

Ⅵ. 幻肢痛

B. 治療法

4) 幻肢痛の鏡療法－幻肢痛の性質と中枢性機序－

住谷昌彦

宮内 哲* 山田芳嗣**

東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

* (独) 情報通信研究機構未来 ICT 研究センター

** 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学

要 旨

幻肢痛をはじめとする神経障害性疼痛患者は、様々な性質の痛みを訴え、その治療は時として非常に困難である。視覚と体性感覚が相補的な関係であることが明らかになり、このことを利用した鏡を用いた疼痛治療が注目されている。われわれも、実際に幻肢痛・神経障害性疼痛患者を対象に鏡療法を行い、幻肢の随意運動の獲得と、それに伴う幻肢痛の寛解を経験している。本稿では、幻肢痛患者が訴える痛みの性質の多様性に着目して、幻肢痛の発症機序と鏡療法の鎮痛機序を概説する。

(ペインクリニック 29 : 1117-1123, 2008 掲載)

(ペインクリニック 30 : S571-S578, 2009 改訂)

キーワード：幻肢痛, 鏡療法, 痛みの性質

はじめに

四肢切断後の患者の 80% 以上は、失った四肢が存在するような錯覚や、失った四肢が存在していた空間に温冷感やしびれ感などの感覚を知覚し、これらの感覚経験を「幻肢」と総称する。幻肢に合併する病的痛み（幻肢痛）の発症頻度は、四肢切断患者の 50～80% とされ、その長期予後は報告によって異なるものの、大部分の患者では、数年を経ても幻肢痛を伴い、治療抵抗性の症例も多い。幻肢と幻肢痛はひとまとめに議論されることが多いが、本来は区別されるべき現象である。幻肢の発症機序として提唱された Neuromatrix 理論¹⁾は、幻肢を説明す

るのには都合がよく魅力的な説であるが、なぜ幻肢に痛みを伴うのか？（なぜ幻肢痛が発症するのか？）は十分に説明できていない。最近の幻肢痛患者を対象とした脳機能画像研究からは、脊髄上位での中枢神経系、特に大脳皮質の可塑性が幻肢痛の発症に関係するとの知見が得られている²⁾。

そこで本稿では、幻肢痛は大脳レベルの機能異常に起因するというわれわれの持論を、幻肢痛患者が訴える痛みの性質の多様性に着目して、臨床の立場から概説する。

1. 幻肢痛の性質

幻肢痛患者は様々な性質の疼痛や不快感を訴

The effectiveness of mirror visual feedback depends on qualitative aspects of phantom limb pain

Masahiko Sumitani, et al

Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

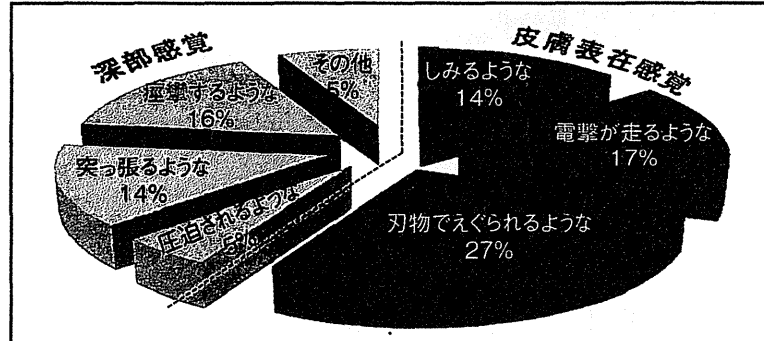


図1 ポスニア・ヘルツェゴビナ 1,250 人の幻肢痛の性質
(文献3より引用改変)
幻肢痛患者は様々な性質の疼痛を訴える

える。ボスニア・ヘルツェゴビナでの内戦によって四肢を失った幻肢痛患者 1,250 人を対象とした大規模調査では、「刃物でえぐられるような」、「電撃が走るような」、など皮膚表在感覚に関連した疼痛を約 58% の患者が訴える一方で、「幻肢が痙攣するような（こむら返りするような）」、「幻肢が圧迫されるような」、など深部感覚に関連した疼痛を約 42% の患者が訴えている（図 1）³⁾。このような幻肢痛の性質は、四肢切断前に知覚している疼痛の性質に類似していることも報告されており、幻肢痛の発症には疼痛の“記憶”が関与していると考えられている。具体的には、リウマチ患者が四肢切断後に幻肢痛を発症すると、その幻肢痛の性質は切断前に感じていた関節のこわばり感に似ていることなどが挙げられる⁴⁾。

幻肢痛患者の訴える疼痛の性質は、このように患者ごとに様々に異なるが、痛みの性質の違いは臨床的にどのような意味を持つのであろうか？従来から疼痛の発症メカニズムに関して、異なる痛みの性質は異なる発症メカニズムに起因すると考えられてきた。最も臨床的に広く用いられている疼痛評価フォームであるマギル疼痛質問表⁵⁾も、様々な疼痛の性質から疼痛発症メカニズムを推察することを目的に作成された

ものである。最近では、患者の訴える疼痛の性質のうち、神経障害性疼痛に起因すると思われる性質を選出し、点数化した神経障害性疼痛スクリーニングツールが開発されている⁶⁾。神経障害性疼痛スクリーニングツールは、複数の国際研究チームが各国の母国語（英語、仏語、独語）を用いて開発し、それぞれが英語/日本語訳（図 2）⁷⁾されている。

ここまで、疼痛の性質評価について臨床患者を対象に行われている研究を紹介してきたが、実際に異なる痛みの性質は、異なる発症機序に起因するのであろうか？Kakigi ら⁸⁾は、皮膚 A δ 線維を選択的に刺激してピリッとした電気が走るような性質の疼痛（first pain）と C 線維を選択的に刺激して痛痒いような性質の疼痛（second pain）を実験的に惹起することに成功し、それぞれの疼痛の認知機構が大脳レベルで異なることを明らかにしている。この研究によって、異なる痛みの性質は異なる発症機序に起因し、異なる疼痛認知機構によって知覚されていることが明確に示された。臨床面でも、神経障害性疼痛患者に対するリドカイン全身投与の鎮痛効果が、疼痛の種類（触刺激誘発性アロディニア、温熱誘発性アロディニア、機械的痛覚過敏）によって異なることが知られ⁹⁾、異な

痛みの質問票

いま現在のあなたの痛みは10点満点でどの程度ですか？

過去4週間でもっとも辛い痛みはどの程度でしたか？

過去4週間の痛みの平均レベルはどの程度ですか？

あなたの痛みの経過を表す図として、どれが最も当てはまりますか？

痛みのある部位を、指げような痛み（例：ヒリヒリするような痛み）がありますか？

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？

総計 (最大 35点)

痛みの質問票のスコア

「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 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

神経障害性疼痛の疑い 診断結果はどちらとも言い
はほとんどない、神経障害性疼痛
の必要は含まれている (<15%)

不明

神経障害性疼痛の疑い
の必要は含まれている (>90%)

このシートは医師の診療に代わるものではありません。
神経障害性疼痛の要点についてのスクリーニングは使用しなさい。

図2 神経障害性疼痛スクリーニングツール：PainDETECT日本語版（文献7より引用改変）
患者の疼痛の訴えに神経障害性の要素が含まれるか否かを評価（スクリーニング）する疼痛質問表である

る疼痛症状は異なる発症機序に起因することを示唆している。

2. 幻肢痛に対する鏡療法の効果 —幻肢痛の性質の治療前後の変化—

これまで、われわれは^{10,11)}、視覚と病的疼痛の相互作用を研究し、視覚入力 of 修飾が疼痛緩和に働くことを明らかにしてきたことから、幻肢痛の治療に対しても、鏡を用いた視覚入力の修飾による治療法（鏡療法）を施行した（図3）¹²⁾。視覚入力の修飾法としてわれわれが鏡に着目した理由は、Ramachandranらが鏡を用いて幻肢痛の寛解を報告していたこと¹³⁾と、健常者であっても左右が逆転した鏡像の世界に順

応すると左右逆転の身体表象を獲得すること¹⁴⁾が明らかにされていたからである。

神経障害性疼痛患者22症例（四肢切断後幻肢痛11症例、腕神経叢損傷後疼痛7症例、胸部脊髄部分損傷後疼痛2症例、末梢神経損傷後疼痛2症例）に対して鏡療法を行った結果、10症例で50%以上の疼痛緩和、5症例で30～50%の疼痛緩和を得た一方、7症例では無効であった¹²⁾。鏡療法施行前後に幻肢の随意運動感覚獲得の有無によって患者を2群に分け比較すると、幻肢随意運動を獲得した患者の疼痛の減少率は有意に大きかった（図4）¹²⁾。

幻肢痛を代表とする神経障害性疼痛に対する鏡療法とその類似治療法の有効性は、複数の比較試験によって最近証明されてきている^{15,16)}。



図3 幻肢痛に対する鏡を用いた疼痛治療（鏡療法）（文献30より引用改変）

患者の身体正中矢状断面に鏡を置き、鏡の中に患肢が存在しているような視覚像が得られるように健肢を鏡に映す。健肢の手指を自由に運動させ、あたかも患肢が動いているような鏡像を観察させる。同時に、患肢が鏡像肢と同様の運動をしているようなイメージを想像させる（実際に患肢に対する運動指令を行わせる）。これを1日1回約10分間行い、患者の希望によって数週間継続する。

a: 戦争後遺症による左下肢切断後幻肢痛。われわれの診療グループは、ボスニア・ヘルツェゴビナでも鏡療法を指導している（2006年大阪大学医学部附属病院疼痛医療センター前田 倫医師 & JICA expert）。

b: 左腕神経叢引き抜き損傷後幻肢痛（肘より末梢側に、体幹に対して垂直方向に幻肢を知覚している）

表1 幻肢痛の分類

皮膚表在感覚に関連した疼痛 (44/37)	深部感覚に関連した疼痛 (42/16)
1-a) 侵害受容性疼痛 刃物でえぐられるような (2/1) ギリギリと刻まれるような (3/3) 電撃が走るような (3/3) ビリビリするしびれ・痛み (11/11) チクチクするような (4/3) ズキンとするような (1/1) 細い針が通るような (3/3) 貫かれるような (5/5) しみるような (3/3)	2-a) 圧受容覚に関連した疼痛 押し潰されそうな (5/2) 圧迫されるような (6/2) ズキズキと鼓動するような (3/2) 重だるい (4/3) 突っ張るような (10/4)
1-b) 温度覚に関連した疼痛 凍てつくような (1/0) 灼けつくような (8/4)	2-b) 運動感覚に関連した疼痛 ねじれるような (3/0) 握りこぶしを作り続けているような (4/1) こむらがえりのような (5/0) ちぎれるような (2/2)

皮膚表在感覚に関連した疼痛と深部感覚に関連した疼痛に大別している。()中の数字は、/の前が鏡療法前の延べ訴え数で、/の後ろが鏡療法後の延べ訴え数を示す

しかし、これらとは異なり、鏡を用いた視覚入力がなくとも、健常肢の運動だけで疼痛が軽減

することから、健常肢の運動訓練が疼痛緩和に働くとの結論を主張する報告もある¹⁷⁾。そこで

われわれは、これら報告を分析し、研究結果の相違が被験者の訴える幻肢痛の性質が異なることに依存しているのではないかと考え、鏡療法施行前後の幻肢痛の性質評価も同時に行った。幻肢痛の性質評価の方法は、鏡療法施行前後に患者が知覚している疼痛の性質（アイテム）すべてを自由に述べさせて記録し、それぞれのアイテムの総数を統計解析の対象とした。さらにわれわれは、皮膚への侵害刺激と筋骨格系深部組織への侵害刺激では、大脳レベルで異なる侵害受容性疼痛認知機構が報告されていること¹⁰⁾から、患者の訴える幻肢痛の性質を皮膚表在感覚に関連した疼痛と深部感覚に関連した疼痛の2種類に便宜上大別した（表1）。その結果、深部感覚に関連した疼痛のアイテム数は鏡療法施行前後で有意に減少したが、皮膚表在感覚に関連した疼痛のアイテム数はあまり減少しなかった。疼痛強度と同様に、深部感覚に関連した疼痛アイテム数の減少率は、幻肢の随意運動を獲得した患者ではより大きかったが、皮膚表在感覚に関連した疼痛アイテム数はあまり減少しなかった（図4）¹²⁾。鏡療法によって幻肢の随意運動を獲得した患者の多くは、不快な運動感覚を伴う幻肢痛（例：幻肢の“こむら返り”など）が不随意に出現した際に、それら幻肢の不随意運動に拮抗するような幻肢の随意運動（例：こむら返りに対して腓腹筋を伸展するような運動）を行うことができるようになり、その結果、幻肢の不快感・疼痛を自己管理できるようになった。このことが深部感覚に関連した疼痛に対して鏡療法の有効性が高かった理由であると考えられる。また、幻肢の随意運動を行うことによって、運動感覚を伴わないような持続痛も軽減した。今回示したわれわれの結果は、単回の鏡療法前後の評価であるが、幻肢の随意運動の獲得と随意運動による幻肢痛の自己管理を繰り返すことによって、幻肢痛の軽減効果が長期的に持続するだけでなく、幻肢そのものが消失した患者も経験している。ただし、Ram-

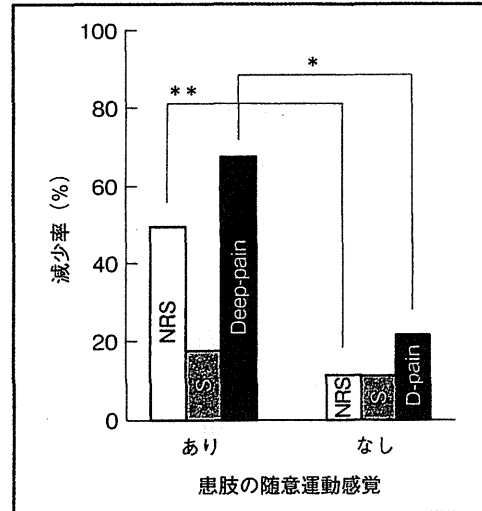


図4 幻肢の随意運動の獲得による鏡療法の有効性の差異（文献12より引用改変）

縦軸は疼痛強度（0～10までの11段階で評価したNRS=numerical rating scale）と皮膚表在感覚に関連した性質の疼痛（S=skin surface-mediated pain）の訴え数、および深部感覚に関連した性質の疼痛（Deep-pain, D-pain=deep tissue-mediated pain）の訴え数、それぞれの鏡療法治療前後の減少率を示す。横軸は、鏡療法施行による患肢随意運動の獲得の有無によって患者群を2群（あり：n=15、なし：n=7）に分けている。

* p<0.05, ** p<0.004: Mann-Whitney's test

achandran らの報告¹³⁾とは異なり、鏡療法が著効した患者でも、初回の鏡療法施行直後および数回の鏡療法施行後には明らかな変化を自覚する患者はほとんどおらず、鏡療法を継続（最低でも2～3週間；われわれの最長例は9カ月）することによって幻肢の随意運動を行うことができるようになった。

3. 幻肢痛に対する鏡療法の治療メカニズム

四肢運動の際には、運動の指令に続いて実際の運動が起こり、そしてその運動の結果を知覚（フィードバック）することによって、次の運

動指令を準備する。この運動に伴う一連の流れは、常に中枢神経系でモニターされ、知覚-運動ループと呼ばれている¹⁹⁾。われわれは、鏡療法の作用機序が知覚-運動ループと関連していると考えている²⁰⁾。

幻肢痛（切断肢）・腕神経叢引き抜き損傷後疼痛²¹⁾、CRPS²²⁾では、知覚-運動ループの異常が示され、病的疼痛の寛解が知覚-運動ループの異常を正常化することも報告²³⁾されていることから、知覚-運動ループの破綻と病的疼痛は密接に関連している。健常者を対象に、鏡を用いて視覚的身体経験と体性感覚的身体経験を解離（知覚-運動ループを破綻）させると、病的疼痛をはじめとする異常感覚が生じることも示されている²⁴⁾。これらの知見から、鏡療法の作用機序と幻肢痛の発症機序に関して、i) 知覚-運動ループが破綻する場合に病的疼痛（幻肢痛）が生じる、ii) 患肢への運動指令に対応した体性感覚フィードバックの欠損を、鏡療法は「視覚的に」代償して中枢神経系にフィードバックする（その結果、四肢運動の知覚-運動ループが再統合され、病的痛みが緩和する）、という2つの説がイギリスの研究グループから提唱されている^{25,26)}。

知覚-運動ループは、多感覚情報（主に体性感覚と視覚）によって統合されている。さらには、この知覚-運動ループの統合（知覚-運動協応）には視覚が最も重要²⁷⁾であることも知られており、例えば、手の位置を正しく認識するためには体性感覚情報だけでは不十分で、視覚的に認識しなければならない。このように、四肢についての視覚情報は、“不十分な”体性感覚情報を代償する能力がある・・・(A)。さらに電気生理学的研究から、四肢の皮膚表在感覚は知覚-運動ループにはあまり関与していないこと²⁸⁾と、深部感覚が四肢の運動感覚や運動制御に強く関与していること²⁹⁾が知られており、深部感覚は皮膚表在感覚よりも知覚-運動ループと密接に関連している・・・(B)。これら

(A)、(B)から、「切断肢（あるいは神経損傷肢）が運動しているかのような鏡からの視覚情報は、四肢切断や神経損傷に起因する深部感覚の欠損や障害を代償して中枢神経系に運動感覚をフィードバックし、その結果、切断肢（神経損傷肢）の知覚-運動ループが再統合され、病的疼痛が緩和する」と考えられる。このことが、深部感覚に関連した性質の痛みに対して、鏡療法が特に効果的であったことの原因であり、鏡療法を継続しても幻肢の運動感覚は出現せず、皮膚表在感覚に関連した痛みを主に訴えていた患者には鏡療法が無効であったことの原因として考えられる。

われわれの臨床知見からは、深部感覚に関連した疼痛の性質は、知覚-運動ループに関連する比較的高次な脳領域に由来する疼痛であることが示唆される。一方、皮膚表在感覚に関連する疼痛の発症機序は、今回の結果からは推察することは困難であり、従来から提案されているような末梢神経あるいは脊髄レベルでの神経異常発火に由来するのかもしれない。ただし、深部感覚に関連した疼痛と皮膚表在感覚に関連した疼痛の性質の違いは、単純に傷害された末梢侵害受容器からの神経発火の違いに依存するかもしれないことを考慮しなければならない。皮膚あるいは筋骨格系深部組織中に存在する侵害受容器からのインパルスは、大脳の異なる領域で情報処理され異なる性質として認知される¹⁸⁾ことを加味して考えると、鏡療法の治療効果発現に関連する脳領域は、深部組織由来の侵害受容情報を選択的に認知する脳領域とオーバーラップしているのかもしれない。

このような議論を踏まえ、今後は疼痛患者の訴える性質の違いに着目した脳機能画像研究が期待される。

おわりに

本稿では、臨床患者を対象とした疼痛の性質

に着目し、鏡療法の鎮痛機序と幻肢痛の発症機序について考察した。われわれの幻肢痛患者が自発的に述べた疼痛の性質は、ボスニア・ヘルツェゴビナの患者よりも多様であり、日本語の痛みに対する語彙表現の豊富さを示している。このことは、日本語の痛み表現が海外の表現とは異なることを示唆し、日本人の患者を対象とした疼痛評価フォームは単純に海外のものを翻訳して利用するのではなく、日本語独自に開発されたものが必要であることを意味している。

鏡療法を含めた視覚入力 of 修飾による疼痛治療は、簡便かつ患者が主体性を持って取り組める治療であり、無侵襲、安価な治療法なので、患者の訴える痛みの性質に応じて治療手段の一つとして考慮する価値のある治療法である。今後は鏡療法の有効率を高める方法の開発とともに、鎮痛機序の解明が課題である。

文 献

- 1) Melzack R: Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 13 : 88-92, 1990
- 2) Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS: Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 7 : 873-881, 2006
- 3) Karkin-Tais A, Muftic M, Suljevic S, et al : 13-year study of pain in phantom limbs of amputees-victims of war in Sarajevo (period 1992-2005). *Proceedings of Pain in Europe V*
- 4) Haigh RC, McCabe CS, Halligan PW, et al: Joint stiffness in a phantom limb: Evidence of central nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 42 : 888-892, 2003
- 5) Melzack R: The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1 : 277-299, 1975
- 6) Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al: Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 127 : 199-203, 2007
- 7) 住谷昌彦, 柴田政彦, 山田芳嗣, 他 : 神経障害性疼痛における医療連携. (宮崎東洋, 北出利勝・編 : 慢性疼痛の理解と医療連携). 東京, 真興交易医書出版部, 2008, 14-22
- 8) Kakigi R, Inui K, Tamura Y: Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 116 : 743-63, 2005
- 9) Attal N, Rouaud J, Brasseur L, et al: Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology* 62 : 218-225, 2004
- 10) Sumitani M, Rossetti Y, Shibata M, et al: Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain. *Neurology* 68 : 128-133, 2007
- 11) Sumitani M, Shibata M, Iwakura T, et al: Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology* 68 : 152-154, 2007
- 12) Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, et al: Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: A preliminary report. *Rheumatology* 47 : 1038-1043, 2008
- 13) Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S: Touching the phantom limb. *Nature* 377 : 489-490, 1995
- 14) Sekiyama K, Miyauchi S, Imaruoka T, et al: Body image as a visuomotor transformation device revealed in adaptation to reversed vision. *Nature* 407 : 374-377, 2000
- 15) Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, et al: Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 357 : 2206-2207, 2007
- 16) Moseley GL: Graded motor imagery for pathologic pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 67 : 2129-2134, 2006
- 17) Brodie EE, Whyte A, Niven CA: Analgesia through the looking-glass? : A randomized controlled trial investigating the effect of viewing a 'virtual' limb upon phantom limb pain, sensation and movement. *Eur J Pain* 11 : 428-436, 2007
- 18) Casey KL: Forebrain mechanisms of nociception and pain: Analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 7668-7674, 1999
- 19) Wolpert DM, Ghahramani Z: Computational principles of movement neuroscience. *Nat Neurosci* 3 : S1212-1217, 2000
- 20) 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣 : 幻肢と幻肢痛とは? - 幻肢の随意運動の獲得と幻肢痛の寛解 -. *日本臨床麻酔学会誌* 28 : 917-924, 2008
- 21) Nico D, Daprati E, Rigal F, et al: Left and right hand recognition in upper limb amputees. *Brain* 127 : 120-132, 2004
- 22) Schwoebel J, Friedman R, Duda N, et al: Pain and the body schema: Evidence for peripheral effects on mental representations of move-

- ment. Brain 124 : 2098-2104, 2001
- 23) Schwoebel J, Coslett HB, Bradt J, et al: Pain and the body schema: Effects of pain severity on mental representations of movements. Neurology 59 : 775-777, 2002
- 24) McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, et al: Simulating sensory-motor incongruence in healthy volunteers: Implications for a cortical model of pain. Rheumatology 44 : 509-516, 2005
- 25) Harris AJ: Cortical origins of pathological pain. Lancet 354 : 1464-1466, 1999
- 26) McCabe CS, Blake DR: Evidence for a mismatch between the brain's movement control system and sensory system as an explanation for some pain-related disorders. Curr Pain Headache Report 11 : 104-108, 2007
- 27) Jeannerod M: The mechanisms of self-recognition in humans. Behav Brain Res 142 : 1-15, 2003
- 28) Burke D, Gandevia SC, Macefield G: Responses to passive movement of receptors in joint, skin and muscle of the human hand. J Physiol (London) 402 : 347-361, 1988
- 29) Macefield G, Gandevia SC, Burke D: Perceptual responses to microstimulation of single afferents innervating joints, muscles and skin of the human hand. J Physiol (London) 429 : 113-129, 1990
- 30) 住谷昌彦, 宮内 哲, 山田芳嗣, 他: ファントムペインの解明と回復. 計測と制御 47 : 775-779, 2008

※

※

※

わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望
－専門家によるコンセンサス会議からの提言－

花岡 一雄¹⁾

小川 節郎²⁾ 堀田 饒³⁾

佐藤 譲⁴⁾ 菊地 臣一⁵⁾

棚橋 紀夫⁶⁾ 住谷 昌彦⁷⁾

¹⁾JR 東京総合病院院長

²⁾日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野教授

³⁾中部ろうさい病院院長

⁴⁾岩手医科大学糖尿病代謝内科分野教授

⁵⁾福島県立医科大学学長兼理事長

⁶⁾埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科教授

⁷⁾東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

ペインクリニック

Vol.30 No.10 (2009.10) 別刷

真興交易(株)医書出版部

わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望 － 専門家によるコンセンサス会議からの提言－

花岡 一雄¹⁾

小川 節郎²⁾ 堀田 饒³⁾

佐藤 譲⁴⁾ 菊地 臣一⁵⁾

棚橋 紀夫⁶⁾ 住谷 昌彦⁷⁾

¹⁾JR 東京総合病院院長

²⁾日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野教授

³⁾中部ろうさい病院院長

⁴⁾岩手医科大学糖尿病代謝内科分野教授

⁵⁾福島県立医科大学学長兼理事長

⁶⁾埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科教授

⁷⁾東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

要 旨

神経障害性疼痛は治療に難渋することが多い疾患である。近年、欧米では神経障害性疼痛に関する診断アルゴリズムや薬物治療ガイドラインが提唱され、治療の標準化が行われつつある。一方、わが国では薬物治療ガイドラインは存在せず、欧米に比べ使用できる治療薬も限られている。今後、早期に欧米と同様の治療薬が開発され、さらにエビデンスに基づいた本邦版薬物治療ガイドラインが作成されることが望まれる。また、神経障害性疼痛は様々な病態がオーバーラップ・複合されているために、疾患ごとに薬物療法を規定するには限界があり、広義の適応症を持つ薬物の登場が適切な治療につながると考えられる。

(ペインクリニック 30:1395-1408, 2009)

キーワード：神経障害性疼痛，神経障害性疼痛治療薬，薬物治療ガイドライン

はじめに

神経障害性疼痛 (neuropathic pain) は、外傷や炎症による侵害受容性疼痛と異なり、原因となる疾患が治癒しても疼痛が消失せず、従来の NSAIDs には抵抗性であり、治療に難渋することが多い疾患である。また、神経障害性疼痛の発症機序や病態の理解が不足していたため

に早期治療が行われず、慢性化することが一般的であった。近年、神経障害性疼痛に対する関心の高まりとともに、その病態や発症機序が徐々に解明されてきた。さらに、国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain: IASP) による疾患の定義が提唱され、海外では薬物療法に関するガイドラインの作成とともに、診断および薬物治療の標準化が行われてきた。現在、わが国でも神経障害性疼痛治

〈Proposal〉

The present conditions and the future prospects of the neuropathic pain-treatment in Japan : The proposal from a consensus meeting by the expert

Kazuo Hanaoka, et al

JR Tokyo General Hospital

表1 神経障害性疼痛の定義 (文献1, 2より引用)

1994年 「Pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system」 神経系の一次的損傷あるいは機能異常により起こる疼痛
2008年 「Pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system」 体性感覚系に対する損傷や疾患の直接的結果として生じている疼痛

注) 神経系の損傷部位が、末梢神経である場合は「末梢性神経障害性疼痛」、中枢神経である場合は「中枢性神経障害性疼痛」と定義される²⁾

療を取り巻く環境が大きく変化しつつあり、神経障害性疼痛に対するいくつかの治療薬が開発中である。しかし、原因疾患別に各領域の専門家が診断や治療を独自に行っているのが現状であり、統一した診断法や薬物療法に関するガイドラインは存在していない。

今後、わが国における神経障害性疼痛の診断、治療の統一化することを目的として、国内外における神経障害性疼痛の概要と新しい治療薬を含む治療の現状を整理し、神経障害性疼痛の病態、成因、治療、臨床評価における代表疾患モデルについて、各領域の専門家による会議(2009年4月26日、東京)を行い、意見をまとめたので報告する。

1. 神経障害性疼痛とは

1) 神経障害性疼痛の定義

神経障害性疼痛は、原因となる疾患や病態が多岐であることから、各領域の専門家がそれぞれの立場で診断しており、同一の疾患概念の共有はなされていなかった。1994年、IASPが初めて、神経障害性疼痛とは「神経系の一次的損傷あるいは機能異常により起こる疼痛」であると定義した(表1)¹⁾。この定義により神経系の損傷・機能異常があれば、侵害受容器からの刺激入力があっても自発的に疼痛が発症する病態が存在することが認知され、神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛(nociceptive pain)との区別が明確になった。しかし、実際には、炎症によって生じる侵害受容性疼痛の遷延によって脊髄後角レベルでの神経応答の過剰興奮により炎症性部位の周囲に起きるアロディニアなども、神経系の機能異常として扱えば神経障害性疼痛

に含まれるなど、診断特異性の低さや解剖学的な原因部位特定の困難さなどが指摘された。そこで、これらの欠点を補う目的で、2008年に神経障害性疼痛は「体性感覚系に対する損傷や疾患の直接的結果として生じている疼痛」と再定義され、疾患概念がより明確になった(表1)²⁾。わが国の各専門領域の立場からも、この神経障害性疼痛の定義が支持される。

2) 神経障害性疼痛に包括される疾患・病態

IASPは、神経障害性疼痛を定義するとともに、原因となった神経の損傷部位の解剖学的な位置関係により「末梢性神経障害性疼痛」と「中枢性神経障害性疼痛」に分類した²⁾。神経障害性疼痛に包括される一般的な疾患・病態を神経損傷部位による分類を基に表2に示した³⁾。末梢性神経障害性疼痛としては、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害に伴う疼痛が代表的であるが、その他に三叉神経痛、絞扼性末梢神経障害(手根管症候群など)、がん(腫瘍)による末梢神経の浸潤、神経根障害など多くの病態が含まれ、中枢性神経障害性疼痛としては、脳卒中後疼痛、脊髄損傷後疼痛、多発性硬化症による疼痛などが含まれる。なお、腕神経叢引き抜き損傷、慢性馬尾障害など、障害神経の解剖学的位置から末梢性および中枢性神経障害性疼痛の両方にあてはまる可能性のある病態もある。また、パーキンソン病患者にみられる疼痛を神経障害性疼痛に含めるかどうか議論がある⁴⁾。多くの侵害刺激あるいは慢性疼痛患者の脳機能画像研究で黒質を含めた大脳基底核の活性化が認められることから、黒質を含む大脳基底核を体性感覚系の一部と考え、パーキンソン病による疼痛を中枢性神経障害性疼痛と考えて

表2 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3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 ・放射線照射後神経叢障害 ・神経根障害 ・中毒性神経障害 ・外傷後疼痛 ・腕神経叢引き抜き損傷^{a)} ・舌咽神経痛 ・自己免疫性神経障害 ・慢性馬尾障害^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳卒中後疼痛 ・外傷による脊髄損傷後疼痛 ・多発性硬化症疼痛 ・脊柱管狭窄による圧迫性脊髄症 ・パーキンソン病疼痛 ・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

a) 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

よいであろう。この分類や包括される疾患・病態について、国内外の相違はないと考える。

2. 発症機序

痛覚刺激伝導系においては、末梢からの侵害刺激が一次求心性ニューロン (A δ 線維, C 線維) から脊髄後角に存在する二次ニューロンにシナプスを介して伝達され、上位中枢へ軸索線維が上行する (痛覚の上行経路)。一方、侵害刺激はすべてが痛みとして知覚されるわけではなく、痛みの自己防御反応の一つとして、痛みのレベルを適切に保つように上位中枢からの調節が行われている (下行性痛覚抑制系)。

通常、生理的な疼痛といわれる侵害受容性疼痛は、外傷などの侵害刺激により疼痛が惹起される。これに対し、神経障害性疼痛は、末梢お

よび中枢神経系の機能的・可逆的变化によって侵害刺激がなくても異所性インパルスの発生や過剰な興奮、興奮の持続、興奮伝達の促進が起こることにより疼痛が生じる。その発症機序は、単一ではなく多くの要素が複雑に関与し、経時的に変化する。

現在、推定されている発症機序は、末梢神経系に異常が起こる末梢性機序と、中枢神経系に異常が起こる中枢性機序に分類することができる (図1)⁵⁾。末梢神経においては、Naチャネルの過剰発現や、それに伴う異所性インパルスの発生、神経再生過程における神経線維の結合 (エファプス)、交感神経系の異常などが発症機序となっている。中枢神経系においては、脊髄後角の興奮性シナプス伝達を司るグルタミン酸受容体の変化や、神経損傷後のA β 線維の発芽形成、下行性抑制系の機能異常などが発症機

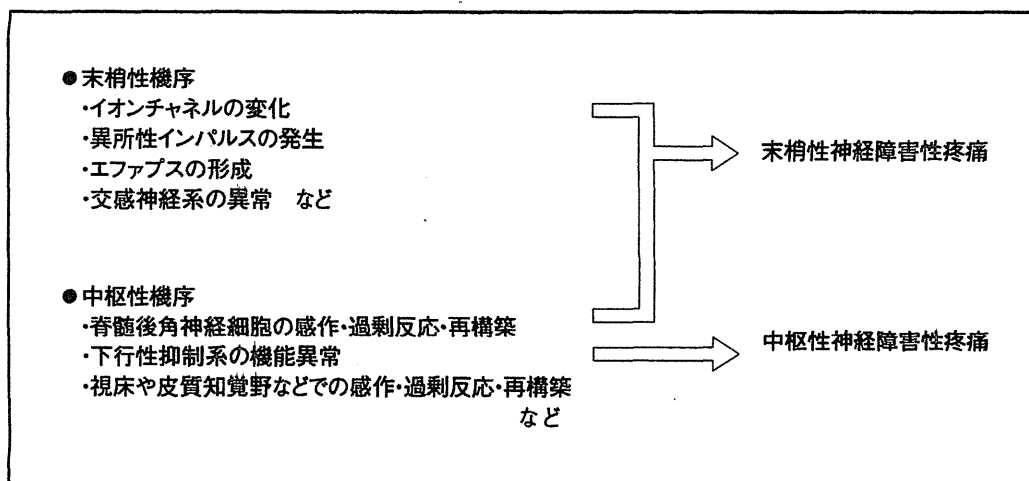


図1 神経障害性疼痛の発症機序 (文献5より引用改変)

序として挙げられる。また、中枢性神経障害性疼痛は中枢神経系の機能障害により疼痛が発症するが、末梢性神経障害性疼痛は末梢神経における機序だけでなく、中枢神経系における機序も関与するものと考えられる。

3. 疫学

神経障害性疼痛は、概念の確立が新しいため、2008年にIASPが提唱した診断アルゴリズム(後述)に基づいた広範囲な疫学調査は実施されていない。疫学調査の多くは、慢性疼痛としての調査や神経障害性疼痛に含まれる疾患別の調査にとどまっている。

フランスで行われた大規模な疫学調査⁹⁾では、成人の31.7%が3カ月以上持続する慢性疼痛を保有し、加齢とともに慢性疼痛保有率が増加することが示された。この調査では、神経障害性疼痛に関する調査も行われ、慢性疼痛患者の21.7%(全調査対象の6.9%)が神経障害性疼痛を有していた。また、神経障害性疼痛の疾患別の有病率に関しては、Sadoskyらがこれまでに行われた疫学調査を解析した結果、糖尿病患者の11~26%が神経障害性疼痛を有していると推定された。また、帯状疱疹患者の7~27%が3カ月以上持続する帯状疱疹後神経痛を有していると報告されている(表3)⁷⁾。その他に、

脳卒中患者の8~11%が脳卒中後疼痛に罹患し、脊髄損傷患者の10~80%が脊髄損傷後疼痛に罹患していた。これらの神経障害性疼痛は、関節リウマチに代表される他の慢性疼痛疾患と比較して、重症度が非常に高く、罹病期間が長い^{6,8)}。

わが国で2004年に18歳以上の男女18,300名を対象に実施された慢性疼痛に関する疫学調査によると、慢性疼痛保有率は13.7%であった⁹⁾。この調査では神経障害性疼痛の罹患率までは調査されなかったが、疼痛保有期間の平均は6.98年、治療により疼痛がやわらいだ患者は22.4%に過ぎなかった。したがって、この慢性疼痛患者の中には、治療抵抗性の神経障害性疼痛を有する患者が多く含まれていたと推察される。さらに、わが国で実施された疾患別有病率についての調査結果をみると、帯状疱疹患者の10~15%が帯状疱疹後神経痛、糖尿病患者の9~22%が糖尿病性神経障害に伴う疼痛を罹患し、脊髄損傷患者の75.3%が脊髄損傷後疼痛を罹患していたと報告されており¹⁰⁻¹⁵⁾、海外の報告とほぼ同様の結果であった。今後、わが国においても、高齢化やメタボリックシンドロームの増加に伴い、帯状疱疹、糖尿病、脳卒中などの神経障害性疼痛の原因となる疾患、病態の患者が増加し、神経障害性疼痛の患者数も増加することが予想される。

表3 海外における神経障害性疼痛の疫学（文献7より引用）

Neuropathic Pain Condition	Annualized Incidence Range (Best Estimate)	Prevalence Range (Best Estimate)	Population
Painful diabetic peripheral neuropathy	15.3/100,000	11% to 26% (15%)	Proportion of patients with diabetes
Postherpetic neuralgia	11-40/100,000 (11/100,000)	7% to 27%	Incidence is in general population, prevalence is proportion of patients with herpes zoster
HIV-associated distal symmetrical polyneuropathy	Inadequate data	30% to 63% (35%)	Proportion of HIV-positive patients
Trigeminal neuralgia	4.7-26.8/100,000 (5-8/100,000)	Inadequate data	Proportion of general population
Glossopharyngeal neuralgia	0.8/100,000	Inadequate data	Proportion of general population
Phantom limb pain	Inadequate data	53% to 85%	Proportion of patients with amputations
Cervical radiculopathy	83.2/100,000	Inadequate data	Proportion of general population
Carpal tunnel syndrome	105-276/100,000 (170/100,000)	2% to 16% (3%)	Proportion of general population
Central post-stroke pain	Inadequate data	8% to 11%	Proportion of patients having stroke
Multiple sclerosis-associated central neuropathic pain	Inadequate data	23% to 58% (23%)	Proportion of patients with multiple sclerosis
Spinal cord injury-associated neuropathic pain	Inadequate data	10% to 80% (40%)	Proportion of patients with spinal cord injury

For episodic conditions that may be characterized by pain-free intervals, incidence rates likely provide the best estimate in the absence of adequate prevalence data. Where no range is given, value is based on a single study

4. 臨床症状

神経障害性疼痛は代謝性、外傷性、感染性、虚血性疾患などの様々な疾患や病態に起因するが、結果として生じる疼痛や知覚異常は臨床的には同様な性質を持つ。臨床症状は、刺激に依存しない自発的な疼痛（自発痛）と、刺激により惹起される刺激依存性疼痛が特徴的である（図2）¹⁶⁾。自発痛は持続的な痛みを発作性の痛みが混じることが多く、「刺すような」、「電気が走るような」、「焼けるような」、「うずくような」、「ちくちく・ひりひりするような」痛みなどと表現されることが多い。刺激依存性疼痛に

は、通常は痛みと感ぜない触刺激によって痛みが誘発されるアロディニアと、侵害刺激に対して通常よりも過剰に反応し痛みを強く感じる痛覚過敏がある。また、神経障害性疼痛には、疼痛以外にも感覚異常（不快な感覚、感覚低下、しびれ感など）や感覚鈍麻を伴うことも特徴である。

Attalら¹⁷⁾がNPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) を用いて調査した研究では、症状は灼熱痛、深部痛、発作痛、刺激依存性疼痛および異常感覚の5つの因子に大別され、各病態で認められた症状の頻度は表4に示すとおりであった。各病態と症状との相関も検討され、帯状疱疹後神経痛や三叉神経痛のような灼熱

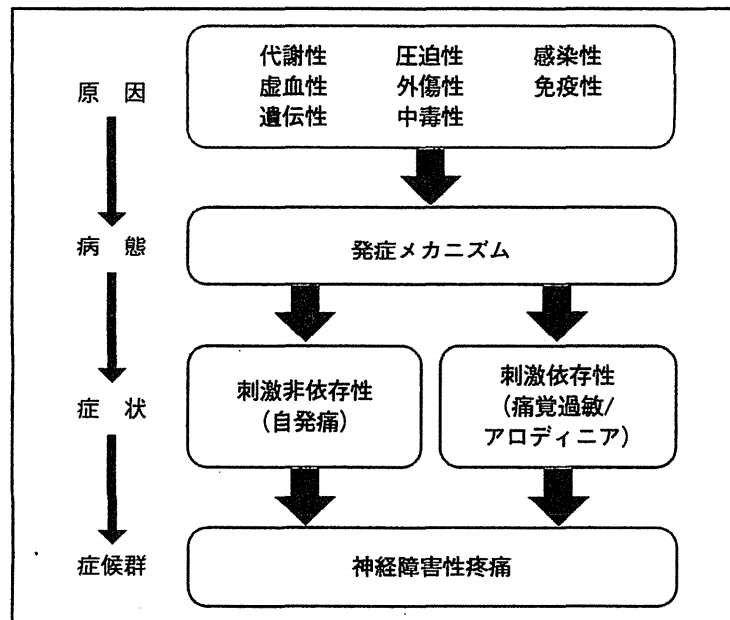


図2 神経障害性疼痛の概念 (文献16より引用)

表4 神経障害性疼痛の主な病態で認められた症状の頻度 (NPSIの因子別) (文献17より引用)

	PHN (n=49)	Diabetic PPN (n=35)	Non- Diabetic PPN (n=53)	Nerve trauma ^{a)} (n=110)	Plexus avulsion (n=23)	Amputa- tion (n=10)	Radicu- lopathy (n=43)	Trigemi- nal neuralgia (n=18)	Spinal trauma (n=25)	MS (n=32)	Syrinx (n=40)	Stroke (n=31)
Burning pain	89.8	62.8	58.5	51.1	65.2	60	65.1	16.7	76	56.2	75	74.2
Deep pain	28.5	68.6	62.3	58	65.2	70	51.2	22.2	74	62.5	60	64.5
Paroxysmal pain	63.2	62.8	62.3	66.3	91.3	100	72	89.9	72	65.6	65	58
Evoked pain	91.9	51.5	64.1	76	47.8	70	44.2	61.1	70	75	62.5	74
Paraesthesia/ dysaesthesia	30	82.9	84.9	86	91.3	70	81.4	33	80	84.4	87.5	83.9

Univariate analyses confirmed all the associations between dimensions and aetiologies identified by MCA (proportions in bold type).

PHN: postherpetic neuralgia, PPN: painful polyneuropathy, MS: multiple sclerosis.

a) Nerve trauma included surgical trauma

痛・発作痛および刺激依存性疼痛を中心とする群と、糖尿病性神経障害、神経根障害、脊髄損傷後疼痛などを中心とする感覚低下・しびれ感を伴う持続性疼痛の群の2つに大別された¹⁷⁾。わが国の臨床現場においても、神経障害性疼痛の治療に関わる各領域の専門家は、同様の印象

を持っている。

一方、患者の訴えは文化的背景あるいは患者の語彙力により極めて多様である。特にしびれ感については日本人では痛み、感覚異常、感覚低下のいずれの症状もしびれと訴える場合があるため留意する必要がある。しかし、それぞれ

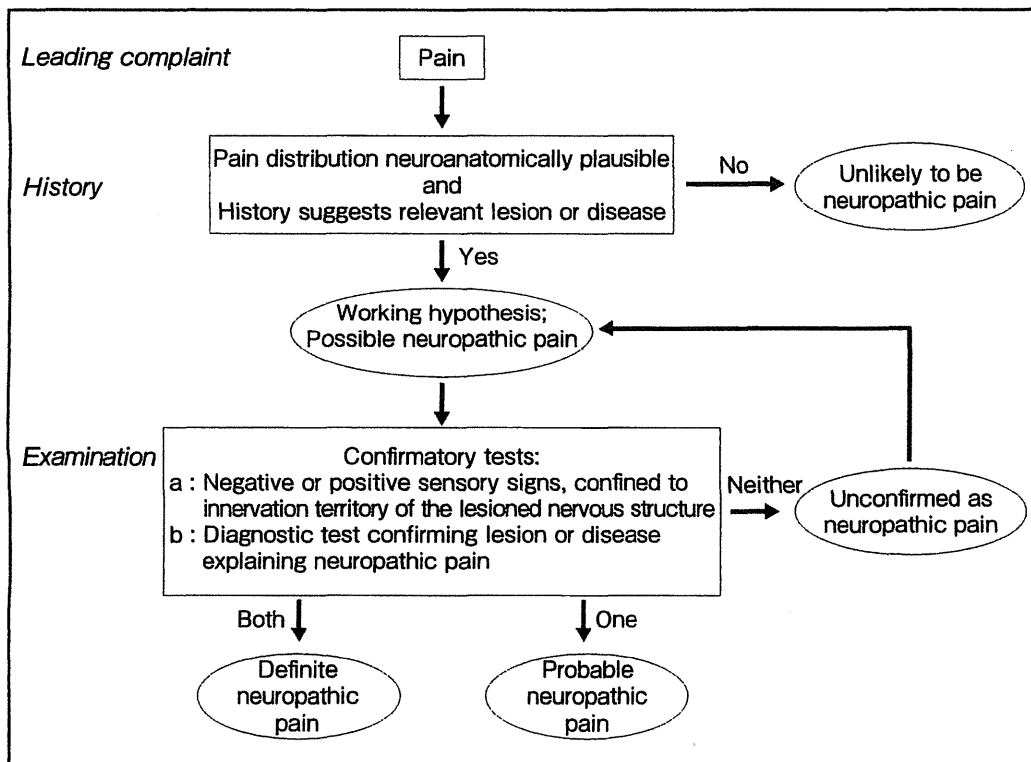


図3 神経障害性疼痛の診断アルゴリズム (文献18より引用)

の症状は厳密に区別できない場合も多いため、表現にこだわり過ぎず、まずは患者が不快と感じている症状はすべて治療対象であると考えて臨むべきである。

5. 診 断

神経障害性疼痛の診断は、単一の客観的指標がないため、通常、患者の臨床症状と検査所見から診断する。2008年のIASPによる神経障害性疼痛の再定義に伴い、診断アルゴリズムが提案されている(図3)¹⁸⁾。

このアルゴリズムでは、診療において神経障害の有無を厳密に判定するのは困難であることを考慮して、病歴に神経学的検査を加えた評価アルゴリズムに基づき、神経障害性疼痛を“define (確実な)”, “probable (可能性がある)”, “possible (可能性が低い)”の3段階に評価することを推奨している。まず、痛みを訴えた患者の問診により、痛みの部位、性質、発現時期

などの詳細および痛みの原因となる神経損傷あるいは疾患の有無を聴取する。これにより神経解剖学的に妥当な痛みであること、体性感覚系の損傷や疾患を示唆する痛みであること、どちらにも該当する場合は神経障害性疼痛の可能性を考える。続いて、a) 他覚的に感覚障害が観察されることを確認するための診察を行うこと、また、b) 原因となった神経損傷あるいは疾患を診断する検査(画像検査、電気生理学的検査など)を行うことにより診断を確定する(図3)。判定が、“define (確実な)”あるいは“probable (可能性がある)”であれば、神経障害性疼痛の治療を進める。これは診断が偽陰性となって神経障害性疼痛の治療を受けられない不利益を回避するためである。この診断の手順は、わが国においても臨床的に十分に使用でき妥当な手順であると考えている。

6. 治 療

神経障害性疼痛の治療法には、薬物療法、神経ブロック療法、外科的療法、理学療法などがある。国内では、神経障害性疼痛を含む疾患を対象とした神経ブロックなどについての治療ガイドライン¹⁹⁾があるが、薬物治療ガイドラインはない。本稿では、神経障害性疼痛の薬物治療について海外および国内の状況について述べる。

1) 海外における薬物治療の現状

2007年に、神経障害性疼痛を対象とした無作為化対照試験の報告をもとにしてIASPより、神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドラインが提案された²⁰⁾。本ガイドラインでは、三環系抗うつ薬（ノルトリプチリン, desipramine), Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（ガバペンチン, pregabalin), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（duloxetine, venlafaxine）が第1選択薬として推奨され、局所性の神経障害性疼痛に対してはリドカイン外用薬も第1選択とされている（表5）²⁰⁾。第2選択薬として、オピオイド（モルヒネ, オキシコドン, methadone, levorphanol), ترامadolが、第3選択薬としては抗てんかん薬（カルバマゼピン, バルプロ酸, ラモトリギン, トピラマート, oxycarbazepine), 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（パロキセチン, citalopram, bupropion), メキシレチン, NMDA受容体拮抗薬, 局所カプサイシンが推奨されている。ただし、第2選択薬のオピオイドは急性の神経障害性疼痛あるいはがん性の神経障害性疼痛など特別な状況に限り、第1選択薬として使用することが勧められている。なお、本ガイドラインでは治療薬の推奨用量や治療の手順まで提案されている。疼痛の程度が10段階評価で3以下（値が高いほど強い痛みを示す）で副作用が許容できる場合はその治療を継続し、4以上の疼痛が残存する場合には他の第1選択薬を追加投与し、疼痛の軽減が30%以下の場合には他の第1選

択薬に変更、そして第1選択薬で治療が困難な場合には、第2、第3選択薬の投与も考慮することとしている。

IASPの薬物治療ガイドラインは、IASP Neuropathic Pain Special Interest GroupおよびNeuropathic Pain Institute構成員[EFNS (European Federation of Neurological Societies) 構成員を含む]により作成され、米国疼痛学会、カナダ疼痛学会、フィンランド疼痛学会、ラテンアメリカIASP支部、メキシコ疼痛学会により支持されている。また、この他にも欧州神経学会²¹⁾やカナダ疼痛学会²²⁾からも同様の薬物治療ガイドラインが提唱されている。したがって、欧米においては、これらのガイドラインで推奨されている薬物療法が現在の神経障害性疼痛治療の標準的な治療指針と考えられる。

2) 日本における薬物治療の現状

2009年7月時点で、わが国で神経障害性疼痛に適応が認められている薬物は、帯状疱疹後神経痛に対する接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン）、糖尿病性神経障害に伴う自覚症状に対するエパルレスタットおよびメキシレチン塩酸塩、三叉神経痛に対するカルバマゼピンの4薬物のみであり、IASPの薬物治療ガイドラインと比較すると使用できる薬物の幅が少ない。そのため、臨床現場では帯状疱疹後神経痛をはじめとする神経障害性疼痛全般に対して、これらの承認されている薬物に加え、アミトリプチリンやイミプラミンなどの三環系抗うつ薬、ガバペンチンなどの抗てんかん薬が適応外で使用されているのが実状である。また、一般臨床医への神経障害性疼痛の概念の浸透も欧米に比べて遅れており、現在までに欧米と同様の神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドラインは存在しない。そのため、疼痛治療専門医が海外での薬物治療ガイドラインやエビデンスを参考にして、試行錯誤しながら治療している。このような状況から、適切な治療を受けることができない患者が多数存在すると推測される。

海外での状況と比較した場合、日本で承認されている薬物あるいは承認用量に差異はあるも

表5 神経障害性疼痛に対する薬物治療ガイドライン (IASP) (文献20より引用)

5-1 第1選択薬およびオピオイドの推奨用量

Medication class	Starting dosage	Titration	Maximum dosage	Duration of adequate trial
<i>Secondary amine TCAs</i>				
Nortriptyline, desipramine ^{a)} (use a tertiary amine TCA only if a secondary amine TCA is not available)	25 mg at bedtime	Increase by 25 mg daily every 3-7 days as tolerated	150 mg daily ; if blood level of active medication and its metabolite is below 100 ng/ml (mg/ml), continue titration with caution	6-8 weeks with at least 2 weeks at maximum tolerated dosage
<i>SSNRIs</i>				
Duloxetine	30 mg once daily	Increase to 60 mg once daily after one week	60 mg twice daily	4 weeks
Venlafaxine	37.5 mg once or twice daily	Increase by 75 mg each week	225 mg daily	4-6 weeks
<i>Calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ ligands</i>				
Gabapentin ^{a)}	100-300 mg at bedtime or 100-300 mg three times daily	Increase by 100-300 mg three times daily every 1-7 day as tolerated	3,600 mg daily (1,200 mg three times daily) ; reduce if impaired renal function	3-8 weeks for titration plus 2 weeks at maximum dosage
Pregabalin ^{a)}	50 mg tid or 75 mg bid	Increase to 300 mg daily after 3-7 days, then by 150 mg/d every 3-7 days as tolerated	600 mg daily (200 mg three times or 300 mg twice daily) ; reduce if impaired renal function	4 weeks
<i>Topical lidocaine</i>				
5% lidocaine patch	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12 h	None needed	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12-18 h	3 weeks
<i>Opioid agonists^{b)}</i>				
Morphine, oxycodone, methadone, levorphanol ^{a)}	10-15 mg morphine every 4 h or as needed (equianalgesic dosages should be used for other opioid analgesics)	After 1-2 weeks, convert total daily dosage to long-acting opioid analgesic and continue short-acting medication as needed	No maximum dosage with careful titration ; consider evaluation by pain specialist at relatively high dosages (e.g., 120-180 mg morphine daily ; equianalgesic dosages should be used for other opioid analgesics)	4-6 weeks
Tramadol ^{c)}	50 mg once or twice daily	Increase by 50-100 mg daily in divided doses every 3-7 days as tolerated	400 mg daily (100 mg four times daily) ; in patients older than 75, 300 mg daily	4 weeks

TCA : tricyclic antidepressants, SSNRI : selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor.

a) Consider lower starting dosages and slower titration in geriatric patients

b) First-line only in certain circumstances

c) Consider lower starting dosages and slower titration in geriatric patients ; dosages given are for short-acting formulation

5-2 薬物選択時の考慮事項

Medication class	Therapeutic index ^{a)}	Major side effects	Precautions	Other benefits	Cost ^{b)}
<i>Secondary amine TCAs</i>					
Nortriptyline, desipramine (use a tertiary amine TCA only if a secondary amine TCA is not available)	+	Sedation, dry mouth, blurred vision, weight gain, urinary retention	Cardiac disease, glaucoma, suicide risk, seizure disorder, concomitant use of tramadol	Improvement of depression, improvement of insomnia	\$
<i>SSNRIs</i>					
Duloxetine ^{c)}	++	Nausea	Hepatic dysfunction, renal insufficiency, alcohol abuse, concomitant use of tramadol	Improvement of depression	\$\$
Venlafaxine	+	Nausea	Concomitant use of tramadol, cardiac disease, withdrawal syndrome with abrupt discontinuation	Improvement of depression	\$\$/\$\$
<i>Calcium channel $\alpha_2\delta$ ligands</i>					
Gabapentin	++	Sedation, dizziness, peripheral edema	Renal insufficiency	Improvement of sleep disturbance, no clinically significant drug interactions	\$\$/\$\$
Pregabalin ^{c)}	++	Sedation, dizziness, peripheral edema	Renal insufficiency	Improvement of sleep disturbance, improvement of anxiety, no clinically significant drug interactions	\$\$
<i>Topical lidocaine</i>	++	Local erythema, rash	None	No systemic side effects	\$\$ (patch) \$ (gel)
<i>Opioid agonists^{d)}</i>					
Morphine, oxycodone, methadone, levorphanol	+	Nausea/vomiting, constipation, drowsiness, dizziness	History of substance abuse, suicide risk, driving impairment during treatment initiation	Rapid onset of analgesic benefit	\$\$/\$\$
Tramadol	+	Nausea/vomiting, constipation, drowsiness, dizziness, seizures	History of substance abuse, suicide risk, driving impairment during treatment initiation, seizure disorder, concomitant use of SSRI, SSNRI, TCA	Rapid onset of analgesic benefit	\$\$/\$\$

TCA : tricyclic antidepressants, SSNRI : selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor.

- a) Refers to the likelihood of pain relief relative to the likelihood of side effects, with “++” being more favorable.
 b) Cost varies by region but is estimated on the basis of availability and cost of generic formulations, with “\$\$” being relatively more expensive.
 c) Lack long-term clinical experience and safety data because new to market.
 d) First-line only in certain circumstances

表6 EMEAの神経障害性疼痛治療薬に関する開発ガイドライン (文献23より一部抜粋)

III. 2 Therapeutic Confirmatory Studies
Target population :
The population enrolled in the clinical studies should be in accordance with the claimed indication. The currently most well established neuropathic pain clinical situations are postherpetic neuralgia, painful diabetic neuropathy, trigeminal neuralgia and post-stroke pain. Other types of peripheral and central neuropathic pain situations are also acceptable if adequately characterised in study protocol and justified. Clinical situations with mixed pain origins (e. g. somatic and neuropathic) could be considered in non-pivotal supportive studies. Studies conducted in only one pain clinical situation can only support an indication restricted to the specific condition (e. g. postherpetic neuralgia, post-stroke pain syndrome). For the claim "peripheral neuropathic pain", the efficacy of the tested drug should be shown in more than one clinical situation of peripheral neuropathic pain (e. g. postherpetic neuralgia, painful diabetic neuropathy), for the claim "general neuropathic pain", the efficacy of the tested agent should be shown in a central pain model (e. g. post-stroke pain) in addition because although central mechanisms could be involved in peripheral neuropathic pain, peripheral mechanisms are not involved in central neuropathic pain.

の、基本的な薬物治療の考え方は、欧米と日本で大きな違いはない。一方で、日本人患者でのエビデンスに基づいた神経障害性疼痛に関する薬物治療のガイドラインが作成され、海外と同様の治療薬が開発承認され、神経障害性疼痛に広く適切な薬物治療が行える環境が整うことが必須である。

7. 神経障害性疼痛治療薬の開発

現在、わが国で pregabalin, duloxetine, ASP8825/XP13512, E2007 などの神経障害性疼痛治療薬が開発中である。欧州では2004年に欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMEA) から開発ガイドラインが発表されているが、わが国の神経障害性疼痛治療薬に関する開発ガイドラインはない。欧州の開発ガイドラインでは、末梢性神経障害性疼痛の適応を取得するためには少なくとも2つの末梢性神経障害性疼痛の病態で有効性を確認する必要があるとされている (表6)²³⁾。一方、中枢性神経障害性疼痛は、末梢性神経障害性疼痛と異なり中枢神経系の機序のみが関与しているため、適応を取得するためには、末梢性神経障害性疼痛に対する有効性に加え、さらに中枢性神経障害性疼痛の病態で有効性を確認する必要があるとされている。このガイドラインの中で末梢性神経

障害性疼痛の病態モデルとして帯状疱疹後神経痛と糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛が、中枢性神経障害性疼痛では脳卒中後疼痛が挙げられている。これに基づいて開発が進められ、ガバペンチンや pregabalin などの薬物に末梢性神経障害性疼痛あるいは中枢性神経障害性疼痛という広義の適応症が認められている。また、米国では開発ガイドラインは示されていないが、いくつかの代表的な病態モデル (例：帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛、HIV 神経障害) に対する有効性を検討することにより、広義の適応症を認められるように FDA で検討が進められている²⁴⁾。

わが国では、接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤 (ノイトロロピン®)、エパルレストアット、メキシレチン塩酸塩、カルバマゼピンが疾患別に承認されているのみであるが、神経障害性疼痛には様々な病態がオーバーラップ・複合されているために、疾患ごとに薬物療法を規定する (適応病名を認可する) ことは、多種多様な疾患によって引き起こされる神経障害性疼痛の治療に限界を生じる。そのため、臨床現場での汎用性を考慮すると、欧州と同じような、特定の疾患別ではない広義の適応症を持つ薬物の登場が強く望まれる。すなわち、日本における神経障害性疼痛治療薬の開発においても、欧州と同様にいくつかの適切な病態モデルにおいて、有