

**Table 39 GRADE profiles – amitriptyline vs nortriptyline as monotherapy**

No. of studies	Design	Ami (T1)	Nort (T2)	Relative risk (95% CI) [ARI] [NNTH, 95% CI]	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality
PRIMARY OUTCOME: Dry mouth (adverse effects)										
1 (PHN <sup>1</sup> )	RCT	28/33 (84.8%)	26/33 (78.8%)	1.08 (0.86, 1.35) ARI = 6.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>a</sup>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Dizziness (adverse effects)										
1 (PHN <sup>1</sup> )	RCT	3/33 (9.1%)	1/33 (3.0%)	3.00 (0.33, 27.4) ARI = 6.1% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>a</sup>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Drowsiness (adverse effects)										
1 (PHN <sup>1</sup> )	RCT	4/33 (12.1%)	6/33 (18.2%)	0.67 (0.21, 2.13) ARI = -6.1% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>a</sup>	N	Very low
PRIMARY OUTCOME: Any adverse effects: non-specified										
1 (PHN <sup>1</sup> )	RCT	31/33 (93.9%)	31/33 (93.9%)	1.00 (0.88, 1.13) ARI = 0.0% NNTH = N/A	N	N	N	VS <sup>a</sup>	N	Very low
Relative risks were calculated in the direction of T1 compared with T2. T1 = treatment 1; T2 = treatment 2; N = No serious; S = Serious; VS = Very serious Ami = amitriptyline; Nort = nortriptyline; PHN = post-herpetic neuralgia; N/A = not applicable. <sup>a</sup> GDG consensus: if there is only 1 study with total number of adverse effects less than 100, the GDG decided that the quality should be graded as 'very low'. <sup>1</sup> Watson et al. (1998)										

3) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 13 1153-1169 2006 (文献 24)

(ヨーロッパ神経学会ガイドライン)

**【有痛性多発性神経障害】**

三環系抗うつ薬 (TCA: アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、イミプラミン) が有痛性多発性神経障害に対して初めて導入された 30 年前から、これら薬剤の有効性を示すエビデンスは一貫している。データのほとんどは、有効性が過大評価された可能性がある比較的小規模のクラス I または II のクロスオーバー試験から入手したものであった。有痛性多発性神経障害に関する TCA の NNT は、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込み阻害薬では 2.1 (CI: 1.8~2.6)、主にノルアドレナリンの再取り込み阻害薬では 2.5 (CI: 1.9~3.6) である。1 試験において、アミトリプチリンはマプロチリンと比較して、若干ではあるが有意に有効であったものの、別の試験ではクロミプラミンとデシプラミンの有意差を確認することはできなかった。

**【HIV 関連神経障害と化学療法誘発性神経障害】**

クラス I~II 試験から得たエビデンスによれば、アミトリプチリン、局所用リドカインパッチ、メキシレチン及びカプサイシンの有効性は認められない。

HIV 関連多発性神経障害は、現在評価されている薬剤のほとんどに不応性を示すことが確認されている。

### 【帯状疱疹後神経痛】

3つのクラスI～III プラセボ対照試験によれば、TCAである Amitriptyline (平均投与量: 65～100mg/日)、Nortriptyline (平均投与量: 89mg)、Desipramine (平均投与量: 65～73mg) は PHN に有効である (NNT=2.6 [CI: 2.1～3.5])。小規模な比較対照試験において、Maprotiline の効果は Amitriptyline よりやや低く、また Nortriptyline の効果は、Amitriptyline と同等であったが忍容性は良好であった。PHN に対する SSRI または SNRI の有効性を検討した RCT はない。

### 【中枢性疼痛】

Amitriptyline が、脳卒中後痛や脊髄損傷痛を対象に評価されている。脳卒中後痛を有する患者 15 例において、Amitriptyline 75mg 1 日 1 回投与はプラセボ (NNT=1.7, CI: 1.2～3.1) 及び CBZ (800mg) より優れていた。CBZ とプラセボは同等であった [クラス I: 99]。脊髄損傷痛患者を対象とした大規模試験 (n=84) では、Amitriptyline (平均投与量: 55 mg/日) の有効性の欠如が認められたが、この有効性の欠如は神経障害性疼痛の評価が不十分であったためと考えられた [クラス I: 100]。主要転帰は全疼痛とされ、回帰分析のみを用いて神経障害性疼痛の有無が Amitriptyline の有効性に影響を及ぼすかどうか判定された。

#### 4) The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. PAIN 150 573–581, 2010 (文献 27)

### 【抗うつ剤】

三環系抗うつ薬 (TCAs) は、数多くの臨床試験 (そのほとんどが小規模ではあるが) において、様々な神経障害性疼痛疾患における疼痛緩和に有効であるとされている。このデータを裏付けるように、近年行われたある試験では、TCAs の中枢性疼痛に対する効果が確認された (Table 1)。ただし、プラセボ治療で高い効果量が認められた HIV 関連神経障害の症例において、Amitriptyline は効果を示さなかったとする試験も 2 件存在する。さらに、化学療法に伴う神経障害症状を検討した (ただし、疼痛は主要評価項目とされていない) 試験では、2 つの試験で、Amitriptyline 及び Nortriptyline の有効性は認められないとされている。TCAs の忍容性は一般的に良好という見解がなされているが、高用量での使用には懸念が存在する。

検討の方法としては、様々な薬剤を直接比較するのではなく、Number needed to treat (NNT)、すなわちある患者が鎮痛、例えば 50% 以上の鎮痛軽減を得るために、その治療を何名の患者が受ける必要があるかを意味し、値が小さいほどその有効率が高いことを示す数値と Number needed to Harm (NNH)、すなわち、何名治療することで 1 名に副作用が発現するか、つまり大きいほど安全率が高いことを意味する数値を前向き・後ろ向きに収集し、薬剤及び症状に関する有効性を評価した。

**Table 1**

Published randomized placebo-controlled trials in neuropathic pain excluding trigeminal neuralgia, radiculopathies, complex regional pain syndrome, and cancer-related neuropathic pain. The table indicates the number of positive (+) and negative (-) trials, combined numbers needed to treat (NNT) (with 95% confidence interval) to obtain one patient with more than 50% pain relief for drugs or drugs classes where the majority of studies show a pain-relieving effect, and the combined numbers needed to harm (NNH) for one drop out due to adverse effects. Please note that the differences in study design and patient populations preclude a direct comparison of NNT values across drug classes (see text).

	Painful poly-neuropathy	Postherpetic neuralgia	Peripheral nerve injury <sup>a</sup>	HIV neuropathy	Central pain	Mixed neuropathic pain	Combined NNH
<b>Antidepressants</b>							
TCAs	11+ 2.1 (1.9-2.6)	4+ 2.8 (2.2-3.8)	1+/-	2-	2+ 2.7 (1.7-6.1)	2+ NA	15.9 (11-26)
SNRIs	5+ 5.0 (3.9-6.8)		1-			1-	13.1 (9.6-21)
SSRIs	3+/- 6.8 (3.9-27)						ns
<b>Anticonvulsants</b>							
Gabapentin	3+/- 6.4 (4.3-12)	2+ 4.3 (3.3-6.1)	1+/-	1-	1+/-	1+/-	32.5 (18-222)
Pregabalin	5+ 4.5 (3.6-5.9)	4+ 4.2 (3.4-5.4)	1+ ns	1-	2+ 5.6 (3.5-14)	1+ 3.8 (2.6-7.3)	10.6 (8.7-14)
Lacosamide	1+/-						7.8 (5.9-12)
Valproate	2+/-	1+ 2.1 (1.4-4.2)			1-		ns
Lamotrigine	1+/-			1+/-	1+/-	2-	11.7 (8.5-19)
Topiramate	1+/-						6.3 (5.1-8.1)
Levetiracetam			1-		1-		ns
Carbamazepine/ Oxcarbazepine	3+/- 3.7 (2.6-6.4)				1-	1+ NA	6.6 (4.9-10)
<b>Opioids</b>							
Opioids	2+ 2.6 (1.7-6.0)	2+ 2.6 (2.0-3.8)	2+ 5.1 (2.7-36)			2+/- 2.1 (1.5-3.3)	17.1 (9.9-66)
Tramadol	3+ 4.9 (3.5-8.0)	1+ 4.8 (2.6-27)	1+ NA		1+ ns		13.3 (8.8-27)
<b>Variou</b>							
Cannabinoids	1-		1+ ns		2+ 3.4 (1.8-23)	2+ 8.3 (4.5-45)	ns
Topical lidocaine		2+ NA	1+/-	1-		1+/-	ns
NMDA antagonists	2+/- 3.4 (2.1-9.0)	4-	2-	1-		3-	12.5 (7.5-36)
Mexiletine	1+/-		1+/-	2-	1-	1-	ns
Topical capsaicin	3+/- 11 (5.5-316)	2+ 3.2 (2.2-5.9)	1+/-	1-		1+ NA	11.5 (8-20)
NGX capsaicin		2+ ns		1+ 6.5 (3.9-20)			ns
BTX-A	1+ 2.3 (1.5-4.7)					1+ 3.0 (1.6-22)	ns
Nitrate spray	3+ NA						ns

TCAs: tricyclic antidepressants; SNRIs: serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; BTX-A: Botulinum Toxin Type A; NA: dichotomized data are not available; ns: absolute risk difference not significant.

<sup>a</sup> Includes postamputation pain and brachial plexus avulsion.

## 5) Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 118 289-305 2005 (文献 2)

### 【抗うつ剤】

対照試験において、中枢性卒中後痛、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性/非糖尿病性多発性ニューロパシー、乳房切除後疼痛症候群において三環系抗うつ剤(TCA)の鎮痛効果が見られたが、脊髄損傷性疼痛、幻肢痛、HIV 関連神経障害の疼痛では見られなかった。これらの否定的な試験の場合、使用された用量によって結論の説得力が弱くなる可能性がある。脊髄損傷性疼痛における否定的な結果は低用量(アミトリプチリン平均 55mg/日)に起因する可能性があり(文献 10)、幻肢痛については選択基準とした疼痛スコアが非常に低かったために除痛の余地がほとんどなかったと考えられる(文献 16)。鎮痛効果が見られたさまざまな疼痛の病態において TCA 剤の NNT は 2 から 3 の範囲であった。

有痛性多発性ニューロパシーの場合、主としてノルアドレナリンに作用する薬剤(NNT: 2.5(1.9~3.6))よりもセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(NNT: 2.1(1.8~2.6))の方が治療効果が高い傾向が見られた(文献 5)。帯状疱疹後神経痛についても同様の傾向が見られた(balanced TCA 剤の NNT: 2.5(1.8~3.9) vs ノルアドレナリン作動性 TCA 剤の NNT: 3.1(2.2~5.5))。

有痛性多発性ニューロパシーに対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)及び混合セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)の効果は適切に検討されてきた。SSRIの全体的なNNTはほぼ7に近く、3件のうち1件の試験ではプラセボより優れた効果は示されなかった。SNRIのベンラファキシンは有痛性多発性ニューロパシーに対するNNTが約4であった。ノルアドレナリン・ドーパミン再取り込み阻害薬のブプロピオンは被験者 41

名の小規模な試験において異なる病因の神経障害性疼痛患者に対して鎮痛効果を示した。

TCA 剤の NNH は 14.7(10.2~25.2)であり、SNRI 及び SSRI の早期中止の相対リスクに統計的有意性は認められなかった。

Table 1  
Combined numbers needed to treat (with 95% confidence interval) to obtain one patient with more than 50% pain relief

	Neuropathic pain*	Central pain	Peripheral pain	Painful poly-neuropathy	Post-herpetic neuralgia	Peripheral nerve injury	Trigeminal neuralgia	HIV neuropathy	Mixed neuropathic pain	NNH in neuropathic pain
<i>Antidepressants</i>										
TCA	3.1 (2.7-3.7)	4.0 (2.6-8.5)	2.3 (2.1-2.7)	2.1 (1.9-2.6)	2.8 (2.2-3.8)	2.5 (1.4-11)	ND	ns	NA	14.7 (10-25)
SSRI	6.8 (3.4-441)	ND	6.8 (3.4-441)	6.8 (3.4-441)	ND	ND	ND	ND	ND	ns
SNRI	5.5 (3.4-14)	ND	5.5 (3.4-14)	5.5 (3.4-14)	ND	NA	ND	ND	ND	ns
DNRI	1.6 (1.3-2.1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.6 (1.3-2.1)	ns
Antidepressants	3.3 (2.9-3.8)	4.0 (2.6-8.5)	3.1 (2.7-3.7)	3.3 (2.7-4.1)	2.8 (2.2-3.8)	2.5 (1.4-11)	ND	ns	1.6 (1.3-2.1)	16.0 (12-25)
<i>Anticonvulsants</i>										
Carbamazepine	2.0 (1.6-2.5)	3.4 (1.7-105)	2.3 (1.6-3.9)	2.3 (1.6-3.9)	ND	ND	1.7 (1.3-2.2)	ND	NA	21.7 (13-79)
Phenytoin	2.1 (1.5-3.6)	ND	2.1 (1.5-3.6)	2.1 (1.5-3.6)	ND	ND	ND	ND	ND	ns
Lamotrigine	4.9 (3.5-8.1)	ns	4.0 (2.1-4.2)	4.0 (2.1-4.2)	ND	ND	2.1 (1.3-6.1)	5.4 (3.1-20)	ns	ns
Valproate	2.8 (2.1-4.2)	ns	2.4 (1.8-3.4)	2.5 (1.8-4.1)	2.1 (1.4-4.2)	ND	ND	ND	ND	ns
Gabapentin, pregabalin	4.7 (4.0-5.6)	NA	4.3 (3.7-5.2)	3.9 (3.2-5.1)	4.6 (3.7-6.0)	NA	ND	ND	8.0 (4.8-24)	17.8 (12-30)
Topiramate	7.4 (4.3-28)	ND	7.4 (4.3-28)	7.4 (4.3-28)	ND	ND	NA	ND	ND	6.3 (5-8)
Anticonvulsants	4.2 (3.8-4.8)	ns	4.1 (3.6-4.8)	3.9 (3.3-4.7)	4.4 (3.6-5.6)	NA	1.7 (1.4-2.2)	5.4 (3.1-20)	10.0 (5.9-32)	10.6 (9-13)
<i>Opioids</i>										
Opioids	2.5 (2.0-3.2)	ND	2.7 (2.1-3.6)	2.6 (1.7-6.0)	2.6 (2.0-3.8)	3.0 (1.5-74)	ND	ND	2.1 (1.5-3.3)	17.1 (10-66)
Tramadol	3.9 (2.7-6.7)	ND	3.9 (2.7-6.7)	3.5 (2.4-6.4)	4.8 (2.6-27)	ND	ND	ND	ND	9.0 (6-18)
<i>NMDA antagonists</i>										
Dextromethorphan	4.4 (2.7-12)	ND	3.4 (2.2-7.6)	2.5 (1.6-5.4)	ns	ND	ND	ND	ns	8.8 (6-21)
Memantine	ns	ND	ns	ns	ns	ns	ND	ND	ND	ns
NMDA antagonists	7.6 (4.4-27)	ND	5.5 (3.4-14)	2.9 (1.8-6.6)	ns	ns	ND	ND	ns	12.5 (8-36)
<i>Various</i>										
Mexiletine	7.8 (4.0-129)	NA	5.2 (2.9-26)	ns	ND	2.2 (1.3-8.7)	ND	ns	NA	ns
Topical lidocaine	4.4 (2.5-17)	ND	NA	ND	NA	ND	ND	NA	4.4 (2.5-17)	ns
Cannabinoids	ns	3.4 (1.8-23)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	9.5 (4.1-∞)	ns
Topical capsaicin	6.7 (4.6-12)	ND	6.7 (4.6-12)	11 (5.5-317)	3.2 (2.2-5.9)	6.5 (3.4-69)	ND	NA	NA	11.5 (8-20)

NNH, combined numbers needed to harm (95% confidence interval) to obtain one patient to withdraw because of side effects. TCA, tricyclic antidepressants; SNRI, serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; DNRI, dopamine noradrenaline reuptake inhibitors; ND, no studies done; NA, dichotomized data are not available; ns, relative risk not significant.  
\* Heterogeneity across different pain conditions.

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Neuropathic pain. p173-9
- 2) Clinical pain management: a practical guide. p117-23

<日本における教科書等>

- 1) 麻酔科入門. p734
- 2) 今日の治療指針 医学書院, 2011, 1343p

4. 神経障害性疼痛への対応

モルヒネが効きにくい痛みなので、いたずらにモルヒネ量を増やさないように注意する。下記処方例などの鎮痛補助薬を使用する。下記処方例などの鎮痛補助薬を使用する。

a. 三環系抗うつ薬

トリプタノール錠またはノリレン錠(10mg) 1錠分1で開始。50mg まで適宜増量

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) IASP/国際疼痛学会

Pharmacologic management of neuropathic pain :

Evidence-based recommendations., Pain 132, 237-251, 2007 (文献 26)

三環系抗うつ薬、選択的セロトニン・ノルエピネフリン再取込阻害薬、カルシウムチャネル  $\alpha$  2- $\delta$  リガンド、局所リドカインは、神経障害性疼痛への有効性を実証しており、第一選択薬として推奨される。これらの第一選択薬単独または併用で反応が得られない患者には、オピオイド鎮痛薬またはトラマドールを第二選択薬単独として、または第一選択薬の一つと併用して使用することができる。

## 2) NeuPSIG ガイドライン 2010 / 国際疼痛学会 神経障害性疼痛部会

Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update, Mayo Clin. Proc., 85(3), S3-S14, 2010 (文献 1)

### 神経障害性疼痛の薬理学的管理に関するガイドライン

#### 【第一選択薬】

ノルエピネフリン・セロトニン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬 多数のプラセボ対照 RCT において、三環系抗うつ薬 (TCA) がいくつかの異なるタイプの神経障害性疼痛に有効であることがわかっている。また、TCA は慢性疼痛患者において一般的な併存疾患であるうつ病の治療にも有効であるが、神経障害性疼痛におけるその鎮痛効果は非抑うつ患者において立証されていることから、神経障害性疼痛における TCA の有益な効果を単にその抗うつ作用で説明することはできない。TCA は安価で、1日1回投与という利便性がある。しかし、抗コリン性の副作用がよく発現し、口内乾燥、起立性低血圧、便秘、尿閉などが含まれる。これらの副作用は就寝時の低用量投与から開始して緩徐に増量することや、第二級アミン系 TCA (ノルトリプチリンまたはデンプラミン) を使用することでも軽減することができる。

#### 【神経障害性疼痛に対する薬理学的治療の有効性が認められなかった臨床試験とその解釈】

PHN 及び有痛性 DPN より従来の第一選択療法が奏効しにくいタイプの神経障害性疼痛が存在する可能性が示唆される。この可能性は、アミトリプチリンで有痛性 HIV 神経障害患者における疼痛緩和が得られなかった 2 件のプラセボ対照 RCT に関する 1998 年の文献で最初に示唆され、これに続いて HIV 神経障害における局所リドカイン及びプレガバリンの試験でも有効性が示されなかった。

化学療法関連末梢神経障害は従来の第一選択薬に比較的抵抗性であるもう一つの神経障害性疼痛状態であると考えられる。3 件の RCT において、ノルトリプチリン、アミトリプチリン、またはガバペンチンの有効性を示すエビデンスは認められなかった。

## 3) NICE clinical guideline 96 / 英国国立医療技術評価機構

### Neuropathic pain

The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings (文献 6)

#### 第一選択の治療

第一選択薬として、アミトリプチリンまたはプレガバリンの服用を提案する。

(ただし、有痛性糖尿病性神経障害の患者の場合は、第一選択の治療として、デュロキセチン