

RA 治療における薬物疼痛管理

福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター

長嶺 隆二

(2019 年 第 20 回博多リウマチセミナー)

はじめに

RA に痛みは付き物である。本項目では、痛みを起こす機序と中枢性の感作について、これまでの知見をまとめた。その上で各種薬剤の作用機序を比較し、疼痛管理についてまとめた。

痛みの種類

痛みは、実質的または潜在的な組織損傷に結びつく、あるいはこのような損傷を表わす言葉を使って述べられる不快な感覚・情動体験と定義され、大きく、侵害受容性疼痛 (nociceptive pain)、神経因性(障害性)疼痛 (Neuropathic Pain, Neuralgia)、心因性疼痛 (psychological pain) の 3 つに分類される。しかし、近年の研究によって、中枢性、すなわち、脳内での変化も慢性疼痛に関与している事が明らかとなってきた。RA では上記の 3 つの痛みと脳内での変化が全て関与してくる可能性がある。

痛みの発生と伝達・伝導

関節で炎症が起こると、マクロファージ等から、アラキドン酸代謝を経て、プロスタグランジン等が生成される¹⁾。ブラディキニンやプロスタグランジンが侵害受容器に作用すると脱分極し電位が発生 (図 1)、それが痛みとして中枢へ伝達、伝導されていく (図 2)。

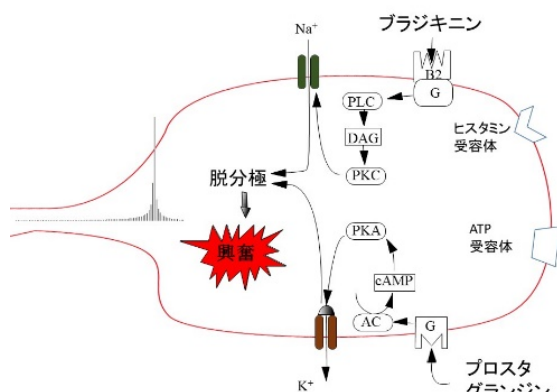


図 1 侵害受容器

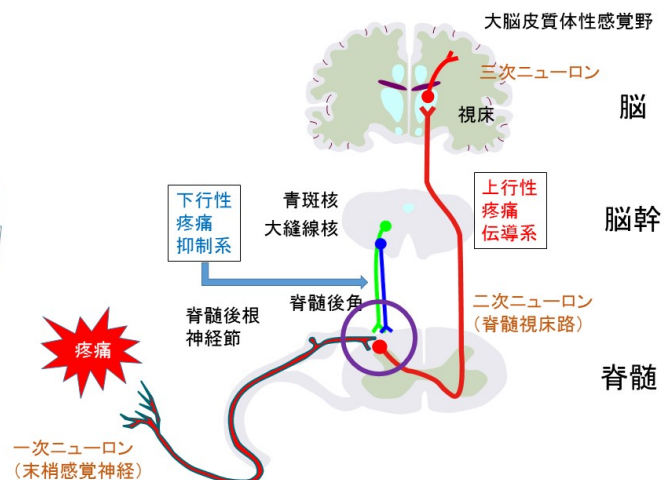


図 2 痛みの伝達・伝導

関節での痛みの発生機序

滑膜は関節の中でも最も痛みを感じる部位のひとつであり²⁾、神経が多数分布している。また、滑膜は関節液（高分子ヒアルロン酸や糖タンパク質）の合成工場であり、血管も多数存在する。RA における炎症の中心であり、侵害受容性疼痛や、軸索への侵襲による神経障害性疼痛も発生する。高分子ヒアルロン酸は抗炎症作用があるが、炎症細胞が滑膜に浸潤してくると、高分子ヒアルロン酸を産生する表層細胞が破壊され、逆に炎症細胞などから、炎症を惹起する低分子ヒアルロン酸が放出され、疼痛に拍車をかける。また、MMP などにより靱帯が損傷されたり、軟骨溶解にて関節の不安定性が増強すると、さらに滑膜での疼痛が増強する。骨の中にも神経は存在し、RA で活性化した破骨細胞が骨破壊を起こしている部位や、微小骨折した部位で神経細胞が損傷され疼痛を起こす機序も確認されている。

シナプスの構造と、RA における疼痛増強

侵害受容器から軸索を伝達されてきた“痛み”はシナプスを介して伝導され、2 次ニューロン内で興奮性シナプス後電位(EPSP)となり上行していく（図 3）。シナプスに於いては、シナプス前細胞を伝わって来た電位によりカルシウムイオンが流入すると、シナプス小胞から神経伝達物質が放出される。シナプス後細胞のナトリウムチャンネルにナトリウムが流入すると EPSP が発生する。また、セロトニン神経やノルアドレナリン神経は伝達を抑制する働きを持つ³⁾。シナプス間隙の伝達にかかる時間は、0.1～0.2 ミリ秒と非常に短い。

シナプスでの伝導で重要な点は、痛みが繰り返し伝達されてくると、時間的荷重となり EPSP が増強される。同様に多数のシナプスで痛みが伝導されると空間的荷重となり EPSP が増強される。さらに、シナプス前細胞とシナプス後細胞がともに高頻度で連続発火すると、持続的な EPSP によりシナプスの伝達効率が增加する、長期増強（LTP; Long Term Potentiation）が発生する（図 4）。したがって、RA において、適切な抗炎症、抗疼痛が行われないと、我々の想像をはるかに超えた疼痛が患者さんを襲う事となる。

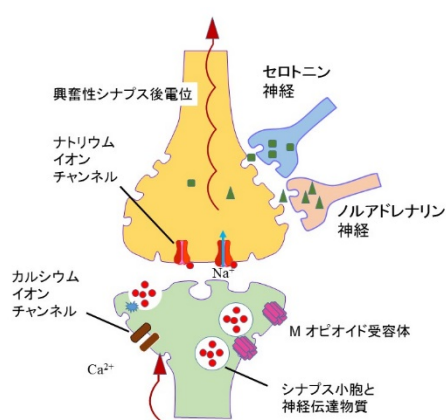


図 3 シナプスの構造

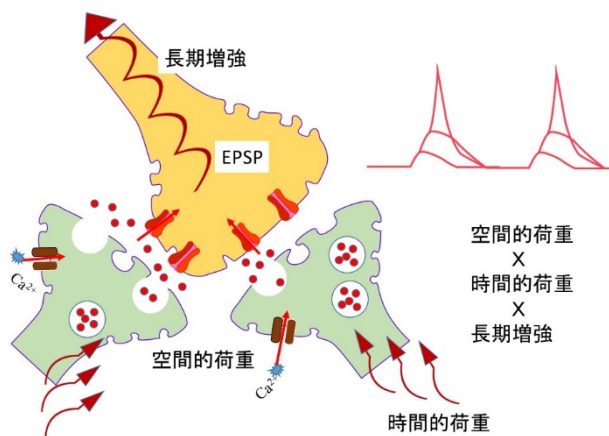


図 4 RA における疼痛増強の機序

中枢性の過敏化 (central sensitization) と疼痛調整(pain modulation)

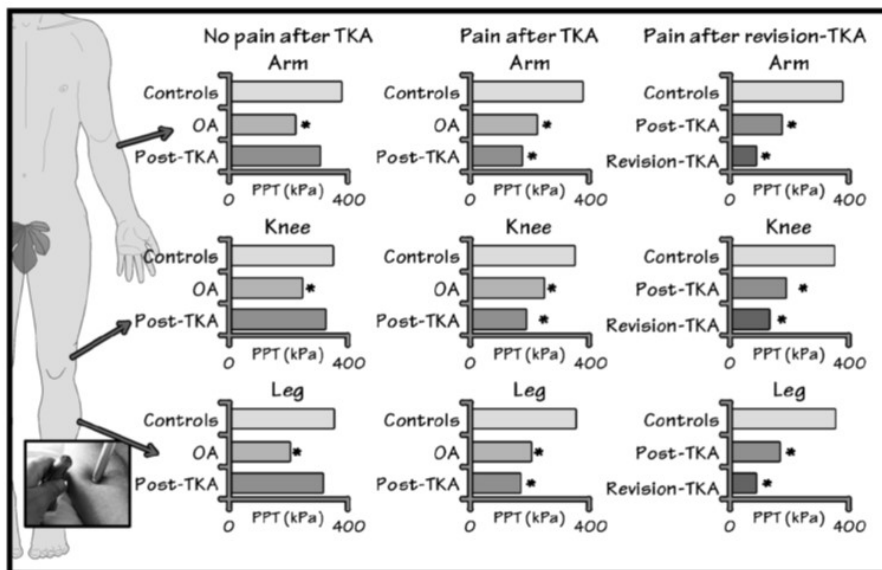


図5 疼痛の全身化

各関節での局所的な疼痛が持続すると、中枢性の変化が起こってくる⁴⁾。図5は変形性膝関節症にて人工膝関節置換術(TKA)を行った症例において、膝・腕・下腿に圧力を加えていき、痛みを訴えた際の圧力を計測した結果である。左側の“**No pain after TKA**”の項にあるように、膝の痛みがある症例(OA)では健常人(control)と比較し、罹患した膝に加え、腕でも下腿でも疼痛に過敏になっている。TKAが成功すると、膝・腕・下腿とも疼痛の閾値は健常人と同等に回復する。“**Pain after TKA**”の項はTKAが失敗した場合である。膝・腕・下腿とも疼痛の閾値が低くなっているのが確認出来る。“**Pain after revision**”は再置換術を施行し、さらに膝の疼痛が持続した場合であるが、腕・下腿ともに、さらに疼痛の閾値が低下する。局所の疼痛は慢性化すると全身の痛覚過敏(spreading hyperalgesia)を引き起こす。当然ながら、TKAなどの手術は失敗してはならない。

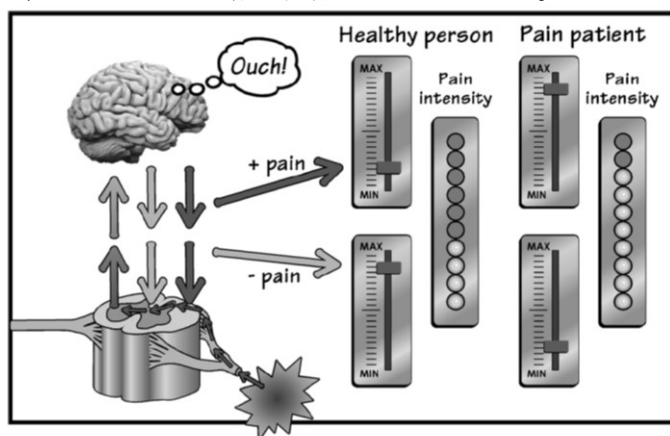


図6 痛みのコントロール

また、慢性疼痛では、図6に示す如く、中枢性の抑制系も逆に機能して来る。

すなわち、侵害受容器から上行して来る疼痛に対して健常者では、疼痛抑制系のスイッチを高く、疼痛増強系のスイッチを低くする。しかし慢性疼痛患者では、スイッチが逆となり、疼痛が増強する。

以上、まとめると、RA 患者さんでは、全身の各関節の滑膜・骨などで疼痛が発生、時間的・空間的荷重となり疼痛が増強、さらに、中枢性に疼痛への閾値が低下し、我々が想像するより遥かに大きい苦痛が全身に起こっている事が考えられる。

疼痛管理の薬剤

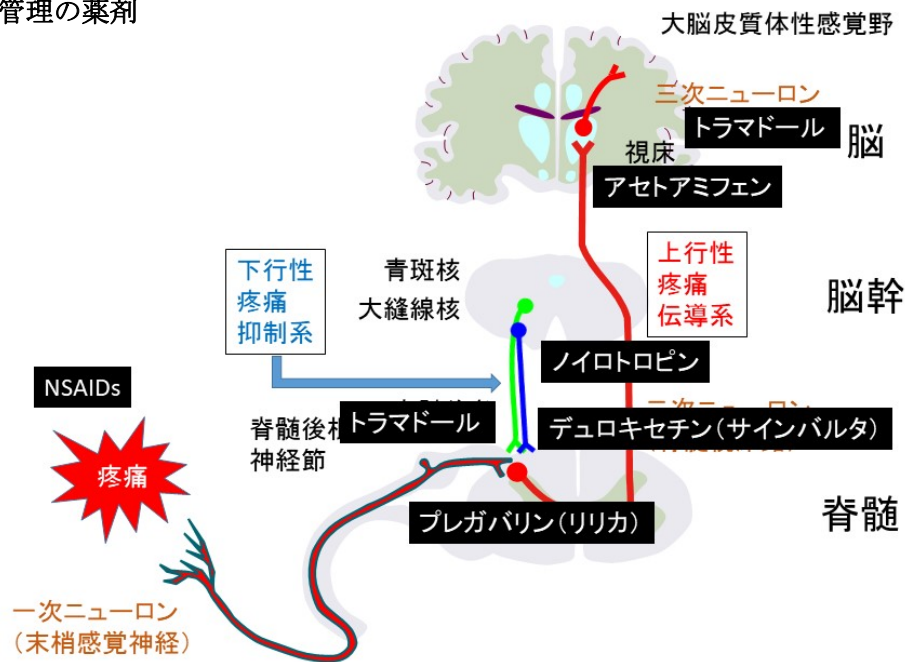


図7 各種薬剤とその作用部位

疼痛に対する各種薬剤とその作用部位を示す。以下、各薬剤の作用機序と慢性疼痛治療ガイドライン⁵⁾の推奨度を示す。なお、推奨度は運動器疼痛に対してのものである。

- 1) NSAID: 推奨度 1A であり、RA の疼痛管理の基本となる薬剤である。長期投与となる場合が多く、副作用軽減の見地より COX II 選択的阻害剤は有用な NSAID と考えられる⁶⁾⁷⁾。
- 2) プレガバリン（リリカ）: 推奨度は 2C である。シナプスにおいて、カルシウムチャンネルをブロックする⁸⁾。神経障害性疼痛に対して主に用いられ、侵害受容器からの強い疼痛に対しては効果が低いとされる。
- 3) デュロキセチン（サインバルタ）: 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors : SNRI）であり、推奨度は 1A である⁹⁾。セロトニン・ノルアドレナリンは、シナプス後細胞において、EPSP の伝達をブロックする。両者の再取り込みを阻害する事によりシナプス後細胞での濃度を高め、効力を発揮する。下降性疼痛抑制系をサポートする薬剤とも考えられる。

- 4) ترامadol：オピオイド鎮痛剤であり推奨度は 1B である¹⁰⁾。その作用機序は 3 つあり、オピオイド受容体に作用し、Ca チャンネルをブロックするほか、セロトニン・ノルアドレナリンの再吸収をブロックする、さらに、大脳皮質、視床、視床下部、延髄などにも作用する。他のオピオイドと比較しても、重篤な副作用や身体的・精神的依存性が少なく、さらに耐性や耽溺性も低いとされる。
- 5) ترامセット：アセトアミノフェンと ترامadol の合剤であり、**Tramadol + Acetaminophen** から名前をとっている。アセトアミノフェンも推奨度は 1A である。アセトアミノフェンは、解熱鎮痛薬の一つで、非ステロイド性抗炎症薬と異なり、抗炎症作用を殆ど持っていない。胃や腎臓に負担をかけず、喘息も誘発しにくい。詳細な作用機序は、依然不明であるが、中枢に作用し、解熱・鎮痛効果を発揮する¹¹⁾。 ترامセットは上行性疼痛伝導系の様々な箇所働き、また、アセトアミノフェンと ترامadol で相乗効果も認められている。 ترامセットと COX II 阻害剤との併用の有用性も報告されている¹²⁾。
- 6) プブレノフィン経皮吸収型薬剤(ノルspan)： 推奨度は 1B である。オピオイド鎮痛剤であり、経皮的に吸収され中枢で効果を発揮する¹³⁾。1 週間に一度張替えを行う。高齢者でも呼吸抑制などの重篤な副作用は少なく長期投与の有効性と安全性は確認されているが、悪心・嘔吐は起こりやすい。
- 7) 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)： ワクシニアウイルスを接種したイエウサギの皮膚組織から抽出した物質で、はっきりとした作用機序は不明であるが、鎮痛作用がある¹⁴⁾。推奨度は 2B である。
- 8) 抗不安薬：推奨度は 2C であり、慢性疼痛に対しては安易に使用してはならない。
- 9) 漢方薬：推奨度は 2D である。しかし、芍薬甘草湯は RA 症例における筋肉痛に有効な場合が多い。
- 10) 関節内注射:ステロイドもヒアルロン酸も運動器疼痛への直接的な効果としての推奨度は 2C である。しかし、RA においては両者とも抗炎症での疼痛軽減では有効と考えられる。いわゆる K メソッドはステロイドと生物学的製剤の併用であり、安全性は別問題として関節炎を抑え、疼痛を軽減させる¹⁵⁾。高分子ヒアルロン酸も抗炎症作用は実臨床で確認されている¹⁶⁾。

薬剤以外の疼痛管理

上述した薬剤以外にも、慢性疼痛治療ガイドラインには、様々な疼痛治療の効果が検討されている。その内容として、心理教育・行動療法・認知行動療法・マインドフルネス・ACT(アクセプタンス&コミットメント・セラピー)・集学的リハビリテーションなどがあげられる。痛みに対しては総括的なアプローチが必要であり、EULAR も pain management として recommendation を出している¹⁷⁾。また、昔から、痛みに対して“手当”や“さすり”の効果は認められている。その詳細な機序は依然解明されていないが、ゲートコントロー

ル理論は、医学的根拠となりうる¹⁸⁾。また、マインドフルネスはRAの患者さんのうつ状態を改善するとの報告もなされている¹⁹⁾。

プラセボ効果

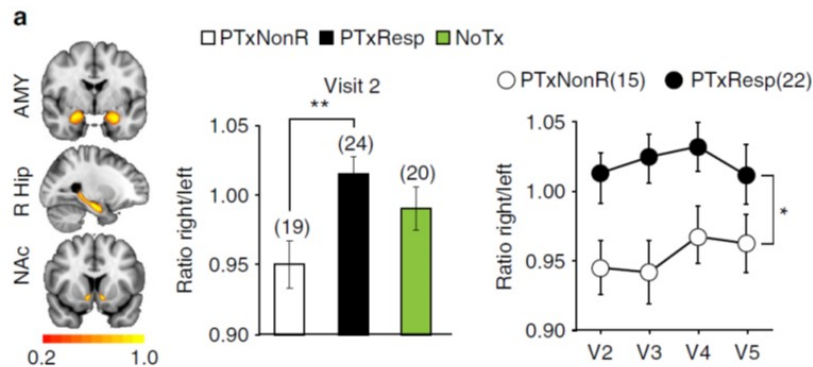


図8 プラセボ効果がある場合の脳の変化

最近の研究において、プラセボ効果発現時、海馬は右側がより反応しているとの報告がある²⁰⁾。今後、これらの研究が進み、副作用のないプラセボにてより有効に疼痛管理が行えるようになることを期待する。

痛みと、うつ状態

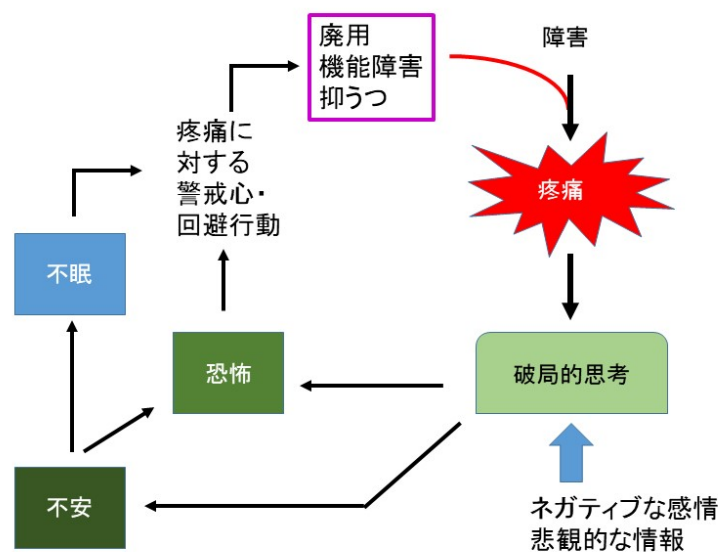


図9 恐怖による痛み増強のモデル

図9に示す如く以前より、恐怖や不安が疼痛を増強する事が報告されてきた²¹⁾。また、RA症例において、うつ状態のある患者さんは、ない患者さんと比較して有意にSDAIが高い事が報告されている²²⁾。RAの治療において、生物学的製剤や低分子化合物を使用する事により関節破壊は予防する事が可能となってきた。しかし、両薬剤とも、いわゆるDMARDであり関節の痛みを完全に抑える事が出来ない症例も多い。また、CRPなどが陰性化して

も、関節痛が全くなくなる事を意味するわけではない²³⁾。重要な点は、RA で起こる疼痛の機序を理解し、各種疼痛管理薬剤を有効に使用する事、さらに、プラセボ効果をうまく利用し、また、患者さんの不安や恐怖を取り除く事が、薬剤の効果を最大限にする手段である。

まとめ

RA 症例では、多くの関節等で、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛が発生、時間的荷重・空間的荷重・長期増強にて中枢性の過敏や下降疼痛抑制系の不調が起こり、さらにうつ状態になる傾向があり、心因性疼痛も生ずる可能性がある。したがって、各種 DMARD を効果的に使用して RA の活動性を抑えるとともに、NSAID に、シナプスや中枢性に作用する薬剤を効果的に使用して疼痛をコントロールする事が必要となる。また、しっかりと患者さんと向き合い、信頼関係を築き、患者さんの不安や恐怖を取り除く事が望まれる。さらに、関節破壊が進行している関節に対しては適切な時期に手術を行う事が慢性疼痛を引き起こさない為にも重要である。

疼痛コントロールのための処方例と補助的治療

- 1, ステロイド：アラキドン酸産生をブロックし、プロスタグランジン産生を抑える
- 2, NSAID:プロスタグランジンをブロックする（COX II 選択的阻害剤が望ましい）
- 3, ترامセツト：神経障害性疼痛に対してシナプスで作用、さらに、中枢で働いて疼痛過敏化を軽減する
- 4, 補助的に、マインドフルネスや認知行動療法を行い、不安を取り除く
- 5, 膝などで滑膜炎の活動性が抑えられない場合は、早めのステロイド関節内注射や滑膜切除術を考慮
- 6, 膝や股関節などで関節破壊が進行している場合は、適切な時期での人工関節を考慮

文献

- 1) https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjspc/24/4/24_16-0053/html/-char/ja
- 2) Dye SF, et al. Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. Am J Sports Med. 1998;26(6):773-7.
- 3) <http://www.shiga-med.ac.jp/~koyama/analgesia/anat-antinoci.html>
- 4) Arendt-Nielsen L. et al. Altered Central Sensitization and Pain Modulation in the CNS in Chronic Joint Pain. Curr Osteoporos Rep. 2015;13(4):225-34.
- 5) <https://www.mhlw.go.jp/content/000350363.pdf#search=%27%E6%85%A2%E6%80%A7%E7%96%BC%E7%97%9B%E6%B2%BB%E7%99%82%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3+2018%27>
- 6) <http://www.hakatara.net/images/no9/9-6.pdf>

- 7) Puljak L. et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;22;5:CD009865.
- 8) Moore RA, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007076.
- 9) Citrome L, et al. A systematic review of duloxetine for osteoarthritic pain: what is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed? *Postgrad Med.* 2012;124(1):83-93.
- 10) Thorne C. et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag.* 2008;13(2):93-102.
- 11) Casale R. Efficacy of a comprehensive rehabilitation programme combined with pharmacological treatment in reducing pain in a group of OA patients on a waiting list for total joint replacement. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2):233-9.
- 12) Emkey R. et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31(1):150-6.
- 13) Munera C. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *J Opioid Manag.* 2010;6(3):193-202.
- 14) 三浦隆行 他. 変形性膝関節症,肩関節周囲炎に対するノイロトロピン錠(NT)の臨床評価 インドメタシンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. 1986;20(17):9089-9118.
- 15) Kanbe K. Simultaneous Treatment with Subcutaneous Injection of Golimumab and Intra-articular Injection of Triamcinolone Acetonide (K-Method) in Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Switching of Biologics: Retrospective Case-Control Study. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2016;4;9:45-9.
- 16) Kusayama Y. et al. Changes in synovial fluid biomarkers and clinical efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid for patients with knee osteoarthritis. *J Exp Orthop.* 2014;1(1):16.
- 17) Geenen R. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):797-807.
- 18) <https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=5274>
- 19) DiRenzo D. et al. Systematic Review and Meta-analysis: Mindfulness-Based Interventions for Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;18;20(12):75.
- 29) Vachon-Preseu E. et al. Brain and psychological determinants of placebo pill response in chronic pain patients. *Nat Commun.* 2018;12;9(1):3397.
- 21) Leeuw M. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med.* 2007;30(1):77-94.
- 22) Miwa Y. et al. The Relationship between the Serum Oxytocin Levels, Disease Activity, the ADLs and the QOL in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2017;56(23):3167-3172.
- 23) <http://www.hakatara.net/images/no18/18-1.pdf>