

表1 CRPSに関連する病態を示す用語の歴史

■ 1867 Mitchell 'causalgia' (アメリカ南北戦争の兵士で神経損傷後に強い痛みが出る症例を報告)
■ 1900 Sudeck (骨折後に進行性骨萎縮と痛みが出る症例を報告)
■ 1938 Livingston (中枢神経の関与を示唆)
■ 1946 Evans 'RSD' (RSDと命名)
■ 1994 IASP 'CRPS' (CRPSを提唱)
■ 2005 IASP 新たな診断基準を承認

表2 CRPSの診断基準(1994年国際疼痛学会)

- 外傷の既往があるかもしくは(ギプス固定などの)動かさなかった原因がある
- 不釣り合いな持続性疼痛, allodynia, 痛覚過敏 (hyperalgesia) がある
- 疼痛部位に浮腫, 皮膚温の左右差 (1.1℃以上), 発汗異常が病期のいずれかの時期に存在する
- 病態を説明する他の疾患を除外できる

ストロフィー (reflex sympathetic dystrophy ; 以下 RSD) と名づけた。長い間 RSD という病名が一般的であり, 今日でも RSD のほうが CRPS よりはよく知られた病名であろう。

② CRPS への用語変更の理由

患肢において必ずしも交感神経の機能が亢進していないことや^{1, 2)}, 交感神経ブロックの効果のない症例がむしろ多いことが報告され³⁾, この病態と交感神経の関与は必ずしも強くないことがわかり, 病名の変更が提案され, 代わりに提唱された名前が CRPS である。その際に診断基準が専門家の合議で決められた。(表2)

③ 診断基準の問題点

上記のごとく 1994 年に作成された CRPS 基準は臨床データに基づいたものではなく, 専門家の合議で決められたものであり, その信頼性については実際の症例で検証する必要性があった。事実, 糖尿病性神経障害との鑑別が必ずしも容易でないという報告があり, 不適切な治療につながりかねないことが指摘された⁴⁾。また, 診断基準に含まれる症状が, 自覚的な徴候であるのか他覚的な症状であるのか明確にされてい

ない点も問題であった。さらに, 筋力の低下, 筋萎縮, 骨萎縮など, CRPS において高頻度に見られる所見は診断基準に含まれていなかった。

2. 新たに提唱された診断基準について

① 作成の目的

CRPS はその病態に不明な点が多く, 治療法も確立していない。そのため, 病態の解明や治療法の検証, 新たな治療法の開発などが求められるが, その疾患概念が定まっていなければ治療も臨床研究も実施困難であり, 診断基準を作成することが必要である。1994 年の診断基準には上記の問題があるため, それを改善するために実際の症例で見られる症状を自覚的徴候と他覚的徴候にわけ, 主成分分析を用いて解析し, まず内因的信頼度の高い診断基準の項目が作成された⁵⁾。次に CRPS ではない疾患をコントロールにおいて判別分析を行い, 診断基準の感度と特異度が妥当な値となるようにその診断基準項目のうち満たすべき条件が決定された⁶⁾。

② 感度と特異度

感度とはその診断基準を用いて診断した場

表3 CRPSの新たな診断基準

1. 感覚系の異常
I. 自発痛
II. 痛覚過敏（機械的刺激、熱刺激、深部の機械的刺激）
2. 血管の異常
I. 血管拡張
II. 血管収縮
III. 皮膚温の左右差
IV. 皮膚色の変化
3. 浮腫、発汗異常
I. 浮腫
II. 発汗過多
III. 発汗減少
4. 運動萎縮性変化
I. 筋力低下
II. 振戦
III. ジストニア
IV. 協調運動障害
V. 爪毛の変化
VI. 皮膚の萎縮
VII. 関節拘縮
VIII. 軟部組織の変化

臨床用診断基準

上記4項目のいずれか3項目以上のそれぞれについて1個以上の自覚的徴候 (symptom) を含み、かつ、いずれか2項目以上に1個以上の他覚的所見 (sign) を含む。

研究用診断基準

上記4項目すべてについて1個以上の自覚的徴候 (symptom) を含み、かつ、いずれか2項目以上に1個以上の他覚的所見 (sign) を含む。

合、本当にCRPSである患者を正しくCRPSと診断できる割合を示す。治療上は、見落とされ適切な治療が施されないことが問題となるので感度の高い診断基準が求められる。特異度とは診断基準を用いて診断された症例が、正しく本当のCRPS患者であった割合を示す。臨床研究の対象を決定する際には、均一な対象群が求められるので特異度の高い診断基準が求められる。ただし、ここで本当にCRPSであるとされた症例は、1994年の診断基準に基づき、研究に携わった専門医がCRPSであると

判断を下したものである。感度も特異度も診断基準にとって重要であるが、CRPSの場合に両方を高い値に保つことは不可能であった。そこで、治療の目的で使用されることを想定した治療用診断基準 (clinical criteria) と、臨床研究の目的で使用されることを想定した研究用診断基準 (research criteria) の二つの診断基準が作られた。(表3)

アメリカのデータによると臨床用診断基準の感度は0.85、特異度は0.6、研究用診断基準の感度は0.70、特異度は0.96であった。

③本邦での取り組み

平成13年より全国の麻酔科医が中心となりCRPS検討会を立ち上げ、本邦の臨床データをもとにしたCRPSの診断基準作成の取り組みが始まった。CRPSは人種による違い、医療システムの違いなどによってデータに差異が生じ、ひいては診断基準そのものに影響する可能性があると考えられたからである。また、診断基準作成の過程において専門医が議論することにより、CRPSをめぐる問題点が浮き彫りとなり共通の認識をもつことにつながることを期待された。平成17年より厚生労働省の科学研究費の助成を受け、より規模を拡大し、整形外科医が参加しデータの収集に努めた。現時点においては、最終的な集計にいたっていないが、CRPS群、対象群それぞれ100例以上のデータが集まり、最終的な統計学的処理を行っている段階である。本年度中には公表できる予定となっている。

文献

- 1) Drummond, P. D., Finch, P. H., Smythe, G. A.: Reflex sympathetic dystrophy: The significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain* 114:2025-2036, 1991
- 2) Goldstein, D. S., Tack, C., Li, S. T.: Sympathetic innervation and function in reflex sympathetic dystrophy. *Ann Neurol* 48:49-59, 2000
- 3) Bonelli, S., Conoscente, F., Movilia, P. G., Restelli, L., Francucci, B., Grossi, E.: Regional intravenous guanethidine VS. stellate ganglion block in reflex sympathetic dystrophies: a randomized trial. *Pain*

16:297-307, 1983

- 4) Galer, B. S., Bruehl, S., Harden, R. N.: IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. International Association for the Study of Pain. Clin J Pain 14:48-54, 1998
- 5) Harden, R. N., Bruehl, S., Galer, B. S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M. K., Stanton-Hicks, M.: Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive?. Pain 83:211-9, 1999
- 6) Bruehl, S., Harden, R. N., Galer, B. S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M. K., Stanton, Hicks M.: External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. International Association for the Study of Pain. Pain 81:147-54, 1999

表 題

著 者 名

醫學のあゆみ 別刷

第 卷・第 号： 年 月 日号

- 5) Kehl, L. J. et al. : *Pain*, **103** : 175-186, 2003.
- 6) Medhurst, S. J. et al. : *Pain*, **96** : 129-140, 2002.
- 7) Menéndez, L. et al. : *Brain Res.*, **969** : 102-109, 2003.
- 8) Zhang, R. X. et al. : *Pain*, **118** : 125-136, 2005.
- 9) Mao-Ying, Q. L. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **345** : 1292-1298, 2006.
- 10) Sasamura, T. et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, **441** : 185-191, 2002.
- 11) Baamonde, A. et al. : *Cell Mol. Neurobiol.*, **24** : 269-281, 2004.
- 12) Lee, B. H. et al. : *Yonsei Med. J.*, **46** : 252-259, 2005.
- 13) Brigatte, P. et al. : *J. Pain*, **8** : 412-421, 2007.
- 14) Shimoyama, M. et al. : *Pain*, **99** : 167-174, 2002.
- 15) Nagamine, K. et al. : *J. Pain*, **7** : 659-670, 2006.
- 16) Roughan, J. V. et al. : *Lab. Anim.*, **38** : 286-296, 2004.
- 17) Lindsay, T. H. et al. : *Pain*, **119** : 233-246, 2005.
- 18) Sabino, M. A. et al. : *Int. J. Cancer*, **104** : 550-558, 2003.
- 19) Zhang, H. W. et al. : *J. Pharmacol. Sci.*, **91** : 167-170, 2003.
- 20) Halvorson, K. G. et al. : *Clin. J. Pain*, **22** : 587-600, 2006.
- 21) Luger, N. M. et al. : *Pain*, **99** : 397-406, 2002.
- 22) Menéndez, L. et al. : *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **81** : 114-121, 2005.
- 23) Sabino, M. A. et al. : *Cancer Res.*, **62** : 7343-7349, 2002.
- 24) Mouedden, M. E. and Meert, T. F. : *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **86** : 458-467, 2007.
- 25) Saito, O. et al. : *J. Anesth.*, **19** : 218-224, 2005.
- 26) Peters, C. M. et al. : *Exp. Neurol.*, **193** : 85-100, 2005.
- 27) Kuraishi, Y. et al. : *Biol. Pharm. Bull.*, **26** : 550-552, 2003.
- 28) Saito, O. et al. : *Can. J. Anaesth.*, **53** : 891-898, 2006.
- 29) Ghilardi, J. R. et al. : *J. Neurosci.*, **25** : 3126-3131, 2005.
- 30) Zhang, H. W. et al. : *Pain Res.*, **16** : 43-49, 2001.
- 31) Wacnik, P. W. et al. : *J. Neurosci.*, **21** : 9355-9366, 2001.
- 32) Peters, C. M. et al. : *Neuroscience*, **126** : 1043-1052, 2004.
- 33) Fujita, M. et al. : Soc. Neurosci. 36th Ann. Meeting, abst 444. 10, 2006.
- 34) Sevcik, M. A. et al. : *J. Pain*, **6** : 771-775, 2005.
- 35) Sevcik, M. A. et al. : *Pain*, **115** : 128-141, 2005.
- 36) Halvorson, K. G. et al. : *Cancer Res.*, **65** : 9426-9435, 2005.
- 37) Wacnik, P. W. et al. : *Neuroscience*, **132** : 479-491, 2005.
- 38) Honore, P. et al. : *Nat. Med.*, **6** : 521-528, 2000.
- 39) Urch, C. E. et al. : *Pain*, **106** : 347-356, 2003.
- 40) Honore, P. et al. : *Neuroscience*, **98** : 585-598, 2000.
- 41) Page, G. G. et al. : *Pain*, **54** : 21-28, 1993.
- 42) Lewis, J. W. et al. : *Peptides*, **4** : 635-638, 1983.
- 43) Shavit, Y. et al. : *Brain Behav. Immun.*, **1** : 318-328, 1987.

* * *

CRPSの病態と治療

Pathophysiology and treatment for CRPS



柴田政彦(写真) 真下 節

Masahiko SHIBATA^{1,3} and Takashi MASHIMO^{2,3}

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学講座¹, 同生体統御医学麻酔・集中治療医学講座², 同医学部附属病院疼痛医療センター³

◎複合性局所疼痛症候群(CRPS)とは、かつて反射性交感神経性ジストロフィーあるいはカウザルギーとよばれた病態で、おもに四肢の外傷後に通常治癒する時期が過ぎても痛みが遷延し、浮腫、皮膚温の異常、発汗異常などの自律神経系障害、筋力低下、不随意運動、皮膚・筋・骨の萎縮などを伴う症候群のことをいう。明らかな神経損傷を伴わないものを type I (反射性交感神経性ジストロフィー)、伴うものを type II (カウザルギー)と分類する。同じような外傷を負っても、なぜ一部の患者だけがこのような病態に陥るのかについてはいまだ明らかではない。受傷機転、遺伝的素因などが理由と考えられているが不明である。type II は神経障害性疼痛の病態と考えられ、動物モデルを用いて末梢神経、脊髄における病態生理が解明されてきた。一方、type I に関してはよい動物モデルがなく、ヒトでの研究がこの病態解明の進歩に寄与している。疾患概念そのものについてのコンセンサスもいまだ十分ではなく、静脈穿刺後の遷延性疼痛などにおいても同様の機序が考えられ、治療や補償の面で混乱があるのが現状である。



複合性局所疼痛症候群(CRPS), アロディニア, 反射性交感神経性ジストロフィー, カウザルギー

CRPSの歴史(表1)

複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome : CRPS) とは外傷に引き続いて発症する症候群で、通常よりも強い痛みやアロディニア(「サイドメモ」参照)、痛覚過敏などの感覚の異常、皮膚温の変化や発汗の異常など自律神経系の障害、筋力低下や骨の萎縮など運動機能障害を有する。

このような病態を示す医学的記述は 1867 年にさかのぼる。Mitchell は、アメリカ南北戦争の際、末梢神経の部分損傷を負った兵士の約 10% が強い持続性の痛みと皮膚に触るだけで強い痛みを訴えたことを報告し、そのような病態をカウザルギー (causalgia) と名づけた。

1900 年 Sudeck は骨折後に進行性の骨萎縮と遷延性の痛みを訴える症例を報告し、Sudeck 骨萎縮 (図 1) と名づけ、末梢神経損傷がなくても同様の症状が発症することを報告した。いずれも痛みに加えて皮膚温の低下や発汗異常など交感神経の機能異常と考えられる所見を有し、この病態に交感

サイド
メモ

アロディニア (allodynia)

allo はギリシャ語で“異なる”を意味する接頭語。dynia とは“痛み”を意味する。通常では痛みを誘発しない刺激で痛みの起こる状態と定義されている。皮膚を触るだけで痛い場合は mechanical allodynia といい、動きを伴う刺激によって誘発される場合を dynamic allodynia、圧刺激など動きを伴わない刺激によって誘発される場合を static allodynia とよぶ。通常では痛みを誘発しない温度で痛みが誘発される場合には heat allodynia、同様に冷刺激の場合には cold allodynia という。機序として末梢神経や脊髄での可塑的な変化が考えられているが、脳機能の変化でも説明は可能である。一方、痛覚過敏 (hyperalgesia) という言葉もあるが、これは痛覚の閾値が低下するか反応性が亢進した状態のことを意味し、ピンで皮膚を刺すなど通常でも痛みを誘発する刺激に対して痛みが増強する状態と定義されている。

表 1 CRPSの歴史

1867	Mitchell “causalgia”	アメリカ南北戦争の兵士で報告
1900	Sudeck	骨折後の進行性骨萎縮
1938	Livingston	中枢神経の関与を示唆
1946	Evans “RSD”	RSD と命名
1994	IASP “CRPS”	CRPS を提唱
2005	IASP	あらたな診断基準を承認

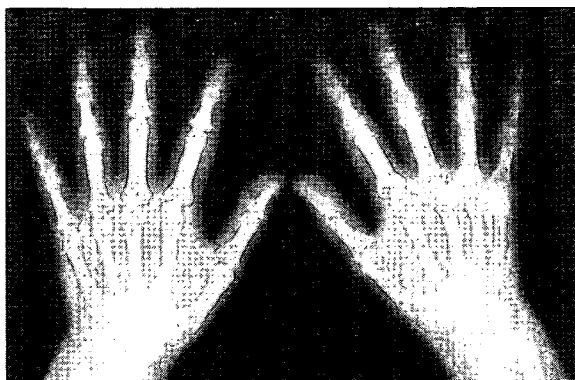


図 1 橈骨遠位端骨折後のSudeck骨萎縮のX線写真

神経が関与していることが考えられていた。

1938年にLivingstonは、このような病態は末梢神経の異常だけでは説明がつかず、中枢神経系が関与していることを主張した。

1946年Evansは、これらの病態を反射性の交感神経の異常を伴ったものと考え、反射性交感神経性ジストロフィー(reflex sympathetic dystrophy: RSD)と名づけた。長い間RSDという病名が一般的であった。当初、交感神経活動の亢進が痛みと直接関与していると考えられ、交感神経ブロックや交感神経切除術が盛んに行われた。しかし、実際のヒトで交感神経活動を評価すると、患肢において交感神経活動は亢進していないことが明らかとなった¹⁾。また、交感神経ブロックが有効である症例は多くないことも報告されるようになった²⁾。

そこで、RSDという病名がこれらの病態を表現するには不適切であると指摘され、1994年にCRPSという病名が提唱され、専門家の合議によって診断基準が定められた³⁾。後に、この診断基準の感度は高いが特異度が低いこと、基準項目の定義に曖昧な部分があることから、より詳細な診断基準の修正案が提唱された⁴⁾。

CRPS関連の研究成果

CRPSに伴う症状は神経科学的に説明困難なものも多く、病態の機序について長年研究者の興味を引きつけてきた。

- ① 痛みの部位が外傷部位にとどまらず罹患肢全体にまで広がる可能性があること。
 - ② 罹患肢にとどまらず、反対側の四肢や別の四肢にも障害が及ぶ例があること。
 - ③ アロディニアを伴うことがあること。
 - ④ 皮膚温の左右差や発汗異常など交感神経の機能異常を示唆する所見のあること。
 - ⑤ 交感神経遮断が有効である例があること。
 - ⑥ 外傷後に一部の症例でのみ発症すること。
 - ⑦ 筋力低下、筋萎縮、不随意運動など神経学的に説明困難な運動障害を伴うことがあること。
 - ⑧ 骨萎縮や皮膚の萎縮を伴うことがあること。
- などである。

基礎科学者が末梢神経損傷の動物モデルを用いて形態学的・電気生理学的・薬物行動学的実験などを行い、脊髄後角における侵害受容性ニューロンの受容野の拡大(①の説明)⁵⁾、低閾値機械受容性ニューロンが脊髄後角のⅡ層に発芽する(③の説明)⁶⁾、神経損傷後には交感神経機能が障害される(④の説明)⁷⁾、神経障害後には一時ニューロンにおいて α_2 受容体がアップレギュレートされる(⑤の説明)⁸⁾、動物の種によって神経障害後の痛みの発生頻度が異なること(⑥の確認)⁹⁾などが示されてきた。末梢神経切断モデル¹⁰⁾や部分的神経障害モデル¹¹⁾は、神経障害後の一次ニューロンと脊髄後角での病態生理学の解明にきわめて役に立ち、治療法の開発にも貢献した¹²⁻¹⁵⁾。最近、神経障害後の情動の変化についての研究も報告されている¹⁶⁾。このように、神経障害後病態生理については動物

実験での研究によってめざましい発展を遂げたが、神経障害のない慢性の痛みについては、炎症モデルを除いて研究方法の糸口さえみつからないのが現実である。

一方、ヒトでの研究においては神経障害のある CRPS type II の研究は乏しく、むしろ神経障害のない CRPS type I における高次脳機能の変化についての研究報告が増えてきている。CRPS 患者においては脳卒中後にみられる空間無視 (neglect) 様の現象が高率にみられ¹⁷⁾、目を閉じた状態では刺激の部位より広い範囲に感覚を認識¹⁸⁾するなど、うつや不安など情動の変化だけではなく¹⁹⁾、高次機能の障害が報告されている^{20,21)}。近年 PET, fMRI, 脳磁図といった脳機能画像の研究が CRPS 患者においても行われ、アロディニアを伴う患者においては、触刺激によって対側の一次体性感覚野、両側の二次体性感覚野における信号強度の増強や帯状回の活性化など痛覚認知と同様のパターンを示し²²⁾、患肢をつかさどる大脳皮質感覚野において再構築 (reorganization) が起こっていることが示されている²²⁻²⁵⁾。ヒトでの自律神経機能評価の研究において、患者でみられる交感神経機能障害は中枢神経系の変化によることが示唆されている²⁶⁾。ジストニアを伴う症例においては発症と遺伝的素因との関連も示唆されている²⁷⁾。

診断基準に関する研究

CRPS はさまざまな外傷や疾病をきっかけに発症するが、その疾患概念についても共通の認識が十分ではない。痛みを主症状とし、皮膚温異常、発汗異常といった交感神経の機能異常の症状、筋力低下、運動障害など運動系の障害、骨・皮膚・筋の萎縮性変化などを伴う。CRPS の疫学的研究が報告されるようになり、1999 年には、臨床データをもとに統計解析した結果、感度の高い臨床用診断基準と特異度の高い研究用診断基準が提案された⁴⁾。しかし、その診断基準でさえ判定者によって項目ごとの判定や解釈に差があり、再現性が高くないことが指摘されている²⁸⁾。このように CRPS は外傷後の一部の症例にのみ発症し、その発症要因が明らかでなく、おそらくは複数の因子が関与していると考えられるがゆえに、臨床研究の対象

表 2 CRPSのあらたな診断基準

1. 感覚系の異常
 - I. 自発痛
 - II. 痛覚過敏(機械的刺激, 熱刺激, 深部の機械的刺激)
2. 血管の異常
 - I. 血管拡張
 - II. 血管収縮
 - III. 皮膚温の左右差
 - IV. 皮膚色の変化
3. 浮腫, 発汗異常
 - I. 浮腫
 - II. 発汗過多
 - III. 発汗減少
4. 運動萎縮性変化
 - I. 筋力低下
 - II. 振戦
 - III. ジストニア
 - IV. 協調運動障害
 - V. 爪毛の変化
 - VI. 皮膚の萎縮
 - VII. 関節拘縮
 - VIII. 軟部組織の変化

【臨床用診断基準】

上記 4 項目のいずれか 3 項目以上のそれぞれについて 1 個以上の自覚的徴候 (symptom) を含み、かつ、いずれか 2 項目以上に 1 個以上の他覚的所見 (sign) を含む

【研究用診断基準】

上記 4 項目すべてについて 1 個以上の自覚的徴候 (symptom) を含み、かつ、いずれか 2 項目以上に 1 個以上の他覚的所見 (sign) を含む

が報告によって差異が大きい可能性がある。1999 年に提案された診断基準 (表 2) はアメリカのペインセンターを中心としたデータであり、その結果をわが国の患者にあてはめることが適切であるかどうかは疑わしい。そこで、わが国でも国内の臨床データをもとにした診断基準作成のための多施設共同研究が実施されている。近い将来、発表される予定である。

このように、疾患概念にも曖昧な点があるため、治療法の効果判定も十分な精度が保ちがたく、この分野の発展がゆっくりとしたものである原因となっている。

CRPSの治療法

1. 薬物治療

① 副腎皮質ホルモン……非ステロイド性消炎鎮痛薬と同様に、炎症機転の強い症例では効果的

である。とくに浮腫の軽減効果は強い。経口^{29,30)}または局所静脈内投与の報告がある。

② 麻薬性鎮痛薬……CRPS に対する麻薬性鎮痛薬の効果を調べた報告はないが、神経因性疼痛に対しては近年積極的に用いられ、二重盲検法によってもその効果は示されていることより、CRPS type II 患者の神経損傷後疼痛に対しても症例によっては効果が期待できる³¹⁾。

③ 抗うつ薬……抗うつ薬はうつ病の治療のみではなく、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害などの神経因性疼痛の疼痛緩和作用もある³²⁾。また、頭痛や線維筋痛症などの慢性疼痛にも効果がある³³⁾。CRPS に対する抗うつ薬の効果を検討した研究はないが、CRPS にうつ³⁴⁾、神経損傷後疼痛(type II の場合)、慢性疼痛と共通の病態を伴うと考えられる場合には、目的を明らかにして、その症状の変化をみながら投与する。

④ 抗てんかん薬……カルバマゼピンはモルヒネとの併用で CRPS type I 患者に有効であると報告されている³⁵⁾。ガバペンチンもその副作用が少ないことから、広く神経因性疼痛に使われ効果が報告されているが、CRPS においても無作為二重盲検法で効果が確認されている³⁶⁾。

⑤ カルシトニン……ヨーロッパからの報告では、カルシトニン 100~300 U/day の経鼻または筋肉内投与が、CRPS の疼痛や関節可動域改善に有効であったと報告されている^{37,38)}。しかし一方では、無効とする報告もある^{39,40)}。

⑥ ビスフォスホネート製剤……近年、パミドロネート(pamidronate)⁴¹⁾が、急性期の CRPS 患者の疼痛や日常生活動作の改善に有効であるとする二重盲検試験の結果が報告されている。

⑦ Dimethylsulfoxide(DMSO)……DMSO はフリーラジカルスカベンジャーで、CRPS の治療に古くから使われており、その有効性は複数の無作為二重盲検試験により確認されている⁴²⁻⁴⁴⁾。

2. 侵襲的治療法

① 交感神経ブロック……交感神経ブロックの方法には大きく分けて2つある。局所麻酔薬を用いて交感神経を遮断する方法と guanethidine, レセルピン, bretylium といった交感神経遮断薬を局所静脈投与する方法である。局所静脈内投与法に

関しては近年、二重盲検試験を含めた臨床研究が行われ、多くはプラセボ群と比較して効果なしと結論づけられている⁴⁵⁻⁴⁹⁾。CRPS に対する交感神経ブロックの有効性に関してはいまだに論争がある。手技の性質上、二重盲検法を行うことは困難であるが、最近のケースレポートを中心にまとめた総説によると約70%の症例で効果があったとされている⁵⁰⁾。唯一の二重盲検試験の結果によると、ブロック直後の効果はプラセボ群と差はないが、局所麻酔薬による交感神経ブロック群においては24時間後の効果に差がみられたとされている⁵¹⁾。もともと交感神経依存性疼痛という概念は交感神経遮断によって痛みが軽減する病態からできたものであり、現在も母集団を交感神経依存性疼痛患者にしている臨床研究が多いので、ブロックによってすくなくとも疼痛が一時的には緩和するという現象はほぼ一般的な認識となつていられると思われるが、治療として長期的な有効性につながるかどうかについては不明である。

② 交感神経切除……外科的な交感神経切除術、胸腔鏡下の交感神経焼灼術、アルコールなどの神経破壊剤や高周波熱凝固による交感神経ブロックなど、交感神経を恒久的に遮断する方法によって除痛をはかる方法である。発症から交感神経遮断までの期間が長くなければ有効性は高いとの報告があるが⁵²⁾、交感神経遮断により侵害受容器のカテコールアミン感受性を高め、長期的には理論的に好ましくない危険があるという意見もある⁵³⁾。

③ 脊髄刺激法……脊髄刺激法に関しては1つの無作為抽出試験があり、その有効性が報告されている³⁵⁾。ほかに2つの前向き研究⁵⁴⁾と12の後向き研究があり、いずれもその有効性を報告しているが、今後の研究が必要である⁵⁵⁾。

3. 非侵襲的治療法

① 理学療法……CRPS は痛みとともに運動障害を伴うことが多く、理学療法が治療のなかできわめて重要であることは異論のないところであろう。つねに問題となるのは、痛みのために動かすことが困難な場合が多いということである。痛みを伴う運動は心理的にストレスとなり、かえって悪影響を与える危険がある。患者本人が進んで行

えることが重要で、患肢の運動が困難な場合には健常肢の運動からはじめるとよい。近年、罹患期間1年以内のCRPS患者を対象とした無作為抽出試験がなされ、理学療法群はコントロール群に比べて有意な機能改善がみられたという報告がある⁵⁶⁾。

② 心理療法……CRPSに対しておもに行われている心理療法は認知行動療法である⁵⁷⁾。CRPS患者には不安や抑うつなど心理的問題が生じることが多く、受傷に関するストレスや環境ストレスなどを配慮して対応することが望ましい。CRPSに対する心理療法を直接評価した研究はみあたらないが、共感、支持的対応などが治療上きわめて重要である⁵⁸⁾。

文献

- 1) Drummond, P. D. et al. : *Brain*, **114** : 2025-2036, 1991.
- 2) Veldman, P. H. et al. : *Lancet*, **342** : 1012-1016, 1993.
- 3) Stanton-Hicks, M. et al. : *Pain*, **63** : 127-133, 1995.
- 4) Harden, R. N. et al. : *Pain*, **83** : 211-219, 1999.
- 5) Coderre, T. J. et al. : *Pain*, **52** : 259-285, 1993.
- 6) Woolf, C. J. et al. : *Nature*, **355** : 75-78, 1992.
- 7) Wakisaka, S. et al. : *Pain*, **46** : 299-313, 1991.
- 8) Sato, J. and Perl, E. R. : *Science*, **251** : 1608-1610, 1991.
- 9) Shir, Y. et al. : *Pain*, **90** : 75-82, 2001.
- 10) Wall, P. D. and Devor, M. : *Pain*, **17** : 321-339, 1983.
- 11) Bennett, G. J. et al. : *Processing of Sensory Information in the Superficial Dorsal Horn of the Spinal Cord*. Plenum Press, New York, 1989, pp.463-471.
- 12) Abdi, S. et al. : *Anesth. Analg.*, **87** : 1360-1366, 1998.
- 13) Chaplan, S. R. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **269** : 1117-1123, 1994.
- 14) Malmberg, A. B. and Yaksh, T. L. : *J. Neurosci.*, **14** : 4882-4890, 1994.
- 15) Shibata, M. et al. : *Anesth. Analg.*, **86** : 584-587, 1998.
- 16) Suzuki, T. et al. : *Anesth. Analg.*, **104** : 1570-1577, 2007.
- 17) Galer, B. S. and Jensen, M. : *J. Pain Symptom. Manage.*, **18** : 213-217, 1999.
- 18) Forderreuther, S. et al. : *Pain*, **110** : 756-761, 2004.
- 19) Apkarian, A. V. et al. : *Pain*, **108** : 129-136, 2004.
- 20) Sumitani, M. et al. : *Neurology*, **68** : 152-154, 2007.
- 21) Sumitani, M. et al. : *Neurology*, **68** : 128-133, 2007.
- 22) Maihofner, C. et al. : *Pain*, **114** : 93-103, 2005.
- 23) Maihofner, C. et al. : *Neurology*, **61** : 1707-1715, 2003.
- 24) Pleger, B. et al. : *Ann. Neurol.*, **57** : 425-429, 2005.
- 25) Juottonen, K. et al. : *Pain*, **98** : 315-323, 2002.
- 26) Wasner, G. et al. : *Brain*, **124** : 587-599, 2001.
- 27) Christensen, K. and Henriksen, O. : *Scand. J. Rheum.*, **12** : 263-267, 1983.
- 28) Cicala, R. S. et al. : *Anesth. Analg.*, **70** : 218-219, 1990.
- 29) Christensen, K. et al. : *Acta Chir. Scand.*, **148** : 653-655, 1982.
- 30) Kalita, J. et al. : *QJM*, **99** : 89-95, 2006.
- 31) Rowbotham, M. C. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **348** : 1223-1232, 2003.
- 32) Max, M. B. : *Ann. Neurol.*, **35**(Suppl.) : S50-53, 1994.
- 33) Gendreau, R. M. et al. : *J. Rheumatol.*, **32** : 1975-1985, 2005.
- 34) Maruta, T. et al. : *Pain*, **36** : 335-337, 1989.
- 35) Kemler, M. A. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **343** : 618-624, 2000.
- 36) Harke, H. et al. : *Anesth. Analg.*, **92** : 488-495, 2001.
- 37) Hamamci, N. et al. : *Br. J. Clin. Pract.*, **50** : 373-375, 1996.
- 38) Gobelet, C. et al. : *Pain*, **48** : 171-175, 1992.
- 39) Bickerstaff, D. R. and Kanis, J. A. : *Br. J. Rheumatol.*, **30** : 291-294, 1991.
- 40) Sahin, F. and Yilmaz, F. et al. : *Clin. Rheumatol.*, **25** : 143-148, 2006.
- 41) Robinson, J. N. et al. : *Pain Med.*, **5** : 276-280, 2004.
- 42) Perez, R. S. et al. : *Pain*, **102** : 297-307, 2003.
- 43) Zuurmond, W. W. et al. : *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **40** : 364-367, 1996.
- 44) Goris, R. J. et al. : *Free. Radic. Res. Commun.*, **3** : 13-18, 1987.
- 45) Blanchard, J. et al. : *J. Pain Symptom. Manage.*, **5** : 357-361, 1990.
- 46) Jadad, A. R. et al. : *J. Pain Symptom. Manage.*, **10** : 13-20, 1995.
- 47) Kaplan, R. et al. : *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **40** : 1216-1222, 1996.
- 48) Livingstone, J. A. and Atkins, R. M. : *J. Bone Joint Surg. Br.*, **84** : 380-386, 2002.
- 49) Ramamurthy, S. and Hoffman, J. : *Anesth. Analg.*, **81** : 718-723, 1995.
- 50) Cepeda, M. S. et al. : *Clin. J. Pain*, **18** : 216-233, 2002.
- 51) Price, D. D. et al. : *Clin. J. Pain*, **14** : 216-226, 1998.
- 52) Singh, B. et al. : *J. Vasc. Surg.*, **37** : 508-511, 2003.
- 53) Baron, R. and Maier, C. : *Pain*, **67** : 317-326, 1996.
- 54) Forouzanfar, T. et al. : *Br. J. Anaesth.*, **92** : 348-353, 2004.
- 55) Grabow, T. S. et al. : *Clin. J. Pain*, **19** : 371-383, 2003.
- 56) Oerlemans, H. M. et al. : *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **81** : 49-56, 2000.
- 57) Lee, B. H. et al. : *J. Pediatr.*, **141** : 135-140, 2002.
- 58) Yung Chung, O. and Bruehl, S. P. : *Curr. Treat. Options Neurol.*, **5** : 499-511, 2003.