

神經障害（因）性疼痛

A 問題

〔一般問題〕

問題 1 以下の薬物の中で鎮痛作用の機序が NMDA 受容体拮抗作用である可能性が低い薬物はどれか

- (1) ケタミン
- (2) イフェンプロジル
- (3) アマンタジン
- (4) デキストロメトルファン
- (5) クロナゼパム

問題 2 臨床的に経口からの全身投与によって末梢神経障害に起因する神経因性疼痛に対して有効性が高いことが報告されている薬剤は次のうちどれか

- (1) モルヒネ
- (2) コデイン
- (3) オキシコドン
- (4) フェンタニル
- (5) ブプレノルフィン

問題 3 悪性腸腰筋症候群 (malignant psoas syndrome) に特徴的でない症状は次のうちどれか

- (1) 腸腰筋テストが陽性となる
- (2) 仙骨神経 S1-S3 圧迫がみられる
- (3) CT にて患側の腸腰筋陰影の拡大がみられることが多い
- (4) 患側の大腿部から膝にかけての感覚障害がみられることが多い
- (5) 婦人科がんの再発例、大腸がんの再発例などでみられる

問題 4 ホルネル兆候を伴っている右パンコースト型肺癌患者の身体所見でみられる可能性が低いものは次のうちどれか

- (1) 右側の縮瞳
- (2) 右側顔面の発汗過多
- (3) 右側の眼瞼下垂
- (4) 嗄声
- (5) 右側の手のしびれ

問題5 開胸後痛について誤っているものを選び

- (1) 肺がんなどの手術後に手術創の範囲に感覚障害を伴った異常感覚（締めつけ感など）を引き起こす痛みである
- (2) 術中の肋骨の牽引や肋骨の切除に伴って起こると考えられている
- (3) 痛みの中枢性の過敏化が一因となる
- (4) 術後消失した後に痛みが再発するケースではがんの再発が少ない
- (5) 術中の麻酔薬、局所麻酔などにより痛みを予防する試みが行われている

問題6 次の抗痙攣薬の中で汎血球減少を起こす可能性が最も高い薬剤はどれか

- (1) カルバマゼピン
- (2) クロナゼパム
- (3) デパケン
- (4) アレピアチン
- (5) ジアゼパム

問題7 がん性神経障害性疼痛の治療で使用される可能性がある抗うつ薬の中で、ノルアドレナリンを介する作用がほとんどないものは次のうちどれか

- (1) ノルトリプチリン
- (2) アミトリプチリン
- (3) アモキサピン
- (4) パロキセチン
- (5) ミアンセリン

問題8 次に挙げる化学療法薬の中で末梢神経障害がみられにくいものはどれか

- (1) パクリタキセル
- (2) シスプラチン
- (3) タキソテール
- (4) ビンクリスチン
- (5) エンドキサン

問題9 がん性疼痛に対して行われる神経ブロックの中で、ブロック針を直接神経に刺すブロックを選び

- (1) 三叉神経下顎枝ブロック
- (2) 肋間神経ブロック
- (3) くも膜下フェノールグリセリンブロック

- (4) 内臓神経ブロック
- (5) 硬膜外ブロック

〔症例問題〕

〔症例 1〕

62歳，女性，大腸がん術後再発．2002年，近医にてS状結腸がんにて結腸切除術施行されたが，すでに腹水に悪性細胞が認められていた．2003年，肺転移が明らかとなり化学療法（5FU＋ロイコボリン）が開始された．同時に右膝痛が出現し，疼痛外来受診となった．

痛みは皮膚の表面，チクチクするような痛み，神経支配領域（L3）に沿った皮膚の感覚低下を伴っていた．治療方針を決定するまで薬物療法を主体とした疼痛マネジメントが予定された．NSAIDs（非ステロイド性消炎鎮痛薬）は定期的に投与されていた．また，モルヒネ徐放製剤（MS コンチン[®]）が60 mg/12時間毎/日で投与され，副作用対策はなされていた．レスキューとしてモルヒネ水が10 mg/回で投与されていた．

問題 1 痛みの原因として考えるべきものを選べ

- (1) 帯状疱疹の前兆
 - (2) 化学療法による末梢神経障害
 - (3) 腸腰筋への浸潤による神経障害性疼痛
 - (4) 腰部の骨転移による神経障害性疼痛
- a (1), (2) b (2), (3) c (1), (3), (4)
d (4) のみ e (1)～(4) のすべて

〔症例 2〕

MRIにて骨転移が確認されL2-L4にかけての放射線療法が開始された（30 Gy）．次第に痛みは軽快し，モルヒネも減量できるようになってきたが，2004年5月，右大腿部痛，体動時痛など疼痛が突然悪化し，緊急入院となった．腰椎単純レントゲン写真でL3の圧迫骨折が判明した．安静時痛は軽度であったが体動時痛が著明（NRS 10）であった．また，同時に右大腿を中心とした締めつけられるような痛み，電撃痛，右下肢L4領域の感覚障害がみられた．体動時痛にはモルヒネ水のレスキュードーズ（20 mg/回）は無効であった．

問題 2 鎮痛法として検討するべきものを選べ

- (1) 手術による固定
- (2) 動作前のレスキュードーズの内服

(3) 抗うつ薬または抗痙攣薬の投与

(4) コルセットの作成と装着

a (1), (2) b (2), (3) c (1), (3), (4)

d (4) のみ e (1)~(4) のすべて

B 解答・解説

〔一般問題〕

問題1 解答 (5)

ケタミン、イフェンプロジル、アマンタジン、デキストロメソールファンはいずれも基礎研究でNMDA受容体拮抗薬（non-competitive NMDA receptor antagonists）であることが示されている。いずれも臨床的に古くから使用されている薬剤であるが、ケタミンは麻酔薬、イフェンプロジルは脳代謝賦活薬、アマンタジンは抗パーキンソン薬、デキストロメソールファンは鎮咳薬として使用されてきた。クロナゼパムはベンゾジアゼパン系の抗てんかん薬でありGABA_Bに作用するが、NMDA受容体への親和性はほとんどない。〔参考文献1～3〕

問題2 解答 (3)

神経因性疼痛に対して一般的にオピオイドは効きにくいとされている。オキシコンチン[®]は日本で使用可能なオピオイドの中で唯一、神経障害による神経因性疼痛に対しての有効性がRCT（randomized controlled trial）で報告されている。機序は不明である。しかし、対象患者はがん性疼痛をもつ患者ではなく、がん患者においては明確なエビデンスはない。米国ではmethadoneが広く使用されている。NMDA受容体の拮抗作用を併せもっているためである。その他は、臨床的に全身投与では効きにくいとされている。〔参考文献4～6〕

問題3 解答 (2)

腰筋の中にはL1-L3の神経が含まれ、この筋に浸潤が起ると、その領域における難治性の神経症状（しびれ、痛み、異常感覚）がみられることが多い。放射線照射が行われるが、不十分な場合には鎮痛薬、補助薬による併用療法が行われる。〔参考文献7〕

問題4 解答 (2)

パancoスト型肺癌は胸壁浸潤により腕神経叢の障害をもたらす。また、傍脊椎領域への浸潤によりホルネル兆候を起こす。ホルネル兆候とは同側の縮瞳、眼瞼下垂、眼裂の狭小化を指し、随伴症状として同側の発汗停止、嗄声がみられることが多い。同側の発汗過多は起こらない。〔参考文献8〕

問題5 解答 (4)

開胸後痛は(1)、(2)に記載されている通りの痛みである。NMDA受容体を介した神経障害（因）性疼痛の機序が考えられている。それに基づくと、あらかじめ手術中の痛みを中枢（脊髄）に伝達することをブロックし、脊髄内の2次細胞の興奮性を押さえておくこと中枢性過敏化（central sensitization）が予防できるとする報告がみられる。術後、いったん痛みが消失した後

に再発する痛みの場合には、ほとんどががんの再発と考えられている。〔参考文献9〕

問題6 解答 (1)

抗癌薬は刺すような神経障害（因）性疼痛に使用されることが多い。カルバマゼピンは三叉神経痛に対して有効性が高く、臨床的に初期治療として開始されることが多いが、副作用として汎血球減少が高頻度に見られるため、血球減少を伴うがん性疼痛患者に対しては注意が必要である。

使用に当たっては、血球数の計測が重要であり、白血球数4,000以下は禁忌とする論文もある。その他の薬剤も汎血球減少を起こす可能性はあるが、その頻度は低い。使用に当たっては眠気、ふらつきがあるため、てんかん患者への使用に準じ低用量からスタートし、血中濃度をモニタリングしながら徐々に増量する必要がある。〔参考文献10〕

問題7 解答 (4)

パロキセチンはセロトニン選択性の抗うつ薬（SSRI）であり、神経シナプスにおけるノルアドレナリンを介する作用はないと考えられている。鎮痛効果の発揮にはセロトニンとノルアドレナリン双方の作用が必要であるという説もあり、神経障害性疼痛に対しての有効性は低いと考えられている。〔参考文献11〕

問題8 解答 (5)

エンドキサンを除き、すべて末梢神経障害を起こしやすい化学療法薬である。通常は一時的な神経障害であるが、下肢のしびれが長期化する場合もある。dose limiting factor となり、治療の中止の原因となることが多い。抗うつ薬、抗癌薬が試みられているが、有効な報告はない。〔参考文献12〕

問題9 解答 (1)

(1) は三叉神経ブロックに属し、直接ブロック針が神経に刺さる。これは患者にとっては痛みを伴うブロックである。その他は、それぞれの感覚神経（交感神経も含む）を含むコンパートメントに薬剤が注入されることによる間接的なブロックである。神経ブロックが行われる場合に考慮されなければいけないことは、患者に対する苦痛の程度がどのくらいであるか、ということである。適応を考える場合には、有効性と副作用、患者の負担という観点で考える必要がある。

〔症例問題〕

〔症例 1〕

問題 1 解答 c

L3 の腰神経の障害が起こる可能性のある病態を考える。

- (1) 帯状疱疹は疱疹が出現するまでに痛みだけ出ている場合があり、見逃す可能性が高いため、特に他に原因となる病態が見出せない場合、念頭におく必要がある。
- (2) 末梢神経障害は手袋-靴下型の神経障害を起こし、神経支配領域と一致しないしびれ、痛みを起こすため除外できる。また、末梢神経障害を起こしやすい化学療法薬は投与されていない。
- (3) 腸腰筋への浸潤によって L3 を含んだ神経因（障害）性疼痛が起こる。下肢の進展による痛みが特徴である。
- (4) 本症例では、その性状から腰椎への骨転移によって起こる痛みが最も考えやすい。体動時痛があるかどうかのチェックも必要である。

〔症例 2〕

問題 2 解答 e

- (1) 急性の脊髄圧迫症状があり、下肢の麻痺が進行する場合には考慮する必要がある。実際の手術適応は神経症状に加え、全身状態と予後を考えて慎重に決定する必要がある。
- (2) 動作が予想される 30 分程度前にあらかじめモルヒネ水のレスキュードーズを内服させ、痛みのもルヒネへの反応性をみることは有用である。
- (3) 抗痙攣薬や抗うつ薬は、自発的な電撃痛や異常感覚に対して有効である可能性があり、投与を検討すべきである。しかしながら、体動時痛に対しては無効であることが多い。
- (4) 薬物療法の検討も大事であるが、体動時痛に対してはコルセットの装着による固定は可能なかぎり試みる必要がある。

このほかに、腰椎の骨折による体動時痛に対しては、透視下での経皮的椎体形成術の施行も検討されるべきである。

参考文献

- 1) Yamamura T, Harada K, Okamura A, et al : Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? *Anesthesiology* **72** : 704-710, 1990
- 2) Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, et al : The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients : a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain* **75** : 349-354, 1998
- 3) 鈴木 勉 : イフェンプロジル—鎮痛補助薬としての有用性. ターミナルケア **11** (Suppl) : 127-128, 2001
- 4) Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al : Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain : a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* **105** : 71-78, 2003
- 5) Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy : a randomized controlled trial. *Neurology* **60** : 927-934, 2003
- 6) Watson CP, Babul N : Efficacy of oxycodone in neuropathic pain : a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* **50** : 1837-1842, 1998
- 7) Stevens MJ, Gonet YM : Malignant psoas syndrome : recognition of an oncologic entity. *Australas Radiol* **34** : 150-154, 1990
- 8) Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al : Oxford Textbook of Palliative Medicine. p.311, Oxford University Press, New York, 2004
- 9) Keller SM, Carp NZ, Levy MN, et al : Chronic post thoracotomy pain. *J Cardiovasc Surg* **35** : 161-164, 1994
- 10) McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al : Anticonvulsant drugs for management of pain : a systematic review. *BMJ* **311** : 1047-1052, 1995
- 11) Max MB, Lynch SA, Muir J, et al : Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Eng J Med* **326** : 1250-1256, 1992
- 12) McDonald DR : Neurologic complications of chemotherapy. *Neurol Clin* **9** : 955-967, 1991