

## 原 著

# 帯状疱疹後神経痛に対する プレガバリン長期投与の有用性の検討 — 第Ⅲ相二重盲検比較試験からの継続投与試験 —

小川 節郎\* 鈴木 実\*\* 荒川 明雄\*\* 吉山 保\*\*\* 鈴木 美咲\*\*

**キーワード**▶▶▶ 帯状疱疹後神経痛, 神経障害性疼痛, プレガバリン,  $\alpha_2\delta$  リガンド, 長期治療

## 要 旨

プレガバリン国内第Ⅲ相試験において, 13 週間の服用を完了した帯状疱疹後神経痛患者 126 症例を対象に  $150\text{--}600\text{ mg}\cdot\text{day}^{-1}$  (1 日 2 回) を 52 週間投与し, 有効性および安全性を非盲検試験により検討した。SF-MPQ 総スコア, VAS 値, PPI スコアはいずれもベースライン (投与前) と比べて低下し, プレガバリンの長期にわたる鎮痛効果が確認された。主な有害事象は浮動性めまい, 傾眠, 末梢性浮腫, 体重増加であり, 多くは軽度または中等度であった。有害事象および発現頻度は第Ⅲ相試験と同様に長期投与における忍容性が確認された。以上より, プレガバリンは帯状疱疹後神経痛の長期治療において有用性の高い薬物であると考えられた。

帯状疱疹後神経痛は, 帯状疱疹の皮疹消失後も疼痛が持続している病態で, 神経障害性疼痛の代表的な疾患の一つである。長期にわたる疼痛の持続は, 患者の日常生活動作や精神状態に悪影響を及ぼし, 生活の質 (QOL) は著しく低下する。治療にはノイロトロピンとともに, 抗うつ薬や抗てんかん薬が用いられるが<sup>1)</sup>, 国内において長期にわたりその有効性や安全性を検討した報告はない。

プレガバリンは海外では神経障害性疼痛の薬物治療ガイドラインにおける第一選択薬として推奨

されており<sup>2)~4)</sup>, わが国でも帯状疱疹後神経痛治療の新たな選択肢として期待される。国内で実施された 13 週間投与の第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>5)</sup>において, プレガバリン  $300\text{ mg}\cdot\text{day}^{-1}$ ,  $600\text{ mg}\cdot\text{day}^{-1}$  (1 日 2 回投与) はプラセボに比べ投与初期から投与終了時まで継続して有意に疼痛を軽減し, プレガバリンの短期的な有効性についてはすでに確認されている。

そこでわれわれは, 先行する第Ⅲ相試験を完了した帯状疱疹後神経痛患者を対象に, プレガバリン  $150\text{--}600\text{ mg}\cdot\text{day}^{-1}$  を 52 週間投与したときの有効性および安全性を非盲検下で検討したので報告する。また, プレガバリン長期投与時の薬物動態を検討し, 腎機能低下患者における用量調節の妥当性も併せて検討した。

本試験は, 表 1 に示す 34 医療機関の共同研究として, 2007 年 1 月から 2008 年 8 月まで実施された。なお, 治験実施に先立ち各実施医療機関の治験審査委員会で審議・承認を得た後, “医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)” を遵守して実施された。

## 1. 対象と方法

## 1) 対 象

対象は, 先行する第Ⅲ相試験<sup>5)</sup>において 13 週間の服用を完了し, プレガバリン服用との因果関係があると判断された重篤な有害事象が認められず, 服薬状況に問題が認められなかった被験者とした。第Ⅲ相試験における被験者の概要は, 帯状疱疹の皮疹消褪後に痛みが 3 カ月以上持続して

\* 駿河台日本大学病院/日本大学医学部麻酔科学分野

\*\* ファイザー株式会社クリニカル・リサーチ統括部

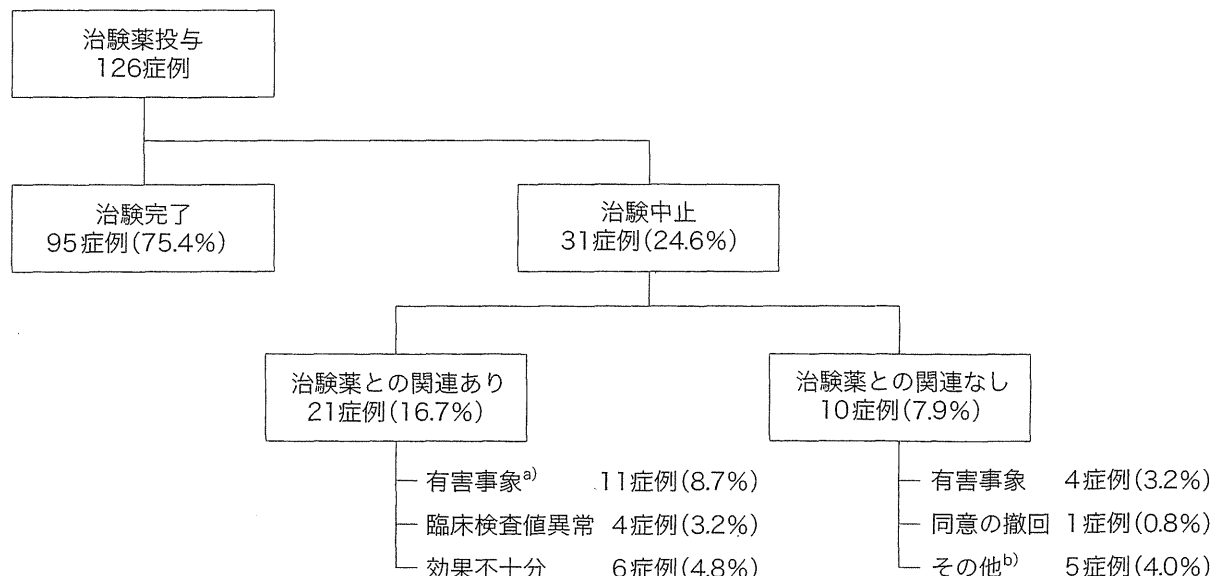
\*\*\* (同) 臨床統計部

2010 年 2 月 5 日受領: 2010 年 4 月 27 日掲載決定 (特掲)

表 1 治験実施医療機関

治験実施医療機関	診療科	治験責任医師	治験分担医師
東札幌病院	緩和ケア科	坂牧純夫, 渡邊昭彦	渡邊昭彦
旭川ペインクリニック病院	麻酔科	赤間保之	岡田華子
さっぽろ麻生クリニック	麻酔科	谷岡富美男	
神居ペインクリニック	麻酔科	高田 稔	
仙台ペインクリニック	麻酔科	伊達 久	大森英哉, 寺田宏達, 滝口規子, 渡邊秀和
大槻スリープクリニック	麻酔科	大槻 学	
群馬ペインクリニック病院	麻酔科	田中 陽	
高崎ペインクリニック	麻酔科	宮下 興	下畑敬子
川口工業総合病院	皮膚科	古井良彦	中村恵理
蓮見ペインクリニック医院	麻酔科	蓮見謙司	
木下クリニック	麻酔科	木下幸大	
小林クリニック	麻酔科	小林澄子	
東京女子医科大学東医療センター	麻酔科	川真田美和子	椋棒由紀子, 小森万希子
東日本電信電話株式会社関東病院	ペインクリニック科	大瀬戸清茂	安部洋一郎, 中川雅之, 朴 基彦, 上島賢哉, 松原香名, 須藤貴世子
東京女子医科大学病院	麻酔科	尾崎 眞	前 知子, 岩出宗代, 尾崎恭子, 谷口由枝, 加藤隆文, 木下陽子, 山縣克之
順天堂大学医学部附属順天堂医院	麻酔科・ペインクリニック	井関雅子	田邊 豊, 中村吉孝, 森田善仁, 井澤里香, 中尾 晃
長沼ペインクリニック	ペインクリニック科	長沼芳和	
巣鴨医院	ペインクリニック科	加川 正	
三鷹痛みのクリニック	ペインクリニック科	比嘉正祐	小澤るり子, 中川美里
鳥海ペインクリニック	麻酔科	鳥海和弘	鳥海久乃
横浜医療センター	皮膚科	坪井廣美, 山本都美, 高須 博	百瀬葉子, 松井矢寿恵, 山本都美, 坪井廣美, 高須 博
相模原病院	皮膚科	朝比奈昭彦	藤田英樹, 山本瑞穂, 甲斐浩通, 桜井直樹, 永尾麻由子, 白井 明
鈴木ペインクリニック	麻酔科	鈴木結実人	
はじりペインクリニック	麻酔科	羽尻悦朗	
名古屋医療センター	皮膚科	新田悠紀子	大野稔之, 奥田容子, 小池文美香, 倉橋直子, 黒木のぞみ, 影山潮人, 原 真由, 嘉陽織江
神戸医療センター	皮膚科	堀啓一郎	加茂田麻依子, 佐々木絵里子, 仲田かおり
姫路医療センター	皮膚科	杉 相広	磯部尚志
なかむらクリニック	麻酔科	中村治正	
うちだ痛みのクリニック	麻酔科	内田貴久	
西明クリニック	麻酔科	柴田 俊	
向井外科・麻酔科クリニック	麻酔科	福嶋和生	
KM ペインクリニック	麻酔科	宮原桂子	
中村病院	外科	中村洋介	田村隆弘
岡部病院	ペインクリニック科	中嶋保則	道免和文, 畑 弘志





a)：先行試験で発現した有害事象により中止した被験者(1症例)を含む。  
 b)：来院不可(2症例)および来院の負担大、健康状態の悪化、プロトコル違反(各1症例)。

図 2 被験者の内訳

2回)を投与した。その後、安全性と疼痛に対する効果を考慮しながら、用量を1段階(150 mg · day<sup>-1</sup>)ずつ受診時に調整し、プレガバリン 150-600 mg · day<sup>-1</sup>(1日2回)を52週間投与した。ただし、プレガバリンは未変化体として腎臓から排泄されるため、CLcr 値が50%減少すると曝露量が約2倍になることが予想されることから、CLcr 値が60 ml · min<sup>-1</sup>以下の被験者では最高用量を300 mg · day<sup>-1</sup>(1日2回)とした。

300 mg · day<sup>-1</sup>以上を投与した被験者は、1週間の減量期を経て、また、150 mg · day<sup>-1</sup>を投与した被験者は、減量せずに終了した。

3) 観察・評価項目と評価方法

観察および評価は図1に示すスケジュールに従って行った。

有効性の評価は、SF-MPQを用いて行った。SF-MPQは、11の感覚的痛み表現語と4の情動的痛み表現語の計15の痛み表現語から構成される。それぞれの痛みの程度は、0(まったくない)-3(強くある)の4段階で評価され、それらのスコアを合計した(それぞれ感覚的スコア、情動的スコア、総スコア)。さらに、過去1週間の痛みの程度を100 mm VASにより、現在の痛みの程度を0(全く痛みなし)-5(耐え難い痛み)の6段階の

present pain intensity (PPI) スコアにより評価した。

安全性の評価は、有害事象の確認、体重・血圧・脈拍数の測定、身体的検査、浮腫の評価、神経学的・眼科学的検査、臨床検査、12誘導心電図検査などにより行った。先行試験から重症度が悪化したあるいは本試験期間中に新たに発現した事象を有害事象とし、その種類、発現時期、重症度、処置、転帰および治験薬との因果関係の有無について評価した。臨床検査として、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を実施し、治験薬投与前値の正常範囲内外を問わずに、基準外となった場合に臨床検査値異常と評価した。

薬物動態を検討するために、腎機能が低下した被験者(低CLcr層：30 < CLcr ≤ 60 ml · min<sup>-1</sup>)と正常な被験者(標準CLcr層：CLcr > 60 ml · min<sup>-1</sup>)の血漿中プレガバリン濃度を測定した。血漿中プレガバリン濃度の測定には、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を用いた(定量範囲=0.025-10.0 μg · ml<sup>-1</sup>)。プレガバリンの薬物動態は1次吸収過程を含む線形1-コンパートメント・モデル(PKモデル)で表され、このモデルから腎機能が正常な被験者(CLcr=60-120 ml · min<sup>-1</sup>)にプレガバリン150、

表 2 被験者背景

被験者数	126 症例
性別	
男性	71 症例 (56.3%)
女性	55 症例 (43.7%)
年齢 (歳)	
平均値 [SD]	71.8 [7.8]
範囲	42-93
18-44 歳	1 症例 (0.8%)
45-64 歳	19 症例 (15.1%)
≥65 歳	106 症例 (84.1%)
身長 (cm)	
平均値 [SD]	157.2 [9.3]
範囲	128.0-176.6
体重 (kg)	
平均値 [SD]	58.4 [11.0]
範囲	36.9-99.5
罹病期間 (月)	
平均値 [SD]	33.2 [44.7]
範囲	3-370
罹患部位	
三叉神経	25 症例 (19.8%)
頸髄節	19 症例 (15.1%)
胸髄節	69 症例 (54.8%)
腰髄節	11 症例 (8.7%)
仙髄節	2 症例 (1.6%)
ベースライン CLcr 値 ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ )*	
平均値 [SD]	70.2 [21.7]
中央値	69.0
範囲	33.0-147.0
CLcr 分類**	
低 CLcr 層	45 症例 (35.7%)
標準 CLcr 層	81 症例 (64.3%)

\*：受診 1 の血清クレアチニンデータから算出した CLcr の推定値

\*\*：低 CLcr 層： $30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ，標準 CLcr 層： $\text{CLcr} > 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$

300 および  $600 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$  (1 日 2 回) 投与したときの濃度範囲を推定し，推定濃度範囲と血漿中プレガバリン濃度の実測値を比較検討した。また，各被験者におけるプレガバリンのクリアランス (CL/F) および定常状態における血漿中プレガバリン濃度—時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-12, \text{ss}}$ ) をポピュレーション PK 解析手法により推定し，腎機能低

下者における用量調節の妥当性を評価した。

#### 4) 統計解析

有効性の解析は治験薬を 1 回以上服薬し，かつ服用後の有効性の評価が少なくとも 1 回なされている患者集団とした。有効性の評価項目である SF-MPQ における解析結果は記述統計量で要約し，検定は実施しないこととした。

また安全性の解析は，治験薬を 1 回以上服用したすべての患者集団を対象とした。

## 2. 結 果

### 1) 被験者背景

被験者の内訳を図 2 に示した。本試験では 126 症例にプレガバリンが投与され，このうち 95 症例が投与を完了した。治験を中止した症例 (31 症例) における主な中止理由は有害事象 (治験薬との関連あり) 11 症例，効果不十分 6 症例であった。有効性解析対象 (FAS) および安全性解析対象集団から除外された被験者はなかった。

被験者背景を表 2 に示した。性別は男性 71 症例，女性 55 症例とやや男性の割合が多く，平均年齢は 71.8 歳であり，106 症例が 65 歳以上であった。先行する第 III 相試験の組み入れ時点における帯状疱疹後神経痛の罹病期間は平均 33.2 カ月であり，罹患部位は胸髄節 (54.8%) がもっとも多く，次いで三叉神経 (19.8%) であった。ベースライン CLcr 値は  $70.2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  (平均) であり，低 CLcr 層が 45 症例，標準 CLcr 層が 81 症例であった。

### 2) 投与期間と投与量

本治験では，24 週以上の投与症例は 105 症例，52 週以上の投与症例は 94 症例であり，投与期間の中央値 (範囲) は 368.0 日 (3-378 日) であった。最大投与量では 90% 以上の被験者にプレガバリン  $300 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$  以上が投与され， $600 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$  が投与されたのは 29.4% であった (表 3)。

### 3) 有効性

SF-MPQ スコアの変化を表 4 に示した。ベースラインにおける SF-MPQ の VAS および PPI スコアはそれぞれ 62.0 mm および 2.8 であったが，最終評価時では 33.7 mm および 1.7 (変化量 -28.3 mm および -1.1) に低下 (改善) した。また，SF-

表 3 プレガバリンの最大投与量 (mg · day<sup>-1</sup>)

	150 mg · day <sup>-1</sup>	300 mg · day <sup>-1</sup>	450 mg · day <sup>-1</sup>	600 mg · day <sup>-1</sup>	合計
症例数 (%)	12 (9.5)	55 (43.7)	22 (17.5)	37 (29.4)	126

表 4 SF-MPQ スコアの変化

	感覚的スコア	情動的スコア	総スコア	VAS (mm)	PPI スコア
ベースライン*					
症例数	126	126	126	126	126
平均値 (SD)	11.3 (7.0)	3.4 (3.1)	14.7 (9.7)	62.0 (19.0)	2.8 (1.0)
中央値	10.0	3.0	12.5	62.0	3.0
範囲	0-32	0-12	0-44	1-100	0-5
投与後 52 週					
症例数	94	94	94	94	94
平均値 (SD)	5.1 (5.6)	1.0 (1.8)	6.1 (7.2)	28.3 (22.9)	1.4 (0.9)
中央値	3.0	0.0	3.0	24.5	1.0
範囲	0-29	0-10	0-39	0-86	0-4
最終評価時					
症例数	126	126	126	126	126
平均値 (SD)	6.5 (7.1)	1.7 (2.7)	8.2 (9.6)	33.7 (25.6)	1.7 (1.1)
中央値	4.0	0.0	4.0	32.5	1.0
範囲	0-33	0-11	0-42	0-100	0-5
ベースラインから最終評価時までの変化**					
症例数	126	126	126	126	126
平均値 (SD)	-4.8 (5.9)	-1.8 (2.8)	-6.5 (8.4)	-28.3 (23.8)	-1.1 (1.1)
中央値	-4.0	-1.0	-4.0	-28.0	-1.0
範囲	-24-14	-12-6	-34-18	-86-18	-4-2

\* : 第Ⅲ相試験でプレガバリンが投与された被験者は第Ⅲ相試験のベースライン値, 第Ⅲ相試験でプラセボが投与された被験者は本試験のベースライン値を用いた。

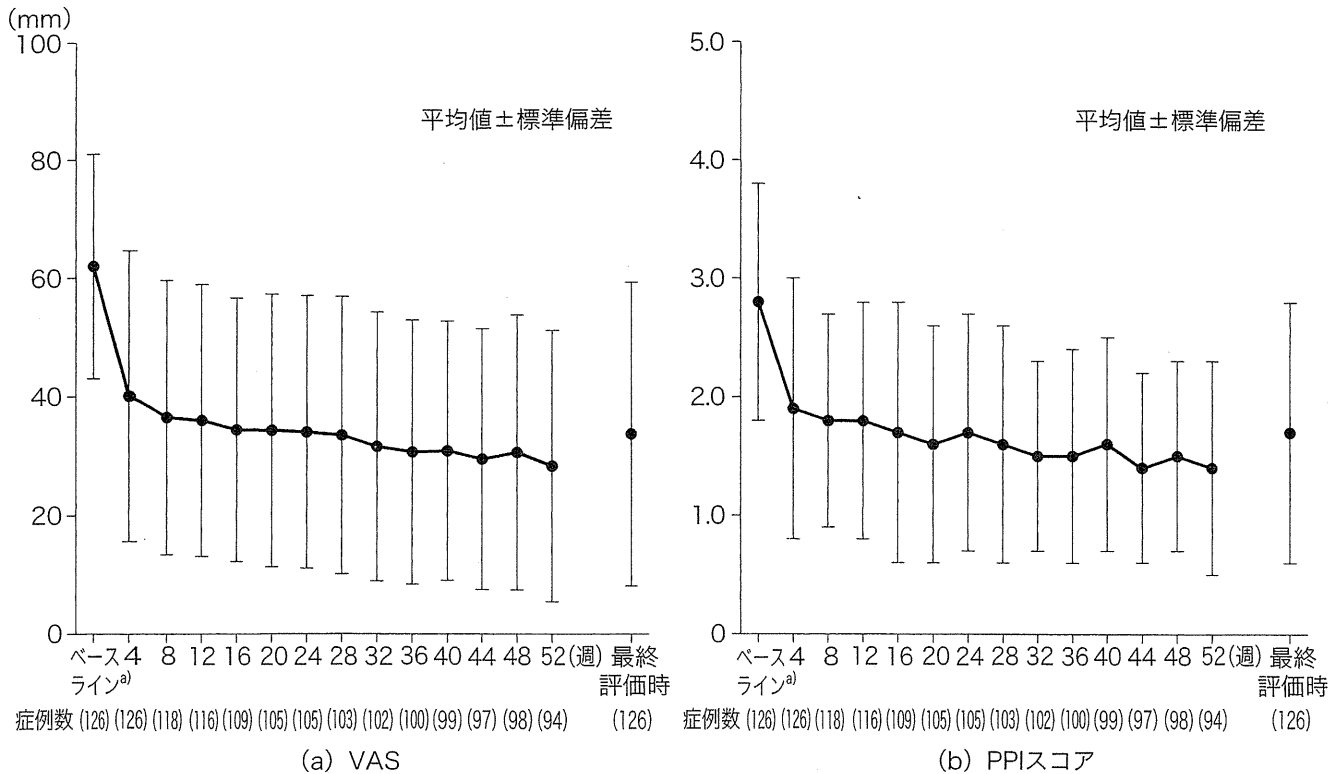
\*\* : 負の変化は疼痛症状が改善したことを示す。

MPQ 感覚的スコア, 情動的スコア, 総スコアのいずれも改善が認められた。VAS および PPI スコアの経時的な推移 (ベースラインからの平均変化量) では, 投与後 24 週において -28.0 mm および -1.1, 52 週において -33.7 mm および -1.4 であり, 鎮痛効果は 52 週にわたり維持された (図 3)。

#### 4) 薬物動態

血漿中プレガバリン濃度を測定した被験者は 26 症例 (51 検体) であり, その内訳は標準 CLcr 層が 16 症例 (31 検体), 低 CLcr 層が 10 症例 (20 検体) であった。

本試験で得られた血漿中プレガバリン濃度の実測値および PK モデルから推定された血漿中プレガバリン濃度を比較した結果を図 4 に示す。CLcr 値が 50% 減少するとプレガバリンの曝露量は約 2 倍になると予想されたため, 標準 CLcr 層にプレガバリン 300 および 600 mg · day<sup>-1</sup> 投与したときの血漿中プレガバリン濃度の実測値および推定値は, 低 CLcr 層にそれぞれ 150 および 300 mg · day<sup>-1</sup> を投与した場合の血漿中プレガバリン濃度の実測値と比較した。低 CLcr 層の最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) の周辺 (投与後 1-2 時間) の血漿中プレガバリン濃度は, 標準 CLcr 層と比較して



a): 第Ⅲ相試験でプレガバリンが投与された被験者は第Ⅲ相試験のベースライン値、第Ⅲ相試験でプラセボが投与された被験者は本試験のベースライン値を用いた。

図 3 VAS および PPI スコアの推移

低い傾向が認められたものの、いずれの投与群においても、血漿中濃度の実測値はおおむね PK モデルによる推定濃度範囲内であった。また、血漿中プレガバリン濃度の薬物動態パラメータ推定値を表 5 に示す。低 CLcr 層にプレガバリン 150 および 300 mg · day<sup>-1</sup>を投与したときの定常状態における AUC は、標準 CLcr 層に 300 および 600 mg · day<sup>-1</sup>投与したときと同様であった。

### 5) 安全性

#### (a) 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象は、126 症例中 124 症例 (98.4%) に 594 件認められた。因果関係を否定できない有害事象は 99 症例に 261 件認められた。発現頻度 10%以上の因果関係を否定できない有害事象は、浮動性めまい (36 症例)、末梢性浮腫 (21 症例)、傾眠 (19 症例)、体重増加 (17 症例) であった (表 6)。発現した有害事象 (594 件) の重症度はほとんどが、軽度または中等度であった。因果関係を否定できない重度の有害事象として、胸痛と浮動性めまいが各

1 症例認められたが、胸痛は投与中止後、浮動性めまいは投与の一時中止後に回復した。また、52 週間投与後の減量期に自殺既遂 (死亡例) 1 症例が認められたが、妻の介護の疲れが原因と考えられ、治験薬との因果関係はないと判断された。

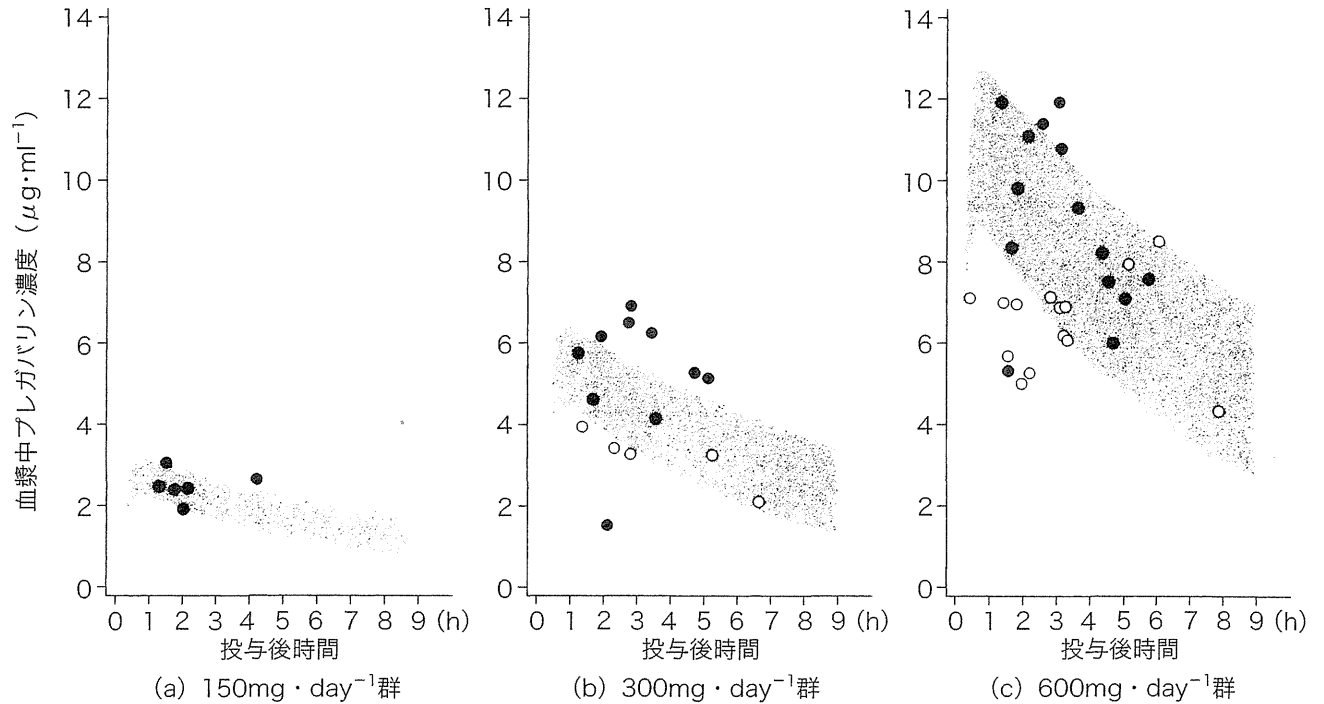
#### (b) 臨床検査値異常

発現頻度 10%以上の臨床検査値異常は、中性脂肪の増加 (38 症例, 30.2%), LDL コレステロールの増加 (26 症例, 20.6%), 尿潜血の増加 (22 症例, 17.5%) および好酸球の増加 (15 症例, 11.9%) であった。

#### (c) その他の安全性

脈拍数および血圧に臨床的に重要な変化は認められなかった。最終評価時における体重変化量 (ベースラインからの変化量) は平均 2.0 kg であり、ベースラインから 7%以上体重が増加した症例は 22 症例 (17.5%) であった。

浮腫については両下肢の末梢性浮腫として、投与後 53 週/中止時 (減量後) に評価した 92 症例では、下腿から膝にかけての浮腫が 2 症例



● : 標準CLcr層 (CLcr > 60 ml · min<sup>-1</sup>)  
 ○ : 低CLcr層 (30 < CLcr ≤ 60 ml · min<sup>-1</sup>)

プレガバリン 300mg · day<sup>-1</sup>群および 600mg · day<sup>-1</sup>群における低CLcr層の被験者は、150mg · day<sup>-1</sup>および 300mg · day<sup>-1</sup>を投与した場合のデータを示す。

⋯ : ポピュレーションPKによる推定値 (CLcr = 60-120 ml · min<sup>-1</sup>)

図 4 血漿中プレガバリン濃度の実測値およびポピュレーション PK による推定値

表 5 ポピュレーション PK による血漿中プレガバリン濃度の薬物動態パラメータ推定値

CLcr	投与量	被験者数	AUC <sub>0-12,ss</sub> (μg · hr · ml <sup>-1</sup> )	CL/F (ml · min <sup>-1</sup> )
≥30- <60 ml · min <sup>-1</sup>	150 mg · day <sup>-1</sup>	3	35.4 (7.37)	36.4 (7.84)
	300 mg · day <sup>-1</sup>	8	71.9 (13.4)	35.8 (6.42)
≥60 ml · min <sup>-1</sup>	150 mg · day <sup>-1</sup>	3	20.5 (6.01)	64.6 (18.1)
	300 mg · day <sup>-1</sup>	4	47.2 (8.93)	54.5 (11.3)
	600 mg · day <sup>-1</sup>	8	87.2 (13.6)	58.6 (9.75)

算術平均値 (SD)

薬物動態パラメータの算出は採血時点の CLcr に基づく。

(2.2%)、痕跡程度の圧痕が 11 症例 (12.0%) に認められた。因果関係が否定できない中等度の末梢性浮腫が 4 症例に認められ、3 症例で投与量を減量したが、中止に至るものはなかった。

神経学的検査において、ベースライン時に症状が発現していた症例のうち症状が消失した症例は、アロディニアでは 51 症例中 18 症例、痛覚過

敏では 51 症例中 26 症例であった (表 7)。一方、試験開始後に新たに症状が発現した症例は、アロディニア 75 症例中 7 症例、痛覚過敏 75 症例中 4 症例であった。

### 3. 考 察

帯状疱疹後神経痛は、慢性的な経過をたどるこ



とが多い難治性の疼痛疾患であり、高齢者ほど帯状疱疹から帯状疱疹後神経痛へ移行する頻度が高い<sup>1)</sup>。そのため、治療薬は有効性のみならず長期にわたる安全性が確立された薬物であることが重要である。また、高齢者では併存疾患を有することが少なくないため、多剤併用の可能性を考慮し、薬物相互作用の少ない薬物であることが望ましい。

本試験では帯状疱疹後神経痛患者を対象にプレガバリン長期投与時の有効性及び安全性を検討した。その結果、最終評価時においてSF-MPQ 総スコア、VAS、PPI スコアはベースラインに比べ低

下（改善）し、VAS および PPI スコアは 52 週にわたり経時的に維持されていたことから、プレガバリンの長期的な鎮痛効果が確認された。

主な有害事象は浮動性めまい、傾眠、末梢性浮腫、体重増加などであり、そのほとんどが軽度または中等度であった。これらの有害事象は第Ⅲ相試験で認められた事象と同様であり、長期投与により新たに発現した事象や著しく発現頻度が高まった事象は認められなかった。また、本試験に組み入れられた 126 症例のうち、95 症例 (75.4%) が 52 週間にわたる投与を完了した。被験者の平均年齢が 71.8 歳であり、65 歳以上の高齢者を 84.1% 含んでいたこと、治療薬との関連のある有害事象（臨床検査値異常を含む）による中止症例は 15 症例であることを考慮すると、忍容性に優れた薬物であると考えられる。

プレガバリンの半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 6.7 時間で、肝におけるチトクローム P450 を介した代謝を受けず、ほとんどが未変化体として腎から排泄される<sup>7)</sup>。このため、薬物相互作用を起こす可能性も低いものと推定されるが、腎機能低下者に対しては用量の調節が必要になる。本試験では、低 CLcr 層の投与量を標準 CLcr 層の 1/2 とした場合の血漿中プレガバリン濃度を比較検討した結果、おおむね PK モデルから推定される濃度範囲内であった。定常状態における曝露量 (AUC) については、低 CLcr 層の投与量を標準 CLcr 層の 1/2 とすることで、標準 CLcr 層と同じになることが示唆された。これらの薬物動態の検討により、腎機能低下者においてプレガバリンの投与量を半減するという用量調節は妥当であると考えられた。なお、

表 6 因果関係を否定できない有害事象 (発現率 3%以上)

安全性解析対象症例数	126 症例
有害事象発現症例数 (%)	99 症例 (78.6%)
	症例数 (%)
浮動性めまい	36 (28.6)
末梢性浮腫	21 (16.7)
傾眠	19 (15.1)
体重増加	17 (13.5)
便秘	8 (6.3)
異常感	5 (4.0)
口渇	5 (4.0)
頭痛	5 (4.0)
下痢	4 (3.2)
悪心	4 (3.2)
顔面浮腫	4 (3.2)
好中球数減少	4 (3.2)

ICH 国際医薬用語集 (MedDRA version11.0) を用いて集計した。

表 7 アロディニア (異痛症) および痛覚過敏の変化

	ベースライン時*	最終評価時	
		症状あり	症状なし
アロディニア (異痛症)	症状あり 51 症例	33 症例 (64.7%)	18 症例 (35.3%)
	症状なし 75 症例	7 症例 (9.3%)	68 症例 (90.7%)
痛覚過敏	症状あり 51 症例	25 症例 (49.0%)	26 症例 (51.0%)
	症状なし 75 症例	4 症例 (5.3%)	71 症例 (94.7%)

\*：第Ⅲ相試験でプレガバリンが投与された被験者は第Ⅲ相試験のベースライン値、第Ⅲ相試験でプラセボが投与された被験者は本試験のベースライン値を用いた。

すでに帯状疱疹後神経痛治療薬として広く使用されている海外においても、CL<sub>cr</sub> 値に応じた用量調節のもとに使用されている<sup>8)</sup>。

以上より、薬物相互作用を起こしにくく、長期投与による有効性および安全性が確認されたプレガバリンは帯状疱疹後神経痛の治療において、臨床的有用性の高い薬物であると考えられた。

#### 引用文献

- 1) 比嘉和夫, 廣田一紀, 仁田原慶一. 帯状疱疹後神経痛: 診断と治療. *ペインクリニック* 2004 ; 25 : 158-65.
- 2) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain : evidence-based recommendations. *Pain* 2007 ; 132 : 237-51.
- 3) Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 1153-69.
- 4) Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CPN, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain—consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007 ; 12 : 13-21.
- 5) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 荒木信二郎, 吉山保. 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試験. *日本ペインクリニック学会誌* 2010 ; 17 : 141-52.
- 6) Yamaguchi M, Kumano H, Yamauchi Y, Kadota Y, Iseki M. The development of a Japanese version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire. *日本ペインクリニック学会誌* 2007 ; 14 : 9-14.
- 7) Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004 ; 45 (Suppl 6) : 13-8.
- 8) Cappuzzo KA. Treatment of postherpetic neuralgia : focus on pregabalin. *Clin Interv Aging* 2009 ; 4 : 17-23.

#### ABSTRACT

Long-term Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Postherpetic Neuralgia : Results of a 52-week, Open-label, Flexible-dose Study

Setsuro OGAWA\*, Makoto SUZUKI\*\*, Akio ARAKAWA\*\*, Tamotsu YOSHIYAMA\*\*\*, Misaki SUZUKI\*\*

\**Surugadai Nihon University Hospital/Nihon University School of Medicine, Tokyo 101-8309*

\*\**Clinical Research and* \*\*\**Clinical Statistics, Pfizer Japan Inc, Tokyo 151-8589*

**Background** : The efficacy of pregabalin was demonstrated in a randomized double-blind placebo-controlled 13-week trial in 371 Japanese patients with postherpetic neuralgia (PHN). In this study, we evaluated the long-term efficacy and safety of pregabalin for relief of PHN.

**Methods** : 126 patients were enrolled from the preceding double-blind study into the 52-week open-label study. Patients were given pregabalin 150 to 600 mg · day<sup>-1</sup>. Pain intensity was measured using the Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ : total score, visual analogue scale and present pain intensity).

**Results** : The efficacy parameter SF-MPQ showed a decrease over the treatment-term. The changes of visual analogue scale and present pain intensity at the end-point were -28.3 mm and -1.1 score, respectively. The commonly reported adverse events were dizziness, somnolence, peripheral edema and weight gain, and most of them were mild to moderate in intensity. No new adverse events were observed due to long-term pregabalin administration.

**Conclusions** : These results suggest that long-term treatment of pregabalin may be beneficial in patients with PHN.

**key words** : postherpetic neuralgia, neuropathic pain, pregabalin,  $\alpha_2\text{-}\delta$  ligand, long-term treatment

# 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質問票の開発

原 著

Original Article

小川 節郎

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野 教授  
駿河台日本大学病院 院長

## 要 旨

神経障害性疼痛 (NeP) は診断が困難であり, 欧米では疼痛の性質により NeP をスクリーニングするためのツールが数多く発表されているが, 本邦にはない. そこで, ペインクリニック専門医により NeP または侵害受容性疼痛と診断された 238 症例を, 痛みの症状に関する 7 項目を中心とした自己記入式質問票で調査した. その結果, 合計スコア 9 ポイントで感度 70%, 特異度 76% で, 重み付けスコアの合計 4 ポイントで感度 88%, 特異度 72% で, NeP をスクリーニングできることが示された. 本質問票により, 疼痛の非専門医でも日常診療下で簡便に NeP をスクリーニングできることが示された.

(ペインクリニック 31: 1187-1194, 2010)

キーワード: 慢性疼痛, 神経障害性疼痛, スクリーニング

## はじめに

米国においては人口の 1/3 が慢性疼痛を有し, 患者本人の quality of life (QOL) の低下のみが問題となるのではなく, 国家経済においても, 治療費と患者本人の就労不能だけでなく, 介護する家族の就労不能などのため, 年間 8 兆円もの経済損失が生じていると推計されている<sup>1)</sup>. また, 本邦においては, 人口の 13.4% である 1,700 万人が慢性疼痛を保有すると推定され, 加齢とともに有症率が上昇することが報告されている<sup>2)</sup>. しかしながら, その原因・症状は多岐にわたり, 診断・治療上の大きな問題となっている.

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痛みであり<sup>3)</sup>, 持続的あるいは突発する自発痛として現れる. 末梢神経系の神経障害に由来するものとして, 帯状疱疹後神経痛, 糖尿病性神経障害, 三叉神経痛などが, また, 中枢性の神経障害性疼痛として, 脳卒中後疼痛や外傷による脊髄損傷後疼痛などがある. このように神経障害性疼痛の原因・障害部位は様々であるが<sup>4)</sup>, 多くの患者は, 「灼けるような (burning)」, 「ギックと走るような (shooting)」, 「しびれたような (numbness)」と形容される共通の特徴的な痛みを訴える.

本疾患の診断・治療に当たっては, 侵害受容性や心因性疼痛との鑑別が必要となる. しかしながら, 神経障害性疼痛の成立には末梢性から中枢性の機序まで多くの因子が関わっており, 個々の患者におけるその鑑別診断は難しく, 疼痛診療の専門医以外が本疾患の患者を診断・治療するにあたって大きな障害となっている. このような診断の困難さによって, 疼痛診療の専門医への紹介の遅れなどにより適切な治療を受

〈Original Article〉

Development of new screening questionnaire to identify neuropathic components in Japanese patients with chronic pain

Setsuro Oagawa

Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine (Surugadai Nihon University Hospital)

けることのできない患者も多いと推測される。

このような問題を解消するため、欧米においては簡便な質問票により、神経障害性疼痛の可能性を推定（スクリーニング）し、その診断を補佐する各種ツールが開発されてきた<sup>5-10)</sup>。しかしながら、本邦においては、神経障害性疼痛に特異的かつ有効なスクリーニングツールは未だ存在しない。また、痛みの性質を表す表現が、これら欧米の言語体系と日本語では大きく異なると考えられる。

そこで、本研究では慢性疼痛を訴える患者における、神経障害性疼痛の素因の大きさを判別できる簡便な自己記入式質問票を開発した。

## 1. 対象と方法

### 1) 対象

研究実施医療機関を受診した1カ月以上の慢性的な疼痛を有する20歳以上の男女で、直近2回の疼痛発作時にいずれもvisual analogue scale (VAS) で30%以上の疼痛を有し、補助なしで日本語の質問票に対し回答できる患者のうち、ペインクリニック専門医により、International Association for the Study of Pain (IASP) の基準<sup>3)</sup>に基づき、神経障害性疼痛または侵害受容性疼痛と確定診断された患者を対象とした。なお、同意取得日の6カ月以内に恒久的神経ブロック治療を受療した患者（同一部位に同一方法で定期的な非恒久的神経ブロック治療を受けている患者は研究対象にした）は除外した。また、神経障害性疼痛に含まれるが、スクリーニング質問票による痛みの性質調査では、神経障害性疼痛としての判別率が低い<sup>11)</sup>ことが既に明らかになっている神経根症と診断された患者、疼痛が複数の組織に由来すると診断された患者は除外した。

### 2) 方法

各施設の倫理委員会で承認を受けた後、当研究を開始した。被験者より文書による同意を取得した後、各被験者に質問票を渡し、被験者本人による記載を依頼した。記載された調査票は

各試験参加医師により回収された。被験者は、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛がそれぞれの施設で半数ずつとなるよう調整された。

### 3) 評価項目

年齢、性別、身長、体重、既往歴と合併症、慢性疼痛の診断名、罹病期間、疼痛に関して現在受けている治療を調査した。また、「痛みに関する質問票」として、疼痛部位、痛みの強さ（最も痛みがひどかった時、通常の痛み、現在の痛み）をVASで評価した。また、ペインクリニック専門医が欧米の質問項目<sup>5-10)</sup>を参考の上、神経障害性疼痛患者が頻繁に訴えると経験的に判断した痛みの性質と随伴症状である、

- i) 針で刺されるような痛みがある（針で刺される）、
- ii) 電気が走るような痛みがある（電気が走る）、
- iii) 焼けるようなひりひりする痛みがある（焼ける／ひりひり）、
- iv) しびれの強い痛みがある（しびれ）、
- v) 衣服が擦れたり、冷風に当たったりするだけで痛みが走る（衣服／冷風）、
- vi) 痛みの部分の感覚が低下していたり、過敏になっていたりする（感覚低下／過敏）、
- vii) 痛みの部分の皮膚がむくんだり、赤や赤紫に変色したりする（むくみ／変色）、

の7項目を「痛みに関する質問票」に取り上げた。これら7項目の質問を「全くない」、「少しある」、「ある」、「強くある」、「非常に強くある」の5段階（それぞれ0～4ポイントとしてスコア化）で調査した。また、痛みが日常生活に与える影響を、

- i) 痛みのせいで気分がひどく落ち込むことがあった（気分）、
- ii) 痛みのせいで睡眠が十分にとれないことがあった（睡眠）、
- iii) 痛みのせいで仕事や家事ができないことがあった（仕事など）、

の3項目についてそれぞれ、「全くない」、「まれに」、「ときどき」、「ほとんどいつも」、「いつも」の5段階（それぞれ0～4ポイントとして

表 1 患者背景

	神経障害性疼痛 (146 症例)	侵害受容性疼痛 (92 症例)
男性 (%)	46	35
年齢 (歳)	62.0 ± 16.0	60.2 ± 15.5
体重 (kg)	56.8 ± 11.0	57.2 ± 10.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 ± 3.3	22.6 ± 3.3
VAS (%)		
最も痛みがひどかった時	88.6 ± 15.3	80.3 ± 16.3
通常の痛み	53.8 ± 23.0	47.1 ± 24.4
現在の痛み	47.8 ± 26.1	44.0 ± 25.9
疼痛罹病期間 (月)	58.3 ± 71.2	71.8 ± 94.0

BMI : body mass index, VAS : visual analogue scale

スコア化)で評価した。さらに、患者の QOL や不安に関して MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)<sup>12,13)</sup>と State Trait Anxiety Inventory (STAI)<sup>14)</sup>により調査した。なお、SF-36 の下位尺度はすべて日本の国民標準値に基づいた得点に変換し評価した。

#### 4) 統計的手法

研究計画時に、痛みに関する質問の項目数を 10~15 と想定し、その 20 倍以上である 300 症例を目標症例数として設定した。この症例数は、欧米における同様の研究の評価症例数、60 例<sup>6)</sup>から 586 例<sup>9)</sup>と比し中間的な規模であることから、妥当と判断した。

主要評価項目である痛みの質に関する分析は logistic 回帰分析で、連続値の検定は Welch t 検定、2 値カテゴリーデータは Fisher's exact 検定、順位データは Wilcoxon の順位和検定で評価した。順位データの相関は、Spearman の順位相関係数の二乗値 (決定係数;  $r_s^2$ ) で評価した。統計解析には R 2.9.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。痛みの質のスコアの標準化は、各スコアをダミー変数としたロジステックモデルにより各変数の大きさを要約した上で、探索的に構築した。値は等分散性が成立するか否かによって平均値 ± 標準偏差あるいは中央値 [最小値 ~

最大値] で表記した。

## II. 結 果

神経障害性疼痛患者 149 症例、侵害受容性疼痛患者 106 症例の計 255 症例が登録された。うち、神経障害性疼痛群の 3 症例が疼痛の質に関する回答の欠損により、また、侵害受容性障害群の 14 症例 (疼痛の質に関する回答の欠損; 4 症例, 3 時点の VAS がいずれも 30 未満; 3 症例, 虚血性疼痛; 7 症例) が除外され、それぞれ、146 症例と 92 症例の計 238 症例が解析に用いられた。神経障害性疼痛群では男性の割合がやや高く ( $p=0.1632$ )、最も痛みがひどい時の VAS 値が高く ( $p<0.001$ )、通常の VAS が高い傾向にあった ( $p=0.0532$ ) という点を除いて、2 群間の背景因子に明らかな差はみられなかった (表 1)。診断名は、神経障害性疼痛群の 44% が帯状疱疹後神経痛で、侵害受容性疼痛群の 41% が腰背部痛であった (表 2)。

### 1) スクリーニングスコアに関して

痛みの性質に関する 7 項目すべてで神経障害性疼痛群のスコアが高かった (すべて  $p<0.001$ ) (図 1)。スコア合計値の中央値は、神経障害性疼痛群 12 [1~27] と侵害受容性疼痛群 5 [0~22] であり、神経障害性疼痛群の値が有意に

表2 患者背景 (診断名)

神経障害性疼痛診断名	人数	侵害受容性疼痛診断名	人数
帯状疱疹後神経痛	64	腰背部痛	38
外傷性末梢神経障害	24	変形性関節症	20
CRPS type 2	16	炎症性疼痛	11
脊髄性中枢性疼痛	12	がん性疼痛	10
三叉神経痛	10	炎症性関節症	7
幻肢痛・断端部痛	5	筋肉炎	7
脊髄神経根引抜損傷	4	その他	9
その他	14		

複数の診断名を有する症例が存在するため、各診断名の合計値は各集団の症例数より大きくなる

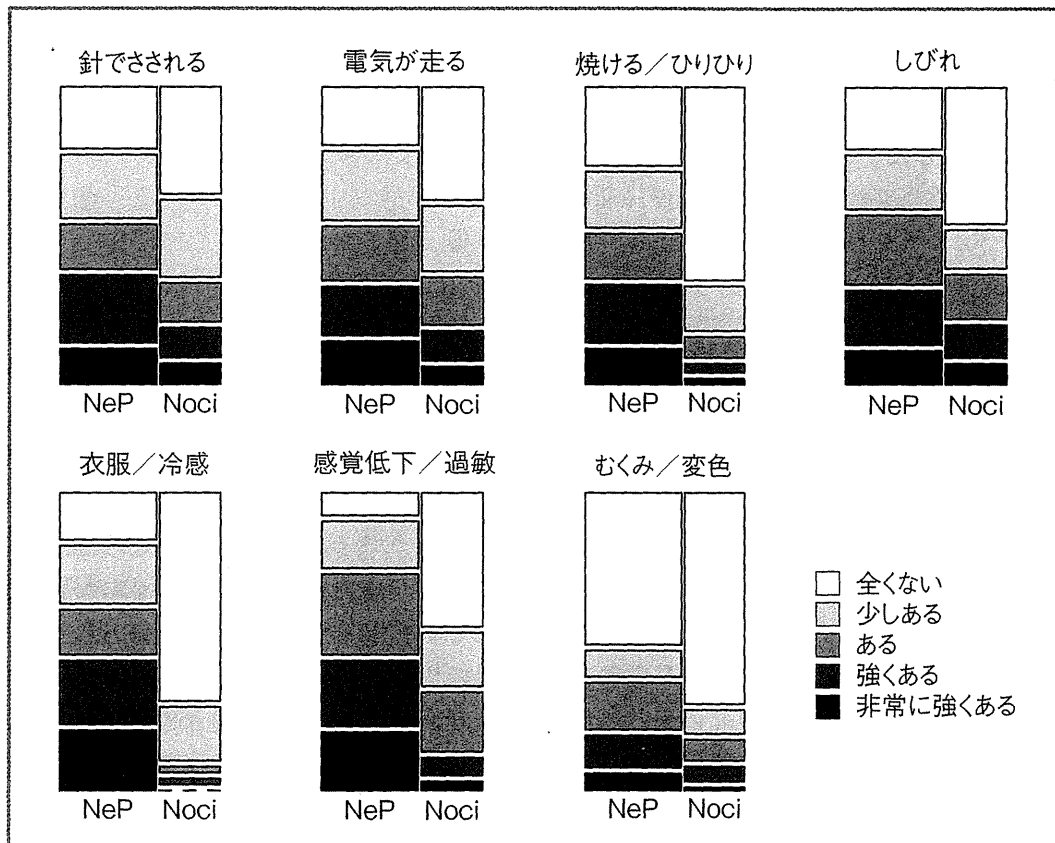


図1 神経障害性疼痛群と侵害受容性疼痛群における痛みの性質

箱の大きさは群の大きさを表す。

NeP: 神経障害性疼痛群, Noci: 侵害受容性疼痛群。

針で刺される: 針で刺されるような痛みがある, 電気が走る: 電気が走るような痛みがある, 焼ける/ひりひり: 焼けるようなひりひりする痛みがある, しびれ: しびれの強い痛みがある, 衣服/冷感: 衣服が擦れたり, 冷風に当たったりするだけで痛みが走る, 感覚低下/過敏: 痛みの部分の感覚が低下していたり, 過敏になっていたりする, むくみ/変色: 痛みの部分の皮膚がむくんだり, 赤や赤紫に変色したりする

高かった ( $p < 0.0001$ ). スコア合計値による receiver operating characteristic (ROC) 曲線の曲線下面積 (AUC) は 0.823 であり, カット

オフ値を 9 ポイントとすると, 感度 70%, 特異度 76% で神経障害性疼痛患者をスクリーニングできることが示された (表3).

表3 スコアの合計値による神経障害性疼痛スクリーニングの感度と特異度

スコア合計値	<4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15<
人数 (NeP/Noci)	12/38	1/2	12/38	12/38	12/38	12/38	12/38	12/38	12/38	12/38	12/38	12/38
感度 (%)	96.6	91.8	88.4	81.5	77.4	69.9	65.1	59.6	56.2	49.3	46.6	37
特異度 (%)	37.0	41.3	52.2	59.8	66.3	76.1	80.4	84.8	90.2	94.6	96.7	97.8

NeP：神経障害性疼痛群，Noci：侵害受容性疼痛群

表4 ロジステック分析より算出した重み付けスコア

質問項目	全くない	少しある	ある	強くある	非常に強くある
針で刺される	1	1	1	1	0
電気が走る	0	0	0	0	1
焼ける／ひりひり	0	1	1	1	1
しびれ	0	1	1	1	1
衣服／冷感	0	1	3	3	3
感覚低下／過敏	0	1	1	1	1
むくみ／変色	0	0	0	1	1

針で刺される：針でされるような痛みがある，電気が走る：電気が走るような痛みがある，焼ける／ひりひり：焼けるようなひりひりする痛みがある，しびれ：しびれの強い痛みがある，衣服／冷感：衣服が擦れたり，冷風に当たったりするだけで痛みが走る，感覚低下／過敏：痛みの部分の感覚が低下していたり，過敏になっていたりする，むくみ／変色：痛みの部分の皮膚がむくんだり，赤や赤紫に変色したりする

さらに疼痛の性質に関する各質問項目において，神経障害性疼痛に特異的な項目（「衣服／冷感」など）と両群で大きく変わらない項目（「むくみ／変色」）が見られたため（図1），ロジステックモデルにより各質問に対する配点の重み付けを行った（表4）。「衣服／冷感」に対する質問が，神経障害性疼痛と非常に強く関係しており，次いで「焼ける／ひりひり」，「しびれ」，「感覚低下／過敏」が神経障害性疼痛と強く関連していることが示された。この重み付けした9点満点の配点（表4）に基づくと，神経障害性疼痛集団の重み付けスコアの合計値が6 [1~9]であったのに対し，侵害受容性疼痛集団は3 [1~7]と神経障害性疼痛集団が有意に高く（ $p < 0.0001$ ），ROC曲線のAUCは0.895となり，カットオフ値を4とした時には感度88%，特異度72%で神経障害性疼痛患者をスクリーニングできることが示された（表5）。

虚血性疼痛は，侵害受容性であるとの一般的な見解とは異なり，神経障害性疼痛であることを示唆する報告<sup>15,16)</sup>があるため今回の本解析か

ら除外したが，虚血性疼痛患者7名のスコアの中央値は13 [6~24]，重み付けスコア合計値の中央値は7 [4~8]といずれも神経障害性疼痛患者のスコアの分布と重複していた。

## 2) QOLに関する分析

痛みに関する質問票における，痛みが日常生活に与える影響を評価する3項目の質問のいずれも，神経障害性疼痛群，侵害受容性疼痛群に関わらず，すべて中央値は2（「ときどき」）であった。ただし，統計的には「気分」と「睡眠」に関しては，神経障害性疼痛患者の方が強く訴える傾向があった（それぞれ， $p = 0.0587$ と $p = 0.0647$ ）。「最も痛みがひどかった時」，「通常の痛み」，「現在の痛み」のいずれにおいても，痛みが強くなるほど日常生活がより強く障害されており（すべて $rs^2$ は $p < 0.0001$ ），「気分」（ $rs^2 = 0.149$ ）や「睡眠」（ $rs^2 = 0.125$ ）に関しては「最も痛みがひどかった時」が，「仕事など」に関しては現在の痛みとの間により強い相関関係があった（ $rs^2 = 0.145$ ）。

表5 重み付けスコアの合計値による神経障害性疼痛スクリーニングの感度と特異度

スコア合計値	<1	2	3	4	5	6	7	8<
人数 (NeP/Noci)	2/26	4/17	12/23	19/16	20/8	37/0	35/2	17/0
感度 (%)	100	98.6	95.9	87.7	74.7	61	35.6	11.6
特異度 (%)	0	28.3	46.7	71.7	89.1	97.8	97.8	100

NeP：神経障害性疼痛群，Noci：侵害受容性疼痛群

SF-36による神経障害性疼痛群と侵害受容性疼痛群の身体機能，日常生活機能，体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能および心の健康はそれぞれ， $32.9 \pm 18.1$ と $24.0 \pm 19.6$  ( $p=0.0090$ ) [身体機能]， $29.6 \pm 17.2$ と $26.5 \pm 15.5$  ( $p=0.8723$ ) [日常生活機能]， $31.0 \pm 8.2$ と $30.1 \pm 7.9$  ( $p=0.4331$ ) [体の痛み]， $38.9 \pm 9.7$ と $37.8 \pm 8.5$  ( $p=0.8563$ ) [全体的健康感]， $38.7 \pm 11.7$ と $39.6 \pm 10.0$  ( $p=0.4490$ ) [活力]， $34.4 \pm 14.9$ と $34.4 \pm 16.1$  ( $p=0.5848$ ) [社会生活機能]， $35.9 \pm 15.0$ と $34.2 \pm 16.6$  ( $p=0.9784$ ) [日常役割機能] および $39.7 \pm 11.7$ と $41.41 \pm 11.6$  ( $p=0.3371$ ) [心の健康] と，いずれの群も国民標準値である50から大きく損なわれていることが示された。また，神経障害性疼痛群と侵害受容性群で，STAIによる特性不安および状態不安が「高い」以上の患者がそれぞれ，100%と98%および90%と84%であることが示された。

### Ⅲ. 考 察

本研究により得られた，簡便な自己記入式質問票によるスコアまたは補正スコアの合計値を用いた神経障害性疼痛か侵害受容性疼痛であるかの判別について，そのROC曲線のAUCは0.823と0.895といずれも高く，今回の痛みの質問票を用いることによって，慢性疼痛における神経障害性疼痛をスクリーニングすることが可能であるといえる。つまり，この質問票を用いることによって，非疼痛医療専門医であっても，ペインクリニック専門医の診断と感度70%，特異度76%で神経障害性疼痛を診断できる。ただし，感度が100%でないことから，

神経障害性疼痛の偽陰性症例が含まれていることは否めない。このような患者にも神経障害性疼痛の要素が含まれている可能性を考えて診療にあたる必要があるため，海外で報告されている神経障害性疼痛スクリーニング質問票のうち，PainDETECT<sup>10)</sup>は，得られたスコアから“神経障害性疼痛と確定する”，“神経障害性疼痛の可能性が高い”，“侵害受容性疼痛の可能性が高い”のように段階的に分類している。われわれもこれに倣って，偽陰性患者を極力減らし，神経障害性疼痛の要素に対する治療が適切に実施されることを期待して，今回の痛みの調査票の疼痛の性質に関する7項目の合計スコア値（重み付けなし）により，

- i) 6～8ポイントを“神経障害性疼痛の要素が含まれている可能性がある”（感度88%，特異度52%），
- ii) 9～11ポイントを“神経障害性疼痛の可能性が高い”（感度70%，特異度76%），
- iii) 12ポイント以上を“神経障害性疼痛の可能性が極めて高い”（感度56%，特異度90%），

の多段階の評価方法を提案する（表3）。さらに，重み付けスコア（表4）の合計値を用いると，

- a) 3ポイントを“神経障害性疼痛の要素が含まれている可能性がある”（感度96%，特異度47%），
- b) 4ポイントを“神経障害性疼痛の可能性が高い”（感度88%，特異度72%），
- c) 5ポイント以上を“神経障害性疼痛の可能性が極めて高い”（感度75%，特異度89%）

の多段階評価方法を提案する（表5）。

このような多段階評価方法を用いることに



よって、一般臨床における神経障害性疼痛患者の見逃し（診断漏れ）を極力防ぎ（高い感度）、かつ、不適切な治療の提供を減らすべく疑陽性率（1-特異度）を低く抑えることが可能となり、このような多段階評価は臨床的に妥当であると考えている。

本研究で得られた虚血性疼痛患者7名の訴える痛みの性質は（スコアの合計値は13 [6~24]、重み付けスコアの合計値は7 [4~8]）、神経障害性疼痛患者（スコアの合計値は12 [1~27]、重み付けスコアの合計値は6 [1~9]）と類似していた。これらの患者で、末梢血管の閉塞または狭窄により、広範囲の組織が虚血、低酸素、アシドーシスに曝されており、疼痛や感覚障害などの末梢神経障害の存在および中枢性の過敏化も報告されている<sup>15)</sup>。特に重症虚血肢を有する患者においては、神経障害性疼痛のスクリーニングツールの一つであるS-LANSSにおいて神経障害性疼痛患者と判別されることが報告されている<sup>16)</sup>。したがって、本スクリーニングスコアの作成において、これらの患者を除外したことは妥当であると考えられる。また、本研究では除外した神経根症患者においては、複数の痛みの素因を有しており、このため、疼痛の性質による神経障害性疼痛の判別率が、多発性神経障害やカウザルギーの正しい判別率（いずれも80%以上）に対し約56%と低い値となることが報告されている<sup>11)</sup>。これらの例のように、単純に神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛を切り分けられる疾患ではなく、複数の素因を有している患者の存在に留意する必要がある。これらのことから、スクリーニングツールとはあくまでも、便宜上、2群の疼痛疾患に分類する方法に過ぎないことが理解されなければならず、また、われわれが神経障害性疼痛をスクリーニングする上で、多段階的な評価方法を提案することを支持される。

神経障害性疼痛患者、侵害受容性疼痛患者、いずれもそのQOLが大きく障害されていることが示された。日本人標準値である50に対し、日常生活機能、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能、心の健康のスコ

アの平均値はいずれも40未満であった。侵害受容性疼痛患者群では特に身体機能のスコアが低かった。このことは、変形性関節症やリウマチなどの炎症性関節疾患のように身体機能に直接的な影響を与える原疾患や、がん性疼痛のように原疾患に由来する身体機能の低下が存在する症例が多かったことによるものと考えられる。また、神経障害性疼痛患者群では、身体機能のスコア低下が侵害受容性疼痛患者群ほど顕著ではなかった。これは、神経障害性疼痛患者では身体機能に直接大きく影響を与えない帯状疱疹後神経痛が中心であったことが原因と考えられる。両患者集団で不安指数が高い患者が80%以上を占めたことから、慢性疼痛患者はその病因（神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛）に関わらず常に高い不安状態にあることが示された。

神経障害性疼痛の確定的な診断は非疼痛専門医には難しい場合があり、神経障害性疼痛の要素の可能性が疑われる慢性疼痛患者は、より詳細な検索を行うために疼痛専門医への紹介が望ましい。そのような場合でも、本スクリーニングツールを用いて神経障害性疼痛の可能性を判断し、一般診療で早期から神経障害性疼痛（の要素）を対象とした治療が開始されることが行えるようになると思われる。

## 結 語

本研究により開発された神経障害性疼痛のスクリーニングツールにより、一般診療科においても神経障害性疼痛の可能性を容易に判別できるものと考えられる。神経障害性疼痛の可能性を診断することは、適切な治療の早期開始に対して有用であろう。

## 謝 辞

本研究の実施にあたっては、ファイザー株式会社より研究資金の提供を受けた。

## 試験参加施設および研究者

日本大学医学部麻酔科学教室（小川節郎\*

加藤 実, 鈴木孝浩), 京都府立医科大学麻醉科学教室 (細川豊史, 上野博司, 原田秋穂, 深澤圭太, 大西佳子, 須藤由香里), 大阪大学医学部麻醉集中治療医学講座 (眞下 節, 阪上 学, 松田陽一, 柴田政彦, 植松弘進, 井上隆弥, 住谷昌彦), 旭川医科大学麻醉・蘇生学講座 (岩崎 寛, 間宮敬子, 小野寺美子), 昭和大学医学部麻醉科学講座 (安本和正, 信太賢治), 島根大学医学部麻醉学教室 (齊藤洋司, 中谷俊彦), 奈良県立医科大学麻醉科学教室 (古家 仁, 橋爪圭司, 渡邊恵介), NTT 東日本関東病院ペインクリニック科 (大瀬戸清茂, 林 摩耶, 須藤貴世子, 松原香名, 寺田仁秀, 仲西信乃, 上島賢哉, 安部洋一郎), 順天堂大学医学部麻醉科学・ペインクリニック講座 (井関雅子, 森田善仁, 井福正貴, 中村吉孝), 昭和大学横浜市北部病院麻酔科 (世良田和幸, 岡本健一郎), 兵庫医科大学疼痛制御科学・ペインクリニック部 (村川和重, 有村佳修), 愛媛大学医学部麻醉・蘇生学教室 (長櫓 巧, 武智健一), 福岡大学病院麻酔科 (比嘉和夫, 廣田一紀, 平田和彦), 日本医科大学千葉北総病院麻酔科 (益田律子)

\*研究代表者。

## 文 献

- 1) Rowlingson JC, Murphy TM: Chronic pain. (Miller RD, ed: Anesthesia, 5th ed.) Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, 2352-2376
- 2) 佐野博美, 田中清高, 横田美幸, 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 30 : S3-S14, 2009
- 3) Treede R, Jensen T, Campbell J, et al: Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 22 : 1555-1565, 2007
- 4) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al: Advances in neuropathic pain: Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 60 : 1524-1534, 2003
- 5) Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al: External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. International Association for the Study of Pain. Pain 81 : 147-1154, 1999
- 6) Bennett M: The Lanss Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 92 : 370-376, 2001
- 7) Krause SJ, Backonja MM: Development of a neuropathic pain questionnaire. Clin J Pain 19 : 306-314, 2003
- 8) Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al: Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 114 : 29-36, 2005
- 9) Portenoy R and for the ID pain steering committee: Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID pain. Curr Med Res Opin 22 : 1555-1565, 2006
- 10) Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al: pain-DETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 22 : 1922-1920, 2006
- 11) Behrman M, Linder R, Assadi A, et al: Classification of patients with pain based on neuropathic pain symptoms: Comparison of an artificial neural network against an established scoring system. Eur J Pain 11 : 147-157, 2007
- 12) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 health survey for use in Japan. J Clin Epidemiol 51 : 1037-1044, 1998
- 13) Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, et al: Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 health survey. J Clin Epidemiol 51 : 1045-1053, 1998
- 14) 水口公信, 下仲順子, 中里克治: 日本語版 STAI 状態・特性不安検査 State-Trait Anxiety Inventory 使用手引き. 京都, 三京房, 1991
- 15) Lang PM, Schober GM, Rolke R, et al: Sensory neuropathy and signs of central sensitization in patients with peripheral arterial disease. Pain 124 : 190-200, 2006
- 16) R ger LJ, Irnich D, Abahji TN, et al: Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease. Pain 139 : 201-208, 2008

(2010. 8. 受付)

※ ※ ※

## 特 集 女性を悩ます痛みとそのケア—婦人科医に必要な最新情報—

急性疼痛と慢性疼痛  
—その診断から治療まで—*Acute and chronic pain : their diagnosis and managements*

小川 節郎

OGAWA Setsuro

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野 主任教授

急性疼痛と慢性疼痛の診断と治療に関し、その発生機序も含めて概説した。急性疼痛は組織損傷に伴う炎症がその主な原因であり、慢性疼痛では神経障害後の遷延痛および心理社会的な痛み(心因痛)が含まれる。慢性疼痛の治療にはNSAIDsなどの一般的な鎮痛薬が奏効しないことが多いので、抗うつ薬、抗けいれん薬、医療用麻薬など痛みの機序に見合った治療薬が必要であるほか、神経刺激療法、リハビリテーション、心理療法などが適応となることがある。

## Key Words

急性疼痛, 慢性疼痛, 診断, 治療, 神経障害性疼痛, acute pain, chronic pain, diagnosis, managements, neuropathic pain

## はじめに

医療機関を受診する患者の約7割は「痛み」を主訴としている。産婦人科領域においても「痛み」を訴えて受診する患者が多いと思われる。では、「痛み」とは一体何であろう。世界疼痛学会(IASP)は、痛みを次のように定義している<sup>1)</sup>。すなわち、痛みとは「組織の実質的あるいは潜在的な傷害に関連して起こるか、またはそのような傷害を表す言葉を使って表現される不快な感覚および情動体験」としている。外傷や感染症、腫瘍などは組織を損傷して炎症を起こし痛みを発生する。すなわち、組織の実質的あるいは潜在的な傷害に関連する不快な感覚である。さまざまな検査を行っても原因が不明な痛みを訴える患者もまれではない。手術痕の長時間続く痛みなど、傷が完全に治癒したあとも痛みが消失しないような場合、器質的原因が不明だが腹痛を訴える患者などは、「そのような傷害を表す言葉を使って表現される不快な

感覚および情動体験」としての痛みを訴えていることになる。すなわち、患者が痛いといえればそれが痛みということになる。

痛みの分類<sup>2)3)</sup>

痛みの種類を考えると、さまざまな分類が行われる。発生の機序による分類としては、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛および心因性疼痛の3つに分類され、痛みの持続時間による分類では急性疼痛と慢性疼痛にわかれる。一方、急性疼痛と慢性疼痛という表現においては、ただ単に痛みの持続時間によるのみならず、その性質から分類されることが多い。すなわち、急性疼痛とはいわゆる生理的な痛みであり、ほとんど侵害受容性疼痛(組織損傷により発生する痛み)と同意語とされる。慢性疼痛という場合でも、ただ単に痛みの持続時間によるのみならず、組織損傷が治癒しているにもかかわらず持続している痛みや、心理社会的な問題から起こる痛みが含まれる。前者には神経障

害性疼痛が、後者には心因性疼痛が含まれる。ただ、組織損傷が治癒した後も1カ月以上続く痛み、あるいは3～6カ月以上続く痛みを単純に慢性疼痛と表現することも行われている。

### 急性疼痛の発生機序<sup>4)</sup>

急性疼痛は侵害受容性疼痛とほぼ同意語であるので、まず侵害受容性疼痛の発生機序について述べる(図1～3)。

組織損傷によりさまざまな発痛物質が細胞から

遊出する。細胞内に豊富に存在するカリウムイオンも痛みを起こす。血小板から遊出するセロトニン、肥満細胞からのヒスタミンなども発痛物質となって末梢神経を興奮させる(図2)。

組織損傷が起こると血漿プレカリクレインが活性化し、キニノーゲンから強い発痛物質であるブラジキニンが産生される。ブラジキンは炎症の3徴候である疼痛、発赤、腫脹を発生させる。ブラジキニンによる痛みの発生は、ブラジキニンが末梢神経末端のブラジキニン受容体を活性化して神経発火を起こすことによる。さらに、組織が損傷される

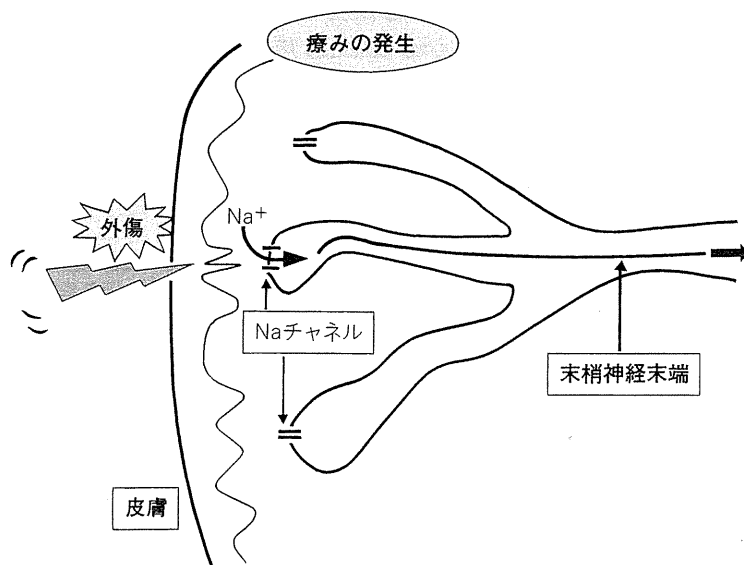


図1 急性痛の発生機序-1

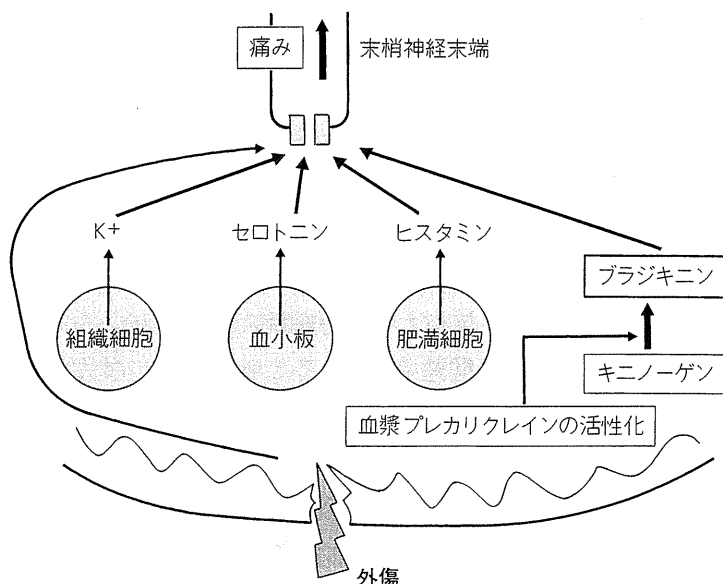


図2 急性痛の発生機序-2  
組織損傷による発痛物質の遊出。