

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K21068

研究課題名(和文)小径末梢神経障害の新たな電気生理学的検索法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a new electrophysiological tool for evaluating small fiber dysfunction

研究代表者

小平 農 (Kodaira, Minori)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教

研究者番号：60648012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：表皮内電気刺激法の小径末梢神経線維(A<sub>δ</sub>線維)機能障害の臨床的評価法としての有用性を検討した。家族性アミロイドポリニューロパチー患者と健常者において表皮内電気刺激法による痛覚閾値と定量的感覚試験の冷感覚閾値を評価した。また、表皮内電気刺激法による痛覚関連脳電位を解析した。その結果、表皮内電気刺激法と定量的感覚試験の感覚閾値は相関していた。また、痛覚関連脳電位は家族性アミロイドポリニューロパチー患者において感覚障害が強い部位で振幅が低下していた。表皮内電気刺激法は小径末梢神経障害の新たな臨床検査法となりえる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated clinical utility of intraepidermal electrical stimulation (IES) for evaluating small fiber (A-delta fiber) dysfunction. In patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) and healthy subjects, we evaluated pain threshold using IES and cold threshold using quantitative sensory testing (QST). Pain-related evoked potentials using IES were also analyzed. Pain threshold using IES was correlated with cold threshold using QST. Amplitude of pain-related evoked potentials was decreased with small fiber dysfunction in patients with ATTR-FAP. IES has a potential for a new clinical tool to evaluate small fiber dysfunction.

研究分野：神経生理学

キーワード：末梢神経障害 痛覚 痛覚関連脳電位

## 1. 研究開始当初の背景

末梢神経障害は患者数が非常に多く、筋力低下、筋萎縮、しびれ、痛み、感覚低下などの様々な症状を呈する疾患である。末梢神経障害患者においても他の疾患と同様に早期診断が早期治療に重要である。末梢神経障害の評価には神経診察所見のほかに客観的評価法である神経伝導検査による評価が有用で広く行われているが、神経伝導検査では末梢神経機能のうち大径有髄神経(A・A線維)機能のみしか評価できないため、小径神経線維障害を初発および病変の主体とする末梢神経障害(small fiber neuropathy)における小径神経線維(A・C線維)の機能評価は不可能であり、診断の遅れや誤診などにもつながる可能性もある。

小径神経線維(A・C線維)機能の客観的評価法としてレーザー刺激や皮膚生検による表皮内神経密度の計測などが推奨されているが、皮膚熱傷、機器が極めて高価で大型、顔面に使用できないなどの制限、照射毎に出力が異なる、侵襲性などのため世界的にみても広く普及しているとはいえない状況である。

一方、皮膚表皮内小径線維(A・C線維)を選択的に刺激する手法として、表皮の浅い部位に針電極を刺入して電氣的に刺激する方法(表皮内電気刺激法)が近年考案、基礎研究の分野において成果を上げている。さらにリドカインテープを用いたsmall fiber neuropathyの実験モデルにおいて表皮内電気刺激法による皮膚表皮内小径線維(A・C線維:痛覚)機能障害の評価が可能なこと(リドカインテープ貼付時間に比例して感覚閾値は上昇、痛覚関連脳電位振幅は低下した一方、リドカインテープを貼付しなかった部位では痛覚閾値、痛覚関連脳電位振幅とも時間経過で変化なし)が明らかとなった。この結果は小径末梢神経障害の客観的臨床評価法としての有用性を間接的に示唆するもの

ではあるが、実際のsmall fiber neuropathyを含めた末梢神経障害患者における表皮内電気刺激法の臨床評価法としての有用性は明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

これまで簡便で客観的な評価が困難であった末梢神経小径線維機能(痛覚)の定量的検査法としての表皮内電気刺激法の臨床的有用性を末梢神経障害患者を対象に初めて検討した。日常診療での皮膚痛覚検査は他の諸検査と比べて著しく遅れているが、竹串で皮膚をつつくという方法から脱却する画期的臨床検査法の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

Small fiber neuropathyを呈する代表的な疾患であるトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(ATTR-FAP)患者と健常者において表皮内電気刺激法(刺激電極:NM-983W、刺激装置:PNS-7000)による選択的A線維刺激(立ち上がり・下がり0.5msの三角波、刺激間隔10msの2連発陰極刺激)を行い、痛覚閾値を測定した。また、国際10-20法のCzと両耳朶にそれぞれ関電極、不関電極を装着し、痛覚関連脳電位(Vertex potentials)を記録、計測した。さらに、各モダリティーの感覚機能の評価法として臨床的に確立されているCASE Systemを用いた定量的感覚試験の冷感覚閾値(A線維機能評価)もおこなった。冷感覚閾値はベースラインを30とし、何度温度を低下させると変化が自覚できるかを評価した。ATTR-FAP患者の末梢神経障害は長さ依存性のものであり、四肢遠位部のほかに体幹部の肋間神経にも長さ依存性の末梢神経障害がおこり、前胸腹部の「島状感覚障害」として知られていることから、体幹部で下記の評価を行い、結果を解析した。

1) 表皮内電気刺激法による痛覚閾値と定量的感覚検査による冷感覚閾値を臍と脊椎棘突起をメルクマールとして Th10 レベルの前腹部、背部およびその中間の側腹部で計測、評価した。1 部位につきわずかに場所をずらした 4 か所で痛覚閾値を測定し、4 か所の平均値を痛覚閾値とした。また、両検査の感覚閾値の相関を確認した。

対象：ATTR-FAP 患者 18 名、健常者 18 名

2) 表皮内電気刺激法による痛覚関連脳電位を Th10 レベルの前腹部および背部を刺激し計測、評価した。刺激の強さは背部での痛覚閾値の 1.6 倍の強さで前腹部と背部とも刺激した。

対象：ATTR-FAP 患者 18 名、健常者 18 名

#### 4. 研究成果

1) 表皮内電気刺激法による痛覚閾値と定量的感覚検査による冷感覚閾値

ATTR-FAP 患者においては体幹部の長さ依存性末梢神経障害を反映し、背部および側腹部と比較し、前腹部で表皮内電気刺激法による痛覚閾値(背部： $0.07 \pm 0.06\text{mA}$ 、側腹部： $0.09 \pm 0.08\text{mA}$ 、前腹部： $0.14 \pm 0.10\text{mA}$ )と定量的感覚検査による冷感覚閾値(背部： $-2.6 \pm 4.8$ 、側腹部： $-2.8 \pm 5.0$ 、前腹部： $-9.8 \pm 8.3$ )はともに上昇していた。一方、健常者においては痛覚閾値(背部： $0.02 \pm 0.01\text{mA}$ 、側腹部： $0.02 \pm 0.01\text{mA}$ 、前腹部： $0.02 \pm 0.01\text{mA}$ )冷感覚閾値(背部： $-0.3 \pm 0.1$ 、側腹部： $-0.2 \pm 0.1$ 、前腹部： $-0.3 \pm 0.1$ )とも部位による明らかな差は認めなかった。

また、表皮内電気刺激法による痛覚閾値と定量的感覚検査による冷感覚閾値は強く相関( $p < 0.001$ )していた。

2) 表皮内電気刺激法による痛覚関連脳電位

ATTR-FAP 患者では体幹部の長さ依存性末梢神経障害を反映して背部( $16.8 \pm 7.1 \mu\text{V}$ )

と比較し、前腹部( $11.0 \pm 7.8 \mu\text{V}$ )で痛覚関連脳電位振幅が低下していた。一方、健常者においては背部( $19.1 \pm 6.8 \mu\text{V}$ )と前腹部( $21.2 \pm 7.7 \mu\text{V}$ )での痛覚関連脳電位振幅に明らかな差を認めなかった。

以上の結果からは表皮内電気刺激法による痛覚閾値測定、痛覚関連脳電位計測が小径末梢神経(A 線維)障害の新たな客観的臨床評価法となりえる可能性があると考えられる。

3) 今後の展望

今後は ATTR-FAP 患者と健常者との詳細な差の検討を行うとともに様々な末梢神経障害患者における早期診断や病態解明につながる研究をおこなっていく予定である。また、今回は表皮内電気刺激法による選択的 A 線維刺激のみ行ったが本手法は刺激パラメータを調節することで選択的 C 線維刺激も可能であり、C 線維機能障害の臨床評価法としての可能性についても検討していく予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 3 件)

1. 小平 農(他 3 名)

トランスサイレチン型 FAP 患者における体幹部長さ依存性細径線維障害

第 59 回日本神経学会学術大会 2018 年 5 月 23 日~26 日 札幌

2. 小平 農(他 2 名)

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者における体幹部長さ依存性細径線維障害 - いわゆる島状感覚障害

第 47 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2017 年 11 月 29 日~12 月 1 日 横浜

### 3. 小平 農 (他3名)

FAP における順行性感覚神経伝導検査  
(near nerve法)の有用性

第57回日本神経学会学術大会 2016年5  
月18日~21日 神戸

[その他]

ホームページ等

信州大学第三内科

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-3nai/index.html>

### 6. 研究組織

(1)研究代表者

小平 農 (Kodaira, Minori)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病  
院)・助教

研究者番号: 60648012