A Remarkable Analgesic Effect of L-Arginine-infusion in Cluster Headache

A Case Report

Akihiro Harima¹ and Hiroshi Takagi²

¹*Department of Anaesthesiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto*
and ²*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,*
Kinki University, Higashi-Osaka, Japan

(Received 27 June 1991)

Abstract

A case of cluster headache involving the left first branch region of the trigeminal nerve in a 56-year-old man was initially treated with stellate ganglion block and then became resistant to the treatment. L-Arginine (10% solution, 300 ml/patient) was administered to the patient with an intravenous drip. Pain was assessed using the visual analogue scale (VAS). L-Arginine infusion, but not saline, resulted in a rapid and marked reduction of pain score within 40 min after onset of infusion. This effect lasted for 14 hrs. L-Arginine-induced analgesia was reproducible and blocked by naloxone (0.1 mg, i.v.).

Key Words : L-arginine, analgesic effect, cluster headache

L-アルギニン点滴注射が著効を示した群発性頭痛の1症例について

播磨 晃宏^{1,2} 高木 博司³

¹京都大学医学部付属病院 麻酔科

²京都南西病院 慢性痛研究所

³近畿大学薬学部 薬理学教室

緒 言

L-アルギニンは生理的アミノ酸の1つで、临床上、下垂体の機能検査に用いられている。さきに、Ueda ら¹⁾、Takagi and Ueda²⁾ は L-アルギニンを動

物に投与すると抗侵害受容作用を示し、その効果は脳内で L-アルギニンがキョートルフィン(メチオニン エンケファリン遊離物質)の前駆物質として利用され、キョートルフィン生成を促進することにより発現すると報告した。これらの基礎薬理学的知見に

に基づき、著者らはL-アルギニンの慢性痛治療への応用を試みつつあり、その概要は日本疼痛学会で報告した³⁾。本稿は、そのなかで、L-アルギニンが著効を示した群発性頭痛についての症例報告である。

症 例

患 者：56歳，男性。

主 訴：左頭部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1984年4月頃より夜間になると左前額部より頭頂部，後頭部にかけて激しい疼痛が起り睡眠も充分にとれないため近医を受診。内科的治療を受けるも症状の軽減がみられず京大神経内科を紹介され受診する。京大では群発性頭痛の診断のもとカフェルゴット，セデスなどの鎮痛薬の投与を受け外来通院する。頭痛は少し軽減するも完全には良くならず我慢しながら，なんとか日常生活を送っていた。

1984年5月末頃より頭痛と同時に痙攣発作と無呼吸発作が起り，ときには左胸部痛などの症状がでるため短期の入退院を繰り返す。上記のような症状と同時に血圧の上昇もみられるようになり，高いときで血圧162/102mmHgと収縮時圧および拡張時圧の上昇を認める。血圧上昇時には左前胸部痛を同時に訴えることがあり，狭心症による左胸部痛としてフランドルテープ（硝酸イソソルビド含有）を前胸部にはりつけると胸部痛は軽減するが頭痛がひどくなる状態であった。

1985年2月13日，神経内科より紹介され京大麻酔科ペインクリニック外来を受診する。ペインクリニック外来では毎日，1%カルボカイン5mlで左星状神経節ブロックを施行する。カルボカイン注入中から頭痛はかえって強くなり頭部を金属性金槌で強打されるような感じであるが，ブロック終了後10から15分で急に物忘れしたように頭痛の軽減を認める。その後，毎日行っていた星状神経節ブロックを週3回と減らしてみたが，たいして日常生活に支障をきたさないため3ヵ月すぎた頃より週2回の神経ブロックと経口薬として，スルピリド（ドグマチール），

エチゾラム（デパス），プラノプロフェン（ニフラン），またはピロキシカム（バキソ）を投与，経過を観察した。また随伴症状としての高血圧性の狭心症にはフランドルテープを貼り，胸痛の軽減を計り，それにより起こる頭痛対策として漢方薬釣藤散を与えた。釣藤散併用によりフランドルテープ使用時に起こる頭痛は軽減した。以上のような治療により何とか仕事に従事していたが，1987年12月末頃より星状神経節ブロックの効果が薄れてきたため，後頭神経ブロック，頸部硬膜外ブロック，眼窩上神経ブロックなどを適時併用し治療を継続してきた。しかし1989年4月頃より悪心，嘔吐，無呼吸発作あるいは痙攣発作が続き，星状神経節ブロックによる頭痛軽減がみられなくなり，神経ブロックを一時中止し，治療に困っていた。

方 法

右前腕静脈に23Gの翼状針を刺入し，L-アルギニン液（10%，森下製薬製）を1分間60滴の速度で注入した。投与量は下垂体機能検査の場合の用量300mlを一応の基準とした。

痛みの強さはvisual analogue scale (VAS)により，投与前にもっとも痛みの強い部分の強さを10とした場合，投与後いくらに減少したかを患者自身に申告させ記録した。また対照として，L-アルギニンの代わりに生理食塩液を投与しVASを測定した。血圧および脈拍を随時測定するとともに，患者の顔色，気分などの一般症状を観察した。またL-アルギニン投与にあたり事前に患者に説明し，承諾を得た後に行った。

結 果

L-アルギニン点滴開始後5分で右手が少し温かくなり，後頭部の痛みが8に軽減した。10分後左右上肢から前胸部にかけて温感があり，後頭部および前頭部の痛みはそれぞれ5および8となった。20分後全身が温かくなり，左眼瞼の浮腫感が軽減し，軽い口渇が出現，後頭部痛は0となり，前頭部痛は5となった。30分後温感 は全身に強くなり，風呂から上

がってきたような感じであるという。40分後前頭部痛が1となり、体の浮遊感を訴える。50分後前頭部痛も0となり、体は入浴後のように温かく、体が“しゃきつ”して気持ちがよい。全量300ml注入後30分ベッド上で安静にした後帰宅させ、その後の痛みの経過を次回来院時に報告してもらった。鎮痛効果の持続は約14時間であった。痛みが再出現する場合は、3, 5, 8と徐々に戻るが、L-アルギニン点滴注以前より痛みがしのぎやすくなり、セデスなどの頓服薬もよく効くようになったという。最高血圧は温感時一過性に10~15mmHg下降したが、脈拍、呼吸には変化が認められなかった。

以上のような著しい鎮痛効果が得られたので、患者の要望によりL-アルギニン投与を週1~2回の割合で合計40回反復投与しているが、耐性形成は認められなかった。注入後、ときに眠気をきたし入眠することがあった。

L-アルギニンの代わりに生理食塩液を同量点滴注入した場合VASの低下は8であり、はっきりした鎮痛効果を認めなかった。

L-アルギニン液の鎮痛効果の用量反応関係を調べるため、100および200ml投与の効果を測定した。いずれもVASの低下は300mlの場合とほぼ同じであったが、持続時間は短く、それぞれ7時間および9時間であった。

L-アルギニン100ml点滴により鎮痛効果が最大に達したときにナロキソン0.1mgを静脈注射したところ、痛みがただちに再現するとともに四肢の冷感が発現した。この痛みはL-アルギニン100mlの点滴により消失した。

考 察

頑固な頭痛に対してペインクリニックで広く用いられている星状神経節ブロック処置や非麻薬性鎮痛薬または抗セロトニン薬投与が効き難くなった慢性群発性頭痛患者に対し、10% L-アルギニン100~300mlの静脈内点滴注入を実施し、著しい鎮痛効果を認め、その作用持続は用量依存性で約9~14時間であった。この効果は再現性がきわめて高く、週

1~2回の反復投与では耐性は認められなかった。副作用として口渴が認められたが、水を飲ませることにより容易に回復した。L-アルギニン投与中に全身に温感、眠気、浅い睡眠が認められたが、これらは慢性痛患者にとって好ましい効果といえる。眠気や睡眠は毎回出現するとは限らなかったため、L-アルギニンの薬理作用ではなく、痛みからの解放による2次的効果と考えられる。

L-アルギニンの鎮痛効果はナロキソン投与により完全に拮抗されたので、オピオイド性の効果と判断される。緒言において述べた動物実験の結果を考慮に入れると次のような機序が考えられる。

L-アルギニン投与→脳内キョートルフィン合成・遊離促進→エンケファリン遊離促進→鎮痛発現。しかし、L-アルギニンの効果がキョートルフィンを介するという点を証明するには、キョートルフィン拮抗物質ロイシル・アルギニンの投与が必要であるが、本物質は生理物質ではないので、直ちに人体に用いることはできない。したがって、L-アルギニンがキョートルフィンを介さず、直接エンケファリンないしベータ・エンドルフィンを遊離する可能性も否定できない。また、脳血管壁において、L-アルギニンから酸化窒素(NO)が生成され⁴⁾、NOが脳血管を拡張し、これが頭痛を増悪する可能性も考えられるが、本症例ではそのような作用は認められなかった。

今後、他の慢性痛に対する効果についても詳細に検討する予定である。

ま と め

L-アルギニンは頑固な群発性頭痛の症例に対し持続性の鎮痛作用を示した。この効果はナロキソンで拮抗されたので、オピオイド・ペプチドの関与が示唆された。

文 献

- 1) Ueda, H., Yoshihara, Y., Ge, M., Sugiyama, M., Dodo, M., Takagi, H. and Satoh, M., Involvement of kyotorphin and kyotorphin synthetase

- in the pain modulation, Japan. J. Pharmacol., **46**, Suppl. (1988) 248.
- 2) Takagi, H. and Ueda, H., Kyotorphin in the brain may function as an endogenous pain modulator. In : H. Takagi, Y. Oomura, M. Ito and M. Otsuka (Eds.), Biowarning system in the Brain, University of Tokyo Press, Tokyo, 1988, pp. 139-153.
 - 3) Takagi, H., Harima, A. and Shimizu, H., Kyotorphin 前駆物質 L-arginine の慢性痛に対する鎮痛効果 (第 1 報), Pain Res., **5** (1990) 144.
 - 4) Palmer, R. M. J., Ashton, D. S. and Moncada, S., Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine, Nature, **333** (1988) 664-666.

Address for correspondence : Hiroshi Takagi, M. D.,
Department of Pharmacology, Kinki University, 3-4-1
Kowakae, Higashi-Osaka 577, Japan.
Telephone : 06-721-2332