

type 1 is clinically made by absence of documented nerve lesion. What is the underlying pathophysiological mechanism(s) of CRPS type 1? Some researchers have suggested that CRPS type 1 develops due to prolonged inflammation following a traumatic event and they propose that CRPS type 1 is a nociceptive/inflammatory form of pain. Clinically, understanding the pathophysiological mechanism(s) underlying pain is critical to selecting optimal treatment strategies, especially pharmacotherapy. In the present study, we aimed to elucidate whether the etiology of CRPS type 1 is nociceptive or neuropathic according to pain quality descriptors of the patients. We initially examined the discriminant validity of the classification by providing a list of distinct pain quality descriptors in the MPQ to dichotomize pain as nociceptive or neuropathic. Next, we classified pain descriptions given by patients with CRPS type 1 into nociceptive or neuropathic pain by using the MPQ.

Methods

Experiment 1

Subjects: Two hundred thirty-one patients, referred to Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital and the Center for Pain Management (Anesthesiology) at Osaka University Medical Hospital during the period from July 2003 to January 2008, participated in this study. The inclusion criteria were: (1) suspicion (by the referring physician) of neuropathic pain and nociceptive/inflammatory pain in the extremities; (2) mean pain intensity in the past month (recorded at inclusion) >1 on an eleven-point numerical rating scale (NRS) (0=no pain, 10=worst possible pain); (3) pain duration >3 months; and (4) age >18 years. The exclusion criteria were: (1) comorbid psychiatric disorders like as schizophrenia, major depression, character disorders or other psychotic conditions according to the ICD-10 criteria and (2) inability to answer pencil-and-paper questionnaires by themselves. The enrolled patients were then divided into two groups: neuropathic pain (NeP, n=165) and nociceptive pain (NocP, n=66). The latter includes inflammatory pain as assessed by experienced pain physicians on the basis of history, local pain distribution and clinical examinations in addition to certain imaging studies. Criteria for NeP group assignment were based on those for diagnosis as redefined by the IASP Neuropathic Pain Special-Interest-Group, by experienced pain physicians: pain distribution neuroanatomically plausible, history suggesting relevant nerve lesion, negative (e.g., hypoesthesia) or positive (e.g., hyperalgesia) sensory signs confined to innervation territory of the lesioned nervous structure, and diagnostic imaging or electrophysiological tests confirming the nerve lesion [8]. CRPS type 2 patients were categorized into the NeP group. By contrast, CRPS type 1 patients were included in neither NeP nor NocP in Experiment 1. The NocP group included patients with orthopedic joint degenerative diseases or post-traumatic chronic pain syndromes involving the extremities who did not meet the criteria for CRPS type 1 in the Japanese population [9]. Patients were enrolled after providing informed consent. The study was approved by the Local Ethics Committees and adhered to the Helsinki Declaration. Demographic data were shown in Table 1.

Discriminant function analysis of pain descriptions: The MPQ, Hospital Anxiety and Depression (HAD) rating scale and the Pain Disability Assessment Scale (PDAS) were all carried out when the participants were referred to our hospital for the first time, and the data were collected. From a list of pain descriptors (78 words) in the MPQ Japanese version, the patients were asked to choose one or no descriptor, which best described their pain, from the aforementioned 20 sub-groups in a pencil-and-paper manner by themselves [10].

	NocP	NeP
N	66	165
Age (years)	47.4 ± 18.3	62.8 ± 14.3
Gender (female)	41	76
Pain duration (month)	21.3 ± 53.8	31.8 ± 45.2
NRS (pain intensity)	5.5 ± 2.5	6.6 ± 2.4
MPQ total score	22.1 ± 16.7	20.4 ± 15.6
HAD score Anxiety	8.8 ± 4.5	8.9 ± 4.9
HAD score Depression	8.9 ± 5.1	9.2 ± 5.2
PDAS score	26.7 ± 13.5	29.3 ± 16.5

Table 1: Demographic data of 231 participants.

Numerical values indicate means ± SD. Statistical analyses were performed using the Mann-Whitney test. NocP indicates nociceptive pain; NeP indicates neuropathic pain; NRS indicates numerical rating scale of pain intensity.

	CRPS type 1	NocP subgroup	NeP subgroup	Pvalue
N	36	17	19	-
Age (years)	48.1 ± 16.9	51.9 ± 15.2	44.7 ± 18.0	0.21
Gender (female)	22	9	13	<0.01
Pain duration (month)	441.0 ± 234.0	378.9 ± 248.3	496.6 ± 211.4	0.72
NRS (pain intensity)	6.4 ± 1.8	6.2 ± 1.6	6.5 ± 2.8	0.64
MPQ total score	21.5 ± 14.2	22.9 ± 14.8	20.2 ± 13.9	0.58
HAD score Anxiety	8.6 ± 4.1	8.0 ± 4.2	9.2 ± 4.2	0.43
HAD score Depression	9.6 ± 5.8	11.3 ± 7.0	8.2 ± 4.2	0.15
PDAS score	26.0 ± 14.3	27.9 ± 15.1	24.4 ± 13.9	0.50

Table 2: Demographic data of 36 CRPS type 1 patients, 19 neuropathic pain and 17 nociceptive pain subgroups.

CRPS type 1 patients were divided into neuropathic pain and nociceptive pain subgroups on the basis of the discriminant function which is obtained in Experiment 1. Numerical values indicate means ± SD. Statistical analyses were performed using the Mann-Whitney test. NocP indicates nociceptive pain; NeP indicates neuropathic pain; NRS indicates numerical rating scale of pain intensity.

The discriminant function analysis is similar to a regression analysis. The discriminant function analysis builds a predictive model for group membership, and the model is composed of a discriminant function based on linear combinations of predictor variables. The discriminant function analysis assesses how well the independent variables separate the groups: the analysis defines a coefficient of each independent variable. A discriminant score can be calculated based on the weighted combination of the independent variables. In the present study, we used the discriminant function analysis to define a coefficient of each descriptor in the MPQ and maximize the difference between the discriminant scores in NocP and NeP groups. The resultant discriminant function was applied to NocP and NeP groups and then we evaluate the probability for whole of the participants and respective groups. By applying this function to each patient's MPQ responses, we were able to classify the responses as NeP, if the numerical value of the discriminant function was >1, or NocP if it was <1. The chi-square test was used to validate the robustness of the discriminant function. Significance was accepted at the 5% level. Each analysis was performed using Dr. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, USA).

Experiment 2

Subjects: The study was also approved by the Local Ethics Committees and adhered to the Helsinki Declaration.

Thirty-six CRPS type 1 patients (age, 48.1 ± 16.9 years; pain duration, 21.4 ± 20.7 months; female, 21; affected limb, upper 11, lower 14, both 2; affected side, left 20, right 13, both 3; NRS, 6.4 ± 1.8; HAD

anxiety 8.6 ± 4.2 , depression 9.6 ± 5.8 ; PDAS 26.0 ± 14.3), referred to the two hospitals during the period from July 2003 to January 2008, were eligible for participation in this study (Table 2). All met the Japanese diagnostic criteria for CRPS, but did not have any apparent nerve injuries which are evaluated by experienced pain physicians. The patients answered the same set of pencil-and-paper questionnaires (the MPQ and so on) by themselves. The patients were enrolled after providing informed consent.

Discrimination of descriptions of CRPS type 1, by applying the discriminant function between neuropathic pain and nociceptive pain: On the basis of the discriminant function developed in Experiment 1, CRPS type 1 patients' responses to the MPQ were classified as NeP or NocP. Then, we compared demographic data of the NeP and NocP subgroups in CRPS type 1 patients by using the Mann-Whitney test and the chi-square test.

Results

Experiment 1

Coefficients for pain descriptors in the MPQ and discriminant probability

The distribution of pain descriptors chosen from the list of the MPQ and coefficients for each pain descriptor to classify pain as NocP or NeP dichotomously are shown in Table 3. We set the coefficients

Group	Sub-group	Descriptor	Coefficients
1 sensory	1 temporal	flickering	1.12
		quivering	0.18
		pulsing	-0.20
		throbbing	1.20
		beating	0.44
		pounding	-1.32
	2 spatial	jumping	0.70
		flashing	0.41
		shooting	0.51
		pricking	0.00
		boring	1.62
		drilling	-0.37
	3 punctate pressure	stabbing	1.30
		lancinating	0.23
		sharp	-0.47
	4 inciseve pressure	cutting	1.28
		lacerating	-0.41
		pinching	-1.44
		pressing	-0.34
	5 constructive pressure	gnawing	3.62
		cramping	-0.30
		crushing	0.17
		tugging	0.83
	6 traction pressure	pulling	1.24
		wrenching	-0.56
	7 thermal	hot	0.13
		burning	0.27
		scalding	0.00
		searing	2.94
	8 brightness	tingling	-1.10
		itchy	-0.79
		smarting	3.41
stinging		-0.55	

9 dullness	dull	0.34	
	sore	1.30	
	hurting	-0.77	
	aching	1.05	
	heavy	0.95	
	tender	-0.34	
	taut	0.68	
	rasping	1.13	
	splitting	-0.62	
	tiring	-0.94	
10 sensory miscellaneous 1	exhausting	0.37	
	sickening	-0.84	
11 tension	suffocating	-0.76	
	fearful	-0.63	
12 Autonomic	frightful	3.14	
	terrifying	0.16	
2 effective	punishing	-0.27	
	grueling	-0.29	
14 punishment	cruel	-1.64	
	vicious	1.30	
	killing	0.88	
15 affective miscellaneous	wretched	0.41	
	blinding	0.16	
	annoying	0.00	
3 evaluative	troublesome	-1.57	
	16 evaluative	miserable	0.07
	intense	-1.07	
	unbearable	-1.83	
	spreading	0.19	
17 sensory miscellaneous 2	radiating	0.93	
	penetrating	-1.07	
	piercing	-0.50	
4 sensory miscellaneous 2	tight	0.86	
	numb	-0.14	
	18 sensory miscellaneous 2	drawing	-1.17
5 affective miscellaneous	squeezing	-1.1	
	tearing	0.00	
	cool	0.35	
	19 sensory	cold	0.25
	freezing	0	
20 affective-evaluative miscellaneous	ragging	-0.24	
	nauseating	0.94	
	agonizing	0.05	
	dreadful	1.35	
Constant term	torturing	0.07	
		-0.49	

Table 3: Coefficients for 58 pain descriptors in the MPQ and a constant term in the discriminant function between neuropathic pain and nociceptive pain.

for each word and the constant term, to discriminate the two groups most efficiently, by using the discriminant function analysis. Among 78 pain descriptors, "annoying" and "tearing" were discarded: their coefficient was set as 0. On the other hand, "gnawing", "smarting" and "frightful" were characterized as neuropathic descriptions because their coefficients were more than 3. "Cruel" and "troublesome" were characterized as nociceptive/inflammatory descriptions but their contribution to categorize patients' pain response to the MPQ into NocP was relatively small because their absolute value of coefficient is around 1.6 at most.

The probability of this discriminant function was 81.0%

(Wilks's lambda, 0.64; chi-square test, $p=0.24$). The probabilities of the function for NocP and NeP were 80.3% and 81.2%, respectively.

Experiment 2

CRPS type 1 patient's complaints of their pain characteristics

Applying the discriminant function developed in Experiment 1, 19 CRPS type 1 patients' descriptions based on the MPQ were classified into NocP (47.2%) and 17 were classified into NeP (52.8%). Demographic data of NocP and NeP subgroups of CRPS type 1 patients were almost similar, except for gender (Table 2).

Discussion

Pathophysiological mechanisms underlying CRPS type 1 are as yet poorly understood. Some researchers have suggested that CRPS type 1 is nociceptive and inflammatory pain, based on the following concepts and observations: the axonal reflex and retrograde secretion of neurotransmitters from peripheral nerve endings into peripheral tissues can induce dilation and hyper permeability of small vessels, resulting in skin erythema, edema and temperature elevation, and peripheral nerve sensitization results in allodynia, hyperalgesia and severe pain inappropriate to the initiating event [11]. Furthermore, pro-inflammatory cytokines, mainly Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-alpha) and Interleukin-6 (IL-6), are reportedly elevated in CRPS-affected limbs but not in CRPS-unaffected limbs [12]. On the other hand, other researchers have suggested that CRPS type 1 is neuropathic pain based on direct evidence of nerve injury. Oaklander et al. demonstrated loss of axons in the CRPS-affected limb by means of skin biopsy, indicating hypoesthesia of CRPS-affected limbs; and Blaes et al. reported autoantibodies to the surface of peripheral autonomic neurons in sera from CRPS type 1 patients, which produced sympathetic dysfunction in CRPS-affected limbs [13,14]. Thus, the controversy as to whether CRPS type 1 is primarily neuropathic or nociceptive has raged for more than two decades. Clinically, understanding the underlying pathophysiological mechanism(s) of pain is critical to selecting appropriate treatment strategies, especially pharmacotherapy. However, in human pain patients, it is very difficult and often impossible to define the mechanism(s). Instead, we usually infer the mechanism(s) from characteristic pain descriptions, in combination with physical and imaging examinations. One of the most exciting features of the MPQ is its potential value as an aid in the differential diagnosis of various pain syndromes [1]. To support this critical understanding in clinical settings, we developed a discriminant function based on MPQ descriptions and found that moderate probability could be demonstrated. In the present study, by applying the discriminant function to pain descriptions of CRPS type 1, we classified about a half of our CRPS type 1 patients as NocP and the other half as NeP. Therefore, our findings suggest that the underlying pathophysiological mechanism(s) of CRPS type 1 is in a gray zone between NeP and NocP. Recently, the mixed pain condition has been proposed to be the pathophysiological mechanism underlying chronic pain in clinical settings. With a prolonged nociceptive and inflammatory state, for example, neuronal hyper-excitability can occur in the spinal dorsal horn. Neuronal hyper-excitability is also observed with NeP. Furthermore, the actions of inflammatory mediators originating from peripheral tissue and proliferation of lymphocytes in peripheral nerves can induce neuronal inflammation and inflammatory-neuropathic pain [15]. Supporting evidence comes from Freynhagen et al. study showing that chronic low back pain, which has been considered to be due to mechanical and inflammatory nociception, includes a neuropathic component as revealed by using a

neuropathic pain screening tool [16]. Thus, based on such observations, the participation of nociceptive as well as neuropathic mechanisms has been confirmed in chronic pain states, and is thus proposed to be a mixed pain condition [17]. In the present study, the discriminant function apparently showed moderately-high probability (more than 80%). However, the function was not sufficiently robust nor was the results statistically significant. This might be due to ambiguity caused by NeP and NocP group participants in Experiment 1 having both neuropathic and nociceptive components, namely mixed pain. Considering that a cohort of CRPS type 1 patients would have both neuropathic and nociceptive mechanisms and CRPS type 1 might well be a mixed pain disorder, it would be not be surprising for CRPS type 1 to be dichotomously classifiable as neither NeP nor NocP based on such an ambiguous function. Our findings would be helpful to select optimal treatment strategies for CRPS type 1.

Acknowledgment

We appreciate Prof. Takashi Mashimo for his generous cooperation in conducting and discussing this study. M. Sumitani and M. Nakamura have received funding from a Grant-in-Aid for Research on Evaluation and Multidisciplinary Research Project for Measures to Help the Handicapped (Survey study of chronic musculoskeletal pain). The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Melzack R, Katz J (2008) Pain assessment in adult patients. *Textbook of Pain*, (5th edn), Churchill livingstone, Edinburgh.
2. Seymour RA, Charlton JE, Phillips ME (1993) Evaluation of Dental Pain Using Visual Analogue Scales and the McGill Pain Questionnaire. *J Oral Maxillofac Surg* 41: 643-648.
3. Masson EA, Hunt L, Gem JM, Boulton AJ (1989) A novel approach to the diagnosis and assessment of symptomatic diabetic neuropathy. *Pain* 38: 25-28.
4. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW (2004) Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 110: 461-469.
5. Wilkie DJ, Huang HY, Reilly N, Cain KC (2001) Nociceptive and Neuropathic Pain in Patients With Lung Cancer: A Comparison of Pain Quality Descriptors. *J Pain Symptom Manag* 22: 899-910.
6. Bennet MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, et al. (2007) Using screen tools to identify neuropathic pain. *Pain* 127: 199-203.
7. Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, Shibata M, Maeda L, et al. (2008) Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. *Rheumatology* 47: 1038-1043.
8. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, et al. (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70: 1630-1635.
9. Sumitani M, Shibata M, Sakaue G, Mashimo T (2010) Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. *Pain* 150: 243-249.
10. Hasegawa M, Mishima M, Matsumoto I, Sasaki T, Kimura T, et al. (2001) Confirming the theoretical structure of the Japanese version of the McGill Pain Questionnaire in chronic pain. *Pain* 2: 52-59.
11. Janig W, Baron R (2003) Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurology* 2: 687-697.
12. Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruijn MT, Groeneweg JG, Klein J, et al. (2002) Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm* 11: 47-51.
13. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, et al. (2006) Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-1 (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 120: 235-243.
14. Blaes F, Tschernatsch M, Braeu ME, Matz O, Schmitz K, et al. (2007) Autoimmunity in complex regional pain syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1107: 168-173.
15. Said G (2007) Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Neuro* 3: 331-340.
16. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR (2006) painDETECT: a new

screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 22: 1911-1920.

17. Baron R, Binder A (2004) How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. Orthopade 33: 568-575.

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

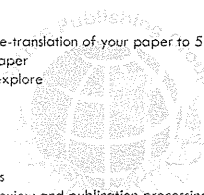
Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 250 Open Access Journals
- 20,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.omicsonline.org/submission>



Citation: Sumitani M, Kogure T, Nakamura M, Shibata M, Arito Y, et al. (2013) Classification of the Pain Nature of CRPS Type 1, Based on Patient complaints, into Neuropathic Pain and Nociceptive/Inflammatory Pain, Using the McGill Pain Questionnaire. J Anesth Clin Res 4: 346. doi:10.4172/2155-6148.1000346

慢性腰痛の成因而としての 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 整形外科学教室

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而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

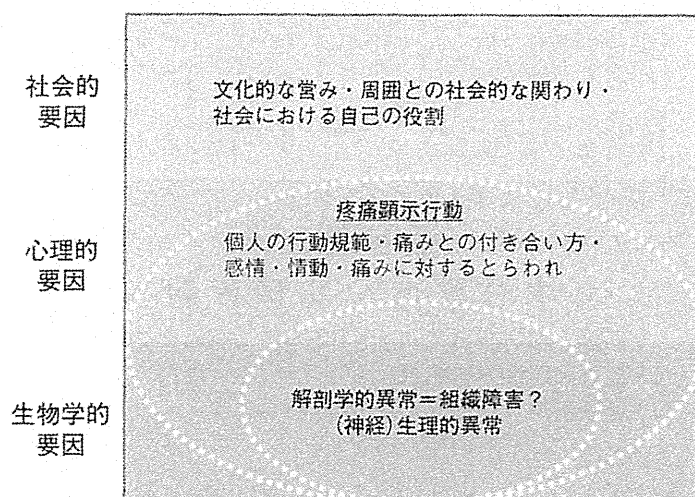


図1 痛みの生物心理社会的モデル（文献2より引用改変）
痛みを分析し理解するためには、生物学的要因/心理的要因/
社会的要因の3要因を層別化して評価することが重要である

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

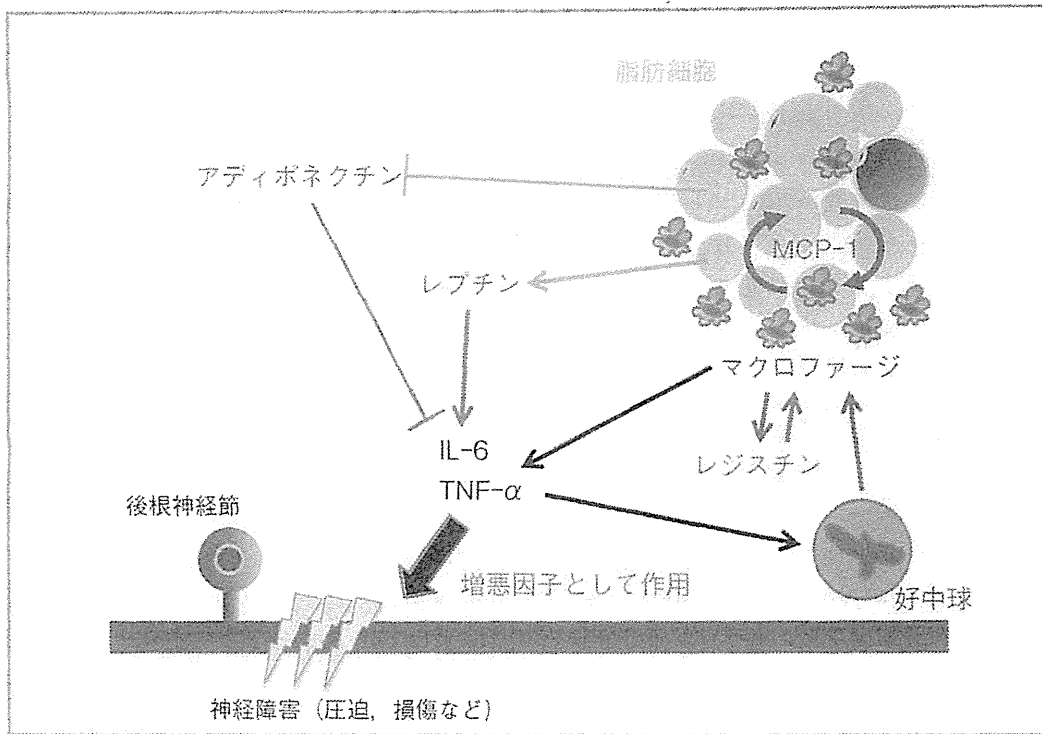


図2 脂肪細胞の肥大に伴うアディポカインと炎症性サイトカインの相互作用による神経障害機構の模式図

←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⁷⁾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歐化(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

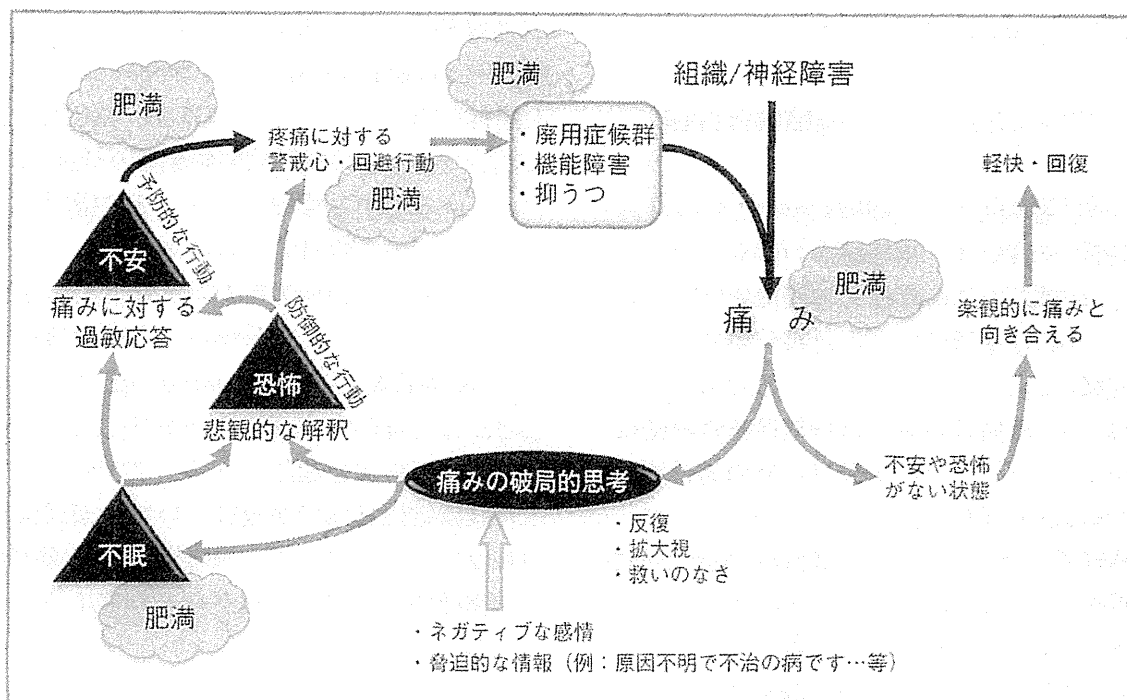


図3 痛みの悪循環モデル (文献 29 より引用改変)

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