

第Ⅲ章

ペインクリニックにおける薬物療法

Ⅲ-1. 非ステロイド性抗炎症薬

1. 作用機序¹⁾

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、細胞膜のリン脂質からホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) により不飽和脂肪酸のアラキドン酸が遊離し、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 産生系とリポキシゲナーゼ (LOX) を介するロイコトリエン (LT) 産生系があり、PG 産生系ではアラキドン酸は 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ゲナーゼ活性により PGH₂ へ、さらにプロスタグランジン合成酵素により各種 PGs やトロンボキサン合成酵素によりトロンボキサン A₂ (TXA₂) などが生成される。

PGs や TXA₂, LTs は生体の恒常性維持を担うとともに、炎症のケミカルメディエーターとして作用する。PGs の中でも PGE₂ 等はブラジキニン等の発痛物質の作用を増強する作用があり、NSAIDs は COX を阻害することで、アラキドン酸の PGs への代謝を抑制し、PG の産生を抑制し痛みを抑える。アスピリンは COX の酵素活性部位をアセチル化し、不可逆的に阻害するが、COX を可逆的に阻害する NSAIDs もある。

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、COX-1 は大部分の組織に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 は胃粘膜保護作用や腎血流量の維持作用などがある。また、COX-2 は脳、脊髄、腎臓では構成型酵素だが、他の組織ではサイトカインなどの誘導因子により遺伝子から誘導される酵素 (誘導型酵素) である。

NSAIDs には COX-2 を選択的に阻害するものと、COX-1 と COX-2 を非選択的に阻害するものがある。胃や腎では非選択的 NSAIDs により PGs 生合成が阻害されると胃粘膜や腎機能に障害が及ぶ可能性がある。胃粘膜では COX-2 は誘導型酵素と考えられ、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成り得る。) 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影響を及ぼす可能性がある。

3) その他

PG 生合成阻害以外の作用機序として、核内転写因子に関係した作用機序 (NF- κ B, 活性化プロテイン-1, ペルオキシソーム増殖活性化受容体 γ 作動薬), シグナル伝達経路に関係した作用機序 (MAP キナーゼファミリー, GTP 結合蛋白質), 細胞増殖に関係した作用機序 (細胞周期調節, アポトーシス誘導) が知られている。

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,

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

PG : prostaglandin
プロスタグランジン

PLA₂ : phospholipase A₂
ホスホリパーゼ A₂

COX : cyclooxygenase
シクロオキシゲナーゼ

LOX : lipoxygenase
リポキシゲナーゼ

LT : leukotriene
ロイコトリエン

TXA₂ : thromboxane A₂
トロンボキサン A₂

ナプロキセン, ピロキシカム, メロキシカム, エトドラク等, 多数あり, 酸性, 塩基性等, 化学構造により分類される.

3. 保険適応 (2016年3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」となっている.

4. 効果の期待できる病態

NSAIDsの三大薬理作用は, 鎮痛, 解熱, 抗炎症である. また, 低用量ではTXA₂抑制作用による血小板凝集抑制作用がある.

5. 副作用

1) 腎臓障害

腎臓ではCOX-1, COX-2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ある. 具体的には, GFR<30 ml/min/1.73 m²の場合は投与を避け, GFR<60 ml/min/1.73 m²の場合は長期の使用を避ける²⁾. エビデンスに基づく「CKD診療ガイドライン2013」によると, 腎機能障害や消化管粘膜障害を軽減する目的で開発されたCOX-2選択性NSAIDsや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.

解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンやアスピリンについては, 腎機能低下患者においても選択肢と成り得る. 市販薬を含め, NSAIDsの潜在的な使用症例は多く, CKD患者へのNSAIDs使用に関しては, 薬歴の詳しい聴取や啓発が重要である. NSAIDsによる急性腎障害 (AKI) の可能性はあるが, AKIに限定した報告はなく, NSAIDsによる腎機能の悪化が長期的なCKDの進展に影響を及ぼすかどうか不明³⁾.

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⁴⁾. 上部消化管障害の病態は, 主に, i) 酸性NSAIDsが胃内の強酸性下に非イオン状態 (脂溶性) となり, 細胞膜を通過しやすくなり, 胃粘膜の上皮細胞内に蓄積し障害をきたす, 粘膜に対する直接の障害と, ii) 消化管での粘液産生・分泌促進, 炭酸水素イオン (HCO₃⁻) 分泌促進, 粘膜血流増加などに関わるPGsが, NSAIDsのCOX阻害により減少し, 胃粘膜の防御機能の減弱・障害を引き起こすことに起因するといわれる. このため, NSAIDs投与中には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.

予防治療がされていない場合, NSAIDs潰瘍の発生率は, 胃潰瘍は10~15%, 十二指腸潰瘍は3%, 消化管出血は1%である^{5,6)}. 消化管出血は *H. pylori* 関連潰

CKD : chronic kidney disease
慢性腎臓病
GFR : glomerular filtration rate
糸球体濾過量

AKI : acute kidney injury
急性腎障害

瘍に比べて浅い潰瘍が多発する傾向があり、無症状の割合が高いため注意が必要である。NSAIDs潰瘍の発生時期は、非ピリジン系 NSAIDs では投与3カ月以内の発生リスクが高い。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。多剤併用で増加し、経口投与と坐薬では発生率に差がない。特に、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、プロトンポンプインヒビター（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は保険適応となるが、病態によって投与可能期間の制限がある。）NSAIDs潰瘍の予防投与については、国内では保険適応外となるが、潰瘍の既往歴がない患者においても行うよう推奨するガイドラインもある⁴⁾。予防にはPPI、PG製剤、高用量ヒスタミンH₂受容体拮抗薬（H₂RA）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。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⁷⁾。

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の添付文章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、セレコキシブの心血管イベントの頻度は他のNSAIDsやロキソプロフェンと同等という報告がある^{8,9)}。

また、セレコキシブ使用の有無で心血管イベント発生率に差があるかについては評価が定まらない。非選択的NSAIDsは心血管イベントを増加させるという報告と増加させないという報告がある。

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。基本的に通常の急性喘息発作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。

NSAIDsによる喘息の機序として、LTは気管支の収縮物質であり、アラキドン酸カスケードで、NSAIDsによるCOX阻害により中間代謝物がリポキシゲナーゼ系に流れ、LTの産生が亢進するためという説がある。

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、禁忌である。これは内服のみならず、テープ剤、塗り薬などの外用剤も同様である。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外用剤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。化学物質が再度侵入し、紫外線照射された時に炎症反応が起こる。化学物質が接触し、紫外線が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。

PPI : proton pump inhibitor
プロトンポンプインヒビター

H₂RA : histamine H₂-receptor antagonist
高用量ヒスタミンH₂受容体拮抗薬

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

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。

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. [VI, G5]
- 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. [I, G1]
- 3) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013 作成委員会・編: 21. CKDにおける薬物投与 CQ4. NSAIDsはCKDの進展に影響を及ぼすか? (エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013). 東京, 東京医学社, 2013; 250-251. [I, G1]
- 4) 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. [I, G1]
- 5) 塩川優一・他: 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. リウマチ 1991; 31: 96-111. [I, G1]
- 6) 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. Therapeutic Research 2006; 27: 1211-1217. [II, G1]
- 7) 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. [II, G1]
- 8) 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. [II, G1]
- 9) 菅原幸子: 関節リウマチに対するセレコキシブ (YM177) の臨床評価 - 初期第II相試験および後期第II相試験 -. Prog Med 2006; 26: 2911-2931. [II, G2]

III-2. 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るが、作用機序はまだ確定していない。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¹⁾。

2. 薬物名

アセトアミノフェンまたはパラセタモール。

3. 保険適応 (2016年3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、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300～1,000 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2013年よりアセトアミノフェンの静注剤が上市され、内服・坐薬の投与が不可能な症例で保険適応がある。

4. 効果の期待できる病態

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、多くの痛みに効果が期待できる。

5. 副作用

① 肝機能障害

国内の一般薬の中で、アセトアミノフェンは約1,500品目に含まれている。一般薬の多くは、総合感冒薬、解熱鎮静薬の配合剤として最大含有量は300 mg である。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が服用されている可能性がある。また、意図的な大量摂取による重篤な中毒も起こり得る。

アセトアミノフェンに特徴的な副作用は肝機能障害⁴⁾である。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7.5 g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。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用液がある。

NAPQI : N-acetyl-*p*-benzoquinone imine
N-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン

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. [VI, G5]
- 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. [IVb, G2]
- 3) Ferrell B, et al: Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 1331-1346. [I, G1]
- 4) 福本真理子: アセトアミノフェン中毒. 中毒研究 2003; 16: 285-297. [VI, G5]

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、オピオイド）は、オピオイド受容体（ μ , δ , κ 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¹⁾、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經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疼痛抑制系を賦活化することによる²⁾。

オピオイドの主な作用は μ 受容体を介するものであるが、それぞれのオピオイドと μ 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、 μ 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組み抑制（SNRI）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³⁾。タベンタドールは、より選択的なノルアドレナリン再取り組み抑制作用とオピオイド受容体活性を持つ⁴⁾。メサドンはN-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体遮断作用もある⁵⁾（表1）。

SNRI：serotonin & norepinephrine reuptake inhibitors
セロトニン-ノルアドレナリン再取り組み抑制
NMDA：N-methyl-D-aspartate

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		○		
悪心・嘔吐	○		○	
呼吸抑制		○	○	○

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、タベンタドール塩酸塩、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、タベンタドール塩酸塩、メサドン塩酸塩は「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. 保険適応（平成26年3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2に示す。

表2 各種オピオイドの薬事法上の分類

	薬品名（一般名）	剤形	非がん性疼痛の適応	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	なし	—
		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

4. 効果の期待できる病態

保険適応は、表2に示すように、がん性疼痛、非がん性疼痛ともに適応があるものから、どちらか一方のものがあるが、どのオピオイドや剤形でも、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。

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^{6,7)}。

一方で、痛みの機序から、神経障害性疼痛より、侵害受容性疼痛の方がより有効性が高いとされている⁸⁾。

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（治療必要数）は4.7（3.6～6.7）、NNH（害必要数）は12.6（8.4～25.3）で、オキシコドン塩酸塩（10～120 mg/日）とモルヒネ塩酸塩（90～240 mg/日）が、主に末梢性神経障害性疼痛に使用されて、13の臨床研究のうち10論文で有効性が示された。これら強オピオイドのNNTは4.3（3.4～5.8）、NNHは11.7（8.4～19.3）であった。すべてのタイプの神経障害性疼痛において、トラマドールは第二選択薬、強オピオイドは第三選択薬に位置づけられている⁹⁾。

さらに、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、規模や方法が異なる多数の研究がなされてきた。そのため、1つの薬物に関しても、有効性が示されたり、示されなかったり、相反する結果が報告されている。Nobleら¹⁰⁾が2010年に行ったCochrane Database Systematic Reviewでは、26論文から4,893症例におけるオピオイド経口、経皮、髄注投与の解析を行っている。エビデンスは乏しいが長期間のオピオイド使用により除痛が得られている患者も存在する一方で、副作用の発現（経口22.9%、経皮12.1%、髄注8.9%）や除痛が不十分であるために、オピオイド治療の長期継続ができない、と評価してお

WHO: World Health Organization
世界保健機関

NNT: number needed to treat
治療必要数（望ましい治療効果の患者を1人得るために必要な人数）
NNH: number needed to harm
害必要数（有害作用確認に必要な患者数）

り、オピオイド依存の明らかな徴候は0.27%と記載されている。2011年の「Pain Physician」¹¹⁾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、レビューしている。評価の対象として、Cochrane Review CriteriaとJadad Scaleにより、質の高い20論文が選出され、また、治療成績評価として、痛み強度の改善、機能改善、退薬症状（離脱症状）、副作用を評価している。その結果、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であると判断している。

5. 副作用

オピオイドの副作用を、一般的な副作用、長期使用に伴う弊害、注射薬などの使用による急性中毒の3つに分けて記載する。

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、強オピオイドの使用、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. 依存性

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、言葉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、使い慣れてきた言葉である「依存」という言葉を使用する。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により明らかにされる、身体への薬物に対する生理的順応状態である。要するに、「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。長期にオピオイド鎮痛薬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、オピオイド鎮痛薬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にもか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. [V, G5]
- 2) Fields H, et al: Neurotransmitters in nociceptive modulatory circles. Annu Rev Neurosci 1991; 14: 219-245. [V, G5]
- 3) 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. [Animal]
- 4) Schröder W, et al: Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. Eur J Pain 2010; 14: 814-821. [Animal]
- 5) Sotgiu ML, et al: Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and μ -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. [Animal]
- 6) 世界保健機関・編: がんの痛みからの解放 第2版. 東京, 金原出版, 1996. [VI, G5]
- 7) 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. [I, G5]
- 8) Smith HS, et al: Pain responsiveness to opioids: Central versus peripheral neuropathic pain. J Opioid Manag 2011; 7: 391-400. [V, G5]
- 9) Finnerup NB, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 14: 162-173. [I, G1]
- 10) Noble M, et al: Long-term opioid management for chronic noncancer pain (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD006605. doi: 10.1002/14651858. CD006605. pub2. [I, G1]
- 11) 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. [I, G1]

Ⅲ-4. プレガバリン, ガバペンチン

1. 作用機序

プレガバリンとガバペンチンは、シナプス前の電位依存性カルシウムイオン (Ca^{2+}) チャンネル (VDCC) の $\alpha_2\delta$ 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 γ -アミノ酪酸 (GABA) 類縁化合物である。VDCC を介した神経細胞興奮を抑制するために神経障害による異常発火が減弱され、痛みが緩和される¹⁾。また、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⁾。

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³⁾。

ガバペンチンは L-アミノ酸トランスポーターを介して細胞に吸収され、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トランスポーター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。どちらも腎排泄であるため、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。

2. 薬物名

プレガバリン, ガバペンチン。

3. 保険適応 (2016年3月31日現在)

2014年12月31日の時点で、プレガバリンは「神経障害性疼痛 (末梢性, 中枢性を含む)」と「線維筋痛症に伴う疼痛」に効能・効果が認められている (保険適応収載病名)。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。

一方、ガバペンチンは痛みを伴う疾患に対する保険適応を有しておらず、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が保険適応となっている。

4. 効果の期待できる病態

プレガバリン, ガバペンチンともに神経障害性疼痛に対する有用性は十分に認められており、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のガイドラインおよび日本ペインクリニック学会における「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」の第一選択薬となっている^{4,5)}。

5. 副作用

眠気, ふらつき, めまいが副作用として多くみられる。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もあり注意が必要である。

VDCC : voltage-dependent calcium channel
電位依存性カルシウムチャンネル
GABA : γ (gamma)-aminobutyric acid
 γ -アミノ酪酸

その他、末梢性浮腫、体重増加、複視などの眼症状等が報告されている。ガバペンチンについては、L型Ca²⁺チャンネルへの作用で、末梢の血管拡張と間質への体液の移動が生じる結果、浮腫が発生すると考えられている⁶⁾。体重は、投与量にかかわらず2~3kg以上増加する傾向がある。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。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いる。臨床報告では、投与開始量を少量にすることで、少量投与でも副作用を軽減して有効に使用できるとされている⁷⁾。

TDZ : thiazolidinedione
チアゾリジンジオン系

参考文献

- 1) Taylor CP: Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin—Calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ [CaV $\alpha_2\text{-}\delta$] ligands. Pain 2009; 142: 13-16. [I, G1]
- 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. [II, G2]
- 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. [I, G1]
- 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改訂第2版. 東京, 真興交済医書出版部, 2016. [I, G1]
- 5) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17: 1113-1123. [I, G1]
- 6) Stefani A, et al: Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. Neuropharmacology 1998; 37: 83-91. [II, G2]
- 7) 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. 日本ペインクリニック学会誌 2013; 20: 8-11. [II, G2]

Ⅲ-5. その他の抗てんかん薬

1. 作用機序

薬物により異なるが、抗てんかん薬の鎮痛機序には以下の4つが考えられている¹⁻⁴⁾

- i) 電位依存性ナトリウムイオン (Na⁺) チャンネルに結合して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。
- ii) 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。
- iii) 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。
- iv) GABAの脳内濃度を高めることで、脳内DA濃度上昇と5-HT代謝促進をきたし、疼痛抑制系の神経系を賦活化するために気分障害を軽減する。

GABA : γ -aminobutyric acid
 γ -アミノ酪酸
5-HT : 5-hydroxytryptamine (=serotonin)
セロトニン

2. 薬物名

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、ジアゼパム、フェノバルビタール。

3. 保険適応 (2016年3月31日現在)

カルバマゼピンは、三叉神経痛に効能・効果を有する。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。

その他の抗てんかん薬は、痛みを伴う疾患に対する保険適応はない。

4. 効果の期待できる病態

抗てんかん薬は神経障害性疼痛の緩和に用いられる。カルバマゼピンが三叉神経痛をはじめとする神経障害性疼痛の緩和に用いられるのが代表的であるが⁵⁾、その他の抗てんかん薬も鎮痛目的に使用されることが多い。ただし、バルプロ酸ナトリウムは2004年のレビューで多発神経障害による痛みの緩和に無効であるというRCTが示されており⁶⁾、ゾニサミドについても神経障害性疼痛の緩和に有用であるという明らかな結論は示されておらず⁷⁾、いずれの薬物も症例報告があるのみである⁸⁾。クロナゼパムは健康成人における研究で中枢性感作を抑制する可能性が示されている⁹⁾。

5. 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 (TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) などの重篤な皮膚症状、全身性エリテマトーデス (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 (間質性腎炎等)、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。

上述の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. 小児科診療 2008; 35: 411-417. [I, G3]
- 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. [I, G3]
- 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. [IVb, G4]
- 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. [IVb, G4]
- 5) Attal N, et al: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 006; 13: 1153-1169. [I, G1]
- 6) Otto M, et al: Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: A randomized, controlled trial. Neurology 2004; 62: 285-288. [I, G1]
- 7) Moore RA, et al: Zonisamide for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 22; 1: CD011241. [I, G1]
- 8) Argoff CE: Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. Mayo Clin Proc 2013; 88: 195-205. [I, G1]
- 9) Besson M, et al: GABAergic modulation in central sensitization in humans: A randomized placebo-controlled pharmacokinetic-pharmacodynamic study com-

TEN: toxic epidermal necrolysis
中毒性表皮壊死融解症
SLE: systemic lupus erythematosus
全身性エリテマトーデス

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

paring clobazam with clonazepam in healthy volunteers. Pain 2015; 156:397-404. [IVa, G3]

Ⅲ-6. 抗うつ薬

6-1. 三環系抗うつ薬

1. 作用機序

三環系抗うつ薬は、脳と脊髄のモノアミントランスポーター機能を抑制し、シナプス間隙に放出されたセロトニンやノルアドレナリンのシナプス前ニューロンへの再取り込みを阻害する。その結果、シナプス間隙のモノアミン濃度が上昇し、下行性疼痛抑制系が賦活化されることが主な鎮痛機序として考えられている¹⁾。

他にも中枢神経系や末梢神経系での多くの機序の関与が推定されており、オピオイド受容体を介する抗侵害作用^{2,3)}、NMDA受容体遮断作用⁴⁾、グルタミン酸やアスパラギン酸の中枢神経系細胞外濃度を調整する興奮性アミノ酸トランスポーターの産生亢進⁵⁾、GABA受容体数の増加と機能増強⁶⁾、グリシン伝達の促進⁷⁾、Na⁺チャネル遮断作用⁸⁾、K⁺チャネル開口促進作用⁹⁾、Ca²⁺チャネル遮断作用¹⁰⁾、誘導型一酸化窒素合成酵素(NOS)産生抑制¹¹⁾、Toll様受容体(TLR)活性抑制¹²⁾、アデノシンA₁受容体の活性化¹³⁾とアデノシンの細胞内取り込み抑制作用¹⁴⁾、P₂X受容体阻害作用¹⁵⁾、グリア由来神経栄養因子や脳由来神経栄養因子の合成・放出促進作用¹⁶⁾、障害部位への多形核球遊走の抑制¹⁷⁾や炎症性サイトカイン発現の抑制に起因する抗炎症作用¹⁷⁻¹⁹⁾などが報告されている。

NMDA: N-methyl-D-aspartate
N-メチル-D-アスパラギン酸
GABA: γ -aminobutyric acid
 γ -アミノ酪酸
NOS: nitric oxide synthase
一酸化窒素合成酵素
TLR: Toll-like receptor
Toll様受容体

2. 薬物名

アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、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 (2016年3月31日現在)

2015年7月末より、トリプタノール(アミトリプチリン塩酸塩)錠(10mg, 25mg)が「末梢神経障害性疼痛」の適応外使用が認められた。その他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、イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリンのすべてで神経障害性疼痛や片頭痛、緊張型頭痛、がん性疼痛、慢性疼痛などに対して「慢性疼痛による抑うつ症状」で保険診療が認められることがある²⁰⁾。

4. 効果の期待できる病態

国際疼痛学会のガイドライン²¹⁾や日本ベックリニック学会の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」²²⁾では三環系抗うつ薬は第一選択薬に挙げられている。神経障害性疼痛全般に有効だが、「灼けるような」、「締めつけられるような」、「しびれるような」などと表現される持続痛やアロディニアに有効とされる。特に、有痛性糖尿病性神経障害²³⁻²⁵⁾、帯状疱疹後神経痛^{25,26)}で強いエビデンスがあり、

NNTは各々2.1, 2.8と報告されている²⁷⁾。その他にも片頭痛の予防²⁸⁾や片頭痛に合併するアロディニアの改善²⁹⁾、緊張型頭痛³⁰⁾、非特異的慢性腰痛³¹⁾、過敏性腸症候群による慢性腹痛³²⁾に対する有用性も示されている。

ノルアドレナリンの再取り込みをより優位に阻害するノルトリプチリンは、アミトリプチリンと比較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³³⁾、ガイドラインでは、ノルトリプチリンの低用量（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^{21,22)}。有効量は25～150 mg、平均75 mg/日である²¹⁾。

5. 副作用

三環系抗うつ薬のNNHは15.9と高いが²⁷⁾、強力な抗コリン作用に起因する口渴、便秘、尿閉や抗 α_1 作用による起立性低血圧などが高頻度にみられる。また、 α_1 受容体とヒスタミン H_1 受容体遮断による傾眠や鎮静、 H_1 受容体遮断による体重増加は日常生活に多大な影響を与える。さらに、抗コリン作用、抗 α_1 作用ならびにキニジン様作用に起因するQT延長は、心室細動などの原因となる。したがって、脱水や慢性便秘、前立腺肥大、脳疾患、循環器疾患などの合併症を有する患者や高齢者では、初期は少量より開始する。

投与初期や増量時には5-HT₂受容体刺激による賦活（アクチベーション）症候群と呼ばれる不安、焦燥、不眠、易刺激性、衝動性などの精神症状の発現に注意する。

禁忌として緑内障、心筋梗塞の回復初期、尿閉、MAO阻害薬との併用が挙げられる²⁰⁾。

NNT: number needed to treat
治療必要数（望ましい治療効果の患者を1人得るために必要な人数）

MAO: monoamine oxidase
モノアミン酸化酵素

参考文献

- 1) 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. [I, G1]
- 2) Onali P, et al: Direct agonist activity of tricyclic antidepressants at distinct opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332: 255-265
- 3) Benbouzid M, et al: δ -opioid receptors are critical for tricyclic antidepressant treatment of neuropathic allodynia. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 633-636 [I, G1]
- 4) Eisenach JC, et al: Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 1995; 83: 1046-1054
- 5) Mao QX, et al: Amitriptyline upregulates EAAT1 and EAAT2 in neuropathic pain rats. *Brain Res Bull* 2010; 81: 424-427
- 6) McCarron KE, et al: Amitriptyline prevents thermal hyperalgesia and modifications in rat spinal cord GABA_B receptor expression and function in an animal model of neuropathic pain. *Biochem Pharmacol* 2005; 71: 196-202
- 7) Cho JH, et al: Effect of amitriptyline on glycinergic transmission in rat medullary dorsal horn neurons. *Brain Res* 2012; 1455: 10-18
- 8) Yan L, et al: Amitriptyline inhibits currents and decreases the mRNA expression of voltage-gated sodium channels in cultured rat cortical neurons. *Brain Res* 2010; 1336: 1-9
- 9) Galeotti N, et al: Involvement of potassium channels in amitriptyline and clomipramine analgesia. *Neuropharmacology* 2001; 40: 75-84
- 10) Wu W, et al: Amitriptyline modulates calcium currents and intracellular calcium concentration in mouse trigeminal ganglion neurons. *Neurosci Lett* 2012; 506: 307-310
- 11) Farghaly HS, et al: Comparative evaluation of the effect of tricyclic antidepressants on inducible nitric oxide synthase expression in neuropathic pain model.

- Nitric Oxide 2012; 27: 88-94
- 12) Hutchinson MR, et al: Evidence that tricyclic small molecules may possess toll-like receptor and myeloid differentiation protein 2 activity. *Neuroscience* 2010; 168: 551-563
 - 13) Liu J, et al: Spinal serotonin 5-HT₇ and adenosine A₁ receptors, as well as peripheral adenosine A₁ receptors, are involved in antinociception by systemically administered amitriptyline. *Eur J Pharmacol* 2013; 698: 213-219
 - 14) Sawynok J, et al: Amitriptyline enhances extracellular tissue levels of adenosine in the rat hindpaw and inhibits adenosine uptake. *Eur J Pharmacol* 2005; 518: 116-122
 - 15) Waldron JB, et al: Amitriptyline produces multiple influences on the peripheral enhancement of nociception by P₂X receptors. *Eur J Pharmacol* 2004; 499: 275-283
 - 16) Arsenault A, et al: Perisurgical amitriptyline produces a preventive effect on afferent hypersensitivity following spared nerve injury. *Pain* 2009; 146: 308-314
 - 17) Sadeghi H, et al: A study on the mechanisms involving the anti-inflammatory effect of amitriptyline in carrageenan-induced paw edema in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 667: 396-401
 - 18) Tai YH, et al: Amitriptyline suppresses neuro inflammation and up-regulates glutamate transporters in morphine-tolerant rats. *Pain* 2006; 124: 77-86
 - 19) Bohren Y, et al: Antidepressants suppress neuropathic pain by a peripheral β_2 -adrenoceptor mediated anti-TNF α mechanism. *Neurobiol Dis* 2013; 60: 39-50
 - 20) 浦部晶夫, 他・編: 抗精神病薬, 抗うつ薬, 気分安定薬, 精神刺激薬. (今日の治療薬 2015). 東京, 南山堂, 2015; 804-842. [I, G1]
 - 21) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123. [I, G1]
 - 22) 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. [I, G1]
 - 23) Kaur H, et al: A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 818-822. [I, G1]
 - 24) Boyle J, et al: Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451-2458. [I, G1]
 - 25) Gibron I, et al: Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374: 1252-1261. [I, G1]
 - 26) Chou R, et al: Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2008; 24: 178-188 [I, G1]
 - 27) Finnerup NB, et al: The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581. [I, G1]
 - 28) Kalita J, et al: Amitriptyline vs divalproate in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 65-72. [II, G1]
 - 29) Misra UK, et al: Allodynia in migraine: Clinical observation and role of prophylactic therapy. *Clin J Pain* 2013; 29: 577-582. [I, G1]
 - 30) Torrente Castells E, et al: Use of amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headache: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: E567-E572. [I, G1]
 - 31) Kalita J, et al: An open labeled randomized controlled trial of pregabalin versus amitriptyline in chronic low backache. *J Neurol Sci* 2014; 342: 127-132. [II, G1]
 - 32) Rahimi R, et al: Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1548-1553. [I, G1]
 - 33) Watson CPN, et al: Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166-1171 [II, G1]

6-2. 四環系抗うつ薬

1. 作用機序

四環系抗うつ薬は、モノアミンの中でもノルアドレナリン (NA) 系に対する作用を有する。マプロチリンは三環系抗うつ薬と同様に 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ニューロン上に存在するアドレナリン α_2 受容体を阻害して NA 放出を促進する。シナプス間隙の NA 濃度の上昇が下行性疼痛抑制系賦活化^{1,2)}につながると推定される。その他、三環系抗うつ薬と同様にオピオイド受容体を介する抗侵害作用³⁾や抗炎症作用⁴⁾の関与も示されている。

NA : noradrenalin
ノルアドレナリン

2. 薬物名

マプロチリン, ミアンセリン, セチプチリン。

3. 保険適応 (2016年3月31日現在)

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。

4. 効果の期待できる病態

三環系抗うつ薬と同じく神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を示すことがあるが、一般的には三環系抗うつ薬の方が鎮痛効果は強いため、三環系抗うつ薬の内服で副作用が生じる症例や三環系抗うつ薬が無効であった症例への投与が推奨されている⁵⁾。しかし、海外のガイドラインおよび本学会の「神経障害疼痛治療ガイドライン改訂第2版」では四環系抗うつ薬は推奨されていない^{6,7)}。

5. 副作用

三環系抗うつ薬と同じ抗コリン作用、抗 α_1 作用、抗ヒスタミン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⁾。

ミアンセリンとセチプチリンは MAO 阻害薬投与中の患者に対して禁忌であり、マプロチリンはそれに加えて緑内障、三環系抗うつ薬過敏症、心筋梗塞回復初期に対しても禁忌とされている⁸⁾。

MAO : monoamine oxidase
モノアミン酸化酵素

参考文献

- 1) Nakajima K, et al: An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat. *Pain* 2012; 153: 990-997
- 2) Pettersen VLA, et al: The synergistic interaction between morphine and maprotiline after intrathecal injection in rats. *Anesth Analg* 2009; 109: 1312-1317
- 3) Schreiber S, et al: Interaction between the tetracyclic antidepressant mianserin HCl and opioid receptors. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8: 297-302
- 4) Sadeghi H, et al: Further studies on anti-inflammatory activity of maprotiline in carrageenan-induced paw edema in rat. *Int Immunopharmacol* 2013; 15: 505-510
- 5) Watson CPN, et al: Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29-36. [I, G1]
- 6) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123. [I, G1]
- 7) 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. [I, G1]

- 8) 浦部晶夫, 他・編:抗精神病薬, 抗うつ薬, 気分安定薬, 精神刺激薬. (今日の治療薬 2015). 東京, 南山堂, 2015;804-842. [VI, G1]

6-3. セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI)

1. 作用機序

セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI) は, 選択的にセロトニンの再取り込みを阻害し, 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の 5-HT₂, 5-HT₃ 受容体を介する痛みの下行性疼痛抑制系賦活によるものと考えられるが¹⁾, その他にも, 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, オピオイド受容体に対する作用などを考える報告²⁾もある.

フルボキサミンは, オピオイド受容体の κ_3 サブタイプと親和性が高く, プレノルフィンと類似した鎮痛効果が期待できる³⁾. また, パロキセチンやセルトラリンは神経細胞における Na⁺チャネル遮断作用による鎮痛機序が指摘されている⁴⁾. Ottoら⁵⁾の有痛性多発性神経障害に対して行った二重盲検調査において, エスタロプラムは SF-36 や抑うつ尺度を変化させずに痛みのみを軽減させたことから, 抑うつの改善による痛みの訴えを減少させる作用以外の鎮痛機序が考えられるが, その機序は明らかにはされていない.

しかし, Finnerupら⁶⁾が示した神経障害性疼痛に対する NNT の検討で, SSRI は TCA, SNRI などに比して NNT が大きいことが示されており, 現時点では神経障害性疼痛治療の第一選択にはなり得ない.

2. 薬物名

パロキセチン, セルトラリン, フルボキサミン, エスタロプラム.

3. 保険適応 (2016年3月31日現在)

SSRI の疼痛疾患に対する保険適応は認められていない. しかし, 「慢性疼痛に伴う抑うつ」の治療薬として医学的に適切であると認める地域もあり, 該当審査機関との協議が必要である.

4. 効果の期待できる病態

SSRI は三環系抗うつ薬と同様に神経障害性疼痛に有効とされている⁷⁻⁹⁾が, 上述のように神経障害性疼痛に対する鎮痛作用はセロトニン・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う結果が示されており, RCT で有用性も示されていない^{10,11)}.

しかし, 2000 年以降は SSRI の抗侵害作用を示す報告がみられるようになって¹²⁾. 例えば, エスタロプラムはオピオイド依存患者の慢性疼痛治療において, 痛み強度を時間経過とともに約 30% 減少させることが知られており, この効果はうつ状態のスコア変化で補正しても鎮痛効果が明らかであり, 鎮痛作用と抗うつ作用は無関係であると結論づける研究がある¹³⁾.

SSRI による慢性痛治療に関する本邦での臨床経験も数件みられる^{14,15)}.

SSRI : selective serotonin reuptake inhibitors
セロトニン選択的再取り込み阻害薬

SF-36 : MOS-Short Form 36
結構関連包括的尺度

NNT : number needed to treat
治療必要数 (望ましい治療効果の患者を 1 人得るために必要な人数)

5. 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 作用が弱いため、口渇や便秘、尿閉、起立性低血圧などは起こりにくい。また、体重増加や過鎮静も生じにくい。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、5-HT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。SSRI投与開始時に生じ得るセロトニン賦活症候群の緩和に抗不安薬の併用が有用であるが、抗不安薬の漫然投与は避けるべきである。また、SSRI投与を急に止めることによって発症するSSRI中断症候群（離脱症候群）（発症機序不明のめまい、四肢の異常感覚、不眠、耳鳴りがシャンシャン鳴る、電気ショックのようにビリビリするなど）を避けるために徐々に投薬量を減量する必要がある¹⁶⁾。

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) Schreiber S, et al: The antinociceptive effect of fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 281-284
- 4) Wang GK, et al: Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 2008; 222: 79-90
- 5) Otto M, et al: Escitalopram in painful polyneuropathy: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008; 139: 275-283. [II, G1]
- 6) Finnerup NB, et al: The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581. [I, G1]
- 7) Smith AJ: The analgesic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 407-413. [I, G1]
- 8) Sindrup SH, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-144. [I, G1]
- 9) Sindrup SH, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 547-552. [II, G2]
- 10) Max MB, et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-1256. [II, G1]
- 11) McQuay HJ, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-227. [I, G1]
- 12) Schreiber S, et al: From selective to highly selective SSRIs: A comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 464-468
- 13) Tsui JI, et al: Escitalopram is associated with reductions in pain severity and pain interference in opioid dependent patients with depressive symptoms. *Pain* 2011; 152: 2640-2646. [II, G1]
- 14) 濱口眞輔, 他: 慢性疼痛患者に対するマレイン酸フルボキサミンの使用. *ペインクリニック* 2001; 22: 1135-1138. [IVb, G3]
- 15) 白川賢宗, 他: 慢性痛治療におけるエスシタロプラムの有用性に関する検討. *ペインクリニック* 2013; 34: 1127-1131. [IVb, G3]
- 16) 浦部晶夫, 他・編: 今日の治療薬 2012. 東京, 南江堂, 2012; 799-829 [VI, G1]

6-4. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

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およびベンラファキシンである。

1. 作用機序

SNRI は、三環系抗うつ薬と同様にシナプス間隙のセロトニンやノルアドレナリン系を活性化する機序が有力である¹⁾。その他にも、オピオイド鎮痛系への関与²⁾や NMDA 受容体遮断作用³⁾が実験的に示されている。

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

2. 薬物名

デュロキセチン、ミルナシプラン、ベンラファキシン。

3. 保険適応 (2016 年 3 月 31 日)

デュロキセチンは「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」と「線維筋痛症に伴う疼痛」のほか、2016 年 3 月から「慢性腰痛症」にも適応が拡大した。「慢性腰痛症」患者に処方する場合は、患者の病態を把握することが重要である。適応外使用としてはデュロキセチンが神経障害性疼痛に、ミルナシプランが慢性疼痛、線維筋痛症、がん性疼痛に認められているケースがある⁴⁾。

4. 効果の期待できる病態

効果が期待できる病態として、有痛性糖尿病性神経障害^{5,6)}や化学療法による末梢神経障害性疼痛^{7,8)}などの神経障害性疼痛以外にも、線維筋痛症⁹⁾、慢性腰痛症¹⁰⁾、変形性膝関節症¹¹⁻¹³⁾などが報告されており、有痛性糖尿病性神経障害での効果予測として、デュロキセチン 60 mg/日内服時の平均 NNT (95% CI) は 5.2 (3.8~8.3) であることが示されている⁵⁾。

デュロキセチンは、国際疼痛学会のガイドライン¹⁴⁾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改訂第 2 版」¹⁵⁾で、有痛性糖尿病性神経障害治療の第一選択薬と位置づけられており、米国臨床オンコロジー学会の「化学療法に伴う末梢性ニューロパチーの予防と治療ガイドライン」では、三環系抗うつ薬やプレガバリンは未だ有用性を示すエビデンスが限定されているが、デュロキセチンのみが化学療法による末梢神経障害性疼痛治療薬として中等度レベルに推奨されている⁸⁾。

ベンラファキシンは、2015 年 12 月に本邦で発売された薬物であり、日本での臨床経験が少ない。海外の報告では、線維筋痛症¹⁶⁾や神経障害性疼痛のアロディニア¹⁷⁾、有痛性糖尿病性神経障害¹⁸⁾に対する有用性などが報告されている。ただし、低用量ではセロトニンに対する親和性が強く SSRI として作用するが、高用量では SNRI として作用することが特徴である。

5. 副作用

デュロキセチンは、投与早期の悪心、胃腸症状、不眠、肝障害に注意が必要だが⁴⁾、服用中止につながる副作用発現の平均 NNH (95% CI) は 17.5 (10.2~58.8) であり⁵⁾、三環系抗うつ薬に比べ、副作用は少なく、高齢者における忍容性も高

い^{12,19)}。投与量を 30 mg/日以下で開始し、投与 1 週後に漸増していくことで副作用の発現を軽減できる²⁰⁾。

有痛性糖尿病性神経障害患者を対象に実施されたデュロキセチンの安全性評価では、高血圧や心筋梗塞などの心血管疾患を合併する患者と非合併患者間で、副作用発現率に有意差はみられず、循環器疾患の患者でも比較的使用しやすいことが示されている²¹⁾。ミルナシプランは尿閉、頭痛、頻脈、血圧上昇に注意する⁴⁾。

参考文献

- 1) Ohnami S, et al: Effects of milnacipran, a 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, on C-fibre-evoked field potentials in spinal long-term potentiation and neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 537-547
- 2) Wattiez AS, et al: Evidence for a differential opioidergic involvement in the analgesic effect of antidepressants: Prediction of efficacy in animal models of neuropathic pain? *Br J Pharmacol* 2011; 163: 792-803
- 3) Kohno T, et al: Milnacipran inhibits glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal dorsal horn neurons. *Mol Pain* 2012; 8: 45
- 4) 浦部晶夫, 他編: 抗精神病薬, 抗うつ薬, 気分安定薬, 精神刺激薬. (今日の治療薬 2015). 東京, 南山堂, 2015; 804-842. [I, G1]
- 5) Wernicke JF, et al: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-1420. [II, G1]
- 6) Kajdasz DK, et al: Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group studies. *Clin Ther* 2007; 29: 2536-2546. [II, G1]
- 7) Smith EM, et al: Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1359-1367. [II, G1]
- 8) Hershman DL, et al: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1941-1967. [I, G1]
- 9) Arnold LM, et al: Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: Pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11: 237-244. [I, G1]
- 10) 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. [II, G1]
- 11) Brown JP, et al: Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain: A focus on osteoarthritis of the knee. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5: 291-304. [I, G1]
- 12) Abou-Raya S, et al: Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: Randomized placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2012; 41: 646-652. [II, G1]
- 13) Chappell 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. [II, G1]
- 14) Attal N, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123. [I, G1]
- 15) 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. [I, G1]
- 16) Vander Weide LA, et al: A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40: 1-6
- 17) Yucel A, et al: The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: A double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005; 9: 407-416
- 18) Rowbotham MC, et al: Venlafaxine extended release in the treatment of painful

- diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. Pan 2004; 110: 697-706
- 19) Wasan AD, et al: Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. Curr Drug Saf 2009; 4: 22-29. [II, G1]
- 20) Dunner DL, et al: Clinical consequences of initial duloxetine dosing strategies: Comparison of 30 and 60mg QD starting doses. Curr Ther Res 2005; 66: 522-540. [II, G1]
- 21) Wernicke JF, et al: Safety and tolerability of duloxetine treatment of diabetic peripheral neuropathic pain between patients with and without cardiovascular conditions. J Diabetes Complications 2009; 23: 349-359. [II, G1]

6-5. その他に分類される抗うつ薬

「その他の抗うつ薬」として成書に記載されている薬物は、5-HT_{2A} 受容体拮抗・再取り込み阻害薬 (SARI) であるトラゾドンであるが、ここではトラゾドン、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) やスルピリドなどの慢性疼痛に対する効果について示す。

1. 作用機序

これらの抗うつ薬と SNRI などを比較した慢性疼痛に対する効果の報告は少ない。

2009 年に登場した 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。また、5-HT_{2A} 受容体遮断作用が入眠潜時の短縮や睡眠効率の改善を示す。

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。

トラゾドンは、1991 年に登場した抗うつ薬であり、脳内の 5-HT₂ 受容体を強く阻害することで、セロトニンの量を増やし、うつ状態の改善に効果があり、5-HT_{2A} 受容体拮抗・再取り込み阻害薬 (SARI) とも呼ばれることがある。作用機序としては、脳内のセロトニンを増加させることから、選択的セロトニン再取り込み阻害薬と同様に考えられているが、5-HT_{2A} 受容体遮断作用が入眠潜時の短縮や睡眠効率の改善を示すため、睡眠導入薬の代替品としても用いられる。

2. 薬物名

ミルタザピン、スルピリド、トラゾドン。

3. 保険適応 (2016 年 3 月 31 日現在)

ミルタザピン、スルピリド、トラゾドンは、いずれも本邦における慢性疼痛に対する適応はない。ミルタザピンとトラゾドンの効能・効果は「うつ病・うつ状態」のみであるが、スルピリドは消化管 D₂ 受容体も遮断するため、消化性潰瘍の適応があり、50 mg 錠のみが「胃・十二指腸潰瘍、統合失調症、うつ病・うつ状態」の

SARI: serotonin_{2A} antagonist /reuptake inhibitors
5-HT_{2A} 受容体拮抗・再取り込み阻害薬
NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant
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

(注: SARI, NaSSA などの略語は世界的に統一された用語ではない)

効能・効果を有し、100 mg 錠と 200 mg 錠の効能・効果は「統合失調症，うつ病・うつ状態」となる。

4. 効果の期待できる病態

ミルタザピンの慢性痛に対する報告では，抑うつ症状を伴った慢性疼痛患者 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，忍容性も高かったことが示されている。他には，線維筋痛症²⁾，や緊張型頭痛³⁾，硬膜穿刺後頭痛 (PDPH)⁴⁾，がん性疼痛⁵⁾などの臨床報告であり，クロスオーバートライアルも報告されているが⁶⁾，抑うつや不眠などの症状の改善が有意であり，鎮痛作用のみが示されたものではない。したがって，ミルタザピン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は試みる価値はある。

スルピリドは，慢性疼痛に対して古くから使われているが，慢性疼痛患者の RCT はなく，症例報告をまとめたものしかみられない^{7,8)}。消化性潰瘍の適応もあることから，うつ症状を伴う慢性疼痛患者や，消化器症状を訴える慢性疼痛患者には使用しやすい。

トラゾドンは，有痛性糖尿病性神経障害に対する報告⁹⁾があり，本邦での慢性疼痛に対する臨床経験¹⁰⁾もみられるが，臨床使用例が少ないために鎮痛効果は明確にされていない。

5. 副作用

ミルタザピンの主な副作用は，眠気と体重増加である。特に，眠気は，内服開始から 14 日間持続した後に軽減するとされているが，約半数の症例では眠気が持続する。

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り，パーキンソン病を有さない高齢者でも，錐体外路症状を呈しやすいために少量から投与すべきである。

トラゾドンも 5-HT_{2A} 受容体遮断作用による眠気がみられるが，その程度は強くない。

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. [II, G3]
- 2) Samborski W, et al: Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. *Pharmacophychiatry* 2004; 37: 168-170. [IVb, G3]
- 3) Silver N: Headache (chronic tension-type). *Am Fam Physician*. 2007; 76: 114-116. [I, G1]
- 4) Sheen MJ, et al: Mirtazapine relieves postdural puncture headache. *Anesth Analg* 2008; 107: 346. [V, G4]
- 5) Kim SW, et al: Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 75-83. [IVb, G3]
- 6) Theobald DE, et al: An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Sympt Manage* 2002; 23: 442-447. [IVb, 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. [IV, 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*

PDPH : postdural puncture headache
硬膜穿刺後頭痛

- と治療 1981;9:403-407. [IV, G4]
- 9) Wilson RC: The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy. J Am Podiatr Med Assoc 1999;89:468-471. [V, G4]
- 10) 岡本健一郎, 他: 慢性疼痛患者に対する塩酸トラゾドンの臨床効果と投与方法. ベイックリニック 1997;18:1093-1099. [V, G4]

Ⅲ-7. ケタミン

1. 作用機序

ケタミン塩酸塩は $S(+)$ と $R(-)$ の光学異性体を有するが、現在、臨床使用しているケタミンは、これらの異性体を等分に含んでいる。S体はR体に比べて鎮痛作用が強く、精神作用が弱い¹⁾。ケタミンは1962年に開発され、「解離性麻酔薬」として広く使われてきた。これは大脳皮質を抑制（鎮痛）し、大脳辺縁系を賦活（向精神作用）するケタミンの特性によるが、近年は麻酔薬としてよりも難治性疼痛に対する鎮痛薬として使用されることが多い。ケタミンはNMDA受容体の非競合的拮抗薬としてよく知られているが²⁾、最近の研究では、神経型アセチルコリン（nACh）受容体、各種イオンチャネル、モノアミノトランスポーター、オピオイド受容体や細胞内情報伝達系蛋白質など、多くの分子に作用することが明らかになってきている^{3,4)}。

dissociative anesthetic
解離性麻酔薬

NMDA : N-methyl-D-aspartate
N-メチル-D-アスパラギン酸
Ach : acetylcholine
アセチルコリン

2. 薬物名

ケタミン塩酸塩。

3. 保険適応（2016年3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」とされ、「慢性疼痛（特に一部の神経障害性疼痛）、オピオイド抵抗性の癌性疼痛」に対しては保険適応外使用となっている。またケタミンは、2008年1月1日から「麻薬及び向精神薬取締法」に規定する「麻薬」に指定され、その管理や使用が厳しくなった。これは、以前から諸外国では、ケタミンに幻覚、妄想などの精神症状があることから「スペシャルK」として密売され、その乱用や健康被害が社会問題となっていたところへ、本邦でもケタミンの乱用によると思われる死亡事例が発生したことによる。

4. 効果の期待できる病態

様々な痛みに対する有効性が数多く報告されており、特に神経障害性疼痛の要素が大きいと有効であるとされている⁵⁾。本邦でも、低用量ケタミンの点滴投与による中枢性および末梢性神経障害性疼痛への有効性が報告されている⁶⁾。難治性CRPS患者に対して、長時間にわたるケタミンの投与や大量のケタミン投与が有効であったとの報告もみられる^{7,8)}。

緩和ケア領域においても、ケタミンを併用すると、がん性疼痛のオピオイド治療の効果を増強することが報告されている⁹⁾。

投与方法は、静注以外にも皮下注や経直腸がある。経口薬など各種ケタミン製剤

も試みられたが、ケタミンが麻薬指定となった現在は作製困難である。

近年、ケタミンに強力な抗うつ作用があることがわかってきた。これまでの治療に抵抗性の患者にも効果があったことから、新しいタイプの抗うつ薬としても期待されている¹⁰⁾。また、ケタミンには、抗炎症作用、神経保護作用や抗腫瘍作用があることを示唆する報告もあり、今後が期待される¹¹⁾。

5. 副作用

用量依存的に、悪心、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、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⁶⁾。肝機能障害も報告されており、治療継続する場合は肝機能の定期的な観察が必要であるが⁸⁾、総じて治療目的での使用においては、ケタミン投与の利点は欠点を上回る¹²⁾。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。しかし、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。

参考文献

- 1) White PF, et al: Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52: 231-239. [VI, G5]
- 2) Petrenko AB, et al: The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. *Anesth Analg* 2003; 97: 1108-1116. [VI, G5]
- 3) Yamakura T, et al: Subunit-dependent inhibition of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors and other ligand-gated ion channels by dissociative anesthetics ketamine and dizocilpine. *Anesthesiology* 2000; 92: 1144-1153. [VI, G5]
- 4) Chen X, et al: HCN1 channel subunit are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine. *J Neurosci* 2009; 29: 600-609
- 5) Noppers I, et al: Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2417-2429. [VI, G5]
- 6) 山本隆充, 他: 中性的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. [IVb, G2]
- 7) Kiefer RT, et al: Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: An open-label phase II study. *Pain Med* 2008; 9: 1173-1201. [IVb, G2]
- 8) Sigtermans MJ, et al: Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type I. *Pain* 2009; 145: 304-311. [II, G1]
- 9) Bell RF, et al: Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain: A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 867-875. [I, G1]
- 10) 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. [II, G1]
- 11) Hirota K, et al: Ketamine: New uses for an old drug? *Br J Anaesth* 2011; 107: 123-126. [VI, G5]
- 12) Niesters M et al: Ketamine for chronic pain: Risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 357-367. [VI, G5]

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、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。痛み治療の分野で臨床使用されているのは、PGE₁製剤、PGL₂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)}。また、血流改善を介さない経路での作用として、神経細胞に対してのアポトーシス抑制作用が示唆されている³⁾。

PG : prostaglandin
プロスタグランジン

2. 薬物名

PGE₁製剤：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。

PGL₂製剤：ベラプロスト。

3. 保険適応 (2016年3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では、慢性動脈閉塞症⁴⁾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^{5,6)} (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、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⁵⁾、腰部脊柱管狭窄症の間欠性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。

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

4. 効果の期待できる病態

リマプロストアルファデクスは、腰部脊柱管狭窄症のみならず、頸部脊柱管狭窄症21症例で上肢の錘体路症状が改善したという報告がある⁷⁾。

PGE₁製剤による間欠性跛行の改善が症例により異なる理由を、MRIで詳細に観察した研究では、腰椎横断像の硬膜内腔が60 mm²以下で神経根が変性している場合は効果が得られにくいと報告されている^{5,8)}。なお、PGE₁製剤が有効であるという報告が多いものの、2013年のCochrane システマティックレビュー⁹⁾では、間欠性跛行の改善作用についてはエビデンスが不十分であるとしている。

糖尿病性神経障害に対しても有効である可能性がある²⁾。最近では、糖尿病性神経障害に対して、PGE₁製剤とメコバラミン(ビタミンB₁₂)の併用はメコバラミン単独よりも有効であるというメタアナリシスもある¹⁰⁾。

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

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。

他に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¹¹⁾。その他に，頭痛，顔面潮紅発疹，掻痒感，下痢，悪心，腹部不快感，腹痛，食欲不振，胸やけ，肝機能異常，火照り，めまいなどが報告されている。なお，PGE₁誘導体であるルビプロストンは過敏性腸症候群や便秘の治療薬として用いられる¹²⁾。

参考文献

- 1) Akahori H, et al: Prostaglandin E₁ 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. [II, G1]
- 2) Itoh Y, et al: The therapeutic effect of lipo PGE₁ on diabetic neuropathy: Changes in endothelin and various angiopathic factors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001; 66: 221-234. [III, G3]
- 3) Kawamura T, et al: Prostaglandin E₁ transported into cells blocks the apoptotic signals induced by nerve growth factor deprivation. *J Neurochem* 1999; 72: 1907-14. [III, G3]
- 4) Cleophas AJ, et al: Treatment of vasospastic disease with prostaglandin E₁. *Br Med J* 1981; 282: 1476. [VI, G5]
- 5) Kobayashi S: Pathophysiology, diagnosis and treatment of intermittent claudication in patients with lumbar canal stenosis. *World J Orthop* 2014; 5: 134-145. [VI, G5]
- 6) Nakanishi K, et al: Midterm results of prostaglandin E₁ treatment in patients with lumbar spinal canal stenosis accompanied by intermittent claudication. *Spine* 2008; 33: 1465-1469. [IVb, G2]
- 7) Sugawara T, et al: Limaprost alfadex improves myelopathy symptoms in patients with cervical spinal canal stenosis. *Spine* 2009; 34: 551-555. [IVb, G2]
- 8) Kobayashi S, et al: Blood flow analysis of compressed nerve root after intravenous injection of lipo-prostaglandin E₁. *J Orthop Res* 2009; 27: 1252-1257. [VI, G3]
- 9) Robertson L, et al: Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: Cd000986. [I, G3]
- 10) Deng H, et al: Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with prostaglandin E₁ in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Endocrine* 2014; 46: 445-454. [I, G2]
- 11) White JL, et al: Pulmonary edema after PGE₁ infusion. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4: 744-747. [V, G4]
- 12) Schey R, et al: Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1619-1625. [VI, G5]

III-9. 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ナトリウムイオン (Na⁺) チャネルに結合して，Na⁺の細胞外からの流入を抑制することで，細胞膜の脱分極を阻害する。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・伝播を阻害する。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_v1.3) 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疼痛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 (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リドカイン血中濃度で抑制される²⁾。

WDR : wide dynamic range
脊髄広作動域

2. 薬物名

リドカイン塩酸塩, リドカイン。

3. 保険適応 (2016年3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、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。リドカインの静注剤は、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疼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。また、リドカイン貼付剤は、血液透析用血管留置針を含めた静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に保険適応がある。

4. 効果の期待できる病態

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³⁾、有痛性糖尿病性神経障害⁴⁾、外傷性末梢神経障害後疼痛⁵⁾、脊髄損傷後痛⁶⁾ など) や組織障害性疼痛 (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、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。

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

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。中毒症状が発症した場合、乳化剤を投与するとともに、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. [VI, G5]
- 2) Lauretti GR: Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. Rev Bras Anesthesiol 2008; 58: 280-286. [VI, G5]
- 3) Rowbotham MC, et al: Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. Neurology 1991; 41: 1024-1028. [II, G1]

- 4) Viola V, et al: Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. J Diabetes Complications 2006; 20: 34-39. [II, G1]
- 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. [II, G1]
- 7) Omote K: Intravenous lidocaine to treat postoperative pain management: Novel strategy with a long-established drug. Anesthesiology 2007; 106: 5-6. [I, G5]

III-10. 片頭痛の治療薬

10-1. 急性期の治療薬

1. 作用機序

治療薬としては、アセトアミノフェン、NSAIDs、トリプタン系薬物、エルゴタミン、制吐薬がある¹⁾。

1) アセトアミノフェン

アセトアミノフェンの作用機序は完全には解明されていない²⁾。PG 産生抑制作用がある。

2) NSAIDs

NSAIDs の作用機序は COX-1, COX-2 阻害による PG 産生抑制と考えられている³⁾。

3) トリプタン系薬物

トリプタン系薬物はセロトニン (5-HT) の 5-HT_{1B/1D} 受容体に作用する。受容体は血管平滑筋上に存在し、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、5-HT_{1D} 受容体は血管周囲の三叉神経終末に存在し、三叉神経終末からのカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 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⁴⁾。

4) エルゴタミン系薬物

エルゴタミン系薬物に含まれる麦角アルカロイドは、主に α 受容体を刺激し、動脈や静脈等の血管を収縮させることで片頭痛を改善する⁵⁾。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。エルゴタミンは、トリプタンを使用しても頻回に頭痛が再燃する場合には使用されるが、効果は劣っており、嘔吐の副作用^{1,6)}もあるので、使用は限定的である。

5) 制吐薬

メトクロプラミドは上記鎮痛薬と併用することで、吸収を早め、効果を高める可能性がある。

2. 薬物名

- i) アセトアミノフェン
- ii) NSAIDs: イブプロフェン, ジクロフェナク, アスピリン, ナプロキセン, メフェナム酸等.
- iii) トリプタン系薬物: スマトリプタンコハク酸塩, ゴルミトリプタン, エレト

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

5-HT: 5-hydroxytryptamine
セロトニン

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

- リプタン臭化水素酸塩，リザトリプタン安息香酸塩，ナラトプタン塩酸塩，
 iv) エルゴタミン系薬物：ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン配合剤，
 v) 制吐薬・その他：メトクロプラミド，クロルプロマジン，ドロペリドール。

3. 保険適応（2016年3月31日現在）

- i) アセトアミノフェンは頭痛に適応がある²⁾。
 ii) イブプロフェン，ジクロフェナク³⁾など，NSAIDsは有効性に関してエビデンスは高いが保険適応があるのはメフェナム酸のみである。
 iii) 本邦で発売されているトリプタン系薬物は片頭痛⁷⁾に保険適応がある。スマトリプタンは，経口，皮下注，点鼻，の投与経路がある。皮下注が最も効果が強いが，副作用も強い。自己注射に関して，医療機関において安全性と有効性が確認できた患者においては可能である。
 iv) ジヒドロエルゴタミン，エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン配合剤は，ともに片頭痛⁷⁾に保険適応がある。
 v) メトクロプラミドは，悪心・嘔吐を伴う場合は使用可能である。クロルプロマジンは片頭痛に伴う嘔吐では厳密には適応になっていない。ドロペリドールの保険適応はない。

4. 効果の期待できる病態

スマトリプタンコハク酸塩は，群発頭痛にも適応がある。ジヒドロエルゴタミンは起立性低血圧に用いられる。

5. 副作用

トリプタン系薬物は，虚血性心疾患，脳卒中，高血圧の増加に注意を要する。もともと虚血性心疾患，脳血管障害を有する患者には禁忌である⁸⁾。また，MAO阻害薬との併用は禁忌である。24時間以内のトリプタン製剤との併用は禁忌である。SSRIやSNRIとの併用は，セロトニン症候群のリスクを高める可能性がある。トリプタン系薬物使用后，1～7%の心血管疾患のない患者で，顔や首，四肢，胸部の灼けるような，刺すような締めつけ感を生じる⁸⁾。薬物乱用頭痛をきたす可能性があり，1カ月のうち9日以上は使用しない⁸⁾。家族性片麻痺性片頭痛，孤発性片麻痺性片頭痛，脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこととされている。

エルゴタミン系薬物も同様に心血管系イベントのリスクがある⁹⁾。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。

NSAIDsは消化性潰瘍，腎機能障害，出血のリスクに注意が必要である。エルゴタミン製剤やNSAIDsにも薬剤乱用頭痛のリスクがある。

6. その他

片頭痛急性期の治療は，重症度に応じた層別治療が推奨される¹⁰⁾。軽度から中等度の頭痛にはアセトアミノフェンやNSAIDsが推奨される¹⁾。中等度から重症の片頭痛，もしくはアセトアミノフェンやNSAIDsに反応しない場合ではトリプタン

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

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

を使用する。エルゴタミン系薬物の使用は限定的である¹⁾。他の薬物との相互作用も念頭に置かなければならない⁷⁾。また、高齢者や小児に対しては別に考える必要がある。

片頭痛に対するトラマドールなどのオピオイドは第一選択にはならない。悪心など副作用の問題や依存の問題、薬物乱用頭痛の危険性があり、特殊な場合を除いて慎重になるべきである。

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。[VI, G5]
- 2) Derry S, et al: Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: Cd008040. [I, G1]
- 3) Derry S, et al: Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: Cd008783. [I, G1]
- 4) Goadsby PJ, et al: Migraine: Current understanding and treatment. N Engl J Med 2002; 346: 257-270. [VI, G5]
- 5) Saper JR, et al: Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine. Headache 2006; 46: S171-S181. [VI, G5]
- 6) McGregor EA: In the clinic: Migraine. Ann Intern Med 2013; 159: ITC5-1 ~ ITC5-15; quiz ITC5-16. [VI, G5]
- 7) 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. [I, G1]
- 8) Pringsheim T, et al: Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. BMJ 2014; 348: g2285. [VI, G5]
- 9) Roberto G, et al: Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: Systematic review of observational studies. Cephalalgia 2015; 35: 118-131. [I, G3]
- 10) Lipton RB, et al: Stratified care vs step care strategies for migraine: The Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. JAMA 2000; 284: 2599-2605. [II, G1]

10-2. 片頭痛予防薬

1. 作用機序

有効性の高い薬物は、抗てんかん薬、抗うつ薬、 β 遮断薬である。エビデンスレベルは低い、カルシウム拮抗薬も有効とされる。

1) 抗てんかん薬

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、神経細胞の興奮を抑制し、片頭痛を予防する^{1,2)}。定期的な血液検査結果を行い、至適血中濃度を維持する。

2) 抗うつ薬

三環系抗うつ薬のアミトリプチリンは、片頭痛で脳血管内で生じるセロトニンの不安定性の改善、三叉神経血管系の活性のブロックで予防効果を発揮する²⁾。高用量のデュロキセチンは有効である可能性がある³⁾。ミルナシプランの作用機序は不明であるが、ノルアドレナリンの作用に関与していると考えられる⁴⁾。

GABA: γ -aminobutyric acid
 γ -アミノ酪酸

3) β 遮断薬

β 遮断薬のプロプラノロールは、青斑核でのノルアドレナリン神経の発火を減らし、中脳水道周囲灰白質での神経発火を調節することで片頭痛を抑制する。また、セロトニン系と相互作用する。

4) カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬は神経の興奮を調節し、 Ca^{2+} チャネルや Na^{+} チャネルを遮断したり、NO産生を抑制することで片頭痛を予防する²⁾。

2. 薬物名

バルプロ酸ナトリウム、アミトリプチリン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、ロメリジン塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、トピラマートなど。

3. 保険適応 (2016年3月31日現在)

本邦で推奨グレードが[A]となっているのは、バルプロ酸ナトリウム⁶⁾、トピラマート、アミトリプチリン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、A型ボツリヌス毒素である。そのうち保険適応があるのは、バルプロ酸ナトリウム、プロプラノロール塩酸塩である。アミトリプチリン塩酸塩は保険診療による適応外使用が認められている¹⁾。プロプラノロール塩酸塩は妊婦でも比較的 safely 使用できる。カナダのガイドラインで、エビデンスが高く、強く推奨されているのはトピラマート、プロプラノロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、アミトリプチリン塩酸塩である。そのほか、ナドロール (β 遮断薬)、ガバペンチン、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) (カンデサルタン) も中等度のエビデンスながら強く推奨されている。トピラマートは、有効性が高く⁶⁾、FDAに認可されている予防薬であるが⁷⁾、本邦では保険適応はない。A型ボツリヌス毒素は片頭痛予防の有効性に関するエビデンスは高いが⁷⁾、カナダのガイドラインでは使用しないように推奨されている⁸⁾。

本邦ではCa拮抗薬のロメリジン塩酸塩が片頭痛に保険適応がある。ベラパミル塩酸塩は適応外使用が認められている¹⁾。しかし、エビデンスレベルは低く、海外では弱い推奨にとどまる⁸⁾。ARBも強く推奨されているが、保険適応はない。

4. 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に支障がある場合、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^{1,5)}。

5. 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、体重減少、味覚障害、記憶障害などの他に、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。妊娠中、妊娠可能性のある女性への投与は禁忌である。

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。

ARB : angiotensin II receptor blocker
アンジオテンシンII受容体拮抗薬

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。Ca拮抗薬の副作用は、めまい、体重増加などである。稀に錐体外路症状が起こり、予防薬は一般的に、服薬アドヒアランスが大切であるが、順守できない場合も多い⁹⁾。

その他では、CGRP受容体拮抗薬に関する研究が増えている¹⁰⁾。ガバペンチンは推奨されていない。西洋フキ（バターバー）が有効であるとされるが、重症肝障害の発生があり、厚生労働省は摂取しないように注意喚起している。Feverfew、マグネシウム製剤、ビタミンB₂、CoQ₁₀などが有効である可能性もある^{1,12)}。

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。[VI, G5]
- 2) Barbanti P, et al: Future trends in drugs for migraine prophylaxis. *Neurol Sci* 2012; 33 Suppl 1: S137-S140. [VI, G5]
- 3) Young WB, et al: Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in persons without depression: A prospective study. *Headache* 2013; 53: 1430-1437. [IVb, G2]
- 4) Engel ER, et al: A prospective, open-label study of milnacipran in the prevention of headache in patients with episodic or chronic migraine. *Neurol Sci* 2014; 35: 429-435. [IVb, G2]
- 5) 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. [VI, G5]
- 6) Shamlivan TA, et al: Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med* 2013; 28: 1225-1237. [I, G2]
- 7) Tepper D: Prevention of migraine. *Headache*, 2013 53: 1397-1398. [VI, G5]
- 8) Pringsheim TDW, et al: Systematic review: Medications for migraine prophylaxis-section II. *Can J Neurol Sci* 2012; 39: S2-S8. [I, G1]
- 9) Hepp Z, et al: Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014; 20: 22-33. [I, G3]
- 10) Schulte LH, et al: Headache research in 2014: Advancing migraine therapy. *Lancet Neurol* 2015; 14: 6-7. [VI, G5]

III-11. ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液

1. 作用機序

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液は、ワクシニアウイルスを接種した家兔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。主な薬理作用には、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疼痛抑制系を賦活して鎮痛作用を発揮する^{1,2)}、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³⁾、興奮性神経ペプチドの放出を抑制する⁴⁾ことが、動物実験から示されている。近年は、脳由来神経栄養因子への作用⁵⁾や、神経軸索変性の抑制作用^{6,7)}も報告されている。その他、交感神経抑制作用、血流改善作用が示唆されている。

2. 薬物名

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液（錠剤：1錠4単位，注射剤：1アンプル3.6単位）

3. 保険適応 (2016年3月31日現在)

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。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。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」では、帯状疱疹後神経痛において第二選択薬と位置づけている⁸⁾。なお、2013年7月から、帯状疱疹痛発症後6カ月経過していなくても処方可能となった。

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。通常、1日1回1アンプルを静脈内、筋肉内、皮下に注射する。スモン後遺症状のみ2アンプルを投与する。

4. 効果の期待できる病態

複合性局所疼痛症候群（CRPS）⁹⁾ や線維筋痛症¹⁰⁾をはじめ、様々な痛みに試みられている。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を軽減する効果が前向き臨床研究で報告されている¹¹⁾。

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

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、発生頻度は低く、軽微なものがほとんどである。

参考文献

- 1) 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
- 2) Okai H, et al: Antinociceptive effects of Neurotropin in repeated cold stress rats: Influences of chemical denervation of monoaminergic descending inhibitory neurons. *Pain Res* 2010; 25: 179-188
- 3) Ohara H, et al: Release of inflammatory mediators by noxious stimuli: Effect of neurotropin on the release. *Eur J Pharmacol* 157: 93-99, 1988
- 4) Taneda K, et al: Neurotropin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 73-77
- 5) Fukuda Y, et al: Stimulated neuronal expression of brain-derived neurotrophic factor by Neurotropin. *Mol Cell Neurosci* 2010; 45: 226-233
- 6) Kawashiri T, et al: Prevention of oxaliplatin-induced mechanical allodynia and neurodegeneration by neurotropin in the rat model. *Eur J Pain* 2011; 15: 344-350
- 7) Masuguchi K, et al: Neurotropin relieves oxaliplatin-induced neuropathy via G1 protein-coupled receptors in the monoaminergic descending pain inhibitory system. *Life Sci* 2014; 98: 49-54
- 8) 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: 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版. 東京, 真興交易医学出版部, 2016. [I, G5]
- 9) 宗重 博, 他: 反射性交感神経ジストロフィーの薬物療法. *臨整外* 1994; 29: 185-192. [V, G5]
- 10) 長岡章平, 他: 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* 2004; 32: 104-108. [V, G5]
- 11) Zhang RX, et al: Neuroprotective effect of neurotropin on chronic oxaliplatin-induced neurotoxicity in stage II and stage III colorectal cancer patients: Results from a prospective, randomised, single-centre, pilot clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2012; DOI 10. 1007/s003 84-012-1509-4. [II, G1]

Ⅲ-12. 筋弛緩薬

1. 作用機序

筋弛緩薬は骨格筋弛緩作用を有する薬物の総称であるが、主に中枢性筋弛緩薬が鎮痛効果を期待して処方される。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、抗不安薬もしくは抗てんかん薬として分類されるが、一次求心線維終末のGABA受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合して、神経終末細胞膜を流れる Cl^- 電流を増加させ、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、くも膜下植え込み型ポンプによって投与する場合もある。適応は脊髄性または脳性の重度痙縮に限られる。

末梢性筋弛緩薬には、筋小胞体からの Ca^{2+} の遊離を抑制するダントロレンナトリウム、神経筋接合部の伝達を数カ月にわたり阻害するボツリヌス毒素、全身麻酔用の筋弛緩薬が含まれる。ダントロレンナトリウムは痙性麻痺に使用される。

2. 薬物名

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

3. 保険適応（2016年3月31日現在）

保険適応は、腰痛症、頸肩腕症候群、中枢神経疾患に伴う痙性麻痺等となっている。

4. 効果の期待できる病態

筋弛緩により鎮痛が得られる機序を想定しているため、臨床では腰痛、頸部痛、線維筋痛症、緊張型頭痛、筋筋膜痛症候群などに使用される。

非ベンゾジアゼピン系の筋弛緩薬は急性腰痛に対して、短期において治療効果が認められている^{1,2)}。しかし、NSAIDsやアセトアミノフェンより効果が劣るため、第一選択では用いない。NSAIDsやオピオイドの単独投与と筋弛緩薬との併用投与の比較では、優位に鎮痛効果を増強するとされる。後述の副作用から、腰痛治療で第一選択薬の効果が不十分な時に、少量短期間の追加投与にとどめる使用法が推奨される。慢性腰痛への使用はエビデンスがない。線維筋痛症への投与は短期間で睡眠や痛みを改善するが、長期間投与の効果は不明である³⁾。

ベンゾジアゼピンは、限定的に慢性腰痛に対して短期間投与の治療効果を示す弱いエビデンスがあるが、急性腰痛への効果は不明である。筋弛緩薬間の比較では、ベンゾジアゼピンを含めて、特に推奨される薬物はない。

5. 副作用

眠気、脱力感、めまい、頭痛、頭重感などの副作用が多く、乱用や誤用についても意喚起がなされている⁴⁾。特にチザニジン塩酸塩、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) 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. [I, G1]
- 2) See S, et al: Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician* 2008; 78: 365-370. [I, G1]
- 3) Tofferi JK, et al: Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 9-13. [I, G1]
- 4) Witenko C, et al: Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *PT* 2014; 39: 427-435. [II, G1]

Ⅲ-13. 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。

ベンゾジアゼピンは、縫線核や扁桃核、海馬、視床下部に存在するγ-アミノ酪酸 A (GABA_A) 受容体に存在するアロステリック結合部位に結合し、抑制性神経伝達物質である GABA の作用を増強する。GABA の刺激による Cl⁻ の細胞内への透過性を高めて抗不安効果を発揮する¹⁾。GABA_A 受容体のサブユニットの α₂ 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²⁾。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_A 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³⁾。セロトニン系抗不安薬は、縫線核や扁桃核、海馬などの前シナプスの 5-HT_{1A} 自己受容体に部分アゴニストとして作用することにより、抗不安効果を発揮する¹⁾。

GABA : γ-aminobutylic acid
γ-アミノ酪酸

2. 薬物名

i) ベンゾジアゼピン系抗不安薬

半減期により四段階に分類できる¹⁾。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。

ii) セロトニン系抗不安薬 (5-HT_{1A} 受容体部分作動薬)

タンドスピロンクエン酸塩。

3. 保険適応 (2016年3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は保険適応がある。

4. 効果の期待できる病態

痛みに対しては、鎮痛補助薬として⁴⁾、不安などの軽減、睡眠障害の改善や筋弛緩を目的に使われている。エチゾラムとNSAIDsの併用は、若年者または女性の筋緊張型頭痛に対する有効性が認められている⁵⁾。アルプラゾラムは、NSAIDsとの併用により、NSAIDsの効果を増強することが認められている⁶⁾。急性腰痛に関しては、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の有効性は低いが、慢性腰痛に関しては有効性が認められている⁷⁾。顎関節症に関してジアゼパムの有効性はプラセボと有意な差は認められていない⁸⁾。

5. 副作用²⁾

眠気、ふらつきやめまい感が主な副作用であり、精神運動能力低下（運転能力の低下⁹⁾）、認知能力低下、筋緊張低下が起こることがある。10%以下で奇異的覚醒反応、興奮、攻撃性が出現することがある。近年、エチゾラムなどは依存性について問題視されている。

参考文献

- 1) 辻敬一郎, 他: 抗不安薬. 日本臨床 2012; 70: 42-46. [VI, G5]
- 2) Howard P, et al: Benzodiazepines. J Pain Symptom Manage 2014; 955-964. [I, G2]
- 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. [II, G1]
- 4) Reddy S, et al: The benzodiazepines as adjuvant analgesics. J Pain Symptom Manage 1994; 9: 510-514. [I, G2]
- 5) Hirata K, et al: Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. Internal Medicine 2007; 46: 467-472. [II, G1]
- 6) Baradaran M, et al: Alprazolam role in the analgesic effect of ibuprofen on post-dontic pain. Caspian J Intern Med 2014; 5: 196-201. [II, G2]
- 7) Chou R, et al: Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical practice guideline. Ann Intern Med 2007; 147: 505-514. [I, G1]
- 8) Pramod GV, et al: Analgesic efficacy of diazepam and placebo in patients with temporomandibular disorders: A double blind randomized clinical trial. Ind J Dental Res 2011; 22: 404-409. [II, G3]
- 9) Takahashi M, et al: The effects of acute treatment with tandospirone, diazepam, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2010; 25: 260-267. [III, G2]