

臨床医のために

頑性腰痛発生のメカニズムと神経ブロック療法

坂本 篤裕

日本医科大学麻酔科学教室

Mechanism of Intractable Low Back Pain and Neural Blockade

Atsuhiko Sakamoto

Department of Anesthesiology, Nippon Medical School

Abstract

Low back pain is one of the most prevalent complaints in clinical medicine. Sensations from the axial skeleton and the surrounding tissues are only vaguely somatotopic and are non-specific in quality. The diagnosis of the mechanism or source of low back pain is therefore very challenging. The treatment of low back pain that recurs, persists or intensifies is also formidable, because there has been no evidence of various therapies for chronic back pain. From the prophylactic viewpoint of chronic pain, the most considerable matter is early elimination of severe pain under certain diagnosis. In this article, the mechanisms of passing into the chronic state, especially the development of neuropathic pain, and the utilities of diagnostic and therapeutic neural blockade for low back pain are discussed.

(J Nippon Med Sch 2002; 69: 588-592)

Key words: low back pain, neuropathic pain, neural blockade

はじめに

腰痛は臨床上患者が訴える痛みの中で最も頻度の多い痛みの一つである。違和感などの軽症を含めると成人の約10%に認められるともいわれている。皮膚感覚と異なり、体幹骨格および近傍からの感覚は局在性が曖昧であり、程度が特異的でないため、疼痛機序や原因の確定は困難である。一方、明らかな診断のもとに内科的療法・整形外科的処置による除痛が可能な患者は少なく、慢性痛に移行した症例の治療は困難を極めているのが現状といえる¹。本稿では頑性腰痛の発生メカニズムと特にニューロパシックペイン (neuropathic pain) 機序を概説し、診断的および治

療としての神経ブロック療法の意義について再考する。

ペインクリニック外来からみた腰痛治療の問題点

外来受診患者の約9割は紹介患者であり、全ての診療科からの紹介を受けている。また、約9割が発症から1月以上経過した症例である。注目すべきは患者の2割以上にアロディニア、疼痛過敏が認められ、後述するニューロパシックペインと考えられる症状を呈している点である。また、多岐にわたる診断は確定しているても有効な治療が無く、長期間疼痛を訴えている患者が多い。治療の基本的原則は、疼痛除去と身体活動性の回復であるが、以下が治療上の問題点として挙げられる。

Correspondence to Atsuhiko Sakamoto, Department of Anesthesiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nol-saka@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

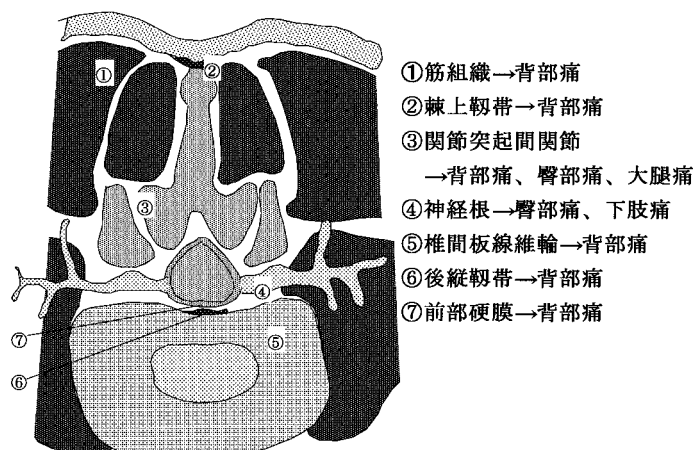


Fig. 1 Pain sources from fascial structures, disc and ligaments.

Primary afferent fibers innervating deep musculature, retroperitoneal tissues, ligaments, vertebrae, and disc synapse with second order neurons in the dorsal horn of the spinal cord.

①臨床診断と疼痛訴えの解離：X線診断上も明らかな原因が認められる場合でも、患者の訴えに解離がみられる。②臨床経過に対する理解不足：長期罹患患者等では精神的・社会的要因が見落とされがちである。③急性痛に対する有効な治療法が限定：急性痛治療でevidenceが認められるものは、腰痛教育、短期間の臥床安静、選択された患者に対する髄核摘出術のみである²。④慢性痛に対する治療が未確立：各種治療のevidenceがない³。⑤慢性痛（頑痛）への移行予防策検討が少ない：早期疼痛除去の重要性、慢性移行への認識、ニューロパシックペインの関与等の検討が少ない⁴。

腰痛原因特定の困難さ

腰痛診断の困難さは、脊柱近傍での体性神経支配が非常に粗であり交感神経系の関与もあること、異なった誘因で類似した症状を呈したり誘因が重複することが問題であり、障害部位や要因の特定には神経ブロック療法が有用である。

a. 疼痛感受機構における神経支配

脊柱および近傍から感覚情報を脊髄に伝える経路として大きく二つに分けられる。脊柱前方においては、脊髄硬膜および後縦韧带をめぐり神経叢からの微細な線維で脊柱構造物と椎間板外側の知覚が伝えられる。神経叢はさらに椎間板後外側縁と椎骨骨膜からの神経を包含し、椎間孔外側部で脊髄神経硬膜枝となり脊髄に刺激を伝える。椎間板前外側縁と前縦韧带からの神経は交感神経節を通して交通枝から脊髄神経硬膜枝と同じ部位で各分節の体性神経へと伝えられる。一方脊柱後方においては、脊髄神経後枝が固有背筋、関節突起間関節、椎弓骨膜、皮膚への知覚を支配する。さら

に骨髄内血管外膜にも知覚神経支配がある。

b. 神経解剖要因からみた原因特定の困難さ(Fig. 1)

上記のごとく深部の脊柱近傍構成物に対する体性神経支配は比較的粗であるため体性痛の局在性に欠ける。皮膚感覚と異なり、体幹骨格に対する種々の感覚成分刺激は、広範囲に似かよった感覚を引き起こす。筋肉や背部の韧带は背部痛を、関節突起間関節では背部痛・臀部痛・大腿部痛を、神経根では臀部・下肢痛を、椎間板や後縦韧带・硬膜は背部痛として表現される。また一つの構成物の刺激要因は他の要因を誘発する。さらに周囲の後腹膜組織、深部筋肉とともに椎骨、椎間板、韧带からの一次求心線維は脊髄後角で二次ニューロンに接合する。これらのことは、類似した感覚と各種感覚が重複し、腰痛・背部痛の原因としての障害部位の特定が困難であることを意味する。

c. 診断的神経ブロック療法

診断的ブロックとしては、まずトリガーポイント注射から開始することが多く、筋筋膜性の痛みでは十分な除痛が得られる。関節突起間関節、仙腸関節、棘間韧带など関節あるいは韧带への局所麻酔薬注入は特定の部位による痛みを選定できる。傍脊神経ブロックは、単一分節神経の把握、特に failed operated back などの部位診断に有用である。治療とともに最も頻用される硬膜外ブロックは分節ブロックにより侵害刺激の局在診断や、オピオイド注入による侵害刺激伝導系以外の要因検索が可能となる。脊椎麻酔を応用した graduated spinal anesthesia では、完全ブロックによっても無効な場合は中枢性の要因であることが推定され、また、低濃度局麻薬使用により交感神経関与のみを検索することも可能である。

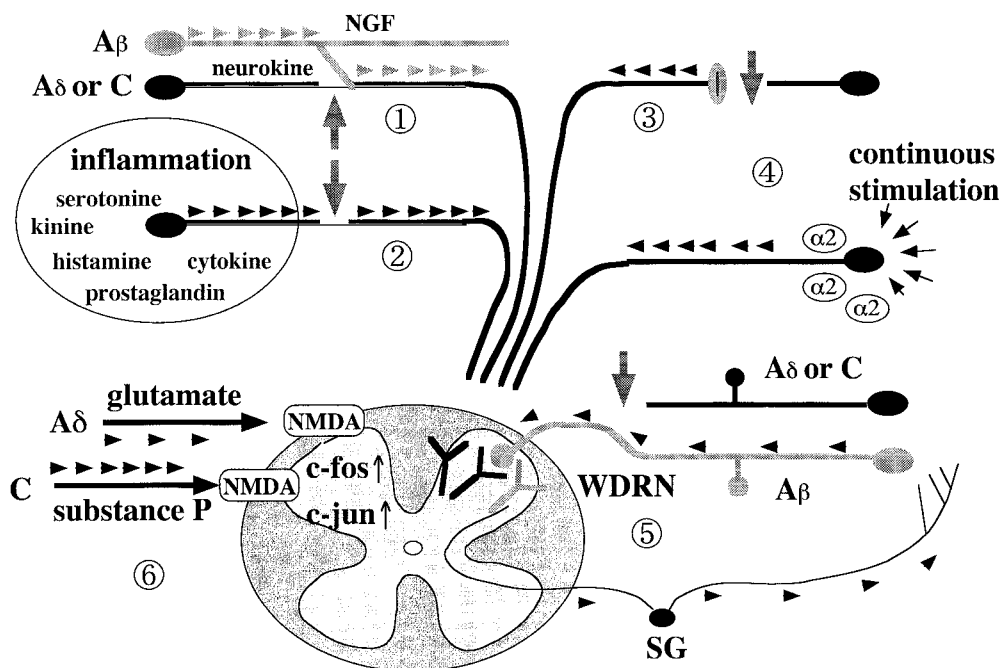


Fig. 2 Schema of peripheral and central pain sensitization.

- ① collateral sprouting (allodynia, hypersensitivity) ② hyper sensitivity due to inflammation (primary hyperalgesia) ③ formation of neuroma end-bulb, ④ increase in α_2 receptors (chemical cross-link) ⑤ cross-link to WDRN (allodynia) ⑥ increase in NMDA receptors, expression of gene (wind-up, secondary hyperalgesia)

慢性痛移行：非生理的疼痛とニューロパシックペイン，交感神経の関与

a. 生理的疼痛

通常外傷を受けると、直ちに“刺すような”鋭い痛みを感じて、その後長く痛みが永く続く。最初の鋭い痛み（fast component）は機械的力による組織の損傷により発生した疼痛であり、A δ 線維の受容体（高域値機械的受容体）により感知され伝達される。長く続く痛み（slow component）は組織損傷後の炎症反応によるもので、多種の侵害刺激で興奮するC線維の受容体（ポリモーダル受容体）を化学物質が興奮させた結果である。生理的疼痛では侵害刺激の大きさと疼痛の大きさは平行し、侵害刺激が消滅すれば疼痛も消失する。通常急性痛（acute pain）と呼ばれ、生体の“生理的反応”と考えられる。

b. 非生理的疼痛

一方組織損傷が治癒したにもかかわらず疼痛が持続する、あるいは侵害刺激の発生から日数を経過して発生する疼痛がある。疼痛が侵害刺激の大きさに平行せず、急性痛のように創傷治癒を促進するような警告反応の意味を持たない。このような疼痛は慢性痛（chronic pain）と呼ばれ、“非生理的反応”といえる。

非生理的疼痛の代表として、近年ニューロパシックペインなる概念が注目されている。1994年国際疼痛学会は“Pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system”と定義し、末梢・中枢神経系に損傷を与えるすべての病態が原因となると考えられる。特徴的な臨床症状を呈し、①組織損傷治癒後あるいは進行性の病変が無いにも関わらず、あるいは損傷直後にいったん疼痛消失した後に疼痛が出現、②時に痛みが灼熱痛、突発的な電撃痛、③疼痛に匹敵する不快な感覚（dysesthesia）を伴う、④通常は痛みを引き起こさない刺激で痛みが発生する（異性痛、allodynia）、⑤繰り返しの刺激で疼痛増強（痛覚増幅）、⑥痛み刺激に対して過剰に疼痛を感知（疼痛過敏）、⑦傷害による感覚消失部にも疼痛出現等が認められる。これらの異常反応の発生機序としては、“疼痛の感作（pain sensitization）”と表現される末梢性および中枢性の疼痛修飾機序が関与している⁵。

c. 疼痛の感作（Fig. 2）

①末梢における神経感作機序

末梢における感作が慢性痛に移行する可能性を示唆するものは、受傷直後の一過性の疼痛過敏、知覚神経感受性変化と神経再生期における異所性興奮の発生である。

(1) 神経損傷直後の状態

末梢神経が損傷を受けると、その部位から一過性の傷害電位が発生する。局所麻酔薬でこの電位発生を抑制すると持続する痛みが抑制され、いわゆる先行鎮痛 (preemptive analgesia) の機序として検討されている⁶。また、神経損傷後 2, 3 分以内で組織に炎症が発生し、種々な細胞からさまざまな化学物質 (キニン類, セロトニン, ヒスタミン, プロスタグランディン, サイトカイン) が産生される。これらの物質は、神経末端の受容体興奮閾値を下げ、弱い刺激や、触刺激・温度刺激といった非侵害刺激で痛み感覚を引き起こす。一次性疼痛過敏 (primary hyperalgesia) と呼ばれる。

(2) 知覚神経自体の感受性増加

疼痛伝達神経線維が、長時間持続した侵害刺激を受けると、ポリモーダル神経線維末端に α_2 受容体が増加することなどにより、カテコラミンに対する感受性が増加する⁷。交感神経末端からあるいは循環しているカテコラミンにより神経が興奮させられやすくなる。(chemical cross-link)

(3) 異所性興奮の発生

損傷された神経線維は再生を開始するが、その過程で従来の侵害刺激受容体以外の部位で侵害刺激を感知し、上位中枢へと伝達する現象が起こりうる。

(a) 微小神経腫の形成：末梢神経が完全に切断されると、その部位より神経突起が生まれ、神経成長因子により成長する。遠位端のミエリン鞘が見いだされないと、神経末端球 (neuroma end-bulb) を形成する。微小神経腫ともいふべきもので新たに興奮閾値の低い侵害受容体となり、また、交感神経線維末端などが神経腫に入り込むと刺激発生源ともなる。

(b) 損傷部の膜の特性変化：侵害受容体を形成する Na^+ チャンネルは絶えず細胞体で合成され、軸索流で神経末端へ運ばれる。神経が切断されると受容体がこの部に集積するとともに、受容体成分の製造も上方調節される。このように再構築された末梢神経膜部分は侵害刺激に対する興奮閾値が低下する。

(c) A_β 線維との架橋の形成：末梢神経の損傷により、近隣の種々の細胞から放出される神経調節因子やニューロカインが、異なった神経線維からの側副発芽 (collateral sprouting) を起こさせることが知られ、正常なシナプス以外での神経線維同士の電気信号の授受を行うようになる (ephaptic transmission)。特に A_α 線維の損傷部位より末端部に A_β 線維が側副発芽を起こすと、域値の違う機械的受容体で生じた刺激が伝達されることとなり、異性痛が発生すると考えられる。

(d) 広域作動性ニューロン (WDRN) との架橋：

ミエリン鞘をもつ神経が損傷されると、脊髄後角に近い部分が成長し脊髄後角細胞 (第 2~4 層) との間でシナプス結合を形成する。このシナプス結合は機械的受容体刺激が WDRN へ伝達するのを容易とすることから、異性痛や痛覚過敏の発生に関与すると考えられる。

② 中枢性の疼痛感作 (central sensitization)

末梢神経の損傷は同時に、脊髄後角における侵害刺激の細胞間伝達亢進や、下降性疼痛抑制経路減弱、神経の可塑性変化等中枢神経系の修飾も引き起こす⁸。

(a) 上行刺激の増幅：末梢受傷部からの疼痛刺激が長時間繰り返されると、その後は弱い刺激でも疼痛と同様な反応を起こすことがあり、“wind-up” 現象として知られる⁹。疼痛刺激は C 線維から substance P を分泌させ、WDRN を興奮させる。Substance P は WDRN の受容体から Mg^{2+} を排除して、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体に対する感受性を増加させる¹⁰。一方 A_β 線維末端からのグルタミン酸放出は NMDA 受容体に作用することより、低域値機械的刺激により WDRN が持続的に興奮するようになる (2 次的痛覚過敏, secondary hyperalgesia)。

(b) 疼痛の中枢固定 (centralization)：強い刺激を治療せず放置すると、WDRN での受容体数が増加し、原因である侵害刺激とは無関係に疼痛が固定する現象が観察される。侵害刺激が発生すると数時間以内に、脊髄後角において c-fos や c-jun などの受容体蛋白の合成を支配する遺伝子が誘導され、その結果 WDRN の受容体数が増加するとされる。これらの遺伝子は痛みの記憶遺伝子として注目されている¹¹。

(c) 脊髄内下行性抑制機構の減弱：一部の一次求心性線維はその脊髄内終末部において GABA_A 受容体を持ち、この受容体を介したシナプス前抑制を司っている。末梢で軸索が切断すると、この GABA 受容体が減少し、内因性の疼痛抑制機序が減弱するとされる。

d. 慢性痛における交感神経系の関与

慢性痛患者に交感神経ブロックが有効な場合があり、sympathetic maintained pain (SMP) と呼ばれる¹²。また、ノルアドレナリン局所投与がニューロパシックペインを増強したり、交感神経の電気的刺激が疼痛発生域値を下げることなど、交感神経系は疼痛の発生に大きく関与していることが知られている。

(a) 痛みの悪循環の活性化：疼痛刺激は体性交感神経反射を起こし、疼痛部位での血管収縮を起こすとともに、反射性の運動神経興奮により筋緊張を引き起こす。長時間の刺激は組織の虚血を招き、発痛物質を発現させ知覚神経を刺激するという痛みの悪循環を活性化する。

(b) 侵害受容体の興奮域値低下：侵害刺激により A_δ 線維や C 線維が興奮すると、脊髄後角の中間神経を經由して脊髄前角に存在する交感神経細胞が刺激される。傷害発生部位のノルエピネフリン濃度が高まり、近傍の受容体興奮域値が低下する。異所性のアドレナージック受容体の発現や数の増加 (up regulation) も示唆されている。

(c) 交感神経と末梢神経の架橋 (ephase)：末梢神経が損傷を受けると、近傍の交感神経が神経突起を形成し、末梢神経の損傷部あるいは細胞体 (DRG) に架橋を形成する¹³。交感神経の興奮が侵害刺激として伝達されることとなる。

(d) 神経原性炎症 (neurogenic inflammation) の発生：架橋の形成された末梢神経では交感神経発火に刺激された興奮が逆方向性に末梢に伝達される。C 線維では substance P やカルシトニン遺伝子関連ペプチドなどが分泌され、損傷部における血管の拡張・透過性の亢進から、発赤、浮腫など炎症類似反応を示し、神経原性炎症と呼ばれる¹⁴。長期間持続すると組織の萎縮などをもたらす。

腰痛治療と神経ブロック療法

従来局所麻酔薬を用いた神経ブロック療法が、麻酔薬効果が消失した後も鎮痛の持続する理由として、痛みの悪循環の遮断で説明されてきた。さらに、上記のごとく、難解な腰痛診断に治療効果も併せ持つ診断的ブロックの有用性は明らかである。さらに、慢性の頑性疼痛に移行する機序の解明に伴い、早期からの神経ブロック療法の有用性が証明されてきている。頑性疼痛あるいはその移行に知覚神経ブロックにより、①早期の確実な除痛により持続的興奮を抑える、②種々に変化する痛覚伝導系の興奮を抑制する、③疼痛の中枢固定を抑制する、また、交感神経ブロックにより、④局所のカテコラミンレベルを抑える、⑤神経原性炎症を抑えることが重要な意義をもってくる。神経ブロック療法により神経再生期における損傷神経への解剖学的、化学的短絡が抑制しうるかどうかすなわち慢性痛移行を予防できるかが今後の検討課題と考えられる。

おわりに

一般臨床医が腰痛治療において注意する点は、明らかな臨床症状、画像上の問題点が無い場合に如何に対応するかである。確実な要因診断とともに、軽症ある

いは手術適応が無い場合でも、少なからず難治性の慢性痛に移行することを考え、腰痛発生早期から確実な除痛を行うことが肝要と考えられる。頑性腰痛患者においては、慢性痛のさらなる機序解明から、新たな治療法が進展することに注目していただきたい。

文献

- Hogan Q: Back pain: beguiling physiology (and politics) *Reg Anesth* 1997; 22: 395-399.
- van Tulder MW: Treatment of low back pain: myths and facts. *Schmerz* 2001; 15: 499-503.
- Furlan AD, Clarke J, Esmail R, Sinclairs S, Irvine E: A critical review of reviews on the treatment of chronic back pain. *Spine* 2001; 26: E 155-162.
- Stanton-Hicks M: Nerve blocks in chronic pain therapy are there any indication left? *Acta Anesthesiol Scand* 2001; 45: 1100-1107.
- Myers RR: 1994 ASRA Lecture. The pathogenesis of neuropathic pain. *Reg Anesth* 1995; 20: 173-184.
- Amir R, Michaelis M, Devor M: Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci* 1999; 19: 8589-8596.
- Hu SJ, Zhu J: Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal nociceptors. *Pain* 1989; 38: 85-90.
- Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
- Mendell LM: Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966; 16: 316-332.
- Woolf CJ, Thompson SW: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-299.
- Delander GE, Schott E, Brodin E, Fredholm BB: Spinal expression of mRNA for immediate early genes in a model of chronic pain. *Acta Physiol Scand* 1997; 161: 517-525.
- Roberts WJ: A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain* 1986; 24: 297-311.
- Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-78.
- DeLeo JA, Yezierski RP: The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001; 90: 1-6.

(受付：2002年8月20日)

(受理：2002年9月3日)