

総合研究報告書表紙レイアウト

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業 研究事業

神経難病における中枢神経感作のメカニズム研究とアンメットニーズに応える革新的治療法の開発

平成30年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 眞野 智生

令和 2 (2020) 年 5月

総合研究報告書目次レイアウト

目 次

I . 総合研究報告
神経難病における中枢神経感作の
メカニズム研究とアンメットニーズに応える革新的治療法の開発 1

眞野 智生

(資料) 自主臨床研究「神経難病における疼痛に特徴的な客観的指標及び運動感覚閾値の変
動を基盤とした中枢神経感作の研究」のプロトコル
(資料) 「神経難病を診療する医師に対する実態把握」のアンケート調査用紙
(資料) アンケート集計スライド

II . 研究成果の刊行に関する一覧表 31

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

神経難病における中枢神経感作の
メカニズム研究とアンメットニーズに応える革新的治療法の開発

研究代表者 眞野 智生 奈良県立医科大学
医学部 講師

研究要旨

脳科学の手法を用いて神経難病のアンメットニーズである異常感覚や痛みを解析し、中枢神経感作のメカニズムを解明するとともに、実際の診療状態を調査する。

齋藤洋一・大阪大学，望月秀樹・大阪大学，柴田政彦・奈良学園大学，細見晃一・大阪大学，宮井一郎・森之宮病院，藤村晴俊・刀根山病院

A．研究目的

神経難病の異常感覚と痛みの中心神経感作のメカニズムを明らかにする。実際に神経難病を診察している医師のニーズ、考え方を調査する。

B．研究方法

自主臨床研究にて、神経難病患者に対する電機生理学及び脳機能画像を用いた評価を行う。また、アンケート調査を行い、診療実態を調査する。

（倫理面への配慮）

臨床研究は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、大阪大学倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

自主臨床研究「神経難病における疼痛に特徴的な客観的指標及び運動感覚閾値の変動を基盤とした中枢神経感作の研究」は、令和2年3月までにパーキンソン病20名、スモン2名、筋萎縮性側索硬化症5名、筋疾患20名の検査を完了している。現在解析を行っており、学会発表を予定している。

2018年3月に、日本神経学会専門医5470名に対してアンケート用紙を送付したアンケートを回収、集計を行った。

D．考察

解析中であるが、神経変性疾患の異常感覚は、脳局所部位同士の異常な結合が原因の可能性が高い。アンケートでは神経内科医師の大部分が神経難病の異常感覚の対応に苦渋していることが理解できた。

E．結論

概ね順調に進行している。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1. 論文発表

1: Goto Y, Mano T, et al. Pilot Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. J Clin Neurosci 2020
2: Hosomi K, Mano T. A randomized controlled trial of 5 daily sessions and continuous trial of 4 weekly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain. Pain. 2020

2. 学会発表

EFFICACY AND SAFETY OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN ALZHEIMER'S DISEASE OPEN-LABEL TRIAL. ADPD2019

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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
Goto Y, Mano T, et al.	Pilot Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy.	J Clin Neurosci	73	101-107	2020
Hosomi K, Mano T.	A randomized controlled trial of 5 daily sessions and continuous trial of 4 weekly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain.	Pain.	161	351-360	2020
Matsugi A, et al.	Cerebellum-mediated trainability of eye and head movements for dynamic gazing.	PLoS One.	14		2019
Ikenaka K, et al.	A behavior-based drug screening system using a Caenorhabditis elegans model of motor neuron disease.	Sci Rep.			2019
• Hideshima M, et al.	A clinicopathological study of ALS with L126S mutation in the SOD1 gene presenting with isolated inferior olivary hypertrophy.	Neuropathology.			2019

Hayashi K, Shibata M.	Factors influencing outcomes among patients with whiplash-associated disorder: A population-based study in Japan.	PLoS One.	14		2019
Yamasaki HR, Miyai I, et al.	Organization of functional modularity in sitting balance response and gait performance after stroke.	Clin Biomech (Bristol, Avon). 2019.	2		2019
Kokura Y, et al.	Weight gain is associated with improvement in activities of daily living in underweight rehabilitation inpatients: a nationwide survey.	Eur J Clin Nutr.	73 (12)	1601-1604	2019
Fujimoto H, et al.	Fujimoto H, et al. Neurofeedback-induced facilitation of the supplementary motor area affects postural stability.	Neurophotonics.	4	045003.	2017
Yamadera M, et al.	Response to the Letter: Confirmation of stroke-like lesions on MRI is a prerequisite for their histopathological assessment.	Neuropathology.	28		2019
• Hasuike Y, et al.	Bile acid abnormality induced by intestinal dysbiosis might explain lipid metabolism in Parkinson's disease.	Med Hypotheses.	134	109436	2019
Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suganuma N, Mano T, Araki A, Hijikata Y, Hirakawa A, Sobue G; JASMITT study group.	Efficacy and safety of leuprorelin acetate for subjects with spinal and bulbar muscular atrophy: pooled analyses of two randomized-controlled trials.	J Neurol.	266(5)	1211-1221	2019

Akhtar RS, <u>Mano T.</u>	High serum neurofilament light chain predicts a worse fate in early parkinsonism.	Neurology.	92(13)	595-596	2019
Fukuma R, Yanagisawa T, Yokoi H, Hirata M, Yoshimine T, <u>Saitoh Y.</u> , Kamitani Y, Kishima H.	Training in Use of Brain-Machine Interface-Controlled Robotic Hand Improves Accuracy Decoding Two Types of Hand Movements.	Front Neurosci.	12	478	2018
Yanagisawa T, Fukuma R, Seymour B, <u>Hosomi K.</u> , Kishima H, Shimizu T, Yokoi H, Hirata M, Yoshimine T, Kamitani Y, <u>Saitoh Y.</u>	MEG-BMI to Control Phantom Limb Pain.	Neurol Med Chir (Tokyo)	58(8)	327-333	2018
<u>Saitoh Y</u>	[(6)Spinal Cord Stimulation:An Update].	No Shinkei Geka	46(6)	535-546	2018
Adachi T, Nakae A, Maruo T, Shi K, Maeda L, <u>Saitoh Y.</u> , <u>Shibata M.</u> , Sasaki J.	The Relationships Between Pain-Catastrophizing Subcomponents and Multiple Pain-Related Outcomes in Japanese Outpatients with Chronic Pain: A Cross-Sectional Study.	Pain Pract.	19(1)	27-36	2019
Shimizu T, <u>Hosomi K.</u> , Maruo T, Goto Y, Shimokawa T, Haruhiko K, <u>Saitoh Y.</u>	Repetitive transcranial magnetic stimulation accuracy as a spinal cord stimulation outcome predictor in patients with neuropathic pain.	J Clin Neurosci.	53	100-105	2018

Ikenaka K, Atsuta N, Maeda Y, Hotta Y, Nakamura R, Kawai K, Yokoi D, Hirakawa A, Taniguchi A, Morita M, Mizoguchi K, <u>Mochizuki H</u> , Kimura K, Katsuno M, Sobue G.	Increase of arginine dimethylation correlates with the progression and prognosis of ALS.	Neurology.	92(16)	e1868-e1877	2019
Nakamura S, Oba M, Suzuki M, Takahashi A, Yamamuro T, Fujiwara M, Ikenaka K, Minami S, Tabata N, Yamamoto K, Kubo S, Tokumura A, Akamatsu K, Miyazaki Y, Kawabata T, Hamasaki M, Fukui K, Sango K, Watanabe Y, Takabatake Y, Kitajima TS, Okada Y, <u>Mochizuki H</u> , Isaka Y, Antebi A, Yoshimori T.	Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging.	Nat Commun.	10(1)	847	2019
Shimamura M, Shinzaki S, Ikenaka K, Konaka K, Hirozawa D, Ishikura T, Hideshima M, Nakano T, Kitano T, Takehara T, <u>Mochizuki H</u> .	Analysis of PEG-J associated complications in 14 adult patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel.	Rinsho Shinkeigaku.	59(3)	153-156	2019

Takeuchi M, Miwa K, Tanaka M, Zhou Y, Todo K, Sasaki T, Sakaguchi M, Kitagawa K, and <u>Mochizuki H.</u>	A 9-Year Longitudinal Study of Basilar Artery Diameter.	JAHA.	8(5)	e011154	2019
Kanki H, Sasaki T, Matsumura S, Yokawa S, Yukami T, Shimamura M, Sakaguchi M, Furuno T, Suzuki T, <u>Mochizuki H.</u>	β -arrestin-2 in PAR-1-biased signaling has a crucial role in endothelial function via PDGF- β in stroke.	Cell Death Dis.	10(2)	100	2019
Takasugi J, Miwa K, Watanabe Y, Okazaki S, Todo K, Sasaki T, Sakaguchi M, <u>Mochizuki H.</u>	Cortical Cerebral Microinfarcts on 3T Magnetic Resonance Imaging in Patients With Carotid Artery Stenosis.	Stroke.	50(3)	639-644	2019
Nakamori M, Junn E, <u>Mochizuki H.</u> , Mouradian MM.	Nucleic Acid-Based Therapeutics for Parkinson's Disease.	Neurotherapeutics.			2019
Adachi T, Sunohara M, Enomoto K, Sasaki K, Sakaue G, Fujita Y, Mizuno Y, Okamoto Y, Miki K, Yukioka M, Nitta K, Iwashita N, Kitagawa H, <u>Shibata M.</u> , Sasaki J, Jensen MP, Fukui S.	Japanese cross-cultural validation study of the Pain Stage of Change Questionnaire.	Pain Rep.	4(2)	e711	2019

Yamada K, Kubota Y, Shimizu Y, <u>Shibata M</u> , Morotomi N.	Association of sleep sufficiency and duration with chronic pain prevalence: A population-based cross-sectional study.	J Psychosom Res.	120	74-80	2019
Miki K, Nakae A, Shi K, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ikeda M, <u>Shibata M</u> , Yukioka M, Hashimoto R.	Frequency of mental disorders among chronic pain patients with or without fibromyalgia in Japan.	Neuropsychopharmacol Rep.	38(4)	167-174	2018
Adachi T, Enomoto K, Yamada K, Inoue D, Nakanishi M, Takahashi N, Nishigami T, <u>Shibata M</u> .	Evaluating the psychometric properties of two-item and four-item short forms of the Japanese Pain Self-Efficacy Questionnaire: a cross-sectional study.	J Anesth.	33(1)	58-66	2019

神経難病における疼痛に特徴的な客観的指標及び運動感
覚閾値の変動を基盤とした中枢神経感作の研究
実施計画書

研究責任者

眞野 智生

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL : 06-6210-8435 FAX : 06-6210-8434

E-mail : mano@neuromod.med.osaka-u.ac.jp

2017年12月12日 計画書案 第1版作成

目次

1	概要.....	4
2	目的.....	4
	神経難病の脳内回路を多角的に評価する.	4
3	背景.....	4
4	対象.....	4
4.1	選択基準.....	5
4.2	除外基準.....	5
4.3	募集方法.....	5
5	方法.....	5
5.1	研究デザイン.....	5
5.2	登録.....	6
5.3	観察・検査項目	6
5.4	中止基準.....	7
5.5	併用療法.....	7
6	有害事象報告.....	7
6.1	有害事象の定義.....	7
6.2.1	重篤な有害事象の報告手順.....	8
6.2.2	重要な有害事象の報告手順.....	8
6.2.3	その他の有害事象の報告手順.....	8
6.3	新たな安全性情報の報告	8
7	研究実施期間.....	8
8	症例数及び設定根拠.....	8
9	評価項目.....	9
9.1	採取する情報	9
9.2	使用する診療情報	9

10	記録の収集および管理	9
11	倫理的事項	9
12	倫理的事項	9
12.1	インフォームド・コンセント	9
12.2	個人情報の保護	11
13	研究費用	11
13.1	資金源および利益の衝突	11
13.2	研究に関する費用	11
14	健康被害に対する補償	11
15	研究成果の公表	11
16	研究の科学的合理性の根拠	16
17	情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法	16
18	研究機関の長への報告内容及び方法	17
19	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策	12
20	研究に関する情報公開の方法	12
21	研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	12
22	通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応	13
23	研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容	13
24	研究組織	13
25	文献	14

1 概要

一次運動野刺激による痛み及び異常感覚の軽減が多く報告されており、運動野刺激による運動野内介在ニューロンの可塑性変化による運動感覚野の皮質下神経回路（運動感覚ゲーティング）の正常化が考えられている。一方で、神経難病患者も痛みや異常感覚を訴える症例が少なくない。痛みや異常感覚の原因として、感覚神経への直接的な侵害に伴う痛みや異常感覚と、大脳皮質レベルで生じる痛みや異常感覚の大きく 2 種類が存在するのではないかと推測されているが、後者は既存の神経学では説明が十分な説明ができていない。我々は、神経難病の痛み及び異常感覚においても、脳内ネットワークの不適切な機能再構築によって生じているという可能性を考えている。この病態を調査すべく、皮質興奮性、機能的脳内ネットワークを疼痛及び異常感覚を呈する神経難病患者にて解析を行う。

2 目的

痛み及び異常感覚を呈する神経難病患者の脳内回路を多角的に評価する。

3 背景

神経難病において、解剖学や組織学では説明がつかない非特異的な臨床症状に遭遇するケースは少なくない（文献①-④）。これらの症状の多くが、薬物治療のみでは十分な効果が得られず、QOL 阻害する大きな因子になっているにも関わらず、アンメットニーズな状態である。既存の神経学では説明が不十分で、原因不明とされることから精神的な問題と判断されていることも多い。

神経難病の異常感覚や疼痛の病態は、従来の単純な局所の脱抑制と過興奮では説明できないため、脳内ネットワークの不適切な機能再構築によって生じていると推測されている（文献⑤）。近年の脳科学研究にて、一次運動野に深部感覚神経の一部が、一次感覚野に運動線維の一部の終末が接続することが実証されており、運動と感覚の出入力が密に干渉することが明らかになってきている。また、神経変性による慢性的な運動感覚障害により、一次運動野と一次感覚野における運動感覚ゲーティングが均衡破綻することも提唱されている。この提唱を示唆すべく、一部の神経難病患者においては脳活動異常が報告されている。我々は、神経障害性疼痛における一次運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)による除痛効果を報告しており、運動感覚野の皮質下神経回路による運動野内介在ニューロンの可塑性変化が関与していると推測している。異常感覚や疼痛と脳活動との関連を明らかにするうえで、functionalMRI などの神経機能評価や TMS を使用した生理学的評価は、客観的指標の有力な評価ツールと考えられる。神経難病の大脳皮質レベルでの神経接続の異常と中枢性感作を、運動感覚ゲーティングを基盤とし、運動障害と感覚障害を中心に調査する。

4 対象

神経難病患者。

神経難病の内訳として、パーキンソン関連疾患（パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など）20 症例、運動ニューロン関連疾患（筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症など）10 症例、スモン 5 症例、失調疾患（脊髄小脳変性症など）5 症例、筋疾患（筋ジストロフィー、遠位型ミオパ

チーなど) 10 症例

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

4.1 選択基準

- 1) 年齢が 30 歳以上 80 歳未満の患者
- 2) 神経難病であることが診断されており、診断後 1 年以上経過した患者
- 3) 四肢及び体幹・顔面に、原疾患及び併存疾患では説明がつかない痛みや異常感覚を呈している患者
- 4) 本臨床研究への参加について本人の同意及び患者本人だけでなく家族等の代諾者の同意が文書で得られている患者

4.2 除外基準

- 1) 高度認知症の患者 (MMSE \leq 18)
- 2) 重度の失語, 高次脳機能障害の患者
- 3) 重大な精神疾患を有する患者
過去 1 年間で薬物乱用又は依存症 (アルコール依存症を含む) の既往を有する患者, 又は合併している患者
- 4) 自殺願望のある患者 (BDI-II 第 9 項が 2 又は 3)
- 5) てんかん発作の既往のある患者
- 6) 心臓ペースメーカーなどの植込み型心臓刺激装置, 植込み型補助心臓を使用している患者
- 7) 脳深部刺激装置を使用している患者
- 8) 頭部に金属 (入れ墨やアートメイクなどを含めますが, チタン製品は除きます) の植え込みのある患者
- 9) 妊娠中の患者
- 10) 質問票に答えることができない患者
- 11) 自発的同意能力を有さない患者
- 12) 同意取得以前の 6 ヶ月以内に他の治験または臨床研究で介入を受けた患者
- 13) その他, 研究責任医師または分担医師が本研究の対象として不相当と判断した患者

4.3 募集方法

大阪大学医学部附属病院神経内科または脳神経外科に通院中または通院していた患者より募集する。

5 方法

5.1 研究デザイン

症例観察研究

介入なし

患者には本研究について口頭および紙面にて説明を行い、研究参加について同意を得る。適格性を確認の後、症例登録し、検査にて評価を行う。

5.2 登録

症例の登録

以下の手順で、症例を登録する。

- 1) 本研究実施につき、倫理委員会の承認が得られた後、症例の募集を開始する。
- 2) 本研究の対象症例の同意を得た後、研究担当医師は適格性確認を行う。
- 3) 症例登録後、調査票に記入する。関係書類は保管し、一括管理する。

5.3 観察・検査項目

期間前評価

- 1) 患者背景
- 2) 神経学的所見
- 3) MMSE
- 4) 痛み及び感覚異常の評価 (VAS、SFMPQ-2、PDAS)
- 5) アンケート (日本語版 physical activity scale for the elderly、生涯運動量アンケート)

検査時評価

- 1) 神経学的所見
- 2) 痛み及び感覚異常の評価
(VAS、SFMPQ-2、PDAS)
- 3) 末梢神経伝道速度検査
- 4) TMS による運動皮質機能検査
- 5) Functional MRI 検査*
- 6) 脳波検査*

*：一部の患者には、同意のもと、fMRI (functional magnetic resonance imaging) 検査により、運動野との安静時機能的結合解析などを行う可能性がある。fMRI・脳波検査に関しては、研究費負担で行う。

評価指標の概要

- ・ MMSE: 認知機能評価
- ・ VAS、SFMPQ-2、PDAS : 痛みの評価指標

5.4 中止基準

個々の患者の研究中止について

研究担当医師は何らかの理由で研究継続が不可能と判断した場合には、中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびに CRF に明記するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

中止基準

被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

登録後に適格性を満足しないことが判明した場合

原疾患の悪化のため、検査が好ましくないと判断された場合

合併症の増悪により検査の継続が困難な場合

妊娠が判明した場合

研究全体が中止された場合

その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

中止後の対応（検査・処置や追跡期間等）

上記の中止基準によって中止された場合、医師は当該患者に対して、必要と考えられる検査・処置を行う。追跡期間は2週間とする。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローする。

注意：いずれの場合も、中止の理由を症例報告書に記載する。

研究全体の中止について

1. 研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

(1) 刺激の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。

(2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが非常に困難であると判断されたとき。

(3) 予定症例数または予定期間に達する前に研究の目的が達成されたとき。

2. 研究責任医師は、報告された勧告をもとにして上記の事項を検討し研究継続の可否を決定する。

研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

5.5 併用療法

併用可能療法

研究開始前より使用中の合併症治療薬は併用可能とする。原則として、同意取得後から検査日までは投薬内容の変更は行わない。投薬内容が変更になった場合は、研究継続について医師による確認を行う。

6 有害事象報告

6.1 有害事象の定義

6.1.1 有害事象

有害事象とは自主臨床研究の開始後に研究対象者に生じたあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動も含む）、症状、または病気のことであり、必ずしも当該研究との因果関係の有無は問わない。自主臨床研究実施中に既存の疾患、症状、徴候（併存症などを指し、原病は含まない）が増悪した場合も含む。

6.1.2 重篤な有害事象

大阪大学医学部附属病院の「人を対象とする医学系研究における重篤な有害事象及び不具合等の報告・対応に関する標準業務手順書」参照

6.2 有害事象の報告

報告の対象となる有害事象：研究期間中の全ての重篤な有害事象、研究終了（中止）後に関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること

6.2.1 重篤な有害事象の報告手順

大阪大学医学部附属病院の「人を対象とする医学系研究における重篤な有害事象及び不具合等の報告・対応に関する標準業務手順書」に従い、報告を行う。

6.2.2 重要な有害事象の報告手順

重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う

6.2.3 その他の有害事象の報告手順

その他の有害事象については、大阪大学医学部附属病院の「人を対象とする医学系研究における重篤な有害事象及び不具合等の報告・対応に関する標準業務手順書」に記載した手順により、症例報告書に記載する。

6.3 新たな安全性情報の報告

研究責任者は、研究対象者の安全又は当該研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報を入手した場合は、文書により病院長へ報告する。また、現在研究治療中の研究対象者へ新たな安全性情報を知らせ、研究治療の継続について確認する。

7 研究実施期間

実施承認後 ～ 西暦 2020 年 3 月 31 日

8 症例数及び設定根拠

予定症例数：50 症例

予定症例数の設定根拠：実現性を考慮して設定した。

9 評価項目

9.1 採取する情報

1) 電気生理学的検査

- ・採取の方法：電気刺激および磁気刺激（侵襲性有）
- ・情報の保管場所（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学）
- ・新規取得情報

2) 放射線画像

- ・採取の方法：functional MRI（侵襲性有）
- ・情報の保管場所（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学）
- ・新規取得情報

3) 脳波検査

- ・採取の方法：脳波検査（侵襲性無）
- ・情報の保管場所（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学）
- ・新規取得情報

4) アンケート情報

- ・採取の方法：質問紙（侵襲性無）
- ・情報の保管場所（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学）
- ・新規取得情報

9.2 使用する診療情報

年齢、性、病名、罹病期間、発症年齢、初発症状、嗜好歴(喫煙および飲酒の有無)、合併症、既往症、服用薬剤名、運動機能スコア、痛みスコア・身長・体重

10 記録の収集および管理

研究責任医師は、研究等の実施に係わる必須文書(申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を保存し、研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管し、適切に廃棄する。

11 倫理的事項

本研究は、「ヘルシンキ宣言」(2013年改訂)および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成29年2月28日改正)を遵守して実施する。

12.1 インフォームド・コンセント

本研究実施に先立ち、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に渡し、下記事項を説明したうえで、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。

- ①研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ②研究機関の名称及び研究責任者の氏名（共同研究機関の名称及び研究責任者の氏名を含む）
- ③研究の目的及び意義
- ④研究の方法（研究対象者から取得された情報の利用目的を含む）及び期間
- ⑤研究対象者として選定された理由
- ⑥研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨研究に関する情報公開の方法
- ⑩研究対象者等の求めに応じて、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む）
- ⑫情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮研究対象者等への経済的負担又は謝礼について
- ⑯他の治療方法等に関する事項
- ⑰研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑱研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑲研究対象者から取得された情報について、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ⑳モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、当該研究対象者に関する情報を閲覧する旨

代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き、または、代諾者等の選定方針並びに必要性、また、アセントを得る場合はその手続き

代諾者は、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者をいう。本研究は、認知症の患者を対象にしており、十分な同意能力に欠ける可能性もあり、代諾者の同意を選択基準とした。

12.2 個人情報保護

研究実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。症例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりに識別コードを付し、匿名化を行なう。対応表は、個人情報管理者齋藤洋一が、施錠された書庫にて厳重に保管する。

研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。

研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。

13 研究費用

13.1 資金源および利益の衝突

当該研究は脳神経機能再生学の運営経費及び厚労科研費で実施する。また、脳神経機能再生学は帝人ファーマからの共同研究費で主に運営されているが、利益相反に関しては、臨床研究利益相反審査委員会に申告している。

13.2 研究に関する費用

本研究における評価項目については通常の診療の範囲内である。

下記に該当する場合は研究費から負担する。

研究等のために追加となる fMRI や脳波等の費用。研究室等で行う特殊な検査等の費用は研究費により支払う。

14 健康被害に対する補償

本研究の実施に伴い、健康被害が生じた場合、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じ、提供される治療には健康保険を適用する。

15 研究成果の公表

本研究の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。

16 研究の科学的合理性の根拠

本研究にて、これまで未解明であった神経難病患者の痛みや異常感覚のメカニズムの解明が可能となり、将来的に新たな治療法の創出が期待できる。また、痛みや異常感覚の客観的指標を確立することで、今後の臨床研究における評価項目として利用することが期待できる。

17 情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

研究者等の責務

(1) 研究者等は、研究に用いられる情報および当該情報に係る資料（以下「情報等」という。）を正確なものとするため、それらの収集、整理、保管および分析にあたり万全の注意を払うものとする。

(2) 研究者等は、情報等を可能な限り長期間保管するよう努めるものとし、少なくとも、当該研究の終了について報告した日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告した日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管するものとする。

研究責任者の責務

(1) 研究責任者は、人体から取得された情報等を保管するときは、研究計画書にその方法を記載するとともに、研究者等が情報等を正確なものにするよう指導・管理し、人体から取得された情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

(2) 研究責任者は、(1)の規定による管理の状況について研究機関の長へ少なくとも年1回報告するものとする。また研究を終了ないし中止するときは、当該研究で用いた人体から取得された情報等の管理の状況を明らかにする資料を添えて、研究機関の長へ報告するものとする

18 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・本研究の進捗状況
- ・重篤な有害事象
- ・研究計画書からの逸脱
- ・研究計画書の変更
- ・研究終了の報告

19 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

安全性に関するガイドラインや、当院における使用経験から、頭痛・めまい・しびれなどが生じる可能性があるため、検査前に状態については口頭にて確認する。

20 研究に関する情報公開の方法

本研究の概要は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN-CTR）に、本研究の実施に先立って登録され、公開される。また、研究の進捗を適宜更新し、研究の終了についても遅延なく報告する。

21 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。

22 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究終了後は、本研究で使用した医療機器による医療提供は行わない。

23 研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

2次利用する可能性がある（具体的に：神経難病患者の後方視的研究や脳機能解析研究のための患者背景などの情報収集に使用する可能性がある）

24 研究組織

24.1 研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学 眞野智生
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6210-8435 FAX:06-6210-8434

24.2 研究事務局

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学
事務局責任者：沖西香苗
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6210-8435 FAX:06-6210-8434

24.3 実施医療機関及び研究責任者

大阪大学医学部附属病院 脳神経外科 齋藤洋一
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号
TEL. 06-6879-5640

24.4 統計責任者

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学
細見晃一
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6210-8435 FAX:06-6210-8434

実施計画書の作成支援（統計的事項）、統計解析計画書の作成、データの解析・集計などの研究の統計的事項に関わる業務を行う。

24.5 データマネジメント責任者

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学

後藤雄子

データベースが症例報告書の内容を正確に反映するように適正なデータ管理を行う。

25 文献

①Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2017 Feb;16(2):144-1572)

②Kubo S, Hamada S, Maeda T, Uchiyama T, Hashimoto M, Nomoto N, Kano O, Takahashi T, Terashi H, Takahashi T, Hatano T, Hasegawa T, Baba Y, Sengoku R, Watanabe H, Kadowaki T, Inoue M, Kaneko S, Shimura H, Nagayama H. A Japanese multicenter survey characterizing pain in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2016 Jun 15;365:162-6.

③Konagaya M. SMON: toxicity of clioquinol and the status quo. *Brain Nerve.* 2015 Jan;67(1):49-62.

④Colosimo C, Morgante L, Antonini A, Barone P, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo MG, Ceravolo R, Ciccarelli G, Gaglio RM, Giglia L, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrate R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Del Dotto P, Simoni L, Marconi R; PRIAMO STUDY GROUP. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol.* 2010 Jan;257(1):5-14

⑤Hosomi K, Seymour B, Saitoh Y. Modulating the pain network--neurostimulation for central poststroke pain. *Nat Rev Neurol.* 2015 May;11(5):290-9.

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業)

**「神経難病における中枢神経感作のメカニズム研究と
アンメットニーズに応える革新的治療法の開発」**

(研究代表者：眞野智生)

－ 神経難病を診療する医師に対する実態把握 －

事務局：大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経機能再生学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2 番 2 号
最先端医療イノベーションセンター 9 階
直通 TEL：06-6210-8435 FAX：06-6210-8434

神経難病を診察されている先生方への全体調査：アンケート在中

神経難病を診察する医師に対する実態把握調査

下記の質問に、記述または選択で回答してください。また、本アンケートは、神経変性疾患（別紙①参照）を対象とします。ここで言う異常感覚（痛みを含む）とは、他覚的神経所見で異常を認めない原因不明の自覚的な感覚障害を指します。皮膚や筋肉の障害による痛みや異常感覚は対象外です（免疫性疾患や皮膚結合組織疾患などは除きます）。個人を特定できる情報の記載はお控えください。

A) まず、先生ご自身についてお聞きします。

先生のご年齢、専門医取得後年数をお書きください。

ご年齢 _____ 歳 専門医年数 _____ 年

B) 神経難病の異常感覚（痛みを含む）の性状について、ご経験のある記号に丸印をつけてください（複数回答可）。

- a. ズキズキ b. チクチク c. びりびり・ジンジン感 d. ヒリヒリ感
e. 一枚皮が被っているような f. 雲の上を歩いているような
g. 冷感 h. 灼熱感 i. 何かが貼りついているような付着感
j. 鋭利な砂利あるはガラス片を踏んでいるような痛感 k. 締め付け感
l. その他（ご記入お願いします） _____

C) 実際に診察された患者様についてお聞きします。

① 神経難病の患者は何名くらい診察され、その内何名くらいが異常感覚を訴えていますか？
（1年間の延べ診察人数を記載ください）

総数 _____ 名 異常感覚 _____ 名

② 異常感覚を訴える神経難病の疾患名を選択し、記号に丸印をつけてください（複数回答可）。

- a. パーキンソン病 b. パーキンソン病以外のパーキンソン症候群
c. 筋萎縮性側索硬化症 d. 筋萎縮性側索硬化症以外の運動ニューロン障害疾患
e. 多発性硬化症（視神経脊髄炎） f. 多発性硬化症（視神経脊髄炎）以外の脊髄障害疾患
g. 代謝性末梢神経障害 h. 代謝性末梢神経障害以外の末梢神経障害
i. アルツハイマー病 j. アルツハイマー病以外の認知症疾患
k. その他（ご記入お願いします） _____

③ 異常感覚（痛みを含む）を訴える患者様の数が最も多いと思われる具体的な神経難病の疾患名を一つお書きください。

④ 先生ご自身は、③の患者の異常感覚（痛みを含む）の原因部位は何処だと想定されていますか？最も想定される記号に丸印をつけてください（一つのみ選択）。

a. 脳（大脳皮質） b. 脳（基底核） c. 脊髄 d. 末梢神経（神経根含む） e. その他

⑤ 先生ご自身の異常感覚（痛みを含む）への対処法についてお教えてください。記号に丸印をつけてください（複数回答可）。

- a. 運動障害に対する薬剤療法 b. 痛みや異常感覚に対する薬剤療法 c. 運動療法
d. ペインクリニックへ紹介 e. 精神科へ紹介 f. 脳神経外科へ紹介
g. その他（ご記入お願いします） _____

⑥ ⑤で a や b の薬物療法の場合、どのような薬剤を使用することが多いですか？一般名もしくは商品名をお教えてください（複数回答可）。

⑦ 薬剤療法の効果判定のタイミングは、投与開始後どのくらいの時期であることが多いですか？

____年 ____ヶ月

⑧ 薬物療法のみで十分な効果が得られていますか？ どちらかに丸印をつけてください。先生の満足度をパーセンテージでお書きください。

得られている・得られていない _____%

D) 先生が診察し、異常感覚で最も苦勞した、もしくは苦勞している患者様一名についてお聞きします。

① 具体的な疾患名をお教えてください。

② 運動障害を認めましたか？どちらかに丸印をつけてください。

はい・いいえ

③ ②で「はい」を選択された患者様は、運動障害と異常感覚のどちらの症状を早期に認めましたか？どちらかに丸印をつけてください。

運動障害・異常感覚

④ 発症から異常感覚出現までどのくらいの期間がありましたか？およその年月をご記入ください。

*異常感覚が初発症状の場合は、下記の欄に異常感覚出現から診断日までの期間をお書きください。

____年 ____ヶ月

*異常感覚が初発症状の場合 _____年 ____ヶ月

⑤ 異常感覚の部位における運動症状について教えてください。当てはまるものに丸印をつけてください。

不随意運動 有・無 有の場合（振戦・ジストニア・バリスム・ミオクローヌス）

筋力低下 有・無 有の場合（MMT 4・3・2・1・0）

⑥ 外出時の歩行状況について最も多い状態をお教えてください。当てはまるものに丸印をつけてください。

・歩行自立 ・介助歩行（杖歩行・歩行器・車いす） ・歩行不可

E) 運動症状と異常感覚の関連について、先生のご経験・ご意見をお聞きします。

① 運動症状の改善とともに、異常感覚が軽減及び改善した患者様のご経験はありますか？どちらかに丸印をつけてください。 はい・いいえ

② 運動障害と異常感覚は関連があると思われますか？どちらかに丸印をつけてください。

はい・いいえ

F) 2018年度にもアンケート調査を予定します（謝礼あり）。

ご協力いただける先生は下記にご所属とご氏名をお書きください。

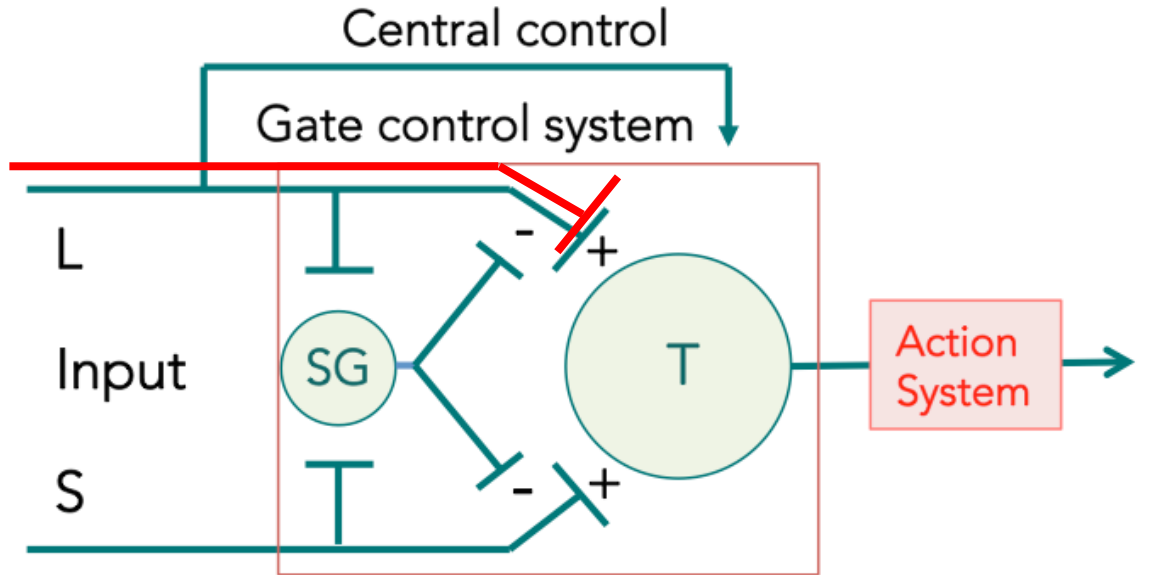
ご所属・ご氏名

ご協力いただきありがとうございます。

神経難病の痛み・異常感覚に対する 診療状態把握

大阪大学 脳神経機能再生学・脳神経外科・神経内科
眞野 智生

痛み・異常感覚 (Gate control 理論)



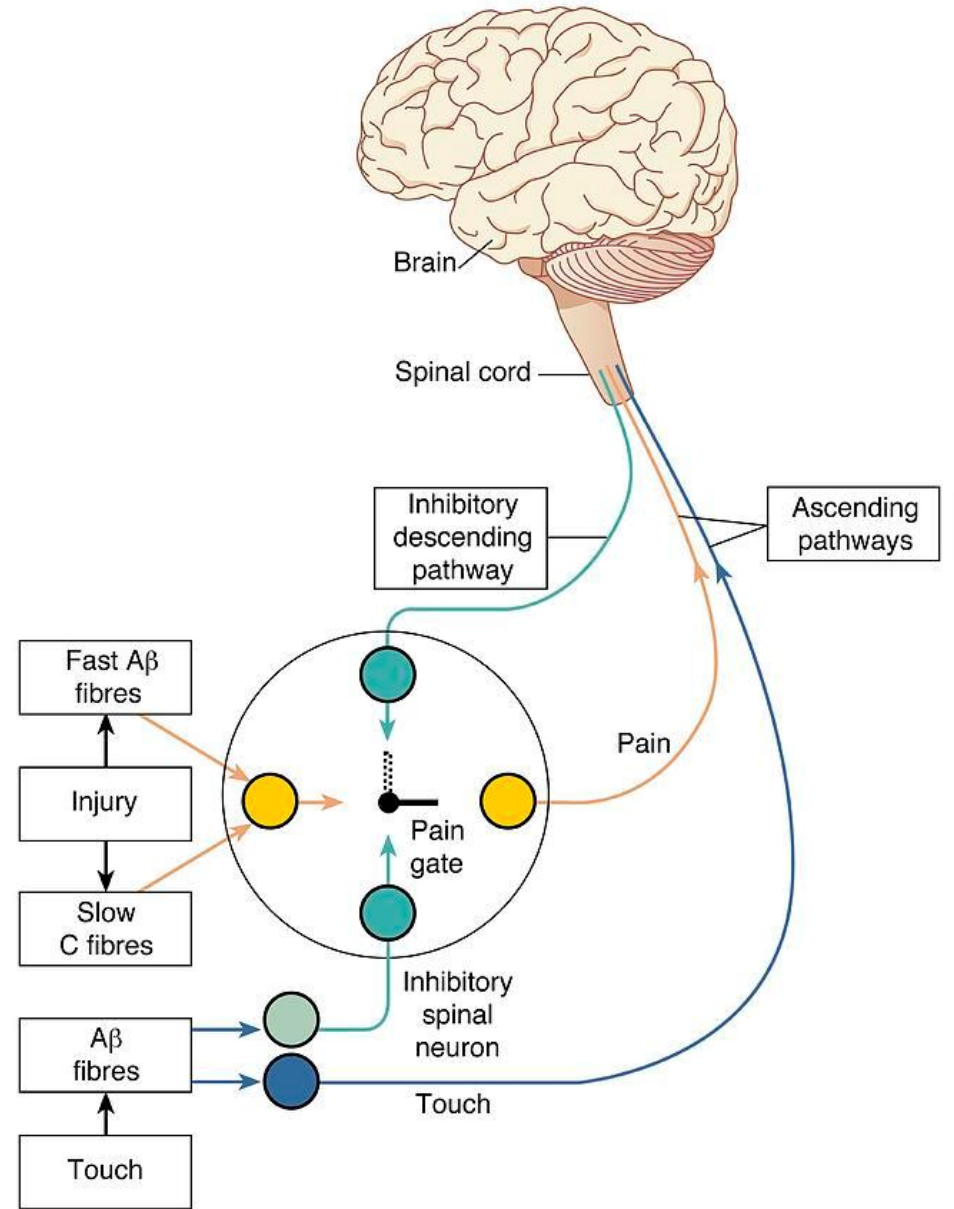
(Melzack and Wall, Science 1965)

細い侵害性感覚ニューロン (S線維)
 太い非侵害性感覚ニューロン (L線維)
 脊髄後角の膠様質ニューロン (SG)
 侵害情報を中枢へ伝達するニューロン (T細胞)
 運動ニューロン (M)

下行性疼痛抑制系

下行ニューロン (辺縁系、網様体系、運動系) の影響

(Basbaum and Fields, J Comp Neurol 1979)



痛み・異常感覚の制御には感覚神経のみでなく、運動神経も関与

神経難病の痛み・異常感覚

Parkinson病

Table. Frequency and Distribution of Nondystonic Pain

	Patients With PD ^a (n=402)	Controls ^a (n=317)	OR ^b (95% CI)	P Value
No pain	134 (33.3)	118 (37.2)	1 [Reference]	...
Pain onset before the reference age	83 (20.6)	94 (29.7)	0.96 (0.6-1.5)	.84
Pain onset at/after the reference age	185 (46.0)	105 (33.1)	2.1 (1.4-2.9)	<.001
Type of Pain				
Arthralgic	102 (25.4)	67 (21.1)	1.1 (0.8-1.7)	.50
Cramping	46 (11.4)	17 (5.4)	2.5 (1.6-4.6)	.005
Peripheral neuropathic	19 (4.7)	11 (3.5)	1.3 (0.6-3.0)	.54
Central neuropathic	18 (4.5)	5 (1.6)	2.9 (1.1-8.4)	.04
Location of Pain				
Neck	25 (6.2)	15 (4.7)	1.1 (0.5-2.3)	.75
Shoulder	44 (10.9)	18 (5.7)	2.8 (1.4-5.8)	.004
Arm	31 (7.7)	16 (5.0)	1.7 (0.9-3.8)	.08
Back	63 (15.7)	38 (12.0)	1.9 (1.1-3.4)	.02
Leg or foot	80 (19.9)	45 (14.2)	1.9 (1.1-2.9)	.03

Abbreviations: CI, confidence interval; ellipses, not applicable; OR, odds ratio; PD, Parkinson disease.

^aData are given as the number (percentage) of participants.

^bAdjusted for age, sex, referral center, years of schooling, depression, and medical conditions associated with painful symptoms.

Dystonic pain (6.7%),
 Non-dystonic pain (42.3%)
 No pain (51%)

(Defazio G. Arch Neurol 2008)

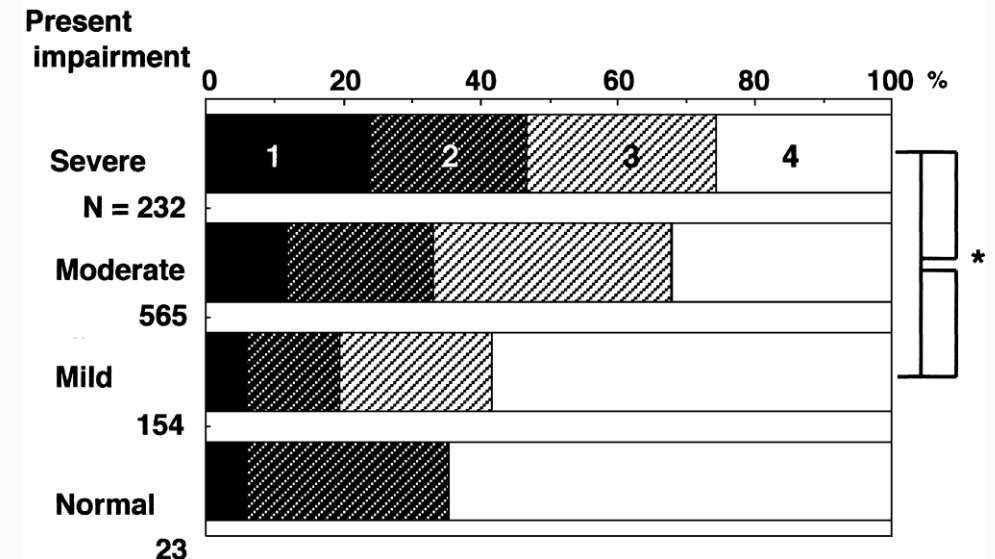
ALS

筋萎縮に先んじて異常感覚が出現。
 他覚的感覚検査では異常を認めない。
 体の痛み、四肢の違和感、手袋をはめている感じ、
 皮一枚かぶっているような感じなどの症状

(Hammad M. Neurology 2007)

SMON

Change of Dysesthesia



(Konagaya M. J Neurol Sci 2004)

アンケート調査 神経難病を診察する医師に対する実態把握調査

- 対象：神経内科専門医5581名
- 対象疾患（神経変性疾患（対象疾患リスト48：筋疾患や代謝性疾患を除く））
- 郵送法

- 回答率 891通（回収率16.2%）

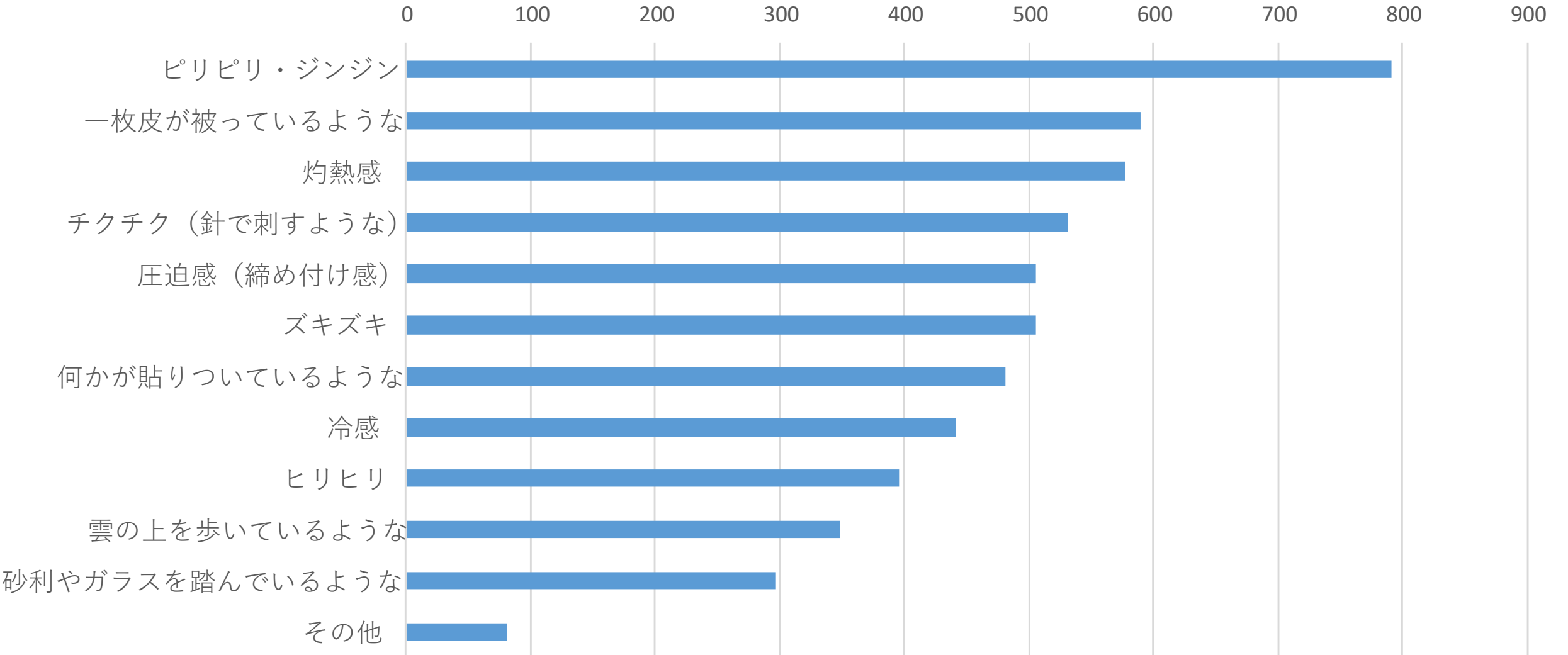
回答者

- ★平均49.3歳（専門医歴17.2年）
- ★平均患者総数251.8名/年（痛み及び異常感覚の患者40.9名/年）

神経難病患者の7～8人に1人は痛み及び異常感覚あり

痛み・異常感覚の性状（選択・複数回答可）

(回答数)

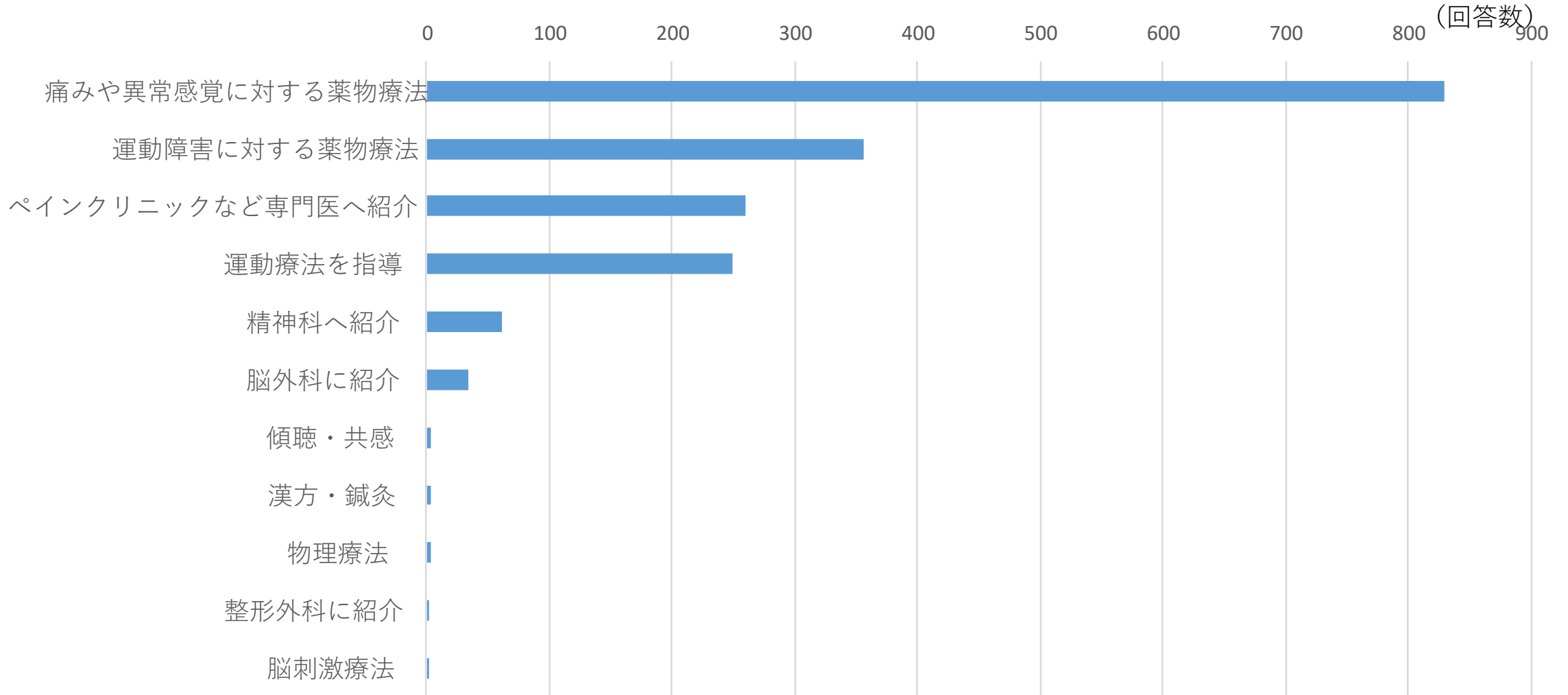


A δ 繊維、C 繊維で説明できない異常感覚あり

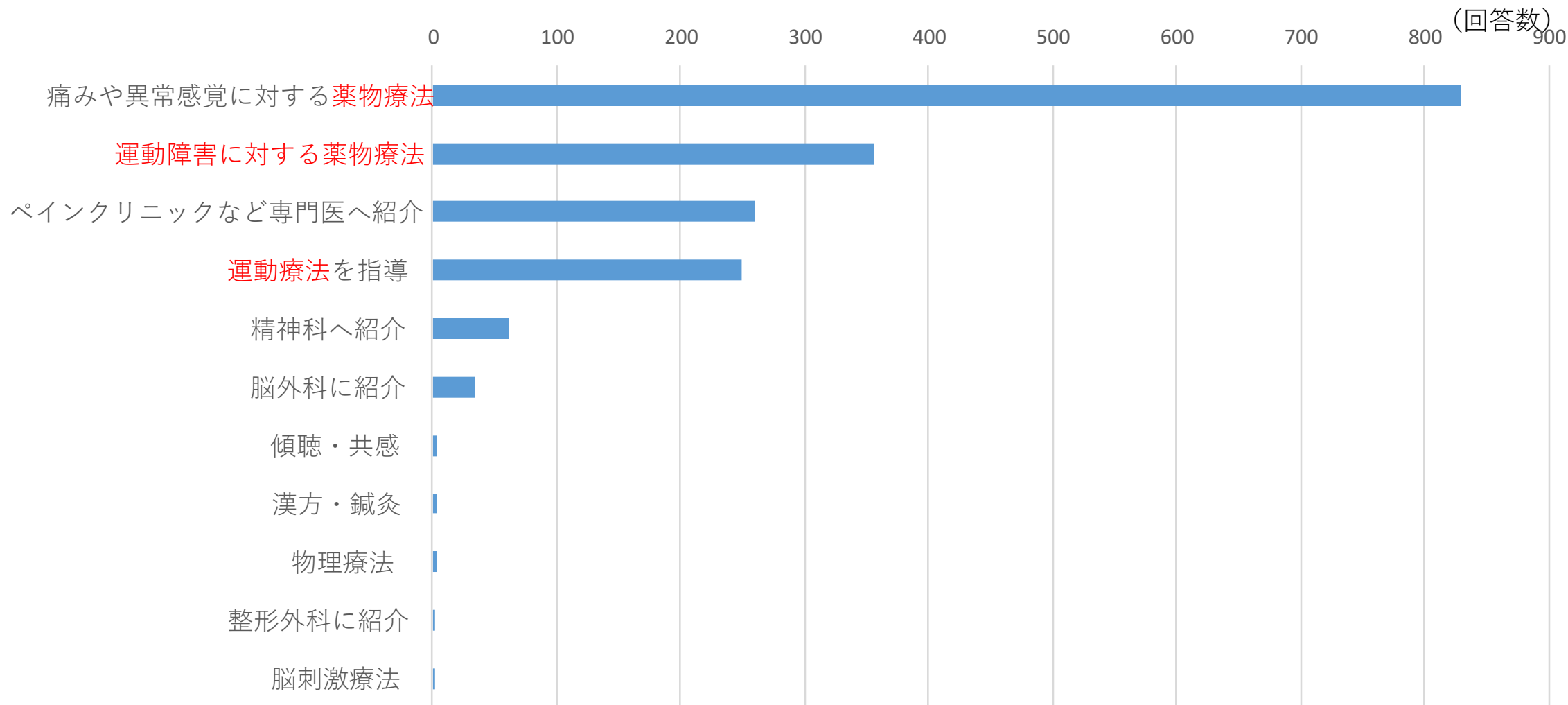
痛み・異常感覚を訴える神経疾患（自由記載・複数回答可）

- Parkinson病 281
- 多発性硬化症 133
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー 62
- 筋萎縮性側索硬化症 28
- 末梢神経障害 23(糖尿病性 18,アルコール性 3, その他の代謝性 2)
- 脳卒中後（視床痛など） 21
- 多系統萎縮症 16
- POEMS 11
- スモン 8
- HAM 8
- アイザック症候群 3
- 脊髄損傷 2
- シェーグレン 2

痛み・異常感覚への対応 (選択・複数回答可)



痛み・異常感覚への対応（選択・複数回答可）

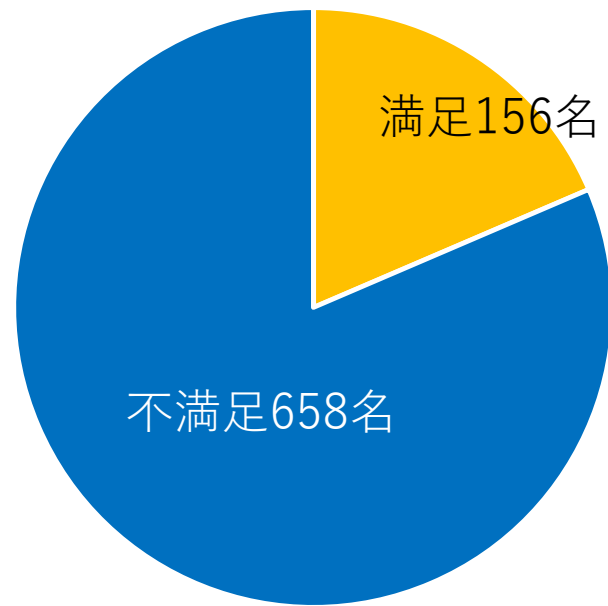


薬物療法は、プレガバリン、デュロキセチンなど

運動障害に対する薬物としては抗PD薬、抗てんかん薬

運動療法による改善経験あり267例 改善なし131例（選択）

痛み・異常感覚への治療の満足度



不満足が81%

満足度：平均36.5点（自由記載）

ここまでのまとめ

- ・ 神経難病の診療において、痛み・異常感覚の頻度は低くない
- ・ 従来の神経学で説明できない痛み・異常感覚がある
- ・ 治療は薬物療法が中心であるが、運動療法も効果がある可能性がある
- ・ 治療満足度は低い

最も難渋した症例（自由記載、一つのみ）

- Parkinson病 422例
- 多発性硬化症 233例
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー 49例
- 筋萎縮性側索硬化症 23例
- 末梢神経障害（糖尿病性 4, その他の代謝性 36） 40例
- POEMS 5例
- スモン 5例
- CMT 3例
- アルツハイマー病 2例
- レビー小体 2例
- HAM 2例
- Fabry病 1例
- FAP 1例
- SCA-1 1例
- OPCC 1例
- シェーグレン 1例

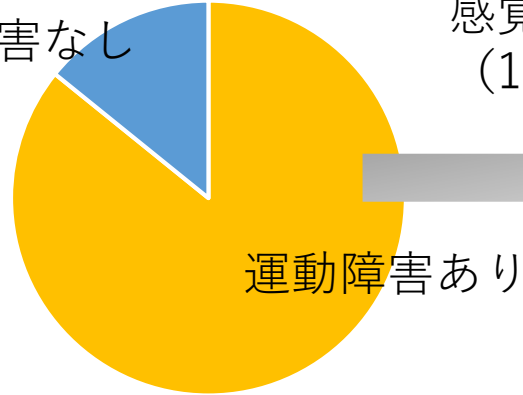
運動症状との関連

現在の症状

症状の出現時期

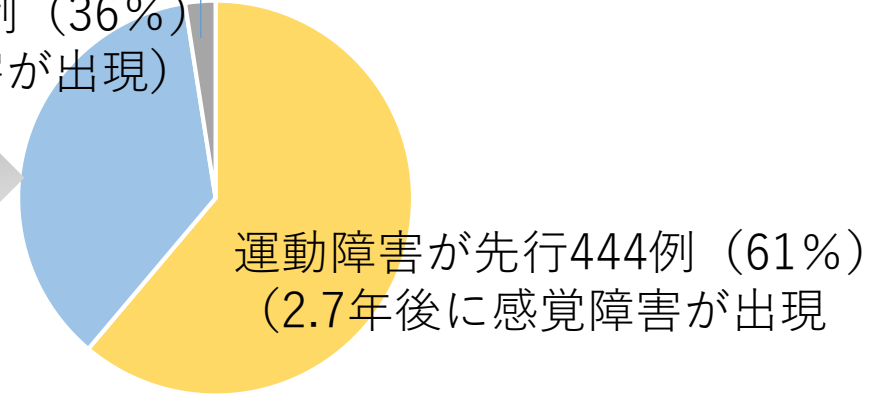
神経難病患者全体
(n=726)

運動障害なし



感覚障害が先行264例 (36%)
(1.1年後に運動障害が出現)

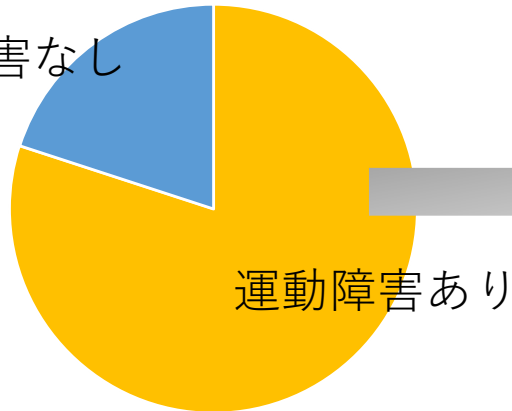
同時出現18例 (2%)



運動障害が先行444例 (61%)
(2.7年後に感覚障害が出現)

スモン患者
(n=5)

運動障害なし

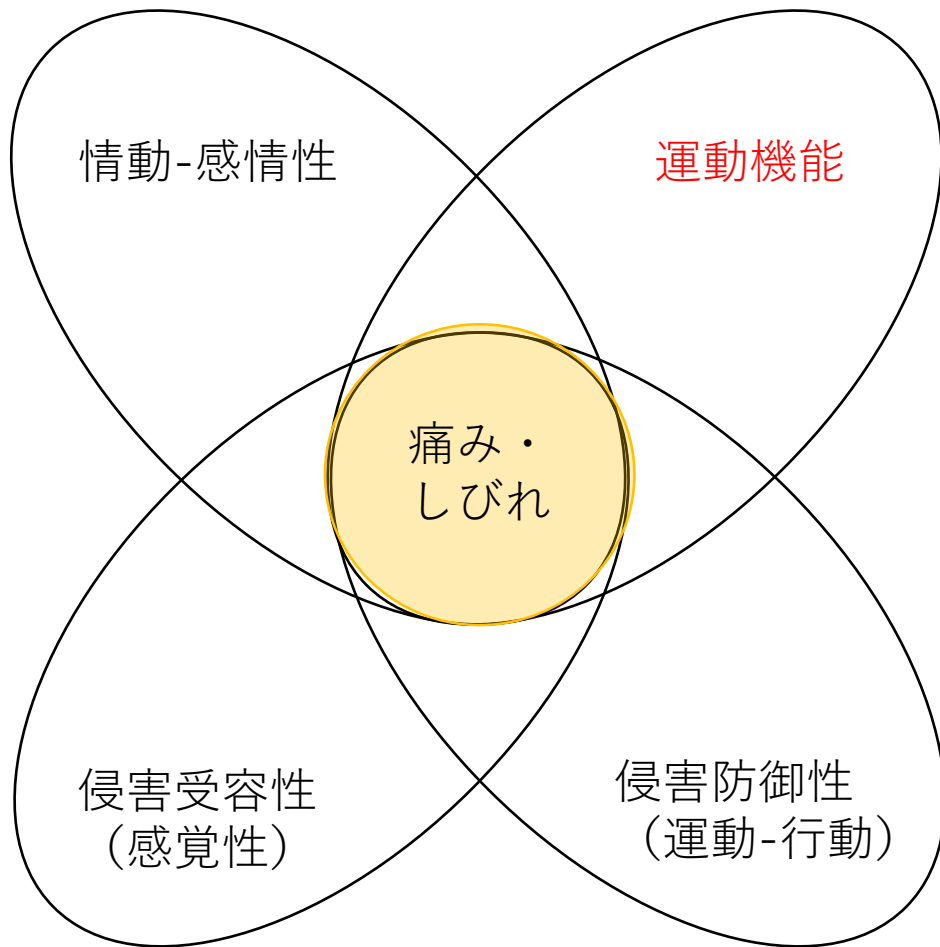


運動障害あり

感覚障害が先行 (0.9年後の運動障害が出現)

運動障害が出現する約1年前に感覚障害が先行する

まとめと考察



(Neugebauer V. Brain Res Rev. 2009 : 改変)

- ・神経難病における「痛みや異常感覚」の頻度は少なくないが、治療への満足度は低い

- ・神経難病の「痛みや異常感覚」は、運動障害が関連している可能性

- ・運動障害への介入による「痛みや異常感覚」の改善を期待

「痛みや異常感覚の原因部位はどこだと思われますか？」

大脳皮質の回答が245例あり、
内訳として、大脳に病変のない疾患が18例選択されていた



- ・神経疾患などにおける、Central dysesthesia syndromeとして中枢神経感作が痛みや感覚異常の原因になる
(Berić A, et al. Pain 1988)