総説 第64回総会 合同シンポジウム 1 日本口腔顔面痛学会共同シンポジウム
「口腔領域の神経障害」

口腔領域の神経障害性疼痛の診断と薬物療法

村岡 渡

Diagnosis and pharmacotherapy for neuropathic pain

MURAOKA Wataru

Abstract: In neuropathy after surgical procedures such as wisdom tooth extraction and implantation of dental implants, not only hypoesthesia but also tingling and burning pain may occur in the area, which is called neuropathic pain.

Diagnostic criterion for neuropathic pain is defined by the International Association for the Study of Pain (IASP) and the International Headache Society (IHS) according to lesions and diseases in the trigeminal nerve area.

Regarding drug therapy of neuropathic pain, there are guidelines such as IASP and the Japan Pain Clinic Society (2016), and it is recommended to treat the oral area according to these guidelines.

Many oral surgery-related facilities can treat according to these criterion and guidelines, and we consider that the role of secondary and tertiary medical institutions for neuropathic pain treatment in the oral region will be important.

Key words: neuropathic pain (神経障害性疼痛), painful post-traumatic trigeminal neuropathy (外傷後有痛性三叉神経ニューロパチー), pregabalin (プレガバリン), amitriptyline (アミトリプチリン)

はじめに

智歯抜歯やインプラント埋入などの外科処置後の神経障害において、知覚鈍麻だけではなく、その神経支配領域にびりびり、じりじりとした痛みや不快感が生じることがある。これは神経障害性疼痛と呼ばれ、口腔外科領域においてもまれではない病態である。非ステロイド性抗炎症薬は無効であり、その診断や治療には慎重な対応を要する。

本総説では、神経障害性疼痛の診断と薬物療法について国際学会での診断基準や各種薬物療法ガイドラインなどをもとに概説する。

口腔領域の神経障害性疼痛について

外傷や智歯抜歯後などの外科処置を契機に発症する口腔領域の神経障害性疼痛は0.38～6%に生じると報告されている¹⁻⁴⁾。

インプラントによる神経損傷の報告では、手術直後の発現率で40%近い報告や、一年以上経過して障害残存率が7%近いものまである。Rentonら⁵⁾は、トレーニングを受けた術者が多い母集団においては、1,012名のインプラント埋入患者のうち、8名に三叉神経ニューロパチーを生じ、有病率は0.8%であり、そのうち有痛性は0.3%であったと報告している。

三叉神経ニューロパチーとは、三叉神経に何らかの原因で機能障害が生じ、感覚の異常をきたす病態の総称で、疼痛の有無を問わない。いわゆる知覚鈍麻は、無痛性三叉神経ニューロパチーであり、痛みを伴う神経障害は、有痛性三叉神経ニューロパチーとなる⁶⁾。原因となる病態には、外傷(手術や歯内療法等の歯科治療を含む)、帯状疱疹やHIV感染、骨髄炎等の三叉神経を傷害しうる感染症、三叉神経痛や多発性硬化症等の神経疾患、聴神経腫瘍等の三叉神経に傷害を起こしうる空間占拠性病変、顎骨腫瘍や転移性腫瘍などが含まれる。

国際疼痛学会の神経障害性疼痛分科会は、2011年に神経障害性疼痛を「体性感覚神経系に対する病変や疾患の直接的な結果として生じている疼痛」と定義しており⁷⁾、三叉神経ニューロパチーは、広義には神経障害性疼痛を含む病

川崎市立井田病院歯科口腔外科
(主任: 村岡 渡部長)
Kawasaki Municipal Ida Hospital, Department of Dentistry and Oral Surgery (Chief: Dr. MURAOKA Wataru)

表 1 感覚の異常の種類と定義, 用語の説明

それぞれの感覚の異常の定義に対して, 診査時の所見や症状の具体例を右列に説明として追加した。

	感覚の異常の種類	定 義	診査時の所見や症状の具体例
感覚の鈍麻	Hypoesthesia 触覚鈍麻	刺激に対する感受性の低下, 特殊な感覚を除く	綿棒で触られている感じが対照部位に比べて鈍い。
	Hypoalgesia 痛覚鈍麻	通常痛みを生じる刺激に対して 痛みが低下した状態	爪楊枝で突いた痛み刺激が鈍く感じる。
異常感覚	Hyperalgesia 痛覚過敏	通常痛みを起こす刺激に対して 痛みが増強した状態	爪楊枝で突いた痛み刺激が過剰に痛く感じる。
	Allodynia アロディニア 異痛 [症]	通常は痛みを起こさない刺激 による痛み	綿棒でなでるだけで痛みを感じる。
	Dysesthesia ジセステジア 不快異常感覚	自発性あるいは誘発性を問わ ない, 不快な異常感覚	触られた時などに, じりじりとした嫌な感じが生じる, あるいはそれが持続している。
	Paresthesia パレステジア 異常感覚	自発性または誘発性の異常な 感覚	触られた時などに, ちりちりとした変な感じがする, あるいはそれが持続している。

態といえる。

神経障害性疼痛の診断について

神経障害性疼痛に対する診断は, 国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain: 以下 IASP) の診断基準⁸⁾ が広く用いられており, さらに国際頭痛学会 (International Headache Society) による国際頭痛分類第3版 (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition: 以下 ICHD-3)⁹⁾ において三叉神経領域の病変および疾患による分類が定義されている。

神経損傷に対しては, 従来, 神経組織の損傷の程度やダメージの分類によって検討されることが多いが, 臨床においては, 神経症状を適切に評価する必要がある。上記の診断基準においても神経損傷によって生じた神経障害がどのような症状を呈するかが重要となる。患者がいわゆる「しびれ」を訴えた場合, その症状が, 触ってもわかりにくい鈍さ (触覚鈍麻) を表しているのか, あるいは触るとびりびりとするような嫌な感じ (不快) なのかといったさまざまな「しびれ」のタイプを医学的に評価する必要がある。これらの神経損傷の症状については IASP が専門用語としてその定義をまとめ, 日本ペインクリニック学会が翻訳している (表 1)¹⁰⁾。この定義を用いて患者の神経障害の訴えを適切な医学用語に置き換えることは, その後の診断および治療方針と連動するため, 非常に重要な手順となる。

また, 診査手法の1つに, 2018年4月に保険収載された精

密触覚機能検査が挙げられる。これは, Semmes-Weinstein monofilament (セメスワインスタインモノフィラメント: 以下, SW テスター) を用いて感覚障害の程度を評価するものである。

しかし, 神経障害性疼痛においては, 定量感覚検査としての SW テスターによる評価のみでなく, その予備的診査として実施される定性感覚検査 (綿棒による刷掃検査, 探針等による pin prick 検査等) や自覚症状 (安静時痛や誘発痛の程度, 感覚異常の有無やその性質 (触覚鈍麻やアロディニアなど)) の確認がより重要となる。

IASP における神経障害性疼痛の診断は, IASP 神経障害性疼痛分科会 (NuePSIG) が作成した図 1 に示すような診断アルゴリズムに沿って行う。痛みの自覚症状があり, 現症と病歴から神経障害性疼痛の可能性が考えられた場合, 評価・検査として A の定性感覚検査を行い, 続いて B の定量感覚検査や画像検査などで評価し, 両方とも当てはまれば神経障害性疼痛と確定, 一方のみ当てはまれば神経障害性疼痛の要素を一部もっていると診断する。

また, ICHD-3 では, いわゆる三叉神経痛 (13.1.1) と並んで, 三叉神経領域の神経障害性疼痛を有痛性三叉神経ニューロパチー (13.1.2) として分類している。そのなかでも, 骨折などの外傷や抜歯といった外科的処置の後に生じるものを外傷後痛性三叉神経ニューロパチー (13.1.2.3) と定義している (表 2)。

どちらの診断基準を用いるにしても, 感覚検査における陽性徴候 (痛覚過敏, アロディニア) や陰性徴候 (感覚低

図1 IASP NuePSIG による神経障害性疼痛の診断基準

表2 外傷後痛性三叉神経ニューロパシー
(ICHD-3: 13.1.2.3)

診断基準:

- A. 三叉神経枝の1枝以上の支配領域に起こる顔面または口部(あるいはその両方)の痛みで、Cを満たす
- B. 三叉神経に対する明確な外傷の既往があり、三叉神経機能不全を示す臨床的に明らかな陽性徴候(痛覚過敏, アロディニア)または陰性徴候(感覚低下, 痛覚鈍麻)(あるいはその両方)を伴う
- C. 原因となる証拠として、以下の両方が示されている
- ① 痛みは外傷を受けた三叉神経支配領域に局在している
 - ② 痛みは三叉神経の外傷から6か月未満で発現している
- D. ほかに最適なICHD-3の診断がない

下, 痛覚鈍麻)が診断項目に含まれており, われわれは生じている感覚障害を的確に評価したうえで, 神経障害性疼痛の診断を判定する必要がある。

神経障害性疼痛の薬物療法について

神経障害性疼痛に対する薬物療法は, 英国立医療技術評価機構(NICE)(2020年)¹¹⁾, 国際疼痛学会(IASP)(2015年)^{12, 13)}, 日本ペインクリニック学会(2016年)¹⁴⁾など国内外に多くのガイドラインがあり, 口腔領域もそれらに準じて治療を行うことが推奨される。

現在, 本邦において神経障害性疼痛に対して使用可能な薬剤として, プレガバリンがあるが, 2016年からはアミトリプチリンにも「末梢性神経障害性疼痛」の適応症が追加となり, 少しずつガイドラインに沿った治療の選択肢が増えている。各種ガイドラインの内容はほぼ共通しており, 本邦で処方可能な薬剤を考慮したうえで, 第一選択薬は, 三環系抗うつ薬のアミトリプチリン(トリプタノール[®])とカルシウムチャネル $\alpha 2 \delta$ リガンドのプレガバリン(リリカ[®])となる(表3)(ガバペンチンは, 末梢性神経障害性疼痛に対して300~900mg/日の用量で, 適応外使用が認められている)。また, ガイドラインには記載はないが, 本邦では2019年に末梢性神経障害性疼痛に対してミロガ

表3 神経障害性疼痛の薬物療法ガイドライン

NICE guideline2020 (英国国立医療技術評価機構)	IASP2015 (国際疼痛学会)		日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法 ガイドライン改訂第2版 2016
アミトリプチリン (トリプタノール [®])	ガバペンチン (ガバペン [®])	1,200 ~ 3,600 mg	プレガバリン (リリカ [®])
デュロキセチン (サインバルタ [®])	プレガバリン (リリカ [®])	300 ~ 600 mg	デュロキセチン (サインバルタ [®])
ガバペンチン (ガバペン [®])	デュロキセチン (サインバルタ [®])	60 ~ 120 mg	アミトリプチリン (トリプタノール [®])
プレガバリン (リリカ [®])	三環系抗うつ薬	25 ~ 150 mg	

表4 おもな薬物の使用上の注意点 (実際の処方時の注意点についても記載した)

	プレガバリン (リリカ [®])	アミトリプチリン (トリプタノール [®])	ミロガバリン (タリージェ [®])
適応症	神経障害性疼痛	末梢性神経障害性疼痛	末梢性神経障害性疼痛
用法・用量	初期用量 1回75mgを1日2回 (1日150mg) その後1週間以上かけて1日用量 として300mgまで漸増。 1日最高用量は600mg。	1回10mg, 1日1回を初期用量と し, その後, 年齢, 症状により適 宜増減するが, 1日150mgを超え ない。	初期用量 1回5mgを1日2回 (1日10mg) その後, 1回用量として5mgず つ1週間以上の間隔をあけて1日 30mgまで漸増。
実際の処方例 について	めまいなどの副作用の確認と忍容 性を高めるため, 初回投与量は 1回25mg 1日2回 (1日50mg) から開始して1週間程度で漸増し ていくことを推奨する。	眠気などの副作用の確認と忍容性 を高めるため, 初期用量10mgか ら開始し, 1週間程度を経ながら 10mgずつ漸増していくことを推 奨する。	傾眠などの副作用の確認のため, 夕食後5mgの内服から開始し, 翌朝, 副作用がなければ朝食後も 5mgを内服してもらう。
禁 忌	薬剤過敏症	心筋梗塞回復初期 閉塞隅角緑内障 尿 閉 モノアミン酸化酵素阻害剤を 投与中の患者	薬剤過敏症
副作用	浮動性めまい (23%) 傾 眠 (16%) 浮 腫 (10%)	口 渴 (10%) 眠 気 (8%) 眩 暈 (2%)	傾 眠 (20%) 浮動性めまい (12%)
使用に関する 注意点	腎機能障害	自殺念慮 QT延長症候群	腎機能障害

バリン (タリージェ[®]) も使用可能となった。

表4に示した3つの薬剤のいずれにおいても, 副作用に傾眠やめまいが高率に生じるため, 本来の用法・用量よりも少量から開始することを勧める。少量から1週間程度内服すると忍容性が高まり, その後の漸増も可能となることが多い。とくにプレガバリンに関しては, 用法通り, 1日量150mgから開始すると, めまいや傾眠で内服困難になることが多いため注意が必要である。また, 腎機能障害に対しては, クレアチニンクレアランス値を用いた投与量の調整が必要であり, 他の薬剤に関しても, 肝機能障害や血小板減少などの副作用チェックのため, 適宜, 定期的な血液検査を行うべきである。また, アミトリプチリンにおいて

は増量によるQT延長などの副作用もあり, 心電図によるチェックも要する。これらの薬剤を用いる際には, 禁忌や副作用を熟知し, 必要に応じて他科との連携も考慮する。

また, 神経障害性疼痛治療薬については, Finnerupら¹³⁾が, 治療必要数 (Number needed to treat: NNT) の値と有害必要数 (Number needed to harm: NNH) の値の統合解析を行っている (図2)。これによるとガイドラインにおいて第一選択薬とされているプレガバリンやアミトリプチリンにおいて, 50%痛みを減少させるための必要患者数 (NNT) は, およそ3~6人であり, 神経障害性疼痛による薬物療法は, 有効であるエビデンスが示されているものの, 依然, 難治性であることが示されている。

図2 治療必要数 (NNT) の値と
有害必要数 (NNH) の値の統合解析
円のサイズは、薬物療法を受けた患者の数で、
円の中心点が NNT 値と NNH 値を示す。

TCAs：三環系抗うつ薬

SNRIs：セロトニン・ノルアドレナリン

再取り込み吸収阻害薬

SSRIs：セロトニン再取り込み吸収阻害薬

BTX-A：ボツリヌス毒素 A 型

最 後 に

神経障害性疼痛は、IASP と ICHD-3 による診断基準を理解の上、感覚障害を正しく評価し、他疾患との鑑別を含め診断基準を用いて適切な診断を行うことが重要である。

そして薬物療法は、各ガイドラインが示すように十分な有効性のエビデンスを認めているものの、臨床的にはまだ難治性であることがうかがえる。

治療にあたっては、薬物療法の適応症を踏まえ、副作用への対策と対応をしっかりと行う必要があり、各種検査の実施などを含め、二次および三次医療機関である歯科・口腔外科施設の果たすべき役割は大きい。

口腔領域の神経障害性疼痛の診断と治療は他領域に準じて実施することが推奨され、歯科・口腔外科領域でのさらなる啓発も必要であると考えられる。また、治療は薬物療法だけに頼ることなく、痛みの原因を考慮した各個人への複合的なアプローチを行うことを忘れてはならない。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 非菌原性歯痛の診療ガイドライン改訂版, 日本口腔顔面痛学会 4: 2019, Available from URL: <https://jorofacialpain.sakura.ne.jp/wordpress/wp-content/uploads/2019/12/81754270d833dc636153a88444392321.pdf>
- 2) Berge TI : Incidence of chronic neuropathic pain subsequent to surgical removal of impacted third molars. *Acta Odontol Scand* 60: 108-112, 2002.
- 3) Vickers ER and Cousins MJ : Neuropathic orofacial pain part 1 prevalence and pathophysiology. *Aust Endod J* 26: 19-26, 2000.
- 4) Marbach JJ and Raphael KG : Phantom tooth pain: a new look at an old dilemma. *Pain Med* 1: 68-77, 2000.
- 5) Vázquez-Delgado E and Renton T : Prevalence of neuropathic pain and sensory alteration after dental implant placement in a university-based oral surgery department: A retrospective cohort study. *Gerodontology* 35: 117-122, 2018.
- 6) 口腔顔面痛学会：精密触覚機能検査の実施指針平成 30 年 3 月. Available from URL: https://jorofacialpain.sakura.ne.jp/jsop_sw/. Accessed Jun 30, 2020.
- 7) Jensen TS, Baron R, et al : A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152: 2204-2205, 2011.
- 8) Treede RD, Jensen TS, et al : Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70: 1630-1635, 2008.
- 9) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia* 38: 1-211, 2018.
- 10) 日本ペインクリニック学会用語委員会訳, 2011, Available from URL: https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/pdf/yogo_itami2011.pdf
- 11) Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 9, 2020, Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/ifp/chapter/All-types-of-neuropathic-pain-except-trigeminal-neuralgia#initial-treatment>
- 12) Haanpää M, Attal N, et al : NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152: 14-27, 2011.
- 13) Finnerup NB, Sindrup SH, et al : The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 150: 573-581, 2010.
- 14) 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第 2 版, 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ 2016 年 6, Available from URL : https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaiin_guideline06.html