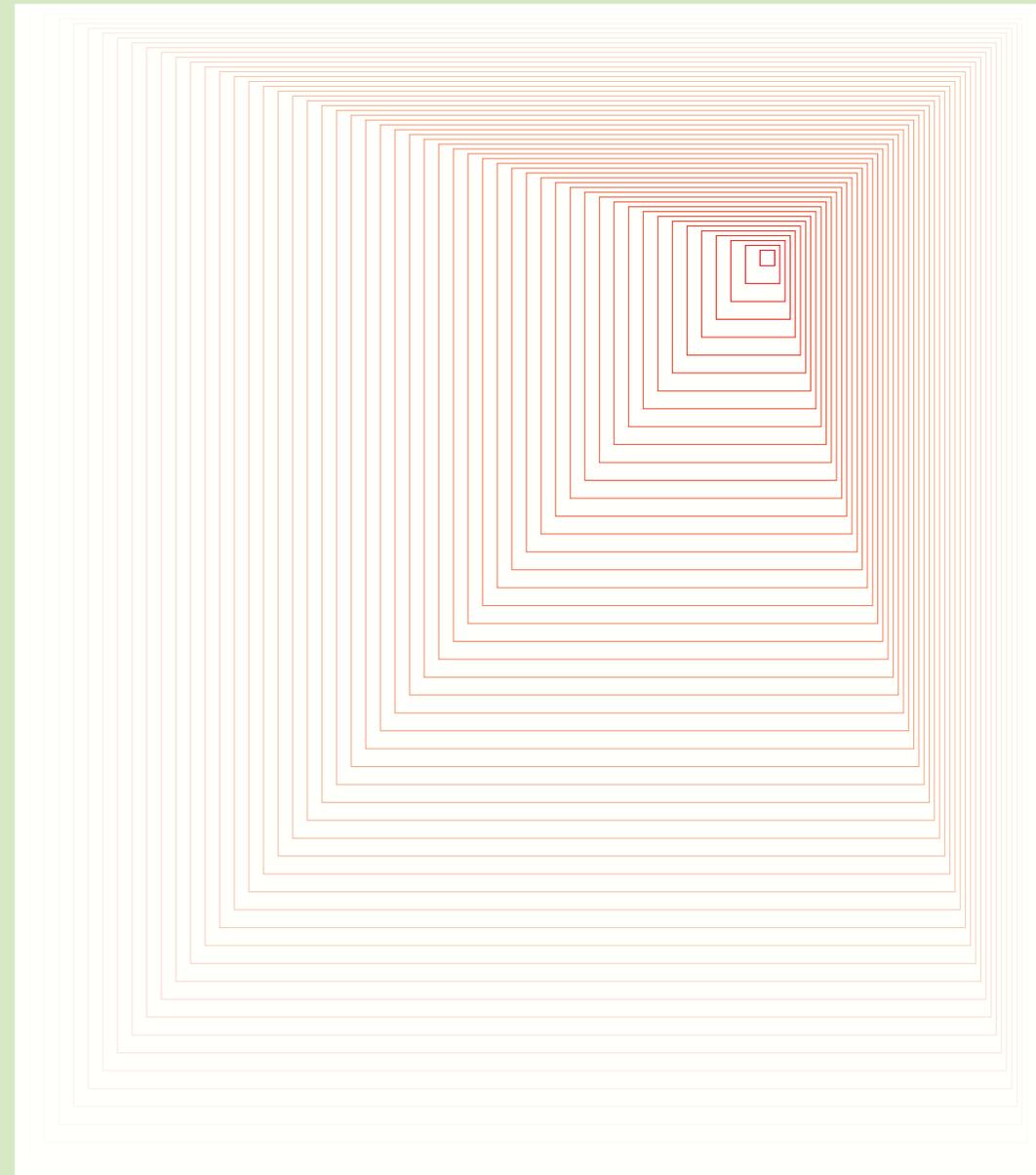


ペインクリニック 診断・治療ガイド

痛みからの解放とその応用 **第5版**

監修 大瀬戸清茂 東京医科大学麻酔科学講座臨床教授

編集 飯田宏樹 内野博之 田上 正 安部洋一郎 福井弥己郎(聖) 樋口比登実 岡本健一郎
井関雅子 福崎 誠 平川奈緒美 豊川秀樹 伊達 久 今村佳樹 西山隆久 福井秀公



日本医事新報社

PAIN CLINIC

3. 带状疱疹，带状疱疹後神経痛

summary (図1) 带状疱疹および带状疱疹後神経痛への治療は，ここ数年で新たな薬剤の登場などもあり，治療の選択肢が広がっている。带状疱疹後神経痛の治療は，まずその予防を考えるべきであり，発症早期からの適切な薬物治療，神経ブロック療法による集中的な治療が重要である。带状疱疹後神経痛への移行による難治性疼痛をきたす患者には高齢者や合併症を抱えた患者も多く，それらの薬剤の性質を熟知した上での処方が必要となる。

概念 带状疱疹は，水痘-带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) の再活性化により生じる疾患である。脊髄後神経節，三叉神経節における本ウイルスによる炎症は，後に神経の障害を残す。炎症が軽度であれば障害はわずかであり問題とならないが，高度の場合には脱髄性の疼痛が生じる。これが带状疱疹後神経痛である。带状疱疹後神経痛の時期的な定義について統一された見解はないが，一般的には带状疱疹発症後3～6カ月以上経過したものとされている。

初診時のチェック項目

- ・どの時期の疼痛なのか：急性期，亜急性期，带状疱疹後神経痛 (PHN)
 - ・PHN移行の危険因子があるか：
 - 高齢 (60歳以上)
 - 皮疹出現に先行する疼痛
 - 皮疹部の感覚異常
 - 免疫機能低下
- 積極的な疼痛治療への介入が必要

	治療法	重症例の治療法 (左記の治療に加えて施行)
急性期	<ul style="list-style-type: none"> ・局所療法 ・薬物治療 抗ウイルス薬，消炎鎮痛薬 ・神経ブロック療法 (本文95頁参照) 	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物治療 プレガバリン，抗うつ薬などの早期投与を検討 ・神経ブロック療法 入院の上，連日ブロック，持続硬膜外ブロックなど
亜急性期	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物療法 神経障害性疼痛治療薬の開始 症状に合わせて消炎鎮痛薬の漸減 ・神経ブロック療法 (本文95頁参照) 	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物療法 鎮痛補助薬の追加 疼痛に応じたオピオイド投与の検討 ・神経ブロック療法 ガッセル神経節へのステロイド注入，罹患神経へのパルス高周波法なども検討
PHN	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物療法 神経障害性疼痛治療薬 ・維持療法としての神経ブロック療法 	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物療法 鎮痛補助薬の追加・調整

図1 带状疱疹・带状疱疹後神経痛の治療

病因

水痘に罹患後，VZVは脊髄後神経節，三叉神経節などに潜伏感染し，年余を経て生体の細胞性免疫の低下を契機に再活性化する。VZVは神経節で神経根炎を生じ，脱髄を生じる。炎症は後根神経にとどまらず前根神経にも及び，感覚障害と運動麻痺をきたす。

一方では，神経節から末梢神経に沿って皮膚に至る。皮膚には発赤，腫脹，水疱が生じ，重症例では壊死性になる。神経節から中枢側に炎症が波及すれば，髄膜炎，脊髄炎などの中枢神経障害を生じ，内臓神経に沿って広がれば膀胱炎など，その神経支配域の内臓の炎症を起こす¹⁾。

带状疱疹後神経痛は，遷延化した炎症により神経が非可逆的損傷を受けた状態であり，求心路遮断性痛を呈し，侵害受容器の易刺激性が関与していることもある。病理所見でも末梢神経での軸索消失，感覚神経節における有髄線維消失，脊髄後角の萎縮などがみられる²⁾。

発症年齢分布として，発症2週間以内で来院した症例の発症年齢のピークは50歳代にあり，それ以後に来院したいわゆる带状疱疹後痛，带状疱疹後神経痛の患者数では，60歳代，70歳代にピークがある (図2)。来院までの期間では，2週間以内に来院した患者は約半数1,589例であり，1,661例が2週間を超えて来院している。

好発部としては，神経別では胸神経に最も多く発症するが，神経分節でみると三叉神経第1枝の罹患が最も多い。上肢や下肢の運動障害を伴う頸神経，腰神経の罹患は比較的低率である。汎発性は70例2.1%であった。

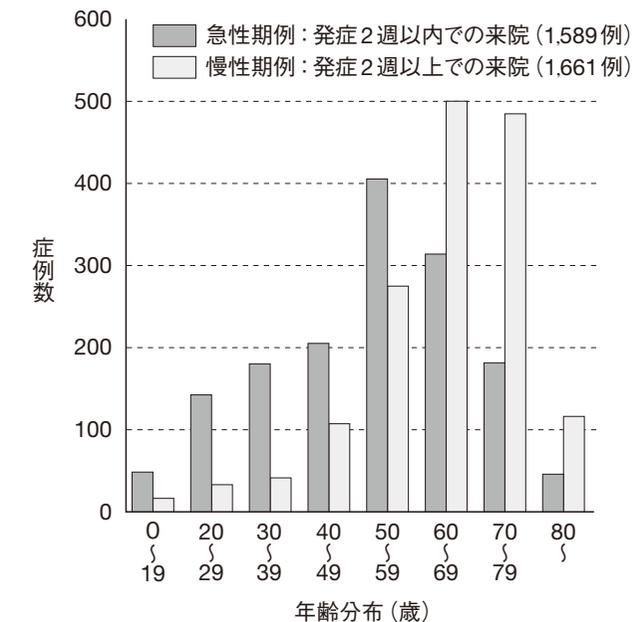


図2 带状疱疹患者の年齢分布

診断のポイント

特徴的な皮疹と激しい疼痛が診断のポイントとなる。皮疹出現前に疼痛が先行した場合、疼痛のみでは診断困難であり、疑わしい場合はその後の皮疹出現に注意する。

鑑別疾患は単純疱疹、虫刺され、症候性肋間神経痛などがある。

1. 症候

一般的な発症は、片側の皮膚分節に沿った神経痛様疼痛や痒痒感が数日続き、同部位に皮疹(浮腫性紅斑と丘疹)が出現する。疼痛が後発することもある。皮疹はしだいに集簇し、水疱を形成(図3)、発症後5、6日で膿疱になる。2週間後には痂皮化し、3週間で色素沈着を残して皮疹は治癒する(図4)。時に疼痛のみで、皮疹の生じないことがあり、これをzoster sine herpeteという。そのような症例では、血清学的な検査が診断の決め手になる。

再発症例は稀であり、当施設では1%程度である。2回目の罹患は一般に症状が軽度である。

带状疱疹による皮膚症状は、上記のように1カ月程度で自然軽快するが、免疫抑制薬などの使用例では稀に6カ月を過ぎてなお潰瘍が治癒しない症例がある。

疼痛は急性期と慢性期では性状が変化する。急性期の疼痛は表面的な疼痛で、ヒリヒリ、ビリビリし、持続痛に発作痛が混じる。夜間痛もしばしばみられる。

一方、带状疱疹後神経痛では求心路遮断痛に特徴的なアロディニア、痛覚過敏があり、表面的なジリジリする疼痛と深部痛もある。締め付けられるような感じがあり、夜間痛はなく、何かに注意が集中しているときは疼痛を感じない。発症年齢が神経痛の発生に関係する。発症年代別の治療成績では、50歳代から完治例の比率が減少し、70歳代になると70%以下となる³⁾。

発症早期での皮膚感覚低下、すなわち早期からの脱髄は神経痛の続発の可能性が高い。



図3 右V3の带状疱疹急性期
水疱の集簇がみられる。

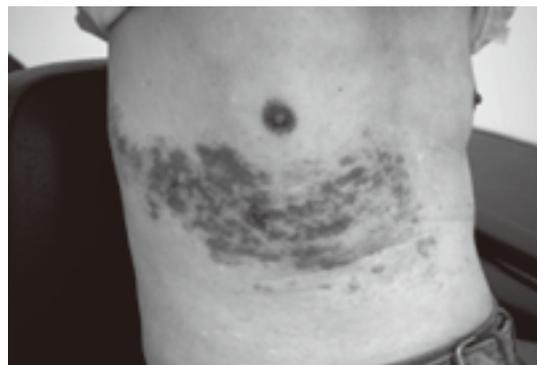


図4 右胸部带状疱疹
皮疹は痂皮化し、色素沈着もみられる。

带状疱疹発症時の皮膚感覚を診察することは、重症度の認識として重要である。皮膚感覚と治療成績は、皮膚知覚異常例では完治率44%であり、対する感覚正常例では86%が完治である。初診時の感覚低下は早期より脱髄が生じている所見であり、その程度と带状疱疹後神経痛の遷延の程度とは相関がある。また、発症早期には疼痛を伴わないが、感覚障害を認める場合は、疼痛が遅延性に出現することもあるので注意が必要である。

初診時皮膚感覚異常と年齢は相関があり、加齢とともに感覚異常例が増加する。

皮膚発症と疼痛発症の関係をみると、疼痛が皮疹発症に先発した症例では後発例に比べ、明らかに予後不良である。これはVZVによる神経根炎が皮疹に先行しているためであり、神経根炎からの脱髄がより高度になりやすい傾向を示唆するものと思われる。また、三叉神経領域の症例も、带状疱疹後神経痛へ移行する危険因子である。

2. 带状疱疹の合併症

带状疱疹の合併症としては、運動神経麻痺、中枢神経障害、眼合併症が代表的なものである。運動神経麻痺は顔面神経と頸神経、腰神経で問題となることが多い。最も罹患率の高い胸神経では、腹筋麻痺のため腹壁の膨張をきたすことがあるが、患者も医師も見過ごすことが多い。肋間神経麻痺は自覚症状や他覚症状として気づかれることは少ない。頸神経罹患では上肢麻痺(図5)、腰神経罹患では下肢麻痺、仙骨神経罹患では括約筋の麻痺を生じる。また、耳介周囲の带状疱疹に顔面神経麻痺を伴ったものはHunt(ハント)症候群と呼ばれる(詳細は「IX-8. Ramsay Hunt(ハント)症候群」の項参照)。

上肢麻痺後には時にCRPS(complex regional pain syndrome)を生じる。CRPSとなった症例では、疼痛の治療は困難であり、高度の機能障害を残す場合もある(図6)。

中枢神経障害、髄膜炎、脳炎、脊髄炎は三叉神経第1枝で合併する危険性が高い。しかし、その他の分節罹患でも時に中枢神経の合併症を生じることがある。髄膜炎が生じると、髄液中の蛋白の上昇とリンパ球の増多が起こるが、神経合併症がなくてもこれらは上昇することがある。その他の検査としては、PCR法による髄液中VZV-DNAの検出、VZV補体結合法、酵素免疫測定法などがある。細胞数の上昇は2~3カ月続くことが多く、症例によっては1年以上持続することもある。単純疱疹と異なり、VZVによる髄膜炎の予後は良好であり、致死経過をとることはほとんどない。後遺症も稀である。特別の治療を行わなくても、対症療法で症状の寛解をみることが多い。

眼合併症は、三叉神経第1枝領域の带状疱疹で起こりうる(図7)。ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、角膜炎などにより失明に至ることもあるため、必ず眼科受診を行うようにする。



図5 左C6帯状疱疹
 上肢の筋力低下を伴う麻痺は、皮疹発症より数日遅れて発症する。

図7 左V1帯状疱疹
 全外眼筋麻痺、瞳孔散大あり、虹彩炎、角膜炎も伴う。鼻尖部にも皮疹があり、これは鼻毛様体神経がウイルス感染している所見であり、このときは眼合併症をしばしば伴う。



図6 左C6帯状疱疹後神経痛
 CRPSとなり、手指の高度の機能障害が生じている。



3. 検査所見

血清学的検査：ELISA法による血清IgG抗体の上昇によって診断する。水痘の罹患歴があれば、帯状疱疹を発症していなくても低値陽性を示しており、発症後数日で抗体価は上昇し、7日目で50倍以上を示す。補体結合(CF)抗体価の測定でも補助診断が可能である。急性期と回復期で2管(4×)以上の増加があれば、VZVの感染が最近あったと診断される。

VZV抗体検出：抗VZVモノクローナル抗体により、VZVウイルス抗原が検出可能である。

Tzanck試験：水疱より細胞採取し、ウイルス性巨細胞を直接証明する方法もある。

核酸診断法：PCR(polymerase chain reaction)法による核酸診断法は、確定診断に用いられる。

筋電図：運動神経の麻痺の診断には、筋電図が補助診断法として有効である。

髄液検査：三叉神経領域の帯状疱疹では、しばしば髄膜炎を併発する。時に重症例では体幹の帯状疱疹でも髄膜炎となることがある。髄液細胞数、糖、蛋白、クロールなどの測定を行う。髄液VZV抗体価はしばしば陽性となる。

治療方針

1. 局所療法

水疱を破ると二次感染が起こることもあるため、水疱を伴う皮疹の場合は、ガーゼで覆って皮疹部を保護する。また、ウフェナマート(フエナゾール[®]、コンバック[®])などの非ステロイド性抗炎症薬を用いる場合もある。潰瘍化している皮膚面に対しては、スルファジアジン銀(ゲーベン[®]クリーム)やトラフェルミン(フィブラスト[®]スプレー)などを用い、二次感染にはゲンタマイシン(ゲンタシン[®]軟膏)を使用する場合がある。

2. 神経ブロック療法

1) 急性期(発症1カ月未満)の治療

軽症～中等症例：罹患部位が上胸部以上(T3以上)の場合、星状神経節ブロックを疼痛が軽減するまで連日施行、または頸部・胸部硬膜外ブロックを行う。鎮痛が不十分の場合は、腕神経叢ブロックや肋間神経ブロックなどを併用する。頸部・胸部硬膜外ブロックは入院して施行することが望ましい。

罹患部位が体幹から下肢の場合、硬膜外ブロック、仙骨硬膜外ブロックを行う。また、肋間神経ブロックや腰神経叢ブロックなども、単に感覚神経をブロックするだけでなく、交感神経もブロックするため、鎮痛効果が得られることが多い。疼痛が軽減するまで施行する。

中等症～重症例：特に60歳以上や免疫力が低下している場合には、集中的に神経ブロックを施行するため入院治療を考慮する。

罹患部位が上胸部以上の場合、連日星状神経節ブロックを行う。効果不十分であれば、頸部、上胸部の持続硬膜外ブロックを行う。場合により局所麻酔薬による三叉神経末梢枝ブロック、腕神経叢ブロックも併用する。疼痛が強い場合、X線透視下でステロイドを用いて、ガッセル神経節ブロックや神経根ブロックを行う。

体幹から下肢の場合、持続硬膜外ブロックを行い、場合により腰神経叢ブロックも併用する。持続硬膜外ブロック施行後でも、疼痛が強い場合は神経根ブロックを行う。

2) 亜急性期(発症2～6カ月)

疼痛や感覚障害ともに比較的軽度であれば、星状神経節ブロックや硬膜外ブロックを2～3回/週程度で行う。症状が重症であれば急性期に準じて入院後、持続硬膜外ブロックなどを行う。効果不十分であれば、胸部交感神経節ブロック、腰部交感神経節ブロックが行われる。

神経根やガッセル神経節、三叉神経末梢枝へのパルス高周波法が有効な場合もある。

3) 帯状疱疹後神経痛

腕神経叢ブロック、肋間神経ブロック、硬膜外ブロックなどは一時的な効果は期待でき、維持療法的に用いることはできる。ただ長期的な経過をたどることが多く、漫然と神経ブロックを行うことは避けるべきである。肋間神経ブロック、神経根ブロックを局所麻酔薬を用いて施行し、有効性が確認できれば、高周波熱凝固法、パルス高周波法によるブロックの効果も期待できる。胸部・腰部の交感神経節ブロックも試みてもよいブロックである。

3. 薬物療法

1) 抗ウイルス薬

抗ウイルス薬は、早期投与により帯状疱疹の重症化を防ぎ、神経の損傷や炎症を抑えることにより疼痛の程度を減少させる効果が期待できる。皮疹出現後、できる限り早期の投与開始が望ましい。

アシクロビル(ゾピラックス[®])は、経口投与では消化管からの吸収が悪く、1日5回内服する必要がある、服薬指導がやや煩雑である。アシクロビル注射液(ゾピラックス[®])では高い血中濃度を得ることができ、重症例では入院の上静脈内投与を行う。腎機能低下のみられる患者では、血中濃度の上昇により痙攣などがみられることがあり、注意が必要である。

バラシクロビル(バルトレックス[®])はアシクロビルのプロドラッグで、優れた消化管吸収性を備えている。経口吸収率はアシクロビルの約4倍と言われている。そのため、1日3回の内服でよい。

ファミシクロビル(ファミビル[®])もペンシクロビルのプロドラッグであり、1日3回の内服でよい。

抗ウイルス作用はバラシクロビルと同等であるが、バラシクロビルと比較して錠剤が小さく、内服がしやすいという利点もある。

ビダラビン(アラセナ-A[®])は、腎機能障害やアシクロビル耐性の症例に使用する場合がある。

2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

帯状疱疹の急性期の疼痛にはNSAIDsを第一選択薬として用いる。しかしその使用には、胃粘膜障害や腎機能障害への注意が必要であり、胃粘膜保護目的にプロトンポンプ阻害薬やH₂阻害薬などの併用も検討する。また、COX-2選択的阻害薬は、COX-1阻害に伴う腎障害や胃粘膜障害といった副作用が発現しにくく、症例に応じた薬剤の選択も必要である。一般的に帯状疱疹後神経痛に対しては有効ではないため、長期間にわたる漫然とした投与は行うべきではない。

アセトアミノフェンは副作用も少なく安全性が高いため、高齢者や腎機能障害がある場合にも投与しやすい。鎮痛効果は他のNSAIDsと比較して弱い、現在は1日4,000mgまでの使用が認められており、投与量の調節によって十分な

鎮痛効果が得られることも多い。

3) プレガバリン

プレガバリン(リリカ[®])は、帯状疱疹後神経痛治療薬として2010年に発売された。γ-アミノ酪酸(GABA)誘導体であり、電位依存性のCa²⁺チャンネルのα₂-δサブユニットに結合し、神経前シナプスにおけるCa²⁺の流入を低下させ、グルタミン酸、サブスタンスPなどの興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより鎮痛効果を発揮すると考えられている⁴⁾。大規模臨床試験でもその鎮痛効果は立証されており⁵⁾、臨床でも急速に使用が広がっている。初期投与量は150mg/日となっているが、ふらつき、眠気などの副作用がみられることが多い。このため25~50mg/日より開始し、鎮痛効果や副作用を観察しながら150~300mg/日への漸増をすすめる。長期投与時には浮腫や体重増加がみられることもあり、心機能低下症例などではその発現に注意し、状況に応じて投与を中止する必要がある。帯状疱疹急性期でのプレガバリン投与の有効性については、効果を認めないという見解もある⁶⁾が、臨床使用上は、神経障害性疼痛の要素が混在していると考えられる病態の場合は、急性期における投与も考慮してよいと考えられる。

4) 抗うつ薬

三環系抗うつ薬は、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン⁷⁾では第一選択薬に位置づけられている。クロミプラミン(アナフラニール[®])、アミトリプチリン(トリプタノール[®])、ノルトリプチリン(ノリトレン[®])などが主に用いられる。副作用として、眠気、ふらつき、便秘、口渇、振戦などがあるため、投与の際に十分説明し、投与中もその発現の有無を問診する必要がある。眠気などの副作用は、投与開始後徐々に減少するので、投与は就寝前に少量(10mg/日)から開始し、副作用の減少を待って徐々に増量する。三環系抗うつ薬の副作用である抗コリン作用や眠気を減じた抗うつ薬として、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)がある。SNRIにはミルナシプラン(トレドミン[®])、デュロキセチン(サインバルタ[®])がある。デュロキセチンはガイドラインでも第二選択薬となっており、投与は20mg/日より開始し、40~60mg/日まで増量する。帯状疱疹後神経痛に対する鎮痛効果は現段階ではまだ明らかになっていないが、臨床使用の印象としては、副作用の面から三環系抗うつ薬が使用しづらい高齢者などへの投与は良い適応であると考えられる。

5) ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤(ノイロトロピン[®])

帯状疱疹後神経痛に対して国内で臨床試験が行われており⁸⁾、ガイドラインでは帯状疱疹後神経痛に対しては第一選択薬となっている⁷⁾。鎮痛効果はプレガバリンや抗うつ薬などに比較してやや劣る印象もあるが、副作用がほとんどなく、