

慢性疼痛を考える

松井英男¹

1 はじめに

痛みは、人間や動物などが生命の危険をいち早く察知し、身体を守る行動をとるために進化してきた生体防御の一つである。身体、とくに脳の進化によって、痛みの感じるメカニズムは複雑化し、痛みは危険回避のみならず免疫系や自律神経系、ホルモン分泌、さらには精神状態にまで影響を与えることがわかってきた。また、いわゆる慢性疼痛とは、急性期の痛みとは異なり、脳内の回路網の変容に伴って生じることが最近の機能的脳画像法により明らかになりつつある¹⁾。そのため、慢性疼痛に対しては急性期の治療とは異なった対応が必要になってくる。本稿では、まず慢性疼痛の概略を述べ、その中でも神経障害性疼痛に焦点をあて、その診断と治療の実際について解説する。

2 慢性疼痛の定義と分類

1) 疼痛（痛み）の定義

2020年に国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain；IASP）は「痛み」を、「実際の組織損傷もしくは組織損傷が起こり得る状態に付随する、あるいはそれに似た、感覚かつ情動の不快な体験」と定義した（日本語訳：日本疼痛学会）²⁾。さらに、1) 痛みは常に個人的な経験であり、生物学的、心理的、社会的要因によってさまざまな程度で影響を受けること、2) 痛みと侵害受容は異なる現象であり、感覚ニューロンの活動だけからは痛みの存在を推測することはできないこと、3) 個人は人生での経験を通じて、痛みの概念を学ぶこと、4) 痛みを経験しているという人の訴えは重んじられるべきであること、5) 痛みは、通常、適応的な役割を果たすが、その一方で、身体機能や社会的および心理的健康に悪影響を及ぼすこともあること、6) 言葉による表出は、痛みを表すいくつかの行動の一つに過ぎず、コミュニケーションが不可能であることは、ヒトあるいはヒト以外の動物が痛みを経験している可能性を否定するものではないことの6項目が付記として記載されている²⁾。

痛みは、そのメカニズムや病態によって様々な分類法がある。例えば、時間的な分類方法では、急性疼痛、急性から慢性疼痛、難治性慢性疼痛に分けられる（表1）³⁾。急

¹医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 理事長

性疼痛での痛みの原因は、種々の刺激や外傷による侵害受容器の興奮であるが、難治性慢性疼痛になるに従い中枢神経系の機能変化をきたし、心理社会的な要因による修飾も加わる。持続時間の目安として、慢性的にある程度の期間継続する痛みとは、IASPの定義によれば、「治療に要すると期待される機関の枠を超えて持続する痛み、あるいは進行性の非がん性疼痛に基づく痛み」である⁴⁾。期間については、これまで疼痛が出現してから約半年以上の間、疼痛が続いている状態とすることが多かったが、最近では診断技術や治療薬の進歩により、その期間は3ヶ月以上とする場合が多い。一方、2021年の慢性疼痛診療ガイドラインによれば、「慢性疼痛は、典型的には3ヶ月以上持続する、または通常の治癒期間を超えて持続する痛みである」と定義されている³⁾。また、随伴症状としては、急性期では交感神経系の興奮を伴うが、慢性に移行するに従って睡眠障害、食欲不振、便秘、倦怠感、活動度の低下などが現れてくる。また、精神症状としては、不安や抑うつ、さらには破局的思考（痛みは治らないという「無力感」、悪化すると考える「拡大視」、繰り返すと考えてしまう「反芻」など）に至ることもある。

表1 急性疼痛と慢性疼痛の比較（文献3を一部改変）

	急性疼痛	慢性疼痛	
		急性疼痛を繰り返す、遷延化したもの	難治性慢性疼痛
痛みの原因	侵害受容器の興奮	侵害受容器の興奮	中枢神経系の機能変化、心理社会的要因による修飾
持続時間	組織の修復期間を超えない	組織の修復期間をやや超える	組織の修復期間を超える(3ヶ月以上)
主な随伴症状	交感神経機能亢進(超急性期)	睡眠障害、食欲不振、便秘、生活活動の抑制	睡眠障害、食欲不振、便秘、生活活動の抑制
主な精神症状	不安	抑うつ、不安、破局的思考	抑うつ、不安、破局的思考

2) 疼痛の分類

疼痛の機序からの分類方法としては、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚変調性疼痛がある（図1）⁵⁾。

(1) 侵害受容性疼痛

侵害受容性疼痛とは、組織の損傷、あるいは損傷の危険性がある場合に生じる体性痛や内臓痛であり、侵害受容器の活性化により生じる疼痛である。侵害刺激が加わると、

感覚神経終末にある侵害刺激受容体（温度受容体であるカプサイシン受容体；TRPV1など）により神経細胞での活動電位が生じると同時に、局所ではサブスタンス P やカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGPR)の放出により炎症反応が生じる⁶⁾。痛みの刺激は、末梢感覚神経のA δ 線維（鋭い1次痛）やC線維（鈍い2次痛）を經由して脊髄後角で次の神経細胞に伝達され、対側の痛覚伝導路を經由して脳にまで伝達される（図2）⁶⁾。

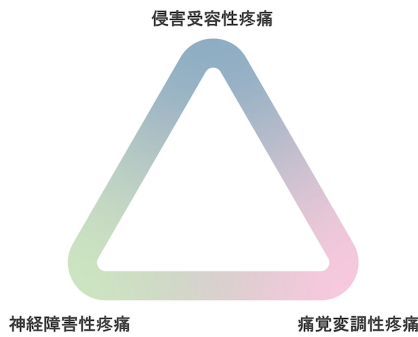


図1 疼痛の機序からの分類

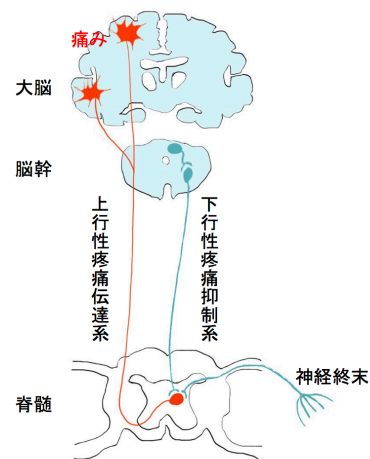


図2 疼痛伝達系と抑制系

（2）神経障害性疼痛

神経障害性疼痛とは、侵害受容器や痛覚伝導路を含む体性感覚神経系の病変や疾患によって生じる疼痛である。痛覚伝導路の障害により、神経応答の増加や機能亢進が起こりそれが維持される状態、すなわち可塑的变化によるものと考えられている。

（3）痛覚変調性疼痛

痛覚変調性疼痛とは、2017年にIASPに用語として採用された新しい痛みの概念であり、侵害受容器を活性化するような損傷やその危険性のある明確な組織損傷、あるいは体性感覚神経系の病変や疾患がないにもかかわらず、痛みの知覚異常・過敏により生じる疼痛である⁷⁾。脳では様々な領域で痛みの情報処理がおこなわれるが、中脳辺縁系のドパミンシステムによる μ オピオイド産生が痛覚抑制系として働いている（図2）⁶⁾。また、大脳基底核の側坐核という場所にあるドパミンシステムの破綻が痛覚変調性疼痛の一因と考えられており¹⁾、線維筋痛症(fibromyalgia；FM)や複合性局所疼痛症候群(complex regional pain syndrome；CRPS)、原因不明の腰痛症、過敏性腸症候群など

の疾患で認められる。これは、神経障害性疼痛との鑑別が困難な場合もある。

3) 慢性疼痛と国際疾病分類

慢性疼痛とは、脳内の疼痛に関する回路網の変容という急性疼痛とは異なる病態と考えられるようになっており、筋・骨格系の器質的な変化のみならず精神・神経系も関与する複雑な病態のため、単純な分類や治療だけでは解決できないことも多い。このため、これらの病態を構造化して疫学的な側面も考慮し、より適正な医療をおこなう動きが世界保健機関（WHO）やIASPによる国際疾病分類（ICD-11）⁸⁾にも反映されている。この分類では、器質的に原因が明確な「慢性2次性疼痛」、例えば帯状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia；PHN）や有痛性糖尿病性神経障害（painful diabetic neuropathy；PDN）などの神経障害性疼痛、さらにはがん関連疼痛と、器質的な病態があってもそれだけでは疼痛が説明できないような病態である「慢性1次性疼痛」、例えばFM、片頭痛、CRPS、慢性腰痛症とをわけて分類している。これによって、慢性疼痛に関する正確な疫学データが得られ、より最適化した診断・治療につながることを期待されている。

3 慢性疼痛の疫学

当院は通院困難な高齢者に対して訪問診療を行っているが、直近1ヶ月間（2023年8月）の受診疾患ないしは症候で腰痛症（投薬が必要な例）は4番目に多く、160例中56例と35%を占めた（図3）。また、2022年の「国民生活基礎調査の概況」で「有訴者率の上位5症状」において、男女ともに腰痛は1位であり、男性91.6人（人口千対、以下同様）、女性111.9人であった⁹⁾。さらに、インターネットを用いた40,000人以上を対象とした慢性疼痛の疫学調査（対象は20歳以上、疼痛の強さ5/10以上、罹病期間3ヶ月以上）によれば、全体の22.5%に疼痛の訴えがあり、そのうち腰痛が55.7%と最も多かった¹⁰⁾。また、持続的な痛みというよりは自発痛が67%を占め、痛みの期間も5-20年と長期間であった¹⁰⁾。慢性痛は、社会的には医療費の増大と、就労できないことによる経済的損失をもたらす。また、高齢者では、自律機能が損なわれることによる介護者や家族の負担を生む。さらに、慢性痛（慢性関節炎・関節リウマチ）患者の調査では、慢性痛による精神疾患（気分障害、うつ、不安障害、パニック障害、PTSDなど）の有病率の増加も指摘されており¹¹⁾、大きな社会問題として考えられている。

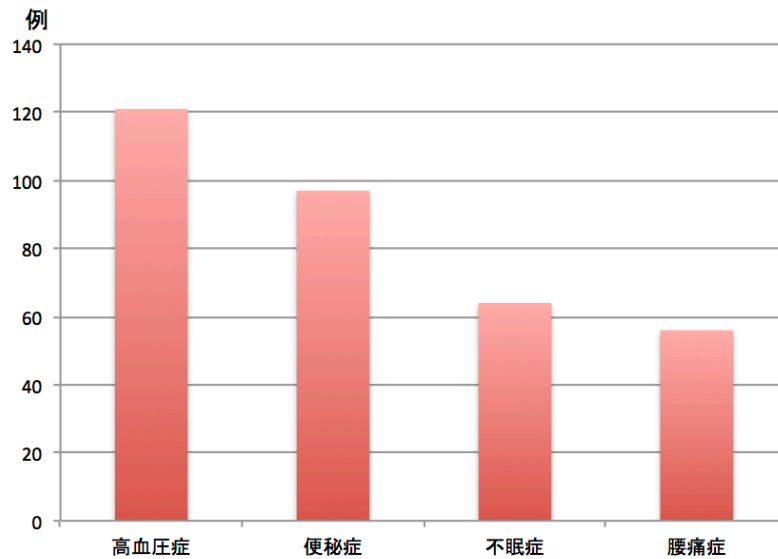


図3 訪問診療患者の疾患と症候（当院データ）

4 神経障害性疼痛の診断と治療

先に述べたように、神経障害性疼痛とは「体性感覚神経系の病変や疾患によって生じる疼痛」であり、高齢者でロコモティブシンドローム患者の有病率は25%以上と高いことが報告されている¹²⁾。臨床症状としては、電撃痛（発作性に起こる「やりで突かれるような」「ビーンと走るような」痛み）のような自発痛に加え、触刺激によって誘発される疼痛であるアロディニア(allodynia；異痛症)、痛覚が過大に知覚される痛覚過敏などの症状を伴うことが多い。また、神経障害性疼痛は重症度が高く慢性化しやすい傾向にあるためQOLにも悪影響を与えることがわかっている¹³⁾。代表的な疾患としては、末梢性のものとしてPHN、PDN、CRPS、三叉神経痛などがあり、中枢性のものとしては、脳卒中後疼痛（視床痛を含む）、外傷による脊髄損傷後疼痛、多発性硬化症疼痛、パーキンソン病疼痛などがある。

1) 診断方法

神経障害性疼痛の診断は、IASPによる診断アルゴリズムが参考になる(図4)¹⁴⁾。痛みを訴える患者に対しては、現症や病歴から、痛みの範囲が神経解剖学的に妥当かどうかを判断する。また、前述した体性感覚神経系の病変や疾患を示唆するかどうかを検討する。この両者が認められた場合は神経障害性疼痛の可能性のあるものとして評価・検査を行う。まず、障害神経の解剖学的神経支配に一致した領域に観察される感覚障害の他覚的所見の有無が重要になる。さらに、神経障害性疼痛を説明する神経病変あるいは疾患を診断する検査、たとえば筋電図などの電気生理学的検査や画像検査が必要にな

る。この両者が該当すれば、神経障害性疼痛と確定され、早期の治療が必要となる。簡便に神経障害性疼痛を診断するスクリーニングツールとして、ドイツで開発された PainDETECT があり、これは日本語にも翻訳されているが、まず疼痛を 0-10 の段階で自己評価（数値化評価尺度；NRS）し、痛みの特徴や分布について質問する。また、痛みの特徴として、①焼けるような痛み（ヒリヒリ感）、②刺すような、電気が流れるような痛み（ピリピリ感、チクチク感）、③軽く触れるだけでも痛いかどうか、④電気ショックのような急激なものかどうか、⑤冷たいものや熱いものを感じるかどうか、⑥痛みの場所にしびれがあるかどうか、⑦指で押す程度で痛みが誘発されるかどうかの 7 項目について、具体的な痛みの特徴とその程度を聞く内容になっている¹⁵⁾。

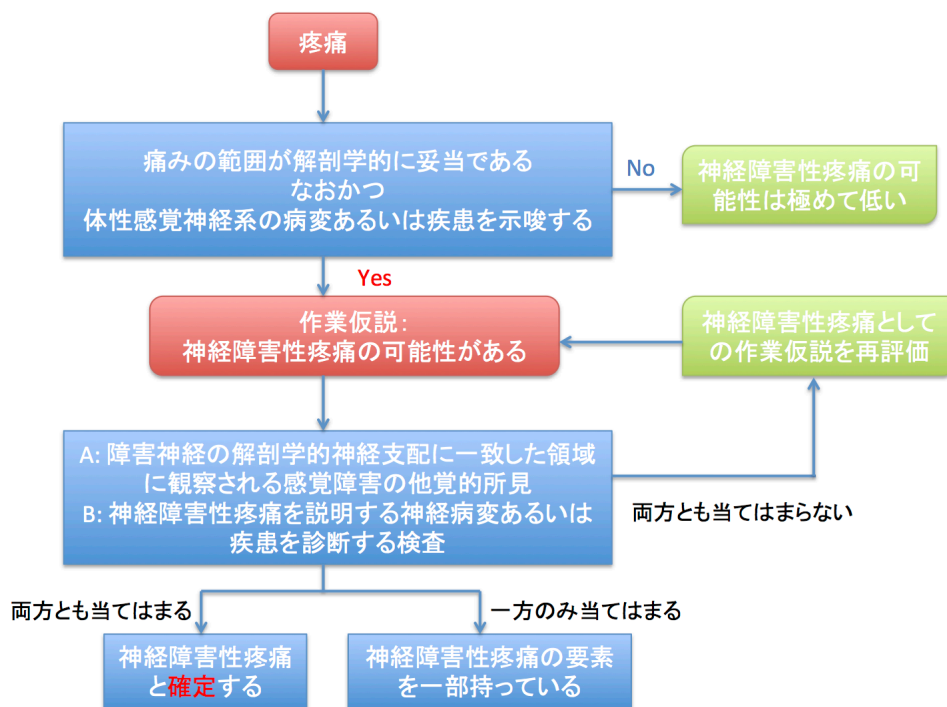


図4 神経障害性疼痛の診断アルゴリズム（文献14）

2) 治療法

ここでは、治療法の中で最もエビデンスの高い標準的治療法として推奨されている薬物療法について述べるが、日本ペインクリニック学会作成の「神経障害疼痛薬物療法ガイドライン」で示されているアルゴリズムを参考にする（図5）¹⁶⁾。神経障害性疼痛に対しては、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)やアセトアミノフェンはエビデンスがないと考えられている。そのため、第1選択薬としては、複数の病態に対して有効性が確認されているものとして、Ca²⁺チャンネル α 2 δ リガンドであるミロガバリン、プレガ

バリリン、ガバペンチンが、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)としてデュロキセチンが、また三環系抗うつ剤(TCA)としてアミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミンがある。第2選択薬としては、1つの病態に対して有効性が確認されている薬物として、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン)、トラマドールがある。第3選択薬としては、強オピオイド鎮痛薬が挙げられる。長期使用におけるリスクが問題になるが、最も高い鎮痛効果が期待できる。例としては、オキシコドン(改変防止製剤)、フェンタニル、ヒドロモルフォン、タペンタドール、モルヒネ、ブプレノルフィンなどがある。

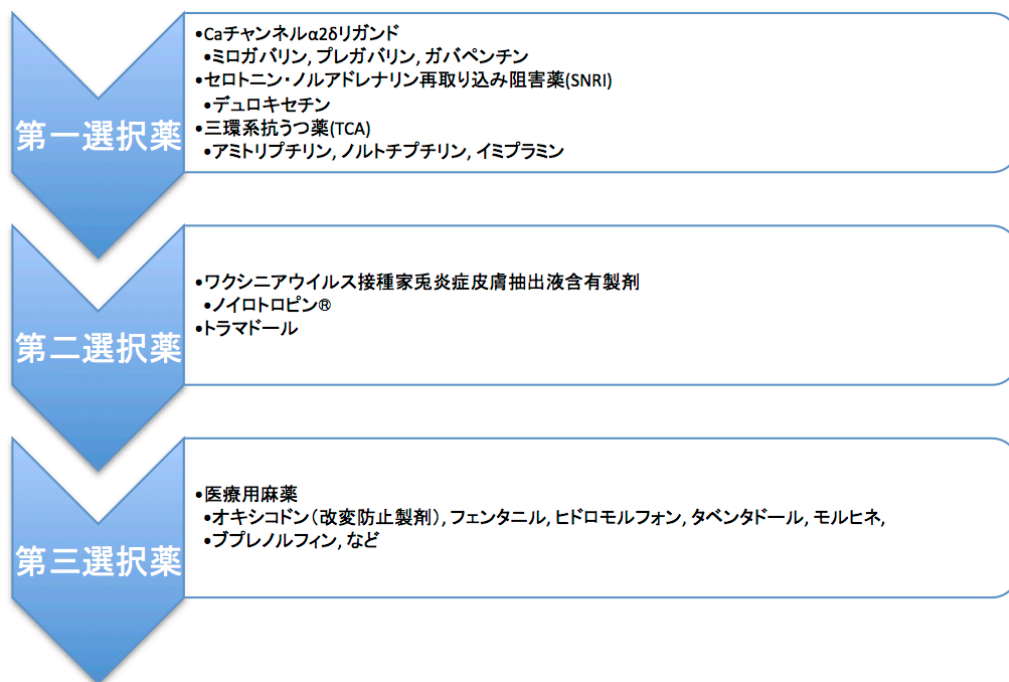


図5 神経障害性疼痛の薬物治療のアルゴリズム (文献16を一部改変)

3) 神経障害性疼痛の症例

(1) 80歳代女性：帯状疱疹後神経痛(PHN)

患者は、基礎疾患として肺がん、喘息、高血圧症などがある。左前胸部から背部、上腕にかけての有痛性の水疱を伴う皮疹が生じ、抗原検査により帯状疱疹と診断し翌日よりアメナメビルの内服を5日間行った。1ヶ月後には創部は痂皮化し治癒したが、その後もピリピリ感としびれ感をともなう疼痛が残存し、神経障害性疼痛と診断した。治療としては、プレカバリン 50mg/d から開始し、1年後の現在も同 200mg/d に加えてトラマドール 50mg/d にてコントロールしている。

高齢者の PHN の場合、その後の ADL や精神状態に影響を与え、とくに下肢に発症した場合は、歩行困難や不眠などで日常生活が大きく損なわれる。基本的には抗ウイルス薬や鎮痛薬などの薬物療法を速やかに行う必要があるが、抗ウイルス薬が PHN を予防するというエビデンスはない¹⁷⁾。また、鎮痛薬をいつまで続けるかという判断は、症状の推移をみながらの個別の対応が必要である。さらに、神経ブロックや電気刺激療法 (spinal cord stimulation ; SCS) などの侵襲的な治療もあるが、前者は繰り返しの治療が必要となり、SCS には明確なエビデンスがなく普及には至っていない¹⁷⁾。

(2) 80 歳代男性：慢性腰痛症、坐骨神経痛

患者は、基礎疾患として高血圧、肥大型心筋症、脳梗塞後遺症による左不全麻痺の他に腰部脊柱管狭窄と椎間板ヘルニアによる腰痛や下肢痛がある。前医ではミロガバリンやプレガバリンによる内服治療を行ったが、浮揚性のめまいや下肢浮腫により中止し、薬物療法としてはカロナール 1600mg/d、トラマドール 100mg/d に加えデュロキセチン 40mg/d の内服と硬膜外ブロック、坐骨神経ブロックなどを併用してコントロールしている。本症例では、Ca²⁺チャンネル α 2 δ リガンド薬が副反応のため使用できなかったが、幾つかの薬剤と神経ブロックを組み合わせることで疼痛管理をした。また、カロナールの内服でもある程度の効果が認められることから、慢性疼痛とはいえ先の3つの疼痛が重なり合った複雑な病態と考えられた。

(3) 60 歳代男性：COVID-19 にともなう異痛症 (アロディニア)

患者は、38 度の発熱、鼻汁を主訴に受診し、抗原検査により COVID-19 と診断された。内服治療は、発症当日から解熱剤(インドメタシン)やトランサミンに加えて FLCCC プロトコール¹⁸⁾によるイベルメクチン(18mg を 5 日間)とサプリメント(ケルセチン、ビタミン D3、亜鉛)による治療を行った。翌日より解熱し、症状も鼻閉・鼻汁のみになったが、前胸部と背部のアロディニアが出現した。経過観察したところ、第 7 病日にはアロディニアは軽快し、第 9 病日にウイルスは陰性化した。SARS-CoV-2 (SC2) 感染による神経障害性疼痛に関するシステマティックレビュー¹⁹⁾によれば、その頻度は急性期の入院患者の 6.7%、long COVID 患者の 34.3%で起こるとされているが、四肢の疼痛や筋肉痛、頭痛、腹痛なども含まれており、本症例のような体幹部の接触痛の実態は不明である。神経障害痛は、末梢神経損傷によって脊髄後角でのミクログリアが活性化されることが原因であることがわかっている²⁰⁾。SC2 の S タンパクは DPP4 を通じてミクログリアに感染する²¹⁾ことから、SC2 感染によるアロディニアの発症にはミクログリアの障害による疼痛シグナルの異常興奮ないしは抑制の消失がおこっていると推

測される。この分子機構を標的とした ATP 受容体阻害剤 (P2X4 受容体選択的阻害剤) なども開発され、慢性疼痛動物モデルでの有効性も確認されている²²⁾。また、日常よく用いられる漢方薬である抑肝散も、IL-6 を抑制することで神経障害性疼痛に有効であるとの報告²³⁾があり、中枢神経のみならず末梢神経の異常な興奮を抑える可能性がある。

5 おわりに

痛みは多分に主観的なものとして考えられており、これまでも慢性疼痛、とくに腰痛症などは鎮痛剤や湿布が漫然と処方されてきた。しかし近年、慢性疼痛が脳内で起こる特異的な反応であることが、fMRI などの機能的脳画像法によって明らかにされ、その分子機構も徐々に解明されつつある。これまで、「しかたのないもの」と考えられてきた病態が、おぼろげながらその姿を現しつつある。適切なタイミングで治療を開始しなかったり、漫然と効果のない治療を続けることを最近では「クリニカル・イナーシャ」(臨床的惰性)と言うそうであるが、医療従事者としてはこれに陥ることなく、新たな可能性を追求していく姿勢が大切であると思う。

文献

- 1) 半場道子. 慢性痛のサイエンス (第2版). 医学書院. pp.95-121. 2023年
- 2) Raja SN, et al. Pain 161(9):1976-82, 2020
- 3) 田口敏彦他監修. 疼痛医学. 医学書院. 2020年
- 4) Merskey H, et al. Classification of chronic pain. (2nd ed.) IASP. 1994
- 5) IASP Terminology. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> (cited 16 Oct, 2023)
- 6) 半場道子. 慢性痛のサイエンス (第2版). 医学書院. pp.22-62. 2023年
- 7) Fitzcharles MA, et al. The Lancet. 397:2098-2110, 2021
- 8) Treede RD, et al. Pain 160(1):19-27, 2019
- 9) 厚生労働省. 2022年国民生活基礎調査の概況 (cited 16 Oct, 2023)
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa22/index.html>
- 10) 矢吹省司他. 臨整外 47:127-134, 2012
- 11) McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW. Pain 106:127-133, 2003
- 12) Imanaga S, et al. Mod Rheumatol. 27(6):1051-6, 2017

- 1 3) O'Connor AB. *Pharmacoeconomics*. 27(2):95-112, 2009
- 1 4) Treede RD, et al. *Neurology*. 70:1630-35, 2008
- 1 5) Matsubayashi Y, et al. *PLoS One* 8:e68013, 2013
- 1 6) 日本ペインクリニック学会神経障害疼痛薬物療法ガイドライン改訂版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 (改訂第2版) . 真興交易医書出版. p49. 2026年
- 1 7) 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ (編) . 慢性疼痛診療ガイドライン. pp228-241. 真興交易医書出版. 2021年
- 1 8) FLCCC ALLIANCE. I-Care: Early Covid Treatment <https://covid19criticalcare.com/protocol/i-care-early-covid-treatment/> (cited 16 Oct, 2023)
- 1 9) Williams LD & Zis P. *J Clin Med*. 12:1672, 2023
- 2 0) Tsuda M, et al. *Nature* 424:778-783, 2003
- 2 1) Kase Y, et al. *Exp Neurol*. 363:114379, 2023
- 2 2) Inoue K & Tsuda M. *Nat Rev Neurosci*. 19:138-152, 2018
- 2 3) Ebisawa S, et al. *Evid Based Complementary Altern Med*. Article ID 870687, 2015 DOI:10.1155/2015/870687

Overview of chronic pain: Focusing on diagnosis and treatment of neuropathic pain (v2.0)

by H. Matsui

Published on line in October 24, 2023 in Kawasaki Takatsu Shinryo-jo kiyo

© Creative commons attribution 4.0 international (CC BY 4.0)