

第II章 ペインクリニックにおける薬物療法

II-1. 総論

薬物療法は、ペインクリニックにおいて基本的な治療方法である。二重盲検法による効果判定が容易であるため、神経ブロックやその他の侵襲的治療と比べると多くのエビデンスがある。治療方法を選択する上で、非侵襲性、確実性は重要な要素であり、ペインクリニック専門医は個々の薬物の効果と副作用について正しい知識を持ち、使用方法に習熟することが求められる。近年、

- ① 抗凝固治療を受けているために、神経ブロックの実施が困難な症例が増加したこと、
- ② 薬物治療に関するエビデンスが蓄積され、神経障害性痛に対する薬物治療ガイドラインやオピオイド系鎮痛薬の適正使用に関するガイドラインなどが発表されたこと、
- ③ プレガバリンやオピオイド系鎮痛薬など、新しい鎮痛薬が使用可能となったこと、などにより薬物治療の重要性の認識は高まっている。

さらに、ペインクリニック専門医は若手医師や非専門医に対して適切な薬物治療を教育するという役割を担うことも期待される。したがって、本ガイドラインを提唱するものである。

個々の薬物の選択は、痛みの機序に照らし合わせて行うことが望ましい。すなわち、侵害受容性痛か神経障害性痛か混合性か、炎症の関与があるかどうかなどの判断である。また、三叉神経痛に対するカルバマゼピンや片頭痛に対するトリプタン製剤など疾患特異性の高い薬物も存在し、ペインクリニックの専門医は個々の患者の疾患や病態を的確に診断評価して薬物を選択することが求められる。

治療にはすべて非特異的な反応を伴う。特に痛みは、意識の集中や期待、不安など、心理的影響を強く受ける感覚であるため、薬物治療においてもプラセボ効果とノセボ効果とがある。患者からの反応が、投与した薬物の特異的な作用であるかどうかを厳密に判断することは困難である。患者の訴える痛みの強度だけに着目するのではなく、不眠、不安、抑うつ、意欲の変化などにも留意することも重要である。抑うつや認知障害のある場合には、患者自身の反応だけではなく、家族など周囲の人からの評価も薬物療法の効果判定をする上で重要となる。痛みの訴えが強く、治療に対する満足が得がたい場合、薬物の種類や投与量が増え、意欲の低下や依存心の助長など長期的に望ましくない事態に陥ることに注意が必要である。

本ガイドラインは、標準的な方法の提案としての位置づけであり、実際の診療はあくまでもこのガイドラインに束縛されるものではない。また、個々の薬物の添付書類の記載や保険診療の枠を超えた処方についてその責任を負うものではない。痛みは非常に個人差が大きく、個々の患者の治療反応性を前もって予想することは容易なことでない。ガイドラインの意義と限界を熟知した上であれば、ガイドライン

に沿わない薬物の選択もあり得る。最も重要なことは、処方した薬物の期待できる効果と起こり得る副作用を患者とその家族に十分に説明し、理解していただいた上で、効果と副作用を評価し、修正することである。

本ガイドラインは、今後も会員の意見を参考にした上で、より意義のあるものとなるよう、さらに改訂を重ねる必要がある。

II-2. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

1. 作用機序

1) プロスタグランジン生合成阻害

非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) の主たる作用機序はプロスタグランジン (PG) 生合成阻害である¹⁾。

ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) により細胞膜のリン脂質から遊離した不飽和脂肪酸のアラキドン酸は、代謝酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) によりプロスタグランジン G₂ (PGG₂) に変換され、同酵素内のエンドペルオキシダーゼ活性により PGH₂ へ、さらに各種プロスタグランジンに代謝されるが、NSAIDs はシクロオキシゲナーゼを阻害することにより、結果として、炎症の化学メディエーター(ケミカルメディエーター) であるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) とプロスタグランジン I₂ (PGI₂) の産生を抑制して抗炎症作用を発揮する。

COX には COX-1 と COX-2 のアイソマーがあり、COX-1 は細胞膜に常在し、COX-2 は一般的にはサイトカイン、ホルモン、リポ多糖類などの刺激によって初めて産生が誘導され、炎症巣で発現し、その結果産生される PG 類は炎症進展に働くため、選択的 COX-2 阻害薬の方が理論的に副作用は少ないと考えられるが、心血管系への影響などいくつかの問題点も指摘されている^{2,3)}。

COX 阻害以外の作用機序として、次のようにまとめている報告がある⁴⁾。

2) 核内転写因子に関係した作用機序

① NF-κB

NF-κB は炎症性サイトカインやその受容体の発現誘導やアポトーシス抑制などに重要な転写因子であるが、一部の NSAIDs では、NF-κB によって活性化される炎症関連遺伝子の発現を抑制し、抗炎症作用に寄与している可能性が示唆されている。

② 活性化プロテイン-1 (AP-1)

AP-1 はプロトオンコジーン (がん原遺伝子) 産物の Jun と Fos との複合体であるが、一部の NSAIDs では、AP-1 活性化阻害作用がある。

③ ペルオキシソーム増殖活性化受容体 γ 作動薬 (PPAR-γ agonist)

NSAIDs の一部では、PPAR-γ agonist としての活性を有し、線維芽細胞の脂肪細胞への分化を促進したり、単球の炎症性サイトカインの産生を抑制することが知られている。

3) シグナル伝達経路に関係した作用機序

① MAP キナーゼファミリー

一部の NSAIDs では、AP-1 のシグナル伝達の上流に位置する MAP キナーゼファミリーに対する活性調節作用もあると考えられている。

② GTP 結合蛋白質

一部の NSAIDs では、GTP 結合 Rho の発現を抑制し、それを介してアルツハイマー病の患者脳内に蓄積するといわれている Aβ ペプチド産生を低下させるとする報告がある⁵⁾。

表 NSAIDsの分類 (文献10より改変)

酸 性	カルボン酸系	サリチル酸系	アスピリン, サリチル酸ナトリウム
		アントラニル酸系	メフェナム酸, フェルフェナム酸アルミニウム, トルフェナム酸
	アリアル酢酸系	フェニル酢酸系	ジクロフェナクナトリウム, アンフェナクナトリウム
		インドール酢酸系	インドメタシン, スリンダク, アセメタシン, インドメタシンファルネシル
		イソキサゾール酢酸系	モフェゾラク
		ピラノ酢酸系	エトドラク
	プロピオン酸系	プロピオン酸系	ロキソプロフェンナトリウム, オキサプロジン, イブプロフェン, ナプロキセン, ケトプロフェン, フルルビプロフェン, プラノプロフェン, チアプロフェン酸, ザルトプロフェン
	エノール酸系	オキシカム系	ピロキシカム, テノキシカム, アンピロキシカム, ロルノキシカム, メロキシカム
		ピラゾロン系	スルピリン水和物, ミグレニン
	中 性	コキシブ系	セレコキシブ
塩基性	塩酸チアラミド, エモルファゾン, エピリゾール		
アニリン系	アセトアミノフェン		

4) 細胞増殖に関係した作用機序

① 細胞周期調節

選択的COX-2阻害薬であるSC-236は、胃がん細胞に対するアポトーシス誘導作用があり、PKC β_1 の発現および活性を抑制するという報告がある⁶⁾。

② アポトーシス誘導

大腸がん細胞において、セレコキシブが特異的にアポトーシスを誘導するという報告がある⁷⁾。

2. 薬物名

多数あり、化学構造による分類を表1に示す⁸⁾。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

一般的に炎症を伴う急性痛に有効である。効能効果にがん性疼痛の記載がないものが多いが、保険審査で査定されることはほとんどない。

ドラッグデリバリーシステムに基づき、徐放剤、坐剤、注射剤、プロドラッグ、ターゲット療法、経皮吸収剤、貼付剤、皮膚外用剤など、様々な剤型が用意されており、使用するに当たり各薬剤(剤型)ごとに個別に適応を確認する必要がある。

4. 副作用

最も多い副作用は消化管障害である。COX-2阻害薬の重症消化管合併率は低いが、潰瘍治癒は遷延したという報告がある。その他は腎障害、造血器障害、喘息、アレルギー、皮膚障害、肝障害などが共通してみられるが、アスピリンなどでは、耳鳴り、難聴など特異的にみられるものもある。

COX-2阻害薬は、血小板のCOX-1を阻害せずに血管内皮細胞のCOX-2による

PGI₂ 産生を阻害することから、血栓形成は従来型の NSAIDs に比べて増強される可能性があり、虚血性心疾患に注意が必要である。

参考文献

- 1) Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-235
- 2) Silverstein FE, et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255
- 3) Bombardier C, et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528
- 4) 楠 夏子, 他: NSAIDs の COX 阻害以外の作用機序. *炎症と免疫* 2004; 12: 12-19
- 5) Hardy J, et al: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353-356
- 6) Jiang XH, et al: Novel target for induction of apoptosis by cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 through a protein kinase C- β_1 -dependent pathway. *Oncogene* 2002; 21: 6113-6122
- 7) Yamazaki R, et al: Selective cyclooxygenase-2 inhibitors show a differential ability to inhibit proliferation and induce apoptosis of colon adenocarcinoma cells. *FEBS Lett* 2002; 531: 278-284
- 8) 森田育男: COX 阻害薬の選択性と作用機序. *炎症と免疫* 2007; 15: 16-23

Ⅱ-3. アセトアミノフェン

1. 作用機序

1878年に合成された古い薬物であり、中枢で解熱鎮痛作用を示すと考えられているが、作用機序はまだ確定していない。末梢での抗炎症作用はほとんどない。脂溶性が高く、血漿蛋白質との結合は弱く、血液-脳関門を容易に通過する¹⁾。

2. 薬物名

アセトアミノフェン、パラセタモール

3. 保険適応、効果の期待できる病態

効能・効果には、頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる痛み、歯痛、歯科治療後の痛み、変形性関節症が挙げられており、他の鎮痛薬と比較し、多岐にわたる病名への保険適応がある。実証された効果と安全性の高さから、変形性関節症に起因する痛みを含む急性・慢性痛の治療ガイドライン（海外12のガイドライン）のうち、11ガイドラインで第一選択薬とされ²⁾、米国老年医学会による「高齢者の疼痛治療ガイドライン」でも、持続痛、特に筋骨格系の痛みの初期および継続的な薬物治療に推奨されている³⁾。従来、本邦での成人における用法・用量は、諸外国と比較して著しく低い用量であったが、2011年1月に用量拡大ならびに効能追加が承認され、「成人には1回300～1,000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4,000mgを限度とする」と国際的な用法・用量になった。

4. 副作用

① 肝機能障害

重篤な肝機能障害が起こる1回投与量は、臨床で使用する量の10倍以上であることから安全性が高いが、過服薬時の解毒としてN-アセチルシステイン内用液がある。肝機能障害のある患者に投与する場合は、少量から開始し、定期的に鎮痛効果と肝機能モニタリングを行う。アセトアミノフェンの血中濃度測定は保険適応がある。アルコール大量常飲者、低栄養でグルタチオンが枯渇している者は少量で肝障害を発症する可能性がある。アセトアミノフェンを含有する一般用医薬品は1,500品目を超え、鎮痛薬・総合感冒薬には300mg/1回量程度含まれるものも多いため、患者指導に注意が必要である。

参考文献

- 1) Howard SS (原著): 痛みの治療薬-その基礎から臨床まで. 東京, エルゼビア・ジャパン, 2005;26-30
- 2) 川合眞一: 変形性関節症に対する Acetaminophen 療法-文献調査と実態調査に基づく検討-. 薬理と治療 2007;35:785-795
- 3) Ferrell B, et al: Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2009;57:1331-1346

II-4. オピオイド系鎮痛薬

オピオイド系鎮痛薬のがん性痛に対する使用は本書 第Ⅲ章 E を、非がん性痛に対する使用は「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」を参照する。以下、「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」の内容を基に記載した。

1. 薬理作用

オピオイドとは、阿片（オピウム：opium）が結合する受容体（オピオイド受容体）に親和性を示す化合物の総称である。オピオイド受容体は一般的に μ 、 δ 、 κ 受容体の3つのサブタイプに分類され、末梢神経、脊髄、脳の広範囲の神経系に分布する。各々の受容体の関与する薬理学的作用を表1に示すが、モルヒネがすべての受容体に親和性を示す一方、一部の受容体へ強い親和性を示すオピオイドも存在する。オピオイド鎮痛薬を処方するにあたっては、各々のオピオイド受容体の関与する薬理学的作用の特徴を熟知し、各種オピオイド鎮痛薬の各々のオピオイド受容体への親和性を理解することが重要である。

非がん性慢性[疼]痛におけるオピオイドの鎮痛薬としての作用は、神経系に数多く分布するオピオイド受容体に作用して、主として内因性の下行性抑制系を賦活することと侵害受容伝達の亢進を抑制することで痛みを緩和するものである。

表1 各種オピオイド受容体の関与する薬理学的作用

薬理学的作用	μ オピオイド受容体		κ オピオイド受容体	δ オピオイド受容体
	μ_1 オピオイド受容体	μ_2 オピオイド受容体		
鎮痛	○	○	○	○
鎮静		○	○	○
便秘		○		
嘔気・嘔吐	○		○	
呼吸抑制	○	○	○	

2. 本邦で使用可能なオピオイドの分類

1986年に発表されたWHO方式がん疼痛治療法の三段階除痛ラダーは、オピオイド受容体への親和性、鎮痛効果などの各種オピオイドの薬理学的特長を重視したもので、非オピオイド、弱オピオイド、強オピオイドの3つのカテゴリーに分類されている。

本邦では、この分類とは別に「麻薬及び向精神薬取締法」と「薬事法」上の分類として、オピオイドについては、「医療用麻薬」、「向精神薬」、「習慣性医薬品」、「規制の全くない薬物」という分類が存在する。非がん性慢性[疼]痛のオピオイド治療において、処方医はオピオイド鎮痛薬の「麻薬及び向精神薬取締法」と「薬事法」上の分類を理解した上でその処方を行わなければならない。例えば、リン酸コデイン散には1% (w/w) と10% (w/w) 製剤が存在し、WHO方式の三段階除痛ラダーではともに弱オピオイドに分類されるが、本邦の「麻薬及び向精神薬取締法」と「薬

事法」上分類では1%製剤は規制の全くない薬物に、10%製剤は医療用麻薬に分類される。また、トラマドールは弱オピオイドであるが、全く規制のない薬物に分類されている。一方、ブプレノルフィン、「麻薬及び向精神薬取締法」と「薬事法」により向精神薬に分類される。

表2に、各種オピオイドの「麻薬及び向精神薬取締法」、「薬事法」における各種オピオイドの分類と保険適応の有無を示す。非がん性慢性[疼]痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の選択にあたっては、添付文書上の適応を遵守しなければならない。

表2 各種オピオイドの薬事法上の分類

	薬品名（一般名）	剤 型	非がん性痛の適応	規制区分
弱オピオイド	トラマドール	トラマドールカプセル	あり	－
		トラマドール/アセトアミノフェン合剤	あり	－
	ブプレノルフィン	坐 薬	なし	向精神薬
		貼付薬	あり	向精神薬
	ペンタゾシン	錠	なし	向精神薬
	コデイン	1%（散，錠）	あり	－
10%（散）		あり	麻 薬	
強オピオイド	モルヒネ	錠，末	あり	麻 薬
		坐薬，水液	なし	麻 薬
		徐放剤	なし	麻 薬
	オキシコドン	細 粒	なし	麻 薬
		錠	なし	麻 薬
	フェンタニル	3日用貼付剤	あり	麻 薬
		1日用貼付剤	なし	麻 薬
	メサゾン	錠	なし	麻 薬

3. 治療目的

オピオイドは鎮痛薬として周術期の管理、緩和ケア、非がん性慢性[疼]痛などの幅広い領域において痛みを緩和し、患者に多大な恩恵をもたらす。しかし、各領域のオピオイド治療の特徴が示すとおり（表3）、その使用目的、使用方法、注意点は領域ごとに全く異なる。

表3 各領域のオピオイド治療の特徴

	対象患者	投与期間	問題点
麻 酔	手術を受けるすべての患者	限られた期間（極めて短い期間）	呼吸抑制，低血圧，徐脈など
がん性痛	がん性疼痛を訴えるすべての患者	限られた期間（短～中期間）	嘔気・嘔吐，便秘，眠気
非がん性慢性[疼]痛	厳選された一部の慢性[疼]痛患者	予測不能な期間（中～長期間）	腸機能障害，性腺機能障害，痛覚過敏，乱用・依存

1) 周術期管理

オピオイド鎮痛薬は、近年、術中のみならず術後痛に対しても積極的に使用されるようになってきている。術後痛へのオピオイドの投与は患者自己調節性鎮痛（patient controlled analgesia：PCA）に代表されるように、オピオイド投与のタイミングは患者中心であり、最大の注意すべき副作用は呼吸抑制である。

オピオイド鎮痛薬の投与期間も数日と極短期間であるため、乱用・依存のリスクは低い。

2) がん性痛

がん性[疼]痛患者におけるオピオイド治療の特徴は、WHO方式三段階除痛ラダーにあるように、痛みの強さに合わせてオピオイド鎮痛薬投与の開始や増量が決定されることである。オピオイド鎮痛薬の副作用がコントロール不能とならない限り、患者の満足が得られるまでオピオイド鎮痛薬が増量される。したがって、がん性[疼]痛のオピオイド治療においては、急激な増量を行わない限り、呼吸抑制や過鎮静といった深刻な問題はみられない。また、がん患者のオピオイド治療の期間は、数週間から数カ月と限定されることが多く、乱用・依存といった問題が表出することは少ない。

3) 非がん性慢性[疼]痛

非がん性慢性痛患者に対するオピオイド治療は、術後痛やがん性[疼]痛とは全く異なる様相を帯びてくる。オピオイド治療の対象となる患者の多くが病院外での一般的な生活を営んでいること、目的が生活の質（QOL）の改善であること、投与期間が長期に及ぶことなど、オピオイド治療の継続にあたって多くの問題に直面する可能性が高い。その問題とは、嘔気、便秘、眠気などの副作用のように他の領域と類似するものから、高用量あるいは長期使用に伴うオピオイド誘発性腸機能障害、性腺機能障害、オピオイド誘発性痛覚過敏、オピオイド使用障害（乱用・依存）な

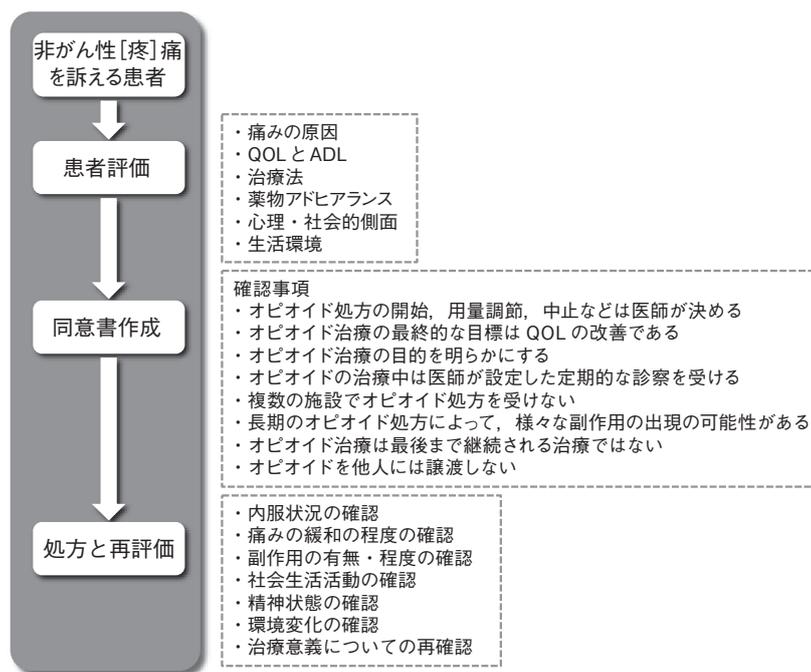


図1 オピオイド治療の計画と実施

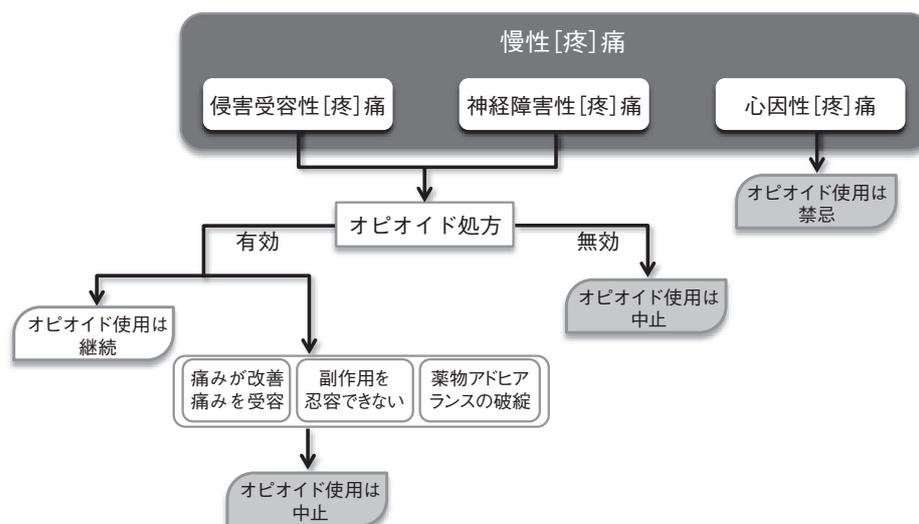


図2 非がん性慢性[疼]痛におけるオピオイド処方開始後の過程

ど、非がん性慢性[疼]痛に特徴的なものまで幅広い。したがって、非がん性慢性[疼]痛のオピオイド治療においてはオピオイド鎮痛薬の役割の意味するところについて熟知する必要がある。オピオイド鎮痛薬の役割は痛みの緩和であるが、最終的な目標は非がん性慢性[疼]痛によって失った何らかの日常生活を取り戻すことである。非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド治療のこれまでの報告からは、オピオイド鎮痛薬は痛みを緩和するのみならず、食欲、睡眠、楽しみ、仕事など様々な日常生活を改善することが立証されている。その一方、オピオイド治療の方向性を誤ると、オピオイド鎮痛薬が患者の日常生活を害することもしばしばみられる。特に、痛みの緩和を追及し過ぎて、オピオイド鎮痛薬が高用量になった際に、オピオイド鎮痛薬による弊害が顕著になることが多い。そのため、非がん性慢性[疼]痛におけるオピオイド治療では、オピオイド鎮痛薬の処方非がん性慢性[疼]痛に精通した経験豊富な医師が行い、処方を受ける患者は一定の基準を満たした患者に限定されるべきである（図1、図2）

詳細については、本学会発行の「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド処方ガイドライン」を参考にされたい。

4. 副作用

1) 一般的な副作用

オピオイドの一般的な副作用は、①嘔気・嘔吐、②便秘、③眠気、④掻痒感、⑤めまい、ふらつき、であるが、他に排尿障害、発汗、せん妄、多幸感などがある。オピオイド治療の開始にあたっては、患者にその可能性を説明しておく必要がある。オピオイド治療患者の80%が上記のいずれかの副作用を自覚するといわれている。

① 嘔気・嘔吐

多くは、オピオイド治療開始時、増量時、オピオイド製剤の変更時に発現する。オピオイド製剤の種類によってその発現率は異なるが、軽微な嘔気から、繰り返される嘔吐、食欲低下などの重篤な症状まで、程度は患者個々に異なる。嘔気・嘔吐は、痛みと同様、患者にとってつらい症状で、オピオイド治療の継続を困難

にする可能性もあり、あらかじめ投与する予防的な制吐剤の使用が推奨される。また、オピオイドによる嘔気・嘔吐の多くは、制吐剤の併用により比較的容易に解決でき、3~7日後には嘔気・嘔吐に対する耐性が形成され、制吐剤の投与が必要でなくなることが多い。

*制吐剤の不用意な長期投与は静座不能症（アカシジア：akathisia）などの錐体外路症状を引き起こし、患者のQOLを低下させる可能性があり、嘔気・嘔吐が改善された際には速やかに中止する。

*プロクロルペラジンの保険適応は、統合失調症、術前・術後の悪心・嘔吐に限られているため、オピオイド治療における悪心・嘔吐の予防あるいは治療を目的とした処方の際には注意が必要である。

② 便秘

消化管の神経系には非常に数多くのオピオイド受容体が存在するため、オピオイド治療薬は小腸運動と腸液分泌の抑制、大腸蠕動運動の低下、肛門括約筋の緊張によって便秘を引き起こす。オピオイドによる便秘では、耐性の発現は稀であり、オピオイド治療中は排便指導（水分や食物繊維の摂取を増やす、下腹部マッサージ、適度な運動など）や緩下薬の投与などの継続した便秘対策が必要となる。便秘の持続は、食欲の低下など患者のQOLを低下させる可能性があり、あらゆる対策によっても便秘が改善されない際には、オピオイド鎮痛薬投与量の減量あるいは投与中止を検討する。

③ 眠気

多くは、オピオイド治療開始時、増量時、オピオイド製剤の変更時に発現する。オピオイド製剤の種類によってその発現率は異なる。オピオイド鎮痛薬が適正使用される限り、患者は何らかの眠気を自覚する可能性があるが、鎮静、昏睡に発展することは稀である。通常は、3~5日程度で眠気に対して耐性が出現するが、増量に伴って改善されないこともある。オピオイド鎮痛薬による眠気は、集中力や認知能力の低下につながり、患者のQOLやADLを低下させるばかりでなく、転倒などの事故に発展する可能性がある。集中力や認知能力の低下が顕著な眠気が持続する場合、患者が継続を望んだ場合でも、減量あるいは中止が必要である。また、すでに述べたように、オピオイド治療を受ける患者では中枢神経系に作用する多くの薬物が既に投与されている場合が多く、薬物の相加・相乗・相互作用の影響が、眠気の増強や持続の原因となり得ることを念頭に置かなければならない。オピオイド治療開始前に投与薬物の整理が必須である。

2) 長期処方に伴う問題

オピオイド鎮痛薬の長期処方が生体に与える影響についての情報は、本邦では皆無であり、国外においても十分とはいえない。しかし、オピオイド鎮痛薬を10年以上継続的に使用している非がん性慢性[疼]痛患者が多く存在する欧米においては、長期処方、特に高用量投与が及ぼす、性腺機能不全、免疫系の障害、腸機能障害、痛覚過敏、睡眠障害などの生体への弊害が明らかになってきている。若年でのオピオイド治療の開始は、これらの問題に直面する可能性があり、これらの弊害を考慮した上でも、さらに、痛みの緩和によるQOLやADLの改善による恩恵がこれら弊害に優先されることを確認し、オピオイド鎮痛薬処方開始時に、患者にこれらの弊害について説明しなければならない。

3) 急性中毒：誤用に伴う深刻な副作用

がん性[疼]痛に対するオピオイド治療においては、適正に使用している限り、オピオイドの急性中毒といった問題に直面することは稀である。しかし、オピオイド治療が検討される患者では常軌を逸脱した行動や薬物乱用に陥る患者がおり、その結果、急性オピオイド中毒を呈する患者がいることも事実である。したがって、処方医や周辺の医療スタッフは、オピオイドの急性中毒の症状や対処法を熟知していなければならない。

① 症 状

縮瞳、紅潮、鎮静、いびき、呼吸抑制（呼吸数および呼吸の深さの減少）、チアノーゼ、ミオクローヌス、興奮、錯乱、幻覚、悪夢などで、重篤な症状としては、血圧低下、徐脈、昏睡、痙攣、低体温などがみられる。

② 対 処 法

オピオイドの急性中毒と判断した際には、通常、モニター装着、酸素投与、静脈路の確保を行った上で、 μ 受容体拮抗薬である塩酸ナロキソンを投与する。通常、成人では1回0.2mgを静脈内注射する。効果が不十分な場合、数分間隔で0.2mgを追加投与する。以降は、患者の状態に応じて、適宜、追加投与する。重篤な症状を認めた際にはAdvanced Cardiovascular Life Support (ACLS)を優先する。

4) 退薬症候

COWS (Clinical Opiate Withdrawal Score)¹⁾において、オピオイドの退薬症候は、

- ・大量あるいは長期のオピオイド鎮痛薬投与を受けていた患者において、休薬あるいは減量した際に発症、
- ・一定期間のオピオイド鎮痛薬投与後のオピオイド受容体拮抗薬の投与に際して発症、

の上記2つのいずれかの基準を満たした際に診断される。そして、以下に示す症状のうち、いずれか3つの症状を、数分から数日間認めることとしている。

- ・不機嫌
- ・嘔気もしくは嘔吐
- ・筋肉痛
- ・流涙もしくは鼻汁
- ・瞳孔散大、立毛もしくは発汗
- ・下痢
- ・あくび
- ・発熱
- ・不眠

5) 乱用・依存

非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方における最大の懸案事項は、乱用・依存であり、この問題を避けて通ることはできない。

オピオイドの乱用は、「社会的規範から逸脱した目的（鎮痛目的以外の使用）や方法（処方医の指示を逸脱した使用）によるオピオイドの使用」、オピオイドの依存は、「オピオイド乱用の繰り返しの結果、薬物が欲しくてたまらないという渴望状態となり、止めようと思っても簡単には止められない状態」と定義される。

米国疼痛学会，米国疼痛医学会と米国依存医学会が合同で提出した合議²⁾において，オピオイド依存の特徴を4つの特徴（4c）を，オピオイドへの欲求（craving for the drug），オピオイドの常軌を逸した使用（control over drug use impaired），オピオイド使用への強迫観念（compulsive use of a drug），薬害の存在を知りつつも使用を続けること（continued use of a drug despite harm）であると記載している。これらの4つの特徴を考慮すれば，オピオイドへの依存は患者に深刻な問題を引き起こすことがよく理解できる。

参考文献

- 1) Donald R. Wesson, et al: The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). J Psychoactive Drugs, 35 (2): 253-259, 2003
- 2) 米国疼痛学会，米国疼痛医学会と米国依存医学会が合同で提出した合議

Ⅱ-5. プレガバリン, ガバペンチン

1. 作用機序

プレガバリン, ガバペンチンは, いずれも電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し, 興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより作用を発揮する. シナプス前に作用し, カルシウム流入を低下させることが主な作用機序と考えられている¹⁾. この他, 転写因子 NF- κ B を介した作用や痛みの下行性抑制系賦活作用なども報告されている²⁾. いずれの薬物も, γ -アミノ酪酸 (GABA) 類縁化合物であり, 作用機序, 薬物動態とも類似しているが, ガバペンチンに比べ, プレガバリンの方が $\alpha_2\delta$ サブユニットへの親和性が高く, 薬物投与時の血中濃度上昇 (薬物動態) は直線的で至適用量決定までの薬物投与期間が短いとされる³⁾. また, ガバペンチンは L-アミノ酸輸送体 (トランスポーター) を介して吸収され, 中枢神経系に分布するが, プレガバリンはそれ以外のアミノ酸輸送体を介しても吸収されるため, プレガバリンはガバペンチンより生物学的利用効率が高く, 高用量でも利用率が低下しない. 両者とも腎排泄であるため, 腎機能低下患者ならびに透析患者へは減量投与が必要である.

2. 薬物名

プレガバリン, ガバペンチン.

3. 保険適応, 効果の期待できる病態

本邦における保険適応は, プレガバリンが神経障害性痛および線維筋痛症, ガバペンチンが他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法である.

本邦においては, 痛みの領域ではガバペンチンの保険適応は認められていないが, 両薬物とも, 日本ペインクリニック学会をはじめ, 国際疼痛学会や英国立医療技術評価機構などの多くの国々および学会における「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」の第一選択薬となっている^{4,5)}.

4. 副作用

最も多い副作用は, 眠気, ふらつき, めまいである. 特に, 投与開始時や増量時に多く, 高齢者では転倒につながるおそれもあり注意が必要である. その他, 末梢性浮腫, 体重増加, 複視などの眼症状などがある. 高齢者や腎機能障害, うっ血性心不全, 血管浮腫既往の患者では少量から慎重に投与するなどの注意が必要である.

参考文献

- 1) Taylor CP: Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – Calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ [$\text{CaV}\alpha_2\text{-}\delta$] ligands. Pain 2009; 142: 13-16
- 2) Park S, et al: Pregabalin and gabapentin inhibit substance P-induced NF- κ B activation in neuroblastoma and glioma cells. J Cell Biochem 2008; 105: 414-423
- 3) Dworkin RH, et al: Recommendation for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010; 85: S3-S14

-
- 4) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ・編：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン．東京，真興交易医書出版部，2011
 - 5) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17: 1113-1123

Ⅱ-6. その他の抗てんかん薬

1. 作用機序

薬物により異なるが、次の3つが考えられている^{1,2)}。

- ① 電位依存性 Na⁺チャンネルに結合し、チャンネルの不活性化を延長し、神経細胞膜を安定化する。
- ② GABA_A受容体に作用し、Cl⁻チャンネルを開口させることにより神経細胞膜の興奮を抑える。
- ③ Ca²⁺チャンネルに作用し、Ca²⁺流入阻害により神経細胞膜の興奮を抑える。

2. 薬物名

カルバマゼピン、クロナゼパム、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、ジアゼパム、フェノバルビタール。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

カルバマゼピンは三叉神経痛、バルプロ酸ナトリウムは片頭痛に適応がある。その他に関しては保険適応はない。

4. 副作用

主な副作用は、眠気、めまい、ふらつき、倦怠感、運動失調、薬疹などであるが、重大なものとしては骨髄抑制による無顆粒球症、中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) などの重篤な皮膚症状、SLE 様症状、過敏症症候群、アナフィラキシー反応、血栓塞栓症、肝機能障害、黄疸、急性腎不全 (間質性腎炎など)、好酸球増多性肺浸潤症候群、間質性肺炎、徐脈、うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、無菌性髄膜炎、悪性症候群などがある。上記副作用をチェックするため、定期的な血液検査と十分なインフォームド・コンセントが必要である。

参考文献

- 1) 皆川公夫：抗けいれん薬の作用機序. 小児診療 2008; 35: 411-417
- 2) 只野 武, 他：主要抗てんかん薬の作用機序と薬理. 薬局 1995; 46: 785-791
- 3) 針谷 伸, 他：抗けいれん薬による痛みの治療. 痛みと臨床 2005; 5: 199-204
- 4) 加藤信也, 他：抗てんかん薬-その適応と実際の使用-. ペインクリニック 2008; 29: 633-644

II-7. 抗うつ薬

II-7-1 三環系抗うつ薬

1. 作用機序

脳および脊髄におけるモノアミン（セロトニン、ノルアドレナリン）の再取り込み阻害による痛みの下行性抑制系の賦活化および内因性鎮痛機構の制御が最も有力な機序とされている¹⁾。他にも中枢神経系に及ぼす効果として、内因性オピオイド系への作用¹⁻³⁾や α_1 受容体遮断作用⁴⁾、ヒスタミン受容体遮断作用⁵⁾、NMDA (*N*-methyl-*D*-aspartate) 受容体遮断作用^{6,7)}、 Ca^{2+} チャネル遮断作用⁸⁾、 K^+ (ATP) チャネルへの作用⁹⁾、 Na^+ チャネル遮断作用¹⁰⁾、GABA 受容体賦活化作用¹¹⁻¹⁵⁾、G 蛋白質活性化作用¹⁶⁾などが考えられている。一方、末梢神経系に影響する鎮痛機序としては、アデノシン A1 受容体の活性化作用^{17,18)}、オピオイド様作用¹⁸⁾、局所麻酔薬様作用やそれに関連する Na^+ チャネル遮断作用¹⁹⁻²²⁾、抗炎症作用²³⁾なども考えられている。また、近年、モルヒネ長期投与状態での炎症性サイトカインの発現予防効果²⁴⁾が報告されている。しかし、どの説も未だ完全には解明されておらず、作用機序の確立には至っていない。

2. 薬物名

アミトリプチリン、トフラニール、アナフラニール、ノルトリプチリン、アモキサピン、トリミプラミン、ロフェプラミン、ドスレピン。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

現段階では痛み疾患に対しての公的な保険適応は認められていないが、アミトリプチリンやイミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリンは一部で慢性痛に対する適応外使用が認められている²⁵⁾。神経障害性痛全般に有効であるが、中でも灼熱痛などの持続性の痛みやアロディニアに特に有効とされる^{26,27)}。また、その高い有効性は様々な神経障害性痛の病態で安定しており、NNTは1.7~2.5との報告もある²⁶⁾。これまで数多く行われてきたRCTでは、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経症、中枢痛、多発神経障害で強いエビデンスが得られており²⁸⁾、国際疼痛学会 (IASP) や日本ペインクリニック学会の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」では第一選択となっている^{29,30)}。なお、これらのガイドラインでは、効果に差がないこと³¹⁾や忍容性に優れていることから、同じ三環系抗うつ薬でもノルアドレナリンの再取り込みをやや選択的に阻害する第二級アミンを有するもの (ノルトリプチリンなど) を初期投与に推奨している。

4. 副作用

抗コリン作用、抗 α_1 作用が強いため、口渇、便秘、尿閉、起立性低血圧などが問題となる。また、傾眠や鎮静、抗 H_1 作用による体重増加や過量によるQT延長などの循環器症状も生じ得る。特に高齢者では、脱水や慢性便秘、前立腺肥大、脳器質疾患、循環器疾患などの合併が多いことから、使用を控えるか初期は少量投与

より開始するなどの工夫が必要である。また、緑内障患者や心筋梗塞回復初期での投与、MAO阻害薬との併用は禁忌となっており、投与初期や増量に際してのアクチベーション症候群と呼ばれる精神症状（不安、焦燥、不眠、易刺激性、衝動性、躁状態）にも注意する²⁵⁾。

参考文献

- 1) Valverde O, et al: Participation of opioid and monoaminergic mechanisms on the antinociceptive effect induced by tricyclic antidepressants to behavioural pain tests in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 1073-1092
- 2) Gray AM, et al: The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 669-674
- 3) De Felipe MC, et al: Chronic antidepressant treatment increases enkephalin levels in nucleus accumbens and striatum of the rat. *Eur J Pharmacol* 1985; 112: 119-122
- 4) Micò JA, et al: Implication of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors in the antinociceptive effect of tricyclic antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 139-145
- 5) Eschalièr A, et al: Influence of naloxone and methysergide on the analgesic effect of clomipramine in rats. *Eur J Pharmacol* 1981; 74: 1-7
- 6) Reynolds IJ, et al: Tricyclic antidepressants block *N*-methyl-*D*-aspartate receptors: Similarities to the action of zinc. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 95-102
- 7) Cai Z, et al: Amitriptyline, desipramine, cyproheptadine and carbamazepine, in concentrations used therapeutically, reduce kainite- and *N*-methyl-*D*-aspartate-induced intracellular Ca^{2+} levels in neural culture. *Eur J Pharmacol* 1992; 219: 53-57
- 8) Choi JJ, et al: Imipramine's selective suppression of a *L*-type calcium channel in neurons of murine dorsal root ganglia involves G proteins. *Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 49-53
- 9) Galeotti N, et al: Involvement of potassium channels in amitriptyline and clomipramine analgesia. *Neuropharmacology* 2001; 40: 75-84
- 10) Ogata N, et al: Psychotropic drugs block voltage-gated ion channels in neuroblastoma cells. *Brain Res* 1989; 476: 140-144
- 11) Ballal PM, et al: GABAergic agents modify imipramine analgesia. *Indian J Physiol Pharmacol* 1996; 40: 95-97
- 12) Zarrindast M, et al: GABA_B receptor mechanism and imipramine-induced antinociception in ligated and non-ligated mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 407: 65-72
- 13) Sabetkasai M, et al: Baclofen and antidepressant-induced antinociception in formalin test: Possible GABA_B mechanism involvement. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 142: 426-431
- 14) Asahi Y, et al: Involvement of GABAergic system in manifestation of pharmacological activity of desipramine. *Jpn J Pharmacol* 2001; 86: 316-22
- 15) Sands SA, et al: Relationship between the antinociceptive response to desipramine and changes in GABA_B receptor function and subunit expression in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 743-749
- 16) Ghelardini C, et al: Amitriptyline and clomipramine activate Gi-protein signaling pathway in the induction of analgesia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 365: 1-7
- 17) Ulugol A, et al: Involvement of adenosine in the anti-allodynic effect of amitriptyline in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 2002; 328: 129-132
- 18) Sawynok J, et al: Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: Involvement of adenosine. *Pain* 1999; 80: 45-55
- 19) Strumper D, et al: Antidepressant as long-acting local anesthetics. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 277-285
- 20) Pancrazio JJ, et al: Inhibition of neuronal Na^+ channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 208-214
- 21) Gerner P, et al: Amitriptyline versus bupivacaine in rat sciatic nerve blockade.

- Anesthesiology 2001; 94: 661-667
- 22) Gerner P, et al: Assessment of differential blockade by amitriptyline and its *N*-methyl derivatives in different species by different routes. Anesthesiology 2003; 98: 1484-1490
 - 23) Sawynok J, et al: Antidepressants as analgesics: An overview of central and peripheral mechanisms of action. J Psychiatry Neurosci 2001; 26: 21-29
 - 24) Yueh-Hua T, et al: Amitriptyline suppresses neuroinflammation-dependent interleukin-10-p38 mitogen-activated protein kinase-hemeoxygenase-1 signaling pathway in chronic morphine-infused rats. Anesthesiology 2009; 110: 1379-1389
 - 25) 浦部晶夫, 他・編: 今日の治療薬 2012. 東京, 南江堂, 2012; 799-829
 - 26) McQuay HJ, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996; 68: 217-227
 - 27) 下荒神武: 抗うつ薬. (柴田政彦, 他・編: 痛みの診療 第1版). 東京, 克誠堂出版, 2000; 198-202
 - 28) Lynch ME: Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. J Psychiatry Neurosci 2001; 26: 30-36
 - 29) Dworkin RH, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence based recommendations. Pain 2007; 132: 237-51
 - 30) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ・編: 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 東京, 真興交易医書出版部, 2011
 - 31) Gilron I, et al: Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. CMAJ 2006; 175: 265-75

II-7-2 四環系抗うつ薬

1. 作用機序

三環系抗うつ薬とほぼ同様の機序が想定されているが、抗うつ作用は三環系抗うつ薬より弱いため、鎮痛力も劣るとされている¹⁾。

2. 薬物名

ミアンセリン, マプロチリン, セチプチリン。

3. 保険適応, 効果の期待できる病態

現段階では痛み疾患に対しての公的な保険適応は認められていない。適応疾患は三環系抗うつ薬と同じ神経障害性痛であり、副作用で三環系抗うつ薬の投与が困難な症例などに初期治療薬として用いられることがある¹⁾。なお、マプロチリンの糖尿病性神経症や帯状疱疹後神経痛に対する NNT は 1.9~3.4 との報告²⁾がある。

4. 副作用

三環系抗うつ薬と同じ抗コリン作用, 抗 α_1 作用, 抗 H_1 作用による副作用が生じるが、全般的にその程度は弱い³⁾。

参考文献

- 1) 細川豊史: 薬物療法 2. 抗うつ薬. (小川節郎・編: 神経障害性疼痛診療ガイドブック 第1版). 東京, 南山堂, 2010; 57-63
- 2) McQuay HJ, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996; 68: 217-227
- 3) 浦部晶夫, 他・編: 今日の治療薬 2012. 東京, 南江堂, 2012; 799-829

II-7-3 セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI)

1. 作用機序

選択的にセロトニンの再取り込み阻害を行い、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用がないことから、その鎮痛機序はセロトニン系の5-HT₂、5-HT₃受容体¹⁾を介する痛みの下行性抑制系賦活によるものと考えられるが、他にもオピオイド受容体において内因性オピオイドの遊離を増やすことから、その鎮痛効果にオピオイド様機序を考える報告²⁾もある。ただ、抗侵害効果にはノルアドレナリンによる α_1 受容体刺激や5-HT₄受容体抑制が関連している¹⁾ことから、三環系抗うつ薬などと比較して鎮痛力が弱くなる可能性が示唆されている。

2. 薬物名

パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、エスシタロプラム。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

現段階では疼痛疾患に対しての公的な保険適応は認められていない。適応疾患は三環系抗うつ薬と同様に神経障害性痛に有効とされている³⁻⁵⁾が、鎮痛力はセロトニン/ノルアドレナリン再取り込み阻害薬やノルアドレナリン再取り込み阻害薬よりも劣るといわれており^{6,7)}、中には比較対照試験で有効性を見い出せないとする報告もある⁸⁾。なお、SSRIの糖尿病性神経症に対するNNTは6.7とされている⁹⁾。

4. 副作用

三環系抗うつ薬と比較すると抗コリン作用や抗 α_1 作用が弱いいため、口渇や便秘、尿閉、起立性低血圧などは起こりにくくなっている。また、体重増加や過鎮静も生じにくいですが、逆に5-HT₃受容体刺激による胃腸症状（悪心・嘔吐、下痢など）が多くなるため、セロトニン受容体作動性胃腸薬であるモサプリドを頓用で用いることもある。なお、SSRIの投与を急に止めることによる中断症候群（めまい、四肢の異常感覚、不眠など）にも注意が必要である¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Yokogawa F, et al: An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesth Analg* 2002; 95: 163-168
- 2) Duman EN, et al: Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 161-165
- 3) Smith AJ: The analgesic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 1998 1; 2: 407-413
- 4) Sindrup SH, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-144
- 5) Sindrup SH, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 547-552
- 6) Fishbain DA, et al: Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: A structured review. *Pain Med* 2000; 1: 310-316
- 7) Mays TA: Antidepressants in the management of cancer pain. *Curr Pain Head Rep* 2001; 5: 227-236
- 8) Max MB, et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in

diabetic neuropathy. N Engl J Med 1992;326:1250-1256

9) McQuay HJ, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996;68:217-227

10) 浦部晶夫, 他・編: 今日の治療薬 2012. 東京, 南江堂, 2012;799-829

II-7-4 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

1. 作用機序

脳および脊髄における痛みの下行性抑制系を賦活化し、内因性鎮痛機構の制御に関与していると考えられている。慢性痛状態では抑制系・興奮系の不均衡が起き、ひいては中枢感作を引き起こすといわれている。SNRI 投与によりセロトニンおよびノルアドレナリン両者の再取り込みを阻害することで、内因性鎮痛機構の機能障害の緩和が期待できる。デュロキセチンは、国際疼痛学会 (IASP) などの海外のガイドライン¹⁻³⁾ や日本神経治療学会の標準的神経治療 (慢性疼痛)⁴⁾ では、いずれも神経障害性痛の第一選択薬に、日本ペインクリニック学会の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」⁵⁾ では第二選択薬 (糖尿病性ニューロパチーでは第一選択薬) に位置されている。デュロキセチンの慢性痛に対する RCT (ランダム化比較試験) や CCT (比較臨床試験) は 18 件 (糖尿病性ニューロパチー⁶⁻¹¹⁾ 6 件, うち 1 件¹²⁾ は有意差なし), 線維筋痛症¹³⁻¹⁶⁾ 4 件, 変形性関節症¹⁷⁻¹⁹⁾ 3 件, 慢性腰痛症^{20,21)} 5 件 (うち 3 件²²⁻²⁴⁾ は投与量によっては有意差なし) であり, ミルナシプランの慢性痛に対する RCT, CCT は 7 件 (線維筋痛症²⁵⁻²⁹⁾ 5 件, 頭痛³⁰⁾ 1 件, 舌痛症³¹⁾ 1 件) である。デュロキセチンは国外での RCT が多く, 変形性関節症や慢性腰痛症など運動器疾患に対しての有効性も示唆される。しかし, ミルナシプランは本邦中心に発売されたため, 国外での論文が少なく, 日本ペインクリニック学会の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」でも有効性は示されていない。しかし, 頭頸部慢性痛 (舌痛症含む) 10 件, 腰痛症 5 件, 術後痛 2 件, 幻肢痛 3 件, 帯状疱疹後神経痛 3 件, 慢性痛 7 件など, 国内を中心に症例報告で有効性が示されており, 日本神経治療学会のガイドラインでは第一選択薬に位置されており, 鎮痛効果に関してはデュロキセチンと同様な薬効が期待できる可能性がある。

2. 薬物名

デュロキセチン, ミルナシプラン。

現在, 本邦で使用できる SNRI は, デュロキセチンとミルナシプランのみである。

3. 保険適応, 効果の期待できる病態

デュロキセチンは, 本邦では「うつ病・うつ状態」以外に, 平成 24 年 2 月から糖尿病性神経障害性痛への適応が追加されたが, 国外では線維筋痛症, 変形性関節症, 慢性腰痛症にも適応がある。ミルナシプランは, 本邦ではうつ病・うつ状態しか保険適応はないが, 国外では線維筋痛症の適応がある。

各種ガイドラインによると, 薬物の直接的鎮痛効果により, うつ状態などがない患者でも効果はみられるため, 神経障害性痛を主とする慢性痛患者にはまず試してみるべき治療である。両者の使い分けは, デュロキセチンは眠気を催すことが多い

ので、精密作業などに従事する患者には投与を避けるべきであり、ミルナシプランは排尿障害をきたすことがあるので、前立腺肥大症の患者には使用を避けるべきである。

4. 副作用

嘔気、眠気（デュロキセチン）、排尿障害（ミルナシプラ）などがあるが、三環系抗うつ薬に比べ副作用が少なく、高齢者にも使いやすい。

参考文献

- 1) Dworkin RH, et al: Pharmacological management of neuropathic pain: An evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251. (G1)
- 2) Raskin J, et al: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-356. (G1)
- 3) Attal A, et al: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-1169. (G1)
- 4) 日本神経治療学会治療指針作成委員会・編：標準の神経治療：慢性疼痛. *神経治療* 2010; 27: 591-622. (G2)
- 5) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ・編：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 東京, 真興交易医書出版部, 2011; 20-26. (G2)
- 6) Goldstein DJ, et al: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118. (G1)
- 7) Raskin J, et al: Duloxetine in the treatment of diabetic neuropathic pain: Results from three clinical trials. *European Federation of Neurological Societies*, 2005; 17-20. (G1)
- 8) Wernicke JF, et al: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-1420. (G1)
- 9) Yasuda H, et al: Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabet Invest* 2011; 2: 132-139. (G1)
- 10) Wernicke JF, et al: An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2007; 8: 503-513. (G2)
- 11) Raskin J, et al: Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9: 29-40. (G2)
- 12) Gao Y, et al: Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chin Med J* 2010; 123: 3184-3192. (G3)
- 13) Arnold LM, et al: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974-2984. (G1)
- 14) Arnold LM, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119: 5-15. (G1)
- 15) Russell IJ, et al: Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008; 136: 432-444. (G1)
- 16) Chappell AS, et al: A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2009; 1: 91-102. (G1)
- 17) Sullivan MD, et al: A single-blind, placebo run-in study of duloxetine for activity-limiting osteoarthritis pain. *J Pain* 2009; 10: 208-213. (G2)
- 18) Chappell AS, et al: Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: A 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2009; 14: 253-260. (G1)

- 19) Chaell AS, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2011; 11: 33-41. (G1)
- 20) Skljarevski V, et al: Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: A 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain* 2010; 11: 1282-1290. (G1)
- 21) Skljarevski V, et al: Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: A 41-week uncontrolled, dose-blinded study. *Pain Med* 2010; 11: 648-657. (G2)
- 22) Skljarevski V, et al: A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1041-1048. (G3)
- 23) Skljarevski V, et al: Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine* 35: E578-E585, 2010 (G3)
- 24) Mazza M, et al: Escitalopram 20mg versus duloxetine 60mg for the treatment of chronic low back pain. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 11: 1049-1052. (G3)
- 25) Branco, JC, et al: Longterm therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia: A European 1-year extension study following a 3-month study. *J Rheumatol* 2011; 38: 1403-1412. (G2)
- 26) Arnold LM, et al: Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2745-2756. (G2)
- 27) Philip JM, et al: The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 398-409. (G2)
- 28) Daniel JC, et al: Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clinical Therapeutics* 2008; 30: 1988-2004. (G2)
- 29) Olivier V, et al: A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: S27-S35. (G2)
- 30) 永関慶重: 慢性連日性頭痛に対する抗うつ薬の有用性の臨床的検討 - SNRI (ミルナシプラン) と SSRI (パロキセチン) の相互比較 -. *J New Remedies Clin* 2011; 60: 2287-2297. (G3)
- 31) 堀 信介, 他: 舌痛症に対する塩酸ミルナシプランの臨床効果について. *日本口腔外科学会誌* 2007; 406. (G4)

II-7-5 その他に分類される抗うつ薬

ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: NaSSA) やスルピリドなどが慢性痛に対して効果がみられるという報告がある。

1. 作用機序

NaSSA はシナプスにおける神経伝達物質の再取り込みを阻害して濃度を上げるのではなく、セロトニン、ノルアドレナリンの分泌量そのものを増やすことで効果を発現する。SNRI に比べて慢性痛に対する効果の報告は少ない。慢性痛に対する RCT はみられないが、抑うつ症状を伴った慢性痛患者 594 名に対するオープントライアル¹⁾ では、15~45 mg/日投与で有意に痛みの軽減を認め、忍容性も高かったという報告がある。他は線維筋痛症²⁾ や緊張型頭痛^{3,4)}、がん性痛^{5,6)}などのケーススタディーのみである。

スルピリドは、ドパミン D₂ 受容体に対してほぼ選択的に拮抗し、低用量では抗

うつ作用を，高用量では向精神病作用を有している．抗うつ作用はドパミン神経系前シナプスのドパミン自己受容体遮断によりドパミン分泌が増加することによると考えられており，向精神病作用は後シナプスのドパミン D₂ 受容体を遮断するためと考えられており，作用機序が異なる．消化管 D₂ 受容体も遮断するため，消化性潰瘍の治療薬の適応もある．慢性痛に対して古くから使われているが，慢性痛患者の RCT はなく，症例報告^{7,8)} をまとめたものしか認められていない．

2. 薬物名

ミルタザピン，スルピリド．

3. 保険適応，効果の期待できる病態

NaSSA，スルピリドはどちらも本邦における慢性痛に対する適応はない．NaSSA は抗うつ作用により疼痛閾値を上昇させることにより痛みが軽減すると考えられる．うつ症状および不眠を伴っている慢性痛患者には試してみる価値はある．スルピリドは消化性潰瘍の適応もあることから，消化器症状のある患者にも安心して使用できる．うつ症状を伴う慢性痛患者や腹部症状を訴える慢性痛患者には使用しやすい．

4. 副作用

NaSSA の主な副作用は，眠気と体重増加である．スルピリドの主な副作用は，女性ではプロラクチン上昇に伴う生理不順や乳汁分泌，男性では女性化乳房である．また，パーキンソン病患者には症状を悪化させる可能性がある．

参考文献

- 1) Freynhagen R, et al: The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 257-264. (G3)
- 2) Samborski W, et al: Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 168-170. (G3b)
- 3) Sheen MJ, et al: Mirtazapine relieves postdural puncture headache. *Anesth Analg* 2008; 107: 346. (G4)
- 4) Silver N: Headache (chronic tension-type). *Am Fam Physician*. 2007; 76: 114-116. (G3)
- 5) Kim SW, et al: Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 75-83. (G3)
- 6) Theobald DE, et al: An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Sympt Manage* 2002; 23: 442-447. (G3)
- 7) 牧山友三郎：整形外科領域疼痛性疾患に対する Sulpiride (アピリット) の使用経験. *新薬と臨牀* 1980; 29: 1799-1803. (G4)
- 8) 松永隆信，他：整形外科領域における Sulpiride (アピリット) の使用経験. *薬理と治療* 1981; 9: 403-407. (G4)

II-8. ケタミン

1. 作用機序

ケタミンは *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) 受容体の非競合的拮抗薬である。中枢性の興奮性神経伝達の大部分はグルタミン酸によるものであり、慢性痛、オピオイド耐性および依存性、嗜好などに、グルタミン酸神経伝達の変化が関与しているとされている¹⁾。NMDA 受容体はイオンチャネル型受容体と代謝調節型に大別される。NMDA 受容体は、グルタミン酸による刺激でイオンチャネルを開口するため、イオンチャネル型受容体に属する¹⁾。NMDA 受容体の大きな特徴は Ca^{2+} を通過させることにある²⁾。 Ca^{2+} は細胞内で様々な反応を引き起こす。ケタミンは、中枢神経系のシナプス後膜にある NMDA 受容体を阻害することにより、興奮性神経伝達をブロックする³⁾。その他にも、ケタミンの有する作用は多岐にわたり、末梢神経系におけるモノアミン神経伝達の促進、中枢および末梢神経系におけるアセチルコリン神経伝達の抑制、さらに電位依存性 Ca^{2+} チャネルにも影響を及ぼすことが知られている¹⁾。

また、比較的低用量 (0.5 mg/kg) のケタミンが、治療抵抗性うつ病患者に対して迅速 (投与 2 時間後) かつ 1 週間持続する抗うつ作用を示すことが確認された⁴⁾。この強力な抗うつ作用は、痛み患者のうつ傾向の改善にも有効であることが推測され、ケタミンの鎮痛効果を高めている可能性がある。

2. 薬物名

ケタミン。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

本邦における保険適応は「手術、検査および処置時の全身麻酔および吸入麻酔の導入」であり、痛み治療は適応外使用である。

痛みに対する有効性に関して、断端痛、幻肢痛、帯状疱疹後神経痛、腕神経叢引き抜き損傷、転移性椎体腫瘍、脊髄損傷後の痛み、難治性がん性痛などで、単独使用ないしは他の薬物や神経ブロックとの併用が有効であったと報告されている⁵⁻¹¹⁾。また、プラセボ対照試験で、外傷後の痛みやアロディニア、慢性神経障害性の痛み (四肢切断、手術後、放射線治療後)、断端痛、幻肢痛、神経損傷による痛み、複合性局所疼痛症候群で、有効性が認められたとされている¹²⁾。治療に難渋することの多い疾患での有効性が示されており、これらの症例ではケタミンの使用を試みる価値があると思われる。

投与方法は、静注、皮下注や経口¹³⁾、経直腸¹⁴⁾ 投与が行われている。近年は、外来でも簡易に施行可能な少量ケタミン静注療法の報告がみられる¹⁵⁾。また、緩和医療の分野では主に持続皮下および静注で使用されている¹⁶⁾。

4. 副作用

用量依存的に、吐気、混乱、幻覚、視力障害、悪夢、せん妄などの有害な神経症状を示すとされるが¹⁷⁾、減量や慎重な増量、薬物負荷試験を行うことにより、安全

に使用可能であると報告されている¹⁸⁾。比較的低用量で用いる場合には、鎮静作用による呼吸抑制や無呼吸、舌根沈下、循環抑制は起こりにくく、外来での使用も可能であるが¹⁵⁾、安全のために、初回投与時や増量時には呼吸循環状態のモニタリングが必要となる。

国外でケタミンが覚醒剤の添加物として使用されており、ケタミンをタブレットとして加工したものが非医療用として vitamine K や super K として流通、乱用されていることが報告されている¹⁹⁾。本邦では2007年1月1日より「麻薬及び向精神薬取締法」に基づく「麻薬」に指定されたことより、その使用は厳密な管理の下に行われることになった。

参考文献

- 1) Howard SS: 痛みの治療薬. 東京, エルゼビア・ジャパン, 2005, 311-326
- 2) 井出康雄: NMDA 受容体拮抗薬. 薬事 2008; 50: 83-86
- 3) 矢島 直, 他: 慢性疼痛に対するケタミン. 臨床麻酔 2009; 33: 1440-1449
- 4) Zarate CA Jr, et al: A randomized trial of an *N*-methyl-*D*-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 856-864
- 5) 森島徹朗, 他: 慢性疼痛に対するケタミン持続点滴療法の有用性. 日本ペインクリニック学会誌 2004; 11: 26
- 6) 早藤昌樹, 他: 脊椎麻酔に合併した幻肢痛にケタミン静注が奏効した1例. 臨床麻酔 1998; 22: 405-406
- 7) 山上裕章, 他: 帯状疱疹後神経痛に対する少量ケタミン・ジアゼパム療法の効果. ペインクリニック 2011; 32: 89-92
- 8) 御村光子, 他: ケタミン内服による長期疼痛管理中の neuropathic pain 4 症例. 日本ペインクリニック学会誌 2003; 10: 380
- 9) 武井秀樹, 他: 転移性椎体腫瘍の疼痛管理 2 症例. 麻酔 2008; 57: 1442
- 10) 鳥居 圭: ニューロパシクペインとケタミン: ケタミン療法を併用した中心性脊髄損傷の急性期疼痛 1 症例と脊髄損傷の慢性期疼痛 2 症例. 日本ペインクリニック学会誌 2002; 9: 157
- 11) 西山友貴, 他: ケタミン少量持続投与が著効した悪性リンパ腫末期の疼痛管理. 日本ペインクリニック学会誌 2003; 10: 397
- 12) Collins S, et al: NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. Pain Med 2010; 11: 1726-1742
- 13) 有田英子, 他: ケタミンの経口投与方法の実際. ペインクリニック 2003; 24: 500-507
- 14) Kronenberg RH: Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. J Pain Palliat Care Pharmacother 2002; 16: 27-35
- 15) 赤嶺智教, 他: 帯状疱疹後神経痛に対する少量ケタミン静注療法. 慢性疼痛 2009; 28: 127-130
- 16) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会・編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2010年版). 東京, 金原出版, 2010
- 17) Jansen KL: Ketamine can chronic use impair memory? Int J Addict 1990; 25: 133-139
- 18) 山本隆充, 他: 神経障害性疼痛 中枢性疼痛に対するケタミン点滴療法. ペインクリニック 2010; 31: S297-S305
- 19) Jansen KL: Non-medical use of ketamine. BMJ 1993; 306: 601-602

II-9. プロスタグランジン製剤

1. 作用機序

プロスタグランジン (PG) は、アラキドン酸から生合成される脂肪酸誘導体で多くの種類があり、その生理作用も分娩誘発、陣痛促進、血管拡張、血小板凝集抑制、胃酸分泌阻止、胃粘膜保護、新生児肺血流改善、腸管収縮、眼圧低下作用など多種多様である^{1,2)}。痛み治療の分野で臨床使用されているのは、PGE₁系、PGI₂系製剤で、主に血管拡張作用、血小板凝集や粘着の抑制作用、赤血球変形能亢進作用により神経組織血流量を増加させ、症状を改善すると考えられている^{1,2)}。

2. 薬物名

PGE₁系：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス、リマプロストアルファデクス。PGI₂系：ベラプロスト。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

保険適応は、PGE₁系、PGI₂系とも、慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍ならびに安静時痛である。さらに、リマプロストアルファデクスには後天性の腰部脊柱管狭窄症 (SLR 試験正常で、間欠跛行を呈する患者) に伴う自覚症状 (下肢の痛みやしびれ) および歩行能力の改善にも適応がある。実際に腰部脊柱管狭窄症に対するリマプロストアルファデクスの効果の報告は多数あり^{3,4)}、腰部脊柱管狭窄症に頻用されている。

また、適応外の使用ではあるが、リマプロストアルファデクスを手根管症候群の20症例に投与したところ、痛みの緩和に有効であったと報告され⁵⁾、末梢および中枢神経の血液循環障害に起因する痛みにも有用と考えられる。

4. 副作用

重大な副作用としては肝機能障害や黄疸がある。その他に、頭痛、顔面潮紅発疹、搔痒感、下痢、悪心、腹部不快感、腹痛、食欲不振、胸やけ、肝機能異常、心悸亢進、ほてり、めまいなどが報告されている。

抗血小板薬、血栓溶解薬、抗凝血薬、ワルファリンとの併用により出血傾向の増強をきたす可能性があるため、併用時には観察を十分に行い、用量を調節するなど注意する必要がある⁶⁾。

参考文献

- 1) 中村浩志, 他: プロスタグランジン製剤. Angiol Front 2005;4:115-120
- 2) 安水洗彦: プロスタグランジン製剤の臨床応用. Horm Front Gynecol 2003;10:295-300
- 3) Matsudaira K, et al: The efficacy of prostaglandin E₁ derivative in patients with lumbar spinal stenosis. Spine 2009;34:115-120
- 4) 松山幸弘, 他: 腰部脊柱管狭窄症に対するプロスタグランジン E₁ 誘導体制剤リマプロストの臨床効果. 臨整外 2006;41:877-882
- 5) 多田 薫, 他: 手根管症候群に対する経口プロスタグランジン E₁ 誘導体制剤 (Limaprost Alfadex) の治療効果について. 臨整外 2012;47:51-55
- 6) 播戸谷勝三: 腰部脊柱管狭窄症に対するプロスタグランジン製剤. 整形外科看護 2010;15:56-57

Ⅱ-10. リドカイン

1. 作用機序

神経ブロックで使用されるリドカインは、神経細胞膜を貫通し細胞膜内側に存在する電位依存性 Na イオンチャンネルに結合して、Na⁺の細胞外からの流入を抑制することで、細胞膜の脱分極を抑止する。こうして、神経細胞膜の活動電位が抑制され、神経興奮の発生・伝播を抑止する。しかし、リドカインの全身投与により鎮痛が得られる投与量では、正常な神経伝達は遮断されず、知覚・運動神経遮断は起こらない。炎症部位や神経損傷部位では、神経細胞上の Na⁺チャンネルの発現・蓄積や、正常ではみられないタイプの Na⁺チャンネル (Na_v 1.3) の発現により、神経細胞の過剰興奮・易興奮性が生じ、これらの変化が組織障害性または神経障害性の痛みと深く関わっていると考えられている¹⁾。リドカイン全身投与により、脊髄広作動域ニューロンの過剰興奮、障害神経、後根神経節、神経腫から生ずる異所性発火が、正常の神経伝達に影響を与えない程度の低い血中濃度のリドカインで抑制される²⁾。

2. 薬物名

塩酸リドカイン、リドカイン

3. 保険適応、効果の期待できる病態

塩酸リドカイン（注射液）の保険適応は、硬膜外麻酔などの局所麻酔であるが、痛み治療における神経ブロックに用いることは認められる。リドカインの全身投与（静脈内投与）で使用できる塩酸リドカインは、抗不整脈薬（心室性）として保険適応となっている。全身投与の神経障害性痛などに対する有効性は、数多くの高レベルのエビデンスで立証されているが、現在、その使用法では保険適応とはなっていない。

神経細胞の過剰興奮、異所性発火の病態による痛みに対して、リドカインの全身投与は効果が期待できる。これらには、神経障害性痛（帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、外傷性末梢神経障害後痛³⁾、脊髄損傷後痛⁴⁾ など）や組織障害性痛（術後痛⁵⁾）が含まれる。本邦では承認されていないが、リドカインパッチの貼布投与は、帯状疱疹後神経痛などの末梢神経障害性痛に有効であり、国際疼痛学会（IASP）では、神経障害性痛の薬物治療の第一選択としている。これは、パッチ貼布時の血中濃度の上昇が軽微であることから、局所に投与されたリドカインが、直接、皮膚の浅層内の損傷や機能異常となった末梢神経からの異所性興奮を抑制すると考えられている。

4. 副作用

局所麻酔薬中毒が挙げられる。静脈内大量投与あるいは短時間に投与されて血中濃度が中毒レベル以上に上昇した際、はじめは中枢神経刺激症状（興奮、めまい、多弁、痙攣など）を呈し、続いて抑制作用（意識消失など）、さらに循環虚脱、呼吸停止を生ずる。中毒症状が発症した場合、痙攣抑制、呼吸・循環管理を行う。

参考文献

- 1) Wood JN, et al: Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 2004; 61: 55-71
- 2) Lauretti GR: Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol* 2008; 58: 280-286
- 3) Mao J, et al: Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000; 87: 7-17
- 4) Finnerup NB, et al: Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain. *Anesthesiology* 2005; 102: 1023-1030
- 5) Omote K: Intravenous lidocaine to treat postoperative pain management: Novel strategy with a long-established drug. *Anesthesiology* 2007; 106: 5-6

Ⅱ-11. 片頭痛の治療薬

Ⅱ-11-1 急性期の治療薬

1. 作用機序

トリプタン系薬物はセロトニン（5-hydroxytryptamin）の5-HT_{1B/1D}受容体に作用して、頭痛発作時に過度に拡張した頭蓋内外の血管を収縮させる。また、血管周囲に分布する三叉神経終末からのCGRP（calcitonin gene-related peptide）などの起炎性ペプチドの放出を抑制することにより鎮痛効果を現す¹⁾。

エルゴタミン製剤に含まれる麦角アルカロイドは、主に α 受容体を刺激し、動静脈双方の血管を収縮させることで片頭痛を改善する²⁾。合剤に含まれるカフェインはこの作用を増強する働きがある。

2. 薬物名

トリプタン系薬物；スマトリプタン，ゾルミトリプタン，エレクトリプタン，リザトリプタン，ナラトプタン。

エルゴタミン製剤；ジヒドロエルゴタミン，エルゴタミン配合剤。

3. 保険適応，効果の期待できる病態

トリプタン系薬物は血管系に禁忌がない中等度以上の片頭痛で第一選択薬となる³⁾。トリプタン系薬物は患者によって効果が異なるため、各薬物の特性を理解し個々に合った薬物を選択する⁴⁾。

エルゴタミン製剤は、発作回数が少なく発作早期の使用で満足の得られている患者や、トリプタン系薬物で再燃の多い場合に用いられる⁵⁾。

4. 副作用

エルゴタミン製剤は、副作用としての嘔吐のために使用が限られてきた⁵⁾。トリプタン系薬物の副作用としては、めまい、倦怠感が多く、のどや胸の締めつけ感がみられることもある。またいずれの薬物も、乱用により薬物乱用頭痛をきたす可能性があり、注意が必要である。

これらの薬物は血管収縮作用があるため、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢血管障害、コントロール不良の高血圧などでは禁忌となる。エルゴタミン製剤には子宮収縮作用もあるため、妊婦への使用は避ける⁵⁾。

Ⅱ-11-2 予防薬

1. 作用機序

抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウムは、 γ -アミノ酪酸（GABA）の産生酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素の活性化と、分解酵素であるGABAアミノ基転移酵素の阻害によりGABAの濃度を上昇させ、神経細胞の興奮性を抑制し、片頭痛を予防する⁵⁾。

三環系抗うつ薬のアミトリプチリンは、痛み閾値を上昇させるとともに、片頭痛時に脳血管内で生じるセロトニンの不安定性を改善することにより、予防効果を発揮する⁶⁾。

β 遮断薬のプロプラノロールは、脳血管の β 受容体に作用して脳血管の安定化を図り、片頭痛を予防するとされてきたが、片頭痛発作時に脳神経細胞の興奮性を抑制する作用により予防効果を示すことも明らかになってきた⁷⁾。

カルシウム拮抗薬である塩酸ロメリジンは、 Ca^{2+} チャンネル遮断による脳血管収縮抑制作用により⁸⁾、ベラパミルは活性化した血小板でのセロトニンの異常放出を抑制する作用により、片頭痛を予防するとされている⁹⁾。

2. 薬物名

バルプロ酸ナトリウム、アミトリプチリン、プロプラノロール、塩酸ロメリジン、ベラパミル。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

月に2回以上の片頭痛発作がある場合には予防療法の対象となる。さらに急性期治療のみでは、片頭痛発作による日常生活の支障がある場合、急性期治療薬が使用できない場合あるいは乱用のある場合、永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な片頭痛では予防療法が勧められる¹⁰⁾。

バルプロ酸ナトリウム、アミトリプチリン、プロプラノロールは、米国では片頭痛予防薬の第一選択薬とされており、本邦における推奨グレードも高い [A] が、片頭痛の予防に保険適応がある薬物はバルプロ酸ナトリウムのみである。塩酸ロメリジンは副作用が少なく保険適応があることから本邦では第一選択薬とされてきたが、その推奨グレードは低い [B]^{5,10)}。欧米ではカルシウム拮抗薬としてベラパミルが汎用されており、本邦においても平成23年9月より、社会保険診療報酬支払基金の「薬剤の適応拡大に関する審査情報提供薬剤」の対象となっている。

4. 副作用

バルプロ酸ナトリウムの副作用として眠気、嘔気、食欲不振、体重増加などの他に、発生頻度は稀であるが、脂肪酸代謝への影響により、重篤な肝障害や意識障害を伴う高アンモニア血症などが生じることがある。

アミトリプチリンでは、眼圧の上昇や前立腺疾患患者での尿閉などに注意する。

プロプラノロール、ロメリジン、ベラパミルには、めまい、徐脈などの副作用がある。プロプラノロールは気管支喘息には禁忌となる。

参考文献

- 1) Goadsby PJ, et al: Migraine current understanding and treatment. N Engl J Med 2002; 346: 257-270
- 2) Saper JR, et al: Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy in migraine. Headache 2006; Suppl 4: S171-S181
- 3) Fumal A, et al: Current migraine management—patient acceptability and future approaches. Neuropsychiatr Dis Treat 2008; 4: 1043-1057
- 4) Tepper SJ, et al: Acute treatment of migraine. Neurol Clin 2009; 27: 417-427
- 5) 日本頭痛学会・編：慢性頭痛の診療ガイドライン。医学書院、2006
- 6) 清水俊彦：片頭痛の予防療法のオーバービュー。Brain Nerve 2009; 61: 1107-1115

- 7) Chugani DC, et al: Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology* 1999; 53: 1473-1479
- 8) Watano T, et al: Inhibitory of Lomerizine, a diphenylpiperazine Ca^{2+} channel blocker, on Ba^{2+} current through voltage-gated Ca^{2+} channel in PC12 cells. *Jpn J Pharmacol* 1997; 75: 209-213
- 9) Diamond S: Migraine heanaches. *Med Clin North Am* 1991; 75: 545-566
- 10) Silberstein SD: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754-762

II-12. ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液

1. 作用機序

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は、ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚組織から抽出した非蛋白質性生理活性物質を含有する製剤である。主な薬理作用は、①痛みの下行性抑制系の賦活、②ブラジキニン産生抑制、③局所血流改善である。オピオイド系を介さずに、セロトニン系およびノルアドレナリン系の下行性抑制系を賦活して鎮痛作用を発揮する¹⁻⁴⁾。また、用量依存性に侵害刺激によるブラジキニンの産生を抑制する⁵⁾。その他、興奮性神経ペプチドの放出抑制作用や交感神経抑制作用、神経軸索変性の抑制作用も示唆される。

2. 薬物名

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（ノイロトロピン[®]）（錠剤：1錠4単位、注射剤：1アンプル3.6単位）。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

錠剤の適応症は、帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症である。注射剤の適応症は、腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経痛、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、蕁麻疹）に伴う掻痒、アレルギー性鼻炎、スモン（SMON）後遺症の冷感・異常知覚・痛み、である。

その他、複合性局所疼痛症候群⁶⁾や線維筋痛症⁷⁾での有効性が報告されている。また、抗がん剤による末梢神経障害の予防効果の可能性が示唆されている⁸⁾。

4. 副作用

錠剤では、胃部不快感、嘔気・嘔吐、食欲不振、注射液では、発疹、掻痒感、眠気、火照りなどが報告されているが、発生頻度は低く軽微なものがほとんどである。

参考文献

- 1) Kawamura M, et al: Neurotropin[®] induces antinociceptive effect by enhancing descending pain inhibitory systems involving 5-HT₃ and noradrenergic α_2 receptors in spinal dorsal horn. *Life Sci* 1998; 62: 2181-2190
- 2) Suzuki T, et al: The antiallodynic and antihyperalgesic effects of Neurotropin[®] in mice with spinal nerve ligation. *Anesth Analg* 2005; 101: 793-799
- 3) Miura T, et al: Mechanisms of analgesic action of neurotropin on chronic pain in adjuvant-induced arthritic rat: Roles of descending noradrenergic and serotonergic systems. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 429-436
- 4) Okazaki R, et al: The antiallodynic effect of neurotropin is mediated via activation of descending pain inhibitory systems in rats with spinal nerve ligation. *Anesth Analg* 2008; 107: 1064-1069
- 5) Ohara H, et al: Release of inflammatory mediators by noxious stimuli: Effect of neurotropin on the release. *Eur J Pharmacol* 1988; 157: 93-99
- 6) 宗重 博, 戸田克広: 反射性交感神経ジストロフィーの薬物療法. 骨・関節・靭帯 1996; 9: 1199-1203
- 7) 長岡章平, 中村満行, 関口章子: 線維筋痛症に対するノイロトロピンの使用経験. *リウマチ科* 2005; 32: 295-302
- 8) Kawashiri T, et al: Neurotropin[®] reverses paclitaxel-induced neuropathy without affecting anti-tumor efficacy. *Eur J Cancer* 2009; 45: 154-163

Ⅱ-13. 筋弛緩薬

1. 作用機序

筋弛緩薬というカテゴリーに含まれる薬物のうち、痛みに対して、臨床上用いられるのは主に中枢性筋弛緩薬と分類されるものである。これらは脊髄、脳幹において単シナプス、多シナプス反射の抑制に作用し、 γ 運動ニューロン活性を低下させることで筋弛緩作用を発現すると考えられる。ベンゾジアゼピンは、通常、抗不安薬もしくは、抗痙攣薬として分類されるが、一次求心線維終末のベンゾジアゼピン受容体に結合し、神経終末細胞膜を流れる Cl^- 電流が増加し、膜電位が上昇することで筋弛緩作用を呈するとされ、中枢性筋弛緩薬としても用いられる。バクロフェンは GABA_B 受容体の前および後シナプスに作用し、脳血液関門を通過しにくいいため、埋め込み型くも膜下ポンプによって投与する場合もあるが、適応は脊髄性または脳性の重度痙攣に限られる。ダントロレンナトリウムは末梢性筋弛緩薬であるが、筋小胞体からの Ca^{2+} の遊離を抑制すると考えられ、痙攣性麻痺に対して用いられることがある。

2. 薬物名

塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、アフロクアロン、クロイルフェネシンカルバミン酸エステル、バクロフェン、塩酸トルペリゾン、メトカルバモール、クロルゾキサゾン、メシル酸プリジノール、ダントロレンナトリウム、ベンゾジアゼピン。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

保険適応は、腰痛症、頸肩腕症候群、中枢神経疾患に伴う痙攣性麻痺などとなっている。

効果の期待できる病態としては、変形性腰椎症、腰椎椎間板ヘルニア等に伴う腰痛、変形性頸椎症、頸椎椎間板ヘルニアなどに伴う頸肩腕部痛、緊張型頭痛、痙攣性麻痺が挙げられる。

急性腰痛に対する効果については、24件のRCTを含むシステマティックレビュー^{1,2)}において、いくつかの薬物は短時間の効果がプラセボと比較して有効と報告されている。その中で、本邦で使用可能なものは、塩酸チザニジン、ダントロレンナトリウム、バクロフェン、ベンゾジアゼピンとなっている。アセトアミノフェン、NSAIDsの投与で十分な効果のない場合に、短期間併用するという使用方法が望ましいと考えられる。

慢性腰痛に対しての6つのRCTを含むシステマティックレビュー³⁾があり、特にベンゾジアゼピンの有効性について、短期間痛みを改善する効果についての報告が認められる。その使用方法として、副作用に注意しながら短期間の投与が推奨される。他の筋弛緩薬も同様な投与方法をとることが望ましい。

4. 副作用

眠気、脱力感、めまい、頭痛、頭重感などの副作用が多い。特に塩酸チザニジン、バクロフェン、ベンゾジアゼピンは、少量より開始し、徐々に増量する。バクロフェ

ン、ベンゾジアゼピンは突然の投与中止で退薬症状が出現する可能性があり、中止する場合は漸減が必要である。

参考文献

- 1) Bigos S, et al: Acute low back pain problems in adults. Clinical practice guideline No. 14. AHCPR publication no. 95-0642. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Services. December 1994
- 2) Van Tulder MW, et al: 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
- 3) Van Tulder MW, et al: Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the cochrane collaboration. Spine 2003; 28: 1978-1992

Ⅱ-14. 抗不安薬

1. 作用機序^{1,2)}

ベンゾジアゼピン (BZD) 系薬物が中心となる。BZD 受容体は、抑制系神経伝達物質である γ -アミノ酪酸受容体 ($GABA_A$ 受容体) の活性化を増強し、 Cl^- の細胞内への流入を増加させ、セロトニンやノルアドレナリンなどの神経伝達物質に対し抑制的に働き、抗不安・鎮静・睡眠導入・筋弛緩・抗痙攣作用などをもたらす。BZD 受容体は、大脳皮質、情動に関係する辺縁系 (海馬、扁桃など) に多く分布する。また、大脳辺縁系のセロトニン $1A$ 受容体 ($5-HT_{1A}$) に部分作動薬として作用する薬物もある。鎮痛作用については確立されておらず、二次的な作用とされている。一方、動物実験で $GABA$ のアゴニストが抗侵害作用を有する可能性³⁾ や C 線維の体性交感神経反射電位を選択的に抑制した報告⁴⁾ など、直接的な鎮痛作用も示唆されている。

2. 薬物名

1) ベンゾジアゼピン系

短時間型：クロチアゼピン、エチゾラムなど、中間型：ロラゼパム、アルプラゾラムなど、長時間型：ジアゼパムなど、超長時間型：ロフラゼプなど。

2) $5-HT_{1A}$ 受容体部分作動薬

クエン酸タンドスピロン。

3. 保険適応、効果の期待できる病態

保険適応は、多くが心身症や神経症の不安・緊張・抑うつ・睡眠障害となっておりエチゾラムで頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛の不安・緊張・抑うつおよび筋緊張、ジアゼパムで腰痛症、頸肩腕症候群の不安・緊張・抑うつが含まれている。痛みに対しては、鎮痛補助薬として、不安などの軽減、睡眠障害の改善や筋弛緩を目的に用いられている。顎関節症と筋緊張性頭痛などには有効性が認められている⁵⁾。

4. 副作用

眠気、ふらつきやめまい感が主なものであり、集中力の低下、過鎮静、倦怠感や身体活動力の低下などが起こり得る。長期服用による依存や耐性、退薬症状などにも注意が必要である。

参考文献

- 1) 辻敬一郎, 田島 治: 抗不安薬. 日本臨床 2012; 70: 42-46
- 2) 松村陽子: 抗不安薬. (真下 節・編: 神経障疼痛). 東京, 克誠堂出版, 2011; 271-275
- 3) Malcangio M, et al: $GABA$ and its receptors in the spinal cord. *TIPS* 1996; 17: 457-462
- 4) Kato J, et al: Effects of diazepam on somato-sympathetic reflex discharges in anesthetized cats. *Pain Research* 1991; 6: 165-168
- 5) DelleMijn PLL, et al: Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain* 1994; 57: 137-152