

## 複合性局所疼痛症候群(CRPS)総説 NEJM, Dec.11, 2025

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2026. 1

付けたり:手根管症候群手術→CRPS?、CRPSのシン・ドンク、冬のスマタ、ブダペスト、チェコ・アウステルリッツ、戦争と平和、モスクワ雀が丘、モスクワ大火、モスクワ郊外のタバ、モスクワ撤退、ナポレオン軍雪の撤退、ナポレオン軍壊滅、熱川バナナワニ園のワニ、大脳皮質のないサメ、日本のアニメ

### Complex Regional Pain Syndrome (Clinical Practice)

著者:Andreas Geobel, M.D., Ph.D.

Pain Research Institute, University Hospital Aintree, Faculty of Health and Life Sciences, University of Liverpool, United Kingdom

NEJM, Dec.11, 2025 に複合性局所疼痛症候群(CRPS:Complex Regional Pain Syndrome)の総説がありました。著者は英国リバプール大学の Pain Research Institute の医師です。CRPS は時折遭遇するやっかいな疾患です。さては、なにか進歩があったのかと興味を惹かれて読みました。

小生が研修医の頃は反射性交感神経性萎縮(Reflex sympathetic dystrophy)とかステック萎縮(Sudeck's atrophy)とか呼んでいました。皆様はどのような治療をされているのでしょうか？

NEJM,Dec.11,2025 複合性局所疼痛症候群(CRPS)要点は以下の 10 点です。

- ① CRPS 発症ピークは 60 代、8 割は発症後 1-6 カ月でピーク、1.5 年で軽快、2 割不変。
- ② 発症 4M 内ビス剤,6M 内ステロイド有効。VC,ガバペン,リカ,ノトレン,サインバルタ。肩・股痛に NSAIDs。
- ③ 局麻は短期除痛に有効、脳・脊髄・後根刺激、低用量ケタミン静注が行われることも。
- ④ Budapest Criteria: >3M、痛覚過敏、異痛症、温度左右差、浮腫、発汗異常、ROM↓等。
- ⑤ CRPS と強い関連:骨粗鬆症、喘息、月経周期関連疾患、片頭痛、ACE 使用！
- ⑥ CRPS は神経の逆方向興奮→神経ペプチド↑。自己反応性 IgG,M あり後肢損傷鼠で再現。
- ⑦ リハは優しく「非」徒手的に。Mirror therapy、認知行動療法も。
- ⑧ 疼痛 3 つ:侵害受容性疼痛(RA),神経障害性疼痛(帯状疱疹,ヘルニア等),痛覚変調性疼痛(CRPS)
- ⑨ 後角でリカ/タリジェは 1・2 次ニューロン阻止。サインバルタは下行系 NE・セロトニン↑で上行系阻止。
- ⑩ 症例:ビス, ステロイド手遅れ。ノトレン,サインバルタ,ガバペン,リカ。肩痛に NSAIDs。18M で 8 割軽快。

最も重要なポイントは「CRPS は 1 年半待てば 8 割は軽快」することと、「発症 4 カ月以内であれば意外にもビスフォスフォネート、6 カ月以内ならステロイドが有効」である点です。

CRPS は稀な疾患であるため治療の RCT(Randomized Control Trial、ランダムコントロール試験)は少なく、ほとんどの治療は専門家の意見(expert opinion)でありエビデンスを欠くのです。

なお「医学情報で最も信頼できるのが RCT でありエビデンスレベル A、一番信用できないのが専門家の意見でエビデンスレベル D」です。通販サイトの素人の「よいしょ意見」はエビデンスレベル F というところでしょう。

1. CRPS 発症ピークは 60 代、8 割は発症後 1-6 カ月でピーク、1.5 年で軽快、2 割不変。

最近エコーで正中神経狭窄を確認した手根管症候群の術後の 60 代患者さんが以前のしびれは改善したのに手の浮腫、冷感、痛みを訴えました。不思議に思い関節リウマチや膠原病のマーカーを調べたのですが Scl-70 や抗 RNP など陽性に出ませんし、CRP も陰性でした。バジャーか CRPS かなあとも思い結局、総合病院の膠原病科にコンサルトしたのですが全身性硬化症の診断となりました。

へーと思ったのはこの総説によると CRPS 発症のピークは 60 代、患者の 8 割は単相性 (monophasic) で発症後 18 カ月で軽快するというのです。

この総説の中に CRPS のタイムライン(時間経過)のグラフがあり症状は発症 1 カ月から 6 カ月でピークに達し、その後ゆっくり症状は軽減し 8 割の人は 18 カ月で治癒します。

しかし 2 割は不変なのです。この時間経過は患者さんへの説明に大変役立ちます。

8 割の人は 1.5 年で軽快するのです！

まとめますと CRPS の発症ピークは 60 代、8 割は発症後 1-6 カ月でピーク、1.5 年で軽快、2 割不変です。

2. 発症 4M 内ビス剤,6M 内ステロイド有効。VC,ガバペン,リカ,ノルテン,サインバルタ。肩・股痛に NSAIDs。

韓国の TV ドラマ俳優のシン・ドンウクは CRPS だったとのこと。

2011 年、軍隊服務中に顔面外傷、腕の骨折受傷後に CRPS を発症、兵役を早期除隊して 6 年間公の場から姿を消しました。手をカッターで切りつけるような痛みだったそうです。

[【日本語字幕】CRPS 患者の俳優 シン・ドンウク | Lovely Day♡ 痛みを負いたくない...](#)

(家内が「チョー可愛い。推しになる」と申しておりました)

小生、韓国ドラマは「冬のソナタ」と「愛の不時着」しか見たことがないので、シン・ドンウクは知りませんでした。どうでもいいけど大井川の奥に寸又峡(すまたきょう)温泉があるのですが冬は閑古鳥が鳴くので、冬のソナタが流行ったころ「冬のスマタ」のキャッチコピーを作ったところ急に客が増えたと静岡新聞に載っていました。

CRPS 治療の 4 つの柱は「教育、鎮痛、リハビリ、精神的介入」です。

大変不思議ですが発症 4 カ月以内ならなんとビス剤が有効だというのです。

たしかに CRPS で局所の斑状 (mottled, patchy) の骨粗鬆症が見られることがあります。

ただし局所骨粗鬆症は Budapest Criteria には含まれていません。

bisphosphonates は抗炎症、抗破骨細胞作用により 10 トライアル 733 例で、100 点の疼痛スケールで 10 点減少しました。95%CI, -18.9 から -1.1 です。

「Bisphosphonates の効果は特に発症 4 カ月未満で効果があり 12 カ月以上では効果はありません」でした。

またビタミン C 投与は meta-analysis で手関節骨折後の CRPS 875 例でビタミン C 0.5g/日 50 日間投与で CRPS のリスクが減少しました。Relative risk 0.54; 95%CI, 0.33-0.91, P=0.02。Relative risk (RR、相対危険度)とは(治療群の発症率)/(対照群の発症率)で RR 0.54 はリスクが 46%低くなることです。95%CI が1を跨いでいない(0.33-0.91)ので偶然ではありません。ビタミン C が有効なんて、ほんまかいな？  
しかし何でまたビタミン C を投与しようなんて思ったんだろう？

また「発症 6 カ月までの CRPS に glucocorticoid 投与」が有効です。  
100 mg methylprednisolone (メドロール、ソルメドロール) 4 日のあと 4 日毎 25 mg減らします。  
ただしこのエビデンスの質は低いようです。

NSAIDs、acetaminophen、弱オピオイドは CRPS の疼痛を軽度和らげ (mildly modify)、四肢遠位の CRPS で「肩や股関節痛を和らげます」。

三環系抗うつ剤少量(ノリレン)を夕に投与することがあり睡眠改善、疼痛軽減に  
使いますが翌朝までの hangover effect があります。

Gabapentin(ガバペン)や pregabalin(リカ)は神経障害性疼痛 (neuropathic pain)  
に有効で CRPS に使用されることがありますが RCT はありません。三環系抗うつ剤や gabapentin, pregabalin などは CRPS で disease-modifying(疾患修飾:病気の根本的変化)ではなく時間と共に効果が薄れ中止に至ることが多いようです。

SNRI には duloxetine(サインバルタ)、milnacipran(トレドミン)、venlafaxine (イフェクサー SR)が  
ありますが RCT はありません。

重症 CRPS に対して四肢切断も除痛、機能回復の手段として提唱 (advocate)  
されました。

しかし切断は極端な介入であり推奨するには risk-benefit がはっきりしません。  
専門医のコンセンサスとしては CRPS の「症状減弱を 18 カ月待つ」ことを推奨します。

まとめますと発症 4 カ月内ビス剤、6 カ月内ステロイドが有効です。VC も有効なようです。  
ガバペン、リカ、ノリレン、SNRI(サインバルタ、トレドミン、イフェクサー SR)が使われます。肩・股関節痛  
に NSAIDs を使用します。

### 3. 局麻は短期除痛に有効、脳・脊髄・後根刺激、低用量ケタミン静注が行われることも。

局所麻酔は多くの患者で短期除痛に有効ですが持続しません。

脊髄、後根刺激は小規模研究で 50%に上る患者で CRPS 疼痛を 50%減弱しました。  
しかし 5 年の経過でその効果はゆっくりと減少しました。

低用量ケタミン静注は CRPS の疼痛を減弱しますがその研究はプラセボとの比較があり  
ませんでした。経皮脳刺激は新たなテクノロジーですが CRPS で十分なエビデンスがありません。

まとめますと局麻は短期除痛に有効、脳・脊髄・後根刺激、低用量ケタミン静注が行われることもあります。

4. Budapest Criteria: >3M、痛覚過敏、異痛症、温度左右差、浮腫、発汗異常、ROM↓等。

CRPS 評価に Budapest criteria があります。

ブダペストは小生、1975 年夏、学生の特列車で通過したことしかありません。

ギリシャからブダペスト経由ウィーンへ電車で行きました。当時は東欧等、社会主義圏の旅行は大変面倒でした。気ままな自由旅行なんてできず前もって大都市の決まったホテルの予約を取り、そのハウチャー(引換券)がないとピザも取れませんでした。

ウィーンからチェコのプラハ、ブルノにバスで行きました。ブルノ郊外のアウステルリッツ三帝会戦の古戦場を訪れたかったのです。ブルノはオーストリアから 80 km しか離れていないので当然ドイツ語が通じると思っていたのですが若い世代にはほとんど通じず中年以上だけでした。

鎖国するとうなるのかと思いました。英語はなおさら通じません。日本人も少なくて街を歩いているとたいいてい「北朝鮮か、北ベトナムから来たか？」と聞かれました。その辺の留学生しか来なかったのでしょう。

1968 年にプラハの春と言われた自由化運動があったのですがソビエトは戦車で介入鎮圧しました。まだその記憶も新しくソビエトへの反発は相当なものでした。

電車の中で会った技術者は自由に旅行できる小生を見てとてもうらやましそうでした。ポーランドとか社会主義圏には行けるけど西欧諸国には絶対に行けないというのです。

Budapest criteria は下記のようなものです。

#### **【CRPS 評価、Budapest criteria for the diagnosis of CRPS】**

下記AからEを満たした時に診断。診断感度 0.99、診断特異度 0.68。除外診断ではない。下記クライテリアの全症状を尋ねること。CRPS の症状は時間とともに変動する。

Type 1 CRPS: 四肢に神経損傷がない。

Type 2 CRPS: 四肢に神経損傷がある。この方が稀。この場合徴候は損傷神経範囲を超えて存在する必要がある。痛覚障害性疼痛 (neuropathic pain) に加えて痛覚変調性疼痛 (nociplastic pain) が合併。

A. 四肢の「3 カ月以上続く持続性または再発性の慢性疼痛」である。

B. 症状:疼痛は下記4つのうち 3 つの症状がある。

B1 知覚:痛覚過敏 (hyperalgesia)、異痛症 (allodynia)

異痛症 (allodynia)とは正常なら痛覚を生じないような刺激(軽く触れる、音叉の振動、温冷、圧、関節の動き)で痛みを生じること。

- B2 血管運動神経:温度に左右差、皮膚色変化、皮膚色が左右非対称
- B3 発汗機能(sudomotor)異常、浮腫、発汗異常、発汗左右差。
- B4 運動、栄養(trophic): ROM制限、運動機能障害(筋力低下、振戦、筋緊張異常)  
栄養変化(発毛、爪、皮膚変化)

C. 徴候:下記4つの内2つ以上の徴候がある。

なお局所骨粗鬆症がしばしば見られるが診断アルゴリズムに含めない。

- C1 知覚:針刺激で痛覚過敏(hyperalgesia)、  
軽い触知や圧迫や関節の動きで痛み(異痛症、allodynia)
- C2 血管運動:温度の左右差、皮膚色変化、皮膚色左右差
- C3 発汗機能:浮腫、発汗の左右差、発汗の非対称
- C4 運動、栄養:ROM制限、運動機能障害(筋力低下、振戦、ミオクロヌス)  
栄養変化(発毛、爪、皮膚)

D. 疼痛により下記2つのうち1つがある。

- D1 感情的ストレス
- D2 ADL や社会参加に支障がある。

E. 疼痛は他の原因で説明ができない。

### 【疼痛に焦点を当てた病歴:Pain-focused medical history】

- どのように初発したか?
- 疼痛の程度と特徴(灼熱痛など)、増悪しているか軽快しているか?
- 四肢の位置、大きさ、存在感(limb awareness)が正しく感じられないか?  
腕がエイリアンの様か? サイズやその位置が変に感じるか? 四肢を切り落としたいか?
- 疲労感、短期記憶、頭に霧がかかったようか?
- 鎮痛剤を処方されているか?
- その他慢性痛(腰痛、頭痛、片頭痛、腹痛、膀胱痛)はあるか?
- 聴覚過敏(hyperacusis)、膀胱直腸症状があるか?

### 【生物心理社会的アセスメント】

- 疼痛の影響は?
  - i) 睡眠:睡眠障害、布団で痛むか? 睡眠でリフレッシュできるか?
  - ii) 感情(mood):いらだち(frustrated)、怒りっぽい(irritable)、気分低下、不安、怒り
  - iii) 日常生活:家事、衛生、余暇活動への影響は?
- 疼痛が思考、感情に影響するか?
- 不安、うつ、外傷後ストレス症候群のスクリーニング
- 社会的状況、サポート、職業歴、法的処置(litigation)など
- 内科的既往歴、精神科歴、Neurodiversity condition(自閉症、ADHD、学習障害など)

まとめますと診断に Budapest Criteria があり >3M 以上持続、痛覚過敏、異痛症、温度左右差、浮腫、発汗異常、ROM↓ 等です。

## 5. CRPS と強い関連: 骨粗鬆症、喘息、月経周期関連疾患、片頭痛、ACE 使用!

アウステルリッツ三帝会戦はトルストイの「戦争と平和」に出てきます。ロシア軍はナポレオン軍の大陸軍 (Grande Armée) に敗れます。

「戦争と平和」は高校時代ずっと読みたかったのですが長すぎるのであきらめていました。大学に入学したその日に図書館で借りて読みました。

受験が終わった開放感、大学に入った嬉しさ、安心感は未だに忘れられません。読み始めてとても幸せでした。

### ナポレオンの軍事戦略の頂点、アウステルリッツの戦い。

ブルノから電車とバスを乗り継いでアウステルリッツに着きました。丘の上から下を見ると泣きたくなるくらい美しいモラビアの田園風景が広がります。

見渡す限りゆっくりと起伏する丘があり丘には頂上まで麦畑、とうもろこし畑が広がります。ところどころに森や村があり教会が立っています。青い空には雲が流れます。「戦争と平和」で、ここでアンドレイが負傷し倒れて空を見上げる大変有名な場面があります。こんな感じです。小生、いたく感動しました。

彼の頭上には高い空、晴れ渡ってはいないがそれでも測り知ることのできないほど高い空とその面を這ってゆく灰色の雲のほか何もない。・・・

「どうして俺は今までこの高い空を見なかったんだろう？今やっとこれに気が付いたのはじつになんという幸福だろう。そうだ！この無限の空以外のものはみんな空だ。

みんな偽りだ。この空以外には何にもない。しかしそれすら有りやしない。

静寂と不安の他、なんにもない。それで結構なのだ。」 (トルストイ 戦争と平和)

CRPS は四肢遠位の相当な痛み (substantial pain) が特徴です。

その「90%は四肢外傷、特に骨折や手術を契機」とします。「契機から大抵 1 カ月以内に発症」します。

同部の圧痛、色調変化、腫脹などの 2 つ以上の変化を伴います。

The International Classification of Diseases 11 版では CRPS は慢性片頭痛、fibromyalgia のような「chronic primary pain」とされます。

体性疾患、精神疾患による二次的なものではありません。痛みだけでなく機能低下、精神的苦痛を伴います。

2017 年、このような痛みが痛覚変調性疼痛 (nociceptive pain) と命名され、末梢神経、中枢神経あるいは両者の機能不全です。

CRPS は過去には次のように命名されていました。

### 【CRPS の昔の名前】

- i) Algodystrophy, Algoneurodystrophy: 1960 年代フランスのリウマチ医で。
- ii) Causalgia: CRPS II は 1860 年代に兵士たちの観察から米国神経科医から報告。
- iii) Reflex sympathetic dystrophy, Reflex neurovascular dystrophy: 1940 年代米国リウマチ医記載。
- iv) Shoulder-hand syndrome: CRPS I に相当し 1940 年代米国リウマチ医が記載。肩を含み、脳卒中や心筋梗塞後に発症。
- v) Sudeck's atrophy: CRPS I に相当。1900 年にドイツの外科医が報告。外傷後に発症し初めて初期からの骨変化が報告され炎症由来と推測された。

FDA や the European Medicines Agency は CRPS を頻度の少なさから稀少疾患、孤児疾患 (orphan disease) としています。全人種に発生します。

CRPS 発症前年との比較では、骨粗鬆症との関連が強く odds ratio 5.6: 95%confidence interval(CI),1.8-17.1。

なお Odds ratio、オッズ比とは起こり易さの較べっこで、(起こる確率)/(起こらない確率)で1以上なら分子のグループの方が起こり易いことです。

喘息 OR 3.0; 95%CI1.1-8.0、月経周期関連疾患 OR3.0; 3.0 95%CI 1.1-8.7。

片頭痛 OR2.6 :95%CI,1.1-6.5、なんと ACE 拮抗薬使用 4.6;95%CI 1.1-19.3 です。

ACE 使用で CRPS のリスクが上がるなんてずいぶん意外な組み合わせです。

CRPS 後症候群として握力低下、寒冷感受性 (cold sensitivity)があります。

センターに受診する患者は典型的には 40-50 代で 18 カ月以上継続していることが多く、5%で他の四肢に広がります。

悪化のリスク因子には「発症後数か月で強い痛み、強い機能障害、不安」などです。

小児や思春期では稀で外傷なし、或いはごく微小な外傷から始まります。

局所の血管運動神経 (vasomotor) や発汗機能 (sudomotor: 汗腺) との関連があり、異常な局所自律神経活性化があります。

まとめますと CRPS と強い関連があるのは、骨粗鬆症、喘息、月経周期関連疾患、片頭痛、なんと ACE 使用などです。

6. CRPS は神経の逆方向興奮→神経ペプチド↑。自己反応性 IgG,M あり後肢損傷鼠で再現。

壮大なスターリン建築のモスクワ大学のある雀が丘(ホクロンヤ・ゴーラ)は 1812 年 9 月 14 日、モスクワに到着したナポレオンがモスクワ大火を見下ろしたところです。ここにナポレオンは立ったのかと感動でした。眼下の崖の下にモスクワ川が蛇行しその向こうにモスクワ市が見えます。

サックスで「モスクワ郊外の夕べ」を吹いている若者がいて感動しました。  
学生の時、NHK のロシア語講座でよくこの哀調に満ちた歌を聞きました。

## [【和訳付き】モスクワ郊外のゆうべ\(ロシア音楽\)“Подмосковные вечера” - カナ読み有](#)

CRPS は神経が通常とは逆方向に興奮して神経ペプチド放出 (antidromic release of neuropeptides) が起こり感覚神経終末から substance P、calcitonin gene-related peptide (CGRP) が放出されて腫脹、温感、発赤、局所自律神経活性化により発汗、発毛が起こります。初期から斑状の骨減少が起こります。なお片頭痛で CGRP 受容体拮抗薬 gepants があります。

CRPS は腸内細菌叢とも関連します。なんと初期 CRPS や持続 CRPS では血中の自己反応性 (autoreactive) IgM, IgG 抗体が見られ、後肢損傷させた鼠に投与すると CRPS の特徴を  
発症するというのです。

CRPS 発症の白人では遺伝的背景も疑われます。

CRPS は外傷や手術が誘因となることから患者は法的手段を講じる (pursue legal recourse) ことがあります治療が難しくなります。

まとめますと CRPS は神経の逆方向興奮→神経ペプチド↑。自己反応性 IgG, M あり後肢損傷鼠再現されます。

7. リハは優しく「非」徒手的に。Mirror therapy、認知行動療法も。

ナポレオン軍はボロジノ会戦の後、モスクワに到着、当然ロシア側の使節団が来るものと思っていました。ところが2日待っても使節団は現れません。ロシア側のクーツゾフ将軍はモスクワからの戦略的撤退を図ったのです。普通、敗戦になった時は、敗戦側が交渉に来て、兵士の宿泊先、食料の手配をするものでした。使節団が来なかったため、食料の自給も不能となったのです。

兵士たちは豪華な食器でお茶、菓子を食ベワインを飲むことはできましたがパンも肉もなかったのです。兵士達は市内で、金銀、毛皮を漁り自然発生的に火事が起こりモスクワ大火となったのです。そして9月14日モスクワ到着して1カ月後の10月13日ついに初雪が降り10月14日、慌てたナポレオンは西のスモレンスクへの撤退を命じ19日撤退が始まります。

ラットの実験では四肢外傷後ごく早期に運動 (mobilization) を始めることは CRPS を予防します。しかし CRPS に対するリハの高いエビデンスはありません。

専門家のコンセンサスとしては CRPS の最も妥当なリハは優しく「非」徒手的 (gentle and nonmanipulating) なリハです。これにより疼痛処理の感度を減らし、日々の動作、タッチに疼痛を伴わなくなります。

mirror therapy は鏡を使って脳の錯覚を利用して痛み軽減、運動機能を改善するものです。  
具体的には鏡を体の正中に置く。患側を鏡の裏に隠し、健側を鏡に映す。健側の手をゆっくり動かし鏡に映る「もう一つの手」を患側だと思って観察します。5-15分程度繰り返します。映った健側の動きをあたかも患側が動いているように脳に見せる。脳は視覚情報を強く信じるため「動かしている」という感覚が脳に入力され運動機能の再学習、痛みの軽減につながり脳の remapping が起こると言うのです。

[How Mirror Therapy Works in the Brain- Recovery after paralysis - YouTube](#)

(鏡治療の原理)

[Mirror Therapy for Stroke Rehabilitation](#)

(脳卒中での鏡治療)

下記は The European Pain Federation(EFIC)による CRPS のウェブアプリです。

[What Is CRPS? | Fight the Flame Overview & Guide](#)

CRPS の原因となる外傷の前後の心理学的因子がリスクになるとは思われません。

しかし CRPS の後でうつ、不安、外傷後ストレス症候群は存在し重症度、予後に影響します。精神的介入は必要であり認知行動療法などが行われます。

まとめますとリハは優しく「非」徒手的に行います。Mirror therapy、認知行動療法も行われます。

## 8. 疼痛 3 つ:侵害受容性疼痛(RA),神経障害性疼痛(帯状疱疹,ヘルニア等),痛覚変調性疼痛(CRPS)

ナポレオンは10月19日にモスクワから撤退を始めましたが11月3日が暖かった最後の日でした。11月6日には60cmの積雪がありキャンプファイアの周りの兵士が朝になったら全員凍死していたこともありました。11月8日雪が解け道は泥沼となり車輪が動かず多くの馬車が廃棄されます。雪の上り坂は滑るので車を降りて徒歩で上がり、下りは座って滑り降りました。

モスクワからわずか105kmのモジャイスクでモスクワから調達した食料はほぼ尽きます。

ナポレオンの誤算は撤退に、モスクワ侵攻時と同じ経路を辿ったことでした。ナポレオン軍の1-2カ月前の通過により都市は荒廃し食料もなかったのです。ロシア軍は伴走しながらゲリラ戦をしかけました。

CRPS は2017年に新たに痛覚変調性疼痛(nociplastic pain)とされました。

疼痛には他にも侵害受容性疼痛(関節リウマチ)、神経障害性疼痛(帯状疱疹,ヘルニア等)があります。この総説には詳述されていませんが区別がわからないと治療もわかりませんので説明しておきます。

### 【3つの疼痛】

#### i) 侵害受容性疼痛(nociceptive pain、痛みの受容器への刺激に起因する普通の痛み)

例えば指先に針を刺したり、関節リウマチのように有害刺激が末梢の疼痛受容器(TRPV1 receptor)を刺激して「プロスタグランジン(PG)を放出」して神経活動電位が起こる痛み。

TRPV1 とは末梢の痛覚神経にありカプサイシン、低 Ph(組織損傷)、43 度以上などで活性化し「痛い、熱い、辛い」を感じます。鎮痛剤、手術などが有効です。

ふつうの NSAIDs(鎮痛剤)はプロスタグランジンを抑制します。うん、これはわかる。

プロスタグランジンを介する点が重要です。

ii) **神経障害性疼痛 (neuropathic pain、感覚神経が過敏でジンジン、ビリビリした痛み)**

免疫細胞 (T 細胞、マクロファージ、肥満細胞) が神経根などの病変部で神経伝達物質を放出し、手根管症候群、椎間板ヘルニア、帯状疱疹、糖尿病、脳卒中のように四肢末梢の病変がないのに体性感覚神経 (somatosensory nerve) を刺激します。鎮痛剤、手術などが有効です。

障害部位が神経末梢でなくて途中の中継点 (神経幹、神経根) である点が重要です。

うん、これもまだわかる。

iii) **痛覚変調性疼痛 (nociceptive pain 疾患や傷害の証拠がないにも関わらず生ずる痛み)**

末梢神経、中枢神経の構造変化がないのに「疼痛処理のプロセスが変調」を起こし異常な活動電位を生じて後根から脊髄、視床辺縁系、脳皮質に異常シグナルが出ます。

免疫細胞、神経伝達物質、自己抗体などが関連すると思われます。

線維筋痛症のように末梢受容器に異常なく中枢神経系の機能変化と心理社会的修飾。

痛覚変調性疼痛 (nociceptive pain) は最も新しい痛覚概念で 2017 年に提唱されました。

その「一次病理 (primary pathology) は 中枢性の感作 (central sensitization)」です。

線維筋痛症 (FM: fibromyalgia) のように末梢侵害受容器の損傷がないのにも関わらず生ずる 中枢性の痛みです。ただし中枢性とは脊髄後角も含みます。

また線維筋痛症 (FM) では脳内ミクログリア活性化も報告されています。

FM では全身の慢性疼痛やこわばりがあり、解剖学的に明確な部位の圧痛 (18 か所中 11 か所) があります。小生は今まで FM を診断したことがありません。

まとめますと疼痛には 3 種類あり、侵害受容性疼痛 (手の針刺し、関節リウマチ)、

神経障害性疼痛 (帯状疱疹、ヘルニア等)、痛覚変調性疼痛 (CRPS) です。

9. 後角でリカ/クレンジェは 1・2 次ニューロン阻止。サインバルタは下行系 NE・セロトニン↑で上行系阻止。

11 月 3 日から 3 日間で大量の馬が死に、馬肉が食料となりましたが肉があっても鍋がありません。

士官がパリから連れてきたポードル、猫も食料となり、鍋には油として蠟燭、車軸のグリースも入れられ塩の代わりに火薬を使い嘔吐、下痢が起きました。

11 月 12 日には気温は -23 度まで低下します。

途中、ベルジナ渡河では雪の中、工兵たちが河の中に入って橋を作り何万もの兵が橋を渡りましたが多くが死亡しました。

77 万人がロシアに侵攻し最終的にフランスに帰り着いたのは 5000 人でした。

モスクワの赤の広場の東側に 1812 年祖国戦争記念館があり見学しました。これはナポレオンのロシア遠征(祖国戦争)時の記念館です。ペラルーシ(白ロシア)に保存されていたナポレオンの櫓が展示されていました。幌もなく実に質素なものでした。

ナポレオンのモスクワ遠征の一部始終は下記の本に圧倒的迫力で描かれています。

[Amazon.co.jp : 1812 Napoleon's Fatal March on Moscow, Adam Zamoyski, William Collins, 2013](https://www.amazon.co.jp/dp/4770000000)

疼痛を理解するにはどうしても神経解剖、生理の知識が必要です。この辺があいまいだと訳がわかりませんし、とくに神経障害性疼痛には上・下行神経路の理解が不可欠です。「神経障害性疼痛」は、帯状疱疹のように末梢および中枢(神経根)での神経感作、神経の脱髄によるエファプシス(ephapsis, 電氣的混線)に加えて「下降性疼痛抑制機能の低下」によって引き起こされます。

視覚、聴覚、嗅覚は自分の外の外界を認識します。一方、体性感覚神経系は内臓を含む自分自身の損傷や疾患による痛みを認識するシステムを言います。

まず上行性疼痛伝導系です。

### 【上行性疼痛伝導系】

指先を切ったりすると細胞障害によりヒスタミン、H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、bradykinin、「prostaglandin」等が放出されます。「NSAIDsはこの炎症部位の prostaglandin の産生阻害」です。

これら炎症物質により神経細胞の侵害受容器(nociceptor, ノウシセプター)で特に細い A $\delta$  線維(髄鞘を有する有髄線維、速く、温痛覚でイッ、アツツの感覚)と C 線維(無髄、ジワーと遅い痛覚)が活性化され、一次ニューロンは後根神経節を経て「後角」に至り、ここで A $\delta$  線維は「glutamate」、C 線維は「substance P」、glutamate、「CGRP(calcitonin gene-related peptide)」(最近、片頭痛で CGRP 受容体拮抗薬 gepants があります)を放出して二次ニューロンに伝達され、脊髄対側の脊髄視床路(spinothalamic tract)を上行して視床へ至り、ここで三次ニューロンに乗り換えて大脳皮質へ至ります。

ただし深部覚と識別型触覚(精密な触覚:ポケットの中の物がわかる)は「A $\beta$  線維(有髄)」であり 1 次ニューロンは後角から二次ニューロンとなり同側の後索を上行、延髄で交差して内側毛帯經由で視床に至り、3 次ニューロンに乗り換えて大脳皮質に至ります。視床は神経のリレー・ステーションなのです。

視床から上の三次ニューロンは下等動物にはないそうです。伊豆熱川バナナワニ園では、長年ワニに餌をやっている飼育員を、いまだにワニは襲おうとすると言うのです。

ワニは大脳皮質で何も考えておらず反射で行動するようです。

視床はあるが脳皮質がほぼないのはサメ、エイなどの軟骨魚類とタイ、サケなどの硬骨魚類、また両生類・爬虫類(カエル、トカゲ、カメ)は原始的皮質(paleocortex)はありますが哺乳類のような新皮質(neocortex)がほとんどありません。新皮質は哺乳類、とくに霊長類で最も発達しています。そう言えば鴨川シーワールドで飼いならされて芸当をやっているのは哺乳類のイルカ、シャチ、アシカであって、軟骨魚類のサメではありません。

サメは大脳皮質がなくて飼いならすのが不可能なのでしょう。

なおリカ(pregabalin)とミーゼ(mirogabalin)は脊髄後角のシナプスで一次ニューロンの  $\alpha 2 \delta$  サブユニットに結合して Ca の流入を抑制し、神経伝達物質の放出を抑え一次と二次ニューロンの伝達を遮断して痛みを止めます。帯状疱疹の痛みを「神経後角の上行系のシナプスで止める」のです。

リカ(pregabalin)は神経抑制伝達物質 GABA の  $\beta$  位に側鎖が付いたもので、それで pregabalin と言います。しかし pregabalin は GABA 受容体に働くではありません。リカの適応症は神経障害性疼痛、線維筋痛症の二つ。ミーゼの適応症は末梢性神経障害性疼痛のみです。

ただし、リカは 2017 年の NEJM、下記論文で坐骨神経痛に対する効果は完全否定されてしまいました。それ以来小生、坐骨神経痛にリカは使用していません。

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1614292>

Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica, NEJM, March 23, 2017  
Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica | NEJM

上記 NEJM 論文は、209 例の急性、慢性坐骨神経痛患者で 108 人の pregabalin (リカ:150~600mg)群と 101 人のプラセボ群での RCT(randomized control trial) です。疼痛は 0 週、8 週、52 週、で疼痛の NRS(numerical rating score)は リカ群  $6.3 \Rightarrow 3.2 \Rightarrow 3.0$  に、プラセボ群  $6.1 \Rightarrow 5.0 \Rightarrow 3.0$  となり両者の有意差はなかったのです。一方、副作用はリカ群でめまい(dizziness)が多く、良いところがありませんでした。

### 【下行性疼痛抑制系】

下行性疼痛抑制系とは上行性疼痛伝導系を「抑制」するもので小生、学生の時学んだ記憶がありません。しかし神経障害性疼痛治療の理解には不可欠なのです。

この下行路の一次ニューロンはなんと中脳の水路周囲灰白質(PAG: periaqueductal gray matter、第 3、第 4 脳室の間の中脳水道周囲にある)という妙な所から出発するというのです。

PAG は辺縁系の主なアウトプットの中心、かつ視床下部、扁桃核、大脳皮質からの input を受けます。

なお、中脳は CT で見るとミッキーマウスみたいに見えます。ミッキーマウスの耳が大脳脚です。ネズミはチュウチュウ鳴くから中脳だと小生覚えております。CT で脳幹はこのミッキーマウスを認識すればそれが中脳、その下が橋、延髄となります。小生、昔初めてディズニーランドを訪れた時、ディズニー作品を熟知していることが前提になっていることに、とても違和感を感じました。小さい頃、怪獣映画は欠かさず見ておりましたがディズニー映画なんて見たことがなかったのです。

カナダから西伊豆に来ていた女性 ALT (assistant language teacher) に言ったところ、その女性もまったくその通りだと言うのです。小さい頃は日本のアニメで育ち、ディズニー作品なんて見たことがなかったというのです。キャンディ・キャンディとか、色んな主題歌を英語で歌ってくれました。学生の時、キリシヤで高校生がモスラやゴジラを知っていたのに驚愕しました。

「下行路」は中脳水道周辺、つまり水路周囲灰白質から出発して下行、延髄で二次ニューロンに乗り換え、ここで延髄大縫線核(nucleus raphe magnus)から「セロニン」ニューロン、橋部青斑核から「ノルエピネフリン」ニューロンを受け「脊髄後角の膠様質(substantia gelatinosa)で、上行路のシナプ스에合流し、ここで上行路の抑制、コントロールを行う」というのです。

脊髄後角の膠様質では末梢からの1次ニューロンから神経伝達物質の substanceP が放出されて二次ニューロンを活性化させます。

一方、「下行抑制系はここで神経伝達物質の「セロニン、ノルアドレナリン」を放出して1次ニューロンに結合して substance P 放出を阻止」します。

またセロニン、ノルアドレナリンはここで介在する interneuron を刺激しこれからエンケファリン(麻薬)を出します。エンケファリンは1次、2次ニューロンを阻止します。つまり上行系神経を抑制します。

脊髄後角でノルエピネフリンは神経抑制物質の enkephalin(opioid)を放出させたり上行性の神経伝達物質グルタミン酸を減少させ上行性を抑制します。またセロニンもオピオイド、アミノ酸、GABA を介して上行性を抑制します。

さて「サインバルタ(duloxetine)は SNRI つまりセロニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬」でした。脊髄後角のシナプスでは SDGsよろしく一度使った神経伝達物質のセロニン、ノルエピネフリンを1次ニューロンに再取り込みして繰り返し使用するのですが「サインバルタはこの再取り込みを阻止して神経接合部のセロニン、ノルエピネフリン濃度を増やす」のです。

つまりサインバルタはこの神経結合部でセロニンとノルアドレナリンを増やして上行系を阻止するという訳でした。またうつ病の本体はセロニンとノルアドレナリンの脳内欠乏です。

サインバルタはこれを増やすので、うつ病にも有効という訳です。

ついでに統合失調、双極性障害とうつ病の本質は次の通りで、覚えていると治療理解にととても役立ちます。

- 統合失調症、双極性障害はドパミン、グルタメート増加。だから治療はこれを抑制すればよい。
- うつ病はセロニン、ノルエピネフリン低下。だから治療は SSRI や SNRI でこれらを増やせばよい。

統合失調や双極性障害で使うドパミン D2 受容体拮抗剤(コトミン、セレネース、ドグマチール等)は陽性症状(幻覚、妄想)を改善します。一方、陰性症状(感情鈍麻、引きこもり)にはセロニン受容体拮抗薬を使用します。

ドパミン D2 受容体拮抗とセロニン受容体拮抗の両者の働きを持つ一石二鳥の薬が SDA(serotonin-dopamine antagonist:リスパダール、インヴェガ、セプリアン、ルーラン、ロナセン)や MARTA(多元受容体作用抗精神病薬 Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics:ジプレキサ、セロケル、シクレスト、クロザリル)などです。

下記は YouTube の疼痛の上行性、下行性経路です(8分14秒)。

英語ですが自筆のアニメがとても美しくわかりやすいです。上行性・下行性疼痛経路が眼からうろこで理解できます。

<https://www.youtube.com/watch?v=5c8maFAhqlc>

(PAIN! Physiology – The Ascending Pathway, Descending Pain Pathway and the Substantia Gelatinosa )

まとめますと脊髄後角で上行性疼痛伝導系と下行性抑制系 (serotonin, NE) がシナプス、疼痛を抑制します。後角でリカ/トリジェは 1・2 次ニューロン阻止。サインバルタは下行系 NE・セロトニン↑で上行系阻止します。

10. 症例:ピス, ステロイド手遅れ。リトレン,サインバルタ,ガバペン,リカ。肩痛に NSAIDs。18M で 8 割軽快。

この総説には冒頭症例があります。以上の総まとめとしてお読み下さい。

### 【冒頭症例】

52 歳女性、安定した喘息歴、8 カ月前、右手根管手術を受けた後の強い右手関節痛。術前の針で刺すような疼痛は軽減したが、現在は灼熱痛 (burning pain)、万力で締められる (like a vise) ような疼痛を訴えしばしば手指に放散し時に前腕に電撃痛 (shooting pain) がある。平均的な痛みは NRS8/10、右肩の痛みは 6/10 であり夜間痛みで目が覚める。

皮膚を圧すると痛く同部に波動を伴う腫脹 (fluctuating swelling) がある。

健側と比べ患側は暖かいか冷たい。皮膚の斑状の青色の変色がある。

手の動きは硬く (stiff) 強い痛みを伴う。鎮痛薬は無効である。

彼女は 2 週毎にリハに通っているが強い痛みを起こす。

最近、手の腫脹は減少してきたが疼痛は変わらない。身体所見、神経伝導検査、頸椎 MRI は正常であり炎症マーカーも陰性である。

手の X 線では手関節周辺に斑状の骨減少 (patchy osteopenia) がある。

手の MRI では軽度の軟部組織腫脹がある。

あなたはこの患者をどう治療するか？

### 【筆者の回答】

彼女は理学療法により疼痛が悪化しており、妥当でない。私なら教育を行う。

彼女の予後はおおかた良好 (18 カ月で 8 割軽快) であるが bisphosphonate やステロイドが有効な期間は過ぎている。

Nortriptyline (リトレン、国内 10 mg、25 mg 錠、三環系抗うつ薬) 10mg を開始し 4-6 週にかけて 40 mg に増やして睡眠を改善する。効果がなければ duloxetine (サインバルタ 20、30 mg/C)、

Gabapentin (ガバペン、200、300、400mg/錠、抗癲痛薬)、pregabalin (リカ、25、75、150mg、

神経障害性疼痛緩和薬) に変える。反応性の肩疼痛に対して NSAIDs を処方する。

疼痛発作に対し軽いオピオイドを処方する。疼痛が 18 カ月以上続くことはあまりないが、

リハや neuromodulation を提案する。刺激治療 (脊髄、後根刺激、経皮脳刺激) は稀に

重大なリスクがあるので推奨しない。

それでは皆様、NEJM,Dec.11,2025 複合性局所疼痛症候群(CRPS)要点 10 の怒涛の反復です！

- ① CRPS 発症ピークは 60 代、8 割は発症後 1-6 カ月でピーク、1.5 年で軽快、2 割不変。
- ② 発症 4M 内ビス剤,6M 内ステロイド有効。VC,ガバペン,リカ,ノトレン,サインバルタ。肩・股痛に NSAIDs。
- ③ 局麻は短期除痛に有効、脳・脊髄・後根刺激、低用量ケタミン静注が行われることも。
- ④ Budapest Criteria: >3M、痛覚過敏、異痛症、温度左右差、浮腫、発汗異常、ROM↓等。
- ⑤ CRPS と強い関連:骨粗鬆症、喘息、月経周期関連疾患、片頭痛、ACE 使用！
  
- ⑥ CRPS は神経の逆方向興奮→神経ペプチド↑。自己反応性 IgG,M あり後肢損傷鼠で再現。
- ⑦ リハは優しく「非」徒手的に。Mirror therapy、認知行動療法も。
- ⑧ 疼痛 3 つ:侵害受容性疼痛(RA),神経障害性疼痛(帯状疱疹,ヘルニア等),痛覚変調性疼痛(CRPS)
- ⑨ 後角でリカ/タリジエは 1・2 次ニューロン阻止。サインバルタは下行系 NE・セロトニン↑で上行系阻止。
- ⑩ 症例:ビス, ステロイド手遅れ。ノトレン,サインバルタ,ガバペン,リカ。肩痛に NSAIDs。18M で 8 割軽快。