



日本神經治療学会

標準的神經治療：慢性疼痛

監修：日本神經治療学会

編集：日本神經治療学会治療指針作成委員会



日本神經治療学会
治療指針作成委員会

緒 言

慢性疼痛は、日常診療において非常に多い症候であるが、種々の病因で発症し、難治のため鎮痛薬投与が長期となり、治療に困惑することが多い神経症候である。一方、患者さんにとっては毎日の痛みに耐えることや他の人に見えない症状であるための苦悩がある。慢性疼痛に関するまとまった治療指針はなく、医師個人の治療経験に基づいた治療が行われている現状だと思われる。ここでは慢性疼痛治療がどのような現況であるかを、治療経験および文献を主体として標準的治療としてまとめたので、今後の治療指針にしていきたい。

最初に慢性疼痛の定義と発症機序から、慢性疼痛の基本的事項を理解し、ついで診断、鑑別診断を理解していただく内容としている。従って、この内容は神経内科が専門でない先生方にも慢性疼痛の病態生理をご理解いただけると思っている。

標準的治療としては、最も一般的治療となる内科的治療法をまず取り上げている。最近では新規抗てんかん薬であるgabapentinが慢性疼痛、topiramateが片頭痛に対して欧米では投与され、効果がみられている。しかしながら、我が国ではてんかんのみの適応承認であり、慢性疼痛に関しては未承認薬という現状である。内科的治療法に関して、治療経験とともに文献での検討を十分に行い、推奨度と文献エビデンスレベルで治療の現状を紹介している。またこれらの文献のエビデンスレベルを基にして、現況での内科的治療指針を推奨度で示しているので考慮していただきたい。線維筋痛症などに対しては、心療内科的治療が効果を上げているので、内科的治療法とは別に紹介する。

ペインクリニックは従来から慢性疼痛に関する治療法として用いられていたもので、神経ブロック・レーザー治療、直線偏光近赤外線治療、髄腔内持続注入等に関する治療法を取り上げている。また、新しい非侵襲的脳刺激法である経頭蓋磁気刺激療法が視床痛などの慢性疼痛に有効であるとの報告がドイツ等から数多くなされているので、慢性疼痛への脳深部電気刺激療法、経頭蓋磁気刺激療法、脊髄電気刺激療法などの新しい治療法を取り上げた。これらの新しい治療法の適応も検討していただきたい。

現状で考えられる慢性疼痛の種々の治療法をまとめているので、今後の治療指針にしていただければ幸いである。また、この標準的神経治療が患者さんの疼痛改善に役立つことを願っている。

2010年7月吉日

編集責任者 辻 貞俊
産業医科大学神経内科

執筆担当者一覧

編集責任者

辻 貞俊

産業医科大学神経内科

緒言 辻 貞俊（産業医科大学神経内科）

1 慢性疼痛の定義と発症機序

牛田 享宏（愛知医科大学学際的痛みセンター）

新井 健一（ 同上 ）

末富 勝敏（ 同上 ）

西原 真理（ 同上 ）

池本 竜則（高知大学整形外科）

柿木 隆介（国立生理学研究所感覚運動調節研究部門）

2 慢性疼痛の診断

岡田 和将（産業医科大学神経内科）

3 内科的治療

野寺 裕之（Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center）

4 心療内科的治療—とくに線維筋痛症に対して—

村上 正人（日本大学板橋病院心療内科）

5 慢性疼痛：ペインクリニック

比嘉 和夫（福岡大学麻酔科）

6 刺激療法

齋藤 洋一（大阪大学脳神経外科）

標準的神経治療：慢性疼痛

目次

1. 慢性疼痛の定義と発生機序
 - a. はじめに
 - b. 末梢・脊髄の神経の機能的変化と慢性疼痛
 - (1) 末梢組織における慢性的な痛みの機序
 - (2) 脊髄機能変化と痛みの慢性化
 - c. 慢性疼痛における脳の関与
 - (1) 視床の脳活動と慢性疼痛
 - (2) 大脳皮質感覚野やその他の脳部位と慢性疼痛
 - (3) 慢性疼痛における心理的要因の関与と脳機能的側面
 - (4) 慢性疼痛患者における脳の解剖学的変化
2. 慢性疼痛の診断
 - a. はじめに
 - b. 慢性疼痛について
 - c. 慢性疼痛の分類
 - d. 慢性疼痛の診察
 - e. 慢性疼痛の検査
 - f. まとめ
3. 内科的治療
 - a. はじめに
 - b. 慢性疼痛の内科的治療
 - c. 海外文献でのエビデンスと日本での治療
 - d. エビデンスを基にした慢性疼痛の内科的治療
 - (1) 第一選択薬
 - (2) 第二選択薬
 - (3) 第三選択薬
 - e. 慢性疼痛に対する内服治療アルゴリズム
4. 心療内科的治療—とくに線維筋痛症に対して
 - a. はじめに、線維筋痛症の心身医学的側面について
 - b. 心身医学的治療の必要性
 - c. 薬物治療
 - (1) 抗うつ薬
 - (2) 抗けいれん薬
 - (3) 抗不安薬
 - (4) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出成分
 - (5) 東洋医学的視点からの処方
 - d. 非薬物治療
 - (1) 患者教育
 - (2) 心理・精神療法
 - (3) バイオフィードバック療法
 - (4) 理学的治療法
5. 慢性疼痛：ペインクリニック
 - a. はじめに
 - b. レーザー照射
 - c. 神経ブロック
 - (1) 局所静脈内ブロック
 - (2) トリガーポイント注射
 - (3) 関節内ブロック
 - (4) 脊髄神経後枝内側枝ブロック
 - (5) 硬膜外ブロック
 - (6) 交感神経ブロック
 - d. 髄腔内投与
6. 刺激療法
 - a. はじめに
 - b. 脳深部電気刺激療法
 - (1) 適応
 - (2) 推奨
 - (3) 解説
 - c. 大脳運動野電気刺激療法
 - (1) 適応
 - (2) 推奨
 - (3) 解説
 - d. 脊髄硬膜外電気刺激療法
 - (1) 適応
 - (2) 推奨
 - (3) 解説
 - e. 経頭蓋磁気刺激療法
 - (1) 適応
 - (2) 推奨
 - (3) 解説

1. 慢性疼痛の定義と発症機序

a. はじめに

痛みとは“組織の実質的あるいは潜在的な傷害に結びつくか、このような傷害を表す言葉を使って述べられる不快な感覚、情動体験である”と定義されている¹⁾。また、慢性疼痛は“急性疾患の通常の経過あるいは創傷の治癒に要する妥当な時間を超えて持続する痛み”と定義されている。一方、過去の研究では急性疼痛と慢性疼痛を鑑別する際に、しばしば傷害部の治癒が完全に得られていなければ急性疼痛の繰り返し、完全に治癒していれば慢性疼痛であるという事が言及されている。しかし、実際の臨床の現場においては、完全な傷害部の治癒ということを前提として急性、慢性と鑑別することは困難であり、両者は多くの慢性疼痛の中にも急性疼痛の病態が混在しているものと考えられる。そこで本項では慢性疼痛状態において引き起こされている末梢組織（末梢神経系）や脊髄レベルの神経の機能的変化に言及し、それらの影響を受けて脳がどのように慢性疼痛によって修飾されるかについて述べたい。

b. 末梢・脊髄の神経の機能的変化と慢性疼痛

(1) 末梢組織における慢性的な痛みの機序

慢性疼痛化の端緒は外傷などに伴う急性疼痛であることが多く、慢性疼痛となっても末梢組織に引き起こされた病態は少なからず最終的に脳で経験する痛みに関与している。通常、末梢組織が傷害されると、サイトカインや神経ペプチド例えばサブスタンス P (SP)、パソアク

ティプ腸管ペプチド (VIP) やカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) などの活性化により傷害部は腫脹し、組織は炎症状態に陥り、時には肉芽の形成が引き起こされる。その後、炎症状態からの回復に伴って傷害組織は線維芽細胞などが活性化し線維化や癒痕化が生じる。癒痕組織が痛みの発生・維持に関わっていることは、脊椎手術などにおける採骨部の癒痕に発生する痛みなどにおいて組織の易刺激性が亢進している事からも示される。基礎的研究では癒痕組織内における痛みに関与する神経ペプチドやサイトカイン、或いは痛みを伝達する感覚神経線維の発現に関する報告が散見される。Hendersonらは、傷や癒痕において神経が再支配する際にSPやCGRPが増加していることを指摘し、それが感覚症状に関与することを示唆している²⁾。また、Parkhouseらは、SPおよびCGRP陽性線維がhypertrophicな有痛性癒痕組織の上皮に見つかっており、SPレベルを減少させることが癒痕の増殖を抑えるであろうと述べている^{3,4)}。また、活性度の高いケロイドでヒスタミン、セロトニンが高値を示す傾向があること^{5,6)}や癒痕由来の線維芽細胞中にTGF-βなどのサイトカインの産生が増加していることが知られており⁷⁾、末梢神経系の変容が痛覚情報伝達に様々な影響を与えていることが示唆される (Fig. 1)。神経ペプチドは、後根反射などにより感覚神経を逆行して伝達されたインパルス起因として感覚神経の末端から遊離されることが知られており、サイトカイン系を含めた神経原性炎症の主要因と考えられている⁸⁾。従って、今後は有痛性癒痕などの組織（末梢神経系に起因

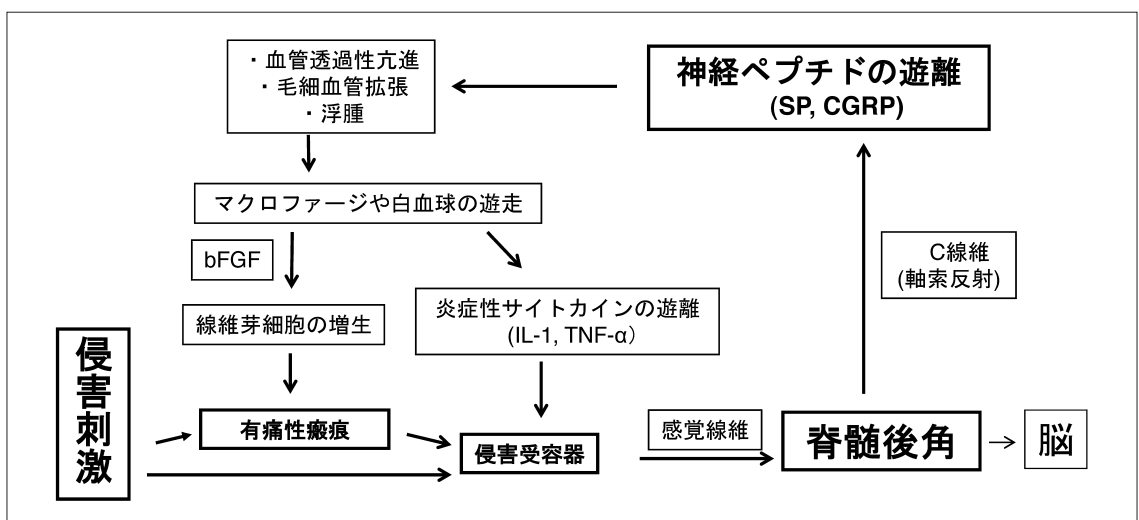


Fig. 1 脊髄-末梢神経系における痛みの発生と維持のメカニズム

bFGF: basic fibroblast growth factor

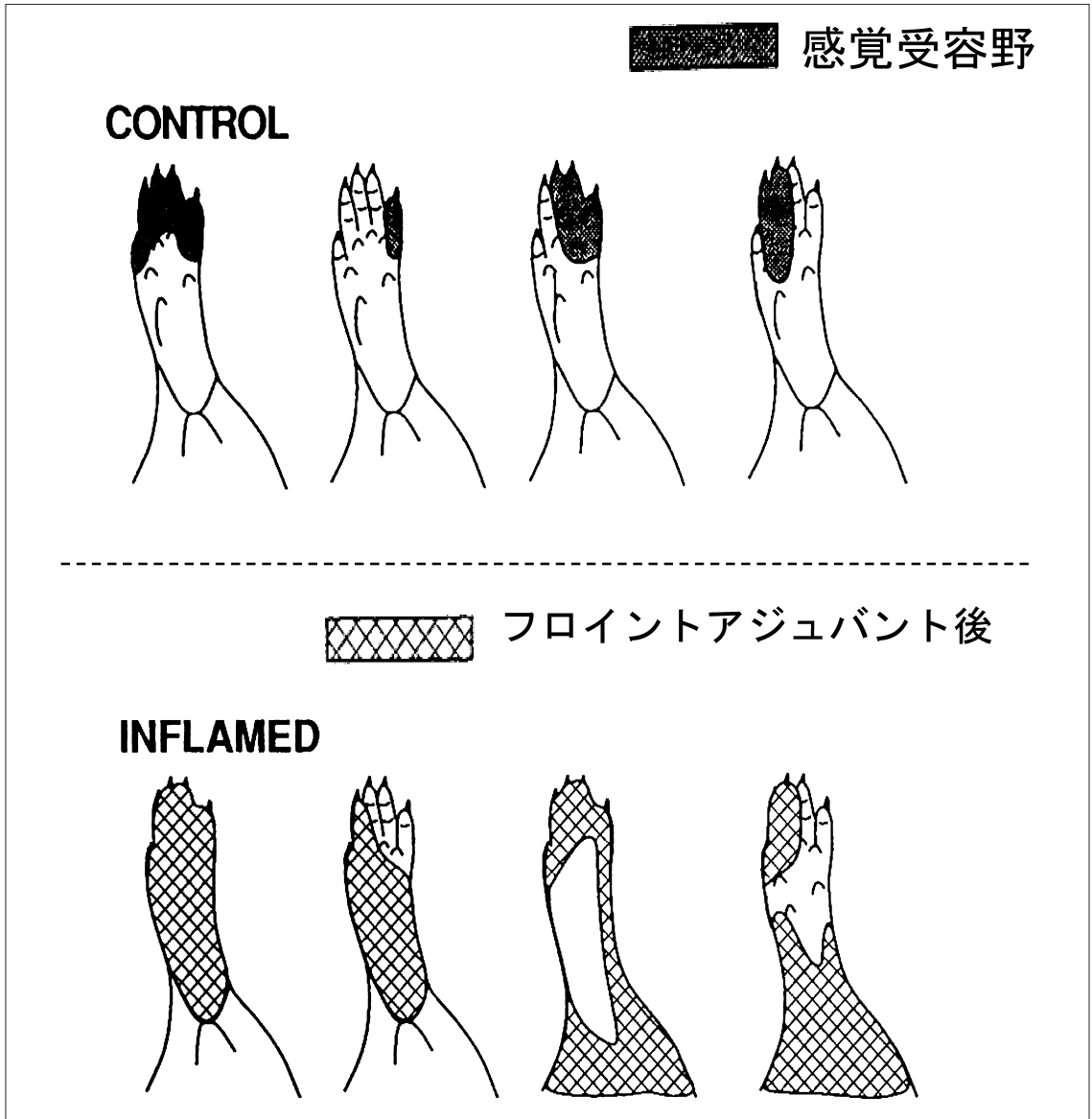


Fig.2 単一脊髄後角細胞の感覚受容野の面積の変化

(Dubner et al, 1992)

する痛み)をいかにして作らないようにするか、あるいは生じてしまった場合にどのような工夫をして対処していくかなどの研究を推進する必要がある。

(2) 脊髄機能変化と痛みの慢性化

脊髄は末梢から脳への神経伝達における中継点であるが、上位に伝達される情報を修飾したり、反射として末梢組織に対して大きな影響を与える役割を担っている。特に痛み伝達を担っている脊髄視床路細胞は持続的な侵害インパルスの持続により感作や可塑的变化を引き起こすことが知られている。本細胞に電極を刺入してその性

格的变化を電気生理学的に調査してみると、正常状態では反応しなかった弱い非侵害刺激にも応答を示すようになるほか、当初は反応しなかった感覚領域にも反応を示すようになる(受容野の拡大 (Fig. 2))^{9,10)}。これらの変化は分単位で起こるが、その変化の原因の一つとしてグルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体の活性化が大きな役割を担っていることがこれまでの研究で明らかにされてきている¹¹⁾。基礎研究において、Grubbらはこのような脊髄の感作が関節痛においても引き起こされていることを示した¹²⁾。また、臨床研究において川田ら

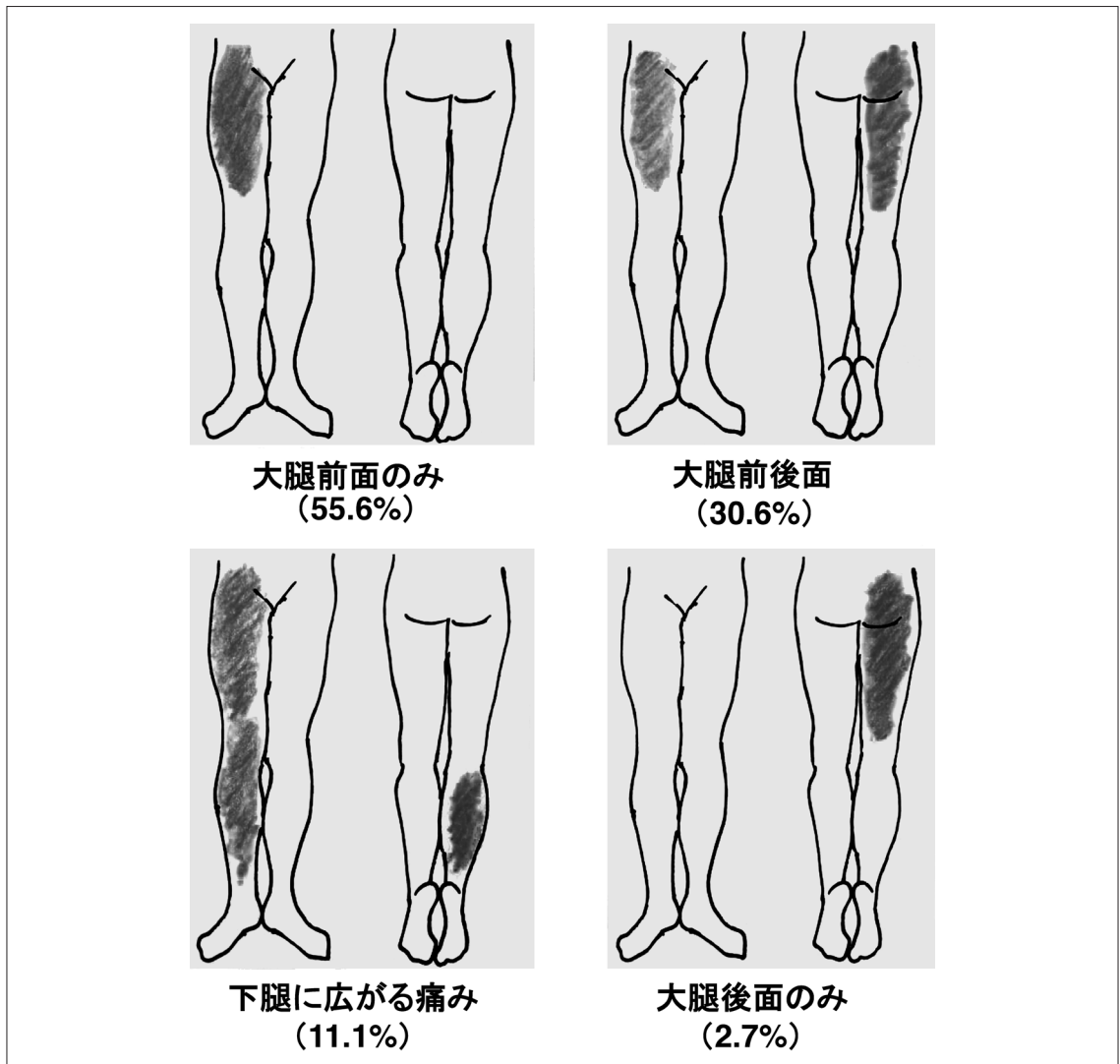


Fig. 3 変形性股関節症の疼痛領域別頻度

(川田ら, 2006)

は股関節全置換術が行われた患者の術前の痛みの分布の調査を行った。ほとんどの症例において、股関節に限局しない大腿から下腿にまで広く分布する痛みが苛まれて手術に至っており、これらの患者に脊髄の機能的変化が引き起こされていることを示唆している (Fig. 3)¹³⁾。

また、神経障害性疼痛では通常痛みを引き起こさない程度の刺激が痛みを引き起こす病態でアロデニア（異痛症）がしばしばみられ、難治性の慢性疼痛の代表的な症状とされている。このアロデニア発症のメカニズムとしては脊髄内での neural sprouting によるとする Woolf らの説¹⁴⁾ や、脊髄や一次求心性線維に発現する ATP 受容体などの変化が関与しているとする Tsuda らの説¹⁵⁾ が

提唱されている。いずれにしても脊髄高位による神経伝達の機能変化が脳で経験する痛みに大きな影響を及ぼし、慢性疼痛の一つの機序となっているものと考えられる。

c. 慢性疼痛における脳の関与

健常者では主として脊髄視床路を上行してきた痛覚のシグナルは、視床を介して第一次・第二次体性感覚野 (S1, S2)、島皮質、前帯状回、前頭前野内側部などの Pain Matrix と呼ばれる痛みに関連する大脳皮質部位に投射されることとなる。しかし、慢性疼痛においてはここまで述べてきたように神経系の感作や可塑的变化の結果、必ずしも同様の経路で痛覚としてのシグナルは伝達

されて脳に伝導されてこない事に加えて、脳内では記憶や情動、自律神経系の影響など様々な要素が絡み合っ痛み経験をしていくことから、脳活動にも大きな影響が生じることとなる。そこで、今回は慢性疼痛疾患に対してこれまで行われてきた脳機能イメージング法の結果を中心に検証し、脳内痛覚認知機構について言及する。

(1) 視床の脳活動と慢性疼痛

視床は感覚の中枢と呼ばれ、痛覚の伝達においては先に述べた脊髄視床路が終末する部分でもあることから、古くから痛み研究のターゲットとして注目されている部分である。そのため、動物実験などによって部位別の詳細な分析が行われてきている。視床には多くの核が存在するが、痛みの伝達においては、外側脊髄視床路(=新脊髄視床路)が終末している腹側基底核群と前脊髄視床路(旧脊髄視床路)が終末している髄板内核群が、重要な役割を果たしていることが知られている。前者は大脳皮質に主に投射する中継点であり、皮膚、内臓、筋、関節からの(識別性の)感覚に関与している。一方、後者は大脳辺縁系に投射し、痛みに関与する情動等に関与するとされている。慢性疼痛における視床の役割については早期から注目されており、脳機能イメージング法として早くから用いられてきたSingle Photon Emission Computed Tomography (SPECT) やPositron Emission Tomography (PET) を用いた研究が行われてきている。

急性疼痛において視床の活動が引き起こされることが知られている一方で、慢性疼痛においては疼痛状態において主に刺激伝達が引き起こされる対側の視床では活動が、むしろ低下しているという報告が散見されている(Fig. 4)^{16, 17)}。このような対側視床の活動低下は、病期が長くなるに従って低下していることも判ってきており、中枢神経系の可塑的变化が、起こっていることを示すものと考えられる¹⁸⁾。このような変化の原因についての詳細は不明であるが、1) 持続的な慢性的な痛みが抑制系を活性化し、視床の機能を抑制している、或いは2) 体性感覚野が持続的に易興奮性の状態に陥っており、わずかな視床からの痛み信号の入力に対しても痛みを認識する状態になっている、3) 視床におけるシナプス伝達が非常に効率化されたため血流亢進を要さない、4) 神経の興奮性とは無関係に慢性的な病的な頭蓋内血流動態自体の変化が引き起こされたことで、神経活動性と血流量の平衡関係が破綻した状態が引き起こされている、等が要因として考えられる。

(2) 大脳皮質感覚野やその他の脳部位と慢性疼痛

痛みに関わる脳の部位は、先に述べたPain Matrix(前頭前野、など)に広く広がっているため、全脳を同時にスキャンすることができるfunctional MRI (fMRI)

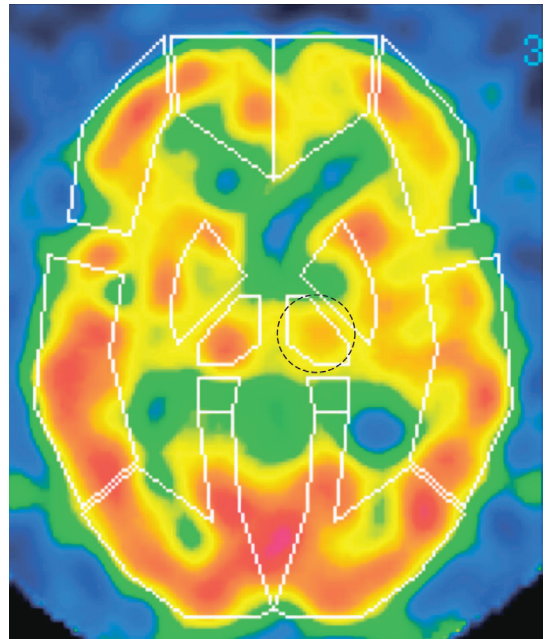


Fig. 4 右上肢に生じた慢性神経障害性疼痛症例(病歴3年)における視床血流の低下

や脳磁図を使った研究がこれまで進められてきている。これまでの研究では、疾患や病態によって痛みに応答する脳内メカニズムも幾分異なってくるようである。

慢性的な痛みでも一般的に急性疼痛の繰り返しも多くみられる。これまでの研究で変形性膝関節症などの関節痛患者においては歩行時痛や局所的な圧痛を認める一方で自発痛を認めることは少ない。これらの患者の痛みは限局していることから、タスクとして圧痛部位をデバイスで直接刺激する方法が試みられている。その結果、変形性膝関節症の患者群では、圧痛点を圧迫刺激すると痛みの出現と視床を含む前述のPain Matrixに有意な神経活動が観察されることが、fMRI研究で明らかにされている¹⁹⁾。

一方で慢性腰痛患者に対する研究手法としては自発痛の強さをパラメータとして用いることで、自発痛(腰痛)と関連する脳の部位を調査する研究が行われている¹⁹⁾。この結果では、前頭前野や前帯状回といった記憶や情動に関与すると考えられている部分に脳活動が観察されている(Fig. 5)。

このように膝関節痛患者に痛刺激を加えた際の脳活動部位と、慢性腰痛の自発痛に呼応して活動した脳部位は、異なるパターンを生じた。この背景にはターゲットとしているものが動作時痛と、自発痛とで異なっていることも関与していることが考えられる。また、慢性神経障害

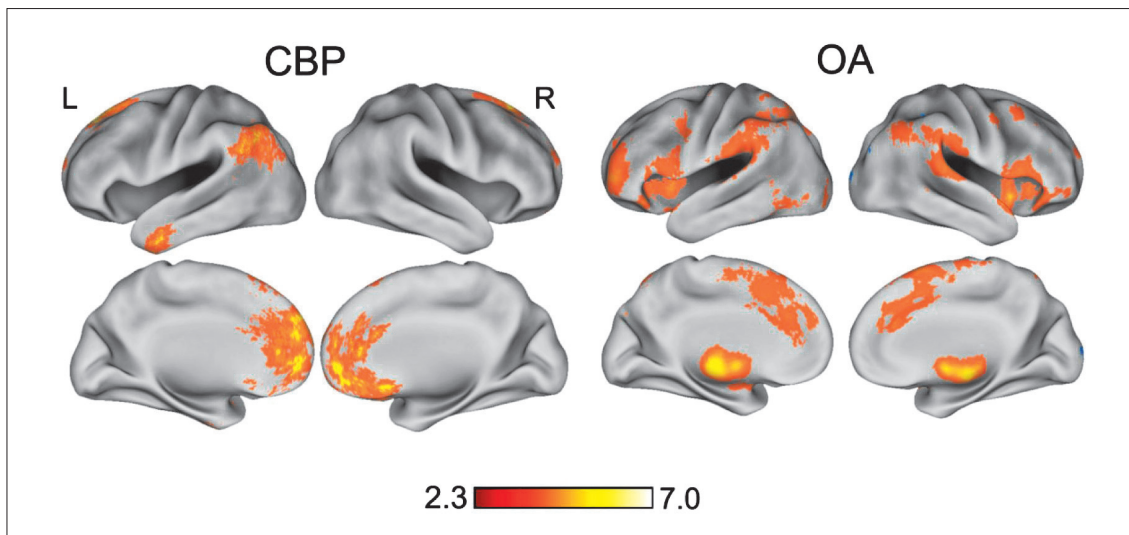


Fig. 5 腰痛患者（CBP）が自発痛を経験した際に活動した脳部位と変形性膝関節症（OA）の疼痛部位に刺激を加えた際に出現した脳活動部位
前者が前頭前野や前帯状回を中心とした部位の活動を示したのに対して、後者では視床も含めたPain Matrixに広く活動を認めた。
(Baliki et al, 2008)

性疼痛の症状の一つであるアロデニアの痛みにおける脳活動を調べる目的で、Ikemotoらは患者の疼痛部位を通常では痛みを起こさない程度の機械刺激（非侵害刺激）を加えたときの脳活動を、fMRIを用いて捉える研究を行っている。健常者に機械的侵害刺激および機械的非侵害刺激を加えたときの場合と比較した結果、患者群においてはvisual analog scale (VAS) において健常者群よりも強い痛みが観察されたにもかかわらず、末梢からの痛みの主な中枢である視床の活動性は検出されず、S1, S2, 帯状回（主として前帯状回）および運動野、補足運動野の活動が出現する事を報告している²⁰⁾。Peyronら²¹⁾はアロデニアを持つ患者の健側および患側に通常では痛みを感じない程度の機械的刺激を与えた際の脳活動についての研究を行った結果、Ikemotoらと類似の結論に至っている。

(3) 慢性疼痛における心理的要因の関与と脳機能学的側面

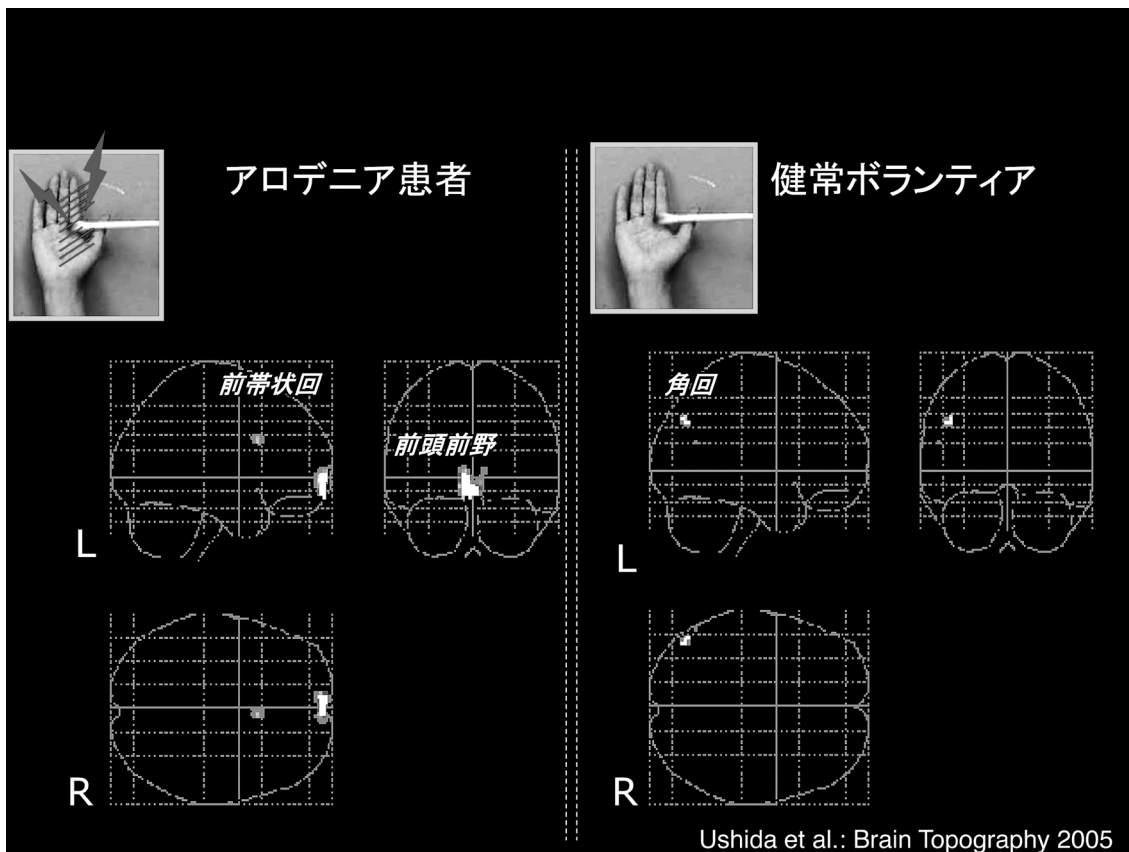
“病気は気から”と昔からいわれているように、心理的要因は慢性疼痛においても痛みの強さや遷延に大きく影響することが知られている。たとえば、“むちうち症患者”のほとんどは交通事故の被害者であり、“むちうち症”の概念のない国（ドイツ、リトアニアなど）では痛みは遷延しない。他のことに夢中になっているときには痛みは忘れており、逆に夜になって他のことが無くなると痛くなる事も多い。また、訴訟などを抱え込むと痛

みは遷延する傾向があり、これには仕事をしなくても生活補償がされるため疾病利得が生じる（補償がされると生活できなくなるため完全に直ると困る部分もある）という問題点がある。

これらの問題は我々が意識する・しないに関わらず心理的要因が大きく“感覚”としての痛み経験に関与していることを示すものと考えられる。Ushidaらは、神経障害性疼痛患者における痛みの心理・情動的側面を調べるため、視覚刺激のみを用いて実験を行った²²⁾。手にアロデニアを有する神経障害性疼痛患者に対して手掌が筆で触られている動画を見せたところ、前帯状回と内側前頭前野の活動が健常者群に比べて尤進していることがわかっていく（Fig. 6）。前帯状回は健常者が「痛そうな画像」を見たときに賦活することが既に示されており²³⁾、したがって手掌が筆で触られている動画は神経障害性疼痛患者に「痛そうな」情動を無意識のうちに惹き起こした可能性がある。また内側前頭前野における痛みの認知的側面と情動的側面との統合に何らかの支障をきたしている可能性が示唆される。これらの実験の際に患者らは不快な感覚をビデオを見るだけで経験しており、心理・情動的な問題が器質的な問題と並んで慢性疼痛を考える上で重要な問題であることがわかる。

(4) 慢性疼痛患者における脳の解剖学的変化

慢性疼痛は、その特徴から情動的な要素が患者の quality of lifeへ大きく影響を及ぼし、脳活動パターン



Ushida et al.: Brain Topography 2005

Fig. 6 ビデオ提示による仮想痛刺激と脳活動部位

の変化を引き起こしているが、同時に解剖学的変化所見として、慢性疼痛病態下では脳の過活動に続発する萎縮が存在することが報告されており、慢性腰痛において Apkarian らは脳内灰白質の体積減少が起こることを報告している²⁴⁾。また類似の報告で幻肢痛患者群と健常者群との灰白質体積の比較から、患者群では切断対側の視床の体積減少が見られ、さらに補足運動野・中脳背側部・前帯状回の体積減少度は幻肢痛の主観的強度と比例したことが示されている²⁵⁾。

文 献

- 1) IASP. Pain terms : a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain 6 : 249, 1979
- 2) Henderson J, Terenghi G, McGrouther DA et al : The reinnervation pattern of wounds and scars may explain their sensory symptoms. J Plast Reconstr Aesthet Surg 59 : 942-950, 2006
- 3) Parkhouse N, Crowe R, McGrouther DA et al :

Painful hypertrophic scarring and neuropeptides. Lancet 340 : 1410, 1992

- 4) Crowe R, Parkhouse N, McGrouther D et al : Neuropeptide-containing nerves in painful hypertrophic human scar tissue. Br J Dermatol 130 : 444-452, 1994
- 5) 菊池正知 : ヒト皮膚癬痕および癬痕ケロイドにおける chemical mediator の動態. 日形会誌 4 : 873-885, 1984
- 6) 奈良 卓, 菊池正知, 三浦良雄 : ヒト皮膚癬痕のヒスチジンならびに 5-hydroxytryptamine について. 形成外科 26 : 301-304, 1983
- 7) 郡司裕則, 周 立軍, 館下 享ほか : トラニラストが線維芽細胞の TGF β 1, コラーゲン, コラゲナーゼ産生に与える影響に関する実験的研究. 日本形成外科学会会誌 16 : 765-772, 1996
- 8) Rees H, Sluka KA, Westlund KN et al : Do dorsal root reflexes augment peripheral inflammation? Neuroreport 5 : 821-824, 1994
- 9) Sluka KA, Willis WD : The effects of G-protein and protein kinase inhibitors on the behavioral re-

- sponses of rats to intradermal injection of capsaicin. *Pain* 71 : 165-178, 1997
- 10) Dubner R, Ruda MA : Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 15 : 96-103, 1992
 - 11) Sluka KA, Jordan HH, Willis WD et al : Differential effects of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists on spinal release of amino acids after development of acute arthritis in rats. *Brain Res* 664 : 77-84, 1994
 - 12) Grubb BD, Stiller RU, Schaible HG : Dynamic changes in the receptive field properties of spinal cord neurons with ankle input in rats with chronic unilateral inflammation in the ankle region. *Experimental Brain Research* 92 : 441-452, 1993
 - 13) 川田倫子, 牛田享宏, 池内昌彦ほか : 股関節疾患における関連痛に関する臨床的検討. *Pain Reserch* 21 : 127-132, 2006
 - 14) Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE : Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355 : 75-78, 1992
 - 15) Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S et al : P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424 : 778-783, 2003
 - 16) Iadarola MJ, Max MB, Berman KF et al : Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 63 : 55-64, 1995
 - 17) Usui C, Doi N, Nishioka M et al : Electroconvulsive therapy improves severe pain associated with fibromyalgia. *Pain* 121 : 276-280, 2006
 - 18) Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS et al : Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet* 354 : 1790-1791, 1999
 - 19) Baliki MN, Geha PY, Jabakhanji R et al : A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis. *Mol Pain* 47, 2008
 - 20) Ikemoto T, Ushida T, Tanaka S et al : Painful mechanical stimulation evokes activation of distinct functional areas in the brain : comparison of normal subjects and two patients with neuropathic pain. *Pain Research* 18 : 137-144, 2003
 - 21) Peyron R, Schneider F, Faillenot I et al : An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. *Neurology* 63 : 1838-1846, 2004
 - 22) Ushida T, Ikemoto T, Taniguchi S et al : Virtual pain stimulation of allodynia patients activates cortical representation of pain and emotions : a functional MRI study. *Brain Topogr* 18 : 27-35, 2005
 - 23) Ogino Y, Nemoto H, Inui K et al : Inner experience of pain : imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* 17 : 1139-1146, 2007
 - 24) Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S et al : Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24 : 10410-10415, 2004
 - 25) Draganski B, Moser T, Lummel N et al : Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage* 31 : 951-957, 2006

2. 慢性疼痛の診断

a. はじめに

疼痛は自覚的な症状であり、また個々の患者で痛みへの反応は様々であり、この疼痛を客観的に評価することはなかなか困難なことが多い。特に慢性疼痛では患者は長期にわたり疼痛に苦しめられ、疼痛が患者に及ぼす身体的、心理的、社会的影響は大きく、適切な診断と治療がなされなければ患者の不利益は甚大となる。本項では慢性疼痛、特に神経障害性疼痛の診断について概説する。

b. 慢性疼痛について

慢性疼痛は国際疼痛学会によって「治療を要すると期待される時間の枠組みを越えて持続する痛み、あるいは進行性の非がん性疾患に関連する痛み」とされており¹⁾、慢性疼痛の多くが外傷や疾病に起因する急性疼痛からの移行した痛みであるが、疼痛を誘発する刺激（侵害刺激）が持続的あるいは断続的に存在するために生じる場合も含まれる。持続時間については一般的に3ヵ月以上持続するものを慢性疼痛とすることが適当とされているが²⁾、持続時間についてのコンセンサスは明確でなく、特に急性疼痛からの移行した痛みの場合は、痛みの原因となっている疾患あるいは病態が治癒した後も持続する疼痛を慢性疼痛とすることが妥当とも考えられており、診断における時間の枠は重要でないようである。慢性疼痛の病態は極めて複雑であり、中枢神経系や末梢神経系での疼痛制御の可塑的変化や心理的要因、社会的要因などが病態形成に関与するため治療が難渋することも多い。神経障害性疼痛と心因性疼痛を完全に区別することが困難である場合もあり、両者はむしろ併存するものであるとい

Table 1 慢性疼痛の分類

1. 長期間にわたり侵害刺激が加わり続ける侵害受容性疼痛
2. 初期の神経障害が消失した後に長期間持続する神経障害性疼痛（末梢性・中枢性）
3. 侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛が混在する混合性慢性疼痛
4. 痛みの原因となる組織病変が存在しない自発性慢性疼痛
5. 心因性疼痛

(文献3)より改変)

Table 2 神経障害性疼痛の原因となる神経疾患

末梢神経系	幻肢痛・断端痛 複合性局所疼痛症候群 ポリニューロパチー 代謝性（糖尿病性など）、感染性（HIV感染など）、遺伝性、炎症性、癌性、傍腫瘍性など 帯状疱疹後神経痛 三叉神経痛、舌咽神経痛、後頭神経痛 神経根傷害 神経叢損傷（癌性、自己免疫性、放射線後など） 術後癒痕症候群
中枢神経系	脳卒中後痛（視床痛を含む） 脊髄損傷後疼痛 多発性硬化症 脊髄空洞症 Parkinson病

う見地から疾患をとらえて包括的な診療を行うことが診断と治療の鍵と考えられる。

c. 慢性疼痛の分類

慢性疼痛は疼痛の病態機序により神経障害性疼痛と機能的疾患による疼痛に分類すると慢性疼痛を理解しやすい (Table 1)³⁾。神経障害性疼痛は国際疼痛学会によって「神経系の一次的損傷あるいは機能的障害によって発生する痛み」と定義されており¹⁾、通常はきっかけとなった病態が治癒した後も痛みが持続するもので、疼痛の伝達・制御のメカニズムの異常によると考えられている。末梢神経や中枢神経の傷害と関連して生じ、視床痛などの脳卒中後疼痛、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性ニューロパチー、幻肢痛等が含まれる (Table 2)^{4,5)}。このように神経内科領域では様々な神経疾患に関連して神経障害性

Table 3 問診のポイント

1) 疼痛の部位
2) 疼痛の程度
3) 疼痛の性状 火傷のよう（ヒリヒリ）、電気が走るよう、針で刺されるよう、圧迫されるよう、拍動性など
4) 疼痛の出現様式 自発痛or誘発痛、持続性or発作性
5) きっかけとなった事象（疾病、外傷など）
6) 疼痛の経過
7) 疼痛の増悪因子・緩和因子の存在
8) 疼痛の日常生活への影響 運動、仕事、睡眠、食欲、気分など
9) 過去に受けた疼痛治療とその効果や副作用
10) うつ状態の有無
11) 訴訟や補償の関与

疼痛が出現するため遭遇する頻度が高いと考えられる。一方、機能的疾患は長期間にわたり侵害刺激が加わり持続性の疼痛が生じるもので、リウマチ性関節痛や慢性腰背部痛が含まれる。その他、組織損傷の徴候が全く認められない自発性慢性疼痛や心因性疼痛がある。

d. 慢性疼痛の診察

慢性疼痛の診断のためには、疼痛の原因や病態を明らかにする、あるいは理解することが重要であり、それによって治療が有効に行われる。詳細な問診と診察、適切な検査によって侵害性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛が診断される (Table 3)⁶⁻⁹⁾。疼痛の問診では、疼痛のきっかけとなった事象（疾病、外傷、事故など）の確認と疼痛の部位及び性状を把握することから始まる。神経障害性疼痛では多くが神経系の傷害によって生じた急性疼痛からの移行あるいは既存の神経疾患（帯状疱疹、脳卒中、ニューロパチーなど）に関連して出現しているため⁹⁾、疼痛のきっかけとなった事象の把握は比較的容易と考えられるが、全く原因と考えられるような傷害が見当たらないことも少なくない。このため既往症や常用薬の有無、アルコール嗜好を含めた生活歴や生活環境、職業（勤務及び作業内容や有機溶剤暴露の有無なども含む）、事故や訴訟の状況等を含めた詳細な病歴聴取が必要である。疼痛の発現様式については、疼痛が自発痛であるか、誘発痛であるか、自発痛の場合なら持続性かあるいは発作性か、誘発痛の場合であればどのような刺激によって誘発されるかを明らかにする。また痛みの強さについて時間とともに変化しているか、疼痛の出現する時間帯は決まっているか、疼痛の増悪因子や緩和因子が存在するかも聴取する。日常生活や仕事等の社会生活に

Table 4 感覚系の評価方法

感覚の種類	神経線維	ベッドサイド検査	定量的感覚検査 (QST)
触覚	A β	綿毛, 刷毛	Semmes-Weinstein monofilament
振動覚	A β	音叉 (128Hz)	振動覚計*
痛覚	A δ	爪楊枝	痛覚計*
冷覚	A δ , C	冷水 (10℃)	温度覚計*
温覚	C	温水 (40~45℃)	

*種々のコンピューター内蔵型の装置が使用可能である

(文献7より改変)

どのような影響があるか、過去に受けた治療方法やその効果及び副作用についても確認する。

疼痛の診察では身体所見（皮膚の色調変化、浮腫、萎縮などの有無や皮膚温、発汗異常、爪の変化など）にも注意して観察する。筋萎縮、骨や関節可動域の変化も重要な所見であり、特にこれらの所見は複合性局所疼痛症候群では診断のために重要である¹⁰⁾。また三叉神経痛では顔面や口腔内に軽度の感覚刺激で痛みが誘発される trigger zone の有無を、また幻肢痛や断端痛では疼痛を誘発する trigger point や断端部の神経腫の有無を観察する^{11, 12)}。神経学的診察では疼痛と関連した神経系の異常の有無を明らかにするが、特に感覚系の詳細な診察が要求される^{4, 7, 8)}。自発的な疼痛や異常感覚の有無や部位を特定し、また疼痛が刺激によって誘発される場合はどのような刺激でどこに誘発されるか、アロデニアや痛覚過敏の有無、感覚低下・消失の有無についても詳しく診察する。具体的にはベッドサイドでは、触覚については綿毛や刷毛、痛覚については爪楊枝など、温度覚については冷水・温水を入れた試験管など、振動覚は128Hzの音叉を用いた感覚の評価が一般的である (Table 4)。疼痛部位に関しては患者自身に疼痛の部位を指し示してもらい、範囲を確認することも診察の助けになる。結果を身体図に記載することで病状の把握がしやすくなり、毎回の検査の比較もしやすくなる。疼痛の性質に関しては、具体的にどのような痛みなのか患者自身の言葉で表現させるとともに、一般的な痛みの表現（灼熱痛、電撃様痛など）のいずれかに当てはめると痛みの病態の理解に役立つ⁸⁾。疼痛の強さについては一般的には visual analog scale (VAS), numerical rating scale (NRS), face scale, face visual analog scale や簡易疼痛調査用紙 (brief pain inventory), マクギル疼痛質問表 (McGill Pain Questionnaire) 等の評価スケールを用いて測定・評価することが一般的である^{4, 6, 13)}。しかしながらこれらは主観的なものであり、また心理的因子等によっても影

響されるため解釈には注意が必要である。

慢性疼痛ではうつ状態や心理的ストレスが病状を修飾することが少なくなく、逆に慢性疼痛がうつ状態を誘発し悪循環となることも多い。このため心理社会的要因についての評価も必要な場合がある。抑うつや不安についてはスクリーニング的に Beck depression inventory (BDI) や center for epidemiological studies-depression scale (CES-D), self trait anxiety inventory, state trait anxiety inventory (STAI) などが使用され、また客観的尺度としては Hamilton depression rating scale (HAM-D), Hamilton anxiety rating scale (HAM-A) が使用されることが多い。

e. 慢性疼痛の検査

慢性疼痛では疼痛の原因となっている病態あるいは疾病を明らかにするために種々の検査が行われる。中枢神経系及び末梢神経系の器質的異常の検索には MRI・CT 等の画像検査や神経伝導検査、筋電図、体性感覚誘発電位等の神経生理学的検査がある。三叉神経痛では三叉神経の血管等による圧迫について MRI, MRA で確認することが重要である。幻肢痛・断端痛では頸部神経根症による痛みや狭心症の関連痛の鑑別が必要な場合があり、また肢切断の原因が癌等の悪性疾患の場合は、疼痛の増悪が原疾患の再発・増悪の可能性があるため、血液検査（腫瘍マーカーなど）、CT, MRI, PET 等による検索が必要となる¹²⁾。複合性局所疼痛症候群では感覚異常に加えて血管運動性変化や浮腫・発汗異常、萎縮性変化を伴うため、疼痛部の皮膚温測定（サーモグラフィー）、血流量測定（レーザードップラー）、皮膚交感神経反応、単純X線での骨変化の有無、骨シンチ、発汗状態などの検査及び測定が必要となる¹⁰⁾。感覚についての客観的な評価法としては Table 4 に示すように定量的感覚試験 (quantitative sensory testing) があり、触圧覚、振動覚、温冷覚について、Semmes-Weinstein monofilament test やコンピューター内蔵の振動覚及び温度覚の

刺激装置を用いて検知閾値、弁別閾値などを評価する方法で、特に通常の神経伝導検査では評価が困難である small fiber neuropathy の早期診断、評価及び経過観察に用いられてきた^{7,13)}。またアロデニアや痛覚過敏の定量には極めて有用である。近年よく使用される Neurometer™ は A β , A δ , C 線維に分けて電流知覚閾値と疼痛耐性閾値を測定することができるため感覚及び疼痛の定量的な評価に有用である。

f. まとめ

慢性疼痛の診断は疼痛の認知と原因及び病態の理解からなり、それによって適切な治療に導くことが可能となる。しかしながら慢性疼痛には心理社会的要因の影響が少なからず存在するため、診断には多面的なアプローチが必要である。

文 献

- 1) Merskey H and Bogduk N : IASP Task force on Taxonomy, Classification of Chronic pain, 2nd ed, Merskey H and Bogduk N, IASP Press, Seattle, 209-214, 1994
- 2) Bonica JI : General consideration of chronic pain. The Management of Pain, 2nd ed, Bonica JI, Lea & Febiger, Philadelphia, 180-196, 1990.
- 3) 村川和重, 森山萬秀, 柳本富士雄ほか. 慢性疼痛の概念. 治療 90 : 2046-2051, 2008
- 4) Dworkin RH. An over view of neuropathic pain : syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. Clin J Pain 18 : 343-349, 2002
- 5) Stillman M. Clinical approach to patients with neuropathic pain. Cleveland Clin J Med 73 : 726-739, 2006
- 6) Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM et al. Assessment of pain. Br J Anaesth 101 : 17-24, 2008
- 7) Cruccu G, Anand P, Attal N et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol 11 : 153-162, 2004
- 8) Harden RN : Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. The Neurologist 11 : 111-122, 2005
- 9) 有田英子, 小川節郎, 花岡一雄. 痛みの強さの客観的評価. 日臨麻会誌 29 : 35-41, 2009
- 10) Albazaz R, Wong YT, Homer-Vanniasinkam S : Complex regional pain syndrome : a review. Ann Vasc Surg 22 : 297-306, 2008
- 11) Ashkenazi A, Levin M. Three common neuralgias. How to manage trigeminal, occipital, and postherpetic pain. Postgraduate Medicine 116 : 16-32, 2004
- 12) Manchikanti L, Shigh V. Managing phantom pain.

Pain Physician 7 : 365-375, 2004

- 13) 高橋宣成, 千野直一. 定量的感覚検査. 臨床脳波 46 : 223-228, 2004

3. 内科的治療

a. はじめに

慢性疼痛を来す患者の治療方針として、経口薬剤を中心とする侵襲度の低い治療から開始し、次第に侵襲度の高い治療を考慮していくことが基本ではあるが、経口薬剤の選択については治療担当医の個人的治療経験に大きく依存していることが多いのが実情である。しかしながら、そのような経験的治療アプローチでは、少数の患者に著効した薬剤が他患者にも同様に作用するとは限らず、薬剤選択に右往左往したことが明らかな治療歴を見ることも稀ではない。エビデンスを基にした治療アルゴリズムに基づく治療方針をとることにより「まぐれ当たり」を無くし、より確実性の高い治療を選択できるのではないかと思われる。

b. 慢性疼痛の内科的治療

この項では神経障害性慢性疼痛に対する内科的治療につき述べる。エビデンスレベルの高い論文は限られた対象疾患に限られるのが現状であり、具体的には帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害、末梢神経外傷、脊髄損傷後疼痛、視床痛に代表される脳梗塞、などである。病変を大別して末梢神経疾患と中枢神経疾患に分けることが出来るが、エビデンスの大多数は末梢神経疾患である。わずかの薬物を除き中枢神経疾患に対するエビデンスも末梢神経疾患のそれと同様であるので、これらを統括して以下のガイドラインとする。

c. 海外文献でのエビデンスと日本での治療

慢性疼痛の内科的治療を日本で行う際に重要なのが薬剤の保険適応病名との関連である。例えば「糖尿病性末梢神経障害に伴う神経症状」などの病名で国内承認を受けている薬剤はごくわずかである。海外文献で高いエビデンスレベルを示す薬剤でも保険適応を持たない薬剤は非常に多く、適応外使用を余儀なくされることとなる。また、日本で承認されていない薬剤でもすでに海外で高いエビデンスを示しているものも多い。そのため、この項では学術的な面を重視し、日本においての承認ならびに使用可能状況を必ずしも反映するものではない。現実の治療については各々の状況を鑑みこの指針を参考にさせていただけたらと願う。

d. エビデンスを基にした慢性疼痛の内科的治療

前項に記載のあるような慢性疼痛の発症機序と診断を

理解したうえで、適切な治療を選択する必要がある。慢性疼痛の治療方針としては、まずリハビリテーションを含めた内科的治療・心療内科的治療からはじめ、それらに抵抗性の場合にペインクリニックにて各種の侵襲的治療を行い、さらに脳外科・整形外科的な外科的治療を考慮するという方針に大きな異論は無いものと思われる。内科的治療に対するエビデンスに対し注意すべき点がいくつかある。第一点は「鎮痛作用がある」という場合の鎮痛のレベルである。「効果あり」と判定する場合は「visual analogue scale (VAS) などの痛みスケールが50%以上改善すること」というのが従来の評価法である。しかしながら50%の改善は容易ではなく、30%改善すれば臨床的には有益であるという意見もあり、「エビデンスの無い」薬剤でも現実には有用であることもある。第二点は慢性疼痛においては、小規模オープン試験などエビデンスレベルの低い報告が比較的多く鎮痛作用の評価を困難にしている。第三点として、薬物の優位性を議論するうえではnumber needed to treat (NNT) が重要な概念であり、慢性疼痛の場合はVASの50%以上減少する患者が一人発生するために何人の患者にある薬剤を投与するかということである¹⁾。そのためNNTの低い薬剤が有用と考えられることが多い。しかしながら極端なことを言えば、ごく一部の患者のみに強い鎮痛作用のある薬剤はNNTが高くなってしまふ。さらに慢性疼痛の発症機序は患者各人で複数あることが極めて多いと考えられるため、機序の異なる複数の薬剤が相乗効果を持つことは可能性が高いが、複数の薬物の治験は参加人数が少ないことが多くエビデンスレベルが高くないことが多い。このような問題点を理解したうえで、以下のガイドラインを参照されたい。さて、「数多くの内服薬に反応しない難治性神経障害性疼痛」と他院から紹介された患者さんの治療歴を見ると、それぞれの薬剤を開始用量のみ数日試して「効果なし」と判定されていることが非常に多いのに驚く。エビデンスのある薬剤でも数週間をかけて漸増し、最大投与量に達してから3、4週間維持して初めて治療効果の判定を行うことが通常であり、即効性を期待し安易に次々と薬剤を変更すべきでない。

現時点でのエビデンスを基にした治療ガイドラインがTable 5である。

第一・第二選択薬の中に現在日本で使用できる薬剤が非常に少ないことに気づかれよう。日本未認可の薬剤も含め簡単にコメントを述べる。

(1) 第一選択薬

三環系抗うつ薬 tricyclic antidepressant (TCA)：慢性疼痛に対し古くから使用され、エビデンスが豊富である（エビデンスレベルIa-推奨度A）。TCAの中で鎮痛

効果に大きな差はないが、抗コリン作用の少なさからnortriptylineが使用しやすく、何らかの理由で投与不可能であればamitriptyline, imipramine, clomipramineにも同様の効果が期待できる。眠気・ふらつき・排尿困難（尿閉）・口渇が見られやすく、10～25mgを眠前から投与するのが患者にとって適応しやすい。高齢者では認知機能障害や歩行困難も生じやすいので漸増して確認する。TCAは洞性頻脈や心室性不整脈のリスクが高まるとの報告があり、虚血性心疾患の既往がある場合には禁忌とするガイドラインもあるため、心電図による評価が望ましい²⁾。TCAはうつ病とは異なったメカニズムで鎮痛作用を持つと考えられ、うつ状態の無い場合でも使用に問題は無い。

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)：現在のところ慢性疼痛に対しエビデンスのあるのは、日本未承認であるduloxetineとvenlafaxineである（エビデンスレベルIa-推奨度A）。Duloxetineはアメリカでは糖尿病性末梢神経障害による疼痛、線維筋痛症、うつ病、ストレス性尿失禁などに対する適応で認可されている。SNRIとして現在日本で唯一保険承認されているmilnacipranは線維筋痛症に対する報告は認められるが、神経障害性慢性疼痛に対する臨床治験は執筆時現時点では発表されていない。セロトニン症候群のリスクがあるため、後述するtramadolとの併用は注意すべきである。

Ca⁺チャネル $\alpha_2\text{-}\delta$ サブユニット結合薬：Gabapentinは部分てんかんに対する適応で認可されているが、慢性疼痛にもエビデンスを持つ（エビデンスレベルIa-推奨度A）。Gabapentin類似のpregabalinはアメリカでは糖尿病性末梢神経障害による疼痛、帯状疱疹後神経痛、線維筋痛症などの適応で承認されている。Gabapentinの鎮痛効果のエビデンス対象疾患としては、各種末梢神経障害、急性または慢性脊髄損傷、Guillain-Barré症候群、帯状疱疹後神経痛、幻肢痛など広範にわたる³⁾。それに対してpregabalinのエビデンスは、治験がまだ少ないこともあり帯状疱疹後神経痛と糖尿病性末梢神経障害が殆どである。両者とも副作用としては、眠気、ふらつき、認知機能障害が多く、特に高齢者で顕著である。投与数日で副作用が発現するケースが多いが、次第に軽減することも多いため、投与開始後は1、2週後に評価を行い、さらに漸増していくべきである。腎機能低下の場合は減量投与する。

リドカイン貼付薬：種々のエビデンスをもとに、5% Lidocaine貼付薬が欧米諸国では帯状疱疹後神経痛に対し認可されている（エビデンスレベルIa-推奨度A）。Lidocaineゲルに対しても帯状疱疹後神経痛とアロペ

Table 5 慢性疼痛の内科的治療に使用される薬剤一覧

第一選択薬	標準投与開始量	標準維持量	注意点・禁忌
(1) 三環系抗うつ薬 (TCA) Nortriptyline	10～25mg分1 眠前	10～75mg/day	虚血性心疾患リスク (+) では禁忌・高齢者では認知機能低下・歩行障害・尿閉 Nortriptylineより副作用強く、鎮痛作用は変わらない
(Amitriptyline/Imipramine)	10～25mg分1 眠前	10～75mg/day	
(2) SNRI Duloxetine (#) Venlafaxine (#) Milnacipran (注意点参照)	30mg分1* 37.5mg分1* 30～50mg/day	60～120mg/day* 75～225mg/day* 60～100mg/day	嘔気・Tramadolとの併用注意 嘔気・Tramadolとの併用注意 慢性疼痛に対する臨床治験の報告なし・高齢者では減量使用
(3) Ca ⁺ チャネルα ₂ -δサブユニット結合薬 Gabapentin	200～300mg分1 眠前	400～1,800mg分1～3	
Pregabalin (#)	150mg分2～3*	300～600mg/day*	高齢者で眠気・ふらつき、腎機能障害では減量 高齢者で眠気・ふらつき、腎機能障害では減量
(4) リドカイン貼付薬 5% Lidocaine patch (#)	1日2～3枚 (12時間/日まで)*	1日2～3枚 (18時間/日まで)*	帯状疱疹後疼痛など局所性疼痛には第一選択
第二選択薬			
オピオイド系 Morphine, Oxycodone, Methadone	5～10mg (morphine) 1日2～3回	適宜増量	第一選択薬の増量中・発作的な疼痛の増強時など一時的使用のみ 眠気・便秘・嘔気、SSRIとの併用はセロトニン症候群のリスク増大
Tramadol (日本では注射剤のみ)#	50mg分1 (経口の場合)*	300～400mg/day (経口)*	
第三選択薬 (エビデンスに乏しい)			
SSRI (Paroxetine, Sertraline, Fluvoxatine)	うつ病に対する使用に準ずる	うつ病に対する使用に準ずる	心疾患合併時には禁忌・投与前に心電図 投与初期には疼痛が増強しやすい 麻薬、幻覚のリスク、経口は保険適応外
Mexiletine	300mg分3	300mg分3	
Capsaicin 軟膏	0.025%1日数回を局所塗布	0.025～0.075%1日数回	
Ketamine	50mg分4	適宜増量	
抗てんかん薬			
Carbamazepine	100～200mg分1 眠前	200～600mg分1～3	三叉神経痛には第一選択も、それ以外の疾患にはエビデンス乏しい
Valproic acid	100～200mg分1 眠前	200～800mg分1～3	
Lamotrigine	50mg分1	100～400mg分1～2	Valproic acidとの併用時は少量かつ緩徐に増量
Topiramate	50～100mg分1～2	100～200mg分2	
Zonisamide	100～200mg分1～2	200～400mg分1～3	

(# : 日本未発売, * : 欧米の標準投与量)

ニアに対する効果が報告されているが、使用の容易な貼付薬がより推奨される。糖尿病性末梢神経障害など疼痛が広範に分布する場合は使用困難であるが、内服薬との併用を考慮してもよい。皮膚疾患の無い部位に貼付すべきであり、貼付部の皮疹を認めることがある。

(2) 第二選択薬

オピオイド鎮痛薬：オピオイド鎮痛薬は、第一選択薬に対する効果に乏しいときや、あるいは第一選択薬の漸増中、早急な鎮痛が必要な場合などに限定して使用されるべきである。エビデンスをもつのは比較的短期間の治験であり（エビデンスレベル Ia-推奨度 A）、長期の効果についてのデータは不十分である³⁾。いずれの場合も適切な目標を定め、短期の使用に留めるべきである。

Tramadol：弱い μ -オピオイド作動薬である tramadol はノルアドレナリンやセロトニンの再取り込みを阻害し、帯状疱疹後神経痛や有痛性末梢神経障害などに対して有用とのエビデンスを持つ（エビデンスレベル Ia-推奨度 A）。Tramadol は依存性があるが比較的軽く、副作用は嘔気、便秘、起立性低血圧、意識障害などであり、さらに高齢者では認知機能障害や歩行障害も起こしやすい。てんかんを合併する患者ではてんかんにきたすリスクが高くなり、selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) や SNRI との併用はセロトニン症候群をきたしやすい。欧米では tramadol は錠剤であるが、現在日本で認可されているのは注射薬のみであるため第一選択薬には向いておらず、他の経口治療で効果が無いなど限られた患者のみに投与を考慮すべきである。

(3) 第三選択薬

第三選択薬として **Table 5** にあげられている種々の薬剤はいずれもエビデンスに乏しいため、第一・第二選択薬が無効であった場合にのみ投与を考慮するが、副作用が問題となる薬剤が多いため効果と副作用とを考慮し安易な使用は慎むべきである。

Ketamine は興奮性アミノ酸である NMDA 受容体に拮抗し、上位脳からの下向性抑制系の増強および脊髄レベルでの直接作用による鎮痛作用を有する。全身麻酔で用いられる量よりもはるかに少量を用いることにより、意識障害を起こすことなく鎮痛効果が見られるが、疼痛が NMDA 受容体に関連するものかドラッグチャレンジテストを行い効果のある患者に投与を考慮すべきである⁴⁾。保険適応外ながら、経口 ketamine 製剤を使用している施設がペインクリニックを中心として国内に数箇所存在する（エビデンスレベル IIb-推奨度 C1）。局所塗布の効果を示唆する報告もあるが⁵⁾、現在麻薬指定されていることもあり現状では専門の施設でのみ使用を考慮すべきと思われる。

Mexiletine はリドカイン類似の Na⁺チャネル阻害薬であるが、糖尿病性末梢神経障害などの慢性疼痛に対する効果は一定していない（エビデンスレベル Ib-推奨度 C1）⁶⁾。治験で鎮痛効果の得られた高用量では、副作用により継続が困難な場合が見られた。

Capsaisin 軟膏は末梢神経終末から substance P などの神経伝達物質を枯渇させるため鎮痛作用を持つ。刺激性があるため、投与初期にはむしろ疼痛が増強すること、粘膜刺激性があるため塗布後の手洗い指導を徹底することが重要である。皮膚刺激性のため double blind 治験の評価が困難であり推奨度は低い（エビデンスレベル Ia-推奨度 C1）。粉末 capsaisin を軟膏に混合させる作業を薬剤師に依頼する必要がある。

SSRI は TCA や SNRI に比べエビデンスに乏しく、敢えて使用するメリットに乏しいがそれらに抵抗性の場合に使用を考慮してもよい（エビデンスレベル IIa, 推奨度 C1）。

非ステロイド消炎鎮痛薬 nonsteroid anti-inflammatory drug (NSAID) に関しては若干のコメントが必要であろう。神経障害性疼痛の治療に関して NSAID は無効であるというのがいわば常識であり、海外のガイドラインでも NSAID はリストアップされていないか、されても第三選択薬である（エビデンスレベル IIa-推奨度 C1）。しかしながら、実際には慢性神経原性疼痛患者の 35 から 45% と多くが処方薬・非処方薬いずれかの方法で NSAID を使用している⁷⁾。慢性神経障害性疼痛に対する NSAID が有用であるとすれば (1) プラセボ作用、(2) 合併する骨格・筋系に対する鎮痛作用、(3) 治験エントリー基準を満たさない軽度の神経障害性疼痛には NSAID が効果をもつ可能性、などが考えられる。しかし積極的結論を出すためのデータに乏しいのが現実である⁷⁾。

日本では第一、第二選択薬の多くが認可されていないことや、三叉神経痛での効果などから carbamazepine をはじめとする抗てんかん薬が使用されることが多いと思われるので、それに対するエビデンスについても若干述べる⁸⁾。三叉神経痛に対しては carbamazepine と類似薬の oxcarbazepine（日本未承認）が第一選択である（エビデンスレベル Ia-推奨度 A）が、それ以外の慢性疼痛に対しては carbamazepine のエビデンスは高くない⁹⁾。ここで言う抗てんかん薬とは第一選択薬である gabapentin、あるいは類似の pregabalin 以外のものをいうが、それらのエビデンスレベルは押しなべて低く（エビデンスレベル Ib, IIa-推奨度 C1）、推奨しないと断言するレビューもある¹⁰⁾。その最大の原因は現代のスタンダードを満たさない古い臨床治験の存在と、それ以降の治験の

患者数の少なさである。一般に薬物治療の優劣判定には先述のNNTとnumber needed to harm (NNH)が重視されるが、carbamazepineやvalproateのNNTは第一選択薬のTCAに匹敵し、gabapentinやpregabalinよりむしろ小さく優位である¹¹⁻¹³⁾。そのため、大規模の臨床試験が抗てんかん薬の効果を再現することが出来れば、第一選択に昇格することも十分あり得る。しかしながら、現時点ではCochrane databaseの意見によると「抗てんかん薬は第一選択薬としては推奨しない、また急性疼痛には使用すべきでない」と切り捨てられている⁹⁾。新しい抗てんかん薬であるzonisamide, lamotrigine, topiramateなどに対しては小規模なデータが多く、評価はまだ定まっていないが、lamotrigineに対しては小規模なスタディで脳梗塞後疼痛に対する効果が報告されている(エビデンスレベルIb-推奨度B)¹⁴⁾。また、慢性疼痛に対しclonazepamなどのベンゾジアゼピンを投与することも比較的多いと思われるが、議論に値する治験数が非常に少なくエビデンスが殆ど無いため、アルゴリズムに載ることすら無いのが現状である(エビデンスレベルIIb-推奨度C1)⁹⁾。

e. 慢性疼痛に対する内服治療アルゴリズム

これまで述べた各薬剤のエビデンスレベルを基に、治療アルゴリズムを記す(Fig. 7: Finnerupらのアルゴリズムより改変)¹¹⁾。

海外の複数のアルゴリズムでは、第一、第二選択薬についてはほぼ同一であるが、第三選択薬以下についてはエビデンスレベルが低いこともあり、治療担当医師の判断に委ねられているところが大きい^{2, 11)}。図中に国内未承認薬も入れてあるが、それを省いてしまうと、TCAかgabapentinのいずれかの選択あるいは併用と極めて選択の幅が狭いのがわが国の現状であり問題は大きい。TCAの使用禁忌があるかどうか、またそれぞれの副作用プロフィールなどをあわせて、TCAかgabapentinのどちらを最初に使用するか判断すべきである。SNRIについては、海外承認されているduloxetineとvenlafaxineは第一選択薬として評価されているが、唯一国内承認されているmilnacipranにはヒトで殆どエビデンスが無く推奨すべきか不明であるため、「？」をつけた。これらの薬物に効果の乏しい場合は第三選択薬の使用を考慮すべきであるが、エビデンスに乏しい薬物が多いため使用には副作用プロフィールなどとあわせ、慎重に決定すべきである。

最近、pregabalinが帯状疱疹後神経痛に対して日本国内で承認された。日本での臨床経験が乏しいため、Table 5の用量は欧米でのものを掲載しているが、適切な使用方法については今後の経験の蓄積が必要と思われる。

文 献

- 1) Edelsberg J, Oster G : Summary measures of number needed to treat : how much clinical guidance do they provide in neuropathic pain? *Eur J Pain* 13 : 11-16, 2009
- 2) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al : Pharmacologic management of neuropathic pain : evidence-based recommendations. *Pain* 132 : 237-251, 2007
- 3) Eisenberg E, McNicol E, Carr DB : Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 3 : CD006146, 2006
- 4) Hocking G, Cousins MJ : Ketamine in chronic pain management : an evidence-based review. *Anesth Analg* 97 : 1730-1739, 2003
- 5) Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J et al : Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 103 : 140-146, 2005
- 6) Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED et al : Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* : CD003345, 2005
- 7) Vo T, Rice AS, Dworkin RH : Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain : how do we explain continued widespread use? *Pain* 143 : 169-171, 2009
- 8) Goodyear-Smith F, Halliwell J : Anticonvulsants for neuropathic pain : gaps in the evidence. *Clin J Pain* 25 : 528-536, 2009
- 9) Wiffen P, Collins S, McQuay H et al : Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* : CD001133, 2005
- 10) Ziegler D : Painful diabetic neuropathy : treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 24 (suppl 1) : S52-57, 2008
- 11) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al : Algorithm for neuropathic pain treatment : an evidence based proposal. *Pain* 118 : 289-305, 2005
- 12) Kochar DK, Garg P, Bumb RA et al : Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia : a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 98 : 29-34, 2005
- 13) Kochar DK, Jain N, Agarwal RP et al : Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes - a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 106 : 248-252, 2002
- 14) Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H et al : Lam-

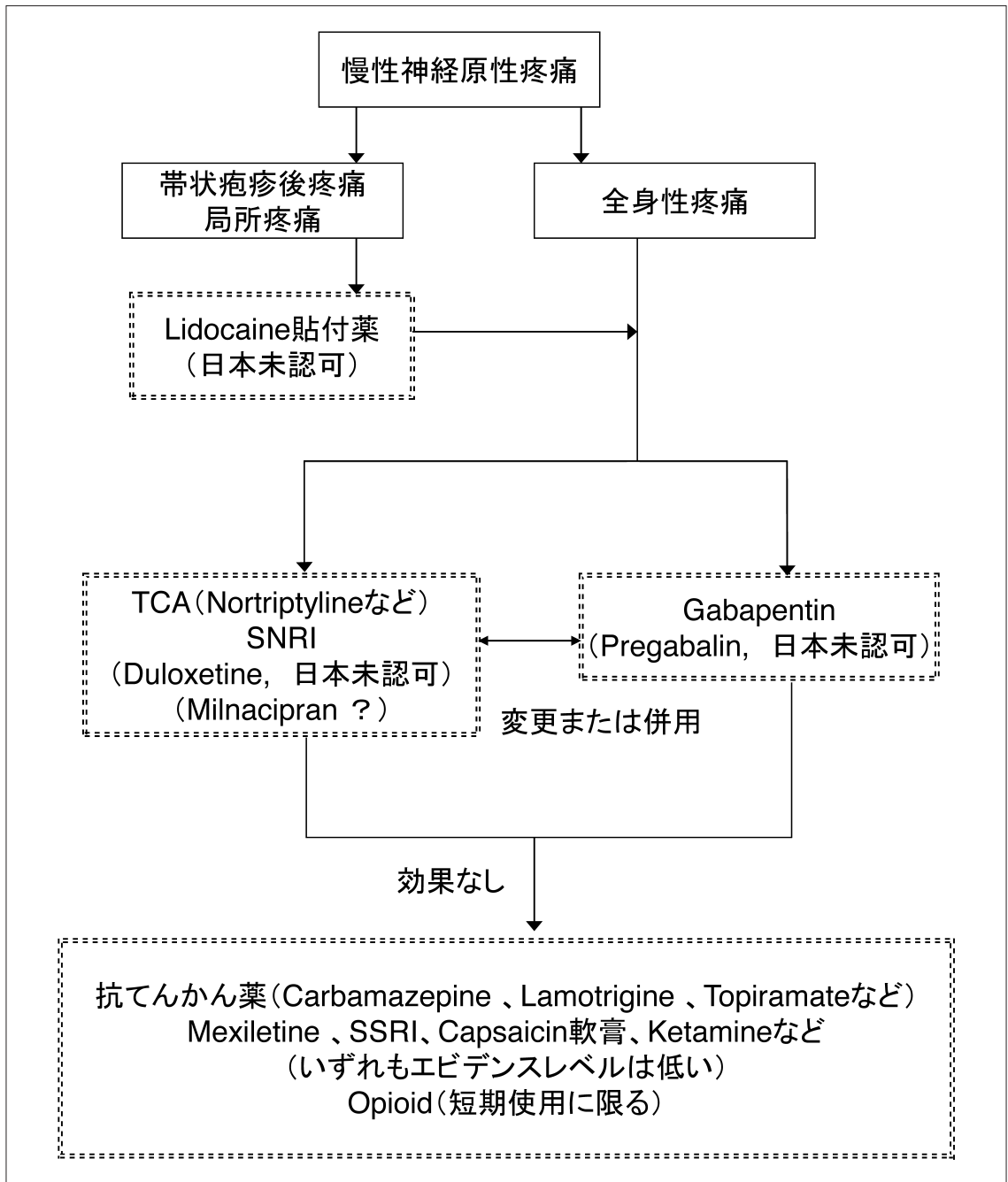


Fig. 7 慢性疼痛に対する治療アルゴリズム

現在国内未承認薬も記載した。最近 pregabalin が国内承認された。

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，SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬

otrigine for central poststroke pain : a randomized
controlled trial. Neurology 56 : 184-190, 2001

4. 心療内科的治療

—とくに線維筋痛症に対して—

a. はじめに、線維筋痛症の心身医学的側面について
線維筋痛症 (fibromyalgia, FM) は関節周囲組織、筋肉、腱、靭帯の付着部位などの激しいび慢性の疼痛と明瞭な圧痛点が一定の部位に認められる筋骨格系慢性疼痛の代表的な疾患であるが、以前には結合織炎 (fibrositis)、原発性結合筋痛症候群 (primary fibromyalgia syndrome)、慢性原発性結合筋痛症 (chronic primary fibromyalgia) などと呼ばれていた時期もある^{1,2)}。アメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology, ACR) が1990年に提示した分類予備基準では、3ヵ月以上続く全身の疼痛に加え18の圧痛点 (両側性の僧帽筋、胸鎖乳突筋、大胸筋、大殿筋、大転子領域、膝内側など) のうち11以上が陽性であればFMと診断できるとしている³⁾。発症メカニズムは未だ十分に解明されていないが、患者の多くに発症の時期に一致して身体的外傷 (交通事故、手術、怪我など) や過重な負荷 (肉体労働、出産、過剰な運動など) がかったエピソードが認められているところより^{1,3,4)}、何らかの筋骨格系の障害を契機として結合組織の攣縮や虚血が進行し⁵⁻⁷⁾、交感神経緊張、疼痛閾値の低減、痛みの反復性刺激による中枢性感作などが進行し、自律神経系・内分泌機能・免疫機能異常などを巻きこんで全身のシステムの障害を来したものと考えられている。痛み以外にも慢性的な倦怠感、易疲労性、頭痛 (多くは筋緊張型頭痛)、微熱、不眠、過敏性胃腸障害、月経困難症などの不定愁訴が多く、精神・神経症状として睡眠障害、神経過敏、抑うつなどが見られる。これらの心身症状は天候・温度・気圧・湿度などの環境変化、肉体負荷・労働・睡眠状態などの身体的なコンディションなどによって大きく変動し、社会的、対人交流上のトラブル・感情のもつれ、情緒的な動きなどの精神的ストレスによっても修飾される^{4,8)}。神経症的なパーソナリティ特性はfibrositic personalityと呼ばれ、強迫的で執着性、完璧性、潜められた攻撃性や怒りなどが特徴的である⁴⁾。またかなりの頻度でうつとの合併も認められるため複雑な病態をとりやすい⁹⁾。

なお2010年5月になり、アメリカリウマチ学会 (ACR) より新たな診断予備基準が発表された¹⁰⁾。それによると以下の3項目を満たすことが条件となっている。

- 1) 広汎性疼痛指数 (widespread pain index : WPI) が7ヵ所以上で症候の重症度スコア (symptom severity score : SS score) が5点以上、あるいはWPIが3~6ヵ所で重症度スコアが9点以上。
- 2) 少なくとも同程度の症状が3ヵ月以上は存在する

Table 6 線維筋痛症治療のステップ

step 1
★ 診断の確定
★ 病状の説明
★ 気分障害や原発性睡眠障害など合併症の評価と治療
step 2
★ 低用量の三環系抗うつ薬あるいはcyclobezaprine
★ 運動療法と認知行動療法の併用
step 3
★ 専門医と連携 (リウマチ専門医、精神科医、理学療法専門医、疼痛専門医)
★ SSRI, SNRI, tramadol
★ 抗けいれん薬との併用

(文献11)より作表)

こと

3) 痛みを説明する他の障害を認めないこと

※WPIとは肩、上腕、前腕、臀部、大腿、下腿、顎部のそれぞれ両側 (14ヵ所)、それに上背部、下背部、胸部、頸部、腹部 (5ヵ所) の計19ヵ所、1週間に渡って痛むこと。

※SS scoreとは倦怠感 (fatigue)、起床時の爽快感のなさ (waking unrefreshed)、認知症状 (cognitive symptoms) の3症候について0~3点で評価、患者の全身に渡る身体症状 (severity of somatic symptoms) の重症度を0~3点で評価、総合すると0点~12点になる。

この新しい診断予備基準では患者の自覚的な訴えを尊重し、従来の診察による圧痛点の確認は求めていることから、より多くの患者が診断されることになる。

b. 心身医学的治療の必要性

FMはその発症経過に心理社会的要因が関与する心身症の様相を呈する機能性疾患であり、的確な薬物療法の選択によってかなりの効果が期待されるため、臨床医はFMの心身の特性に着目し治療法を選択することが重要である。その進め方についてはTable 6のようなステップが示されている¹¹⁾。薬物療法、非薬物療法ともにエビデンスレベルの高いものから低いものまで多々あるが、Table 7¹¹⁾やTable 8¹²⁾に示されるように推奨度の高い薬物には抗うつ薬や抗けいれん薬などが、非薬物療法として患者教育、有酸素運動、認知行動療法などがあげられている。FMに対する一般的な治療選択はおよそこの推奨度に合わせた形で行われているが、なかにはエビデンスレベルの低いものもある。更に我が国独自に開発さ

Table 7 各種治療法のエビデンスレベルに応じた推奨度

【薬物療法】

strong evidence for efficacy

- ★ amitriptyline : 25 ~ 50mg 就寝前の服用が睡眠と全体的な体調を改善
- cyclobenzaprine : 10 ~ 30mg 就寝前の服用. 同様の効果 (我が国では未発売)

modest evidence for efficacy

- ★ tramadol : 200 ~ 300mg/日. 長期効果や忍容性は不明, アセトアミノフェンやSSRIなどと併用
- ★ fluoxetine (現段階における評価) : 20 ~ 80mg 就寝前. 三環系抗うつ薬との併用も
- ★ sertraline は uncontrolled report あり
- ★ SNRIs (dual-reuptake inhibitors) : venlafaxine : 1つのRCTでは有効性なし, 2つのRCTで高用量なら有効性あり, milnacipran : 1つのRCTで有効性, duloxetine : 1つのRCTで有効性あり
- ★ pregabalin : 第2世代の抗けいれん薬. 1つのRCTで有効性あり

【非薬物療法】

strong evidence (blinded trialsはない)

- ★ 心血管系負荷運動 : しかし, 中止すると有効性は消失
- ★ 認知行動療法 : 数ヶ月にわたり有効
- ★ 患者教育 : 講義, 資料, 展示などの集団療法 3 ~ 12 ヶ月有効
- ★ 多種類の訓練療法の組み合わせ, 運動と認知行動療法, 教育と運動療法の組み合わせなど

moderate evidence

- ★ カイロプラクティック, 徒手マッサージ, 電気療法, 超音波療法

no evidence for efficacy

- ★ tender (trigger) point 注射
- ★ 柔軟運動

(文献11)より作表)

Table 8 米国疼痛学会 2009

	American Pain Society	
	Level of Evidence	Strength of Recommendation
Aerobic exercise	I	A
Cognitive behavioral therapy	I	A
Amitriptyline	I	A
Cyclobenzaprine	I	A
Multicomponent therapy	I	A
Tramadol	II	B
Balneotherapy	II	B
Patient education alone	II	B
Hypnotherapy	II	B
Biofeedback	II	B
Massage therapy	II	B
Anticonvulsants	II	B
SSRI (Fluvoxatine)	II	B
SNRI (Duloxetine)	II	B
Opioids	III	C
Acupuncture	II	C
Trigger point injection	III	C

(Eur J Pain. 2009 Mar 3 [Epub ahead of print] 改変)

れた薬剤や伝統的な漢方薬、経験上有効とされる治療法の選択もあるが、これからの検証が必要である。

c. 薬物療法

FMの痛みに対しては初期、軽症のうちは通常の鎮痛薬、ステロイド、抗炎症薬、理学療法などで改善されることも多いが、病態が遷延化、慢性化するに従い通常の治療が反応しにくくなる。このような時期には従来から3環系抗うつ薬、抗けいれん薬などの投与が行われてきた。

1) 抗うつ薬

抗うつ薬は慢性疼痛の背景にある抑うつ、不安などの心理的要因の治療にも有効であるが、うつに対する作用とは独立して痛みに作用するという知見がかなり認識されるようになってきた¹⁸⁻¹⁵⁾。O'Malleyら¹⁷⁾やArnoldら¹⁸⁾はメタ分析の結果より抗うつ薬がFMの疼痛、睡眠障害、倦怠感、健康度に対して有効であったと報告し、Fishbainら¹⁶⁾は抗うつ薬はFM、骨関節症、RA、腰痛などに対して鎮痛効果を有しているとしている。近年、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-nor-adrenaline reuptake inhibitor : SNRI) が臨床に導入され、エビデンスレベルでもFMに対して高い有効性が期待できる薬剤となっている^{19,20)}。

SSRI, SNRIは三環系抗うつ薬と比較し抗コリン作用、心毒性、眠気や血圧低下などの副作用が少ないことから、種々の身体的基礎疾患を有する患者や高齢者に対して使用しやすい薬剤である。多くの慢性疼痛ではモノアミンが関与する下行性疼痛抑制系の機能低下が関与すると考えられており、抗うつ薬はその機能を賦活することで鎮痛効果を発揮すると説明されている。一般に慢性疼痛に対して抗うつ薬は、少量にもかかわらず投与直後あるいは1週間以内から有意な改善が認められることもあるが²¹⁾、この効果発現の速さは下行性疼痛抑制系の賦活作用のみでは説明がつかず、NMDA受容体介在性伝達機構の抑制、脊髄後角神経節細胞の電位依存性チャンネル電流の抑制など、迅速に筋肉の攣縮を緩和し血流を改善させるような別の作用もあると考えられる。

2) 抗けいれん薬

抗うつ薬などに抗けいれん薬を併用すると中枢興奮の抑制、末梢の筋緊張緩和、血流障害の改善が図られ、抗うつ薬の有効性を高めることができ痛みやアロデニア症状に有効である。抗けいれん薬として従来からcarbamazepinやclonazepamなどが使われてきたが、最近ではgabapentin, pregabalinなどが注目されている。これらの抗てんかん薬は電位依存性Ca²⁺チャンネル α_2 - δ サブ

ユニットに結合することにより、大量の神経伝達物質の放出を減少させ、活性化された神経性回路での神経伝達を抑制する。疼痛伝達経路で神経伝達を抑制することにより、糖尿病性神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛やFMに有用である。 α_2 - δ リガンドであるgabapentin, pregabalinは、慢性疼痛症状の疼痛伝達経路での抑制作用だけでなく、不安障害の恐怖回路での抑制作用などもあり、ファーストラインのFM治療薬として注目されている。諸外国ではすでにpregabalinの有効性が確認され高頻度に使用されている^{22,23)}が、我が国では臨床試験が進行中である。

3) 抗不安薬

日常生活上の不安、焦躁、興奮性、過緊張などを改善することにより筋緊張、身体症状の軽減を図る。抗不安作用、筋弛緩作用、鎮静作用などにより種類、量を考慮する。緊急時にdiazepamの内服や注射がよく奏効することもある。

4) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出成分

わが国で開発されたユニークな薬剤であるワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出成分(ノイトロピン)の内服、静注または点滴静注、トリガーポイントへの局注が有効なことがある。抗うつ薬と同様な下行性疼痛抑制系の賦活効果がうたわれているが解明できていないメカニズムも多く、エビデンスレベルの検証はなされていない。

5) 東洋医学的視点からの処方

漢方治療については現段階ではまだ経験論的な使用方法が主体でエビデンスはほとんど検証されていないが有効と思われる処方も多い²⁴⁾。FMは女性に多いので月経周期に伴う痛みや不定愁訴の改善に漢方薬なども併用されることが多い。筋痛症、FMへの効果が期待できるのは疎経活血湯、牛車腎気丸などで、女性の月経周期や冷えに伴うFMの増悪や不定愁訴の改善には桂枝茯苓丸や加味逍遙散、温経湯、芍薬甘草湯などを選択する。軽躁状態や怒り、興奮性や高揚した情緒の変動が背景にあるときは抑肝散や抑肝散加陳皮半夏などを併用して有効なことがある。単独の処方ではなく抗うつ薬や抗けいれん薬などと併用して相補的な効果を期待する。

d. 非薬物療法

長期にわたる治療を支える受容・共感的な対応と成長モデルからのアプローチが必須で、FMをこころとからだの両面から診るといった視点が必須である。薬物療法に加えて心身の緊張緩和を図るためのカウンセリング、運動療法、リラクゼーション技法、専門的心理技法が組み合わせられて行われる。

1) 患者教育

FMは良性の疾患であり器質的、機能的障害を残すことがないことを良く説明し(保証, 支持), 休養, リラクゼーション, 肉体的活動, 機能訓練などを続けながら, あきらめずに治療を続けていくプロセスを説明する. 長期化して病態が悪化すると二次的な筋肉の萎縮や関節の拘縮を招くこともあるため, 毎日休まずに多少の痛みに耐えながら運動や散歩する, 軽い柔軟運動を根気よく続けるなど, 治療継続への動機を高めることが重要である.

2) 心理・精神療法

長期にわたる治療を支える心理的アプローチ, ストレス緩和のための生活指導や自己成長モデルからのアプローチが必須で, さまざまなリラクゼーション技法や認知行動療法を取り入れる^{25, 26)}. 49の論文のメタ分析により運動療法や認知行動療法の方が薬物療法よりもFMの自覚的機能性障害の改善に貢献するという報告もある²⁷⁾. 特にFM患者はしばしば強い強迫性や完全性, 攻撃性, 執着性を有し肉体的な過剰負荷を自らか課すライフスタイルをとっていることが多いため, 日常生活の中での積極的なリラクゼーション, マイナス思考からプラス思考への転換, 思い込み・独善性からの脱却, 過剰適応的な行動変容を図る認知行動療法(cognitive-behavioral therapy)を取り入れることが重要である. 認知行動療法の実施に当たっては心理専門家の協力も必要だが, 一般の診療場面では受容・共感的な対応と成長モデルからのアプローチが必須で, 受容・支持・保証の理念に基づいたカウンセリングの対応が重要である²⁸⁾. 我が国ではリラクゼーション技法として自律訓練法が医療に應用されており, 精神的, 肉体的なリラクゼーションを図ることにより人間が本来備えている自律性(恒常性, ホメオスタシス)を回復させてFMの治療に應用しようという試みもある. 心理的問題が大きく専門的アプローチが必要な症例に対しては心療内科, 精神科, 臨床心理士と共同で治療に当たるようにする.

3) バイオフィードバック(biofeed back)療法

医療の領域にも筋電図, 体温, 脈拍, 脳波(α 波), 皮膚発汗などの生体情報を光や音でフィードバックして自己コントロールを学ばせるバイオフィードバック療法がよく使われているが, FMに対する有効性は今後の検証が必要である.

4) 理学的治療法

温熱療法, 牽引療法, マッサージなどの理学的治療法は, 方法, 強度, 施行のタイミングにより選択すべき方法であって, 良好な医師患者関係のもとでその効果を患者に確認しながら行うべきである. また, はり治療がFMや骨関節症などに有効であるとの論文は多いが, 質

的にpoor studyが多く大規模なRCTが必要とされている^{29, 30)}.

文 献

- 1) Yunus MB, Masi AT, Aldag JC et al : Preliminary criteria for primary fibromyalgia syndrome (PFS) : multivariate analysis of a consecutive series of PFS, other patients, and normal subjects. Clin Exp Rheumatol 7 : 63-69, 1989
- 2) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB : The American College of Rheumatology 1990, Criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 33 : 160-172, 1990
- 3) 松本美富士, 前田伸治, 西岡久寿樹ほか : 本邦線維筋痛症の臨床疫学像の解明に関する研究, 西岡久寿樹(主任研究) : 平成16年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書, p156-158, 2005
- 4) 村上正人, 松野俊夫, 小池一喜 : 線維筋痛症に対する心身医学的特徴と診断・治療について, 平成16年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書, p155-157, 2005
- 5) Elert JE, Rantapaa SB, Henriksson-Larsen K et al : Increased EMG activity during short pause in patients with primary fibromyalgia. Scand J Rheumatol 18 : 321-323, 1989
- 6) Morf S, Amann-Vesti B, Forster A et al : Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia-measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. Arthritis Res Ther 7 : 209-216, 2005
- 7) Elvin A, Sjosteen AK, Nilsson A et al : Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standarised muscle exercise. Eur J Pain 10 : 137-144, 2006
- 8) Dailey PA, Bishop DG, Russell IJ et al : Psychological stress and the fibrosists/fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 17 : 1380-1385, 1990
- 9) Hudson JL, Hudson MS, Pliner LF et al : Fibromyalgia and major affective disorder : a controlled phenomenology and family history study. Am J Psychiatry 142 : 441-446, 1985
- 10) Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al : The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Arthritis Care & Research 62(5) : 600-610, 2010
- 11) Goldenberg DL, Burckhard C, Crofford L et al : Management of fibromyalgia syndrome. JAMA 292 : 2388-2395, 2004
- 12) Häuser W, Thieme K, Turk DC : Guidelines on the

management of fibromyalgia syndrome—A systematic review. *Eur J Pain* 2009 [Epub ahead of print]

- 13) Feinmann C : Pain relief by antidepressants : possible modes of action. *Pain* 23 : 1-8, 1985
- 14) Carette S, McCain GA, Bell DA et al : Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. *Arthritis Rheum* 29 : 655-659, 1986
- 15) Peretti S, Judge R, Hindmarch I : Safety and tolerability considerations : tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 101 (Suppl 403) : 17-25, 2000
- 16) Fishbain D : Evidence based data on pain relief with antidepressants. *Annals of Medicine* 32 : 305-315, 2000
- 17) O'Malley PG, Balden E, Tomkins G et al : Treatment of fibromyalgia with antidepressants : a meta-analysis. *J General Int Med* 15 (9) : 659-661, 2000
- 18) Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA et al : Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 41 : 104-113, 2000
- 19) Vitton O, Gendreau M, Gendreau J et al : A double blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 19 : S27-S35, 2004
- 20) Ashwin A : A Randomized, Controlled, Trial of Controlled Release Paroxetine in Fibromyalgia. *Amer J Med* 120 : 448-454, 2007
- 21) 村上正人 : うつを超えたSSRIの使用法とその可能性, 慢性疼痛と筋痛症. *脳* 21(9) : 78-82, 2006
- 22) Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB et al : Gabapentin in the treatment of fibromyalgia : a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 56 : 1336-1344, 2007
- 23) Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S et al : Ca²⁺ channel alpha 2 delta ligands : novel modulators of neuro transmission. *Trends Pharmacol Sc* 28 : 75-82, 2007
- 24) 村上正人 : 日本東洋心身医学研究会EBM作業チーム調査報告, 心身症およびストレス関連疾患に対する漢方治療のエビデンス : 線維筋痛症, 日本東洋心身医学研究 23(1.2) : 100-102, 2008
- 25) Reilly PA, Littlejohn GO : Current thinking on fibromyalgia syndrome. *Aust Fam Physician* 19 (10) : 1505-1516, 1990
- 26) Goldenberg DL, Burckhard C, Crofford L et al : Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 292 : 2388-2395, 2004
- 27) Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N et al : A meta-

analysis of fibromyalgia treatment intervention. *Ann Behav Med* 21 : 180-191, 1999

- 28) 村上正人, 松野俊夫, 金 外淑ほか : 線維筋痛症の痛みをどうとらえるか—慢性疼痛のモデル的疾患として—. *心身医学* 49 : 893-902, 2009
- 29) Lee TL : Acupuncture and chronic pain management. *Ann Acad Med Singapore* 29 : 17-21, 2000
- 30) Berman BM, Swyers JP, Ezzo J et al : The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatologic condition. *Rheumatic diseases. Clinics of North America* 26 : 103-115, 2000

5. 慢性疼痛 : ペインクリニック

a. はじめに

慢性疼痛は6ヵ月以上続く非がん性の痛みとされている。成人では30%程度が慢性疼痛に悩んでいると推測されている。慢性疼痛では個人の生活の障害だけでなく、家族、社会に与える影響は甚大である。慢性疼痛は、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛の3要因に分けられる。個々の患者では、個々の要因が単一で慢性疼痛が起こることは、まれであり、これらの3要因が複雑に重なり合って、慢性疼痛の病像を呈する。慢性疼痛の治療は、個々の症例の痛みの主要因に対する治療が主になるが、他の要因をも考慮した治療が必要となる。

本項では慢性疼痛の治療で、いわゆるペインクリニックの治療のなかで、レーザー照射、神経ブロック、髄腔内持続注入について述べる。慢性疼痛の治療は、ペインクリニックで行っている治療を単独で行うことではなく、集学的な治療が基本であり、薬物治療、理学療法、心理療法を行なうことが必須である。ペインクリニックで行う治療でも、以上の治療に加えて、非侵襲的な治療で痛みが軽減しない場合に、侵襲的な治療を行うことが原則である。

慢性疼痛の治療、特に侵襲を伴う治療では、治療により得られる疼痛の軽減と治療に伴う危険性を考慮しなければならない。

b. レーザー照射 (推奨度B)

近赤外線領域のレーザー照射は非侵襲的であることから、レーザー照射が慢性疼痛の治療に試みられてきた。レーザーの効果は、A δ 線維、C線維の興奮抑制、抗炎症作用、局所循環の改善、線維芽細胞の活性化によると推測されている。しかし、詳細な機序は不明である。

初期の非対照試験では、レーザー照射で痛みが軽減したとする報告が多い。顎関節症の痛み、舌痛症、手根管症候群の痛み、腰背部痛、関節リウマチの痛み、痔の痛

みに有効であったとされている。

レーザー照射による二重盲検での無作為対照比較試験で、痛みがレーザー照射で軽減したと報告されているのは、顎関節の痛み¹⁾、頸部の種々の痛み²⁾、頸部の筋・筋膜性疼痛³⁾、テニス肘⁴⁾、腰痛⁵⁾、関節リウマチの痛み⁶⁾である。しかし、痛みが軽減するためには、レーザー治療を繰り返すことが必要である。レーザー照射による治療での痛みの軽減は有意であるが、大きな軽減ではない。

レーザー照射による治療の二重盲検法で、痛みが軽減しなかった病態には、上肢の複合性局所疼痛症候群への星状神経節近傍への照射⁷⁾、変形性手関節症の痛み⁸⁾、変形性膝関節症の痛み⁹⁾、足関節捻挫の痛み¹⁰⁾、足底腱膜炎の痛み¹¹⁾などがある。

レーザー治療の効果の判定は、使用している機器により波長、照射エネルギー、照射部位、照射時間、照射間隔が異なっていることも、多くの報告の評価を困難にしている。

c. 神経ブロック

痛みの治療に用いるブロックには局所静脈内ブロック、局所麻酔薬を使用したブロック、神経破壊を行い、長期間の神経遮断を行う方法に大別される。局所麻酔薬を用いたブロックは、ブロックにより痛みをほぼ完全に除去することにより、痛みの感作を軽減しようとする目的で行われてきた。神経破壊薬を使用するブロックは、末梢感覚神経の破壊により神経障害性疼痛を発現することがあるので、交感神経の破壊が主に行われている。

(1) 局所静脈内ブロック (推奨度 C1)

痛みのある四肢の静脈内に薬剤を注入し、局所を駆血し、薬液を一定の時間作用させ、痛みを軽減する治療が行われていた。局所静脈内投与は四肢の複合性局所疼痛症候群(complex regional pain syndrome : CRPS)の治療に応用され、bretylum, droperidol, guanethidine, reserpineなどが、非対照試験で有効であると報告された。しかし、二重盲検法での検討ならびにメタ解析で、これらの薬剤の局所静脈内投与が、プラセボに比べ、複合性局所疼痛症候群の痛みを改善することはない¹²⁾。局所静脈内投与により痛みが軽減するのは、阻血による痛みの軽減効果であると考えられている。

(2) トリガーポイント注射 (推奨度 C1)

トリガーポイント注射は慢性の筋・筋膜性疼痛の圧痛点に局所麻酔薬を注入する治療法である。トリガーポイント注射により、局所の圧痛、感覚過敏は軽減する。しかし、トリガーポイント注射の有効性は、二重盲検法でプラセボより有意に優れていることは確認されていない。トリガーポイント注射の効果はナロキソンにより拮抗される¹³⁾。

(3) 関節内ブロック (推奨度 B)

脊柱の椎間関節由来の痛みが発現する。椎間関節由来の痛みは、頸部の痛みの50%を占め、胸部では脊柱付近の痛みの40%を占め、腰部では30%程度を占めている。椎間関節由来の痛みは頸部では後頭部、首、肩に痛みが放散する。胸部では傍脊柱部の痛みと神経痛様の痛みが起こる。腰部・仙腸関節由来の場合には腰部、臀部、下肢の近位部に痛みが起こる。

椎間関節由来の痛みを確定診断することは容易ではない。椎間関節由来の痛みの診断根拠は、椎間関節ブロックで痛みが軽減する、脊髄神経後枝内側枝のブロックで痛みが除去できることである¹⁴⁾。しかし、脊髄神経後枝内側枝の椎間関節の支配には変異があり、脊髄神経後枝内側枝は椎間関節だけでなく、筋、靭帯、骨膜をも支配しており、皮膚感覚を支配していないので、ブロック効果の判定、椎間関節自体の痛みの軽減なのか、椎間関節周囲からの痛みの軽減なのかを確実に鑑別できない¹⁵⁾。

関節内ブロックは頸部、腰部の椎間関節に行われる。椎間関節腔は1.0～1.5mlであり、椎間関節の容量以上に薬液を注入すると、薬液が周囲に浸潤し、周囲の靭帯、神経を遮断し、特異性が低下する。椎間関節ブロックには局所麻酔薬とステロイドを併用することが多い。使用する局所麻酔薬は0.5ml程度であり、使用されているステロイドはmethylprednisolone, triamcinolone, beta-methasoneなどである。

局所麻酔薬とステロイドによる椎間関節ブロックは、頸部では短期的あるいは長期的に痛みを軽減しない¹⁶⁾。腰部では短期的および長期的に痛みを軽減する¹⁶⁾。しかし、痛みの軽減の程度は、軽度である。仙腸関節の関節内ブロックが、痛みを確実に軽減することは確立していない¹⁷⁾。仙腸関節では、仙腸関節の関節内ブロックに周囲の靭帯への局所ブロックを併用すると痛みは軽減する¹⁸⁾。

(4) 脊髄神経後枝内側枝ブロック (推奨度 B)

脊椎の椎間関節は脊髄神経後枝内側枝の上・下からの二重支配を受けており、上・下の脊髄神経後枝内側枝のブロックを行う必要がある。局所麻酔薬とステロイドの併用による脊髄神経後枝内側枝ブロック、高周波熱凝固術が行われている。

局所麻酔薬で脊髄神経後枝内側枝のブロックを繰り返すことにより、ステロイドの使用の有無に関わらず、頸部では痛みは軽減するが、確実ではない¹⁶⁾。腰部では痛みは短期的、長期的に有意に軽減する¹⁶⁾。高周波熱凝固では頸部、腰部の痛みは軽減する¹⁶⁾。

(5) 硬膜外ブロック (推奨度 B)

硬膜外ブロックは硬膜外腔に局所麻酔薬を注入し、交感神経、感覚神経のブロックを繰り返す方法である。局

所麻酔薬にステロイドを併用することもある。

局所麻酔薬にステロイドを併用すると、椎間板ヘルニアの有無に関わらず腰痛は軽減する¹⁹⁾。腰部脊柱管狭窄症による腰痛は、仙骨硬膜外ブロックを繰り返すことで軽減する²⁰⁾。

(6) 交感神経ブロック (推奨度 C1)

神経障害性疼痛は交感神経系が興奮して痛みを増強させると想定され、星状神経節ブロックあるいは腰部交感神経節ブロックが行われていた。交感神経ブロックは複合性局所疼痛症候群で特に行われていた。

複合性局所疼痛症候群は、以前は反射性交感神経性ジストロフィー、カウザルギーと呼称されていた。反射性交感神経性ジストロフィーの病名が示すように、反射性に交感神経系の機能が亢進して痛みを生じると想定されていた。しかし、痛みがある局所の交感神経系の興奮は確認されないこと、交感神経ブロックで必ずしも痛みが軽減しないことが明らかとなり、現在は複合性局所疼痛症候群と呼称されるようになった。

複合性局所疼痛症候群は、外傷後に、外傷の程度から想像できない激しい痛みの持続、痛みの拡大、浮腫、局所温度の変化、栄養障害、発汗異常が起こる病態である。神経損傷がないものを複合性局所疼痛症候群1型、神経障害があるものを複合性局所疼痛症候群2型としているが、必ずしも明確に区別されない病態もあることから、複合性局所疼痛症候群とだけ診断することも多くなってきている。

確立した複合性局所疼痛症候群に星状神経節ブロックあるいは腰部交感神経節ブロックが確実に有効であると多くの症例での検討はない²¹⁾。

確立した頭・頸部の帯状疱疹後神経痛では、体性神経ブロックは自発痛とアロデニアを軽減するが、星状神経節ブロックでは自発痛とアロデニアを軽減しない²²⁾ので、確立した帯状疱疹後神経痛に交感神経ブロックは有効ではない²³⁾。

d. 髄腔内投与 (推奨度 B)

慢性疼痛で髄腔内への薬物投与により治療が行われているのは、痙性麻痺に伴う痛み、腰椎手術後の腰痛、複合性局所疼痛症候群、種々の神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛などである。

種々の原因で痙性麻痺を生じ、痛みを伴った患者にbaclofenの髄腔内持続注入が行われている。Baclofenをポンプを利用して注入することにより、痙性麻痺に伴った痛みは軽減する²⁴⁾。腰椎手術後の腰痛、複合性局所疼痛症候群、神経障害性疼痛にmorphineとclonidineを併用することにより疼痛は軽減する²⁵⁾。しかし、いずれの場合も時間経過とともに必要量が増加する。長期のカテ

ーテル留置によるカテーテル関連の偶発症が発現する。

極めて難治性の疼痛に対して、N型カルシウム電位感受性チャネル遮断薬であるziconotideが髄腔内に投与され、痛みが半減することが報告されている²⁶⁾。今後は新しい薬剤が開発される可能性がある。

帯状疱疹後神経痛に二重盲検法でlidocaineとmethylprednisolone, lidocaine, あるいは生理食塩液を4回注入し、lidocaineとmethylprednisoloneで帯状疱疹後神経痛の自発痛、アロデニアが有意に軽減したことが報告されている²⁷⁾。検討した患者の2年間の経過観察で、懸濁性ステロイドによると判断される癒着性くも膜炎は発症していない。しかし、この治療は他の研究者の追試の報告がないこと、癒着性くも膜炎発症の可能性が否定されないことから、米国の神経内科学会はこの治療法を強くは推奨していない²⁸⁾。

文 献

- 1) Mazzetto MO, Carrasco TG, Bidinelo EF et al : Low intensity laser application in temporomandibular disorders : a phase I double-blind study. *Cranio* 25 : 186-192, 2007 (エビデンスレベル Ib)
- 2) Chow RT, Heller GZ, Barnsley L : The effect of 300 mW, 830 nm laser on chronic neck pain : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain* 124 : 201-210, 2006 (エビデンスレベル Ib)
- 3) Gur A, Sarac AJ, Cevik R et al : Efficacy of 904 nm gallium arsenide low level laser therapy in the management of chronic myofascial pain in the neck : a double-blind and randomized-controlled trial. *Lasers Surg Med* 35 : 229-235, 2004 (エビデンスレベル Ib)
- 4) Bjordal JM, Lopes-Martins RAB, Joensen J et al : A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). *BMC Musculoskelet Disord* 9 : 75, 2008 (エビデンスレベル Ia)
- 5) Yousefi-Nooraie R, Schonstein E, Heidari K et al : Low level laser therapy for nonspecific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 16 : CD005107, 2008 (エビデンスレベル Ia)
- 6) Christie A, Jamtvedt G, Dahm KT et al : Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for patients with rheumatoid arthritis : an overview of systematic reviews. *Phys Ther* 87 : 1697-1715, 2007 (エビデンスレベル III)
- 7) Basford JR, Sandroni P, Low PA et al : Effects of linearly polarized 0.6-1.6μM irradiation on stel-

- late ganglion function in normal subjects and people with complex regional pain (CRPS I). *Lasers Surg Med* 32 : 417-423, 2003 (エビデンスレベル IIa)
- 8) Brosseau L, Wells G, Marchand S et al : Randomized controlled trial on low level laser therapy (LLLT) in the treatment of osteoarthritis (OA) of the hand. *Lasers Surg Med* 36 : 210-219, 2005 (エビデンスレベル Ib)
 - 9) Gur A, Cosut A, Sarac AJ et al : Efficacy of different therapy regimes of low-power laser in painful osteoarthritis of the knee: a double-blind and randomized-controlled trial. *Lasers Surg Med* 33 : 330-338, 2003 (エビデンスレベル Ib)
 - 10) de Bie RA, de Vet HCW, Lenssen TF et al : Low-level laser therapy in ankle sprains : a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 79 : 1415-1420, 1998 (エビデンスレベル Ib)
 - 11) Basford JR, Malanga GA, Krause DA et al : A randomized controlled evaluation of low-intensity laser therapy : plantar fasciitis. *Arch Phys Med Rehabil* 79 : 249-254, 1998 (エビデンスレベル Ib)
 - 12) Perez RSGM, Kwakkel G, Zuurmond WWA et al : Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS Type I) : a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 21 : 511-526, 2001 (エビデンスレベル Ia)
 - 13) Fine PG, Milano R, Hare BD : The effects of myofascial trigger point injections are naloxone reversible. *Pain* 32 : 15-20, 1988 (エビデンスレベル Ib)
 - 14) Sehgal N, Dunbar EE, Shah RV et al : Systematic review of diagnostic utility of facet (zygapophysial) joint injections in chronic spinal pain : an update. *Pain Physician* 10 : 213-228, 2007 (エビデンスレベル Ia)
 - 15) Cohen SP, Raja SN : Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology* 106 : 591-614, 2007 (エビデンスレベル IV)
 - 16) Boswell MV, Colson JD, Sehgal N et al : A systematic review of therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain. *Pain Physician* 10 : 229-253, 2007 (エビデンスレベル Ia)
 - 17) Hansen HC, McKenzie-Brown AM, Cohen SP et al : Sacroiliac joint interventions : a systematic review. *Pain Physician* 10 : 165-184, 2007 (エビデンスレベル Ia)
 - 18) Borowsky CD, Fagen G : Sources of sacroiliac region pain : insights gained from a study comparing standard intra-articular injection with a technique combining intra- and peri-articular injection. *Arch Phys Med Rehabil* 89 : 2048-2056, 2008 (エビデンスレベル III)
 - 19) Manchikanti L, Cash KA, McManus CD et al : Preliminary results of a randomized, equivalence trial of fluoroscopic caudal epidural injections in managing chronic low back pain: Part 1 - discogenic pain without disc herniation or radiculitis. *Pain Physician* 11 : 785-800, 2008 (エビデンスレベル IIa)
 - 20) Manchikanti L, Cash KA, McManus CD et al : Preliminary results of randomized, equivalence trial of fluoroscopic caudal epidural injections in managing chronic low back pain: Part 4 - spinal stenosis. *Pain Physician* 11 : 833-848, 2008 (エビデンスレベル IIa)
 - 21) Nelson DV, Stacey BR : Interventional therapies in the management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 22 : 438-442, 2006 (エビデンスレベル Ia)
 - 22) Nurmikko T, Wells C, Bowsher D : Pain and allodynia in postherpetic neuralgia : role of somatic and sympathetic nervous systems. *Acta Neurol Scand* 84 : 146-152, 1991 (エビデンスレベル Ib)
 - 23) Kumar V, Krone K, Mathieu A : Neuraxial and sympathetic blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia : an appraisal of current evidence. *Reg Anesth Pain Med* 29 : 454-461, 2004
 - 24) Guillaume D, Van Havenbergh A, Vloeberghs M et al : A clinical study of intrathecal baclofen using a programmable pump for intractable spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 86 : 2165-2175, 2005 (エビデンスレベル Ib)
 - 25) Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW : Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J Pain Symptom Manage* 26 : 668-677, 2003 (エビデンスレベル III)
 - 26) Staats PS, Yearwood T, Chanrapata SG et al : Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *J Am Med Assoc* 291 : 63-70, 2004 (エビデンスレベル Ib)
 - 27) Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H et al : Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 343 : 1514-1519, 2000 (エビデンスレベル Ib)
 - 28) Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z et al : Practice parameter : treatment of postherpetic neuralgia : an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of

Neurology. Neurology 63 : 959-965, 2004 (エビデンスレベル Ia)

6. 刺激療法

a. はじめに

難治性疼痛、主に神経障害性疼痛に対して、脳深部電気刺激療法、大脳運動野電気刺激療法、脊髄硬膜外電気刺激療法が保険適応になっており、経頭蓋磁気刺激療法が臨床研究中である。1985年に経頭蓋的に大脳を刺激する方法が開発され、経頭蓋磁気刺激療法は非侵襲治療として広まりつつあり、2008年10月米国Food and Drug Administration (FDA) はうつ病に対して認可した。一方、脊髄硬膜外電気刺激療法は低侵襲治療であるが、脳深部または大脳運動野電気刺激療法は開頭を必要とし、手術を受けることをためらう患者もいる。脳深部刺激療法は動物実験結果に基づいて1970年代に始められた。大脳運動野刺激療法は1990年に日本で見出されて世界に広まった治療法である。その除痛のメカニズムは完全には明らかにされていないが、運動野を刺激することで視床、帯状回、前頭葉眼窩面、脳幹などが賦活化されて包括的に除痛すると機能的画像検査で推定されている。その非侵襲的手法が経頭蓋磁気刺激療法である。脊髄刺激療法も1970年代に始まったが、最初、硬膜を開けて脊髄後索に白金電極を刺入する方法が試みられた。しかし、合併症が多いことから現在の硬膜外電極の方法に代わった。

b. 脳深部電気刺激療法

(1) 適応

難治性神経障害性疼痛全般、侵害性疼痛に行いうる。一般的には片側の疼痛が適応となる。刺激装置を患者が自己管理しなくてはいけないので、痴呆、意識障害、極度の精神症状のある患者には不向きである。

(2) 推奨

侵害性疼痛に対して神経障害性疼痛よりも有効性が長期成績で高い(推奨度C1)。中枢性よりも幻肢痛などの末梢性神経障害性疼痛に、やや有効性が高く、有効率が高いとはいえないが、勧められる(推奨度C1)。難治性脳卒中後疼痛については今後のさらなる検討が必要である。

(3) 解説

世界的には侵害性疼痛に対しても施行されている。一般に有効性は高いとは言えず、施行する施設、受ける患者の数も限られている。難治性神経障害性疼痛に対して、有効例の報告がある(すべてエビデンスレベルV)^{4,28)}。

刺激部位はほとんどが視床の後腹外側核である。幻肢痛などの末梢性神経障害性疼痛における成功例報告が多い(エビデンスレベルIV)³³⁾。中脳灰白質(エビデンスレベルIV)¹⁾、内包刺激(エビデンスレベルV)⁷⁾の有効例の報告もある。

侵害性疼痛に対して神経障害性疼痛よりも有効性が長期成績で高い(63% vs. 47%)というmeta-analysis(エビデンスレベルIII)¹⁾があるが、含まれる報告はすべてエビデンスレベルIV～Vである。

脳深部刺激電極を入れた後のテスト期間に、除痛効果が高かったからといって埋め込みをして長期成績がよいとは限らず、約半数が脱落すると考えられる⁴⁾。術直後のプラシーボ効果と推定される。

c. 大脳運動野電気刺激療法

(1) 適応

難治性神経障害性疼痛全般に施行できるが、慢性腰痛など体幹部の痛み、両側の痛みには適応が難しい。刺激装置を患者が自己管理しなくてはいけないので、痴呆、意識障害、極度の精神症状のある患者には不向きである。

(2) 推奨

脳卒中後疼痛に対して大脳運動野刺激は、約50～65%の症例に有効であり、勧められる(エビデンスレベルC1)。末梢性の原因による顔面痛に対して有効性がより高い(エビデンスレベルC1)。他の難治性神経障害性疼痛全般に対しても、考慮できる(エビデンスレベルC1)。

(3) 解説

脳卒中後疼痛の治療として、大脳運動野刺激術の有効性が複数の施設より報告されている(エビデンスレベルIV～V)^{10,21,24)}。電極留置部位としては硬膜外、硬膜下、大脳半球間裂、中心溝内刺激⁹⁾の報告があり、硬膜外刺激が最も多い。術前に本治療の有効性を判定するのに、morphine, ketamine, barbitalなどの薬剤に対する反応性を検討する場合と^{24,32)}、経頭蓋磁気刺激による有効性を検討する場合とがある^{9,18)}。世界的には様々な難治性神経障害性疼痛に対して報告があり、脊髄、末梢性疼痛に対する有効性が高いようにも思われるが、症例数が十分でない^{19,26)}。刺激装置を患者が自己管理しなくてはいけないので、痴呆、意識障害、極度の精神症状のある患者には不向きである。11例の神経障害性疼痛に対してdouble blind randomized studyが施行され、有効と判断されている(エビデンスレベルIb)³¹⁾。

電極を留置して3～14日くらいで試験刺激して有効性の判断をする。その後、刺激装置に接続して皮下に埋める。プラシーボ効果があるので、最終的な有効率は試験刺激の結果よりも低下する。使用方法としては、1回30

分くらいの刺激を1日数回繰り返して除痛を図る。

d. 脊髄硬膜外電気刺激療法

(1) 適応

四肢、体幹の難治性の慢性疼痛の患者が適応になる。顔の痛みには対応できない。腰痛よりも下肢痛の方が対応しやすい。欧米では狭心症が最も有効性が高く、末梢性虚血性疼痛も有効性が高いが、日本ではこれらの病態に脊髄刺激が施行されることは稀である。椎弓切除後症候群 (failed back surgery syndrome, FBSS)、複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome : CRPS) type IおよびII、帯状疱疹後神経痛、末梢神経損傷後疼痛、脳卒中後疼痛などの神経障害性疼痛全般が適応となる。その除痛のメカニズムは完全には明らかでなく、刺激装置を患者が自己管理しなくてはならないので、痴呆、意識障害、極度の精神症状のある患者には不向きである。

(2) 推奨

FBSSに対して有効である (推奨度B)。CRPS type Iに対して有効である (推奨度AまたはB)。末梢性虚血性疼痛に対して、疼痛緩和に関しては明らかな有意差が見られないが、患肢の保存率は保存的治療に比べて有意に優れている (推奨度A)。難治性狭心症の治療に有効である (推奨度B)。CRPS type II、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、腕神経叢損傷、幻肢痛、部分脊髄損傷、脳卒中後疼痛に対して有効なことがある (推奨度C1)。

(3) 解説

FBSSとCRPSをまとめたreviewまたはmeta-analysisは多数報告がある^{3, 29, 30)}。FBSSに対して、再手術よりも優れている (エビデンスレベルII)²²⁾、投薬治療よりも優れている (エビデンスレベルII)^{16, 17)}との報告がある。これらの報告では50%以上の除痛効果ある患者が47~48%あるのに対して、再手術または投薬群は9~12%しかない (9~24ヵ月のフォロー)。

3,307例のFBSSに対する有効率は62%であった⁴⁾。CRPS type Iの結果も従来の治療に比べて優れたものであった (エビデンスレベルII)^{12, 13)}。CRPS type IとII合わせて561例で、有効率は67%であった。Quality of life (QOL)の向上もみられている⁴⁾。1件のrandomized studyを含めたmeta-analysisのCRPS論文があり (エビデンスレベルIa)、この論文は、CRPS type Iに対する有効性を推奨度Aと評価している³⁰⁾。引用されているrandomized studyの結果は、施行後3年くらいは除痛効果が継続するが、徐々に効果の低下がみられ、埋め込み後5年では、理学療法のみと比べて、有意な除痛効果がないというものである (エビデンスレベルII)。

欧米では末梢性虚血性疼痛に行われているが、120人の患者をランダムに脊髄刺激療法と保存的治療に割り付けて比較すると、患肢の保存率は脊髄刺激群が52%、保存的治療群が46%で有意に高かった ($p=0.47$)。疼痛に関しては、麻薬系鎮痛薬の処方減るが、明らかな有意差はなかった (エビデンスレベルIb)²⁷⁾。難治性狭心症に対して、血流を改善することでQOLを改善させ ($p=0.03$)、痛みを軽減すると考えられている ($p=0.01$) (エビデンスレベルIIb)⁶⁾。以上、欧米では難治性狭心症、末梢性虚血性疼痛に対する施行が多く、有効性も非常に高いが、日本では難治性狭心症に対する施行はほとんどなく、末梢性虚血性疼痛に対して累積60例程度 (2009年6月推定)の施行が行われている。

CRPS type II、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後疼痛、腕神経叢損傷、幻肢痛、部分脊髄損傷に対しても有効性の報告があるが、報告はすべてエビデンスレベルIV、Vである。脳卒中後疼痛に対しては長期的有効率7%という報告がある (エビデンスレベルV)¹¹⁾。有効性はあまり高くはないが、低侵襲な治療法であるので、試みる価値があると考えられる。

合併症として、電極の移動 (13.2%)、電極の破壊 (9.1%)などの報告がある³⁾。まれに金属アレルギー、感染がある。

刺激装置を患者が自己管理しなくてはならないので、痴呆、意識障害、極度の精神症状のある患者には不向きである。

刺激装置として2本の4極電極を使用できるシナジー (Medtronic Co. Ltd)が2006年保険適応になった。これは2本の電極を使用して、片側広範囲に刺激したり、両側に刺激したりすることが容易になり、除痛効果を増した。

e. 経頭蓋磁気刺激療法

(1) 適応

難治性神経障害性疼痛全般に施行できるが、慢性腰痛など体幹部の痛みの対応は難しい。両側の痛みでも、刺激部位を移動させることで対応が可能である。まだ臨床研究の段階で、保険収載されていない。非侵襲治療であり、有望な治療法である。

(2) 推奨

神経障害性疼痛に対して約50%の患者に経頭蓋磁気刺激療法は有効であり、勧められる (推奨度B)。

(3) 解説

刺激部位として一次運動野または前頭前野がターゲットになる。後者はうつ病治療のターゲットでもあり、最近、4例の神経障害性疼痛治療のpilot studyが出された (エビデンスレベルIV)²⁾。一応、シャム刺激に対して有

効との結果である。一次運動野刺激についてはmeta-analysisも報告があり、149例で解析しているが、非定型三叉神経痛(39例)28.8%、脳卒中後疼痛(66例)16.7%の平均除痛率であった。また単回刺激よりも連日刺激することで、除痛効果を上げられる可能性が示唆されている(エビデンスレベルIII)²⁰⁾。刺激条件としては1Hzを超える5または10Hz刺激による有効性の報告が多い^{8,14,18,23)}。すべて除痛効果は一時的である。

脊髄損傷後疼痛に対して、本刺激6例、シャム刺激5例のparallel studyがあり、有意な除痛効果を認めないと報告されているが、症例数が少ない(エビデンスレベルIV)⁵⁾。

また経頭蓋磁気刺激療法は米国で2008年10月にFDAがうつ病に対して認可したが、日本では保険収載されていない。

文 献

- 1) Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL et al : Deep brain stimulation for pain relief : A meta-analysis J Clin Neurosci 12 : 515-519, 2005
- 2) Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST et al : A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. Pain Med 10 : 840-849, 2009
- 3) Cameron T : Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain : a 20-year literature review. J Neurosurg 100 : 254-267, 2004
- 4) Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al : EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. Eur J Neurol 14 : 952-970, 2007
- 5) Defrin R, Grunhaus L, Zamir D et al : The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 88 : 1574-1580, 2007
- 6) Hautvast RWM, DeJongste MJL, Staal MJ et al : Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris : A randomized, controlled efficacy study. Am Heart J 136 : 1114-1120, 1998
- 7) Franzini A, Cordella R, Nazzi V et al : Long-term chronic stimulation of internal capsule in post-stroke pain spasticity. Case report, long-term results and review of the literature. Stereotactic Functional Neurosurg 86 : 179-183, 2008
- 8) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H et al : Reduction of intractable deafferentation pain with navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the primary motor cortex. Pain 122 : 22-27, 2006
- 9) Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H et al : Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. Clin Neurophysiol 119 : 993-1001, 2008
- 10) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T : Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation : neurological characteristics predicting a favorable response. J Neurosurg 89 : 585-591, 1998
- 11) Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K et al : Motor cortex stimulation for post-stroke pain : Comparison of spinal cord and thalamic stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 77 : 183-186, 2001
- 12) Kemler MA, Barendse GAM, Van Kleef M et al : Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. N Engl J Med 343 : 618-624, 2000
- 13) Kemler MA, de Vet HC, Barendse GAM et al : Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy—five-year follow up. N Engl J Med 354 : 2394-2396, 2006
- 14) Khedr EM, Kotb H, Kamel NF et al : Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76 : 833-838, 2005
- 15) Kumar K, Toth C, Nath RK : Deep brain stimulation for intractable pain. A 15-year experience. Neurosurgery 40 : 736-747, 1997
- 16) Kumar K, North R, Taylor R et al : Spinal cord stimulation versus conventional medical management : a prospective, randomized, controlled, multicenter study of patients with failed back surgery syndrome (PROCESS study). Neuromodulation 8 : 213-218, 2005
- 17) Kumar K, Taylor RS, Jacques L et al : Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain : multicenter randomized controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. Pain 132 : 179-188, 2007
- 18) Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I et al : Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 : 612-616, 2004
- 19) Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P et al : Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. Brain 132 : 1463-1471, 2009

- 20) Leung A, Donohue M, Xu R et al : rTMS for suppressing neuropathic pain : a meta-analysis. *J Pain* (in press)
- 21) Nguyen JP, Keravel Y, Feve A et al : Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex : report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir 68S* : 54-60, 1997
- 22) North RB, Kidd DH, Farrokhi F et al : Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain : a randomized, controlled trial. *Neurosurgery 56* : 98-106, 2005
- 23) Rollnik JD, Wustefeld S, Dauper J et al : Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain—a pilot study. *Eur Neurol 48* : 6-10, 2002
- 24) Saitoh Y, Shibata M, Hirano S et al : Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. *J Neurosurg 92* : 150-155, 2000
- 25) Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H et al : Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurosurg 107* : 555-559, 2007
- 26) Saitoh Y, Yoshimine T : Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. Sakas et al eds, *Operative Neuromodulation*, Vol.2, Springer, Wien, New York, 51-56, 2007
- 27) Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW et al : Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia : results of a randomized controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. *Eur J Pain 4* : 173-184, 2000
- 28) Tasker RR, Vilela Filho O : Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg 65* : 122-124, 1995
- 29) Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E : Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of spinal cord stimulation in the management of failed back surgery syndrome. *Spine 30* : 152-160, 2005
- 30) Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E : Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome : a systematic review of the clinical and cost effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *Eur J Pain 10* : 91-101, 2006
- 31) Velasco F, Arguelles C, Carrillo-Ruiz JD et al : Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain : a randomized double-blind trial. *J Neurosurg 108* : 687-706, 2008
- 32) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T et al : Pharmacological classification of central post-stroke pain. comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain 72* : 5-12, 1997
- 33) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T et al : Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg 84* : 180-183, 2006