

Neuropathic pain in cancer (神経障害性がん疼痛)

C.E.Urch,A.H.Dickenson

Eur J Cancer,2008,44,1091-1096

【要約】

がん患者の神経障害性疼痛は、非がん性神経障害性疼痛と同様、末梢または中枢のニューロンが損傷されることで発現する。神経障害性疼痛に関する知見の大半は末梢神経由来のものであり、中枢神経障害性疼痛に関する情報は少ない。この論文ではがん性の神経障害性疼痛と非がん性の神経障害性疼痛の相似点と差異について検討を行っている。変性の可能性を秘めた神経の経路、イオンチャネル、レセプター、神経伝達物質は両者に共通である。がん疼痛においては、障害の性質、時期、障害の反復、非神経障害性疼痛の併存が、神経受容体と神経伝達物質の特異的な配列をもたらす。そのため、異なる痛みの病態が表出することがあり、特異的な治療法が必要となる場合もある。

1. 諸言

神経障害性疼痛は、神経系の一次損傷または機能不全によって誘発もしくは惹起される痛みと定義され、治療抵抗性であることが多いため、臨床的に大きな問題となるケースもある。神経障害性疼痛は患者の全般的QOLに負の影響を及ぼし、病気に対する能力だけでなく日常の生活機能も障害して、苦悩する患者・家族の不安やストレスを増幅させる。

がん疼痛が純粋な神経障害性疼痛、内臓痛、体性痛として発現するケースは稀で、様々な部位に炎症性、神経障害性、虚血性の機序が混在した複合的疼痛症候群として表出する事が多いため、混合機序疼痛とも呼ばれる。神経障害性疼痛においても、痛みの発現と進展は、先行する非がん性障害、続発的介入、腫瘍の再発による影響を受ける。がん患者の神経障害性疼痛の機構は、神経受容体・神経伝達物質の変化、ニューロン機能への特異的な傷害を通して、その差異を特定化してきた。発現と持続の違いも明らかにされるかもしれない。(例。ガバペンチンが骨がん性疼痛動物モデルで疼痛関連行動とニューロンの機能改善した報告は、神経障害性疼痛の機序を示唆している)

臨床においても、がん性の神経障害性疼痛と非がん性の神経障害性疼痛の比較が行われている。痛みの言語と表現には共通項が多く、症状と使用薬剤も重複している。表現は患者ごとに大きく異なる可能性があるため、そのような表現(焼けるような、疼くような、撃たれたような、針でつかれたようななど)だけで痛みの原因を特定するのは難しい。全体的な痛みの中で神経障害の程度を位置付けることは、複雑な臨床での病態を把握するための方策である事が示唆されている。

2. がんと関連しない神経障害性疼痛

神経障害性疼痛は、損傷された神経が変性を始めることで発現し、神経は脊髄と脳で機能変化を起こし、複数の部位で可塑性を獲得する。

神経が損傷されると、障害を受けなかった神経線維の興奮性も亢進し、後根神経節での神経腫と細胞体の興奮も高まる。自発的かつ迷走性に放出された損傷ニューロンは周囲の正常ニューロンと交互にス

トロークを起こし、異常反応ニューロンがさらに拡散していく。このような末梢性の変化は、持続的な痛みの発現とナトリウムチャネル興奮阻害薬の有効性に対する基質である。脊髄内部では、特にワインドアップ及び中枢性過剰興奮の引き金となるNMDA受容体の活性が増強する。続いて、神経伝達物質の放出が増加し、ニューロンの興奮性が亢進し、受容領域サイズも拡大していく。ケタミンは脊髄中枢での興奮性の機序に作用し、ガバペンチンとプレガバリンは疼痛伝達物質の脊髄への流入に関するカルシウムチャネルのサブユニットに作用する。

末梢と脊髄での興奮性亢進の機序に加えて、持続的な神経障害性疼痛を有する患者では、皮質及び求心系神経領域の再配列と過剰興奮が認められていることが、最近の研究で示唆されている。痛みへの情動的に反応に関する脳の一部は、下行性疼痛抑制系を変化させるので、末梢神経からの信号入力の有無に関わらず、病理学的に中枢感作された状態が長く持続する。オピオイドは末梢神経線維の活性と脊髄の興奮を抑制し、脳幹の機序も抑性するので、神経障害性疼痛発現に関わる主要な3つのポイントに作用する。一方、抗うつ薬は中枢に作用する。

神経障害性疼痛はこのような多様な発現機序を持っているので、多面的に攻撃を仕掛けるためには多剤併用が必要であり、そうすることでこの治療抵抗性の痛みに対して相乗的な効果の増強を期待できる可能性がある。

3. がん関連の神経障害性疼痛

がん患者における神経障害性疼痛の正確な発現率は不明であるが、病期全体を通して15～20%の患者が神経障害性疼痛を経験すると予測されており、進行期ではさらに上昇する。

がん患者の神経障害性疼痛は、臨床では複数の原因が同時又は連続的に発現して複雑化すると考えられる。神経障害性疼痛は段階的に形成され、各段階がニューロンの感作に関与している。神経障害の最終的な発現形態は患者ごとに異なっている。そのことが臨床所見の個人差を説明する一助となる。癌に関連した神経障害性疼痛は神経圧迫と腫瘍の増殖による直接的浸潤が主要な原因であるが、腫瘍の増殖又は炎症反応に伴うニューロン環境の変化が引き金となる場合もある。がんに関連した神経障害は炎症を伴うことが多く、急性の臓器反応が末梢及び中枢神経系での神経障害抑性機能を低下させる。炎症だけでなく、体力の低下は帯状疱疹、細菌感染などの二次感染につながりやすく、感染が直接神経障害を誘発することもあり、痛覚過敏の原因となる場合もある。

手術、放射線治療、化学療法などのがん治療が原因で神経障害性疼痛が発現することも少なくない。

4. がん関連神経障害性疼痛モデル

省略

5. 腫瘍が直接及ぼす障害

腫瘍による神経への直接的な傷害に免疫的浸潤と軽度の浮腫が加わると炎症性の過敏反応が惹起されることが、エビデンスのある研究から示唆されている。坐骨神経結紮モデルでは進行性の過敏行動減退が認められることから、運動神経が二次的に損傷される可能性も考えられる。持続的なニューロンの過剰興奮については報告されていない。

6. 化学療法関連神経障害

骨髄抑性と末梢神経障害を含めた副作用の予防策は現在も確立していないので、用量規制因子となることが多い。先行化学療法による前感作、糖尿病性又はアルコール依存性神経障害を有する患者は、化学療法関連神経毒性への感受性が亢進している。

7. 薬物治療による症状緩和

化学療法が誘発するがん疼痛に対する各種治療薬の有効性については動物モデルでも十分なエビデンスが得られていない。非がん性疼痛モデルでの過興奮性ニューロンを抑制する作用を示した薬剤が、がん関連の神経障害にも有効であると考えられている。

8. 結論

厳密には神経障害性の損傷とは定義できないが、骨がん性疼痛は神経障害と炎症を伴う特異な病態である。破骨細胞が骨染内の末梢神経を障害すると求心路が遮断されることが近年の研究で明らかにされている。また、脊髄後角でのグリア細胞の活性化と神経の興奮性亢進は、すべて神経障害の病態と類似している。ガバペンチンとプレガバリンは後角での神経の興奮を抑制し、骨がん性疼痛モデルラットの疼痛関連行動を正常化することが報告されている。骨がん性疼痛が純粋な神経障害性疼痛、炎症性疼痛、虚血性疼痛、または内臓痛として発現することは稀であり、多くの場合には様々な痛みが混在した病態を呈する。臨床において、骨がん性疼痛は腫瘍が占有している領域で痛みを感じない部位と強い痛みを感じる部位が混在するという病態を示すため、がん疼痛のひとつのモデルケースと考えることができる。腫瘍の増殖と破壊が進行している領域で痛みを感じる部位と感じない部位が存在する理由、傷害のレベルや腫瘍による負荷に変化がなくても痛みが現れてしまう理由についてはまだ解明されていない。興味深いことに、がん疼痛の機序は複雑で病態による差異が大きいにもかかわらず、非がん性の神経障害性疼痛に用いられる薬剤が有効であると考えられる。