

# 2 | 分類

## はじめに

神経障害性疼痛は、1994年に国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain ; IASP) により「Pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system」, 邦訳では「神経系の一次的な損傷, あるいはその機能異常が原因となって生じた疼痛」と定義されており<sup>1)</sup>, 一般臨床的には、「末梢神経や中枢神経系を含む生体組織の損傷が修復された後に持続する難治性の激しい痛みのこと」と理解されている。しかし単一の疾患や原因で生じるのではなく, 病因も部位も発症様式もさまざまであるため, 必ずしも普遍的な定義には至っていない。また原因となる病変の解剖学的部位も末梢の侵害受容器から最も高位といわれる大脳皮質まで, 知覚に関与する神経すべてに及ぶと同時に双方向性に関与もあるとされる。さらに視覚を含めた他の感覚も痛みの発現や認知, 軽減, 増悪に関与する可能性まで示唆されており, 空間的にも広範囲であると同時に, 病因学的にもきわめて複雑である。

神経障害性疼痛の分類はその疾患群の概念ができた当初から重要視されており, 当然のように症候群別, 原因疾患別, 神経損傷部位別, 原因部位別, 症状別による, など数多くの分類がさまざまな考え方をもとに頻回の議論を経ながら試みられてきた。それでもなお未だ確定的なものは完成し

ていない。このため本項では, 一般的かつ伝統的に用いられている原因疾患別と神経損傷部位別による分類について主に述べ, 最近導入されている発生機序に基づく分類, 診断的グレード分類などについて記すこととし, 最後に筆者の考える分類を併記する。

## I. 原因疾患別分類

### ▶ 1. 症候群による分類

神経障害性疼痛の研究, アルゴリズム設定などにて中心的役割を果たしている国際学会であるIASPは2005年に、「Core Curriculum for Professional Education in Pain, 3rd Edition」として, 一般的な神経障害性疼痛を以下のように症候群別に分類し, さらに疾患別, 原因別に分けて, それぞれの名称とともにその臨床的特徴や検査結果, 鑑別診断, 病理などについて知っておくようとの教育要項をさらに詳細に記載した参考文献を添えて発表している (表1)<sup>2)</sup>。

### ▶ 2. その他の原因疾患別分類

表2に示すような比較的単純な分類法もある。

表1 IASPの分類

<p>A. 有痛性局所神経障害 [単神経障害, 神経叢疾患 (plexopathies), 神経根症を含む]</p> <p>① 末梢神経や神経根の圧迫に関連した症候群 [例: 腰椎・頸椎の神経根症, 手根管症候群, 足根骨 (tarsal) 症候群, 四肢異常感覚症 (meralgia paresthetica)]<sup>3)</sup></p> <p>② 末梢神経の炎症による症候群 (例: 急性帯状疱疹, ギラン・バレー症候群)<sup>4, 5)</sup></p> <p>③ 末梢神経の虚血や梗塞による症候群 (例: 糖尿病性単神経障害や血管性単神経障害)<sup>6, 7)</sup></p> <p>④ 神経損傷を伴う (神経腫形成を伴う場合, 伴わない場合も含めて) 症候群 (例: 断端痛, 乳房切除後痛, ヘルニア縫合術後痛)<sup>8)</sup></p> <p>⑤ 病因不明のよく知られた症候群 (例: 肋間神経痛)</p> <p>B. 有痛性多発性神経障害 (急性, 緩性発生の対称性末梢性多発性神経障害を含む)</p> <p>① HIV<sup>9, 10)</sup></p> <p>② 混合大小径神経線維の多発性神経障害 (例: 糖尿病性, 血管性, 毒性, 炎症性, 腫瘍性)<sup>11-13)</sup></p> <p>③ 小径神経線維の神経障害 (例: 本態性, ファブリー病, アミロイドーシス, 急性発症の糖尿病性神経障害)<sup>14)</sup></p> <p>C. 帯状疱疹後神経痛<sup>15)</sup></p> <p>D. 三叉神経痛および他の脳神経痛<sup>16)</sup></p> <p>E. 幻肢痛<sup>17)</sup></p> <p>F. 腕神経叢引き抜き症候群<sup>18)</sup></p> <p>G. 脳卒中後中枢痛<sup>19, 20)</sup></p> <p>H. その他の中枢痛 (例: 脊髄損傷, 脊髄腫瘍, tethered cord 症候群, 多発性硬化症, 脊髄空洞症)<sup>20, 21)</sup></p> <p>I. がん性神経障害性疼痛 (例: 腫瘍の神経や神経叢浸潤, 硬膜外転移, 放射線療法後, 薬剤性)</p> <p>J. 複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome; CRPS)<sup>22)</sup></p>
---

(文献 2) より)

表2 単純な原因別分類

<p>① 神経障害 化学療法後, 放射線療法後, HIV, 糖尿病性, アルコール性, 虚血性</p> <p>② 末梢神経損傷 外傷, 手術</p> <p>③ 四肢切断 幻肢痛, 断端痛</p> <p>④ 神経根症 変形性頸・腰椎症, 椎間板ヘルニア, 脊柱管狭窄症, すべり症</p>
---

表3 神経障害性疼痛の神経障害部位による分類

末梢神経障害性疼痛症候群	中枢神経障害性疼痛症候群
<ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法による神経障害</li> <li>CRPS</li> <li>HIVによる知覚神経障害</li> <li>腫瘍浸潤による神経障害性疼痛</li> <li>疼痛性糖尿病性神経障害</li> <li>幻肢痛</li> <li>帯状疱疹後神経痛</li> <li>乳房切除後疼痛</li> <li>三叉神経痛</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脳卒中後中枢痛</li> <li>多発性硬化症による疼痛</li> <li>パーキンソン病による疼痛</li> <li>脊髄神経損傷による疼痛</li> </ul>

表4 解剖学的神経障害部位と原因(疾患)による分類

末梢神経	脊髄	脳
神経障害 帯状疱疹後神経痛 末梢神経損傷 四肢切断(幻肢痛) 神経根症 神経引き抜き(挟出) 悪性腫瘍 CRPS 三叉神経痛 舌咽神経痛	多発性硬化症 脊髄損傷 くも膜炎 悪性腫瘍 脊髄空洞症 脊髄梗塞・出血 脊髄症	脳出血, 脳梗塞 多発性硬化症 脳腫瘍 脊髄空洞症 パーキンソン病 ギラン・バレー症候群

(文献 24)より改変)

## II. 神経損傷部位による分類

神経障害性疼痛の発症には末梢神経, 中枢神経の関与があることは必然であるため, 従来より神経の損傷部位により末梢神経性と中枢神経性に分けて分類されることが多かった。古典的に典型的なものを表3に示すが<sup>23)</sup>, 実際的には, さらに中枢神経系を脊髄レベルと脳実質に分けて考えるほうが理解しやすいとする考え方も多く一般的となっていたが, 今では, この末梢神経性, 中枢神経性(脊髄レベル), 中枢神経性(脳実質)とする神経損傷部位分類に, さらに原因(疾患)別分類を付加したものが最も一般的となっている(表4)<sup>24, 25)</sup>。

## III. 発生機序に基づく分類

Woolfらは, 1998年1月にニューヨークで科学者と臨床家が独自に集まり開いた会合で, “発生機序による痛み分類”について交わされた暗黙の了解に対してコメントを発表している<sup>26)</sup>。

彼らはその著の中で、「究極的には、どんな痛みの分類法も臨床実施診療と研究における有用性に鑑みて決定されなければならない」とし、さらに、「最も有力な痛みの分類法は発生機序、疾患、病因によって構成されたものなのかもしれない」と述べている。そして神経障害性疼痛においては、少なくとも疾患別分類は、転帰を予言しそこなうグループにより考えられたものであったとし、いまは変更すべきときであるとしている。結論として“発生機序による痛みの分類”は、現行の痛み分類を変更したものである必要があるというだけでなく、研究用に機能している一般的痛み分類と平行しながら新しく発展してくるものとして認められてくるものかもしれないとして、今後この“発生機序による痛みの分類”が、痛みの専門家たちの議論の俎上に上ることを歓迎する、としている。

Jensen<sup>24)</sup>らもこれを受けて、この分類について、現在のところ、まだ発生機序に仮説の部分も多いとし、そして魅力的な分類ではあるが、神経障害性疼痛の分類により良い方法を提供できるかは不明としている。しかし、最近研究が進行中の、①症状、②症状と徴候、③症状と徴候と発生機序、④症状と徴候と発生機序と薬理的解析を基本として痛みを分類する階層的に構築された方法によりもたらされる可能性のある付加的な分類を決めるのには重要なものとなるであろうと述べている<sup>24)</sup>。

今後さらなる痛みの基礎研究の進展や治療薬剤の効果の検討などから、この発生機序による神経障害性疼痛の分類が一般的となる日もくるであろうが、まだこれは遠い未来のことであろう。

#### IV. 診断的分類

先述のIASPによる1994年の神経障害性疼痛の定義は、神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の特

徴を見分けるには有用性が高いが、診断の特異性や解剖学的正確性に欠けているなど、あいまいな点が多く欠点を抱えている。2007年、TreedeらIASPの神経障害性疼痛研究特別班はこの欠点を補うため、「Pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system」、邦訳では「体性感覚系に影響を与える損傷や疾患の直接的結果として生じている疼痛」、という新定義を提案している<sup>27)</sup>。同時に、この新定義に加え神経障害性疼痛を、臨床診断目的のために、以下のようなグレード(等級)分類を行うことを提案している。つまり神経障害性疼痛を、「確実な(definite)」、「蓋然性のある(probable)」、そして「可能性のある(possible)」の三種類に分類してグレード分けする、というものである<sup>27)</sup>。グレード「可能性のある(possible)」は実用的な仮説として診断されているだけであるが、「確実な(definite)」、「蓋然性のある(probable)」では、神経学的検査による確定的証拠を必要とするとしている。このグレード分けは、臨床実施診療や臨床検査、疫学的研究での活用のために提唱されている。

このグレード分類と同様の分類が、先述のJensenを含む疼痛治療に経験のある3人の神経内科医が作った神経障害性疼痛を疑う場合の臨床的分類のための診断基準とともに、2004年にRasmussenにより報告されている<sup>28)</sup>。このグレード分類では、「確実な(definite)」、「可能性のある(possible)」、「可能性が薄い(unlikely)」に分けられており、それぞれの診断基準が併記されている(表5)<sup>28)</sup>。こういったグレード分類は、神経障害性疼痛の臨床実施診療の場において、また臨床研究つまり、神経ブロックや薬剤の効果の検討、そして疫学的検討にとって欠かせないものである。国際的に統一されたこのグレード分類の完成を待つと同時に、その完成時にもその分類にスライド

表5 神経障害性疼痛の臨床的分類のための診断基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 確実な (definite) : 痛みが神経解剖学的部位に局在しており, 少なくとも次の診断基準のうち2つを満たす.             <ul style="list-style-type: none"> <li>① 疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある</li> <li>② この痛みに関連する神経病変 (障害) を引き起こすことが知られている疾患が, 現在もしくは今までにある</li> <li>③ 神経生理学, 外科もしくは神経映像化により確認された神経病変 (障害) がある</li> </ul> </li> <li>● 可能性のある (possible) : 痛みが神経解剖学的部位に局在しており, 少なくとも次の診断基準のうち2つを満たす.             <ul style="list-style-type: none"> <li>① 疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある</li> <li>② 病因不明*</li> <li>③ この痛みに関連する侵害受容性疼痛もしくは神経障害性疼痛のどちらかを引き起こすことが知られている疾患が, 現在もしくは今までにある</li> <li>④ 放散痛もしくは発作痛がある</li> </ul> </li> <li>● 可能性が薄い (unlikely) : 痛みが少なくとも次の診断基準のうち2つを満たす.             <ul style="list-style-type: none"> <li>① 痛みが神経解剖学的部位でないところにある</li> <li>② 痛みの部位に侵害受容性疼痛を引き起こすことが知られている疾患が, 現在もしくは今までにある</li> <li>③ 知覚低下がない</li> </ul> </li> </ul>
---

\*知られていない疾患もしくは病変

(文献28)より)

表6 わが国における神経障害性疼痛のグレード (等級) 分類とその診断に必要な診断基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 確実な (definite) : 痛みが神経解剖学的部位に局在しており, 少なくとも次の診断基準のうち3つを満たす.             <ul style="list-style-type: none"> <li>① 疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある</li> <li>② 疼痛部位のすべてもしくは一部にアロディニア, 知覚過敏, 痛覚過敏がある</li> <li>③ この痛みに関連する神経病変 (障害) を引き起こすことが知られている疾患が, 現在もしくは今までにある</li> <li>④ 神経生理学, 外科もしくは神経映像化により確認された神経病変 (障害) がある</li> </ul> </li> <li>● 可能性が高い (highly possible) : 痛みが神経解剖学的部位に局在しており, 少なくとも次の診断基準のうち3つを満たす.             <ul style="list-style-type: none"> <li>① 疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある</li> <li>② 疼痛部位のすべてもしくは一部にアロディニア, 知覚過敏, 痛覚過敏がある</li> <li>③ 病因不明</li> <li>④ この痛みに関連する侵害受容性疼痛もしくは神経障害性疼痛のどちらかを引き起こすことが知られている疾患が, 現在もしくは今までにある</li> <li>⑤ 放散痛もしくは発作痛がある</li> </ul> </li> <li>● 可能性が薄い (unlikely) : 痛みが少なくとも次の診断基準のうち3つを満たす.             <ul style="list-style-type: none"> <li>① 痛みが神経解剖学的部位でないところにある</li> <li>② 痛みの部位に侵害受容性疼痛を引き起こすことが知られている疾患が, 現在もしくは今までにある</li> <li>③ 知覚低下がない</li> <li>④ 知覚過敏がない</li> </ul> </li> </ul>
--

可能な柔軟性のあるわが国でのグレード分類と診断基準の設定が早急に必要である。

## おわりに

以上述べてきたように, 原因別分類, 神経損傷部位による分類, 発生機序による分類はいずれも単独では, 確定的なものを早急に構築することは

まず不可能と考えられる。しかし, 治療法の確立や, 薬剤の効果やその開発のためには, 診断的分類であるグレード分類と臨床診断のためのグレード別診断基準は必要不可欠となる。そのたたき台としての“神経障害性疼痛のグレード (等級) 分類とその診断に必要な診断基準”を表6に示しこの項を終わる。

(細川 豊史)

- 1) Merskey H, et al. : Classification of chronic pain, 2nd ed, IASP Press, : 207, 1994 (レベルVI)
- 2) 39 Neuropathic Pain : Core Curriculum for Professional Education in Pain, IASP Press, 195, 2005 (レベルVI)
- 3) Stewart JD : Focal Peripheral Neuropathies, 3<sup>rd</sup> ed. 2000 (レベルVI)
- 4) Moulin DE, et al. : Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 48 : 328-331, 1997 (レベルIV)
- 5) Haanpaa M. et al. : Pain and somatosensory dysfunction in acute herpes zoster. *Clin J Pain* 15 : 78-84, 1999 (レベルIV)
- 6) Griffin JW : Vasculitic neuropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 27 : 751-760, 2001 (レベルIV)
- 7) Dyck PJ, et al. : Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies : new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 25 : 477-491, 2002 (レベルIV)
- 8) Macrae WA : Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 87 : 88-98, 2001 (レベルIV)
- 9) Schiffito G, et al. : Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 58 : 1764-1768, 2002 (レベルIV)
- 10) Luciano CA, et al. : Recent developments in the HIV neuropathies. *Curr Opin Neuro* 16 : 403-409, 2003 (レベルIV)
- 11) Otto M, et al. : Pain phenomena and possible mechanisms in patients with painful polyneuropathy. *Pain* 101 : 187-192, 2003 (レベルIV)
- 12) Sommer C : Painful neuropathies. *Curr Opin neurol* 16 : 623-628, 2003 (レベルIV)
- 13) Wolfe GI, et al. : Painful peripheral neuropathy and its nonsurgical treatment. *Muscle Nerve* 30 : 3-19, 2004 (レベルIV)
- 14) Luciano CA, et al. : Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve* 26 : 622-629, 2002 (レベルIV)
- 15) Watson CPN : *Clinical Pain Management*. London : 451-458, 2003 (レベルV)
- 16) Nurmikko TJ, et al. : Trigeminal neuralgia-pathophysiology, diagnosis and current treatment. *Br J Anaesth* 87 : 117-132, 2001 (レベルIV)
- 17) Flor H : Phantom-limb pain : characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 1 : 182-189, 2002 (レベルIV)
- 18) Wynn Parry CB : *Pain* 9 : 41, 1980 (レベルV)
- 19) Bowsher D : Central pain : clinical and physiological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 : 62-69, 1996 (レベルIV)
- 20) Gonzales GR, et al. : *Clinical Pain Management : Chronic Pain*. London : 403, 2003 (レベルVI)
- 21) Finnerup NB, et al. : Spinal cord injury pain-mechanisms and treatment. *Eur J Neurology* 11 : 73-82, 2004 (レベルIV)
- 22) Janig W, et al. : Complex regional pain syndrome : mystery explained? *Lancet Neurol* 2 : 687-697, 2003 (レベルVI)
- 23) Dworkin RH, et al. : Advances in neuropathic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 60 : 1524-1534, 2003 (レベルVI)
- 24) Jensen TS, et al. : The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J of Pharmacol* 429 : 1-3, 2001 (レベルIV)
- 25) Dworkin RH, et al. : An overview of neuropathic pain : syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin Jour of Pain* 18 : 343-349, 2002 (レベルV)
- 26) Woolf CJ, et al. : Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 77 : 227-229, 1998 (レベルIV)
- 27) Treede RD : *Eur J Pain* 11(S1) : S16, 2007 (レベルIV)
- 28) Rasmussen PV, et al. : Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 110, 461-469, 2004 (レベルV)

# 3 | 疫学

## はじめに

疫学 (epidemiology) は、「疾病などの健康事象の、人集団における分布と規定要因を研究する学問」と定義される<sup>1)</sup>。具体的には「他の医学分野や生物統計学の知見・手法も活用し、病因および予防因子と疾病との因果関係の強さと大きさを人集団において定量的に把握する。そして検診などの疾病予防対策の策定や効果評価にも応用される学問<sup>1)</sup>」ということになる。神経障害性疼痛は慢性疼痛の代表であり慢性疾患であることから、かなり大きな集団と長い期間を定めた疫学的調査が必要である。また、神経障害性疼痛に包含される病態、疾患群、解剖学的部位、発症原因となる可能性のある疾患などがすべて多様性であるため、疫学指標も幅広い選択が必要とされる。疫学指標とは、「疾病などの健康事象の人集団における発生などを定量的に記載する諸指標」のことであり、対象とする集団の大きさと期間を明確に定義しなければならない<sup>1)</sup>。これらの疫学的調査から得られるデータの解析は、疾病の病因を明らかにすることやリスクファクターと病因の確定などに重要な役割をもつ。

## I. 神経障害性疼痛に対する疫学的調査

神経障害性疼痛に関する広範囲な疫学的調査は

海外でも行われたことはなく、もちろんわが国でもいまだ施行されていない。神経障害性疼痛に関する疫学的調査の多くは、慢性疼痛としての調査<sup>2)</sup>や神経障害性疼痛に含まれる各疾患別の調査<sup>3,4)</sup>などにとどまっている。Verhaakら<sup>5)</sup>は、15編の慢性疼痛に対する疫学的調査の結果を検討し、成人における罹患率は2~40%と幅広いが、概ね15%程度が慢性疼痛の罹患率であろうとしている。神経障害性疼痛は1990年代になって初めて盛んに用いられるようになった用語である。この時代は、神経障害性疼痛の動物実験モデルが確立され、慢性疼痛のメカニズムに関する基礎研究が急速に発展した時代である。神経障害性疼痛の概念そのものが新しいものであり、その定義が確立されていなかったことから疫学的調査の実施が困難であったことは推察できる。広範な調査の実施は近未来に期待することとなるが、Gilonら<sup>6)</sup>は、各疾患別の疫学的調査を行った7編の論文<sup>7~13)</sup>から類推した大雑把な見積りで、人口の約3%程度が神経障害性疼痛に罹患しているかもしれないとしている。

## II. 神経障害性疼痛の疾患別疫学調査

### ▶ 1. 帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛の定義が、確立されていないため、その発生率を疫学的に調査することは困難

表1 帯状疱疹後神経痛の発生率 (50歳以上の高齢者で抗ウイルス薬非投与群と投与群の比較)

皮疹発生からの経過 (月)	神経痛の残存率 (%)	
	ウイルス薬非投与群	ウイルス薬投与群
1	68	50
2	50	25
3	35	15

筆者注：帯状疱疹後神経痛の定義が皮疹発生何ヵ月との定義がないため、神経痛の残存率を帯状疱疹後神経痛の発生率と考えることとする。

(文献 9,14)より改変)

表2 糖尿病性神経障害の発生率

著者	症例数	平均罹患期間(年)	発生率 (%)
Bulpitt et al.	437	9.5	約24 (I+NI)
Boulton et al.	382	18	約20 (I+NI)
Ziegler et al.	1,171	10	約11.6 (I)
		9	約32.1 (NI)
Partanen et al.	86	10	約20 (NI)

I：インスリン使用 NI：インスリン非使用

(文献 9)より改変)

である。Dwarkanららは、50歳以上の高齢者で皮疹発生後1, 2, 3ヵ月、およびウイルス薬非投与群と投与群に分類して、神経痛がどれくらい患者に残存しているかを調べた結果、経過とともに神経痛の残存率は低下し (68%から35%)、かつウイルス薬投与群で残存率は低かったと報告している<sup>9, 14)</sup> (表1)。

## ▶ 2. 糖尿病性神経障害

米国では現在1,400万人以上が糖尿病に罹患しており、わが国でも患者数は増加する一方である。糖尿病性神経障害の発生率の4編の調査では、その発生率は約20～24%とされる<sup>9)</sup> (表2)。

## ▶ 3. CRPS Type I (複合性局所疼痛症候群タイプI)

Olmsted countyに住む住民を対象に1989年～1999年にかけて、CRPS Type Iの発生率と罹患率について調べた貴重なデータの報告がある<sup>13)</sup>。これによると発生率は1年に10万人につき5.46人、罹患率は10万人につき20.57人となっている。

## ▶ 4. 術後痛

術後の慢性疼痛については、2001年にMacraeが英国の術後慢性疼痛患者のについてまとめたレビュー<sup>15)</sup>がある。これらは手術を受けた患者の約20%に遷延性の術後慢性疼痛があるとの英国北部の施設からの報告<sup>16)</sup>が術後痛を一躍トピックにしたと記載している<sup>15)</sup>。このレビューには、乳房切除術や開胸術などの術後痛が含まれている。記載された報告はそれぞれ痛みの評価時期や評価法に差があるため厳密な意味での疫学的価値は低いが、これらの多くは神経障害性疼痛であることから、術後の神経障害性疼痛の発症率を考える点では価値が高い。まず乳がんに対する乳房切除術では、放射線療法を併用した場合1年後以降でもphantom breast painが13～36%、癒痕痛は30%以上に生じている。開胸術後では、11～67%、治療を必要とする重症例も15～20%に及ぶ。歯科領域では、歯髄治療の3%に幻歯痛(phantom tooth pain)が生じ<sup>17)</sup>、他の痛みも5～13%に発生する<sup>18, 19)</sup>としている。

## ▶ 5. がん疼痛患者における神経障害性疼痛

Davisら<sup>10)</sup>は、コントロール不良のがん疼痛についての疫学的レビューで、がん疼痛における神経障害性疼痛の発生率は33.3%であるとしているが、その根拠は、Grondら<sup>20)</sup>が、がん疼痛患者の25～33%に神経障害性疼痛が生じていること、またTwycrossら<sup>21)</sup>が、がん疼痛患者の三分の一に神経障害性疼痛があるという報告にある。

## ▶ 6. 外傷性脊髄損傷後の神経障害性疼痛

カロリンスカ病院の脊髄損傷後外来を1995～2000年に受診した脊髄損傷患者402症例についての調査で、20歳以下の患者では26%に、20歳以上では58%に神経障害性疼痛が発生していたが、男女差はなかったと報告している<sup>12)</sup>。

## ▶7. その他

- ① 痛みを伴う外傷性神経損傷の約5%に神経障害性疼痛が発生している<sup>22)</sup>.
- ② 脳卒中患者の約8%に中枢痛が発生する<sup>4)</sup>.
- ③ 多発性硬化症の約28%および脊髄空洞症の約75%に神経障害性疼痛が認められる<sup>23)</sup>.

## まとめ

神経障害性疼痛の定義そのものが、比較的新しいこと、また、神経障害性疼痛を生じる疾患が多彩であることから、疫学的調査は困難である。しかし、ここに記載したデータの分析から、概略的な神経障害性疼痛のおぼろげな影が見えたのではないかと期待する。

(細川豊史)

## 参考文献

- 1) 医学大辞典, 医学書院, 209, 2003
- 2) 服部政治, 竹島直純, 木村信康, 他: 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査. ペインクリニック 25: 1541-1551, 2004
- 3) Fricker J: Pain in Europe: A Report, 2003
- 4) Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, et al.: Incidence of central post-stroke pain. Pain 61: 187-193, 1995
- 5) Verhaak PFM, Kerssens JJ, Dekker J, et al.: Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. Pain 77: 231-239, 1998 (レベルI)
- 6) Gilron I, Watson CNP, Cahill CM, et al.: Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 175: 265-275, 2006 (レベルIV)
- 7) Foley KM: Opioids and chronic neuropathic pain. N Engl J Med 348: 1279-1281, 2003
- 8) Heliovaara M, Impivaara O, Sievers K, et al.: Lumbar disc syndrome in Finland. J Epidemiol Community Health 41: 251-258, 1987
- 9) Schmäder KE: Epidemiology and impact on quality of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. Clin J Pain 18: 350-354, 2002
- 10) Davis MP, Walsh D: Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. Am J Hosp Palliat Care 21: 137-142, 2004
- 11) Verma S, Estanislao L, Simpson D: HIV-associated neuropathic pain: epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs 19: 325-334, 2005 (レベルVI)
- 12) Werhagen L, Budh CN, Hurling C, et al.: Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury-relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. Spinal Cord 42: 665-673, 2004
- 13) Sandroni P, Bendrud-Larson LM, McClelland RL, et al.: Complex regional pain syndrome Type I: incidence and prevalence on Olmsted county, a population-based study. Pain 103: 199-207, 2003
- 14) Dworkin RH, Schmäder KE: The epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Watson CPN, ed. Herpes zoster and postherpetic neuralgia, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 39-65, 2001 (レベルIV)
- 15) Macrae WA: Chronic pain after surgery. British Journal of Anaesthesia 87: 88-98, 2001
- 16) Davies HTO, Crombie IK, Macrae WA, et al.: Pain clinic patients in northern Britain. Pain Clin 5: 129-135, 1992
- 17) Marbach JJ, Hurbrock J, Hohn C, et al.: Incidence of phantom tooth pain: an atypical facial neuralgia. Oral Surg 53: 190-193, 1982
- 18) Campbell RL, Parks KW, Dodds RN, et al.: Chronic facial pain associated with endodontic therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69: 287-290, 1990 (レベルV)
- 19) Lobb WK, Zakariasen, McGrath PJ: Endodontic treatment outcomes: do patients perceive problems? J Am Dent Assoc 127: 597-600, 1996 (レベルV)
- 20) Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al.: Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. Pain 64: 107-114, 1996
- 21) Twycross RG, Fairfield S: Pain in far-advanced cancer. Pain 14: 303-310, 1982
- 22) Sunderland S: Nerves and Nerve Injuries. London: Churchill Livingstone, 1993 (レベルI)
- 23) Boivie J: Textbook of Pain. Edinburgh, Churchill Livingstone, 879, 1999 (レベルI)



# 2

## 薬物療法

### 2. 抗うつ薬

#### はじめに

神経障害性疼痛に対する薬物療法の有効性は無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) によって示されることが多い。抗うつ薬は RCT によりその有効性が示されており<sup>1)</sup>、Ca チャネル  $\alpha_2$ - $\delta$  リガンドとならび神経障害性疼痛に対する第一選択薬として用いられる。国際疼痛学会 (IASP)、欧州神経学会 (EFNS)、カナダ疼痛学会 (CPS) のガイドラインにおいても、神経障害性疼痛に対する第一選択薬として推奨されている<sup>2-4)</sup>。その鎮痛機序は、① 下行性疼痛抑制系賦活、② NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) 受容体の遮断作用、③  $\alpha_1$  受容体遮断作用、④ 交感神経抑制作用、⑤ ヒスタミン受容体遮断作用、⑥ プロスタグランジン合成阻害作用、⑦ Ca チャネル遮断作用、⑧ Na チャネルの阻害などであると考えられている<sup>5,6)</sup>。

本来の抗うつに用いる量の半分ないしは 1/3 で効果が発揮されることから、抗うつ作用ではない鎮痛作用があることは間違いない。

#### I. 抗うつ薬が神経障害性疼痛に投与される主な2つの理由

神経障害性疼痛の患者が訴える主症状はもちろん痛みである。しかし慢性疼痛の代表である神経

表1 抗うつ薬の適応となる代表的神経障害性疼痛

末梢神経障害によるもの
糖尿病性神経障害
帯状疱疹後神経痛
幻肢痛
CRPS
術後癒痕疼痛症候群
中枢神経障害によるもの
中枢痛
脊髄損傷性疼痛

障害性疼痛患者にはうつ状態や不眠、不安、食欲不振などを併せもつ場合が多い。このため抗うつ薬の投与は、① 純粋に痛みに対して鎮痛薬の一種として、② 随伴するうつ症状や不眠に対してという2つの目的で使用されることが多い<sup>7)</sup>。特に糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、視床痛などで持続痛をもつ患者に用いられることが多い(表1)。

#### II. 抗うつ薬の神経障害性疼痛での適応症状

神経障害性疼痛の痛みの中でも、特に灼熱痛などの持続性の痛みやアロディニアに有効とされる<sup>1,7)</sup>。三環系抗うつ薬のノルトリプチリン、アミトリプチリンなどは電撃痛にも有効といわれている。がんによる神経障害性疼痛のしびれ感、締めつけ感、突っ張り感にアミトリプチリンが非常に有効であったとの報告がある<sup>8)</sup>。また鎮静、不眠・不安の改善、食欲増進などにも効果が期待できる。

### Ⅲ. 抗うつ薬の効果発現機序

#### ▶ 1. 抗うつ効果：抗うつ薬としての作用機序

神経終末のシナプスは、①シナプス前神経終末、②シナプス後膜、③シナプス間隙の3つの構成要素から成立している(図1)<sup>5,9)</sup>。脳からの興奮伝導がシナプス前神経終末に伝わるとシナプス小胞に貯蔵されていた神経化学伝達物質であるモノアミンのノルアドレナリン (NA) やセロトニン (5-HT) が放出されてシナプス後膜の受容体を介して情報が伝達される。その後、シナプス間隙に残ったモノアミンはシナプス前神経終末のトランスポーターに再取り込みされる。またシナプス後膜にある受容体に結合したモノアミンや一部のシナプス前神経終末の受容体に結合したモノアミンはモノアミン酸化酵素 (MAO) という酵素によって不活化される。抗うつ薬はこのトランスポーターによる再取り込みを阻害してシナプス間隙に存在するモノアミンを増加させることにより抗うつ作用を発揮するとされている<sup>9)</sup>。どちらのモノアミンの再取り込みを有意に阻害するかは

薬剤により異なる。四環系抗うつ薬のミアンセリンはシナプス前神経終末のNA受容体(アドレナージック $\alpha_2$ 受容体)とシナプス後膜の5-HT受容体に拮抗し、Ca依存性のNA遊離を促進することで効果を発現する。このため四環系抗うつ薬は、三環系抗うつ薬のような抗コリン作用がないため副作用が少ない。

#### ▶ 2. 鎮痛効果：鎮痛薬としての作用機序 (表2)

##### 1) 下行性疼痛抑制系賦活による鎮痛効果

うつ症状のない患者や抗うつ薬投与により抑うつ症状が改善される前、また抗うつに必要な量よりはるかに少ない投与量で鎮痛効果が発現することから、抗うつ薬の直接的な鎮痛作用の存在が考

表2 抗うつ薬の鎮痛薬としての作用機序

1. 下行性疼痛抑制系賦活による鎮痛効果
2. それ以外の鎮痛効果
  - NMDA受容体の遮断作用
  - $\alpha_1$ 受容体遮断作用
  - 交感神経抑制作用
  - ヒスタミン受容体遮断作用
  - プロスタグランジン合成阻害作用
  - Caチャンネル遮断作用
  - Naチャンネル阻害作用

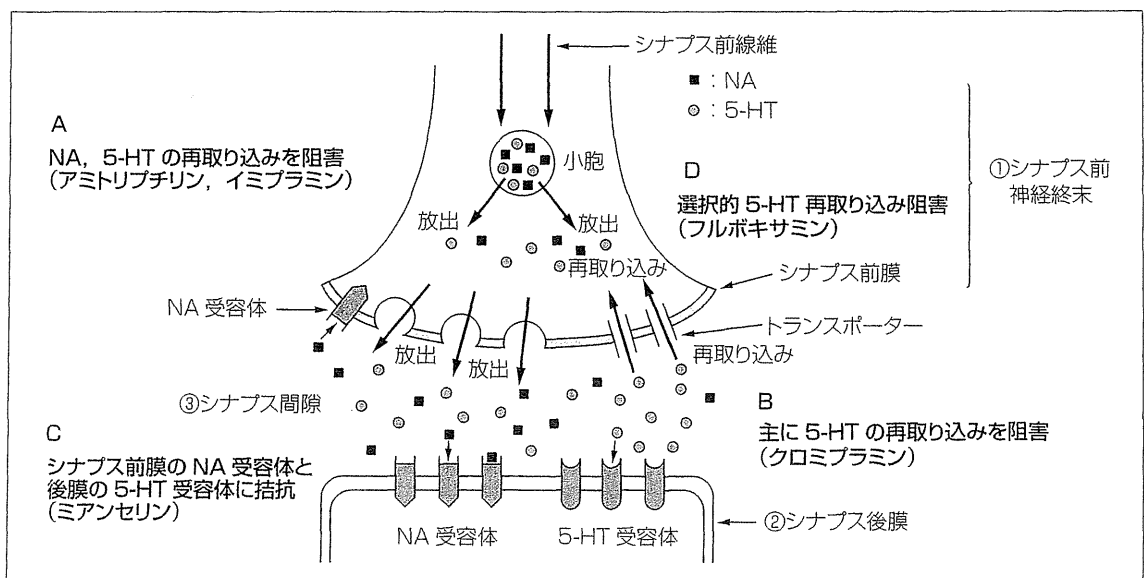


図1 シナプスの構造と抗うつ薬の作用機序

シナプスは、①ニューロンの軸索の終末部分であるシナプス前神経終末と前膜、②この終末からシグナルを受け取るシナプス後膜、③この両者を隔てる神経細胞外のスペースであるシナプス間隙の3つの構成要素から成立している。主な抗うつ薬の作用点は図のようにA、B、C、Dである (文献5)より

えられている。これはおそらく抗うつ薬によるモノアミンの再取り込みが阻害されて5-HTやNAが増加するためである。5-HTは脳内で延髄大縫線核から出て脊髄へと向かう下行性疼痛抑制系が脊髄内に放出する伝達物質であり、NAは脳幹から脊髄に向かうNA作動性下行性疼痛抑制系線維の伝達物質である。増加したモノアミンにより脊髄における下行性疼痛抑制系が賦活されて、末梢性痛覚伝導路である求心性一次線維の神経伝達物質であるソマトスタチンやサブスタンスPの遊離や放出を抑制して、鎮痛効果を発現するとされている<sup>7,9)</sup>。

## 2) その他の鎮痛効果

抗うつ薬にNMDA受容体の遮断作用のあることは以前より指摘されている<sup>10)</sup>。その他に、 $\alpha_1$ 受容体遮断作用、交感神経抑制作用、ヒスタミン

受容体遮断作用、プロスタグランジン合成阻害作用、Caチャネル遮断作用、Naチャネル阻害作用などによる鎮痛機序が考えられている<sup>5,6)</sup>。オピオイドとの関連では、一定量のモルヒネで治療中の患者に三環系抗うつ薬を投与するとモルヒネの血中濃度が上昇することが示されており<sup>11)</sup>、これも抗うつ薬の鎮痛機序の一つと考えられる。さらにオピオイド受容体を介する抗侵害作用のあることも報告されている<sup>12)</sup>。いずれにしても副作用の似たプラセボ使用の研究でも鎮痛効果は証明されている<sup>13)</sup>ことから、抗うつ作用とは別の鎮痛作用を有することは間違いないと考えられる。

## IV. 抗うつ薬の種類と特徴

開発順に第一から第四世代までである(表3)。

表3 神経障害性疼痛治療によく用いられる抗うつ薬とその特徴

		効果, 再吸収阻害作用	副作用
<第一世代> MARI 三環系	ノルトリプチリン	意欲亢進作用 NA	非常に弱い抗コリン作用
	アミトリプチリン	最も強い鎮痛作用 NA<5-HT	強い抗コリン作用
	イミプラミン	最も強い鎮痛作用 NA<5-HT	強い抗コリン作用
	クロミプラミン	強い鎮痛作用 NA>5-HT	弱い抗コリン作用
<第二世代> 三環系	ロフェプラミン	NA	少ない
四環系	ミアンセリン	弱い鎮痛作用 $\alpha_2$	抗コリン作用なし
	マプロチニン	弱い鎮痛作用 NA	抗コリン作用なし
	セチプチリン	弱い鎮痛作用 $\alpha_2$	抗コリン作用なし
二環系	トラゾドン	弱い鎮痛作用 5-HT	強い抗コリン作用
<第三世代> SSRI	フルボキサミン	5-HT	抗コリン作用なし
	パロキセチン	5-HT	抗コリン作用なし
<第四世代> SNRI	ミルナシプラン	NA, 5-HT	抗コリン作用あり

NA: ノルアドレナリン

(文献5)より改変)

5-HT: セロトニン

$\alpha_2$ : NA前シナプス $\alpha_2$ レセプター阻害

MARI: mono-amine reuptake inhibitor(モノアミン再取り込み阻害薬)

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

SNRI: serotonin noradrenalin reuptake inhibitor(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)

第一世代、第二世代はモノアミン再取り込み阻害薬 (mono-amine reuptake inhibitor ; MARI) と呼ばれ、特に第一世代の三環系抗うつ薬は鎮痛効果が強いが抗コリン作用による口渇、尿閉、便秘、眠気などの副作用の発現も多い。RCTによる神経障害性疼痛に対する鎮痛効果は number needed to treat ; NNT で 2.5 ~ 3 である<sup>1, 14)</sup>。第二世代は副作用が少ないが鎮痛効果も弱い。1999年にわが国で上市された第三世代の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI) や同 2000 年上市の第四世代のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor ; SNRI) は抗うつ薬としての効果は証明されているが鎮痛効果については、NNT で SSRI が 6.7<sup>15)</sup>、SNRI が 4.6 ~ 5.2<sup>3)</sup> と三環系抗うつ薬に比べその効果は劣る。

## V. 各種抗うつ薬の鎮痛作用の特徴

第一世代の三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンやイミプラミンは、NA、5-HT 両者の再吸収阻害作用が強く、神経障害性疼痛治療にはこれらが主に使用されている。鎮痛作用に関しては、NA を介する薬剤のほうが、5-HT を介する薬剤よりも強い。しかし、下行性疼痛抑制系の作用部位が同じではないことから、両者の作用をもつものがより鎮痛には効果的であると考えられている。第二世代のマプロチニン、セチプチリンなどもモノアミン再取り込み阻害作用はかなり強い。第四世代の SNRI はわが国では 2000 年から上市されており、神経障害性疼痛には第二選択薬として用いられることが多くなっている。第三世代の SSRI も第四選択薬として使用されている。いずれも抗コリン作用や心毒性などの副作用が少なく、高齢者でも安心して使用でき即効性もあるこ

とから、三環系抗うつ薬が副作用で使用できない場合など期待できる抗うつ薬である<sup>9, 15)</sup> (表 3)。以下のような神経障害性疼痛に対するそれぞれの抗うつ薬の有効性を評価した論文がある。

- ・糖尿病性神経障害にイミプラミン、アミトリプチリンがともに有効であることが二重盲検法にて示されている<sup>16, 17)</sup>。
- ・四環系抗うつ薬が視床痛 30% に有効であったが、三環系は無効であった<sup>18)</sup>。
- ・帯状疱疹後神経痛には四環系抗うつ薬が有効であり、糖尿病性神経障害には三環系抗うつ薬のほうが有効であった<sup>15)</sup>。

## VI. 抗うつ薬の選択と使用法

### ▶ 1. 選択

第一選択薬は鎮痛効果の強い三環系抗うつ薬であるノルトリプチリン、イミプラミン、アミトリプチリンである (表 3) (グレード B)。しかし抗コリン作用による副作用が強く、特にアミトリプチリンは鎮静作用が強いため高齢者ではふらつき、傾眠などのため使用しにくい。よって高齢者では副作用の少ないクロミプラミンや四環系のミアンセリンなどを第一選択薬とすることが多い (グレード C)。

### ▶ 2. 使用法

一般に鎮痛作用の発現は抗うつ作用の発現より早く投与後 4 ~ 7 日である。またうつ病治療に必要な量より少ない投与量 (1/2 ~ 1/3) で鎮痛効果が現れる。

#### 1) 第一選択薬の三環系抗うつ薬

第一選択薬のイミプラミン、アミトリプチリンは高齢者で眠前 10mg/日、通常成人で 25mg/日で開始し、効果がなければ同量を 4 ~ 7 日ごとに増量していく。症状の改善を見て増量を停止し、

それを維持量とする。50～150mg/日まで増量可能であるが通常40～100mg/日程度で効果のみられることが多く、この量まで増量した数日後に効果が出るようである。副作用である口渇が出れば十分な投与量と考えてよい。高齢者では60mg/日程度まで1～2週間くらいかけて増量し様子をみたほうが安全である。効果は抗てんかん薬と異なり緩徐に現れ、痛みの性質が変わったり、弱くなったりしてくる。効果が得られて1ヵ月ごろから少しずつ減量を試みる。さらに3～6ヵ月にわたって痛みが寛解するようならば、さらなる減量を試みてよい。イミプラミンは気分明朗化が強いときに不眠を生じる。この投与法は通常分3だが、作用時間が長いので維持量になれば眠前1回でもよい。クロミプラミンには静注用製剤があるため、速効性を期待するときはこれを使う。

## 2) 第一選択薬で効果がないとき

第一選択薬の効果がなければ作用機序の違うものに変えるか、抗精神病薬や抗不安薬と併用する(グレードC)。副作用が強いつきは四環系抗うつ薬を使ってみる(グレードC)。四環系はミアンセリンなら30mg/日眠前1回もしくは分3で開始し、効果がなければ5～10日で60mg/日まで増量する。

## 3) 第三世代(SSRI)、第四世代(SNRI)の

### 抗うつ薬の使い方

SSRIは循環器系への影響が少ないため抗うつ薬としては第一選択薬であるが、神経障害性疼痛には第四選択薬である。フルボキサミンは50mg/日、分2で始めて、150mgまで増量する。パロキセチンは20mg/日、分2で始めて、40mgまで増量する。SNRIは神経障害性疼痛には第二選択薬である。ミルナシプランは50mg/日、分2で始めて、100mgまで分2か分3で漸増していく。高齢者では少なめで30mg/日で始め、60mgまで増量する。いずれも効果発現が早く、

副作用が少ないことから、使用される機会は今後増えてくるものと予想される。

## VII. 使用上の注意事項

抗うつ薬の種類により薬理作用に特徴があるため、使い分けが必要である。

### ▶1. 副作用

副作用の多い第一世代の三環系抗うつ薬でも、鎮痛に用いる少なめの投与量では重篤な副作用はまれである。抗コリン作用による口渇は必発で、その他動悸、頻脈、視力障害、便秘、起立性低血圧、緑内障増悪、尿閉、麻痺性イレウスなどが一般に効果発現より早く出現する。しかし一過性であり、症状が軽い場合には経過観察している間に消褪することが多いが、高齢者では重篤化することもあるため、要注意である。ときには尿崩症、遅発性ジスキネジア、悪性症候群などが生じることもある(表3～5)。

### ▶2. 禁忌

過敏症、緑内障、排尿障害、心筋梗塞の回復期の患者には禁忌とされている。

### ▶3. アレルギー

黄疸、皮疹、無顆粒球症などが生じることがあるが、その頻度は抗てんかん薬のカルバマゼピンなどに比べると低いといわれている。

### ▶4. その他

$\alpha$ 受容体遮断作用、キニジン様作用、心伝導障害(心疾患患者や降圧薬使用患者で注意)、中枢神経作用で眠気、振戦、けいれん、不眠などが生じる。特に高齢者では眠気とふらつきに注意が必要である。

表4 副作用

抗うつ薬の種類	発生頻度が高い	発生頻度が低い
MARI 三環系	全身倦怠感, 便秘, 口渇 眠気, 起立性低血圧, 頻脈, 発汗	悪心・嘔吐, 排尿困難 錐体外路症状, 発疹
四環系	眠気, 口渇, めまい 動悸, 低血圧	便秘, 脱力感 興奮, 便秘, せん妄
SSRI	悪心・嘔吐, 口渇	便秘, 眠気, めまい, 倦怠感
SNRI	悪心・嘔吐, 口渇, 頻脈	便秘, 眠気, 排尿困難

(文献5)より

### ▶5. 第三世代 (SSRI) の抗うつ薬の副作用

悪心・嘔吐, 口渇, 便秘などの消化器症状が多く, 眠気, めまい, 倦怠感も生じる。

### ▶6. 第四世代 (SNRI) の抗うつ薬の副作用

口渇, 悪心・嘔吐, 便秘, 眠気などが生じる。

表5 抗うつ薬に他の併用薬を使用するときの注意

	併用薬	症状
三環系	抗精神病薬 (MAO阻害薬) 他の抗コリン作動薬	悪性症候群 作用増強
四環系	抗精神病薬 (MAO阻害薬) 抗アレルギー薬のトリルダゲン, アステミゾール	悪性症候群 QT延長, 不整脈
二環系	降圧薬	異常低血圧
SSRI	抗精神病薬 (MAO阻害薬) リチウム, セロトニン作用薬, β遮断薬 クマリン系抗凝固薬, シクロスポリン キサントニン系気管支拡張薬	悪性症候群 セロトニン症候群
SNRI	抗精神病薬 (MAO阻害薬)	悪性症候群

アルコールはいずれの抗うつ薬の作用を増強するため注意。

(文献5)より

## おわりに

神経障害性疼痛は慢性疼痛の要素をもつことから, 痛みだけでなく合併する不眠, 不安, 食欲低下, うつなどの患者の quality of life ; QOL を下げる大きな要因となる。神経障害性疼痛に抗うつ薬を使用するときは, NNT からのみ判断するのではなく, 併せもつさまざまな症状の改善に合わせた選択が重要な要素となってくる。

(細川豊史)

## 参考文献

- McQuay HJ, Tramér M, Nye BA, et al : A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 68 : 217-227, 1996 (レベル I)
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al : Pharmacologic management of neuropathic pain : evidence-based recommendations. Pain 132 : 237-251, 2007 (レベル I)
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al : EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 13 : 1153-1169, 2006 (レベル I)
- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al : Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 12 : 13-21, 2007 (レベル I)
- 細川豊史 : 抗うつ薬. 弓削孟文 編, 麻酔科診療プラクティス 6 ニューロパシクベインの今, 文光堂, 東京, 112-116, 2002
- Stahl SM : Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1 : Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. J Clin Psychiatry 59 : S5-14, 1998
- 下荒神武 : 抗うつ薬. 柴田政彦 他編, 痛みの診療 第一版, 克誠堂, 東京, 198-202, 2000 (レベル VI)
- 的場元弘 : モルヒネが効かないがん性疼痛に対する抗けいれん薬と抗うつ薬の使い方. ターミナルケア 5 : 95-102, 1995 (レベル V)
- 中山一誠 : 抗うつ薬—選択的セロトニン再取り込み阻害薬一. 診断と治療 89 : 1007-1015, 2001 (レベル V)
- Cai Z, McCaslin PP : Amitriptyline, desipramine, cyproheptadine and carbamazepine, in concentrations used therapeutically, reduce kainate- and N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca<sup>2+</sup> levels in neuronal culture. Eur J Pharmacol 219 : 53-57, 1992
- Ventafredda V, Bianchi M, Ripamonti C, et al : Studies on the effects of antidepressant drugs on the antinociceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. Pain 43 : 155-162, 1990
- Marchand F, Ardid D, Chapuy E, et al : Evidence for an

Involvement of Supraspinal  $\alpha$ - and Spinal  $\mu$ -Opioid Receptors in the Antihyperalgesic Effect of Chronically Administered Clomipramine in Mononeuropathic Rats. *J Pharmacol Exp Ther* 307 : 268-274, 2003

- 13) Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, et al. : Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy : a placebo-controlled trial. *Pain* 45 : 3-9, 1991 (レベルⅡ)
- 14) Sindrup SH, Jensen TS : Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 55 : 915-920, 2000 (レベルⅠ)
- 15) Sindrup SH, Jensen TS : Efficacy of pharmacological treat-

ments of neuropathic pain : an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 83 : 389-400, 1999 (レベルⅥ)

- 16) Saarto T, Wiffen PJ : Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, CD005454 (レベルⅠ)
- 17) Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. : Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96 : 399-409, 2005 (レベルⅠ)
- 18) 前島貞裕, 平山晃康, 山本隆充, 他 : 視床痛の薬物療法. *慢性疼痛* 12 : 183-192, 1993 (レベルⅢ)

## 5

## 脊髄刺激療法

## はじめに

1965年のMelzackとWall<sup>1)</sup>の“gate control theory”の発表が火付け役となり、神経ブロックに代表される神経伝達遮断でない神経・脊髄の刺激鎮痛法の臨床応用が開始された。1967年には、Wallら<sup>2)</sup>が末梢神経刺激の有効性を、またShealyら<sup>3)</sup>が椎弓切除下で電極を脊髄腔へ埋め込むことによる脊髄後根刺激鎮痛の有効性を報告している。わが国では、1971年に下地ら<sup>4)</sup>の経皮的に硬膜外へ電極を埋め込み、脊髄刺激を行う低侵襲法による刺激鎮痛の有効性の報告がある。

1975年には、Medtronic社製の4極用白金電極の埋め込み型脊髄刺激装置が開発され、これにより長期留置による刺激が可能となり、慢性難治性疼痛患者の社会復帰に有用となったことから、以後急速に普及した。わが国では、1988年に高度先進医療として認められ、1992年より健康保険適用となり、現在に至るまで漸次普及するところとなった。

## I. 脊髄刺激療法の作用機序

脊髄刺激療法 (spinal cord stimulation : SCS) の鎮痛機序については、神経・電気生理学的、神経化学的、薬理的など多方面から研究が進められているが、いまだその機序が完全に解明されるには至っていない。一般的には、主に下行性抑制

系の賦活、後角刺激による後角ニューロンの抑制、痛覚伝導路の遮断などがその鎮痛機序<sup>5)</sup>であろうといわれている。具体的な作用機序については以下のような報告がある<sup>6-8)</sup>。

- ① SCSにより脊髄後角のGABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid)が増加する。
- ② 同部のグルタミン酸やアスパラギン酸が減少する。
- ③ SCSが複数の上位中枢を刺激して反射が起こり、これが抑制性の一次求心性脱分極を誘発する。
- ④ 広作動域ニューロンの異常活動抑制。
- ⑤ 側副路を介したシナプス後抑制。

これらがSCSの作用の一部であることはまず間違いない。

## II. SCSの神経障害性疼痛に対する有効性

SCSの鎮痛機序は解明されていないが、神経障害性疼痛に対する臨床での効果について価値ある報告は多い。例えば、failed back surgery syndrome (FBSS)による神経障害性疼痛である腰下肢痛にはSCSの早期適応が良い結果をもたらすこと<sup>9)</sup>、糖尿病性神経障害に対して、長期にわたって効果が認められること<sup>10)</sup>、脊髄不完全損傷後の神経障害性疼痛に対して、脊髄損傷部位が部分的である場合には特に有効であること<sup>11)</sup>などの報告がある。またPuigら<sup>12)</sup>は、末梢神経損傷後



に臨床症状から神経障害性疼痛と診断された症例のうち、特に求心路遮断された領域に限局した痛みがある場合にはSCSの適応があるとしている。

### Ⅲ. 適応疾患

神経障害性疼痛では、複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome ; CRPS), 幻肢痛, 帯状疱疹後神経痛, FBSS, 糖尿病性神経障害, 脊髄不完全損傷に伴う上・下肢痛などがSCSのよい適応である (表1) (グレードC)。

### Ⅳ. SCS の実際

当科では1986年から難治性下肢痛に対し、SCSを保険外診療で行っていた。その後、1988年から高度先進医療としての症例を重ね、1992年の健康保険適応後は神経障害性疼痛の重要な治療法の一つとして積極的に導入し、多くの経験を得てきた<sup>13)</sup>。

#### ▶ 1. 患者選択のコツ

神経障害性疼痛も慢性疼痛の一つである。このため侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) や心因性疼痛 (psychogenic pain) あるいは身体表現性疼痛障害と重複して存在する場合も多い。今までの経験からSCSが効果をもつ症例には心因性要因が少ないなど、ある程度特徴が認められる。同じ神経障害性疼痛の症例の中でも表2のような症例に絞って、まず試験刺激の実施を選択するというのが臨床的にはきわめて実際的である。

#### ▶ 2. 患者とその家族への説明

最初から時間をかけてSCSの説明を行うのではなく、まずSCSについて書かれた患者用の説明書や、さらにわかりやすくイラストを多く使っ

表1 SCSの適応となる神経障害性疼痛

CRPS I, II型 (複合性局所疼痛症候群) 幻肢痛 帯状疱疹後神経痛 脊髄手術後の難治性疼痛 (failed back surgery syndrome ; FBSS) 糖尿病性神経障害 脊髄不完全損傷に伴う上・下肢痛
---

表2 SCSの適応となる症例

- |  |
|--|
| 1) 薬剤, 神経ブロックなど保存的治療が奏効しない<br>2) 心理的要因が大きくない<br>(極端な痛みの訴えや過呼吸, 強いうつ傾向, 性格異常がない)<br>3) 薬剤への依存性がない<br>4) 患者用プログラマーの操作ができる<br>5) 治療法についてある程度の理解ができる |
|--|

て書かれたパンフレットなどを患者とその家族に読んでもらうということから始めることを勧める。その際、「こんな治療法もありますよ。効果のある場合も多く、薬を少なくできるし、自分で管理もできるので、なかなかよいですよ。一度このパンフレットを読んでみて、質問があればまた次回受診時にでも聞いてください。」と伝える。読後にSCSに対して拒否的な患者には、無理に勧めても結果を得られないことが多い。興味や希望があるようならば、次の点を十分に理解してもらえるように説明する。しかし、過度に期待をもたせる説明はしないよう心がける。

- ・試験刺激は侵襲も少なく簡便であること。
- ・刺激開始直後から効果の有無がわかることが多いこと。
- ・完全除痛ができるわけではなく、5割から7割がた痛みが取れば上出来であること。
- ・睡眠が改善される可能性は高いこと。
- ・鎮痛薬や鎮痛補助薬などの薬剤を減らすことができる場合が多いこと。
- ・自分で刺激がいつでもできることで気分的に楽になり、quality of life (QOL) の改善が望めること。
- ・リード、刺激装置の除去が局所麻酔でいつでも

簡単にできること。

もちろん最終的には、担当医もしくは執刀医が試験刺激と手術の詳細を説明し、同意書をとる必要があることはいうまでもない。

### ▶3. 試験リードの挿入と“位置決め”

試験リードの挿入、埋め込みは、使用する Tuohy (トゥーイ) 針が少し太い (通常 15G) だけで、硬膜外チュービングと同じ感覚で行える。最大のポイントは疼痛部に一致した刺激が感じられる位置にリード先端の複数の電極がくるようにする“位置決め”によってすべてが決まる。

#### 1) 片側性の上・下肢痛

片側の上・下肢痛の場合の“位置決め”は比較的容易である。ただし Kahler の「下方の線維ほど内側に位置する」という解剖学的法則<sup>14)</sup>を頭に入れておくことが大事である。つまり、上肢で尺側 (下方) を刺激したいときに橈側 (上方) に刺激がきているならリードの位置を少し内側に寄せる。下肢 (下方) に刺激を与えたいのに、下腹部などの体幹 (上方) に刺激がきているならば、やはり内側に寄せればよい。

#### 2) 両側性の上・下肢痛

両側の上・下肢痛の場合、中央に寄せた1本の電極で両側を刺激できる場合もあるが、きわめて限られた部位での刺激となり、“位置決め”がきわめて難しい。また立位、歩行など体位の変化による電極位置のわずかの移動で刺激がなくなることも多い。そのため、後述する左右2本のリードで8極の刺激電極に1つのパルス発生器で対応できるシナジー<sup>®</sup>がこの場合、よい適応となる。

#### 3) 会陰部・腰痛

“位置決め”が困難なのは、会陰部と腰痛である。仙骨神経 (S) 領域であるため、この領域を支配する後索は中央部に位置する。中央部では脳脊髄液層が辺縁部に比べ、かなり分厚いため、

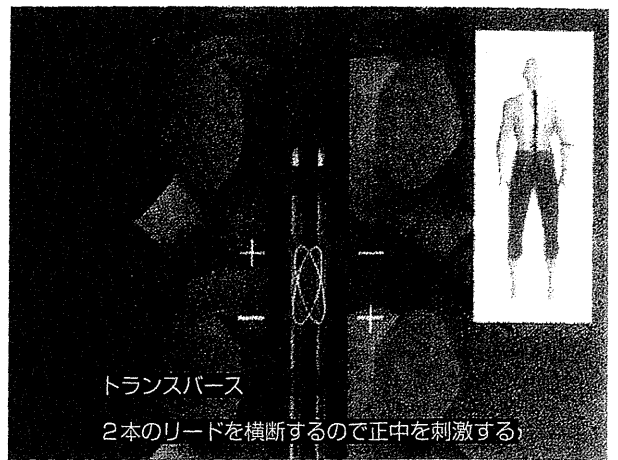


図1 2本のリードによるトランスバース (横断刺激) 電極配置法

トランスバース (横断刺激) とは、腰背部に刺激を届けるための電極配置法である。2本のリードを横断する刺激なので、正中への刺激が容易となる。(日本メドトロニック (株) より)

硬膜外腔から後索に至る距離が長く、電気抵抗が大きくなる。このため高出力での刺激が必要となるが、後根線維の刺激閾値は後索線維より低いいため、1本のリードで出力を上げていくと腹部への不快な刺激が先に生じてしまう。このようなときは、第12胸椎～第3腰椎を刺入点とし、先端は第6～9胸椎レベルで、2本のリードを可能な限り中央部で間隔をつめ、隣接させて疼痛部に一致した刺激が感じられる位置を探す (図1)。

### ▶4. 2本のリードと1つの刺激装置

2本のリードと1つの刺激装置 (シナジー<sup>®</sup>) が適応となるのは、① 両側上・下肢痛に対して2本のリードを用い、1つの刺激装置で硬膜外刺激を行う場合と、② 会陰部・腰部の痛みに対応する場合がある。

① については特に説明を要しないが、② については、以下のような理由がある。前述したように中央部で2本のリードの間隔をつめて刺激を行うと、厚い脳脊髄液層を越えて深部まで刺激ができるが、それでも腰への刺激には高出力が必要であることが多い。このため中央部に寄せることで、

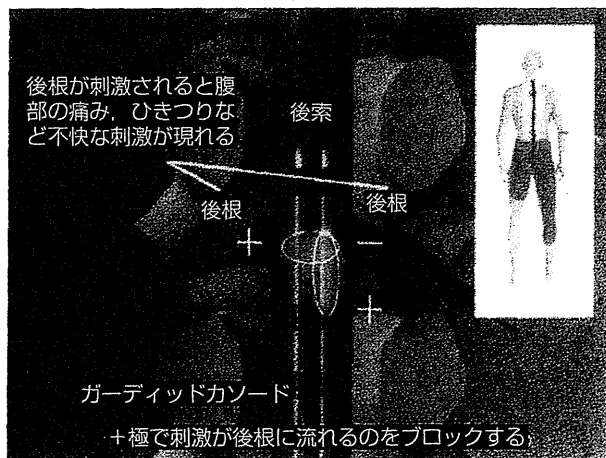


図2 2本のリードによるガードカソード刺激法  
ガードカソード刺激法は、“守られた陰極”刺激法という  
意味で、腰背部や会陰部に刺激を届けるための刺激法である。  
マイナスをプラスで囲い込むことにより、電流が後根に流れる  
のを抑制することができる。(日本メドトロニック(株)より)

後根線維への距離が開き、刺激が後根に及ぶ確率が少なくなる。また2本のリードをまたいで、陰極を陽極ではさむと正中刺激が容易になると同時に、マイナスをプラスで囲い込むことにより、電流が後根に流れるのを防ぐことができ、後根線維への刺激が抑制される(図2)。

## ▶5. 試験刺激

刺激のパラメータは、“出力、周波数(レート)、パルス幅”である。試験刺激では、出力は1Vから徐々に上げていく。レートは5Hzのトントンという刺激感覚で、まず“位置決め”を行い、50Hzに切り替えてどちらが心地よいかを尋ねておく。レートを替えても普通は刺激範囲や強さは変わらない。パルス幅はまず210 $\mu$ secにしておく。パルス幅(210~450 $\mu$ sec)の範囲を上げると刺激が強まり、範囲も広がることが多いのでどこまで刺激範囲が広がるかをいろいろ変化させて確認しておくことも大事である。

通常1週間程度の試験刺激期間を設けることになっているが、5Hzの刺激が疼痛部位やその周辺に加えられたときに、「この刺激はいい感じで

すか、いやな感じですか? 痛みが楽になりましたか?」と尋ね、このときに最初から「いい感じですよ。痛みが取れました」との回答があった場合には、もっと試験期間を短縮して刺激装置植え込み術を行っても、ほとんどの場合有効症例である。前後、側面のX線写真は、後日、刺激装置植え込みの際に必要となるため、必ずすぐに撮っておく。

## V. 埋め込み術

### ▶1. リードの固定と接続

試験刺激時のX線写真を参考にして、電極を同じ位置にくるようにリードを再挿入する。リードを傷つけたり、位置が移動することがあるため、リード固定用の枕の固定と接続部のスペース作製はTuohy針を入れたままで行うほうが確実である。リード固様絹糸は、深部の筋膜にかけて引っ張っても外れないことを確認する。X線透視をみながらリードが抜けてこないようにスタイレットとTuohy針をゆっくり抜く。ここで再度刺激して確認してから、リード固定用枕をリードに通して先ほど筋膜に固定した絹糸を固定用枕の糸穴に通して固定し、さらに透視による再確認と刺激を行う。

### ▶2. エクステンションを皮下に通す手技

自発呼吸下での静脈麻酔で行うことが望ましい。パッサーは接続部からポケットに向けて穿刺する。事前にパッサーに湾曲を与えておくと自由に方向を変えることができる。胸部の接続部から上腹部にまで、皮下を通しエクステンションをもってくる場合は、エクステンションが肋骨の上を走行しないように、第一腰椎の高さの傍脊椎部に皮膚小切開をつくり、ここで中継する。

### ▶3. 刺激装置植え込み

上腹部の脂肪層と腹膜の間に植え込むのがよい。12番肋骨の下縁4~5cmで乳頭の延長線から外側に向けて5cm程度横に皮膚切開する。そこからモスキートで縦に深く脂肪層を1カ所分け進み、腹膜にあたったところで、尾部に向けて用手剥離にてポケット作製を行う。刺激装置は、固定用の小孔の開いている刺激装置の上部を頭側にして、アルファベットの書かれている面(表側)を皮膚側に向けて、2ゼロ絹糸で筋膜に固定後、閉腹する。

### ▶4. 埋め込み術後の管理

#### 1) 創傷管理

抜糸までドレッシング剤で創部を覆っておくだけでよい。時にエクステンションとリードの接続部に局所反応で滲出液や血液が貯留することがあるため、創部は四つ折りガーゼを当てて圧迫気味にしておいたほうが安全である。貯留した場合は、リードや接続部を傷つけないように1%リドカインで穿刺部を局所麻酔し、18Gディスプレイ針にて

穿刺し10mL注射器で吸引し、2、3日ガーゼで圧迫しておけばよい。

#### 2) 刺激装置の交換

電池の寿命は通常2~5年程度であるが、1日数十十分しか使用しない患者から時には24時間連続で使用する患者までさまざまである。このため、一概に交換時期を推測することはできない。

#### 3) 管理

SCS埋め込み患者に対するMRI検査や超短波、超音波、マイクロ波などによる温熱療法(ジアテルミー)は、発熱による電極植え込み部位周辺の組織損傷や刺激装置の損傷をもたらすことがあるため、原則禁忌である。

### おわりに

SCSは患者自身で管理できることから、四肢、腰部、会陰部の神経障害性疼痛の一部には有効な治療手段の一つである。適応を選択することによって、その有効率はかなり高いものである。

(細川豊史)

#### 参考文献

- 1) Melzack R, Wall PD : Pain mechanisms : a new theory. Science 150 : 971-979, 1965
- 2) Wall PD, Sweet WH : Temporary abolition of pain in man. Science 155 : 108-109, 1967 (レベルV)
- 3) Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB : Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns : preliminary clinical report. Anesthesia & Analgesia 46 : 489-491, 1967 (レベルV)
- 4) 下地恒毅, 東 英穂, 加納竜彦, 他 : 麻酔 20 : 444-447, 1971 (レベルV)
- 5) Oakley JC, Prager JP : Spinal cord stimulation : mechanisms of action. SPINE 27 : 2574-2583, 2002 (レベルVI)
- 6) Linderth B, Stiller CO, Gunasekera L, et al. : Gamma-aminobutyric acid is released in the dorsal horn by electrical spinal cord stimulation : an in vivo microdialysis study in the rat. Neurosurgery 34 : 484-489, 1994
- 7) Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, et al. : Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. Pain 73 : 87-95, 1997
- 8) Meyerson BA, Linderth B : Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. Neurol Res 22 : 285-292, 2000
- 9) Van Buyten JP : Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome. J Pain & Symptom Manage 31 : S25-29, 2006 (レベルV)
- 10) Daousi C, Benbow SJ, MacFarlane IA : Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. Diabetic Medicine 22 : 393-398, 2005 (レベルV)
- 11) Rogano L, Teixeira MJ, Lepski G : Chronic pain after spinal cord injury : clinical characteristics. Stereotact Funct Neurosurgery 81 : 65-69, 2003 (レベルV)
- 12) Puig MM : When does chronic pain become intractable and when is pharmacological management no longer appropriate? The pain specialist's perspective. J Pain & Symptom Manage 31 : S1-2, 2006 (レベルV)
- 13) 細川豊史 : ペインクリニシヤンのための痛み診療のコツと落とし穴. 中山書店, 198-200, 2007 (レベルVI)
- 14) 河西 稔, 尾上公一 : 硬膜外脊髄刺激の電極の位置について. ペインクリニック 19 : 585-592, 1998 (レベルVI)