

## 第Ⅲ章 各疾患・痛みに対するペインクリニック治療指針

### Ⅲ-A. 帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛

#### Ⅲ-A-1 帯状疱疹

##### 1. 病 態

帯状疱疹は、水痘・帯状疱疹ウイルスが脊髄後根神経節、三叉神経節などに潜伏し、年余を経てから何らかの機転で再活性化されることによって発症する。症状は特徴的で、有痛性の小水疱群が片側の神経分節性支配に沿って出現する。

帯状疱疹の治療目標は、合併症の防止、免疫のない患者への感染予防そして痛み対策である。しかしながら、現在の抗ウイルス薬は帯状疱疹後神経痛への移行を完全に防止することはできない<sup>1)</sup>。ワクチンの効果が期待されている。

##### 2. 疫 学

帯状疱疹の発生は人口1,000人当たり年間4.15人で年齢とともに上昇する。70歳台でピークとなり、7.84人に達する。女性の方が罹患率は若干高い。季節的には夏期に高い傾向がある<sup>2)</sup>。

##### 3. 症 状

皮疹出現の2～7日前に、後に皮疹が出現する部位に痛み、知覚異常、搔痒が出現する場合が多い(70～80%)。痛みは、「ピリピリ」、「ズキズキ」と表現される痛みが多く、アロディニアを伴うこともある。皮疹が出現する前は、頭痛、胸痛、腹痛を内臓疾患による痛みと考えて医療機関を受診する患者もいるので注意が必要である。発熱、倦怠感、易疲労性などの全身症状を伴う。皮疹は、皮膚知覚神経支配領域に一致して分布する。通常例では、数日すると水疱は膿疱化し、7～10日後には痂皮を形成し、約3週間で治癒する。細胞性免疫能が低下した患者では治癒が遅れ、大きく深い皮膚潰瘍を形成する。痛みの程度は、ほとんど自覚しない場合から極めて強い場合まで、様々である。

##### 4. 治 療

###### 1) 抗ウイルス薬

皮疹発症から72時間以内に抗ウイルス薬(アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル)を1週間投与することが勧められている。早期投与が望ましいが、72時間以上経過していても効果は期待できる<sup>3)</sup>。抗ウイルス薬の投与によって、皮疹の治癒の促進、痛みの緩和、痛みの消失までの期間の短縮が期待できる<sup>1)</sup>。臓器移植後、副腎皮質ホルモン長期投与中など免疫力の低下した患者の場合には、アシクロビルの点滴投与も考慮する。用法の詳細については他書に譲る。

## 2) 鎮 痛

急性期の痛みの強さは帯状疱疹後神経痛移行への危険因子であるので、急性の痛みの緩和は帯状疱疹後神経痛への移行を抑制できることにつながることを期待でき<sup>4)</sup>、積極的に鎮痛することが重要である。

## 3) 薬物療法

まずは内服薬による鎮痛を行う。軽症症例では、アセトアミノフェンやNSAIDsのみの投与で十分である。これらの治療で効果不十分な場合には、オピオイド、プレガバリン、三環系抗うつ薬などの併用を考慮する。抗ウイルス薬に経口ステロイド薬を併用することによって、急性痛の軽減<sup>5-7)</sup>、日常生活への復帰が早まる<sup>6)</sup>という報告がある。ただし、帯状疱疹後神経痛の発症を予防することはできない<sup>7)</sup>。アセトアミノフェンやNSAIDsに次いで、上記のうちのどの薬物を使用するかについて、現在のところ、意見の統一はない。痛みの強い高齢者、全状態不良の患者に対して強オピオイドを使用する場合は、入院での投与が望ましい。オキシコドンの徐放製剤が急性期帯状疱疹の痛みをガバペンチンやプラセボより有意に抑制するという報告がある<sup>8)</sup>。この研究によると、ガバペンチンはプラセボに対して有意な効果は示されていないが、別の報告では、1回のガバペンチン投与で帯状疱疹の急性期の痛みが緩和できるとしている<sup>9)</sup>。帯状疱疹急性期の痛みに対する三環系抗うつ薬、トラマドールの効果を検証した報告は見当たらない。

## 4) 神経ブロック

急性期の帯状疱疹に伴う痛みは、一般に持続硬膜外ブロックや末梢神経ブロックによく反応するため、積極的に施行することが望ましい<sup>10)</sup>。しかし、痛みが強く鎮痛治療が必要な症例の場合は、皮疹が重症で、高齢、全身状態不良となる併存疾患の合併、抗凝固薬やステロイド薬の使用、認知障害の合併やせん妄を併発している場合もあるので、安全には十分配慮することが重要である。

### ① 末梢神経ブロック

部位別というと、三叉神経領域の一部、下位仙骨神経領域を除き、末梢神経ブロックの実施が可能である。長時間作動性の局所麻酔薬を使用するのが一般的であるが、施行する状況に応じて、運動神経ブロックによる運動麻痺の時間にも配慮する。腕神経叢ブロック、傍脊椎神経ブロックなどの場合には、習熟した専門医が超音波ガイド下ないしX線透視下で施行することが望ましい。痛みが強く、入院加療が可能な状況では、持続カテーテルを留置する方法を検討する。使用する局所麻酔薬の種類、濃度、投与量（容量）は、部位、神経ブロックの種類、注入方法、痛みの程度、体格、性別、年齢、全身状態、管理体制などを総合的に判断して決定する。

**症 例：**女性，75歳，身長155 cm，体重50 kg.

T<sub>6</sub>領域帯状疱疹。重篤な合併症なし。

**経 過：**皮疹出現後5日目に当科受診した。皮疹が重症で痛みが強く、NSAIDsのみで鎮痛不十分であった。超音波ガイド下に傍脊椎領域にカテーテルを留置し、0.25% [w/v] 塩酸ロピバカイン5 ml ボーラス投与後、0.1% [w/v] 塩酸ロピバカイン4 ml/時持続注入を行った。7日間継続し、痛みの緩和とともに終了した。

## ② 硬膜外ブロック

痛みが強い症例では、当該領域の高位で、1～3週間を目安として持続カテーテルを留置して行う。鎮痛が不十分な場合には、局所麻酔薬の間欠的注入を加えて持続注入を行い、また、慎重にモルヒネ（1～3mg/日）やフェンタニル（0.2～0.4mg/日）などを添加して持続注入する。局所麻酔薬は、1% [w/v] 塩酸リドカイン（その他、塩酸メピバカイン、0.25～0.5% (w/v) プピバカインなど）3～5ml ボーラス投与後、0.5～2% [w/v] 塩酸リドカインを2～4ml/時ないし0.25～0.5% プピバカイン0.3～1ml/時で持続投与する<sup>10)</sup>。初回のボーラス投与には、ステロイド薬の併用（ベタメタゾン、デキサメタゾン2～4mg）による効果も期待できる。ステロイド薬と局所麻酔薬による硬膜外ブロックによって、発症後1カ月後の痛みを抑制できるという質の高い報告がある<sup>11)</sup>。外来の場合には、罹患部位に応じてワンショットの硬膜外ブロックを行う。

## ③ 交感神経節ブロック

歴史的に、局所麻酔薬による交感神経節ブロックは、帯状疱疹の急性期の痛みの緩和の目的で広く行われてきた。本邦においても、交感神経節ブロックの施行が奨励されてきた。1980年代から1990年代にかけて、交感神経ブロックの急性帯状疱疹痛への効果や帯状疱疹後神経痛移行への予防効果について報告があったが、方法や結果にばらつきが大きく、2000年にまとめられた総説では、報告のほとんどはコントロール群がなく、交感神経ブロックが急性帯状疱疹痛に有効であるかどうか、病期を短縮するかどうかを結論することはできないとしている<sup>12)</sup>。2000年代以降、帯状疱疹痛に対する交感神経ブロックの効果を検証した報告は少なく、現在なお不明なままである。抗凝固薬使用の増加、抗ウイルス薬の普及、神経ブロックによる合併症への配慮などから、近年、徐々に、日常診療において帯状疱疹の急性期に交感神経ブロックが施行される頻度は減少傾向にあるようである。

## ④ 神経根ブロック

高齢者や合併症を有する重症の帯状疱疹患者では、硬膜外ブロックによる血圧低下、感染その他の合併症が危惧されることが多いので、薬物抵抗性の強い痛みの場合には神経根ブロックを検討する。ただし、罹患皮膚分節を適確に評価すること、X線透視ないし超音波ガイド下での正確な手技など、高度な技術と豊富な経験、整備された治療システムが前提となる。使用薬物は1～2% [w/v] 塩酸リドカイン（1～2% [w/v] 塩酸メピバカイン、0.75% [w/v] 塩酸ロピバカイン、0.75% [w/v] 塩酸レボプピバカイン）2～3ml（ベタメタゾンあるいはデキサメタゾン2～4mg、局所麻酔薬との混合の場合は白濁注意）とする。繰り返し施行する場合の安全性については検証されていない。急性期帯状疱疹に対する神経根ブロックの効果と安全性を担保するためには、今後、臨床データを蓄積することが必要である。

帯状疱疹患者の治療にあたっては、既往歴、併存疾患、心理社会的状況に十分注意する。特に高齢者の場合は、合併症や生活状況などによって治療上配慮を要するケースが多いからである。例えば、腎機能障害のある場合には抗ウイルス薬、NSAIDs、オピオイド、プレガバリンなどの使用には注意が必要となる。緑内障、心臓疾患合併の場合には、三環系抗うつ薬の使用は制限される。抗凝固薬や免疫能

を抑制する薬物を併用している場合には、神経ブロックの適応が制限される。一人暮らし、介護力の不足など、外来への継続した通院が困難な場合には、入院加療を検討する。認知症、うつ病の合併やせん妄の併発の場合にも配慮が必要である。

## Ⅲ-A-2 帯状疱疹後神経痛

### 1. 因 子

帯状疱疹後神経痛を、発症後の期間で明確な根拠をもって定義することはできないが、発症後1カ月<sup>10)</sup>、3カ月<sup>11)</sup>、4カ月<sup>1)</sup>、6カ月<sup>12)</sup>とする報告がある。帯状疱疹後神経痛の危険因子としては、高齢<sup>13,14)</sup>、急性期の痛み<sup>13,14)</sup>、皮疹の重症度<sup>13,15)</sup>、皮膚の知覚異常<sup>16,17)</sup>などがある。帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛は、まとめて帯状疱疹関連痛と呼ばれることもある。

### 2. 治 療

日本ペインクリニック学会の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」に示すとおり、帯状疱疹後神経痛の第一選択薬はプレガバリン (NNT: 4.9, minor-NNH: 4.3, major-NNH: ND)<sup>18)</sup>、三環系抗うつ薬 (アミトリプチリン NNT: 1.6<sup>19)</sup>, 4.2<sup>20)</sup>, minor-NNH: 8, major-NNH: 24)、ノルトリプチリン (NNT: 3.7, NNH: ND)<sup>18)</sup>、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン®)<sup>21)</sup> である。SNRI に関しては報告がないため効果は不明であり、SSRI は三環系抗うつ薬よりも効果が劣る<sup>22)</sup>。三環系抗うつ薬に関しては、副作用の点から高齢者への使用は推奨されず、使用する場合もより副作用の軽いノルトリプチリンが推奨されている<sup>26)</sup>。

オピオイドに関しては、長期投与の効果と安全性の検証が未だ十分でないとの判断から「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」においては第三選択となっている。帯状疱疹後神経痛に関しては、モルヒネ (NNT: 2.8, NNH: ND)<sup>23)</sup>、オキシコドン (NNT: 2.5, minor-NNH: 3.6, major-NNH: 6.3)<sup>24)</sup>、フェンタニルパッチ<sup>25)</sup>、トラマドール (NNT: 4.8, minor-NNH: 7.2, major-NNH: 10.8)<sup>26)</sup> の効果が報告されている。国際的なガイドラインにおいて、リドカインパッチは安全性の観点から第一選択となっている。本邦では未発売であるため、現在のところ使用できない。

#### 1) 神経ブロック

帯状疱疹後神経痛に対する神経ブロックの効果を示す報告は少ないが、本邦では患者の希望に応じて施行されているのが現状だと思われる。他の治療では効果が乏しく、過去に神経ブロックを受けたことのない症例の場合には、経験豊かな専門医の下で一定期間試す価値がある<sup>27)</sup> が、効果と安全性に十分配慮する必要がある。候補となる神経ブロックは、硬膜外ブロック、傍脊椎神経ブロック、神経根ブロック、その他の末梢神経ブロック (各種三叉神経ブロック、頸神経ブロック、肋間神経ブロック、大腰筋筋溝ブロックなど) である。症例によっては pulsed-thermo, 高周波熱凝固法を検討する。

#### 2) 脊髄硬膜外電気刺激法

脊髄硬膜外電気刺激法は、様々な神経障害性痛での有効性が報告されてきたが、

帯状疱疹後神経痛に関してはあまり有効ではないとの意見が多かった。しかし、発症から1年以内の早期症例に関しては効果があるという報告がある<sup>28,29)</sup>。

### 3) 予防接種

米国で60歳以上の38,546人を対象に、平均3.1年、追跡した研究によると、水痘帯状疱疹ワクチンの接種によって帯状疱疹後神経痛の発症は約1/3に減少することができたと報告している<sup>30)</sup>。本邦においても実施可能であるが、自費診療である。

#### 参考文献

- 1) Dworkin RH, et al: Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 1): S1-S26
- 2) Toyama N, et al: Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. J Med Virol 2009; 81: 2053-2058
- 3) Decroix J, et al: Factors influencing pain outcome in herpes zoster: An observational study with valaciclovir. Valaciclovir International Zoster Assessment Group (VIZA). J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14: 23-33
- 4) 村川和重, 他: 【難治性疼痛と闘う 研究と治療の最前線】痛み各論: Up to Date 帯状疱疹に関連する痛みの病態と治療 帯状疱疹後神経痛を中心に. 医学のあゆみ 2007; 223: 747-752. (G5)
- 5) Wood MJ, et al: A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. N Engl J Med 1994; 330: 896-900. (G1)
- 6) Whitley RJ, et al: Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Ann Intern Med 1996; 125: 376-383. (G1)
- 7) Han Y, et al: Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2013; 3: CD005582. (G1)
- 8) Dworkin RH, et al: A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. Pain 2009; 142: 209-217. (G1)
- 9) Berry JD, et al: A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. Neurology 2005; 65: 444-447. (G1)
- 10) Manabe H, et al: Continuous epidural infusion of local anesthetics and shorter duration of acute zoster-associated pain. Clin J Pain 1995; 11: 220-228
- 11) van Wijck AJ, et al: The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: A randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 219-224. (G1)
- 12) Wu CL, et al: The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. Pain 2000; 87: 121-129
- 13) 嵯峨賢次: 帯状疱疹. 医学と薬学 2008; 60: 710-714
- 14) 加藤 実: 神経障害性疼痛の治療: 薬物療法: NMDA antagonists: 神経障害性疼痛とがん性疼痛に対するケタミン持続点滴療法. ペインクリニック 2009; 30 (Suppl): S189-S195
- 15) 平田和彦, 他: 急性帯状疱疹痛の麻酔科での治療. 痛みと臨床 2007; 7: 257-263
- 16) Opstelten W, et al: Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: prospective prognostic study. Pain 2007; 132 (Suppl 1): S52-S59
- 17) Drolet M, et al: Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: A prospective study. J Pain 2010; 11: 1211-1221
- 18) Nagasako EM, et al: Rash severity in herpes zoster: Correlates and relationship to postherpetic neuralgia. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 834-839
- 19) 田島圭子, 他: 帯状疱疹痛に対する早期神経ブロックの有効性と予後因子の検討. 麻酔 2009; 58: 153-159
- 20) 中野 範, 他: 帯状疱疹の長期予後を推測する. 慢性疼痛 2008; 27: 67-71
- 21) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17: 1113-1e88. (G1)

- 22) Watson CP, et al: Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671-673. (G1)
- 23) Max MB, et al: Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988; 38: 1427-1432. (G1)
- 24) 山村秀夫, 他: ノイロトロピン錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果: プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験. *医学のあゆみ* 1988; 147: 651-664. (G1)
- 25) Rowbotham MC, et al: Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: Double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005; 6: 741-746. (G1)
- 26) Reisner L: Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Pain* 2011; 12: S21-S29
- 27) Raja SN, et al: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-1021. (G1)
- 28) Watson CP, et al: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841. (G1)
- 29) Mordarski S, et al: The effect of treatment with fentanyl patches on pain relief and improvement in overall daily functioning in patients with postherpetic neuralgia. *J Physiol Pharmacol* 60 Suppl 2009; 8: 31-35. (G2)
- 30) Boureau F, et al: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-331. (G1)
- 31) 川井康嗣, 他: 帯状疱疹後神経痛のブロック治療. *痛みと臨床* 2007; 7: 270-278. (G5)
- 32) Yanamoto F, et al: The effects of temporary spinal cord stimulation (or spinal nerve root stimulation) on the management of early postherpetic neuralgia from one to six months of its onset. *Neuromodulation* 2012; 15: 151-154. (G4)
- 33) Harke H, et al: Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg* 2002; 94: 694-700. (G4)
- 34) Oxman MN, et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-2284. (G1)