

痛みのメカニズム

虎ノ門病院麻酔科 角田 俊信
 東京大学大学院医学系研究科生体管理医学麻酔学 花岡 一雄

KEY WORDS

- 侵害受容痛
- 神経因性疼痛
(neuropathic pain)
- 侵害受容器
- 発痛物質

I. 疼痛の分類

疼痛を発生様式により分類すると、侵害受容痛(体性痛と内臓痛)、神経因性疼痛(侵害受容器を経由せず、神経の障害による疼痛)、心因性疼痛に分けられる。また、急性痛、慢性痛(悪性疾患に起因しない慢性痛、癌性疼痛)という分類もできる。臨床の患者では、複数のメカニズムが合わさって単純に分類できないことも多い。

1. 侵害受容痛

1) 体性痛(somatic pain)

皮膚や深部組織の侵害受容器が活性化されて生じる。さらに表面痛(superficial pain)と深部痛(deep pain)に分ける場合もある。

伝達される速度により分類すると、一次痛(first pain)と二次痛(second pain)に分けられる。一次痛は、鋭い、刺すような痛み(鋭痛: sharp pain)であり、痛みの局在が明確である。二次

痛は、鈍い、疼くような痛み(鈍痛: dull pain)であり、痛みの局在が不明確である。

2) 内臓痛(visceral pain)

体性痛に比べて分布や性質がはっきりしないことが多い。内臓を支配する自律神経と一緒に走行している求心線維によって痛みインパルスが伝導されると考えられる。内臓性求心線維と体性求心線維が同一の脊髄後角ニューロンに収束しているために、関連痛(referred pain)が起こる。

2. 神経因性疼痛(neuropathic pain)

末梢あるいは中枢神経系(脊髄・脳幹・視床皮質など)の機能異常による病的な疼痛である。締めつけ、焼きつけるような持続性の痛みに加えて、間欠的・発作的に強い痛みもある。知覚鈍麻(dysesthesia)、痛覚過敏(hyperalgesia)、アロディニア(allodynia)などの現象を伴うのが特徴である。

Mechanisms of pain.
 Toshinobu Sumida(部長)
 Kazuo Hanaoka(教授)

3. 心因性疼痛(psychogenic pain)

解剖学的、神経学的に説明のつかない疼痛の場合に、心因性疼痛が疑われる。

II. 疼痛の発生メカニズム

疼痛は受容器-神経伝導路-中枢という経路の、どこかに加わった刺激によりインパルスが発生し、中枢に伝えられると痛みとして知覚される。

1. 侵害受容器(nociceptor)

皮膚において痛覚を感じる部分は痛点といい、触点・圧点に比して密度が大である。温度を感じる部分には、温点と冷点とがある。冷点の数は温点の数よりも多いが、約45℃以上になると痛覚を感じ、非常に冷たい場合も痛覚を感じる。痛覚も温度覚も自由神経終末(free nerve endings)が受容器と考えられている。自由神経終末は互いに絡まり、神経による支配領域も重複している。末梢組織に侵害刺激が加わると、侵害受容器が興奮して痛みインパルスを生じる。受容器電位は樹状突起の変形によって生じると考えられており、それが電氣的に受容器細胞および軸索に沿って伝わる。侵害受容器には、侵害刺激にのみ反応する高閾値機械受容器と、非侵害刺激にも反応し、侵害刺激に対しては強度依存性に反応するポリモーダル受容器とがある。高閾値機械受容器はA δ 線維を伝わる一次痛に関連し、繰り返し刺激で反応は減弱し、刺激が終了すれば後発射を示さない。ポリモーダル受容器は機械的な痛み刺激だけでなく、熱刺激にも、化学的刺激にも反応し、C線維を伝わる二次痛に関連している。高閾値機械受容器とは対照的に、侵害刺激を繰り返し

与えると反応性が増大して閾値の低下がみられ、刺激中止後の後発射が長時間持続する。

2. 内因性発痛物質

組織がさらに損傷されると、ブラジキニン、ヒスタミン、セロトニン、プロスタグランジン、サブスタンスPなどの内因性発痛物質が放出され、炎症による痛みが加わる。一次求心神経終末が活性化された結果、脊髄後角では侵害受容のメディエーター(後述)の放出が行われる。一次求心神経終末の興奮はまた、軸索反射により末梢にもメディエーターを放出し、血管に働いて血漿の血管外漏出を引き起こす。浮腫が形成され、痛みが周辺部へ広がる。特に、二次痛に関与するポリモーダル受容器の働きには、炎症性メディエーターの関与が大きい。

III. 痛みインパルスの伝達

痛みインパルスは、A δ 線維(伝導速度11~15m/秒)とC線維(伝導速度1~2m/秒)により伝えられる。一次痛には主にA δ 線維が、二次痛にはC線維が関与している。深部痛は皮膚ではC線維、深部組織ではA δ およびC線維が関与している。

1. 上行性伝導路

脊髄神経領域では、侵害受容器の細胞体は後根神経節に存在し、神経線維の一方は自由神経終末として全身に分布し、他方は後根を通して脊髄後角にある二次求心性ニューロンとシナプス結合する。一次求心神経終末の活性化により脊髄後角では侵害受容のメディエーター〔サブスタンスP、ニューロ

キニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)などの神経ペプチドや、グルタミン酸やアスパルギン酸などの興奮性アミノ酸(excitatory amino acid ; EAA)]の放出が行われ、二次求心性ニューロンに興奮が伝達される。放散の現象は、一次ニューロンからの入力脊髄後角において内部連結によって連絡し合っていることにより生じる。

外側脊髄視床路は疼痛刺激(一次痛)を伝える最も重要な経路であり、脊髄後角を出て対側の前側索を上向き、視床後外腹側核(VPL)、内包後脚を経て大脳皮質体性感覚野に達する。二次痛の場合も同様であるが、脊髄後角から前脊髄視床路・脊髄網様体を通り、視床髄板内核・視床下部を経て大脳皮質に達する。顔面領域の疼痛は、三叉神経に含まれる侵害受容線維が伝える。三叉神経脊髄路核と延髄外側網様体を経由して視床に送られる。

2. 脊髄の侵害受容ニューロン

脊髄後角の神経細胞群を分類する一般的な方法は、興奮する刺激の種類に基づいて電気生理学的差異によって分類する方法である。低閾値機械的刺激受容細胞(low threshold mechanoreceptive cell : LT細胞)は、軽い接触や圧刺激といった弱い刺激で興奮し、特に第IV層に多い。温度刺激受容細胞(thermoreceptive cell)は、第I, III, V層に存在し、運動刺激受容細胞(movement detection cell)は主として第VI層に存在する。特異的侵害刺激受容細胞(nociceptor-specific cell : NS細胞、またはhigh threshold mechanoreceptor : 高閾値機械的刺激受容細胞)は、組織傷害を生じるような強い刺激により興奮する。広作動域神経細胞(wide-

dynamic-range neuron : WDR細胞)は、後角に最も普通にみられる細胞で、特にIV, V, VI層に存在する。高位の脳中枢からの影響のもとに軽い接触、圧、ピンチ、熱、化学物質といった強い刺激にも弱い刺激にも反応する。侵害情報を加工して知覚を識別するうえで、WDR神経細胞は決定的な機能を果たすと考えられている。

3. 神経伝達物質

多くの神経伝達物質のなかでも、グルタミン酸は哺乳類の中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質である。N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) や AMPA/kainate (非NMDA) は、グルタミン酸受容体の代表的な作用薬であり、これらを用いてグルタミン酸受容体のサブタイプが分類されてきた。NMDA受容体とAMPA/kainate受容体は、どちらもイオンチャネルの開閉に直接関与する受容体 (ligand-gated ion channels型受容体) であるが、細胞内情報を介して機能する代謝調節型 (metabotropic) 受容体 (G蛋白共役型受容体 : cAMP, cGMP, カルシウムなどのセカンドメッセンジャーを介する) も存在する。

一方、脳幹部における抑制性シナプスは、 γ -アミノ酪酸 (γ -amino butyric acid ; GABA) が伝達物質であるといわれ、脊髄ではグリシン (glycine) が伝達物質であるといわれている。

IV. 侵害受容の修飾

上行路はそれに結合する神経ネットワークから信号の変調を受けて、疼痛レベルが調節されている。

1. ゲートコントロール説

太い神経 ($A\beta$) からの刺激は細い線維 ($A\delta$, C) からの刺激を抑制するように作用し、疼痛レベルを下げるように働く。逆に細い線維の興奮は、シナプス前抑制が脱抑制される。怪我をしている皮膚の周囲を撫でると痛みが和らぐのは、 $A\beta$ 線維を刺激するためと考えられる。

2. 下行性疼痛抑制系

脊髄では上位中枢からの影響下に侵害受容は修飾される。一次求心線維からの神経伝達物質の放出が阻害されたり、脊髄後角細胞の活性化が阻害されたりすることによる。下行性疼痛抑制系としては、ノルアドレナリン (NA) 神経系とセロトニン (5-HT) 神経系が知られている。

3. オピオイド受容体

モルヒネ様の薬理作用をもち、オピオイド受容体に特異的に結合する物質をオピオイドといい、内因性オピオイドペプチドとしては20種以上知られている。オピオイド受容体には μ , δ , κ 受容体があり、中脳中心灰白質、扁桃核、尾状核、視床下部、脊髄後角などに広く分布している。オピオイド受容体にアゴニストが結合すると、神経伝達物質の遊離や放出が抑制され、鎮痛作用が発現される。オピオイド受容体は、GTP結合蛋白質 (guanosine triphosphate-binding protein, またはG蛋白) と共役して、cAMP生成抑制、 Ca^{2+} チャネル抑制、 K^{+} チャネル活性化を起こす。

4. 神経系の可塑性

痛み刺激による痛覚過敏の形成に、

後角ニューロンのNMDA受容体、protein kinase C (PKC), NOなどが関与していることが示されている。NMDA受容体の拮抗薬やNOの産生阻害により、この痛覚過敏の形成は抑制されることが示されている。

V. 疼痛の評価

痛みの治療においては、その治療効果を判断し、薬剤の増量や変更・追加を行う必要がある。痛みの度合いを測定する方法としては、患者の言葉で痛みを表現するVRS (verbal rating score) や、10cmの直線上でどの程度の痛みかを示すVAS (visual analogue scale) や、患者の表情で痛みを評価するface scaleが臨床的には用いられる。

VI. 今後の展望

近年の分子生物学の発達は、痛みの研究を大きく進展させた。特に、痛覚系におけるオピオイドの作用の解明には、オピオイド受容体のクローニングが大きな役割を果たした。また、1980年代初めに発見されたc-fosの発現を抑えた動物では、標的遺伝子の1つであるdynorphinの転写が抑制されて痛覚過敏を示す。痛みによるc-fos発現は痛みを抑制する方向に働くことを示唆している。痛みの主要な伝達物質であるglutamateの受容体や神経伝達物質としての一酸化窒素 (NO) の発見なども痛みの分子機構の解明を促してきた。しかし、これほど膨大な研究がなされているにもかかわらず、痛みにはまだまだ未解明な点が多いのも事実である。さらなる今後の発展が期待される。

文 献

- 1) 角田俊信,花岡一雄:疼痛Ⅰ.生理.花岡一雄,真下 節,福田和彦 編,臨床麻醉学全書(上卷).東京,真興交易(株)医書出版部,131-145,2002