

表2 オピオイド受容体の特徴

	オピオイド受容体		
	MOP (μ) 受容体		KOP (κ) 受容体
	μ_1	μ_2	
構造	7回膜貫通型 (G 蛋白共役型)		
生理機能	鎮痛、鎮咳、多幸福感、身体・精神依存、徐脈、消化管運動抑制、掻痒感、尿閉など	鎮痛、鎮静、鎮咳、縮腫、徐脈、利尿、嫌悪感、呼吸抑制、身体違和感など	鎮痛、情動、身体・精神依存、呼吸抑制など
脳内分布	大脳皮質、視床、扁桃核、青斑核、孤束核、黒質など	脊髄、線条体、側坐核、孤束核、視床下部など	大脳皮質、側坐核など

(国立がんセンター中央病院薬剤部編：オピオイドによるがん疼痛緩和。エルゼビア・ジャパン，2006. より引用)

性、投与間隔を一定にすることの重要性、オピオイドの副作用とその対策、オピオイドを使用する上での疑問・不安の解消などを中心に説明することが重要である。

- リン酸コデインはその約10%がモルヒネに変化し鎮痛効果を発揮する。オピオイドの導入薬として使用する場合は、リン酸コデイン錠 (20mg) を6錠分6 (4時間おき) 程度から開始する。徐放性剤がないため、4～6時間おきに服用する必要がある。このためオキシコドンの登場以降はがん疼痛の治療薬として使用される頻度は減少している。
- 現在では低用量のオキシコドンも弱オピオイドに該当するものとして考えるようになり、薬剤を変更せずに増量するだけで、WHOの除痛ラダーの第3段階への以降がスムーズに行えるようになった。つまり、第2段階と第3段階の境界線がはっきりしなくなった。このため最近ではWHOの除痛ラダーの第2段階の存在意義を疑問視する意見もある。
- わが国においてがん疼痛に使用できる代表的な強オピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルである。各オピオイド

によって剤形は様々であるため、患者の状態 (経口摂取が可能かどうかなど) によって使用する薬剤、剤形を選択することになる。

- モルヒネはこの3剤の中ではもっとも古典的なもので、オピオイド μ 、 δ 、 κ 受容体作動薬であり、強力な鎮痛作用を有する。また、嘔気・嘔吐、便秘、眠気、掻痒といった副作用が出現する可能性も高い。剤形は経口剤 (速放剤と徐放剤、錠剤、細粒、水溶液)、坐剤、注射液 (静注、皮下注、硬膜外注、くも膜下注) など豊富に用意されている。モルヒネは肝臓で代謝を受け、代謝活性のないモルヒネ-3-グルクロニド (M-3-G) と代謝活性を持つモルヒネ-6-グルクロニド (M-6-G) に変換され、腎臓から尿中に排泄される。このため、腎機能障害があるとM-6-Gが体内に蓄積し傾眠や呼吸困難が生じやすくなるため注意が必要である。
- オキシコドンはモルヒネと同様にオピオイド μ 、 δ 、 κ 受容体作動薬であり、経口投与の場合、モルヒネの1.5倍の鎮痛作用を有する。モルヒネに比べてヒスタミン遊離作用が弱いいため、嘔気・嘔吐、眠気、掻痒

はモルヒネよりも軽度とされている。剤形は、経口剤（速放性の細粒と徐放剤）とヒドロコタルニンとの合剤である注射液がある。徐放剤は5 mg 製剤があり、WHOの除痛ラダーの第2段階でのオピオイドの導入時に使用されることが多い。オキシコドン[®]は生体内利用率が60～80%と非常に高く、活性代謝物であるオキシモルフォンの血中濃度が低い¹ため腎機能障害があっても問題になることは少ない。

- フェンタニルはモルヒネの100倍の鎮痛効果を持つ合成オピオイドであり、オピオイド μ 受容体親和性が高く、モルヒネに比べて嘔気・嘔吐、便秘といった消化器症状が有意に低いのが特徴である。剤形は、注射液と唯一の経皮吸収型の貼付薬がある。最近マトリックス製剤のデュロテップ[®]MTパッチが発売され、最低用量製剤でフェンタニル300 μ g/dayのものが登場し、低用量から使用できるようになった。添付文書上、本剤は既に使用している他のオピオイドから変更する場合の使用が推奨されているが、低用量製剤はオピオイド導入薬としてWHOの除痛ラダーの第2段階で使用できる可能性がある。速放剤が存在しないため突出痛に対するレスキューに他のオピオイド製剤を用いなければならないこと、貼付薬は72時間製剤であるため調節性が悪いことなどが問題となる。しかし、速放剤については近々上市が予定されている。
- モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルを必要に応じて増量し、概ね良好な疼痛コントロールが得られた場合でも、がんの痛みは常に一定ではないため、“突出痛”と呼ばれる一過性の痛みの増悪がしばしば見られる。このような場合、速やかに疼痛コントロールを行う必要があるため、速放性のオピオイド製剤を頓用で使用する。このよ

うな処方“レスキュー”と呼ぶ。

- レスキューに用いるオピオイドの量は、経口投与の場合、通常1日投与量の6分の1が適切とされている。モルヒネやフェンタニルを持続皮下・静脈内投与されている場合は、1日量の6分の1をボーラス投与すると危険であるため、24分の1（つまり1時間量）をワンショットする。レスキューに用いるオピオイドは同種のものが望ましいが、フェンタニル貼付剤を使用している場合は、換算式（図3）に基づき相当量のモルヒネあるいはオキシコドンの速放剤を用いて対処する。
- レスキューの使用が頻回となる場合は、使用しているオピオイドの1日量の増量もしくはその効果を再考する必要がある。
- オピオイドの副作用としては嘔気・嘔吐、便秘、眠気が主たるものである。嘔気・嘔吐に対しては、ドパミンD₂受容体拮抗薬であるプロクロルペラジンやハロペリドール、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬であるジフェンヒドラミン・ジプロフィリンなどをオピオイド開始時より予防的に投与するのが望ましい。オピオイドによる嘔気・嘔吐には耐性が形成されるので約1週間程度で制吐剤は中止する。便秘に関しては、どのオピオイドを用いてもほぼ必発し、耐性が形成されることはないためオピオイド服用中は下剤を必ず併用し、最低でも3日に1回は排便がみられるようにコントロールすべきである。眠気に関しては、以前はメチルフェニデートを使用することもあったが、現状では使用が厳しく制限されているため、しばらく経過観察を行うか、それでも傾眠が強い場合は他のオピオイドへの変更も考慮する⁸⁾。
- 使用しているオピオイドの副作用が強く増量できない場合、増量して副作用ばかりが

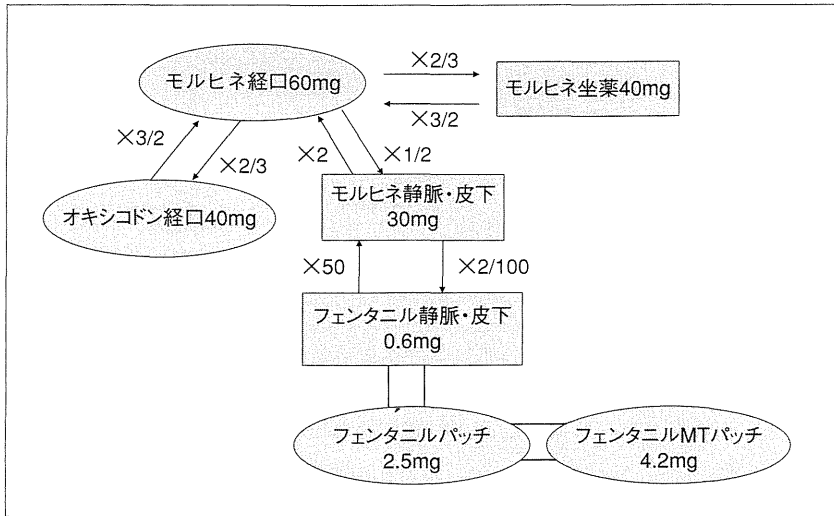


図3 オピオイドの力価比較

(日本医師会編：がん緩和ケアガイドブック2008年版。日本医師会，2008。より引用)

増悪し鎮痛効果が思わしくない場合、経口摂取が不可となるなどオピオイドの投与経路の変更が必要な場合などに、使用するオピオイドの種類の変更が必要となる。これを“オピオイドローテーション”という⁹⁾。

- オピオイドローテーションは、原則としてオピオイドの力価を換算式(図3)にしたがって計算し、オピオイドの変更・置換を進めていく。各オピオイド間のローテーション方法の詳細については成書を参照されたい。

鎮痛補助薬

- WHOの3段階除痛ラダーにしたがいNSAIDsやオピオイドの適切な投与を行えば、がん疼痛の80～90%は疼痛コントロールが可能とされている¹⁰⁾が、裏を返せば残りの10～20%は満足のいく除痛が得られないことになる。除痛困難の大きな要因のひとつに、神経障害性疼痛の関与があげられる。上述の通り、神経障害性疼痛は神経の機能変化によって生じるため、オピオイド

抵抗性で難治性であることが多い。こうした症例では、疼痛の原因、部位、性状に応じて種々の鎮痛補助薬を用いる。

- 鎮痛補助薬 (adjuvant analgesics) は、主たる薬理作用として鎮痛作用を持たないが、特定の状況下において、単独または鎮痛薬の併用により鎮痛効果を示したり、鎮痛薬の効果を増強させるなどの作用を持つ薬剤と定義される¹¹⁾。
- 鎮痛補助薬として臨床的に用いられるものには、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA受容体拮抗薬、ステロイド薬などがある。
- 神経障害性疼痛の中でも、抗けいれん薬は電気が走るような鋭い痛みに対して有効である場合が多く、抗うつ薬はしびれるような痛みや、灼熱感を持つ痛みに対して有効な場合が多い。ステロイド薬は浮腫を軽減させる作用を持つため、腫瘍などにより神経圧迫をきたしているために生じた痛みにも有効である。抗不整脈薬、NMDA受容体拮抗薬も神経障害性疼痛に対して効果を示

すが、静注で効果判定を行ってから用いる場合が多い。各種鎮痛補助薬の詳細については成書を参照されたい。

まとめ

- がん疼痛の薬物療法を行うためには、疼痛の原因、機序を明らかにした上で、WHOの3段階除痛ラダーにしたがって除痛を進めていくことが基本である。
- NSAIDsはオピオイドの鎮痛効果を増強する⁹⁾ばかりでなく、モルヒネの鎮痛耐性を抑制する効果があるとされている¹²⁾。また、鎮痛補助薬はオピオイドの使用如何に関わらず、どの段階でも使用できる。
- WHOの3段階除痛ラダーでは、NSAIDs、鎮痛補助薬はすべての段階で併用すべきであることを再確認すべきである。
- 鎮痛薬の投与だけでなく、神経ブロック、疼痛緩和目的の放射線照射(IVR)や、緩和的薬学療法、骨転移痛に対するゾレドロン酸投与なども常に考慮し、必要なら専門医へコンサルトすることが重要である。

文 献

- 1) 世界保健機構・編：がんの痛みからの解放。(武田文和・訳：WHO方式がん疼痛治療法，第2版)。東京，金原書店(1996)
- 2) Twycross R: Pain relief in advanced cancer. Edinburgh, Uk: Churchill Livingstone (1994)
- 3) Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 231 (25): 232-235 (1971)
- 4) 細川豊史: NSAIDs. *ペインクリニック* 23: 1619-1926 (2002)
- 5) 科学的根拠に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班編：NSAIDs潰瘍の予防。EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン，じほう，東京(2003) p. 95-98
- 6) McNicol E, Strassels S, Goudas L et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 22: 1975-1992 (2004)
- 7) 鈴木 勉: オピオイド受容体. *薬局* 50(5): 62-69 (1999)
- 8) 加賀谷 肇: オピオイド性剤の主な副作用と処方変更に伴う諸症状. *薬局*56(2): 1431-1437 (2005)
- 9) 服部政治: オピオイドローテーションの実際. *ペインクリニック* 25: 1645-1654 (2004)
- 10) Zech DF, Ground F, Lynch J et al: Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 63: 65-76 (1995)
- 11) 的場元弘: がん疼痛治療のレシピ，春秋社，東京(2007) p. 132-133
- 12) Wong CS, Hsu MM, Chou R et al: Intrathecal cyclooxygenase inhibitor administration attenuates morphine antinociceptive tolerance in rats. *Br J Anaesth* 85: 747-751 (2000)

Life Support

LISA

麻酔を核とした総合誌[リサ]

and

Vol.16 No.9 2009

Anesthesia



【徹底分析シリーズ】

麻酔科医の知らなければ いけない免疫

【LISA Aesthetic Salon】 ●医師のおしゃれ④：心のおしゃれも忘れないで！

【知識をいかに体系化するか】 ●情報を身につける：情報を渡してマスターしてもらう

【ほんとにあった…怖い話】 ●答えは患者にあり。術前回診はしっかりと。胸腔ドレナージ挿入で術者の手が尾側にすれ、患者の体が揺れる

【AMCAスペシャルコースⅢ ファイバー挿管コース】 ●ファイバー挿管トレーニングコース はじめました

【Letter to the Editor】 ●エアウェイスコープ[®]でスムーズに挿管ができる気管チューブの使用経験

喉頭展開：気管と食道の鑑別は案外難しい

MEDSI

メディカル・サイエンス・インターナショナル

緩和ケアと免疫

自己免疫能を向上させるために さまざまな手段を用いて 疼痛コントロールを

上野 博司・原田 秋穂・細川 豊史

症例

60歳の男性。身長168cm、体重54kg。腹痛にて受診した。幽門部胃癌があり、肝転移、膵浸潤も指摘された。当初、手術を拒否していたが、妻の説得により胃バイパス術を受け化学療法中である。背部痛があり、オキシコドン（1回40mg、朝夕内服）が処方された。しかし、抗癌剤に代わる強い薬と思ひ込み内服が正しく行われていない。癌性疼痛や嘔気、便秘、食欲不振により歩行もできなくなった。

本症例は、受診時より肝転移、膵浸潤も認めていることから根治的手術は不可能であった。姑息的な胃バイパス術が施行されていることや化学療法を受けていることから、病名および今後の見通しなどは本人にある程度説明がされていると考えられる。現状は、疼痛が強いため主治医からとりあえずオキシコドン80mg/日分2だけが投与されている状態である。実際にこのような状態でペインクリニック外来に診察依頼されてくるケースをよく経験する。まず、患者のQOLを確保するうえで疼痛コントロールを早急に行い、さらに終末期に向けて集学的な緩和ケアを行う必要がある。

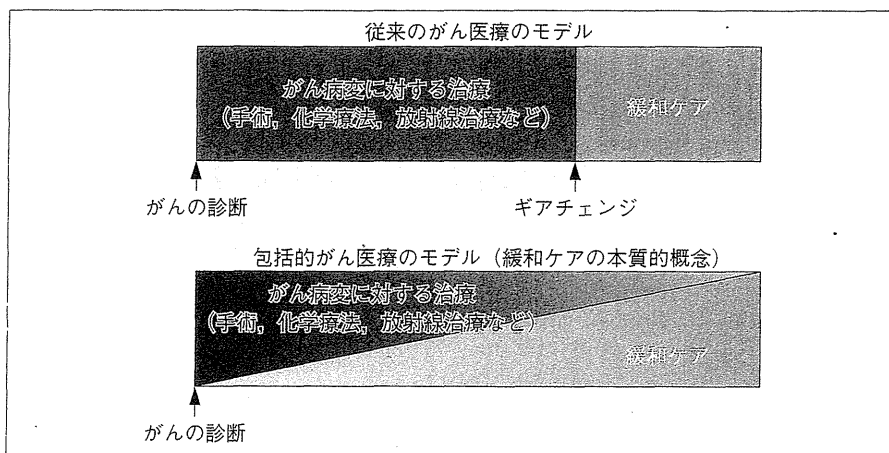
受診した時点から腹痛があり、疼痛コントロール、精神的コントロール、癌にかかわるすべての苦痛を取り除く

ということが、緩和ケアの本質である。積極的治療を断念した時点から緩和ケアにギアチェンジするのではなく、癌と診断された時点から、積極的治療と平行して緩和ケアを行うことが現在の理想的な緩和ケアの姿である（図1）。

今後の緩和ケアの 進め方は

まず、薬物療法による癌性疼痛のコントロールを癌性疼痛の治療は、多くの場合薬物療法を中心に行われているのが現状である。薬物療法の基本は周知のように、WHO方式がん疼痛治療法の5原則（表1）およびWHOの3段階除痛ラダー（図2）に従って除痛を進めていくことである。

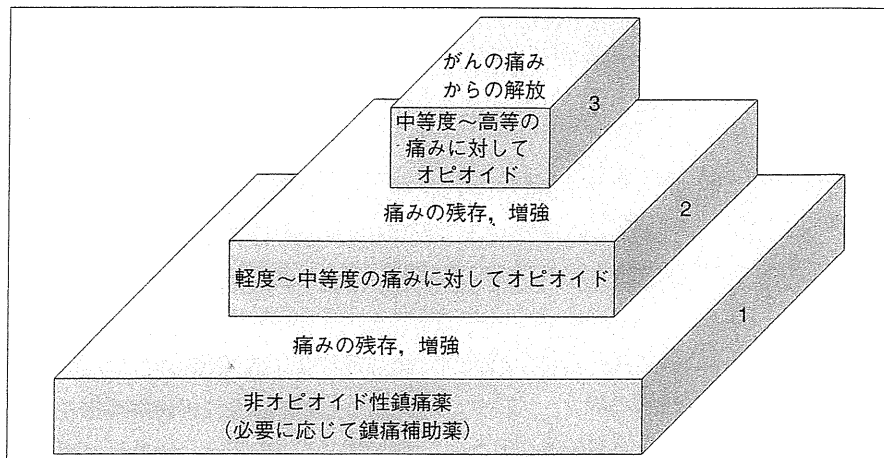
▶ 図1
緩和ケアの本質的概念



UENO, Hiroshi・HARADA, Akiho・
HOSOKAWA, Toyoshi
京都府立医科大学 麻酔科学教室
京都府立医科大学附属病院 疼痛緩和医療部

▼図2 WHOの3段階除痛ラダー

以前のように第2段階は弱オピオイド、第3段階は強オピオイドという概念は見直され、第1段階と第2段階以上の境界はオピオイドを用いるかどうかで分けられ、第2段階と第3段階の境界は痛みの程度によって分けられている。この点に注目すべきである。



▼表1 WHO方式がん疼痛治療法の5原則

1. 経口投与で (by mouth)
2. 時間を決めて規則正しく (by the clock)
3. 除痛ラダーにそって効力の順に (by the ladder)
4. 患者ごとの個別な量で (for the individual)
5. そのうえで細かい配慮を (attention to detail)

本症例では、現在鎮痛薬としてオキシコドン 80 mg/日のみが処方されているが、薬物に対する認識や理解が不十分で内服が正しく行われていない。オキシコドン 80 mg/日が処方されるまでの経緯は不明であるが、まずは、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) による疼痛コントロールを試み、そのうえで NSAIDs を継続したままで、オキシコドンを開始、適宜増量していき疼痛コントロールを行うのが標準的方法である。後述のように、癌性疼痛の要素の多くは持続的な局所の炎症に起因するものであり、NSAIDs の併用はオピオイド必要量の減量につながる。癌性疼痛管理において NSAIDs は長期投与となるので、消化管障害の少ない COX-2 選択性の高いエトドラクやメロキシカムを使用し、ミソプロストールやプロトンポンプ阻害薬を併用すべきである。

オキシコドンの開始量は、鎮痛効果と副作用のバランスを考え、通常は 10～20 mg/日分 2 程度から開始する。本症例のようにオキシコドンを 80 mg/日という中等量以上から開始するようなことは考えにくい。オピオイドを服用していない患者にいきなり中～高容量のオピオイドを投与すると、傾

眠や場合によっては呼吸抑制が生じる可能性があるためである。

なお、オピオイドを初めて導入する際には、患者に十分な説明をし、理解を得てから使用する必要がある。使用する薬物が医療用麻薬であり管理が必要であること、使用するオピオイドの特性、投与間隔を一定にすることの重要性、オピオイドの副作用とその対策、オピオイドを使用するうえでの疑問・不安の解消などを中心に説明することが重要となる。

本症例でもこのような説明を行い、十分なコンセンサスを得てからオキシコドンの使用を開始すべきであったと考えられる。日本では依然として「“モルヒネ”=麻薬中毒」というイメージが堅固としており、医療用麻薬のなかでも“モルヒネ”ではなくオキシコドンならスムーズに受け入れてもらえる場合が多く、また低容量製剤から使用可能であることから、本症例でもオキシコドンが選択されたと考えられる。

オピオイドの3大副作用は、便秘、嘔気・嘔吐、眠気である。このうち便秘と嘔気・嘔吐は、鎮痛有効域より低い血中濃度で発症してくる。本症例でも疼痛コントロールが不良で嘔気、便秘が出現しているのはこのためである。

通常、オピオイド開始時点で副作用の予防策として、緩下剤 (酸化マグネシウムなど) と制吐剤 (プロクロロールペラジン、ハロペリドールなど) の予防的投与を開始するのが常套手段である。嘔気・嘔吐は1週間程度で耐性が形成されるので制吐剤は中止するが、便秘は耐性が形成されないで経過に応じて緩下剤の調節が継続的に必要となる。しかし、本症例では化学療法も施行されているので、抗癌剤が嘔気の原因になっている可能性も考慮し、制吐剤としてまず 5-HT₃ 受容体拮抗薬の投与を試してみる。

本症例でも上記の点に留意して、可及的すみやかにオキシコドンのタイトレーションを行う。癌性疼痛には突出痛 breakthrough pain という一過性の痛みの増強が認められる場合があり、その際にはレスキューとしてオキシコドンの速放製剤の使用*1が必要となる。

また、本症例では食欲不振により歩行不可となっており、全身衰弱状態と考えられる。しかし、体重は 54 kg と比較的保たれており、十分な疼痛コントロールとオピオイドの副作用の改善をはかれば、経口摂取量も増え全身状態も改善しよう。しかし、全身衰弱状態が改善しない場合は、ステロイドの

▼表2 ステロイドの作用比較

薬品名	糖質作用	蛋白質作用	血中半減期 (時間)	生物学的半減期 (時間)	作用時間 (時間)
ヒドロコルチゾン	1	1	1.5	8~12	短期型
プレドニゾン	4	0.75	3~4	18~36	中間型
メチルプレドニゾン	5	0.5	3~4	18~36	中間型
デキサメタゾン	30	0	5~6	36~54	長期型
ベタメタゾン	35	0	5~6	36~54	長期型

使用も考慮する。ステロイドは、抗炎症作用、浮腫改善作用が強く、ミネラルコルチコイド作用の少ないステロイドが使いやすく、半減期が36~54時間と比較的長いことから、デキサメタゾン、ベタメタゾンを選択することが多い(表2)。

ステロイドにより代謝異常の改善、炎症性サイトカインの抑制により全身倦怠感、食欲不振の改善が期待される。しかし、後述するように全身の炎症によって免疫力が低下している状態でステロイドを使用すると、ステロイドによる免疫抑制作用もあいまって、易感染性となるため安易な使用は控えるべきである。また、ステロイドを使用する際には、早期に耐糖能異常、消化管潰瘍、躁うつなどの精神症状の発現にも十分注意する必要がある。

腹腔神経叢ブロック、 内臓神経ブロックの併用を考慮

本症例で問題となっている背部痛は、胃癌の腓浸潤によるものと考えて間違いないであろう。こんな症例に出会ったなら、ペインクリニックの経験があり、かつ緩和ケアに習熟した麻酔科医なら、腹腔神経叢ブロック、内臓神経ブロックを試みたくはないだろうか。

胃、小腸、肝臓、胆嚢、膵臓、腹部大動脈周囲リンパ節に由来する痛みは、交感神経求心性線維を伝わり腹腔神経

叢に達する。腹腔神経叢からは交感神経求心性線維を含む内臓神経が左右の神経束となり、T₁₂、L₁のレベルで横隔膜を背側に貫き胸椎前側面を上行し、T₅~T₁₂に入る。横隔膜の腹側(腹腔神経叢)でブロックを行う場合を腹腔神経叢ブロック、横隔膜の背側(内臓神経)でブロックを行う場合を内臓神経ブロックと呼んでいる。腹腔神経叢ブロックに比べ内臓神経ブロックのほうが簡便であり、上腹部内臓由来の疼痛を十分に遮断できるため、現在では内臓神経ブロック*2が多く用いられる(コラム)。

また、内臓神経ブロックの合併症としては、交感神経遮断作用としての消化管運動亢進による下痢、(起立性)低血圧、アルコールを使用するための急性アルコール中毒などが考えられるが、いずれも重篤な合併症ではない。むしろ、オピオイドの副作用である便秘に拮抗して便秘の改善をもたらすこともあり、まさに一石二鳥である。おまけに、オピオイドの使用量の減量が可能である。こうしたことから、腹腔神経叢ブロックはWHO式癌疼痛治療指針においても推奨されている。ここで改めて本症例を見直してみると、腓浸潤による癌性疼痛で、まさに内臓神経ブロックのよい適応であり、さらにオキシコドンの影響で出現した便秘も改善されればなお好ましい。

*2 横隔膜の背側に注入されたアルコールは、動脈裂孔を浸透して腹側の腹腔神経叢周囲に広がる可能性がある。このため、内臓神経ブロックも含めて腹腔神経叢ブロックと呼ぶことが多い。

*3 鎮痛補助薬とは、主たる薬理作用として鎮痛作用を持たないが、特定の状況下において、単独または鎮痛薬の併用により鎮痛効果を示したり、鎮痛薬の効果を増強させるなどの作用を持つ薬物と定義される。

終末期に向けてさらに細かい配慮をWHOの3段階除痛ラダーに従って適切に薬物療法が行われれば癌性疼痛の80~90%はコントロール可能とされている¹⁾。しかし、逆に言えば残りの10~20%は満足のいく除痛が得られていないことになる。除痛困難の大きな要因の一つに神経障害性疼痛の関与があげられる。後述するが、神経障害性疼痛は神経の機能変化によって生じるためオピオイドに対して抵抗性で難治性であることが多い。こうした場合は、鎮痛補助薬 adjuvant analgesics*3として抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA受容体拮抗薬、ステロイドなどを適切に用いると望ましい鎮痛効果が得られる場合がある。本症例では、上述したようにオキシコドンによる薬物療法と内臓神経ブロックを併用すれば疼痛コントロールはほぼ可能になると考えられるが、それでも疼痛コントロールが不十分な場合は鎮痛補助薬の使用も考慮する。

また、がんの痛みはトータルペイン(全人的苦痛)であり、身体的な痛みだけでなく、精神的な痛み、社会的な痛み、スピリチュアルペインも含めた概念である。身体的な痛みのコントロールだけでなく、必要に応じて精神科医へのコンサルテーションも不可欠である。

本症例は胃バイパス術が施行されている進行胃癌であり今後、内服薬を含めた経口摂取ができなくなる可能性が高い。そのときはフェンタニル貼付剤や塩酸モルヒネ持続静注への変更(オピオイドローテーション)が必要となる(臨床メモ、コメント)。

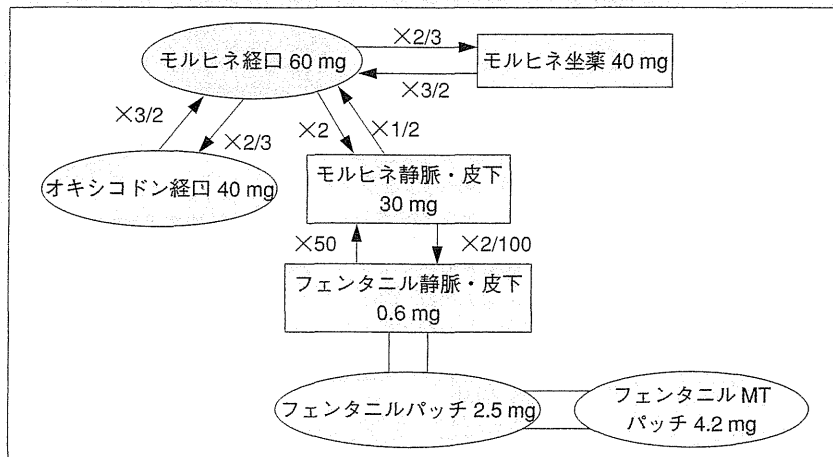
また、今後の経過のなかで骨転移に

臨床メモ

オピオイドの力価換算表

オピオイドの種類や投与経路を変更する場合には、オピオイドの力価換算表(図A)に基づいて投与量を決定する。

▼図A オピオイドの力価比較
(日本医師会編：がん緩和ケアガイドブック 2008年版. 日本医師会, 2008より)



よる疼痛が生じてくれば、ビスホスホネート製剤の投与や、放射線科医による疼痛緩和目的の放射線照射、麻酔科医による他の神経ブロックの追加が必要になる場合もある。このように集学的な疼痛緩和ケアを施さなければならない。

緩和患者の免疫状態は

癌性疼痛のメカニズム

癌性疼痛は癌の増殖、浸潤による組織損傷によって局所に炎症が生じ、それに伴って生じている場合が大半を占める。しかし、根治的治療が望めない場合には疼痛の原因が取り除かれることはなく、局所の炎症は遷延することになる。

また、何らかの方法で鎮痛が行われなければ痛覚伝導路に末梢性感作や中枢性感作が生じ、疼痛閾値の低下や疼痛範囲の拡大が起こる。この点が癌性疼痛に最も特異的であり、侵害受容性疼痛が神経障害性疼痛に変化して疼痛はより難治性になっていく。このため、早期からの疼痛コントロールが重要となる。

癌患者の免疫状態は

担癌状態では一般的に免疫能が低下していることは広く知られている。白血球に占めるリンパ球の割合は、健常人の場合は30~35%程度であるが、進行癌患者では20%以下であり、終末期癌患者では10%以下まで低下していることが多い。細胞性免疫に関しては、T細胞機能に属する遷延性過敏症の減弱、同種移植免疫の低下、phytohemagglutinin (PHA) によるリンパ

球幼若化の低下が現れる。B細胞機能に属する液性抗体産生能の低下も起こるが、T細胞機能の低下に比べるとはるかに少ない²⁾。

このような免疫能の低下が起こる原因はまだ不明な点が多数あるが、大きく分けると、癌細胞自体から免疫抑制物質が産生され直接的に抑制作用をもたらす系と、癌による持続的炎症と疼痛をはじめとするさまざまなストレスによって間接的に免疫系が抑制される系の2つに分けて考えると理解しやすい。

前者の直接的抑制に関しては、癌細胞から分泌されたさまざまな免疫抑制物質が抽出され、主にT細胞の増殖および機能の低下をもたらすことが各種癌において多く報告されている。

後者は、炎症やストレスが神経系・内分泌系を介して免疫抑制をもたらすものである。疼痛に代表される生体へのストレスは、視床下部-下垂体-副腎系 hypothalamic - pituitary - adrenal axis (HPA) と交感神経系へ伝達され、

コメント

オピオイドには鎮痛作用に関して有効限界 ceiling effect はないといわれているが、フェンタニル貼付剤を使用していると増量を繰り返しても副作用ばかりが前面に出て満足な疼痛コントロールが得られない症例を経験する。有効限界が存在する可能性が考えられる。

コラム

ドラマ「風のガーデン」(脚本：倉本聰)で辟癩に侵された麻酔科医である主人公の白鳥貞美は、学会で札幌を訪れた時、友人の麻酔科医を訪ね、日帰りで腹腔神経叢ブロックを受けていた。われわれの施設では、外来患者では念のため1泊入院で行っているが、副作用も少なく所要時間も30分弱であり低侵襲な処置であることから、腹部内臓痛に対するブロック治療について、その効果をもっとアピールすべきと感じている。

交感神経節後線維末端からノルアドレナリン、副腎皮質からコルチゾール、副腎髄質からアドレナリンが分泌され、神経・内分泌反応が生じる。また、ストレスにより主に細胞性免疫である単球やマクロファージの活性化が生じ、炎症性サイトカインであるIL-1、IL-6、TNF- α が放出され、免疫反応が生じる。この交感神経系、内分泌系、免疫系はストレスに対する生体反応を考えるうえで基本となるもので、三位一体の相互二方向連関で互いに影響を及ぼしあっている。

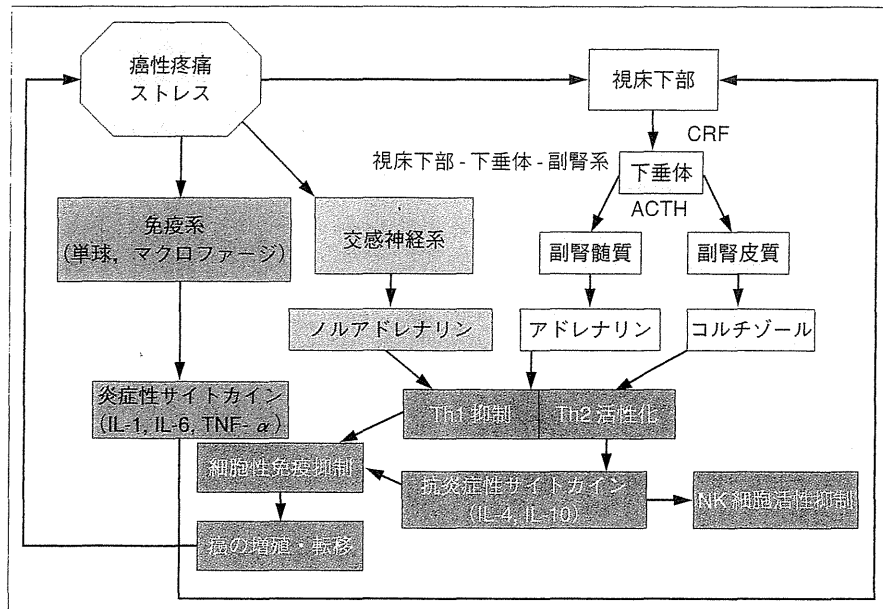
カテコールアミンやコルチゾールは、ヘルパーT細胞のTh1を抑制し細胞性免疫を抑制し、Th2を活性化することでTh2から産生される抗炎症性サイトカインであるIL-4、IL-10を増加させ液性免疫を賦活させる。また、抗炎症性サイトカインは自然免疫・腫瘍免疫で最も重要なナチュラルキラー(NK)細胞活性および細胞性免疫の抑制に働くため、癌の浸潤、転移が起こりやすくなる。一方、ストレス反応で生じた炎症性サイトカインは、交感神経系や視床下部に働き副腎皮質刺激ホルモン放出因子 corticotropin releasing factor (CRF) の分泌を増加させ、下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン adrenocorticotrophic hormone (ACTH) の増加を招き、HPAを刺激し、神経内分泌反応がさらに強化される(図3)⁹⁾。

こうした機序で、癌性疼痛を主としたさまざまなストレスにより生体の免疫能が抑制されるのである。

オピオイドの免疫系への影響は

モルヒネは免疫系を抑制する

▼図3 癌性疼痛と交感神経系、内分泌系、免疫系



オピオイドが免疫系を抑制することは1世紀以上前から知られていた。特にモルヒネの免疫抑制効果については、さまざまな知見が報告されている。いずれも *in vivo* の study であるが、慢性疼痛患者ではモルヒネの長期服用により液性免疫を反映する免疫グロブリンの産生能が低下する⁸⁾。また、モルヒネの投与でNK細胞活性が低下する⁹⁾。モルヒネはオピオイド受容体を介してNOの産生を増加させ、その結果として好中球機能を抑制する⁸⁾。モルヒネはマクロファージや単球の貪食能を抑制する⁷⁾。などである。しかし、いずれも担癌状態あるいは癌性疼痛での知見でなく、健常動物や慢性疼痛患者から得られたデータである。

モルヒネは最も古典的なオピオイドで鎮痛効果も非常に高く、剤形や容量のバリエーションが最も豊富で多様なニーズに対応できる。モルヒネによる免疫抑制を懸念して癌性疼痛を放置するより、モルヒネを使用して癌性疼痛によるストレスを取り除くほうが、患者の自己免疫能を向上させることは臨

床的にみても十分予想される。

患者の免疫能を優先するなら合成オピオイドの使用を

一方、マウスでモルヒネ、コデイン、オキシコドン投与して免疫能の変化を調べた研究によると、脾細胞の増殖、NK細胞活性、IL-2産生において、モルヒネはすべてを抑制したが、コデイン、オキシコドンは影響を与えなかったとされている⁸⁾。また、合成麻薬のフェンタニル、レミフェンタニル、アルフェンタニルはいずれも好中球機能を抑制しなかった⁹⁾。また、フェンタニルは健常者においてNK細胞数と細胞傷害性Tリンパ球数をいずれも増加させた¹⁰⁾。しかし、これらもいずれも疼痛ストレス下での反応をみたものではない。

こうした結果はモルヒネによる免疫学的リスクを示しているが、モルヒネを用いて癌性疼痛を除痛することを否定しているわけではない。しかし、患者の免疫能を主体に考えれば、オキシコドン、フェンタニルを優先的に選

択するのが適切かもしれない。

痛みと免疫系の関係について

内因性オピオイドによる鎮痛

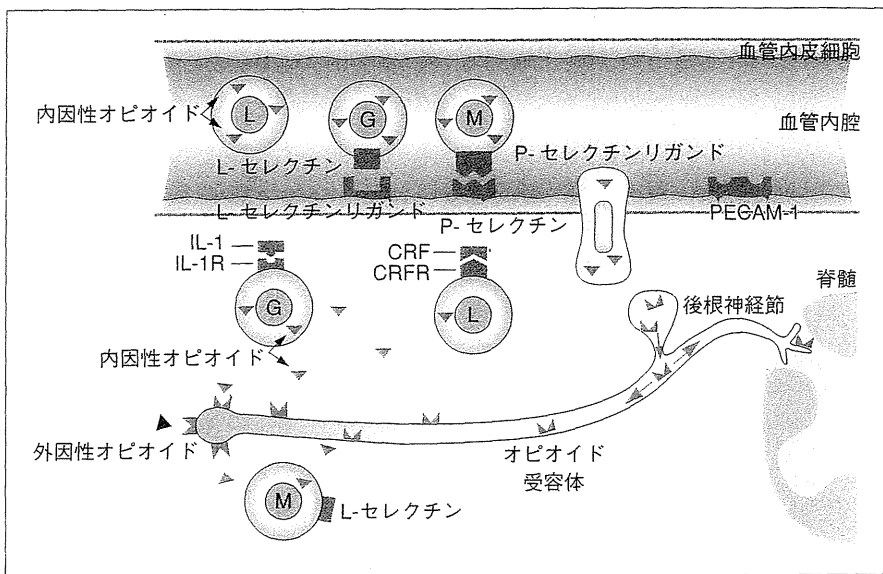
哺乳類には内因性オピオイドの作用で疼痛を緩和する仕組みが備わっている。内因性オピオイドは、エンケファリン、ダイノルフィン、エンドルフィンの3つに分類される。内因性オピオイドの働きには、疼痛緩和だけでなく、抗菌作用や抗炎症作用もある¹⁾。また、この内因性オピオイドの産生が免疫系の細胞で行われることがわかってきた²⁾。一方、末梢神経のオピオイド受容体は脊髄後根神経節 dorsal root ganglion (DRG) で合成され神経終末に軸索輸送によって運ばれる。

炎症などで局所に疼痛ストレスが生じると DRG から軸索輸送されるオピオイド受容体が増加し、疼痛部位の末梢神経終末の受容体数が増える。内因性オピオイドを含んだ免疫担当細胞³⁾と血管内皮細胞との接着が起こり、免疫担当細胞は血管外に流出する。CRF や IL-1 などの作用により、免疫担当細胞から内因性オピオイドが分泌され、オピオイド受容体と結合することにより局所鎮痛効果が生じる (図 4)¹⁰⁾。

内因性オピオイドの分泌は局所に対してのみ起こるので、オピオイド全身投与の場合のように呼吸抑制などの副作用がまったくみられないのが最大の利点である。われわれの体内には、このようなすばらしい機構が備わっているのである。この作用を引き出すためには、免疫系を賦活させることが最も重要である。既述のように免疫抑制をもたらす疼痛などのストレスを取り除

▼図 4 内因性オピオイドによる鎮痛メカニズム (文献 13 より)

L: リンパ球, G: 顆粒球, M: 単球, マクロファージ, CRF: corticotropin releasing factor 副腎皮質刺激ホルモン放出因子, PECAM-1: platelet endothelial cell adhesion molecule-1 血小板内皮細胞接着分子-1



けば自己免疫能も上昇し、癌の進展の阻止と内因性オピオイドによる疼痛緩和作用の促進も期待される。

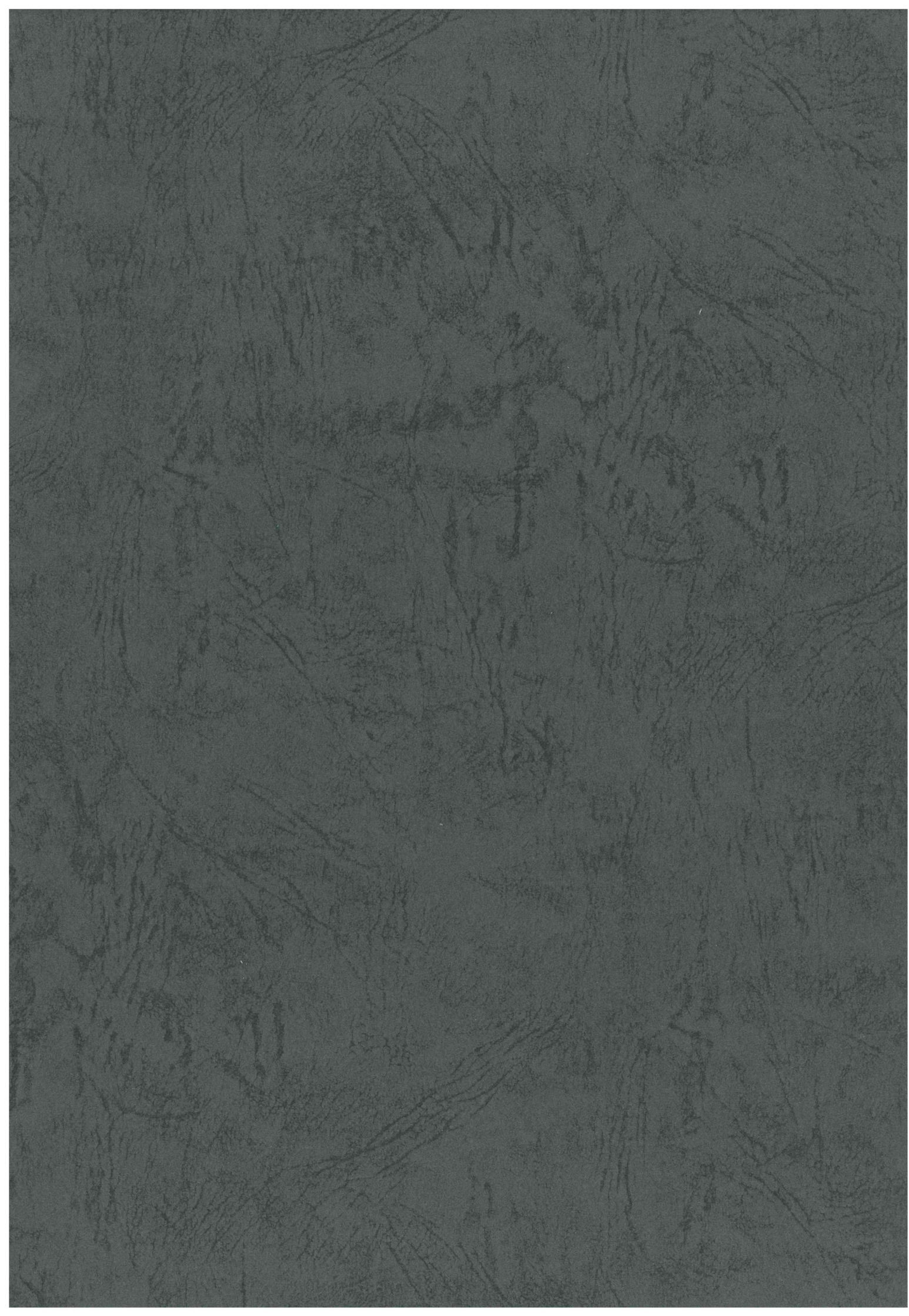
癌性疼痛に対しては、オピオイドを中心とした薬物療法、神経ブロック、疼痛緩和目的の放射線治療など集学的な疼痛コントロールが重要であり、早期からこうした疼痛緩和医療が行われることで、自己免疫能を維持・向上させ、患者の全身状態および QOL の向上につながる事が可能となる。

文 献

1. Zech DF, Ground F, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
2. 菊地浩吉. 癌と免疫. In: 菊地浩吉編. 医科免疫学. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 1989: 311.
3. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 2008; 22: 263-77.
4. Palm S, Lehzen S, Mignat C, et al. Does prolonged oral treatment with sustained-release morphine tablets influence immune function? *Anesth Analg* 1998; 86: 166-72.
5. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, et al. Morphine inhibits spontaneous and

cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 500-8.

6. Welters ID, Menzebach A, Goumon Y. complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and mu(3) opiate receptor-dependent mechanism. *J Neuroimmunol* 2000; 111: 139-45.
7. Eisenstein TK, Hillburger ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell population. *J Neuroimmunol* 1998; 83: 36-44.
8. Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, et al. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 834-40.
9. Krumholz W, Endrass J, Hemplemann G. Inhibition of phagocytosis and killing of bacteria by anaesthetic agents in vitro. *Br J Anaesth* 1995; 75: 66-70.
10. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, et al. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16+ lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 2002; 94: 94-9.
11. 佐和ていじ, 細川豊史: 痛みと免疫の関わり—分子生物学および系統発生学上のオピオイドに関連した3つの新しい知見より—. *臨床麻酔* 1999; 23: 541-6.
12. Stefano GB, Scharrer B, Smith EM. Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Crit Rev Immunol* 1996; 16: 109-44.
13. Machelska H, Stein C. Immune mechanisms in pain control. *Anesth Analg* 2002; 95: 1002-8.



第3次対がん総合戦略研究事業

「がん性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築」

平成21～23年度

研究成果の刊行物・別冊

Ⅵ. 幻肢痛

B. 治療法

5) 幻肢痛, 断端痛に対する神経ブロックの効果

細川 豊史

京都府立医科大学附属病院麻酔科・疼痛緩和医療部

要 旨

幻肢痛, 断端痛は, 四肢切断後に生じるニューロパシクペインに属する特異な疼痛であり, その発生率はかなり高い. 交感神経ブロックや硬膜外ブロックが有効であるという報告は期待より少なく, むしろその発症の予防を目的とする先制鎮痛 (pre-emptive analgesia) として術前の硬膜外ブロックが期待されている. その結果については有効, 無効の相反する報告があり, その効果の判定には今後の無作為, 二重盲検法による詳細な研究の結果を必要とする.

(ペインクリニック 24: 652-655, 2003 掲載)

(ペインクリニック 30: S579-S582, 2009 改訂)

キーワード: 神経ブロック, 幻肢痛, 断端痛

はじめに

幻肢痛, 断端痛いずれに対しても, 治療法として多くの文献に神経ブロック療法が記載されている. しかし, 実際には神経ブロックのみの治療により緩解, 完治したという報告は期待に反してほとんどない. 一方, その発生率が想像以上に高率であることと予定切断手術として施行されることが多いことから, 先制鎮痛 (pre-emptive analgesia) を期待して術前から硬膜外ブロックを施行し, その発生率を減少させることを目的とした臨床研究が数多くなされてきた.

本稿では, 幻肢痛, 断端痛の一般的概念と, この疾患に対する神経ブロックの効果および神経ブロックによる先制鎮痛の発症予防への有効性について検討を加えてみる.

1. 疾患の概念

幻肢痛は, IASP (International Association for the Study of Pain) により「身体の一部の切断後に, 切断した部位に痛みが出現する病態」と定義されている. 戦傷や交通事故, 労働災害等の外傷, 糖尿病や動脈硬化による四肢末梢血流障害, 悪性腫瘍などを原因に, 四肢が切断された後に生じる. 発生頻度については報告により一定していないが, 以下の報告の信頼性が高い. 1つは軍人である成人男子 648 症例を対象とした研究で, その発生率は 61%であった¹⁾. もう1つは四肢切断の 8,000 症例を検討した結果で, 切断 1 年後に幻肢痛, 断端痛が 80%に存在したというものである²⁾. 想像以上に高い発生率である. また, 小児ではその発生は稀であると従来から考えられており, 多くの

Neural blockade therapy for phantom limb pain and stump pain

Toyoshi Hosokawa

Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

教科書や文献にもそう記載されてきたが、小児での発症も多く報告されており³⁻⁵⁾、その発生率が83%に達するとの報告まであり⁵⁾、決して稀ではない。

痛みは、持続性の場合も発作性の場合もあり、特徴は「引きちぎられるような、食いちぎられるような、絞り上げられているような、歯や爪が手に食い込んでいるような、痙攣しているような、灼けつくような」などと表現される。切断直後より発生する場合もあれば、数カ月後に発生する場合もある。徐々に軽快し、数年で治癒する場合もあれば、何十年と継続する場合もある。

四肢切断後に、切断された四肢が現実存在しているという感覚“幻肢感覚”がほとんどの症例で認められ^{5,6)}、幻肢痛とは区別されるものである。発作性幻肢痛の場合などでは、普段“幻肢感覚”がないにもかかわらず、幻肢痛が生じると同時に“幻肢感覚”も出現することがあり、両者に何らかの関連がある可能性は否めない。また、幻肢痛は切断肢に切断前から痛みがあった場合に発生しやすく、この場合、生じた幻肢痛の特徴は切断前の痛みに類似することが多いといわれている。Katzらは、68症例の四肢切断患者の約37%が切断前と同様の幻肢痛を訴えたと報告している⁷⁾。

断端痛は、四肢切断後に創傷が完全に治癒した後も痛みが遷延するもので⁶⁾、幻肢痛と同様に持続性、発作性など様々である。アロディニア、痛覚過敏を伴うことも多く、臨床では幻肢痛と混同されていることが多い。切断部の皮膚・皮下組織や筋肉の血流障害、また切断された骨の断端部の皮膚への突出、神経切断部に生じた神経腫などが原因で起こっていることも稀ではなく、原因除去で治癒する場合もある。明らかな神経切断でありカウザルギー (CRPS type 2) と同様の機序による痛みである要素が強いが、実際には幻肢痛と共存している場合が多く、病態を複雑にしている。神経腫切除術

がしばしば施行されてきたが、神経腫の存在が必ずしも症状の原因のすべてでなく、悪化例も多いことから、切除術の実施には注意が必要である。

2. 治療法

幻肢痛、断端痛の治療には神経ブロック療法、薬物療法、電気刺激療法、外科的治療などがあがるが、神経ブロック療法以外の詳細は成書に譲る^{6,8)}。

3. 神経ブロック療法

交感神経ブロックは、断端痛に局所皮膚温の低下を伴うものがあり、入浴などによる保温が疼痛緩和に効果を持つ症例もあることなどから、一度は試みる価値があると考えられる。上肢では星状神経節ブロックが有効であれば、高濃度アルコールによる胸部交感神経節ブロックや内視鏡による胸部交感神経節遮断術が選択される。硬膜外ブロックは、本邦のペインクリニックでは第一選択的に施行されているようである。しかし、ブロック施行中は一時的に効果的があるが、ていねいに経過をみていくと長期的に効果を持つことはほとんどなく、世界的にみても硬膜外ブロックのみで長期的に緩解もしくは治癒に至ったという信頼すべき報告は実際にはほとんどない。Carrieら⁹⁾は、硬膜外ブロック後に幻肢痛が一時的に消失する症例としない症例に患者を区別し、前者を末梢性の機序、後者を中枢性機序によると考え、前者には神経腫局所麻酔薬注入や交感神経切除術の施行が選択されるとし、後者には薬物療法が適応としているが、硬膜外ブロックそのものの有効性についてはやはり評価していない。われわれの経験でもNMDA受容体拮抗薬や抗うつ薬、抗痙攣薬などを硬膜外ブロックと併用し有効であった症例はあるが、硬膜外ブロック単独では、ワン

ショット後の数時間もしくは持続注入中のみ効果を持つだけで, 治癒に至った症例は経験していない。これらから幻肢痛, 断端痛に対する神経ブロックは, 交感神経ブロックと神経腫に対する局所麻酔薬注入が効果を持つ場合があるというくらいで, 残念ながらあまり期待できるものではない。

4. 神経ブロックの幻肢痛, 断端痛発生の予防効果: 先制鎮痛

戦場での爆発や機械に巻き込まれた場合などの特殊な外傷によるもの以外では, 四肢切断術は普通予定手術として行われる。幻肢痛の発生率が50~80%もあるという事実と合わせ, その発症を予防する方法が重要となる。神経ブロックによる先制鎮痛 (pre-emptive analgesia) による発症予防を期待した研究が実際に行われてきた。

まず, Bachらは硬膜外ブロックによる先制鎮痛は有効であったと結論している¹⁰⁾。末梢血流障害による下肢の切断を受けた患者31症例を対象に, 術前72時間腰部硬膜外ブロックにて先制鎮痛したブロック群と, 鎮痛薬のみを投与したコントロール群に分け, 両群とも術中は硬膜外か脊椎麻酔で維持し, 術後鎮痛は鎮痛薬のみとした。結果は, 術後7日ではブロック群の3症例, コントロール群の9症例に幻肢痛が認められたが, ブロック群では6カ月後, 1年後には幻肢痛はなく, コントロール群ではそれぞれ5症例, 3症例に幻肢痛が存在していた。また, この研究を追試した研究のいくつかも硬膜外ブロックによる先制鎮痛の有効性を示していた¹¹⁻¹³⁾。一方, Nikolajsenらは同様に, 下肢切断患者60症例を対象に無作為, 二重盲検法にて術前18時間の先制鎮痛と, 術中管理をブピバカインとモルヒネによる硬膜外ブロックで行ったブロック群と, 硬膜外に生理食塩水を投与し, 鎮痛はモルヒネの経口もしくは筋肉内投

与で行ったコントロール群で検討を行った¹⁴⁾。この2群に7日, 3, 6カ月, 1年後において幻肢痛, 断端痛の発生率に有意差はなく, 先制鎮痛は無効であったとしている¹⁴⁾。考察では, 有効性を示した前記文献¹⁰⁻¹³⁾では対象患者数が少なく^{10,13)}, 二重盲検法でも無作為でもないため^{11,12)}, その信憑性は疑問としている。

まとめ

幻肢痛, 断端痛に対する神経ブロック治療は, ペインクリニックでは日常的に施行されている。しかし, 残念ながらevidenceからはその有効性はあまり期待できない。発生率が予想以上に高いため, その発症の予防を目的とする先制鎮痛 (pre-emptive analgesia) としての術前の硬膜外ブロックが期待されるが, その効果についてはまったく相反する報告がある。その効果の判定には, 今後の無作為, 二重盲検法による多くの症例を対象とした詳細な研究の結果が必要であると考ええる。

文献

- 1) Sherman RA, Sherman CJ: Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans. *Am J Phys Med* 62: 227-238, 1983
- 2) Sherman RA: Stump and phantom limb pain. *Neurol Clin* 7: 249-264, 1989
- 3) Rusy LM, Troshynski TJ, Weisman SJ: Gabapentin in phantom limb pain management in children and young Adults: Report of seven cases. *J Pain Symptom Manage* 21: 78-82, 2001
- 4) Rogers AG: Use of Amitriptyline (Elavil) for phantom limb pain in younger children. *J Pain Symptom Manage* 4: 96, 1989
- 5) Krane EJ, Heller LB: The prevalence of phantom sensation and pain in pediatric amputees. *J Pain Symptom Manage* 10: 21-29, 1995
- 6) 柴田政彦: 幻肢痛. (弓削孟文・編: 麻酔科診療プラクティス6: ニューロパシクペインの今). 東京, 文光堂, 2002, 83-87
- 7) Katz J, Melzack R: Pain 'memories' in phan-

- tom limbs: Review and clinical observations. *Pain* 43 : 319-336, 1990
- 8) 小川節郎: 幻肢痛・断端痛. (宮崎東洋・編: 神経ブロックー関連疾患の整理と手技ー). 東京, 真興交易医書出版部, 2000, 18-21
 - 9) Carrie LE, Glynn CJ: Phantom limb pain and epidural anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 65 : 220-221, 1986
 - 10) Bach S, Noreng MF, Tjellden NU: Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limbs amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 33 : 297-301, 1988
 - 11) Jahangiri M, Bradley JW, Jayatunga AP, et al: Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 76 : 324-326, 1994
 - 12) Schug SA, Burrell R, Payne J, et al: Pre-emptive epidural analgesia may prevent phantom limb pain. *Reg Anesth* 20 : 256, 1995
 - 13) Katsuly-Liapis I, Georgakis P, Thierry C: Pre-emptive extradural analgesia reduces the incidence of phantom pain in lower limb amputees. *Br J Anaesth* 76 : 125, 1996
 - 14) Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, et al: Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 350 : 1353-1357, 1997

※

※

※

VI. 帯状疱疹後神経痛

C. インターベンショナル治療

4) 帯状疱疹の痛みと帯状疱疹後神経痛に対する 低反応レベルレーザー照射療法

細川 豊史

京都府立医科大学付属病院麻酔科・疼痛緩和医療部

要 旨

低反応レベルレーザー照射は、頭痛、関節痛、筋筋膜性疼痛などの様々な疼痛や皮膚疾患、かゆみに対して臨床的に有効とされている。近年の二重盲検法による臨床試験と、その作用機序の解明のための基礎研究の結果から、現在では、エビデンスに基づいた非侵襲的で患者に優しい安全な疼痛疾患の治療法の一つとして確固とした地位を築いている。帯状疱疹痛や帯状疱疹後神経痛に対する効果は、主に、i) 知覚神経抑制作用（鎮痛、止痒）、ii) 交感神経抑制作用、iii) 血管拡張作用、iv) 抗炎症作用などによるものと考えられている。

(ペインクリニック 28: 956-964, 2007 掲載)

(ペインクリニック 30: S511-S519, 2009 改訂)

キーワード：帯状疱疹痛、帯状疱疹後神経痛、低反応レベルレーザー

はじめに

レーザーとは、light amplification by stimulated emission of radiation (LASER) の頭文字をとった合成語であり、直訳は「放射の誘導放出による光の増幅」である。1954年に、レーザーを連続的に発振させるメーザーという新技術が理論的に開発され、1960年に、Maimanがレーザー光の発振に成功した。以後、医療においても様々な分野で開発利用されるようになってきたのは周知である。医療用レーザーは、レーザー光の熱作用を利用したレーザーメス、レーザー焼灼装置、殺菌システムなどのように、細胞や組織を熱で破壊することにより効果を得ていることが多く、これらは、高、中反応レベ

ルレーザーと呼称されている。

疼痛治療に用いられるレーザーは、半導体レーザーとHe-Neレーザーが多く、1,000 mW以下の低出力であるため、低反応レベルレーザーと呼ばれている。波長は、体内の水分やヘモグロビンに吸収されにくく、体内への浸透性の高い630~900 nmの波長が中心である。この低出力では、レーザーの熱作用は期待できず、生体組織の破壊作用もない。その効果は、レーザーの光としての特性、つまり“レーザーの光作用”に基づくと考えられる。1968年にMesterが、低反応レベルレーザーを難治性皮膚潰瘍の治療に臨床使用し、その有効性を報告¹⁾して以来、非侵襲的で、患者にやさしい、苦痛を与えない治療法として、本邦では、ペインクリニック、整形外科、形成外科、皮膚科、歯科など、多く

Low reactive level laser therapy for herpes zoster-associated pain and postherpetic neuralgia

Toyoshi Hosokawa

Pain Management and Palliative Care Unit, University Hospital of Kyoto Prefectural University of Medicine

の領域で繁用れている。

本稿では、低反応レベルレーザーによる帯状疱疹痛 (herpetic pain : HP), 帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia : PHN) の治療の実際と、エビデンスに基づいた効果発現の理論的背景について述べる。

1. 低反応レベルレーザーと帯状疱疹後神経痛

低反応レベルレーザー照射 (low reactive level laser therapy : LLLT) が、帯状疱疹痛や帯状疱疹後神経痛、頭痛、関節痛、筋筋膜性疼痛などの疼痛疾患に対して、臨床的に有効であることは周知であり、非侵襲的で患者にやさしい疼痛治療の一つとして、本邦では欠かせないものとなっている²⁾。疼痛治療用の低反応レベルレーザーが発売されたのは、1988年であるが、既に西田³⁾らが、1987年に、PHNへの有効性について報告しており、豊田ら⁴⁾も、同年、神経ブロックの効果の少ないPHNの症例に効果があったと報告している。帯状疱疹の新鮮症例は皮膚科へ受診することが多いため、皮膚科領域でも、LLLTは治療機器の発売初期からHP、PHNに用いられており、有効性について多くの臨床報告がなされた^{5,6)}。ペインクリニック領域においても、同様の臨床報告が相次いだ^{7,8)}。これらの報告はいずれも症例報告であったため、エビデンス不足と考えられたが、その後、二重盲検試験による関節痛や筋筋膜性疼痛に対する有効性が報告された^{9,10)}ため、その鎮痛効果を裏づけるための基礎研究が多領域でなされていくこととなった¹¹⁻¹²⁾。

2. 鎮痛効果発現の機序

帯状疱疹の新鮮例では、痛みは炎症によるものが中心である。しかし、痛みの遷延する症例では、末梢神経と脊髄に、末梢有髄神経線維の

減少、線維化、髄鞘の変性、細径線維の増生、知覚神経細胞の破壊と線維化といった変化がみられる。このことから、PHNは、様々な機序から生じるニューロパシクペイン (神経障害性疼痛) の一つと考えられる¹⁵⁾。LLLTには、i) 知覚神経抑制作用、ii) 交感神経抑制作用、iii) 血管拡張作用、iv) 抗炎症作用などがあるとされているが、これらが単独に、また、複合的にHP、PHNの軽減に有効に働いていると筆者は考えている。

1) 知覚神経抑制作用

低反応レベルレーザーの照射により、知覚神経線維の興奮性が抑制されることがわかっている¹⁶⁻¹⁸⁾。河谷ら¹⁶⁻¹⁷⁾は、脊髄後根線維で記録された足底皮膚からの信号のうち、侵害性疼痛刺激、温刺激、冷刺激による応答が、Ga-Al-Asレーザーの7.2J/cm²の照射で減少するが、触刺激による応答には影響を与えないことや、足底への機械的刺激による神経放電数が、低エネルギー量 (0.9~1.2J/cm²) ではむしろ増加し、臨床使用程度の高エネルギー (1.8~40J/cm²) では、逆に放電数の減少をきたし、末梢からの信号伝達の抑制すなわち鎮痛に作用する可能性を示した。同様に、レーザー照射により脊髄後角での活動電位の大きさが低下し、LPS投与による痛み刺激の神経活動が抑制されることも報告した^{19,20)}。また、レーザー照射は、ラットの静止膜電位を脱分極させるだけでなく、一次感覚神経節細胞である後根神経節や節状神経節でも脱分極が起こることがわかり²¹⁾、鎮痛機序の一つとして、レーザーは、組織や神経の損傷部位でその機能が增大し、痛覚過敏に関与するとされるNa⁺チャンネルに特異的に作用し、その機能を抑制することにより鎮痛効果を発揮する可能性が示された^{18,21)}。これらの知覚神経抑制作用は、LLLTがHP、PHNの鎮痛に有効な理由の一つと考えられる。

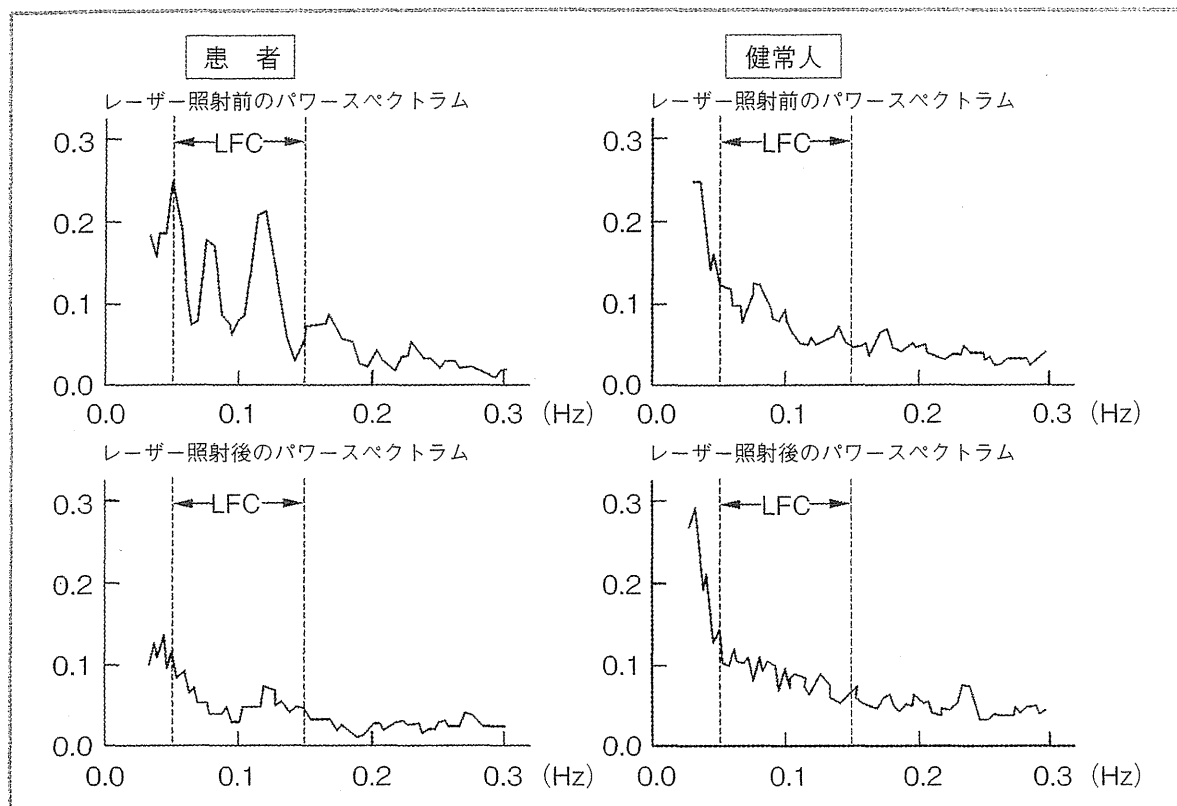


図1 患者、健常人の低反応レベルレーザー照射前後における典型的指尖部血流変動 (文献14より引用)

患者では、レーザー照射前に比べ、交感神経緊張度の指標といえるLFCが、照射後、著明に減少しているが、健常人では照射前後で変化が認められない

表1 患者群、健常人群の% LFC power (文献14より引用)
患者群では、照射群で有意な減少を示した。対側でも有意差はないものの、減少傾向を示した。健常人群では、両側とも増加傾向を示したが、有意ではなかった

患者群	照射側	67.8 ± 11.1* (%)
	対側	89.4 ± 18.6 (%)
健常人群	照射側	122.0 ± 26.7 (%)
	対側	117.6 ± 19.8 (%)

* : p < 0.05

2) 交感神経抑制作用

低反応レベルレーザーを星状神経節近傍へ照射することにより、局所麻酔薬による神経ブロックと同様の交感神経ブロック効果が得られるという報告は以前より多くあった^{22,23)}が、健常人では、変化がなく、その効果は疑問視されていた。われわれは、レーザードップラー血流

計 (laser doppler blood flowmeter : LDF) で測定した指尖部血流律動波形を解析することにより、交感神経緊張状態にある患者群では、星状神経節近傍への低反応レベルレーザー照射が、交感神経の抑制効果を持つことを示した²⁴⁾ (図1, 表1)。

健常成人8名と、上肢に疼痛を訴える、すな