

末梢動脈疾患における下肢虚血性疼痛に対するプレガバリン内服の効果

症例報告

Clinical Report

中島正彌¹⁾

小林英昭¹⁾ 佐藤栄一²⁾

竹内昭憲²⁾ 小林昌義³⁾

¹⁾常滑市民病院血管外科

²⁾常滑市民病院麻酔科

³⁾名古屋大学大学院血管外科

要 旨

神経障害性疼痛の治療薬、プレガバリン (Lyrica[®]) は、本邦では2010年8月に末梢神経障害性疼痛にも保険適応拡大が認められた。今回われわれは、プレガバリン内服により下肢虚血性末梢動脈疾患による末梢神経障害性疼痛患者の鎮痛効果、副作用について評価したので報告する。

(ペインクリニック 33 : 979-983, 2012)

キーワード：プレガバリン，末梢動脈疾患，下肢虚血性疼痛

はじめに

閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans : ASO), Buerger 病などに代表される末梢動脈疾患が原因となる安静時疼痛は、血流障害により生じる。血流障害による下肢虚血性疼痛は激痛が持続し、疼痛管理に難渋することもしばしば経験する。非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) 内服のみでは十分な除痛が得られず、オピオイド、モルヒネなどによる疼痛管理が必要となることも多い。その確立した原因治療はステントなどの血管内治療、バイパスなどの血行再建手術を主体としながらも、対症療法として薬物治療が大きな割合を占める。今回われわれは、末梢動脈疾患患者にプレガバリンを内服させるこ

とにより、下肢虚血性疼痛に対する除痛効果、副作用を retrospective に評価した。

I. 対 象

対象は2010年3月から2011年4月までに、当科に通院もしくは入院加療された18症例である。全症例が末梢動脈疾患による疼痛が3カ月以上持続しており、プレガバリン内服を導入した全症例の患者背景および投与方法を表1に示す。男性11症例、女性7症例、年齢は36～81歳 (平均 68.1 ± 11.1 歳) であった。原疾患は、閉塞性動脈硬化症 (ASO) 16症例、Buerger 病2症例であった。基礎疾患として高血圧11症例、糖尿病8症例、慢性腎不全 (全例透析中) 7症例、脳梗塞2症例であった。全症例が下肢疼痛に対する先行治療薬としてNSAIDsを内服していた。調査項目は、年齢、性別、基礎疾患、プレガバリン最大投与量、副作用とし、下肢虚血性疼痛の強さの評価としては、投与前、内服開始4週間後に visual analogue scales (VAS), walking impairment question (WIQ) を使用した。

〈Clinical Report〉

Effect of pregabalin therapy for pain relief of peripheral artery disease

Masaya Nakashima, et al

Department of Vascular Surgery, Tokoname City Hospital

表1 患者背景とプレガバリン最大投与量, 副作用

症例	性別	年齢	原疾患	合併症	最大投与量 (mg)	副作用
1	女	63	ASO	腎不全, 高血圧	50	
2	女	86	ASO	高血圧	150	
3	男	68	ASO	腎不全, 糖尿病	100	めまい
4	男	60	Buerger 病	高血圧	600	傾眠
5	男	64	ASO	高血圧	150	
6	男	60	ASO	腎不全, 糖尿病	50	
7	女	36	ASO	腎不全, 糖尿病	75	傾眠
8	男	71	ASO	糖尿病, 高血圧	150	
9	男	71	ASO	腎不全, 糖尿病, 高血圧	150	
10	男	75	ASO	糖尿病, 脳梗塞	150	
11	男	67	ASO	高血圧	150	
12	女	80	ASO	糖尿病	75	めまい
13	男	76	ASO	高血圧	150	
14	男	64	ASO	腎不全, 糖尿病	150	
15	女	64	Buerger 病	高血圧	375	傾眠
16	男	72	ASO	なし	150	
17	女	68	ASO	高血圧	225	
18	女	81	ASO	脳梗塞	150	傾眠

文中の平均値は mean ± SD で表記し, 統計処理として Student's t-test, Wilcoxon, Mann-Whitney 法を使用した。

II. 方 法

プレガバリンの初期用量として 1 回 75 mg を 1 日 2 回服用し, その後 1 週間以上かけて年齢・症状により適宜増減した。当科では, 75 歳以上の高齢者では, 日中の傾眠を予防するため, 初期用量を 1 回 75 mg, 1 日 1 回夕食後からの服用としている。さらに, プレガバリンは未代謝体として腎から尿中に排泄され, 腎機能障害患者では血中濃度上昇が危惧されるため, 当科では慢性腎不全患者には 25 mg, 1 日 1 回透析後からの服用開始としている。1 週間以上かけて 1 日用量を漸増し, 年齢, 症状により適宜調節した。1 日最高量は 600 mg とした。

III. 結 果

表 1 に, 対象症例のプレガバリン最大投与量と副作用を示す。VAS を用いたプレガバリン投与による疼痛の変化 (投与前, 投与 4 週間後) を図 1 に示す。VAS は, 投与前平均 82.3 ± 8.2 mm が, 投与 4 週間後に 40.6 ± 18 mm と, 顕著な改善がみられた ($p < 0.01$)。内服開始 4 週間後の最終投与量は 75~600 mg/日 (平均 169.4 ± 129.6 mg/日) であったが, ほとんどの症例が 1 日内服量 150~300 mg 程度でほぼ下肢疼痛がコントロール可能であった。しかしながら, Buerger 病 2 症例は最終投与量がそれぞれ 375 mg, 600 mg であった。600 mg/日を必要とした症例では投与直後は疼痛軽減がみられたものの, 数週間後から再び疼痛が増悪し, 結果として最大投与量を必要とした。全症例でプレガバリン初回投与と併せて NSAIDs を内服継続していた。NSAIDs は 4 週間後 18 症例中 16

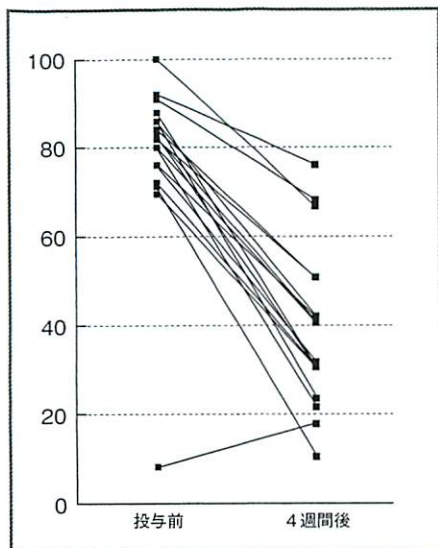


図1 プレガバリン内服によるVASの変化

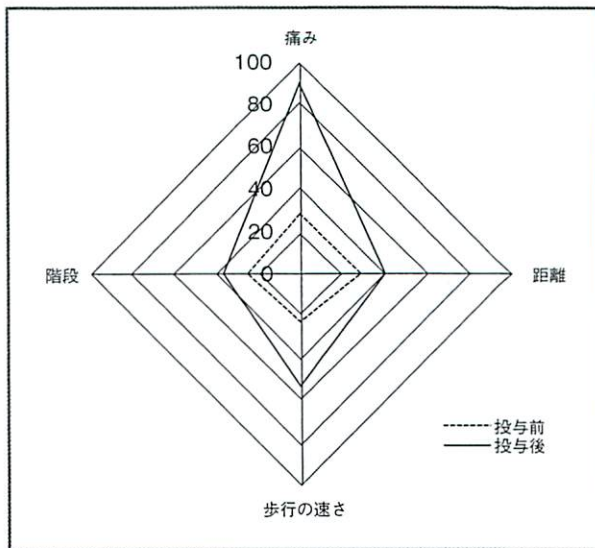


図2 WIQ (walking impairment question) スコア
歩行時の痛み ($p < 0.001$), 速さ ($p < 0.05$) は有意に改善した. 下肢虚血性動脈疾患では WIQ スコアは有意に低値を示す

症例が中止となり、2症例が頓用内服となった。

WIQ スコアの変化を図2に示す。歩行時の痛みは 28.3 ± 30.3 から 89.3 ± 42.6 ($p < 0.001$)、速さは 22.8 から 52.5 ($p < 0.05$) と有意な改善がみられた。距離は 28.4 ± 49.4 から 39.8 ± 39.7 、階段を上がる能力は 25.2 ± 33.2 から 37.6 ± 42.3 と改善がみられたものの、歩行距離と階段を上がる能力には有意差は認められなかった。

副作用は、浮動性のめまいが2症例、日中の眠気、傾眠が4症例であった。頭痛、下肢の浮腫、体重増加、便秘、複視などは認められなかった。基礎疾患として糖尿病患者が8症例、慢性腎不全透析患者が6症例あったが、いずれも腎機能障害による副作用の発生、増悪はみられなかった。

IV. 考 察

下肢虚血性疼痛コントロールの基本は集学的治療である。施設により相違はみられるが、薬物療法、外科手術だけでなく、トレッドミルなどの負荷装置を用いた運動療法、交感神経節ブ

ロック等の神経ブロック¹⁾、脊髄刺激電極²⁾などによる疼痛管理が、ADLやQOL改善のために行われている。当院では、血管内治療、血行再建手術などの原因治療に薬物療法、運動療法を組み合わせることにより、集学的な治療を行っている。しかし、血管内治療、血行再建手術適応外の重症症例などには強い下肢末梢の疼痛管理に難渋し、NSAIDsなどの経口内服薬から導入したものの、結果としてモルヒネ内服、注射を使用することも多い。

しかし、集学的治療の中でも薬物療法が患者QOLに与える影響は大きい。下肢血流障害による虚血性疼痛は、疼痛疾患の中でも重症度が高く、かつ罹患期間が長いため、QOL低下が著しい。その確立した原因治療は、血管内治療、血行再建手術を主体としながらも、対症療法として薬物治療が大きな割合を占める。薬物療法は、NSAIDsおよびモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬や鎮痛補助薬(抗てんかん薬、ステロイド薬、局所麻酔、抗うつ薬など)がよく使われる。しかし、疼痛は様々な病態、作用機序に起因しており、それぞれ有効な疼痛治療薬が異なる。

本研究では、評価としてVASとWIQのスケールを用いた。末梢動脈疾患患者のQOL評価には、健康関連QOL評価法としてSF-36だけでなく、患者の主観的なQOLパラメータとして歩行障害質問票であるWIQなどを使用することが末梢動脈疾患の国際的なガイドラインでも推奨されている^{3,4)}。WIQは、歩行疼痛、歩行距離、歩行速度、階段を上がる能力からなる4つのスケールを0~100でスコア化し、高い値ほど下肢血行状態がよいことを意味している。下肢虚血性動脈疾患ではWIQスコアは有意に低値を示すことが確認されている⁵⁾。WIQは、ASOに伴う間欠性跛行患者に対して歩行時におけるQOLを評価する疾患特異的な質問票であり⁵⁾、薬物療法、運動療法や血管外科手術後の臨床データとの相関性も報告されている⁶⁻⁹⁾。

今回使用したプレガバリンの作用機序は、過剰に興奮した神経系において、シナプス前細胞にあるカルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し、カルシウムイオンの流入をブロックすることにより、興奮性アミノ酸の過剰放出を抑制し、痛みを緩和すると考えられている。本邦では、小川ら¹⁰⁾が、帯状疱疹後疼痛患者において、プラセボ群と比較して、疼痛、睡眠障害、患者の印象、医師の印象の各項目で有意に改善したと報告している。そして、がん疼痛患者の電激痛などには、疼痛改善効果、速効性が高いといわれている¹¹⁾。

プレガバリンの主な副作用は、ふらつき、浮動性のめまい、日中の傾眠、下肢の浮腫、体重増加、便秘、複視などが報告されているが、重篤な副作用は認めていない¹²⁾。さらに、プレガバリンの副作用発現には用量依存性があるため、副作用が出現しなければ投与量を増量することが可能であるが、年齢や症状により、投与量の増減、投与速度は適宜検討する必要がある。今回われわれは、75歳以上の高齢者、慢性腎不全患者には、最初の1週間は夕食後1回から内服開始とした。副作用として今回みられためまいは2症例ともに浮動性であり、嘔気などの症状は認められず、2症例ともに用量減少により改善した。全症例で下肢の浮腫は認められな

かったが、日中の眠気が4症例にみられた。眠気に関する副作用は、予備能力の低下、合併症から高齢者に現れる傾向があり、夜間のトイレ、服用後の自動車運転などには十分注意するように指導する必要がある。今回、眠気の副作用が出現した3症例とBuerger病の1症例以外は、疼痛改善が内服1週間後には著明にみられた。プレガバリンは疼痛改善効果の速効性は報告されているが¹¹⁾、特に腎不全患者に顕著である印象を受けた。

痛みは主観的な感覚経験であり、客観的な評価が困難である。今回、われわれは安静時疼痛の改善度評価に疼痛スケールとしてVASを用いた。疼痛評価では明らかに改善が見られた。しかし、疼痛スケールに使用したVASには患者の不満や安心感などの感情要素も大きな位置を占めている。さらに、患者個人により痛みの感じ方や最大の痛みが共通したものではないことも事実である。今回の結果では、内服開始1週間で低用量(25または75mg/日)でも鎮痛効果がみられた症例も多かった。特に透析患者、高齢者に多い印象を受けたが、全体として歩行速度にも改善がみられたのは、下肢鎮痛効果によるものと思われた。年齢や症状、基礎疾患により投与量の増減、投与速度は、適宜、検討する必要はあるが、プレガバリンの効果発現の速効性、副作用の稀少性は患者のQOLに大いに貢献したと思われた。

おわりに

末梢動脈疾患における下肢虚血性疾患は治療に難渋することが多い。予備能力の低下、合併症から、特に高齢者にはその薬物療法に注意を必要とするが、鎮痛効果、副作用から、プレガバリンの内服は患者のQOL改善に大きく寄与する。

下肢虚血性疼痛は、時に激痛が持続し、オピオイドによる疼痛管理が必要となることも多いが、疼痛管理はADLやQOL改善のために必要不可欠である。年齢、合併症を考慮すれば、末梢血流障害による虚血性疼痛管理にプレガバ

リン内服は薬物治療の一つとしてその有用性が示唆された。

文 献

- 1) 立川俊一, 長沼芳和: 末梢血行障害: ペインクリニック診断・治療ガイド. 東京, 日本医事新報社, 2005, 81-88
- 2) Ubbink DT, Vermeulen H: Spinal cord stimulation for critical leg ischemia: A review of effectiveness and optimal patient selection. *J Pain Symptom Manage* 31 (Suppl 4): S30-S35, 2006
- 3) TASC II Working Group: TASC (TransAtlantic Inter-. Society Consensus) II 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II (2007). 日本脈管学会, 2007
- 4) Ware Jr JE, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care* 30: 473-483, 1992
- 5) 池田俊也, 小林美亜, 重松 宏, 他: 日本語版 WIQ. (歩行障害質問票) の開発. *脈管学* 45: 233-240, 2005
- 6) Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ, et al: Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: Meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 50: 1939-1946, 2002
- 7) Long JR, Modrall JG, Parker BJ, et al: Correlation between ankle-brachial index, symptoms, and health-related quality of life in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 39: 723-727, 2004
- 8) Murphy TP, Soares GM, Kim HM, et al: Quality of life and exercise performance after aortoiliac stent placement for claudication. *J Vasc Interv Radiol* 16: 947-954, 2005
- 9) Nakashima M, Yamaguchi, K: The evaluation of surgical reconstruction for intermittent claudication by the Walking Impairment Questionnaire. *J Vasc Bras* 9 (4), 2010
- 10) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他: 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討: 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験. *日本ペインクリニック学会誌* 17: 141-152, 2010
- 11) Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and fixed-dose regimens. *Pain* 115: 254-263, 2005
- 12) 住谷昌彦, 山田芳嗣: プレガバリンの臨床. *ペインクリニック* 31: 271-277, 2010 (2011. 9. 受付)

※ ※ ※