特集●腰痛に対する保存療法の理論と実践

腰痛に対する薬物療法のEBM

井口 哲弘¹⁾ 笠原 孝一²⁾ 金村 在哲²⁾

Key words ■腰痛(Low back pain), 科学的根拠に基づく医療(Evidence Based Medicine; EBM), 薬物療法(Drug therapy)

要旨: 腰痛に対する薬物療法(特にNSAIDs, 筋弛緩薬, 抗うつ薬)のEBMについてCochrane Reviewを中心に調査した。まずNSAIDsは急性腰痛に対して効果があるが消化器系合併症が問題となる。NSAIDs間の効果に違いはなく、鎮痛剤より効果があるかは中等度のエビデンスがあった。慢性腰痛に対する効果は証明されていないが、これは絶対的なRCT量の不足による可能性が強い。筋弛緩薬は急性腰痛に対して強いエビデンスがあるが、長期効果は証明されていない。検討された筋弛緩薬には非ベンゾジアゼピン系薬剤が多く、中枢神経系の副作用はプラセボの約2倍であった。慢性腰痛に対する抗うつ薬はプラセボと比較して、疼痛は軽減させるが日常生活の改善度は差がなく、抗うつ薬使用群は有意に眠気、口内乾燥感、フラツキなどの副作用が多い結果であった。欧米と本邦では薬剤そのものや、その分類法が異なり国際的な分類の統一と本邦独自のメタアナリシスが必要と思われた。

Summary

Evidence of the drug therapy for non-specific low back pain (LBP) was investigated using various meta-analyses, mainly according to the results of Cochrane Review. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were considered effective for acute LBP, however, had no evidence for chronic LBP due to lack of valuable randomized controlled trials. Strong evidence was observed of that there was no difference of efficacy in various NSAIDs and there was moderate evidence that NSAIDs was more effective than acetaminophen. The fact that some kinds of muscle relaxants was effective than placebo, had strong evidence for acute LBP, even though the effectiveness in short term period. The results of meta-analysis showed short-term efficacy of antidepressants for acute and chronic LBP, but no difference with placebo in activity of daily life. Because of difference of drugs examined in meta-analyses and difference of drug classification such as muscle relaxants including many benzodiazepines, establishment of international drug classification for comparative data and of Japan-original meta-analyses for LBP is urgently necessary.

Tetsuhiro IGUCHI et al: EBM of the drug therapy for acute and chronic low back pain

¹⁾ 兵庫県立総合リハビリテーションセンター [〒651-2181 神戸市西区曙町1070]

²⁾ 神戸労災病院整形外科・勤労者腰痛センター

はじめに

腰痛に対する治療法は数多くあるが、薬物療法は最も使用する頻度が高く第1選択とされ、しかも他の治療法と併用されることも多い。したがってその使用に際しては適応をよく考えて投与すべきであるが、われわれは実際にそこまで考えて使用しているとは思えない。その一番の原因は、腰痛をきたす疾患が多岐にわたるため最終診断に至る経過が長く、とりあえず初期治療として鎮痛作用のみで考えてしまうためと思われる。

また本邦では特に顕著であるが、薬物療法全体の信頼できるEBM (Evidence Based Medicine)が少なく、腰痛の定義や急性と慢性の違いもはっきりしていない。また使用に際し非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)とアセトアミノフェンのような鎮痛薬の違いも明確ではない。このように制限のある状況ではあるが、本稿では可及的に薬物療法のEBMについて明らかにすることを目的とする。

I. 対象と方法

対象とする腰痛を腰椎椎間板ヘルニアや分離症など認識できる器質的疾患を除外した非特異性腰痛とした。また急性腰痛と慢性腰痛を分けて論議する必要があるため、慢性腰痛を世界的に広く使用されている3カ月以上腰痛が持続するもの⁴⁾とした。方法は腰痛および坐骨神経痛に対する薬物療法のコクランライブラリー Cochrane Libraryから有用とされたランダム化比較試験(RCT)を抽出した。抽出年代は慢性腰痛に対するNSAIDsの効果を除き1990年以降で、そのうちエビデンス(表1)の有無¹⁸⁾がはっきりした結果を中心に記載した。適切なコクランライブラリーがな

い場合(抗うつ剤)はPub Medを使用し「anti-depressant AND low back pain」の検索語にて検索し、4件のRCT^{1,7,11,15)}と2件のメタアナリシス^{5,13)}を得た。なお日本のRCTに関しては「科学的根拠に基づいた腰痛診療のガイドラインの策定に関する研究」¹⁴⁾を参考にした。また薬剤名は一般名を原則としカッコ内に代表的商品名を記載した。さらに誌面の都合上、薬剤はNSAIDs, 筋弛緩薬, 抗うつ薬を中心に述べた。

II. 結 果

1. 非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)

2004年第4版のCochrane review¹⁷⁾では審査基準に適合したRCTが51件あり、そのうち16件(31%)が比較検討に耐えうる高品質と評価されている。結果の概略は腰痛に対しNSAIDsはプラセボより効果があること、急性腰痛に対し鎮痛薬であるアセトアミノフェン(Paracetamol)より効果があるかについてはconflicting evidence (表1参照)であること、RCTの症例数が少ないために急性腰痛に対し他の薬より効果があるとは言えないこと(moderate)、急性腰痛に対し種々のNSAIDs間の効果の差はないこと(strong)が明らかとなっている。なお慢性腰痛に対しては、依然としてNSAIDsが効果ありという十分な根拠がないとされている。

以上の結果からすると急性腰痛に対してNSAIDs投与は効果があり、どのようなNSAIDsを使用してもよいことになるが、実際は年齢、合併症、生活習慣などの服薬コンプライアンスを考慮して投与しなければならない。そのうち最も重要なのは消化器系合併症⁸⁾である(表2)。またNSAIDs単独と他剤併用の結果では、筋弛緩薬との併用では差が

表1 エビデンスの段階評価

評価レベル	根拠の内容
強い根拠 Strong Evidence	複数の高品質のRCTで一致した結果
中間的根拠 Moderate Evidence	複数の低品質のRCTやCCTでの一致した結果, および/または1つの高品質RCTでの結果
制限のある根拠 Limited Evidence	1つの(低品質) RCTおよび/またはCCTでの一致した結果
相反する根拠 Conflicting Evidence	複数のRCTおよび/またはCCTでの相反する結果
根拠なし No Evidence	RCTやCCTが見つからない

RCT : ランダム化比較試験 CCT : ケースコントロール研究(試験)
(文献18より引用)

表2 NSAIDsを使用した患者の重症合併症(主として入院加療を要した潰瘍性病変)の相対危険度の比較(イブプロフェンを1とする)

薬剤名	報告数	相対危険度	95% CI*	P値(結果の不均一度)
イブプロフェン	—	1.0	—	—
フェノプロフェン	2	1.6	1.0～2.5	0.310
アスピリン	6	1.6	1.3～2.0	0.685
ジクロフェナック	8	1.8	1.4～2.3	0.778
スリンダク	5	2.1	1.6～2.7	0.685
ジフルニサル	2	2.2	1.2～4.1	0.351
ナプロキセン	10	2.2	1.7～2.9	0.131
インドメタシン	11	2.4	1.9～3.1	0.488
トルメチン	2	3.0	1.8～4.9	0.298
ピロキシカム	10	3.8	2.7～5.2	0.087
ケトプロフェン	7	4.2	2.7～6.4	0.258
アザプロバゾン	2	9.2	4.0～21.0	0.832

*CI: Confidence Interval

(文献8より引用)

ないこと、ビタミン剤との併用では疼痛軽減と副作用には差がなく、併用群で1週後の職場復帰率が高いという結果が出ている⁶⁾。なお本邦の結果¹⁴⁾はわが国で使用されている38種の薬剤についてである。対象や評価法のばらつきにより、個々の薬剤間の比較は困難であるが、ほぼ「行うことが勧められる」

レベルであったと記されている。

一方、51件のRCTのうち慢性腰痛に対する効果を調査したのは4件のみで、それらはナプロキセン(Naixan)とジフルニサル(Dolobid)とプラセボ間の比較³⁾、ジフルニサルとアセトアミノフェン(Paracetamol)⁹⁾、ジクロフェナック(Voltaren)とカイロプラク

図1 ベンゾジアゼピン系抗不安薬 Minor tranquilizer
今日の治療薬, 南江堂, 2004¹⁰⁾ (一部改変)

ティックと理学療法¹²⁾, そしてピロキシカム (Feldene, Baxo) とインドメタシン (Indacin, Inteban) の比較²⁰⁾であった。それ以外の1件のRCTでNSAIDsはParacetamolに比べて疼痛軽減効果がある¹⁷⁾ことが示されている (limited evidence) が, 総合的にはこれらの根拠の乏しさが結論でない原因である。

2. 筋弛緩薬

非特異性腰痛に対する筋弛緩薬の効果に関するCochrane Review¹⁹⁾では30件のRCTが審査基準に適合し, うち23件(77%)が高品質と判断され, 24件(80%)が急性腰痛に対するものであった。筋弛緩薬は本邦では主に中枢性と末梢性に分類されているが¹⁰⁾, ここでは4件のベンゾジアゼピン系, 11件の非ベンゾジアゼピン系, 2件の抗けいれん性筋弛緩薬が検討されている。結果の概略では検討されたすべての筋弛緩薬は急性腰痛に対しプラセボに比べて効果があることが証明された (strong evidence)。ただしその効果は短期間の効果であり, 長期的効果は証明されていない。

まず効果について2件のシステマティックレビュー Systematic Review^{4,16)}から見てみる。プラセボと比較した9件のRCT (762例) で, 使用薬剤はチザニジン (Ternelin), シクロベンザプリル (Flexeril), ダントロレン (Dantrium), カリソプロドール (Soma), バクロフェン (Gabalon, Lioresal), オルフェナドリン, ジアゼパム (Cercine, Horizon) など種々である。このうち7件で急性腰痛に対し筋弛緩薬は, プラセボと比べて有意に疼痛や筋緊張が軽減し可動性が増加するという結論が得られている。残りの2件はアウトカムに有意差なしという結論であった。なお薬剤相互間の作用比較では本邦で市販されている薬剤に限り差は得られていない。

副作用・有害事象についてのRCTの結果はプラセボに比べて相対リスクで1.5倍 (95% CI: 1.14~1.98), めまいやフラツキなどの中枢神経系副作用に限ると2倍 (95% CI: 1.23~3.37) となっていた。すなわち最大70%の人に眠気またはめまいが起こり, 1週間の治療後も依存性のリスクがあったとされている。

る^{4,16)}。この理由は本邦ではベンゾジアゼピン系は抗不安薬や睡眠薬として分類¹⁰⁾されており、当然の結果といえる(図3)。これらの結果から本邦では腰痛症に対しては適応のある中枢神経系薬を使用し、Muscalm, Myonal, Arofutoなどの穏やかな作用薬は最初から維持量を、Ternelinやバクロフェンなどは少量から開始し漸増することが薦められている¹⁰⁾。

3. 抗うつ薬

急性および慢性腰痛に対する抗うつ薬の効果に関するCochrane Reviewは見つからなかったもので、RCTとメタアナリシスの結果を述べる。成人の慢性腰痛に対し10種類の治療薬について検討した9件(504症例)のレビュー¹³⁾で、抗うつ薬使用群はプラセボ群と比較して疼痛を軽減する傾向にあったが(標準誤差0.41; 95% CI: 0.22~0.61)、日常生活の改善度には差がなかった(同0.24; 95% CI: -0.21~0.69)。また抗うつ薬使用群に、より多くの副作用が認められている(P=0.01; 22%対14%)。しかしこの結果をそのままわれわれが参考にするのは大きな落とし穴があり、7件の患者群には明確に精神疾患としてのうつ病を含んでおり、慢性腰痛の平均罹病期間は10.4年と記載されている。もう1つのメタアナリシスは本邦では販売されていないシクロベンザプリン(Flexeril)に関するもので、315文献から抽出した中程度の品質を有する14件(急性腰痛11件、慢性3件)の検討である⁵⁾。結果は投与開始後2週間で判定するとプラセボと比べて約5倍の効果があった。しかしこの効果は投与後数日でピークに達し1週間を過ぎると減少し始め、さらに眠気、口内乾燥感、フラツキといった副作用はプラセボより有意に多かった。

次に抽出した4件のRCTの中で症例数が少ない^{11,15)}、うつ病を含んでいる⁷⁾という理由で除くと、うつ病のない慢性腰痛に対する三環系抗うつ薬ノルトリプティリン(Noritren)の効果をプラセボと比較したもの¹⁾が残った。対象は6カ月以上持続する慢性腰痛患者78例(全員男性)で、8週間のrandomized, double-blinded, placebo-controlled trialである。そのうち調査脱落が21例で4例は副作用によるものであった。評価は疼痛(Descriptor Differential Scale)、障害度(Sickness Impact Profile)、健康関連調査(Quality of Well-Being Scale)、3つの感情状態調査、および医師による評価(Clinical Global Impression)からなっている。結果は疼痛の強度スコアの低下が有意にプラセボより著しく(22%対9%)、障害度も改善した。しかし健康関連、感情、医師評価に関しては差がなかったと報告している。筆者らは慢性腰痛に対する効果は脳内のノルエピネフリン・セロトニン再取り込み抑制によるものとし、鎮痛薬の代用として使用できると結論している。しかし本薬、偽薬ともに100%の患者に何らかの副作用が出ており、副作用を十分に考慮して投与すべきと考える。

最後に症例数は106例と少ないが近年注目されているSSRI(パロキセチン30 mg/日, Paxil)とSNRI(マプロチリン150 mg)の効果を同様の方法でプラセボ(ジフェニルドラミン37.5 mg)と比較したRCT²⁾を簡単に紹介する。対象はうつ病のない6カ月以上持続する慢性腰痛患者で投与期間は8週間である。結果はマプロチリンが疼痛の強さでパロキセチンやプラセボより有意に減少し、減少率はそれぞれ45%, 27%, 26%であった。

Ⅲ. 考 察

薬物療法のEBMを論述する際には種々のメタアナリシスの結果を根拠にする必要がある。そしてそのメタアナリシスは多くのRCTの中から、何を基準にして、どのくらいの範囲から論文を集め、個々の論文の品質をどう判定したかを明確にする必要がある¹⁸⁾。実際にそんな作業は専門でない研究者が実施するのは不可能であり、その分野の専門家に任せた方がよい。本邦でも優れた試み¹⁴⁾はあるが限界は明瞭であり、問題はその専門家が育っていないことである。しかし世界では数十年前から方法が確立されており、EBMの根拠となる情報を専門に扱う会社まで設立されている。以上が本稿でEBMの根拠をCochrane Libraryに頼った理由である。なお、EBMのない項目(抗うつ薬)はメタアナリシスとRCTの結果のみを述べ、その判断は読者にお任せする。

外国のEBMを根拠にする場合、問題は本邦で使用されていない薬剤があることと、薬剤分類が異なることである。前者は仕方がないが、本邦では明らかな鎮痛剤と抗炎症剤の明確な区別がなく、ほぼ「鎮痛薬=NSAIDs」と理解されている。代表的な鎮痛薬として世界で使われているアセトアミノフェン(Tylenolタイラノールなど)は、本邦では総合感冒薬か鎮痛解熱薬の一部としてしか使用されていない。したがって本稿では新たな項目として設けず、NSAIDsの比較対象として挙げるにとどめた。また、外国での筋弛緩薬には本邦では抗不安薬や睡眠剤に分類されるベンゾジアゼピン系の薬剤が多く入っていた。したがって論文やメタアナリシスの内容を吟味せず、結論だけを見て薬効を判断した

り薬剤を投与するのは危険である。以上から、薬剤の分類に関する国際的な統一と、本邦独自のEBMに関する情報センターの早期確立が、より安全で信頼できる薬剤情報に必要といえる。

今回の検討から、依然としてNSAIDsの慢性腰痛に対する効果が判明しない²¹⁾という結果は、NSAIDsのRCTのほとんどが急性腰痛に対するものであり、あっても急性と慢性を一緒に検討し、慢性腰痛に対する結果報告は部分的であるという原因に起因することがわかった¹⁷⁾。すなわち、ある報告は対プラセボであり^{3,9)}、他のものはNSAIDs間の検討^{3,20)}、ほかには慢性腰痛の定義不足など絶対的なRCT数の不足があると思われた。そこで今後は対象を慢性腰痛患者に絞り結果を左右しうる因子を可及的に少なくし、多数の患者群で構成された日本発のRCTによる検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Atkinson JH, Slater MA, Williams RA et al. A placebo-controlled clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain*. 1998; 76 : 287-296.
- 2) Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR et al. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain*. 1999; 83 : 137-145.
- 3) Berry H, Broom B, Hamilton EBD et al. Naproxen sodium, diflunisal, and placebo in the treatment of chronic low back pain. *Ann Rheum Dis*. 1982; 41 : 129-132.
- 4) Bigos S, Bowyer O, Braen G et al. Acute low back problems in adults. Clinical practice guideline no.14. AHCPR Publication no. 95-0642. Rockvill, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. December 1994.
- 5) Browning R, Jackson JL, O'Malley PG.

- Cyclobenzaprine and back pain. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2001 ; 161 : 1613-1620.
- 6) Bruggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac+vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multi-center study. *Klinische Wochenschrift.* 1990; 68 : 116-120.
- 7) Dickens C, Jayson M, Sutton C et al. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics.* 2000 ; 41 : 490-499.
- 8) Henry D, Lim LL-Y, Rodrigues AG et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ.* 1996 ; 312 : 1563-1566.
- 9) Hickey RF. Chronic low back pain: a comparison of diflunisal with paracetamol. *NZ Med J.* 1982 ; May : 312-314.
- 10) 水島 裕編. 今日の治療薬(改定第26版). 東京: 南江堂 ; 2004 : 848-853.
- 11) Pheasant H, Bursk A, Goldfarb J et al. Amitriptyline and chronic low-back pain. A randomized double-blind crossover study. *Spine.* 1983 ; 8 : 552-557.
- 12) Postacchini F, Fracchini M, Palieri P. Efficacy of various forms of conservative treatment in low back pain: a comparative study. *Neurol Orthop.* 1988 ; 6 : 28-35.
- 13) Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002 ; 162 : 19-24.
- 14) 科学的根拠(EBM)に基づいた腰痛診療のガイドラインの策定に関する研究. 白井康正編. 厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業 H13-21EBM-013)
- 15) Stein D, Peri T, Edelstein E et al. The efficacy of amitriptyline and acetaminophen in the management of acute low back pain. *Psychosomatics.* 1996 ; 37 : 63-70.
- 16) Tulder MW van, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: A systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine.* 1997 ; 22 : 2128-2156.
- 17) Van Tulder MW, Scholten RJPM, Koes BW et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD000396. DOI: 10.1002/14651858. CD000396.
- 18) Van Tulder MW, Furlan A, Bombardier C et al. Updated method guidelines for systemic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine.* 2003 ; 28 : 1290-1299.
- 19) Tulder MW van, Touray T, Furlan AD et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 20) Videman T, Osterman K. Double-blind parallel study of piroxicam versus indomethacin in the treatment of low back pain. *Ann Clin Res.* 1984 ; 16 : 156-160.
- 21) 山本達郎. 慢性腰痛に対する薬物療法, 適応と注意点. 日本腰痛会誌. 2004 ; 10 : 27-30.

*

*

*