総説

REVIEW ARTICLE

関節リウマチにおける LLLT と薬物治療

小幡 純一^{1,2}, 北村 佐代^{1,2}¹ 光中央診療所² 日本リウマチレーザー研究所

(平成 28 年 11 月 14 日受理, 平成 29 年 1 月 11 日掲載決定, 平成 29 年 9 月 6 日 J-STAGE 早期公開)

Application of LLLT and Medications to Rheumatoid Arthritis

Junichi Obata^{1,2}, Sayo Kitamura^{1,2}¹*Hikari-chuo Clinic*²*Japan Rheumatism and Laser Laboratory*

(Received November 14, 2016, Accepted January 11, 2017, Advance Publication released online September 6, 2017)

要 旨

関節リウマチの治療 (RA) は 20 年以上にわたり, 劇的な変革期にある。薬物治療, 特にメトトレキサートや生物学的製剤の進化によって生み出されたと言えよう。RA 治療の達成目標は世界標準として定められるようになった。RA は疼痛と関節腫脹を特徴とする慢性炎症性疾患である。疼痛は患者にとって最も重視する関心事であるが, 医師にとっての関心事は関節腫脹である。治療方針は患者と共有すべきであり, メディカルスタッフは患者と医師の認識に乖離があることを認識すべきである。

発展し続ける RA の薬物治療の時代にあって, 変化し続ける LLLT の歴史を紹介する。さらには, 抗 TNF 療法により LLLT の疼痛寛解効果が高まることを示す。RA 症例の高齢化に対する LLLT と薬物治療の結合治療がそれぞれ単独治療より有用である。

キーワード: 関節リウマチ, 低出力レーザー療法, LLLT, 生物学的製剤, 抗 TNF 治療, 神経障害性疼痛

Abstract

The treatment of rheumatoid arthritis (RA) has undergone dramatic changes over the past 20 years, which may be subsumed under developing medications, especially methotrexate and biologics. The goals of treating to RA have been formalized by an international task force.

RA is a chronic inflammatory disease which is characterized by pain and swelling of synovial joints. Pain is the most important determinant of the patient's perception of RA disease activity, while it is mostly the joint swelling for the physician. An international task force emphasizes the importance of shared decision-making with the patients. It is important for medical staffs to identify the discrepancy between the patient's and the physician's assessment.

History of changing LLLT in the era of developing medication to RA is showed. Pain relieving effects of LLLT is increasing by using anti-TNF treatments.

The combination treatments of LLLT and medication may be better than the single treatment to aged RA patients.

Key words : Rheumatoid arthritis, Low power Laser therapy, LLLT, Biologics, anti TNF treatment, Neuropathic pain

1. はじめに

リウマチ性疾患における治療の中心は薬物治療である。この疾患群の中でも関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis : RA) の薬物治療の発展はめざましく、他領域の薬物治療に与える影響も多大である。そこで、今なお発展し続ける RA における薬物治療発展の歴史を振り返るとともに、その歴史の中で生まれたレーザー治療の位置付けと将来について考えてみたい。

近年、RA 診療は革命的に進歩し、2010 年欧州リウマチ学会 (EULAR) のリコメンデーションで示されたいわゆる T2T (Treat to Target) の実践が国際的に標準化されている。

更にはリコメンデーションが強化された 2014, 2015 Update が示されている¹⁾。関節リウマチの標準治療は、メトトレキサートと生物学的製剤であり、疼痛寛解を含む炎症活動性抑制に加え、骨関節破壊の抑制、さらには生命予後の改善効果に優れた治療薬を選択するようにガイドラインで示されている。最近はそのに加えて、医療経済的に高額医療の抑制や患者の意見を重視すべきと提言している。実際、診療方針、治療目標が国際標準になったことにより、治療方針の決定に患者の視点が加わるようになった。診療ガイドライン作成にあたって、経済の専門家など、医師以外のメンバーも、広く参加している。米国リウマチ学会 (ACR) RA 診療ガイドライン 2015 では、ガイドライン自体を医師と患者が薬剤選択の際に共有するツールであると結論づけている²⁾。RA 診療における医師と患者の意識の相違に関する調査では、患者の主たる関心は疼痛であり、リウマチ専門医の関心は腫脹関節の有無であったという³⁾。従来より、リウマチ専門医の疼痛に対する関心は低く、疼痛治療は対症療法に過ぎないとして軽視してきた長い歴史がある。

最近、治療方針やゴール設定の際、患者に対する十分な説明と同意を得ることの重要性が強調される時代になり、疼痛を無視できなくなってきた。患者により身近な看護師、薬剤師などのメディカルスタッフも参加するチーム医療の重要性が国際的に叫ばれるようになった。現場の実際が表面化して、ようやく RA 患者の苦痛であった疼痛管理や生命予後に対する影響の大きい骨粗鬆症と骨折防止対策にスポットが当たってきたとも言える。高齢化社会を迎え、加齢に伴うリウマチ性疾患の増加も必然であり、いわゆる神経障害性疼痛に対する疼痛管理を必要とする症例が増えている。神経障害性疼痛に対するカルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドのプレガバリンや慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の普及が疼痛治療への関心に拍車をかけたとも考えられる。疼痛治療への理解が深まることがレーザー治療の進歩につながることを期待し、疼痛治療とくに RA 疼痛に対する薬物治療と低出力レーザー治療 (低反応レベルレーザー療法 LLLT) の歴史的背景に触れる。

リウマチ性疾患治療ガイドラインは薬物投与が原則である。LLLT の適応は未だ治療ガイドラインが作成されない病態あるいは推奨度の高い薬物療法が存在しない病態にあるはずである。薬物治療と LLLT の将来を論じる上で、最も重視すべき点である。現状で有用性の高い薬物治療が存在する領域に LLLT の存在意義はないという認識が必要である。薬物治療の進化を謙虚に受け止めることも

医療人として求められる大切な視点であろう。その意味では、関節痛のみではなく、骨関節破壊の抑制、生命予後の改善までも薬物治療で可能となった RA 領域における LLLT の適応範囲は限定的と言える。高額医療や感染症リスクのため、十分に薬物療法が行えないという条件下での限られた範囲内での適応であるべきである。加えて、LLLT 普及のカギを握ると思われるリウマチ性疾患の疼痛治療現場におけるチーム医療と LLLT の現状について報告する。

2. 疼痛緩和治療における薬物治療と LLLT の鎮痛効果探求の歴史

そもそも、リウマチ性疾患とは、四肢、あるいは全身の痛みを伴う 500 以上の疾患の総称である。その中には、自己免疫疾患、加齢性変化、スポーツ外傷など病態の異なる痛みが多数含まれる。本来、リウマチ性疾患における共通の治療目標は、痛みを緩和することにあった。

RA における炎症性疼痛緩和治療 (侵害受容性疼痛治療) の歴史をたどると、1897 年アスピリンが合成されて以来、薬物治療の中心にアスピリンが長らく君臨していた。我々も四半世紀以前には「白米にアスピリンを混ぜて食べなさい」という時代を経験した。その後、1950 年代にシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害剤が開発され、1960 年代には、インドメサシンが登場するが、この時代はまた、民間療法の時代でもあった。

1989 年、我々は、低出力レーザーもインドメサシンと同等の鎮痛効果があることを報告⁴⁾したが、一方では、ラットのアジュバント関節炎において、インドメサシンと同等の治療効果を認めるも、起炎剤投与前照射による予防効果を認めず、作用点の相違も推測された⁵⁾。これらの動物実験や臨床試験⁶⁾、二重盲検試験⁷⁾などによって、半導体レーザーあるいは He-Ne レーザーにおいても、低出力レーザー照射は侵害受容性疼痛に対して有効である。しかし、一方ではプラセボ効果という評価が存在する。

平成 4 年 6 月に、厚生省薬務局新医薬品課長通達が出され、臨床評価に関する一般指針について、新薬開発の際の臨床試験の進み方が示されている。まず、非臨床試験の結果から薬効、危険性、副作用の可能性を十分に評価し、その上で臨床試験に入ることになる。我々は、ブタの皮膚を使って、波長 780 nm、出力 10 mw、C.W. (推定出力密度 0.318 W/cm²) 総照射エネルギー密度約 954 J/cm² 程度の照射実験で皮膚組織に対する安全性を確認。第 I 相試験では、一般的には健康男性志願者において、臨床安全用量の範囲ないし最大安全量を推定することである。低出力レーザー照射の評価も薬効評価に準じて進められ、安全性については、先のレーザー照射装置を用い、成人男性で 1 点 180 分間照射までの皮膚に対する安全性を確認した。薬効評価に準じたこの装置の安全用量はとりあえず確認できていた。次の第 II 相試験は、適応疾患や用法・用量の妥当性を検討する段階であり、プラセボを含めた用量反応、用量設定試験を行い、最小有効量及び最大安全量の範囲、臨床至適用量幅を決定しなければならない。第 III 相試験では、比較臨床試験及び一般臨床試験により、さらに多くの臨床試験成績を収集

し、対象とする適応症に対する治療薬の適応症に対する臨床上的有用性の評価と位置づけを行う。果たしてレーザー照射において用量設定試験による最小有効量と最大安全量の範囲、臨床至適用量幅を決定できるかという大問題に突き当たった。そもそも、鎮痛効果にレーザーエネルギー依存性があるかという点である。薬効評価の場合、目標とする効果は投与量依存性であることが前提にある。用量依存性がない薬剤はプラセボ効果とみなされる。低出力レーザー照射はプラセボ効果と言われ続けていたのもこの点が不明だったからであろう。そこで、1993年、我々はRA関節痛について、レーザーエネルギーと鎮痛効果を評価する試みを行ない報告した。レーザー機器によって出力密度が異なるため、機種の違いによる比較は不十分であるが、同一機種であれば出力あるいは出力密度と鎮痛効果発現までの時間に相関性を認めた。しかし、照射時間あるいはエネルギー密度を無制限にあげても鎮痛効果(疼痛VAS評価法)は約80%でプラトーに達し、有効性に限界も認めた(Table 1⁸⁾, Fig.1⁸⁾)。2006年、Aimbireらは急性炎症に対するLLLTの作用機序の一つとして、TNF α 濃度を照射エネルギー用量依存性に減少させたと報告⁹⁾している。

Table 1 Laser beam profiles of Ga-Al-As diode laser with LLLT machines
Power densities at the point of irradiation are showed by estimate.

Types of Instruments	Power (mW)	Model	Irradiation spot (cm ²)	Power density (W/cm ²)
A	20	JQ305	0.0104	1.923
	40	JQ305	0.0104	3.846
	60	JQ305	0.0104	5.769
	100	JQ305	0.0104	9.615
	10	FLAT10	0.0314	0.318
			0.000314	31.8
B	60	EL700	0.03以下	1.9
	1000	MLD1005	1.7663	0.566

Fig.1 Relationship between acute pain relieving effect on RA by LLLT and laser power. Wrist joints with motion pain on rheumatoid arthritis were treated by 3 different types of Ga-Al-As diode lasers with 5 different power levels (10,20,40,60,100mw c.w) and 6 different power densities. The effective ratio of the laser therapy was about 80% for all density levels.

神経障害性疼痛治療薬発展の歴史の詳細については、ここでは触れないが、229の報告のsystematic reviewとmeta-analysisの報告がある。50%のpain reliefを獲得するために必要な症例数(number needed to treat for 50% pain relief: NNT)という評価法によれば、リドカインパッチなどのパップ剤に比べ、三環系抗うつ剤やトラマドールが優れていた。第一選択薬として強く推奨する三環系抗うつ剤のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み抑制剤デュロキセチンと他剤とのcombined NNTsは6.4で、プレガバリンが7.0、ガバペンチン7.2であった。第一選択薬としての弱い推奨あるいは第2選択薬としては、リドカインパッチ、高濃度カプサイシンパッチ(NTT10.6)とトラマドール、さらに弱い推奨あるいは第3選択薬として強オピオイドとボツリヌス毒素が抽出されている。なおボツリヌス毒素は末梢性神経障害性疼痛のみに推奨されている¹⁰⁾。

LLLTの将来に関連性が深いと思われるのが、デュロキセチン、プレガバリン、ガバペンチン、オピオイド鎮痛薬などの普及であるが、これらの治療薬によって50%鎮痛効果が得られた症例を見つけ出すまで約7人(NTT7.0)必要という計算であり、薬物単独での鎮痛効果として十分とはいえない。神経障害性疼痛に対するLLLTとの併用療法の是非も含め、今後さらに検討が進むことを期待する。

一方、レーザー工学技術が進歩するにつれて、疼痛緩和治療においても高出力半導体採用装置の開発が進んできた。低出力レーザー治療のBioactivation効果を高め、副作用を防止する目的で、レーザーの高出力化と低出力密度化を同時に追求する流れがあった。レーザーの照射面積を広く、あるいはパルス化するなどの工夫がなされたのである。当然、高出力化に伴い、温熱効果も無視できなくなった。低出力レーザーの特徴でもあった照射時に熱感を感じないという意味でよく使われていたコールドレーザーという表現も姿を消した。必然的に、発射されるレーザーの出力分類に代わって、生体組織に対する作用で分類する流れが生まれた。レーザー光源に代わって、照射される生体側に視点が移ったのである。レーザー治療装置を作る立場と使用する医療側の立場が対立したまま今日に至っているが、視点が違うにすぎない。立場を変えれば、同じことの裏表だと理解できるだろう。近年、医療サイドでは、生体反応を引き出す作用を強調する意味合いで従来の低出力レーザー治療を低反応レベルレーザー療法(Low reactive Level Laser Therapy: LLLT)と呼ぶことが多くなっている。最近では、低反応レベル光療法(Low reactive Level Light Therapy: LLLT)ともいわれ、光源の違いよりも物理療法という共通概念で捉えようとする傾向にある。最初はレーザーの代用と考えられていた直線偏光近赤外線やキセノン光を用いる光治療も広く臨床応用されている。照射出力10W、連続波、移動照射法採用装置などレーザー光源の高出力化の流れがある。プロスポーツ選手の疼痛治療、コンディショニングの目的で普及し始めている。この領域は薬物ドーピングの問題があり、薬物治療の進化は望めないため、当然治療ガイドラインなどは存在しない。LLLTが発展できる可能性の高い領域だと言える。レーザーダイオード

(LED) の医療応用も進み, LLLT の中身は多様である。しかし, 臨床上の安全性という点では, 異質のものでもあり, 使用にあたっては, その特徴を熟知し, 安全性確保を第一に考慮すべきである。

本来, 我々はレーザーの持つ分子エネルギーに着目した基礎的, 臨床的研究に注目してきたことから, 低反応レベルレーザー療法という意味の LLLT について話を進める。

3. RA の薬物治療ガイドラインと LLLT

炎症性疼痛に劇的な鎮痛効果を発揮する副腎皮質ステロイドは, 功罪の議論を経た今もなおなくてはならない治療薬である。2016 年米国リウマチ学会, 欧州リウマチ学会が推奨するリウマチ診療ガイドラインにも, 発症早期には投与を考慮していい薬剤に指定されている。

1980 年代後半, リウマチ治療に革命的变化が起こった。その先頭に立ったのが, 関節リウマチに対する免疫抑制剤メトトレキサート (methotrexate: MTX) の登場とその急速な普及であった。骨関節破壊阻止がようやく治療目標に上がってきた。1989 年, 米国で, 抗 TNF 製剤が承認され, サイトカインを標的とする分子標的薬, いわゆる生物学的製剤の時代に入り, 革命的進化の時代に入った。通常の日常生活が保証され, 生命予後も改善, その業績に疑う余地はないと思われたが, 一方, 高分子の生物学的製剤をもってしても, 治癒という高いゴールは望みにくく, 膨張し続ける高額医療費が社会問題になってきた。最近, 注射製剤である高分子の生物学的製剤の欠点を補う希望を抱かせた経口低分子化合物のヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, トファシチニブが登場した。サイトカイン受容体のシグナル伝達をになうチロシンキナーゼ, JAK のリン酸化を阻害する低分子の分子標的薬である。これまで報告された多くの臨床試験によって, 高分子の生物製剤と有効性において同等であることが示されている。さらに新規薬剤の開発競争が続く状況にあり, 新たな時代の幕開けを予感させる。サイトカインのシグナル伝達系の活性化に必須の ATP の供給エネルギーは, 主として糖質, 脂質の分解によって得られる。解糖系, β 酸化, 最終的なクエン酸回路の舞台はミトコンドリアのマトリックスにある。一方, 光あるいはレーザーの作用も, ミトコンドリアの呼吸鎖に吸収されることでクエン酸回路へと繋がる一連の Photobioactivation 効果によって生まれると考えられる¹¹⁾。

生物学的製剤, JAK 阻害薬と呼ばれる分子標的治療薬は抗サイトカイン療法時代の標準薬ともいえる。しかし, これらの治療薬を用いても, 疼痛関節が全くなくなるわけではなく, 疼痛関節 1 以下の Boolean 寛解を達成する確率は大規模臨床試験でも概ね 30% 以下である¹²⁾。つまり 7 割以上の症例は, 疼痛関節を残している。我々は, 抗 TNF 療法 (エタネルセプト) 前に LLLT を施行して, 痛み緩和スケール (PRS: Pain relief scale) による疼痛寛解効果が得られなかった症例に対し, エタネルセプト投与開始後に残存した疼痛関節に再度 LLLT を試みた (Table 2, Fig.2)。LLLТ 直後に急性鎮痛効果を PRS で評価したところ 6/12 例 50% に PRS 値の改善を認めた (Fig.3)。この結果は, 抗 TNF 療法 (エタネルセプト) による疼痛閾値の上昇が, LLLT の有効性を高めることを示唆する。

Table 2 Back grounds of RA patients

Case No	sex	age	length	weight	Etanercept	Combined	
1	UK	F	54	161	49	25mg/2x/w	MTX,St, NSAID
2	KY	F	63	157	39	25,12.5mg/2x/w	MTX,St, NSAID
3	YM	F	43	157	57		25mg/2x/w
4	MY	F	67	160	72	25mg/2x/w	St, NSAID
5	WH	F	58	154	63	25mg/2x/w	MTX,St, NSAID
6	SM	F	50	149	50	25mg/2x/w	MTX,St, NSAID
7	ST	M	74	178	70	25mg/2x/w	MTX,St, NSAID
8	OK	F	55	159	60	25mg/2x/w	MTX,St, NSAID
9	TY	F	44	145	40	25mg/2x/w	MTX
10	OE	F	53	165	52	25mg/2x/w	Tac,St
11	OM	F	53	162	53	25mg/2x/w	MTX,St,NSAID
12	NY	F	38	162	60	25mg/2x/w	MTX,St,NSAID

MTX: Methotrexate Tac: Tacrolimus St: Steroid
NSAID: Non steroidal antiInflammatory drug

Fig.2 Trial Schedule. Etanercept for anti-TNF therapy was injected into 12 RA patients with high or moderate inflammatory activity. The same painful joints of every RA patients were treated by LLLT before and after Etanercept injections 2 times a week for 8 to 48 weeks. Before and after treatments, we evaluated the immediate pain relieving effects of LLLT by using the scale of PRS and VAS.

併用療法の有効性を示す結果と考える¹³⁾。また, 炎症活動性 (DAS28ESR) と LLLT の有効性に相関は見られなかったが, 2/12 例を除きエタネルセプト投与後 VAS 値が減少していた。VAS 値の低下の顕著な症例において, LLLT の効果が出やすい傾向を認めた (Fig.4, Table 3)。なお, 使用した LLLT 治療器は, 波長 830 nm, 5 プローブから同時に出力 60 mw, C.W. (推定出力密度 7.64 W/cm² MLF601, ME リサーチ製) のレーザー照射可能な装置である。1 関節につき同時に 3-5 ポイント照射しており, 照射時間は 1 ポイント 300 秒間である。Fig.1 に示したように, 鎮痛効果がプラトーに達するに十分な照射エネルギーを確保できる照射時間を設定した。

レーザーの応用範囲は疾患の診断分野を含めると理論的にはとてつもなく広い。レーザーの応用は安価な LED の応用へ繋がる可能性もあり, 対象疾患によっては, 医療経済的に薬物療法に勝る可能性もある。しかし, 対象を疾患治療分野に限れば, 薬物治療の発展とレーザーの応用を切り離すことは不可能である。

薬物療法の欠点は, 作用が標的とする分子, 細胞, 組

Fig.3 Relationship between Pain VAS levels before Etanercept injections and pain relieving effect by LLLT after Etanercept treatment. Total pain levels were evaluated by themselves by using the visual analogue scale (VAS) before and after Etanercept treatment. Etanercept treatments were effective for about 83% of RA patients by disease activity score. But, all cases had at least one painful joint after the injections of Etanercept for 8 to 48 weeks. These cases had only one painful joint after Etanercept treatments. And the only one painful joint after Etanercept treatments was the same joint before Etanercept treatments. But, the level of VAS were lower than that of VAS before Etanercept treatments except 2 cases.

Fig.4 Relationship between disease activity levels (DAS28) before Etanercept injections and pain relieving effect by LLLT after Etanercept injections. EULAR Disease Activity Score (DAS28) of 10 in 12 RA patients, about 83% of cases, improved after injections of Etanercept. Pain relieving effects were re-evaluated by PRS on the same painful joint by LLLT after Etanercept treatments. After Etanercept treatment, LLLL changed to be effective for 50% of the same painful joints before Etanercept treatment.

織に止まらず、多少なりとも全身的に薬剤暴露されるため、高齢化、合併症などに伴う副作用リスクが存在することである。現状の関節リウマチ治療を見るだけでも、薬剤関連リンパ増殖性疾患の増加、間質性肺炎、細菌性肺炎、結核再燃、ウイルス性肝炎再燃などリスク管理が日常診療の重点になっている。目標とする組織の細胞表面受容体のみを標的とした特異性の高い創薬技術はなお研究半ばという段階にあり、炎症局所のみ作用する強力な治療法の必要性を痛感する。発展し続ける関節リウマチを中心とした薬物治療の不足、欠点を補う潜在能力をもっているレーザーの光化学作用に期待する。広汎な組織をターゲットとする薬物治療と局所療法としてのレーザー治療の併用、あるいは薬物とレーザーの複合治療である光線力学的治療 (PDT) の発展にも期待している¹⁴⁾。我々もレーザーによる分子標的治療に早くから注目し、レーザーの分子エネルギーとブラディニン活性低下作用¹⁵⁾、炎症性タンパクである血清アミロイド A 分解作用について報告¹⁶⁾したが、臨床応用に至っていない。

4. 炎症性疼痛に対する局所麻酔薬と LLLT

局所麻酔薬と LLLT の効果を客観的に比較検討することは困難である。しかし、実臨床では、筋筋膜性疼痛などの非炎症性疼痛に対し、トリガーポイント注射と LLLT は常に治療選択肢の一つになる。整形外科的疾患に対する LLLT の報告は多数あるが、武者ら¹⁷⁾は、トリガーポイントに LLLT を行い、局所麻酔薬によるトリガーポイント注射と同等の高い有効性を示している。加齢に伴う変形性膝関節症に対しては、軟骨保護や疼痛寛解を目標にヒアルロン酸と局所麻酔剤を併用することが一般的であろう。この病態に対する LLLT の有効性についての報告は多い。

一方、RA 関節炎に伴う関節痛に対する局所麻酔薬の鎮痛効果は低い。その理由の一つとして、組織の酸性度が高い炎症部位では H^+ 荷電型の濃度が増加し、神経細胞内に入りにくくなり、鎮痛作用が減弱するという説明がある¹⁸⁾。近年、Na イオンチャンネルの 9 種類のサブタイプが解析され、炎症部位と非炎症部位における機能の異なる Na イオンチャンネルのサブタイプの発現が明らかにされた。PG などによる炎症部位に、Na イオンチャンネルの特異的阻害薬であるテトロドトキシン非感受性 Na1.8、

Table 3 Basic data about relationship between disease activity levels (DAS28) and VAS before Etanercept injections and pain relieving effect by LLLT (PRS) after Etanercept injections

Case	before Etanercept DAS28(4)ESR	aftr Etanercept DAS28(4)ESR	before Etanercept VAS	aftr Etanercept VAS	Effectiveness by LLLT PRS
1	5	4.03	62	34	LLLT No Effective
2	5.1	2.98	88	5	LLLT Effective
3	5.27	4.47	95	79	LLLT No Effective
4	5.77	4.17	88	50	LLLT Effective
5	5.47	3.88	91	16	LLLT Effective
6	5.53	4.01	57	34	LLLT No Effective
7	5.83	3.65	77	31	LLLT Effective
8	5.7	5.24	95	64	LLLT Effective
9	5.33	4.46	50	22	LLLT No Effective
10	5.3	5.35	76	80	LLLT No Effective
11	7.07	2.96	60	5	LLLT Effective
12	4.52	3.89	24	24	LLLT No Effective

Na1.9の発現が促進されていると報告された¹⁸⁾。このNa1.8, Na1.9のサブタイプは局所麻酔剤リドカインに非感受性であった。一方、神経伝導路の障害にはNa1.8, Na1.9の発現低下がみられ、リドカインが有効なテトロドトキシン感受性Na1.3の発現増加がみられている。Naイオンチャネルと疼痛に関する研究報告は多数ある¹⁸⁾。この結果は、臨床においても矛盾しないものであり、続発性変形性関節症合併の要素が低い高疾患活動性RA症例に対して、リドカインによる鎮痛効果は低いと思われる¹⁹⁾。

5. 膠原病とLLLT

全身性自己免疫疾患に対するLLLTの応用はかなり限定的である。強皮症や混合結合組織病などによく見られるレーノー症状に対するLLLTは、疼痛、しびれなどの自覚症状を和らげる対症療法として一定の有効性を認めている。しかし、効果の持続は主観的ではあるが12～24時間程度と考えられる。なお、本村らのラットのアジュバント関節炎におけるLLLTの疼痛閾値測定実験によれば、鎮痛効果の持続は24時間という結果が得られている⁵⁾。臨床的な鎮痛効果持続時間については、疾患の種類、原因、程度など、多種多様であるため一定の見解はない。全身性エリテマトーデス、RAなどの膠原病に合併する下腿皮膚潰瘍の治療にLLLTを試みているが、静脈血栓症による軽い出血を伴うような浅い皮膚潰瘍でさえ治癒させる確率は高くない。動脈血栓症による深い皮膚潰瘍の治療はさらに困難であろう。しかし、軽度のリベドによる網状皮斑の段階での局所LLLTは、紫斑の改善を認め、ある程度の皮膚潰瘍の予防効果があると考えている。

6. RAの高齢化に伴う神経障害性疼痛とLLLT

日本人の平均寿命(平成25年統計)、男性が80.21歳(健康寿命71.19歳)、女性は86.61歳(健康寿命は74.21歳)である。一方、平均寿命と健康寿命の差(健康格差)は、男性が9.02歳、女性が12.40歳であった。健康格差は年々0.8年程度の短縮傾向にあるとはいえ、高齢化が急速に進んでいる。一般人口に限らず、RA罹患症例の高齢化も急速に進んでいる。RA治療が革命的に進歩した結果でもあるが、新たな問題も浮上してきた。RAの疾患活動性を制御しても、加齢による腰椎変性すべり症が進行し、神経障害性疼痛が主訴に浮上。生物学的製剤中止に追い込まれた症例を経験した。

そこで、当院における慢性疼痛性疾患の内訳を調査したところ、LLLT対象とするRA症例を含む神経障害性疼痛症例の年齢分布とその中に含まれていたRA症例の年齢分布がほぼ一致していた。RAの好発年齢が女性55歳、男性60歳程度とは言え、一般人口と同様、高齢化に伴う慢性疼痛性疾患の合併が増加していた。RA治療が進歩しても解決されない問題点である(Fig.5)。

高齢者RAのQOLを低下させる最大要因は骨折と腰痛、下肢痛などの痛みであろう。特に、積極的に疼痛抑制する医療が求められている。炎症性疼痛に加えて、加齢に伴う神経障害性疼痛を無視したRA治療は成立しない(Table 4)。この病態に対するLLLTの応用は有効であると考えられる。なお、高齢者が発症するRA(高齢発症

Fig.5 Age distribution of patients with RA and neuropathic pain

Table 4 Basic diseases of neuropathic pain with RA patients. Aged RA patients might be accompanied to neuropathic pain. LLLT is effective to Neuropathic pain.

Basic diseases	No. of case
Atlantoaxial subluxation, Lumbar spondylolysis	1
Fibromyalgia	1
Post-herpetic neuralgia	1
Cervical and lumbar spondylosis	1
Cervical spondylosis	2
Knee osteoarthritis, Lumbar spondylosis	1
Knee osteoarthritis	1
Lumbar spondylosis	20
Lumbar disc herniation	1
Sequelae of lumbar fracture	2
Lumbar spondylolysis	1
Lumbar spinal canal stenosis	2
Total	34

RA)は炎症活動性が高いことが多く、LLLTによる疼痛寛解はかなり困難であり、若年発症RAと同様強力な薬物治療が有効であると思われる。

7. チーム医療とLLLT

RA治療が高度化し、免疫抑制剤、生物学的製剤などの分子標的薬が標準化されている。加えて有効性評価や高いレベルのリスク管理による医療の専門性も要求されている。国際的にも看護師、薬剤師、理学療法士に限らず、事務職など、メディカルスタッフの全てが関わったチーム医療の構築が推奨されている。特に看護師の役割が強く求められている²⁰⁾。その中であって、疼痛管理も大きなテーマの一つである。LLLTは侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、更には中枢性疼痛に対しても試みられ、一定の有効性が示されている。疼痛管理は全人的疼痛管理が必要とされる領域である。RA治療の現場では、一定の確率で帯状疱疹も発症する。帯状疱疹後神経痛発症阻止に向け、早期発見のための患者教育にも力を入れており、メディカルスタッフの意識も高い。当院におけるLLLTは主にリウマチ財団認定リウマチケア看護師が担当しており、患者とのコミュニケーションをとりながら実施している。医師のみでLLLTを行うことは当然不可能である。LLLTによる疼痛治療において、薬物治療との併用が必須というわけではない。理学療法や神経プロ

ックあるいは鍼灸理論が有効なことも多い。慢性腰痛に対する仙骨支持ベルトとの併用療法も日常診療では活用されており、有用性も報告²¹⁾されている。レーザー照射部位や照射手技もとても大切である。疼痛治療は、患者との信頼感を保つ上で重要なツールでもある。LLLTの有効性を最大限引き出すには、患者の痛み、苦しみを理解できる医師やメディカルスタッフが必要である。そこそが、疼痛治療担当スタッフに求められる資質である。

利益相反の開示

開示すべき利益相反なし。

参考文献

- 1) J.S. Smolen F.C. Breedveld, G.R. Burmester, V. Bykerk, M. Dougados, P. Emery, T.K. Kvien, M.V. Navarro-Compan, S. Oliver, M. Schoels, M. scholte-Voshaar, T. Stamm, M. Soffer, T. Takeuchi, D. Aletaha, J.L. Andreu, M. Aringer, M. Bergman, N. Betteridge, H. Bijlsma, H. Burkhardt, M. Cardiel, B. Combe, P. Durez, J.E. Fonseca, A. Gibofsky, J.J. Gomez-Reino, W. Graninger, P. Hannonen, B. Haraoui, M. Kouloumas, R. Landewe, E. Martin-Mola, P. Nash, M. Ostergaard, A. Ostor, P. Richards, T. Sokka-Isler, C. Thorne, A.G. Tzioufas, R.van Vollenhoven, M.de Wit, D. van der Heijde: Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.*, 0:1-13, 2015.
- 2) J.A. Singh, K.G. Saag, S.L. Bridges Jr, EA. Akl, R.B. Bannuru, M.C. Sullivan, E. Vaysbrot, C. McNaughton, M. Osani, R.H. Shmerling, J.R. Curtis, D.E.Furst, D. Parks, A. Kavanaugh, J.O'dell, C. King, A. Leong, E.L. Matteson, J.T. Schousboe, B.Drevlow, S.Ginsberg, J.Grober, E.W. ST.Clair, E. Tindall, A.S. Miller, T. Mcalindon: 2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.*, 1-25, 2015.
- 3) P. Studenic, H. Radner, J.S. Smolen, A. Aletaha: Discrepancies between patients and physicians in their perception of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis & Reumatism*, 64(9): 2814-2823, 2012.
- 4) 柳瀬昌弘, 本村明江, 鶴原玲子, 小幡純一: カラゲニン炎症における低出力半導体レーザーの鎮痛効果. *ペインクリニック*, 8(1): 39-42, 1987.
- 5) A. Honmura, M. Yanase, R. Uhara, J. Obata: Therapeutic effect of Ga-Al-As Diode Laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers Surg. Med.*, 12: 441-449, 1992.
- 6) 小幡純一, 柳瀬昌弘, 本村明江, 鶴原玲子: 慢性関節リウマチにおける低出力レーザー療法の鎮痛効果. *ペインクリニック*, 8(1): 17-22, 1987.
- 7) 廖英一, 柳瀬雅弘, 小幡純一: 二重盲検試験による低エネルギーレーザー光線療法. *ペインクリニック*, 7(2): 1-8, 1986.
- 8) 小幡純一, 柳瀬昌弘: 慢性関節リウマチの関節痛に対する低出力半導体レーザー療法の鎮痛効果とレーザーエネルギーの関係. *日本レーザー医学会誌*, 14: 313-6, 1993.
- 9) A. Aimbire, R. Arbertini, M.T. Pacheco, H.C. Castro-Faria-Nero, P.S. Leonard, V.V. Iversen, R.A. Lopes-Martins, J.M. Bjordal: low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNF alpha levels in acute inflammation. *Photomed. Laser Surg.*, 24: 33-37, 2006.
- 10) B.F. Nanna, A. Nadine, H. Simon, M. Ewan, *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 162-73, 2015.
- 11) T.I. Karu, L.V. Pyatibrat, S.V. *et al.*: Elementary Processes in Cells after Light Absorption Do Not Depend on the Degree of Polarization: Implications for the Mechanisms of Laser Phototherapy. *Photomedicine and Laser Surgery*. April, 26(2): 77-82, 2008.
- 12) M. Schiff, ME. Weinblatt, R. Valente, D. van der Heijde, G. Citera, A. Elegbe, M. Maldonado, R. Fleischman: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial: *Ann Rheum Dis.*, 0:1-9, 2013.
- 13) 小幡純一: 関節リウマチの低反応レベルレーザー治療(LLLT)における抗TNF療法の影響. *日本レーザー治療学会誌*, 5(1): 71-81, 2006.
- 14) E. Torikai, Y. Kageyama, E. Kono *et al.*: Photodynamic therapy using talaporfin sodium for synovial membrane form rheumatoid arthritis patients and collagen-induced arthritis rats, *Clin. Rheumatol.*, 27(6): 751-761, 2008.
- 15) 小幡純一, 柳瀬昌弘, 本村明江 他: 各種ケミカルメディエーターに対するレーザーの光分解作用. 第8回日本レーザー医学会総会論文集, 119-120, 1987.
- 16) 小幡純一: 光化学作用を応用した関節リウマチに対する新しいレーザー治療の展望. *日本レーザー治療学会誌*, 4(2): 45-49, 2005.
- 17) 武者芳朗, 伊藤圭介, 砂川隆英, 梅田智広, 牛込伸行, 池上博泰, 茂手木三男, 金子卓男: 整形外科疼痛性疾患領域におけるLLLT - 治療成績, 評価法, 今後の展望. *日本レーザー治療学会誌*, 13(2): 13-17, 2014.
- 18) 松富智哉, 緒方宣邦: 痛み研究のアプローチ, 河谷正仁編, *Na⁺チャネル*, 163-170, 2006, 真興交易(株)
- 19) 小幡純一: LLLTと局所麻酔薬治療の適応病態の相違について. *日本レーザー治療学会誌*, 14(1): 39, 2015.
- 20) Y.I. van Eijk-Hustings, A. van Tubergen, C. Boström, E. Braychenko, B. Buss, J. Felix, J. Firth, A. Hammond, B. Harston, C. Hernandez, M. Huzjak, J. Korandová, M.L. Kukkurainen, R. Landewé, M. Mezieres, M. Milincovic, A. Moretti, S. Oliver, J. Primdahl, M. Scholte-Voshaar, J. de la Torre-Aboki, J. Waite-Jones, R. Westhovens, H.A. Zangi, T. Heiberg, J. Hill: EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis, *Ann. Rheum. Dis.*, 71(1): 13-9, 2012.
- 21) I. Ohkuni, N. Ushigome, T. Harada, T. Oshiro, Y. Musya, K. Mizutani, H. Takahashi, T. Suguro, K. Tsuchiya: combination therapy comprising low level laser therapy (LLLT) and brace therapy for chronic lower back pain patients. *Laser Therapy*, 18(4): 187-192, 2009.

著者紹介

小幡 純一 (Junichi Obata)

1975年, 東京慈恵会医科大学卒業. 東京慈恵会医科大学付属第3病院, 国立相模原病院, 神奈川県立リハビリテーションセンター小児科医長を経て, 光中央診療所院長, 日本リウマチレーザー研究所所長. 日本レーザー医学会理事(現 名誉会員), 日本レーザー治療学会理事, 事務局長, 日本リウマチ学会専門医, 日本東洋医学会専門医, 医学博士.