治療薬シリーズ(9) 疼痛②

疼痛治療薬の臨床現状と
今後の治療薬に期待すること

井関 雅子, 中村 吉孝, 森田 善仁

要約: 痛みの治療を専門とする医師の間でも, 神経因性疼痛に対して患者が満足するような確実な除痛効果が得られないこともあり, しばしば治療に難渋するのが現状である. その中でも, 鎮痛補助薬である抗鬱薬, 抗痙攣薬, NMDA 受容体拮抗薬などの使用により, 痛みに関与する神経伝達物質の促進・抑制, 各種チャネルや受容体の作動・遮断をおこなうことで, 痛みを緩和することが可能な場合もある. 欧米では Ca チャネルブロッカー ($\alpha_2 \delta$ subunit) としてシナプス前で神経伝達を抑制すると考えられているプレガバリンが有望視されているが, 残念ながら本邦では未発売である. 一方, 以前は神経因性疼痛に無効と考えられていたオピオイドに関しても, 近年では有効性を示す論文も散見される. 今後も, 副作用の少なく除痛効果の高い薬物の開発が望まれる.

1. どのような疼痛治療薬が使用されているか

1) 一般医に広く使用されている治療薬

痛みはいろいろな疾患に伴う随伴症状の場合もあり, また痛みそのものが治療対象となる疾患もある. 尿管結石や胆石などは, 除痛はその時の苦痛を和らげるために必要ではあるが, 疾患の治療としては対処法であり, 最終治療目標は内科的または外科的な石の溶解や粉碎, 除去にある. 一方, 頭痛の大部分は, 痛みそのものを軽減させることが治療目標となる. また, がん性疼痛においても, がんの根治治療を行なえばベストであるが, 根治が望めない場合には疼痛緩和が主になってくることも多い. 従って, 痛みの専門医ではない医師も, 原疾患の治療を行なっている中で, ごく自然に疼痛治療薬を使用している. その中で圧倒的に多く使用されているのは, 非ステロイド性消炎鎮痛剤(以下 NSAIDs) である. 近年では胃腸障害を配慮して

COX-2 選択的阻害薬を処方する医師もいるが, 急性炎症の強い痛みで投与予定が短期間の場合には従来の NSAIDs を使用することが多い. また, 整形外科領域では痛みの緩和のためノイロトロピンや筋弛緩薬が併用されることもある. さらに術後痛を中心として, 拮抗性麻薬であるブプレノルフィンやペンタゾシンも広く使用されている. なお, 癌性疼痛には, オピオイドの徐放薬や貼付薬が普及している.

2) ペインクリニックや緩和ケア領域で広く使用されている治療薬

NSAIDs やオピオイド(表 1) の他に, 鎮痛補助薬(表 2) が使用されている. 痛みの原因や性状によっては, NSAIDs やオピオイドよりも鎮痛補助薬が第一選択薬になる場合もある. たとえば, 頭蓋内で血管が三叉神経を圧迫することによって起こる三叉神経痛の場合には, 抗痙攣薬であるカルバマゼピンが著効し, 抗痙攣薬以外はほとんど効果を認めない.

通常, NSAIDs やオピオイドに抵抗する痛みの大部分は, 神経因性疼痛(表 3) という病態のものが多く, 神経因性疼痛の範疇に含まれる疾患は多様であり, 三叉神経痛や腰椎椎間板ヘルニアによる神経根圧迫などは, 治療方針が確立された疾患である. 一方, 带状疱疹後神経痛は末梢性感作とともに中枢性感作も生じており, 知覚低下など明らかな神経損傷性の要因もあり, 痛みの原因も多岐にわたる. 同じく幻肢痛も断端部の神経腫から種々の疼痛発生機序が引き起こされている. 加えて視床痛などの完全な中枢痛はどの治療にも抵抗性の痛みであることが多い. さらに癌性疼痛の中でも, 腫瘍による神経圧迫や癒着による痛みは神経因性疼痛であり, オピオイドが効きやすい痛みと比べると, 疼痛コントロールが非常に難しい. このような中で鎮痛補助薬は神経因性疼痛の緩和に重要な役割を果たして

キーワード: 神経因性疼痛, 鎮痛補助薬, チャネルブロッカー

順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座 (〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1)

e-mail: em_iseki@mbr.nifty.com 原稿受領日: 2006 年 9 月 8 日, 会誌編集委員会依頼原稿

Title: Current clinical status of and future expectations for pain alleviation agents.

Author: Masako Iseki, Yoshitaka Nakamura, Zenjin Morita

表 1 主な麻薬性鎮痛薬と麻薬拮抗鎮痛薬

オピオイド鎮痛薬	受容体 μ κ δ σ	μ 受容体	日本で発売されている製品形態	特長
モルヒネ	◎ ○ ○ -	麻薬性鎮痛薬	注射薬 坐薬 経口薬：速放薬（粉末 液状 錠剤） 徐放薬（1日2回 1日1回）	剤形と種類が豊富 活性代謝産物による蓄積や 副作用に注意
フェンタニル	◎ ○ ○ -	麻薬性鎮痛薬	注射薬 貼付薬	$\mu 1$ 親和性が高く腸蠕動抑 制が少ない
オキシコドン	◎ ○ - -	麻薬性鎮痛薬	注射薬（複合剤として） 経口徐放薬	活性代謝産物がなく腎機能 障害にも使用容易
リン酸コデイン	○ - - -	麻薬性鎮痛薬	経口速放末 錠	弱オピオイド
ペチジン	○ - - -	麻薬性鎮痛薬	注射薬	
ブプレノルフィン	△ × ◎ ○	部分作動薬	注射薬 坐薬	部分作動薬でありモルヒネ の効果を減弱させる
トラマドール	△ - - -	部分作動薬	注射薬	オピオイドの作用と三環系 抗鬱薬の作用を合わせ持っ た鎮痛薬
ペンタゾシン	△ ◎ ○ ○	作動薬—拮抗薬	注射薬 経口薬	部分作動薬でありモルヒネ の効果を減弱させる
ブトルファノール	△ ◎ × ○	作動薬—拮抗薬	注射薬	

◎：強作用性 ○：弱作用性 △：部分作動性 ×：拮抗

表 2 主な鎮痛補助薬

	鎮痛機序	本邦で使用されている主な薬剤
抗うつ薬	シナプスでノルアドレナリンとセロトニン再吸収阻害 による脊髄下行性抑制系の賦活化 オピオイド効果増 強など	三環系（アミトリプチリン ノルトリプチリン アモキシサンなど） 四環系：テトラミド SSRI：パロキセチン フルボキササン SNRI：ミルナシブラン
抗痙攣薬	末梢 / 中枢性異所性放電や異常興奮抑制 1) Na チャネル遮断 2) Ca チャネル遮断 3) GABA 作用増強	カルバマゼピン ラモトリジン ゾニサミド バルプロ酸 クロナゼパム
抗攣縮薬	GABA 作用増強	バクロフェン
抗不整脈薬	Na チャネル遮断 神経膜安定 末梢 / 中枢性異所性放電や異常興奮抑制	リドカイン メキシレチン
NMDA 受容体拮抗薬	脊髄後角広作動域性ニューロンの NMDA 受容体を遮 断し中枢性感作を減弱	ケタミン デキストロメトルファン アマンタジン イフェンプロジル
ステロイド	抗炎症 抗浮腫作用 神経膜の安定化	デキサメサゾン ベタメサゾン
（ビスフォスフォネート剤）	破骨細胞抑制効果 骨転移に伴う高カルシウム血症	パミドロン酸二ナトリウム インカドロン酸二ナトリウム

いる。しかし、痛みの発生機序が1つではないため、単一の薬剤の投与では十分痛みを緩和することは困難であり、一方多剤併用では副作用が QOL の維持や向上に弊害となるっているのが臨床の現状である。特に高齢者では、眠気やふらつきなどの中枢性の副作用に留意が必要となる。さらに、疼痛機序から考えて正しい薬剤を選択したとしても、臨床上十分な除痛が得ら

れないという状況も日常茶飯事であり、基礎と臨床のギャップを感じることも多い。
また、ペインクリニック領域では、痛みの性状をドラッグチャレンジテスト（図 1）（表 4）から、探っていこうというアプローチも成されている(1)。その結果から、痛みの主因を考慮して治療薬剤を選択していこうという考えである。しかし、経口薬として投与し

表3 神経因性疼痛が発現する病態

末梢性

- 外傷性神経損傷
- 神経圧迫 (手根管症候群 神経根圧迫)
- 神経叢ニューロパチー (外傷性 腫瘍性)
- 四肢切断後の断端痛
- 脳神経痛 (三叉神経痛 舌咽神経痛 喉頭神経痛)
- 感染性ニューロパチー (帯状疱疹後神経痛 単純ヘルペス 梅毒 AIDS など)
- がん性ニューロパチー (腫瘍の浸潤 手術や放射線・化学療法による神経損傷)
- 虚血性ニューロパチー
- 多発性ニューロパチー (遺伝性 代謝性 中毒性 炎症性 類新生物性 栄養性 アミロイドーシス 血管炎)

中枢性

- 脳梗塞・出血
- 炎症性障害 (多発性硬化症 脊髄炎 梅毒など)
- 脊髄損傷
- 脊髄空洞症 延髄空洞症
- 腫瘍

(ペインクリニック, 2003;24:p627. 表2より引用)

図1 ドラッグチャレンジテストの方法

薬理的疼痛機序判別テスト (Drug Challenge Test) の実際: 輸液剤にて静脈路を確保する。薬剤注入前の痛みの程度を10点とすることを患者に確認する。プラセボ効果を見るため、まず生理食塩水1mlを5分間隔で2回注入し、その後、試験する薬剤を5分間隔で静脈内注入し、注入ごとに1分後、5分後の痛みの程度を記録する (何点になったかを聴取する。無痛は0点)。痛みが0にならない場合は追加投与を行い、フェントラミンは1回5mgを3回計15mgまで、モルヒネは1回3mgを5回計15mgまで、チアミラルは1回50mgを3回計150mgまで、ケタミンは1回5mg 3回計15mgまで用いる。途中で痛みが0になったら、その時点で中止する。モルヒネで痛みが減少あるいは消失した場合は、その後5分目にナロキソン0.2mgを注入し、痛みの再現性をみる。テストは1日1薬剤とする。効果の判定基準は統一されていないがわれわれは痛みが50%程度まで下がれば陽性と判断している。

(ペインクリニック, 21 別冊ペインクリニックにおける薬物療法の実際, PS12, 2000. 真興交易より引用)

た時に、ADLを損なわない程度の薬物量の使用で、十分な痛みが緩和できるかという点が大きな問題となる。実際にはドラッグチャレンジテストと同等の血中濃度を経口薬で維持することは副作用の面から困難な場合もあり、テストの結果と治療効果が完全には一致

しないことがある(2)。

なお、従来侵害受容性疼痛にしか、効果がないと考えられていた神経因性疼痛にも最近ではオピオイドの有効性を報告した論文も散見される(3)。我々の施設でも、神経ブロックや薬物療法に抵抗性の腰椎疾患、帯状疱疹後神経痛、難治性疼痛に対して、リン酸コデインや塩酸モルヒネ末が有効であった症例も認められている(4)。

2. 今後の疼痛治療薬に期待すること

現状では、神経因性疼痛を中心に、痛みの伝達経路で起こっている、異常短絡や発火、異所性発火、末梢・中枢性感作などを抑制するための薬剤が主に開発されている。

その中では、本邦で近日発売予定のシナプス前で神経伝達物質を抑制するCaチャンネルブロッカー ($\alpha 2 \delta 1$ subunit) であるガバペンチン (抗痙攣薬としてのみ承認)、これから本邦で痛みに対する治験がはじまるプレガバリンなどが登場すると(5)、臨床の現場での鎮痛補助薬の使用法に変化が認められる可能性がある。ガバペンチンとプレガバリンは、他の薬剤と比較すると、臨床研究に非常に大規模な母集団を持っており、NNT (number needed to treat) は4.4(4.0-5.6)である。これは痛みの緩和にも有望視されているノルアドレナリンやセロトニン再吸収抑制剤であるSSRIのNNTが6.8(3.4-44.1)、SNRIの5.5(3.4-14)であったことを考えると(6)、ガバペンチンとプレガバリンは、より安定した高い治療効果が得られる薬剤ではないかと推察される。欧米ではより痛みにも有効であると考えられるN-タイプのCaチャンネルブロッカーの開発も行われている。

表4 ドラッグチャレンジテストに基づいた治療法

ドラッグチャレンジで使用する薬物	痛みの機序	治療
フェントラミン	= α アドレナリン受容体遮断薬 交感神経やカテコールアミンの関与	交感神経ブロック クロニジンなど交感神経遮断薬の投与
サイアミラル	= バルビツレート（麻酔導入剤） 中枢性機序や心因性機序の関与	バルビツレートの投与 脳・脊髄刺激療法
リドカイン	= Na チャネルブロッカー 損傷された神経線維や神経細胞の異所性・異常活動の関与	メキシレチンの経口投与 リドカイン静注療法
ケタミン	= NMDA 受容体作動薬（興奮性アミノ酸イオンチャネル型受容体） 脊髄後角の感作，シナプス形成 可塑性 wide-up 現象に関与	ケタミン持続投与 メジコン経口投与
塩酸モルヒネ	侵害受容性疼痛の関与	リン酸コデイン・塩酸モルヒネ経口投与

さらに、本邦では治験中であるトラマドールの経口薬は、オピオイド μ 受容体とモノアミン受容体の両方につくため、セロトニンとノルアドレナリンの再吸収抑制作用を有し、耐性もつきにくく、依存性も少ないとされている薬剤であり(7)、慢性疼痛患者にも有用ではないかと期待されている。また、メサドンも本邦では発売されていないオピオイドであり、フェンタニルの即効薬も未発売である。臨床の現場では、オピオイド治療薬に関しても、より多くの種類のオピオイドの使用が可能になることと、非癌性疼痛患者に対する疼痛緩和に関しても一定の制限の元、多種の剤形のオピオイドの使用により、より多くの患者の痛みを緩和することが可能になると考える。しかし、その一方乱用に留意する必要もある。

いずれにしても、神経因性疼痛は、疼痛発生機序が多岐にわたるため1剤で痛みを十分に緩和することが

できないとしたら、今後多剤併用療法となる可能性が高いが、核内受容体（リガンド）の概念を利用して鎮痛作用が強力で、副作用の少ない薬剤が開発されればと考える。また、薬剤の効果が相乗的に作用するような複合薬の開発も望まれる。基礎実験に携わる研究者、服薬指導にあたる薬剤師、痛みの治療を行なう医師との間でのリレーションシップも、痛みの研究を進めていく上では、重要なポイントになっていくことと思われる。

文 献

1) 小川節郎. ペインクリニック. 1996;17:855-861.
2) 長櫓巧, 他. 麻酔. 1995;44:862-867.
3) Watson CP, et al. Neurology. 1998;50:1837-1841.
4) 井関雅子, 他. ペインクリニック. 2004;25:448-454.
5) Shneker BS, et al. Ann Pharmacother. 2005;39:2029-2037.
6) Finnerup NB, et al. Pain. 2005;118:289-305.
7) Sindrup SH, et al. Pain. 1999;83:85-90.