

原 著

日本人における三叉神経痛に対する バクロフェンの効果の検討

岡山赤十字病院 麻酔科¹⁾, 救急科²⁾

余頃 瑞希¹⁾, 福島 臣啓¹⁾, 杉原 真由¹⁾, 赤澤 杏奈¹⁾,
和田浩太郎¹⁾, 木田 好美¹⁾, 石川 友規¹⁾, 三枝 秀幸¹⁾,
石井 瑞恵¹⁾, 岩崎 衣津¹⁾, 小林 浩之¹⁾, 實金 健²⁾,
奥 格¹⁾

(令和2年8月21日受稿)

要 旨

三叉神経痛 (TN) は突発性、片側性で、重度の短い刺すような痛みを特徴とする神経障害性の痛みである。カルバマゼピン (CBZ) が第一選択薬だが、副作用も多い。GABA_B 受容体作動薬であるバクロフェンは TN に有効とされるが、日本の認可量で効果の有無は不明である。本研究では、バクロフェンの有効性と安全性を後顧的に検討した。

バクロフェンを投与した TN 患者は、男性 2 名、女性 7 名であり、年齢中央値 71 歳であった。紹介時の使用薬は CBZ が 3 例、プレガバリンが 6 例、ガバペンチンが 1 例、ノルトリプチリンが 2 例であった。疼痛発作の頻度は全ての患者で減少し、強度は 7 人の患者で減少した。痛みが消失したのは 2 例であった。疼痛緩和はで 4 日 (中央値) で認められた。投与量は、副作用のため、1 日 15 ± 2.5 mg (中央値 ± 四分位偏差) に制限された。副作用は眠気が 7 例、ふらつきが 4 例であった。3 例に痛みの再増悪が認められた。

Key words : baclofen, trigeminal neuralgia, efficacy, safety, Japanese

緒 言

バクロフェンは GABA_B 受容体にアゴニストとして作用して、興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、痛み・けいれんなどを抑制する¹⁾。三叉神経痛 (TN) の治療においても使用されており、小規模ではあるが、有効性を示す無作為化対照試験も存在する²⁾ が、日本における認可用量より多量が使用されており、日本における認可用量でどの程度有効であるかは明らかでない。そこで、本研究では、日本人 TN 患者に対するバクロフェンの有効性、副作用を後顧的に検討した。

方 法

ペインクリニック外来データベースより、2008 年 10 月～2015 年 5 月に当院ペインクリニック外来へ紹介された診断名に三叉神経痛がありバクロフェンが投与された患者を抜き出し、これらについてカルテを入手検索して、典型的三叉神経痛に対

して、三叉神経痛の治療としてバクロフェンが投与された患者を抽出した。三叉神経痛の診断は国際頭痛分類第二版によった。これらの患者において、年齢、性別、身長、体重、紹介理由、紹介前の治療、罹病期間、罹患部位、紹介理由、バクロフェン投与前・後の痛み強度 (visual analog scale, 以下 VAS とする)、バクロフェンの投与量、効果出現までの時間、副作用、転帰を調査した。効果の発現の日時は、患者が日時をはっきりと申告できたときはその日時、できなかったときは痛みの軽減を申告した受診時とした。数値データは中央値 ± 四分位偏差で示した。

結 果

三叉神経痛と診断され、治療目的でバクロフェンを使用された患者は 9 名で、男性 2 名、女性 7 名と女性が多かった。年齢は 71 ± 3 歳、体重は 55 ± 2 kg、身長は 155 ± 3 cm であった。紹介理由は、カルバマゼピンが副作用の為に使用できない症例が

6名、増量できないものが1名、使用できるが効果が不十分であったものが2名であった。紹介時の三叉神経痛に対する使用薬剤は、カルバマゼピン3名、プレガバリン6名、ガバペンチン1名、ノルトリプチリン2名であった。紹介前に、微小血管減圧術（以下MVDとする）を受けていた患者は2名であった。症状出現から当院受診までの期間は、年単位の患者も存在したが、7名では3ヶ月以下であった。

痛みの部位としては第一枝2名、第二枝2名、第三枝3名であり、2名は第三枝を含む複数の枝に痛みを認めた。5名は左側、4名は右側に痛みを感じた。発作時の痛み強度はVASで40~100mmであったが、6名は80~100mmという強い痛みであった。

バクロフェン投与前後の痛みの変化を示す（図1）。2名で、投与後にVASは0mmとなり、4名でVASの低下が見られた。VASの低下を示さなかった残り2名および投与後の痛みをVASで表現できなかった1名においても、発作頻度の減少が見られ、全例である程度の痛み軽減効果が見られた。

多くの患者で10日以内にバクロフェンによる痛みの軽減を実感できたが、眠気が強く慣れるまでに日数を必要とした2名では、効果の実感まで約1ヶ月を必要とした。7.5mg/日で効果を実感する

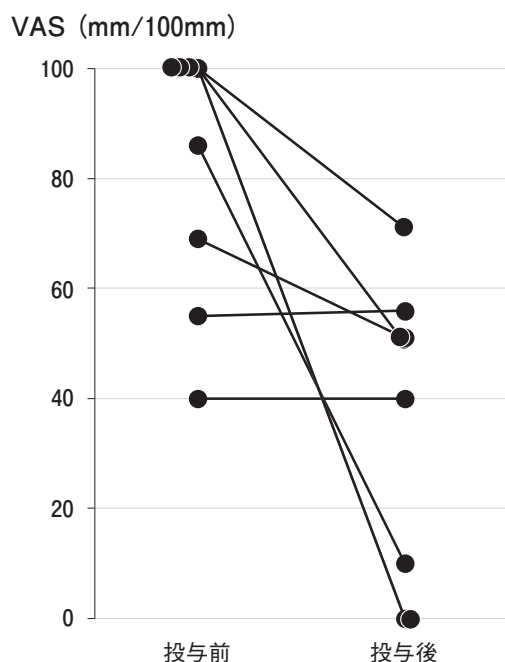


図1 バクロフェン投与前後の痛み強度（Visual analog scale, VAS）の変化

患者が出現し、2名では15mg/日で痛みが0mmとなったが、6名は副作用のため増量できず、痛みが残存した。1名は最大量である30mgまで増量できたが痛みが残存した。副作用としては、眠気が7名、ふらつきが5名であり、これらは痛みが消失した患者や、30mg/日まで増量できた患者でも見られた。

バクロフェン治療後の経過であるが、バクロフェンのみでコントロール可能であったのは9名中3名であった。1例は効果が見られたが、患者希望で手術となった。効果が不十分であった2名は早期に手術となったが、当初は十分な効果がみられるも、6~11ヶ月で再度増悪を示し、最終的にMVDとなった患者も3名みられた。

考 察

TNは、通常は無害な刺激によって引き起こされる第5脳神経（三叉神経）の1つ以上の支配領域における、片側の電気ショック様の反復性の痛み発作を特徴とする疾患である³⁾。多発性硬化症や脳幹腫瘍が原因となることもあるが、動脈または静脈の異常なループによる三叉神経が橋へ入り込む部分における圧迫により脱髄性病変が発生し、異所性インパルスが発生することが80~90%を占める⁴⁾と考えられている。

TNの年間発生率は10万人あたり4~13人とまれであるが、年齢とともに発生率は増加し³⁾、高齢者集団で最も頻繁に見られる神経痛の1つである。男性と女性の有病率は、10万人あたり2.5人/年および5.7人/年と女性に多く³⁾、男性と比較して女性の長寿の増加に関連している可能性がある。今回の我々が検討した患者も、高齢者、女性が多く一般的なTN患者の検討となっていると考えられる。

神経の血管圧迫によって引き起こされる古典的TNの治療としては、カルバマゼピンを用いた薬物療法がファーストラインの初期治療である。米国神経学会と欧州神経学会から2008年に発表された体系的なレビューによると、合計147人の患者を含む4つの無作為化対照試験によって、TNに対するカルバマゼピンの有効性は確立している⁵⁾。カルバマゼピンにより患者の58~100%で完全またはほぼ完全な疼痛制御が達成され、number need to treatは2未満であった。しかし、副作用も多く、吐き気、嘔吐、下痢、低ナトリウム血症、発

疹, 掻痒, 眠気, めまい, 複視, 無気力, 頭痛の他に, 重篤な無顆粒球症, 再生不良性貧血, ステイブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症, 肝不全など重篤なものもみられる。Number need to harm は, 軽度の副作用で3, 重篤なもので24と忍容性は高くない⁵⁾。また, アジア人が持つ1部の遺伝アレルで特に危険性が高い可能性が指摘されており⁶⁾, 日本人における危険性も否定できない。

カルバマゼピンに対して不寛容または禁忌があるTN患者に対しては, ガバペンチン⁷⁾, ラモトリギン⁸⁾またはバクロフェンなどによる治療が提案されている。ガバペンチンに関しては, いくつか無作為化比較試験が報告されているが, 質は高くない。ラモトリギンは, 二重盲検で, カルバマゼピンまたはフェニトインに難治性であったTN患者14人のプラセボ対照二重盲検クロスオーバー研究で, 有益が示されている。しかし, ラモトリギンは, 何週間にもわたって用量を適量化する必要性があり, 重篤な副作用リスクがあるため, 激しい痛みに対する治療としては制限される。

バクロフェンも, 二重盲検クロスオーバー試験も存在し, 臨床的有効性が示されている²⁾が, この研究における投与量は60mg/日と, 日本における最大投与量30mg/日より大量である。また, 同研究では難治性TNに対して, オープンの追跡研究も行われており, 長期での有効性も示されているがこちらは40~80mg/日とさらに投与量が多くなっている。

一方, 日本人におけるバクロフェンの有効性の報告⁹⁾¹⁰⁾では, 10および15mg/日で鎮痛効果が見られているが, これを一般化できるかどうかは不明である。今回の検討では, 全ての患者である程度TNに対する有効性が見られ, 2名では痛みが消失し, 作用の発現が早い点も, 強度の痛みを生じるTNの治療に対して適していた。しかし, 高齢者, 小柄な女性が多いこともあり, 眠気・ふらつきのため十分な増量ができず, 十分な鎮痛に至らない症例も多かった。また, 一度, 鎮痛が得られても, 痛みが再発する例も存在し, 経過観察が必要であると考えられた。当科ではガバペンチンとバクロフェンの併用で痛みの消失をみた症例を経験しており¹¹⁾, 今後は, ガバペンチンなど他剤との併用療法も考慮する必要があると考えられる。

結 語

バクロフェンは, カルバマゼピンが副作用のため使用できない, あるいは効果が十分でない特発性TN患者に対して広く鎮痛作用を示し, 鎮痛作用は早期に出現する。しかし, 眠気やふらつきのため増量ができず十分な効果を得ることが困難なことも多い。また, 痛みの再燃がみられるため経過観察が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

文 献

- 1) Fromm GH: Baclofen as an adjuvant analgesic. *J. Pain Symptom Manage.* **9**: 500—509, 1994.
- 2) Fromm GH, Terrence CF, et al: Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann. Neurol.* **15**: 240—244, 1984.
- 3) Zakrzewska JM, Linskey ME: Trigeminal neuralgia. *BMJ* **348**: g474, 2014.
- 4) Love S, Coakham HB: Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. *Brain* **124**: 2347—2360, 2001.
- 5) Gronseth G, Cruccu G, et al: Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* **71**: 1183—1190, 2008.
- 6) Ferrell PB, McLeod HL: Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* **9** (10): 1543—1546, 2008.
- 7) Yuan M, Zhou H-y, et al: Efficacy and Safety of Gabapentin vs. Carbamazepine in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Meta-Analysis. *Pain Pract.* **16**: 1083—1091, 2016.
- 8) Zakrzewska JM, Chaudhry Z, et al: Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* **73**: 223—230, 1997.
- 9) 中谷俊彦, 蛭田博行, 他: バクロフェンが有効で

- あった三叉神経痛, 舌咽神経痛の2症例. 日本ペインクリニック学会誌 12(2):105—108, 2005.
- 10) 田中絵理子, 境 徹也, 他: バクロフェンが有効であった症候性三叉神経痛の1例. 日本ペインクリニック学会誌 21(1):59—61, 2014.
- 11) 石井瑞恵, 小野大輔, 他: バクロフェン, ガバペンチンにより疼痛コントロールを行った三叉神経痛の一例. 日本ペインクリニック学会誌 17:181, 2010.

<Abstract>

Efficacy and safety of baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia in Japanese patients

Mizuki Yogoro, Tomihiro Fukushima, Mayu Sugihara, Anna Akazawa, Kotaro Wada¹, Yoshimi Kida¹, Tomoki Ishikawa¹, Hideyuki Mieda¹, Mizue Ishii¹, Etsu Iwasaki¹, Hiroyuki Kobayashi¹, Takeshi Mikane² and Satoru Oku¹

¹)Department of Anesthesiology, ²)Department of Emergency, Japanese Red Cross Okayama Hospital

Trigeminal neuralgia (TN) is a form of neuropathic pain that presents as sudden, unilateral, severe, brief stabbing pain. Carbamazepine (CBZ) is recommended as the first-line treatment. However, its efficacy is compromised by poor tolerability. Although baclofen, a GABA_B receptor agonist, is known to be effective for TN, it is not known whether the optimal effect for TN can be achieved by a daily baclofen dose of ≤ 30 mg daily in Japan. In this study, we retrospectively analyzed the efficacy and safety of baclofen for TN in Japanese subjects.

There were nine patients with TN who were treated with baclofen two males and seven females, aged 71 ± 3 years (median \pm quartile

deviation). Concomitant medications at the time of referral included CBZ in three patients, pregabalin in six patients, gabapentin in one patient, and nortriptyline in two patients. After starting baclofen, the frequency of pain attacks decreased in all nine patients and the intensity of pain decreased in seven patients. Pain disappeared completely in two patients. Pain relief was noted at 4 ± 2.5 days after starting baclofen. The maximum dosage of baclofen was restricted to 15 ± 2.5 mg daily due to side effects in all but one patient. Side effects included drowsiness in seven patients and lightheadedness in four patients. Three patients had re-exacerbation of pain despite continuing baclofen therapy.