

【要約】

Pain-related evoked potential after intra-epidermal selective stimulation to A δ and C fibers in patients with neuropathic pain.

(A δ と C 線維の表皮内選択的電気刺激を用いた神経障害性疼痛の電気生理学的研究)

千葉大学大学院医学薬学府
先端生命科学専攻
(主任：桑原 聡 教授)
大森 茂樹

【背景・目的】

神経障害性疼痛は、慢性化の過程では末梢から中枢までの様々なレベルで興奮性変化が生じるとされる。先行研究において、動物モデルや健常対象及び神経障害性疼痛を有する患者の痛みの研究は行われているが、ヒトにおける神経障害性疼痛におけるメカニズムはまだ不明な点が多い。

侵害受容システムを研究する上で重要な問題の一つは、侵害受容系を活性化するための適切な刺激方法である。侵害受容システムを活性化させるためには、小径線維（A δ 線維・C 線維）のみを活性化させる必要があり、かつ A δ 線維・C 線維を選択的に刺激できる必要がある。また、臨床検査として使用するための安全かつ簡便であることが必要である。今までの痛みの先行研究では、レーザー刺激や歯髄への電気刺激などを用いて行われているが、侵襲性や簡便性に問題があり、臨床応用を行なう際の問題点である。

2002 年に小径線維を選択的に刺激できる表皮内電気刺激法が開発された。痛みを伝える小径線維は、表皮内で自由神経終末を形成している。表皮内電気刺激は、先端を表皮内に僅かに刺入して用いる内針電極と皮膚に接触させて用いる外輪電極とからなる。表皮は、血管に乏しくほとんど出血することもないことから、今までの先行研究での刺激方法よりも安全で簡便に、少量の電流量で刺激することができる。表皮内電気刺激法は、疼痛関連線維である小径線維（A δ 線維・C 線維）を選択的に刺激できる新しい手法であり、本研究では、表皮内刺激電極を用いて神経障害性疼痛患者における A δ 線維及び C 線維刺激による疼痛関連誘発電位を評価し、神経障害性疼痛の病態機序について電気生理学的検討を行った。

【方法】

対象は、2011 年 5 月から 2013 年 12 月に千葉大学病院筋電図外来を受診した神経障害性疼痛患者 13 名と疾患群と年齢をマッチした正常対照 17 名であった。疾患群は、平均年齢 59 歳（32-85 歳）、平均罹病期間 44 ヶ月（4-132 ヶ月）であった。臨床評価として疼痛の程度を Visual analogue scale で評価し、平均 62（想像出来る最大の痛みを 100 とする）であった。13 人の疾患群の内訳は、末梢性神経障害（特発性、糖尿病、血管炎、薬剤性、遺伝性）が 10 人と脊髄疾患（特発性脊髄炎、腫瘍、視神経脊髄炎）が 3 人であった。

表皮内刺激電極は同心双極針電極で、直径 1.2mm の外輪と 0.1mm

突出した内針を三つ配置して一つの電極として構成される。刺激のパラメータは、A δ 線維刺激として 1) 内針を陰極、外輪を陽極で刺激、2) パルスタイプは、スクエアパルスで立ち上がりと下がり を 0.3 ミリ秒、プラトー時間 0.1 ミリ秒、3) 刺激間隔は、20 ミリ秒で 3 連続パルスで行った。C 線維刺激として、1) 内針を陽極、外輪を陰極、2) パルスタイプは、三角パルスで立ち上がり下がりともに 0.3 ミリ秒、3) 刺激間隔は、20 ミリ秒で 3 連続パルスで行った。刺激部位は、手背部と足背部で行った。

記録は、国際 10-20 法に基づき Cz と両耳朶に電極を配置し、手背および足背部において表皮内刺激電極により A δ 線維及び C 線維を選択的に刺激し、それぞれの疼痛関連誘発電位を記録した。検査の評価項目は、反応時間、刺激閾値、疼痛関連誘発電位の潜時・振幅及び C/A δ 振幅比を評価した。

【結果】

A δ 線維・C 線維での刺激閾値は、正常群と比較し、手背・足背両部位においていずれも疾患群で高い傾向を示した。各部位における疼痛関連誘発電位の N2 潜時は、A δ 線維・C 線維とも正常群と疾患群間に有意差はみられなかった。A δ 線維刺激による疼痛関連電位の振幅は、正常群と比較して疾患群で低下傾向を認めた（手背刺激 $p=0.08$ 、足背部刺激 $p=0.56$ ）。一方、C 線維刺激による疼痛関連電位の振幅は、A δ 線維とは逆に、正常群よりも疾患群の方が増大していたが、統計学的有意差はみられなかった（手背部刺激 $p=0.77$ 、足背部刺激 $p=0.25$ ）。C/A δ 振幅比は、正常群と比較して患者群で増大していた（手背部刺激 $p=0.03$ 、足背部刺激 $p=0.04$ ）。また神経障害性疼痛の強い群（VAS 60 以上）は、軽症群（VAS 60 未満）と比較し、手背部刺激では C/A δ 振幅比増大の傾向（ $p<0.05$ ）を示した。足背部刺激においても同様の傾向を示したが、有意差は得られなかった。

反応時間において、A δ 線維刺激では疾患群（手背部刺激：0.69 秒、足背部刺激：0.62 秒）、正常群（手背部刺激：0.54 秒、足背部刺激：0.52 秒）、C 線維刺激では、疾患群（手背部刺激：1.40 秒、足背部刺激：1.42 秒）、正常群（手背部刺激：1.52 秒、足背部刺激：1.82 秒）であったが、正常群と疾患群では、有意差はみられなかった。

刺激に関する感覚を自覚的問診で聴取したところ、A δ 線維刺激に対しては、“pricking”が全体の 80%以上を占めているが、C 線維

刺激においては、“pricking”、“light touch”、“tingling”、“warm”、“burning”と自覚症状に多様性がみられた。

【考察】

表皮内電気刺激法を用いた疼痛関連誘発電位において、神経障害性疼痛患者群では、 $A\delta$ 振幅の低下と $C/A\delta$ 振幅比の有意な増大を認めた。また疼痛症状の強い群では、 $C/A\delta$ 振幅比増大の傾向はより強かった。疼痛関連電位の振幅は、個人間でばらつきがあり、それだけで比較を行うのは、問題が残ると考える。また、 $A\delta$ 線維・ C 線維ともに同一部位で刺激しているため、 C 及び $A\delta$ 線維の相対的な興奮性を比較することが可能と考える。また、先行研究において、 $A\delta$ 線維が C 線維活動を抑制するという報告がされており、本研究結果は、 $A\delta$ 線維からの C 線維に対する抑制の減少が疼痛機序の一因となりうる可能性が示唆された。疼痛を有している疾患に対して、 $A\delta$ 線維及び C 線維刺激の疼痛関連電位は、新たな臨床評価手段として有用であると考えられる。さらに各パラメータを個人間で比較する際には個人差が大きいため、 $C/A\delta$ 振幅比を比較することが、疼痛を有する病態メカニズムに役立つ可能性がある。表皮内電気刺激法を用いた疼痛関連誘発電位は、神経障害性疼痛の病態機序の推定及び客観的評価手法となり得ると考えられた。