

いずれの段階でも、頓用薬はノイロトロピン<sup>®</sup>を使用

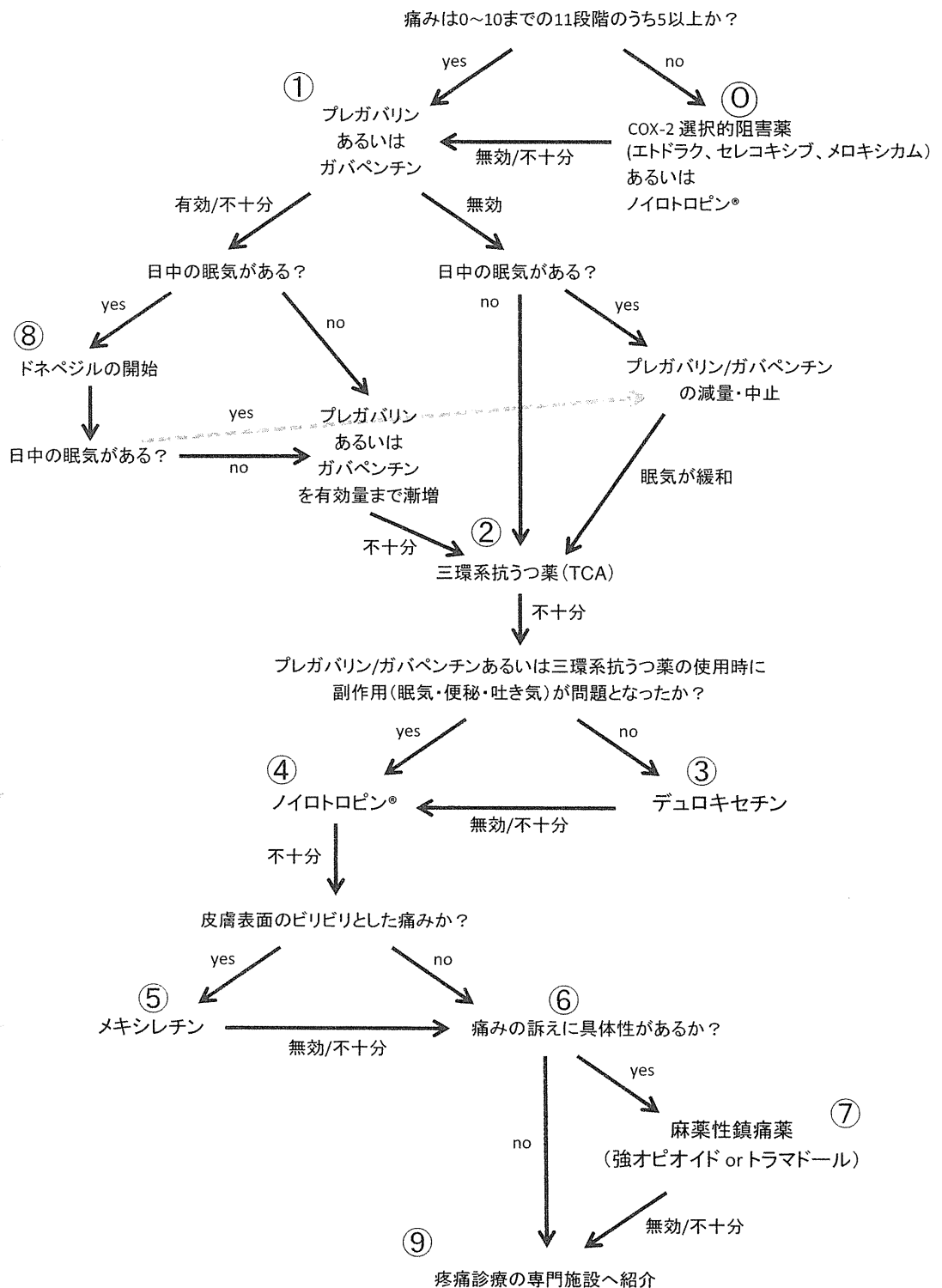


図3 本邦の医療環境に応じた神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム

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3 ①参照)

- 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<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>。さらに、鎮痛作用機序として最も重要な  $\text{Ca}^{++}$  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)<sup>13)</sup> に従い、これまでのところ臨床上の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<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>®</sup>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<sup>23)</sup>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-扁桃体-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<sup>®</sup>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<sup>16)</sup>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  $\alpha_1$ 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20mg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40~60mg/日まで増量する（朝食後20mg1T、夕食後あるいは就寝時に20mg1Tないしは2T）。この40~60mg/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兎炎症皮膚抽出液（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300 mg/日毎食後3回分割投与での適応承認が得られており、鎮痛効果が得られる者は服薬初期から現れる。ただし、2週間の投与で無効であれば投与を中止する。また、メキシレチンの内服による不整脈の出現には十分な注意を払い定期的な心電図検査の実施が推奨されている。われわれは、糖尿病性ニューロパチーによる神経障害性疼痛のうち、皮膚表面に感じられるビリビリした痛みに対してメキシレチンの有効性を実感することがあり、これは帯状疱疹後神経痛でも同様である。したがって、このような性質の神経障害性疼痛に限ってメキシレチンを用いている。

## 7. 痛みの具体性とは？—身体性の評価と対応 (図3⑥参照)

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

ることもある。

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

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

## 8. 麻薬性鎮痛薬の適応と使い方（図3⑦参照）

### 1) 麻薬性鎮痛薬の臨床薬理

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

麻薬性鎮痛薬の効果は、神経障害性疼痛に対する他の薬剤で得られる鎮痛効果とほぼ同等であるが、一般に第一選択薬とは考えられていない。その理由として、麻薬性鎮痛薬は副作用の発現頻度が高く、副作用が治療期間全般を通じて長期にわたって継続する可能性があること、さらに、麻薬性鎮痛薬の長期安全性に関して体系化された検討が行われておらず麻薬性鎮痛薬が他の薬物よりも本質的に安全性が

高い（乱用/嗜癖などの問題がない）とは言い切れないことが挙げられる。ただし、がんの浸潤によって神経障害性疼痛が発症している場合には麻薬性鎮痛薬を第1選択薬として使用（併用）することもありうる。

## 2) 麻薬性鎮痛薬が無効か不十分の場合

本邦では一般診療での麻薬性鎮痛薬の使用にあたって十分な経験が蓄積されているとは考えにくく、安全で効果的な麻薬性鎮痛薬の処方のために、乱用/嗜癖リスクの評価と管理の臨床技能を備えることが必要である。このような乱用/嗜癖の一つのスクリーニングとして、痛みの性質の調査を通じて“痛みの具体性”の評価を行うことが必要である。麻薬性鎮痛薬の使用後から、受診間隔が不均一になる（予約時間を守れない）、身だしなみが不潔になるなどの徴候が現れれば速やかに麻薬性鎮痛薬を中止することを検討する。患者は痛みの治療として麻薬性鎮痛薬を希望するが、痛みの治療というよりはむしろ QOL 改善を目的とした治療薬であることを麻薬性鎮痛薬開始時に教育しておかなければならない。麻薬性鎮痛薬によって痛みが改善しても QOL/ADL が低い状態で維持されないようにすることが処方医の務めである。

## 3) 臨床症状と麻薬性鎮痛薬の使い方

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

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

## 9. 鎮痛薬による副作用としての眠気への対策

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



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

## その他の薬剤

### 1. 抗けいれん薬の特徴と使い方

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

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

### 2. 抗うつ薬の特徴と使い方

選択的セロトニン再取込み阻害薬（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

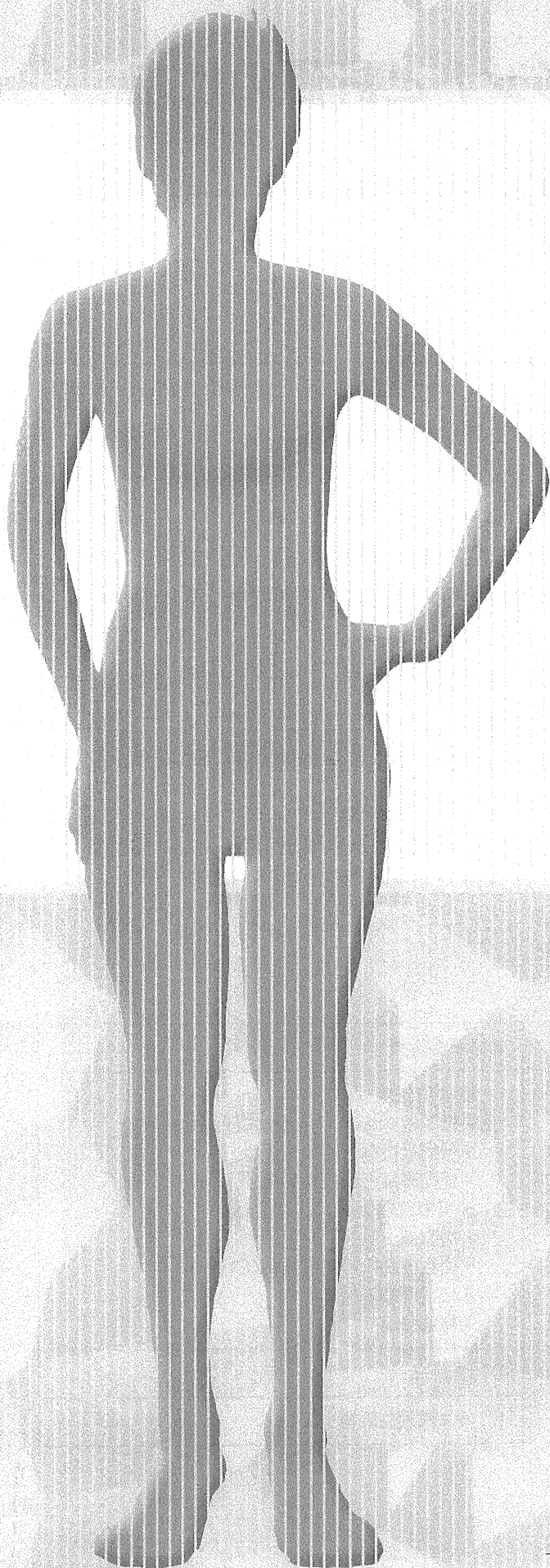
- 1) Loeser JD, Treede RD : The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008 ; **137** : 473-477
- 2) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al : Neuropathic pain : redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008 ; **70** : 1630-1635
- 3) Freynhagen 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

運動器の痛み プライマリケア

# 頸部・肩の 痛み

編集 ● 菊地臣一



## 疼痛—診察のポイントと評価の仕方

### A. 疼痛評価にあたって

運動器疼痛(表1)の代表は変形性関節症・脊椎症である。腰椎、膝関節、頸椎、手指関節に、特に60歳代以上の女性に高頻度にみられる。関節運動による疼痛の再現があり、膝関節内側部の疼痛などによって比較的診断しやすい。筋・筋膜性疼痛は長時間の運動負荷や同一姿勢による疼痛が特徴で、筋実質あるいは筋膜に沿った疼痛であり、局所の圧痛がみられることがある。神経原性疼痛は当該神経の皮膚支配域に沿った放散性の痛みないししびれである。現場では、筋・筋膜性疼痛と神経原性疼痛を鑑別困難なものも少なくない。

疼痛の慢性化は治療抵抗性になりやすく、病歴聴取の中でも「発症からの期間」はきわめて重要な評価項目である。また社会面の影響は大きいので、慢性疼痛では必ず評価に加えておく必要がある。成人では配偶者や子ども、会社や上司との関係が、小児では両親や担当教師との関係改善が治療の第一歩となることが少なくない。

疼痛の評価には疼痛自体の評価法と、疼痛が患者にもたらす身体あるいは精神障害・QOLの低下を評価する方法があり、両方みておくことが望ましい。

表1 運動器の痛みに関連する主な疾患

関節痛	神経原性疼痛
1. 変形性関節症 2. overuse・付着部炎 3. 靭帯損傷や関節包弛緩などによる関節不安定症	1. 侵害受容性 ＊椎間板ヘルニアなど神経圧迫性疾患 ＊椎間板炎など感染性疾患 ＊骨転移など腫瘍性疾患 2. 神経障害性(neuropathic pain) ＊幻肢痛 ＊複合性局所疼痛症候群(CRPS) ＊帯状疱疹後痛 ＊脊髄損傷
筋・筋膜性疼痛	
1. 発熱性疾患に伴うもの 2. 疲労性 3. 電解質異常など	
骨痛	心因性疼痛
1. 骨粗鬆症 2. 骨折 3. 骨転移	1. 身体表現性障害

CRPS : complex regional pain syndrome

## B. 疼痛自体の評価法

疼痛には強度、部位、性状の要素があり、これに時間変化が加わる。これらすべての疼痛の特性を捉えることは至難である。疼痛強度は最も重要な特性であり、visual analogue scale(VAS)が最も用いられているが、高齢者が理解しにくい、意義の不明な2桁精度の数値が算出されることなどの点から、筆者は11段階評価のnumerical rating scale(NRS)がより適切と考える。部位は原因疾患の特定に用いられるだけでなく、pain drawing法では性状と合わせて心因性や神経障害性などの鑑別も行われている。性状はMcGill pain questionnaire(MPQ)にも採用されているが、他の特性以上に患者間での妥当性の検証が難しい。すなわち同じ刺激からくる不快感を、人によってはビリビリと感じ、別の人にはジンジン感じるかもしれない。言語が異なるとその非同一性はさらに大きい可能性がある。こうした問題が残るものの、神経障害性の判定などに有用といわれており、今後も研究の発展が期待される。

## C. 疼痛から生じる障害・QOL低下

これら多くの評価すべき項目を研究者が任意に選択して解析する現状では、レビューやメタアナリシスを行う場合に大きな障害となる。そこでcore outcome measuresが提唱されており、慢性疼痛ではIMMPACT<sup>1)</sup>はその有力な評価法といえる。IMMPACTは臨床研究用であり、日常診療で常用するには患者負担が大きい。また慢性疼痛全般を意識した評価法であり、運動器疼痛の場合には疾患特異的な評価法がより反応性が高い。したがって腰痛ではRoland-Morris disability questionnaire(RDQ)<sup>2)</sup>とOswestry disability questionnaire(ODQ)<sup>2)</sup>、JOA back pain evaluation questionnaire(JOABPEQ)<sup>3)</sup>、頸部痛ではneck disability index(NDI)<sup>4,5)</sup>、膝痛ではWestern Ontario and McMaster University questionnaire(WOMAC)<sup>6)</sup>を用いるほうが望ましい。また疾患間の相違をみる場合には総括的評価としてSF-36<sup>7)</sup>も同時に調べたほうがよい。

### 文献

- 1) Dworkin RH et al : Core outcome measures for chronic pain clinical trials : IMMPACT recommendations. *Pain* **113** : 9-19, 2005
- 2) Roland M, Fairbank J : The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine* **25** : 3115-3124, 2000
- 3) Fukui M et al : Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ) : part 4. Establishment of equations for severity scores. Subcommittee on low back pain and cervical myelopathy, evaluation of the clinical outcome committee of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* **13** : 25-31, 2008
- 4) Vernon H et al : The Neck Disability Index : a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther* **14** : 409-415, 1991
- 5) 竹下克志, 星地亜都司 : 頸部脊髄症評価質問票(JOACMEQ)一策定過程, 使用法と今後の課題一。整・災外 **50** : 953-964, 2007
- 6) Bellamy N et al : Validation study of WOMAC : a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip and the knee. *J Rheumatol* **15** : 1833-1840, 1988
- 7) 福原俊一, 鈴嶋よしみ : SF-32v2日本語版マニュアル, NPO健康医療評価研究機構, 京都, 2004

## g 集学的アプローチ

### 1) 集学的アプローチが奏効した臨床例

60歳代の男性。慢性の腰痛症があり、複数の診療科に通院している。X線では腰椎に変形を認め、5分程度の間欠跛行がある。腰痛のため外出の頻度も減り、趣味の旅行にも興味がなくなっている。また、数年前から発症したパーキンソン病のためパーキンソン病治療薬を処方されており、症状はコントロールされているものの腰痛が強く、再雇用で働いている会社は休みがちである。

この症例の場合、器質的な腰椎の疾患に加えて抑うつ、パーキンソン病、慢性疼痛、就業上の問題など複数の病態や環境因子が関与している。整形外科を受診したが、腰椎由来の神経症状はなく手術適応ではない。NSAIDsは痛みに対して効果がない。麻酔科で神経ブロックをしても効果は一時的である。神経内科からはパーキンソン病治療薬が処方されているが、痛みに対しては効果がみられない。また、家族の中では孤立しがちで家族からの理解が得られていない。精神科に紹介すると痛みによる二次性のうつ病で軽症であるとの診断だが、痛みの治療を優先させてくださいというコメントで診療は中止となった。

この症例の場合には、パーキンソン病、変形性脊椎症など身体的疾患があるものの軽度であり、他覚的所見以上に活動の障害が著しい。うつはあるが重症ではない。神経内科、整形外科、麻酔科、精神科の医師はそれぞれ、患者の本質的な問題は自分の専門分野ではないと考えており、「これ以上の診療に関しては他科の医師に相談してください」と説明し、診療時間も短く治療に積極的ではない。患者はそれぞれの診療科の医師を信頼しつつも、「何か見過ごされているものがあるのではないか、病状は悪化の一途でこの先どうなるか」など不安が強い。

各診療科ではこの患者の痛みを実在する病態として取り上げ、痛みにもかかわらず活動的に生活できるよう支援するというコンセプトで統一した。まずは活動の改善を目標とし、痛みの軽減は二次的に起こる見通しであること、改善は医療従事者のみに頼ろうとせず、本人はもちろん家族の協力が必要であることなどを整形外科と麻酔科の医師から本人と家族に説明した。整形外科での診療は半年に一度の定期的検査を主たる目的とし、2週間に一度の通院では何をして暮らしたかを報告することになった。神経内科では精神科との検討をもとに、パーキンソン病治療薬に加えて、慢性の痛みを緩和させる目的で抗てんかん薬と抗うつ薬を処方、麻酔科では痛みが強い時に神経ブロックを行うこととなった。

それぞれの診療科で治療目標を共有し、効果を確認しながら診療した。3ヵ月後には抑うつ状態は改善し、欠勤がなくなり趣味の旅行にも出かけることができるようになった。半年後には痛みの訴えは徐々に減って、「そういえば痛みはあまり気にならなくなってきた」という発言がみられるようになった。

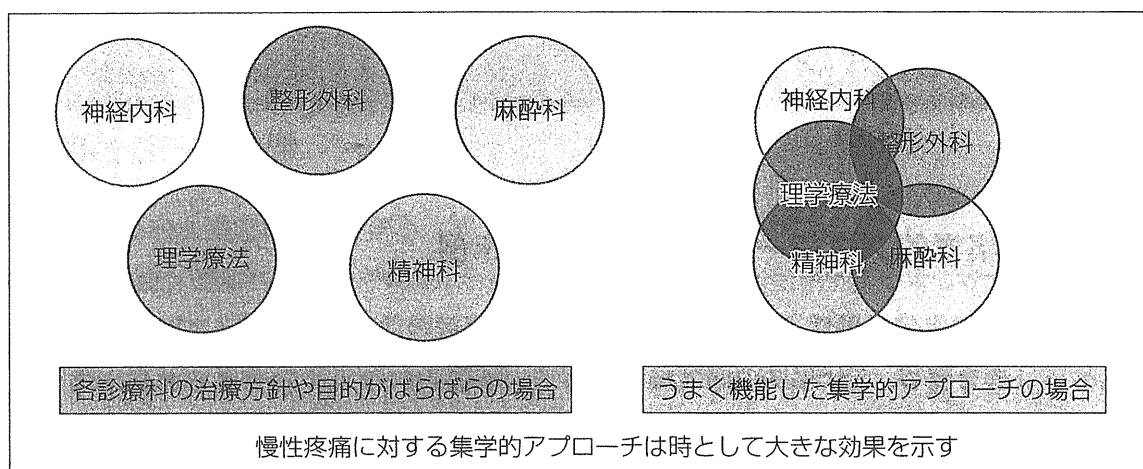


図1 集学的アプローチ

## 2 集学的アプローチの有効性

集学的アプローチは、前記の例のように心理社会的アプローチを各診療科で並行して実践する場合にその意義がある。また、神経障害性疼痛など器質的原因のある場合にも有用である。重要なことは図1に示すように、各診療科がそれぞればらばらに対応したのでは患者は疎外感を感じ治療効果も実感できないが、他の診療科の治療内容も理解したうえで共通の治療目標を持ちながら対応すると、安心感が生まれ前向きになり長期的結果が大きく異なってくる。

## 3 集学的アプローチの実践と問題点

有機的に集学的アプローチを実践するにはかなりの時間と労力、忍耐を必要とする。まず、集学的アプローチを可能にするには、慢性疼痛に関する共通の認識を持たなければならない。認識を共有するには定期的な会合を通してスタッフが相互に学習し、議論し合う機会が必須である。多くの場合、各診療科の医師たちはそのような教育を受けた経験がないので、その必要性を理解することが困難である。そこで、慢性疼痛に関する基礎的な知識、適切なアプローチの方法をスタッフに教育する核となる人材が必要である。また、チームの育成には時間を要するため、年単位でメンバーが固定することも必要である。現在の問題点は、そのようなアプローチに尽力しても、スタッフが所属する診療科内での評価にはつながらず、保険点数上も見返りが無いことである。このようなアプローチを実践するに値する具体的なターゲットの絞り込み、研究成果、必要性に関する社会的啓蒙活動などが今後の課題である。

### 文献

- 1) 波多野 敬(訳)：慢性痛と精神的問題。ペイン—臨床痛み学テキスト，熊澤孝朗(監訳)，エンタプライズ，東京，p485-508，2007
- 2) 真下 節，福井弥己郎：慢性疼痛の精神的・社会的側面。痛みの診療，柴田政彦(編)，克誠堂出版，東京，p71-72，2000
- 3) 柴田政彦ほか：慢性疼痛の管理体制に必要な知識。ペインクリニック 28：S293-298，2007
- 4) 柴田政彦：慢性疼痛に対する集学的治療。脊椎脊髄ジャーナル 18：1231-1235，2005
- 5) Loeser JD, Egan KJ (ed)：Managing the Chronic Pain Patient：Theory and Practice at the University of Washington Multidisciplinary Pain Center, Raven Press, New York, 1989

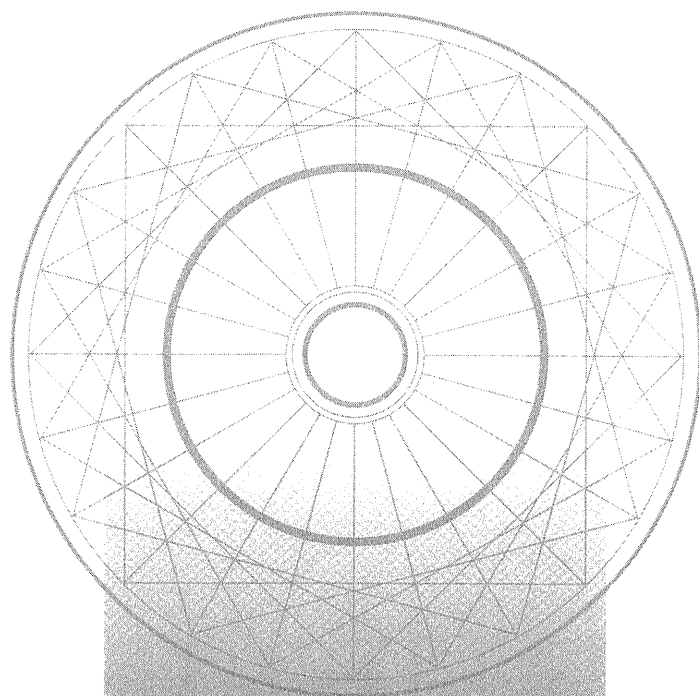


FOR PROFESSIONAL ANESTHESIOLOGISTS

# 神經障害性疼痛

NEUROPATHIC PAIN

編集 大阪大学教授  
真下 節



NEUROPATHIC  
PAIN

克誠堂出版

2

# 臨床から見た 神経障害性疼痛の病態

## D 神経障害性疼痛と運動異常

はじめに一運動障害の診かた—

神経障害性疼痛には運動障害を伴うことが少なくない。

このような状態を大別すると、

- ①神経障害が運動神経にも及んでおり運動麻痺を伴う場合
- ②痛みによる二次的な現象として運動障害が見られる場合
- ③神経系の障害と関連した痙性や失調、ジストニアなどの不随意運動を伴い同時に痛みもある場合

に分けることができる。

患者に見られる運動障害が上記のいずれであるのか（複数該当する場合もある）を評価することは、病態を把握し治療方針や治療目標を決めるうえで大変重要なことである。原因不明の痛みの原因を運動障害の所見から神経障害部位を明らかにし、確定診断に至ることも少なくない。痛みが主観的であるのに対して、運動障害は客観性が高く、神経障害の有無、部位診断、身体機能評価のために重要な神経学的所見である。

脳や脊髄の損傷による運動障害部位に継続した痛みがある場合、その痛みが神経障害性疼痛であるかどうかの判別は必ずしも容易ではない。感覚神経の障害による神経障害性疼痛の場合と、運動障害を代償するために筋や関節などの負荷が増大したことによる侵害受容性疼痛の場合とがある。

### 神経障害が運動神経にも及んでおり運動麻痺を伴う場合

運動麻痺が主症状で軽度の痛みを伴う場合、神経障害性疼痛が主症状で軽微な運動障害を伴う場合など、運動障害と痛みの割合は症例によって異なる。機械的な圧迫によって末梢神経が軽微な損傷を受けた場合や、皮神経など知覚神経のみが選択的に障害された場合には、運動障害は見られないか軽微であることが多い。神経の障害部位によって、それぞれ神経根、神経束固有の運動麻痺と感覚障害を起こす。脊髄に障害がある場合に

は、その髄節に応じた感覚運動麻痺を伴う。脊髄や脳の障害で神経障害性疼痛を引き起こす病態は、温痛覚の伝導路障害を伴うことが多いとされている<sup>1)</sup>。

臨床現場で見る機会の多い疾患について解説する。

## 1 神経根障害

### a. 脊椎変性疾患

頸椎・腰椎（胸椎はまれ）の椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症、後縦靭帯骨化症、変形性脊椎症などの脊椎疾患による神経根圧迫によって、神経障害性疼痛と運動障害が起こる。神経根の圧迫によって起こる痛みの多くは、消炎鎮痛薬や神経ブロックに反応する。病態としてはそのほかの神経障害性疼痛とは異なるが、近年はそのうちの一部を神経障害性疼痛の中に入れてとらえるという考え方が受け入れられ始めている<sup>2)</sup>。神経根圧迫の様式や程度、期間によっては手術によって、圧迫を取り除いても知覚異常や運動障害が残存し、いわゆる神経障害性疼痛の病態に移行することもある。損傷神経根と運動障害との関連を示す。頸部、上肢、上背部の筋のほとんどは頸神経の支配を受けており、そのうちの1本ないし複数の神経根が損傷を受けた際に共通して見られる代表的な所見を理解しておかなければならない。

C5：三角筋，上腕二頭筋：肩の外転，肘の屈曲

C6：上腕二頭筋，上腕橈骨筋：肘の屈曲，前腕の回内外

C7：上腕三頭筋，円回内筋：肘の伸展，手関節の屈曲，手指の伸展

C8：骨間筋：指の内外転

### b. その他

帯状疱疹に運動障害を伴うことは多くない。しかし、皮疹が重篤な場合に筋力低下を来すことがあり、注意が必要である。C4神経罹患による横隔神経麻痺，C5神経罹患による三角筋の麻痺，下部胸椎罹患による腹筋麻痺，L3神経根障害による膝伸展障害などがまれに見られる。多くは単根障害であるため、回復することが多い。

脊椎周囲の手術操作によって神経根を損傷し、術後に痛みと運動障害を残すことがある。術後急性期の痛みが強いほど術後遷延性疼痛が発生しやすいことから、早期からの疼痛緩和により術後遷延性疼痛を予防できる可能性が期待されている<sup>3)</sup>。

悪性腫瘍（転移性を含む）の浸潤によって、神経根障害を起こすことがある。

## 2 神経束の障害

脊椎椎間孔から末梢神経が出て、筋などの効果器に達するまでの間に、外傷、機械的圧迫、腫瘍、感染、なんらかの医療行為などによる神経損傷が起こると、障害された神

経の支配に応じた運動障害と痛みが発生する。これらのうちで比較的多く見られるものに絞扼性神経障害がある。

#### a. 手根管症候群

手根管は手関節の骨と靭帯によって構成されており、正中神経がこの部位で圧迫を受けて関節部よりも末梢の神経障害を起こすものをいう。中年の女性に多く、反復的に手首を動かすパソコン入力作業などに携わる者に多い。母指から中指にかけてのビリビリするような痛みとしびれ、特に夜間痛が特徴的である。母指球の筋萎縮が見られることがある。神経障害による直接の運動障害はまれである。手関節掌側での Tinel 徴候が特徴的である。

#### b. 足根管症候群

内顆と踵骨の辺縁を結ぶ屈筋支帯と、踵骨と距骨の内側表面とで囲まれた領域を足根管と呼ぶ。後脛骨神経は屈筋支帯の直下で内側枝と外側枝に分岐し、足の小さな筋と足底の皮膚知覚を支配している。足根管内の腫瘍、骨棘、ガングリオン、外傷、感染、過度な運動などが同部位の神経を圧迫し、痛みやしびれの原因となる。同部位の神経は足の内在筋を支配しており、筋力低下を来しうる。足関節の動きによって痛みを生ずるので、二次的な運動障害も起こりうる。内顆の Tinel 徴候が特徴的で、足底から踵にかけ放散する。

#### c. 正中神経麻痺

母指の屈曲障害が主症状で、対立動作が困難となり、典型症例は祈禱手と呼ばれ、握りこぶしを作らせると尺側の3指しか屈曲しない。尺骨神経麻痺を合併すると、猿手となる。

#### d. 尺骨神経麻痺

骨間筋の萎縮と小指球の萎縮が起こり、典型症例では鷲手を呈する。

#### e. 橈骨神経麻痺

完全に麻痺すると手関節の背屈が困難となり、下垂手を呈する。

#### f. 腓骨神経麻痺

足の背屈が不能となり、下垂足を呈する。歩行は鷄歩 (steppage gait) となる。下肢外側および足背に知覚障害域が見られる。

#### g. 脛骨神経麻痺

足底屈曲、足指の足底屈曲が不能となる。足底部に知覚障害が起こる。