

201128/51B

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22年度～23年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

- 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. 分担者総合研究報告

1. 脊髄障害性疼痛症候群に対する全国アンケート調査…………… 13  
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. 琴平町と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…………… 17  
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
3. 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…………… 21  
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
4. 頰椎症性脊髄症において…………… 27  
菊地 臣一 福島県立医科大学 理事長兼学長
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…………… 31  
田口 敏彦 山口大学医学部整形外科 教授
6. 脊椎疾患における神経障害性疼痛…………… 35  
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
7. 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…………… 37  
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
8. 腰下肢痛における神経障害性疼痛の実態の把握と病態の解明に関する研究…………… 42  
山下 敏彦 札幌医科大学医学部整形外科 教授
9. 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…………… 45  
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

10. 脊髄障害性疼痛動物モデルの評価 .....	48
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. 脊髄及び脊髄根損傷に伴う疼痛メカニズムの解明 .....	51
野口 光一 兵庫医科大学医学部解剖学神経科学部門 教授	
12. 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 .....	54
井上 和秀 九州大学大学院薬学研究院 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

### V. 参考資料

### VI. 班員名簿

# I . 総合研究報告

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、頸椎症性脊髄症、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、基礎医学的面から脊髄障害性疼痛の患者の実態に関わる調査研究を進めてきた。これまでの疫学研究の結果では、4000人規模の調査をした結果、調査人口の0.15%に本症が認められることがわかった。一方、疾患別の調査では、また、全国の脊椎脊髄専門施設を対象とした調査からグレード2以上の合計1682例のデータの分析を行った。その結果、頸椎症性脊髄症29%、後縦靭帯骨化症15.7%、など圧迫性脊髄症に起因しているものが52.1%であり主な原因になっていることが明らかとなった。痛みの分布や特徴は、痛みが罹患脊髄障害高位に一致することが62.5%、その内アロデニアを呈する症例が43.0%認められた。痛みが脊髄障害高位より下位にみられたものは38.7%であり、その症状は、脚の痺れ痛みが67.6%と最も高かった。薬物療法の効果は抗てんかん剤の有効性が高いことが明らかになった。患者の詳細を調査する2次調査からは、本症候群では脊髄障害高位にみられる異常感覚、障害高位より下位ではしびれや下肢の筋性の痛みで苛まされている事が多いこと、疾患別研究では本症候群患者が難治性のしびれや痛みで苛まされる以外にも不安やうつとの関連が高いこと、QOL低下が見られることなどが分かった。薬物療法については、カルシウムチャンネルリガンドの有効性が高いこと、ナトリウムチャンネルブロッカーが脊髄障害高位の症状を中心に一部有効であることが明らかになった。

トランスレーショナル研究では温度受容の評価、fMRIによる脊髄機能の評価法の開発、本症候群モデル動物におけるメカニズムの解明に取り組んできた。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を構築していく必要があるものと考えられる。

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、通常痛みを起こ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。

そこで今回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

きた。同時に②後縦靭帯骨化症、頸椎症席脊髄症、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。また、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、温度刺激装を使った痛みの評価法の開発、fMRI 技術を用いた脊髄機能評価法の開発、脊髄障害性疼痛のモデル動物を用いた研究など、本症候群の病態解明と治療につながるトランスレーショナルリサーチを進めてきた。

## B & C. 研究方法および結果

研究を行うにあたって、類縁疾患などを除外するため、本研究では症候群の取り込み基準とグレード分類を作成した。

### 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<br>(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) |

### 脊髄障害性疼痛症候群のグレード分類

- |  |
|--|
| グレード0:   |
| しびれや感覚低下(過敏)はあるが痛みはない  |
| 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<br>(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   |

## 疫学調査

### 1) 疫学調査

本症候群により、患者の障害度ごとの人口、症状の特徴、現在行われている治療の実態を把握する目的で、専門医の施設を対象とした全国アンケートおよび人口1万人程度の地方自治体を対象とした地域アンケート調査を行った。

#### ① 全国アンケート調査

##### 全国一次調査

本症候群の患者を取り扱う機会の多い整形外科研修施設および脳神経外科研修施設に対して過去1年間に受診した患者のうち取り込み基準に合致する患者のグレード分類、行われた治療の内容などについて調査を行った。514施設から回答を得て、2596名の患者が抽出され、グレード2以上1682例について検討を行った。

その結果、痛み症状が罹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。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。

##### 研究協力施設による全国二次調査

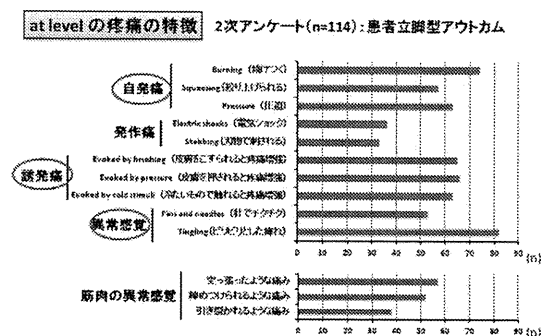
全国アンケート二次調査においては日本整形外科認定施設の8施設に協力を得て、患者のQOL評価(SF36)、神経障害性疼痛の評価(神経障害性疼痛重症度評価ツール日本語版の改正版)を用いた調査を行った。医師からは、患者基本データ、薬剤別の効果を調査した。114例の回答が得られその集計、解析を行った。損傷髄節レベル(at-level)では、異常感覚、自発痛、誘発痛の順で高く、上肢のピリピリした痺れ、焼けつくような痺れの頻度が高いことが判

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多く、発作痛の頻度は少なかった。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。カルシウムチャンネルリガンドである Pregabalin、Gabapentin が障害高位および障害高位以下の痛みについて 30% の症例で明らかに治療効果がみとめられた。また、ナトリウムチャンネルブロッカーやオピオイドも一部有効であることが示された。一方で、三環系抗うつ剤や SSRI については、今回の調査では使用頻度が低く検討が困難であった。

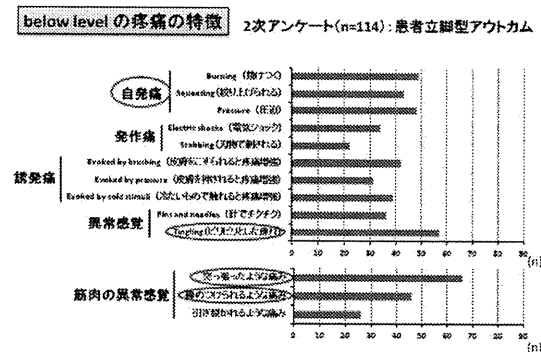
SF36 による調査では、患者群で身体機能において健常者よりも優位に低下していることが明らかとなった。

改良版Neuropathic Pain Symptom Inventory (1)

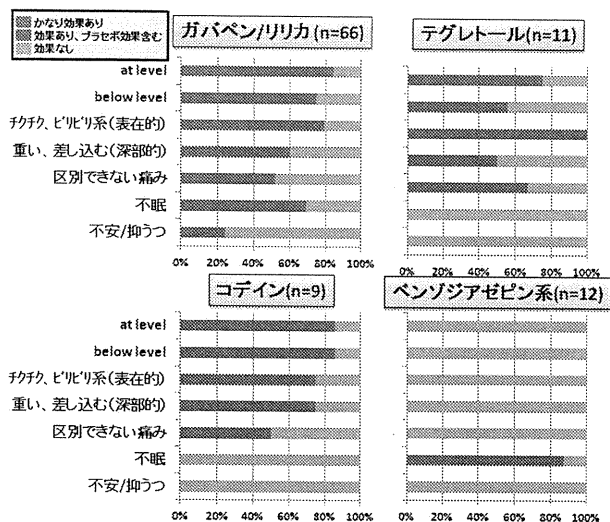


at level の疼痛の特徴

改良版Neuropathic Pain Symptom Inventory (2)



below level の疼痛の特徴



### 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

## ② 地域アンケート調査

### 人口1万人規模の町 (琴平町) での調査 一次調査

香川県琴平町はその規模が小さく、住民のネットワークが優れている。この利点を利用し、町及び社会福祉協議会の協力を得て、自治会運営組織を用いて 20 歳以上の成人全員に対するアンケートを実施した。アンケートはしびれ、痛みおよび脊椎・脊髄障害と診断された経歴の有無と心理的な因子を含めた調査を行った。

その結果、しびれや痛みの有無については、しびれのみあるもの 306 名 (7.7%)、痛みのみあるもの 288 名 (7.3%)、どちらもあるもの 238 名 (6.0%)、しびれも痛みもないもの 3,065 名 (77.3%) であった。しびれや痛みがあると回答したものは全体の 20% 以上であり、特に 75 歳以上では男女とも約 3 割がこのような症状に苦しんでいることが明らかになった。

脊椎脊髄の障害が指摘されているものは、しびれ痛みの頻度が高い傾向にあったが、これらには本症候群以外の者も含まれていると考え

られた。

## 二次調査

一次調査において、脊髄の障害が指摘されている 215 人（調査集団の 5.4%）の中で対面式の検診事業を行い、加えて不十分な部分については専門家が電話アンケートを敢行して調査を行った。

その結果、本研究における疾患取り込み基準を満たす 6 人（調査人口の 0.15%）が確認できた。尚、2 次調査の対象となった“しびれ痛みを有し、脊椎・脊髄疾患の指摘をうけているケース”の大部分は、腰部脊柱管狭窄症あるいは手根管症候群などの絞扼性神経障害に頸部痛や腰痛を合併しているものであることが判った。

## 2) 疾患別の疼痛や患者活動性の調査

圧迫性脊髄症、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、痛みや生活障害度について調査した。

### ① 圧迫性脊髄症

#### 頸椎症性脊髄症

福島県立医科大学が行った頸椎症性脊髄症術後症例 141 例に行ったアンケートでは、脊髄障害性疼痛症候群に該当した症例は 57 例（40.4%）であることが明らかとなった。

本症候群患者と対照群（頸椎症性脊髄症術後で本症候群に当てはまらなかったもの）の比較では、年齢、性別ともに 2 群間に有意差は認められなかった。また、外傷の有無（有/無）および EQ-5D 効用値でみた QOL についても有意差は認められなかった。SF-36 でみた QOL は、2 群ともにすべての下位尺度で国民標準値より低値を示したが、2 群間には有意差は認められなかった。JOACMEQ は、2 群間に有意差を認めなかった。神経障害性疼痛重症度評価ツール日本語版では、総計で脊髄疼痛群が  $20.56 \pm 24.03$ 、対照群が  $9.46 \pm 14.80$  であり、有意に脊髄障害性疼痛症候群で重度であることが明らかとなった。

一方山口大学が行った調査では、アンケートに答えた頸椎症性脊髄症術後患者 78 例の半数

が脊髄障害性疼痛症候群と考えられた。JOACMEQ を用いた検討では、脊髄障害性疼痛あり群では、下肢運動機能、膀胱機能も有意に低下しており、頸髄症そのものも重度であることが示唆された。すなわち、頸髄症の重傷度と脊髄障害性疼痛との間には因果関係があることが推測された。SF-36 の結果からは、脊髄障害性疼痛あり群、なし群は両者ともに身体機能身体の日常役割機能は健常者に劣るという結果であった。しかし、全体健康感、活力、こころの健康では脊髄障害性疼痛あり群では健常者に較べて有意に低いスコアであった。脊髄障害性疼痛が生じている症例では、QOL の大きな低下とともに、精神状態も不安定な状態であることが示唆された。実際の機能障害以上に、術後の QOL 低下や精神面での不安定さを生じさせている大きな要因であることが示唆された。

#### 後縦靭帯骨化症

全国脊柱靭帯骨化症家族連絡協議会に調査協力を要請し、患者背景、治療内容、痛み・しびれの強さ（NRS）、Pain DETECT（pD-q）、HADS を調査した。892 例の解析を行った。痛みの強さは NRS で平均  $4.3 \pm 2.7$ 、しびれは  $4.6 \pm 2.8$  と高く、NRS5 以上が 48.8%、52.3%と約半数を占めていた。

pD-q は神経障害性疼痛 227 名（29.8%）と 3 割にみられ、疑いを含むと 446（58.5%）と 6 割となった。質問別の平均値は“焼けるよう” 2.0、“びりびり” 2.3、“知覚過敏” 1.5、“発作” 1.7、“温冷過敏” 1.5、“しびれ” 2.5、“圧痛過敏” 2.0 と“びりびり”、“しびれ”の項目が高い値を示していた。痛みの強さと pD-q の相関が高かった。

HADS は  $16.8 \pm 6.3$  と高く、HADS と pD-q の相関は 0.51（95%信頼区間 0.45-0.56）であり、不安や抑うつと関連があった。

### ② 脊髄腫瘍手術後患者群

脊髄腫瘍手術後患者に対するアンケート調査（Neuropathic Pain Symptom Inventory（NPSI）、SF-36）を施行し、脊髄障害性疼痛の発生頻度、腫瘍の種類別 NPSI スコアの比較、NPSI スコアと術後 JOA スコアとの相関を検討し



た。

脊髄髄内腫瘍術後患者 105 例（男性 79 例、女性 26 例）にアンケート調査を施行した。その結果、脊髄髄内腫瘍の術後患者の 60%程度が中等度以上の痛みを生じており、QOL が低下していることが分かった。また、脊髄髄内腫瘍術後に生じる Neuropathic Pain の病態は、腫瘍の局在や種類、麻痺の程度、疼痛の分布（at-level/below-level）により異なる可能性が示唆された。血管芽細胞腫以外で術後不全麻痺を呈し、below-levelに疼痛が生じた場合は、脊髄視床路の関与が考えられる。一方、血管芽細胞腫では術後高頻度に at-level に疼痛を生じる可能性が高く、後角の関与が考えられた。異常知覚はビリビリ感、チリチリ感と表現されるものが最も高頻度にみられた。これらの脊髄障害性疼痛は術後の神経障害の重症度と相関が見られたことから、術後に重篤な神経障害がみられる患者に対しては、脊髄障害性疼痛の出現を考慮して治療を考える必要があることがわかった。

### ③ 脊髄損傷後患者群

全国労災病院の脊損データベースから集計を行い、いわゆる麻痺域の痛みを訴える症例がどの程度割合存在するのかについての調査を行った。データベースから抽出した 1286 人の対象を調査した結果、44%の患者で麻痺域の疼痛を自覚していたことが明らかとなった。

#### 関連疾患についての調査（腰部脊柱管狭窄症）

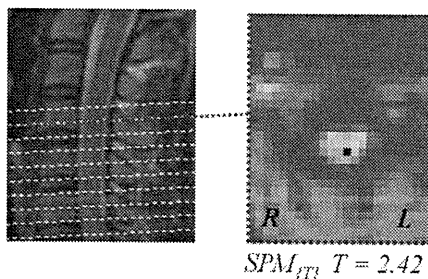
腰部脊柱管狭窄症（以下 LSS）による下肢痛に対して疫学調査を行った。多施設コホート研究における初回調査において LSS における神経障害性疼痛の頻度を検討し、LSS の重症度・病態を明らかにすることを目的とした。総計 249 例で解析を行い、pain DETECT による調査では神経障害性疼痛の要素を含む 13 点以上は 38.1%、神経障害性疼痛の要素が病態のほとんどを占める 19 点以上が 13.8%であった。

### 3) 病態把握の為のトランスレーショナル研究

#### ① 脊髄機能イメージング法の開発

機能的MRI撮像はEPI法を用いて正常被験者に対し、痛み刺激時の脊髄の賦活を行った。頸椎の機械的な動きの制限を抑制する目的で、独自に開発した頸椎カラーを用いた。機能的タスクは独自の機械的痛み刺激デバイスを用いて行った。

その結果、脊髄内部に賦活と考えられる領域を画像化できた。しかし、被験者によって賦活にばらつきを認めることや小さな動きが大きく影響する事も判った。今後、障害された脊髄を有する臨床患者に適応していくにあたっては、微弱なシグナルをどの様に画像化していくか、分解能の問題をどの様に解決していくか等解決していくべき課題が山積しているため、さらなる検討が必要と考えられた。



BOLD シグナルの経時的変化と脊髄活動部位

#### ② 痛み評価装置の開発

脊髄障害性疼痛症候群に伴う温度受容システムの機能異常の病態の把握に関する研究として、工学部の研究協力者とともに温度刺激装置の開発に取り組んだ。ペルチエ素子を用いた冷温刺激装置によって、手掌部の皮膚温度を下げいき、痛み感覚が生じたときの皮膚温度変化と熱流束の関係について検討した。その結果、健常者において冷たく感じる際にその因子として上げられるパラメータは温度変化や熱流束よりも総熱量＝熱流束×時間と最も相関が高いことが明らかとなった。脊髄障害性疼痛症候群のような患者では、TRPM8 や TRPA1 などの Cold Receptor の分布が健常者と異なっているのではないかと考えられ、更なる検討が必要と考えられた。

### ③ 病態モデル動物を用いた実験：その1

脊髄障害性疼痛症候群のモデル動物を用いた本症候群の病態の研究としてラットで脊髄坐滅モデルを作成しセロトニン2C受容体のスプライスバリエーションの定量評価を行った。また、過去に作成されたモデル動物実験の結果から、今後治療に向けてのターゲットとなるリガンドなどについての検討を行った。脊髄坐滅モデルにおいて選択的スプライシングの割合に変化が起こっていることが明らかになった。

### ④ 病態モデル動物を用いた実験：その2

脊髄神経損傷と後根神経節 (DRG) より末梢の脊髄神経損傷モデルを確立し、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。

モデルは、L4, 5 レベルの神経根を結紮することで安定した疼痛行動が観察された。また、グリア細胞の動態の評価については、Iba-1、GFAPの免疫組織化学法でその上昇を確認することができた。ロイコトリエン (LT) 合成酵素 (5-L0、FLAP、LTC4s) mRNA は末梢神経損傷により脊髄において有意な増加を示した。また、BLT1 および CysLT1 受容体 mRNA も同様に有意な増加を認めることがわかった。また、同様のモデル動物を用いて、ケモカインについて検討を行ったところ、CCL3 や脊髄グリア細胞の関与が大きいことが明らかになった。

### ⑤ 病態モデル動物を用いた実験：その3

脊髄神経損傷モデル (Chung 変法) を作製し、① CCL3 単回脊髄腔内による後肢痛覚閾値の経時変化、②脊髄神経損傷による脊髄内 CCL3、CCR1、CCR5 mRNA 発現の経時変化、③脊髄神経損傷によるアロディニアに対する CCL3 中和抗体脊髄腔内投与の効果、④脊髄神経損傷による DRG ニューロンでの CCL21 の発現、⑤神経損傷動物でのアロディニア発現における CCL21 の役割について調査した。

神経障害性疼痛モデルにおいても、糖尿病性神経障害性疼痛モデルおよび抗がん剤パクリタキセル誘発モデル同様、損傷により脊髄内のミクログリアが顕著に活性化された。また、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。正常ラットへ CCL3 を単回脊髄腔内投与することにより、用量依存的かつ持続的な機械的アロディニアの形成が確認された。また、神経障害性疼痛モデル動物の損傷側脊髄において CCL3 mRNA の発現量が増加した。さらに、神経障害性疼痛モデル動物への CCL3 中和抗体慢性投与によりアロディニアの発症が抑制された。これらのことにより、末梢神経障害後の脊髄 CCL3 が正常時より著しく増加し、それが神経障害性疼痛発症に寄与している可能性が示唆された。しかしながら、CCL3 中和抗体慢性投与後、OX-42 陽性ミクログリア細胞数および形態には大きな変化は見られなかったことより、CCL3 がミクログリアの細胞数、形態変化に対する関与は少なく、これらを介して疼痛発症に寄与している可能性が低いと示唆された。

### ⑥臨床研究：脊髄障害性疼痛症候群の痛みに対するくも膜下 Ca 拮抗剤投与の鎮痛効果に関する研究

脊髄後角における NMDA receptor-NO 系の活性化による中枢性感作に着目し、本機序を抑制することで臨床的に慢性疼痛治療に応用可能ではと考えた。活性化には脊髄 2 次ニューロンの細胞内への Ca イオン流入が関与しているため、Ca 拮抗剤をくも膜下投与し、その鎮痛効果を検討した。

脊髄後角における中枢感作が原因と考えられる慢性下肢痛症例に対して、Ca 拮抗剤をくも膜下投与し鎮痛効果を検討した結果、VAS による自己評価では有意な改善を認めた。鎮痛機序には NMDA-NO 産生系の抑制の可能性があることが考えられた。

#### D. 考察および今後の方針

地域疫学調査では琴平町で調査人口の 0.15%、須崎市における調査では、カルテベースの調査手法であるが 0.13%の患者が本症候群であることが確認された。一方、手術に至った頸椎症性脊髄症では 40-50%程度の患者が本症候群に該当すること、脊髄腫瘍術後では腫瘍の種類や手術法によって差はあるものの 60%以上が中等度以上の痛みを生じていることが明らかになってきた。これらの手術後の患者に共通していることは、神経障害が強い場合に痛みも強いことが多いこと、また痛みが機能異常よりも精神心理的に患者を苛ませていることが多いことなどが明らかになってきている。

全国の専門施設における調査からは、アロデニアは At Level に起こることが多く、Below Level の痛みとは性状が異なることが明らかになってきている。また、原疾患内訳は従来考えられていた中心性脊髄損傷のような痛みよりも、圧迫性脊髄症（頸椎椎間板ヘルニアも含む）が多く約半数を占め、脊髄損傷は全体の 19.0%であることがわかってきた。このことは、外傷でなくても、同様の病態が脊髄に生じると本症候群を発症することを裏付けるものと考えられる。また、選択されていた治療内容は消炎鎮痛剤がよく使われる一方で、抗てんかん薬の効果がむしろ高かったことがわかった。2次調査でも、同様の結果が出てきているが、At Level の痛みに奏功しやすいことは、痛みのメカニズムにも関係しているものと考えられる。

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経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なども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る。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っていく必要がある。薬物療法に関しては、抗てんかん薬の中でもカルシウムチャネルリガンドについては障害高位および障害高位以下の痛みについても 30%ほどの症例で治療効果が高いこと、ナトリウムチャネルブロッカーやオピオイドも一部有効であることが示された。しかし、本症候群の患者は運動機能などにも障害があり、有効であってもふらつきが強くなるなどで使えない場合などもあり、新たな薬剤の開発を

含めた治療手段については引き続き模索しなければならない。

また、本症候群の痛みやそれに伴う心理的な問題について、患者はしばしば手術を行なって貰った医師には訴えないことも多いこともわかってきている。従って、今後は非常に高率に脊髄に障害があるような病態であれば、痛みが引き起こされることがあり、それに対して医療者側から積極的に適切な対応を考えていく必要があることが示唆される。その際、心理的な要因が痛みの苦痛にも大きく関与していることにも留意して行かなければならないであろう。

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なっていく必要があるものと考えられる。その上で、今後の治療に有用なガイドラインの制定に挑んで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 CCL 3 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, Okanou 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. 【痛みとしびれのサイエンス 基礎と臨床】 (第5章)痛み、しびれのトピックス 学際的痛みセンター. *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;38:183.
- 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. 【痛みとしびれのサイエンス基礎と臨床】 (第2章)痛み、しびれの評価と診断 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、しびれの現状と治療 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. 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

## その他

### 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

## Ⅱ. 分担者総合研究報告



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、全国アンケート調査を行った。アンケートを郵送した脳神経外科、整形外科認定施設の 552 施設より回答がなされ、平成 21 年度における脊髄障害性疼痛症候群の経験は合計 1682 例という多数の症例が集計された。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かった。平成 22、23 年度は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、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。今回の全国アンケート調査による詳細な解析は、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. 背景、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。今回、脊髄障害性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、「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班」の一環として全国アンケート調査を行ったので報告する。

B. 研究方法

日本脳神経外科学会認定施設 1141 件、日本整形外科学会認定施設 2065 件の合計 3206 施設にアンケートを郵送した。脊髄障害性疼痛症候群の取り込み基準は以下の通りとした。

1. 部位の特徴①：罹患脊髄高位もしくはそれ以下の高位にしびれ、痛みを有する
2. 部位の特徴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）

上記の取り込み基準を満たした症例をさらに以下のグレード分類を使用して分類し、グレード 1 以上の症例を今回の「脊髄障害性疼痛症

候群」の対象とした。

グレード0：しびれや感覚低下（過敏）はあるが痛みはない

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

アンケートを送付した各施設における過去1年間（平成21年1月-12月）の症例数を以下の各項目別に調査した。

- 脊髄障害高位および高位以下の頻度
- アロデニアの頻度とそのタイプ
- 原疾患
- 治療内容
- 薬物療法の効果

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、二次アンケート調査を行った。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

アンケートを送付した3206施設のうち552施設（回答率17%）より回答を得た。取り込み基準を満たした脊髄由来の感覚障害を認めた症例は3401名であった。これら3401名をグレード分類したところ、脊髄性疼痛を認めたグレード1以上の症例は1682名であり、今回この1682名を「脊髄障害性疼痛症候群」の対象とした。1682名中、痛み症状が罹患脊髄高位に一致した症例は1051名（62.5%）であった。このうち、アロデニア（痛みを起こさない程度の刺激が痛みを引き起こす症状）を呈する症例は452名（43.0%）であった。痛み症状が脊髄障害高位より下位にもある症例は651名（38.7%）であり、その症状は、脚のしびれ痛みが67.6%と最も多く、筋性疼痛、冷感が続いた（図1）。

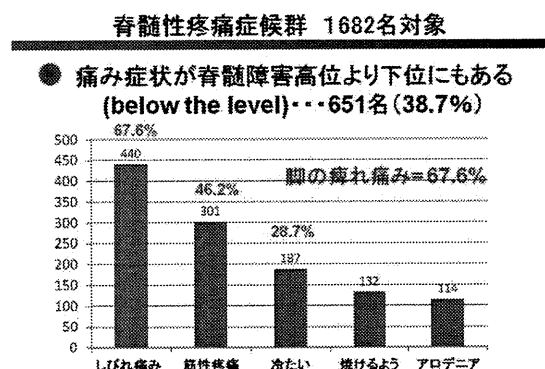


図1 脊髄障害高位以下にも痛み症状を有する症例の症状の内訳

本症候群を呈した原疾患の内訳では、頸椎性脊髄症や頸椎椎間板ヘルニア、後縦靭帯骨化症の圧迫性脊髄症が約半数（46.3%）であり、脊髄損傷は全体の17.4%であった。

選択されていた治療内容では、消炎鎮痛剤が最も多く、筋弛緩薬投与、理学療法の順であった（図2）。

脊髄性疼痛症候群 1682名対象

治療選択(複数回答可)

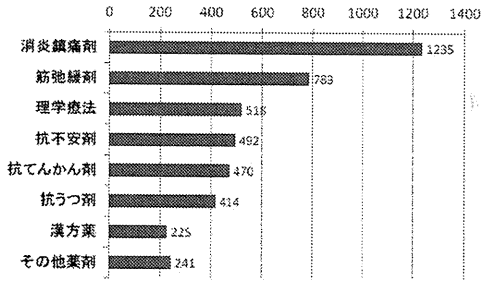


図2 脊髄障害性疼痛症候群に対する治療選択

薬物療法の効果は、最も使用頻度の高かった消炎鎮痛剤は、著効もしくは十分効果があった割合は14.3%であった。抗てんかん薬の効果は31.3%と比較的高かった(図3)。

脊髄性疼痛症候群 1682名対象

薬物療法の効果(複数回答可)

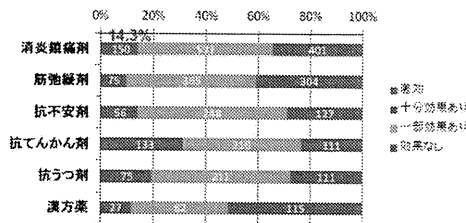


図3 薬物療法の効果

二次アンケートは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症性脊髄症(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。

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)。ガバペン/プレガバリンの効果は6-8割程度みられ

た(図5)。テグレトールの効果は5割程度でみられた。いずれも、at levelへの効果の方が高いと考えられた。三環系抗うつ薬の効果は2割程度、SSRIの効果は2割程度でみられたat level, below levelでの効果の差はみられなかった(図6)。

薬剤効果—消炎鎮痛剤— 医師評価

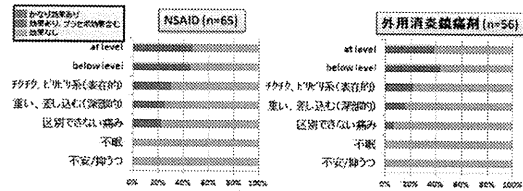


図4 薬剤効果 消炎鎮痛剤

薬剤効果—抗てんかん薬—

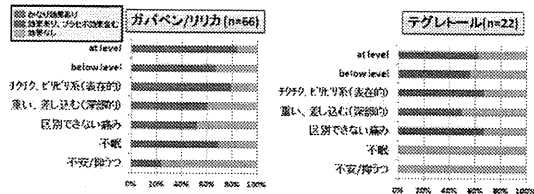


図5 薬剤効果 抗てんかん薬

薬剤効果—抗うつ薬—

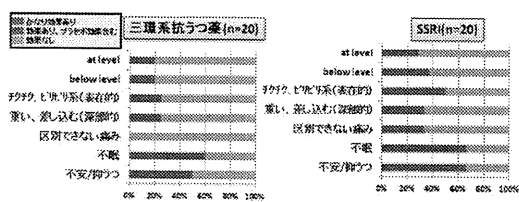


図6 薬剤効果 抗うつ薬

D&E. 考察および結論

アンケートを郵送した脳神経外科、整形外科認定施設の552施設より回答がなされ、この一年間(平成21年1月—12月)における脊髄障害性疼痛症候群の経験は合計1682例という多数の症例が集計された。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%)と多かった。薬物治療では、抗てん

かん薬の治療効果が比較的高く、今後のこの病態に関しての治療方針が暗示されているもと考えられた。

二次アンケートでは、頸髄由来でグレード2以上（ADL、就労困難を呈す）難治性症例に着目した。これらの患者は、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。

本症候群の痛みの発生機序としては、①脊髄後角（細胞）を中心とした灰白質障害、②脊髄視床路などを含めた索路（白質）障害、③後根障害などによる求心路遮断性の痛みが考えられる。脊髄損傷および脊髄に由来する難治性の神経障害性疼痛の頻度は高い一方で、その疼痛発現メカニズム、治療に反応する痛みの特異的タイプ、痛みを軽減する特異的な治療法については未だ明らかにされていないと考えられる。今後、このような脊髄損傷後の痛みが、未決の課題としてさらに注目、推進され、一層の基礎研究、臨床研究が深められることを期待する。

## F. 健康危険情報

特になし