

ないとされている<sup>6)</sup>。虚血肢の tcpO<sub>2</sub> は、重症度判定のみならず、長期的な予後予測の指標としても有用である<sup>7)</sup>。末梢血管障害に対する脊髄刺激療法の有効性について、鎮痛効果だけでなく血流改善の効果からも評価し、術前の tcpO<sub>2</sub> 値が将来的な四肢保存率や大四肢切断率を予測する指標となる可能性が示されている<sup>8)</sup>。

本邦では脊髄刺激療法の実施に当たり、刺激電極を留置後に、試験的な刺激期間を設けて鎮痛効果や日常生活の改善を評価した上で、ジェネレーターの埋め込みを選択する施設が多い。われわれも基本的には同様の治療方針である。しかし、本症例では痛みの軽減だけでなく虚血性病変に対する血流改善も大きな目的であり、急速進行性の病態を抑制すること、創部治癒の観点からも早急な血流改善が望まれた。

本症例は1本目の電極リードは電気刺激による刺激感覚を右下肢全体に得られるように留置し、2本目の電極リードは電気刺激による刺激感覚を痛みの中心である右足部に限局して得られるように留置した。2本目の刺激電極の留置部位の決定を慎重に行ったので、留置に90分を要した。その間に右足部の tcpO<sub>2</sub> は上昇し(20 mmHg以上)、患部から出血しだした。

末梢血管障害に対する脊髄刺激療法の効果として、術前の tcpO<sub>2</sub> 値が10 mmHg以上30 mmHg以下あるいは術前の tcpO<sub>2</sub> 値が10 mmHg以下で、試験刺激72時間後に20 mmHg以上となる場合には、術後の四肢保存率が向上する<sup>8)</sup>。平均5.6 ± 3.8日の試験刺激期間に tcpO<sub>2</sub> が上昇すれば、痛みは軽減する<sup>9)</sup>。試験刺激時に tcpO<sub>2</sub> が上昇した症例は、永久埋め込み術後に、tcpO<sub>2</sub> はさらに上昇し、痛みは軽減し、日常生活が改善することが報告されている<sup>10)</sup>。このような報告を基に、本症例では試験刺激時に tcpO<sub>2</sub> が20 mmHg以上上昇したので、一期的にジェネレーター埋め込んだ。7週間目の再評価で、tcpO<sub>2</sub> はさらに改善していた。

脊髄刺激療法の適応を判断する時に、tcpO<sub>2</sub> は痛みとは異なるパラメーターとなり得る可能性が示唆される。一期的にジェネレーターを埋め込んだ利点として、一度の手術で終わり、低侵襲となり患者の負担は軽減する。さらに、手術に伴う感染や合併症の危険性を減少させることが挙げられる。しかし、脊髄刺激療法の効果が十分で

ない場合には、電極リードおよびジェネレーターを後日抜去する必要がある点が欠点であるので、その適応は慎重に検討しなければならない。

下肢の虚血性疾患に対する脊髄刺激療法では、痛みの軽減と血流改善が治療方針の決定に重要であり、その評価には感度の高い tcpO<sub>2</sub> が有用であることが示唆された。

## 文 献

- 1) Claeys LG, Berg W, Jonas S. Spinal cord stimulation in the treatment of chronic critical limb ischemia. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 259–65.
- 2) Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, et al. Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP. *Am J Physiol* 1997; 272: H950–7.
- 3) Wu M, Komori N, Qin C, et al. Roles of peripheral terminals of transient receptor potential vanilloid-1 containing sensory fibers in spinal cord stimulation-induced peripheral vasodilation. *Brain Res* 2007; 1156: 80–92.
- 4) Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, et al. Role of nitric oxide in cutaneous blood flow increases in the rat hindpaw during dorsal column stimulation. *Neurosurgery* 1997; 40: 565–70.
- 5) Iabichella ML, Melillo E, Mosti G. A review of microvascular measurements in wound healing. *Int J Low Extrem Wounds* 2006; 5: 181–99.
- 6) Petrakis E, Sciacca V. Prospective study of transcutaneous oxygen tension (TcPO<sub>2</sub>) measurement in the testing period of spinal cord stimulation in diabetic patients with critical lower limb ischaemia. *Int Angiol* 2000; 19: 18–25.
- 7) Cina C, Katsamouris A, Megerman J, et al. Utility of transcutaneous oxygen tension measurements in peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 1984; 1: 362–71.
- 8) Horsch S, Schulte S, Hess S. Spinal cord stimulation in the treatment of peripheral vascular disease: results of a single-center study of 258 patients. *Angiology* 2004; 55: 111–8.
- 9) Amann W, Berg P, Gersbach P, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 280–6.
- 10) Provenzano DA, Jarzabek G, Georgevich P. The utilization of transcutaneous oxygen pressures to guide decision-making for spinal cord stimulation implantation for inoperable peripheral vascular disease: a report of two cases. *Pain Physician* 2008; 11: 909–16.

## Spinal cord stimulation and intraoperative transcutaneous oxygen pressure : report of a case

Keisuke ISHIKAWA \*<sup>1</sup>, Masahiko SUMITANI \*<sup>1</sup>, Masahiro SHIN \*<sup>2</sup>, Gou ICHIHARA \*<sup>1</sup>,  
Kanakano SATO \*<sup>1</sup>, Hiroshi SEKIYAMA \*<sup>1</sup>, Yoshitsugu YAMADA \*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, University of Tokyo Hospital

\*<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, University of Tokyo Hospital

We report a patient with limb ischemia whose peripheral tissue oxygen tension predicted good results with spinal cord stimulation. A 65-year-old man underwent amputation of the right first toe because of arteriosclerosis obliterans. Pain persisted in the stump. Surgical sympathectomy and medications did not improve peripheral circulation or pain of the toe. Electrical test stimulation of the spinal cord did not lessen the pain; however, tissue oxygen tension increased and blood began to ooze in the toe during the electrical stimulation. A pulse generator was implanted immediately after test stimulation. Spinal cord stimulation gradually lessened the pain. Angiography showed improved circulation to the affected foot. We conclude that peripheral tissue oxygen tension during electrical test stimulation of the spinal cord can be a good predictor to implant a pulse generator for the treatment of ischemic limb.

**Keywords:** spinal cord stimulation, transcutaneous oxygen pressure, peripheral arterial disease

Journal of Japan Society of Pain Clinicians (JJSPC) Vol.18 No.1, 2011

## Neuropathic Pain Symptom Inventory 日本語版を用いて 脊髄損傷後疼痛の治療効果を評価した1例

平井絢子\*<sup>1</sup> 住谷昌彦\*<sup>2</sup> 富岡俊也\*<sup>2</sup>  
関山裕詩\*<sup>2</sup> 山田芳嗣\*<sup>2</sup>

〔要旨〕 混合性結合組織病(MCTD)の経過中に生じた脊髄炎により脊髄損傷後疼痛に類似した難治性の神経障害性疼痛を呈した患者に対して、ガバペンチンを400mg/日から開始し2週間で2,000mg/日まで短期間に漸増することによりVAS(0-100mm)は70/100から30/100に低下した。疼痛の重症度評価にはVAS以外にNeuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI)日本語版も用い、治療前後で38から15に低下した。ガバペンチンを極短期間に漸増することで神経障害性疼痛の治療期間を飛躍的に短縮することができ、NPSIはVASの推移とも並行し、神経障害性疼痛のより詳細な重症度評価に有用と考えられる。

キーワード：神経障害性疼痛、ガバペンチン、Neuropathic Pain Symptom Inventory日本語版

### はじめに

膠原病やその類縁疾患の中には経過中にまれに脊髄炎を発症し、脊髄損傷後疼痛に類似した神経障害性疼痛を生じることがある。脊髄損傷後疼痛は薬物療法や神経ブロック療法などさまざまな治療法が試みられているが治療抵抗性であることが多く慢性化し、quality of life(QOL)を大きく損なう。しかし近年、脊髄損傷後疼痛などの神経障害性疼痛に対するガバペンチンの有効性が多数報告されている。今回われわれは、混合性結合組織病(mixed connective tissue disease : MCTD)の経過中に脊髄炎を生じた非常にまれな神経障害性疼痛症例に対してガバペンチンの短期間漸増投与が著効し、また疼痛の重症度評価にNeuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI)

を邦訳して用いたので報告する。

### I 症 例

65歳、女性、身長146cm、体重49.2kg。

主訴：胸背部痛、しびれ。

現病歴：29歳時にMCTDと診断され、プレドニゾロン5mg/日の内服を行っていた。65歳時に左肩甲部に焼けるような痛みとしびれが出現し、徐々に臍上部から胸背部へと疼痛範囲が拡大した。2ヵ月後には左上下肢の脱力が出現し歩行困難となり神経内科に入院した。Lhermitte兆候陽性、徒手筋力テストでは左上肢のすべての筋が4/5と左下肢のすべての筋が3/5に低下(右上下肢の筋力は正常)し、両側下肢腱反射が減弱していた。感覚系の異常として、第6頸椎レベル以下の表在感覚が左優位に中等度低

\*<sup>1</sup> 虎の門病院麻酔科

受理日 2010. 9. 2.

著者連絡先

住谷昌彦

\*<sup>2</sup> 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

採択日 2011. 2. 2.

〒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

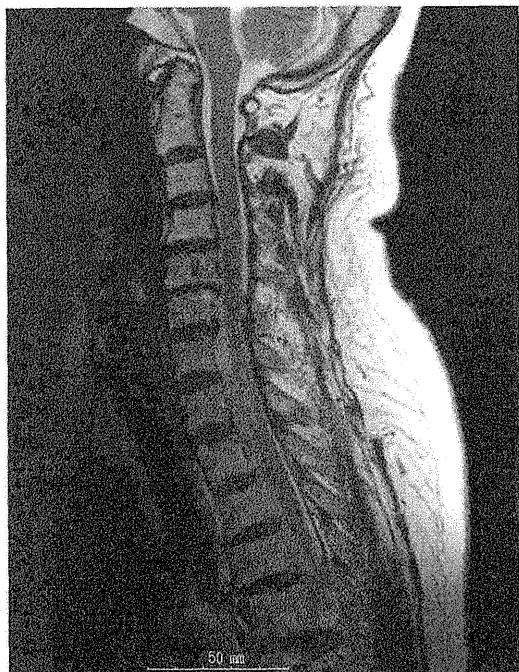


図1 脊髄MRI  
T2強調画像で第1胸椎レベル脊髄を中心  
に頭尾方向に約4cmの高信号域を示す。

下し、両側第3胸椎皮膚分節に針で差し込まれるような痛みと灼熱感を訴えた。脊髄MRI T2強調画像で第1胸椎レベルの脊髄内高信号領域があり(図1)、感染性変化、腫瘍性変化、多発性硬化症の可能性を除外し、MCTDに起因した脊髄炎と診断された。神経内科でステロイドパルス療法を3クール施行後、プレドニゾロン40mg/日が開始され、左上下肢の筋力と脊髄MRIでの炎症所見が改善した。アミトリプチリン10mg/日を投与されていたが痛みの改善はなく、発症から約3ヵ月後に当科を受診した。

当科初診時、visual analogue scale(VAS:0-100mm)は70/100であった。またNPSI日本語版では、焼けつくような自発痛、圧迫されるような自発痛、電気ショックのような発作痛、針でチクチクとつかれるような、ビリビリとしびれたような異常感覚を特に強く訴え、総得点は38であった(表1)。口渇が強いためアミトリプチリンの内服を中止し、ガバペン

チン400mg/日の投与を開始した。その後1日ごとに200mgから400mgずつガバペンチンを漸増し14日で2,000mg/日まで増量した。ガバペンチンの漸増に伴い痛みは改善し、当科での治療開始から14日後にはVAS 30/100, NPSI 15に改善した。神経障害性疼痛は漸減し、当科受診から6ヵ月の時点でほぼ消失し、現在、3年を経て再発していない。

## II 考 察

膠原病やその類縁疾患の中には経過中にまれに脊髄炎を生じるものがあり、自己抗体等による脊髄微小血管の炎症や梗塞によると考えられている。このような膠原病関連脊髄炎の中では全身性エリテマトーデスでの報告が最も多く、全身性エリテマトーデス患者の1~3%に生じるとされる。MCTDも神経症状として末梢神経炎、三叉神経痛、痙攣などを生じることがあるが、脊髄炎の発症は非常にまれであり、これまで8症例しか報告されていない。膠原病関連脊髄炎の治療法は確立されたものではなく、ステロイドパルス療法や免疫抑制療法が行われている<sup>1)</sup>。

脊髄炎を発症すると運動障害だけでなく感覚神経系の障害として神経障害性疼痛を生じることがある。神経障害性疼痛には薬物療法、理学療法、神経ブロック療法、脊髄刺激療法などさまざまな治療法が試みられているが、いまだに決定的な治療法は確立されていない。ガバペンチンは複数の末梢性神経障害性疼痛疾患に対する高い有効性から、欧米の神経障害性疼痛薬物療法指針<sup>2), 3)</sup>で第一選択薬とされており、中枢性神経障害性疼痛である脊髄損傷後疼痛に対する有効性も報告されている<sup>3)</sup>。神経障害性疼痛に対するガバペンチンの実際の投与スケジュールを検討した報告では、ガバペンチンの鎮痛効果は投与開始1週目で出現し、その投与量は900~1,200mg/日であり、明らかな臨床症状の改善は投与開始から2週目で、その投与量は1,800mg/日とされる。この間20~30%の症例に眠気、めまいの

表1 ガバペンチンによる治療開始前後でのNPSI日本語版の変化

疼痛のタイプ		治療前	治療後
自発痛	焼けつくような	6	4
	絞り上げられるような	0	0
	圧迫されるような	4	0
発作痛	電気ショックのような	8	5
	刃物で刺されるような	2	0
誘発痛	皮膚をこすられると	2	0
	皮膚を押されると	0	0
	冷たいもので触れると	0	0
異常感覚	針でチクチクとつつかれるような	8	3
	ビリビリとしびれたような	8	3
得点総計		38	15

副作用を認めたがほぼ10日以内に消失したとしている<sup>4)</sup>。神経障害性疼痛に対してガバペンチンを使用する際は、一時的に眠気等の副作用が出現することを十分に説明した上で、短期間に漸次増量し有効量に早く到達させることで疼痛緩和と患者満足度が得られると考えられ、本症例でもガバペンチンを投与開始時の400mg/日から2週間で2,000mg/日まで増量し、服薬開始時に現われ速やかに消失した軽度の眠気のみで重篤な副作用を生じることなく良好な鎮痛効果が得られた。

また、疼痛の重症度評価をVASとともにNPSI日本語版を用いて行った。NPSIは神経障害性疼痛の症状を自発痛、発作痛、誘発痛、異常感覚の4要素に分類して、それぞれの重症度を0～10の11段階で評価する質問紙である(表1)。NPSI原本<sup>5)</sup>をわれわれと非医療専門家が邦訳し、さらにその邦訳分を日英2言語使用者の非医療専門家が英訳し、原本との相違点を確認後、再び日本語訳の校正を行って日本語版を作成した<sup>6)</sup>。疼痛発症機序が明らかにできれば原因療法が可能となるが、神経障害性疼痛患者の疼痛発症機序を解明することは現時点では難しい。そこで、臨床的に疼痛発症機序を推測する方法として疼痛の性質を評価することが有用である<sup>7)</sup>。NPSIは神経障害性疼痛の性質を評価し、治療効果判定の感度が高いことが海外では検証<sup>8)</sup>されてお

り、本症例でもガバペンチン投与前後でNPSIは38から15に減少しVASの推移と並行していたが、“焼けつくような”性質の痛みは治療前後で6から4に減少するにとどまったのに対して、“針でチクチクとつつかれるような”痛みは8から3に減少し“圧迫されるような”痛みは4から0に減少した。このように、痛みの性質によって治療効果は大きく異なった。

今回は1例の報告だけであるが、このような薬物療法の効果と痛みの性質の変化を調査することによって、今後、神経障害性疼痛の各要素に特異的な発症機序やそれに対する薬物療法の選択基準の作成につながる可能性が示唆される。したがって、VAS以外にNPSIのような評価尺度の使用が臨床的に有用であると考えられ、今後NPSI日本語版の妥当性と信頼性の検証が行われなければならない。

### まとめ

膠原病に関連した脊髄炎による神経障害性疼痛に対して、ガバペンチンの短期間漸増投与が著効した。神経障害性疼痛の評価はNPSI日本語版を用い、ガバペンチンによるVASの減少とNPSI日本語版の減少の推移は並行していた。NPSI日本語版は、神経障害性疼痛の重症度評価および治療効果の評価に有効であると考えられた。

### 参考文献

- 1) Bhinder S, Harbour K, Majithia V : Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease - a case report and a review of literature. Clin Rheumatol 26 : 445-447, 2007
- 2) Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, et al. : Neuropathic pain : a practical guide for the clinician. CMAJ 175 : 265-275, 2006
- 3) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. : Pharmacologic management of neuropathic pain : evidence-based recommendations. Pain 132 : 237-251, 2007
- 4) Backonja M, Glanzman RL : Gabapentin dosing for neuropathic pain : evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. Clin Ther 25 : 81-104, 2003
- 5) Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. : Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory.
- 6) 住谷昌彦, 山田芳嗣 : 神経障害性疼痛の重症度評価, 痛みのマネジメント. エルゼビア・ジャパン, Excerpta Medica, 東京, 2010, 18-19
- 7) 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
- 8) Crawford B, Bouhassira D, Wong A, et al. : Conceptual adequacy of the neuropathic pain symptom inventory in six countries. Health Qual Life Outcomes 6 : 62, 2008

## Evaluation of the Severity of Neuropathic Pain Due to MCTD-related Myelitis, Using the Japanese Version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (Case Report)

Ayako HIRAI<sup>\*1</sup>, Masahiko SUMITANI<sup>\*2</sup>, Toshiya TOMIOKA<sup>\*2</sup>,  
Hiroshi SEKIYAMA<sup>\*2</sup>, Yoshitsugu YAMADA<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Anesthesiology, Toranomon Hospital

<sup>\*2</sup>Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

A 65-years-old woman, who had suffered from mixed connective tissue disease (MCTD), had back pain and numbness, and the symptoms expanded to her left limbs. From the MRI study and neurological findings, she was diagnosed as having MCTD-related myelitis. Three months after she first experienced such pain, we began to prescribe gabapentin 400 mg/day orally and gradually increased the dosage to 2,000 mg/day within 2 weeks. Two weeks after the initiation of our treatment, her pain was alleviated considerably, the visual analogue scale score improved from 7 to 3, and the Japanese version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) score improved from 38 to 15 as well. Thus we truly succeeded in treating neuropathic pain rapidly due to the gradual increase of gabapentin in the short term. Furthermore, we suggest that NPSI is useful for evaluating the severity of neuropathic pain and the analgesic effects of its treatments.

Key Words : Neuropathic pain, Gabapentin, Neuropathic Pain Symptom Inventory

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.31 No.4, 2011

## ◆症 例

## 脊髄電気刺激療法による神経障害痛に併発した睡眠障害の改善を客観的に評価した2症例

大淵麻衣子\*1 住谷昌彦\*1 平井絢子\*2 佐藤可奈子\*1 富岡俊也\*1

小川 真\*1 辛 正廣\*3 関山裕詩\*1 山田芳嗣\*1

**要旨** 慢性痛の重大な併発症として睡眠障害が挙げられるが、睡眠障害は患者の自覚的な訴えやアンケート調査によってしか評価されていない。睡眠・覚醒リズムを判定することができる腕時計型高感度加速度センサー (actigraphy<sup>®</sup>) を用いて慢性痛患者の睡眠障害を脊髄電気刺激療法の前後で客観的に評価した2症例を報告する。症例1は腕神経叢引き抜き損傷後痛み、症例2は閉塞性動脈性硬化症による足趾切断術後の難治性の痛みであった。いずれも薬物療法抵抗性の痛みであり、深刻な睡眠障害を併発していたことを客観的に評価できた。両症例とも脊髄刺激療法の導入によって睡眠効率 (就床から起床までの時間に対する実睡眠時間の割合) が改善した。難治性痛みの治療は痛みだけでなく quality of life (QOL) の改善が重要であるが、睡眠障害の客観的評価は新たな評価基準に成りうる可能性がある。

**キーワード** 慢性痛, 神経障害痛, 睡眠障害, actigraphy<sup>®</sup>

(日本ペインクリニック学会誌 Vol.18 No.2, 44~47, 2011)

## I はじめに

神経障害痛を代表とする慢性痛患者の70-80%が睡眠障害を罹患しているとされ、痛みとともに著明なQOL低下を招く併発症である。これまで慢性痛に関連した睡眠障害の評価は主に患者の主観的な訴えやアンケート調査を基に評価されており、客観的で定量的な評価は十分に行われていない。そこで今回われわれは、脊髄電気刺激療法 (spinal cord stimulation: SCS) を実施した神経障害痛患者2名を対象に、SCS導入前日から導入後6日目までactigraphy<sup>®</sup>を装着させ、睡眠効率 (=就床時間内におけるactigraphy<sup>®</sup>によって睡眠状態であると判断された時間の割合) を指標とする睡眠障害の客観的評価を行った。

## II 症 例

## &lt;症例1&gt;

58歳女性で、2年前に全型腕神経叢引き抜き損傷と左副神経損傷と診断され、第4-6肋間神経-筋皮神経縫合術を施行されていた。受傷直後から左上肢全体の痛みがあり、複数の薬物療法で寛解しないため、SCSを実施した。SCS施行前の視覚的アナログスケール (visual analogue scale: VAS) による痛みの強さは70 (0-100) だった。第2頸椎レベル硬膜外腔に刺激電極を挿入し、SCS療法を実施すると左前腕~手まで広がる良好な刺激感が得られ、SCS実施直後から痛みはVASが30まで軽減した。

SCS導入前日から導入後6日目までactigraphy<sup>®</sup>を毎日20:00以降の入眠時から起床時まで装着させ、入床時間や睡眠総時間が大きくばらつく際にも睡眠を概念的に評価できる睡眠効率<sup>1)</sup> [=睡眠時間 (分)/床上時間 (分)] をSCS導入前後で計測した。SCS挿入当日はSCSの設定の問題から入眠時にはSCSを使用せず、また創部痛の関与が考えられるため評価の対象としなかった。50歳代健康者の睡眠効率は73-95%<sup>1)</sup>とされるが、本症例ではSCS導入前日は63.5%であった。患者は、SCS電極挿入

\*1 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

\*2 虎の門病院麻酔科

\*3 東京大学医学部附属病院脳神経外科

J-STAGE 早期公開論文 (2011年5月18日早期公開)

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

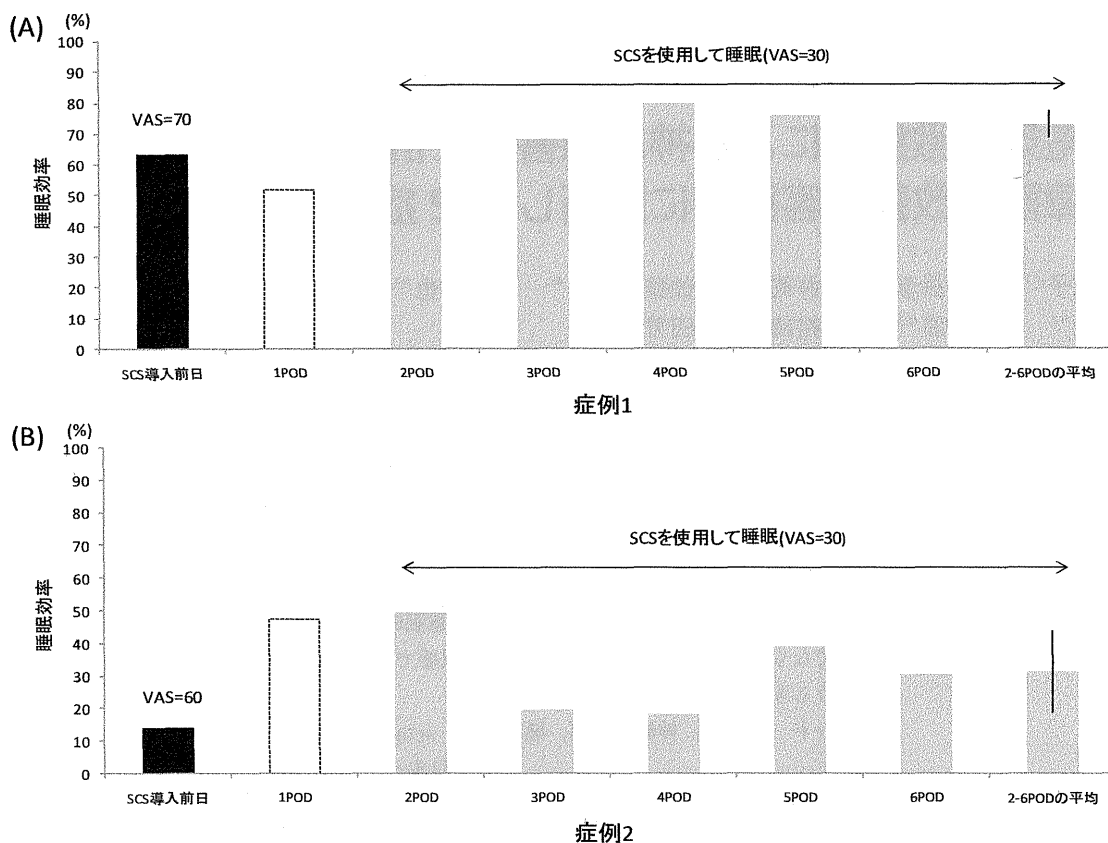


図1 各症例におけるSCS療法前後での睡眠効率とVASの推移

症例1:SCS導入前は睡眠効率が63.5%,VASは70であったが,導入後2~6日間の睡眠効率は72.3±5.9(平均±標準偏差)%,VASは30であった(A)。

症例2:SCS導入前は睡眠効率が14.0%,VASは60であったが,導入後2~6日間の睡眠効率は31.5±13.2%,VASは30であった(B)。

VAS:visual analogue scale,POD:post-operative day

翌日から覚醒時に任意の時間および回数,刺激設定でSCSを使用した。SCS導入後2~6日間の睡眠効率は72.3±5.9%(平均±標準偏差)であり,痛みとともに睡眠効率が改善した(図1A)。患者の主観的な熟眠感もSCS導入後に改善した。

<症例2>

右下肢閉塞性動脈硬化症に罹患した65歳男性で,SCS導入6カ月前から両足趾の蒼白と右第1趾の擦傷および安静時痛が生じ,徐々に腫脹,黒色化,潰瘍化が進行した。右第1趾切断術を施行したが,術後も切断部位の強い痛みが残存し(VASで60),各種薬物療法や外科的腰部交感神経節切除術を施行したが,痛みは不変だった。痛みの緩和および局所血流改善目的でSCSを施行した。第10胸椎レベルと第1腰椎レベルでのSCSを実施し,痛みはVASで30に改善した。

本患者に対しても症例1と同様にSCS施行前日から施行6日目までactigraphy®を用いた睡眠障害の評価を行い,SCS実施当日は評価対象外とした。患者はSCS電極挿入翌日から覚醒時に任意の時間および回数,刺激設定でSCSを使用した。SCS導入前は14.0%であった睡眠効率がSCS導入2~6日間は31.5±13.2%となり,痛みの改善とともに睡眠効率が改善した(図1B)。SCSによって熟眠感の改善を自覚したが,この患者と同年代の健常者の睡眠効率は62.0-89.0%<sup>1)</sup>とされ,残存する痛みとともに睡眠障害に対する治療が今後も必要である。

III 考 察

睡眠障害は,難治性痛みの最も一般的な併存症状の一つである。痛みは睡眠障害のさまざまな症状と関連があり,痛みが睡眠障害を引き起こすだけではなく,睡眠障



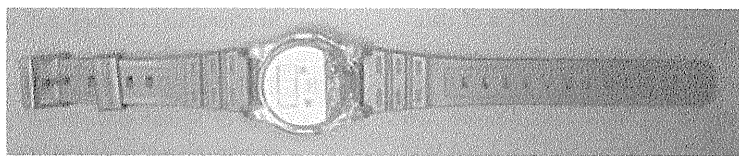


図2 腕時計型高感度加速度センサー (actigraphy®)

害がさらに痛みやそれに伴う抑うつ状態を悪化させる<sup>2)</sup>。具体的には、睡眠導入の困難、頻回の中途覚醒、早朝覚醒、日中の眠気、いびき、覚醒時の不快感、不十分な睡眠時間(6時間未満)のいずれの要因も痛みを増悪させる。また、深い睡眠時に出現する $\delta$ 波は身体組織の修復や免疫反応の正常化と関連しているが、睡眠中に $\delta$ 波が欠損すると関節痛、筋肉痛、頭痛などの痛み症状を訴える頻度が高いことなども報告されている<sup>2)</sup>。さらには、健常者の睡眠を実験的に阻害すると痛みの閾値が低下する<sup>3)</sup>。このように睡眠障害は、痛みが付随する一症状というだけでなく、それを相乗的に増悪させるため、痛みとともに睡眠障害の評価・治療が重要である。

Actigraphy®は米国国立衛生研究所の技術サポートを受けて開発された高感度加速度センサーで、被験者の微細な体動を感知して単位時間ごとの活動量を計測・記録できる。一般的に覚醒時には活動量が多く睡眠時には活動量が少ないことを利用し(ただし、活動量の少ない覚醒時と睡眠時の区別はほぼ正確に行われる)、actigraphy®から得られた活動量を特定のアルゴリズムを適用することによって睡眠・覚醒の自動判定を行える。Actigraphy®によって得られた活動・睡眠の判定は、脳波を基準とした活動・睡眠の標準的な検査方法である睡眠ポリソムノグラフの結果と高い相関性があり信頼性が高い<sup>4)</sup>。睡眠障害の評価はこれまでもさまざまな方法を用いて行われている。最も簡便な方法は、睡眠障害を訴える患者の睡眠・覚醒パターンを患者あるいはその家族が睡眠日誌やアンケートに記録する方法だが、このような方法では睡眠中の現象を患者本人が把握することは困難であり、また家族にとっても夜間の負担が大きい欠点がある。さらに、アンケート調査などでは主観的な評価しか行えず、客観性は保証されない。客観的な睡眠障害の代表的な評価方法としては、睡眠ポリソムノグラフが挙げられる。睡眠ポリソムノグラフは、脳波、眼球運動、筋電図、心電図、呼吸センサー等を組み合わせて実施するため睡眠に関する詳細な情報が得られ睡眠評価のゴールドスタンダードであるが、被験者の負担は大きい。また、睡眠ポリソムノグラフから得られた情報の解析は膨大で高い専門性と

経験が必要であり簡便性がきわめて低い<sup>5)</sup>。一方、actigraphy®は被験者の負担はほとんどなく、非侵襲的に長期間にわたって客観的な睡眠・覚醒リズムの記録が可能であることから、小児から高齢者までの幅広い年代の臨床患者を対象に睡眠障害や行動障害、睡眠時無呼吸症候群などの評価に広く使用されている<sup>6,7)</sup>。Actigraphy®では活動量のみから睡眠・覚醒リズムを判定するため、睡眠深度やREM/non-REM睡眠の区別はできないが、actigraphy®による睡眠判定は睡眠ポリソムノグラフの睡眠判定と健常者では90%以上、睡眠障害患者でも78-95%合致すると報告されており信用性の高い検査である。

今回われわれは、actigraphy®を用いて難治性の痛みの患者の睡眠障害を客観的に評価することに成功した。さらに、SCSによって痛みと全体的な睡眠障害の両方の改善を認め、SCSによる痛みの緩和が睡眠障害の改善に繋がったと考えられる。痛みと睡眠障害はともに、患者の身体的、精神的、社会的機能に悪影響を与え、QOLを低下させる因子である<sup>8,9)</sup>。SCSは痛みの改善に伴ってQOLが改善するが<sup>10)</sup>、このことは睡眠障害の改善とも関連している可能性がある。今後は症例を重ねてさらなる検討が必要であるが、慢性痛患者の睡眠障害の診断補助、治療評価、臨床研究などにおいてもactigraphy®は広く用いられる可能性がある。ただし、今回われわれが用いた睡眠評価はSCS実施前は1日しかなく入院という睡眠環境の変化によって結果が修飾されている可能性が限界点として挙げられる。

本稿の要旨は、日本ペインクリニック学会第43回大会(2009年7月、名古屋)において発表した。

## 文 献

- 1) Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Diagnostic assessment methods. In: Kryger MH, editor. Atlas of clinical sleep medicine. Philadelphia, Saunders, 2009, pp261-82.
- 2) Wachholtz A, Binks M, Suzuki A, et al. Sleep disturbance and pain in an obese residential treatment-seeking population. Clin J Pain 2009; 25: 584-9.
- 3) Tiede W, Magerl W, Baumgärtner U, et al. Sleep restriction

- attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain* 2010; 148: 36–42.
- 4) Gotoh Y. The latest model of the mini-motionlogger Actigraph made by Ambulatory Monitoring Inc. U.S.A. (A.M.I). *J Int Soc Life Info Sci (ISLIS)* 2006; 24: 429–30.
  - 5) 田村義之, 千葉 茂. 睡眠障害の臨床におけるアクティグラフの有用性. *モダンフィジシャン* 2005; 25: 23–8.
  - 6) Litter M, Kushida C, Anderson WM, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep* 2003; 26: 337–41.
  - 7) Laakso ML, Leinonen L, Lindblom N, et al. Wrist actigraphy in estimation of sleep and wake in intellectually disabled subjects with motor handicaps. *Sleep Med* 2004; 5: 541–50.
  - 8) Taylor RS, Taylor RJ, Van Buyten JP, et al. The cost effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of pain: a systematic review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 370–8.
  - 9) De Andrés J, Van Buyten JP. Neural modulation by stimulation. *Pain Pract* 2006; 6: 39–45.
  - 10) Lee AW, Pilitis JG. Spinal cord stimulation: indications and outcomes. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E3.

### Objective evaluation of neuropathic pain-related sleep disorders treated by spinal cord stimulation : two case reports

Maiko OBUCHI<sup>\*1</sup>, Masahiko SUMITANI<sup>\*1</sup>, Ayako HIRAI<sup>\*2</sup>, Kanako SATO<sup>\*1</sup>, Toshiya TOMIOKA<sup>\*1</sup>, Makoto OGAWA<sup>\*1</sup>, Masahiro SHIN<sup>\*3</sup>, Hiroshi SEKIYAMA<sup>\*1</sup>, Yoshitsugu YAMADA<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

<sup>\*2</sup>Department of Anesthesia, Toranomon Hospital

<sup>\*3</sup>Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital

Although sleep disorders are serious complications of chronic pain, they have only been subjectively assessed on the basis of patients' complaints or questionnaires. Here, we report two neuropathic pain cases in which we objectively evaluated chronic pain-related sleep disorders with the use of actigraphy. Actigraphy is a wrist-watch-typed medical instrument that can estimate participants' sleep/wake patterns. Both patients exhibited refractory pain and had severe sleeping difficulties. Having each patient wear an actigraphy, we determined the change of sleep efficiency before and after the introduction of spinal cord stimulation (SCS). We succeeded in objectively demonstrating how sleep quality improves by treating sleep disorders with SCS.

**Keywords:** chronic pain, neuropathic pain, sleep disorders, actigraphy

Journal of Japan Society of Pain Clinicians (JJSPC) Vol.18 No.2, 2011

## 痛みをモニターする

小川節郎\*

〔要旨〕 国際疼痛学会が痛みを、「実際に組織損傷が起こったか、あるいは組織損傷の可能性のあるとき、またはそのような損傷を表す言葉によって述べられる不快な感覚と情動体験」と定義しているように、痛みという感覚はあくまで主観的なものであることから、これを客観的に評価、定量化することが困難である。しかし、臨床の場面では患者の訴える痛みにつき少しでも適切に評価する必要がある。そのために行う方法として、痛みを適正に評価するための条件、痛みのスケール、機器を用いる方法、脳画像診断、薬理学的疼痛機序判別試験について解説した。今後、より客観的な評価法の開発が求められる。

キーワード：痛み、評価法、疼痛尺度、質問表

### はじめに

痛みは主観的なもので、それを客観的に測定することはできない。また「痛み」をモニターするといった場合、痛みの何を見るのかによってその評価は異なってくる。評価の対象となる項目としては、発生原因、強さ、持続時間、部位、変化の程度、痛みに影響を与える因子、社会・心理的要因の関与なども含まれてくる。一方、痛みは患者のADLに大きな影響を与えるので、このADLを評価することも痛みをモニターする手段の一つとなろう。本稿では上記の要素をふまえ、現在、臨床で用いられている痛みのモニター法につき述べる。

### I 適正な痛みの評価法の条件

日本臨床麻酔学会第29回大会における獨協医科大学・濱口眞輔氏の教育講演から引用するが、痛みを評価する上で、その方法は適正でなければなら

い。その条件としては、①診断、治療効果の判定に不可欠かつ有用であること、②医師が主観に寄らずに患者の状態を把握できるようなものであること、③患者が自分の状態を複数の医師や医療関係者に伝えられるようなものであること、④患者や医師の肉体的背景にかかわらない方法であること、そして⑤科学的に信頼性、妥当性が認められるものであること、などがあげられる。

### II 痛みのスケール

痛みの強さについては、それを線分や言語、あるいは表情を示した図、痛みの性状、心理的・行動面の変化で評価する質問表などがよく用いられている<sup>1)</sup>。

#### 1. 痛みの強さを線分や言語で表わしたもの

Visual Analogue Scale (VAS), Numerical Rating Scale (NRS), Verbal Rating Scale (VRS) が代表的なものである(図1)。

\*日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

著者連絡先 小川節郎  
〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台1-8-13  
駿河台日本大学病院麻酔科

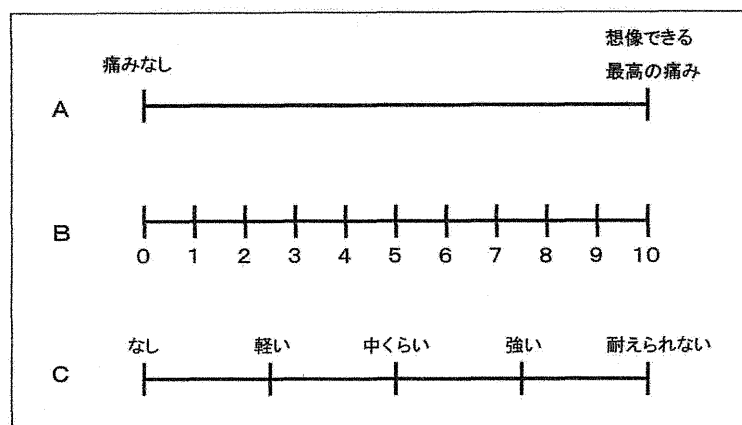


図1 痛みのスケール  
A: VAS, B: NRS, C: VRS

最もよく用いられるスケールであるVASにつき述べるが、これは100mmの線分の片方の端に痛みのない状態として0(ゼロ)の数字を与え、もう片方には想像できる最強の痛みとして100の数字を与えておき、患者の痛みが0から100の方向にどの程度向かっているかを示してもらい、0からその点までの長さ(mm)をもってその患者の痛みの強さとする方法である。本法は非常に感度が高いことが報告されている<sup>2)</sup>。この方法では治療前後の痛みの程度の変化や、経時的な痛みの程度の変化を評価できる。また、非常に直感的に痛みを評価でき、かつ簡便であることから頻用されている。この方法で注意すべき点は、ほかの患者との比較ができないことである。言い換えると1人の同一患者における痛みの程度とその変化を見るときに意味を成すことである。

## 2. 痛みの程度を人間の表情で評価しようとする方法

Face Scaleが用いられている。痛みのない状態を笑顔で表わし、最も痛みの強い状態を泣きはらした表情で示し、その間に4つの表情を段階的に示したWong-Baker Face Scaleが最もよく用いられている<sup>3)</sup>。

## 3. 質問紙法による評価法

痛みの強さのほか、性質、場所、時間的変化などを分析する方法であり、McGill Pain Questionnaire (MPQ; マギルあるいはマクギル疼痛質問表)が最

も代表的なものである<sup>4)</sup>。この方法は痛みを表現する感覚・情動を表わす102の言語を示しておき、その中から患者が選択した言語を総ランク数、選択した言語の数、痛みの程度につき評価するものである。信頼性、妥当性とも適切であることが知られている。質問への回答に時間がかかる(約20分)ので、質問事項を減らした簡易法も用いられている。

## 4. 行動から評価する方法

Prince Henry Pain Scaleは術後の患者の行動から疼痛を評価しようとする方法である<sup>5)</sup>。0点から4点の5段階に分け、0は咳をしても痛まない、以下、1:咳をすると痛むが、深呼吸では痛まない、2:深呼吸をすると痛むが、安静にしていれば痛まない、3:多少安静時痛はあるが、鎮痛薬は必要ない、4:安静時痛があり、鎮痛薬が必要である、としたものである。

そのほかBehavioral Pain Scale(BPS)は人工呼吸中の患者の痛みに関する評価法で、表情、上肢の動き、人工呼吸器との同調性の3項目につき評価する方法である<sup>6)</sup>。

## III 機器を用いた方法

### 1. 電流知覚閾値検査

電流知覚閾値とは皮膚に与えた電流によって知覚を感じる最小電流値のことである。この値が小さい

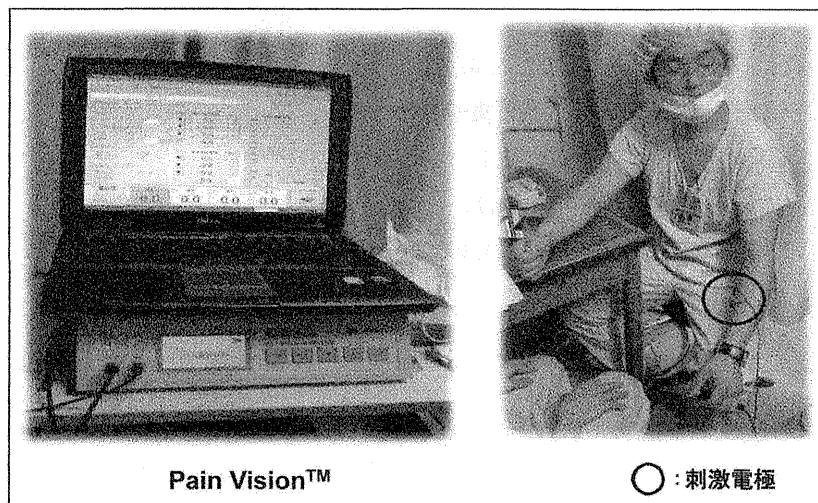


図2 Pain Vision™

ということは、低い刺激で知覚が起こることになるので知覚過敏の存在を示す。大きい場合は知覚鈍麻となる。

## 2. Neurometer™<sup>7)</sup>

電流知覚閾値と疼痛耐性閾値を測定できる装置である。疼痛耐性閾値とは、電気刺激を徐々に強めていき、疼痛に耐えられなくなったときの電流値をいう。電気刺激の頻度によりAβ、Aδ、およびC線維の感受性を別々に区別して評価できる。

## 3. Pain Vision™<sup>8)</sup> (図2)

痛みの強さを、痛みを伴わない異種感覚に置き換えて定量的に測定する機器である。人間は同時に2つの部位の痛みを区別して評価できないことを利用している。すなわち痛みのない部分に電気刺激を与え、その刺激が現在実際に存在する痛みより大きく感じる時点での電気刺激の大きさを「痛み度」として定量するものである<sup>9)</sup>。

「痛み度」の求め方は以下のとおりである。

### ①電流知覚閾値の測定

左前腕の電極から徐々に強くなる電流刺激を与え、違和感を感じた時点で左手のスイッチを押してもらい、そのときの電流値を測定する。この測定を3回行い、平均の電流値を電流知覚閾値とする。

### ②痛み対応電流値の測定

患者の持っている痛みよりも左手の電流刺激が強く感じられた時点でスイッチを押してもらい、そのときの電流値を痛み対応電流値とする。

### ③痛みの定量

感じた痛みの強さを「痛み度」として、電流知覚閾値と痛み対応電流値から下記の式で算出する。

$$\text{痛み度} = 100 \times (\text{痛み対応電流値} - \text{電流知覚閾値}) / \text{電流知覚閾値}$$

## IV そのほかの方法

### 1. 脳画像診断<sup>10)</sup>

fMRI, PET, MRSなどが用いられている。fMRIは、神経活動に伴う局所脳血流量の変化と血中ヘモグロビンの酸素化の度合いの変化をMRIの信号強度に反映させて測定するものである<sup>11)</sup>。痛み刺激などの刺激時に脳のどの部分の活動が亢進するかなどにつき評価できる。

### 2. 薬理的疼痛機序判別試験 (Drug-challenge Test : DCT)<sup>12), 13)</sup>

鎮痛に関与する薬物を少量ずつ静脈内投与して痛みの程度の推移を観察し、痛みの発生機序を策定しようとする方法である。特に神経障害性疼痛の発生機序の推測に用いられている。用いられる薬物とし

ではモルヒネ、リドカイン、ケタミン、フェントラミン、ATP、抗うつ薬、バルビツレートなどであり、それぞれ反応する薬物に則ってその後の治療薬や治療法の選定に役立っている。例えば、フェントラミンテストで一時的にも痛みの程度が減少すれば、その後、交感神経(節)ブロックを行おうとするものである。

### おわりに

痛みという感覚はあくまで主観的なものであることから、これを評価、定量化することが困難である。しかし、臨床の場面では痛みを理解し、適切な治療法を選択するために可能な限り適切に評価する必要がある、さまざまな方法を利用・併用して評価している。本稿では疼痛スケール、機器による評価、脳画像を用いる方法、および薬物を用いる方法について紹介、解説した。今後、より客観的な評価法の開発が求められる。

### 参考文献

- 1) 平川奈緒美：“痛み”のスケール。ペインクリニック 29：1580-1588, 2008
- 2) Scott J, Huskisson EC：Graphic representation of pain. Pain 2：175-184, 1976
- 3) Wong DL, Baker CM：Pain in children：comparison of assessment scales. Pediatr Nurs 14：9-17, 1988
- 4) Melzack R, Katz J：Pain measurement in persons in pain, Textbook of Pain, 4th ed. Edited by Wall PD, Melzack R. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999, 409-426
- 5) Torda TA, Hann P, Mills G, et al.：Comparison of extradural fentanyl, bupivacaine and two fentanyl-bupivacaine mixtures of pain relief after abdominal surgery. Br J Anaesth 74：35-40, 1995
- 6) Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al.：Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med 29：2258-2263, 2001
- 7) Katims JJ(光畑裕正, 宮崎東洋訳)：疼痛患者での知覚神経機能の電気生理学的診断法による評価：神経選択的電流知覚閾値(CPT)と疼痛耐性閾値(PTT). ペインクリニック 19：535-549, 1998
- 8) 嶋津秀昭, 瀬野晋一郎, 加藤幸子ほか：電気刺激を利用した痛み定量計測法の開発と実験的痛みによる評価. 生体医工学 43：117-123, 2005
- 9) 加藤実, 後閑大, 小林あずさ：Pain Vision. ペインクリニック 30：23-27, 2009
- 10) 福井弥己郎(聖), 岩下成人：機能的脳画像診断機器(fMRI, PET, MRS). ペインクリニック 30：15-22, 2009
- 11) Poznanski RR, Riera JJ：fMRI models of dendritic and astrocytic networks. J Integr Neurosci 5：273-326, 2006
- 12) 小川節郎：ドラッグチャレンジテストの意義と方法. ペインクリニック 17：587-595, 1996
- 13) 加藤実：ドラッグチャレンジテスト. ペインクリニック 24：323-329, 2003

## Evaluation and Monitoring of Pain

Setsuro OGAWA

Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine

International Association for the Study of Pain defines pain as “An unpleasant sensory and emotional tissue damage, or described in terms of such damage”. This means that pain is a completely subjective sensation. Therefore, it is very difficult to evaluate this sensation quantitatively. We must, however, try to evaluate pain in the clinical field because the evaluation of pain is indispensable for the diagnosis of diseases and the selection of treatments. Some methods to evaluate pain such as pain scales, pain questionnaire, devices for the measurement of the degree of pain, and drug-challenge test with pharmacological analysis of pain are described in this article.

Key Words : Pain, Evaluation, Pain scale, Questionnaire

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.31 No.3, 2011

## 神経障害性疼痛の診断と治療

小川節郎\*

〔要旨〕 神経障害性疼痛はペインクリニック診療上、治療が困難な疼痛性疾患の一つである。その理由は疼痛の発生機序が複雑で、機序に見合った鎮痛薬や鎮痛の手段の選択が明確になっていないことがあげられる。本稿では、末梢の神経線維の状態、本症の末梢性疼痛機序に関し、異所性イオンチャンネル、神経成長因子の関与、リゾホスファチジン酸の作用、エファプスの発生、アロディニアの発生機序、グリアの関与などにつき解説し、治療においては疼痛機序に見合った鎮痛法を選択することの重要性を強調した。また、近年、本症に対する薬物療法に注目が集まっているので、最近の情報についても解説した。

キーワード：神経障害性疼痛、疼痛機序、神経線維、薬物療法

### はじめに

神経障害性疼痛はペインクリニック診療上、治療に困難をきたす疼痛性疾患の一つである。その理由は疼痛の発生機序が複雑で、機序に見合った鎮痛薬や鎮痛の手段の選択が明確になっていないことがあげられる。本稿では本症の疼痛機序に関し解説した後、最近の本症に対する薬物療法について述べたい。また、神経障害性疼痛である特発性三叉神経痛の特徴のある症状と発生機序との関係にふれることにより、本症の神経生理学的な側面についても考察した。

### I 神経線維について

まず疼痛の発生場所である末梢神経組織の形態を再確認したい。図1にはウサギの頸部迷走神経切断面の電子顕微鏡写真を示した。触覚を司る太い有髄線維のAβ神経線維、速痛を司る細い有髄線維のAδ神経線維および遅痛や自律神経機能を司る無髄

のC神経線維を見ることができる。この図は正常な状態の末梢神経であり、おのおのの神経線維がお互いに絶縁状態であることがわかる。この神経線維の解剖学的、病理的、機能的な異常により神経障害性疼痛が発生してくる<sup>1)</sup>。

神経障害性疼痛は国際疼痛学会(IASP)により次のように定義されている<sup>2)</sup>。すなわち、神経障害性疼痛とは「神経系の一次的損傷あるいは機能的障害によって発生する痛み」とされている。このような痛みを起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、多発性ニューロパチー、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、術後癱痕症候群、がん性ニューロパチーなどが含まれる。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り、どれも非常に難治性の疼痛となる。

\*日本大学医学部麻酔科学系

著者連絡先 小川節郎  
〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台1-8-13  
駿河台日本大学病院麻酔科



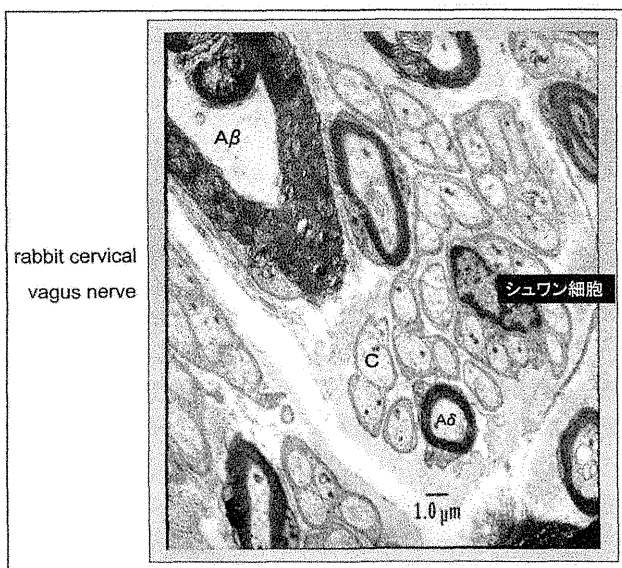


図1 ウサギの頸部迷走神経断面電子顕微鏡写真

## II 神経障害性疼痛の発生機序<sup>1)</sup>

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。まず、末梢で神経組織が損傷されると、その部位に異所性ナトリウムチャネルや $\alpha$ アドレ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(図2)。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アデノシン三リン酸(ATP)の存在下では過敏化し、通常では活性化しない35°C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一つである。

ほかにも、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(図2)。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A $\beta$ 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、アロディニアの原因となる(図2)。

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(LPA)の作用が注目されている<sup>3)</sup>。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(図3)。

さらに、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)とっているが、一部の帯状疱疹後神経痛な

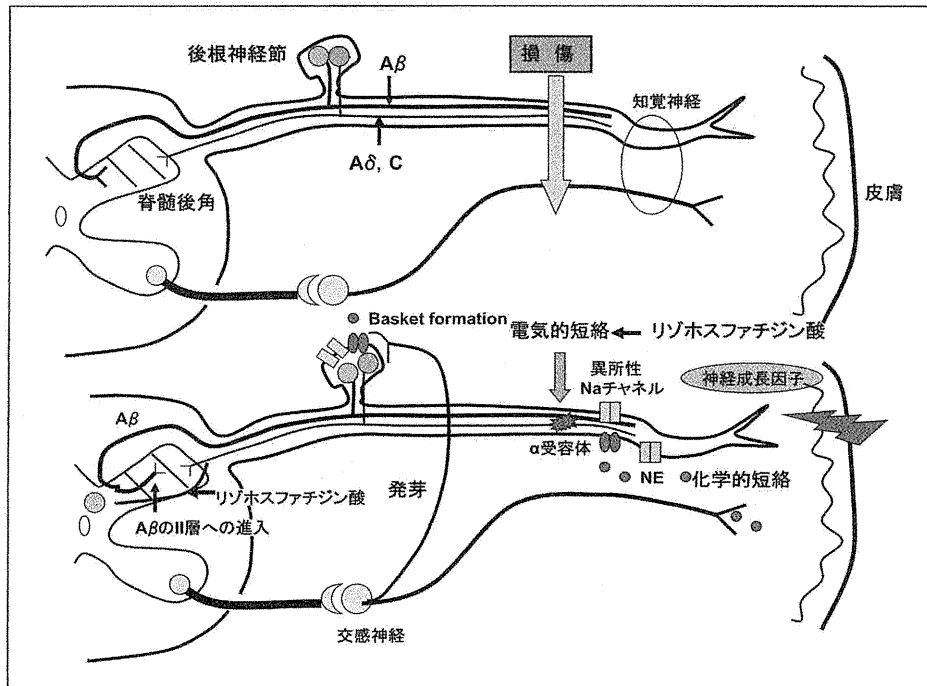


図2 神経障害性疼痛の発生機序  
説明は本文参照.

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。

### III Gliaと痛み(図4)<sup>4),5)</sup>

従来、脊髄のレベルにおいては、痛みの発生、伝達はニューロンによってのみ行われていると考えられてきた。Astrocyteやmicrocyteなどのgliaは神経組織を物理的に支持するためのみの働きしか持っていないと考えられてきたが、最近の研究からこれらgliaが神経因性疼痛の発生に関与していることが明らかになった。

Gliaが痛みに関与していると考えられる二つの現象が注目されている。一つは、HIV-1感染症患者の痛みで、これらの患者の多くには明らかな痛みの発生源がないにもかかわらず痛みが発生していることから、神経を好む細菌やウイルスの感染の場であるgliaの存在が注目されてきた。もう一つは組織損傷部位を越えた痛み感覚の広がりが見られるといった

現象(extra-territorial pain)を説明する場合、一つのgliaが数本の神経線維を支持している事実から、この現象とgliaとの関係がクローズアップされてきたのである。

これらの現象を起こす原因として、gliaの細胞膜におけるタンパク質の発現が関与していることが明らかになった。すなわち、神経線維が損傷を受けたり、gliaへの病原体の感染が起こると、gliaの細胞上にP2X<sub>4</sub>というタンパク質が発現するということである。このタンパク質は一つのgliaが支持している他の正常な神経線維にも影響を及ぼし、痛みを発生させたり、損傷された神経線維と隣接する神経線維にも痛みを起こすように働くことが明らかになったのである。すなわち、損傷部位を越えて出現する痛覚過敏帯の発生機序を説明する説の一つとなったことになる。

この現象から、complex regional pain syndrome (CRPS)などの神経障害性疼痛の特徴を説明できる。Complex regional pain syndromeと表現されるこの

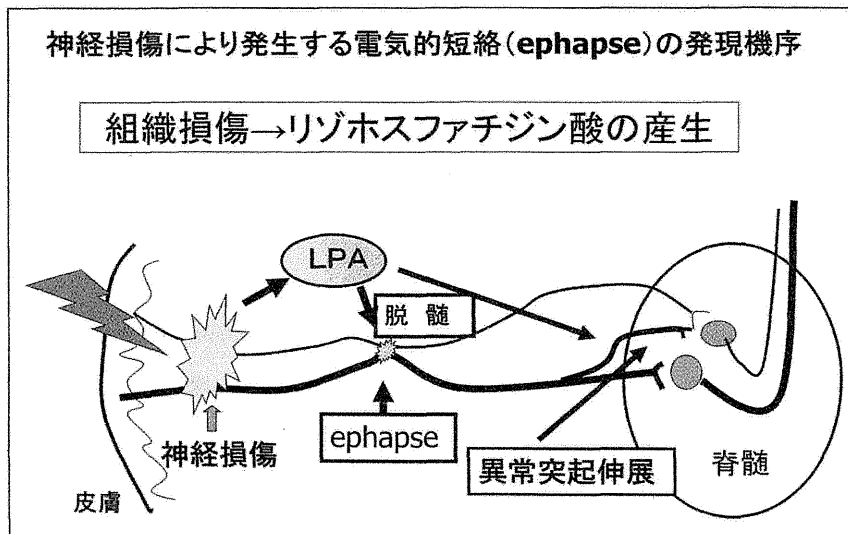


図3 神経障害とリゾホスファチジン酸の作用  
説明は本文参照。 [文献3]より引用・改変

病態であるが、この regional という単語の意味するところは、障害の部位(area)を越えた区域(region)に疼痛が広がるという意味である。このareaを越えて広がる疼痛の発生機序の一つとして、gliaが役割を演じていると考えられる。

これまでも、gliaは一次求心線維の末端から遊離されるP物質やカルシトニン遺伝子関連物質、アデノシン三リン酸などや、一酸化窒素、プロスタグランジンなどに反応して活性化されることが判明している。今回の新しい発見がCRPSなどの難治性慢性疼痛の治療法の確立に寄与するものと期待されている。

#### IV 神経障害性疼痛の薬物治療<sup>1), 6), 7)</sup>

神経障害性疼痛の発生・維持機序がさまざまなので治療法もその機序に見合ったものが必要となる。

神経障害性疼痛の治療法には大きく分けて、①薬物療法、②神経ブロック療法、③神経刺激療法、④手術療法、⑤リハビリテーション、⑥その他があるが、本稿では薬物療法に関する話題に限った。

基本的な治療薬としては、第1選択薬として三環系抗うつ薬とオピオイド系鎮痛薬があげられ国際的

に認められている。第2選択薬としては抗痙攣薬、SSRI、抗不整脈薬、局所麻酔薬、そしてNMDA受容体拮抗薬が入っている(表1)<sup>6)</sup>。

最近、薬物の効果を表わす基準として、number needed to treat(NNT)という指標が用いられて来ている。1人の患者に50%以上の痛みの減少を得るのに、何人の患者にその薬物を投与すればよいか、を示した指標である。例えば5名の患者にある薬物を投与して1人にのみ50%以上の鎮痛が得られた場合、その薬物のNNTは5となる。したがってNNTが1という薬物はどの患者に与えてもそのすべてに有効であることを示すことになる。このNNTを指標としてFinnerupら<sup>7)</sup>は2005年、神経障害性疼痛に対するさまざまな薬物のNNTを報告した(図5)。これによると、三環系抗うつ薬が最も有効であり、以下、抗痙攣薬のカルバマゼピン、オピオイド、トラマドール、そしてガバペンチンとプレガバリンの順となっており、表1と同様な結果となっている。

#### V 中枢神経系の関与<sup>8)</sup>

痛みの認知機能は中枢神経系が司る。中枢神経内においても痛みの認知、修飾に関して複雑な相互関

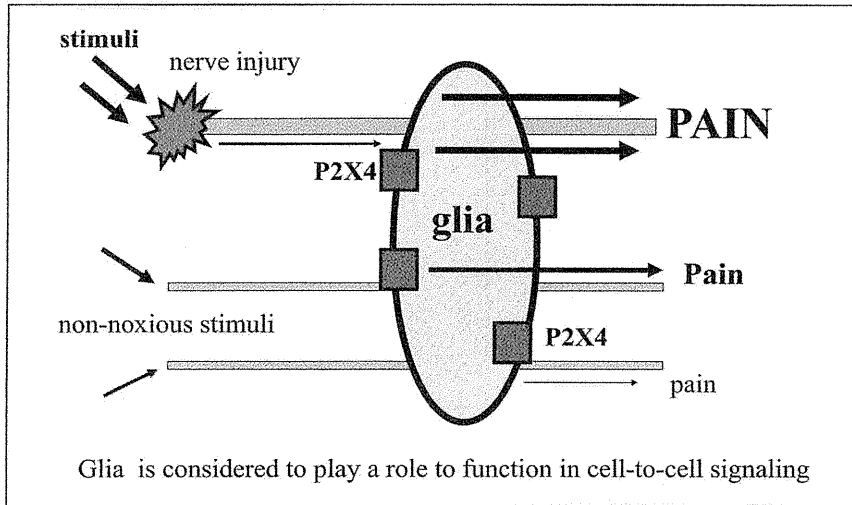


図4 神経障害性疼痛における Glia の役割  
 組織損傷や glia への感染により glia 細胞膜上に P2X<sub>4</sub> タンパクが発現する。その作用により、同一 glia が支持する神経線維の興奮を起こす。  
 [文献4)より引用・改変]

表1 各種神経障害性疼痛に対する治療薬の第1選択薬

Diabetic neuropathy	amitriptyline (Max et al., 1987) dextromethorphan (Nelson et al., 1997) gabapentin (Backonja et al., 1998) oxycodone (Watson et al., 2003) tramadol (Harati et al., 1998)
Post herpetic neuralgia	amitriptyline (Watson et al., 1982) gabapentin (Rowbotham et al., 1998) oxycodone (Watson and Babul, 1998) pregabalin (Dworkin et al., 1998)
Central post stroke pain	amitriptyline (Leijon and Boivie, 1989) lamotrigine (Vestergaard et al., 1982)

[文献6)より引用]

係がある。特に視床、帯状回、前頭葉、大脳基底核・帯状核、大脳皮質知覚領野などが深く関与している。これらの機能的関係については最近機能的脳画像診断により徐々に解明されてきている。

中枢神経系を対象とした治療法も行われており、電気痙攣療法、脳深部刺激療法などが臨床的に用いられている。詳細は文献<sup>9)</sup>に譲る。

## VI 特発性三叉神経痛の不思議<sup>9)</sup>

特発性三叉神経痛は特徴的な臨床症状を持つ神経

障害性疼痛である。すなわち、①非侵害性刺激により誘発される、②一過性の増強を見る、③刺激をやめても数十秒間続く、④刺激点を越えてその三叉神経領域全体に痛みが広がる、⑤数十秒で自然と消失する、⑥痛みのある三叉神経領域の知覚障害が見られない、⑦末梢神経や中枢神経障害症状がほとんど見られない、⑧末梢神経ブロックが有効、⑨抗痙攣薬が有効、などの特徴を持つ。

これらの特徴をよく説明する説として、1994年、Rappaportら<sup>9)</sup>による trigeminal ganglion ignition