

ことも多い。さらに、治療薬の鎮痛効果の発現が遅く、しばしば副作用も生ずる。

これらのことを踏まえて、海外では International Association for the Study of Pain (IASP) や European Federation of Neurological Societies (EFNS), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) などによる、日常診療に即した神経障害性疼痛の薬物療法の治療指針（ガイドライン）^{14,15,33)} が提案されている。

われわれも、ここに evidence-based medicine (EBM) の考えに則り、わが国の医療環境に応じた痛みの診療に関わる医療者を対象に、その具体的な治療アルゴリズムと推奨事項を「神経障害性疼痛薬物治療ガイドライン」として提示する。本ガイドラインが広く用いられることによって、神経障害性疼痛患者の QOL の改善に寄与することを期待している。

なお、本ガイドラインには、わが国では神経障害性疼痛疾患に対して保険適応外の薬物についても記載しているので、その使用にあたっては、患者に十分な説明を行った上で使用することを銘記されたい。

また、本ガイドラインは治療方針の決定、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成した。その他の状況（補償や訴訟など）で使用すべきではない。

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]
(参考文献19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 (PHN) ・ 有痛性糖尿病性ニューロパチー ・ 複合性局所疼痛症候群 (CRPS) ・ 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 神経障害性疼痛疾患において観察される特徴的な痛みの性質
(参考文献29～32より引用改変)

帯状疱疹後神経痛	有痛性糖尿病性 ニューロパチー	脊髄損傷後疼痛	神経障害性疼痛全般
うずくような	うずくような		
灼けるような	灼けるような	灼けるような	灼けるような
ビーンと走るような	ビーンと走るような		ビーンと走るような
			ひりひりする
	ちくりとする		
	槍で突き抜かれるよ うな		
	ひきつるような		
		切り裂かれるような	
		突き通すような	
むずがゆい	むずがゆい		むずがゆい
	しびれたような	しびれたような	
アロディニア	アロディニア	アロディニア	アロディニア
痛覚過敏		痛覚過敏	痛覚過敏

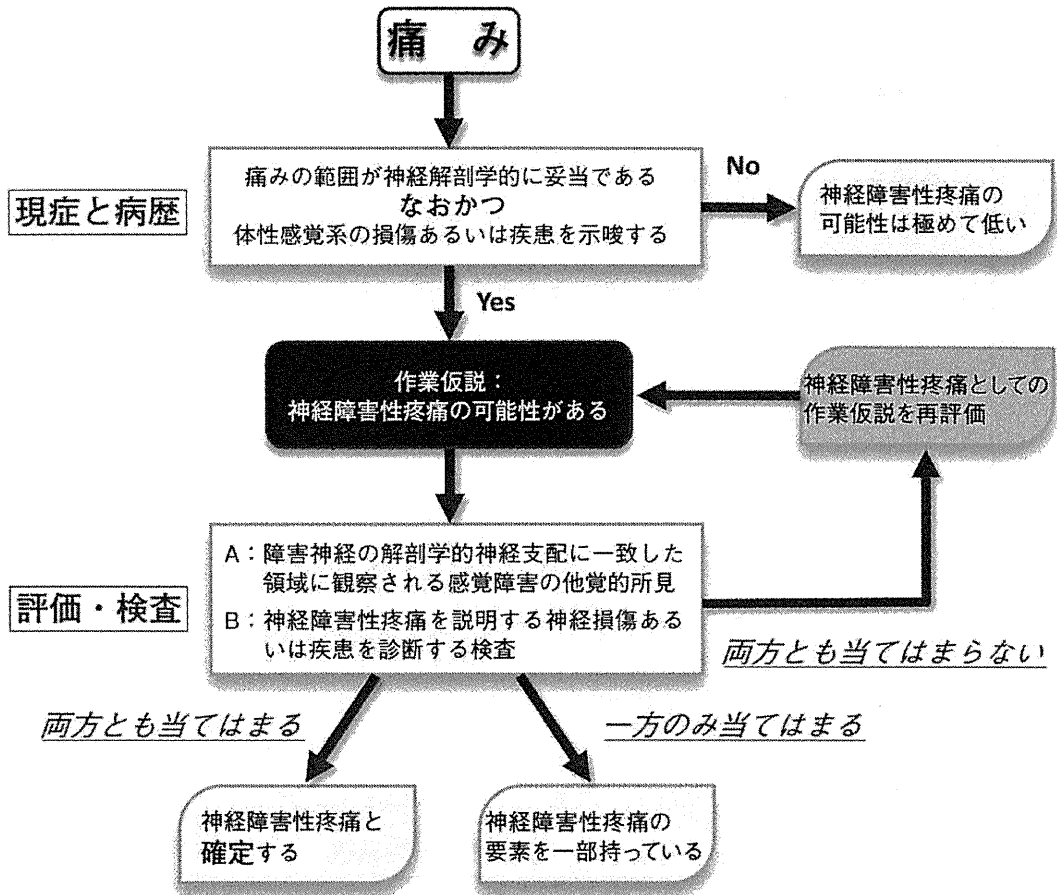


図1 神経障害性疼痛診断アルゴリズム

I 方 法

今回のガイドライン作成の基盤となるコンセンサスミーティングと本稿の作成は、日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛（神経障害痛）薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループの主催によって行われた。本ガイドラインの作成にあたっては、神経障害性疼痛の薬物療法に関する既存のガイドライン^{14-16,33)}に記載されたEBM情報を中心に検討した。さらに日本国内で、医薬品医療機器総合機構が「医薬品の臨床試験の実施の基準（good clinical practice：GCP）」に基づいていると承認した臨床試験結果のうち、閲覧可能なものはEBM情報として追加検討した。

本稿では、これらのEBM情報を“[1]”のように、参考文献とは異なる表記方法で示した。“しびれ”は英語では numbness として表記され、神経障害性疼痛の一症状として扱われることが一般的である⁶⁾。一方、わが国では、“痛み”と“しびれ”は別症状として扱われることが多いが、患者の訴える“しびれ”のうち、「ピリピリ」「ジンジン」「ジリジリ」「ヒヤヒヤ」等と表現される“しびれ”は、感覚低下を意味する“しびれ”とは異なり、不快な体性感覚刺激症状として“痛み”に準じたQOLの阻害因子である。このことより、本ガイドラインでは、神経障害に伴う「ピリピリ」等で表現される不快な体性感覚刺激症状としての“しびれ”も含めた、痛み症状全般に対する薬物療法について記載していることを理解されたい。

神経障害性疼痛の病態・疾患は多岐にわたり（表1）、個々の病態・疾患に対する臨床試験を行うことは極めて困難である。したがって、本ガイドラインは、神経障害性疼痛全般に対する推奨事項を示すことを目的としているので、複数の神経障害性疼痛疾患に鎮痛効果がある薬物を第一選択治療薬とした。第二選択治療薬の推奨事項は、日本国内で行われたGCPに準拠した臨床試験によって、1種類の神経障害性疼痛疾患に対してのみ鎮痛作用のある薬物を選択した（表3、図2）。このような薬物選択基準に関する考え方は、欧州医薬品庁欧州医薬品委員会^{脚注2)}で批准されている基準と同様である。薬物の臨床的有効性の指標として、痛みを主要なエンドポイントに挙げ、適切な研究方法で有効性が裏付けられていることを、Ox-

ford Center for Evidence-Based Medicine^{脚注3}によるエビデンスレベルを用いて評価した。薬物の費用対効果については、わが国では国民皆保険制度が充実しており、すべての患者に対してすべての薬物を使用する機会が均等にあるため、評価項目に挙げなかった。

このように評価された薬物の鎮痛効果に加え、実臨床に即した薬物の使用方法や注意点については、日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛（神経障害痛）薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ委員を中心とした痛み治療の専門医の推薦事項も記載した。

脚注2：<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/02520/3enfin.pdf>

脚注3：<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

表3 神経障害性疼痛全般*に対する段階的な薬物治療ステップ

ステップ1

- ・疼痛を評価し、神経障害性疼痛（場合により、その要素を含む）の診断を確定する（図1）：
診断を確定できない場合には、痛み治療の専門医に紹介する。
- ・神経障害性疼痛の原因を確定し、それに対する治療をする：
神経障害性疼痛の病因（神経障害の原因）に対処するための治療法を適応できるかどうか不明確な場合には、しかるべき専門医に紹介する。
- ・神経障害性疼痛の治療によって軽減または増悪する可能性あるいは投与量の調整や補足的な治療モニタリングを要する可能性のある当該の併存疾患を特定する（心疾患、腎疾患、肝疾患、うつ病、不安定歩行など）。
- ・診断と治療計画を患者に説明し、現実在即した予測（治療目標）を設定する。

ステップ2

- 該当する場合には、神経障害性疼痛の原因疾患に対して治療を開始するとともに、以下の1つまたは複数を用いて薬物治療を開始する：
- ・三環系抗うつ薬（特に第二級アミンTCA：ノルトリプチリン、あるいはアミトリプチリン、イミプラミン）。
 - ・ガバペンチンまたはプレガバリンのいずれか一方のカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド。
 - ・非薬物治療法に関して患者を評価し、適宜、開始する。

ステップ3

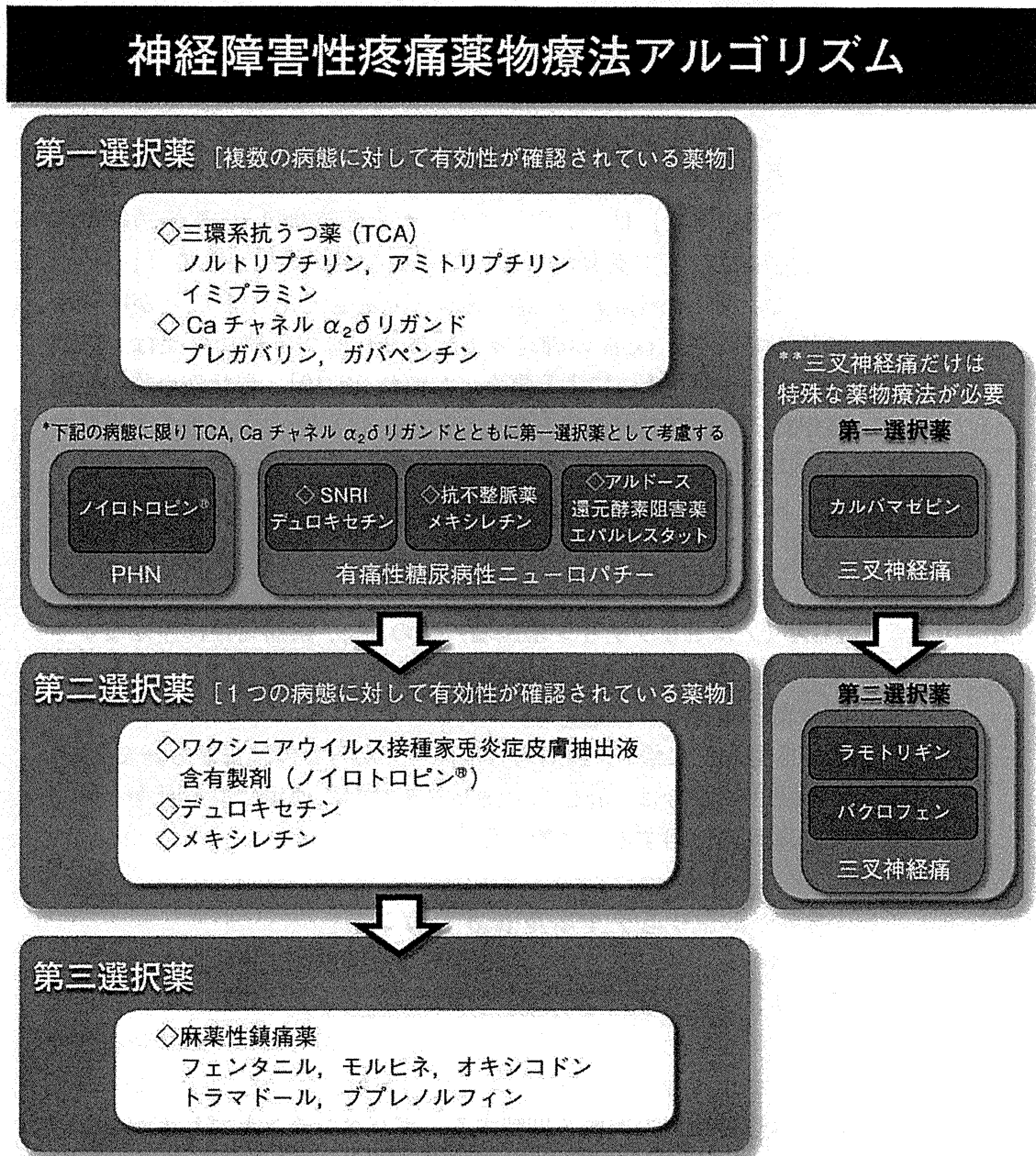
- ・痛みと健康関連 quality of life (QOL) を頻繁に再評価する。
- ・顕著な鎮痛効果が得られ (平均的にみて, 痛みが 10 段階中レベル 3 以下に軽減された場合など), 副作用が忍容できる場合には治療を継続する。適切な薬物療法を行っても (表 4 参照), 部分的な鎮痛効果にとどまっている場合には (痛みが 10 段階中レベル 4 以上¹⁵⁾にとどまっている場合など), 他の第一選択薬の 1 つを追加する。
- ・適切な薬物療法 (表 4 参照) を実施しても標準的な用量で鎮痛効果がまったく得られない場合や不十分な場合には (軽減率 30%未滿など), 別の第一選択薬に切り替える。
- ・急性神経障害性疼痛, がんによる神経障害性疼痛または疼痛エピソードの増悪が重症な患者に対し, 必要な有効用量まで第一選択薬を漸増している段階で迅速な鎮痛効果が必要な場合には, 麻薬性鎮痛薬 (またはトラマドール) を単独使用あるいは第一選択薬の 1 つと併用する。

ステップ4

第一選択薬を単独使用および併用する治療が成功しなかった場合には, 第二選択薬である SNRI (デュロキセチン), 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[®]), メキシレチンおよび第三選択薬である麻薬性鎮痛薬を検討するか, 痛み治療の専門医に紹介する。

*帯状疱疹後神経痛, 有痛性糖尿病性ニューロパチー, 三叉神経痛については選択薬が一部異なるため, 【疾患各論】 および図 2 を参照のこと。

TCA: 三環系抗うつ薬, SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬



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

図2 わが国における神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム

Ⅱ 第一選択薬

1. 三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant : TCA) 【抗うつ薬として承認・市販】は、非常に多岐にわたる末梢性/中枢性神経障害性疼痛に対し、プラセボに比して有意な鎮痛効果がある [1-11]。TCA は、抗うつ作用とは無関係に鎮痛特性を有することが明らかにされている。TCA の神経障害性疼痛に対する鎮痛効果は、糖尿病性ニューロパチーによる痛み・しびれ [9,10]、帯状疱疹後神経痛 [1-23]、外傷性神経損傷 [12]、脳卒中 [6] のようなさまざまな疾患・病態にかかわらず、ほぼ同程度であった。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再取り込みを比較的選択的に阻害する第二級アミン TCA (ノルトリプチリン塩酸塩) との間で、鎮痛効果に差はなかった⁴⁾。第二級アミン TCA (ノルトリプチリンおよびデシプラミン) は、第三級アミン TCA (アミトリプチリンおよびイミプラミン) よりも忍容性に優れ、鎮痛効果は同等であるとの理由から好ましい。高齢患者の場合は、特にアミトリプチリンの使用は低用量から開始し、慎重に使用するべきである²²⁾。

2. カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド

ガバペンチン 【難治性てんかんに対して承認・市販】およびプレガバリン 【末梢性神経障害性疼痛に対して承認・市販、中枢性神経障害性疼痛に対して開発中】は、中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ 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が高い。

ガバペンチンは、国外の試験では帯状疱疹後神経痛 [13-15]、糖尿病性ニューロパチーによる痛み・しびれ [16, 17]、幻肢痛 [18]、ギラン・バレー症候群 [19, 20]、神経障害性がん性疼痛 [21]、脊髄損傷後疼痛 [22] など、さまざまな疾患・病態 [23] において鎮痛効果が示されている。プレガバリンは、国内および国外で帯状疱

疹後神経痛 [24-28]、糖尿病性ニューロパチーに伴う痛み・しびれ [29-37] に対して、プラセボに比べ有意な鎮痛効果があり、睡眠の質についても改善することが示されている。神経根症に対する鎮痛効果や脊髄損傷後疼痛および脳卒中後疼痛についても、鎮痛効果が確認されている [38-40]。ガバペンチン、プレガバリンともに忍容性が高いが、腎機能低下患者には投与量を減量する必要がある。プレガバリンの初期用量は、75 mg/日 就寝前1回投与や150 mg/日 朝・夕食後2回投与または150 mg/日 毎食後3回投与から開始する。腎機能低下が合併しない場合にも、高齢者や低体重患者など副作用の発現に特に注意すべき患者では、25 mg/日 就寝時1回投与のように極低用量を就寝時のみ服薬する方法も考慮する（表4）¹⁴⁾。

Ⅲ 第二選択薬： 日本国内で臨床試験が行われている 疾患特異的な治療薬

1. ワクシニアウイルス接種家兎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兎炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン®）は、神経障害性疼痛の中でも帯状疱疹後神経痛に対して国内で臨床試験が行われ、その鎮痛効果が示されている [41]。鎮痛効果に加え、重篤な副作用がなく忍容性が非常に高いことが特徴である [41, 42]。20年以上の臨床使用の歴史を持ち、安全性が高い。帯状疱疹後神経痛に対して、1日4錠（16単位）を朝夕2回に分割投与する。

2. 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（デュロキセチン塩酸塩【抗うつ薬として承認・市販、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認申請中】）は、TCAに比して安全に使用しやすく、心疾患のある患者ではより良い選択肢である。SNRIの鎮痛機序は下行性疼痛抑制系の賦活作用によると考えられている。デュロキセチンは、糖尿病性ニューロパチーによる痛み・しびれを対象とする臨床試験で、プラセボに比して鎮痛効果が確認されているが、他の神経障害性疼痛疾患については検討されていない [43-48]。52週間の試験で安全性が確認されている [49, 50]。国内で行われた臨床試験では、デュロキセチンの副作用のうち、発現率が5%以上かつプラセボに比して有意に高かった症状は傾眠と悪心であるが、その程度は軽度または中等度であった [47, 48]。投与初期の副作用の発現を抑制するために20 mg/日から治療を開始し、1~2週間後に最適投与量（維持量）40~60 mg/日まで増量する。この40~60 mg/日という投与量により、デュロキセチンは投与開始後1週間目から鎮痛効果が得られる（表4） [47, 48]。また、60 mg/日の1日1回投与と1日2回分割投与とでは鎮痛効果が等しいと考えられ、60 mg/日を1日2回分割投与する方が副作用は減少する [43]。

表4 神経障害性疼痛に対する各薬物の特徴

薬物クラス	剤型	開始用量	用量の漸増	最大用量
第一選択薬				
三環系抗うつ薬				
第二級アミンTCA： ノルトリプチリン (第二級アミンTCAを利用 できない場合にのみ、第三級 アミンTCAを使用する)	経口剤	就寝時に25 mg/日	忍容性が認められる場合には、 3～7日ごとに1日25 mg ずつ増量。	1日量150 mg； 有効成分とその代謝物の血液 濃度が100 ng/ml (mg/l) を 下回る場合には、慎重に用量 の漸増を継続する。
カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド				
ガバベンチン	経口剤	就寝時に100～300 mg/日 または100～300 mg/日を 1日3回分割投与	忍容性が認められる場合には、 1～7日ごとに100～300 mg (1日3回) ずつ増量。	1日量3,600 mg(1日3回分服)； 腎機能の低下が認められる場 合には減量する。本邦では、 2,400 mg までしか承認されて いない。
プレガバリン	経口剤	75 mg/日を1日1～2回分 服または150 mg/日を1日3 回分割投与	3～7日後に1日量300 mg ま で増量。その後は、忍容性が 認められる場合には、3～7日 ごとに150 mg/日ずつ増量。	1日量600 mg (200 mg を1 日3回または300 mg を1日 2回分割投与)； 腎機能の低下が認められる場 合には減量する。
第二選択薬（日本国内で臨床試験が行われている疾患特異的な治療薬）				
ノイトロロピン®	経口剤、 (注射剤)	4錠(16単位)/日を1日2回 分割投与	4錠(16単位)1日2回で 維持	1日量4錠(16単位)
SNRI (選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)				
デュロキセチン	経口剤	20 mg/日を1日1回朝食後	1週間後に1日1回40～60 mgまで増量。	1日量60 mgを1日1回朝食 後
抗不整脈薬				
メキシレチン	経口剤、 (注射剤)	300 mg/日を1日3回分割投 与	1週間ごとに100～150 mg ずつ増量。本邦では最大300 mg/日までしか承認されてい ない。	750 mg, 1日3回
第三選択薬				
麻薬性鎮痛薬				
フェンタニル	経皮吸収 貼付剤、 (注射剤)	フェンタニルパッチ(3日型・ 2.1 mg)1枚を3日に1回貼替； 本邦では他の麻薬性鎮痛薬か らの切り替えしか認められて いない。	1～2週間ごとに鎮痛効果お よび忍容性を評価しながら漸 増する。	最大投与用量という概念は存 在しないため、慎重に漸増す る。比較的高用量(モルヒネ 塩酸塩換算120 mg/日以上) の場合には、疼痛専門医の評 価を受けることを考慮する。
オキシコドン	経口剤	オキシコドン錠5 mg/日を 1日1回		
モルヒネ	経口剤、 坐剤、 注射剤	モルヒネ硫酸塩10～15 mg/ 日を1日1回、あるいは、モ ルヒネ塩酸塩10～15 mg/日 を1日5～6回(4時間ごと) に分割投与。		
	坐剤	ブプレノルフィン塩酸塩坐剤 0.25 mg/日を1日1回		
ブプレノルフィン	経皮吸収 貼付剤 (承認)	5 mg/日を7日間ごとに貼付	7日間ごとに鎮痛効果および 忍容性を評価しながら漸増し、 最大20 mg(/7日間)とす ることを考慮する。	
	口腔粘膜 貼付剤 (開発中)	0.3 mg/日を1日1回投与	1～2週間後に鎮痛効果およ び忍容性を評価しながら、0.6 mgを1日1回に増量する。維 持量は0.3 mgまたは0.6 mg。	
トラマドール	注射剤、 経口剤	経口剤50～75 mg/日を1日 1回または1日2回分割投与	忍容性が認められる場合には、 3～7日あたり50～100 mg を分割投与によって漸増させ る(経口剤)。	1日量300～400 mgを1日 4回分割投与

※いずれの薬物も患者の状況に応じてその初期用量を設定し、維持量まで漸増・漸減すること

治療効果判定のための期間	主要な副作用	使用上の注意	鎮痛以外の効果	本邦における状況
第一選択薬				
三環系抗うつ薬				
6～8週間とし、忍容性の得られる最大用量で2週間以上	鎮静、口内乾燥、霧視、体重増加、尿閉	心疾患、緑内障、自殺リスク、発作障害、トラマドールの併用	うつ病の改善、不眠症の改善	うつ病に対して承認・販売されているが、神経障害性疼痛に対する適応はない。
カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド				
用量漸増期間としての3～8週間に加え、最大用量で2週間	眠気、浮動性めまい、末梢性浮腫、体重増加	腎機能不全	睡眠障害の改善、臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない。	難治性てんかんに対して承認・販売されているが、神経障害性疼痛に対する適応はない。
4週間	眠気、浮動性めまい、末梢性浮腫、体重増加	腎機能不全	睡眠障害の改善、不安の改善。臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない。	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承認・販売されている。
第二選択薬（日本国内で臨床試験が行われている疾患特異的な治療薬）				
4週間	悪心、眠気があるが、いずれの発症頻度も0.1%未満である。	特になし	睡眠障害の改善、不安の改善の報告がある。臨床的に顕著な薬物相互作用はない。	帯状疱疹後神経痛に対して承認・販売されている。
SNRI（選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）				
4週間	悪心	肝機能障害、腎機能不全、アルコール乱用、トラマドールの併用	抑うつ症状の改善	うつ病に対して承認・販売されているが、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては開発中である。
抗不整脈薬				
4週間	悪心、眠気、不整脈、循環虚脱	催不整脈作用があるため、心電図によるスクリーニングとフォローアップが推奨される。	特になし	有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認・販売されている。
第三選択薬				
麻薬性鎮痛薬				
4週間	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、浮動性めまい	薬物乱用歴、治療開始期間中の運動障害		経皮吸収貼付剤（3日型）が、中等度～高度の慢性疼痛・がん性疼痛に対して承認・市販。ただし、他の麻薬性鎮痛薬からの切り替え使用のみが承認されている。 中等度～高度のがん性疼痛に対して承認・市販。 モルヒネ塩酸塩が高度の疼痛に対して承認されている。徐放型モルヒネ製剤は中等度～高度のがん性疼痛に対して承認・市販されている。 術後、各種がんによる疼痛に対して承認・市販。 非オピオイド鎮痛薬で治療困難な変形性関節症/腰痛症に伴う慢性疼痛に対して承認。 中等度から重度の帯状疱疹後神経痛に対して開発中。
4週間	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、浮動性めまい、痙攣発作（素因を持つ者）	薬物乱用歴、治療開始期間中の運動障害、痙攣発作、SSRI、SNRI、TCAの併用	鎮静作用のすみやかな発現	軽度～中等度のがん性疼痛に対して承認・市販。慢性疼痛に対して承認・市販。

3. 抗不整脈薬

メキシレチン塩酸塩【有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認・市販】は、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ンネルの遮断である。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鎮痛効果があるが [51-54]、国外での試験では議論の余地がある^{27,35)}。また、脊髄損傷後疼痛に対するメキシレチンの鎮痛効果は高くないと考えられる [55]。わが国では、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いるが、2週間の投与で無効であれば投与中止を検討する。また、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⁹⁾。

IV 第三選択薬： 麻薬性鎮痛薬（医療用麻薬）および 弱オピオイド製剤

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、フェンタニル経皮吸収型製剤 [56] 【3日間貼付タイプのものが中等度～高度の慢性疼痛およびがん性疼痛に対して、他の麻薬性鎮痛薬から移行する場合に承認・市販、1日間貼付タイプのものは中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して、他の麻薬性鎮痛薬から移行する場合に承認・市販】、オキシコドン [57-59] 【オキシコドン塩酸塩徐放剤/オキシコドン塩酸塩散：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 [60-62] 【エチルモルヒネ塩酸塩水和物：激しい疼痛に対して承認・市販、モルヒネ塩酸塩内用液剤/モルヒネ塩酸塩坐剤/モルヒネ硫酸塩徐放錠：中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して承認・市販】などの麻薬性鎮痛薬（医療用麻薬）や、ブプレノルフィン塩酸塩【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承認】およびトラマドール塩酸塩製剤 [11, 12, 63-67] 【がん性疼痛に対して経口剤が承認・市販、中等度～高度の慢性疼痛/中等度～高度の抜歯後疼痛に対してアセトアミノフェンとの合剤が承認】などの弱オピオイド製剤の鎮痛効果が示されている。麻薬性鎮痛薬の効果は、神経障害性疼痛に対する他の薬物で得られる鎮痛効果とほぼ同等である²⁴⁾。

麻薬性鎮痛薬（医療用麻薬）は、神経障害性疼痛の患者に対する複数の試験で鎮痛効果が確認されているが、一般に第二あるいは第三選択薬とみなされている¹⁴⁻¹⁶⁾。その理由は以下のとおりである。第1に、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²⁵⁾。第2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とはいえない。第3に、麻薬性鎮痛薬が痛覚過敏をもたらす可能性があり、神経障害性疼痛患者に対する長期治療のリスク/ベネフィット

ト比を変化させる可能性がある。最後に、麻薬性鎮痛薬の乱用または嗜癖について指摘されているが、わが国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前提条件として、乱用・嗜癖リスクの評価と管理における医師の臨床技能の必要性が強調されている²⁶⁾。つまり、麻薬性鎮痛薬の使用を開始する前に患者の乱用のリスクファクターを特定し、治療効果等とともに乱用の徴候について定期的に繰り返し評価しなければならない²⁶⁾。このような観点から、本ガイドラインでは麻薬性鎮痛薬を第三選択薬とした。

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、以下の2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モルヒネ塩酸塩 10～15 mg を1日5～6回（4時間ごと）に分割投与し、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（表4）【注意：このような使用方法の場合、わが国ではフェンタニル貼付製剤のみが承認・市販されている】。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、わが国で承認されている薬物はない】。長時間作用型麻薬性鎮痛薬は、固定されたスケジュールで投与することが望ましい。また、麻薬性鎮痛薬の投与量は、①鎮痛効果と②十分な対策（便秘に対する緩下薬など）を行っていても出現する副作用の重症度、を指標として、漸増・漸減させ維持量を決定する。麻薬性鎮痛薬の投与時は、常に乱用・嗜癖についての評価を継続しなければならない。麻薬性鎮痛薬の維持量は、モルヒネ換算 15～120 mg/日が推奨され、それ以上の麻薬性鎮痛薬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。

V その他

以下に示す薬物は、第一選択薬、第二選択薬、第三選択薬に反応を示さなかった患者に対するオプションとして検討することができる。

1. 抗痙攣薬

カルバマゼピン【三叉神経痛に対して承認・市販】は、三叉神経痛に対する確立された鎮痛効果 [68] 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実ではなく、推奨度は高くない²⁷⁾。有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては、若干の鎮痛効果が期待できる³⁴⁾。

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 [69-72]。また、脊髄損傷後疼痛に対しては無効であった [73]。したがって、推奨度は高くない。

ラモトリギン【難治性てんかんに対して承認・市販】は、脳卒中後疼痛（視床痛）²⁸⁾ などいくつかの神経障害性疼痛疾患に対する鎮痛効果を裏付ける報告が散見されるが [74-78]、否定的な成績が得られている試験もある [79-84]。

トピラマート【難治性てんかんに対して承認・市販】は、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する鎮痛効果を示す報告 [85] がある一方で、プラセボに比して効果がないとする報告もあり [86]、さらに腰部神経根症に対しても鎮痛効果がなかった [87]。神経障害性疼痛に対する推奨度は高くない。

2. 抗うつ薬

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 [selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)] である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 10～20 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た [88]。

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】とセルトラリン塩酸塩【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・国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、頻度は低いです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のミルナシブラン塩酸塩【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・国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 [noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (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・国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。

3. NMDA 受容体拮抗薬

デキストロメトルファン臭化水素酸塩【急性気管支炎などに対して承認・市販】は、NMDA 受容体拮抗薬である。神経障害性疼痛に対する推奨度は高くない [89]。

4. ビタミン B₁₂ 製剤：メコバラミン

メコバラミン【末梢性神経障害に対して承認・市販】は、神経障害性疼痛（しびれを含む）に対する効果が国内臨床試験の主要エンドポイントに設定しておらず、その鎮痛効果は明確ではないが、末梢神経障害全般の症状が緩和するとされる [90-93]。

VI 疾患各論

1. 帯状疱疹後神経痛 (図3)

帯状疱疹後神経痛に対する推奨事項としては、三環系抗うつ薬 [1-23] (特に第二級アミン)、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン [13-15], プレガバリン [24-28]), ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤 (ノイロトロピン®) [41] が挙げられる。また、これらの薬物に抵抗性の場合は、麻薬性鎮痛薬 [53, 64] およびバルプロ酸ナトリウム [72] が推奨される。高齢者が比較的多い疾患であるため、薬物の選択にあたっては副作用・忍容性を十分に考慮しなければいけない。なお、帯状疱疹発症から3カ月程度は、その病態に侵害受容性・炎症性疼痛の要素が含まれていると考えられ、これらに応じた治療も考慮する。

2. 有痛性糖尿病性ニューロパチー (図4)

【注意：糖尿病治療を必ず行うこと】

日本糖尿病学会・編「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン (改訂第2版)」⁹⁾を参照のこと。

有痛性糖尿病性ニューロパチーの発症原因となっている原疾患 (糖尿病) に対する治療が最優先されるべきである。原疾患の治療と並行して、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては、三環系抗うつ薬 (特に第二級アミン)、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン [16, 17], プレガバリン [29-37]), SNRI (デュロキセチン [43-50]), アルドース還元酵素阻害薬 [94-99], メキシレチン塩酸塩 [51-54] が推奨される。麻薬性鎮痛薬 [57, 59, 62, 65-67] は、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する鎮痛効果が示されているが、忍容性の問題から優先されない。

※アルドース還元酵素阻害薬

エパルレストアット【糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状 (痛み, しびれ感) に対して承認・市販】は、グルコースからソルビトールを生成する過程で働くアルドース還元酵素を特異的に阻害し、神経内ソルビトールの蓄積を抑制し、有痛性糖尿病性ニューロパチーを改善する。有痛性糖尿病性ニューロパ