

I. 神経障害性疼痛の概論

II. 神経障害性疼痛の診断と治療

III. 神経障害性疼痛の薬物療法

13. 神経障害性疼痛の薬物療法 CQ15, CQ16
14. Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド CQ17
15. 三環系抗うつ薬 CQ18, CQ19
16. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) CQ20
17. ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液 CQ21
18. オピオイド鎮痛薬 [軽度]: トラマドール CQ22
19. オピオイド鎮痛薬 [中等度]: ブプレノルフィン CQ23, CQ24, CQ25, CQ26
20. オピオイド鎮痛薬 [強度]: フェンタニルなど CQ27
21. 神経障害性疼痛薬物療法で用いる選択薬の種類と使用方法
22. その他の抗うつ薬 CQ28
23. 抗てんかん薬 CQ29
24. NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬 CQ30
25. 抗不整脈薬 CQ31
26. 漢方薬 CQ32

IV. 神経障害性疼痛を呈する疾患

13. 神経障害性疼痛の薬物療法

CQ15：神経障害性疼痛全般に対する薬物療法の治療効果の指標と薬物の推奨度は？

神経障害性疼痛全般に対する薬物療法の治療効果は、痛みだけでなく QOL の改善に着目する必要がある。

本邦で鎮痛薬として承認されている薬物の中では、第一選択薬として三環系抗うつ薬（アミトリプチリン）、プレガバリン、デュロキセチン^{注1}が推奨され、第二選択薬としてトラマドール、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液が推奨される。第三選択薬としてトラマドール以外のオピオイド鎮痛薬が挙げられる。ただし、各薬物の保険承認病名は異なるため、臨床使用にあたって留意が必要である。また、トラマドールを含むオピオイド鎮痛薬の長期使用時およびトラマドールとブプレノルフィン貼付剤以外のオピオイド鎮痛薬の導入にあたっては、疼痛医療専門医の併診が望ましい。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B

解 説：

神経障害性疼痛の病態・疾患は多岐にわたり^{注2}、個々の病態・疾患に対する臨床試験を行うことは極めて困難である。したがって、本ガイドラインは神経障害性疼痛全般に対する推奨事項を示すことを目的とし、複数の神経障害性疼痛疾患に鎮痛効果があり、本邦で鎮痛薬として承認されている薬物を第一選択薬とした。第二選択薬の推奨事項は、1種類の神経障害性疼痛疾患に対してのみ鎮痛作用のある薬物を選択した（図5）。また、オピオイド鎮痛薬は複数の神経障害性疼痛疾患に対して有効であることが示されているが、長期使用における安全性への懸念があるため、第三選択薬とした。ただし、オピオイド鎮痛薬の中でもトラマドールは比較的 QOL の改善効果が高く、精神依存形成の危険性が少ないため、第二選択薬に分類した。トラマドールを含むオピオイド鎮痛薬の長期使用では疼痛医療専門医の併診が望ましい。

13-1. 第一選択薬

プレガバリン・ガバペンチン

プレガバリン^{注1}は、中枢神経系において、電位依存性カルシウム（Ca²⁺）チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することにより興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。帯状疱疹後神経痛¹⁻⁵⁾、糖尿病性神経障害に伴う痛みやしびれ⁶⁻¹⁴⁾、脊髄損傷後疼痛^{15,16)} に対して、プラセボに比べ有意な鎮痛効果があり、睡眠の質や痛みに伴う抑うつ、不安も改善することが示されており、痛みだけでなく QOL の

注1：デュロキセチン
使用上の注意として、痛みに対して本薬を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本薬の投与の適否を慎重に判断すること

注2：「3. 神経障害性疼痛を呈する疾患」表1参照

注1：プレガバリン：神経障害性疼痛に対して承認

神経障害性疼痛 薬物療法アルゴリズム

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 $\alpha_2\delta$ リガンド
プレガバリン, ガバペンチン
- ◇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
- ◇三環系抗うつ薬 (TCA)
アミトリプチリン, ノルトリプチリン, イミプラミン

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

第三選択薬

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

図5 本邦における神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム

改善効果も明らかである。神経根症に対する鎮痛効果¹⁷⁾や脊髄損傷後疼痛および脳卒中後疼痛についても鎮痛効果が確認されている^{16,18)}。プレガバリンは、眠気やふらつき、浮動性めまいなどの副作用があり、慎重な漸増が必要であるが、忍容性は比較的高い¹⁹⁾。ただし、腎機能低下患者には投与量を減量する必要がある。プレガバリンの初期用量は、添付文書上は150 mg/日 朝・夕食後2回投与から開始することにはなっているが、高齢者や副作用軽減を考慮して25~75 mg/日就寝前1回投与から開始することもある。

プレガバリンと同様にCa²⁺チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドとして作用する薬物には、ガバペンチン^{注2}とガバペンチンエナカルビル^{注3}があるが、いずれも本邦では鎮痛薬としての承認は得られていない。しかし、ガバペンチンは、

注2：ガバペンチン：てんかん部分発作に対して承認

注3：ガバペンチンエナカルビル：特発性レストレスレッグス症候群に対して承認

海外では複数の神経障害性疼痛に対して鎮痛効果と QOL の改善効果が示されており、海外では第一選択薬と位置づけられている²⁰⁾

三環系抗うつ薬 (TCA)

TCA^{注4)}は、非常に多岐にわたる末梢性や中枢性神経障害性疼痛に対し、プラセボに比して有意な鎮痛効果がある。TCA は、抗うつ作用とは別な機序で鎮痛特性を有することが明らかにされている。TCA の中でも Amitriptyline の神経障害性疼痛に対する鎮痛効果は、帯状疱疹後神経痛²¹⁻²³⁾、糖尿病性神経障害による痛みやしびれ^{24,25)}、外傷性神経損傷²⁶⁾、脳卒中²⁷⁾ のような様々な疾患・病態にかかわらずほぼ同程度であった。セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用のバランスが取れた三級アミン TCA (Amitriptyline, Imipramine) とノルアドレナリン再取り込みを比較的選択的に阻害する二級アミン TCA (Nortriptyline) との間で、鎮痛効果に差はないとされ^{28,29)}、二級アミン TCA (Nortriptyline) は、三級アミン TCA (Amitriptyline および Imipramine) よりも忍容性に優れ、鎮痛効果は同等であるとの理由から好ましい。高齢患者の場合は特に、75 mg 以上で転倒、100 mg 以上で心突然死の発症が増加することが報告されており、TCA の使用は低用量から開始し、慎重に使用するべきである²⁰⁾。また、TCA を用いた臨床試験の多くが 2000 年以前の報告であるため、QOL の評価が十分に検討されておらず、QOL の改善効果は明らかでない。

注4： Amitriptyline が抗うつ薬および神経障害性疼痛に対して承認され、その他の TCA は抗うつ薬として承認

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

デュロキセチン^{注5)}はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の一つで、TCA に比して安全に使用しやすく、心疾患のある患者ではより良い選択肢である。SNRI の鎮痛機序は下行性疼痛抑制系の賦活作用に起因すると考えられている。デュロキセチンは、糖尿病性神経障害による痛みやしびれを対象とする臨床試験で、プラセボに比して鎮痛効果が確認され³⁰⁻³⁴⁾。52 週間の試験で安全性が確認されている^{35,36)}。さらに、がん化学療法誘発性ニューロパチー³⁷⁾ や神経根症を伴う腰痛症³⁸⁾ に対する鎮痛効果も示されている。本邦で行われた臨床試験で、デュロキセチンの副作用のうち、発現率が 5% 以上かつプラセボに比して有意に高かった症状は傾眠と悪心であるが、その程度は軽度または中等度であった³⁵⁾。投与初期の副作用の発現を抑制するために 20 mg/日から治療を開始し、1~2 週間後に最適投与量 (維持量) 40~60 mg/日まで増量する。この 40~60 mg/日という投与量により、デュロキセチンは投与開始後 1 週間目から鎮痛効果が得られる³⁵⁾。また、60 mg/日を 1 日 1 回投与と 1 日 2 回分割投与とでは鎮痛効果が等しいと考えられ、60 mg/日を 1 日 2 回分割投与の方が副作用は減少する³⁰⁾。デュロキセチンは末梢神経障害 (ニューロパチー) に対してのみ、痛みだけでなく QOL の改善が明確に示されている。デュロキセチン以外の SNRI は、Venlafaxine^{注6)} と Milnacipran^{注7)} があり、Venlafaxine が複数の神経障害性疼痛疾患に対して鎮痛効果を発揮することは明らかにされており、デュロキセチンと同等の推奨度²⁰⁾ であるが、Milnacipran は神経障害

注5： デュロキセチン：うつ病、慢性腰痛、有痛性糖尿病性神経障害に対して承認。使用上の注意として、痛みに対して本薬を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本薬の投与の適否を慎重に判断すること

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：
SNRI：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

注6： Venlafaxine：うつ病・うつ状態に対して承認

注7： Milnacipran：うつ病・うつ状態に対して承認

性疼痛に対する質の高い臨床研究報告はなく、その有用性は示されていない³⁹⁾。

13-2. 第二選択薬

ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液^{注8}

ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液は、神経障害性疼痛の中でも帯状疱疹後神経痛に対して、本邦で臨床試験が行われ、その鎮痛効果が示されている^{40,41)}。鎮痛効果に加え、重篤な副作用がなく、忍容性が非常に高いことが特徴で、20年以上の臨床使用の歴史を持ち、安全性が高い。痛みに伴う睡眠障害の改善効果は示されているが、その他のQOLに対する有効性は評価されていない。帯状疱疹後神経痛に対して、1日4錠を朝夕2回に分割投与する。

オピオイド鎮痛薬 [軽度]^{注9}：トラマドール

トラマドール^{注10}は、 μ オピオイド受容体作動薬としての作用とSNRI作用を持つ。医療用麻薬に指定されていないオピオイド鎮痛薬 [軽度] に位置づけられるが、ペンタゾシンやブプレノルフィンとは異なり、トラマドールは μ オピオイド受容体に対して完全作動薬として働くため、鎮痛効果に天井効果がなく、用量依存性に鎮痛効果が得られる（ただし、高用量では痙攣の危険性が報告されているので、臨床使用では用量設定に400 mg/日の上限がある）。有痛性糖尿病性神経障害^{42,43)}と帯状疱疹後神経痛⁴⁴⁾、がん関連神経障害性疼痛⁴⁵⁾に対する鎮痛効果が示されており、QOLの改善効果も確認されている。オピオイド鎮痛薬の中では精神依存の発現が非常に少ない⁴⁶⁾とされるものの、長期使用时には注意が必要であるため、比較的短期間の使用に留めることが望ましい⁴⁾。一般に、他のオピオイド鎮痛薬よりも副作用（主に便秘、眠気、嘔吐）が軽度であるため、鎮痛効果とQOL改善効果から他のオピオイド鎮痛薬よりも優先度が高いが、長期使用に伴う安全性への懸念から、第一選択薬とはせず第二選択薬として推奨される²⁰⁾。

本邦では、トラマドール製剤は経口薬と静脈注射薬があり、経口薬はアセトアミノフェン配合錠（タブレット剤）、口腔内崩壊（OD）錠、徐放剤の3種類がある。口腔内崩壊錠は25 mgと50 mgの2つの剤型があり、速放剤である。アセトアミノフェン配合錠はトラマドール37.5 mgとアセトアミノフェン325 mgを含む速放剤である。徐放剤の用量は100 mg 1日1回使用である。トラマドールの使用では少量から漸増することが忍容性を高めるために望ましく、速放剤で導入・漸増後、用量が安定したら徐放剤に切り替えることが服薬アドヒアランスの維持のために理想的である。

注8：ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液：帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症に対して承認

注9：オピオイド鎮痛薬 [軽度]：軽度の痛みに適応となるオピオイド鎮痛薬

注10：トラマドール：慢性疼痛、がん性疼痛に対して承認

13-3. 第三選択薬

オピオイド鎮痛薬

オピオイド鎮痛薬は、有痛性糖尿病性神経障害と帯状疱疹後神経痛を代表とする種々の末梢性および中枢性神経障害性疼痛疾患を対象に鎮痛効果が示されている。モルヒネ⁴⁷⁻⁴⁹⁾注11とオキシコドン⁵⁰⁻⁵²⁾注12のエビデンスが豊富であるが、フェンタニル経皮吸収型製剤^{53,54)}注13は、1日間および3日間貼付タイプのもは中等度～高度の痛みを伴うがん性疼痛に対して、他の麻薬性鎮痛薬から移行する場合に承認されている。ブプレノルフィン塩酸塩⁵⁴⁾注14もオピオイド受容体完全作動薬であることから同等の有効性が示されている。オピオイド鎮痛薬は、副作用（悪心、便秘、眠気など）の発現頻度が比較的高く、副作用が治療期間全般を通じて長期に渡って継続する可能性がある⁵⁵⁾。さらに、オピオイド鎮痛薬の長期安全性に関して体系化された検討が行われておらず、発症頻度は少ないが性腺機能異常や精神依存の形成などの副作用により、オピオイド鎮痛薬が他の薬物よりも本質的に安全性が高いとは言いきれず、ここで挙げるオピオイド鎮痛薬 [中等度、強度]^{注15)}の使用に際しては、疼痛医療専門医の併診が望ましい。

有効なオピオイド鎮痛薬の投与量は患者によって大きく異なるため、個々の臨床状況に応じて、下記の2つの治療開始方法のうち、どちらか一方を実施する。ここで挙げたオピオイド鎮痛薬を検討する場合には、トラマドールによる治療を実施後に検討し、短時間作用型オピオイド鎮痛薬であるモルヒネ塩酸塩 10～15 mg を1日5～6回（4時間ごと）に分割投与し、おおよその1日量が特定されたら長時間作用型オピオイド鎮痛薬に切り替える^{注16)}。あるいは、長時間作用型オピオイド鎮痛薬の最低用量から治療を開始することもできる^{注17)}。オピオイド鎮痛薬は、固定されたスケジュールで投与するのが望ましく、頓用はしない。オピオイド鎮痛薬の投与量は、(a) 鎮痛効果とQOLの改善効果、(b) 十分な対策（便秘に対する緩下薬など）を行っていても出現する副作用の重症度を指標として、漸増・漸減させ、維持量を決定する。オピオイド鎮痛薬の投与時は常に乱用や嗜癖についての評価を継続しなければならない。オピオイド鎮痛薬の維持量はモルヒネ塩酸塩換算 15～120 mg/日が推奨される。

参考文献

- 1) Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283 [1b]
- 2) Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al: Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35 [1b]
- 3) Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, et al: Pregabalin for postherpetic neuralgia: Placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 2008; 9: 1006-1017 [1b]

注11: エチルモルヒネ塩酸塩水和物: 激しい疼痛に対して承認

モルヒネ塩酸塩内用液剤/モルヒネ塩酸塩坐剤/モルヒネ硫酸塩徐放錠: 中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して承認

注12: オキシコドン塩酸塩徐放剤/オキシコドン塩酸塩散: 中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して承認

注13: フェンタニル経皮吸収型製剤: 3日間貼付タイプのものが中等度～高度の慢性疼痛およびがん性疼痛に対して他のオピオイド鎮痛薬から移行する場合に承認。1日間貼付タイプのもは中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して他のオピオイド鎮痛薬からの移行する場合に承認

注14: ブプレノルフィン塩酸塩: 術後痛およびがん性疼痛に対して承認。非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症/腰痛症に伴う慢性疼痛に対して経皮徐放製剤が承認

注15: オピオイド鎮痛薬 [中等度、強度]: 中等度の痛み、強度の痛みに適応となるオピオイド鎮痛薬

注16: このような使用方法の場合、本邦で承認されている薬物はない

注17: 非がん性神経障害性疼痛に対しては、本邦ではフェンタニル貼付製剤のみが承認。オキシコドンが中等度～高度の慢性疼痛に対して開発中

- 4) van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, et al: Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: A 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 375-384 [1b]
- 5) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他: 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討 - 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 -. *日本ペインクリニック学会誌* 2010; 17: 141-152 [1b]
- 6) Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, et al: Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/day for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurology* 2008; 8: 33 [1b]
- 7) Lesser H, Sharma U, Lamoreaux L, et al: Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-2110 [1b]
- 8) Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al: Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-260 [1b]
- 9) Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L, et al: Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638 [1b]
- 10) Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, et al: Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008; 12: 203-213 [1b]
- 11) Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263 [1b]
- 12) Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B: Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabet Care* 2008; 31: 1448-1454 [1a]
- 13) Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al: Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2011; 28: 109-116 [1b]
- 14) Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of pregabalin for pain associated with diabetic peripheral neuropathy. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00553475?term=A0081163&rank=2>
- 15) Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al: A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013; 80: 533-539 [1b]
- 16) Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al: Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 1792-1800 [1b]
- 17) Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, et al: Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: Evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1005-1015 [2b]
- 18) Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, et al: Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 136: 150-157 [1b]
- 19) Dworking RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic manage-

- ment of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. *Pain* 2007 ; 132 : 237-251
- 20) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al : Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015 ; 14 : 162-173 [1a]
 - 21) Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN : Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2000 ; 16 : 188-192 [1b]
 - 22) Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al : Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988 ; 38 : 1427-1432 [1b]
 - 23) Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al : Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007 ; 88 : 1547-1560 [1b]
 - 24) Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al : A comparison amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997 ; 13 : 313-323 [1b]
 - 25) Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al : Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 2003 ; 37 : 589-596 [1b]
 - 26) Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ : Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996 ; 64 : 293-302 [1b]
 - 27) Leijon G, Boivie J : Central post-stroke pain : A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989 ; 36 : 27-36 [1b]
 - 28) Gilron I, Watson CP, Cahill CM, et al : Neuropathic pain : A practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006 ; 175 : 265-275 [1a]
 - 29) Watson CPN, Vernich L, Chipman M, et al : Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia : A randomized trial. *Neurology* 1998 ; 51 : 1166-1171
 - 30) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al : Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005 ; 116 : 109-118 [1b]
 - 31) Raskin J, Pritchett Y, Chappell AS, et al : Duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain : Results from three clinical trials. *European Federation of Neurological Societies* 2005 ; Sept 17-20 ; Athens, Greece [1b]
 - 32) Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al : A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006 ; 67 : 1411-1420 [1b]
 - 33) Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al : A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005 ; 6 : 346-356 [1b]
 - 34) Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al : An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2007 ; 8 : 503-513 [2b]
 - 35) Yasuda H, Hotta N, Nakao K, et al : Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain : Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabet Invest* 2011 ; 2 : 132-139 [1b]
 - 36) Raskin J, Smith TR, Wong K, et al : Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006 ; 9 : 29-40 [2b]
 - 37) Smith EML, Pang H, Cirrincione C, et al : Effect of duloxetine on pain, function and quality of life among patients with chemotherapy-induced

- painful peripheral neuropathy. *JAMA* 2013; 309: 1359-1367 [2b]
- 38) Schukro RP, Oehmke MJ, Geroldinger A, et al: Efficacy of duloxetine in chronic low back pain with a neuropathic pain component. *Anesthesiology* 2016; 124: 150-158 [1b]
 - 39) Derry S, Phillips T, Moore RA, et al: Milnacipran for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jul 6; 7: CD011789. doi: 10.1002/14651858. CD011789 [3a]
 - 40) 山村秀夫, 檀健二郎, 若杉文吉, 他: ノイロトロピン錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果－プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験－. *医学のあゆみ* 1988; 147: 651-664 [1b]
 - 41) 祖父江逸郎, 花籠良一, 松本昭久, 他: SMON (subacute myelo-optico-neuropathy) 後遺症に対するノイロトロピンの臨床評価多施設二重盲検交差比較試験. *医学のあゆみ* 1987; 143: 233-52 [2b]
 - 42) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846 [1b]
 - 43) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90 [1b]
 - 44) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M, et al: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-331 [1b]
 - 45) Arbaiza D, Vidal O: Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 75-83 [1b]
 - 46) Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, et al: Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: Results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiol drug safe* 2005; 14: 851-859 [1b]
 - 47) Huse E, Larbig W, Flor H, et al: The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; 90: 47-55 [1b]
 - 48) Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al: Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008; 109: 289-296 [1b]
 - 49) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334 [1b]
 - 50) Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK: Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927-934 [1b]
 - 51) Watson CPN, Babul N: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841 [1b]
 - 52) Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, et al: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78 [1b]
 - 53) 宮崎東洋, 花岡一雄, 並木昭義, 他: デュロテップ®MT パッチの非癌性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験 I : 4 週および長期 (52 週) 貼付. *新薬と臨床* 2010; 59: 157-180 [1b]
 - 54) Canneti A, Luzi M, Di Marco P, et al: Safety and efficacy of transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl in the treatment of neuropathic pain in AIDS patients. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79: 871-883 [2c]
 - 55) Watson CPN, Watt-Watson JH, Chipman ML: Chronic non-cancer pain and the long term utility of opioids. *Pain Res Manage* 2004; 9: 19-24 [5]

CQ16：神経障害性疼痛に対する NSAIDs とアセトアミノフェンの推奨度は？

非ステロイド性抗炎症薬：
NSAIDs：nonsteroidal
anti-inflammatory drugs

神経障害性疼痛に対する NSAIDs の鎮痛効果を検討した質の高い報告はなく、神経障害性疼痛には NSAIDs を推奨しない。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

シクロオキシゲナーゼ-2：
COX-2：cyclooxygenase-2

解 説：

神経障害性疼痛に対する選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）-2 阻害薬を含む NSAIDs の有効性を示した質の高い研究はなく、系統的解析でも NSAIDs は推奨されていない。ただし、神経障害性疼痛に侵害受容性疼痛（特に炎症性疼痛）を合併した混合性疼痛が想定される場合には、神経障害性疼痛の治療薬に加えて NSAIDs を併用することの付加価値は考慮される可能性がある¹⁾。

アセトアミノフェンの神経障害性疼痛に対する有効性を示した質の高い研究はなく、推奨されない。混合性疼痛に対してもアセトアミノフェンは抗炎症作用をほとんど有さないため、推奨されない。

混合性疼痛：
mixed pain condition

参考文献

- 1) Romano CL, Romano D, Bonora C, et al: Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. J Orthopaed Traumatol 2009; 10: 185-191 [3b]
- 2) NICE clinical guideline 2013-Neuropathic pain in adults : Pharmacological management in non-specialist settings

14. カルシウム(Ca²⁺)チャネル α₂δ リガンド

CQ17：神経障害性疼痛に対するプレガバリンの推奨度は？

プレガバリンは、末梢神経障害性疼痛だけでなく中枢性神経障害性疼痛に対する鎮痛効果が質の高い研究によって明らかにされており、本邦で唯一、神経障害性疼痛全般（中枢性および末梢性）に対して適応承認されている薬物である。神経障害性疼痛全般に対する鎮痛効果だけでなく、痛みに伴う抑うつや不安、睡眠障害などのADLとQOLを改善する効果が示されており、第一選択薬として推奨される。

推奨度，エビデンス総体の総括：1A

解説：

プレガバリン^{注1}は、中枢神経系において電位依存性カルシウム(Ca²⁺)チャネルのα₂δサブユニットと結合することにより、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。帯状疱疹後神経痛^{1,2)}、糖尿病性神経障害に伴う痛みやしびれ³⁾、脊髄損傷後疼痛⁴⁾に対して、プラセボに比べ有意な鎮痛効果がある。神経障害性疼痛では、痛み以外に睡眠障害や活力の低下、抑うつ、不安、口渇、食欲不振など様々な併存症を伴い⁵⁾、これらの要因によってADLとQOLが負のスパイラルを形成し増悪する。中でも、中等度以上の睡眠障害を訴える神経障害性疼痛患者は約60%に上り、QOLに与える影響は大きい。プレガバリンは、睡眠障害の改善効果^{2,6)}が示されているだけでなく、痛みに伴う抑うつや不安も改善し、ADLとQOLに対する効果が顕著である。このような臨床的有用性から、プレガバリンは様々な治療指針・ガイドラインでも一環して第一選択薬として推奨されている。

プレガバリン以外のCa²⁺チャネルα₂δリガンドには、ガバペンチン^{注2}とガバペンチンエナカルビル^{注3}があり、ガバペンチンは複数の神経障害性疼痛で鎮痛効果とQOLの改善効果が示されており、海外では第一選択薬と位置付けられている⁷⁾。また、ガバペンチンエナカルビルは、新規の薬物のため研究報告がまだ少ないが、神経障害性疼痛に対する有効性を期待できる結果が得られており、さらに、ガバペンチンに抵抗性を示した患者に対する有効性も示唆されている^{8,9)}。ただし、いずれも鎮痛薬としての承認は得られておらず、使用には注意を要する。

注1：プレガバリン：神経障害性疼痛に対して承認

注2：ガバペンチン：てんかん部分発作に対して承認

注3：ガバペンチンエナカルビル：特発性レストレスレッグス症候群に対して承認

参考文献

- 1) Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr., et al: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283 [1b]
- 2) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他: 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討—多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験—. *日本ペインクリニック学会誌* 2010; 17: 141-152 [1b]
- 3) Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, et al: Efficacy and safety of pre-

- gabalin 600 mg/day for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurology* 2008; 8: 33 [1b]
- 4) Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al: A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013; 80: 533-539 [1b]
 - 5) Meyer-Rosberg K, Kvamstrom A, Kinnman E, et al: Peripheral neuropathic pain: A multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001; 5: 379-389
 - 6) Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al: Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2011; 28: 109-116 [1b]
 - 7) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173 [1a]
 - 8) Zhang L, Rainka M, Freeman R, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748). *J Pain* 2013; 14: 590-603 [1b]
 - 9) Harden RN, Freeman R, Rainka M, et al: A phase 2a, randomized, crossover trial of gabapentin enacarbil for the treatment of postherpetic neuralgia in gabapentin inadequate responders. *Pain Med* 2013; 14: 1918-1932 [1b]

15. 三環系抗うつ薬

CQ18：神経障害性疼痛に対して三環系抗うつ薬は有効か？

神経障害性疼痛に対する NNT は、三環系抗うつ薬（TCA）が最も低く、強オピオイド・トラマドールがほぼ同等、SNRI・ガバペンチン・プレガバリンが三環系抗うつ薬（TCA）に比してやや高値となっており、神経障害性疼痛に対して TCA は最も効果のある薬物の一つであり、有効である。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解説：

鎮痛薬の有効性は、2015年に発表されたシステマティックレビューでは、TCAの神経障害性疼痛に対する NNT は 3.6、NNH は 13.4 と報告されている¹⁾。

NNT は「何名の患者を治療すれば 1 名の患者で 50% 以上の疼痛軽減が得られるか？」という確率論的な指標によって定量化され、NNT は種々の薬物の鎮痛効果を概観するためには有用な指標であるが、無作為化比較試験（RCT）のデザインが様々に異なることや、ほとんどの臨床試験の調査期間が短期間であること、神経障害性疼痛の治療目標は、鎮痛効果だけでなく、ADL および QOL の改善効果も加味されなければならないこと、さらに、NNT の有効性の基準として 50% の疼痛緩和が設定されているが、30% の疼痛緩和でも QOL に対して意義があることが示されていることから、NNT は実際の日常診療に即した絶対的な指標であるとはいえないことに留意する。副作用の指標である NNH についても同様である。

TCA は、疼痛性糖尿病性神経障害²⁻⁴⁾、帯状疱疹後神経痛⁵⁻⁸⁾、外傷性神経損傷後疼痛⁹⁾、中枢性脳卒中後疼痛¹⁰⁾、脊髄損傷後疼痛¹¹⁾ のような多岐にわたる末梢性・中枢性神経障害性疼痛に対し、有意な鎮痛効果があることが RCT で示されている。TCA の鎮痛効果は、抗うつ作用とは無関係であり、抗うつ作用を示すよりも低用量、短期間で鎮痛効果を示すことが明らかにされている。主な鎮痛作用機序はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を介した下行性疼痛抑制系の活性化であり、NMDA 受容体拮抗作用、Na⁺チャネル遮断作用も関与している^{12,13)}。副作用は、主に口渇、便秘などの抗コリン作用が問題となるが、心毒性にも注意が必要である^{14,15)}。TCA は、他の抗うつ薬、抗てんかん薬と比較して優れたエビデンスがあり、また、安価でもあり、費用対効果に優れている^{1,16)}。

CQ19：三環系抗うつ薬にはどのような薬物があり、どのように使い分けたらよいか？

三環系抗うつ薬（TCA）は、三級アミン TCA（アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン）と、三級アミン TCA の薬物の活性代謝物である二級ア

三環系抗うつ薬：

TCA：tricyclic antidepressant

治療必要数

NNT：number needed to treat

（望ましい治療効果の患者を 1 人得るために必要な人数）

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：

SNRI：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

害必要数

NNH：number needed to harm

（何人の患者を治療すると 1 例の有害事象が出現するかを示す）

無作為化比較試験

ランダム化比較試験

RCT：randomized controlled trial

RCT：randomized controlled trial

忍容性：明白な有害作用（副作用）が被験者にとってどれだけ耐え得るかの程度

ミン TCA（ノルトリプチリン，デシプラミン）に分類される。鎮痛効果は三級アミン TCA でやや高いが，副作用に対する忍容性は二級アミン TCA が高い。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

TCA には，セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用のバランスが取れた三級アミン TCA（アミトリプチリン，イミプラミン，クロミプラミン）と，ノルアドレナリン再取り込みを比較的選択的に阻害する二級アミン TCA（ノルトリプチリン，デシプラミン）がある。三級アミン TCA は，二級アミン TCA より鎮痛効果はやや勝る可能性はあるが（多発性神経痛に対する NNT：2.1 vs 2.5，帯状疱疹後神経痛に対する NNT：2.5 vs 3.1），副作用も多く，二級アミン TCA の方が忍容性に優れている。いずれかの TCA が無効であった時や副作用のため忍容性が低い場合に，他の TCA へ変更すると鎮痛効果が得られることや，副作用が軽減される場合もあり，TCA のスイッチングは試してみる価値がある。10～25 mg/日（高齢者は 10 mg/日）の低用量から開始し，25～150 mg/日まで漸増する^{13,17,18}。

アミトリプチリン^{注1}

アミトリプチリンの鎮痛効果を示す RCT は複数存在し^{5,10,11}，エビデンスの質は中程度である¹。多くの研究は小規模であり，バイアスのリスクはあったが，研究の質は良好であった。アミトリプチリンは神経障害性疼痛に効果があり，第一選択薬ではあるが，十分な鎮痛を得られる患者はそれほど多くはない¹⁹。

イミプラミン^{注2}

イミプラミンはアミトリプチリンと同じ三級アミン TCA であり，神経障害性疼痛に有効である。RCT で鎮痛効果が報告されているが²⁰⁻²³，いずれの RCT も対象患者数が少なく，観察期間も短くエビデンスレベルは低い²⁴。

クロミプラミン^{注3}

RCT で鎮痛効果が報告されているが²⁵，対象患者数が少なく，観察期間も短くエビデンスレベルは低い。TCA の中で唯一静注用製剤があり，速効性を期待する場合や内服が無効な場合に使用されることがある^{26,27}。

ノルトリプチリン^{注4}

ノルトリプチリンはアミトリプチリンの主な代謝産物であり，アミトリプチリンよりも副作用が少ない。複数の RCT で鎮痛効果が検討されているが，研究によって有効性は異なる²⁸⁻³²。また，いずれの RCT も対象患者数が少なく，観察期間も短くエビデンスレベルは低い。ノルトリプチリンは神経障害性疼痛に対して第一選択薬とはせず，他の TCA が無効であった場合に使用する³³。

注1：アミトリプチリン：抗うつ薬，夜尿症治療薬として承認・市販，2015年8月に「末梢神経障害性疼痛」が適応追加

注2：イミプラミン：抗うつ薬，遺尿症治療薬として承認・市販，慢性疼痛に伴ううつ症状に対し一部で適応外使用が認められている

注3：クロミプラミン：抗うつ薬，遺尿症治療薬，ナルコレプシーによる情動脱力発作治療薬として承認・市販，慢性疼痛に伴ううつ症状に対し一部で適応外使用が認められている

注4：ノルトリプチリン：抗うつ薬として承認・市販，慢性疼痛に伴ううつ症状に対し一部で適応外使用が認められている

デシプラミン

帯状疱疹後神経痛と有痛性糖尿病性神経障害に対する有効性がRCTで示されている^{34,35)}。二級アミンTCAであり、イミプラミンと同様の鎮痛効果が期待されるが、本邦では販売中止となっており、現在は処方できない。

参考文献

- 1) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173 [1a]
- 2) Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596 [1b]
- 3) Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, et al: Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451-2458 [1b]
- 4) Jose VM, Bhansali A, Hota D, et al: Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2007; 24: 377-383 [1b]
- 5) Bowsher D: The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 327-331 [1b]
- 6) Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN: Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2000; 16: 188-192 [1b]
- 7) Watson CP, Vernich L, Chipman M, et al: Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166-1171 [1b]
- 8) Watson CP, Chipman M, Reed K, et al: Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29-36 [1b]
- 9) Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S: Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 2005; 103: 619-628 [1b]
- 10) Leijon G, Boivie J: Central post-stroke pain—a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36 [1b]
- 11) Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al: Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1547-1560 [1b]
- 12) Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, et al: Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 2007; 8: 315-324 [2c]
- 13) Gilron I, Watson CP, Cahill CM, et al: Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006; 175: 265-275 [1a]
- 14) Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al: Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 234-241 [2b]
- 15) Miura N, Saito T, Taira T, et al: Risk factors for QT prolongation associated with acute psychotropic drug overdose. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 142-149 [2b]
- 16) O'Connor AB, Noyes K, Holloway RG: A cost-effectiveness comparison of desipramine, gabapentin, and pregabalin for treating postherpetic

- neuralgia. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1176-1184 [2b]
- 17) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305 [1a]
 - 18) Attal N, Bouhassira D: Pharmacotherapy of neuropathic pain: Which drugs, which treatment algorithms? *Pain* 2015; 156 (Suppl 1): S104-S114 [1a]
 - 19) Moore RA, Derry S, Aldington D, et al: Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Databases Syst Rev*. 2015; 6; 7: CD008242. Doi: 10.1002/14651858.CD008242. Pub3. Review [1a]
 - 20) Kvinesdal B, Molin J, Froland A, et al: Imipraminetreatment for painful diabetic neuropathy. *J Am Med Association* 1984; 251: 1727-1730 [1b]
 - 21) Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-144 [1b]
 - 22) Sindrup SH, Tuxen C, Gram LF, et al: Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 251-255 [1b]
 - 23) Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-1289 [1b]
 - 24) Hearn L, Derry S, Phillips T, et al: Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Databases Syst Rev* 2014; 19; 5: CD010769. Doi: 10.1002/14651858.CD010769. Pub2. Review. [1a]
 - 25) Sindrup SH, Gram LF, Skjold TE, et al: Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms: A double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 683-691 [1b]
 - 26) Yanaki M, Iwade M, Yamagata K, et al: Two cases of medicinal treatment of diabetic post treatment painful neuropathy. *Masui* 2013; 62: 1400-1405 [4]
 - 27) Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, et al: Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 918-924 [1b]
 - 28) Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, et al: Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002; 98: 195-203 [1b]
 - 29) Khoromi S, Cui L, Nackers L, et al: Nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130: 66-75 [1b]
 - 30) Panerai AE, Monza G, Movilia P, et al: A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. *Acta Neurologica Scandinavica* 1990; 82: 34-38 [1b]
 - 31) Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-1021 [1b]
 - 32) Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, et al: Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: A double-blind cross-over study. *Pain* 1985; 23: 395-400 [1b]
 - 33) Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, et al: Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Databases Syst Rev*. 2015; 8; 1: CD011209. Doi: 10.1002/14651868.CD11209. Pub2. Review [1a]
 - 34) Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, et al: Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: A placebo-controlled trial. *Pain* 1991; 45: 3-9. [1b]
 - 35) Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, et al: Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1990; 47: 305-312. [1b]

16. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

CQ20：神経障害性疼痛に対して SNRI は有効か？

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) であるデュロキセチンは、有痛性糖尿病性神経障害に対する有効性のエビデンスが高く、推奨される。ベンラファキシンは、末梢性神経障害性疼痛に対して有効かもしれない¹⁾。

推奨度、エビデンス総体の総括：1A

解説：

SNRI は、下行性疼痛抑制系に関与するセロトニン神経系、ノルアドレナリン神経系に作用し、セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを阻害する。シナプス間隙でのセロトニンおよびノルアドレナリンの濃度が上昇し、セロトニン神経、ノルアドレナリン神経の神経伝達が増強されることによって鎮痛効果が発揮されると考えられている。TCA と比較して口渇や起立性低血圧など抗コリン作用による副作用は少ないが、悪心に注意が必要である。

SNRI であるデュロキセチン^{注1} は、有痛性糖尿病性神経障害に対する RCT が多数行われ、高い有効性が示されている²⁻⁶⁾。Cochrane レビューによると、12 週間以内の観察期間において、デュロキセチン 40 mg, 60 mg, 120 mg^{注2} は、プラセボと比較し、痛みの程度を 50% 以上改善したが、使用量と改善度に相関性を認めなかった。また、12 週間以内の観察期間において、デュロキセチン 60 mg, 120 mg は、プラセボと比較し、SF-36 で評価した身体機能項目が有意に改善した⁷⁾。

デュロキセチンは、多発性硬化症に伴う末梢性神経障害性疼痛⁸⁾ や中枢性脳卒中後疼痛⁹⁾ に対して有効とする RCT も報告されているが、今後の評価が必要である。

海外の主要なガイドラインにおいて推奨度が高いベンラファキシン^{注3} は、本邦で抗うつ薬として承認された。有痛性糖尿病性神経障害に対する RCT では、50% 以上痛みの強度が低下した患者が、ベンラファキシン内服群 (150～225 mg) で 56%、プラセボ内服群で 34% であり、ベンラファキシンの NNT は 4.5 としている¹⁰⁾。イミプラミンと比較した RCT も報告されているが¹²⁾、Cochrane レビューによる評価は低い¹⁾。本邦においては、神経障害性疼痛に対する処方の実績が少なく、有効性の評価は困難であると考えられる。

一方、ミルナシプランについては、神経障害性疼痛に対する RCT は報告されていない。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：
SNRI：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

注1：デュロキセチン
使用上の注意として、痛みに対して本薬を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本薬の投与の適否を慎重に判断すること

注2：デュロキセチン
120mg は本邦では未承認

注3：ベンラファキシン
venlafaxine：
抗うつ薬として承認。神経障害性疼痛では未承認

参考文献

- 1) Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, et al: Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 23;8:CD011091. doi:10.1002/14651858.CD011091.pub2
- 2) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118 [1b]
- 3) Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al: A double-blind, randomized multi-center trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-356 [1b]
- 4) Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza, et al: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-1420 [1b]
- 5) Gao Y, Ning G, Jia WP, et al: Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 3184-3192 [2b]
- 6) Yasuda H, Hotta N, Nakao K, et al: Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig* 2011; 2: 132-139 [1b]
- 7) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen RJ, et al: Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 3; 1: CD007115 [1a]
- 8) Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract* 2014; 14: 732-744 [1b]
- 9) Brown TR, Slee A: A randomized placebo-controlled trial of duloxetine for central pain in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2015; 17: 83-89 [1b]
- 10) Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al: Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110697-706 [1b]
- 11) Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-1289 [2b]

17. ワクシニアウィルス接種 家兎炎症皮膚抽出液

CQ21：ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液の特徴は？

鎮痛効果発現までに一定期間を要するため、4週間以上継続投与して効果判定することが望ましい。副作用の発生頻度は低く軽微である。

推奨度，エビデンスの総括：2B

解 説：

ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液は、ワクシニアウィルスを接種した家兎の炎症皮膚組織から抽出した非蛋白質性生理活性物質を含有する製剤であり、単一で鎮痛作用を示す有効成分は同定されていないため、成分の一般名が表記されていない。主な薬理作用は、下行性疼痛抑制系の活性化、抗炎症作用、興奮性神経ペプチドの放出抑制、交感神経抑制、血流改善、神経保護作用などである¹⁾。

神経障害性疼痛である帯状疱疹後神経痛や有痛性糖尿病性神経障害患者に対して、本邦で臨床試験が行われ、その鎮痛効果が示されている^{2,3)}。228名の帯状疱疹後神経痛患者を対象としたRCTでは、1日4錠を2回に分けて4週間投与すると、プラセボに比べて痛みが有意に改善した²⁾。また、36名の有痛性糖尿病性神経障害患者を対象とした症例集積研究でも、8週間投与で65%以上の患者で自発痛やしびれ感が改善したと報告されている³⁾。

鎮痛効果に加え、重篤な副作用がなく忍容性が非常に高いことが特徴である。いずれの薬物とも相互作用がないため、併用に注意する他の薬物がない。帯状疱疹後神経痛、慢性化しやすい痛み（腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症）に対して^{注1)}、成人には1日4錠を朝夕2回に分けて経口投与する。4週間で効果の認められない場合は漫然と投薬を続けないよう注意する⁴⁾。

参考文献

- 1) 鈴木孝浩：ノイロトロピン®の作用機序における新展開。ペインクリニック 2010;31:S441-S445 [5]
- 2) 山村秀夫，檀健二郎，若杉文吉，他：ノイロトロピン®錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果－プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験－。医学のあゆみ 1988;147:651-64 [1b]
- 3) 折茂 肇，中村哲郎，大澤仲昭，他：糖尿病性神経障害に対するノイロトロピン®錠の治療効果。Prog Med 1989;9:1153-1160 [4]
- 4) ノイロトロピン®添付文書 [4]

注1：ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液：
帯状疱疹後神経痛，腰痛症，
頸肩腕症候群，肩関節周囲炎，
変形性関節症に対して保険適
応がある

18. オピオイド鎮痛薬〔軽度〕： トラマドール

CQ22：神経障害性疼痛に対するトラマドールの推奨は？

トラマドールは、帯状疱疹後神経痛と有痛性糖尿病性神経障害に対する有効性が示されており、QOLの改善効果も明らかにされている。オピオイド鎮痛薬の中では精神依存の発生が非常に少なく、比較的安全性が高いが、長期使用に際しては疼痛医療専門医の併診が望ましく、神経障害性疼痛の第二選択薬として推奨される。

推奨度，エビデンス総体の総括：1A

解 説：

トラマドール^{注1}は、 μ オピオイド受容体作動薬としての作用とSNRIとしての作用を持つ。トラマドールのオピオイド骨格の μ 、 δ 、 κ オピオイド受容体に対する親和性（ K_i 値）はモルヒネに比して非常に低く、トラマドールのオピオイド骨格のモノアミンポンプに対する親和性は、三環系抗うつ薬のイミプラミンに比して非常に低い。したがって、トラマドールの鎮痛作用は μ オピオイド受容体作動作用とSNRIとしての作用が相乗的に働いているものと考えられ、 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンを投与してもトラマドールの鎮痛効果は完全に抑制されない。トラマドールはオピオイド鎮痛薬〔軽度〕に位置づけられるものの、ペンタゾシンやブプレノルフィンなどの他のオピオイド鎮痛薬〔軽度、中等度〕と異なり、トラマドールとその代謝産物は μ オピオイド受容体に対して完全作動薬として働くため、侵害受容性疼痛に対する鎮痛作用に天井効果がなく、用量依存性に鎮痛効果が発揮される（ただし、高用量では痙攣の危険性が報告されているので、臨床使用では用量設定に400 mg/日の上限がある）。神経障害性疼痛の中では、有痛性糖尿病性神経障害^{1,2)}と帯状疱疹後神経痛³⁾に対する鎮痛効果が示されており、QOLの改善効果も確認されている。オピオイド鎮痛薬の中では精神依存の発現が非常に少ない⁴⁾とされるものの、長期使用时には注意が必要であるため、比較的短期間の使用に留めることが望ましい⁵⁾。一般に他のオピオイド鎮痛薬よりも副作用（主に便秘，眠気，嘔吐）が軽度であるため、鎮痛効果とQOL改善効果から他のオピオイド鎮痛薬よりも優先度が高いが、長期使用に伴う安全性への懸念から、第一選択薬とはせず第二選択薬として推奨される⁶⁾。

トラマドールは、他の多くのオピオイド鎮痛薬や抗うつ薬などと同様に、チトクローム P450 (CYP) による代謝を受け、CYP2D6 と CYP3A4 と CYP2B6 の 3 種が最も重要である。これらの CYP に影響する薬物や食物との併用は十分に注意する必要がある。

本邦では、トラマドール製剤は経口薬と静脈注射薬があり、経口薬はアセトア

注1：トラマドール：慢性疼痛，がん性疼痛，抜歯後疼痛に対して承認

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：
SNRI：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

ミノフェン配合錠（タブレット剤）、口腔内崩壊（OD）錠、徐放剤の3種類がある。口腔内崩壊錠は25 mgと50 mgの2つの剤型があり、両剤型はほぼ同等の薬物動態を示し、いずれも速放剤である。アセトアミノフェン配合錠はトラマドール37.5 mgを含む速放剤である。徐放剤の用量は100 mgの剤型がある。トラマドールの使用では少量から漸増することが忍容性を高めるために望ましく、速放剤で導入・漸増後、用量が安定したら徐放剤に切り替えることが服薬アドヒアランスの維持のために理想的である。

なお、注射剤の適応は術後痛、がん性疼痛に限られ、投与方法については筋注のみとなっている。

参考文献

- 1) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846 [1b]
- 2) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90 [1b]
- 3) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M, et al: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-331 [1b]
- 4) Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, et al: Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: Results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiol drug safe* 2005; 14: 851-859 [1b]
- 5) NICE clinical guideline 2013-Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings
- 6) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173 [1b]

19. オピオイド鎮痛薬〔中等度〕： ブプレノルフィン

CQ23：ブプレノルフィンとはどのような特徴を持ったオピオイドか？

ブプレノルフィンは、臨床的には完全 μ オピオイド受容体作動薬であり、他のオピオイドとの併用は問題ないと思われる。また、呼吸抑制や免疫抑制作用、性腺機能低下などを引き起こさず、高齢者にも比較的 안전한オピオイドである。

推奨度：なし，エビデンス：なし

解 説：

ブプレノルフィンは、以前は、 μ オピオイド受容体部分作動薬であり、他のオピオイドとの併用ができない、作用には天井効果があるなどといわれてきた。しかし、最近の研究により *in vitro* では部分作動薬ではあるが、ヒトを対象とした放射性同位元素標識ブプレノルフィンを用いた研究で、 μ オピオイド受容体占拠率 100%未満で完全鎮痛が生じ、臨床的には完全鎮痛作動薬であることが判明した¹⁾。また、テールフリック試験を用いた他の μ オピオイド受容体作動薬との相互作用実験で、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフィンと相加的もしくは相乗的な鎮痛効果²⁾を示し、臨床用量では他のオピオイドとの併用は問題ないといわれている³⁻⁵⁾。また、ブプレノルフィンは鎮痛について天井効果はないが、呼吸抑制については天井効果があり、たとえ呼吸抑制が生じても高用量のナロキソンで拮抗でき、臨床的には安全に使用できるオピオイド⁶⁻⁹⁾である可能性が示唆されている。

ほかには、モルヒネやオキシコドン、フェンタニルに比べて免疫抑制作用¹⁰⁻¹¹⁾がなく、性腺機能低下を引き起こさない¹²⁾。また、便秘の副作用¹³⁻¹⁵⁾や認知機能低下が少なく¹⁶⁻¹⁸⁾、他のオピオイドでみられる痛覚過敏の誘発がなく、抗痛覚過敏作用がみられる特徴¹⁹⁾がある。腎機能障害患者や高齢者などリスクの高い慢性疼痛患者にも使いやすいオピオイドである^{20,21)}。

なお、本邦で使用可能なブプレノルフィン製剤は、注射剤（適応は術後痛、がん性疼痛、心筋梗塞症に伴う胸痛）、坐剤（適応は術後痛、がん性疼痛）、貼付剤（変形性関節症および腰痛症に伴う慢性疼痛）であり、各々の添付文書上の適応は遵守されるべきである。

CQ24：神経障害性疼痛に対してブプレノルフィンは有効か？

ブプレノルフィンは、動物実験や臨床試験でも神経障害性疼痛に有効である。その機序には、抗痛覚過敏作用や広汎性侵害抑制調節（DNIC）の抑制が関与していると思われる。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解 説：

動物実験では、ブプレノルフィン皮下注は、神経障害性疼痛に効果があると報告されている。脊髄損傷後の神経障害ラットにおいて、機械的および冷感性アロディニアや痛覚過敏を有意に改善し²²⁾、糖尿病性末梢神経障害ラットでは機械的アロディニアが有意に改善した²³⁾。

ブプレノルフィンの臨床研究では、侵害受容性疼痛も含めた慢性疼痛では有効との報告が多いが、神経障害性疼痛に限定した臨床研究でも有効であるという報告は2つである。開胸術後疼痛患者を対象とした二重盲検無作為化試験では静注(i.v.)ブプレノルフィンは疼痛軽減に効果があった²⁴⁾。また、他のオピオイドが効きにくい中枢神経障害性症候群患者の約40%は効果があった。

ブプレノルフィンの神経障害性疼痛に対する鎮痛作用機序には、抗痛覚過敏作用およびDNICの抑制が関与していると考えられている。ブプレノルフィンは、他のオピオイドとは異なり、中枢性感作からの二次痛覚過敏を阻害する¹⁹⁾。また、ラットの実験²⁵⁾ではあるが、低用量のブプレノルフィンはDNICを抑制する。

CQ25：神経障害性疼痛に対してブプレノルフィン貼付剤は有効か？

ブプレノルフィン貼付剤の神経障害性疼痛に対する効果は、有効であるという可能性がある。しかし、すべて非盲検試験および症例報告であり、RCTは行われておらず、今後の研究が期待される。

推奨度、エビデンス総体の総括：2C**解 説：**

ブプレノルフィン貼付剤の慢性非がん性疼痛や慢性がん性疼痛に対するRCTは2つ²⁶⁻²⁷⁾あり、有効性が示されているが、これらは神経障害性疼痛だけではなく、様々な慢性疼痛が含まれている。この2つの臨床試験の対象患者294症例のうち、神経障害性疼痛の診断がなされたのは52症例だけであり、神経障害性疼痛のみでの評価はできない。現時点では、ブプレノルフィン貼付剤の神経障害性疼痛のみを対象にしたRCTはない。

非盲検試験および症例報告では、経皮吸収型ブプレノルフィン製剤の神経障害性疼痛に対する有効性は示されている^{28,29)}。

Rodriguez-Lopez²⁸⁾の報告によれば、ブプレノルフィン貼付剤の神経障害性疼痛に対する非盲検試験では、237名の神経障害性疼痛患者（坐骨神経痛患者30%、肩術後遷延痛患者13%、帯状疱疹後神経痛患者12%、他）では、8週後のVASは55%と有意（ $p < 0.001$ ）に低下した。また、症例報告で有効性が示されている。

慢性有痛性神経障害患者30症例に対して行った非盲検臨床試験³⁰⁾では、患者のうち約40%の患者でVASの低下がみられた²⁹⁾。また、前向き・非介入・市販調査後研究では、従来の鎮痛治療で不十分だった神経障害性疼痛を有する患者で1カ月後に鎮痛薬の変更を行った患者37名中23名で、ブプレノルフィン貼付剤

脊髄手術後症候群：
FBSS：failed back surgery
syndrome

使用により併用薬の中止や減量が可能となった^{29,31)}

ブプレノルフィン貼付剤を使用した神経障害性疼痛患者の症例報告は、数多くある。視床痛の症例^{32,33)}、帯状疱疹後神経痛の症例³⁴⁾、三叉神経痛の症例³⁵⁾、多発性硬化症に伴う疼痛性チックの症例³³⁾、FBSSの症例³⁵⁾、大動脈大腿動脈バイパス術後の腰部神経根症³⁵⁾、などがあり、中枢性および末梢性神経障害性疼痛における報告である。

CQ26：ブプレノルフィン貼付剤の安全性、忍容性は？

ブプレノルフィン貼付剤は、他のオピオイドに比べて呼吸抑制などの重篤な副作用が少なく、忍容性は高いと思われる。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B

解 説：

侵害受容性疼痛を含めた慢性疼痛患者におけるブプレノルフィン貼付剤の安全性に関しては、オピオイドによる副作用および貼付剤特有の副作用報告がみられる。変形性関節症 315 症例を対象とした RCT では、有害事象の発生率はプラセボ群と有意差はなく、悪心・嘔吐、頭痛、浮動性めまいおよび傾眠、貼付部位の掻痒・発疹が多くみられた⁶⁾。同じく変形性関節症を対象としてトラマドール製剤と比較したオープンラベル臨床試験では、有害事象の発生率には有意差はなかった。国内における臨床試験においても、有害事象の発生率はプラセボ群と有意差はなかった^{37,38)}。国内の長期オープンラベル臨床試験でも、高頻度（10%以上）の有害事象は、悪心、貼付部位の掻痒、便秘、嘔吐、傾眠、貼付部位の紅斑、体重減少、浮動性めまい、接触性皮膚炎、食欲不振、不眠などであったが、重篤なものは少なく、オピオイドに関する有害事象と貼付剤に関する有害事象が軽度から中程度みられたのみであり、安全性は高いと思われる^{39,40)}。

オピオイドは自動車の運転能力を低下させるといわれているが、Vienna test system (VTS) を用いた前向き非劣性試験では、ブプレノルフィン貼付剤群は健常マッチ群との有意差はみられなかった。VTS はドイツの運転能力を測定するためのテストであり、圧力下反応時間、注意、視覚定位、運動調整、覚醒度などの測定項目がある⁴¹⁾。

ブプレノルフィンは、臨床濃度であれば、血液透析によって除去されなかった⁴²⁾。70 $\mu\text{g/hr}$ までの用量であれば、腎機能障害患者でも用量調節は不要である^{42,43)}。

呼吸抑制に関しては、ブプレノルフィンは天井効果があるために、呼吸数を大幅に減少させることなく、鎮痛を得られる⁶⁻⁹⁾が、ベンゾジアゼピン系薬物、筋弛緩薬、アルコールなどとの併用で呼吸抑制が起きる可能性があり、注意が必要である⁴²⁾。

性腺機能低下に関しては、雄性ラットを用いた動物実験では、他のオピオイドと同様に血漿テストステロンは低下させるが、脳内（間脳）濃度は他のオピオイドと異なり影響はみられなかった。臨床データとしては、ブプレノルフィン貼付

VTS：vienna test system

剤を6カ月間使用した患者60名で、男女とも血中テストステロン濃度やコルチゾール濃度に有意な変化はみられなかったという報告がある⁴³⁾。

高齢者に対するブプレノルフィン貼付剤の安全性については、合計82症例の報告では、65歳以上の症例（平均年齢74.3歳：30症例）は65歳未満の症例（平均年齢51歳：51症例）と有効性や安全性での有意差は認められなかったという報告がある⁴⁾。また、別な報告では、65歳未満、65～75歳、75歳超の比較でも高齢者で副作用の増加は認められず、用量の調整も必要でなかったとの結果が出ている^{14,21)}。

参考文献

- 1) Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE, et al: Effects of buprenorphine maintenance dose on μ -opioid receptor availability, plasma concentrations, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 2000-2009 [2c]
- 2) Kögel B, Christoph T, Straßburger W, et al: Interaction of μ -opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur J Pain* 2005; 9: 599-611 [5]
- 3) Nemirovsky A, Chen L, Zelman V, et al: The antinociceptive effect of the combination of spinal morphine with systemic morphine or buprenorphine. *Anesth Analg* 2001; 93: 197-203 [2c]
- 4) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al: Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Symptom Manage* 2006; 32: 175-179 [2c]
- 5) Ofia S, White I, Sydoruk T, et al: Effects of intravenous patient-controlled analgesia with buprenorphine and morphine alone and in combination during the first 12 postoperative hours: A four arm randomized double blind trial in adults undergoing abdominal surgery. *Clin Ther* 2009; 31: 527-541 [2c]
- 6) Budd K: High dose buprenorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1981; 36: 900-903 [2c]
- 7) Dahan A, Yassen A, Romberg R, et al: Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96: 627-632 [2c]
- 8) Dahan A, Yassen A, Bijil H, et al: Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005; 94: 825-834 [2c]
- 9) Dahan A: Opioid-induced respiratory effects: New data on buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20 (suppl 1): S3-S8 [5]
- 10) Van Loveren H, Gianotten N, Hendriksen CF, et al: Assessment of immunotoxicity of buprenorphine. *Lab Anim* 1994; 28: 355-363 [2c]
- 11) Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P: Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: Similar analgesic profile but difficult effects on immune response. *Pain* 2004; 110: 385-392 [5]
- 12) Ceccarelli I, De Padova AM, Fiorenzani P, et al: Single opioid administration modifies gonadal steroids in both the CNS and plasma of male rats. *Neuroscience* 2006; 140: 929-937 [5]
- 13) Evans HC, Easthope SE: Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 11-12

- 14) Likar R, Kayser H, Sittl R: Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: A multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther* 2006; 28: 943-952 [2c]
- 15) Nasar MA, McLeavy MA, Knox J: An open study of sub-lingual buprenorphine in the treatment of chronic pain in the elderly. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 251-255 [2b]
- 16) Glacomuzzi S, Haaser W, Pilsz L, et al: Driving impairment on buprenorphine and slow-release oral morphine in drug-dependent patients. *Forensic Sci Int* 2005; 152: 323-324 [2c]
- 17) Soyka M, Hock B, Kagerer S, et al: Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: Results of a randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 490-493 [1b]
- 18) Baewert A, Gombas W, Schindler SD, et al: Influence of peak and trough levels of opioid maintenance therapy on driving aptitude. *Eur Addict Res* 2007; 13: 127-135 [2b]
- 19) Koppert W, Ihmsen H, Körber N, et al: Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15-22 [2c]
- 20) Filitz J, Griessinger N, Sittl R, et al: Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *EUR J Pain* 2006; 10: 743-748 [2b]
- 21) Hand CW, Sear JW, Uppington J, et al: Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: Single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth* 1990; 64: 276-282 [2b]
- 22) Poli Francois K, Jing-Xia H, Xiao-Jun X: Buprenorphine alleviates neuropathic pain-like behaviors in rats after spinal cord and peripheral nerve injury. *Eur J Pharmacol* 2002; 450: 49-53 [5]
- 23) Annalisa C, Alessia C, Cristina M, et al: Continuous buprenorphine delivery effect in streptozotocine-induced painful diabetic neuropathy in rats. *J Pain* 2009; 10: 961-968 [5]
- 24) Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, et al: Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain* 1998; 74: 205-211 [2c]
- 25) Guirimand F, Chauvin M, Willer JC, et al: Buprenorphine blocks diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995; 294: 651-659 [5]
- 26) Sittl R, Griessinger N, Likar R: Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 211: 150-168 [1b]
- 27) Sorge J, Sittl R: Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26: 1808-1820 [1b]
- 28) Rodriguez-Lopez M: The opioid study Group of the Spanish Pain Society: Transdermal buprenorphine in the management of neuropathic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11 (Suppl V): 11-21
- 29) Griessinger N, Sittl R, Likar R: Transdermal buprenorphine in clinical

- practice : A post-marketing surveillance study of 13,179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 1147-1156 [3b]
- 30) Paola P, Angela C, Alfred M, et al : Short-and intermediate-term efficacy of buprenorphine TDS in chronic painful neuropathies. *J Peripheral Nervous System* 2008 ; 13 : 283-288 [4]
 - 31) Marek H : Transdermal buprenorphine in clinical practice : A multi-center, post-marketing study in the Czech Republic, with a focus on neuropathic pain components. *Pain Manage* 2012 ; 2 : 169-175 [2b]
 - 32) Michelle W, Constantine S, Eva G : Transdermal buprenorphine controls central neuropathic pain. *J Opioid Manag* 2012 ; 8 : 414-415 [4]
 - 33) Cristiana G, Chiara A, Franco Mi, et al : Transdermal buprenorphine for central neuropathic pain : Clinical reports. *Pain Pract* 2011 ; 11 : 446-452 [4]
 - 34) Induru RR, Davis MP : Buprenorphine for neuropathic pain-targeting hyperalgesia. *Am J Hospice Palliat Med* 2009 ; 26 : 470-473 [4]
 - 35) Likar R, Sittl R : Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain : Four case studies. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 781-785 [4]
 - 36) Catherine M, Margaret D, Nelson E, et al : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *J Opioid Manag* 2010 ; 6 : 193-202 [1b]
 - 37) 西田圭一郎, 小川節郎, 服部政治 : 変形性関節症に対するブプレノルフィン経皮吸収型製剤の有効性と安全性. *J New Rem Clin* 2015 ; 64 : 243-259 [1b]
 - 38) Ogawa S, Kikuchi S, Yabuki S, et al : Low-dose transdermal buprenorphine for low back pain : An enriched enrollement randomized withdrawal placebo-controlled study. *J New Rem Clin* 2014 ; 63 : 1276-1291 [1b]
 - 39) 小川節郎, 西田圭一郎, 服部政治 : 変形性関節症患者に対するブプレノルフィン経皮吸収型製剤における長期投与時の安全性と有効性. *J New Rem Clin* 2014 ; 63 : 551-567 [1b]
 - 40) 菊地臣一, 矢吹省司, 小川節郎 : 慢性腰痛患者に対するブプレノルフィン経皮吸収型製剤長期投与時の安全性と有効性. *J New Rem Clin* 2014 ; 63 : 1420-1435 [1b]
 - 41) Aloisi AM, Pari G, Ceccarelli I, et al : Gender-related effects of chronic non-malignant pain and opioid therapy on plasma levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Pain* 2005 ; 115 : 142-151 [2b]
 - 42) Calderon R, Copenhaver D : Buprenorphine for chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013 ; 27 : 402-405 [5]
 - 43) Aurilio C, Ceccarelli I, Pota V, et al : Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering woman of different reproductive ages. 2011 ; 58 : 1071-1078
 - 44) Likar R, Vadlau EM, Breschan C, et al : Comparable analgesic efficacy of transdermal buprenorphine in patients over and under 65 years of age. *Clin J Pain* 2008 ; 24 : 536-543 [2b]

20. オピオイド鎮痛薬〔強度〕： フェンタニルなど

CQ27：神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬は有効か？

神経障害性疼痛に対して、短期間投与の強オピオイド鎮痛薬の有効性は確認されているが、副作用の忍容性は劣っている。強オピオイド鎮痛薬の長期処方時には、精神依存などが懸念されるため、使用を考慮した際にはオピオイド治療に精通した疼痛医療専門医によって、厳選された患者にのみ処方することが望ましい。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解 説：

神経障害性疼痛における強オピオイド鎮痛薬の有効性を考える前に、その鎮痛効果は他の薬物と同等であるという事実¹⁾を知っておくべきである。

多くの試験で神経障害性疼痛に対する強オピオイド鎮痛薬の有効性が確認されている。そして、神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬を推奨するガイドラインも多く、神経障害性疼痛において、強オピオイド鎮痛薬は他の治療が無効な場合に選択されると考えられるが、最終段階の選択肢と捉えるのは危険であり、可能性のある一つの選択肢と考え、その選択は慎重に判断しなければならない。神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬の使用を考慮した際には、オピオイド治療に精通した痛みの専門医によって、厳選された患者にのみ処方することが望ましい。その理由を以下に示す。

- i) 強オピオイド鎮痛薬の有効性の報告は限られている。
- ii) 強オピオイド鎮痛薬は副作用の発現頻度が高い。
- iii) 強オピオイド鎮痛薬処方の長期化、高用量化がQOLを低下させる諸問題を惹起する。
- iv) 強オピオイド鎮痛薬は身体機能を改善することができないという報告がある。
- v) 長期処方に関する体系化された研究が行われていない。
- vi) 強オピオイド鎮痛薬が他の薬物より有効であるという報告はない。
- vii) 一部の国において強オピオイド鎮痛薬の乱用、精神依存が社会問題となっている。

神経障害性疼痛での強オピオイド鎮痛薬の有効性に関するシステマティックレビュー²⁾では、短期間に限って、プラセボと比較して強オピオイド鎮痛薬の有効性が確認されているが、副作用の忍容性は劣っているとされている。

現時点で、本邦において臨床使用可能なWHOが示す強オピオイド鎮痛薬には、代表薬であるモルヒネ、代替薬であるオキシコドン、フェンタニル、メサドン、ペチジン、タペンタドールがある。しかしながら、本邦においては、各々の薬物の添付文書上の効能・効果によって使用が制限されているため、臨床使用可

能なすべての強オピオイド鎮痛薬が神経障害性疼痛に使用できるわけではない。

本学会発行の「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」に示されている3つの目的の1つである「本邦におけるオピオイド鎮痛薬の処方、使用、およびその秩序を維持する」を堅持するために、現時点で神経障害性疼痛に対する強オピオイド鎮痛薬は、添付文書上の効能・効果に基づき、非がん性の慢性疼痛に対する適応を有する一部のモルヒネとフェンタニルに限られなければならない。

本邦において、非がん性の神経障害性疼痛に使用可能なモルヒネ製剤はモルヒネ塩酸塩末とモルヒネ塩酸塩錠、フェンタニル製剤はフェンタニル貼付剤（1日用、3日用）のみであり、他の製剤の使用は許可されていない。フェンタニル貼付剤の選択にあたっては、添付文書に記載されている「他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること」という制約が遵守されなければならない。

強オピオイド鎮痛薬処方の詳細については、本学会発行の「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」が参考となる。

参考文献

- 1) Eisenberg E, McNichol ED, Carr DB: Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. JAMA 2005; 293: 3043-3052 [1a]
- 2) Sommer C, Welsch P, Klose P, et al: Opioids in chronic neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. Schmerz 2015; 29: 35-46 [1b]

21. 神経障害性疼痛薬物療法で用いる

表5 神経障害性疼痛薬物療法で用いる第一選択薬～第三選択薬

薬物名	剤型	種類	具体的使用法
第一選択薬			
Amitriptyline	経口剤	TCA, 第三級アミン	初期量 10 mg / 日 最大 150 mg 1 回/日 就寝前 3 ~ 7 日ごとに 10 ~ 25 mg 増量
Nortriptyline	経口剤	TCA, 第三級アミン	
Imipramine	経口剤	TCA, 第二級アミン	
Gabapentin	経口剤	Ca ²⁺ チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド	初期量 100 ~ 300 mg / 日 最大 3,600 mg 1 ~ 3 回/日 1 ~ 7 日ごとに 100 ~ 300 mg 増量
Pregabalin	経口剤	Ca ²⁺ チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド	初期量 25 ~ 150 mg / 日 最大 600 mg 1 ~ 3 回/日 3 ~ 7 日ごとに 25 ~ 150 mg 増量
Duloxetine	経口剤	SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)	初期量 20 mg / 日 最大 60 mg 1 回/日 朝食後
第二選択薬			
ワクシニアウィルス接種 家兔炎症皮膚抽出液	経口剤 (注射剤)	非蛋白質性生理活性物質	4 錠 (16 単位) / 日 2 回/日
Tramadol / Acetaminophen combination	経口剤	オピオイド + アセトアミノフェン	初期量 1 ~ 4 錠/日 最大 8 錠 1 ~ 4 回/日
Tramadol	経口剤, (注射剤)	オピオイド	初期量 25 ~ 100 mg / 日 最大 400 mg 1 ~ 4 回/日
第三選択薬			
Buprenorphine	貼布剤, (坐剤, 注射剤)	オピオイド	初期量 5 mg / 日 最大 20 mg 1 回/7 日
Fentanyl	1 日型貼付剤, (注射剤)	オピオイド	切り替え前の使用オピオイド用量から換算して初期量を設定する. 最大量はモルヒネ塩酸塩換算量として 120 mg / 日
Fentanyl	3 日型貼付剤, (注射剤)	オピオイド	切り替え前の使用オピオイド用量から換算して初期量を設定する. 最大量はモルヒネ塩酸塩 換算量として 120 mg / 日
Morphine	経口剤, 坐剤, 注射剤	オピオイド	初期量 10 mg / 日 最大 120 mg / 日

選択薬の種類と使用方法

治療効果判定期間	適 応	副作用
第一選択薬		
6～8週間とし、忍容性の得られる最大用量で2週間以上	うつ病、末梢神経障害性疼痛(2015年8月に適応追加)	抗コリン作用、QT延長、自殺リスク 禁忌：緑内障、前立腺肥大、心疾患 二級アミンの方が副作用は少ない トラマドールとの併用注意
	うつ病	
	うつ病、遺尿症	
用量漸増期間としての3～8週間に加え、最大用量で2週間	難治性てんかん	眠気、めまい、末梢性浮腫、体重増加 腎機能障害では使用量を少量とする
4週間	神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う痛み	
4週間	うつ病、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症	悪心 トラマドールとの併用注意
第二選択薬		
4週間	帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性膝関節症	悪心、眠気 発症頻度は0.1%未満 忍容性高い
4週間	慢性疼痛、抜歯後疼痛	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態 SSRI、SNRI、TCA、アセトアミノフェンと併用注意
4週間	がん性疼痛、慢性疼痛	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態 SSRI、SNRI、TCAと併用注意
第三選択薬		
4週間	非オピオイド鎮痛薬で治療困難な慢性疼痛（変形性関節症、腰痛症）	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、呼吸抑制
4週間	非オピオイド鎮痛薬で治療困難な慢性疼痛、がん性疼痛 他のオピオイドからの切り替え（スイッチング）でのみ使用可能	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、呼吸抑制
4週間		
4週間	がん性疼痛、慢性疼痛	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、呼吸抑制

22. その他の抗うつ薬

CQ28：神経障害性疼痛に対して三環系抗うつ薬，SNRI 以外の抗うつ薬は有効か？

無作為化比較試験
ランダム化比較試験
RCT：randomized controlled trial

選択的セロトニン再取り込み阻害薬：
SSRI：selective serotonin reuptake inhibitor

三環系抗うつ薬，SNRI 以外の抗うつ薬と比較し，質の高い無作為化比較試験（RCT）が少なく，神経障害性疼痛に対する有効性について推奨度は低い。標準的治療に反応を示さなかった患者のオプションとして使用することができる。しかしながら，多量の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）や SSRI の多薬併用，トラマドール製剤との併用ではセロトニン症候群の発症の危険性があり，注意を要する。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解説：

SSRI は，セロトニン再取り込み阻害作用により下行性疼痛抑制系を賦活化することで鎮痛効果を発揮する。

注1：パロキセチン塩酸塩：うつ病，うつ状態，パニック障害，社会不安障害，強迫性障害，外傷後ストレス障害に対して承認・市販

パロキセチン塩酸塩^{注1}

19名の有病性糖尿病性神経障害患者を対象に行った RCT¹⁾ では，パロキセチン 40 mg はプラセボに対して神経障害による症状を有意に軽減させたが，イミプラミン（血中濃度 400～600 μM）の鎮痛効果には及ばなかった。

注2：エシタロプラム：うつ病，うつ状態に対して承認・市販

エシタロプラム^{注2}

41名の有病性多発神経障害患者を対象に行われた RCT²⁾ ではエシタロプラム 20 mg はプラセボに対して有意な鎮痛効果を示したが，臨床的に鎮痛効果を示した患者は限定的であったため，神経障害性疼痛の標準治療としては推奨されない。

注3：フルボキサミンマレイン酸塩：うつ病，うつ状態，強迫性障害，社会不安障害に対して承認・市販

フルボキサミンマレイン酸塩^{注3}とセルトラリン塩酸塩^{注4}

神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内・国外で行われておらず，神経障害性疼痛に対して推奨できる根拠がない。

注4：セルトラリン塩酸塩：うつ病，うつ状態，パニック障害，外傷後ストレス障害に対して承認・市販

ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬（ミルタザピン^{注5}）

注5：ミルタザピン：うつ病，うつ状態に対して承認・市販

神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内・国外で行われておらず，神経障害性疼痛に対して推奨できる根拠がない。

SSRI やミルタザピンは，第一選択薬，第二選択薬，第三選択薬に反応を示さなかった患者のオプションとして使用することができる。しかしながら，多量の SSRI や SSRI の多薬併用，トラマドール製剤との併用では，セロトニン症候群の発症の危険性があり，注意を要する。

参考文献

- 1) Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Pain 1990; 42: 135-144 [1b]
- 2) Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al: Escitalopram in painful polyneuropathy: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. Pain 2008; 139: 275-283 [1b]

23. 抗てんかん薬

CQ29：神経障害性疼痛に対してプラセボと比較して、プレガバリン・ガバペンチン以外の抗てんかん薬は有効か？

プレガバリン・ガバペンチン以外の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギン、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム）は、プレガバリン・ガバペンチンと比較し、質の高い無作為化比較試験（RCT）が少なく、神経障害性疼痛に対する有効性について試験ごとに結果が乖離している。プレガバリンやガバペンチンに反応を示さなかった患者へのオプションとして使用することができるが、重篤な副作用もあり、その使用には十分注意を要する。

推奨度、エビデンス総体の総括：2C

解説：

カルバマゼピン^{注1}

Na⁺チャネルを遮断し、Na⁺チャネル不活化からの回復を遅らせる。三叉神経痛に対しては有効性が確立されているが¹⁾、三叉神経痛以外の神経障害性疼痛に対する有効性の報告は少なく、システムティックレビューでも推奨度は低い²⁾。脳卒中後の中枢性疼痛に対して行われたRCT³⁾で、カルバマゼピン800mg/日の鎮痛効果は、プラセボと比較して有意差はなかった。有痛性糖尿病性神経障害に対して行われた3つのRCT⁴⁻⁶⁾のうち、1つで、オクスカルバゼピン^{注2}1,800mg/日はプラセボと比較して有意な鎮痛効果を示したが、残りの2つのRCTでは、600～1,800mg/日の鎮痛効果は、プラセボと比較して有意差はなかった。カルバマゼピン・オクスカルバゼピン全体のNNHは5.5であり、安全性は低い。カルバマゼピンの副作用は、めまい、ふらつき、再生不良性貧血、顆粒球減少、中毒性表皮壊死症（TEN）、Stevens-Johnson症候群などがある。

バルプロ酸ナトリウム^{注3}

シナプス前後でGABA作用を増強する。バルプロ酸ナトリウム1,000～2,400mg/日の鎮痛効果の有効性は試験ごとに乖離している。脊髄損傷後疼痛を対象としたRCT⁷⁾では、バルプロ酸ナトリウム2,400mg/日の有効性はなかった。有痛性糖尿病性神経障害を対象とした3つのRCT⁸⁻¹⁰⁾のうち、2つでバルプロ酸ナトリウム1,000～1,200mg/日は、プラセボと比較して鎮痛効果が高かった。帯状疱疹後神経痛を対象としたRCT¹¹⁾では、バルプロ酸ナトリウム1,000mg/日は、プラセボと比較して鎮痛効果が高かった。しかし、バルプロ酸ナトリウムの有効性を示したRCT^{8,9,11)}は、いずれも同グループからの報告であり、単施設によるバイアスの可能性が懸念される。肝機能障害、薬物性睪炎（トピラマートの併用で増悪）、催奇形性など重篤な副作用があり、推奨度は低い。

注1：カルバマゼピン：てんかん・躁病・三叉神経痛に対して承認・市販

注2：オクスカルバゼピン：本邦では未承認

害必要数：

NNH：number needed to harm(何人の患者を治療すると1例の有害事象が出現するかを示す)

中毒性表皮壊死症：

TEN：toxic epidermal necrolysis

注3：バルプロ酸ナトリウム：てんかん・躁病に対して承認・市販

ラモトリギン^{注4}

電位依存性 Na⁺チャンネル抑制により抗痙攣作用を発揮する。国外のRCT¹²⁻¹⁷⁾では、神経障害性疼痛に対する有効性を認めなかったとする報告が多い。脳卒中後疼痛を対象としたRCT¹⁸⁾では、ラモトリギン 200 mg/日はプラセボと比較して鎮痛効果が有意に高かったが、脊髄損傷後疼痛¹⁹⁾や多発性硬化症に伴う中枢痛²⁰⁾では、プラセボと比較して有意差はなかった。痛性糖尿病神経障害やその他の神経障害性疼痛についても、有効とする報告は少なく、推奨度は低い。一方、ラモトリギンは三叉神経痛に対してある程度有効性が期待できる。カルバマゼピンまたはフェニトインを使用中の14名の難治性三叉神経痛患者に、ラモトリギン 400 mg またはプラセボを追加するランダム化二重盲検クロスオーバー試験では、ラモトリギンはプラセボと比較して鎮痛効果が優れており、NNTは2.1と報告されている^{21,22)}。副作用として、中毒性表皮壊死症（TEN）やStevens-Jonson症候群などの重篤な皮膚障害がある。

トピラマート^{注5}

電位依存性 Na⁺チャンネル抑制により抗痙攣作用を発揮する。痛性糖尿病性神経障害を対象とした2つのRCT^{23,24)}のうち、1つはトピラマート 400 mg/日の有効性を認めたが、他方は、有効性はなかった。また、神経根症を対象としたRCT²⁵⁾では、トピラマート 400 mg/日の鎮痛効果はプラセボと比較して有意差はなかった。副作用として、傾眠・体重減少・閉塞隅角緑内障などがある。また、NNHは6.3であり、安全性は高くない。

クロナゼパム^{注6}

シナプス後のGABA_A受容体に作用し、催眠・抗不安・抗痙攣作用を発揮する。神経障害性疼痛疾患に対して一定の基準を満たすRCTがなく、神経障害性疼痛に対する推奨度は低い。口腔灼熱症候群（BMS）に有効であったとする報告²⁶⁾がある。

参考文献

- 1) Sindrup SH, Jensen TS: Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2002; 18: 22-27 [1a]
- 2) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 14: 162-173 [1a]
- 3) Leijon G, Boivie J: Central post-stroke pain: A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 1989; 36: 27-36 [2b]
- 4) Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al: Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: A randomized, placebo-controlled study. Eur J Pain 2005; 9: 543-554. Epub 2004 [1b]
- 5) Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, et al: A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. Acta Neurol Scand 2006; 114: 177-180 [1b]
- 6) Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, et al: Oxcarbazepine in painful dia-

注4：ラモトリギン：難治性てんかんに対して承認・市販

注5：トピラマート：難治性てんかんに対して承認・市販

注6：クロナゼパム：てんかんにに対して承認・市販

口腔灼熱症候群：
BMS: burning mouth
syndrome

- betic neuropathy: Results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 395-404 [1b]
- 7) Drewes AM, Andreassen A, Poulsen LH: Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury: A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994; 32: 565-569 [2b]
 - 8) Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, et al: Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes: A randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 248-252 [2b]
 - 9) Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, et al: Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: A randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM*. 2004; 97: 33-38 [2b]
 - 10) Agrawal RP, Goswami J, Jain S, et al: Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: A prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 371-378 [2b]
 - 11) Kochar DK, Garg P, Bumb RA, et al: Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: A randomized. *QJM* 2005; 98: 29-34 [2b]
 - 12) Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al: Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: A randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505-509 [1b]
 - 13) Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, et al: Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007; 128: 169-179 [1b]
 - 14) Simpson DM, Olney R, McArthur JC, et al: A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 2115-2119 [2b]
 - 15) Simpson DM, McArthur JC, Olney R, et al: Lamotrigine HIV Neuropathy Study Team: Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1508-1514 [1b]
 - 16) McCleane G: 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999; 83: 105-107 [1b]
 - 17) Silver M, Blum D, Grainger J, et al: Double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine in combination with other medications for neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 446-454 [2b]
 - 18) Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al: Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-190 [1b]
 - 19) Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, et al: Lamotrigine in spinal cord injury pain: A randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96: 375-383 [1b]
 - 20) Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29: 2022-2030 [2b]
 - 21) Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al: Lamotrigine (lamic-tal) in refractory trigeminal neuralgia: Results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-230 [2b]
 - 22) Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS: The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581 [1a]
 - 23) Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al: CAPSS-141 Study

- Group: Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: Analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004; 63: 865-873 [1b]
- 24) Thienel U, Neto W, Schwabe SK, et al: Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group: Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: Findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 221-231 [1b]
 - 25) Khoromi S, Patsalides A, Parada S, et al: Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005; 6: 829-836 [2b]
 - 26) Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, et al: A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope* 2012; 122: 813-816 [2b]

24. NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬

CQ30：神経障害性疼痛に対して NMDA 受容体拮抗薬は有効か？

無作為化比較試験
ランダム化比較試験
RCT：randomized controlled trial

質の高い無作為化比較試験（RCT）が少なく、神経障害性疼痛に対する有効性について推奨度は低い。標準的治療に反応を示さなかった患者のオプションとして使用することができる。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解説：

NMDA 受容体拮抗薬は、神経伝達物質による侵害受容と中枢性感作を遮断することによる鎮痛効果を示す。

注1：デキストロメトर्फファン臭化水素酸塩：急性気管支炎に対して承認・市販

デキストロメトर्फファン臭化水素酸塩^{注1}

379名の有痛性糖尿病性神経障害患者を対象に行われたRCT¹⁾では、デキストロメトर्फファン臭化水素酸塩 30 mg および 45 mg は、キニジン 30 mg と併用することにより用量依存性に有痛性糖尿病性神経障害に対して鎮痛効果を示した。

注2：メマンチン塩酸塩：アルツハイマー病に対して承認・市販

メマンチン塩酸塩^{注2}

数編のRCT^{2,3)}があるが、いずれも神経障害性疼痛に対する有効性は示されなかった。

注3：ケタミン塩酸塩：全身麻酔の導入薬として承認・市販

ケタミン塩酸塩^{注3}

92名の有痛性糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、術後・外傷後神経障害性疼痛患者を対象に行われたRCT⁴⁾では、1% [w/v] ケタミンの局所塗布はプラセボに対して神経障害による症状を軽減させなかった。また、全身投与での鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内・国外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨できる根拠がない。本薬物は有害な中枢作用と身体依存性を有し、一部での非合法的な乱用のため2007年より麻薬指定されており、安易な使用は控えるべきである。

参考文献

- 1) Aziz IS, Laura EP, Ronald T, et al: Efficacy and safety of dextromethorphan/quinidine at two dosage level for diabetic neuropathic pain: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Pain Med 2012; 13: 243-254 [1b]
- 2) Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, et al: The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: A double-blind, placebo-controlled study. Eur J Pain 1998;

- 2: 321-327 [1b]
- 3) Sang CN, Booher S, Gilron I, et al: Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002; 96: 1053-1061 [1b]
 - 4) Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, et al: Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2005; 103: 140-146 [1b]

25. 抗不整脈薬

CQ31：神経障害性疼痛に対してプラセボと比較して、抗不整脈薬（メキシレチン塩酸塩）は有効か？

本邦では、メキシレチン塩酸塩が糖尿病性神経障害の自発痛に適応承認されているが、海外での無作為化比較試験（RCT）では、メキシレチンの有効性を示す結果は得られていない。そのため、糖尿病性神経障害を含めた神経障害性疼痛に対する推奨度は低い。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解説：

メキシレチン塩酸塩^{注1}

クラス1bの抗不整脈薬であり、作用機序はNa⁺チャネル遮断である。本邦で実施された多施設RCT¹⁾で、有痛性糖尿病性神経障害に対するメキシレチン塩酸塩300mg/日は、プラセボと比較して有意に鎮痛効果が高く、有痛性糖尿病性神経障害に対しては300mg/日 毎食後3回分割投与での承認が得られているが、2週間の投与で無効であれば投与中止を検討する。また、不整脈の出現には十分な注意を払い、定期的な心電図検査の実施が推奨されている²⁾。しかし、海外で実施された複数のRCT³⁻⁷⁾では、有痛性糖尿病性神経障害、脊髄損傷後疼痛、および四肢切断後疼痛に対するメキシレチン塩酸塩225～1,200mg/日の有効性はなかった。副作用として嘔気の出現が多く、その他、鎮静、開口障害、不眠、頭痛、悪夢、振戦などがある。有効性が低いこと、また、用量増量の妨げとなる副作用が多いこと⁸⁾から、神経障害性疼痛に対するメキシレチンの使用は推奨されていない。

本邦では、有痛性糖尿病性神経障害に対してメキシレチン塩酸塩300mg/日（3回分割投与）が適応承認されているが、2週間の投与で効果が認められない場合は投与を中止する。重篤な心不全や刺激伝導障害（Ⅱ-Ⅲ度房室ブロック）を合併している患者への使用は禁忌である。

参考文献

- 1) 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳, 他: 塩酸メキシレチン (MX-DPN) の糖尿病性神経障害に対する二重盲検比較試験. 医学と薬学 1997;38:759-776 [2b]
- 2) 日本糖尿病学会: 糖尿病神経障害の治療. (日本糖尿病学会・編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版). 東京, 南江堂, 2013; 93-104
- 3) Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, et al: Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. Am J Phys Med Rehabil 1996;75:84-87 [2b]
- 4) Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, et al: Mexiletine in the treat-

無作為化比較試験
ランダム化比較試験
RCT: randomized controlled trial

注1: メキシレチン塩酸塩:
有痛性糖尿病性神経障害に対
して承認・市販

- ment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 1550-1555 [2b]
- 5) Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins PE : Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy : The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1594-1597 [2b]
 - 6) Wright JM, Oki JC, Graves L 3rd. : Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 1997 ; 31 : 29-34 [2b]
 - 7) Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al : Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain : A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 289-296 [2b]
 - 8) Wallace MS, Magnuson S, Ridgeway B : Efficacy of oral mexiletine for neuropathic pain with allodynia : A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med* 2000 ; 25 : 459-467 [1a]

26. 漢方薬

CQ32：神経障害性疼痛に対して漢方薬は有効か？

漢方薬は伝統医学に基づき、経験的に使用されているが、神経障害性疼痛に対して有効性を示した薬物はない。

推奨度，エビデンス総体の総括：2D

解 説：

牛車腎気丸は、オキサリプラチンによる抗がん剤治療を受ける89名を対象に、プラセボと比較して末梢神経障害を抑制することが示されたが¹⁾、その後行われたRCTでは否定された²⁾。

桂枝加朮附湯、ブシ末、抑肝散などで神経障害性疼痛に対する治療効果が報告されているが、症例集積の報告に留まっている。

漢方薬の処方体系は、同じ病名であっても東洋医学の観点から薬物の選択が異なることもあり、RCTによる評価が進まない一因となっていると考えられる。

参考文献

- 1) Kono T, Hata T, Morita S, et al: Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 1283-1290 [2b]
- 2) Oki E, Emi Y, Kojima H, et al: Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): A placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 767-775 [2b]