

【総説】

高齢者における疼痛コントロール：感覚情報伝達調節と老化

堀田 晴美

東京都健康長寿医療センター研究所 老化脳神経科学研究チーム 自律神経機能研究

要約

高齢者では、慢性的な組織変性や疾患の増加に伴い、疼痛の有訴率が増加する。高齢者における痛みの治癒は依然として難しい課題である。可能な限り多剤服用を避け、物理療法や運動療法などを駆使することが重要である。薬物および運動療法・物理療法・心理療法などの非薬物療法はいずれも、種々の内因性疼痛調節系を作動させることで、痛みの緩和をはかる。しかし近年の研究で、内因性疼痛調節系の働きのいくつかは、老化により低下することが示された。今後、その機序を明らかにすることで、より効果的で安全な高齢者の疼痛コントロール方法が示されるものと期待される。

キーワード：疼痛制御、高齢者、タッチ、侵害刺激

1. 高齢者の痛み

慢性的な組織変性や疾患の増加に伴い、疼痛の有訴率は高齢に伴って増加し、高齢者の50%～75%にも達するという。75歳以上の有訴者率の第1位は男女ともに腰痛で、手足の関節痛も女性では第2位、男性では第5位と、上位に入る。その多くは診断・治療されず放置され、慢性化している。慢性的な疼痛は高齢者では特にADLやQOLの低下に直結し、日常生活の障害、気分障害、歩行の減少、ひいては認知機能の低下をも引き起こす。したがって、痛みを早期かつ効果的に診断および管理することが重要である^[1,2]。しかし、痛みは個人差が大きく、また加齢の影響についての研究が不十分であり、高齢者における痛みの治癒は依然として難しい課題である。複数の疾患を抱え多剤服用の可能性のある高齢者に、適切な鎮痛薬を選択する際には、細心の注意が必要である。高リスクの薬物療法（すなわち、三環系抗うつ薬、非ステロイド性抗炎症薬など）を避けること、可能な限り多剤服用を避け、物理療法や運動療法を駆使することが重要である^[2]。

2. 痛みの感覚情報伝達系

末梢神経の中の感覚神経線維（専門分野では一次求心性線維と呼ぶ）には、刺激に対する閾値の異なるいくつかのタイプの神経線維が存在し、異なる感覚情報を担当している（ただし感覚として意識に上らない場合もある）。一方、太さや伝導速度の違いから、いくつかのグループの神経線維に分類される（図1）^[3]。痛みの感覚をもたらす情報伝達においては、最も細い2つのグループである、A δ 線維とC線維が重要な役割を持つ。

疼痛が起こるまでの過程には、(1)疼痛シグナルの受容（末梢の侵害受容器の刺激）、(2)疼痛シグナルの伝達（A δ 線維とC線維を介し末梢から脊髄後角へ侵害情報が移動し、さらに脊髓路を通過して上位中枢へ上行する）、(3)疼痛調節（疼痛神経経路に沿って疼痛シグナルが調節される）、(4)痛みの知覚（疼痛シグナルの体性感覚皮質への投射）、の4段階がある。この経路に沿って様々な受容体や神経伝達物質が存在し、末梢の侵害受容器の活動電位を疼痛知覚へと変換する。これらの段階での変化が、疼痛コントロールの標的となる^[2]。

痛みは、不快で、主観的で、多面的で、生物心理社会的経験である。それは感覚-識別的、感情-情動的、および認知-解釈的次元を包含する。これらの各要素は、物理的、心理的、社会的、精神的要因によって影響を受ける。効果的な疼痛管理を達成するためには、これらすべての要素に対処する必要がある。緊急時には痛みを感じない、逆に不安が強いと痛みが強くなるなど、状況に

連絡先：堀田晴美 〒173-0015

東京都板橋区栄町35-2

TEL：03-3964-3241（内線4343）

FAX：03-3579-4776

E-mail：hhotta@tmig.or.jp

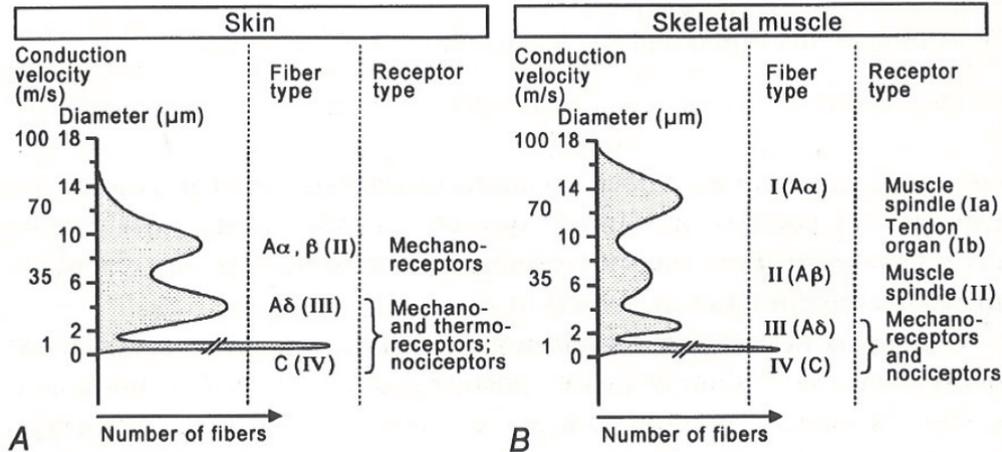


図1. 皮膚(A)と骨格筋(B)を支配する神経中の種々のタイプの一次求心性神経線維の直径と伝導速度の分布。無髄線維(C、IV群)は、ほとんどの神経において、全一次求心性神経線維の約50%を占める^[28]。

よって痛みの感じ方は大きく異なる。筆者も、レーザーパルス刺激実験の被験者を体験した際に、同じ強さの刺激と理解しているにもかかわらず1回目の侵害刺激と次の刺激とで、あまりにも感じ方が異なるのに驚いた。末梢からの侵害情報は、単に一つのきっかけであり、心の痛み、失った腕の痛みの例などからわかるように、痛みを生み出したり増強したり、痛みを抑制したり消し去ったりするしくみが神経系にある。動物を用いた研究やヒト脳機能イメージング研究などから、その脳内のしくみが明らかにされつつある。例えば、臨床的に問題となる慢性的な「苦痛」には、前帯状皮質などの脳領域が関与する。前帯状皮質を切除した患者では、痛みの不快情動が見られなくなるという^[4]。

3. 薬物療法

痛みの治療には、消炎鎮痛薬(ステロイド性および非ステロイド性)、麻薬性鎮痛薬(モルヒネなど)、向精神薬(抗うつ薬など)などが用いられる。米国老年医学会が2009年に発表した「高齢者の疼痛治療ガイドライン」では、75歳以上の患者の慢性疼痛の治療には、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の使用を避けるべきで、オピオイドを考慮することを推奨している。これは2002年ガイドラインと矛盾するが、2002年以降に発表されたNSAIDsに関連する重大な心血管および胃腸管への副作用の危険性についての知見を反映している^[5]。日本老年医学会の発表した「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物リスト^[6]」でも、インドメタシン、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナックなどのNSAIDsは慎重使用の対象薬物に挙げられている。術後疼痛コントロールに必要なモルヒネやフェンタニルなどのオピオイドの必要量は、年齢と強く逆相関する^[7]。これは、静脈注射の場合も硬膜外投与の場合にも共通する。モルヒネの1日必要量(mg)は、個人差が大きいものの、静脈注射では「100 - 年齢^[8]」、硬膜外投与では「18 - 年齢 × 0.15^[9]」で算出される。

4. 非薬物療法

痛みの非薬物療法には、物理療法、運動療法、心理療法などがある。痛みの治療に用いられる物理療法には、温冷刺激、マッサージなどの触刺激、鍼灸、電気刺激、レーザー刺激などがある。それらの鎮痛効果のメカニズムには、血流改善や、広範囲に作用する下行性の抑制、脊髄分節性に作用する脊髄固有性の抑制のしくみが関与する。

(1) 血流改善

慢性疼痛の原因の一つとして、血流不足が挙げられる。虚血により痛みが生じることは、心筋梗塞の痛みや加圧トレーニングの際の骨格筋の痛みの例などから明らかである。これ以外にも、原因不明の慢性疼痛が、有酸素運動や物理刺激により血流が改善することで軽減される場合もある。

身体活動と心拍数との間に密接な関係があることはよく知られている。激しい運動時などに見られる最大心拍数は年齢とともに低下する一方、軽い有酸素運動に伴う循環反応は、むしろ高齢者で亢進する。しかし、運動強度と心拍数との関係は、運動習慣に依存して変化する(つまりトレーニング効果がある)。心拍数は適度な運動の指標として用いられ、138 - 年齢 ÷ 2 の心拍数となる運動の継続が推奨されている^[10]。有酸素運動が心機能を適度に高め全身の血流を改善する反応は、収縮筋に分布するAδとC求心性神経線維からの情報が心血管系を支配する自律神経を調節する反射によって生じる。また、脳からの運動指令(セントラルコマンド)も自律神経を調節する^[11]。イメージトレーニングや運動野の刺激でも鎮痛効果が見られる。

一方、皮膚を爪で引っ掻くなどの刺激によって皮膚に分布する求心性C線維が興奮すると、刺激部位の近傍の皮膚や筋、末梢神経では、軸索反射によって血流が増加する。軸索反射は、体性感覚神経の末梢側の軸索末端から血管拡張物質カルシトニン遺伝子関連ペプチド

(calcitonin gene-related peptide : CGRP) が放出されることで生じる。この反応には中枢神経は必要ない。軸索反射は、刺激部位と反応部位が末梢神経の分枝で直接連絡している場合におこる。たとえば、伏在神経と坐骨神経は腰神経叢で連絡しているため、伏在神経の求心性刺激は、坐骨神経血流を増加させる^[12]。このような血管反応は、しびれや神経痛の改善に関係すると考えられる。皮膚のC線維を刺激しておこる血管拡張反応は、高齢者の皮膚では減弱している^[13-15]。この皮膚の血管拡張反応は、鎮痛だけでなく褥瘡予防にも関わると考えられる。

(2) 強い皮膚刺激による疼痛調節系

身体のある部位への侵害刺激が、別の部位からの侵害情報伝達を抑制する現象が知られている。この修飾は、身体の広い領域に対して作用することから、広範囲侵害抑制性調節 (diffuse noxious inhibitory control: DNIC) と呼ばれる。はじめ麻酔動物で見出され、その後ヒトでも確認された。麻酔動物の一侧後肢の侵害刺激でおこる脊髄活動が、反対側の後肢や前肢や耳などの他の部位の侵害刺激によって抑制されるが、その抑制は脊髄を切断して脳との連絡を断つと見られなくなる。従って、脳から脊髄への下行性疼痛抑制系が関与することが示された^[16]。

ヒトにおいては、侵害性電気ショックで誘発される筋活動(屈曲反射)を指標に、同様の抑制が見出されている。ただし、その抑制の強さには個人差が大きい。Pichéらは健常成人において、下肢の強い電気ショックで誘発される前帯状皮質での疼痛関連電位が上肢の侵害性寒冷刺激によって抑制されること、その抑制の強さが、扁桃体のミュー・オピオイド受容体利用率と相関することを示した^[17]。またこの現象が屈曲反射の抑制とは関係しないことから、必ずしも下行性ではなく、脳内における抑制機構が、物理的刺激で作動することを示唆した。このような強い皮膚刺激による疼痛抑制効果は高齢者では減弱し、むしろ逆に増強に変わることさえある^[18-20]という。

老齢ラットにおいては、侵害性熱刺激で誘発される脊髄運動反射(逃避反射)や脊髄後角ニューロン活動が亢進しており、脊髄ブロック後に成熟ラットで見られる反応の増強がおこらないことから、老化により下行性抑制系の機能不全が起ることが示唆された^[21]。また、卵巣を摘出した閉経モデルラットにおいても逃避反射が亢進する。これは、痛みを伝えるC線維の終末にあるセロトニン受容体数が減少し、セロトニン作動性の下行性抑制作用が減弱するためらしい^[22]。

(3) 軽い皮膚刺激による疼痛調節系

転んだときなどに、痛む部位に手をあてると、痛みが和らぐ現象がある。このように、軽微な皮膚刺激(タッチ)にも侵害情報伝達抑制作用がある。そのメカニズムについては、触覚を伝える太い神経線維の入力が、痛みを伝える細い神経線維の情報伝達を、脊髄後角で制御する、というゲートコントロール説^[23]がよく知られている。しかし、この説のもととなった実験事実は否定されており、メカニズムは不明のままであった。

一方、筆者らは、タッチが侵害情報伝達を抑制するしくみには、従来信じられてきた太いAβ線維ではなく、細いAδ・C線維中のタッチのような非侵害性の軽い刺激に応じるタイプの神経線維が関わることを示した(図2)^[24,25]。この実験では、侵害刺激で心臓交感神経に誘発される反射を指標とした。すなわち、足底神経の強い電気刺激で心臓交感神経に誘発される疼痛関連電位が、同側の大腿部のタッチにより約40%抑制され、同側の腹部の刺激では約20%抑制され、対側の大腿部のタッチでは影響されなかった^[24]。同様に、腰部の侵害性熱刺激でおこる心拍反応も、近い部位へのタッチで部分的に抑制された。つまり、侵害情報が中枢神経(この場合腰髄)に伝わる入力部において、その情報伝達を抑制すると考えられる。実際に、この実験モデルで腰髄の局所(脊髄クモ膜下腔)にミュー・オピオイド受容体拮抗薬を投与すると、タッチによる抑制が消失することから、その抑制には脊髄のミュー・オピオイド系が関わること

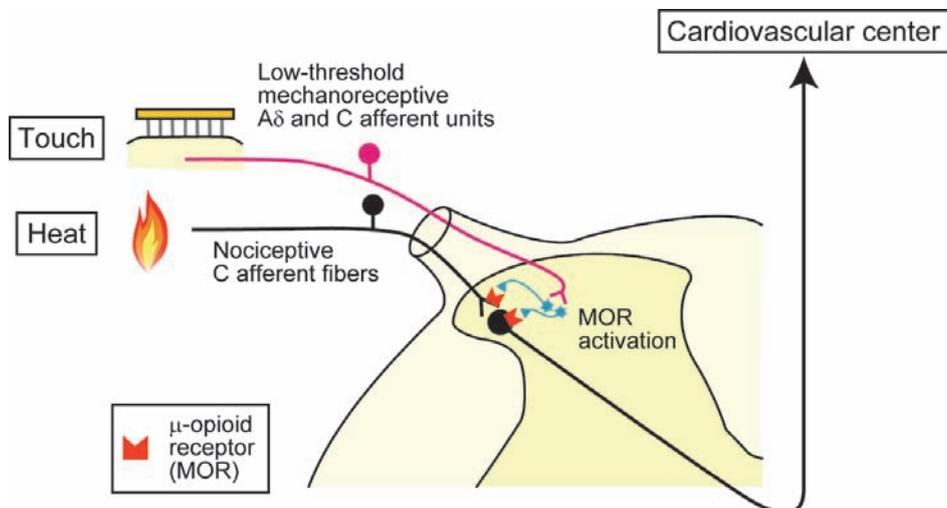


図2. 体性一心臓反射をもたらす脊髄での侵害受容伝達に対するタッチによる抑制作用のメカニズム^[25]。

が示された^[25]。

以上述べたタッチによる抑制は、皮膚に接触する物体のテクスチャーに依存し、軟らかい微小突起でのタッチで誘発されるが、同じ素材でも微小突起のない平らな円板では見られなかった。この違い（微小突起の有無）が知覚では区別できないことを利用して、健常人を対象に、その影響について無作為二重盲検試験を行った。熱侵害刺激（足底部、46℃）で誘発される循環反応に対し、微小突起による皮膚刺激でのみ抑制効果が確認できた^[26]。つまり、意識下のヒトにおいても麻酔動物と同様の抑制作用があることが示唆された。PETを用いて脳代謝についても2つの刺激を比較したところ、刺激中の前帯状皮質の代謝が微小突起での刺激の方が有意に大きかった^[27]。

高齢ラットにおいては、成熟ラットの心臓交感神経に見られた疼痛関連電位のタッチによる抑制が、ほとんど見られなかった^[28]。このメカニズムには、タッチに応じる神経線維のうち、A δ とC線維の活動が高齢ラットで特に低下する^[29]ことが関係すると思われる。軽い皮膚刺激は日常的にも痛みを和らげている可能性があり、このような内因性鎮痛機構が加齢により減弱することは、高齢者における痛みが慢性化しやすい一因に関わるかもしれない。

5. おわりに

以上述べたように、生体には痛みを調節する様々なしくみがあるが、その内因性の疼痛抑制系の働きの多くが加齢に伴い低下していく。これは高齢者が慢性疼痛に罹患しやすい原因に関わるかもしれない。内因性の疼痛調節機構の加齢による変化は、鎮痛薬に対する感受性の変化にも、関係するかもしれない。高齢者は薬物の副作用を受けやすく、また激しい運動や強い皮膚刺激も、高齢者の健康に逆効果となる危険性がある。低用量の適切な薬物や軽い運動療法や物理療法、心理療法などを組み合わせた複合的な対処が必要である。内因性の疼痛抑制系の働きが老化により低下するメカニズムを明らかにすることで、より効果的で安全な高齢者の疼痛コントロール方法が示されるものと期待される。

引用文献

1. 平石禎子, 花岡一雄 高齢者の疼痛管理. 日老医誌 36: 769-775, 1999.
2. Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. Clin Interv Aging 8:37-46, 2013.
3. Sato A, Sato Y, Schmidt RF. The impact of somatosensory input on autonomic functions. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 130: 1-328, 1997.
4. 仙波恵美子 線維筋痛症の痛みはどのように起こるのか. Jpn J Psychosom Med 56: 419-426, 2016.
5. Kuehn BM. New pain guideline for older patients:

avoid NSAIDs, consider opioids. JAMA 302 (1) : 19, 2009.

6. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015. 日本老年医学会
7. 山本達郎 術後疼痛コントロールにおける高齢者の特性. 臨床外科9: 1152-1155, 2012.
8. Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. Pain 64 (2) : 357-364, 1995.
9. Ready LB, Chadwick HS, Ross B. Age predicts effective epidural morphine dose after abdominal hysterectomy. Anesth Analg 66 (12) : 1215-1218, 1987.
10. 田中宏暁 ランニングする前に読む本. ブルーバックスB-2005, pp250, 講談社, 2017.
11. Mitchell JH, Schmidt RF. Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors. In: Shepherd JT, Abboud FM, Geiger SR (Eds), Handbook of Physiology, Section 2. The Cardiovascular System, vol. 3. American Physiological Society, Bethesda, pp. 623- 658, 1983.
12. Hotta H, Sato A, Sato Y, Uchida S. Stimulation of saphenous afferent nerve produces vasodilatation of the vasa nervorum via an axon reflex-like mechanism in the sciatic nerve of anesthetized rats. Neurosci Res 24 (3) : 305-308, 1996.
13. Millet C, Roustit M, Blaise S, Cracowski JL. Aging is associated with a diminished axon reflex response to local heating on the gaiter skin area. Microvasc Res 84 (3) : 356-361, 2012.
14. Helme RD, McKernan S. Effects of age on the axon reflex response to noxious chemical stimulation. Clin Exp Neurol 22: 57-61, 1986.
15. Minson CT, Holowatz LA, Wong BJ, Kenney WL, Wilkins BW. Decreased nitric oxide- and axon reflex-mediated cutaneous vasodilation with age during local heating. J Appl Physiol (1985) . 93 (5) : 1644-1649, 2002.
16. LeBars D, Dickenson AH, Besson JM Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) . I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. Pain 6, 283-304, 1979.
17. Piché M, Watanabe N, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K, Hotta H. Basal μ -opioid receptor availability in the amygdala predicts the inhibition of pain-related brain activity during heterotopic noxious counter-stimulation. Neurosci Res 81-82: 78-84, 2014.
18. Larivière M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. Clin J Pain 23 (6) :506-510, 2007.

19. Washington LL, Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain* 89 (1) : 89-96, 2000.
20. Riley JL 3rd, King CD, Wong F, Fillingim RB, Mauderli AP. Lack of endogenous modulation but enhanced decay of prolonged heat pain in older adults. *Pain* 150 (1) : 153-160, 2010.
21. 鈴木郁子, 岩田幸一 加齢に伴う侵害受容機構の変化. *基礎老化研究* 34 (1) ; 13-16, 2010
22. Ito A, Yoshimura M. Mechanisms of the analgesic effect of calcitonin on chronic pain by alteration of receptor or channel expression. *Mol Pain*. 13: 1-11, 2017.
23. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150 (3699) : 971-979, 1965.
24. Hotta H, Schmidt RF, Uchida S, Watanabe N. Gentle mechanical skin stimulation inhibits the somatocardiac sympathetic C-reflex elicited by excitation of unmyelinated C-afferent fibers. *Eur J Pain* 14 (8) : 806-813, 2010.
25. Watanabe N, Piché M, Hotta H. Types of skin afferent fibers and spinal opioid receptors that contribute to touch-induced inhibition of heart rate changes evoked by noxious cutaneous heat stimulation. *Mol Pain* 11:4, 2015.
26. Watanabe N, Miyazaki S, Mukaino Y, Hotta H. Effect of gentle cutaneous stimulation on heat-induced autonomic response and subjective pain intensity in healthy humans. *J Physiol Sci*. 62 (4) : 343-350, 2012.
27. Watanabe N, Ishii K, Hotta H, Oda K, Sakata M, Toyohara J, Ishiwata K. Differential human brain activity induced by two perceptually indistinguishable gentle cutaneous stimuli. *Neuroreport* 24 (8) :425-430, 2013.
28. Watanabe N, Uchida S, Hotta H. Age-related change in the effect of gentle mechanical cutaneous stimulation on the somato-cardiac sympathetic C-reflex. *J Physiol Sci*. 61 (4) : 287-291, 2011.
29. Hotta H, Suzuki H, Iimura K, Watanabe N. 2018. Age-related changes in inhibitory regulation of bladder micturition contractions induced by skin stimulation. *J Physiol Sci*, in press.

Pain control in the elderly: control of sensory information transmission and aging

Harumi Hotta

Department of Autonomic Neuroscience, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Abstract

In elderly people, the prevalence of pain increases with chronic tissue degeneration and increased disease. The healing of pain in the elderly is still a difficult problem. It is important to avoid multidrug administration as much as possible and to make full use of physical therapy and exercise therapy. Both pharmacological and non-pharmacological therapies such as exercise therapy, physical therapy, psychotherapy relieve pain by operating various endogenous pain regulatory systems. However, in recent studies, it has been shown that some of the functions of the endogenous pain regulatory system are reduced with age. By clarifying the mechanism, more effective and safe methods of pain control for elderly people will be expectedly established.

Keywords : pain control, elderly, touch, noxious, mechanoreceptor