

厚生労働科学研究委託費(慢性の痛み解明研究事業)
自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究に関する研究
委託業務成果報告(業務項目)

子宮頸がんワクチン接種と関連する神経症候の解析と治療の試み
担当責任者 高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科学教授

研究要旨

近年子宮頸がんワクチン接種後に局所疼痛、関節痛、発熱などが継続し、その後運動障害、不随意運動、てんかん、感覚障害、思考能力の低下、学校への登校困難などが報告されている。当科を受診した患者についてその臨床的特徴と治療効果についてまとめた。これらの患者の多くが何らかの自己抗体陽性であり、SPECT検査では大脳の多発性の血流低下を認め、皮膚生検では末梢の自律神経線維密度が低下していた。このことからワクチンの強いアジュバント効果により未知の自己抗体が誘導され、中枢神経や末梢の自律神経の障害を来している可能性がある。治療としては免疫吸着療法が最も効果的でアザチオプリンも効果がみられた。今後のさらなる疫学的調査の継続と病態の解明、有効な治療法の開発、また発症に関連する因子などの解明が必要である。

A. 研究目的

中枢神経障害性疼痛の診断ガイドラインの作成、子宮頸がんワクチンが認知機能へ与える影響を明らかにする

B. 研究方法

当施設を受診した子宮頸がんワクチン接種後の神経疾患患者の疫学調査を行う。

C. 研究結果

2012年～2014年に16名の子宮頸癌ワクチン接種後神経疾患患者(12～19歳:平均15.9歳)を認め、15名で体の一部に痛みを認める時期があった。8名で学業成績低下などの高次機能障害を認め、7名で自律神経症状を認め、8名で運動障害を認めた。各種抗体値を測定したところ13名中7名で抗グングリオシド抗体が陽性であり、12名中3名で抗gnAChR抗体が陽性であり、その他にもPR3-ANCA、抗TPO抗体、髄液GluR抗体、抗カルジオリピン抗体陽性の患者がみられた。半数以上の患者では皮膚生検で表皮内神経線維密度の低下も認めた。SPECTを施行した14名中11名で大脳に多発性に血流低下部位を認めた。治療についてはステロイド投与で半数程度の患者が若干症状改善し、免疫吸着療法では症状が劇的に改善した患者も複数みられた。免疫抑制剤ではアザチオプリンが有効な例が見られた。

D. 考察

多くの患者血清で通常健常者ではみられない頻度で自己抗体が検出され、SPECTで

は大脳皮質の多発性の脳血流低下を認めた。また皮膚生検で自律神経線維密度の低下を認め、自律神経障害の存在を裏付ける所見と思われた。免疫吸着療法が著効した例では脳血流の改善もみられ、症状は寛解と増悪を繰り返したことから自己免疫性脳症が主病態である可能性が示唆された。

E. 結論

今回の検討により、子宮頸がんワクチン接種後に自己免疫性に脳症を発症し、認知機能低下を来している患者の存在が強く疑われた。また運動障害や自律神経障害、疼痛の発症にも関与している可能性が高く、さらなる病態の解明を進めていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS One. 2014 May 6;9(5):e86144.
2. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. J Neurosci. 2014 Jun 11;34(24):8151

-63. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4415-13.2014.

3. Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs J Peripher Nerv Syst. in press

2.学会発表

1) 岡田敬史、荒田仁、高嶋博
子宮頸癌ワクチン接種後に神経症状を発症

した10例の臨床的検討
第32回日本神経治療学会総会 東京 2014年 11月21日

2)海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	3件
それ以外(レビュー等)の発表	0件
そのうち主なもの	

H. 知的所有権の出願・取得状況
なし

厚生労働科学研究委託費(慢性の痛み解明研究事業)
自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究に関する研究
委託業務成果報告(業務項目)

子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴および治療法の検討
担当責任者 神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授

研究要旨

子宮頸癌ワクチンの接種後に多彩な副反応が出現し、日常生活や学校生活に支障をきたす例が報告され、社会的関心が高くなっている。本研究では当院に来院した症例について、その臨床像の特徴と免疫治療の可能性について検討した。対象は子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え、2013年10月～2014年10月の期間に当科を受診した6例(全例女性)で、受診時の年齢は17歳～19歳であった。子宮頸癌ワクチンとして5例がサーバリックス[®]、1例はガーダシル[®]を接種されていた。発症は接種当日～4ヵ月後であり、主症状は6例中5例で何らかの疼痛(関節痛1例、頭痛2例、腹痛1例)、1例は意識消失発作であった。1例で左尺骨神経障害を示唆する神経所見を認めたが、その他の症例では他覚的な神経所見の異常ははっきりしなかった。6例中1例では、下記の通り免疫治療を行った。(症例)18歳時にサーバリックスを接種し、接種当日から関節痛、微熱、全身倦怠感がみられた。疼痛は変動しながらも続き、2回目の接種後から関節痛は全身に拡大し、疼痛が著明であるため歩行不能となった。各種検査では自律神経障害を示唆する所見は認めなかった。末梢神経伝導検査ではF波を含め異常はなかったが、針筋電図では近位筋優位に高振幅のMUPがみられかつ干渉が不良であり、再支配を伴った神経原性変化と考えられた。頭部および脊髄造影MRIでは異常はみられなかった。血液検査では炎症反応の上昇はなかった。脳脊髄液検査で蛋白の上昇が認められた。血清中、脳脊髄液中ともにGluR抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し、ステロイドパルスを1クール、その後トリプトファンカラムを2次カラムに使用した免疫吸着療法を3クール施行した。治療により痛みは半分程度になり、短距離の歩行が可能となった。子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体であり、その性状は多彩であった。神経所見で他覚的な異常がみられることは少ない一方で、脳脊髄液蛋白の上昇やGluR抗体の存在から免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

子宮頸癌ワクチンの接種後に多彩な副反応が出現し、日常生活や学校生活に支障をきたす例が報告され、社会的関心が高くなっている。本研究では診断、治療を目的として当院に来院した症例について、その臨床像の特徴と免疫治療の可能性について検討した。

B. 研究方法

子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え、2013年10月～2014年10月の期間に当科を受診した6例(全例が女性)において、自覚症状の内容および神経学的所見を確認した。(倫理面への配慮)

症例のプライバシーが損なわれることがないよう、十分に配慮して情報の分析を実施した。

C. 研究結果

受診時の年齢は17歳～19歳であった。子宮頸癌ワクチンとして5例がサーバリックス[®]、1例はガーダシル[®]を接種されていた。発症は接種当日～4ヵ月後であり、主症状は6例中5例で何らかの疼痛(関節痛1例、頭痛2例、腹痛1例)、1例は意識消失発作であった。4例は休学していた。1例で左尺骨神経障害を示唆する神経所見を認めたが、その他の症例では他覚的な神経所見の異常は明らかではなかった。6例中1例では下記の通り免疫治療を行った。(症例)19歳女性。18歳時にサーバリックスを接種し、接種当日から関節痛、微熱、全身倦怠感がみられた。疼痛は変動しながらも続き、2回目の接種後から関節痛は全身に拡大し、疼痛が著明であるため歩行不能となった。各種検査では自律神経障害を示唆する所見は

認めなかった。末梢神経伝導検査ではF波を含め異常はなかったが、針筋電図では近位筋優位に高振幅のMUPがみられかつ干渉が不良であり、再支配を伴った神経原性変化と考えられた。頭部および脊髄造影MRIでは異常はみられなかった。血液検査では炎症反応の上昇はなかった。脳脊髄液検査で蛋白の上昇が認められた。血清中、脳脊髄液中ともにGluR抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し、ステロイドパルスを1クール、その後トリプトファンカラムを2次カラムにした免疫吸着療法を3クール施行した。治療により痛みはVASスコアで半分程度になり、短距離の歩行が可能となった。

D. 考察

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は、以前から報告されているように疼痛が主体であり、その性状は多彩であった。神経学的所見で他覚的な異常がみられることは少ない一方で、脳

脊髄液蛋白の上昇やGluR抗体の存在から免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在することが明らかとなった。

E. 結論

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応の中には、免疫学的機序が想定され、免疫治療に反応する症例が存在することが明らかとなった。

F. 研究危険情報

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

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

厚生労働科学研究委託費(慢性の痛み解明研究事業)
自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究に関する研究
委託業務成果報告(業務項目)

HPVワクチン接種後NF- Bp50欠損マウスにおける中枢神経細胞に対する自己
抗体の産生

担当責任者 塩沢 丹里 信州大学医学部産科婦人科学教室 教授

研究要旨

子宮頸がんワクチンの内分泌、免疫環境への影響を調べるために、NF- Bp50欠損マウスにワクチンを接種して検討したところ、中枢神経細胞に対する自己抗体の産生がみとめられた。

A. 研究目的

最近、中高生を中心に子宮頸がん予防のためのHPVワクチン接種後に全身の疼痛を訴えるケースが散見されている。全身性疼痛の発症機序をマウスを用いて明らかにする。

B. 研究方法

全身性疼痛の症例で急性脳症が認められ、その原因として抗N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体抗体の上昇が指摘されている。HPVワクチンのアジュバンドが脳内の自己免疫異常をもたらしていると考えられる。そこで、自己免疫疾患の素因を有するNF- Bp50欠損マウスを用いて、HPVワクチンの接種が、抗NMDA抗体の産生を誘導するか検討した。

C. 研究結果

HPVワクチンを接種したNF- Bp50欠損マウスにおいて、中枢神経細胞に発現している蛋白質を認識する自己抗体の産生が認められた。

D. 考察

HPVワクチンのアジュバンドがマクロファージを介して脳内の自己免疫異常を誘発し、全身性疼痛や急性脳症などを呈する可能性が考えら

れる。

E. 結論

HPVワクチン接種後の全身性疼痛などは、自己免疫異常が起因として発症する可能性がある。本研究で、HPVワクチン接種による中枢神経細胞を認識する自己抗体が認められた。

F. 健康危険情報

特になし

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
特になし

厚生労働科学研究委託費(慢性の痛み解明研究事業)
自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究に関する研究
委託業務成果報告(業務項目)

神経障害性痛に対するイバブラジンの効果
担当責任者 川真田 樹人 信州大学医学部麻酔科学教室 教授

研究要旨

神経原性炎症の起因ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP)は、脊髄後角神経細胞の活動性を上げることにより、炎症性痛の後期の自発痛と熱性痛覚過敏を悪化させる。心不全治療薬として欧米で臨床応用されているイバブラジンは、神経障害性痛を抑制する。

A. 研究目的

痛みが慢性化している病態では、交感神経系と侵害受容器が互いに作用しながら痛みを悪化させることがある。交感神経活動は、炎症反応を増悪させ更に痛み増強することが知られている。カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP)は、複合性局所疼痛症候群やその他の慢性痛の病態において、神経原性炎症を惹起する代表的な神経ペプチドであるが、痛みに対する関与は未だ不明な点が多い。本研究の第一の目的は、切開モデルと炎症モデルの痛みに対するCGRPの関与を明らかにすることにある。交感神経系に作用する薬剤の全身投与は、血圧を変動させる可能性があるため、鎮痛薬として臨床使用に制限がある。近年、心拍数を低下させるものの血圧を低下させないivabradine (イバブラジン)が、欧米で心不全治療薬として臨床使用されるようになった。イバブラジンは過分極活性化環状ヌクレオチド依存性(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated: HCN) チャンネルを阻害する薬剤であり、そのサブタイプはHCN1-4まで知られている。HCN4は洞房結節のペースメーカーに発現しており、HCN1とHCN2チャンネルは神経系に発現している。それゆえ、イバブラジンによるHCN1とHCN2チャンネルを介した鎮痛効果が期待される。本研究の第二の目的は、イバブラジンの神経障害性痛に対する効果を明らかにすることである。

B. 研究方法

研究1 術後痛と炎症性痛に対するCGRPの関与

独自に作製された CGRP遺伝子欠損(CGRP KO)マウスと野生型マウス(129SVJ/B6系統)を用いて術後痛および炎症性痛モデルにおけるCGRPの関与を検討した。麻酔下に右後肢足底皮膚・筋膜を6mm切開し、さらに深部筋肉を牽引し一部切開した。炎症性痛モデル作製のために、麻酔下にComplete Freund's adjuvant (CFA) 20 μ Lを右後肢皮下に投与した。2種類の痛みモデルにおいて、後肢径の測定と、自発痛の指標であるGuarding pain score (GPS)、von Frey フィラメントを用いた機械刺激に対する逃避閾値、輻射熱刺激装置を用いた熱刺激に対する逃避潜時の時間的変化を記録した。また、CGRP受容体拮抗薬であるCGRP8-37を腰部脊髄くも膜下あるいは後肢皮下炎症部位へ投与し、熱刺激に対する逃避潜時の時間的変化を測定した。さらに、免疫組織染色により、脊髄後角におけるCGRPの発現と神経活動性の指標の一つであるc-Fosの発現を評価した。

研究2 神経障害性痛に対するイバブラジンの鎮痛効果

雄ラットに対して、麻酔下でL5脊髄神経を結紮(Chungモデル)し、同時に脊髄くも膜下に薬剤投与用のカテーテルを留置した。モデル作製7~10日後に、熱性・機械的痛覚過敏が生じているのを確認後、脊髄くも膜下カテーテルから、イバブラジンを投与した。(倫理面への配慮)動物に対する外科手術は、全身麻酔下にて行った。本研究のプロトコールは倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

研究1 術後痛と炎症性痛に対するCGRPの関与

行動試験において、切開モデルでは、CGRP KOマウスと野生型マウスで自発痛、機械性痛覚過敏、熱性痛覚過敏に差がなかった(図1)。一方、炎症性痛モデルでは、CGRP KOマウスにおいて、モデル作製24時間以降の自発痛、熱性痛覚過敏が减弱したが、機械性痛覚過敏は両群間に差はなかった(図2)。CGRP受容体拮抗薬であるCGRP8-37の脊髄くも膜下投与により、野生型マウスの炎症性熱性痛覚過敏は用量依存性に减弱したが、後肢皮下炎症部位への局所投与では変化がなかった。免疫組織染色において、野生型マウスの炎症性痛モデル作製24時間後には、患側の腰髄後角におけるCGRP発現が有意に増加し、c-Fos陽性細胞数も増加していた(図3)。

研究2 神経障害性痛に対するイブuprofenの鎮痛効果

L5脊髄神経結紮後に、熱性痛覚過敏と機械的痛覚過敏が生じたラットに対して、脊髄くも膜下にイブuprofenを投与した。イブuprofenは用量依存性に熱性痛覚過敏と機械的痛覚過敏を抑制した(図4)。

D. 考察

研究1 術後痛と炎症性痛に対するCGRPの関与

術後痛を模した皮膚と筋の切開モデルにおける行動分析は、野生型群とCGRP KO群で有意差がなかった。これは、術後切開モデルにおいて、CGRPの関与は少ないことを示唆する。一方、CFA投与による炎症性痛モデルにおいて、24時間以降の痛み関連行動はCGRP KO群で减弱しており、脊髄後角においてc-Fos陽性細胞数が減少していた。また、脊髄くも膜下へのCGRP受容体拮抗薬投与は、痛み関連行動を減少させた。これらの結果は、炎症性痛の後期に、CGRPは脊髄において痛みシグナルを増幅させ、神経細胞を活性化させることにより痛みを増悪させていることを示唆する。

研究2 神経障害性痛に対するイブuprofenの鎮痛効果

イブuprofenの脊髄くも膜下投与により、神経障害に由来した熱性痛覚過敏と機械的痛覚過敏が抑制された。イブuprofenは、脊髄、あるいは後根神経節に存在する神経細胞のHCNチャンネルを介して鎮痛作用を発揮したと考えられる。

E. 結論

神経原性炎症の起因为ペプチドであるCGRPは、脊髄後角神経細胞の活動性を上げることにより、炎症性痛の後期の自発痛と熱性痛覚過敏を悪化させる。心不全治療薬として臨床応用されているイブuprofenは、神経障害性痛を抑制する可能性がある。

F. 健康危険情報 特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 田中聡, 坂本明之, 長櫓巧, 川真田樹人: 複合性局所疼痛症候群に対するインターベンション治療. 末梢神経. 2014; 25; 33-30.
- Ishida K, Kawamata T, Tanaka S, Shindo T, Kawamata M. Calcitonin gene-related peptide is involved in inflammatory pain but not in postoperative pain. *Anesthesiology*. 121:1068-79, 2014.
- Tsujimoto T, Tanaka S, Yoshiyama Y, Sugiyama Y, Kawamata M. Successful intubation using McGrath MAC in a patient with Treacher Collins syndrome. *Middle East J Anaesthesiol*. 22:523-5, 2014.
- Daisuke Sugiyama, Satoshi Tanaka, Eriko Imai, Toshiyuki Tanaka, Susumu Ide, Mikito Kawamata. Anesthetic Management Using Remifentanyl Target-Controlled Infusion for an Infant with Trisomy 13 (Patau's Syndrome) Undergoing Glaucoma Surgery -A Case Report-. *Anesthesia and Resuscitation* 50:85-87, 2014.

2. 学会発表

布施谷仁志, 川真田樹人. 小児の痛み - 基礎からのアプローチ -. 日本麻酔科学会第61

回学術集会. 横浜, 2014.05.16.

市野隆, 石田高志, 杉山由紀, 田中聡, 川真田樹人. 経頭蓋刺激による喉頭筋運動誘発電位を用いた反回神経モニタリング法. 東京, 2014.7.2.

Kumiko Ishida, Shigeru Ohmori, Mikito Kawamata. Alkalinized lidocaine in a tracheal tube with a tapered cuff suppresses hemodynamic changes and tube-induced emergent phenomena during extubation. The European Anaesthesiology Congress. Stockholm, Sweden. 2014.6.2.

Yuki Sugiyama, Tomoki Kosho, Hiroshi Morita, Satoshi Tanaka, Mikito Kawamata. Identification of a New Missense Mutation in SCN9A in a Patient With Hereditary Congenital Indifference to Pain. Annual Meeting of American Society of the Anesthesiologists. New Orleans, USA. 2014.10.11.

ital Indifference to Pain. Annual Meeting of American Society of the Anesthesiologists. New Orleans, USA. 2014.10.11.

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1 特許取得 無し。

2 実用新案登録 無し。

3 その他 無し。

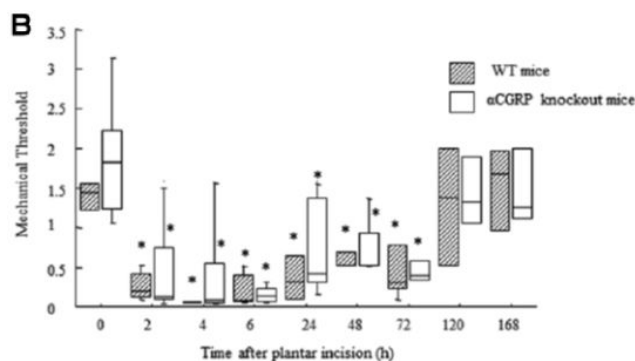
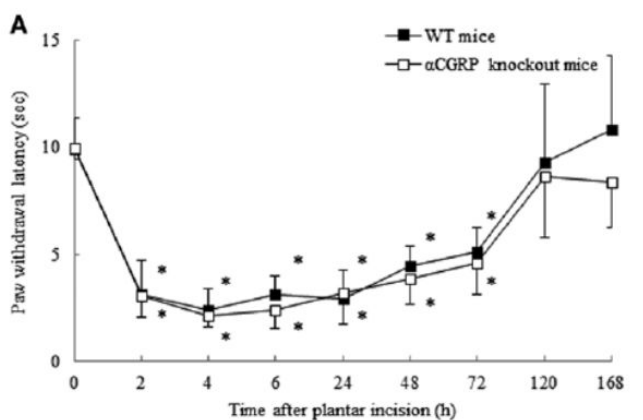


図1 術後切開モデルにおける熱性痛覚過敏、機械的痛覚過敏

αカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: **CGRP**)ノックアウト(CGRP knock out)マウスと野生型(WT)マウスで、熱性痛覚過敏(A)、機械的痛覚過敏(B)に有意差はなかった。

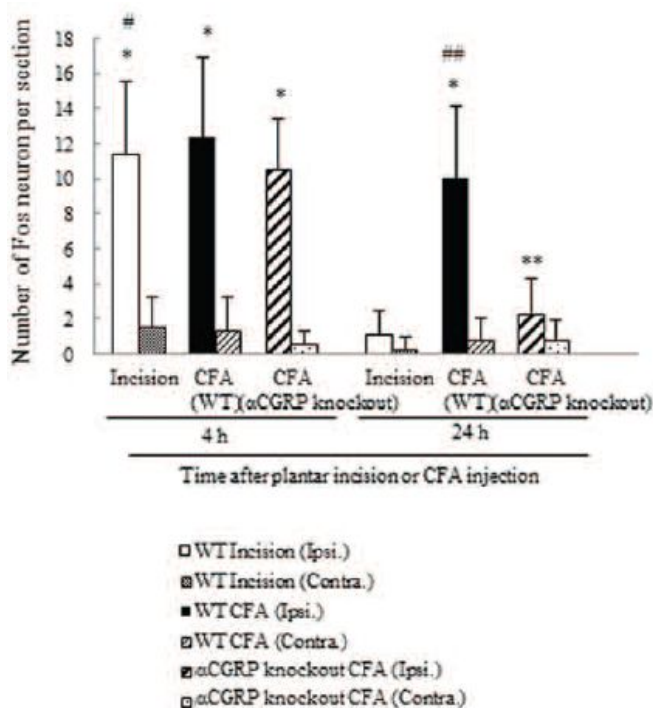
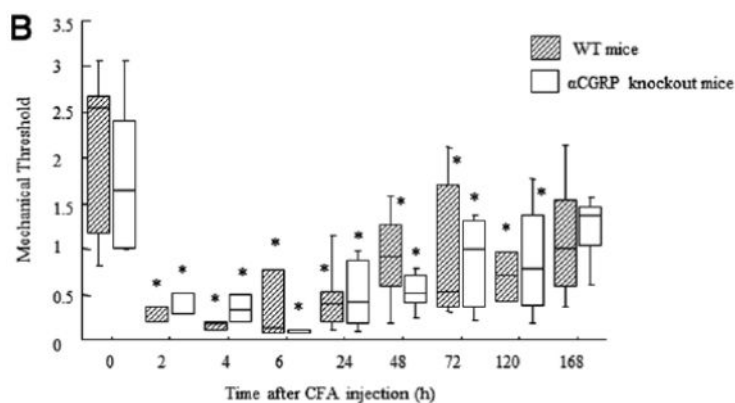
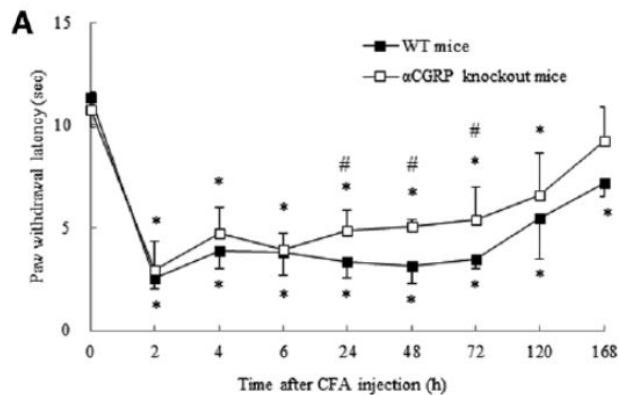


図2 炎症性痛モデルにおける熱性痛覚過敏、機械的痛覚過敏

α カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP)ノックアウト(CGRP knock out)マウスでは野生型(WT)マウスと比較して、熱性痛覚過敏(A)が減弱した。両群間で機械的痛覚過敏(B)に有意差はなかった。

図3 術後切開モデルと炎症性痛モデルにおけるc-Fos陽性細胞の変化

α カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP)ノックアウト(CGRP knock out)マウスと野生型(WT)マウスに対して、術後切開モデル(incision)とComplete Freund's adjuvant (CFA)投与による炎症性痛モデルにおけるc-Fos陽性細胞数を比較した。モデル作製24時間後、CGRP knock outマウスと比較して、WTマウスにおける炎症性痛モデルのc-Fos陽性細胞数が多い。

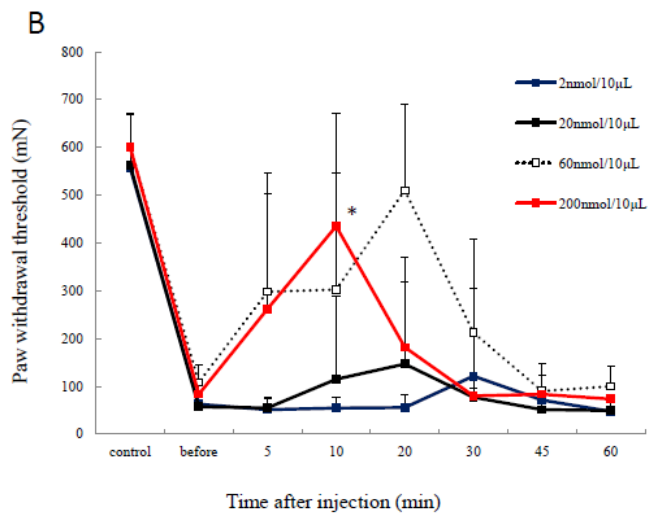
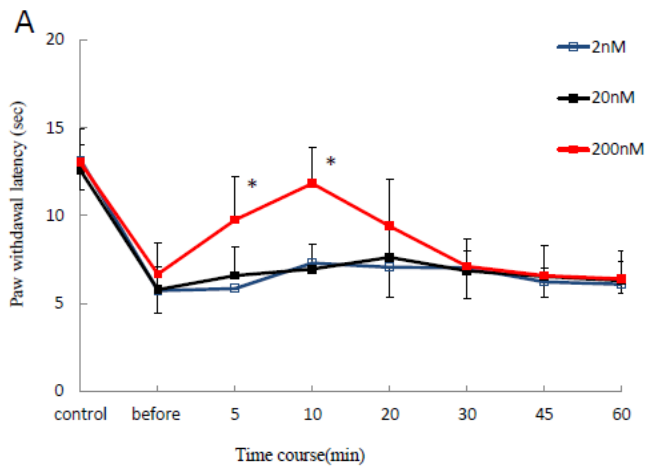


図4 熱性痛覚過敏と機械的痛覚過敏に対するイブプロジンの効果

イブプロジンは、L5脊髄神経結紮により生じた熱性痛覚過敏(A)と機械的痛覚過敏(B)を用量依存性に抑制した。

厚生労働科学研究委託費(慢性の痛み解明研究事業)
自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究に関する研究
委託業務成果報告(業務項目)

造影超音波検査を用いた末梢神経内微小血行動態
担当責任者 岩崎 倫政 北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野 教授

研究要旨

造影超音波検査は末梢神経内血流を評価可能であり、絞扼性末梢神経障害に対する早期診断および重症度判定の新しいツールとして有用である。

A. 研究目的

手根管症候群、肘部管症候群は日常臨床で遭遇する機会が多い一般的な絞扼性末梢神経障害であり、外科的治療が行われる頻度も少なくない。しかし、その診断では頸椎性神経根症や胸郭出口症候群などの病変部がより中枢にある神経疾患や神経内科的疾患との鑑別が必要となる。本研究の目的は手根管症候群、肘部管症候群患者の神経内およびその周囲の微小血流を定量評価することで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肢を与えることである。

B. 研究方法

対象は若年健常者10名、高齢健常者5名手根管症候群15名、肘部管症候群15名とする。経静脈的に造影剤を投与し、神経およびその周囲の血流量を計測した。外科的治療が選択された患者に対しては術前、術後1,2,3ヶ月の計4回同様の検査を行う。(倫理面への配慮)本研究は倫理委員会の認可および被検者にインフォームドコンセントを行い承諾を得ている。

C. 研究結果

平成26年度はこれまでの正中神経領域の結果を元に手根管症候群患者の術前後の変化について検討した。術後の電気生理学的検査において遠位潜時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(図1)。しかし、症例ごとに血流増加の程度に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。肘部管症候群に関しては、超音波手技の確立と造影による血流量の可否について検討した。超音波に関わる条件設定

は、手根管症候群に準じてプローブの選択、造影剤注入量の設定を行い、若年健常ボランティアでの血流量定量化が可能であることを確認した。

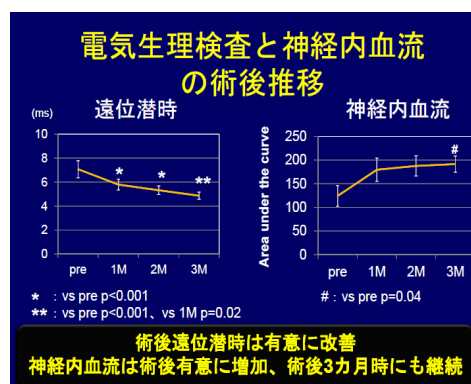


図1 手根管症候群術後の神経内血流

D. 考察

これまでの研究の結果より神経内および神経周囲の血流は年齢によらず、ほぼ不変であると考えられる。しかし、手根管症候群患者では正中神経近位の微小血流が有意に増加したことから、横手根靭帯により絞扼されているため正中神経内近位で血流が増加すると考えられた。一方で、手根管症候群の中にも重症度により様々な血行動態を示す場合が示され、絞扼が重症かつ長期化すると神経内血流が低下するのではないかと推察された。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、電気生理検査における遠位潜時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と考えられた。一方、肘部管症候

群においては、現在条件を設定しているところであるが、手根管症候群に比べ、肘関節運動により影響を受けやすい傾向が見られた。このように造影超音波における微小血行動態は神経内血流評価が可能であり、新しい診断ツールとしての可能性が示唆された。今後はsubclinicalな絞扼性末梢神経障害の患者の血行動態の解明および術後の神経内血流変化の症例を増やして検討する予定である。

E. 結論

造影超音波検査により手根管症候群における正中神経内血流の評価が可能であり、絞扼性末梢神経障害の早期診断および重症度判定の新しいツールとして有用である可能性が示された。

F. 健康危険情報

本研究で使用する造影剤(Perflubutan)は卵白より製造されるため卵アレルギーのある対象者を術前の問診により除外する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

I. Ishizaka K, Nishida M, Motomiya M, Satoh M, Inoue M, Kudoh Y, Omotehara S, Horie T, Funakoshi T, Iwasaki N. Reliability of peripheral intraneural micro-hemodynamics evaluation by using contrast-enhanced ultrasonography, Journal of Medical Ultrasonics, 2014. 41; 481-486.

II. Motomiya M, Funakoshi T, Iwasaki N. Intraneural Microvascular Patterns of the Media

n Nerve Assessed Using Contrast-Enhanced Ultrasonography in Carpal Tunnel Syndrome. Journal of Hand Surgery(European Volume) in press

2. 学会発表

I. 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の微小血行動態～造影超音波を用いた検討、第57回日本手外科学会 沖縄 2014.4.17～18

II. 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. 手根管開放術後正中神経内の微小血行動態～造影超音波を用いた検討、第29回日本整形外科基礎学術集会、鹿児島 2014.10.9～10

III. 本宮真、船越忠直、石坂欣也、西田睦奥原浩之、岩崎倫政. 手根管開放術前後の正中神経内の微小血行動態の変化～造影超音波検査を用いた検討～日本超音波医学会 北海道地方会、札幌.2014.10.4

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

厚生労働科学研究委託費(慢性の痛み解明研究事業)
自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究に関する研究
委託業務成果報告(業務項目)

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

担当責任者 加藤博之 信州大学医学部運動機能学教室

共同研究者 内山茂晴*、越智健介**、堀内行雄***

* 信州大学医学部運動機能学教室

** 慶応大学医学部整形外科教室

*** 川崎市立川崎病院

研究要旨

特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の病態や治療法はいまだに不明である。そこで全国前向き多施設臨床研究を2012年に開始した。統一した調査票を用いて、現病歴や理学所見などを調査した。治療方法の選択において、保存治療か手術治療かは十分な説明の後に患者自身に選択させた。手術治療の場合は神経束間剥離術を基本とした。倫理委員会の承認が得られ、症例登録した施設は現時点で21施設であり昨年度より5施設増加した。登録症例数は前骨間神経麻痺:42例、後骨間神経麻痺:31例となり、昨年度よりそれぞれ、12例、10例増加した。神経束間剥離術が施行された前骨間神経麻痺の21例中17例で神経束の「くびれ」がみられ、後骨間神経麻痺の11例中7例に神経束の「くびれ」がみられた。これまでの成果から、「くびれ」は神経束間剥離術を徹底的に行うことにより高頻度に見つかる可能性が示された。

A. 研究目的

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。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。

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^{1, 2)}、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^{3 - 6, 9)}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⁷⁾。一方、両麻痺の責任神経束に“くびれ”があること^{4, 8, 9)}、“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⁴⁻⁶⁾。

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”くびれ”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。

これらの疑問点を解明するために、2012年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。本報告では、iNPS-JAPANの活動とこれまでに得られた研究結果について報告する。

B. 研究方法

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、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 (前骨間神経麻痺ではPT, FCR麻痺例も含める。後骨間神経麻痺ではBR, ECR麻痺例も含める。)、筋力: MMT (MRC grade), 前骨間神経麻痺: Tip pinch (Pinch meter), 後骨間神経麻痺: 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か月は経過を観察し、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。

平成26年度より、新たに手術時に切除した神経束およびくびれ周囲組織の病理学的検索の病態を病理的に検討するために、採取方法と染色方法を統一した (図1)。また神経束間結合組織も統一して病理検査を行うこととした。研究参加施設と定期的会合) 本研究に、参加を表明し倫理委員会の承認を得た施設は33施設で、昨年度より1施設増加した。さらに、実際に症例登録を行った施設は、21施設で昨年度より5施設増加した。2014年12月現在の症例登録施設を北から順に述べると、1) 北海道大学 整形外科、2) 筑波大学 整形外科、

3)防衛医科大学校 整形外科、4)東京都立広尾病院 整形外科、4)荻窪病院 手の外科センター、5)慶應義塾大学 整形外科、6)横浜労災病院 整形外科、7)川崎市立川崎病院 整形外科、8)聖マリアンナ医科大学病院 整形外科、9)東海大学整形外科、10)新潟手の外科研究所病院、11)信州大学整形外科、12)富山大学 整形外科、13)金沢大学 整形外科、14)金沢医療センター、15)名古屋大学 手の外科、16)滋賀医科大学 整形外科、17)大阪大学 整形外科、18)広島大学 整形外科、19)北九州市黒崎整形外科病院、20)佐賀市鶴田整形外科、21)佐賀社会保険病院 整形外科である。参加施設の代表者が集まる会合を年2回定期的に開催している。平成26年度は、第6回会合を平成26年8月29日に京都市にて行い、第7回会合を平成27年2月13日に宜野湾市において行う予定である。

(ホームページの運営)平成25年度にホームページ(前骨間神経麻痺・後骨間神経麻痺に対する全国整形外科多施設診療グループ、www.inps-japan.net)を開設した。広く国民に本疾患に関する情報を発信し、さらに月1回の更新により本研究の進捗状況を公開することにより多くの閲覧数を得ている。検索ランキングはYahoo, Googleとも第3位である。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

2014年12月現在、前骨間神経麻痺42例、後骨間神経麻痺31例が登録されている。これは昨年度より、前骨間神経麻痺で12例、後骨間神経麻痺で10例増加した。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:22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:18例、不明:2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:24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:1例、不明:2例であった。神経束間剥離術は前骨間神経麻痺で22例、後骨間神経麻痺で11例に行われた。術中所見では、前骨間神経麻痺と後骨間神経麻痺のいずれも全例に神経束の“くびれ”が認められた(図2、3)。“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:18例、肘下:3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:10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く、保存治療例と神経束間剥離術との間の有意差は出ていない(表2、3)。

D. 考察

本研究の活動期間は、現在まで3年間に達した。現時点では両麻痺とも年間10例の登録増加数がある。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。しかし、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樣ではなく、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。

手術を行った例は昨年度の12例から33例に増加したが、両麻痺とも全例に神経束の“くびれ”を認めた。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-JAPAN 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きた。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麻痺の認識が広まって来ている。

今後の目標としては、症例登録数さらに集積して、平成27年度末の登録症例数を各麻痺60例の合計120例とする。さらに平成29年度末には、発症後経過観察期間2年以上の長期経過例を各麻痺100例ずつの集積をもって本研究を終了する。その後、結果の解析から、両麻痺の病態と治療体系に関してガイドラインを策定し日本末梢神経学会において修正の上ガイドラインを確定する。さらに当該領域で被引用回数トップ1%にランクされるエビデンスを含む英文論文を数編輩出する。さらに国際的情報発信を国際学会で行い、本ガイドラインを国際基準のガイドラインとして確立させることが本研究の最終目標となる。

E. 結論

1) 特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の病態や治療法確立を目的として、前向き多施設臨床研究 iNPS-JAPANを立ち上げたが、その運営と活動は順調である。症例登録施設は昨年度より5施設増加し、全国で21施設となった。

2) 2014年12月の登録症例の内訳は、前骨間神経麻痺:42例、後骨間神経麻痺:31例で、昨年度よりそれぞれ12例、10例増加した。神経束間剥離術を施行した前骨間神経麻痺22例と後骨間神経麻痺の11例では全例に神経

束の「くびれ」を認めた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kinoshita T, Fukushima K, Abe RT, Ogawa Y, Nakagawa M, Katoh N, Yoshida T, Kato H, Ikeda S. Motor branch biopsy of the pronator teres muscle in a patient with painful forearm neuropathy. *Case Rep Neurol.* 2014; 6: 202-6.
- 2) Kito M, Yoshimura Y, Isobe K, Aoki K, Momose T, Kato H. Intraosseous neurilemmoma of the proximal ulna. *Int J Surg Case Rep.* 2014; 23: 5: 914-8.
- 3) 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.* 2014; 39: 291-302.
- 4) Uchiyama S, Sekijima Y, Tojo K, Sano K, Imaeda T, Moriizumi T, Ikeda S, Kato H. Effect of synovial transthyretin amyloid deposition on preoperative symptoms and postoperative recovery of median nerve function among patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Orthop Sci.* 2014;19:913-9.
- 5) Momose T, Uchiyama S, Kobayashi S, Nakagawa H, Kato H. Structural changes of the carpal tunnel, median nerve and flexor tendons in MRI before and after endoscopic carpal tunnel release. *Hand Surg.* 2014;19:193-8.
- 6) 越智健介、加藤博之. 特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の病態解明と治療方針確立の試み. *BRAIN and NERVE.* 2014; 66:1441-52.

- 7) 加藤博之、内山茂晴.肘部管症候群. 痛みのScience & Practice, 5. 痛み診療キーポイント. 川真田樹人編、文光堂. 2014; 131-2.
- 8)内山茂晴, 加藤博之. 手根管症候群. 痛みのScience & Practice, 5. 痛み診療キーポイント. 川真田樹人編、文光堂. 2014; 133-4.

2. 学会発表

- 1) 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25回日本末梢神経学会. 京都市、2014年8月29日
- 2) 越智健介、加藤博之、前、後骨間神経麻痺前向き多施設研究グループ(iNPS-JAPAN):特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の前向き多施設臨床研究:第2報. 第25回日本末梢神経学会. 京都市、2014年8月29日
- 3) 橋本瞬、小松雅俊、植村一貴、林正徳、内山茂晴、加藤博之、山崎宏:両側特発性前骨間神経麻痺の1例. 第25回日本末梢神経学会. 京都市、2014年8月29日
- 4)越智健介、加藤博之、内山茂晴、前・後骨間神経麻痺前向き多施設研究グループ: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2報:第112回日本肘関節学会、宜野湾市、2015年2月13-14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

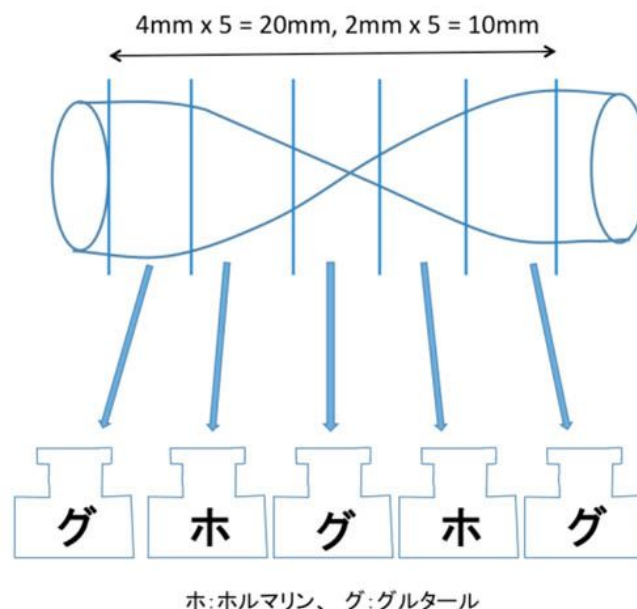


図1. 神経束のくびれ部の病理検索法 (グ:グルタール、ホ:ホルマリン) 周囲の結合組織をつけ

たまま、2-4mm毎に切断し、グルタールとホルマリンで交互に固定。



図2 45歳、女性。左前骨間神経麻痺。

重い鞆を持った後に左肘部(矢印)に激痛出現した。直後より左示指DIP関節と左母指IP関節の屈曲力の低下が出現し、つまみ動作が不能になった。回復なく6か月前に神経束間剥離術施行した。矢印の疼痛部に一致して神経束の“くびれ”があった。“くびれ”周囲の剥離術後6か月で、麻痺は消失した。

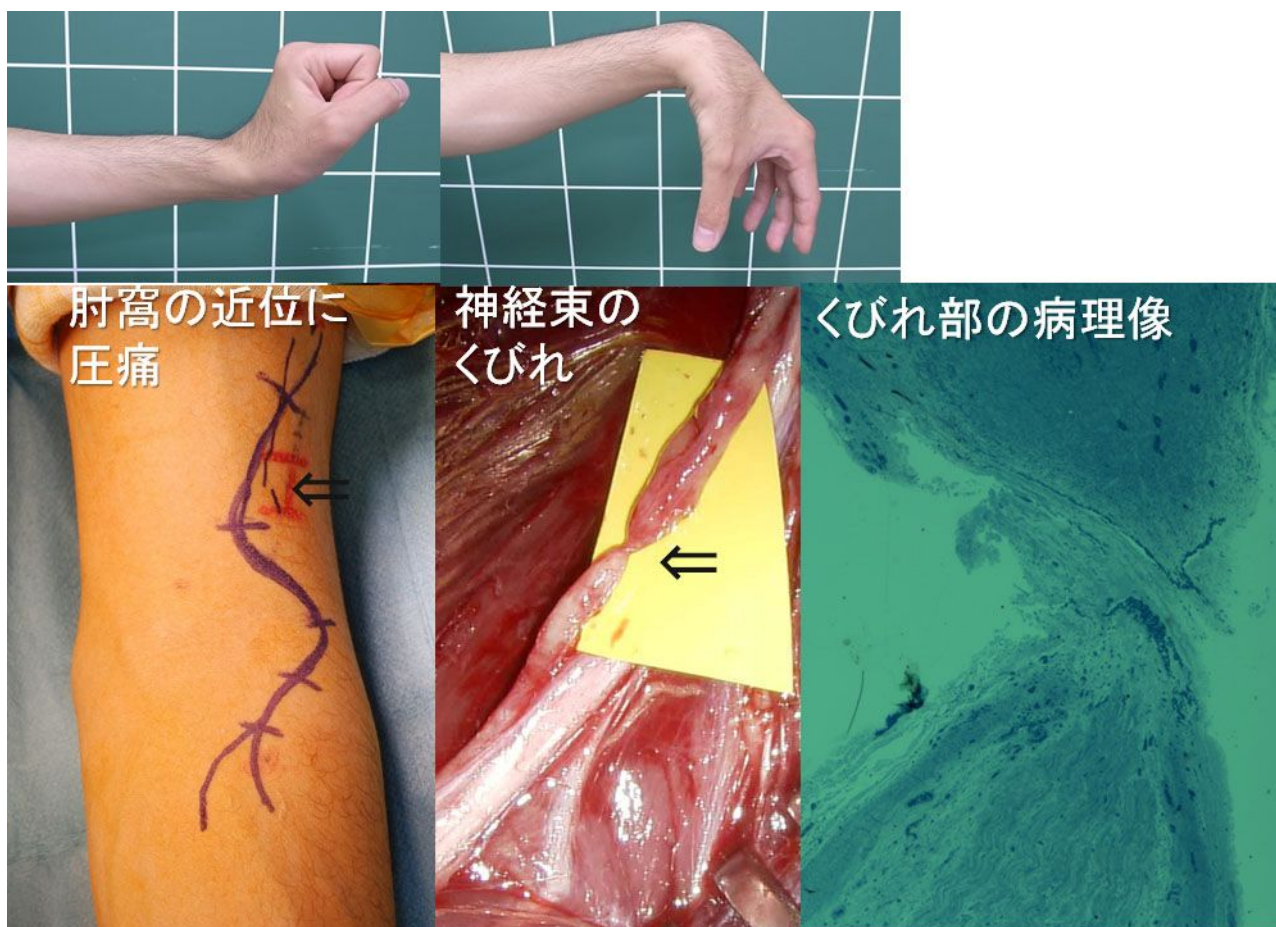


図3 後骨間神経麻痺 24歳、男性 突然左肘外側に劇痛が出現し、翌日に左全手指の自動伸展不能となった。3週間後に肘痛(矢印)は改善したが、発症6か月後も手指の伸展不能は改善しなかったため、手術により後骨間神経束の“くびれ”を確認(矢印)、同神経束を切除して腓腹神経移植を行った。術後18か月、麻痺筋のMMTは4まで回復している。

表1. 登録症例の内訳

症例数	発症時年齢(平均)	男/女	前駆上肢痛あり
前骨間神経麻痺 42例	17-83(46.3)歳	24/18	25例
後骨間神経麻痺 30例	24-78(47.5)歳	17/13	18例

表2. 前骨間神経麻痺の治療成績

治療法	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	20 例	12 例	7 例(58%)
神経束間剥離術	22 例	7 例	5 例(71%)

表3. 後骨間神経麻痺の治療成績

治療法	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	20 例	7 例	4 例(57%)
神経束間剥離術	11 例	3 例	2 例(67%)

厚生労働科学研究委託費(慢性の痛み解明研究事業)
自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究に関する研究
委託業務成果報告(業務項目)

脳磁図検査による絞扼性神経障害の疼痛メカニズムの解明
担当責任者 平田 仁 名古屋大学大学院医学系研究科手の外科学 教授

研究要旨

脳磁図検査により手根管症候群患者の体性感覚皮質における脱抑制のメカニズムを解明した。

A. 研究目的

絞扼神経障害に伴う疼痛発生機序や疼痛が改善する脳内変化のメカニズムは未知である。手根管症候群の疼痛機序解明を目的とした。

B. 研究方法

手根管症候群手術患者を対象に、脳磁図検査を行った。患側正中神経を手関節部で電気刺激し、体性感覚誘発脳磁場(SEF)を計測した。単発刺激に加え10, 40, 80, 200 msの刺激間隔(ISI)の2発刺激により誘発されたSEFより刺激後20msに出現するSEF成分(N20m)の振幅の回復曲線を算出し、年齢対照群における値と比較した。
(倫理面への配慮)名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て行っている。

C. 研究結果

5名9手において測定を行った。N20mを生じる電流(|Q|)は患側手と健常対照群とで差は無かったが、ISIが10msの条件では患側手のN20mは有意に大きな反応を示した。

D. 考察

回復曲線の変化は、2発刺激のうち1発目の刺激による後続の刺激反応の抑制作用が手根管症候群では少ないことを示した。単発刺激によるN20mには手根管症候群と対照では有意な差が認められなかったことから、体性感覚皮質に到達したafferent signalには差は無く、体性感覚皮質における抑制性活動の減少を

生じたと考えられた。

E. 結論

脳磁図検査により絞扼性神経障害の疼痛メカニズムの一部が解明された。

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

岩月克之 平田仁 ほか

手根管症候群患者における体性感覚誘発脳反応の回復曲線の検討 第25回日本末梢神経学会 京都 2014.8.29-30

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