

図7 視覚入力と体性感覚入力を用いた上肢リハビリテーション支援ロボットスーツ

(文献 51 より許可を得て掲載)

右上肢(健肢)にセンサースーツを着用し,左上肢(患肢)に人工筋肉とワイヤーで構成される駆動スーツを装着する。左下は人工筋肉を駆動させるための空気圧調整器。右上肢を運動すると,受動的に左上肢も右上肢の運動を遂行する(アクティブリンク社との共同開発)。

報は幻肢の体性感覚情報としても大脳へとフィードバックされる⁴¹⁾ことから,ロボットスーツによる患肢の運動によって幻肢からの体性感覚情報が入力されること,③ロボットスーツによる患肢運動は受動的な運動ではあるが,理学/作業療法士による受動運動とは異なり,患肢に対する運動企図に連続したS1/M1の神経活動が惹起されるためより強力に患肢体部位領域の賦活化が起こること,の3点が期待できる。したがって,われわれがこれまで行ってきた神経リハビリテーション(鏡療法)よりもさらに強力に知覚-運動協応を再統合できるものと考えている。実際,健常者を対象とした心理物理研究ではこのスーツを用いることによって体性感覚機能の向上が得られた⁴²⁾。今後の臨床的有用性の確認に加え,脳機能画像研究による傍証を得たいと考えている。

V おわりに

幻肢と幻肢痛はひとまとめに議論されることが多いが,幻肢があっても痛みを知覚しない患者も少なからずいる。幻肢の発症機序として提唱されたneuromatrix理論⁴³⁾(自己の身体を認識する機構が中枢神経系にあり,身体に欠

損が起きてもその認識機構が存在するために幻肢感覚・幻肢痛が出現するという仮説)は幻肢を説明するには都合がよく魅力的な説であるが,なぜ幻肢に痛みを伴うのか?(なぜ幻肢痛が発症するのか?)は十分に説明できていない。幻肢痛の発症機序として述べられることが多いS1での機能再構築は,慢性腰痛などの他の難治性疼痛⁴⁴⁻⁴⁶⁾でも同様の変化が報告されており,病的痛みの発症機序の1つとして幻肢“痛”を説明することはできるが,幻肢“痛”に特異的な変化ではない。

これまでわれわれは,病的疼痛と視覚がクロスモデル(感覚相互作用)な関係を持つことを明らかにしてきた^{47,48)}ので,鏡療法など視覚情報の修飾に対する患者の反応から得られる知見が幻肢および幻肢痛の発症機序解明に繋がるのではないかと期待している。

謝辞 われわれの臨床経験に貴重なご助言をくださった, Dr. Candy S McCabe, The Royal National Hospital for Rheumatic Disease (UK), 大阪市立大学文学研究科 太城敬良元教授, 川崎医療福祉大学感覚矯正学科 岩村吉晃教授, 大阪大学医学部附属病院疼痛医療センター(麻酔科) 眞下 節教授, 柴田政彦教授, 神戸大学文学研究科 喜多伸一准教授, アクティブリンク社 藤本弘道氏に深謝いたします。本稿の執筆にあたって日本学術振興会科学研究費(基盤C:18591702)とNEDO若手研究グラント(08C46216)の助成を得た。

本稿の内容は第42回日本ペインクリニック学会(2008年7月,福岡)で発表した。本稿は文献49-53の内容と一部重複するが各出版元から転載の許諾を得た。

文 献

- 1) Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, et al. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation pain. *Pain* 1985; 21: 267-78.
- 2) Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 873-81.
- 3) Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, et al. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 2001; 21: 3609-18.
- 4) Saitoh Y, Shibata M, Sanada Y, et al. Motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet* 1999; 353: 212.
- 5) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive

- transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006; 122: 22–7.
- 6) Davis KD, Kiss ZHT, Luo L, et al. Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 1998; 391: 385–7.
 - 7) Yamamoto Y, Katayama Y, Obuchi T, et al. Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84: 180–3.
 - 8) Gandevia SC, Phegan CM. Perceptual distortions of the human body image produced by local anesthesia, pain and cutaneous stimulation. *J Physiol* 1999; 514: 609–16.
 - 9) Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, et al. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand–perception. *Eur J Pain* 2009 (in press).
 - 10) Gross D. Contralateral local anesthesia in stump, phantom and post–traumatic pain. *Reg Anaesth* 1984; 7: 65–73.
 - 11) Karkin–Tais A, Muftic M, Suljevic S, et al. 13–year study of pain in phantom limbs of amputees–victims of war in Sarajevo (period 1992–2005, Proceedings of Pain in Europe V).
 - 12) Roux FE, Ibarrola D, Lazorthes Y, et al. Virtual movements activate primary sensorimotor areas in amputees: report of three cases. *Neurosurgery* 2001; 49: 736–42.
 - 13) Willoch F, Rosen G, Tölle TR, et al. Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann Neurol* 2000; 48: 842–9.
 - 14) Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 417–24.
 - 15) Petrovic P, Ingvar M. Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain* 2002; 95: 1–5.
 - 16) Swinnen SP, Wenderoth N. Two hands, one brain: cognitive neuroscience of bimanual skill. *Trend Cogn Sci* 2004; 8: 18–25.
 - 17) Franz EA, Ramachandran VS. Bimanual coupling in amputees with phantom limbs. *Nat Neurosci* 1998; 1: 443–4.
 - 18) Nico D, Daprati E, Rigal F, et al. Left and right hand recognition in upper limb amputees. *Brain* 2004; 127: 120–32.
 - 19) Jeannerod M. The mechanism of self–recognition in humans. *Behav Brain Res* 2003; 142: 1–15.
 - 20) Botvinick M, Cohen J. Rubber hands ‘feel’ touch that eyes see. *Nature* 1998; 391: 756.
 - 21) Botvinick M. Neuroscience. Probing the neural basis of body ownership. *Science* 2004; 305: 782–3.
 - 22) McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, et al. Simulating sensory–motor incongruence in healthy volunteers. implications for a cortical model of pain. *Rheumatology* 2005; 44: 509–16.
 - 23) Harris AJ. Cortical origin of pathological pain. *Lancet* 1999; 354: 1464–6.
 - 24) McCabe CS, Blake DR. Evidence for a mismatch between the brain's movement control system and sensory system as an explanation for some pain–related disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 104–8.
 - 25) Rizzolatti G, Luppino G. The cortical motor system. *Neuron* 2001; 31: 889–901.
 - 26) Murata A, Ishida H. Representation of bodily self in the multimodal parieto–premotor network. In: Funahashi S, editor. *Representation and Brain*. London, Springer, 2007, pp151–76.
 - 27) Brugger P, Kollias SS, Müri RM, et al. Beyond re–membering: phantom sensations of congenitally absent limbs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6167–72.
 - 28) Ramachandran VS, Rogers–Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb. *Nature* 1995; 377: 489–90.
 - 29) 住谷昌彦, 林 行雄, 上林卓彦, 他. 末梢性求心路遮断性疼痛に対する鏡療法の有用性 (第一報). 幻肢痛 2 例. 日本ペインクリニック学会誌 2006; 13: 419–22.
 - 30) Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 2129–34.
 - 31) Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Eng J Med* 2007; 357: 2206–7.
 - 32) Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, et al. Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. *Rheumatology* 2008; 47: 1038–43.
 - 33) Sherrington CS. On the proprioceptive system, especially in its reflex aspects. *Brain* 1906; 29: 467–82.
 - 34) Burke D, Gandevia SC, Macefield G. Responses to passive movement of receptors in joint, skin and muscle of the human hand. *J Physiol (Lond)* 1988; 402: 347–61.
 - 35) Macefield G, Gandevia SC, Burke D. Perceptual responses to microstimulation of single afferents innervating joints, muscles and skin of the human hand. *J Physiol (Lond)* 1990; 429: 113–29.
 - 36) Weiss T, Miltner WHR, Adler T, et al. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis–induced increased use of an amputation stump in humans. *Neurosci Lett* 1999; 272: 131–4.
 - 37) MacIver K, Lloyd DM, Kelly S, et al. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain* 2008; 131: 2181–91.
 - 38) Tsao PJW, Chan BL, Witt R, et al. A randomized sham–controlled trial of mirror therapy for lower limb phantom pain demonstrates efficacy of mirror therapy. *Eur J Pain* 2007; 11: S206–7.
 - 39) 植田慶輔, 他. パワーアシストスーツの技術を応用した脳卒中片まひ患者用上肢練習支援ロボットの開発. 福祉工学シンポジウム講演論文集 2006; 250–3.
 - 40) 藤本弘道. まひ側に健側の動作方向を教示する上肢トレーニング支援スーツ. 老年精神医学雑誌 2008; 19: 300–5.
 - 41) Mercier C, Reilly KT, Vargas CD, et al. Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees. *Brain* 2006; 129: 2202–10.
 - 42) 石橋和也, 浦久保 豊, 高杉勇樹, 他. 対側上肢の動作に基づく触運動感覚の機能向上. 理学療法 (投稿中)
 - 43) Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 1990; 13: 88–92.

- 44) Flor H. The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27: 215–27.
- 45) Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, et al. Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res* 2004; 55: 115–9.
- 46) Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, et al. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1707–15.
- 47) Sumitani M, Rossetti Y, Shibata M, et al. Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain. *Neurology* 2007; 68: 128–33.
- 48) Sumitani M, Shibata M, Iwakura T, et al. Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology* 2007; 68: 152–4.
- 49) 住谷昌彦, 宮内 哲, 山田芳嗣. 幻肢痛の鏡療法: 幻肢痛の性質と中枢性機序. *ペインクリニック* 2008; 29: 1117–23.
- 50) 住谷昌彦, 宮内 哲, 山田芳嗣, 他. サイボーグ医療: ファントムペインの解明と回復. *計測と制御* 2008; 47: 775–9.
- 51) 住谷昌彦, 宮内 哲, 山田芳嗣. 神経障害性疼痛と鏡療法: 脳内機序解明に向けて. *臨床麻酔* 2008; 32: 1623–9.
- 52) 住谷昌彦, 宮内 哲, 四津有人, 他. 高次神経機能に視点を置いた難治性疼痛に対する神経リハビリテーション. *理学療法* 2009; 26: 649–54.
- 53) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣, 他. 幻肢痛の脳内メカニズム. *実験医学* 2008; 26: 2149–52.

Phantom limb pain: future prospects

Masahiko SUMITANI*¹, Satoru MIYAUCHI*², Lynn MAEDA*^{3,4}, Arito YOZU*^{5,6}, Yuko OTAKE*⁵, Yoshitsugu YAMADA*¹

*¹ Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

*² Kobe Advanced ICT Research Center, National Institute of Information and Communications Technology

*³ Center for Pain Management, Osaka University Medical Hospital

*⁴ Department of Anesthesia, Nishinomiya Municipal Central Hospital

*⁵ Department of Rehabilitation Medicine, The Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

*⁶ The Japan Society for the Promotion of Science

Following amputation or lesion in somatosensory pathways, phantom limb pain (PLP) often occurs. Evidence has accumulated that PLP might be a phenomenon of the CNS that is related to plastic changes at several levels of the neuraxis and especially the cortex. Here, we discuss four topics about PLP. First, an intimate relationship between PLP and somatotopy in the primary somatosensory (S1) and motor (M1) cortices; second, using the intact hand for sub-objective assessment of phantom limb perception; third, analgesic effect of mirror visual feedback treatment on PLP and its supraspinal mechanism; and fourth, future therapeutic approach for PLP and other neuropathic pain conditions, being developed by robot engineering. In the present report, we suggest an important role of sensorimotor integration for treating PLP, which has strong potential to induce reorganization of somatotopy in S1 and M1.

Keywords: phantom limb pain, mirror visual feedback, sensorimotor loop

Journal of Japan Society of Pain Clinicians (JSPC) Vol.17 No.1, 2010

神経障害性疼痛の 高次認知機能障害と 視野偏位プリズム順応療法

Neuropathic Pain-related Higher Cognitive Impairments and Prism Adaptation Treatment of Neuropathic Pain

東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

住谷昌彦^{I)}

山田芳嗣^{II)}

独立行政法人情報通信研究機構神戸研究所未来ICT研究センター

宮内 哲^{III)}

ヒトの感覚系は環境と自己身体を知覚するためのツールとして存在し、各種感覚情報を元に運動系が作動する。運動系が作動すると再び感覚情報が入力され、感覚系と運動系は常に情報交換を行っている。これを知覚-運動ループと呼ぶ。知覚-運動ループの破綻は病的疼痛の発症基盤となっていることが示唆されている。本稿では、CRPS患者の高次認知機能の障害として視空間認知機能評価および運動機能評価から知覚-運動ループの障害、特に体性感覚情報と視覚情報の統合の障害を示し、それを利用した視野偏位プリズム順応療法の脳内作用機序について概説する。

はじめに

神経障害性疼痛は、2008年国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain : IASP) によって“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”と定義され、その臨床診断ガイドも提唱された^{1,2)}。

複合性局所疼痛症候群 (Complex Regional Pain Syndrome : CRPS) はこれまで神経障害性疼痛の範疇

で扱われることが多かったが、1994年のIASPにおけるCRPSの診断基準³⁾にあるように、CRPS type 1は明確な神経障害を伴わないので、2008年神経障害性疼痛の定義¹⁾に照らし合わせると神経障害性疼痛には含まれないことになる。一方、CRPS type 2は明確な神経障害があることがIASP診断基準³⁾に規定されているとおり神経障害性疼痛に含まれる。ただし、最近ではCRPS type 1のなかにも皮膚生検によって神経障害が確定される症例⁴⁾

I) Masahiko Sumitani 助教

II) Yoshitsugu Yamada 教授

III) Satoru Miyauchi 研究マネージャー

や末梢神経に対する自己抗体が認められる症例⁵⁾が報告されており、これらの所見を神経障害性疼痛診断ガイド²⁾に照合すると、少なくとも神経障害性疼痛の要素は持っていることが判定される。CRPS type 1を神経障害性疼痛に含めるか否かは今後議論が続くと思われるが、アメリカで行われたCRPSの判定指標の見直し^{6,7)}でも、2007年厚生労働省CRPS研究班が作成した本邦版CRPS判定指標^{8,9)}でもCRPSの有無を判定するにあたってはtype 1とtype 2の区別はないことから、本稿ではCRPS type 1とtype 2の両者を神経障害性疼痛として扱うこととする。

CRPSは萎縮性変化、関節可動域制限、体性感覚障害(疼痛、知覚過敏)、発汗機能障害、浮腫などを特徴的の症状とし、比較的早期から廃用症候群をきたしやすく日常動作(ADL)の低下が著しいため治療の主幹はリハビリテーションを中心とした“機能障害に対する治療”に置くべきであると提唱されている¹⁰⁾。

CRPSに観察される運動障害は、筋萎縮、筋力低下や関節可動域制限だけでなく振戦、ジストニア、運動無視症状(患肢の運動を行う際に過剰な注意を向けなければ運動が実行できない症状)¹¹⁾など多彩である。CRPSの運動障害の原因としては、患肢の不使用中に伴う筋変性や末梢神経障害による筋変性のような末梢筋骨格系の異常が報告されている¹²⁾一方で、CRPS患者の視覚刺激への追跡運動課題に対する運動障害が患肢だけでなく健肢にも観察されること¹³⁾や両側大脳運動野の抑制性介在ニューロン機能の減弱¹⁴⁾、CRPS患肢の脳内での運動イメージの障害^{15,16)}など中枢神経系の異常も報告されており、最近ではCRPS患肢の運動障害が大脳の特定位の活動と関連することも明らかにされている¹⁷⁾。

本稿では、CRPSに対する新規治療戦略としてわれわれが行っている視野偏位プリズム順応療法の脳内メカニズムについて、CRPSの運動障害の観点から概説する。

知覚-運動ループと病的疼痛

ヒトに備わっている感覚系によって知覚される各種感覚情報は、身体周囲の環境と環境内における自己身体的位置情報と姿勢を知覚することに利用され、その感覚情報から運動系が自己身体運動のイメージを形成し、運動の計画立案から運動の実行を行い、運動が起きれば新たな感覚情報が入力される。このように感覚系と運動系は常に情報伝達を繰り返しており、これを知覚-運動ループと呼ぶ¹⁸⁾。健常者であっても自己身体に関する視覚情報と体性感覚情報が一致せずに知覚-運動ループが破綻した場合には疼痛など異常感覚が出現し¹⁹⁾、また逆に、四肢

切断後の幻肢痛患者に鏡を用いて患肢の視覚情報を与えると患肢の知覚-運動ループが再統合される結果、幻肢の随意運動感覚が出現し幻肢痛が緩解することも知られている^{20,21)}。このように知覚-運動ループは病的疼痛の発症メカニズムと密接に関わっていることが示唆されている²²⁾。

CRPS患肢における知覚-運動ループの破綻

われわれは、視覚と体性感覚が自己身体および空間を知覚するための感覚系として相補的な関係性を持つことに着目し、CRPS患者を対象に病的疼痛が視空間認知に与える影響を調査した。その結果、CRPS患者は明所では正確に視空間を認知できるが、暗所では患側方向に視空間認知が偏位していることを明らかにした(図1)²³⁾。

ヒトが合目的な運動(例:目の前のコップを右手でつかむ)を行う際には、自己身体部位(例:右手)の視覚情報と体性感覚情報を統合して身体部位の空間位置を正確に認識すると同時に、目標(例:コップ)の空間位置が視覚的に認識される。続いて、目標に対する身体部位の到達運動のプログラムが立案され、運動プログラムの立案後には自己身体部位(例:右手)と目標物(例:コップ)との相対的位置関係を視覚的に補正しながら運動が遂行される¹⁸⁾。CRPS患者では視空間認知が障害されていることから、われわれはこのような合目的な運動が障

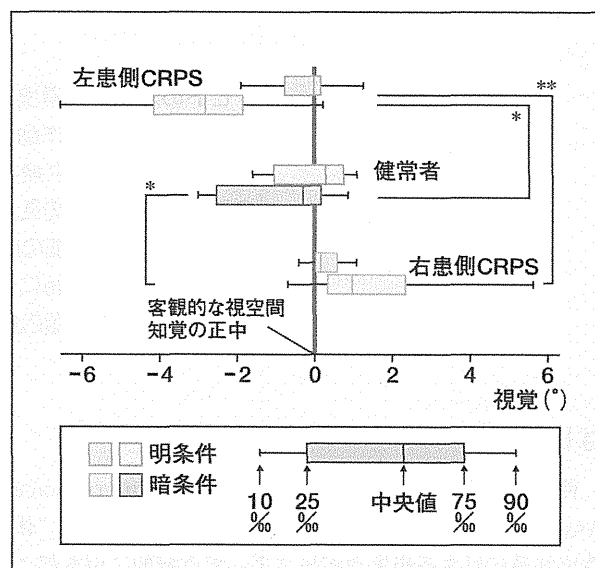


図1 CRPS患者の視空間知覚評価 (文献23より引用・改変)
 左患側/右患側CRPS患者と健常者の明暗2条件下での視空間知覚評価の結果。——は客観的な視空間知覚の正中(自己正中矢状断面)を表す。横軸は視角の値で、正の値は右方向の視角を表し、負の値は左方向の視角を表す。
 *: P<0.05, **: P<0.01 (ともにScheffé testによる)。

害されていることを定量化するために、眼前に提示された標的に対するポインティング動作課題を明暗2条件で行わせた。その結果、健肢は明暗条件にかかわらず一定の運動精度であったが、患肢は暗条件では健肢とほぼ同等に運動を正確に遂行することができた一方で、明条件では明らかに運動が不正確であることが明らかになった(図2)^{24,25)}。CRPS患肢の運動障害が明暗条件によって異なることから、末梢筋骨格系の異常に起因するものではなく中枢神経系の障害に起因することが強く示唆される。暗条件での上肢の合目的な運動は上肢の視覚情報が得られないため体性感覚情報だけに依存して制御され、明条件では視覚情報と体性感覚情報を統合して制御されている。したがって、CRPS患者の運動障害は患肢の視覚情報と体性感覚情報の統合の障害に起因することが考えられる。CRPS患者の運動障害と関連する脳領域として、前頭頂間野、中頭頂間野、下前頭皮質が挙げられており¹⁷⁾、これらの脳領域は一次運動野や前運動野のような一般的な運動系に含まれる領域ではなく各種感覚情報(視覚、体性感覚、聴覚、前庭覚)を統合する脳領域の一員として知られている²⁶⁾。このことは、CRPS患者の明暗条件による運動制御能の違いが患肢の視覚情報と体性感覚情報の統合の障害に起因することを示唆する。

ヒトの脳は、視覚由来の身体情報があると体性感覚由来の身体情報を無視し、身体部位に関して自分と他者の

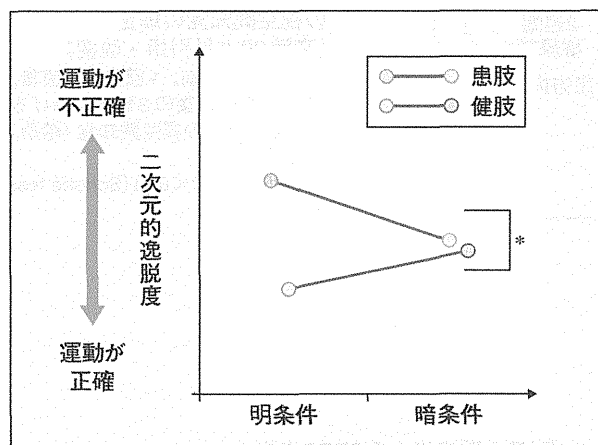


図2 CRPS患者の患肢/健肢のポインティング動作課題での運動精度(文献24より引用・改変)

縦軸は、鼻(始点)から標的(終点)に対する上肢ポインティング運動軌跡が鼻-標的を結ぶ直線からどの程度ずれているかを面積で表した二次元的逸脱度を示し、縦軸上方に向かうほど運動が不正確であることを示す。横軸はポインティング動作課題を行う際の明暗条件を示す。患肢・健肢の運動精度の違いは、明暗2条件での運動制御能の違いで表している。

*: $P < 0.01$ (3-way ANOVAによる)。

判別を誤る傾向がある²⁷⁾。つまり、ヒトの自己身体の認知に関しては体性感覚情報よりも視覚情報のほうが優位であり、さらに身体部位の視覚情報と体性感覚情報が合致しなければ自分の身体の一部であると認知できない。したがって、われわれが明らかにしたCRPS患者で患肢の視覚情報と体性感覚情報の統合が障害されていることは、CRPS患肢の無視症状(患肢を自分の身体の一部と感じないことや患肢を動かすために患肢を観察しながら過剰な注意を向けなければ動かせないCRPS患者の32.8%に発現する症状のこと²⁸⁾)の原因となっていることが考えられる。さらには、健常者を対象にした研究で自己身体の帰属感(身体の一部を自分の身体と感じること)が失われるとその身体部位の皮膚温が低下することが報告²⁹⁾されており、CRPS患者の視覚情報と体性感覚情報の統合の障害が患肢に限局した自律神経失調様の症状が発現する原因となっている可能性を示唆している。

CRPSに対する視野偏位プリズム順応療法

病的疼痛が視空間認知に直接的に影響を与えることを明らかにしたことからわれわれは、続いて視空間認知を修飾することによる疼痛治療の可否を検討し、視空間認知の修飾法として視野偏位プリズム順応を用いた³⁰⁾。視野偏位プリズム順応は、脳梗塞後などに発現する左半側空間無視症の患者に対する治療として臨床応用されたものである³¹⁾。

上肢CRPS type 1患者に対して、健側方向に20°視野が偏位するプリズム眼鏡を着用してビデオモニタ上に無作為に出現する50個の点をポインティングさせることを2週間毎日行わせて視野偏位に順応させたところ、5症例全例で初回プリズム順応直後からプリズムによる視野偏位方向(健側方向)への視空間認知の修飾が観察され(図3)、2週間毎日のプリズム順応後にはこの順応効果が維持されていた。疼痛の強度は初回プリズム順応直後には変化がなかった(Numerical Rating Scale: NRS: 5.8 ± 1.5)が、2週間毎日のプリズム順応後には全症例で疼痛強度が50%以下になった(NRS: 2.4 ± 1.5)(図4)。痛みの変化と同様に、浮腫、皮膚色調障害、協調運動障害、運動無視も初回プリズム順応直後には変化がみられなかったが、2週間後にはほぼ緩解した。さらにわれわれは、この視野偏位プリズム順応療法の鎮痛効果が、プリズムの視野偏位方向に依存し再現性があることも比較試験によって明らかにしている。

CRPS患者では視空間認知の障害によって患肢についての視覚情報と体性感覚情報の統合が常に破綻し続けて

おり、この知覚-運動ループの破綻が病的疼痛の原因として考えられる。視野偏位プリズム順応で視空間知覚を矯正することによって、患肢の身体帰属感も回復（無視症状が緩解）し、さらにCRPS患者に観察される明暗条件での運動制御能の違いもほぼ正常化されたので、患肢の視覚情報と体性感覚情報が再統合されたと考えられる。そして、その結果、知覚-運動ループの再統合と病的疼痛の緩解が得られたと推察している。

おわりに

視野偏位プリズム順応による視覚情報の変化に対する体性感覚情報の修飾と運動出力の順応過程は強力で、認知神経科学領域では古くから研究されている知覚-運動協応の操作方法である。しかし、その順応過程の脳内メカニズムでは小脳の重要性が指摘されているが、いまだに議論の対象となっている^{32,33}。小脳は疼痛認知にとっても重要であり、疼痛に関するほとんどの脳機能画像研究

で小脳の賦活化が観察されるが、その意義は不明である³⁴。小脳は本来、運動学習や運動の微調整に関連した脳領域であるが、CRPS患者に観察される体性感覚情報と視覚情報との統合の障害に起因する運動障害と小脳とが直接的に関連することをプリズム順応を用いて示されれば、CRPSの運動障害に対する新規治療につながり、また認知神経科学としても非常に大きな意義を持つものと期待している。

謝辞

臨床研究の施行にあたって、宮内 哲先生（情報通信研究機構）、Yves Rossetti教授（フランス）、真下 節先生（大阪大学麻酔科）、柴田政彦先生（大阪大学疼痛医学講座）からご指導いただいたことに深謝する。本稿の執筆にあたって、日本学術振興会科学研究費（基盤C：18591702）とNEDO若手研究グラント（08C46216）の一部助成を得た。

本稿の内容の一部は文献^{35,36}と一部重複し、転載の許可を得た。

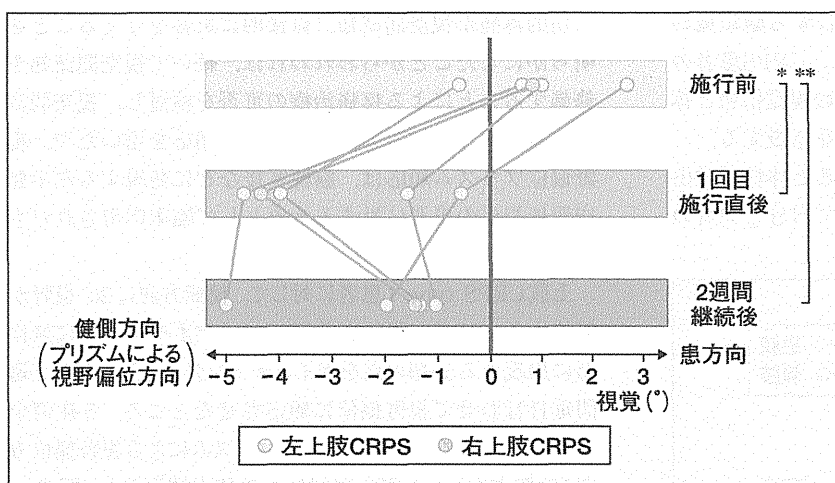


図3 プリズム順応によるCRPS患者の視空間知覚の矯正
(文献30より引用・改変)

プリズム順応施行前、1回目施行直後、および2週間継続後の3時点におけるCRPS患者5症例の視空間知覚(暗所)評価の結果。

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (Scheffé testによる)。

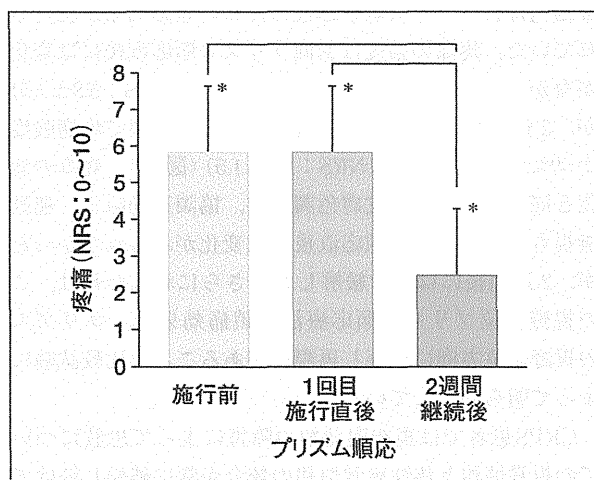


図4 プリズム順応によるCRPS患者の疼痛の変化
(文献30より引用・改変)

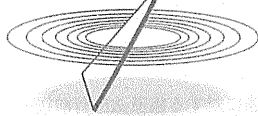
プリズム順応施行前、1回目施行直後、および2週間継続後の3時点におけるCRPS患者5症例の疼痛の変化を示す。疼痛は、0(疼痛なし)~10(想像できる最大の疼痛)までの11段階NRS(Numerical Rating Scale)で評価した。数値は平均±標準偏差。*: $P < 0.05$ (Scheffé testによる)。

- 1) Loeser JD, Treede RD : The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 137 : 473-477, 2008
- 2) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. : Neuropathic pain : Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70 : 1630-1635, 2008
- 3) Merskey H, Bogduk N : Part III Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. IASP task force on taxonomy, Classification of chronic pain. In Merskey H, Bogduk N. Seattle, IASP Press, 1994, pp.209-214
- 4) Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, et al. : Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 120 : 235-243, 2006
- 5) Blaes F, Tschernatsch M, Braeu ME, et al. : Autoimmunity in complex regional pain syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1107 : 168-173, 2007
- 6) Harden RN, Bruhl S, Galer BS, et al. : Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 83 : 211-219, 1999
- 7) Bruhl S, Harden RN, Galer BS, et al. : External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain* 81 : 147-154, 1999
- 8) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下 節, 他 : CRPSの診断と治療. *Anesthesia 21 Century* 32 : 1935-1940, 2008
- 9) Sumitani M, Shibata M, Mashimo T : Japanese CRPS research group. Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population (in revision)
- 10) Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruhl SP, et al. : An update interdisciplinary clinical pathway for CRPS : Report of and Expert panel. *Pain Practice* 2 : 1-16, 2002
- 11) Galer BS, Jensen M : Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome : Results of a self-administration survey. *J Pain Symp Manag* 18 : 213-217, 1999
- 12) Hulsman NM, Geertze JHB, Dijkstra PU, et al. : Myopathy in CRPS-1 : Disuse or neurogenic? *Eur J Pain* 2009 (in press)
- 13) Ribbers GM, Mulder T, Geurts AC, et al. : Reflex sympathetic dystrophy of the left hand and motor impairments of the unaffected right hand : Impaired central motor processing? *Arch Phys Med Rehabil* 83 : 81-85, 2002
- 14) Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, et al. : Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type 1 of the hand. *Neurology* 60 : 515-520, 2003
- 15) Schwobele J, Friedman R, Duda N, et al. : Pain and the body schema : Evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain* 124 : 2098-2114, 2001
- 16) Gieteling EW, van Rijn MA, de Jong BM, et al. : Cerebral activation during motor imagery in complex regional pain syndrome I with dystonia. *Pain* 134 : 302-309, 2008
- 17) Maihofner C, Baron R, DeCol R, et al. : The motor systems shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 130 : 2671-2680, 2007
- 18) Wolpert DM, Ghahramani Z : Computational principles of movement neuroscience. *Nat Neurosci* 3 : S1212-1217, 2000
- 19) McCabe CS, Blade DR : Evidence for a mismatch between the brain's movement control system and sensory system as an explanation for some pain-related disorders. *Curr Pain Headache Report* 11 : 104-108, 2007
- 20) Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al. : Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 357 : 2206-2207, 2007
- 21) Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, et al. : Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain : A preliminary report. *Rheumatology* 47 : 1038-1043, 2008
- 22) Harris AJ : Cortical origins of pathologic pain. *Lancet* 354 : 1464-1466, 1999
- 23) Sumitani M, Shibata T, Iwakura T, et al. : Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology* 68 : 152-154, 2007
- 24) Sumitani M, Miyauchi S, Shibata M, et al. : Pathologic pain distorts eye-hand coordination in the affected limb. (manuscript in preparation)
- 25) 住谷昌彦, 柴田政彦, 齋藤洋一, 他 : 遷延性疼痛の高次運動機能への影響. *デサントスポーツ科学* 29 : 160-166, 2008
- 26) Driver J, Noesselt T : Multisensory interplay reveals cross-modal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 57 : 11-23, 2008
- 27) Jeannerod M : The mechanism of self-recognition in humans. *Behav Brain Res* 142 : 1-15, 2003
- 28) Frettlöh J, Huppe M, Maier C : Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain* 124 : 184-189, 2006
- 29) Moseley GL, Olthof N, Venema A, et al. : Psychologically induced cooling of a specific body part caused by the illusory ownership of an artificial counterpart. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 13169-13173, 2008
- 30) Sumitani M, Rossetti Y, Shibata M, et al. : Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain. *Neurology* 68 : 128-133, 2007
- 31) Rossetti Y, Rode G, Pisella L, et al. : Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature* 395 : 166-169, 1998
- 32) Pisella L, Rossetti Y, Michel C, et al. : Ipsidirectional impairment of prism adaptation after unilateral lesion of anterior cerebellum. *Neurology* 65 : 150-152, 2005
- 33) Baizer JS, Kralj-Hans I, Glickstein M : Cerebellar lesions and prism adaptation in macaque monkeys. *J Neurophysiol* 81 : 1960-1965, 1999
- 34) Saab CY, Willis WD : The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain Res Brain Res Rev* 42 : 85-95, 2003
- 35) 住谷昌彦, 宮内 哲, 山田芳嗣 : CRPSの高次認知機能障害とその治療応用－視野偏位プリズム順応療法－. *ペインクリニック* 29 : 1206-1212, 2008
- 36) 住谷昌彦, 宮内 哲, 山田芳嗣 : CRPSの運動障害の脳内機序と新規治療戦略. *ペインクリニック* 30 : 922-928, 2009

幻肢痛治療における最新の話題

Current topics in treatment of phantom limb pain

診断の指針 治療の指針



住谷 昌彦^{*1*3} 宮内 哲^{*4} 山田 芳嗣^{*2}
 SUMITANI Masahiko MIYAUCHI Satoru YAMADA Yoshitsugu

はじめに

幻肢とは、四肢切断後に失ったはずの四肢を知覚する身体経験を指し、幻肢に疼痛を伴う場合を幻肢痛と呼ぶ。切断のように身体の一部が実際に失われた場合だけでなく、脊髄損傷や神経叢損傷、脳(視床)卒中などのような感覚脱失の際にも幻肢が現れることが報告されている。幻肢の発症頻度は四肢切断患者の90%以上と考えられ、それに疼痛(幻肢痛)を伴うものは80%以上である。さらに、これらの患者の大部分が1年以上幻肢/幻肢痛を罹患すると考えられている。幻肢痛をはじめとする神経障害性疼痛は、関節リウマチのような炎症性疼痛疾患よりも重症度が高く、罹病期間も長いことが知られており、予防と治療の両方が重要である。

古典的には、四肢切断に至るような外傷時に意識を消失した患者は、幻肢痛が出現する頻度が低いことが報告され、四肢切断前の疼痛認知が幻肢痛の発症に関与していると考えられてきた。このことを踏まえ、四肢切断前から硬膜外麻酔を十分に実施して“先制鎮痛”を行うことによって幻肢痛の発症が予防できるとの報告がなされたが、その後の追試ではやや否定的な意見もある。現在アメリカ NIH が、戦場での外傷患者を対象に、受傷後可及的早期からの神経ブロックによる鎮痛処置が、幻肢痛を含む病的疼痛の発症および心理面に与える影響を前向きに調査しており、幻肢痛の予防についての新たな知見が得られるものと期待されている。

1. 幻肢痛の治療—従来からの治療

幻肢痛をはじめとする神経障害性疼痛の治療は、三環系抗うつ薬とカルシウムα2δリガンド(ガバペンチン/プレガバリン)がその代表である。しかし、これらの第一選択薬でも治療効果は NNT(number needed to treat) > 2 であり、有効率は50%でしかない。その他、侵襲的治療法として神経ブロックや神経刺激療法(脊

髄電気刺激、脳深部電気刺激、大脳運動野電気/磁気刺激)などさまざまな治療が行われているが、その有効率はまだ十分とは言えない。

2. 幻肢痛の治療—新しい治療概念とその方法

幻肢痛などの神経障害性疼痛の発症機序として、動物モデルから得られた脊髄後角レベルでの神経細胞の過剰興奮などが示唆されている。しかし、ヒト幻肢痛患者を用いた研究では、脊髄の電気活動を直接評価することは困難であり、脳機能画像研究を中心とした大脳レベルでの発症機序解明が行われてきた。

大脳一次感覚野および運動野(感覚運動皮質)には、身体の部位に応じた地図(体部位再現地図)があることが報告されているが、四肢切断や感覚遮断によって罹患領域の体部位再現地図は縮小し、その代わりに地図上の隣接領域の面積が拡大してくる(図1)。このような体部位再現地図の書き換えを、機能再構築(reorganization)と呼ぶ。機能再構築の程度が大きければ大きいほど幻肢痛の強度が強くなり、幻肢を知覚しても機能再構築が観察されない患者では疼痛(幻肢“痛”)は発症しないことも報告されており、感覚運動皮質の幻肢“痛”発症に対する強い関与が考えられる。また、視床にも体部位再現地図があり、この機能再構築が幻肢痛の発症と関与していることが示唆され、運動野や視床の電気/磁気刺激による鎮痛機序の一因として機能再構築の関与が考えられている。

われわれは、このような神経刺激療法以外に体部位再現地図を正常化させる治療法として、鏡を用いた治療(鏡療法)を行っている。この方法は1995年に Ramachandran らによって初めて報告された方法であるが、15年の歳月を経て国際的にも脚光を浴びている。

3. 鏡療法の方法

身体正中矢状断面に鏡を置き、健肢を鏡に映す(鏡の中に患肢が存在しているような視覚像が見える。そ

*¹東京大学医学部付属病院麻酔科・痛みセンター *²教授 *³大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学麻酔集中治療医学講座 *⁴情報通信研究機構未来 ICT 研究センター神戸研究所
 Key words 幻肢痛 一次運動野 機能再構築 知覚-運動協応

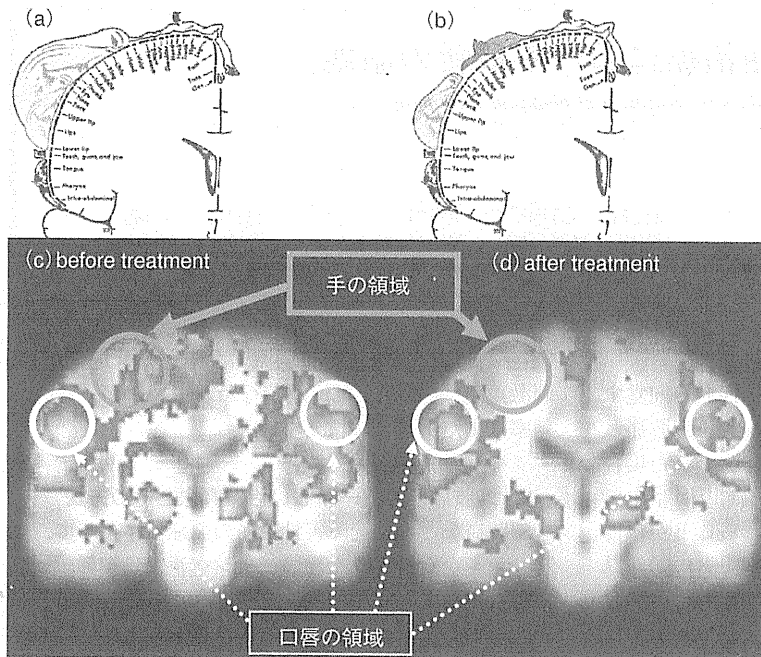


図1 幻肢痛に対する鏡療法施行前後の口唇運動時の脳活性化の違い

下段は口唇運動時の感覚運動皮質冠状断面の活性化を示す。鏡療法による幻肢の随意運動感覚の獲得前(c)には口唇の運動によって感覚運動皮質の外側部(白円)だけでなく頭頂付近にも活性化が認められるが、鏡療法後には大脳外側部だけに局限している(d)。これは、感覚運動皮質における体部位再現地図における手の領域(濃灰円)が回復したことを示す。上段は鏡療法前(a)と後(b)の体部位再現地図の模式図を示す。(Curr Biol 12 : 1342-1346, 2002と Brain 131 : 2181-2191, 2008から改変して引用した図を臨床麻酔 32 : 1623-1629, 2008から許可を得て掲載)

して、健肢の手指を自由に運動させ、あたかも患肢が動いているような鏡像を観察する。同時に、患肢が鏡像肢と同様の運動をしているようなイメージを想像する(患肢に運動指令を出す)。これを1日1回約10分間行い、患者の希望によって数週間継続する。

この方法によって、従来の治療に抵抗性を示した四肢切断後の幻肢痛患者を中心とする神経障害性疼痛患者の2/3に鎮痛効果を認めた。しかし、1/3には無効であった。

身体についての認知は、感覚情報だけでなく運動情報(どのように身体を動かすかの運動指令)が協調的に関連づけられることによって形成される。感覚情報には、筋紡錘や腱から入力される深部体性感覚情報(皮膚などから得られる表在体性感覚は身体認知にはほとんど関与しない)だけでなく視覚情報も重要で、むしろ視覚情報のほうが体性感覚情報よりも身体認知に対する影響が大きいことも明らかにされている。したがって、鏡療法では患肢の運動情報を視覚的に脳へとフィードバックすることによって、患肢の運動情報と感覚情報が協調的にリンクすることに役立っていると考えられている。運動面と感覚面での身体認知の再形成は、感覚運動皮質における身体再現地図の再形成として確認されており、このことが鎮痛効果の発現機序であると考えられる(図2)。

おわりに

鏡療法のように視覚情報を用いた治療法は、難治性

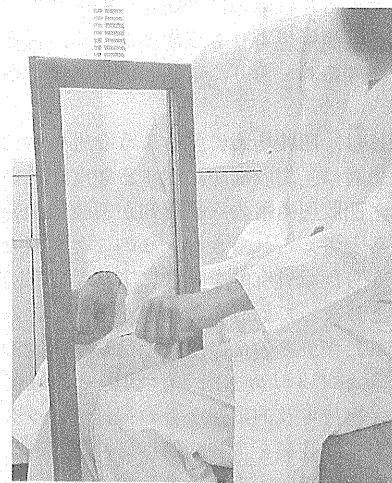


図2 鏡療法の診療風景
右上肢の幻肢痛患者が鏡療法を実施しているところ。

疼痛の発症機序を推察するうえでも非常に興味深い方法である。しかし、臨床的にはまだまだこれらの治療法でも十分とは言えず、新たな治療法の開発が求められている。われわれは鏡療法の経験を生かし、患肢の運動に関して視覚情報だけでなく体性感覚情報も同時に入力することによって、より強力に運動情報と感覚情報を協調的にリンクさせるリハビリ装置をアクティブリンク社と共同開発(NEDO 若手研究 Grant 08C46216)しており、今後の臨床展開が期待されている。

B. 神経障害性疼痛

3. プレガバリンの臨床

住谷昌彦 山田芳嗣

東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

要 旨

プレガバリンは、2010年6月に帯状疱疹後神経痛に対する鎮痛薬として販売され、8月には「末梢神経障害性疼痛」に対する適応拡大が厚生労働省部会で認められた。欧米の神経障害性疼痛薬物療法治療指針では一貫して第一選択薬に挙げられているように、高い鎮痛作用と高い忍容性を合わせ持つ。神経障害性疼痛の fear-avoidance model を提唱し、プレガバリンの臨床的有用性とその注意点について概説する。

(ペインクリニック 31 : S271-S277, 2010)

キーワード：プレガバリン, 神経障害性疼痛, fear-avoidance model

はじめに

神経障害性疼痛は “Pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system (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)” と定義され¹⁾、疼痛疾患の中でもその重症度が高く罹病期間が長いこと QOL の低下が著しい^{2,3)}。神経障害性疼痛に対する治療は、薬物療法、神経ブロック、神経電気刺激療法など様々なものが行われているが、その中でも最も確立した治療法は薬物療法である。国際疼痛学会をはじめとして、欧米諸国では EBM (evidence-based medicine) の考えに則りつつ、日常診療に即した神経障害性疼痛の薬物療法治療指針や推奨が提案されている^{4,5)}。

プレガバリン (リリカ[®]) は、これら複数の治療指針で一貫して神経障害性疼痛に対する第一選択薬として挙げられている鎮痛薬である。

本邦でも、ノイロトロピン[®] に次いで帯状疱疹後神経痛に対する鎮痛薬として 2010 年 6 月に販売が開始され、さらに日本人有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する有効性から、2010 年 8 月には末梢性神経障害性疼痛全般に対する適応拡大が厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で承認された。新規鎮痛薬であるプレガバリンについて、その薬理作用、臨床使用の実際について概説する。

1. プレガバリンの薬理作用

プレガバリンは、分子式 $C_8H_{17}NO_2$ 、分子量 159.23 の γ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導体である。プレガバリンの薬理作用は GABA_{A, B} 受容体への効果はほとんどなく、中枢および末梢神経系に広く分布する電位依存性 Ca^{2+} チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに特異的に結合するリガンドとして Ca^{2+} チャネルの拮抗作用を示す。神経系に分布する Ca^{2+} チャネルはシナプスで

Clinical use of pregabalin for neuropathic pain

Masahiko Sumitani, et al

Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

の神経伝達物質の分泌を制御しており、プレガバリンは特に神経損傷モデルなどで観察される神経過興奮状態でのグルタミン酸やサブスタンスP、CGRP等の分泌を抑制する。このことから、神経障害時に観察される一次ニューロンから二次ニューロンへの神経応答の過敏性をプレガバリンが抑制することによって鎮痛効果を発揮すると考えられている⁶⁾。

中枢神経系の前帯状回-扁桃体-中脳水道周囲灰白質-延髄を主体とする神経ネットワークは下行性疼痛抑制系として知られ、三環系抗うつ薬やノイロトロピン[®]の鎮痛作用部位とされる。プレガバリンはこれらの部位でも抑制性介在ニューロンからの神経伝達物質の分泌を抑制し、その結果、下行性疼痛抑制系を賦活し鎮痛効果を発揮することも報告されている⁷⁾。さらに、脊髄内のミクログリアが神経障害性疼痛を代表とする病的疼痛の遷延化に重要な役割を果たしている⁸⁾が、プレガバリンはミクログリアの活性化も抑制する可能性が示唆されている⁹⁾。また、プレガバリンはGABAトランスポーターの活性化から遊離GABAを増加させ、抑制性神経系を賦活させることも鎮痛機序の一つと考えられる。

2. プレガバリンの臨床

プレガバリンは、プラセボ対照無作為化二重盲検試験で帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性ニューロパチーだけでなく脊髄神経根症¹⁰⁾などの末梢性神経障害性疼痛に加え、脊髄損傷後疼痛を代表例とする中枢性神経障害性疼痛に対する有効性も認められ、神経障害性疼痛の薬物療法治療指針では一貫して第一選択薬として取り上げられている。その他、線維筋痛症に対する鎮痛作用¹¹⁾や抗痙攣作用¹²⁾が認められる。

プレガバリンの導入時は、プレガバリン150mg/日を朝食後と夕食後に分服させ、1週間後に300mgまで漸増する。ただし、プレガ

バリンの副作用として眠気・ふらつきがあるので、まずはプレガバリン75mg錠1錠を就寝時に内服させ、翌朝の眠気・ふらつきの程度に応じて朝食後の服薬を判断するように指導している。もし仮に初回内服時の翌朝の眠気が問題となっても、ほぼ全症例、2~3日間就寝時の内服を継続すれば、起床時の眠気が徐々に緩和し、朝食後の内服を開始できる。それでもなお起床時および日中の眠気が問題となる症例では、就寝時にプレガバリン75mg錠2錠を内服させることもある。このように、服薬初期に現れる眠気の副作用については、初回処方時に十分な説明と教育が必要であり、夜間に中途覚醒して排尿などのために歩行する際にも注意するように指導する。眠気に関する副作用は、高齢者ほど顕著に現れる傾向があるので、年齢や症状により漸増の速度や観察期間を適宜増減する。われわれは、患者の鎮痛効果と副作用に応じて1日最高用量600mg（保険適用の上限）まで漸増する症例をしばしば経験している。

本邦では、プレガバリンに先行して抗痙攣薬として承認・販売されているガバペンチンを鎮痛薬として用いている症例が多いと予想される。ガバペンチンはL-アミノ酸輸送体でしか吸収されないため、非線形の薬物動態を示し、血中濃度予測が容易でないのに対して、プレガバリンはいずれのアミノ酸輸送体でも吸収されるので、生体利用率が90%以上と高く、服薬用量に応じて線形の血中濃度の上昇が得られる(図1)¹³⁾。さらに、鎮痛作用機序として最も重要なCa²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合親和性は、プレガバリンの方がガバペンチンよりも高く、保険適応外使用の問題を解消する観点からも、ガバペンチンからプレガバリンへの切り替えを進めている。ガバペンチンからプレガバリンへの切り替えの方法は、既に妥当性が検証されている用量変換に基づいて行っている(表1)¹⁴⁾。この用量変換に従い、これまでのところ臨床上的の問題を経験したことはない。

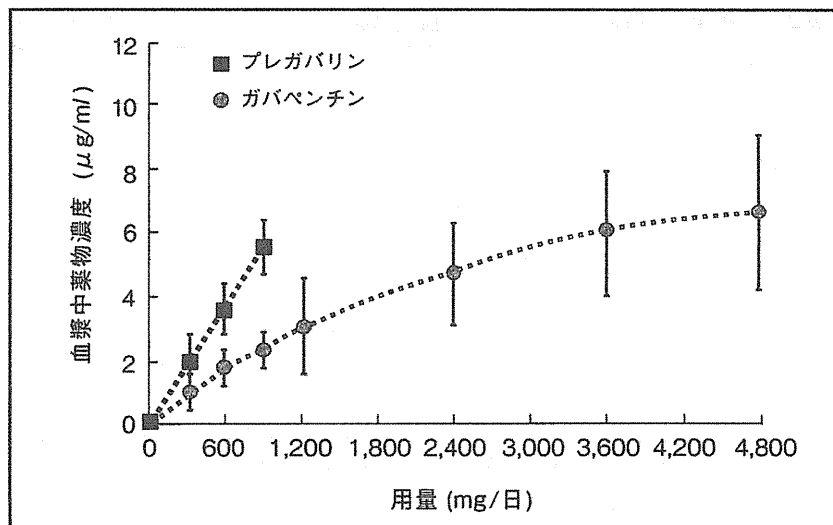


図1 プレガバリンとガバペンチンの薬物動態 (文献13より引用改変)
 ガバペンチンは生体内利用率が投与用量によって異なるが、プレガバリンは投与用量に関わらず生体内利用率が常に90%以上であり線形の薬物動態を示す

表1 ガバペンチンからプレガバリンへの用量変換 (文献14より引用改変)

切り替え前の ガバペンチンの投与量 (mg/日)	切り替え後の プレガバリンの投与量 (mg/日) (※1日2回分服)
0~900	150
901~1500	225 (朝食後75, 夕食後あるいは就寝時150)
1501~2100	300
2101~2700	450
2701~	600

むしろ、眠気・ふらつきの副作用に関してはプレガバリンの方が少ない印象を持っている。また、本邦では、ガバペンチンの上限は2,400mgに設定されているが、北米では3,600mg、欧州では4,800mgが上限とされており、用量依存性の鎮痛効果が得られる。本邦での上限であるプレガバリン600mgは、ガバペンチン2,700~3,600mgに相当し、ガバペンチン2,400mgで効果不十分であった症例にもより強力な鎮痛効果が期待できる。

3. プレガバリンの副作用

前述した眠気・ふらつき以外の副作用について記載する。

プレガバリンは体内でほとんど代謝されることがない。このことは肝臓でのチトクロームP450の誘導・阻害作用がなく、薬物相互作用を起こしにくい利点であるが、未代謝体として腎から尿中に排泄されるため、腎機能障害患者

表2 腎機能障害時のプレガバリンの服薬調節 (リリカ® 添付文書より引用改変)

クレアチニン クリアランス (ml/min)	≥ 60	≥ 30~<60	≥ 15~<30	<15	血液透析 後の補充 用量
1日投与量	150~600 mg	75~300 mg	25~150 mg	25~75 mg	
初期用量	1回 75 mg 1日 2回	1回 25 mg 1日 3回 または、 1回 75 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回 もしくは 2回、 または、1回 50 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回	25 または 50 mg
維持量	1回 150 mg 1日 2回	1回 50 mg 1日 3回 または、1回 75 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 1回	1回 25 もしくは 50 mg 1日 1回	50 または 75 mg
最高投与量	1回 300 mg 1日 2回	1回 100 mg 1日 3回 または、1回 150 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 2回 または、1回 150 mg 1日 1回	1回 75 mg 1日 1回	100 また は 150 mg

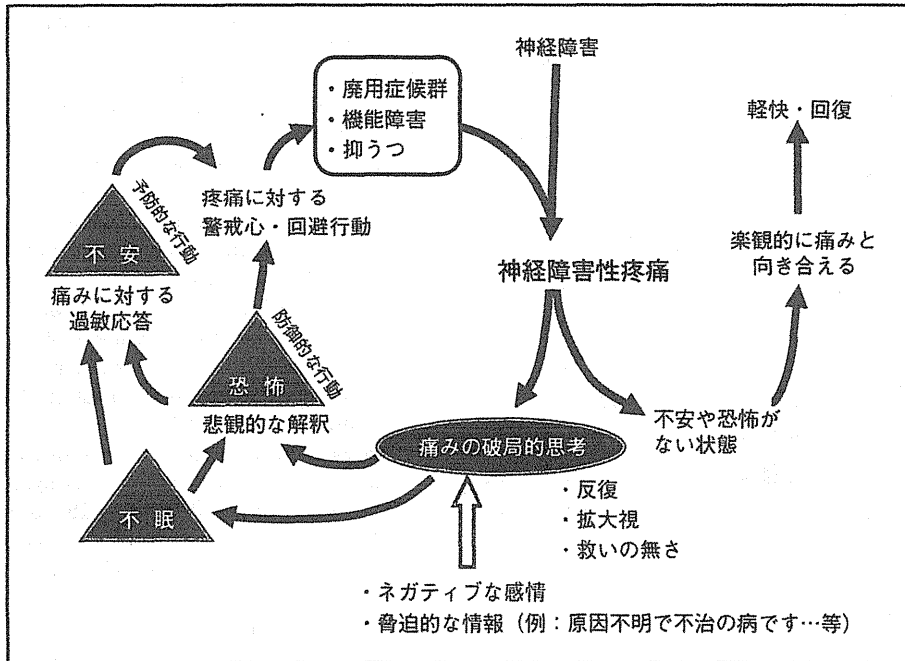
では血中濃度の上昇が危惧される。したがって、クレアチニンクリアランスを参考に投与量や投与間隔、また血液透析時の追加用量について注意を要する(表2:リリカ®添付文書より)。

末梢性浮腫が約11%の患者で認められ、末梢性浮腫の多くは下肢に現れる。念のため、心不全等の全身疾患による浮腫との鑑別が必要である。靴が履けないなどのADL上の支障があればプレガバリンの減量および中止が必要となるが、プレガバリンを減量・中止すれば、通常、すみやかに末梢性浮腫は消退する。その他、体重増加もしばしば現れるので、適宜、食事療法や運動療法等の指導を行う必要がある。

4. プレガバリンの鎮痛効果に対する付加価値: Neuropathic pain-fear-avoidance model の提唱

神経損傷を経験しても神経障害性疼痛をほとんど発症しない患者、あるいは神経障害性疼痛があっても有意義な日常生活を送り、痛みにとらわれていない患者をしばしば経験する。このように、疼痛を伴うイベントが発生してもその捉え方は患者によって大きく異なり、疼痛の遷

延化の規定因子として“痛みの破局的思考 pain catastrophizing”の存在が知られる¹⁵⁾。痛みの破局的思考は、反復(何度も痛みを考えてしまう)・拡大視(痛みを必要以上に強い存在と感じる)・救いのなさ(痛みから逃れる方法がないと考える)の3要素からなり、神経障害性疼痛や線維筋痛症、非特異的腰痛患者では痛みの破局的思考の傾向が強い¹⁶⁾。痛みの破局的思考は、痛みへの過剰なとらわれ(suffering)と言い換えることができ、痛みに関連した不眠や不安-恐怖を惹起、増強する。その結果、痛みが起きるような日常生活を避け、過度に安静を保つようになり、廃用障害やADL/QOLの低下、抑うつ傾向が現れ、これらが転じて疼痛認知がより強化される。われわれは、これまでの神経障害性疼痛の診療経験を踏まえ、筋骨格系障害を前提としてLeeuwらが提唱したfear-avoidance model¹⁷⁾に不眠の要素を加え、神経障害性疼痛の認知をネガティブに修飾する要因がループ状に悪影響を与え合う「痛みの悪循環」をNeP(neuropathic pain)-fear-avoidance modelとして考案している(図2)。実際、これらの陰性要因の有無で神経障害性疼痛の強度やそれに係る医療費を比較すると、陰性要因を



神経障害に伴って知覚される疼痛の認知は、痛み破局的思考、不眠、不安-恐怖、抑うつなどの陰性因子によって修飾を受ける。これらは痛みの悪循環として疼痛の遷延化を引き起こす

持つ患者の重症度は高いため¹⁸⁾、これらの陰性要因も疼痛とともに治療対象と認識されなければならない。

プレガバリンは、このような NeP-fear-avoidance model の陰性要因に対しても効果がある。まず第一に、プレガバリンは神経障害性疼痛患者の睡眠障害の改善効果が顕著である¹⁹⁾。神経障害性疼痛に対して投与される三環系抗うつ薬や麻薬性鎮痛薬および不眠に対して用いられるベンゾジアゼピン系薬物と異なり、プレガバリンはREM睡眠相とnon-REM睡眠相からなる睡眠相の構築に悪影響を与えず徐波睡眠を誘導する²⁰⁾。このことは、プレガバリンの内服によって生理的な深い睡眠を摂れているといえ、睡眠障害に対する高い有効性が考えられる²¹⁾。さらに、プレガバリンは、海外では全般性不安

発作の適応を持ち、抗不安効果が強い²²⁾。また、痛み破局的思考に対する有用性も示唆されている²³⁾。

これらの NeP-fear-avoidance model の各陰性要因への総合的な効果が、プレガバリンの神経障害性疼痛に対する高い鎮痛効果およびADL/QOLの向上作用として臨床実感できる。

おわりに

これまで神経障害性疼痛を代表とする慢性疼痛疾患に対しては抗うつ薬や抗痙攣薬を使用してきた。これらは鎮痛補助薬としてがん性疼痛に対しても用いられている。しかし、保険外使用の社会的問題も常に指摘され続けており、残念ながらこのことを理由に患者への投与が躊躇

される事例もあったと耳にしている。

欧州医薬品庁欧州医薬品委員会の公式見解として、複数の末梢性神経障害性疼痛疾患（病態）に対して有効性を持つ薬物は「末梢性神経障害性疼痛」を適応病名とすることが認められている²⁴⁾。本邦でもこのような考えに則り、プレガバリンは「末梢性神経障害性疼痛」に対する鎮痛薬として認可される予定である。このことは、臨床治験を実施するほどのまとまった患者数が見込めない神経障害性疼痛疾患（例：腕神経叢引き抜き損傷後疼痛など）に苦しむ患者に対してもプレガバリンが使用できるようになる画期的事案である。鎮痛補助薬ではなく、まさに鎮痛薬であるプレガバリンが多くの疼痛患者の福音となることを期待する。

文 献

- 1) Loeser JD, Treede RD: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137 : 473-477, 2008
- 2) Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al: Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136 : 380-387, 2008
- 3) Melzak R, Katz J: Pain assessment in adult patients. (Wall PD, Melzak R, eds: *Textbook of Pain*, E-ed.) Churchill-Livingstone, 2008, 291-316
- 4) Dworking RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 132 : 237-251, 2007
- 5) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain : 2009 revision. *Eur J Neurol* 17 : 1113-e88, 2010
- 6) auer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, et al: The increased trafficking of the calcium channel subunit $\alpha_2\delta-1$ to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the $\alpha_2\delta$ ligand pregabalin. *J Neurosci* 29 : 4076-4088, 2009
- 7) Tanabe M, Takasu K, Takeuchi Y, et al: Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury. *J Neurosci Res* 86 : 3258-3264, 2008
- 8) Suter MR, Wen YR, Decosterd I, et al: Do glial cells control pain? *Neuron Glia Biol* 3 : 255-268, 2007
- 9) Park S, Lee J: Proteomic analysis to identify early molecular targets of pregabalin in C6 glial cells. *Cell Biol Intern* 2009 (in press)
- 10) Baron R, Freynhagen R, Tolle T, et al: The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 150 : 420-427, 2010
- 11) Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al: Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 52 : 1264-1273, 2005
- 12) Bryans JS, Wustrow DJ: 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review. *Med Res Rev* 19 : 149-177, 1999
- 13) Drugs@FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>
- 14) Toth C: Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med* 11 : 456-465, 2010
- 15) Van Damme S, Crombez G, Bijttebier P, et al: A confirmatory factor analysis of the pain catastrophizing scale: Invariant factor structure across clinical and non-clinical populations. *Pain* 96 : 319-324, 2002
- 16) Sullivan MJL, Lynch ME, Clark AJ: Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain* 113 : 310-315, 2005
- 17) Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, et al: The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: Current state of scientific evidence. *J Behav Med* 30 : 77-94, 2007
- 18) Boulanger L, Zhao Y, Foster TS, et al: Impact of comorbid depression or anxiety on patterns of treatment and economic outcomes among patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 25 : 1763-1773, 2009
- 19) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他: 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討-多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験-. *日本ペインクリニック学会誌* 17 : 141-152, 2010
- 20) Hindmarch I, Dawson J, Stanley N: A double-blind study in healthy volunteers to assess

8. 神経障害性疼痛 3. プレガバリンの臨床

- the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep* 28 : 187-193, 2005
- 21) Walsh JK: Enhancement of slow wave sleep: Implications for insomnia. *J Clin Sleep Med* 5 : S27-S34, 2009
- 22) Baldwin DS, Ajel K: Role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 3 : 185-191, 2007
- 23) Garcia-Campayo J, Serrano-Blanco A, Rodero B, et al: Effectiveness of the psychological and pharmacological treatment of catastrophization in patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Trials* 10 : 24-30, 2009
- 24) European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/025203enfin.pdf>

※ ※ ※

本邦におけるCRPSの判定指標

住谷昌彦*1 柴田政彦*2 眞下 節*3 山田芳嗣*1
厚生労働省CRPS研究班

〔要旨〕 複合性局所疼痛症候群(CRPS)は激しい痛みに加え、早期から廃用障害を引き起こすことがある。1994年に国際疼痛学会(IASP)からCRPSの判定指標が提唱され広く利用されるに至ったが、その曖昧さから感度は高いが特異度がきわめて低いという問題点が指摘された。米国ではこの問題を解消しようと特異度を効率的に上げる研究がなされ、新たな判定指標が提唱された。そこで厚生労働省CRPS研究班が組織され、米国の研究にならい本邦独自のCRPS判定指標作成を行った。本稿では、a)本邦のCRPS患者の評価と判定指標の作成と、b)CRPS type 1とtype 2という分類の必要性の2点について概説する。

キーワード：複合性局所疼痛症候群(CRPS)、厚生労働省CRPS研究班、判定指標、因子分析、判別分析

(日臨麻会誌Vol.30 No.3, 420 ~ 429, 2010)

はじめに

—CRPSという呼称をめぐる混乱—

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の後に疼痛が遷延する症候群であるが、これまでさまざまな名称で呼ばれてきている。1867年にMitchellが銃創による神経損傷後に遷延する疼痛に対してcausalgia¹⁾という名称を用いたことに始まり、1946年にEvansはRSD(reflex sympathetic dystrophy：反射性交感神経性萎縮症)という名称を用いた²⁾。このcausalgiaとRSDという呼称は疼痛関連領域では最も一般的に用いられていたが、整形外科領域ではSudeck萎縮(厳密には、骨折後に遷延する疼痛症状に対して用いられるのではなく、X線検査で確認される骨折後早期の骨萎縮のことを指す)、リハビリ

領域では肩手症候群と呼称されることも多く、各臨床領域によってその呼称と定義は異なっている。

では、なぜこのようにさまざまな呼称と定義が用いられてきたのであろうか？ その理由としてCRPSの特徴とされる症状がきわめて多彩(表1)³⁾であることがあげられる。これらの多彩な症状には相反する症状(例：皮膚温の上昇あるいは下降、発汗過剰あるいは過少、不随意運動の出現あるいは拘縮など)が含まれ、さらにその時々によって患者の呈する症状が変化することも多く、どの症状をもってして同じ範疇の疾患(病態)として扱うかが不明瞭であった。その結果、さまざまな呼称が用いられ、さらにはその呼称を用いる際の基準が各報告者によって千差万別であったと考えられる。

このような経緯から1994年に国際疼痛学会(IASP)がCRPSという呼称に統一し、従来RSDと呼ばれた

*1 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

*2 大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座

*3 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

著者連絡先 住谷昌彦

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

表1 CRPS患者で観察される多彩な症状

アロディニア, 痛覚過敏, 異常痛, 感覚過敏, 感覚低下, 触覚異常
 皮膚色変化(発赤, 紅潮, チアノーゼ, 青白い, 斑状の変化など)
 発汗異常(過剰, 過少, 発汗停止)
 皮膚温度の異常(温度上昇あるいは低下)
 浮腫, 皮膚萎縮と皮膚色素沈着
 皮膚のしわの消失と光沢化
 体毛の増多あるいは消失
 爪の隆起, 彎曲, 菲薄化, 脆弱化
 皮下組織の萎縮あるいは肥厚
 デュプイトラン拘縮あるいはその他の拘縮
 関節の可動域制限, 急性あるいは慢性関節炎
 骨萎縮, 骨粗鬆症(斑状, 限局性あるいは広範に拡大する)
 筋萎縮, 筋力低下
 不随意運動(振戦, ジストニア, 痙縮)
 尿道括約筋の機能異常

CRPS(とそれに関連する病態)に観察される多彩な症状。これらの症状がCRPSの範疇に含まれる症状とされるが、これらは評価時点によって異なり、また相反する症状をもつ患者もいる。
 [文献3]より引用・改変

表2 国際疼痛学会(IASP)が1994年に提唱したCRPS判定指標とその関連症状/徴候

- IASP-CRPS判定指標(1994)
- 1 契機となるような侵害刺激を伴う出来事や患肢の不動化の原因があること
 - 2 原因となる出来事に比して不釣り合いな、持続痛あるいはアロディニアあるいは痛覚過敏が生じている
 - 3 病期のいずれかの時点で、疼痛領域に浮腫あるいは皮膚血流の変化あるいは発汗異常を認める
 - 4 疼痛や機能障害を説明し得る他の原因が除外できる

CRPSに関連しているが、CRPSの判定には用いない症状/徴候(1994年IASP)

- 1 体毛, 爪や軟部組織の萎縮
- 2 体毛の発達異常
- 3 関節可動域制限
- 4 筋力低下や振戦, ジストニアを含む患肢の運動障害
- 5 交感神経依存性疼痛の存在が示唆されること

症状とは患者本人が自覚する所見を意味し、徴候は医療者が評価する所見を意味する。

[文献4]より引用・改変

表3 CRPSの診断に関して報告されている検査法

	感度	特異度
骨単純X線写真	慢性期のみ高い(73%)	57%
骨シンチグラフィ	急性期のみ高い(97%)	86%
網羅的感覚機能評価(QST)*	高い	低い
皮膚温度左右差(全身交感神経刺激時)	76%	93%**
MRI(皮膚, 関節など)	91%	17%

*QST: quantitative sensory testing(体性感覚に関連して触覚, 振動覚, 温冷覚それぞれについて検知閾値, 弁別閾値について網羅的に評価する検査方法。

**ここでは引用原著に従って高い特異度を記載しているが、これは全身を加温・冷却するという実験環境の下での皮膚左右差の変化をとらえた研究結果を示している。通常の臨床環境で行われているような皮膚温度評価では特異度は高くないとされる。
 [文献5]より引用・改変

神経損傷がなく疼痛と自律神経症状様の症状を示す患者をtype 1, causalgiaと呼ばれていた明らかに神経損傷を認める患者をtype 2と分類し、その判定指標を提案した(表2)¹⁾。

I CRPSの診断に有用な検査はあるか?

表3はこれまで報告されているCRPSの診断に関する主な検査法である²⁾。これらの検査法は、異常を検出する感度が高くてもその異常はCRPSに特異

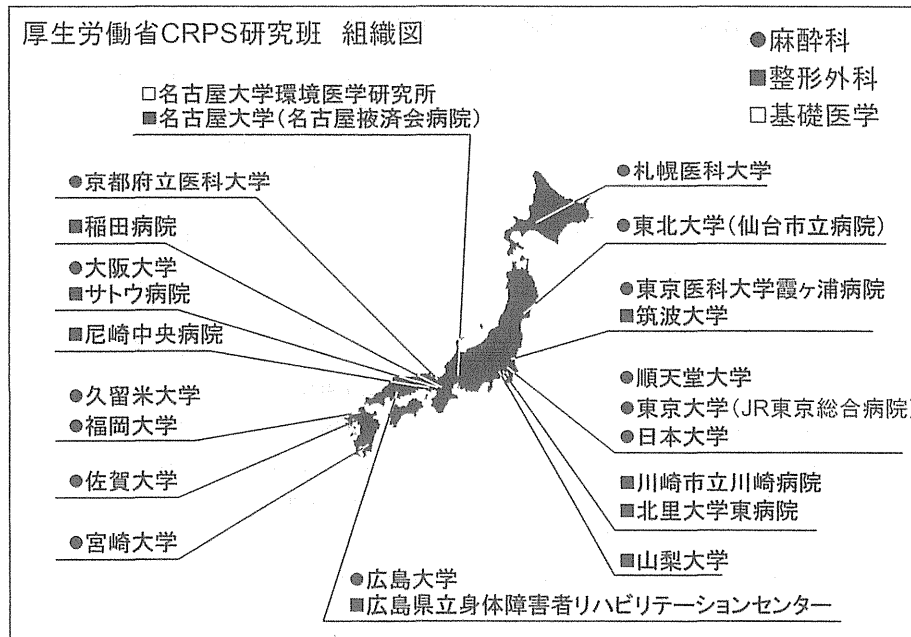


図1 厚生労働省CRPS研究班組織図

2005～2007年厚生労働省CRPS研究班の組織図。CRPS患者が最初に受診することが最も多い整形外科と、整形外科を中心とした他診療科からCRPS患者の診断・治療の紹介を受けることが多い麻酔科が中心となって組織されている。CRPSの初期治療に従事する市中病院整形外科が参加していることも特徴としてあげられる。施設名の前の●は麻酔科、■は整形外科、□は基礎医学講座を示す。

的な変化ではなく外傷性変化，炎症機転あるいは不動化に伴う変化(異常)を検出していることがほとんどである。よって，CRPSを特異的に診断する検査法はないといえる。表3で示した検査法以外にも過去には筋生検など侵襲的検査も行われていた⁶⁾。最近では，fMRIなど脳機能画像研究で脳機能再構築を検出する試みや患肢の運動解析，全身に対する温冷刺激を行った際の患肢温度変化の検出，微量透析システムを用いた患肢炎症機転の詳細な解析などが行われているが，いずれも研究段階で臨床的有用性を確立するにはまだ多くの時間が必要であると思われる。

II CRPS判定指標の検証 (新たな判定指標作成の試み)

IASPのCRPS判定指標(表2)は浮腫，皮膚温異常，

発汗異常のいずれかが罹病期間のいずれかの時期にでも認められればCRPSと判定し，萎縮性変化(皮膚，体毛，骨)，関節可動域制限，運動機能低下，交感神経依存性疼痛をCRPSの関連項目としてあげているが判定には使用しないとしており，感度は高い(98%)が特異度はきわめて低い(36%)という問題点が指摘されていた^{1),7)}。

III 本邦におけるCRPS判定指標の試み

2005～2007年にCRPSの疾患概念を確立するために全国的規模で疫学的臨床研究を行うことを目的として厚生労働省CRPS研究班が組織(図1)され，組織病理学的異常を評価できない頭痛や精神疾患の診断基準作成に用いられている統計手法(因子分析¹⁸⁾と判別分析¹⁹⁾)によって，本邦独自のCRPS判定指標の作成が行われた。まず1994年IASP判定指標を満たす本邦のCRPS 195例と非CRPS疼痛疾患146例