

長引く・頑固な・ つらい痛みの 薬物療法 2011

運動器編

編集

米延 策雄

独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 院長

菊地 臣一

福島県立医科大学 理事長兼学長、整形外科

柴田 政彦

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座 教授

1. 神経障害性疼痛

はじめに

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¹⁾され、それとともにフローチャート式の神経障害性疼痛診断アルゴリズム (図1) も提案されている²⁾。この診断アルゴリズムでは、まず疼痛の訴えに対して疼痛の範囲についての神経解剖学的妥当性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かを診断するとしている。

具体例として、手根管症候群と神経根症の2例を挙げた (図1) が、神経障害性疼痛の確定的診断は時として困難なことがある。そこで神経障害性疼痛診断アルゴリズムでは、

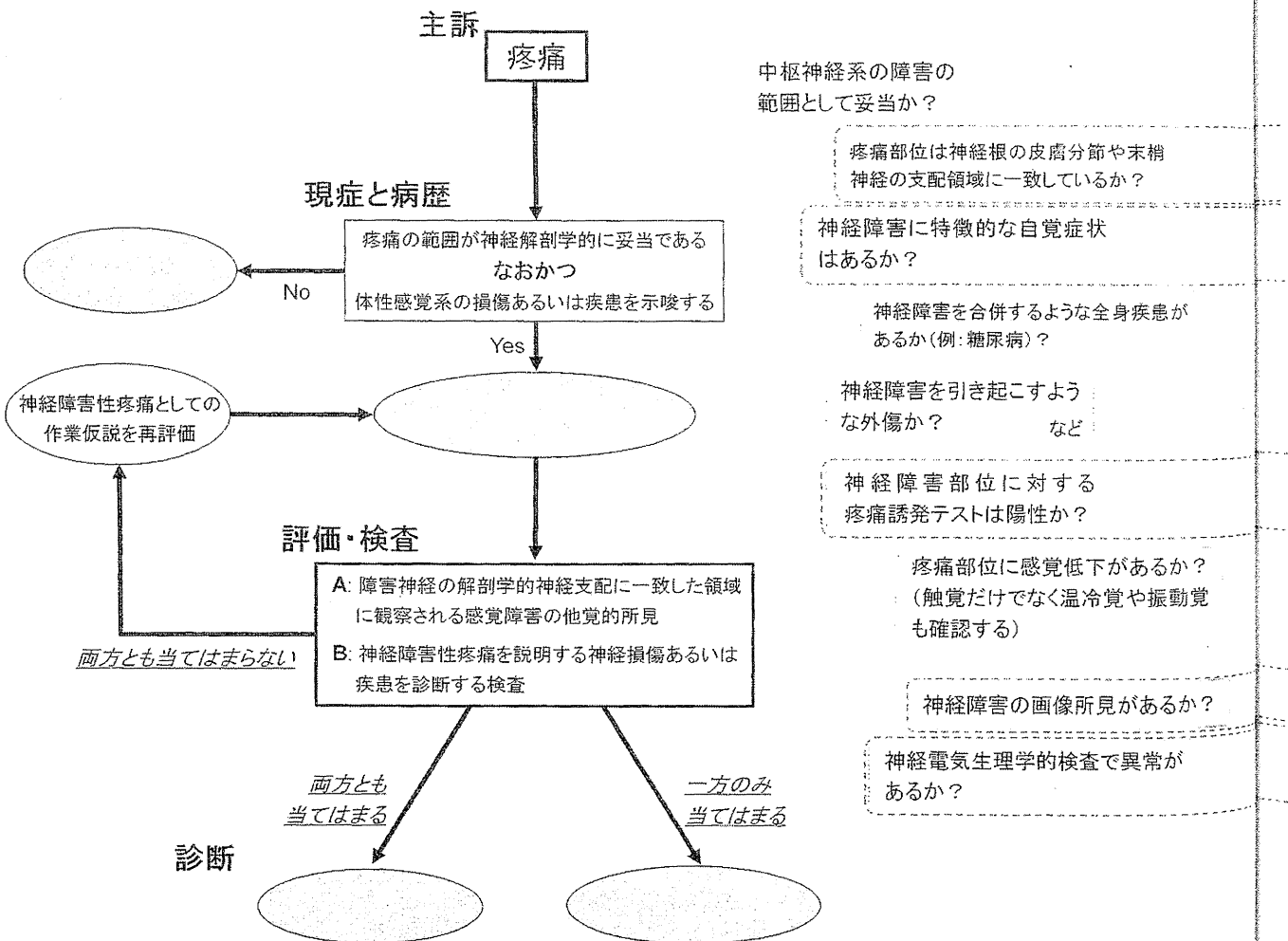


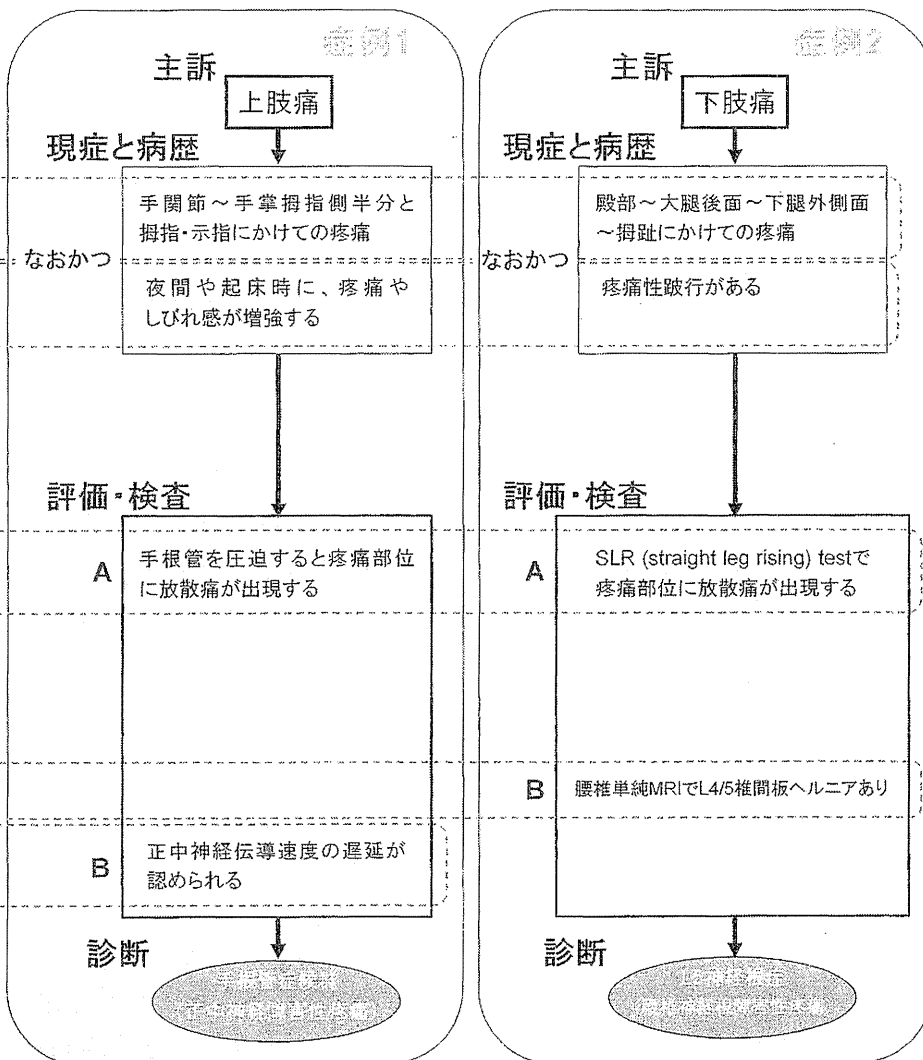
図1 神経障害性疼痛診断アルゴリズムとその解説

- 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段階で評価することになっている²⁾。このような段階的診断は、② 神経障害性疼痛の要素が含まれている (probable) という診断基準を設けることによって、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。また、筋骨格系の機械的刺激、炎症性刺激が病態とされる腰痛や関節症などにも神経障害性疼痛の要素が含まれていることも明らかにされており³⁾、疼痛疾患の要素としての神経障害性疼痛にも、その病態に応じた治療導入が求められる。

神経障害性疼痛の診察

神経障害性疼痛の診察に際しては、患者の訴える痛みを耳を傾け、それを評価し



治療を行うことは当然のことながら重要である。通常の診療と同じく、痛みの発症起点とその経過、現在の痛みの状況と日常生活に対する影響を問診した後に、疼痛の範囲を確認し、痛みに伴って「ピリピリとした」「蟻が這っているようなしびれた」感覚の有無や、痛みは持続的に感じるか、あるいは突発的に感じるか、また突発的に感じる際にはトリガーとなるような現象があるかを確認する。またこのとき、痛みの性質（後述）についても自発的に述べさせる。

続いて、身体所見を評価する。神経障害性疼痛患者は神経脱落症状として感覚低下を伴うことが多い。疼痛部位に対して触覚刺激（ $A\beta$ 神経線維）、振動刺激（ $A\beta$ 神経線維）、pinprick 刺激（ $A\delta$ 神経線維）、冷刺激（ $A\delta$ 神経線維）、温刺激（ C 神経線維）を加えて、その感覚低下の有無を評価する。刺激の内容に応じて伝導する神経線維は異なるため、複数の刺激を用いて神経障害を評価することが重要である。さらに、疼痛範囲および感覚低下を認める範囲の解剖学的神経支配領域に一致した筋肉の筋力低下の有無を確認する。神経障害時にはこれらの陰性症状以外に、痛覚過敏やアロディニア、腱反射亢進のような陽性所見を伴うことがある。これらの所見と画像診断や電気生理学的検査を評価し、総合的に神経障害の有無（すなわち神経障害性疼痛）を評価する。

神経障害性疼痛に伴う症状（痛みの悪循環モデルに楔を）

上述した神経障害性疼痛に関する問診や身体所見の評価に加えて、慢性的に継続する神経障害性疼痛に伴った痛み以外の諸症状にも注目しなければならない。

1. 情動障害の有無の評価

抑うつや不安感などの情動障害の有無を評価する。神経障害性疼痛のように遷延する疼痛があれば気分が落ち込み、また将来に対する悲観的な考えや不安が現れることは当然の結果であって、このような症状を呈するからといって疼痛の訴えが心因性であると判断することは誤りである。また、このような情動障害を呈する神経障害性疼痛患者は、医療機関を受診する頻度が増加するなど医療費も増加し、疼痛の訴えも重度であることが多い⁴⁾。この事実を言い換えると、情動障害の治療が疼痛の重症度を軽減させる一つのアプローチであると言える。

2. 睡眠障害の有無の評価

睡眠障害の有無についての評価が必要である。「痛みがあって寝つけない」「痛みのために中途覚醒する」という訴えを、神経障害性疼痛患者からしばしば聴取する。睡眠障害は疼痛の誘発・増強因子である⁵⁾とともに、抑うつ症状や不安・恐怖といった情動障害の誘発因子でもある⁶⁾。したがって、睡眠障害の治療も疼痛の重症度を

軽減させる一つのアプローチである。

3. 痛みへのとらわれの評価

痛みに対する誤った認識も治療対象であることを理解しなければいけない。神経障害性疼痛のような慢性疼痛患者の中には、痛みがあっても有意義に日常生活を送る患者もいれば、痛みにとらわれるあまり日常生活レベルが必要以上に低下している患者もいる。このような痛みにとらわれている患者の思考傾向として、痛みのことを何度も考えてしまう（反復）、痛みを必要以上に強い存在と考える（拡大視）、痛みから逃れる方法はないと考えてしまう（救いのなさ）傾向がしばしば認められる。このような痛みにとらわれた思考傾向を、“痛みの破局的思考 pain catastrophizing” と呼ぶ⁷⁾。痛みに対する破局的思考は疼痛遷延化の危険因子として知られ、神経障害性疼痛患者に限らず線維筋痛症や非特異的腰痛など慢性疼痛疾患患者でその傾向が高いことが知られている⁸⁾。したがって、このような痛みに対する破局的思考は情動障害や睡眠障害と同様に治療対象であると認識されなければならない。

このような神経障害性疼痛に随伴する症状は、痛みへのとらわれ（破局的な思考）を契機として痛みに関連した不眠や不安-恐怖を惹起・増強し、痛みが起きるような日常生活を避け過度に安静を保つようになることから、廃用障害や ADL/QOL の低下、抑うつ傾向となり、これらが転じて疼痛認知がより強化される。このように神経障害性疼痛とその随伴症状はループ状に悪影響を与え合う「痛みの悪循環」(neuropathic pain-fear-avoidance model) を形成する(図2)⁹⁾。神経障害性疼痛の薬物療法は、単純に痛みだけを治療対象にとらえるのではなく、この「痛みの悪循環」のそれぞれの因子を治療することを念頭に置かなければ成功しない。

神経障害性疼痛の薬物療法

神経障害性疼痛の範疇に含まれる多様な疼痛疾患に対する多様な治療法を個別に扱うことは困難であるが、神経障害性疼痛全般に対する初期診療として薬物療法は必須である。

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が提案されている。しかし、神経障害性疼痛は既存の治療薬に対する反応が不十分なことや、確立された神経障害性疼痛の薬物療法であってもその有効性を予測することはできず、多剤を併用しなければならないことも多い。さらに、治療薬の鎮痛効果の発現が遅く副作用もしばしばある。これらのことを踏まえて、evidence-based medicine (EBM) の考えに則りつつも本邦の医療環境に応じ、わ

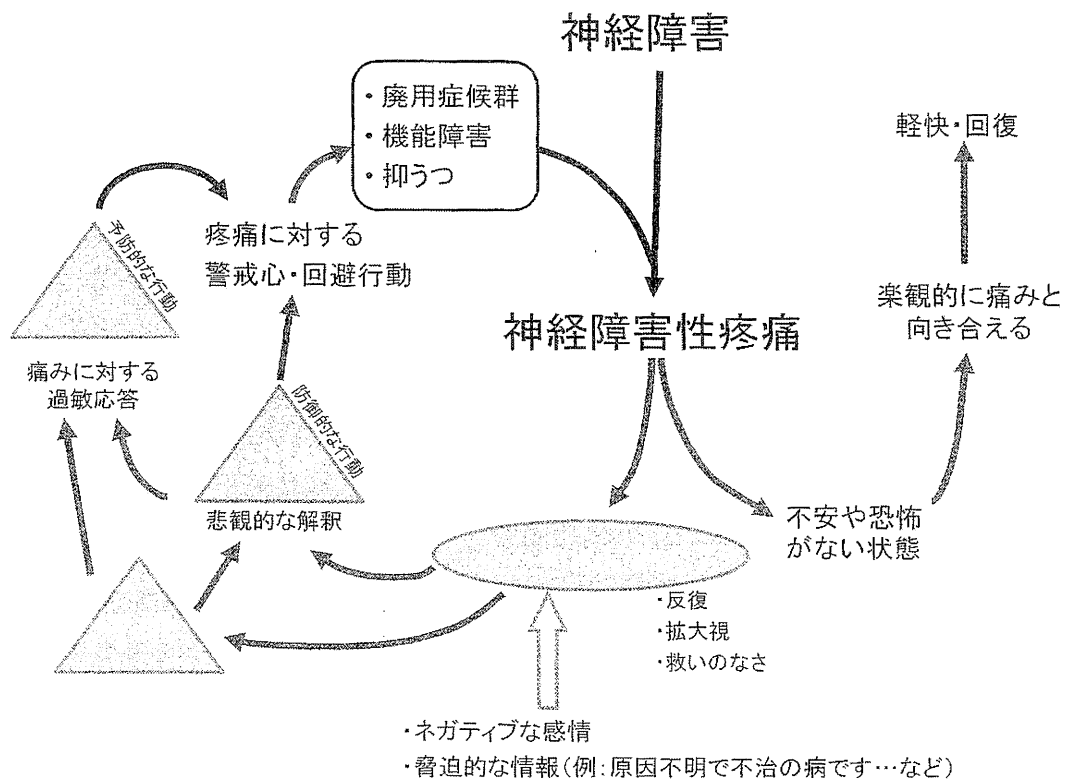


図2 神経障害性疼痛患者の neuropathic pain-fear-avoidance model

神経障害に伴って知覚される疼痛の認知は、痛みの破局的思考、不眠、不安-恐怖、抑うつなどの陰性因子によって修飾を受ける。これらは痛みの悪循環として疼痛の遷延化を引き起こす。
(文献⁹⁾より許可を得て引用)

れわれが実践している神経障害性疼痛に対する具体的な薬物療法アルゴリズムと推奨事項を提案する(図3)。疼痛患者の重症度は、患者が受診する医療機関の規模や特徴によって自ずと異なることを考慮し、ここで提案する薬物療法アルゴリズムは疼痛専門医療機関以外を受診する患者を主な対象としていることをあらかじめ理解されたい。

Step 1. 薬物療法を開始する前に評価すべきこと

患者からの疼痛の訴えに対して、以下の事項を評価する。

- ① 痛みの強度(重症度)とその具体性(p49参照)。
- ② 痛みの診断・原因……神経障害性疼痛か?あるいはその要素を含むか?悪性腫瘍などを見逃していないか?糖尿病のような神経障害性疼痛を発症しうる全身疾患の治療は確実に行われているか?
- ③ 痛みによるADL/QOLの制限の有無とその程度。
- ④ 痛みに伴う睡眠障害の有無とその程度……睡眠時間、入眠障害の有無、中途覚醒の有無、熟眠感があるか?生活リズム(就寝時間と起床時間)の評価。
- ⑤ 痛みに伴う抑うつ症状の有無とその程度……活力があるか?食欲はあるか?表情は豊かか(仮面様顔貌ではないか)?
- ⑥ 痛みに対する認識の評価……痛みに対する破局的思考の有無、痛みに対する不

安症状の有無とその程度。

⑦ 神経障害性疼痛とは独立して存在する他の全身疾患……心疾患/腎疾患/肝疾患/神経系疾患(歩行障害)の有無(これらは薬物療法の投与量などに影響を与える)。

Step 2. 神経障害性疼痛に対する薬物療法の実践

- ① 神経障害性疼痛の原因となる全身疾患に対する治療の開始。
- ② アルゴリズムに則った薬物療法の実施 (図3)。
- ③ 必要に応じて薬物療法に並行して、非薬物療法について疼痛診療専門医療機関への紹介を検討する。

Step 3. 1種類の治療薬を開始するたびに行う患者の評価

① 疼痛とそれに関連した ADL/QOL は服薬開始から 1~2 週間後に再評価し、頻繁に評価を繰り返す。

② 疼痛は軽減したか? ……疼痛が 0~10 までの 11 段階のうち 3 以下になり、副作用が認容できるのであれば処方薬を同用量で最低 3 ヶ月は継続し、その後、漸減することを考慮する。疼痛が軽減するあるいは副作用が問題とならなければ処方薬を漸増させ再評価する。1 種類の治療薬では疼痛が 0~10 までの 11 段階のうち 4 以上にとどまっているのであれば治療薬の追加や変更を考慮する。

神経障害性疼痛に対する薬物療法実施時の注意点 — 痛みの段階に応じた薬物の使い方

1. 痛みの段階が 5 以下の軽症神経障害性疼痛への薬物療法 (図 3⑩参照)

軽症の神経障害性疼痛 (例: 手根管症候群や神経根症など) では NSAIDs や COX-2 選択的阻害薬が有効な症例をしばしば経験し、神経障害性疼痛の発症に炎症機転が存在する病態がある。このように 0~10 までの 11 段階のうち 5 以下の軽症 (~中等度) であり待機的治療が可能な神経障害性疼痛に対して薬物療法を開始する場合は、一般的な筋骨格系疾患と同様に、副作用が少ない COX-2 阻害薬や NSAIDs、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン[®], p48 参照) から治療を開始するのが妥当である。ただし、神経障害性疼痛の薬物療法は長期間にわたって内服が必要なことがあり、NSAIDs よりも消化管出血などの副作用がより少ない COX-2 選択的阻害薬が望ましい。COX-2 選択的阻害薬の中では、エトドラクが神経障害性疼痛に対してより有効であることを示す研究が報告されている¹⁰⁾。

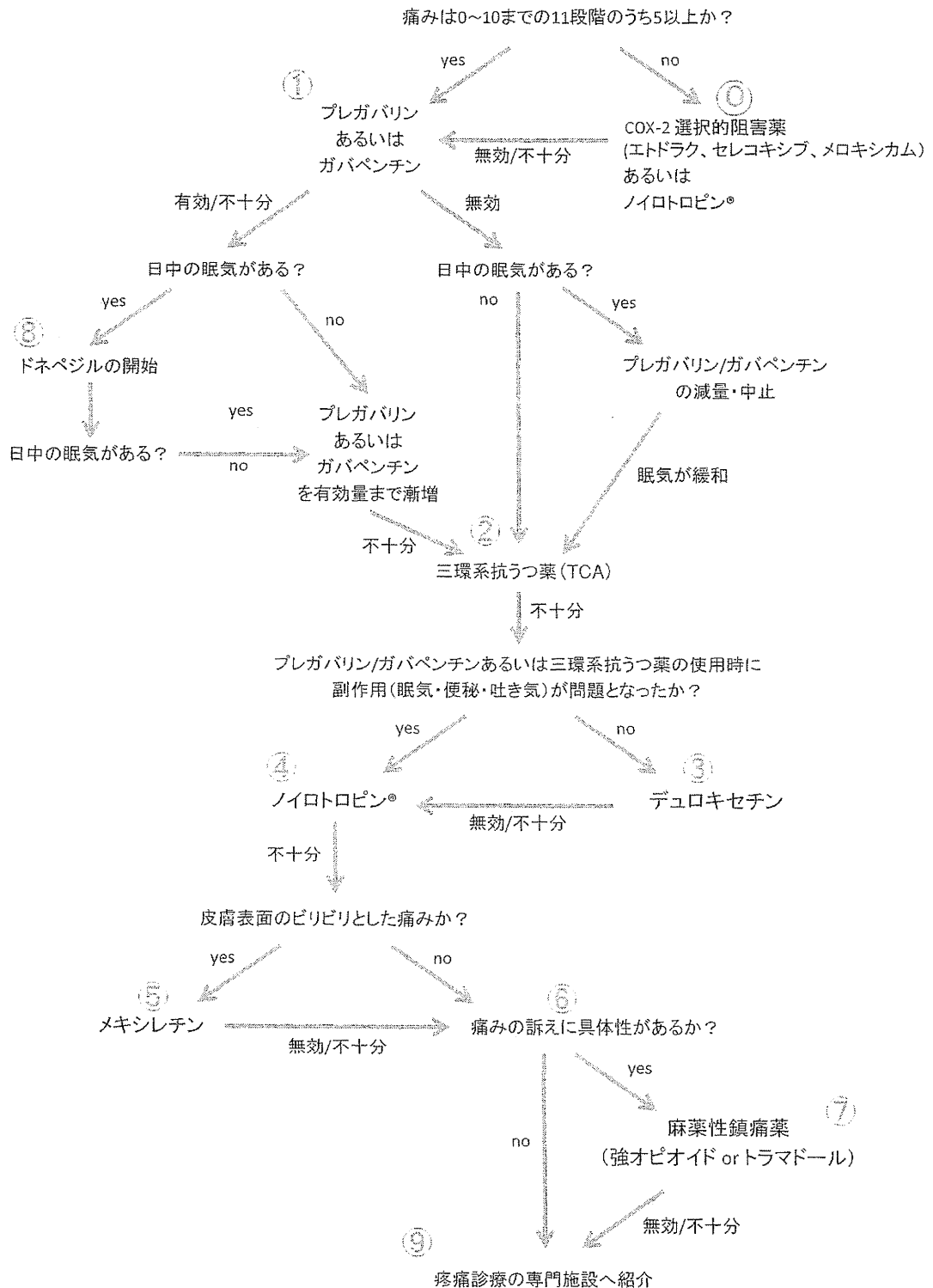


図3 本邦の医療環境に応じた神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム
 国際的な神経障害性疼痛薬物療法治療指針に、本邦の医療環境を加味したものである。疼痛医療非専門医を対象としていることを理解されたい。図中の数字は本文中の注意事項を銘記すること。

2. 神経障害性疼痛における第一選択 (図3①参照)

1) プレガバリン (末梢性神経障害性疼痛に対して承認・市販) とガバペンチン (難治性てんかんに対して承認・市販) の臨床薬理

中枢神経系において電位依存性 Ca^{++} チャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合して興

奮性神経伝達物質の遊離を抑制し、化学的に異常な神経伝達を遮断することにより鎮痛作用を発揮する。プレガバリン/ガバペンチンは帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性ニューロパチーだけでなく脊髄神経根症¹¹⁾などの末梢性神経障害性疼痛に加え、脊髄損傷後疼痛を代表例とする中枢性神経障害性疼痛に対する有効性が認められ、神経障害性疼痛のEBMに基づいた薬物療法治療指針では一貫して第1選択薬として取り上げられており、待機的治療を実施する余裕のない中等度～重症患者には速やかにプレガバリン/ガバペンチンの投与を開始する。

2) プレガバリン (ガバペンチン) の導入法

プレガバリンの導入時は、プレガバリン 150 mg/日を朝食後と夕食後に分服させ、1週間後に 300 mg まで漸増する。ただし、プレガバリンの副作用として眠気・ふらつきがあるので、まずはプレガバリン 75 mg 錠 1 錠を就寝時に内服させ、翌朝の眠気・ふらつきの程度に応じて朝食後の服薬を判断するように指導している。もし仮に初回内服時の翌朝の眠気が問題となっても、2～3日就寝時の内服を継続すれば起床時の眠気が徐々に緩和し朝食後の内服を開始できることが多い。それでもなお起床時および日中の眠気が問題となる症例では、就寝時にプレガバリン 75 mg 錠 2 錠を内服させることもある。このように服薬初期に現れる眠気の副作用については初回処方時に十分な説明と教育が必要であり、中途覚醒して排尿などのために歩行する際の転倒に注意するように指導する。眠気に関する副作用は高齢者ほど顕著に現れる傾向があるので、年齢や症状により漸増の速度や観察期間を適宜増減する。われわれは患者の鎮痛効果と副作用に応じて1日最高用量 600 mg (保険適用の上限)まで漸増している。

3) プレガバリンの薬物動態

本邦ではプレガバリンに先行して抗けいれん薬として承認・販売されているガバペンチンを鎮痛薬として用いている症例が多いと考えられるが、プレガバリンの方が服薬用量に応じて線形の血中濃度の上昇が得られ生体利用率が90%以上と高い¹²⁾。さらに、鎮痛作用機序として最も重要な Ca^{++} チャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合親和性はプレガバリンの方がガバペンチンよりも高く、保険適応外使用の問題を解消する観点からもガバペンチンからプレガバリンへの切り替えが妥当であると考えられる。われわれは、ガバペンチンからプレガバリンへの切り替えは、すでに妥当性が検証されている用量変換 (表1)¹³⁾に従い、これまでのところ臨床上的問題を経験したことはない。むしろ眠気・ふらつきの副作用に関してはプレガバリンの方が少ない印象を持っている。また、本邦ではガバペンチンの上限は 2,400 mg に設定されているが、北米では 3,600 mg、欧州では 4,800 mg が上限とされており、用量依存性の効果が得られている。本邦での上限であるプレガバリン 600 mg は、ガバペンチン 2,700～3,600 mg に相当し、ガバペンチン 2,400 mg で効果不十分であった症例にもより強力な鎮痛効果が期待できる。

表1 ガバペンチンからプレガバリンへの用量変換

切り替え前の ガバペンチンの投与量 (mg/日)	切り替え後の プレガバリンの投与量 (mg/日) (※1日2回分服)
0~900	150
901~1,500	225 (朝食後 75、夕食後あるいは就寝時 150)
1,501~2,100	300
2,101~2,700	450
2,701~	600

(文献¹³⁾より改変して使用)

4) 副作用対策

プレガバリンの服薬初期には眠気が問題となることがあるが、その一方で睡眠障害の改善効果が顕著であることも示されている¹⁴⁾。プレガバリンはREM睡眠相とnon-REM睡眠相からなる睡眠相の構築に悪影響を与えず生理的に深い睡眠をとることができる¹⁵⁾。プレガバリンは体内でほとんど代謝されることがなく、肝臓でのチトクロム P450 の誘導・阻害作用がなく薬物相互作用を起こしにくい利点があるが、未代謝体として腎から尿中に排泄されるため腎機能障害患者では血中濃度の上昇が危惧される。したがって、クレアチニンクリアランスを参考に投与量や投与間隔、また血液透析時の追加用量について注意を要する (表2: リリカ[®]添付文書より)。末梢性浮腫が約 11% の患者で認められ、末梢性浮腫の多くは下肢に現れ、心不全などの全身疾患による浮腫との鑑別が必要である。靴が履けないなどの ADL 上の支障があればプレガバリンの減量および中止が必要となる。プレガバリンを中止すれば通常、速やかに末梢性浮腫は消退する。その他、体重増加もしばしば現れるので、適宜、食事療法や運動療法などの指導を行う必要がある。

プレガバリンは「痛みの悪循環」モデル (図2) の不眠、不安、破局的思考²³⁾の要因に対する治療効果があり、プレガバリンの神経障害性疼痛に対する高い鎮痛効果および ADL/QOL の向上作用としてわれわれが臨床上実感できる。

3. 三環系抗うつ薬 (TCA) の適応と使い方 (図3②参照)

1) TCA (抗うつ薬として承認・市販) の臨床薬理

非常に多岐にわたる末梢性/中枢性神経障害性疼痛に対する鎮痛作用を持ち、糖尿病性ニューロパチーによる痛み/しびれ、帯状疱疹後神経痛、脳卒中のようなさまざまな疾患・病態にかかわらず、ほぼ同程度である。TCA の神経障害性疼痛に対する効果は、中枢神経系の前帯状回-扁桃核-中脳水道周囲灰白質-延髄を主体とする下行性疼痛抑制系を賦活することによる鎮痛作用と考えられ、抗うつ作用とは無関係に鎮痛特性を有することも明らかにされており、鎮痛薬としての TCA の必要量は抗うつ薬としての TCA の必要量の 1/3~1/2 程度である。神経障害性疼痛に対

表2 腎機能障害時のプレガバリンの服薬調節

クレアチニン クリアランス (mL/min)	≥60	≥30~<60	≥15~<30	<15	血液透析後 の補充用量
1日投与量	150~600 mg	75~300 mg	25~150 mg	25~75 mg	
初期用量	1回 75 mg 1日 2回	1回 25 mg 1日 3 回、または 1回 75 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1 回もしくは 2回、 または 1回 50 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回	25 または 50 mg
維持量	1回 150 mg 1日 2回	1回 50 mg 1日 3 回、または 1回 75 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 1 回	1回 25 もし くは 50 mg 1日 1回	50 または 75 mg
最高投与量	1回 300 mg 1日 2回	1回 100 mg 1日 3回、または 1回 150 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 2 回、または 1回 150 mg 1日 1回	1回 75 mg 1日 1回	100 または 150 mg

(リリカ[®]添付文書より改変して使用)

する TCA の使用時には、一般的にセロトニンおよびノルアドレナリンの再取込み阻害のバランスが取れたアミトリプチリンが選択されることが多いが、ノルアドレナリン取込みの比較的選択的な阻害を有するノルトリプチリンも鎮痛作用が同等であり、ノルトリプチリンの方が副作用に対する認容性が優れているため、ノルトリプチリンが推奨される。

2) ノルトリプチリンの使い方と副作用対策

ノルトリプチリン（あるいはアミトリプチリン）10 mg 2錠を就寝時に内服させる。服薬初期には翌日の眠気・ふらつきが出現することがあるので、あらかじめ転倒などに注意するように指導しておく。眠気・ふらつきの出現時には、就寝時の服薬量を 10 mg 1錠に減量するように指導する。2週間ごとに 10~20 mg ずつ漸増し、50~100 mg 程度まで増量する。TCA は心毒性から頻脈性不整脈を惹起する可能性があり、虚血性心疾患患者や心不全患者には禁忌であるとともに 1日量 100 mg 以上では心突然死の危険がある¹⁶⁾ため、処方の上限は 100 mg とする。明らかな眠気・ふらつきは服薬の継続とともに軽減してくるが、なんとなく気だるい、体が重いというような不定愁訴はある程度認容されなければならない。

その他の副作用には、便秘・悪心があり、適宜、対症療法が必要である。また、抗コリン症状から尿閉となることがあり、その場合は男女にかかわらず前立腺肥大治療用 α_1 受容体遮断薬を使用する。高齢者の場合は、これら副作用が特に強く現れることが多いので、TCA の使用は低用量から開始し、その漸増は慎重に観察しながら行う。また、ノルトリプチリンでも副作用が認容されない場合は、副作用が軽度なイミプラミンを用いることがあるが、その鎮痛作用はやや弱い印象を持っている。

4. セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (図3③参照)

1) デュロキセチン (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本邦開発中) の臨床薬理

セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (SNRI) の鎮痛機序は TCA と同様に、下行性疼痛抑制系の賦活作用に起因すると考えられている。デュロキセチンは国内および海外で有痛性糖尿病性ニューロパチー患者を対象とする臨床試験でプラセボに比して疼痛軽減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おらず、推奨度はプレガバリン/ガバペンチンと TCA よりは低い。ただし、52 週間の国内試験で安全性も確認されており、SNRI 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。デュロキセチンは抗うつ薬および抗不安薬でもあり、慢性的に痛みを罹患している患者に対しては「痛みの悪循環」モデルに則って付加的効果があると考えられる。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。

2) デュロキセチンの使い方と副作用対策

投与初期の副作用の発現を抑制するために 20 mg を就寝時*に服用させることから開始し 1~2 週間後に維持量 40~60 mg/日まで増量する (朝食後 20 mg 1T、夕食後あるいは就寝時に 20 mg 1T ないしは 2T)。この 40~60 mg/日という投与用量により、デュロキセチンは投与開始後 1 週目から疼痛軽減効果が得られる。TCA と SNRI の副作用発現は比較的類似性があるように考えられるため、われわれは TCA で副作用が問題となった患者では SNRI は使用しないようにしている。

(* : 添付文書は朝食後服用と記載。筆者は副作用軽減の面から就寝時処方を採用)

5. 帯状疱疹後神経痛などに対する鎮痛薬 (図3④参照)

1) ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン®) の臨床薬理

帯状疱疹後神経痛に対して国内で臨床試験が行われ、その有用性が認められている。その他の病態では臨床試験が行われていないため推奨度は高くないが、CRPS (complex regional pain syndrome : 従来、反射性交感神経性萎縮症 RSD やカウザルギーと呼ばれた疾患) に対する有効性は以前から報告されている。ノイロトロピンの作用機序は下行性疼痛抑制系の賦活と考えられている。有効性に加え、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。本邦で 20 年以上の臨床使用の歴史を持ち、安全性も高い。

2) ノイロトロピン®の使い方

帯状疱疹後神経痛に対して、1 日 4 錠を朝夕 2 回に分割投与する。疼痛が 0~10 までの 11 段階のうち 5 以下の軽症神経障害性疼痛患者に対してノイロトロピン®を投与することを上述したが、これはノイロトロピン®の鎮痛効果が弱いことを短絡

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300mg/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たくて…。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「腰が痛いだけけれども、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カ月に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なる可能性があり、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

整形外科学 テキスト

改訂
第3版

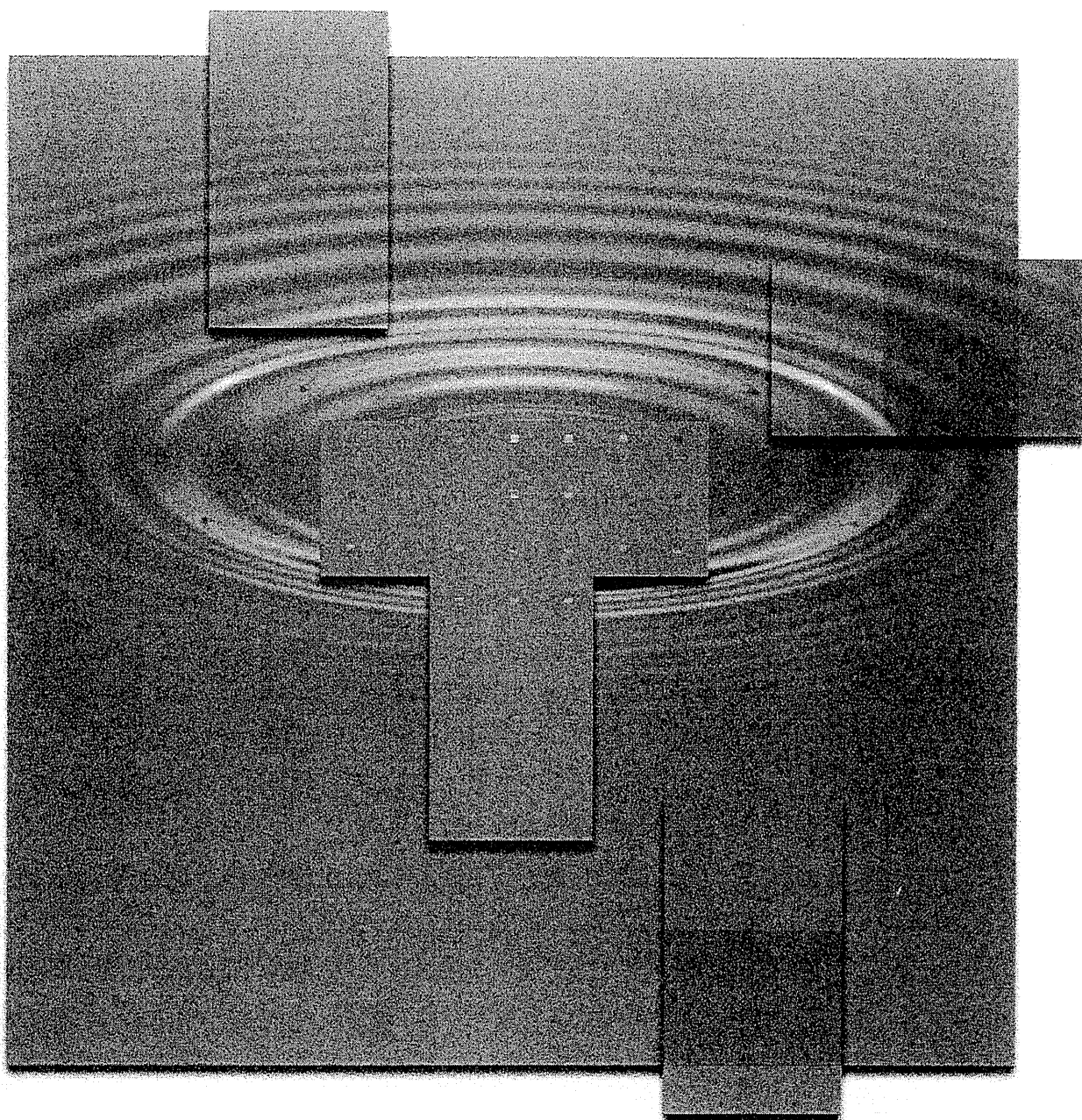
[編集]

埼玉県立大学教授

東京大学教授

高橋邦泰

芳賀信彦



南遊堂

Textbook of Orthopaedic Surgery

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と関連した，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