

はじめに

神経障害性疼痛（神経障害痛と同義^{脚注1}）は，“体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛”と定義され¹⁾，疼痛疾患の中ではその重症度が高く，罹病期間が長い．さらに，著しい生活の質（quality of life：QOL）の低下をもたらす^{2,3)}．先進国の神経障害性疼痛の罹患率は1～7%と推定されており^{2,4)}，わが国では数百万人規模の神経障害性疼痛患者が存在すると推測される．

神経障害性疼痛にはさまざまな疾患が含まれている（表1）が，神経障害性疼痛患者の多くは特徴的な性質の痛みを訴え（表2），その病態には共通点があると考えられる．疼痛患者の診療の際に，①痛みの範囲が神経解剖学的に妥当であり，なおかつ体性感覚系の損傷や神経疾患を疑う症状を伴い，②神経系の損傷あるいは疾患を示唆するのに妥当な理学所見（客観的所見）や画像所見などがある時に，神経障害性疼痛と診断する（図1）⁷⁾．

神経障害性疼痛の範疇に含まれる多様な疼痛疾患と，それに対する多様な治療法を一律に扱うことは困難であるが，神経障害性疼痛全般に対する初期診療としては薬物療法が挙げられる．これまでに，神経障害性疼痛を対象に多くの薬物についての知見が蓄積されてきているが，神経障害性疼痛は既存の治療薬に対する反応が不十分なことや，確立された神経障害性疼痛の薬物療法であってもその有効性を確実に予測することはできず，他薬を併用しなければならない

脚注1：「Neuropathic pain」の邦訳は、「神経障害痛，神経障害性疼痛」とされている（日本ペインクリニック学会用語集第3版）．2009年の用語委員会からの報告（長櫓 巧，寺井岳三，西江宏行，他：Neuropathic pain の和訳：日本ペインクリニック学会・用語委員会報告．日本ペインクリニック学会誌2009；16：509-14）では，調査の最新時点では神経障害性疼痛という邦訳が最も使用頻度が高いことが明らかにされ，それに基づいて用語委員会がneuropathicの邦訳として“神経障害性”を提言している．さらに“末梢性神経障害性疼痛”が厚生労働省によって適応症として承認されている社会的背景を鑑み，本ガイドラインでは神経障害性疼痛という用語に統一することとした．

ことも多い。さらに、治療薬の鎮痛効果の発現が遅く、しばしば副作用も生ずる。

これらのことを踏まえて、海外では International Association for the Study of Pain (IASP) や European Federation of Neurological Societies (EFNS), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) などによる、日常診療に即した神経障害性疼痛の薬物療法の治療指針 (ガイドライン)^{14,15,33)} が提案されている。

われわれも、ここに evidence-based medicine (EBM) の考えに則り、わが国の医療環境に応じた痛みの診療に関わる医療者を対象に、その具体的な治療アルゴリズムと推奨事項を「神経障害性疼痛薬物治療ガイドライン」として提示する。本ガイドラインが広く用いられることによって、神経障害性疼痛患者の QOL の改善に寄与することを期待している。

なお、本ガイドラインには、わが国では神経障害性疼痛疾患に対して保険適応外の薬物についても記載しているので、その使用にあたっては、患者に十分な説明を行った上で使用することを銘記されたい。

また、本ガイドラインは治療方針の決定、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成した。その他の状況 (補償や訴訟など) で使用するべきではない。

表 1 神経障害性疼痛に包括される一般的な疾患・病態 [神経損傷部位による分類]
(参考文献 19 より引用改変)

神経障害性疼痛	
末梢性神経障害性疼痛	中枢性神経障害性疼痛
<ul style="list-style-type: none"> ・帯状疱疹後神経痛 (PHN) ・有痛性糖尿病性ニューロパチー ・複合性局所疼痛症候群 (CRPS) ・化学療法による神経障害 ・HIV 感覚神経障害 ・幻肢痛* ・三叉神経痛 ・急性/慢性炎症性の脱髄性多発神経根障害 ・アルコール性神経障害 ・絞扼性末梢神経障害 (手根管症候群など) ・医原性神経障害 (乳房切除術後疼痛, 開胸術後疼痛など) ・特発性感覚性神経障害 ・腫瘍による神経圧迫 または浸潤による神経障害* ・栄養障害による神経障害 ・放射線照射後神経障害* ・神経根障害 ・中毒性末梢神経障害 ・外傷性末梢神経損傷後疼痛 ・腕神経叢引き抜き損傷* ・舌咽神経痛 ・自己免疫性神経障害* ・慢性馬尾障害* 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳卒中後疼痛 ・外傷性脊髄損傷後疼痛 ・多発性硬化症による痛み ・脊柱管狭窄による圧迫性脊髄症 ・パーキンソン病に伴う痛み ・HIV 脊髄症 ・虚血後脊髄症 ・放射線照射後脊髄症 / 放射線照射後脳症 ・脊髄空洞症 / 延髄空洞症

*末梢性および中枢性神経障害性疼痛の両方に当てはまる可能性がある。

表 2 神経障害性疼痛疾患において観察される特徴的な痛みの性質
(参考文献 29～32 より引用改変)

帯状疱疹後神経痛	有痛性糖尿病性ニューロパチー	脊髄損傷後疼痛	神経障害性疼痛全般
うずくような	うずくような		
灼けるような	灼けるような	灼けるような	灼けるような
ビーンと走るような	ビーンと走るような		ビーンと走るような
			ひりひりする
	ちくりとする		
	槍で突き抜かれるような		
	ひきつるような		
		切り裂かれるような	
		突き通すような	
むずがゆい	むずがゆい		むずがゆい
	しびれたような	しびれたような	
アロディニア	アロディニア	アロディニア	アロディニア
痛覚過敏		痛覚過敏	痛覚過敏

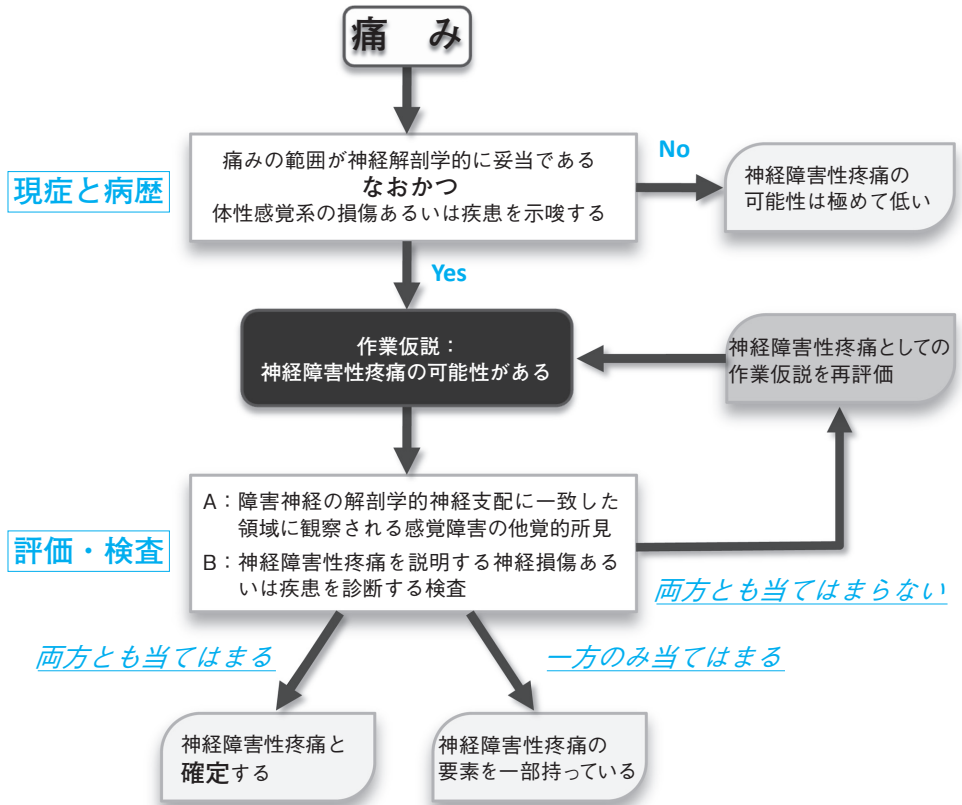


図1 神経障害性疼痛診断アルゴリズム

I 方 法

今回のガイドライン作成の基盤となるコンセンサスメETINGと本稿の作成は、日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛（神経障害痛）薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループの主催によって行われた。本ガイドラインの作成にあたっては、神経障害性疼痛の薬物療法に関する既存のガイドライン^{14-16,33)}に記載されたEBM情報を中心に検討した。さらに日本国内で、医薬品医療機器総合機構が「医薬品の臨床試験の実施の基準（good clinical practice：GCP）」に基づいていると承認した臨床試験結果のうち、閲覧可能なものはEBM情報として追加検討した。

本稿では、これらのEBM情報を“[1]”のように、参考文献とは異なる表記方法で示した。“しびれ”は英語では numbness として表記され、神経障害性疼痛の一症状として扱われることが一般的である⁶⁾。一方、わが国では、“痛み”と“しびれ”は別症状として扱われることが多いが、患者の訴える“しびれ”のうち、「ピリピリ」「ジンジン」「ジリジリ」「ヒヤヒヤ」等と表現される“しびれ”は、感覚低下を意味する“しびれ”とは異なり、不快な体性感覚刺激症状として“痛み”に準じたQOLの障害因子である。このことより、本ガイドラインでは、神経障害に随伴する「ピリピリ」等で表現される不快な体性感覚刺激症状としての“しびれ”も含めた、痛み症状全般に対する薬物療法について記載していることを理解されたい。

神経障害性疼痛の病態・疾患は多岐にわたり（表1）、個々の病態・疾患に対する臨床試験を行うことは極めて困難である。したがって、本ガイドラインは、神経障害性疼痛全般に対する推奨事項を示すことを目的としているので、複数の神経障害性疼痛疾患に鎮痛効果がある薬物を第一選択治療薬とした。第二選択治療薬の推奨事項は、日本国内で行われたGCPに準拠した臨床試験によって、1種類の神経障害性疼痛疾患に対してのみ鎮痛作用のある薬物を選択した（表3、図2）。このような薬物選択基準に関する考え方は、欧州医薬品庁欧州医薬品委員会で批准されている基準と同様である^{脚注2}。薬物の臨床的有効性の指標として、痛みを主要なエンドポイントに挙げ、適切な研究方法で有効性が裏付けられていることを、Ox-

ford Center for Evidence-Based Medicine^{脚注3}によるエビデンスレベルを用いて評価した。薬物の費用対効果については、わが国では国民皆保険制度が充実しており、すべての患者に対してすべての薬物を使用する機会が均等にあるため、評価項目に挙げなかった。

このように評価された薬物の鎮痛効果に加え、実臨床に即した薬物の使用方法や注意点については、日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛（神経障害痛）薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ委員を中心とした痛み治療の専門医の推薦事項も記載した。

脚注 2 : <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/02520/3enfin.pdf>

脚注 3 : <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

表 3 神経障害性疼痛全般*に対する段階的な薬物治療ステップ

ステップ1

- ・疼痛を評価し，神経障害性疼痛（場合により，その要素を含む）の診断を確定する（図 1）：
診断を確定できない場合には，痛み治療の専門医に紹介する。
- ・神経障害性疼痛の原因を確定し，それに対する治療をする：
神経障害性疼痛の病因（神経障害の原因）に対処するための治療法を適応できるかどうか不明確な場合には，しかるべき専門医に紹介する。
- ・神経障害性疼痛の治療によって軽減または増悪する可能性あるいは投与量の調整や補足的な治療モニタリングを要する可能性のある当該の併存疾患を特定する（心疾患，腎疾患，肝疾患，うつ病，不安定歩行など）。
- ・診断と治療計画を患者に説明し，現実に即した予測（治療目標）を設定する。

ステップ2

該当する場合には，神経障害性疼痛の原因疾患に対して治療を開始するとともに，以下の1つまたは複数を用いて薬物治療を開始する：

- ・三環系抗うつ薬（特に第二級アミンTCA：ノルトリプチリン，あるいはアミトリプチリン，イミプラミン）。
- ・ガバペンチンまたはプレガバリンのいずれか一方のカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド。
- ・非薬物治療法に関して患者を評価し，適宜，開始する。

ステップ3

- ・痛みと健康関連 quality of life (QOL) を頻繁に再評価する。
- ・顕著な鎮痛効果が得られ（平均的にみて、痛みが10段階中レベル3以下に軽減された場合など）、副作用が忍容できる場合には治療を継続する。
適切な薬物療法を行っても（表4参照）、部分的な鎮痛効果にとどまっている場合には（痛みが10段階中レベル4以上¹⁵⁾にとどまっている場合など）、他の第一選択薬の1つを追加する。
- ・適切な薬物療法（表4参照）を実施しても標準的な用量で鎮痛効果がまったく得られない場合や不十分な場合には（軽減率30%未満など）、別の第一選択薬に切り替える。
- ・急性神経障害性疼痛，がんによる神経障害性疼痛または疼痛エピソードの増悪が重症な患者に対し，必要な有効用量まで第一選択薬を漸増している段階で迅速な鎮痛効果が必要な場合には，麻薬性鎮痛薬（またはトラマドール）を単独使用あるいは第一選択薬の1つと併用する。

ステップ4

第一選択薬を単独使用および併用する治療が成功しなかった場合には，第二選択薬であるSNRI（デュロキセチン），ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン[®]），メキシレチンおよび第三選択薬である麻薬性鎮痛薬を検討するか，痛み治療の専門医に紹介する。

*帯状疱疹後神経痛，有痛性糖尿病性ニューロパシー，三叉神経痛については選択薬が一部異なるため，【疾患各論】および図2を参照のこと。

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

神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム

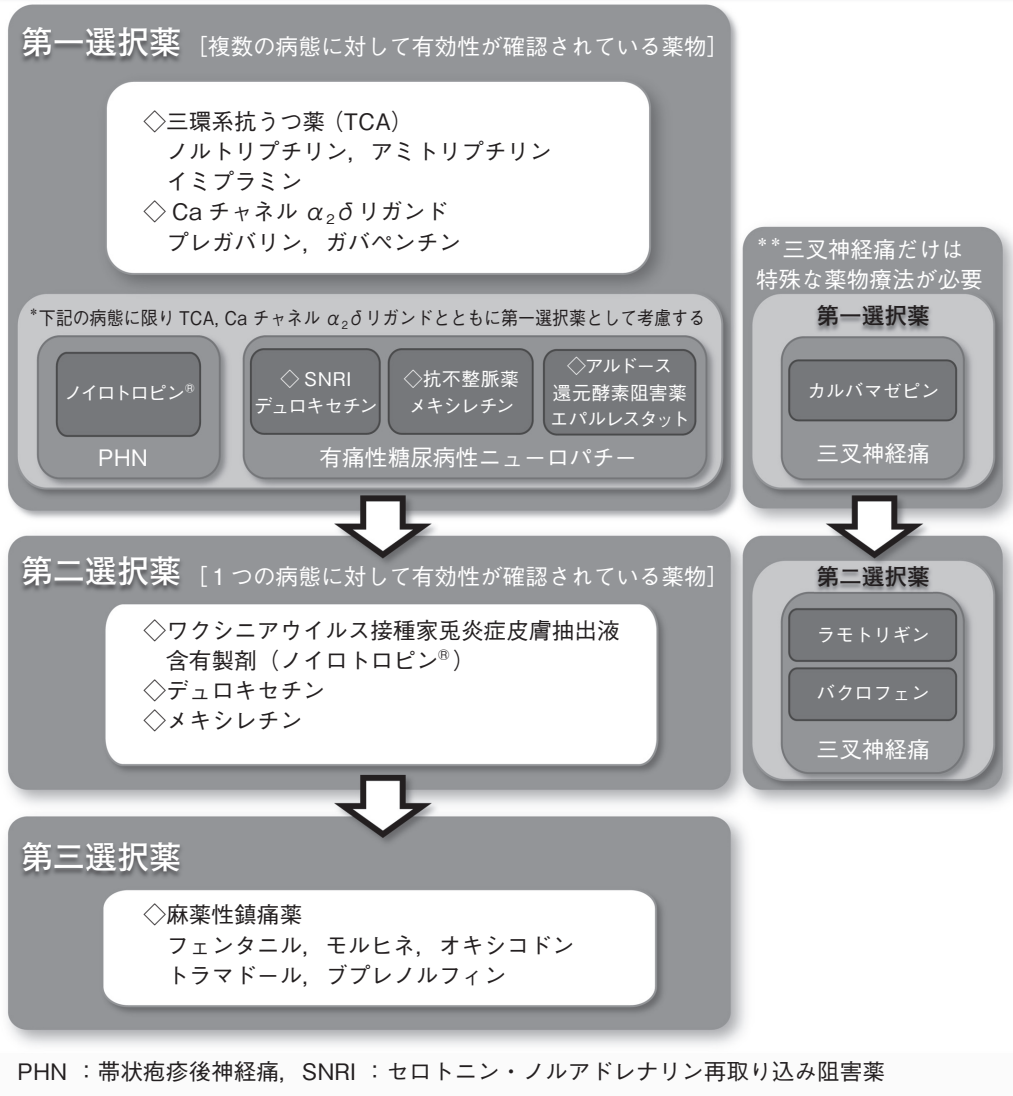


図2 わが国における神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム

II 第一選択薬

1. 三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant : TCA) 【抗うつ薬として承認・市販】は、非常に多岐にわたる末梢性/中枢性神経障害性疼痛に対し、プラセボに比して有意な鎮痛効果がある [1-11]。TCA は、抗うつ作用とは無関係に鎮痛特性を有することが明らかにされている。TCA の神経障害性疼痛に対する鎮痛効果は、糖尿病性ニューロパチーによる痛み・しびれ [9,10]、帯状疱疹後神経痛 [1-23]、外傷性神経損傷 [12]、脳卒中 [6] のようなさまざまな疾患・病態にかかわらず、ほぼ同程度であった。セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害のバランスが取れた第三級アミン TCA (アミトリプチリン塩酸塩, イミプラミン塩酸塩) とノルアドレナリン再取り込みを比較的選択的に阻害する第二級アミン TCA (ノルトリプチリン塩酸塩) との間で、鎮痛効果に差はなかった⁴⁾。第二級アミン TCA (ノルトリプチリンおよびデシプラミン) は、第三級アミン TCA (アミトリプチリンおよびイミプラミン) よりも忍容性に優れ、鎮痛効果は同等であるとの理由から好ましい。高齢患者の場合は、特にアミトリプチリンの使用は低用量から開始し、慎重に使用するべきである²²⁾。

2. カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド

ガバペンチン 【難治性てんかんに対して承認・市販】およびプレガバリン 【末梢性神経障害性疼痛に対して承認・市販, 中枢性神経障害性疼痛に対して開発中】は、中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することにより興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。ガバペンチンとプレガバリンは類縁化合物であり、同様の作用機序を有するが、プレガバリンは線形の薬物動態を示し、 $\alpha_2\delta$ サブユニットとの親和性が高い。

ガバペンチンは、国外の試験では帯状疱疹後神経痛 [13-15]、糖尿病性ニューロパチーによる痛み・しびれ [16, 17]、幻肢痛 [18]、ギラン・バレー症候群 [19, 20]、神経障害性がん性疼痛 [21]、脊髄損傷後疼痛 [22] など、さまざまな疾患・病態 [23] において鎮痛効果が示されている。プレガバリンは、国内および国外で帯状疱

疹後神経痛 [24-28]，糖尿病性ニューロパチーに伴う痛み・しびれ [29-37] に対して，プラセボに比べ有意な鎮痛効果があり，睡眠の質についても改善することが示されている．神経根症に対する鎮痛効果や脊髄損傷後疼痛および脳卒中後疼痛についても，鎮痛効果が確認されている [38-40]．ガバペンチン，プレガバリンともに忍容性が高いが，腎機能低下患者には投与量を減量する必要がある．プレガバリンの初期用量は，75 mg/日 就寝前1回投与や150 mg/日 朝・夕食後2回投与または150 mg/日 毎食後3回投与から開始する．腎機能低下が合併しない場合にも，高齢者や低体重患者など副作用の発現に特に注意すべき患者では，25 mg/日 就寝時1回投与のように極低用量を就寝時のみ服薬する方法も考慮する（表4）¹⁴⁾．

Ⅲ 第二選択薬： 日本国内で臨床試験が行われている 疾患特異的な治療薬

1. ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤 (ノイロトロピン®)

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン®）は、神経障害性疼痛の中でも帯状疱疹後神経痛に対して国内で臨床試験が行われ、その鎮痛効果が示されている [41]。鎮痛効果に加え、重篤な副作用がなく忍容性が非常に高いことが特徴である [41, 42]。20年以上の臨床使用の歴史を持ち、安全性が高い。帯状疱疹後神経痛に対して、1日4錠（16単位）を朝夕2回に分割投与する。

2. 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)]

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（デュロキセチン塩酸塩【抗うつ薬として承認・市販、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認申請中】）は、TCAに比して安全に使用しやすく、心疾患のある患者ではより良い選択肢である。SNRIの鎮痛機序は下行性疼痛抑制系の賦活作用によると考えられている。デュロキセチンは、糖尿病性ニューロパチーによる痛み・しびれを対象とする臨床試験で、プラセボに比して鎮痛効果が確認されているが、他の神経障害性疼痛疾患については検討されていない [43-48]。52週間の試験で安全性が確認されている [49, 50]。国内で行われた臨床試験では、デュロキセチンの副作用のうち、発現率が5%以上かつプラセボに比して有意に高かった症状は傾眠と悪心であるが、その程度は軽度または中等度であった [47, 48]。投与初期の副作用の発現を抑制するために20 mg/日から治療を開始し、1~2週間後に最適投与量（維持量）40~60 mg/日まで増量する。この40~60 mg/日という投与量により、デュロキセチンは投与開始後1週間目から鎮痛効果が得られる（表4） [47, 48]。また、60 mg/日の1日1回投与と1日2回分割投与とでは鎮痛効果が等しいと考えられ、60 mg/日を1日2回分割投与の方が副作用は減少する [43]。

表4 神経障害性疼痛に対する各薬物の特徴

薬物クラス	剤型	開始用量	用量の漸増	最大用量
第一選択薬				
三環系抗うつ薬				
第二級アミン TCA： ノルトリプチリン (第二級アミン TCA を利用 できない場合にのみ、第三級 アミン TCA を使用する)	経口剤	就寝時に 25 mg / 日	忍容性が認められる場合には、 3～7日ごとに1日25 mg ずつ増量。	1日量 150 mg； 有効成分とその代謝物の血液 濃度が 100 ng / ml (mg / l) を 下回る場合には、慎重に用量 の漸増を継続する。
カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド				
ガバペンチン	経口剤	就寝時に 100～300 mg / 日 または 100～300 mg / 日を 1日3回分割投与	忍容性が認められる場合には、 1～7日ごとに100～300 mg (1日3回) ずつ増量。	1日量 3,600 mg (1日3回分服)； 腎機能の低下が認められる場 合には減量する。本邦では、 2,400 mg までしか承認されて いない。
プレガバリン	経口剤	75 mg / 日を1日1～2回分 服または 150 mg / 日を1日3 回分割投与	3～7日後に1日量 300 mg ま で増量。その後は、忍容性が 認められる場合には、3～7日 ごとに 150 mg / 日ずつ増量。	1日量 600 mg (200 mg を 1 日3回または 300 mg を 1日 2回分割投与)； 腎機能の低下が認められる場 合には減量する。
第二選択薬 (日本国内で臨床試験が行われている疾患特異的な治療薬)				
ノイロトロピン [®]	経口剤、 (注射剤)	4錠 (16単位) / 日を1日2回 分割投与	4錠 (16単位) 1日2回で 維持	1日量 4錠 (16単位)
SNRI (選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)				
デュロキセチン	経口剤	20 mg / 日を1日1回朝食後	1週間後に1日1回 40～60 mg まで増量。	1日量 60 mg を1日1回朝食 後
抗不整脈薬				
メキシレチン	経口剤、 (注射剤)	300 mg / 日を1日3回分割投 与	1週間ごとに 100～150 mg ずつ漸増。本邦では最大 300 mg / 日までしか承認されてい ない。	750 mg, 1日3回
第三選択薬				
麻薬性鎮痛薬				
フェンタニル	経皮吸収 貼付剤、 (注射剤)	フェンタニルパッチ (3日型・ 2.1 mg) 1枚を3日に1回貼替； 本邦では他の麻薬性鎮痛薬か らの切り替えしか認められて いない。	1～2週間ごとに鎮痛効果お よび忍容性を評価しながら漸 増する。	最大投与用量という概念は存 在しないため、慎重に漸増す る。比較的高用量 (モルヒネ 塩酸塩換算 120 mg / 日以上) の場合には、疼痛専門医の評 価を受けることを考慮する。
オキシコドン	経口剤	オキシコドン錠 5 mg / 日を 1日1回	7日間ごとに鎮痛効果および 忍容性を評価しながら漸増し、 最大 20 mg (/7日間) とす ることを考慮する。	
モルヒネ	経口剤、 坐剤、 注射剤	モルヒネ硫酸塩 10～15 mg / 日を1日1回、あるいは、モ ルヒネ塩酸塩 10～15 mg / 日 を1日5～6回 (4時間ごと) に分割投与。		
	坐剤	ブプレノルフィン塩酸塩坐剤 0.25 mg / 日を1日1回		
ブプレノルフィン	経皮吸収 貼付剤 (承認)	5 mg / 日を7日間ごとに貼付	1～2週間後に鎮痛効果およ び忍容性を評価しながら、0.6 mg を1日1回に増量する。維 持量は 0.3 mg または 0.6 mg。	
	口腔粘膜 貼付剤 (開発中)	0.3 mg / 日を1日1回投与		
トラマドール	注射剤、 経口剤	経口剤 50～75 mg / 日を1日 1回または1日2回分割投与		忍容性が認められる場合には、 3～7日あたり 50～100 mg を分割投与によって漸増させ る (経口剤)。

※いづれの薬物も患者の状況に応じてその初期用量を設定し、維持量まで漸増・漸減すること

治療効果判定のための期間	主要な副作用	使用上の注意	鎮痛以外の効果	本邦における状況
第一選択薬				
三環系抗うつ薬				
6～8週間とし、忍容性の得られる最大用量で2週間以上	鎮静、口内乾燥、霧視、体重増加、尿閉	心疾患、緑内障、自殺リスク、発作障害、トラマドールの併用	うつ病の改善、不眠症の改善	うつ病に対して承認・販売されているが、神経障害性疼痛に対する適応はない。
カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド				
用量漸増期間としての3～8週間に加え、最大用量で2週間	眠気、浮動性めまい、末梢性浮腫、体重増加	腎機能不全	睡眠障害の改善、臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない。	難治性てんかんに対して承認・販売されているが、神経障害性疼痛に対する適応はない。
4週間	眠気、浮動性めまい、末梢性浮腫、体重増加	腎機能不全	睡眠障害の改善、不安の改善。臨床的に顕著な薬物相互作用は認められない。	帯状疱疹後神経痛および末梢性神経障害性疼痛に対して承認・販売されている。
第二選択薬（日本国内で臨床試験が行われている疾患特異的な治療薬）				
4週間	悪心、眠気があるが、いずれの発症頻度も0.1%未満である。	特になし	睡眠障害の改善、不安の改善の報告がある。臨床的に顕著な薬物相互作用はない。	帯状疱疹後神経痛に対して承認・販売されている。
SNRI（選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）				
4週間	悪心	肝機能障害、腎機能不全、アルコール乱用、トラマドールの併用	抑うつ症状の改善	うつ病に対して承認・販売されているが、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては開発中である。
抗不整脈薬				
4週間	悪心、眠気、不整脈、循環虚脱	催不整脈作用があるため、心電図によるスクリーニングとフォローアップが推奨される。	特になし	有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認・販売されている。
第三選択薬				
麻薬性鎮痛薬				
4週間	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、浮動性めまい	薬物乱用歴、治療開始期間中の運動障害		経皮吸収貼付剤（3日型）が、中等度～高度の慢性疼痛・がん性疼痛に対して承認・市販。ただし、他の麻薬性鎮痛薬からの切り替え使用のみが承認されている。 中等度～高度のがん性疼痛に対して承認・市販。 モルヒネ塩酸塩が高度の疼痛に対して承認されている。徐放型モルヒネ製剤は中等度～高度のがん性疼痛に対して承認・市販されている。 術後、各種がんによる疼痛に対して承認・市販。 非オピオイド鎮痛薬で治療困難な変形性関節症/腰痛症に伴う慢性疼痛に対して承認。 中等度から重度の帯状疱疹後神経痛に対して開発中。
4週間	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、浮動性めまい、痙攣発作（素因を持つ者）	薬物乱用歴、治療開始期間中の運動障害、痙攣発作、SSRI、SNRI、TCAの併用	鎮静作用のすみやかな発現	軽度～中等度のがん性疼痛に対して承認・市販。慢性疼痛に対して承認・市販。

3. 抗不整脈薬

メキシレチン塩酸塩【有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して承認・市販】は、クラス1bの抗不整脈薬である。作用機序はナトリウムチャネルの遮断である。日本国内で有痛性糖尿病性ニューロパチー、特に急性の自発痛に対する鎮痛効果があるが [51-54]、国外での試験では議論の余地がある^{27,35)}。また、脊髄損傷後疼痛に対するメキシレチンの鎮痛効果は高くないと考えられる [55]。わが国では、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては300 mg/日 毎食後3回分割投与での適応承認が得られているが、2週間の投与で無効であれば投与中止を検討する。また、不整脈の出現には十分な注意を払い、定期的な心電図検査の実施が推奨されている⁹⁾。

IV 第三選択薬： 麻薬性鎮痛薬（医療用麻薬）および 弱オピオイド製剤

有痛性糖尿病性ニューロパチーと帯状疱疹後神経痛を代表とする種々の末梢性および中枢性神経障害性疼痛疾患を対象に、フェンタニル経皮吸収型製剤 [56] 【3日間貼付タイプのものが中等度～高度の慢性疼痛およびがん性疼痛に対して、他の麻薬性鎮痛薬から移行する場合に承認・市販、1日間貼付タイプのものは中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して、他の麻薬性鎮痛薬から移行する場合に承認・市販】、オキシコドン [57-59] 【オキシコドン塩酸塩徐放剤/オキシコドン塩酸塩散：中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して承認・市販】、モルヒネ [60-62] 【エチルモルヒネ塩酸塩水和物：激しい疼痛に対して承認・市販、モルヒネ塩酸塩内用液剤/モルヒネ塩酸塩坐剤/モルヒネ硫酸塩徐放錠：中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して承認・市販】などの麻薬性鎮痛薬（医療用麻薬）や、ブプレノルフィン塩酸塩【術後痛およびがん性疼痛に対して承認・市販、慢性疼痛に対して口腔粘膜貼付剤が開発中、中等度から高度の変形性関節症に伴う疼痛/慢性腰痛に対して経皮徐放製剤が承認】およびトラマドール塩酸塩製剤 [11, 12, 63-67] 【がん性疼痛に対して経口剤が承認・市販、中等度～高度の慢性疼痛/中等度～高度の抜歯後疼痛に対してアセトアミノフェンとの合剤が承認】などの弱オピオイド製剤の鎮痛効果が示されている。麻薬性鎮痛薬の効果は、神経障害性疼痛に対する他の薬物で得られる鎮痛効果とほぼ同等である²⁴⁾。

麻薬性鎮痛薬（医療用麻薬）は、神経障害性疼痛の患者に対する複数の試験で鎮痛効果が確認されているが、一般に第二あるいは第三選択薬とみなされている¹⁴⁻¹⁶⁾。その理由は以下のとおりである。第1に、麻薬性鎮痛薬は副作用の発現頻度が高く、副作用が治療期間全般を通じて長期に渡って継続する可能性がある²⁵⁾。第2に、麻薬性鎮痛薬の長期安全性に関して、体系化された検討が行われておらず、麻薬性鎮痛薬が他の薬物よりも本質的に安全性が高いとはいえない。第3に、麻薬性鎮痛薬が痛覚過敏をもたらす可能性があり、神経障害性疼痛患者に対する長期治療のリスク/ベネフィッ

ト比を変化させる可能性がある。最後に、麻薬性鎮痛薬の乱用または嗜癖について指摘されているが、わが国では一般診療での麻薬性鎮痛薬の使用にあたって、十分な経験が蓄積されているとは考えにくく、安全で効果的な麻薬性鎮痛薬の処方的前提条件として、乱用・嗜癖リスクの評価と管理における医師の臨床技能の必要性が強調されている²⁶⁾。つまり、麻薬性鎮痛薬の使用を開始する前に患者の乱用のリスクファクターを特定し、治療効果等とともに乱用の徴候について定期的に繰り返し評価しなければならない²⁶⁾。このような観点から、本ガイドラインでは麻薬性鎮痛薬を第三選択薬とした。

有効な麻薬性鎮痛薬の投与量は患者によって大きく異なるため、個々の臨床状況に応じて、以下の2つの治療開始方法のうち、どちらか一方を実施する。麻薬性鎮痛薬による治療を受けたことがない患者の場合、短時間作用型麻薬性鎮痛薬であるモルヒネ塩酸塩10～15mgを1日5～6回（4時間ごと）に分割投与し、おおよその1日量が特定されたら、長時間作用型麻薬性鎮痛薬に切り替える（表4）【注意：このような使用方法の場合、わが国ではフェンタニル貼付製剤のみが承認・市販されている】。あるいは、長時間作用型麻薬性鎮痛薬の最低用量から治療を開始することもできる【注意：このような使用方法の場合、わが国で承認されている薬物はない】。長時間作用型麻薬性鎮痛薬は、固定されたスケジュールで投与することが望ましい。また、麻薬性鎮痛薬の投与量は、①鎮痛効果と②十分な対策（便秘に対する緩下薬など）を行っていても出現する副作用の重症度、を指標として、漸増・漸減させ維持量を決定する。麻薬性鎮痛薬の投与時は、常に乱用・嗜癖についての評価を継続しなければならない。麻薬性鎮痛薬の維持量は、モルヒネ換算15～120mg/日が推奨され、それ以上の麻薬性鎮痛薬を必要とする場合には痛み治療の専門医に相談するべきである。

V その他

以下に示す薬物は、第一選択薬、第二選択薬、第三選択薬に反応を示さなかった患者に対するオプションとして検討することができる。

1. 抗痙攣薬

カルバマゼピン【三叉神経痛に対して承認・市販】は、三叉神経痛に対する確立された鎮痛効果 [68] とは異なり、三叉神経痛以外の神経障害性疼痛に対しては効果が確実ではなく、推奨度は高くない²⁷⁾。有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては、若干の鎮痛効果が期待できる³⁴⁾。

バルプロ酸ナトリウム【てんかん、躁病に対して承認・市販】は、600～2,400 mg/日が有効投与量とされているが、その鎮痛効果は試験ごとに結果が解離している [69-72]。また、脊髄損傷後疼痛に対しては無効であった [73]。したがって、推奨度は高くない。

ラモトリギン【難治性てんかんに対して承認・市販】は、脳卒中後疼痛（視床痛）²⁸⁾ などいくつかの神経障害性疼痛疾患に対する鎮痛効果を裏付ける報告が散見されるが [74-78]、否定的な成績が得られている試験もある [79-84]。

トピラマート【難治性てんかんに対して承認・市販】は、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する鎮痛効果を示す報告 [85] がある一方で、プラセボに比して効果がないとする報告もあり [86]、さらに腰部神経根症に対しても鎮痛効果がなかった [87]。神経障害性疼痛に対する推奨度は高くない。

2. 抗うつ薬

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 [selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)] である**パロキセチン塩酸塩**【うつ病、パニック障害、社会不安障害、強迫性障害に対して承認・市販】40 mg（初期量 10～20 mg）は、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対してある程度の鎮痛効果を示した [88]。

フルボキサミンマレイン酸塩【うつ病、強迫性障害、社会不安障害に対して承認・市販】と**セルトラリン塩酸塩**【うつ病・うつ状態、

パニック障害に対して承認・市販】は、神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内・国外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。SSRIの使用にあたっては、頻度は低いがセロトニン症候群を発症する可能性があり、注意を要する。

SNRIの**ミルナシプラン塩酸塩**【うつ病に対して承認・市販】は、神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内・国外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。

ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬 [noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA)] の**ミルタザピン**【うつ病・うつ状態に対して承認・市販】は、神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内・国外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨する根拠がない。

3. NMDA 受容体拮抗薬

デキストロメトルファン臭化水素酸塩【急性気管支炎などに対して承認・市販】は、NMDA 受容体拮抗薬である。神経障害性疼痛に対する推奨度は高くない [89]。

4. ビタミン B₁₂ 製剤：メコバラミン

メコバラミン【末梢性神経障害に対して承認・市販】は、神経障害性疼痛（しびれを含む）に対する効果が国内臨床試験の主要エンドポイントに設定しておらず、その鎮痛効果は明確ではないが、末梢神経障害全般の症状が緩和するとされる [90-93]。

VI 疾患各論

1. 帯状疱疹後神経痛 (図3)

帯状疱疹後神経痛に対する推奨事項としては、三環系抗うつ薬 [1-23] (特に第二級アミン)、カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン [13-15], プレガバリン [24-28]), ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤 (ノイロトロピン®) [41] が挙げられる。また、これらの薬物に抵抗性の場合は、麻薬性鎮痛薬 [53, 64] およびバルプロ酸ナトリウム [72] が推奨される。高齢者が比較的多い疾患であるため、薬物の選択にあたっては副作用・忍容性を十分に考慮しなければいけない。なお、帯状疱疹発症から3カ月程度は、その病態に侵害受容性・炎症性疼痛の要素が含まれていると考えられ、これらに応じた治療も考慮する。

2. 有痛性糖尿病性ニューロパチー (図4)

【注意：糖尿病治療を必ず行うこと】

日本糖尿病学会・編「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン (改訂第2版)」⁹⁾を参照のこと。

有痛性糖尿病性ニューロパチーの発症原因となっている原疾患 (糖尿病) に対する治療が最優先されるべきである。原疾患の治療と並行して、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対しては、三環系抗うつ薬 (特に第二級アミン)、カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン [16, 17], プレガバリン [29-37]), SNRI (デュロキセチン [43-50]), アルドース還元酵素阻害薬 [94-99], メキシレチン塩酸塩 [51-54] が推奨される。麻薬性鎮痛薬 [57, 59, 62, 65-67] は、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する鎮痛効果が示されているが、忍容性の問題から優先されない。

※アルドース還元酵素阻害薬

エパルレストアット【糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状 (痛み, しびれ感) に対して承認・市販】は、グルコースからソルビトールを生成する過程で働くアルドース還元酵素を特異的に阻害し、神経内ソルビトールの蓄積を抑制し、有痛性糖尿病性ニューロパチーを改善する。有痛性糖尿病性ニューロパ

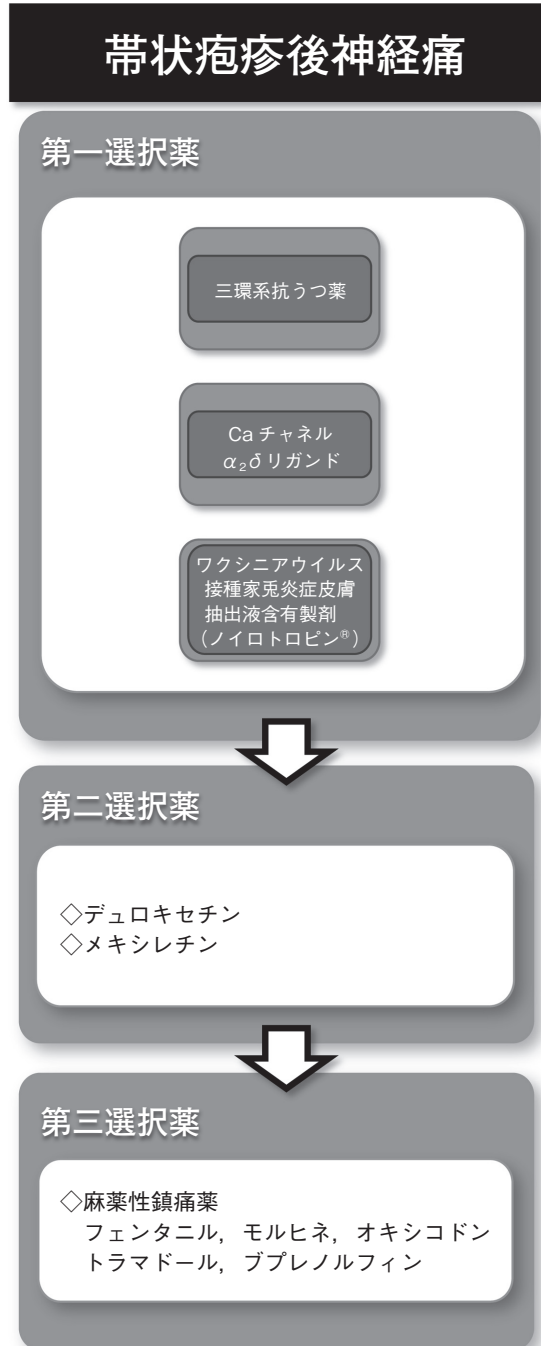


図3 わが国における带状疱疹後神経痛薬物療法アルゴリズム

有痛性糖尿病性ニューロパチー

第一選択薬

三環系抗うつ薬

◇ SNRI
デュロキセチン

Ca チャネル
 $\alpha_2\delta$ リガンド

◇ 抗不整脈薬
メキシレチン

◇ アルドース
還元酵素阻害薬
エパルレストアット



第二選択薬

◇ ワクシニアウイルス接種家兔炎症
皮膚抽出液含有製剤
(ノイロトロピン®)



第三選択薬

◇ 麻薬性鎮痛薬
フェンタニル, モルヒネ, オキシコドン
トラマドール, プレノルフィン

図 4 わが国における有痛性糖尿病性ニューロパチー薬物療法アルゴリズム
【注意：糖尿病治療を必ず行うこと】

チーに対しては、痛みとしびれ、さらに自律神経機能も改善する可能性が報告⁹⁾されているが、痛みに対する有効性を示さないとする国内臨床試験もある [94-99]。150 mg/日を3回分割投与（毎食前）する。①血糖コントロールが良好なほど、②神経障害が中等度以下、③罹病歴が3年以内の症例に対する鎮痛効果が高いとされる⁹⁾。

3. 三叉神経痛（図2）

三叉神経痛に対する薬物療法のガイドラインは、他の神経障害性疼痛とは全く異なる。三叉神経痛に対して最も広く用いられている薬物は、カルバマゼピン（200～1,200 mg/日）とオキシカルバゼピン（600～1,800 mg/日：わが国では未開発）である [68]。パクロフェンおよびラモトリギン [78] の鎮痛効果は低いが、カルバマゼピンに抵抗性の患者に対する追加療法として推奨される可能性がある。

4. 中枢性神経障害性疼痛

中枢性神経障害性疼痛を対象とした薬物療法の比較対照試験は少ない。加えて、これまでに行われている比較対照試験の症例数が少ないことも考慮し、現状では中枢性神経障害性疼痛に特化した薬物療法の推奨事項はなく、帯状疱疹後神経痛や有痛性糖尿病性ニューロパチーを代表とする複数の末梢性神経障害性疼痛の疾患・病態に対する薬物療法の推奨事項に準じて治療することが妥当であると考えられる。したがって、中枢神経障害性疼痛であっても、本ガイドラインでの推奨治療および副作用・忍容性の一般原則に基づいてよいと思われる。脳卒中後疼痛（視床痛）または脊髄損傷後疼痛に対するガバペンチン [22]、プレガバリン [39, 40]、ラモトリギン [77]、三環系抗うつ薬 [4, 6] の使用は、ある程度の鎮痛効果が期待できる。麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果は多数報告されているが、比較対照試験がないため推奨度は低くなる。脊髄損傷後疼痛に対して、バルプロ酸ナトリウム [73] およびメキシレチン塩酸塩 [45] は鎮痛効果が低いことを示す報告がある。

まとめ

本ガイドラインでは神経障害性疼痛に対する初期治療としての薬物療法（表3、図2）について、EBM情報 [1-99] とわが国の医療環境を踏まえて概説した。

神経障害性疼痛の発症原因となっている原疾患に対する治療（例：有痛性糖尿病性ニューロパチーに対する血糖コントロールなど）を行える場合には、その治療が最優先されるべきであることは言うまでもなく、患者のQOL向上のために原疾患の治療と並行して行われるべき治療法としての薬物療法を挙げていることを理解されたい。

神経障害性疼痛に対する適切な薬物療法を行っても十分な鎮痛効果が得られない症例もある。不十分な痛みの緩和に加えて、治療困難な併存症状や重症度の高い障害を伴う患者の場合には、多岐にわたる非薬物治療や侵襲的治療の検討を含め、ただちに痛み治療の専門医に紹介することが望ましい。さらには、神経障害性疼痛患者の薬物療法を行う場合には、非薬物療法を含めた包括的な治療法を検討すべきであることも重要である。

確立した薬物の有効性に基づく本ガイドラインの推奨事項は、今後、定期的に更新されることが期待される。

参考文献

- 1) Loeser JD, Treede RD : The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008 ; 137 : 473-7
- 2) Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al : Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008 ; 136 : 380-7
- 3) Melzack R, Katz J : Pain assessment in adult patients. (Wall PD, Melzack R, eds : Wall and Melzack's Textbook of Pain.) Churchill Livingstone, 2008 ; 291-316
- 4) Gilron I, Watson CP, Cahill CM, et al : Neuropathic pain : A practical guide for the clinician. CMAJ 2006 ; 175 : 265-75
- 5) 小川節郎 : 日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニング質問票の開発. ペインクリニック 31 : 1187-1194, 2010
- 6) Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al : Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain 2007 ; 127 : 199-203
- 7) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al : Neuropathic pain : Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 ; 70 : 1630-5
- 8) 大江千廣, 大本堯史, 板倉 徹, 他・監修 : 日本定位・機能神経外科学会ガイドライン作成委員会・実行委員会 : 定位・機能神経外科治療ガイドライン 2008
- 9) 日本糖尿病学会・編 : 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン (改訂第2版). 南山堂, 2010
- 10) 白井康正 : 科学的根拠 (Evidence Based Medicine ; EBM) に基づいた腰痛診療ガイドラインの策定に関する研究. 第1章急性腰痛の診療 (http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0021/1/0021_G0000052_GL.html)
- 11) UK Royal College of General Practitioners : Clinical guideline for the management of low back pain (http://www.chiro.org/LINKS/GUIDELINES/FULL/Royal_College/backpain7c.html)
- 12) The American Pain Society : Clinical guidelines for the evaluation and management of low back pain : Evidence review. 2007, pp.79-115
- 13) van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al : European guidelines for the management of acute nonspecific low

- back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006;15 (Suppl 2) : S169-91
- 14) Dworking RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51
 - 15) Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-69
 - 16) Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al: Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12: 13-21
 - 17) Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH: The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: Review and implications. *Neurology* 2007; 68: 1178-82
 - 18) Meyer-Rosberg K, Kvarnström A, Kinnman E, et al: Peripheral neuropathic pain: A multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001; 5: 379-89
 - 19) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al: Advances in neuropathic pain: Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34
 - 20) Hansson PT, Dickenson AH: Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005; 113: 251-4
 - 21) Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96
 - 22) Watson CP, Vernich L, Chipman M, et al: Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166-71
 - 23) Ray WA, Meredith S, Thapa BP, et al: Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 234-41
 - 24) Eisenberg E, McNichol ED, Carr DB: Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 3043-52
 - 25) Watson CP, Watt-Watson JH, Chipman ML: Chronic non-

- cancer pain and the long term utility of opioids. *Pain Res Manage* 2004 ; 9 : 19-24
- 26) Højsted J, Sjøgren P : Addiction to opioids in chronic pain patients : A literature review. *Eur J Pain* 2007 ; 11 : 490-518
- 27) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al : Algorithm for neuropathic pain treatment : An evidence based proposal. *Pain* 2005 ; 118 : 289-305
- 28) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 他 : 日本脳卒中学会 : 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画, 2009, pp.316-8
- 29) Johnson RW, Whitton TL : Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opin Pharmacother* 2004 ; 5 : 551-9
- 30) Tesfaye S, Kempler P : Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 805-7
- 31) Hulsebosch CE : From discovery to clinical trials : Treatment strategies for central neuropathic pain after spinal cord injury. *Curr Pharm Des* 2005 ; 11 : 1411-20
- 32) Irving GA : Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology* 2005 ; 64 : S21-7
- 33) National Institute for Health and Clinical Excellence : Clinical guidelines CG96 : Neuropathic pain : Pharmacological Treatment. (<http://guidance.nice.org.uk/CG96>)
- 34) McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al : Anticonvulsant drugs for management of pain : A systematic review. *BMJ* 1995 ; 311 : 1047-52
- 35) Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNichol ED, et al : Systemic administration of local anesthetic to relieve neuropathic pain : A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 1738-49
- 36) Jensen TS : Anticonvulsants in neuropathic pain : Rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002 ; 6 (Suppl A) : S61-8

エビデンス

- 1) [Amitriptyline/PHN] Bowsher D (1997) : The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 13 : 327-31 (レベル 1b)
- 2) [Amitriptyline/PHN] Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN (2000) : Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 16 : 188-92 (レベル 1b)
- 3) [Amitriptyline/PHN] Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al (1988) : Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 38 : 1427-32 (レベル b)
- 4) [Amitriptyline, Gabapentin/SCI] Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al (2007) : Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88 : 1547-60 (レベル 1b)
- 5) [Amitriptyline/NP cancer] Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ (1996) : Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 64 : 293-302 (レベル 1b)
- 6) [Amitriptyline, Carbamazepine/PSP] Leijon G, Boivie J (1989) : Central post-stroke pain : A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 36 : 27-36 (レベル 1b)
- 7) [Amitriptyline/Poly] Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al (1997) : A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 13 : 313-23 (レベル 1b)
- 8) [Imipramine, Venlafaxine/Poly] Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al (2003) : Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy : A randomized, controlled trial. *Neurology* 60 : 1284-9 (レベル 1b)
- 9) [Amitriptyline/DPN] Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al (1987) : Amitriptyline relieves diabetic neuropathic pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 37 : 589-96 (レベル 1b)
- 10) [Amitriptyline, Desipramine, Fluoxetine/DPN] Max MB,

- Lynch SA, Muir J, et al (1992) : Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326 : 1250-6 (レベル 1b)
- 11) [Opioids, TCA/PHN] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al (2002) : Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia : A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 59 : 1015-21 (レベル 1b)
 - 12) [Tramadol, Amitriptyline/Phan LP] Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S (2005) : Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients : Characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 103 : 619-28 (レベル 1b)
 - 13) [Gabapentin/PHN] Rice ASC, Maton S (2001) : Gabapentin in postherpetic neuralgia : A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 94 : 215-24 (レベル 1b)
 - 14) [Gabapentin/PHN] Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al (1998) : Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia : A randomized controlled trial. *JAMA* 280 : 1837-42 (レベル 1b)
 - 15) [Gabapentin/PHN] Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, et al (2006) : Gabapentin versus nortriptyline in postherpetic neuralgia patients : A randomized, double-blind clinical trial : The GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 44 : 358-63 (レベル 1b)
 - 16) [Gabapentin/PDN] Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al (1998) : Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus : A randomized controlled trial. *JAMA* 280 : 1831-6 (レベル 1b)
 - 17) [Gabapentin/PDN] Simpson DA (2001) : Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 3 : 53-62 (レベル 1b)
 - 18) [Gabapentin/Phan LP] Bone M, Critchley P, Buggy DJ (2002) : Gabapentin in postamputation phantom limb pain : A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 27 : 481-6 (レベル 1b)
 - 19) [Gabapentin/Mixed NP] Serpell MG, Neuropathic Pain Study Group (2002) : Gabapentin in neuropathic pain syndromes : A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 99 : 557-66 (レベル 1b)

- 20) [Gabapentin/GBS] Pandey CK, Bose N, Garg G, et al (2002) : Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barré syndrome : A double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 95 : 1719-23 (レベル 2b)
- 21) [Gabapentin/NP cancer] Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al (2004) : Gabapentin for neuropathic cancer pain : A randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group. *J Clin Oncol* 22 : 2909-17 (レベル 2b)
- 22) [Gabapentin/SCI] Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al (2004) : Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 29 : 743-51 (レベル 1b)
- 23) [Gabapentin/HIV-RN] Hahn K, Arendt G, Braun JS, et al (2004) : A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 251 : 1260-6 (レベル 1b)
- 24) [Pregabalin/PHN] Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr., et al (2003) : Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia : A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 60 : 1274-83 (レベル 1b)
- 25) [Pregabalin/PHN] Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, et al (2004) : Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia : Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 109 : 26-35 (レベル 1b)
- 26) [Pregabalin/PHN] Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, et al (2008) : Pregabalin for postherpetic neuralgia : Placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 9 : 1006-17 (レベル 1b)
- 27) [Pregabalin/PHN] van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr., et al (2006) : Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia : A 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 22 : 375-84 (レベル 1b)
- 28) [Pregabalin/PHN] 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他 (2010) : 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討 - 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験. *日本ペインクリニック学会誌* 17 : 141-52 (レベル 1b)
- 29) [Pregabalin/PDN] Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux

- L, et al (2008) : Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/day for treating painful diabetic peripheral neuropathy : A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 8 : 33 (レベル 1b)
- 30) [Pregabalin/PDN] Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al (2004) : Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy : A randomized controlled trial. *Neurology* 63 : 2104-10 (レベル 1b)
- 31) [Pregabalin/PDN] Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al (2005) : Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin : A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 6 : 253-60 (レベル 1b)
- 32) [Pregabalin/PDN] Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L, et al (2004) : Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy : A double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 110 : 628-38 (レベル 1b)
- 33) [Pregabalin/PDN] Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, et al (2008) : Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy : A randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 12 : 203-13 (レベル 1b)
- 34) [Pregabalin/PDN, PHN] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al (2005) : Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and fixed-dose regimens. *Pain* 115 : 254-63 (レベル 1b)
- 35) [Pregabalin/PDN] Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B (2008) : Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy : Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 31 : 1448-54 (レベル 1a)
- 36) [Pregabalin/PDN] Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al (2011) : Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy : A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 28 : 109-116 (レベル 1b)
- 37) [Pregabalin/PDN] Randomized, Double-Blind, Multi-center, Placebo-Controlled Study of Pregabalin for Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy. (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00553475?term=A0081163&rank=2>)
- 38) [Pregabalin/Radi] Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, et

- al (2010) : Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin : Evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int* 30 : 1005-15 (レベル 2b)
- 39) [Pregabalin/SCI] Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al (2006) : Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury : A placebo-controlled trial. *Neurology* 67 : 1792-800 (レベル 1b)
- 40) [Pregabalin/Central NP] Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, et al (2008) : Pregabalin in patients with central neuropathic pain : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 136 : 150-7 (レベル 1b)
- 41) [An extract from cutaneous tissue of rabbit inoculated with vaccinia virus (Neurotropin®)/PHN] [ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤 (ノイロトロピン®)/PHN] 山村秀夫, 檀健二郎, 若杉文吉, 他 (1988) : ノイロトロピン®錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果 : プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験. *医学のあゆみ* 147 : 651-64 (レベル 1b)
- 42) [An extract from cutaneous tissue of rabbit inoculated with vaccinia virus (Neurotropin®)/SMON] [ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤 (ノイロトロピン®)/SMON] 祖父江逸郎, 花籠良一, 松本昭久, 他 (1987) : SMON (subacute myelo-optico-neuropathy) 後遺症状に対するノイロトロピン®の臨床評価 : 多施設二重盲検交差比較試験. *医学のあゆみ* 143 : 233-52 (レベル 2b)
- 43) [Duloxetine/PDN] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al (2005) : Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116 : 109-18 (レベル 1b)
- 44) [Duloxetine/PDN] Raskin J, Pritchett Y, Chappell AS, et al (2005) : Duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain : Results from three clinical trials. *European Federation of Neurological Societies 2005 ; Sept 17-20 ; Athens, Greece.* (レベル 1b)
- 45) [Duloxetine/PDN] Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al (2006) : A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 67 : 1411-20 (レベル 1b)
- 46) [Duloxetine/PDN] Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al

- (2005) : A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 6 : 346-56 (レベル 1b)
- 47) [Duloxetine/PDN] Yasuda H, Hotta N, Nakao K, et al (2011) : Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain : Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabet Invest* 2 : 132-139 (レベル 1b)
- 48) [Duloxetine/PDN] A study for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain : (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00552175?term=1y248686+japan&rank=1>)
- 49) [Duloxetine/PDN] Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al (2007) : An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 8 : 503-13 (レベル 2b)
- 50) [Duloxetine/PDN] Raskin J, Smith TR, Wong K, et al (2006) : Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 9 : 29-40 (レベル 2b)
- 51) [Mexiletine/PDN] 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳, 他 (1997) : 塩酸メキシレチン (MX-DPN) の糖尿病性神経障害患者に対する臨床至適用量の検討. *医学と薬学* 38 : 729-57 (レベル 1b)
- 52) [Mexiletine/PDN] 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳, 他 (1997) : 塩酸メキシレチン (MX-DPN) の糖尿病性神経障害に対する二重盲検比較試験. *医学と薬学* 38 : 759-76 (レベル 2b)
- 53) [Mexiletine/PDN] 鈴木吉彦, 松岡健平 (1992) : 糖尿病性神経障害の疼痛に対するメキシレチンの効果 (二重盲検試験). *新薬と臨床* 41 : 2347-51 (レベル 2b)
- 54) [Mexiletine/PDN] Nishizawa Y, Nishizawa Y, Yoshioka F, et al (2005) : Improving and protecting effect and safety of mexiletine hydrochloride or mianserin hydrochloride on painful diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus for 2 years in prospective randomized well-controlled comparative study. *慢性疼痛* 24 : 137-48 (レベル 2b)
- 55) [Mexiletine/Central NP] Chiou-Tan FY, Tuel SM, John-

- son JC, et al (1996) : Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 75 : 84-7 (レベル 2b)
- 56) [Fentanyl/Mixed NeP] 宮崎東洋, 花岡一雄, 並木昭義, 他 (2010) : デュロテップ[®] MT パッチの非癌性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験 I : 4 週および長期 (52 週) 貼付. *新薬と臨床* 59 : 157-80 (レベル 1b)
- 57) [Oxycodone/PDN] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK (2003) : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 60 : 927-34 (レベル 1b)
- 58) [Controlled-release oxycodone/PHN] Watson CPN, Babul N (1998) : Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 50 : 1837-41 (レベル 1b)
- 59) [Controlled-release oxycodone/PDN] Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, et al (2003) : Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 105 : 71-8 (レベル 1b)
- 60) [Morphine/Phan LP] Huse E, Larbig W, Flor H, et al (2001) : The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 90 : 47-55 (レベル 1b)
- 61) [Morphine/Phan LP] Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al (2008) : Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 109 : 289-96 (レベル 1b)
- 62) [Gabapentin, Morphine/PHN, DPN] Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al (2005) : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 352 : 1324-34 (レベル 1b)
- 63) [Tramadol/NP cancer] Arbaiza D, Vidal O (2007) : Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 27 : 75-83 (レベル 1b)
- 64) [Tramadol/PHN] Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M (2003) : Tramadol in postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 104 : 323-31 (レベル 1b)
- 65) [Tramadol/Poly] Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al (1999) : Tramadol relieves pain and allodynia in poly-

- neuropathy : A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 83 : 85-90 (レベル 1b)
- 66) [Tramadol/PDN] Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al (1998) : Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 50 : 1842-6 (レベル 1b)
 - 67) [Opioids/Peripheral NP, Central NP] Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al (2003) : Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 348 : 1223-32 (レベル 1b)
 - 68) [Carbamazepine/TGN] Sindrup SH, Jensen TS (2002) : Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 18 : 22-7 (レベル 1b)
 - 69) [Valproate/PDN] Agrawal RP, Goswami J, Jain S, et al (2009) : Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray : A prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Prac* 83 : 371-8 (レベル 1b)
 - 70) [Valproate/PDN] Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, et al (2002) : Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes : A randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 106 : 248-52 (レベル 1b)
 - 71) [Valproate/PDN] Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, et al (2004) : Sodium valproate for painful diabetic neuropathy : A randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 97 : 33-8 (レベル 1b)
 - 72) [Valproate/PHN] Kochar DK, Garg P, Bumb RA, et al (2005) : Divalproex sodium in the management of postherpetic neuralgia : A randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 98 : 29-34 (レベル 1b)
 - 73) [Valproate/Central NP] Drewes AM, Andreasen A, Poulsen LH (1994) : Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury : A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 32 : 565-9 (レベル 2b)
 - 74) [Lamotrigine/PDN] Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al (2001) : Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy : A randomized, controlled study. *Neurology* 57 : 505-9 (レベル 1b)
 - 75) [Lamotrigine/PDN] Luria Y, Brecker C, Daoud D, et al (2000) : Lamotrigine in the treatment of painful diabetic

- neuropathy : A randomized, placebo-controlled study. *Prog Pain Res Manag* 16 : 857-62 (レベル 1b)
- 76) [Lamotrigine/PDN] Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, et al (2007) : Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy : Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 128 : 169-79 (レベル 1b)
- 77) [Lamotrigine/PSP] Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al (2001) : Lamotrigine for central post-stroke pain : A randomized controlled trial. *Neurology* 56 : 184-90 (レベル 1b)
- 78) [Lamotrigine/TGN] Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al (1997) : Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia : Results from a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Pain* 73 : 223-30 (レベル 2b)
- 79) [Lamotrigine/HIV-RN] Simpson DM, Olney R, McArthur JC, et al (2000) : A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 54 : 2115-9 (レベル 1b)
- 80) [Lamotrigine/HIV-RN] Simpson DM, McArthur JC, Olney R, et al (2003) : Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies : A placebo-controlled trial. *Neurology* 60 : 1508-14 (レベル 1b)
- 81) [Lamotrigine/MS-NP] Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H, et al (2007) : A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. *Clin Ther* 29 : 2022-30 (レベル 1b)
- 82) [Lamotrigine/SCI] Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, et al (2002) : Lamotrigine in spinal cord injury pain : A randomized controlled trial. *Pain* 96 : 375-83 (レベル 1b)
- 83) [Lamotrigine/Mixed NP] McClean G (1999) : 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 83 : 105-7 (レベル 1b)
- 84) [Lamotrigine/NP cancer] Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, et al (2008) : Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy : A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer* 112 : 2802-8 (レベル 1b)

- 85) [Topiramate/PDN] Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al (2004): Topiramate vs. placebo in painful diabetic neuropathy: Analgesic and metabolic effects. *Neurology* 63: 865-73 (レベル 1b)
- 86) [Topiramate/PDN] Thienel U, Neto W, Schwabe SK, et al (2004): Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: Findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 110: 221-31 (レベル 1b)
- 87) [Topiramate/Radi] Khoromi S, Patsalides A, Parada S, et al (2005): Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 6: 829-36 (レベル 1b)
- 88) [Paroxetine/PDN] Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al (1990): The selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 42: 135-44 (レベル 2b)
- 89) [Dextromethorphan, Memantine/PDN, PHN] Sang CN, Booher S, Gilron I, et al (2002): Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 96: 1053-61 (レベル 1b)
- 90) [Mecobalamin/末梢神経疾患] 亀山正邦, 阿部鏡太郎, 飯田光男, 他 (1967): Methylcobalamin 500 μg および 100 μg 注射の脊髄および末梢神経疾患に対する治療効果の比較-二重盲検同時対照法による検討-. *臨床と研究* 49: 245-8 (レベル 1b)
- 91) [Mecobalamin/末梢神経疾患] 亀山正邦, 阿部鏡太郎, 飯田光男, 他 (1963): Methylcobalamin の脊髄および末梢神経疾患に対する治療効果の比較-二重盲検同時対照法による検討-. *臨床と研究* 49: 241-4 (レベル 1b)
- 92) [Mecobalamin/末梢神経疾患] 亀山正邦, 阿部鏡太郎, 飯田光男, 他 (1972): Methylcobalamin の末梢神経疾患に対する治療効果-1 日量 1,500 μg および 120 μg 経口投与の比較-二重盲検同時対照法による検討-. *臨床評価* 1: 71-6 (レベル 1b)
- 93) [Mecobalamin/PDN] 鈴木研一, 木村真人 (1999): 糖尿病性神経障害に対するメチコバル® とキネダック® の併用効果. *医学と薬学* 41: 281-95 (レベル 2b)
- 94) [Epalrestat/PDN] [エパルレスタット/PDN] 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫, 他 (1990): 糖尿病性神経障害に対するエパルレスタット (ONO-2235) の臨床的研究: プラセボ (微量治験薬含有) を対照とした二重盲検群間比較試

- 験. 医学のあゆみ 152:405-16 (レベル 1b)
- 95) [Epalrestat/PDN] [エパルレスタット/PDN] 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫, 他 (1986): 糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害剤 ONO-2235 の臨床評価－二重盲検比較臨床試験－. 現代医療 18:449-66 (レベル 1b)
 - 96) [Epalrestat/PDN] [エパルレスタット/PDN] 会田 薫, 土屋和子, 田中治幸, 他 (2008): 山梨地区における糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害薬エパルレスタットの3年間長期投与による臨床効果: 投与中止後の臨床経過も含めて. Diabetes Frontier 19:522-7 (レベル 2b)
 - 97) [Epalrestat/PDN] Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al (2006): Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: The 3-year, multicenter, comparative aldose reductase inhibitor-diabetes complications trial. Diabet Care 29:1538-44 (レベル 2b)
 - 98) [Epalrestat/PDN] [エパルレスタット/PDN] 迫 康博, 蘆田健二, 青木 剛, 他 (2005): 当院における糖尿病神経障害の実態調査と神経障害自覚症状および自律神経障害 (CVR-R 異常) に対するアルドース還元酵素阻害剤の臨床効果. 臨牀と研究 82:723-32 (レベル 2b)
 - 99) [Epalrestat/PDN] [エパルレスタット/PDN] 松岡 孝, 青山 雅, 姫井 孟 (2000): 糖尿病性末梢神経障害の自覚所見に対するアルドース還元酵素阻害剤の効果. 糖尿病合併症 15:48-54 (レベル 2b)