

- 18 : 275-281.
- 6) Yeo SN, Tay KH: Pain prevalence in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2009 ; 38 : 937-942.
- 7) 服部政治, 竹島直純, 木村信康ほか: 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査. *ペインクリニック* 2004 ; 25 : 1541-1551.
- 8) Nakamura M, Nishiwaki Y, Ushida T, et al : Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. *J Orthop Sci* 2011 ; 16 : 434-432.

Epidemiology of Musculo-skeletal Chronic Pain in Japan

Masaya Nakamura and Yoshiaki Toyama*

*Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Keio University

Epidemiologic study was performed to determine the prevalence as well as the actual status of chronic musculoskeletal pain in Japan and to gather the data necessary for formulating control measures from the perspectives of clinical medicine, public health, and administrative policy. The prevalence of chronic musculoskeletal pain was 15.4%. Pain occurred most frequently in the low back, neck, shoulder, and knee. Among symptomatic subjects, 42% sought treatment, by visiting a medical institution (19%), taking folk remedies (20%), or both (3%). Treatment was generally prolonged, with 70% of those treated reporting treatment durations of more than a year. Although 69% reported that their symptoms had improved, 30% reported unchanged or aggravated symptoms and dissatisfaction with treatment. Chronic musculoskeletal pain does not necessarily improve even with prolonged treatment. It adversely affects daily life as well as physical and mental health. Since those suffering pain often increasingly need assistance in daily activities, people around them are also impacted. The therapeutic system and treatment procedures for chronic musculoskeletal pain merit a prompt review.

《腰痛治療最前線》

2 慢性腰痛に対する薬物療法はどのように行うか

住谷昌彦^{*,**}
すみ たに まさ ひこ

松林嘉孝^{***}
まつ ばやし よし たか

筑田博隆^{***}
ちく た ひろ たか

竹下克志^{***}
たけ した かつ し

山田芳嗣^{*}
やま た よし つぐ

ポイント

- わが国には慢性運動器疼痛患者が人口あたり 15.4%いる。
- 慢性運動器疼痛患者の 60%以上が腰背部痛を訴えている。
- 慢性腰痛の約 30%が、神経障害性疼痛を病態に持つ。
- 神経障害性疼痛の第 1 選択薬はプレガバリンと三環系抗うつ薬である。
- 慢性腰痛症では QOL の改善を意識した治療が重要である。



キーワード

侵害受容性疼痛, 神経障害性疼痛, 薬物療法, 痛みの悪循環

* 東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター ** 東京大学医学部附属病院 医療機器管理部
*** 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科

慢性的に運動器の痛みを抱える患者は人口の 15.4%にもおよび、そのうちの 60%以上が腰背部の痛みを挙げておりもっとも多い¹⁾。これまで慢性腰痛の病態は、骨関節の変性などによる機械的刺激や炎症による侵害受容性疼痛が考えられていたが、痛みの性質から病態を推察する質問表 PainDETECT^{2,3)}を用いて評価すると、慢性腰痛患者の約 30%が神経障害性疼痛の病態を持ち、腰痛が重症なほど神経障害性疼痛となることが示されている⁴⁾。また、わが国の脊椎脊髄病学会主導研究でも脊椎関連の疼痛の 80%以上が神経障害性疼痛の要素を含むことが示されている。神経障害性疼痛は、侵害受容性/炎症性疼痛に対して用いられる消炎鎮痛薬（ステロイドや NSAIDs）が基本的に無効であることが多く、神経障害性疼痛に特化した鎮痛薬を選択しなければならない。この薬剤の選択については、国際疼痛学会をはじめとして欧米諸国では神経障害性疼痛の薬物療法

治療指針や推奨が提案されている。わが国では 2011 年に日本ペインクリニック学会から EBM 情報にわが国の臨床環境を加味した神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン（図 1）が発行されており、その内容について概説する⁵⁾。

● 神経障害性疼痛の薬物療法

神経障害性疼痛に対する第 1 選択薬として、三環系抗うつ薬と Ca チャネル $\alpha 2\delta$ リガンドであるプレガバリンとガバペンチンが推奨されている。これらの薬剤は複数の神経障害性疼痛疾患に対する鎮痛効果が無作為化プラセボ対照試験（RCT）で示されており、有効性が実際に示されていない神経障害性疼痛疾患に対しても有効性が期待できることから第 1 選択薬として推奨されている。また、重篤な副作用や長期連用に伴う副作用が少なく忍容性が高いことも特徴である。RCT のほと

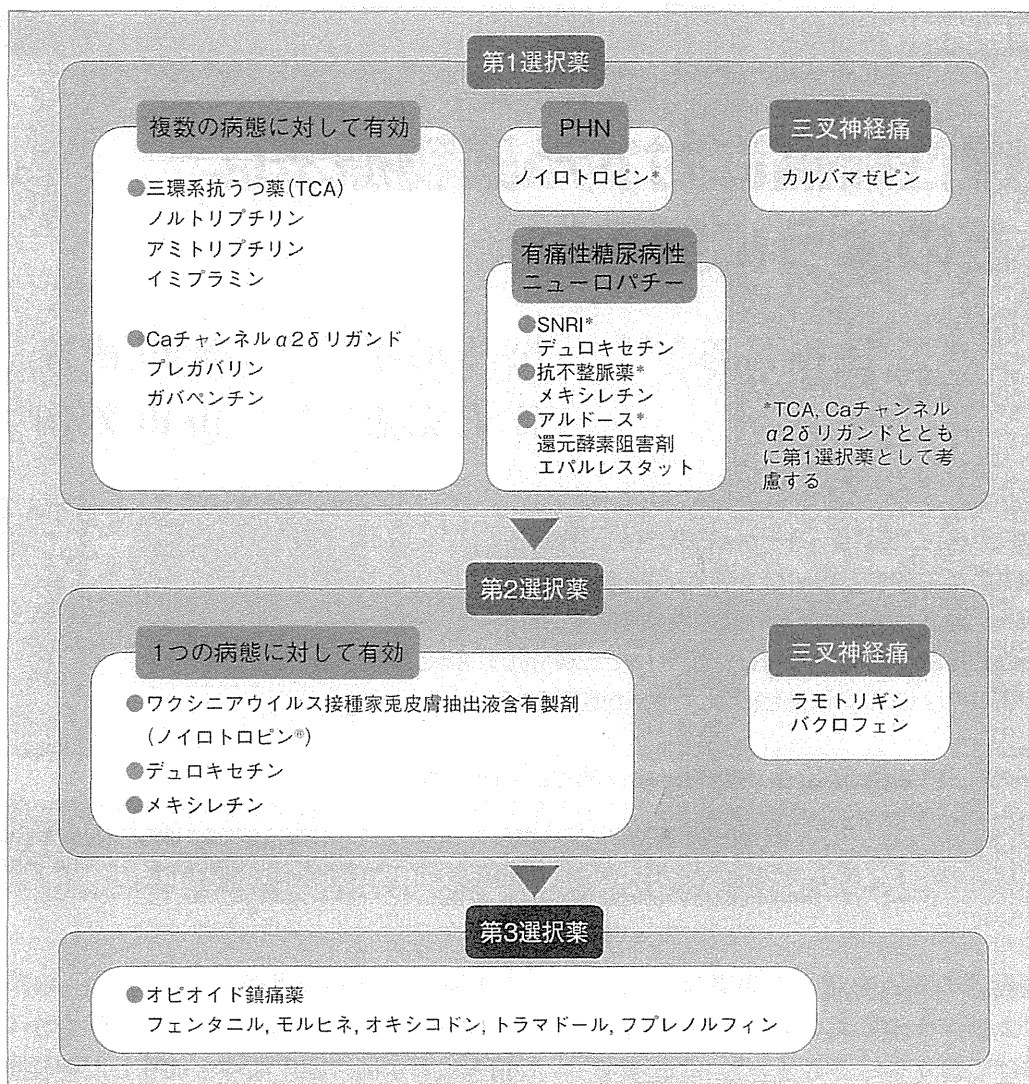


図1 神経障害性疼痛薬物療法の推奨アルゴリズム

末梢性神経障害性疼痛全般に対する薬物療法の第1選択薬から第3選択薬までを示す。帯状疱疹後神経痛(PHN)と糖尿病性ニューロパチーでは、選択順位や薬剤が異なる。三叉神経痛だけは他の神経障害性疼痛疾患とはまったく異なる薬物療法が推奨される。

(日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ編：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン。真興交易医書出版部，東京，pp 1-102，2011⁵⁾より引用して改変)

んどは帯状疱疹後神経痛(PHN)と糖尿病性ニューロパチーを対象に実施されているが、プレガバリンは最近、脊髄損傷後疼痛に対して国際共同試験で有用性が示され⁶⁾、保険適応病名が「神経障害性疼痛」となり末梢性/中枢性の区別なく処方できるようになった。三環系抗うつ薬は末梢性神経障害性疼痛疾患と中枢性神経障害性疼痛疾患とで至適用量がほぼ同用量(60~80 mg/日)であるが、プレガバリンは末梢性神経障害性疼痛

に対しては平均357 mg/日であったのに対して中枢性神経障害性疼痛には平均410 mg/日と異なっていることは臨床上重要で、病態に応じた至適用量まで漸増することが必要である。

第2選択薬には、1種類の神経障害性疼痛疾患に鎮痛効果が示された薬剤が挙げられている。糖尿病性ニューロパチーに対して有効性が認められる選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデュロキセチン、PHNに対して有効

表 薬物療法の不適切使用のチェックリスト

1. Over-sedation を目的としている
2. 情動面の落ち着きがなくなっている
3. 酩酊しているように見える
4. 不潔感が増し、健康状態が悪化してきている
5. 交通事故その他の事故に関わっている
6. 薬物の効果を十分に確認する前から薬物の変更を要求する
7. 医療者の許可なく薬物の使用量を増やす
8. 薬物あるいは処方箋を紛失した、盗まれたと訴える
9. 他の医療機関で処方箋、薬物をもらおうとする
10. 投与経路を勝手に変更する
11. 心理的ストレスに対する治療として、鎮痛薬を使用する
12. 特定の薬物の名前を挙げて、その処方を要求する
13. 違法薬物を使用できる環境にある
14. アルコールや違法薬物の乱用がある
15. 薬物を貯め込んでいる
16. 逮捕歴がある
17. 虐待を受けたことがある

(Passik SD, et al. : Clin Ther 26 : 552-561, 2004⁷⁾より引用して改変)

性が認められるノイロトロピン[®]、糖尿病性ニューロパチーに対して有効性が認められるメキシレチンが挙げられている。腰痛症に対してはノイロトロピン[®]はすでに保険適応を持ち、その有用性が示されている。デュロキセチンも腰痛症に対して有効性が示されており、抗うつ作用と併せた鎮痛効果が期待される。メキシレチンは第2選択薬として挙げられているが腰痛症に対して用いるエビデンスはない。

第3選択薬にはオピオイド鎮痛薬が挙げられている。オピオイド鎮痛薬にはわが国では、非がん性慢性疼痛に対して適応を持つ薬剤としてトラマドール（単剤あるいはアセトアミノフェンの合剤）とフェンタニル貼付剤、ブプレノルフィン貼付剤がある。また、わが国ではがん性疼痛に対してのみ適応を持つオキシコドン、ほかがある。これらオピオイド鎮痛薬のうち神経障害性疼痛に対してもっとも豊富なエビデンスを持つ薬剤はトラマドール、オキシコドン、モルヒネである。オピオイド鎮痛薬には吐き気、便秘、眠気などの使用開始初期から現れる副作用に加えて、長期的には依存性の発現の懸念がある。このことから、オピオイド鎮痛薬は複数の神経障害性疼痛疾患に対する鎮痛効果が示されているが、第1選択薬として

は推奨されていない。また、オピオイド鎮痛薬は腰痛症に対しても豊富なエビデンスを示しているが、いずれも比較的短期間の観察期間であり、中長期的な副作用（依存性）まで評価できていないことが理解されなければならない。このことを鑑みて日本ペインクリニック学会は神経障害性疼痛薬物療法治療指針に続いて、非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬使用治療指針を発行し、オピオイド鎮痛薬の適切な使用を推奨している。具体的には、がん性疼痛に対する用法用量と異なり、オピオイド鎮痛薬は他の鎮痛薬が無効な場合に限って適応を検討し、その用量の上限を経口モルヒネ換算 120 mg/日に設定し、疼痛増強時の頓用は原則として推奨されない。オピオイド鎮痛薬に対する依存性の発現は、高用量のオピオイド鎮痛薬、頓用によるオピオイド鎮痛薬の血中濃度の乱高下、非器質的疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用、精神疾患（うつ病など）の合併などが危険因子として考えられており、患者を中長期的副作用（依存性）から保護するためにはオピオイド鎮痛薬の使用上の注意点が厳守されなければならない。また、うつ病患者の約 60%は腰痛を訴え、腰痛患者の 30%前後が抑うつ症状を示すので、オピオイド鎮痛薬の適応を検討する場合には精神

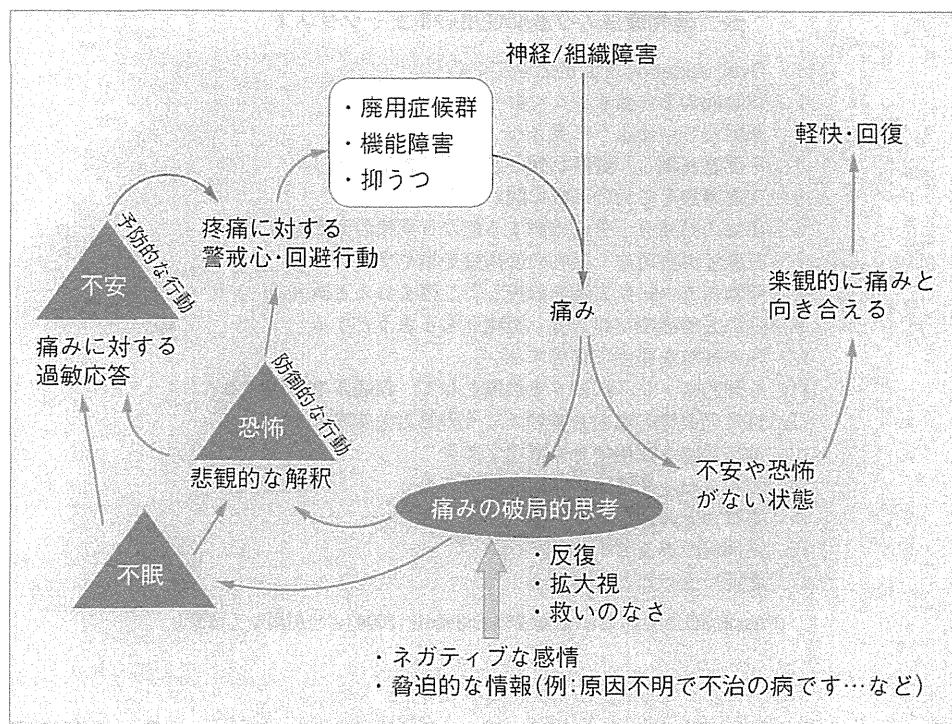


図 2 慢性疼痛患者の「痛みの悪循環」モデル

疼痛の認知は、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。

(Leeuw M, et al. : J Behav Med 30 : 77-94, 2007⁹⁾より引用して改変)

面の評価も必ず実施しなければならない。表⁷⁾はアメリカで開発されたオピオイド鎮痛薬の不適切使用を抽出するチェックリストである。このチェックリストに該当する項目が1つでもあれば、オピオイド鎮痛薬の適応は複数の専門医で十分に検討することが推奨される。オピオイド鎮痛薬の不適切使用が疑われる患者に対してはオピオイド鎮痛薬を処方しないことが、患者をオピオイド鎮痛薬の副作用（依存）から守るための最善の防御策であり、患者に処方求められても患者保護を目的に医師がオピオイド鎮痛薬を処方しないことは医師の義務であるとともに権利である。

●神経障害性疼痛に対する選択的Cox-2阻害薬の可能性

慢性腰痛症の病態として神経障害性疼痛とその薬物療法について概説してきた。しかし、慢性腰痛症の病態には炎症による侵害受容性疼痛も含ま

れていると考えることが一般的である。したがって、消炎鎮痛薬も一定の役割を果たすと期待できる。この場合、消炎鎮痛薬の使用期間は数ヵ月に及ぶことも珍しくなく、副作用を可能な限り低減するためにはステロイドと非選択的NSAIDsは極力避けるべきである。したがって、その選択肢としては選択的Cox-2阻害薬が推奨される。選択的Cox-2阻害薬のなかでもエトドラクはTRPA1受容体を介して神経障害性疼痛に対しても鎮痛効果を発揮することが基礎研究で明らかにされており、幅広い病態に対する鎮痛効果が期待される。また、セレコキシブは単独では神経障害性疼痛に対して無効であったがプレガバリンとの併用によって非常に高い鎮痛効果を示している⁸⁾。また、慢性腰痛症に対してアセトアミノフェンは推奨度が比較的高い薬剤の1つである。しかし、アセトアミノフェンは抗炎症作用を持たず、また消化管粘膜障害や腎障害を看過できるわけではなく⁶⁾、市販の感冒薬を患者が自己判断で服薬する

と容易に肝毒性用量（4g/日）を上回ることもあり十分な注意が必要である。

●慢性運動器疼痛の治療目標の理解

腰痛症を含む多くの慢性疼痛患者が睡眠障害や日中の眠気、意欲の低下、抑うつ傾向、不安、食欲不振などの痛み以外の症状を合併している。QOLの低下因子として疼痛はもっとも重要な陰性要因であるが、われわれはこれまでの慢性疼痛患者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 model⁹⁾に不眠の要素を加え、慢性疼痛の認知をネガティブに修飾する要因がグループ状に悪影響を与え合う「痛みの悪循環」を提案し（図2）、慢性疼痛患者のQOL低下の説明モデルとしている。痛みを伴うイベントに続く、痛みの破局的思考は、①反復（何度も痛みを覚えてしまう）、②拡大視（痛みを必要以上に強い存在と感じる）、③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、痛みの破局的思考は疼痛疾患が遷延化する危険因子に挙げられ、腰痛患者では痛みの破局的思考の傾向が高い¹⁰⁾。痛みの破局的思考は痛みへの過剰なとらわれ（suffering）とい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、廃用症候群やADL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。したがって、疼痛疾患の治療においては、痛みだけでなくその併存症状も治療対象としての疾患であると認識しなければ治療は成功しない。さらに、痛みの軽減だけを治療目標に設定するだけではなく、ADLおよびQOLの改善を目標としなければならない。慢性腰痛症の治療では過度の安静は相対的禁忌とされており、この観点から「痛みの悪循環」を意識して診療し、痛みだけで

なく不安や抑うつも治療対象と認識し総合的にQOLを改善することがきわめて重要である。

謝 辞

本稿の執筆にあたって厚生労働省科学研究費補助金の一部助成を得た。

文 献

- 1) Nakamura M, Nishiwaki Y, Ushida T, et al. : Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. *J Orthop Sci* 16 : 424-432, 2011
- 2) Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. : PainDETECT : a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 22 : 1911-1920, 2006
- 3) Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, et al. : Validity and Reliability of the Japanese Version of the painDETECT Questionnaire : A multicenter observational study. *Plos One* 2013 *accepted*
- 4) Schmidt CO, Schweikert B, Wenig 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) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ編 : 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 真興交易医書出版部, 東京, pp 1-102, 2011
- 6) Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. : OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III. *Osteoarthritis Cartilage* 18 : 476-499, 2010
- 7) Passik SD, Kirsh KL, Whitcomb L, et al. : A new tool to assess and document pain outcomes in chronic pain patients receiving opioid therapy. *Clin Ther* 26 : 552-561, 2004
- 8) Romano CL, Romano D, Bonora C, et al. : Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low back pain. *J Orthopaed Traumatol* 10 : 185-191, 2009
- 9) 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
- 10) 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

1月25日 259回研修会 ANAクラウンプラザホテル

ロコモティブシンドローム対策としての慢性疼痛治療

東京大学医学部附属病院医療機器管理部／麻酔科・痛みセンター
講師 住谷昌彦

医療の進歩に伴い寿命が延長し、本邦では急速な超高齢社会に突入し筋骨格系の加齢性変化への対策は喫緊の課題である。本邦の慢性疼痛患者は腰部、頸部、肩関節、膝関節など運動器に疼痛を訴える場合が最も多く、6ヶ月以上持続する中等度以上の重症度の慢性疼痛患者が人口あたり15.4%を占め、これらの患者では身体的健康度が非疼痛患者よりも低だけでなく、精神的健康度も著しく低い。

ヨーロッパを中心に使用されているQOLの評価尺度EQ-5Dは、0を死亡した状態、1を健康な状態として様々な疾患のQOLを0~1の間で一律に評価する尺度であるが、慢性疼痛患者のQOLをEQ-5Dで評価すると約0.7であることが最近報告され、慢性疼痛がQOLを大きく損なうことが理解できる。したがって、(超)高齢化社会では単純に寿命を延ばすだけでなく、健康寿命を延長させることが必要不可欠であるが、運動器関節症は健康寿命の阻害因子の一つとしてあげられており、その治療が重要である。



図1

痛みについてのモントリオール宣言

痛みはQOLの甚大な阻害因子であり、適切な治療は疼痛患者のQOLは大きく改善する。しかし、痛みに対する政策が制定されていないことや医療者が痛みについての知識と技能を持たず、十分な疼痛治療が行われていない国際的な現状を憂い、国際疼痛学会が2010年の学術集会の際に第1回Pain Summitを併催し、モントリオール宣言(図1)を採択した。モントリオール宣言「疼痛治療を受けることは、基本的人権である(Access to pain management is a fundamental human right)」は単純に痛みを寛解させることだけを謳っている訳ではなく、疼痛治療は痛みの寛解に加えて機能的な

ADLと豊かなQOLの再獲得・維持が治療目標に挙げられ、これは非がん性慢性疼痛に対する治療目標の設定は“痛みがあっても有意義な生活を獲得・維持すること”とする日本ペインクリニック学会治療指針の基本的概念に合致するものと考えられる。

運動器疼痛における神経障害性疼痛の意義

神経障害性疼痛は“体性感覚神経系に対する病変や疾患によって引き起こされる疼痛”と定義され、アロディニア(allodynia: 触刺激によって惹起される疼痛)や痛覚過敏(hyperalgesia: 侵害受容に比して過大に疼痛が知覚される)に特徴付けられる疼痛である。

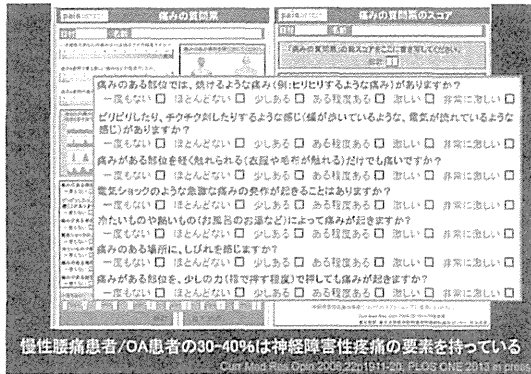


図2

脊椎脊髄疾患や手根管症候群などのように運動器疼痛疾患の多くが神経障害性疼痛を病態としている。我々はドイツで開発された神経障害性疼痛スクリーニング質問票の一つであるPainDETECTを邦訳し（図2）、その妥当性を検証した。本ツールは、痛みの初期診療の現場で、より簡便に神経障害性疼痛の可能性を評価できるよう、神経障害性疼痛患者がしばしば訴える疼痛の性質が列挙されている。それらを点数化することで、患者が訴える痛みが神経障害性疼痛であるか否かを、確定、可能性がある、可能性がほとんど無い（＝侵害受容性疼痛）という3段階で評価できる。PainDETECTを用いることにより、筋骨格系の機械的刺激や炎症が主病態とされる腰痛症や関節症などにも神経障害性疼痛の要素が含まれており、特に疼痛が重度になれば神経障害性疼痛の病態の割合が増加することがあきらかにされた。この事実、筋骨格系の解剖学的障害が重度になり神経線維自体も傷害されることに起因するとともに、持続的な慢性炎症が脊髄レベルでの中枢性感作を引き起こし、神経系の易興奮性と過剰興奮が神経障害性疼痛に準じた「ヒリヒリした灼けるような」、「ピリピリ、チクチク」、「電気ショックのような」痛みとアロディニア症状を引き起こすことを示唆している。このように炎症を契機として神経障害性疼痛様の神経過敏性が発現した病態は、mixed pain condition（混合性疼痛）と呼ばれており、運動器疼痛の多くはmixed pain conditionとして治療を実践する

ことが望まれる。

肥満と運動器疼痛の相関

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。さらに、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ことから、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、脂肪細胞から分泌されるアディポカインによる全身慢性炎症状態が、炎症性疼痛の発症を惹起し易くし疼痛を強化していると考えられる。また、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 の含有量やIL-6の遺伝子多型）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が示されており、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。

肥満と運動器疼痛の薬物療法の意義

疼痛の遷延化の規定因子として“痛みの破局的思考（pain catastrophizing）”の存在が知られる（図3）。痛みの破局的思考は痛みへの過剰なとらわれ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

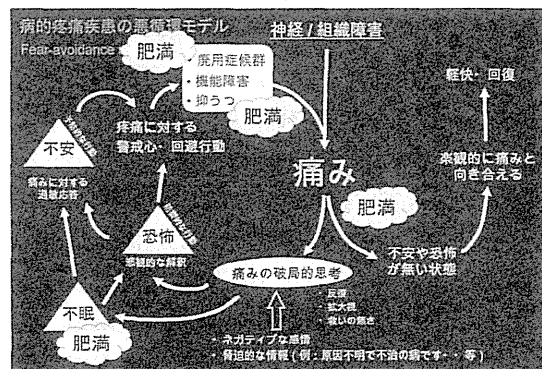


図3

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。肥満患者は閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併し睡眠障害を呈していたり、脂肪細胞から分泌される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。したがって、

肥満は痛みの悪循環を増強する要因になり得る。ノイロトロピンは、神経障害性疼痛を対象に睡眠改善効果が知られており、さらに痛みに伴う抑うつや不安行動を改善する効果が報告されている。また、COX阻害を伴わない抗炎症作用の報告もあり、mixed pain conditionである運動器疼痛疾患に対する高い有用性が期待できる。

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

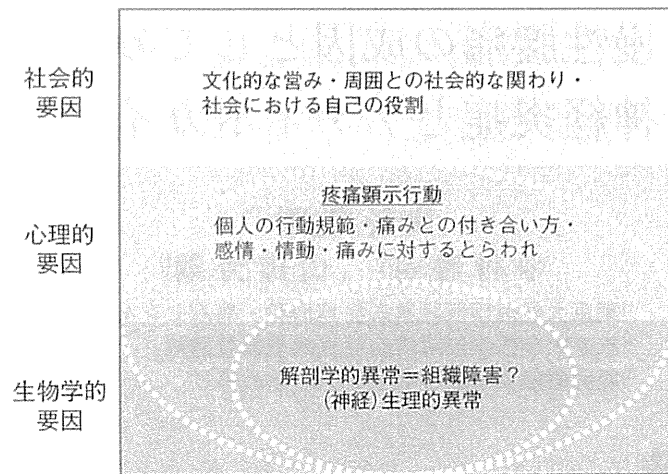


図1 痛みの生物心理社会的モデル（文献2より引用改変）
痛みを分析し理解するためには、生物学的要因/心理的要因/社会的要因の3要因を層別化して評価することが重要である

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⁴⁾。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⁵⁾。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⁶⁾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

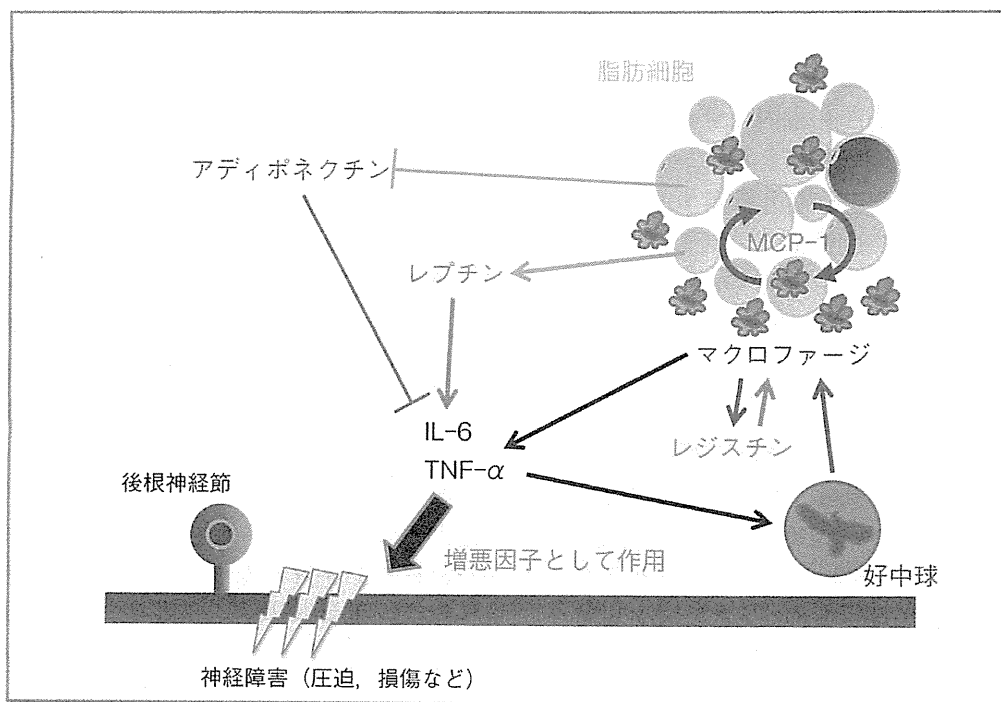


図2 脂肪細胞の肥大に伴うアディポカインと炎症性サイトカインの相互作用による神経障害機構の模式図

←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（何度も痛みを覚えてしまう）・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

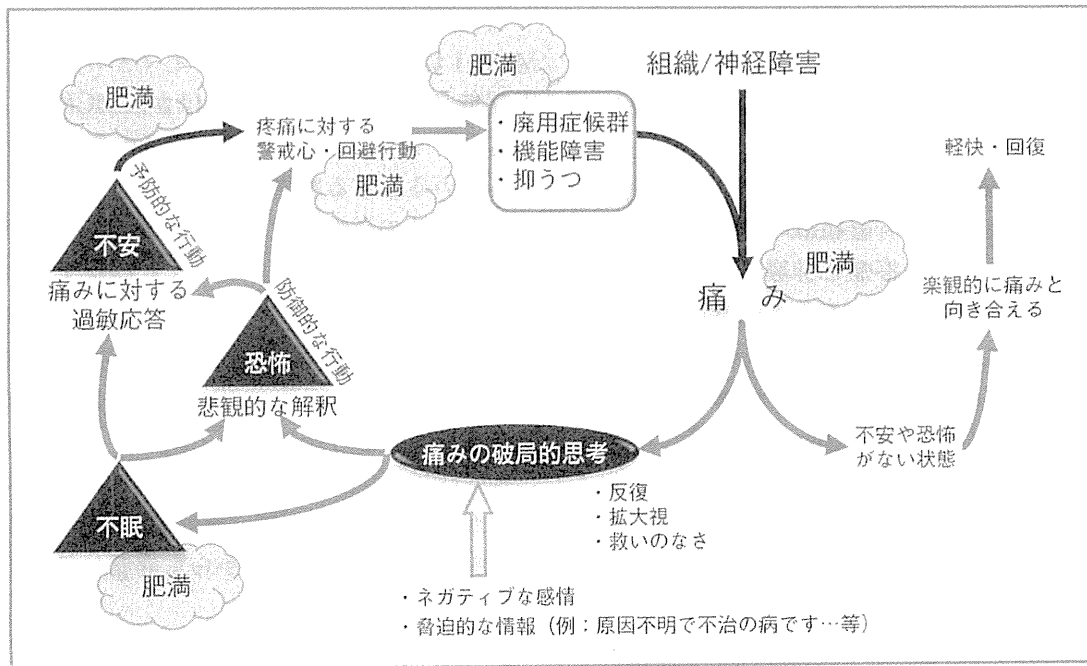


図3 痛みの悪循環モデル (文献29より引用改変)

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されているが，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 schiatica? 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, Garb 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

