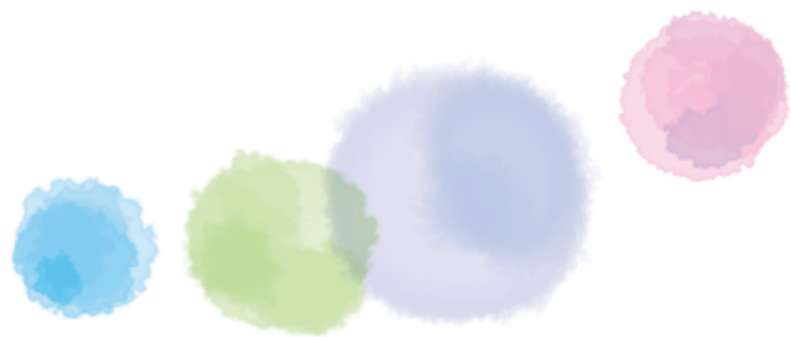


神経障害性疼痛～診断と治療～

鎮痛補助薬の使い方など

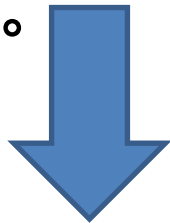


神経障害性疼痛

体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛

- 触覚 (A β 線維)
- 痛覚 (A δ 線維:鋭い痛み・C繊維:鈍い痛み)
- 温冷覚 (A δ 線維・C繊維)

- ・A β 線維の信号が痛覚と置き換えられて脳に認識してしまう(アロデニア)
- ・損傷した末梢感覚神経の易興奮性により持続的に発火し続け
中枢感作と呼ばれる脊髄後角ニューロンの興奮性の増大が起こり痛覚系に
可逆的な過敏状態ができていく。



神経障害性疼痛



* 本邦では約600万人ほどと推定されている。

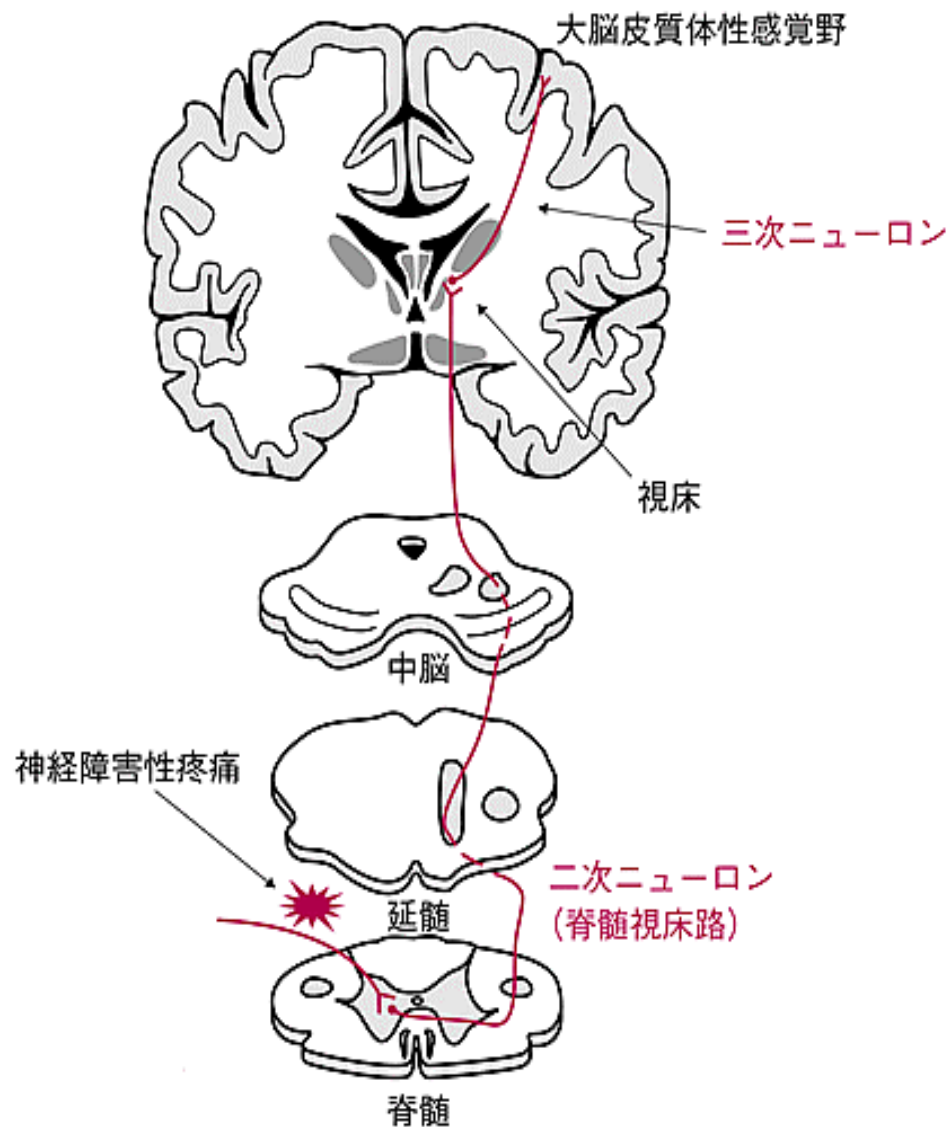
* がん関連における神経障害性疼痛に関しては平均生存21.5日(0-173日)の患者220人において18.6%の人が神経障害性疼痛をきたしているという研究報告もある。

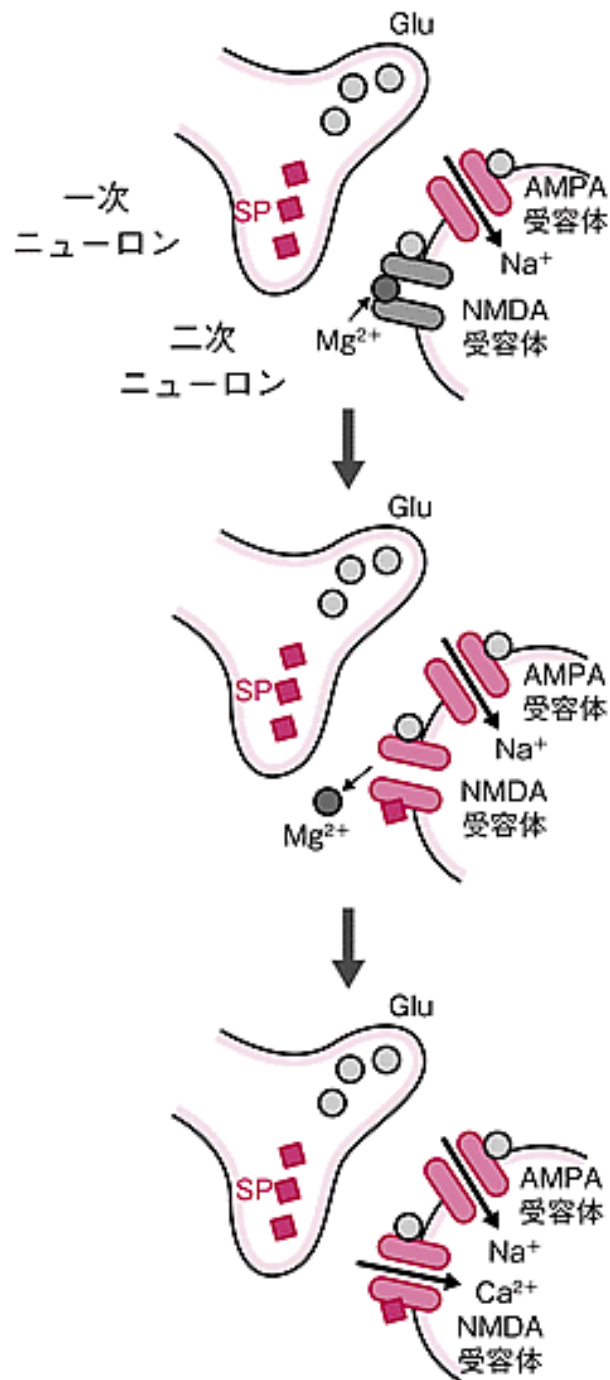
病態

末梢神経から大脳に至るまでの侵害情報伝達経路のいずれかに病変や疾患が存在する。

体性感覚神経系の過敏性
(脊髄後角のCaチャンネル活性化による)と

下行性疼痛修飾系の抑制機能
(NAやセロトニンによる痛覚情報伝達抑制のこと)が減弱などが発生機序となる。





①通常はNMDA受容体はMg²⁺により遮断されている

②末梢性感作によりサブスタンスPなどがNMDA受容体に結合することで活性化しMg²⁺が外れる

③脊髄神経細胞内にCa²⁺が流入し脊髄神経がより強く興奮

④痛覚過敏やアロデニアが発生

神経障害の病態の進行

①がんによる神経障害の早期

刺激に対して神経の反応が過敏になる:感作

②がんによる神経障害が進行もしくは持続

神経伝導が低下する

神経の反応が鈍麻することがある。

痛みが慢性痛化してくる。→癌による慢性化した神経障害性疼痛

③神経障害がさらに進行し、神経離断の直前

知覚過敏、強いしびれや痛みを生じることがある。

④神経離断後・刺激伝導がなくなり、知覚・運動が麻痺する。

痛みやしびれも消失することが多い。

痛みが残存し、慢性痛化することがある。

* 癌による神経障害性疼痛とは別に慢性化した非がんの神経障害性疼痛も存在することは頭に入れておく。

疼痛を呈する代表的な疾患

神経障害性疼痛の代表的疾患(末梢性/中枢性)

末梢性神経障害性疼痛

- 帯状疱疹後神経痛
- 有痛性糖尿病性ニューロパチー
- 複合性局所疼痛症候群
- 幻肢痛
- 絞扼性末梢神経障害
- 三叉神経痛/舌咽神経痛
- 神経根障害
- 化学療法による神経障害
- アルコール性神経障害
- 医原性神経障害

中枢性神経障害性疼痛

- 外傷性脊髄損傷後疼痛
- 脊柱管狭窄による圧迫性脊髄症
- 多発性硬化症による痛み
- 脊髄空洞症/延髄空洞症
- 脳卒中後疼痛
- パーキンソン病に伴う痛み
- HIV脊髄症
- 放射線照射後脊髄症/脳症

臨床的特徴と診断

- ・神経支配領域に一致した部位に自発的な痛みや刺激によって誘発される痛みを生じる



例) 針でさされるような、電気が走るような、ぴりぴりした、灼けるような・・・



スクリーニング

本邦では

「神経障害性疼痛スクリーニング質問票」: 感度70%、
特異度76%

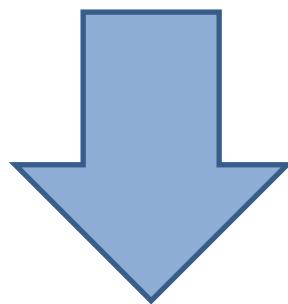
「日本版pain DETECT」: 感度85%、特異度72%

海外では LANSS、S-LANSS、NPQ、DN4、painDETECTなど
ある。



診断

- ・スクリーニングなどの十分な問診
- ・障害されている神経支配部位に一致した箇所痛みや感覚障害の存在
- ・画像、神経学的診察など検査により客観的に判断可能
- ・神経障害性疼痛を来す病変が存在する



総合的に判断し、神経障害性疼痛と診断することが妥当



診断の際のポイント

①知覚鈍麻か過敏かを鑑別する/痛みの病態を考える
→薬剤の選択に影響する。治療効果の推定に関わる。

②急性期の痛みか慢性期の痛みか考える
→急性期:鎮痛薬・鎮痛補助薬が効くことが多い
慢性期:難治性、薬物コントロールが難しくなる

治療

- 薬物療法
- 非薬物療法



*治療目的として、**完全治癒を可能にするものは少ない**ため、ADLとQOLの改善を目標としていく。



NNT(number needed to treat)

→何人に投薬して1人が効果を得るか

NNT 3.6 三環系抗うつ薬

6.4 セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

7.7 プレガバリン

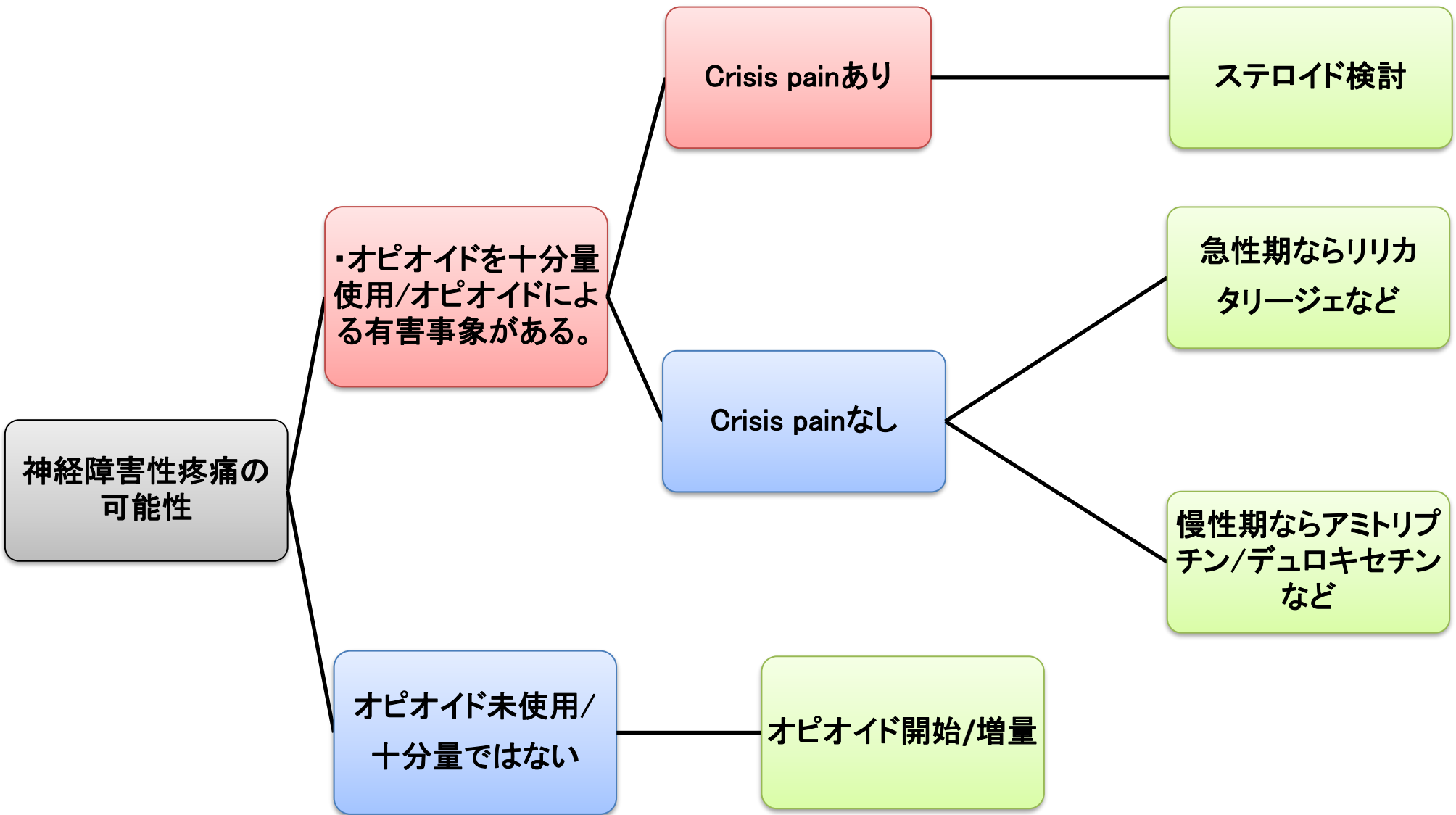
7.2 ガバペンチン

4.7 ترامadol

4.3 強オピオイド(モルヒネ、オキシコドン)

薬物選択においての手順

- ①神経障害性疼痛を含めた、がん疼痛に対するオピオイドの有効性や安全性は高いためまずは十分にオピオイドの増量を行う
- ②効果不十分、有害事象が生じた際には鎮痛補助薬を検討していく
- ③pain crisisという非常に強い神経障害性疼痛かどうか(ex 脊髄圧迫や脳浮腫など)
- ④急性期、慢性期どちらの病態かを検討



神経障害性疼痛の可能性

・オピオイドを十分量使用/オピオイドによる有害事象がある。

Crisis painあり

ステロイド検討

Crisis painなし

急性期ならリリカ
タリージェなど

慢性期ならアミトリプ
チン/デュロキセチン
など

オピオイド未使用/
十分量ではない

オピオイド開始/増量

①薬物療法

第一選択薬 [複数の病態に対して有効性が確認されている薬物]

- ◆ **Ca²⁺チャネル α₂δリガンド**
プレガバリン、ガバペンチン*¹
- ◆ **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*¹
- ◆ **三環系抗うつ薬 (TCA)**
アミトリプチリン、ノルトリプチリン*¹、イミプラミン*¹

第二選択薬 [1つの病態に対して有効性が確認されている薬物]

- ◆ **ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液**
- ◆ **トラマドール*²**

第三選択薬

- ◆ **オピオイド鎮痛薬**
フェンタニル*²、モルヒネ*²、オキシコドン*²、ブプレノルフィン*¹、など

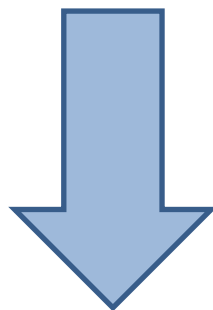
*¹: 本邦承認外 *²: 本邦一部承認外

一般社団法人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・編:
神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版, 49, 真興交易(株)医書出版部, 2016.

*プレガバリン、ミオガバリン以外は主たる薬理作用は鎮痛ではないことが多く、ほとんどが保険適応外となる

オピオイド

- ・トラマドールはじめ、モルヒネ、オキシコドンなどは有効性がしめされている。
- ・増量などによる調整により、副作用（便秘、悪心、傾眠）が出現しコントロールが困難である場合/せん妄を呈する場合



単に増量すれば良いわけではないため、使用には注意が必要。

コルチコステロイド (デカドロン®)

- 緊急性のある疼痛
4-8mg/dから漸減、
0.5-4mg/dで維持
- 緊急性のない疼痛
0.2-2mg/dから漸増
4mg/dで維持
- 7-10日投与し効果なければ中止
- 不眠、せん妄、感染、高血糖に
注意する。投与は朝に行う

- 抗炎症作用、抗浮腫作用を来すため炎症や浮腫が原因の痛みに対して使う。
 - 脊髄圧迫症候群
 - 骨転移による神経根圧迫症状
 - 頭蓋内圧亢進
 - 頭蓋底浸潤疼痛
 - 閉塞性腸関連痛など、、、



プレガバリン (リリカ®)

・25-75mg/回 1-2回/dから開始

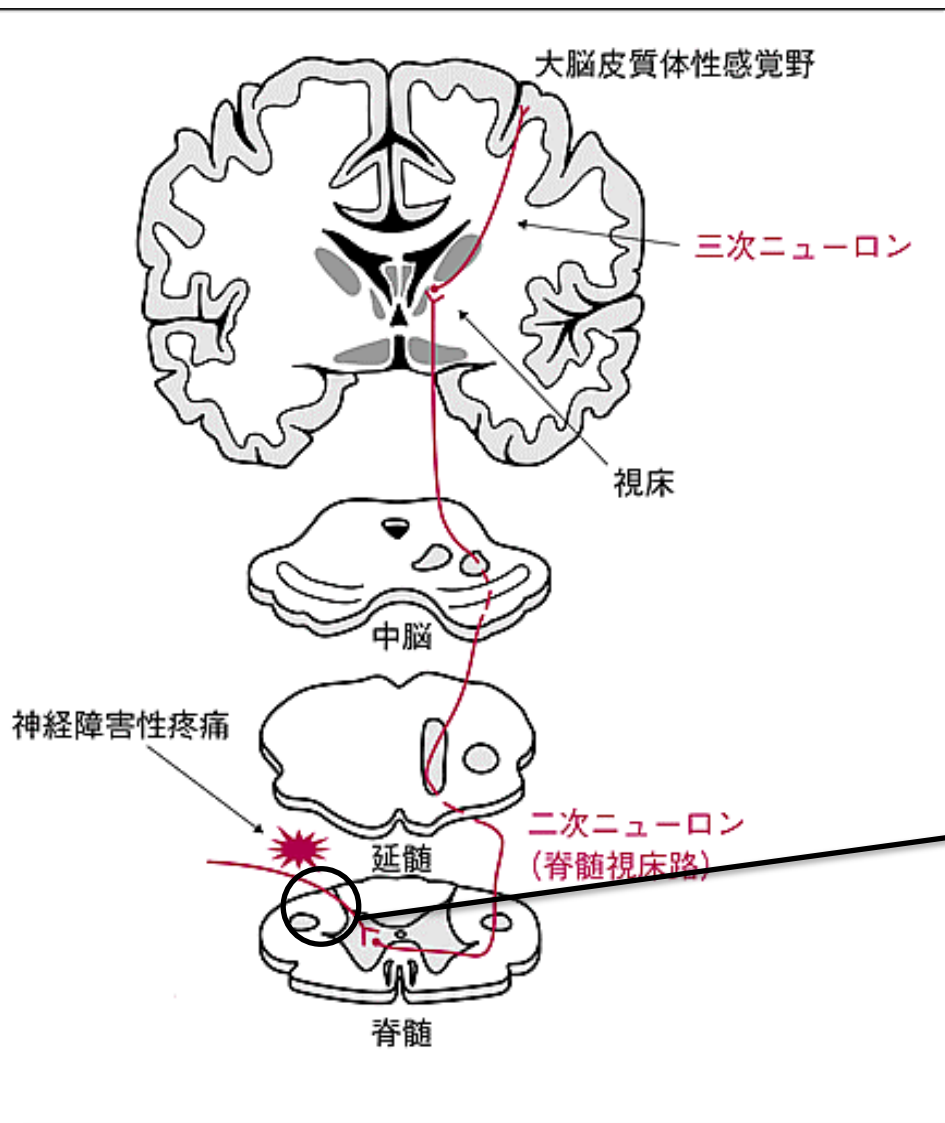
(めまいや傾眠傾向を来しうるため夕や眠前投与からがおすすめ。十分な鎮痛目的ならば75mg/回程度必要)

・300-600mg/dを維持量

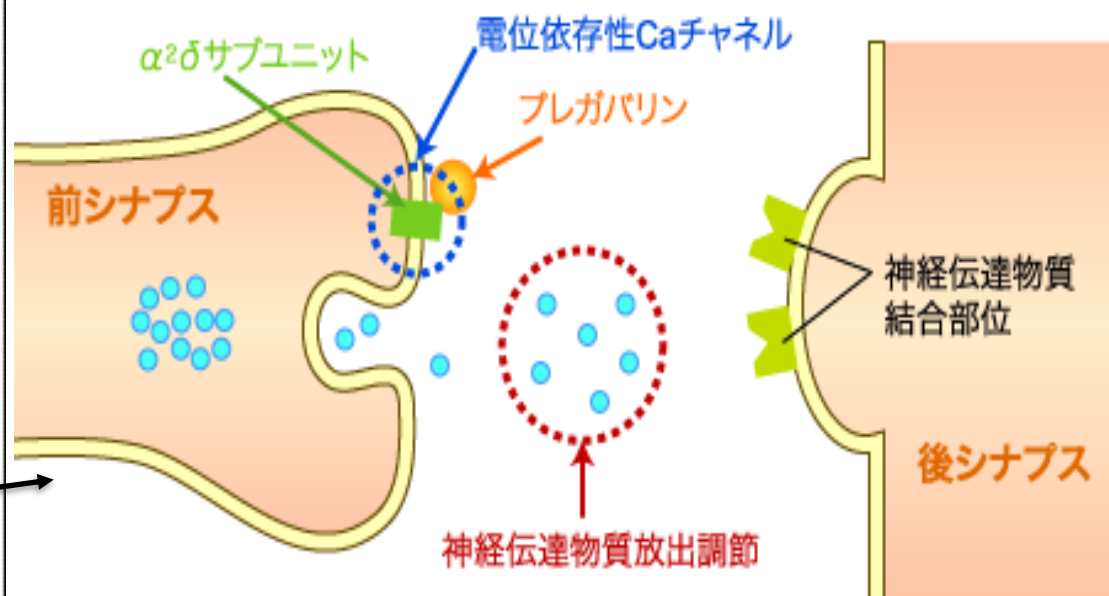
(300mg/d以上は増量しても効果を発揮しないことが多い。)

- 神経障害性疼痛においては第一選択とされることが多い。
- 腎機能障害で排泄低下する
- 効能が治験で実証されているものは「線維筋痛症」「帯状疱疹後神経痛」「脊髄損傷後疼痛」「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」だけである。
神経障害性疼痛のアセスメントを十分にしないうえでのリリカ使用が乱用となって問題ともなっている。(効果<副作用)

作用機序



プレガバリンの鎮痛メカニズム



プレガバリンは電位依存性Caチャンネル $\alpha^2\delta$ サブユニットに結合し、痛みの伝達物質の放出を抑制することで鎮痛効果を発揮する

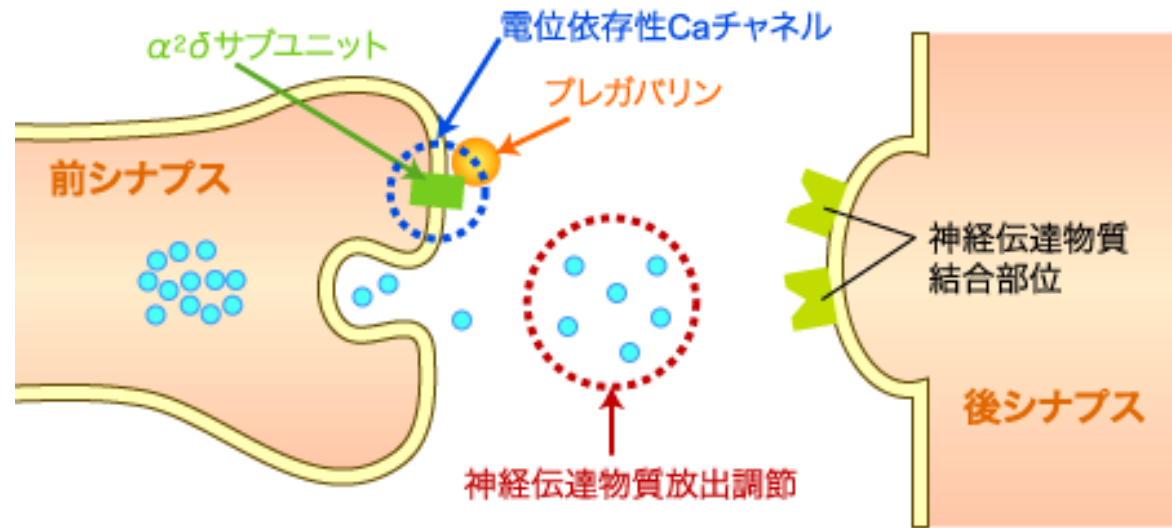
ミオガバリン (タリージェ®)

5mg/回 1日1-2回から開始

- 維持量30mg/d
- めまいや傾眠が副作用だリリカ®よりは軽度
- リリカ®より併用注意薬も少ない
- 腎機能障害で排泄が遅延する。
- 末梢性神経障害性疼痛のみに保険適応する

作用機序

- リリカと同じ作用機序で選択的結合親和性がより強力。
- 特に $\alpha_2\delta$ サブユニットのうち神経障害性疼痛において重要な役割を担う $\alpha_2\delta-1$ への結合が $\alpha_2\delta-2$ よりも持続的であるとされている。
- $\alpha_2\delta-2$ サブユニットに関しては中枢神経系障害への関与が示唆されており、ミロガバリンはより中枢神経系の副作用が出現しにくくなっている。



ガバペンチン (ガバペン®)

200mg/回 1回/dから開始

- 維持量は600-2400mg/d
- めまいや傾眠が副作用
- 鎮痛作用の有効性は確認されているが保険適応はてんかん、特発性レストレッグス症候群のみ
- 海外では第一選択とされることが多い/

- 作用機序はリリカ®と同様



三環系抗うつ薬：アミトリプチン (トリプタノール®)

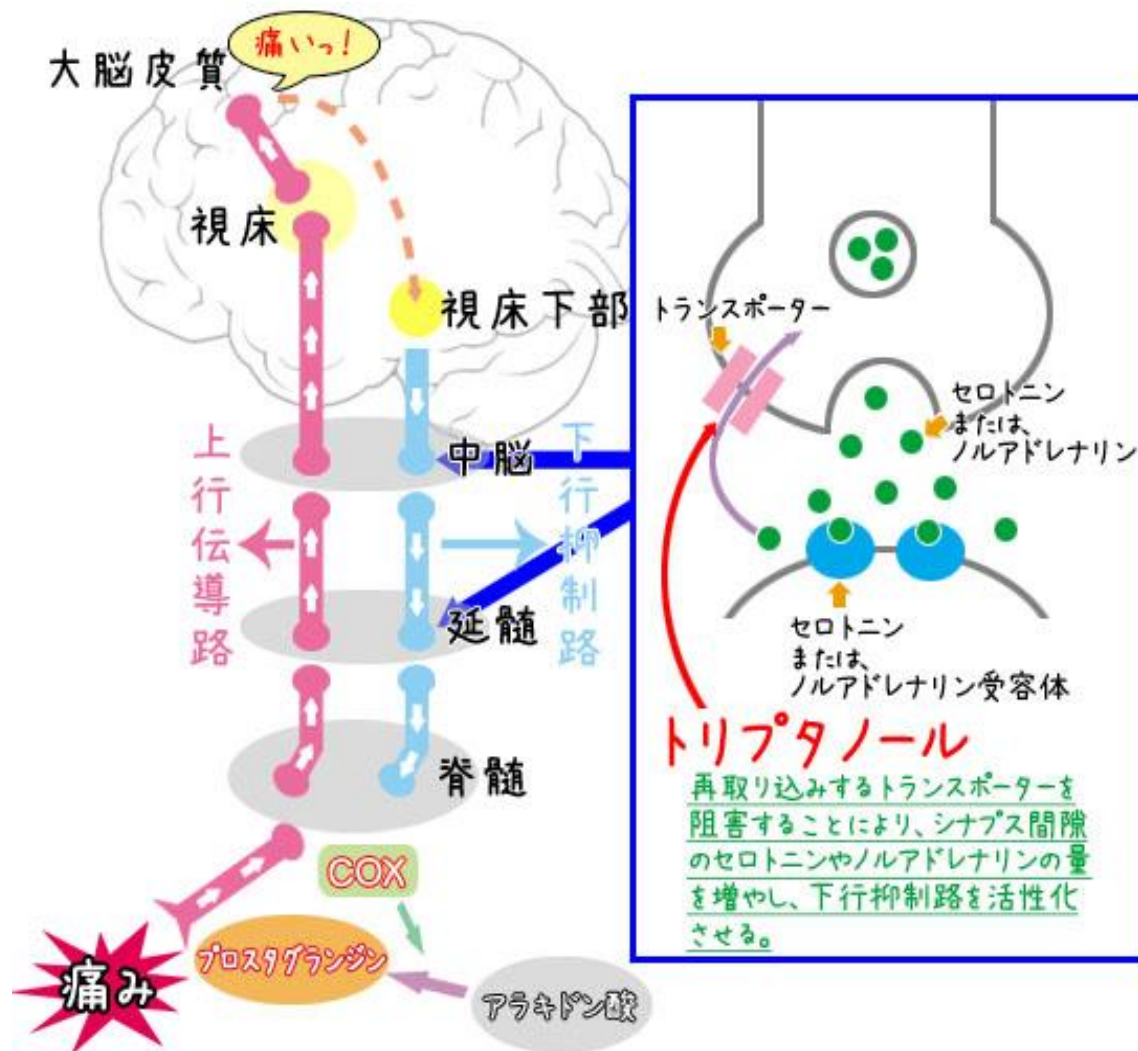
10mg/回 1回/d眠前開始

- ・維持量は40-60mg/d
- ・副作用は抗コリン作用を来す (便秘、口の渇き、ふらつき、眠気、体重増加)
* 効果が出やすいが副作用も出やすいので注意
- ・がん/非がんの鎮痛補助薬として有効性を示すエビデンスがある
- ・慢性化した神経障害性疼痛の場合検討される (慢性痛患者の4人に1人は神経障害性疼痛)。効果も出やすいが副作用も起きやすい。



作用機序

- 抗うつ作用とは別の機序で主に下行性疼痛抑制系の賦活、Naチャンネル阻害作用により効果を発揮



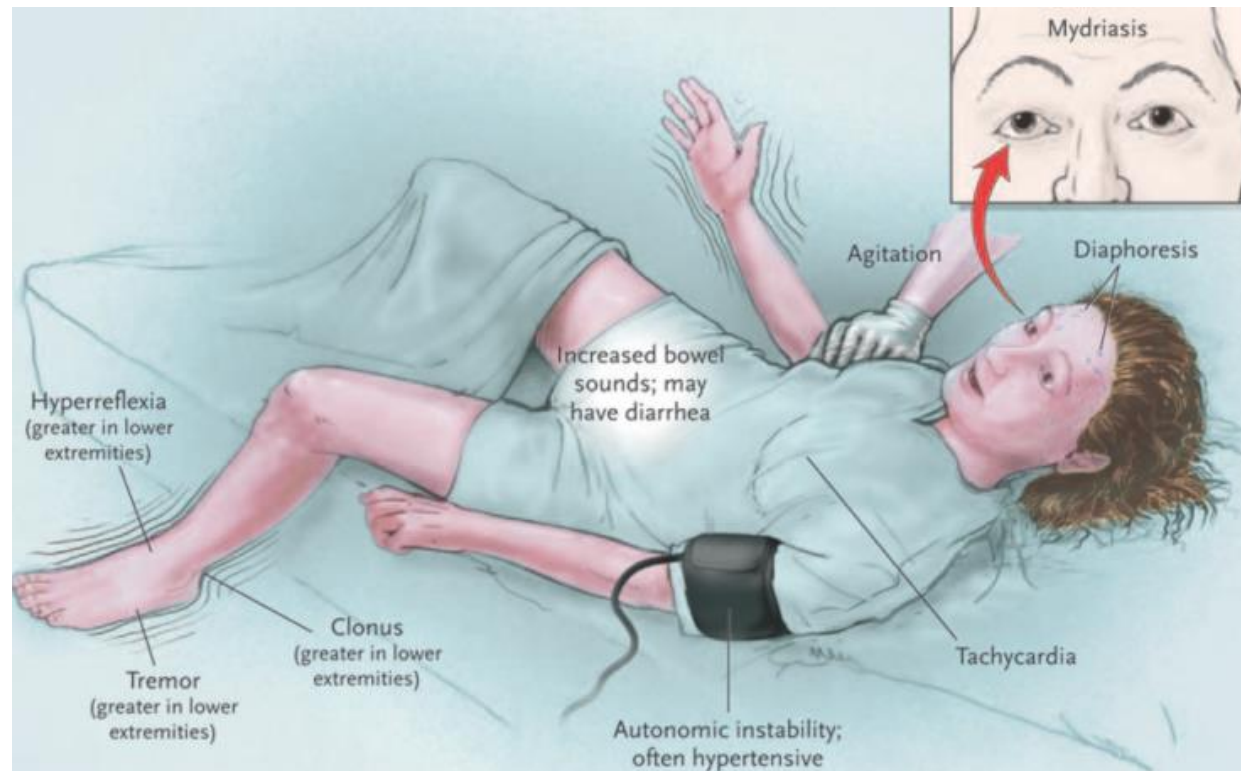
SNRI：デュロキセチン（サインバルタ®）

20mg/回 1回/d朝食後から開始

- 維持量40-60mg/d
- 1週間あけて調整していく
- 主に下行性疼痛抑制系の賦活により効果を発揮
- **化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛に対する有効性はあるが癌そのものに対する神経障害性疼痛におけるエビデンスはない。**（プラチナ製剤には効果は確認、ドセタキセルなどタキサン系には効果はみられない）
- 副作用は不眠や便秘、尿が出にくい、吐き気、頭痛（消化器症状はトリプタノールより起こしにくい）

SNRI：デュロキセチン（サインバルタ®）

- 抗うつ薬、トラマドール、タペンタドールなどセロトニン増強薬と併用すると**セロトニン症候群**になりうる。



頻脈、発熱、発汗など自律神経症状
不安、混乱など精神症状
振戦、筋硬直、ミオクローヌスなど

非薬物療法

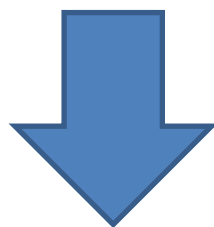
非薬物療法としては

神経ブロック、安静、理学療法などのリハビリ、手術、
脊髄刺激療法、遠赤外線照射、針治療など



神経ブロック

- ①オピオイドや鎮痛補助薬によって鎮痛効果が得られない
- ②オピオイドや鎮痛補助薬によって対処困難な副作用が生じる
- ③薬物療法より神経ブロックの方が優れた鎮痛を期待できる



神経ブロックを検討

神経ブロックの意義

- ①交感神経ブロックによる血行改善
- ②感覚神経ブロックによる除痛
- ③運動神経ブロックによる筋弛緩効果

により痛みの悪循環を断ち切る。

・Naチャンネルをブロックすることにより神経伝導を抑えるリドカインなどを使用した局所麻酔による神経ブロックやフェノールやアルコールなどの神経破壊薬によるブロックなどがある。

交感神経ブロック

- 星状神経節ブロック
- 上下腹神経叢ブロック：骨盤内臓器に由来する痛み
- 腰部交感神経節ブロック：下肢の末梢血行障害などの痛み
- 腹腔神経叢ブロック
- 不対神経節ブロック：交感神経由来の会陰部痛、肛門部の術後痛

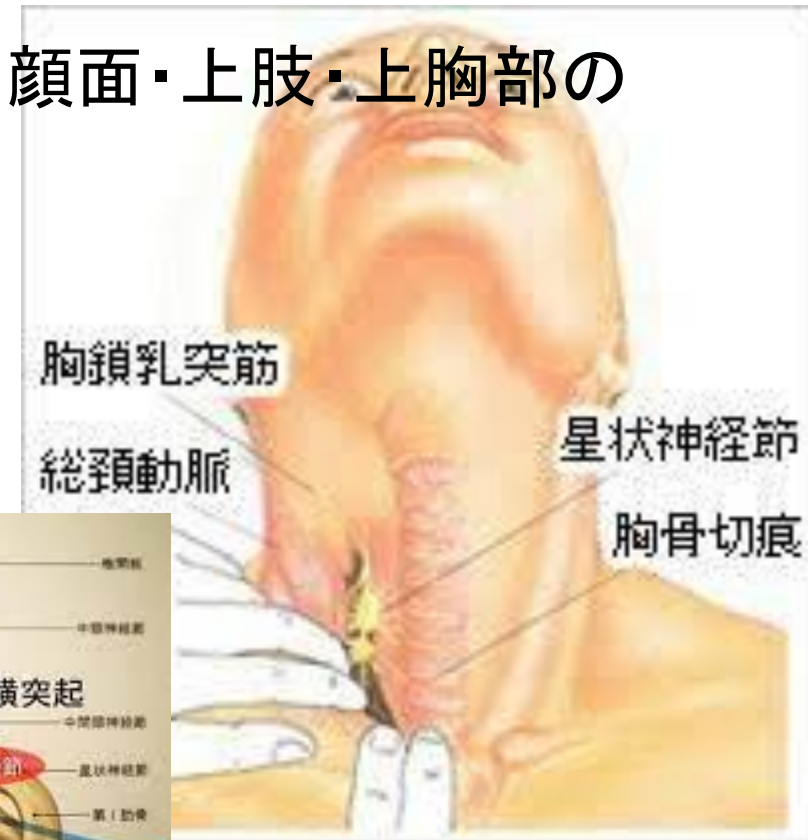
星状神経ブロック (代表的な交感神経ブロック)

・星状神経節および頸部の交感神経幹、交感神経の節前、節後繊維を遮断する。

・適応：星状神経節支配領域→頭頸部・顔面・上肢・上胸部の疼痛疾患や上肢の末梢循環障害など。

Ex)乳癌、循環障害、レイノー症状、眼疾患
皮膚疾患による潰瘍など

・合併症：鼻閉、
発汗停止、Horner徴候
嘔声(反回神経麻痺による。
1-2時間で回復)
血腫による呼吸困難



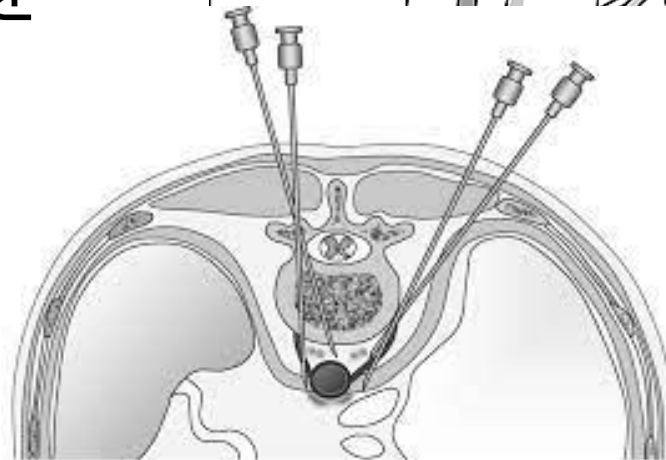
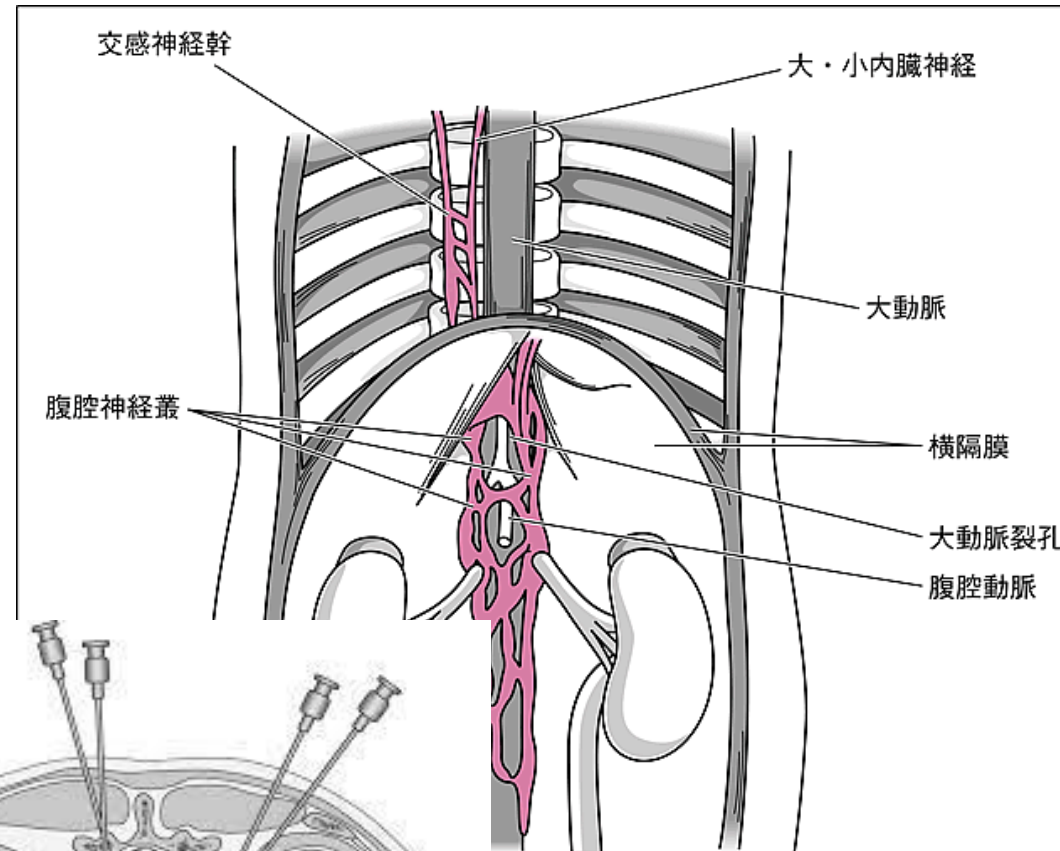
腹腔神経叢ブロック (消化管での交感神経遮断)

- 適応: 腹腔内臓器の腫瘍、転移による腹腔神経叢の圧迫からの上腹部痛。

Ex) 切除不能の膵癌など。

- オピオイドによる蠕動低下が強い時はおすすめ。

Epiよりも感覚・運動障害を生じにくい



体性神経ブロック

- それぞれの支配ごとの感覚神経をブロックしていく
→末梢神経の興奮抑制、中枢の感受性亢進の抑制

三叉神経ブロック

顔面神経ブロック

舌咽神経ブロック

腕神経叢ブロック

橈骨/尺骨/正中神経ブロック

肋間神経ブロック

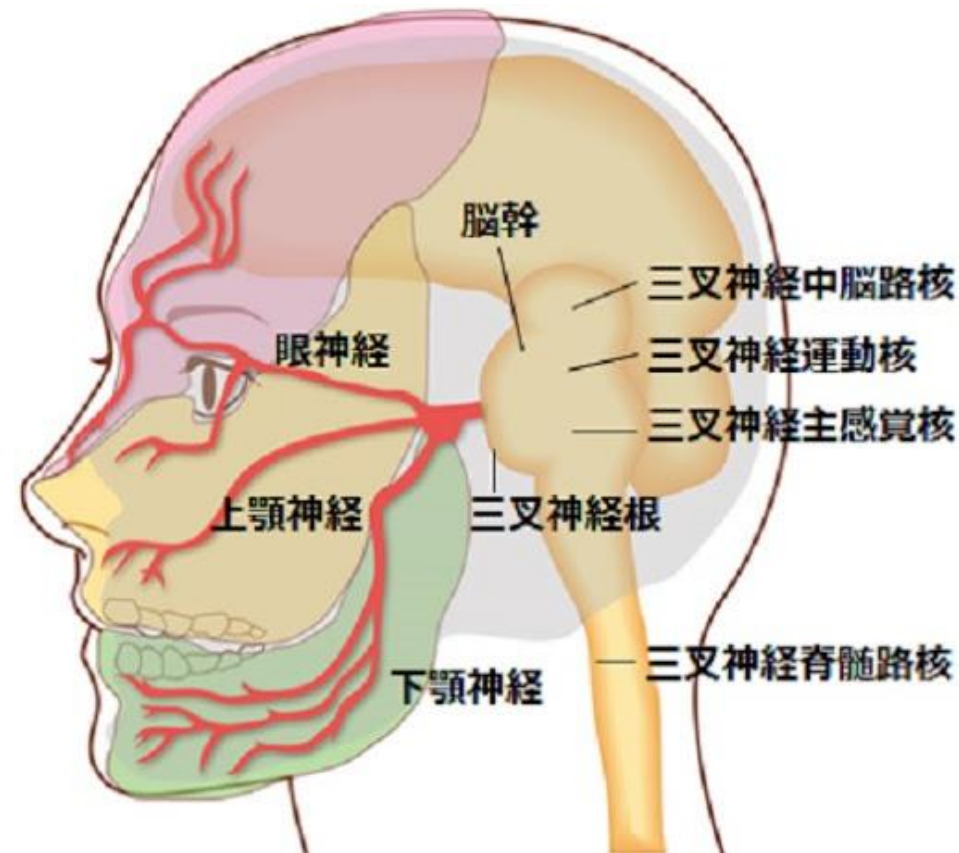
大腿神経ブロック

閉鎖神経ブロック・・・ などなど、それぞれの神経支配に従って行う

三叉神経ブロック

- 適応：上顎、下顎、口腔領域など三叉神経領域の痛み
ex) 舌癌、下顎腫瘍など耳鼻科領域の腫瘍など

- 合併症：同領域の感覚低下、
頭痛、眼球運動障害、開口障害
髄膜炎



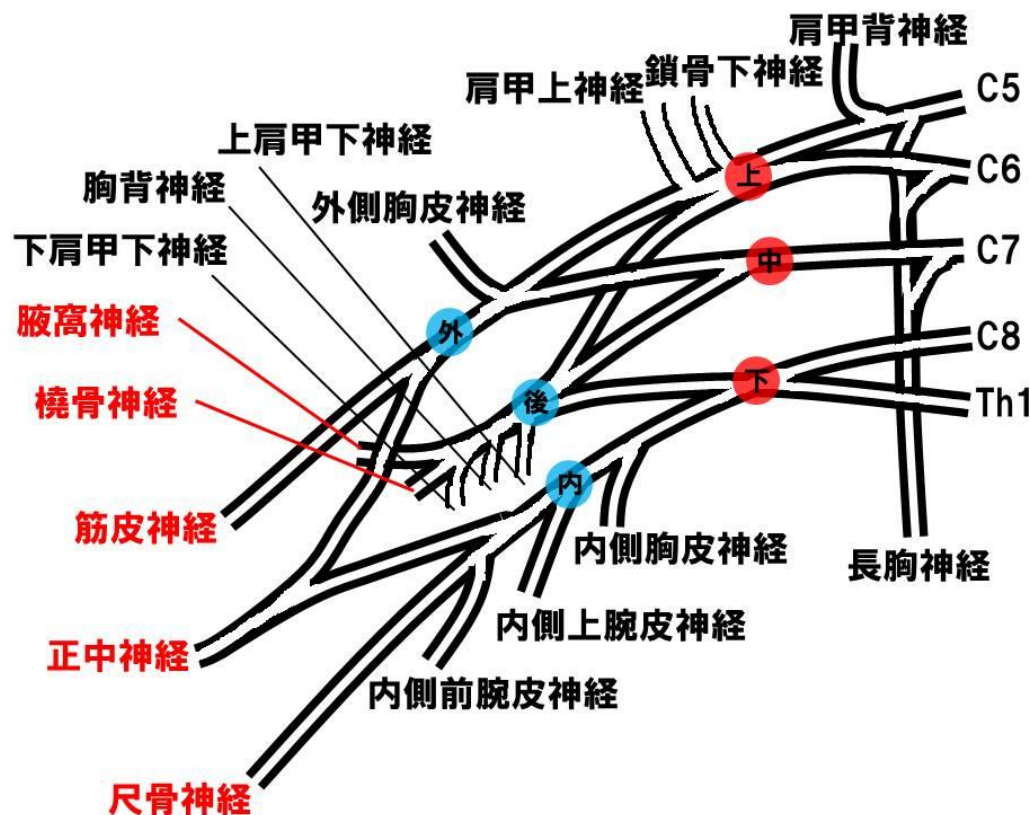
腕神経叢ブロック

・適応：パネコースト腫瘍、肩から上肢にかけての癌の転移や浸潤による痛み、C5-C8・Th1領域の痛み

Ex)肺がんの上腕骨転移、肋骨転移、食道・肺など開胸術後の痛みなど

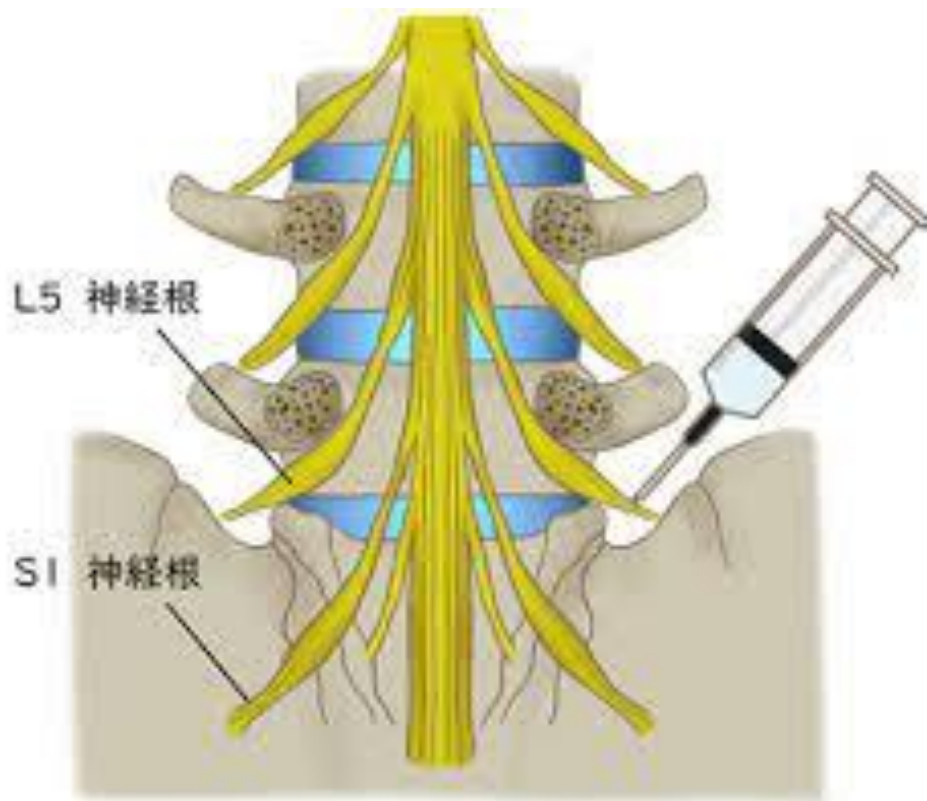
・合併症：血管穿刺、横隔神経ブロック

(高齢者や呼吸機能障害のある患者は注意)、気胸、神経損傷



神経根ブロック

- X線透視下で硬膜外腔の脊髄神経根を穿刺ブロックする。
(頸部、胸部、腰部、仙骨部)
- 确实性、有効性に優れている。
Ex)椎間板ヘルニア、脊椎など骨転移などによるがん性疼痛など
- 交感神経にも影響するが
体性神経優位のブロック
- 24時間以上の効果が見られ
れば保存療法で対応できる
可能性が高い



脊髄鎮痛法

- 硬膜外ブロック
- くも膜下ブロック

硬膜外麻酔と脊椎麻酔の違い

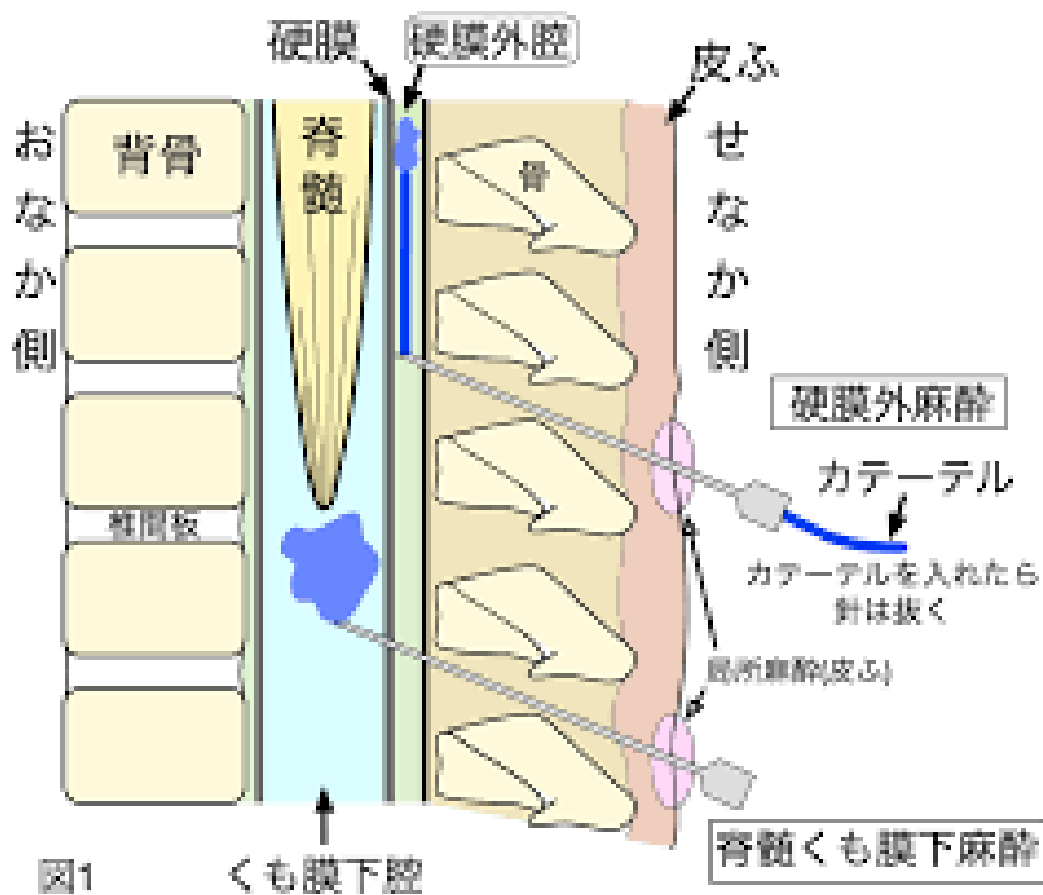


図1

硬膜外麻酔	脊椎麻酔
硬膜外腔へ投与	くも膜下腔へ投与
主に後根(感覚神経)をブロック	脊髄の前根(運動神経、自律神経)、後根(感覚神経)をブロック
運動障害起こりにくく歩行可能なことも。	2-3時間は歩行困難など運動障害起こりやすい。除痛効果は強い。

硬膜外ブロック (硬膜外腔へ投与)

- 硬膜外ブロックが感覚神経と交感神経の両方を遮断する。C2以下の文節麻酔が可能
- 適応：顔面の感覚と運動を除きほぼ全身の除痛に適応。抗凝固薬や脊椎疾患があると使用できない
 - Ex)術後鎮痛、幻肢痛
- 合併症：硬膜穿刺による頭痛、神経遮断による運動低下、硬膜外血腫、低血圧

くも膜下ブロック

- 脊髄麻酔の一種
- 高濃度局所麻酔薬によるブロック→感覚神経、運動神経の遮断→鎮痛、筋弛緩を起こす
- 低濃度局所麻酔薬によるブロック→交感神経や痛覚の伝導をブロック→鎮痛や診断目的など
- くも膜下フェノールグリセリンブロック→神経崩壊薬の高比重フェノールグリセリンを投与し、脊髄神経後根を崩壊→半永久的な鎮痛。手技によっては運動機能の麻痺を生じる。

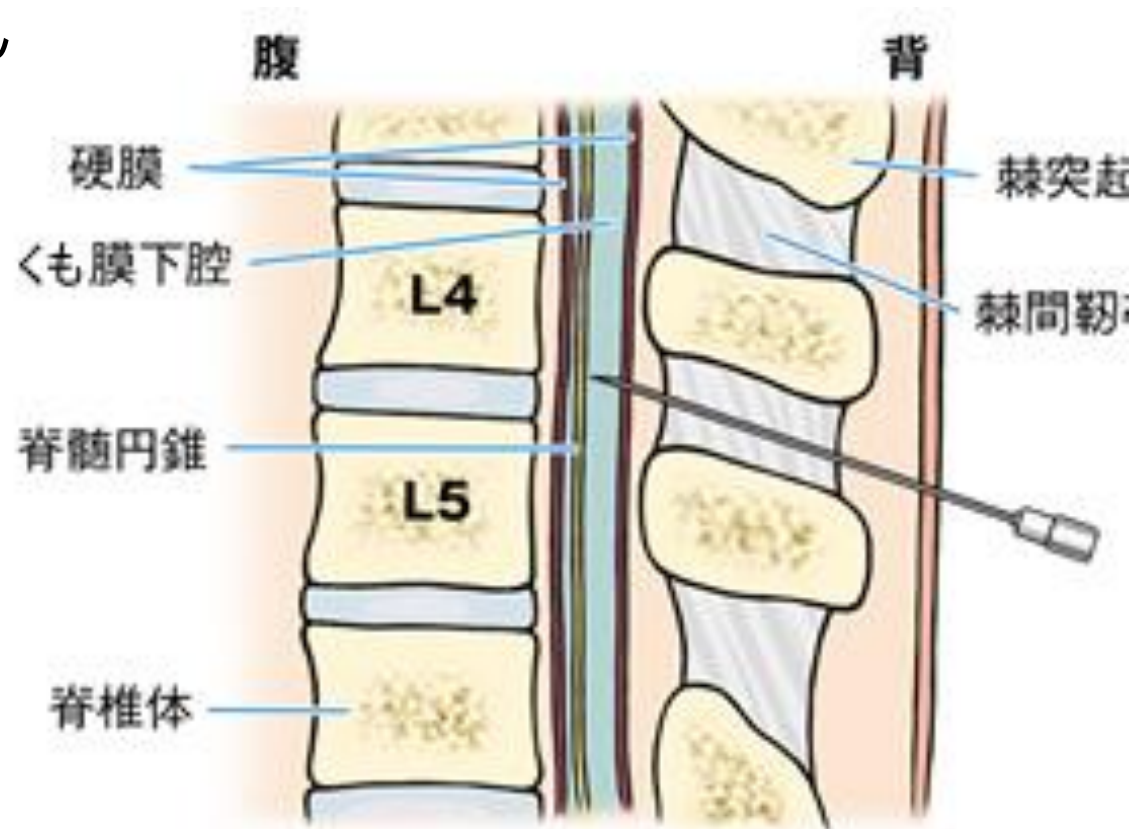
サドルブロック（くも膜下腔に投与）

- 脊椎はTh5が最低位でL3が最高位となるため、L3以下に対して薬剤投与し仙骨神経領域をブロックできる)
- 適応：会陰部や肛門部の疼痛

Ex)直腸がん、膀胱がん、前立腺がん

子宮がんなど肛門部、会陰部痛

- 合併症：第4.5仙髄神経や馬尾神経をブロックするため膀胱直腸障害に注意。
導尿や人工肛門なども検討



その他のブロック

トリガーポイントブロック

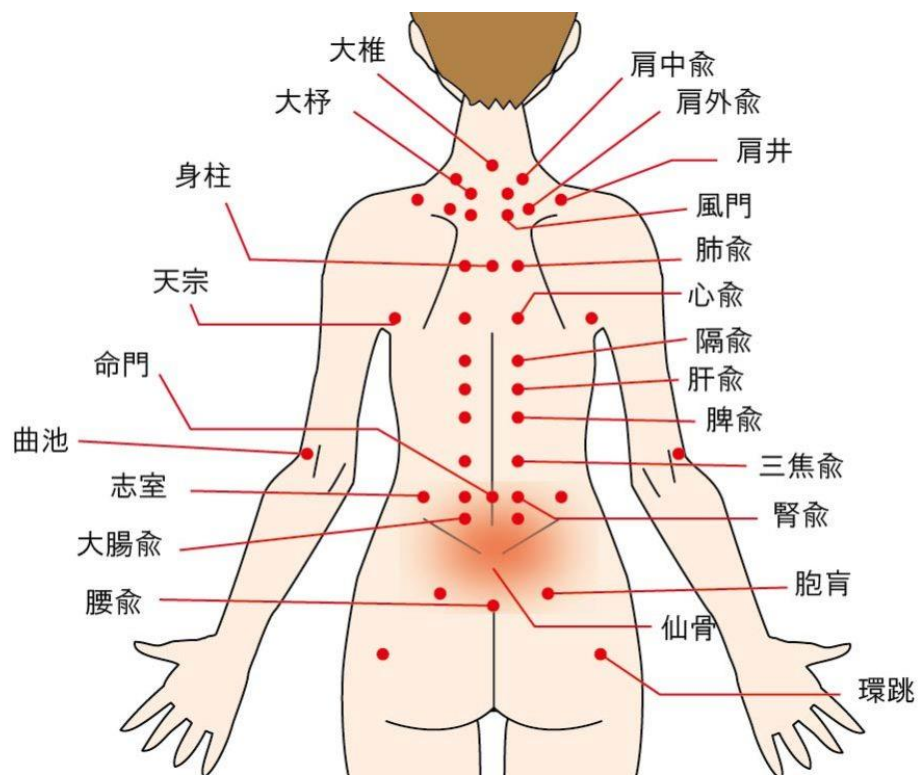
- トリガーポイント「筋硬直などにより血流が低下している部位。圧痛や針の刺入、加熱や冷却によって関連域に関連通を引き起こす部位」

- 7割がツボと一致する。

- 適応：筋緊張性の疼痛

- 合併症：がん性疼痛自体に施行することは少ないが手技が簡単なので汎用できる。

場所によっては気胸や硬膜外ブロックなども引き起こすので注意していく。



神経ブロック一覧

神経ブロックの種類	適応	合併症
腕神経叢ブロック	パancoスト腫瘍、肩から上肢にかけての癌の転移、浸潤による痛み C5-C8、T1領域の痛み	血管穿刺、横隔神経ブロック（高齢者や呼吸機能障害のある患者は注意）、気胸、神経損傷
神経根ブロック	神経根の圧迫による痛み	神経損傷、出血、血管穿刺、感染
腹腔神経叢ブロック	腹腔内臓器の腫瘍や転移による腹腔神経叢の圧迫からの上腹部痛。切除不能の膵癌など。オピオイドによる蠕動低下が強い時。Epiよりも感覚・運動障害を生じにくい	大血管・臓器・神経損傷、血圧低下、下痢、 * 内臓痛と骨・腹壁浸潤など体性痛が混在している際は完全な鎮痛は期待できない

神経ブロックの種類	適応	合併症
サドルブロック	会陰部の疼痛	第4.5仙髄神経や馬尾神経をブロックするため膀胱直腸障害に注意。導尿や人工肛門なども検討する。
くも膜下フェノールブロック	胸部、腹部での片側性の限局した体性痛	上肢の運動障害、下肢の運動障害や膀胱直腸障害も起こりうる
下腸間膜動脈神経叢ブロック	下腹部のがん性内臓痛（結腸、直腸など）	血管、臓器、神経損傷 射精障害など
上下腹神経叢ブロック	直腸、子宮、前立腺、膀胱など骨盤内臓器のがん性疼痛	直腸、尿管の臓器障害、神経障害（L5神経根症状、膀胱直腸障害、射精障害）
肋間神経ブロック	胸腹壁の疼痛	気胸
交感神経節ブロック	痛みが入浴により軽減する場合。乳がん、子宮がんで上下肢の循環障害による腫脹や痛み	
不対神経節ブロック	会陰部の交感神経由来の痛み	
トリガーポイントブロック	筋緊張性の疼痛	がん性疼痛自体に施行することは少ないが手技が簡単なので汎用できる。