

IV-B. 神経障害性疼痛

はじめに

末梢の侵害受容器への刺激によって惹起され、一次ニューロンから脊髄、脳へと伝えられることで生じる侵害受容性疼痛と異なり、神経障害性疼痛はその伝達経路である「体性感覚伝導路の損傷や病変によって直接に引き起こされる痛み」であると、国際疼痛学会（IASP）において定義されている¹⁾。

また、その診断には「障害神経の解剖学的神経支配に一致した領域に観察される感覚障害の他覚的所見」と「神経障害性疼痛を説明する神経損傷あるいは神経疾患を診断する検査所見」が重要であるとしている²⁾。

「電撃痛」、「灼けるような」、「刺されるような」、「しびれたような」、「疼くような」といった特徴的な痛みの性状やアロディニア、痛覚過敏などの症状をきたし、その同じ神経支配領域内に知覚低下などの神経障害を示す所見を認める。

原因として、体性感覚伝導路、つまり末梢の一次ニューロン、脊髄、もしくは脳に障害が生じ、それをきっかけに様々な機能的・可塑的变化を引き起こす。例えば、一次ニューロンレベルでは障害部位の神経線維の電気的短絡（エファプス）やNa⁺チャンネル、 α アドレナリン受容体による化学的短絡、脱髄部や傷害された末梢神経の側芽と神経腫、後根神経節におけるNaチャンネルの発現の増加による異所性発火現象などが惹起される。また、中枢性感作として、脊髄レベルでは、脊髄後角ニューロンのNMDA受容体の活性化や神経損傷後に残った神経線維の軸索の側芽（sprouting）形成によるシナプスの再構築、ミクログリアの活性化などの変化がみられ、脳レベルでも、大脳皮質一次体性感覚野の再構築、皮質前頭前野の機能異常、下行性抑制系の機能低下などを生じることが知られている。つまり、神経障害性疼痛とは、体性感覚伝導路にこれらの機能的・可塑的变化が生じることで、そのシステムが機能不全をきたし、病的な痛みを引き起こしている状態であるといえる。

この複雑な病態に対する治療は容易ではなく、初期治療としての薬物療法も、多くの知見が蓄積されてきてはいるものの、実際の臨床において必ずしも安定した効果が得られるわけではない。また、それぞれの薬物には副作用もあり、その忍容性もけっして高いとはいえない。インターベンショナル治療を含め、その適応、治療方針を慎重に検討する必要がある。

神経障害性疼痛は、罹患した患者の日常生活に多大な支障をきたし、その生活の質（QOL）を著しく低下させる。その治療はけっして容易ではないが、日常診療において、治療法を選択する際の参考として、本治療指針を活用し、1人でも多くの患者の痛みが少しでも軽減されることを希望する。

本治療指針で扱った神経障害性疼痛およびその関連疾患を表1に示す。三叉神経痛のように神経障害性疼痛と呼ぶのがふさわしい疾患だけではなく、幻肢痛やCRPS type Iなど、近年では、脳機能の寄与が大きいと考えられている病態や、脊椎疾患による神経根症や絞扼性神経障害に伴う痛みなど、神経の障害というより、神経の圧迫や炎症の関与が大きな病態も含まれている。これらの疾患について、国際的なエビデンスを紹介した上で、神経障害性疼痛および関連した疾患や病態において、現時点で妥当だと思われる治療を○と△で表示しているので参考にされたい。

QOL : quality of life
生活の質

表1 神経障害性疼痛および関連した疾患や病態において、現時点で妥当だと思われる治療

治療法 疾患	プレガバリン	抗うつ薬	オピオイド	神経ブロック	ニューロモデュレーション	手術	リハビリテーション・心理療法	その他
帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛	○	○	△	○ (急性期)				ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液
多発性ニューロパチー	○	○	△					
外傷性および術後	○	△	△	△ (急性期)	△	△	△	
脊椎疾患による神経根症	△			○ (急性期)		○ (治療抵抗性の場合)		ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液
絞扼性神経障害						○		
脊髄障害後疼痛	○	△	△		△			
脳卒中後疼痛	△				△		○	
腕神経叢引き抜き損傷後疼痛	○					○		
幻肢痛	△				△		△	
三叉神経痛	△			○		○		カルバマゼピン, ガンマナイフ
がん由来の神経障害性疼痛	△	△	○	○				
複合性局所疼痛症候群	△			△ (リハビリテーションと併用)	○		○	

参考文献

- 1) Loeser JD, et al: The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain 2008; 137: 473-477. [VI, G5]
- 2) Treede RD, et al: Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008; 70: 1630-1635. [VI, G5]

B-1. 末梢神経損傷後疼痛

1. 病態と原因

末梢神経の機械的損傷によって生じる。原因として、i) 交通事故などによる外傷¹⁾、ii) 術中体位や手術操作²⁻⁵⁾、iii) 神経ブロック^{6,7)}、iv) 採血手技⁸⁾ などがある。

2. 疫学

神経損傷の発生率は、その原因によって若干異なる。また、神経損傷が起こった患者のすべてが痛みを訴えるとは限らないが、患者の多くは損傷部位に不快な感覚、すなわち「痛み」を持っていると推測される。

1) 交通事故や転倒などによる外傷

データベース研究では、自動車追突事故患者のうち、0.9%で末梢神経損傷が起こったことが示されている¹⁾。

2) 術中体位や手術操作

手術後の末梢神経損傷の発生率は、0.03%と報告されている²⁾。その原因として、術中の体位による末梢神経の圧迫伸展や手術操作による直接的な神経損傷がある。術中の体位による神経損傷は、圧迫伸展が起こった部位に応じて、腕神経叢、大腿神経、外側大腿皮神経、坐骨神経など、あらゆる神経で起こり得る。特に、載石位による下肢神経障害はよく知られている。その発生率は1.5%であり、2時間以上の載石位が発生の危険因子である³⁾。

また、術中体位のみならず、手術操作そのもので末梢神経損傷が起こり得る。産婦人科手術での末梢神経損傷の発生率は1.9%である。手術別での術後下肢神経障害の発生率は単純子宮全摘術で1.1%、卵巣手術で1.4%、広汎子宮全摘術で5.5%であり、リンパ節郭清を行う高侵襲な手術ほど発生率が高い⁴⁾。また、乳房切除術、四肢切断術、開胸術、鼠径ヘルニア術なども、術中に神経の圧迫や損傷を引き起こす可能性があるため、末梢神経損傷の発生率は高い⁵⁾。

3) 神経ブロック

脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔や各種末梢神経ブロックは、術中・術後の鎮痛や各種疼痛疾患の治療のために行われる有用な手法であるが、皮肉なことに、この手技そのものが末梢神経損傷を引き起こし、医原性の末梢神経損傷後疼痛となることもある。神経ブロックの合併症に関する論文のレビューによれば、神経障害の発生率はくも膜下・硬膜外ブロックで0.02~0.03%、大腿神経ブロックで0.3%、腕神経叢ブロックで1.4~2.8%である。しかし、症状が1年以上持続する遷延性神経障害の発生率は0.07%以下であり、一過性であることが多い⁶⁾。最近では、超音波ガイド下で神経ブロックが行われることが多くなり、直接的な神経損傷のリスクの軽減につながっている、この場合の神経損傷の発生率は0.0037%と極めて低い⁷⁾。

4) 採血手技

外来で採血された患者における神経障害性疼痛の発生率を調査した研究によれば、587,551名中19名であり、発生率は0.0032%であった。また、神経障害性疼痛を呈した症例はすべて6カ月以内に完全に回復した⁸⁾。

3. 慢性化・難治化の危険因子とその対応

急性期の不十分な鎮痛、不安や破局的思考などの精神的要因、補償の有無といった社会的要因は、痛みの慢性化に関連する⁵⁾。特に神経損傷後疼痛が医原性に生じた場合、不適切な初期対応は難治化につながる。痛みに対して鎮痛薬だけを投与すればよいというのではなく、ていねいな説明を行いながら患者-医師間の信頼関係を保つことが重要である。「このような神経障害は起こらない」、「私はこのような合併症を起こしたことはない」などの医療者自身を擁護する発言は慎まなければならない。患者は症状を否定されたと感じて、怒りや不安が増悪し、これが更なる痛みの悪循環に入り込む一因となる。一方で、過度な心配をさせない配慮も大切である。不安や不確実な情報などは患者の痛みを増強させて、複合性局所疼痛症候群(CRPS)などの難治性の病態へ発展することさえある。したがって、医療者

が患者の不安や怒りを増悪させないことがポイントである。具体的には、患者の症状を否定することなく、「症状は一過性であり、良くなる場合が多い」などのポジティブな情報を与えて、不安を軽減させることである⁹⁾。

4. 治療指針

1) 急性期

急性期の痛みは末梢神経の炎症による急性痛であり、神経障害性疼痛と、炎症を主体とした侵害受容性疼痛が混在した病態と考えられる。また、急性期の強い痛みの程度や期間は、慢性化の危険因子でもあるので、その病態に合わせた積極的な鎮痛を行うことが望ましい。鎮痛法として、薬物療法や神経ブロック療法があるが、本邦における保険適応、担当医師のスキル、患者の病態や希望などを考慮して実施する。

2) 慢性期

ペインクリニックに紹介される時点では、発症から時間経過している症例が多いため、炎症を主体とする侵害受容性疼痛の要素は少なくなっており、神経障害性疼痛に対する治療が主となる。

薬物療法には、外傷性末梢神経損傷後疼痛や手術後末梢神経損傷後疼痛の複数の無作為化比較試験 (RCT) からなるエビデンスがある。内服療法として、三環系抗うつ薬である Amitriptyline¹⁰⁾、抗てんかん薬である Gabapentin¹¹⁾、プレガバリン¹²⁾、抗不整脈薬である Mexiletin¹³⁾、オピオイドである Tramadol¹⁴⁾ や Morphine¹⁵⁾ が末梢神経損傷後疼痛に対する有効性が示されている。局所療法として、カプサイシンクリーム塗布療法¹⁶⁾、リドカインスプレー噴霧¹⁷⁾ がある。治療法の選択は、各薬物の効果と副作用のバランス、疾患に対する本邦の保険適応を考え、本学会発行の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」に基づいた順で選択、投与することが推奨される。

非薬物療法としては、脊髄刺激療法をはじめとするニューロモデュレーション療法がある。脊髄刺激療法の腰椎手術後疼痛症候群と CRPS に対する有効性は RCT で示されているが、末梢神経損傷後疼痛に対する明らかなエビデンスはない。しかし、腰椎手術後疼痛症候群と CRPS の痛みの構成要素の一部は神経障害に起因することが推測されるため、末梢神経損傷後疼痛に対してもある程度有効であると思われる。十分な経験を積んだ施術者による試験刺激での効果が得られるならば、刺激装置の植え込みを考慮する¹⁸⁾。

CRPS を呈している場合には、交感神経ブロック (上肢に対する星状神経節ブロック、下肢に対する腰部交感神経ブロック) を検討する価値がある¹⁹⁾。しかし、神経ブロック療法は、更なる医原性の神経障害性疼痛を引き起こすリスクがあるため、その施行はリスクとベネフィットを考慮した上で、慎重に行われるべきである。

神経再生術は、運動機能の改善、痛みの緩和の目的で行われる。高度な技術と適応判断の能力が不可欠であり、経験豊富な専門医が行う²⁰⁾。

参考文献

- 1) Bekelis K, et al: Restraints and peripheral nerve injuries in adult victims of motor vehicle crashes. *J Neurotrauma* 2014; 31:1077-1082. [IVa, G2]
- 2) Welch MB, et al: Perioperative peripheral nerve injuries: A retrospective study

RCT : randomized controlled
thal
無作為化比較試験
ランダム化比較試験

- of 380, 680 cases during a 10-year period at a single institution. *Anesthesiology* 2009; 111: 490-497. [IVb, G2]
- 3) Warner MA, et al: Lower extremity neuropathies associated with lithotomy positions. *Anesthesiology* 2000; 93: 938-942. [IVa, G2]
 - 4) Cardosi RJ, et al: Postoperative neuropathies after major pelvic surgery. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 240-244. [IVb, G2]
 - 5) Macrae WA: Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101: 77-86. [I, G2]
 - 6) Brull R, et al: Neurological complications after regional anesthesia: Contemporary estimates of risk. *Anesth Analg* 2007; 104: 965-974. [I, G2]
 - 7) Ecoffey C, et al: Complications associated with 27, 031 ultrasound-guided axillary brachial plexus blocks: A web-based survey of 36 French centres. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 606-610. [IVa, G2]
 - 8) Kato J, et al: Incidence and prognosis of persistent pain induced by venipuncture for blood sampling: An observational study over a 5-year period. *Pain Med* 2012; 13: 1627-1630. [IVa, G2]
 - 9) 堀内行雄: 医原性末梢神経損傷. *BRAIN and NERVE* 2014; 66: 1459-1469. [VI, G5]
 - 10) Kalso E, et al: Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996; 64: 293-302. [II, G1]
 - 11) Gordh TE, et al: Gabapentin in traumatic nerve injury pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. *Pain* 2008; 138: 255-266. [II, G1]
 - 12) van Seventer R, et al: Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: A randomized double-blind trial. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1082-1089. [II, G1]
 - 13) Chabal C, et al: The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 1992; 76: 513-517. [II, G1]
 - 14) Wilder-Smith CH, et al: Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: Characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 2005; 103: 619-628. [II, G1]
 - 15) Wu CL, et al: Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008; 109: 289-296. [II, G1]
 - 16) Watson CP, et al: The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: A randomized trial. *Pain* 1992; 51: 375-379. [II, G1]
 - 17) Kanai A, et al: The analgesic effect of a metered-dose 8% lidocaine pump spray in posttraumatic peripheral neuropathy: A pilot study. *Anesth Analg* 2009; 108: 987-991. [II, G1]
 - 18) Deer TR, et al: The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 2014; 17: 515-550. [I, G1]
 - 19) Practice guidelines for chronic pain management: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010; 112: 810-833. [I, G2]
 - 20) Inada Y, et al: Surgical relief of causalgia with an artificial nerve guide tube: Successful surgical treatment of causalgia (complex regional pain syndrome type II) by in situ tissue engineering with a polyglycolic acid-collagen tube. *Pain* 2005; 117: 251-258. [V, G2]

B-2. 有痛性糖尿病性神経障害

1. 病 態

糖尿病性障害は、血糖コントロール不良状態が慢性的に続くことにより発症、進行する。その病態はアルドース還元酵素活性化によるポリオール蓄積、プロテインキナーゼC活性化、酸化ストレス亢進に基づく炎症、蛋白糖化といった代謝異常と細小血管障害による血流障害などに起因する末梢性軸索変性、あるいは節性脱髄によるものである。糖尿病性神経障害は、神経線維の中でも小径線維が主に障害を受けやすいため、長い感覚神経が障害を受けやすく、下肢の感覚障害から発症することが多くなるのはそのためである。

さらに、進行することで多くの病型において痛みを伴う。代表的な病型は多発神経障害であり、典型的には足趾や足底部から両側性に痛みを呈することで発症する。定型的な病型では慢性の経過を辿るが、高血糖が持続する際に一過性に出現するものや、急激な血糖正常化の後に発症する治療後神経障害など、急性の経過を辿る病型もある。

2. 疫 学

糖尿病患者のうち、糖尿病性神経障害に伴う不快な痛みやしびれを有する患者の頻度は10～23%と報告されている^{1,2)}。また、その頻度は年齢・糖尿病の罹病期間と相関している³⁾。神経障害性疼痛をきたす疾患では、帯状疱疹後神経痛と並んで最も頻度が高いものの一つである。痛みを有する患者は、そうでない患者と比較してQOLの低下や心理状態の低下を伴い、診療上の配慮が必要である⁴⁾。

3. 症 状

帯状疱疹後神経痛や三叉神経痛と比較すると、刺すような痛みや電撃痛といった深部痛や錯感覚・異常感覚の頻度が高く、灼熱痛やアロディニアといった誘発痛の頻度は比較的少ない⁵⁾。また、痛みよりもしびれを訴える患者も多く、しびれが強い場合は痛みとしてとらえられることもある。

有痛性糖尿病性神経障害の痛みは両下肢にみられることが多く、その他両側のアキレス腱反射低下または内果での振動覚低下などがみられ、診断に有用である。神経障害の診断においては末梢神経の機能分類に基づき、運動神経障害、感覚神経障害や自律神経障害について評価する必要がある。

4. 診 断

糖尿病性神経障害では確立された診断基準がなく、病型分類や重症度判定を行うことができない。近年提唱されている国際的な診断基準としては、2010年に発表されたトロント糖尿病神経障害専門家会議からの報告（Toronto Consensus）がある。これはベッドサイドで実施できる診断基準が主であるが、確定診断には神経伝導機能障害を証明する必要がある。代わりに小径神経線維神経障害を証明することでも診断できるが、本邦では小径神経線維神経障害が単独で発症することは稀で、検査も特殊で専門施設でなければ実施できないことから、神経伝導機能障害による診断が主となる⁶⁾。

diabetic neuropathy
糖尿病性神経障害

QOL : quality of life
生活の質

本邦で提唱されている診断基準としては「糖尿病性神経障害を考える会」が作成した「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」がある。これは自覚症状、アキレス腱反射の低下・消失、振動覚の低下の3項目のうち、2項目を満たせば診断できるため、ベッドサイドで簡便に行うことができる。また、参考事項として、条件項目を満たさない場合でも神経伝導検査で2つ以上の神経で異常を認める場合や、臨床症候上明らかな糖尿病性自律神経障害がある場合は「神経障害あり」と診断できるとしている⁷⁾。

5. 治療指針

急性の糖尿病性神経障害は、高血糖状態が長期に続いた後に短期間に血糖値を低下させた場合に起こることがあるため、長期間高血糖状態が続いている場合、時間をかけて血糖値をコントロールする。症状が発現する場合、急激な血糖コントロールより数週間から2~3カ月後に痛みを生じることが多いが、その後も血糖値をコントロールすることで徐々に痛みは改善する。そのため、まずは血糖コントロールを優先するが、痛みが強い場合や、血糖コントロールが再度不良になった場合には鎮痛薬の併用を考慮する。

慢性の糖尿病性神経障害患者の場合は、軽症であれば血糖コントロールと生活習慣の改善で軽快する場合もあるが、痛みが持続する場合は対症療法が必要になる。患者一人ひとりの症状に合わせて治療薬を使い分けるためには、詳細な症状の聴取とそれらに対してどの治療薬が効果を示しているかを詳しく評価する必要がある。また、神経障害治療薬は、眠気、ふらつきなどが出やすいものが多く、少量投与から始め、目標用量まで増やす。

第一選択薬として挙げられる薬物としては、アルドース還元酵素阻害薬やメキシレチン、デュロキセチン、プレガバリン、ガバペンチン、メコバラミン、三環系抗うつ薬があり、トラマドール製剤などのオピオイド製剤は第三選択薬となる。

副作用により内服治療が困難な症例や内服のみでは十分な鎮痛が得られない症例で、血糖コントロールが良好であれば、症状に応じて神経ブロックや脊髄刺激療法を行うことも選択肢の一つとして挙げられる。しかし、それらの有効性を示す報告は少なく、脊髄刺激療法の有効性を示す報告が散見される程度である^{8,9)}。

薬物療法について以下に説明を加える。

① アルドース還元酵素阻害薬¹⁰⁾

エバルレストアットは、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、ポリオール経路の亢進を抑制することで有痛性糖尿病性神経障害に対して鎮痛作用を示す。

② デュロキセチン

臨床試験において糖尿病性神経障害による痛み・しびれに対して鎮痛効果が確認されているが、副作用としてセロトニン症候群、悪心、嘔吐、口渴などがみられる。投与初期の副作用の発現を抑制するために本邦の最小用量である20 mg/日から開始し、1~2週間後に維持量として最大60 mgまで増量することが可能である。体重増加をきたしにくいという利点もあるが、高度の肝・腎障害患者では禁忌となり、緑内障や前立腺肥大のある患者でも慎重に投与する必要がある¹¹⁾。(NNT:5.1, minor-NNH:7.3, major-NNH:ND)^{12,13)}

③ Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド

プレガバリンは有痛性糖尿病性神経障害を含む神経障害性疼痛に対して適応が承認されているが、ガバペンチンは難治性てんかんに対してしか承認されていない。

副作用としては、めまい、眠気、末梢浮腫、頭痛、体重増加、腎不全などがあり、腎機能障害のある患者では投与量の調整が必要である。忍容性の高い薬物ではあるが、副作用対策として25 mgから開始するなど、少量からの投与や、眠前からの投与なども考慮される。(プレガバリン; 600 mg/日 NNT: 5~6.3, 300 mg/日 NNT: 7.5~11; 眠気, めまいに関して 300 mg/日, 600 mg/日の投与量でそれぞれ 7.8, 8.8; 5.5, 2.8)¹⁴⁻¹⁶⁾ (ガバペンチン; NNT: 2.9~8.1, NNH: 7.0~19)¹⁷⁻¹⁹⁾

④ 三環系抗うつ薬

有痛性糖尿病性神経障害を含む慢性の神経障害性疼痛に対して効果がみられ、特に灼熱痛などの持続性の痛みやアロディニアに有効であるとされる¹¹⁾。

副作用は眠気や口渇で、緑内障や前立腺肥大などにより尿閉となっている患者には禁忌となるため注意が必要である。抗うつ作用とは無関係に鎮痛特性を有するが、効果発現に3~4週間程度かかるため、少量から始めるなど副作用対策にも留意する必要がある。第二級アミンであるノルトリプチリンは、第三級アミンであるアミトリプチリン、イミプラミンよりも忍容性に優れ、同等の鎮痛効果があることから使用しやすい。(NNT: 3.5, minor-NNH: 2.7, major-NNH: 17)^{20,21)}

⑤ メキシレチン^{22,23)}

有痛性糖尿病性神経障害に対して承認されている。効果発現はすみやかであるが、継続して投与する場合は定期的に心電図検査を行うなど、不整脈の出現に注意が必要である。また、重篤な刺激伝導障害には禁忌であり、投与前にも心電図での評価が必要である。

⑥ オピオイド鎮痛薬

効果が確認されている薬物として、オキシコドン^{24,25)}、トラマドール²⁶⁾、タペンタドール²⁷⁾が挙げられる。オキシコドンはガバペンチンに追加することで効果が増強されるので、特に乱用などに注意する必要がある²⁸⁾。また、オピオイド鎮痛薬は、便秘、悪心、眠気などの副作用を生じる可能性がある。また、長期安全性に関しての安全性が不明であり²⁹⁾、痛覚過敏をもたらす可能性、乱用、嗜癖リスクについて留意する必要がある。

参考文献

- 1) 弘世貴久, 他: 糖尿病性神経障害診療の実態と薬物療法の限界. *Progress in Medicine* 2005; 25: 1415-1423. [V, G5]
- 2) 柴田政彦, 他: 本邦における有痛性糖尿病性神経障害の実態調査, 第2報. *日本ペインクリニック学会誌* 2012; 19: 360. [V, G5]
- 3) 日本臨床内科医会調査研究グループ: 糖尿病神経障害に関する調査研究, 第2報 糖尿病神経障害. *日臨内誌* 2001; 16: 353-381. [V, G5]
- 4) Tolle T, et al: Painful diabetic neuropathy: A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 26-33. [V, G5]
- 5) Attal N, et al: Neuropathic pain: Are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008; 138: 343-353. [VI, G5]
- 6) 佐々木秀行, 他: 糖尿病の合併症を知るための検査: 末梢神経障害. *糖尿病診療マスター* 2015; 13: 219-225. [VI, G5]
- 7) 糖尿病性神経障害を考える会: 糖尿病性多発神経障害の診断基準と病気分類. 末

- 梢神経 2012;23:109-111. [VI, G5]
- 8) Daousi C, et al:Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2005;22:393-398. [V, G4]
 - 9) Slangen R, et al:Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: A prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:3016-3024. [II, G1]
 - 10) Goto Y, et al:Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy: Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed Pharmacother* 1995;49:269-277. [II, G1]
 - 11) 佐藤 譲, 中川理友紀, 小田知靖: 有痛性糖尿病神経障害の薬物治療を中心に: 糖尿病性神経障害 - 最新知見と対策 -. *糖尿病の最新治療* 2012;3:206-211. [VI, G5]
 - 12) Wernicke JF, et al: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-1420. [II, G1]
 - 13) Raskin J, et al: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6:346-356. [II, G1]
 - 14) Moore RA, et al: Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8; (3): CD007076. doi:10.1002/14651858. [I, G1]
 - 15) Freeman R, et al: 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* 2008;31:1448-1454. [I, G1]
 - 16) Huffman C, et al: Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of patients with painful diabetic peripheral neuropathy and pain on walking. *Clin J Pain* 2015;31:946-958. [II, G1]
 - 17) Moore RA, et al: Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16; (3): CD007938. doi:10.1002/14651858. [I, G1]
 - 18) Backonja M, et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836. [II, G1]
 - 19) Moore RA, et al: Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 27; 4: CD007938. doi:10.1002/14651858. [I, G1]
 - 20) Spallone V, et al: Painful diabetic polyneuropathy: Approach to diagnosis and management. *Clin J Pain* 2012;28:726-743. [I, G1]
 - 21) Collins SL, et al: Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-458. [I, G1]
 - 22) Pfeifer MA, et al: A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1993;16:1103-1115. [III, G2]
 - 23) 平田幸正, 他: MX-PDN の有痛性糖尿病性神経障害に対する臨床効果. *医学と薬学* 1996;35:749-763. [II, G1]
 - 24) Watson CP, et al: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-78. [II, G1]
 - 25) Gaskell H, et al: Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 23; 6: CD010692. doi:10.1002/14651858. [I, G1]
 - 26) Freeman R, et al: Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:147-161. [II, G1]
 - 27) Schwartz S, et al: Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: Results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151-162. [II, G1]

- 28) Hanna M, et al: Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; 12: 804-813. [II, G1]
- 29) 山口重樹, 他: オピオイドの乱用・依存の予防と治療. *ペインクリニック* 2012; 33: S339-S351. [VI, G5]

B-3. 絞扼性神経障害

1. 病 態

絞扼性神経障害とは、末梢神経が解剖学的に密接する隣接組織によって慢性的機械的刺激を受け、その部位すなわち絞扼点 (entrapment point) において局所性の損傷あるいは炎症を起こすことに基づく障害で、その障害された神経の支配領域に一致した痛みや感覚障害、支配筋の筋力低下や萎縮が生じる病態をいう。慢性的な機械刺激によって、神経上膜・周膜の線維化が起こるとともに、神経束内・外の血流障害が生じる。特に、静脈還流不全により神経・血管関門の破綻をきたし、神経束内浮腫が発生する。その結果、神経束内圧が上昇し、一層血液循環が悪化し、これによって生じる酸素欠乏状態が神経束内・外の線維化を進行させると同時に、順行性高速軸索内輸送を妨げ、神経障害を起こすものと考えられる。神経障害は一過性の神経伝達障害から軸索断裂までである。原因はホルモンの乱れや糖尿病などの内因性のものと外傷による変形や骨棘などの外因性に分類される。

絞扼される神経によって多彩な症状を呈することが特徴で、症状も痛み、しびれ感、知覚低下、運動障害など様々な程度で現れてくる。痛み誘発テストや Tinel 徴候、超音波診断所見、神経伝導速度検査などから得られる検査所見によって絞扼点の決定や予後の診断がなされる^{1,2)}。

急性期は局所の安静保持が基本で、副子や装具の装着を行い、非ステロイド性抗炎症薬 (内服、外用)・ビタミン B₁₂ などを用いる³⁾。筋萎縮や高度の筋力低下、すでに麻痺が進行している場合で原因が保存療法で除去できない骨棘やガングリオンなどの明らかな占拠性病変がある場合、手術療法 (開放・除圧術・神経移行術) も考慮する⁴⁾。神経ブロックは部位診断に有効であり、保存治療中の痛みや手術療法後に残存する神経障害性疼痛に対して行う⁵⁾。

2. 神経ブロック治療指針

1) 末梢神経ブロック

診断的治療として絞扼部位を正確に同定 (超音波ガイド下が望ましい) の上、局所麻酔薬 0.5~3 ml にステロイド薬を添加し、細い注射針 (27G) を用いて行う。神経穿刺に注意し、放散痛が生じないように慎重に薬液を注入する。

2) 星状神経節ブロック

上肢の絞扼性神経障害の症状である上肢全体の痛み、だるさ、異和感に対して、交感神経ブロックが有効であると判断される場合に行う。

3) 腰部硬膜外ブロック

下肢の絞扼性神経障害に対して、下肢全体の痛み、だるさ、異和感が強ければ行い、効果に応じて増減する。

entrapment neuropathy
絞扼性神経障害

4) 交感神経ブロック

CRPS 様状態になり、星状神経節ブロックや腰部硬膜外ブロックによる効果がある場合、交感神経ブロックを考慮する⁶⁾。

5) 胸腔鏡下交感神経遮断術

上肢の絞扼性神経障害に対して、星状神経節ブロックや胸部交感神経節ブロックの効果が一時的な場合に、より確実性と長期的効果を求めて考慮する。

参考文献

- 1) 濱 弘道: 神経損傷による痛み: 絞扼性神経障害. ペインクリニック 1999; 20: S19-S21 [V, G5]
- 2) 廣谷速人: 末梢神経の絞扼障害とは. (廣谷速人: 末梢神経絞扼障害). 東京, 金原出版, 1997; 1-24 [V, G5]
- 3) 酒井昭典: しびれと痛みの診かた: 絞扼性神経障害. 日本医事新報 2012; 4595: 80-84. [I, G1]
- 4) 坂本相哲, 他: 絞扼性神経障害による痛み-病態と治療-: 外科的療法の適応について. ペインクリニック 2015; 36: 1017-1028. [I, G1]
- 5) Abram SE: Neural blockade for neuropathic pain. Clin Pain 2000; 16: S56-S61. [I, G1]
- 6) 加藤敦子, 他: Entrapment neuropathy. (ペインクリニック診断・治療ガイド第4版). 東京, 日本医事新報社, 2009; 124-127. [IV, G2]

B-4. 脳卒中後疼痛

1. 病 態

脳卒中後に 10.6~65.8%の患者が痛みを発症する。医師が尋ねて初めて痛みを訴えることや、患者が痛みを表現しにくい場合がある¹⁾ので、個別に配慮する必要がある²⁾。また、十分に治療を受けられていない患者がいることに注意する。脳卒中後疼痛 (PSP) を有する患者は、認知障害、機能障害、QOL 低下、倦怠感、うつ、自殺企図を有することがある³⁾。脳卒中後疼痛は、女性、高齢発症、飲酒、スタチン内服、末梢血管障害、うつなどの既往があると起こりやすい³⁾。

脳卒中後疼痛は、脳卒中後中枢痛 (CPSP)、スパズムによる痛み、肩の痛み⁴⁾、複合性局所疼痛症候群 (CRPS)、頭痛の要素がある²⁾。CPSP が最も多い症状であり、主として視床や脳幹の障害後に起こり、脳卒中発症後から 3~6 カ月後に生じる。痛みは激しいことが多く、引き裂かれるような、疼くような、灼けるような、凍るような、締めつけるような痛みと表現される。痛みは持続的で、自発的な間欠痛、痛覚過敏やアロディニアもある²⁾。若年⁵⁾、うつ、喫煙、脳卒中の程度、早期の痛みや感覚異常⁶⁾ がリスクファクターとなる。筋のスパズム、上肢の脱力や知覚異常がある時に起こりやすい²⁾。また、出血よりも虚血で起こりやすい²⁾。

PSP : post stroke pain
脳卒中後疼痛

CPSP : central post stroke pain
脳卒中後中枢痛

2. 神経ブロック治療指針

脳卒中後疼痛に関しては、一般的には神経ブロックの適応は少ないが、痛みの原因が回復可能な二次的末梢性因子であれば有効性が高い。肩手症候群は他の CRPS と同様に早期の神経ブロックを含めた集中的治療が望ましい。

肩関節拘縮などによる痛みに対しては、リハビリテーション前に施行して、鎮痛を図りながら可動域の改善を図る。

3. その他の治療指針

三環系抗うつ薬^{7,8)}、SNRI⁹⁾、抗てんかん薬（ラモトリギン⁹⁾、ガバペンチン^{7,8)}、プレガバリン⁸⁾）が用いられている。予防効果のある薬物は今のところない。アミトリプチリン¹⁰⁾とラモトリギン¹¹⁾は、RCTで有効であったと報告されている。一方で、デュロキセチンは脊髄損傷を含めた患者のRCTで痛みの強さを改善しなかった⁹⁾。プレガバリンも痛みの強さを改善しなかったが、不安や不眠が改善した¹²⁾。ステロイド薬がCPSPに有効であったという後ろ向き研究がある¹³⁾。刺激療法では脳深部刺激¹⁴⁾と運動野刺激が行われている^{2,15)}。しかし、脊髄損傷や末梢神経障害の患者よりも有効率は低い¹⁵⁾。反復経頭蓋磁気刺激法（rTMS）も有効である可能性がある¹⁵⁾。SCSは、現在、機器の改良により有効率が向上してきている。

筋の痙攣が25%の症例に発生し、痛みの原因になり得る。現時点では有効性の高い治療はない²⁾。

肩の痛みはPSP患者の16~72%の症例で発生し、亜脱臼や拘縮による。肩関節の痛みを減らすためには予防が重要である²⁾。治療は、脱臼の場合は装具による安静と、NSAIDsなどが用いられる。筋弛緩薬が使われることもある。TENSやボツリヌス毒素¹⁷⁾、場合により手術をすることもある。拘縮の場合の治療は、まだ定まっていない。

CRPSが2~49%で生じるが、PSP後のCRPSに決定的な治療はない²⁾。

PSP後の患者のうち、10%に頭痛が生じる。その病態は緊張性頭痛に似ているが詳細は不明である。

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation
反復経頭蓋磁気刺激法

参考文献

- 1) Smith JH, et al: Inability to self-report pain after a stroke: A population-based study. *Pain* 2013; 154: 1281-1286. [IVb, G3]
- 2) Harrison RA, et al: Post stroke pain: Identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 190-201. [V, G5]
- 3) Koivunen RJ, et al: Depression, anxiety, and cognitive functioning after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 179-184. [IVb, G3]
- 4) Zeilig G, et al: Hemiplegic shoulder pain: Evidence of a neuropathic origin. *Pain* 2013; 154: 263-271. [III, G3]
- 5) Harno H, et al: Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki Young Stroke Registry. *Neurology* 2014; 83: 1147-1154. [IVb, G3]
- 6) Klit H, et al: Early evoked pain or dysesthesia is a predictor of central post-stroke pain. *Pain* 2014; 155: 2699-2706. [IVb, G3]
- 7) Finnerup NB, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173. [I, G1]
- 8) Kim JS: Pharmacological management of central post-stroke pain: A practical guide. *CNS Drugs* 2014; 28: 787-797. [VI, G5]
- 9) Vranken JH, et al: Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2011; 152: 267-273. [II, G1]
- 10) Leijon G, et al: Central post-stroke pain: A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36. [II, G1]
- 11) Vestergaard K, et al: Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-190. [II, G1]
- 12) Kim JS, et al: Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011; 152: 1018-1023. [II, G1]
- 13) Pellicane AJ, et al: Efficacy of methylprednisolone versus other pharmacologic interventions for the treatment of central post-stroke pain: A retrospective analysis. *J Pain Res* 2013; 6: 557-563. [IVb, G2]

- 14) Owen SL, et al: Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain* 2006; 120: 202-206. [IVb, G2]
- 15) Cruccu G, et al: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14: 952-970. [I, G1]
- 16) 種井隆文, 他: 脳卒中後疼痛に対する8極リードを用いた dual lead SCS. *ペインクリニック* 2012; 33: S83-S88
- 17) Demetrios M, et al: Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: Cd009689. [I, G1]

B-5. 脊髄障害性疼痛

脊髄障害性疼痛は、外傷性の脊髄損傷、脊髄腫瘍（原発性、転移性）、感染症（細菌性、ウイルス性）、脊髄・脊椎血管障害（脊髄梗塞、硬膜外出血、脊髄動静脈奇形など）、脊椎変性疾患（椎間板ヘルニア、後縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症など）、脊髄変性疾患（多発性硬化症など）、脊髄空洞症、医原性（大動脈手術による脊髄虚血、脊椎手術、硬膜外膿瘍、脊髄穿刺、放射線治療など）などによって起こる。脊髄障害に伴う痛みは70%前後に起こり¹⁾、神経障害性疼痛は34～42%に起こる²⁾。本邦では脊椎変性疾患に伴う脊髄症症例が多いので、脊髄障害性疼痛患者は多い。障害部位に限局して起こる at-level の痛みと障害部位より尾側に起こる below-level の痛みとがある。侵害受容性の痛みとして、内蔵臓痛、筋骨格系の痛みなどが起こり得るので判別が必要である。At-level の痛みは、脊髄障害の比較的早期から起こり、鋭い痛み、電気が走るような痛みである。アロディニアや痛覚過敏を伴うことがある。神経根や脊髄の障害による痛みがある。Below-level の痛みは、脊髄障害後に比較的遅れて出現し、痺れ、灼けつく、えぐられるような、電気が走るなど、多彩な痛みを訴える。不全麻痺の場合は、アロディニアや痛覚過敏を伴うことがある。本邦では、後縦靭帯骨化症など変性疾患に伴う脊髄障害性疼痛の頻度が多い³⁾。

1. 病 態

不全麻痺の場合と完全麻痺の場合がある。損傷の程度やレベルと痛みの発生率とに密接な関係はない。自立度、社会経済的環境、職業、周囲の人々の態度が痛みの慢性化と関係した報告がある。診断は、病歴、MRI 検査、電気生理学検査によって行うが、非骨折性の頸椎障害など、損傷の軽微な症例では判定が困難である。At-level の痛みは、脊髄神経根、脊髄後角における神経の異常興奮が関与し、興奮性アミノ酸、Na⁺チャンネル、グリア細胞の役割が推測されている。脊髄空洞症では、脊髄視床路が比較的選択的に侵され、温痛覚の障害を伴う。Below-level の痛みは、上位中枢における調節機能の障害によると考えられている。

2. 神経ブロック治療指針

一般的には薬物療法が先行するが、痛みの原因が回復可能な二次的末梢性因子であれば有効性が高い。また、下肢に放散する電撃痛に対して、腰部交感神経ブロックが効果を示す場合がある。

3. その他の治療指針

1) 薬物療法

プレガバリン、ガバペンチン⁴⁾、三環系抗うつ薬⁵⁾の効果が報告されている。デュロキセチンはやや効果がみられ⁶⁾、トラマドールは少数の症例研究で有効性が報告されている⁷⁾。オピオイド鎮痛薬はあまり期待できない⁸⁾。静脈内リドカイン、少量のケタミンは短期的な効果がある^{9,10)}。しかし、メキシレチンは効果がなかった報告がある。アンケート調査では、本邦において、抗てんかん薬が比較的效果があるという印象を持つ医師が多かった³⁾。

2) 運動療法

運動療法により四肢麻痺後に生ずる侵害受容性の肩痛が軽減するという報告が複数ある¹¹⁾。

3) 侵襲的治療

At-levelの痛み、不全麻痺症例の below-levelの痛みに対しては脊髄硬膜外刺激療法が有用な報告もあるが、推奨度は低いとする意見もある¹²⁾。At-levelの強い電撃性の痛みで他の治療法に抵抗性の場合にはDREZ lesionも効果が期待できる¹³⁾。下肢の痙性に対してはくも膜下バクロフェン投与が有効であるが、痙性に伴う痛みに対する効果は不確実である。特殊な症例として脊髄空洞症に伴う比較的急性期のat-levelの痛みに対してはシャントなどの除圧術が有効である¹⁴⁾。経頭蓋電気刺激は、ある程度有効であったが効果が持続しなかった、経皮的電気刺激の有効性も報告されているが、推奨度は高くない。

DREZ lesion : dorsal root entry zone lesion
脊髄後根侵入部破壊術

4. まとめ

末梢神経損傷後疼痛に比べて、脊髄障害性疼痛の治療反応は一般に低い。痛みの機序や部位によって病態が異なるので、予後や治療反応性は異なる。神経障害性疼痛にはプレガバリン、三環系抗うつ薬、トラマドール、侵害受容性疼痛には運動療法が効果的である。早期からの患者、家族、介護者などの教育と環境調整が重要である。

報告の多くは国外の若年者の外傷性脊髄損傷であり、本邦に多い高齢者変性疾患に伴う脊髄障害性疼痛とは病態や背景が大きく異なるので、現時点では適切な治療法を示すことができない。

参考文献

- 1) Ravenscroft A, et al: Chronic pain after SCI: A patient survey. Spinal Cord 2000; 38: 611-614. [V, G5]
- 2) Siddall PJ, et al: A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. Pain 2003; 103: 249-257. [IVa, G3]
- 3) 下 和弘, 他: 脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握に関する一次全国調査. Pain Res 2010; 25: 93. [V, G5]
- 4) Mehta S, et al: Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: A meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95: 2180-2186. [I, G1]
- 5) Rintala DH, et al: Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2007; 88: 1547-1560. [II, G3]
- 6) Vranken JH, et al: Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused

- by spinal cord injury or stroke : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2011 ; 152 : 267-273. [II, G3]
- 7) Norrbrink C, et al: Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2009 ; 25 : 177-184. [II, G2]
 - 8) Teasell RW, et al: A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010 ; 91 : 816-831. [I, G3]
 - 9) Finnerup NB, et al: Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain : A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 1023-1030. [II, G1]
 - 10) Amr YM: Multi-day low dose ketamine infusion as adjuvant to oral gabapentin in spinal cord injury related chronic pain : A prospective, randomized, double blind trial. *Pain Physician* 2010 ; 13 : 245-249. [II, G1]
 - 11) Norrbrink C, et al: Effects of an exercise programme on musculoskeletal and neuropathic pain after spinal cord injury : Results from a seated double-poling ergometer study. *Spinal Cord* 2012 ; 50 : 457-461. [V, G2]
 - 12) Lagauche D, et al: The chronic neuropathic pain of spinal cord injury : Which efficiency of neuropathic stimulation ? *Ann Phys Rehabil Med* 2009 ; 52 : 180-187. [I, G3]
 - 13) Chun HJ, et al: A modified microsurgical DREZotomy procedure for refractory neuropathic pain. *World Neurosurg* 2011 ; 75 : 551-557. [V, G2]
 - 14) Iwasaki Y, et al: Reevaluation of syringosubarachnoid shunt for syringomyelia with Chiari malformation. *Neurosurgery* 2000 ; 46 : 407-412. [III, G4]

B-6. 幻肢痛

1. 病 態

四肢全体あるいは四肢を部分的に失った後に、なくなった四肢が痛むように感じる疾患を幻肢痛 (phantom limb pain) といい、四肢切断後の 51% の患者で発症するといわれている¹⁾。

疫学的には、女性に多く、上肢で、かつ切断前からの痛みが強い場合や、残存肢の痛みがある場合は発症のリスクが高いと報告されている。切断から 1 カ月後もしくは 1 年後に発症することが多く、ストレス、不安、うつなどが幻肢痛の要因となり得る。

発症機序としては末梢神経と中枢神経の両方が関与すると考えられており、末梢では切断された求心線維の断端が神経腫となって感受性が増加することや、後根神経節での自発刺激の発生が発症要因となる。一方、中枢では脊髄後角での NMDA 受容体活性化が考えられている。さらに、脳の神経形成的な変化 (中枢神経における再構築) が起こっているとも考えられている。

2. 神経ブロック治療指針

神経の冷凍麻酔をしたという報告²⁾がある。局所へのボツリヌス毒素の注射が有効であるという症例報告がある³⁾が 14 症例の RCT では痛みへの効果はなかった³⁾。超音波ガイド下末梢神経ブロックが有効であった症例報告もある⁴⁾。

外科的治療では、末梢での神経刺激が有効であったという症例報告⁵⁾がある。脊髄刺激療法 (SCS)⁶⁾に関する症例報告もある。

phantom limb pain
幻肢痛

RCT : randomized controlled trial
無作為化比較試験
ランダム化比較試験

SCS : spinal cord stimulation
脊髄刺激療法

3. その他の治療指針

1) 薬物療法

薬物療法では、周術期の静注もしくは硬膜外ケタミン投与が急性痛を緩和する³⁾。静注もしくは経口モルヒネは短期あるいは長期（1年）で有効である。ガバペンチンはプラセボとの比較で、6週間後の痛みに有意差があった。ただし、ガバペンチンは無効であるという報告もある³⁾。

それ以外にも、オピオイド、NMDA受容体拮抗薬（ケタミン、メマンチン、デキストロメトルファン）、抗てんかん薬、抗うつ薬、カルシトニン、局所麻酔薬、などが研究されているが、短期並びに長期的に有効かどうか結論は出ていない⁷⁾。カプサイシンの塗布が有効であるという症例報告がある⁵⁾。英国の軍隊では、四肢切断後には、なるべく早期にプレガバリンとアミトリプチリンを推奨している⁸⁾。そして薬は痛みを取り去るものではなく、よりよい生活を送るものであるという説明が重要である⁸⁾。侵害受容性の痛みに対してはNSAIDsやアセトアミノフェンも使用される。

術前のモルヒネと局所麻酔薬による麻酔で、幻肢痛が抑制されるというRCTがある³⁾。ただし1994年から2001年と古い報告である。神経腫周囲への局所麻酔薬の浸潤が幻肢痛を抑制する可能性がある³⁾。

2) その他の治療方法

鏡療法が痛みを減少させる。下頭頂小葉の活性と関係していると考えられている⁹⁾。筋リラクゼーションとイメージ法と幻像運動が有用であるという報告¹⁰⁾もある。適切な装具も重要である⁸⁾。セルフコントロールという面から、弾性断端ソックスの着用、断端マッサージなどもある⁸⁾。

苦悩が強くなってくる場合があり、精神的なサポートは必要である。また、認知行動療法やEye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) が試されている⁸⁾。

参考文献

- 1) Kooijman CM, et al: Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000; 87: 33-41. [IVb, G2]
- 2) Moesker AA, et al: Treatment of phantom limb pain by cryoneurolysis of the amputated nerve. *Pain Pract* 2014; 14: 52-66. [V, G4]
- 3) McCormick Z, et al: Phantom limb pain: A systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med* 2014; 15: 292-305. [I, G1]
- 4) Ilfeld BM, et al: Treating intractable phantom limb pain with ambulatory continuous peripheral nerve blocks: A pilot study. *Pain Med* 2013; 14: 935-942. [V, G4]
- 5) Cornish P, et al: Successful peripheral neuromodulation for phantom limb pain. *Pain Med* 2015; 16: 761-764. [V, G4]
- 6) McAuley J, et al: Spinal cord stimulation for intractable pain following limb amputation. *Neuromodulation* 2013; 16: 530-536. [IVb, G2]
- 7) Alviar MJ, et al: Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: Cd006380. [I, G1]
- 8) Le Feuvre P, et al: Know pain know gain: Proposing a treatment approach for phantom limb pain. *J R Army Med Corps* 2014; 160: 16-21. [VI, G5]
- 9) Foell J, et al: Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation. *Eur J Pain* 2014; 18: 729-739. [IVb, G2]
- 10) Brunelli S, et al: Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 181-187. [II, G1]

B-7. 腕神経叢引き抜き損傷後疼痛

1. 病 態

腕神経叢引き抜き損傷は、若い男性の外傷、特にオートバイやウィンタースポーツによる事故の後に起こることが多い^{1,2)}。腕神経叢に過大な牽引力がかかった時に発症する。受傷から数日後より激痛が生じる。神経が脊髄から引き抜かれた損傷を引き抜き (avulsion) または節前損傷という。これに対し、神経節より末梢での損傷を断裂 (rupture) または節後損傷という。引き抜きの場合は、90%に激痛が生じるが、断裂は33%程度である³⁾。まず外科的再建の可能性を検討することが大切である。機能回復のみでなく、痛みの改善にも有効である可能性がある²⁾。前者は中枢側の神経再建ができないため、神経移行術や遊離筋移植⁴⁾が考慮される。後者は、腓腹神経などを用いた移植術が選択されることが多い⁵⁾。引き抜きにより、後角の細胞が異常興奮し、持続痛と発作痛が起こる²⁾。マクロファージの活性化や、ミクログリアが痛みに関与しているという説もある²⁾。また、完全に引き抜かれていない神経により痛みが増悪しているという報告もある²⁾。痛みは初期より強いいため、痛み専門医による診療が望ましい。

2. 神経ブロック治療指針

星状神経節ブロックなどの交感神経ブロックは、他の治療が効かなければ選択肢となり得るが、その効果は限定的で、最近では報告も見当たらない。

3. その他の治療指針

腕神経叢引き抜き損傷に限定した薬物療法の研究の報告はない。引き抜き損傷は、神経障害性疼痛であり、神経障害性疼痛ガイドラインに沿った投薬が試みられる⁶⁾。しかし、引き抜きは中枢神経障害の要素があり、末梢神経障害よりも薬物が効きにくい²⁾。

腕神経引き抜き損傷後疼痛の強い痛みに対して、脊髄後根侵入部破壊術 (DREZ lesion) が著効するという報告がある^{3,7)}。Aichaouiら³⁾の2011年の報告では、29症例の患者でDREZ lesionを行い、10カ月以上経過をみた26症例のうち20症例で良好な痛みの緩和が得られた。120カ月後には41.1%の患者で痛みが緩和されていると考えられた。Pereiraらは、引き抜きの7症例に対し、脳深部刺激を施行した。1年後の痛みの程度が52%改善した⁸⁾。頸椎への脊髄刺激装置植え込みが著効したという症例報告がある⁹⁾。

また、筋拘縮や関節拘縮を防ぐために、長期間の理学療法が必要である²⁾。リハビリテーションは気晴らしの要素もあり痛みをやわらげる。仕事に早く復帰した方が痛みの改善が良いという報告がある¹⁰⁾。経皮的神経電気刺激法 (TENS) は効果が不明である²⁾。

強い精神的ストレスに曝されるので、集学的なサポートが考慮される。

参考文献

- 1) Kaiser R, et al: Injuries associated with serious brachial plexus involvement in polytrauma among patients requiring surgical repair. *Injury* 2014; 45: 223-226. [IVb, G3]

DREZ lesion : dorsal root entry zone lesion
脊髄後根侵入部破壊術

TENS : transcutaneous electrical nerve stimulation
経皮的神経電気刺激法

- 2) Smania N, et al: Rehabilitation of brachial plexus injuries in adults and children. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; 48: 483-506. [VI, G5]
- 3) Aichaoui F, et al: Dorsal root entry zone lesioning for pain after brachial plexus avulsion: Results with special emphasis on differential effects on the paroxysmal versus the continuous components: A prospective study in a 29-patient consecutive series. *Pain* 2011; 152: 1923-1930. [IVb, G2]
- 4) Dodakundi C, et al: Outcome of surgical reconstruction after traumatic total brachial plexus palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 1505-1512. [IVb, G2]
- 5) Yang LJ, et al: A systematic review of nerve transfer and nerve repair for the treatment of adult upper brachial plexus injury. *Neurosurg* 2012; 71: 417-429. [I, G1]
- 6) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Euro J Neurol* 2010; 17: 1113-1123. [I, G1]
- 7) Chivukula S, et al: Spinal and nucleus caudalis dorsal root entry zone lesioning for chronic pain: Efficacy and outcomes. *World Neurosurg* 2015; 84: 494-504. [IVb, G2]
- 8) Pereira EA, et al: Thalamic deep brain stimulation for neuropathic pain after amputation or brachial plexus avulsion. *Neurosurg Focus* 2013; 35: E7. [IVb, G2]
- 9) Abdel-Aziz S, et al: Cervical spinal cord stimulation for the management of pain from brachial plexus avulsion. *Pain Med* 2014; 15: 712-714. [V, G4]
- 10) Kato N, et al: The effects of operative delay on the relief of neuropathic pain after injury to the brachial plexus: A review of 148 cases. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 756-759. [IVb, G2]