内科医が知っておきたい疼痛の病態

要 旨

「痛み」は，“組織の実質的なしは潜在的な傷害と関連した，あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的，情動体験”と国際疼痛学会により定義されており，身体器質的な原因を有する侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に加え，身体器質的な原因を有さない非身体器質の疼痛に分類される。ただし，このような分類は，今後の見直しが必要であることが国際的に共有されている。

〔日内会誌 108：2070～2076，2019〕

住谷 昌彦

Key words 痛み，侵害受容性疼痛，神経障害性疼痛，非身体器質の疼痛

はじめに

痛みは，“組織の実質的なしは潜在的な傷害と関連した，あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的，情動体験”と国際疼痛学会（IASP (International Association for the Study of Pain) Terminology：https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain）により定義されている。さらに，米国疼痛学会から痛みは第5のバイタルサインとして提案¹⁾され，身体の異常に関連した警告系として重要な症状である。腰痛症等のように，慢性的に継続する疼痛の場合には，生体の警告系としての意味合いはなく，患者の訴える痛みは症状ではなく，疼痛そのものが治療対象としての“病気”であると認識されな

ればならない。特に“組織損傷が修復される期間（通常3カ月）以上継続する疼痛”が慢性疼痛と定義されるが，世界保健機関（World Health Organization：WHO）が発行する国際疾病分類第11版（ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)-11）の改訂にあたり，慢性疼痛（chronic pain）が設定され，さらに，その下位項目として，さまざまな疼痛疾患が挙げられることになった²⁾。このことは，これまで，痛みは疾患（例：関節リウマチ）によって生じる自覚症状（例：膝痛）として捉えられてきたものが，慢性的に遷延する痛み自体が疾患であると認識が改められたことを示している。また，このような慢性疼痛を疾患として認識を改める理由は，痛みによるactivities of daily living (ADL) の障害が

東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部

Rheumatic Diseases from the Viewpoint of Subjective Symptoms. Topics：I. Understanding classifications of pain mechanisms is important for internal medicine physicians.

Masahiko Sumitani：Department of Pain and Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Japan.

図1 侵害受容性疼痛のメカニズム

（住谷昌彦 山田芳嗣．開胸術後鎮痛法．手術後鎮痛のすべて，編集：川真田樹人，文光堂，2013，pp.127-36から引用）
熱刺激，化学刺激，機械刺激や炎症など，様々な刺激によって末梢神経線維終末に存在する侵害受容器が活性化されて生じる痛み．末梢神経ではAδ線維かC線維が刺激を伝える役割を果たす．

quality of life (QOL) の低下だけでなく，健康全体にも悪影響を及ぼすことによるものである．

1. 痛みの病態（発症機序に基づいた分類）

患者の訴える痛みを適切に治療するためには，痛みの発症機序を考える必要がある．ここでは，痛みの発症機序を病態と呼ぶ．

1) 侵害受容性疼痛

正常組織を実際に傷害するか，あるいは傷害する可能性のある刺激（侵害刺激）が末梢組織に加えられた際に，末梢神経線維終末にある侵害受容器が興奮し，その興奮が末梢神経を経て脊髄から脳へと伝達されて認知される痛みを侵害受容性疼痛と呼ぶ³⁾（図1）．侵害受容性疼痛は，身体に対する危険への警告としての意義を有し，生体防御系として生理的に備えられている．また，炎症に伴って起こる痛み（炎症性疼痛）も，顆粒球やマクロファージ等の炎症細胞からプロスタグランジン類やロイコトリエン類等の炎症物質が神経終末上の侵害受容器を興奮させることによって起こる痛みであるため，侵害受容性疼痛に含まれる．臨床的な侵害受容性疼痛疾患の例としては，骨折等外傷による疼痛や術後創部痛，がんの臓器浸潤等によるがん性疼痛ならびに変形性関節症や関節リウマチ等による炎症機転による疼痛が挙げられる．

2) 神経障害性疼痛

神経障害性疼痛は，“体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛”と定義⁴⁾され，臨床的な特徴として，自発痛に加え，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知覚される疼痛）を伴うことが多い．神経障害性疼痛は，帯状疱疹後神経痛や糖尿病性ニューロパチーの他，頸肩腕症候群（頸椎症性脊髄症と神経根症を含む），腰部脊柱管狭窄症による神経根・馬尾障害，糖尿病性ニューロパチーならびにPancoast腫瘍（肺がんによる腕神経叢浸潤），脊髄損傷後疼痛，手根管症候群ならびに脳卒中後中枢痛（視床痛）等，さまざまな原因疾患によって発症する⁵⁾（表1）．

神経障害性疼痛は，侵害受容性疼痛とは異なる臨床的特徴を有し（表2），重症度が高く，QOL低下が著しい．プライマリ・ケア医のうち，

表1 神経障害性疼痛に包括される一般的な疾患〔神経障害部位による分類〕

神経障害性疼痛	
末梢性神経障害性疼痛	中枢性神経障害性疼痛
・ 帯状疱疹後神経痛	・ 脳卒中後疼痛
・ 有痛性糖尿病性神経障害	・ 外傷による脊髄損傷後疼痛
・ 複合性局所疼痛症候群	・ 多発性硬化症疼痛
・ 化学療法による神経障害	・ 脊柱管狭窄による圧迫性脊髄症
・ HIV感覚神経障害	・ パーキンソン病による疼痛
・ 幻肢痛	・ HIV脊髄症
・ 三叉神経痛	・ 虚血後脊髄症
・ 急性/慢性炎症性の脱髄性多発神経根障害	・ 放射線照射後脊髄症/放射線照射後脳症
・ アルコール性神経障害	・ 脊髄空洞症/延髄空洞症
・ 絞扼性末梢神経障害（手根管症候群など）	
・ 医原性神経障害（乳房切除術後疼痛，開胸術後疼痛など）	
・ 特発性感覚性神経障害	
・ 腫瘍による神経圧迫または浸潤による神経障害	
・ 栄養障害による神経障害	
・ 放射線照射後神経叢障害	
・ 神経根障害	
・ 中毒性神経障害	
・ 外傷後疼痛	
・ 腕神経叢引き抜き損傷 ^{a)}	
・ 舌咽神経痛	
・ 自己免疫性神経障害	
・ 慢性馬尾障害 ^{a)}	

a) 末梢性神経障害性疼痛だけでなく中枢性神経障害性疼痛に含むこともある

神経障害性疼痛を適切に診断・治療できると回答した医師は30%弱にとどまること⁶⁾や，神経障害性疼痛患者の約70%が，適切な診療が行われていない結果と考えられる医療機関の変更を3回以上経験していることが報告されている⁷⁾。これらの報告からは，日常診療における鑑別診断が未だ十分でないために，適切に治療されていないケースが多いことが推察される。

神経障害性疼痛は，フローチャート式の診断アルゴリズムに則って診断する（図2）⁸⁾。

患者の痛みについて，病歴（痛みの発症契機とその経過，併存疾患の有無，現在の痛みの状況ならびに日常生活に対する影響）を丁寧に問診し，痛みの強さ，範囲，随伴症状（「ピリピリ

とした」，「しびれたような」等特殊な感覚あるいは感覚低下や過敏）の有無ならびに持続性（持続的に感じるか，あるいは突発的に感じるか，また，突発的に感じる際にはトリガーとなるような事象があるか）を確認する。これらを通じて，痛みに関連して述べられる範囲は神経解剖学的に妥当であるか，痛みを生じさせるような疾患や病変が存在するかを評価する。これらにより，患者の訴える痛みの病態が神経障害性疼痛である可能性が考えられた場合には，続いて，神経障害性疼痛を鑑別疾患に挙げ，（1）身体所見と（2）客観的検査所見について検討する。

（1）身体所見

神経障害性疼痛患者は，神経脱落症状として

表2 侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の臨床的特徴の違い

		侵害受容性（炎症性）疼痛	神経障害性疼痛
陽性症状/徴候	傷害部位の自発痛	あり	あり
	侵害温熱刺激に対する痛覚過敏	頻度が高い	稀にある
	冷刺激に対するアロディニア	稀にある	頻度が高い
	圧刺激に対する感覚閾値の増加と痛覚過敏	基本的でない	しばしばある
	体性感覚刺激の後に、その刺激感が続くこと	稀にある	しばしばある
	特徴的な自覚症状	ズキズキする痛み	発作痛、灼熱痛
	傷害部位よりも広がる痛み	基本的でない	基本的でない
陰性症状/徴候	傷害神経領域の感覚障害	なし	あり
	傷害神経領域の運動障害	なし	しばしばある

図2 神経障害性疼痛の診断アルゴリズム（文献8をもとに著者作成）

神経障害性疼痛の診断においては、段階的に評価を行う。吹き出しは、日常診療で注意すべき点を挙げている。

感覚低下を伴うことが多いが、神経障害が軽度の場合には、感覚低下よりも、むしろ感覚過敏

を呈することもあり、注意を要する。さらに、体性感覚刺激の種類によって、その感覚情報を

伝える神経線維が異なるため、触覚刺激（A β 神経線維）だけでなく、振動刺激（A β 神経線維）、ピンプリック刺激（A δ 神経線維）、冷刺激（A δ 神経線維とC神経線維）ならびに温熱刺激（C神経線維）等、複数の体性感覚刺激を用いた神経障害の検索を行い、それぞれの知覚が低下（あるいは過敏）している範囲が疼痛範囲と一致するか否かを評価する。特に内科診療でよく経験される神経障害性疼痛疾患として、糖尿病性ニューロパチーがあるが、糖尿病による神経障害は小径神経線維（C神経線維）から始まるため、音叉による振動覚の低下が発現していなくても、温冷覚が低下していることは珍しくなく、このような場合には、神経障害に伴う神経障害性疼痛の可能性を考慮すべきである。この他、Tinetti徴候やSLR（straight leg raising）テストのような神経誘発試験を行い、神経障害の有無とその誘発痛の範囲が自発痛を訴える疼痛範囲と一致するかも評価する。

(2) 客観的検査所見

電気生理学的検査（末梢神経伝導速度、筋電図等）や画像検査によって、神経病変と疾患の有無を評価する。頸肩腕症候群の原因となる頸椎症性脊髄症のように、神経組織（脊髄）の変性をMRI（magnetic resonance imaging）画像として直接的に捉えられることもあるが、一方で、腰痛症の原因となる腰椎神経根症のように、神経組織（神経根）の障害自体を直接的に画像検査で証明することが困難な場合もあり、このような場合には、椎間板ヘルニアによる神経根の圧迫のように、神経組織に対する病変を間接的に評価する。

これら（1）身体所見、（2）客観的検査所見のいずれでも、神経障害を有すると評価された場合に、①神経障害性疼痛と確定的に診断する（definite）。ただし、臨床的には（1）と（2）の両方を明確に呈する患者はそれほど多くはないため、いずれか一方を満たす場合には、②神経障害性疼痛の要素が含まれている（probable）と

考え、神経障害性疼痛として治療を開始することが推奨されている。これは、他覚所見が臨床的に明らかでない患者にも神経障害性疼痛の病態が潜在する可能性を考え、その診断の偽陰性（false negative）症例を極力回避することも目的としている。さらに、（1）と（2）の両方を満たさない場合には、③神経障害性疼痛の可能性は低いと考え、他の疼痛病態の検索を行い、適宜、神経障害性疼痛に対する評価を繰り返すことが求められている。

このように、神経障害性疼痛の診断アルゴリズムでは、主観的な痛みの訴えが「神経解剖学的に妥当であるか」と「客観的な徴候や検査結果に合致するか」を検証する作業を行うことになるが、時として、患者の訴えと検査結果が伴わず、その判断が困難であることもある。そこで、神経障害性疼痛を臨床的には症候群のように考え、その偽陰性を極力減らすための1つの方法として、患者が訴える痛みの性質に注目した神経障害性疼痛のスクリーニングツールの開発が行われている。既に国内でも複数の神経障害性疼痛スクリーニング質問票が開発されているが、なかでも、ドイツのグループが開発したpainDETECT（図3）は、これまで筋骨格系の機械的刺激や炎症がその主病態とされてきた慢性腰痛においても、その30～40%には神経障害性疼痛の要素が含まれていることを明確に示している⁹⁾。このようなツールの利用は、概して重症度が高い神経障害性疼痛を見落とさず、適切な治療方針が設定されることに役立つ。

3) その他の病態（非身体器質的病態）

侵害受容性（炎症性）疼痛と神経障害性疼痛は、身体に器質的な障害が生じた結果として生じる痛みである。それに対し、身体器質的な障害（原因）が医学的に明らかにされない痛みの病態があることも事実である。このような非身体器質的な痛みの病態の理解は未だ十分ではなく、国際的にも議論が続いている。

painDETECT 痛みの質問票

日付 名前

いま現在のあなたの痛みは10点満点での程度ですか？

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
なし 最大

過去4週間で最も激しい痛みはどの程度でしたか。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
なし 最大

過去4週間の痛みの平均レベルはどの程度ですか。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
なし 最大

あなたの痛みの経過を表す図として、どれが最も当てはまりますか？□印にチェックを付けて下さい。

持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある ☐

持続的な痛みで、時々痛みの発作がある ☐

痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時は痛みがない ☐

痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時も痛みがある ☐

痛みは他の部位にも広がりますか？
☐ はい ☐ いいえ
はいと答えた方は、その場所と広がり方も書いてください。

痛みのある場所を図に示してください。

痛みのある部位では、焼けるような痛み（例：ヒリヒリするような痛み）がありますか？
一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

痛みがある部位を軽く触れられる（衣服や毛布が触れる）だけでも痛いですか？
一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

電気ショックのような急激な痛みの発作が起きることはありますか？
一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

冷たいものや熱いもの（お風呂のお湯など）によって痛みが起きますか？
一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

痛みのある場所に、しびれを感じますか？
一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

痛みがある部位を、少しの力（指で押す程度）で押しても痛みが起きますか？
一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

統計 (最大35点)

painDETECT 痛みの質問票のスコア

日付 名前

「痛みの質問票」の総スコアをここに書き写してください。

統計

該当する痛みの経過のパターンと痛みの広がりの有無に応じて、以下の数値の合計を出し、それを統計スコアに加算して最終スコアを出してください。

持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある ☐ 0

持続的な痛みで、時々痛みの発作がある ☐ +1 (これに印をつけた場合)

痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時は痛みがない ☐ +1 (これに印をつけた場合)

痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時も痛みがある ☐ +1 (これに印をつけた場合)

痛みの広がり ☐ +2 (はいの場合)

最終スコア

スクリーニング結果 最終スコア

0 12 13 18 19 38

神経障害性疼痛の要素はほとんど無い(<15%) 診断結果はどちらも言えないが、神経障害性疼痛の要素は含まれている 神経障害性疼痛の要素が病態のほとんどを占める(>90%)

このシートは医師の診断に代わるものではありません。
神経障害性疼痛の要素についてのスクリーニングに使用してください。

図3 神経障害性疼痛スクリーニング質問票painDETECT日本語版

痛みの性質を中心とした質問により、神経障害性疼痛をスクリーニングすることができる。

WHOが発行するICD-11には、今回、初めてprimary pain（便宜上、一次性疼痛と邦訳することとする）という用語が用いられるようになった¹⁰⁾。この一次性疼痛は、他に妥当な鑑別疾患がなく、1カ所ないしは複数の部位の痛みで、精神心理的な問題（不安、怒り、抑うつならびに人格障害等）に関連し、さらに、ADL障害や社会的役割の喪失等、生活機能に悪影響があるものと定義している。ただし、これまで心因性疼痛と呼ばれてきた精神疾患に起因する痛み（例：うつ病患者が訴える腰痛や頭痛）とは異なり、一次性疼痛では、精神心理的な問題との関連が認められているものの、それを原因とはしておらず、痛みの発症機序と精神心理的な問題

に因果関係は求めないが、精神疾患を原因とする心因性疼痛と一次性疼痛の明確な分類は困難である。また、身体器質的疼痛疾患が併存しているものの、身体器質的原因（主に炎症）が寛解しており、それにもかかわらず痛みの訴えがある場合も一次性疼痛に含まれる。従って、一次性疼痛に含まれる疾患としては、身体器質的原因が明確ではない線維筋痛症や非定型顔面痛、舌痛症の他、四肢骨折の治癒後も疼痛が遷延する複合性局所疼痛症候群や顎関節炎、外傷後頸部症候群、過敏性腸症候群等、多岐に亘る疾患が含まれている。一次性疼痛に分類される疾患は、疼痛部位や患者の訴えに共通点が少ないため、神経障害性疼痛疾患のように、共通

図4 痛みの病態（文献9より引用改変）

痛みを理解するためには、その病態（発症機序）に加え、それを修飾する心理社会的要因の影響を検討することが必要である。

した臨床的特徴や診断基準とそのガイドはない。非身体器質的病態としては、大脳皮質を中心とした認知機能の変容によって痛みが生じていることが推察されている他、下行性疼痛抑制系と呼ばれる大脳ネットワーク-脳幹-脊髄に至る神経機構の変容によって痛みが生じていることが推察されている。今後、これらの非身体器

質的疼痛に分類される疼痛疾患について、さらに理解が深まっていくことが期待されている。

おわりに

痛みの診療において、主に薬物療法の選択を目的として、痛みの病態（発症機序）を考えることが重要であるため、痛みの病態について概説した。ただし、これらの病態は必ずしも独立して存在するわけではなく、時には重複して存在することを銘記しなければならない。さらに、臨床現場で訴えられる患者の痛みや痛みに関連した行動を適切に理解するためには、その痛みの病態（発症機序）を生物医学還元論【“疾患は何らかの組織傷害（だけ）に起因して発症する”とする考え方】と呼ばれるアプローチで理解するだけでは不十分で、患者の痛みの訴えやそれに関連した行動には、常に生物心理社会的修飾があると考え、個々の慢性疼痛患者が抱える問題点を生物心理社会的モデルに基づいて層別化して評価することが必要である（図4）。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：住谷昌彦；講演料（アステラス製薬，エーザイ，塩野義製薬，第一三共，ファイザー），寄附金（MSD）

文献

- 1) American Pain Society Quality of Care Committee : Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. JAMA 274 : 1874-1880, 1995.
- 2) Treede RD, et al : Chronic pain as a symptom or a disease : the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain 160 : 19-27, 2019.
- 3) 田中 栄, 住谷昌彦 : 痛み発生のメカニズム（侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛）. 日医師会誌 143 : s 2-3, 2014.
- 4) Jensen TS, et al : A new definition of neuropathic pain. Pain 152 : 2204-2205, 2011.
- 5) Dworkin RH, et al : Advances in neuropathic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 60 : 1524-1534, 2003.
- 6) Markman JD, et al : Patient flow in neuropathic pain management : understanding existing patterns of care. Eur J Neurol 11 : S135-136, 2004.
- 7) Nakamura M, et al : Investigation of chronic musculoskeletal pain (third report) : with special reference to the importance of neuropathic pain and psychogenic pain. J Orthop Sci 19 : 667-675, 2014.
- 8) Treede RD, et al : Neuropathic pain : redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 70 : 1630-1635, 2008.
- 9) Matsubayashi Y, et al : Validity and reliability of the Japanese version of the painDETECT Questionnaire : a multicenter observational study. PLoS One 8 : e68013, 2013.
- 10) Nicholas M, et al : The IASP classification of chronic pain for ICD-11 : chronic primary pain. Pain 160 : 28-37, 2019.