

特 集

疼痛の機序解明と疼痛治療の最前線

疼痛治療—神経疾患 片頭痛・末梢神経障害

獨協医科大学 内科学（神経）

辰元 宗人

神経系において、疼痛をきたす疾患は数多く存在している。そのような状況下において本稿では、近年、新しい治療薬が選択肢として加わり、患者数が多く重要と思われる片頭痛と末梢神経障害（糖尿病性神経障害）に絞って解説を行っていく。

A. 片頭痛 病態と治療

はじめに

世界保健機構（WHO）が行った神経疾患の診療実態に関する調査結果によると、プライマリーケアで多く遭遇する神経疾患は頭痛が第1位である¹⁾。片頭痛の約半数は1日の時間帯に関係なく、いつでも頭痛発作を起こし、発作から1時間以内に頭痛のピークを迎えることが多い。随伴症状として悪心・嘔吐や光過敏、音過敏、臭過敏といった過敏症を伴うことから、患者の多くは日常生活や社会生活に多大な支障をきたしている²⁾。片頭痛の重要性については多くの医師が認識しているにもかかわらず、片頭痛の治療に関してかならずしも満足のものが行われていなかったのが実状であった。しかし、片頭痛急性期治療薬であるトリプタンが登場してから、片頭痛治療は画期的な変化がもたらされた。選択的なセロトニン（5-hydroxytryptamine；5-HT）作動性薬剤であるトリプタンは5-HT_{1B/1D}受容体に作用し血管収縮や三叉神経終末からの神経ペプチドを抑制することで片頭痛発作に効果を示すことがわかっている³⁾。トリプタンはメタアナリシスにより有効性が明らかにされ、慢性頭痛の診療ガイドラインにおいても片頭痛発作期の特異的な治療薬としてトリプタンは有効であると記載され、推奨グレードAとなっている⁴⁾。我が国において多くのトリプタンがすでに発売されており、多くの場合有効である。もし、トリプタンが効かない場合は種々の工夫を考慮する必要がある。本項目では、まず片頭痛の病態について述べ、次に治療について紹介をしていく。

片頭痛の病態

片頭痛の病態生理は確定していないが、大脳皮質拡延性抑制（cortical spreading depression；CSD）が大脳に生じ前兆をきたし、その後、何らかの機序により三叉神経血管系が活性化され頭痛が起こると考えられている。CSDは脳の神経細胞に脱分極が生じる現象で、functional MRIを用いて視覚性前兆にCSDが関与することも明らかにされている⁵⁾。三叉神経血管系の機序は、何らかの刺激により、血管に分布する三叉神経終末が刺激され、神経ペプチドが放出されて血管拡張と神経原性炎症が惹起され、疼痛をきたすと考えられている。神経ペプチドは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene related peptide；CGRP）やニューキノロンAなどが存在する。神経ペプチドの放出は、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体のなかの5-HT_{1D}受容体によって一部抑制を受ける。片頭痛の治療薬であるトリプタンは、5-HT_{1B/1D}受容体の作動薬で、三叉神経終末に存在する5-HT_{1D}受容体により神経ペプチドの放出を抑制し、脳内血管に存在する5-HT_{1B}受容体に作用し血管を収縮させ、片頭痛に効果があると考えられている。

片頭痛の治療

急性期治療：急性期の片頭痛診療は、薬物治療のアプローチに従って行っていく（表1）。時々ズキズキする頭痛で軽症の場合には、鎮痛薬かNSAIDsもしくは経口トリプタンを用いる。吐き気を伴う中等症の頭痛には、経口、点鼻もしくは皮下注のトリプタンを使用する。吐き気が嘔吐があり、重症な頭痛が月に2回以上ある場合には、皮下注のトリプタンを検討する。この治療でコントロールできない時は予防療法を考慮する。急性期の薬物治療には、片頭痛に特異的な治療薬であるトリプタンと非特異的な治療薬である鎮痛薬、NSAIDsや制吐薬に分けられる（表2）。

トリプタンはセロトニン受容体の作動薬で、脳血管や

表1 片頭痛の薬物治療アプローチ（急性期）

	症状	治療
軽症	時々ズキズキする頭痛 大きな機能障害はない	鎮痛薬もしくはNSAIDs 経口トリプタン
中等症	中等度から重度の頭痛 吐き気を伴う いくつかの機能障害がある	経口, 点鼻もしくは皮下注のトリプタン
重症	重度な頭痛が月に2回以上ある 明らかな機能障害がある 吐き気か嘔吐がある	皮下注, 点鼻のトリプタン

表2 片頭痛の急性期治療薬

薬剤	商品名	使用量	1日最大投与量
鎮痛薬, NSAIDs	カロナール [®]	400 mg	
アセトアミノフェン	バファリン [®]	330 mg	
アスピリン	ナイキサン [®]	300 mg	
ナプロキセン			
5-HT ₁ 受容体作動薬			
経口			
スマトリプタン	イミグラン [®]	50 mg	200 mg
ゾルミトリプタン	ゾーミグ [®]	2.5 mg	10 mg
エレクトリプタン	レルパックス [®]	20 mg	40 mg
リザトリプタン	マクサルト [®]	10 mg	20 mg
ナラトリプタン	アマージ [®]	2.5 mg	5 mg
点鼻			
スマトリプタン	イミグラン点鼻液 [®]	20 mg	40 mg
皮下注			
スマトリプタン	イミグラン注 [®]	3 mg	2回
制吐薬			
メトクロプラミド	プリンペラン [®]	10-20 mg	
ドンペリドン	ナウゼリン [®]	30-60 mg	

三叉神経節に多数存在する5HT_{1B/1D}受容体を選択的に作用し、拡張した脳血管を収縮するのみならず、神経ペプチドや血漿蛋白の漏出を抑制し神経原性の炎症を抑制すると考えられている。トリプタンは、現在わが国では5種類が使用できる。内容は、スマトリプタン（経口製剤、皮下注製剤、点鼻製剤）、ゾルミトリプタン（経口製剤、口腔内速溶錠）、エレクトリプタン（経口製剤）、リザトリプタン（経口製剤、口腔内崩壊錠）、ナラトリプタン（経口製剤）である。投与方法は、中等度以上の片頭痛発作では、禁忌となる状況がなければ経口トリプタンで開始する。前兆や発作がないときには効果があまり期待できない。トリプタンは、最盛期の片頭痛にも有効とされているが、早期服用（30分以内）のほうが治療の効果がみられる⁶⁾。最盛期における有効率が低下する原因としては、アロディニア（異痛症）の発生が考えられている。アロディニアは、通常痛みを感じない程度の痛みでも痛

みを感じる現象で、皮膚が過敏な状態になり髪の毛を触っても不快感が起こりブラシや櫛がかけられなくなり、さらには顔や手足までピリピリする。アロディニアがあるとトリプタンの有効率は低下するので、アロディニア発現前の頭痛早期にトリプタンを投与することが望まれる。トリプタンの皮下注は即効性があり有効率も高く、点鼻は吐き気や嘔吐がみられる患者には有用で比較的即効性もある。口腔内速溶・崩壊錠はどこでも水がなくても服用できるのが便利である。これらのことを踏まえ、患者の状況に合わせて錠形を選択するのがよい。また、トリプタンはひとりひとりで利き方が違うため、頭痛日誌などを渡し、どのような時に、どのくらい使って、効果がどうであったか、副作用があったかどうかなどを詳細に記載してもらい、特徴を捉えタイミング、間隔も患者に合わせて修正するとよい。そうして個々の患者に合ったオーダーメイド治療を行っていく。重度の片頭痛発

表3 片頭痛の予防治療薬

薬剤	商品名	使用量
カルシウム拮抗薬		
塩酸ロメリジン	ミグシス [®] , テラナス [®]	10 mg/日
ベラパミル	ワソラン [®]	80-240 mg/日
三環系抗うつ薬		
アミトリプチリン	トリプタノール [®]	10-30 mg/日
β 遮断薬		
プロプラノロール	インデラル [®]	30-60 mg/日
抗てんかん薬		
バルプロ酸	デパケン R [®]	400-1000 mg/日

作（月経時など）の場合には、トリプタンと鎮痛薬やNSAIDsを併用すると著効することがあるので選択肢として考えておくとよい。使用禁忌の病態は、虚血性心疾患、脳血管障害の既往や末梢血管障害を有する場合などである。副作用として頻度が多いものは、顔のほてり、体熱感、動悸、胸部不快感、咽頭灼熱感や異常感覚があり、どれも軽度で一過性である。しかし、使用する前に必ず患者に説明しておく必要がある。その他にめまい、倦怠感、血圧上昇、胸内苦悶感、息苦しさ、頻脈、徐脈などがある。

予防治療法：頭痛発作の頻度が増加してきている場合（月に6～8回以上）や発作の程度が重症で急性期の治療薬では効果が少ない場合、急性期の治療薬が副作用のため使用できない場合などに片頭痛予防薬の服用を検討する（表3）。治療薬の選択は、各薬剤の特徴、副作用などを検討してから用いる。予防薬の治療効果判定には最低2ヶ月以上の期間を必要とする。予防治療法の効果がみられれば、6～12ヶ月は継続し、その後、3～6ヶ月以上かけて漸減中止とする。また、予防効果はどの薬剤もそれほど高くないことも知っておくべきである。現在の日本において片頭痛の予防薬で保険適応があるのは、カルシウム拮抗薬の塩酸ロメリジン⁷⁾と抗てんかん薬のバルプロ酸がある。塩酸ロメリジンは副作用があまりないため用いやすく、半数以上の患者に効果を期待できる。ベラパミルは有効な薬剤であるが、II度以上の房室ブロックや重篤な心不全には禁忌である。副作用として、心不全、房室ブロック、徐脈などがあり注意が必要である。アミトリプチリンの効果は高いが、副作用である口渇、眠気、めまいが多くみられるので使用にあたっては説明が必要である。選択的セロトニン再取り込み阻害薬のフルボキサミン、パロキセチンを使用することもある。プロプラノロールは脳血管の拡張を抑制することにより片

頭痛の予防効果を発揮するといわれており、有効性がみとめられている。また、妊娠を希望する患者に予防薬を投与しなければならない場合の第一選択薬である。抗てんかん薬ではバルプロ酸を用いることが多いが、副作用である肝機能障害などに注意しなければならないので、服用開始後の定期的な血液検査は必須である。また、催奇形性があるので、妊娠可能な女性の場合は避けることが望ましい。

新しい治療：CGRPは血管拡張作用を有するアミノ酸により構成される神経ペプチドである。頭蓋内・外動脈に対して拡張作用を有し、経静脈的に投与すると片頭痛様の発作を誘発する⁸⁾。また、片頭痛様発作時には血中CGRP濃度が上昇することが報告されている。CGRP受容体は三叉神経末梢側の神経終末には存在せず三叉神経節に存在することから、CGRP受容体アンタゴニストは三叉神経節などに働き片頭痛発作を改善させるのではないかと考えられている⁹⁾。実際にCGRP受容体アンタゴニストとしていくつかの薬剤が開発され治験も行われているが、副作用（肝障害）の問題もあり現在も治験継続中である。今後、副作用のない投与可能なCGRP受容体アンタゴニストの開発が待たれている。

治療のまとめ：外来に來られる患者は中等度以上の頭痛である場合が多いため、片頭痛の診断が的確になされ、トリプタンを中心とした薬物療法が迅速に行われることが望ましい。片頭痛の予防薬については、まず頭痛発作の頻度や発作の程度を考慮し、さらに各薬剤の特徴、副作用を検討してから用いるべきである。

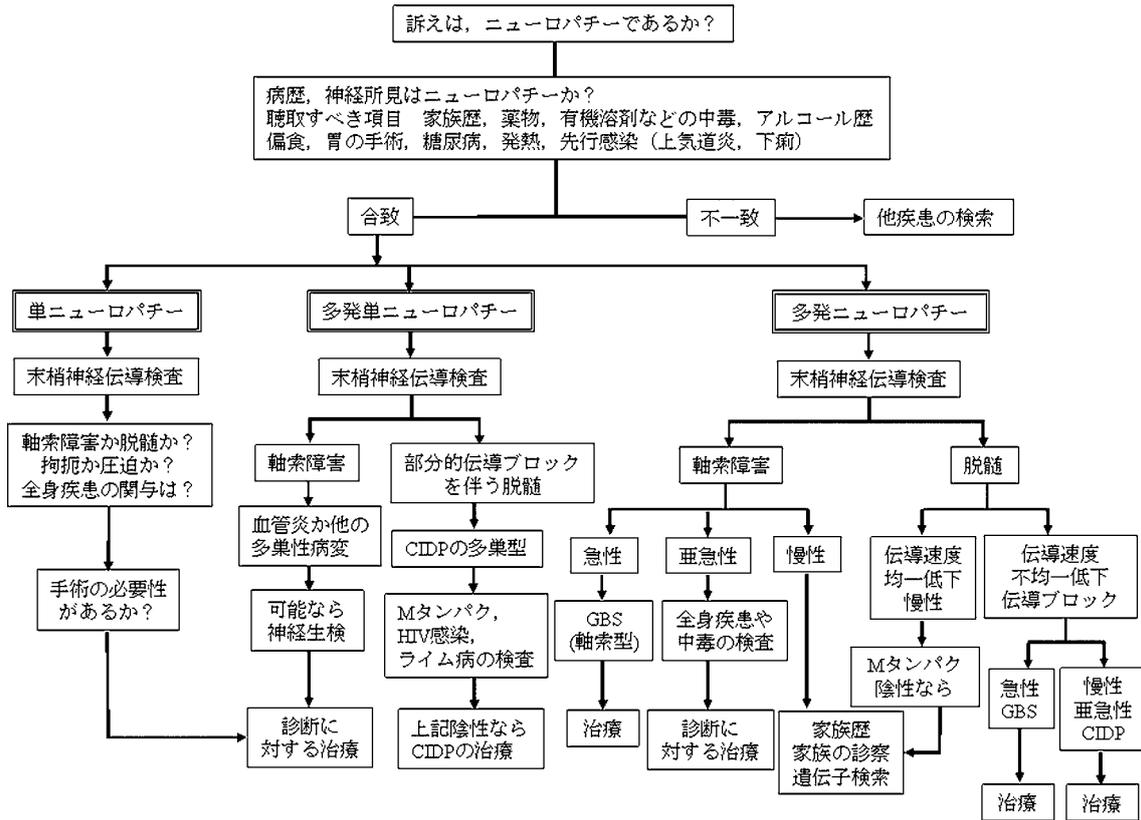


図1 末梢神経障害の診断アプローチ
文献8より改変引用

B. 末梢神経障害（糖尿病性神経障害） の分類と治療

はじめに

末梢神経は、機能的には運動、感覚、自律神経に、構造的には脳神経と脊髄神経、自律神経に分けられる。末梢神経の障害様式により様々な症状を呈するので、機能的、解剖学的に分類することはその病態理解や診断に重要である。診断をよりの確に行うには論理的な診断のアプローチが必要であり(図1)¹⁰⁾、その中で最も重要なのは病歴と神経所見である。そこから得た情報でその後の方針を決定する。末梢神経障害全体からみると糖尿病などの代謝性疾患や血管炎などの膠原病といった疾患のひとつの症状として末梢神経障害が出現してくる場合が多いため、それぞれの疾患を理解する必要がある。日常の臨床においてよく遭遇する末梢神経障害は、手根管症候群と糖尿病性神経障害である¹¹⁾。糖尿病は全世界的な肥満の増加とともに増加傾向にあり、その合併症である糖尿病性神経障害は最も頻度の高い末梢神経障害である。我が国の糖尿病患者は2010年の推計で1000万人を超えることが予想されている。これまでの糖尿病性神経障害の疫学では、糖尿病患者の30~40%にみとめら

れている。本項目では、糖尿病性神経障害の重要な課題である分類および治療について述べていく。

糖尿病性神経障害の分類

糖尿病性神経障害の分類は多発神経障害から単神経障害までさまざまな病型がみられる。糖尿病性神経障害の機序は、代謝性神経障害(糖代謝異常)、虚血性神経障害(微小血管障害)、免疫介在性神経障害(免疫異常)の大きく3つに分けられる。高血糖性神経障害と糖尿病性多発神経障害の初期は代謝性神経障害であり、進行すると虚血性神経障害が加わってくる。単末梢神経障害は虚血性神経障害であることが多く、糖尿病性筋萎縮症は免疫介在性神経障害によると考えられている。糖尿病性神経障害の分類は、糖尿病の診断から神経学的診察、電気生理検査、自律神経検査などで行われる。

各病型の治療

糖尿病性多発神経障害(diabetic polyneuropathy; DPN): DPNは四肢(特に下肢)遠位部に対称性に生じる神経障害で、糖尿病三大合併症で最も早期かつ高頻度に現われ、不快なしびれや疼痛を主な症状とする。病理所見は緩徐進行性の遠位性軸索変性で、潜行性発症が

特徴で上肢より下肢に強く左右同程度である。初期症状は自発的しびれ感や歩行時の足底の異常感覚である。

基本的な治療は血糖コントロールであり、HbA1cを6.5%以下に維持すればDPNの発症進展が抑制されることがわかっている。病態に対する治療は、アルドース還元酵素阻害剤のみである。アルドース還元酵素阻害剤の投与は軽度の神経伝導検査および自覚症状の改善であり、明らかな神経症状の改善までは見られていない。これは糖尿病患者でのアルドース還元酵素阻害剤の効果は血糖コントロールに上乘せする末梢神経の機能的な改善と軸索障害の進展予防であると考えられている¹²⁾。

急性有痛性糖尿病性神経障害 (acute painful diabetic neuropathy)：短期間の急速な体重減少後に高度の持続性の疼痛を下肢にみとめ、疼痛のため歩行不能となる場合もある。筋力低下はなく、診察上の感覚障害も軽度であり、アキレス腱反射は維持されるか低下している。自律神経障害としての勃起障害をみとめることも多い。疼痛や痛覚過敏は高度であり、反応性の抑うつをみとめることもある。体重の増加に従い疼痛は軽減するが、改善には長期間を要し不十分のこともある。

治療は、三環系抗うつ薬と選択的セロトニン再取り込み阻害薬が効果的な場合が多い。三環系抗うつ薬は抗コリン作用による副作用やとくに高齢者に見られる起立性低血圧、鎮静、認知機能障害のため、治療継続が困難なことが少なくない。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬についても胃腸症状の副作用が多いため注意が必要である。最近Caチャンネルブロッカーであるプレガバリンが末梢性神経障害性疼痛 (DPN, painful diabetic neuropathy もこの範疇に含まれる) に保険適応となった。プレガバリンの有効性は確立しており、今後広く用いられるであろう¹³⁾。プレガバリンは高齢者でも若年者と比べて副作用があまり強くないが、副作用を少なくするためにも少量から漸増する必要がある。保険適応はまだないが、ガバペンチンも疼痛緩和に使用することがある。抗不整脈薬である塩酸メキシレチンの疼痛緩和作用は本邦での急性有痛性神経障害治療において有効性が示されたが、慢性神経障害性疼痛にあまり有効性をみとめない場合が多く、海外では無効と評価されている¹⁴⁾。脊髄内で疼痛伝達抑制作用によって疼痛緩和作用が期待されるNMDA受容体 (グルタミン酸受容体) 拮抗薬デキストロメトルフアンは有効性が証明されたが¹⁵⁾、本邦での保険適応はない。使用量も鎮咳薬では60~90mg/日だが、疼痛治療の場合は200~400mg/日の大量投与が必要である。大量投与の場合は、意識障害などの危険もあり慎重な観察が必須である。

糖尿病性筋萎縮症 (diabetic amyotrophy)：糖尿病性筋萎縮症は糖尿病でみられる末梢神経障害では比較的稀で、中高齢でやせ型の2型糖尿病に、急性~亜急性に大腿から腰腿部の痛み、筋力低下、筋萎縮で発症する。DPNを伴っていることが多いが、筋力低下、筋萎縮をきたした部位の感覚障害を訴えることは少ない。典型的には一側下肢近位筋にはじまって両側に広がり、著明な体重減少を伴うことが多い。筋力低下は重篤であることが多く、疼痛もみとめることから自立歩行が困難となり車椅子を必要とすることもある。針筋電図において、腰仙髄領域の傍脊筋で脱神経所見をみとめることが多い。発症機序は病理所見より虚血による障害が主と報告されている。その虚血の原因として免疫学的機序によって引き起こされた微小血管での血管炎が原因であると考えられている¹⁶⁾。大半の症例は2~3年で自然軽快するが、後遺症が残ることもある。

患者にもっとも影響を与えるのは疼痛であり、対症療法としてNSAIDs、三環系抗うつ薬、抗てんかん薬、塩酸メキシレチンなどが用いられるが、十分な効果が得られないことが多い。エビデンスは確立していないが、ステロイドや免疫グロブリンなどの免疫療法が有効であるとする報告が散見される。免疫学的機序を考慮すると激しい疼痛や進行性の筋力低下をみとめる場合は特に免疫療法は選択すべき治療であろう。

新しい治療：遺伝子治療として、DPNに対する神経成長因子の有効性は長年期待されてきたが、リコンビナントNGFの治療において有効性はみられなかった¹⁷⁾。現在は、plsamid DNAやウイルスベクターを用いた遺伝子治療が予定されている¹⁸⁾。

治療のまとめ：糖尿病の罹患歴が数年以上である場合は糖尿病性神経障害が発症している可能性が高くなる。糖尿病性神経障害とくにDPNに対する根本的な治療法は現時点では見つからない。そのような状態で治療の基本は、発症早期から血糖コントロールを良好に保ち、神経障害の無症候期より予防をすることである。病態に対する治療はアルドース還元酵素阻害剤が唯一用いられている一方で、疼痛の対症療法として三環系抗うつ薬や抗てんかん薬、プレガバリンなどが試みられている。

C. まとめ

本邦の疫学として片頭痛は840万人、糖尿病性神経障害は300~400万人を超えるにもかかわらず、現時点での疼痛の機序は依然として不明な部分もあり治療も充分であると言えない状態である。しかし、近年になって

片頭痛はトリプタン，糖尿病性神経障害はプレガバリンといった新しい疼痛治療薬を用いることができるようになってきている。神経系といっても片頭痛は中枢神経，糖尿病性神経障害は末梢神経と領域が異なるが，今後，それぞれの病態の解明と治療薬の開発を期待したい。

文 献

- 1) World Health Organization and World Federation of Neurology. Atlas : country resources for neurological disorders 2004. Neurological disorders in primary care. [retrieved on 2006-12-05] Retrieved from the Internet : pp. 15-19.
- 2) Kelman L : Pain characteristics of the acute migraine attack. *Headache* **46** : 942-953, 2006.
- 3) Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD : Mechanisms of action of the 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. *Arch Neurol* **59** : 1084-1088, 2002.
- 4) 日本頭痛学会 : 片頭痛発作の急性期にトリプタンは有効か. 日本頭痛学会, 編. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 東京 : 医学書院 ; 2006. p.77.
- 5) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al : Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 4687-4692, 2001.
- 6) Dodick DW : Applying the benefits of the AwM study in the clinic. *Cephalalgia* **28**(suppl 2) : 42-49, 2008.
- 7) 後藤文男, 福内靖男, 田代邦雄ほか : 塩酸ロメリジンの片頭痛に対する臨床評価 メシル酸ジメトリアジンを対照とした二重盲検比較試験. *臨床評価* **23** : 183-214, 1995.
- 8) Poyner DR, Sexton PM, Marshall, I et al : International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev* **54** : 233-246, 2002.
- 9) Lennerz JK, Rühle V, Ceppa EP, et al : Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigemino-vascular system : differences between peripheral and central CGRP receptor distribution. *J Comp Neurol* **507** : 1277-1299, 2008.
- 10) England JD, Asbury AK : Peripheral neuropathy. *Lancet* **363** : 2151-2161, 2004.
- 11) Martyn CN, Hughes RA : Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **62** : 310-318, 1997.
- 12) Chalk C, Benstead TJ, Moore F : Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* **17** : CD004572, 2007.
- 13) Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al : Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* **8** : CD007076, 2009.
- 14) Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al : UKPDS 59. hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **25** : 894-899, 2002.
- 15) Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, et al : High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* **48** : 1212-1218, 1997.
- 16) Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ : Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* **53** : 2113-2121, 1999.
- 17) Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, et al : Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy : A randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA* **284** : 2215-2221, 2000.
- 18) Mata M, Chattopadhyay M, Fink DJ : Gene therapy for the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* **8** : 431-436, 2008.