

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

[¹¹C]-PK11195 PET/MRI を用いた脊髄障害性疼痛評価の試み

研究分担者 中嶋 秀明
福井大学学術研究院医学系部門 講師

研究要旨 後縦靭帯骨化症などの難治性疾患や脊髄損傷後、脊髄腫瘍術後の脊髄障害に起因して引き起こされる難治性疼痛に対するニューロイメージングによる脊髄機能評価・疼痛の客観的評価の確立を目指して、[¹¹C]-PK11195 を用いたPET/MRI 撮影を行った。発症後 1 年以内の症例では有用な可能性が示唆されたが、それ以降の慢性期症例では疼痛の程度に関わらず画像での uptake はみられなかった。発症後の時期により、脊髄障害性疼痛の病態が異なると考えられた。

A . 研究目的

脊髄障害性疼痛症候群は、後縦靭帯骨化症や脊髄空洞症などの難病・難治性疾患や脊髄損傷後、脊髄腫瘍術後などの脊髄障害に起因して引き起こされる難治性の疼痛症候群と定義される。我々は、「厚生労働省脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究班」による研究事業の一環として行った全国アンケートの結果によると、原疾患の内訳は、圧迫性脊髄症（頸椎症性脊髄症や後縦靭帯骨化症）が 46.3%と最も多く、脊髄損傷が 17.4%であった。損傷髄節レベル（at level）の疼痛は 62.5%の症例でみられ、疼痛の種類としては、異常感覚、自発痛が多く、上肢のピリピリとしたしびれや、焼けつくようなしびれの訴えが多かった。一方、損傷髄節より下位レベル（below level）は 38.7%の症例でみられ、疼痛の種類としては、筋肉の異常感覚の訴えが一番多く、発作痛の頻度は低かった。

脊髄障害由来の疼痛（灰白質あるいは白質障害）発現の病態については未だ不明な点が多いが、脊髄後角グリア細胞の活性化

や生化学的な変化が注目されており、免疫担当細胞であるミクログリアが活性型ミクログリアとなることが神経障害性疼痛の一因であることが明らかとなっている。この活性化ミクログリアの可視化が可能となれば、脊髄障害性疼痛や慢性疼痛の生体イメージングの開発につながると考えられる。活性化ミクログリアに発現する末梢性ベンゾジアゼピン受容体(PBR)の特異的リガンドである PK11195 が注目され、³H-(R)PK11195 によるオートラジオグラフィ、続いて ¹¹C-(R)PK11195 による PET 検査が、一部の神経変性疾患の診断に期待されている（Cagnin A et al, Lancet 2001）。脊髄障害後の ¹¹C-(R)PK11195 - PET による活性化ミクログリアの動態解析は脊髄障害性疼痛の臨床病態、評価に大変有用となると考えられる。

B . 研究方法

圧迫性脊髄症（頸椎症性脊髄症や後縦靭帯骨化症）頸髄損傷患者のうち障害脊髄高位以下の保存療法抵抗性の脊髄障害性疼痛

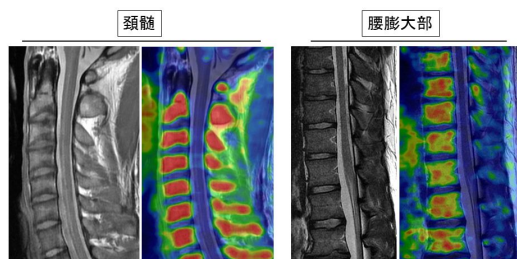
を有する患者を対象とした。疼痛評価として、JOACMEQ、SF-36、Neuropathic Pain System Inventory Score (NPSI)を用いた。PET-MRIは、 ^{11}C -PK11195を静脈注射後、30分でPET/MRI撮影を頸髄および腰膨大部を中心におこなった。集積部位のSUVmaxを計測した。

本研究は、福井大学医学部倫理委員会の承認のもと行われ、研究対象者には研究目的の十分な説明を行い、書類での同意を得た。

C . 研究結果

PK11195は正常中枢神経組織には取り込まれないとされているが、健常者では取り込みがないことを確認した。

図 1. 健常者での ^{11}C -PK11195 PET/MRI



対象患者5名に行ったPET/MRI結果について表1に示す。いずれいれもNPSI>10の突痛の強い患者を対象としたが、PET/MRIでのuptakeが確認されたのは、術後経過1年以内の症例のみであった。

表 1. ^{11}C -PK11195 PET/MRI 結果

疾患	術後期間	NPSI	疼痛部位	SUV		
				頸髄部	腰膨大部	
症例1	OPLL	10ヵ月	16	at level, below level	1.89	1.34
症例2	SCI	9年	30.5	at level, below level	uptake (-)	uptake (-)
症例3	CSM	3年	10.5	at level	uptake (-)	uptake (-)
症例4	CSM	1年	21	at level	1.19	uptake (-)
症例5	OPLL	4年	14	at level, below level	uptake (-)	uptake (-)

D . 考察

PK11195の高集積部分の大部分が活性化ミクログリアであることは動物実験にて確認している。 ^{11}C -PK11195が標識率や血液脳関門の高い透過性をはじめとしたPET用リガンドとしての性質を満たしていることが報告されている。

PET/MRIは容易に正確なfusion画像をより短時間の撮影で得ることができた。本研究の結果から、発症後1年以内のat level pain, below level painの評価としては有用な可能性があるが、慢性期患者ではuptakeはみられず、これらの患者群における脊髄障害性疼痛には、活性化ミクログリア以外の病態が関与している可能性があると考えられた。

より亜急性期の症例や治療前後の評価ではより有用な結果が得られる可能性があり今後の検討課題である。また活性化ミクログリアの動態を観察することで、治療成績との関連性も評価したい。

E . 結論

^{11}C -PK11195を用いて脊髄障害性疼痛のニューロイメージングを試みた。発症後1年以内の症例には有用な可能性があるが、疼痛が強い症例であっても、慢性期には ^{11}C -PK11195の取り込みは確認されなかった。慢性期の脊髄障害性疼痛には、ミクログリアの活性化以外の病態の関与が考えられる。

F . 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G . 研究発表

1.論文発表

1. 竹浦直人, 中嶋秀明, 高橋 藍, 他. 圧迫性頸髄症モデル (twy マウス) を用いた脊髄障害性疼痛に関する基礎的研究. 中部整災誌 59(4), 675-676, 2016
 2. 中嶋秀明. 脊髄障害性疼痛; 特集「日常診療と慢性疼痛の管理」. 成人病と生活習慣病 46(7), 835-838, 2016
2. 学会発表
1. 中嶋秀明. 脊髄再生・疼痛. 第 38 回日本疼痛学会 (2016, 6) 札幌
 2. 中嶋秀明, 渡邊修司, 本定和也, 他. 脊髄間葉系幹細胞移植は疼痛関連シグナルおよび炎症細胞浸潤抑制を介して脊髄損傷後疼痛抑制に寄与する. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2016.10), 福岡
 3. 杉田大輔, 中嶋秀明, 竹浦直人, 他. ヒト頸椎 OPLL 骨化巣における mechanical strain と Ihh signaling の発現に関する検討. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会(2016.10), 福岡
 4. 竹浦直人, 中嶋秀明, 高橋 藍, 他. 慢性圧迫脊髄における MRI 輝度変化と血液脊髄関門の透過性変化. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2016.10), 福岡
 5. 高橋 藍, 中嶋秀明, 本定和也, 他. 脂肪由来幹細胞と骨髄由来幹細胞のストレス耐性比較および脊髄損傷に対する治療効果. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会(2016.10), 福岡
 6. 本定和也, 中嶋秀明, 高橋 藍, 他. CCL21 欠損マウス脊髄損傷モデルにおける疼痛関連評価および損傷部・腰膨大部の microglia/ macrophage phenotype と炎症性サイトカインの評価. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会(2016.10), 福岡
 7. 北出 誠, 中嶋秀明, 渡邊修司, 他. ラット脊髄損傷における microglia の [¹¹C] PK11195 による PET イメージング. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会(2016.10), 福岡
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし