



パーキンソン病の痛みの特徴と治療

関 守信¹⁾ 栗原可南子²⁾ 今野 卓哉³⁾
 藤岡 伸助²⁾ 坪井 義夫^{2)*}

要旨：パーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略記) 患者の痛みは代表的な非運動症状である。痛みは病期を問わず PD 患者を悩ます症状の上位に位置付けられており、他の症状や生活の質に影響を及ぼす一方で、適切に評価、治療されていないことも多い。PD 患者が訴える痛みは、PD の疾患と関連する痛みと関連しない痛みがあり、また、原因となる障害部位に応じて中枢性と末梢性に分けられるなど非常に多彩である。痛みの診療の際には King's PD pain scale などの PD 特異的な評価尺度を用いて痛みの種類や程度を評価し、病態に応じてエビデンスに基づいた治療方法を検討することが重要である。

Key words：パーキンソン病、痛み、病態、分類、治療

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略記) 患者の痛みは 1817 年の James Parkinson による最初の症例報告ですでに記載されていた症状である¹⁾。それから約 200 年が経過し、現在では 3~8 割の患者に発現する頻度の高い PD の非運動症状であることが知られている^{2)~4)}。PD の進行に伴い痛みを有する患者の割合は高くなるが、PD 患者の 5.5% で痛みが初発症状であったことや⁵⁾、早期 PD 患者の約半数で痛みを伴うことが報告され⁶⁾、痛みはしばしば PD 発症早期に出現する症状と認識されている。PD 患者における痛みの治療法は確立しておらず、痛みはうつ⁷⁾や睡眠障害⁸⁾、生活の質 (quality of life, 以下 QOL と略記) の低下⁹⁾と関連する。一方で医療従事者の認識不足¹⁰⁾、患者が主治医に未申告のことが多い¹¹⁾などの理由で、患者の約半数が適切な治療を受けていないとの報告もある¹²⁾。PD 患者に伴う痛みの適切な認知、評価がなされ、治療に適切につながれば PD 患者の QOL の向上に寄与できる可能性がある。本総説では、PD の痛みについての生理学、臨床的特徴、対処法について考察を行う。

痛みの伝達経路と機構分類

痛みの情報伝達に関わる神経回路には、上行性の伝導路と下行性の抑制系がある。上行性伝導路では、侵害刺激が末梢

の侵害受容器により神経活動に変換され、痛みを伝達する末梢神経 (Aδ 線維, C 線維)、脊髄後角、視床などを経て大脳皮質へと上行性に伝達される。Aδ 線維, C 線維、脊髄後角には電位依存性ナトリウムチャネルが発現している¹³⁾¹⁴⁾。一方、脊髄後角への侵害刺激の入力は上位中枢から投射する下行性疼痛抑制系により調整されている。下行性疼痛抑制系には、ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質が関わる¹⁵⁾。動物実験では下行性疼痛抑制系においてドパミン受容体 D1 受容体ファミリーは痛みの発現や維持に、D2 受容体ファミリーは抗侵害受容作用に関与することが報告されている¹⁶⁾。側坐核では逆の作用が報告されるなど¹⁷⁾、ドパミン受容体の種別における痛みに対する臨床的影響を考察することは難しい。

侵害受容性疼痛は、皮膚や骨、関節、筋肉、結合組織といった体性組織への機械的刺激により侵害受容器が活性化され、これらの伝達経路を介して生じる痛みである。一方、神経障害性疼痛とは末梢神経、末梢の侵害受容器、中枢神経系自体の損傷の結果、これらの疼痛の伝達・抑制機構の異常により生じる痛みである¹⁸⁾。2017 年に第 3 の痛みとして、痛覚変調性疼痛が定義された。痛覚変調性疼痛は、侵害受容の変化によって生じる痛みであり、末梢の侵害受容器の活性化をひきおこす組織損傷またはそのおそれがある明白な証拠、あるいは、痛みをひきおこす体性感覚系の疾患や傷害の証拠がないにもかかわらず生じる痛みと定義されている¹⁹⁾。

*Corresponding author: 福岡大学医学部脳神経内科 [〒 814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1]

¹⁾ 慶應義塾大学医学部神経内科

²⁾ 福岡大学医学部脳神経内科

³⁾ 新潟大学脳研究所脳神経内科

(Received December 22, 2021; Accepted June 2, 2022; Published online in J-STAGE on September 30, 2022)

臨床神経 2022;62:763-772

doi: 10.5692/clinicalneurology-001733

PD の痛みの生理学

PD 患者で認められる痛みは、PD と関連する痛み (PD 関連痛) と関連しない痛み (PD 非関連痛) がある。ここでは PD 患者が経験する痛み全般を“PD の痛み”と定義し、そのうち PD に起因する痛み、または PD によって悪化する痛みを“PD 関連痛”と表現する。

PD の痛みの原因は、障害部位に応じて中枢性と末梢性に分けて考えることができる (Fig. 1)。中枢の障害による痛みは、侵害刺激に対する疼痛閾値の低下²⁰⁾、上行性疼痛伝達路の活性化²⁰⁾、下行性疼痛抑制系の減弱²¹⁾、心理的要因により神経障害性疼痛を引き起こしたり、筋強剛による持続的な機械刺激により侵害受容性疼痛を引き起こすことがある²²⁾。

PD 患者では off 時に痛みの閾値が低下し^{23)~25)}、痛みが増悪することが知られており²⁶⁾、臨床においては早朝の off 時のジストニアに伴う痛みや、夕方および深夜帯のドーパミンが減少した時間帯に発現する痛みがある²⁷⁾。また、PD 患者では、機械的刺激による侵害受容性疼痛を誘発した際に、痛みの上行性経路の一つである medial pain pathway に含まれる島や帯状皮質の神経活動が増加し、L-dopa 投与により同部位の神経活動が抑制されることが報告されている²⁰⁾。PD の痛みの一部は抗 PD 薬により改善することがあることも、ドーパミンの欠乏が PD における痛みの原因の一つであることを示唆している²⁰⁾²³⁾²⁶⁾²⁸⁾。下行性疼痛抑制系においては、前述の通り、ドーパミンだけでなく、セロトニン、ノルアドレナリンも関与し¹⁵⁾、情動やストレスなどによる心理的要因も痛覚の調整に影響する。PD 患者では、縫線核や青斑核でも神経変性が認められることから、下行性疼痛抑制系の減弱が²¹⁾、疼痛閾値の低下に寄与する可能性がある。

末梢の障害による痛みについては、皮膚生検を行った PD 患者の 56.9% で small fiber neuropathy を認めたと報告されて

いる²⁹⁾。また、Doppler らは皮膚生検におけるリン酸化 α シヌクレインの形態や神経線維の減少パターンから、PD においては末梢神経と中枢神経の変性に共通のメカニズムがあると推定しており³⁰⁾、Reichling らは一次求心性侵害受容器における神経変性メカニズムが神経障害性疼痛の原因になると考察している³¹⁾。これらは神経障害性疼痛や侵害受容性疼痛の増強に関与すると思われる。一方、PD 患者においては表皮神経線維やマイスナー小体の減少³²⁾により感覚刺激に対して感受性が低下しているとの報告もある (Fig. 1)。

その他の PD の痛みの病態生理としては内因性オピオイドの減少³³⁾、遺伝子変異の関与が挙げられる。中枢性、末梢性といった障害部位によらず、PD の痛みに関与する遺伝的素因が知られており、catechol-O-methyltransferase (COMT)、sodium voltage-gated channel alpha subunit 9 (SCN9A)、fatty acid amide hydrolase (FAAH) 遺伝子内の一塩基多型、PINK1 の病的多型、あるいは transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8 (TRPM8) と PD の痛みとの関連が報告されている^{34)~37)}。最後に、近年、腸内細菌叢と内臓痛の関係が動物実験や過敏性腸症候群の患者で示唆されている³⁸⁾³⁹⁾。PD に伴う腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) とその代謝物が迷走神経や腸管神経系ニューロンを直接的またはサイトカインを介して間接的に活性化し、内臓痛に関与するのではないかと推察もあるが⁴⁰⁾、結論は出ておらず今後の更なる検討が待たれる。

PD における痛みの臨床的特徴と評価

〈臨床的特徴〉

痛みは早期、進行期を問わず PD 患者を悩ますことの多い症状である⁴¹⁾。PD 患者の 48.4% で痛みにより日常生活が中等度から重度に支障を来し、10.2% の患者では痛みが最も苦痛

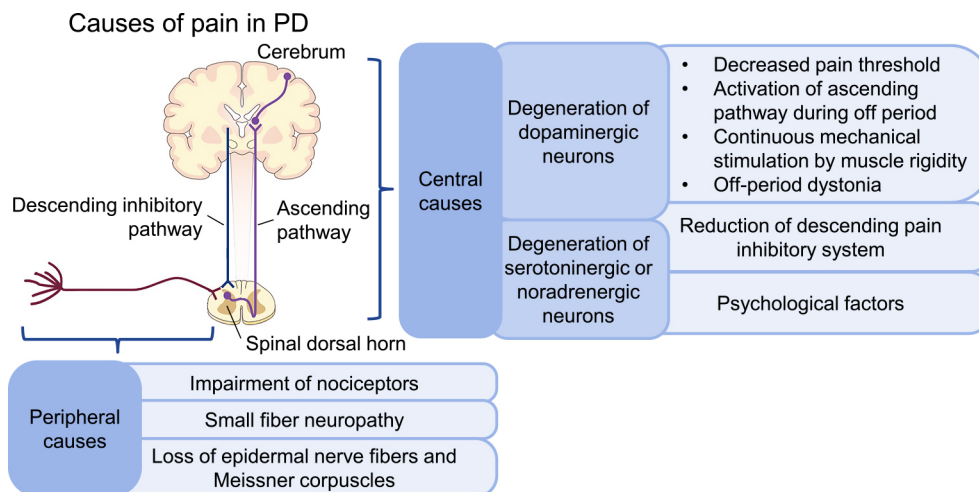


Fig. 1 Pathophysiology of pain in PD.

Possible mechanisms underlying pathological pain processing in PD patients. In PD patients, pathological nociceptive processing arises from neurodegenerative changes and dysfunction at multiple levels of the nociceptive pathways- central (both dopaminergic and nondopaminergic neurotransmitter systems) and peripheral. PD: Parkinson's disease.

を伴う症状であったと報告されており⁵⁾、PD の痛みのケアは重要な課題である。また、痛みを有する PD 患者は痛みそのものだけでなく、うつや不安、睡眠の質の悪化に伴い QOL が低下することが報告されている⁴²⁾。

PD 患者で認める慢性疼痛のうち PD 関連痛は 60% であり、残りの 40% は変形性関節症などによる PD 非関連痛であったとの報告もあり⁴³⁾、治療反応性の観点からも様々な痛みが存在する。痛みのメカニズムに基づいて PD 関連痛を分類した報告では、PD 関連痛を 77% で認め、その内訳は侵害受容性疼痛 55%、神経障害性疼痛 16%、痛覚変調性疼痛 22% であった⁴⁴⁾。

PD の痛みの多様性から様々な分類が提案されており、定まった分類法は確立していないが、病因に基づく Ford の分類（筋骨格系疼痛、根性・末梢神経性疼痛、ジストニア関連痛、中枢性疼痛、アカシジアに関連した痛み）や痛みの出現するタイミングによる Quinn らの分類がよく知られている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。PD 患者の 24% は Ford の分類を用いた評価で 2 種類の痛みを、5% は 3 種類の痛みを訴えたとの研究報告があり、複数の機序による痛みが混在することも痛みの把握を難しくしている⁴⁷⁾。近年、PD 関連痛をメカニズムに基づいて侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚変調性疼痛のいずれかに分類するフローチャート式の分類システムが提唱された⁴⁴⁾。この論文の中では痛覚変調性疼痛としては dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS)、dopamine dysregulation syndrome (DDS)、下肢静止不能症候群などに伴う痛みが挙げられている。

〈評価〉

King's PD pain scale (KPPS) は、Movement Disorder Society (MDS) が推奨する PD の痛みの評価尺度で、原因⁴⁵⁾や日内変動との関連⁴⁶⁾に基づいて痛みを七つのドメイン（筋骨格の痛み、慢性の痛み、症状の変動に関連した痛み、夜間の痛み、口腔顔面の痛み、変色：浮腫／腫脹、神経根の痛み）に分類し、14 個の質問に対して医療従事者が定量的に痛みの重症度と頻度を評価できる⁴⁸⁾ (Table 1)。一方、King's PD pain questionnaire (KPPQ) は自己記入式で症状の有無を回答するスクリーニングツールである⁴⁹⁾ (Table 2)。KPPS、KPPQ は日本語版の開発がなされており、日本においてその活用が期待される⁵⁰⁾。痛みが項目として含まれる PD 特異的な評価尺度として MDS-Non-Motor Symptoms Scale (MDS-NMS)⁵¹⁾等が存在する (Table 3)。MDS-NMS は 13 のドメインからなる PD 患者の非運動症状の評価尺度であり、痛みについては筋骨格系の痛み、鈍痛、ジストニアに伴う痛みなどの評価が可能である⁵¹⁾。

PD の痛みに対する対処法

〈PD の痛みの治療戦略〉

PD の痛みに対する効果が検討された代表的な臨床研究を表に示した (Table 4)。Qureshi らの 25 個のランダム化比較試験のメタアナリシスの報告によるとドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素 B 阻害薬、鎮痛薬、外科的治療等のう

Table 1 Classification and prevalence of pain in PD by KPPS.

領域	質問	PD 患者の有病率 (control)*
筋骨格の痛み	患者さんは関節周囲に痛みがありますか？（関節炎の痛みや腰痛を含みます）	78.67% (77.33%)
慢性の痛み	患者さんは体の深部に痛みがありますか？（全体的に持続的で、鈍く、うずくような痛み－中枢性疼痛）	40.00%
	患者さんは内臓に関連した痛みがありますか？（例えば、肝臓、胃もしくは腸の痛み－内臓痛）	(30.00%)
症状の変動に関連した痛み	患者さんはジスキネジアに関連した痛みがありますか？（異常な不随意運動に関連した痛み）	56.33% (12.00%)
	患者さんは特定の部位にオフ時のジストニアに伴う痛みがありますか？	
	患者さんはオフ時に全身の痛みがありますか？（ジストニアとは離れた部位の痛み）	
夜間の痛み	患者さんは夜間に生じる下肢のけいれん様運動による痛み（周期性四肢運動）もしくは動作によって改善する下肢の不快感灼熱感（レストレスレッグズ症候群）による痛みがありますか？	57.33% (28.67%)
	患者さんは夜間にベッドで寝がえりをうつのが難しいことによる痛みがありますか？	
口腔顔面の痛み	患者さんは嚙む時の痛みがありますか？	13.00% (14.00%)
	患者さんは夜間の歯ざしりによる痛みがありますか？	
	患者さんは口腔灼熱症候群がありますか？	
変色；浮腫／腫脹	患者さんは手足に灼けるような痛みがありますか？（しばしば腫脹やドパミン系治療に関連する）	31.67%
	患者さんは下腹部全体的に痛みがありますか？	(23.33%)
神経根の痛み	患者さんは手足に放散する痛み／ピリピリした痛みがありますか？	42.33% (22.00%)

KPPS: King's Parkinson's disease pain scale, PD: Parkinson's disease. *: Martinez-Martin et al., European Journal of Neurology 2018;25:1255-1261.

Table 2 Japanese version of the KPPQ.

パーキンソン病の痛み

パーキンソン病の運動症状は良く知られています。しかし、痛みのような運動症状以外の問題は病状もしくは治療の一環として起こることがあります。医師があなたの痛みの特有のタイプを知ることは、特にそれがあなたにとって不快な場合に重要です。いくつかのタイプの痛みが以下に記載されています。

- もしあなたがこの1ヶ月間に特有のタイプの痛みを経験した場合は「はい」にチェックして下さい。
 - もしあなたがこの1ヶ月間に痛みを経験していない場合は「いいえ」にチェックして下さい。
 - 医師や看護師があなたの判断を助けるために追加の質問をするかもしれません。
- この質問票はあなたが最近30日間に経験した痛みだけに関係していることに注意してください。

この1ヶ月間に以下のいずれかを経験したことはありますか？

1	関節周囲の痛み（関節炎に関連した痛みや腰痛を含む）	はい	☐	いいえ	☐
2	特定の臓器に関連した痛み（例えば、胃もしくは腸の痛み）	はい	☐	いいえ	☐
3	部位が特定できない腹部の痛み	はい	☐	いいえ	☐
4	部位が特定できない体の奥の痛み：全体的に持続的で、鈍く、うずくような痛み	はい	☐	いいえ	☐
5	異常な不随意運動に伴う痛み（※ジスキネジアに関連した痛み）	はい	☐	いいえ	☐
6	オフ時（薬が効いていない時間）の痛みを伴った筋肉のけいれん	はい	☐	いいえ	☐
7	オフ時の全身の痛み（筋肉のけいれんではないもの）	はい	☐	いいえ	☐
8	夜間に生じる下肢のけいれん様運動による痛み、もしくは動作によって改善する下肢の不快な灼熱感（むずむず脚症候群）による痛み	はい	☐	いいえ	☐
9	夜間にベッドで寝がえりをうつのが難しいことによる痛み	はい	☐	いいえ	☐
10	嚙む時の痛み	はい	☐	いいえ	☐
11	夜間の歯ぎしりに関連した痛み	はい	☐	いいえ	☐
12	口の中の灼けるような感覚	はい	☐	いいえ	☐
13	手足の灼けるような痛み（しばしば腫れや薬物治療によるむくみに関連する）	はい	☐	いいえ	☐
14	手足に走るような痛み／ビリビリした痛み	はい	☐	いいえ	☐

※ジスキネジア：薬の副作用で、体や手足が勝手に不規則に動くこと。KPPQ: King's Parkinson's disease pain questionnaire.

ち、safinamide, cannabinoids, opioids 等の有効性が高いことが示唆されている⁵²⁾。また、MDSのエビデンスレビューでは、rotigotine と oxycodone-naloxone prolonged release（本邦未承認）が痛みに対する薬物治療として記載されているが、いずれも insufficient evidence とされており⁵³⁾、今後更なる検討が必要である。

PD 診療ガイドライン⁵⁴⁾を参考に、最近の臨床的エビデンスも踏まえて、PD の痛みに対する治療アプローチの案を提示する^{44)55)~57)} (Fig. 2)。

最初のステップは丁寧な問診で PD 関連痛か PD 非関連痛かを評価することである。①PD の発症、進行と痛みの発症、悪化に関連があるか、②PD の症状が認められる側で痛むか、③筋強剛、運動緩慢、振戦が悪化すると痛みも悪化するか、④痛みがジスキネジアと関連しているか、⑤抗 PD 薬で痛みが改善するかなどについて聴取し、当てはまれば PD 関連痛と判断し、PD の運動症状、非運動症状、運動合併症に対する治療の最適化が次のステップになる⁴⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾。これらの質問で PD 非関連痛と判断された場合、痛みのメカニズムに基づき治療戦略を立てていく。

痛みの解消は治療目標の一つであるが、薬物治療の副作用を考慮し、患者の QOL や日常生活動作の向上につながる治療を行うことが重要である。海外の報告では、PD 患者の痛

みの治療は 62% が整形外科医によって、50% がかかりつけ医によって行われており⁵⁾、多様な痛みに対処するために診療科や職種を超えた連携が必要である⁵⁸⁾。特に、抗 PD 薬の調整で効果不十分な PD 関連痛や PD 非関連痛の場合は、痛みのメカニズムに応じて適宜、麻酔科医、ペインクリニック外来などとの連携が重要になると筆者らは考える。

〈PD 関連痛の治療〉

① PD に対する薬物療法

PD 関連痛に対する薬物療法としては、まずは運動症状、非運動症状、運動合併症に対する抗 PD 薬の最適化を行うことが重要である。L-dopa は Visual analogue scale で評価した痛みをオフ時に比べてオン時に 51% 改善し⁵⁹⁾、Wearing-Off Questionnaire-9 (WOQ-9) を用いた評価では muscle cramp の 57%、痛みの 46% が L-dopa 反応性を示したことが報告されている⁶⁰⁾。また、抗 PD 薬の中では rotigotine（主に侵害受容性疼痛）⁶¹⁾、safinamide（侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛）⁶²⁾⁶³⁾、apomorphine（神経障害性疼痛）⁶⁴⁾ の有効性が報告されている。オフ時の痛みやジスキネジアに関連した痛みなど運動合併症との関係が認められる場合は、持続性ドパミン刺激を目指した治療戦略が基本となり⁵⁴⁾、レボドパカルビドパ経腸療法の有効性の報告もある⁶⁵⁾。ジストニア関連痛に対し

Table 3 List of pain rating scales for PD.

Name	Assessment Type	Severity	Frequency	Types of pain	Location of pain	Summary	References
Disease-specific pain rating scale for PD							
KPPS	ClinRO	◎	○	○		It is a scale specifically designed for the assessment of pain in PD. The KPPQ can assess the presence of various types of pain, and the KPPS can assess the frequency and severity of various types of pain in PD.	(48, 49)
KPPQ	PRO			○			
PD-PCS	ClinRO	○	○	○		It was developed to differentiate PD-related pain from non-PD-related pain and classify PD-related pain into 3 groups. Severity of PD-related pain syndromes was scored by ratings of intensity, frequency, and interference with ADL.	(44)
Symptom rating scale for PD (pain-related items)							
UPDRS (Part II item 17)	ClinRO	○				It is used to determine if symptoms indicate a sensory disorder associated with Parkinson's syndrome.	Martinez-Martin et al. (1994), Tsuboi et al. (2021)
MDS-UPDRS (Part I item 1.9)	ClinRO・PRO	○				Evaluate pain and other sensory abnormalities.	Goetz et al. (2008)
PDQ-39 (Bodily Discomfort, item 37-39)	PRO	○		○		The PDQ-8 assesses painful muscle cramps and spasms, while the PDQ-39 can assess joint and body aches and pains, as well as unpleasantly hot and cold sensations.	Peto et al. (1998), Hagell et al. (2009), Chen et al. (2017)
PDQ-8 (item 37 in PDQ-39)	PRO	○		○			
NMSS (item 27)	ClinRO	○	○			One of the 30 items is a question about pain.	Chaudhuri et al. (2007), Chaudhuri et al. (2006)
NMSQ (item 10)	PRO						
MDS-NMS (domain L)	PRO	○	○	○		One of the 13 domains is a question about pain, and the severity and frequency can be assessed for four types of pain.	(51)
NoMoFA (item 20)	PRO	○				You can evaluate if the pain is related to the wearing-off phenomenon.	Kleiner et al. (2021)

ADL: Activities of daily living, ClinRO: Clinician-reported outcome, KPPQ: King's Parkinson's disease Pain Questionnaire, KPPS: King's Parkinson's disease Pain Scale, MDS-NMS: International Parkinson and Movement Disorder Society-Nonmotor Rating Scale, MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NMSS: new 30-item scale for the assessment of Non-motor symptoms in PD, NMSQ: Non-Motor Symptoms Questionnaire, NoMoFA: Non-Motor Fluctuation Assessment, PD: Parkinson's disease, PD-PCS: PD-Pain Classification System, PDQ: Parkinson's Disease Questionnaire, PRO: Patient-reported outcome, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, ◎: Recommended by Movement Disorder Society.

ては、ボツリヌス毒素による治療も考慮してよい⁶⁶⁾。DAWS, DDS, 下肢静止不能症候群に伴う痛み（痛覚変調性疼痛）に対しても抗 PD 薬の調整が有効である⁶⁷⁾。

上述の KPPS や KPPQ による評価を治療に活用することも重要である。例えば KPPS の“fluctuation-related pain”は運動合併症による痛みを示唆しており、“pain while turning in bed”は

夜間の無動を反映している可能性があるため⁴⁸⁾，それに応じた対応を行う。

② PD に対する非薬物療法

筋骨格系の痛み，ジストニア関連痛，オフ時の痛みに対しては脳深部刺激療法が有効であるとの報告がある⁶⁸⁾。運動療

Table 4 Representative clinical studies examining the therapeutic effects of pain in PD.

Class of interventions	Intervention	Type of study	Patients	Assessment	Number of patients (intervention group vs control group)	Duration of study	Summary of pain-related outcomes	Author (Year)	Study name
anti-Parkinson's disease drugs	rotigotine	RCT Pilot Study	PD with pain	KPPS, NRS (Likert pain scale)	30 vs 30 (Placebo)	12 weeks	Numerical improvement in pain (Likert pain scale score and KPPS domain "fluctuation-related pain") was monitored.	Rascol et al. (2016)	DOLORES
		RCT post-hoc analysis	PD with pain/without pain	Likert pain scale	178 vs 89 (Placebo)	4 weeks	Improved "any" pain in patients with pain.	Kassubek et al. (2014)	RECOVER
	apomorphine	RCCT	PD with/without pain	Pain thresholds	25 cross over	2 days	Did not raise the pain threshold.	(64)	—
		Open label, single arm	PD with pain	KPPS, BPI, NRS	13	12 weeks	Improved KPPS, BPI intensity and interference and NRS.	(62)	—
	safinamide	Open label, single arm	PD with NMS	KPPS, VAS, PDQ-39 pain, discomfort	50	24 weeks	Improved KPPS (musculoskeletal pain, fluctuation-related pain, and nocturnal pain, but not other types of pain).	(63)	SAFINONMOTOR
		RCT	PD with pain	VAS, McGill	23 vs 23 (Placebo)	10 weeks	Did not improve VAS and McGill scores.	(70)	—
analgesics	duloxetine	RCT	PD with pain	VAS, McGill	23 vs 23 (Placebo)	10 weeks	Did not improve VAS and McGill scores.	(70)	—
	oxycodone-naloxone	RCT	PD with pain	NRS, KPPS	93 vs 109 (Placebo)	16 weeks	Did not improve NRS score significantly, but improved musculoskeletal pain and nocturnal pain.	Trenkwalder et al. (2015)	PANDA
		Open label, single arm	PD with sensory symptom	QST, Pain DETECT, NRS	17	24 weeks	Did not raise pain threshold.	Gierthmühlen et al. (2010)	—
Others	STN-DBS	RCCT	PD with/without pain	Pain threshold	19 cross over	3 days	Raised pain threshold for mechanical stimulation.	Marques et al. (2013)	—
		Open label, single arm	PD with/without pain	NRS, UPDRS item 17	21	2 years	Reduced pain in the off state	Kim et al. (2012)	—
		Open label, single arm	PD with pain	VAS	69	1 year	Reduced musculoskeletal and dystonic pain. Somatic or radicular/peripheral neuropathic pain also reduced, but included patients who had undergone spinal surgery.	(68)	—
		RCCT	PD with pain	NRS	12 cross over	2 days	Did not improve NRS, but greater reduction in NRS in patients with dystonic pain.	Bruno et al. (2017)	—
	CES	RCT	PD with pain	NRS	6 vs 7 (sham)	6 weeks	Reduced chronic musculoskeletal pain.	(75)	—
	TMS	RCT	PD with musculoskeletal pain	NRS	24 vs 24 (sham)	4 weeks	Improved NRS in patients with musculoskeletal pain.	(74)	TMSPDP
	SCS	Open label, single arm	PD with refractory pain	VAS	15	4 weeks	Improved VAS in patients with pain refractory to medical therapy and other conservative treatments.	(72)	

BPI: brief pain inventory, CES: cranial electrotherapy stimulation, DBS: deep brain stimulation, KPPS: King's Parkinson's disease pain scale, McGill: McGill pain questionnaire, NMS: non-motor symptoms, NRS: numeric rating scale, PD: Parkinson's disease, PDQ: Parkinson's disease questionnaire, QST: quantitative sensory testing, RCT: randomized controlled trial, RCCT: randomized controlled crossover trial, SCS: spinal cord stimulation, STN: subthalamic nucleus, TMS: transcranial magnetic stimulation, UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale, VAS: visual analog scale. We searched for the words "RCT x pain x Parkinson's disease" and "KPPS x pain x Parkinson's disease" in December 2021, and listed the relevant pharmacotherapy evidence for PD patients with pain. The evidences for others (STN-DBS, botulinum toxin, CES, TMS, SCS) were described as representative evidences regardless of the search results.

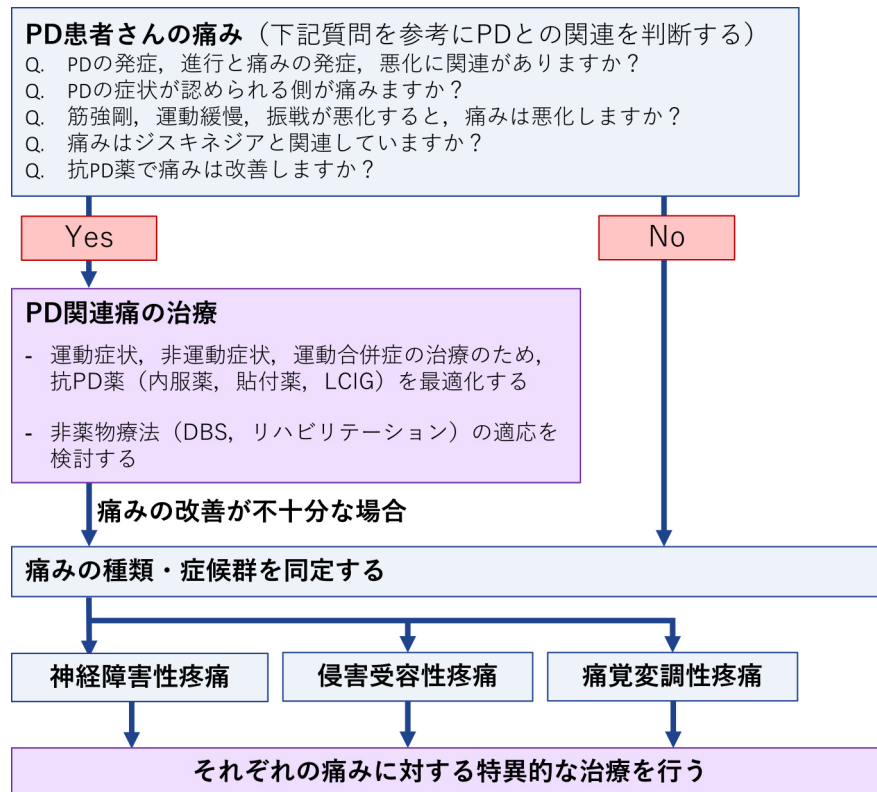


Fig. 2 Treatment flow for pain in PD (personal opinion).

- 1) Chaudhuri KR, et al. Lancet Neurol. 2009. 改変
- 2) Cury RG, et al. Eur J Pain. 2016. 改変
- 3) Karnik V, et al. Can J Neurol Sci. 2020. 改変
- 4) Mylius V, et al. Drugs Aging. 2021. 改変
- 5) パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 改変

PD: Parkinson's disease, DBS: deep brain stimulation, LCIG: levodopa-carbidopa intestinal gel.

法の有効性も報告されている⁶⁹⁾。

③ その他の治療

これらの治療でも改善が不十分なPD関連痛に対しては，神経障害性疼痛や侵害受容性疼痛，痛覚変調性疼痛などの痛みの種類に応じて，追加的な治療アプローチを考慮することが必要となる（Fig. 2）。

神経障害性疼痛に対して有効であるとされるSNRI（デュロキセチン）のPDの痛みに対するプラセボ対照試験では，主要評価項目を達成されず有効性は明らかにならなかった⁷⁰⁾。プレガバリンなどの $\alpha\delta$ リガンドもPDの痛みに対する有効性を支持するエビデンスは報告されていない⁷¹⁾。一方，治療抵抗性の神経障害性優位の慢性痛に対し，脊髄刺激療法が有効であったとの報告がある⁷²⁾。

侵害受容性疼痛には，筋骨格系の痛みや腹部痛，皮膚の痛みなどが含まれる⁷³⁾。ランダム化比較試験で経頭蓋磁気刺激法（transcranial magnetic stimulation）⁷⁴⁾，cranial electrotherapy stimulation⁷⁵⁾の筋骨格系の痛みに対する有効性が示唆されている。抗PD薬で改善しない腹部痛には胃腸の運動や便秘が

影響している可能性があるため，その治療を検討することが必要である⁷³⁾。

抗PD薬の適正化で改善しない下肢静止不能症候群に伴う痛み（痛覚変調性疼痛）の治療にはオピオイドや抗てんかん薬が有効な場合がある⁷⁶⁾。今後，KPPSなどを用いた痛みの包括的評価，痛みのメカニズムを意識した臨床研究が進めば，PDの痛み悩む患者にエビデンスに基づく治療を提供できるようになるであろう。

おわりに

PDにおいて，痛みは病期を問わず高頻度に発現する非運動症状で，off時にしばしば悪化しQOLに影響を及ぼすため，KPPSやKPPQなどを活用しながらPDの多様な痛みを正確に評価し適切な治療を行うことが重要である。

PD関連痛に対しては，まずは運動症状や運動合併症との関連を調べて抗PD薬の最適化を行うことが重要であり，それでも効果が不十分な時は痛みのメカニズムを意識した治療薬，治療方法の選択が重要になってくる。

PD の痛みをターゲットとして、慢性疼痛に対する safinamide (NCT03841604)、神経障害性疼痛に対する oxycodone (NCT02601586)、筋骨格系の痛みに対する TMS (NCT04546529) の有効性を検証する臨床研究が海外で現在進行中であり、結果が待たれる。

謝辞: 本総説は KPPS 妥当性研究グループである著者が企画し、KPPS 妥当性研究の研究費支援を行っているエーザイ株式会社が賛同して企画会議に参加した。エーザイ株式会社の資金と資料の提供のもと、独立性を保つため、株式会社サンフレアがメディカルライティングなどの編集支援を行い、エーザイ株式会社は投稿費用を負担した。全ての著者は、医学雑誌編集者国際委員会の規定する著者資格基準を満たしており、論文の内容について起草と修正、確認を行った。エーザイ株式会社は最終稿を確認したが、内容には関与していない。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
○開示すべき COI 状態がある者

藤岡伸助: 講演料: エーザイ株式会社, 坪井義夫: 講演料: エーザイ株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 武田薬品工業株式会社, ノバルティスファーマ株式会社, アッヴィ合同会社, 大塚製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社, 協和キリン株式会社, 株式会社サンウェルズ, ニプロ株式会社

○開示すべき COI 状態がない者

関守信, 栗原可南子, 今野卓哉

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:223-236; discussion 2.
- 2) Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:485-491.
- 3) Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, et al. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;38:54-60.
- 4) Kubo S, Hamada S, Maeda T, et al. A Japanese multicenter survey characterizing pain in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2016;365:162-166.
- 5) Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, et al. Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *J Neurol* 2017;264:758-769.
- 6) Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1641-1649.
- 7) Rana AQ, Qureshi ARM, Rahman N, et al. Disability from pain directly correlated with depression in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;160:1-4.
- 8) Fu YT, Mao CJ, Ma LJ, et al. Pain correlates with sleep disturbances in Parkinson's Disease patients. *Pain Pract* 2018;18:29-37.
- 9) Tarolli CG, Zimmerman GA, Auinger P, et al. Symptom burden among individuals with Parkinson disease: a national survey. *Neurol Clin Pract* 2020;10:65-72.
- 10) Ogura H, Nakagawa R, Ishido M, et al. Evaluation of motor complications in Parkinson's disease: understanding the perception gap between patients and physicians. *Parkinsons Dis* 2021;2021:1599477.
- 11) Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010;25:704-709.
- 12) Broen MP, Braaksma MM, Patijn J, et al. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord* 2012;27:480-484.
- 13) Bennett DL, Clark AJ, Huang J, et al. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev* 2019;99:1079-1151.
- 14) Dabby R. Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:76-83.
- 15) Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology* 2008;71:217-221.
- 16) Li C, Liu S, Lu X, et al. Role of descending dopaminergic pathways in pain modulation. *Curr Neuropharmacol* 2019;17:1176-1182.
- 17) Sato D, Narita M, Hamada Y, et al. Relief of neuropathic pain by cell-specific manipulation of nucleus accumbens dopamine D1- and D2-receptor-expressing neurons. *Mol Brain* 2022;15:10.
- 18) Yoshii F. Pain and sensory disturbance in Parkinson disease. *Brain Nerve* 2012;64:364-372.
- 19) Kosek E, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain* 2021;162:2629-2634.
- 20) Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557-1563.
- 21) Rukavina K, Leta V, Sportelli C, et al. Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2019;32:579-588.
- 22) Gandolfi M, Geroi C, Antonini A, et al. Understanding and treating pain syndromes in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;134:827-858.
- 23) Thompson T, Gallop K, Correll CU, et al. Pain perception in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Ageing Res Rev* 2017;35:74-86.
- 24) Sung S, Vijaratnam N, Chan DWC, et al. Parkinson disease: a systemic review of pain sensitivities and its association with clinical pain and response to dopaminergic stimulation. *J Neurol Sci* 2018;395:172-206.
- 25) Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1140-1142.
- 26) Seki M, Takahashi K, Uematsu D, et al. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: a Japanese multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:104-108.

- 27) Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, et al. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord* 1995;10:333-336.
- 28) Storch A, Schneider CB, Wolz M, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013;80:800-809.
- 29) Zis P, Grunewald RA, Chaudhuri RK, et al. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol Sci* 2017;378:204-209.
- 30) Doppler K, Ebert S, Uceyler N, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol* 2014;128:99-109.
- 31) Reichling DB, Levine JD. Pain and death: neurodegenerative disease mechanisms in the nociceptor. *Ann Neurol* 2011;69:13-21.
- 32) Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008;131(Pt 7):1903-1911.
- 33) Agid Y, Taquet H, Cesselin F, et al. Neuropeptides and Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 1986;66:107-116.
- 34) Lin CH, Chaudhuri KR, Fan JY, et al. Depression and catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with pain in Parkinson's disease. *Sci Rep* 2017;7:6306.
- 35) Greenbaum L, Tegeeder I, Barhum Y, et al. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. *Eur J Pain* 2012;16:1243-1250.
- 36) Gierthmuhlen J, Lienau F, Maag R, et al. Somatosensory processing in a German family with PINK1 mutations: its potential role in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:571-574.
- 37) Williams NM, Hubbard L, Sandor C, et al. Genome-wide association study of pain in Parkinson's disease implicates TRPM8 as a risk factor. *Mov Disord* 2020;35:705-707.
- 38) Amaral FA, Sachs D, Costa VV, et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2193-2197.
- 39) Pusceddu MM, Murray K, Gareau MG. Targeting the microbiota, from irritable bowel syndrome to mood disorders: focus on probiotics and prebiotics. *Curr Pathobiol Rep* 2018;6:1-13.
- 40) Roversi K, Callai-Silva N, Roversi K, et al. Neuro-immunity and gut dysbiosis drive Parkinson's disease-induced pain. *Front Immunol* 2021;12:759679.
- 41) Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord* 2010;25:1646-1651.
- 42) Rana AQ, Qureshi ARM, Kachhvi HB, et al. Increased likelihood of anxiety and poor sleep quality in Parkinson's disease patients with pain. *J Neurol Sci* 2016;369:212-215.
- 43) Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D, et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord* 2008;23:1361-1369.
- 44) Mylius V, Perez Lloret S, Cury RG, et al. The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain* 2021;162:1201-1210.
- 45) Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:63-72.
- 46) Quinn NP, Koller WC, Lang AE, et al. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1:1366-1369.
- 47) Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, et al. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141:173-177.
- 48) Chaudhuri KR, Rigos A, Trenkwalder C, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Mov Disord* 2015;30:1623-1631.
- 49) Martinez-Martin P, Rigos AM, Wetmore J, et al. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Eur J Neurol* 2018;25:1255-1261.
- 50) Kurihara K, Fujioka S, Mishima T, et al. [Japanese translation and linguistic validation of King's Parkinson's disease pain scale (KPPS) and King's Parkinson's disease pain questionnaire (KPPQ)]. *Rinsho Shinkeigaku* 2022;62:15-21.
- 51) Chaudhuri KR, Schrag A, Weintraub D, et al. The movement disorder society nonmotor rating scale: initial validation study. *Mov Disord* 2020;35:116-133.
- 52) Qureshi AR, Rana AQ, Malik SH, et al. Comprehensive examination of therapies for pain in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2018;51:190-206.
- 53) Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180-198.
- 54) 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 東京：医学書院；2018.
- 55) Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, et al. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *Eur J Pain* 2016;20:151-165.
- 56) Karnik V, Farcy N, Zamorano C, et al. Current status of pain management in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2020;47:336-343.
- 57) Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-474.
- 58) Cuomo A, Crispo A, Truini A, et al. Toward more focused multimodal and multidisciplinary approaches for pain management in Parkinson's disease. *J Pain Res* 2019;12:2201-2209.
- 59) Nebe A, Ebersbach G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1233-1237.
- 60) Stacy MA, Murck H, Kroenke K. Responsiveness of motor and nonmotor symptoms of Parkinson disease to dopaminergic therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:57-61.
- 61) Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011;26:90-99.
- 62) Geroi C, Di Vico IA, Squintani G, et al. Effects of safinamide on pain in Parkinson's disease with motor fluctuations: an exploratory study. *J Neural Transm (Vienna)* 2020;127:

- 1143-1152.
- 63) Santos Garcia D, Labandeira Guerra C, Yanez Bana R, et al. Safinamide improves non-motor symptoms burden in Parkinson's disease: an open-label prospective study. *Brain Sci* 2021;11.
 - 64) Dellapina E, Gerdelat-Mas A, Ory-Magne F, et al. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2011;26:153-157.
 - 65) Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;45:13-20.
 - 66) Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25 Suppl 1:S98-S103.
 - 67) Mylius V, Moller JC, Bohlhalter S, et al. Diagnosis and management of pain in Parkinson's disease: a new approach. *Drugs Aging* 2021;38:559-577.
 - 68) Oshima H, Katayama Y, Morishita T, et al. Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. *J Neurosurg* 2012;116:99-106.
 - 69) Reuter I, Mehnert S, Leone P, et al. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *J Aging Res* 2011;2011:232473.
 - 70) Iwaki H, Ando R, Tada S, et al. A double-blind, randomized controlled trial of duloxetine for pain in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2020;414:116833.
 - 71) Edinoff A, Sathivadivel N, McBride T, et al. Chronic pain treatment strategies in Parkinson's disease. *Neurol Int* 2020;12:61-76.
 - 72) Chakravarthy KV, Chaturvedi R, Agari T, et al. Single arm prospective multicenter case series on the use of burst stimulation to improve pain and motor symptoms in Parkinson's disease. *Bioelectron Med* 2020;6:18.
 - 73) Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012;8:284-294.
 - 74) Li J, Mi TM, Zhu BF, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex relieves musculoskeletal pain in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;80:113-119.
 - 75) Rintala DH, Tan G, Willson P, et al. Feasibility of using cranial electrotherapy stimulation for pain in persons with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2010;2010:569154.
 - 76) Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2013;12:1141-1150.

Abstract

Characteristics and treatment of pain in Parkinson's disease

Morinobu Seki, M.D., Ph.D.¹⁾, Kanako Kurihara, M.D.²⁾, Takuya Konno, M.D., Ph.D.³⁾,
Shinsuke Fujioka, M.D., Ph.D.²⁾ and Yoshio Tsuboi, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan

²⁾ Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Japan

³⁾ Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Pain is a representative non-motor symptom in patients with Parkinson's disease (PD). Pain is one of the most common symptoms that plague patients with PD regardless of the stage of the disease, also it can exacerbate other symptoms, such as depression, anxiety or sleep disturbance, and lead to impaired quality of life. However, pain is often not adequately evaluated and treated. PD patients complain of a wide variety of pain, including both PD-related pain which caused by PD-specific symptoms, for example, rigidity, bradykinesia or motor fluctuation, and PD-unrelated pain, and it can be divided into central and peripheral depending on the site of the disorder. In the medical care of the pain, it is important to evaluate the type and severity of the pain using PD-specific assessment scales such as King's PD pain scale and to consider the evidence-based treatment methods according to the pathophysiology of the pain.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:763-772)

Key words: Parkinson's disease, pain, pathology, classification, treatment