

的に示すわけではないため、プレガバリン/ガバペンチンや TCA が無効な中等度～重症神経障害性疼痛患者に対してノイロトロピン®を使用することは妥当である。また、待機的治療が可能な神経障害性疼痛に対してノイロトロピン®を使用した場合に無効であっても、プレガバリンや TCA とは異なる鎮痛機序を持ち、それらと相加的作用を持つため、併用することは妥当である。神経障害性疼痛患者は時に強い疼痛発作を訴える。このような場合には、ノイロトロピン®を頓用するように指導している。

6. 糖尿病性ニューロパチーに対する鎮痛薬（図3⑤参照）

1) メキシレチン（有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認・市販）の臨床薬理
クラス 1B の抗不整脈薬である。作用機序はナトリウムチャネルの遮断による神経系の異常興奮の抑制である。日本国内で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有効性が示されているが、海外での試験では議論の余地がある。

2) メキシレチンの使い方と副作用対策

本邦では、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては 300 mg/日毎食後 3 回分割投与での適応承認が得られており、鎮痛効果が得られる者は服薬初期から現れる。ただし、2 週間の投与で無効であれば投与を中止する。また、メキシレチンの内服による不整脈の出現には十分な注意を払い定期的な心電図検査の実施が推奨されている。われわれは、糖尿病性ニューロパチーによる神経障害性疼痛のうち、皮膚表面に感じられるビリビリした痛みに対してメキシレチンの有効性を実感することがあり、これは帯状疱疹後神経痛でも同様である。したがって、このような性質の神経障害性疼痛に限ってメキシレチンを用いている。

7. 痛みの具体性とは？—身体性の評価と対応（図3⑥参照）

痛みは身体の傷害に関連した不快な感覚的経験であると同時に情動的な経験である。患者の訴える疼痛は情動的因子によって大きく影響を受ける。このような情動的因子の存在を無視しては、疼痛に対する薬物療法は成功しないばかりか、副作用によって患者の QOL/ADL が低下してしまう可能性も考えられる。このような情動的因子の関与を評価する一助として、われわれは「痛みの具体性」を評価している。その評価方法は、患者が感じている痛みの部位と痛みの性質を自発的に述べさせるだけである。「どのような性質の痛みを感じているのですか？」や「痛みがある部位の具体的な場所を教えてください」と質問し、患者の回答が「足の裏が剣山で刺されているよう」や「殿部から始まり右大腿と下腿の後面に電気が走るよう」などであれば痛みの訴えに具体性があると判断する。一方、「なんとなく腰全体が重怠くて…。とにかく全体的に痛む」というような回答では具体性が低いと判断している。このような回答の際にはさらに「腰のどこか？ 姿勢による変化や動作による変化があるか？」といった質問を追加し、痛みの訴えの具体性が低いことを確認す

ることもある。

痛みの訴えに具体性が低いことは、痛みの訴えに身体的な傷害の要素（身体感覚的因子）が少ないことを示していると考えている。例えば、健常者が骨折したり捻挫したりすれば「〇〇関節の周囲がズキズキと痛み、〇〇関節を運動したり荷重するとズキーンと痛みが増強する」というような表現をすることが一般的である。別の例を挙げれば、極早期の帯状疱疹後神経痛（急性帯状疱疹痛）の患者は明確に「背中から胸部にかけてヒリヒリと、チクチクと痛む。服が擦れるだけで痛みが増強する」と回答する。一方、情動的因子の関与が大きい患者の痛みの訴えでは上述の例のほか、「なんとなく〇〇関節が痛く、荷重とか関係なく常に痛む」とか「腰が痛いんだけど、どのような時に痛いかは分からない」というような不確定な表現が用いられていることをしばしば経験する。

ただし、ここで注意すべき点は、痛みの具体性が低いからといって治療対象ではないというわけではない。痛みの具体性が低くても患者は痛みを苦痛に感じて医療機関を受診しているため、適切な治療が実施されなければいけない。痛みの具体性は、治療選択に利用するために評価していることを銘記されなければならない。さらに、痛みの具体性が低い場合には内臓痛に起因する関連痛の場合があるので注意を要する。このような場合にはNSAIDsやCOX-2選択的阻害薬、麻薬性鎮痛薬が奏効することもあるが、大血管疾患などの重篤な内臓疾患を見逃さないように適切な画像評価などを実施することを考慮する。

8. 麻薬性鎮痛薬の適応と使い方（図3⑦参照）

1) 麻薬性鎮痛薬の臨床薬理

麻薬性鎮痛薬（強オピオイド製剤と弱オピオイド製剤）は、有痛性糖尿病性ニューロパチーと帯状疱疹後神経痛を代表とする種々の末梢性および中枢性神経障害性疼痛疾患を対象に、フェンタニル（3日型のものが中等度～高度の慢性疼痛に対して他の麻薬性鎮痛薬からの移行する場合に承認・市販）、オキシコドン（中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して承認・市販）、モルヒネ（激しい疼痛に対して承認・市販、中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して承認・市販）、ブプレノルフィン（術後痛およびがん性疼痛に対して承認・市販、慢性疼痛に対して口腔粘膜貼付剤が開発中、中等度から高度の変形性関節症に伴う疼痛/慢性腰痛に対して経皮徐放製剤が開発中）およびトラマドール（がん性疼痛に対して承認・市販、非がん性慢性疼痛に対してアセトアミノフェンとの合剤が本邦開発中）などのさまざまな麻薬性鎮痛薬の有効性が示されている。

麻薬性鎮痛薬の効果は、神経障害性疼痛に対する他の薬剤で得られる鎮痛効果とほぼ同等であるが、一般に第一選択薬とは考えられていない。その理由として、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わたって継続する可能性があること、さらに、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（乱用/嗜癖などの問題がない）とは言い切れないことが挙げられる。ただし、がんの浸潤によって神経障害性疼痛が発症している場合には麻薬性鎮痛薬を第1選択薬として使用（併用）することもありうる。

2) 麻薬性鎮痛薬が無効か不十分の場合

本邦では一般診療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るとは考えにくく、安全で効果的な麻薬性鎮痛薬の処方のために、乱用/嗜癖リスクの評価と管理の臨床技能を備えることが必要である。このような乱用/嗜癖の一つのスクリーニングとして、痛みの性質の調査を通じて“痛みの具体性”の評価を行うことが必要である。麻薬性鎮痛薬の使用後から、受診間隔が不均一になる（予約時間を守れない）、身だしなみが不潔になるなどの徴候が現れれば速やかに麻薬性鎮痛薬を中止することを検討する。患者は痛みの治療として麻薬性鎮痛薬を希望するが、痛みの治療というよりはむしろ QOL 改善を目的とした治療薬であることを麻薬性鎮痛薬開始時に教育しておかなければならない。麻薬性鎮痛薬によって痛みが改善しても QOL/ADL が低い状態で維持されないようにすることが処方医の務めである。

3) 臨床症状と麻薬性鎮痛薬の使い方

有効な麻薬性鎮痛薬の投与量は患者によって大きく異なるため、個々の臨床状況に応じて、下記の二つの治療開始方法のうちどちらか一方を実施する。麻薬性鎮痛薬による治療を受けたことがない患者の場合、短時間作用型麻薬性鎮痛薬である塩酸モルヒネ 10～30 mg/日を 4～6 時間おきに定期投与し、おおよその1日量が特定されたら長時間作用型麻薬性鎮痛薬に切り替える（注意：このような使用方法の場合、本邦では3日型フェンタニル貼付製剤のみが承認・市販されている）。麻薬性鎮痛薬は徐放製剤の方が乱用/嗜癖リスクは明らかに少ないので、必ず徐放製剤に切り替えていくように心掛けなければならない。あるいは、長時間作用型麻薬性鎮痛薬の最低用量から治療を開始することもできる（注意：このような使用方法の場合、本邦で承認されている薬剤はない）。長時間作用型麻薬性鎮痛薬も固定されたスケジュールで投与し、常に乱用/嗜癖についての評価を繰り返す。

一般に、神経障害性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の有効投与量はモルヒネ換算 15～120 mg/日程度を目安にしている。がん性疼痛のように疼痛が寛解するまで際限なく処方量を増加するのは明らかに間違った使用で、神経障害性疼痛患者では鎮痛作用よりも鎮静・酩酊作用が前面に現れ QOL を著しく損なう恐れがある。麻薬性鎮痛薬の使用時には悪心・嘔吐と便秘が現れるので、必ず制吐剤と緩下剤も麻薬性鎮痛薬の開始時から服用させ、副作用の程度に応じて減量・中止する。

9. 鎮痛薬による副作用としての眠気への対策

ドネペジル（アルツハイマー型認知症に対して承認・販売）はコリンエステラーゼ阻害薬であり、1日1回朝食後 3 mg から経口投与を開始し、1～2週間後に 5 mg に増

量する。ドネペジルは、緩和ケア領域で麻薬性鎮痛薬による日中の眠気の副作用に対する対症療法として用いられてきた^{17, 18)}が、麻薬性鎮痛薬以外のプレガバリン/ガバペンチンを代表とする神経障害性疼痛治療薬による眠気に対しても有用である。プレガバリンは上述したように用量依存性の鎮痛効果が得られるため、プレガバリン服薬初期から眠気が認容されない患者に対してはドネペジルを積極的に使用し服薬コンプライアンスの改善を図っている。神経障害性疼痛患者の多くは睡眠障害を訴えるが、ドネペジルの開始によって睡眠障害が増悪した患者はいない。ドネペジルの服薬によって悪心を訴える患者がいるが、2～3日間の服薬継続で消失する。

その他の薬剤

1. 抗けいれん薬の特徴と使い方

カルバマゼピン（三叉神経痛に対して承認・市販）三叉神経痛に対する確立された鎮痛効果とは異なり、三叉神経痛以外の神経障害性疼痛に対しては効果が確立しておらず推奨度は高くない。しかし、有痛性糖尿病性ニューロパチーや頸部神経根症などに対しては、鎮痛効果が期待できることもあり、使用を検討する。テグレトール[®]を継続して使用していると肝機能異常、白血球減少を示す患者がいるので3～6ヵ月に1回血液検査が必要である。

バルプロ酸ナトリウム（てんかん、躁病に対して承認・市販）は、600～2,400 mg/日が有効投与量とされているが、その鎮痛効果は試験ごとに結果が解離している。一般に副作用が少ないことが特徴であり、緩和ケア領域の神経障害性疼痛に対してしばしば用いられる。

2. 抗うつ薬の特徴と使い方

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）のパロキセチン塩酸塩（うつ病、パニック障害、社会不安障害、強迫性障害に対して承認・市販）40 mg（初期量 10 mg～20 mg）は有痛性糖尿病性ニューロパチーに対してある程度の鎮痛効果を示し、神経障害性疼痛全般に対しても若干の鎮痛効果を期待できる。フルボキサミンマレイン酸塩（うつ病、強迫性障害、社会不安障害に対して承認・市販）と塩酸セルトラリン（うつ病・うつ状態、パニック障害に対して承認・市販）は神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。SSRIの使用にあたっては、頻度は低いがセロトニン症候群を発症する可能性があり、注意を要する。SNRIのミルナシプラン塩酸塩（うつ病に対して承認・市販）は神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。ノルアドレナリン作動性・

特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA) のミルタザピン (うつ病・うつ状態に対して承認・市販) は神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。

これら薬剤は神経障害性疼痛に対して高い効果を期待できるものではないが、「痛みの悪循環」モデルの不安・抑うつ・不眠のいずれの陰性要因に対して治療効果が期待できるため、本項で示した薬物療法アルゴリズム中の薬剤との併用は妥当であると考えられる。ただし三環系抗うつ薬と SSRI の相互作用など、併用により副作用が強く生じる可能性があり、注意が必要である。

おわりに

神経障害性疼痛は QOL を阻害する。本項を参考に各医師がそれぞれの患者に対して適切な薬物療法を実施することによって神経障害性疼痛そのものだけでなく、「痛みの悪循環」を治療し、QOL が改善することを期待する。

神経障害性疼痛に対して、薬物療法はその根幹をなす治療法であるが、これだけでは管理不十分な症例も多く、推奨度が低くても有効性がある薬剤もあるので、複数の薬剤を組み合わせた治療法も検討されなければならない。また、薬物療法以外に、手術療法や理学療法、神経ブロック、神経刺激療法などとの併用は積極的に考慮して良いと考えられる。

(住谷昌彦、竹下克志)

文献

- 1) Loeser JD, Treede RD : The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008 ; **137** : 473-477
- 2) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al : Neuropathic pain : redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 ; **70** : 1630-1635
- 3) Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al : PainDETECT : a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006 ; **22** : 1911-1920
- 4) Boulanger L, Zhao Y, Foster TS, et al : Impact of comorbid depression or anxiety on patterns of treatment and economic outcomes among patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Curr Med Res Opin 2009 ; **25** : 1763-1773
- 5) Walsh JK : Enhancement of slow wave sleep : Implications for insomnia. J Clin Sleep Med 2009 ; **5** : s27-34
- 6) O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, et al : Negative mood mediates the effect of poor sleep on pain among chronic pain patients. Clin J Pain 2010 ; **26** : 310-319
- 7) Sullivan MJL, Lynch ME, Clark AJ : Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. Pain 2005 ; **113** : 310-315
- 8) Van Damme S, Crombez G, Bijttebier P, et al : A confirmatory factor analysis of the pain catastrophizing scale : Invariant factor structure across clinical and non-clinical populations. Pain 2002 ; **96** : 319-324
- 9) 住谷昌彦, 山田芳嗣 : プレガバリンの臨床. ペインクリニック 2010 ; **31** : s271-s277
- 10) Inoue N, Ito S, Tajima K, et al : Etodolac attenuates mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. J Pharmacol Sci 2009 ; **109** : 600-605
- 11) Saldana MT, Navarino 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** : 1005-1015

- 12) Drugs@FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>
- 13) Toth C : Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med* 2010 ; **11** : 456-465
- 14) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他 : 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討—多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験. *日本ペインクリニック学会誌* 2010 ; **17** : 141-151
- 15) Walsh JK : Enhancement of slow wave sleep : Implications for insomnia. *J Clin Sleep Med* 2009 ; **5** : s27-34
- 16) Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al : Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004 ; **75** : 234-241
- 17) Reissig JE, Pharm D : Pharmacologic treatment of opioid-induced sedation in chronic pain. *Ann Pharmacother* 2005 ; **39** : 727-731
- 18) Roman GC, Rogers SJ : Donepezil : a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2004 ; **5** : 161-180

Textbook of Orthopaedic Surgery

整形外科学 テキスト

改訂
第3版

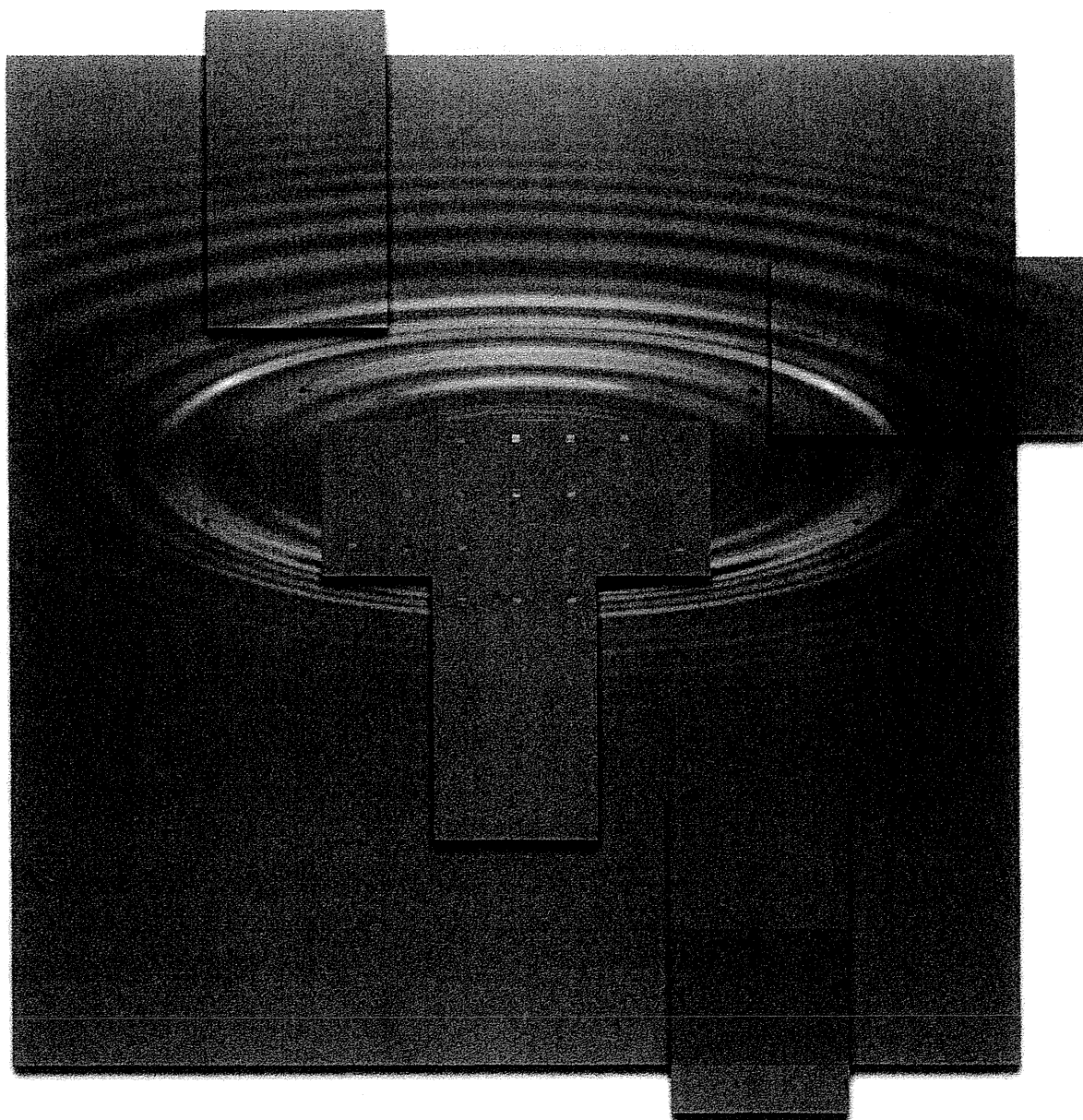
[編集]

埼玉県立大学教授

東京大学教授

高橋邦泰

芳賀信彦



南江堂

K. 慢性疼痛疾患

学習のまとめ

1. 疼痛の種類とメカニズム，その分類を整理する。
2. 疼痛診療における治療目標とリハビリテーションの意義を理解する。
3. 複合性局所疼痛症候群（CRPS）の診断は厚生労働省 CRPS 判定指標に基づいて行い，診断と重症度評価が別概念であることを理解する。
4. 代表的な慢性疼痛疾患の特徴を理解し，その評価，治療法，予後を整理する。

1 疼痛の種類とメカニズム

「疼痛」は“組織の実質的ないし潜在的な傷害に関連した，あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的，情動的体験”と定義されている。疼痛は第5のバイタルサインとしてあげられ，身体の異常に関連した警告系として重要な症状である。腰痛症などのように慢性的に継続する疼痛の場合には生体の警告系としての意味合いはなく，患者の訴える痛みは症状ではなく，疼痛そのものが治療対象としての“病気”であると認識されなければならない。疼痛による activities of daily living (ADL) の障害，quality of life (QOL) の低下は重要な問題であり，疼痛医療におけるリハビリテーションの役割は大きい。

a. 発生機序に基づいた分類

1. 生理的疼痛

正常組織を傷害する，あるいは傷害する可能性のある侵害刺激とそれに伴う炎症が末梢組織（筋骨格系や内臓等）に起こると，末梢神経終末に存在する侵害受容器が興奮する。その興奮が末梢神経から後根神経節を経て脊髄から脳（脳幹，大脳）へと伝達されて侵害受容性疼痛が認知される（図1）。侵害受容性疼痛は身体に対する危険（傷害）への生理的な警告であり，生体防御系として機能することから生理的疼痛と呼ばれる。骨折など外傷による疼痛や術後疼痛が生理的疼痛の代表例である。

2. 病的疼痛

侵害刺激を伴わずに知覚される非生理的な痛みは病的疼痛と総称される。病的疼痛には，通常では疼痛を誘発しない触覚刺激によって惹起される疼痛（この現象を異痛症，アロディニア allodynia という）や侵害刺激に比して過大に疼痛が知覚される痛覚過敏 hyperalgesia も含まれる。組織の炎症によって惹起される痛みは炎症性疼痛と呼ばれるが，炎症物質による生理的な侵害受容性疼痛に加えて，炎症性神経興奮の遷延

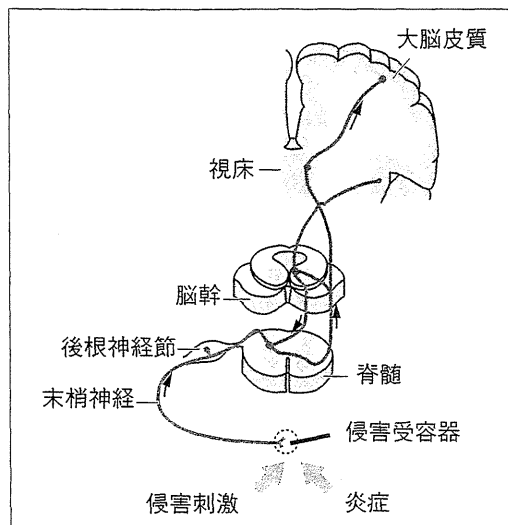


図1 疼痛の神経伝達経路 Pain Pathway

による神経系の易興奮性がアロディニアと痛覚過敏も惹起するため炎症性疼痛は生理的疼痛と病的疼痛の中間に位置する。

病的疼痛の代表例としては、帯状疱疹後神経痛や脊髄損傷後疼痛などのように神経障害が原因で自発的に疼痛が起きる神経障害性疼痛 neuropathic pain と、うつ病や身体表現性障害(疼痛性障害)などの精神疾患患者が訴える心因性疼痛 psychogenic pain があげられる。その他、器質的障害が明確でない慢性腰背部痛やむち打ち症(外傷性頸部症候群)、線維筋痛症、過敏性腸症候群などが病的疼痛に含まれる。

b. 罹病期間に基づいた分類

1. 急性疼痛

急性疼痛の定義は明確にされていない。通常、次項に示す慢性疼痛よりも罹病期間が短い疼痛のことをさす。あるいは、極短時間の侵害受容によって知覚される疼痛のことをさすことが多い。ただし、疼痛の罹病期間の長短にかかわらず生理的疼痛全般を急性疼痛と呼ぶ場合もあるので注意を要する。

2. 慢性疼痛

慢性疼痛は“組織損傷が修復される期間(通常3ヵ月)以上継続する疼痛”と定義されている。一般臨床では、慢性疼痛症候群という言葉が用いられることがある。慢性疼痛症候群という言葉は、器質的疾患が証明されないにもかかわらず訴えられる疼痛や器質的障害があってもそれに比して過剰に述べられる疼痛のことを意図して使用している場合が多い。ただし、神経障害性疼痛や変形性関節症等に関連して述べられる疼痛のように器質的障害に対して妥当な疼痛の訴えも含めて単純に3ヵ月以上継続する疼痛のことを慢性疼痛症候群と総称することもある。重要なことは、慢性疼痛症候群という言葉の定義はなされておらず、いろいろな意味合いを含んだ言葉であるということを理解しておくことである。

表1 疼痛の分類とその具体例

		疼痛の罹病期間に基づく分類	
		急性疼痛	慢性疼痛 (3ヵ月以上経過した疼痛)
疼痛の 発症 機序 に基づく分類	生理的疼痛* (侵害受容性疼痛)	急性侵害受容性疼痛(術後疼痛, 骨折など外傷による疼痛)	慢性侵害受容性疼痛 (リウマチ性関節炎, 変形性関節症, 癌性疼痛など)
	病的疼痛	急性神経障害性疼痛 (急性帯状疱疹疼痛など), 急性心因性疼痛 (転換障害(ヒステリー)による発作的な疼痛など)	慢性神経障害性疼痛 (幻肢痛, 帯状疱疹後神経痛, 有痛性糖尿病性神経障害など), 慢性心因性疼痛 (うつ病患者の訴える疼痛など, 身体表現性障害など)

*生理的疼痛を意味して急性疼痛という言葉が用いられることがあるので注意が必要である。

これら2つの疼痛の分類法は相容れない分類法ではなく、共存する分類であることが理解されなければならない(表1)。臨床的にはこれらの区別は必ずしも明確に行われるものではない。

3. 疼痛診療におけるリハビリテーションの役割

疼痛診療においてもっとも重要な点は、疼痛そのものを“疾患”として扱い治療対象とすることである。多くの場合、疼痛患者はADLの制限や睡眠障害、情動面の不安定性(抑うつや不安など)を伴うため、疼痛だけでなくADLとQOLの向上を治療目標とし、患者教育を十分に行うことも必要である。

2 慢性疼痛疾患

a. 病気としての慢性疼痛の疫学

主要先進国の慢性疼痛の罹患率は10～30%とされる。日本で行われた慢性疼痛の大規模アンケート調査では、罹患部位は腰背部が58%ともっとも多く、年齢とともに罹患率は増加し、女性のほうが男性よりも疼痛の訴えが多い。それらの患者の45%が整形外科を受診していた。

b. 慢性疼痛疾患各論

1. 複合性局所疼痛症候群 complex regional pain syndrome (CRPS)

CRPSは、外傷や装具による固定(不動化)を契機として病的疼痛が遷延し、罹患部位の浮腫や発汗障害、皮膚血流障害(皮膚の色調変化, 皮膚温の左右差)を呈する疾患と定義されている。その他、筋骨格系の萎縮性変化、運動障害(関節可動域低下, 振戦など)もCRPSの特徴的症状として扱われることが多い。

分類

明らかな神経損傷を伴わないものを CRPS type 1 と分類する。CRPS type 1 は反射性交感神経性ジストロフィー reflex sympathetic dystrophy (RSD) やズーデック Sudeck 骨萎縮、肩手症候群とも呼ばれることがある。明らかな神経損傷を伴うものを CRPS type 2 と定義し、カウザルギー causalgia とも呼ばれている。日本では、労働災害等における障害認定のさいに CRPS という疾患名は用いられず、RSD とカウザルギーという言葉が用いられている。

疫学

CRPS の罹病率は 10 万人あたり 5～20 人とされる。

病態生理

CRPS type 2 では、神経損傷に伴う神経系の過剰興奮などが神経障害性疼痛の発症機序としてあげられる。一方、神経損傷が明確でない CRPS type 1 では疼痛の発症を裏付ける妥当な説明がほとんどなされていない。交感神経系の過剰興奮が CRPS の発症機序としてあげられることが多いが臨床的には否定的な意見も多く、最近では四肢の不動化が CRPS の発症に関与していることも報告されている。CRPS type 1 と 2 (神経障害の有無) にかかわらず浮腫などの症状は現れる。

検査/診断

CRPS を特異的に診断する臨床的検査はない。厚生労働省 CRPS 研究班による CRPS 判定指標 (表 2) に基づいて、患者の自覚症状と医療者が評価する他覚所見の組み合わせによって診断する。

重症度

CRPS であるかないか? CRPS type 1 であるか type 2 であるか? が疼痛や運動障害の重症度を表すわけではなく、CRPS 判定指標は重症度評価指標ではない。また、浮腫や皮膚血流症状、萎縮性変化などの症状の多彩さが重症度を表すわけでもない。CRPS 患者の機能障害・疼痛を特異的に評価する方法はなく、日常生活における上肢の能力低下や障害を評価できる DASH 日本語版 (日本手の外科学会作成) などを用いた通常の機能評価を行う。

治療

CRPS の治療は、①疼痛に対する治療 [薬物療法 (NSAIDs は一般に無効で抗痙攣薬や抗うつ薬、場合により麻薬性鎮痛薬を用いる)、神経ブロック療法、神経刺激療法 (脊髄/脳深部/大脳刺激)]、②機能障害に対するリハビリテーション治療 (理学・作業療法、経皮的電気刺激療法、温冷交代浴、光線療法等の物理療法)、③心理的治療 (認知行動療法等) を 3 本柱として並行して行う。疼痛の寛解だけを治療目標とせず機能障害の改善を治療の中心に設定することが重要である。

予後

完治例はあまり多くないが、治療の継続によって疼痛と機能障害が改善する患者は少なくない。

表2 臨床用 CRPS判定指標 (日本版)

A	病期のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち2項目以上該当すること。 ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 運動障害 (関節可動域制限) 3. 持続性ないしは不釣り合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み (患者が自発的に述べる)、知覚過敏 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫
B	診察時において、以下の他覚所見の項目を2項目以上該当すること。 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 運動障害 (関節可動域制限) 3. アロディニア (触刺激ないしは熱刺激による) ないしは痛覚過敏 (ピンプリック) 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫

(Sumitani M, et al. Pain 2010 ; 150, 243-249 より改変)

2. 腰背部痛 lumbar backache

疫 学

日本では成人の30～40%が運動器の疼痛を罹患し、国民の有訴率のうち腰背部痛は男性で1位、女性で2位である。米国での調査では、労働者の7.2%は腰背部痛を中心とした運動器疼痛によって約5時間/週の労働制限を強いられ、米国全体での生産損失は約4兆円と試算されている。

病態生理

筋骨格系のすべての組織が疼痛の原因組織となる可能性があり、炎症・線維化や変性・神経障害がその原因とされている。腰背部痛の発症には加齢性変化も関与し、単一の原因を特定することは困難である。

症 候

局所の疼痛から比較的広範囲に拡大する疼痛まで様々である。圧痛や筋力低下、筋硬直と運動制限を伴うことも少なくない。身体遠位部への放散痛も起こることがある。

診 断

重篤な疾患 (悪性腫瘍や感染) や骨折等の有無をまず評価する。これらの場合は通常、限局した領域に疼痛や圧痛が誘発される。これらが除外された腰背部痛では、画像検査は診断に有用ではないことが多い。腰背部痛が腹部大動脈瘤のように内臓あるいは血管系の疾患に由来する関連痛の場合もあるので、発症の時間経過等の病歴聴取は重要である。腰背部の疼痛や機能障害の重症度評価は、ローランド・モリススコア Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) 日本語版が国際的に推奨されている。

治 療

腰背部痛の治療は複数の専門領域の治療を多面的に組み合わせて行う。治療の中心となる保存療法として、理学療法 (主として筋力強化、ストレッチング、運動プログラム) と物理療法を併用する。装具での固定や安静指導は必要最低限の期間にとどめ

る。薬物療法はNSAIDsが中心で、場合により抗うつ薬や抗痙攣薬、麻薬性鎮痛薬等を併用する。心理療法（認知行動療法等）や環境整備（職場関係のストレス緩和など）を併用すると治療効果が向上する。四肢の神経障害性疼痛（神経根症）を伴わない腰背部痛に対する硬膜外ステロイド注射や脊椎外科的治療の有効性は否定的である。

予 後

多面的な治療の組み合わせを行うことにより、長期的に良好な改善（疼痛の改善、ADLの改善）が得られる。また、保存療法を中心とした多面的治療は他の侵襲的治療法にくらべて明らかに費用対効果が高く優れている。

3. 切断による疼痛

疫 学

四肢切断の患者の80～90%は切断後1年以内に切断部位に疼痛を伴っていることが報告されている。

病態生理

四肢切断後の疼痛の発症には、神経切断による神経障害性疼痛、神経切断部の神経腫の形成が原因とされる（他に幻肢痛の関与が考えられるが、幻肢痛については各論Ⅱ.J.「四肢切断および四肢欠損」を参照）。神経損傷部（神経腫）から自発的な神経興奮が起き、これが脊髄を経て大脳で疼痛として認知される。また、神経損傷時には交感神経系と体性感覚神経系との短絡（ショート）が起き、緊張などの交感神経刺激によって体性感覚神経が興奮し疼痛として認知されるなど複数の機序が知られている。

診 断

神経腫の存在はMRIなどの画像診断によって証明されることもあるが、解剖学的変化が観察されないことも多い。切断端の幻肢痛と神経腫による疼痛を明確に区別することは困難であるが、切断端局所の圧痛（トリガー）部位の存在とそこへの局所麻酔によって圧痛が消失する場合には神経腫の存在が疑われる。

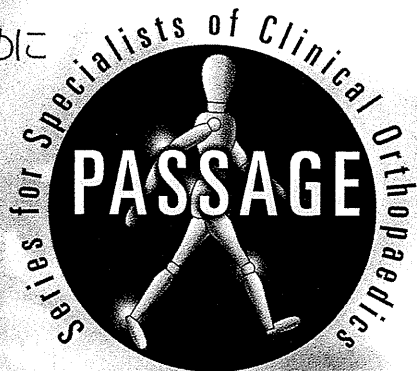
治 療

神経腫が強く疑われる場合には神経腫を切断端の骨皮質内に埋込むと圧痛が激的に改善することもある。神経腫の切除術は1～2年で再発（神経腫の再形成）することが多い。リハビリテーション的治療としては、義肢が切断端の神経腫を圧迫しないように成形することが必要である。神経腫に対しては経皮的電気刺激や光線療法等の物理療法や神経ブロック（局所麻酔）は一時的効果であることが多い。薬物療法では抗痙攣薬、抗うつ薬が中心となる。

予 後

四肢切断に伴う疼痛の予後は決して良くない。1年以上の疼痛保持率は60%以上とされ、20年以上の経過をもつ疼痛患者も少なくない。

運動器専門医の外来診療と保存療法のために



整形外科臨床
パサージュ

8

運動器の ペインマネジメント

総編集

中村耕三 東京大学

専門編集

山下敏彦 札幌医科大学

中山書店

4. 運動器の痛みの治療

薬物療法

新しい疼痛治療薬

疼痛とは

- 国際疼痛学会 (International Association for Study of Pain) は、疼痛 (pain) を「組織の実質的傷害ないしはその可能性と関連づけて述べられる不快な感覚的、情動経験」と定義している。
- 組織の傷害によって末梢神経上に存在する侵害受容器が興奮することによって生じる疼痛を侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) とよび、このような疼痛は身体の危険に対する警告系として働く生理的な疼痛である。変形性関節症に伴う疼痛は、生理的疼痛の代表的なものである。
- 一方、侵害受容を伴わずに知覚される痛みは、病的疼痛 (pathological pain) と総称される。病的疼痛には、触刺激によって惹起される疼痛 (アロディニア (allodynia)) や侵害受容に比して過大に疼痛が知覚される痛覚過敏 (hyperalgesia) も含まれる。
- 組織の炎症によって惹起される痛みは炎症性疼痛 (inflammatory pain) とよばれるが、炎症物質による生理的な侵害受容性疼痛に加えて、侵害受容の遷延による神経系の過興奮から allodynia と痛覚過敏も生じるため炎症性疼痛は生理的疼痛と病的疼痛の中間に位置する (●)¹⁾。
- 炎症性疼痛以外に病的疼痛には、うつ病患者が訴える心因性疼痛 (psychogenic pain) のほか、神経疾患や外傷などが原因で末梢神経系や中枢神経系の体性感覚伝導路に障害が生じることにより発症する神経障害性疼痛 (neuropathic pain) などがある。

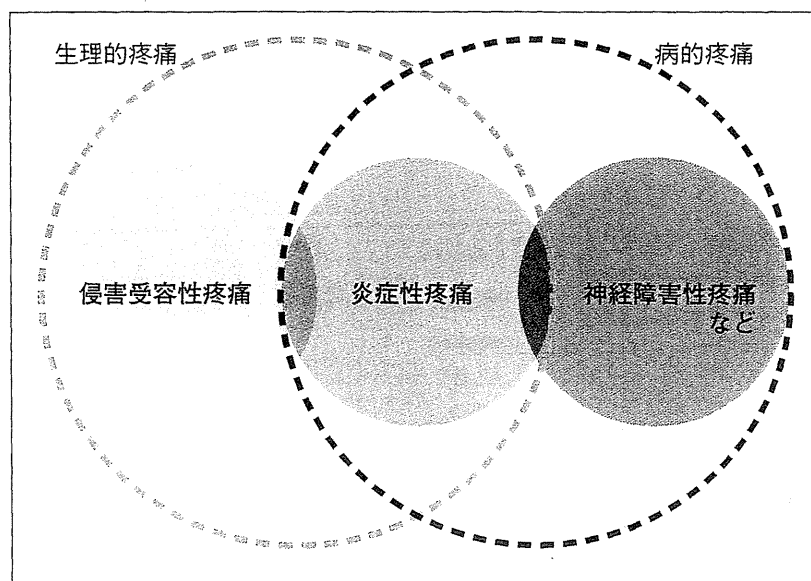
神経障害性疼痛

定義と疫学

- 神経障害性疼痛は、「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²⁾、整形外科疾患のなかでは手根管症候群や脊髄損傷後疼痛、外傷性神経損傷後疼痛、四肢切断後幻肢痛、カウザルギー^{★1}、腕神経叢引き抜き損傷後疼痛、神経根症などが該当する。
- 神経障害性疼痛は疼痛疾患のなかでもその重症度が高く罹病期間が長いため、QOL の低下が著しいことが知られている³⁾。

★1

複合性局所疼痛症候群
(complex regional pain
syndrome : CRPS)
type 2.



① 生理的疼痛と病的疼痛

炎症性疼痛は遷延する侵害受容によって神経可塑的变化を引き起こす結果、生理的疼痛と病的疼痛の双方の性質を併せもつ。

- 正確な数字は明らかになっていないが、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、日本でも数百万人規模の神経障害性疼痛患者が存在すると試算される。

神経障害性疼痛スクリーニングツール

- 神経障害性疼痛患者の訴える疼痛は、「灼けるような」「ビリッと走るような」「針でチクチクと刺されるような」「筋肉がつるような」「しびれたような」「切り裂かれるような」など、共通の特徴的な性質が認められる。
- これら特徴的な疼痛の性質から神経障害性疼痛をスクリーニングするアンケート調査も開発されており、神経障害性疼痛を鑑別診断にあげる際の重要なポイントとなる (②)⁴⁾。
- 患者の訴える痛みを神経障害性疼痛か否か（言い換えると、体性感覚系の損傷あるいは疾患が存在するか否か）の二者択一で判断するのは時として困難であるが、スクリーニングツールでは確定 (definite)、可能性が高い (probable)、可能性がほとんどない (possible) という3段階が用いられているため、神経障害性疼痛（体性感覚系の障害）の要素を含む可能性を議論することは比較的容易であり、続く診断と治療方針の決定に対する有用性が期待できる。

神経障害性疼痛の診断

- 国際疼痛学会の神経障害性疼痛分科会は神経障害性疼痛の再定義とともにフローチャート式の神経障害性疼痛診断ガイド (③) も提案している⁵⁾。この診断ガイドでは、まず疼痛の訴えに対して疼痛範囲の神経解剖学的所見と体性感覚系の損傷の既往や神経疾患の有無について評価し、それらが認められればさらに感覚機能の客観的検査を行ったうえで神経障害性疼痛であるか否

painDETECT 痛みの質問票

日付 名前

いま現在のあなたの痛みは10点満点でどの程度ですか？
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 なし 最大

過去4週間で最も激しい痛みはどの程度でしたか？
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 なし 最大

過去4週間の痛みの平均レベルはどの程度ですか？
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 なし 最大

あなたの痛みの経過を波の図として、どれが最もあてはまりますか？ ☐ 印にチェックを付けて下さい。

☐ 持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある
☐ 持続的な痛みで、時々痛みの発作がある
☐ 痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時は痛みがない
☐ 痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時も痛みがある

痛みのある場所を図に示してください。

☐ はい ☐ いいえ
 はいと答えた方は、その場所と広がり方も書いてください。

痛みのある部位では、焼けるような痛み(例:ヒリヒリするような痛み)がありますか？
 一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

痛みがある部位を軽く触れられる(衣服や毛布が触れる)だけでも痛みですか？
 一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

電気ショックのような急激な痛みの発作が起きることはありますか？
 一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

冷たいものや熱いもの(お風呂のお湯など)によって痛みが起きますか？
 一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

痛みのある場所に、しびれを感じますか？
 一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

痛みがある部位を、少しの力(指で押す程度)で押しても痛みが起きますか？
 一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

一度もない ☐ ほとんどない ☐ 少しある ☐ ある程度ある ☐ 激しい ☐ 非常に激しい ☐

painDETECT 痛みの質問票のスコア

日付 名前

「痛みの質問票」の総スコアをここに書き写してください。
 総計

該当する痛みの経過のパターンと痛みの広がりの有無に応じて、以下の数値の合計を出し、それを総計スコアに加算して最終スコアを出してください。

☐ 持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある 0
☐ 持続的な痛みで、時々痛みの発作がある -1 (これに印をつけた場合)
☐ 痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時は痛みがない +1 (これに印をつけた場合)
☐ 痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時も痛みがある +1 (これに印をつけた場合)

☐ 痛みの広がり +2 (はいの場合)

最終スコア

スクリーニング結果

最終スコア

0 12 13 18 19 38

神経障害性疼痛の要素はほとんどない (<15%)
 診断結果はどちらも言えないが、神経障害性疼痛の要素は含まれている
 神経障害性疼痛の要素が病態のほとんどを占める (>90%)

このシートは医師の診断に代わるものではありません。
 神経障害性疼痛の要素についてのスクリーニングに使用してください。

② 神経障害性疼痛スクリーニングツール PainDETECT 日本語版

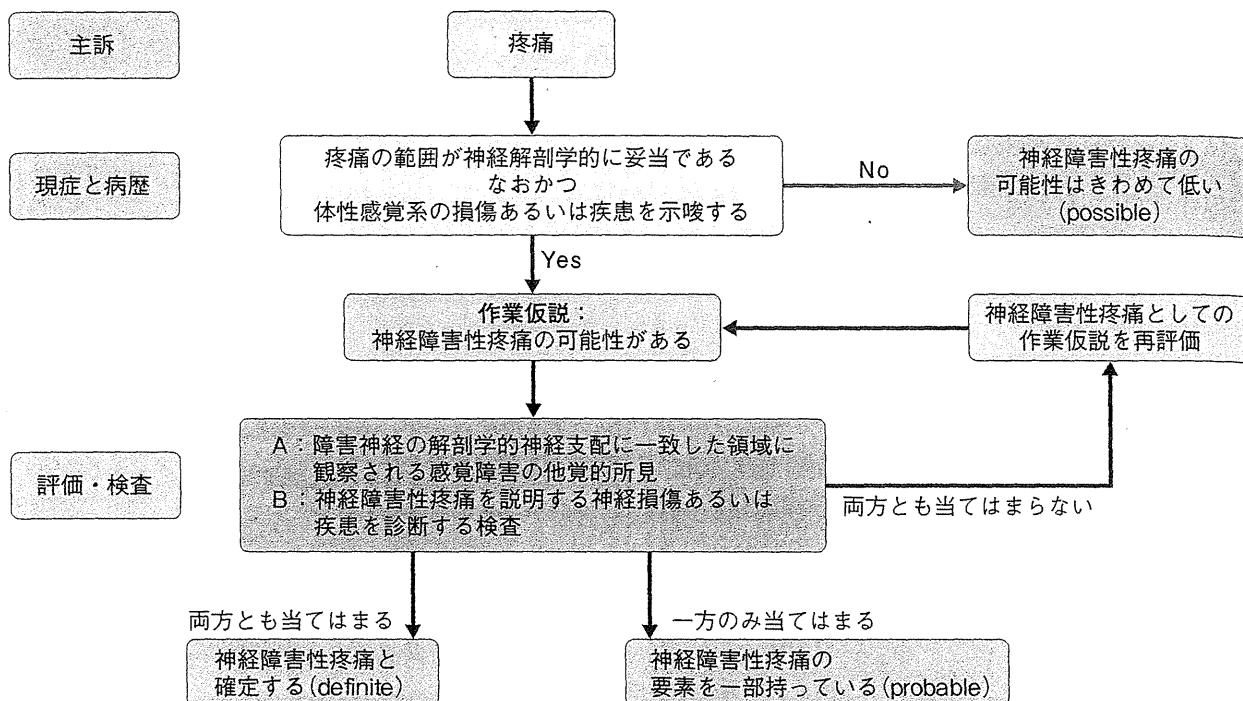
(Freyenhagen R, et al. Curr Med Res Opin 2006⁴⁾ / 日本語版：住谷昌彦, 山田芳嗣. 痛みのマネジメント—痛みの分類と神経障害性疼痛の定義・診断・治療について. 東京：Excerpta Medica；2010 より)

かを診断するとしている。

- 神経障害性疼痛診断フローチャートでも、①神経障害性疼痛と確定的に診断する (definite)、②神経障害性疼痛の要素が含まれていると考えられる (probable)、③神経障害性疼痛の可能性はほとんどない (possible) という3段階で評価している⁵⁾。
- このことは、神経障害性疼痛の再定義にある「体性感覚系の損傷あるいは疾患」を証明 (診断) することの臨床的困難さに対する救済措置、つまり体性感覚系の損傷や疾患を評価する絶対的な感度の高い検査法がなく電気生理学的検査などで検出できずに除外されてしまった神経障害性疼痛の偽陰性を減らすための措置であり、他覚的所見が明らかでない患者に対しても神経障害性疼痛に準じた治療導入が図られることを期待している。

神経障害性疼痛に対する薬物療法

- 神経障害性疼痛に対する薬物療法の無作為化臨床試験の大半は、帯状疱疹後神経痛または有痛性糖尿病性ニューロパチーのいずれか一方を対象としている。



④ 国際疼痛学会神経障害性疼痛分科会が提唱している神経障害性疼痛のフローチャート式診断ガイド
(Treede RD, et al. Neurology 2008⁵⁾ より)

● ある種の神経障害性疼痛を対象とする無作為化臨床試験の成績を別のタイプに適用できる範囲は不明であるが、複数の神経障害性疼痛に対する有効性が立証されている薬剤を別の神経障害性疼痛疾患（病態）に適用することは妥

Column 手根管症候群を例に診断フローチャートを概説する

手掌の疼痛の訴えが、正中神経領域に局限しており、なおかつ起床時に疼痛が増強することや正中神経領域の感覚低下や母指球筋の萎縮を認める場合に、作業仮説として神経障害性疼痛を疑う。続いて、A. Phalen test で再現痛が得られることや Tinel 徴候が陽性の所見を認め、さらに、B. 正中神経伝達速度の低下や MRI で手根管の狭窄所見を認めれば、確定的に神経障害性疼痛と診断する。この際、B の正中神経伝達速度や MRI で明らかな異常所見が認められなくても A の他覚的所見が認められれば、疼痛の訴えのなかに神経障害性疼痛の要素が含まれると判断して、神経障害性疼痛に対する治療を導入する。

Column 腰部神経根症を例に診断フローチャートを概説する

下肢痛の訴えが、大腿後面から下腿へ広がる疼痛範囲が皮膚分節に沿っており、なおかつ歩行距離に応じて疼痛が増強する訴えや前傾姿勢での安静によって疼痛が寛解するような場合に、作業仮説として神経障害性疼痛を疑う。続いて、A. Lasègue テストで再現痛が得られることや腱反射の低下、当該神経根領域の筋力低下を認め、さらに B. MRI で神経根の圧迫所見を認めれば、確定的に神経障害性疼痛と診断する。

当であり、臨床的に必要な場面が多い。これは、さまざまなタイプの異なる神経障害性疼痛の病態に対する有効性が立証されている薬剤があれば、まだ検討されていない別の病態にも有効性を示す確率がきわめて高いと考えられるからである⁶⁾。

- また、神経障害性疼痛の無作為化臨床試験で用いられている研究方法にはばらつきがあり、異なる薬剤を直接1対1で比較するという手法はほとんど行われないため、多くの薬剤の相対的な安全性と有効性を直接比較するのは困難である。
- これらを考慮したうえで、神経障害性疼痛の患者に対して特定の薬剤を選択する場合には、①薬剤の有効性、②薬剤関連の副作用によって有害な転帰に至る可能性、③潜在的な薬剤相互作用、④薬剤の鎮痛以外の作用によって緩和される可能性のある併存症状（睡眠障害、抑うつ症状、不安など）、⑤薬物乱用の潜在的なリスク、⑥意図的および非意図的な過量投与のリスク、について個々の神経障害性疼痛患者の臨床像に応じて薬剤を選択する。
- 海外ではIASP⁷⁾やEFNS (European Federation of Neurological Societies)⁸⁾を代表として日常診療に即した神経障害性疼痛の薬物療法治療指針が提案されている(④)^{9, 10)}。
- 本項では、これらの治療指針のなかから比較的新規の薬剤について以下に詳説する。

薬剤各論¹¹⁾

カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド（ガバペンチン/プレガバリン）

- ガバペンチン^{★2}およびプレガバリン^{★3}は中枢神経系において電位依存性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カルシウム流入を抑制し、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。
- ガバペンチンとプレガバリンは類縁化合物であり、同様の作用機序を有するが、プレガバリンは線形の薬物動態を示し、 $\alpha_2\delta$ サブユニットとの親和性も高い。

★2

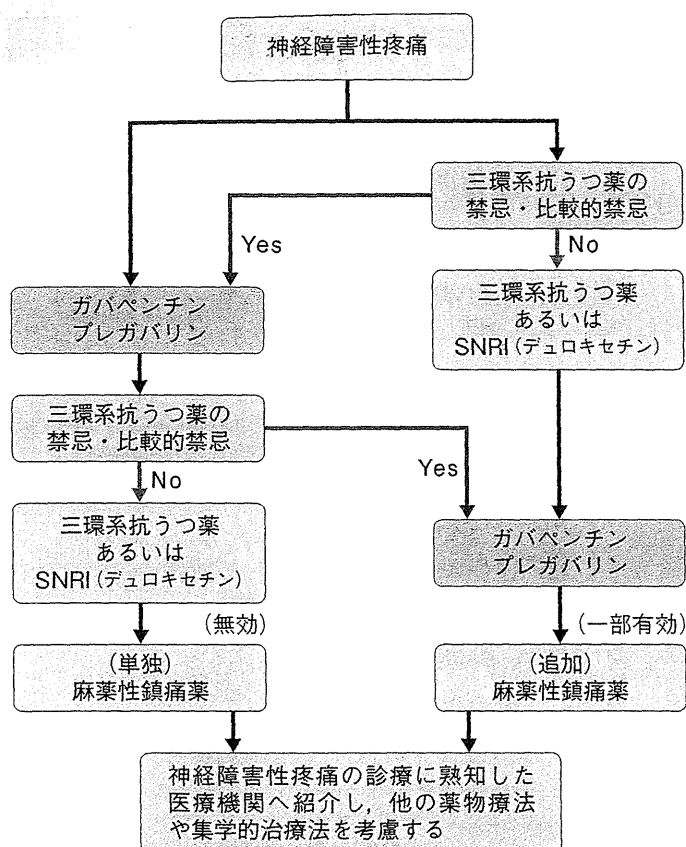
難治性てんかんに対して承認・市販。

★3

帯状疱疹後神経痛および末梢性神経障害性疼痛に対して本邦で承認された。

ガバペンチン

- ガバペンチンは、海外の試験では幻肢痛、脊髄損傷後疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチーによる痛み/しびれ、Guillain-Barré症候群、神経障害性がん性疼痛などさまざまな疾患・病態において、プラセボに比べて有意な疼痛緩和を示し、一部の試験ではQOLおよび情動に関連する評価項目でも改善が認められている。
- ガバペンチンは一般に安全性が高く、臨床的に重大な薬物相互作用も認められない。主な副作用は傾眠、浮動性めまいおよび末梢性浮腫であり、傾眠と浮動性めまいは投与量の漸増によって軽減することができる。
- なお、とくに高齢者をはじめとする一部の患者の場合、ガバペンチンによって認知障害や歩行障害が発生または増悪する可能性がある。



④ 神経障害性疼痛に対する薬物療法アルゴリズム

(Gilon I, et al. CMAJ 2006⁹⁾ / 住谷昌彦ほか. 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 南山堂; 2010¹⁰⁾ にて初訳)

★4

注意：日本では難治性てんかんに対する 2,400mg/日までの適応しかない。

- 2010 年に末梢性神経障害性疼痛を適応病名として承認されたほか、日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインでも第一選択薬に挙げられている。
- 海外での試験では脊髄損傷後疼痛についても有効性が確認されており、2011 年 3 月現在、本邦でも脊髄損傷後疼痛に対する臨床試験が実施されている。
- 米国では全般性不安障害を対象とした抗不安作用とそれに関連した抑うつ症状に対する有効性も確認されており、慢性疼痛を伴う患者に付加的な効果を提供することができる。
- プレガバリンは、ガバペンチンと同様の副作用が用量依存的に認められるが、臨床的に重大な薬物相互作用は認められない。プレガバリンとガバペンチンの両剤の有効性と忍容性はほぼ同じであると考えられるが、プレガバリンは内服用量と血中濃度の間に線形の相関がある点でガバペンチンと異なり、その効果発現の予測がプレガバリンの方が容易である。
- プレガバリン、ガバペンチンともに腎機能低下患者にはクレアチニンクリアランスに応じて投与量を減量する必要がある。
- 一般に 150 mg/日の用量で治療を開始（2 回または 3 回分割投与）し、服薬

- ガバペンチンは有効投与量に到達するまでに数週間を要する場合があります。通常は 1,800 ~ 3,600mg/日が有効投与量となる。3 回分割投与し、優先的に就寝時投与量を増量する^{★4}。ガバペンチンは高用量（> 2,400mg）でも忍容性が良好であることが広く認識されている。
- 腎機能が低下している患者には、投与量を減らす必要がある。
- 短期間で増量した場合には治療開始から約 2 週間以内に作用発現が認められるが、多くの場合、効果がピークに達するのは治療量に到達してから約 2 週間後である。したがって、適切な治療とその評価を行う場合には 2 か月以上を要する^(5) 11)。

プレガバリン

- プレガバリンは、国内および海外の試験では帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチーに伴う痛み/しびれに対して、プラセボに比べ有意な疼痛緩和を示し、睡眠の質についても改善することが示されている。