

■ 総説

## 痛みのメカニズムと鎮痛

### Mechanisms of pain and pain relief

渡辺正仁<sup>1)</sup> 早崎華<sup>1)</sup> 由留木裕子<sup>1)</sup>

Masahito Watanabe<sup>1)</sup> Hana Hayasaki<sup>1)</sup> Yuko Yurugi<sup>1)</sup>

1) 関西福祉科学大学保健医療学部リハビリテーション学科  
〒582-0026 大阪府柏原市旭ヶ丘3丁目11番1号  
Tel: 072-978-0088 Fax: 072-978-0377  
E-mail: mwatanabe@tamateyama.ac.jp

1) Department of Rehabilitation Sciences, Faculty of Allied Health Sciences, Kansai University of Welfare Sciences: 3-11-1 Asahigaoka, Kashiwara-shi, Osaka, 582-0026, Japan.  
TEL +81-72-978-0088

保健医療学雑誌 8 (1): 50-63, 2017. 受付日 2017 年 2 月 10 日 受理日 2017 年 3 月 6 日  
JAHS 8 (1): 50-63, 2017. Submitted Feb. 10, 2017. Accepted Mar. 6, 2017.

**ABSTRACT:** Pain is an essential component of the body's defense system. By painful information from the periphery, we can avoid or reduce tissue damage. Pain reduction is important to improve a person's quality of life. All health care professionals including therapists who treat pain need to learn anatomy and physiology of pain and basic mechanisms of pain medication. On the base of these knowledge, therapists should treat pain with evidence based techniques. In this paper, we review the anatomy and physiology of pain. We also discuss some of the basic mechanisms of pain medication and rehabilitation.

**Key words:** Pain, Mechanism, Pain relief

**要旨:** 身体にとって「痛み」は重要な防御機構である。一方、「痛み」の克服は Quality of life : QOL 向上にとって重要であり、リハビリテーション従事者にとっても全般的な疼痛緩和に関与するには、「痛み」に関する解剖生理学および痛みの医学的治療に関する基礎知識を持った上で、エビデンスに基づいた手技を用いてリハビリテーションを実施することが重要である。そこで本稿では、「痛み」と鎮痛のメカニズムについて解説する。

**キーワード:** 痛み, メカニズム, 鎮痛

## はじめに

身体にとって「痛み」は障害を知らせる重要な防御機構である。身体が受けた障害に気付かずにいれば、命を落とす危険性まである。痛みを感じるが故に、危険を避けることを学ぶこともできる。しかしながら、「痛み」それ自体が障害とみなされ、生活の質 **Quality of life : QOL** を低下させることになる。近年、「痛み」を治療対象とするペインクリニックの専門医が全国で約 1500 名、大阪府だけを見ても 100 名を超えており、「痛み」は医学でも重要な一領域となっている。しかしながら、「痛み」は内科や外科など一部の領域に限定されるのではなく、多数の診療科に関係していることから、医療従事者にとって幅広い知識が求められる。リハビリテーションに関わる医療従事者である理学療法士や作業療法士、言語聴覚士についても、医師や看護師と同様、「痛み」に特化した教育は行われていないのが現状である。そこで、本総説は、痛みの基礎を理解し、痛みを軽減させるための治療がどのような医学的根拠に基づいているのかを概観し、さらに疼痛緩和を目的としたリハビリテーションがどのようなエビデンスに基づくのかを知ること、さらなる「疼痛学」の理解の入門となることを期待するものである。

### 1. 感覚としての痛み<sup>1, 2, 3, 4)</sup>

感覚の定義は広辞苑によると、「光・音や、機械的な刺激などを、それぞれに対応する受容器によって受けたとき、通常、経験する心的現象。視覚・聴覚・触覚・味覚・嗅覚など」とある。これらの感覚はいわゆる五感と言われ、古く紀元前にアリストテレスによって分類され、現在も使用される用語である。しかしながら、この中に「痛み **pain**」は含まれていない。痛みは感覚の一種ではなく、魂の苦悩であると考えられた。

生理学の参考書によると、感覚は a.特殊感覚(嗅覚, 視覚, 聴覚, 平衡感覚, 味覚) b.体性感覚(触覚, 圧覚, 冷覚, 温覚, 痛覚)と運動感覚, 位置感覚, 痛覚 c.内臓感覚(内臓痛覚と臓器感覚)に分類されている。bの中で痛覚が2回出ているが、体性感覚の痛覚は皮膚からの痛みで、もう一つの痛覚は深部感覚(固有感覚)としての筋や関節などからの痛みである。さらに内臓感覚の中に内臓

痛覚が分類されている。すなわち、痛みは体表面のみならず、体の深部からも発生する。

痛みは組織への損傷が起ったか、その可能性のある時に生じることで、障害を知らせる重要な防御機構であるとされる。また、痛みの知覚はチクチクとか疼くようなとか、また刺すようなとか様々であり、また同一人物であっても状況によって痛みの感じ方は異なるのはよく知られるところである。しかしながら、一方で、組織の障害が見当たらないにも係わらず痛みを訴える人もあり、心理的な要因による痛みもある。

### 2. 侵害受容器<sup>2, 5, 6)</sup>

心理的な要因による痛みを除いて、組織への損傷が起ったか、その可能性のある時に障害を知らせる痛みはどのようにして神経系に伝えられるのだろうか。侵害性の障害を受け止める受容器は侵害受容器 (**nociceptor**) と呼ばれる。侵害受容器は一次感覚ニューロンの自由神経終末の細胞膜に組み込まれている。侵害受容器の分類は研究者によって異なるが、**Kandel**ら<sup>2)</sup>によると(高閾値)機械侵害受容器, ポリモーダル侵害受容器, 温度侵害受容器, サイレント侵害受容器の4種類に分類されている。

**機械侵害受容器 mechanical nociceptor** : 強い圧力などの機械刺激に反応する。

**ポリモーダル侵害受容器 polymodal nociceptor** : 多くの刺激(機械刺激, 温度刺激, 化学物質刺激)に反応する。

**温度侵害受容器 thermal nociceptor** : 45°C以上あるいは5°C以下の温度に反応する。

**サイレント侵害受容器 silent nociceptor** : 通常では反応しないが、炎症や様々な化学物質がある場合に感受性が変化して反応する。

これらの受容器はイオンチャネルであり、陽イオンを神経線維内に取り込み、一次感覚ニューロンの自由神経終末を脱分極させ、活動電位を発生させることで、刺激を中枢に向かって伝える。イオンチャネルと言っても実際は非常に複雑である。細胞膜を貫通して陽イオンを透過させる陽イオンチャネルと陰イオンを透過させる陰イオンチャネルがある。イオンチャネルは、普段は閉じており、刺激があると開くというのがほとんどで

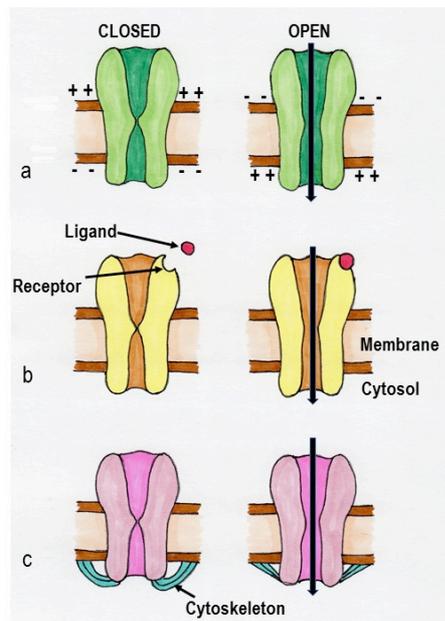


Fig. 1. Ion channels.

Open channels conduct ions into or out of the neuron. Basically, there are three types of gated ion channels. a) Voltage-gated; open and close due to changes in membrane potential. b) Ligand-gated; open and close due to the binding of a ligand. c) Mechanically-gated; open and close due to a mechanical stimulus.

ある。神経細胞に限局すれば、チャネルが開いて陽イオン ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) が細胞内に入ると神経は興奮しやすくなり、陽イオン ( $\text{K}^+$ ) が細胞外に出るか陰イオン ( $\text{Cl}^-$ ) が細胞内に入れば神経は興奮しにくくなる。また、チャネルがどのような刺激によって開くかによって、電位依存性チャネル<sup>7)</sup>、リガンド依存性チャネル、機械刺激依存性チャネル等に分類される (Fig. 1)。

電位依存性チャネルは、膜電位が変化すると、チャネルを構成するタンパク質の構造変化が生じることでチャネルが開く<sup>8)</sup>。リガンド依存性チャネルは、特定の受容体に特異的に結合するリガンドと総称される物質が、チャネルを構成するタンパク質に結合することでチャネルが開く。イオンチャネルの一部に、受容体が存在することからイオンチャネル共役型受容体と、受容体をメインにした命名で呼ばれることもある。チャネルを開くリガンドはアゴニストと呼ばれ、開かないようにするリガンドはアンタゴニストと呼ばれる。アンタゴニストは、一般にブロッカーや拮抗薬、阻害薬と言われる。神経細胞では様々な神経伝達物質 (グルタミン酸, アセチルコリン, アドレナリン, ノルアドレナリン, ドーパミン, セロトニン,

サブスタンス P, CGRP, グリシン, GABA 等) がリガンド (アゴニスト) となる。もう一つの機械刺激依存性チャネルは、物理的な刺激によって作用するチャネルであり、チャネルを構成するタンパク質が細胞外基質や細胞骨格と結びついており、細胞内外が動く力により刺激されることが明らかになっている<sup>8)</sup>。

イオンチャネルは細胞膜に組み込まれているが、一般に、数個からなるサブユニットで構成されている。同じサブユニットでもさらに多様性があることで、サブユニットの組み合わせにより多数の性質の異なったチャネルが存在することになる。

### 3. 痛みの物質<sup>3,9)</sup>

機械侵害受容器, ポリモーダル侵害受容器, 温度侵害受容器, サイレント侵害受容器などに侵害刺激が加わることで受容器が活性化され, 感覚神経終末に活動電位を発生させることで痛みの信号がインパルスとして中枢に向かって伝えられる。この刺激が温度や強い圧力, あるいは化学物質であったりする。

組織が損傷すると様々な物質が遊離してこれが痛み刺激となる(発痛物質)。また、直接、発痛効果はないが、痛み刺激に対する感受性を高める発痛増強物質もある。これら痛みの物質にはブラジキニン、ヒスタミン、セロトニン、プロスタグランジン(PG)、サブスタンス P、ロイコトリエン、ATP(アデノシン三リン酸)等がある。血管が損傷されると血管内皮からポリペプチドであるブラジキニンが作り出されるが、これには発痛作用以外に、血管拡張作用、血管透過性亢進作用があるため炎症を引き起こす。ブラジキニンは肥満細胞からヒスタミンを放出させる。ヒスタミンは少量では痒みを引き起こすが、量が多くなると痛みを引き起こす。また、炎症は血小板からセロトニンを放出させ、これが発痛物質として作用するため痛みがひどくなる。また、損傷された細胞膜から作り出された PG が、ブラジキニンの発痛効果を強める働きをする。PG と同様に、サブスタンス P、ロイコトリエン、ATPなどは侵害受容器の感受性を高めることで、痛み反応を強くする作用がある。このように、組織損傷によって生じた炎症で様々な化学物質が合成・放出されることで痛みが持続する。また、炎症で生じた化学物質が痛みの受容の閾値を下げるため、普通では痛みにならない刺激でも痛みを感じることになる(異痛症 allodynia・痛覚過敏 hyperalgesia)。

組織損傷で炎症が起こり、痛みが持続する。炎症では血管拡張が起こり、血管の透過性が増す。これは損傷組織の修復にとって必要な材料を送り込むのに都合がよい。また、痛みの持続は損傷個所が修復中であり、安静にするものの必要性を伝えるシグナルと考えられる。損傷が大きければ炎症も大きく、痛みの程度も強く長く持続することになる。

#### 4. 痛みの伝導路<sup>2, 3, 9)</sup>

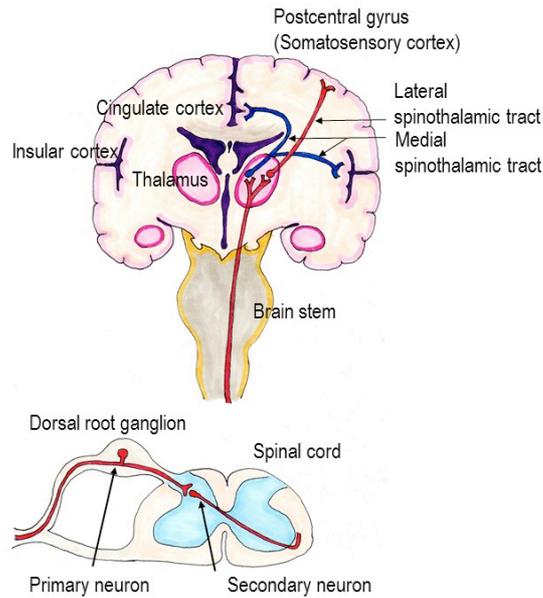
前頭部や顔面以外からの痛みの信号は脊髄神経の一次感覚ニューロンを通して脊髄の後角にある二次感覚ニューロンと接続する。一次感覚ニューロンには細くて髄鞘を持った A $\delta$ 線維を持つものと、細くて無髄の C 線維を持つものがある。

伝導速度は A $\delta$ 線維のほうが C 線維よりも 10 倍以上速い。機械侵害受容器や温度侵害受容器は A $\delta$ 線維にあり、ポリモーダル侵害受容器やサイレント侵害受容器は C 線維にある。A $\delta$ 線維は分布範囲が狭いため、痛みの局在がわかりやすく、C 線維は分布範囲が広いため、痛みの局在が判りにくいという特徴がある<sup>10)</sup>。ここで、神経線維の分類に関しては、Erlanger と Gasser による伝達速度の速い順に A,B,C に分類する文字式分類と、Lloyd が筋と関節に分布する神経線維を I, II, III, IV に分類した数字式分類があり、筋や腱の痛みは III 群線維や IV 群線維で伝えられると言われるが、III 群線維は A $\delta$ 線維に、IV 群線維は C 線維に相当する<sup>9)</sup>。

二次感覚ニューロンの軸索は対側に渡り、脊髄を上行して脳に向かう。これには脊髄視床路と脊髄網様体路があるが、脊髄網様体路をさらに中脳に向かう部分(脊髄中脳路)や視床下部に向かう部分(脊髄視床下部路)などに分ける場合もある。

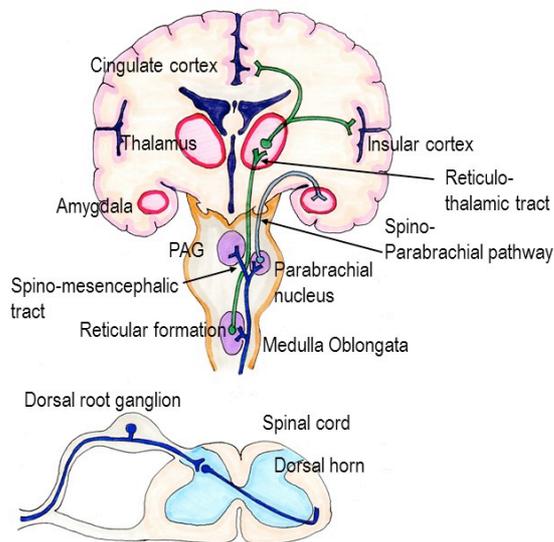
**脊髄視床路 spinothalamic tract:** (Fig. 2) 脊髄の前側索を上行し、視床の核で三次感覚ニューロンに連絡する。脊髄視床路は脳幹から外側脊髄視床路(新脊髄視床路)と内側脊髄視床路(旧脊髄視床路)に分かれる。外側脊髄視床路は視床(外側核)から大脳皮質中心後回に到達する。この伝導路は主に A $\delta$ 線維の刺激、すなわち正確な障害部位からの痛みを素早く伝える。視床の外側核が障害されると激しい痛みが生じる(中枢痛)。内側脊髄視床路は視床(内側核)に入り、広く大脳基底核や大脳辺縁系に投射するため、痛みによる情動への影響に関与する。

**脊髄網様体路 spinoreticular tract:** (Fig. 3) 脊髄の前側索を上行し、延髄から橋、中脳にかけての網様体に行く。脊髄から延髄の網様体に行くのを脊髄延髄路、脊髄から中脳に行くのを脊髄中脳路、脊髄から橋にある腕傍核を介して視床、視床下部、扁桃等に行くのを脊髄腕傍核路という。腕傍核 parabrachial nuclei は中脳と橋の移行部で上小脳脚に接したところにある核である<sup>11)</sup>。視床からは島皮質や前頭前野、大脳辺縁系に広く投射するため、内側脊髄視床路と同じく痛みによる情動への影響に関与する。内側脊髄視床路と脊髄



**Fig. 2.** The spinothalamic tract.

The major pathway that carry pain sensation to the brain. The axons of secondary neurons ascend to the thalamus. The pain information has been transmitted to the thalamus, it is sent to the postcentral gyeus through lateral spinothalamic tract. From the medial nucleus of thalamus, tertiary neurons convey pain sensation to the limbic system (medial spinothalamic tract).



**Fig. 3.** The spinoreticular tract.

The information of nociceptive input through secondary neurons also terminates in the reticular formation of the brain stem (spinoreticular tract), periaqueductal gray of midbrain (spinomesencephalic tract), or parabrachial nuclei located at the junction of the midbrain and pons. Neurons from the reticular formation terminate cingulate cortex or insular cortex via thalamus. Neurons from the parabrachial nucleus relay to amygdala. PAG: periaqueductal gray

網様体路は外側脊髄視床路が新脊髄視床路と言われるのに対して、旧脊髄視床路と呼ばれる。脊髄網様体路は主に C 線維で構成されている。

前頭部や顔面からの痛みの信号は三叉神経の感覚ニューロンが一次感覚ニューロンであり、このニューロンは脊髄の後角に相当する感覚核である三叉神経脊髄路核（このうちの尾側亜核）で二次感覚ニューロンと接続する。二次感覚ニューロンの走行は脊髄からの伝導路に沿っている。

## 5. 痛みの信号は直接、最終目的地に達するか？<sup>2, 3, 9)</sup>

痛みの信号は、一次感覚ニューロンによって末梢から脊髄、あるいは脳に伝えられ、脊髄や脳、すなわち中枢神経内で二次感覚ニューロンと接続する。二次感覚ニューロンは視床や網様体に向かい、三次感覚ニューロンと接続し、これが大脳皮質のニューロンに接続することで痛み信号を知覚する (Fig. 2, 3)。この経路は単に痛み信号を伝えるだけなのか？

ニューロンとニューロンが接続する場所をシナプスと言うが、ここにはわずかの間隙がある。一次感覚ニューロンと二次感覚ニューロンの間のシナプスで、最初の信号受け渡しが起こる。信号の受け渡しに使われる神経伝達物質はグルタミン酸である。

痛みの一次感覚ニューロンで A $\delta$ は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸を神経伝達物質として使い、C 線維はグルタミン酸に加えてニューロペプチドであるサブスタンス P も使う。痛みの二次感覚ニューロンにあるグルタミン酸の受容体は AMPA 受容体が代表であり、この受容体を介して二次感覚ニューロンが働く。サブスタンス P があるともう一つのグルタミン酸受容体である NMDA 受容体も働くが、サブスタンス P は NMDA 受容体を活性化することで痛み刺激を増強する。

一次感覚ニューロンから二次感覚ニューロンへの信号の伝わり方は状況によって変化する。すなわち、強められたり、弱められたりする。強められる原因としては①一次感覚ニューロンからの神経伝達物質放出量の増大や、②二次感覚ニューロンの感受性の増大がある。痛み刺激が繰り返されると痛みが増強されるワインドアップ現象

は二次感覚ニューロンの感受性の増大による。さらに、③抑制性の介在ニューロンあるいは上位中枢からの抑制ニューロンの脱抑制化も存在する。二次感覚ニューロンの細胞体がある脊髄後角には、抑制性の介在ニューロンがあり、痛みの伝達を抑制している。また、上位中枢からの下行性抑制ニューロンが脊髄後角に達しているが、これらの働きが抑えられると、痛み刺激はそのまま上位中枢に伝わる。これら以外にも脊髄後角のグリア細胞による伝達抑制機構や、痛みを伝える線維と触覚を伝える二次感覚ニューロンの間に新たな回路が形成されるなどの機構がある。

弱められる原因としては①下行性（疼痛）抑制ニューロンの働きがある。下行性とは上位脳（たとえば大脳皮質）から下位脳（たとえば延髄）に向かって信号を伝える神経路である。大脳皮質帯状回あるいは視床下部から中脳の中脳水道周囲灰白質（periaqueductal grey: PAG）を経て延髄の大縫線核 nucleus raphe magnus から脊髄後角に行く経路がある (Fig. 4)。中脳水道周囲灰白質には島皮質や扁桃体からの入力もある。

脳幹からの下行性抑制ニューロンは橋（青斑核 locus ceruleus）から脊髄後角に行くノルアドレナリン作動性ニューロン（ノルアドレナリンを神経伝達物質として使うニューロン）と延髄（大縫線核）から脊髄後角に行くセロトニン作動性ニューロンがあり、脊髄後角で一次感覚ニューロンからのグルタミン酸やサブスタンス P の放出を抑えたり、二次感覚ニューロンの活動を抑えたりすることで痛み信号の伝達を抑制する。ノルアドレナリンやセロトニンは内因性鎮痛物質と呼ばれる。セロトニンに関しては「3. 痛みの物質」で述べたように、痛み受容器に対しては痛み刺激を強める働きがあり、脊髄後角では痛みの伝達を弱める働きがある。これは、セロトニン受容体のタイプの違い（セロトニン受容体には 5HT<sub>1-7</sub>までのサブタイプがある）による。②脊髄内抑制性介在ニューロンの働き。脊髄の後角には GABA やグリシンといった抑制性神経伝達物質を放出する介在ニューロンがあり、一次感覚ニューロンの終末を抑制したり（GABA によるプレシナプス抑制）、二次感覚ニューロンを抑制したり（グリシンによるポストシナプス抑制）したりして、痛みの伝達を抑える。

③ゲートコントロール説。痛み刺激が上位中枢

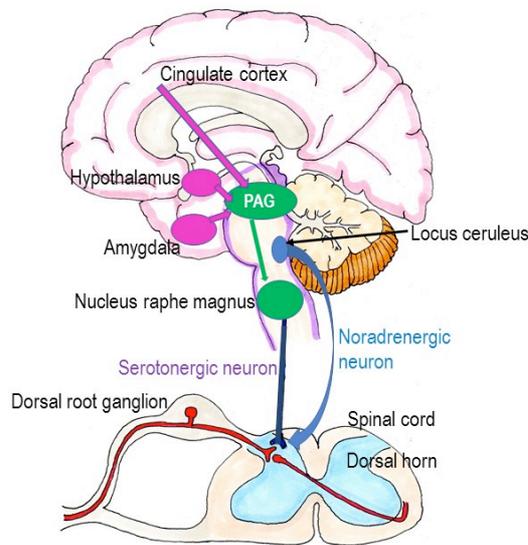


Fig. 4. The descending pain modulatory system.

The nociceptive information from primary sensory neuron transmits to secondary neuron at dorsal horn of spinal cord. At this region, the transmission is inhibited by neurons descending from brain stem or higher brain. PAG: periaqueductal gray

にまで到達する過程で、他の刺激（例えば触覚）がニューロン間の伝達に干渉し、痛みの信号伝達を抑制する。これは 1965 年に Melzak と Wall によって提唱された仮説<sup>12)</sup>であるが、現在でも正確な機序は不明である。しかし、患部をさすったり、他の事象に強い注意が向けられていると痛みが軽減したり、感じられなかったりすることは経験するところである。

## 6. 神経障害性疼痛（神経因性疼痛 neuropathic pain）<sup>3, 9)</sup>

これまでは、末梢の侵害受容器が刺激されることで痛みが知覚されるまでを考えた。しかし、痛み刺激がなくても痛みが起こる場合がある。痛みを伝えるニューロンそのものが様々な原因で異常な興奮を起し、痛みを生じる場合が知られている。原因としては、神経線維の障害（絞扼や圧迫、脱髄、切断）、帯状疱疹などウイルス感染、糖尿病などの代謝異常、虚血、脳卒中、腫瘍などがある。圧迫や絞扼による神経の痛みについては、椎間板ヘルニアによる脊髄神経の圧迫や、手根管症候群に見られるような神経の圧迫によって、圧迫

部位で神経線維が興奮することにより痛みが生じる。脱髄に関しては、痛みを伝える A $\delta$ 線維は有髄線維であるが、神経細胞膜を絶縁する役割を持つ髓鞘が障害されることで、その部位で神経線維が興奮するようになり痛みが生じる。糖尿病では高血糖状態が長く続くことで末梢神経が障害される。障害には血糖が高くなるとブドウ糖からソルビトールを合成するポリオール代謝経路が活性化され、ソルビトールがニューロン内で増加することや、虚血や酸欠、さらに炎症などが関連すると考えられている<sup>13)</sup>が、足先や手の指先などの痛みが生じる。神経の切断や脳卒中などによって求心性（感覚性）の神経線維が損傷を受けると難治性の強い痛みが生じる。つまり、痛みを伝える神経路の一部が遮断されたにも係わらず、強い痛みが生じる。腫瘍からの痛みは、腫瘍細胞の増殖で神経線維が圧迫されることが原因の一つと考えられている。

脊髄後角での一次感覚ニューロンから二次感覚ニューロンへの伝達を強くする機序も、中枢性の神経障害性疼痛に分類されることがある。神経障害性疼痛は慢性痛の大きな原因の 1 つである。

## 7. 心因性疼痛 psychogenic pain

痛みを受容する末梢神経終末の侵害受容器が刺激されて痛みが生じること（侵害受容性疼痛）、次いで痛みを伝える神経路が変化しても痛みが生じる（神経障害性疼痛）ことを述べたが、身体を調べても原因となる異常が見られないにも係わらず痛みを生じることがある。様々な社会的ストレスや、常に痛みを考えていることで、その痛みが増悪する場合、さらには精神医学的な原因で様々な身体の不調を訴え、身体の特定位の痛みを訴えるいわゆる「身体化障害」なども含まれる。これらの痛みも多岐に渡るが、心療内科や精神神経科の対応領域であり、専門書に譲りたい<sup>14)</sup>。

## 8. 交感神経と痛み

自律神経である交感神経は、視床下部からの指令を受け、脊髄（T1-L3）側角にある交感神経節前ニューロンを興奮させ、交感神経節で節後ニューロンとシナプスした後、単独で内臓の平滑筋、心筋、腺に分布するか、あるいは脊髄神経の中を通過して内臓以外の全身の皮膚（立毛筋や汗腺など）や血管の平滑筋および骨格筋線維や筋紡錘<sup>15)</sup>に分布している。特に、骨格筋はいわゆる運動神経と共に自律神経である交感神経による支配も受けている<sup>16)</sup>。よく大きな競技会などで新記録が生まれたりするが、緊張が高まった場合（交感神経が働いた場合）アドレナリンが分泌されたという表現を使うが、アドレナリンを投与したり、交感神経を刺激したりすると骨格筋の張力が増す。また、筋紡錘に分布する交感神経は錘内筋線維の張力を高め、筋紡錘からの求心性インパルスを増す。従って交感神経節前ニューロンに発現するGABA<sub>B</sub>受容体をGABAのアゴニストであるバクロフェン<sup>17)</sup>で刺激すると運動性がよくなり、筋緊張が抑えられることで痛みも治まるという報告がある<sup>18)</sup>。交感神経線維は内臓でも、関節や骨格筋に分布する場合でも、感覚神経線維と伴行している。交感神経節後ニューロンの末端から分泌されるノルアドレナリンは末梢の侵害受容器では発痛物質となる。また、局所からの痛み刺激で、交感神経が反射的に興奮し、血管を収縮させるため、虚血となり筋への酸素供給が低下することで痛みが発生する悪循環が生じる。

## 9. 痛みの治療<sup>9, 19)</sup>

侵害受容性疼痛は、機械的刺激や様々な化学的刺激が、痛みを伝える一次感覚ニューロンの神経終末に発現している受容器に働きかけ、一次感覚ニューロンを興奮させることで脳に伝えられる。また、組織損傷を受けたことによって、痛みを直接引き起こす発痛物質が放出されるだけでなく、様々な発痛増強物質も神経終末に作用する。痛みを治療するためには、基本的には①痛みを引き起こす原因を取り除けばよい。原因となるものを除くことが困難な場合、②痛み物質や痛み増強物質が感覚神経線維を興奮させないようにすればよい。

組織が損傷され、炎症が生じることで様々な発痛物質や発痛増強物質が生じる。そのため、炎症そのものを抑える方法が取られる。これが抗炎症鎮痛薬で、大きくステロイド性抗炎症薬と非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）がある。炎症によって痛みが起こっているときには特にプロスタグランジン（PG）が合成され作用しているため、PGの合成を阻害すればよいということになる。PG合成の要はシクロオキシゲナーゼ（COX）という酵素なので、この酵素の働きを抑える薬剤を用いればよい。この働きを持つのがNSAIDsであるが、COXにはCOX-1とCOX-2があり、ジクロフェナク（商品名：ボルタレン）はCOX-2に良く働き、インドメタシンやアスピリンはCOX-1に作用する。COX-1とCOX-2は組織によって発現量が異なりCOX-2は脳や腎臓などに多く、COX-1はどの組織にも分布している。また、COX-1はステロイドでは活性を抑えられないといった違いがある。では、ステロイドはどのように作用するのだろうか。ステロイドは炎症そのものを抑える。詳しい機序は省くが、ステロイドは細胞の遺伝子に働いてリポコルチンというタンパク質を作らせる。これが免疫細胞に働きかけて免疫反応を抑え込むので炎症が治まる。ステロイドは上述のCOXを作れなくする働きがある。

侵害受容性疼痛では、痛覚を伝える一次感覚ニューロンが興奮することで痛みの信号が中枢に向かって伝えられる。これはニューロンが脱分極することで起こるが、活動していないニューロンは細胞膜を境にして、細胞内はマイナスになっている。これに主に関わっているのがK<sup>+</sup>で、K<sup>+</sup>は

細胞内のほうが細胞外より 10 倍多い状態で釣り合っている。この時の電圧差を静止膜電位と呼ぶ。細胞膜にはイオンを通すイオンチャネルがあるが、どの刺激に反応してどのイオンを通すかによって多くのイオンチャネルがある。簡単には陰イオンを通すか、陽イオンを通すかである。陽イオン（主に  $\text{Na}^+$ 、時には  $\text{Ca}^+$ ）がたくさん神経細胞内に入れば、細胞内の一部では細胞外よりもプラスの電位となる。神経終末の脱分極が十分大きくなると活動電位として神経細胞の興奮、すなわち信号（インパルス）の発生となり、この信号が神経線維を伝わっていく。逆に細胞内の陽イオン（主に  $\text{K}^+$ ）が細胞外に出たり、陰イオンが細胞内に入ったりすれば、神経細胞はますます興奮しにくくなる。発痛物質は起動電位となる脱分極を生じさせる。発痛増強物質は同じように陽イオンチャネルに働くが、たとえば PGE は  $\text{K}^+$ チャネルを閉じて  $\text{K}^+$ を細胞外に出さないようにすることで、活動電位を発生しやすくしている。起動電位によって電位依存性  $\text{Na}^+$ チャネルが開くと活動電位が発生するが、このチャネルをブロックすれば痛みが伝導しないことになる。局所麻酔薬として使用されるリドカイン（商品名：キシロカイン）は電位依存性  $\text{Na}^+$ チャネルブロッカーである。

神経障害性疼痛は、侵害受容器の活性化が原因ではなく、痛みを中枢に伝える感覚ニューロンや、その伝達部（シナプス）での障害によって生じる。一次感覚ニューロンは中枢（脳と脊髄）の外にあり、いわゆる末梢神経を構成している。二次および三次感覚ニューロンは中枢内にある。また、一次感覚ニューロンと二次感覚ニューロンとのシナプスからは伝達部は中枢内にある。従って、神経障害性疼痛は末梢性と中枢性に分類される。末梢性の代表には三叉神経痛や手根管症候群などがあるが、三叉神経痛はその原因が様々であるため治療も難しい。手根管症候群では神経線維の圧迫が原因であるので、その原因を除くことが第一となる。神経線維や周囲組織の圧迫は炎症を引起し、また、神経を栄養する血管の圧迫のため、神経が虚血に陥る。神経線維が損傷されたところには、 $\text{Na}^+$ チャネルが新たに作られることで痛みが引き起こされる場合もある。これらには侵害受容器の場合と同じように痛みどめ（抗炎症剤）が処方される。しかし、中枢性の場合はその原因が複雑であり、普通の痛みどめ（抗炎症薬）が効か

ない、いわゆる慢性痛となり治療が困難である場合が多い。神経伝達部が原因と考えられるときは神経伝達を抑制する薬が用いられる。

最近、末梢性神経障害性疼痛の治療薬として、抗てんかん薬であるプレガバリン（商品名リリカ）が適応承認された。これは N 型カルシウムチャネルに働き、 $\text{Ca}^{2+}$ の神経終末への流入を抑制することで、グルタミン酸やサブスタンス P などの神経伝達物質の放出を抑える働きがある<sup>20)</sup>。プレガバリンはもともと  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) の脂溶性を高め、血液 - 脳関門を通過するようにする働きがあるとともに、下行性のドーパミン作動性の抑制系にも作用するため、依存性に注意が必要である<sup>21)</sup>。副作用としてめまいや傾眠がある。もう一つ、話題の薬として 1949 年に創薬されたノイロトロピンがある。これはワクシニアウイルスをウサギに接種し、炎症を起こさせた部位から抽出精製した非タンパク性薬である。帯状疱疹後神経痛、筋筋膜性腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症などに効果がある。有効成分は分かっていない。セロトニン作動性下行性疼痛抑制系の活性化により作用を発揮すると考えられている。また、末梢でのブラジキニンの遊離抑制作用も考えられている。副作用もほとんどないとされる。

心因性の痛みに関しては、心理的な治療以外に、薬物による治療も多く提案されてはいるが、向精神薬の投与は副作用の問題もあり、専門医に頼らなくてはならない。

## 10. 慢性痛<sup>3,9)</sup>

強い痛み（急性疼痛）が続くと、局所の炎症が治まっても痛みが持続する。いわゆる慢性痛に移行する。この場合、弱い刺激でも強く感じたり、いつまでも痛く感じたりする。これは中枢内での一次感覚ニューロンと二次感覚ニューロンの間の神経伝達が亢進したためである。脊髄神経を伝わる痛みは、脊髄の後角で二次感覚ニューロンとシナプスする。神経伝達物質であるグルタミン酸が  $\text{A}\delta$ 線維終末から、また C 線維ではグルタミン酸とサブスタンス P が終末（シナプス前膜）から放出され、二次感覚ニューロン（シナプス後膜）の受容体に結合し、二次感覚ニューロンが興奮する。神経伝達物質が放出されやすくなると、少し

の刺激でも痛みを感じるようになる。こういう状態を中枢性感作という。シナプス前膜から  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルを通して  $\text{Ca}^{2+}$  が流入すると神経伝達物質の放出が起こる。この  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルの量が増えると伝達が強くなる。また、神経伝達物質の受け手である二次感覚ニューロンの感受性が高まっても痛みを強く感じるようになる。シナプス後膜にあるグルタミン酸受容体 (NMDA 受容体や AMPA 受容体) にグルタミン酸が結合すると  $\text{Na}^+$  が流入し二次感覚ニューロンは興奮する。NMDA 受容体では、グルタミン酸が結合する前にリン酸が付かねばならないが、その役割をするのがサブスタンス P である。このサブスタンス P が持続的に働きかけると  $\text{Ca}^{2+}$  や一酸化窒素 (NO) を介してさらなる反応が起こり、二次感覚ニューロンが興奮しやすくなる。このように神経伝達の場合であるシナプスが変化することをシナプスの可塑性と呼ぶ。

これ以外にも慢性疼痛の原因として心因性がある<sup>14)</sup>。

## 11. 痛みのリハビリテーション

痛みはその人の生活習慣によるところも多い。例えば姿勢の悪さや正しくない歩行やランニング、あるいは誤った筋肉トレーニングなど。これらは理学療法士の適切な指導で改善することにより痛みを軽減することができる。また、作業療法士は痛みによる日常生活の困難さを、いろいろ楽にする方法で助ける。身体機能だけではなく心的にも対応する。従って、ストレスを抑えることと身体運動を統合した方法を取る。

### 侵害受容性疼痛

炎症を抑えるリハビリテーションが行われる。炎症部位は発赤・熱・腫脹があり、血管が拡張して、その透過性も増している。これらは冷やすことによって抑えられる (アイシング)。温熱療法はアイシングと反対の作用を及ぼすので、炎症を助長することになり、急性期には禁忌とされる。組織損傷からの回復過程では、血流を増加させ、組織修復に必要な材料を血管から届けるために、血管透過性を増すことが望ましいので、温熱療法が適用となる。近年ではレーザーや超音波が創傷治癒を早めることが特に歯科領域で報告されて

いるが、その他の部位にも応用されるようになると考えられる。

### 不活動性疼痛

ギプスやスプリントでの固定、あるいは腰痛での長期臥床など、身体や関節を長期間動かさないようにすると痛みが生じる。関節を動かさずにいると関節可動域の減少が生じ、痛みが生じる。関節を固定すると筋萎縮が生じると共に、炎症が引き起こされる。炎症は虚血/再灌流によって酸素ラジカルが発生するためと考えられている<sup>22)</sup>。これ以外にも、筋萎縮では、マクロファージが発痛物質を出すことが知られている<sup>23)</sup>。従って、運動療法 (関節可動域運動や筋力強化訓練) が有効であるとされる。これらの事から、例えば腰痛などで用いられるコルセットの常時着用を避けるよう指導することは重要な事と思われる。

### ストレッチ

ストレッチは関節可動域を増すと共に、運動や日々の活動を楽しむ。痛みの改善にはストレッチが有効である。ストレッチを行うと、血管新生を抑制する働きのあるコラーゲン XVIII の一部であるエンドスタチンが出て<sup>24)</sup>、後に述べる「モヤモヤ血管」の新生を防ぐ効果があり、痛みの改善につながる。しかしながら、正しいストレッチを行うことが大切で、ストレッチで痛みを感じるならば、それは誤ったストレッチで、逆に筋にダメージを与える。筋の使い過ぎで痛みが出た場合、その筋を伸ばそうとするとその筋の痛みはより長く持続し、筋の修復も遅れる。

### 皮膚、結合組織および筋膜のマニピュレーション<sup>25, 26)</sup>

皮膚誘導テーピングや筋膜リリースとして一般に知られている手技である。皮膚は皮下組織 (浅筋膜) と結びついており、浅筋膜は深筋膜と連絡している。深筋膜は血管や神経を包み込みながら、個々の筋を包む筋上膜とさらには筋周膜や筋内膜と連続しており、さらに腱や靭帯、骨膜とも連続している。これらの結合に「しなやかさ」が欠けると動きを制限し、痛みが生じる。また、深筋膜には多くの線維芽細胞が含まれ、収縮性を有しているとともに、結合組織内には感覚神経末が豊富に分布し、痛覚などと共に、固有感覚を

受容している。従って、皮膚の緊張を緩めたり、可動性を高めたり、個々の筋の容器である筋膜を正常な形に整えることは疼痛軽減に役立つ。

### 圧迫

痛みの場所を圧迫する方法は、例えばテニス肘（上腕骨内側上顆炎）などでバンドやスリーブを用いて行われている。痛む場所（トリガーポイント）を短時間（10秒程度）圧迫する「痛点ストレッチ」で痛みが軽減することは経験的に知られているが、そのメカニズムは不明である。しかし、後述の「モヤモヤ血管」のあるところは痛みの場所であり、そこを圧迫すると異常な血管であるモヤモヤ血管への血流が途絶える。異常な血管は正常血管とは異なり、いろいろな刺激に弱いため、消褪する傾向があると言われている。

### バイオフィードバック Biofeedback<sup>27, 28)</sup>

基本原理は、普段無意識のうちに行われている機能、例えば血圧、体温、心拍数、脈拍、などを意識してコントロールできるようにトレーニングするもの。このトレーニングをマスターすると、薬を使わず自分の意志で血圧を下げたり頭痛をなくしたりすることが可能となる<sup>16)</sup>。例えば、筋収縮を感知するために筋電計を用い、モニターすることでトレーニングする。あるいは脳波をモニター上に色で表示することで分かりやすくし、メンタルトレーニングすることなども行われている（特にニューロフィードバックと呼ばれる）。そのうちに、機器に頼らずとも自分自身でコントロールできるようになる。

### レクレーション療法

水泳や乗馬、園芸などを楽しみながら健康を取り戻す。ヨガや太極拳などで筋や結合組織のストレッチや増強も図る。これらはリラクセスや深呼吸などで骨関節症、線維筋痛症、腰痛などの痛みを減らす働きがある。音楽療法も術後の痛み軽減作用がある。

### 経皮的末梢神経電気刺激

(TENS, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)<sup>29)</sup>

この方法は、侵襲性がなく、安価であり、安全性が高く、かつ容易に施行できる方法である。臨

床的な効果としては、いまだに議論がなされているのが現状である。末梢神経を電気刺激して、疼痛が緩和される機序としては長らく論争されていたが、末梢から中枢への信号伝達が遮断されるためや、ゲートコントロール説などではなく、中脳中心灰白質や延髄の大縫線核から下降する抑制性神経終末から放出される内因性オピオイドによると考えられている。大縫線核から下降する抑制性ニューロンはセロトニンを、また橋の青斑核からの抑制ニューロンはノルアドレナリンを神経伝達物質として使う。これらの下行性抑制性神経路の刺激はオピオイドによる増強をもたらすことが知られている。TENSでは血中あるいは髄液中のオピオイド濃度の上昇がみられる。リハビリテーションではTENSは補助手段として用いられている。

### ニューロリハビリテーション<sup>30)</sup>

慢性痛では、痛みによる体の一部の不使用によって、脳機能が影響され、中枢からの下行性疼痛抑制機構が破綻することで痛みをより強く感じ、運動機能に影響を与えるという悪循環がある。このような場合には運動イメージや運動観察、知覚イメージが療法として推奨される。

他方、痛み刺激は上行性伝導路によって、視床から大脳辺縁系に投射される。すなわち、痛みにより心の乱れが生じる。また、心の乱れは、痛みを強くすることも知られている。従って、心が落ち着けば（例えば病気に対する不安などが無くなれば）痛みが減少する。このような場合、痛みの直接的な治療ではなく、心理的な治療に効果が期待できる。

### アロマセラピー

アロマセラピーは精油 essential oil を用いた治療法で、補完・代替医療の1つであり、現代西洋医学の及ばないところを補うことを目的としている。最近では鎮痛のための補助的な方法としても使用されている。

精油の体内への吸収経路としては、①気道から肺に入り、肺胞の毛細血管から血流中に入る経路、②鼻粘膜の毛細血管から吸収され血流に入る経路、③皮膚から吸収され皮下組織へ浸透し、毛細血管から血液へと入る経路、④鼻腔内嗅上皮の嗅細胞の嗅覚受容体に香り物質が結合し、嗅覚の伝

達路により中枢神経系に作用する経路<sup>31)</sup>がある。精油成分は脂溶性であり、細胞膜の脂質二重層を通過できるため血中に入る。また血中から血液-脳関門を越えて脳や脊髄の実質内に移行する。そのため精油に含まれる化学物質が薬理作用を發揮することが可能である。

ラベンダー精油の吸入で脊髄神経運動ニューロンの興奮性が抑制され、筋緊張に影響する<sup>32)</sup>。痛みにより筋緊張が高くなる場合、ラベンダー精油を吸入すると筋緊張抑制と共に、心理的なリラクゼーション効果によって痛みを和らげる可能性がある。現在、鎮痛作用があるといわれている精油は様々ある<sup>33)</sup>。痛みに対して精油を用いた研究報告も増えつつある。例えば、 $\beta$ -ピネンと 1.8 シネオール<sup>34)</sup>、および、リナロールと酢酸リナリル<sup>35)</sup>に鎮痛作用が認められている。ラベンダー精油は電位依存性  $\text{Na}^+$ チャネルを抑制することで、一次感覚ニューロンの伝導を抑制すること<sup>36)</sup>、また痛みを認知した時に出現する脳電位の検査から痛み緩和作用を有する<sup>37)</sup>ことが報告されている。これらのことから精油が鎮痛作用を有し、リハビリテーションへ応用できる可能性が考えられる。

## 12. 痛みの諸説<sup>38, 39, 40)</sup>

痛みに関する説にはエビデンスが無いものも含めると五万とある。ここでは近年、提唱されているエビデンスを伴った説を紹介する。

慢性痛はなかなか良くならない。痛いところのレントゲンを撮っても、原因は分からない。痛みどめを飲んでも良くならない。これらの事は、慢性痛の発症機序を考えると当然のように思われる。脳機能に原因がある場合、例えば情動系の乱れ(心の乱れ)なら、様々な原因となるストレスを減らすことで、痛みの軽減を図れる。しかし、慢性痛の原因が末梢の痛みの場所にあるという説がある。一般に「痛い場所は血流が減少している」と信じられており、血行を良くするためにホットパックや入浴、マッサージなどが良いとされている。しかし、実際は痛い場所では血流が増加している。骨格筋のトレーニングをすると、血液をよりよく供給するために新しく血管が出来る。これを「血管新生」といい、癌などでも血管新生が生じる。痛みの場所でも血管新生が起こってお

り<sup>41, 42, 43)</sup>、その血管は細い糸くずの塊のように無秩序に増殖していることから「モヤモヤ血管」と呼ばれている。これは、炎症が起こるとその部位から VEGF (血管内皮細胞増殖因子) が放出されることによる。この「モヤモヤ血管」が痛みの原因となる理由がいくつか提唱されている。1つは炎症を起こしている部位の血管と同じように血管透過性が増大し、炎症物質を放出する。1つは「モヤモヤ血管」の周囲にワイアリング、すなわち神経線維が増殖している<sup>44)</sup>。1つは、「モヤモヤ血管」の周囲が低酸素になっている。これはステール現象と呼ばれるが、モヤモヤとした毛細血管の手前で、細動脈と細静脈の吻合(動静脈短絡)が生じている事による。この「モヤモヤ血管」は 40 歳以降に出来やすい。出来やすい組織は、骨膜、脂肪組織、滑膜、関節包、腱の付着部などである「モヤモヤ血管」を見つけ出し、その血管を閉じると、治療終了と共に痛みが無くなる。この説の提唱者は東京の江戸川病院で治療に当たっている。

## 謝辞

本総説執筆に当たり、生理学を専門とする関西福祉科学大学保健医療学部の森禎章教授より校閲頂いたことを感謝いたします。

## 文献

- 1) 本郷利憲, 廣重力, 豊田順一・他編集: 標準生理学. 第3版, P184, 医学書院 1995.
- 2) 金澤一郎, 宮下保司日本語監修: カンデル神経科学. 第4版, メディカル・サイエンス・インターナショナル 2014.
- 3) 小山なつ: 痛みと鎮痛の基礎知識. 上巻, 技術評論社, 2013.
- 4) 下地恒毅: 痛みをやわらげる科学. ソフトバンク クリエイティブ 2011.
- 5) Fein A.: Nociceptors and the perception of pain. [http://cell.uchc.edu/pdf/fein/nociceptors\\_2012.pdf](http://cell.uchc.edu/pdf/fein/nociceptors_2012.pdf) (閲覧日 2016年12月1日)
- 6) 中村佳子, 松原謙一監訳: 細胞の分子生物学. 第4版, ニュートンプレス pp615-658, 2004.
- 7) 横山茂: 膜電位依存性イオンチャネルの分子

- 構造, 多様性と神経機能調節. 金沢大学十全医学会雑誌 115 : 130-133, 2006.
- 8) Ranade SS, Syeda R, Patapoutian A. Mechanically activated ion channels. *Neuron* 87: 1162-1179, 2015.
- 9) 丸山一男: 痛みの考えかた. p20-26, 南江堂 2016.
- 10) Dafny N: Neuroscience Online : Chapter 6: Pain Principles. <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s2/chapter06.html>(閲覧日 2016年12月1日)
- 11) Light AR: Spinoparabrachial tract. in *Encyclopedia of Pain*, Edt. RF Schmidt, WD Willis, Springer Berlin Heidelberg, pp2257-2258, 2007.
- 12) Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms : a new theory. *Science*, 150 : 971-979, 1965.
- 13) 八木橋操六: 糖尿病神経障害, 臨床医のための糖尿病病理. 診断と治療社 102-132, 2004.
- 14) 土井永史編著: 心因性疼痛の診断と治療—痛み行動の理解のために. 真興交易医書 2003.
- 15) Radovanovic D, Peikert K, Lindstrom M, et al: Sympathetic innervation of human muscle spindles. *J Anat.* 226 : 542-548, 2015.
- 16) 間野忠明: 運動と自律神経. 体力科学 43 : 130-135, 1994.
- 17) McKenna KE, Schramm LP: Baclofen inhibits sympathetic preganglionic neurons in an isolated spinal cord preparation. *Neurosci Lett* 47 : 85-88, 1984.
- 18) Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 40 : 57-61, 1990.
- 19) 小山なつ: 痛みと鎮痛の基礎知識. 下巻, 技術評論社 2013.
- 20) 三浦真由美, 細川豊史: プレガバリン (リリカカプセル), *Anesthesia 21 Century*, 14 : 2840-2845, 2012.
- 21) Filipetto FA, Zipp CP, Coren JS: Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. *J Am Osteopath Assoc* 110 : 605-607, 2010.
- 22) Ohmich Y, Sato J, Ohmichi M et al. : Two-week cast immobilization induced chronic widespread hyperalgesia in rats. *Eur J Pain* 16 : 338-348, 2012.
- 23) 肥田朋子, 冲向雄也, 榊原拓哉・他: 関節不動化による不活動モデルにおける疼痛発生ならびに筋萎縮に対するトレッドミル走の効果. 名古屋学院大学論集 医学・健康科学・スポーツ科学編 4 : 1-8, 2016.
- 24) Sasaki, T, Larsson H, Tisi D, et al.: Endostatins derived from collagens XV and XVIII differ in structural and binding properties, tissue distribution and anti-angiogenic activity. *J Molec Biol* 301: 1179-1190, 2000.
- 25) 福井勉, 「皮膚をゆるめる」と痛みは取れる. マキノ出版 2015.
- 26) 竹井仁監訳, 膜・筋膜, 医歯薬出版 2016.
- 27) Nordqvist J. What is biofeedback therapy and who can benefit? [//www.medicalnewstoday.com/articles/265802.php](http://www.medicalnewstoday.com/articles/265802.php)(閲覧日 2016年12月16日)
- 28) Frank DL, Khorshid L, Kiffer JF, et al.: Biofeedback in medicine : who, when, why and how ? *Ment Healt Fam Med* 7 : 85-91, 2010.
- 29) Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation : Basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 4 : 109-121, 2003.
- 30) 森岡周, リハビリテーションのための脳・神経学入門. 改訂2版, 共同医書 pp189-225, 2016.
- 31) 朱永真, 久保浩子: アロマセラピー標準テキスト 基礎編. 日本アロマセラピー学会. 99-102, 2009.
- 32) 由留木裕子, 岩月宏泰, 鈴木俊明: ラベンダーの吸入が脊髄神経運動ニューロンに与える影響. *臨床神経生理学* 43 : 111-120, 2015
- 33) 梅津豊司: エッセンシャルオイルの薬理と心. フレグランスジャーナル社 2010.
- 34) Liapi C, Anifantis G, Chinou I, et al.: Antinociceptive properties of 1,8-cineole and  $\beta$ -pinene, from the essential oil of *Eucalyptus Camaldulensis* leaves, *Rodents, Planta Med* 73, 1247-1254, 2007.

- 35) Sakurada T, Kuwahata H, Katsuyama S, et al.: Intraplantar injection of bergamot essential oil into the mouse hindpaw, effects on capsaicin-induced nociceptive behaviors. *International Review of Neurobiology* 85, 237-248, 2009.
- 36) 大坪瀬奈, 藤田亜美, 宮原萌・他: アロマ精油成分による化学構造に依存した蛙坐骨神経の複合活動電位抑制. *Pain Res* 30 : 16-29, 2015.
- 37) 谷川 富夫, 岩下 眞一, 山田 聡子・他: 精油の痛覚に及ぼす作用の電気生理学的解析 -A $\delta$ 神経線維刺激による痛み関連電位の測定. *日本アロマセラピー学会誌* 9:30-35, 2010.
- 38) 奥野祐次: 長引く痛みの原因は, 血管が9割. *ワニブックス*, 2015.
- 39) Okuno Y, Nakamura-Ishizu A, Suda T, et al. : Oathological neogenesis depends on oxidative stress regulation by ATM. *Nature Med* 18 : 1208-1216, 2012.
- 40) Okuno Y, Matsumura N, Oguro S : Transcatheter arterial embolization using Imipenem/Cilastatin sodium for tendinopathy and enthesopathy refractory to nonsurgical management. *J Vasc Interv Radiol* 24 : 787-792, 2013.
- 41) Bohnsack M, Meier F, Walter GF, et al. : Distribution of substance-P nerves inside the infrapatellar fat pad and the adjacent synovial tissue: a neurohistological approach to anterior knee pain syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg* 125 : 592-597, 2005.
- 42) Sasaki K, Ohki G, Iba K, et al. : Innervation pattern at the undersurface of the extensor carpi radialis brevis tendon in recalcitrant tennis elbow. *J Orthop Sci* 18 : 528-535, 2013.
- 43) Bunker TD, Anthony PP : The pathology of frozen shoulder. A Dupuytren-like disease. *J Bone Joint Surg* 77 : 677-683, 1995.
- 44) Ljung BO : Substance P and calcitonin gene-related peptide expression at the extensor carpi radialis brevis muscle origin : implications for the etiology of tennis elbow. *J Orthop Res* 17 : 554-559, 1999.