

IV-B 神経障害性疼痛

はじめに

侵害受容性疼痛と異なり、神経障害性疼痛はその伝達経路である「体性感覚伝導路の損傷や病変によって直接に引き起こされる痛み」であると、国際疼痛学会（IASP）において定義されている¹⁾。また、その診断には「障害神経の解剖学的神経支配に一致した領域に観察される感覚障害の他覚的所見」と「神経障害性疼痛を説明する神経損傷あるいは神経疾患を診断する検査所見」が重要であるとしている²⁾。「電撃痛」, 「灼けるような」, 「刺されるような」, 「痺れたような」, 「疼くような」といった特徴的な痛みの性状やアロディニア, 痛覚過敏などの症状をきたし、その同じ神経支配領域内に知覚低下などの神経障害を示す所見を認める。

原因として、体性感覚伝導路、つまり末梢の一次ニューロン、脊髄もしくは脳に障害が生じ、それをきっかけに様々な機能的・可塑的变化を引き起こす。例えば、一次ニューロンレベルでは障害部位の神経線維の電気的短絡（エファプス）やNa⁺チャネル、αアドレナリン受容体による化学的短絡、脱髄部や傷害された末梢神経の側芽と神経腫、後根神経節におけるNa⁺チャネルの発現の増加による異所性発火現象などが惹起される。また、中枢性感作として、脊髄レベルでは脊髄後角ニューロンのNMDA受容体の活性化や神経損傷後に残った神経線維の軸索の側芽形成（sprouting）によるシナプスの再構築、ミクログリアの活性化などの変化がみられ、脳レベルでも、大脳皮質一次体性感覚野の再構築、皮質前頭前野の機能異常、下行性抑制系の機能低下などを生じることが知られている。つまり、神経障害性疼痛とは、体性感覚伝導路にこれらの機能的・可塑的变化が生じることで、そのシステムが機能不全をきたし、病的な痛みを引き起こしている状態であるといえる。

この複雑な病態に対する治療は容易ではなく、薬物療法も多くの知見が蓄積されてきてはいるものの、実際の臨床において必ずしも安定した効果が得られるわけではない。また、それぞれの薬物には副作用もあり、その忍容性もけっして高いとはいえない。インターベンショナル治療を含め、その適応、治療方針を慎重に検討する必要がある。

本治療指針で扱った神経障害性疼痛およびその関連疾患を表1に示す。三叉神経痛のように神経障害性疼痛と呼ぶのがふさわしい疾患だけではなく、幻肢痛や複合性局所疼痛症候群（CRPS）type Iなど、近年では、脳機能の寄与が大きいと考えられている病態や、脊椎疾患による神経根症や絞扼性神経障害に伴う痛みなど、神経の障害というより、神経の圧迫や炎症の関与が大きな病態も含まれている。これらの疾患について、国際的なエビデンスを紹介した上で、神経障害性疼痛および関連した疾患や病態において、現時点で妥当だと思われる治療を○と△で表示しているので参考にされたい³⁾。

参考文献

- 1) Loeser JD, et al: The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain 2008; 137: 473-477
- 2) Treede RD, et al: Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008; 70: 1630-1635
- 3) 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ・編: 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版. 東京, 真興交易医書出版部, 2016

神経障害性疼痛
neuropathic pain

国際疼痛学会

IASP: International Association for the study of Pain

複合性局所疼痛症候群

CRPS: complex regional pain syndrome

表1 神経障害性疼痛および関連した疾患や病態において、現時点で妥当だと思われる治療

治療法 疾患	プレガバリン	抗うつ薬	オピオイド 鎮痛薬	神経ブロック	ニューロモデュ レーション	手術	リハビリ テーション	心理的 アプローチ
帯状疱疹と帯状 疱疹後神経痛	○	○	△	○ (急性期)				
多発性神経障害	○	○	△					
外傷性および 術後	○	△	△	△ (急性期)	△	△	△	△
脊椎疾患による 神経根症	△			○ (急性期)		○ (治療抵抗性 の場合)		
絞扼性神経障害						○		
脊髄障害後疼痛	○	△	△		△			
脳卒中後疼痛	△				△		○	○
腕神経叢引き抜き 損傷後疼痛	○					○		
幻肢痛	△				△		△	△
三叉神経痛	△			○		○		
がん由来の神経 障害性疼痛	△	△	○	○				
複合性局所疼痛 症候群	△			△ (リハビリテー ションと併用)	○		○	○

○：有効性が高い，△：有効な可能性がある

IV-B-1 末梢神経損傷後疼痛

1. 病 態

末梢神経の機械的損傷によって生じる。原因として、交通事故による外傷¹⁾、術中体位や手術操作、神経ブロック^{2,3)}、採血手技⁴⁾などがある。

神経損傷の発生率は原因によって異なり、自動車追突事故患者では0.9%¹⁾、全身麻酔手術後の末梢神経損傷は0.04%⁵⁾、神経ブロックによる神経障害の発生率はくも膜下・硬膜外ブロックで0.02~0.03%、大腿神経ブロックで0.3%、腕神経叢ブロックで1.4~2.8%と報告されている。症状が1年以上持続する遷延性神経障害の発生率は0.07%以下であり、神経障害は一過性であることが多い²⁾。近年は、超音波ガイド下で神経ブロックが行われることが多くなり、神経損傷の発生率は0.0037%と極めて低く³⁾、神経損傷のリスク軽減につながっている。外来で採血された患者における神経障害性疼痛の発生率を調査した研究によれば、発生率は0.0032%で、すべての症例で6カ月以内に完全に回復した⁴⁾。

末梢神経損傷後の急性期の痛みは、神経障害性疼痛と、炎症を主体とした侵害受容性疼痛が混在しており、通常の創傷治癒期間を超えて残存する慢性期の痛みは、神経障害性疼痛が主体となることが多い。慢性化した状態では種々の程度の末梢神経損傷が混在しており、神経細胞の脱髄にとどまる損傷や軸索変性を伴う損傷、完全断裂を起こした損傷の順に損傷が重篤かつ難治性となる。

2. 症 状

神経損傷が起こった患者のすべてが痛みを訴えるとは限らないが、患者の多くは損傷部位や損傷神経支配領域に、不快な感覚としての痛みと知覚異常や運動機能障害を併存していることが多い。

3. 神経ブロックによる治療法

急性期の痛みの強度と持続期間は症状の慢性化と相関する。個々の病態に対する積極的な鎮痛を行うことが望ましい。しかし、神経ブロックは更なる医原性神経障害性疼痛を引き起こすリスクとなるため、その施行はリスクとベネフィットを考慮した上で慎重に行うべきであり、本邦における保険適応、担当医師のスキル、患者の病態や希望などを考慮して実施する。CRPSを呈している場合には、交感神経ブロック（上肢に対しては星状神経節ブロック、下肢に対しては腰部交感神経ブロック）を検討する価値がある⁶⁾。

4. その他の治療法

1) 薬物療法

薬物療法には、外傷性末梢神経障害性疼痛や手術後末梢神経障害性疼痛について複数のRCTからなるエビデンスがある。内服療法として、三環系抗うつ薬である Amitriptyline、 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（ガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリン）、抗不整脈薬であるメキシレチン、オピオイド鎮痛薬であるトラマドールやモルヒネが用いられる。

局所療法として、カプサイシンクリーム塗布療法、リドカインスプレー噴霧がある。

治療法の選択は、各薬物の効果と副作用のバランス、疾患に対する本邦の保険適応を

考え、日本ペインクリニック学会発行の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」⁷⁾に基づいた優先順位で選択・投与することが推奨される。鎮痛薬と並行して、投与期間を限定してビタミン B₁₂ 製剤であるメチルコバラミンの投与を考慮してもよい。

2) ニューロモデュレーション

非薬物療法として、脊髄刺激療法 (SCS) をはじめとするニューロモデュレーションがある。SCS は末梢神経損傷後疼痛に対するエビデンスは、現時点ではないが、有効性が期待されるため、トライアル刺激で効果が確認できればジェネレーターの植え込みを考慮する⁸⁾。

3) 手術療法

端々縫合術、自家移植術などが行われている。高度な技術と適応判断の能力が不可欠であり、経験豊富な専門医が行う⁹⁾。

脊髄刺激療法
SCS : spinal cord stimulation

参考文献

- 1) Bekelis K, et al: Restraints and peripheral nerve injuries in adult victims of motor vehicle crashes. *J Neurotrauma* 2014; 31: 1077-1082
- 2) Brull R, et al: Neurological complications after regional anesthesia: Contemporary estimates of risk. *Anesth Analg* 2007; 104: 965-974
- 3) Ecoffey C, et al: Complications associated with 27,031 ultrasound-guided axillary brachial plexus blocks: A web-based survey of 36 French centres. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 606-610
- 4) Kato J, et al: Incidence and prognosis of persistent pain induced by venipuncture for blood sampling: An observational study over a 5-year period. *Pain Med* 2012; 13: 1627-1630
- 5) Chui, et al: Perioperative peripheral nerve injury after general anesthesia: A qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2018; 127: 134-143
- 6) Practice guidelines for chronic pain management: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010; 112: 810-833
- 7) 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ・編: 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版. 東京, 真興交易医書出版部, 2016
- 8) Deer TR, et al: The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 2014; 17: 515-550
- 9) Inada Y, et al: Surgical relief of causalgia with an artificial nerve guide tube: Successful surgical treatment of causalgia (complex regional pain syndrome type II) by *in situ* tissue engineering with a polyglycolic acid-collagen tube. *Pain* 2005; 117: 251-258

IV-B-2 有痛性糖尿病性神経障害

1. 病 態

平成 28 年の国民の健康栄養調査では、「糖尿病が強く疑われる者」は約 1,000 万人、糖尿病の可能性を否定できない者」も約 1,000 万人と推計され、「糖尿病が強く疑われる者」のうち、治療を受けている患者は 76.6%であった。平成 20 年の日本糖尿病対策推進会議の報告では、治療者の 19%は無症候性神経障害、28.1%が症候性神経障害であった。

糖尿病性神経障害の病態は、高血糖状態が持続することによってポリオール代謝亢進、酸化ストレス、プロテインキナーゼ C 活性異常、終末糖化産物蓄積、炎症性サイトカイン上昇、神経栄養因子低下、イオンチャネル異常、骨髄由来異常細胞の血流障害が惹起され、これらが連鎖的に進行して細胞・組織異常から神経機能障害に進展する¹⁾。

2. 症 状

症状には全身性神経障害と局所性神経障害がある。典型的全身性神経障害²⁾は、(小径神経の障害が優位に進むため)両側性に下肢遠位部のしびれ・痛み・異常感覚に始まり、後期になると感覚低下と運動機能低下(筋萎縮・筋力低下)、自律神経障害が高度となる。終末像である狭義の糖尿病足病変がみられ、無自覚低血糖や不整脈、突然死も起こり得る状態となる。非典型的の全身性症例²⁾には、どの病期にも起こり得る急性で一過性の症状を呈する急性有痛性糖尿病性神経障害や高血糖性神経障害がある。また、短期間の急速な血糖コントロールのために生じる糖尿病治療誘発性神経障害には注意が必要である。

局所性神経障害²⁾には、単神経障害と多巣性神経障害がある。単神経障害は神経栄養血管の閉塞・虚血や圧迫・絞扼による障害が原因と考えられ、動眼神経や外転神経などの脳神経障害と、手根管症候群や肘部管症候群などの四肢絞扼性神経障害があるが、適切な血糖値の管理を行えば予後は良好である。多巣性神経障害とは、糖尿病神経根神経叢障害を指し、糖尿病腰仙髄神経根神経叢障害・糖尿病胸髄神経根障害・糖尿病頸髄神経根神経叢障害が含まれる。機序として、微小血管炎による虚血が想定されている。一般には予後良好とされるが、後遺症を残すことがある。

診断には、「糖尿病性神経障害を考える会」の糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準や米国糖尿病学会の糖尿病多発神経障害の診断基準が有用である。

3. 神経ブロックによる治療法

1) 硬膜外ブロック

痛みの強い場合に用いられる。単回法その他、カテーテルを留置して行う持続法があるが、糖尿病では免疫力の低下による易感染性が問題となるので、適応や管理には注意が必要である。

2) 腰部交感神経節ブロック

急性有痛性糖尿病性神経障害に対して、L₂、L₃ レベルに各 99.5%エタノール 3 ml で施行し、痛みが消失した報告がある³⁾。硬膜外ブロックを試験的ブロックとして行い、適応を判断する。

3) ボツリヌストキシン療法

Waldfoegel ら⁴⁾ のシステマティックレビューにおいて、有効性が検証された。

有痛性糖尿病性神経障害
painful diabetic neuropathy

4. その他の治療法

1) 薬物療法

神経障害による痛みの治療のために原疾患治療は必須である。その他、血管炎治療の薬物、鎮痛薬がある。

- ① **血糖値の管理**：神経障害の進行を抑制するために必須である。
- ② **エパルレストアット投与**：グルコースからソルビトールを生成する過程で働くアルドース還元酵素阻害によるポリオール代謝活性亢進の抑制，終末糖化産物の産生抑制，酸化ストレスの抑制効果による⁴⁾。
- ③ **ステロイド薬，免疫抑制剤，免疫グロブリン（大量）療法など**
糖尿病性神経障害に対してこれらの薬物投与が選択される。
- ④ **鎮痛薬**

表2 有痛性糖尿病性神経障害の痛みにも有効とされる鎮痛薬

	分類	薬物
1.	Ca ²⁺ チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド	プレガバリン，ガバペンチン，ミロガバリン
2.	SNRI	デュロキセチン，ベンラファキシン
3.	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
4.	トラマドール	
5.	メキシレチン	
6.	オピオイド鎮痛薬	モルヒネ，フェンタニル
7.	その他の抗うつ薬	パロキセチン，エスタロプラム
8.	その他の抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム，トピラマート
9.	NMDA 受容体拮抗薬	デキストロメトルファン
10.	カプサイシンクリーム	

N-メチル-D-アスパラギン酸
NMDA：N-methyl-D-aspartate

日本ペインクリニック学会発行の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」⁵⁾において、有痛性糖尿病性神経障害に対する推奨薬物は表2中の1~5である。これは神経障害性疼痛全般についての第一選択薬であるCa²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド、SNRI、三環系抗うつ薬、第二選択薬であるトラマドールと一致する。一方、メキシレチンは本邦では有痛性糖尿病性神経障害に対して適応承認されており、推奨されている。「6. オピオイド鎮痛薬」について、本邦で非がん患者に使用できるオピオイド鎮痛薬は、モルヒネとフェンタニルである。使用に際しては忍容性の問題に留意する。その他の抗うつ薬、抗てんかん薬、NMDA 受容体拮抗薬は使用報告のある薬物で、有効との報告のある薬物を記載した。

Waldfoegelら⁶⁾のシステマティックレビューでは、カプサイシンクリームの有効性も検証された。上記薬物の中でエビデンスレベルの比較的高かったのはSNRIであるデュロキセチンとベンラファキシンで、ベンラファキシンは、本邦ではまだ使用経験が少ない。

一方、オピオイド鎮痛薬、カプサイシン、デキストロメトルファン、メキシレチンは無効とされた。オキシコドンは無効と判定されたが、SNRI様作用を持つトラマドール、タペンタドールは有効との結果が示された。

⑤ 漢方薬

牛車腎気丸に、アルドース還元酵素阻害作用、末梢血管拡張作用、抗凝固作用による循環改善による皮膚温上昇、構成生薬の附子による脊髄でのダイノルフィン合成・一酸化窒素産生作用、さらに2型糖尿病に対するインスリン抵抗性の改善作用も報告されている⁷⁾。

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

2) 低反応レベルレーザー治療

血流改善の機序は直接的血管拡張と NO 賦活作用による血流改善作用と、ミトコンドリア ATP 産生促進や ATP アーゼ活性抑制, 骨格筋からの神経成長因子 (NGF) 産生増加による神経再生促進作用が期待される⁸⁾.

3) ニューロモデュレーション

脊髄刺激療法 (SCS) は NRS 50%減少または PGIC (Patient's Global Impression of Change) で 6 点以上 (1 点=very much worse, 7 点=very much improved) を有効とする基準で, 脊髄刺激装置植え込み 5 年後の治療有効率は 55%との報告がある⁹⁾. この報告では, 試験刺激 (トライアル刺激) を行った 48 名中 40 名が刺激装置植え込みとなり, 1 年後の日中の平均 NRS は開始前 6.7 から 3.8 へ減少し, 5 年後は 4.3 で, 5 年後の刺激装置植え込み継続率は 80%であった.

参考文献

- 1) 真田 充, 他:糖尿病性神経障害の発症機序. J Kanazawa Med Univ 2015;40:104-110
- 2) 出口尚寿:糖尿病末梢神経障害の病型分類・病態と疼痛治療. 慢性疼痛 2017;36:7-14
- 3) 仁熊敬枝, 他:腰部交感神経節ブロックが著効した急性有痛性糖尿病神経障害. 日臨麻会誌 2002;22:344-347
- 4) 遅野井健, 他:糖尿病末梢神経障害に対するエバルレスタットの有用性. Prog Med 2013;33:2705-2709
- 5) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ・編:神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版. 東京, 真興交易医書出版部, 2016
- 6) Waldfoegel JM, et al:Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. Neurology 2017;88:1958-1967
- 7) 宇野智子, 他:糖尿病の漢方治療:最新のエビデンス. 医学の歩み 2012;241:475-480
- 8) 上野博司, 他:糖尿病性神経障害に対する低反応レベルレーザー照射治療 (Low reactive Level Laser Therapy: LLLT) の効果. JJSLSM 2014;34:406-412
- 9) Van Beek M, et al:Severity of neuropathy is associated with long-term spinal cord stimulation outcome in painful diabetic peripheral neuropathy: Five-year follow-up of a prospective two-center clinical trial. Diabetes Care 2018;41:32-38

低反応レベルレーザー治療
LLLT: low reactive level laser therapy

神経成長因子
NGF: nerve growth factor

脊髄刺激療法
SCS: spinal cord stimulation

IV-B-3 絞扼性神経障害

1. 病 態

絞扼性神経障害とは、隣接した組織からの慢性的な刺激、損傷や炎症によって障害された末梢神経が、支配領域に一致した痛みや感覚障害、支配筋の筋力低下や萎縮を生じる疾患である(表3)。その際に神経が障害される部位を絞扼点(entrainment point)と呼ぶ。

慢性的な機械刺激によって、神経上膜・周膜の線維化が生じるとともに、神経束内・外の血流障害が生じ、特に、静脈還流不全によって神経・血管関門の破綻をきたすことで神経束内に浮腫が発生する。その結果、神経束内圧の上昇によって血液循環不全が増悪し、酸素欠乏が神経束内・外の線維化を進行させると同時に、順行性の軸索内輸送を妨げて神経障害が生じる。

神経障害は一過性の神経伝達障害から軸索断裂までである。原因は、ホルモンの乱れや糖尿病などの内因性の原因と、外傷による変形や骨棘などの外因性の原因に分類される^{1,2)}。

表3 主な絞扼性神経障害

部 位	病 名	絞扼神経	
上 肢	鎖骨窩部	胸郭出口症候群	腕神経叢
	肘～前腕部	円回内筋症候群	正中神経
		前骨間神経麻痺 肘部管症候群 後骨間神経麻痺	正中神経(前骨間神経) 尺骨神経 橈骨神経(後骨間神経)
手関節部	手根管症候群	正中神経	
下 肢	股関節部	梨状筋症候群	坐骨神経
		絞扼性大腿皮神経障害	外側大腿皮神経
	膝関節部	Hunter 管症候群	伏在神経
足関節～足部	足根管症候群	脛骨神経	
	前足根管症候群	深腓骨神経 底側趾神経	

2. 症 状

絞扼される神経によって多彩な症状を呈することが特徴で、絞扼部位より末梢の痛み、知覚異常、筋力低下、筋萎縮などの諸症状が現れる。神経支配領域に一致した症状と誘発テスト、チネル徴候、超音波検査、各種画像診断、神経伝導速度検査などから得られる検査所見によって、絞扼点の同定や予後の診断がなされる^{3,4)}。

チネル徴候
Tinel's sign

3. 神経ブロックによる治療法

神経ブロックは部位診断に有効であり、保存治療中の痛みや手術療法後に残存する神経障害性疼痛に対して行う。超音波ガイド下もしくはX線透視下での神経ブロックは、目的部位へ安全かつ正確な薬液投与ができ、効果を高めることも可能である。

1) 末梢神経ブロック

診断的治療として、絞扼部位を正確に同定し、局所麻酔薬0.5～3 mlにステロイド薬を添加し、可能な限り細い注射針(25～27G)を用いて施行する。神経穿刺に注意し、

放散痛が生じないように慎重に薬液を注入する。

2) 星状神経節ブロック

上肢の絞扼性神経障害の症状である上肢全体の痛み、だるさ、異和感に対して、交感神経ブロックが有効であると判断される場合に行う。

3) 腰部硬膜外ブロック

下肢の絞扼性神経障害に対して、下肢全体の痛み、だるさ、異和感が強ければ行い、効果に応じて施行回数を増減する。

4) 交感神経節ブロック

CRPS 様状態になり、星状神経節ブロックや腰部硬膜外ブロックによる効果がある場合、交感神経節ブロックを考慮する⁵⁾。

複合性局所疼痛症候群
CRPS : complex regional pain syndrome

4. その他の治療法

1) 保存療法

急性期は局所の安静保持が基本で、副子や装具の装着を行い、NSAIDs（内服、外用）・ビタミン B₁₂ などを用いる³⁾。

2) 胸腔鏡下交感神経遮断術

上肢の絞扼性神経障害に対して、星状神経節ブロックや胸部交感神経節ブロックの効果が一時的な場合に、確実性と長期的効果を求めて胸腔鏡下交感神経遮断術（ETS）を考慮する。

胸腔鏡下交感神経遮断術
ETS : endoscopic thoracic sympathectomy

3) 手術療法

筋萎縮や高度の筋力低下あるいは麻痺が進行している症例で、原因が保存療法で除去できない骨棘やガングリオンなどの明らかな占拠性病変にある場合、手術療法（開放・除圧術、神経移行術）も考慮する⁶⁾。

参考文献

- 濱 弘道：神経損傷による痛み：絞扼性神経障害．ペインクリニック 1999；20：S19-S21
- 中野智則，他：運動器の痛み．断端神経腫や絞扼性神経障害のメカニズムと治療末梢神経の絞扼障害．最新医学 2018；73：106-109
- 酒井昭典：しびれと痛みの診かた：絞扼性神経障害．日本医事新報 2012；4595：80-84
- 藤原俊之：Entrapment neuropathy. Jpn J Rehabil Med 2018；55：418-422
- 米川裕子，他：Entrapment neuropathy.（大瀬戸清茂・監：ペインクリニック診断・治療ガイド第5版）．東京，日本医事新報社 2013；189-194
- 坂本相哲，他：絞扼性神経障害による痛み－病態と治療－：外科的療法の適応について．ペインクリニック 2015；36：1017-1028

IV-B-4 脳卒中後疼痛

1. 病 態

脳卒中後疼痛は、主として視床などの体性感覚野系の障害後に起こる。多くは脳卒中発症から数カ月後に生じ、麻痺などの神経症状が軽快する経過中に出現する。脳卒中後疼痛には、脳卒中後中枢痛（CPSP）、痙性による痛み、肩関節痛、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、頭痛などが引き起こされるが、CPSPが最も多い症状である¹⁾。脳卒中後疼痛は、女性、高齢発症、飲酒、スタチン内服、末梢血管障害、うつの既往があると起こりやすい²⁾。

2. 症 状

麻痺側、もしくは神経症状があった側に一致して起こる痛みで、多くの場合、温痛覚障害や知覚障害を同側に伴う。痛みは激しいことが多く、「引き裂かれるような」、「疼くような」、「灼けるような」、「凍るような」、「締めつけるような」痛みと表現される。痛みは持続的で、自発的な間欠痛、痛覚過敏やアロディニアもみられる¹⁾。脳卒中後疼痛を有する患者は、認知障害、運動機能障害、QOL低下、倦怠感、うつ、自殺企図を有することがある^{2,3)}。また、約10%の患者に緊張性頭痛様の頭痛が生じるが、その機序は不明である。肩の痛みは16～72%の症例で発生し、亜脱臼や拘縮を生じる。CRPSは2～49%の症例で生じる。

3. 神経ブロックによる治療法

CPSPに関しては神経ブロックの適応はない。しかし、肩関節周囲炎や末梢神経障害性疼痛などの痛みの要素が考えられる場合は、神経ブロックの適応となることがある。

4. その他の治療法

1) 薬物療法

Amitriptyline, duloxetine, lamotrigine, gabapentin, pregabalin が用いられる。 Amitriptyline や lamotrigine がシステマティックレビューでも CPSP の鎮痛薬として推奨されているが、エビデンスレベルの高い研究は少ない⁴⁾。そのため、有効性の高い薬物は、現時点ではない。肩関節痛など筋骨格系の痛みを併発している場合は NSAIDs が用いられる。

2) ニューロモデュレーション

反復経頭蓋磁気刺激法（rTMS）、脊髄刺激療法（SCS）、脳深部刺激療法（DBS）、大脳皮質運動野刺激療法（MCS）の有効性が報告されている。

3) 保存療法

痛みの原因になり得る筋のスパズムが25%に発生するが、現時点では有効性の高い治療はない¹⁾。

肩関節の痛みを軽減するためには予防が重要であるが¹⁾、脱臼している場合は装具による安静と NSAIDs の投与などが行われる。拘縮の場合の治療は定まっていないが、経皮神経電気刺激法（TENS）やボツリヌストキシン療法、場合によって拘縮解除の手術が行われることもある。

脳卒中後に生じた CRPS に対する有効な治療はない¹⁾。

脳卒中後疼痛
post stroke pain

脳卒中後中枢痛
CPSP : central post stroke pain

複合性局所疼痛症候群
CRPS : complex regional pain syndrome

非ステロイド性抗炎症薬

NSAIDs : nonsteroidal anti-inflammatory drugs

反復経頭蓋磁気刺激法

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation

脊髄刺激療法

SCS : spinal cord stimulation

脳深部刺激療法

DBS : deep brain stimulation

大脳皮質運動野刺激療法

MCS : motor cortex stimulation stimulation

経皮神経電気刺激法

TENS : transcutaneous electrical nerve stimulation

参考文献

- 1) Harrison RA, et al: Post stroke pain: Identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 190-201
- 2) Koivunen RJ, et al: Depression, anxiety, and cognitive functioning after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 179-184
- 3) Hoang CL, et al: Physical factors associated with fatigue after stroke: An exploratory study. *Top Stroke Rehabil* 2012; 19: 369-376
- 4) 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ・編: 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版. 東京, 真興交易医書出版部, 2016

IV-B-5 脊髄障害性疼痛

1. 病 態

脊髄障害性疼痛は、外傷性の脊髄損傷、脊髄腫瘍（原発性、転移性）、感染症（細菌性、ウイルス性）、脊髄・脊椎血管障害（脊髄梗塞、硬膜外出血、脊髄動脈奇形など）、脊椎変性疾患（椎間板ヘルニア、後縦靱帯骨化症、黄色靱帯骨化症など）、脊髄変性疾患（多発性硬化症など）、脊髄空洞症、医原性（大動脈手術による脊髄虚血、脊椎手術、硬膜外膿瘍、脊髄穿刺、放射線治療など）などによって起こる。

脊髄障害に伴う痛みは70%前後の症例に起こり、その1/3は重度の痛みである¹⁾。神経障害性疼痛は53%の症例に起こる²⁾。本邦では、脊椎変性疾患に伴う脊髄症症例が多いので、脊髄障害性疼痛患者は多い。

脊髄障害には、不全麻痺の場合と完全麻痺の場合がある。損傷の程度と痛みの発生率は関連しない³⁾。患者の自立度、社会経済的環境、職業、周囲の人々の態度が痛みの慢性化に関連するという報告がある⁴⁾。

2. 症 状

脊髄障害性疼痛は、障害部位に限局して起こる at-level の痛みと障害部位より尾側に起こる below-level の痛みとがある。at-level の痛みは、脊髄神経根、脊髄後角における神経の異常興奮が関与し、興奮性アミノ酸、Na⁺チャネル、グリア細胞の役割が推測されている。脊髄空洞症では、脊髄視床路が比較的選択的に侵され、温痛覚の障害を伴う。below-level の痛みは、上位中枢における調節機能の障害によると考えられている。

侵害受容性の痛みとして、内臓痛、筋骨格系の痛みなどが起こり得るので判別が必要である。at-level の痛みは、脊髄障害の比較的早期から起こり、鋭い痛み、電気が走るような痛みである。アロディニアや痛覚過敏を伴うことがある。神経根や脊髄の障害による痛みがある。below-level の痛みは、脊髄障害後に比較的遅れて出現し、「しびれ」、「灼けつく」、「えぐられるような」、「電気が走る」など、多彩な痛みを訴える。不全麻痺の場合は、アロディニアや痛覚過敏を伴うことがある。

3. 神経ブロックによる治療法

脊髄障害性疼痛に対する神経ブロックの適応はない。筋骨格系の痛みや末梢神経障害性疼痛の要素が考えられる場合は、神経ブロックを試みてもよい。

4. その他の治療法

1) 集学的治療

脊髄障害性疼痛は様々な痛みの要素が複合的に関与しているため、トータルケアとして、ペインクリニック以外にも、臨床心理士、精神科医、理学療法士、脊椎外科医、リハビリテーション医、社会福祉士など多職種による治療介入が必要である¹⁾。

2) 薬物療法

プレガバリン、ガバペンチン、三環系抗うつ薬、デュロキセチン、トラマドール、トピラマートは有効であるという報告があるが、強いエビデンスはない。また、ミロガバリンも脊髄障害性疼痛に対するエビデンスはまだない。「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第2版」⁵⁾に沿った薬物療法を検討してもよい。

3) リハビリテーション

運動療法については，四肢麻痺後に生ずる侵害受容性の肩痛が軽減するという報告が複数ある⁶⁾。

4) ニューロモデュレーション・手術療法

脊髄刺激療法（SCS），脊髄後根侵入部破壊術（DREZ lesion），経皮的神経電気刺激（TENS）が有効であったという報告がある。

参考文献

- 1) Hadjipavlou G, et al: Spinal cord injury and chronic pain. BJA Education 2016; 16: 264-268
- 2) Burke D, et al: Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. Eur J Pain 2017; 21: 29-44
- 3) Margot-Duclot A, et al: What are the risk factors of occurrence and chronicity of neuropathic pain in spinal cord injury patients? Ann Phys Rehabil Med 2009; 52: 111-123
- 4) Goossens D, et al: Chronic neuropathic pain in spinal cord injury patients: What is the impact of social and environmental factors on care management? Ann Phys Rehabil Med 2009; 52: 173-179
- 5) 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ・編: 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版. 東京, 真興交易医書出版部, 2016
- 6) Norrbrink C, et al: Effects of an exercise programme on musculoskeletal and neuropathic pain after spinal cord injury: Results from a seated double-poling ergometer study. Spinal Cord 2012; 50: 457-461

脊髄刺激療法

SCS : spinal cord stimulation

脊髄後根侵入部破壊術

DREZ lesion : dorsal root

entry zone lesion

経皮神経電気刺激法

TENS : transcutaneous

electrical nerve stimulation

IV-B-6 幻肢痛

1. 病 態

四肢全体あるいは四肢を部分的に失った後に、失った四肢の部位が痛むように感じる疾患を幻肢痛（phantom limb pain）といい¹⁾、四肢切断後の50%程度の患者で発症するといわれている。乳房切除後など、四肢以外でも発症することがある。

疫学的には、女性に多く、上肢で、かつ切断前からの痛みが強い場合や、残存肢の痛みがある場合は発症のリスクが高いと報告されている。切断から時間を経て発症することもあり、ストレス、不安、うつなどが幻肢痛の要因となり得る。

発症機序としては、末梢神経と中枢神経の両方が関与すると考えられており、末梢では切断された求心線維の断端に神経腫が形成されて感受性が増加すること、後根神経節での自発刺激の発生が増加することが発症要因となる。また、中枢では脊髄後角でのNMDA受容体の活性化、脳の神経形成的な変化が起こっているとも考えられている²⁾。

2. 症 状

幻肢痛は、切断数日後から発症し、痛みは増減したり持続痛であったりする。幻肢の末端が痛むことが多い。「刺されるような」、「えぐられるような」、「絞られるような」、「ズキズキするような」、「灼けるような」痛みと表現される。幻肢が無理やり曲げられているように感じることもある。断端部への刺激で幻肢が痛むこともある。

3. 神経ブロックによる治療法

幻肢痛に対して、神経ブロックによる確立された治療法はないが、超音波ガイド下末梢神経ブロックが有効であった症例報告があり³⁾、末梢神経ブロックは試みるべき選択肢となり得る。パルス高周波法（PRF）の有効性を示す報告もある。

また、断端部の痛みを伴う神経腫へ超音波ガイド下でのエタノール注入や高周波熱凝固法（RF）を行い、10症例中9症例で3カ月後の幻肢痛の消失あるいは軽減が得られたという報告⁴⁾や、冷凍神経焼灼術が有効であったという報告⁵⁾もある。

4. その他の治療法

1) 薬物療法

十分にエビデンスが確立した薬物治療はない⁶⁾。「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」を参考に処方を試みるのもよい⁷⁾。

2) ニューロモデュレーション

末梢神経刺激や脊髄刺激療法（SCS）が有効であったという報告がある。

3) リハビリテーション

鏡療法が、痛みを軽減させることが知られており、下頭頂小葉の活性と関連していると考えられている⁸⁾。筋リラクゼーションとイメージ法と幻像運動が有用であるという報告⁹⁾もある。適切な装具も重要である¹⁰⁾。セルフコントロールという面から、弾性断端ソックスの着用、断端マッサージなどもある¹⁰⁾。

4) 心理的アプローチ

苦悩が強くなってくる場合があり、精神的なサポートは必要である。また、認知行動療法やEye Movement Desensitization and Reprocessing（EMDR）が試されている¹⁰⁾。

幻肢痛
phantom limb pain

パルス高周波法
PRF : pulsed radiofrequency
高周波熱凝固法
RF : radiofrequency
thermocoagulation

脊髄刺激療法
SCS : spinal cord stimulation

参考文献

- 1) Knotkova H, et al: Current and future options for the management of phantom-limb pain. *J Pain Res* 2012; 5: 39-49
- 2) Flor H, et al: The neural basis of phantom limb pain. *Trends Cogn Sci* 2013; 17: 307-308
- 3) Ilfeld BM, et al: Treating intractable phantom limb pain with ambulatory continuous peripheral nerve blocks: A pilot study. *Pain Med* 2013; 14: 935-942
- 4) Zhang X, et al: Ultrasound-guided alcohol neurolysis and radiofrequency ablation of painful stump neuroma: Effective treatments for post-amputation pain. *J Pain Res* 2017; 10: 295-302
- 5) Moesker AA, et al: Treatment of phantom limb pain by cryoneurolysis of the amputated nerve. *Pain Pract* 2014; 14: 52-66
- 6) Alviar MJ, et al: Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD006380
- 7) 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ・編: 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版. 東京, 真興交易医書出版部 2016
- 8) Foell J, et al: Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation. *Eur J Pain* 2014; 18: 729-739
- 9) Brunelli S, et al: Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 181-187
- 10) Le Feuvre P, et al: Know pain know gain: Proposing a treatment approach for phantom limb pain. *J R Army Med Corps* 2014; 160: 16-21

IV-B-7 腕神経叢引き抜き損傷後疼痛

1. 病 態

腕神経叢引き抜き損傷は、若年男性の外傷、特にオートバイやウィンタースポーツによる事故の際に起こることが多い^{1,2)}。腕神経叢に過大な牽引力がかかった時に発症する。受傷から数日後に激痛が生じる。神経が脊髄から引き抜かれた損傷を、引き抜きまたは節前損傷という。これに対し、神経節より末梢での損傷を、断裂または節後損傷という。引き抜きの場合は、90%の症例で激痛が生じるが、断裂は33%程度である³⁾。最初に外科的神経再建の可能性を検討することが大切である。機能回復のみでなく、痛みの改善にも有効である可能性がある²⁾。節前損傷では中枢側の神経再建ができないため、神経移行術や遊離筋移植^{4,5)}が考慮される。節後損傷では、腓腹神経などを用いた移植術が選択されることが多い⁶⁾。引き抜きにより、後角の細胞が異常興奮し、持続痛と発作痛が起こる²⁾。また、完全に引き抜かれていない神経により痛みが増悪しているという報告もある²⁾。痛みは、発症初期より強いいため、痛み専門医による診療が望ましい。

2. 症 状

腕神経叢引き抜き損傷後疼痛は、一般に求心路遮断痛である。同側の頸部から肩、腕にかけての耐え難い痛みを訴える。典型的には灼熱痛、拍動性痛、痙痛などの持続痛に加えて、電撃痛などの発作痛が起こる³⁾。

3. 神経ブロックによる治療法

星状神経節ブロックなどの交感神経ブロックや、痛みに関与する末梢神経への神経ブロックなどは、エビデンスはないが試みてもよい。尺骨神経へのパルス高周波法 (PRF) で平均4カ月の鎮痛効果を認めたという症例報告がある⁷⁾。

4. その他の治療法

1) 薬物療法

腕神経叢引き抜き損傷後疼痛に限定した薬物療法の研究報告はない。引き抜き損傷後疼痛は、神経障害性疼痛であり、神経障害性疼痛ガイドラインに沿った薬物療法が試みられる^{8,9)}。しかし、引き抜きは中枢神経障害の要素があり、末梢神経障害よりも薬物が効きにくい²⁾。

2) ニューロモデュレーション・手術療法

外科的治療としては、脊髄後根侵入部破壊術 (DREZ lesion)、脳深部刺激 (DBS)、脊髄刺激療法 (SCS) がそれぞれ有効であったという報告がある。

3) リハビリテーション

筋拘縮や関節拘縮を防ぐために、長期間の理学療法が必要である²⁾。リハビリテーションは、気晴らしの要素もあり、痛みを緩和する。仕事に早く復帰した方が痛みの改善が良いという報告がある¹⁰⁾。

4) 集学的治療

強い精神的ストレスに曝されることがあるので、診療には集学的な支援が考慮される。

腕神経叢引き抜き損傷
brachial plexus avulsion
injury

脊髄後根侵入部破壊術
DREZ lesion : dorsal root
entry zone lesion

脳深部刺激
DBS : deep brain stimulation

脊髄刺激療法
SCS : spinal cord stimulation

参考文献

- 1) Kaiser R, et al: Injuries associated with serious brachial plexus involvement in polytrauma among patients requiring surgical repair. *Injury* 2014; 45: 223-226
- 2) Smania N, et al: Rehabilitation of brachial plexus injuries in adults and children. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; 48: 483-506
- 3) Aichaoui F, et al: Dorsal root entry zone lesioning for pain after brachial plexus avulsion: Results with special emphasis on differential effects on the paroxysmal versus the continuous components: A prospective study in a 29-patient consecutive series. *Pain* 2011; 152: 1923-1930
- 4) Franzblau LE: Patient satisfaction and self-reported outcomes after complete brachial plexus avulsion injury. *J Hand Surg Am* 2014; 39: 948-955
- 5) Dodakundi C, et al: Outcome of surgical reconstruction after traumatic total brachial plexus palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 1505-1512
- 6) Yang LJ, et al: A systematic review of nerve transfer and nerve repair for the treatment of adult upper brachial plexus injury. *Neurosurg* 2012; 71: 417-429
- 7) Magistrini E, et al: Ultrasound-guided pulse-dose radiofrequency: Treatment of neuropathic pain after brachial plexus lesion and arm revascularization. *Case Rep Med* 2014; 2014: 429618
- 8) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Euro J Neurol* 2010; 17: 1113-1123
- 9) Szczudlik A, et al: Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society: Part I. *Neurol Neurochir Pol* 2014; 48: 262-271
- 10) Kato N, et al: The effects of operative delay on the relief of neuropathic pain after injury to the brachial plexus: A review of 148 cases. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 756-759