

慢性痛におけるドラッグ  
チャレンジテスト  
(drug challenge  
test) の問題点

戸田克広

### 慢性痛におけるドラッグチャレンジテスト (drug challenge test) の問題点

Problem of drug challenge test in chronic pain

〒738-0060

広島県廿日市市陽光台5丁目12番

廿日市記念病院リハビリテーション科

戸田克広

キーワード：複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome)、ドラッグチャレンジテスト (drug challenge test)

#### ドラッグチャレンジテストとは

複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome: CRPS) は痛みを主症状とする症候群である。通常、外傷・脳卒中・心筋梗塞・手術・採血・穿刺を伴う手技の後に生じる [1] [2-3]。CRPSの治療法の1つが薬物療法である。CRPS全体について考えると、どの薬物にどの程度の有効性の証拠があるのかは報告されているが、個々の患者にどの薬物が有効であるのかは実際に使用してみないとわからない。個々の患者にどの薬物が有効であるのかを使用前に知るための方法としてドラッグチャレンジテスト (drug challenge test : DCT) が用いられることがある。DCTには様々な問題点があるので、それについて述べる。DCTとは点滴路を確保した状態で特定の薬物を静注して痛みが軽減するかどうかを調べる方法である。偽薬効果を排除するため鎮痛効果のない生理的食塩水を静注して患者の反応を観察することもある。

一般論として、DCTは神経障害性疼痛あるいは慢性痛全般に適用可能である。しかし、現実的にはCRPSに対して用いられることが多い。DCTは日本の麻酔科の業界

で盛んに用いられている手技である。

## ドラッグチャレンジテストの報告

DCTの有効性を調べた研究が一つある。34人の線維筋痛症患者にケタミン静注でDCTを行い、類似薬のデキストロメトルファン（メジコン<sup>®</sup>）を経口投与した。ケタミン静注で67%以上痛みが軽減した場合と、4-6週のデキストロメトルファン投与で50%以上痛みが軽減した場合を陽性とみなした。10人はケタミンとデキストロメトルファンに反応し、19人はどちらにも反応しなかった。3人はケタミンにのみ反応し、2人はケタミンには反応しなかったが、デキストロメトルファンには反応した。つまり、ケタミンに反応した13人中10人（76.9%）がデキストロメトルファンに反応し、ケタミンに反応しなかった21人中2人（9.5%）がデキストロメトルファンに反応した。ケタミン静注によるDCTの感度は83%、特異度は86%、陽性反応的中度は77%、陰正反応的中度は91%であった[4]。ケタミンに反応しなかったが、デキストロメトルファンに反応する患者がいたのである。逆に、ケタミンに反応したがデキストロメトルファンに反応しなかった患者もいたのである。

## ドラッグチャレンジテストの問題点

DCTには様々な問題がある。1: 呼吸停止や心停止などの合併症に確実に対処する自身がないと実施できない。2: 時間と手間がかかる。DCTの翌日副作用が出る場合があることが報告されている[5]。そのため、1日に1つの薬物のDCTを行うことが望ましい。日本ペインクリニック学会のホームページにも同様の趣旨が記載されている[6]。これでは手間が余計にかかってしまう。3: リドカインの静注が有効な場合にはメキシレチンを内服したり、ケタミンの静注が有効な場合にはデキストロメトルファンを内服するなど、静注した薬物と内服する薬物の同一性に疑問がある組み合わせがある。4: 静注用ノイロトロピン<sup>®</sup>では副作用が起こらないが、ノイロトロピン<sup>®</sup>錠では下痢をする患者がいる[7]。DCTではこの差を検出することができない。5: 経口の抗うつ薬は数多くあるが、静注できる抗うつ薬はクロミプラミン（アナフラニール<sup>®</sup>）しかない。そのため、抗うつ薬の使い分けにはDCTを使用することができない。慢性痛あるいは神経障害性疼痛に一般論として有効なアミトリプチリン（トリプタノール<sup>®</sup>）、ノルトリプチリン（ノリトレン<sup>®</sup>）、ミルナシプララン（トレドミン<sup>®</sup>）、デュロキセチン（サインバルタ<sup>®</sup>）の区別は不可能である。

慢性痛あるいは神経障害性疼痛に一般論として有効なプレガバリン（リリカ®）やガバペンチン（ガバペン®）には注射剤がないためDCTを行うことは不可能である。後述するように、DCTには抗うつ薬は通常使用されない。慢性痛あるいは神経障害性疼痛に有効な抗うつ薬をDCTに用いないのであれば、DCTの意義はないとは言わないが、意義はかなり小さくなってしまう。6: DCTは日本では有力な医療技術（医学理論）である。日本語医学雑誌でCRPSの特集があると、しばしばDCTが取り上げられる。しかし、日本以外の国では全く用いられていないとは言わないが、ほとんど用いられていない。著者はCRPSのみならず線維筋痛症や神経障害性疼痛の英語論文を多数読んでいるが、著者が知る限り、日本式のDCTと同じ内容の検査を行った、しかも日本人以外が書いた英語論文は前述のケタミンによるDCTのみである[4]。日本で行われているDCTと同じ検査をDCTと記載した日本人以外が記載した英語論文を著者は知らない。そのような英語論文が存在しないとは言わないが、少なくとも著者は知らない。実は、英語でDCTとは通常アレルギーの原因と疑われる薬物を意図的に投与してアレルギーが起こるかどうかを確かめる検査である。7: 日本ペインクリニック学会のホームページにDCTが記載されている。そこに記載されているようにフェントラミン（ $\alpha$ 受容体遮断薬）、チアミラール（静脈麻酔薬）、リドカイン（局所麻酔薬）、ケタミン（静脈麻酔薬）、モルヒネ（医療用麻薬）の5種類が使用されることが多い[6]。実際、CRPSにDCTが行われる場合、CRPSに有効なステロイドやノイロトロピンが用いられることはほとんどない。これはおかしなことである。8: 最大の問題点は科学的根拠が報告されていないことである。DCTで無効と判定された薬物と有効と判定された薬物を実際に継続的に経口投与した場合に治療成績に差があるのかは不明である。前述するようにケタミンとデキストロメトルファン経口投与によるDCTの結果は報告されているが、その他のDCTでは具体的なデータは報告されていない。静注が有効な患者は静注が無効な患者より経口薬が有効になりやすいのではないかと私も含めてほとんどの者が推測している。しかし、厳しい言い方をすれば、それは何らデータの無い推測にしか過ぎないのである。線維筋痛症においてケタミンが有効な場合にはデキストロメトルファンの経口投与が有効になりやすいことのみがデータに基づいている。最も問題となるのは、DCTで無効と判定された薬物を継続的に経口投与した場合に無効であるのかどうかはわかっていないことである。1、2回静注して無効であった薬を数週間継続的に経口投与した場合に無効である根拠は何もないのである。

使用する薬物の優先順位を決めるためにDCTを行うのであれば問題はない。静注

が有効な患者は静注が無効な患者より経口薬が有効になりやすいかもしれないという期待があり、現時点の医学レベルでは個々の患者さんにどの薬が有効であるのかはわからないからである。そのため、優先順位を決めるための参考にDCTを使用することは許容される。しかし、一部の医師はDCTで有効性が認められないことを根拠にその経口薬を使用していない。これは科学的にも臨床的にも許容できない。前述したように、DCTで無効と判定された薬物を継続的に経口投与した場合に無効であるのかどうかに関して科学的根拠がないからである。DCTで無効と判定された薬物も試すことが望ましいと考えている。DCTによる静注が無効であるから経口薬を使用しないという理論に従うと、ケタミンは無効であるがデキストロメトルファンが有効な患者がデキストロメトルファンを経口投与される機会を失ってしまう。

### ドラッグチャレンジテストにより痛みの機序がわかるか

DCTにより痛みの機序がある程度わかるという理論が報告されている。残念ながら、この理論にも科学的根拠はない。静注が有効な患者は静注が無効な患者より常に経口薬が有効になりやすいという前提がなければその理論は成立しないと著者は考えている。その前提は線維筋痛症におけるケタミンの場合には成立するが、他の疾患や他の薬物ではその前提が成立するかどうかは現時点では不明である。

日本ペインクリニック学会のホームページには前述の5種類の薬の有効性によりある程度痛みの発生機序がわかるという趣旨の記載がある[6]。たとえば、チアミラールが有効な場合には中枢性（疼痛）や心因性（疼痛）が推測され、モルヒネが有効な場合には侵害受容性疼痛が推測され、ケタミンが有効な場合には中枢性（疼痛）やNMDA受容体の関与が推測されるという趣旨の表が掲載されている。チアミラールが有効な場合には中枢性（疼痛）や心因性（疼痛）が推測されるのであれば、その根拠となるデータを提示すべきである。モルヒネは神経障害性疼痛には無効であるという理論があり、日本ペインクリニック学会のホームページの記述はそれに基づいているのかもしれない。しかし、神経障害性疼痛には無効であるという理論には根拠がない。著者が知る限り、二重盲検法で神経障害性疼痛にモルヒネが有効という報告はない。実は、モルヒネを用いた二重盲検法はほぼ不可能である。鎮痛効果があるほどモルヒネを使用すると便秘は必発であり、約半数の患者で吐き気が生じるからである。著者は実体験でモルヒネが有効な神経障害性疼痛患者を経験している。自信を持って「モルヒネは神経障害性疼痛には無効であるとい

う理論は間違っている。」とすることができる。現時点で10人以上の神経障害性疼痛患者にモルヒネを使用したが無効例は1人もいなかった。全員が副作用で使用不能か、ある程度の鎮痛効果を得ることができた。そのため、「モルヒネが有効な場合には侵害受容性疼痛が推測される。」という理論は妥当ではない。ケタミンが有効な場合には中枢性（疼痛）やNMDA受容体の関与が推測されるとのことであるが、ケタミンが有効でデキストロメトルファンが無効な場合や、逆にケタミンが無効でデキストロメトルファンが有効な場合にはどのように考えればよいのであろうか。

著者はドラッグチャレンジテストを行っていない

著者はCRPSのみならず線維筋痛症やその不完全型であるchronic widespread pain（慢性広範痛症）やchronic regional pain（慢性局所痛症）の治療も行ってきたが[8][9]、DCTは全く行っていない。呼吸停止などの合併症に確実に対処する技術がないこと、DCTを行う時間がないこと、DCTに科学的な根拠が報告されていないことが主な理由である。DCTを行わなくても何も困らない。有効と推測される薬物を1つずつ試せばよいのである。どうしてもDCTを行うのであれば、限界を知った上で行うことが望ましいと考えている。

ドラッグチャレンジテストへの提言

もし本当にDCTの有効性に科学的根拠があるのであれば、それを提示していただきたい。DCTにおいて@@@が有効であるからその痛みの機序は###であるという理論の根拠を提示していただきたい。少なくとも、DCTで反応がないからその薬の経口薬は使用しないという風潮は許容できない。

現時点ではDCTは主に日本のペインクリニックの業界で主にCRPS患者に行われている。DCTに科学的根拠があり、有用な治療方法であるのであれば英語論文にして世界に広めるべきである。

なぜ主にCRPSにDCTが行われるのであろうか。DCTに科学的根拠があるのであればCRPS以外の慢性痛、例えば線維筋痛症にも同様に使用すべきである。

ペインクリニック科の医師は麻酔科を兼任していることが多い。麻酔科は全診療科の中でも最も忙しい診療科の一つである。DCTに時間をとる余裕があるのであれば、線維筋痛症などの疾患の治療に時間を割いていただきたい。

まとめ

DCTは主に日本の麻酔科の業界で行われている。CRPSに対して用いられることが多い。DCTで反応がない場合でも継続的に経口投与すると有効な場合がある。そのため、DCTで反応がないから経口投与を試さないことは許容できない。

## 文献

- 1) 戸田克広, 丸石正治: CRPS(RSD)の治療—薬物治療と交代浴の実際—Monthly Book Orthopaedics. 18:23-30, 2005. お詫びと訂正 18(7):78, 2005.
- 2) Toda K, Muneshige H, Maruishi M, Kimura H, Asou T: Headache may be a risk factor for complex regional pain syndrome. Clin Rheumatol. 25: 728-730, 2006.
- 3) 戸田克広: 複合性局所疼痛症候群. 整形外科. 63: 879-884, 2012.
- 4) Cohen SP, Verdolin MH, Chang AS, Kurihara C, Morlando BJ, Mao J: The intravenous ketamine test predicts subsequent response to an oral dextromethorphan treatment regimen in fibromyalgia patients. J Pain. 7: 391-398, 2006.
- 5) 水野 樹, 安 泰善, 河村 岳, 浅原美保, 関山裕詩, 有田英子, 花岡一雄: ドラッグチャレンジテストに用いた薬物の副作用により他の薬物テストが延期もしくは中止となった4症例. 麻酔. 55: 169-173, 2006.
- 6) 日本ペインクリニック学会: 薬理的疼痛機序判別試験. 日本ペインクリニック学会ホームページ.  
[http://www.jspc.gr.jp/gakusei/gakusei\\_cure\\_03\\_04.html](http://www.jspc.gr.jp/gakusei/gakusei_cure_03_04.html).
- 7) 戸田克広: 線維筋痛症と脳脊髄液減少症を合併した1例. 広島医学. 59:460-463, 2006.
- 8) 戸田克広: 線維筋痛症とは何か: 概念と最近の展開. 診断と治療. 95:2028-2033, 2007.
- 9) 戸田克広: 線維筋痛症がわかる本. 主婦の友社, 東京, 2010.

## 著者紹介

---

### 著者紹介

戸田克広（とだかつひろ）1985年新潟大学医学部医学科卒業。元整形外科医。2001年から2004年までアメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH）に勤務した際、線維筋痛症に出会う。帰国後、線維筋痛症を中心とした中枢性過敏症候群や原因不明の痛みの治療を専門にしている。2007年から廿日市記念病院リハビリテーション科（自称慢性痛科）勤務。『線維筋痛症がわかる本』（主婦の友社）を2010年に出版。電子書籍『抗不安薬による常用量依存—恐ろしすぎる副作用と医師の無関心、抗不安薬の罠、日本医学の闇—』<http://p.booklog.jp/book/62140>を2012年に出版。ブログにて線維筋痛症を中心とした中枢性過敏症候群や痛みの情報を発信している。実名でツイッターをしている。

ツイッター：@KatsuhikoTodaMD

実名でツイッターをしています。キーワードに「線維筋痛症」と入れればすぐに私のつぶやきが出てきます。痛みや抗不安薬に関する問題であれば遠慮なく質問して下さい。私ができる範囲でお答えいたします。

電子書籍：抗不安薬による常用量依存—恐ろしすぎる副作用と医師の無関心、精神安定剤の罠、日本医学の闇—<http://p.booklog.jp/book/62140>

日本医学の悪しき習慣である抗不安薬の使用方法に対する内部告発の書籍です。276の引用文献をつけています。2012年の時点では抗不安薬による常用量依存に関して最も詳しい日本語医学書です。医学書ですが、一般の方が理解できる内容になっています。

・戸田克広：「正しい線維筋痛症の知識」の普及を目指して!—まず知ろう診療のポイント—. CareNet 2011

<http://www.carenet.com/conference/qa/autoimmune/mt110927/index.html>

薬の優先順位など、私が行っている線維筋痛症の最新の治療方法を記載してい

ます。

・戸田克広: 線維筋痛症の基本. CareNet 2012

<http://www.carenet.com/special/1208/contribution/index.html>

さらに最新の情報を記載しています。

ブログ：[腰痛、肩こりから慢性広範痛症、線維筋痛症へー中枢性過敏症候群ー戸田克広](http://fibro.exblog.jp/) <http://fibro.exblog.jp/>

線維筋痛症を中心にした中枢性過敏症候群や抗不安薬による常用量依存などに関する最新の英語論文の翻訳や、痛みに関する私の意見を記載しています。

線維筋痛症に関する情報

戸田克広: 線維筋痛症がわかる本. 主婦の友社, 東京, 2010.

医学書ではない一般書ですが、引用文献を400以上つけており、医師が読むに耐える一般書です。

## 電子書籍

---

通常の書籍のみならず電子書籍もあります。

電子書籍（アップル版、アンドロイド版、パソコン版）

<http://bukure.shufunotomo.co.jp/digital/?p=10451>

通常の書籍、電子書籍（kindle版）

[http://www.amazon.co.jp/%E7%B7%9A%E7%B6%AD%E7%AD%8B%E7%97%9B%E7%97%87%E3%81%8C%E3%82%8F%E3%81%8B%E3%82%8B%E6%9C%AC-ebook/dp/B0095BMLE8/ref=tmm\\_kin\\_title\\_0](http://www.amazon.co.jp/%E7%B7%9A%E7%B6%AD%E7%AD%8B%E7%97%9B%E7%97%87%E3%81%8C%E3%82%8F%E3%81%8B%E3%82%8B%E6%9C%AC-ebook/dp/B0095BMLE8/ref=tmm_kin_title_0)

電子書籍（XPDF形式）

<http://books.livedoor.com/item/4801844>

慢性痛におけるドラッグチャレンジテスト（drug challenge test）の問題点

2012年12月11日 第1版第1刷発行

2013年1月5日 第1版第4刷発行

<http://p.booklog.jp/book/62043>

著者：戸田克広（とだかつひろ）

発行者：吉田健吾

発行所：株式会社ブックログ

〒150-8512東京都渋谷区桜丘町26-1 セルリアンタワー

<http://booklog.co.jp>

## 慢性痛におけるドラッグチャレンジテスト（drug challenge test）の問題点

<http://p.booklog.jp/book/62043>

著者：戸田克広

著者プロフィール：<http://p.booklog.jp/users/katsuhitodamd/profile>

感想はこちらのコメントへ

<http://p.booklog.jp/book/62043>

ブックログ本棚へ入れる

<http://booklog.jp/item/3/62043>

電子書籍プラットフォーム：ブックログのパー（<http://p.booklog.jp/>）

運営会社：株式会社ブックログ