

## 腰痛治療のための薬剤選択と使用法

尾形 直則

愛媛大学大学院医学系研究科整形外科

(平成 27 年 4 月 3 日受付)

**要旨：**腰痛症治療に於いて、薬物治療は非常に重要である。その中でも整形外科で最も頻繁に使われているのは NSAIDs である。しかし NSAIDs の長期使用は消化管障害(胃・十二指腸潰瘍)、心血管系障害、腎障害などを引き起こす。我々の調査では 70 歳以上の運動器疼痛を持つ患者の約半数はガイドラインでの慢性腎臓病に相当した。高齢者に NSAIDs を使用するならば、血液検査を行い腎機能を評価するなどの配慮は必要である。近年プレガバリンや弱オピオイドの登場により、運動器疼痛の保存治療は変わりつつある。我々が県内で調査した結果では NSAIDs の使用頻度は低下する傾向にあり、慢性腰痛に関してはプレガバリンや弱オピオイドを使用する医師が増えてきていた。さらに我々は腰痛に対するトラマドール/アセトアミノフェン合剤の効果を前向きに検討した。結果は 4 錠/日で投与した場合には NSAIDs で効果が見られなかった腰痛を著明に改善することができた。腰痛症に対する保存治療においては NSAIDs の効果は限定的であり、腰痛を難治化させないためにはオピオイドなどを比較的早いタイミングで投与し、早く痛みを軽減させることが重要である。

(日職災医誌, 63 : 200—204, 2015)

### —キーワード—

腰痛, 非ステロイド性消炎鎮痛剤, オピオイド

### 緒 言

腰痛症治療に於いて、薬物治療は ADL 指導と並んで大きな役割を果たすことは言うまでもない。かつて整形外科医は NSAIDs と中枢性筋弛緩薬の内服、NSAIDs 湿布を主な治療薬として用いてきた。これに対して「難治性疼痛」を主に扱うペインクリニックでは NSAIDs 以外に三環系抗うつ薬や SSRI, SNRI, 抗けいれん薬, オピオイドなどを駆使して疼痛治療が行われてきたが、そのほとんどが整形外科疾患には保険適応はなく、整形外科外来では慢性痛においても NSAIDs と物療、局所注射などを用いた対応が行われてきた。しかし近年、整形外科領域の病名でも保険適応のある薬物としてプレガバリン、トラマドール・アセトアミノフェン配合剤、ブプレノルフィン貼付剤などが登場し、我々整形外科医の痛み治療のアイテムはかなり増強された。しかし効果の高い新しい薬の登場はこれまでの整形外科医が行ってきた疼痛保存的治療の基本方針を見直さなくてはならないこともあり、現場の医師は多少なりとも混乱している。

### NSAIDs のリスクについて

これまで NSAIDs 一択とも言える伝統的な整形外科の痛み治療は、いくつかの内科からの警告によって大きく揺らいでいる。NSAIDs の持っている 3 大合併症である消化管障害、心血管障害、腎障害がそれぞれの学会のクリニカルガイドラインで大きく取り扱われるようになったことである。

消化管障害に関しては、本邦では、胃・十二指腸潰瘍による死者の多くが NSAIDs・アスピリンに起因する潰瘍からの出血・穿孔であると推察されており、NSAIDs の長期使用に対する強い警告がなされている。高齢者における消化管出血は生命に関わる副作用であり、米国の老年医学会では NSAIDs の高齢者に対する使用を推奨しないということになっている<sup>1)</sup>。消化管障害が少ない Cox-2 selective NSAIDs は副作用として心臓血管障害の発生が懸念されている<sup>2)</sup>。さらに 2012 年に改訂された日本腎臓内科学会の慢性腎臓病 (CKD) ガイドラインで、腎機能低下状態にある患者には NSAIDs 投与を行わないことが推奨されると記載された<sup>3)</sup>。我々は運動器疼痛で NSAIDs 投与を受けている患者を対象に、腎機能の評価

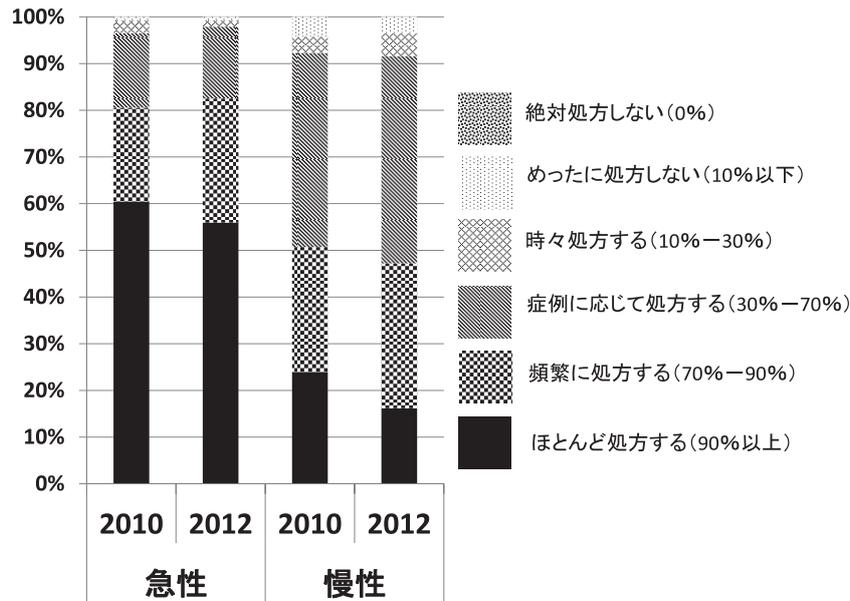


図1 NSAIDs内服処方頻度の変化

を行った。当大学病院及びその関連病院において2週間以上NSAIDs投与を受け、なおかつ血清クレアチニンの測定を行っていた患者約1,000名の糸球体濾過量(eGFR)を調べてみると、ガイドラインではeGFRが59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下が3カ月以上続くとCKDと診断されるが、全体の37%がCKDに該当した。特に70歳代は49%、80歳代以上では47%の人がCKDであった。

#### NSAIDsの合併症を防止するために

まず、胃・十二指腸潰瘍への対策であるが、病歴をしっかり聞いて、潰瘍の既往のある人やバイアスピリンを飲んでいる人はハイリスクなのでセレコキシブなどのCOX-2-selective inhibitorにするか、他のNSAIDsならPPIの併用を考えるべきである。

しかしCOX-2-selective inhibitorは心臓血管障害については冠動脈バイパス再建術を受けている人や心不全(通常以下の身体活動で症状出現レベル)のある患者では禁忌となっており、狭心症・心筋梗塞・脳卒中の既往、むくみや息切れ、心電図異常、高血圧は慎重投与すべきとされている。やはり病歴を詳細に聞いて、上記リスクのある場合にはNSAIDsを避けることが望ましい。腎臓障害については、NSAIDsを投与されていた70歳以上の患者の半数近くの腎機能が低下していることが判明した。整形外科を受診する人の多くは70歳代以上の高齢者であるが、我々整形外科医はその半数の患者が内科のガイドラインではNSAIDs投与を控えるべき状態であるということを認識しなければならない。高齢者にNSAIDsを長期間投与する際には血清クレアチニンを測定し、eGFRを換算し、安全を確認してから投与することが望ましい。

#### 愛媛県内の医療機関(整形外科)における腰痛症保存的治療の実態調査

##### —2年間で腰痛治療方針が変わったか?—

腰痛症保存的治療の現状を把握するため、2010年、2012年の2回にわたり、県内の医療機関で整形外科医として診療に従事している医師を対象にアンケート調査を行った。医師の内訳は、整形外科専門医が82%、日整会認定脊椎脊髄病医は24%であり、勤務先は診療所62人、病院82人であった。アンケートでの「腰痛症」の定義は、「症状の主なものが腰痛であり、下肢の症状は特別な治療を必要としない患者」とした。治療方針は急性腰痛(発症後4週間以内)と慢性腰痛(発症後3カ月以後)に分けて、処方頻度を90%以上、70%~90%、30%~70%、10%~30%、10%以下、絶対処方しない、の6段階のどれに当たるかを答えていただいた。

両アンケートを通して90%以上に処方と答えた人が一番多かったのは急性腰痛症に対するNSAIDs内服とNSAIDs湿布であり、次いで70%~90%に処方と答えた人が一番多かったのは急性・慢性腰痛に対する腰痛指導と慢性腰痛に対するNSAIDs湿布であった。2012年のアンケートで、急性・慢性を通して30%~70%に処方と答えた人が一番多かったのは筋緊張緩和剤、トリガーポイント注射、運動療法、コルセット、各種物療(低周波、SSP、牽引、ホットパック)であり、慢性腰痛に対するNSAIDs内服も30%~70%の使用頻度であった。2010年と比較し、変化していたのは急性腰痛に対する低周波、SSPの処方増加と、急性・慢性を通してのNSAIDs坐薬の使用の減少であった(図1)。

2012年のアンケートで追加された治療は弱オピオイド

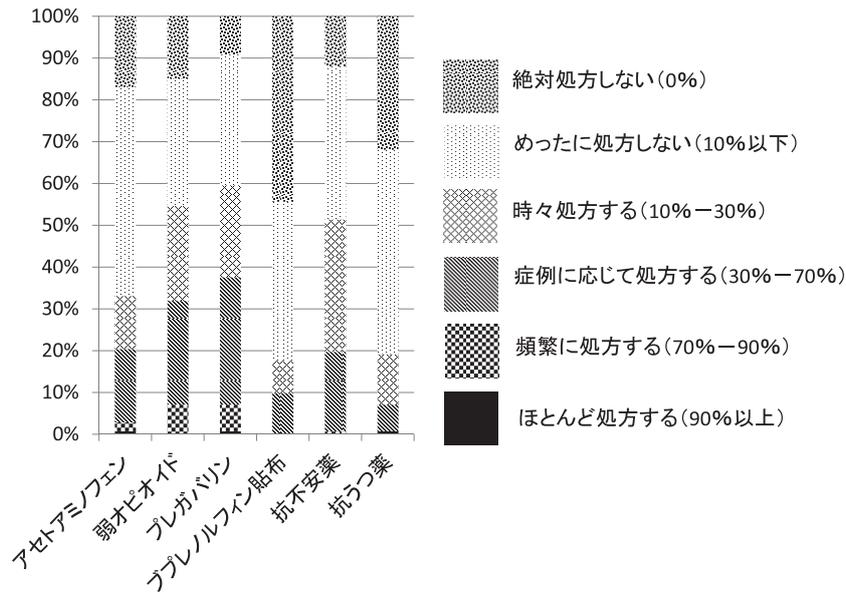


図2 慢性腰痛に対する各種薬剤の使用頻度

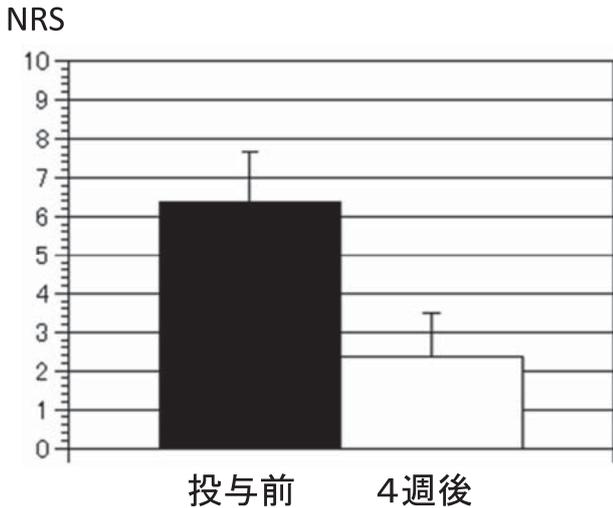


図3 腰痛に対するトラムセット® (4錠/日) の効果

ド、プレガバリン、アセトアミノフェン、ブプレノルフィン貼付剤の4項目であるが、アセトアミノフェンとブプレノルフィン貼付剤は急性・慢性ともに10%以下の使用頻度がほとんどであった。弱オピオイドとプレガバリンは急性腰痛では10%以下の使用頻度であったが、慢性腰痛ではどちらの薬剤も使用頻度は30%~70%、10%~30%、10%以下の3つのグループに均等に分布しており、これらが慢性腰痛の治療薬として認知されつつある状況が伺えた(図2)。

**腰痛に対する弱オピオイドの効果**

2012年11月に腰痛診療ガイドラインが発刊された。薬物療法の項目では急性期・慢性期の腰痛症に対してNSAIDsとアセトアミノフェンが推奨され、慢性腰痛に対しての第2選択薬としてオピオイドの名前があげられ

ている。オピオイド鎮痛機構とは本来我々の身体の中で痛みのシグナルを減弱させるためのもので、内因性のオピオイドであるエンドルフィンやエンケファリンが産生され、オピオイドレセプターを介して鎮痛効果をもたらす。このオピオイドレセプターに作用する薬剤をオピオイドと呼ぶが、効果の強い薬剤は医療用麻薬に指定され、その使用法や管理に厳しい規制がなされている。2011年に日本でも発売されたトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠(トラムセット®)は医療用麻薬の指定を受けない一般薬であり、従来のNSAIDs鎮痛薬と同じような扱いで患者に投与できる。トラマドールはセロトニン・ノルアドレナリンなどのモノアミンの再取り込みを抑制することにより、痛みのシグナルを抑制するとともに、肝臓での代謝物(O-desmethyl tramadol: M1)がμ-オピオイド受容体に作用し、鎮痛作用を発現する。さらにこれら2つの作用機序に加え、アセトアミノフェンが含有されていることから、非常に多彩な機序で優れた鎮痛効果を発揮する<sup>4)5)</sup>。トラムセット®は先行する海外のデータでは薬物乱用・依存症に陥る可能性は10万人に1人以下と極めて低いとされている<sup>6)</sup>。実際に我々は前向き研究として1カ月以上投与されたNSAIDsで効果が不十分であった腰痛患者に対しトラムセット®(4錠/日)を処方したところ、NRS(Numeric rating scale, 0~10 point, 0は痛みがない, 10は想像できる最も強い痛み)で6.38±1.3(処方前)から1カ月後には2.34±1.2まで軽快した(図3)。本研究ではNSAIDsに比べて高い効果を示したトラムセット®であるが、使用に際しては便秘や悪心といったオピオイド特有の副作用には気を配らなければならない。現在我々は1日2錠から開始して効果が不十分であれば4錠にするようにしているが、10人に1人程度の確率で悪心を訴える患者がいる。通常は

時間が経てば軽快していくので、最近は特に制吐剤の投与は行っていない。便秘に関しては投与前に便秘がちであるという情報を得たら緩下剤を投与するようにしている。

### NSAIDs から弱オピオイドへの切り替えの タイミングについて

前述したように NSAIDs の使用は内科的なリスクのある人にとってガイドラインレベルでの危険性の警告がなされ、NSAIDs を主たる鎮痛剤として用いてきた我々整形外科医には頭の痛い風潮である。しかしながら NSAIDs の持つ強力な消炎鎮痛作用は、腰痛症の初期においては非常に頼もしい効果であり、腰痛治療に不可欠な道具であることは間違いない。我々整形外科医が NSAIDs を使用する際に気をつけなければならないことは、まずは患者のリスクをしっかりと把握し、必要があれば血液検査も含めたリスクチェックを行うこと、特に高齢者では NSAIDs のリスクが高いことを常に念頭に置く。次に NSAIDs の長期投与をできるだけ避けるということである。腰痛が慢性化し、難治性になっていく最初のステップは組織損傷に伴う局所の炎症が痛みのメカニズムの一つとして考えられる。初期にこの炎症を効果的に抑制する NSAIDs はこの時期非常に効果的に作用するが、腰痛は慢性化する過程で炎症から中枢神経の「痛みの感作」に主役を移していく。慢性化しつつある痛みには NSAIDs は急性期ほどの効果はなく、しかも NSAIDs の合併症発生リスクは投与期間の長期化とともに増大していく。慢性化した、あるいは慢性化しつつある疼痛には NSAIDs より効果が強く、長期投与によっても命に関わる合併症が起きにくい薬剤が求められる。我々は ترامセツト<sup>®</sup>のような弱オピオイドがこの段階の腰痛には最も有効な薬物であると考えている。

具体的には、NSAIDs の使用は腰痛症発症から 2 週間までを原則とし、最長でも 4 週間までとする。その期間を超える場合には NSAIDs を続けるための内科的なリスクチェックが必要と考えている。この期間はまた患者にも腰部に負担をかけずに ADL を維持するリハビリ的な指導が不可欠である。私が経験した難治性疼痛患者の多くが、初期に腰痛誘発動作を続けながら薬物治療を受

けていた。また、脳や脊髄レベルに発生する「痛みの感作」は的確な鎮痛を早期に行うことにより効果的に抑制できると考えられている。つまり痛みを長引かせること自体が痛みの慢性化を招くとすれば、痛みのコントロールが不十分と判断したらできるだけ早く次の手を打つことが重要である。NSAIDs に見切りをつけたら直ちに ترامセツト<sup>®</sup>を 1 日 2 錠開始し、1~2 週間後に再評価し、鎮痛が不十分であれば 4 錠に増量する。副作用を考えて 1 日 1 錠から投与すべきとの意見も聞かれるが、私は早い鎮痛の必要性から 2 錠より開始する。鎮痛が充分達成できれば、 ترامセツト<sup>®</sup>は中止できる。この程度の弱オピオイドであれば依存性が起こることもないし、中止しても退薬徴候は経験したことがない。

利益相反：利益相反基準に該当無し

### 文 献

- 1) Reisner L: Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Pain* 12: S21—29, 2011.
- 2) Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al: Use of non-steroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 115: 1634—1642, 2007.
- 3) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012.
- 4) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 260: 275—285, 1992.
- 5) Raffa RB: A novel approach to the pharmacology of analgesics. *Am J Med* 101 (1A): 40S—46S, 1996.
- 6) Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, et al: Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse monitoring system, 1994—2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 14: 851—859, 2005.

別刷請求先 〒791-0295 愛媛県東温市志津川  
愛媛大学大学院医学系研究科整形外科学  
尾形 直則

### Reprint request:

Tadanori Ogata  
Department of Orthopaedic Surgery, Ehime University  
Graduate School of Medicine, Tohon-city Ehime, 791-0295, Japan

## How to Select and Use Drugs for the Treatment of Low Back Pain

Tadanori Ogata

Department of Orthopaedic Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been used as standard pharmacological treatments for several orthopedic diseases including low back pain. However, NSAIDs cause gastrointestinal, cardiovascular, and renal side effects. According to our study, approximately half of patients aged 70 years or older did not have sufficient renal functions for NSAID therapy. We should measure renal functions (serum creatinine) if we use NSAIDs to treat orthopedic diseases in elderly patients. Recently, the frequency of NSAIDs use for the treatment of low back pain decreased in our prefecture. Pregabalin and opioids have come to be recognized modules for the orthopedic pain. We also tested the effects of Tramadol Hydrochloride/Acetaminophen Combination in patients with low back pain. The application of Tramadol Hydrochloride/Acetaminophen Combination (4 tablets/day) remarkably improved low back pain which were ineffective by NSAIDs. In conclusion, we should recognize the side effects and limitations of NSAIDs for the treatment of low back pain. In order to prevent a severe refractory low back pain, we should use effective drugs, such as opioids, at the right time.

(JJOMT, 63: 200—204, 2015)