

JAPANESE JOURNAL OF

PHYSICAL

THERAPY

FUNDAMENTALS

日本基礎理学療法学雑誌

Volume 14 No 2 April 2011

巻頭言

.....金子文成

総説 「慢性痛 ～新たな病気としての痛み～」

痛みの解剖生理学

.....肥田朋子

慢性痛の末梢機構

.....沖田 実・他

慢性痛の中樞機構

.....西上智彦・他

慢性痛の理学療法

.....松原貴子・他

日本基礎理学療法学会

Japanese Association of Physical Therapy Fundamentals

<http://square.umin.ac.jp/mbpt/>

## 総説 「慢性痛 ～新たな病気としての痛み～」

## 痛みの解剖生理学

肥田 朋子<sup>1)</sup>

キーワード：痛みの定義，痛みの神経経路，感作

## 1. はじめに

慢性痛は、つい最近まで、ある一定の期間が過ぎても遷延するような場合の痛みをさし、痛みの持続時間の違いから急性痛と区別して表現されていた。しかし、慢性痛は、疾患に付随する一症状として捉えては理解できないことが多く、神経障害モデル動物を用いた実験を中心として、急性痛とは違うメカニズムで痛みが発生していることが明らかとなってきている。すなわち、慢性痛の発生には末梢および中枢の神経機構のさまざまな可塑的な変化が関係していることが明らかとなり、慢性痛は新たな病気の一つとして捉えられるまでになってきている(表1)<sup>1)</sup>。しかし、この慢性痛を考えていくうえで、そもそも痛みとはどのようなものか、生理的な痛みである急性痛とは生体内でどのようなことが生じて引き起こされているのか、さらには急性痛で生じる神経機構の変化について知ることが大事であり、それらを踏まえて慢性痛を捉えていく必要がある。

表1 急性痛と慢性痛の比較 (文献<sup>1)</sup>から引用)

	急性痛	慢性痛
痛みの始まり	組織損傷	組織損傷・傷害治癒後 きっかけが不明瞭
発生源	侵害受容器	可塑的に変化した神経系
強度	損傷組織に依存・ 傷害の程度に比例	誘因となる刺激の強度に 相応しない強さ
意義	あり	なし
適用薬物	非ステロイド性抗炎症薬・ 合成麻薬・局所麻酔薬	抗うつ薬・抗てんかん薬

1) 名古屋学院大学 リハビリテーション学部 (〒480-1298 愛知県瀬戸市上品野町1350)

そこで、慢性痛についてより深く理解していくための予備知識として、①痛みの定義、②生理的な痛み(急性痛)とはどのようなものであるのか、すなわち神経系の活動について、③急性痛の認知機構や神経系の活動は慢性痛の引き金となる可能性があることについて概説する。

## 2. 痛みの定義

痛みは国際疼痛学会で「実際もしくは潜在的な組織の損傷を伴う、あるいはこのような損傷を表す言葉を使って述べられる、不快な感覚および情動的な経験」と定義されている。すなわち、明らかな損傷の有無にかかわらず、「痛い」といったら痛いのである。

多くの人は、今までに痛いと感じた経験があるとされるが、どのような時に痛いと感じるであろうか。過去に痛いと思った経験を思い出してみると、まず思い浮かぶのは、転倒や衝突といった外傷を伴うような運動器系に生じた痛みである。次に思い出されるのは、発熱時の痛みや、頭痛、腹痛など内臓器系に関係のある痛みであろう。これら以外には、なかなか思い浮かばないかもしれないが、具体例を出すと納得できる痛みがある。それは過去の思い出したくないような大失敗をした時の「痛み」や愛しい相手を思っているときの胸の「痛み」である。大失敗の「痛み」は、「痛い思い出」などと表現されるように、また、恋愛においても過去のあの時の思いを思い出すだけで痛みは生じる。すなわち、現時点では明らかな組織の損傷という痛み刺激の入力がなくても痛みは生じるのである。このように痛みは、けがをした時だけに生じるものではなく、不快な感覚や情動的な経験から痛いと思うこと

でも生じる。また、特に注目していただきたいことは、情動的な反応は、けがをして痛いと感じている時にも引き起こされていることである。これは次にお示しする、痛みの神経経路からも明らかである。

### 3. 痛みの神経経路

痛みの神経は、痛み刺激を受け取り、脊髄へ伝える一次求心性ニューロン（A $\delta$ やC線維）、脊髄から主に視床まで伝える二次ニューロン、さらには視床から大脳レベルへ伝える三次ニューロンからなっている。

A $\delta$ やC線維は、脊髄の主にI、II、V層に終止し、二次ニューロンとシナプスする。痛み伝達に關与する二次ニューロンには、侵害刺激からの情報のみを受け取る侵害受容ニューロンと、触刺激から侵害刺激まで広範囲な強度の刺激情報を受け取る広作動域ニューロンがある。これらのニューロンは主に視床まで上行するので、脊髄視床路と呼ばれている（図1）<sup>2)</sup>。特に外側脊髄視床路は視床の腹側基底核群に終止するが、そこでシナプスを換えた後、三次ニューロンは大脳皮質の体性感覚野まで上行する。この経路は痛みの局在、強度などを識別している。これに対して、内側脊髄視床路は視床の髄板内核群に終止し、さらには島、前帯状回、扁桃体など脳の広汎な領域に至る。島や前帯状回は痛み感覚と感情、情動の統合部位として重要な部位であることから、痛みによって引き起こされる情動的な反応や認知を担っている。これらの経路以外にも痛み情報を伝える上行路があるが、視床、視床下部、島、前帯状回などとの連絡がある。そのため、痛みは感覚として捉えられると同時に感情としても捉えられ、

さらには過去の痛みの記憶との照合がなされたり、痛みの感じ方に影響を与えている。このような内側系の影響もあって、痛みには情動的な要素も含まれるのである。

### 4. 生理的な痛みの発生メカニズムと慢性痛との関係

痛み刺激となるものは生体に傷をつけるような種類のものであり、侵害刺激と呼ばれ、熱刺激、冷侵害刺激、刺す、切るなどの機械刺激、発痛物質などの化学刺激が相当する。発痛物質には、生体内で産生されるものや、通常でも生体内に存在しているものがあり、関節炎や内臓痛など生体の内部で生じる痛みの刺激源になっている。

痛みの受容器である自由神経終末は、痛みを伝える一次求心性ニューロン（末梢神経）の軸索末端部である。この終末部には、種々の受容体が存在しており、各受容体が特異的な刺激を受け取ると神経細胞内外のイオン濃度が変化し、膜電位に影響を及ぼす。

熱刺激や化学刺激、機械刺激など多くの刺激に応答するポリモーダルタイプの神経には、多くの種類の受容体が存在しており、それぞれの受容体は単独で働くだけではなく、細胞内情報伝達系の働きにより修飾され、通常単独では活性化されない状況でも活性化されることが報告されている。例えばブラジキニン（以下、BK）の受容体であるB2受容体は、BK刺激を受容した後、神経細胞内の情報伝達系を介して、43℃以上の熱刺激を受容するTRPV1受容体に作用することが知られている（図2）<sup>3)</sup>。これによりTRPV1は、体温程度の刺激から活性化し、43℃においては通常以上の活性を示す（図2）<sup>3)</sup>。外傷直後など急性の炎症時に温浴すると痛みが増強するのは、このためである。また、炎症時にアラキドン酸から産生されるプロスタグランジン（PG）は、PGの受容体の一つに結合した後、細胞内情報伝達系を介してイオンチャンネルに影響を与え、結果としてBKに対する反応性を修飾する。PGは発痛物質ではなく発痛増強物質と呼ばれているが、このような修飾作用による結果である。このようにポリモーダルタイプの神経は、神経終末部で受容される多くの刺激が作用しあう結果、相乗効果のようなものが生じ、より痛みを強く伝えるようになる。このような神経の刺激に対する感受性の増大を感作というが、末

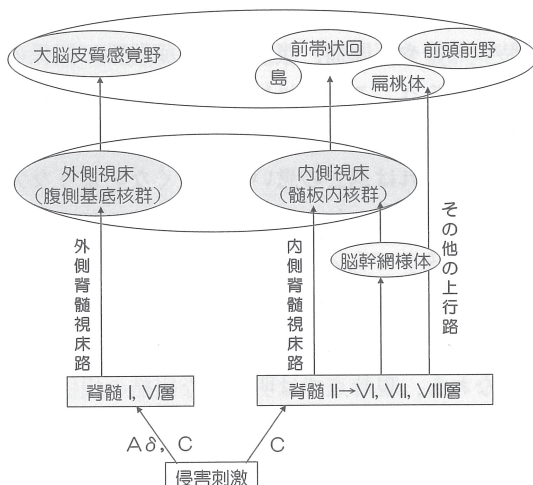


図1 痛み情報を伝える神経経路（文献<sup>2)</sup>を改変）

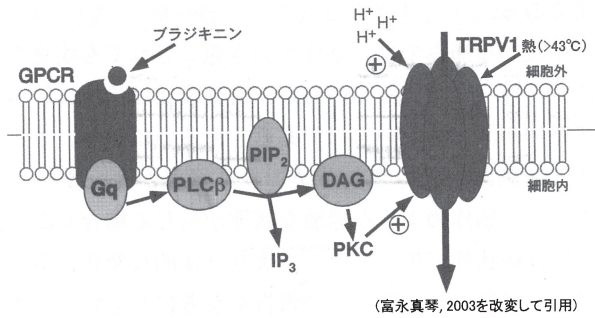


図2 末梢性感作の一例 (文献<sup>3)</sup>を改変)  
 ブラジキニンがブラジキニン受容体に結合すると、共役しているGタンパクが細胞内酵素を活性化させ、最終的にTRPV1受容体の活性を増大させる。その結果、TRPV1受容体の活性化温度が43℃から体温以下に低下する。  
 (富永真琴, 2003を改変して引用)

梢神経末端で生じているので末梢性感作と呼ばれている。これはまた、痛みが生じているときの痛みの感じ方に大きく影響している。

末梢性に感作が生じている状態においては、末梢から多くの情報が脊髄へ上ってくることとなり、その情報を受け取る脊髄ニューロンにおいても感作が引き起こされる(図3)。こちらは中枢で生じる変化であるため、中枢性感作と呼ばれている。脊髄における一次求心性ニューロンと二次ニューロンとの情報伝達も神経伝達物質によるものであり、各伝達物質とその特異的な受容体の応答によって行われる。痛み情報を伝える伝達物質は、おもにサブスタンスP(SP)とグルタミン酸(Glu)である。このうちGluの受容体は複数確認されているが、これらの応答には差がある。多くのSPやGluが二次ニューロン側に届くことによって、今まで応答していなかった種類のGlu受容体まで応答

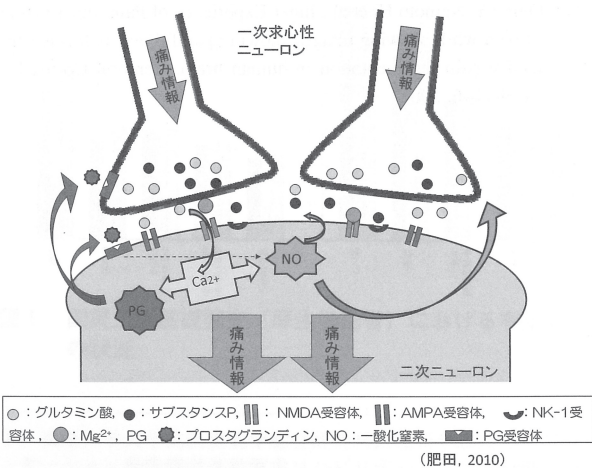


図3 中枢性感作の一例 (文献<sup>2)</sup>から引用)  
 一次求心性ニューロンからの興奮性が高まると、今まで結合できなかったグルタミン酸受容体にグルタミン酸が結合できるようになり、その結果、二次ニューロンには多くの情報が伝達されるようになる。  
 (肥田, 2010)

するようになる。新たに応答するGlu受容体が増加すれば、二次ニューロンの興奮性は増大する。さらに、興奮性の増大に伴って、二次ニューロン内で産生されるPGや一酸化窒素が二次ニューロン自身や一次ニューロンへ影響を及ぼし、興奮性がさらに増大する感作(中枢性感作)が生じる。このように、痛み刺激が繰り返し入力されると末梢でも中枢でも感作が引き起こされる。

また、海馬で発見された神経の性質の一つに、高頻度の連続刺激によって応答性が長期にわたって漸増あるいは抑制される長期増強・長期抑制現象が知られている<sup>4)</sup>。通常は痛み刺激がなくなれば、神経系の興奮も治まるが、長期増強現象によって、痛み刺激が入力されない状態になっても痛みが続くことがある。

このような二次ニューロンの反応性の変化は、本来は一時的なものであるが、末梢からの痛み信号が消失しても、反応性の変化が続くような状態は神経系の可塑的な変化であり、慢性痛の発生メカニズムの一つと考えられている。

たとえば関節リウマチのような持続性の炎症下における痛みを考えた場合、炎症による急性痛と、繰り返しの痛み刺激によって神経系の可塑的な変化が生じることによる慢性痛の両方が関与している可能性が考えられる。

## 5. 神経系の性質

神経の情報伝達には、このように神経伝達物質とその受容体との関係が大きく関与しているが、炎症に限らず、神経が損傷するなどして情報が十分伝わらない状況が生じた場合においても、受容体の感受性が高まったり、受容体の数が増えたりする変化が生じる。例えば神経が損傷された時には、新たなナトリウムチャンネルの発現が認められ<sup>5)</sup>、その影響で自発痛が生じると考えられている。アロディニアの原因としては、触刺激を伝えるAβ線維が、神経損傷後に脊髄II層に侵入している組織学的な研究報告<sup>6)</sup>から、Aβ線維と痛みを中継する二次ニューロンとの間に新たに連絡が生じた可能性が考えられている。さらにノルアドレナリンの受容体が新たに感覚神経に発現することも確認されており<sup>7)</sup>、交感神経系の活動によって痛みの神経が活動性を示すこととなり、いわゆる“冷えると痛い”状況を説明するメカニズムの一つとなっている。

一方、身体の不活動により神経系が十分な刺激を受けることができない環境下においても、神経損傷と同様に触刺激で痛みが生じたり、末梢神経に限らず中枢神経の活動性の変化が報告されている<sup>8-10)</sup>。これは神経に解剖学的な連絡があったとしても、機能していない状態では、解剖学および生理学的な障害が生じているのと同様の状態であると考えることができる。

## 6. 痛みの中枢神経経路からわかること

先にも示したが、痛み刺激が生体に加わると痛み情報は、一次求心性ニューロンから脊髄ニューロンにより視床まで伝達され、さらに、視床を経て大脳皮質感覚野へ投射するものと、視床を経て辺縁系へ投射するもの、あるいは脊髄から延髄網様体や視床下部などへ投射する経路などがある。延髄や視床下部は、呼吸・循環など自律神経系の中核であり、特に視床下部は、感覚神経と自律神経および内分泌系の統合中枢である。また前述したように痛みが生じている時には島や前帯状回など辺縁系が反応しているが、これらの部位は感情・情動系の中核であり、記憶系にも影響している。痛みが生じた時の状況を思い出してみると、心拍数の増加、発汗（冷や汗）したり、また不安感や重苦しい感情を伴うなど自律神経系や情動系の反応が同時に引き起こされていたことに気づく。

さらに、直接痛みが生じていなくても、あたかも痛そうな映像を見て、痛いであろうと意識するだけで、痛みが生じている時と同様の脳活動を示すことが報告<sup>11)</sup>されており、痛みは先の定義どおり、感覚的な要素と感情的な要素の両者を持ち合わせていることが明らかとなってきている。特に神経因性疼痛患者の疼痛を訴える部位に直接接触刺激を加えた場合のfMRI像の研究では、非常に痛みを訴えるにもかかわらず、視床が活動を示していないことが報告され、慢性痛の発生には脳活動が大きく関与していることは、注目すべきである。

## 7. 生理的な痛みと慢性痛との関係

以上述べてきたように、慢性痛が発生する引き金として生理的な痛みが関係している可能性は大きい。それは、末梢に限らず大脳まで含めた中枢神経系における感作作用や辺縁系などの作用によるものまでさまざ

までである。

生理的な痛みでは、感作が引き起こされても疾患の治癒に伴って治まっていくが、慢性痛では治癒に伴って感作が治まらないものである。あるいは、逆にさまざまな刺激が入力されないような状況がきっかけとなって、感作のような過敏な状態が生じる場合もある。

慢性痛状態で生じている、より具体的な変化に関しては、後述のパネリストの報告を参考にさせていただきたい。

## 文 献

- 1) 肥田朋子：急性痛，機能障害科学入門．千住秀明（監），福岡，神陵文庫，pp21-41，2010．
- 2) 肥田朋子：痛み，物理療法第2版．千住秀明（監），福岡，神陵文庫，pp47-61，2009．
- 3) 富永真琴：生体はいかに温度をセンスするか—TRPチャネル温度受容体—．日生誌65：130-137，2003．
- 4) Randic, M et al: Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord, *J Neurosci* 13: 5228-5241, 1993.
- 5) Waxman SG, et al: Sodium channels, excitability of primary sensory neurons, and the molecular basis of pain. *Muscle & Nerve* 22: 1177-1187, 1999.
- 6) Woolf CJ, et al: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355(6355): 75-78, 1992.
- 7) Shinder V, et al: Structural basis of sympathetic-sensory coupling in rat and human dorsal root ganglia following peripheral nerve injury. *J Neurocytol* 28(9): 743-761, 1999.
- 8) 山本綾，古島泰子，他：ラット足関節不動化による活動制限は痛みを促進する．*理学療法学*36：305-311，2009．
- 9) Okamoto T, Atsuta Y, et al.: Sensory afferent properties of immobilized or inflamed rat knees during continuous passive movement. *J Bone Joint Surg (Br)*81-B: 171-177, 1999.
- 10) Ushida T and Willis W: Changes in dorsal horn neuronal responses in an experimental wrist contracture model. *J Orthop Sci* 6: 46-52, 2001.
- 11) Ogino Y, Nemoto H, et al.: Inner Experience of Pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cerebral Cortex* 17: 1139-1146, 2007.

総説 「慢性痛 ～新たな病気としての痛み～」

慢性痛の末梢機構

沖田 実<sup>1)</sup> 中野 治郎<sup>2)</sup> 坂本 淳哉<sup>2)</sup> 森本 陽介<sup>3)</sup> 近藤 康隆<sup>2)4)</sup> 濱上 陽平<sup>2)</sup>

キーワード：慢性痛・末梢機構・組織損傷・炎症・不活動

1. はじめに

平成19年度の国民生活基礎調査（厚生労働省）における有訴者率をみると、男性の第1位が腰痛，第2位が肩こり，女性の第1位が肩こり，第2位が腰痛，第3位が手足の関節の痛みとなっている。残念なことに、この結果は平成13・16年度と全く同様で、「運動器の10年」，あるいは「痛みの10年」という世界的規模での痛みへの取り組みがなされたにも関わらず，今なお多くの国民が運動器の慢性痛に苦しんでいる現状を示唆している（図1）。

周知のように，慢性痛とは単なる時間経過が長い痛みのことを指しているのではなく，傷害治癒後や些細なイベントなど，侵害受容器の興奮から始まる生理的

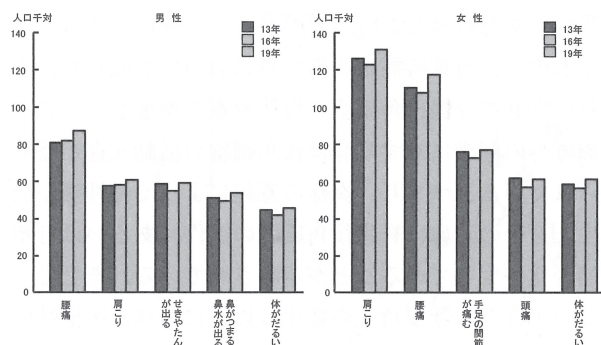


図1 国民生活基礎調査（厚生労働省）における有訴者率の状況

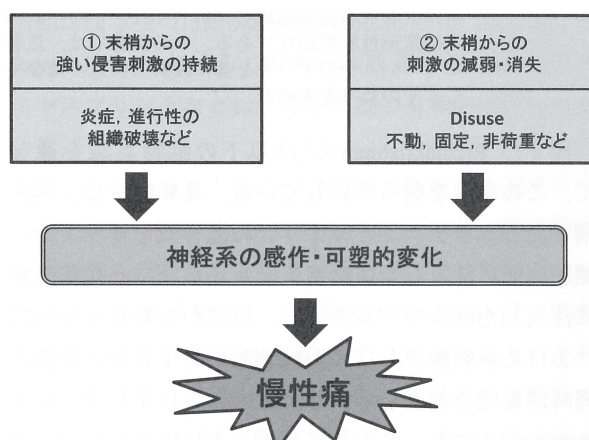


図2 慢性痛の発生要因（文献2）より引用，改変

痛み，すなわち急性痛の機序では説明がつかない持続性，難治性の痛みのことを指し，近年の先行研究によれば，神経系の感作や可塑的变化がその原因といわれている<sup>1)</sup>。ただ，ある日突然，慢性痛が発生したという患者は非常に希で，それに至るきっかけとなる要因が存在する場合がほとんどで，その代表的なものとしては組織損傷と不活動があげられる<sup>2)</sup>（図2）。

そこで，本稿では組織損傷と不活動に由来した慢性痛の実態ならびにその発生メカニズムに関する先行研究や自験例の知見を紹介し，これに基づいて慢性痛の末梢機構について整理することとする。

2. 組織損傷由来の慢性痛の実態とその発生メカニズム

2.1 組織損傷由来の慢性痛の実態

組織損傷によって炎症が発生すると，末梢からの過剰な刺激が持続するため，結果的に神経系の感作・可塑的变化を招き，慢性痛が発生するといわれており<sup>2)</sup>

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻リハビリテーション科学講座運動障害リハビリテーション学分野（〒852-8520 長崎県長崎市坂本1丁目7番1号）  
 2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻理学・作業療法学講座理学療法学分野  
 3) 長崎大学病院リハビリテーション部  
 4) 日本赤十字社長崎原爆病院リハビリテーション科

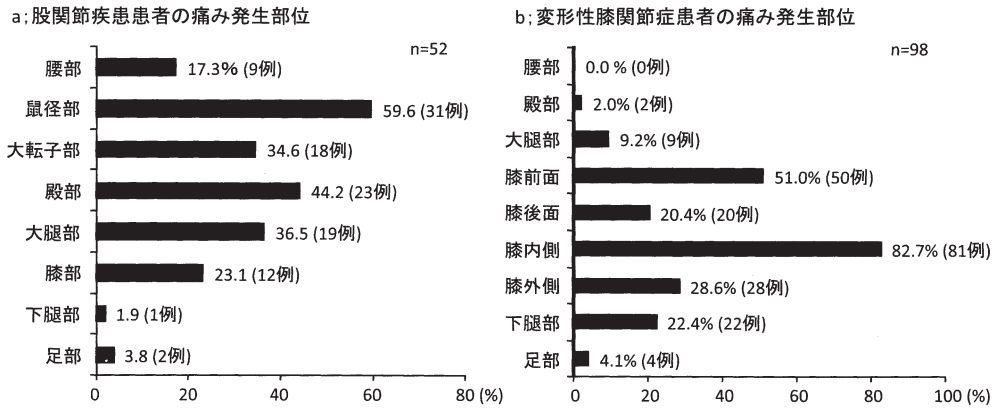


図3 下肢の運動器疾患における痛み発生部位とその頻度

aの調査対象者は、股関節疾患患者52例（変形性股関節症47例，大腿骨頭壊死5例，平均年齢63.6歳）で，全例とも人工股関節全置換術などの関節形成術を予定している末期股関節疾患である．bの調査対象者は変形性膝関節症患者60例（98肢，平均年齢76.6歳）で，全例とも人工膝関節全置換術を予定している末期変形性膝関節症である．この調査では，患者自身に痛みが発生している部位を身体図にマッピングしてもらい，そのデータを基に股関節疾患では8カ所，変形性膝関節症では9カ所に痛みの発生部位を区分し，その頻度を求めた．

(図2)，Radhakrishnanら<sup>3)</sup>は以下の動物実験を通して，この事実を明らかにしている．具体的には，起炎剤であるカラゲニンとカオリンの混合液をラットの一侧膝関節に注入した関節炎モデルならびに一侧腓腹筋に注入した筋炎モデルを用い，患部から離れた足底部における熱刺激ならびに機械刺激に対する痛覚閾値の経時の変化を調査している．この結果によれば，いずれのモデルにおいても起炎剤投与直後のみならず8週後まで熱刺激，機械刺激に対する痛覚閾値の低下が持続することが示されており，患部である膝関節や腓腹筋の組織学的所見においては起炎剤投与8週後の時点では炎症所見は緩解していたとしている．つまり，この時期に認められた遠隔部の痛みは患部の炎症に由来した二次痛覚過敏の影響とは考えにくく，神経系の感作・可塑的变化に由来した，いわゆる慢性痛の発生を意味しているといえよう．

前述のように，慢性痛の病態の特徴の一つに患部から離れた遠隔部に痛みが発生したり，痛みの原因となる部位と痛みが発生している部位が一致しないことなどがあげられ，このような痛みは臨床で遭遇する多くの有痛性疾患患者で認められる．実際，下肢の運動器疾患患者の痛み発生部位を調査した自験例の結果でも，股関節疾患患者は鼠径部や大転子部，殿部といった股関節周囲のみならず，腰部や大腿部，膝部，下腿部，足部といった広範な領域に痛みの発生が認められており<sup>4)</sup> (図3a)，変形性膝関節症患者は膝関節周囲が最も多いものの，殿部や大腿部，下腿部，足部にも痛みの発生が認められている<sup>5)</sup> (図3b)．

## 2.2 組織損傷由来の慢性痛の発生メカニズム

前述のように，組織損傷後は患部の炎症が治まっても痛みのみが残存したり，その周辺に新たな痛みが発生する場合があります．その原因を患部のみに求めると思わぬ落とし穴に陥り，治療に難渋してしまう．では，なぜこのような痛みが発生するのであろうか．Martindaleら<sup>6)</sup>は，以下の動物実験を通してこの点を検討している．具体的には，ラットの膝関節内にフロイト完全アジュバンドを投与することで関節炎を惹きさせた後，経時的に関節腫脹や荷重時痛の程度ならびに脊髄後角細胞の活動を調査している．結果として，関節腫脹は1ヶ月経過した時点で軽減し，炎症は治まっているものの，荷重時痛はこの時点においても残存し，これに併せて脊髄後角細胞の自然放電の増加ならびにC線維への刺激に対する脊髄後角細胞の活動亢進が認められている．つまり，炎症の惹起によって慢性痛が発生し，その際には脊髄後角細胞の感作，あるいは可塑的变化が生じていることが示唆されている．そして，このような脊髄後角での変化は以下に述べる中枢性感作が引き金になっている可能性がある．

炎症などによって末梢からの痛み刺激が繰り返し上ってくると，一次求心性ニューロンの脊髄側末端部からは神経伝達物質であるサブスタンスPやグルタミン酸が大量に放出されるようになり，脊髄後角の二次ニューロン（脊髄後角細胞）に存在するグルタミン酸の受容体であるN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体が活性化する．すると，ニューロン内に大量のカ

ルシウムイオンが流入し、プロスタグランジンや一酸化窒素などが産生され、これらがまた一次求心性ニューロンの脊髄側末端部あるいは二次ニューロンを刺激し、一次求心性ニューロンから二次ニューロンへのシナプス伝達効率の長期的な増強、さらには二次ニューロンの興奮頻度の漸増などといった wind-up 現象を引き起こすとされている<sup>7,8)</sup>。このような現象は中枢性感作の一種で、その他にも様々なメカニズムが関与しているが、炎症の惹起によって中枢性感作が持続して認められると、脊髄後角細胞も含めて神経系が可塑的に変化してしまい、慢性痛が発生すると考えられる。

### 3. 不活動由来の慢性痛の実態とその発生メカニズム

#### 3.1 不活動由来の慢性痛の実態

皮膚のみならず、骨格筋や骨、関節などといった末梢組織には一次求心性ニューロンが分布しており、これらの末梢組織は様々な刺激を感知し、それを中枢神経系に伝える感覚器としての機能がある。そのため、末梢組織が不活動状態に曝されると、そこからの刺激入力が減弱・消失してしまい、結果的に神経系の感作・可塑的变化を招き、慢性痛が発生するといわれている<sup>2)</sup>。実際、この点に関連した臨床研究として Allen ら<sup>9)</sup>は、難治性の慢性痛として知られる複合性局所疼

痛症候群 (complex regional pain syndrome; CRPS) と診断された134名の患者を対象に後方視的な調査を行い、47%の患者は外傷を思った後にその治療のためギプスやスプリントを用いた患部の固定が施されていたと報告している。また、Butler<sup>10)</sup>は足部周辺の骨折により2~9週間、非荷重ならびにスプリントによる固定が施された28例を対象にCRPS様の症状・徴候の発生状況を調査した結果、対象者の57.1%は機械刺激に対するアロディニアの発生が認められたと報告している。このように、CRPSの発生・進行のリスクファクターの一つとしてギプスやスプリントなどを用いた患部の固定、すなわち不活動の関与が指摘されており、国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain; IASP) におけるCRPSの診断基準の中にもギプスやスプリントなどによる不活動の有無が掲げられている。

次に、健康なヒトならびに動物の四肢の一部をギプスなどで固定した実験モデルにおいても、不活動によって痛みが発生する事実が明らかになっている。例えば、ヒトを対象とした実験として、Butler<sup>10)</sup>は23名の健康成人の前腕を4週間ギプス固定すると、その52.2%に冷痛覚閾値の低下が、36.1%に熱痛覚閾値の低下が認められたと報告している。また、Terkelsen ら<sup>11)</sup>は健康成人30名の前腕から手関節を4週間ギプス固定し、第1・2指間の皮膚を摘む際の圧力値によって痛覚閾値を調査した結果、ギプス固定終了直後のみ

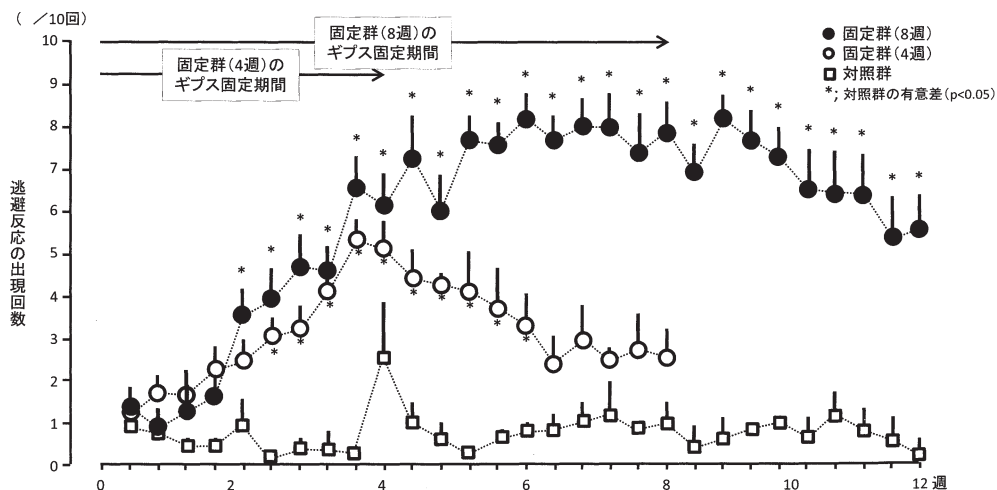


図4 ラットの不活動モデルにおける痛覚閾値の変化

この実験では、ラットの右側足関節を最大底屈位の状態で膝関節上部から前足部までギプス固定した群 (固定群, n=20) ならびに無処置の群 (対照群 n=5) を設け、4週間 (n=10)・8週間 (n=10) のギプス固定の過程ならびにその後、ギプス固定を解除した4週間の通常飼育の過程における足底部の機械刺激に対する痛覚閾値の推移を3日おきに調査した。なお、機械刺激に対する痛覚閾値は15gのVFHで10回刺激した際の逃避反応の出現回数で評価し、これが増加するほど痛覚閾値の低下が顕著になることを意味する。



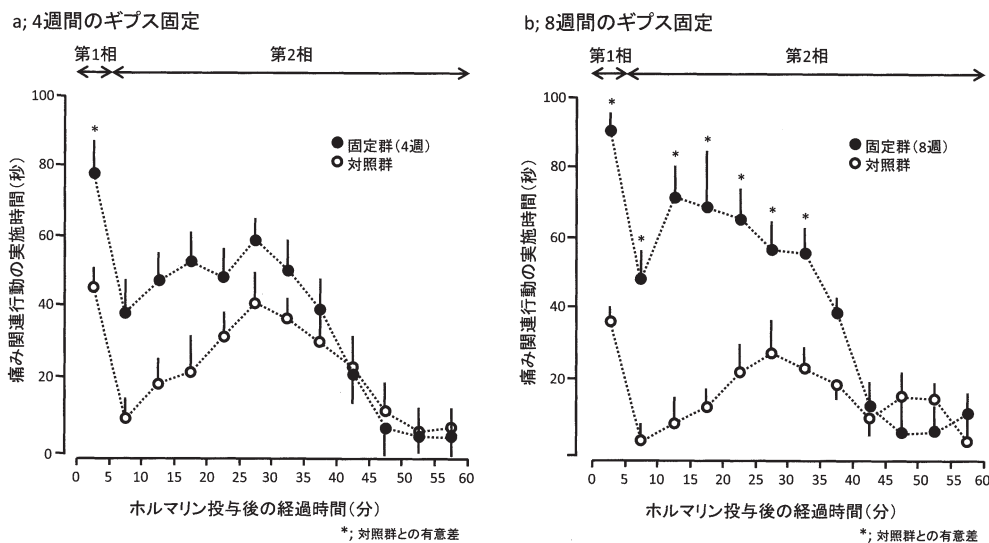
ならず、その3日後、28日後においても痛覚閾値の低下が認められたと報告している。さらに動物実験においても、Guoら<sup>12)</sup>はラット足関節を中間位で4週間ギプス固定し、von Frey hair (VFH) を用いて足底部の機械刺激に対する痛覚閾値を調査した結果、ギプス固定終了直後から2週後まで痛覚閾値の低下が認められたと報告している。ただ、これまでの実験モデルにおける検討では不活動の過程やその後の回復過程における痛覚閾値の推移が詳細に調査されておらず、どの程度の不活動期間で痛みが発生するのか、また、どの程度不活動期間を延長すると慢性痛が発生するのかは明らかにされていない。そこで、著者らはこれらの点を検討する目的で以下の実験を行った<sup>13)</sup>。

この実験では、ラットの右側足関節を最大底屈位の状態で膝関節上部から前足部までギプス固定した不活動モデルを用い、4・8週間のギプス固定の過程ならびにその後、ギプス固定を解除した4週間の通常飼育の過程における足底部の機械刺激に対する痛覚閾値の推移を3日おきにVFHを用いて調査した。その結果、ギプス固定2週後から痛覚閾値の低下が認められ始め、その後はギプス固定の期間に準拠して痛覚閾値の低下が顕著になった。また、ギプス固定を解除した後の痛覚閾値の推移をみると、4週間のギプス固定の場合は回復を認めたが、8週間のギプス固定の場合は回復を認めず、慢性痛が発生している可能性が示唆された(図4)。

### 3.2 不活動由来の慢性痛の発生メカニズム

前述の著者らの実験結果から、8週間という比較的長期のギプス固定では慢性痛の発生が予想され、神経系が感作あるいは可塑的に変化しているのではないかと推測された。一方、4週間のギプス固定では一過性の痛みが発生していると捉えるのが妥当と思われ、神経系の影響というよりも、むしろ末梢組織の変化が痛みの発生に関与しているのではないかと考えられた。そこで、この仮説を検証する目的で以下の追加実験を行った<sup>13)</sup>。

具体的には、前述と同様のラットの不活動モデルを用い、4・8週間のギプス固定終了後にホルマリンテストを行った。なお、ホルマリンテストとは小動物の足底にホルマリンを投与し、その化学刺激に対して動物が行う「なめる (licking)」、「かむ (biting)」といった痛み関連行動の実施時間を5分毎にデータとし、経時的にホルマリン投与後60分まで評価する方法であり、正常動物でも以下の2相性の反応がみられる。すなわち、ホルマリン投与後5分までを第1相とよび、これは化学的な侵害刺激に対する末梢の痛みを意味し、10分以降は第2相とよび、これは局所の炎症とそれに引き続いて起こる脊髄後角の感作に依存した中枢の痛みを意味するといわれている<sup>14)</sup>。そして、この実験の結果として、4週間のギプス固定を行った群は第1相のみ無処置の対照群より有意に高値を示し、この群に発生している痛みは末梢の影響が強いことが示唆された(図5a)。一方、8週間のギプス固定を行った群は第1相に加え、第2相のホルマリン投与後35分まで対照



群より有意に高値を示し、この群に発生している痛みは末梢のみならず、中枢の影響も関与していることが示唆された(図5b)。つまり、前述の仮説はある程度支持できるのではないかとと思われる。では、不活動によって惹起される末梢、中枢のどのような変化が、痛みの発生メカニズムに関与するのであろうか。以下、この点に関するいくつかの先行研究を紹介するが、現時点では痛みとの直接的な関係は不確実で、仮説の域を脱しないものも含まれており、今後の研究の進展が期待されている。

### 1) 末梢組織の変化

不活動由来の痛みに関して、末梢組織の変化からその発生メカニズムを検討した報告はこれまでほとんどなされていないが、参考になる所見としてはCRPS患者で観察される多様な症状があげられ、特に皮膚(皮下組織も含む)には特徴的な所見が多数認められるという<sup>15)</sup>(表1)。しかし、CRPSの発生・進行のリスクファクターとされている不活動がこのような皮膚の変化を惹起するのか、また、不活動に伴って皮膚がどのような退行性変化を呈するのかはこれまで明らかにされていない。そこで、著者らは前述のラット足関節の不活動モデルを用いて、足底部皮膚の肉眼的・組織学的所見を検索した<sup>16)</sup>。

ギプス固定後の肉眼的所見としては、皮膚の荒れが特徴的であり(図6a)、これを裏付けるように、組織

- アロディニア, 痛覚過敏, 異常痛, 感覚過敏, 感覚低下, 触覚異常
- 皮膚色変化(発赤, 紅潮, チアノーゼ, 青白い, 斑状の変化など)
- 発汗異常(過剰, 過少, 発汗停止)
- 皮膚温度の異常(温度上昇あるいは低下)
- 浮腫, 皮膚萎縮と皮膚色素沈着
- 皮膚のしわの消失と光沢化
- 体毛の増多あるいは消失
- 爪の隆起, 湾曲, 菲薄化, 脆弱化
- 皮下組織の萎縮あるいは肥厚
- デュブイトラン拘縮あるいはその他の拘縮
- 関節の可動域制限, 急性あるいは慢性関節炎
- 骨萎縮, 骨粗鬆症(斑状, 限局性あるいは広範囲に拡大する)
- 筋萎縮, 筋力低下
- 不随意運動(振戦, ジストニア, 痙縮)
- 尿道括約筋の機能異常

CRPS(とそれに関連する病態)に観察される多様な症状。これらの症状がCRPSの範疇に含まれる症状とされるが、これらは評価時点によって異なり、また相反する症状を持つ患者もいる。

表1 CRPS患者で観察される多様な症状(文献15)より引用)

学的所見でもギプス固定後は角質層の乱れが認められた(図6b)。また、ギプス固定後は表皮の菲薄化も認められ(図6b)、実際に表皮厚を計測し、ギプス固定期間の影響を検討した結果、ギプス固定1週後は対照群と有意差を認めないものの、機械刺激に対する痛覚閾値の低下が認められ始めるギプス固定2週後以降は対照群より有意に低値を示した(図6c)。つまり、表皮の菲薄化は自由神経終末が分布する表皮基底層、真皮層と外界との距離が短縮することを意味し、このよ

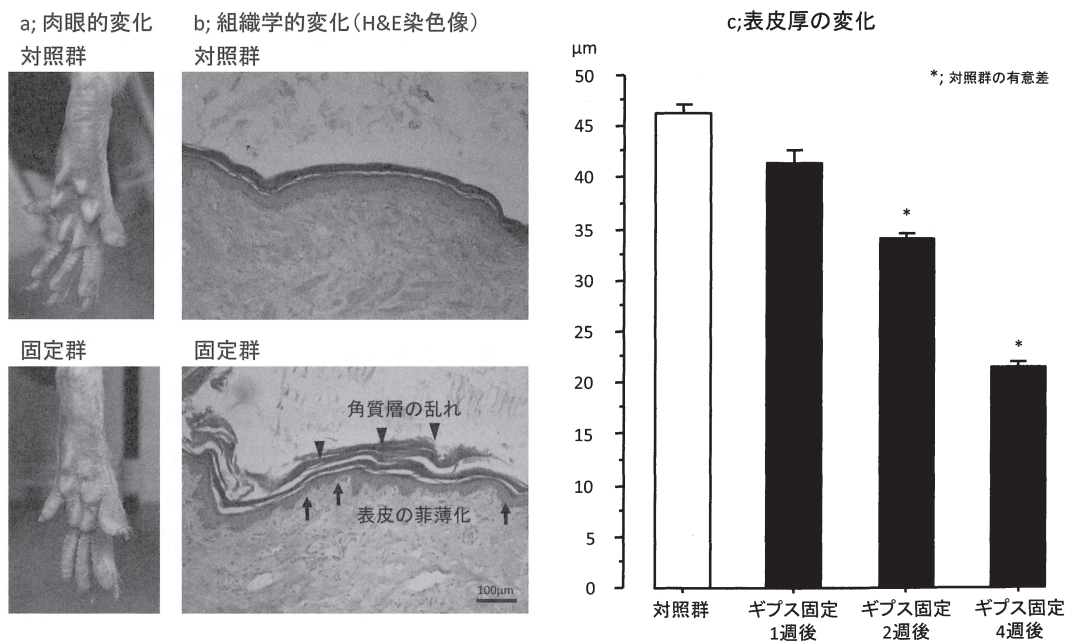


図6 ラットの不活動モデルにおける皮膚の肉眼的・組織学的変化

うな状態になると正常な場合より外界からの刺激を鋭敏に感じ取るようになるのではないかと推察される。そして、このことが痛覚閾値の低下に影響する可能性は十分に考えられ、これを一部支持する報告として、不活動モデルではないものの、神経因性疼痛が発生することが知られている腰髄神経切断モデルラットや坐骨神経結紮モデルラットにおいても足底部表皮の菲薄化が認められている<sup>17)</sup>。加えて、表1にあるようにCRPS患者の多様な症状の一つに皮膚の萎縮があり<sup>15)</sup>、ギプス固定による表皮の菲薄化はこの症状を示唆するものと思われる。

一方、末梢組織が不活動状態に曝されると皮膚のみならず、骨格筋や骨、関節にも様々な退行性変化が生じることはよく知られており<sup>18)</sup>、痛みの発生メカニズムに関連するような知見も多数あるのではないかと予想される。しかし、現時点では不活動によって惹起される末梢組織の退行性変化を痛みとの関連という視点で検討した報告は極めて少なく、今後の課題となっている。

## 2) 神経系の変化

先にも述べたが、感覚器としても重要な機能がある末梢組織が不活動状態に曝されるということは、そこからの刺激入力が減弱・消失することになり、結果的に神経系にも何らかの変化が惹起され、痛みが生じる可能性がある<sup>2)</sup>。実際、Okamotoら<sup>19)</sup>はラットの膝関節内に起炎剤であるカラゲニンを投与した関節炎モデルと単に6週間ギプス固定のみを施した不活動モデルを用いて、安静時と関節運動時の膝関節からの一次求心性ニューロンの活動を調査しているが、この結果では、安静時、関節運動時ともに関節炎モデルと同様に不活動モデルでも一次求心性ニューロンの活動亢進が認められている。つまり、末梢組織を不活動状態に曝すだけでも、炎症が生じている場合と同様に一次求心性ニューロンには感作が生じることが示唆されている。そして、ネコを用いた検索結果ではあるが、膝関節を支配する一次求心性ニューロンの75~90%はAδならびにC線維であるといわれており<sup>20)</sup>、このことを踏まえて考えると、不活動による一次求心性ニューロンの感作は痛みの発生に何らかの影響をおよぼしていると推察できる。

次に、Ushidaら<sup>21)</sup>はラットの手関節を90°掌屈位で前腕から手掌まで3~4週間ギプス固定した不活動モ

デルを用い、C7~Th1の脊髄後角細胞の機能面での分布状況を電気生理学的手法で検索している。この結果では、低閾値から高閾値、また関節運動にも反応する広作動域(wide dynamic range; WDR)ニューロンの割合ならびに関節運動のみに反応するニューロンの割合が不活動モデルで増加しており、これは、不活動が脊髄後角細胞の可塑的变化を惹起する可能性を示唆している。そして、この結果を痛みとの関連でみると以下のような考察が成り立つのではないと思われる。すなわち、痛みを伝える一次求心性ニューロンであるAδならびにC線維が脊髄後角においてシナプスする二次ニューロンは侵害受容ニューロンとWDRニューロンであり、WDRニューロンの割合が不活動によって増加するのであれば、末梢から非侵害的な刺激が入力されただけでも痛みとして知覚される可能性がある。また、ギプス固定後の拘縮改善を目的に関節可動域運動を行う際は、しばしば痛みの発生を認めるが、これは単に拘縮が発生しているからではなく、脊髄後角において関節運動に反応する細胞が増加していることもその一因と考えることができる。

以上のように、不活動は一次求心性ニューロンのみならず、中枢の痛みに関連する二次ニューロンにも感作や可塑的变化を惹起する可能性があるといえる。そして、先に紹介した自験例の結果<sup>13)</sup>を踏まえると、不活動期間が慢性痛の発生に重要な因子として関わっているのではないかと推察され、現段階の仮説としては、不活動期間が長期におよぶと末梢組織の退行性変化に加え、神経系の感作・可塑的变化が相まって一過性の痛みから慢性痛へと発展するのではないかと考えられる。ただ、どの程度の不活動期間で神経系の感作・可塑的变化が生じ、慢性痛が発生するのかは明らかではなく、上記の仮説を検証するためには多くの基礎研究に基づくデータの蓄積が必要であろう。

## 4. おわりに

今回、慢性痛の発生要因の代表例ともいえる組織損傷と不活動を取り上げ、それらに由来した慢性痛の実態ならびにその発生メカニズムに関する先行研究や自験例の知見を紹介した。組織損傷由来の慢性痛の末梢機構は、炎症に起因した末梢での痛みとそれから波及した過剰な痛み刺激の持続が深く関わっていることは明らかで、治療戦略として最も重要な視点は「痛みを

長引かせない」ことにあるといえる。一方、不活動由来の慢性痛の末梢機構には、末梢からの刺激入力の減弱・消失が長期化することが関与している可能性があるが、末梢組織の退行性変化と神経系の感作・可塑的变化との発生時期も含んだ因果関係は現段階では不明である。ただ、末梢組織、神経系いずれの変化も「末梢からの刺激入力の促通」といった治療戦略によって活路が見いだせるのではないかと推察され、リハビリテーションが重要な意味を持っているのではないかとされる。そして、臨床で遭遇する有痛性疾患、例えば、組織損傷を患った患者の多くは炎症に起因した慢性痛のみならず、不活動に起因した慢性痛を合併していると考えておく必要があり、われわれリハビリテーションの専門家はこの点を強く認識した上で治療に臨むべきであろう。

## 文 献

- 1) 熊澤孝朗：痛みの概念の変革とその治療。痛みのケア慢性痛，ガン性疼痛へのアプローチ。熊澤孝朗（監・編）。東京，照林社，pp 2-24，2006
- 2) 松原貴子：慢性痛。機能障害科学入門。沖田 実，松原貴子，森岡 周（編）。福岡，九州神陵文庫，pp43-67，2010
- 3) Radhakrishnan R, Moore SA, Sluka KA: Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats. *Pain* 104 (3): 567-577, 2003
- 4) Morimoto Y, Kondo Y, Shimosako J, Kozu R, Kataoka H, Sakamoto J, Nakano J, Okita M: Investigation of pain in hip disease patients before and after arthroplasty. *J Phys Ther Sci* 23 (3), 2011 (in press)
- 5) 近藤康隆，小田太史，高橋拓哉，石丸将久，吉田佳弘，森本陽介，片岡英樹，坂本淳哉，中野治郎，沖田 実：変形性膝関節症患者の人工膝関節全置換術前後における痛み発生部位の特徴。理学療法の医学的基礎14（1）：24，2010
- 6) Martindale JC, Wilson AW, Reeve AJ, Chessell IP, Headley PM: Chronic secondary hypersensitivity of dorsal horn neurones following inflammation of the knee joint. *Pain* 133 (1-3): 79-86, 2007
- 7) 肥田朋子：急性痛。機能障害科学入門。沖田 実，松原貴子，森岡 周（編）。福岡，九州神陵文庫，pp21-41，2010
- 8) Coutaux A, Adam F, Willer JC, Le Bars D: Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine* 72 (5): 359-371. 2005
- 9) Allen G, Galer BS, Schwartz L: Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 80 (3): 539-544, 1999
- 10) Butler SH: Disuse and CRPS. In *Complex Regional Pain Syndrome, Progress in Pain Research and Management Vol 22*. Harden RN, Baron R, Jänig W(Ed.). Seattle, IASP Press, pp141-150, 2001
- 11) Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS: Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology* 109 (2): 297-307, 2008
- 12) Guo TZ, Offley SC, Boyd EA, Jacobs CR, Kingery WS: Substance P signaling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain* 108 (1-2): 95-107, 2004
- 13) 濱上陽平，中野治郎，沖田 実：不動期間の違いがラット足関節の不動ならびに不動解除後の痛みにおよぼす影響。PAIN RESERCH25（2）：98，2010
- 14) 本多健治，高野行夫：疼痛試験法の実際。日薬理誌130（1）：39-44，2007
- 15) 住谷昌彦，柴田政彦，眞下 節，山田芳嗣：CRPSの診断と治療。Anesthesia21Century10：13-18，2008
- 16) 中野治郎，沖田 実：ラット足関節不動化モデルにおける痛みの推移と皮膚，骨格筋，腰髄の変化。PAIN RESERCH 24（2）：72，2009
- 17) Kojundzic SL, Dujmovic I, Grkovic I, Sapunar D: Regional differences in epidermal thickness and behavioral response following partial denervation of the rat paw. *Int J Neurosci* 118 (12): 1748-1762. 2008
- 18) 沖田 実：関節可動域制限病態の理解と治療の考え方。東京，三輪書店，2008
- 19) Okamoto T, Atsuta Y, Shimazaki S: Sensory afferent properties of immobilised or inflamed rat knees during continuous passive movement. *J Bone Joint Surg Br* 81 (1): 171-177, 1999
- 20) Langford LA, Schmidt RF: Afferent and efferent axons in the medial and posterior articular nerves of the cat, *Anat Rec* 206 (1): 71-78, 1983
- 21) Ushida T, Willis WD: Changes in dorsal horn neuronal responses in an experimental wrist contracture model. *J Orthop Sci* 6 (1): 46-52, 2001

総説 「慢性痛 ～新たな病気としての痛み～」

## 慢性痛の中枢機構

西上 智彦<sup>1)</sup>, 渡邊 晃久<sup>2)</sup>

キーワード：慢性痛, 中枢機構, 理学療法

### 1. はじめに

これまで、痛みに対するアプローチは急性期、慢性期に関わらず、主に末梢組織器官を対象に行われてきた。しかし、臨床上、長期間痛みが持続した『慢性痛』に対してストレッチ、徒手療法、筋力増強運動などの末梢組織器官に対するアプローチを行っても改善を認めないことも多い。近年、このような慢性痛には中枢神経系の変調が深く関与していることが明らかになってきている。痛みに関連する脳領域として大脳皮質、辺縁系を含めた様々な領域が報告されており、これらの脳領域は単一で働き、痛み感覚を形成するわけではなく、順次あるいは同時にネットワークとして働き、痛み感覚を形成する<sup>1)</sup>。しかし、慢性痛では痛みが持つ警告信号としての生理学的意義からかけ離れた知覚異常や情動の変化が中枢神経系の変調によって生じており、治療をより困難とさせている。

痛みに対する薬物療法として、Drug Delivery System といって、ある症状を引き起こしている原因となっている患部（臓器や組織、細胞、病原体など）に薬物を効率的かつ集中的に送り込む技術（例えば、坐薬、徐放剤、シップ、デュロテップパッチなど）による適材適所のアプローチがより効果的であることが知られている。中枢神経系が変調している慢性痛患者に対して、現象・症状とそれに関連する各脳領域を把握して、その脳領域に対して効率的かつ集中的な理学療法を行うことが必要である。今回、慢性痛患者における4つの症状とそれらにどの脳領域が主に関連しているか、さらに、それらを踏まえた臨床への応用について紹介する。

### 2. Mental allodynia ⇔ 島

Gustin ら<sup>2)</sup>は脊髄損傷後（胸髄レベルの完全麻痺：ASIA A）の神経因性疼痛患者に対して、右足関節を底背屈させる運動イメージを行うと、痛みが広範囲に生じることを報告しており、このような運動イメージに伴う痛みを『Mental allodynia』と称している。同様に、難治性で知られている complex regional pain syndrome (CRPS) 患者においても患側の運動イメージを行うと痛み・浮腫が増加することが報告されている<sup>3)</sup>。Mental allodynia 時に活性化される脳領域として、一次体性感覚野、一次運動野、島、前帯状回、前頭前野などが報告されており、特に島は共通して活性化が認められている脳領域である<sup>4-6)</sup>。島について、てんかん症例に対して局所麻酔下に島後方の電気刺激を行うと痛みの感覚が再現される傾向にあったこと<sup>7)</sup>、不快な情動体験時には両側の島に高い神経活動が認められること<sup>8)</sup>、嫌悪感をイメージしたときに島が活動すること<sup>9)</sup>、さらには、恐怖、嫌悪感、怒りなどの否定的感情の想起時に活動すること<sup>10)</sup>が報告されている。また、島は外界の変化や刺激が自己に与える影響を予測することが報告されている<sup>11)</sup>。以上のことを総合すると、Mental allodynia を島の機能から『過去の記憶や予測に基づいて感覚入力を伴わずに想起された負の感情としての痛み』として捉えることができる。

過去に動かしたときに痛みが生じた経験や嫌悪感、また、痛みが生じるのではないかといた予測から運動イメージ時に痛み感覚や嫌悪感を生成する島が活性化し、患者は痛みを経験する可能性を考えている。我々はこのような痛みは慢性期のみではなく、急性期においてもギプス除去直後で Mental allodynia が生じた症

1) 甲南女子大学看護リハビリテーション学部理学療法学科  
2) 町田整形外科理学療法室

例を経験している。さらに、健側の運動イメージを利用することで痛みが減少しており、その症例について紹介する。

### 【症例供覧】

症例は20代男性、右肘内側副靭帯再建術後であり、患肢固定による不動期間は5週間であった。本症例は患側の運動イメージを行うと痛み感覚や不快感があり、Mental allodyniaが生じていた。そこで、不動解除後に運動イメージを利用した介入を行った。介入方法として、健側肘関節の運動イメージの想起および自動運動を行い、そこで得られた感覚を患側に移行する方法をとった。次に、移行した健側の運動イメージをもとに患側肘関節の運動イメージ想起および痛みの生じない範囲での自動運動を行った。さらに、両側肘関節の自動運動を同時に行い、そのとき両側肘関節が同じ角度で推移するように促した。介入前後の肘関節の自動可動域と、自動運動時の痛み(Numerical rating scale: NRS)を測定し、即時効果を検討した。結果、介入による肘関節の自動運動可動域および痛みに対する即時効果は肘関節伸展可動域が $-55^{\circ}$  から $-45^{\circ}$ 、肘関節屈曲可動域が $85^{\circ}$  から $100^{\circ}$ 、NRSが7から2となり改善を認めた。また、患側のイメージ想起では肘は曲がる気がしないが、健側のイメージをもとにすると痛みなく曲がる気がするなどの口述が得られた。このように健側の運動イメージを用いると痛みが軽減した効果機序については、切断者における患側の1人称運動イメージでは島の活性化を認めるが、健側の1人称運動イメージでは島の活性化は認められないこと<sup>4,5)</sup>から、健側の運動イメージにて島が活性化されない運動の想起が可能となった上で、実際の運動を行ったことで、島の活性化が伴わない患側の運動イメージの想起及び実際の運動が可能になったことが考えられる。

### 3. 感覚情報の不一致 ⇔ 後頭頂葉

手が変な感じ、手が自分のものではない感じといった Neglect-like symptoms が CRPS 患者においては 32.8%、神経障害性疼痛患者においては 14.5% に生じていること<sup>12)</sup>が報告されており、このような症候に視覚情報と体性感覚の不一致や身体帰属感の消失が関与している可能性が考えられている。Vartiainen ら<sup>13)</sup>は MEG を用いた検討にて、CRPS 患者では健常者より

も後頭頂葉の機能が低下していることを明らかにしている。後頭頂葉は視覚情報と体性感覚情報を統合すること<sup>14)</sup>や、複数の身体部位からの体性感覚情報を受け取り、それらを統合すること<sup>15,16)</sup>に関与している。この後頭頂葉の機能低下が Neglect-like symptoms に関連しているのではないかと考察している。

視覚情報と体性感覚情報の不一致は健常者の半数で不快感が惹起し<sup>17)</sup>、さらに線維筋痛症では健常者よりも高い比率で異常感覚が出現すること<sup>18)</sup>が報告されている。また、CRPS 患者に対して主観的自己正中判断テストを行うと明条件では正確に視空間を認知できるが暗条件では患側方向に視空間認知が偏位していた。さらに、患側への神経ブロックによる除痛後では健側方向に偏位するようになってきていることから、病的な痛みは視空間を偏位させることが明らかになっている<sup>19)</sup>。CRPS 患者に対してプリズム眼鏡を着用して、2週間ポインティング課題を行なうと暗条件における主観的自己正中判断テストが正常化し、痛み・浮腫・皮膚色調障害が改善したことが報告されている<sup>20)</sup>。このように視空間認知を矯正することによって、視覚情報と感覚情報が再統合され、痛みが軽減することが考えられている。

身体の近くに置かれたゴム手袋を自分の手と感ずるよう錯覚させる Rubber hand illusion によって、身体の帰属感が消失すると、CRPS の症状と類似した皮膚温の低下といった自律神経障害が生じること<sup>21)</sup>から、身体の帰属感の消失、つまり視覚情報と体性感覚情報の統合の障害は CRPS の症状と関連することが示唆されている。しかしながら、この Rubber hand illusion における身体帰属感の消失の強さには後頭頂葉が関与していることが反復経頭蓋磁気刺激を用いた研究により明らかにされており<sup>22)</sup>、さらに、視覚情報と体性感覚情報が一致するほど、身体の帰属感の消失が強くなること<sup>23)</sup>が報告されている。これらの報告と照らし合わせると、CRPS 患者では後頭頂葉の機能低下や視覚情報と体性感覚情報の統合の障害が生じている可能性が報告されているが、本質的には身体帰属感の消失は生じにくい可能性も考えられる。一方で、視覚情報と体性感覚情報の再統合や身体帰属感の消失の改善などを目的とした鏡療法は CRPS 患者に効果的であること<sup>24,25)</sup>が報告されており、少なくとも視覚情報と体性感覚情報の再統合や身体の帰属感の消失の改善によって痛みは軽減することが考えられている。

#### 4. 不快・不安 (負の情動) ⇔ 扁桃体

痛みに対する不快さや恐れへの予測に扁桃体が関与し、また、痛みが有害と思う人は扁桃体の活動が高いこと<sup>26)</sup>が明らかとなっており、扁桃体は苦痛の生成に関与することが考えられている。扁桃体の中でも扁桃体中心核外側外包部は侵害受容性扁桃体 (nociceptive amygdala) と呼ばれており<sup>27)</sup>、痛みと情動を結びつける中心的な役割を果たすことが想定されている<sup>28)</sup>。この扁桃体中心核外側外包部は関節炎が生じてから6時間後にも発火応答が亢進していること<sup>29)</sup>、関節炎後に扁桃体を含む脳部位を取り出し、扁桃体中心核外側外包部に神経連絡がある橋腕傍核外側部を電気刺激すると、扁桃体中心核外側外包部における電気刺激応答が興奮していること<sup>30)</sup>が明らかになっている。このことは末梢からの強い侵害刺激情報が存在しなくとも、負の情動としての痛みが生成される可能性を示唆している。

内側前頭前野 (下辺縁皮質) を破壊すると、恐怖条件付けの消去が阻害されることから、内側前頭前野が扁桃体の活動を抑制することが示唆されている<sup>31)</sup>。神経因性モデルラットでは内側前頭前野は形態学的、機能的に変化しており<sup>32)</sup>、また、関節炎モデルラットにおいて、扁桃体基底外側核の活動が増加し、内側前頭前野の活動が減少すること<sup>33)</sup>が報告されており、これらのことから、慢性痛では扁桃体の活動を抑制できない状態になっており、痛みに対する不快さや恐れを助長している可能性が考えられる。扁桃体の過活動が関与しているパニック障害に対する認知行動療法の効果機序として、自らに注意を向けることによって内背側前頭前野が活性し、扁桃体の活動を抑制することが示唆されている<sup>34)</sup>。慢性痛に対しても認知行動療法が効果的であること<sup>35)</sup>が報告されており、この効果機序としてパニック障害に対する認知行動療法と同様なものであるかもしれない。

#### 5. 意思決定能力・社会的認知能力・意欲の低下 ⇔ 前頭前野

慢性痛患者において前頭前野の萎縮や局所脳神経機能の低下などの神経活動に変調が引き起こされている<sup>36)</sup>。同部位の機能低下が慢性疼痛患者特有の意思決定能力・社会的認知能力・意欲・注意力の低下などを

引き起こしている可能性が指摘されており<sup>37)</sup>、これらは慢性痛患者において治療を難渋させる要因となる。

前頭前野は Placebo<sup>38)</sup>、広汎性侵害抑制調節 (Diffuse noxious inhibitory controls:DNIC)<sup>39)</sup>、痛みを抑制しようと念じた時<sup>40)</sup>に活性化することが報告されており、前頭前野は下行性疼痛抑制系に関与している。一方で、DNIC による痛み軽減効果が少ないことは線維性筋痛症の痛みに関与すること<sup>41)</sup>や術前に DNIC による痛み軽減効果が少ない人は開胸術後の急性痛には関与しないが、慢性痛に関与すること<sup>42)</sup>が報告されており、下行性疼痛抑制系の減弱は慢性痛に関与する。以上のことを総合すると、痛みによって前頭前野の機能低下が生じ、この機能低下によって意思決定能力・社会的認知能力などの低下や下行性疼痛抑制系の低下が引き起こされ、さらなる痛みを惹起していくことが考えられる。

これまでに、侵害刺激に対する前頭前野が即時的な反応について明らかでない部分も多いため、我々は健康者における痛み刺激に対する前頭前野の脳血流変化を fNIRS を用いて検討した<sup>43)</sup>。結果、痛み刺激によって左側の前頭前野背外側部の脳血流量は痛みを強く感じる群では痛みを少なく感じる群より減少していた。この脳血流量の減少が一次的に前頭前野の機能を減弱し、情動などの変化を惹起し、末梢からの痛み刺激が続くと二次的な前頭前野の萎縮、神経活動の変化などを引き起こしているのかもしれない。

前頭前野に対するアプローチとして、神経因性疼痛患者に左前頭前野に神経細胞を発火させるために10 Hz、20分の反復経頭蓋頭蓋磁気刺激を行なうことで、機械的刺激に対する痛み閾値の増加が報告されており、前頭前野の活性化は痛みを改善させる可能性が考えられている<sup>44)</sup>。前頭前野の血流の増加は運動イメージ<sup>45)</sup>、Mental Rotation<sup>46)</sup>などで認められている。CRPS 患者において Hand laterality recognition task、運動イメージ、mirror therapy を含めた Motor Imagery Program が痛みの改善に有効であること<sup>47,48)</sup>が報告されているが、これは前頭前野の活性化によるものかもしれない。

#### おわりに

今回、慢性痛における4つの現象・症状とそれに関連している各脳領域について紹介した。当然、今回取り上げていない脳領域においても痛み関連症状に関与

しており、また、個々の脳領域ではなくネットワークの障害のため痛みが生じている場合もある。しかしながら、複雑な病態を呈し、治療に難渋する慢性痛患者に対して、まず、本稿で取り上げた現象・症状とそれに関連する各脳領域を把握しアプローチを行なうことから始めることで、慢性痛に対する理学療法を構築していく足がかりとなると考えている。

## 文 献

- 1) Melzack R: From the gate to the neuromatrix. *Pain. Suppl* 6: S 121-126, 1999
- 2) Gustin SM, Wrigley PJ, Gandevia SC, Middleton JW, Henderson LA, Siddall PJ: Movement imagery increases pain in people with neuropathic pain following complete thoracic spinal cord injury. *Pain* 137: 237-244, 2008
- 3) Moseley GL, Zalucki N, Birklein F, Marinus J, van Hilten JJ, Luomajoki H: Thinking about movement hurts: the effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain. *Arthritis Rheum* 59: 623-631, 2008
- 4) Rosén G, Hugdahl K, Erslund L, Lundervold A, Smievoll AI, Barndon R, Sundberg H, Thomsen T, Roscher BE, Tjølsen A, Engelsen B: Different brain areas activated during imagery of painful and non-painful 'finger movements' in a subject with an amputated arm. *Neurocase* 7: 255-260, 2001
- 5) MacIver K, Lloyd DM, Kelly S, Roberts N, Nurmikko T: Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain* 131: 2181-2191, 2008
- 6) Gustin SM, Wrigley PJ, Henderson LA, Siddall PJ: Brain circuitry underlying pain in response to imagined movement in people with spinal cord injury. *Pain* 148: 438-445, 2010
- 7) Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguière F: Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 12: 376-385, 2002
- 8) Ushida T, Ikemoto T, Tanaka S, Shinozaki J, Taniguchi S, Murata Y, McLaughlin M, Arai YC, Tamura Y: Virtual needle pain stimuli activates cortical representation of emotions in normal volunteers. *Neurosci Lett* 439: 7-12, 2008
- 9) Jabbi M, Bastiaansen J, Keysers C: A common anterior insula representation of disgust observation, experience and imagination shows divergent functional connectivity pathways. *PLoS One* 3: e 2939, 2008
- 10) Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD: Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3: 207-233, 2003
- 11) Paulus MP, Stein MB: An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 60: 383-387, 2006
- 12) Frettlöh J, Hüppe M, Maier C: Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain* 124: 184-189, 2006
- 13) Vartiainen NV, Kirveskari E, Forss N: Central processing of tactile and nociceptive stimuli in complex regional pain syndrome. *Clin Neurophysiol* 119: 2380-2388, 2008
- 14) Driver J, Noesselt T: Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 57: 11-23, 2008
- 15) Taoka M, Toda T, Iwamura Y: Representation of the midline trunk, bilateral arms, and shoulders in the monkey postcentral somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 123: 315-322, 1998
- 16) Ehrsson HH, Kito T, Sadato N, Passingham RE, Naito E: Neural substrate of body size: illusory feeling of shrinking of the waist. *PLoS Biol* 3: e 412, 2005
- 17) McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR: Simulating sensory-motor incongruence in healthy volunteers: implications for a cortical model of pain. *Rheumatology* 44: 509-516, 2005
- 18) McCabe CS, Cohen H, Blake DR: Somaesthetic disturbances in fibromyalgia are exaggerated by sensory motor conflict: implications for chronicity of the disease? *Rheumatology* 46: 1587-1592, 2007
- 19) Sumitani M, Shibata M, Iwakura T, Matsuda Y, Sakaue G, Inoue T, Mashimo T, Miyauchi S: Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology* 68: 152-154, 2007
- 20) 住谷昌彦: 神経障害性疼痛の高次認知機能障害と視野偏位ブリズム順応療法. *Anesthesia 21 Century* 12: 2266-2270, 2010
- 21) Moseley GL, Olthof N, Venema A, Don S, Wijers M, Gallace A, Spence C: Psychologically induced cooling of a specific body part caused by the illusory ownership of an artificial counterpart. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 13169-13173, 2008
- 22) Kammers MP, Verhagen L, Dijkerman HC, Hogendoorn H, De Vignemont F, Schutter DJ: Is this hand for real? Attenuation of the rubber hand illusion by transcranial magnetic stimulation over the inferior parietal lobule. *J Cogn Neurosci* 21:1311-1320, 2009
- 24) Tsakiris M, Hesse MD, Boy C, Haggard P, Fink GR: Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness. *Cereb Cortex* 17: 2235-2244, 2007
- 25) McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR: Simulating sensory-motor incongruence in healthy volunteers: implications for a cortical model of pain. *Rheumatology (Oxford)*44: 509-516, 2005
- 26) Cacchio A, De Blasis E, Necozone S, di Orio F, Santilli V: Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *N Engl J Med* 361: 634-636, 2009
- 27) Ziv M, Tomer R, Defrin R, Hendler T: Individual sensitivity to pain expectancy is related to differential activation of the hippocampus and amygdala. *Hum Brain Mapp* 31: 326-338, 2010
- 28) Bourgeois L, Gauriau C, Bernard JF: Projections from the nociceptive area of the central nucleus of the amygdala to the forebrain: a PHA-L study in the rat. *Eur J Neurosci* 14: 229-255, 2001
- 29) Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS: The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 10: 221-234, 2004
- 30) Neugebauer V, Li W: Differential sensitization of amygdala neurons to afferent inputs in a model of arthritic pain. *J Neurophysiol* 89:716-727, 2003
- 31) Neugebauer V, Li W, Bird GC, Bhawe G, Gereau RW 4 th: Synaptic plasticity in the amygdala in a model of arthritic pain: differential roles of metabotropic glutamate receptors 1 and 5. *J Neurosci* 23: 52-63, 2003
- 32) Quirk GJ, Garcia R, González-Lima F: Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry* 60: 337-343, 2006
- 33) Metz AE, Yau HJ, Centeno MV, Apkarian AV, Martina M: Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 2423-2428, 2009
- 34) Ji G, Sun H, Fu Y, Li Z, Pais-Vieira M, Galhardo V, Neugebauer V: Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *J Neurosci* 30: 5451-5464, 2010



- 35) Frith U, Frith CD: Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 358: 459-473, 2003
- 36) Morley S, Williams A, Hussain S. Estimating the clinical effectiveness of cognitive behavioural therapy in the clinic: evaluation of a CBT informed pain management programme. *Pain* 137: 670-680, 2008
- 37) Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR: Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24: 10410-10415, 2004
- 38) Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE, Harden RN, Chialvo DR: Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 108: 129-136, 2004
- 39) Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD: Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303: 1162-1167, 2004
- 40) Mohr C, Leyendecker S, Mangels I, Machner B, Sander T, Helmchen C: Central representation of cold-evoked pain relief in capsaicin induced pain: an event-related fMRI study. *Pain* 139: 416-430, 2008
- 41) Freund W, Klug R, Weber F, Stuber G, Schmitz B, Wunderlich AP: Perception and suppression of thermally induced pain: a fMRI study. *Somatosens Mot Res* 26: 1-10, 2009
- 42) Edwards RR: Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology* 65: 437-443, 2005
- 43) Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M: Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 138: 22-28, 2008
- 44) 西上智彦, 池本竜則, 牛田享宏: 痛み刺激による前頭前野の即時的な脳血流量変化. *Pain Res* 25: 127-134, 2010
- 45) Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Madan A, Shelley N, Branham R, Nahas Z, George MS: A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med* 10: 840-849, 2009
- 46) Deiber MP, Wise SP, Honda M, Catalan MJ, Grafman J, Hallett M: Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 78: 977-991, 1997
- 47) Newman SD, Lee D, Christopher Bates L: The timecourse of activation within the cortical network associated with visual imagery. *Open Neuroimag J* 1: 1-9, 2007
- 48) Moseley GL: Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 108: 192-198, 2004
- 49) Moseley GL: Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial. *Pain* 114: 54-61, 2005

総説 「慢性痛 ～新たな病気としての痛み～」

## 慢性痛の理学療法

松原 貴子<sup>1)2)</sup>, 城 由起子<sup>3)</sup>, 下 和弘<sup>2)</sup>

キーワード：慢性痛 chronic pain, 理学療法 physical therapy, 評価 assessment

### 1. 痛みの定義から紐解く「慢性痛」の実態

痛みは主観的なものであり、一感覚というだけでなく情動的・認知的側面を含む各個人の内的体験である。痛みとは「An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage (実質的あるいは潜在的な組織損傷に結びつく、あるいはそのような損傷を表す言葉を使って表現される不快な感覚・情動体験)

(International Association for the Study of Pain: IASP, 1994)であると定義されている。つまり、IASPの付記事項にもあるように、痛みを訴える人の中には組織損傷と痛みの対応が見出されないこと、また、純粋な感覚に不快感のような情動的価値を付与する精神的価値判断が存在することが併記されている。2010年、米国議会において“Decade of Pain Control and Research 「痛みの10年」”が宣言され、2001～2010年の10年間に痛みをめぐる様々な問題に国家的規模で取り組むことが表明され、世界各国で痛みがもたらす問題に対処するため精力的に基礎・臨床研究が進められてきた。その中で慢性痛への対処が世界的な潮流となっている。

従来、痛みはその持続時間によって急性痛と慢性痛に分類されてきたが、現在では両者の病態や発生メカニズムは全く違うものであることが示され、痛みは決して時間的経過によって分類・定義されるものでないとされている。特に慢性痛については、神経系の感作や可塑的变化に起因するとされる新たな病態メカニズ

ムが提示されている。諸外国ではこれらの知見をもとに、いち早く慢性痛医療の変革がなされ、新たな治療法による著効が多数報告されている。変革のポイントは、慢性痛に対して従来の外科的治療や薬物療法が奏功しないこと、その一方で包括的なりハビリテーションアプローチの有効性が非常に高いことなどがあげられる。慢性痛医療は今や大きな転換点に差し掛かっている。そんな中、疼痛の理学療法に大きな期待が寄せられており、理学療法のポテンシャルを具現化し、我が国における理学療法学的エビデンスを発信していくチャンスが到来している。

### 2. 慢性痛の客観的評価をどう考えるか

前述の「痛みの10年」の中でも“5th vital sign”として、従来の体温、血圧、心拍、呼吸数に加え、“痛み”を必ず評価するよう提言された。しかし、痛みは各個人の主観的な体験であるため、客観化することは非常に難しい。

痛みは「感覚」、「情動」、「認知」の3側面の要素をもち合わせている。これまで、痛みは感覚の異常として単軸的な捉え方、すなわち生物医学的モデルにもとづくアプローチがなされてきた経緯があり、このため慢性痛については対応しきれず不適切な対応や放置されるケースが多かった。しかし、現代医療の課題として、痛みなどの症状だけにとらわれることなく、痛みを有する患者の情動や認知、患者を取り巻く環境・社会にまで踏み込んだ生物心理社会的モデルを重視する、医療におけるパラダイムシフトが起こっている。痛みのケアにおいても、痛み苦しむ患者に全人的かつ包括的に向き合うアプローチの必要性が提言されている。

1) 日本福祉大学健康科学部リハビリテーション学科 (〒475-0012 愛知県半田市東生見町26-2)

2) 愛知医科大学学際痛みセンター

3) 名古屋学院大学リハビリテーション学部理学療法学科

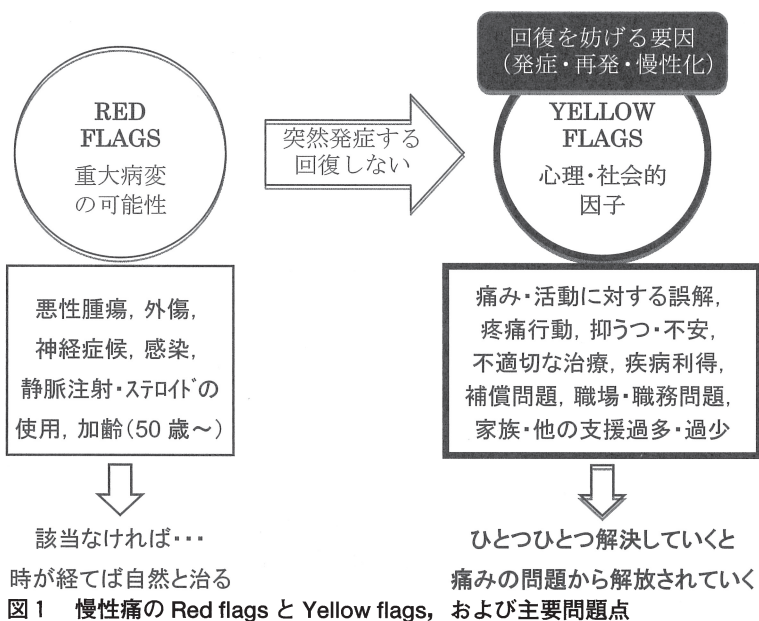


図1 慢性痛の Red flags と Yellow flags, および主要問題点

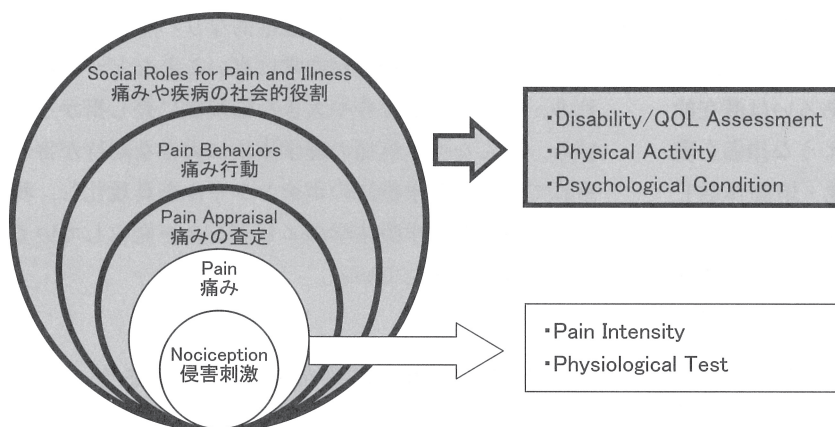


図2 痛みの多様性<sup>1)</sup>と評価の考え方

欧米の腰痛ガイドラインにみる痛みの原因・評価において、全腰痛のうち5%以下が“Red flags”として重篤な病変による腰痛、95%以上が“Green light”として自己限定要因による腰痛とされ、さらに Green light のうち、10%未満が神経圧迫による腰痛であり、90%以上が非特異的腰痛といわれている<sup>1)</sup>。また、本邦においても、全腰痛のうち、15%が診断のつく腰痛、85%は原因不明の腰痛といわれている。つまり、80%以上の腰痛が原因不明のものと考えられており、心理・社会的要因による腰痛として“Yellow flags”に含まれている(図1)。

痛みには Yellow flags を含め、さまざまな誘因が存在すると考えられるようになってきた。整形外科や麻酔科においても、画像検査やドラッグチャレンジテストが多くの慢性痛患者で痛みを反映しないことが明ら

かにされている。また、痛み“感覚”を定量化・定質化する VAS (visual analog scale), NRS (numerical rating scale), VRS (verbal rating scale), Faces pain scale, MPQ (McGill pain questionnaire), SF-MPQ (short form-MPQ), Pain drawingなどが痛みの評価によく用いられるが、信頼性、再現性に乏しく、また慢性痛患者を包括的に客観評価するものでないことは周知の事実である。近年、痛みそのものではなく、痛みによって起こる生体反応を客観的にとらえることによって、間接的に痛みを評価する試みがなされている(図2)。慢性痛の評価法として、痛みに対する適応反応を検出するなどの生理学的検査、知覚や認知の変異を fMRI, NIRS, EEG, MEG, 等で可視化する脳イメージング法、身体活動量や機能障害度など行動特性を定量化する行動学的検査、catastrophizing など情動面の問題を定量・定質化する心理学的検査、身体・心理・社会的な問題を包括的に評価する QOL 評価などが試みられている(図3)。

慢性痛の病態の成因や増悪に交感神経活動が密接に関与することが示唆され<sup>3,4)</sup>、交感神経活動の評価によって痛みを客観化する試みがなされている。近年、交感神経活動の評価として、心拍変動 (heart rate variability: HRV) や唾液 α アミラーゼ (salivary alpha amylase: sAA) 活性が指標となることが指摘されている。HRV は心臓交感神経、心臓副交感神経の活動状態を把握する信頼性のある方法であり、心電図 R-R 間隔の周波数解析から、交感神経と副交感神経両方の活動指標である低周波数帯 (low frequency: LF, 0.04-0.15Hz)、副交感神経の活動指標である高周波数帯 (high frequency: HF, 0.15-0.4Hz)、両神経活動のバランスを反映する LF/HF 比 (LF/HF) が算出される<sup>5,6)</sup>。HRV を用いた痛みと自律神経活動の関係については、急性痛<sup>7)</sup>、線維筋痛症<sup>8)</sup>、慢性腰痛<sup>9)</sup>を対象にした研究により、LF や LF/HF の増加、HF の低下などが報告されている。また、我々も HRV とサーカディアンリズムの解析により、慢性頸肩痛における夜間の自律神経活動の変調について報

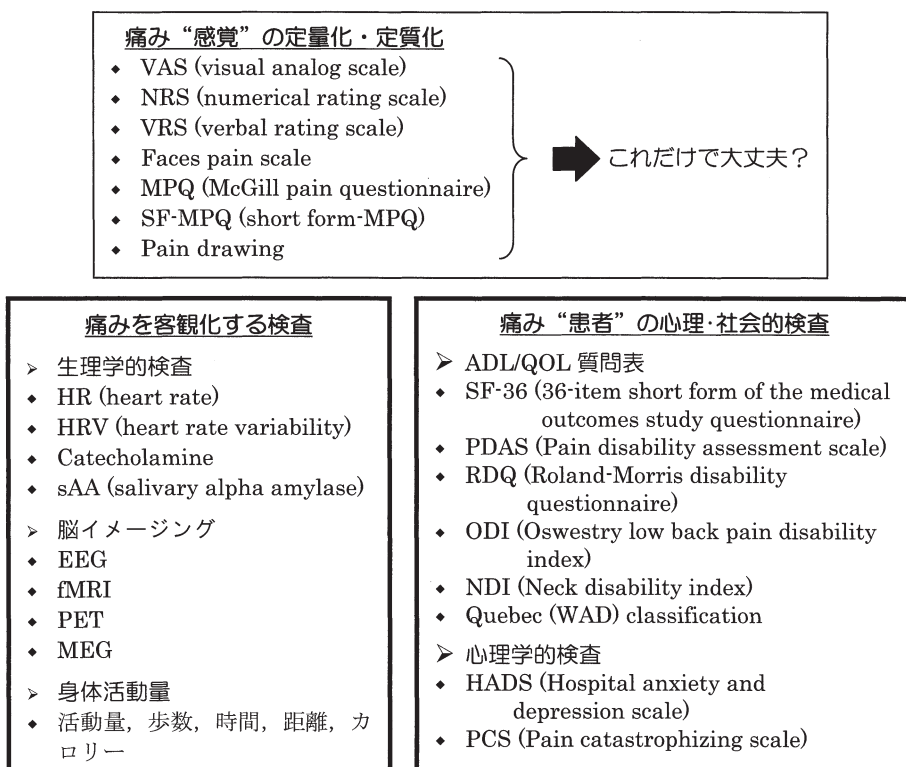


図3 痛みの評価, 痛みを客観化する検査法と心理・社会的検査

告した<sup>10)</sup>.

一方, sAA 活性は身体的・心理的ストレス下における自律神経機能のバイオマーカーとして用いられ<sup>11)</sup>, 交感神経-副腎髄質 (sympatho-adrenal medullary: SAM)系や視床下部-下垂体-副腎皮質 (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) 系など代表的な身体的・心理的ストレス応答系との関連性が指摘されており, これらのストレス応答系を指標化する可能性が示唆されている<sup>3,12,13)</sup>. さまざまな疼痛刺激が SAM 系, HPA 系ならびに直接交感神経系を賦活するため, sAA 活性の変化は疼痛関連ストレスを反映するものと考えられる. sAA を用いた痛みと自律神経活動の関係については, 慢性腰痛患者の sAA と疼痛強度との間に強い相関が認められ<sup>14)</sup>, Arai らの報告でも sAA は癌性疼痛患者の疼痛を反映し, 疼痛強度だけでなく癌性疼痛患者の心理的ストレス強度にともなって増加することが示されている<sup>15)</sup>. また, 我々も sAA 活性の解析により, 慢性頸肩痛における疼痛強度に依存した sAA 活性増強について報告した<sup>16)</sup>. このように, HRV や sAA 活性といった生理学的指標が痛みの客観的評価法となる可能性がある.

また, 身体活動量測定などの行動学的検査は, 臨床現場において簡便で有益な評価ツールのひとつである.

評価する項目は, 立位, 歩行, 階段・坂道昇降, 自転車など, 慢性疼痛で障害されやすい特異的活動で ADL に直結するような活動内容とし, 行動量や活動性については, カウント/分, 距離, スピード, 時間, 歩数, カロリーなどの計測によって簡単に定量化することができ, これらは臨床で十分に活用できる. 我々は身体活動量の評価として三次元加速度計を用い, 実際の慢性疼痛患者を対象に疼痛の経過と活動性の関係について調べた. 三次元加速度計によって, 身体活動の加速度解析が行われ, 活動量のみでなく活動の性質を強度として定量化することが可能となる. 解析の結果,

活動量の増加はさまざまな疼痛行動を改善し ADL/QOL の向上をもたらすだけでなく, 痛み強度そのものを減弱させることが示された<sup>17)</sup>. また, その活動は決して高強度のものでなく, 低強度から中等度の強度で十分な鎮痛効果が得られた. このように, 臨床において簡便に実施できる評価法は患者の疼痛コンディションを指標化し, 治療の効果判定にも応用できる可能性がある.

### 3. 慢性痛の理学療法をどう考えるか

従来から行われてきた疼痛治療には, 薬物療法, 手術, 神経ブロック, 電気刺激療法, 鍼, 理学療法などがある. その中で理学療法としては, 運動療法, 物理療法, 徒手療法, 集学的リハビリテーションなどさまざまな治療法がある (図4). 疼痛の理学療法効果に関する RCT やシステマティックレビューによると, 経皮的末梢神経電気刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation: TENS), 超音波療法 (高出力・高強度のもの), 関節モビライゼーション, エアロビクエクササイズ, 筋力増強トレーニングなどに効果があるとされている<sup>18,19)</sup>. しかし, それらの報告の中でも, 運動療法, 物理療法, 徒手療法に関するエビデンスとして

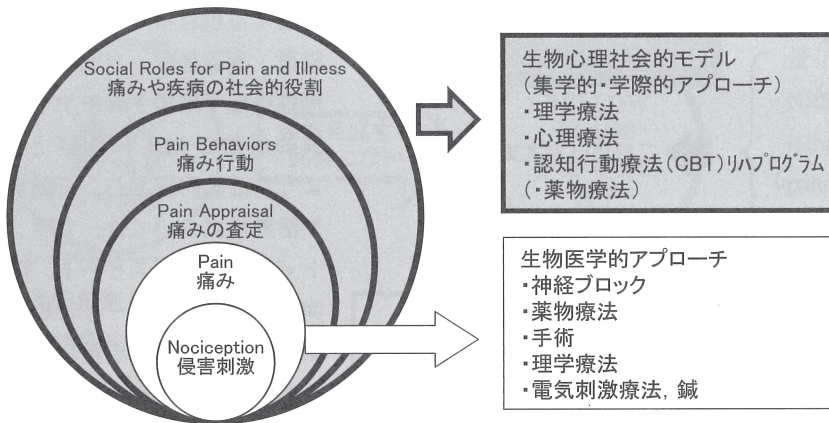


図4 痛みの多様性<sup>2)</sup>と治療の考え方

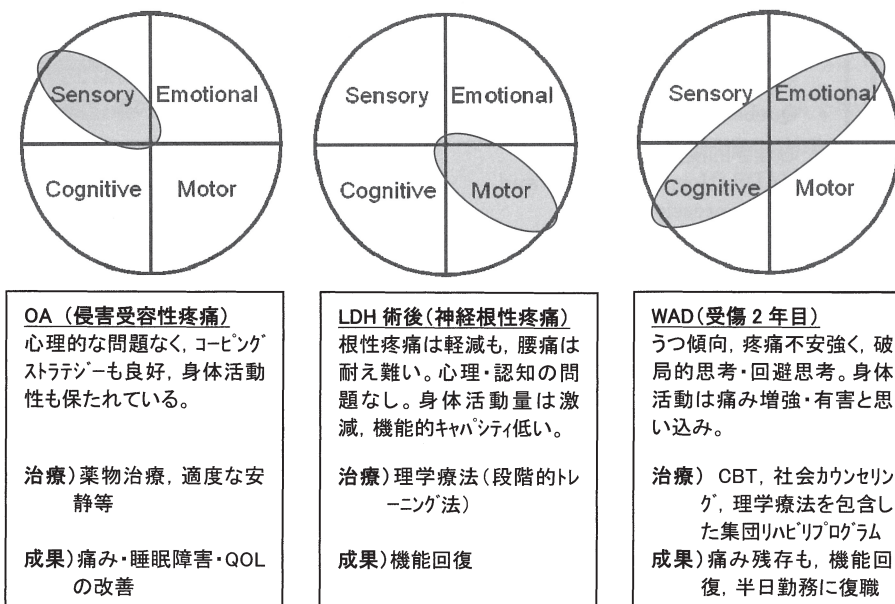


図5 難治性の慢性痛に対するアプローチの比較 (文献22より引用改変)

は、不明とするもの、急性痛には効果的だが慢性痛への効果はないとするもの、さらに、短期間の効果に限られているものなど、条件付きでの有効性を論じているものが多い。一方、集学的リハビリテーションは慢性痛に対して高い効果があるとされている。残念ながら本邦においては医療保険制度上の問題や慢性痛医療に対する理解の遅れから集学的リハビリテーションを実践できる環境が整っているとは言い難い。国際的には近年、認知行動療法 (Cognitive behavioral therapy: CBT) 理論を取り入れた慢性痛リハビリテーションプログラムについて、その有効性が高く評価され、世界的にも注目されている<sup>20,21)</sup>。

慢性痛治療のポイントは、(1)不活動 (disuse) の回避、(2)精神心理社会的要因を包含したリハビリテーション理論の導入、(3)学際的・集学的慢性痛治療プロ

グラムの必要性である。我々は、慢性痛患者を対象に認知行動療法理論をとりいれたリハビリテーションプログラムを行った結果、活動性のみならず、痛みの改善をもたらすことを報告した<sup>17)</sup>。その中で行ったプログラムは、患者のレベルにあった日常歩行運動を漸増させることと、痛み一行動日誌の記録により患者自身が日常の活動と痛みが連動しないことを学習させる (活動すると痛みが増すのではないかとの誤解から不活動に陥り、痛みを維持・増悪させてしまう fear-avoidance model 的思考を払拭させる) ことであった。ただし、すべての慢性痛がCBTでパーフェクトに解決するわけではない。患者の病態や心理社会的要因、つまりは Yellow flags によって効果に違いがあることも事実である (図5)。盲目的にある治療法に固執したアプローチを推し進めることはセラピストのエゴであり怠慢である。“痛みの10年”を終えようとしている今、さまざまなエビデンスや臨床的検

証をもとに、今後我々がリハビリテーションの専門家として自ら考え、模索を繰り返しながら、自分たちのためのエビデンスを蓄積していくことが求められている。

## 文 献

- 1) 蔡詩岳：心と身体つながりー腰痛…その痛みの原因は？  
ー. Asia Spa Japan2009 : 128, 2009
- 2) Turk DC, Okifuji A, Sherman J: Behavioral aspects of low back pain. In: Physical therapy of the low back. Taylor J, Twome L (Ed.). New York, W.B. Saunders, pp 351-368, 2000
- 3) Nater UM, La Marca R, Florin L, Moses A, Langhans W, Koller MM, Ehler U: Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity-associations with adrenergic activity, Psychoneuroendocrinology 31: 49-58, 2006
- 4) Gockel M, Lindholm H, Niemistö L, Hurri H: Perceived disability but not pain is connected with autonomic nervous function among patients with chronic low back pain. J Rehabil Med 40:

- 355-358, 2008
- 5) Arai YC, Ushida T, Matsubara T, Shimo K, Ito H, Sato Y, Wakao Y, Komatsu T: The influence of acupressure at Extra 1 acupuncture point on the spectral entropy of the EEG and the LF/HF ratio of heart rate variability. *eCAM* 2008 [Epub ahead of print]
  - 6) 城由起子, 松原貴子, 新井健一: 頰肩部圧痛点への圧刺激が慢性頰肩痛の疼痛関連症状と心拍変動に及ぼす影響. *ペインクリニック* 31: 1203-1208, 2010
  - 7) Terkelsen AJ, Mølgaard H, Hansen J, Andersen OK, Jensen TS: Acute pain increases heart rate: differential mechanisms during rest and mental stress. *Auton Neurosci* 121:101-109, 2005
  - 8) Staud R: Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Fut Rheumatol* 3: 475-483, 2008
  - 9) Kalezic N, Åsell M, Kerschbaumer H, Lyskov E: Physiological reactivity to functional tests in patients with chronic low back pain. *J Musculoskeletal Pain* 15: 29-40, 2007
  - 10) Matsubara T, Arai YC, Shiro Y, et al: Heart rate variability during the day time and night sleep in female chronic neck pain subject. *ASRS, JSSR, JSC, Joint Congress Abstract*, 263, 2009
  - 11) Nater UM, Rohleder N: Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34: 486-496, 2009
  - 12) Filaire E, Portier H, Massart A, Ramat L, Teixeira A: Effect of lecturing to 200 students on heart rate variability and alpha-amylase activity. *Eur. J. Appl. Physiol.* 108: 1035-1043, 2010
  - 13) Strahler J, Muelier A, Rosenloecher F, Kirschbaum C, Rohleder N: Salivary  $\alpha$ -amylase stress reactivity across different age groups. *Psychophysiol* 2010 [Epub ahead of print]
  - 14) Shirasaki S, Fujii H, Takahashi M, Sato T, Ebina M, Noto Y, Hirota K: Correlation between salivary alpha-amylase activity and pain scale in patients with chronic pain. *Reg Anesth Pain Med* 2: 120-123, 2007
  - 15) Arai YC, Matsubara T, Shimo K, Osuga T, Ushida T, Suzuki C, Ohta A, Tohyama Y, Nishida K, Arakawa M: Small correlation between salivary  $\alpha$ -amylase activity and pain intensity in patients with cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 53: 408, 2009
  - 16) 松原貴子, 新井健一, 城由起子, 他: 慢性頰肩痛における疼痛関連症状と唾液  $\alpha$  アミラーゼ活性増強との関係. *Pain Research* 25:110, 2010
  - 17) Matsubara T, Arai YC, Shimo K, Sato J, Osuga T, Nishihara M, Ushida T: Effects of cognitive-behavioral therapy on pain intensity and level of physical activity in Japanese patients with chronic pain-a preliminary experimental study. *J Phys Ther* 1: 49-57, 2010
  - 18) Sluka KA: Myofascial pain and fibromyalgia syndrome. In: *Mechanisms and Management of pain for the physical therapist*. Sluka KA (Ed.). Seattle, IASP Press, pp 279-297, 2009
  - 19) Sluka KA: Osteoarthritis and rheumatoid arthritis. In: *Mechanisms and Management of pain for the physical therapist*. Sluka KA (Ed.). Seattle, IASP Press, pp 349-360, 2009
  - 20) 松原貴子: 慢性痛. *機能障害科学入門*. 沖田実, 松原貴子, 森岡周 (編). 福岡, 神陵文庫, pp43-67, 2010
  - 21) 松原貴子: 認知行動療法. *複合性局所疼痛症候群 CRPS*. 眞下節, 柴田政彦 (編). 東京, 真興交易, pp203-210, 2009
  - 22) Kosek E: Medical management of pain. In: *Mechanisms and Management of pain for the physical therapist*. Sluka KA (Ed.). Seattle, IASP Press, pp 231-255, 2009