

「柿くへば鐘が鳴るなり法隆寺」の俳句で有名な正岡子規は、晩年、肺結核を患ったことでも知られています。結核菌が背骨の中に入り込み空洞をつくる「脊椎カリエス」に進行し、背骨や腰に穴が開き、膿があふれ死ぬまで耐え難い痛みを苦しめられました。

がんの多くは転移します。特に、最近増加している乳がんや前立腺がんは高頻度で骨に転移します。その痛みは途方もないものであり、看病をする家族は見るのもつらいものがあります。がん患者は、がん自体の症状のほかに、痛み、倦怠感などのさまざまな身体的な症状や、落ち込み、悲しみなどの精神的な苦痛を経験します。そのため、がん医療を行う多くの病院にがん緩和ケアチームが作られました。「緩和ケア」は、がんと診断された時から行われる、身体的・精神的な苦痛を和らげるためのケアです。

緩和ケアの現状を理解するために、滋賀県立成人病センターの堀泰祐緩和ケアセンター長を訪ねました。堀センター長は大学の同級生で、がん患者に寄り添うため、メスを捨て、緩和ケア医に転向しました。多くの患者に骨転移が起こりますが、モルヒネ等の鎮痛薬投与で80%の患者は痛みをコントロールできると話してくれました。私自身、少しホッとしたのを覚えています。

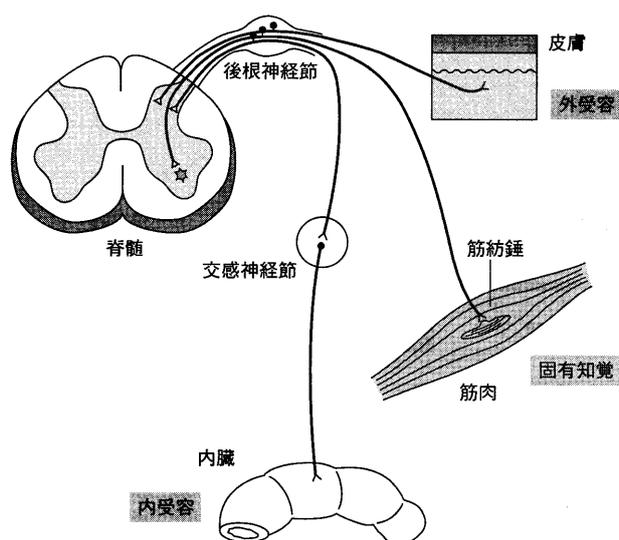


図1 皮膚、内臓、筋肉からの感覚情報を集める体性感覚

体性感覚には外受容、内受容、固有知覚があり、情報を伝える感覚神経は後根神経節ニューロンから出ます。(「カンデル神経科学」53-15より改変)

現在では、視覚、聴覚、味覚、嗅覚を除く、痛さ、温かさ、冷たさ、痒みなど皮膚、筋肉、内臓で生じる感覚は一括りにして**体性感覚**と呼ばれます。そしてさまざまな刺激に応答するために、これらの受容器は全身すべての部位に分布しています。

体性感覚は外受容、内受容、固有知覚の3つに分類されます(図1)。外受容は触刺激、圧刺激、温刺激、冷刺激など体の外から受ける感覚です。体に危害や障害を与えられる刺激で生じる痛みの感覚も含まれます。内受容は内臓器官の機能や体の内部状態に関する感覚で、その多くは意識されることはありません。運動した時の血中の酸素濃度やpHの変化を内受容器が感知して、発汗、脈拍、血圧や呼吸などを自律神経系によってコントロールしています。固有知覚は自分自身の四肢や頭部の位置、姿勢、筋肉の動きに関する感覚です。眼をつむり、片足を上げた時にバランスをとるのに必要な感覚です。

皮膚や筋肉、内臓からの情報を集める感覚神経を出す神経細胞(ニューロン)は背骨の後ろ側の出口付近にある**後根神経節**(こうこんしんけいせつ)に存在します(図1)。後根神経節は聞きなれない言葉ですが、これからの説明でたびたび出てきますので覚えておいてください。内臓からの情報を脊髄に送る感覚神経は途中で交感神経節に枝を出し、内臓の動きや分泌を調節します。固有知覚の情報は脊髄の前方にある運動ニューロンに送られ、姿勢や筋肉の働きを調節しています。

痛みは、痛みが続く期間で分類されます。警告反応のあと痛みがなくなる**一過性の生理的な痛み**、炎症反応や手術の後の痛みのように一定の期間で消失する**急性痛**、関節リウマチの痛みや帯状疱疹後神経痛のように3カ月以上続く**慢性痛**の3種類です。慢性痛では痛みが警告反応であるという役割は失われています。

まず、**急性痛**について少し見ていきましょう。転倒した時は、一過性の鋭い痛みのもと、皮膚が赤く腫れ、痛い部分が広がり、鈍い痛みが持続します。そして、強く打ったところを見るとその衝撃の強さだけがや内出血の度合い、経過が異なることは誰もが経験しているでしょう。

傷ついた組織や切れた血管から漏れ出した血液からはさまざまな物質が出てきます。これらの物質は痛みを伝える感覚神経の末端の侵害受容器に作用して痛みを起こします。血管が拡張して血流が増えることで、赤くなり、熱を帯び、**血管から漏れ出した体液で組織が腫れることは炎症反応**と呼ばれます。また、やけどのように限られた場所で急速に体液が漏れ出ると水疱ができます。

炎症反応で生じる物質が皮下で広がることにより炎症反応の部位が広がります。炎症部位では痛みを感じやすくなる痛覚過敏反応だけでなく、**刺激がなくても鈍い痛みやズキズキする自発痛**が生じます。子供の頃、歯痛でものが食べられなかったり、冷たいものを食べた時に歯にしみたりして、夜眠れなかった経験があると思います。また、足をくじいた後、歩く時に足に体重がかけれないだけでなく、夜にうずいて眠れなかった経験もあるでしょう。このように、なにげない日常生活の動作で痛さを感じるようになるのが**痛覚過敏反応**で、何も動作をしていない時に感じる痛みが自発痛です。

侵害情報は皮下の炎症部位から脊髄を通して脳に伝えられ、痛みとして認識されます。すでに、脊髄は痛みの門番の役割があることをお話ししました。冒頭で紹介した子規の脊椎カリエスや背骨へのがん細胞の転移では、炎症反応や腫瘍による圧迫が脊椎で起こっています。脊髄の近くから洪水のように侵害情報が流れこみ、制御が不能になった脊髄から痛みの情報がそのまま脳に伝えられると考えると、激しい痛みの理由を理解することができます。痛みの原因である脊椎カリエスを治さない限り、激しい痛みはなくなりません。子規は亡くなるまで、四六時中、激痛に苦しめられたこととなります。

痛みは頭痛、四十肩、腰痛、関節痛、神経痛、筋肉痛といったように痛みのある部位・感じ方によってさまざまな呼び名があります。これらは**体性痛**と呼ばれます。体の痛い部位は違っても、図2のような皮下の侵害受容器が活性化され、感覚神経を通して脊髄に伝えられ、**大脳皮質で痛さを感じる仕組み**は同じです。歯痛や頭痛は舌や顔面の知覚を担う三叉(さんさ)神経を介して脊髄のすぐ上にある延髄を経て大脳皮質に伝えられます。顔、胸部や下肢を支配するよく知られている神経では、三叉神経痛、肋間神経痛や坐骨神経痛という呼び方もよく用いられます。

日本人で一番多い痛みは腰痛です。4人に1人が経験し、その半数以上が3カ月以上の腰痛、慢性腰痛に悩まされています。**慢性腰痛の患者は、病院で検査をしても原因がわからない、治療しても治らないので、腰痛が再発するかもしれないという不安を抱えて日常生活を送っています。**まずは、重いものを持ち上げた時に激痛が走る急性腰痛(ギックリ腰)がどのように起こるか説明します。

二足歩行するヒトは、動作を始める前から、体重の60%にもなる重い頭と上半身を腰部で支えています。したがって、重いものを持ち上げるだけでなく、腰をひねったり、くしゃみをしたたり、洗面台の前で少し前かがみになったりするだけでも、突然腰に激痛が走り動けなくなる場合があります。

...

急性腰痛は目に見えないちょっとした**神経の圧迫・断裂**や炎症反応、あるいはそれまでに蓄積した疲労で起きるので、画像検査をしても明らかな異常が確認されないかもしれません。

最近では、腰痛を専門とする医師が診察するとその8割は腰痛の原因部位がわかり、治療可能なものが少なくないという朗報があります。**急性腰痛の経過は良好で、痛みも多くの場合長くても1ヵ月で治まります**ので、再発しても深刻になることはありません。

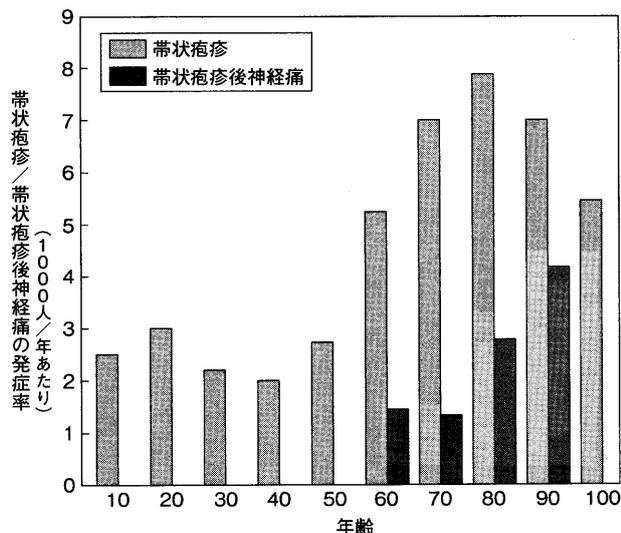
脊髄の後方から入る感覚神経と前方から出る運動神経が合わさり、**下肢から足を支配する神経が坐骨神経**です。坐骨神経が圧迫されるのが坐骨神経痛で、神経にそって足にビリッと電気が走る場合があります。背骨と頭蓋骨で保護されている脊髄と脳

は中枢神経、坐骨神経のように背骨から出た神経は末梢神経と呼ばれます。

脊柱管狭窄症は**加齢に伴って**、背骨が変形したり、椎間板がふくらんだり、**骨と骨をつなぐ靭帯が厚くなって**脊髄の通り道の脊柱管が狭くなり、脊髄が圧迫されることにより腰痛や脚のしびれが出る病気です。

神経障害性疼痛の代表として**带状疱疹後神経痛**についてお話ししましょう。

带状疱疹を引き起こすウイルスは、子供の時にかかった水痘（水ぼうそう）のウイルスです。このウイルスは図1の**後根神経節**、**顔や頭を支配する三叉神経節**に何十年も潜んでいて、過労、ストレスや加齢により体の抵抗力が落ちた弱みに付け込んで活動を再開します。図5に示すように、50歳を境にして年齢とともに带状疱疹の発症率は年間1000人あたり2人から7・84人へと増加しています。男女の差はありません。



带状疱疹と带状疱疹後神経痛の年齢別発症率
(Journal of Medical Virology 81:2053-2058より改変)

带状疱疹は神経にそって主に顔面や胸部の片側に肋間神経の走行に一致して带状に赤い発疹と小水疱が出現して、炎症と激しい痛みが伴います。発疹の部位は軽く圧迫するだけで痛みを感じる痛覚過敏になります。带状疱疹が出ている時に痛いのは当然ですが、発疹が治ってきれいな皮膚に戻った後も長期間ひりひりする、ちかちかする、焼けるような痛みが残る人が10~15%います。带状疱疹後3カ月以上続く痛みは带状疱疹後神経痛と呼ばれ、年齢とともに増加します(図5)。

带状疱疹ウイルスは長年潜伏していた後根神経節のニューロンから感覚神経にそって皮膚に到達して発疹を作ります。そのため、**皮膚に発疹が開始した時に抗ウイルス薬を投与**すると、带状疱疹が治療できるだけでなく、ウイルスが皮膚まで通ってきた神経の損傷が抑えられて带状疱疹後神経痛の発症を防止したり、その期間を短くしたりすることが期待できます。反対に、带状疱疹が開始した時に適切に治療しないと、皮下の神経線維の損傷がひどくなります。健康な人の皮膚をそつとなでると、こそばゆさを感じますが痛さは感じません。一方、**带状疱疹後神経痛では、肌着が触れることでも強い痛みが生じる**ようになります。このような本来痛みを生じない触れる程度の刺激で生じる痛みを「**異痛症 (アロディニア)**」と呼びます。带状疱疹で発疹による初期の痛みは炎症に伴う侵害受容性疼痛で、带状疱疹後神経痛はその名のとおり**神経障害性疼痛の要素が大きくなり、難治性**になります。

内臓には位置や動きを知覚する感覚経路がなく、腸が動いていることも感じません。

突発的な腹

痛は子供から老人まであまねく見られます。便やガスがたまって大腸が拡張したり、腸が激しく動くことにより生じる腹痛は多くの場合、排便により治ります。一方、がんや胆石のように外科的処置が必要となる場合もありますが、腹痛の原因の多くは不明です。

従来の開胸手

術、開腹手術では、傷口が癒えた後、開胸時、開腹時の目に見えない神経の切断、本来離れている組織間の癒着など手術の後遺症が残り、慢性痛で悩まされる患者も少なくありません。

手術支援ロボット タヴィンチ

熱が生命にとって危険であることは、目玉焼きを作る時に、卵の透明な自身部分がフライパンで熱を加えることにより、透明から白く変わることでもわかるでしょう。このようにタンパクの性質が変わることを、変性といいます。身体を構成するタンパクの多くは60℃以上で変性します。タンパク変性を起こさない45℃程度ではすぐにタンパクの変性は起こりませんが、気づかずに長く接していると、熱が加えられているところが低温やけどを起こします。

反対に、タ

ンパクの変性が起きる90℃以上の高温の乾式サウナに入っている場合でも、汗を出してその気化熱で体温の上昇を抑えることができれば、高温に耐えることができます。ところで、勘違いをしている人もいるかもしれませんが、サウナで汗をかいても、運動の時のように体内の脂肪を燃焼させていないので体重を減らすことはできません。

マウスやラットの局所あるいは全身にカプサイシンを高用量投与すると、次のカプサイシンの投与ではカプサイシンに対する反応が弱くなります。この現象は脱感作(だつかんさ)と呼ばれます。1%の濃度のカプサイシン溶液を舌先に1分間、10回繰り返してつけると、カプサイシンやからし油に対して反応しなくなりました。一方、冷感をもたらすハッカの成分メントールの反応は変わらずに爽快感が起きました。

激しい運動をして酸素不足になった時には、ブドウ糖を完全燃焼できなくなり、酸性代謝物の乳酸がたまり、筋肉痛になると聞いたことがあると思います。腎結石の場合には、腎結石で尿管がふさがれ拡張するとともに、腎臓で産生される尿により、腎臓が膨張して血管が圧迫されて虚血になります。心筋梗塞では、心臓に血液を供給する血管がつまり血液が流れない状態に陥ります。心筋梗塞や腎結石で血流が流れなくなる、あるいは流れが悪くなると、乳酸が作られることで激しい痛みが生じます。このように、内臓では局所的なpHの低下により危険を知らせる仕組みが備わっています。

~~~~~

虚血(きよけつ、英: ischemia, ischaemia)は、動脈血量の減少による局所の貧血。

~~~~~

人の慢性痛の場合には、生命の危険を感じることはほとんどありませんが、慢性腰痛で紹介したように過去の記憶と合わさって、**再発の恐怖が日常生活の行動と密接につながっています。**

阿片（オピウム）

阿片から取り出された強力な鎮痛薬がモルヒネです。阿片から名付けられたオピオイド受容体は、モルヒネの鎮痛作用と一致して、視床、中脳水道周囲灰白質や脊髄に分布しています。しかし、自然界の動物では阿片を作り摂取する確率はゼロであるにもかかわらず、モルヒネの受容体が存在することは、生体内にモルヒネのように鎮痛作用を持つ物質が存在して、下行性疼痛抑制系に作用して鎮痛作用するという推論に到達するのは当然の帰結でした。

モルヒネのように鎮痛作用を持つ、5 から 30 のアミノ酸からなるペプチドが次々と見つけられました。これらは内在性オピオイドペプチドと呼ばれますが、その中でもモルヒネが作用する受容体に強力な作用を示したのは 30 個のアミノ酸からなる β -エンドルフィンというペプチドでした。

食事をした直後に**インスリン**が分泌され、血液を流れるブドウ糖はグリコーゲンや脂肪酸に変換され、脂肪酸は中性脂肪として貯蔵されます。インスリンにより食事で上昇した血糖値は 2 時間以内に空腹時の血糖値レベルに戻ります。

膵臓から血中に分泌されて肝臓や筋肉に作用する**インスリンがホルモン**と呼ばれるのに対し、この、炎症部位で産生される**プロスタグランジン E₂**は**局所ホルモン**と呼ばれます。

このように、生理的な神経伝達や急性痛の場合でも、シナプス後ニューロンにはさまざまな機能的な変化、そして構造の変化が起こっています。シナプスの可塑性には、シナプス終末からグルタミン酸の遊離を増やすだけでなく、**シナプス後部が大きくなることやシナプスの数が増えることが痛みの増強や持続に関わっています。**痛みの原因が取り除かれないと、末梢組織からの侵害情報がとぎれることなく入力して、脊髄のニューロンにも変化が起こり、**痛みの感受性が高まり持続することがわかってきました。**

人がベッドの側を通る風の動きでも痛みが生じるほどでしたので、患者の患部が直接布団に触れないようにする梓（**離被架りひか**）をベッドの足側に取り付けて、その上に布団をかぶせて失せていました。

カウザルギー、現在では、複合性局所痺痛症候群という難しい名前が付いたこの病気は、けがをした後に起こる四肢の長引く痛みです。カウザルギーの場合は痛みに加え、四肢を動かさないことによる筋肉の萎縮、運動機能の低下、発汗の障害、局所の浮腫など症状は患者によりさまざま、時間経過とともに変化します。ある患者さんの場合には、水をはったバケツに足を入れるだけでも耐えられない痛みが出るので、**お風呂にも入れない**状況になってしまいます。当然、仕事には就けず、家族の世話を頼って生活をすることになり、身体面だけでなく、行動面、心理面、社会環境面（図 10）も深く関わってきます。

触刺激ではふつうは痛みを生じませんが、毒キノコ中毒の患者の場合は人がベッドの側を通る**わずかな風の動き**で、帯状疱疹後神経痛の患者の場合には**肌着がこすれる**ことで体毛が動き、弱い触刺激でも痛みが生じるようになることをお話ししました。実験的に 1 秒間に 10 回のゆっくりした連続した刺激を、痛みを伝える細い無髄神経に与えて脊髄の条件付けを行いますと、触覚を伝える太い神経から活動電位が出るようになります（図 37C）。わたしたちの体でも末梢組織から強い侵害刺激が持続して脊髄後角に入りますと、脊髄ニューロン内に変化が起きると並行して、脊髄後角の環境が変化し、触刺激に対しても痛み（**アロディニア**）として認識されるようになります。これは活動依存的な**中枢性感作**と呼ばれます。前にお話ししましたが、このような中枢性感作の質的変化で中心的な役割をするのも、グルタミン酸受容体です。

狭心症の治療薬として用いられる**ニトログリセリン**の作用は、口に含むと放出される**一酸化窒素が血管を拡張させる**ことで理解できるようになりました。そしてじつは一酸化窒素は血管を拡張させるだけでなく、シナプス終末からグルタミン酸を放出させることや白血球に取り込んだ細菌を殺すことなど、血管の緊張、神経伝達や生体防御において多岐にわたる重要な生理作用を持っています。

電灯のスイッチのオン・オフと

同じように、**NMDA 受容体のリン酸化のオン・オフ**により持続している神経障害性疼痛は、脱リン酸化（図 34）でオフにするとともに戻ること、いいかえると、**末梢組織の神経損傷が治療できれば痛みがとれる**ことを意味しています。

脳は全身に点在する感覚受容器から入る情報を随時分析すると同時に、過去の経験、意識レベル、期待や価値観とも相互作用して、慢性痛の患者が意味付けをして作り上げた世界を形成しています。患者一人ひとりの痛みの体験に対する反応の豊かさや複雑さは意識的な経験に基づく疼痛行動パターンを生み出し、**主観的になり、それが治療を難しくしています**。慢性痛は痛みの体験を忘れる機会よりも、痛みの体験を呼び起こす機会が多いあるいは持続している病態といえ、

痛みを伴う行動への恐怖、不安などを引き起こします。条件付けされた痛みの記憶は、痛みを生じない状態で条件付けされた刺激を繰り返すことにより、**負の痛みの記憶を消去**することができるという考え方が認知行動療法に取り入れられています。

副作用がない医薬品を開発するための製薬会社の戦略は、標的になる分子にできるだけ選択的に働く分子を合成することにあります。科学が進歩して副腎皮質ホルモン、いわゆるステロイドホルモンや鎮痛薬モルヒネの作用が分子レベルで解明されると、多彩な作用を示すにもかかわらず、これらの**標的分子の受容体は1つしかない**ことがわかりました。図 30 に示したストレスで産生が増加する副腎皮質ホルモンや内在性オピオイドペプチドは、精緻にコントロールされています。生体でコントロールされて作られる量より多い合成ステロイドやモルヒネが治療に用いられる場合には、副作用が出ないように注意して使用する必要があります。**ステロイドホルモン、モルヒネやカプサイシンの受容体は1つしかない**ので、わたしたちが望む薬の**効果と望まない副作用を切り離すことができません**。製薬会社はカプサイシン受容体の拮抗薬の選択性を追い求めた結果、**鎮痛作用と体温上昇の副作用を切り離すことができず**開発を断念せざるを待まませんでした。皮肉なことに、この拮抗薬はカプサイシン受容体が健康な時に体温調節に重要な役割をしていることを明らかにするという、科学的な意義を持つことになりました。

けがや

手足の切断で神経を損傷した後に適切な治療が施されない場合、神経再生能力が仇となり、切断された神経が目的地を失って糸玉のような神経の塊をつくったり、あるいは皮膚に行くべき神経が筋肉の膜など別の部分に付きますと、そっと触ったり体を動かしたりするだけで耐え難い痛みが何カ月、何年も続くこととなります。

・・・

末梢神経の再生についても簡単にお話ししましょう。**末梢神経は再生能力が強い**ので、損傷された**神経線維は目的地を失うと糸玉のような神経の塊**ができ、体を動かしたり、熱の刺激をうけたりすると痛みを引き起こす発生源になります。神経線維を切断しますと、後根神経節から切りはなされた神経はきれいに掃除され、末梢神経の支持細胞が作る髄鞘（図 23）だけが神経の通り道として残ります。手術で切断した神経の端をチューブでつないでおくと、後根神経節から伸びた再生神経はチューブの中ではゆっくり再生しますが、チューブの端に到達してから髄鞘の通り道を通して手足の先端まで到達するのは非常に早いのです。髄鞘の通り道や手足の末梢組織から分泌される神経成長因子が再生神経の伸長を促し、伸びる方向を決定します。髄鞘の通り道では、神経線維の伸長を促すために栄養も供給しています。神経成長因子は末梢神経の再生を促す一方、がん細胞が転移した骨組織では不要の感覚神経を増やして痛みを引き起こす諸刃の刃です。このことを次に説明します。

がんに伴う痛みはどの時期にも存在しますが、多く

の患者はがんが進行するにつれ、痛みの強さを 10 段階で表す評価法で中等度以上の強い痛みを経

験するようになります。膵臓がん、骨肉腫などでは、がんができたところで痛みが生じますが、乳がん、肺がん、前立腺がん、腎がんなど多くのがんでは脊椎、肋骨、骨盤などの骨に転移をして強い痛みを引き起こします。がん性疼痛は、はじめはにぶい、あるいはうずきを感じるような**持続的な痛み**ですが、がんが進行するにつれて強度が増していきます。