

IV-C 複合性局所疼痛症候群 (CRPS)

複合性局所疼痛症候群(CRPS)とは、組織損傷後に創傷が治癒した後にも痛みが遷延する。一つの疾患というよりはむしろ病態と呼ぶべきである。その原因は未だ不明であるが、QOLを著しく障害し、難治性である。CRPSは症例ごとに多彩な病態があり、さらに罹患期間によって病態が変化する。難治性で複数の治療法が同時に導入されるため、個々の治療の有効性を検討する質の高いRCTが少ない。エビデンスが乏しい状況では、各々の病態に合わせて、合理的で副作用のリスクが少ない治療方法を選択する必要がある。効果の乏しい治療を漫然と継続することは避ける。

1. 病 態

1994年の国際疼痛学会 (IASP) の「CRPS 診断基準」(表4)が病態を端的に表現している。原因となる傷害と不釣り合いな強い持続痛、アロディニア、痛覚過敏があり、病期のいずれかの時期において、疼痛部位に浮腫、皮膚血流の変化、発汗異常のいずれかが存在する症候群で、病態を説明できるほかの器質的原因がないことを求めている。しかし、この診断基準は特異度が低いため、運動機能を追加し、自覚所見と他覚所見から判断する「Budapest Criteria」が評価されている。

本邦でも、厚生労働省の研究班(2005～2007年、班長：真下 節)により「複合性局所疼痛症候群の判定指標」¹⁾(表5)が作成された。判定指標に添付された「但し書き」にあるように、この指標は診断基準ではないが、CRPSは早期治療が重要であり、スクリーニングとしての意義がある。一方、CRPSとして後遺症診断や重症度判定を行った場合は、補償や訴訟に影響を与えるため、慎重に行う。個々の症例の治療にあたっては、それぞれの病態を推測して治療方法を決定することが望ましい²⁾。

従来、神経損傷が明らかでないものがCRPS type I (従来の反射性交感神経性ジストロフィー)、明らかなものがCRPS type II (従来のカウザルギー)として定義されていた。治療方法を選択する際に、神経損傷があるかどうかの判断は重要である。

2. 症 状

CRPS type I患者は女性に多く、下肢よりも上肢に多く発症する。骨折や捻挫、手術をきっかけとして発症するが、10%は原因不明である。骨折患者596名の前向き調査では7%がCRPSを発症し、1年後に完全に症状消失した症例はなかったと報告されている³⁾。

CRPSが一部のみにのみ発症する理由は明らかではない²⁾。CRPS発症と強い関連性が示唆されている因子としては、女性(特に閉経後)、橈骨遠位端骨折・足関節の脱臼骨折または関節内骨折、受傷初期に訴える痛みの度合いが通常より強いことが挙げられる⁴⁾。橈骨遠位端骨折後においては、ギプス固定の圧とCRPSの発症とに因果関係がある。ギプス固定中に浮腫が出現し、痛みを伴う場合には、ただちにギプスの抜去が修正が必要である。長期間の不動化もCRPSの原因となる。

心理的問題は、CRPSの発症要因ではない。しかし、CRPSは外傷を契機に発症することが多いため、不安、抑うつ、不満、怒りなどの感情が引き起こされ、痛みの表出、痛みの強さ、治療意欲に影響する。病歴を詳細に聴取し、症例ごとに感情面への配慮を十分に行うことが治療効果に影響する⁶⁾。後遺症認定の際には、CRPSの医学的な判定

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

生活の質
QOL : quality of life

国際疼痛学会
IASP : International Association for the study of Pain

表 4 1994 年の国際疼痛学会 (IASP) の CRPS 診断基準

1. 原因となる傷害と不釣り合いな強い持続痛, アロディニア, 痛覚過敏
2. 病期のいずれかの時期において疼痛部位に浮腫, 皮膚血流の変化, 発汗異常のいずれかが存在
3. 上記症状を説明できるほかの原因がないこと

表 5 2008 年厚生労働省研究班による複合性局所疼痛症候群のための判定指標 (文献 2 より引用)

CRPS 判定指標 (臨床用) 病気のいずれかの時期に, 以下の自覚症状のうち 2 項目以上該当すること。ただし, それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化
2. 関節可動域制限
3. 持続性ないしは不釣り合いな痛み, しびれたような針で刺すような痛み (患者が自発的に述べる), 知覚過敏
4. 発汗の亢進ないしは低下
5. 浮腫

診察時において, 以下の他覚所見の項目を 2 項目以上該当すること。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化
2. 関節可動域制限
3. アロディニア (触刺激ないしは熱刺激による) ないしは痛覚過敏 (ピンプリック)
4. 発汗の亢進ないしは低下
5. 浮腫

CRPS 判定指標 (研究用) ではそれぞれ上記 3 項目以上に該当すること。

※但し書き 1

1994 年の IASP (国際疼痛学会) の CRPS 診断基準 (下記参照) を満たし, 複数の専門医が CRPS と分類することを妥当と判断した患者群と四肢の痛みを有する CRPS 以外の患者とを弁別する指標である。臨床用判定指標を用いることにより感度 82.6%, 特異度 78.8% で判定でき, 研究用判定指標により感度 59%, 特異度 91.8% で判定できる。

※但し書き 2

臨床用判定指標は, 治療方針の決定, 専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成した。治療法の有効性の評価など, 均一な患者群を対象とすることが望まれる場合には, 研究用判定指標を採用されたい。外傷歴がある患者の遷延する症状が CRPS によるものであるかを判断する状況 (補償や訴訟など) で使用するべきでない。また, 重症度・後遺障害の有無の判定指標ではない。

と労働災害保険の基準とは別であることを明記し, 患者に説明しておくことが, その後の問題発生を防止するために重要である⁷⁾。

3. 神経ブロックによる治療法

1) 静脈内区域麻酔 (IVRA), 局所静脈内ステロイド薬注入

ギプス固定の後など, 急性期で浮腫の強い症例に有効とする報告もあるが¹¹⁾, 鎮痛効果はプラセボと差がないとする報告もある。上肢の場合, 1% [w/v] リドカイン塩酸塩 20 ml にベタメタゾン 6~20 mg/回, 下肢の場合 0.5% [w/v] リドカイン塩酸塩 40 ml にベタメタゾン 6~20 mg/回を併用し, 1~2 回/週の頻度で行う。ベタメタゾンの用量は症状に合わせて増減する。関節拘縮の著しい症例では, 非観血的関節受動術を併用する。浮腫の軽減が得られれば, ステロイド薬の使用は中止する。

グアナチジンなどの交感神経遮薬の投与は有効ではない。

2) 交感神経ブロック

星状神経節ブロックは, 発症早期の上肢 CRPS に対する有効性が報告されている。

胸部交感神経節ブロックは, 上肢 CRPS に有効で, 発症早期の施行が推奨される。局所麻酔薬による試験的神経ブロックで有効であれば, エタノールによる神経破壊や高周波熱凝固法 (RF) を考慮する。交感神経切除術 (観血的) が有効であるとの報告はあるが, エビデンスは不十分であり, 高侵襲で非可逆的な治療であり, 推奨されない。

腰部交感神経節ブロックは, エビデンスに乏しいが, 交感神経の関与が疑われる下肢 CRPS に対して施行を考慮する。

3) パルス高周波法 (PRF)

坐骨神経や腓骨神経などの末梢神経に対する PRF や, 星状神経節に対する PRF の有効性を示す報告があり, 安全性の高い手技のため, 施行を考慮してよい。

静脈内区域麻酔

IVRA: Intravenous regional anaesthesia

高周波熱凝固法

RF: radiofrequency thermocoagulation

パルス高周波法

PRF: pulsed radiofrequency

4) その他の神経ブロック

硬膜外ブロックと末梢神経ブロックとがあるが、リハビリテーションとの併用が重要である¹²⁾。上肢罹患患者に対して、腕神経叢ブロック、正中神経ブロック、尺骨神経ブロック、下肢罹患患者に対して坐骨神経ブロック、大腿神経ブロック、脛骨神経ブロック、腓骨神経ブロック、腓腹神経ブロックなどが適応となり得る。硬膜外ブロックは、1回注入法とカテーテルを留置した持続法がある。末梢神経ブロックは1回注入法が主流であったが、超音波ガイド下カテーテル留置法も開発されている。施行頻度や期間は様々な要因を考慮して症例ごとに決定する。通常、2カ月以上継続しても効果が一時的な場合は中止する。CRPS患者に対して神経を直接穿刺する可能性のある神経ブロックを施行する場合には、その適応の判断と実施に際しては細心の注意が必要である。

5) ボツリヌストキシン療法

ボツリヌストキシン療法は痙縮やジストニアを伴う症例での有効性が報告されているが、CRPSに対して有効性がないとするRCTがある。保険適応を考慮すると使用は制限される。

4. その他の治療法^{8,9)}

1) 集学的治療

CRPSは難治性であることから、早期に診断し、集学的治療を行うことが重要である。治療目標は痛みの緩和より機能回復を重視するため、リハビリテーションが治療の根幹となる。理学療法の補助を目的として、病態に合わせて物理療法、薬物療法、心理的アプローチ、神経ブロック療法、手術療法を併用する。例えば、炎症や浮腫に対する薬物療法、運動時痛を軽減する神経ブロック療法、痛み回避行動に対する教育や認知行動療法などが適応となる⁸⁾。

2) リハビリテーション

理学療法はCRPS治療の第一選択として推奨される⁹⁾。理学療法と作業療法は、発症1年以内の痛みを軽減し、活動性を回復する。TENSは、機能回復の効果は限定的だが、痛みと浮腫を軽減する。鏡療法は、脳卒中後の上肢CRPSで痛みを軽減し、機能回復したRCTがあり、実施を考慮する。理学療法の前に、患部への温熱刺激、温冷交代浴、低反応レベルレーザー治療などを実施し、痛みの緩和や筋肉の弛緩を図る。

3) 薬物療法

- ① **ステロイド薬**：ステロイド薬の短期投与が有効とするRCTがあり、罹患部位皮膚温の上昇や浮腫など、炎症機転が関与していると考えられる症例では推奨される。しかし、長期投与の有効性は不明であり、漫然と投与しない。
- ② **ビスホスホネート製剤**：CRPSに対する有効性が多くのRCTで示されている。骨萎縮のみでなく、痛みや浮腫、アロディニアなどを抑制する効果があり、骨萎縮を伴う症例では早期から投与すべきである。
- ③ **NSAIDs**：炎症機転が関与していると考えられる急性期の症例では、NSAIDsの投与は合理的である。しかし、NSAIDsは無効であったとする報告もあり、効果がないと判断される場合には中止する。
- ④ **抗うつ薬**：CRPSに対する抗うつ薬の有効性にはエビデンスがない。うつ病の合併、神経障害性疼痛が疑われる場合には使用を検討する。
- ⑤ **Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド**：ガバペンチンの有効性が報告されているが、エビデンスは弱い。中枢神経系の副作用が多いため注意を要する。プレガバリンの有効性

経皮神経電気刺激法
TENS : transcutaneous
electrical nerve stimulation

にはエビデンスはないが、神経障害性疼痛を疑う際には投与を検討する。

⑥ **ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物質**：副作用が少ない薬物であり、著効症例の報告がある

⑦ **オピオイド鎮痛薬**：CRPS に対するオピオイド鎮痛薬の効果に関する報告はほとんどなく、オピオイド鎮痛薬[強度]の長期使用の副作用を考慮すると、トラマドールを除き、オピオイド鎮痛薬の使用は勧められない。

⑧ **ケタミン**：十分なエビデンスに乏しい上、本邦では麻薬指定を受けているため、使用する機会は少ない。

⑨ **その他**：大量ビタミン C 経口投与が手関節骨折症例の CRPS 予防に有効であるとの報告もある

4) ニューロモデュレーション

脊髄刺激療法 (SCS) は、CRPS の治療に有効であることが報告されている。費用対効果は高いが侵襲的な治療であるため、まず、トライアル刺激で有効性を確認してから、刺激装置植え込みの適応を考慮する。慢性期の症例にも効果は期待できるが、長期的な追跡調査では効果が減弱することが報告されている。早期の導入を勧める報告もある。新しい刺激法 (高頻度刺激、バースト刺激) がより有効である可能性がある。また、後根神経節刺激が脊髄刺激より有効とする RCT もあり、治療の選択肢となり得る。

5) 心理的アプローチ

心理社会的因子が CRPS の発症や維持の要因であるとのエビデンスはないが、CRPS と相互作用を有すると広く認識されている。例えば、心理社会的因子はカテコラミンの放出を促進させ、炎症性メディエーターとの相互作用を有し、CRPS の痛みに関連する。

発症早期に、患者と家族に、「不働化の悪影響、活動の重要性、治療に対するセルフマネジメント」を教育することが強く推奨される。認知行動療法が用いられてきたが、最近、ACT の有効性が注目されている。その他、リラクセス法、自律神経訓練法、バイオフィードバック、行動療法などの導入を検討する。

参考文献

- 1) Sumitani M, et al: Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. *Pain* 2010; 150: 243-249
- 2) Marinus J, et al: Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol* 2011; 10: 637-648
- 3) de Mos M, et al: The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain* 2006; 129: 12-20
- 4) Pons T, et al: Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type I: A systematic literature review. *Anesthesiol Res Pract* 2015; 956539
- 5) 柴田政彦, 他: + α 精神科的対応: ペインクリニックにおける心理的対応. *日本ペインクリニック学会誌* 2003; 10: 289-214
- 6) 三上容司: CRPS の後遺障害認定. (眞下 節, 他・編: 複合性局所疼痛症候群). 東京, 真興交易医書出版部, 2009; 15
- 7) Bussa M, et al: Complex regional pain syndrome type I: A comprehensive review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 685-697
- 8) Duong S, et al: Treatment of complex regional pain syndrome: An updated systematic review and narrative synthesis. *Can J Anaesth* 2018; 65: 658-684
- 9) Moriwaki K, et al: Neuropathic pain and prolonged regional inflammation as two distinct symptomatological components in complex regional pain syndrome with patchy osteoporosis: A pilot study. *Pain* 1997; 72: 277-282
- 10) Dettaille V, et al: Use of continuous interscalene brachial plexus block and rehabilitation to treat complex regional pain syndrome of the shoulder. *Ann Phys Rehabil Med* 2010; 53: 406-416

脊髄刺激療法

SCS: spinal cord stimulation

無作為化比較試験, ランダム化比較試験

RCT: randomized controlled trial

アクセプタンス・コミットメントセラピー

ACT: acceptance and commitment therapy