



関節神経生理、病態生理：神経、受容野、感作

Hans-Georg Schaible, Prof. Dr. med.

(平戸政史 訳)

関節疾患は、急性・慢性疼痛をきたす重要な原因である。スポーツ外傷と共に、骨関節炎、リウマチ性関節炎、痛風、その他の関節炎などは、よくみられる原因である。患者は、一般的に歩行中に痛みを覚えるが、進行期では、安静時にも痛みを感じることもある。(Philipps and Clauw 2013; Schaible 2012)。

関節は、太い有髄 A-beta 線維（神経終末小体を有する）、細い有髄 A-delta 線維、無髄感覚性 C 線維、そして交感神経節後 C 線維によって神経支配を受けている。A-beta 線維の大部分、及び A-delta 線維の半数は、その作動域において、運動のような非侵害刺激に対して著しく反応することから非侵害刺激受容線維といえる。これに対して、残る A-delta 線維、C 線維の大部分は、関節に対する侵害刺激を優先的、特異的にコード化することから侵害刺激受容線維といえる。

また、ある一定の感覚性 C 線維は、正常な関節に加えられた全ての刺激にも反応しない沈黙の侵害刺激受容線維である。その侵害刺激受容線維の感覚終末は、神経支配を受けない軟骨を除いて、あらゆる関節構造に存在している (Schaible 2013)。



© Copyright 2016 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP brings together scientists, clinicians, health-care providers, and policymakers to stimulate and support the study of pain and translate that knowledge into improved pain relief worldwide.

関節炎のような関節疾患の活動期において、関節の侵害受容器は、機械的刺激に対して感作状態にある。その興奮刺激閾値は、非侵害刺激受容閾値の高さにまで低下し、閾値を越える刺激に対する反応が顕著に上昇する。さらに、沈黙の侵害受容器も、機械的刺激に反応性となる (Schaible 2013)。この感作状態は、侵害刺激受容終末の膜受容体に働く炎症性伝達因子によってもたらされ、二次伝達因子を活性化させて、刺激を伝達するイオンチャネルや電位依存性のイオンチャネルをさらに興奮させる。

ブラディキニンやプロスタグランジン E2 などの炎症性伝達因子は、数分の遷時を有する短期の感作状態をもたらす。また、TNF-alpha、インターロイキン-6、インターロイキン-17 などの炎症誘発性サイトカインは、ゆっくりと進行、継続する機械的刺激に対して感作状態を引き起こす (Schaible 2013、2014)。そして、関節内での長期知覚過敏効果をもたらすもう一つの伝達因子は神経成長因子(NGF) であり (Ashraf 他 2014)、さらに関節の侵害受容器は、抑制性伝達因子に対する受容体 (例えば、オピオイドやソマトスタチンに対する受容体) を発現する (Schaible 2013)。

関節の侵害受容器は、シナプスを介し脊髄神経細胞を活性化する。関節からの入力を有する脊髄神経細胞は通常、関節と周囲筋肉からの収斂性入力をうけ、多くが皮膚からの入力も受けている。神経収斂性入力は関節への侵害刺激に対して、関節を超えた広い領域に及ぶ関連痛の起源となっている (Arendt-Nielsen 他 2014)。ここで重要なことは、末梢性感作後の関節からの過剰な入力、あるいは炎症を呈した関節からの入力を有した脊髄神経細胞が、過剰興奮を呈する中枢性感作過程の引き金となることである。この段階になると、脊髄神経細胞では、関節に加えられた機械的刺激に対する興奮閾値が低下し、閾値を越える刺激に対して強く反応して、しばしばその受容野は拡大する (Schaible 2013)。そして、脊髄の感作は、NMDA やその他の受容体に依存しており、グリア細胞も巻き込まれ (Ogbonna 他 2013)、さらに下肢の感覚過敏の領域を拡大させ、患者に強い関節痛という典型的な病態を引き起こすのである (Arendt-Nielsen 他 2014)。

関節から入力を有する上行性脊髄神経細胞は、大脳皮質の一群の疼痛関連領域を活性化して、意識下の疼痛感覚を引き起こす (Kulkarni 他 2009)。さらに、恐怖感情を現象化する扁桃体を活性化 (Neugebauer 他 2004) し、上行性の侵害受容系とその皮質活動は、下行性抑制を伝達する下行系の活動を増幅する。関節炎の急性期には、下行性抑制が増大する一方で、ある種の下行性抑制、すなわち広汎な侵害受容抑制機構は慢性関節痛状態で役に立たなくなる (Arendt-

Nielsen 他 2014、Kosek、Ordenberg 2000)。したがって、末梢性、中枢性感作に加え、多くの関節疾患患者が示す感作状態の形成には、この下行性抑制の減弱も関与しているといえる。

文献

1. Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, Petersen KK, Graven-Nielsen T, Hoeck HC, Simonsen O, Siebuhr AS, Karsdal M, Bay-Jensen AC. Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:3317-26.
2. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1710-8.
3. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following surgical pain relief. *Pain* 2000;88:69-78.
4. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, Boyle Y, El-Deredy W, Jones AK. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum* 2007;56:1345-54.
5. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10:221-34.
6. Ogbonna AC, Clark AK, Gentry C, Hobbs C, Malcangio M. Pain-like behavior and spinal changes in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis in C57Bl/6 mice. *Eur J Pain* 2013;17:514-26.
7. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65:291-302.
8. Schaible H-G. Joint Pain: Basic Mechanisms. In Wall and Melzack's Textbook of Pain, sixth edition, edited by SB McMahon, I Tracey, M Koltzenburg, DC Turk. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2013, pp. 609-619.
9. Schaible H-G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:470.
10. Schaible H-G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Reports* 2012;14:549-56.

About the International Association for the Study of Pain®

IASP is the leading professional forum for science, practice, and education in the field of pain. [Membership is open to all professionals](#) involved in research, diagnosis, or treatment of pain. IASP has more than 7,000 members in 133 countries, 90 national chapters, and 20 Special Interest Groups.

Plan to join your colleagues at the [16th World Congress on Pain](#), September 26-30, 2016, in Yokohama, Japan.

As part of the Global Year Against Pain in the Joints, IASP offers a series of 20 Fact Sheets that cover specific topics related to joint pain. These documents have been translated into multiple languages and are available for free download. Visit www.iasp-pain.org/globalyear for more information.



© Copyright 2016 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP brings together scientists, clinicians, health-care providers, and policymakers to stimulate and support the study of pain and translate that knowledge into improved pain relief worldwide.