Review Article

Management of neuropathic pain in the pain clinic practice

Setsuro Ogawa

Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine

[Received 16 November 2009]

Abstract

Neuropathic pain has been recognized as an intractable pain which is difficult to treat. The author described the management of neuropathic pain in the pain clinic practice in Japan. The management includes pharmacological therapy, nerve blocks, neuromodulation therapy, electric convulsion therapy, surgical therapy, gamma knife therapy, low output laser therapy, rehabilitation and mirror box therapy. The author also described the mechanisms of neuropathic pain which should be considered when pain clinicians treat this pain. Importance of pharmacological tests for analyzing the mechanisms of neuropathic pain on the clinical aspect also was described.

PAIN RESEARCH 24 (2009) 179–189

ペインクリニックにおける神経障害性疼痛への対応

小川 節郎

日本大学医学部 麻酔科学系麻酔科学分野

はじめに

神経障害性疼痛はペインクリニック診療においても治療が難しい慢性疼痛性疾患であり、その対応には苦慮している。神経障害性疼痛に限らず痛みの治療には、その病態に含まれる疼痛機序に見合ったものが選択されるべきであるが、神経障害性疼痛の発生機序には複雑であ

り、その治療にはさまざまな方法が組み合わされて行われている。本項ではペインクリニック領域におけるこの病態への対応につき主に臨床面からみた対応法について述べたい。

神経障害性疼痛の定義

まず、神経障害性疼痛は国際疼痛学会により

図1 哺乳類の末梢神経断面図

次のように定義されている¹⁾。

すなわち、神経障害性疼痛とは「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」とされている。このような痛みを

起こす疾患としては末梢性と中枢性に分類されて、末梢性の疾患では外傷性神経損傷、神経圧迫や絞扼、多発性ニューロパティー、神経叢損傷、四肢切断後の幻視痛や断端痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、術後癱瘓症候群、がん性ニューロパティーなどが含まれる。一方、中枢性では脳内出血、脳梗塞などの脳卒中、脊髄損傷、脊髄空洞症などがある。

神経障害性疼痛の発生機序

本症の発生機序については完全には解明されていないが、いくつかの機序が解明されている²⁾。図1は哺乳動物の末梢神経断面図の電子顕微鏡写真である。太い有髄線維、細い有髄線維、それに無髄の細い神経線維がみられる。

これらの神経組織にさまざまな形態的、機能的異常が発生して神経障害性疼痛が発生する(図2)。まず、末梢で神経組織が損傷されると、その部に異所性ナトリウムチャンネルや α アドレ

図2 神経障害性疼痛の末梢における疼痛機序(説明は本文参照)

図3 リゾホスファチジン酸による神経障害性疼痛の発生（文献3より，著者作成）

ナリン受容体が発現してきて、この受容体に、付近の交感神経から遊離したり循環してきたカテコラミンが結合すると、異常な神経発火が起こって痛みが発生する。また、からの成分のカプサイシンや熱に反応するカプサイシン受容体（transient receptor potential: TRP スーパーファミリーに属する TRPV1 受容体）が炎症により放出されるブラジキニンや ATP の存在下では過敏化し、通常では活性化しない 35℃ 程度の熱で活性化して、神経の異常興奮を起こすようになることも原因の 1 つである。

また、損傷された末梢神経内の交感神経線維が、後根神経節に枝を出してきてこれを囲み（basket formation）、これを刺激して自発痛を起こすことも明らかになっている。

最近、組織損傷に伴って脊髄において産生され発現するリゾホスファチジン酸の作用が注目されている（図3）³⁾。この物質は、一次求心線維の脊髄後根を取り巻くシュワン細胞に作用して脱髄を誘発し、隣接する神経線維同士の電氣的短絡を起こし、異常な神経発火を起こして痛みの発生に至る。また、この物質は神経の発芽を促し、ephapse の発生に関与していることが判明している。

また、末梢神経が損傷されると、脊髄後角において、触覚を司る有髄神経神経線維である

Aβ 線維が芽を伸ばして、疼痛伝達に関与する脊髄 2 次ニューロンと直接接合することも判明している。このような異常が起こると、触刺激が脊髄で痛みに変換されてしまい、アロデニアの原因となる。

痛み刺激が繰り返し中枢神経に到達すると、それを受け取った神経細胞が機能的変化を起こし、過敏になることも明らかになっている（中枢性感作）。この機序には脊髄や中枢神経内の NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受容体に関係している。

一方、われわれの体内には、疼痛抑制系の神経系が存在している。これらの神経は中枢神経内から脊髄に降りてきており、下行性疼痛抑制神経系と呼ばれている。これらの神経系の末端からはセロトニンやノルエピネフリンが分泌され、疼痛を抑制することが判明しているが、神経因性疼痛患者ではこの神経系の活動が低下している場合があることも報告されている。

さらに人体にはさまざまな神経反射機構が備わっているが、痛みが繰り返し発生したり、持続的な場合には、この反射機構の活動が亢進する。すなわち、痛み刺激が交感神経や運動神経を興奮させ、局所の循環障害、筋緊張が起こり、それが痛みを発生してまたそれが交感神経や運動神経を興奮させるといった痛みの悪循環が起こる。

また、末梢においても、触覚を司る有髄の太い線維が刺激されると疼痛を抑制することが知られており、これを痛みの門調節機構（gate control mechanism）といっているが、一部の帯状疱疹後神経痛などのようにこの太い有髄線維が選択的に減少するような病態では、門調節機構が破綻して痛みの原因になる可能性がある。

診 断

IASP の神経障害性疼痛の定義は 2007 年に改訂され、「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」となった。したがって、神経系に損傷が起こったかどうか、神経系の機能変化があるかどうかをみるものが診断につながる。そのためには上記のような問診、検査、補助的検査を行って総合的に診断することになる。

(1) 神経障害性疼痛かどうかの段階的評価 (図4)

Treede RD ら¹⁾ により神経障害性疼痛であるかを段階的に評価するあるシステムが発表されている。これらは次の4つの項目が満足されるかどうかにより判定される。

- ① 疼痛の範囲が神経解剖学的に妥当であるか、あるいは体性感覚系の損傷あるいは疾患を示唆する。
- ② 末梢神経系あるいは中枢神経系に影響を与える明らかな障害あるいは疾患の存在がある。
- ③ 少なくとも1つの確認試験によって、明らかな神経解剖学的に妥当な疼痛範囲がある。
- ④ 少なくとも1つの確認試験によって、関係がある障害か疾患が存在する。

評価の仕方：神経障害性疼痛かどうかの評価は以下の通り。

- ① 明確に神経障害性疼痛であると言える：上記①～④のすべてが当てはまる場合。
- ② 多分神経障害性疼痛であろう：①と②、プラス③もしくは④の存在。
- ③ 神経障害性疼痛かもしれない：①と②は有るが、③もしくは④の事実がない。

図4 神経障害性疼痛の診断基準 (文献1より、著者作成)

上記の診断基準は図4に示した。

(2) 診断の手順⁴⁾

まず詳細な病歴の聴取が必要である。きっかけとなった事象、例えば外傷、手術、ギブス固定の有無、その事象から疼痛発現までの経過を明確にする。通常の治癒過程を経ても持続・遷延する痛みや腫脹が続いているか (いたか)、一度症状が消失した後に疼痛が徐々に発現する場合も稀ではなく存在する。そのような場合、先行する事象との関係はないと判断されてしまうことがあるが、そのようなことも存在することを患者に説明することも重要である。疼痛の性質、すなわち程度、持続性、性質 (火傷のよう、電気が走るよう、きりで刺されるようなど) を聴取する。発汗の状態、浮腫の有無、過去に処方された薬物とその効果も聞き取り、病態把握の参考にする。

診察では、まず視診を行い、皮膚の色調、浮腫や萎縮の状態、筋の萎縮の程度、爪の変形、自動運動による関節可動域の観察を行う。触診時には、アロディニアが存在する場合、触診をしてよいかどうかを患者に確認することも重要

表1 神経障害性疼痛スクリーニング問診表（神経障害性疼痛スクリーニング研究会，2009）

1. 針で刺されるような痛みがある。
2. 電気が走るような痛みがある。
3. 焼けるようなひりひりする痛みがある。
4. しびれの強い痛みがある。
5. 衣服が擦れたり，冷風に当たったりするだけで痛みが走る。
6. 痛みの部位の感覚が低下していたり，逆に過敏になっている。
7. 痛みの部位の皮膚がむくんだり，赤や赤紫に変色している。

である。アロディニアの有無は通常，刷毛を用いて検査する。

検査では少なくとも炎症反応の有無，罹患部とその対側肢の単純X線撮影と皮膚温の測定を行う。患部のカラー写真を撮影しておく経過の観察に有用である。機器があれば，発汗状態の測定，レーザードップラー法による血流量の測定，神経電気生理学的検査（神経伝導速度，皮膚電気知覚閾値など）を行う。

(3) 神経障害性疼痛のスクリーニングツール（簡易調査票，表1）

本邦のペインクリニック専門認定施設14施設からなる神経障害性疼痛スクリーニングツール研究会によって神経障害性疼痛素因の高さを判別する日本語の調査票を開発した（第43回日本ペインクリニック学会，2009，名古屋市にて報告）。

この調査票は大きく4つの質問からなり，その第1問では痛む部位を示してもらい，第2問では痛みの程度を，1) 最も痛みがひどかったとき，2) 通常の痛み，3) 現在の痛み，に分けて

VASにより示してもらうように設定した。最も重要な質問が第3問であり，第3問は表1に示したように7つの質問からなり，それぞれの質問に対して5つの段階（全くない，少しある，ある，強くある，非常に強くある）のどこに当てはまるかをチェックしてもらい，「全くない」を0点，「少しある」を1点，「ある」を2点，「強くある」を3点，「非常に強くある」を4点として7問の合計点を算出した。問4では，日常生活に及ぼす影響をみるために設定してある。

最も重要な診断スクリーニングは問3の7つの質問であり，上記のような配点の結果，合計点が9点を超えると感度70%，特異度76%で神経障害性疼痛と診断できることが判明した。

なお，神経障害性疼痛では高い点数を獲得する質問（5つ目の「衣服が擦れたり，冷風に当たったりするだけで痛みが走る」など）があることが判明した。

臨床的には，単純な計算により9点以上を持って神経障害性疼痛とすることで十分に診断が可能と考えられた。

(4) 複合性局所疼痛症候群の診断基準^{5,6)}

神経障害性疼痛の範疇に入る複合性局所疼痛症候群（complex regional pain syndrome: CRPS）の診断基準についてはIASPにより2005年に提唱されたもの（表2）⁶⁾を示す。

(5) 疼痛機序判別試験（drug challenge test : DCT）^{7,8)}

神経障害性疼痛の機序は一様ではない。そこで治療薬や治療法の選定には，その患者が訴える疼痛機序を判別する必要がある。DCTは鎮痛に関与するいくつかの薬物を少量ずつ静注し，痛みの消長を観察することによりその機序を推察しようとする方法である。交感神経が関

表2 2005年にIASPが提唱した新しいCRPSの診断基準

1. 原因と思われる事象に不釣り合いな持続痛
2. 自覚症状や他覚的所見が、ほかの疾患で説明ができない
3. 以下の4項目について検討する
Categories of clinical signs or symptoms (臨床的他覚症と自覚症の項目)
 - ① Positive sensory abnormalities (知覚異常の存在)
spontaneous pain (自発痛)
hyperalgesia (mechanical, thermal, deep somatic) (痛覚過敏)
 - ② Vascular abnormalities (血管の異常の存在)
vasodilation (血管拡張)
vasoconstriction (血管収縮)
skin temperature asymmetries (皮膚温の非対象)
skin color changes (皮膚の色調変化)
 - ③ Edema, sweating abnormalities (浮腫, 発汗異常)
swelling (発汗)
hyperhidrosis (発汗過多)
hypohidrosis (発汗過少)
 - ④ Motor or Tropic changes (運動, 萎縮性変化)
motor weakness (筋力低下)
tremor (振戦)
dystonia (ジストニア)
coordination deficits (協調運動障害)
nail or hair changes (爪もしくは毛髪の変化)
skin atrophy (皮膚萎縮)
joint stiffness (関節拘縮)
soft tissue change (軟部組織の変化)
- 臨床的診断基準
4項目のいずれか3項目以上のそれぞれについて1個以上の symptom (自覚的症状) を含み、かつ、いずれか2項目以上に1個以上の sign (他覚的症状) を含むこと。
- 研究目的の診断基準
4項目のすべてで1個以上の symptom (自覚的症状) を含み、かつ、いずれか2項目以上に1個以上の sign (他覚的症状) を含むこと。
(感度は0.70, 特異度は0.96とされる)

与しているかどうかはフェントラミンで、神経線維の異常な異所性の興奮の有無をリドカインで、NMDA受容体を介する機序の有無をケタミンで、中枢神経の過敏化の有無をバルビツレートで試験する。

薬理学的疼痛機序判別テストの方法：輸液剤で静脈を確保する。点滴の側管からまず、ブラスーボとして生理食塩水を2回静注し、その後、試験薬物（フェントラミン、モルヒネなどの）を5分間隔で注入する。注入前の疼痛を10点とするとそれがどの程度まで減少したかを問診する。われわれは50%以上の疼痛減少が認められた場合を反応例（陽性例）としている。リドカインは1 mg/kgを静注後、1 mg/kgの量を30分かけて点滴静注しながら問診する。モルヒネテストでは疼痛が減少したことを確かめたあと、ナロキソンを静注してその鎮痛が拮抗されることを確認しておく。検査は原則として1回の検査に1薬物とする。〔詳細は文献7), 8)を参照〕

試験の結果によってその後の治療法を選択する。フェントラミンで反応した（鎮痛された）症例ではその後、交感神経ブロックを適応する。リドカインテスト陽性例ではリドカイン点滴療法やメキシレチンを開始する。バルビツレートに反応した症例ではペントバルビタール・カルシウム錠の服用を行う。ケタミン反応例ではケタミン点滴療法、ケタミン内服（院内製剤でシロップ、錠剤としている）を行う。モルヒネ反応例ではコデインやモルヒネの処方を行う。このようにDCTは病態に合わせた治療法の選択に有用である。テストの結果と治療結果との不一致も指摘されているが、無用な薬物による多剤併用による弊害の予防にも役立つと考えられる。CRPSの治療にあたっては、その病態の把

図5 われわれの行っているケタミン持続点滴療法

握において他の診断法と併用して試みるべき試験と考えられる。

神経障害性疼痛の治療^{2,9)}

神経障害性疼痛の機序がさまざまなので治療法もその機序に見合ったものが必要となる。病態によって適応される治療法は異なるが、現在行われている治療法は以下の通りと思われる。すなわち、①薬物療法、②神経ブロック療法、③神経刺激療法、④電気痙攣療法、⑤手術療法、⑥ガンマナイフ治療、⑦レーザー治療、⑧リハビリテーション、⑨そのほか、がある。

①薬物療法

基本的な治療薬としては、三環系抗うつ薬とオピオイド系鎮痛薬が挙げられ国際的に認められてる。さらに抗けいれん薬、SSRI、抗不整脈薬、局所麻酔薬、そしてNMDA受容体拮抗薬が用いられている。

神経障害性疼痛の発生にはNMDA受容体を介した脊髄や中枢神経の過敏化が関与している場合があるので、この受容体拮抗薬による治療が行われる(図5)。静脈麻酔薬であるケタミンはこの受容体の非特異的拮抗薬であり、主に点滴静注、内服として用いられている。帯状疱疹後神経痛の患者さんにケタミン静注前後の脳のSPECT検査を行うと痛みの中継点とされる視床の血流が上昇し、痛みの緩和に寄与していると考えられている。

鎮咳剤のデキストロメトर्फアンもケタミンと同様な作用を持ち、経口投与ができるが、通常量では鎮痛効果はやや弱い。

その他の療法としては外用薬としてP物質枯渇薬のカプサイシンクリーム、高濃度リドカインゲルが用いられている。漢方薬や、循環改善を目的としたカルシウム拮抗薬なども用いられることがある。

図6にはFinnerupら⁹⁾の示した神経障害性疼痛の薬物療法のアルゴリズムを示した。

図6 Finnerup らによる神経障害性疼痛の薬物治療アルゴリズム (文献9より, 著者作成)

図7 星状神経節ブロック

② 神経ブロック療法¹⁰⁾

すべての神経障害性疼痛症例に交感神経が関与しているわけではないが、交感神経活動が関与しているような例、いわゆる交感神経依存性疼痛 (sympathetically maintained pain: SMP) では交感神経ブロックが適応となる。SMP かどうかの診断には、局所麻酔薬を用いた試験的交感神経ブロックの効果を見るか、あるいは交感

図8 胸部交感神経節ブロック

神経遮断薬のフェントラミンを少量静注して痛みが消えることを確認するテストで判別する。

頭・頸部、上肢の痛みには星状神経節ブロック (図7) か、あるいは胸部交感神経節ブロック (図8) が適応となる。最近では内視鏡的胸部交

図9 上肢神経障害性疼痛に対する脊髄電気刺激療法

感神経幹焼灼術が行われている。軀幹では胸部交感神経ブロックを、下肢では腰部交感神経(節)ブロックを行う。

罹患神経が限局している場合には、局所麻酔薬を用いた神経根ブロックも奏効することがある。しかし、神経根ブロックに神経破壊薬を用いることは、新たな神経障害性疼痛の発生を起す可能性があるため慎重でなければならない。

③ 神経刺激療法^{11,12)}

経皮神経刺激法 (TENS) や、脊髄電気刺激法 (図9)、脳深部刺激法が行われている。脊髄電気刺激法は、保険適応となっている。神経を破壊する他の方法を適応する前に試みてしかるべき方法と考えられる。

④ 電気痙攣療法¹³⁾

電気痙攣療法は従来うつ病の治療に用いられてきたが、近年、求心路遮断性疼痛に有効であることが報告されてきた。本療法は視床機能を改善することで鎮痛効果を表すことが明らかになっている。

⑤ 手術療法¹⁴⁾

古典的な方法の神経縫合術、神経剥離術、神経移行術、神経腫切除術、などのほか、脊髄後根進入部破壊術や生体内神経再生療法などが限られた症例に行われている。

⑥ ガンマナイフ療法¹⁵⁾

ガンマナイフ療法は三叉神経痛に適応されてきた低侵襲な脳外科手術であるが、最近では視床症候群などの治療に用いられ、良好な効果をあげている。

⑦ 光線照射療法¹⁶⁾

低反応レベルレーザーや、直線偏光近赤外線照射を患部や、星状神経近傍へ照射する方法が用いられている。低反応レベルレーザーの作用機序としては、血管拡張・血流増加作用、小口径神経線維における脱分極遮断作用、抗炎症作用、光生体刺激作用などが知られている。

⑧ 理学療法¹⁷⁾

神経因性疼痛の治療の目的は身体機能の回復にあるので、理学療法は欠かすことができない。運動療法、温熱療法、マッサージなど、積極的に施行すべきである。ただ、疼痛部位を無理に動かすことが痛みをさらに悪化することがあるので、疼痛部位から離れた関節の可動性を

図10

修復するような方法が勧められている。

⑨ 鏡を用いた身体イメージの再形成^{18,19)}

さて、「身体がそこにある」というイメージは、体性感覚と視覚を中心に、各種の感覚からの入力が脳内で統合されて形成されているが、この身体イメージが障害されると病的な痛みが出現することが知られている。

神経障害性疼痛の発生機序とそれに適応した代表的治療法を図10に示した。

以上、ペインクリニック診療における神経障害性疼痛の考え方、対処法につき俯瞰的に述べた。神経障害性疼痛へのグリア細胞の関与など基礎的研究が進められている。それらの研究結果が臨床に適応されて本症の治療がより進むことが念じられる。

文 献

- 1) Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., et al., Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes, *Neurology*, 70 (2008) 1630-1635.
- 2) 小川節郎: 複合性局所疼痛症候群の診断と治療, *ペインクリニック*, 29 (2008) S95-S108.
- 3) 植田弘師, 木口倫一, 山口明日香: リゾホスファジチン酸誘導性神経因性疼痛, *ペインクリニック*, 26 (2005) 509-515.
- 4) 小川節郎: 慢性疼痛の病態と診断. *LiSA*, 13 (2006) 900-903.
- 5) 住谷昌彦, 他: RSD (CRPS-type 1) の診断基準をめぐる混乱, *関節外科*, 25 (2006) 869-872.
- 6) Wilson, P.R., Stanton-Hicks, M., Harden, R.N., CRPS: current diagnosis and therapy, IASP Press, Seattle, 2005.
- 7) 小川節郎: ニューロパシックペインに対するドラッグチャレンジテストと治療への応用, *ペインクリニック*, 17 (1996) 855-861.
- 8) 小川節郎: Drug challenge test の立場から, *関節外科*, 25 (2006) 853-856.
- 9) Finnerup, N.B., Otto, M., McQuay, H.J., et al., Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal, *Pain*, 118 (2005) 289-305.

- 10) 小川節郎: 神経因性疼痛－神経ブロックの適応とする根拠はあるか－, ペインクリニック, 24 (2003) 616-621.
- 11) 村川和重, 守山萬秀, 柳本富士雄, 他: 脊髄電気刺激療法, ペインクリニック, 29 (2008) S183-S190.
- 12) 深谷親, 山本隆充, 片山容一: 脳深部刺激法, ペインクリニック, 29 (2008) S191-199.
- 13) 土井永史, 鮫島達夫: 電気痙攣療法, LiSA, 13 (2006) 916-921.
- 14) 谷口真, 高橋宏: 手術療法, ペインクリニック, 29 (2008) S215-S222.
- 15) 林基弘: ガンマナイフ治療, LiSA, 13 (2006) 922-924.
- 16) 西村友紀子: レーザー療法, ペインクリニック, 29 (2008) S273-S280.
- 17) 白井誠: 理学療法, ペインクリニック, 29 (2008) S215-S222.
- 18) 住谷昌彦, 柴田政彦, 真下節: ヒト神経因性疼痛とは, LiSA, 13 (2006) 854-856.
- 19) Ramachandran, V.S., Ramachandran, D.R., Cobb, S., Touching the phantom, Nature, 377 (1995) 89-490.