

原著

## 帯状疱疹後神経痛の予防を目的とする 帯状疱疹の初期治療についての検討 — 最近の3年10ヶ月間に治療した140症例の後方視的研究 —

清水 健次\*, 川崎 潤, 丸尾 俊彦, 小山 薫

埼玉医科大学総合医療センター 麻酔科

【背景】帯状疱疹の初期治療において、いろいろな治療法が広く用いられている。しかしながら、その後の難治性疼痛であるいわゆる帯状疱疹後神経痛に悩まされるケースが存在する。急性期帯状疱疹治療についての明確な指針は示されていない。この研究は、急性期帯状疱疹治療についての鎮痛薬の影響と神経ブロックの治療開始時期について評価をおこなった。

【方法】140例をサブグループに分け、急性時期の帯状疱疹痛管理について後方視的に鎮痛薬の影響と治療介入のタイミングを評価した。研究Ⅰ：治療内容によって140症例を4つのグループに分けた：グループ1は、オピオイドと神経ブロック(以下NB)と鎮痛補助薬(以下AA)を用いた58例、グループ2は、NBとAAを用いた38例、グループ3はオピオイドとAAを用いた21例、グループ4はAAのみで治療をおこなった23例とした。研究Ⅱ：140症例を、神経ブロックをおこなった(グループ1+2)と神経ブロックをおこなわなかった(グループ3+4)に分けた。研究Ⅲ：140症例を、オピオイドを使用した(グループ1+3)とオピオイドを使用しなかった(グループ2+4)に分けた。そして、研究Ⅰ-Ⅲを発症後一ヵ月までに治療を開始した早期治療群とその後の一ヵ月に治療を開始した後期治療群の2群に分けた。研究Ⅳ：神経ブロックの有効な開始時期を追究するため、96例の神経ブロック症例をカットオフ日数20-40日と変化させ、感度分析をおこなった。更に、研究Ⅰ-Ⅳにおいて、すべてのグループ間で、発症3・6ヵ月後のVisual Analogue Scale(VAS)値を比較した。

VAS低下速度を評価するため、各グループの経時データにつき、対数線形回帰モデルを適応した。 $\text{Log}(VAS) = \beta_0 + \beta_1(\text{月数})$ 感度分析も、最適なカットオフ日数を評価するためにおこなわれた。

【結果】発症30日以内に治療が開始されている全ての(早期)群で、6ヵ月後のVAS値が低かった。回帰分析により早期治療群の回帰係数 $\beta_1$ は、0.260~0.302の範囲でより高い値を示し、後期治療群では0.204~0.214の範囲で低い値を示した。早期治療群の方がより早く痛みを軽減することが明らかにされた。

発症後30日以内の治療が最適であることは感度分析の結果から明らかとなった。そして、34日までの神経ブロック治療が望ましいと推測された。

【結語】急性期帯状疱疹の治療において、強い痛みを早期に緩和する必要がある。発症後一ヵ月以内の神経ブロックの開始又は、早期のオピオイド投与が重要であることが示唆された。

*J Saitama Medical University 2018; 44(2): 67-75*

(Received December 19, 2016 / Accepted October 20, 2017)

**Key word:** Herpes zoster, zoster-associated pain, postherpetic neuralgia, opioids, nerve block

### 諸言

帯状疱疹の初期治療には、バラシクロビル、ファムシクロビル、アシクロビルなどの抗ウイルス薬、アセトアミノフェン、NSAIDsなどの消炎鎮痛薬、プレガバリンなどの鎮痛補助薬、オピオイド、および神経ブロックなどが用いられるが、その後の難治性疼痛、いわゆる帯状疱疹後神経痛(PHN: post-herpetic neuralgia)に悩まされるケースも存在する。PHN発症予防には帯状疱疹の初期治療が極めて重要であるが、急性期帯状疱疹治療についての明確な指針は示されていない。今回、最近の3年10ヶ月間に治療し

た140例を対象として、鎮痛補助薬に加えて、近年非がん慢性疼痛への適応が拡大され、処方選択肢が広がりつつあるオピオイド。その中でも特にトラマドール・フェンタニル貼付剤を使用することの有効性について、神経ブロックを併用した場合としなかった場合について比較検討した。神経ブロック施行の有無とトラマドール・フェンタニル投与の有無にて4群に分け後方視的に追究した。また、帯状疱疹関連痛(以後ZAP: zoster-associated pain)に対して外来でおこなわれている神経ブロックの有効な開始時期や、PHNの予防効果は不明確であることから、神経ブロック症例を治療開始時期で比較し後方視的に捉え、神経ブ

\*著者：埼玉医科大学総合医療センター 麻酔科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981 Tel: 049-228-3654 Fax: 049-226-2237

E-mail: kshimizu@saitama-med.ac.jp [平成28年12月19日受付/平成29年10月20日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

ロックとオピオイドそれぞれの初期治療としての有効性を調べた。

## 対象と方法

### 1. 対象症例

埼玉医科大学かわごえクリニック, ペインクリニック科にて, 2012年1月から2015年10月までに当科を受診したZAP症例のうち, 年齢50歳以上, 皮疹発症から60日以内, 初診時のVAS値が30 mm以上の痛みを伴った140例を対象とし, 年齢・性別, 投与薬剤, 受診時, 皮疹発症3ヵ月後および6ヵ月後のVAS値について比較検討した。当科に受診する帯状疱疹患者は, あらかじめ皮膚科や内科から抗ウイルス薬や消炎鎮痛薬が処方されているにも関わらず痛みのコントロールがつかずに紹介となった症例が多くを占める。

帯状疱疹発症以前から, 抗てんかん薬・プレガバリン・オピオイド・三環系抗うつ薬・選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor)・セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI: Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor)などを投与されていた症例または, 薬剤に対し副作用を来し治療が継続できなかった症例は研究対象から除外した。免疫抑制症例や, ステロイド投与中の症例等は対象症例から除外しなかった。オピオイド治療の内容は, 国際疼痛学会(International Association for the Study of Pain: IASP)が作成した神経障害性疼痛の治療ガイドラインに準拠した<sup>1)</sup>オピオイドを使用した群すべての症例にトラマドールを使用

し, トラマドールを増量しても疼痛コントロールが困難な場合にフェンタニル貼付剤(モルヒネの75~100倍の鎮痛力価)を追加投与した<sup>2)</sup>。

### 2. 神経ブロック

施行した神経ブロックの種類をTable 1に示す。

急性期の帯状疱疹に伴う痛みは, 一般的に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とされている<sup>3)</sup>。当科では外来治療が主体であるため, 硬膜外へのカテーテル挿入による持続硬膜外鎮痛はおこなわず, 外来での神経ブロックを繰り返しおこなった。効果判定は, 神経ブロック施行後退室時に確認をおこない, 治療に対して満足が得られない場合は可能な範囲内で神経ブロックを追加施行した。当科では, 神経ブロックの精度を高めるために積極的にX線透視装置や超音波画像診断装置を使用しておこなっている。使用薬剤は当該神経領域に局所麻酔薬(メピバカイン, ロピバイン)または添加薬剤にデキサメタゾンを使用し, 適宜濃度を調節し神経ブロックをおこなった。トリガーポイント注射は上記の薬剤のほかにもネオビタカイン<sup>®</sup>も使用した。神経ブロックの回数・頻度は, 痛みが強い時期には週に1-4回より開始し, 痛みが軽減した場合, 中止もしくは週に1回から2週間に1回と患者の痛みの程度に合わせて, 回数を調節した。神経ブロック実施期間は, 帯状疱疹の発症より3ヵ月を目途とした。

### 3. 検討項目

**3-1. 研究I: 神経ブロックとオピオイド使用のVAS値比較**  
全140例を, 神経ブロックの有無とオピオイド使用の有

**Table 1.** Types of nerve blocks

Nerve region	Type of nerve blocks
V	Supraorbital nerve block, Infraorbital block, Mental nerve block, Stellate ganglion block
C	Greater occipital nerve block, Lesser occipital nerve block, Superficial cervical plexus block, Deep cervical plexus block, Brachial plexus block
T	Paravertebral block, Intercostal nerve block, Thoracic epidural block
L,S	Lumbar plexus block, Root block, Lumbar epidural block, Sacrum epidural block
Others	Trigger point injection for an outer layer and the local pain

V: trigeminal, C: cervical, T: thoracic, L: lumbosacral, S: sacral

**Table 2.** Grouping of treatment content

	Treatment content	Number (Total 140)
Group 1	NB (+), OP (+) and AA	58
Group 2	NB (+), OP (-) and AA	38
Group 3	NB (-), OP (+) and AA	21
Group 4	NB (-), OP (-) and AA	23

NB: nerve block, OP: opioid, AA: analgesic adjuvant

無にてGroup1-4に群分けをおこない(Table 2), さらにこの4群それぞれを発症後30日までに治療を開始した早期治療群(以下, 早期1-30群)と発症後31日から60日までに治療を開始した後期治療群(以下, 後期31-60群)の2群に分けて, 発症3ヵ月後および6ヵ月後のVAS値を比較した.

**3-2. 研究II: 神経ブロックの有用性の検討**

神経ブロックの有用性を追求するために, オピオイド(トラマドール・フェンタニル貼付剤)の使用・非使用に関わらず, 神経ブロックを施行したGroup1・2の合計96例と神経ブロックを施行しなかったGroup3・4の合計44例で2群とし, さらにこの2つの群それぞれを研究Iと同様に治療開始日で2群に分けて, 発症3ヵ月後および6ヵ月後のVAS値を比較した.

**3-3. 研究III: オピオイド有用性の検討**

オピオイド(トラマドール・フェンタニル貼付剤)の有用性を追求するため, オピオイドを使用したGroup1・3の合計79例とオピオイドを使用しなかったGroup2・4の合計61例で2群に分け, さらにこの2群それぞれを研究Iと同様に治療開始日で2群に分けて, 発症3ヵ月後および6ヵ月後のVAS値を比較した.

**3-4. 研究IV: 神経ブロック開始日, 最適日数の検討**

神経ブロックを施行したGroup1・2の合計96例について, 有効な神経ブロックの開始時期を追究するため, 発症後何日以内の治療カットオフ(治療開始日+1)日数が最適であるか, その最適日数を明らかにするため, VAS低下速度の指標である $\beta_1$ について, カットオフ日数を20日~40日と変化させ感度分析をおこなった. はじめに, カットオフ日数を20日とした, 1-20日以内に神経ブロックを開始したグループに対数線形回帰モデルを適用した. さらにカットオフ日数を一日ごとに増やしていき, 1-40日まで日数を変化させて1-20日のときと同様に對数線形回帰モデルを適用した. 下記(1)式を用いて, 1-20日~1-40日

まで日数を変化させたときの $\beta_1$ の値について感度分析をおこなった.

**4. 研究倫理**

総合医療センター倫理委員会にて承認を得ている(申請番号1159).

**5. 統計解析**

統計解析は, 4群間の差の検定はSteel-Dwass法, 2群間の差の検定はMann-Whitney法を用い, それぞれ $P < 0.05$ を有意とした. また, VASの低下速度を評価するため, 各群の経時データにつき, 対数線形回帰モデルを適用した.

$\text{Log}(\text{VAS}) = \beta_0 + \beta_1(\text{経過月数}) \dots (1)$ 式  
回帰係数 $\beta_0$ および $\beta_1$ は最小2乗法により推定した.

**結果**

**1. 患者背景**

全症例と各4群各々の, 患者背景(Table 3)と治療期間内に使用した一日の最大薬物使用量をTable 4に示した.

全140例の平均年齢は68歳, 各群間に有意差はなかった. 性別は男性75例, 女性65例であった. 抗ウイルス薬の投与は, 140例中136例(4例不明)に投与されていた. 殆どの症例が前医で処方を受けている. 抗ウイルス薬の投与は, 発疹発症72時間以内の開始が推奨されているが, そのように投与が開始されていない症例も多く抗ウイルス薬の開始時期が不明確であるため抗ウイルス薬に関しては投与人数のみを記載した. 今回, 皮疹の重症度の詳細な評価はおこなっていないが, 各群におけるAllodyniaの症例数のみ提示した. 発疹発症から受診までの日数は平均27日で, 4群間に有意差はなかった. 発症部位は胸髄神経領域が60例(43%)と最も多くみられた. 当科では, ZAP症例に神経ブロックを施行することを前提としている. その為, 神経ブロックがおこなわれなかったGroup3・4症例は, 神経ブロック治療を希望しない場合や抗凝固療法中や

**Table 3.** Patients' Characteristics

Group (n)	Group 1 (58)	Group 2 (38)	Group 3 (21)	Group 4 (23)	Total (140)
opioid	+	-	+	-	
Nerve block	+	+	-	-	
Mean age, yrs. (range)	68 (54-84)	69 (50-90)	69 (54-76)	66(50-78)	68 (50-90)
Sex female/ %	27/47	19/50	9/43	10/43	65/46
antiviral drug	57(1)	37(1)	20	23(2)	136(4)
allodynia	9	3	1	4	17
Number of days From onset to first visit	29±14 days	22±10 days	28±15 days	27±13 days	27±13 days
V: C: T: L: S	12: 13: 26: 6: 1	5: 16: 13: 3: 0	5: 1: 11: 4: 0	7: 3: 10: 4: 0	29: 33: 60: 17: 1

V: trigeminal, C: cervical, T: thoracic, L: lumbosacral, S: sacral

重症糖尿病, 免疫不全症など易感染性が懸念される場合等である。このためGroup1・2に比較してGroup3・4に症例数が少なかった。

## 2. 薬物使用量の検討

各4群の治療期間内に使用した一日の最大薬物使用量については, 神経ブロックを施行したGroup1・2に比べて神経ブロックをおこなわなかったGroup3・4の最大薬剤投与量の減少は見られなかった。Group1・3は全症例にトラマドールが使用されていた。

Group2・4はプレガバリンなどの鎮痛補助薬で疼痛管理をおこなったため, プレガバリンの一日の最大薬

物使用量はGroup1・3に比べて増加していた。主に使用頻度の高い鎮痛補助薬は, プレガバリン・ノロトリプチリン・アセトアミノフェンであった。フェンタニル使用は, 貼付剤のみであり, 二種類, Durotep<sup>®</sup> MT Patch(2.1 mg)とFentos<sup>®</sup> Tape(1.0 mg)を使用した。Group1の5例中4例にDurotep<sup>®</sup> MT Patch, 1例にFentos<sup>®</sup> Tapeを使用し, Group3の2例中各1例にDurotep<sup>®</sup> MT Patch, とFentos<sup>®</sup> Tapeを使用した。フェンタニルの平均投与期間は46±25日であった。NSAIDsの使用量に関しては, 前医で開始されている場合が多いため使用量の検討はおこなわなかった。

**Table 4.** Maximal doses of medicines having been used in a day for treatments

	Group 1 (n=58)	Group 2 (n=38)	Group 3 (n=21)	Group 4 (n=23)
TRM (mg/day)/(n)	124±66/n=58	—	124±81/n=21	—
Fentanyl patch (n)	n=5 <sup>‡</sup>	—	n=2 <sup>§</sup>	—
PGB (mg/day)/(n)	125±50/n=45	159±84/n=37	112±75/n=19	152±90/n=22
AAP(mg/day)/(n)	1229±575/n=38	1950±450/n=4	1393±668/n=10	1350±450/n=2
NTP(mg/day)/(n)	10/n=11	12±5/n=13	10/n=2	10/n=4
DUL(mg/day)/(n)	20/n=2	23±7/n=6	20/n=1	—
STL(mg/day)/(n)	—	25/n=2	—	25/n=1
CBZ(mg/day)/(n)	—	600/n=1	400/n=1	—

TRM: tramadol, PGB: Pregabalin, AAP: acetaminophen, NTP: nortriptyline,

DUL: duloxetine, STL: sertraline, CBZ: carbamazepine

‡: Durotep<sup>®</sup> MT Patch(2.1mg):Fentos<sup>®</sup> Tape(1mg)=4:1

§: Durotep<sup>®</sup> MT Patch(2.1mg):Fentos<sup>®</sup> Tape(1mg)=1:1

※Drugs and dosages are unclear in 4 patients in all groups

(1 unclear in Group1, 1 unclear in Group2, 2 unclear in Group4)

**Table 5.** The treatment content and comparisons of VAS values at 3 months and 6 months after the onset of early treatment of group (A) and late treatment of group (B)

(A)

	Early treatment (1st - 30th days)	
	After 3 months	After 6 months
Group 1 (n=34)	8.9±12.7	3.1±7.8†
Group 2 (n=30)	11.2±17.4	3.1±8.9†
Group 3 (n=14)	9.0±11.0	2.5±6.8
Group 4 (n=14)	9.8±9.5	3.6±9.0

All values are expressed as means ± SD, †P < 0.05 vs. 31st-60th day (after 6 months)

(B)

	Late treatment (31st - 60th days)	
	After 3 months	After 6 months
Group 1 (n=24)	15.9±16.4	7.3±9.7
Group 2 (n=8)	15.3±13.0	12.0±14.3
Group 3 (n=7)	22.4±24.1	8.7±10.8
Group 4 (n=9)	11.1±17.6	2.2±4.1

All values are expressed as means ± SD

3. 研究 I - IV の結果

3-1. 研究 I : 神経ブロックとオピオイド使用のVAS 値比較

(A) 早期1-30群と(B)後期31-60群の3ヵ月後・6ヵ月後のVAS値の比較をTable 5に示す。(Table 5-7において、VAS値は正規分布に従わないため、参考値として記入した。)

治療方法の違いによる4群間で各時点(初診時, 3ヵ月後, 6ヵ月後)のVAS値に関して有意差は見られなかったが、神経ブロック施行群でオピオイド投与の有無に関わらず、Group1・2ともに発症6ヶ月後のVAS値は後期31-60群と比較して早期1-30群では、有意に低値を示した。しかし、薬物療法のみGroup3・4では早期1-30群と後期31-60群の群間に有意差は認められなかった。治療経過に伴いVAS値は低下するため、初診時のVAS値と発症後3ヶ

月・6ヶ月のVAS値の比較は、統計処理をおこない治療経過に伴いどの治療方法においてもVAS値は低下していた。

3-2. 研究 II : 神経ブロックの有用性の検討

神経ブロック治療の開始時期ではオピオイド投与の有無に関わらず、早期1-30群では後期31-60群と比較し発症3ヶ月後および発症6ヶ月後のVAS値が有意に低値を示した(Table 6)。

3-3. 研究 III : オピオイド有用性の検討

オピオイド治療に関しては、神経ブロックの有無にかかわらず、治療開始時期による差は認められなかった(Table 7)。

各群の早期1-30群および後期31-60群について対数線形回帰モデルをあてはめた結果をFigure 1に示す。低下速度の群間比較では、初回訪問時(0ヶ月)におけるVAS平均値を100%とした経時変化をグラフにより示した。

Table 6. Comparisons of VAS values at 3 months and 6 months after the onset of NB groups

	After 3 months (mm)		After 6 months (mm)	
	(Group1 + Group2) and non-NB groups (Group3 + Group4)			
	1st-30th day	31st-60th day	1st-30th day	31st-60th day
Group 1 + Group 2	10.0±15.1 #	15.7±15.6	3.1±8.3 †	8.5±11.2
Group 3 + Group 4	9.4±10.3	16.0±21.4	3.1±8.0	5.0±8.4

All values are expressed as means ± SD, # P < 0.05 vs. 31st-60th day (after 3 months),

†P < 0.05 vs. 31st-60th day (after 6 months)

Table 7. Comparisons of VAS values at 3 months and 6 months after the onset of NB groups

	After 3 months (mm)		After 6 months (mm)	
	(Group 1 + Group 3) and non-opioid groups (Group 2 + Group 4)			
	1st-30th day	31st-60th day	1st-30th day	31st-60th day
Group 1 + Group 3	8.9±12.2	11.4±15.5	2.9±7.8	4.2±9.8
Group 2 + Group 4	17.3±18.6	10.7±15.4	3.3±9.0	6.8±11.4

All values are expressed as means ± SD

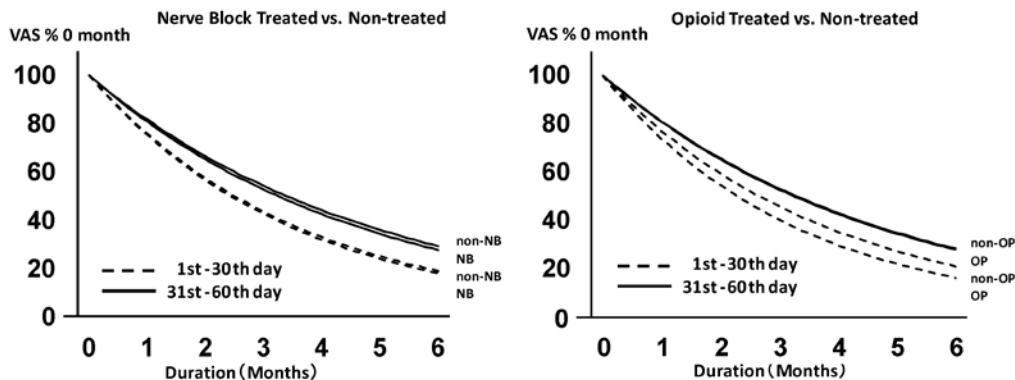


Fig. 1. The results of the fitted regression curves. Left: curves between nerve-block treated (Group 1 + 2) and nerve-block non-treated (Group 3 + 4). Right: curves between opioid treated (Group 1 + 3) and opioid non-treated (Group 2 + 4). Dotted lines denote early phase of treatment (1st-30th day) whereas solid lines denote late phase treatment (31st-60th day).

図のように、神経ブロック治療群と非治療群の間に変化は認められなかったが、早期1-30群においては後期31-60群に比べVAS値の低下速度が大きいことが判明した。オピオイド治療群においても非治療群の間に変化は認められなかったが、早期1-30群においては後期31-60群に比べVAS値の低下速度が大きいことが判明した。回帰係数をTable 8に示す。

回帰係数 $\beta_0$ は、発症時のVAS値を表し、これについてはどの群も3.8~4.0の範囲で差はほとんど認められなかった。低下速度を反映する回帰係数 $\beta_1$ については、早期1-30群においては0.260~0.302の範囲で、後期31-60群においては0.204~0.214の範囲で、いずれの群においても

早期1-30群の方が大きいことが判明した。

### 3-4. 研究IV：神経ブロック開始日、最適日数の検討

研究IVの感度分析の結果をFigure 2に示す。

VAS低下速度すなわち $\beta_1$ の値を、カットオフ日数20~40日に変化させたところ、カットオフ日数31日における値が0.283と最大であった。

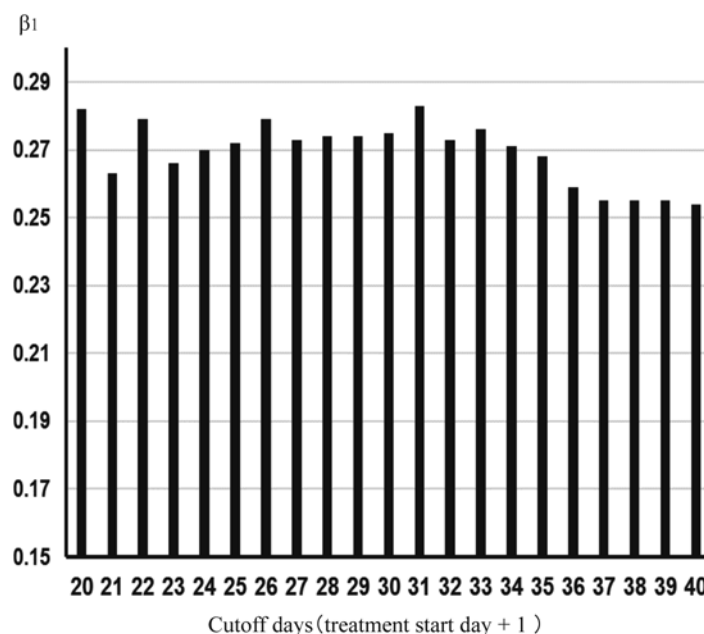
### 考 察

PHNへ移行する危険因子として、50歳以上、前駆症状の強さ、皮疹の重症度、女性患者などが挙げられる<sup>4-6)</sup>。最大の危険因子は加齢であり、50歳以降の帯状疱疹の発症が著明に増加する<sup>7)</sup>。若年齢者にはPHNのリスクが殆どない

**Table 8.** Estimates of the regression coefficients of both NB treated and non-treated groups and OP treated and non-treated groups. These groups were subdivided into early phase (1-30 day) groups and late phase groups (31-60 day) and both were compared.  $\beta_0$  and  $\beta_1$  are the coefficients of logarithmic linear regression, in which,  $\beta_0$  denotes intercept indicating VAS score at the onset of pain, and  $\beta_1$  denotes slope of regression curve indicating rate of VAS reduction.

Nerve Block Treated vs. Non-treated				Opioid Treated vs. Non-treated			
Treatment	Coefficient	Estimates	S.E.	Treatment	Coefficient	Estimates	S.E.
NB (1-30 day)	$\beta_0$	3.98	0.071	OP (1-30 day)	$\beta_0$	3.989	0.081
	$\beta_1$	0.285	0.029		$\beta_1$	0.302	0.032
NB (31-60 day)	$\beta_0$	3.929	0.088	OP (1-30 day)	$\beta_0$	3.929	0.088
	$\beta_1$	0.214	0.027		$\beta_1$	0.212	0.028
non-NB (1-30 day)	$\beta_0$	3.879	0.102	non-OP (1-30 day)	$\beta_0$	3.903	0.084
	$\beta_1$	0.277	0.042		$\beta_1$	0.26	0.035
non-NB (1-30 day)	$\beta_0$	3.997	0.091	non-OP (1-30 day)	$\beta_0$	3.993	0.096
	$\beta_1$	0.204	0.031		$\beta_1$	0.21	0.032

NB: nerve block, OP: opioid, AA: analgesic adjuvant



**Fig. 2.** Sensitivity analysis of the ratio of the VAS reduction showed  $\beta_1$  among various cutoff days.

ことから50歳以上を対象とした。急性期の痛みの強さも危険因子の一つであるため<sup>8,9)</sup>、受診時のVAS値が30 mm以上の症例を対象とした。女性は男性より寿命が長く、高齢層の割合が高く、PHNの罹患率が高い傾向にあるので、性別は予測因子ではないと考えられている<sup>10,11)</sup>。

海外における急性期の帯状疱疹痛の管理は、中等度までの痛みに対し、アセトアミノフェンまたは、NSAIDを単独または、弱オピオイドであるコデインやトラマドールを合わせておこなわれている。また、睡眠を妨げるような中等度から強度の痛みに対しては、強オピオイドのオキシコドンまたはモルヒネなどが使用され、炎症性および神経障害性疼痛を伴う患者で安定した有効性に基づき推奨されている<sup>12)</sup>。オピオイドに関して、臨床使用の選択肢が拡大されつつあり、近年本邦でも急性期のZAPに対してモルヒネやリン酸コデインなどの使用を推奨する報告もある<sup>13-15)</sup>。またトラマドールはPHNに効果があるが帯状疱疹の治療として研究されておらず<sup>16)</sup>、モルヒネの鎮痛作用はトラマドールの4~20倍であることから<sup>17)</sup>、中等度までの疼痛にはトラマドールを使用し、強度のZAPにはモルヒネなど強オピオイドの投与が考慮される。実際本研究において、中程度までの痛みで有効であったトラマドールは、重度の痛みには効果不足で、強オピオイドのフェンタニル貼付剤を追加投与することで疼痛軽減を得ることができた。それは、神経ブロックに効果がない症例に対しても同様であった。

しかしながら、研究Iおよび研究IIIにおいてオピオイド治療の有効性がみられなかった要因として、神経障害性疼痛の治療ガイドラインに則した治療をおこなったことにより投与開始時期が遅くなったこと、強オピオイド使用症例の多くは難治性で治療に反応し難く投与量等の調整に難渋したことが考えられる。強オピオイド投与の遅れはPHNでの末梢神経の変性と中枢神経の感作・機能異常に繋がる可能性が指摘されているように<sup>18)</sup>、早期からモルヒネ、あるいはフェンタニルを使用していれば結果は異なった可能性が十分考えられる。急性期の強い痛みを早期に緩和することは帯状疱疹の初期治療およびPHNにおいて極めて重要であると考えられる。

神経ブロックに関しては、研究IのGroup1・2においてオピオイド使用・非使用に関わらず早期1-30群と後期31-60群を比べて6ヵ月後のVAS値が有意に低値であったこと、また、研究IIにおいて、神経ブロックを施行したグループで、同様に6ヵ月後に有意にVAS値の低下が認められた。

さらに研究IVでの詳細な検討では、発症後30日以内の治療が最適であることは感度分析の結果から明らかとなった。時間とともにVAS値が低下する事実は、仮説検定の結果においても、また対数線形回帰モデルによる評価の結果においても明らかとなった。なお回帰係数の値はカットオフ日数が35日以降で著明に低下することから、34日までの神経ブロック治療が望ましいと推測された。

硬膜外ブロックによる急性期の痛みの緩和とPHNの予防については、急性期の帯状疱疹患者に対する硬膜外腔へのメチルプレドニゾロン・ブピバカイン1回の投与はZAPを低減するが、硬膜外鎮痛効果は最初の週で最大になり、一ヵ月を越えて効果が持続することは無かったとする報告<sup>19)</sup>、発症7日未満の症例に対し、21日間のステロイド・抗ウイルス薬併用と、ステロイド・持続硬膜外ブロック併用を比較し、持続硬膜外ブロックにPHNの予防効果を認めたとする報告がある<sup>20)</sup>。

神経ブロックについては、発症からのブロック開始時期が有効度に大きく関与し、数ヵ月以上経過した症例での有効度は低いとする報告や<sup>21)</sup>、神経根ブロックは発症から3ヵ月以降では有効度は低いとの指摘があり<sup>22)</sup>、帯状疱疹発症から2ヵ月以内の硬膜外局所麻酔・ステロイド投与がPHNの発症率を軽減する可能性が報告されている<sup>23)</sup>。

PHNの予防には、神経ブロックの開始時期に加え治療期間も重要であり<sup>24)</sup>、疼痛がコントロールされた状態を継続する、急性期疼痛治療の原則に従った治療が必要である<sup>25)</sup>。

PHNの機序については、ヘルペスに感染した脊髄後根神経節(dorsal root ganglion)ではニューロン相互間の電気的絶縁が不良になり、そのためニューロン連鎖をインパルスが巡回して、多数のニューロンが自発的に興奮することから説明されている<sup>26)</sup>。激痛を遮断する神経ブロック、特に硬膜外ブロックの早期開始はこの悪循環を抑制し有用でありうる。

神経ブロックの有効期間が発症後約一ヵ月と考えられ、末梢神経の変性や中枢神経の感作および機能異常への移行が起きるのも同じ時期であると推測できる。急性期の疼痛に対し早期からの神経ブロックの開始又は、オピオイド投与は、PHNへの移行の抑制に有用でありうる。

## 結 語

帯状疱疹後神経痛予防も含めた帯状疱疹の初期治療として急性期の疼痛を早期に緩和する必要がある。発症後一ヵ月以内の神経ブロックの開始又は、早期のオピオイド投与が重要であることが示唆された。

## 引用文献

- 1) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51.
- 2) Gustein HB, Akil H: Opioid analgesics. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed. 2006. p.547-90.
- 3) 日本ペインクリニック学会治療指針検討委員会・編. ペインクリニック治療指針改訂第4版. 東京: 真興交易(株) 医書出版部; 2013. p.95-100.
- 4) Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology* 2013; 81: 928-30.
- 5) Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk

- factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-51.
- 6) Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003; 326: 748-50.
  - 7) Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010; 8-37.
  - 8) Whitley RJ, Weiss HL, Soong SJ, Gnann JW. Herpes zoster: risk categories for persistent pain. *J Infect Dis* 1999; 179; 1: 9-15.
  - 9) Dworkin RH, Perkins FM, Nagasako EM. Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients. *Clin J Pain* 2000; 16: 90-100.
  - 10) Johnson RW. Consequences and management of pain in herpes zoster. *J Infect Dis* 2002; 186: 83-90.
  - 11) Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000; 30: 794-6.
  - 12) Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin Mj, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1-26.
  - 13) Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J Pain* 2008; 9: 3-9.
  - 14) 平田和彦, 廣田一紀, 比嘉和夫. 急性期帯状疱疹痛の麻酔科での治療. *痛みと臨床* 2007; 7: 257-63.
  - 15) 山川真由美, 加藤佳子, 加藤滉. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛に対するモルヒネ内服治療 - 第2報21年間の成績から -. *日本ペインクリニック学会誌* 2010; 17: 426-27.
  - 16) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-31.
  - 17) 中川貴之. ترامadolおよび新規オピオイド系鎮痛薬タペンタドールの鎮痛作用機序とその比較 (解説). *日本緩和医療薬学雑誌* 2013; 6(1): 11-22.
  - 18) Dworkin RH, Perkins FM, Nagasako EM. Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients. *Clin J Pain* 2000; 16: 90-100.
  - 19) van Wijck AJ, Opstelten W, Moons KG, van Essen GA, Stolker RJ, Kalkman CJ, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 21: 219-24.
  - 20) Pasqualucci A, Pasqualucci V, Galla F, De Angelis V, Marzocchi V, Colussi R, et al. Prevention of post-herpetic neuralgia: acyclovir and prednisolone versus epidural local anesthetic and methylprednisolone. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(8): 910-8.
  - 21) 川井康嗣, 大竹孝尚, 山本由香, 坂部武史. 帯状疱疹後神経痛の治療: 神経ブロック療法. *ペインクリニック* 2007; 28(7): 931-40.
  - 22) 森 由香, 川井康嗣, 内田研一郎, 大竹一信, 盛重洋子, 松崎由美子, 他. 帯状疱疹の痛みの性質と神経根ブロック療法の効果との関連性. *日本ペインクリニック学会誌* 2002; 9(1): 1-6.
  - 23) Kumar V, Krone K, Mathieu A. Neuraxial and sympathetic blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia: an appraisal of current evidence. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29(5): 454-61.
  - 24) Makharita MY, Amr YM, El-Bayoumy Y. Single paravertebral injection for acute thoracic herpes zoster: a randomized controlled trial. *Pain Pract* 2015; 15(3): 229-35.
  - 25) 真鍋治彦. 急性期帯状疱疹痛への持続硬膜外ブロック施行時の注意点. *ペインクリニック* 1993; 4: 303.
  - 26) Mayer ML, James MH, Russell RJ, Kelly JS, Wise JC, Pasternak CA. Spontaneous electrical activity induced by herpes virus infection in rat sensory neuron cultures. *Brain Res* 1985; 341: 360-4.



**A study on the treatment of the acute phase of herpes zoster for prevention  
of the post-herpetic neuralgia:  
A retrospective study of 140 cases treated during the last 3 years and 10 months**

Kenji Shimizu<sup>\*</sup>, Jun Kawasaki, Toshihiko Maruo, Kaoru Koyama  
Department of Anesthesiology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

**【Background】** In the treatment of acute herpes zoster, several treatments have been widely used. However, some patients suffer from post-herpetic neuralgia, an intractable pain. No guidelines for the treatment of acute herpes zoster have been established. In this study, we evaluated the effects of analgesics and the timing of nerve blocks (NB) on the pain management of acute herpes zoster.

**【Methods】** We divided 140 cases into groups and retrospectively evaluated the effects of analgesics and the timing of interventions on the pain management of acute herpes zoster.

Study I : We divided 140 cases into 4 groups according to treatment: Group 1 (opioids, NB and analgesic adjuvant (AA), n= 58), Group 2 (NB and AA, n= 38), Group 3 (opioids and AA, n= 21) and Group 4 (AA, n= 23).

Study II : We divided 140 cases into NB groups (Group 1 + Group 2) and non-NB groups (Group 3 + Group 4).

Study III : We divided 140 cases into opioid groups (Group 1 + Group 3) and non-opioid groups (Group 2 + Group 4). We further divided each group in Study I - III into 2 subgroups, early group (treatment before one month after onset) and late group (treatment after one month).

Study IV : To determine the effective timing of NB, we conducted a sensitivity analysis of 96 NB cases at different cutoff days (20- 40 days). In addition, in Study I - IV, we compared the VAS values at 3 months and 6 months after the onset between all groups.

To evaluate the rate of VAS reduction, we applied a logarithmic linear regression model ( $\text{Log}(\text{VAS}) = \beta_0 + \beta_1 (\text{months})$ ) to each data set. We also conducted a sensitivity analysis to determine the optimal cutoff days.

**【Results】** All groups treated within 30 days after the onset exhibited lower VAS values at 6 months after the onset. The  $\beta_1$  values of the early treatment groups (0.260-0.302) was higher than those of the late treatment groups (0.204-0.214), indicating that the treatment at the early phase decreases pain more quickly. Initiating NB within 30 days after the onset is optimal. Presumably, initiating NB within 34 days is acceptable.

**【Conclusion】** It is important to relieve severe pain early in the treatment of the acute herpes zoster. Our results suggest that initiating NB within 30 days after the onset and / or opioid therapy as soon as possible improve post-herpetic pain management.