

gia) と呼ばれた病態に相当する) に大別され、CRPS type I は神経障害性疼痛の概念に含めないことも国際疼痛学会によって定義されている³⁾(ただし、临床上は神経障害性疼痛に対する治療を CRPS type I に準じて実施することは妥当であると一般的に考えられている)。

本稿では、CRPS type I の判定およびその重症度評価の現状、さらに外傷被害者に発症した CRPS を含む外傷後遷延性疼痛の診療や社会的サポート(補償)の問題点について、臨床医の観点から俯瞰する。

1. CRPS の判定と重症度評価

IASP が提唱した CRPS の定義では、罹病期間のいずれかの時期に、痛み以外に浮腫、皮膚温異常、発汗異常のいずれかが認められれば CRPS と判定し、萎縮性変化(皮膚、毛、骨)や関節可動域制限、患肢運動機能低下、交感神経依存性疼痛(交感神経ブロックによって緩和する疼痛のこと)を CRPS の関連項目として挙げているものの、診断(判定)には考慮しないこととしている。その結果、IASP 基準は、CRPS 判定の感度は非常に高いが、特異度が非常に低いことが指摘され、CRPS の病態解明のためには特異度の向上が必要であるとの問題意識が共有されていた。そこで、このような問題点を解決するとともに、頭痛や精神疾患のように組織病理学的異常を評価できない疾患の診断基準を統計学的に確立する手法を用いて、CRPS の判定指標を開発する試みが米国で実施された^{4,5)}。具体的には、CRPS の特徴的な症状と CRPS 関連症状について、CRPS 患者が自覚する症状と医療者が評価する他覚的症状(徴候)を評価し、それらから最大公約数的な CRPS を特徴づける症状を抽出した(因子分析)⁴⁾。続いて、因子分析によって抽出された症状を基に、CRPS と非 CRPS 慢性疼痛疾患(神経障害性疼痛)を効率よく分類するためのルール作り

(判別分析)が行われた。この手法により特異度が効率的に向上したことが示されている⁵⁾。しかし、このような手法で開発された CRPS 判定指標にも欠点はある。例えば、米国版 CRPS 判定指標は、オランダで一般に CRPS と判定されている患者に適用すると、感度や特異度が非常に低くなる⁶⁾ことが指摘された。これは CRPS が単一の生物学的異常によって発症する症候群ではなく、心理社会的な要因にも複雑に影響を受けることを示している。したがって、本邦でも独自の CRPS 判定指標が必要と考えられ、CRPS の診療に習熟した臨床医が中心となって厚生労働省 CRPS 研究班を組織し、米国の研究手法に倣い、本邦版 CRPS 判定指標を作成した(表 1)⁷⁾。本邦版 CRPS 判定指標(臨床用)は感度 82.6%、特異度 78.8%であり、完全な判定指標ではない。しかしながら、これまで本邦で長らく使用されてきているが全く妥当性が検証されていない個人の考えや観察に基づいて作成された判定指標や分類⁸⁻¹¹⁾よりは、明らかに臨床使用の科学的な妥当性が示され、CRPS 判定の客観性が担保されていると考えられる。したがって、CRPS の判定にあたっては本邦版 CRPS 判定指標が用いられるべきであり、その他の評価方法を使用する意義はない。

われわれは、CRPS 判定を巡る基準についてと同様に、CRPS 患肢の重症度判定についても混乱があると考えている。例えば、Gibbons 判定基準¹¹⁾のように、CRPS に特徴的とされる症状の種類数の加算点数の大小が重症度として扱われていることがあるが、Gibbons 基準は CRPS の判定指標(注：妥当性の検証がなされていない個人の考えに基づく判定指標である)であって重症度指標としては開発されておらず、重症度評価としての妥当性も検証されていない。このような問題点を解決するために、米国版 CRPS 判定指標を作成した研究グループが CRPS の重症度評価スコア(CRPS index)を作成した¹²⁾。重症度評価の開発手法としては一

表1 厚生労働省 CRPS 研究班によって提唱された日本版 CRPS 判定指標

臨床用 CRPS 判定指標	研究用 CRPS 判定指標
<p>A. 病期のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち2項目以上該当すること。ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 関節可動域制限 3. 持続性ないしは不釣合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み（患者が自発的に述べる）、知覚過敏 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫 	<p>A. 病期のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち3項目以上該当すること。ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 関節可動域制限 3. 持続性ないしは不釣合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み（患者が自発的に述べる）、知覚過敏 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫
<p>B. 診察時において、以下の他覚所見の項目を2項目以上該当すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 関節可動域制限 3. アロディニア（触刺激ないしは熱刺激による）ないしは痛覚過敏（ピンプリック） 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫 	<p>B. 診察時において、以下の他覚所見の項目を3項目以上該当すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 関節可動域制限 3. アロディニア（触刺激ないしは熱刺激による）ないしは痛覚過敏（ピンプリック） 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫

但し書き1：1994年の国際疼痛学会（IASP）のCRPS診断基準を満たし、複数の専門医がCRPSと分類することを妥当と判断した患者群と、四肢の痛みを有するCRPS以外の患者とを弁別する指標である。臨床用判定指標を用いることにより感度82.6%、特異度78.8%で判定でき、研究用判定指標により感度59%、特異度91.8%で判定できる。

但し書き2：臨床用判定指標は、治療方針の決定、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成した。治療法の有効性の評価など、均一な患者群を対象とすることが望まれる場合には、研究用判定指標を採用されたい。外傷歴がある患者の遷延する症状がCRPSによるものであるかを判断する状況（補償や訴訟など）で使用するべきでない。また、重症度・後遺障害の有無の判定指標ではない。

見ると科学的な方法が用いられているが、痛み以外の四肢機能障害の評価方法が十分に用いられておらず、CRPS indexが四肢機能の重症度を適切に示しているとは考えにくい。具体的には、一般に四肢機能が低下すると生活の質（quality of life：QOL）の指標では全般的な健康状態（general health）が顕著に悪化する（例：脊髄損傷）が、CRPS indexは全般的な健康状態とは相関していない。CRPS indexのようなCRPSに特徴的な症状の種類数で重症度を評価するとすれば、四肢機能が十分に保たれていても、皮膚色に変化、骨萎縮があればCRPSが重症であるとの曲解も生まれるので、適切ではないと考えられる。したがって、一般

臨床におけるCRPSの重症度評価では、CRPSに特徴的な症状の種類数に関わらず、既に医学（解剖および生理）的な妥当性が検証された四肢機能の重症度評価（例：disabilities of the arm, shoulder and hand：DASHなど）を用い、四肢機能以外の症状については個々の患者の生活状況に対してそれら症状がどのような影響を与えているかを個別に評価することが適切ではないかと考えられる。

2. CRPSを理解するための生物心理社会的モデル

“疾患は何らかの組織傷害(だけ)に起因して

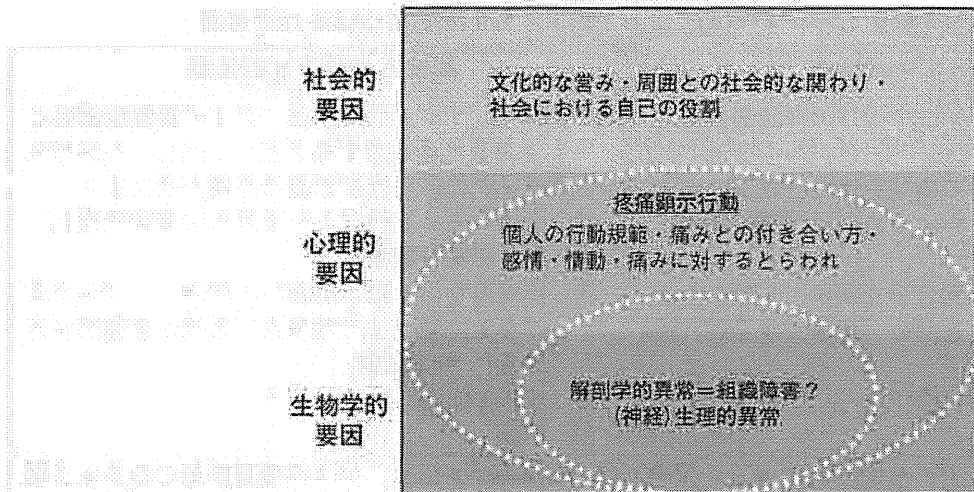


図1 痛みの生物心理社会的モデル (文献13より引用改変)

発症する”とする生物医学還元モデル(論)が古来より医学分野では支配的であったが、CRPSを含む慢性疼痛はこの考え方だけでは明らかに不十分であり、生物心理社会的モデル(図1)が必要である¹³⁾。現状の本邦の慢性疼痛診療では痛みの発生起源(=解剖学的傷害)を検索することに評価が集中しているが、患者の痛みの訴えには、明らかな組織の傷害の有無に関係なく、常に生物心理社会的要因が含まれていることが理解されなければならない。CRPSの診療には生物心理社会的モデルを導入しなければいけないことの一例としては、CRPSの判定指標が各国で均一にならないことが挙げられる。CRPSの発症および判定には生物的要因としての人種だけでなく、生活様式と受傷機転(加害者か被害者か)の違いによる痛みに対する感情が心理的にも影響し、さらに社会的要因として医療保険システムの違いなどが影響を及ぼしていると考えられる。したがって、慢性疼痛患者のQOL低下には生物的要因、心理的要因、社会的要因のそれぞれがどのような影響を与えているのかを考えなければいけない(図2)^{14,15)}。特に、外傷に伴って発症することが多いCRPSや慢性疼痛患者では、心理社会的要因が痛みの発症や遷延化に対して大きな影響を与えること

が古典的に知られている。筋骨格系の疼痛が外傷によって生じたと考えている患者の場合には、中等度～高度のADL(activities of daily living)制限をしてしまうこと、職業内容に制限を加えること、5日間以上の休職をすること¹⁶⁾や社会的サポートを得ようとする姿勢が腰痛を遷延化させること¹⁷⁾が示されている。このことを裏返すと、社会的サポートを最小限にし、医療者から与えられる医療(薬物療法や手術、神経ブロックなど)だけでなく、患者自身が痛みと付き合う自己管理方法(self-management)を身につけさせることが、患者のADLとQOLを改善するためには必要である(図3)^{15,18)}。このような自己管理方法は、痛みに対する認知行動療法として医療者から教育されるが、その受け入れは個々の患者によって大きく異なるのが現状であり、直接的な患者利益としての慢性疼痛診療の成否に大きく関連していると考えられる。つまり、痛みは組織傷害に直接的に関連づける生物医学還元モデルで理解するのでは不十分であり、痛みの発症と遷延化には生物心理社会的モデルが必要であることを患者自身に理解させ、さらに痛みに対する自己管理方法を患者自身が能動的に身につけることが重要である。このような大前提があるにも関わらず、臨床的

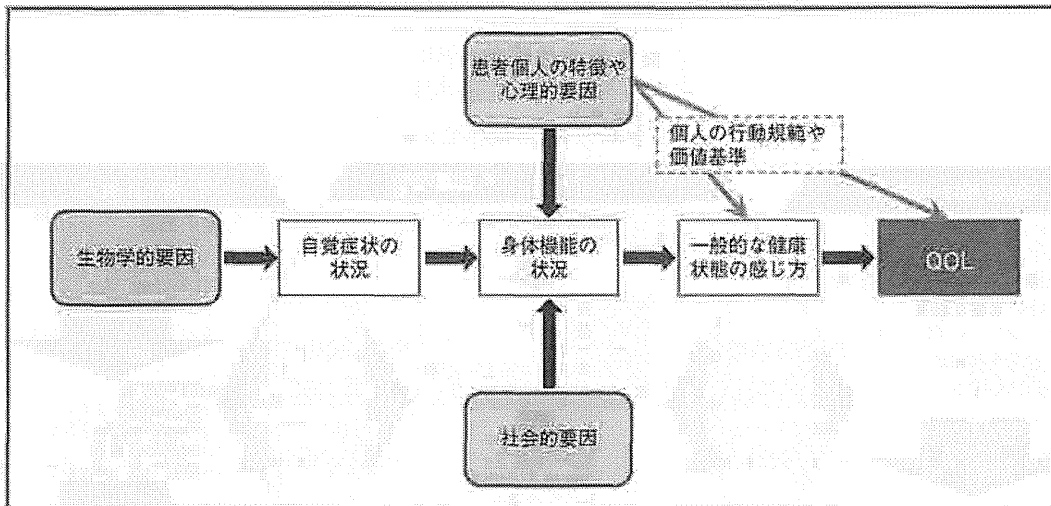


図2 生物心理社会的モデルに基づくQOL評価（文献14より引用改変）

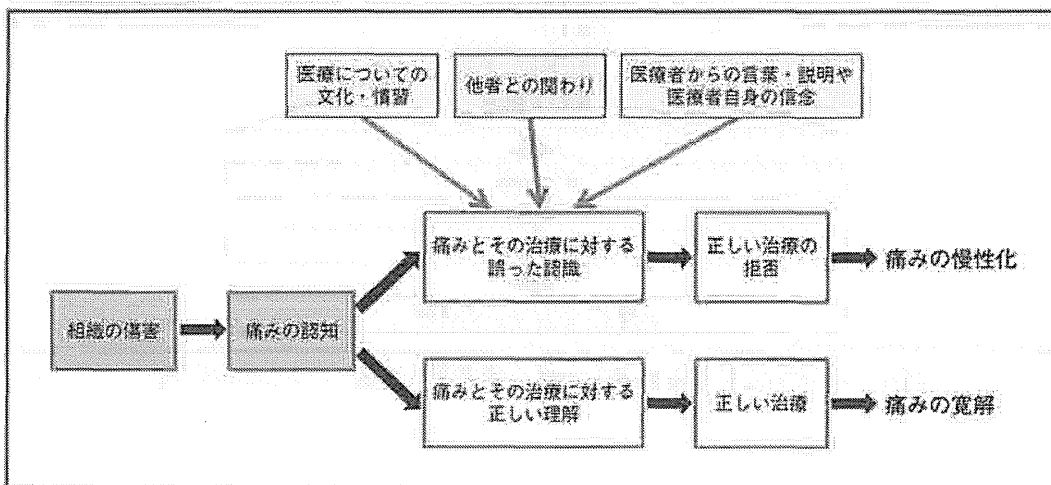


図3 生物心理社会的モデルに基づく疼痛遷延化因子（文献15より引用改変）

に患者に生物心理社会的モデルを理解させ、自己管理方法を身につけさせることは困難である。この理由としては、痛みを持つ自分に対する周囲の人々からの態度の変化（例：痛みを訴えたら愛護的に接して貰えた等）や社会的サポート（例：金銭的な補償など）が無意識的な疾病利得として働いていることが考えられる。その結果、本来であれば患者を守るためのこれら要因が、痛みの遷延化因子として働き、患者にとって不利益となっている可能性がある。したがって、CRPSに対する現況の社会的因子の

役割を臨床の立場から考えると、CRPS index¹²⁾のように症状の種類数の多さや身体障害の訴えに応じて重症度が認定され、それに応じた社会的サポートが得られるとすると、CRPSの症状は時々により変化し、患者の主観的な訴えに対する医療者の評価は主観的にならざるを得ないため、患者にとって都合の良い評価をする医師を求めて患者が複数の医療機関を受診することの契機となりうる。また、このような受診行動が患者の訴えを増大させていく悪循環を形成しているといえる。

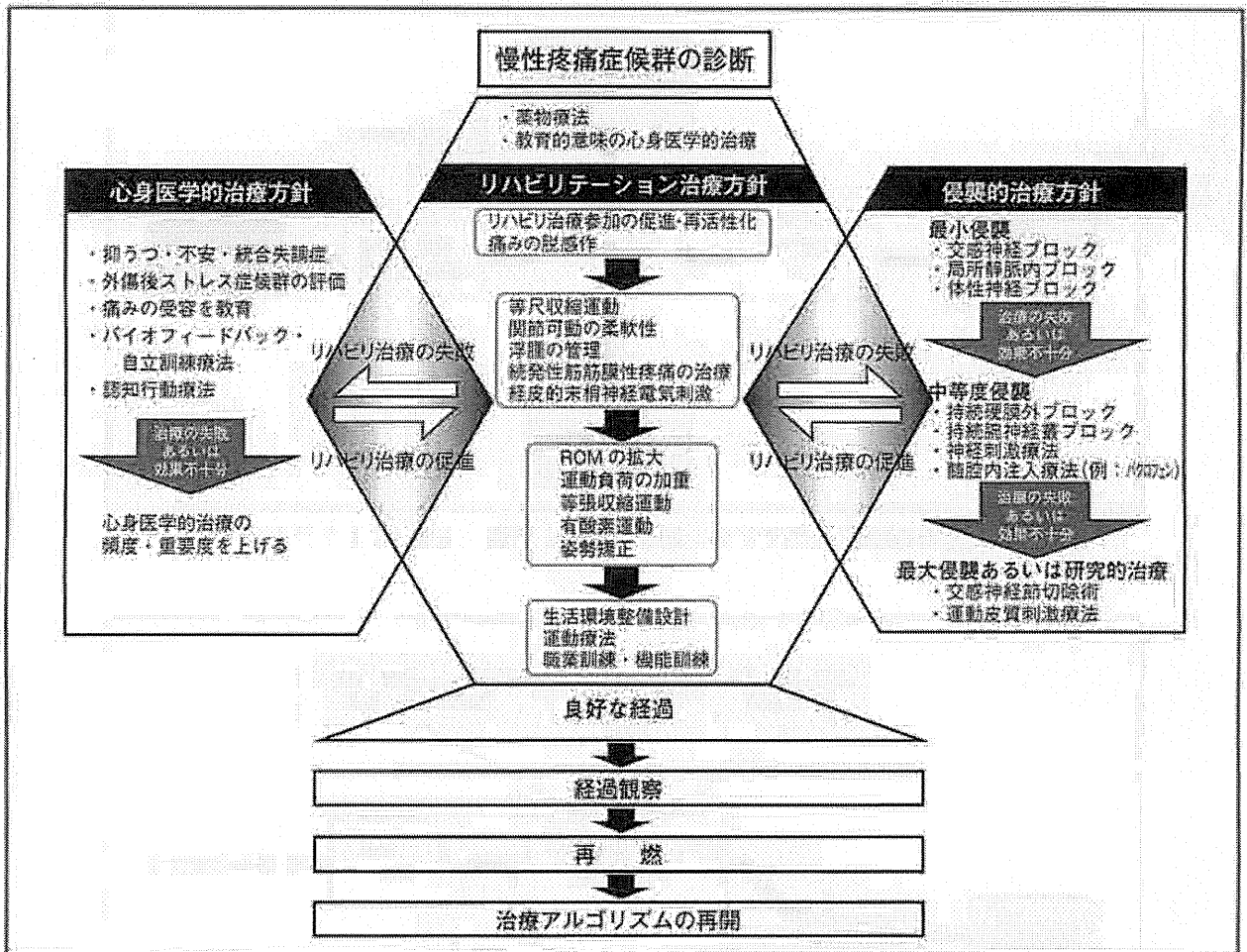


図4 CRPS に対する標準的治療の模式図 (文献 19 より引用改変)

このような悪循環を防止するために医療者としては、CRPS あるいは外傷後遷延性疼痛患者の評価にあたっては機能障害の評価を中心に行い、さらに現時点の一般診療で行える範囲の検査方法を用いて機能障害を引き起こすのに十分な生物的要因（組織傷害）があるのかないのかの評価を行うことが重要である。このような患肢の機能障害とその生物学的妥当性の評価はCRPS 以外の慢性疼痛診療では一般的に行われているはずであるが、CRPS だけは特殊性を与えられ、CRPS 症状の種類数の評価やそれに基づく重症度評価（とそれに続く社会的サポートの付与）が行われているように見受けられる。しかし、このようなCRPS に特化した重症度

評価は、患者が被った障害や損失を正しく反映しているとは考えられず、社会的サポートの決定のためには無意味な評価であると考えざるを得ない。患者が痛みを正しく理解し自己管理方法の習得を促すためには、生物的要因を伴わない機能障害は患者本人の自己管理意欲の低下と考え、社会的サポートに上限を設定することが、長期的視点では患者利益につながる可能性が示唆される。さらに、医療者が与える治療は、あくまでも患者自身の自己管理方法を高める補助とし、機能障害を主幹とすることがCRPS 専門家の共通認識となっている（図4）¹⁹⁾。

ただし、痛みの発症と遷延化に対する患者の自己責任を規定することは確立されていない。

今後は、このような観点からも医療と司法が議論を重ねていく機会がもたれることが望まれる。

本稿は「賠償科学」誌に掲載された論文と同一である。読者が異なることから「賠償科学」誌から許諾を得て転載した。

謝 辞

本稿は厚生労働省 CRPS 研究班の議事内容を含む。厚生労働省 CRPS 研究班に深謝する。

文 献

- 1) Drummond PD, Finch PM, Smythe GA: Reflex sympathetic dystrophy: The significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain* 114 : 2025-2036, 1991
- 2) Merskey H, Bogduk N, eds: Task force on taxonomy, 2nd ed. Classification of chronic pain: Descriptions of pain terms. Seattle, IASP Press, 1994, 40-43
- 3) Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al: A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152 : 2204-2205, 2011
- 4) Harden RN, Bruhl S, Galer BS, et al: Complex regional pain syndrome: Are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 83 : 211-219, 1999
- 5) Bruhl S, Harden S, Galer BS, et al: External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain* 81 : 147-154, 1998
- 6) Perez RSGM, Collins S, Marinus J, et al: Diagnostic criteria for CRPS 1: Differences between patient profiles using three different diagnostic sets. *Eur J Pain* 11 : 895-902, 2007
- 7) Sumitani M, Shibata M, Sakaue G, et al: Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. *Pain* 150 : 243-249, 2010
- 8) Kozin F, Ryan LM, Carerra GF, et al: The reflex sympathetic dystrophy syndrome: III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids, and proposed diagnostic criteria. *Am J Med* 70 : 23-30, 1981
- 9) Amadio PC, Mackinnon SE, Merritt WH, et al: Reflex sympathetic dystrophy syndrome: Consensus report of an ad hoc committee of the American Association for Hand Surgery on the definition of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Plast Reconstr Surg* 87 : 371-375, 1991
- 10) Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, et al: Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: Prospective study of 829 patients. *Lancet* 342 : 1012-1016, 1993
- 11) Gibbons JJ, Wilson PR: RSD score: Criteria for the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy and causalgia. *Clin J Pain* 8 : 260-263, 1992
- 12) Harden RN, Bruhl S, Perez RS, et al: Development of a severity score for CRPS. *Pain* 151 : 870-876, 2010
- 13) Waddell G, Burton AK: Concepts of rehabilitation for the management of low back pain. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 19 : 655-670, 2005
- 14) Revicki DA, Ehreth JL: Health-related quality of life assessment and planning for the pharmaceutical industry. *Clin Ther* 19 : 1101-1115, 1997
- 15) Pincus T, Smeets RJE, Simmonds MJ, et al: The fear avoidance model disentangled: Improving the clinical utility of the fear avoidance model. *Clin J Pain* 26 : 739-746, 2010
- 16) Cunningham LS, Kelsey JL: Epidemiology of musculoskeletal impairments and associated disability. *Am J Public Health* 74 : 574-579, 1984
- 17) Hasenbring M, Marienfeld G, Kuhlendahl D, et al: Risk factors of chronicity in lumbar disc patients. *Spine* 19 : 2759-2765, 1994
- 18) Kerns RD, Rosenberg R: Predicting responses to self-management treatments for chronic pain: Application of the pain stages of change model. *Pain* 84 : 49-55, 2000
- 19) Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruhl SP, et al: An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: Report of an expert panel. *Pain Prac* 2 : 1-16, 2002

※ ※ ※

慢性腰痛の成因としての 神経炎症とアディポカイン

住谷昌彦^{1,2)}

中村雅也³⁾ 山田芳嗣¹⁾

¹⁾ 東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター

²⁾ 東京大学医学部附属病院 医療機器管理部

³⁾ 慶應義塾大学医学部 整形外科教室

要 旨

腰痛は国民の有訴率が最も高い症状の一つである。しかし、その原因が特定できるのはわずかに15%程度とされており、85%は非特異的腰痛と診断される。このような原因の特定が困難な腰痛症の原因の一つとして慢性炎症に着目し、慢性炎症の基盤となる肥満症をアディポカイン（脂肪細胞から分泌されるサイトカイン）の観点から概説し、アディポカインと慢性炎症、痛みの関係性から新たな疼痛治療としての肥満治療の可能性を議論する。

(ペインクリニック 34: 77-84, 2013)

キーワード：腰痛，神経障害性疼痛，アディポカイン

はじめに

厚生労働省国民生活基礎調査では、男性の愁訴のうち最も多いのが腰痛であり、女性でも肩こりに次いで第2位となっている。しかし、このように国民病とも呼べる common disease としての腰痛の病態は、依然として十分な解明には至っておらず、その原因を特定できる腰痛は約15%しかないとされ、約85%は原因が明らかにできず非特異的腰痛症としか診断されていない¹⁾。腰痛患者のうち原因が特定できた腰痛として、椎間板ヘルニア（5%）、脊柱管狭窄症（4%）、圧迫骨折（4%）、感染性脊椎炎やがん脊椎転移（1%）、内臓疾患（大動脈瘤、尿管結石など）（1%）が挙げられているが、椎間板へ

ルニアや腰部脊柱管狭窄症は画像所見と症状に相関がないことも珍しくなく、腰椎の解剖学的変化から原因が特定できる特異的腰痛と診断することは、現状では不十分であるといわざるを得ない。一方、腰痛を含む筋骨格系疼痛疾患の診療では、生物学的な要因だけでなく、患者本人の精神心理面の要因や社会経済的環境の評価が重要である（図1）²⁾。では、画像所見（解剖学的変化）を伴わない非特異的腰痛症の原因は、これら精神心理的因子や社会経済的因子だけなのであろうか？ うつ病や適応障害のような精神疾患患者が腰痛などの身体的愁訴（心因性疼痛）を訴えることは確かに少なくないが、非特異的腰痛症の成因を生物学的要因と完全に切り離して考えることは短絡的過ぎる。

本稿では、臨床画像化が困難な病態として慢

〈Special Article〉 Current topics in diagnosis and treatment of back pain
Neuroinflammation and adipokines play an important role in developing chronic low back pain
Masahiko Sumitani, et al
Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

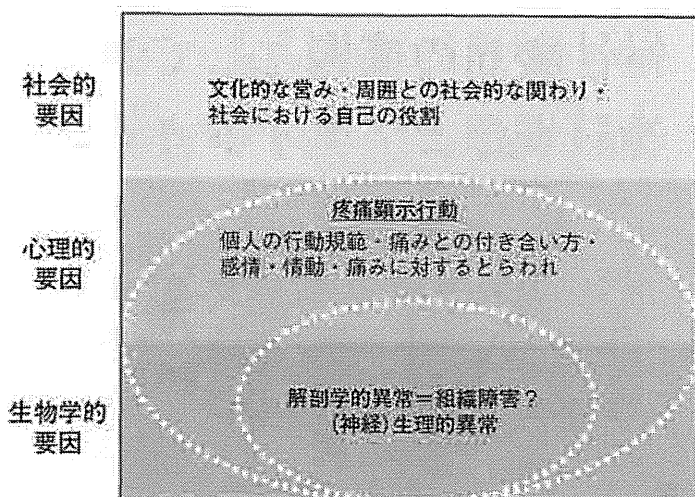


図1 痛みの生物心理社会的モデル (文献2より引用改変)
 痛みを分析し理解するためには、生物学的要因/心理的要因/社会的要因の3要因を層別化して評価することが重要である

性炎症に着目し、腰痛を代表とする運動器疼痛疾患への関与について考察する。

1. 腰痛と神経障害性疼痛

腰痛は、これまで筋骨格系の変性に伴う神経終末への機械的刺激や炎症によって起こるとされてきたことから、侵害受容性疼痛疾患として認識されてきた。しかし、神経障害性疼痛に特徴的な痛みの性質から病態を推測するスクリーニング質問票の一つである PainDETECT[®]を用いて腰痛を評価すると、約40%が神経障害性疼痛を病態として含む可能性が明らかにされている。さらに、腰痛患者の重症度は軽度から重度まで様々であるが、腰痛が軽度であれば侵害受容性疼痛の性質を帯び、腰痛が重度になるにつれて神経障害性疼痛の性質を帯びていくことも明らかになっている¹⁾。その他、侵害受容性疼痛の代表的な運動器疾患である変形性関節症でも、37.5%は神経障害性疼痛の可能性が示唆されており、「運動器疼痛疾患＝侵害受容性疼痛」と単純に図式化することはできない²⁾。脊柱管狭窄症や椎間板ヘルニアのような解剖学

的变化では、神経組織自体に対する圧迫があり、これを神経障害性疼痛の成因として挙げることは容易である。しかし、神経組織への直接的な圧迫等の障害を伴わない非特異的腰痛症や変形性関節症における神経障害性疼痛(のような特徴的な痛みの性質)の成立としては、機械的な筋骨格系の負荷によって微細な末梢神経線維が障害されていることが挙げられるかもしれないが、関節面にある硝子軟骨内には神経線維はなく、末梢神経線維自体への直接的な障害を示す根拠はないため、現時点では慢性炎症を考えざるを得ない。ラット後肢にホルマリンを注入して引き起こす炎症性疼痛では、ホルマリン注入後から10分以内(第1相)に起こる疼痛行動に続き、約20分後をピークとする疼痛行動の第2相が観察される。第2相での脊髄後角侵害受容性ニューロンは、炎症物質による末梢神経終末からの持続的な侵害受容性入力を受けて感作[wind-upや長期増強(long-term potentiation)]され、痛覚過敏やアロディニアといった神経障害性疼痛様の応答を示す。神経障害性疼痛の定義³⁾に厳密に則ると、炎症の遷延による侵害受容性ニューロンの過敏性によって引き

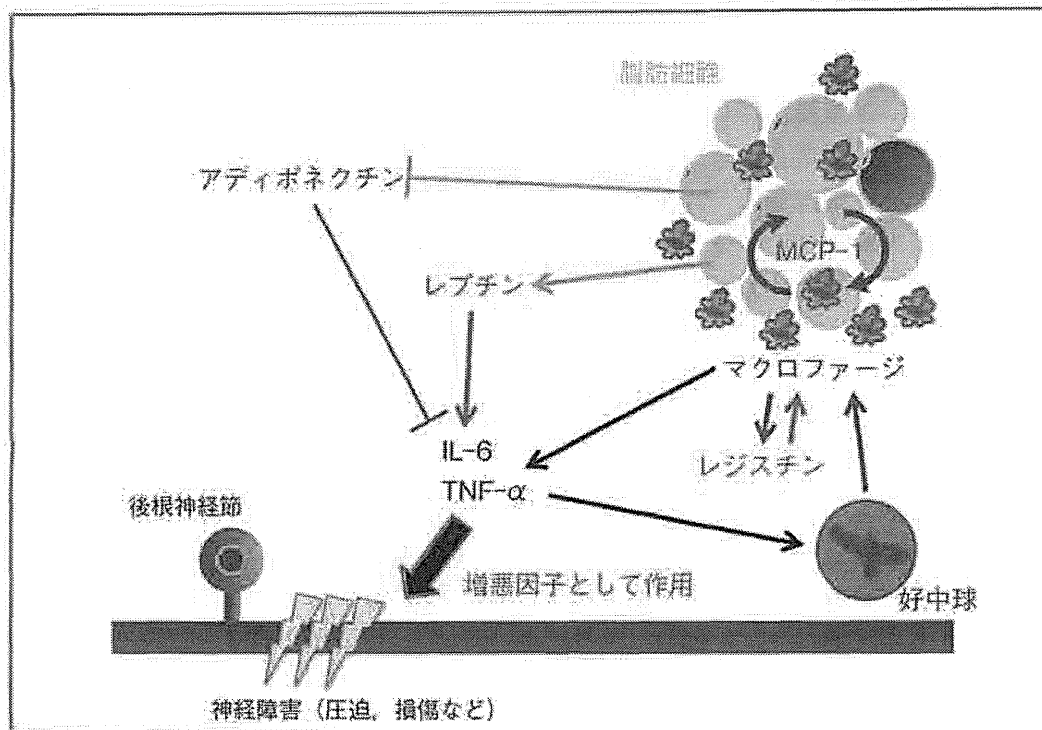


図2 脂肪細胞の肥大に伴うアディポカインと炎症性サイトカインの相互作用による神経障害機構の模式図

←は分泌更新・促進作用を示し、┘は分泌低下・抑制作用を意味する

起こされる疼痛、痛覚過敏やアロディニアは神経障害性疼痛には含まれないことになるが、臨床的には神経障害を客観的に示す検査方法に限界があり、このような痛みを広義の神経障害性疼痛として扱う方が診療にとって利益となる。したがって、ヒト患者でも慢性炎症状態では同様のニューロン応答が発現していると考え、解剖学的変化を伴わない腰痛や変形性関節症では炎症が遷延化する結果、広義の神経障害性疼痛(のような痛みの性質)が引き起こされていると解釈できる。炎症物質によって神経興奮が起こる侵害受容器は、神経終末上だけでなく、神経根や末梢神経上にも存在することから、解剖学的な変化を伴う腰痛症においても、神経組織への直接的な障害(圧迫)だけでなく、脊柱管周囲の慢性炎症の合併が神経障害性疼痛の発現に寄与しているものと考えられ、このような神経系の障害と炎症が合併した病態を混合性疼痛

(mixed pain conditionあるいはmixed pain syndrome^{8,9)})と呼ぶ。

2. 肥満と慢性炎症

ライフスタイルの西欧化(単純糖質・高脂肪食摂取の増加と運動不足)に伴い、余剰エネルギーが中性脂肪として脂肪細胞内に蓄積され、脂肪細胞が肥大化し、肥満症となる。脂肪細胞はレプチンや遊離脂肪酸(free fatty acid: FFA)など種々の生理活性分子[脂肪細胞(adipocyte)から分泌される生理活性分子が主にサイトカインであることから、脂肪細胞から分泌される生理活性分子はアディポカイン(adipokine)と総称される]を分泌する内分泌器官として機能し、肥大化した脂肪細胞はこれらの炎症性アディポカインを多量に産生・分泌する(図2)¹⁰⁾。さらに、肥大化した脂肪細胞からは

ケモカインの一種である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) が多量に分泌されることによって、脂肪組織内にマクロファージが遊走・浸潤し、活性化型となり、脂肪細胞と活性化型マクロファージが相互作用することによってレジスチン（炎症性アディポカインの一つ）や炎症性サイトカインの代表である tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-6 (IL-6) の発現増加を引き起こす。これらの炎症性アディポカインは、骨格筋や肝臓でインスリン情報伝達を障害し、インスリン抵抗性を惹起し、糖尿病を引き起こす。また、肝臓では主として IL-6 のシグナル伝達によって C-reactive protein (CRP) が産生される。実際、肥満症では体重依存性に CRP の値が増加し全身性の慢性炎症が惹起されていることが示されている¹¹⁾。脂肪細胞からは、炎症性アディポカインの他、抗炎症作用を持つ善玉アディポカインであるアディポネクチンも分泌されており、アディポネクチンはインスリン感受性を改善する作用を持つ。ただし、肥大化した脂肪細胞からはアディポネクチンの分泌量は減少し、抗炎症作用は弱まる。このような脂肪細胞の肥大と肥満に伴う炎症性アディポカイン優位な状態が TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインを誘導し、全身の慢性炎症状態を引き起こし、インスリン抵抗性（糖尿病）や動脈硬化をきたすのがメタボリック症候群である¹²⁾。肥満・メタボリック症候群とは無関係に、アディポカインが全身炎症（CRP の増減）に与える影響は関節リウマチ患者を対象に検討されており、炎症性アディポカインであるレジスチンとレプチンの血中濃度に応じて CRP を上昇させ、抗炎症性アディポカインのアディポネクチンは CRP を低下させることが示されている¹³⁾。

3. アディポカインと炎症性（侵害受容性）疼痛

肥満症は腰痛や頸部痛、変形性膝関節症の発症リスクであることが知られ、これは体重による筋骨格系への機械的負荷増大が理由として考えられてきた¹⁴⁾。しかし、直接的に筋骨格系への機械的負荷とは無関係な開腹術後痛や股関節術後痛、片頭痛などにおいても、肥満症は発症リスク因子として同定されている。逆に、胃縮小手術等によって肥満症が治癒した患者では片頭痛が寛解することも報告されており、肥満症と疼痛疾患の密接な関係性が示唆される¹⁵⁾。われわれの知る限りでは、肥満とこれらの疼痛疾患を直接的に関連づける分子生物学的知見は今のところないが、三叉神経血管説による片頭痛を含むこれら疾患のいずれもが炎症性（侵害受容性）疼痛を主病態としており、筋骨格系に対する機械的負荷以外に、腰痛の原因の一つとして、筋骨格系の変性に伴う局所の慢性炎症状態が推定される。そして、これらの疼痛疾患が、肥満によって発症リスクが増加し重症化する理由として、肥満による炎症性アディポカインによる炎症遷延状態が炎症性疼痛の発症を惹起しやすくし、疼痛を強化していると考えられる。肥満によって増加する炎症性アディポカインの一つであるレプチンの血漿濃度は、変形性膝関節症の関節軟骨の変性の重症度や痛覚過敏と正相関し、肥満によって減少する抗炎症性アディポカインであるアディポネクチンの血漿濃度は、変形性膝関節症モデルの関節軟骨の変性と逆相関する¹⁶⁾。また、ヒト変形性膝関節症患者の関節液中のレプチンとアディポネクチンの比が膝痛の発現に関連することも報告されている¹⁷⁾。このように、肥満に伴う全身慢性炎症状態は、炎症性（侵害受容性）疼痛疾患の発症土台となり得ること、脂肪細胞から分泌されるアディポカインが炎症性（侵害受容性）疼痛と直接的に

関連することが明らかにされてきている。

4. アディポカインと神経障害性疼痛

2011年に発表された国際疼痛学会の神経障害性疼痛の定義では、神経組織の障害や病変によって引き起こされる疼痛を神経障害性疼痛と定義し、炎症の遷延化による侵害受容性ニューロンの感作によって引き起こされる侵害応答の過敏化による疼痛は厳密には神経障害性疼痛に含めない。ただし、この定義は神経障害性疼痛に対する炎症の関与を否定するものではない。坐骨神経結紮モデルでは、顕微鏡的解剖学的変化を伴わずとも神経障害性疼痛が発症すること¹⁸⁾が示され、その発症には液性因子、すなわち炎症が関与していることが推察されていることや、腰椎手術後に残存する神経根性疼痛（神経障害性疼痛）の発現と重症度には腰椎椎間板ヘルニア中の炎症性サイトカインTNF- α の含有量¹⁹⁾やIL-6の遺伝子多型²⁰⁾が関連すること、TNF- α が神経障害性疼痛時の脊髄ニューロン応答の過敏性を増悪させること²¹⁾が示されている。したがって、神経障害性疼痛の発症にも炎症は重要な役割を果たしている。この他、炎症性サイトカインを主体とする液性因子の存在下では、神経障害が起こると神経解剖学的変化が悪化（軸索損傷や脱髄）しやすいこと²²⁾も明らかになっており、肥満患者では末梢神経伝導速度と神経誘発電位の振幅が低下しており、肥満に伴う神経絞扼や肥満による全身慢性炎症状態が神経障害（絞扼）を悪化させていることが示唆される²³⁾。

このように、炎症が神経障害を強化し、神経障害性疼痛を惹起するメカニズムに対して、アディポカインの関連も報告されてきている。肥大化脂肪細胞と活性型マクロファージの相互作用によって全身慢性炎症状態を励起、維持するMCP-1は、炎症性アディポカインの親玉とされており、炎症性サイトカインIL-1 β を通じ

て神経障害性疼痛を引き起こす²⁴⁾。また、MCP-1は線維筋痛症のバイオマーカーとしても期待されている²⁵⁾。そのほか、MCP-1以外にもレプチンが神経障害性疼痛の発症にかかわっていると報告もあり、その機序はマクロファージの活性化とされている²⁶⁾。レプチンは、NMDA受容体のアゴニスト作用を持つことも示されていること²⁷⁾から、炎症遷延化に伴う脊髄神経細胞の感作（wind-upや長期増強など）にも寄与する可能性があり、広義の神経障害性疼痛を引き起こしうる。アディポカインと神経障害性疼痛の関連については未だ詳細が明らかにされておらず、神経障害性疼痛の新たな治療標的の探索的観点からも非常に注目されている。

5. 肥満治療による疼痛治療の可能性

ここまで肥満とアディポカイン、疼痛（炎症性疼痛、神経障害性疼痛）の関連について概説してきた。さらに肥満治療による神経障害性疼痛治療の可能性について俯瞰する。

神経障害や組織障害のように痛みを伴うイベントを経験しても、その痛みが遷延化せず、神経および組織修復の経過で治癒する患者が多い一方で、痛みが慢性化し、痛みにとらわれてしまう結果、activities of daily living (ADL) や quality of life (QOL) が極端に低下する患者もいる。このように疼痛を伴うイベントが発生してもその捉え方は患者によって大きく異なり、疼痛の遷延化の規定因子として“痛みの破局的思考 (pain catastrophizing)”の存在が知られている²⁸⁾。痛みの破局的思考は、反復（何度も痛みを考えてしまう）・拡大視（痛みを必要以上に強い存在と感じる）・救いのなさ（痛みから逃れる方法がないと考える）の3要素から成り、痛みの破局的思考があると疼痛疾患が遷延化し、神経障害性疼痛や線維筋痛症、非特異的腰痛患者では痛みの破局的思考の傾向が高

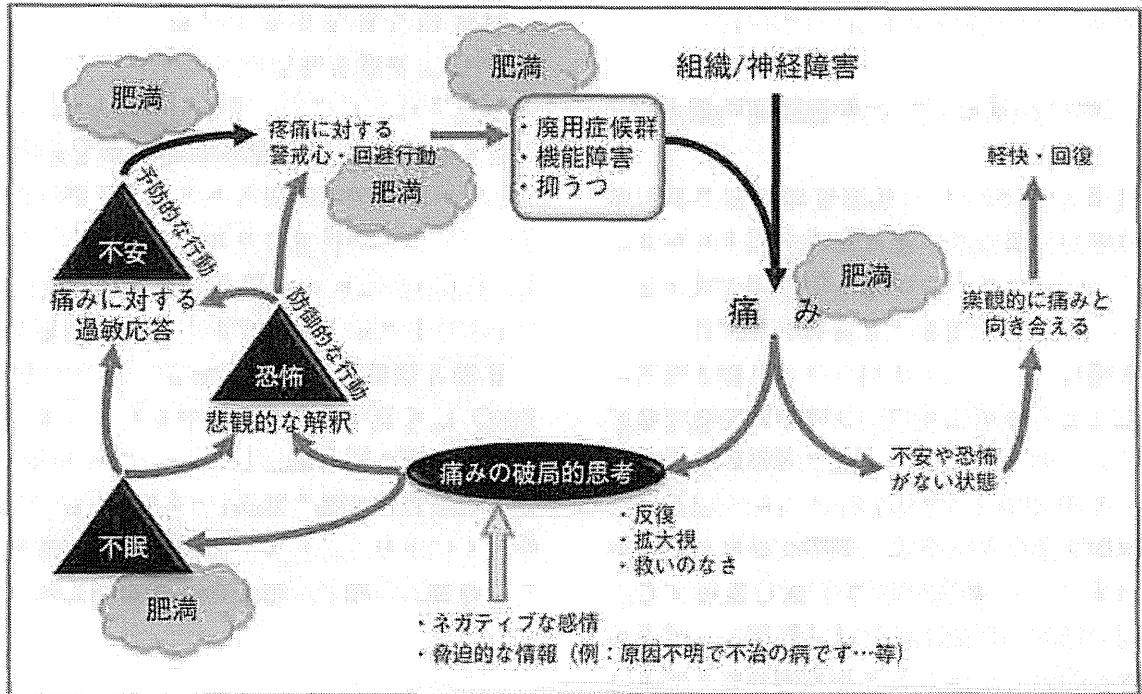


図3 痛みの悪循環モデル (文献 29 より引用改変)

神経障害および組織傷害によって知覚される痛みは、痛みの破局的思考、不眠、不安-恐怖、抑うつなどの陰性因子によって修飾を受ける、これらは痛みの悪循環として疼痛の遷延化を引き起こす。さらに、これらの陰性因子と疼痛は肥満による慢性炎症によって重症化することが考えられる

い²⁹⁾。痛みの破局的思考は痛みへの過剰なとらわれ (suffering) と言い換えることができ、さらに痛みに関連した不眠や不安-恐怖を惹起、増強する。その結果、痛みが起きるような日常生活を避け、過度に安静を保つようになり、廃用障害や QOL の低下、抑うつ傾向となり、これらが転じて疼痛認知がより強化される。われわれは、これまでの神経障害性疼痛の診療経験を踏まえ、筋骨格系障害を前提として Leeuwらが提唱した fear-avoidance model³⁰⁾ に不眠の要素を加え、神経障害性疼痛の認知をネガティブに修飾する要因がループ状に悪影響を与え合う「痛みの悪循環」モデルとして提案している (図3)。実際、これらの陰性要因の有無で神経障害性疼痛の強度やそれに係る医療費を比較すると、陰性要因を持つ患者の重症度は高く³¹⁾、これらの陰性要因も疼痛とともに治療対象と認

識されなければならない。

睡眠障害は、直接的に痛みを悪化させたり侵害閾値を低下させたりするだけでなく、不安症状や抑うつ症状などを介しても痛みを悪化させる³²⁾。肥満患者は閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併することが多く、これら患者では炎症性サイトカインである TNF- α や IL-6 の血中濃度が高い³³⁾。睡眠障害に関連する慢性炎症と痛みについての関連性を直接的に示す報告は、今のところわれわれの知る限りはないが、持続陽圧呼吸療法によって睡眠時無呼吸症候群を治療すると、炎症性疼痛疾患である片頭痛が寛解することが報告されている³⁴⁾。肥満の解消は、睡眠時無呼吸症候群の治療を介して疼痛治療としての意義を持つかも知れない。

この他、変形性膝関節症モデルでのレプチンは不安行動の発現に相関し、レプチン以外のア

ディポカイン（レジスチン，MCP-1）は抑うつ症状の発現に関連している^{16,35}。肥満症の改善は脂肪細胞の小型化を促進し，炎症性アディポカインの分泌を抑制し，抗炎症性アディポカイン（アディポネクチン）の分泌を促進し，疼痛治療としての意義が得られるかも知れない。

おわりに

腰痛の慢性化因子としての慢性炎症に着目し，その基盤としての肥満について概説した。運動器疼痛に対しては過度な安静は禁忌であり，適度な運動が治療効果を持つことが明らかにされている。慢性疼痛治療における運動療法の初期の痛みの急激な変化は，それが悪化あるいは改善のいずれかであったとしても，長期的な治療結果を予測するものではないことから，短期的な鎮痛効果と中長期的に継続した結果として得られる鎮痛効果には異なる機序があると考えられる。運動療法は，短期的には β -エンドルフィンの増加をもたらし，疼痛下行性抑制系の賦活作用や太径求心性神経線維の活性化による脊髄レベルでのゲートコントロール理論が鎮痛機序に働くと考えられているが，中・長期的には肥満症の解消から慢性炎症の消退へとつながり，鎮痛効果を持つかも知れない。このような治療機序との関連からも，慢性炎症の基盤としての肥満症と疼痛疾患の関連は解明が期待される。

謝辞

厚生労働省科学研究費補助金慢性の痛み対策研究事業筋骨格系慢性疼痛の疫学および病態に関する包括的研究（H23-痛み-指定-006）の助成を得た。

文献

- 1) Deyo RA, Rainville J, Kent DL: What can the history and physical examination tell us about low back pain? JAMA 268 : 760-765, 1992
- 2) Main CJ, de C Williams AC: ABC of psychological medicine: Musculoskeletal pain. BMJ 325 : 534-537, 2002
- 3) Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al: Pain-DETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 22 : 1911-1920, 2006
- 4) Schmidt CO, Schweikert B, Wening CM, et al: Modeling the prevalence and cost of back pain with neuropathic components in the general population. Eur J Pain 13 : 1030-1035, 2009
- 5) Behrman M, Linder R, Assadi AH, et al: Classification of patients with pain based on neuropathic pain symptoms: Comparison of an artificial neural network against an establishing scoring system. Eur J Pain 11 : 370-376, 2007
- 6) Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, et al: A new definition of neuropathic pain. Pain 152 : 2204-2205, 2011
- 7) Imich D, Burgstahler R, Bostock H, et al: ATP affects both axons and schwann cells of unmyelinated C fibers. Pain 92 : 343-350, 2001
- 8) Baron R, Binder A: How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. Orthopaede 33 : 568-575, 2004
- 9) Freynhagen R, Baron R: The evaluation of neuropathic components in low back pain. Curr Pain Headache Rep 13 : 185-190, 2009
- 10) Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. Eur Cytokine Network 17 : 4-12, 2006
- 11) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA 282 : 2131-2135, 1999
- 12) Guri AJ, Bassaganya-Riera J: Systemic effects of white adipose tissue dysregulation and obesity-related inflammation. Obesity 19 : 689-700, 2011
- 13) Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, et al: Elevated serum levels of resistin, leptin and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. Intern Med 50 : 269-275, 2011
- 14) Webb R, Brammah T, Lunt M, et al: Preva-

- lence and predictors of intense, chronic and disabling neck and back pain in the UK general population. *Spine* 11 : 1195-1202, 2003
- 15) Haba-Rubio J, Tafti M, Heinzer R, et al: Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology* 77 : 1772-1773, 2011
 - 16) Griffin TM, Fermor B, Huebner J, et al: Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. *Arthr Res Ther* 12 : R130, 2010
 - 17) Gandhi R, Takahashi M, Smith H, et al: The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 29 : 1223-1228, 2010
 - 18) Maves TJ, Pechman PS, Gebhart GF, et al: Possible chemical contribution from chronic gut sutures produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 54 : 57-69, 1993
 - 19) Andrade P, Visser-Vandewalle V, Philippens M, et al: Tumor necrosis factor- α levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: Opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2. *Pain* 152 : 2645-2652, 2011
 - 20) Karppinen J, Daavittila I, Noponen N, et al: Is the interleukin-6 haplotype a prognostic factor for sciatica? *Eur J Pain* 12 : 1018-1025, 2008
 - 21) Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, et al: Up-regulation of tumor necrosis factor- α in spinal cord contributes to vincristine-induced mechanical allodynia in mice. *Neurosci Lett* 445 : 140-143, 2008
 - 22) Myers RR, Campana WM, Shubayev VI: The role of neuroinflammation in neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discovery Today* 11 : 8-20, 2006
 - 23) Miscio G, Guastamacchia G, Brunani A, et al: Obesity and peripheral neuropathy risk: A dangerous liaison. *J Peripheral Nerve System* 10 : 354-358, 2005
 - 24) Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, et al: Macrophage inflammatory protein-1 α mediates the development of neuropathic pain following peripheral nerve injury through interleukin-1 β up-regulation. *Pain* 149 : 305-315, 2010
 - 25) Ang DC, Moore MN, Hilligoss J, et al: MCP-1 and IL-8 as pain biomarkers in fibromyalgia: A pilot study. *Pain Med* 12 : 1154-1161, 2011
 - 26) Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, et al: Leptin derived from adipocytes in injured peripheral nerves facilitates development of neuropathic pain via macrophage stimulation. *Proc Natl Acad Soc* 31 : 13076-13081, 2009
 - 27) Tian Y, Wang S, Ma Y, et al: Leptin enhances NMDA-induced spinal excitation in rats: A functional link between adipocytokine and neuropathic pain. *Pain* 152 : 1263-1271, 2011
 - 28) Van Damme S, Crombez G, Bijttebier P, et al: A confirmatory factor analysis of the pain catastrophizing scale: Invariant factor structure across clinical and non-clinical populations. *Pain* 96 : 319-324, 2002
 - 29) Sullivan MJL, Lynch ME, Clark AJ: Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain* 113 : 310-315, 2005
 - 30) Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, et al: The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: Current state of scientific evidence. *J Behav Med* 30 : 77-94, 2007
 - 31) Boulanger L, Zhao Y, Foster TS, et al: Impact of comorbid depression or anxiety on patterns of treatment and economic outcomes among patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 25 : 1763-1773, 2009
 - 32) O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, et al: Negative mood mediates the effect of poor sleep on pain among chronic pain patients. *Clin J Pain* 26 : 310-319, 2010
 - 33) Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, et al: Chronic insomnia and stress system. *Sleep Med Clin* 2 : 279-291, 2007
 - 34) Johnson KG, Ziemba AM, Garb JL: Improvement in headaches with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: A retrospective analysis. (Johnson KG, Ziemba AM, Grab JL, ed: Headache.) 2012 (in press)
 - 35) Shelton RC, Miller AH: Eating ourselves to death (and despair) : The contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol* 91 : 275-299, 2010

痛みのメカニズム：痛覚と痛み認知

Mechanisms of Pain : nociception and pain

住谷 昌彦*¹ 宮内 哲*²

Key Questions Q1: 体性感覚刺激による侵害受容と痛みの感覚は同じ意味であるか？
Q2: 大脳認知レベルでつくり出される痛みがあるか？
Q3: 痛みを正しく理解するためには生物心理社会的モデルで考えなければならないか？

はじめに

ヒトの知覚系は身体ならびに身体外の環境を知るためのシステムであり、体性感覚、特に痛覚系は生体の防御系として重要である。しかし、ときには「痛み」そのものが生体にとって多大な侵襲となることもあり、「痛み」は「組織の実質的ないし潜在的な傷害と関連した、あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的、情動的体験」と定義されており、外来刺激からの危険や身体の器質的疾患の警告としての疼痛だけでなく、病的な疼痛も含む。このことから疼痛は、生理的疼痛と病的疼痛に分類される。しかし、このように大別されるものの、本来であれば生理的な疼痛であるはずの侵害受容性疼痛が持続する場合には痛覚系の過興奮状態が続くことによって、病的な疼痛に移行する。さらに、痛みは身体のみ、あるいは心理のみの問題ではなく、身体要因と心理要因は常に共存し、身体的な痛みの認知は心理因子によってさまざまに影響を受ける。このように痛覚（痛み）系はきわめて可塑性に富んだ系である。本稿では、痛覚の生理について痛覚伝導路（図1）¹⁾と痛み認知における神経系の可塑的な変化を概説し、大脳レベルの疼痛認知機構とその修飾による治療について紹介する。

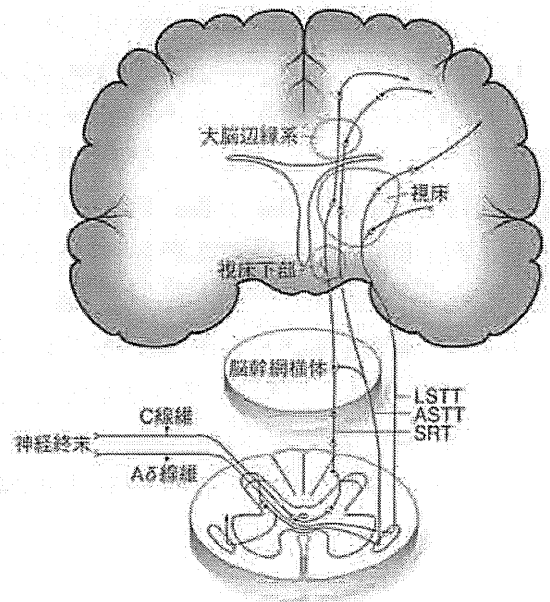


図1 痛覚認知の神経機構
LSTT: 外側脊髄視床路, ASTT: 内側脊髄視床路, SRT: 脊髄網様体路

痛みの神経機構

1. 侵害受容器と侵害受容線維

痛み感覚を引き起こすような体性感覚刺激を侵害刺激と呼び、これに反応する末梢神経受容器を侵害受容器と呼ぶ。侵害受容器は、高閾値機械的受容器とポリモーダル受容器に分類され、前者からの情報はAδ線維から、後者からはC線維を経

*1 すみたに まさひこ: 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター/医療機器管理部, 医師 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1.
*2 みやうち さとる: (独) 情報通信研究機構未来ICT研究センター神戸研究所, 医学博士

て脊髄神経後根神経節を經由して脊髄後角に伝えられる。A δ 線維は有髄線維で直径5 μ m以下、伝導速度30m/秒以下で鋭い一次痛に参与している。C線維は無髄線維で、直径1.5 μ m以下、伝導速度2m/秒以下で局在の不明瞭な遅発性の灼けつくような二次痛に参与している。特にポリモーダル受容器は多くの組織に分布し、各種炎症メディエーターによってその反応が増大されること等から炎症を伴うような病態の痛みを伝えると考えられる。

2. 脊髄後根神経節

末梢の侵害受容器を介して侵害刺激はインパルスに変換されて脊髄後根神経節 (dorsal root ganglion: DRG) 内の一次知覚ニューロンへと伝達される。DRGニューロンにおいては、さまざまなタイプのNaチャンネルが細胞種特異的に発現しており、これらのNaチャンネルは異なったゲート機構を有し痛覚伝達における機能的役割を分担していると考えられる。神経組織の障害が原因となって起こる疼痛 (神経障害性疼痛) においては、Naチャンネルの関与はより直接的で、神経損傷部位でのNaチャンネルの蓄積によって侵害刺激がなくとも直接痛みの異所性活動電位が出現したり、Naチャンネルのクラススイッチやサブタイプの配置換えによる感覚情報システムの改築が起こり、アロディニア (触刺激による疼痛の誘発) の成因の一つとなっている。

3. 脊髄後角

脊髄後角において、一次侵害受容ニューロンの脊髄内終末までインパルスが到達すると神経伝達物質が放出され、二次ニューロンに伝達される。脊髄後角灰白質はI~X層に分類され、侵害受容ニューロンは主に第I、第II、第V層に分布し、これらは中枢性感作 (sensitization) の場として重要である。神経障害性疼痛では触刺激等の非侵害性情報を伝える線維 (主にA β 線維) が軸索発芽を起こしその線維を第II層に伸ばす現象は、触覚によって侵害受容ニューロンが興奮することによって痛みを引き起こすアロディニアを説明し得る。C線維を低頻度で持続的に刺激すると脊髄後角深層に存在する投射ニューロンの興奮性が短期

間増大するwind-up現象は、痛覚過敏を説明でき、NMDA受容体やNK1 (Substance Pのneurokinin 1型) 受容体が関連する。加えて、従来、神経細胞の支持組織と考えられていた脊髄やDRGでのミクログリアやアストロサイトの活性化が神経障害性疼痛の発症に参与していることも明らかになり、創薬ターゲットとして注目されている。

4. 脊髄視床路

脊髄からの二次ニューロンの軸索のほとんどは脊髄内を交叉した後、対側の前側索を上行する。この上行性伝導路は外側脊髄視床路と内側脊髄視床路に大別 (図1) され、前者は痛覚の弁別的側面 (侵害刺激の部位の認識) を、後者は情動・認知的側面 (痛みに伴う不快感や、過去に経験した痛みと比較して現在の痛みを認知する) を伝えるとされる。ただし、このような分類は古典的な解剖学的知見であり、最近では必ずしも明確に二分されていないことも明らかにされている。その他、脊髄の侵害受容ニューロンからは、橋と延髄の内側網様体で中継される伝導路もあり、これらは脳幹部で広いネットワークを形成し覚醒・運動・呼吸・循環等と緊密な関係性を有し、慢性疼痛に合併する睡眠障害等と関連している。

5. 視床

視床には体部位再現地図 (somatotopy) があり、神経傷害によってその体部位局在が機能再構築 (reorganization) する。その他、その機序は不明なものPET (positron emission tomography) を用いた研究では、神経障害性疼痛では視床血流に変化が起きることや視床の容量が減少することが示されている²⁾。視床を含む中枢神経系の痛覚伝達系に出血・梗塞等の障害が起きると、通常2~3カ月後に痛みが出現することがある。これを特に視床痛あるいは中枢性求心路遮断性疼痛、中枢性神経障害性疼痛と呼ぶ。経験的に、温冷覚の障害が著しい際に視床痛が発症しやすいとされるが、その発症メカニズムはいまだ不明である。

6. 大脳

1) 体性感覚野

主に外側脊髄視床路と三叉神経視床路からの入

力は、大脳皮質の一次体性感覚野（primary somatosensory cortex : S1）と二次体性感覚野（secondary somatosensory cortex : S2）に投射する。実験的侵害刺激に対応してS1は活性化（血流増加）するが、慢性疼痛患者の自発痛に対してはその活性化は認められない。S2は実験的侵害刺激時にはS1よりも強い活性化を示し、その活性化はしばしば両側性であるが、S1と同様に慢性疼痛に関しては血流変化等活性化が見いだされていない。

S1/2ともに体部位局在をもち、S1では神経障害や脊髄損傷だけでなく、慢性腰痛のような病態でもその局在が書き換えられる（reorganization）。さらに、一定期間の四肢の不動化によっても体部位局在は書き換えられ、体性感覚鈍麻や痛覚過敏との関連が示唆されている。S1の機能再構築の程度は、患者の自発痛だけでなく痛覚過敏の程度とも正の相関を有し、病的疼痛の発症機序の一つとして考えられており、不動化だけでも病的疼痛が発症しうることを説明できる³⁾。また、S1の機能再構築は運動療法を主体とする患肢運動の促進によって再々構築し正常化することも同時に示されていることは興味深い⁴⁾。

2) 島葉

S2に近接する島葉（insula）は視床VMpo核（内腹側核の後方）からの投射を受け、嫌悪学習とその回避に関わる情動系の回路の一部であることから痛みの感情や反応に関わっている。S1/2と異なり、慢性疼痛では島葉の前部に血流増加が認められる。

3) 前帯状回、扁桃体、前頭前野

前帯状回（anterior cingulate cortex : ACC）は痛みに対する情動的側面と密接に関わっており、ACCの破壊によって疼痛閾値の上昇や痛みに対する情動反応の抑制が起こる。痛みに対する不快感とACCの血流変化には正の相関が認められ、慢性疼痛の際にも強い活性化がみられる。また侵害刺激に対する感受性は個人で異なるが、感受性の高い被験者群ではACCと前頭前野、S1の強い活性化がみられる。ACCは扁桃体（amygdala）との強い神経連絡をもち、侵害受容とそれに

絡む記憶、刺激の意味づけ、注意、そして情動行動・自律神経系活動・逃走行動の運動コントロール等、幅広い機能に参与するとされ、扁桃体と共に疼痛の下行性抑制系を制御する脳領域と考えられている。さらに、前頭前野（prefrontal cortex : PFC）が痛みに対する注意や痛みの予期と強い関連をもち、感情と密接に関連して痛み認知を修飾することも知られている。PFCはACCと扁桃体と直接的な神経連絡をもち、扁桃体-ACCによる疼痛下行性抑制系の制御に影響を与えていることが、偏頭痛や慢性腭炎、複合性局所疼痛症候群（complex regional pain syndrome : CRPS）患者の脳機能画像研究から明らかになってきている^{5,6)}。

◆ 知覚-運動協応の破綻による病的疼痛の発症機序

これまでに述べてきたような病的疼痛の発症メカニズム以外に、大脳認知レベルでの身体に関する感覚系と運動系の情報伝達の破綻が痛みを発症させるという説が提案されている。ヒトに備わっている各種感覚情報は、身体周囲の環境と環境内における自己身体の位置情報と姿勢を知覚することに利用され、その感覚情報から自己身体の意識（認知）と身体運動のイメージを形成し、運動計画の立案から運動の実行を行い、運動が実行されれば新たな感覚情報がフィードバックされる。このように感覚系と運動系は常に情報伝達を繰り返しており、これを知覚-運動ループと呼ぶが、健常者を対象に鏡を用いて自己身体に関する視覚情報と体性感覚情報が一致せずに知覚-運動ループが破綻した状況、つまり“脳にとって健常でない肢”を人為的に作り出した際には、疼痛等、異常感覚が出現することが報告⁷⁾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”が大脳認知レベルで起こる（知覚される）と解釈されている。このような自己身体の認知の破綻に関連する脳部位としては、運動前野や後部頭頂葉、上側頭回等の関連が脳機能画像



図 2 神経障害性疼痛に対する鏡療法

左腕神経叢引き抜き損傷後疼痛患者 (a) と左下肢膝下切断後の幻肢痛患者 (b)、鏡を身体に対して垂直に立てかけ、鏡の中に幻肢が存在するような映像を観察させ、左幻肢と右健肢の運動を行わせる

研究から明らかにされてきており、mirror neuron と呼ばれる運動意図と密接に関連する神経核群が豊富な脳領域であることも非常に興味深い。一方、四肢切断後幻肢痛や脊髄損傷後疼痛のような神経障害性疼痛に対して鏡を用いた神経リハビリテーション治療が行われている (図 2)。四肢切断や脊髄損傷等による患肢 (幻肢) を知覚-運動ループの観点から評価すると、「脳からは切断肢や脊髄障害麻痺肢を運動する指令 (例: 姿勢調節等) が常に発動されているが、実際には切断肢や脊髄障害麻痺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ているため、運動企図に続く感覚情報フィードバック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。生理的に知覚-運動ループを統合し四肢の位置や関節角度を認識するための感覚情報として、われわれヒトの脳は体性感覚と視覚を主に用いているが、そのうち視覚情報が最も重要である (感覚情報の中では体性感覚が 2 番目に重要である)。このことから、知覚-運動ループの協応関係が破綻した四肢についての感覚情報を脳へとフィードバックする際には、その四肢に関する正しい視覚情報 (映像) を入力することが知覚-運動ループの協応関係を再統合するために最も効率的な方法である。鏡療法の治療機序は、「切断肢や脊髄損傷麻痺肢が運動しているかのような鏡からの視覚情報は、四肢切

断や脊髄損傷に起因する自己受容感覚の欠損を代償して中枢神経系に運動感覚をフィードバックし、その結果、患肢の知覚-運動ループが再統合され病的痛みが緩和する」と考えられる⁹⁾。われわれのこのような考察は、合目的な運動が知覚-運動ループの統合によって成されていることから、電動義手を用いて患肢を合目的な機能肢として運動学習をすることによって幻肢痛が寛解するという研究と矛盾しない。ただし、難治性の幻肢痛患者を代表とする神経障害性疼痛患者に対して鏡療法を行ってきたが、なお抵抗性を示す神経障害性疼痛患者も少なくない。よって、さらに強力な治療法の開発が望まれ、鏡療法を発展させた治療法として視覚入力に加え体性感覚入力も利用した神経リハビリテーションの開発を行っている。具体的には、脊髄部分損傷や腕神経叢引き抜き損傷後疼痛患者のように四肢が残存している患者を対象に、視覚情報に加えて、神経障害による運動不全を呈する患肢を受動的に運動させることによって体性感覚情報も同時に入力するリハビリロボットスーツ (図 3) を共同開発中である¹⁰⁾。このスーツは健肢に装着したセンサーの情報 (例: 肘関節を屈曲) を検知し、患肢に装着したアクチュエーターの人工筋とワイヤーを作動し、健肢の運動と同様の運動を患肢に受動的に行わせる。このスーツを用いた患肢の運動訓練では、単に受動運動を行うだけではなく、患者が健側上肢を運動すると

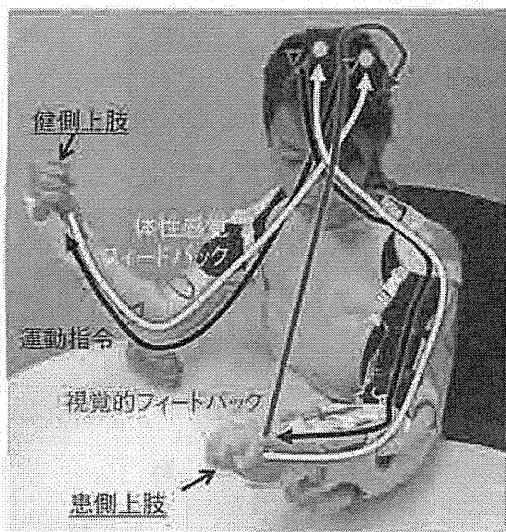


図3 視覚入力と体性感覚入力を用いた上肢リハビリテーション支援ロボットスーツ

右上肢（健肢）にセンサースーツを着用し、左上肢（患肢）に人工筋肉とワイヤーで構成されるアクチュエーターを装着する。右上肢を随意に運動すると、受動的に左上肢も右上肢と同様の運動を遂行する。両側一次運動野（MI）から両側上肢に対して同じ運動指令を出力（黒三角形と黒矢印）すると、右上肢の運動と受動的に左上肢も同様の運動を遂行する。この際、右上肢の体性感覚フィードバックだけでなく左上肢からも体性感覚フィードバックが得られると同時に視覚情報としてのフィードバック（灰色矢印）が得られる。このように左上肢（患肢）の運動出力に対応した感覚フィードバックが得られることが、神経障害性疼痛患肢の知覚-運動協応を再統合することによって大脳一次体性感覚野と一次運動野の体部位再現地図の機能再々構築を誘導し、神経障害性疼痛が寛解すると期待している（アクティブリンク社との共同開発）

患肢の運動が実行され、体性感覚情報だけでなく生理的な視覚情報によっても運動実行が脳へとフィードバックされる。運動企図から運動指令が形成され、その運動に応じた体性感覚情報の入力がある状態では、単に受動的に運動が行われた条件よりもより強いS1の活性化が起こり、さらには単なる受動運動では一次運動野（primary motor cortex：MI）の活性化はあまり観察されないが、能動運動時には運動しようとする身体部位に応じたMI体部位領域が強く活性化する。よって、われわれが共同開発中のロボットスーツを使用する際に、患者が健側肢と同様の運動を患肢でも実行しようとする意図することにより、鏡療法のように健側上肢を運動した際に患側上肢が同様の運動を行うことによって身体運動に関する視覚情報



図4 脊髄障害性疼痛患者用歩行補助・疼痛治療スーツ

脊髄障害に伴う両下肢不全麻痺に対して両股関節と膝関節の関節運動を補助する装着型スーツである。脊髄障害に伴う知覚-運動協応の破綻を、歩行訓練によって再統合することによって神経障害性疼痛の治療効果を期待するとともに、歩行補助による脊髄障害患者のADL改善効果も期待している（アクティブリンク社との共同開発）

+体性感覚情報が入力され、S1/MIの患肢体部位領域のより強力な活性化が起こることが期待でき、従来われわれが行っていた神経リハビリテーションよりもさらに強力に知覚-運動協応を再統合できるものと考えている。今後の臨床的有用性の確認に加え、脳機能画像研究による傍証を得たいと考えている。

さらにわれわれはこの上肢用スーツと同様にセンサースーツと人工筋スーツをもつ下肢用リハスーツを応用的に発展させ、両下肢に人工筋スーツを装着させ重心移動を検知することによって、人工筋を交互に収縮させることによる下肢歩行補助・疼痛治療スーツの開発を進めている（図4）。脊髄損傷後の両下肢麻痺および神経障害性疼痛患者に対しては、患者の上半身の鏡像に歩行している映像を投影して、患者自身が歩行しているような映像を観察させることによる疼痛治療が行われている。われわれが開発中の下肢歩行補助・疼痛治療スーツは、脊髄損傷後両下肢不全麻痺患者に対して実際に歩行を行わせることができるように機能開発を進めており、将来的にはより強力に疼痛治療が実践できるだけでなく、歩行障害の治療

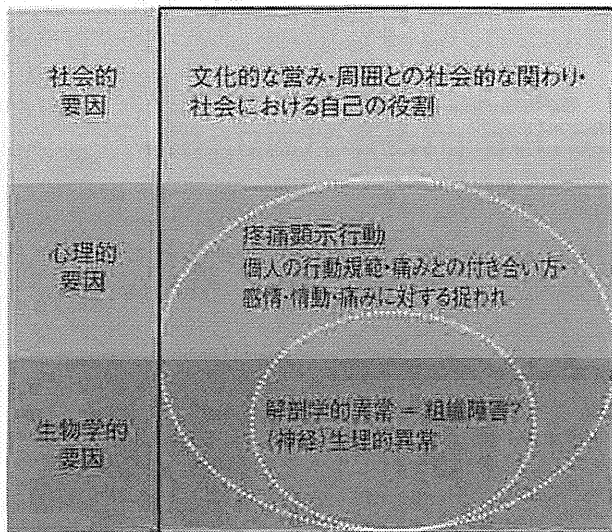


図 5 痛みの生物心理社会的モデル (文献10から改変して引用)

痛みを分析し理解するためには、生物学的要因/心理的要因/社会的要因の3要因を層別化して考える

としても有用であると期待している。

おわりに

ここまで主に生物学的な神経メカニズムを述べてきた。これらのメカニズム以外には、身体的な痛みの認知は心理因子や社会的因子によってさまざまに影響を受けるので、生物心理社会的モデルにもとづいて層別化される痛みの機序 (図 5) もあることを忘れてはならない¹⁰⁾。このモデルは“疾患は生物学的な因子 (例: 組織傷害) と共に必ず心理学のおよび社会的因子を含んでいる”ことを提唱する概念的モデルである。当然のことながら、心理的、社会的な要因の認知は脳で行われているが、それを担当する脳領域についてはまだ十分に明らかになっていない。しかし、痛みのメカニズムを理解するためには、“疾患は何らかの組織傷害 (だけ) に起因して発症する”とする生物医学還元モデル (論) では明らかに不十分であり、生物心理社会的モデルの導入が必要である。ただし、患者の訴える痛みが治療抵抗性の際にその説明として心理的要因や社会的要因を後付けして解釈するような姿勢がしばしば見受けられるが、これは誤りであり、明らかな組織の傷害の有無に関わらず、患者の痛みの訴えには常に生物心理社会的機序が含まれていることが理解されな

ればならない。

謝辞

宮内 哲先生 (独立行政法人情報通信研究機構未来 ICT 研究センター神戸研究所) のご指導に深謝します。東京大学病院においては脊髄損傷を集学的に診療することを目的に設立された脊髄損傷ボードにおいて緒方直史講師 (リハビリテーション部) と筑田博隆講師 (整形外科・脊髄外科) からのご指導に深謝します。

本論文は、NEDO (#08C46216d) と厚生労働省科学研究費補助金の一部からの助成を得て執筆した。

文献

- 1) Portenoy RK: Mechanisms of clinical pain: Observations and speculations. *Neurol Clin* 7: 205-230, 1989
- 2) Draganski B, et al: Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *NeuroImage* 31: 951-957, 2006
- 3) Lissek S, et al: Immobilization impairs tactile perception and shrinks somatosensory cortical maps. *Curr Biol* 19: 837-842, 2009
- 4) Mählhöfner C, et al: Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 63: 693-701, 2004
- 5) Mainero C, et al: Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol* 70: 838-845, 2011
- 6) Freund W, et al: The role of periaqueductal gray and cingulate cortex during suppression of pain in complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 27: 796-804, 2011
- 7) McCabe CS, et al: Simulating sensory-motor incongruence in healthy volunteers: Implications for a cortical model of pain. *Rheumatology* 44: 509-516, 2005
- 8) Sumitani M, et al: Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: A preliminary report. *Rheumatology (Oxford)* 47: 1038-1043, 2008
- 9) Sumitani M, et al: Phantom limb pain in the primary motor cortex: Topical review. *J Anesth* 24: 337-341, 2010
- 10) Waddell G, et al: Concepts of rehabilitation for the management of low back pain. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 19: 655-670, 2005
- 11) Elbert T, et al: Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 5: 2593-2597, 1994