

痛みと末梢神経障害

(国立病院機構 東京都病院 リハビリテーション科 医長)

岡 伸 幸

(康生会武田病院 神経脳血管センター 所長)

秋 口 一 郎

はじめに

感覚神経が障害される患者の多くで程度の差はあれ痛みやしびれが自覚される。ただし末梢神経の傷害で必ず痛みが生じるわけではなく、支配領域の感覚の低下のみが生じる場合もある。

一般に痛みは3つに分けられ、

(1) 皮膚などの侵害受容器が刺激されて痛む侵害受容性疼痛

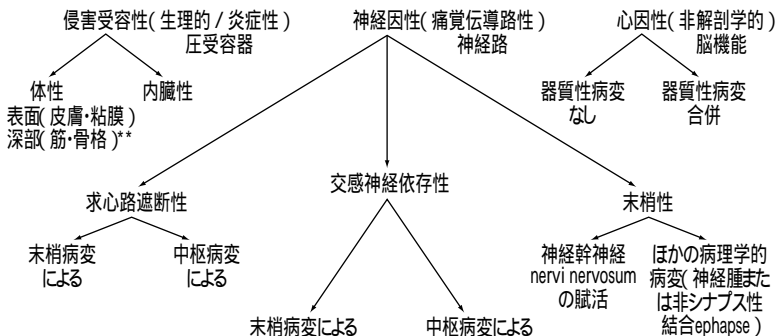
(2) 神経そのものに原因がある神経因性疼痛

(3) 精神的な原因で痛みを感じる心因性疼痛がある。(図)

(1)は局所の炎症や腫瘍によるものが多く、末梢神経障害による疼痛は多くが(2)によるものであるが、それが持続し日常生活に支障を生じるようになる(3)の要素が加わって、より耐え難いものになることがある。またしびれも主観的なもので痛みと原因が重なることが普通である。痛覚過敏も(2)の特徴で、わずかな刺激でも強い痛みが誘発される allodynia という状態を呈する。

痛みや強いしびれを主とするニューロパチーは

①慢性疼痛*のメカニズム



慢性疼痛*：病態生理学的・解剖学的変化と行動変容の結果として出現

深部痛**：骨格筋(筋肉結合織、細動脈周辺、筋内神経末、筋膜)***
骨膜、関節嚢、筋肉腱結合部、靭帯

筋原性疼痛***：血行障害や炎症のある骨格筋が持続的に収縮する時に現れやすい

②Small fiber neuropathyの原因となる疾患の代表例

糖尿病性、耐糖能低下

アミロイドーシス

遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー

アルコール性

各種薬物(抗レトロウイルス薬、抗腫瘍薬、Statins など)

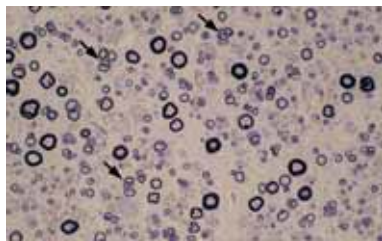
Fabry 病

しがたい。(図③)

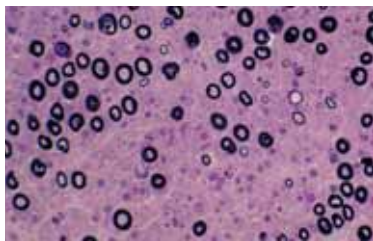
painful neuropathy と呼ばれ、疾患としては糖尿病性、外傷性、感染性、免疫性、虚血性など多岐にわたる。神経線維の分類で、痛覚の伝導を受け持つのが A 線維と C 線維で、A 線維は有髄線維のうち細い線維、C 線維は無髄線維に属する。これら比較的細い線維を侵す疾患、たとえばアミロイドニューロパチーではしびれが強い点で神経因性として臨床像と合致するわけである。こうした選択的な線維障害の特徴を有するものを small fiber neuropathy と呼ぶ(表②)。しかし、painful neuropathy では障害された神経線維に必ずしも選択性があるわけがなく、病理学的な特徴が見いだ

③痛みを伴うニューロパチーの様々な病理像

A



B



A: 再生クラスター多数、B: 小径線維優位の脱落があるが大径線維も focal に落ちている

炎症性ニューロ

パチーでは痛みが

強いのか?

血管炎性ニュー

ロパチーの患者で

は痛みを訴えるこ

とが多いのに対し、

CMTなどの遺伝

性ニューロパチー

では少ない。同じ

く感覚神経が障害

されるのに、なぜ

違いが生じるのだ

らうか。一般に炎

症時の疼痛メカニ

ズムは、次のよう

に考えられている^{1,2}

炎症部位でプロス

タグランジンやロ

イコトリエンなど

の炎症メディエーターが持続的に侵害受容器を刺

激することにより、その疼痛閾値を低下させ、弱

い刺激によっても強い疼痛を感じるようになる。

これは末梢性感作と呼ばれる。さらに後根神経節

で疼痛関連遺伝子の発現の変化が生じ、末梢組織

からの異常入力が続くと脊髄後角での2次二

ューロンの興奮性の変化を引き起こす。よって常

に痛みが自覚されることになる。

これが炎症性ニューロパチーのように神経その

ものの炎症の場合はどうだろうか。より正確にい

えば血管炎性ニューロパチーでは炎症は血管にあ

って神経線維の炎症ではないが、傷害された神経

に伴って炎症性サイトカイン、たとえばTNF・

が増加する。TNF・は実験的にC線維の興

奮を引き起こすことが知られている。とくに血管

炎など軸索変性が進行中の急性の病変ではマクロ

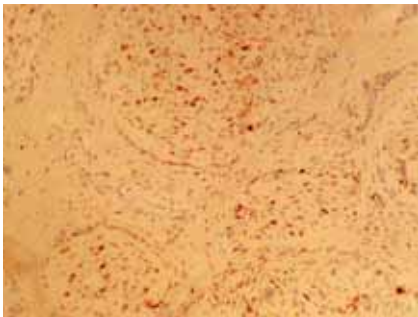
ファージが多数浸潤し炎症性サイトカインを分泌

する(図④)。また脱髄性炎症性ニューロパチー

でもプロスタグランジン産生に関与するCOX・

2活性がマクロファージに見られる³。それらに対

④血管炎性ニューロパチー



内鞘に多数のマクロファージ（茶色）

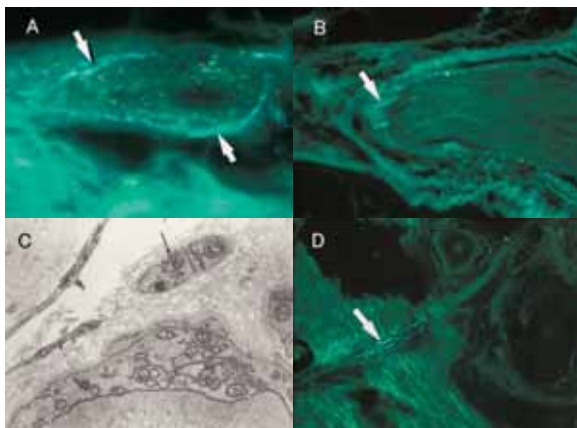
してCMT（シャルコーマリーツース病）では浸潤細胞は少なく、それが痛みの頻度が少ないことと関連があるかもしれない。動物実験では末梢神経の外傷に伴って神経内の炎症性サイトカインが増加することが示されている。また最近、painful neuropathy 患者の血中の炎症性サイトカイン（IL-2、TNF- α の m-RNA と蛋白レベル）はコントロール例に比べて有意に増加しているという報告がなされた。⁴

慢性期の神経因性疼痛の原因は？

炎症が治まった後も痛みが持続することは多い。その原因として、傷害を受けた神経が再生過程などで無秩序に絡み合い、神経伝導の短絡が生じることが挙げられる。とくに交感神経と痛覚を伝える神経が短絡すると、遠心性の交感神経のインパルスが生じる度に痛覚神経にそれが流れて痛みを感じるようになる。また切断された神経の中枢側断端に神経腫が形成されると、その中で痛覚、温覚、交感神経などが相互に短絡し痛覚神経の感受性が高まる。⁵

糖尿病では有痛性ニューロパチーは2型糖尿病と、前糖尿病患者によく見られる。これもA線維とC線維が比較的障害を受けやすいことと対応している。疼痛はC線維の過剰な興奮によって生じ、後根神経節細胞の変性や中枢性感作を通じて持続的なものになるといわれる。原因不明のしびれ、痛みを主としたニューロパチーでは耐糖能チェックが欠かせない。

⑤末梢神経および皮膚の交感神経終末



A : 神経上膜血管周囲 B : 神経周膜内 C : 皮膚血管周囲 D : 真皮神経束
Cのみ過マンガン酸カリ電顕像、あとは湿式組織蛍光法

CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) 図⑤のように末梢神経や皮膚内には交感神経が密に分布している。末梢神経が傷害された後、同じ神経支配領域に灼熱痛を呈することがある。この疼痛は障害肢を支配する交感神経をブロックす

ることによって劇的に軽減するので、その発現には交感神経の関与が考えられる。このような反射性交感神経性ジストロフィー (RSD) のうち、末梢神経損傷後に生じた RSD (従来のカウサルギー) が CRPS-type 2、それ以外の侵害刺激などと関連して生じたものが CRPS-type 1 と分類されている。

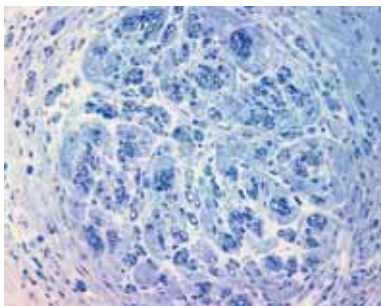
CRPS の治療は困難だが、最近 Inda らは傷害神経を切除した部位に PGA・コラーゲンチューブを用いて神経再生を行い、激痛が消失し、機能回復に成功した type 2 の 2 症例を報告した⁶。手術時に切除された神経片を観察すると、多数の再生神経クラスターが見られた (図⑥)。神経間の短絡があり得るが、それを形態的に証明するのはむづかしい。

文献

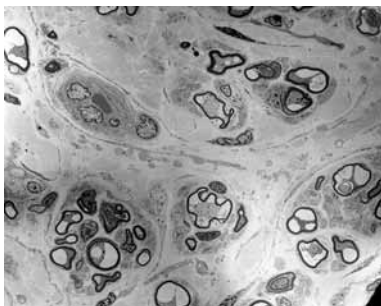
- 1) 伊藤誠二: 治療のための疼痛の分子メカニズム、関節外科、25、16〜21 (2006)
- 2) Marchand, F., et al.: Role of the immune system in chronic pain. Nature Rev. Neurosci., 6, 521〜532

⑥CRPS の切除された神経（光顕と電顕像）

A：光顕像



B：電顕像



多数の再生神経のクラスターが見られる（京都大学再生医科学研 中村達雄先生ご提供）

- (2005)
- ③Kawasaki, T., Oka, N., et al.: Up-regulation of cyclooxygenase-2 in inflammatory demyelinating neuropathy. *Acta Neuropathologica*, 101, 154~158 (2001)
- ④Uceyler, N., et al.: Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*, 69, 42~49(2007)
- ⑤細川豊中：神経因性疼痛（ニユーロパシニックペイン）の機序、痛みと臨床。3626(2006)
- ⑥Inada, Y., et al.: Surgical relief of causalgia with an artificial guide tube: Successful relief of causalgia with an artificial guide tube: Successful relief of causalgia with an artificial guide tube by in situ tissue engineering with a polyglycolic acid-collagen tube. *Pain*, 117, 251~258 (2005)