

- 第Ⅰ章 ペインクリニック治療指針 総論
- 第Ⅱ章 ペインクリニックにおける  
神経ブロックと関連事項
- 第Ⅲ章 ペインクリニックにおける薬物治療
- 第Ⅳ章 各疾患・痛みに対する  
ペインクリニック指針

## Ⅲ-1 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 (NSAIDs) の主な作用機序は、プロスタグランジン (PG) 生合成阻害で説明されることが多い。細胞が刺激を受けると、アラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝経路で様々な生理活性物質が産生される。アラキドン酸カスケードには、大きく分けてシクロオキシゲナーゼ (COX) を介する PG・TX 産生系とリポキシゲナーゼを介するロイコトリエン産生系があるが、NSAIDs は、COX を阻害することでアラキドン酸の PG 類 (PGs) への代謝を抑制し、PGs の産生を抑制し、痛みを抑える。その他、PG 生合成阻害以外の作用機序が複数知られている。

#### 2) COX のサブタイプと NSAIDs

COX には COX-1 と COX-2 のサブタイプがあり、大部分の組織では COX-1 は活性型として常在している酵素 (構成型酵素) で、産生される PGs には胃粘膜保護作用や腎血流量の維持作用などがある。一方、COX-2 は、脳、脊髄、腎臓では常在しているが、他の組織 (胃粘膜など) では常在していない。NSAIDs には COX-1 と COX-2 を非選択的に阻害する薬物と COX-2 を選択的に阻害する薬物があり、非選択的 NSAIDs 投与により胃粘膜障害や腎血流量低下が生じる可能性がある。

一方、正常な胃粘膜は COX-2 選択的阻害薬が投与されても障害されにくい。胃潰瘍などで粘膜の修復時には COX-2 が誘導されるため、COX-2 選択的阻害薬は胃粘膜の修復の障害になり得る。また、腎臓では COX-2 は構成型酵素であり、COX-2 選択的阻害薬は腎機能にも影響を及ぼす可能性がある。

### 2. 薬物名

アスピリン、インドメタシン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ロキソプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、メロキシカム、エトドラク、セレコキシブなど、多数あり、酸性・塩基性等、化学構造により分類される。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

NSAIDs の三大薬理作用は、鎮痛、解熱、抗炎症である。また、トロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 抑制作用による血小板凝集抑制作用がある。

### 4. 保険適応 (2019年5月31日現在)

NSAIDs の保険適応は、薬物や剤型によって適応疾患が異なるので注意が必要である。例えば、フルルビプロフェンの効能・効果は、錠剤は「関節リウマチ、変形性関節症、腰椎症等一般的な炎症症状」であるのに対し、静注剤は「術後、各種がん」である。また、貼付剤エスフルルビプロフェン製剤は「変形性関節症における鎮痛・消炎」となっている。

### 5. 副作用

#### 1) 腎障害

腎臓では COX-1、COX-2 のいずれも構成型酵素であり、すべての NSAIDs で腎障害を起こし得る。特に、慢性腎臓病 (CKD) では、NSAIDs の投与は慎重に行う必要が

非ステロイド性抗炎症薬  
NSAIDs : nonsteroidal  
anti-inflammatory drugs  
プロスタグランジン  
PG : prostaglandin  
シクロオキシゲナーゼ  
COX : cyclooxygenase  
トロンボキサン  
TX : thromboxane

慢性腎臓病  
CKD : chronic kidney disease

ある。「KDIGO ガイドライン」では、 $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  の場合はリチウムやレニン-アンジオテンシン系阻害薬を使用中の症例では投与を避け、 $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  の場合は長期の使用を避けることが推奨されている<sup>2)</sup>。

## 2) 消化管障害

NSAIDs は消化性潰瘍や上部消化管出血のリスクを明らかに高める<sup>3)</sup>。上部消化管障害の病態は、主に、i) 酸性 NSAIDs が細胞膜を通過し、胃粘膜の上皮細胞内に蓄積して障害をきたす粘膜に対する直接の障害と、ii) NSAIDs の COX 阻害により PGs が減少し、胃粘膜の防御機能の減弱を引き起こすことに起因する障害がある。このため、NSAIDs 投与中には胃粘膜障害への対処が推奨される。

NSAIDs 潰瘍のハイリスク群は、出血を伴った潰瘍既往歴、2 種類以上の NSAIDs 併用 (アスピリンを含む)、高用量、抗凝固・抗血小板薬内服、70 歳以上、*H. pylori* 陽性者、ステロイド薬内服、全身疾患保有者、ビスホスホネート併用者などである。

NSAIDs 潰瘍の発生時期は、非ピリン系 NSAIDs では投与 3 カ月以内の発生リスクが高く、NSAIDs の種類によって潰瘍の発生率に差があり、用量依存的にリスクが増加する。さらに、多剤併用で消化管障害は増加し、経口投与と坐薬では発生率に差がない。COX-2 選択的阻害薬は、他の非選択的 NSAIDs に比べ、潰瘍発生率、出血等の合併症が減少している。NSAIDs 潰瘍が発生した場合は投与中止が推奨されるが、NSAIDs の中止が不可能な場合は、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) やミソプロストール (プロスタグランジン製剤) の投与が推奨される。(PPI は保険適応上、病態によって投与量と投与期間の制限がある。)

潰瘍の既往のない症例に対する PPI 予防投与は、国内では保険適応外となるが、投与を推奨するガイドラインもある<sup>3)</sup>。予防には PPI、PG 製剤、高用量ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (H<sub>2</sub>RA) が有効であるが、ハイリスク群では PPI、PG 製剤が有効である<sup>4,5)</sup>。一方で、潰瘍既往歴がないなどの低リスク群では、COX-2 選択的阻害薬は予防薬を併用する必要がないという報告もある<sup>6)</sup>。

## 3) 心血管障害

米国食品医薬品局 (FDA) では、低用量アスピリンを除くすべての NSAIDs の添付文書に心血管障害を記すよう勧めている。COX-2 選択的阻害薬は一般に心血管リスクを上げるが、セレコキシブによる心血管イベントの発生頻度は他の NSAIDs やロキソプロフェンと同等という報告がある<sup>7)</sup>。

## 4) アスピリン喘息

アスピリン喘息は、アスピリン以外の NSAIDs でも起こる可能性がある。COX-1 阻害作用の強い NSAIDs ほど、過敏症状を誘発しやすく、かつ誘発症状は強い。基本的な対応は通常の急性喘息発作への対応と同じであるが、アドレナリンの皮下注が有効で、ステロイド薬の急速静注は禁忌である。

## 5) 妊娠中、授乳中の投与について

妊娠後期の NSAIDs の投与は、胎児の動脈管を閉鎖させる危険性があるために禁忌である。これは、内服のみならず、貼付薬、塗り薬などの外用薬も同様である。また、授乳中においては乳汁に分泌される。

## 6) 光アレルギー性接触皮膚炎

NSAIDs 外用薬で起こる接触性皮膚炎の一種で、IV 型アレルギーである。元来、抗原性のない低分子化合物が蛋白質と結合し、紫外線を浴びることで感作される。化学物質が接触し、紫外線に露光された部位のみに生じ、剥がした後、数週しても紫外線により

プロトンポンプ阻害薬  
PPI : proton pump inhibitor

米国食品医薬品局  
FDA : Food and Drug  
Administration

誘発されることがある。感作後の誘発予防は、衣服の工夫と日焼け止めが有効である。

#### 7) ライ症候群

特に小児に認められる副作用で、インフルエンザや水痘に感染している場合にアスピリンなど NSAIDs を投与すると、脳症や脂肪肝になることが知られている。

ライ症候群  
Reye's syndrome

#### 参考文献

- 1) 高田朋彦, 他: NSAIDs の薬理: 分類と特徴. ペインクリニック 2012; 33: 174-186
- 2) 日本腎臓病学会 KDIGO ガイドライン全訳版作成ワーキングチーム・編: 第4章 CKD のその他の合併症: 表3 CKD 患者に処方する際の注意事項. (KDIGO ガイドライン全訳版). 東京, 東京医学社, 2014; 119
- 3) 日本消化器病学会・編: 薬剤性潰瘍: 4. 1. NSAIDs 潰瘍. (消化性潰瘍診療ガイドライン). 東京, 南江堂, 2015; 92-113
- 4) Sakamoto C, et al: Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 765-772
- 5) 矢島弘嗣, 他: NSAIDs: 長期服用患者における胃粘膜傷害の発症状況に関する疫学調査. Ther Res 2006; 27: 1211-1217
- 6) Feng GS, et al: Celecoxib-related gastroduodenal ulcer and cardiovascular events in a randomized trial for gastric cancer prevention. World J Gastroenterol 2008; 14: 4535-4539
- 7) Nissen SE, et al: Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. N Engl J Med 2016; 375: 2519-2529

## Ⅲ-2 アセトアミノフェン

### 1. 作用機序

1878年に合成された歴史のある薬物であるが、作用機序はまだ明確ではない。中枢で解熱鎮痛作用を示すと考えられており、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<sup>1)</sup>。

アセトアミノフェン (パラセタモール)  
acetaminophen  
(paracetamol)

### 2. 薬物名

アセトアミノフェンまたはパラセタモール。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

頭痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、月経痛、分娩後痛、がん性疼痛、歯痛、手術や歯科治療後の痛み、変形性関節症、筋骨格系の痛みなど、多くの痛みにも効果が期待できるが、神経障害性疼痛に対しての有効性を示すRCTはなく、使用は推奨されない<sup>4)</sup>。また、変形性関節症などへの単独使用は効果が少ないことが多い。

無作為化比較試験、ランダム化比較試験  
RCT : randomized controlled trial

### 4. 保険適応 (2019年5月31日現在)

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、がん性疼痛、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て、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痛・慢性疼痛の治療ガイドライン（海外12のガイドライン）のうち、11のガイドラインで第一選択薬とされ<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。

2011年1月に用量拡大と効能追加が承認され、「成人には1回300～1,000 mg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4,000 mgを限度とする」と国際的な用法・用量になった。また、アセトアミノフェンの静注剤は、内服・坐薬の投与が不可能な症例などで保険適応がある。

### 5. 副作用

本邦の一般薬の中で、アセトアミノフェンは約1,500品目に含まれている。総合感冒薬、解熱鎮静薬の配合剤としての最大含有量は300 mgであるが、医療機関から処方されたアセトアミノフェン以外に、患者本人の気がつかないうちにアセトアミノフェンを服用している可能性があるため、注意喚起が必要である。アセトアミノフェンに特徴的な副作用は肝機能障害である<sup>5)</sup>。アセトアミノフェンの代謝は、肝臓で90%以上がグルクロンサン抱合または硫酸抱合を受け、腎臓から排泄される。数%がCYP2E1により、N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン (NAPQI) になる。NAPQIは肝毒性があり、肝臓でグルタチオンにより無毒化される。大量のアセトアミノフェンを摂取すると、グルタチオンが枯渇し、NAPQIが増加する。重篤な肝機能障害が起こる1回量は、臨床的には成人で7,500 mgといわれる。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の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。ハイリスク群はアルコール大量常飲者、フェニトインなどの

抗てんかん薬やイソニアジド服用患者，低栄養でグルタチオンが枯渇している患者である。

「CKD 診療ガイドライン 2018」によると，COX-2 選択的阻害薬より比較的安全に使用できると考えられるアスピリン，アセトアミノフェンに関しても，腎障害との関連を示唆する報告が散見される<sup>6)</sup>。しかし，アセトアミノフェンと NSAIDs を直接比較した研究論文数は限られており，今後の検討が待たれている。

アセトアミノフェン中毒の解毒薬として N-アセチルシステイン内服液がある。

#### 参考文献

- 1) Howard SS: 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;3:785-795
- 3) Ferrell B, et al: Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2009;57:1331-1346
- 4) Wiffen PJ, et al: Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016;12:CD012227
- 5) 上條吉人: アセトアミノフェン。(相馬一玄・監: 臨床中毒学)。東京，医学書院，2009:
- 6) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 作成委員会・編: 5. 薬物投与 CQ1. 疼痛のある CKD 患者に NSAIDs かアセトアミノフェンのいずれが推奨されるか? (エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018)。東京，東京医学社，2018;94

慢性腎臓病

CKD : chronic kidney disease

## III-3 オピオイド鎮痛薬

### 1. 作用機序

オピオイド鎮痛薬（以下、この項では‘オピオイド’と表記）は、オピオイド受容体（ $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  受容体）に結合して鎮痛効果を示す。その作用機序として、中枢神経系に存在する細胞膜結合型オピオイド受容体に結合することにより、G蛋白質共役型受容体の活性化を介して、脊髄後角から上位中枢への伝達をシナプス前とシナプス後で抑制し<sup>1)</sup>、また、中脳水道から吻側腹内延髄または延髄吻側内側部を経由して脊髄後角に下行するアドレナリン作動性またはセロトニン作動性下行性疼痛抑制系を賦活化する。

オピオイドの主な作用は $\mu$ 受容体を介するが、それぞれのオピオイドと $\mu$ 受容体の結合親和性は異なり、部分的に作用するオピオイドもある。また、 $\mu$ 受容体への作用だけではなく、トラマドールはセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み抑制作用（SNRI様作用）を有し、一次代謝物にはオピオイド受容体に対する弱い結合親和性がある<sup>2)</sup>。タペンタドールは、より選択的なノルアドレナリン再取り込み抑制作用とオピオイド受容体活性を持つ<sup>3)</sup>。メサドンはN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体遮断作用も報告されている<sup>4)</sup>。

### 2. 薬物名

本邦で利用可能なオピオイドには、モルヒネ硫酸塩、モルヒネ塩酸塩、フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩、レミフェンタニル塩酸塩、オキシコドン塩酸塩、ペチジン塩酸塩、コデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩、タペンタドール塩酸塩、トラマドール塩酸塩、ブプレノルフィン塩酸塩、エプタゾシン、ペンタゾシン、メサドン塩酸塩がある。

なお、モルヒネ硫酸塩、モルヒネ塩酸塩、フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩、レミフェンタニル塩酸塩、オキシコドン塩酸塩、ペチジン塩酸塩、コデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩、タペンタドール塩酸塩、メサドン塩酸塩、ヒドロモルフォン塩酸塩は「麻薬及び向精神薬取締法」で麻薬に指定されているオピオイドであり、取り扱いには留意する必要がある。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

がん性疼痛の薬物療法は、原則として、軽度から中等度、中等度から強度の痛みに対応するオピオイドを使用した上で、他の薬物療法や治療法の選択を行う。これは、「世界保健機関（WHO）方式がん疼痛緩和治療法」として確立されており、世界共通の方法である<sup>5,6)</sup>。一方で、痛みの機序から、神経障害性疼痛より、侵害受容性疼痛に対してより有効性が高いとされている<sup>7)</sup>。

また、神経障害性疼痛に関する2015年のレビューでは、トラマドールのNNTは4.7(3.6~6.7)、NNHは12.6(8.4~25.3)、オピオイド鎮痛薬〔強度〕のNNTは4.3(3.4~5.8)、NNHは11.7(8.4~19.3)であった。これらの報告を基に、神経障害性疼痛の薬物療法で、トラマドールは第二選択薬、オピオイド鎮痛薬〔強度〕は第三選択薬に位置づけられている<sup>8)</sup>。

非がん性慢性疼痛（もしくは持続痛）という観点から、各オピオイドについての規模や方法が異なる多数の研究がなされてきた。Nobleら<sup>9)</sup>は、26論文、4,893症例に対す

オピオイド鎮痛薬  
opioid analgesics

セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬  
SNRI : serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

N-メチル-D-アスパラギン酸  
NMDA : N-methyl-D-aspartate

世界保健機関  
WHO : World Health Organization

オピオイド鎮痛薬〔強度〕  
opioid analgesics〔strong〕

オピオイド鎮痛薬〔軽度〕  
opioid analgesics〔weak〕

治療必要数

NNT : number needed to treat

(望ましい治療効果の患者を1人得るために必要な人数)

害必要数

NNH : number needed to harm

(有害作用確認に必要な患者数)

表 1 各種オピオイドの「薬機法」<sup>注</sup>上の分類

	薬品名（一般名）	剤 型	非がん性疼痛の適応	規制区分
オピオイド 〔軽度〕	トラマドール	トラマドール口腔内崩壊錠	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	
オピオイド 〔強度〕	モルヒネ	錠，末，注射液	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，注射液	なし	麻薬
	フェンタニル	3日間貼付剤	あり	麻薬
		1日間貼付剤	あり	麻薬
		注射液	なし	麻薬
		錠剤（口腔粘膜吸収製剤）	なし	麻薬
	タベンタドール	錠	なし	麻薬
	メサドン	錠，注射液	なし	麻薬
ハイドロモルフォン	錠	なし	麻薬	

注：「薬機法」：「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」，従来の「薬事法」が改正された。

るオピオイド経口，経皮，髄注投与の解析を行い，長期オピオイド療法によって除痛が得られている患者が存在する一方で，副作用の発現（経口 22.9%，経皮 12.1%，髄注 8.9%）や除痛が不十分なために，長期オピオイド療法ができない症例もみられ，明らかなオピオイド依存は 0.27%と記載されている．2011 年の「Pain Physician」誌<sup>10)</sup>では，3 カ月以上継続する非がん性疼痛に対して 12 週間以上フォローアップした RCT のみを抽出してレビューしており，変形性関節症に対するトラマドールの有用性については「fair」，他のオピオイドや変形性関節症以外の疾患に対するすべてのオピオイドの有用性は「poor」との結論が示されている．

海外のガイドラインに準拠すると，本邦におけるオピオイド鎮痛薬の 1 日量は，原則としてモルヒネ塩酸塩換算量 60 mg/日以下に抑えることが推奨され，上限はモルヒネ塩酸塩換算量 90 mg/日と考えるべきである．また，長期投与にならないように，リハビリテーションや心理的アプローチを含む集学的な介入を推奨，オピオイドによる治療からの離脱を目指す<sup>11)</sup>．

#### 4. 保険適応（2019 年 5 月 31 日現在）

主に疼痛疾患の治療に使用されるオピオイドの保険適応を表 1 に示す．がん性疼痛，非がん性疼痛ともに適応がある薬物から，どちらか一方の薬物があるが，どのオピオイドや剤型でも，がん性疼痛と非がん性疼痛の緩和に対応できる．また，非がん性疼痛では，慢性疼痛にのみ承認されているオピオイドであっても，急性痛の緩和も可能である．

#### 5. 副作用

##### 1) 一般的な副作用

オピオイドの副作用は，呼吸抑制などの呼吸器症状，悪心・嘔吐や便秘などの消化器

無作為化比較試験，ランダム化比較試験  
RCT : randomized controlled trial

症状、眠気、せん妄・幻覚などの精神症状、口腔内乾燥、掻痒感、尿閉などがある。他にも、不随意運動（あるいはミオクローヌス）、痛覚過敏もみられることがある。発生頻度が高く、患者のQOLを低下させる副作用としては、悪心・嘔吐、消化器症状、眠気などであり、それらの出現によってQOLが障害されることもしばしばある。そのため、これらの副作用の発現を予防する目的で、処方開始にあたり、何らかの副作用対策（例えば、制吐薬や緩下薬の投与など）が必要である。しかし、オピオイドの副作用に対応する薬物の予防等については十分なエビデンスはない。

## 2) 長期使用に伴う弊害

オピオイドの長期処方、性腺機能障害、腸機能障害、認知機能障害、睡眠障害、免疫能障害などの弊害を及ぼすことが知られるようになっている。特に、オピオイド鎮痛薬〔強度〕の使用、高用量化、長期処方化などが危険因子となる。

## 3) 急性中毒

注射剤、一部の突出痛治療薬（フェンタニル口腔内吸収製剤）の過量投与により、呼吸抑制、鎮静、循環抑制（多くの場合、徐脈、低血圧）、縮瞳などをきたす。

## 6. 依 存

オピオイドは、乱用および依存薬物である。依存性を論ずる時には、語句の定義が重要となるが、ICD-10やDSM-Vなどでは、「依存」、「乱用」、「嗜癖」、「物質使用障害」などの言葉が使用され、混乱が生じているため、本治療指針では、使い慣れてきた語句である「依存」を使用する。依存については、身体依存と精神依存に分けて理解する必要がある。

### 1) 身体依存

身体依存とは、突然の薬物中止、急速な投与量減少、血中濃度低下、および拮抗薬投与により、その薬物に特有な退薬症候が生じることで明らかにされる身体の薬物に対する生理的順応状態である。すなわち、「身体依存」とは薬物の長期摂取によって生じる生理的な反応で、生体内に一定の薬物が存在、維持された状態で正常な自律神経系などの生体機能が保たれている状態を意味する。長期にオピオイドを処方されたほとんどの患者では、身体依存が発現していると考えた方がよい。身体依存が生じているかどうかは、薬物を中止した場合に、薬物に特徴的な退薬症候が生じることで判断する。すなわち、薬物を中止した時に離脱症候がみられれば、身体依存が形成されていると判断される。オピオイドの場合、下痢、鼻漏、発汗、身震いを含む自律神経症状と中枢神経症状が退薬症候としてみられる。

### 2) 精神依存

精神依存とは、依存性薬物の繰り返しの摂取、習慣的な継続の結果、その薬物がないと物足りない、その薬物なしではいられないという渴望・欲求が生じる状態である。身体依存に陥った患者がすべて精神依存に陥るわけではないが、通常は、身体依存と退薬症候を経て物質あるいは薬に対する渴望、欲求が強まり、精神依存に陥る（一部の患者では身体依存を経ることなく精神依存を発症する）。身体依存は、通常、数日から数週間間で自然軽快していくため、適切に物質あるいは薬物を減量・中止すれば精神依存に陥ることはある程度予防できる。

オピオイド依存という場合には、通常、精神依存を意味し、「オピオイドを使用し続けているうちに、心身の異変に伴って、オピオイドを使いたいという気持ち（渴望）が強くなり過ぎて、自分では制御できなくなり、様々な有害事象が発生しているのにもか

生活の質  
QOL : quality of life

かわらず、オピオイドの使用を続けること」と定義され、「乱用」と同様に、痛みの有無にかかわらずオピオイドへの渴望を訴えるすべての患者が含まれる。

#### 参考文献

- 1) Fukuda K: Opioids. (Miller RD, ed: Miller's anesthesia, 7th ed.) NY, Churchill Livingstone, 2009; 769-824
- 2) Nakamura A, et al: Changes in the rewarding effects induced by tramadol and its active metabolite M1 after sciatic nerve injury in mice. *Psychopharmacology* 2008; 200: 307-316
- 3) Schröder W, et al: Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur Pain* 2010; 14: 814-821
- 4) Sotgiu ML, et al: Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and  $\mu$ -opioid receptor agonist mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Res* 2009; 60: 284-290
- 5) 世界保健機関・編: 武田文和・訳: がんの痛みからの解放第2版. 東京, 金原出版, 1996
- 6) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 東京, 金原出版, 2014
- 7) Smith HS, et al: Pain responsiveness to opioids: Central versus peripheral neuropathic pain. *J Opioid Manag* 2011; 7: 391-400
- 8) Finnerup NB, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173
- 9) Noble M, et al: Long-term opioid management for chronic noncancer pain (Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD006605
- 10) Manchikanti L, et al: A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011; 14: 91-121
- 11) 日本ベックリニック学会非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛処方ガイドライン作成ワーキンググループ・編: 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛処方ガイドライン 改訂第2版. 東京, 真興交易医書出版部, 2017

## III-4 Ca<sup>2+</sup>チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン, プレガバリン, ミロガバリンなど)

### 1. 作用機序

$\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)類縁化合物であるガバペンチン, プレガバリン, ミロガバリンなどは, シナプス前膜の電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネル(VDCC)の  $\alpha_2\delta$  サブユニットに結合して VDCC を介した神経細胞興奮を抑制する. その結果, 神経障害による異常発火が減弱され, 興奮性神経伝達物質の遊離が抑制されて痛みが緩和される<sup>1-3)</sup>. また, 転写因子 NF- $\kappa$ 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<sup>4)</sup>.

現在, 臨床で使用できる  $\alpha_2\delta$  リガンドとしては, ガバペンチン, プレガバリンと新規  $\alpha_2\delta$  リガンドのミロガバリンがある

ガバペンチンは L-アミノ酸輸送体を介して吸収されて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, 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. そのため, プレガバリンはガバペンチンに比べて  $\alpha_2\delta$  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)は直線的であるため, 至適用量決定までの薬物投与期間が短い

ガバペンチンの経口投与時の吸収のばらつきを改善するために, プロドラッグ化された製剤(ガバペンチン・エナカルビル)も製造されている(むずむず脚症候群治療薬にのみ用いられている)

$\alpha_2\delta$  リガンドは, GABA 模倣特性があるために, ドパミン作動性の報酬系に直接・間接的に作用する<sup>5)</sup>. したがって, 依存や乱用の発生も危惧されている

新規の  $\alpha_2\delta$  リガンドであるミロガバリンも末梢性神経障害性疼痛を緩和する薬物である. 動物実験ではミロガバリンの鎮痛力価はプレガバリンより高い.  $\alpha_2\delta$ -1 からの遊離が遅いことが示唆されている<sup>6)</sup>. 現時点では臨床研究については明らかにされていない.

### 2. 効果の期待できる疾患・病態

$\alpha_2\delta$  リガンドの神経障害性疼痛に対する有用性は十分に知られており<sup>7,8)</sup>, 日本ペインクリニック学会をはじめ, 国際疼痛学会(IASP)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のガイドラインの第一選択薬となっている<sup>9)</sup>. 疾患としては, 末梢および中枢の神経障害によって生じる神経障害性疼痛に有用である以外に, 精神科領域では気分障害の治療にも用いられている(本邦では適応外).

### 3. 保険適応(2019年5月31日現在)

プレガバリンは「神経障害性疼痛(末梢性, 中枢性を含む)」と「線維筋痛症」に効能・効果が認められている. 添付文書には, 「神経障害性疼痛には, 通常, 初期用量としてプレガバリン1日150mgを2回に分けて経口投与し, 1週間以上かけて300mgまで漸増するが, 1日最高用量は600mgを超えない. また, 線維筋痛症に伴う痛みにも1日150mgを2回に分けて経口投与を開始し, 1週間以上かけて300mgまで漸増するが, 1日最高用量は450mgを超えない」と記載されている.

ガバペンチンは痛みに対する効能・効果は認められていないが, 2018年2月から「神経障害性疼痛」に対して単薬で処方することが保険適応外使用で認められた. プロドラッグ化されたガバペンチン・エナカルビルは痛みに対する効能・効果はなく, 「中等

$\gamma$ -アミノ酪酸

GABA:  $\gamma$  (gamma)-aminobutyric acid

電位依存性カルシウムチャネル

VDCC: voltage-dependent calcium channel

国際疼痛学会

IASP: International

Association for the Study of Pain

度から高度の特発性むずむず脚症候群」のみに承認されている。

ミロガバリンは「末梢性神経障害性疼痛」に効能・効果が認められており、添付文書には、「初期用量 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後、1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔を空けて漸増して 1 回 15 mg を 1 日 2 回経口投与する。年齢や症状により 1 回 10~15 mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する」と記載されている。

#### 4. 副作用

$\alpha_2\delta$  リガンド共通の副作用としては、眠気、ふらつき、めまいが多くみられる。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があるので、高齢者への投与は慎重に行うべきである。また、腎排泄であるため、腎機能低下患者並びに透析患者へは減量投与が必要である。

その他には、末梢性浮腫、体重増加、複視などの眼症状などが報告されており、ガバペンチンに関しては、L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルへの作用によって末梢血管拡張と間質への体液移動が生じるため、浮腫が発生すると考えられている。FDA では、プレガバリンと経口糖尿病薬のチアゾリジンジオン系 (TDZ) 薬物の併用で、低血圧や浮腫が生じる可能性を警告しており、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投与するなどの注意が必要となる。臨床報告では少量投与が副作用を軽減して有効に使用できるとされている<sup>10)</sup>。体重は、投与量にかかわらずに 2~3 kg 程度の増加がみられる傾向がある。

ミロガバリンの重大な副作用としては、めまい (頻度不明)、傾眠 (頻度不明)、意識消失 (0.1% 未満)、肝機能障害 (頻度不明) が認められており、転倒や骨折を起こすおそれがあるので観察を十分に行うこととされている<sup>11)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Taylor CP: Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin: Calcium channel  $\alpha_2\delta$  [ $\text{Ca}_v\alpha_2\delta$ ] ligands. *Pain* 2009; 142: 13-16
- 2) Ryan P, et al: Mechanisms of the gabapentinoids and  $\alpha_2\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspectives* 2016; 4: e00205
- 3) Wiffen PJ, et al: Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD007938
- 4) Park S, et al: Pregabalin and gabapentin inhibit substance P-induced NF- $\kappa$ B activation in neuroblastoma and glioma cells. *J Cell Biochem* 2008; 105: 414-423
- 5) Fabrizio S, et al: Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry* 2015; 14: 15-26
- 6) Domon Y, et al: Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the  $\alpha_2\delta$  subunit of voltage-gated calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 365: 573-582
- 7) Dworkin RH, et al: Recommendation for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: S3-S14
- 8) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123
- 9) 日本ベッ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改訂第 2 版. 東京, 真興交易医書出版部, 2016
- 10) 藤井洋泉, 他: 神経障害痛に対するプレガバリンの有効性と初回投与量. *日本ベックリニック学会誌* 2013; 20: 8-11
- 11) ミロガバリンベシル酸塩 (一般名) 添付文書. 第一三共, 2019

米国食品医薬品局

FDA: Food and Drug Administration

チアゾリジン誘導体 (チアゾリジンジオン)

TDZ: thiazolidine derivatives (thiazolidinedion)

## III-5 抗てんかん薬（その他の抗てんかん薬）

本項では前述の  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル  $\alpha_2\delta$  リガンドを除いた抗てんかん薬として、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、トピラマート、ゾニサミド、クロナゼパムの鎮痛作用について記述する。

### 1. 作用機序

抗てんかん薬の鎮痛機序は薬物によって異なり<sup>1,2)</sup>、 $\text{Na}^+$  チャンネルの不活性化による神経細胞膜の安定化、 $\text{GABA}_A$  受容体を介した  $\text{Cl}^-$  チャンネル開口による神経細胞興奮の抑制、L型またはT型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルを介した神経細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入阻害による神経細胞興奮の抑制、 $\text{GABA}$  の脳内濃度を高めることによる脳内ドパミン（DA）濃度上昇と5-HT代謝促進による下行性抑制系の賦活化などの薬理作用を示す。システマティックレビューによると、バルプロ酸ナトリウムやクロナゼパムは、 $\text{GABA}$  を介した鎮痛、カルバマゼピン、ラモトリギン、トピラマート、ゾニサミド、フェニトインは  $\text{Na}^+$  チャンネル遮断による鎮痛を主とすると考えられているが、その他の  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルを介した作用も合わせて存在するなど、その鎮痛機序は複合的と考えられている。

$\gamma$ -アミノ酪酸  
GABA:  $\gamma$  (gamma)-  
aminobutyric acid

ドパミン  
DA: dopamine

### 2. 薬物名

カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、トピラマート、ゾニサミド、クロナゼパム。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

抗てんかん薬は神経障害性疼痛の緩和に有用で<sup>3)</sup>、その代表的な例としてカルバマゼピンの三叉神経痛に対する有効性が確立されているが、その他の神経障害性疼痛に対する有効性の報告は少ない<sup>4)</sup>。

バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、トピラマート、ゾニサミドについても神経障害性疼痛に対する RCT の結果には乖離がみられ、推奨度は高くない<sup>1,5-7)</sup>。クロナゼパムは、健常成人に対する研究で、中枢性感作を抑制する可能性が示されている<sup>8)</sup>。また、バルプロ酸ナトリウムやトピラマートは片頭痛予防薬としての有効性が複数の RCT で確認されている<sup>9,10)</sup>。

無作為化比較試験，ランダム  
化比較試験  
RCT: randomized controlled  
trial

### 4. 保険適応（2019年5月31日現在）

本邦では、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミド、フェニトイン、クロナゼパム、ラモトリギン、トピラマート、ジアゼパム、フェノバルビタールが使用されており、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発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者の片頭痛発作の発症抑制に効能・効果を有する。片頭痛の発症抑制目的の場合は、バルプロ酸ナトリウム 400～800 mg を1日2、3回に分割投与し、1,000 mg/日を超えないこととされている。しかし、その他の抗てんかん薬は痛み疾患に対する保険適応はない。

### 5. 副作用

主な副作用は、眠気、めまい、ふらつき、薬疹などだが、重大なものとして骨髄抑制

による無顆粒球症，中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），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，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，洞不全，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH），無菌性髄膜炎，悪性症候群なども生じ得る。

特にラモトリギンは中毒性表皮壊死融解症や皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されており，保険適応がない現状では使用を制限した方がよい。

#### 参考文献

- 1) Munro G, et al: Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety. *Neuropharmacology* 2007; 53: 609-618
- 2) Sidhu HS, et al: Current status of the new antiepileptic drugs in chronic pain. *Front Pharmacol* 2016; 25: 276
- 3) Attal N, et al: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-1169
- 4) Finnerup NB, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14, 162-173
- 5) 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
- 6) Moore RA, et al: Zonisamide for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD011241
- 7) Argoff CE: Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 195-205
- 8) Besson M, et al: GABAergic modulation in central sensitization in humans: A randomized placebo-controlled pharmacokinetic-pharmacodynamic study comparing clobazam with clonazepam in healthy volunteers. *Pain* 2015; 156: 397-404
- 9) Linde M, et al: Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 24: CD010611
- 10) Silberstein SD: Topiramate in migraine prevention: A 2016 perspective. *Headache* 2017; 57: 165-178

全身性エリテマトーデス  
SLE : systemic lupus  
erythematosus

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群  
SIADH : syndrome of  
inappropriate secretion of  
antidiuretic hormone

## III-6 抗うつ薬

### 1. 作用機序

抗うつ薬は、シナプス間隙に放出されたセロトニン(5-HT)やノルアドレナリン (NA)のシナプス前ニューロンへの再取り込みを阻害することで、シナプス間隙のモノアミン濃度を上昇させ、下行性疼痛抑制系を賦活化するとされている<sup>1)</sup>。また、他にもオピオイド受容体を介した抗侵害作用、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体遮断作用、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体数の増加と機能増強、 $\text{Na}^+$ チャネル遮断作用、 $\text{K}^+$ チャネル開口促進作用、アデノシン A1 受容体活性化作用などの多くの鎮痛機序も報告されている<sup>2)</sup>。

### 2. 薬物名

抗うつ薬は三環系抗うつ薬 (TCA)、四環系抗うつ薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などがあり、5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗・再取り込み阻害薬 (SARI) や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 (NaSSA) などその他の抗うつ薬に分類されている。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

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 改訂第2版」<sup>3)</sup>では、TCA と SNRI のデュロキセチンが神経障害性疼痛治療の第一選択薬に挙げられている。

TCA は、各種ガイドラインで神経障害性疼痛に対する第一選択薬であり、アミトリプチリンは糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛で高いエビデンスを有している<sup>4)</sup>。ノルトリプチリンは、アミトリプチリンに比して鎮痛効果に有意差がないことや忍容性に優れていることから、低用量 (10~25 mg) の就寝前服用を初期投与として開始することが推奨されている<sup>5)</sup>。四環系抗うつ薬は、ガイドラインでは推奨されていないが、マプロチリンはNAトランスポーターを阻害し、ミアンセリン、セチプチリンはシナプス前の  $\alpha_2$  受容体を阻害してNA放出を促進する。

SNRI のデュロキセチンは、有痛性糖尿病性神経障害、線維筋痛症、帯状疱疹後神経痛、非特異的腰痛、変形性関節症に対する有用性が多く報告されている<sup>6)</sup>。同じSNRIであるベンラファキシンの末梢性神経障害性疼痛に対する有効性が示唆されているが、国内外での使用経験やエビデンスが少なく、ガイドラインのアルゴリズムには挙げられていない。また、もう一つのSNRIであるミルナシプランは、米国食品医薬品局では線維筋痛症の適応が認められているが、本邦では痛みに対する適応はない。

SSRI は、TCA、SNRIなどに比して痛み疾患に対するNNTが大きく、鎮痛効果に関する質の高いエビデンスも少ないために、神経障害性疼痛のガイドラインには記載されていない。しかし、フルボキサミンは  $\kappa_3$  オピオイド受容体と親和性が高く、ブプレノルフィンと類似した鎮痛効果が期待でき、パロキセチンやセルトラリンは神経細胞の  $\text{Na}^+$ チャネル遮断作用を示す。また、エスタロプラムは有痛性多発性神経障害に対して、抗うつ作用は示さないが、痛みのみを軽減させる。

その他に分類される抗うつ薬のうち、SARIのトラゾドンは5-HT<sub>2</sub> 受容体を強く阻害して、遊離5-HTを増やすことが報告されており、有痛性糖尿病性神経障害に対する

セロトニン  
5-HT : serotonin, 5-hydroxytryptamine  
ノルアドレナリン  
NAI : noradrenarine  
N-メチル-D-アスパラギン酸  
NMDA : N-methyl-D-aspartate  
 $\gamma$ -アミノ酪酸  
GABA :  $\gamma$  (gamma)-aminobutyric acid

三環系抗うつ薬  
TCA : tricyclic antidepressants

四環系抗うつ薬  
TeCA : tetracyclic antidepressants

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬  
SNRI : serotonin-noradrenarine reuptake inhibitor

選択的セロトニン再取り込み阻害薬  
SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor

5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗・再取り込み阻害薬  
SARI : serotonin 2A antagonist/reuptake inhibitors:

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  
NaSSA : noradrenergic and specific serotonergic antidepressant

米国食品医薬品局  
FDA : Food and Drug Administration

報告があるが、臨床使用例が少ないために鎮痛効果は明確ではない。

NaSSA のミルタザピンは、疼痛閾値を上昇させることにより痛みの訴えを減少させる可能性が高く、うつ症状および不眠を伴っている慢性疼痛患者に有用である。

#### 4. 保険適応 (2019年5月31日現在)

デュロキセチンは、有痛性糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症の痛みの緩和に関する保険適応が認められている。また、2015年より、アミトリプチリン塩酸塩錠 (10 mg, 25 mg) が「末梢神経障害性疼痛」として効能・効果に追記された。また、その他の抗うつ薬は痛み疾患に対する保険適応が認められていないが、神経障害性疼痛、緊張型頭痛、がん性疼痛、慢性疼痛などによる患者の抑うつ症状に対する治療としては認められているため、抑うつ症状などの治療目的に処方した場合は、概ね保険診療が認められる。

#### 5. 副作用

##### 1) 各薬物の副作用

TCA では、抗コリン作用による口渇、便秘、尿閉、抗  $\alpha_1$  作用による起立性低血圧、 $H_1$  受容体遮断による傾眠や鎮静、体重増加がみられる。さらに、抗コリン作用、抗  $\alpha_1$  作用、キニジン様作用による QT 延長は、心室細動などの原因となるので、脱水、便秘、前立腺肥大、循環器疾患などを有する患者や高齢者では慎重に投与する。緑内障、尿閉、MAO 阻害薬内服中の患者には禁忌となる。四環系抗うつ薬も TCA と同様の副作用を生じ得るが、全般的にその程度は弱い。

デュロキセチンは、投与早期の頭痛、悪心、胃腸症状、不眠、肝障害を生じ、ミルナシプランは尿閉、頭痛、頻脈、血圧上昇に注意する。SSRI は抗コリン作用や抗  $\alpha_1$  作用は弱く、口渇、便秘、尿閉、起立性低血圧は起こりにくいが、5-HT<sub>3</sub> 受容体刺激による胃腸症状 (悪心・嘔吐、下痢など) が多い。NaSSA は主な副作用として眠気と体重増加がみられる。

##### 2) 賦活症候群

投与初期や増量時の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体刺激によると考えられる。投与初期 (特に2週間以内) の中枢神経刺激症状として、不安、焦燥、不眠、易刺激性、衝動性、アカシジア、敵意、パニック発作、躁状態がみられ、自傷・自殺行為を起こすこともある。

##### 3) 離脱症候群

抗うつ薬の急激な断薬、減量後に生じる臨床症状であり、「脳への衝撃」や「脳ショック」などと表現される知覚異常 (電撃感覚)、めまい、発汗、嘔気、不眠、振戦がみられる。抗うつ薬再投与が唯一の治療となる。

##### 4) セロトニン症候群

抗うつ薬ではセロトニン症候群を発症する可能性があり<sup>8)</sup>、神経筋症状の腱反射亢進とミオクローヌス、自律神経症状の発熱、頻脈、発汗、振戦、精神症状としての落ち着かない、イライラする、不安、錯乱、不眠などの症状がみられた場合には慎重に経過観察すべきである。特に、抗うつ薬を内服中の患者にミオクローヌスが見られたらセロトニン症候群を疑う。セロトニン症候群は脳内セロトニン濃度の過剰と活性亢進によって生じ、原因薬物の初回投与、過剰投与や投与量変更後6時間以内に発症する。一般に予後は良く、70%は発症から24時間以内に症状が軽快するが、死亡例も報告されている。治療は原因薬物の中止と補液、冷却が基本となる。

モノアミンオキシダーゼ  
MAO : monoamine oxidase

セロトニン症候群  
SS : serotonin syndrome

### 5) 自傷行為・他害行為

24歳以下の若年者に使用すると自殺関連行動が増加することや、SSRIで他害行為を呈する可能性が指摘されており、うつ病を併発している若年患者への使用は精神科専門医へのコンサルトの後に行うことが望ましい。

### 6) その他

認知機能障害・性機能障害がみられることがある。

#### 参考文献

- 1) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 Revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123
- 2) Mika J, et al: Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain: Clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1611-1621
- 3) 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改訂第2版. 東京, 真興交易医書出版部, 2016
- 4) Finnerup NB, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173
- 5) Dworkin RH, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251
- 6) Lunn MP, et al: Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007115
- 7) Dworkin RH, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251
- 8) Buckley NA, et al: Serotonin syndrome. *BMJ* 2014; 348: g1626

## Ⅲ-7 ケタミン

### 1. 作用機序

ケタミンは新皮質-視床系を抑制し、辺縁系を活性化する<sup>1)</sup>。ケタミンにはS(+)とR(-)の光学異性体が存在し、現在、臨床で使用されているケタミンは、これらの異性体を等分に含んでいる。S体がR体よりも鎮痛作用が強く、精神作用が弱い<sup>2)</sup>。

チトクロームP450によって代謝されて産生された代謝産物であるノルケタミンは、NMDA受容体に親和性を有し、ケタミンの1/3~1/5の麻酔作用を有する<sup>2)</sup>。ケタミンは、NMDA受容体に対する非競合的拮抗作用を示す他に<sup>1-3)</sup>、下行性疼痛抑制系の増強<sup>4)</sup>、オピオイド受容体活性化作用、抗炎症作用なども有している<sup>5)</sup>。また、NMDA受容体以外にも、モノアミン作動性受容体、コリン作動性受容体、ニコチン・ムスカリン受容体、各種イオンチャンネルにも作用することが報告されている<sup>1)</sup>。

### 2. 薬物名

ケタミン。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

ケタミンは、非がん性慢性疼痛の中でも、神経障害性疼痛の要素が大きい症例に有効であるとされており、CRPS、中枢性疼痛などに対して有効性も報告されているが、至適投与量や投与方法については一定の見解が得られておらず<sup>6)</sup>、長期投与における有効性や安全性に関しても確立はされていない<sup>7)</sup>。さらに、近年では、ケタミンの抗うつ作用が注目されており<sup>8)</sup>、慢性疼痛の鎮痛に関与するとの報告もあるが<sup>9)</sup>、「慢性疼痛治療ガイドライン」<sup>10)</sup>では使用しないことを弱く推奨しており、使用を限定すべきであろう。

ケタミンは、オピオイド鎮痛薬の効果増強、オピオイド鎮痛薬誘発痛覚過敏の抑制、オピオイド鎮痛薬耐性の改善などの作用を有するという報告もあり<sup>1,3)</sup>、がん性疼痛に対する鎮痛補助薬としての役割が期待されている。しかし、その有効性と安全性に関する十分な合意は得られていない<sup>11)</sup>。

### 4. 保険適応 (2019年5月31日現在)

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、慢性疼痛やがん性疼痛に対しては適応外使用となる。

ケタミンは、2007年(平成19年)から「麻薬及び向精神薬取締法」に規定する麻薬に指定されており、使用の際には医療用麻薬としての取り扱いが求められる。

### 5. 副作用

副作用として、呼吸抑制、循環動態の変化、痙攣などに注意が必要であり、比較的低用量で用いる場合にはこのような副作用は起きにくい。初回投与時や増量時には安全のために呼吸循環モニタリングが必要となる。

また、用量依存性に幻覚、視力障害、悪夢、せん妄などの精神症状を示し、これらの症状はベンゾジアゼピン系薬物または $\alpha_2$ 受容体作動薬との併用で軽減される<sup>1,3)</sup>。

ケタミンは乱用薬物として世界的に問題となっており、ケタミンの長期使用における後遺症として、記憶障害や、思考の異常などが報告されている<sup>5)</sup>。さらに、下部尿路症状、

N-メチル-D-アスパラギン酸  
NMDA : N-methyl-D-aspartate

複合性局所疼痛症候群  
CRPS : complex regional pain syndrome

肝機能異常なども報告されている<sup>4)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Mion G, et al: Ketamine pharmacology: An update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 370-380
- 2) Peltoniemi MA, et al: Ketamine: A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 1059-1577
- 3) Niesters M, et al: Ketamine for chronic pain: Risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 357-367
- 4) Niesters M, et al: Effect of subanesthetic ketamine on intrinsic functional brain connectivity: A placebo controlled functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2012; 117: 868-877
- 5) Sassano-Higgins S, et al: A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety* 2016; 33: 718-727
- 6) Michelet D, et al: Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2018; 22: 632-646
- 7) Persson J, et al: Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 296-402
- 8) Zanos P, et al: NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016; 533 (7604): 481-486
- 9) Romero-Sandoval EA, et al: Depression and pain: Dose ketamine improve the quality of life of patients in chronic pain by targeting their mood? *Anesthesiology* 2011; 115: 687-688
- 10) 慢性疼痛治療ガイドライン作成ワーキンググループ・編: 慢性疼痛治療ガイドライン. 東京, 真興交易医書出版部, 2018; 55-57
- 11) Bell RF, et al: Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jun 28; 6: CD003351

## Ⅲ-8 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不飽和脂肪酸代謝物で、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。痛み治療の分野で臨床使用されているのは、PGE<sub>1</sub> 製剤、PGI<sub>2</sub> 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<sup>1,2)</sup>。

### 2. 薬物名

PGE<sub>1</sub> 製剤には、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、PGI<sub>2</sub> 製剤には、ベラプロストがある。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

PGE<sub>1</sub> 誘導体のリマプロストアルファデクスは経口薬であり、腰部脊柱管狭窄症での痛みの軽減、JOA スコアや間欠跛行改善などの有効性が多く示されている。一方、短期間の報告が多いこと<sup>3)</sup> や、エビデンスが不十分であるというシステマティックレビューによる指摘もある<sup>4)</sup>。

### 4. 保険適応 (2019年5月31日現在)

アルプロスタジルとアルプロスタジルアルファデクスは、慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍ならびに安静時痛の改善に適応がある。リマプロストアルファデクスは、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<sup>5,6)</sup>。実際に、リマプロストアルファデクスの有効性は 57~87% と報告されており<sup>5)</sup>、腰部脊柱管狭窄症の間欠跛行に頻用されている。ベラプロストは慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、痛みおよび冷感の改善に適応がある。

### 5. 副作用

血管拡張作用や血小板凝集抑制作用があるため、血圧低下、心悸亢進などの循環器系や出血傾向の副作用に注意が必要である。特に、抗血小板薬、血栓溶解薬、抗血液凝固薬、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、併用時には経過観察を十分に行いながら用量を調節するなど、注意する必要がある。

また、重大な副作用としては肝機能障害や黄疸がある。注射剤では心不全や肺水腫、胸水などが現れることがあるので、循環状態を十分に観察することが推奨される<sup>7)</sup>。その他に、頭痛、顔面潮紅、発疹、掻痒感、下痢、嘔気、腹部不快感、腹痛、食欲不振、胸やけ、肝機能異常、ほてり、めまいなどが報告されている。

#### 参考文献

- 1) Akahori H, et al: Prostaglandin E<sub>1</sub> in lipid microspheres ameliorates diabetic peripheral neuropathy: Clinical usefulness of Semmes-Weinstein monofilaments for evaluating diabetic sensory abnormality. Diabetes Res Clin Pract 2004; 64: 153-159

プロスタグランジン  
PG : prostaglandin

日本整形外科学会機能判定  
基準  
JOA score : Japan  
Orthopaedic Association  
score

下肢伸展挙上試験  
SLR test : straight leg raising  
test

- 2) Itoh Y, et al : The therapeutic effect of lipo PGE<sub>1</sub> on diabetic neuropathy : Changes in endothelin and various angiopathic factors. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2001 ; 66 : 221-234
- 3) Yoshihara H, et al : Prostaglandin E<sub>1</sub> treatment for lumbar spinal canal stenosis : Review of the literature. Pain Pract 2016 ; 16 : 245-256
- 4) Robertson L, et al : Prostanoids for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; 4 : CD000986
- 5) Kobayashi S : Pathophysiology, diagnosis and treatment of intermittent claudication in patients with lumbar canal stenosis. World J Orthop 2014 ; 5 : 134-145
- 6) Nakanishi K, et al : Midterm results of prostaglandin E<sub>1</sub> treatment in patients with lumbar spinal canal stenosis accompanied by intermittent claudication. Spine 2008 ; 33 : 1465-1469
- 7) White JL, et al : Pulmonary edema after PGE<sub>1</sub> infusion. J Cardiothorac Anesth 1990 ; 4 : 744-747

## Ⅲ-9 リドカイン

### 1. 作用機序

リドカインは、神経細胞膜を貫通するチャネルポアを有し、細胞膜内側に存在する電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルに結合して、Na<sup>+</sup>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制する。その結果、神経細胞膜の活動電位が抑制され、神経興奮の発生・伝播を抑制する。しかし、リドカインの全身投与で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、知覚神経や運動神経の遮断は起こらない。炎症部位や神経損傷部位では、神経細胞上の Na<sup>+</sup>チャネルの発現・蓄積や、正常ではみられないタイプの Na<sup>+</sup>チャネル (Na<sub>v</sub>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損傷性または神経障害性疼痛と深く関わっていると考えられている<sup>1,2)</sup>。リドカインの全身投与により、脊髄 WDR ニューロンの過剰興奮、損傷神経、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<sup>3)</sup>。最近では、リドカイン代謝産物である N-エチルグリシンがグリシントランスポーターである GlyT1 サブタイプに作用して、グリシン性抑制系シナプスでのグリシン濃度上昇を介する疼痛伝達の脊髄抑制系を促進するといわれている<sup>4)</sup>。

広作動域ニューロン  
(WDR ニューロン)  
wide dynamic range neuron  
(WDR neuron)

N-エチルグリシン  
N-ethylglycine

### 2. 薬物名

リドカイン塩酸塩 (リドカイン静注用 2%)、リドカイン・プロピトカイン配合剤クリームなど。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

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、神経障害性疼痛 (帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、外傷性末梢神経損傷後疼痛<sup>5)</sup>、脊髄障害性疼痛<sup>6)</sup> など) や組織損傷性疼痛 (術後痛<sup>7)</sup>) が含まれる。本邦では承認されていないが、リドカインの経皮投与は帯状疱疹後神経痛などの末梢神経障害性疼痛に有効であり、国際疼痛学会 (IASP) では神経障害性疼痛の薬物治療の第一選択としている。これは、リドカイン経皮投与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直接抑制するためと考えられている。

国際疼痛学会  
IASP : International Association  
for the study of Pain

### 4. 保険適応 (2019年5月31日現在)

リドカイン塩酸塩 (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、疼痛治療における神経ブロックに用いることも認められている。リドカインの全身投与 (静脈内投与) で使用できる 2% [w/v] リドカイン塩酸塩 (静注用) は、期外収縮、発作性頻拍、急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の治療として保険適応となっている。神経障害性疼痛などに対する全身投与の有効性は、レベルの高い多くのエビデンスで立証されており、現在、本邦では全身投与の保険適応外使用が認められている。

リドカイン・プロピトカイン配合剤クリームは、注射針穿刺時の疼痛緩和の適応がある。

## 5. 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。中毒症状が現れた場合、痙攣抑制、呼吸・循環管理を行う。

### 参考文献

- 1) Devor M: Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7 (Suppl 1): S3-S12
- 2) Amir R, et al: The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7 (Suppl 3): S1-S29
- 3) Lauretti GR: Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol* 2008; 58: 280-286
- 4) Werdehausen R, et al: The lidocaine metabolite N-ethylglycine has antinociceptive effects in experimental inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 2015; 156: 1647-1659
- 5) Mao J, et al: Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000; 87: 7-17
- 6) Finnerup NB, et al: Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain. *Anesthesiology* 2005; 102: 1023-1030
- 7) Omote K: Intravenous lidocaine to treat postoperative pain management: Novel strategy with a long-established drug. *Anesthesiology* 2007; 106: 5-6

## Ⅲ-10 片頭痛治療薬（急性期の治療薬）

### 1. 作用機序

片頭痛の急性期治療薬には、トリプタン系薬物、アセトアミノフェン、NSAIDs、エルゴタミン、ステロイド薬、抗精神病薬、神経遮断薬がある。また、片頭痛の急性期には悪心・嘔吐などの随伴症状を伴うことが多いため、制吐薬も片頭痛急性期の重要な治療薬の一つとして挙げられる<sup>1)</sup>。

トリプタンはセロトニン受容体作動薬であり、脳動脈のセロトニン受容体に作用することで頭痛発作時に過度に拡張した血管壁を収縮させ、血管周囲の三叉神経終末セロトニン受容体に作用してカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)放出を抑制し、血管周囲の炎症を抑制することで頭痛を改善させる<sup>2)</sup>。

アセトアミノフェンの鎮痛機序に関しては未だ不明な点も多いが、大脳皮質の痛覚閾値の上昇が鎮痛に関与していると推測されている。

NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害し、炎症に関与するプロスタグランジン類(PGs)の生成抑制が主たる鎮痛機序である。NSAIDsの一つであるインドメタシンには頭蓋内圧亢進の改善、三叉神経の活動抑制など多様な作用が報告されており、ほかのNSAIDsで効果を認めず、インドメタシンのみが有効である頭痛(片側頭痛)があることが知られている<sup>3)</sup>。

エルゴタミンは麦角アルカロイドであり、セロトニン受容体に作用して血管収縮作用を発現することで頭痛を軽減する。トリプタンと比較してセロトニン受容体への選択性は高くなく、アドレナリン受容体やドパミン受容体などにも作用するため、悪心・嘔吐の副作用は強い。

ステロイド薬は急性期の片頭痛治療薬としてのエビデンスはないが、経験的に有効と考えられており、強い抗炎症作用を有することがその機序の一つと考えられている。

抗精神病薬であるクロルプロマジン、神経遮断薬であるドロペリドールは強い抗ドパミン作用を持ち、強い鎮静作用と制吐作用を持つ。

制吐薬であるメトクロプラミドやドンペリドン抗ドパミン作用を持ち、中枢性・末梢性嘔吐のいずれにも効果がある。また、片頭痛急性期治療薬の吸収を促進させることが知られている。

### 2. 薬物名

トリプタン系薬物、アセトアミノフェン、NSAIDs、エルゴタミン、ステロイド薬、抗精神病薬、神経遮断薬。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

軽度～中等度の頭痛に対してはアセトアミノフェンやNSAIDsを使用し、これが無効の場合、または中等度～重度の頭痛に対してはトリプタンを使用する<sup>1)</sup>。アセトアミノフェンは妊婦、小児、高齢者に安全に使用できる。

エルゴタミンは、トリプタン使用にもかかわらず、頻回に頭痛が再燃する場合に使用する価値があるが、悪心・嘔吐の副作用が強く、トリプタン使用後24時間以上間隔を空けて投与する必要があるため、その使用は限定的である<sup>4)</sup>。

メトクロプラミドやドンペリドンは随伴症状の悪心・嘔吐が強い場合に用いられ、ト

非ステロイド性抗炎症薬  
NSAIDs: nonsteroidal  
anti-inflammatory drugs

カルシトニン遺伝子関連ペ  
プチド  
CGRP: calcitonin gene-relat-  
ed peptide

シクロオキシゲナーゼ  
COX: cyclooxygenase  
プロスタグランジン  
PG: prostaglandin

リブタン，NSAIDs，アセトアミノフェンの併用薬として「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」<sup>1)</sup>ではグレードAで推奨されている。メトクロプラミドを静注で使用した場合、単独で急性期片頭痛が改善することがある<sup>5)</sup>。

ステロイド薬の静脈内投与は、片頭痛発作期間の再発頻度を減少させる可能性があるが<sup>6)</sup>、副作用の点から第一選択としては推奨されない。クロルプロマジン（筋肉内注射）<sup>7-8)</sup>、ドロペリドール（筋肉内投与）<sup>8)</sup>は、トリプタンなどが無効の片頭痛重責発作時に用いられる。

#### 4. 保険適応（2019年5月31日現在）

本邦で使用可能なトリプタン系薬物はすべて片頭痛に保険適応があり、アセトアミノフェンは頭痛に保険適応があるが、頭痛に対して使用可能なNSAIDsは限られている。

メフェナム酸、アスピリン、カフェインを含むいくつかの配合剤は頭痛に対して保険適応があるが、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク、セレコキシブなどは片頭痛治療薬として有効性が高いものの、保険適応はない。現在、片頭痛に対して使用可能で保険適応のあるエルゴタミンは配合剤のみである。メトクロプラミドは片頭痛の適応はないが、薬物投与時の悪心・嘔吐に対して保険適応がある。ドンペリドン、ステロイド薬、クロルプロマジン、ドロペリドールの片頭痛に対する保険適応はない。

#### 5. 副作用

トリプタンは血管収縮作用があり、心筋虚血、冠血管攣縮、脳梗塞を惹起させ得るため、虚血性心疾患や脳血管障害の患者には使用禁忌である。SSRIやSNRIとの併用でセロトニン症候群のリスクを高めるとされており、薬物相互作用に注意が必要である。一過性の副作用として、咽頭・胸部の締め付け感、悪心・嘔吐、動悸、眠気などがある。

アセトアミノフェンは、他の薬物と比較して重篤な副作用が少ない薬であるが、高用量での使用で重篤な肝機能障害をきたす可能性がある。

NSAIDsはCOX阻害によるPG合成阻害により、消化管出血、腎機能障害をきたす可能性がある。

エルゴタミンは、トリプタンに比較して悪心・嘔吐の副作用発現率は高く、頻用することでリバウンド現象により頭痛の性状が変化して、薬剤誘発性頭痛が出現することがある。さらに、血管収縮作用が強いために虚血性心疾患の患者には禁忌である。また、子宮収縮作用もあるため、妊婦にも禁忌である。

メトクロプラミド、ドンペリドン投与時には錐体外路症状、不穏、高プロラクチン血症に注意する。ドンペリドンには催奇形性があり、妊婦に使用禁忌である。

クロルプロマジン、ドロペリドール投与時には錐体外路症状、血圧低下をきたす可能性がある。ドロペリドールはQT延長や心室頻拍をきたす可能性もあり、嚴重なモニター下で使用する必要がある。

#### 参考文献

- 1) 日本神経学会・日本頭痛学会・監：慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会・編：慢性頭痛の診療ガイドライン2013。東京，医学書院，2013
- 2) Benemei S, et al: Triptans and CGRP blockade: Impact on the cranial vasculature. J Headache Pain 2017; 18: 103-109
- 3) Summ O, et al: Mechanism of action of indomethacin in indomethacin-responsive headaches. Curr Pain Headache Rep 2013; 17: 327
- 4) Tfelt-Hansen PC, et al: History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine

- from 1906 and onward. *Cephalalgia* 2008;28:877-886
- 5) Friedman BW, et al: Metoclopramide for acute migraine: A dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2011;57:475-482
  - 6) Singh A, et al: Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department?: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Acad Emerg Med* 2008;15:1223-1233
  - 7) Utku U, et al: Intra-venous chlorpromazine with fluid treatment in status migrainosus. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;119:4-5
  - 8) Marmura MJ, et al: The acute treatment of migraine in adults: The American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55:3-20

## III-11 片頭痛予防薬

### 1. 作用機序

片頭痛予防の標準治療薬は、抗てんかん薬（バルプロ酸ナトリウム，トピラマート）， $\beta$ 遮断薬（プロプラノロール，メトプロロール），抗うつ薬（アミトリプチリン）である。Ca<sup>2+</sup>拮抗薬（ロメリジン，ベラパミル），アンジオテンシン変換酵素阻害薬（リシノプリル），アンジオテンシンII（AT<sub>1</sub>）受容体拮抗薬（カンデサルタン）もまた，予防薬として挙げられる<sup>2,3)</sup>。そのほか，エルゴタミン，ボツリヌストキシン<sup>4)</sup>，マグネシウム<sup>5)</sup>，feverfew<sup>6)</sup>がある。ビタミンB<sub>2</sub><sup>7)</sup>，ナプロキセン，呉茱萸湯などは使用実績もあり，予防薬として投与を考慮してもよい薬物とされる。

バルプロ酸ナトリウムは，GABA分解酵素を阻害してシナプス間隙のGABAレベルを増加させ，トピラマートは電位依存性Na<sup>+</sup>チャネルを抑制することで神経細胞の興奮性を抑制して片頭痛の発作を予防する。

$\beta$ 遮断薬は，末梢への $\beta$ 遮断作用だけでなく，中枢における神経伝達に作用する可能性も示唆されており，これが片頭痛を予防する機序の一つと考えられている。 $\beta$ 受容体に対する部分的なアゴニスト作用（内因性交感神経刺激作用）を有する $\beta$ 遮断薬には，片頭痛の予防効果は認められない<sup>8)</sup>。

アミトリプチリンは，中枢神経系の神経外セロトニンやノルアドレナリンの濃度を高める作用がある。頭痛発作時に生じる脳血管内のセロトニン濃度異常の改善や，三叉神経系の興奮抑制などが関与している可能性が示唆されている。

ロメリジンは，脳血管に選択的に作用して拡張させ，脳血流を増加させる。片頭痛発作の前兆時に認められる皮質拡延性抑制（CSD）の改善作用，血管透過性亢進の抑制，セロトニン受容体遮断作用に基づく血小板形態変化の抑制などにより，神経原性炎症を抑制して片頭痛発作を予防すると考えられている。

リシノプリル，カンデサルタンは，脳血管における抗炎症作用，血管安定作用があり<sup>9,10)</sup>，片頭痛を予防する機序として考えられている。

皮質拡延性抑制  
CSD：cortical spreading  
depression

### 2. 薬物名

抗てんかん薬（バルプロ酸ナトリウム，トピラマート）， $\beta$ 遮断薬（プロプラノロール，メトプロロール），抗うつ薬（アミトリプチリン），Ca<sup>2+</sup>拮抗薬（ロメリジン，ベラパミル），アンジオテンシン変換酵素阻害薬（リシノプリル），アンジオテンシンII受容体拮抗薬（カンデサルタン），エルゴタミン，ボツリヌストキシン，マグネシウム，feverfew，ビタミンB<sub>2</sub>，ナプロキセン，呉茱萸湯など。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

「慢性頭痛の診療ガイドライン」<sup>1)</sup>では，頻回（おおむね2回/月以上）に片頭痛発作をきたす際などに予防治療を行うように推奨しており，薬物選択の際には共存症を考慮することが重要とされる。

閃輝暗点の前兆がある場合や，てんかん，躁うつ病を有する患者では，バルプロ酸ナトリウムが推奨される。バルプロ酸ナトリウムでは体重増加を生じることがあるため，肥満患者に対してはトピラマートが選択される。片頭痛患者では抑うつ状態や不眠を併発することも多く，この場合はアミトリプチリンが選択される。高血圧症，冠動脈疾患，

頻拍性不整脈を有する患者では $\beta$ 遮断薬が推奨される。プロプラノロールは妊婦に使用可能であるが、喘息患者に禁忌であり、抑うつ状態の患者に対する使用は注意を要する。メトプロロールは、 $\beta_1$ 選択性が高いため、喘息患者に使用しやすいが、妊婦に対して禁忌である。高血圧症のある患者では他に、 $\text{Ca}^{2+}$ 拮抗薬、リシノプリル、カンデサルタンの使用を考慮してよい。ロメリジンは有害事象が少ないため、副作用を極度に恐れる患者に使用しやすい。

#### 4. 保険適応 (2019年5月31日現在)

バルプロ酸ナトリウムは片頭痛の発症抑制に保険適応があるが、トピラマートは認められていない。プロプラノロールは片頭痛の発症抑制に保険適応があるが、メトプロロールは認められていない。アミトリプチリンに保険適応はないが、2012年に適応外使用の適応が認められた。ロメリジンは片頭痛に保険適応があり、ベラパミルに保険適応はないが、2010年に適応外使用の適応が認められた。リシノプリル、カンデサルタンには片頭痛およびその予防に対する保険適応はない。

#### 5. 副作用

バルプロ酸ナトリウム、トピラマートの副作用には、傾眠、めまい、体重増加、食欲不振、肝障害などがある。催奇形性があるため、バルプロ酸ナトリウムは妊婦に対して禁忌であり、トピラマートは口唇口蓋裂発生率増加の報告があるため、妊婦への投与は行わない方がよい。

$\beta$ 遮断薬の副作用には、めまい、倦怠感、悪心・嘔吐、肝障害などがある。

アミトリプチリンの副作用には、口渇、便秘、尿閉、起立性低血圧、眠気などがある。

ロメリジンの副作用は比較的少ないが、催奇形性があるため、妊婦に対して禁忌である。ベラパミルはうっ血性心不全のある患者、房室ブロックのある患者に対して禁忌であり、胎児毒性が報告されており、妊婦に対して禁忌である。

リシノプリルの副作用には、咳嗽、めまい、倦怠感、血管浮腫などがある。催奇形性や羊水過少症の危険性があり、妊婦に対して禁忌である。カンデサルタンの副作用は比較的少ないが、羊水過少症の報告があり、妊婦に対して禁忌である。

#### 参考文献

- 1) 日本神経学会・日本頭痛学会・監:慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会・編:慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 東京, 医学書院, 2013
- 2) Imai N, et al: Do the effects of long-term lomerizine administration differ with age? Intern Med 46: 683-684, 2007
- 3) Schuh-Hofer S, et al: Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis: An open label study. Eur J Neurol 14: 701-703, 2007
- 4) Escher CM, et al: Botulinum toxin in the management of chronic migraine: Clinical evidence and experience. Ther Adv Neurol Disord 2017; 10: 127-135
- 5) von Luckner A, et al: Magnesium in migraine prophylaxis: Is there an evidence-based rationale?: A systematic review. Headache 58: 199-209, 2018
- 6) Guilbot A, et al: A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: A prospective observational study. BMC Complement Altern Med 17: 433, 2017
- 7) Thompson DF, et al: Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. J Clin Pharm Ther 42: 394-403, 2017
- 8) Shimizu T: Beta blockers in migraine prophylaxis. Brain Nerve 61: 1125-1130, 2009
- 9) Torika N, et al: Angiotensin converting enzyme inhibitors ameliorate brain inflammation associated with microglial activation: Possible implications for Alzheimer's disease. J Neuroimmune Pharmacol 11: 774-785, 2016
- 10) Benicky J, et al: Angiotensin II  $\text{AT}_1$  receptor blockade ameliorates brain inflammation. Neuropharmacology 36: 857-870, 2011

## III-12 ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤

### 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含有製剤は、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性生理活性物質を含有する製剤であり、セロトニン系およびノルアドレナリン系の下行性疼痛抑制系の賦活化、ブラジキニンの遊離抑制による抗炎症作用、興奮性神経ペプチドの放出抑制、脳由来神経栄養因子への作用、交感神経抑制作用、血流改善作用、神経保護作用などを有する<sup>1)</sup>。

### 2. 薬物名

ノイロトロピン<sup>®</sup>（ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤）（錠剤：1錠4ノイロトロピン<sup>®</sup>単位（NU），注射液：1アンプル3.6ノイロトロピン<sup>®</sup>単位（NU））

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

腰痛症，頸肩腕症候群，肩関節周囲炎，変形性膝関節症に対する有効性を示す根拠があり，使用が推奨される。頭痛，口腔顔面痛，線維筋痛症，CRPSに対しては有効性を示すRCTは存在しないが，副作用が少なく安全性が高いため，標準的な治療に反応しない症例への選択肢として考慮する<sup>2)</sup>。また，抗がん剤であるオキサリプラチンによる末梢神経障害や有痛性糖尿病性神経障害を改善するという結果が報告されている<sup>3)</sup>。

複合性局所疼痛症候群  
CRPS : complex regional pain syndrome

### 4. 保険適応（2019年5月31日現在）

錠剤の適応は，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。通常，成人には1日4錠を朝夕2回に分けて経口投与する。注射剤の適応は腰痛症，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，スモン病（SMON）の冷感・異常知覚・痛みである。通常，1日1回3.6NUを静脈内，筋肉内，皮下に投与し，スモン病のみ7.2NUを投与する。

亜急性視神経脊髄末梢神経炎  
SMON : subacute myelo-epitico neuropathy

### 5. 副作用

錠剤では胃部不快感，悪心・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，発生頻度は低い。消化管障害，腎障害，心血管イベント，喘息発作などの重篤な副作用も認められず，安全性の高い薬物であるが，ショック，アナフィラキシー様症状，肝機能障害，黄疸などの重篤な副作用（頻度不明）も報告されており，漫然と投与しないよう注意する<sup>4)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 鈴木孝浩，他：ペインクリニックで使用する薬の新展開：その他の問題：ノイロトロピン<sup>®</sup>の作用機序における新展開。ペインクリニック 2010；31：S441-S445
- 2) 濱口眞輔，他：ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液。麻酔 2018；67：724-729
- 3) Zhang RX, et al: Neurospective effect of neurotrophin on chronic oxaliplatin-induced neurotoxicity in stage II and III colorectal cancer patients: Results from a prospective, randomized, single-centre, pilot clinical trial. Int J Colorectal Dis 2012; 27: 1645-1650
- 4) ノイロトロピン<sup>®</sup>添付文書。2013

## Ⅲ-13 筋弛緩薬

### 1. 作用機序

筋弛緩薬は骨格筋弛緩作用を有し、中枢性筋弛緩薬と末梢性筋弛緩薬に分けられる<sup>1,2)</sup>。中枢性筋弛緩薬は、脊髄・脳幹における単シナプスおよび多シナプス反射や固縮の抑制、筋紡錘の感度低下、 $\gamma$ 線維の活動低下などを介した骨格筋の痙縮の緩和作用を有する。末梢性筋弛緩薬は、神経筋接合部での伝達を阻害し、筋小胞体からの $\text{Ca}^{2+}$ の放出阻害による筋収縮抑制作用を有する<sup>1,2)</sup>。

### 2. 薬物名

筋弛緩薬は、中枢性筋弛緩薬としてアフロクアロン、エペリゾン塩酸塩、クロルフェネシンカルバミン酸エステル、バクロフェン、チザニジン塩酸塩、プリジノールメシル酸塩、メトカルバモール、クロルゾキサゾン、末梢性筋弛緩薬としてダントロレンナトリウム水和物が挙げられる。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

痙縮・筋緊張緊治療薬として緊張型頭痛や腰痛症<sup>3)</sup>、痙性麻痺に用いられるが、エビデンスレベルが高い薬物は存在しない。その他に、線維筋痛症、骨盤痛症候群、顎関節症などに対して補助的に使用されるが、エビデンスは弱い或不確定である。また、長期の使用は推奨されておらず、各筋弛緩薬の有効性に関するエビデンスはない<sup>4)</sup>。

### 4. 保険適応（2019年5月31日現在）

脳血管障害後遺症・脳性麻痺・脊髄麻痺などの中枢神経疾患に伴う痙性麻痺、頸肩腕症候群や腰痛症候群などにおける筋緊張状態や有痛性痙縮を改善する<sup>1,2)</sup>。

### 5. 副作用

中枢性筋弛緩薬では、発疹、めまい、ふらつき、眠気、腹痛、口渇、消化不良、悪心、浮腫などがあり、薬物によっては血圧低下や光過敏症、知覚異常、依存症など出現する場合もある。末梢性筋弛緩薬では、脱力感、眠気、頭痛、痙攣、食欲不振、悪心・嘔吐などがあり、重大な副作用としては呼吸不全、ショック、アナフィラキシー、イレウス、黄疸などがある<sup>1,2)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 治療薬マニュアル 2018. 東京, 医学書院, 2018;363-280
- 2) 今日の治療薬 2018. 東京, 南江堂, 2018;981-988
- 3) van Tulder MW, et al: Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the cochrane collaboration. Spine (Phila Pa 1976) 2003;28:1978-1992
- 4) See S, et al: Choosing a skeletal muscle relaxant. Am Fam Physician 2008;78:365-370

## III-14 抗不安薬

### 1. 作用機序

抗不安薬にはベンゾジアゼピン系抗不安薬とセロトニン系抗不安薬があるが、ここではペインクリニック領域で使用されるベンゾジアゼピン系抗不安薬について解説する。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬は縫線核や扁桃核、海馬、視床下部に存在する  $\gamma$ -アミノ酪酸 A (GABA<sub>A</sub>) 受容体に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして作用し、GABA の刺激によって Cl<sup>-</sup> の細胞内への通過性を高めて抗不安効果を発揮する<sup>1)</sup>。GABA<sub>A</sub> 受容体を構成するサブユニットのうち、 $\alpha_2$  サブユニットは抗不安作用と筋弛緩作用に関与している<sup>2)</sup>。健康成人における研究で、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、GABA<sub>A</sub> 受容体を介して痛覚過敏の抑制と鎮痛作用を有する可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。

$\gamma$ -アミノ酪酸  
GABA : gamma ( $\gamma$ )-  
aminobutyric acid

### 2. 薬物名

半減期により、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、クロナゼパムなど）、超長時間型（ロフラゼパムエチルなど）の四段階に分類される<sup>1)</sup>。

### 3. 効果の期待できる疾患・病態

痛みに対しては、鎮痛補助薬として不安の軽減や睡眠障害の改善、筋弛緩を目的に使用される。

急性腰痛には有効性は認められておらず、慢性腰痛に関しても有効性は明らかではない<sup>4)</sup>。関節リウマチに伴う痛みには有効性は認められていない<sup>5)</sup>。緊張型頭痛では、若年者または女性で、エチゾラムと NSAIDs の併用が NSAIDs 単独使用よりも有意な症状軽減を認めた<sup>6)</sup>。また、アルプラゾラムは NSAIDs との併用で NSAIDs の効果を増強することが認められている<sup>7)</sup>。口腔痛に対し、クロナゼパム 1 mg の口腔内局所投与がプラセボと比較して有意に高い鎮痛効果を認めた。この試験では錠剤を内服せず、疼痛部位付近に数分間置き、その後、唾液ごと吐き出す<sup>8)</sup>。口腔灼熱痛症候群には、クロナゼパム 1 日 0.5 mg がプラセボと比較し有意に高い鎮痛効果を示した<sup>8)</sup>。顎関節症に関しては、ジアゼパムはプラセボと比較して有意な鎮痛効果は認めなかった<sup>9)</sup>。がんによる神経障害性疼痛に対する補助療法として、クロナゼパムの有効性を示唆する報告はあるが、RCT はない<sup>2)</sup>。

### 4. 保険適応（2019年5月31日現在）

抗不安薬は、痛み疾患自体には保険適応はないが、心身症における身体症候（腰痛症、頸肩腕症候群など）には適応がある。エチゾラムは、頸椎症腰痛症、筋収縮性頭痛における筋緊張に対して保険適応がある。

2018年度の診療報酬改定では、医薬品の適正使用の推進が課題となり、不安や不眠の症状に対して12カ月以上のベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬を長期処方している場合の処方料と処方箋料が減額された<sup>注</sup>。ただし、当該症状を有する患者に対する診療を行うについて十分な経験を有する医師が行う場合や、精神科医から抗不安薬等の処方について助言を得ている場合等、「特に規定する場合を除く」とも付記されている。

注：厚生労働省のHP参照

## 5. 副作用<sup>1,2)</sup>

鎮静作用により、眠気やふらつき、めまい感が多くみられる。認知機能低下をきたすことがあり、これは運動機能にも影響を与えることから、車の運転などにおいて厳しく注意喚起されている。稀に、奇異反応（不安焦燥、躁状態、攻撃性、興奮など）が出現することがある。常用量でも依存形成をきたすことがあり、長期使用に関しては議論が多い。また、抗不安薬とオピオイド鎮痛薬との併用は依存のリスクを高めるため、併用を避けることが望ましい。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、医療従事者向け文書「医薬品適正使用のお願い」をHPに掲載し、①漫然とした継続投与による長期使用を避ける、②用量を遵守し、類似薬の重複投与がないことを確認する、③投与中止時は漸減、隔日投与等で慎重に減薬・中止を行う、という対応を呼びかけた。その中で「ベンゾジアゼピン受容体作動薬には、承認用量の範囲内でも長期服用するうちに身体依存が形成されることで減量や中止時に離脱症状が現れる特徴がある」と指摘し、不眠、不安、焦燥感、頭痛、悪心・嘔吐、せん妄、振戦、痙攣発作などの症状を挙げている。

### 参考文献

- 1) 辻敬一郎, 他: 抗不安薬. 日本臨床 2012; 70: 42-46
- 2) Howad P, et al: Benzodiazepines. J Pain Symptom Manage 2014; 47: 955-964
- 3) Vuilleumier PH, et al: Evaluation of antihyperalgesic and analgesic effects of two benzodiazepines in human experimental pain: A randomized placebo-controlled study. PLOS ONE 2013; 8: 1-14
- 4) Chou R, et al: Systemic pharmacologic therapies for low back pain: A systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med 2017; 7: 480-492
- 5) Richards BL, et al: Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. Cpbchrane Database Syst Rev 2012; 1: CD008922
- 6) Hirata K, et al: Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. Internal Medicine 2007; 46: 467-472
- 7) Baradaran m, et al: Alprazolam role in the analgesic effect of ibuprofen on postendontic pain. Caspian J Intern Med 2014; 5: 196-201
- 8) Liu YF, et al: Burning mouth syndrome: A systematic review of treatments. Oral Dis 2018; 24: 325-334
- 9) Pramod GV, et al: Analgesic efficacy of diazepam and placebo in patients with temporomandibular disorders: A double blind randomized clinical trial. Indian J Dent Res 2011; 22: 404-409

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
PMDA: Pharmaceutical and Medical Devices Agency