

(ただし癌性疼痛は除く)を有する慢性疼痛患者(3ヵ月以上の痛みの治療が必要または継続中)を3ヵ月間に1症例以上診療している医師のうち、不完全回答および調査対象外を除く各国90名(それぞれ内科30名, 整形外科30名, 麻酔科30名)合計270名を調査対象とした。

直近に診療した3症例における治療実態では, 治療の痛みの判定基準として, visual analogue scale

(VAS)およびnumerical rating scale (NRS), フェイススケールの値をすべてVASに換算して平均値を算出, 評価した。食欲, 夜の睡眠, 痛みのためにできなかった仕事や生活は, “かなり改善した”~“かなり悪化した”を5~1点とした5段階評価の加重平均値により算出した。日中の眠気は, “眠気はない”~“かなり眠気がある”を5~1点とした5段階評価の加重平均値により算出した。また, オピオイド鎮痛薬使用による治療前後の変化は, Wilcoxonの符号付順位和検定により解析した。なお, 有意水準は5%とした。

表1 調査概要

1	調査国 日本, 米国, ドイツ
2	調査手法 Web上でオンライン調査 日本: 医師パネル「リサーチ君」を使用 米国, ドイツ: 海外の医師パネルを使用
3	調査対象 非癌性慢性疼痛を診療している医師270名 (各国90名。1ヵ国あたりの対象医師数は内科30名, 麻酔科/ペインクリニック科30名, 整形外科30名)
4	調査内容 ・非癌性慢性疼痛に対する医師の治療方針(薬物療法を中心に) ・具体的な症例における治療実態(直近に診療した3症例)
5	調査期間 2008年8月29日~10月3日

3. 結果

1) 対象医師

対象医師の勤務状況は, 日本では全体的に病院勤務医がもっとも多く, 内科では開業医が多かった(図1)。米国では開業医の割合が多く, 逆にドイツでは大学病院勤務医が多かった。

2) 収集された慢性疼痛症例の背景

総症例数は794例(日本254例, 米国270例, ド

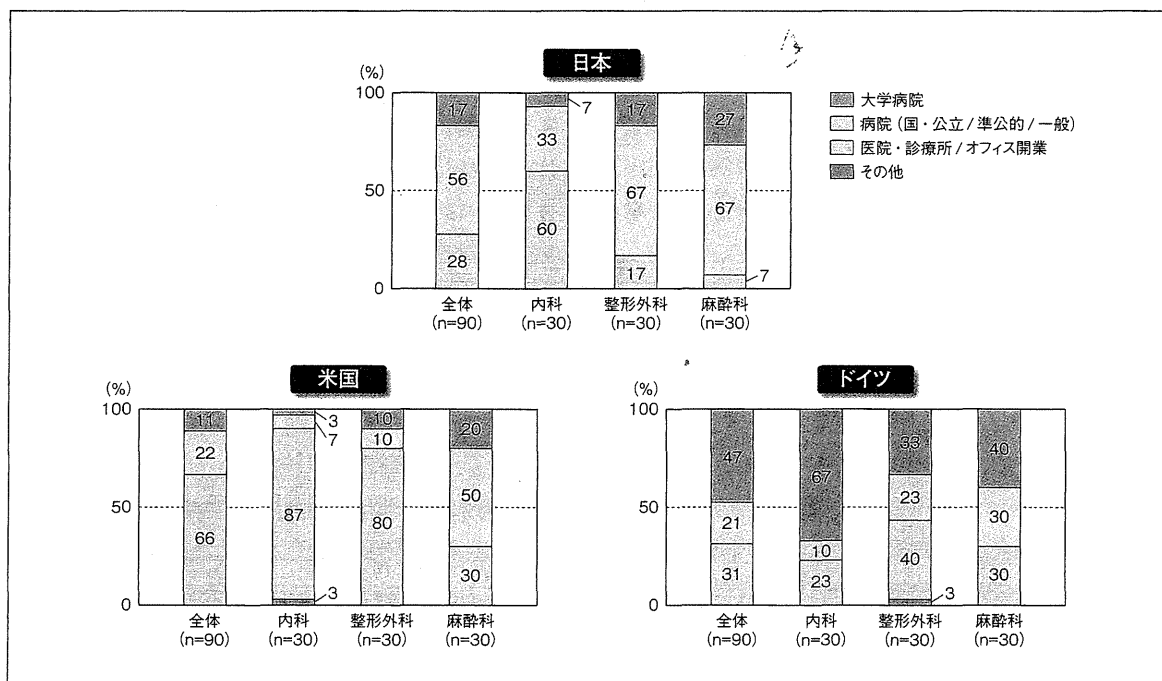


図1 対象医師の背景(勤務施設)

イツ270例)であった。男女比は日本：男性53%，女性47%，米国：男性49%，女性51%，ドイツ：男性49%，女性51%で、オピオイド鎮痛薬使用歴のある症例の割合は日本53%，米国99%，ドイツ100%であり、年齢分布は図2のとおりで、各群において特記すべき差はみられなかった。

3) 慢性腰痛（非特異的腰痛，椎間板ヘルニア，変形性腰椎症）の治療実態

対象医師のうち回答が得られたのは日本85名，米国89名，ドイツ90名であった。日本では整形外科，米国では麻酔科，ドイツでは整形外科で患者数が多かった。

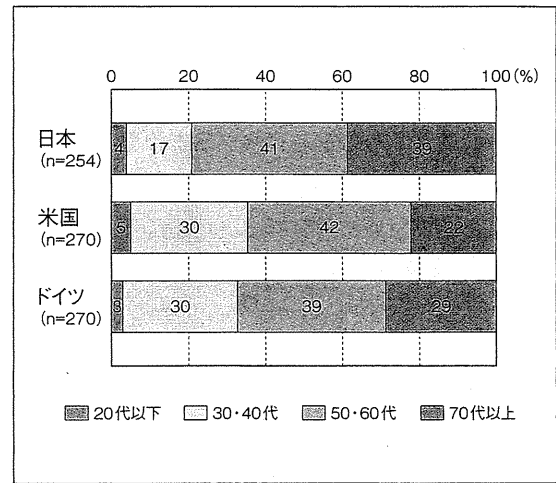


図2 対象症例の年齢分布

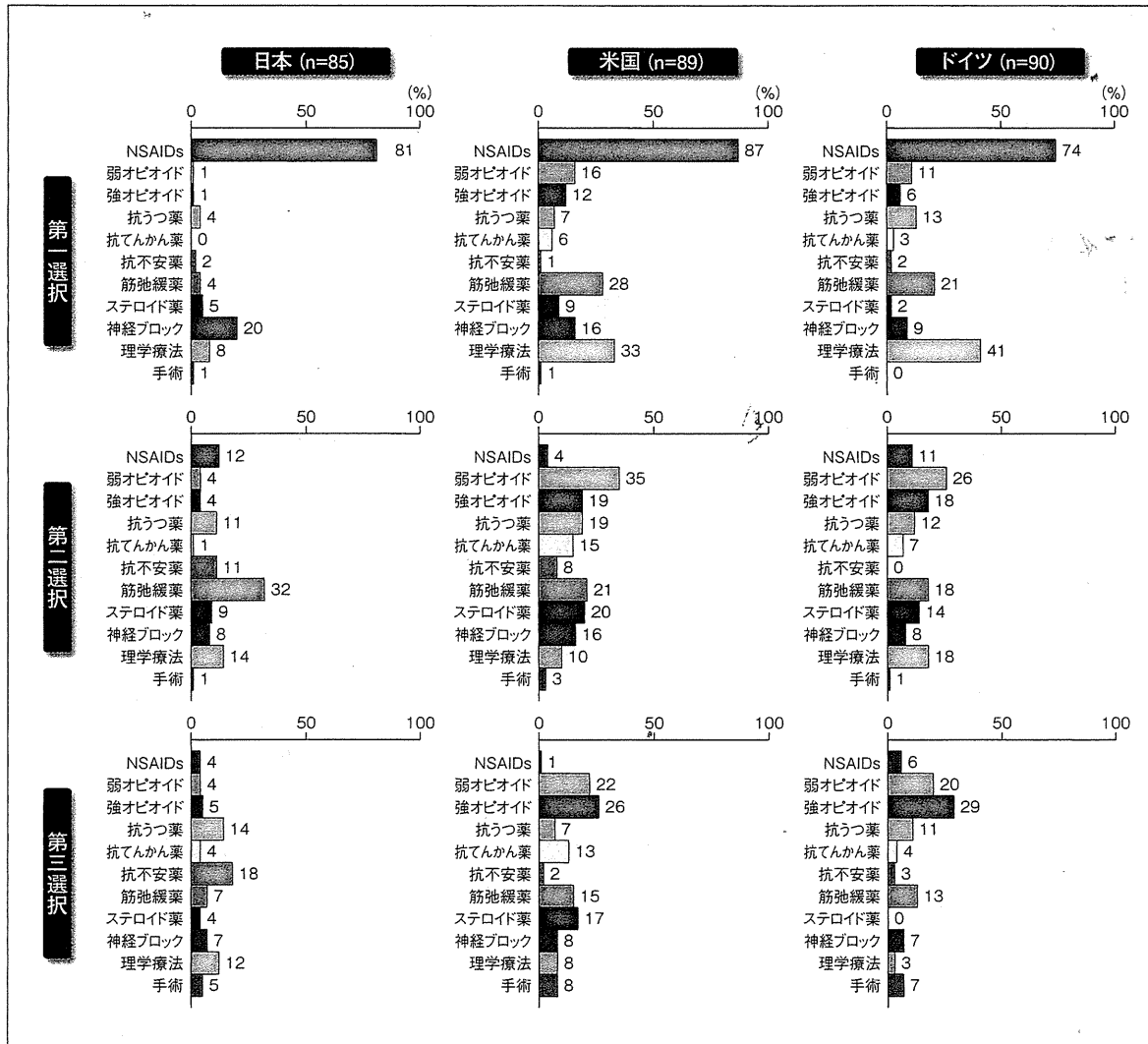


図3 医師の治療方針（慢性腰痛）

慢性腰痛の治療には、各国ともに非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が第一選択として使われていた（図3）。米国，ドイツではNSAIDsと理学療法を併用するとの回答が多かった。第二，第三選択には，日本では筋弛緩薬や抗不安薬が併用されることが多かったのに比べ，米国，ドイツではオピオイド鎮痛薬の使用が多くなっていった。

4) 関節痛 [変形性関節症 (osteoarthritis : OA), 関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA)] の治療実態

対象医師のうち回答が得られたのは日本83名，米国84名，ドイツ80名であった。各国ともに整形

外科で患者数が多かった。

関節痛の治療も慢性腰痛と同様に，各国ともにNSAIDsが第一選択であったが，米国，ドイツでは第二，第三選択でオピオイド鎮痛薬の使用が多いのに対し，日本では少なかった（図4）。

5) 帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia : PHN) の治療実態

対象医師のうち回答が得られたのは日本68名，米国71名，ドイツ62名であった。日本では麻酔科，米国では内科，麻酔科，ドイツでは麻酔科，内科で患者数が多かった。

第一選択としてNSAIDsの使用は各国ともに少

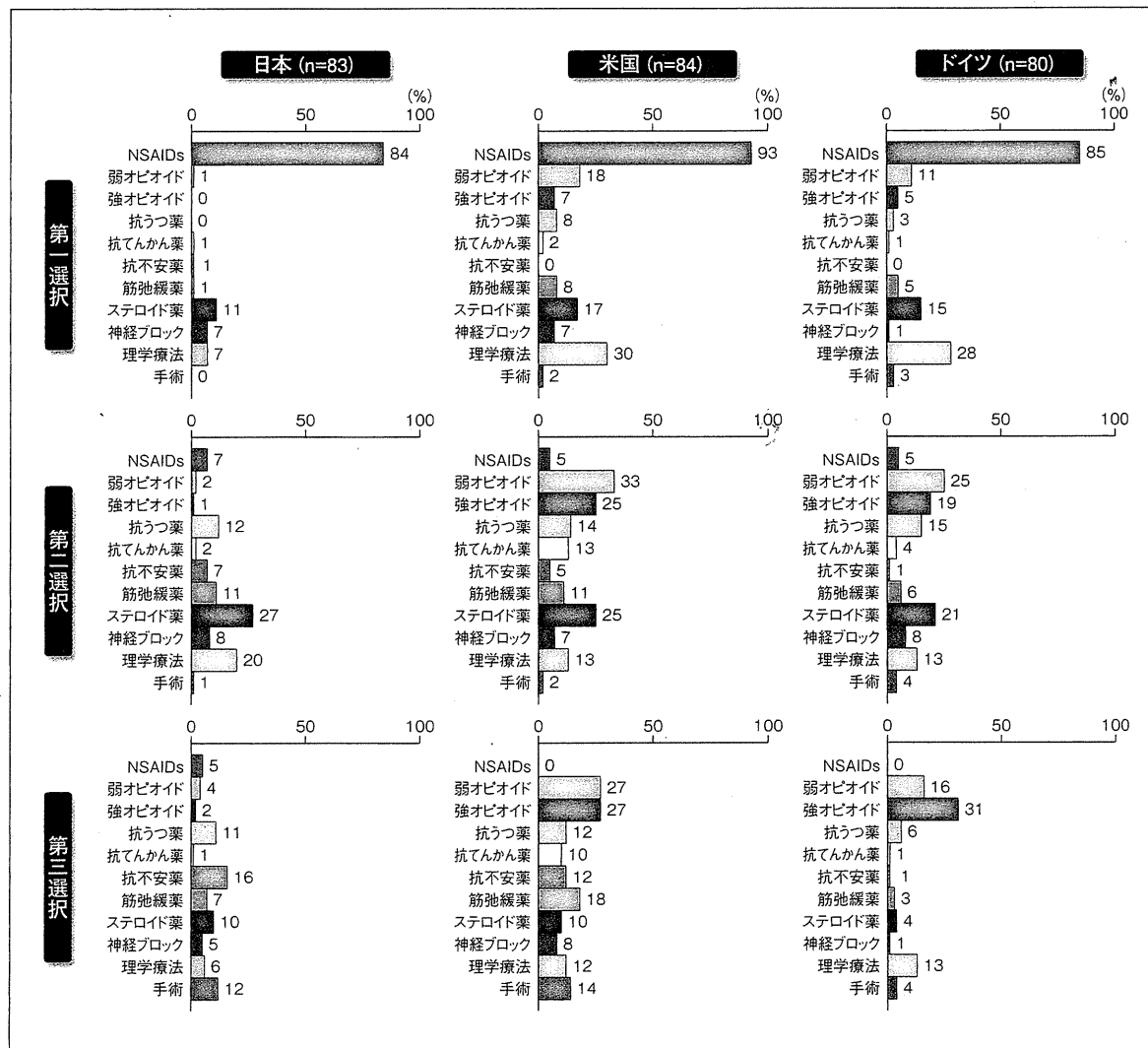


図4 医師の治療方針（関節痛）

なく、米国、ドイツでは抗てんかん薬やオピオイド鎮痛薬の使用が多かった (図5)。

6) 複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome : CRPS) の治療実態

対象医師のうち回答が得られたのは日本45名、米国78名、ドイツ66名であった。日本では整形外科、麻酔科、米国では麻酔科、内科、ドイツでは麻酔科で患者数が多かった。

第一選択としてNSAIDsの使用は各国ともに少なく、日本では神経ブロックが多く、その他に抗うつ薬、理学療法に加え、少量ながらオピオイド鎮痛薬も使用されていた (図6)。米国、ドイツで

は、抗うつ薬や理学療法、抗てんかん薬、オピオイド鎮痛薬の使用が多かった。日本の場合、麻酔科では神経ブロック、整形外科では理学療法、内科では抗うつ薬といったように診療科によって治療方法にバラツキがみられたが、米国、ドイツでは診療科間の治療方法にバラツキは少なかった。

7) 線維筋痛症 (fibromyalgia : FB) の治療実態

対象医師のうち回答が得られたのは日本34名、米国81名、ドイツ65名であった。日本では整形外科、米国では各科ともに、ドイツでは麻酔科、整形外科で患者数が多かった。

症例数は米国では多かったが、日本では少な

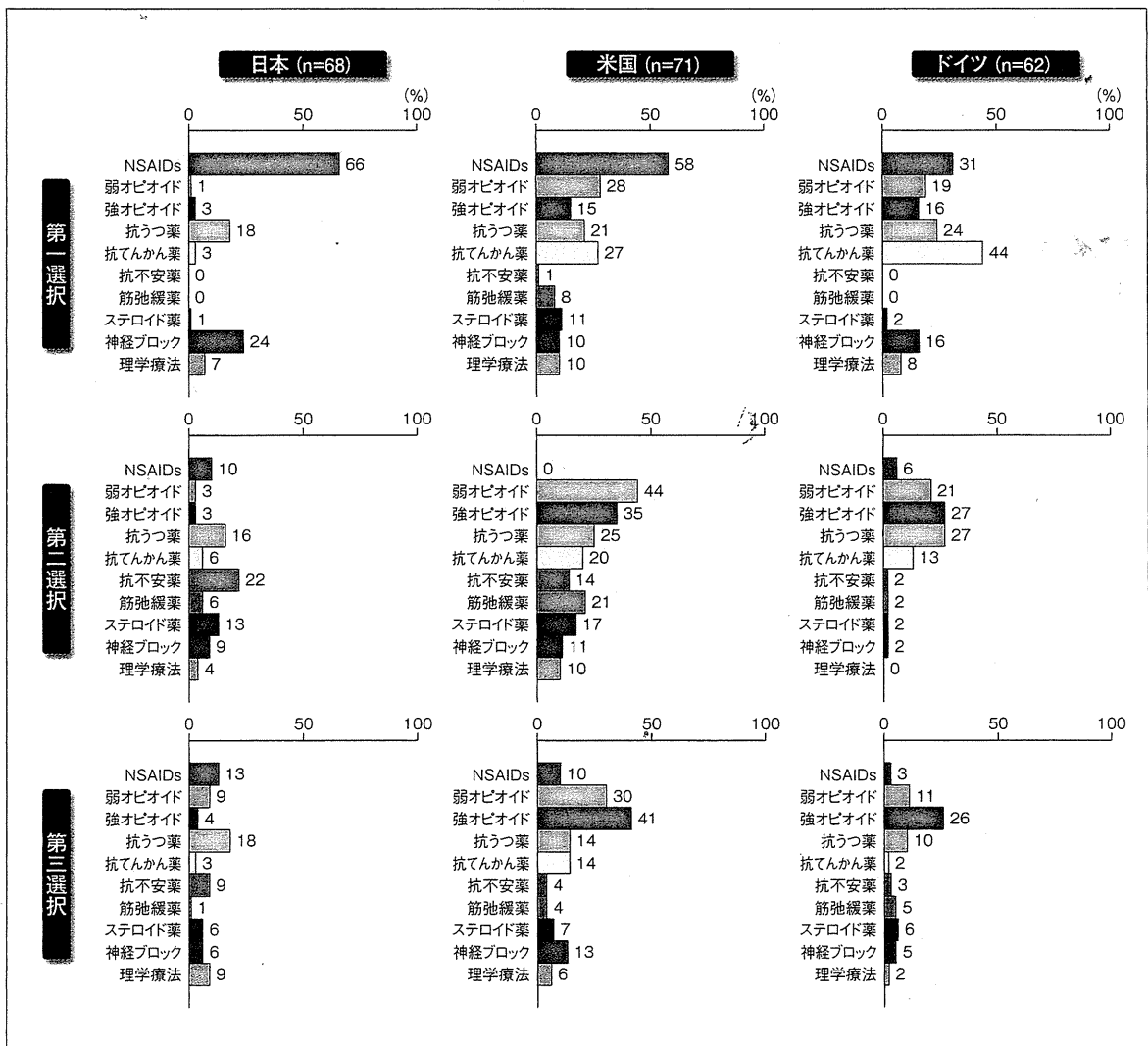


図5 医師の治療方針 (PHN)

かった。第一選択としてNSAIDsの使用は各国ともに少なく、特にドイツで少なかった(図7)。日本ではステロイド薬や抗うつ薬、抗不安薬が多く、米国、ドイツでは、理学療法や抗うつ薬の使用が多かった。日本の場合、麻酔科では神経ブロック、整形外科ではステロイド薬、内科では抗うつ薬といったように診療科によって治療方法にバラツキがみられたが、米国、ドイツでは診療科間の治療方法にバラツキは少なかった。

8) 慢性腰痛における医師の治療法選択の違い

(国別診療科別)

慢性腰痛治療において、日本は、内科および整

形外科の第一選択はNSAIDsの使用が多いのに対し、麻酔科は神経ブロックがもっとも多く、診療科によって治療法や薬剤の選択に大きなバラツキがみられた(図8)。米国、ドイツでは大きなバラツキはみられなかった。

9) オピオイド鎮痛薬による治療効果

オピオイド鎮痛薬使用全656例(日本119例、米国267例、ドイツ270例)におけるオピオイド鎮痛薬による投与前後の痛みの評価および、食欲、夜の睡眠、痛みのためにできなかった仕事や生活の項目は、各国ともにすべて有意な改善が認められた(図9)。ドイツを除きオピオイド鎮痛薬投与前

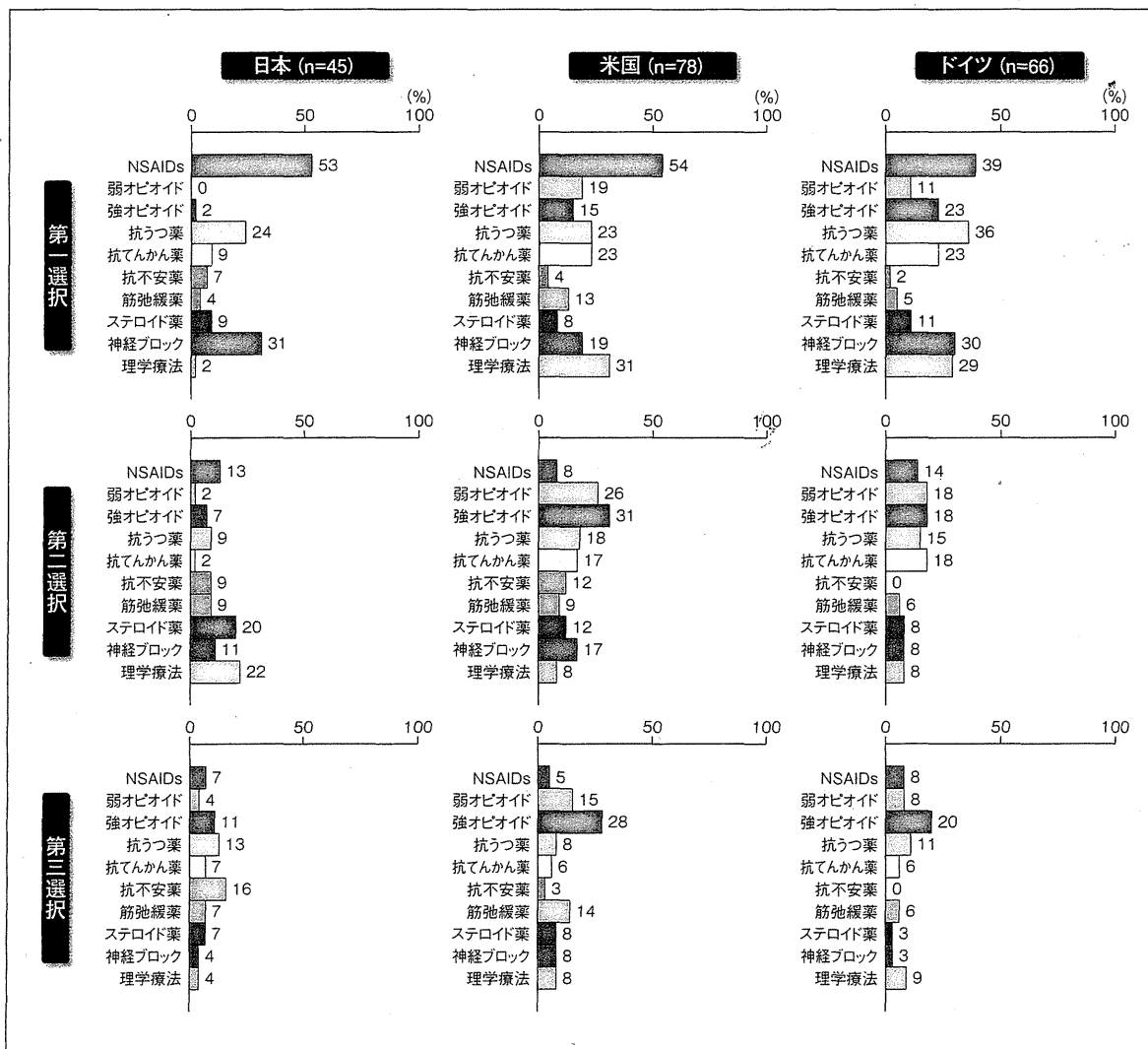


図6 医師の治療方針(CRPS)

後に日中の眠気の有意な増加がみられた。

また、医師の治療方針の中で各疾患別のオピオイド鎮痛薬の使用対象を調べたところ、日本では全体的にほとんど使用されていなかった。これに比して、米国、ドイツでは全対象疾患に使用されていることがわかった (図10)。

考察

本調査を実施した日本、米国、ドイツ各国における医療制度、保険制度、生活習慣や文化背景などには相違があり、本調査結果から一概に単純比較はできない。しかしながら、3カ国で選択できる

治療選択肢はほぼ同様であることから、今回のような治療実態調査の意義は大きいと考えられる。今回、慢性疼痛の主要5疾患 (慢性腰痛、関節痛、PHN、CRPS、線維筋痛症) における医師の治療方針および、オピオイド鎮痛薬の使用実態について調査したが、その結果、日本と米国、ドイツの慢性疼痛治療実態には明らかな差が認められた。以下、疾患ごとの治療実態について考察する。

慢性腰痛の治療では、各国ともにNSAIDsが第一選択として使われていたが、米国、ドイツでは理学療法および筋弛緩薬の使用が多かった。これは、米国の臨床システム統合研究所 (ICSI) のヘルスケアガイドライン (米国)¹⁰⁾ および慢性非特

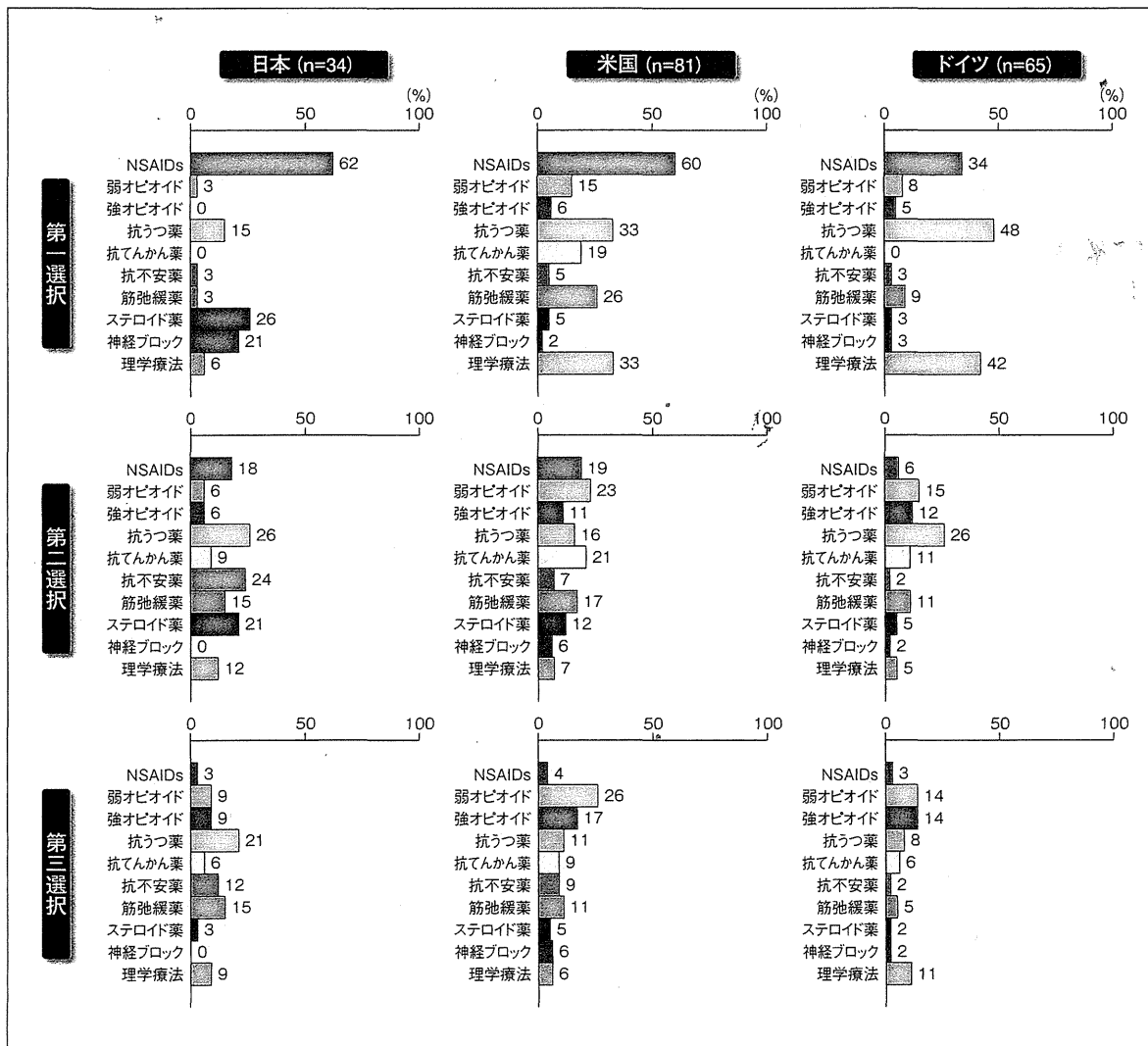


図7 医師の治療方針 (線維筋痛症)

異性腰痛管理ヨーロッパガイドライン¹¹⁾で運動療法、筋弛緩薬が推奨されているためと示唆された。第二選択として日本では抗不安薬が多く使用されているのが特徴的であるが、これは、腰痛症の適応のある抗不安薬が使用されているものと考えられた。欧米では第二選択としてオピオイド鎮痛薬が多く使用されており、ICSIヘルスケアガイドライン¹⁰⁾では“オピオイド鎮痛薬は包括的な保存療法に反応しない患者に考慮する”とされ、慢性非特異性腰痛管理ヨーロッパガイドライン¹¹⁾では中等度～重度の持続する疼痛を有する患者に対してオピオイド鎮痛薬が推奨されている。

関節痛の治療では、各国ともにNSAIDsが第一選択として多かったが、日本ではステロイド薬も多く、これはRAに対して使用されているものと考えられた。第二選択として、欧米では手術の適応とオピオイド鎮痛薬が同じ割合で使用されているのに対し、日本では手術のみが選択されていることが大きな違いであった。関節痛のうちOAに関しては、国際変形性関節症学会（OARSI）から治療ガイドラインが発表されており^{12, 13)}、禁忌または他の薬物では効果がない症例に対してオピオイド鎮痛薬を使用すること、強オピオイドは重度で特別な事例にのみ使用すること、他に非薬物療法や

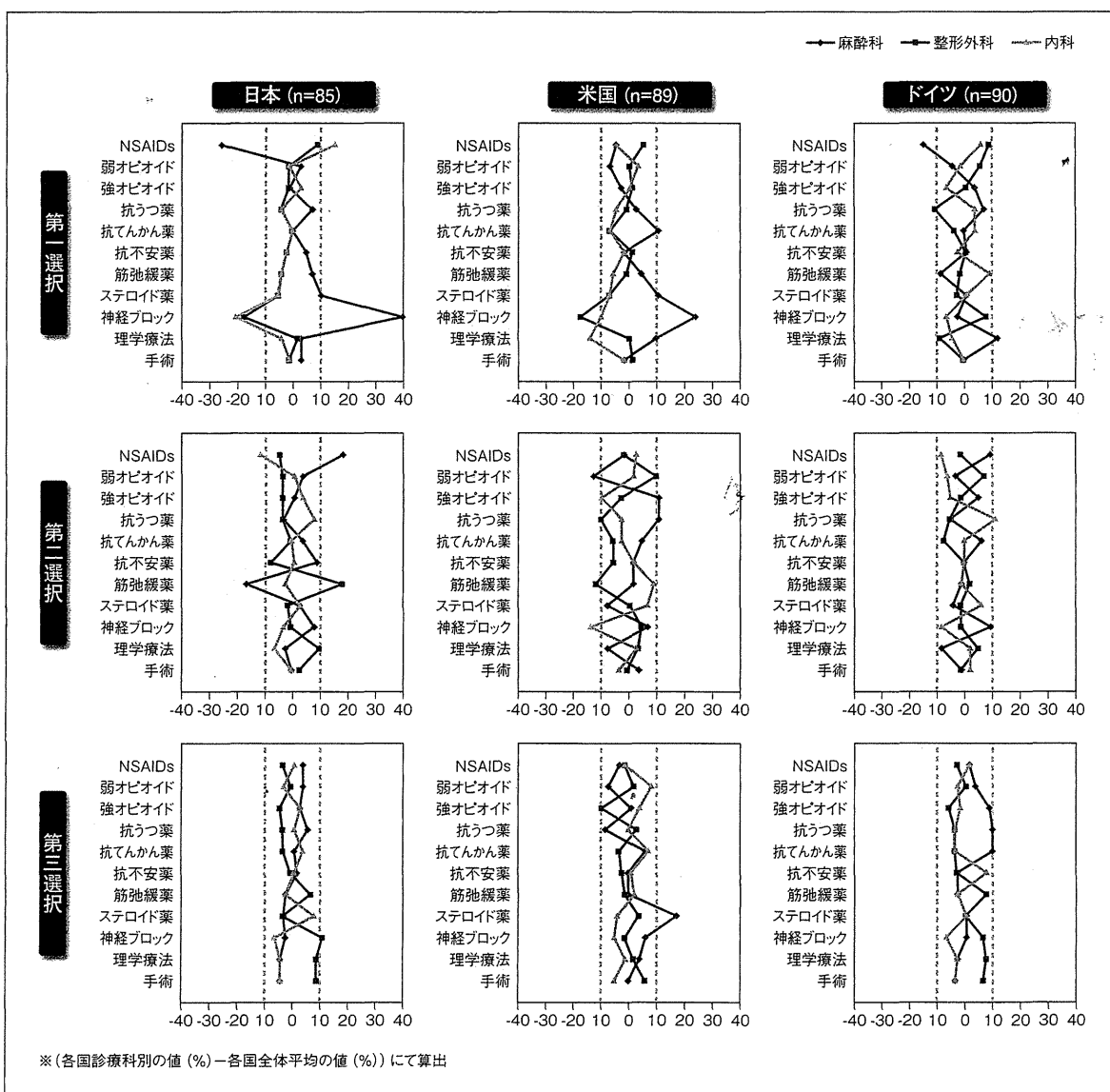


図8 慢性腰痛の薬物治療における医師の選択の違い(国別診療科別)

手術療法を考慮することとされていた。RAに関しては、米国リウマチ学会（ACR）^{14, 15）} および日本リウマチ財団^{16）} から治療ガイドラインが発表されているが、日本ではオピオイド鎮痛薬の使用に関する記述はまだない。

PHNは、帯状疱疹の合併症のうちもっとも頻度が高く、しばしば難治性の慢性疼痛となる。末梢性の要素と中枢性の要素が関与し合い、それぞれの患者背景や病期により多彩な病態を呈し、治療効果には差がある。本調査では、第一選択としてNSAIDsの使用は各国ともに少なく、欧米では抗てんかん薬やオピオイド鎮痛薬の使用率が高かつ

た。これは欧米では抗てんかん薬のガバペンチンにPHNの適応があること、PHNはオピオイド鎮痛薬が有効な症例が多いことが理由として考えられる。日本ではガバペンチンにはPHNの適応がないことが、抗うつ薬や抗不安薬ほどは使用されていないことの原因と考えられた。ガイドラインとしては、欧州の神経障害性疼痛に対する薬物療法のガイドラインであるEFNSガイドライン2006^{17）} や、米国神経学会（AAN）のPHNのガイドライン^{18）} があり、オピオイド鎮痛薬の使用が推奨されている。日本においては、日本ペインクリニック学会のペインクリニック治療指針改訂第二版に治療指

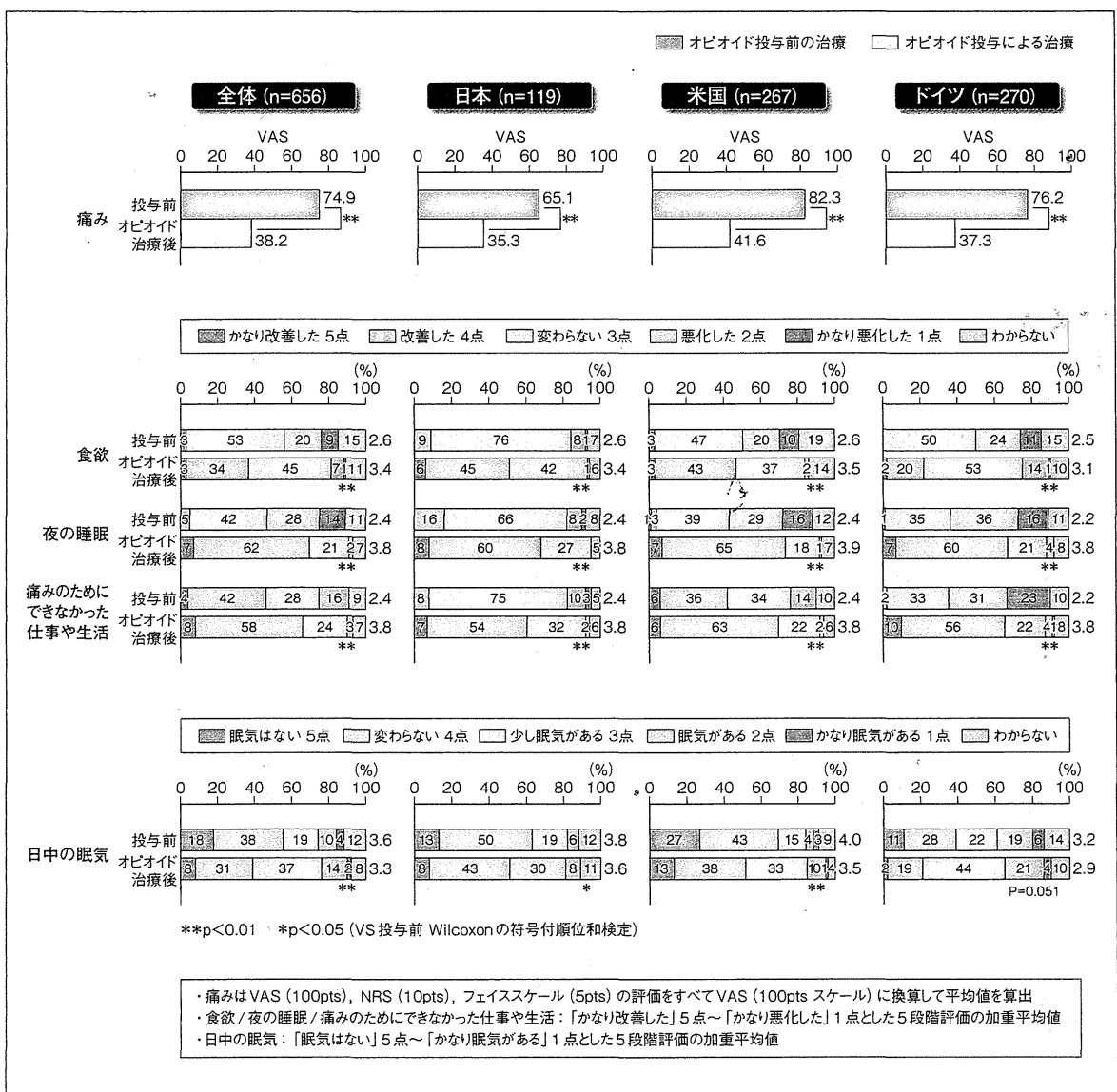


図9 オピオイド鎮痛薬の治療効果 (全症例)

針¹⁹⁾が提案されているものの、オピオイド鎮痛薬の使用ガイドラインはない。

CRPSは、強い痛みやアロディニア、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疾患であり、国際疼痛学会(IASP)からCRPS診療用診断基準^{20, 21)}が示されている。本調査では、第一選択としてNSAIDsの使用は各国ともに少なく、他に日本では神経ブロック、抗うつ薬、理学療法に加え、少ないながらもオピオイド鎮痛薬も使用されていた。米国、ドイツでは、抗うつ薬や理学療法、抗てんかん薬、オピオイド鎮痛薬の使用が多かった。CRPS国際専

門委員会より、リハビリテーションによる機能障害への治療、精神心理学的な治療、疼痛に対する治療を平行して行うことが推奨されていることから²²⁾、欧米では理学療法が第一選択として定着していると示唆された。CRPSの治療に関しては、エビデンスレベルの高い治療法がまだ確立されておらず、日本では診療科によって治療方法に多様性がみられた。現在、厚生労働省CRPS研究班によって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、CRPS判定指標が作成されている^{23, 24)}。

線維筋痛症は、原因不明の全身疼痛の他に過敏性大腸炎、膀胱炎、睡眠障害などの症状を主症状

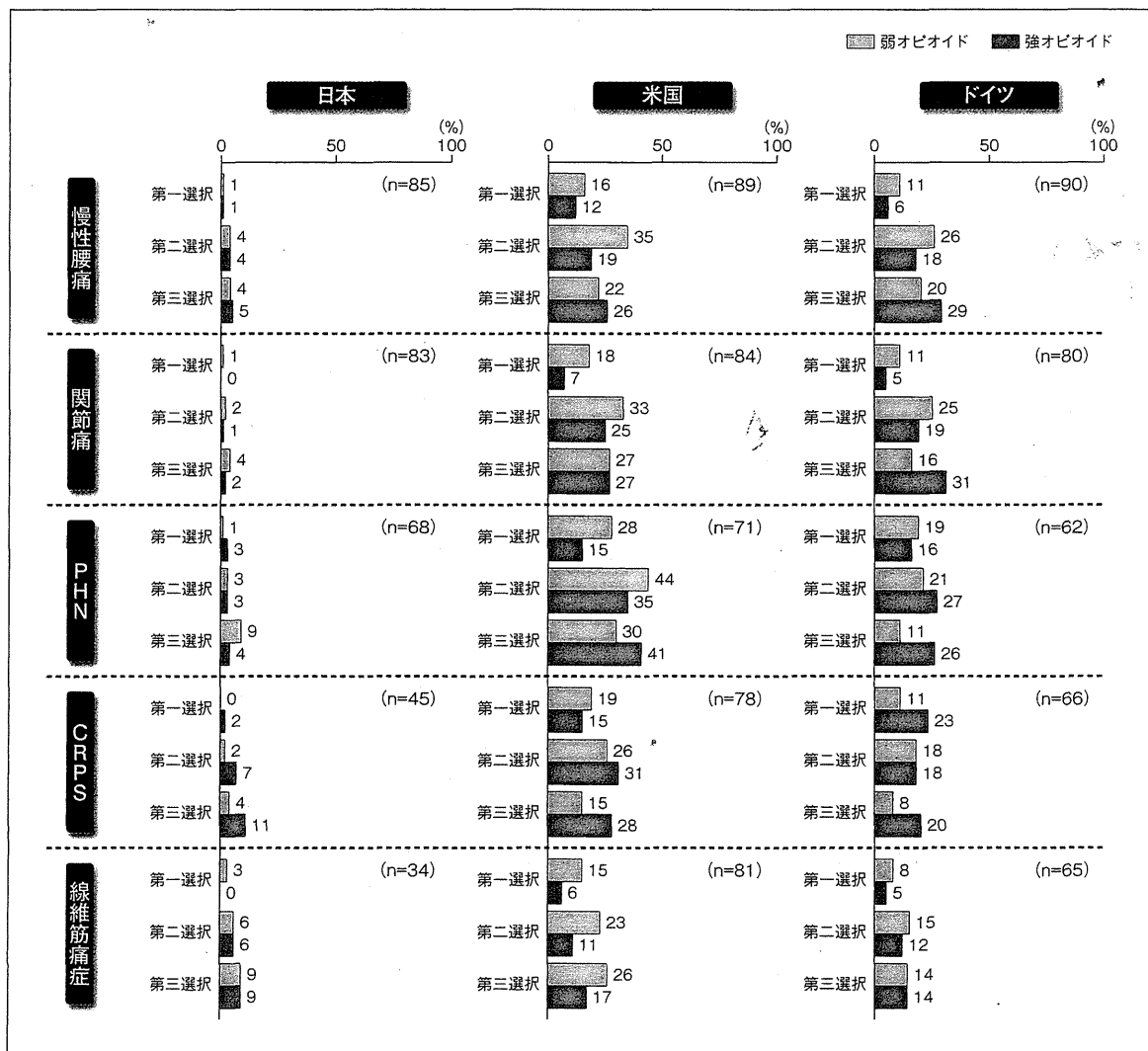


図10 非癌性慢性疼痛における医師のオピオイド鎮痛薬使用状況

とする疾患である。本調査では、日本でステロイド薬の使用が多かった。これは線維筋痛症がRAの関連疾患との認識があるためと考えられた。米国では治療ガイドライン²⁵⁾が発表されており、抗てんかん薬のプレガバリン、抗うつ薬のデュロキセチンが神経障害性疼痛治療薬として使用可能であることから、理学療法とともに多く使用されていたと考えられる。現在、日本においては、日本線維筋痛症学会および厚生労働省研究班員を中心に線維筋痛症ガイドラインの作成が進められている。

これらより、欧米では疾患ごとにガイドラインが作成されているため、それに基づいた治療がなされており、診療科が異なる場合でも治療方針に差がみられないことが示された。それに対し日本では、ガイドラインが十分でないため、治療薬の選択は各診療科で差異がみられたと考えられる。

次に、慢性疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の位置づけについて考察する。欧米では、慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛薬が治療の第二・第三選択として重要な位置づけとなっていることが伺えたが、日本では各疾患ともにほとんどオピオイド鎮痛薬は使用されていなかった。欧米では、非癌性慢性疼痛に対するオピオイド治療のガイドラインが発表されるなど、オピオイドの位置づけや使用方法が明確に示されている。例えば、2009年に米国疼痛学会（APS）が発表したガイドラインでは、患者を慎重に選択しモニターすることを条件に長期的なオピオイド鎮痛薬治療が有効な治療法になるとしている²⁶⁾。また、欧米では、数多くの大規模臨床試験や系統的なレビューにより、オピオイド鎮痛薬の有効性および安全性が報告されている²⁷⁻²⁹⁾。これらにより、オピオイド鎮痛薬が治療の第二・第三選択として使用されていることが考えられた。一方、日本では、医師、患者双方がオピオイド鎮痛薬に対する漠然とした不安や恐怖といった否定的なイメージを抱いていることが多く、また、オピオイド鎮痛薬に対する正しい知識の習得機会がない。現在、日本で慢性疼痛の適応があるオピオイド鎮痛薬には、リン酸コデインと塩酸モルヒネ、塩酸ペチジンしかなく、徐放性オピオイド鎮痛薬は慢性疼痛に対する適応がない。さらに、種類、

剤形が少ないなど、日本でオピオイド鎮痛薬を使用するには制限が多いことが、日本で慢性疼痛に対しオピオイド鎮痛薬が使用されてこなかった原因と考えられる。

現在、日本の学会では、どのような慢性疼痛患者を診断・評価し、どのような手段で、どのようなオピオイド鎮痛薬を、どのように処方するのかについて盛んに議論されている。今後、非癌性慢性疼痛の診断・評価やオピオイド治療のガイドライン作成が待たれる。

結 語

今回、日本、米国、ドイツ3ヵ国における慢性疼痛治療およびオピオイド使用の実態について比較検討したところ、次のことが明らかになった。

- ①各疾患における治療方法には3ヵ国間で差がみられた。特に、理学療法、筋弛緩薬、オピオイド鎮痛薬の使用に差がみられた。
 - ②これらの差は、大規模臨床試験やガイドラインの有無が関与していると示唆された。
 - ③今後は、診療科の垣根を越え、慢性疼痛の的確な診断法とオピオイド鎮痛薬の適正使用を盛り込んだ日本版ガイドラインの必要性が示唆された。
- 本調査が日本における慢性疼痛治療の発展の一助になれば幸いである。

本調査は、ニールセン・カンパニー株式会社およびヤンセンファーマ株式会社の協力により企画・実施された。

文 献

- 1) PAIN IN EUROPE A REPORT, www.painineurope.com
- 2) Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al: Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10: 287-333, 2006
- 3) American Pain Society: Chronic pain in America: Roadblocks to relief. 1999, www.ampainsoc.org
- 4) 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 高木研究室：慢性疼痛患者調査, 2009年1月
- 5) McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW: Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 106: 127-133, 2003
- 6) Pruijboom L, van Dam AC: Chronic pain: a non-use disease. *Med Hypotheses* 68: 506-511, 2007

- 7) Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al: Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24: 10410-10415, 2004
- 8) McBeth J, Symmons DP, Silman AJ, et al: Musculoskeletal pain is associated with a long-term increased risk of cancer and cardiovascular-related mortality. *Rheumatology* 48: 74-77, 2009
- 9) McBeth J, Silman AJ, Macfarlane GJ: Association of widespread body pain with an increased risk of cancer and reduced cancer survival: a prospective, population-based study. *Arthritis Rheum* 48: 1686-1692, 2003
- 10) ICSI: Health care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain, <http://www.icsi.org>
- 11) European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 15: S192-S300, 2006
- 12) Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and cartilage* 15: 981-1000, 2007
- 13) Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guideline. *Osteoarthritis and cartilage* 16: 137-162, 2008
- 14) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 46: 328-346, 2002
- 15) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59: 762-784, 2008
- 16) 越智隆弘, 山本一彦, 龍順之助編: 関節リウマチの診療マニュアル (改訂版) 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン, 財団法人日本リウマチ財団, 2004
- 17) Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al; EFNS Task Force: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 13: 1153-1169, 2006
- 18) Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice parameter: Treatment of postherpetic neuralgia: An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 63: 959-965, 2004
- 19) 日本ペインクリニック学会: 帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛. ペインクリニック治療指針改定第二版, 日本ペインクリニック学会誌別冊号, p21-25, 2006
- 20) Merskey H, Bogduk N (ed): Classification of chronic pain; descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Task Force on Taxonomy, 2nd ed, IASP Press, Seattle, p40-43, 1994
- 21) Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN (ed): CRPS: Current Diagnosis and Therapy. *Progress in Pain Research and Management* 32, IASP Press, Seattle, p45-58, 2005
- 22) Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, et al: An Updated Interdisciplinary Clinical Pathway for CRPS: Report of an Expert Panel. *Pain Pract* 2: 1-16, 2002
- 23) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下節ほか, 厚生労働省CRPS研究班: 本邦のCRPS判定指標
- 24) 眞下節, 柴田政彦編: 複合性局所疼痛症候群 CRPS (Complex regional pain syndrome), 真興交易 医書出版部, p70-78, 2009
- 25) American Pain Society: Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children, 2005
- 26) Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al; American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel: Opioid Treatment Guidelines Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *J Pain* 10: 113-130, 2009
- 27) Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, et al: Opioid for Chronic Low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 18: 1-37, 2007
- 28) Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al: Opioids for Chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 174: 1589-1594, 2006
- 29) Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al: Opioid in Chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 112: 372-380, 2004

CRPS の診断とその対処法

阪上 学* 眞下 節**

はじめに

CRPS (complex regional pain syndrome ; 複合性局所疼痛症候群) は骨折などの外傷や神経損傷後に疼痛が遷延する病態であるが、これまでカウザルギー、RSD (reflex sympathetic dystrophy ; 反射性交感神経性ジストロフィー)、Sudeck 萎縮等のさまざまな名称で呼ばれてきた。また、当初は皮膚温の異常や発汗異常などの症状に交感神経活動が関与すると考えられてきたが、臨床研究が進むにつれ、必ずしも交感神経ブロックが奏効する病態ばかりではないことが明らかとなってきた。そういった意味で RSD という名称は不適切であるという指摘がなされ、1994 年に IASP (国際疼痛学会) の専門委員会で CRPS と命名し直し、同時に神経損傷のない患者をタイプ 1、明らかな神経損傷を認める患者をタイプ 2 とする診断基準が発表された¹⁾。

本邦での CRPS 判定指標作成の試み

IASP で提案された CRPS 判定指標¹⁾は疼痛症状に加え、病期のいずれかに浮腫、発汗異常、皮膚温異常が認められれば CRPS と判定できるため、感度は高いが特異度が低いという問題点があった。そこで 2005 年より厚生労働省の CRPS 研究班において、従来の判定指標を再検証し、

本邦独自の CRPS 判定指標作成が行われた²⁾。多施設臨床研究で CRPS 患者と CRPS 以外の患者の特徴的な症候、すなわち疼痛、感覚障害、発汗異常、皮膚温異常、皮膚色調変化、萎縮、浮腫、関節拘縮、運動障害の有無を自覚的・他覚的所見に分けて評価を行い、解析を行うことで臨床用と研究用の 2 つの CRPS 判定指標を作成した (表 1)²⁾。

CRPS 判定を行う際には、自覚症状と他覚所見に分けて萎縮性変化(皮膚・爪・毛)、関節可動域制限、感覚障害、発汗異常、浮腫症候を判定し、臨床用判定指標では自覚症状と他覚所見共に 2 項目以上、研究用判定指標では 3 項目以上をもって CRPS と判定する。あくまでこの判定指標は「CRPS と分類することを妥当と判断した患者群と四肢の痛みを有する CRPS 以外の患者とを弁別する指標」であり、但し書きをよく理解して運用することが必要である。

CRPS 判定指標と労災認定基準との比較

外傷後の CRPS 症状に対する補償の算定基準は、労災の RSD 認定基準³⁾である①関節拘縮、②骨の萎縮、③皮膚の変化(皮膚温の変化、皮膚の萎縮)という慢性期の主要な 3 つの症状が健側と比較して明らかに認められる場合に認定され、前述の CRPS 判定指標と明らかに異なっている点に注意が必要である。そのため、医療者が CRPS という診断名を付けても労災の RSD 認定基準に満たない場合が起こりうる。CRPS か否かということと、患者の損失の程度とは必ずしも関連するとは限らない。CRPS 判定指標はあくまで CRPS 症状を早期発見し、疼痛治療専門医へ紹介するためのツールの 1 つであり、患者の機能障害を評価する基準とは異なる。

Diagnosis and Therapeutic Strategy for Complex Regional Pain Syndrome

*Gaku Sakaue, **Takashi Mashimo : Department of Anesthesiology and Intensive Care, Osaka University Graduate School of Medicine

*大阪大学大学院医学系研究科助教 (麻酔集中治療医学), **教授

表1 CRPS 判定指標

<p>A 病気のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち2項目以上該当すること(臨床用). 病気のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち3項目以上該当すること(研究用). ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 関節可動域制限 3. 持続性ないしは不釣り合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み(患者が自発的に述べる)、知覚過敏 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫 	<p>B 診察時において、以下の他覚所見の項目を2項目以上該当すること(臨床用). 診察時において、以下の他覚所見の項目を3項目以上該当すること(研究用).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 関節可動域制限 3. アロディニア(触刺激ないしは熱刺激による)ないしは痛覚過敏(ピンプリック) 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫
---	--

※但し書き1

1994年のIASP(国際疼痛学会)のCRPS診断基準を満たし、複数の専門医がCRPSと分類することを妥当と判断した患者群と四肢の痛みを有するCRPS以外の患者とを弁別する指標である。臨床用判定指標を用いることにより感度82.6%、特異度78.8%で判定でき、研究用判定指標により感度59%、特異度91.8%で判定できる。

※但し書き2

臨床用判定指標は、治療方針の決定、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成した。治療法の有効性の評価など、均一な患者群を対象とすることが望まれる場合には、研究用判定指標を採用されたい。外傷歴がある患者の遷延する症状がCRPSによるものであるかを判断する状況(補償や訴訟など)で使用すべきでない。また、重症度・後遺障害の有無の判定指標ではない。

(柴田政彦他: *Clin Neurosci* 2009; 27: 528-529より引用)

CRPS 治療について

神経障害性疼痛疾患治療薬として、アミトリプチリンなどの抗うつ薬、クロナゼパムやガバペンチンなどの抗けいれん薬の有効性が確認されている⁴⁾。しかしながら、CRPSを対象とした場合、均質な患者群での研究が難しいこと、各文献での治療方法やアウトカム指標が異なることなどの問題点があるために結論を導くことが難しく、エビデンスレベルの高い治療薬は現状では報告数が限られている。研究デザインの質の高い文献報告が増えればエビデンスレベルも上がると思われる。したがって現状では、患者の病態に応じて副作用などを考慮しながら、神経障害性疼痛治療薬に加え、交感神経ブロックや局所静脈内ブロックなどの神経ブロック療法、脊髄刺激療法を適宜組み合わせ提供していくことが必要である。

また、四肢機能の改善に主眼を置いた理学療法を組み合わせたことや、心理社会的背景を考慮し治療へのポジティブな動機付けを行うこと⁵⁾が大切である。早期より患者の症状を多角的に評価し、治療方針の決定、治療効果の判定という3段階の計画を立てるべきである。そのためには医療チームで治療方針、治療目標を共有し、できるだけ早い段階で患者が症状をセルフコントロールできる状態へと導くことが成功への近道である。

文献

- 1) 柴田政彦他: 末梢神経 2004; 15: 34-38.
- 2) 柴田政彦他: *Clin Neurosci* 2009; 27: 528-529.
- 3) 厚生労働省労働基準局: 神経系統の機能又は精神の障害に関する障害等級認定基準について, 平成15年8月.
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/08/h0808-3.html>
- 4) Finnerup NB, et al: *Pain* 2005; 118: 289-305.
- 5) Stanton-Hicks MD, et al: *Pain Pract* 2002; 2: 1-16.

Q3

神経障害性疼痛の発生機序

回答：大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学講座
麻酔・集中治療医学

井上潤一、真下 節

point

- 神経障害性疼痛は様々な機序のもと生じる。そのため、多彩な臨床像を呈し、難治性である。
- 末梢神経の異所性興奮やそれに起因しての中枢での感作が関与するのみでなく、情動的な側面も関与する。
- 近年、様々な機序が解明されてきたが、まだまだ未解明の分野も多く、今後の研究の成果が待たれる。

Q 神経障害性疼痛とは、どのような痛みですか？

A 神経障害性疼痛とは IASP (International Association for the Study of Pain) においては「Pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system」と定義されています¹⁾。つまりは、体性感覚系の損傷や疾患によって、直接引き起こされる疼痛ということ

になります。例えば、帯状疱疹の後に生じる痛み（帯状疱疹後神経痛）や、身体の一部を切断した後に生じる痛み（幻肢痛）や、糖尿病などによって生じる神経障害によるものなどが挙げられます（表 1）。これらは、いずれも多彩な症状を示します。これらの痛みは、NSAIDs などの一般的な鎮痛薬がなかなか奏

表 1 神経障害性疼痛の種類

中枢性神経障害性疼痛	末梢性神経障害性疼痛
<ul style="list-style-type: none"> ・視床痛 ・脊髄損傷後疼痛 ・多発性硬化症 ・てんかん ・その他 	<ul style="list-style-type: none"> ・幻肢痛 ・腕神経叢引き抜き損傷後痛 ・帯状疱疹後神経痛 ・三叉神経痛、舌咽神経痛 ・術後瘢痕性疼痛 ・CRPS II (カウザルギー) ・腰下肢痛に伴う神経障害性疼痛 ・糖尿病性ニューロパチー ・抗がん剤性ニューロパチー ・HIV 性ニューロパチー ・アミロイドーシス ・その他

効しないということが多々見受けられます。そのため、治療に難渋することが多く、それ

ゆえに、慢性疼痛に移行しやすいということもあります。

Q 神経障害性疼痛は、どのような症状が現れますか？

A 現在、神経障害性疼痛に関しては、種々の機序が関与しています。そのため、非常に多彩な臨床症状を示します。代表的なものとしては、allodynia・hyperalgesia・dysesthesia などがあります(表2)²⁾。また、どのような痛みが患者に生じているかを知るために、マギル疼痛質問票(The McGill Pain

Questionnaire)というものがあります。痛みなどの性質によって20もの分類に分けられ、それぞれにおいて強度に合わせて、痛みを表す言葉が並べられています(表3)³⁾。これだけの疼痛を表す言葉が存在するということは、それだけ様々な症状が患者に生じ、悩ませているという一つの証だと考えられます。

表2 痛みの用語

- allodynia (アロディニア)：通常、痛みを感じない刺激によって生じる痛み
- analgesia (痛覚消失)：通常、痛みをきたすような刺激に対して痛みを感じない状態
- dysesthesia (ジセステジア)：自発性の、あるいは誘発されて生じる不快な異常感覚
- hyperalgesia (痛覚過敏)：通常、痛みを惹起するような刺激に対して痛みの反応が亢進した状態
- hyperesthesia (感覚過敏)：特別の感覚を問わず、刺激に対する感受性が亢進した状態
- hyperpathia (異常痛症)：特に繰返す刺激や、閾値上昇など、刺激に対する異常な疼痛反応によって特徴づけられる痛みの症候群
- hypoalgesia (痛覚鈍麻)：通常では痛みを生じる刺激に対して反応が低下した状態
- hypoesthesia (感覚鈍麻)：刺激に対する感受性の低下、特殊な感覚を除く
- paresthesia (パレステジア)：自発的なあるいは誘発性の異常な感覚、不快を伴わない

(文献2より引用)

メモ1

●神経障害性疼痛スクリーニング質問票

神経障害性疼痛は多彩な症状を示すため、侵害受容性疼痛や心因性疼痛との鑑別が困難です。その結果、適切な治療が受けられない患者が存在します。そのため、欧米においては、種々のスクリーニングのための質問票が存在します。わが国においては、現在、疼痛の性質からスクリーニングできる質問票が開発されたところ⁴⁾です。

表3 痛みを表す言葉

1	flickering	ちらちらする	11	tiring	うんざりした
	quivering	ぶるぶる震えるような		exhausting	げんなりした
	pulsing	ずきずきする		12	sickening
throbbing	ずきんずきんする	suffocating	息苦しい		
2	beating	どきんどきんする	13	fearful	こわいような
	pounding	がんがんする		frightful	すさまじい
3	pricking	ちくりとする	14	terrifying	ぞっとするような
	boring	千枚通しで押し込まれるような		punishing	いためつけられるような
4	drilling	ドリルでもみ込まれるような	15		grueling
	stabbing	刃物で突き刺されるような		cruel	残酷な
5	lancinating	槍で突き抜かれるような	16	vicious	残忍な
	sharp	鋭い		killing	死ぬほどつらい
6	cutting	切り裂かれるような	17	wretched	ひどく惨めな
	lacerating	引き裂かれるような		blinding	わけのわからない
7	pinching	つねられたような	18	annoying	いらいらさせる
	pressing	圧迫されるような		troublesome	やっかいな
8	gnawing	かじり続けられるような	19		miserable
	cramping	ひきつるような		intense	激しい
9	crushing	押しつぶされるような	20	unbearable	耐えられないような
	tugging	ぐいっと引っ張られるような		spreading	ひろがっていく (幅)
10	pulling	引っ張られるような	radiating		ひろがっていく (線)
	wrenching	ねじ切られるような		penetrating	貫くような
11	hot	熱い	piercing	突き通すような	
	burning	灼けるような		tight	窮屈な
12	scalding	やけどしたような	numb		しびれたような
	searing	こげるような		drawing	引き寄せられるような
13	tingling	ひりひりする	squeezing	しぼられるような	
	itchy	むずがゆい		tearing	ひきちぎられるような
14	smarting	ずきっとする	19	cool	ひんやりした
	stinging	蜂に刺されたような		cold	冷たい
15	dull	じわっとした	freezing	凍るような	
	sore	腫れたような		nagging	しつこい
16	hurting	傷のついたような	nauseating		むかつくような
	aching	うずくような		agonizing	苦しみもだえるような
17	heavy	重苦しい	dreadful	ひどく恐ろしい	
	tender	さわられると痛い		torturing	拷問にかけられているような
18	taut	突っ張った	20		
	rasping	いらいらする			
19	splitting	割れるような			

マギル疼痛質問票 (The McGill Pain Questionnaire) は痛みを評価する質問票である。20の群に分けられ、それぞれ同じ性質の言葉が程度の軽いものから並べられ点数がつけられている。この群は、痛みの感覚的な言葉 (1~10群)、感情的な言葉 (11~15群)、全体の主観的な痛みの強さ (16群)、いろいろな性質の言葉 (17~20群) に大別されている。この中から選択し、痛みの強さ・感覚・感情面を個別に評価できる。

(文献3より引用)

Q

どのような神経が痛みに関連しているのでしょうか？

A 末梢に加えられた侵害刺激は A δ 線維と C 線維を通じて脊髄後角に伝えられます。また、触覚・圧刺激は A β 線維を通じて伝達されます。脊髄灰白質は形態的に 10 層に分けられ (Rexed の分類), 脊髄後角では第 I 層から第 VI 層に分けられます。侵害性刺激に反応する特異的侵害受容ニューロンは I, II 層に, 弱い機械的刺激にも反応する広作動域ニューロンは I, II, V 層に存在します。

A δ 線維は I, V 層に, C 線維は II 層の介在ニューロンを経由し, I, V 層に入力します。脊髄後角に伝えられた刺激は, 脊髄前索路を経由し視床へと伝えられます。その間に外側受容系と内側受容系に分かれます。外側受容系は対側脊髄の I, V 層からの投射を受け, 腹側基底核を経由して一次体性感覚野・二次体性感覚野に伝えます。内側受容系は, 脊髄深部にある VI, VII, VIII 層からの投射を受け, 中

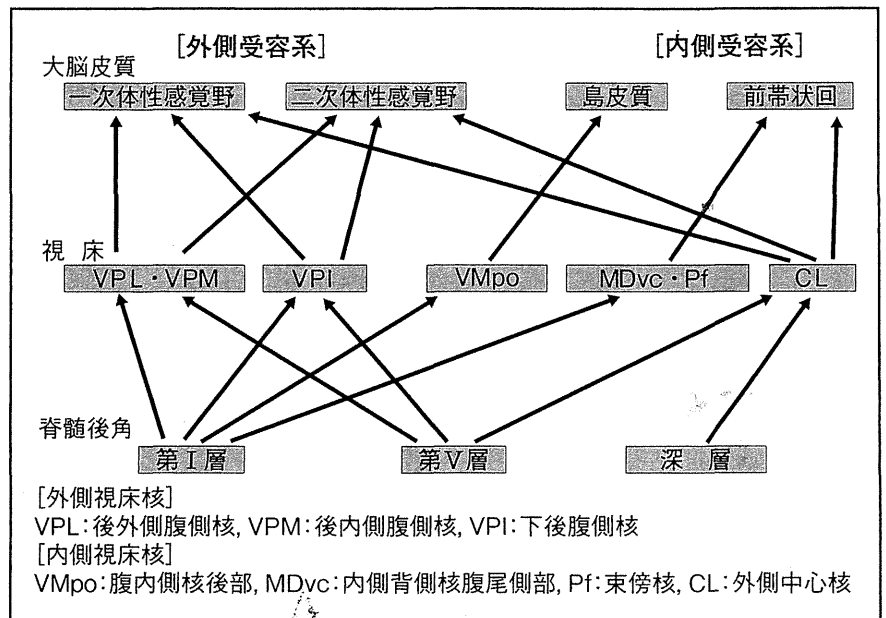


図1 疼痛の伝導路 (文献5を参照して作成)

表4 疼痛関連脳活動の役割分担 (痛みの3成分と運動成分)

<p>1. 感覚・弁別成分 (sensory-discriminative component) 〈外側侵害受容系 (lateral nociceptive system)〉 外側視床 一次体性感覚野 二次体性感覚野 島皮質</p> <p>2. 情動・動機成分 (affective-motivational component) 〈内側侵害受容系 (medial nociceptive system)〉 内側視床 前帯状回 前頭皮質</p>	<p>3. 認知・評価成分 (cognitive-evaluative component) 〈内側侵害受容系 (medial nociceptive system)〉 前帯状回 前頭皮質</p> <p>4. 運動成分 (motor component) 〈運動にかかわる脳部位 (motor-related areas)〉 補足運動野 運動前野 大脳基底核 小脳 前帯状回 前頭皮質</p>
---	--

(文献6を参照して作成)

心外側路を經由して大脳辺縁・前脳系に伝えます。

一般に前者においては、哺乳類以降でよく発達し、痛みの部位と強度の認知に関与します。後者においては痛みの情動としての認知に関与します。図1にて、内側受容系・外側受容系における痛覚の伝導路を示します⁵⁾。

従来は、視床や一次体性感覚野において疼痛を認知していると考えられていました。近年の脳機能イメージング研究の発展により、脳内の様々な部位において、同時に疼痛の認

知に関わっているということがわかりました。これらには、一次体性感覚野・二次体性感覚野・島皮質・前帯状回・前頭皮質などがあり、総じて pain matrix と称されます。これらの部位にて痛みの3要素(メモ2)を担い、それらが互いに協調し、痛みが主観的な体験として成立すると考えられています(表4)⁶⁾。

末梢であれ中枢であれ、これらの感覚神経経路のいずれかの部位にて障害が生じると、神経障害性疼痛が生じることになります。

メモ2

●痛みの3要素

痛みは単なる感覚ではなく、感覚・弁別要素(痛みの部位・強さ・性質)、情動・動機要素(痛みの不快感・嫌悪感)、認知・評価要素(痛みの評価)の3要素が混合した、複雑な主観的経験です。近年、脳機能イメージング研究が進むにつれ、脳内にてそれぞれを担う部位が同定されてきています。

Q

末梢神経では、どのような変化が起こっているのでしょうか？

A

傷害された組織に炎症が生じます。そのため、マクロファージの活性化などが生じサイトカインがさらに放出されます。これらの炎症性物質の関与により、神経成長因子(nerve growth factor: NGF)がつくられます。また、傷害された神経の後根神経節や、神経断端での神経腫に異所性の興奮が生じます。このような異所性の興奮が続くと、傷害を受けていない近傍のC線維にも異所性の興奮が認められます。さらにNGFの働きにより、傷害を受けた神経上においてNaチャンネルの活性化・増加が生じます。異所性の興奮とNaチャンネルの活性化により、脱分極閾値が下がります。さらに傷害を受けた神経上に α アドレナリン受容体の発現が異所性に認

められ、ノルアドレナリンの感受性が増加します。Kチャンネルも抑制を受け、神経細胞膜の興奮性が上がります。これら異所性のチャンネルや受容体の発現により、神経線維の間に化学的短絡が生じます。

末梢神経障害により産生されるリゾホスファチジン酸が、脂質メディエータとして作用します。このことが、脊髄後根神経の脱髓をひき起こし、隣接する無髓神経との間に電氣的短絡をひき起こします。さらに、脊髄後角にてA β 線維由来の異常突起進展を誘導します。

通常、脊髄後角第III層に終わるA β 神経線維の脊髄後角第II層への侵入も生じます。

また、脊髄後根神経節においては、交感神

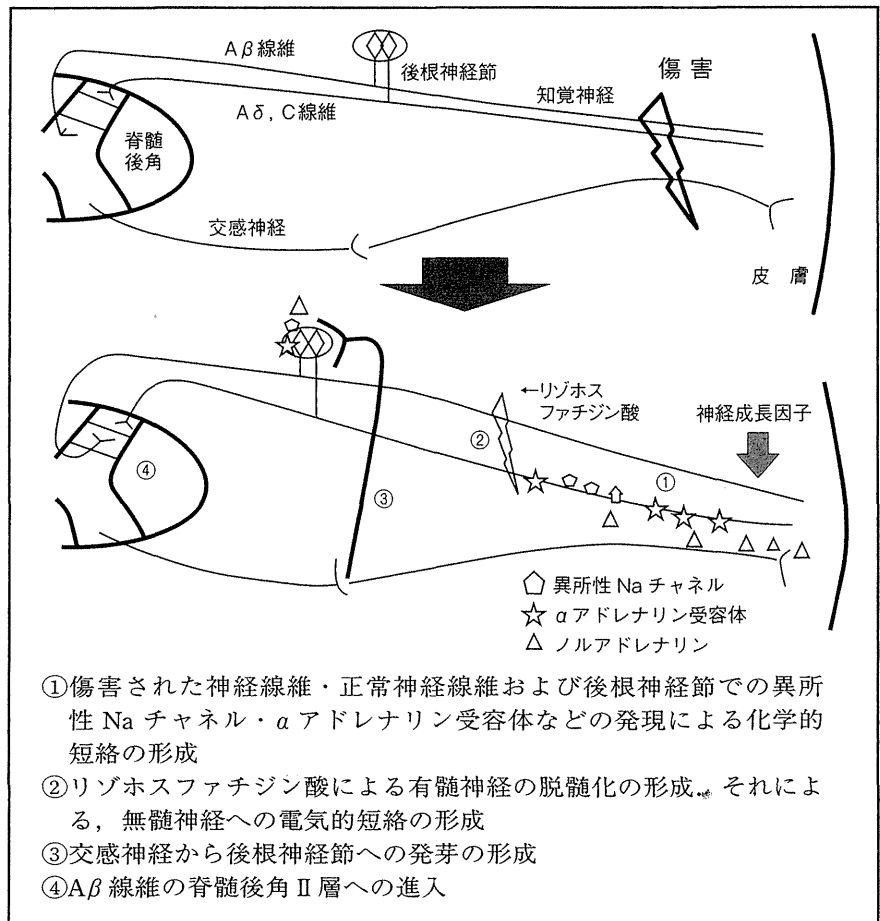


図 2 神経障害性疼痛発症時の末梢神経における変化 (文献 7 を参照して作成)

神経線維の発芽を認め、後根神経節を交感神経線維がバスケット上に分枝を出します。加えてノルアドレナリンへの感受性が増加します。

これらの変化が生じることにより、アロディニアや、自発痛、交感神経により増強される痛みが生じる原因となると考えられています (図 2)⁷⁾。

メモ 3

●TRP イオンチャネル

侵害刺激を受容する陽イオンチャネルのいくつかは TRP (transient receptor potential) スーパーファミリーに属します。これらは 6 回膜貫通領域をもち、Ca イオン透過性の高いチャネルです。このうち、TRPV1、TRPV2、TRPM8、TRPA1 は痛覚に関与することがわかっており、特異的な温度感受性を有します。特に TRPV1、TRPA1 は侵害受容刺激に関与していることが明らかになり、中枢神経系の感作にも大きく関与します。そのため、痛みのメカニズムを明らかにするため、今後さらなる解明が望まれます。

メモ4

●ATP 受容体

イオンチャネル型受容体 (P2X) と G 蛋白質共役型受容体 (P2Y) に大きく分けられ、それぞれ、サブタイプが 7 種類と 8 種類に分けられます。細胞外 ATP が感覚細胞の P2X 受容体に作用し、痛みを多彩に修飾します。結果、P2X は末梢での痛みの受容のみでなく、末梢における痛覚の感作にも影響します。さらに、脊髄後角においてもグルタミン酸やサブスタンス P を放出し、中枢にて痛覚の感作に関与します。さらに脊髄内のミクログリア細胞において、神経損傷時に P2X₄ の増加が起こります。結果、ミクログリアより脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) が放出され、抑制系に働く GABA が逆に興奮性物質として働き、神経障害性疼痛が生じます。

●NMDA 受容体

中枢神経系、特に脊髄での興奮性増大には、グルタミン酸などの興奮性アミノ酸が大きく関与しています。その中でも、NMDA 受容体の活性化が大きな役割を果たしています。脊髄後角にての感作のみならず、上位中枢 (帯状回など) においても大きく影響しています。帯状回レベルにおいてのアストロサイトの活性化をひき起こします。その結果、痛みが「記憶」として脊髄・脳において影響を及ぼします。

●リゾホスファチジン酸 (LPA)

組織傷害時に産生される脂質メディエータであり、G 蛋白質と共役します。LPA は脊髄後角において、有髄神経の脱髄をひき起こします。このため、他の神経との電氣的短絡 (エファプス) や異常突起伸展 (スプラウティング) を誘発します。結果、前者により疼痛刺激の拡散が、後者により痛覚刺激の異常入力が起こります。そのため、神経障害性疼痛が生じます。

Q 中枢においては、どのような変化が起こるのでしょうか？

A 脊髄後角での脱分極の進行によるアミノ酸や神経ペプチドの放出は二次性ニューロンの変化をもたらします。NMDA 受容体発現による、脊髄二次ニューロンの過敏化をひき起こします。また、下行性疼痛抑制系の破綻・機能不全も生じます。オピオイド受容体や、GABA 作動性ニューロンの減少も生じます。

末梢での侵害刺激による異所性興奮が持続することにより、その中枢側にて感作が起こります。感作は脊髄後角、視床、大脳皮質感

覚野においても起こります。組織損傷、侵害刺激、繰返される C 線維への刺激によって脊髄後角細胞活動の亢進が認められ、刺激が終了しても、数秒から数分間電気刺激が続く「wind-up」という現象が生じます。その結果、脊髄後角において、脊髄後角でのシナプスの短絡の増加や、感受性の増強、痛覚受容野の拡大をひき起こします。

神経障害により、ミクログリア細胞の ATP 受容体が活性化を起こします。このことによりミクログリア細胞は活性化し、中枢神