

図 手術麻酔管理中の血糖値分布
○：セボフルラン麻酔，●：プロポフォール麻酔

けるフェンタニル投与量の差が及ぼす影響を無視することはできないものの、セボフルランに比べてプロポフォールが糖代謝に影響を及ぼしにくいことを反映している可能性が高いと考える。カテコラミンやインスリンなどの糖代謝にかかわる物質の血中濃度を測定していないため、その差を説明する機序は不明であるが、プロポフォールの特性である交感神経系抑制作用⁷⁾は有力な候補として挙げられる。

今回の後ろ向き検討においては、糖尿病合併症例を対象から除外した。糖尿病合併症例に対する手術前の血糖値管理方法にばらつきがあるうえに、手術麻酔管理中にインスリン投与を開始する際の判断基準が一定していなかったため、血糖値に対する全身麻酔薬の影響を評価できなかったということがその最大の理由である。手術前に耐糖能異常を合併していない症例に比べると、糖尿病合併症例ではより厳密な周術期血糖値管理を行わなくてはならない。周術期の血糖値管理方針を定めようとして、糖尿病合併症例を対象として、全身麻酔薬が糖代謝に与える影響を詳細に検討することが今後の検討課題として挙げられる。

セボフルランとプロポフォールが血糖値に与え

る影響を後ろ向きに検討したところ、機序を明確にはできないが、セボフルランに比べてプロポフォールは糖代謝に影響を及ぼしにくいことが示唆された。

本論文の一部は、日本臨床麻酔学会第 24 回大会(2004 年、大阪市)で発表した。

引用文献

- 1) 飯島毅彦. ブドウ糖を含む維持輸液製剤や細胞外液系輸液剤の使用法. *LiSA* 2006 ; 13 : 124-31.
- 2) Sbai D, Jouvret P, Soulier A, Penicaud L, Merckx J, Bresson JL. Effect of halothane anesthesia on glucose utilization and production in adolescents. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1154-9.
- 3) Saho S, Kadota Y, Sameshima T, Miyao J, Tsurumaru T, Yoshimura N. The effects of sevoflurane anesthesia on insulin secretion and glucose metabolism in pigs. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 1359-65.
- 4) Desborough JP, Knowles MG, Hall GM. Effects of isoflurane-nitrous oxide anaesthesia on insulin secretion in female patients. *Br J Anaesth* 1998 ; 80 : 250-2.

- 5) Tanaka T, Nabatame H, Tanifuji Y. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner. *J Anesth* 2005 ; 19 : 277-81.
- 6) 大竹健二. 手術侵襲と糖代謝. *外科治療* 2004 ; 91 : 659-65.
- 7) Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 725-33.

ABSTRACT

Comparison of the Changes in Blood Glucose Levels during Anesthetic Management Using Sevoflurane and Propofol

Takayuki KITAMURA, Gaku KAWAMURA,
Makoto OGAWA, Yoshitsugu YAMADA

*Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
The University of Tokyo, Tokyo 113-8655*

Background : Recent studies have shown that sevoflurane impairs glucose tolerance, but the effect of propofol on glucose metabolism is not still clear.

Methods : Two hundred and seventeen patients were enrolled in this retrospective study. Patients were classified into two groups according to anesthetic agent used for maintenance of general anesthesia : sevoflurane group (n=154) and propofol group (n=63). Changes in blood glucose levels were compared between the two groups in four periods during anesthetic management ; within 1 hour, 1-2 hour, 2-3 hour, 3-4 hour after the induction of general anesthesia.

Results : The two groups were comparable with regard to patients' age, gender, height, weight, and American Society of Anesthesiologists physical status. In all time periods, blood glucose level in sevoflurane group was significantly higher than that in propofol group.

Conclusions : Results in this study imply that the effect on glucose metabolism of propofol is much less than that of sevoflurane.

key words : glucose, propofol, sevoflurane, surgical diabetes

II. 神経障害性疼痛に関する基礎研究

5) 慢性疼痛と交感神経活動

小川 節 郎

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

ペインクリニック

Vol.30 (2009.4) 別冊春号別刷

真興交易(株)医書出版部

II. 神経障害性疼痛に関する基礎研究

5) 慢性疼痛と交感神経活動

小川 節郎

日本大学医学部麻酔科

要 旨

交感神経活動が慢性疼痛にどのように関与しているかについて、i) 内臓求心線維、ii) 体性交感神経反射による痛みの悪循環の形成、iii) 異所性 α アドレナリン受容体の発現、iv) 神経損傷後の神経線維間の電氣的、科学的短絡(cross-talk)の発現、v) 最近の話題、について述べた。

(ペインクリニック 23 : 831-838, 2002 掲載)

(ペインクリニック 30 : S50-S56, 2009 改訂)

キーワード：痛み、慢性疼痛、交感神経

はじめに

遠心性の自律神経活動を司る交感神経が様々な機序で痛みの発生と維持に関与している。交感神経が関与する代表的慢性疼痛には神経障害性疼痛の一部がその範疇に入る。本稿では痛みと交感神経の関係について述べる。

1. 内臓求心線維と交感神経¹⁾

腹部内臓からの痛みを伝播する求心線維は大・小内臓神経と名づけられた交感神経中を通るが、この求心線維は自律神経線維ではなく知覚神経であり、内臓求心線維と呼ばれる¹⁾。

内臓知覚の求心線維と脊髄分節の関係については Ness ら²⁾の詳細な研究があり、その概要を図1に示した。

2. 痛みの悪循環 (図2)³⁾

痛みの刺激が末梢神経から脊髄に至り、そこで脊髄反射路を介して様々な反応を引き起こす。すなわち、反射性の運動神経の興奮により筋の緊張が高まり、交感神経の興奮により血管が収縮する。このため局所の血流が減少、筋の代謝亢進とも相まって組織の虚血が起こる。その結果、酸素不足に陥った組織からは様々な代謝産物(発痛作用を有するカチオン類、ブラジキニン、疼痛増強作用を有するプロスタグランジンなど)が産生され、それらがまた、知覚神経を刺激することにより、増強された信号が脊髄を刺激し、ここに痛みの悪循環が形成される。図2は帯状疱疹痛を例にとって示した。

3. 炎症と交感神経³⁾

組織損傷により炎症が誘発されると、マクロファージで産生されたインターロイキンの作用

Chronic pain and sympathetic nervous system

Setsuro Ogawa

Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine

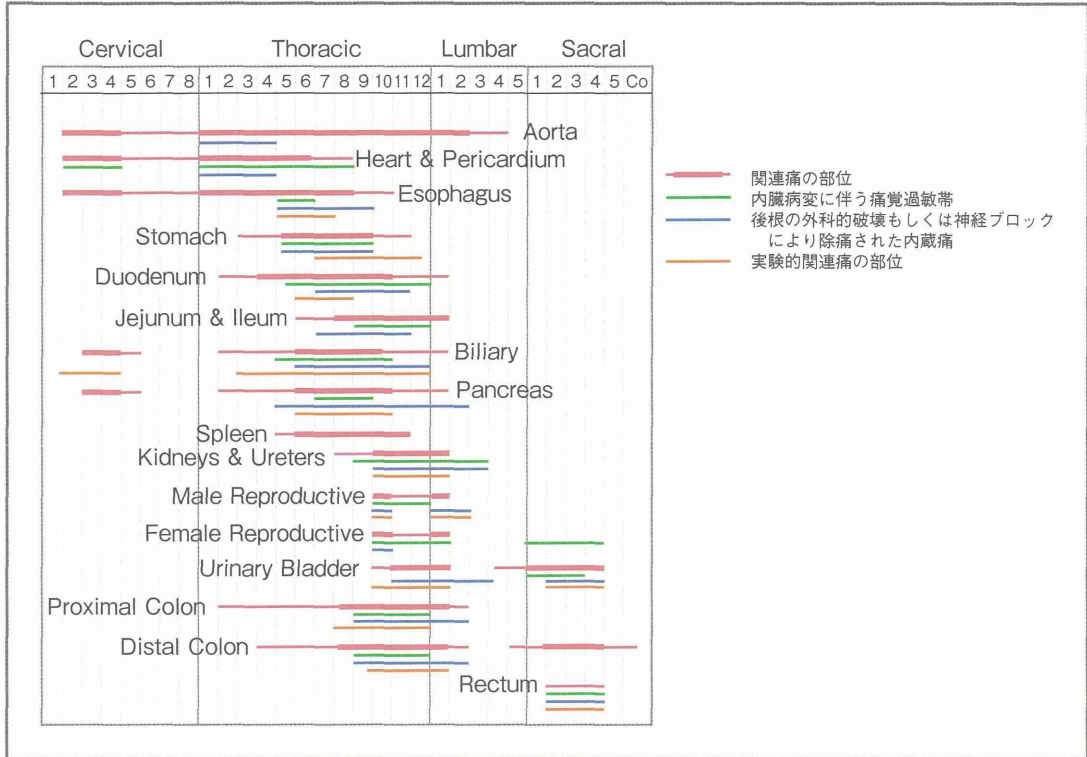


図1 胸腔内、腹腔内および骨盤腔内臓器からの求心線維の脊髄への入力部位 (文献2より引用改変)

により、シュワン細胞や線維芽細胞において神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) が作られる。NGF は軸索に入って神経細胞に至り、その部位においてサブスタンス P 等の神経ペプチドの産生を増加させる。また神経細胞内においては Na⁺ チャネルや α アドレナリン受容体が発現し、軸索移動によって損傷 (炎症) 部位に集まり、いわゆる異所性の Na⁺ チャネル、α アドレナリン受容体となる。このようになると、正常では神経インパルスを伝えるケーブルであった神経線維は、循環していたり交感神経から分泌されるカテコラミンによって活動電位が発生するようになり、慢性疼痛の原因となる。

4. 知覚神経自体の感受性の増加⁴⁾

疼痛伝達神経線維が長時間侵害刺激を受けていると、その神経自体がカテコラミンに対し感受性が増加する。すなわち、このような状態では、交感神経末端から分泌されたり、循環しているカテコラミンによって、その神経が興奮させられやすくなることを示している。さらに、炎症などの病態時には化学伝達物質としてカテコラミンの他、プロスタグランジンが交感神経から遊離して痛覚受容体を興奮させ、痛覚過敏の一因となっていることが実験的に明らかにされた。

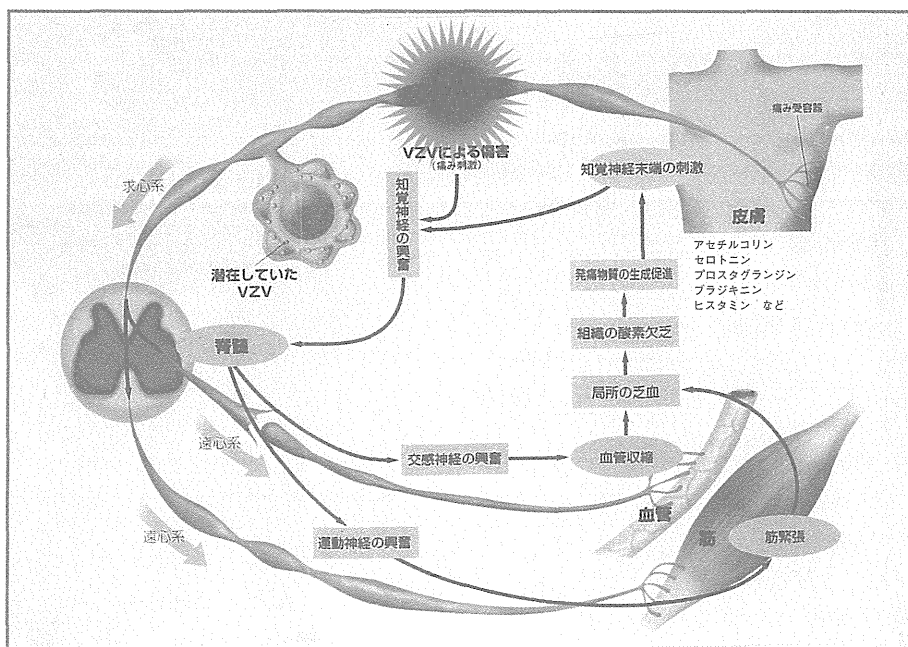


図2 痛みの悪循環

侵害刺激が反射的に交感神経を興奮させ、血管収縮、組織の虚血、そして発痛物質の産生に至る (図は帯状疱疹の場合を例にしてある)

5. 神経損傷による痛みの発生と交感神経 (図3)^{5,6)}

1) Ephapse の形成と Ephaptic transmission の発生 (電気的 cross-talk)

正常なシナプス以外の場所で、2本以上の神経線維が電気信号の授受を行う場所を ephapse という。末梢神経損傷により神経線維の絶縁状態が消失し、隣接していた神経線維同士がその部位で互いにインパルスの伝達を行うようになる。すなわち、交感神経線維 (遠心性) と痛覚伝達線維 (求心性) が ephapse を形成したとすると、交感神経の遠心性で自発性のインパルスが ephapse を通って痛覚の伝導に寄与することになる。しかし最近の研究では、この電気的な短絡によるものは知覚神経同士では認められるが、交感神経線維との短絡は電気的なもの

ではなく、むしろ交感神経から分泌されるカテコラミンと、損傷された神経線維における異所性のアドレナリン受容体との化学的な短絡 (chemical cross-talk) の方が重要であるとされている。

神経線維の実態を示す。図4はウサギの頸部迷走神経の切断面電子顕微鏡写真である (正常状態)。直径1 μ mの無髄C線維、種々の太さの有髄線維が認められる。各々の神経線維同士はお互いに絶縁状態を保っている。炎症、物理的損傷等でその状態が破壊されると考えられている。

2) 損傷された神経線維の性質の変化⁷⁾

神経が損傷されると、その神経線維に α アドレナリン受容体が発現し、これがカテコラミンに対して反応して興奮することでインパルスが発生する。すなわち、通常では痛みを起こさな

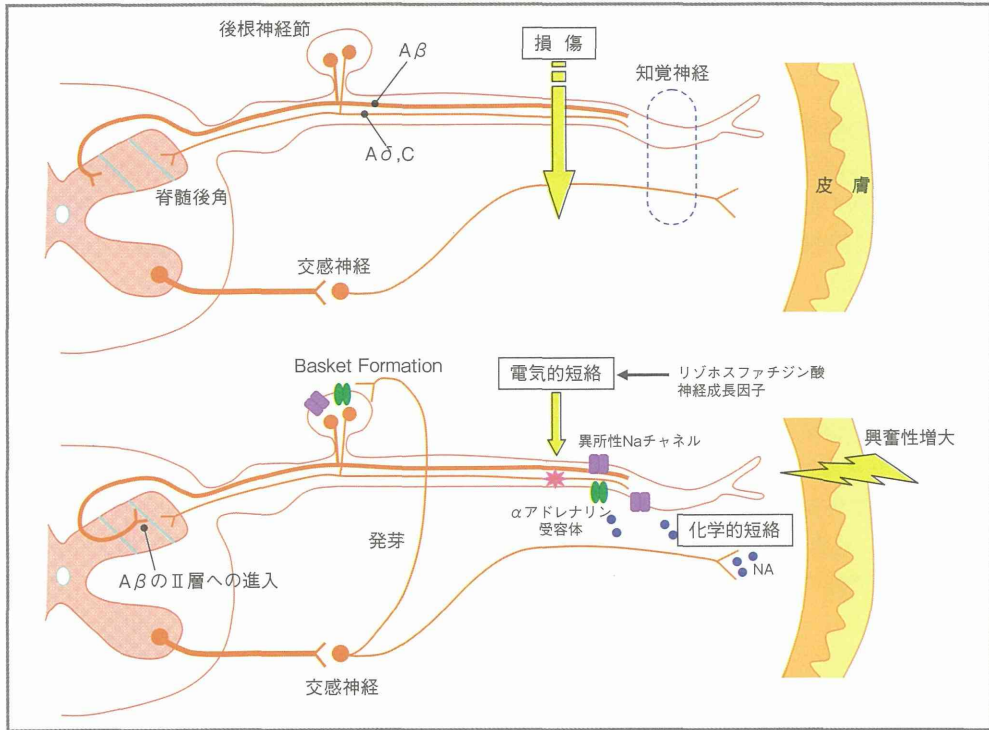


図3 神経損傷と神経障害性疼痛発現機序



図4 正常なウサギ頸部迷走神経切断面の電子顕微鏡写真

い交感神経の遠心性インパルスによっても、これらの過敏となった侵害受容器が興奮するようになるのである (chemical cross-talk)。

一方、末梢神経が切断されると、その中枢側切断端には神経腫が形成される。この神経腫の中では様々な神経線維が無秩序に絡まり合い、それぞれ多数の ephapse を形成している。

また、神経腫の中には異所性のアドレナリン受容体が現れることが知られており、カテコラミンに反応して求心性インパルスを発生する⁸⁾。

3) 効果器の除神経性過敏 (denervation hyper-sensitivity)

交感神経の支配を失った効果器や標的細胞は、 α アドレナリン受容体の数が増加しカテコラミンに対して過敏になる。すなわち、この状態では同じ程度の交感神経活動や循環している

カテコラミンに対して、通常より大きな反応が生じることを意味している。

4) 交感神経の発芽と痛み⁹⁾

ラットにおける研究では、末梢神経損傷後に脊髄後根神経節内の非侵害受容性神経線維の細胞体へ交感神経線維が発芽して枝を伸ばし (basket formation), その末端からのカテコラミンの放出によりその細胞体が刺激されることがアロディニアの形成に関与している可能性が示唆されている。また、この現象が認められるのは、神経の完全切断モデルでは損傷後約2週間、部分損傷モデルでは2~4日後であることから、部分損傷モデルでは組織損傷により産生されたNGFが、残存している神経線維を通過して神経節細胞まで速く到達するためであろうと推察されている。

6. 交感神経効果器における感受性の増加¹⁰⁾

神経の部分損傷や慢性炎症などにおいては、痛覚線維末端のアドレナリン受容体のサブタイプに up-regulation が起こり、カテコラミンに対する感受性が増加することが知られている。

7. 交感神経遮断術後の皮膚C侵害受容器のアドレナリン感受性の獲得¹¹⁾

正常では皮膚C侵害受容器はアドレナリンには反応しない。しかし、交感神経を除神経すると支配領域の皮膚C侵害受容器がアドレナリンへの感受性を示すようになる。この原因も痛覚線維末端のアドレナリン受容体サブタイプの up-regulation であろうと考えられている。

8. 神経障害性疼痛患者における交感神経線維の密度の増加¹²⁾

疼痛を有する神経障害性疼痛患者の罹患神経においては、交感神経線維密度の絶対的、相対的比率が増加しているとの報告がなされている。

9. 神経障害性疼痛動物モデルの交感神経依存性^{4,13)}

神経障害性疼痛の動物モデルとして完全切断モデル、部分切断モデル、部分絞扼モデル、および脊髄神経部分切断モデルのすべてにおいて交感神経依存性の存在が報告されている。

最近のL₅脊髄神経損傷モデルを用いた研究で興味ある報告がなされている¹³⁾。従来、L₅脊髄神経損傷モデルは交感神経依存性疼痛のよいモデルとされてきたが、このモデル作成後に腰部交感神経の電気刺激やノルアドレナリンの全身投与を行っても、損傷された知覚神経はほとんど興奮しないが、この時、後根神経節を虚血状態にしておくとも興奮が起こるとしている。交感神経依存性疼痛において、交感神経ブロックによる鎮痛機序には後根神経節の血流改善が関係しているのかもしれない。

10. 交感神経依存性疼痛の臨床診断

1) 試験的交感神経ブロック (図5)¹⁴⁾

局所麻酔薬を用いた交感神経ブロックを行い痛みが軽減・消失すれば、その痛みに関与していると考えられる。この際、施行した交感神経ブロックが本当に交感神経をブロックしているかどうかを評価すべきである。発汗の停止、血流量の増加などが指標となるが、交感神経皮膚反応も簡便な方法である。図5に心電計を用いた方法を示した。図6には星状神経節ブロックを行った時の血流量の変化

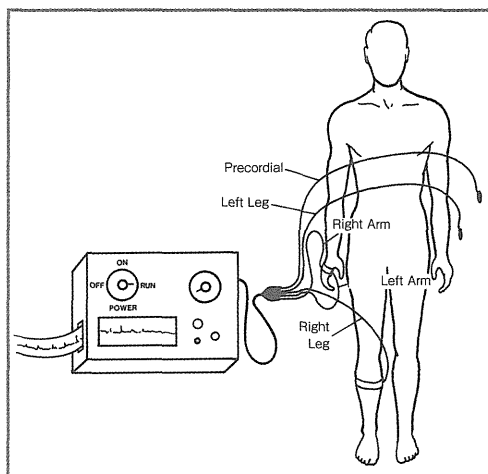


図5 交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response : SSP) の方法

心電計の右手用電極を手背に、左手用電極を手掌に貼付し、右足用電極をアースとする。第II誘導を選択して記録する。交感神経が正常に機能していれば被験側の上肢をピン等で刺激すると基線の揺れが認められる (図6b)

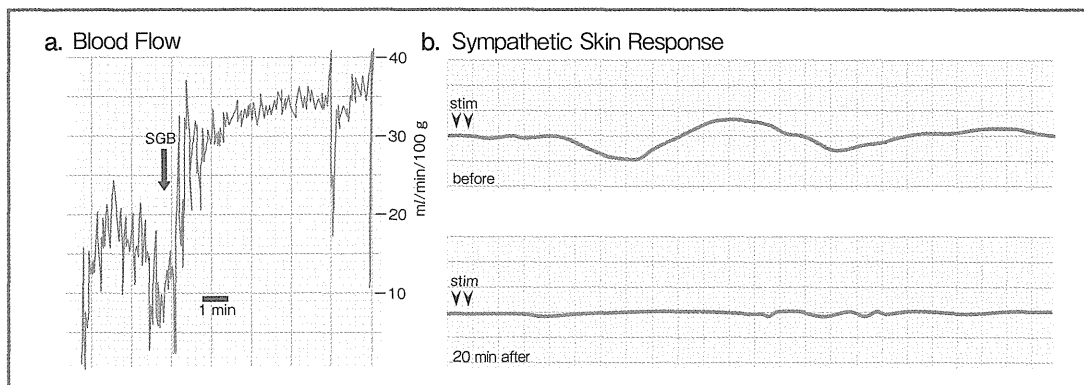


図6 星状神経節ブロック前後の血流量の変化

a: レーザードプラー血流量計による記録. b: SSR の変化.
SSR はブロック後 20 分の時点で完全に消失している

と、ブロック前後の交感神経皮膚反応の結果を示した。ブロックが成功すると血流量の増加、ドプラー血流量計の血流量を示す振幅の減少とともに、ブロック 20 分後に交感神経皮膚反応の消失がみられている (図6)。

2) 薬理的試験 (drug challenge test)¹⁵⁾

α 受容体遮断薬であるフェントラミンを少量ずつ静脈内投与し、痛みの消長を観察することで、痛みに交感神経の関与があるか否かを推定する試験が行われている。プラセボ効果を否定できないとの報告や、試験の結果とその後の交

感神経遮断術の効果が一致しない症例もあるが、一つの方法として施行してしかるべき試験と思われる。

3) カテコラミンの皮内注射

カテコラミンや、交感神経末端からノルアドレナリンの放出を起こすグアナチジンなどを皮下注射すると痛みが誘発されることから診断可能とされているが¹⁶⁾、実際には行われていない。

以上、慢性疼痛における交感神経の関与につき、内臓求心線維、痛みの悪循環、神経損傷時の神経系の変化、交感神経依存性疼痛の診断を中心に述べた。

文 献

- 1) 小川節郎：内臓神経ブロック：1.解剖. ペインクリニック 13：418-423, 1992
- 2) Ness TJ, Gebhart GF: Visceral pain: a review of experimental studies. Pain 41：167-234, 1990
- 3) 小川節郎：臨床から見た痛みの末梢機序. 日本麻酔・薬理学会誌 13：18-22, 2001
- 4) Hu SJ, Zhu J: Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal nociceptors. Pain 38：85-90, 1989
- 5) 佐藤 純：交感神経が関与する痛み. ペインクリニック 19：1157-1164, 1998
- 6) Seltzer Z, Devor M: Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. Neurology 29：1061-1064, 1979
- 7) Korenman EM, Devor M: Ectopic adrenergic sensitivity in damaged peripheral nerve axons in the rat. Exp Neurol 72：63-81, 1981
- 8) Blumberg H, Jänig W: Discharge pattern of afferent fibers from a neuroma. Pain 20：335-353, 1984
- 9) MaLachlan EM, Jänig W, Devor M, et al: Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. Nature 363：543-546, 1993
- 10) Jänig W, Koltzenburg M: Sympathetic reflex activity and neuroeffector transmission change after chronic nerve lesion. Proceedings of the 6th World Congress on Pain, 1991, 365-371
- 11) Bossut DF, Shea VK, Perl ER: Sympathectomy induces adrenergic excitability of cutaneous C-fiber nociceptors. J Neuro Physiol 75：514-517, 1996
- 12) Bickel A, Butz M, Schmelz M, et al: Density of sympathetic axons in sural nerve biopsies of neuropathy patients is related to painfulness. Pain 84：413-419, 2000
- 13) Habler H, Eschenfelder S, Liu XG, et al: Sympathetic-sensory coupling after L₅ spinal nerve lesion in the rat and its relation to changes in dorsal root ganglion blood flow. Pain 87：335-345, 2000
- 14) 小川節郎：頸肩腕（痛）症候群に対する星状神経節ブロック療法. 日本ペインクリニック学会誌 1：31-37, 1994
- 15) 小川節郎：ニューロバシクペインに対するドラッグチャレンジテストと治療への応用. ペインクリニック 17：855-861, 1996
- 16) Ochoa J: The newly recognized painful ABC-syndrome. Thermography 2：65-107, 1986

※ ※ ※

痛みの臨床③

急性痛と慢性痛

小 川 節 郎

別 刷

日 本 医 師 会 雑 誌

第 138 卷 ・ 第 2 号

平 成 21 (2009) 年 5 月

痛みの臨床③

急性痛と慢性痛

小川節郎

はじめに

世界疼痛学会は痛みを「組織の実質的あるいは潜在的な傷害に関連して起こるか、またはそのような傷害を表す言葉を使って表現される不快な感覚および情動体験」と定義している。

発生の機序による分類としては、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛および心因性疼痛の3つに分類され、痛みの持続時間による分類では急性痛と慢性痛に分かれる。一方、急性痛と慢性痛という表現においては、ただ単に痛みの持続時間によるのみならず、その性質から分類されることが多い。すなわち、急性痛とはいわゆる生理的な痛みであり、ほとんど侵害受容性疼痛（組織損傷により発生する痛み）と同意語とされる。慢性痛は組織損傷が治癒しているにもかかわらず持続している痛みや、心理社会的な問題から起こる痛みが含まれる。ただ、3～6か月以上続く痛みを単純に慢性痛と表現することも行われている。

急性痛の発生機序

組織損傷によって細胞が破壊され、カリウムイオン、ヒスタミンなどの物質や発痛物質であるブラジキニンが神経末端にある受容体に作用して痛みの信号を発生させる（図1）。またブラジキニンは炎症の3徴候である疼痛、発赤、腫脹を発生させる。さらに組織が損傷されるとホ

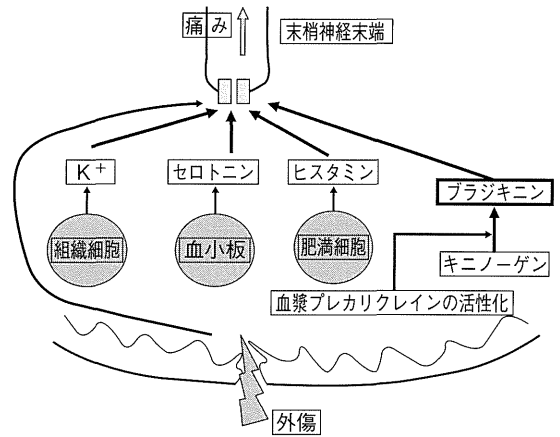


図1 急性痛の発生機序—組織損傷による発痛物質の遊出とブラジキニンの産生

スフォリパーゼ A₂ が活性化され、この酵素の作用により細胞膜を構成するアラキドン酸が遊離され、さらにリポキシゲナーゼによりロイコトリエンが、シクロオキシゲナーゼによりプロスタグランジンが産生される。これらの物質はブラジキニンの作用を増強させて痛みを増強する。

一方、43℃以上の熱刺激や氷水などの冷刺激によっても痛みが発生する。熱や冷刺激がそれらに反応する侵害受容器を刺激して起こるので、これも急性痛に入る。そのほか化学物質も痛みを起こすが、これらに対する受容体も同定されている。

急性痛の役割

急性痛が起こるとその刺激は脊髄に到達し、神経反射により逃避反応が起こる。また、交感神経が刺激され、障害部の血管収縮を起こして「止血」として作用する。すなわち、急性痛は生体に対して異常事態を知らせる警報装置と考えてよい。

慢性痛の発生機序

1. 神経障害性疼痛の発生機序

神経組織に以下のようなさまざまな形態的、機能的異常が発生して神経障害性疼痛が発生する。

(1) 損傷部における異所性ナトリウムチャンネルや α アドレナリン受容体の発現と異常な神経発火の発生。

(2) カプサイシン受容体の炎症による過敏化。35℃程度の通常温度により神経の異常興奮が発生する。

(3) 損傷された末梢神経内の交感神経線維の後根神経節への発芽 (basket formation) による自発痛の発生。

(4) 組織損傷に伴って発現するリゾホスファチジン酸による神経線維の脱髄。隣接する神経線維同士の電気的短絡を起こし、異常な神経発火を起こす。

(5) 触覚を司る $A\beta$ 線維の疼痛伝達に関与する脊髄2次ニューロンとの直接接合。触刺激が脊髄で痛みに変換されてしまい、アロデニア（触れても痛みが起こる状態）の原因となる。

(6) 痛み刺激の繰り返し中枢神経入力による中枢神経細胞の過敏化（中枢性感作）。

(7) 疼痛抑制系神経系である下行性疼痛抑制神経系の機能低下。

(8) 神経反射機構の亢進。すなわち、痛み刺激が交感神経や運動神経を興奮させ、局所の循環障害、筋緊張が起こり、それが痛みを発生させ痛みの悪循環が起こる。

(9) 一方、触覚を司る有髄の太い線維が刺激されると疼痛を抑制することが知られており、これを痛みの門調節機構といっているが、帯状疱

疹後神経痛などのようにこの太い有髄線維が選択的に減少するような病態では、門調節機構が破綻して痛みの原因になる可能性がある。

2. 心因性疼痛について

心理社会的な問題から、痛みを訴えるようになる患者がいる。これらのなかには、うつ状態、うつ病、人格障害（身体表現性、てんかん性など）、PTSD (post traumatic stress disorder；外傷後ストレス障害) などが含まれる。

主な慢性痛

神経障害性疼痛では、帯状疱疹後神経痛、複雑性局所疼痛症候群 (CRPS；complex regional pain syndrome)、術後瘢痕疼痛症候群、脊椎手術後疼痛症候群、針刺し事故後の遷延痛、糖尿病性神経症、脊髄損傷後の疼痛、脳卒中後の全身痛、がん疼痛の一部、特発性三叉神経痛などが含まれる。

心因性疼痛では前述のとおりである。

おわりに

急性痛と慢性痛では、その発生機序、役割や意義が異なる。したがって、痛みの治療には、その病態に見合った治療法を適応することが必要である。漫然と「痛み止め」を処方することのないような注意が必要になってきている。

参考文献

- 1) 表 圭一：ペインクリニックにおける痛みの見方—総論 痛みの概念—生理的な痛みと病的な痛み。カレントセラピー 2005；23：743-748。
- 2) 細川豊史：慢性疼痛。小川節郎編，痛みの概念が変わった—新キーワード100+ α ，真興交易株式会社医書出版部，東京，2008；56-57。

PAIN RESEARCH

The Official Journal of the Japanese Association for the Study of Pain

December 2009
Volume 24, Number 4

別 刷

日本疼痛学会誌

第24巻 第4号

〔平成21年12月10日発行〕

Review Article

Management of neuropathic pain in the pain clinic practice

Setsuro Ogawa

Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine

[Received 16 November 2009]

Abstract

Neuropathic pain has been recognized as an intractable pain which is difficult to treat. The author described the management of neuropathic pain in the pain clinic practice in Japan. The management includes pharmacological therapy, nerve blocks, neuromodulation therapy, electric convulsion therapy, surgical therapy, gamma knife therapy, low output laser therapy, rehabilitation and mirror box therapy. The author also described the mechanisms of neuropathic pain which should be considered when pain clinicians treat this pain. Importance of pharmacological tests for analyzing the mechanisms of neuropathic pain on the clinical aspect also was described.

PAIN RESEARCH 24 (2009) 179–189

ペインクリニックにおける神経障害性疼痛への対応

小川 節郎

日本大学医学部 麻酔科学系麻酔科学分野

はじめに

神経障害性疼痛はペインクリニック診療においても治療が難しい慢性疼痛性疾患であり、その対応には苦慮している。神経障害性疼痛に限らず痛みの治療には、その病態に含まれる疼痛機序に見合ったものが選択されるべきであるが、神経障害性疼痛の発生機序には複雑であ

り、その治療にはさまざまな方法が組み合わされて行われている。本項ではペインクリニック領域におけるこの病態への対応につき主に臨床面からみた対応法について述べたい。

神経障害性疼痛の定義

まず、神経障害性疼痛は国際疼痛学会により

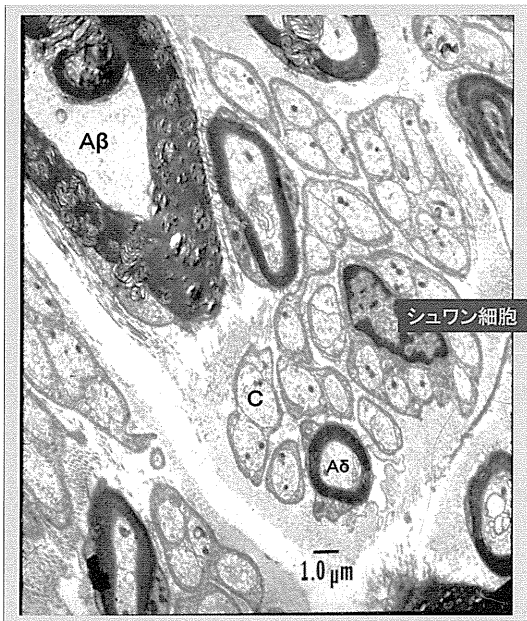


図1 哺乳類の末梢神経断面図

起こす疾患としては末梢性と中枢性に分類されて、末梢性の疾患では外傷性神経損傷、神経圧迫や絞扼、多発性ニューロパティー、神経叢損傷、四肢切断後の幻視痛や断端痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、術後癱瘓症候群、がん性ニューロパティーなどが含まれる。一方、中枢性では脳内出血、脳梗塞などの脳卒中、脊髄損傷、脊髄空洞症などがある。

神経障害性疼痛の発生機序

本症の発生機序については完全には解明されていないが、いくつかの機序が解明されている²⁾。図1は哺乳動物の末梢神経断面図の電子顕微鏡写真である。太い有髄線維、細い有髄線維、それに無髄の細い神経線維がみられる。

これらの神経組織にさまざまな形態的、機能的異常が発生して神経障害性疼痛が発生する(図2)。まず、末梢で神経組織が損傷されると、その部に異所性ナトリウムチャンネルや α アドレ

次のように定義されている¹⁾。

すなわち、神経障害性疼痛とは「体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛」とされている。このような痛みを

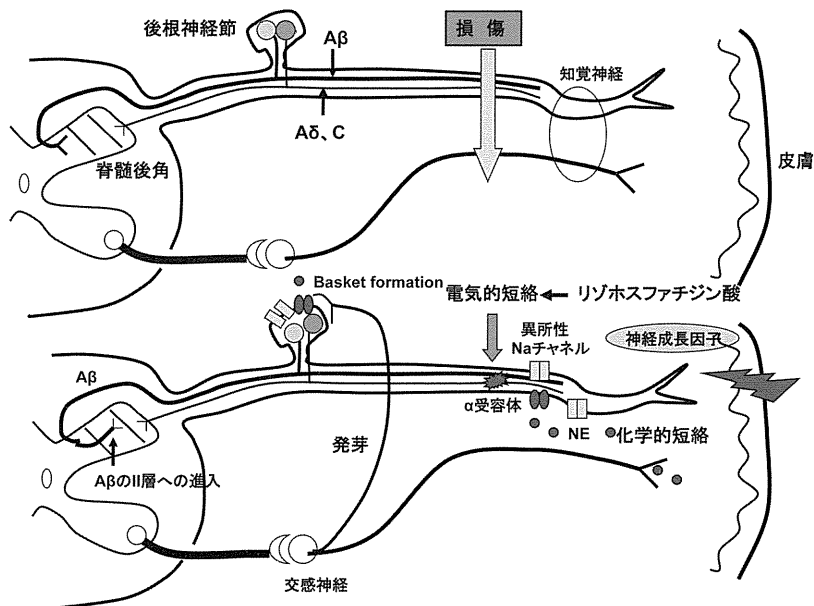


図2 神経障害性疼痛の末梢における疼痛機序(説明は本文参照)

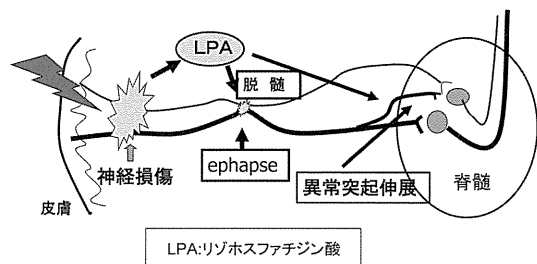


図3 リゾホスファチジン酸による神経障害性疼痛の発生 (文献3より, 著者作成)

ナリン受容体が発現してきて、この受容体に、付近の交感神経から遊離したり循環してきたカテコラミンが結合すると、異常な神経発火が起こって痛みが発生する。また、からの成分のカプサイシンや熱に反応するカプサイシン受容体 (transient receptor potential: TRP スーパーファミリーに属する TRPV1 受容体) が炎症により放出されるブラジキニンや ATP の存在下では過敏化し、通常では活性化しない 35℃ 程度の熱で活性化して、神経の異常興奮を起こすようになることも原因の 1 つである。

また、損傷された末梢神経内の交感神経線維が、後根神経節に枝を出してきてこれを囲み (basket formation), これを刺激して自発痛を起こすことも明らかになっている。

最近、組織損傷に伴って脊髄において産生され発現するリゾホスファチジン酸の作用が注目されている (図3)³⁾。この物質は、一次求心線維の脊髄後根を取り巻くシュワン細胞に作用して脱髄を誘発し、隣接する神経線維同士の電氣的短絡を起こし、異常な神経発火を起こして痛みの発生に至る。また、この物質は神経の発芽を促し、ephapse の発生に関与していることが判明している。

また、末梢神経が損傷されると、脊髄後角において、触覚を司る有髄神経線維である

Aβ 線維が芽を伸ばして、疼痛伝達に関与する脊髄 2 次ニューロンと直接接合することも判明している。このような異常が起こると、触刺激が脊髄で痛みに変換されてしまい、アロデニアの原因となる。

痛み刺激が繰り返し中枢神経に到達すると、それを受け取った神経細胞が機能的変化を起こし、過敏になることも明らかになっている (中枢性感作)。この機序には脊髄や中枢神経内の NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受容体が関係している。

一方、われわれの体内には、疼痛抑制系の神経系が存在している。これらの神経は中枢神経内から脊髄に降りてきており、下行性疼痛抑制神経系と呼ばれている。これらの神経系の末端からはセロトニンやノルエピネフリンが分泌され、疼痛を抑制することが判明しているが、神経因性疼痛患者ではこの神経系の活動が低下している場合があることも報告されている。

さらに人体にはさまざまな神経反射機構が備わっているが、痛みが繰り返し発生したり、持続的な場合には、この反射機構の活動が亢進する。すなわち、痛み刺激が交感神経や運動神経を興奮させ、局所の循環障害、筋緊張が起こり、それが痛みを発生してまたそれが交感神経や運動神経を興奮させるといった痛みの悪循環が起こる。

また、末梢においても、触覚を司る有髄の太い線維が刺激されると疼痛を抑制することが知られており、これを痛みの門調節機構 (gate control mechanism) といっているが、一部の帯状疱疹後神経痛などのようにこの太い有髄線維が選択的に減少するような病態では、門調節機構が破綻して痛みの原因になる可能性がある。

診 断

IASP の神経障害性疼痛の定義は 2007 年に改訂され、「体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛」となった。したがって、神経系に損傷が起こったかどうか、神経系の機能変化があるかどうかをみるのが診断につながる。そのためには上記のような問診、検査、補助的検査を行って総合的に診断することになる。

(1) 神経障害性疼痛かどうかの段階的評価 (図4)

Treede RD ら¹⁾により神経障害性疼痛であることを段階的に評価するあるシステムが発表されている。これらは次の4つの項目が満足されるかどうかにより判定される。

- ① 疼痛の範囲が神経解剖学的に妥当であるか、あるいは体性感覚系の損傷あるいは疾患を示唆する。
- ② 末梢神経系あるいは中枢神経系に影響を与える明らかな障害あるいは疾患の存在がある。
- ③ 少なくとも1つの確認試験によって、明らかな神経解剖学的に妥当な疼痛範囲がある。
- ④ 少なくとも1つの確認試験によって、関係がある障害か疾患が存在する。

評価の仕方：神経障害性疼痛かどうかの評価は以下の通り。

- ① 明確に神経障害性疼痛であると言える：上記①～④のすべてが当てはまる場合。
- ② 多分神経障害性疼痛であろう：①と②、プラス③もしくは④の存在。
- ③ 神経障害性疼痛かもしれない：①と②は有るが、③もしくは④の事実がない。

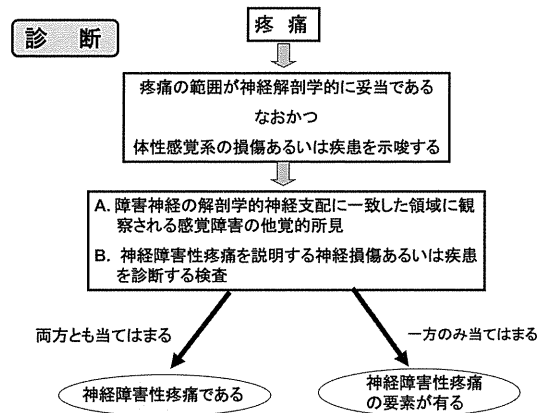


図4 神経障害性疼痛の診断基準 (文献1より、著者作成)

上記の診断基準は図4に示した。

(2) 診断の手順⁴⁾

まず詳細な病歴の聴取が必要である。きっかけとなった事象、例えば外傷、手術、ギプス固定の有無、その事象から疼痛発現までの経過を明確にする。通常の治癒過程を経ても持続・遷延する痛みや腫脹が続いているか (いたか)、一度症状が消失した後に疼痛が徐々に発現する場合も稀ではなく存在する。そのような場合、先行する事象との関係はないと判断されてしまうことがあるが、そのようなことも存在することを患者に説明することも重要である。疼痛の性質、すなわち程度、持続性、性質 (火傷のよう、電気が走るよう、きりで刺されるようなど) を聴取する。発汗の状態、浮腫の有無、過去に処方された薬物とその効果も聞き取り、病態把握の参考にする。

診察では、まず視診を行い、皮膚の色調、浮腫や萎縮の状態、筋の萎縮の程度、爪の変形、自動運動による関節可動域の観察を行う。触診時には、アロディニアが存在する場合、触診をしてよいかどうかを患者に確認することも重要

表1 神経障害性疼痛スクリーニング問診表（神経障害性疼痛スクリーニング研究会，2009）

-
1. 針で刺されるような痛みがある。
 2. 電気が走るような痛みがある。
 3. 焼けるようなひりひりする痛みがある。
 4. しびれの強い痛みがある。
 5. 衣服が擦れたり，冷風に当たったりするだけで痛みが走る。
 6. 痛みの部位の感覚が低下していたり，逆に過敏になっている。
 7. 痛みの部位の皮膚がむくんだり，赤や赤紫に変色している。
-

である。アロディニアの有無は通常，刷毛を用いて検査する。

検査では少なくとも炎症反応の有無，罹患部とその対側肢の単純X線撮影と皮膚温の測定を行う。患部のカラー写真を撮影しておくこと経過の観察に有用である。機器があれば，発汗状態の測定，レーザードップラー法による血流量の測定，神経電気生理学的検査（神経伝導速度，皮膚電気知覚閾値など）を行う。

(3) 神経障害性疼痛のスクリーニングツール（簡易調査票，表1）

本邦のペインクリニック専門認定施設14施設からなる神経障害性疼痛スクリーニングツール研究会によって神経障害性疼痛素因の高さを判別する日本語の調査票を開発した（第43回日本ペインクリニック学会，2009，名古屋市にて報告）。

この調査票は大きく4つの質問からなり，その第1問では痛む部位を示してもらい，第2問では痛みの程度を，1) 最も痛みがひどかったとき，2) 通常の痛み，3) 現在の痛み，に分けて

VASにより示してもらうように設定した。最も重要な質問が第3問であり，第3問は表1に示したように7つの質問からなり，それぞれの質問に対して5つの段階（全くない，少しある，ある，強くある，非常に強くある）のどこに当てはまるかをチェックしてもらい，「全くない」を0点，「少しある」を1点，「ある」を2点，「強くある」を3点，「非常に強くある」を4点として7問の合計点を算出した。問4では，日常生活に及ぼす影響をみるために設定してある。

最も重要な診断スクリーニングは問3の7つの質問であり，上記のような配点の結果，合計点が9点を超えると感度70%，特異度76%で神経障害性疼痛と診断できることが判明した。

なお，神経障害性疼痛では高い点数を獲得する質問（5つ目の「衣服が擦れたり，冷風に当たったりするだけで痛みが走る」など）があることが判明した。

臨床的には，単純な計算により9点以上を持って神経障害性疼痛とすることで十分に診断が可能と考えられた。

(4) 複合性局所疼痛症候群の診断基準^{5,6)}

神経障害性疼痛の範疇に入る複合性局所疼痛症候群（complex regional pain syndrome: CRPS）の診断基準についてはIASPにより2005年に提唱されたもの（表2）⁶⁾示す。

(5) 疼痛機序判別試験（drug challenge test : DCT）^{7,8)}

神経障害性疼痛の機序は一様ではない。そこで治療薬や治療法の選定には，その患者が訴える疼痛機序を判別する必要がある。DCTは鎮痛に関与するいくつかの薬物を少量ずつ静注し，痛みの消長を観察することによりその機序を推察しようとする方法である。交感神経が関

表2 2005年にIASPが提唱した新しいCRPSの診断基準

-
1. 原因と思われる事象に不釣合いな持続痛
 2. 自覚症状や他覚的所見が、ほかの疾患で説明ができない
 3. 以下の4項目について検討する
Categories of clinical signs or symptoms (臨床的他覚症と自覚症の項目)
 - ① Positive sensory abnormalities (知覚異常の存在)
spontaneous pain (自発痛)
hyperalgesia (mechanical, thermal, deep somatic) (痛覚過敏)
 - ② Vascular abnormalities (血管の異常の存在)
vasodilation (血管拡張)
vasoconstriction (血管収縮)
skin temperature asymmetries (皮膚温の非対象)
skin color changes (皮膚の色調変化)
 - ③ Edema, sweating abnormalities (浮腫, 発汗異常)
swelling (発汗)
hyperhidrosis (発汗過多)
hypohidrosis (発汗過少)
 - ④ Motor or Tropic changes (運動, 萎縮性変化)
motor weakness (筋力低下)
tremor (振戦)
dystonia (ジストニア)
coordination deficits (協調運動障害)
nail or hair changes (爪もしくは毛髪の変化)
skin atrophy (皮膚萎縮)
joint stiffness (関節拘縮)
soft tissue change (軟部組織の変化)
 - 臨床的診断基準
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symptom (自覚的症狀)を含み、かつ、いずれか2項目以上に1個以上のsign (他覚的症狀)を含むこと。
 - 研究目的の診断基準
4項目のすべてで1個以上のsymptom (自覚的症狀)を含み、かつ、いずれか2項目以上に1個以上のsign (他覚的症狀)を含むこと。
(感度は0.70, 特異度は0.96とされる)
-

与しているかどうかはフェントラミンで、神経線維の異常な異所性の興奮の有無をリドカインで、NMDA受容体を介する機序の有無をケタミンで、中枢神経の過敏化の有無をバルビツレートで試験する。

薬理的疼痛機序判別テストの方法：輸液剤で静脈を確保する。点滴の側管からまず、ブラシーボとして生理食塩水を2回静注し、その後、試験薬物（フェントラミン、モルヒネなどの）を5分間隔で注入する。注入前の疼痛を10点とするとそれがどの程度まで減少したかを問診する。われわれは50%以上の疼痛減少が認められた場合を反応例（陽性例）としている。リドカインは1 mg/kgを静注後、1 mg/kgの量を30分かけて点滴静注しながら問診する。モルヒネテストでは疼痛が減少したことを確かめたあと、ナロキソンを静注してその鎮痛が拮抗されることを確認しておく。検査は原則として1回の検査に1薬物とする。〔詳細は文献7), 8)を参照〕

試験の結果によってその後の治療法を選択する。フェントラミンで反応した（鎮痛された）症例ではその後、交感神経ブロックを適応する。リドカインテスト陽性例ではリドカイン点滴療法やメキシレチンを開始する。バルビツレートに反応した症例ではペントバルビタール・カルシウム錠の服用を行う。ケタミン反応例ではケタミン点滴療法、ケタミン内服（院内製剤でシロップ、錠剤としている）を行う。モルヒネ反応例ではコデインやモルヒネの処方を行う。このようにDCTは病態に合わせた治療法の選択に有用である。テストの結果と治療結果との不一致も指摘されているが、無用な薬物による多剤併用による弊害の予防にも役立つと考えられる。CRPSの治療にあたっては、その病態の把