



# 带状疱疹および 带状疱疹関連痛の治療

渡辺 大輔 先生 愛知医科大学医学部 皮膚科 教授

## 带状疱疹関連痛に対する 抗ヘルペスウイルス薬投与の意義

带状疱疹に伴う痛みは前駆痛、急性期痛、带状疱疹後神経痛 (post-herpetic neuralgia ; PHN) の3つに分類される。前駆痛や急性期痛は、主にウイルス増殖に起因した神経や皮膚の炎症による侵害受容性の疼痛である。一方、PHNは急性期の炎症によって神経が損傷、変性したことによる神経障害性の疼痛である。これらの带状疱疹に伴う一連の疼痛は带状疱疹関連痛 (zoster-associated pain ; ZAP) と総称され、それぞれの発現時期や程度には個人差がある。

PHNは皮疹消失後も長期間残存する疼痛とされ、その期間等の定義は定まっていないが、最近では带状疱疹発症後3~6ヵ月以上経過した神経障害性疼痛と定義した報告もある<sup>1)</sup>。海外コホート研究では、50歳以上の带状疱疹患者のPHN [皮疹発現90日以降のNRS (Numerical Rating Scale  $\geq 3$  と定義)] 発現率が21.1% (148/702例) であったと報告されており、リスク因子は高齢、雇用なし、皮疹発症時の疼痛重症度が高いこと等であった<sup>2)</sup>。本邦では、ファムシクロビル (FCV) を投与した带状疱疹患者764例を対象に1年間疼痛消失までの日数をフォローアップ調査したFAMILIAR studyがある。その結果、疼痛消失までの日数の50%点はFCV投与後21日目であり、皮疹発現90日後に疼痛が残存していた患者の割合は12.4%、360日後に疼痛が残存していた患者の割合は4.0%であった (表1)。さらに、層別解析の結果、高齢 (50歳以上) である場合や、初診時の皮膚病変や疼痛の重症度が高い場合は疼痛残存率が高いことが示された<sup>3)</sup>。このようなデータにより患者への初期治療の重要性についての説明が容易になった。PHNへの移行を防ぐためにも、発症早期に抗ヘルペスウイルス薬を投与するなど初期治療が重要である。

表1 FCV投与後の疼痛残存率 (FAMILIAR study)

|    | 症例数   | 疼痛が消失するまでの日数 (50%点) | 90日後の疼痛残存率 | 360日後の疼痛残存率 | P値 (log-rank検定) |
|----|-------|---------------------|------------|-------------|-----------------|
| 全体 | 695例  | 21日                 | 12.4%      | 4.0%        | —               |
| 年齢 | 50歳未満 | 187例                | 16日        | 6.2%        | <0.0001         |
|    | 50歳以上 | 508例                | 23日        | 14.7%       |                 |

評価方法 NRS\* (Numerical Rating Scale) を用いて患者に確認した。

\* [痛みなし] を0、[想像できる最大の痛み] を10とし、現在の痛みを11段階の数値から答える方法

Imafuku S et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 28 (12) 1716 (2014) より作表

ZAPに対する抗ヘルペスウイルス薬の早期投与は有用であるが、一方で副作用、特に急性腎障害 (acute kidney injury ; AKI) の発現に注意が必要である。抗ヘルペスウイルス薬投与30日後までのAKI発現を追跡した海外コホート研究では、AKI発現で入院した带状疱疹患者の割合はアシクロビルあるいはバラシクロビルが投与された群は0.27%、FCV群は0.28%であった<sup>4)</sup>。

AKI等の副作用発現を防ぐためにも、抗ヘルペスウイルス薬を使用する際には患者ごとに適切な用量設定を行い、投与後の経過観察を怠らないことが重要である。

## 侵害受容性疼痛に対する薬物治療

ZAPの薬物治療にあたっては、侵害受容性疼痛と、神経障害性疼痛で奏功する薬剤が異なるので注意が必要である。急性期侵害受容性疼痛に対しては非オピオイド鎮痛薬が薬物治療の中心となり、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) あるいはアセトアミノフェンが使用される。NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ (COX) 活性を阻害することにより抗炎症作用を示す消炎鎮痛薬である。NSAIDsの使用は急性期のウイルス増殖に伴う炎症を抑制する意味で理にかなっているが、プロスタグランジンの産生抑制による腎機能障害や胃粘膜障害の発現に注意が必要である (表2)。NSAIDsによる消化管潰瘍の発現率は特に高齢者で高いことが報告されており<sup>5)</sup>、日本老年医学会が作成した「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」では、高齢者のNSAIDsの使用はなるべく短期間にとどめ、中止困難例ではプロトンポンプ阻害薬やミソプロストールを併用する、あるいは選択的COX-2阻害薬\*を使用し、その場合も可能な限り低用量を使用することがエビデンスレベル: 高で強く推奨されている。ただし、選択的COX-2阻害薬は、消化管や腎臓への影響は少ないものの、心血管系イベントの発現リスクを増加させる可能性がある。

したがって、抗ヘルペスウイルス薬を服用中の高齢者に

表2 NSAIDsとアセトアミノフェンの作用

|          | NSAIDs | アセトアミノフェン |
|----------|--------|-----------|
| 分類       | 消炎鎮痛薬  | 解熱鎮痛薬     |
| COX阻害作用  | あり     | なし (一部あり) |
| 抗炎症作用    | あり     | ほぼなし      |
| 胃・腎臓への影響 | あり     | ほぼなし      |

渡辺大輔先生 ご提供

はCOX阻害作用がなく、腎機能障害や胃粘膜障害を発現しにくいアセトアミノフェンの使用が推奨される。アセトアミノフェンは鎮痛効果が物足りないイメージがあるが、2011年より本邦でも海外と同様に1回1,000mg、1日4,000mgまでの投与が可能になった<sup>6)</sup>。私自身がアセトアミノフェンを処方する際は、成人に対して1,800-2,400mg/日程度を投与しており、以前と比べて鎮痛効果も得られるようになったと感じている。ただし、2014年にアメリカ食品医薬品局(FDA)は、肝障害リスクの上昇を上回るメリットを示すデータがないとして、配合剤でアセトアミノフェン含有量325mgを超える製剤の処方及び調剤の中止を推奨するとの声明を発表している<sup>6)</sup>。この声明には、不用意に高用量のアセトアミノフェンを摂取してしまうことを防ぐ目的も含まれているのではないかと考える。

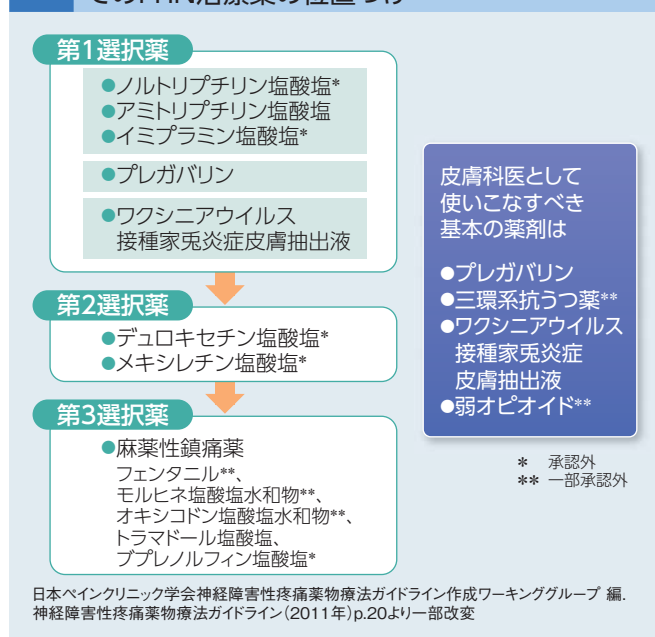
\*承認外 \*\*一部承認外

## 神経障害性疼痛に対する薬物治療

2010年に非がん性慢性疼痛を診察している日本・アメリカ・ドイツの医師を対象に実施された電話アンケート調査では、本邦でPHN治療に使用している薬剤のうち、第1選択薬はNSAIDsが圧倒的に多く、第2選択薬では抗不安薬<sup>\*</sup>や抗うつ薬<sup>\*\*</sup>、第3選択薬では抗うつ薬やNSAIDsが多く使用されていた。一方、アメリカ・ドイツでは抗てんかん薬やオピオイド鎮痛薬<sup>\*\*</sup>の使用も多かった。PHNの適応症を有するプレガバリンが本邦にて上市される前のデータではあるが、この結果から本邦は海外に比べてオピオイドの使用頻度が低いことが明らかとなった<sup>7)</sup>。

2011年に日本ペインクリニック学会から発行された「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」では、PHN治療の第1選択薬として三環系抗うつ薬<sup>\*\*</sup>、プレガバリン、ワクシニアウイルス

図1 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン(2011年)でのPHN治療薬の位置づけ



ス接種家兎炎症皮膚抽出液を、第2選択薬としてメキシレチン塩酸塩<sup>\*</sup>、デュロキセチン塩酸塩<sup>\*</sup>を、第3選択薬としてフェンタニル<sup>\*\*</sup>、モルヒネ塩酸塩水和物<sup>\*\*</sup>、オキシコドン塩酸塩水和物<sup>\*\*</sup>等の強オピオイド<sup>\*\*</sup>やトラマドール塩酸塩、ブプレノルフィン塩酸塩<sup>\*</sup>等の弱オピオイド<sup>\*\*</sup>を挙げている。これらのうち、皮膚科で使いこなすべき基本の薬剤は、第1選択薬に挙げられている3種類の薬剤<sup>\*\*</sup>と弱オピオイド<sup>\*\*</sup>と考える(図1)。ただし、腎機能低下患者に対するプレガバリン投与は副作用発現率が高いとの報告もあり<sup>8)</sup>、注意が必要である。

\*承認外 \*\*一部承認外

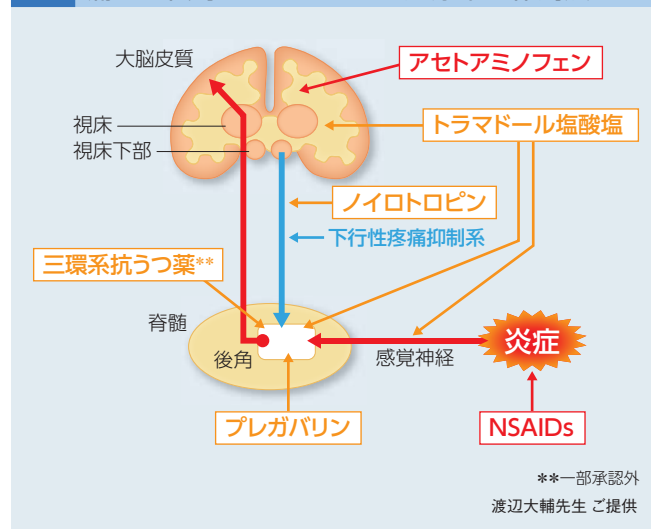
## 带状疱疹関連痛に対する薬物治療のまとめ

带状疱疹の疼痛緩和に用いられる薬剤は多岐にわたる。NSAIDsは炎症を軽症化し、アセトアミノフェンは中枢に作用して急性期の侵害受容性疼痛を緩和する。一方、神経障害性疼痛に対し、プレガバリンは神経細胞のCa<sup>2+</sup>チャネルを阻害して興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、三環系抗うつ薬<sup>\*\*</sup>やワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は下行性疼痛抑制系を賦活化、弱オピオイド<sup>\*\*</sup>は中枢や末梢のオピオイド受容体への結合を介して痛みを抑える(図2)。

痛みの伝導路における薬剤の作用点は各々異なるため、これら薬剤の作用機序も理解した上で適切に治療薬を選択することが重要である。

\*承認外 \*\*一部承認外

図2 痛みの伝導路からみたZAP治療薬の作用点



- 1) 世良田和幸. ペインクリニック. 36 (3) 320 (2015)
- 2) Kawai K et al. Int J Infect Dis. 34, 126 (2015)
- 3) Imafuku S et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 28 (12) 1716 (2014)
- 4) Lam NN et al. Am J Kidney Dis. 61 (5) 723 (2013)
- 5) Boers M et al. Ann Rheum Dis. 66 (3) 417 (2007)
- 6) Mitka M et al. JAMA. 311 (6) 563 (2014)
- 7) 齊藤洋司 他. Pharma Medica. 28 (2) 137 (2010)
- 8) 成末まさみ 他. 透析会誌. 48 (3) 155 (2015)