



標準的神經治療：三叉神經痛

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

日本神経治療学会の治療指針作成委員会が編集する「標準的神経治療」シリーズの一つである「三叉神経痛」がここに完成した。

臨床医が第一線のプライマリケアで最もよくであろう神経疾患の一つが「三叉神経痛」である。神経内科や脳神経外科の専門医が多くなった現在でも、「三叉神経痛」の患者が最初に受診するのは、脳疾患を専門としない一般医家である場合も少なくない。「三叉神経痛」の患者が来た時には、その痛みの鑑別診断をするため問診と診察を先ず行う。それらを適確、かつ迅速に処理するには、永年の経験に裏付けられた知識とコツがものを言う。また、痛みに対して対症的な鎮痛薬をただ漫然と使うのではなく、使い方のコツを心得ておくことは日常診療に大切なことである。

本指針では、最初に神経内科の立場から山口滋紀先生に「病態と臨床像」、「内科的治療」についてまとめてもらった。続いて、麻酔科の立場から平田和彦先生と比嘉和夫先生に「神経ブロック療法」の新しい考え方とコツについて、記載していただいた。最後に脳神経外科の立場から、田邊豊先生と林基弘先生に「外科治療」、「ガンマナイフ治療」について記述していただいた。このように、神経内科、麻酔科、脳神経外科の三診療領域からそれぞれ「三叉神経痛」の第一人者にまとめていただいたので、本疾患を多面的な視点で理解するのに役立つ指針になったと自負している。

本指針「三叉神経痛」により、本疾患の診療に役立つ実践的な知識が整理され、臨床医の一助となることを期待して序にかえたい。

2009年10月

黒岩 義之

執筆担当者一覧

- 緒言 黒岩義之（横浜市立大学神経内科）
- I 三叉神経痛の病態と臨床像
山口滋紀（横浜市立市民病院神経内科）
- II 三叉神経痛の治療（総論）
山口滋紀（横浜市立市民病院神経内科）
- III 三叉神経痛の内科的治療
山口滋紀（横浜市立市民病院神経内科）
- IV 三叉神経痛の神経ブロック療法
平田和彦（福岡大学麻酔科）
比嘉和夫（同上）
- V 三叉神経痛の外科治療
田邊 豊（横浜市立大学脳神経外科）
- VI 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療
林 基弘（東京女子医科大学脳神経外科・さいたまガンマナイフセンター）

標準的神経治療：三叉神経痛

目次

I 三叉神経痛の病態と臨床像

はじめに

1. 三叉神経痛の解剖
 - a. 眼神経
 - b. 上顎神経
 - c. 下顎神経
2. 特発性三叉神経痛 (Classical trigeminal neuralgia)
 - a. 疫学
 - b. 症候
3. 症候性三叉神経痛 (symptomatic trigeminal neuralgia)
4. 三叉神経痛の発生機序
5. 三叉神経痛の診断

まとめ

II 三叉神経痛の治療（総論）

はじめに

1. 三叉神経痛の薬物療法
2. 三叉神経痛の神経ブロック療法
3. 三叉神経痛の外科的療法
4. 三叉神経痛のガンマナイフ療法

まとめ

III 三叉神経痛の内科的治療

はじめに

1. 薬物治療の適応と選択
2. 抗けいれん薬による三叉神経痛の治療
3. 抗けいれん薬以外の代表的な三叉神経痛治療薬
4. 漢方薬による三叉神経痛治療
5. その他の三叉神経痛治療薬

まとめ

IV 三叉神経痛の神経ブロック療法

はじめに

1. 神経ブロックと三叉神経痛

- a. 局所麻酔薬による神経ブロック
 - b. 神経破壊的な神経ブロック
2. 神経ブロックの種類
 - a. Gasser神経節ブロック
 - b. 眼窩上神経ブロック
 - c. 上顎神経ブロック
 - d. 眼窩下神経ブロック
 - e. 下顎神経ブロック
 - f. おとがい神経ブロック

まとめ

V 三叉神経痛の外科治療

はじめに

1. 病態
2. 微小血管減圧術：手術適応および術前検査
3. 手術方法
4. 手術成績
5. 合併症
6. その他の外科治療について

まとめ

VI 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療

はじめに

1. ガンマナイフの現況と治療適応
 - a. ガンマナイフとその現況
 - b. ガンマナイフにおける現状と適応
2. 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療
 - a. 三叉神経痛治療方針
 - b. 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療概念
 - c. 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療の実際
 - d. ガンマナイフによる三叉神経痛治療成績
 - e. 高齢者三叉神経痛におけるガンマナイフ治療成績
 - f. 三叉神経痛に対する今後の治療指針

まとめ

I 三叉神経痛の病態と臨床像

はじめに

顔面の感覚は一部を除いて三叉神経に支配されており、顔面の痛みや感覚障害は三叉神経やその分枝である末梢神経系や、視床・大脳皮質感覚野などの中枢神経系に至る様々な部位の病変によって生じうる。なかでも三叉神経痛は一側性（まれに両側性）の顔面の発作性疼痛であり、痛み発作の持続時間は短いものの「焼け火箸をつっこまれたような」あるいは「電気が走るような」と表現されるように激的な痛みであり、顔面痛を主訴とする代表的な疾患単位である。

1. 三叉神経の解剖¹⁾

三叉神経は、顔面の皮膚、鼻腔・口腔粘膜や歯に感覚線維を送り、一方運動神経を咀嚼筋や口腔底の筋肉に送る最大の脳神経である。三叉神経は橋の中上部腹側面から出現し、その運動神経根は橋内の三叉神経運動核に由来する。一方知覚神経根は三叉神経節の感覚性神経細胞の軸索で、三叉神経主感覚核と三叉神経脊髄路核に到達する。三叉神経節（半月神経節）は側頭骨錐体先端の硬膜に包まれた三叉神経節腔に存在し、その前面には三叉神経圧痕があり、内側部は海綿静脈洞後端を隔てて内頸動脈に隣接する。三叉神経節から3本の感覚神経が分かれ、第1枝は眼神経、第2枝は上顎神経、第3枝のみ運動根と合して下顎神経となる。各神経の主な分枝の走行と分布域を以下に述べる（Fig. 1）。

- a. 眼神経：**第1枝の眼神経は海綿静脈洞の外側壁をやや上方に走行し、上眼窩裂を通り眼窩内に入る。眼神経は通常眼窩内に入る前に鼻毛様体神経と涙腺神経および前頭神経に分かれる。鼻毛様体神経は長毛様体神経と滑車下神経および前篩骨神経に分かれ、長毛様体神経は毛様体・虹彩・角膜に分布し、滑車下神経は上下の眼瞼の最内側部と鼻根部の皮膚結膜などに分布し、前篩骨神経は鼻背・鼻尖と鼻翼の一部に分布している。涙腺神経は上眼瞼外側部の皮膚および結膜に分布する。最大の枝である前頭神経は滑車上神経と眼窩上神経に分かれ、滑車上神経は上眼瞼の内側部の皮膚・結膜と前頭部の皮膚の正中に近い部分に分布する。眼窩上神経は前頭部から頭頂部の皮膚に分布する。
- b. 上顎神経：**第2枝の上顎神経の本幹は海綿静脈洞の外側下部から正円孔を通過して翼口蓋窩に入り下眼窩裂を通過して眼窩下神経となり、眼窩下孔から顔面に出て下眼瞼から鼻翼・鼻前庭の皮膚および上唇の皮膚と粘膜に分布する。翼口蓋窩で分かれた翼口蓋窩神経は、主に鼻腔外側・鼻中隔・硬口蓋・軟口蓋の粘膜に分布す

る。頬骨神経も翼口蓋窩で分かれ、側頭部の前部と頬骨をおおう皮膚に分布する。翼口蓋窩・眼窩下溝・眼窩下管などから分かれる上歯槽神経は、頬の粘膜や歯および歯肉に分布する。

- c. 下顎神経：**第3枝の下顎神経の本幹は三叉神経節直下で卵円孔を通り頭蓋外に出た直後に内側から硬膜枝と内側翼突筋神経を分け前幹・後幹に分かれる。前幹からは頬部の粘膜と皮膚に分布する頬神経、咬筋に分布する咬筋神経、側頭筋に分布する深側頭神経、さらに外側翼突筋神経が分かれる。後幹からは側頭部の皮膚に分布する耳介側頭神経、口腔底・歯肉の舌側面・舌の前2/3の粘膜に分布する舌神経、下顎の歯・頬側の歯肉・下口唇の皮膚と粘膜・オトガイ付近の皮膚に分布する下歯槽神経が分かれる。

三叉神経痛では痛みの部位は主要な3枝（特に第2枝、第3枝）に沿って生じることが多く、圧痛点の存在する部位は眼窩上縁と下縁、顔部など三叉神経の枝が骨から出て来る部分であり、臨床の場でも常に三叉神経の走行を念頭に置いて診察を進める必要がある。

2. 特発性三叉神経痛（Classical trigeminal neuralgia）

- a. 疫学^{2,3)}：**特発性三叉神経痛の有病率は、男性で2.7～10.8/10万人、女性では5.0～20.2/10万人と報告によって差があるが、男女比は1：1.5～2といわれ女性に多い。発症年齢は50歳代以降が多く平均は男性51.3歳、女性で52.9歳とされている。一般に遺伝性はないが、稀に家族性の報告がある。
- b. 症候^{2,4,5,6)}：**国際頭痛分類第2版⁷⁾による特発性三叉神経痛の診断基準をTable 1に示す。三叉神経痛の疼痛の特徴は①突然顔面に生じる、えぐられるような、突き刺されるような耐え難い痛みである。②疼痛の持続時間は短く、痛みの極期は数秒から数十秒の発作性の痛みであり、発作間歇期がある。③痛みの持続時間は通常1～2分であるが10～20分にわたって続くこともある。重症例では、断続的に続く激しい痛みのために体を動かせなくなり、日常生活が著しく阻害される。④疼痛部位は三叉神経知覚領域、特に三叉神経第2・第3枝領域に局限して生じる事が多く、経過とともに隣接部位に広がることもある。第2枝領域が最も多く38.1%を占め、次いで第3枝が35.2%、第2・3枝合併が14.9%、第1・2枝合併が5.3%で、痛みが三叉神経第1枝領域に局限するのはまれで、4.7%である⁸⁾。右側により多く認められるが3～5%が両側性である。両側性の三叉神経痛はまれな病態であり、両側性の場合多発性硬化症など中枢性疾患の関与を考慮すべきである。⑤75～80%の症例で疼痛発作誘

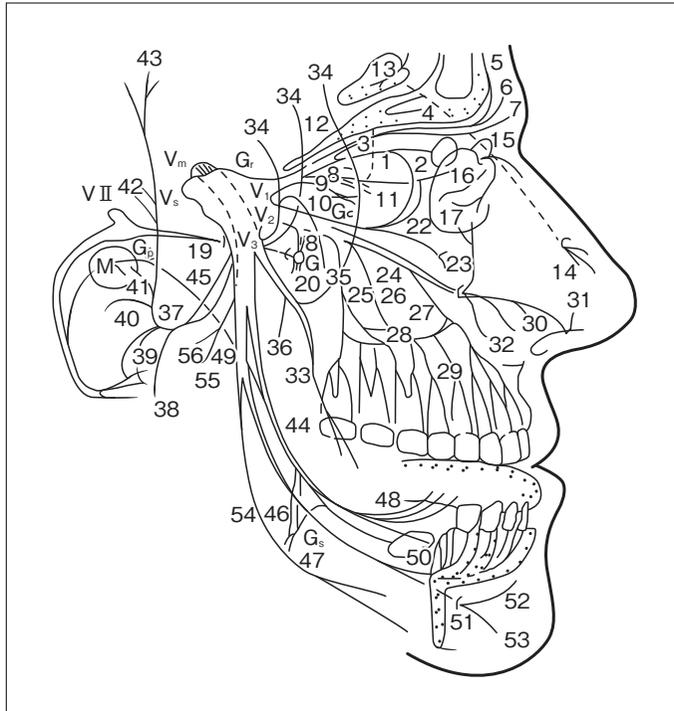


Fig.1 三叉神経の走行（文献1）より

- | | | |
|--------------------------|---------------------------------|----------------|
| V _m : 一叉神経運動根 | 13 : 前篩骨神経 | 35 : 咬筋神経 |
| V _s : 二叉神経知覚根 | 14 : 外鼻枝 | 36 : 外側翼突筋神経 |
| V ₁ : 眼神経 | 15 : 滑車下神経 | 37 : 耳介側頭神経 |
| V ₂ : 上顎神経 | 16 : 上眼瞼枝 | 38 : 耳介腺枝 |
| V ₃ : 下顎神経 | 17 : 下眼瞼枝 | 39 : 顔面神経との交通枝 |
| V II : 顔面神経 | 18 : 翼口蓋神経 | 40 : 外耳道神経 |
| G _r : 毛様体神経節 | 19 : 大錐体神経 | 41 : 鼓膜枝 |
| G _p : 翼口蓋神経節 | 20 : 翼口蓋神経節から鼻腔の外側壁と鼻中隔および口蓋への枝 | 42 : 前耳介神経 |
| G _s : 顎下神経節 | 21 : 頬骨神経 | 43 : 浅側頭枝 |
| G : 三叉神経節 | 22 : 頬骨側頭枝 | 44 : 舌神経 |
| M : 鼓膜 | 23 : 頬骨顔面枝 | 45 : 鼓索神経 |
| 1 : 涙腺神経 | 24 : 眼窩下神経 | 46 : 舌神経との交通枝 |
| 2 : 頬骨神経との交通枝 | 25 : 後上歯槽枝 | 47 : 腺枝 |
| 3 : 前頭神経 | 26 : 中上歯槽枝 | 48 : 舌枝 |
| 4 : 眼窩上神経 | 27 : 前上歯槽枝 | 49 : 下歯槽神経 |
| 5 : 外側枝 | 28 : 上歯神経叢 | 50 : 下歯神経叢と下歯枝 |
| 6 : 内側枝 | 29 : 上歯枝 | 51 : オトガイ神経 |
| 7 : 滑車上神経 | 30 : 外鼻枝 | 52 : 下唇枝 |
| 8 : 鼻毛様体神経 | 31 : 内鼻枝 | 53 : オトガイ枝 |
| 9 : 毛様体神経節との交通枝 | 32 : 上唇枝 | 54 : 顎舌骨筋神経 |
| 10 : 動眼神経からの根 | 33 : 頬神経 | 55 : 口蓋帆張筋神経 |
| 11 : 長および短毛様体神経 | 34 : 深側頭神経 | 56 : 内側翼突筋神経 |
| 12 : 後篩骨神経 | | |
- * 神経の先端に点がついているのは筋に終わることを示す。

Table 1 特発性三叉神経痛の診断基準

- A. 三叉神経分枝の支配領域の1つまたはそれ以上の部位の発作性の痛みが数分の1秒～2分間持続し、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. 激痛、鋭い痛み、表在痛または刺痛
 2. トリガー域から発生するか、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. その他の疾患によらない。

(文献7)より引用)

発領域 (trigger zone) が存在し、この部分が刺激されると疼痛発作が誘発される。trigger zoneは、主に三叉神経第2・第3枝領域である口の周囲や鼻翼、頬などに多く、顔を洗う、歯を磨く、髭を剃る、食事をするなどの日常動作で容易に疼痛発作が誘発されるため、患者はできるだけその部位に触れないように注意して生活している。⑥発作間欠期には神経学的検査では異常を認めず、三叉神経領域に他覚的な感覚障害を認めない。有痛性の発作後は、痛みを誘発できない不応期が存在することが多い。⑦時に唾液分泌、涙流、鼻汁、疼痛部の発赤などの自律神経症状を伴うことがある。⑧有痛性発作時には、罹患側の顔面筋攣縮を誘発することがある (tic douloureux)。⑨2～3%に舌咽神経痛など他の神経痛との合併がみられる。⑩腫瘍などが原因となることの多い症候性三叉神経痛では、三叉神経知覚領域の他覚的な感覚障害や脳神経症状などの神経学的診察での異常を認めることが多く、特発性三叉神経痛と症候性三叉神経痛との鑑別に重要である。

3. 症候性三叉神経痛 (Symptomatic trigeminal neuralgia)

国際頭痛分類第2版⁷⁾による症候性三叉神経痛の診断基準をTable 2に示す。

症候性三叉神経痛は、先に述べた特発性三叉神経痛の特徴の多くを有し、三叉神経感覚領域に限局した強い痛みを呈するが、症候性三叉神経痛では三叉神経感覚領域に感覚低下や異常感覚を認めることが多く、角膜反射の減弱や他の脳神経症状を伴うなど他覚的な神経症状が認められることが多い。特に比較的若年者に生じた三叉神経痛の場合や、痛み発作の持続時間が長く、発作間歇期が短い場合、trigger zoneを欠いたり、痛みが拍動性や深在性であることなどの特徴が認められた場合には、症候性三叉神経痛を念頭に置いて診療する必要がある。症候性三叉神経痛の原因疾患は多岐にわたるが、なかでも腫瘍が重要であり、従来三叉神経痛の原因の数%にすぎない

と考えられてきたが、近年の画像診断を含む診断技術の発達によって三叉神経痛の10%前後が腫瘍(類上皮腫や髄膜腫が多い)によって生じると考えられている。浜田ら⁹⁾の検討では1,533例中147例(9.6%)が脳腫瘍によるもので、組織学的には類上皮腫79例、髄膜腫38例、聴神経鞘腫23例、三叉神経鞘腫5例、神経膠腫1例、脂肪腫1例であった。類上皮腫、髄膜腫では70%以上が特発性三叉神経痛と紛らわしく、他覚的な神経症状は20%以下にしか認められなかった。またBullittら¹⁰⁾も後頭蓋窩腫瘍では特発性三叉神経痛と区別できない痛みを訴え、他の神経症状を伴わないことが多いと報告している。特発性三叉神経痛と症候性三叉神経痛との症候学的な鑑別が困難な場合があることを示しており、特発性三叉神経痛と症候性三叉神経痛の鑑別には、MRI・CTなどの画像診断による検索が必要である(Fig. 2)。特に若年で三叉神経第1枝を罹患枝とし、角膜反射が減弱または消失している例では、三叉神経痛の原因が腫瘍である確率が高く、十分な検索が必要である。

4. 三叉神経痛の発生機序

三叉神経痛の発生機序については、trigger zoneを刺激してから疼痛が発現するまでに一定の潜時があることや、痛み発作の後に不応期が存在することなどから、三叉神経痛の発生に中枢が関与しているという説があったが、Dandy¹¹⁾やGardner¹²⁾が三叉神経痛の患者において、三叉神経が周囲の血管によって圧迫されている症例が多い事を指摘して以来、同様な報告が相次ぎ、Janetta^{13,14)}は、小脳橋角部の三叉神経起始部で三叉神経を圧迫する血管を手術的に除去することで三叉神経痛が消失することを示した。現在は特発性三叉神経痛の病因の多くは血管による三叉神経の圧迫によって生じると考えられている。三叉神経は、頭蓋内小脳橋角部において脳幹から出て、神経髄鞘が中枢性髄鞘(oligodendroglial myelin sheath)から末梢性髄鞘(neurilemmal myelin sheath)に移行する(Fig. 3)。この移行部分はjunction zoneまたはroot entry zoneといわれ、機械的圧迫

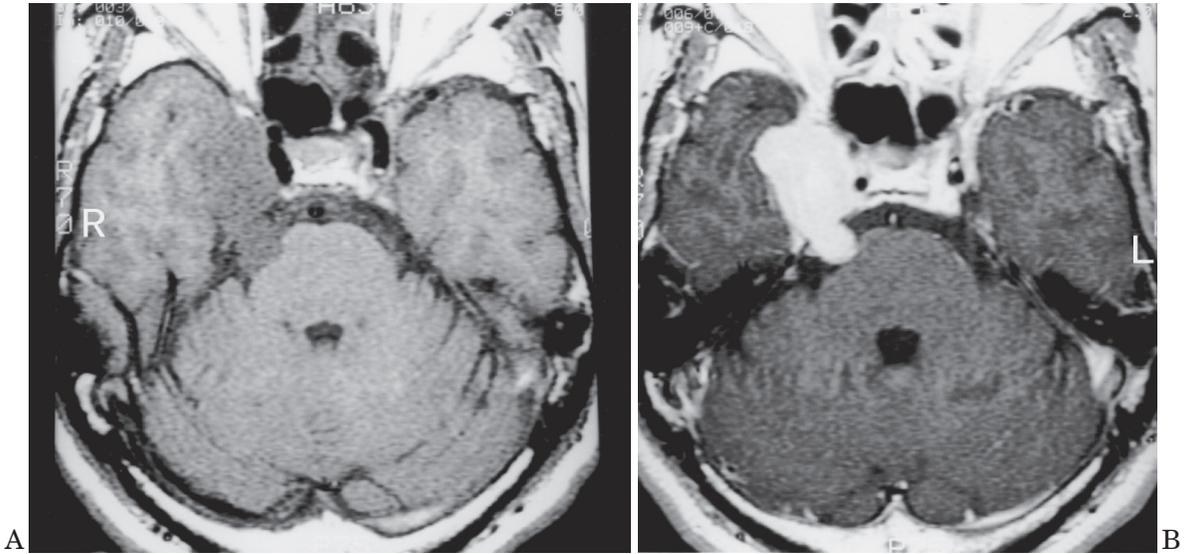


Fig. 2 右側三叉神経痛患者の三叉神経起始部のMRI (A: T1強調画像, B: Gd造影T1強調画像)
 右三叉神経の起始部にT1強調画像でやや低信号を呈し, Gd造影にて均一に造影される腫瘍を認める.

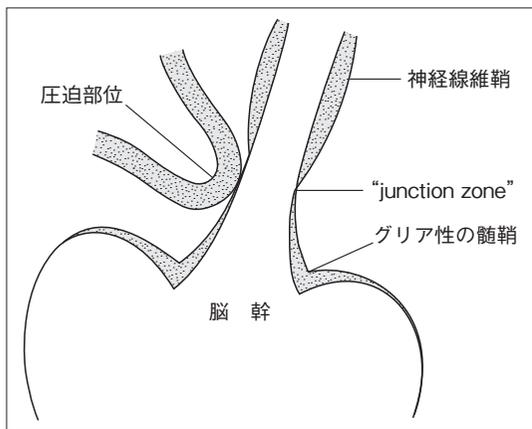


Fig. 3 脳神経起始部の神経髄鞘の解剖学的所見 (文献10) より)

に弱く, 圧迫性の刺激に対して容易に脱髄を起こしやすい. この部分で持続的に血管の圧迫を受けると, 髄鞘欠落部分が生じて脱髄部の軸索間にaction currentの短絡が生じshort circuitを形成すると考えられている. このため神経髄鞘の脱髄部分で三叉神経の活動電位が洩れを起こし, 誤って遠心性の痛覚線維に伝えられるため疼痛発作が生じると考えられている¹⁵⁾. 三叉神経を圧迫している血管の多くは上小脳動脈であるが, 脳底動脈や前下小脳動脈が圧迫している例もあり注意が必要である. また小脳橋角部や硬膜の動静脈奇形, primitive trigemi-

Table 2 症候性三叉神経痛の診断基準

- | | |
|----|---|
| A. | 三叉神経分枝の支配領域の1つまたはそれ以上の部位に1秒~2分間持続する発作性の痛みで, うずく痛みが発作間歇期に持続する場合もあれば持続しない場合もあり, 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. <ol style="list-style-type: none"> 1. 激痛, 鋭い痛み, 表在痛または刺痛 2. トリガー域から発生するか, 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. | 血管性圧迫以外の原因病変が特殊検査または後頭蓋精査 (あるいはその両方) により証明されている. |

(文献7) より引用)

nal arteryなどが圧迫の原因となっていた症例も報告されている⁴⁾. 三叉神経痛が中年以降の年齢に多く発生するのは, この年代では動脈硬化性の変化が進行して動脈の蛇行・屈曲が強くなり, 三叉神経起始部での神経の圧迫が生じやすくなるためと考えられる.

5. 三叉神経痛の診断

特徴的な臨床症状にもとづいて診断する (Table 1, 2). 特発性三叉神経痛では, 疼痛発作間歇期には明らかな神経学的異常所見を呈さない場合が多い. 治療的診断として, 消炎鎮痛剤が無効でcarbamazepineが有効で

ある場合には、三叉神経痛である可能性が高くなる。局所麻酔薬を用いた三叉神経末梢枝ブロックによって疼痛の消失が見られる場合、確定診断となりうる¹⁶⁾。症候性三叉神経痛を疑う場合は、脳MRI・CTなどの画像診断を加え器質的疾患の有無を検索する必要がある。

三叉神経痛の診断は、主に病歴から特徴的な痛みの訴えを正確に把握することによって行われる。副鼻腔炎や片頭痛、頸部神経痛、帯状疱疹後疼痛などは、疼痛部位や持続的な痛みである点などから鑑別可能な場合が多い。舌咽神経痛は、しばしば三叉神経第3枝の痛みとの鑑別が問題になる。舌咽神経痛の場合は、食事時の咽頭の動きで誘発されることが特徴となる。最も鑑別に難渋するのが非定形顔面痛であり、三叉神経痛に特有の痛みを訴えることもまれではない。心因的な要素も大きい痛みであり、しばしば痛みの部位が移動したり、抗てんかん薬は有効ではなく、抗うつ薬などの向精神薬が有効な場合が多い¹⁷⁾。

まとめ

三叉神経痛は、顔面痛を主訴とする代表的な疾患であり、原因の多くが三叉神経周囲の蛇行または迷走する血管による三叉神経起始部の圧迫が関与していると考えられている特発性三叉神経痛と原因が血管性圧迫以外の証明可能な器質的疾患である症候性三叉神経痛に分けられる。両者の鑑別は臨床的には困難である場合も少なくなく、MRIやCTによる画像診断が重要である。

三叉神経痛は50歳代以降に多く見られ、女性に多い。主に三叉神経第2・3枝に疼痛部位を認める。痛みは、えぐられるような電撃痛が特徴であり、痛みの改善には抗てんかん薬が有効である。

文 献

- 1) 堀口正治：三叉神経の走行と分布。Clin Neurosci 8：588-591, 1990
- 2) Penman J：Trigeminal neuralgia. In Handbook of Clinical neurology (edited by Vinken, P. J. & Bruyn, G. W.), North-Holland, Amsterdam 5：296, 1968
- 3) Merskey H, Bogduk N：Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, Seattle, p59-71, 1994
- 4) 荒木信夫, 厚東篤生：三叉神経痛。神経内科 29：126-136, 1988
- 5) 行木英生：三叉神経痛。JOHNS 3：1695-1700, 1987
- 6) 坂井 昇, 山田 弘：三叉神経痛の病態。Clin Neurosci 8：608-609, 1990

- 7) 日本頭痛学会（新国際分類普及委員会）・厚生労働科学研究（慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班）共訳：国際頭痛分類第2版。国際頭痛学会・頭痛分類委員会、日本頭痛学会、相模原、p143, 2004
- 8) 塩谷正弘：三叉神経痛。ペインクリニック診断・治療ガイド、第2版、若杉文吉監修、日本医事新報、東京、p118-122, 1994
- 9) 浜田慎二, 福島孝徳, 神尾友和：三叉神経痛を呈した聴神経腫瘍23例の報告。耳鼻と臨 37：1123-1125, 1991
- 10) Bullitt E, Tew JM, Boyd J：Intracranial tumors in patients with facial pain. J Neurosurg 64：865-871, 1986
- 11) Dandy WE：Concerning the cause of trigeminal neuralgia. Am J Surg 24：447, 1934
- 12) Gardner WJ：Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. J Neurosurg 19：947, 1962
- 13) Janetta PJ：Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patient with trigeminal neuralgia. J Neurosurg 26：1159-1162, 1967
- 14) Baker FG II, Janetta PJ, Bissonette DJ et al：The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Eng J Med 334：1077-1083, 1996
- 15) 近藤明恵：三叉神経痛の診断と治療。日内会誌 82：77-81, 1993
- 16) 増田 豊：三叉神経痛。日臨 59：1722-1726, 2001
- 17) 近藤明恵：三叉神経の病因と症候。Clin Neurosci 23：1014-1016, 2005

Ⅱ 三叉神経痛の治療（総論）

はじめに

三叉神経痛は、原因の多くが三叉神経周囲の蛇行または迷走する血管による root entry zone またはその近傍における三叉神経の圧迫が関与していると考えられている特発性三叉神経痛と、原因が血管性圧迫以外の証明可能な器質的疾患である症候性三叉神経痛に分けられる。

三叉神経痛の治療は、carbamazepine などの抗てんかん薬を主体とする薬物治療や神経ブロック療法、Janetta の手術に代表される三叉神経から圧迫血管を遊離する decompression 法や ユナイフ などの放射線療法などが行われている。様々な治療法のなかでも、第一選択となるのは、他の治療法に比べ侵襲の少ない薬物療法である。しかし実際には、三叉神経痛に対する内科的治療、神経ブロック、外科的治療、ガンマナイフ治療などを取捨選択して有効な治療成果を求めるべきである。

1. 三叉神経痛の薬物療法

三叉神経痛などの神経性疼痛に対する薬物療法では、第一選択薬として carbamazepine や phenytoin などの抗けいれん薬が用いられる¹⁸⁻²⁰⁾。三叉神経痛、特に特発性三叉神経痛の場合には、他覚的神経学的異常を伴わないために、注意深い病歴聴取により、その特徴的な臨床症候を把握し、国際頭痛学会により定義された国際頭痛分類による診断基準 (Table 1, 2)²⁾ にもとづいて臨床的診断を行い治療する。しかし臨床的診断が困難な場合もまれではなく、消炎鎮痛薬が無効で carbamazepine などの抗けいれん薬が有効であるという三叉神経痛の疼痛の特徴から抗けいれん薬を開始して疼痛抑制効果を判定して、治療的診断を行う場合も少なくない。抗けいれん薬は、三叉神経痛をはじめ癌性疼痛や帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害に伴う疼痛などの神経原性疼痛を伴う疾患に用いる場合には、鎮痛補助薬（その薬剤の本来の適応は疼痛ではないが、単独または鎮痛薬との併用により鎮痛作用を示したり、鎮痛薬の効果を増強させる薬物）として分類される。臨床の場では、抗けいれん薬の他に抗うつ薬、抗不安薬、抗不整脈薬、ステロイド、NMDA 受容体拮抗薬などが鎮痛補助薬として用いられている。

抗けいれん薬は、三叉神経痛や帯状疱疹後神経痛をはじめとする激しい発作性疼痛性疾患に対して用いられる。三叉神経痛における抗けいれん薬の使用は、三叉神経脊髄路内の興奮性シナプス伝達を抑制し、疼痛発作を緩解させる目的で用いられる。鎮痛機序については、不明な点が多いが、①Naチャンネルの遮断による末梢および中枢の発作性異常放電や異常興奮伝導の抑制、②ノ

ルアドレナリン再取り込み阻害により下降性疼痛抑制系を賦活し、脊髄後角での発痛関連物質の遊離・放出の抑制、③抑制系神経伝達物質γ-アミノ酪酸 (GABA) 合成酵素賦活、分解酵素抑制による GABA 抑制作用の増強、などの機序が考えられている²⁰⁾。

2. 三叉神経痛の神経ブロック療法

三叉神経痛の電気が走る痛みは激烈で、患者の生活の質を著しく障害する。薬物治療でコントロールが困難な症例には治療法の選択肢の1つとして神経ブロックを考慮する。三叉神経痛の治療の中で神経ブロックが最適であるということはないが、治療の選択肢の1つである。

3. 三叉神経痛の外科的療法

三叉神経痛の主な原因は小脳橋角部での血管による圧迫である。本邦の多くの脳神経外科施設で行なわれている主な手術は微小血管減圧術である。近年ガンマナイフなどの定位的放射線治療の隆盛に伴い、微小血管減圧術の症例が減少してきている印象を受けるが、微小血管減圧術は唯一の根治的原因除去療法なので、いたずらに手術を避けるのではなく、効果と合併症を冷静に判断した上で、治療方針を決定すべきである。

4. 三叉神経痛のガンマナイフ療法

近年ではガンマナイフなどの定位的放射線治療が盛んに行われるようになってきている。脳腫瘍・脳動脈奇形に対する非侵襲的最先端治療の一つとしてガンマナイフが広く知られるようになった。その一つに三叉神経痛治療がある。これは正常三叉神経に対し、高線量一括照射を施し、三叉神経障害を基本的に併発させずに痛みのみを取ることができる画期的な治療法である。

まとめ

三叉神経痛に対する治療としては内科的治療、神経ブロック、外科的治療、ガンマナイフ治療などがある。それぞれの分野で年々治療法が進歩しているとはいえ一長一短があるので、1つの方法にこだわらず、個々の患者にもっとも適した治療法を選択することが肝要である。

文 献

- 18) Eisenberg E, River Y, Shifrin et al : Antiepileptic Drugs in the Treatment of Neuralgic Pain. *Drugs* 67 : 1265-1289, 2007
- 19) Ivo W.T-L, Carla M, Misha-MB : Anticonvulsants for Neuropathic Pain Syndromes. *Drugs* 60 (5) : 1029-1052, 2000
- 20) Matoba M, Goto F : Therapeutic effects of antiepileptics and anticonvulsants for neuropathic pain in cancer patients. *Pain Res* 9 : 31-39, 1994
- 21) 針谷 伸, 佐伯 茂 : 抗けいれん薬による痛みの治療。痛みと臨床 5 : 199-204, 2005

Ⅲ 三叉神経痛の内科的治療

はじめに

三叉神経痛の治療は、carbamazepineなどの抗てんかん薬を主体とする薬物治療や神経ブロック療法、Janettaの手術に代表される三叉神経から圧迫血管を遊離するdecompression法やγナイフなどの放射線療法などが行われている。様々な治療法のなかでも、第一選択となるのは、他の治療法に比べ侵襲の少ない薬物療法である。本稿では、三叉神経痛に対する抗けいれん薬を中心とした薬物療法について述べる。

1. 薬物治療の適応と選択

Carbamazepineが現在、三叉神経痛に対する第一選択治療薬である。食事などの動作が三叉神経痛を誘発する場合は、その動作のどれくらい前に服用するのが最適であるかなど、きめ細かい検討が必要である。Phenytoinはcarbamazepine単独で効果が弱いときや、carbamazepine抵抗性となった場合、またはアレルギーなどでcarbamazepineを使用できない場合に追加または単独で使用する。Valproate Naはcarbamazepineやphenytoinが有効でない場合や、副作用で使用できない場合に、副作用に注意しながら使用を検討して良いと思われる。Carbamazepine無効例ではclonazepamが用いられることがある。

2. 抗けいれん薬による三叉神経痛の治療

◇ **Carbamazepine** : 三叉神経痛に対する第一選択治療薬である。一般的な用法としては初回投与量100mg/dayを1日2回分服または就寝前投与より開始し、2～3日ごとに100mgずつ増量しながら疼痛発作が緩解する量を維持量とする。通常維持量は200～400mg/dayであり、最大投与量は1,200mg/dayを超えない。血中濃度は6～10μg/mlを目安とする。数週間から数カ月間維持し、その後漸減する。有効率は、報告によって異なるが60～90%と高く、number needed to treat (NNT)も2.2～3.3と効果は高い²²⁾。半減期は25～65時間と長い。長期投与の場合は、酵素誘導により薬物代謝が促進されるために血中濃度の増加は比較的少ない。三叉神経痛の疼痛発作には、年間を通じて変動があることが多く、それに対応して投与量や投与回数を増減させる。食事などの動作が神経痛を誘発する場合は、食事動作のどれくらい前に服用するのが最適であるかなど、きめ細かく検討する。Carbamazepineの代謝産物であるcarbamazepine-10, 11-epoxideの血中濃度が上昇すると、眠気、ふらつき、複視、精神機能低下などの副

作用の出現頻度が増加する²³⁾。Valproate Naやlamotrigineを併用している場合にcarbamazepine-10, 11-epoxideの血中濃度が上昇しやすい²⁴⁾。腎臓を介して72%が排泄されるため腎機能障害時には、頻回の血中濃度モニターが必要である。重大な副作用として骨髄抑制があり、白血球減少、葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血などに注意が必要である。特に投与初期には定期的な血液検査が必要である。悪心・嘔吐などの消化器症状、平衡機能障害、眠気、皮疹も多く見られる副作用である。三環系抗うつ薬など他剤との併用時には血中濃度の変動が大きくなる場合がありtherapeutic drug monitoring (TDM)を行う必要がある²⁵⁾。

◇ **Phenytoin** : Carbamazepine単独で効果が弱いときや、carbamazepine抵抗性となった場合、またはアレルギーなどでcarbamazepineを使用できない場合に追加または単独で使用する。疼痛を伴う糖尿病性ニューロパシーにおける二重盲検試験では、NNT1.5～3.6と有効性が示されている²²⁾。使用時は、血中濃度20μg/ml以下を目安としてphenytoin 100mg/day分2または分1就寝前から開始し、数日ごとに100mgずつ増量しながら疼痛発作が緩解する量を維持量とする。通常維持量は200～300mg/dayであり、最大投与量は400mg/dayを超えない。本剤は点滴投与が可能であり、経口摂取が困難な場合でも投与が可能である。点滴静注の場合は、100mg/dayから開始し25～50mg程度ずつ増量する。1日投与量は250～300mg/dayを超えない。注射製剤は強アルカリであり、結晶が析出しやすいため生理食塩水や蒸留水に溶解して使用する。副作用として眼振、小脳失調、錯乱、薬疹などがあり、特に長期の使用で歯肉肥厚、骨軟化症などが生じることがある。循環器系の副作用に注意する必要がある。洞性徐脈や伝導ブロックがある場合には禁忌となる。Carbamazepineと同様に他剤との併用で血中濃度の変動があり、TDMを行う必要がある。

◇ **Valproate Na** : Carbamazepineやphenytoinが有効でなかった三叉神経痛患者などに用いられて50～80%に効果が見られたとの報告があるが²⁶⁾、脊髄損傷による神経原性疼痛に対する効果を判定した二重盲検試験では有効性が示されなかった²⁷⁾。CarbamazepineやPhenytoinが有効でない場合や、副作用で使用できない場合に、副作用に注意しながら使用を検討して良いと思われる。本剤は、徐放剤があり安定した血中濃度を維持しやすい利点がある。三叉神経痛に投与する場合、200～400mg/dayを1日2回分

割投与から開始する。数日ごとに200mg程度ずつ増量しながら疼痛発作が緩解する量を維持量とする。通常維持量は400～600mg/dayであり、最大投与量は1,200mg/dayを超えない。徐放剤を用いると、1日1回投与が可能であり、服薬コンプライアンスの向上に有効である。副作用としては、悪心・嘔吐などの消化器症状を始め肝機能障害に注意する必要がある。無症候性の高アンモニア血症がしばしば見られるため、血中濃度の管理とともに定期的な血液検査が必要である。

◇ **Clonazepam** : Clonazepam は、carbamazepine 無効例などに用いられ、66%で有効であったとする報告がある²⁸⁾。GABA_A作動薬でありGABA_Aの作用を増強させることによって神経原性疼痛に対し抑制的に作用すると考えられている。初回投与量は、0.5mg/dayを就寝前1回投与から開始する。数日ごとに0.5mgずつ増量しながら疼痛発作が緩解する量を維持量とする。最大投与量は3mg/dayを超えないようにする。分割投与も可能だが、眠気やふらつき、運動失調などの副作用に注意が必要である。

◇ **Gabapentin** : Gabapentin は、GABA_A誘導体であるが直接的にGABA受容体には作用せず、間接的に脳内のGABA濃度が上昇することによって鎮痛作用を示すと考えられている²⁹⁾。多発性硬化症を合併した三叉神経痛患者への有効性³⁰⁾や、三叉神経痛を含む様々な神経原性疼痛に対する有効性が示されている³¹⁾。初回投与量は、600～900mg/dayを1日3回分割投与から開始する。2日目以降300mgずつ増量しながら維持量として1,200～1,800mg/dayを疼痛発作の緩解を目安に1日3回分割で投与する。腎機能障害や頭痛・眠気・ふらつきなどの副作用に注意が必要であり、最大投与量は2,400mg/dayを超えない。

◇ **Topiramate** : Topiramate は、AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用やGABA_A受容体を介するGABA増強作用によって神経原性疼痛に対し抑制的に作用すると考えられている³²⁾。三叉神経痛をはじめとする様々な神経原性疼痛に対する有効性が示されている^{33～35)}。初回投与量は、50～100mg/dayを1日1～2回分割投与から開始する。1週間以上あけて50～100mg程度ずつ漸増しながら維持量として200～400mg/dayを疼痛発作の緩解を目安に1日2回分割で投与する。眠気・ふらつきや食事行動異常（無食欲または大食）などの副作用に注意が必要であり、最大投与量は600mg/dayを超えない。

◇ 三叉神経痛に対して用いられる他の抗てんかん薬としては、Lamotrigineの有効性が報告されている³⁶⁾。

3. 抗けいれん薬以外の代表的な三叉神経痛治療薬

◇ **Baclofen** : Baclofen は、GABAの誘導体であり、carbamazepineと同様に三叉神経脊髄路核の神経興奮膜の活動電位発生域値を上昇させることによって神経原性疼痛を抑制すると考えられている³⁷⁾。Carbamazepine単独で効果が弱い時や抵抗性となった時、またはcarbamazepineの副作用が強いときに、併用またはcarbamazepineに代わって用いられる。単独では、carbamazepineに比べて有効性は劣るが、併用により相乗効果を示す。初回5～10mg/dayから開始し発作緩解まで増量して維持する。通常維持量は15～30mg/dayで使用される。副作用として眠気、悪心、嘔吐などがあり重篤なものは少ないが、連用を突然中止すると痙攣や幻覚を生じるとの報告があり注意が必要である。一般にcarbamazepineより有効率は低いが副作用が少ないと考えられており、長期投与における観察では約20%で効果が消失している³⁷⁾。

4. 漢方薬による三叉神経痛治療

◇ 三叉神経痛に対する治療薬として、症例数は少ないが漢方薬が有効であったとの報告が散見され、五苓散や柴胡桂枝湯、小柴胡湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、桂皮加芍薬湯、芍薬甘草湯などが用いられている³⁸⁾。また、小柴胡湯、桂皮加芍薬湯の併用療法の有効性が報告されている³⁹⁾。三叉神経痛に対して漢方薬を用いる場合、西洋医学的な抗けいれん作用を期待して投与する場合と漢方薬特有の随証治療の2種類があり、利尿薬として用いられる五苓散の有効例が多く、三叉神経のroot entry zoneにおける圧迫部位において生じている三叉神経の浮腫を軽減することによって鎮痛効果を発現する機序が考えられている。

5. その他の三叉神経痛治療薬

◇ 様々な薬剤が神経原性疼痛に対し用いられている。三叉神経痛に対しては、長時間作用型のプロスタグランジンE1誘導体であるmisoprostol⁴⁰⁾や経口可能なリドカインの誘導体であるtocainaide⁴¹⁾が有効であったとの報告がある。またビタミンB₁₂は、神経修復作用があり併用療法によく用いられる。

これらの薬物療法によっても疼痛発作が抑制されない場合や、抑制されても薬物の長期連用による肝障害の出現や、傾眠などの副作用によって日常生活が著しく阻害される場合、また疼痛の抑制に頻回の薬物の使用が必要となる場合には、末梢神経ブロックやリナナイフなどの放射線療法または手術療法が考慮される。

まとめ

三叉神経痛に対する治療は、carbamazepineを第一選択とする抗けいれん薬を中心とした薬物療法が行われる。抗けいれん薬を使用する場合、副作用に注意し、効果を得られない場合には他の抗けいれん薬への変更を行う。抗けいれん薬のみでなく、baclofenや漢方薬などの使用も考慮する。薬物療法による効果が得られず、患者の日常生活が阻害される場合には、神経ブロック、放射線療法、手術療法など他の治療法を考慮しなければならない。

文 献

- 22) Misha-Miroslav B : Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 59 (Suppl 2) : s14-17, 2002
- 23) Schoeman JF, Elyas AA, Brett EM et al : Correlation between plasma carbamazepine-10, 11-epoxide concentration and drug side-effects in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 26 : 756-764, 1984
- 24) Rane A, Bertilsson L, Palmer L : Disposition of placently transferred carbamazepine (Tegretol®) in the newborn. *Eur J Clin Pharmacol* 8 : 91-96, 1975
- 25) Spina E, Pisani F, Perucca E : Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. *Clin Pharmacokine* 31 : 198-214, 1996
- 26) Peiris JB, Perera GLS, Dvendra SV et al : Sodium viproate in trigeminal neuralgia. *Med J Aust* 2 : 278-279, 1980
- 27) Drewes AM, Andreasen A, Poulsen LH : Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury : a double-blind placebo controlled crossover trial. *Paraplegia* 32 : 565-569, 1994
- 28) Chandra B : The use of clonazepam in the treatment of tic douloureux (a preliminary report). *Proc Aust Assoc Neurol* 13 : 119-122, 1976
- 29) Taylor CP : Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Neurol* 153 (Suppl 1) : S39-45, 1997
- 30) Khan O : Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology* 51 : 611-614, 1998
- 31) Serpell MG, Neuropathic Pain Study Group : Gabapentin in neuropathic pain syndromes : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 99 : 557-566, 2002
- 32) Schneidermann J : Topiramate : pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Can J Neurol Sci* 25 : S3-5, 1998
- 33) Kamin M : Topiramate : clinical efficacy and use in nonepileptic disorders. In : Levy RH, Matsom RH, Meldrum BS, Perucca E eds. *Antiepileptic Drugs*, 5th ed, Lippincott Williams, Wilkins, Philadelphia, 753-759, 2002
- 34) Ian G, Susan LB, Janet S et al : Topiramate in Trigeminal Neuralgia: A Randomized, Placebo-controlled Multiple Crossover Pilot Study. *Clin Neuropharmacology* 24 : 109-112, 2001
- 35) Siniscalchi A, Gallelli L, Scornaienghi J et al : Topiramate Therapy for Symptomatic Trigeminal Neuralgia. *Clin Drug Invest* 26 : 113-115, 2006
- 36) Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ et al : Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia : results from a doubleblind placebo-controlled crossover trial. *Pain* 73 : 223-230, 1997
- 37) Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS : Differential effect of antiepileptic drugs on the reticular formation. *Life Sci* 35 : 2665-2673, 1984
- 38) 堀口 勇, 大竹哲也, 岡田貴楨ほか : 三叉神経痛に対し漢方薬が有効であった症例の検討. *日東医誌* 54 : 383-386, 2003
- 39) 大野健次, 延原弘明, 有村聡美ほか : 三叉神経痛に対する小柴胡湯・桂皮加芍薬湯併用療法の効果 (第2報). *日ペインクリニック会誌* 3 : 92-96, 1996
- 40) Reder A, Arnason B : Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis relieved by a prostaglandin E analogue. *Neurology* 45 : 1097-1100, 1995
- 41) Lindstrom P, Lindblom U : The anagetic effect of tocainaide in trigeminal neuralgia. *Pain* 28 : 45-50, 1987

Ⅳ 三叉神経痛の神経ブロック療法

はじめに

三叉神経痛の電気が走る痛みは激烈で、患者の生活の質を著しく障害する。三叉神経痛の主な原因は小脳橋角部での血管による圧迫である。三叉神経痛の原因治療は開頭下の神経血管減圧術があり、対症療法として、薬物治療、神経ブロック、ガンマナイフ治療がある。薬物治療でコントロールが困難な症例には治療法の選択肢の1つとして神経ブロックを考慮する。本稿は三叉神経痛に用いる神経ブロック治療について概説する。

1. 神経ブロックと三叉神経痛

神経ブロックとは薬剤や熱によって感覚神経を遮断する方法である。

血管により圧迫された三叉神経の神経線維間では絶縁状態が低下しており、神経線維の興奮伝導が隣接した神経線維を興奮させる。その結果トリガーポイントの軽微な触刺激で侵害受容線維の興奮が生じ、電撃痛が生じる⁴²⁾。神経ブロックは末梢の感覚線維の神経伝導をブロックし、トリガーポイントからの刺激を減少させることで三叉神経痛を軽減させる。

神経ブロックは局所麻酔薬による神経ブロックと神経破壊薬や高周波熱凝固による神経破壊的神経ブロックに分けられる。局所麻酔薬による神経ブロックは可逆的であり、神経破壊薬や高周波熱凝固によるブロックは1年以上効果が持続する。

a. 局所麻酔薬による神経ブロック

作用機序としては神経のナトリウムチャンネルに作用し、神経線維の脱分極を可逆的に阻害する。作用時間は局所麻酔薬の種類によってことなるが、通常は数時間であり、疼痛が軽減する時間も数時間となることが多い。しかし、局所麻酔薬の効果が消失した後も疼痛が長く軽減することもある。局所麻酔薬による神経ブロックは神経破壊薬を用いた神経ブロックより合併症が軽度なのでまず試みるべき方法であると思われる。

b. 神経破壊的な神経ブロック

神経破壊薬（エタノール、高濃度局所麻酔薬）を用いる方法、高周波熱凝固法がある。神経破壊的な手技を行

う前に、必ず局所麻酔薬を試験的に投与し、当該神経支配領域の感覚低下が得られ、疼痛が消失していること、合併症がないことを確認する。

神経ブロックによる感覚低下は患者には苦痛となるので、局所麻酔薬による感覚低下を患者に実感させ、同様の感覚低下が永く持続することに対する了承を得た後に神経破壊薬の投与や高周波熱凝固を行う。穿刺針が神経に接触した際には激しい電撃痛が生じる。電撃痛が正確なブロックの指標となることと、局所麻酔薬を投与した後の感覚低下を問診する必要があることから神経ブロックは意識下に行う。しかし、穿刺時の疼痛は患者の苦痛であり、ベンゾジアゼピン系鎮静薬、オピオイド系鎮痛薬を静脈内に投与し、軽度の鎮静下に行うこともある。

適切な鎮静により、患者の苦痛を軽減することができ、過度の鎮静と不十分な監視は舌根沈下、低酸素血症の原因となるので、注意が必要である。

神経破壊的な神経ブロックによる除痛時間は1年から数年である。疼痛が軽減すると同時に感覚低下が発現し、感覚低下が改善してくると疼痛が再燃するので、再度ブロックを行う。

◇ 神経破壊薬による神経ブロック

99.5%エタノール0.1～0.5mlを使用する。高濃度のエタノールは細胞のたんぱく質を凝固変性させる。目的とする神経にエタノールを作用させることで、不可逆的な神経遮断を行うことができる。Table 3にアルコールによる三叉神経ブロックの効果持続時間を示す⁴³⁾。

神経破壊薬は組織障害性が強いので、皮下にもれた場合は腫脹をきたす。炎症により一過性に数日間疼痛が増悪することもある。多くは数日後に疼痛が軽減する。

◇ 高濃度局所麻酔薬による神経ブロック

高濃度の局所麻酔薬には神経毒性があり、神経破壊薬として神経ブロックに使用される。エタノールよりも作用が弱く、神経ブロックの効果は劣る。しかし、組織の障害が少なく、合併症が少ないので、神経破壊薬によるブロックを行う前に行われることがある。薬剤は2～10% tetracaine, 5～10% lidocaineが用いられる⁴⁴⁾。

◇ 高周波熱凝固による神経ブロック

専用の穿刺針を用い、目的とする神経に先端を接触させる。穿刺針の先端は金属が4mm露出しており、高周

Table 3 エタノールによる神経ブロック効果の持続期間

	Supraorbital	Infraorbital	Mental	Maxillary	Mandibular
N	281	1,819	15	306	1,329
Duration (month)	18.3	15.3	13.5	16.2	18.9

(文献43)より引用)

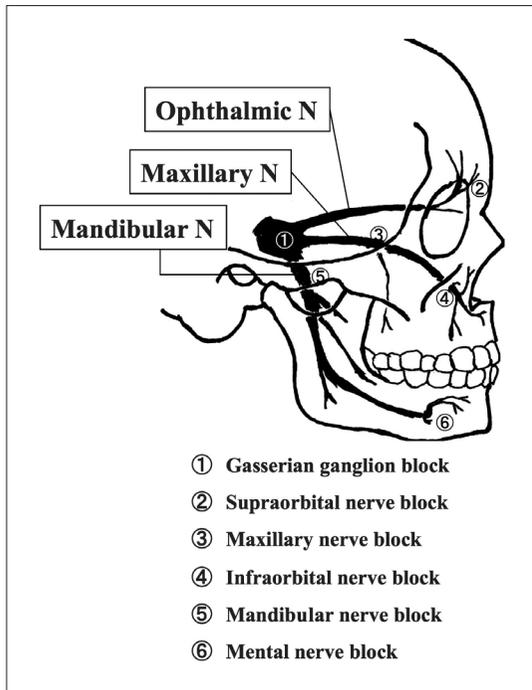


Fig. 4 三叉神経痛治療のための三叉神経ブロック

波電流により先端に70℃から90℃の熱を発生させ、蛋白質を凝固させる。効果が得られる範囲は露出した穿刺針周囲5～10mmである。エタノールによるブロックと同等の効果が期待できる。エタノールによる神経ブロックでは注入したエタノールが注入部位の周囲に流出し、目的としない神経に作用し、運動麻痺の合併症をきたすことがある。しかし、高周波熱凝固法では効果が穿刺針先端周囲に限局するので、神経破壊薬を用いた神経ブロックよりも安全である。

2. 神経ブロックの種類

Fig. 4に示すように、三叉神経痛に用いられる神経ブロックは、Gasser神経節ブロック、眼窩上神経ブロック、上顎神経ブロック、眼窩下神経ブロック、下顎神経ブロック、おとがい神経ブロックである。三叉神経痛の罹患神経は第2枝と第3枝が多く、全体の85%を占めており⁴⁵⁾、上記のうち、眼窩下神経ブロックと下顎神経ブロックを行う頻度が最も高い。

a. Gasser神経節ブロック

X線透視下に行う。卵円孔を介してGasser神経節（三叉神経節）に直接穿刺針を位置させる。下顎神経内を針が進入するのでブロック時の疼痛が強い。ブロック中は適度な鎮静を行うことが望ましい。使用薬剤として、従来はアルコールが使用されていた。しかし、アルコール

Table 4 エタノールによる三叉神経節ブロックの合併症（全537ブロック症例）

Herpes simplex	53 (9.9%)
Double vision	26 (4.8%)
Ecchymoma	14 (2.6%)
Keratitis	13 (2.4%)
Nausea, vomiting	9 (1.7%)
Dilatation/constriction of pupil	9 (1.7%)
Headache	7 (1.3%)
Facial paralysis	6 (1.1%)
Nystagmus, vertigo	5 (0.9%)
Disturbance of jaw opening	5 (0.9%)
Meningitis	4 (0.7%)
Anesthesia dolorosa	1 (0.2%)
Others	44 (8.2%)

(文献43)より引用改編)

によるGasser神経節ブロックは感覚低下の程度が強く、Table 4に示すように合併症が少なくないので現在は高周波熱凝固法を用いることが多い。高周波熱凝固では穿刺時に電気刺激を行うことができるので、刺激の放散部位を確認することで、第1枝への影響を少なくし、2枝と3枝を選択的に凝固することができる。アルコールによるブロックと比較して、咬筋麻痺と感覚低下の程度が少ない。

Gasser神経節への熱凝固の適応は第2枝の三叉神経痛で眼窩下神経ブロックでは疼痛が軽減しない症例、第2枝、第3枝の合併症例である。Gasser神経節の高周波熱凝固の効果持続時間は40ヵ月前後である⁴⁶⁾。

b. 眼窩上神経ブロック

Gasser神経節から分枝した眼神経は上眼窩裂を通り、前頭神経となり、眼窩上神経と滑車上神経に分枝する。眼窩上神経は、内側枝と外側枝にわかれ、前頭から頭頂の皮膚に分布する。眼窩上神経ブロックは眼窩上縁に薬液を浸潤させ、眼窩上神経の内側枝と外側枝を遮断する方法である。

適応は第1枝の三叉神経痛である。X線透視は必要ない。

アルコールを用いた場合は穿刺部位近傍の浮腫が高頻度で出現し、1週間で消失する。その他の合併症は少ないが、眼窩内に刺入した際に球後出血、外眼筋麻痺の可能性がある。局所麻酔薬の試験投与時に複視がないことを確認する。

c. 上顎神経ブロック

Gasser神経節から分枝した上顎神経は正円孔から出て、翼口蓋窩で頬骨神経と翼口蓋神経を分枝した後に眼



Fig. 5 眼窩下神経ブロック

窩下神経となる。翼口蓋窩に穿刺針を刺入し上顎神経をブロックする。X線透視下に行う。

眼窩下神経ブロックでは疼痛が軽減しない臼歯部や側頭部の疼痛が適応となる。しかし、他の神経ブロックより手技が困難で成功率が低く、合併症の頻度が高い。眼窩内を穿刺した際には失明、視神経障害、外眼筋麻痺が生じる。近年上顎神経の破壊的ブロックは行われず、より安全なGasser神経節高周波熱凝固が選択されている。Gasser神経節内に位置させた穿刺針で電気刺激を行いGasser神経節内の上顎神経近傍に針先を位置させることである程度上顎神経を選択的にブロックすることが可

能である⁴⁷⁾。

d. 眼窩下神経ブロック

眼窩下神経は眼窩下孔から出るので、眼窩下孔内にブロック針を刺入し、薬液注入または高周波熱凝固を行う。

Fig. 5に眼窩下神経ブロック時の写真を示す。

適応は三叉神経第2枝の三叉神経痛である。

X線透視は必要ない。

アルコールを用いた場合は穿刺部位近傍の浮腫が高頻度で出現し、1週間で消失する。その他の合併症は眼窩内に刺入した際の外眼筋麻痺、壊死、上顎洞穿刺がある。外眼筋麻痺を防ぐために、局所麻酔薬の試験投与時に複視がないことを確認する。

e. 下顎神経ブロック

下顎神経は卵円孔を出て、前枝と後枝に分かれる。前枝は咬筋、翼突筋を支配し、後枝は耳介側頭神経、下歯槽神経、舌神経に分かれる。卵円孔を出た部位に穿刺針を位置させてブロックを行う。X線透視が必要である。穿刺時の疼痛は強いので、軽度の鎮静も考慮する。

適応は第3枝の三叉神経痛である。アルコールを用いることもあるが、近年では高周波熱凝固が選択されることが多い。

合併症は少なく、血腫、耳管穿刺、咀嚼筋麻痺などがある。

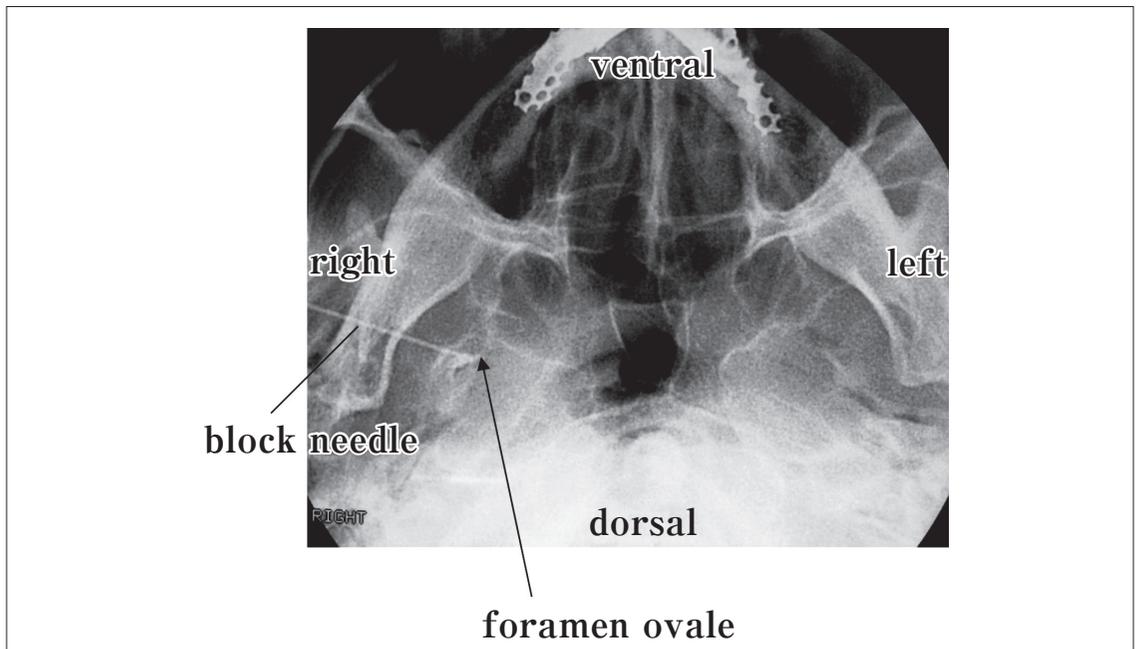


Fig. 6 下顎神経ブロック

針の先端は卵円孔に近接している。

f. おとがい神経ブロック

下顎神経の枝の下歯槽神経は下顎骨内の下顎管を通して、おとがい神経となり、おとがい孔から出る。おとがい孔に穿刺針を位置させ神経ブロックを行う。おとがい神経の支配領域は下口唇とおとがい部の狭い範囲なので、おとがい神経ブロックで疼痛が軽減する三叉神経痛は少なく、ブロックの頻度は低い。合併症は少なく、血腫、アルコールによる浮腫がある。

まとめ

本稿では三叉神経痛の神経ブロック治療について述べた。本指針では他の治療法として薬物治療、手術治療、ガンマナイフ治療について述べられている。三叉神経痛の治療の中で神経ブロックが最適であるということではなく、治療の選択肢の1つである。それぞれの分野で年々治療法が進歩しているとはいえ一長一短があるので、1つの方法にこだわらず、個々の患者にもっとも適した治療法を選択することが肝要である。

文 献

- 42) Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH : Mechanism of trigeminal neuralgia : an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. *J Neurosurg* 96 : 532-543, 2002
- 43) 若杉文吉 : 三叉神経痛の基本的治療。三叉神経痛の臨床像, 神経ブロック療法 (アルコールブロック) の適応と効果. *耳鼻・頭頸外科* 61 : 862-868, 1989
- 44) Radwan IA, Saito S, Goto F : High-concentration tetracaine for the management of trigeminal neuralgia : quantitative assessment of sensory function after peripheral nerve block. *Clin J Pain* 17 : 323-326, 2001
- 45) Bennetto L, Patel NK, Fuller G : Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ* 334 : 201-205, 2007
- 46) Zakrzewska JM, Jassim S, Bulman JS : A prospective, longitudinal study on patients with trigeminal neuralgia who underwent radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion. *Pain* 79 : 51-58, 1999
- 47) 塩谷正弘 : 高周波熱凝固法の原理と応用. *ペインクリニック* 27 : S592-S600, 2006

V 三叉神経痛の外科治療

はじめに

三叉神経痛の外科治療には、原因除去手術である微小血管減圧術と破壊的手術である経皮的Gasser神経節高周波熱凝固法、glycerolなどによるGasser神経節ブロック、バルーン圧迫法がある。本邦の多くの脳神経外科施設で行なわれている主な手術は微小血管減圧術であり、本稿ではこの手術法を中心に述べていく。

1. 病態

特発性三叉神経痛は三叉神経痛の60%程度を占め、三叉神経のroot entry zoneでの血管による圧迫が原因と考えられている。髄膜腫、シュワンノーマなどの脳腫瘍や脳動静脈奇形や海綿状血管腫などの血管奇形が三叉神経を圧迫することによっても、三叉神経痛は起こりうる⁴⁸⁾。このような場合には、脳腫瘍摘出などの原疾患に対する治療が、疼痛消失のための治療となりうるが、脳動静脈奇形の場合には、病巣を必ずしも摘出しなくても、微小血管減圧術を行なうだけで、疼痛消失が得られる場合もある^{49,50)}。

多発性硬化症では、1~2%で三叉神経痛が見られることが知られており、かつては微小血管減圧術は禁忌とされていたが、近年では神経血管圧迫の認められる症例において、微小血管減圧術が行われ効果が認められたという報告もある^{51,52)}。

口腔・鼻咽頭癌による場合には、癌が除去できない場合に認められることが多いため、疼痛は持続性かつ進行性で、癌に対する根治的治療がなされない限り、抑制困難であることが多い。

帯状疱疹に伴う顔面痛は慢性期に感覚障害を伴って難治化することが多く、手術などによる三叉神経の損傷後に認められる疼痛は、顔面の感覚障害を伴う激しい疼痛であるanesthesia dolorosaで、いずれの疼痛もdeafferentation painの一種と考えられている。

その他の原因としては、キアリI型奇形に伴う三叉神経痛が報告されており、多くの症例で、キアリI型奇形に対する手術である大孔減圧術を行うことで疼痛消失を見ているが、キアリI型奇形に伴う水頭症に対し、脳室-腹腔シャントを行なったところ、疼痛消失が得られたという報告もある⁵³⁾。

2. 微小血管減圧術：手術適応および術前検査

微小血管減圧術は特発性三叉神経痛の唯一の根治療法であるので、特発性三叉神経痛のすべての患者に対し、選択肢として提示され、考慮されるべきである⁵⁴⁾。薬物抵抗性の患者のみならず、薬物アレルギーなどで薬物が

Table 5 術中所見

Compressing vessel	No. of patients
Arterial compression	
Superior cerebellar artery (SCA)	40.3 ~ 80.0%
Anterior inferior cerebellar artery (AICA)	6.1 ~ 22.2
SCA + AICA	4.4 ~ 16.3
Basilar artery	1.0 ~ 7.9
Posterior inferior cerebellar artery (PICA)	0 ~ 8.9
Unidentified artery	3.2 ~ 10.3
Venous compression	3.3 ~ 7.4
Mixed compression	4.2 ~ 23.2
Negative exploration	2.1 ~ 4.7

(文献18, 19, 20, 21, 22) より引用)

十分に使用できない者に対しても適応がある。高齢者が禁忌とされたこともかつてあったが、現在では高齢者に対しても安全に手術が行うことが可能になったため、年齢で一律に制限することはない。全身麻酔に耐えられる体力があるかどうかが問題となるため、ほかの脳神経外科手術と同様に、血液検査、胸部レントゲン、心電図、呼吸機能検査などでそれを評価することになる。

また、微小血管減圧術の効果があるかどうかは、神経血管圧迫が存在するかどうかにかかっているため、その存在を術前に調べておくことは非常に重要である。以前は、椎骨動脈撮影を行い血管の走行から判断していたが、現在ではMRIによって神経血管圧迫を同定するようになってきている。ただし、通常の撮影法では明らかにならないことが多いので、さまざまな撮影法が検討されている。

まず、最低でも1テスラ以上のMRI装置による撮影が必要である⁵⁵⁾。3次元MR脳槽撮影とMRAの合成画像が圧迫血管同定のために有効であり、MRAの有用性を評価する報告がなされている^{56~58)}。しかし、一方で、MRAよりも3次元fast asymmetric spin-echo (FSE)によるMR脳槽撮影のほうが正確である。3次元FSE法によるMR脳槽撮影のvirtual endoscopic imageが手術において有用である、MRAで明らかにならなかった圧迫血管が3次元constructive interference in steady-state (CISS)法によるMRIで明らかになった、造影3次元fast spoiled gradient echo (FSPGR)法による所見のみよりも3次元fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA)法による所見を追加したほうが診断が向上する、というようなMRA以外の方法が優れているという報告もある^{59~62)}。

手術に際して、三叉神経部に一致して錐体骨の隆起が視野の妨げとなることがときにあり、その隆起を削る必要が生じたり、内視鏡の使用を迫られたりすることもある。このため、術前のMRIでこのような錐体骨の隆起

の存在が示唆されたならば、骨条件のCTを撮影すべきであり、特に隆起を削る際の同部の骨のair cellの状態を把握しておいたほうがよい⁶³⁾。

3. 手術方法

全身麻酔をかけた後に、手術台の上でパークベンチポジションをとり、頭部を固定する。三角形の開頭を行い、横静脈洞-S状静脈洞移行部を露出する⁶⁴⁾。硬膜をT字状に切開し、小脳テント面と外側面を露出したら、手術用顕微鏡を導入する。手術所見はTable 5に示すとおりである^{65~69)}。

4. 手術成績

典型的三叉神経痛症例に対する手術の効果は、手術直後の疼痛消失率は約80~95%であり、部分的な改善は2~20%、無効例は0~5%である^{70~73)}。当初、疼痛消失が得られなかった場合でも、遅れて消失する場合があるが、初期に疼痛消失が得られなかったものの1年後に消失が得られた症例が6%存在する一方で、初期に疼痛消失が得られていたにもかかわらず、疼痛が再発した症例が10%存在するため、初期の疼痛消失率86%が1年後には81%に低下するという報告がある⁶⁷⁾。一方、疼痛再発で見ると、再発率は年間2~3.5%で、多くは術後2年以内に再発していた⁷⁴⁾。興味深いことに、この報告においては30%で対側に再発していた。長期フォローの報告では、術後再発が見られるために、徐々に疼痛消失率は低下し、術後5年で70~85%、10年で60~70%、15年で70%となり、やはり術後5年以降は疼痛消失率はほとんど低下しなかった。

一側の顔面痛があるが、トリガーポイントを有しない持続性の灼熱痛を特徴とする非典型的三叉神経痛(持続性特発性顔面痛)は、従来禁忌とされてきたが、MRI上神経血管圧迫が確認しえた症例で、微小血管減圧術が行われたという報告が最近なされている。疼痛消失率は典型例、非典型例いずれにおいてもほとんど変わらないと言う報告がある一方で、疼痛消失率は30~50%、部分

Table 6 術後合併症

Complication	No. of patients	
Cerebrospinal fluid leakage	5.1～7.9%	
Meningitis	2.2～5.1	
Labial herpes	4.4～8.9	
Cranial nerve deficit	Transient	Permanent
IV	1.0～14.1%	0～1.9%
V motor	1.5	0
V sensory	0～7.1	0.5～15.4
VII	1.0～4.5	0.5～0.6
VIII	0.6～5.4	0.5～4.5
Cerebellar ataxia	4.4～7.1	

(文献21, 23, 37, 43) より引用)

改善が30～60%，無効が10～20%というように、典型例に比べ明らかに劣るとい報告もある^{66, 67, 75, 76)}。非典型的の三叉神経痛では、発症初期は典型的の症状を呈するが、典型的の症状は徐々に消失し、平均3年後になると非典型的の症状に変わるため、早期の手術を推奨する報告もある。

高齢者の手術成績については、60歳以上の高齢群と59歳以下の若年群と比較した場合、疼痛消失率、重症合併症、入院期間に関して両群間に有意差はなく、死亡例も無かったことから、全身麻酔にさえ問題がなければ、治療法として考慮されるべきである⁷⁷⁾。

医療経済的な観点から見た場合、他の破壊的治療法では再発が多く再手術を必要とすることを考慮に入れると、微小血管減圧術はコストパフォーマンスに優れた方法である⁷⁸⁾。

5. 合併症

微小血管減圧術における死亡率は、0～3%と報告されているが、多くは1%以下である。

全米305施設における調査で、三叉神経痛のみならず顔面けいれん、舌咽神経痛の微小血管減圧術を含めた死亡率は0.3%で、そのうち75%が年間に1例のみしかこの手術を行わない術者に起こっていることが明らかにされた⁷⁹⁾。

主な合併症はTable 6に示すとおりである^{68, 74, 80)}。

髄液漏については、多くの場合錐体骨のair cellを介して、内耳、耳管、鼻腔へと髄液が流出するために起こるが、それに対する処置としては、腰椎ドレナージを入れ、安静臥床にすることで改善を得るが、最近では術中硬膜縫合後にフィブリン糊を使用することで、発生率はだいぶ減少した⁶⁹⁾。

髄膜炎には細菌性の場合と無菌性の場合とがあるが、重症になることはほとんどない。口唇にヘルペス様皮膚疹が認められることもあるが、一過性である。

脳神経障害は、三叉神経自身の障害に限っても、多く

は一過性で、術後MRIでの同部の信号変化をたとえ認めても一過性である⁸¹⁾。顔面感覚障害でさえ、永続性障害は10%を越える報告もあるものの、多くの報告では数%以下である。聴神経障害による聴力障害は、手術手技の改良により、発生することが非常に少なくなった。

また、術後小脳失調は通常一過性であるが、術中小脳圧排に注意をすることにより、最近ではほとんど見られなくなってきている。

そのほかの合併症としては、他の脳神経外科手術でも見られるような創感染、血腫、脳梗塞、肺炎、深部静脈血栓症などがあるが、いずれも1%以下の頻度である。ただし、術中錐体静脈を損傷すると思われぬ静脈梗塞をきたし、重篤になることもある⁸²⁾。なお、高齢者において特徴的な合併症は、創感染とせん妄である⁷⁷⁾。

特別な合併症としては、挿入および吊り上げ素材として用いるTeflon綿などが原因で起こる肉芽腫があり、術後1ヵ月から1年までに疼痛再発で起こり、顔面の感覚障害を伴い、造影CTで増強病変が手術部に認められる^{83～85)}。再手術を行うことにより、疼痛改善を図ることができる。

また、先に触れた全米での他施設での調査で、合併症においても、症例数の多い術者および施設で有意に少なかったという結果が出ている⁸⁰⁾。

6. その他の外科治療について

冒頭でも述べたとおり微小血管減圧術以外の方法はいずれも経皮的な破壊的手術法であり、主として3通りの方法がある。いずれも本邦では、脳神経外科施設で行われることは少なく、ほとんどがペインクリニックで行われているものと考えられる。いずれの破壊的手術法も手術適応としては考えられるのは、全身麻酔が不可能な特発性三叉神経痛症例や多発性硬化症の症例などである。

経皮的Gasser神経節高周波熱凝固法は、透視下に卵円孔を穿刺して、凝固電極をGasser神経節ないし節後

線維に刺入し、高周波熱凝固する方法で、早期の疼痛消失率は95～100%と高いものの、再発率も高く、1年後には80%、5年後には55%にまで疼痛消失率が低下する。GlycerolなどによるGasser神経節ブロックは高周波熱凝固と同様のアプローチで行なわれ、glycerolなどの薬物を注入して神経節を破壊するが、繰り返し行うことも可能である。バルーン圧迫法も同様のアプローチで行い、神経節を圧迫する。早期疼痛消失率はほぼ100%で認められるが、やはり1年後には85%、3年後には70%にまで低下する。合併症は、高度な顔面感覚障害が10%、髄膜炎が2.6%とやや高いが、その他の合併症は前2者と比べ少ない。どの破壊的方法をとるかについては、合併症の少なさから、バルーン圧迫法が第1選択と考えられており、疼痛が重症の場合には高周波熱凝固が選択されるべきであるとされている。

まとめ

近年ガンマナイフなどの定位的放射線治療の隆盛に伴い、微小血管減圧術の症例が減少してきている印象を受けるが、微小血管減圧術は唯一の根治的原因除去療法なので、いたずらに手術を避けるのではなく、効果と合併症を冷静に判断した上で、治療法を決定すべきである。また、本邦では脳神経外科でほとんど行われていない破壊的手術法も、ペインクリニックと連携して、機能的脳神経外科に特化した施設および医師により、症例を集めて治療していくべきであるとする。

文 献

- 48) Deshmukh VR, Hott JS, Tabrizi P et al : Cavernous malformation of the trigeminal nerve manifesting with trigeminal neuralgia : Case report. *Neurosurgery* 56 : 623, 2005
- 49) Karibe H, Shirane R, Jokura H et al : Intrinsic arteriovenous malformation of the trigeminal nerve in a patient with trigeminal neuralgia : Case report. *Neurosurgery* 55 : E1445-E1449, 2004
- 50) García-Pastor C, López-González F, Rogelio Revuelta R et al : Trigeminal neuralgia secondary to arteriovenous malformations of the posterior fossa. *Surg Neurol* 66 : 207-211, 2006
- 51) Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR et al : Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: Role of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 59 : 253-259, 1995
- 52) Athanasiou TC, Patel NK, Renowden SA et al : Some patients with multiple sclerosis have neurovascular compression causing their trigeminal neuralgia and can be treated effectively with MVD : Report of five cases. *Br J Neurosurg* 19 : 463-468, 2005
- 53) Gnanalingham K, Joshi SM, Lopez B et al : Trigeminal neuralgia secondary to Chiari's malformation-treatment with ventriculoperitoneal shunts. *Surg Neurol* 63 : 586-589, 2005
- 54) Spatz AL, Zakrzewska JM, Kay EJ : Decision analysis of medical and surgical treatments for trigeminal neuralgia: How patient evaluations of benefits and risks affect the utility of treatment decisions. *Pain* 131 : 302-310, 2007
- 55) Kuncz A, Voros E, Barzo P et al : Comparison of clinical symptoms and magnetic resonance angiographic (MRA) results in patients with trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain. Medium-term outcome after microvascular decompression of cases with positive MRA findings. *Cephalalgia* 26 : 266-276, 2006
- 56) Satoh T, Onoda K, Date I : Preoperative simulation for microvascular decompression in patients with idiopathic trigeminal neuralgia : Visualization with three-dimensional magnetic resonance cisternogram and angiogram fusion imaging. *Neurosurgery* 60 : 104-114, 2007
- 57) Anderson VC, Berryhill PC, Sandquist MA et al : High-resolution three-dimensional magnetic resonance angiography and three-dimensional spoiled gradient-recalled imaging in the evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia : A double-blind pilot study. *Neurosurgery* 58 : 666-673, 2006
- 58) Patel NK, Aquilina K, Clarke Y et al : How accurate is magnetic resonance angiography in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A prospective, single-blinded comparative study. *Br J Neurosurg* 17 : 60-64, 2003
- 59) Tanaka T, Morimoto Y, Shiiba S et al : Utility of magnetic resonance cisternography using three-dimensional fast asymmetric spin-echo sequences with multiplanar reconstruction : The evaluation of sites of neurovascular compression of the trigeminal nerve. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100 : 215-225, 2005
- 60) Ishimori T, Nakano S, Kagawa M et al : Virtual endoscopic images by 3D FASE cisternography for neurovascular compression. *Magn Reson Med Sci* 2 : 145-149, 2003
- 61) Yoshino N, Akimoto H, Yamada I et al : Trigeminal Neuralgia : Evaluation of Neuralgic manifestation and site of neurovascular compression with 3D CISS MR imaging and MR angiography. *Radiology*

- 228 : 539-545, 2003
- 62) Benes L, Shiratori K, Gurschi M et al : Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A single-blind study. *Neurosurg Rev* 28 : 131-136, 2005
 - 63) Shenouda EF, Coakham HB : Management of petrous endostosis in posterior fossa procedures for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 60 : ONS-63-ONS-69, 2007
 - 64) 松島俊夫, 井上 亨, 鈴木 論ほか : 小脳橋角部の脳神経と血管の外科解剖—特に神経血管減圧術, 三叉神経痛と顔面痙攣へのアプローチの違い. 第5回微小神経解剖セミナー : 45-55, 1991
 - 65) Li ST, Pan Q, Liu N et al : Trigeminal neuralgia : what are the important factors for good operative outcomes with microvascular decompression. *Surg Neurol* 62 : 400-405, 2004
 - 66) Li ST, Wang X, Pan Q et al : Studies on the operative outcomes and mechanisms of microvascular decompression in treating typical and atypical trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 21 : 311-316, 2005
 - 67) Sindou M, Leston J, Howedy T et al : Microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia (typical or atypical). Long-term effectiveness on pain; prospective study with survival analysis in a consecutive series of 362 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 148 : 1235-1245, 2006
 - 68) 坪川孝志 : 難治性顔面痛の外科治療. 脳神経外科疾患の手術と適応 I (阿部 弘, 菊池晴彦ほか編), 朝倉書店, 東京, p494-508, 1993
 - 69) Pagura JR, Robello JP, de Lima WC : Microvascular decompression for trigeminal neuralgia. In *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery* (ed Gildenberg PL, Tasker RR), McGraw-Hill, New York, p1715-1721, 1998
 - 70) Apfelbaum RI : Microvascular decompression of the trigeminal nerve. In *Neurosurgical procedures : Personal approaches to classic operations* (ed Wilson CB), Williams & Wilkins, Baltimore, p137-153, 1998
 - 71) Barker FG, Jannetta PJ, Bissonnette DJ et al : The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *New Engl J Med* 334 : 1077-1083, 1996
 - 72) Tronnier VM, Rasch D, Hamer J et al : Treatment of idiopathic trigeminal neuralgia : Comparison of longterm outcome after radiofrequency rhizotomy and microvascular decompression. *Neurosurgery* 48 : 1261-1268, 2001
 - 73) Kondo A : Follow-up results of microvascular decompression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *Neurosurgery* 40 : 46-52, 1997
 - 74) Olson S, Atkinson L, Weidmann M : Microvascular decompression for trigeminal neuralgia : Recurrences and complications. *J Clin Neurosci* 12 : 787-789, 2005
 - 75) Hai J, Li ST, Pan QG : Treatment of atypical trigeminal neuralgia with microvascular decompression. *Neurol India* 54 : 53-55, 2006
 - 76) Lang E, Naraghi R, Tanrikulu Let al : Neurovascular relationship at the trigeminal root entry zone in persistent idiopathic facial pain : findings from MRI 3D visualisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 76 : 1506-1509, 2005
 - 77) Ashkan K, Marsh H : Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in the elderly : a review of the safety and efficacy. *Neurosurgery* 55 : 840-850, 2004
 - 78) Pollock BE, Ecker RD : A prospective cost-effectiveness study of trigeminal neuralgia surgery. *Clin J Pain* 21 : 317-322, 2005
 - 79) Kalkanis SN, Eskandar EN, Carter BS et al : Microvascular decompression surgery in the united states, 1996 to 2000 : mortality rates, morbidity rates, and the effects of hospital and surgeon volumes. *Neurosurgery* 52 : 1251-1262, 2003
 - 80) Jannetta PJ : Neurovascular compression in cranial nerve systemic disease. *Ann Surg* 192 : 518-525, 1980
 - 81) Ali MJ, Thompson BG : Transient magnetic resonance imaging signal alterations in the brainstem after microvascular decompression for trigeminal neuralgia : Case report. *Neurosurgery* 55 : E1023-E1026, 2004
 - 82) Singh D, Jagetia A, Sinha S : Brain stem infarction: A complication of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurol India* 54 : 325-326, 2006
 - 83) Chen JF, Lee ST, Lui TN : Teflon granuloma after microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Surg Neurol* 53 : 281-287, 2000
 - 84) Nannapaneni R, Satheesan K, Nath FP : Lintene granuloma following microvascular decompression mimicking a cerebellopontine angle tumour. *J Clin Neurosci* 13 : 380-383, 2006
 - 85) Smucker P, Bonnin JM, Pritz MB : Teflon granuloma with midbrain cysts after microvascular decompression of the trigeminal nerve. *Acta Neurochir (Wien)* 149 : 537-539, 2007

Ⅵ 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療

はじめに

脳腫瘍・脳動脈奇形に対する非侵襲的最先端治療の一つとしてガンマナイフが広く知られるようになった。高線量一括照射を武器に、病変部に対してピンポイントで破壊性効果をもたらすことが主作用とされているが、反対に正常脳組織への照射に関しては新たな“脳機能への修飾的变化 (= neuromodulation)”をきたすことが臨床で明らかとなってきた。その一つに三叉神経痛治療がある。これは正常三叉神経に対し、高線量一括照射を施し、三叉神経障害を基本的に併発させずに痛みのみを取ることが可能な画期的な治療法である。いままで、テグレートが効かず、手術をせねばならない患者をも非侵襲的に救える非常に有用な治療法に仕上がっている。今回、本治療の現状に関して、適応・方法・効果・合併症・リスクについて最近の文献的考察を加え報告する。

1. ガンマナイフの現況と治療適応

a. ガンマナイフとその現況

21世紀における外科手術は、確実に低侵襲治療 (= minimally invasive treatment) の方向へと向かっている。より“安全”，より“正確”な治療が強く求められている現在、より微細な機能局在を扱う脳神経外科領域、とくに機能的脳疾患への治療応用においては、とりわけその必要性が迫られている。定位的放射線治療は定位脳手術と同様、専用のフレームを用い頭部を固定することにより、定位的に (XYZ座標にて) ターゲットを定め確実な照射を必要とする治療である。つまり、現在脳腫瘍治療等で知られている本治療の源流は、実は定位脳手術であり、機能的脳神経外科のコンセプトをまさに受け継いだ治療法なのである。定位的放射線治療の中にはX線

ベースのライナック (X knife) と自由度の高さが期待されているサイバーナイフ、そしてガンマ線ベースのガンマナイフがある。

ガンマナイフは、正式にはstereotactic gamma radiosurgery (定位的放射線手術) と言い、201個のCo⁶⁰ (コバルト) が線源となり半球状かつ同心円状に配置され、それぞれから放出されたガンマ線が丁度その中心に集束するよう設計されている (Fig. 7)。他の定位放射線治療機器と異なり、照射位置が完全に固定されているためガンマナイフが最も照射精度が高いと言える。個々のガンマ線は非常にエネルギーが低く、頭皮・頭蓋骨・脳組織を通過し目的位置に達するまで約40%のエネルギーが消費されてしまう。しかし、201個全てのガンマ線が集束する唯一点に限ってはかなりの高エネルギーが得られ、脳病変に対する高線量一括照射が可能となっている。つまり、ガンマ線を用い周囲正常脳組織を傷つけることなく、脳内小病変を治療・コントロールできる、きわめて低侵襲な治療法なのである。レクセルフレーム (Leksell stereotactic frame G) を用いて頭部を固定することで、従来のマニュアルセッティングシステム (Model B) における照射部位への機械的精度は0.5mm以下で実践されていた。一方、CT/MRI等画像撮像技術の進歩も、本治療の発展に大きく寄与している。0.5~1.0mm前後での超薄スライスMRI画像解像度の向上や磁場により生じ得るdistortion (ゆがみ) の対策は、治療計画におけるターゲット描出の質的な問題のみではなく、治療成績そのものへも直接影響している。並行して、治療ソフトウェアも時代のニーズに合わせて進化し続けている。現在、治療用画像として200~400スライスがルーチンに撮像されている。これを0.1mmの単位でリアルタイムに扱え、3Dイメージまでも瞬時に処理できるレベルにまでアップグレードされている。2002年、Model C-APS (= Automatic Positioning System : ELEKTA Instrument

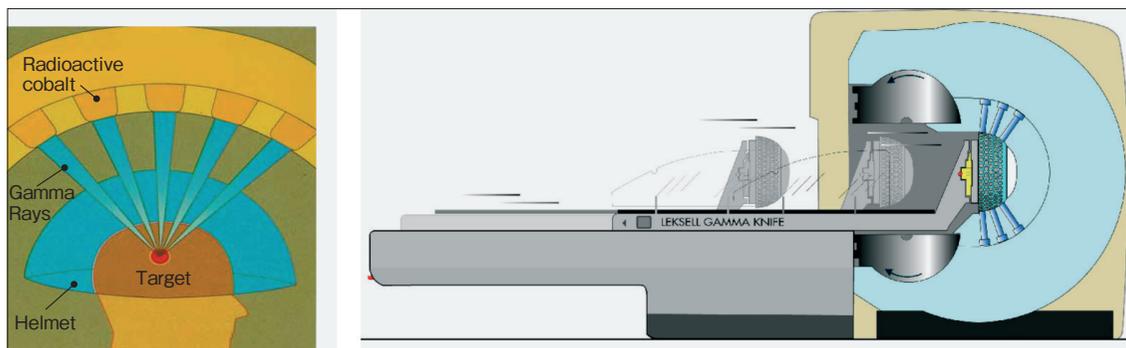


Fig. 7 ガンマナイフ構造図

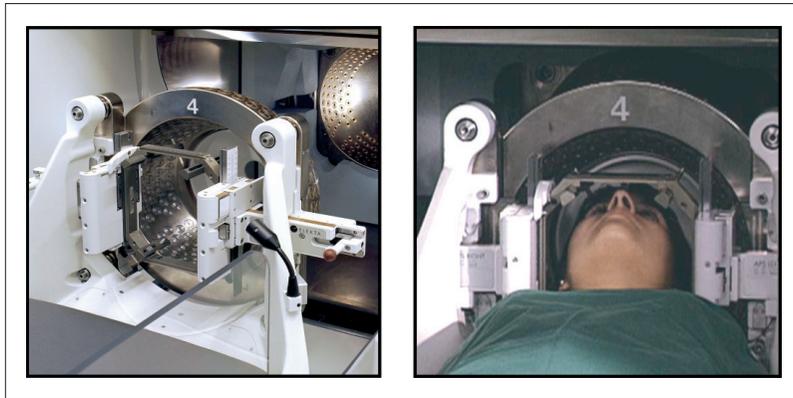


Fig.8 自動的位置固定システム

AB)の登場に伴い、従来のマニュアル操作からオートマチック・システムへと大きく変貌を遂げた。本システムの機械的精度は0.2mm以下へとさらに向上し、治療計画はターゲットポイントを0.1mm単位で全て調整することが可能となった⁸⁶⁾(Fig. 8)。さらに2006年、Model“4C”が最新システムとして国内へ導入された。APS機能はもちろん標準装備であり、さらに治療プランニングコンピュータ(Gamma Plan: ELEKTA Instrument AB)自体が進化を遂げ、“Co-registration”機能があらたに加わった。これにより、PETやMEGなどの画像情報をインストールおよびMRI/CTとのフュージョンが可能となり、直接治療計画に活かすことができるようになった。これにより、より正確かつ安全に難治性てんかんや再発転移性脳腫瘍の治療が行えるようになった。

世界では“PERFEXION”という、同じガンマナイフであっても、単なるマイナーチェンジでなくシステムそのものが大きく変貌した最新マシーンが登場した。これにより、操作性は一層進化し、脳内のみでなく頭蓋内全体および将来的には頸部病変まで治療が可能となると言われている。ガンマナイフ治療の適応拡大や機器システムの発展はまだ終わりを知らない。

b. ガンマナイフにおける現状と適応

Co⁶⁰(コバルト)を用いたガンマナイフは、1968年Leksellらにより当初は機能的脳疾患治療目的に開発された。その後はむしろ、主に脳腫瘍や脳動静脈奇形の治療オプションとして世界中に知られるようになった。日本へは1990年に第1号機が導入され、治療開始以来14年が経過したことになる。日本では現在、51施設で稼働しており治療症例総数はまもなく110,000件に達する。世界249施設治療症例総数(397,000件)の実に25%以上を占めている。大まかな治療適応での割合は、世界の

スタンダードとほとんど違いがないと言える。ただ、転移性脳腫瘍に対する治療症例数の割合が非常に高く、一方で機能的脳疾患に対する割合がまだ極端に少ないことが特徴として挙げられる。一般的に主な適応疾患は脳動静脈奇形、転移性脳腫瘍、良性脳腫瘍となっており、特に前二者に対しては非常に有効であることはよく知られている。最新治療として、本稿で挙げる機能的脳疾患への治療応用が注目されている。三叉神経痛、難治性疼痛、難治性てんかん、不随意運動、一部の精神疾患などに対し積極的に治療が行われている(約1/4)。中でも三叉神経痛に対するガンマナイフ治療は世界的にも多く20,000症例を超え、その有効性、安全性が報告されている。それに続き、難治性てんかんや難治性疼痛への新しい治療応用が報告され、その効果や安全性が証明されつつある。とくに難治性てんかんに関しては、内側部側頭葉てんかん(Mesial Temporal Lobe Epilepsy: MTLE)、海綿状血管腫(cavernous angioma: CA)、そして視床下部過誤腫(hypothalamic hamartoma: HH)などが、また、難治性疼痛に関してはがん性疼痛などが新たな治療適応として注目され、不随意運動に関してはParkinson病や本態性振戦などの振戦に対する良好な治療効果が報告され始めている。

2. 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療

上述したとおり、本態性三叉神経痛はガンマナイフにおける機能的脳疾患治療適応としてもっともポピュラーな疾患として知られており、機能的脳疾患全体の3/4以上を占めている。元来ガンマナイフは三叉神経痛治療目的に考案された治療システムであると言われ、1951年Leksellらにより初めて治療が行われた。当時、46例に対してX線ベースの治療システムにて行われ、30ヵ月以上フォローできた22例のうち完全除痛となったのは実に4例のみであった⁸⁷⁾。後に、ガンマナイフ装置・ソ

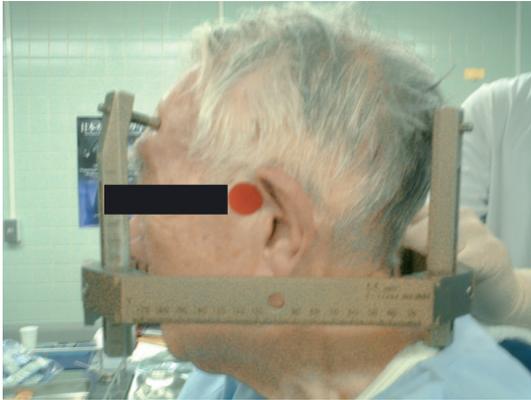


Fig. 9 フレーム固定

フトウエア本体の進歩，CT/MRIなど画像診断技術の発展，そしてさまざまな照射位置・各種コリメーターでの治療経験などから現在では安全かつ有効な治療へと進化を遂げた⁸⁶⁾。

a. 三叉神経痛治療方針

三叉神経痛の一般的な治療方針として，最初はcarbamazepineなどの薬物投与による非侵襲的治療が選択される。しかし，効果が不十分であった場合には，glycerol rhizotomy（神経根切截術），thermocoagulation（凝固術），micro balloon compression（微小バルーン圧排術），microvascular decompression（微小血管減圧術）などの外科的治療が行われている。その治療成績として74～94%に完全除痛が認められた。一方，再発率は16～45%と文献的に報告されている。これらに対して，高齢者など全身麻酔下での手術にリスクのある患者や今までの治療で十分な効果が得られなかった患者に対して，現在ではガンマナイフによる治療法が徐々に選択されつつある⁸⁸⁾。

b. 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療概念

本治療は4mmコリメーター（直径4mmの球状照射野を作る絞りに相当するもの）を用いた，ワン・ショット治療（= single isocenter treatment）で，病側三叉神経そのものがターゲットとなる。その三叉神経上どこをターゲットとするかと考えた場合に，Root Entry Zone（REZ：三叉神経脳幹入口部から2～4mm遠位部にあり，oligodendrocyteからSchwann cell主体のミエリンに移行する場所）上に定める方法と，Retro Gasserian region（RGR：三叉神経節後部=錐体骨上三叉神経切痕部）に定める方法が，現在ワールド・スタンダードとして二大方法となっている。いずれかのターゲットに対して最大線量80～90Gyで照射されるのが本治療として

一般的となっている（過去には70Gy照射も行われていた）。著者らは主に後者（三叉神経節後部ターゲット）にて治療を行っている。その理由として，主に以下の二点が挙げられる⁸⁷⁾。

1) 治療効果と安全性：照射ターゲットと脳幹との間に十分な距離があることから，至適線量とされている90Gyで無理なく治療ができるようになった。また，脳幹への直接的な放射線障害による危険性を十分に回避できる可能性が高くなった。

2) 治療効果と正確性：CT骨条件イメージを用いることで，MRIで生じ得るpositional distortion（位置的ゆがみ）を正確に補正できる。直径3mm前後の三叉神経上へ4mmの照射野を作る治療であることから，たとえ少しでもpositional distortionが生じた際には十分な治療効果は期待できなくなってしまう。その点，CTにはpositional distortion発生の可能性がきわめて低いため，きわめて精度の高い治療を必要とする場合にはCTが不可欠となっている。

c. 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療の実際

レクセルフレームを用い，三叉神経とフレーム面が平行となるべく頭部に固定する（Fig. 9）。MRI画像条件は3D heavily T2 WIを0.5mm axial slicesとして主に用いている。CTも必ず行い，1.0mm axial slices（bone image）を用いる。ターゲット位置は前述のごとく，三叉神経上Retro Gasserian部とし，基本的には最大線量90Gyで照射を行えるようにする（Fig. 10）。しかし，cerebello-pontine cistern（小脳橋角部脳槽）のスペースが狭い症例においては，20%（18Gy）エリアが脳幹組織を含まぬよう，Beam plugging techniqueを用い工夫する。最終的に，Gamma Plan（治療専用ソフトウェア：ELEKTA Instrument AB）内でCT-MRI fusion image（融合画像）を作成し，MRIで生じ得るdistortionの有無を確認する。あった場合には，どの方向で何ミリ生じているかを正確に測定し，治療前に完全に補正を行ってから実際の治療を行っている。

d. ガンマナイフによる三叉神経痛治療成績

Régisら“RGRターゲット”110症例における臨床研究の結果，1年以上のフォローアップにおいて97.2%（104/107）に初期除痛効果が得られており，平均26.2日（1日～6ヵ月）で効果が現れている。その後，5年まで観察し除痛率は83%であり，完全なmedication freeとなったのは69.9%であつたと報告している。治療後合併症として，顔面知覚低下などの三叉神経障害は4.7%（5/107）に認められたにすぎなかった。再発率に関して，その後他治療を必要とするような真の再発率は14.4%（15/104）であつた⁸⁹⁾。一方，Kondziolkaら

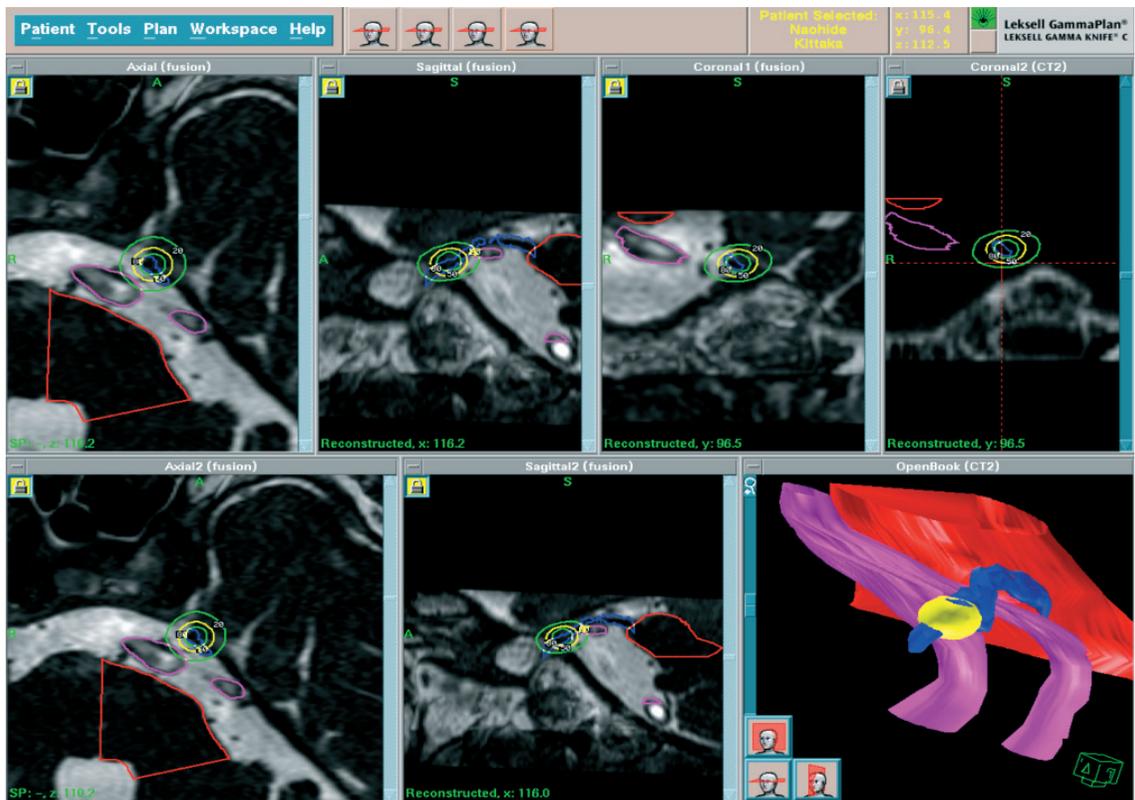


Fig. 10 三叉神経痛治療計画

“REZターゲット”による220症例におけるまとめでは、同様に1年以上のフォローアップ（平均2年）において初期除痛効果は70.3%であり， medication freeな完全除痛率は40%であった。治療後合併症として，三叉神経障害は10.2%に認められ，再発率は13.6%であった⁹⁰⁾。

当施設（東京女子医大およびさいたまガンマナイフセンター）にて現在まで300症例のガンマナイフ治療を同一strategy（すべてRGR部ターゲットで最大線量90Gy）にて行ってきた。24ヵ月以上のフォローアップが可能であった152症例（平均フォローアップは4年）について，治療時期における「照射精度の確認法」を以下のごとく分類し，その治療成績の違いを検討した。また，治療後3ヵ月の間に患者の判断にて他治療を受け，評価できなかった症例（withdrawal）は調査対象から除いている。

第一群（1998～2001）：CT fusionが不完全であった旧タイプ（Model B）での治療（27例）

第二群（2002）：CT fusionがほぼ完全であった旧タイプ（Model B）での治療（19例）

第三群（2003～2007）：CT fusionが完全な新タイプ

（Model C-APS）での治療（106例）

三叉神経痛の中でも患者に最も苦痛を与えているのが発作痛，いわゆる electric discharge（ED）である。まず一度でもEDが消失する率，つまり Initial ED free rate（＝初期除痛効果）に注目すると，第一群：63%，第二群：85.7%，第三群：98.1%と有意に差が見られた（とくに第二・三群では全例で pain reductionが認められている）。一方，完全再発率はそれぞれで12%，8.3%，1.9%であり，三叉神経障害などの合併症率はそれぞれで22.2%，28.6%，23.6%であった。第三群はまだフォローアップ期間が短いので，まだ最終的なことには言及できないが，他グループと比較しても治療成績がきわめて良好であることが示唆されていた^{91,92)}。

福岡らは日本全国の施設から可能な限り情報を収集し，1,145症例による多施設共同 retrospective studyとして調査を行った。その結果として，Targetingに関しては，REZが70%，RGR 20%，その他10%であった。初期疼痛寛解率が85%，初期除痛率が70%で，効果発現まで平均30日を要した。一方，再発率は9.5%で，平均治療後6.8ヵ月であった。また治療後合併症率は12.3

%であり、かなり厳しいしびれ (bothersome) は全体の1.4%に過ぎなかった。照射targetingの違いに関わらず、当施設と比較他施設では80~85Gyの比較的低線量で治療が行われているということもこの結果の違いに反映されているものと思われる⁹¹⁾。

また、“Retro Gasserian ターゲット”における臨床研究において、どのパラメーターが治療成績に影響を与えるのか、考えうる全てのデータ (年齢・性別・左右差・局在・脳層体積・三叉神経の萎縮度・既往手術の有無) を分析 (多変量解析) した。その結果、唯一「既往手術の有無」についてのみ有意差が見られた ($p < 0.05$)。既往手術症例に比べガンマナイフ前未治療症例の方が治療成績は良好であったことがわかった^{91,92)}。

e. 高齢者三叉神経痛におけるガンマナイフ治療成績

Regisら“Retro Gasserian ターゲット”における110症例の臨床研究のうち、65歳以上の高齢者は69症例であった。同群における初期除痛効果は95.7% (66/69)、効果発現平均25.8日、再発率16.7% (11/66)、そして合併症 (顔面知覚低下) は2.9% (2/69) であった。それに比べ、65歳未満群38症例における初期除痛効果は100% (38/38)、効果発現平均26.9日、再発率10.5% (4/38)、そして合併症 (顔面知覚低下) は5.3% (2/38) であった。統計学的有意差こそないが、数値的に65歳未満群の方が、ガンマナイフ治療自体の反応は良いように思われた。

高齢者群においてガンマナイフ前既治療群と未治療群を比較してみた結果、初期除痛効果は92.6% (25/27) と97.6% (41/42)、再発率は20.0% (5/25) と24.4% (10/41)、そして合併症率 (顔面知覚低下) は12.0% (3/25) と9.8% (4/41) であった。高齢者群においても、全体同様にガンマナイフ前未治療群の方が成績は良好であった。つまり、全身麻酔下手術でのリスクを考慮せねばならない高齢発症三叉神経痛においてはガンマナイフを第一選択として検討する余地があることが示されている。

次いで、高齢者群において至適線量に関する臨床成績を比較した。90Gy照射群31症例と90Gy未満照射群38症例との間で、初期除痛効果は96.8% (30/31) と94.7% (36/38)、再発率は13.3% (4/30) と27.8% (10/36)、そして合併症率 (顔面知覚低下) は3.2% (1/31) と2.6% (1/38) であった。以上より、90Gy照射群の方が有意に再発率は低く抑えられており治療成績は良好であった。高齢者治療の場合、術後合併症を考慮し照射線量を敢えて下げて行う施設もあるが、本臨床研究にて合併症率には有意差が認められなかったことから、高齢者群においても通常通り90Gyで治療する方が好ましいという

結果が示された⁹³⁾。

f. 三叉神経痛に対する今後の治療指針

薬物療法無効例に対しては基本的に外科的治療を考慮すべきだと思われる。しかし、高齢者など全身麻酔下手術自体がリスクである患者に対してはガンマナイフを治療として考慮すべきであると思われる。上述したように、既往手術のない例の方が疼痛コントロール率は良好である。しかも現在の治療成績をもってすれば、高齢者に対してはまずfirst choiceとしても良いのではないかとと思われる。

また、ガンマナイフの適応そのものに関して、あくまでも“essential” trigeminal neuralgiaが対象である。患者選択の際以下にあげる6項目を必ずチェックする必要がある：

- 1) Electric discharge (電撃痛：“ビリビリ”というdysesthesiaと混同しがちな表現は避けること望ましい) が主体
- 2) Unilateral/unique topography (常に同側・同部位)
- 3) No neurological deficit (no dysesthesia, no corneal hyporeflex)
- 4) No atypical pain
- 5) No other type of continuous pain
- 6) Carbamazepin initial effective (後にintoleranceがあったとしても過去に著効している)

1項目でも外れる場合は十分な効果が得られない場合があることを患者へもよく説明しておくべきである。とくに外科手術後症例においては“non essential trigeminal pain”が混在していることが少なくない^{88,91,92)}。

まとめ

高齢化が今後さらに進む我が国では、高齢者に対する適切な治療およびその指針の確立は今後重大な課題であるといえる。また、癌患者末期治療においても患者 quality of life (QOL) をいかに高いレベルで保持させるかということも昔から我々の課題でもあった。やはり、これら課題解決のための共通キーワードは“低侵襲治療”と“治療の有効性・安全性”の提供であると思う。ガンマナイフは一般に局所麻酔下治療、one day治療であるため患者への肉体的および精神的負担は最小限ですむ。医療経済学的観点で考えてみても、医療費削減における本治療の果たすところは大きい。また、多くの臨床経験や基礎的研究および治療機器の発展に伴い、さらに有効性・安全性が確立されつつある。

文 献

- 86) 林 基弘 : Gamma knife 定位的放射線治療—最新の技術的な進歩— : 専門医に求められる最新の知識. 脳外速報 14 : 1095-1103, 2004
- 87) Leksell L : Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. Acta Chir Scand 137 : 311-314, 1971
- 88) 林 基弘, 堀 智勝 : 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療—最近の治療概念—. 脳の科学 24 : 957-960, 2002
- 89) Régis J, Metellus P, Hayashi M et al : Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. J Neurosurg 104 : 913-924, 2006
- 90) Maesawa S, Salame C, Flickinger JC et al : Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 94 : 14-18, 2001
- 91) Hayashi M, Ochiai T, Murata N et al : Gamma Knife Surgery for Essential Trigeminal Neuralgia: Advantages in New Treatment Strategy with Robotized Micro-Radiosurgery. Kondziolka D (ed), Radiosurgery 6, Basel, Karger, pp 260-267, 2006
- 92) Hayashi M, Ochiai T, Nakaya K et al : Latest strategy of Gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia : robotized micro-radiosurgery based on the evaluation and analysis of 220 patients experience. Functional Neurosurgery 45 : 153-158, 2006
- 93) 林 基弘, 井沢正博, 堀 智勝 : 高齢者三叉神経痛に対するガンマナイフ治療. 老年脳神経外科 : 75-80, 2003