

3 多発性末梢神経障害

わが国の日常診療でしばしば見られる多発性神経障害には、糖尿病性神経障害、アルコール性神経障害、抗癌薬による神経障害などがある。これらの神経障害による神経症状はたいてい両側性であり、四肢の末梢部に特に多く見られる。手袋状、靴下状の知覚脱失、筋萎縮を伴った弛緩性麻痺が見られる。糖尿病性神経障害による神経障害性疼痛は、糖尿病患者の11%程度に見られるとされ⁴⁾、頻度のもっとも多い神経障害性疼痛である。これらの神経障害は感覚神経の障害が中心で、運動障害を伴うことは多くない。

4 脊髄障害

脊髄の障害に痛みと運動障害が併発することは少なくないが、その原因として、外傷、腫瘍、血管障害、変性疾患、医原性、脊髄空洞症などが挙げられる。脊髄症に対する除圧術の適応は、主に運動障害に対して行われるが、それは、除圧によって運動麻痺の回復ないし悪化の予防が期待できるからである。一方、脊髄障害による神経障害性疼痛の場合は、除圧して痛みが緩和するかどうかは病態によって異なり、結果を予想することは困難である。脊髄障害による痛みは、麻痺のデルマトームのレベルに一致した at level の痛みと、麻痺より尾側に起こる below level の痛みで大別される。わが国では、後縦靭帯骨化症などの脊椎変性疾患に伴う脊髄障害性疼痛が多いのが特徴である。

5 脳障害

脳梗塞や脳内出血などの血管障害、外傷、腫瘍摘出後などに見られる。特に痛覚伝導路の選択的な障害では、温痛覚の鈍麻の領域に灼熱痛を伴う場合がある。

運動障害が痛みによる二次的な現象の場合

痛みによって動きが損なわれることは、日常頻繁に見られる現象であり、哺乳動物の自然な行動であるが、意外にもこのことに焦点を当てた研究は少ない。理論的には、痛みを起こす刺激のエネルギー量とその動きへの影響は客観的に観察できるが、この両者の関係に影響を与える個体の集中力や注意の向きなど、ヒトのトップダウン機構の定量化や制御ができないからであろう。今までのところ、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛と脳の活動部位に顕著な違いは同定されていない。痛みは侵害受容性か神経障害性かにかかわらず、脳内の認知機構がほとんど共通のプロセスであると仮定すれば、痛覚は生体警告系であるので、神経障害性疼痛においても動きが損なわれることはむしろ当然であろう。痛みのうち勝って動かそうとする場合、トップダウンの機構が大きく影響するので、疾病利得など環境因子が関与する場合には、動きの評価を行っても客観性が乏し

くなり、その解釈が難しい。現在のところ、この問題を克服する方法はない。客観性を重視する医療において痛みを診療の対象とするのが困難なのは、この問題を克服できないからかもしれない⁵⁾。神経障害性疼痛が、運動によって増強することが多いことは広く知られている。

痙性、失調、不随意運動

脊髄障害や脳卒中で、錐体路に障害が及ぶと痙性を来す。頸椎症性頸髄症では、上肢の巧緻障害と下肢の痙性を特徴とする。下肢のバビンスキー反射、チャドック反射、上肢ではホフマン反射、ワルテンベルグ反射、トロムナー反射が陽性となり、腱反射が亢進する。痙性に伴う筋痛は、くも膜下バクロフェンなどの方法で疼痛緩和が期待できるが、そのような病態が脊髄障害性疼痛に占める割合は多くない。脳幹部の腫瘍や血管障害によって、神経障害性疼痛に運動失調を伴うことがある。神経障害性疼痛の治療には、抗うつ薬や抗てんかん薬、麻薬性鎮痛薬など、眠気やふらつきを副作用とするものが使われることが多いので、運動障害を伴う症例に対しては、転倒の危険があり注意が必要である。

卒中後痛や複合性局所疼痛症候群（complex regional pain syndrome : CRPS）type IIなどの神経障害性疼痛に、ジストニアを合併することがある⁶⁾。脳卒中後のジストニア患者では、運動イメージタスクによって補足運動野などの活動が健常者以上に亢進しているのに対して、CRPS type I患者（現在の定義では神経障害性疼痛には含まれないが）でジストニアを合併する患者での運動イメージをタスクとした脳機能画像研究では、運動系を含めて脳活動の賦活部位が少ないという興味深い研究結果がある。ジストニアはさまざまな病態で出現する徴候であるが、この研究結果はジストニアの病態の複雑さを示唆している⁷⁾。

大脳皮質運動野刺激による疼痛緩和

大脳皮質運動野電気刺激によって卒中後痛が緩和することが坪川らによって報告され、幻肢痛をはじめとするさまざまな神経障害性疼痛に試みられ、その評価がなされている。近年では、経頭蓋磁気刺激によって同様の効果が期待されている（第V章-3. 神経電気刺激療法を参照）。今の段階では、どのような神経障害性疼痛の病態で運動野刺激によって痛みが緩和するかは明らかではない。将来的には、神経障害性疼痛の病態解明に経頭蓋磁気刺激が役立つことが期待される。

参考文献

- 1) Boivie J. Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis. *Eur J Pain* 2003 ; 7 : 339-43.

- 2) Freynhagen R, Rolke R, Baron R, et al. Pseudoradicular and radicular low-back pain—A disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain* 2008 ; 135 : 65-74.
- 3) Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain : Risk factors and prevention. *Lancet* 2006 ; 367 : 1618-25.
- 4) 弘世貴久, 河盛隆造. 糖尿病性神経障害診療の実態と薬物療法の限界. *Progress in Medicine* 2005 ; 25 : 1415-23.
- 5) Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, et al. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain : Current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007 ; 30 : 77-94.
- 6) Schrag A, Trimble M, Quinn N, et al. The syndrome of fixed dystonia : An evaluation of 103 patients. *Brain* 2004 ; 127 : 2360-72.
- 7) Lehericy S, Gerardin E, Poline JB, et al. Motor execution and imagination networks in post-stroke dystonia. *Neuroreport* 2004 ; 15 : 1887-90.

(柴田 政彦)

IV. 神経障害性疼痛の症候と診断

1

神経障害性疼痛

B 糖尿病性ニューロパチー，薬物性ニューロパチー

はじめに

先進国において糖尿病性ニューロパチーは末梢神経障害でもっとも頻度が高い疾患である。同疾患の臨床型は多彩であり，疼痛やしびれを伴うか所や発症の様式（急性～慢性）などを注意深く観察し，病態を見極めることが重要となる。

薬物性ニューロパチーは各疾患の薬物治療に伴い医原性に生じる末梢神経障害であり，実際の診断には原因となりうる薬物への知識が不可欠である。

本項ではさまざまな病型を来すこの2疾患について，実際の臨床診断に役立つそれぞれの特徴をまとめつつ，ペインクリニシャンが行うべき疼痛治療について概説する。

糖尿病性ニューロパチー

1 概 念

糖尿病は，中年以降の日本人の1割が罹患する国民病である。糖尿病性ニューロパチーは，糖尿病の合併症の中でももっとも高頻度で，かつ早期から出現すると考えられている。糖尿病に伴う神経障害は，自律神経障害や単神経障害といった多岐にわたる障害が生じるが，なかでも対称性，遠位性で感覚障害が主体となる多発神経障害（polyneuropathy）はもっとも頻度が高く，わが国では糖尿病患者のおよそ30～40%前後に見られ，進行すると疼痛を呈する疾患であり，一般的に狭義の糖尿病性ニューロパチーとして理解されている。

2 病 態

糖尿病性ニューロパチーの病態機序はいまだに明確には解明されていないが，高血糖

が長期間にわたり持続することで、ポリオール代謝亢進による細胞機能障害、タンパクの過剰糖化やフリーラジカルの関与と、神経内鞘の細小血管障害が複合的に関与していると考えられている。

3 臨床症状

糖尿病による神経障害は、傷害される神経の種類により多彩な症状を呈する。一般的に多発神経障害では、太い有髄線維 ($A\beta$ 線維) の障害による異常感覚・感覚鈍麻と、小径線維 ($A\gamma$: 有髄, C: 無髄) の障害による疼痛や冷感が生じる。臨床症状としては、末梢神経の長さに比例して感覚障害が生じる。すなわち、末梢神経のもっとも遠位部である足趾が侵され、順に足から下腿へと感覚障害が進展する。

そのほかに、単神経障害では動眼神経をはじめとした脳神経障害のほか肋間神経障害や尺骨、橈骨、腓骨神経などの四肢末梢神経も障害される。症状としては、急性に痛みや異常感覚を伴うことが多く、原因は栄養血管の閉塞や神経炎が考えられている。運動神経が障害されることはまれであるが、下肢近位部筋群が疼痛とともに筋力低下、筋萎縮を呈するものとして近位部運動性ニューロパチー (diabetic amyotrophy) がある。

4 診断

障害神経により、臨床症状が多岐にわたることから、問診および診察が大変重要となる。問診では、発症の様式 (急性, 亜急性, 慢性) が重要となる。慢性的な高血糖が続いた場合や、インスリンによる急激な血糖是正時に、四肢に激しいしびれや疼痛を生じる治療後疼痛性障害 (post-treatment neuropathy) は、急性発症で適切な治療を行わないと難治性神経障害性疼痛となりうる。また、臨床症状により多発性か単発性かの判別はその後の治療転帰も異なることから必須であり、多発末梢性障害は代謝性や中毒性などが原因でも起こるが、通常両側性で上肢への障害は下肢に遅れて同様の進展経過を示すため、手指や上肢の症状が先行する場合は、頸椎症や単神経障害などをまず考える必要がある。一方、単神経障害では、絞扼や圧迫によって生じるそのほかの単神経炎 (手根管症候群, 肘部管症候群など) との鑑別が必要となり、糖尿病による単神経炎は血糖コントロールの良し悪しにかかわらず急性発症であることがポイントとなる。

臨床的評価として、アキレス腱反射や音叉を使った振動覚測定が簡便である。これらを使った糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準が、“糖尿病性神経障害を考える会”より提唱されている (表1)。電流知覚閾値 (current perception threshold: CPT) を測定できる neurometer は3種類の異なる直径の知覚神経 ($A\beta$, $A\gamma$, C) をタイプ別に評価することが可能である点と、知覚過敏あるいは知覚鈍麻の両者を定量的に評価できる点で優れている¹⁾。神経伝導速度検査は糖尿病性神経障害に特異的ではないものの、進行した多発神経障害や、急性の単神経障害では速度低下を認めるため、病態評価として有効である。

表2では、Dyckら²⁾が提唱した糖尿病性多発神経障害の病期分類と、Thomas³⁾が提

表 1 糖尿病性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準

必須項目：以下の 2 項目を満たす

1. 糖尿病が存在する。
2. 糖尿病性多発神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる。

条件項目：以下の 3 項目のうち 2 項目以上を満たす場合を“神経障害あり”とする。

1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状
2. 両側アキレス腱反射の低下あるいは消失
3. 両側内踝の振動覚低下 (C128 音叉で 10 秒未満)

注意事項

1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状とは、
 - 1) 両側性
 - 2) 足趾先および足底の“しびれ”“疼痛”“異常感覚”のうち、いずれかの症状を訴える。上記の 2 項目を満たす。上肢のみの症状の場合および“冷感”のみの場合は、含まれない。
2. アキレス腱反射の検査は膝立位で確認する。
3. 振動覚低下とは C128 音叉で 10 秒以下を目安とする。
4. 高齢者については老化による影響を十分考慮する。

参考項目

以下の参考項目のいずれかを満たす場合は、条件項目を満たさなくても“神経障害あり”とする。

1. 神経伝導検査で 2 つ以上の神経でそれぞれ 1 項目以上の検査項目 (伝導速度, 振幅, 潜時) の明らかな異常を認める。
2. 臨床症候上, 明らかな糖尿病性自律神経障害がある。しかし, 自律神経機能検査で異常を確認することが望ましい。

(“糖尿病性神経障害を考える会”作成, 2002 年 1 月改訂)

唱した糖尿病性神経障害の分類を参考にして, 診断の指標となる特徴的自覚症状および他覚所見についてまとめた。

5 治療

基本治療は, 血糖コントロールにより, 無症候期より予防に努めることである。目標設定として HbA1c 6.5% 以下に維持すれば, 発症進展は抑制されることが明らかにされている。病態機序から, ポリオール代謝亢進を是正するアルドース還元酵素阻害薬 (ARI: エパルレストアット) は, 神経障害の進展を抑制する予防・治療薬として有効である⁴⁾。しかし, 有痛性の神経障害を生じている中等度以降の段階では, これらの治療だけでは満足のいく症状改善は得られない。疼痛を伴った多発神経障害の欧米のガイドラインでは, 第一選択として抗てんかん薬であるガバペンチン, プレガバリンと三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンが推奨されている⁵⁾。多発神経障害は, 痛覚過敏と交感神経系活動亢進の関与も考えられることから, 腰部交感神経ブロックが行われることがある⁶⁾。また, 急性の経過をたどる単神経ニューロパチーや疼痛性ニューロパチーでは, 激しい疼痛を伴うため, 硬膜外ブロックなどのブロック治療が有効である⁶⁾。表 2 で, 治療法の要点・転帰についてもまとめている。

表2 糖尿病性ニューロパチーの分類と治療

	病態	自覚症状	他覚所見	治療法	転帰
多発神経障害	無症候性期 (asymptomatic)	なし	腱反射低下 振動覚低下	血糖コントロール アルドース還元酵素 阻害薬	適切な治療で 可逆性
	症候性期 (symptomatic)	冷感・しびれ 軽度の痛み	神経伝導速度 の低下	三環系抗うつ薬 抗てんかん薬	進行しだいで は不可逆性
	廃疾期 (disabling)	高度のしびれ・痛 み 筋力低下など	皮膚潰瘍 壊疽	上記薬物に加え腰部 交感神経ブロックな どの神経ブロック	不可逆性のた め対症療法中 心
	自律神経障害 (dysautonomia)	起立時低血圧 胃腸機能低下など	心電図上 RR 間隔変動低下	血糖コントロールで 進行防止 進行症例には対症療 法	ほとんどが不 可逆性
単神経障害	第Ⅲ・第Ⅳなど 脳神経障害	突発的な複視 眼周囲・前頭部鈍 痛	眼瞼下垂 対光反射正常	血糖コントロール PGE1 などの末梢 血流改善薬	急性発症だが 数カ月で寛解
	運動性障害 (amyotrophy)	非対称性の下肢筋 痛 筋力低下・筋萎縮	感覚障害なし 深部反射消失	血糖コントロール リハビリによる筋力 回復	適切な治療で 可逆性
	孤立した 末梢神経障害	一部の肋間神経痛 や腓骨神経などの 麻痺	神経伝導速度 の低下	血糖コントロールが 主だが激しい痛みで は神経ブロック	治療が遅れる と麻痺残存
治療後痛性障害 (post treatment neuropathy)	下腹部から下肢に かけての急激な激 痛 感覚低下・灼熱痛	月に1%以上 のHbA1c の改善	抗てんかん薬などの 薬物療法 腰部硬膜外ブロック などの神経ブロック 治療	数カ月～1年 で自然軽快も 感覚低下は残 存	

薬物性ニューロパチー

1 概 念

薬物には、神経系に毒性を発揮して種々の障害を引き起こすものがあり、薬物治療により医原性に生じる末梢神経障害を薬物性ニューロパチーと総称する。神経障害の原因は多岐にわたるため、病状のみから各種病因を鑑別することは非常に困難であることから、薬物処方を行う医師には、ニューロパチーを惹起する可能性のある薬物についての広範な知識が要求されることとなる。

2 病態

原因薬物は、運動・感覚神経ニューロン（細胞体）や軸索、シュワン細胞などの代謝を直接阻害することで末梢神経線維変性を引き起こす。末梢神経のどの部分を障害するかにより、軸索障害（axonopathy）、髄鞘障害（myelinopathy）、細胞障害（neuronopathy）の3病型に分類され、一般的には軸索障害型を呈することが多い。障害神経のパターンとしては、知覚神経優位、知覚・運動混合型がほとんどで、自律神経や運動神経障害はまれである。

3 症状と原因薬物

糖尿病性ニューロパチーと同様に、末梢神経遠位型いわゆる四肢末端のしびれ・痛みが主症状となることが多く、重症度は薬物投与の期間・投与量との関連が見られる。しかし、薬物によっては投与から数週～数カ月程度遅れて発症するものもあり、注意を要する。表3に、神経障害を来しやすい薬物とその特徴について示す⁷⁾。

4 診断

薬物性ニューロパチーとして特異的な所見や検査は存在せず、病歴聴取による神経障害を惹起する薬物の使用の有無が一番重要となる。ただし、神経障害が報告されたことのない薬物によってニューロパチーが引き起こされることもあり、発症と服薬の関連についての注意が必要となる。

臨床症状として、四肢の表在感覚・深部覚障害および筋力・筋委縮の程度と広がりをしっかり把握する必要がある。客観的指標としては、感覚神経および運動神経伝導検査を行う。軸索変性型の多い薬物性ニューロパチーで、感覚神経電位の振幅低下や消失所見は、ニューロパチーの有無や重症度判定の重要な指標になる。

5 治療

予防的措置として、一般に発症には原因薬物との間に用量依存性があるから、神経毒性が明らかな薬物を使用する場合には最少有効量を想定して治療を開始すべきである。また、薬物代謝経路である肝腎機能の検査をこまめに行い、代謝臓器に機能低下が見られた場合は、投与量の減量や薬物変更などを行うことが神経障害の発症防止につながる。

薬物によるニューロパチーが疑われた場合は、治療薬としての必要性・利益とニューロパチーの症状や、後遺症の危険性とを十分に吟味し、原薬物投与の継続、中止、減量や他剤への変更を決定する。ほとんどの薬物性ニューロパチーは可逆性であり、感覚症状が出現した段階で投与を中止すれば、後遺症を来さず改善が得られることが多い。

薬物投与を中止した後もしびれや疼痛が残存してしまった場合には、ほかの神経障害

表3 神経障害を来す薬物とそれぞれの特徴

薬物	軸索性			脱髄性			感覚性が 運動性が	自律神 経症状	中枢神 経症状	備考
	急性	亜急性	慢性	急性	亜急性	慢性				
シスプラチン (抗癌薬)	-	+	+	-	-	-	S	-	-	重度感覚障害, 聴器毒性
パクリタキセル (抗癌薬)	±	+	±	±	+	±	S > M	-	-	用量依存性
ビンクリスチン (抗癌薬)	-	+	+	-	-	-	S > M	-	-	足より手に生じ やすい
イソニアジド (抗結核薬)	-	±	+	-	-	-	SM	±	-	ビタミン B6 拮 抗薬
アミオダロン (抗不整脈薬)	-	-	+	-	-	+	SM	-	-	用量依存性, 減 量で可逆性
オーロチオグルコース (抗リウマチ薬)	±	±	-	+	+	-	SM	-	-	特異的反応? 免疫異常
ジスルフィラム (嫌酒薬)	±	+	+	-	-	-	SM	-	±	使用数カ月後に 発症
ヒドララジン (降圧薬)	-	±	+	-	-	-	S > M	-	-	ビタミン B6 拮 抗薬
メトロニダゾール (膾トリコモナス治療 薬)	-	-	±	-	-	-	S or SM	-	+	用量依存性 末梢性の軸索障 害
フェニトイン (抗てんかん薬)	-	-	+	-	-	-	S > M	-	-	使用 20 ~ 30 年後で発症
ピリドキシン (ビタミン B6)	-	±	+	-	-	-	S	-	-	大量投与で発症
ジアフェニルスルホン (癲病治療薬)	-	±	+	-	-	-	M	-	-	用量依存で運動 性障害
ニトロフラントイン (殺菌薬)	-	±	+	-	-	-	SM	-	-	腎不全により毒 性増強

+: 通常, ±: ときどき, -: まれ. S: 感覚性, M: 運動性, SM: 感覚運動性.

[Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, et al. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. Brain 1985; 108 (Pt 4): 861-80 より改変引用]

性疼痛と同様に対症療法が必要となる。薬物性ニューロパチーに特異的な治療はなく、三環系抗うつ薬や抗てんかん薬、Na チャネル拮抗薬などの神経障害性疼痛治療薬が用いられる。痛みが強く、薬物治療のみでの症状緩和が困難な場合は、神経ブロック治療や脊髄刺激電極⁸⁾による疼痛緩和療法が有効なことがある。

参考文献

- 1) Masson ER, Veves A, Fernando D, et al. Current perception threshold: A new, quick, and

reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989 ; 32 : 724-8.

- 2) Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, et al. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985 ; 108 : 861-80.
- 3) Thomas PKPK. Metabolic neuropathy. *Clin Med* 1973 ; 7 : 154.
- 4) Goto Y, Hotta N, Shigeta Y, et al. Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed Pharmacother* 1995 ; 49 : 269-77.
- 5) Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guideline on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 1153-69.
- 6) 日本ペインクリニック学会ペインクリニック治療指針検討委員会編. 糖尿病性末梢神経障害. ペインクリニック治療方針. 改訂第2版. 日本ペインクリニック学会誌 2006 ; 別冊 : 27-8.
- 7) Asbury AK. Approach to the patients with peripheral neuropathy. In : Braunwald E, Fauci AS, Casper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York : McGraw-Hill ; 2001. p.2498-507.
- 8) Spinal cord stimulation for the management of pain : Recommendations for best clinical practice. The British Pain Society, March 2005.

(井福 正貴, 井関 雅子)

1

神経障害性疼痛

C 三叉神経痛

はじめに

三叉神経痛 (trigeminal neuralgia : TN) は、三叉神経領域に強い痛みを起こす顔面の代表的な痛みである¹⁾。

TN の痛みは激烈で患者の苦痛は強く、正確な診断と的確で迅速な治療を要する。また、TN は特有の症状および治療に対する反応性を示し、その発症機序は興味深い。本項では、主に TN の診断法、発症機序および治療法について述べる。

疫学²⁾

TN はまれな疾患で、本邦の疫学的調査はないが、欧米の報告によれば、発生頻度は男 2.5 ~ 2.7, 女 5 ~ 5.7 名/100,000 名で、年齢とともに増加し、罹患率は 75 歳以上で 11 名/100,000 名と推定されている。発症は通常 40 歳以降で、30 歳以前にはまれである。TN が多発性硬化症患者に起こる危険性 (relative risk) は、20 倍と推定されている。また、高血圧症の患者では発生頻度が高いとの報告がある (オッズ比が 1.96)。本疾患の発生と家族歴を明解に示した報告はない。

臨床的特徴¹⁾

TN の臨床的特徴を表 1 に示す。TN では三叉神経領域の 1 つまたはそれ以上の分枝に通常は片側性に、短時間続く、電気が走るような強い痛みが繰り返し起こる。痛みの発作は三叉神経領域への非侵害刺激 (洗顔, 歯磨き, 会話など) で誘発され、痛みの出現には周期性があり、発作期と緩解を繰り返す。

表 1 三叉神経痛の臨床的特徴

痛みの部位	三叉神経領域に局限し、片側性が95%で、通常は1分枝で、2分枝のこともあり、非常にまれに全枝に分布する。罹患率は2枝がもっとも高く、3枝、1枝の順である。
痛みの特徴	痛みの性質：トリガーポイントおよび領域に、軽い機械的な接触により、数秒（まれに1～2分）の鋭い、電気が走るような痛みが皮膚または粘膜の表層に起こり、それに続いて数分間の間歇期がある。 時間的経過：発作は間隔を置いて、または1日に何回か、またまれに連続して起こる。特徴的な周期性があり、数週間から1～2カ月間続く発作の期間があり、数カ月～数年の痛みのない期間（緩解期）が続き、それから痛みが再発する。 強さ：非常に強い。
痛みの誘発	痛みの発作はトリガー領域、すなわち感覚過敏になっている三叉神経領域からの些細な感覚で誘発される。トリガー現象は軽く触れること、髭剃り、洗顔、咀嚼などで起こる。
随伴徴候	ときに軽度の紅斑が発作時に認められる。三叉神経痛では、トリガーポイントを除いて一般的な神経学的検査では通常異常所見はない。特別な増悪因子はない。

(Task force on taxonomy, neuralgias of the head and face. In : Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle : IASP Press ; 1994. p.59-60 より改変引用)

診断および鑑別疾患

1 診断^{1)~3)}

TNの国際頭痛学会による診断基準を表2に示す。典型的な症状を示す症例では、診断は容易である。ただ、典型的な症状を示さない場合、特にTNの初期（pretrigeminal syndrome）では、鈍い痛みが主体の場合があり、持続性持発性顔面痛（後述）と鑑別が難しい場合がある。また神経ブロック施行例では、ブロックによる神経障害による痛みとTNの再発の鑑別が難しい場合がある。著者らは、通常は痛みを起こさない非侵害刺激で痛みが誘発されることがTNの必須症状と考え、カルバマゼピンで鎮痛効果が認められるか神経ブロック（破壊術）で長期間の鎮痛が得られる場合（治療の項を参照のこと）にTNと診断している。

2 鑑別を要する疾患

TNと診断する場合には、頭蓋外、頭蓋内の器質的疾患を除外する必要がある。

a. 症候性TN^{1)~3)}

TNの症状を示し、原因がはっきりしないか血管の圧迫による場合を（真性、特発性）

表 2 三叉神経痛の診断基準

- A. 三叉神経分枝の 1 つまたはそれ以上の部位に起こる 2 分以内持続する発作性の痛みで、かつ B および C を満たす
- B. 痛みは以下の特徴のうち少なくとも 1 項目を有する
 - 1. 強い、鋭い、表在性または刺すような痛み
 - 2. トリガー領域またはトリガー因子により発生する
- C. 発作は個々の患者で定型化する
- D. 臨床的に明白な神経障害は存在しない
- E. 他の疾患によらない

[Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders : 2nd edition. Cephalalgia 2004 ; 24 (Suppl 1) : 126-7 より引用]

表 3 持続性特発性顔面痛

以前に非定型顔面痛 (atypical facial pain) といわれていた疾患である。神経痛の性質をもたず、ほかの原因による疾患によらない持続的な顔面痛である。

- A. 連日かつほぼ終日にわたり持続する顔面痛で、B および C を満たす。
- B. 痛みは発現時には顔面片側の限局した部位にあり、かつ局在性の乏しい深部痛である
- C. 痛みは感覚消失などの身体徴候を伴わない
- D. 顔面・顎 X 線検査を含む検査により問題となる異常所見は得られない

[Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders : 2nd edition. Cephalalgia 2004 ; 24 (Suppl 1) : 133 より引用]

三叉神経痛、腫瘍などはっきりした原因による場合を症候性三叉神経痛と呼ぶ。症候性 TN では感覚障害があり、特発性ではそれがなくよくいわれるが、特発性でも感覚障害がある場合があり、また症候性でない場合がある。いずれにしても、TN の症状がある場合には画像検査〔磁気共鳴画像 (MRI)〕で両者の鑑別および圧迫血管の有無の確認が必要である。また、症候性 TN は若年発症の場合に特に疑う必要がある。

b. 持続性特発性顔面痛 (非定型顔面痛)³⁾

持続性特発性顔面痛は、持続性の鈍痛を主症状とする原因不明の疾患である。この疾患の診断基準を表 3 に示すが、痛みの性状は TN と著しく異なり、大半の症例で鑑別は容易であるが、両者の中間の性状を示す場合には診断が難しい場合がある (診断の項を参照のこと)。

c. 舌咽神経痛

舌咽神経痛は、TN よりさらにまれな疾患であり、痛みの性状は TN に類似しているが痛みの部位が異なり診断は容易である。3 枝領域の TN との鑑別が難しい場合があるが、その場合には下顎神経ブロック、舌咽神経ブロックの鎮痛効果の差異が診断の参考になる。

d. そのほかの疾患

三叉神経・自律神経性頭痛 (trigemino-autonomic cephalalgia : TAC)⁴⁾は群発頭痛に代表される頭部、顔面の自律神経症状 (眼球結膜充血, 流涙, 鼻閉など) を伴う顔面の発作的, 間歇的な痛みを起こす疾患であり, TN と誤診される場合がある。TAC は, 群発頭痛のほかに, 発作性片側頭痛 (paroxysmal hemicrania), short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) を含むが, これらの疾患は, 自律神経症状を伴うこと, 痛みの性状, 誘発因子などが TN と著しく異なるので, 鑑別は容易である。これらの疾患は, TN と有効な治療法が異なるので鑑別が大切である。

経過

TN は未治療症例がきわめて少ないので, 自然経過は明らかでないが, 著者らの施設を受診する症例では, 時間経過とともに痛みの程度が強くなり, 緩解期が短縮またはなくなる場合が多い。ただ, 薬物治療のみで長期間コントロールできる症例, 1 回の発作のみで以後長期間 (死亡時まで) 痛みがない症例, また, しだいに軽快した症例もある。

病因

TN の原因の大半は, 後頭蓋窩での動脈による三叉神経圧迫によると考えられている。この考えは, 神経血管減荷術が有効なことより支持されている。ただ, 血管の圧迫のない症例, また血管が圧迫していても本疾患の発生のない症例もある。これらのことは, 血管圧迫が唯一の原因ではなく, ほかの TN を起こす原因と相まって TN が発症することを示唆している。

発症機序²⁾

TN の発症機序に関しては, いろいろな説が提唱されている。代表的な説を概説するが, TN の特徴的な症状すべてを説明できる説はない。

1 末梢神経説

Jannetta は, 中枢の乏枝神経膠細胞よりなる髄鞘と, 末梢のシュワン細胞からなる髄鞘の移行部が圧迫に感受性が高く, この部位で短絡回路が形成され TN の発作が起こるとする説を提唱している。Pappaport ら⁵⁾は, 三叉神経節または三叉神経根の損傷により,

過興奮になっている三叉神経節の細胞群がトリガー刺激で連続活動を起こし、この活動が三叉神経節内を広がり痛みを起こす説を提唱している。

2 中枢神経説

Dubner ら⁶⁾は、歯の抜髄などにより三叉神経第一次ニューロンの部分的脱神経が起こり、延髄の三叉神経後角の広作動域 (wide dynamic range : WDR) ニューロンの非侵害刺激に反応する末梢受容野の中心部が拡大し、非侵害刺激で興奮する神経が増加し、非侵害刺激で WDR ニューロンが興奮し痛みが起こる説を提唱している。

3 末梢・中枢神経説

Pagni⁷⁾は、血管などにより圧迫され損傷または歪んだ神経根に脱髄、微小神経腫などが形成され、この部位で異所性インパルス後発射が、また三叉神経節で自発発射が起こり、これらの慢性的な異常求心性入力により、三叉神経核に痙攣性の潜在焦点が形成される。この潜在焦点がトリガー部位の刺激で長く続く痙攣放電を起こすことにより、痛み発作が起こる、とする説を提唱している。

治療²⁾

1 治療の概略

TN には、まず薬物治療を行う。薬物で治療困難な場合には、神経ブロック、脳外科的治療 (神経・血管減荷術)、放射線治療 (ガンマナイフ) などの侵襲的治療が適応になる。

2 薬物治療 (表 4)²⁾⁸⁾

カルバマゼピンが TN に対する第一選択の薬物であり、TN の約 70% の症例に持続的鎮痛効果が得られる。カルバマゼピンの無効は、鎮痛効果が得られない場合と重篤な副作用の発現する場合である。副作用のために 5 ~ 20% の症例で服用を中止せざるをえない。副作用として、めまい、運動失調、眠気、嘔気・嘔吐などの中枢神経症状、血液障害 (再生不良性貧血、無顆粒球症)、過敏反応 (皮膚炎、好酸球症、リンパ腺症、脾腫) や水分の貯留がある。中枢神経症状には、耐性が生じ、少量から徐々に増量することにより減らすことができる。肝酵素の上昇が 5 ~ 10% の患者で起こる。白血球減少症が起こるが、多くは一時的で軽度で治療の開始 4 カ月以内に改善するが、約 2% で持続性の白血球減少症のために中止を余儀なくされる。また、一時的な血小板減少症も起こる。

表4 三叉神経痛の薬物治療

- ・第一選択はカルバマゼピン (CBZ, 150 ~ 1,200 mg/日)
- ・CBZ が副作用で使用できない場合
 - ラモトリギン (50 ~ 400 mg/日)
 - バクロフェン (5 ~ 30 mg/日)
 - ゾニサミド (エクセگران™ 100 ~ 600 mg/日)
 - フェニトイン (300 ~ 400 mg/日)
 - クロナゼパム (1.5 ~ 6 mg/日)
 - バルプロ酸 (400 ~ 1,200 mg/日)
 - ガバペンチン (600 ~ 2,000 mg/日)
- ・CBZ の鎮痛効果が不十分な場合
 - ラモトリギン (50 ~ 400 mg/日) またはバクロフェン (5 ~ 30 mg/日) を追加

[Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2002 ; 18 : 22-7 より日本人に合うように薬品添付文書を参考に改変引用。ゾニサミドは本邦での開発品であり, 森本昌宏, 井尻好雄, 森本眞美ほか. 三叉神経痛に対する抗てんかん薬 (ゾニサミド) の臨床効果. 日本ペインクリニック学会誌 1996 ; 3 : 333 を参考に作成]

再生不良性貧血は 200,000 症例に 1 症例の頻度で起こる。カルバマゼピン投与前および投与開始後に定期的 (例えば 1 カ月後, 半年後, 以後半年間隔) に血液検査をする必要がある。また, カルバマゼピンは肝酵素を誘導し, ほかの薬物の効果に影響を与える場合があるので併用薬には注意を要する⁹⁾。

カルバマゼピンの血中濃度のピークは服用 4 ~ 8 時間後であるが, 個人差が大きく 24 時間後に認められる症例もあり, 食事時に痛む症例では服用時間を調節することにより鎮痛効果が改善する場合がある。痛みが長期間 (1 カ月間程度) 消失したときには, 緩解期になっている可能性があるため服用を漸減・中止してみる。

カルバマゼピンの無効症例, 副作用出現症例では, ほかの薬物に変更, またはほかの薬物が併用される。表 4 にその際に使用する薬物を示すが, いずれも大規模研究は行われておらず, エビデンスは十分でない。著者らは, カルバマゼピン無効または副作用発現症例では, バクロフェン, ゾニサミド, ガバペンチンへの変更, 追加をしている⁸⁾¹⁰⁾。

3 侵襲的治療²⁾

理想的な侵襲的治療は, 施行が容易で患者の苦痛が少なく, 特別な装置を要せず, すぐに鎮痛でき, 長期間の鎮痛が得られ, 再発した場合には繰り返しの施行が可能で, 合併症・副作用がなく, そして費用が安いことである。現在行われている侵襲的治療は, いずれもこの条件すべてを満たしていないが, 適切に行えば安全に鎮痛が得られる。それぞれの方法に利点・欠点があるので, 患者ごとに適した方法を選択することが大切である。

a. 神経ブロック¹¹⁾

TN にはトリガーポイントを支配する神経の遮断により鎮痛が得られる特徴があり, 神経遮断はいろいろな方法 (局所麻酔薬, 高濃度局所麻酔薬, 無水アルコール, 電気凝

固)で、いろいろな神経レベル(末梢枝、節、根)で施行される。

1) 特徴

(a) 鎮痛効果

神経ブロックの利点は、特別な器具・装置を必要とせず、施行後ただちに鎮痛が得られることである。鎮痛期間は、神経破壊の強さ、ブロックの部位により異なり、神経破壊の程度が強いほど、また中枢に近いほど、長くなる。末梢で破壊された神経は再生し、しだいに感覚が戻り、感覚の正常化につれて痛みが再発する。除痛期間は上顎・下顎神経ブロックでは1～2年、眼窩下神経ブロックでは0.5～1年である。神経節および根レベルでは、破壊された神経は再生せず、この部位で三叉神経が完全(十分)に破壊されると長期間の(半永久的な)鎮痛が得られる。

(b) 合併症

神経ブロックは、手技に習熟すれば安全・確実に施行できるが、神経ブロックに内在する合併症として神経障害による不快な異常感覚(ジセステジア)、感覚障害、しびれ感、痛みなどがある。これらは、大半の症例で元の痛みより苦痛は軽いが、ときに強い苦痛になる場合があるので術前の患者への十分な説明が必要である。

2) 神経ブロックの対象患者

神経ブロックは、薬物治療で鎮痛困難なすべての症例に適応になるが、強い痛みがありただちに鎮痛を要する場合、(超)高齢者、血管減荷術およびガンマナイフで十分な鎮痛が得られなかった場合などに良い適応がある。

3) 神経ブロック法の選択

末梢枝ブロックを選ぶか、節または根(中枢)ブロックを選択するかは、議論が分かれる。初めから長期の鎮痛が期待できる節または根ブロックを選択する医師も多いが、著者らは初め末梢神経ブロックを施行し、頻回の末梢枝ブロックが必要な症例(現在では初めての再発時)に三叉神経節または根の電気凝固術を勧めている。この理由は、節または根でのブロックで強い感覚異常が出現した場合には長期間患者を苦しめ、末梢枝ブロックでは感覚異常が起こっても一時的であるためである。末梢枝ブロックで強いジセステジアが起こった場合の再発例には、積極的にほかの侵襲的方法を勧めている。著者らの経験では、繰り返し末梢神経ブロックを施行すると、組織変化(瘢痕化)がしだいに進み、神経の同定が難しくなり、ブロック効果が低下し、またジセステジアが起こる率が高くなる。そのために、頻回の末梢ブロックを要すると考えられる症例では、中枢のブロックを早めに施行するのがよい。

4) 神経ブロック施行法

三叉神経ブロックの施行に際しては、正確な位置に針を刺入する(確実にブロックをする)ことおよび施行時の患者の苦痛を軽減することが大切である。著者らは、苦痛を減少させる目的で、プロポフォールで意識消失後に痛みを生じる操作(神経への針の接

触、造影剤、局所麻酔薬の注入など）を行い、覚醒後に感覚消失・低下の有無を調べている。

施行法の実際はほかの書を参考されたい。

b. 定位放射線治療 (gamma knife surgery : GKS)²⁾¹²⁾

GKSは、高容量の放射線、通常70-90グレイを三叉神経の槽または神経節に照射し、非選択的な軸索損傷、髄鞘の空包化、すなわち神経障害を起こし鎮痛を得る方法である。軽い鎮静と局所麻酔で施行でき、侵襲的な方法で安全性はもっとも高い。ただ、鎮痛効果はほかの侵襲的方法に比べて劣るようであり、長期間の良好な鎮痛効果が得られるのが50～60%と報告されている。神経障害が完成するのに6カ月程度かかり、鎮痛効果発現には0～25週間(中間値10日後)を要する。神経障害による感覚低下は30%程度に起こり、ジセステジアを起こす症例も少数あるが、神経ブロックほど高率ではなく程度も軽い。著者らは、神経ブロックによる感覚低下を嫌がる患者、神経血管減荷術が適応にならない高齢者や合併症を有する患者などが良い適応と考えている。ただ、わが国では現在保険適用になっていないという問題がある。

c. 後頭蓋窩手術 (神経血管減荷術)¹³⁾

血管と神経を離し、その間に非吸収性のテフロンなどを入れる治療法が、現在の脳外科治療の主流になっている。この治療法の特長は、原則として神経障害が起こらないので、ジセステジア、感覚低下、痛みなどが起こらないことである。Barkerらは長期の治療成績を調べ、10年後の著効が70%で、手術に伴う死亡0.2%、脳幹梗塞0.1%、聴力低下1%であったと述べている。この方法では、手術による合併症の危険はあるが、神経障害を起こすことなく長期間または一生の鎮痛が得られるので、圧迫血管があるすべての患者が対象になる。特に、顔面の感覚低下を嫌がる患者には勧めるべきである。

4 そのほかの治療上考慮すべき点

TNの患者は、TNおよび治療(特に神経ブロック)時に経験した強い痛みが心的外傷になり、痛みの再発、また治療を恐れ、不安が強く抑うつ状態になる患者もいる。患者に痛みが起こればすぐ対処できることを伝え、痛みなく治療を行うことが大切である。

おわりに

TNは患者を非常に苦しめる疾患であるが、鎮痛できる疾患である。そのためには、正確な診断、また患者に合った治療法を行う必要がある。ただ、現在の治療は経験的であり完全ではなく、今後の発生機序の解明、それに基づいた治療法の開発が期待される。

■参考文献

- 1) Task force on taxonomy, neuralgias of the head and face. In : Merskey H, Bogduk N, edi-

- tors. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle : IASP Press ; 1994. p.59-60.
- 2) Zakrzewska JM, Lopez BC. Trigeminal and glossopharyngeal neuralgia. In : McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Text of pain. 5th ed. Edingurgh : Churchill Livingstone ; 2006. p.1001-10.
 - 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd ed. Cephalalgia 2004 ; 24 (Suppl 1) : 9-160.
 - 4) May A. Update on the diagnosis and management of trigemino-autonomic headaches. J Neurol 2006 ; 253 : 1525-32.
 - 5) Pappaport ZH, Devor M. Trigeminal neuralgia : The role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. Pain 1994 ; 56 : 127-38.
 - 6) Dubner R, Sharav Y, Gracely RH, et al. Idiopathic trigeminal neuralgia : Sensory features and pain mechanisms. Pain 1987 ; 31 : 23-33.
 - 7) Pagni CA. The origin of tic douloureux : A unified view. J Neurosurg Sci 1993 ; 37 : 185-94.
 - 8) Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2002 ; 18 : 22-7.
 - 9) McNamara JO. Pharmacotherapy of the epilepsies. In : Brunton LL, editor. The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York : McGraw-Hill ; 2006. p.501-26.
 - 10) 森本昌宏, 井尻好雄, 森本眞美ほか. 三叉神経痛に対する抗てんかん薬 (ゾニサミド) の臨床効果. 日本ペインクリニック学会誌 1996 ; 3 : 333.
 - 11) 長櫓 巧, 檜垣暢宏, 武智健一ほか. 神経ブロックの適応と方法. 麻酔 2008 ; 57 : 1371-8.
 - 12) Regis J, Metellus P, Hayashi ME, et al. Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2006 ; 104 : 913-24.
 - 13) Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 1996 ; 334 : 1125-8.

(長櫓 巧, 武智 健一)

IV. 神経障害性疼痛の症候と診断

1

神経障害性疼痛

F 腕神経叢引き抜き損傷後痛

はじめに

腕神経叢には、上肢を支配する運動神経、知覚神経、および自律神経線維が含まれており、その損傷により、運動麻痺、感覚障害、自律神経障害の症状が出現する。加えて、神経障害性疼痛も生ずる。必要度の高い上肢の麻痺であり、日常生活での制約が大きく、腕神経叢の構造の複雑さゆえに、現在でも治療困難な神経損傷である。また、腕神経叢引き抜き損傷後痛は、激烈で、慢性疼痛となりやすい¹⁾。腕神経叢引き抜き損傷とその疼痛について、ペインクリニック診療の視点から概説する。

原因

神経損傷は、圧迫、牽引、虚血、そして物理化学的組織損傷により発生する。腕神経叢引き抜き損傷（以下、引き抜き損傷）は、牽引による神経損傷の代表的なものである。上肢の急激な外転や、下方への強い牽引、頸椎の側屈の強制により生じる。転落やオートバイによる事故が原因となることが多い。腕神経叢損傷だけではなく、頭部外傷や胸部外傷を伴っている場合には、その治療が優先される。ヘルメット着用率が向上し、多発外傷の救命率が上昇した結果、腕神経叢損傷による疼痛患者は増加している。腕神経叢損傷は20歳代男性に多く、その8割は閉鎖創であり、複数の神経根が損傷していることが多い²⁾。分娩時に不自然な肢位で牽引された際の分娩麻痺も、腕神経叢損傷の一つである。分娩時の麻痺は、産科ケアの改善により減少しており、成人のそれと比較して予後は良好である³⁾。

引き抜き損傷の解剖・生理

腕神経叢は、第5～8頸神経（C5～C8）の前枝と第1胸神経（T1）の前枝から構