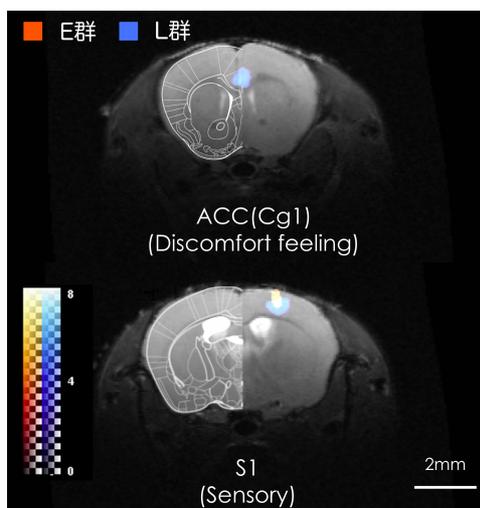


図 4

3)慢性神経障害性疼痛に対するプレガバリンの有効性の評価: 損傷前では 2000Hz の後肢への刺激では対側の S1 にのみ賦活を認め、ACC の賦活は認めなかった。神経障害性モデル作製後 1 週では視床と ACC の著しい賦活を認めた。その後、プレガバリンを投与すると S1 の信号のみが残存し、視床と ACC の信号は著明に低下した(図 5, 6)。

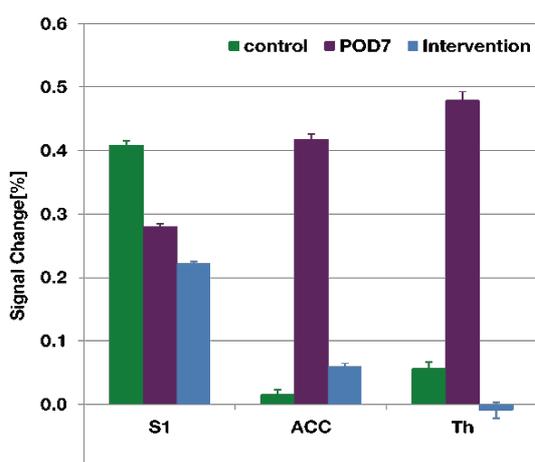


図 5

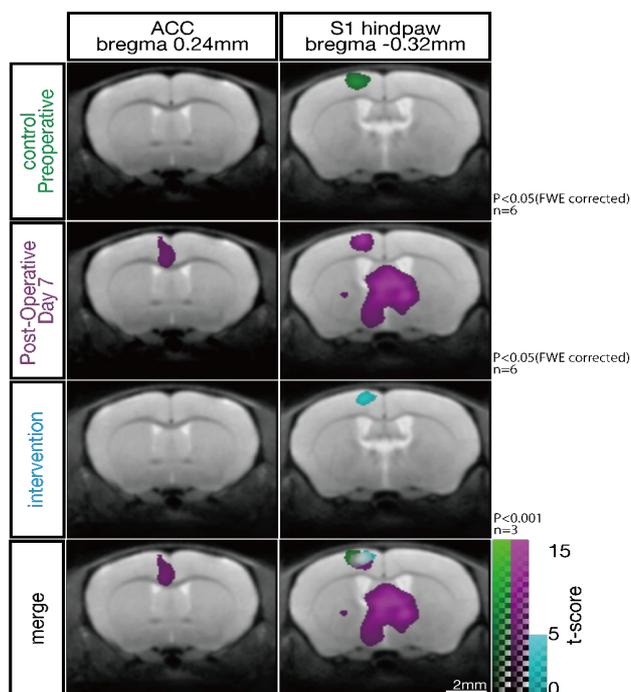


図 6

D. 考察

侵害受容器性疼痛に比べ神経障害性疼痛は治療に難渋することがしばしばである。本研究により fMRI を用いた神経障害性疼痛の客観的評価のみならず、治療効果判定できる可能性がある。さらに、今回使用した抗 IL-6 受容体抗体は損傷直後だけでなく神経障害性疼痛の出現後に遅延して投与しても、痛みを軽減できる可能性が明らかになった。抗 IL-6 受容体抗体は既に臨床で使用されている薬剤であり、今後は神経障害性疼痛への効能も期待される。

E . 結論

fMRIは神経障害性疼痛の客観的評価法となりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

総合報告書に記載

G. 研究発表

なし

H. 知的財産兼の出願・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