

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伴伴する症状は、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

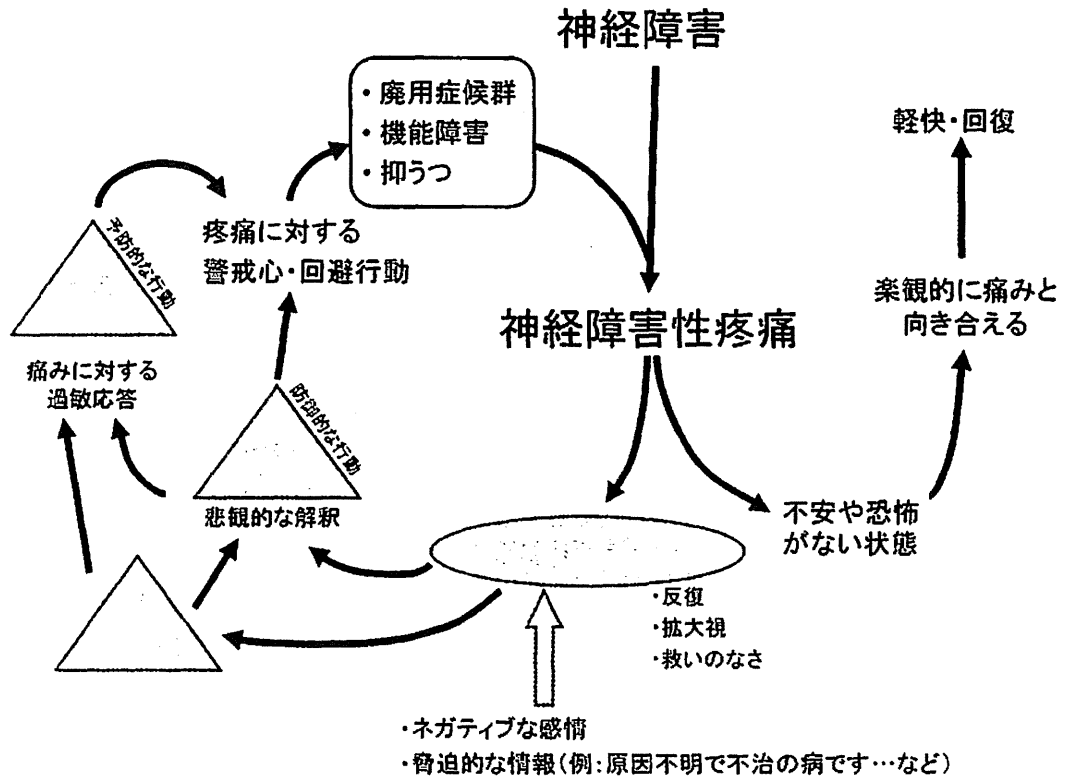


図2 神経障害性疼痛患者の neuropathic pain-fear-avoidance model
 神経障害に伴って知覚される疼痛の認知は、痛みの破局的思考、不眠、不安-恐怖、抑うつなどの陰性因子によって修飾を受ける。これらは痛みの悪循環として疼痛の遷延化を引き起こす。
 (文献⁹⁾より許可を得て引用)

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されているか?
- 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ヵ月は継続し、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3①参照)

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⁾。

いずれの段階でも、頓用薬はノイロトピン®を使用

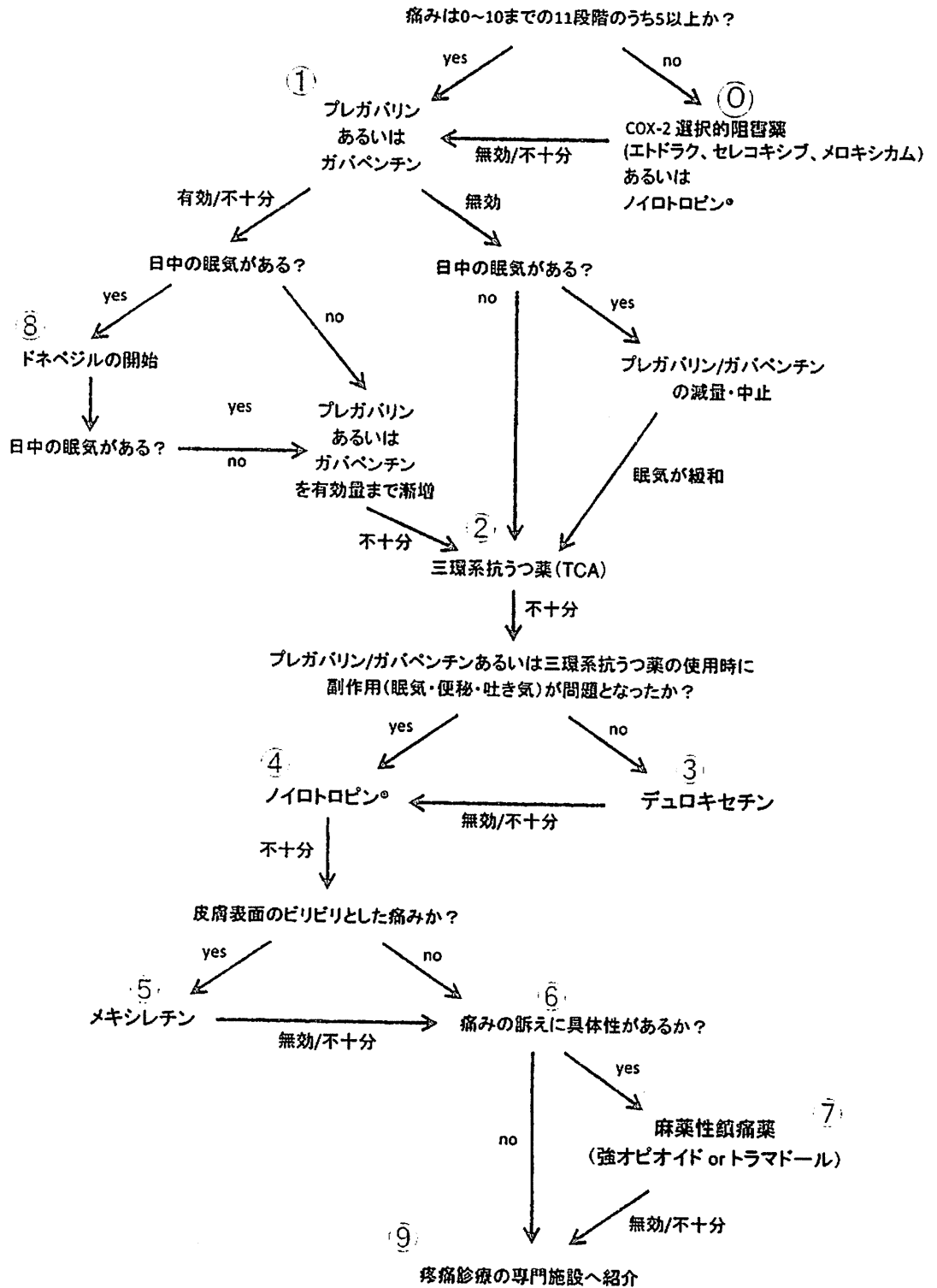


図3 本邦の医療環境に応じた神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム
 国際的な神経障害性疼痛薬物療法治療指針に、本邦の医療環境を加味したものである。疼痛医療非専門医を対象としていることを理解されたい。図中の数字は本文中の注意事項を銘記すること。

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*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^{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

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。テグレート[®]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り込み阻害薬（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

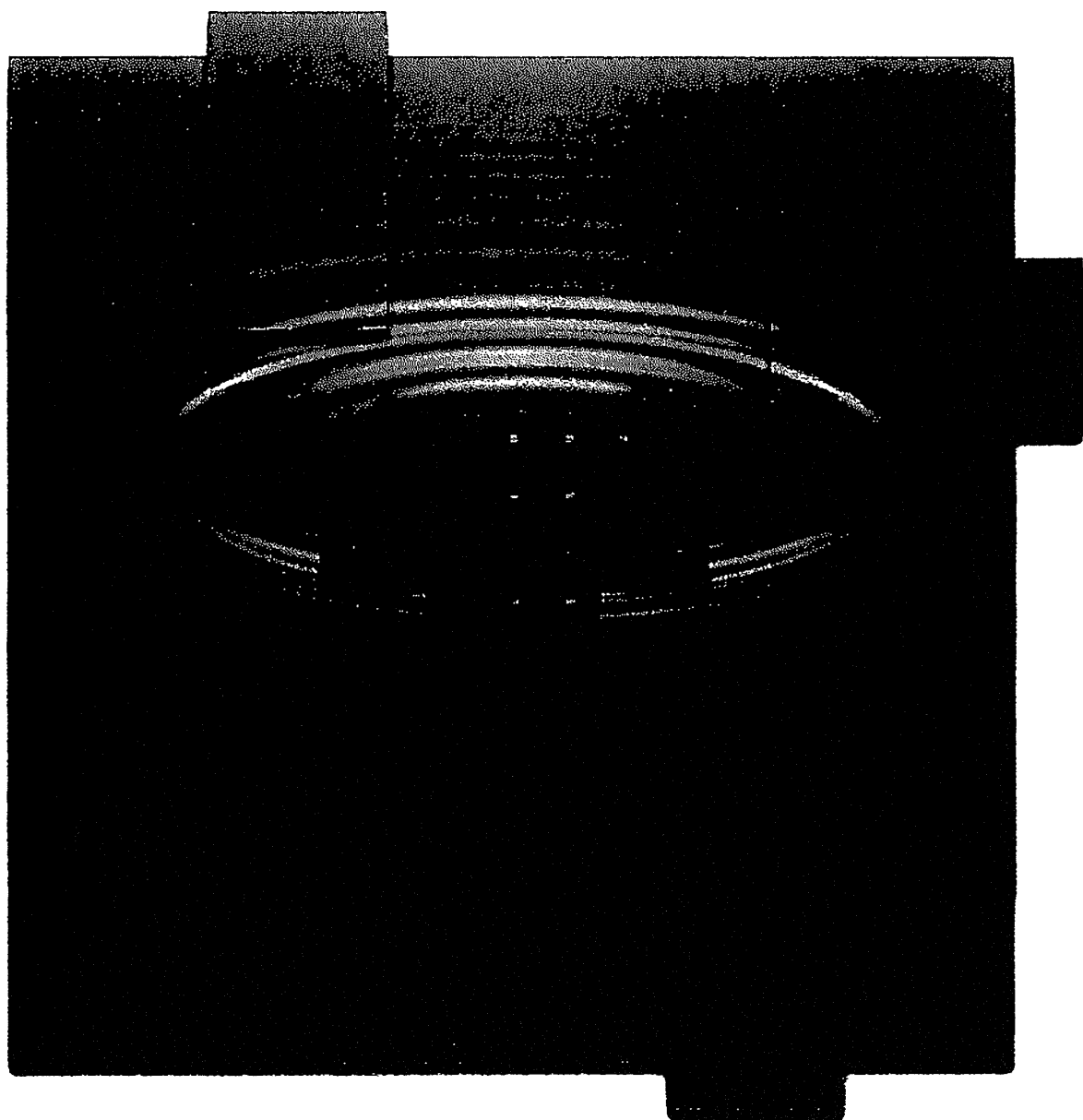
[編集]

埼玉県立大学教授

東京大学教授

高橋邦泰

芳賀信彦



南江堂

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

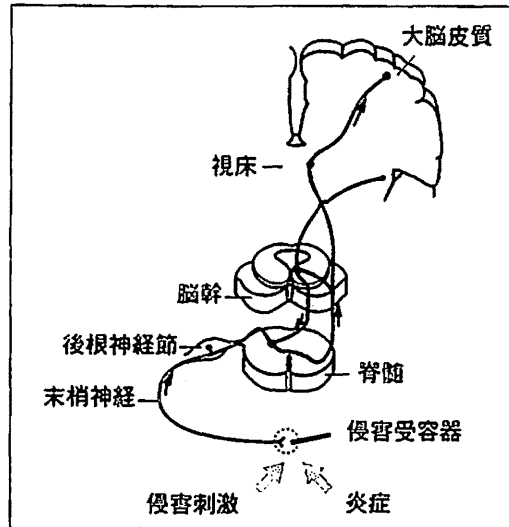


図1 疼痛の神経伝達経路 Pain Pathway

による神経系の易興奮性のアロディニアと痛覚過敏も惹起するため炎症性疼痛は生理的疼痛と病的疼痛の中間に位置する。

病的疼痛の代表例としては、帯状疱疹後神経痛や脊髄損傷後疼痛などのように神経障害が原因で自発的に疼痛が起きる神経障害性疼痛 neuropathic pain と、うつ病や身体表現性障害(疼痛性障害)などの精神疾患患者が訴える心因性疼痛 psychogenic pain があげられる。その他、器質的障害が明確でない慢性腰背部痛やむち打ち症(外傷性頸部症候群)、線維筋痛症、過敏性腸症候群などが病的疼痛に含まれる。

b. 罹病期間に基づいた分類

1. 急性疼痛

急性疼痛の定義は明確にされていない。通常、次項に示す慢性疼痛よりも罹病期間が短い疼痛のことをさす。あるいは、極短時間の侵害受容によって知覚される疼痛のことをさすことが多い。ただし、疼痛の罹病期間の長短にかかわらず生理的疼痛全般を急性疼痛と呼ぶ場合もあるので注意を要する。

2. 慢性疼痛

慢性疼痛は“組織損傷が修復される期間(通常3ヵ月)以上継続する疼痛”と定義されている。一般臨床では、慢性疼痛症候群という言葉が用いられることがある。慢性疼痛症候群という言葉は、器質的疾患が証明されないにもかかわらず訴えられる疼痛や器質的障害があってもそれに比して過剰に述べられる疼痛のことを意図して使用している場合が多い。ただし、神経障害性疼痛や変形性関節症等に関連して述べられる疼痛のように器質的障害に対して妥当な疼痛の訴えも含めて単純に3ヵ月以上継続する疼痛のことを慢性疼痛症候群と総称することもある。重要なことは、慢性疼痛症候群という言葉の定義はなされておらず、いろいろな意味合いを含んだ言葉であるということを理解しておくことである。

表1 疼痛の分類とその具体例

		疼痛の罹病期間に基づく分類	
		急性疼痛	慢性疼痛 (3ヵ月以上経過した疼痛)
疼痛の 発症 機序 に基づく 分類	生理的疼痛* (侵害受容性疼痛)	急性侵害受容性疼痛(術後疼痛, 骨折など外傷による疼痛)	慢性侵害受容性疼痛 (リウマチ性関節炎, 変形性関節症, 癌性疼痛など)
	病的疼痛	急性神経障害性疼痛 (急性帯状疱疹疼痛など), 急性心因性疼痛 (転換障害(ヒステリー)による発作的な疼痛など)	慢性神経障害性疼痛 (幻肢痛, 帯状疱疹後神経痛, 有痛性糖尿病性神経障害など), 慢性心因性疼痛 (うつ病患者の訴える疼痛など, 身体表現性障害など)

*生理的疼痛を意味して急性疼痛という言葉が用いられることがあるので注意が必要である。

これら2つの疼痛の分類法は相容れない分類法ではなく、共存する分類であることが理解されなければならない(表1)。臨床的にはこれらの区別は必ずしも明確に行われるものではない。

3. 疼痛診療におけるリハビリテーションの役割

疼痛診療においてもっとも重要な点は、疼痛そのものを“疾患”として扱い治療対象とすることである。多くの場合、疼痛患者はADLの制限や睡眠障害、情動面の不安定性(抑うつや不安など)を伴うため、疼痛だけでなくADLとQOLの向上を治療目標とし、患者教育を十分に行うことも必要である。

2 慢性疼痛疾患

a. 病気としての慢性疼痛の疫学

主要先進国の慢性疼痛の罹患率は10~30%とされる。日本で行われた慢性疼痛の大規模アンケート調査では、罹患部位は腰背部が58%と最も多く、年齢とともに罹患率は増加し、女性のほうが男性よりも疼痛の訴えが多い。それらの患者の45%が整形外科を受診していた。

b. 慢性疼痛疾患各論

1. 複合性局所疼痛症候群 complex regional pain syndrome (CRPS)

CRPSは、外傷や装具による固定(不動化)を契機として病的疼痛が遷延し、罹患部位の浮腫や発汗障害、皮膚血流障害(皮膚の色調変化、皮膚温の左右差)を呈する疾患と定義されている。その他、筋骨格系の萎縮性変化、運動障害(関節可動域低下、振戦など)もCRPSの特徴的徴候として扱われることが多い。

分類

明らかな神経損傷を伴わないものを CRPS type 1 と分類する。CRPS type 1 は反射性交感神経性ジストロフィー reflex sympathetic dystrophy (RSD) やズーデック Sudeck 骨萎縮、肩手症候群とも呼ばれることがある。明らかな神経損傷を伴うものを CRPS type 2 と定義し、カウザルギー causalgia とも呼ばれている。日本では、労働災害等における障害認定のさいに CRPS という疾患名は用いられず、RSD とカウザルギーという言葉が用いられている。

疫学

CRPS の罹病率は 10 万人あたり 5～20 人とされる。

病態生理

CRPS type 2 では、神経損傷に伴う神経系の過剰興奮などが神経障害性疼痛の発症機序としてあげられる。一方、神経損傷が明確でない CRPS type 1 では疼痛の発症を裏付ける妥当な説明がほとんどなされていない。交感神経系の過剰興奮が CRPS の発症機序としてあげられることが多いが臨床的には否定的な意見も多く、最近では四肢の不動化が CRPS の発症に関与していることも報告されている。CRPS type 1 と 2 (神経障害の有無) にかかわらず浮腫などの症状は現れる。

検査/診断

CRPS を特異的に診断する臨床的検査はない。厚生労働省 CRPS 研究班による CRPS 判定指標 (表 2) に基づいて、患者の自覚症状と医療者が評価する他覚所見の組み合わせによって診断する。

重症度

CRPS であるかないか? CRPS type 1 であるか type 2 であるか? が疼痛や運動障害の重症度を表すわけではなく、CRPS 判定指標は重症度評価指標ではない。また、浮腫や皮膚血流症状、萎縮性変化などの症状の多彩さが重症度を表すわけでもない。CRPS 患者の機能障害・疼痛を特異的に評価する方法はなく、日常生活における上肢の能力低下や障害を評価できる DASH 日本語版 (日本手の外科学会作成) などを用いた通常の機能評価を行う。

治療

CRPS の治療は、①疼痛に対する治療 [薬物療法 (NSAIDs は一般に無効で抗痙攣薬や抗うつ薬、場合により麻薬性鎮痛薬を用いる)、神経ブロック療法、神経刺激療法 (脊髄/脳深部/大脳刺激)], ②機能障害に対するリハビリテーション治療 (理学・作業療法、経皮的電気刺激療法、温冷交代浴、光線療法等の物理療法)、③心理的治療 (認知行動療法等) を 3 本柱として並行して行う。疼痛の寛解だけを治療目標とせず機能障害の改善を治療の中心に設定することが重要である。

予後

完治例はあまり多くないが、治療の継続によって疼痛と機能障害が改善する患者は少なくない。

表2 臨床用 CRPS 判定指標 (日本版)

A	<p>病期のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち2項目以上該当すること。 ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 運動障害 (関節可動域制限) 3. 持続性ないしは不釣り合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み (患者が自発的に述べる)、知覚過敏 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫
B	<p>診察時において、以下の他覚所見の項目を2項目以上該当すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化 2. 運動障害 (関節可動域制限) 3. アロディニア (触刺激ないしは熱刺激による) ないしは痛覚過敏 (ピンプリック) 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫

(Sumitani M, et al. Pain 2010 : 150, 243-249 より改変)

2. 腰背部痛 lumbar backache

疫学

日本では成人の30～40%が運動器の疼痛を罹患し、国民の有訴率のうち腰背部痛は男性で1位、女性で2位である。米国での調査では、労働者の7.2%は腰背部痛を中心とした運動器疼痛によって約5時間/週の労働制限を強いられ、米国全体での生産損失は約4兆円と試算されている。

病態生理

筋骨格系のすべての組織が疼痛の原因組織となる可能性があり、炎症・線維化や変性・神経障害がその原因とされている。腰背部痛の発症には加齢性変化も関与し、単一の原因を特定することは困難である。

症候

局所の疼痛から比較的広範囲に拡大する疼痛まで様々である。圧痛や筋力低下、筋硬直と運動制限を伴うことも少なくない。身体遠位部への放散痛も起こることがある。

診断

重篤な疾患 (悪性腫瘍や感染) や骨折等の有無をまず評価する。これらの場合は通常、限局した領域に疼痛や圧痛が誘発される。これらが除外された腰背部痛では、画像検査は診断に有用ではないことが多い。腰背部痛が腹部大動脈瘤のように内臓あるいは血管系の疾患に由来する関連痛の場合もあるので、発症の時間経過等の病歴聴取は重要である。腰背部の疼痛や機能障害の重症度評価は、ローランド・モリススコア Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) 日本語版が国際的に推奨されている。

治療

腰背部痛の治療は複数の専門領域の治療を多面的に組み合わせて行う。治療の中心となる保存療法として、理学療法 (主として筋力強化、ストレッチング、運動プログラム) と物理療法を併用する。装具での固定や安静指導は必要最低限の期間にとどめ