神経難病の痛み・異常感覚に対する診療状況把握

眞野　智生（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学・脳神経外科・神経内科）

研究要旨

スモンを含めた神経難病患者において、解剖学や組織学では説明がつかない痛みや異常感覚を訴えるケースは少なくない。これらの痛みや異常感覚の一部は、中枢神経の運動と感覚ゲーティングの均衡破綻による脳内ネットワークの不適切な機能再構築が原因と考えられている。神経難病の痛みや異常感覚に関しての診療実態は QOL の大きな阻害因子であるのに関わらず、全国規模でその実態を調査された研究は少ない。平成 29 年度に、神経難病患者を診察されている日本神経学会専門医へのアンケート調査を実施し、診療状況の把握及び意識調査を試みた。

その結果、神経難病において痛みや異常感覚で苦渋するケースは少なくなく、満足度は低い事が分かった。スモン患者の痛みや感覚障害の頻度は低くなく、治療が困難なケースが多い。痛みや感覚異常に対する新たな治療法の開発が望まれる。

A．研究目的

神経難病患者を診察している医師の痛みや異常感覚に対する診療及び意識を調査する。

B．研究方法

神経難病患者を診療する日本神経学会専門医宛てに郵送法によるアンケート調査を行い、疼痛や異常感覚を訴える神経難病患者への診療実態及び意識を調査した。

C．研究結果

対象は神経内科専門医 5581 名。対象疾患は筋疾患や代謝性疾患を除く 48 疾患を対象とした。回答率 891 通で、回収率は 16.2%であった。回答者の平均年齢は 49.3 歳（平均専門医歴 17.2 年）であった。回答者の年間診察する平均患者数は 251.8 名で、そのうち痛みや異常感覚を呈する患者は 40.9 名であった。神経難病の痛みや異常感覚の性状の回答数（複数回答可）に関しては、「ビリビリ・ジンジン」が最も多く、次いで、「一枚皮が被っているような」、「灼熱感」、「針で刺すようなチクチク」、「締め付け感」、「ズキズキ」の順であった。痛みや異常感覚を訴える疾患の回答数（複数回答可）は、パーキンソン病、多発性硬化症（視神経脊髄炎を含む）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎が多く、次いで筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症の順で、スモンは 8 名の回答者から回答を得た。対処方法の回答（複数回答可）は、「痛みや異常感覚への薬物療法」、「運動障害に対する薬物療法」、「ペインクリニックへ紹介」、「運動療法を指導」などが多かった。実際の薬物療法の内訳（複数回答可・自由記載）は、プレガバリンが最も多く、デュロキセチン、カルバマゼピンの順であったが、抗パーキンソン病薬の増量、抗てんかん薬の増量などの回答も多かった。薬物療法の効果判定の時期は投与開始後平均 2.3±4.7 ヶ月であった。運動療法による痛みや異常感覚の改善を経験したと回答した数は、経験してない回答よりも 2 倍以上多かった。全体的な神経難病の痛みや異常感覚に対する治療の満足度は平均 35.6%と低く、不満足の回答数は満足の回答数の 4 倍以上を占めた。

次に、最も難渋した症例（単回答）についても調査を行ったところ、スモンは 5 例の回答があった。個々の症例について運動症状との関連についてアンケート

を行ったところ、神経難病全体では、運動障害あり690例、運動障害なし114例であった。運動障害と感覚障害の出現時期に関しては、運動障害が先行444例、感覚障害が先行264例、同時出現が18例であった。運動障害先行の平均2.7年後に感覚障害が出現しており、感覚障害出現の平均1.1年後に運動障害が出現していた。スモン患者では5例中4例で運動障害を認め、感覚障害出現後平均11.2ヶ月後に運動障害が出現していた。

D．考察

神経難病患者を診療する医師に対して、痛みや異常感覚に対する診療状況の調査と意識調査をアンケートにて施行した。近年、運動障害と痛みや異常感覚との関連が示唆されている。以前は感覚障害を認めないとされてきた筋萎縮性側索硬化症においても痛みを呈することが報告されており（Chiò A, et al. Lancet Neurol 2017)、「違和感」、「手袋をはめている感じ」、「皮一枚かぶっているような感じ」などの異常感覚が筋萎縮に先行する報告がある（Hammad M, et al. Neurology 2007)。本アンケート結果でも、感覚障害が運動障害に先行して出現するケースは少なくなく、平均1年後に運動障害が出現することから、異常感覚などは運動障害の出現を早期に捉えられる臨床的バイオマーカーとしても使用できる可能性がある。本アンケートでは、痛みや異常感覚を呈する疾患名は、パーキンソン病、多発性硬化症（視神経脊髄炎を含む）などが多いが、スモンも総患者数を考慮すると高い割合で回答があった。また、最も難渋した症例においても5例回答があり、スモン患者の痛みや感覚障害の出現頻度は低くなく、治療が困難なケースが多いことが指摘された。以前より、痛みや異常感覚においては、大小の感覚神経線維におけるゲートコントロール理論が主体であった（Melzack and Wall, et al. Science 1965）が、運動神経との関連も示唆されている（Tsubokawa T, et al. J Neurosurg 1993)。一方で、神経疾患においての、Central dysesthesia syndromeとして中枢神経感作が痛みや異常感覚の原因になるという考え方も提唱されている（Berić A, et al. Pain 1988)。神経難病患者では慢性的な運動障害によるゲートコントロールの破たんに伴うCentral sensitization（中枢神経感作）が出現している可能性も考えれる。Central sensitizationを対象とした治療法の開発も進められており、大阪大学ではスモン患者2例に対して反復経頭蓋磁気刺激を行い、異常感覚の改善を認めている。