

Conversion disorder は典型的な心因性疼痛に分類されますが、随意運動機能や感覚機能に合理的説明ができない障害があり、発症や悪化に心理的な要因が関係していることが多いとされています。さらに、不安や葛藤から無意識的な逃避があり、また障害の重篤さに比して疾病利得のために情緒的な安定がみられることが特徴的です。女性が圧倒的に多く、好発年齢は一〇歳から三五歳と比較的若年になります。症状・徴候として、痛み、痛覚過敏、感覚低下、運動麻痺、運動異常、けいれん、それから浮腫などが挙げられますが、CRPSの古い診断基準を満たすことが多くあります。しかし、萎縮や関節拘縮などの徴候は非常にまれです。患者さんをよく観察、診療することによってCRPSとの鑑別は可能だと思います。

それから、CRPSと鑑別が必要な疾患としてミュンヒハウゼン症候群があります。CRPSに似た病態を患者さんが自分でわざと作る特異な病気です。この症例は、足に年余にわたる慢性の強い痛みを訴えて来診され、診察すると足に強い腫脹がみられ、また足を動かさない状態が続いているという患者さんです。注意深く診察を続けていると、足を患者さん自身で縛ったりして症状をつくり出しておられることが後々にわかってきます。

それから、もう一つ指摘しておきたいことは、小児のCRPSは成人のCRPSとはかなり違うということです。小児CRPSは心因的な要因が強く関与していることが特徴的で、小児CRPSを診察するときには心因性の要素を常に念頭に置く必

要があると考えます。小児CRPSはわが国ではあまり注目されていませんが、欧米では症例数が多くて注目度も高くなっています。小児CRPSの特徴には、思春期前後に発症することが多いこと、女性に多いこと、成人と違って下肢に多いこと、白人に多いこと、保存的治療によく反応すること、自然寛解もあること、さらに寛解しても再発することがあること、などがあります。また、発汗異常が少ないこと、皮膚温低下が多いことや関節拘縮が稀である、ことなども特徴です。さらに、発症には家庭や学校などの環境の問題が関係しているといわれています。判定指標に照らしてそれを満たす場合には小児CRPSと判定しますが、成人のCRPSとは病態や治療などがかなり違うことを知っておく必要があります。一般的に、小児CRPSの治療では心療内科的なアプローチが重要になります。

提示した症例は一歳の女性ですが、足関節を捻挫して、痛みが持続するために近医を受診して二週間ギブス固定した後発症したものです。外傷につり合いな痛みと皮膚温の低下、色調の変化などありCRPSと診断されて、神経ブロック療法などを施行されたが効果はみられませんでした。徴候として患肢の浮腫、軽度皮膚温低下および軽度の関節可動制限が認められました。心因的要素の強い小児CRPSには過激な治療はしないという方針で、ガバペンチンを投与して経過をみることにしました。さらに、心療内科的な治療として認知行動療法を行っていきます。現在は登校できているので経過を観察中となっております。

3 CRPSの治療

一般的にCRPSの治療では、できるだけ早期に治療を開始することが重要です。治療において鎮痛は重要ですが、痛みを指標とした治療効果の評価は困難です。治療によって痛みが軽減・消失することもあります。長く遷延することがむしろ多いため、痛みの消失を治療の最終目標とするのは余りよい方法ではありません。そこで、CRPSでは機能改善を治療目標とすることになります。それから情動、精神面の障害の改善も重要で、最終的に患者の自立と社会復帰を目指します。そのためには、患者の積極的な治療参加と家族の理解と協力が非常に重要になります。

CRPSの治療は薬物療法、理学療法および心理療法が柱になります。初期であれば神経ブロック療法も有効で、積極的に神経ブロック療法を行うべきと考えます。薬物療法は神経障害性疼痛の治療に準じて行うのが一般的です。第一選択薬としては、抗うつ薬やカルシウムチャネル α_2 δサブユニット遮断薬のガバペンチン、プレガバリンを用います。さらに、第二選択薬としては、医療用麻薬であるオピオイドを用います。また、第三選択薬として、抗てんかん薬、抗不整脈薬、NMDA受容体拮抗薬などが用いられます。しかし、日本、アメリカそしてドイツの医師のCRPSに対する薬物治療のアンケート調査では、日本とアメリカ、ドイツでは選択薬がかなり異なっていることが明らかになっています。アメリカとドイツでは第一選択

薬やオピオイドがかなり処方されていますが、日本では非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)がよく処方されていて、オピオイドは全く使われない状況でした。この調査の対象医師は一般の整形外科医、内科医と麻酔科医ですが、日本の医師の治療薬の選択にはアメリカやドイツのように一定した傾向がなく、ばらつきが非常に大きいことが特徴です。わが国の治療薬の選択がガイドラインから外れて医師の裁量に大きく任されていることは問題であると思います。

現在のCRPSに対する薬物療法の問題点に、発症や病態メカニズムに基づいた治療法が少ないことが挙げられます。現在のところ、症状や徴候に対応した治療薬の選択や経験的な治療薬の選択が一般的なものです。また、広く使用されている治療薬についてエビデンスが十分に確立していないことも問題です。CRPSに対する新しい治療薬の開発については、病態が十分に解明されていないことや、CRPSは症候群であって病態の異なった種々の疾患が混在している可能性があり、今後の研究が待たれます。病態と関連した炎症性マーカーなどを同定して、それぞれの病態に合ったテーラーメイドな治療が可能になることが重要ではないかと考えます。

それから、CRPSは中枢神経系が関与した複雑な病態でもありますので、中枢神経系の可塑性変化に対してもっと強力にアプローチしていくという治療が必要ではないかと考えます。欧米の一部の施設で、大量のケタミンを約一週間にわたって持続投与するケタミン・コーマ療法が試みられ、重症のCRPS

で驚くような治療効果が得られたことが報告されています。NMDA受容体拮抗薬のケタミンの大量投与によって中枢神経系の可塑性変化が解消されて、痛みを中心とした症候が劇的に軽快すると考えられます。奇跡的な治療として報告されていますが、まだ実験的治療の段階で今後の行方をみていく必要があります。わが国ではまだ一例も行われてはいません。

先にも述べましたように、CRPSにはいろいろな病因と病態が含まれる可能性がありますので、遺伝子多型を調べるなど病態のさらなる解明が必要と考えられます。そして、病態や発症メカニズムに基づいた新しい治療法の開発が必要です。

次に、CRPSの労災後遺症の認定についての話に移りたいと思います。CRPS関連の医療訴訟は一〇年以上前から増加しており、われわれに鑑定の依頼も増加しているように思います。そして、CRPSに対する法曹界の認識と医療界の認識とがかなりかい離しているような印象を受けています。一つは、CRPSの民事裁判で多額の賠償金の判決が出たりすることですが、これについてはちょっと驚いているというのが正直なところだと思います。もう一つは、法曹界ではCRPSの診断が重要視されすぎていないかということですが、そのような状況もきつかけとなってCRPSの診断基準を見直す必要性を感じたわけですね。CRPSに関する医療訴訟で感じるものとして、診断名が一人歩きをしていること、後遺障害認定についての認識が十分ではないこと、痛みについての評価が難しいこと、しばしば精神的な問題を伴うことなどがあります。

4 CRPSの労災後遺障害認定

CRPSの労災後の後遺障害認定についての概要、労災におけるRSDとカウザルギーの取り扱い、それから後遺障害の認定基準の問題点や注意点について述べたいと思います。一番重要なことは、医学上の診断基準は労災の後遺障害認定基準とはイコールではないということです。これは当たり前のことなのですが、医療現場の医師の中でもこの二つを混同している場合が見受けられます。法曹界ではそういうことではないと思います。改めて両者はイコールではないことを確認しておきたいと思えます。

労災から後遺障害認定までの流れですが、業務災害や通勤災害などによって傷病が起き、それで医療費の給付や休業補償が行われて、治癒ということになります。ここでは、主治医が治癒を判定することになります。ここで言う治癒には、医学上一般に承認された治療法をもってしてもこれ以上の効果が期待し得ない状態の療養の終了と、残存する症状が自然的経過によって到達すると認められる最終の状態の症状固定があります。ここでは療養の終了や症状固定を治癒として判断することになります。その後、労災医員が後遺障害認定を行うことになって、障害補償給付金が支払われることとなります。後遺障害認定は、年金が支給される一級から七級、さらに一時金が支給される八級から一四級に等級が分けられています。

CRPSについては、平成一五年に新しい後遺障害認定基準

が定められました。旧認定基準ではRSDについての用語がなくて認定が非常に難しかったのですが、平成一五年の改定ではRSDにも用語が入れられました。RSDの等級は七級、九級、一二級と定められ、これはカウザルギーと同じ扱いです。カウザルギーについては、痛みの強度と持続時間および日内変動ならびに痛みの原因となる他覚的所見などによって、労働能力に及ぼす痛みの影響を判断して、等級認定を行うということになっています。カウザルギーは痛みが非常に強いという特徴があり、また発作性の強い痛みが頻繁におこることや疼痛過敏やアロディニアなどが顕著であることなどがあり、神経損傷が強いことなどで自然と等級認定は高くなることとなります。一方、RSDでは、痛み以外にも関節拘縮、骨萎縮や皮膚温の変化・皮膚萎縮という慢性期の主要な三徴候が健側に比較して明らかに認められる場合に、それぞれ七級、九級、一二級に認定されることとなります。カウザルギーの場合は痛みを中心に評価しますが、RSDの場合は痛み以外に関節拘縮、骨萎縮、皮膚の変化も評価するわけです。RSDではカウザルギーと違って痛みが終息して行くことが多く、痛みが消失する場合があります。そういうことで、RSDの場合は、痛みとともに関節拘縮、骨萎縮および皮膚の変化という徴候が認定に重要になってくるということになります。

CRPSの後遺障害の等級ですが、軽易な労務以外に労働に差し支える程度の痛みは七級、通常の労務に服することができず、痛みによってときには労働に従事することができなくな

るために就労可能な職種の範囲が相当限定されるのは九級、通常の労務に服することができるが、ときには労働に差し支える程度の痛みが起るものは一二級となっています。カウザルギーでは、強い痛みのために等級が高くなることが多いですが、RSDでは痛みだけに注目するとそれほど強い痛みではありませんので、七級というのはなかなか難しくなるかと思えます。しかし、RSDでは痛みと同時に重大な機能障害を伴うことが多いので、痛みと機能障害を別個に評価してより重度な方の障害等級を採ることになっています。また、後遺障害の認定時期は傷病の治療後になりますが、CRPSは経過が長くて消長を繰り返すということがあります。一旦認定しても後遺障害の等級が変わることがあります。

CRPSについては診断が等級認定に影響することがあります。これは、CRPSの診断基準を満たさない痛みの後遺障害の等級と比較してみるとよく分かります。CRPS以外の痛みについては、局部の頑固な神経症状は一二級、局部の神経症状は一四級と定められていますが、CRPSの診断名がつけば等級が上がる可能性があります。機能障害についてもそうです。CRPS以外の痛みでは用廃八級、著しい機能障害一〇級、単なる機能障害一二級になりますが、CRPSの診断名が付けば、用廃であれば七級になり、著しい機能障害は九級になりますので、CRPSの診断が付いた方が有利ということになるかと思えます。特に、等級が八級と七級では障害補償給付金について大きな差が付くこととなります。このように、RSDではその

他の痛みと違って機能障害が後遺症として残る可能性を考えますと、当然等級認定についての特別の考慮がなされるべきと思われまます。

以上で、講演を終わらせていただきたいと思います。最後のスライドは、五年ほど前に立ち上げた大阪大学医学部附属病院の疼痛医療センターの機構図を示しています。痛みの診療は、十分ではありません。いろいろな診療科、専門分野の医師やコメディカルが連携して集学的な診療を行う必要があります。難しい痛みの患者さんをいろいろな専門分野から診ていくことによって、有効な治療法にたどりつくことができることがあります。また、難治性の痛みの診療に取り組む医療者が痛みについての知識を共有することは、痛みの診療に欠かせないことであり、また新しい治療法を開発する上で重要な条件となります。このような痛みの集学的診療の試みはまだ始まったばかりですが、全国的に広めていくことによって痛みの医療が発展・進歩していくことを期待しています。

本日は御清聴いただきありがとうございました。

○司会 ありがとうございます。

基本的なところからさかのぼった、非常にわかりやすい御講演だったのではないかと思います。

三 質疑応答

それでは若干の質疑をとる時間を設けておりますので、御質問のある方は挙手をお願いします。

どうぞ。

○質問者 今日ありがとうございます。

質問が二点ありまして、まず一点目です。労災の後遺障害認定基準で、RSDは三つの要件があるとなっているわけですが、その三つがそろわなくても、医師としてはRSDと言われている場合があるということでしょうか。その基準は違うというお話もありましたけれど、労災の基準で三つがそろわないという絶対に認定されないのかということなんです。例えば私が担当したケースですと、痛みを緩和するために電極を埋めたりするケースがあると思うのですけれど、そういう場合に、骨の萎縮が進んでいくのかなという疑問を思ったことがあります、その点をお聞きしたいです。

もう一つは、七級、九級、一二級という区別があるわけですが、それについて具体的に何か基準があるのかどうか、その二点をお願いいたします。

○真下 一つ目の御質問ですけれど、やはり認定基準の中には、この三つのものが入るのが原則になっていると思います。ですから、CRPSの診断とは全く違うものとして、認定基準にはやはりこの三つが含まれる必要があります。普通RSDであれば

ばこの三徴候はほとんど含まれているのではないかと思えます。関節拘縮はCRPSタイプI、RSDの特徴的な徴候ですので、RSDで関節拘縮がない症例はほとんどないのではないかと思えます。それから、骨の萎縮はある場合とない場合があります、リハビリをしっかりとやって一生懸命に患部を動かした患者さんには、骨の萎縮が目立たないことも確かにあります。また、皮膚の変化ですが、皮膚温の変化をみますとほとんど全例で見られます。皮膚温の変化は慢性痛につきもので、それほど重要な徴候ではないと思われませんが、認定基準に入っています。ですから、関節拘縮と皮膚温の変化はほとんどのRSDにみられますが、あとは骨萎縮があるかどうかではないかと思えます。

○質問者 わかりました、ありがとうございます。

○真下 ですから、認定基準はCRPSの診断基準とは全く違うものということですね。認定基準は労災の後遺障害認定には必ず必要なものです。それと、もう一つのご質問は何だったでしょうか。

○質問者 もう一つは七級か、九級か、一二級かは非常に重要な問題ですが、抽象的にいえば、書いておられるとおりだと思います。何か具体的にお答えいただける範囲で、もう一つは、何か具体的なにお答えいただける範囲で、もう少し明確な診断基準があるのではないのでしょうか。機能障害の八級などと比較されて、これに当てはめておられるのかなという気もしたのですけれども。

○真下 後遺障害認定は主治医である病院の医師が判断するのではないわけです。治療の判定は主治医が判断いたしますが、

後遺障害認定は労災医員である第三者的な専門医師が判断いたします。私は労災医員ではなく、自身で判断したことはありません。労災医員をされている先生にお聞きすると、この七級、九級、一二級はやはり総合的に見て判断されているようで、判断に主観的なところが一部入る可能性はあるのではないかと思えます。

○質問者 わかりました。

○真下 ですから、非常に厳密な判断基準は難しいわけで、主治医の所見と労災医員の判断で決めているようです。

○質問者 わかりました、ありがとうございます。

○真下 判断に主観が少し入るのは避けられないと思います。

○質問者 ありがとうございます。

○司会 そのほか、どなたかございませんでしょうか。

○質問者 今日はありがとうございます。

三点質問があります。先ほどの日本のCRPSの判定指標をつくられた中に、判定指標のカテゴリーの中に骨萎縮が入っていないか、思ったかと思いましたが、それについて伺います。

○真下 少しお待ちください。カテゴリーとして皮膚、爪、毛の内のいずれかの萎縮性変化が入っていますが、骨萎縮は入っていません。CRPSの判定（診断）には必要でないということですね。

○質問者 そうですよ。

○真下 これはあくまで判定指標であって、労災の後遺障害認定

定とは全く違います。ただ、CRPSの診断においてX線写真を撮ることは推奨されています。スライドを出しませんでしたが、X線写真は診断に参考になり、有用であるということになっています。しかし、CRPSの判定指標のカテゴリーには入っていません、特に必要ないという理由です。

○質問者 そうしたら、先生のお話をお聞きして思ったのは、労災の中のRSDの認定基準の中には骨萎縮が必須という形で入っているのに、臨床の診断の現場では重要視されないということですか。

○真下 いや、重要視はしています。

○質問者 重要視しているのですか。

○真下 ただ、今回のCRPS判定指標作成のための臨床研究では、必ずしもX線写真を撮らなくてもよいとなっているのです。判定指標を作成するための臨床研究で作成したチェックリストの必須項目中にX線写真が入っていないわけです。もちろん、X線写真を撮っている症例の集計も別に行っています、単純X線写真は有用であるのでこれを撮ることを勧めるといふことになっています。このような理由で、X線写真が診断に意味ないということではありません。

○質問者 先ほどの判定指標の特異度が研究用だと90%以上ということであったので、骨萎縮がなくても別に判定に支障はないのかなと思っただけですけれど、必ずしもそういうことでもなくてということでしょうか。

○真下 いや、判定には支障はないのですが、X線写真はあつ

たら有用ですということですか。

○質問者 わかりました。

○真下 アメリカの診断基準(判定指標)にもX線写真は入っていないのです。

○質問者 ありがとうございます。

もう一点ですが、カウザルギーの診断が出たときに、神経の損傷をどういう形で証明したらいいのかということ、私たちが現場ではよく悩むのですけれど、これはMRI検査を行って、その神経損傷自体を目で見るといえるか、そういうことはできるものなのでしょうか。

○真下 いや、MRI検査は一般的には行われていないと思います。メジャーな神経が損傷を受けていることが前提になっていますので、一般的に行われている検査方法は電気生理学的検査です。電気生理学的検査で異常があれば神経損傷の確定診断が付きます。しかし、臨床的な徴候で神経損傷を判断する場合があります。神経損傷の明確な徴候は感覚消失、脱失です。それが解剖学的に範囲を限定してきちっと認められれば、神経損傷と判断します。ですから、必ずしも電気生理学的検査を行わなくても、メジャーな神経損傷は判断できることになっています。MRIでやることはまずいですね。

○質問者 今おっしゃったのは、感覚障害や知覚障害の部位から神経損傷を判断できるということですか。

○真下 感覚消失・脱失という強い感覚障害です。単なる感覚低下というのは神経損傷の証拠にはなりません、感覚脱失が

あれば神経損傷と一応判断しています。

○質問者　ありがとうございます。

○司会　それでは、これをもちましてCRPSに関する講演会を終了させていただきます。

講演の最後に、講師の先生にもう一度盛大な拍手をお願いします。

〔終〕

● 研修速報 ●

〔既刊号の案内〕

11年7月

第300号

法医学研修第3弾

DNA鑑定の基礎について

7 第301号

平成22年度 倒産手続実務・基礎研修

7 第302号

平成22年度 倒産手続実務・基礎研修

7 第303号

第1回「破産同時廃止手続申立」

7 第304号

第3回「破産管財手続申立」

7 第305号

国際ライセンス契約の実務

8 第306号

「これでいいのか裁判員裁判」

8 第307号

―より実りある弁護活動を行うために―

8 第308号

公判前整理手続・裁判員制度の改革課題

8 第309号

平成22年度行政専門弁護士養成講座

8 第310号

第9シリーズ 第1回 「景観法の意義と到達点」

8 第311号

平成22年度行政専門弁護士養成講座

8 第312号

第9シリーズ 第2回 「地方自治体経営と弁護士」

8 第313号

法曹との連携によるコンプライアンスの徹底

8 第314号

破産管財人の源泉徴収義務に関する研修会

8 第315号

労働問題基礎講座〔第2回〕

8 第316号

「解雇・有期雇用」―解雇・雇止め等をめぐる問題―

8 第317号

労働問題基礎講座〔第3回〕

8 第318号

「労働基準法改正・労働時間問題」

8 第319号

労働問題基礎講座〔第4回〕

8 第320号

「労災・過労自殺」

8 第321号

脳外傷の画像による鑑別診断

8 第322号

―画像で脳外傷はどこまで判明するか ECTBIを中心として―

8 第323号

医療問題連続講座〔第1回〕

8 第324号

入院していても学びたい 病弱教育の現状と課題

8 第325号

医療問題連続講座〔第2回〕

8 第326号

医療を受ける子どもの人権 何が問題か

11年8月

第314号

改正土壤汚染対策法と瑕疵担保責任

① 土壤汚染と瑕疵担保責任

―平成二二年六月一日最高裁判決を踏まえて―

② 土壤汚染とリーガルリスク

③ 改正土壤汚染対策法と鑑定評価

包括外部監査人補助者推薦弁護士名簿登録研修 第2回

地方財政法、地方財政健全化法の基礎知識

8 第316号

憲法問題連続学習会〔第39回〕

「ドイツ政治と選挙制度」

8 第317号

―デモクラシーの空洞化に高まる政治不信―

9 第318号

最近の個人情報保護を巡る諸問題について

9 第319号

憲法問題連続学習会〔第40回〕

9 第320号

「在日米軍地位協定の概要と問題点」

9 第321号

憲法問題連続学習会〔第41回〕

9 第322号

「国際法から見た日本の領土問題」

9 第323号

医療問題連続講座〔第3回〕

9 第324号

患者の権利について

9 第325号

「これまでとこれから」

9 第326号

中小企業における『私的整理』の現状とあり方

9 第327号

CRPS

9 第328号

複合性局所疼痛症候群について

※印は売切れです。
第1号から第299号に関しましては、お問い合わせ下さい。

4) 神経障害性疼痛（神経障害痛）とその治療

京都府立医科大学疼痛緩和医療学講座教授 細川豊史

key words neuropathic pain, IASP, guideline, pharmacotherapy, algorithm

要旨

神経障害性疼痛（神経障害痛）は、2008年IASP（世界疼痛学会）により、“体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛”と定義されている。先進国の神経障害性疼痛の罹患率は1～7%と推定されており、本邦では数百万人程度の神経障害性疼痛患者の存在が推測されている。様々な疾患・病態が含まれているが、神経損傷部位により末梢性と中枢性に分けて分類されることが多い。痛みの臨床的特徴は共通したものが多く、その病態には共通点があると予測される。診断には、診断基準やアルゴリズム、スクリーニングツール（簡易調査票）が用いられる。治療には、薬物治療の他に、外科的療法、神経ブロック、脊髄刺激療法、理学療法、心理療法などがある。適切な薬物療法を行っても十分な鎮痛効果が得られない症例も多くあり、この場合多岐にわたる非薬物治療や侵襲的治療が必要なため、可及的速やかに“痛み治療の専門医”に紹介することが望ましい。

A. 神経障害性疼痛とは

神経障害性疼痛（神経障害痛）は1990年代に初めて一般的に用いられるようになった用語であ

る。IASPは1990年に神経障害性疼痛を“神経系の一時的な損傷、あるいはその機能異常が原因となって生じた痛み”と定義した¹⁾。しかしこの定義は、神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の特徴を見分けるの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いため、2008年、IASPは、この定義を、“体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛”と変更した²⁾。疼痛疾患の中ではその重症度が高く罹病期間も長い患者の著しいQOL（quality of life）とADL（activities of daily living）の低下をもたらす^{3,4)}。最近のデータで、先進国の神経障害性疼痛の罹患率は1～7%と推定されており^{3,5)}、本邦では数百万人程度の神経障害性疼痛患者が存在していると推測される。

B. 神経障害性疼痛の分類と診断

神経障害性疼痛には様々な疾患が含まれているが、神経損傷部位により末梢性と中枢性に分けて分類されることが多い(表1)⁴⁾。神経障害性疼痛の痛みの臨床的特徴は共通したものが多く(表2)⁶⁾。知覚異常、痛みの質、痛みの強弱、痛みの発現する時間的パターンなどからみて、その病態には共

表1 神経障害性疼痛に包括される一般的な疾患・病態（神経損傷部位による分類）（文献4より引用改変）

神経障害性疼痛	
末梢性神経障害性疼痛	中枢性神経障害性疼痛
<ul style="list-style-type: none"> ・帯状疱疹後神経痛 ・有痛性糖尿病性神経障害 ・複合性局所疼痛症候群 ・化学療法による神経障害 ・HIV 感覚神経障害 ・幻肢痛* ・三叉神経痛 ・急性/慢性炎症性の脱髄性多発神経根障害 ・アルコール性神経障害 ・絞扼性末梢神経障害（手根管症候群など） ・医原性神経障害（乳房切除術後疼痛、開胸術後疼痛など） ・特発性感覚性神経障害 ・腫瘍による神経圧迫または浸潤による神経障害* ・栄養障害による神経障害 ・放射線照射後神経障害* ・神経根障害 ・中毒性末梢神経障害 ・外傷性末梢神経損傷後疼痛 ・腕神経叢引き抜き損傷* ・舌咽神経痛 ・自己免疫性神経障害* ・慢性馬尾障害* 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳卒中後疼痛 ・外傷性脊髄損傷後疼痛 ・多発性硬化症による痛み ・脊柱管狭窄による圧迫性脊髄症 ・パーキンソン病に伴う痛み ・HIV 脊髄症 ・虚血後脊髄症 ・放射線照射後脊髄症/放射線照射後脳症 ・脊髄空洞症/延髄空洞症

*末梢性および中枢性神経障害性疼痛の両方に当てはまる可能性がある。

表2 神経障害性疼痛の臨床的特徴⁶⁾

①知覚異常: 自発痛と刺激で誘発される痛みの両者もしくはそのどちらか、 痛覚過敏 (hyperalgesia)、アロディニア (allodynia)、 感覚異常 (paresthesia)、異常感覚 (dysesthesia)、 無知覚 (loss of sensation) や知覚低下 (impercption) の場合もある。 感覚鈍麻 (hypesthesia)、痛覚鈍麻 (hypoalgesia)、 温覚鈍麻 (thermhypesthesia)、振動覚鈍麻 (pallhypesthesia)
②痛みの質 電撃痛 (lancinating pain or shooting pain)、 刺すような痛み (stabbing)、灼熱痛 (burning pain)、鈍痛 (dull pain)、 うずく痛み (aching pain)、拍動痛 (pulsatile pain)
③痛みの強弱

表3 神経障害性疼痛の臨床的分類のための診断基準 (文献7より引用一部改変)

-
- 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.
 - ① 疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある
 - 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
 - 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

 - 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.
 - ① 疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある
 - ② 病因不明*
 - 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
 - ④ 放散痛もしくは発作痛がある

 - 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.
 - ① 痛みが神経解剖学的部位でないところにある
 - 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
 - ③ 知覚低下がない

* 知られていない疾患もしくは病変

表4 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 (文献8より引用)

-
- 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.
 - ① 疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある
 - 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
 - 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
 - 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

 - 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.
 - ① 疼痛部位のすべてもしくは一部に知覚低下がある
 - 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
 - ③ 病因不明
 - 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
 - ⑤ 放散痛もしくは発作痛がある

 - 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.
 - ① 痛みが神経解剖学的部位でないところにある
 - 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
 - ③ 知覚低下がない
 - ④ 知覚過敏がない
-

通点があると予測される。

診断には、臨床的分類やグレード分類のための診断基準がしばしば用いられる（表3、表4）^{7,8)}。また主訴、現症と病歴、評価・検査から段階的な評価で診断するアルゴリズムも簡便で有効性が高い（図1）⁷⁾。本邦では、ペインクリニック専門認定施設14施設からなる神経障害性疼痛スクリーニング研究会によるスクリーニングツール（簡易調査票）が開発され、高い診断感度が評価されている（図2）⁹⁾。

C. 神経障害性疼痛の治療

神経障害性疼痛に包含されるさまざまな疾患（表1）のそれぞれに対する多様な治療法を個々にすべて記すことは困難である。この項では、神経障害性疼痛全般に対する薬物治療についてのみ記すこととする。実際の神経障害性疼痛に対する治療には、薬物治療の他に、外科的療法、神経ブロック、脊髄刺激療法、理学療法、心理療法など

があるが詳細は成書を参照されたい¹⁰⁾。

D. 薬物治療

神経障害性疼痛は、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）やオピオイドなどの既存の鎮痛薬の効果が不十分なことや、神経障害性疼痛に有効とされる鎮痛薬であっても単独での効果が少なく、多剤を併用しなければならないことも多く、また鎮痛効果の発現までに数日を要することもあり、その使用方法は単純ではない。さらに重篤なものを含めた副作用も多く、薬物治療にはかなりの知識と経験を要する。このため、海外では、神経障害性疼痛に対する薬物治療の簡便化と安全性向上のため多くのガイドラインが出版されている^{11,12)}。本邦においても日本ペインクリニック学会や日本疼痛学会を中心に本邦の医療環境に応じたevidence-based medicine（EBM）に則った神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインが間もなく上梓される予定であり¹³⁾、神経障害性疼痛患者のQOL

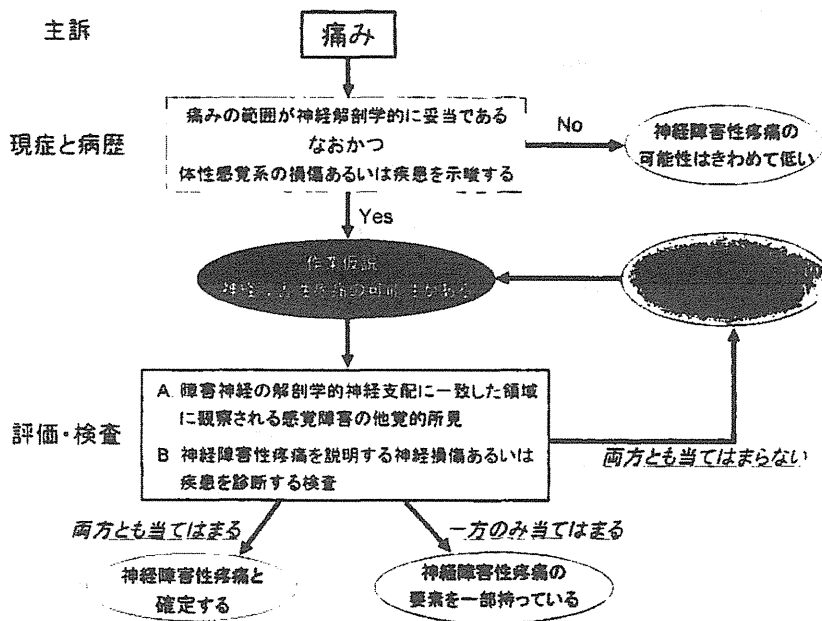


図1 神経障害性疼痛診断アルゴリズム（文献7より引用、一部を改変）

神経障害性疼痛スクリーニング研究会監修

調査票

問1

痛みの中心と患部の位置が、×印を付けてください。

問2

問1の区に×印を付けた部分に、ある日の際、どのような痛みの状態が「痛みが日常生活に支障をきたすレベル」に達したかを「痛みの種類」を記入してください。痛みの種類が不明な場合は「不明」と記載してください。

最も痛みがひどかったとき

痛みの種類

現在の痛み

問3

1) 痛みが即ち付けた部分と、痛みが人々の生活に支障をきたすレベルに達したとき、どのような状態に陥りましたか？

2) 日常生活に支障をきたすような痛みが、

- 日常生活に支障をきたすような痛みが、
- 痛みが重くなるような痛みがある
- 痛みが持続するようになる痛みがある
- 痛みが強い、頻りにある
- 痛みが離れた部分へ帯状に広がったりするなどの特徴がある
- 痛みの範囲の皮膚が低下したり、過敏になることがある
- 痛みの部位の皮膚が、かゆみや発疹に変化したことがある

問4

1) 痛みが日常生活に支障をきたすような痛みが、

- 痛みが重くなるような痛みがある
- 痛みが持続するようになる痛みがある
- 痛みが強い、頻りにある
- 痛みが離れた部分へ帯状に広がったりするなどの特徴がある
- 痛みの範囲の皮膚が低下したり、過敏になることがある
- 痛みの部位の皮膚が、かゆみや発疹に変化したことがある

図2 簡易調査票¹⁾

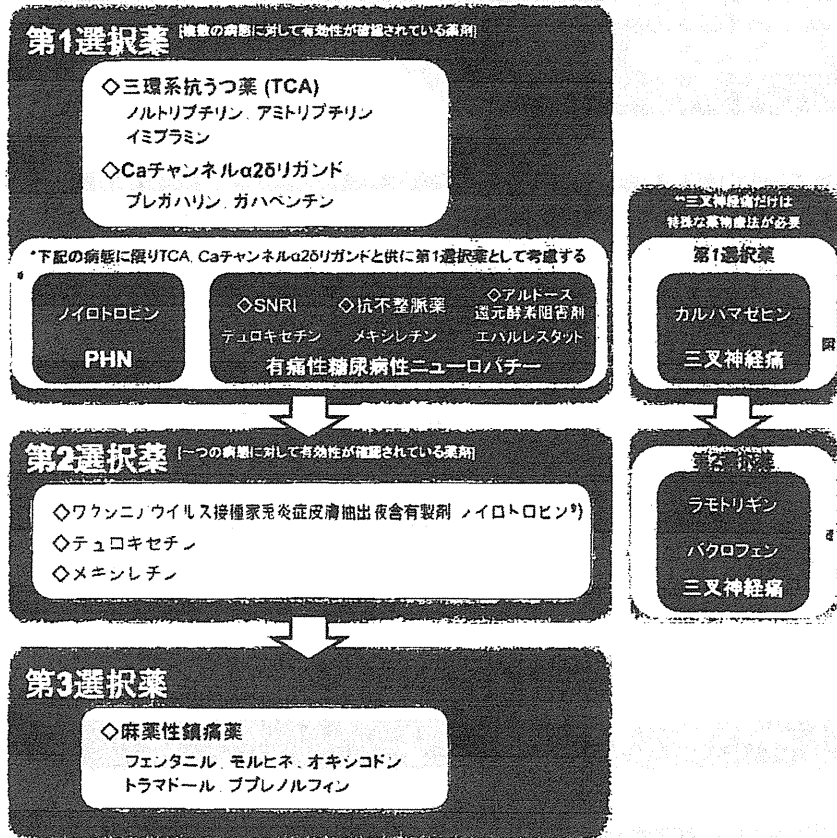


図3 本邦における神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム (文献13より引用)
PHN = 帯状疱疹後神経痛, SNRI = セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

向上に寄与することが期待されている。海外、本邦 (図3) とともにガイドラインでは、第1選択薬、第2選択薬、第3選択薬というようにアルゴリズムに沿って薬剤を順次選択していくことを推奨している。ここでは、その選択順に従って、説明を加える。

1. 第1選択薬

a. 三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬 tricyclic antidepressant (TCA) に関しては、プラセボに比した有意な鎮痛効果があり¹⁴⁾¹⁵⁾。抗うつ作用とは無関係に鎮痛作用を有する。セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害のバランスが取れた第三級

アミンTCA (アミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩) とノルアドレナリン取り込み阻害の比較的選択的な阻害を有する第二級アミンTCA (ノルトリプチリン塩酸塩) との間で、鎮痛効果に差はなく¹⁾、副作用が少ないという理由から、第二級アミンTCA (ノルトリプチリン塩酸塩およびデシプラミン) が好ましい。特に高齢者の場合、アミトリプチリン塩酸塩の使用は低用量から開始し、慎重に使用する¹⁷⁾。

b. カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド

ガバペンチン (ガバペン[®]) とプレガバリン (リリカ[®]) は中枢神経系において、カルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することにより興奮性神経伝達物質の遊離を抑制し鎮痛に働く。

両者は類縁化合物であり同様の作用がある。ガバベンチンは海外では神経障害性疼痛に対して有効性が示されているが本邦では保険適応がない。プレガバリンは、国内および海外で帯状疱疹後神経痛¹⁸⁻²⁰⁾、糖尿病性ニューロパチー²¹⁻²⁴⁾を始めとする末梢性神経障害性疼痛に伴う痛みとしびれに対して、また神経根症に対しても²⁵⁾鎮痛効果があり、睡眠の質についても改善することが示されている。腎機能低下患者には投与量を減量する必要があることと、眠気、ふらつきが高齢者に発現するため、低用量の投与で開始するなど注意が必要である¹¹⁾。

2. 第2選択薬

a. 本邦の特異的な治療薬：ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン[®]）

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン[®]）は、帯状疱疹後神経痛に、その鎮痛効果が示されている²⁶⁾。重篤な副作用がなく安全性が高い^{26,27)}。

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

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI、デュロキセチン塩酸塩）はTCAに比して安全で使用しやすい。鎮痛機序は下行性疼痛抑制系の賦活と考えられている。デュロキセチンは糖尿病性ニューロパチーによる痛みとしびれへの効果が確認されている^{28,29)}。

c. 抗不整脈薬

メキシレチン塩酸塩は抗不整脈薬であり、作用機序はナトリウムチャンネル遮断である。本邦では、有痛性糖尿病性ニューロパチー、特に急性の自発痛に対する鎮痛効果があるとされている³⁰⁾。

3. 第3選択薬：麻薬性鎮痛薬（医療用麻薬）および弱オピオイド製剤

フェンタニル経皮吸収型製剤³¹⁾、オキシコドン^{32,33)}、モルヒネ^{34,35)}、ブプレノルフィン塩酸塩³⁶⁾などの麻薬性鎮痛薬の神経障害性疼痛に対する鎮痛効果が示されている。しかし、本邦では緩和ケア領域以外での麻薬性鎮痛薬の使用にあたって十分な経験が蓄積されていない。このため、開始前の乱用のリスクファクターを特定することや投与後の治療効果判定とともに乱用、嗜癖の徴候について定期的な評価を繰り返し行うことなどが重要となる³⁷⁾。麻薬性鎮痛薬は副作用の発現頻度が高く、副作用が治療期間全般を通じて長期に渡って継続する可能性がある³⁸⁾。ことや麻薬性鎮痛薬の長期安全性に関して体系化された検討が行われておらず、麻薬性鎮痛薬が他の薬物よりも本質的に安全性が高いとは言いきれないことなども含め、安易な使用は慎まなければならない。麻薬性鎮痛薬の維持量はモルヒネ換算15～120mg/日が推奨されており、それ以上を必要とする場合には“痛み治療の専門医”に相談するべきである。

トラマドール塩酸塩製剤（トラマール[®]）は、現在、がん疼痛に本邦でも使用されている。オピオイド同様に μ -受容体に作用するが、5-HT_{1A} NA再吸収阻害作用もあり、副作用がオピオイドに比べ少ないことから、神経障害性疼痛に対しての、効果が期待されている^{39,40)}。

4. その他

第1選択薬、第2選択薬、第3選択薬に反応を示さなかった場合、以下の薬剤の使用も選択となるがその適応は限られる。抗けいれん薬であるカルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、トピラマート、NMDA受容体拮抗薬であるケタラール、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩製剤、ビタミンB₁₂製剤であるメコバラミンなどがある。

むすび

神経障害性疼痛の治療は薬物治療のみではない。適切な薬物療法を行っても十分な鎮痛効果が得られない症例もある。鎮痛が得られない場合には多岐にわたる非薬物治療や侵襲的治療が必要であり、また有効な場合がある。こういった症例は可及的速やかに痛み治療の専門医に紹介することが望ましい。

文献

- 1) Merskey H, et al. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. p.207.
- 2) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008; 137: 473-7.
- 3) Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008; 136: 380-7.
- 4) Melzak R, Katz J. Pain assessment in adult patients. In: Wall PD, Melzak R, editors. *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. p.291-316.
- 5) Gilron I, Watson CP, Cahill CM, et al. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006; 175: 265-75.
- 6) 細川豊史. 定義と臨床的特徴. In: 小川節郎, 編. *神経障害性疼痛治療ガイドブック*. 東京: 南山堂; 2010. p.2-4.
- 7) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70: 1630-5.
- 8) 細川豊史. 分類. In: 小川節郎, 編. *神経障害性疼痛治療ガイドブック*. 東京: 南山堂; 2010. p.5-9.
- 9) 小川節郎. 日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニングツール質問表の開発. *ペインクリニック*. 2010; 31: 1187-94.
- 10) 住谷昌彦, 齋藤洋一, 信太賢治, 他. 第3治療 3-6項. In: 小川節郎, 編. *神経障害性疼痛治療ガイドブック*. 東京: 南山堂; 2010. p.86-114.
- 11) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007; 132: 237-51.
- 12) Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 1153-69.
- 13) 神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン. 日本ペインクリニック学会誌. 投稿中.
- 14) Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 1997; 13: 327-31.
- 15) Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007; 88: 1547-60.
- 16) Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003; 60: 1284-9.
- 17) Watson CPN, Vernich L, Chipman M, et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology*. 1998; 51: 1166-71.
- 18) Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2004; 109: 26-35.
- 19) Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003; 60: 1274-83.
- 20) Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, et al. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain*. 2008; 9: 1006-17.
- 21) Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, et al. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol*. 2008; 8: 33.
- 22) Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004; 110: 628-38.

- 23) Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, et al. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. *Eur J Pain*. 2008; 12: 203-13.
- 24) Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1448-54.
- 25) Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, et al. Patient-reported outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int*. 2010; 30: 1005-15.
- 26) 山村秀夫, 檀健二郎, 若杉文吉, 他. ノイロトロピン錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果. プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験. *医学のあゆみ*. 1988; 147: 651-64.
- 27) 祖父江逸郎, 花籠良一, 松本昭久, 他. SMON (subacute myelo-optico-neuropathy) 後遺症に対するノイロトロピンの臨床評価. 多施設二重盲検交差比較試験. *医学のあゆみ*. 1987; 143: 233-52.
- 28) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005; 116: 109-18.
- 29) Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006; 67: 1411-20.
- 30) Nishizawa Y, Yoshioka F, et al. Improving and Protecting Effect and Safety of Mexiletine Hydrochloride or Mianserin Hydrochloride on Painful Diabetic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus for 2 years in Prospective Randomized Well-controlled Comparative Study. *慢性疼痛*. 2005; 24: 137-48.
- 31) 宮崎東洋, 花岡一雄, 並木昭義, 他. デュロテップ®MTパッチの非悪性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験 I: 4週および長期 (52週) 貼付. *新薬と臨床*. 2010; 59: 157-80.
- 32) Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in post-herpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-41.
- 33) Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2003; 105: 71-8.
- 34) Agarwal S, Tella PK et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2008; 109: 289-96.
- 35) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1324-34.
- 36) Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1223-32.
- 37) Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain*. 2007; 11: 490-518.
- 38) Watson CPN, Watt-Watson JH, Chipman ML. Chronic non-cancer pain and the long term utility of opioids. *Pain Res Manage*. 2004; 9: 19-24.
- 39) Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig*. 2007; 27: 75-83.
- 40) Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003; 104: 323-31.

Predictors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

Yuko Kanbayashi^{1,2} and Toyoshi Hosokawa^{2,3,4}

¹*Department of Hospital Pharmacy and*

²*Pain Treatment & Palliative Care Unit, University Hospital,*

³*Department of Anaesthesiology and*

⁴*Pain Management & Palliative Care Medicine*

Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto, Japan

1. Introduction

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a dose-limiting toxicity of chemotherapy that often develops in response to administration of various drugs, including, molecularly targeted therapeutic agents (bortezomib), taxanes (paclitaxel, docetaxel), platinum compounds, platinum-containing drugs (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), vinca alkaloids (vincristine), thalidomide, lenalidomide, and epothilones (ixabepilone) (Kannarkat et al., 2007; Ocean et al., 2004; Park et al., 2008; Walker et al., 2007; Windebank et al., 2008; Wolf et al., 2008). It has been postulated that CIPN may represent the initial stage in the development of neuropathic pain. Although the symptoms of CIPN are diverse, the condition consistently reduces patient quality of life (QOL). Unfortunately, effective strategies for preventing or treating CIPN remain elusive.

To identify significant predictors for CIPN which would contribute to improving QOL among chemotherapy patients, we conducted a study, entitled, "Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis" (Kanbayashi et al., 2010). In this review, we will discuss the predictors for CIPN and review other studies.

2. Predictors of CIPN

CIPN is a dose-limiting toxicity of chemotherapy that often develops in response to administration of various drugs, in particular, bortezomib, taxanes (paclitaxel, docetaxel), oxaliplatin and vincristine (Kannarkat et al., 2007; Ocean et al., 2004; Park et al., 2008; Walker et al., 2007; Windebank et al., 2008; Wolf et al., 2008). However, effective strategies for preventing or treating CIPN are lacking. Accordingly, we conducted a retrospective study to identify significant predictors for CIPN which would contribute to improving QOL among chemotherapy patients (Kanbayashi et al., 2010). Patients had been administered bortezomib (n=28), taxanes (paclitaxel or docetaxel; n=58), oxaliplatin (n=52) or vincristine (n=52) at our hospital between April 2005 and December 2008.

	Bortezomib (N=28)	Taxanes (N=58)	Oxaliplatin (N=52)	VCR (N=52)
<i>Demographic</i>				
Sex (male), N (%)	16 (57.1)	36 (62.1)	32 (61.5)	27 (51.9)
Age, Mean (SD)	59.9 (13.9)	65.3 (9.3)	62.2 (12.3)	63.8 (13.0)
Age ≥60 years, N (%)	17 (60.7)	40 (67.0)	32 (61.5)	25 (48.1)
<i>Comorbidity</i>				
DM, N (%)	3 (10.7)	5 (8.6)	6 (11.5)	4 (7.7)
<i>Concomitant medication</i>				
Opioid, N (%)	5 (17.9)	8 (13.7)	10 (19.2)	8 (15.4)
NSAIDs, N (%)	8 (28.6)	21 (36.2)	16 (30.8)	12 (23.1)
NSAIDs (COX-2), N (%)	-	10 (17.2)	-	-
Analgesic adjuvant (%)	17 (60.7)	-	8 (15.4)	10 (19.2)
<i>Concomitant use of cancer drugs</i>				
DEX, N (%)	13 (46.4)	-	-	5 (9.6)
Thalidomide, N (%)	1 (3.8)	-	-	-
Cisplatin, N (%)	-	14 (24.1)	-	-
TS-1, N (%)	-	12 (20.7)	-	-
Number of chemotherapy cycles (1), Mean (range)	11.1±14.5 (3-75)	6.6±7.7 (1-46)	8.2±6.0 (1-25)	3.8±2.9 (1-18)
Number of chemotherapy cycles (2) (<6/6-10/>10)	9/14/5	34/17/7	20/19/13	37/15/0
<i>Type of cancer</i>				
Gastric cancer, N (%)		20 (34.5)		
Esophageal cancer, N (%)		35 (60.3)		
Cecal cancer, N (%)		1 (1.7)		
Cholangiocarcinoma, N (%)		1(1.7)		
Malignant mesothelioma, N (%)		1(1.7)		
Colorectal cancer, N (%)			52 (100)	
MM, N (%)	28 (100)			5 (9.6)
NHL, N (%)				39 (75.0)
Leukemia, N (%)				8 (15.4)

DM, diabetes mellitus; VCR, vincristine; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; COX, cyclooxygenase; DEX, dexamethasone; TS-1, tegafur, 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine, and oteracil potassium; MM, multiple myeloma; NHL, non-Hodgkin lymphoma

Table 1. Clinical characteristics of patients and factors potentially affecting occurrence of peripheral neuropathy.

Table 1 presents the clinical characteristics of the patients administered bortezomib, taxanes (paclitaxel or docetaxel), oxaliplatin or vincristine, as well as selected predictors (=X: independent variable) related to the manifestation of CIPN. The analgesic adjuvants that were co-administered consisted of anti-epileptic agents (gabapentin, clonazepam, and carbamazepine), tricyclic antidepressants (amitriptyline), mexiletine, vitamin B₁₂ and