

運動器疾患・障害に対する鎮痛のための イオントフォレーシス

肥田光正* 宮口和也** 出口祐子** 中園雅子**
HIDA Mitsumasa MIYAGUCHI Kazuya DEGUCHI Yuko NAKAZONO Masako
平田直希** 中川理恵**
HIRATA Naoki NAKAGAWA Rie

要 旨

イオントフォレーシスは、1900年代の始めに登場した経皮吸収剤の浸透性を促進するための薬剤輸送システムの一つである。イオントフォレーシスは、経皮吸収剤自身が有する浸透特性に加えて、直流電気刺激に伴う「電気的反発作用」や「電気浸透流」を付加することにより角質層内部に浸透する薬剤の総量を増大させることができる。また、薬剤を経口で投与することと比較して、薬剤投与に伴う副作用を軽減することも可能である。我々は、イオントフォレーシスを変形性膝関節症や肩関節周囲炎といった高齢者に多く認められる運動器の炎症性疾患を有する症例に鎮痛を目的として実施してきた。そこで本稿では、イオントフォレーシスが経皮吸収を促進するメカニズムに関する最新の知見や、運動器疾患の鎮痛を目的としたイオントフォレーシスについての有効性に関する過去の先行研究や自験例を紹介すると共に、将来的な展望について触れる。

キーワード：運動器疾患・障害、鎮痛、イオントフォレーシス

I. イオントフォレーシスとは

イオントフォレーシス (Iontophoresis, 以下IP) は、皮膚に電場を印可する（主に直流電流を用いる）ことで水に溶解した薬剤の経皮吸収を促進させる薬剤輸送システムの一つである¹⁾。IP専用の機器は、種々の分野で既に製品化されている。術後痛のコントロールを目的として開発されたIPのパッチは鎮痛に効果的であり、患者満足度が高いこと明らかにされている^{2,4)}。本邦では、美容分野で開発されたIPが製品化されている。従来、IPに用いる薬剤は分子量の小さい経皮吸収剤が用いられてきたが、現在は分子量の大きい核酸医薬やワクチンを投与する経路としてIPを適用する基礎研究も積極的に実施されている⁵⁾。IPには、直流電流適用に伴う皮膚の紅斑や痒みといった副作用があるが、現在は副作用を軽減するためにIP専用電極が開発されている。

1. 運動器疾患・障害に対するIPの有用性

疼痛を有する運動器に疾患や障害を有する患者に対する鎮痛のためのIPは種々の利点がある。一般に運動器疾患患者に投与される鎮痛薬は、非ステロイド性抗炎症剤やステロイド剤の経口薬が一般に処方されるが、消化管障害などの副作用を伴う⁶⁾。IPは、薬剤の経口投与に伴う肝代謝を回避するため副作用のリスクを軽減しつつ薬剤の経皮吸収を促進する利点がある⁷⁾。IPは薬剤

の経皮的な吸収量を増大させる薬剤輸送システムであるため、新たな薬剤を処方するのがためられるような多剤服用者にも適用できる可能性がある。またIPを実施した場合、経皮吸収剤単独の投与と比較して局所の組織に沈着する薬剤分子の総量が増大するため、整形外科領域で目にする多くの局所の炎症性疾患患者には有用である⁸⁾。さらにIPの実施方法は、電気刺激を治療手段として日常用いており物理医学的知識を十分に有する理学療法士 (Physical Therapist, 以下PT) にとって比較的容易に実施可能であるため、医師の指示の下に積極的に実施できる治療手段である。

2. IPの経皮吸収促進メカニズム

経皮的に薬剤を投与する場合、皮膚の最表層に位置する角質層のバリア機能を突破し角質層内部に薬剤を浸透させる必要がある。角質層の細胞膜は肥厚し、抵抗が強い。また、脂質二重層が平衡に多数並んで埋められており、上皮下の水分の蒸発や生体外部からの物質の侵入を防ぐ役割がある(図1)⁹⁾。経皮吸収剤の成分には、一時的に角質層のバリア機能を低下させるための物質が含まれている。IPは、この経皮吸収剤の浸透性を促進するために直流電流を適用するが、そのメカニズムについて肥後は、経皮吸収剤の受動拡散に加えて、電気的反発作用、電気浸透流の2つの項を挙げている¹⁾。電気的反

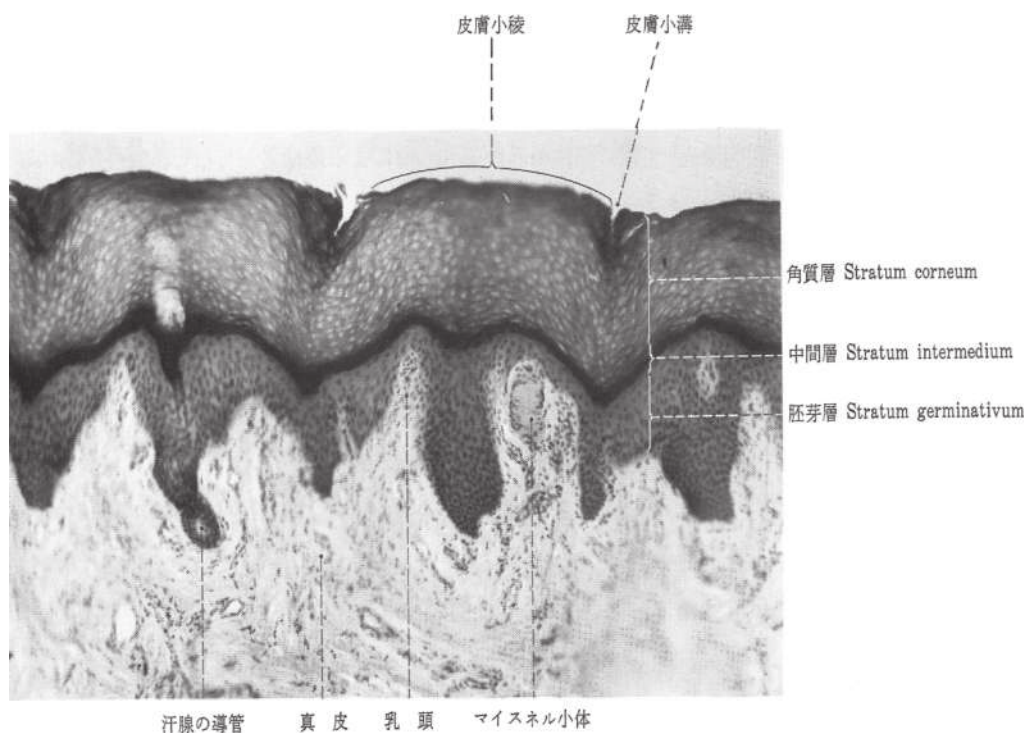
* 大和大学保健医療学部総合リハビリテーション学科 (理学療法学専攻)

** 医療法人友誼会 奈良友誼会病院リハビリテーション科

発作用とは、イオン化された薬物を薬物の電荷と同じ符号を持つ電極側に配置させることで生じる電気的な反発により経皮吸収を促進させることである。IP に使用する薬剤が正の電荷を持つ場合は陽極を輸送電極に、負の電荷を持つ場合は陰極を輸送電極に設定する。この状態で直流電流刺激を加えると、電極と薬剤との間で反発作用が生じ皮下に薬剤を吸収させる動力となる。電気浸透

流は皮膚に電流を流すことで起こる水分の対流のことであり、この対流を起こすことで薬剤の分子が浸透する。IP 適用に伴う薬剤の皮下への浸透ルートとしては、毛包や汗腺が重要であると考えられている。Chen らは、毛包のないヘビの皮に対して IP を実施した結果、薬剤の分子は皮下に吸収されなかったことを報告している¹⁰⁾。

図1 皮膚の構造 (文献8から引用)



近年の報告では、IP が経皮吸収剤の浸透性を促進するメカニズムとして、IP に伴い角質の細胞間脂質の配列が不同化し細胞間隙が増大することで薬剤の流動性が向上すること、使用する薬剤は水溶液中での解離度を決定する酸解離指数である pKa の大きい薬剤を選択することにより浸透性が向上することが明らかにされている¹¹⁾。

II. 運動器疾患・障害に対する IP

1. 下肢の運動器疾患や障害を有する症例を対象として
足底腱膜炎患者の疼痛に対して Gudeman¹²⁾ は、デキサメタゾンをを用いた IP を、Osborne ら¹³⁾ はテーピング療法と組み合わせたアセチルサリチル酸を用いた IP を実施し、いずれも有効であったことを報告している。踵部痛に対しての IP も有効である¹⁴⁾。Kilfoil らは、アキレス腱炎患者一症例に対してアセチルサリチル酸を用いた IP を実施した結果、疼痛や活動性が改善したことを報告している¹⁵⁾。筆者らは、変形性膝関節症患者の膝内側部の疼痛に対してジクロフェナクナトリウムを用い

た IP を実施し、運動時痛や膝関節内側部の圧痛が軽減したことを明らかにした¹⁶⁾。下肢の運動器疾患に対する IP は、他に関節リウマチ¹⁷⁾、離断性骨軟骨炎¹⁸⁾ に対しても実施されている。

2. 上肢の運動器疾患や障害を有する症例を対象として
外側上顆炎患者に対する IP は、デキサメタゾン、ジクロフェナクナトリウムやアセチルサリチル酸を用いて実施されており、鎮痛作用が認められている¹⁹⁻²⁰⁾。Stefanou らは、外側上顆炎患者にバッテリーが内蔵型で 24 時間設置可能な電極を用いて IP を実施し、ステロイド剤の局所注射よりも有効であったことを報告している²¹⁾。我々は、複数の肩関節周囲炎患者に対してジクロフェナクナトリウムを用いた IP を実施し、運動時痛や圧痛が改善した症例を経験している²²⁾。上肢の運動器疾患に対する IP は、他に手根管症候群²³⁾ や母指手根中指関節炎²⁴⁾、肩関節の石灰沈着性腱板炎²⁵⁾ に対しても実施されている。

III. IP の実施方法

IP を臨床で進めるためには、使用する薬剤、電流強度、治療時間その他の治療パラメータについて理解しておく必要がある。

1. 使用薬剤

表 1 は主に鎮痛を目的とした IP の先行研究で用いられている薬剤の極性である²⁶⁾。IP を実施するためには薬剤の極性を理解し、電気的反発作用を生じさせるよう薬剤と輸送電極の極性を同一にすることが重要である。また、薬剤には必ず副作用、禁忌事項がある。IP は経皮的に投与する薬剤の総量を増加するテクニックであるため、副作用が生じる割合は少ないが、IP 実施前には担当患者が禁忌事項に合致していないかどうかを確認する必要がある。薬剤に伴う副作用が出現した場合には即刻治療を中止し、主治医へ報告する。

表 1 イオントフォーシスで用いられる代表的な薬剤
(文献 29 を一部改変)

薬剤	極性	適応
酢酸塩	-	カルシウム沈着物
デキサメタゾン	-	炎症
ジクロフェナク	-	炎症
アセチルサリチル酸	-	炎症
リドカイン	+	局所麻酔
フェンタニル	+	麻酔

2. 治療パラメータ

IP には直流電流を用いる。直流電流は、時間によって大きさが変化しても流れる方向が一定の電流である²⁷⁾。このため、IP 適用に伴って薬剤分子は一定の方向の電気の流れの方向に向かって移動する。IP 実施中には一定の「電流強度」と「時間」で直流電流を生体に負荷するが、「電流強度」と「時間」は、IP 適用に伴う薬剤の浸透量に大きな影響を及ぼす。IP による薬剤の投与量は、「電流強度」(mA) × 「時間」(min) = mA-min という単位で表される。例えば 1 mA の電流強度で 40 分間の IP を適用した場合は、総投与量は 40mA-min となる。総投与量は一般的に 40mA から 80mA に設定することが推奨されている。しかし、高強度の電流は皮膚への刺激を伴うため、強度を低く治療時間を長めに設定するのが望ましい。

3. 使用電極

IP に用いる電極は、薬剤を塗布した側の電極を輸送電極、もう一方の電極を分散電極と呼ぶ。電極は IP 専用電極 (図 2) が市販されており、IP 適応に伴い皮膚に生じる可能性のある副作用を軽減することができる。IP 専用電極は、薬剤の量によって大きさが異なっている。治療部位によって使用する電極の大きさは異なるが、電流密度に注意して電極の大きさを選択することが重要である。電流密度とは、電極 1cm² あたりの電流強度のことである。これまでの研究から、電流密度は 25mA/cm² 以下では数時間にわたる高周波刺激でも組織損傷が認められなかったこと、また全電荷量は 216C/cm² が損

図 2 イオントフォーシス専用電極 (Chattanooga 社製 OptimA Disposable Electrode)



右が輸送電極、左が分散電極である。輸送電極の中央は綿状で、ここに薬剤を塗布する。分散電極には、IP に伴う副作用を軽減するための緩衝剤が含有されている。

傷を引き起こす最小量であることが報告されている²⁸⁻³⁰⁾。一般的に推奨されている電流密度は陰極を輸送電極とした場合は $0.5\text{mA}/\text{cm}^2$ 、陽極を輸送電極に用いる場合は $1.0\text{mA}/\text{cm}^2$ 以下である。電極の設置時には、皮膚状態を観察することが重要である。治療部位に創傷がある場合 IP を実施することはできない。また高齢者の皮膚機能は加齢に伴い弱화가生じていることから、電極設置や直流電流の刺激に伴い皮膚の炎症を生じることがあるため注意が必要である。

4. 運動器疾患患者への実施例—変形性膝関節症—

膝内側部の疼痛を有する変形性膝関節症患者に対するジクロフェナクナトリウム（ボルタレンローション 1% ノバルティスファーマ社製）を用いた IP の実施例を紹介する¹⁶⁾。

IP は、低周波治療器（インターリハ社製、インテレクト・モバイルスティム 2777）を、使用薬剤はジクロフェナクナトリウムを用いた。対象者の肢位は背臥位で、大腿部から遠位を露出させ膝関節軽度屈曲位とした。機器の準備としては、低周波治療器のリード線の先端に IP 専用電極（CHATTANOOGA 社製、OptimA Disposable Electrodes Large）を装着した。電極設置部位は、皮膚バリア機能を有する角質を可能な限り除去し薬剤の浸透性を高めるため、アルコール綿で十分に清拭、乾燥した。その後、陰極に設定した輸送電極にジクロフェナクナトリウムを塗布して内側裂隙上の皮膚に、また陽極に設定した分散電極を外側裂隙上の皮膚にそれぞれ設置した（**図 3**）。IP 適用時の電流は直流電流を用いた。治療パラメータは、電流強度は $1.8 - 2.5\text{mA}$ 、治療時間は 25 分、総投与量は $45 - 62.5\text{mA}\cdot\text{min}$ に設定した。治療期間は週 3 回を 2 週間、合計 6 回実施した。結果、運動時痛や圧痛が改善した。

IV. 現状からの展望

現状の問題点としては、まず IP に使用する電極が高価である上に一度使用すると廃棄しなければならない点が挙げられる。安価な電極の開発が求められる。また、PT が IP を実施するための薬剤の知識を提供する研修体制も必要であろう。さらに、運動器疾患や障害を有する患者への鎮痛のための IP の研究の量や質は十分であるとは言えず、本邦では実施例すらほとんどない。本邦でも鎮痛のための IP が広く実施できるよう、医療機関や医療機器メーカーなどの協力が重要であると考えている。

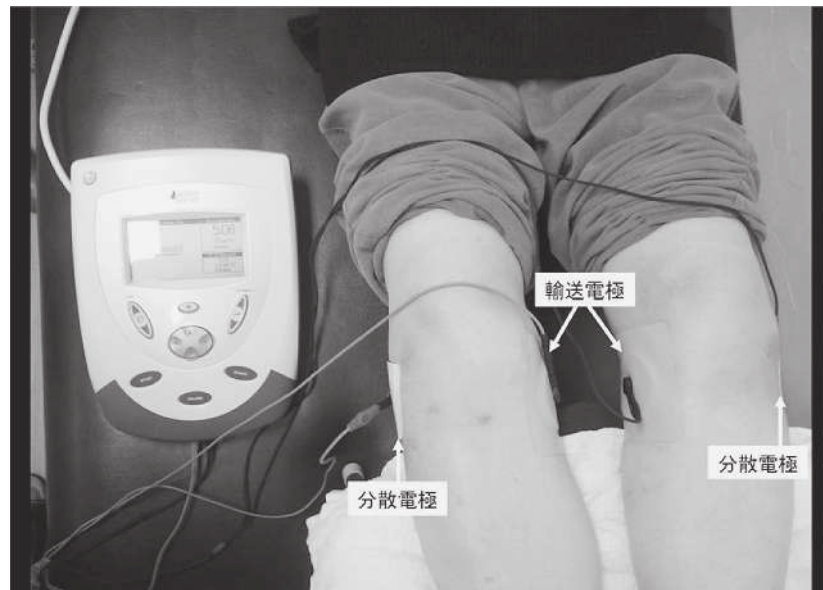
本邦で IP を実施するには、医師と PT、薬剤師などのスタッフが連携を取りつつ実施することが必要である。IP の実施方法は比較的簡便であるが、疼痛の原因を評価するための理学的所見は IP の効果を左右する重要な

ポイントである。特に PT は、有痛性の運動器疾患患者を医師の指示の下で、視診や触診、他の理学的所見を参考にしながら治療する。また PT の有する物理医学的な知識は、IP を実施するに十分である。よって将来、本邦においてもリハビリテーションの分野に IP が登場することを期待している。

引用文献

- 1) 肥後成人：Transdermal Drug Delivery System の最近の開発動向について。YAKUGAKU ZASSHI 127：655-662, 2006
- 2) S. Grond, J. Hall, A. Spacek et al. : Iontophoretic transdermal system using fentanyl compared with patient-controlled intravenous analgesia using morphine for postoperative pain management. Br J Anaesth 98：806-15, 2007
- 3) Pennington RN, Caminiti, APRN, Schein JR et al. : Patients' Assessment of the Convenience of Fentanyl HCl Iontophoretic Transdermal System (ITS) Versus Morphine Intravenous Patient-Controlled Analgesia (IV PCA) in the Management of Postoperative Pain After Major Surgery. Pain Management Nursing 10：124-133, 2009
- 4) Mattia C, Coluzzi F : Acute postoperative pain management : focus on iontophoretic transdermal fentanyl. Ther Clin Risk Manag 3：19-27, 2007
- 5) 小暮健太郎, 気賀澤郁, 濱進, 他. : イオントフォレーシスによる高分子の皮膚透過. 生物物理 50：188-189, 2010
- 6) Yajima H, Yamao J, Fukui H et al. : Up-to-date information on gastric mucosal lesions from long-term NSAID therapy in orthopedic outpatients : a study using logistic regression analysis. J Orthop Sci 12：341-346, 2007
- 7) Dixit N, Bali V, Baboota S et al. : Iontophoresis-An Approach for Controlled Drug Delivery : A review. Current Drug Delivery 4：1-10, 2007
- 8) Gurney AB, Wascher DC : Absorption of Dexamethasone Sodium Phosphate in Human Connective Tissue Using Iontophoresis. Am J Sports Med 36：753-759, 2008
- 9) 小川鼎三, 森於菟, 森富: 分担解剖学 3, 金原出版, 東京, 1950, pp. 95-128
- 10) Chen T, Langer R, Weaver JC : Skin electroporation causes molecular transport across the stratum corneum through localized transport regions. J Investig Dermatol Symp Proc 3：159-165, 1998

図3 変形性膝関節症患者へのイオントフォレーシスの実施方法



輸送電極にジクロフェナクナトリウムを塗布して膝関節内側裂隙を覆う部位に設置し、分散電極は外側裂隙を覆う部位に設置した。

- 11) Zuo J, Du L, Li M et al. : Transdermal enhancement effect and mechanism of iontophoresis for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Pharm.* 15 : 76-82, 2014
- 12) Gudeman SD, Eisele SA, Heidt RS Jr et al. : Treatment of Plantar Fasciitis by Iontophoresis of 0.4% Dexamethasone. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Sports Med* 25 : 312-316, 1997
- 13) Osborne HR, Allison GT : Treatment of plantar fasciitis by LowDye taping and iontophoresis: short term results of a double blinded, randomised, placebo controlled clinical trial of dexamethasone and acetic acid. *Br J Sports Med* 40 : 545-549, 2006
- 14) Japour CJ, Vohra R, Vohra PK, et al. : Management of heel pain syndrome with acetic acid iontophoresis. *J Am Podiatr Med Assoc* 1999 ; 89 : 251- 7.
- 15) Kilfoil RL Jr, Shtofmakher G, Taylor G, et al. : Acetic acid iontophoresis for the treatment of insertional Achilles tendonitis. *BMJ Case Rep* 23 : 2014
- 16) 肥田光正, 吉良貞伸, 吉良貞昭, 他. : 変形性膝関節症に対するジクロフェナクナトリウムを用いたイオントフォレーシスの鎮痛効果 - 介入前後比較と一事例研究法による検討 -. *日本物理療法学会誌* : 20, 54-58, 2013
- 17) Li LC, Scudds RA, Heck CS et al. : The efficacy of dexamethasone iontophoresis for the treatment of rheumatoid arthritic knees : a pilot study. *Arthritis Care Res* 9 : 126-132, 1996
- 18) Michael P : Physical Therapist Management of an Adult With Osteochondritis Dissecans of the Knee. *Phys Ther* 85 : 665-675, 2005
- 19) Nirschl RP, Rodin DM, Ochiai DH, et al. : Iontophoretic Administration of Dexamethasone Sodium Phosphate for Acute Epicondylitis. *Am J Sports Med* 31: 189-195, 2003
- 20) Demirtas RN, Oner C : The treatment of lateral epicondylitis by iontophoresis of sodium salicylate and sodium diclofenac. *Clin Rehabil* 12 : 23-9, 1998
- 21) Stefanou A, Marshall N, Holdan W, et al. : A randomized study comparing corticosteroid injection to corticosteroid iontophoresis for lateral epicondylitis. *J Hand Surg Am* 37 : 104-109, 2012
- 22) 宮口和也, 肥田光正, 出口祐子, 他. : 肩関節周囲炎に対するジクロフェナクナトリウムを用いたイオントフォレーシスの影響に関する予備的研究. *日本運動器疼痛学会誌* 5 : 5080-5080, 2013
- 23) Karatay S, Aygul R, Melikoglu MA et al. : The comparison of phonophoresis, iontophoresis and

- local steroid injection in carpal tunnel syndrome treatment. *Joint Bone Spine* 76 : 719-721, 2009
- 24) Jain R, Jain E, Dass AG et al. : Evaluation of Transdermal Steroids for Trapeziometacarpal Arthritis. *J Hand Surg Am* 35 : 921-7, 2010
- 25) Leduc BE, Caya J, Tremblay S et al. : Treatment of calcifying tendinitis of the shoulder by acetic acid iontophoresis : a double-blind randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 84 : 1523-1527, 2003
- 26) Michelle H. Cameron : EBM 物理療法. 根拠・意思決定・臨床適応. (眞野行生, 渡部一郎・監訳), 医歯薬出版, 東京, 2006, pp. 345-424
- 27) 深田栄一, 井上四郎:生体電気刺激, 共立出版, 東京, 1989, pp. 23-37
- 28) Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, et al. : Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 114 : 2220-2222, 2003
- 29) Yuen TG, Agnew WF, Bullara LA, et al. : Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation : considerations for the selection of parameters for clinical application. *Neurosurgery* 9 : 292-299, 1981
- 30) McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, et al. : Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 37 : 996-1001, 1990