

麻薬を用いない疼痛コントロール（総説）NEJM, June 20, 2019

「僻地で世界最先端！」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 令和2年6月
Nonnarcotic Methods of Pain Management (Review Article)

著者：Nanna B. Finnerup, M.D. Danish Pain Research Center, Aarhus University

著者は三菱田辺、アステラス、Novartis、Teva、Merck と利益関係あり。

本日の総説はNEJM, June 19, 2019の「麻薬を用いない疼痛コントロール（総説）」です。
最重要点は次の10点です。

- ① 麻薬の代わりにNSAIDs+acetaminophenは有効。
- ② 慢性痛に麻薬の効果は少なく、耐性、依存、傾眠、記憶障害、集中力低下起こす。
- ③ 慢性痛に認知行動療法や鍼・マッサージのエビデンスは低い。
- ④ 麻薬以外に鎮痛に有効なのはNSAIDs、Acetaminophen, 抗うつ薬、抗てんかん薬。
- ⑤ 抗うつ薬の神経障害性疼痛5割減のNNT：トリプタノール3.6、サインバルタ6.4。
- ⑥ 抗癲癇薬の神経障害性疼痛5割減のNNT：リリカ7.7、ガパペン7.2。
- ⑦ リリカは坐骨神経痛にNEJMで2017年完全否定、神経障害性疼痛と機序異なる？
- ⑧ 坐骨神経痛は無治療でも3ヶ月で疼痛は半減する。
- ⑨ テグレトールは三叉神経痛の第1選択、NNTなんと1.7！！
- ⑩ 局所リドカインパッチ、カプサイシンパッチあり。脊髄刺激治療効果不明。

2019年のThe LancetとNEJMに麻薬使用の総説がありました。この主張を一言で言うと「手術後、外来での麻薬投与を中止せよ！」です。

術後鎮痛と麻薬 1-3(総説)、The Lancet, April 13, 2019

術後鎮痛と麻薬 1-3 (総説)、The Lancet, April 13, 2019

麻薬中毒の予防、NEJM, June6, 2019

西伊豆早朝カンファランス

現在、米国では麻薬処方量が2倍から3倍に増え、それにつれて麻薬による死亡はなんと4倍に増加しました。1999年から2017年の間に米国では麻薬中毒で70万人が死亡、現在24歳から34歳までの死亡の5人に1人は麻薬によるのです。
米国ではこれを「opioid epidemic」と呼び深刻な社会問題となっています。

オクラホマ州はJohnson & Johnson社（オキシコドン製造）とその子会社Janssen（フェンタニルパッチ製造）を「麻薬の危険を軽く見て麻薬を販売し不当な利益を上げた」と告訴し2019年8月、裁判所は5億7200万ドル（1ドル106.9円として611億2964万円）の賠償を命じました。

麻薬中毒の公費負担を製薬会社が負担せよというのです。

米国で安易に麻薬が外来で処方され、それが譲渡、売買された結果、麻薬中毒は米国で大変な社会問題になっているのです。

「麻薬は適切に使えば中毒性はない」なんて嘘です。
量が多いと早くも5日目から依存性が始まります。国内でもトラマール、ワントラム、トラムセットが外来で安易に処方できるようになり、とても他人事とは思えません。今の米国を見ると数年後の日本を見るような気がして気が気ではありません。一刻も早く厚労省が介入することを願います。

1. 麻薬の代わりに NSAIDs+acetaminophen は有効。

小生、大腿骨近位部骨折等の術後は、痛いリハビリは絶対やらないという信念で以前は安易にワントラムやトラムセットを出しておりました。この2019年のNEJM、The Lancetの麻薬の総説を読んでから小生、すっかり恐ろしくなり、大幅に麻薬を減らしました。現在は術後3日から長くても7日位で打ち切っております。

昨年、小生大腸癌の腹腔鏡視下手術を受けました。術後、フェンタニルの注射をしました。
眠くはないのですが読書しようとしても全く集中できませんでした。NEJMもthe Lancetも全くダメでした。字面を追いかけるだけで全く頭に入ってこないのです。前頭葉と後頭葉が完全に遮断された感じでした。3日間は読書をあきらめぼんやりテレビを見ていました。

また嘔気がありました。常にムカムカするのかと思っていたのですが、突然不意にオエッと込み上げてくる感じでした。

「急性疼痛の麻薬は3日で十分であり、7日以上はほぼ不要。量、期間を最小にせよ！」
と言うのです。
この2誌の総説によると「麻薬の代わりにNSAID+acetaminophenは有効」だ
そうなので専らこの2剤を処方しています。
しかしこの2剤併用でも疼痛をコントロールできない患者さんは大勢います。
本日の総説はNEJM, June 19, 2019の「麻薬を用いない疼痛コントロール（総説）」です。

2. 慢性痛に麻薬の効果は少なく、耐性、依存、傾眠、記憶障害、集中力低下起こす。

慢性痛で2013年、最も多いのは腰痛でした。
慢性痛に麻薬長期投与の効果は少なく耐性、依存、drowsiness、記憶・集中・判断に障害を生じます。

The International Association for the Study of Pain では慢性痛に麻薬使用には注意を呼び掛けています。

3. 慢性痛に認知行動療法や鍼・マッサージのエビデンスは低い。

英国、米国の慢性腰痛のガイドラインでは自己管理プログラムを第1選択に、認知行動療法等を第2選択に勧めています。しかしそのエビデンスは低～中等度です。グループ間の疼痛の差異も10段階評価で0.5から1.0程度に過ぎません。また慢性腰痛に対し the American College of Physicians は鍼治療、マッサージを推奨していますがそのエビデンスも低いのです。

4. 麻薬以外に鎮痛に有効なのは、Acetaminophen, 抗うつ薬、抗てんかん薬。

Acetaminophen の作用機序は、なんとよくわからないのだそうです。Acetaminophen 大量使用は1998年から米国では急性肝障害の代表的原因であり注意が必要です。しかし現在でも最も安全な鎮痛薬であり妊婦にも安全です。

ただし acetaminophen は、鎮痛効果はあるものの抗炎症効果はありませんので関節リウマチなどに使われることはありません。

一方 Aspirin と NSAIDs は acetaminophen と異なり抗炎症作用がありまた血小板凝集を阻害します。

5. 抗うつ薬の神経障害性疼痛 5 割減の NNT : トリプタノール 3.6、サインバルタ 6.4。

精神疾患を大雑把に物質で分類すると、うつ病はセロトニン・ノルエピネフリン低下に依るのであり SSRI・SNRI でこれらが増加します。

一方、統合失調、双極性障害はドパミン、グルタメート過剰に依ります。

神経接合部のシナプス前細胞は内側がマイナス、外側がプラスになっています。シナプス前細胞に流入するプラスイオンのチャンネルが二つあります。一つは高閾値活性型 (high voltage activated) Ca チャンネルで Ca^{++} が流入して細胞内がプラス電位になり glutamate をシナプスに放出、シナプス後細胞に接着して活動電位ができます。

シナプス前細胞の Ca チャンネルは痛覚過敏にも関与するといわれます。このチャンネルの $\alpha 2 \delta$ subunit をブロックしててんかんを抑制するのが pregabalin(リリカ)と gabapentin(ガパペン)であり痛覚過敏の治療にも使われるわけです。

神経障害性疼痛（neuropathic pain）とは末梢または中枢の体性感覚神経（somatosensory nerve）に由来するジンジン、ビリビリ、あるいは灼熱痛のような痛みであり三環系抗うつ薬（トリプタノール、ノリトレン、トフラニール等）、SNRIs（serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors：サインバルタ）が有効です。
神経障害性疼痛を 50%減ずる NNT（number needed to treat）は三環系抗うつ薬（トリプタノール）で 3.6、SNRIs（サインバルタ）で 6.4 です。

Amitriptyline（トリプタノール）は抗うつ薬の鎮痛薬としての使用で最も文献が多く、国内ではうつ病、夜尿症以外に末梢性神経障害性疼痛、慢性疼痛、線維筋痛症、しびれ、歯科治療後神経因性疼痛に適応があります。

しかしこの総説によると amitriptyline(トリプタノール)よりも、nortriptyline(ノリトレン)、imipramine(トフラニール)の方が抗コリン作用、鎮静作用が少なく転倒リスクも低いと思われるとのことです。

トリプタノールは、この総説では 25-150 mgを 1 日 1 回または分 2、65 歳以上では 75 mg/日以上の使用には注意としています。
一方、国内では 10mg、25mg 錠があり初期量 1 日 30-75 mgで、1 日 150 mgまで漸増、稀に 300 mgまで増量するとのことです。
しかし鎮静作用、抗コリン作用には注意です。

一方 duloxetine(サインバルタ)は国内では、うつ、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に適応ありとなっています。
小生、サインバルタが出てからようやく坐骨神経痛に対する武器が持てるようになったと感じています。
以前はメチコバルだの PGE1 など使用していましたが効いたと思ったことは一度もありません。

サインバルタ（SNRI：Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor）は脊髄後角の下行性抑制神経で働きます。
シナプス前神経でノルエピネフリンとセロトニンが放出されシナプス後神経の受容体に接着します。
余ったノルエピネフリンとセロトニンは再びシナプス前神経に回収（reuptake）されるのですがこの回収をブロックするのが SNRI です。
SNRI によりシナプス後神経に接着するノルエピネフリンとセロトニンが増加してうつ病が改善するという訳です。

しかしこの総説によると腰痛の systematic review ではサインバルタ (duloxetine) でごくわずか (10 段階評価で 1 未満) の改善があった程度で、腰痛には抗うつ剤の効果はほぼなかったとのことでした。
サインバルタはこの総説では 60-120 mg 経口 1 日 1 回または分 2 と驚くような量を使用しています。国内では 20 mg、30 mg 錠があり、うつ病、糖尿病性神経障害は 1 日 1 回 40 mg より開始、60 mg までとなっています。

線維筋痛症、慢性腰痛、変形性関節症には 1 日 1 回 60 mg より開始、神経障害性疼痛は適応外使用 (off-label use: 適応になってないけど使われる) となっています。

オフラベル (off-label) と言えば、東京のデパ地下で夜 8 時以後に行くと、ラベルが書き換えられ格安になるので長女が毎回、8PM 過ぎに行ったところ店員にすっかり顔を覚えられたとのことでした。
以前、当西伊豆健育会病院に来了研修医が毎晩 8PM 過ぎに格安となったスーパーに行くので職員に「夜 8 時の男」と呼ばれていました。

6. 抗癲癇薬の神経障害性疼痛 5 割減の NNT: リリカ 7.7、ガパペン 7.2。

抗てんかん薬はおそらく神経伝達物質の低下作用、神経発火抑制等により鎮痛効果があると思われます。

神経伝達をもう一度復習します。
神経接合部のシナプス前細胞は内側がマイナス、外側がプラスになっています。
シナプス前細胞に流入するチャンネルが二つあります。
一つは高閾値活性型 (high voltage activated) Ca チャンネルで、Ca⁺⁺が流入して細胞内がプラス電位になります。
この Ca チャンネルは痛覚過敏に関与するといわれます。
このチャンネルの $\alpha 2 \delta$ subunit をブロックしててんかんを抑制するのが pregabalin (リリカ) と gabapentin (ガパペン) であり痛覚過敏の治療にも使われるわけです。

もう 1 つのチャンネルが電位開口型 (voltage gated) Na チャンネルで Na⁺が流入して細胞内がプラス電位になります。
このチャンネルをブロックするのが抗てんかん薬の Carbamazepine (テグレトール)、lamotrigine (ラミクタール)、phenytoin (アレビアチン、ヒダントール)、topiramate (トピナ)、valproic acid (デパケン)、zonisamide (エクセグラン) です。

Gabapentin(ガバペン)、pregabalin(リリカ)は電位開口型 Ca チャンネルの接着物質 (ligands) であり Ca 依存性の興奮性神経伝達物質放出を抑制して神経興奮を減じます。神経障害性疼痛 (neuropathic pain) に対しガイドラインで推奨され fibromyalgia でも推奨されています。疼痛を 50%減ずるに pregabalin(リリカ)の NNT7.7、gabapentin(ガバペン)7.2 とのことです。

7. リリカは坐骨神経痛に NEJM で 2017 年完全否定、神経障害性疼痛と機序異なる？

リリカは糖尿病性神経障害 (painful polyneuropathy) や帯状疱疹後神経痛などのジンジン、ビリビリした神経障害性疼痛 (neuropathic pain) に有効とされます。ところが坐骨神経痛に対する効果は NEJM, March 23, 2017, Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica で完全否定されてしまいました。これを読んでから小生は坐骨神経痛にリリカは使用しておりません。

この論文では、209 例の急性、慢性坐骨神経痛患者で 108 人の pregabalin (リリカ : 150~600mg) 群と 101 人のプラセボ群での RCT です。

疼痛は 0 週、8 週、52 週、で疼痛の NRS (numerical rating score) はリリカ群 6.3⇒3.2⇒3.0 に、プラセボ群 6.1⇒5.0⇒3.0 となり両者の有意差はなかったのです。

一方、副作用はリリカ群でめまい (dizziness) が多く、良いところがありませんでした。

このような結果になったのは坐骨神経痛は、それ以外の神経障害性疼痛 (多発神経炎、帯状疱疹後神経痛) と機序が違うためではないかとのことでした。

8. 坐骨神経痛は無治療でも 3 ヶ月で疼痛は半減する。

ただ小生、この 2017 NEJM 論文で大変興味深かったのはリリカ使用の有無に関わらず坐骨神経痛は 3 ヶ月で疼痛がほぼ半減していることです。

リリカ群では NRS で 6.3 の痛みが

3 ヶ月で 3.2 に減り、プラセボ群でも 6.1 の痛みが 3 ヶ月で 3.2 に減って両者ともそのままプラトーとなったのです。

「そうか、坐骨神経痛は何もしなくても 3 ヶ月待てば半減するのだな」と知りました。

リリカ (pregabalin) は国内では 25 mg、75mg、150mg 錠があり、神経障害性疼痛に対し初期量 1 回 75 mg、2 回/日、1 週以上かけて 300 mg まで漸増。600 mg を越えないとしています。線維筋痛症は 300~450 mg で維持します。

ガパペン (gabapentin) はこの総説では 900-3600mg/日経口分3 です。
国内では 200mg、300mg、400mg 錠がありてんかんに対しては初日 600 mg、
2 日目 1200 mg、3 日目以降 1200-1800mg、 分3 です。
国内では神経障害性疼痛、線維筋痛症、癌性疼痛に対しては使用されて
いますが適応外処方 (off-label use) になっています。

9. テグレトールは三叉神経痛の第1選択、NNT なんと 1.7!!!

テグレトール (carbamazepine) は三叉神経痛の第1選択で NNT
(number needed to treat)はなんと 1.7 です！
シナプス前細胞の二つのチャンネルの一つが電位開口型 (voltage gated)
Na チャンネルで Na⁺が流入して細胞内がプラス電位になりますが、
これをブロックするのが抗てんかん薬の carbamazepine (テグレトール)、
lamotrigine(ラミクタール)、phenytoin、topiramate (トピナ)、
valproic acid (デパケン)、zonisamide (エクセグラン) です。

以前、家内の父親がくも膜下出血の手術を受け、外来で脳外科の主治医に
「デパケンはまだありますか？」と聞かれて「あーる、ある。馬にやるほどある。」
と答えてひどく怒られました。
義母に「余計なこと言わないで！」と怒られていました。

10. 局所リドカインパッチ、カプサイシンパッチあり。脊髄刺激治療効果不明。

リドカインパッチ (1.8%、5%)は米国では FDA により帯状疱疹後神経痛に
認可され末梢神経痛に使われています。
その効果は RCT が少なくよく判らないとのことです。
国内ではリドカインテープにエムラ (2.5%) とペンレスがありますが、
静脈留置針穿刺部位に直前 30 分貼ります。痛みの頻度が 1/3 位になるようです。
ペンレスは伝染性軟属腫切除、皮膚レーザー照射時にも適応がありますが、
帯状疱疹に対しては適応がないようです。

米国では capsaicin のテープも使用されます。チリペッパーの辛味
(pungent ingredient)、成分で貼付により皮膚疼痛線維の脱感作、
疼痛線維の減少を起こすとされます。
ヘルペス後神経痛や多発性神経炎で神経障害性疼痛に対する第2選択であり
NNT10.6 です。副作用として皮膚刺激、局所不快感がありますが国内未発売です。

botulinum toxin type A は末梢性神経障害の第 3 選択です。

有痛性糖尿病末梢神経炎や術後慢性腰痛、下肢痛に対する脊髄刺激治療のエビデンスは低く、脊髄刺激の研究は短期間のことが多く長期間での効果ははっきりしません。

transcranial magnetic stimulation のエビデンスも低いようです。

癌性疼痛に対し硬膜外あるいは硬膜内で ziconotide (selective N-type voltage-gated calcium channel blocker), bupivacaine(マーカイン)投与も行われます。

慢性腰痛に対し the American College of Physicians は鍼治療、マッサージを推奨していますがそのエビデンスも低いようです。

混合、片頭痛に対し Calcitonin generated peptide antagonist や serotonin(5-hydroxytryptamine) type 1F(5-HT) agonists、また神経障害性疼痛に対し Angiotensin II type 2 receptor antagonists、selective sodium-channel blockers、vanilloid receptor antagonists などが研究されています。

救急室で麻薬の代替薬として ketamine : an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist や笑気も考慮されています。

それでは NEJM 「麻薬を用いない疼痛コントロール（総説）」10 の怒涛の反復です。

- ① 麻薬の代わりに NSAIDs+acetaminophen は有効。
- ② 慢性痛に麻薬の効果は少なく、耐性、依存、傾眠、記憶障害、集中力低下起こす。
- ③ 慢性痛に認知行動療法や鍼・マッサージのエビデンスは低い。
- ④ 麻薬以外に鎮痛に有効なのは NSAIDs、Acetaminophen、抗うつ薬、抗てんかん薬。
- ⑤ 抗うつ薬の神経障害性疼痛 5 割減の NNT : トリプタノール 3.6、サインバルタ 6.4。
- ⑥ 抗癲癇薬の神経障害性疼痛 5 割減の NNT : リリカ 7.7、ガパペン 7.2。
- ⑦ リリカは坐骨神経痛に NEJM で 2017 年完全否定、神経障害性疼痛と機序異なる？
- ⑧ 坐骨神経痛は無治療でも 3 ヶ月で疼痛は半減する。
- ⑨ テグレトールは三叉神経痛の第 1 選択、NNT なんと 1.7 !!!
- ⑩ 局所リドカインパッチ、カプサイシンパッチあり。脊髄刺激治療効果不明。