

—特別寄稿—

“痛み”よもやま話

安田 齋

滋賀医科大学医学部看護学科公衆衛生看護学講座

はじめに

退官が近くなり、記念誌や大学関連の小冊子に小文を依頼されることが続いている。幸か不幸か、医学ジャーナルのレビューや雑誌の総説などの依頼原稿も回ってくる。もう、退け時と思いつつ引き受けることも多い。滋賀医科大学には医学科で26年半、看護学科で9年間お世話になり、看護学科に来てからは以前関わった痛みの研究の延長線上で、“糖尿病神経障害に伴う疼痛”に関する臨床試験の相談や医学専門家として参加を依頼されることが続いた。この分野は薬物の認可に至るのは難しいことが多く、その過程で厚労省管轄の薬物認可機構の仕組みや裏情報なども知りえた。その辺の事情は記述できないことも多いが、私の知りうる範囲で看護学科の先生方に多少有益なレビュー、いや“よもやま話”として拝読いただければ幸甚です。

1. 実体験：痛いことは気にかかる

元来、体は壮健であった。少なくとも5年前までは。現在、兎に角、上半身のあちこちが痛む。朝、布団を上げる時、布団を掴む指先が痛む。何かの拍子に指が何処かに当たって突き指しやすい。そのため両小指は内側に曲がって遠位指節関節は腫れている。思い書籍を持つと両肩がきしむように痛み、本が重たく感じる。長時間、座位を保つと背中が痛む。当初、存在した両上肢の筋力低下は改善している。ざっとこんな状態である。5年前から種々のエピソードが次から次に起こった。頰椎症性神経根症あるいは右上腕神経叢障害が神経内科医としての診断であったが、頰椎MRI、神経伝導検査など、検査結果には異常はなかった。血液検査結果も考え併せ、何時も自らの体に起こった病態に考えを巡らせているが原因不明である。何れにしても“痛い”ことは気にかかる。

2. 神経内科の外来にて

つい先日、神経内科の外来で、ある患者さんが1ヵ月前に先生が言った意味が良く分かったと・・・患者さんは、ある疾病のため後天的に足の一部の感覚がほとんど消失している。外傷に気を付けて下さいよと、滅多に言わないことを注意した途端、患者さんは右第5趾を何処かにぶつけて気が付くと同部が出血しており、受診により骨折していたと言う。

3. 痛覚は生きて行くのに最重要の感覚である

痛覚を担う神経は痛覚線維であるが、侵害受容線維とも呼ばれる。痛みという侵害を伝える線維という意味である。実際、痛覚は人類が生きていくのに最重要な感覚である。我々は、痛みを感じることで他の生物や他者から受けた危険な侵襲により受けた外傷の程度を察知して適切に対応することにより生き残ってきたと考えられる。動物が生きるために痛覚は重要である。

痛覚の重要性を知るのに最も理解しやすい例は痛覚を感じない子供であろう。痛覚に関わる受容器や情報伝達系などの遺伝子異常により生まれながらの無痛症である。ヒトは痛みの意味を自らの体験によって学習する。打撲しても切り傷を負っても痛くないので思わぬ事故に巻き込まれることが容易に想像できる。このような子供は成人するまでに四肢の一部を消失することが多い。生え始めた歯を自ら抜歯しようとすることもあるらしい。上記で紹介した外来の患者さんは、後天的に足の皮膚の一部の感覚が消失した。後天的に足の痛覚を含む感覚鈍麻により潰瘍、壊疽から足切断に至るプロセスを辿ることが最も多いのが糖尿病足病変である。多くの患者では感覚が消失するまでには至らないが消失に近い状態になることも多い。この場合は、全身ではなく主に足部のみの感覚低下～消失であるが臨時的には重大な結果を招きうる。

4. 痛みの臨床的意義

さて、痛覚低下・消失は生命予後に関係するという意味で臨床的に重要な症状であるが、実際に日々の生活でつらいのは、痛覚が低下している状態よりも亢進している状態、すなわち痛覚過敏や痛みである。米国では21世紀に入り最初の10年を「Decade of Pain Control and Research」として議会で宣言され研究が急速に進んだとされる。実際、疼痛は患者QOLに大きく関わり、身体的、精神的にも大きな苦痛を与え医療経済的見地からも重要な病態と考えられる。

痛み（疼痛）は急性痛と慢性痛に大別される。前者は外傷痛や術後痛などがあり、後者には神経障害性疼痛、特に糖尿病神経障害や帯状疱疹後に起こる痛みが重要である。急性痛と慢性痛では、病態が異なり、前者では生体警告の意味合いが強く心拍数増加や血圧上昇など交感神経機能亢進状態を呈し慢性化しないような予防対策が

重要とされる。後者では、末梢性感作のみならず中枢性感作が加わって中枢神経に新たな機能・構造変化（可塑性）が起こり、情動面の関与が大きくなる。うつ状態を伴っていることが多く、概ね治療に抵抗するようになる。神経組織に障害のある神経障害性疼痛はがん性疼痛の治療を考える上でも考慮すべき重要な病態である。

5. 糖尿病神経障害の痛みの性状

糖尿病神経障害は末梢神経障害の中でも最も頻度が高く、神経障害性疼痛の中でも最も重要な疾患である。糖尿病神経障害の神経症状は大きく、陽性症状と陰性症状に大別される。陽性症状には自発痛（通常の痛みはこれに属する）、アロディニア（触っただけで痛む、シーツに触れて痛む）、しびれ、錯感覚（足の裏に薄皮が張り付いている感覚）などの多彩な症状が含まれるが、疼痛に関連した症状が多い。糖尿病神経障害の疼痛の性状は、ヘルペス後神経痛や三叉神経痛などと比較すると、刺すような痛みや電撃痛などの深部痛や錯感覚の頻度が高いが、灼熱痛（焼けるような痛み）やアロディニアなどの誘発痛（触るなどして起こる）の頻度は比較的少ないと報告されている。しかし、多くの他の原因による末梢神経障害の症状とは大きな違いはない。

陰性症状とは、感覚低下を示す症状である。何故、感覚が低下するかといえば、概ね、神経線維の数が減少するからであり、陰性症状は罹病期間に並行して進行すると考えられる。患者にとって、日々のQOLには密接に関与しないかもしれないが、上述したように感覚低下から足潰瘍→壊疽→足切断に至るプロセスは患者予後にとって重大な意味がもつ。

6. “しびれ”は曖昧な医学用語である

痛みに対する薬物は市場も大きく、10年以上前から製薬メーカーが競って開発を争ってきた。新規薬物の開発と海外からの導入（既に海外で認可されている薬物をわが国に導入するためにはわが国で臨床試験の実施が義務付けられることが多い）の二通りの道筋がある。多くの薬物が理論的に疼痛改善に効果があると推測され、動物実験では明らかに有効であるのに患者では無効であることが多い。一方、海外では有効性が確立しているのに、我が国では効果が証明されないこともある。

神経障害性疼痛に関する大規模臨床試験を実施するに当たって、近年、陽性症状の解釈に欧米と我が国の間で相違があることが明らかになってきた。我が国で陽性症状の中でも最も高頻度な主訴である“しびれ”が意味する症状は広く、麻酔にかかったような陰性症状に近い症状から、ジンジン・ピリピリする感覚までを含んでいる。しかし、欧米では、前者はnumbnessであり、後者はprickling sensationなどであり、後者は、痛みの感覚と

して捉えられることが多い。しかし、痛いか痛くないかは本人次第である。正座を解いた時のことを考えればよい。最初、膝から下は感覚がなくなったような症状がある。これがnumbnessである。その後、じんじん・ピリピリしてくる。これがprickling sensationである。じんじん・ピリピリする感覚は、正座していた時間に比例して軽かったり、重かったりする。症状が軽い場合は“しびれ”で良いかなとも思えるが、高度な場合は、むしろ痛みとも捉えられよう。捉え方は個人差が大きい。痛みとは所詮、主観的な症状であり、定義は難しい。国際疼痛学会では、痛みの定義を「痛みは組織の実質的または潜在的な障害に伴う不快な感覚情動体験、あるいはこのような障害を言い表す言葉を使って述べられる同様な体験である」としている。要するに「不快な感覚」である。これに準拠すれば、通常の“しびれ”も患者にとって不快な症状であるなら痛みと考えて良いように思えるが、どれくらいの不快感のレベルが疼痛に相当するかは、個人の判断に委ねられる。

7. 痛みの評価法：主観的評価法

さて、痛みによりQOLは低下し、仕事も手につかなくなり、人生にも興味が持てなくなるかもしれない。痛みを抑える薬物の開発は必然である。新規薬物を開発する場合は、ここで動物実験→有効→有害事象がないか臨床試験（ボランティア対象）→安全→有効性検証のための臨床試験（有効薬物レベルの探索）→有効→多施設大規模試験→有効→医薬品機構に申請→審査→認可まで多くのステップがあり越えるべきハードルは高い。その中でも、特に効果判定のための臨床試験は患者への一定期間の投薬前後で痛みがどの程度軽減するかによって評価する。そのためには、痛みの程度を評価せざるを得ない。現在の評価法は主観的評価に基づいており多少非科学的である点が指摘されよう。後述するように効果の判定には痛みの尺度という主観的評価が主要評価項目 primary endpointとなる。本来は、痛みを計測しうる測定機器やバイオマーカーなどによる客観的評価が望ましいと思われるが確立していない。

現在、内外の大規模臨床試験で用いられている評価法には視覚的評価スケール（VAS：Visual Analogue Scale；0（痛みなし）～100cm（経験した最大の痛み）のどこにあるかを示す）と数値評価スケール（NRS：Numerical Rating Scale；0（痛みなし）～10（考える最大の痛み）の11段階から選ぶ）がある。単に数字を聞けばよいNRSの方が線上の位置を示さねばならないVASよりも簡単であり、特に高齢者ではイメージしやすい利点がある。最近の臨床試験ではNRSを採用するものが多い。両者には強い相関があることが報告されている。また、NRSを使用した場合、

4以上が中等度以上に相当するとして、多くの臨床試験のエントリー基準になっている。これら以外にも MacGill 疼痛質問票 (MacGill pain questionnaire : MPQ) や短縮版 McGill 痛み質問表、表情評価スケール (FRS : Face Rating Scale) などが用いられることがある。また、最近はうつ状態や QOL の評価が同時に実施されることが多い。

8. 痛みの客観的評価の試み

1) Pain vision

疼痛の評価を客観的に評価しようという試みで開発された。患者が持つ痛み (神経線維のなかでも細い C 線維・A δ 線維が興奮して脳に伝えられる) と同程度の不快感を、痛みを伴わない異種感覚 (主に太い A β 線維が興奮して伝導) を与えることで評価しようとする知覚・痛覚定量分析装置である。患者の痛みと同程度の不快感に対する刺激閾値を得ることによって、痛みの程度を推量・評価し、これにより患者間の痛みの強さの比較、個々の症例における介入前後の痛みの強さの変化、さらに疼痛改善薬の有効性評価などが可能になると期待されているが、感覚そのものは本来の痛みではないので限界はある。

2) 画像検査

痛覚の伝導路の中核における重要な中継点である視床や慢性疼痛に関与する第一次感覚野、第二次感覚野、前帯状回、島、前頭前野などをターゲットにして機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)、磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS)、陽電子断層撮影法 (PET)、voxel-based morphometry (画像統計処理にて脳組織体積の増加や減少を評価) を用いた MRI などが痛みの客観的評価法となりうる可能性につき検討されている。慢性疼痛では、PET により患部と反対側の視床血流低下が報告され、下位からの侵害受容入力に対する視床での抑制の可能性が示唆されている。また、慢性腰痛患者では前頭前野の体積が減少していることが報告されている。また、最近、脳領域を連結する線維連絡 (大脳白質部) を画像化する MRI 拡散テンソル画像により、腰痛の慢性化に大脳白質の構造的変化が関与していること (疼痛に関係している側坐核と内側前頭前皮質を連結する白質の構造が腰痛改善例と持続例で異なっている) が報告されており、この所見が疼痛の慢性化の予測マーカーになりうる可能性が示唆されている。何れにしても、これらの手法を用いて疼痛介入の効果を判定するのは現段階では難しいと思われる。

3) バイオマーカー

疼痛の発現に伴って体内には血中や髄液中の β エンドルフィンの低下や、体内の酸化ストレスの亢進を反映して 8-OHdG の尿中排泄が増加することが報告されている。ただ、バイオマーカーは種々の条件に影響されるため、

可能性も含めて今後の課題である。

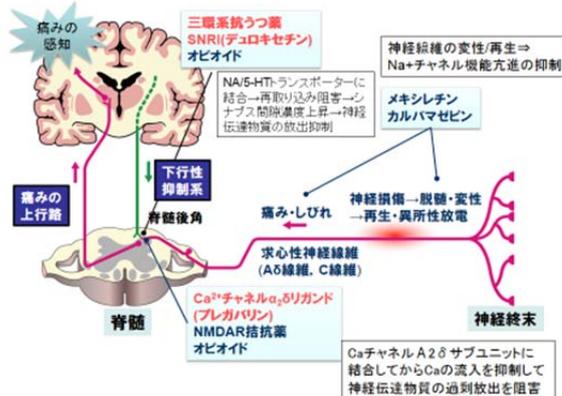
9. 痛みの臨床試験の特徴

さて、「痛みの臨床試験」で共通の問題がある。プラセボ効果である。痛みに関する二重盲検試験では、偽薬群で臨床試験後の疼痛尺度は改善する。例えば、試験前が NRS 6 として、試験後は NRS 4.5 になるような具合である。実際、プラセボ群では NRS で平均約 1.5 改善する。NRS 1.5 の改善は、幾つかの臨床試験のデータから解析すると患者包括改善度の評価で“少し良くなった”のレベルである。実薬の効果は約 2.5 で“良くなった”のレベルになる。逆に臨床試験のキーオープン前で有効性が認められない群があれば、それは臨床試験そのものの信頼性が問題になる。良く知られた事実であるが、抗菌薬や代謝賦活薬などの臨床試験ではプラセボ効果は余り認められない。

10. 糖尿病神経障害に伴う疼痛改善薬

糖尿病神経障害に伴う疼痛を含む神経障害性疼痛の改善薬に関する内外のガイドラインが推奨する第一選択薬は三環系抗うつ薬 (TCA)、Ca チャネル $\alpha 2 \delta$ リガンドであるプレガバリン (リリカ[®])、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬デュロキセチン (サインバルタ[®]) の3剤である (図、表)。

図 神経障害性疼痛改善薬の作用点



TCA は古くから疼痛改善薬として使用されてきたが疼痛改善薬としての保険適応はない。後二者が、近年、我が国で認可され、使用量が急速に増加している。メタアナリシスによる評価からは TCA が最も有効であるとされているが、TCA が他 2 者に勝っていることを示す臨床試験の成績はない。TCA の臨床試験が実施された時代は少し古く試験デザインや症例数の問題もある。むしろ TCA の副作用が本剤の使いにくい理由となっている。

このように、疼痛改善薬の使用に当たっての重要な問題点は副作用である。TCA は、ふらつきや傾眠などが問題になるので高齢者には特に気を付けるべきである。同じTCAでも、3級アミン（アミトリプチリン（トリプタノール®）など）より、これらの副作用の少ない2級アミンであるノルトリプチリン（ノリトレン®）を推奨するガイドラインもある。プレガバリンは腎排泄であり腎機能が低下した腎症では使用に際して減量する必要がある、原因不明の末梢性浮腫にも留意する。また眩暈を訴える頻度が高く高齢者には注意する必要がある。これらを勘案して、通常は150mg（分2）から開始し、600mg/日まで使用できるが、25～50mg 眠前から開始、漸増するのが無難である。デュロキセチン(サインバルタ®)は、ふらつき、傾眠、消化管症状の頻度が高い。しかし、症状は軽く、連用にて消失する。20mg 眠前から開始、漸増し60mg/日まで投与できる。有効用量とされていない20mg で有効な患者もいる。これらの薬物に加えて、近年、オピオイド作用のあるトラマドールとアセトアミノフェンの合剤 ترامセツト®¹⁰⁾が糖尿病神経因性疼痛に対して投与が認められるようになった。

11. 疼痛改善薬の併用療法

1 種類の疼痛改善薬を増量しても疼痛が改善しないことがある。その際、増量すると副作用が出やすくなる。また、慢性疼痛薬の作用機序と作用部位は多数あり、末梢性感作と中枢性感作の発症機構に対応しているので、異なる作用点を有する薬剤を複数、少量ずつ使用することは理にかなっている。このようなコンセプトのもとに併用療法が推奨されているが、その有効性については確立していない。併用療法で、片方がオピオイドである組み合わせ以外では、ノルトリプチリンとガバペンチンの併用が単剤より有効であることが報告されている。最も期待されたプレガバリンとデュロキセチンの併用については、各単剤を増量した場合に比べて疼痛改善効果が

明らかでなかったとする大規模試験の成績が2013年に報告された。今後、各種疼痛改善薬の最適な組み合わせに関する臨床試験が進められるものと思われる。

おわりに

思いつくままに、痛みに関する話を羅列した。疼痛改善薬は需要が大きく、その分、市場が大きく製薬メーカーにとって魅力のある分野である。私自身は長く、疼痛に関する基礎・臨床研究のみならず、糖尿病神経障害の成因と治療に関する研究を続けてきて気付いていることがある。マウス・ラットとヒトでは成績が異なることである。扱いやすいという理由で、多くの実験は齧歯動物で実施されるが、これらの動物で薬物が有効性を示しても、多くの場合、ヒトあるいは患者には無効であることが多い。今まで関わった薬物で認可に至ったのはアルドース還元酵素阻害薬(ARI)のみである。実は、上記の疼痛改善薬も、すべて新規開発ではない。TCA とデュロキセチンは抗うつ薬、プレガバリンは抗けいれん薬である。疼痛改善作用を有していたため使用されるに至ったものである。ヒトで効かない理由は一通りでない。生物学的に効かないことに加えて、薬物は有効であったかも知れないが臨床試験の進め方が稚拙（今から考えると）であったと思われるケースもある。試験デザイン、primary endpoint の選択（現在も未確立）、組み入れ基準、無作為化など、最善ではなかった。これらは、“医薬品の製造承認に関わる治験”であり、臨床試験の科学的吟味も国家主導で実施される種類のものである。昨今、問題化した“倫理審査のみが審査対象になっている医師主導の臨床試験”とは異なる。後者に種々の問題はあがるが、前者においても、わが国の臨床試験の成熟化に向けて改善すべき点は多いと思われる。

多くを書き連ねて、やや専門的な記述になった箇所を多いかもしれない。先生方の日常教育や研究に少しでもお役に立てれば幸甚です。

表 糖尿病性神経障害に伴う疼痛のガイドライン
(数字は選択順位)

主要ガイドライン	三環系抗うつ薬	プレガバリン	デュロキセチン	オピオイド	局所用リドカイン	メキシレチン	アルドース還元酵素阻害薬
日本糖尿病学会	1	1	1				
日本ペインクリニック学会	1	1	1	3		1	1
国際疼痛学会	1	1	1	2	1	3	
英国立医療技術評価機構	1	1	1	3	3		
欧州神経学会	1	1	1	2			
米国疼痛評価機構	1	1	1	1	3		