

脳神経センター長からの一言 vol.11

痛みのわけは

痛みには、身体を打撲したり骨折したりして痛むなど原因がはっきりしているものばかりでなく、原因不明の痛みが長く続くこともよくあります。このような場合は神経障害性疼痛と呼ばれ、様々な原因や機序が関わっています。たとえば、軽い外傷で神経が少し傷ついて回復した後に、ちょっと皮膚に服や布などが触れただけで、ひどい痛みが起こって、何も触ることができなくなってしまうことがあります。これは反射性交感神経性ジストロフィー症といわれる状態です。手足が痛みのために全く動かさないので、次第に関節が固くなり、皮膚や筋肉、そして骨までも萎縮していきます。また、外傷なしに身体のあちこちが痛むこともよくあります。何らかの感染症後に全身の強い倦怠感や痛みが起こることがあり、慢性疲労症候群または線維筋痛症という名前でよく知られています。ワクチン接種後にこのような症状が出た方もおられて、大きな社会問題にもなっています。

原因不明の神経障害性疼痛の患者さんは、我が国だけでも 600 万人以上もいるといわれています。私は、長年、この神経障害性疼痛の原因の究明に取り組んできました。私は、アトピー性皮膚炎や喘息といったアトピー疾患の患者さんが、脊髄炎を起こすことがあるのに気づいて、アトピー性脊髄炎という病名で初めて報告し、今では国の指定難病になっています。この病気では、手足のジンジン感や痛みが長く続いて、生活の大きな支障になります。それで、私はこのような方も含めて神経障害性疼痛の患者さんで、なぜ痛みが起こるかを調べることにしました。

痛みを感じる痛覚神経の細胞体は、脊髄のすぐそばにある後根神経節にあり、脊髄につながっています。脳や神経は、血液からの有害な物質に直接さらされないようにバリアー（血液脳関門または血液神経関門といいます）で守られています。実は、後根神経節にはこのバリアーがなく、血液中の物質にさらされやすい環境なのです。アトピー性脊髄炎の方は、血漿交換といって血液中の液体成分（血漿）を入れ替える治療をすると、たとえばアトピー性皮膚炎も痛みもすごく良くなります。それで、血液中に痛覚神経を攻撃するような自己抗体ができて、バリアーのない後根神経節で作用しているのではないかと考えました（普通は、抗体は細菌などに対して作られて身を守るものですが、自分の身体の正常な成分に対して間違っていてできてしまうことがあり、自己抗体といわれます）。

そこでマウスの後根神経節の標本を作製して患者さんの血清（血液を凝固させたあとの液体部分）を振りかけてみると、このような痛みの患者さんの血清だけが後根神経節の小型の痛覚神経細胞に反応したのです。このようにして、私たちは小型の神経細胞にだけ反応する新しい自己抗体を発見し、それが痛覚神経や自律神経にだけ存在するプレキシシン D1 という細胞膜上の分子と反応していることをつきとめました。患者さんの血清から精製した抗体を、マウスに投与すると、小型の痛覚神経細胞が興奮して痛みを再現できました。自律神経の中でも副交感神経にプレキシシン D1 は存在しますので、自己抗体が副交感神経を刺激するために皮膚が赤く腫れたり下痢や腹痛を起こしたりすることもあります。

この抗プレキシシン D1 抗体の発見の論文は、脳神経内科領域では世界で最も権威のある米国神経学会の学会誌に 2018 年に掲載され(Fujii T, et al., Ann Neurol, 2018)、私たちが論文の中で発表した写真が、学会誌の表紙を飾りました。この発見は国内外の様々な学会で学会賞を受賞し、高く評価されました。この発見により自己抗体が神経障害性疼痛を引き起こすという新しい概念（自己抗体介在性神経障害性疼痛といいます）が、誕生することになりました。

ただし、抗プレキシシン D1 抗体は、原因不明の神経障害性疼痛や舌痛症（舌の原因不明の痛み）の患者さんの約 10% でしか陽性になりません(Fujii T, et al., Neurology: Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020; Fujii T, et al., Neurology: Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021)。また、線維筋痛症でも約 10% 程度の陽性率にすぎません。福岡中央病院に異動してから、こちらの患者さんでも測定していますが、やはり陽性になるのは、10 人に 1 人くらいです。でも、抗プレキシシン D1 抗体が陽性の患者さんでは、血漿交換などの免疫治療により、抗体が除去されると、痛みが大幅に軽くなります。アトピー性脊髄炎の発病後 30 年余り痛みで悩んでいた患者さんが、免疫治療で 30 年ぶりに初めて痛みがとれて、神経痛の治療薬を飲まないでよくなったと言われて、とても嬉しかったことがあります。

神経障害性疼痛の患者さんは、診察しても痛み以外には何の異常も見つかりません。また、通常の神経伝導検査は触覚などを伝える太い神経線維の機能を測っているだけなので、痛みを伝える細い神経線維の機能を測ることはできません。そのため、このような原因不明の痛みだけの患者さんは、気のせいだとか心の問題だとか言われがちです。でも抗プレキシシン D1 抗体のような自己抗体が陽性だと、自己免疫機序で痛みが起こっている証拠になるので、様々な免疫療法を行うことができます。アトピー性脊髄炎を 1997 年に初めて報告してから、抗プレキシシン D1 抗体の発見までに 21 年間かかりましたが、あきらめずに研究を続けてよかったですと思います。その後、神経障害性疼痛で抗プレキシシン D1 抗体以外の自己抗体の報告が相次いでいます。

しかし、このような自己抗体が陰性の方では、神経障害性疼痛が起こるメカニズムは、残念ながらまだよくわかっていません。したがって、原因不明の神経障害性疼痛で悩んでいる患者さんに対してできることは限られています。九大病院を定年退職するときに、10年以上も痛みのために私の外来に通院されている患者さんの最後の診察で、「先生は、私の痛みが気のせいとか心の問題とか、一度も言われませんでした」と感謝されました。私は、この方の痛みに対していろいろな薬を使いましたが、十分に痛みを和らげることが出来なくて10年が過ぎました。まだまだ脳神経内科の病気ではわからないこと、治療できないことがたくさんあります。そのような場合には、お話をお聞きすることしかできません。でも、原因の究明や治療法の開発をあきらめているわけではありませんから、時間がかかってもいつか治療できるようになると思っています。

2022年10月1日

福岡中央病院 脳神経センター長

吉良潤一