

特 集

疼痛の機序解明と疼痛治療の最前線

疼痛治療—ペインクリニック

獨協医科大学 麻酔科学

木村 嘉之 濱口 眞輔

緒 言

1962年、東京大学の麻酔科外来に日本初のペインクリニック診療部門が誕生し、以来50年近くの歳月を経るうちに多くの大学病院や大規模病院でペインクリニック診療部門が活動するようになった。現在もこの増加傾向は継続し、ペインクリニックの開業施設も年々増加の傾向にある。しかし、ペインクリニック部門の医療は決して充実しているとは言えず、世間でもまた医師の間でもまだ十分理解を得られていないのが現状である。

本稿では、神経ブロックによる治療を中心に発展してきたペインクリニック分野における新しく確立された手技や、ペインクリニックで重要な治療手段として確立された薬物療法について概説する。

1. 神経ブロックの意義とペインクリニックでの治療の変遷

神経ブロックとは、「脳脊髄神経や脳脊髄神経節または交感神経節およびそれらが形成する神経叢に向かってブロック針を刺入し、直接またはその近傍に局所麻酔薬または神経破壊薬を注入して、神経の伝達機能を一時的または永久的（半永久的）に遮断する方法」と定義されている。本治療法は一時的な麻酔ではなく、疼痛遮断、血流増加などの効果が続いている間に生体の回復機転が促進され、長期間に亘って症状の改善が期待されるために疾病の治療において大きな意義を有している。従来からペインクリニックでは神経ブロックが治療の第一選択であったが、解剖学的指標（ランドマーク）に基づいたアプローチから、X線透視下法、CTガイド下法や超音波ガイド下法などが主流となった。

感覚伝導路の遮断

痛みは生体防御の警告反応だが、激しい疼痛刺激や長期間の疼痛刺激は生体に有害であるため、痛覚伝導路を遮断することには意義がある。痛覚遮断によって痛みを消失させることは根本的な治療にはなり得ないが、常時

痛みで苦しむ患者にとって痛みの除去は重要であり、日常生活や社会生活での様々な問題を解決することができる。例として、痛みのみを主訴とする三叉神経痛などでは神経ブロックによって疼痛発作から完全に解放され、身体的精神的ストレスからも解放されて食事や会話も十分にできるようになって社会生活を取り戻せる。このように、神経ブロックによる感覚路の遮断はQOLの改善や医療経費、社会経費の縮小に寄与する。

痛みの悪循環の遮断

侵害刺激は侵害受容器から末梢神経を介して脊髄に伝えられ、最終的に中枢に伝達されて痛みとして認識される。また侵害刺激の一部は脊髄反射路を介して運動神経や交感神経を刺激し、侵害部位や周辺の筋肉、血管の痙攣を生じて局所の血流低下、酸素不足、異常代謝産物の蓄積、痛みの原因の増加、運動神経や交感神経の刺激亢進、侵害受容器の感受性亢進という悪循環を形成する。神経ブロックによる知覚神経、運動神経、交感神経の遮断は上述の「痛みの悪循環」も遮断可能と考えられる。

交感神経系の遮断

神経ブロックの中でも注目されているのが交感神経ブロックである。痛みが生じると交感神経機能が亢進し、局所血流低下を招き異常な代謝が亢進し、発痛物質となる代謝産物の蓄積が生じる。交感神経ブロックにより交感神経機能が遮断されると、局所血流が増大することによって酸素欠乏が改善し、発痛物質の産生を抑制することができる。また増大した血流は局所に蓄積していた発痛物質のwash outも可能となる。末梢血流障害による阻血性疼痛に対し交感神経節をブロックし血流増大をもたらすことは非常に合理的である。

運動神経の遮断

痛みに伴う運動神経興奮による筋痙攣の発生もよく知られていることであり、筋・骨格性疼痛疾患の痛みの治療に運動神経ブロックは有効な手段である。

脊髄損傷などによる痙性麻痺に運動神経ブロックを行えば下肢の強直を解除できれば車椅子の使用が可能となる。

近年では神経ブロック以外にもボツリヌス毒素を用いて筋弛緩を得ることができ治療に役立っている。

ペインクリニックでの治療の変遷

疼痛はこれまでに急性疼痛と慢性疼痛に分類されて治療されてきたが、近年では疼痛の性状や発症機序に基づいて、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、混合性疼痛、心因性疼痛などに分類されるようになった。この分類法が確立されたことによって、ペインクリニックは経験的な治療法の選択から科学的根拠に基づいた疼痛の成因に対応した適切な治療法を選択することができるようになった。薬物療法においては、これまでは非ステロイド性消炎鎮痛薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）の内服が主要な薬物療法であったが、疼痛の分類に基づいた鎮痛補助薬の投与や、麻薬性鎮痛薬による非がん性疼痛の疼痛緩和が積極的に行われるようになった。そして、疼痛の発症機序に基づいた分類の確立とともに麻薬性鎮痛薬や鎮痛補助薬による薬物療法が発展したことから、従来は難治性の疼痛と考えられていた疾患でも疼痛の緩和が可能となってきた。

2. 超音波ガイド下神経ブロックの普及

神経ブロックは解剖学的指標（ランドマーク）に基づいて施行されるが、各種画像診断機器の開発に伴ったX線連続透視装置やCT scanを用いた神経ブロックが考案され、画像診断機器補助下の神経ブロックが臨床での主な手技として確立されてきた。そして、近年では超音波診断装置を用いた超音波ガイド下の神経ブロック手技が考案され、安全に神経ブロックを実施できるようになった。神経ブロックにおける超音波診断法は1978年に喉頭神経を超音波で同定して行ったSamleら¹⁾の症例が初の報告であり、本邦では1987年に小林らが腹腔神経叢ブロック時に応用した報告²⁾が最初と思われる。超音波ガイド下神経ブロックの他の方法と比較して有利な点は、目標とする神経、その周囲の筋肉、血管、骨、膜構造などやブロック針、局所麻酔薬の拡がりを確認できる点であり、超音波ガイド下神経ブロックはこのことから安全かつ確実に神経ブロックを施行できると考えられている。なおかつ、持ち運びがしやすい超音波診断機器が開発されたことで、手術室、外来で簡便にブロックを施行することが可能となり、医療安全の観点からも超音波ガイド下での手技が推奨される環境にあることから広く臨床の現場で施行されることとなった。

超音波ガイド下神経ブロックの実際

超音波ガイド下で施行される神経ブロックとして、これまでに三叉神経末梢枝、後頭神経、星状神経節、腕神経叢、肋間神経、腰神経叢、腰部硬膜外、大腿神経、坐骨神経、胸部傍脊椎神経、頸部神経根、脊髄神経後枝内側枝、仙腸関節、梨状筋などに対するブロックの報告が挙げられている³⁾。いずれの神経ブロックを施行する際にも、消毒前にまずプレスキャンで穿刺目的部位の解剖学的所見を評価したうえでマーキングを行い、消毒の後に清潔にカバーしたプローブを用いてブロック針の穿刺を行う。穿刺はブロック針をプローブに平行に進める平行法（in-plane法）と超音波ビームに直交するようにブロック針を進める交差法（out-of-plane法）があり、適切な位置にブロック針先端を刺入するためには平行法、交差法の各々の利点と欠点を十分に理解したうえで不要に周囲の臓器を損傷することなく薬液を注入することが重要である。

3. 鎮痛補助薬

ペインクリニック領域では「本来の適応疾患は疼痛ではないが、単独または鎮痛薬との併用で鎮痛効果を示すかあるいは鎮痛効果を増強させる薬物」が鎮痛補助薬と定義されている。慢性疼痛に対する鎮痛補助薬として有用な薬物は、ステロイド、抗けいれん薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体拮抗薬や $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬などがある^{4,5)}。

ステロイド

ステロイドは組織の炎症や浮腫による圧迫が近接する神経に及んだ際に生じる鈍い疼痛に対して使用される。基本的にステロイドの鎮痛作用は非ステロイド系消炎鎮痛薬と同様に炎症性反応物質産生を阻害する抗炎症作用によるものとされているが、神経の異所性過興奮を長時間抑制することも証明されているため⁶⁾、鎮痛補助薬として使用される。しかし、慢性疼痛患者に対しては長期投与になる可能性があるために積極的な処方はされていない。

抗うつ薬

抗うつ薬は「しびれるような」、「焼けるような」、「つっぱった」と表現される持続性疼痛に使用され、帯状疱疹後神経痛⁷⁾や糖尿病性神経障害⁸⁾、筋緊張性頭痛や片頭痛⁹⁾に対して抗うつ作用が発現するよりも少量かつ速やかに鎮痛作用を示すことからうつ状態の改善と関係なく鎮痛作用を有すると考えられ、慢性疼痛の鎮痛補助薬

のなかで重要な地位を占めるようになった。現在、三環形抗うつ薬 (TCA)、四環形抗うつ薬 (TeCA)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI) などが鎮痛補助薬として有用であると考えられている。

作用機序としては脊髄下行性疼痛抑制系伝達路でのモノアミン再取り込み阻害による下行性疼痛抑制系路の増強¹⁰⁾、SSRI や四環形抗うつ薬による脊髄での侵害受容性活動の阻害^{11,12)}、脊髄での内因性オピオイドの賦活化と痛覚閾値の上昇^{13,14)}、グルタミン酸トランスポーター (GLD-1) の調節作用、SSRI による脊髄内ミクログリア P2X4 の抑制¹⁵⁾、SSRI による脳内 DA 系の制御によるストレス誘発性疼痛の緩和作用、帯状回や扁桃体における痛覚過敏反応抑制¹⁶⁾ などが報告されている。

抗けいれん薬

抗けいれん薬は体動で誘発されない発作性の鋭い放散痛、電撃様疼痛や刺すような痛みに対して有効であり¹⁷⁾、アロディニア、痺れ、知覚鈍麻など様々な知覚異常を伴った神経障害性疼痛の緩和に用いられる。カルバマゼピン、ゾニサミド、ガバペンチン、プレガバリン、バルプロ酸、フェニトインなどの有用性が知られている。薬理作用として Na イオンや K イオンの流失減少、シナプス前およびシナプス後抑制作用の増強、強縮後増強現象の減弱、種々の単シナプスや多シナプス経路での誘発反応の減弱作用などを有し、カルバマゼピンは三叉神経核の脊髄路核ニューロンの活動性を阻害してシナプス伝達を抑制することが三叉神経痛の鎮痛機序であるため¹⁸⁾、他の神経痛症状を呈する慢性疼痛に対しても同様の機序による鎮痛効果があると考えられている。近年になって帯状疱疹後神経痛、神経障害性疼痛に対してプレガバリンが保険適応となり慢性疼痛に対する処方と比較的容易になった。めまいやふらつきなどの副作用が一般的だが、プレガバリンが使用されるようになってから、体重増加が問題になることが多くみられる¹⁹⁾。したがって、これらの薬物は少量投与から初めて漸増することで副作用を回避できる。カルバマゼピンが無効な疼痛疾患にガバペンチンが有効である可能性も報告されている²⁰⁾。

抗不安薬

慢性疼痛に対する治療薬としてベンゾジアゼピン系薬物であるジアゼパムやクロナゼパム、エチゾラムなどが使用されている。臨床における疼痛疾患に関する報告は顎関節症²¹⁾ や筋緊張性頭痛²²⁾ のみであるが、GABA_A 作動薬と GABA_B 作動薬が両者とも抗侵害作用を有することが主な鎮痛機序として考えられている²³⁾。一方、中

枢性筋緊張緩和作用として抗 γ -固縮作用のみを有するジアゼパムよりも抗 α -固縮作用も同時に併せ持つエチゾラムのほうが頸肩腕症候群や腰痛症の鎮痛に有効であることから、グリシン様作用による中枢性筋弛緩による弛緩筋の血流改善作用が固縮筋肉内に産生される内因性発痛物質を減少させることも鎮痛機序として考えられる。他には交感神経抑制作用と抗けいれん作用を介した鎮痛作用もあるとされている²⁴⁾。副作用として高齢者の転倒なども発生報告が多く²⁵⁾、効果が認められない場合には長期に亘っての連用は避けるべきである。

抗不整脈薬

抗不整脈薬は損傷を受けた神経軸索末端からの異所性発火による神経細胞の異常興奮を抑制する作用を有することが考えられており、Na チャネル阻害作用により神経細胞膜を安定化させるメキシレチンやリドカインが異常感覚や糖尿病性神経障害にみられる難治性の痺れ感を軽快させるのに有用である²⁶⁾。リドカイン外用薬は副作用がほとんどないため帯状疱疹後神経痛などの局所の神経障害性疼痛に有効である。

NMDA 受容体拮抗薬

NMDA 受容体はニューロンの感作、興奮性細胞死や短期記憶に関与し、侵害刺激受容体を遮断するため強力な鎮痛効果を現すことから、NMDA 受容体拮抗作用を持つ静脈麻酔薬のケタミンや鎮咳薬であるデキストロメトルファンが慢性疼痛の鎮痛目的に使用されている。また、NMDA 受容体拮抗薬はモルヒネに対する耐性を回復させることも報告されている²⁷⁾。ただし、鎮静作用や精神症状も同時に発現するため使用方法に制限があり、現在、塩酸ケタミンは麻薬指定されている。

α_2 アドレナリン受容体作動薬

α_2 アドレナリン受容体作動薬であるクロニジンは交感神経遠心路の活動を減弱させる作用を持つことから、脊髄レベルで交感神経からのカテコラミン放出の抑制、Ca チャネル作用、興奮性アミノ酸放出抑制など複数の機序で抗侵害作用を示す。そのため、交感神経活動が痛みの原因となる交感神経依存性疼痛、脳卒中後疼痛、脊髄損傷後疼痛の緩和にクロニジンの経口、経皮、くも膜下投与が有効となる²⁸⁾。

4. 麻薬性鎮痛薬 (オピオイド)

麻薬性鎮痛薬 (オピオイド) は中枢神経や末梢神経に存在するオピオイド受容体への結合を介してモルヒネに類似する鎮痛効果を発揮する物質の総称で、特異的なオ

ピオイド受容体として μ , κ , δ の3種類が知られているが、鎮痛に最も重要な役割を持つのが μ 受容体である。オピオイドの作用機序は完全に解明されてはいないが、脊髄後角浅層部が鎮痛作用に関する主な作用点と考えられている。また中脳や延髄でオピオイド受容体が活性化すると脊髄後角で痛みの伝達を抑制する下行性疼痛抑制系が賦活化するといわれている。オピオイドには鎮痛作用以外に便秘、嘔気・嘔吐、掻痒感、尿閉、眠気、呼吸抑制など様々な副作用がある。呼吸抑制はオピオイドの重大な副作用と報告されているが適切に使用する限りはほとんど発現しない。発生頻度が高い副作用は便秘や嘔気で、掻痒感や脊髄や延髄のオピオイド受容体を刺激することによって起こることがある。

1986年の世界保健機構（WHO）の提唱によって癌性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の使用が推進されてから20年以上経過した近年、本邦で非癌性疼痛に対しても麻薬性鎮痛薬の使用が認められるようになり、慢性疼痛患者のQOL改善に非常に効果的な手段として確立された。しかし、オピオイドは安全性の問題から、基本的にNSAIDsで鎮痛が得られなかった症例やNSAIDsが選択できない症例、アセトアミノフェンでも鎮痛が得られなかった場合に使用する。

臨床使用の実際

弱オピオイドであるコデインは、1%コデイン散として1回2-3g、1日3-6回の処方では難治性疼痛の治療に用いられる。約10%が脱メチル化されてモルヒネに変化するため、鎮痛力価としては30mgのコデインが5mgのモルヒネに匹敵する効果を示す²⁹⁾。外傷性腰椎骨折に対する固定術後に左下肢痛と腰痛を呈した34歳女性の椎間関節疼痛と難治性下肢痛に対して脊髄刺激療法、椎間関節ブロックで鎮痛効果が不十分であったため、1%コデイン散3g/1回、1日3-4回を処方した。その結果、疼痛は軽減して外来通院が可能となった。

モルヒネは有効限界がないために増量による疼痛緩和が可能であり、非がん性慢性疼痛には塩酸モルヒネ錠の経口投与のみが認可されている。モルヒネは肝臓で代謝され、Morphine-3-Glucronide (M3G) やMorphine-6-Glucronide (M6G) になって尿中から排泄されるので、腎機能障害や急激な尿量の低下でM6Gは蓄積し、傾眠や鎮静、せん妄、嘔気・嘔吐などの副作用を生じやすくなる。

フェンタニルは合成麻薬性鎮痛薬であり、 μ_1 受容体に親和性が高いために鎮痛作用は強力で、モルヒネに比較して便秘、嘔気、嘔吐の発生頻度が少ないが、眠気と貼付部位の掻痒感、発汗が問題となる。近年、非がん性

慢性疼痛に対する使用が認可され、使用される頻度が増加しているが、麻薬であるうえに貼付薬であるために管理は煩雑である。

慢性難治性疼痛症例に麻薬性鎮痛薬を使用する場合には、当院ではコデインの投与で鎮痛効果を確認し、有用であればモルヒネを使用せずにフェンタニル貼付剤の使用に切り替えている。その理由は塩酸モルヒネ錠の作用持続時間が短く、1日5-6回以上の内服が必要となることが大きい。長時間作用性のモルヒネ製剤が認可されることが期待される。

オピオイドの安全性に関する問題点

がん性疼痛や術後痛に対するオピオイドの有用性については異論がないと思われるが、慢性疼痛に対するオピオイドの使用は多くの臨床経験を有する欧米においても、安全性については議論が継続しており、国際的な定説もない。オピオイドが適応となる疼痛疾患は多岐にわたるが、特に痛みの緩和に苦慮する末梢神経障害に伴う慢性疼痛においては、他の治療薬と比較してもその有効性は高い。侵害受容性疼痛には筋骨格系の疾患、脊椎疾患などが、神経障害性疼痛には帯状疱疹後神経痛、failed back surgery syndrome、複合性局所疼痛症候群などが含まれる。帯状疱疹後神経痛、筋骨格系の疾患などは偽薬効果の少ない疾患でありオピオイドが効く可能性が高いが、糖尿病性末梢神経障害、中枢性疼痛、変形性関節症等では偽薬効果が出現しやすく、偽薬効果が出やすい病態ではオピオイドの投与量が多くなり、乱用や依存への危険が高くなる可能性がある。したがって、オピオイドが有効な疾患を知った上で、さらに、患者の臨床所見、臨床経過を参考にオピオイドの適応を慎重に検討することが重要である³⁰⁾。

5. 侵害受容性疼痛とその治療

侵害受容性慢性疼痛は急性疼痛と類似した機序で発生する痛みである。すなわち、局所での持続する炎症や組織損傷によって産生されるプロスタグランジンなどの炎症性反応物質が疼痛の原因となり、とくに、“反復する疼痛刺激が侵害受容器の感受性を変化させ、知覚神経にも影響して痛覚過敏などを起こすために長い期間持続した痛み”を指す。侵害受容性疼痛には外傷後疼痛、熱傷痛、術後痛、関節炎、帯状疱疹痛などが含まれる。侵害受容性疼痛は、外部からの刺激がなくなっても自発的に生じ、軽度侵害刺激による痛みの増強（痛覚過敏）や、非侵害刺激での痛みの誘発（アロディニア）を生じることもある。骨変形・破壊・滑膜炎などによって疼痛や運動障害をきたす侵害受容性慢性疼痛である変形性関節症

では、関節近傍の神経障害も合併した場合には混合性疼痛の病態を呈する。肩関節症、股関節症、膝関節症では関節変形に伴う疼痛と運動制限がみられ、急性期に多い自発痛や局所の炎症所見は少ないが、夜間痛、運動痛が高頻度にみられ、関節運動制限が疼痛の大きな原因となる³¹⁾。

侵害受容性慢性疼痛の薬物療法では、NSAIDs、アセトアミノフェン、漢方薬や麻薬性鎮痛薬などが選定の対象となり、対象患者の年齢、現病歴、既往歴、臨床所見などを考慮したうえで適切な薬剤が選択される。

非ステロイド系抗消炎薬 (NSAIDs)

NSAIDsは抗炎症作用を持つステロイド以外の薬剤の総称で、アラキドン酸カスケードにおいて cyclooxygenase-1 (COX-1) と cyclooxygenase-2 (COX-2) を阻害することによってプロスタグランジン (PG) 産生を抑制し、炎症性疼痛に対して鎮痛効果を発揮する。NSAIDsは炎症の過程で作られるPGやブラジキニンなどの発痛物質の作用増強を抑制して間接的に鎮痛効果を示す。NSAIDsは腰痛や肩痛、頸部痛や関節痛に対して第一選択薬として処方され³²⁾、関節変形が軽度から中等度の症例では鎮痛効果が十分期待できるが、COX-1阻害薬とCOX-2阻害薬の選択に関しては意見が分かれている。COX-1阻害薬は消化管粘膜障害、血液凝固障害や腎障害などの副作用があり、COX-2阻害薬でも心筋梗塞などの心血管イベントの増加が指摘されている。ペインクリニックを受診する患者の痛みをNSAIDsだけで除痛できることは稀であるため、効果のないままの漫然とした長期投与は避け、消化器疾患、腎疾患や循環器疾患の有病率が高い高齢者に対してはワクシニア接種家兎炎症皮膚抽出物 (ノイロトロピン[®]) などを選択する³³⁾。COX-2阻害薬は一般に効果発現が遅いとされているが、メロキシカムでは内服後30分程度で効果の発現がみられる症例が多く見られる。また、セレコキシブ³⁴⁾もCOX-1阻害薬に類似した即効性があり、膠原病を持つ60歳女性の腰椎椎間関節症例では1%コデイン散3gの頓用よりも有効な鎮痛作用がみられた。

アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは解熱作用と鎮痛作用を有することからNSAIDsの範疇に入る薬剤であり、COX阻害作用や抗炎症作用はなく、視床と大脳皮質の疼痛閾値を上昇させて鎮痛効果を発揮すると考えられている³⁵⁾。アセトアミノフェンには消化管粘膜障害、血液凝固障害、腎障害や心筋梗塞の罹患率の増加といった副作用がないので、NSAIDsで鎮痛の得られない症例やNSAIDsを使

用できない症例に適した鎮痛薬である。これまで、アセトアミノフェンは成人に対して1回500mg、1日3回の処方を行い、効果が弱い場合には1回量を800-1000mgに増量し、1日1500mgまでと添付文書で制限されていた³⁶⁾。この処方量は英国や大韓民国での1回1000mg、1日最大投与量4000mg、米国での1回975mg、1日最大投与量3900mgと設定された処方量と比較すると、日本での使用量は諸国の約40%程度であったが、2011年から本邦でも1日最大投与量が4000mgまで緩和され、疼痛治療における薬物療法の選択肢が広がっている。

漢方薬

変形性関節症は侵害受容性疼痛の因子が大きいため、鎮痛補助薬としては抗うつ薬や抗けいれん薬などよりも漢方薬が選択される。桂枝加朮附湯、越婢加朮湯³⁷⁾、薏以仁湯、疎経活血湯が関節痛に対する効能を有し、肩の痛みには葛根湯、二朮湯、四逆散なども有効である。桂枝加朮附湯は股関節、椎間関節、仙腸関節、膝関節など、広範囲に下肢の関節痛を訴える症例の日常生活動作改善に有用である。薏以仁湯と疎経活血湯は主に変形性膝関節症の治療に使用され、膝関節の関節液貯留が見られる症例では薏以仁湯を、関節液貯留が見られない症例では疎経活血湯を選択することが多い。

6. 神経障害性疼痛とその治療

神経障害性疼痛は発症機序が不明であるために著効する治療薬や治療法が無く、世界中で多くの患者が罹患している。米国企業の調査によると、主要4カ国の神経障害性疼痛患者は2600万人、米国で1000万人以上、日本では500万人以上であり³⁸⁾、本邦での予備軍を含まない糖尿病患者数が約900万人との報告と比較すると決して稀な疾患ではないことが窺い知れる。

神経障害性疼痛は“疼痛伝達に関与する神経が傷害された結果、痛覚伝導路の末梢から中枢までのいずれかで機能異常が生じ、脊髄後角、脊髄視床路、脳幹での刺激に対する神経過興奮や異常反応が原因で生じる疼痛”であり、神経の異常興奮を抑制する薬物が使用される。神経障害性疼痛の発生には末梢神経の感受性増大や自発発火増大持続などの末梢神経に起因する末梢性機序と、脊髄や上位中枢のシナプス部位での伝達効率の変化、関与する受容体の量と質の変化、回路網自体の変化に起因する中枢性機序がある。末梢性機序の抑制には神経の異所性過興奮を抑制するステロイド、神経の異所性発射におけるシナプス前およびシナプス後抑制作用を増強する抗けいれん薬が有用である。また、Naチャネルの発現と

分布の変化による神経損傷後の一次求心性軸索の過剰興奮に対してはNaチャンネルを遮断する抗不整脈薬が有用であり、交感神経活動亢進による異所性発射に対しては α_2 アドレナリン受容体作動薬の投与が有効になる。損傷神経の軸索には α_2 アドレナリン受容体が増加するので、この機序からも α_2 アドレナリン受容体作動薬は鎮痛を増強することが期待される。中枢性感作では脊髄一次求心性線維からのグルタミン酸放出とAMPA受容体活性化による後角ニューロン脱分極、サブスタンスPによるNMDA受容体リン酸化とMgブロックの解除、NMDA受容体活性化と細胞内Caイオン濃度上昇によるNO産生、cGMP生成、グルタミン酸放出促進、脊髄後角ニューロン内のPGE₂合成とグルタミン酸遊離促進といった過程を経て脊髄後角ニューロン興奮性増大と疼痛範囲拡大が起きる。オピオイドや麻薬拮抗性鎮痛薬は脊髄後角第II層に作用して、投射ニューロンの侵害刺激応答のみを選択的に抑制して鎮痛効果を発揮する。抗うつ薬は脊髄でのモノアミン再取り込み阻害による下行性痛覚抑制系の増強や内因性オピオイドを賦活化し、抗不安薬はGABA受容体刺激により抗侵害作用を示す。NMDA受容体遮断薬は中枢性感作の発現と持続を防ぐことが期待される。

海外での薬物治療の現状

神経障害性疼痛はオピオイド抵抗性とされていたが³⁹⁾、近年では神経障害痛の50~60%に有効であると報告されている。神経障害性疼痛に対してもWHOのがん疼痛治療のラダーに倣った薬物療法が提案されており、良く知られるものとして、Dworkinらによる神経障害性疼痛治療ガイドライン⁴⁰⁾がある。Finnerupら⁴¹⁾は末梢神経障害疼痛例に対する鎮痛薬のNNTやNNHを比較した。その結果、モルヒネのNNTが2.5であったが、TCAのNNTは2-3、ガバペンチンとプレガバリンのNNTが4以下であり、神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬の有用性が確認されている。Dworkinらは第1選択薬としてTCA、SNRIなどの抗うつ薬とガバペンチン、プレガバリンやリドカイン貼付剤が推奨され、第2選択薬としてオピオイドやトラマドール、第3選択薬としてその他の抗けいれん薬、抗不整脈薬、NMDA受容体拮抗薬、カプサイシン貼付剤が推奨されている。欧州神経学会では第1選択薬はプレガバリン、ガバペンチン、TCA、デュロキセチン(SNRI)、Venlafaxine(SNRI)、カルバマゼピン、Oxcarbazepin、局所用リドカイン投与、第2選択薬としてラモトリギン、オピオイド、トラマドール、カプサイシン、手術、Cannabinoidsが推奨されている。SSRIに関するエビデンスないが、

われわれはSSRIであるフルボキサミンの各種慢性疼痛疾患に対する鎮痛作用を本邦で初めて報告し⁴²⁾、その他にもトラゾドンによる上顎洞手術後顔面痛、難治性痛性神経障害性疼痛の治療経験^{43,44)}、SNRIであるミルナシプランによる疼痛疾患の治療経験⁴⁵⁾、パロキセチンによる非定型顔面痛の治療例、セルトラリンによる舌痛症などの慢性疼痛疾患の治療例を経験しているため、鎮痛効果は十分に期待できるものである。

非定型抗精神病薬に関しては、Fishbainら⁴⁶⁾が2004年のreviewでAHCPRガイドラインによる10の研究と症例報告から、チアプリドで5報、オランザピンで3報、クエチザピンで1報、リスペリドンで1報の鎮痛効果の報告を紹介している。長期増強(long term potentiation; LTP)は脊髄後根刺激によって脊髄後角に生じるEPSPが後根を高頻度で頻回刺激した後に振幅が増大する現象で、細胞内Ca濃度増加と痛覚過敏の発生が関連している可能性が示唆されていることから、N型Caチャンネル遮断薬として日本未承認であるジコノタイド⁴⁷⁾や抑制性神経伝達アミノ酸であるグリシンのトランスポーター(GlyT)阻害薬の脊髄腔内投与および静脈内投与がアロディニア症状を寛解することも報告されている(臨床未承認)⁴⁸⁾。

まとめ

2004年の大規模調査によると、本邦では1700万人と人口の約15%の慢性疼痛患者が存在し、通院加療を受けている患者は34.5%、通院をあきらめた患者または受診経験の無い人が65.5%であった。さらに、治療によって疼痛緩和がみられている患者は22.4%のみで、約80%の患者に有効な疼痛緩和がなされていないことになっており、本調査から、多くの患者が痛みをかかえて過ごしていることが明らかとなっている⁴⁹⁾。このことから、われわれはより積極的にペインクリニックに関する社会への啓蒙を続けるとともに、ペインクリニックにおける「治療力」を向上させ、多くの患者がQOLの高い生活を送れるように努めることを怠ってはならないと考えられた。

文献

- 1) Samle WF, Mitchell SP, Bledsoe RC: Parathyroid ultrasonography. *Radiology* **127**: 485-490, 1978.
- 2) 小林澄子, 宮崎東洋, 金子武彦, 他: 超音波ガイドを用いた腹腔神経叢ブロック. *ペインクリニック* **8**: 347-350, 1987.
- 3) 中條浩介, 白神豪太郎: ペインクリニックにおける超音波ガイド下神経ブロックの基本知識とこれから. *ペイン*

- クリニック **31** : 571-580, 2010.
- 4) 濱口眞輔, 北島敏光 : 慢性疼痛に対する鎮痛補助薬. 医学のあゆみ **203** : 59-63, 2002.
 - 5) 濱口眞輔 : 疼痛疾患に対する薬物療法のコツ. ペインクリニックのための痛み診療のコツと落とし穴, 宮崎東洋 (編) : pp244-246, 中山書店, 東京, 2007.
 - 6) Devor M, Govrin-Lippmann R, Raber P : Corticosteroids suppress ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. *Pain* **22** : 127-137, 1985.
 - 7) Max MB : Treatment of post-herpetic neuralgia : antidepressants. *Ann Neurol* **35** : S50-53, 1994.
 - 8) Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A et al : The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* **52** : 547-552, 1992.
 - 9) Bánk J : A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* **34** : 476-478, 1994.
 - 10) Rifkin A : ECT versus tricyclic antidepressants in depression : a review of the evidence. *J Clin Psychiatry* **49** : 3-7, 1988.
 - 11) Eschalié A, Fialip J, Varoquaux O et al : Pharmacokinetic patterns of repeated administration of antidepressants in animals. I. Implications for antinociceptive action of clomipramine in mice. *J Pharmacol Exp Ther* **245** : 963-968, 1988.
 - 12) Jung AC, Staiger T, Sullivan M : The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med* **12** : 384-389, 1997.
 - 13) Hay J, Ruyechan WT : Regulation of herpes simplex virus type 1 gene expression. *Curr Top Microbiol Immunol* **179** : 1-14, 1992.
 - 14) Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ : Invited review : the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol* **18** : 1-21, 2004.
 - 15) 井上和秀, 津田 誠 : 神経因性疼痛発症メカニズムにおけるミクログリアと ATP 受容体の役割. 日本薬理学雑誌 **127** : 14-17, 2006.
 - 16) 葛巻直子, 成田 年, 成田道子, 他 : 疼痛制御機構に関する研究 (第 87 報) : 神経障害性疼痛下における帯状回グリア細胞の変化と疼痛修飾. *PAIN RESEARCH* **23** : 67, 2008.
 - 17) Swerdlow M, Cundill JG : Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain. A comparison. *Anaesthesia* **36** : 1129-1132, 1981.
 - 18) Rappaport ZH, Devor M : Trigeminal neuralgia : the role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. *Pain* **56** : 127-138, 1994.
 - 19) Jallon P, Picard F : Bodyweight gain and anticonvulsants : a comparative review. *Drug Saf* **24** : 969-978, 2001.
 - 20) Magnus L : Nonepileptic uses of gabapentin. *Epilepsia* **40** : S66-72, 1999.
 - 21) Harkins S, Linford J, Cohen J et al : Administration of clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain : a double-blind pilot study. *J Cranio-mandib Disord* **5** : 179-186, 1991.
 - 22) Hackett GI, Boddie HG, Harrison P : Chronic muscle contraction headache : the importance of depression and anxiety. *J R Soc Med* **80** : 689-691, 1987.
 - 23) Malcangio M, Bowery NG : GABA and its receptors in the spinal cord. *Trends Pharmacol Sci* **17** : 457-462, 1996.
 - 24) DelleMijn PL, Fields HL : Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain* **57** : 137-152, 1994.
 - 25) Ray WA, Griffin MR, Downey W : Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA* **262** : 3303-3307, 1989.
 - 26) Devor M, Wall PD, Catalan N : Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain* **48** : 261-268, 1992.
 - 27) Woolf CJ, Thompson SW : The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation ; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* **44** : 293-299, 1991.
 - 28) Glynn CJ, Jamous MA, Teddy PJ et al : Role of spinal noradrenergic system in transmission of pain in patients with spinal cord injury. *Lancet* **29** : 1249-1250, 1986.
 - 29) 鈴木孝浩 : がん性疼痛の薬物療法. リン酸コデインを上手に使う. ペインクリニック **27** : S55-58, 2006.
 - 30) 永尾勝, 山口重樹, 北島敏光, 他 : 各施設の慢性疼痛に対するオピオイドの使用戦略 獨協医科大学病院—当科におけるオピオイド治療の考え方と対処—. ペインクリニック **32** : 345-355, 2011.
 - 31) 大鳥精司, 高橋和久 : 運動器の痛みとその治療. 運動器の痛みの治療法. 薬による治療, 薬物療法. ペインクリニック **28** : S429-S437, 2007.
 - 32) 北島敏光 : 慢性疼痛の治療法—非ステロイド系抗炎症薬. 治療 **90** : 2073-2076, 2008.

- 33) 濱口眞輔, 山崎 肇, 永尾 勝, 他: ノイロトロピン錠の内服によって間欠性跛行が軽快した腰部脊柱管狭窄症の1例. *ペインクリニック* **25**: 1398-1399, 2004.
- 34) 酒井昭典: 変形性関節症に対するCOX-2選択的阻害剤セレコキシブの有効性と安全性. *整形・災害外科* **51**: 959-963, 2008.
- 35) 小川節郎: アセトアミノフェンを見直そう. NSAIDsの使い方 コツと落とし穴, 水島 裕 (編), 中山書店, 東京, pp158, 2006.
- 36) 山口重樹, 北島敏光: アセトアミノフェン. *ペインクリニック* **29**: 606-613, 2008.
- 37) 濱口眞輔, 橋本智貴, 手塚薫子, 他: 掌蹠膿疱症が疑われたTietze症候群に対して越婢加朮湯が有効であった1症例. *ペインクリニック* **30**: 1261-1263, 2009.
- 38) 住谷昌彦, 柴田政彦, 山田芳嗣: 痛みの基礎, 疼痛の分類・疫学. *Clin Neurosci* **27**: 490-493, 2009.
- 39) Arnér S, Meyerson BA: Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* **33**: 11-23, 1988.
- 40) Dworkin RH et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* **132**: 237-251, 2007.
- 41) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* **118**: 289-305, 2005.
- 42) 濱口眞輔, 鷹西敏雄, 永尾 勝, 他: 慢性疼痛患者に対するマレイン酸フルボキサミンの使用. *ペインクリニック* **22**: 1135-1138, 2001.
- 43) 鈴木圭子, 濱口眞輔, 緑川由紀夫, 他: 上顎洞手術後の顔面痛に対し塩酸トラゾドンが著効した1症例. *ペインクリニック* **19**: 1063-1064, 1999.
- 44) 佐藤裕美, 奥田泰久, 大本雅弘, 他: 種々の治療に抵抗を示した癌性疼痛に対して塩酸トラゾドンが著効した1症例. *獨協医学会雑誌* **26**: 301-309, 1999.
- 45) 渡辺正嗣, 橋本智貴, 手塚薫子, 他: 非がん性慢性疼痛患者に対するミルナシプランの効果に関する検討. *ペインクリニック* **29**: 1147-1149, 2008.
- 46) Fishbain DA, Cutler RB, Lewis J et al: Do the second-generation "atypical neuroleptics" have analgesic properties? A structured evidence-based review. *Pain Med* **5**: 359-365, 2004.
- 47) Lyseng-Williamson KA, Perry C: Ziconotide. *CNS Drugs* **20**: 331-338, 2006.
- 48) 森田克也, 本山直世, 北山友也, 他: グリシントランスポーターによる神経因性疼痛の制御. *日本薬理学雑誌* **130**: 458-463, 2007.
- 49) 服部政治, 佐野博美, 田中清高, 他: 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査. *ペインクリニック* **30**: S3-14, 2009.