

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 仁木 有理子



論 文 題 目

「Immediate analgesic effect of 8% lidocaine applied to  
the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia」

「三叉神経痛の口腔粘膜の痛みに対する

8%リドカインの即効性鎮痛作用」

指 導 教 授 承 認 印

岡本清岡



# Immediate analgesic effect of 8% lidocaine applied to the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia

## (三叉神経痛の口腔粘膜の痛みに対する 8%リドカインの即効性鎮痛作用)

仁木 有理子

### 背景

三叉神経痛は三叉神経支配領域である顔面や口腔に発生する神経痛であり、年間発症率は10万人あたり4-5人である。また、痛みは発作性で持続時間は数秒から1分程度であるが難治性で、会話、食事、洗顔などの軽い刺激により痛みが誘発されるため、日常生活を大きく障害する。

アメリカ神経学会や欧州神経学会のガイドラインによれば、治療の第一選択はカルバマゼピンまたはオキシカルバマゼピンによる薬物療法である。これらは即効性の強い鎮痛作用を発揮するが、耐性を生じやすく、眠気、ふらつき、悪心・嘔吐、薬疹などの副作用のために服用できない場合も多い。

上記の薬物療法が困難な場合、手術が勧められているが、脳脊髄液漏出、髄膜炎、脳卒中、死亡などの合併症を有する。神経ブロックも有効な治療のひとつで広く行われているが、ブロック針の穿刺には強い痛みを伴い、神経麻痺やジセステジアが起こり得る。

三叉神経痛は三叉神経第2枝と第3枝に好発し、それらの支配領域である口腔粘膜に痛みが出現することが少なくない。粘膜は皮膚と異なり、針穿刺による浸潤麻酔でなく塗布による表面麻酔が可能である。そこで今回、三叉神経痛の口腔内の痛みに対して8%リドカインの粘膜塗布の有効性を無作為二重盲検プラセボコントロール・クロスオーバー研究により調べた。

### 対象と方法

#### 1)対象

北里大学病院麻酔科外来に通院する三叉神経痛患者のうち、口腔粘膜領域に最大の痛みがある患者の連続24人を対象とした。国際頭痛学会の三叉神経痛診断基準を満たし、20歳以上、罹患期間3カ

月以上、Numerical Rating Score (NRS, 数値評価スケール 0 = 痛みなし, 10 = 最大の痛み) で 4 以上の痛みを選択基準とした。1 か月以内にリドカイン含有薬剤を使用した患者, 局所麻酔薬に対するアレルギーを有する患者, アルコール不耐症の患者, 重度に心肺機能の低下した患者, 精神障害などで痛みの評価が困難な患者は除外した。本研究は本施設の倫理委員会の承認と患者のインフォームドコンセントを得て施行した。

## 2) 方法

患者を無作為に 2 群に分け, 8%リドカイン (LDC: キシロカインポンプスプレー®, アストラゼネカ社) または生理食塩水プラセボ (PBO) を痛みのある口腔粘膜に塗布し, 1 週間後に他方を塗布した。いずれの塗布も, 試験者がスプレーを用いて患者の手掌に薬液を 0.2ml 噴霧し, 患者自身でその薬液を手指で口腔内の痛み部位に塗布させた。先に LDC を塗布した群を LDC/PBO 群, 先に PBO を塗布した群を PBO/LDC 群とした。塗布前と 15 分後における痛みの強さを NRS で評価した。外来で 30 分間経過観察したのち, 治療効果について著効, 有効, 不変, 増悪の 4 段階で評価した。さらに, 塗布から 1 週間後の外来受診日に効果持続時間を問診した。

## 3) 統計的分析

連続パラメータは中央値 (四分位点) で記載した。本研究では, 持ち越し効果および時期効果を確認するために Wilcoxon t-test を用いて第 1 週, 第 2 週の塗布前 NRS の差を分析した。薬液塗布前後の NRS, リドカインとプラセボの NRS 変化率についても Wilcoxon t-test を用いた。LDC/PBO 群, PBO/LDC 群の群内比較には Mann-Whitney U-test を用いた。治療効果の 4 段階評価におけるカテゴリー変数の統計分析にはカイニ乗検定と Fisher's test を用いた。

## 結果

研究期間中に副作用などで研究を中断した患者はなく, 患者 24 人のすべての結果を得た。

### 1) NRS 変化

LDC は NRS 値を塗布直前の 5(4,8) から塗布 15 分後の 1(0,4) に有意に低下させた。一方, PBO は NRS 値を有意に変化させず, LDC は PBO よりも有意に NRS 値を低下させた。また, NRS 値が 3

以上低下したのは PBO で 24 人中 1 人(4%)であったのに対し, LDC では 24 人中 16 人(67%)であり, PBO で有意に多かった. LDC では 11 人(46%)の痛みが消失した.

LDC/PBO 群と PBO/LDC 群において, 持ち越し効果または時期効果はなかった. いずれにおいても, NRS 値は LDC で有意に低下し, PBO では変化なかった.

## 2)効果の評価

著効または有効は, PBO では 24 人中 3 人であったのに対し, LDC では 19 人であり, 有意に LDC で多かった. 効果持続時間は LDC で 2.8(0.3,3.0)時間, PBO で 0(0,0)時間であり, LDC のほうが有意に長かった.

## 3)副作用

急性リドカイン中毒や誤嚥性肺炎などの重篤な副作用はなかった. LDC で 9 人, PBO で 3 人が塗布部位の痺れ感を感じた. また, LDC で 1 人が苦みを訴えた. これらは数時間以内に自然に軽快した.

## 考察

今回, カルバマゼピンなどの薬物療法により軽快しない口腔粘膜領域の三叉神経痛に対し, 8%リドカイン口腔内塗布が有効であることが示唆された. 塗布 15 分で痛みが減弱する臨床意義は大きいと考えられる.

今回の研究で, リドカインを塗布した患者の 80%が有効であり, これはカルバマゼピンの有効性とほぼ同程度である. 効果発現時間についてはカルバマゼピンの 24-48 時間に対して即効性に優れると考えられた.

リドカインの全身投与における鎮痛効果は, 血中濃度が 1.5 $\mu$ g/ml 以上で発現するとされる. LDC でリドカイン 50mg を咽頭粘膜に噴霧した場合のリドカイン最大血中濃度はおよそ 0.6 $\mu$ g/ml である. 今回の 1 回使用量は最大でも 16mg であり, リドカイン血中濃度は非常に低いと推測される. 故に, LDC による鎮痛は LDC に含まれるリドカインが粘膜を浸透し, 局所麻酔作用により機械的アロディニアを抑制したと考えられる. 三叉神経終末枝, すなわち眼窩上神経, 眼窩下神経, オトガイ

神経における神経ブロックは感覚脱失と共に鎮痛作用を引き起こす。今回の LDC による鎮痛作用も同様の機序と考えられる。

LDC の利点として以下があげられる。第一に迅速な効果発現である。三叉神経痛患者において、早急な痛みの減弱は食事や洗顔を可能にする。第二に携帯可能であり、時と場所を問わずに簡便に使用できる。三叉神経痛の痛みは頻回に出現するため、簡便に使用できる利点は高い。第三には重篤な副作用がないことである。三叉神経痛患者には高齢者が多く、他の全身合併症を有する場合に LDC は使用しやすい。

本研究には課題と限界がある。第一にリドカインの局所麻酔作用により LDC と PBO が区別できる可能性があることである。しかし、今回の研究では、リドカインとプラセボの鎮痛効果の違いはクロスオーバー試験の第 1 回目で明らかであった。第二に LDC はリドカイン以外にも数種類の物質が含まれており、これらが鎮痛効果に影響を与えている可能性がある。第三に、反復使用や長期使用の有効性は不明であり、今後調査していく必要がある。

## まとめ

8%リドカインは口腔粘膜領域の三叉神経痛に対して、重篤な副作用なく、迅速に鎮痛作用を発揮することが示唆された。