2011 年 11 月 17 日放送

「帯状疱疹後神経痛の治療の実際」

福岡大学麻酔科　教授
比嘉　和夫

はじめに

帯状疱疹後神経痛は、水痘・帯状疱疹ウイルスの回帰感染で起こる帯状疱疹の最も頻度が高い合併症です。国際疼痛学会は帯状疱疹後神経痛を、帯状疱疹発症後の旧皮疹部の慢性の痛みとだけ定義しており、帯状疱疹発症からの期間は定義しておりません。最近、皮疹発症から 4 カ月以上経過しても、痛みで日常生活が障害されている時に、帯状疱疹後神経痛とすべきであるという考えが提唱されています。

日本では毎年ほぼ 50 万人が帯状疱疹を発症しており、帯状疱疹を発症 6 カ月後でも、5 万人から 10 万人では痛みが続いていると推測されています。

痛みは、組織の破壊により生じる侵害受容痛と痛覚伝導路の障害により生じる神経障害痛に分けられますが、侵害受容痛と神経障害痛の治療は全く異なります。確立した帯状疱疹後神経痛は神経障害痛であり、侵害受容痛に有効な非ステロイド性抗炎症薬は無効です。

帯状疱疹後神経痛の治療の基本は、薬剤による痛みの治療です。二重盲検法で帯状疱疹後神経痛を軽減することが確立しているのは、三環系抗うつ薬、抗けいれん薬、そしてオピオイドです。

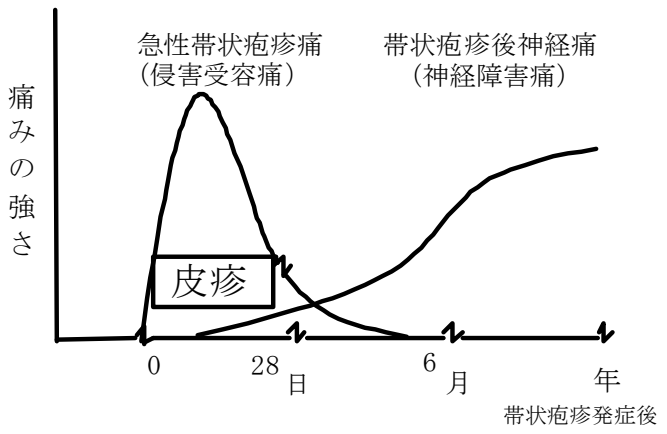

図１．帯状疱疹に関連した痛みの原因

帯状疱疹後神経痛に対する有効性が高い順番は、三環系抗うつ薬、オピオイド、そして抗けいれん薬です。一方、副作用で服薬が困難になり易い順番は、オピオイド、抗けいれん薬、そして三環系抗うつ薬です。

三環系抗うつ薬について

三環系抗うつ薬のノルトリプチリンとアミトリプチリンが帯状疱疹後神経痛に有効です。アミトリプチリンは、アミトリプチリンとその代謝産物のノルトリプチリンにより帯状疱疹後神経痛を軽減します。ノルトリプチリンとアミトリプチリンは、臨床服用量の血中濃度で、強いナトリウムチャネル遮断作用を示しますので、主にナトリウムチャネル遮断作用で帯状疱疹後神経痛を軽減すると考えられています。

鎮静作用はノルトリプチリンよりアミトリプチリンが強いので、痛みで入眠障害があるときは、アミトリプチリンが勧められます。高齢者には、副作用の程度がより低い、ノルトリプチリンが勧められます。

ノルトリプチリンとアミトリプチリンは、高齢者では 10mg から、若年者では 25mg の少量から始め、副作用がなく、痛みが軽減していなければ、４、５日毎に、痛みが軽減するか、副作用で服用が困難になるまで、10 から 25mg ずつ増量します。副作用の眠気を避けるために、服用量が多くなっても、就寝時に１回で服用します。

ノルトリプチリンあるいはアミトリプチリンが帯状疱疹後神経痛を軽減する服用量は、1 日 10mg から 150mg とひとりひとり、著しく異なります。帯状疱疹後神経痛が軽減することなく、副作用も発現していない服用量で、無効であるとは判断できません。ノルトリプチリン、アミトリプチリンは、特定の服用量を決めるのではなく、個々の患者さんで、痛みが軽減するか副作用で服用が困難になるまで増量しなければなりません。

また、適切な服用量であっても、帯状疱疹後神経痛が軽減するのは、増量してから４，５日遅れることが特徴です。

三環系抗うつ薬の副作用に、眠気、傾眠、口渇、ふらつき、起立性低血圧、便秘、排尿困難、振戦、眼圧上昇、脈拍増加などがあります。眠気、傾眠は服薬を緩徐に増量することで、ある程度防止できます。そして、服用量を維持することで軽減します。

他の三環系抗うつ薬のイミプラミン、クロミプラミンの帯状疱疹後神経痛に対する効果は、二重盲検法で検討されていません。選択的セロトニン再吸収阻害薬は、うつ状態があり帯状疱疹後に痛みがある患者さんの痛みを軽減した報告はありますが、うつ状態がない患者さんの帯状疱疹後神経痛を軽減することは報告されていません。デュロキセチンは糖尿病性神経障害に伴う痛みを軽減することは報告されていますが、現時点で、帯状疱疹後神経痛を軽減するという報告はなされていません。

抗けいれん薬について

帯状疱疹後神経痛の治療に用いられる抗けいれん薬は、プレガバリンです。プレガバリンはカルシウムチャネルのα２δリガンドに結合し、カルシウム遮断作用によりシナプス前で、痛みに関連した神経伝達物質の遊離を抑制し、帯状疱疹後神経痛を軽減します。

プレガバリンの添付文書には、1日150mgから服用を開始することが記載されています。しかし、プレガバリンを1日150mgで開始しますと、副作用の発現が多く、中止する患者さんが少なくありません。プレガバリンは、最初、高齢者では25mgを、若年者では50mgを就寝時に服用し、翌朝、副作用の程度を確認してから、漸増することが、より安全と思われます。プレガバリンは、三環系抗うつ薬と異なり、服用開始後、短時間で帯状疱疹後神経痛を軽減します。

プレガバリンの副作用に、浮動性めまい、傾眠、浮腫、体重増加などがあります。プレガバリンは腎排泄性ですので、腎機能が低下している患者さんでは減量します。プレガバリンの服薬を突然中止しますと、退薬現象が起こることがありますので、漸減しなければなりません。

最近、プレガバリン服用後に不顕性の心不全が明らかになったという報告がありますので、心不全がある患者さんにプレガバリンを使用するときは、注意が必要と思います。

多くの教科書が、抗けいれん薬のカルバマゼピンを帯状疱疹後神経痛の治療に勧めています。しかし、カルバマゼピンが帯状疱疹後神経痛を軽減することは例外的で、痛みは軽減せず、副作用だけが発現することが多いようです。カルバマゼピンを帯状疱疹後神経痛の治療に使用することは避けるべきだと思います。

オピオイドについて

コデイン、トラマドール、ブプレノルフィンパッチ、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルパッチが帯状疱疹後神経痛を軽減することが報告されています。しかし、帯状疱疹後神経痛に対するオピオイドは、治療の最初から使用すべきではなく、通常の治療を十分に行っても、帯状疱疹後神経痛が軽減せず、オピオイドの主作用、副作用を理解できる患者さんに限定することが勧められます。

帯状疱疹後神経痛を含めた慢性非がん性痛に対するオピオイドの使用は、がん性痛に対して、オピオイドを使用することとは、大きく異なっており、痛みの治療を専門とする医師が使用することが望まれます。

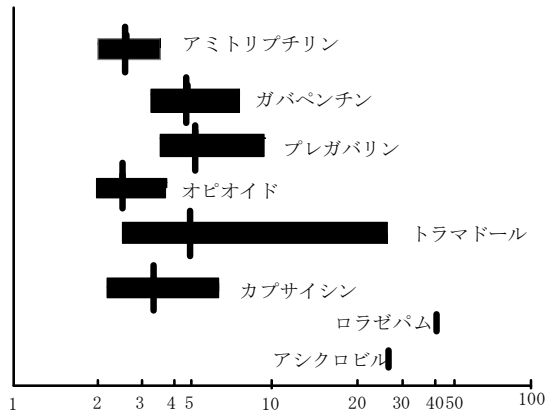

図２．帯状疱疹後神経痛に対する治療薬のnumber needed to treat (95% CI)

[Hempenstall K, et al: PLoS Medicine 2(7): 628-644, 2005]

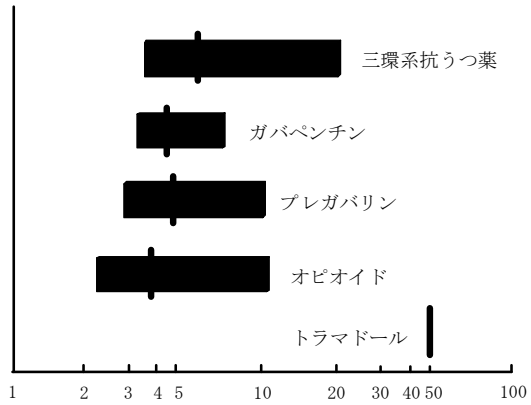

図３．帯状疱疹後神経痛に対する治療薬のnumber needed to harm (95%CI)

[Hempenstall K, et al: PLoS Medicine 2(7): 628-644, 2005]

薬剤の価格について

帯状疱疹後神経痛の治療の基本は、薬剤による治療ですが、薬剤の価格は大きく異なります。例えば、ノルトリプチリンの 1 日 75mg の服用では、ひと月の薬の価格は、約 1100 円ですが、プレガバリンの 1 日 300mg の服用では、ひと月の薬の価格は、約 1 万 4 千円で、ノルトリプチリンのほぼ 13 倍です。帯状疱疹後神経痛に悩んでいるのはご高齢の方々が多く、薬価を考慮にいれた治療が必要だと思います。

帯状疱疹後神経痛に対する薬剤の有効性と副作用、そして薬剤の価格を考慮しますと、最初はノルトリプチリンまたはアミトリプチリンを、帯状疱疹後神経痛が軽減するか副作用で服用が困難になるまで漸増することが勧められます。ノルトリプチリンまたはアミトリプチリンで帯状疱疹後神経痛が軽減しないときに、プレガバリンに変更するか、プレガバリンを併用することが勧められます。以上の治療でも帯状疱疹後神経痛が軽減せず、オピオイドが必要と考えられるときは、慢性非がん性痛の治療に精通した医師に紹介することが勧められます。

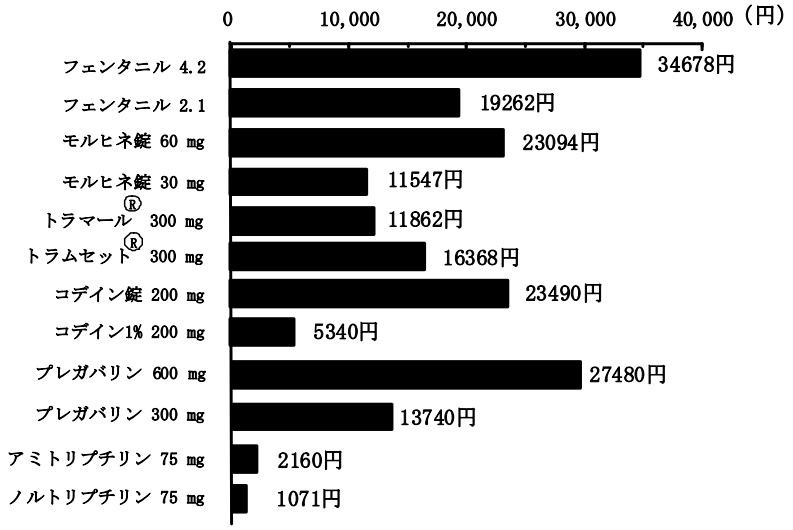

図４．1カ月の薬剤費

帯状疱疹後神経痛の薬物以外の治療として、神経ブロックと手術に簡単に触れます。急性帯状疱疹痛に神経ブロックは有用で、激しい急性帯状疱疹痛でも神経ブロックで軽減することができます。そして、神経ブロックを繰り返すことで急性帯状疱疹痛は、漸減します。一方、帯状疱疹後神経痛は、体性神経ブロックで軽減しますが、局所麻酔薬の作用時間しか軽減しませんので、帯状疱疹後神経痛の治療に神経ブロックを繰り返しても、痛みが持続的に軽減することは例外的だと思います。

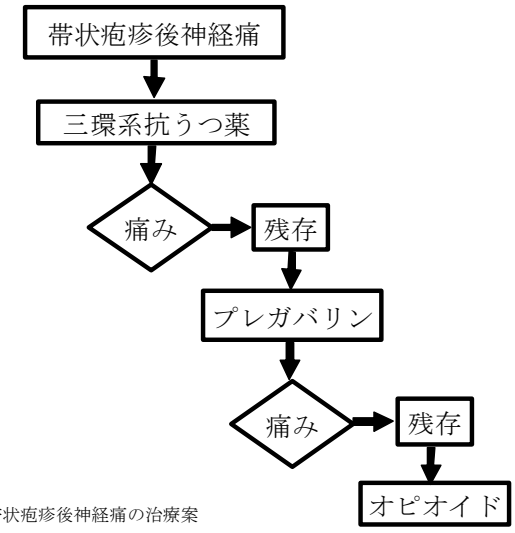

図５．帯状疱疹後神経痛の治療案

おわりに

最近、強い帯状疱疹後神経痛の皮膚を切除し、痛みが軽減したことが報告され、注目されました。しかし、皮膚切除から１年６カ月後には、手術前の痛みに戻り、５年後には、手術前よりも痛みが激しくなったことが報告されています。帯状疱疹後神経痛では、痛みがある皮膚の切除は勧められません。

現時点で、帯状疱疹後神経痛を短期間で完全に消失させる治療法はありませんが、適切な薬剤を適切量使用すれば、帯状疱疹後神経痛を軽減できます。帯状疱疹後神経痛を軽減した状態を最低でも３カ月間維持し、以後薬剤を漸減することが勧められています。