

## 症例から学ぶ

## 頑性疼痛を呈した肢端紅痛症と神経ブロック

坂本 篤裕

日本医科大学麻醉科学教室

## Nerve Block Therapy for Intractable Pain: 3 Cases of Erythromelalgia

Atsuhiro Sakamoto

Department of Anesthesiology, Nippon Medical School

## Abstract

Erythromelalgia is a rare condition that is characterized by the triad of redness, increased temperature, and intense pain of feet or hands. This syndrome was first described in 1878, however, universal classification, precise mechanism and successful medical treatment of erythromelalgia have not been described. We experienced 3 cases of erythromelalgia in our outpatient pain clinic that showed the different progress. One patient experienced the long-term pain complicated with neuropathic pain. The pain of other two patients was eliminated early by nerve block treatments, and they did not show chronic pain. From the prophylactic viewpoint of chronic pain, the most considerable matter is early and certain elimination of severe pain under certain diagnosis. In this article, the mechanisms of passing into the chronic pain state as well as the efficacy of neural blockade for intractable pain such as erythromelalgia are discussed. (J Nippon Med Sch 2003; 70: 66-68)

Key words: erythromelalgia, neuropathic pain, nerve block therapy

外傷後や術後の急性痛あるいは癌性疼痛のような持続した疼痛疾患に対する疼痛治療は積極的に行われるようになってきた。一方で、帯状疱疹や糖尿病、血管閉塞性疾患など良性疾患による一過性の痛み、周期的な痛み、個人差の大きな痛みなどは、疾患自体の治療のみで疼痛対策がおろそかになる場合も多い。周期的に起こる激痛や弱くても持続的な痛みを放置すると神経原性疼痛 (neuropathic pain) に代表される慢性痛に移行し、疼痛をもとに機能障害や精神神経症状を呈し、治療に難渋する場合も少なくない。

肢端 (皮膚) 紅痛症 (erythromelalgia)<sup>2</sup> は、四肢末梢の紅潮、皮膚温の上昇、灼熱痛を三兆とする臨床症候群である。1878年に報告されてから、種々の診断法、治療法が試みられてきたが、未だ確定診断基準や有用な治療法が確立されていないのが現状である。原発性肢端紅痛症自体は稀な症候群とされるものの、

多血症、血小板増多症、ニューロパチー、自己免疫疾患など多くの疾患に伴って二次性のものが現れる。特に、骨髄増殖性疾患の初期症状として有名である。多くの症例では足あるいは手の著明な紅潮が出現した際に灼熱痛を伴う。痛みが周期的に増強および減弱し、患肢を冷水に浸すことにより緩解するため、疼痛除去を主体に診療されることが少ない。一方、症状が完治する症例は少なく、頑性痛、持続痛に移行した症例は治療に苦慮する。日本医科大学ペインクリニック外来にて経験した肢端紅痛症患者のうち、初期の疼痛対策の違いにより異なった経過をたどった3症例を呈示する。

症例 1: 42歳, 女性。

職業: 主婦。

主訴: 両手指の疼痛, 両手の腫脹。

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 10年来両手指先端の紅潮を自覚していた。

Correspondence to Atsuhiro 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/>)

2年前より疲労時に両手指の浮腫とともに灼熱痛が出現するようになり、冷水に浸すことにより一過性の疼痛軽減を繰り返すも夜間疼痛が持続するようになる。皮膚科受診し、典型的な症状と正常な神経学的所見、血液生化学的所見、サーモグラフィー上の両手末梢の著明な高温所見、皮膚生検による非特異的所見等より肢端紅痛症と診断される。アスピリンや鎮痛剤無効にて、麻酔科外来受診となる。発作時の激痛には、異性痛（アロディニア）や知覚過敏が認められたが、発作がない場合は、正常な感覚に戻っていた。発作時の疼痛には頸部硬膜外ブロックにて除痛を行った。緩解期に星状神経節ブロックおよび低濃度局所麻酔薬による頸部硬膜外ブロックを行い、発作頻度および疼痛軽減を認め、交感神経遮断の適応と判断した。胸腔鏡下交感神経切除術（Th 2 および Th 3）を施行し、両手の浮腫、紅潮は消失し、サーモグラフィー上両腕の均等な熱分布を認めた。術後2回ほど軽度疼痛が出現したが、手の紅潮は認めず、異性痛の発生も認めなかった。現在まで激痛は再発していない。

肢端紅痛症は、症状的にはRaynaud症候群と全く逆の症候群として考えられてきたが、末梢の栄養血流の減少に起因して疼痛を生じる点は同様であると捉えられてきている。末梢での動静脈シャントが開存しているものの毛細管前括約筋が狭窄しているため総血流量が増加するものの栄養血流が減少するといった血流不均衡が原因となる。局所の組織虚血はC線維侵害受容体の最も強力な感作物質である水素イオンなど種々の化学伝達物質を産生する。原発性のもものでは生来の侵害受容体感受性亢進が示唆されている。本症例も交感神経遮断により血流分布不均衡が是正されたものと推測される。また、発作時の神経原性疼痛様症状が緩解時に出現する、すなわち慢性痛に移行する前に治療できた症例と考える。

症例2：63歳、女性。

職業：病院事務。

主訴：左手、両足の疼痛、腫脹、運動制限。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成9年より足底部、左手掌の疼痛、紅潮、熱感あり。他大学病院内科に入院するも血液学的検査、血管造影等に異常なく自然疼痛緩和により退院となる。平成12年3月より左手掌、両足の持続的疼痛が著明となり、腫脹著しく左手運動制限、歩行困難となる。他総合病院入院するも、皮膚生検はじめ特記すべき検査所見無く、サーモグラフィー上の四肢末端高温域を認めるのみであった。皮膚科より肢端紅痛症の診断を受けるも、鎮痛薬、アスピリン、神経作用系薬物に反応せず、約5カ月以上除痛されない状態が続いた。

夫がインターネット上で当院麻酔科を検索し、名古屋より寝台車で受診入院となった。入院時には、発作時および緩解期にも右手および両足のアロディニア、疼痛過敏を認めた。胸部および腰部硬膜外持続ブロックにて除痛をはかり、ついで、低濃度局所麻酔薬使用による交感神経ブロックを行い交感神経遮断の適応を認めた。胸腔鏡下胸部交感神経遮断術ならびに両側腰部交感神経節アルコールブロックを施行し、サーモグラフィー上で四肢全体の均等な温度の分布が認められ、腫脹軽減と知覚神経ブロックなしで除痛が持続することより2週間目で退院となった。近医にてリハビリを開始し、約3カ月後には短時間歩行および炊事が可能なまで回復していた。

退院より10カ月後入浴後に突然両足蹠の激痛を認め、さらに2～3日後より左手の疼痛も出現したため再入院となった。左手掌の発赤、腫脹は認めなかった。両足に発赤は無いものの、軽度腫脹を認め、特に左足は足低温の低下とRSD (reflex sympathetic dystrophy) 様のアロディニアおよび知覚過敏所見を認めた。両側の腰部交感神経節ブロック(右L2, 左L3)を施行し、血流分布不均一性の改善は認められたものの、アロディニアおよび疼痛不安により、歩行困難は継続した。胸腔鏡による観察でも異常を認めなかったが、交感神経興奮を示す腋窩の発汗が出現していたため、Th 4の交感神経節切除術を追加施行した。四肢の血流改善を認めるものの、不眠および不安、疼痛は持続したままであった。知覚過敏、異性痛の持続より極度の不安症状を示し、不安神経症再発として精神科にてフォローアップすることとし退院となった。日常生活に支障をきたし、歩行障害も続いている。

肢端紅痛症の機序として、特に二次性のもものでは微少血管の閉塞よりも異常血小板の凝集による化学物質の放出が要因と考えられ、アスピリンの投与が有効とされた。しかしながら、アスピリンに反応する症例は非常に少ないとされるようになった。いずれにても、通常の鎮痛薬では除痛効果が無く、患肢の冷却による除痛では、皮膚の浮腫や難治性の潰瘍形成など副作用の報告が多い。本症例では、種々の鎮痛薬に反応しないため、抗不安薬、抗うつ薬や睡眠薬が漫然と投与されており、確実な除痛が長年行われていなかった。受診時すでに神経原性疼痛を合併しており、血流改善による浮腫、紅潮、激痛が改善してもなお異性痛、痛覚過敏が残った状態であった。治療反応性から交感神経関与の神経原性疼痛 (sympathetic maintained pain: SMP) と考えられ、交感神経遮断が有効であったが、遮断効果の減弱と考えられる局所皮膚の発汗、四肢の冷感とともに神経原性疼痛の症状が再発した。

症例 3: 15 歳, 男性.

職業: 高校生.

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 12 歳頃より, 運動時に両足の疼痛出現し, 安静にても 30 分ほど持続するようになった. さらに 30 分間程度の歩行によって激痛が発生し, 歩行困難を来すようになってきた. 本院皮膚科受診し, 発作時の両足発赤と疼痛, 局所皮膚温上昇, 冷却による疼痛軽減より肢端紅痛症の診断を受ける. 第二内科にても神経系に異常なく, 血液検査でも特に異常を認めなかった. アスピリン, セディール等服用するも疼痛軽減せず, 麻酔科外来受診となる. 受診時, 両側の紅班と熱感, 疼痛強く歩行障害を認めたが, 発作時も緩解時も疼痛過敏や異性痛は認めていなかった. 疼痛に対して腰部硬膜外ブロックを行い完全な除痛を行った. 1 週間に 1 回の割合で, 低濃度局所麻酔薬を使用し, 腰部硬膜外投与による交感神経ブロックを施行した. 施行 2 月後には発作はほぼ無くなり 持続も数分となった. クラブ活動のテニスも問題なく参加できるようになり, また, 1 月間の米国留学も問題なくできた. 現在疼痛時のみ神経ブロック施行することとし, 2 月に一度の外来受診としている.

若年発症の原発性症例と考えられ, 確実な治療法は未だ確立されていない. 皮膚科の早期的確な診断により, 確実な除痛が行え, 慢性痛への移行が阻止できた症例と考えられる.

症例 1 および 3 は 本院皮膚科にて迅速に診断され, とひととりの報告されている治療法を試みた後, 早期にペインクリニック外来に紹介された患者であった. 確実な除痛と交感神経ブロックが奏功し, 慢性痛移行が阻止できたと考えられる. 一方で, 症例 2 は数カ月から数年にわたり疼痛が持続し, 機能障害を呈しており, 疾患自体の症状が軽快したものの神経原性疼痛を合併してしまった症例と考えられる. 近年, 頑性疼痛に移行する非生理的疼痛の代表として神経原性疼痛 (neuropathic pain) が盛んに研究されている<sup>3</sup>. 進行性の病変消失後あるいは時間が経過してからの疼痛出現, 発作時の灼熱痛や電撃痛, 疼痛に匹敵する不快な感覚 (dysthesia), 痛みを起こさない刺激で疼痛出現 (異性痛) 繰り返しの刺激で疼痛増強 (痛覚増幅), 過剰に疼痛を感知 (疼痛過敏) などの特徴をもつ異常反応は, “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<sup>45</sup>.

本稿でとりあげた肢端紅痛症のごとく, 局所の間欠的あるいは持続的虚血により組織から産生されるキニン, セロトニン, ヒスタミン, サイトカイン等の種々の化学物質は, 神経末端の受容体興奮閾値を下げ, 弱い

刺激や温度刺激など非侵害刺激で痛みを引き起こすこと (一次疼痛過敏) が知られている. さらに, 長時間持続する痛み刺激は, ①ポリモーダル神経線維末端に  $\alpha_2$  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し, 神経が興奮しやすくなる. ② C 線維から substance P を分泌させ, 広域作動性ニューロン (WDRN) を興奮させ, 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). 弱い刺激でも疼痛と同様な反応を起こすことがあり, いわゆる “wind-up 現象” といわれる. ③ 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. 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. ④ 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いわゆる “痛みの悪循環” を形成する. 胸部手術や脊椎手術後, 帯状疱疹, 閉塞性血管炎, 糖尿病性血管障害, その他あらゆる疼痛性疾患における痛みの持続は, 侵害受容体の持続的興奮であり, 上記機序により原疾患の治療に関係なく慢性痛移行の可能性をもち, 早期の確実な除痛が肝要となる.

**診断のポイント: 痛みの持続はそれ自身で侵害受容体の興奮から疼痛経路の化学的・形態的感作を引き起こす. 疼痛性疾患においては, 原疾患の治療以上に疼痛治療が重要であり, 知覚神経ブロックや交感神経ブロックなど早期の確実な除痛と生体反応予防により慢性痛への移行阻止が肝要である.**

## 文 献

1. Davis MDP, O'Fallon WM, Rogers RS, Rooke TW: Natural history of erythromelalgia. Arch Dermatol 2000; 136: 330-336.
2. Cohen JS: Erythromelalgia: New theories and new therapies. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 841-847.
3. Myers RR: 1994 ASRA Lecture. The pathogenesis of neuropathic pain. Reg Anesth 1995; 20: 173-184.
4. 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.
5. DeLeo JA, Yezierski RP: The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. Pain 2001; 90: 1-6.

( 受付: 2002 年 9 月 17 日 )

( 受理: 2002 年 10 月 1 日 )