

201128151A

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)

脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と
病態の解明に関する研究

平成23年度 総括研究年度終了報告書

平成24(2012)年3月

研究代表者 牛田 享宏

(愛知医科大学医学部学際的痛みセンター)

目 次

I. 総括研究年度終了報告

- 脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究…………… 1
牛田 享宏 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター 教授

II. 分担研究年度終了報告

1. 脊髄障害性疼痛症候群に対する全国アンケート調査 二次アンケート結果報告… 15
内田 研造 福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域 准教授
2. 高齢者における慢性疼痛と日常生活能力との関連に関する疫学研究…………… 18
中村 裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授
3. 頸椎症性脊髄症において…………… 22
菊地 臣一 福島県立医科大学 理事長兼学長
4. 脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究…………… 25
田口 敏彦 山口大学医学部整形外科 教授
5. 脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究…………… 27
戸山 芳昭 慶應義塾大学医学部整形外科 教授
中村 雅也 慶應義塾大学医学部整形外科 講師
6. 腰部脊柱管狭窄症における神経障害性疼痛に関する研究…………… 29
山下 敏彦 札幌医科大学医学部整形外科 教授
7. 腰部脊柱管狭窄症の神経障害性疼痛…………… 31
竹下 克志 東京大学医学部整形外科 講師
山下 敏彦 札幌医科大学医学部整形外科 教授
8. 脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究…………… 33
上野 雄文 九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野 特任准教授
9. 琴平町および須崎市における脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握に関する研究… 35
牛田 享宏 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター 教授
谷 俊一 高知大学医学部整形外科教室 教授

| | |
|----------------------------------|----|
| 10. 脊髄障害性疼痛動物モデルの評価 | 38 |
| 柴田 政彦 大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座 教授 | |
| 11. 脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究 | 41 |
| 井上 和秀 九州大学大学院薬学研究院 教授 | |
| 12. 脊髄及び脊髄根損傷に伴う疼痛メカニズムの解明 | 45 |
| 野口 光一 兵庫医科大学解剖学神経科学部門 教授 | |

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究年度終了報告

脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究

研究代表者 牛田享宏 愛知医科大学医学部学際的痛みセンター教授

研究要旨：

脊髄障害性疼痛症候群は強い痛みの為、重度のADL障害を引き起こす治療抵抗性の難治性疼痛であり、後縦靭帯骨化症などの難病だけでなく、頰椎症性脊髄症、脊髄損傷後など脊髄に障害をきたす様々な疾患に伴って発症することが多い。本研究では、脊髄障害性疼痛症候群の取り込み基準、グレード分類を作成し、その実数の把握を行うと同時に、臨床面、基礎医学的側面から脊髄障害性疼痛の患者の実態（理学所見の特徴、心理的側面の特徴、試みられた治療とその経過、画像診断学的特徴等）に関わる調査研究を進めてきている。これまでの研究結果では、圧迫性脊髄症に起因して本症候群を発症し、ADL障害を引き起こしている患者が最も多いこと、治療薬としては抗てんかん剤の有効性が他の薬剤より高いことが明らかになってきている。今回の研究では、昨年度から行っている実態把握のための全国研究の2次調査を行う他、原因となった疾患ごとの症状や実態の調査、基礎的メカニズムの調査を行った。その結果、損傷髄節レベルでは、異常感覚、自発痛、誘発痛の順で高く、ピリピリした痺れ、焼けつくような痺れの頻度が高かった。この損傷髄節レベルの痛みには抗てんかん剤の効果が高いことが明らかにされた。一方、損傷髄節より下位レベルでは、筋肉の異常感覚の訴えが一番高く、発作痛の頻度は低かった。疾患別の調査では、脊髄上衣腫の摘出後の痛みについて、因子の解析で有意差が認められたものは、術前の痛み、術後のグルココルチコイドの投与であった。トランスレーショナル研究では神経障害モデル動物において、CCL21がミクログリアに作用してP2X4受容体の過剰発現に寄与し、神経障害性疼痛の発症に影響している可能性、P2X7受容体のmRNAおよび蛋白の出現とP2X7阻害剤による疼痛行動の抑制が確認された。同時にロイコトリエン合成酵素の発現増加、末梢神経障害性疼痛モデルにおけるPAF合成酵素及びその受容体の増加を確認された。

今後はこれらの研究を更に推進し、本症候群の症状メカニズムと治療に向けての柱としていく必要があるものと考えられた。

分担研究者

戸山芳昭：慶應義塾大学教授
菊地臣一：福島医科大学長
谷 俊一：高知大学教授
田口敏彦：山口大学大学院教授
山下敏彦：札幌医科大学教授
柴田政彦：大阪大学大学院教授
竹下克志：東京大学講師
中村雅也：慶應義塾大学講師

内田研造：福井大学准教授
井上和秀：九州大学大学院教授
野口光一：兵庫医科大学教授
上野雄文：九州大学大学院特任准教授
高安正和：愛知医科大学教授
中村裕之：金沢大学教授

研究協力者

舟木 剛：大阪大学大学院教授
矢吹省司：福島県立医科大学教授
竹林庸雄：札幌医科大学講師
富永俊克：山口労災病院部長
山縣正庸：千葉労災病院部長
谷口慎一郎：関西医科大学講師
中江 文：大阪大学大学院特任准教授
神谷光広：愛知医科大学特任准教授
鈴木秀典：山口大学助教
津田 誠：九州大学大学院准教授
川上ちひろ：横浜市立大学特任講師
西原真理：愛知医科大学講師
井村貴之：北里大学助教
山田 圭：久留米大学助教
大迫洋治：愛知医科大学講師
謝 典頼：神戸百年記念病院副院長
奥田康介：松原メイフラワー病院副部長
仲摩憲次郎：久留米大学助教
波多野栄重：金沢医科大学医師
池本竜則：須崎くろしお病院医師
末富勝敏：愛知医科大学主任研究員
下 和弘：愛知医科大学研究員
奥田鉄人：金沢医科大学医師
櫻井博紀：浜松大学講師
菊地尚久：横浜市立大学学術院准教授
田中雅人：岡山大学准教授
鉄永倫子：岡山大学医師
越智和子：琴平町社会福祉協議会事務局長
新原隆一：琴平町社会福祉協議会

A. 研究目的

脊髄障害性疼痛症候群は脊髄障害に起因すると考えられる多彩な痛みであり、通常痛みを起ささない触覚刺激が痛みを引き起こすアロデニアや障害脊髄高位以下の締め付けられるような自発痛など様々な痛みを生ずる。後縦靭帯骨化症や脊髄空洞症などの難病・難治性疾患や脊髄損傷後などに発症する疼痛症候群であり、脊髄の障害が原因と考えられる。抗てんかん剤などの一部が奏功する症例も存在するが、症状が酷似していても同様

の治療で効果が得られないことも多く、多くは治療抵抗性である。本症候群の神経病理学的あるいは薬理的なメカニズムについては未だ不明な部分が多く、それが有効な治療法の開発に至らない要因となっている。そのため多くの患者ではADLも極めて悪い事が多い。

従ってこの問題を解決するためには、詳細に病態の神経生理学・薬理学に加えて精神・心理学に基づいた分類・整理が行われる必要があると考えられる。しかし、各施設における症例が多くないこともあり、病態解明や治療が進歩していないのが現状である。

我々はこれまでの研究では基礎研究者、精神心理研究者および後縦靭帯骨化症研究班の研究グループと協力し、本症候群の患者の選択基準を設定した上で、①全国および地域アンケートによる患者数とその臨床的特徴の調査を進めてきている。

脊髄障害性疼痛症候群の取り込み基準

- | |
|--|
| 1)部位の特徴 |
| ①:罹患脊髄節高位もしくはそれ以下の高位にしびれ、痛みを有する |
| ②:疼痛部もしくはその周囲に感覚障害を認める |
| 3)画像診断学的特徴 |
| MRIにて脊髄圧迫病変、髄内輝度変化、脊髄膨大もしくは萎縮を認める |
| 4)難治性疼痛疾患としての特徴 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤による痛みの軽減が乏しい |
| 5)除外項目 |
| 神経変性疾患、脳疾患、末梢神経障害(糖尿病や絞扼性神経障害など)がないこと (ただし、これらがあっても画像診断、病歴などの特徴から本症候群と考えられるものは含めても良い) |

同時に②後縦靭帯骨化症と脊髄腫瘍罹患後に本症候群を発症したものについては詳細にその臨床的な特徴について調査を行ってきた。加えて、本症候群の痛みの評価や将来的な治療に繋いで行くための研究として、温度刺激装置などを使った、

痛みの評価法の開発や脊髄障害性疼痛のモデル動物を用いた病態解明と治療法の開発につながる研究を進めてきた。平成21年度に行った全国の整形外科、脳神経外科研修施設を対象としたアンケート結果では、514施設から回答を得て、2596名の患者が抽出できている。

脊髄障害性疼痛症候群のグレード分類

| |
|--|
| <p>グレード0: しびれや感覚低下(過敏)はあるが痛みはない</p> <p>グレード1: 痛みを有するが、日常生活もしくは睡眠には影響が無く、就労も可能である(しびれはあってもなくても良い)</p> <p>グレード2: 痛みを有し、日常生活は可能であるがアロデニアなどの痛みにより就労が困難である (なお運動神経の機能障害を伴う場合は、痛みが就労困難の主たる要因と考えられる場合のみとする)</p> <p>グレード3: 痛みを有し、日常生活が困難であり就労も出来ないが、身の回りの世話は自分で出来る</p> <p>グレード4: 痛みのため、身の回りの事も出来ないため独居は不能</p> |
|--|

その結果からは痛み症状が患脊髄障害高位に一致しているのは62.1%であり、その内アロデニアを呈する症例は43.8%であった。

また、痛み症状が脊髄障害高位より下位にもあるが38.6%であり、その症状は、脚の痺れ痛み 67.5%と最も高かった。

患者原疾患内訳は圧迫性脊髄症(頸椎椎間板ヘルニアも含む)が約半数(52.1%)を占め、脊髄損傷は全体の19.0%であった。

選択されていた治療内容は多い順に、消炎鎮痛剤、筋弛緩剤投与、理学療法の順であった。消炎鎮痛剤の効果は14.2%であり、比較的、抗てんかん薬の効果が高かったことがわかった。

今年度の研究ではこれまで行ってきた研究を推進するとともに、このような痛みから少しでも患者を解放していくため

に、分類に基づいた適切な治療指針の柱となるデータをまとめる。また、頰椎症性脊髄症により本症候群を発症したものの調査や類似疾患である腰部脊柱管狭窄症に関する調査および本症候群の病態モデルを用いた基礎的研究について調査する。並行して、将来的にさらなる疼痛緩和に向けた基盤を整備することを目的として脊髄・脳の形態学および機能イメージング法および他のヒトにおける神経生理・薬理学的手法を駆使して、神経学、心理学的な病態と基礎的研究との融合をはかる研究を行う。

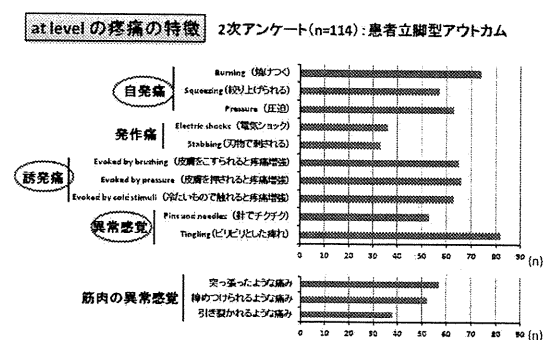
B & C. 研究方法及び結果

1)疫学調査

研究協力施設による全国二次調査(内田)

全国アンケート二次調査においては日本整形外科認定施設の8施設に協力を得て、患者について、QOL評価(SF36)、神経障害性疼痛の評価(神経障害性疼痛重症度評価ツール日本語版の改正版)を用いた。医師からは、患者基本データ、薬剤別の効果を調査した。114例の回答が得られその集計、解析を行った。損傷髄節レベル(at-level)では、異常感覚、自発痛、誘発痛の順で高く、上肢のピリピリした痺れ、焼けつくような痺れの頻度が高かった。

改良版Neuropathic Pain Symptom Inventory (1)

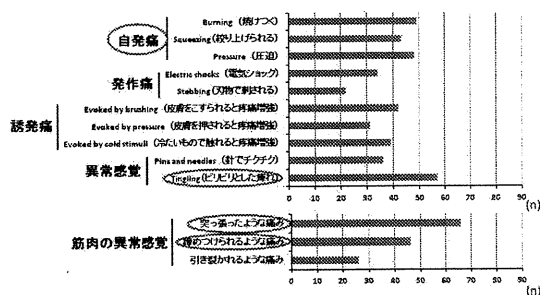


at level の疼痛の特徴

一方、損傷髄節より下位レベル (below-level) では、筋肉の異常感覚の訴えが一番高く、発作痛の頻度は低かった。体幹、下肢の突っ張った様な痛み、ピリピリした痺れの頻度が高かった。

改良版Neuropathic Pain Symptom Inventory (2)

below level の疼痛の特徴 2次アンケート(n=114): 患者立脚型アウトカム



below level の疼痛の特徴

使用薬剤の効果は医師側の評価として、抗てんかん薬の効果は他の薬剤に比べ高く、特に上肢の疼痛 (at level) に効果がみられた。

研究協力施設 (順不同)

- 山口労災病院
- 福井大学
- 岡山大学
- 千葉労災病院
- 愛知医科大学
- 大阪南医療センター
- 東京大学
- 高知大学

慢性痛に関する疫学コホート研究

(中村裕)

石川県志賀町 (人口 23, 100 人) のモデル地区の堀松、東増穂の 2 地区 (人口 3, 725 人) で 65 歳以上の全住民 973 人のうち、調査が可能であった 848 人 (回収率 87. 1%) (男性/女性=0. 70、平均年齢、75. 6 歳であった。

痛みの期間が 3 カ月以上で、痛みの度合いが 50 %以上であるときを慢性疼痛としたとき、部位別には、男性で、腰痛

17. 4 %、膝痛 9. 43 %、上肢 6. 29 %の順に多かった。女性では腰痛 17. 7 %、膝痛 14. 1 %、上肢 8. 63 %の順であった。一番、痛い部位もこの順であった。男女間においては膝痛の有病率が女性において有意に高かった。また痛みの存在と ADL の低下の関連においては、男性において、腰痛、膝痛、足痛と有意な ADL の低下が認められた。また女性では頭頸部、上肢、腰部、膝部、足部、その他のすべての部位での慢性疼痛と ADL の有意な低下の関連が認められた。また腰痛と膝痛の痛みの合併は、男性、女性のすべての年齢階級において有意に認められた。また、腰痛と膝痛の痛みの ADL に対する相加効果モデルにおいて、両者が合併することにより、女性においてのみ ADL の低下における相加作用が認められた。

2) 疾患別の疼痛や患者活動性の調査

脊髄症、脊髄損傷など本症候群の要因となる各々の疾病について、治療前後あるいは長期フォロー中の状態における痛みや生活障害度について調査する研究を行った。

① 圧迫性脊髄症 (頸椎症性脊髄症)

手術後群についての調査 1

(菊地、矢吹)

平成元年から平成20年にかけて福島県立医科大学病院においてCSMの診断で手術を行われた317例に対して、脊髄障害性疼痛症候群に関するアンケートを送付し、回答があった139例を対象とした。

「手足がじっとしていてもビリビリ痛い」または「手足が触られただけで痛い」の程度が numerical rating scale (NRS) で 5 以上と回答したもの (重症群) を脊髄障害性疼痛症候群とした。NRS が 4 以下と回答したものを対照群とした。検討項目

は、1. 脊髄障害性疼痛症候群の頻度、2. 脊髄障害性疼痛症候群（重症群）と対照群について、1)性、年齢、2)外傷の有無、3)QOL（EQ-5D と SF-36）、4)日本整形外科学会頸部脊髄症質問票（JOACMEQ）、5)神経障害性疼痛重症度、6)McGill 質問票によるペインスコアを比較した。

その結果、本症候群（重症群）に該当した症例は 57 例（41%）であった。対照群と比較して、重症群では転倒・転落などの外傷が関与している症例が 51 例中 21 例（41%）と有意に高かった。EQ-5D（効用値）、SF-36 は重症群で明らかに低値であった。

また、JOACMEQ においても重症群では、対照群に比して頸椎機能、上肢機能、下肢機能、膀胱機能、QOL のすべての項目において有意に低下していた。神経障害性疼痛重症度：重症群では合計点が 22.92 ± 23.72 であり対照群と較べて明らかに高値（重症）であった。McGill 質問票によるペインスコア：重症群では 8.10 ± 7.79 であり対照群と比して高値であった。震災後に行った 2 回目のアンケート調査で、1 回目比して明らかに悪化していた項目は、「SF-36 における全体的健康感（GH）」、「SF-36 における精神的健康度（MCS）」、そして「神経障害性疼痛重症度」であった。ベックうつ病調査票の結果は、重症群で 15.52 ± 9.33 、対照群で 8.41 ± 6.76 であった。重症群で明らかに高値であった。

手術後群についての調査 2

（田口、鈴木）

山口大学医学部附属病院で 2000 年～2009 年に頸椎症性脊髄症に対して手術を施行した 151 例中アンケート返送により実際に詳細なデータ検討が可能であったのは 78 例を対象とした。これらに関して、

神経学的所見と年齢・性別・術後観察期間・手術方法（前方法もしくは後方法）、MRI での脊髄圧迫椎間数との関連性を評価した。評価項目は Bouhassira らが考案した神経障害性疼痛重症度評価ツール（日本語版）とした。

自発痛、発作痛、誘発痛、異常感覚など総得点 10 点以上を神経障害性疼痛ありと定義した。また、頸髄症評価として日本整形外科学会頸部脊髄症治療成績判定基準（以下 JOACMEQ）。健康調査票として SF-36v2TM 日本語版を評価した。昨年データを収集したこれらの症例のうち、当科外来に受診中の患者 40 人をピックアップして、prospective に弱オピオイド（トラマドール+アセトアミノフェン合剤）投与を計画する。評価は治療開始後 3 カ月、6 か月の時点で再度、アンケート調査や神経学的所見の確認を行い、薬剤の有効性を調査する。またどのような症例のどのような症状に有効であるかについても併せて検討を行ってきた。現時点で、3 例における preliminary study では、VAS の有意な改善や社会生活機能の改善が見られている。

②脊髄腫瘍手術後患者群 （戸山、中村雅）

2000～2008 年に慶應義塾大学病院で手術を行った脊髄髄内腫瘍のうち死亡例を除く 105 例（男性 79 例、女性 26 例）にアンケート調査を施行した。アンケートの回収率は 81%（105 例中 85 例）で、これらのうち、最も症例数が多かった上衣腫 43 例に対して術後疼痛の危険因子を検討した。

全ての因子の解析で有意差の認められたものは、術前の痛み、術後のグルココルチコイドの投与であった。ペインスコアの平均は、術前の痛みがあった群（N=22）

で 28.8、なかった群で (N=21) で 14.9 であった。術中のグルココルチコイドは危険因子とは認められなかったことから、投与時期が関与している可能性が疑われた。このため、投与時期を術後 12 時間までと 12 時間以後に分けて解析したところ、12 時間までは有意差が認められなかったが、12 時間以後は有意差が認められた。ペインスコアの平均は、12 時間以後に投与した群 (N=13) で 31.5、12 時間以後には投与がなかった群 (N=29) で 17.0 であった。(※投与時間が不明であった症例 1 名を除く)。これら 2 因子について重回帰分析を行ったところ、ペインスコア = $5.625 + 9.972 \times$ 術前の痛みの有無 (有り = 1, 無し = 0) + $11.342 \times$ 術後 12 時間以後のグルココルチコイド投与の有無 (有り = 1, 無し = 0) であった。R=0.682、 $R^2=0.437$ 、調整済み決定係数 = 0.407 であった。上衣腫 43 名のうち、明らかに at level の痛みがある症例 20 例に限って解析を行ったところ、ペインスコア = $9.720 + 13.532 \times$ 術前の痛みの有無 (有り = 1, 無し = 0) + $7.990 \times$ 術後 12 時間以後のグルココルチコイド投与の有無 (有り = 1, 無し = 0) であった。R=0.782、 $R^2=0.612$ 、調整済み決定係数 = 0.566 であった。

③腰部脊柱管狭窄症における神経障害性疼痛 (山下、竹下、竹林)

腰部脊柱管狭窄症は脊椎脊髄疾患の中で最も多い疾患であり、脊髄障害性疼痛症候群と類似の症状を呈する。そこで、腰部脊柱管狭窄症の神経障害性疼痛を検討することである。

札幌医科大学・東京大学・久留米大学の 3 大学関連施設の病院受診者に対して、共通の評価項目による研究デザインで、1 年間の縦断研究により自然経過、治療介

入の内容・治療成績の把握を目的として行った。腰椎疾患自体は MRI での狭窄度を評価し、各種質問票に加え、心理面の評価として HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)、神経障害性疼痛質問票として painDETECT を調査した。

腰部脊柱管狭窄症の疾患特異的調査票としてはチューリッヒ跛行質問調査票の身体機能の 5 項目と重症度の 7 項目を使用した。249 例 (札幌医大 115 例、東京大学 111 例、久留米大学 23 例) のデータ解析が可能であった。平均年齢は 71.5 歳、平均 BMI 23.5、平均罹病期間は 35.8 週であった。痛みの強さは平均 Verbal Rating Scale (1-5 点) で 3.17 と 60% の強度であった。

painDETECT は神経障害性疼痛 34 名 (13.8%) に見られ、疑いを含むと 94 (38.1%) と 4 割となった。HADS の総スコアは 10.5 ± 6.6 で、カットオフを 11 点とすると 106 (44.9%)、15 点とすると 57 (24.1%) が陽性となった。チューリッヒ跛行質問調査票 (ZCQ) の痛みスコアは 2.94、身体スコアは 2.25 であった。ステップワイズ回帰で身体機能 (ZCQ) を目的変数とした解析を行うと $R^2=0.260$ でうつ (標準化係数 0.423, $p=0.000$)、MRI 狭窄度 (0.163, $p=0.008$)、年齢 (0.142, $p=0.019$) が説明変数として残った。アウトカムにうつの関連が強いことはこれまで狭窄症の研究では報告も限られており、腰痛同様に狭窄症においても心理的評価および対策が必要であることが明らかになった。

3) 病態把握の為のトランスレーショナル研究

①脊椎・脊髄に由来する痛みの評価法の開発 (上野、牛田、谷)

痛み刺激を元に機能的核磁気共鳴画像 (fMRI) を用いて、画像化を行った。慢

性腰痛において、心理的要素が腰痛に及ぼす影響を検討するため、「中腰姿勢で荷物を持つ」写真を提示したときの脳活動を fMRI で撮像し、腰痛経験者では virtual low back pain と表現できるような不快な情動体験が喚起されるのかについて研究を行った。blocked design 法を用い、床に置いてある荷物を持ち上げる写真（直立位の写真が表示されている状態をコントロール）を提示した際に視覚情報により誘発された脳内神経活動を解析した。解析には SPM2 を使用し、それぞれ個人の脳を標準脳に標準化し、それぞれの群で平均したものを統計学的有意な活動 (uncorrected threshold $P < 0.0005$) として描出し、その脳座標を Talairach の脳座標に当てはめて、解剖学的活動部位をみた。また、fMRI 撮像後、提示された写真を見た際の痛みおよび不快感を NRS (10 点満点) にて尋ねた。腰痛経験群については、質問票のスコアおよび写真を見た際の痛み、不快感の NRS と関連のある脳活動を調べるために、回帰分析を行った。写真提示によって、腰痛経験群では腰痛非経験群に比べて、前前頭皮質、補足運動野などの前頭皮質、側頭皮質、視覚連合野、視床、島、後帯状回、小脳などで有意な脳活動がみられた。腰痛経験群では写真提示によってすべての対象者が不快感を経験し、なかには痛みを訴える者もいた。一方、腰痛非経験群では不快感、痛みともに感じる者はいなかった。また、腰痛経験者が写真を見ているときの脳活動と、過去に報告された実際に腰痛を経験している際に活動する部位は部分的に一致しており、腰痛を経験していることで視覚情報から Virtual Pain と表現できる不快な情動体験を経験しうることが示唆された。

②病態モデル動物を用いた実験

脊髄障害性疼痛モデル研究 (中江、柴田)

脊髄障害性疼痛モデルとして、ラットの脊髄控滅モデルを用いて、セロトニン 2C 受容体の選択的スプライシングによる脊髄レベルの疼痛制御機構の解明の研究を行った。

脊髄控滅モデル群は椎弓切除後、5 cm の高さから 10 g の錘を落とし作成した。受傷後 2 週間で逃避行動をとれるレベルまでの運動機能の回復状況を確認し、von Frey Filament を用いて疼痛行動を測定した。術後 2 週間に受傷部脊髄周囲 1 cm (Injury-Core)、受傷部位より頭側 (Rostral) 1 cm、受傷部位より尾側 (Cauda) 1 cm に分けて取り出した。RNA 抽出を行った後逆転写後、リアルタイム PCR 法でセロトニン 2C 受容体の数、選択的スプライシング後の mRNA の定量を行った。その結果、障害モデルサンプルにおいてすべての部位でセロトニン 2C 受容体 mRNA の量はナイーブに比べ、Injury-Core ではさらにシヤムとの比較においても減少した。セロトニン 2C 受容体の総量に対する無機能なスプライシングバリエントの割合無機能な受容体の割合は障害モデルの尾側サンプルで高く疼痛行動との関連が示唆された。

神経障害性疼痛モデル研究 1 (井上)

神経障害性疼痛における脊髄 CCL21 の役割を解明することを目的とし、脊髄神経損傷モデル (Kim and Chung, 1992) の作製法を改変して作成した。L5 脊髄神経損傷により、損傷側 (ipsilateral) DRG ニューロンにおいてのみ、神経損傷 12 時間後から CCL21 の発現が認められた。損傷を受けた DRG ニューロンの細胞内で CCL21 が発現し、軸索小丘、神経軸索を経て、脊髄後角まで輸送されること、そし

てその後、CCL21 がミクログリアに作用して P2X4 受容体の過剰発現に寄与し、神経障害性疼痛の発症に深く関与している可能性が示唆された。

神経障害性疼痛モデル研究 2 (野口)

近年、末梢神経損傷後の神経障害性疼痛モデルの解明で、脊髄におけるグリア細胞の関与という新しい概念が明らかにされてきた。そこで、脊髄や脊髄今損傷後の疼痛にグリア細胞などの動きがどのように関与しているか調べる目的で、脊髄根損傷と後根神経節 (DRG) より末梢の脊髄神経損傷において、脊髄における種々の分子の遺伝子発現の変化を検討した。

坐骨神経痛モデル及び選択的 L5 脊髄神経根損傷モデルの両者を作成し、疼痛行動、グリアマーカー、サイトカイン、tPA、ATP 受容体サブタイプ、ロイコトルエン合成酵素及びその受容体、Platelet-Activating Factor (PAF) について検討した。神経根損傷により、疼痛行動の出現に加えてミクログリアのマーカー (Iba-1)、アストロサイトの GFAP の上昇が確認できた。また、P2X7 受容体の mRNA および蛋白の出現と P2X7 阻害剤による疼痛行動の抑制を確認した。同時にロイコトルエン合成酵素の発現増加、末梢神経障害性疼痛モデルにおける PAF 合成酵素及びその受容体の増加を確認した。

D&E. 考察及び今後の方向性

痛み症状が患脊髄障害高位に一致しているのは 62.1% であり、その内アロデニアを呈する症例は、43.8% であった。また、痛み症状が脊髄障害高位より下位にもある 38.6% であり、その症状は、脚の痺れ痛み 67.5% と最も

高かった。

患者原疾患内訳は圧迫性脊髄症 (頸椎椎間板ヘルニアも含む) が約半数 (52.1%) を占め、脊髄損傷は全体の 19.0% であった。

選択されていた治療内容は多い順に、消炎鎮痛剤、筋弛緩剤投与、理学療法 の順であった。消炎鎮痛剤の効果は 14.2% であり、比較的、抗てんかん薬 の効果が高かったことがわかった。

今回の班員の協力による 2 次アンケート調査では、損傷髄節レベルでは、異常感覚、自発痛、誘発痛の順で高く、ピリピリした痺れ、焼けつくような痺れの頻度が高かった。損傷髄節より下位レベルでは、筋肉の異常感覚の訴えが一番高く、発作痛の頻度は低かった。損傷髄節レベルの痛みには抗てんかん剤の効果が高いことが明らかにされた。この結果について、脊髄障害性疼痛症候群と脊髄及び脊髄神経などの障害やそれに関係する病態から、症状と薬物治療の効果について考察ができる。通常痛みの伝導路は後根神経節細胞を經由した一次求心性線維が、後角に入りそこで脊髄視床路細胞にシナプス伝達されて、反対側の前側索を上行することになる。脊髄障害性疼痛症候群の病態については、今回行なってきた疫学調査、トランスレーショナルリサーチなどの結果から、神経病理的に幾つかの可能性、①後根レベルの障害 (神経感作による過度の神経興奮性亢進も含む)、②シナプス周囲の障害 (伝達抑制もしくは促通、発芽 (sprouting)、グリア活性などの影響も含むなど)、③脊髄視床路の索路障害 (脊髄視床路細胞の神経感作による過度の神経興奮性亢進或いは低下)、④下降性抑制系の障害、⑤運動神経系の過度の興奮による筋性の痛み、⑥脳内の記憶メカニズムによるものなど

が想定できる。

①後根レベルの障害（神経感作による過度の神経興奮性亢進も含む）の場合

一次求心性線維の易刺激性が亢進することで、末梢からの機械的刺激やそれ以外の刺激に対して反応しやすくなり、痛覚のシグナルについても伝達しやすくなっている事が考えられる。

②シナプス周囲の障害

シナプスにおける神経伝達はグルタミン酸を主体にサブスタンス P など神経伝達物質として働いていることがわかっている。これらの神経伝達の亢進は、脊髄障害性の痛みを引き超すと考えられる。また、過去に Woolf らは末梢神経損傷モデル動物において、Rexed V 層に終末することが多い Aβ 線維（触覚の伝達を携わる）が II 層に終末するようになる sprouting が引き起こされていることを指摘しており、このことも脊髄障害性の痛みの原因とも考えられる。更に、今回の研究においても野口、井上らはこの部位でのグリア活性の亢進、CCL2 の機能変化などを指摘しており、受け手側の神経細胞である脊髄視床路細胞の反応性の変化が 2 次的に引き起こされている事も考えられる。

③脊髄視床路の障害

前述の脊髄視床路細胞レベルでの障害とは別に、脊髄視床路細胞の索路での障害は異所性の興奮などを引き起こして何らかの痛みを生じさせる可能性がある。頸髄損傷時に見られる Below Level の痛みなどはこれらのメカニズムが関与している可能性が考えられる。

④下降性抑制系の障害

脊髄損傷は痛覚伝導系だけでなく、下降性抑制系の障害も引き起こしている可能性があるものと考えられる。下降性抑制系は痛みだけでなく、その他の感覚についても後角細胞レベルで興奮抑制を引

き起こしていることが知られており、脊髄障害部位を超えて広がる感覚低下などは、その存在を示唆するものと考えられる。下降性抑制に関わる神経系は、ノルアドレナリン、セロトニンで作動しており、オピオイドによって刺激されて活性化することも知られている。

⑤運動神経系の過度の興奮による筋性の痛み

運動神経系については、脊髄の直接傷害によるもの以外にも、防御性の反応でも筋収縮などを引き起こし、痛みにつながっている可能性がある。

⑥脳内の記憶メカニズムによるものなど

痛みについては、少なからず脳で記憶されている。今回行った研究以外に、我々は過去に手指にアロデニアを有する患者に対して、アロデニア部位に痛みを与えるビデオを視認させただけでも、強い不快感が生じることを fMRI 研究で報告している。脳内におけるネガティブな記憶がこのような痛みに関係しているものと考えられ、本症候群の患者でも実際に与えられた痛みよりも、脳内の記憶を呼び起こすことでの不快感がむしろ痛みの苦痛に関係していることも考えられる。

治療法の選択については、前述のような神経病理学的メカニズムを考慮して進める必要がある。①や③の場合は、神経の興奮性の亢進を抑えるという意味から、Na チャネルブロッカーなどが有効性が高いことが推察される。また、①、②によるシナプスにおけるグルタミン酸のリリースに関わる問題の場合は、Ca チャネルのリガンドなどが奏効することが考えられる。②のグリア活性の亢進の場合には、ミノマイシンの投与や ATP 受容体の活性を抑制するなどの治療が今後考えられる必要があろう。また、後角における Sprouting の場合や⑥の脳における記憶

の関与などに伴う痛みについては、薬物的な治療が奏効する手段については想定が困難であり、新しい薬剤などの開発や認知行動学的なアプローチの導入などの必要性が高いことが考えられる。④のタイプの痛みについては、抗うつ薬やオピオイドを投与することで、残った下降性抑制系の機能を発揮させることができる可能性がある。⑤については、筋弛緩剤などの投与が考えられるが、基本的に脊髄障害の際には筋緊張が亢進することが知られており、薬物だけでなくストレッチなどを含めた運動療法の導入が必要と考えられる。

ただ、上記のようなメカニズムは多くの臨床症例では混在していることが容易に推察されることから、今後は症状と薬剤の有用性について更なる研究を行なって効率的なガイドラインの開発に挑む必要があるものと考えられる。また、本症候群の患者は様々な症状を有し、各地に点在していることから将来的に症状別のスタディを組んでいくためにも、患者を束ねていくためのシステム作りも並行して行っていく必要があるものと考えられる。

E. 結論

脊髄障害性疼痛症候群の実態の解明と病態の把握を行うために、地域・全国における調査を行った。その結果、現在までの調査では、本症候群の罹患率は0.15%程度と考えられた。また、異常感覚に苛まされているものが多いこと、QOLが比較的低いことなどが挙げられた。同時に行っているモデル動物研究では本症候群にCCL3やグリアの働きが関与していることが明らかになった。これらの研究を進めて本症候群の治療に向かうべきガイドラインの制定を進めていきたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikemoto T, Kawasaki M, Kato T, Takemasa R, Ushida T, Tani T, et al. Dangerous cervical radiculopathy by Lemierre's syndrome. J Orthop Sci. 2011 Jun 4.
- 2) Ikeuchi M, Ushida T, Izumi M, Tani T. Percutaneous radiofrequency treatment for refractory anteromedial pain of osteoarthritic knees. Pain Med. 2011 Apr;12(4):546-51.
- 3) Nakamura M, Nishiwaki Y, Ushida T, Toyama Y. Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. J Orthop Sci. 2011 Jul;16(4):424-32.
- 4) Nishigami T, Ikeuchi M, Okanoue Y, Wakamatsu S, Matsuya A, Ishida K, et al. A pilot feasibility study for immediate relief of referred knee pain by hip traction in hip osteoarthritis. J Orthop Sci. 2012 Mar 23.
- 5) Nishihara M, Inui K, Motomura E, Otsuru N, Ushida T, Kakigi R. Auditory N1 as a change-related automatic response. Neurosci Res. 2011 Oct;71(2):145-8.
- 6) Shimo K, Ueno T, Younger J, Nishihara M, Inoue S, Ikemoto T, et al. Visualization of painful experiences believed to trigger the activation of affective and emotional brain regions in subjects with low back pain. PLoS One. 2011;6(11):e26681.
- 7) Ushida T, Nishihara M, Arai K, Inoue S. [Conservative therapy for neuropathic pain]. Rinsho Shinkeigaku. 2011 Nov;51(11):939.
- 8) Yoshimoto T, Eguchi K, Sakurai H,

- Ohmichi Y, Hashimoto T, Ohmichi M, et al. Frequency components of systolic blood pressure variability reflect vasomotor and cardiac sympathetic functions in conscious rats. *J Physiol Sci*. 2011 Sep;61(5):373-83.
- 9) 井上真輔, 牛田享宏. 【治療の最前線 (10):疼痛治療の最前線】 神経障害性疼痛の治療. *Brain Medical*. . 2012 2012. 03;24(1):19-26.
- 10) 井上真輔, 牛田享宏, 西原真理, 新井健一. 【痛みとしぶれのサイエンス 基礎と臨床】 (第5章)痛み、しぶれのトピックス 学際的痛みセンサー. *脊椎脊髄ジャーナル*. 2011. 05;24(5):558-63.
- 11) 沖田実, 矢吹省司, 牛田享宏. 運動器の痛みにおける筋の問題. *Practice of Pain Management*. . 2011. 12;2(4):220-9.
- 12) 牛田享宏. 運動器の痛み 混合性疼痛としてのメカニズム. *末梢神経*. 2011. 12;22(2):187-92.
- 13) 牛田享宏. 運動器慢性痛への対応 薬物療法とその課題. *中部日本整形外科災害外科学会雑誌*. 2011. 10;55(秋季学会):9.
- 14) 牛田享宏. 運動器慢性痛と学際的アプローチ. *理学療法学*. 2011. 12;38(8):649-52.
- 15) 牛田享宏. 日本における運動器疼痛疾患医療の現況と問題点. *整形外科*. 2011. 11;62(12):1315-21.
- 16) 牛田享宏. これからのわが国の痛みの治療を考える 運動器領域の痛み医療が持つ課題. *日本ペインクリニック学会誌*. 2011. 06;18(3):155.
- 17) 牛田享宏. 集学的観点から見た運動器慢性痛への対応. *理学療法学*. 2011. 04;38(Suppl. 1):183.
- 18) 松原貴子, 新井健一, 城由起子, 下和弘, 西原真理, 佐藤純, 栗巢野誠, 牛田享宏. 経皮吸収型 NSAID 塗布剤 ロキソニンゲルの鎮痛および疼痛関連症状緩和作用 いわゆる肩凝りに対するロキソプロフェンナトリウム水和物含有塗布剤(ロキソニンゲル 1%)の有効性. *ペインクリニック*. 2011. 05;32(5):715-9.
- 19) 森本温子, 吉本隆彦, 櫻井博紀, 大道裕介, 長谷川義修, 山田雄士, 西原真理, 佐藤純, 牛田享宏. 慢性痛患者チーム医療における理学療法的アプローチの有効性に関連する因子の検索. *日本慢性疼痛学会プログラム・抄録集*. 2012. 02;41回:100.
- 20) 森本温子, 牛田享宏. 【慢性疼痛症候群】慢性疼痛症候群とは. *理学療法*. 2011. 06;28(6):760-7.
- 21) 神谷光広, 牛田享宏, 井上真輔. 【疼痛性疾患に対する薬物療法-最近の進歩】新しく導入された鎮痛薬. *整形・災害外科*. 2011. 11;54(12):1493-6.
- 22) 西原真理, 牛田享宏. 運動器の慢性疼痛に対する薬物療法の新展開 疼痛治療の今日的意義. *臨床整形外科*. 2011. 04;46(4):287-9.
- 23) 西原真理, 青野修一, 池本竜則, 井上真輔, 牛田享宏. 【痛みをモニターする】イメージングによる痛みのモニター. *ペインクリニック*. 2011. 07;32(7):1034-41.
- 24) 西原真理, 大鶴直史, 乾幸二, 下和宏, 新井健一, 牛田享宏. 【痛みとしぶれのサイエンス 基礎と臨床】 (第2章)痛み、しぶれの評価と診断 痛みの可視化. *脊椎脊髄ジャーナル*. 2011. 05;24(5):361-6.
- 25) 西上智彦, 末富勝敏, 牛田享宏. 【運動器の痛み その診断と治療】手術後の痛み 癒痕性の痛み. *Orthopaedics*. 2011. 05;24(5):168-72.
- 26) 石田健司, 永野靖典, 牛田享宏. 運動器の治療と介護予防 ロコモティブシンドロームの現状と介護予防を中心に. *ペインクリニック*. 2011. 04;32(4):549-59.
- 27) 大道裕介, 牛田享宏. 【慢性疼痛への包括的アプローチ】慢性疼痛への包括的アプローチ. *理学療法ジ*

- ジャーナル. 2012. 02;46(2):101-9.
- 28) 大道裕介, 大道美香, 井上真輔, 牛田享宏, 中野隆. 【腰椎・腰部の機能解剖】 腰椎椎間板ヘルニアの機能解剖学的特性. 理学療法. 2011. 05;28(5):688-96.
- 29) 谷口慎一郎, 谷俊一, 石田健司, 牛田享宏, 池本竜則, 中島紀綱, et al. 運動イメージを想起させながら記録したF波の持続的筋安静前後の変化に対するビデオ映像の効果. 臨床神経生理学. 2011. 10;39(5):400.
- 30) 中村雅也, 西脇祐司, 牛田享宏, 戸山芳昭. 日本における筋骨格系の慢性疼痛に関する疫学調査 海外との比較も含めて. Locomotive Pain Frontier. 2012. 02;1(1):14-7.
- 31) 内田研造, 牛田享宏, 中嶋秀明, 馬場久敏. 【運動器の痛み その診断と治療】 脊髄損傷と脊髄障害性疼痛症候群. Orthopaedics. 2011. 05;24(5):6-10.
- 32) 牧野泉, 松原貴子, 新井健一, 牛田享宏. 11年前に受傷した下顎頭骨折後の開口障害および痛みの改善症例. ペインクリニック. 2012. 01;33(1):119-21.
- 33) 矢吹省司, 牛田享宏, 竹下克志, 佐浦隆一, 小川節郎, 勝俣明子, et al. 日本における慢性疼痛保有者の実態調査 Pain in Japan 2010 より. 臨床整形外科. 2012. 02;47(2):127-34.
- 34) 矢吹省司, 中村雅也, 牛田享宏, 山口重樹, 西田圭一郎. 運動器慢性疼痛の診療 現状をめぐる話題. Locomotive Pain Frontier. 2012. 02;1(1):5-13.
- 35) 牛田享宏. わが国における運動器慢性疼痛の診療体制 実情と課題. Locomotive Pain Frontier. 2012. 02;1(1):24-7.
- 36) 鈴木千春, 牛田享宏. NURSE TREND 日本における慢性疼痛の実態と解決の手段・方向性 慢性疼痛の正しい理解とチーム医療の推進を. Nursing BUSINESS. 2012. 03;6(3):248-9.
- 37) 櫻井博紀, 牛田享宏. 【慢性疼痛への包括的アプローチ】 慢性疼痛への理学療法 筋機能. 理学療法ジャーナル. 2012. 02;46(2):117-22.
- 38) 櫻井博紀, 佐藤純, 舟久保恵美, 牛田享宏. 【運動器の痛み その診断と治療】 天気と運動器の痛み. Orthopaedics. 2011. 05;24(5):203-10.
2. 学会発表
- 1) 下和弘, 牛田享宏, 上野雄文, 池本竜則, 谷口慎一郎. 視覚情報によって腰痛は惹起されるか? 過去の腰痛経験が慢性腰痛におよぼす影響. 日本疼痛学会. 2011. 07;26(2):89.
- 2) 下和弘, 鈴木重行, 松原貴子, 新井健一, 牛田享宏. 熱流束、総熱量測定による痛覚評価の検討. 日本疼痛学会. 2011. 07;26(2):95.
- 3) 加藤友也, 川崎元敬, 南場寛文, 谷俊一, 小川恭弘, 牛田享宏. 有痛性骨転移に対するMRガイド下集束超音波治療の初期治療成績. 中国・四国整形外科学会. 2011. 10;23(3):463.
- 4) 牛田享宏. 神経因性疼痛の管理 集学的アプローチによる神経因性疼痛の管理. 日本マイクロサージャリー学会. 2011. 07;24(2):77.
- 5) 牛田享宏. 運動器慢性痛の課題と集学的アプローチ. 日本ペインクリニック学会. 2011. 09;18(4):415.
- 6) 牛田享宏. 脊髄障害に起因する痛み、しびれの現況と治療 脊髄障害性疼痛症候群研究班からの報告. 日本ペインクリニック学会. 2011. 06;18(3):224.
- 7) 牛田享宏. 運動器慢性痛の現状と課題 集学的・学際的な痛み医療の必要性. 日本慢性疼痛学会 2012. 02.
- 8) 牛田享宏, 池本竜則, 下和弘, 井上真輔, 谷口慎一郎, 上野雄文, et al. 疼痛評価の進歩 ニューロイメージング法を用いた運動器疼痛の画像診断. 日本整形外科学会. 2011. 08;85(8):S1066.

- 9) 森本温子, 大道裕介, 櫻井博紀, 吉本隆彦, 大道美香, 橋本辰幸, 牛田享宏, 岡田忠, 熊澤孝朗, 佐藤純. ラット後肢のギプス固定により出現する長期の機械的痛覚過敏に対して2週間のトレッドミル運動が及ぼす影響. 理学療法学. 2011. 04;38(Suppl. 2):OF2-002.
- 10) 川崎元敬, 牛田享宏, 南場寛文, 加藤友也, 谷俊一. 椎間関節由来の慢性腰痛に対するMRガイド下集束超音波治療の治療経験. 中部日本整形外科災害外科学会. 2011. 10;55(秋季学会):83.
- 11) 川崎元敬, 南場寛文, 谷俊一, 牛田享宏. 椎間関節由来の腰痛に対して集束超音波治療を試みた1例. 中国・四国整形外科学会. 2011. 09;23(2):409.
- 12) 田所伸朗, 木田和伸, 谷俊一, 池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏. 脊髄・脊椎疾患における誘発電位の臨床 単極針電極を用いて経皮的に記録した脊髄誘発電位の検討. 臨床神経生理学学会. 2011. 10;39(5):336.
- 13) 牧野泉, 下和弘, 松原貴子, 鈴木千春, 水谷みゆき, 新井健一, 西原真理, 牛田享宏. 日中の持続的な歯牙接触習慣と頭頸部痛との関係についての検討. 日本疼痛学会. 2011. 07;26(2):85.
- 14) 鈴木千春, 牛田享宏, 森本温子, 水谷みゆき, 新井健一, 西原真理, et al. 慢性痛患者のプロファイルに関する検討. 日本疼痛学会. 2011. 07;26(2):90.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅱ. 分担研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究
脊髄障害性疼痛症候群に対する全国アンケート調査 二次アンケート結果報告

研究分担者 内田 研造 福井大学医学部 器官制御医学講座 整形外科学領域 准教授
研究代表者 牛田 享宏 愛知医科大学医学部 学際的痛みセンター 教授

研究要旨：

脊髄障害に起因して引き起こされる難治性の疼痛症候群の取り込み基準を設定し、患者実数の把握、痛みのタイプおよび現在の治療法の把握を行う目的で、一昨年度の一次アンケートに引き続き、脊髄障害性疼痛症候群の患者の中で、頸髄に疼痛が由来し、痛みの程度はグレード2以上に限定して今回の二次アンケート調査を行った。日本整形外科認定施設の8施設より114例の回答が得られその集計、解析を行った。損傷髄節レベル(at-level)では、異常感覚、自発痛、誘発痛の順で高く、上肢のピリピリした痺れ、焼けつくような痺れの頻度が高かった。一方、損傷髄節より下位レベル(below-level)では、筋肉の異常感覚の訴えが一番高く、発作痛の頻度は低かった。体幹、下肢の突っ張った様な痛み、ピリピリした痺れの頻度が高かった。使用薬剤の効果は医師側の評価として、抗てんかん薬の効果は他の薬剤に比べ高く、特に上肢の疼痛(at level)に効果がみられた。今回の二次アンケート調査も含めた詳細な解析は、本症の病態、予後、治療において更なる知見が得られると考えられた。

A. 研究目的

「脊髄障害性疼痛症候群」とは、後縦靭帯骨化症や脊髄空洞症などの難病・難治性疾患や脊髄損傷後などの脊髄障害に起因して引き起こされる難治性の疼痛症候群と定義されるが、その病態解明や治療については未だ確立されていない。我々は平成21年度に脊髄障害性疼痛症候群の取り込み基準を設定し、日本脳神経認定施設、日本整形外科認定施設を対象に一次アンケートを行なった。552施設より回答が得られ、計3401例の集計、解析を行った。患者原疾患内訳は変性疾患である圧迫性脊髄症（頸椎椎間板ヘルニアも含む）が約半数（46.3%）と多く、薬物治療では、抗てんかん薬の治療効果が比較的高いという結果を得た。

今回、平成22、23年度は一次アンケートにて返答を頂いた施設の中から、分担研究者、研究協力者に二次アンケートを実施したのでその結果について報告する。

B. 研究方法

一次アンケートにて返答を頂いた施設の中から、分担研究者、研究協力者に各10-20症例の二次アンケートの調査を依頼した。過去1年に診療を行った脊髄障害性疼痛症候群の患者の内、頸髄に疼痛が由来するものに限定し、痛みの程度はグレード2以上を今回の調査対象とした。

以下にグレード分類を示す。

グレード1：痛みを有するが、日常生活もしくは睡眠には影響が無く、就労も可能である（しびれはあってもなくても良い）

グレード2：痛みを有し、日常生活は可能であるがアロデニアなどの痛みにより就労が困難である（なお運動神経の機能障害を伴う場合は、痛みが就労困難の主たる要因と考えられる場合のみとする）

グレード 3：痛みを有し、日常生活が困難であり
就労も出来ないが、身の回りの世話は自分で出来る
グレード 4：痛みのため、身の回りの事も出来ないため独居は不能

各施設に、患者および医師への質問項目を入力した様式を送付した。患者への質問は、QOL 評価として、SF36 を、神経障害性疼痛の評価としては、神経障害性疼痛重症度評価ツール日本語版 (Neuropathic Pain Inventory) の改正版を用いた。医師への質問は、患者基本データ、薬剤別の効果とした。これらの調査は各施設における倫理委員会の承認を得たものである。

C. 研究結果

日本整形外科認定施設 8 施設から 114 症例のデータが集計、解析された。平均年齢 61.6 歳、原疾患の内訳は頸椎性脊髄症 (CSM): 48 例、頸髄損傷: 24 例、頸椎後縦靭帯骨化症 (OPLL): 23 例、頸椎椎間板ヘルニア: 7 症例、脊髄腫瘍: 3 例、頸部神経根症: 2 症例、頸椎捻挫: 1 例、未記載入: 6 例であった。グレード分類の内訳はグレード 2: 75 例、グレード 3: 34 例、グレード 4: 5 例であった。障害脊髄高位は上位頸髄が 79 例、下位頸髄が 35 例で、手術の有無は、手術歴ありが 72 例、なしが 42 例であった。84% の症例に MRI 検査で頸髄に髄内輝度変化 (T2-high intensity) を有していた。

神経障害性疼痛を、神経障害性疼痛重症度評価ツール日本語版 (Neuropathic Pain Inventory) の改正版を用いて、傷髄節レベル (at-level)、損傷髄節より下位レベル (below-level) に分けて疼痛の種類を検討した。損傷髄節レベル (at-level) では、異常感覚、自発痛、誘発痛の順で高く、上肢のピリピリした痺れ、焼けつくような痺れの頻度が高かった (図 1)。一方、損傷髄節より下位レベル (below-level) では、筋肉の異常感覚の訴えが一番高く、発作痛の頻度は低かった。体幹、下肢の突っ張った

様な痛み、ピリピリした痺れの頻度が高かった (図 2)。

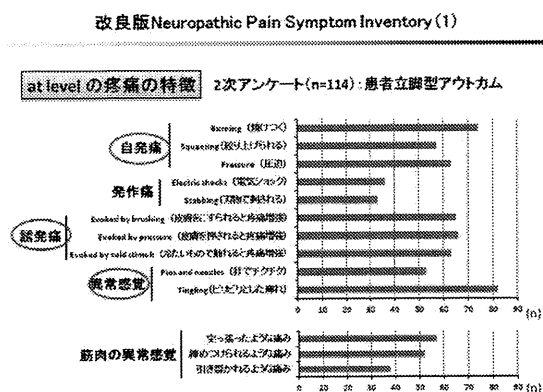


図 1 at level の疼痛の特徴

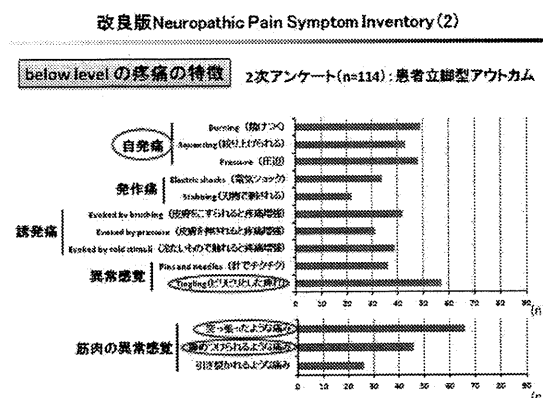


図 2 below level の疼痛の特徴

使用薬剤としては NSAID、外用消炎鎮痛剤、ガバペン/リリカの使用頻度が高く、抗てんかん薬や抗うつ薬も選択されていた (図 3)

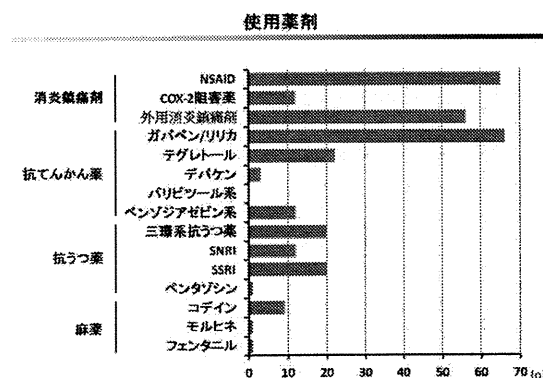


図 3 使用薬剤の内訳

医師側の評価として、各薬剤の効果を示す。NSAIDs の効果は 2-4 割程度であった (図 4)。