

☐ 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

☒ IV. 神経障害性疼痛を呈する疾患

- 27. 帯状疱疹後神経痛（慢性期） CQ33, CQ34, CQ35
- 28. 外傷後末梢神経障害性疼痛 CQ36, CQ37, CQ38
- 29. 有痛性糖尿病性神経障害 CQ39
- 30. 三叉神経痛 CQ40, CQ41
- 31. 中枢性神経障害性疼痛 CQ42, CQ43
- 32. 脊髄損傷後疼痛 CQ44, CQ45, CQ46
- 33. 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛 CQ47, CQ48
- 34. がんによる直接的な神経障害性疼痛 CQ49, CQ50
- 35. 手術後神経障害性疼痛, 医原性神経障害 CQ51, CQ52, CQ53, CQ54
- 36. 頸部, 腰部神経根症 CQ55, CQ56, CQ57, CQ58

27. 帯状疱疹後神経痛（慢性期）

CQ33：帯状疱疹後神経痛に対して、最初に考慮される薬物は何か？

三環系抗うつ薬および Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは、帯状疱疹後神経痛 (PHN) に対する有効性のエビデンスが高く、推奨される。

推奨度、エビデンス総体の総括：1A

解説：

三環系抗うつ薬 (TCA) である Amitriptyline (三級アミン) および Nortriptyline (二級アミン) は、帯状疱疹後神経痛 (PHN) に対して有効性が高いことが示されている。

PHN 患者を対象とした無作為化比較試験 (RCT) では、Amitriptyline はプラセボと比較して有意な疼痛軽減がみられた^{1,2)}。PHN 患者 76 名を対象とした 8 週間の RCT では、Nortriptyline および Desipramine^{注1} は、プラセボと比較して NRS が有意に低下した (1.4 vs 0.2)³⁾。Amitriptyline と Nortriptyline の効果を比較した試験では、疼痛軽減の有効性にこれら 2 つの薬物間で差はないが、Nortriptyline は、口渇や傾眠など副作用が少なく、忍容性が優れると報告されている⁴⁾。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドである Pregabalin⁵⁻⁸⁾ および Gabapentin^{9,10)} の RCT は多数行われており、高い有効性が示されている。76 名の PHN 患者を対象に、Gabapentin と Nortriptyline の効果を比較した RCT によると、VAS および SF-MPQ スコアの改善は同等であるが、Gabapentin では、口渇、起立性低血圧などの副作用が少なかった¹¹⁾。

薬物の選択に際しては、副作用を考慮する必要がある。TCA では、心毒性と抗コリン作用、 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドでは、中枢抑制作用に対して注意が必要である。痛性糖尿病性神経障害に対して推奨度が高いセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) である Duloxetine については、PHN に対する RCT が報告されていない¹²⁾。

参考文献

- 1) Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al: Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1988; 38:1427-1432 [2b]
- 2) Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN: Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2000; 16: 188-192 [1b]
- 3) 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]
- 4) Watson CP, Vernich L, Chipman M, et al: Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial. *Neurology* 1998;

帯状疱疹後神経痛
PHN: postherpetic neuralgia
三環系抗うつ薬
TCA: tricyclic antidepressant

注1：デシプラミン：本邦では販売中止

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

- 51:1166-1171 [2b]
- 5) 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]
 - 6) Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, et al: Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35 [1b]
 - 7) 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]
 - 8) Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, et al: Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: Results of a 15-month open-label trial. *Pain Med* 2008; 9: 1202-1208 [1b]
 - 9) Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842 [1b]
 - 10) Rice AS, Maton S: Postherpetic Neuralgia Study Group: Gabapentin in postherpetic neuralgia: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-224 [1b]
 - 11) Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, et al: Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: A randomized, double-blind clinical trial: the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 358-363 [1b]
 - 12) 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]

CQ34：帯状疱疹後神経痛に対してオピオイドは有効か？

オピオイドは帯状疱疹後神経痛（PHN）に対して有効であるが、三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドと比べて有効性は低い。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解 説：

トラマドールを用いた RCT では、PHN 患者 127 名を対象とした 6 週間の試験において、トラマドール内服群は、プラセボ内服群と比較して、痛みの軽減した患者の割合が高く、レスキュー鎮痛薬の使用率が低いこと、両群間で有害事象に差がないことが報告されている¹⁾。

モルヒネ、オキシコドンについても RCT が行われている^{2,3)}。モルヒネ塩酸塩では、PHN 患者 76 名を対象とした 8 週間の RCT において、プラセボと比較して NRS が有意に低下した（1.4 vs 0.2）が、モルヒネ塩酸塩内服群では 66 名中 48 名で有害事象が生じ（プラセボ群 56 名中 10 名）、継続困難数は 34 名（プラセボ群 10 名）と報告されている。

神経障害性疼痛に対する薬物療法は長期に渡ることも多く、オピオイドの使用については、リスク-ベネフィットの観点から、結論は明確にされていない⁴⁾。

PHN に対してオピオイドを使用する場合、依存や乱用のリスクがあり、長期使用による安全性が確立していないことから、専門医の助言と厳密な観察が必要である⁵⁾。したがって、オピオイドは三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドと比べて神経障害性疼痛に対して有効性は低いと考えられる。

参考文献

- 1) Boureau F, Legalicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-331 [1b]
- 2) 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]
- 3) Watson CP, Babul N: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841 [1b]
- 4) McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 29; 8: CD006146 [1a]
- 5) Johnson RW, Rice AS: Clinical practice: Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1526-1533 [5]

CQ35：帯状疱疹後神経痛に対して、他に検討すべき薬物はあるか？

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は帯状疱疹後神経痛に対して有効性が示されている。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B

解 説：

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は、PHN 患者 228 名を対象とした本邦の RCT において、4 錠/日 2 回分割投与を 4 週間行ったところでプラセボに比べて、痛みの程度が有意に改善したと報告されている¹⁾。本邦以外で RCT は報告されておらず、海外の主要なガイドラインに記載されていないが、重篤な副作用が少なく、忍容性が高いと考えられる。

リドカイン^{2,3)} やカプサイシン⁴⁻⁶⁾ による局所療法は RCT による有効性が報告されており、海外のガイドラインにおいて推奨されているが、本邦では承認されていない。リドカインゲルやカプサイシンクリームは、施設によっては院内製剤として使用されている。

単薬の増量によって生じる副作用を軽減する目的で、複数の薬物を少量で併用することは臨床上有用である⁷⁾ が、PHN を対象とする RCT⁸⁻¹⁰⁾ は限定されており、エビデンスの評価はできない。

参考文献

- 1) 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]
- 2) Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al: 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: An open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1663-1676 [1b]
 - 3) Rehm S, Binder A, Baron R: Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both?: A randomized, open, clinical effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:1607-1619 [1b]
 - 4) Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al: NGX-4010 C116 Study Group: NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7:1106-1112 [1b]
 - 5) Backonja MM, Malan TP, Vanhove GF, et al: C102/106 Study Group: NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med* 2010; 11:600-608 [1b]
 - 6) Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, et al: NGX-4010 C117 Study Group: A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2011; 12:99-109 [1b]
 - 7) Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al: Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11; 7:CD008943 [1a]
 - 8) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352:1324-34 [1b]
 - 9) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: A double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374 (9697):1252-1261 [1b]
 - 10) Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al: Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1677-1687 [1b]

28. 外傷後末梢神経障害性疼痛

CQ36：外傷後末梢神経障害性疼痛に対して Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドは有効か？

Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンとガバペンチンは外傷後末梢神経障害性疼痛に対してある程度の鎮痛効果がある。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解 説：

手術後末梢神経障害性疼痛患者 85 名を含む外傷後末梢神経障害性疼痛患者 254 名を対象とした無作為化比較試験 (RCT) において、プレガバリン 326 mg/日 (中央値、範囲 150~600 mg/日) の NNT は 10.6¹⁾ で、プラセボと比較して有意な痛みの改善があったが、鎮痛効果は高いとはいえない。しかし、効果がなく中断した患者の割合は 1.6%、副作用で中断した割合は 7.1% でいずれもプラセボと有意差がなかった。また、他に高い有用性が示されている薬物は少なく、プレガバリンは重大な副作用は少ないため、用量に注意すれば投与してみる価値がある。

ガバペンチンは、慢性的な幻肢痛と残存肢痛患者 24 名を対象とした RCT²⁾ において、最大用量 3,600 mg/日を投与し、痛みの程度はプラセボと比較して有意な差はなかったが、患者の半数以上は、ガバペンチン投与期間に痛みが低下した。また、慢性幻肢痛患者 19 名を対象とした RCT³⁾ では、ガバペンチン 300~2,400 mg/日を投与すると、ガバペンチン投与群とプラセボ群はともに投与前に比べて痛みの程度は有意に低下したが、ガバペンチンではプラセボに比べて痛みの程度変化が有意に大きかった。しかし、ガバペンチンは本邦において末梢神経障害性疼痛に対する適応がないため、プレガバリンを優先して投与すべきである。

参考文献

- 1) Seventer R, Bach F, Toth C, et al: Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: A randomized double-blind trial. Eur J Neurol 2010; 17: 1082-1089 [1b]
- 2) Smith D, Ehde D, Hanley M, et. al: Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. J Rehabil Res Dev 2005; 42: 645-654 [1b]
- 3) Bone M, Critchley P, Buggy D: Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med 2002; 27: 481-486 [1b]

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

CQ37：外傷後末梢神経障害性疼痛に対してオピオイドは有効か？

モルヒネは四肢切断後の痛みに対する有効性が証明されているが、副作用の問題があるため、有効性は高くない。

推奨度、エビデンス総体の総括：2C

解 説：

四肢切断術後痛 60 名を対象とした無作為化比較試験 (RCT)¹⁾において、モルヒネ塩酸塩 112 mg/日 (中央値) は NNT が 5.6 であったが、便秘 (34%) や、眠気 (18%) などの副作用があり、日常生活の活動度や障害度は改善できなかった。幻肢痛患者 12 名を対象とした RCT²⁾において、モルヒネ硫酸塩 70～300 mg/日 で NNT 2.4 であり、プラセボと比較して有意な痛みの低下がみられた。副作用として便秘があり、プラセボと比較して有意に多かった。四肢切断後の幻肢痛 94 名を対象とした RCT³⁾において、トラマドール 448 mg/日 (中央値) を投与し、48 名で VAS 値が 10 mm 以上低下 (レスポnderと定義) したが、アミトリプチリン群とプラセボ群を合わせた 3 群のレスポnder間での痛みの低下度に有意差はなく、副作用は疲労感 (60%)、頭痛 (44%)、めまい (40%)、便秘 (35%)、悪心 (33%) などがあった。

視覚アナログスケール
VAS : visual analogue scale

オピオイドは四肢切断後の幻肢痛の患者において有効であるが、他の薬物よりも副作用に注意が必要である。他の薬物が無効であり、かつ短期間の使用に限り使用は許容できるが、有用性は高くない。

参考文献

- 1) Wu C, Agarwal S, Tella PK, et al: Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Anesthesiology* 2008; 109: 289-296 [1b]
- 2) 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]
- 3) Wilder-Smith C, Hill L, 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]

CQ38：上記の他に有効な薬物療法はあるか？

外傷後末梢神経障害性疼痛に対する有効性を検証した RCT は非常に限られている。リドカイン外用が有効である可能性があるが、本邦ではスプレー製剤以外は製品化されておらず、使用は限られる。

推奨度、エビデンス総体の総括：2D

解 説：

抗うつ薬では三環系抗うつ薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害

薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬，抗不整脈薬ではメキシレチン，抗てんかん薬では，ラモトリギン，トピラマート，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム，クロナゼパムには外傷後末梢神経障害性疼痛に対する有効性を支持するRCT以上のエビデンスはなく，有効性の検証は不十分である。

外用薬では，手術後または外傷による末梢神経障害性痛患者 31 名を対象としたRCT¹⁾で8%[w/v]リドカインスプレー外用 96 mg/日は全身的な副作用なく使用することができ，プラセボと比較して有意に痛みが減少した。

参考文献

- 1) Kanai A, Segawa Y, Okamoto T, et al: The analgesic effect of a metered-dose 8% lidocaine pump spray in posttraumatic peripheral neuropathy: A pilot study. *Anesth Analg* 2009; 108:987-991 [1b]

29. 有痛性糖尿病性神経障害

CQ39：有痛性糖尿病性神経障害に対する基本方針と薬物の推奨度は？

有痛性糖尿病性神経障害の治療では、原疾患（糖尿病）の治療と並行して、プレガバリン、三環系抗うつ薬、デュロキセチン、アルドース還元酵素阻害薬、メキシレチン、トラマドールが推奨される。これらに抵抗性の場合には、その他のオピオイド鎮痛薬の使用を考慮するが、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：

有痛性糖尿病性神経障害の発症原因となっている原疾患（糖尿病）に対する治療が最優先されるべきであり、日本糖尿病学会発行の「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013 年版」¹⁾を参照する。

糖尿病性神経障害による痛みの治療として推奨される鎮痛薬は、プレガバリン²⁻¹⁰⁾、三環系抗うつ薬（特に二級アミン）、デュロキセチン¹¹⁻¹⁸⁾、アルドース還元酵素阻害薬¹⁹⁻²⁴⁾、メキシレチン²⁵⁻²⁸⁾、トラマドール^{29,30)}が推奨される。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いるが、メタ解析を実施した海外での報告では必ずしも有効性が示されていないことと、副作用との相対的な比較により、メキシレチンを神経障害性疼痛に対して推奨しないとするシステマティックレビューもある³¹⁾。このような観点から、本ガイドラインの「第Ⅲ章 13. 神経障害性疼痛の薬物療法」にはメキシレチンを記載せず、糖尿病性神経障害の本項のみに記載することとした。メキシレチンの使用に際しては、心電図検査を定期的実施し、副作用の評価を適宜行うことが望ましい。

トラマドール以外のオピオイド鎮痛薬³³⁻³⁸⁾は、有痛性糖尿病性神経障害に対する鎮痛効果が示されているが、忍容性と長期安全性の懸念から優先されない。また、トラマドールの長期使用やその他のオピオイド鎮痛薬の使用に際しては疼痛医療専門医の併診が望ましい。

アルドース還元酵素阻害薬

エバルレスタット^{注1)}は、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を特異的に阻害し、神経内ソルビトールの蓄積を抑制し、有痛性糖尿病性神経障害を改善する。有痛性糖尿病性神経障害に対しては、痛みとしびれ、さらに自律神経機能も改善する可能性が報告されている¹⁾が、痛みに対する有効性を示さないとする国内臨床試験もある^{19-21,24,39)}。150 mg/日を3回分割投与（毎食前）する。i) 神経障害が中等度以下、ii) 罹病歴が3年以内の症例に対する鎮痛効果が高いとされる¹⁾。

注1：エバルレスタット：
糖尿病性末梢神経障害に伴う
自覚症状（しびれ感、痛み）
に対して承認

参考文献

- 1) 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 2013）。2013；115-128
- 2) 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]
- 3) 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]
- 4) 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]
- 5) 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]
- 6) 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]
- 7) 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]
- 8) 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]
- 9) 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]
- 10) 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>
- 11) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116: 109-118 [1b]
- 12) 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]
- 13) 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]
- 14) 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]
- 15) 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]
- 16) A Study for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00552175?term=ly248686+japan&rank=1>

- 17) 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]
- 18) 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]
- 19) 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫, 他: 糖尿病性神経障害に対するエパルレスタット (ONO-2235) の臨床的研究-プラセボ (微量治験薬含有) を対照とした二重盲検群間比較試験-. *医学のあゆみ* 1990; 152: 405-416 [1b]
- 20) 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫, 他: 糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害剤 ONO-2235 の臨床評価-二重盲検比較臨床試験-. *現代医療* 1986; 18: 449-66 [1b]
- 21) 会田 薫, 土屋和子, 田中治幸, 他: 山梨地区における糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害薬エパルレスタットの3年間長期投与による臨床効果-投与中止後の臨床経過も含めて-. *Diabet Frontier* 2008; 19: 522-527 [2b]
- 22) Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al: Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: The 3-year, multicenter, comparative aldose reductase inhibitor-diabetes complications trial. *Diabet Care* 2006; 29: 1538-1544 [2b]
- 23) 迫 康博, 蘆田健二, 青木 剛, 他: 当院における糖尿病神経障害の実態調査と神経障害自覚症状および自律神経障害 (CVR-R 異常) に対するアルドース還元酵素阻害剤の臨床効果. *臨牀と研究* 2005; 82: 723-732 [2b]
- 24) 松岡 孝, 青山 雅, 姫井 孟: 糖尿病性末梢神経障害の自覚所見に対するアルドース還元酵素阻害剤の効果. *糖尿病合併症* 2000; 15: 48-54 [2b]
- 25) 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患者に対する臨床至適用量の検討. *医学と薬学* 1997; 38: 729-757 [1b]
- 26) 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]
- 27) 鈴木吉彦, 松岡健平: 糖尿病性神経障害の疼痛に対するメキシレチンの効果 (二重盲検試験). *新薬と臨床* 1992; 41: 2347-2351 [2b]
- 28) Nishizawa Y, Yoshioka F, Nosaka S, et al: Improving and protecting effect and safety of mexiletine hydrochloride or mianserin hydrochloride on painful diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus for 2 years in prospective randomized well-controlled comparative study. *慢性疼痛* 2005; 24: 137-148 [2b]
- 29) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90 [1b]
- 30) 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]
- 31) 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]
- 32) Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK: Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*

- 2003; 60: 927-934 [1b]
- 33) 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]
 - 34) 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]
 - 35) 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]
 - 36) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-331 [1b]
 - 37) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90 [1b]
 - 38) Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al: Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-1232 [1b]
 - 39) 鈴木研一, 木村真人: 糖尿病性神経障害に対するメチコバル®とキネダック®の併用効果. *医学と薬学* 1999; 41: 281-295 [2b]

30. 三叉神経痛

CQ40：三叉神経痛に対してプラセボと比較してカルバマゼピンは有効か？

三叉神経痛に対して、カルバマゼピンはプラセボと比較して有効であり、第一選択薬として推奨する。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

三叉神経痛に対するカルバマゼピンの効果をプラセボと比較した臨床研究として、4件の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験¹⁻⁴⁾、1件のメタ解析⁵⁾、および2件のシステマティックレビュー(ガイドライン，同一グループによるもの)^{6,7)}がある。Wiffen ら⁵⁾のRCTを対象としたメタ解析では、カルバマゼピンの鎮痛効果のNNTは1.7 [95% CI 1.3 to 2.2] (リスク比6.0 [95% CI 2.8 to 13])と報告され、これらの結果を踏まえたCrucchu ら⁶⁾のシステマティックレビュー(ガイドライン)では、上述の研究で示された治療効果は強固なものであると結論づけている。

CQに関する既存のガイドラインとして、米国神経学会・欧州神経学会(AAN-EFNS)のガイドラインがある^{6,8)}。Attal ら⁸⁾による「神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン」では、カルバマゼピンは三叉神経痛に対する薬物療法における第一選択薬として推奨されているが、有害事象に関する忍容性の低さと薬物相互作用(代謝酵素CYP3A4を誘導する)により有効性が妨げられることが指摘されている。Crucchu ら⁶⁾による「三叉神経痛の診療ガイドライン」では、カルバマゼピンのNNHは3.4としている^{注1}。

以上より、本ガイドラインでは、有害事象に対する忍容性や薬物相互作用に留意する必要があるものの、カルバマゼピンを三叉神経痛に対する第一選択薬として推奨する。

参考文献

- 1) Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ: Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1966; 29: 265-267 [1b]
- 2) Killian JM, Fromm GH: Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Arch Neurol 1968; 19: 129-136 [2b]
- 3) Nicol CF: A four year double blind study of tegretol in facial pain. Headache 1969; 9: 54-57 [2b]
- 4) Rockcliff BW, Davis EH: Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1996; 15: 129-136 [2b]
- 5) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al: Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults Cochrane Database Syst Rev, Issue 4. Art. No. : CD005451. DOI: 10. 1002/14651858. CD005451. pub3, 2014 [1a]

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)

米国神経学会

AAN: The American Academy of Neurology

欧州神経学会

EFNS: The European Federation of Neurological Societies

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)

注1：主な有害事象については「抗てんかん薬」の項を参照

- 6) Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al: AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1013-1028 [1a]
- 7) Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al: Practice parameter: The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71: 1183-1190 [1a]
- 8) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-23 [1a]

CQ41: 三叉神経痛に対してカルバマゼピン以外に有効な薬物はあるか?

オクスカルバゼピン
Oxcarbazepine: 本邦未発売

バクロフェン, ラモトリギン, A型ボツリヌス毒素が有効な可能性がある。オクスカルバゼピンはカルバマゼピンと同等の効果が期待できるが, 本邦では未発売である。

推奨度, エビデンス総体の総括: 2C

解説:

RCTで三叉神経痛に対する有効性が示されたカルバマゼピン以外の現在使用可能な薬物として, バクロフェン¹⁾, ラモトリギン²⁾, リドカイン^{3,4)}, スマトリプタン⁵⁾, A型ボツリヌス毒素 (BTX-A)⁶⁻⁸⁾がある。また, カルバマゼピンとの無作為化実薬対照比較試験で同等以上の効果が示された現在使用可能な薬物として, オクスカルバゼピン⁹⁾, ピモジド¹⁰⁾, トビラマート¹¹⁾がある。Frommら¹⁾による10名の三叉神経痛患者を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験では, バクロフェン50~80mg/日は, プラセボと比較して有意に発作回数を減少させた (バクロフェン10名中7名, プラセボ10名中1名)。Zakrzewskaら²⁾による, カルバマゼピンまたはフェニトインを使用中の14名の三叉神経痛患者に, ラモトリギン400mgまたはプラセボを追加した無作為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複合的評価指数が有意に優れており, NNTは2.1 [95% CI 1.3 to 6.1]と報告されている¹²⁾。8% [w/v] リドカインスプレー (8% [w/v] リドカイン塩酸塩) またはプラセボを鼻内に噴霧したKanaiら³⁾, および口腔内に噴霧したNikiら⁴⁾の無作為化二重盲検クロスオーバー試験では, リドカインスプレーはプラセボと比較して15分後の痛みを有意に軽減させたが, その効果期間は短期で, ほとんどの患者は24時間以内に痛みが再発したとしている。三叉神経痛患者24名を対象にスマトリプタン3mgまたはプラセボを皮下注射したKanaiら⁵⁾の無作為化二重盲検クロスオーバー試験では, スマトリプタンはプラセボと比較して15分後の発作痛のVASを有意に低下させたが, その効果持続時間は中央値が7.9時間 (範囲: 1~20時間)であった。BTX-A (発作痛のトリガー部位の皮下・口腔粘膜下へ注入) の効果を研究した無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が2件ある。Wuらの研究⁶⁾で

A型ボツリヌス毒素:
BTX-A: botulinum toxin
type A

視覚アナログスケール:
VAS: visual analogue scale
(IASPの定義では, 痛みなしを0, 想像し得る最も強い痛みを100 [mmで表記] とし
て表す)

は、BTX-A 75 単位の注入は、プラセボと比較して、痛みの強さと発作回数を投与後 12 週まで有意に減少させた。Zhang ら⁷⁾ の 3 群比較試験 (BTX-A 75 単位, 25 単位, プラセボ) では、BTX-A 投与群は、プラセボ群と比較して投与後 8 週まで痛みの強さが有意に低く、レスポンス率と患者満足度も有意に高かった。また、75 単位群と 25 単位群ではその有効性に差がなかった。両研究における有害事象は、すべて一過性で軽度から中等度に分類された^{6,7)}。両研究とも本邦で使用可能な BTX-A とは異なる製剤が使用されているが、オープンラベル試験を含めたシステマティックレビュー⁸⁾ では、本邦で使用可能なボトックス® 注を使用した研究における有効性も示されている。Liebel ら⁹⁾ による、オクスカルバゼピンとカルバマゼピンの効果を比較した無作為化二重盲検比較試験では、オクスカルバゼピンはカルバマゼピンと同等に発作回数を減少させた。Lechin ら¹⁰⁾ による、ピモジド 4~12 mg/日とカルバマゼピン 300~1,200 mg/日の効果を 48 名の三叉神経痛患者で比較した無作為化二重盲検クロスオーバー試験では、ピモジドはカルバマゼピンよりすぐれた改善率 (48 名中 48 名 vs 48 名中 28 名) を示したが、ピモジドの副作用発現率は 83% と非常に高かった。Wang ら¹¹⁾ による、トピラマートとカルバマゼピンの効果を比較した RCT を対象としたメタ解析では、トピラマートはカルバマゼピンに比べて投与開始 1 カ月後の効果に差はなく、投与開始 2 カ月後の効果がよりすぐれていたと報告されているが、単一の国の研究グループによる論文のみしかなく、すべての対象論文の研究の質がとても低い点に問題があるとしている。

本 CQ に関するシステマティックレビューとして、Zhang ら¹³⁾ が、抗てんかん薬以外の薬物を対象とした研究を行っている。カルバマゼピンとの無作為化実薬対照比較試験が行われた薬物として、前述のピモジドに加えて、チザニジン、トカイニド、0.5% [w/v] プロパラカイン塩酸塩点眼剤に関する論文について記述されているが、有用性は見い出せなかった。

本 CQ に関する既存のガイドラインとして、AAN-EFNS のガイドラインがある^{14,15)}。Attal ら¹⁵⁾ による「神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン」では、三叉神経痛に対する薬物療法における第一選択薬としてカルバマゼピンと同列でオクスカルバゼピンが推奨されている。

以上より、本ガイドラインでは、三叉神経痛に対する有効性が期待できる薬物として、本邦では保険適応外であることに留意する必要があるものの、バクロフェン、ラモトリギン、A 型ボツリヌス毒素を挙げる。オクスカルバゼピンは既存の欧米のガイドラインで第一選択薬として推奨されているが、本邦では未発売であるため、推奨には含めない。

参考文献

- 1) Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS: Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: Double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 1984; 15: 240-244 [2b]
- 2) Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al: Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: Results from a double-blind pla-

- cebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-230 [2b]
- 3) Kanai A, Suzuki A, Kobayashi M, et al: Intranasal lidocaine 8% spray for second-division trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth* 2006; 97: 559-563 [1b]
 - 4) Niki Y, Kanai A, Hoshi K, et al: Immediate analgesic effect of 8% lidocaine applied to the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia. *Pain Med* 2014; 15: 826-831 [1b]
 - 5) Kanai A, Saito M, Hoka S: Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia. *Headache* 2006; 46: 577-582 [1b]
 - 6) Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, et al: Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2013; 32: 443-450 [2b]
 - 7) Zhang H, Lian Y, Ma Y, et al: Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: Observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2014; 15: 65 [2b]
 - 8) Hu Y, Guan X, Fan L, et al: Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Headache Pain* 2013; 14: 72 [2b]
 - 9) Liebel JT, Menger N, Langohr H: Oxcarbazepine in der behandlung der trigeminusneuralgie. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 461-465 [2b]
 - 10) Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al: Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1989; 46: 960-963 [2b]
 - 11) Wang QP, Bai M: Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia: A meta-analysis. *CNS Drugs* 2011; 25: 847-857 [1a]
 - 12) Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS: The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581 [1a]
 - 13) Zhang J, Yang M, Zhou M, et al: Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 3; 12: CD004029. [4]
 - 14) Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al: AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1013-1028 [1a]
 - 15) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123 [1a]

31. 中枢性神経障害性疼痛

CQ42：中枢性脳卒中後疼痛に対してどのような薬物療法が有効か？

アミトリプチリンやラモトリギンは、中枢性脳卒中後疼痛に対してある程度有効である。

推奨度、エビデンス総体の総括：2B

解 説：

中枢性脳卒中後疼痛（CPSP）に対する薬物療法の RCT は、アミトリプチリン、カルバマゼピン、プレガバリン、ラモトリギン、レベチラセタム、モルヒネ、リドカインで行われている。CPSP 患者 15 名を対象とした研究では、アミトリプチリン 75 mg/日は軽度から中程度の倦怠感や口渇などの副作用は出現したが、プラセボに比べ有意に痛みを軽減させた。一方、カルバマゼピンはプラセボと比較して有意な鎮痛効果はなかったと報告されている¹⁾。プレガバリンの CPSP 患者（対象 219 名）に対する有効性を検討した研究によれば、プレガバリン 300～600 mg/日は、プラセボに比べ、睡眠や不安は有意に改善させたが、痛みは有意に低下させなかった²⁾。35 名の CPSP 患者を対象としたラモトリギンの鎮痛効果を検討した研究では、ラモトリギン 200 mg/日は忍容性が高く、プラセボに比べ有意な鎮痛効果を示した³⁾。CPSP 患者 42 名を対象としたレベチラセタムの有効性を検討した研究では、レベチラセタム 3,000 mg/日はプラセボと比較して有意な鎮痛効果はなく、QOL も改善しなかった。また、21 名で倦怠感やめまいなどの副作用が出現した⁴⁾。15 名を対象としたモルヒネでの RCT（注：脊髄損傷後痛患者 9 名を含む）では、モルヒネ塩酸塩 9～30 mg の静注で、プラセボに比べアロディニアは有意に軽減したが、持続痛には効果がなかった⁵⁾。16 名を対象としたリドカインでの RCT（注：脊髄損傷後疼痛患者 10 名を含む）では、5 mg/kg の 30 分間での静注は、プラセボに比べ、注入後 45 分間まで持続痛とアロディニアの程度を有意に低下させた⁶⁾。

システマティックレビューでも、アミトリプチリンやラモトリギンが 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が少ないため、更なる研究の集積の必要性があると述べられている^{7,8)}。

中枢性脳卒中後疼痛

CPSP：central post-stroke pain

無作為化比較試験

ランダム化比較試験

RCT：randomized controlled trial

参考文献

- 1) Leijon G, Boivie J: Central post-stroke pain: A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36 [1b]
- 2) Kim JS, Bashford G, Murphy TK, et al: Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011; 152: 1018-1023 [1b]
- 3) Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al: Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-190 [1b]

- 4) Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, et al: Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2013; 20: 331-337 [1b]
- 5) Attal N, Guirimand F, Brasseur L, et al: Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* 2002; 58: 554-563 [1b]
- 6) Attal N, Gaudé V, Brasseur L, et al: Intravenous lidocaine in central pain. *Neurology* 2000; 54: 564-574 [1b]
- 7) Kim JS: Pharmacological management of central post-stroke pain: A practical guide. *CNS Drugs* 2014; 28: 787-797 [1a]
- 8) Mulla SM, Wang L, Khokhar R, et al: Management of central poststroke pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Stroke* 2015; 46: 2853-2860 [1a]

CQ43: 多発性硬化症による神経障害性疼痛に対してどのような薬物療法が有効か?

レベチラセタムは、多発性硬化症による神経障害性疼痛に対してある程度有効である。

推奨度, エビデンス総体の総括: 2C

解説:

多発性硬化症による中枢性神経障害性疼痛に対する薬物療法の RCT は、レベチラセタムとラモトリギンで行われている。レベチラセタムの RCT は 2 つあり、多発性硬化症による中枢性神経障害性疼痛患者 20 名を対象とした RCT では、レベチラセタム 3,000 mg/日投与で、プラセボに比べ、有意に痛みが軽減した。しかし、レベチラセタム投与群 12 名のうち、3 名に傾眠、1 名にめまい、1 名に嘔気が起こった¹⁾。30 名を対象としたもう一つの RCT では、レベチラセタム 3,000 mg/日は、痛みの軽減効果はプラセボと有意差はなかった。しかし、電撃痛を呈する患者やアロディニアのない患者に限定した場合、プラセボ群に比べ有意に痛みが軽減した。副作用として 4 名に倦怠感やめまいが出現した²⁾。

ラモトリギン 400 mg/日の有効性を検討した RCT では、プラセボと比較して痛みと生活の質の改善効果に有意差はなかった³⁾。

参考文献

- 1) Rossi S, Mataluni G, Codeca C, et al: Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 360-366 [1b]
- 2) Falah M, Madsen C, Holbech JV, et al: A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2012; 16: 860-869 [1b]
- 3) 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 [1b]

32. 脊髄損傷後疼痛

CQ44 : 脊髄損傷後疼痛に対して三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは有効か？

アミトリプチリンや Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドの脊髄損傷後疼痛に対する有効性のエビデンスは比較的高い。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 1A

解 説 :

システマティックレビュー¹⁾によると, 脊髄損傷後疼痛に対する NNT はアミトリプチリンで 4.4²⁾, プレガバリンで 7^{3,4)}, ガバペンチンで ∞ ²⁾ であると報告されている。一方で, 20 名の脊髄損傷後疼痛患者を対象としてガバペンチンの鎮痛効果を検討した RCT によれば, 900~3,600 mg/日の投与量で, プラセボに比べて痛みの頻度と程度や QOL が改善したと報告されている⁵⁾。

もう一つのシステマティックレビューでは, アミトリプチリン, プレガバリン, ガバペンチンが脊髄損傷後疼痛に対する第一選択薬として推奨されている。しかし, 十分な鎮痛効果を得るには高用量が必要となるため, 傾眠, 口渇, 倦怠感などの副作用に注意が必要である⁶⁾。

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) 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]
- 3) 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]
- 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) Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al: Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-751 [1b]
- 6) Hagen EM, Rekan T: Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Pain Ther* 2015; 4: 51-65 [1a]

CQ45：脊髄損傷後疼痛に対してオピオイドは有効か？

オピオイドは脊髄損傷後疼痛にある程度有効であるが、三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドと比べて有効性は劣る。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解 説：

オピオイドでは、トラマドールとモルヒネの脊髄損傷後疼痛に対する鎮痛効果が RCT で検証されている。35 名の脊髄損傷後疼痛患者を対象としたトラマドールの鎮痛効果を検討した RCT によれば、150～400 mg/日の投与量で痛みスコアはプラセボに比べ有意に低下した。一方で、副作用として倦怠感、口渇、めまいなどが 91% の患者で起こったと報告されている¹⁾。15 名を対象としたモルヒネでの RCT（注：中枢性脳卒中後疼痛患者 6 名を含む）では、9～30 mg の静注で、プラセボに比べアロディニアは有意に軽減したが、持続痛には効果がなかった²⁾。

オピオイドは脊髄損傷後疼痛にある程度有効であるが、効果と副作用のバランスを考慮すると、依存をはじめとした多くの副作用があるため、長期的な使用は勧められていない。したがって、三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドと比べて有効性は劣る^{2,3)}。

参考文献

- 1) Norrbrink C, Lundeberg T: Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin J Pain 2009; 25: 177-184 [1b]
- 2) Attal N, Guirimand F, Brasseur L, et al: Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. Neurology 2002; 58: 554-563 [1b]
- 3) Hagen EM, Rekan T: Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury. Pain Ther 2015; 4: 51-65 [1a]

CQ46：三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド，オピオイド以外に脊髄損傷後疼痛に対して有効な薬物はあるか？

脊髄損傷後疼痛に対する有効性を検証した RCT は非常に限られており、三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド、オピオイドよりも有効である薬物があるかどうかは現段階では不明である。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解 説：

抗てんかん薬では、ラモトリギン、カルバマゼピン、レベチラセタム、抗不整脈ではメキシレチンの脊髄損傷後疼痛に対する鎮痛効果が RCT で検証されている。ラモトリギンはアロディニアを呈する患者や不完全型の脊髄損傷の患者には有意な鎮痛効果があったが、それ以外の患者への鎮痛効果はなく、全体としての

NNT は 12 であった¹⁾。カルバマゼピンは、脊髄損傷の早期に投与することで短期的な鎮痛が得られるが、長期的には効果がない²⁾。レベチラセタム³⁾やメキシレチン⁴⁾はプラセボと比較して有意な鎮痛効果はない。

参考文献

- 1) Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, et al : Lamotrigine in spinal cord injury pain : A randomized controlled trial. *Pain* 2002 ; 96 : 375-383 [1b]
- 2) Salinas FA, Lugo LH, García HI : Efficacy of early treatment with carbamazepine in prevention of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2012 ; 91 : 1020-1027 [1b]
- 3) Finnerup NB, Grydehøj J, Bing J, et al : Levetiracetam in spinal cord injury pain : A randomized controlled trial. *Spinal Cord* 2009 ; 47 : 861-867 [1b]
- 4) 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 [1b]

化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛：
CIPN：chemotherapy-induced peripheral neuropathy

33. 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

CQ47：化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛に対してデュロキセチンは有効か？

デュロキセチンの化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛（CIPN）に対する有効性のエビデンスは中等度である。

推奨度，エビデンスの総括：1C

解 説：

CIPN に対する治療についてのシステマティックレビューによると，デュロキセチンについてはその有効性が認められており，中等度の推奨とされている¹⁾。231名のCIPN患者を対象としたプラセボと比較したRCTでその鎮痛効果が検証されており，痛みに加え，しびれやちくちくした感じも軽減した，と報告されている。また，パクリタキセルによるCIPNよりも，オキサリプラチンによるCIPNに対して，より有効であることが示唆された²⁾。日本人を対象とした34名を対象とした小規模のRCTでも，デュロキセチンにより化学療法誘発性ニューロパシーによる痛みとしびれが改善したと報告されている³⁾。

参考文献

- 1) Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014; 32: 1941-1967 [1a]
- 2) Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al: Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. JAMA 2013; 309: 1359-1367 [1b]
- 3) Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al: Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized trial. Int J Clin Oncol 2015; 20: 866-871 [1b]

CQ48：化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛に対してデュロキセチン以外に有効な薬物はあるか？

現在のところ，化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛（CIPN）に対して有効性が認められている薬物はデュロキセチン以外にない。

推奨度，エビデンスの総括：2D

解 説：

現在，CIPN に対して有効性が認められている薬物はデュロキセチンのみであ

る。三環系抗うつ薬、 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドについては、CIPN に対する効果を検討する RCT が行われている。

三環系抗うつ薬では、アミトリプチリンとノルトリプチリンについて、それぞれ小規模な RCT が検討されている。44 名を対象としたアミトリプチリンの鎮痛効果を検討した RCT では、有効性は認めなかったが、標本数が少ないこと、アミトリプチリンの用量が少なかったことが原因ではないかと考察されている¹⁾。51 名を対象としたノルトリプチリンの RCT では、軽度の改善は認めたが強いエビデンスは示せなかった²⁾。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドについては、ガバペンチンについて 115 名を対象にその鎮痛効果が RCT で検討されているが、有効性は認めなかった³⁾。これについても、痛みのあまり強くない患者を対象としたために有意差が出なかったのではないかと考察されている。プレガバリンについては RCT はないが、ケースコントロール研究で有効性が報告されている⁴⁾。

これらを踏まえ、CIPN の治療についてのシステマティックレビュー⁵⁾では、これらの薬物には、CIPN による痛みに対してははっきりした有効性を示すエビデンスはないが、そもそもエビデンスがまだ限られたものしかないこと、他の種類の神経障害性疼痛に対する効果がすでに明らかにされていることから、化学療法誘発性神経障害の治療のオプションとして、使用することは妥当である、としている。

その他、エビデンスレベルは低いですが、オピオイドについてトラマドール・アセトアミノフェン配合剤⁶⁾やオキシコドン⁷⁾の有効性を示す報告や、 α -リボ酸の有効性を示す報告がある^{8,9)}。

参考文献

- 1) Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, et al: Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 31-39 [1b]
- 2) 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]
- 3) Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al: Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007; 110: 2110-2118 [1b]
- 4) Saif MW, Syrigos K, Kaley K, et al: Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res* 2010; 30: 2927-2933 [3b]
- 5) Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1941-1967 [1a]
- 6) Liu YC, Wang WS: Human μ -opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. *Cancer* 2012;

118:1718-1725 [3b]

- 7) Cartoni C, Brunetti GA, Federico V, et al: Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2621-2626 [3b]
- 8) Gedlicka C, Kornek GV, Schmid K, et al: Amelioration of docetaxel/cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid. *Ann Oncol* 2003; 14: 339-340 [3b]
- 9) Gedlicka C, Scheithauer W, Schull B, et al: Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3359-3361 [3b]

34. がんによる直接的な神経障害性疼痛

CQ49：がんによる直接的な神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬は有効か？

がんによる直接的な神経障害性疼痛では、オピオイド鎮痛薬に抵抗性を示す痛みであっても、オピオイド鎮痛薬の中止は考慮せず、神経障害性疼痛治療薬との併用を行う。高用量のオピオイド鎮痛薬により副作用が忍容できない場合や他の薬物との併用によって副作用が問題となった場合には、オピオイド鎮痛薬の投与量についての再検討を行い、必要に応じて減量する。

推奨度、エビデンス総体の総括：1A

解説：

がんによる直接的な神経障害性疼痛では、症例ごとに痛みの病態が異なる、併用されているオピオイド鎮痛薬の投与量が異なる、などの理由により、各種薬物の有効性を検証することは今後とも困難かもしれない。がんによる直接的な神経障害性疼痛に対する薬物療法の詳細は、日本緩和医療学会発行の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版」を参考にする。

がん療養中、① がんによる直接的な神経障害性疼痛、② がん治療の副作用に伴う神経障害性疼痛、③ がんあるいはがん治療とは関係ない神経障害性疼痛など、様々な場面において神経障害性疼痛を自覚することがある。ここでは、がんによる直接的な神経障害性疼痛について述べる。

がんによる直接的な神経障害性疼痛には、神経原発のがん、がんの神経浸潤、がんの神経圧迫などの病態があり、脊髄圧迫症候群、腕神経叢浸潤症候群、悪性腸腰筋症候群、症候性三叉神経痛なども含まれる。多くのがん性疼痛に神経障害性疼痛の要因が混在している可能性があるが、日本人の終末期がん患者におけるがんによる直接的な神経障害性疼痛の罹患率は 18.6%であるとの報告がある¹⁾。

がんによる直接的な神経障害性疼痛が疑われる症例では、画像診断などにより確定診断を行うとともに²⁾、薬物療法以外に化学療法、外科切除、放射線照射などのがんの治療も積極的に考慮すべきである³⁾。

がんによる直接的な神経障害性疼痛はがん性疼痛として理解することが重要で、非がん疾患と異なり、積極的にオピオイド鎮痛薬の投与を検討する。これまでに、程度の差はあるものの、がんによる直接的な神経障害性疼痛におけるオピオイド鎮痛薬の有効性は認められている。そして、オピオイド鎮痛薬で緩和が困難ながんによる神経障害性疼痛に対して、非がん疾患に使用されるような薬物を考慮する。

また、がんによる直接的な神経障害性疼痛では、オピオイド鎮痛薬に抵抗性を示す痛みであっても、オピオイド鎮痛薬の中止は考慮せず、神経障害性疼痛治療薬を併用する。高用量のオピオイド鎮痛薬により副作用が忍容できない場合や他

の薬物との併用によって副作用が問題となった場合には、オピオイド鎮痛薬の投与量についての再検討を行い、必要に応じて減量する。

参考文献

- 1) Harada S, Tamura F, Ota S: The prevalence of neuropathic pain in terminally ill patients with cancer admitted to a palliative care unit: A prospective observational study. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 594-598 [4]
- 2) Cleeland CS, Farrar JT, Hausheerth FH: Assessment of cancer-related neuropathy and neuropathic pain. *The Oncologist* 2010; 15: S13-S18 [5]
- 3) Piano V, Schalkwijk A, Burgers J, et al: Guidelines for neuropathic pain management in patients with cancer: A European survey and comparison. *Pain Pract* 2013; 13: 349-357 [4]

CQ50：がんによる直接的な神経障害性疼痛に対して神経障害性疼痛治療薬は有効か？

日本緩和医療学会発行の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版」では、オピオイドの効果が不十分な場合には、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、ステロイド薬を、いずれも弱い推奨として記載しており、薬物の副作用と患者の病態を考慮し、患者に最も適した薬物を選択すべきとしている。一方で、プレガバリンとガバペンチンの有効性が検証され、有効性が確認されている。

推奨度、エビデンス総体の総括：2C

解 説：

がんによる直接的な神経障害性疼痛に使用されるオピオイド鎮痛薬以外の薬物は、非がん疾患などと同様に Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンド、抗うつ薬などが推奨される。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンドとしては、プレガバリンとガバペンチンの有効性が検証され、有効性が確認されている。ただし、本邦においてガバペンチンは痛みの緩和のための適応がない。 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンドの投与量は中枢神経系の副作用の忍容性を確認しながら調節する。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンド以外の抗てんかん薬として、バルプロ酸ナトリウムやフェニトイン、クロナゼパムの投与が検討される場合でも、がんによる直接的な神経障害性疼痛への有効性が十分に検討されていると言い難く、オピオイド鎮痛薬との併用に伴う副作用の増強を考慮すると、慎重に適応を考慮すべきである。

抗うつ薬としては、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンやノルトリプチリン、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬であるデュロキセチンなどが推奨される。しかし、がんによる直接的な神経障害性疼痛に対する抗うつ薬の有効性を検討した報告は少なく、また、確固たる有効性は確認されていない。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンドと抗うつ薬において、いずれの薬物の投与量の増量にもかかわらず、効果が認められない場合、薬物の変更、あるいは併用が検討される。それらの薬物の変更あるいは併用が有効であるとの報告がある^{1,2)}。しかし、確固たるエビデンスはないため、副作用に注意しながら変更あるいは併用を考慮すべきで、中枢神経系の副作用を考慮すると、最初に投与された薬物の減量や中止後に次の薬物の投与を検討することが推奨される。

がんによる直接的な神経障害性疼痛では、非がん疾患と異なり、抗不整脈薬やNMDA 受容体拮抗薬の使用が検討される場合が多いと思われる。抗不整脈薬としてはリドカインやメキシレチン、NMDA 受容体拮抗薬としてはケタミン、アマンタジン、デキストロメトルファン、イフェンプロジルなどが検討される場合が多いと思われるが、確固たる有効性が証明されていない。そのため、抗不整脈薬やNMDA 受容体拮抗薬は積極的に推奨されるものではなく、可能性を考慮するといった程度と考えるべきである。

がんによる脊髄圧迫症候群、神経浸潤、神経圧迫に起因した神経障害性疼痛に対しては、ステロイド薬が考慮されるかもしれないが、質の高い臨床研究はなく、積極的に推奨されるものではなく、可能性を考慮するといった程度と考えるべきである。

がんによる直接的な神経障害性疼痛では、症例ごとに痛みの病態が異なる、併用されているオピオイド鎮痛薬の投与量が異なるなどの理由により、各種薬物の有効性を検証することは今後も困難と思われる³⁾。

参考文献

- 1) Matsuoka H, Makimura C, Koyama A, et al: Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin. *Anticancer Res* 2012; 32: 1805-1809. [4]
- 2) Arai YC, Matsubara T, Shimo K, et al: Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine. *J Anesth* 2010; 24: 407-410. [1b]
- 3) Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A, et al: Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: Comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Pract* 2014; 14: 1-7. [2a]

35. 手術後神経障害性疼痛 (瘢痕部痛など), 医原性神経障害 (開胸術 後神経障害性疼痛, 乳房切除後疼痛など)

CQ51 : 周術期の薬物投与は術後の神経障害性疼痛を軽減させるか?

術後痛 (慢性期) に対して有効性が示された RCT は限られているが, プレガバリンはある程度有用である。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 1B

解 説 :

術後痛に対する薬物治療のシステマティックレビュー¹⁾で, ケタミンは, 術後3カ月にプラセボと比較して痛みを有意に改善しなかったが (オッズ比 0.82, 95%信頼区間 0.4-1.7), 術後6カ月では痛みを有意に改善した (オッズ比 0.50, 95%信頼区間 0.33-0.76)。ガバペンチンは, 術後3カ月にプラセボと比較して痛みを有意に改善しなかった (オッズ比 0.97, 95%信頼区間 0.59-1.59)。プレガバリンは, 術後3カ月にプラセボと比較して有意に痛みを改善した (オッズ比 0.60, 95%信頼区間 0.39-0.93)。

他の術後痛に対するプレガバリンのシステマティックレビュー²⁾では, 術後24時間の急性期に, プレガバリンは安静時・体動時の痛み, 術後鎮痛薬の使用量を有意に減少させる。3カ月以降の慢性期では, RCT は限られているが, 全人工膝関節置換術 (TKA) に対するプレガバリンの有効性を検証した RCT³⁾では, プレガバリンは6カ月後の痛みを有意に改善したという報告があり, 有効である可能性がある。

全人工膝関節置換術 :
TKA : total knee arthroplasty

参考文献

- 1) Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, et al: Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;7:CD008307 [1a]
- 2) Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS, et al: Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2015;114:10-31 [1a]
- 3) Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, et al: Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: A prospective, randomized, controlled trial. Anesth Analg 2010;110:199-207 [1b]

CQ52 : 完成した慢性開胸術後痛に対する有効な薬物はあるか?

Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは開胸術後痛に対して有効であるが, 投与量や投与時期に関しては結論が出ていない。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 1A

解 説：

$\alpha_2\delta$ リガンドの開胸術後痛に対する鎮痛効果がRCTで検証されている。術後3カ月以上経過しVAS ≥ 5 (0~10 表記)、かつLANSS ≥ 12 の痛みを有する開胸術後痛患者40名を対象とし、ガバペンチンの鎮痛効果を検討したRCTによると、漸増法による300~2,400 mg/日の投与量で、治療介入後45, 60日後のVAS, LANSSを、ナプロキセン (1,000 mg/日) に比べて有意に改善した¹⁾。また、開胸術を受けた患者68名を対象とし、プレガバリンの鎮痛効果を検討したRCTでは、150 mg/日の投与量で術後1, 2, 3カ月後の痛みの程度、LANSS、睡眠障害を、ロキソプロフェン (180 mg/日) に比べて有意に改善した。副作用として、プレガバリンで軽い眠気が有意に多く、ナプロキサンで胃痛が有意に多かった²⁾。

開胸術後または胸部外傷後1カ月以上痛みが持続する患者45名を対象とし、ガバペンチンの鎮痛効果を検討した前向きコホート研究では、300~900 mg/日の投与量で平均21週後には投与前と比較して、痛みの強さ、異常感覚、患者満足度を改善した³⁾。

参考文献

- 1) Solak O, Metin M, Esme H, et al: Effectiveness of gabapentin in the treatment of chronic post-thoracotomy pain. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 9-12 [1b]
- 2) Matsutani N, Dejima H, Takahashi Y, et al: Pregabalin reduces post-surgical pain after thoracotomy: A prospective, randomized, controlled trial. Surg Today 2015; 45: 1411-1416 [1b]
- 3) Sihoe AD, Lee TW, Wan IY, et al: The use of gabapentin for post-operative and post-traumatic pain in thoracic surgery patients. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 795-799 [1b]

CQ53：完成した慢性乳房切除後痛に対する有効な薬物はあるか？

乳房切除後痛に対して抗うつ薬（ベンラファキシン）や Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド、リドカインはある程度有効である。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B**解 説：**

150名の乳房切除術を対象としたベンラファキシン、ガバペンチンの有用性を検討したRCTでは、プラセボと比較して37.5 mg/日のベンラファキシンは、300 mg/日のガバペンチンと同程度に術後2~10日の鎮痛薬使用量を有意に減少させた。また、ベンラファキシンはガバペンチンやプラセボと比較して術後6カ月の痛みの発生頻度、痛みの強さ、鎮痛薬使用量を有意に減少させた¹⁾。

ガバペンチンと局所麻酔薬を使用した多角的鎮痛が有効であるとするRCTでは、ガバペンチン2,400 mg/日投与と20 g EMLA クリーム (2.5% [w/w] リドカイン+2.5% [w/w] プロカイン) を塗布し、術中に0.75% [w/v] ロピバカイン

視覚アナログスケール：

VAS：visual analogue scale

LANSS：Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

ベンラファキシン：
venlafaxine

10 ml を浸潤麻酔として使用する群は、プラセボ群と比較し、術後 8 日目までは観察時期により痛みの強さの有意差にはばらつきがあるものの、術後 3 カ月、6 カ月では介入群はプラセボ群に比べて有意に痛みの発生率と鎮痛薬使用率を軽減した。ただし、複数の鎮痛薬の組み合わせとプラセボを比較しており、どの薬物が有用であったかは不明である²⁾。

同研究グループのリドカインの有効性に関する報告では、45 名を対象とした EMLA クリーム の RCT では、周術期から術後 4 日目までの塗布で、術後 6 日目までにプラセボと比べて痛みの程度は有意差はなかったが、術後 3 カ月では痛みの強さと発生率を有意に改善した³⁾。

36 名を対象としたリドカインでの RCT (13 名で追加手術を施行) では、術中の 1.5 mg/kg ボーラス投与に引き続く 1.5 mg/kg/hr 持続静注で、プラセボと比較して 3 カ月後の痛みの強さ・発生率、体動時痛、痛覚過敏の範囲を有意に軽減した⁴⁾。

参考文献

- 1) Amr YM, Yousef AA: Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. Clin J Pain 2010; 26: 381-385 [2b]
- 2) Fassoulaki A, Triga A, Melemenis A, et al: Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. Anesth Analg 2005; 101: 1427-1432 [2b]
- 3) Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemenis A, et al: EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. Reg Anesth Pain Med 2000; 25: 350-355 [2b]
- 4) Grigoras A, Lee P, Sattar F, et al: Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. Clin J Pain 2012; 28: 567-572 [2c]

CQ54 : 鼠径ヘルニア術後痛に有効な薬物は？

鼠径ヘルニア術後痛に対してガバペンチンは有効である可能性がある。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2B

解 説 :

ガバペンチンは、プラセボと比較した 1 つの RCT¹⁾ で有効性が証明されている。

59 名の鼠径ヘルニア術後患者を対象とした RCT によると、手術 1 時間前の 1,200 mg のガバペンチン単回投与は、プラセボと比べて術後 24 時間以内のみならず術後 1, 3, 6 カ月の痛みの程度を有意に軽減した¹⁾。他には、5% [w/w] リドカインパッチ²⁾ や 8% [w/w] カブサイシンパッチ³⁾ の 2 つの RCT があるが、どちらも痛みに関してプラセボと有意差は認めていない。

参考文献

- 1) Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al: The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 772-776 [1b]
- 2) Bischoff JM, Petersen M, Uçeyler N, et al: Lidocaine patch (5%) in treatment of persistent inguinal postherniorrhaphy pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2013; 119: 1444-1452 [1b]
- 3) Bischoff JM, Ringsted TK, Petersen M, et al: A capsaicin (8%) patch in the treatment of severe persistent inguinal postherniorrhaphy pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2014; 9: e109144 [1b]

36. 頸部, 腰部神経根症

CQ55 : 頸部, 腰部神経根症に対して抗うつ薬は有効か？

三環系抗うつ薬や SSRI などの抗うつ薬は, 頸部, 腰部神経根症に対して有効である可能性が高い。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2B

解 説 :

椎間板病変に伴う腰部神経根症に対する RCT において, ミルナシプラン (100~200 mg/日) が有効であり, 椎間板病変に伴う侵害受容性痛に対してもその有効性が示されている¹⁾。また, 腰部神経根症を伴った腰痛症に対する RCT において, デュロキセチン^{注1} (120 mg/日) で全般的な痛みの改善と神経根症状の改善が認められている²⁾。

一方で, システマティックレビューでは, 三環系抗うつ薬や SSRI などの抗うつ薬は, 神経障害性疼痛に対する第一選択薬の一つであるとしながらも, 抗うつ薬は腰部神経根症に対して有効性を示さなかったとしている³⁾。

実際に, 慢性神経根症に対する RCT では, ノルトリプチリン塩酸塩 (25~100 mg/日) とモルヒネ塩酸塩 (15~90 mg/日), また, それらの併用は, 7~14%の痛みの軽減が認められるものの, プラセボとしてのベンゾトロピン (0.25~1 mg/日) と比較して, 下肢痛や腰痛を有意に軽減することはできなかった⁴⁾。

参考文献

- 1) Marks DM, Pae CU, Patkar AA : A double-blind, placebo-controlled, parallel-group pilot study of milnacipran for chronic radicular pain (sciatica) associated with lumbosacral disc disease. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014; 16 [1b]
- 2) Schukro RP, Oehmke MJ, Geroldinger A, et al : Efficacy of duloxetine in chronic low back pain with a neuropathic component : A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Anesthesiology* 2016; 124 : 150-158 [1b]
- 3) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al : Pharmacologic management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132 : 237-251 [1a]
- 4) Khoromi S, Cui L, Nackers L, et al : Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130 : 66-75 [1b]

CQ56 : 頸部, 腰部神経根症に対して Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは有効か？

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは, 頸部, 腰部神経根症に対して有効である。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 1C

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

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

解 説 :

頸部, 腰部神経根症に対する報告は少ない. 腰部神経根症に対するガバペンチンの有用性を検証したレビューでは, 1,200~3,600 mg/日のガバペンチンが神経根症状を伴った腰下肢痛に有効であったと報告されている¹⁾.

頸部もしくは腰部の神経根症に対するプレガバリンの有効性を検証した非ランダム化比較試験でも, その有用性が検証されている. また, 痛みのみならず, 不安, 抑うつ, 睡眠障害などの随伴症状の改善にもつながり, 日常生活の活動度が改善した²⁾.

分析疫学的研究では, プレガバリンを単独使用もしくは他の薬物と併用することで痛みを軽減し, 医療費削減や病気休暇の短縮につながっていると報告されている^{3,4)}. しかし, サンプルサイズの小さいRCTではあるが, 頸部, 腰部の神経根症では, 痛み, 活動性, 患者の満足度において, プラセボに対し有効性が認められなかったとの報告もある⁵⁾.

参考文献

- 1) Chou R, Huffman LH: American Pain Society: American College of Physicians: Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 147: 505-514 [1b]
- 2) 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 [4]
- 3) Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, et al: Cost comparison of adding pregabalin or gabapentin for the first time to the therapy of patients with painful axial radiculopathy treated in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 372-381 [3a]
- 4) Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, et al: A cost-consequences analysis of the effect of pregabalin in the treatment of painful radiculopathy under medical practice conditions in primary care settings. *Pain Pract* 2010; 10: 31-41 [2b]
- 5) Malik KM, Nelson AM, Avram MJ, et al: Efficacy of pregabalin in the treatment of radicular pain: Results of a controlled trial. *Anesth Pain Med* 2015; 5: e28110 [1b]

CQ57: 頸部, 腰部神経根症に対してオピオイドは有効か?

頸部, 腰部神経根症に対する有効性を検討したRCTは非常に限られており, 抗うつ薬, Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドと同様の効果があるかは不明である.

推奨度, エビデンス総体の総括: 2D**解 説 :**

オピオイドは, 帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害に伴う神経障害性痛に対しては第一選択薬と分類される三環系抗うつ薬やSSRIなどの抗うつ薬や Ca^{2+}

チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドと同様の有効性があると報告されているが¹⁾、オピオイドは第二選択薬として分類されている。その理由として、オピオイドには他の薬物に比べて高頻度で副作用が認められること、長期使用に関して免疫機能や性腺機能に対する安全性が確立されていないこと、痛覚過敏を引き起こす可能性があることなどが考えられる²⁾。

一方で、神経根症状に対するオピオイドの有効性を検討した報告は少ない。慢性神経根症に対する RCT では、ノルトリプチリン塩酸塩（25～100 mg/日）とモルヒネ塩酸塩（15～90 mg/日）、また、それらの併用は、7～14%の痛みの軽減が認められるものの、プラセボとしてのベンゾトロピン（0.25～1 mg/日）と比較して、下肢痛や腰痛の有意な軽減は認められなかった³⁾。

参考文献

- 1) Eisenberg E, McNicol 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 controlled trials. JAMA 2005; 293: 3043-3052 [1a]
- 2) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain. 2007; 132: 237-251 [1a]
- 3) Khoromi S, Cui L, Nackers L, et al: Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. Pain 2007; 130: 66-75 [1b]

CQ58：頸部、腰部神経根症に対して抗うつ薬、 Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド、オピオイド以外に有効な薬物はあるか？

頸部、腰部神経根症に対する有用性を検討した RCT は非常に限られており、抗うつ薬、 Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド、オピオイドよりも有用な薬物があるかは不明である。

推奨度、エビデンス総体の総括：2D

解説：

抗てんかん薬であるトピラマートが腰部神経根症に有効ではあるが、副作用や副作用による服薬アドヒアランスの低さから現時点では神経根症には推奨されない¹⁾。

参考文献

- 1) Khoromi S, Patsalides A, Parada S, et al: Topiramate in chronic lumbar radicular pain. J Pain. 2005; 6: 829-836 [1b]