

- 13) Norrbrink BC, Kowalski J, Lundeberg T. A comprehensive pain management programme comprising educational cognitive and behavioral interventions for neuropathic pain following spinal cord injury. *J Rehabil Med* 2006 ; 38 : 172-80.
- 14) Ehde DM, Jensen MP. Feasibility of a cognitive restructuring intervention for treatment of chronic pain in persons with disability. *Rehabil Psychol* 2004 ; 49 : 254-8.

(有村 達之, 細井 昌子)

6

リハビリテーション

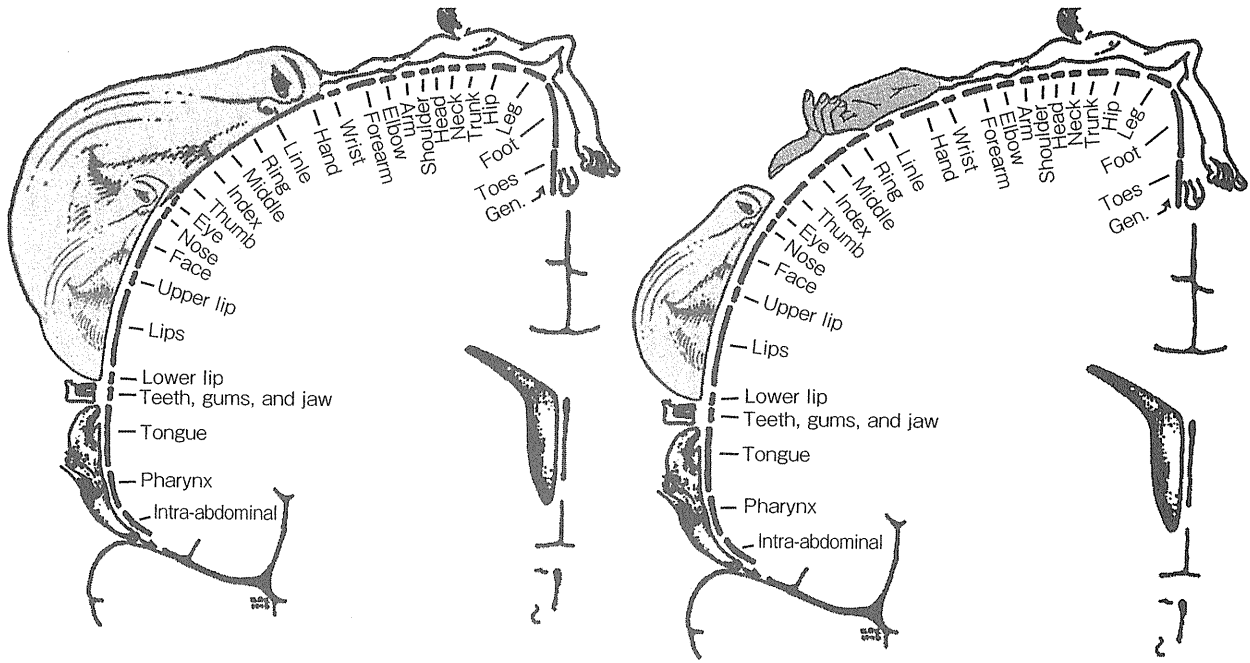
C 神経リハビリテーション

はじめに

神経障害性疼痛に対する治療展開は、神経障害性疼痛動物モデルを用いた研究手法の容易さから、脊髄および末梢神経系を対象とした発症機序に基づいて展開されてきた。しかし、脳機能画像研究の確立により、ヒト神経障害性疼痛患者を対象にした研究から大脳レベルの異常が明らかになり、それらの治療応用が示唆されている。ヒト神経障害性疼痛患者の知見から、大脳の神経可塑性を利用した神経リハビリテーション (neuro-rehabilitation) について概説する。

体部位再現地図 (somatotopy) と神経障害性疼痛

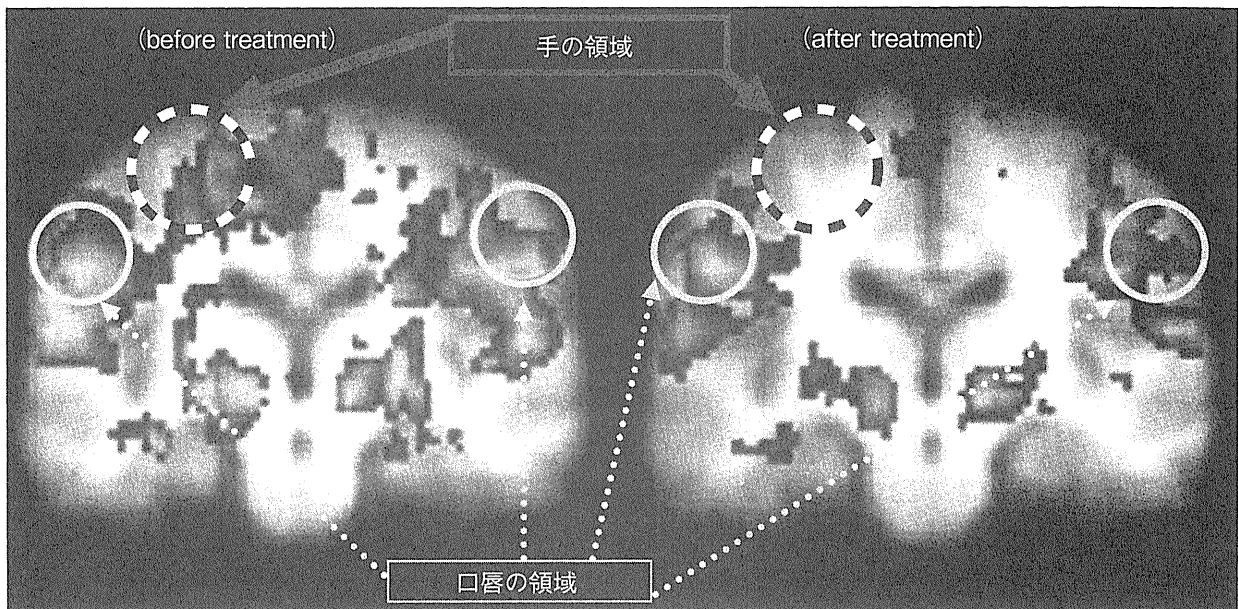
ヒトの大脳一次体性感覚野 (S1) と一次運動野 (M1) には、体部位再現地図 (somatotopy) がある (図)。S1 と M1 は大脳中心溝によって解剖学的に区別されるが、脳機能画像研究ではそれらを明確に区別することがときに困難であり、また S1 と M1 は感覚系、運動系いずれの課題でも連動して賦活することから、感覚運動皮質 (sensorimotor cortex : S1/M1) と一まとめに扱われることが多い。神経損傷によって感覚情報のフィードバックが減少し運動麻痺も生じたような場合には、神経損傷罹患身体部位に相当する S1/M1 の体部位再現地図領域が縮小し、その領域に隣接する脳領域が拡大してくる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) という。例えば、腕神経叢引き抜き損傷のように、上肢からの入力消失すると、体部位再現地図上で上肢の隣に位置する口/顔面の領域が拡大してくる。このような機能再構築では、顔面を触ると上肢を触られているように感じるようになり、行動面にもその障害が現われる。神経損傷を罹患しているが神経障害性疼痛を発症していない患者ではこのような S1/M1 の機能再構築は観察されず、神経障害性疼痛患者でのみ S1/M1 機能再構築が観察される²⁾。さらには、神経障害患肢の感覚訓練や、患肢の運動イメージ訓練などによって患肢の S1/M1 体部位再現地図が正常に回復すると、神経障害性疼痛が寛解する



① 幻肢の随意運動感覚獲得前

② 幻肢の随意運動感覚獲得後

(a) 体部位再現地図の模式図



(b) 口唇運動時の一次運動野 (M1) 冠状断面の活性化 (赤黄色領域)

幻肢の随意運動感覚の獲得前 (左) には口唇の運動によって M1 の外側部○だけでなく頭頂付近にも活性化が認められるが、幻肢随意運動感覚の獲得後 (右) には口唇運動に伴う M1 活性化部位は外側部だけに局限している。このことは、M1 の体部位再現地図における手の領域○が回復したことを示す。

図 幻肢の随意運動感覚獲得前後の口唇運動時の脳活性化の違い

(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 / Farne A, Roy AC, Giroux P, et al. Face or hand, not both : Perceptual correlates of reafferentation in a former amputee. Curr Biol 2002 ; 12 : 1342-6 / 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 より許可を得て使用)

こと³⁾⁴⁾や、健常者であっても関節不動化によって当該肢のS1/M1体部位再現地図が縮小し、このような条件では痛覚過敏などが出現することも報告⁵⁾されている。したがって、S1/M1の機能再構築が神経障害性疼痛発症機序と密接に関連していることが示唆されている。ただし、体部位再現地図は、神経障害性疼痛治療としても行われている神経ブロックによって速やかに縮小すること⁶⁾や、積極的に使用されている身体部位の体部位再現地図は正常よりも拡大している（例：バイオリン奏者の手の体部位再現地図が拡大している）こと⁷⁾など、S1/M1の機能再構築を疼痛と関連づけない研究も多数報告されている。これらのことからわれわれは、神経損傷が引き起こされるような侵害事象に条件づけられた場合に、S1/M1機能再構築が神経障害性疼痛発症メカニズムとして働くのではないかと考えている。

高次脳機能（知覚-運動協応と神経障害性疼痛）

ヒトの四肢運動の際には、運動の指令に続いて運動後に知覚される感覚情報フィードバック（腕の肢位など）の予測（efference copy という）と実際の運動（execution）が起こり、続いて実際の運動によってフィードバックされた感覚情報が運動予測（efference copy）と比較されることによって、さらに新たな運動指令が準備される。この運動に伴う一連の運動系と感覚系の情報伝達は、常に中枢神経系でモニターされ、知覚-運動ループと呼ばれる。神経損傷患肢を知覚-運動ループの観点から評価すると、脳からは神経障害患肢を運動する指令（例：姿勢調節など）が常に発動されているが、実際には患肢の運動が起こらないために感覚情報のフィードバックが欠損し、運動指令に続く運動予測（efference copy）との間に解離が起き、知覚-運動ループの整合性が得られていない状況と考えることができる。四肢の知覚-運動ループは体性感覚だけでなく多感覚情報を統合して制御されており、なかでも視覚情報をもっとも重要である⁸⁾。このような知覚-運動ループにおける視覚情報の優位性を利用して、健常者上肢の視覚的な運動感覚と体性感覚的な運動感覚を解離させて上肢の知覚-運動ループを破綻させると、病的疼痛や手の喪失感をはじめとする異常感覚が生じることが報告⁹⁾されている。この現象は、“痛み”とはそもそも身体の異常を知らせるための警告信号である、という観点から、生理的には知覚-運動ループの整合性が保たれるべき状態で、それが破綻するとその異常（破綻）に対する警告として“痛み”が中枢神経系で起こる（認知される）、というように解釈されており、神経障害に伴う神経障害性疼痛の脳レベルでの発症機序となっていることが示唆される^{10)~12)}。神経障害性疼痛に対する神経リハビリテーションの本質は、視覚情報あるいは体性感覚情報を利用して神経障害患肢の運動学習と言い換えることができる。例えば、上肢切断患者が機能的な義肢を装着していると、患肢の知覚-運動ループが回復する一方で、美容的な非機能的義肢装着では障害されたままであることが報告されている。電動義手によって患肢を合目的な機能肢として運動学習をすると幻肢痛が寛解するのに対して、知覚-運動ループが破綻したままの非機能的義肢装着患者は、神経障害性疼痛が増悪する傾向にある¹³⁾。さらに、神経リハビリテーショ

ンは、実際の運動学習だけでなく、神経障害患肢の運動イメージ学習でも効果が認められる。患肢が完全に麻痺しているような脊髄損傷や腕神経叢引き抜き損傷患者に対しても、視覚入力を用いて患肢を随意運動しているようなイメージを学習させることによって神経障害性疼痛が緩和する¹⁴⁾¹⁵⁾。このような神経障害性疼痛と知覚-運動ループとの関連付けが脳のどこで行われているかについての脳機能画像研究はいまだ報告されておらず、今後の研究に期待されるが、神経リハビリテーションの治療メカニズムが上述した S1/M1 の機能再構築を正常化することにもつながっていることが明らかになった⁴⁾。

おわりに—神経リハビリテーションの今後の展開—

これまでに行われてきた神経リハビリテーションは、鏡やビデオ提示など、比較的単純な治療装置を用いて行われてきた。これらが、神経障害性疼痛患者にとって福音となっていることは疑いもない事実であるが、すべての患者に対して有効なわけではなく、疼痛の性質によっても効果は異なる¹⁶⁾。工学系研究者は、医療とは独立して神経リハビリテーション装置の開発を行ってきたが、今後は実際の臨床に即した医工連携によって、より強力な治療効果を持つ新規神経リハビリテーション装置の開発が期待される¹⁷⁾。

本項の執筆にあたっては、NEDO 若手グラント (08C46216) から一部助成を得た。

■参考文献

- 1) Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain : A case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 2006 ; 7 : 873-81.
- 2) 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.
- 3) Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2206-7.
- 4) 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.
- 5) Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS. Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 297-307.
- 6) Rossini PM, Martino G, Narici L, et al. Short-term brain 'plasticity' in humans : Transient finger representation changes in sensory cortex somatotopy following ischemic anesthesia. *Brain Res* 1994 ; 642 : 169-77.
- 7) Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, et al. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995 ; 270 : 305-7.
- 8) Jeannerod M. The mechanisms of self-recognition in humans. *Behav Brain Res* 2003 ; 142 : 1-15.
- 9) 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.
- 10) Harris AJ. Cortical origins of pathological pain. *Lancet* 1999 ; 354 : 1464-6.
- 11) McCabe CS, Blake DR. Evidence for a mismatch between the brain's movement control sys-

- tem and sensory system as an explanation for some pain-related disorders. *Curr Pain Headache Reports* 2007 ; 11 : 104-8.
- 12) Sumitani M, Rossetti Y, Shibata M, et al. Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain. *Neurology* 2007 ; 68 : 128-33.
 - 13) 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.
 - 14) Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain. A randomized controlled trial. *Neurology* 2006 ; 67 : 2129-34.
 - 15) Moseley GL. Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain* 2007 ; 130 : 294-8.
 - 16) 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.
 - 17) 住谷昌彦, 宮内 哲, 前田 倫ほか. 【総説】幻肢痛の脳内メカニズム. *日本ペインクリニック学会誌* 2010 ; 17 : 1-10.
 - 18) Farne A, Roy AC, Giraux P, et al. Face or hand, not both : Perceptual correlates of reafferentation in a former amputee. *Curr Biol* 2002 ; 12 : 1342-6.
 - 19) 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.

(住谷 昌彦, 宮内 哲, 山田 芳嗣)

8

集学的治療

はじめに

神経障害性疼痛は，“体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛”と定義¹⁾されるが、疼痛という主観的感觉情動体験を診療対象とするのは、ときとして困難なことがある。本項では、その解決法の一つとして、疼痛を対象とする各医療専門職が協力し合って診療に臨む集学的な神経障害性疼痛の診療を概説する。

神経障害性疼痛の集学的診断

神経障害性疼痛の診断にあたっては、神経障害性疼痛の臨床的概念を理解・共有することが集学的診療の第一歩となる。患者の疼痛の訴えを妥当であるとすべての医療職者が認め、疼痛範囲の神経解剖学的所見から体性感覚系への損傷の既往や神経疾患の有無を評価するが、これらを一人の医療職者だけで行うよりも複数の医療職者がダブルチェック（場合によってはトリプルチェック）する、あるいは各医療職者が専門としている分野の評価（例：整形外科医が外傷歴から解剖学的な神経損傷の妥当性を判断する、神経内科医が電気生理学的検査を行うなど）を個別に担当することによって、診断精度の向上が期待できる。専門が異なる医療職者間で意見が相違することがあるので、集学的診療を行う際には、あらかじめ一人の医療職者が総括する役目を担うようにする。

神経障害性疼痛の評価は、①神経障害性疼痛と確定的に診断する、②神経障害性疼痛の要素が含まれていると考えられる、③神経障害性疼痛の可能性はほとんどない、という3段階で診断することが推奨されている²⁾。これは、神経障害性疼痛の定義にある“体性感覚系の損傷あるいは疾患”を証明（診断）することの臨床的困難さに対する救済措置、つまり体性感覚系の損傷や疾患を評価する絶対的な感度の高い検査法がなく、電気生理学的検査などで検出できずに除外されてしまった神経障害性疼痛の偽陰性を減らすための措置と考えられ、他覚的所見が明らかでない患者に対しても神経障害性疼痛に準じた治療導入が図られることを期待している。また、複数の医療職者全員が神経障害性疼痛か否か（言い換えると、体性感覚系の損傷あるいは疾患が存在するか否か）の二者択一で意見を一致させるのはときとして困難であるが、神経障害性疼痛（体性感覚系の

損傷あるいは疾患)の要素を含む可能性を議論することは比較的容易であり、続く治療方針決定へのステップへとスムーズに移行できる。

神経障害性疼痛の集学的治療

神経障害性疼痛の重症度評価と治療目標の設定は、①疼痛の強度と、②日常生活活動度の2つの視点から行う³⁾。集学的治療では、ほかの医療職者が用いる初期評価方法については、全員が理解し議論できることが理想である。集学的治療を統括する立場の医療職者は、それぞれの専門分野ごとに得られた評価をすり合わせることによって情報を共有し、俯瞰的な治療計画を作成する。

神経障害性疼痛の治療は非常に難しい場合があり、症例によっては年単位で疼痛が遷延することもある。治療の目標を漫然と“疼痛の消失”と設定してしまうと、満足な治療効果を得ることが難しく、疼痛に対する不安や苦悩 (suffering) を強め、疼痛顕示行動 (ドクターショッピングを繰り返したり、疼痛の重篤度をアピールするために過剰に患部をかばい、日常生活活動度を著しく低下させたりするような病的な行動の総称) を悪化させる⁴⁾。このような疼痛顕示行動を回避するためにも、まず現実的に達成可能な初期目標を①疼痛強度の緩和と②日常生活活動度の向上の2つの視点から設定することが重要である。これら2つの治療目標は、独立して治療効果が得られるわけではなく、相乗的に作用し合うので両方を治療対象とする重要性を医療職者全員が理解しておかねばならない³⁾。

1 疼痛強度の緩和

神経障害性疼痛の緩和は、薬物療法が基本となる⁵⁾。薬物療法によって予想される効果・副作用を十分に教育し、患者の自己判断で服薬量を増減したりしないように服薬コンプライアンスを高めなければならない。薬物療法は一義的に疼痛緩和のみを目的としているのではなく、不眠や抑うつ気分、食思低下など、疼痛に随伴する諸症状の緩和も目標としていることを説明し、これにより治療によって副作用が出現しても患者は前向きに受け止めることができる。集学的治療では薬物療法を行う医療職者同士が緊密に連絡を取り合い、相乗的な効果・副作用が現れる薬物の使用には厳に注意を要する (例: 麻酔科医が抗痙攣薬を投与し精神科医が同時に抗うつ薬を投与すると、治療効果の判定が困難となるだけでなく服薬初期には眠気・ふらつきが強くなり転倒のリスクがある)。さらに、薬物療法にかかわる医療職者がその目標を疼痛緩和だけに設定すると、患者は薬物療法の実践に固執し偽薬物依存 [pseudoaddiction, 心理的高揚感を得ることを目的に薬物を摂取する薬物依存 (addiction) とは異なり、痛みから解放されることを目的に執拗に薬物を求めること⁶⁾] と呼ばれる病的な行動を繰り返してしまう。よって、薬物療法だけにかぎらず、それぞれの医療職者が担当する治療法すべてについて pseudoaddiction を回避し、治療コンプライアンスを高めることが必要である。

2 日常生活活動度の向上

日常生活活動度の向上のためには、痛みの原因が組織傷害に伴うという認識（急性痛モデル）から、有意義な日常生活を過ごすために治療が必要であると認識させる問題解決型の“痛みとの付き合い方”を教育しなければならない。このことを踏まえて、日常生活活動度の初期目標を設定する。具体的には、現在の身体機能で行える運動や日常生活動作を繰り返すことを目標に設定し、それらを徐々に達成するにつれ、日常生活動作に即した新しい行動内容を治療目標に追加していく。実現可能な目標を常に立案することが治療の継続のためには重要で、段階的に運動内容の負荷を上げていくのが望ましい。この際、日常生活活動度の向上に携わるリハビリテーション関連医療職者だけでなく、ほかの医療職者も患者が新しい運動能力を獲得できたことを患者自身に適宜教示し、患者が自己効力感（自分自身の問題処理能力に対する自信）を得られるように留意する⁷⁾。日常生活活動度の最終治療目標は、日常生活能（activities of daily living : ADL）を自立させることである。このためには、患者に長期的な視点で生活様式の変化を受け入れさせなければならず、患者の意欲と自助努力に依存する。したがって、そのような患者の意欲を医療職者が正当に評価し、患者の意欲が持続するようにすべての医療職者が支持していかなければならない^{8)~10)}。

神経障害性疼痛のように神経系の解剖学的・生理学的変化を伴う病態では、慢性的に遷延する疼痛に対する認識の誤りだけが疼痛の原因ではないことは明白である。しかし、疼痛が遷延すると、疼痛を増悪させるような心理・環境因子が患者の訴えと行動に対してさまざまに影響を及ぼし、その結果、さらに疼痛が増悪・遷延するというような悪循環に陥ることは臨床的にしばしば観察される事態である。したがって、患者の疼痛を身体的側面と心理的側面とに分離して解釈し、治療を行おうとしても意味がないことを理解しておかなければならない。神経障害性疼痛患者の日常生活活動度の向上のためには、認知行動療法のような心理的側面に配慮した治療（あるいは疼痛の心理的側面を専門的に扱う医療職者が診療に参加すること）を、神経系の解剖学的・生理学的変化に対する治療と併行して実践することが必要である。神経障害性疼痛の治療の中では、このような心理的側面への治療アプローチは、患者のADL、生活の質（QOL）向上に寄与する地固め療法的な位置づけであるといえる¹¹⁾。

患者周囲の人々（主に家族）にも神経障害性疼痛を教育し、診療チームの一員として可能なかぎり治療に参加させることによって、患者の疼痛緩和や日常生活活動度の向上は促進される。例えば、患者の家族を診療チームの一員として教育し、家族が積極的に患者に対して“治療者”として働きかけることによって神経損傷に伴う麻痺肢の複合性局所疼痛症候群（complex regional pain syndrome : CRPS）発症を回避できたことが報告¹²⁾されている。治療に成功する（あるいは良い方向に向かう）ことができれば、難治性疼痛患者を抱えながら生活することで感じる心理的ストレスを軽減することができ、患者だけでなく患者周囲の人々にとっても有益である¹³⁾。

おわりに

神経障害性疼痛をはじめとする慢性疼痛の病態は複雑で、さらにその疼痛を修飾する因子も多岐にわたる。したがって、1種類の治療法だけでは治療効果を得ることが難しい場合が多く、連携して治療を行うことによって日ごとに変化する疼痛に対してそのときどきで必要な治療法を組み合わせることができ、相乗効果が期待できる。よって、複数の医療職者が集学的に行う治療アプローチが有効である⁷⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

本項の執筆にあたっては、厚生労働省科学研究費補助金 (H21-3 次がん—一般-011) より一部助成を得た。

本項の内容は、文献¹⁶⁾と一部重複し転載の許諾を得た。

■参考文献

- 1) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008 ; 137 : 473-7.
- 2) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain : Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008 ; 70 : 1630-5.
- 3) Wittink H, Carr DB. Outcomes and effective pain treatment. *Pain Clinical Updates* 2008 ; 16 : 1-4.
- 4) 住谷昌彦, 柴田政彦. 心理療法—心理面への配慮. 小川節郎編. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 東京 : 南山堂 ; 2010. p.146-54.
- 5) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for pain treatment : An evidence based proposal. *Pain* 2005 ; 118 : 289-305.
- 6) Weissman D, Haddox J. Opioid pseudoaddiction : An iatrogenic syndrome. *Pain* 1989 ; 36 : 363-6.
- 7) Becker N, Sjogren P, Bech P, et al. Treatment outcome of chronic non-malignant pain patients managed in a Danish multidisciplinary pain center compared to general practice : A randomized controlled trial. *Pain* 2000 ; 84 : 203-11.
- 8) Kerns RD, Rosenberg R, Jamison RN, et al. Readiness to adopt a self-management approach to chronic pain : The pain stages of change questionnaire (PSOCQ). *Pain* 1997 ; 72 : 227-34.
- 9) Kerns RD, Rosenberg R. Predicting responses to self-management treatments for chronic pain : Application of the pain stages of change model. *Pain* 2000 ; 84 : 49-55.
- 10) Jensen MP, Nielson WR, Romano JM, et al. Further evaluation of the pain stages of change questionnaire : Is the transtheoretical model of change useful for patients with chronic pain? *Pain* 2000 ; 86 : 255-64.
- 11) Haythornthwaite JA. Clinical trials studying pharmacotherapy and psychological treatments alone and together. *Neurology* 2005 ; 65 : S20-31.
- 12) Kerns RD, Payne A. Treating families of chronic pain patients. In : Gatchel RJ, Turk DC, editors. *Psychological approaches to pain management : A practitioner's handbook*. New York : Guildford Press ; 1996. p.283-30.
- 13) Russo CM, Brose WG. Chronic pain. *Ann Rev Med* 1998 ; 49 : 123-33.
- 14) Flor H, Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers : A meta-analysis review. *Pain* 1992 ; 49 : 221-30.

- 15) Mason LW, Goolkasian P, McCain GA. Evaluation of multimodal treatment program for fibromyalgia. *J Behav Med* 1998 ; 21 : 163-78.
- 16) 住谷昌彦, 柴田政彦, 山田芳嗣ほか. 神経障害性疼痛における医療連携. 宮崎東洋, 北出利勝編. 慢性疼痛の理解と医療連携. 東京: 真興交易(株)医書出版部; 2008. p.14-22.

(住谷 昌彦, 山田 芳嗣)

厚生労働省「慢性の痛み」をめぐる動き ——新たなステップへ

厚生労働省の「慢性の痛みに関する検討会」が提言をまとめ、今後は提言を受けた次の段階に進みます。慢性疼痛に対する医療の具現化を目的とした取り組みの内容を、同検討会のメンバーで新しい研究班リーダーの一人でもある柴田政彦先生に解説してもらいます。

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座教授 柴田政彦先生

痛みの評価法確立が急務

まずは確認の意味で、検討会で取りまとめられた「提言」をおさらいしておきましょう。

I 日本独自の慢性疼痛の疫学研究

たとえば腰痛を例に挙げると、これまで医療側には「腰のどこかに器質的な要因があるから痛みが出る」という考え方しかありませんでした。しかし、実際にはそうした要因がないにも関わらず「説明のつかない痛み」に苦しむ人は多く、社会活動から洩れる、あるいは効果のない治療や施術、さらにはエビデンスのない民間療法などにより、症状を悪化させるケースも散見されます。その背景には、過去日本では慢性疼痛を対象とした疫学調査が行われておらず、問題点が浮き彫りにになっていないことが関係していると思われます。まずはこの現状把握が急務であり、今後の施策を考える上での大前提であるという結論に至りました。

II 急がれる「痛みの評価法」の確立

痛みを対象に種々の研究を行う上で、最も重要になるのが「評価法」です。「十段階のどの程度」という主観的な表現はあるものの、そこには心理的作用も関係してくる。これをより科学的に精査するためには、客観的な指標が不可欠です。近年、脳内の特定の部位が痛みの感じ方とどのように関連しているのかを明らかにする技術や、痛みに伴って体内で特徴的な動きを示すバイオマーカーなどの研究も進んでおり、こうした分野との連携による痛みの客観的評価法の確立を急ぐ必要性が指摘されています。

III 正しい知識の教育、普及、啓発活動

こうした取り組みによって慢性疼痛のメカニズム解明が進んだとしても、それを効果的に臨床の場で活用するためには、医師、看護師、理学療法士、薬剤師などの医療者が、十分な知識と技術を持つ必要があります。海外の研究では、慢性の痛みに対しては投薬のように患者が受動的に医療行為を受けることで効果を示すものもあれば、中には患者自身による運動のように、能動的な取り組みによって効果があらわれる痛みがあることも明らかになっています。日本においてこれまで希薄だった、こうした「痛みの自己責任」の考え方なども含めて、医療者と市民に向けた正しい知識の管理教育、普及、啓発活動が求められます。

IV 「難治性の痛み」の病態解明

いわゆる慢性の痛みとは異なるものの、脊髄損傷や脳卒中の後に起きる痛みや、原因は不明ながら機能障害を伴う強い痛みのように、通常の鎮痛法では歯が立たない「難治性の痛み」を持つ人も存在します。しかし、現状ではこうした患者の受け皿となる医療体制が整備されていないのが実情です。これら難治性の痛みを医学的に解明する「サイエンスとしての疼痛医学」の進歩も、必要不可欠なテーマとして指摘されています。

5年後の診療報酬点数化をめざして

以上のことから厚生労働省では慢性の痛み対策事業として、すでに活動中のものも含めて六つの研究班を組織し、各分野が、より専門性の高い取り組みを進めることで、

提言の実現をめざしていくことになりました。各班の研究内容は以下の通りです。

① 運動器の痛みの実態把握

慶應義塾大学整形外科の戸山芳昭教授を班長とするこのチームは、腰やひざなどの運動器に痛みを持つ患者の実数や、そうした痛みが引き起こしている社会的影響の把握をめざして、すでに調査が進められています。従来日本では、欧米と比較してこの分野の患者は多くないと思われていたが、これまでの研究で決してそうではないことが見えてきており、非常に興味深い結果が得られそうです。

② 難治性疼痛対策の研究と「痛みセンター」開設への取り組み

愛知医科大学病院痛みセンターの牛田享宏教授が班長を務め、難治性疼痛の解明に当たります。現在では治療が困難な脊椎手術後に残る痛みや、糖尿病性神経障害に代表される神経障害性の痛みなどの疫学調査と基礎医学的研究をメインに、一方では心理的な要因が関与し発症する痛みについても、現状の把握や病態の解明に関する研究を進めます。また、現在の痛み医療の大きな問題点として、「痛み」を中心に据えた組織横断的な医療提供の難しさが挙げられますが、これを一つの医療機関で集学的に実践していく「痛みセンター」の在り方についても議論していきます。

③ 痛みの客観的評価法の確立

班長は福島県立医科大学整形外科の紺野慎一教授で、研究テーマは「痛みの客観的評価法」。ここでは独自に「日本人に適した評価法」の構築に取り組んでおり、その延長線上で脳機能画像研究なども行っています。痛みに関連する脳機能画像解析を行っている研究機関が国内に数カ所あり、そうしたところとの連携によって痛みの認知機構解明を進めていきます。

④ 痛みと情動の関連性の研究

ここでは慢性疼痛の情動を研究します。班長を務める北海道大学薬学研究所の南雅文教授は、痛覚系の研究に長年携わってきた基礎医学者。その経験を元に、脳の情動と関連する神経細胞がどのように影響を受けるのかを明らかにし、情動の面から慢性疼痛のメカニズム解明に向

けた研究が行われます。

⑤ 経頭蓋磁気刺激法の難治性疼痛治療への応用

「経頭蓋磁気刺激法」という、磁気刺激を頭の外側から脳に与えることで痛みを和らげる除痛法がありますが、これを難治性の痛み治療に用いていくための研究です。これは以前から大阪大学先端科学イノベーションセンター脳神経制御外科学の齋藤洋一特任教授が班長となって厚労省の別のグループで進められていた研究ですが、今後はその効果を客観的評価に基づいて調べていくことになるでしょう。

⑥ 「痛み治療」の教育と普及

最後は私が班長を務める研究班で、ここでは「痛み治療」に対する医学教育の強化と、一般の患者向けへの効果的な普及活動を検討していきます。まず急がれるのが、慢性の痛みを取り除く治療に関する医学生向けの教育内容の標準化。これは痛みの治療に関わるあらゆる診療科の医師の意見を集約する必要があり、それを元に教科書の雛形づくりを進めていきます。また、すでに臨床に出ている医師には学会活動を通じて、従来の常識にとらわれない正しい知識の習得を促します。また医療消費者となる一般市民に対しては、市民公開講座やメディアを通じて、また「痛みの情報センター」のような専門施設を設置するなどして、偏りのない正確な情報を発信していくことが重要だと考えています。



以上の研究事業は基本的に3年間を一括りとし、患者の痛みの軽減や、痛みに伴う社会的損失の軽減を共通の最終目標として進められますが、これは正直言って雲をつかむような話です。まずは現実的な問題として、「慢性疼痛の治療に対する診療報酬上の評価」(個人的には5年後の点数化)をめざして、研究班同士が協力しながら様々な角度から議論していきたいと思います。

Profile

柴田政彦先生



大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座教授
1959年神戸市生まれ。1985年大阪大学医学部卒業。大阪警察病院、佐賀医科大学(現・佐賀大学医学部)、市立西宮病院、大阪大学附属病院、市立芦屋病院勤務を経て2007年より現職。

整形・災害外科

Orthopaedic Surgery and Traumatology

11月 Vol. 54
No. 12
November 2011

特集

疼痛性疾患に対する 薬物療法—最近の進歩

臨床	骨盤骨折に対する pelvic C-clamp の治療成績	小 坏 知 明ほか	1509
	血管塞栓術を繰り返した後に手術を施行した体幹部骨巨細胞腫 11 例の検討	萩 原 洋 子ほか	1515
	腰椎固定術後の仙腸関節性疼痛—その発症要因の検討	鵜 木 栄 樹ほか	1521
手術	橈骨遠位端骨折に対する polyaxial locking plate を用いた condylar stabilizing 法 —double tiered subchondral support 法追加の有用性	川 崎 恵 吉ほか	1527
症例	小児上腕骨遠位骨幹部骨折の 1 例	友 利 裕 二ほか	1535
	外傷や感染性疾患と鑑別を要した急性石灰沈着性頸長筋炎の 2 例	中 原 誠 之ほか	1541
	癌の骨転移との鑑別に難渋した慢性腰椎椎間関節炎の 1 例	堀 岳 史ほか	1545

特集：疼痛性疾患に対する薬物療法—最近の進歩（企画：田口敏彦）

侵害受容性疼痛のメカニズムと評価	山 下 敏 彦	1447
痛みのメカニズムと評価—神経障害性疼痛	柴 田 政 彦	1455
痛みのメカニズムと評価—心因性疼痛	矢 吹 省 司	1463
鎮痛薬の作用機序—NSAIDs	大 鳥 精 司ほか	1469
鎮痛薬の作用機序—オピオイド	谷 口 亘ほか	1477
鎮痛補助薬の作用機序	川 崎 元 敬	1485
新しく導入された鎮痛薬	神 谷 光 広ほか	1493

新しい医療技術	新しい生体活性骨セメント	後 藤 公 志ほか	1503
分子レベルからみた整形外科疾患	Small G protein 制御による末梢神経再生促進	草 野 和 生ほか	1444
Personal View	日整会のハブ (hub) としての役割	岩 本 幸 英	1443
医療史回り舞台(233)	杉田玄白 長命の秘訣	篠 田 達 明	1497
整形外科用語の散歩道	国分正一—Degenerative spondylolisthesis/1461, Dowager's hump/1507, Dynamization/1533		
整形外科手術・私のポイント	大腿骨側 impaction bone grafting 法による人工股関節再置換術	岩 瀬 敏 樹	1498
書評	コーチとプレーヤーのためのサッカー—医学テキスト		1508

金原出版株式会社

特集 疼痛性疾患に対する薬物療法 —最近の進歩—

痛みのメカニズムと評価

—神経障害性疼痛—

柴田 政彦*

要旨：本邦でも神経障害性疼痛に使用可能な薬剤が増えたことによって、今までは一部の専門医しか行わなかった神経障害性疼痛患者の診療が一般臨床医にも求められる時代に入った。神経障害性疼痛には診断および治療ガイドラインはあるものの、症例によって症状や重症度が異なる。整形外科・災害外科領域で遭遇する種々の神経障害性疼痛について、その特徴や診療上の注意点について解説した。さらに、動物実験から明らかになった神経障害性疼痛の病態と、ヒトにおいて現在行われている研究の方向性について解説した。

はじめに

古くから帯状疱疹後神経痛、カウザルギーなどの神経障害性疼痛は根本的な治療がなく、難治性の痛みとして扱われてきた。1990年代になって三環系抗うつ薬が帯状疱疹後神経痛や有痛性糖尿病性神経障害に有効であるとの報告がなされ、薬物治療がある程度の有効性を有することが示された¹⁾²⁾。しかし、三環系抗うつ薬の効果は一部の患者で効果が認められはするものの、副作用のために継続投与が困難な場合も少なくなく、本邦では保険適応の問題もあって、一部の専門医を除き、あまり普及しなかった。

一方、1980年代後半から末梢神経部分損傷の動物モデルを用いた研究が盛んとなり³⁾、神経障害性疼痛の複雑な機序が飛躍的に解明されてきた。

* Masahiko SHIBATA, 大阪大学大学院医学系研究科, 疼痛医学寄附講座

Pathophysiological mechanism and evaluation for neuropathic pain

Key words : Neuropathic pain, Pathophysiology, Diagnosis

しかし、新たな機序の解明は、すぐには臨床で使用できる新薬の開発には結びつかなかった。神経障害性疼痛の多くは治療抵抗性で、たとえ診断しても治療困難な厄介な痛みであるため、現場の医師たちはやむを得ず、治療の対象とはしてこなかったのではないと思われる。

しかし、プレガバリンの登場は、たとえ痛みが完全に取れなくとも、多くの患者が服用することによる何らかの効果（痛みの緩和、睡眠改善、不安軽減など）を自覚することができる上、患者にとって不快な副作用が少なく長期投与でも安全に使用できるため、本邦においても発売以来、急速に使用頻度が増えている。最近の神経障害性疼痛の概念の普及は、プレガバリンの登場と無縁ではないと思われる。さらに抗うつ薬や麻薬系鎮痛薬で神経障害性疼痛に効果の期待できる薬剤が使用できる環境が整いつつある。

しかし、一方で神経障害性疼痛に関する混乱も見受けられる。「腰椎椎間板ヘルニアなどによる神経根の圧迫と炎症を主たる機序とする神経根由来の痛みを神経障害性疼痛とみなしてよいか?」「オピオイドが効かない痛みで心因性疼痛でない

ものは神経障害性疼痛か？」などといった議論である。

これらの議論の多くは、神経障害性疼痛の概念の理解不足と関連した本末転倒の議論である。この混乱に関する私なりの解釈を紹介するので、神経障害性疼痛のより深い理解につながれば幸いである。

I. 神経障害性疼痛とは

国際疼痛学会の定義によると、神経障害性疼痛 (neuropathic pain) は「体性感覚神経系の損傷か疾患によって起こった痛み」“Pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system” と定義されている (http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=General_Resource_Links&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=3058#Neuropathicpain)。注意書きがついており、神経障害性疼痛とは臨床上の表現 (clinical description) であって診断ではないとしている。このような概念が存在するのは、神経障害性疼痛とそれ以外の痛みとは痛みの発生機序が異なり、有効な治療法や予後が異なるという基本的な考え方があるためだと考えられる。

しかし実際には、脊髄損傷後や脳卒中後の痛みの中には、病態としては神経障害性疼痛というよりは麻痺によって二次的に関節症を惹き起こし、侵害受容性の要素の強い痛みも存在するため、厳密に言うと体性感覚神経に障害があり、その麻痺のある部位に痛みを訴えるからといって、すべて神経障害性疼痛といえるわけではない。临床上、神経障害性疼痛かどうかを判断するには、病歴や検査結果から神経に損傷があり、それと直接関連のある痛みを訴えているかどうかで判断することになるが、実際には神経障害性疼痛か侵害受容性疼痛かの区別は明確ではない。侵害受容性と神経障害性とを临床上区別する意義は、治療法の選択や期待できる治療反応性と関連するからである⁴⁾。

そのような意味で、神経障害性疼痛という用語の医学的な意義は、その病態生理学的な機序を表現することであろうが、その病態の詳細は動物実

験でしか再現できず、個々の患者での痛みの発生機序を知ることはできないので、臨床での痛みの分類は、原因となった疾患、痛みの性質や臨床経過、治療反応性などから総合的な判断とならざるを得ない。通常、この3つは矛盾しない場合が多いが、神経における炎症が主な発生機序となっている痛みでは消炎鎮痛薬が有効であるし、癌浸潤の痛みや一部の腰痛など、神経障害性疼痛の要素と侵害受容性疼痛の要素が共存する痛みも少なくない。外傷や術後遷延する痛みの場合は、神経の損傷の有無を確定することが困難な場合が多い。一般に、電気生理学的検査による異常は、末梢神経の本幹の有髓線維にはっきりとした損傷が認められなければ発見できない上、知覚低下があるからといって神経損傷の存在を確定することはできない。しかも、多くの末梢神経損傷は麻痺やしびれの原因にはなっても痛みを起こすとは限らないため、患者の訴える痛みが神経損傷によって惹き起こされたものであるかどうかを正確に判断することはできないのである。

II. 神経障害性疼痛をきたす基礎疾患

神経障害性疼痛をきたし得る基礎疾患を挙げる (表1)。

障害される感覚神経は、末梢神経、脊髄、脳のいずれか、ないしはその複合である。末梢神経の損傷は、原因となっている病態、神経伝導速度の異常、知覚低下や運動麻痺などの他覚的所見、痛みの性状や範囲などから総合的に判断する。静脈穿刺後の疼痛など末梢神経の軽微な損傷の有無の判定は特に困難である。電気生理学的検査は施行不可能な部位も多い上、微細な損傷をとらえることはできないので、結果の解釈には限界がある。外傷後の中心性脊髄損傷などの場合、特徴的な症状を呈しても MRI 検査や電気生理学的な検査では異常が認められない場合が多く、神経損傷の有無の判断は難しい。

整形外科・災害外科の領域でみられる神経障害性疼痛は、事故後や手術後など患者が不満や不信感を有し、医療者に対しても執拗に症状を訴える場合が多いためか、医師は神経損傷後疼痛を心理

表 1 神経障害性疼痛をきたし得る基礎疾患

末梢神経 障害性疼痛	帯状疱疹後神経痛 有痛性糖尿病性神経障害 外傷性末梢神経損傷後痛 手術による末梢神経損傷後痛 癌の浸潤による 抗癌剤 三叉神経痛 舌咽神経痛 幻肢痛 脱髄性多発神経根障害 絞扼性末梢神経障害（手根管症候群など） 脊椎変性疾患による神経根の障害
中枢神経 障害性疼痛	脊髄の障害によるもの 外傷性脊髄損傷 脊髄変性疾患（多発性硬化症） 腫瘍（原発性・転移性） 脊椎変性疾患（OPLL など） 脳の障害によるもの 脳血管障害後 脳腫瘍

社会的な影響の関与した痛みと同義的に理解している場合が多いようである。しかし、卒中後疼痛、帯状疱疹後神経痛、神経変性疾患に伴う場合などでは、たとえ治療反応性は乏しくても、患者が誇張して痛みを表出することは多くはなく、神経障害性の痛みと心理社会的な痛みとは本来区別して理解すべき病態である。すなわち、痛みの訴えの心理社会的な要因による修飾は医療者に力の及ばないことが多いが、神経障害性の痛みは投薬、神経ブロック、手術など医学的な方法によって軽減させることができ得るという認識を持つことは、痛みを対象とした診療において非常に重要である。

整形外科・災害外科領域で治療する頻度の高いものにつき個別に解説する。

1. 脊椎術後遺残痛

脊椎術後に残る痛みは failed back syndrome や multiple operated back と呼ばれることが多いが、必ずしも不適切な手術によって生ずるものではないので、筆者は脊椎術後遺残痛と呼ぶ方が望ましいと考えている。原因として、除圧不十分、脊椎不安定性、神経障害の遺残、二次的に生じた運動

機能障害による痛みなどが考えられる。脊椎術後遺残痛における神経根や末梢神経枝、脊髄の障害の関与の程度や頻度については、疫学調査はもとより、研究評価方法さえ確立されていないため、発生頻度不明といわざるを得ない。痛みを訴える部位に知覚低下、アロディニア、痛覚過敏などが認められ、「針で刺されるような」、「電気が走るような」、「火傷のような」、「しびれてつらい」、「触れるだけで痛い」などの神経障害性疼痛に特徴的な痛みを訴える場合には神経障害性疼痛の可能性が高い⁵⁾。下位腰椎術後に残った下腿外側ないしは後面の痛み、頸椎症性頸髄症術後の両上肢の痛みなどが典型的であるが、症例ごとに症状は異なり多様である。頸・胸椎レベルの脊髄症に対する除圧術や脊髄腫瘍摘出術後に脊髄障害性疼痛が下肢に残る場合もある。脊髄髄内腫瘍術後については、約 30%の患者で中等度以上の不快なしびれや痛みが残ったと報告されている⁶⁾。

脊椎術後遺残痛が神経根や馬尾などの末梢神経の障害である場合には、抗てんかん薬、抗うつ薬、脊髄硬膜外電気刺激法などで若干の効果は期待できるが、脊髄障害による痛みの場合は治療抵抗性

である場合が多いという印象がある。

2. 絞扼性障害除圧後

手根管症候群、足根洞症候群など末梢神経の絞扼による痛みやしびれは、保存療法の効果が乏しい場合、神経管開放術の適応となるが、CRPSなど痛みが残存する症例はまれではない⁷⁾。末梢神経損傷は術前から存在する場合と手術に伴う場合とがあるが、手術によって運動機能や電気生理学的に改善が認められても治療抵抗性の痛みが残存することもある。

3. 神経根症 絞扼性障害

椎間板ヘルニアや腰部脊柱管狭窄症に伴う神経根由来の痛みや、手根管症候群による手の痛みやしびれは、消炎鎮痛薬に反応し、除圧術にて痛みが消失することが多く、その他の神経障害性疼痛と病態生理学的機序が異なると考えられる。そのため、これらの痛みをすべて神経障害性疼痛に含めるかどうか、含めないとすればどのような場合に含めるのかについては議論のあるところである。临床上、神経障害性疼痛であるかどうかは薬剤の選択や侵襲的治療適応の判断要因となるので重要である。神経根症に対するガバペンチンないしプレガバリンの効果については今後さらなる検証が必要である⁸⁾⁹⁾。

4. 外傷性末梢神経損傷後疼痛

医原性のものを除くと、末梢神経の損傷を伴う外傷として骨折や深部組織の重度の損傷に伴い主な末梢神経が損傷されて生じるもの、長時間の圧迫による鈍的な神経損傷によるもの、鋭利なものによって末梢神経本幹ないしはその枝に損傷が加わった場合などがある。経験的に圧迫など鈍的な損傷によって強い痛みを残す頻度は高くはない。カウザルギーは戦時に発生頻度が高く、米軍のデータでは、第二次世界大戦およびベトナム戦争の際、神経損傷を負った兵士のうち1~5%がカウザルギーを発症したとしている¹⁰⁾。

5. 腕神経叢引き抜き損傷¹¹⁾

腕神経引き抜き損傷後疼痛のうち特に発作性の痛みに対しては脊髄後根進入帯破壊術 (dorsal root entry zone lesion; DREZ lesions) が奏効する。痛みの性質や治療反応性からその他の神経障害性

疼痛とは痛みの機序が異なっていると考えられる。二次ニューロンの異常発火が機序の一つと考えられているが、手術が奏効する例では局所麻酔薬による伝達麻酔によって痛みが消失することより、わずかに残存した求心路がこの異常な痛みの発生の遷延に何らかの役割を果たしている可能性も考えられる。短期的には80%以上、長期的にも60%以上の効果があるとしている¹²⁾。合併症として下肢の運動障害、知覚障害の悪化などがあるが、重篤なものは少ない。手術としては、針を用いて熱凝固する方法、双極電気メスを用いる方法、脊髄後根進入部を切離しゴアテックスシートを挿入する方法などがある。「ひねられるような」重い痛みを訴える症例には視覚のフィードバックを利用した鏡療法で効果が期待できる¹³⁾。

6. 幻肢痛

幻肢痛は四肢切断直後から起こる場合と、数日後から起こる場合がある。切断前の痛みが再現されるという報告¹⁴⁾ もあったが、近年では必ずしもそうではないとの報告もある¹⁵⁾。痛みの部位は上肢では手指・手掌、下肢では足趾・踵など、四肢の末端部が多い。性質は症例によって異なり、間欠的な場合と持続的な場合がある。「ビリビリ」「チクチク」といった表面的な痛みの場合と、「ねじられるような」「ひねられるような」といった深部の痛みの場合がある。痛みの性質によって、治療反応性が異なることが指摘されており¹⁶⁾、複数の機序が関与していることを示唆する。発生機序としては、切断端の神経や脊髄後根神経節からの異常発火、脊髄後角や視床および大脳皮質における神経支配の再構築など、何らかの機能的変化によって説明される¹⁷⁾。

7. 医原性

手術、血管穿刺、手術中の体位不良、神経ブロック、化学療法などが原因で神経障害性疼痛を生ずることがある。これらの中には、原疾患の治療上やむを得ないものあれば、予期せず偶発的に起こるもの、技術的に不適切であったために起こるものがある。インフォームド・コンセントの理念から、これらの医療行為を実施する前に、難治性の痛みに至る可能性まで事前に説明することが望ま

しいのかについては判断が分かれる。詳しい説明によってかえって不安を招き、症状を誘発させる可能性も危惧されるため、説明の実施は各医療機関や医療者の判断にゆだねられているのが現状であろう。医原性の場合で、医療者に不信感を抱いている場合には痛みに対する治療介入は困難で、第三者的な立場の専門医の客観的判断に任せるのが望ましい。説明に際しては患者の訴えを受け入れたうえで、わかりやすく中立的な立場で対応することが重要である。

神経損傷後疼痛を起こしやすい医原性の原因を列挙する。

- 1) 呼吸器疾患、食道手術などの際の横切開の開胸手術
- 2) 乳癌手術
- 3) 単径ヘルニア手術
- 4) 耳鼻科領域の頸部廓清手術
- 5) 神経原性腫瘍の手術
- 6) 脊椎神経根除圧術
- 7) 脊髄髄内腫瘍
- 8) 整形外科領域のピンニング
- 9) 採血などの血管穿刺
- 10) 手術中の体位不良
- 11) 頸部硬膜外ブロックや神経根ブロックなどの神経ブロック
- 12) パクリタキセル、タキソテール、シスプラチンなどの抗癌剤治療

神経損傷が起こっても感覚低下や運動障害が主体で痛みを伴わないことは多い。医原性の神経障害のうち、不快なしびれ感や痛みが発症する頻度については前向きな研究がほとんどないのが現状で、今後明らかにする必要がある。

8. 卒中後疼痛

神経障害性疼痛は、脳実質の障害後に起こることもあり、そのうちの大部分は脳梗塞や脳内出血後のものであるため、これらをひとくくりにして卒中後疼痛 (central post stroke pain) と呼ぶ場合が多い。実際には一部外傷後や脳腫瘍によるもの、頭蓋内の神経変性疾患によるものなどがある。整形外科領域では直接診る機会が多くはないが、脳卒中後には5~10%の頻度で発症するとされてお

り¹⁸⁾、整形外科医としては痛みの鑑別診断として知っておく必要のある病態である。

症例によって卒中後疼痛の発生時期は、数日後から数年後まで脳卒中発症後様々である。卒中後疼痛すべてを神経障害性疼痛に含めるかどうかについては議論があると思われる。麻痺部位には、運動麻痺から二次的に生じた組織の障害に伴う関節や筋由来の侵害受容性疼痛が含まれ、その病態の鑑別は困難な場合が多いからである。

脳卒中などの脳の器質的な障害後に麻痺や感覚障害の部位に一致して痛みを訴える患者のうち、主に脊髄視床路などの痛覚伝導路に障害が認められる例では、温痛覚が選択的に障害され、焼けつくような痛みを訴えることが多い。しかし、脳卒中後疼痛は、痛覚伝導路の障害に限られるものではなく、内側毛帯の障害に発症した報告もある。痛みは左右いずれかの顔面、四肢、体幹、下肢に生ずる。高率に感覚障害を伴う。麻痺、運動失調や不随意運動、失認、失行、失語などを伴うことがある。卒中後疼痛の発生機序は不明であるが、脳内の抑制系の障害、神経の異常活動などが考えられている。

III. 基礎医学的機序

1990年代以降、動物実験によって末梢神経障害性疼痛の発生機序は飛躍的に解明された。古典的な神経腫からの異常発火説に加えて、脊髄後角神経細胞における可塑的な変化やグリア細胞の果たす役割が明らかにされた。神経損傷後に脊髄後角、視床、大脳皮質いずれの部位においても解剖学的な再構築が起こり、痛みの発生との関与が考えられている。その他、下降性抑制系の機能障害など、より上位中枢の変化の関与も示唆されている¹⁹⁾。植田ら²⁰⁾は末梢神経障害性疼痛の発生において、リゾフォスファチジン酸 (LPA) が極めて重要な役割を担うことを明らかにした。まず、脊髄で産生・遊離されるLPAが、一次知覚神経の脊髄後根を取り巻くシュワン細胞に作用し脱髄を誘発する。脱髄した神経は他の神経との電気的混線 (エファプス) や異常突起伸展 (スプラウティング) を誘導する。一方、LPAは後根神経節細胞にも作

用し $\text{Cava2}\delta\text{-1}$ 発現上昇を誘導する。これらの現象により、アロディニアや痛覚過敏現象が形成される。さらに、LPA は脊髄におけるミクログリアなどにも作用し、ATP や NO を産生し、神経障害性疼痛の維持にも関与する可能性が推測される²¹⁾。

IV. 臨床医学的な神経障害性疼痛の機序

前述のごとく、動物実験を中心として、特に末梢神経損傷後にみられる動物の疼痛行動を修飾するメカニズムについては、数多くの研究がなされたが、ヒトの痛みのメカニズムとの相同性については推論の域を出ないのが現実である²²⁾。ヒトにおいて神経障害性疼痛が感覚神経に障害がある患者の一部のみに起こる機序に関して、ほとんど未解明なままであることが大きな問題である。近年、神経障害性疼痛患者が有する様々な感覚異常や、皮膚生検、脳機能画像研究などが行われてきた。今後、神経障害性疼痛の病態別分類がなされ、治療効果との関連について何らかの関係があることが示されることを期待したい。

臨床医の経験としては、例えば帯状疱疹後神経痛の患者のうち、皮膚表面の触刺激にて痛みが誘発されヒリヒリ火傷のような痛みを有する患者と、筋など深部組織がひねられるような重鈍い痛みを有する患者とでは、例えばプレガバリンによる治療反応性に違いがある印象があるが、臨床研究によってこれらを明らかにしていく必要がある。このような研究が進み、神経障害性疼痛の病態と治療反応性との関係が明らかになれば、治療効果の改善にもつながるであろう。

臨床上的な大きな問題は、わずかな神経損傷をきっかけとして、最終的に痛みのために寝たきりの状態になる患者が存在する一方で、腕神経叢の引き抜き損傷によって片側上肢機能全廃した上に強い痛みがあるにもかかわらず、健康人と遜色なく社会生活をすごすことができている患者がいるなど、最終的な行動には症例によって大きな差があることである。今後は痛みの軽減という観点からだけでなく、長期的な活動機能という視点からも検討していく必要があると思われる。

文 献

- 1) Max MB : Treatment of post-herpetic neuralgia ; antidepressants. *Ann Neurol* **35**(Suppl) : S50—53, 1994
- 2) Max MB et al : Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* **326** : 1250—1256, 1992
- 3) Bennett GJ et al : A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* **33** : 87—107, 1988
- 4) Woolf CJ et al : Mechanism-based pain diagnosis ; issues for analgesic drug development. *Anesthesiology* **95** : 241—249, 2001
- 5) 小川節郎 : 日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニング質問票の開発. *ペインクリニック* **31** : 1187—1194, 2010
- 6) 中村雅也ほか : 脊髄髄内腫瘍術後の脊髄障害性疼痛の評価 (第1報). *J Spine Res* **1** : 534, 2010
- 7) da Costa VV et al : Incidence of regional pain syndrome after carpal tunnel release ; is there a correlation with the anesthetic technique? *Rev Bras Anesthesiol* **61** : 425—433, 2011
- 8) Yaksi A et al : The efficiency of gabapentin therapy in patients with lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* **32** : 939—942, 2007
- 9) Baron R et al : The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* **150** : 420—427, 2010
- 10) Bonica JJ : Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. *The Management of Pain* (ed by Bonica JJ et al), 2nd ed, Lea & Febiger, 221—222, 1990
- 11) Ali M et al : Differential efficacy of electrical motor cortex stimulation and lesioning of the dorsal root entry zone for continuous versus paroxysmal pain after brachial plexus avulsion. *Neurosurgery* **68** : 1252—1258, 2011
- 12) Sindou MP et al : Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion ; a prospective series of 55 patients. *J Neurosurg* **102** : 1018—1028, 2005
- 13) 住谷昌彦ほか : 腕神経叢引き抜き損傷後疼痛に対する鏡療法の臨床経験. *日本ペインクリニック会誌* **14** : 32—33, 2007
- 14) Katz J et al : Pain “memories” in phantom limbs ; review and clinical observations. *Pain* **43** : 319—336, 1990