

- electroconvulsive therapy: a comparison of sevoflurane with propofol. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32:241–245.
30. Calarge CA, Crowe RR, Gergis SD, et al. The comparative effects of sevoflurane and methohexital for electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2003;19:221–225.
31. Toprak HI, Gedik E, Begeç Z, et al. Sevoflurane as an alternative anaesthetic for electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2005;21:108–110.
32. Randell T, Tanskanen P, Scheinin M, et al. QT dispersion after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesth*. 1999;11:163–166.
33. Aytemir K, Aksoyek S, Ozer N, et al. QT dispersion and autonomic nervous system function in patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol*. 1998;65:45–50.
34. Shimabukuro M, Chibana T, Yoshida H, et al. Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1996;78:1057–1059.

Comparison of 2% Mepivacaine, Clipping, and Radiofrequency Thermocoagulation for Duration and Magnitude of Action in Peripheral Arterial Blood Flow Induced by Sympathetic Block in Anesthetized Dogs

Taro Otani, MD, Mio Shinozaki, MD, Yoshiyuki Takahashi, MD, Tomohito Ikeda, MD, Yoshiyuki Kimura, MD, Masaru Nagao, MD, Shigeki Yamaguchi, MD, and Toshimitsu Kitajima, MD

Background and Objectives: Thoracic sympathetic block has recently been performed by placement of the clips on the sympathetic chain to interrupt nerve conduction. The aim of this study was to compare clipping with 2% mepivacaine and radiofrequency thermocoagulation for the potency of sympathetic block from the results of the duration and magnitude of the vasodilation effect induced by thoracic sympathetic block in dogs.

Methods: We measured mean arterial pressure, heart rate, and right and left brachial artery blood flow (BABF) before and after thoracic sympathetic block in 24 dogs. The experimental protocol was designed as follows: (1) left thoracic sympathetic block by 1.0 mL of 2% mepivacaine ($n = 8$), (2) left thoracic sympathetic block by clipping ($n = 8$), and (3) left thoracic sympathetic block by radiofrequency thermocoagulation ($n = 8$).

Results: Mean arterial pressure and heart rate did not change significantly throughout the study in either group. Left thoracic sympathetic block by 2% mepivacaine increased left BABF significantly from 5 to 70 mins after the block (baseline, 100%; peak at 10 mins after the block, $179\% \pm 33\%$; $P < 0.01$). Left thoracic sympathetic block by clipping increased left BABF significantly from 5 to 120 mins after the block (baseline, 100%; peak at 30 mins after the block, $156\% \pm 31\%$; $P < 0.01$). Left thoracic sympathetic block by radiofrequency thermocoagulation increased left BABF significantly from 5 to 120 mins after the block (baseline, 100%; peak at 10 mins after the block, $206\% \pm 31\%$; $P < 0.01$).

Conclusions: Clipping may have a same potency compared with 2% mepivacaine and a less potency compared with radiofrequency thermocoagulation in thoracic sympathetic block in dogs.

(Reg Anesth Pain Med 2010;00: 00-00)

Thoracoscopic sympathectomy by clipping has recently been performed in patients with palmar and axillary hyperhidrosis instead of electrocautery or transection to block the transmission of sympathetic impulses. Clipping is a minimal procedure with limited dissection. The major potential advantage of clipping is the ability to remove the clips in the case of bothersome com-

pensatory sweating, which may lead to a symptomatic improvement.¹ Therefore, thoracic sympathetic block by clipping may be applied to pain syndromes and peripheral vascular diseases in the upper extremities. However, so far, there have been no reports on the potency of clipping versus radiofrequency thermocoagulation for sympathetic block.

In the present study, we examined the duration and magnitude of the increase in vasodilation induced by thoracic sympathetic block by clipping and compared these results with the results of thoracic sympathetic block by 2% mepivacaine or radiofrequency thermocoagulation in anesthetized dogs.

METHODS

This study was conducted according to the animal experimental guidelines of Dokkyo Medical University School of Medicine, which adhere to National Institutes of Health Animal Experimental Guidelines.

Twenty-four adult mongrel dogs of either sex (10–16 kg) were anesthetized with a 25-mg/kg intravenous injection of sodium pentobarbital, and their tracheas were intubated. Mechanical ventilation was adjusted to provide PaCO₂ between 35 and 40 mm Hg by use of a respirator (Harvard Apparatus, Chicago, IL), and anesthesia was maintained with the intravenous administration of diazepam 0.05 mg/kg, pentazocine 0.5 mg/kg, and vecuronium 0.1 mg/kg, supplemented as required. The left femoral artery was cannulated with a polyethylene catheter (outer diameter, 2.75 mm) to measure mean arterial pressure (MAP) and to obtain blood samples for arterial blood gases. Electrocardiography was used throughout the experiment to monitor heart rate (HR). Bilateral brachial arteries in the forelegs were carefully dissected from the adjacent tissue, and a 2-mm ultrasonic flow probe (Transonic System, Inc, Ithaca, NY) was placed within each artery at the center of the proximal portion of the arteries. Right and left brachial artery blood flow (BABF) was measured using a Transonic T206 (Transonic System, Inc) as an ultrasonic timed flowmeter (mL/min). Physiologic saline solution was continuously infused intravenously at a rate of 3 mL/kg per hour from the left femoral vein during the study. The room temperature was kept constant at 25°C.

The dogs were then randomly divided into 3 groups:

1. Left thoracic sympathetic block by 1.0 mL of 2% mepivacaine ($n = 8$)
2. Left thoracic sympathetic block by clipping ($n = 8$)
3. Left thoracic sympathetic block by radiofrequency thermocoagulation ($n = 8$)

In the mepivacaine group, the left thoracic sympathetic ganglion was exposed by a left lateral thoracotomy at the second

From the Department of Anesthesiology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan.

Accepted for publication July 16, 2010.

AQ1 Address correspondence to: Toshimitsu Kitajima, MD, Department of Anesthesiology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu, Tochigi 321-0293, Japan (e-mail: shigetaki@dokkyomed.ac.jp).

Copyright © 2010 by American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

ISSN: 1098-7339

DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181fa69d2

Kitajima

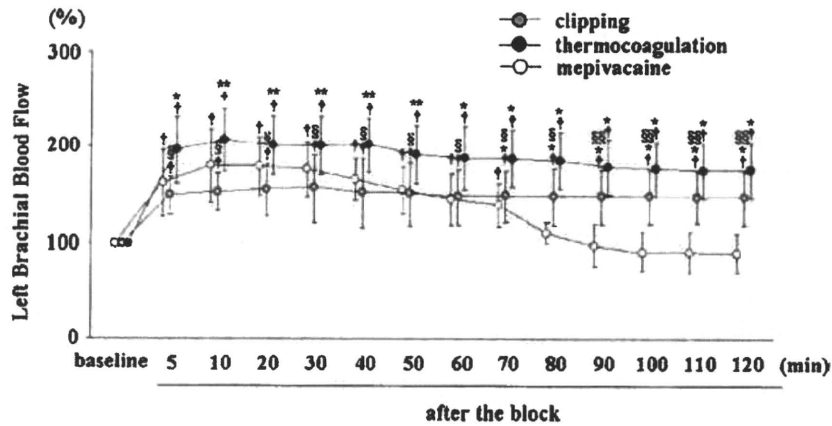


FIGURE 1. Changes in left BABF before and after thoracic sympathetic block by 2% mepivacaine, clipping, or radiofrequency thermocoagulation. † $P < 0.01$ versus baseline. * $P < 0.01$ versus mepivacaine. ** $P < 0.05$ versus mepivacaine. § $P < 0.01$ versus radiofrequency thermocoagulation. §§ $P < 0.05$ versus radiofrequency thermocoagulation. Values are shown as mean \pm SD.

and third intercostal space. A 25-gauge winged needle was inserted just beneath the cervicothoracic sympathetic ganglion and stabilized with a suture for performing thoracic sympathetic block, and the chest was closed. After stabilization of hemodynamic parameters, 1.0 mL of 2% mepivacaine was injected through the needle.

AQ2 In the clipping group, left thoracic sympathetic ganglions were exposed by a left lateral thoracotomy at the second and third intercostal space. After stabilization of hemodynamic parameters, the clips (Ligaclip; Ethicon Endo-Surgery) were placed on T2, T3, and T4 according to the method of Lin et al,¹ and the chest was closed.

AQ3 In the thermocoagulation group, the left thoracic sympathetic ganglions were exposed by a left lateral thoracotomy at the second and third intercostal space. A guiding needle (SMK; Radionics) was inserted under the fascia, the radiofrequency electrode was inserted into the outer guiding needle, the tip of the electrode was placed at the sympathetic trunk just beneath the cervicothoracic sympathetic ganglion, and the chest was closed. After stabilization of hemodynamic parameters, a radiofrequency generator (RFG-3C Pluse Generator; Radionics) was used for thermocoagulation (90°C for 120 sec).

Measurement of MAP, HR, and left and right BABF were performed before the procedure (baseline), at 5 mins after the sympathetic block, and thereafter every 10 mins for 120 mins after the block. All values of BABF were described as percentages of change from the baseline value (100%). Blood gas analysis was performed before sympathetic block (baseline) and at the end of the experiment.

Data are presented as mean \pm SD. Statistical analyses within a group were performed by repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction as post hoc testing. Comparisons between groups were made by applying Mann-Whitney *U* test. The threshold for statistical significance was $P < 0.05$.

RESULTS

Mean arterial pressure and HR did not change significantly throughout the study in the 3 groups. Figure 1 compares changes on left BABF after left thoracic sympathetic block by 2% mepivacaine, clipping, and radiofrequency thermocoagulation. In thoracic sympathetic block by 2% mepivacaine, left BABF increased significantly from 5 to 70 mins after the block compared with the baseline (baseline, 100%; peak at 10 mins after

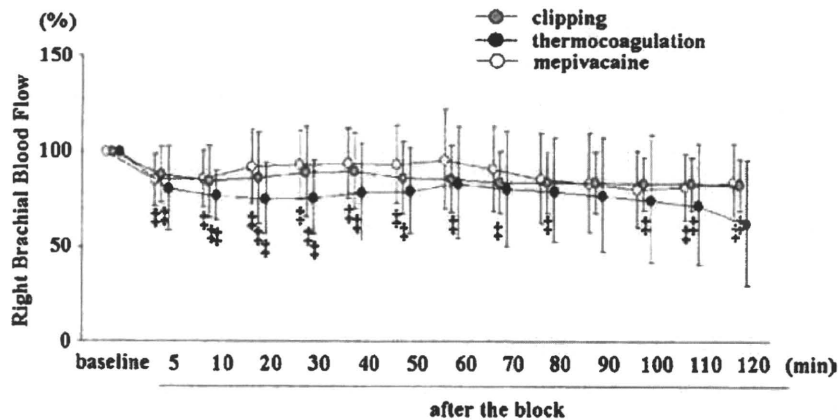


FIGURE 2. Changes in right BABF before and after cervicothoracic sympathetic block by 2% mepivacaine, clipping, or radiofrequency thermocoagulation. ‡ $P < 0.05$ versus baseline. Values are shown as mean \pm SD.

the block, $179\% \pm 33\%$; $P < 0.01$). In the thoracic sympathetic block by clipping, left BABF increased significantly from 5 to 120 mins after the block compared with the baseline (baseline, 100%; peak at 30 mins after the block, $156\% \pm 31\%$; $P < 0.01$). In the thoracic sympathetic block by radiofrequency thermocoagulation, left BABF increased significantly from 5 to 120 mins after the block compared with the baseline (baseline, 100%; peak at 10 mins after the block, $206\% \pm 31\%$; $P < 0.01$). Left BABF in the left thoracic sympathetic block by clipping was significantly less than that of radiofrequency thermocoagulation from 5 to 120 mins after the block. However, no statistically significant differences were observed between left BABF results obtained by use of clipping and those obtained by use of 2% mepivacaine from 5 to 70 mins after the block. Thereafter, left BABF in the left thoracic sympathetic block by clipping was significantly higher than that of 2% mepivacaine from 80 to 120 mins after the block. As shown in Figure 2, right BABF in the 3 groups decreased after the left thoracic sympathetic block.

PaCO₂ was maintained at 36 to 40 mm Hg, and PaO₂ was maintained at 85 to 97 mm Hg before the block and at the end of the experiment in the 3 groups.

DISCUSSION

Thoracic sympathetic block has been used to diagnose or treat pain syndromes, peripheral vascular diseases, and hyperhidrosis in the upper extremities. Thoracic sympathetic block by a local anesthetic such as mepivacaine is used for a diagnostic block. When the diagnostic block is effective, radiofrequency thermocoagulation is usually performed as a therapeutic block. Recently, thoracic sympathetic block by clipping has been performed in patients with palmar hyperhidrosis or blushing.¹⁻⁵ The thoracic sympathetic chain by clipping is accomplished in the interruption of nerve conduction. The great advantage of clipping is that it is capable of recovering nerve conduction by removal of the clips when patients notice no effect or any adverse event after receiving the procedure. Lin et al⁶ reported that innervation of the sympathetic nerve could be recovered by removal of the clips within 1 month of the procedure. Consequently, thoracic sympathetic block by clipping may be more widely used in patients with pain syndromes or peripheral vascular diseases instead of radiofrequency thermocoagulation. However, to our knowledge, little is known about the sympathetic blocking potency of clipping versus radiofrequency thermocoagulation. In the present study, we examined the duration and magnitude of the increase in vasodilation induced by clipping and compared these results with those from 2% mepivacaine or radiofrequency thermocoagulation to examine the potency of thoracic sympathetic block by clipping. Thoracic sympathetic block by clipping induced 56% of the maximum increase of BABF compared with the baseline value at 30 mins after the block, and there were no statistically significant differences in increases of BABF from 5 to 70 mins after the block between clipping and 2% mepivacaine. These results suggested that the success of sympathetic block was achieved by clipping. Thoracic sympathetic block by clipping may be performed to obtain a longer duration of action even in patients with peripheral vascular diseases or sympathetically maintained pain. However, thoracic sympathetic block by radiofrequency thermocoagulation induced 106% of maximum increase of BABF compared with the baseline value at 10 mins after the block. There was significantly higher BABF in thoracic sympathetic block by radiofrequency thermocoagulation throughout the study compared with that of clipping. From these results, thoracic sympathetic block by clipping may be less potent compared with that of radiofrequency thermocoagulation.

At what level should thoracic sympathetic block by clipping be performed? The second thoracic ganglion is the key to innervation of the upper extremity.⁵ Sympathetic block by clipping at the T2 level induced excellent results.^{5,6} Chou et al⁷ recommend sympathetic block by clipping at the T2 and T3 levels because of its reversibility. Neumayer et al⁷ recommend sympathetic block by clipping at the T4 level because of fewer adverse events. We performed sympathetic block by clipping at the T2, T3, and T4 levels to complete the block in this study. It blocked the transmission of the sympathetic impulse by the compression force of clipping, and the magnitude of increase in vasodilation induced by clipping was similar to that of 2% mepivacaine. Denny-Brown and Brenner⁸ demonstrated that peripheral nerve conduction can be interrupted by a compression force of more than 44 g for 14 days followed by complete histologic degeneration of all nerve fibers in cats. However, we did not examine the compression force of clipping and the histologic change of the nerve after removal of the clips.

In the present study, no statistically significant differences were observed in MAP and HR after thoracic sympathetic block in 3 groups. Because left cervicothoracic sympathetic block exerts less influence on hemodynamics compared with the right side of block,⁹⁻¹² we performed left thoracic sympathetic block in this study. Schlack et al¹² reported that left cervicothoracic sympathetic block impaired regional myocardial function, but it did not affect MAP and HR. Our results after thoracic sympathetic block were consistent with their study. In the present study, contralateral BABF decreased after thoracic sympathetic block probably because of compensatory vasoconstriction. In our previous study using the same animal model, cervicothoracic sympathetic block by a local anesthetic induced a decrease in peripheral arterial blood flow in the lower extremities remaining innervated because of compensatory vasoconstriction.¹³

In conclusion, thoracic sympathetic block by clipping induces a significant increase of peripheral arterial blood flow comparable to 2% mepivacaine, but the magnitude of blood flow induced by clipping is lower than that of radiofrequency thermocoagulation. Therefore, the sympathetic blocking potency of clipping may be less than that of radiofrequency thermocoagulation.

REFERENCES

1. Lin TS, Huang LC, Wang NP, Chang CC. Endoscopic thoracic sympathetic block by clipping for palmar and axillary hyperhidrosis in children and adolescents. *Pediatr Surg Int*. 2001;17:535-537.
2. Whitson BA, Andrade RS, Dahlberg PS, Maddaus MA. Evolution of clipping for thoracoscopic sympathectomy in symptomatic hyperhidrosis. *Surg Laparosc Percutan Tech*. 2007;17:287-290.
3. Fibla J, Molins L, Mier JM, Vidal G. Effectiveness of sympathetic block by clipping in the treatment of hyperhidrosis and facial blushing. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:970-972.
4. Chou SH, Kao EL, Lin CC, Chang YT, Huang MF. The importance of classification in sympathetic surgery and a proposed mechanism for compensatory hyperhidrosis: experience with 464 cases. *Surg Endosc*. 2006;20:1749-1753.
5. Miller DL, Force SD. Temporary thoracoscopic sympathetic block for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1211-1216.
6. Lin CC, Mo LR, Lee LS, Ng SM, Hwang MH. Thoracoscopic T2-sympathectomy block by clipping: a better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris. Experience with 326 cases. *Eur J Surg Suppl*. 1998;580:13-16.
7. Neumayer C, Zacherl J, Holak G, et al. Limited endoscopic thoracic sympathetic block for hyperhidrosis of the upper limb: reduction of compensatory sweating by clipping T4. *Surg Endosc*. 2004;18:152-156.

8. Denny-Brown D, Breaner C. Lesion in peripheral nerve resulting from compression by spring clip. *Arch Neurol Psychiat.* 1944;52:1-19.
9. Fujiki A, Masuda A, Inoue H. Effects of unilateral stellate ganglion block on the spectral characteristics of heart rate variability. *Jpn Circ J.* 1999;63:854-858.
10. Cinca J, Evangelista A, Montoya J, et al. Electrophysiologic effects of unilateral right and left stellate ganglion block on the human heart. *Am Heart J.* 1895;109:46-54.
11. Kashima T, Tanaka H, Minagoe S, Toda H. Electrocardiographic changes induced by the stellate ganglion block in normal subjects. *J Electrocardiol.* 1981;14:169-174.
12. Schiack W, Schäfer S, Thämer V. Left stellate ganglion block impairs left ventricular function. *Anesth Analg.* 1994;79:1082-1088.
13. Kitajima T, Okuda Y, Mishio M, Hamaguchi S, Yamaguchi S, Kimura Y. Acute cigarette smoking reduces vasodilative effect induced by sympathetic block in dogs. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26:41-45.

がん患者と対症療法

Symptom Management in Cancer Patients

2010 vol.21 no.2

別刷

メヂカルビュー社

よくある関連痛とその診断

Diagnosis for referred cancer pain

獨協医科大学麻酔科学教室准教授 山口 重樹 Shigeki Yamaguchi

獨協医科大学麻酔科学教室教授 北島 敏光 Toshimitsu Kitajima

Key Words

● がん性疼痛 (cancer pain)

● 関連痛 (referred pain)

● 内臓痛 (visceral pain)

● 深部痛 (deep pain)

● 表在痛 (superficial pain)

Summary

関連痛とは病変部位の脊髄分節に一致した体表面に訴える痛みの中で、病変部位から離れた場所に痛みを訴えるため、その診断が遅れることもしばしばある。しかし、関連痛の特徴を理解し、画像診断で病変部位が確認できれば、その診断は決して難しいものではない。特に、多くの関連痛では神経障害性疼痛とは異なりオピオイド鎮痛薬が有効である。早期に関連痛との診断が下され原因とされる病変に応じた治療が開始できれば、痛みが増強することも遷延することも少ないと思われる。要するに、がん診療に携わる医療スタッフが正確な関連痛の知識を得る必要があるといえる。本稿では、腹腔内臓器のがん関連痛について解説した。

Referred pain is that felt in an area on the body surface that shares the same spinal segment as the lesion. When pain is felt at a site distant from the cause of the pain, the diagnosis is often delayed. If characteristics of referred pain are understood and the lesion is identified by diagnostic imaging, however, it is not so difficult to make the diagnosis. Unlike neuropathic pain, opioid analgesics are often effective to relieve referred pain. Early diagnosis of referred pain and initiation of treatment appropriate for the cause of the pain may reduce complaints of worsening or chronic pain. In short, it is considered necessary for healthcare personnel involved in cancer treatment to have accurate knowledge of referred pain. This article presents information on referred pain caused by cancer in intra-abdominal organs.

はじめに

関連痛は、臨床においてよく観察される症状である。たとえば、心筋梗塞発症直後、患者は心臓がある左前胸部ではなく肩や上腕に痛みを訴えることがよくある。また、腎結石では明らかに原因部位と離れた場所である鼠径部や精巣の痛みとし

て表現されることが知られている。そして、Codaらは著書のなかで、関連痛を「原因部位に局在するだけでなく、原因部位に隣接する、あるいは離れた部位に発生する痛み」と定義している¹⁾。関連痛とは、体の一部に生じた異常を体表面に痛みという危険信号として投射することによりいち早く知らせようとする、一種の防御反応とも考えられる。もちろん、関連痛はがん診療にお




いてもしばしば認められる。本稿では、腹腔内臓器に由来したがん関連痛について述べる。

がん性疼痛における関連痛

がん患者はその闘病中にさまざまな症状を経験するが、そのなかでも痛みは患者のQOLを著しく低下させ、がんの治療への意欲をも低下させる。進行がん患者の60~70%、末期がん患者の75%が痛みを有し、50%の患者の痛みは中等度~高度、30%の患者の痛みは高度~耐えがたい痛みであるとされている²⁾。がん由来した痛みをがん性疼痛と呼ぶが、その痛みは一様ではない。表

1にがんに伴う痛みの分類を示すが、痛みの種類によってそれぞれがん性疼痛の治療薬であるオピオイド鎮痛薬の効果は異なる。したがって、がん性疼痛の診断は疼痛治療を行ううえで非常に重要である。また、表2には臨床的な痛みの分類を示したが、痛みの発現様式も異なる。がん性疼痛における関連痛は侵害受容性疼痛における内臓痛の1つであるが、真性深部痛とは区別され病巣の周囲や病巣から離れた場所に発生する痛みで、通常では実際は深部痛でありながら患者の訴えは表在痛として表現される。それゆえに、がん診療においてはこの関連痛を念頭において診察する必要がある。患者が痛みを訴える部位に原因病巣が存在

表1. がんに伴う痛みの分類

分類	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛
	体性痛	内臓痛	
障害部位	体性組織(皮膚, 筋骨格系, 結合組織など) 例: 脊椎への転移 	管腔臓器(消化管など)および固形臓器(肝臓, 腎臓などの被膜を有する臓器) 例: 卵巣がん 	いわゆる痛覚伝導に関係する神経系(末梢神経, 脊髄神経, 視床, 大脳など) 例: 神経根の圧迫 
痛みの誘引	器械的, 物理的, 化学的刺激など	①臓器局所ならびに周囲の炎症 ②管腔臓器の内圧上昇 ③臓器被膜の伸展 など	神経の直接刺激(圧迫, 断裂, 浸潤など)
痛みの特徴	動作時に増悪する局在が明瞭な痛み	局在が不明瞭な, 深部の重い持続的な痛み	皮膚の異常感覚を伴うことが多い, 障害神経支配領域に一致した痛み
オピオイド鎮痛薬の効果	突出痛への対応として速放性のオピオイド鎮痛薬が必要となる	オピオイド鎮痛薬が効きやすい	オピオイド鎮痛薬が効きにくく, 鎮痛補助薬が有効なことがある

しないために、がんの確定診断が遅れてしまうこともある。また、関連痛が心因性疼痛と誤認されてしまうこともあり、痛みへの治療が遅れてしまい、非常に強い痛みや広範囲の痛みを訴えるようになることも少なくない。そのため、がん診療に携わるすべての医療スタッフが関連痛を正しく理

解しておく必要がある。

関連痛の機序³⁾⁻⁸⁾

関連痛の発生機序については古くからさまざまな仮説が立てられ解明のための研究が行われてき

表2. 臨床的な痛みの分類

	表在痛	深部痛
定義	皮膚などの身体表面に生じる痛み	筋骨格系や内臓に由来する痛み
特徴	通常、2種類の痛みからなる。 ●速い痛み (fast pain) 侵害刺激直後に感じ、刺されるような痛みと表現される。 ●遅い痛み (slow pain) 侵害刺激から1~2秒程度遅れて感じ、灼けるような痛みと表現される。	真性深部痛と関連痛に区別される。 ●真性深部痛 (true deep pain) 原因となる臓器が存在する部位に感じる痛みで、通常境界不明瞭であることが多い。 ●関連痛 (referred pain) 病巣の周囲や病巣から離れた場所に発生する痛みで、通常、深部痛でありながら表在痛として表現される。

表3. 関連痛に関する研究

研究者	仮説	内容
Hippocrates (B.C. 4世紀頃)	sympathy (共感)	ある条件下の子宮が乳に影響を及ぼす現象がある。この頃は、体液の不均衡が痛みを引き起こすと考えられていた。
Galenos (A.D. 2世紀頃)	sympathetic pain	身体のほかの部分への痛みの伝達をsympathetic painと呼び、神経連絡あるいは体液性の2つの機序が考えられていた。
Martyn S (1864)	関連痛の存在を報告	痛みは領域に限局せず、近傍や離れた場所にも出現する。
Sturge WA (1883)	対向被刺激説	脊髄内において隣接する神経細胞間に異常興奮を生じ、内臓からの求心性刺激が皮膚感覚、平滑筋、血管運動神経などを刺激して関連痛、筋収縮、血管反応を生じる。
Mackenzie J ⁴⁾ (1893)	収束促進説 興奮性焦点	内臓求心性線維のインパルスは脊髄視床路を中継されないが、進入した脊髄分節に興奮性焦点をつくり出す。
Ruch TC ⁵⁾ (1946)	収束投射説	内臓からの痛みを伝える求心性線維と体壁からの痛みを伝える求心性線維が、知覚伝導路のある部位で同じニューロンに収束している。
Sinclair DC (1948)	知覚神経分枝説	知覚神経が末梢で分枝し、それぞれ内臓と体性組織を支配しており、その内臓端の刺激で、同じニューロンに支配されている体性組織に痛みを感じる。

たが、いまだその明瞭な回答は得られていない³⁾。
表3に関連痛に関する過去の記載、仮説について示すが、意外にもその歴史は古く、常に臨床における関心事であった。これらのなかでも関連痛の機序を理解するうえで重要なのは、Mackenzie⁴⁾の収束促進説とRuch⁵⁾の収束投射説である。収束促進説とは、内臓からの求心性神経線維は脊髄視床路に入力されず、直接中枢に痛みの投射は行われぬが、脊髄に被刺激性の亢進した領域(興奮性焦点)が形成されて皮膚の痛覚過敏、交感神経系の亢進、骨格筋の収縮を引き起こすというものである。一方、収束投射説とは、脊髄後角に入力する一次知覚ニューロンの数が脊髄視床路の二次ニューロンの数より多く、皮膚と内臓の両方からの刺激が同一の二次ニューロンに入力することによって、皮膚の痛み(表在痛)と真の内臓痛(深部痛)の中枢への同時投射が起こるといっている。これらの仮説で関連痛の機序を説明することはできないが、古い時代に提唱された仮説であるにもかかわらず関連痛の機序を非常にわかりやすく解説している。長槽⁶⁾は、この両者の仮説を合わせた考え方が妥当であるとしている。脊髄後角に入力するニューロンは同じ髄節の種々の組織から神経線維を受けているが、上位に伝える経路は共有されていることが多く、局在性の明瞭な体性組織の痛み(表在痛)のみが自覚され、局在性の乏しい内臓の痛み(深部痛)は自覚されない。そして、引き続いて起こる脊髄における感作が痛覚過敏、骨格筋の収縮、交感神経系の亢進を惹起し、患者は関連痛として自覚するようになるということである。今後、関連痛の機序の解明はさらに進むものと考えられる。

関連痛の臨床

通常、関連痛は筋肉、皮下、皮下組織などの体性組織に局在性の乏しいびまん性の痛みとして現れることが多いが、通常の表在痛とは異なった特

徴を有することが多い。その特徴は、推測されている関連痛の機序を加味すると独特であることがわかる。体表に近い部位に痛みを訴えることが多く、痛覚過敏、アロディニアなどの知覚異常、骨格筋の収縮や深部組織の圧痛、交感神経刺激による体毛の異常、色調の変化などの随伴症状を有することが多い。各種臓器の病変に伴う関連痛の特徴を、**表4～6**に示す。

1. 痛みの特徴

病変部の臓器の知覚神経支配領域におおむね一致した皮膚分節に痛みを訴えることが多く、分節すべてに痛みが出現する場合もあれば一部にのみみられない場合もある。たとえば、肝臓病変に伴う横隔膜の刺激は肩甲部、膵臓病変の刺激は上腹部および背部、腎・尿管の病変の刺激は陰嚢に圧痛を訴えることが多い。痛みの特徴としては、圧痛、痛覚過敏、アロディニアなど、痛みの訴え方が一般的な表在痛や深部痛とは異なる場合が多い。

2. 反射性筋収縮

病変部臓器での刺激が軽い場合は筋収縮を伴わない限局した弱い痛みであるが、刺激が長期間にわたって持続すると筋分節に一致した筋収縮が出現する。この筋収縮自体が自発痛となり、痛みは広範囲で強度なものとなる。この反応性筋収縮は病変部での刺激が消失した後も持続し、痛みは遷延し、圧痛は最後まで残ることが多い。膵臓がんなどで特に炎症が強い場合は、上腹部の痛みに加えて胸壁筋群の広範囲の攣縮が起こり、呼吸困難へとつながる場合がある。

3. 自律神経症状

病変部臓器からの刺激が入力される脊髄髄節に一致した領域の交感神経系の活動が亢進し、血管収縮に伴う色調の変化、立毛、発汗が観察される。血管収縮に伴う血流の低下は組織の虚血を誘発

表4. 消化器にみられる関連痛の特徴

	特 徴
食 道	通常、食道狭窄の結果、食物通過時の内圧上昇が痛みを前胸部に自覚させる。上部食道がんでは椎体や周辺組織への浸潤に伴い頸部から肩に関連痛を訴えることがある。一方、下部食道がんでは上腹部に関連痛を訴えることがある。
胃・ 十二指腸	通常、心窩部を中心とした上腹部に痛みを訴えるが、上腹部、背部に皮膚の痛覚過敏、筋収縮に伴う自発痛などの関連痛を訴えることがある。また、腹膜に及んだ病変が横隔膜を刺激した際には頸部から肩にかけての自発痛、圧痛を訴える。
結 腸	右半結腸は臍周囲へ、左半結腸は恥骨上に関連痛を訴えることがある。
直 腸	骨盤神経叢の圧迫、浸潤に伴って臀部や会陰部に皮膚の痛覚過敏や筋収縮に伴った自発痛、圧痛などの関連痛を訴えることがある。

表5. 肝・胆・膵にみられる関連痛の特徴

	特 徴
肝 臓	肝実質では全く痛みを感じない。肝臓が急激に拡大して肝被膜が緊張、伸展すると痛みが出現する。関連痛として、右季肋部に皮膚の痛覚過敏、筋収縮に伴う痛みを訴える。肥大した腫瘍が横隔膜を刺激すると、頸部から肩にかけての関連痛として自発痛、圧痛を訴える。
胆 道	胆道系の痛みは胆石発作時に出現するような痙痛と称される激しいもので右季肋部にみられ、右肩や右背部に関連痛を訴える。また、炎症性の持続性疼痛を訴える場合、心窩部や下腹部に関連痛を訴えることもある。
膵 臓	従来、持続性疼痛を訴えることが多く、病変部位によって痛みを訴える部位は異なるが、病変の拡大に伴い上腹部、胸部、背部から腰部にかけて関連痛を訴えるようになる。

表6. 泌尿器・生殖器にみられる関連痛の特徴

	特 徴
腎・尿管	腎・尿管に発生した障害は、通常関連痛を訴える。関連痛には、鼠径部から大腿前面に知覚異常を伴った痛み、前側壁筋群の収縮を伴った圧痛、後壁筋群の収縮を伴った肋骨脊椎角の巧打痛、精巣の痛み、腰痛などがある。
膀胱	膀胱の痛みはテネスマスとして表現されることが多いが、関連痛を訴えることも少なくない。男性は亀頭先端部尿道、女性は尿道口周囲皮膚、陰核に関連痛を訴える。
子宮・ 卵巣	通常、下腹部の痛みを訴えるが、しばしば関連痛として下腹部から鼠径部にかけて皮膚の痛覚過敏、筋収縮に伴う圧痛を訴える。また、腫瘍の骨盤神経叢の圧迫、浸潤に伴って腰臀部に痛みが及ぶこともある。

し、痛みを増強する。

4. 関連痛の起こる部位

関連痛で見られるさまざまな症状は、一般的に

病変部の臓器の知覚神経支配領域に認められる。

図1に、代表的な関連痛の発現部位を示す。しかし、関連痛は異なる髄節にも出現することがあり、肺がんで顔面に関連痛がみられた症例などが報告

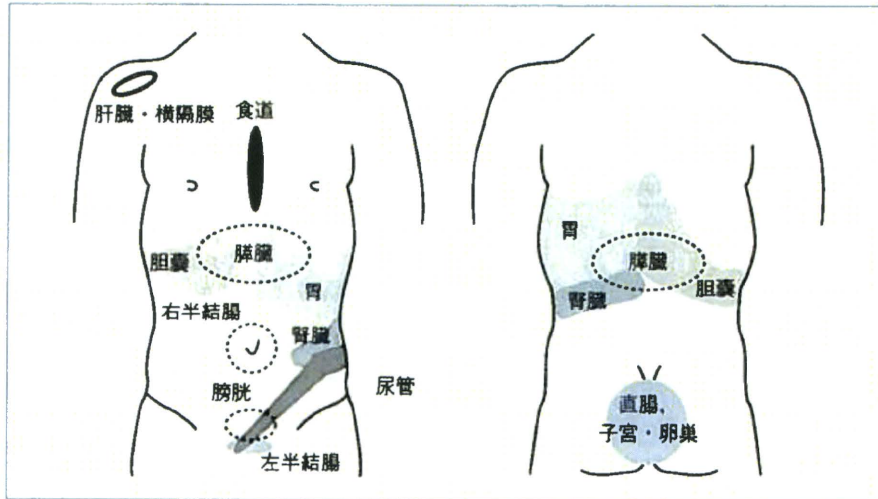


図1. 関連痛の好発部位

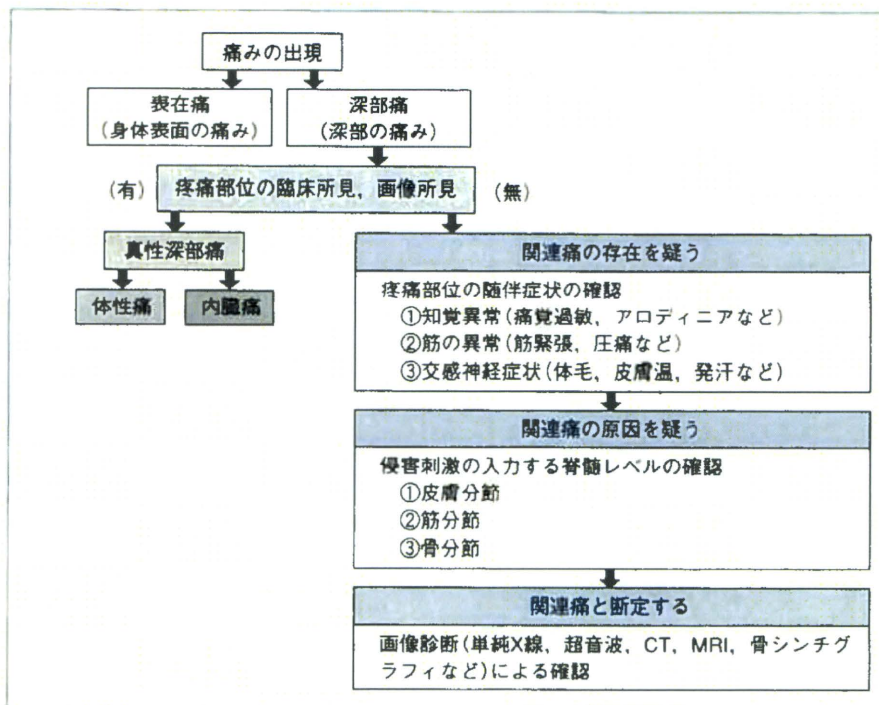


図2. 関連痛診断のアルゴリズム

表7. 関連痛に伴う知覚異常

	定義
Dysesthesia (感覚異常, 知覚異常)	自発性または誘発性に生じる「不快な異常感覚」
Allodynia (アロディニア, 異痛症)	通常では痛みを引き起こさない刺激によって生じる痛み
Hyperalgesia (痛覚過敏)	通常痛みを感じる刺激によって誘発される反応(感覚)が, 通常よりも(痛みが)強くなった状態
Hyperesthesia (知覚過敏)	特殊な感覚を除く刺激に対する感受性の増大

されている。病巣から離れて痛みが発生することは、胎生期の器官の発生とその成長過程で内臓と皮膚の位置の変化が生じるためと考えられている⁷⁾。

5. 関連痛の診断

関連痛の診断にあたっては、関連痛が日常診療において珍しくないことを理解し、関連痛に対する知識を得て、常に関連痛の存在を疑いながら臨床診療にあたることが重要である⁸⁾。関連痛の診断のアルゴリズムを図2に示す。その基本は問診、身体所見、画像所見であり、最終的には除外診断ということになる。そして、最終診断として関連痛の診断をするためには、皮膚分節、筋分節、骨分節を理解し、病変部の脊髄分節と照らし合わせることが必要である。

1) 問診

患者の痛みの訴えを聴取することが重要である。当然のことではあるが、「痛みはありますか」と質問しては痛みの診断に関する情報は何も得られない。痛みの診断にあたっては、「痛みの場所はどこですか」「表面もしくは奥の方のどちらが痛みますか」「どのように痛みますか」「いつ痛みますか」「どのようなときに痛みが増強しますか」「痛み以外に困っていることはありますか」など、いわゆる開かれた質問で痛みの性状を

聴取することが重要である。これらの質問によって、表在痛と深部痛の鑑別が可能になると思われる。また、深部痛であるが画像診断と所見が一致しない場合において、関連痛の存在を疑うことにも役立つ。

2) 身体所見

身体所見を観察する場合、視診、触診が重要となる。視診では、関連痛でしばしば観察される交感神経系亢進に伴う所見を見落とさないことが重要である。皮膚の色、チアノーゼの有無、立毛、異常発汗などがみられる場合は積極的に関連痛を疑う。触診では、痛みを訴える領域の知覚、筋の状態を把握する必要がある。感覚や知覚の異常としては、痛覚過敏、知覚過敏、アロディニア、感覚・知覚異常などの存在を探る必要がある。表7にそれらの知覚異常の定義を示すので、参考にしてほしい。また、筋の所見としては、筋緊張や圧痛の存在を調べる。触診に際しては、皮膚温、発汗状態を注意深く観察することも重要である。

3) 画像所見

前述のように、関連痛とは病変部と隣接あるいは離れた部位に発生する痛みであり、何らかの腹腔内臓器もしくは組織に病変が存在することが前提である。したがって、関連痛の診断には画像所見は欠かせない。単純X線撮影、超音波検査、CT、MRI、骨シンチグラフィなどが痛みの診断

には有用で、病変の存在を把握し、疼痛部位に一致した脊髄分節との関連性を検索する必要がある。

6. 関連痛の治療

関連痛はしばしば痛覚過敏、アロディニアなど交感神経症状などを伴うため、神経障害性疼痛として治療されていることも多い。しかし、関連痛の根源は内臓由来のものであるため侵害受容性疼痛の内臓痛として疼痛治療を行うことが望ましく、WHO三段階除痛ラダーに従って、痛みの強さに応じて鎮痛薬が選択されるべきである。通常、オピオイド鎮痛薬が奏効することが多い。関連痛は、早期に診断、治療することでその遷延が予防できる可能性が高い。関連痛と診断され痛みが強い場合は、オピオイド鎮痛薬の投与を躊躇すべきでないと思われる。痛みの緩和に必要な量の徐放性オピオイド鎮痛薬を定期的に投与し、一定の血中濃度を維持することが望ましい。しかし、関連痛が十分に治療されず経過が長期に及んでしまった場合は筋肉の攣縮を伴って痛みが増悪することが多く、筋攣縮痛にはレスキュー薬と呼ばれる速放性のオピオイド鎮痛薬の投与が必要となる。対症療法として、筋弛緩作用を有するベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、エチゾラムなど)や抗痙攣薬(ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピンなど)の投与や局所保温療法などが有効なこともある。原因臓器の炎症が強い場合は、プロスタグランジンを抑制する非ステロイド性抗炎症薬の投与もしくは併用が有効である。高用量のオピオイド鎮痛薬が必要な場合、オピオイド鎮痛薬の副作用により増量が困難な場合は、神

経ブロックが考慮されるべきである。上腹部内臓由来の痛みに対しては腹腔神経叢あるいは内臓神経ブロック、下腹部内臓由来の痛みに対しては上下腹神経叢あるいは下腸管膜神経叢ブロックが選択され、そのほかには硬膜外ブロック、くも膜下ブロックなどが応用されることもある。神経ブロックは患者の全身状態に応じて考慮されるべきである。また、原因病変に対する治療(化学療法、放射線治療、手術療法など)も腫瘍を縮小、消失させ、関連痛の軽減には有効な手段となりうるが、適応、患者の全身状態を十分に考慮する必要がある。

文献

- 1) Coda BA, Bonica JJ: General considerations of acute pain. *in* Bonica's management of pain (3rd ed), ed by Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, et al: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 222-240, 2001
- 2) 日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会 編: Evidence-Based Medicineに則ったがん疼痛治療ガイドライン. 東京, 真興交易, 4-11, 2000
- 3) 高橋 昭: 原著を採る, 関連痛. *Clin Neurosci* 24: 482-484, 2006
- 4) Mackenzie J: Symptoms and their interpretation. London, Shaw and Sons, 1909
- 5) Ruch TC: Pathophysiology of pain. *in* Neurophysiology (2nd ed), ed by Ruch TC. Philadelphia, Saunders, 345-363, 1965
- 6) 長櫓 巧: 関連痛の多様性. *ペインクリニック* 16: 666-672, 1995
- 7) 横田敏勝: 関連痛の仮説. *脳の科学* 23: 145-148, 2001
- 8) 冨安志郎, 澄川耕二: がんの痛みと関連痛. *ペインクリニック* 26: 543-553, 2005

ペインクリニックで使用する薬の新展開

A. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

2. アセトアミノフェンの新たなる展開

山口重樹 北島敏光
獨協医科大学麻酔科学教室

ペインクリニック
Vol.31 (2010.10) 別冊秋号別刷

真興交易(株)医書出版部

A. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

2. アセトアミノフェンの新たなる展開

山口重樹 北島敏光

獨協医科大学麻酔科学教室

要 旨

長い歴史の中でアセトアミノフェンは有効性と安全性が実証され、世界中で最も使用されている鎮痛薬となり、多くのガイドラインで第一選択の鎮痛薬の位置づけとなっている。残念なことに、本邦では正確な知識と適切な使用経験を持つ臨床医は多くない。高齢者や消耗性疾患の患者での非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) による重篤な合併症が指摘されていることを考えると、アセトアミノフェンは多くの疾患の鎮痛薬として推奨されるべきである。本稿では、NSAIDsと比較しながらアセトアミノフェンの特徴、有用性についてまとめた。本稿を読まれた読者には、アセトアミノフェンが「古くから使用されている安全かつ有効な薬」という印象を持って広く使用していただきたい。

(ペインクリニック 31 : S256-S270, 2010)

キーワード：アセトアミノフェン, NSAIDs, 慢性疼痛

はじめに

高齢化社会の到来とともに、慢性に痛みを訴える人の数は増加傾向にある。最近の調査では、何らかの治療を必要としている慢性疼痛の保有率は10%を超えると報告されている¹⁾。多くの人が痛みを和らげる何らかの手段を望んでいることになる。16世紀の医学書に“to cure sometimes, to relieve often, to comfort always.”という記載があるが、“時々治療し、しばしば和らげ、いつも癒す。”と日本語に直訳される²⁾。この言葉を、慢性疼痛治療に当てはめてみると、“時々神経ブロックなどの侵襲的治療を行い、しばしば薬物療法を行い、いつも励ます。”と考えられる。要するに、慢性疼痛を訴える患者では薬物療法は必須のもので、患者の苦痛を和らげるために鎮痛薬は重要な薬にな

る。病気を治し、症状を和らげる薬に患者が望むことは、安定した効果と少ない副作用である。多くの鎮痛薬では、安定した鎮痛効果と副作用を併せ持つ(図1)。例えば、非ステロイド性消炎鎮痛薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)では、シクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することによる鎮痛作用とともに、急性胃粘膜障害、腎機能障害、血小板凝集抑制などの副作用を合わせ持ち、投与量に制限がある。一方、オピオイド鎮痛薬は強力な鎮痛作用を有し、投与量に制限がないものの、投与早期、投与量の増量により嘔気・嘔吐、便秘、眠気などの副作用が問題となる。鎮痛薬の多くは、鎮痛効果と副作用のバランスを考えながら、投与継続の適否、投与量の調節をしなければならない。服部ら¹⁾の慢性疼痛患者に対するアンケートによると、約半数の患者が鎮痛薬の副作用について心配を抱いているという。し

Future developments of acetoaminophen

Shigeki Yamaguchi, et al

Department of Anesthesiology, Dokkyo Medical University

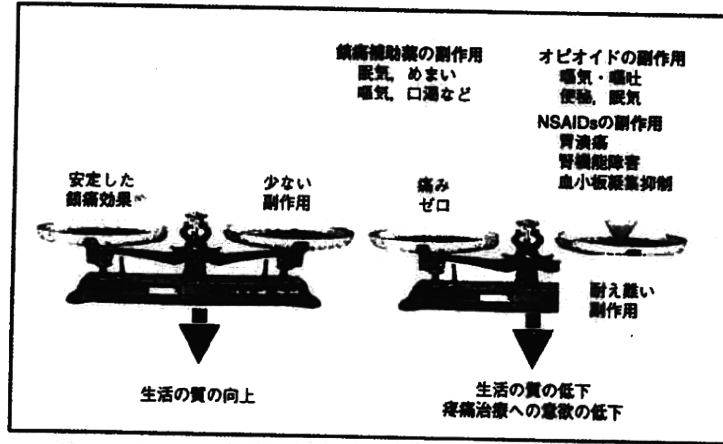


図1 患者が望む鎮痛薬の理想—鎮痛効果と副作用のバランス—

たがって、慢性疼痛の診察・治療に従事するわれわれは、各々の鎮痛薬の特徴を理解し、痛みの病態のみならず患者の全身状態に合わせて、個々の患者に鎮痛薬を処方しなければならない。本稿では、「古くから使用されている安全かつ有効な薬」であるアセトアミノフェンについて述べる。

1. 歴史のあるアセトアミノフェン

アセトアミノフェンの歴史は、最初のアニン系解熱鎮痛薬であるアセトアニリドに遡る。現代医学ではあってはならない医療ミスが原因で、アセトアニリドの解熱効果が発見されたことによる。1880年代後半、腸の寄生虫に苦しむ患者に向け、ナフタリンを処方しなければいけないところを誤ってアセトアニリドが処方されたことで、併発していた熱を下げるという嬉しい効果をもたらした。そして、1886年に Cahn A と Hepp P が初のアニン系解熱鎮痛薬としてアセトアニリドの臨床応用を開始している。アセトアニリドに遅れて、アセトアミノフェンは、1873年に米国の生化学者である Harmon Northrop Morse がフェナセチンとともに合成

に成功している。1940年代に入ると、非アスピリン性鎮痛薬使用者にメトヘモグロビン血症が多発し、Julius Axelrodらはアセトアニリドが原因であることを究明、解熱鎮痛薬としてアセトアミノフェンを用いることを推奨するようになった。アセトアミノフェンが、Brodieらや Axelrodらによって、フェナセチンやアセトアニリドの代謝産物であることを発見されたのはその後（1948年）である^{3,5)}。そして、小児用の解熱鎮痛を目的として開発された市販薬タイレノールの発売以降、アセトアミノフェンは多くの国で解熱鎮痛薬の第一選択となっている。ちなみに、タイレノールを知らないアメリカ人はいないと言っても過言ではない。本邦では、アセトアミノフェンは総合感冒薬の多くに含まれており（表1）⁶⁾、安全で有効な薬と認識され、市販薬として多くの家庭に常備されている。

2. アセトアミノフェンの作用機序

アセトアミノフェンは長い臨床経験を有するにもかかわらず、今なお、その作用機序は一定の見解を得るまでにはいたっていない。そして、

A. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 2. アセトアミノフェンの新たなる展開

表1 代表的なアセトアミノフェン含有製剤

一般用医薬品	アセトアミノフェン含有量
タイレノール	300 mg/錠
カゼリック顆粒	270 mg/包
アンヒバ座薬	50, 100, 200 mg/錠
アルピニー座薬	50, 100, 200 mg/錠
エキセドリン	150 mg/錠
グレランエース	150 mg/錠
ベンザエース	150 mg/錠
セダスハイ	125 mg/錠
サリドンエース	110 mg/錠
新ルル A	100 mg/錠
パブロン S	100 mg/錠
新セダス	80 mg/錠
処方箋医薬品	アセトアミノフェン含有量
SG 顆粒	250 mg/包
PL 顆粒	150 mg/包

今なお、アセトアミノフェンの解熱鎮痛機序を NSADs と同様と誤解している人は多い。しかし、アセトアミノフェンと NSAIDs は全く異なる作用機序を有し、アセトアミノフェンでは COX (COX-1 と COX-2 が存在する) の阻害が非常に弱いということがはっきりしてきた。Chandrasekharan ら⁷⁾ は、COX-3 の存在を指摘し、アセトアミノフェンが中枢性に COX-3 を阻害し、視床下部の体温中枢に働き、体内の水分の移動と末梢血管の拡張作用によって発汗に伴う解熱と疼痛閾値の上昇を引き起こすのではないかと述べている。しかし、COX-3 の存在は種によって異なることが指摘され、人における COX-3 の存在は不明で、アセトアミノフェンの COX-3 阻害作用は否定的な見解が一般的となっている⁸⁾。その後、アセトアミノフェンに関する研究は進み、アセトアミノフェンの代謝物である *p*-アミノフェノール (*p*-aminophenol) が肝臓主体で産生された後、多くが脳内 (ごく一部は脊髄) に移行し、fatty acid amide hydrolase (FAAH) 依存性にアラキドン酸 (arachidonic acid) と結合して、*N*-

acylphenolamine (AM404) が合成されることが報告された⁹⁾。この報告では、AM404 がアセトアミノフェンの強力な鎮痛作用の本態であること推察している。現在までに、AM404 の示す鎮痛作用の作用機序は少なくとも3つ提唱されている (図2)¹⁰⁾。1つ目は COX 阻害説で、脳内および脊髄内において AM404 が COX を阻害する可能性が指摘されている。2つ目はカンナビノイド受容体の活性化説で、AM404 がエンドカンナビノイドの再取り込み阻害作用を有し、シナプス間の内因性エンドカンナビノイドを増加させ、間接的に CB1 受容体を活性化させる可能性である。3つ目はカプサイシン受容体活性化説で、中脳中心灰白質内のカプサイシン受容体 (TRPV1) を活性化させることにより抗侵害作用を示すというものである。いずれにしても、アセトアミノフェンの作用機序解明までにはもう少し時間がかかりそうである。

3. アセトアミノフェンの体内動態

アセトアミノフェンの生物学的利用能は非常に高く (60~98%)、吸収は良好である。また、最高血中濃度に到達するまでの時間は約 30 分程度 (食事の摂取により変化する)、血中濃度の半減期は約 2 時間程度であり、解熱鎮痛薬としては非常に使いやすい薬物動態である。アセトアミノフェンは、大部分が肝臓でグルクロン酸、硫酸あるいはシステインと抱合した後、約 24 時間でほとんどが尿中に排泄される。

アセトアミノフェンの体内動態は食事の影響を受ける。解熱鎮痛薬として普段からアセトアミノフェンを服用している患者の中に、食後より空腹時に服用したほうが、その効果発現が速いという感触を持っている患者も多い¹¹⁾。これは、空腹時にはアセトアミノフェンの吸収速度が増大し、最高血中濃度も上昇するからである。食後の血中濃度上昇の遅延や最高血中濃度の低下は、アセトアミノフェンが小腸に達した後に

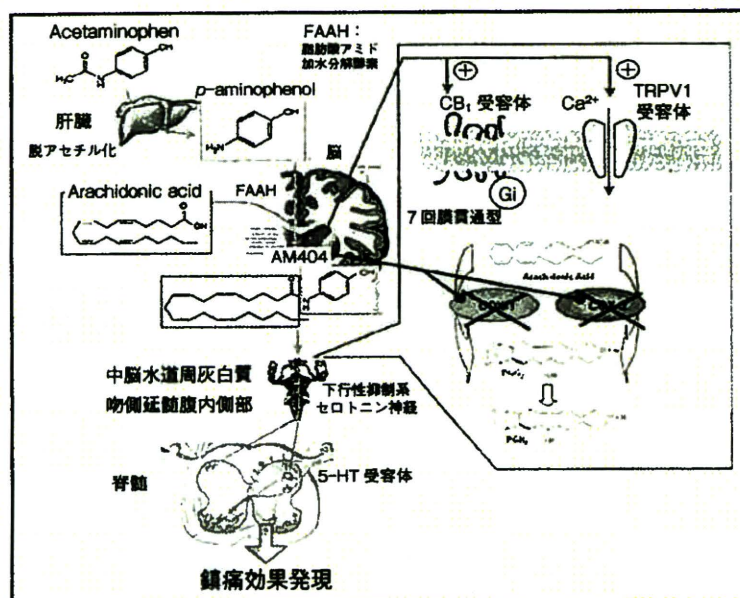


図2 アセトアミノフェンの作用機序

(疼痛ナビ [http://www.e-paincontrol.com/main/1_frontierseminar/dai_15/15.php] から引用)

上皮細胞よりすみやかに吸収される胃排出律速タイプの薬物であるため、食物の胃排泄の遅延（胃は食物をいったんためて消化を行う）とともにアセトアミノフェンの小腸への移行も遅延し、吸収が遅くなるためである。特に、高脂肪食の摂取によってその吸収は遅れる¹²⁾。アセトアミノフェンの添付文書には、「空腹時の服用は避けるべき」という記載がみられるが、上述したようにアセトアミノフェンはアスピリンなどのNSAIDsと比較して消化管への刺激が少ないといわれており、急激に出現した痛みに対しては食前に服用させることもけっして悪くないことである。このことは、アセトアミノフェンの一般用医薬品であるタイレノール®（ジョンソンエンドジョンソンが2002年より販売）が本邦初の空腹時にも飲める解熱鎮痛薬として承認された由縁と考えられる¹³⁾。

4. アセトアミノフェンの位置付け

アセトアミノフェンはWHO方式三段階の除痛ラダーにおける第一段階に位置される鎮痛薬である。この三段階の除痛ラダーの第一段階については、以前はNSAIDsと書かれていることが多く、多くの人がそのように理解していたと思われる。しかし、近年は第一段階には非オピオイドと記されていることが多い（図3）。これは、アセトアミノフェンがNSAIDsとは異なる作用機序により解熱・鎮痛作用を発揮することが判明したからである。

NSAIDsの作用機序は、細胞障害によるアラキドン酸カスケードの活性化でプロスタグランジンなどの炎症・発痛物質が産生されるために重要な働きをしているCOXを阻害することである。正常状態では、COXは恒常的に胃粘膜上皮細胞、血管内皮細胞、血小板に発現している。

A. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 2. アセトアミノフェンの新たな展開

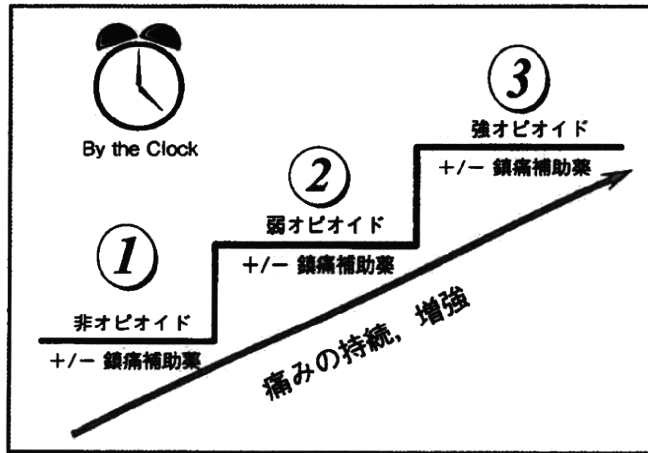


図3 WHO 三段階の除痛ラダー
非オピオイド：非ステロイド性消炎鎮痛薬，アセトアミノフェンなど

そして、胃粘膜保護、腎血流維持、血小板凝集などの働きをしている。NSAIDsは強力な鎮痛作用を有する一方、COX 阻害による胃粘膜障害、腎機能障害、血小板凝集抑制などの時には重篤となる副作用を有する。あらゆる疼痛に対してNSAIDsが処方されているが、その長期処方が重篤な問題を引き起こしていることは周知の事実である。1997年の調査ではあるが、Wolfeら¹⁴⁾は、米国において年間約16,500人のリウマチ性疾患、変形性関節症などの患者がNSAIDsの胃粘膜障害によって死亡していること報告し、NSAIDsの危険性を指摘している。また、Perez-Gutthannら¹⁵⁾は、高齢者の入院数を増やす一つの要因がNSAIDsの内服であることを指摘している。また、その後NSAIDsの副作用を軽減するために開発されたCOX-2選択的阻害薬も、その長期使用により心血管系の合併症の発生を促進する可能性が報告され^{16,17)}、使用が差し控えられるようになっていく。

そのため、海外における多くのガイドラインで、アセトアミノフェンが第一選択の鎮痛薬となっている¹⁸⁻²⁰⁾。

表2 加齢に伴う薬物動態に及ぼす生理機能の変化

吸 収	胃酸分泌の低下 胃・腸管血流の低下 胃・腸管運動の低下 初回通過（肝臓）効果の低下
分 布	細胞内水分量の低下 体脂肪量の低下 血漿アルブミン量の低下 分布容量の低下
代 謝	肝血流量の低下 チトクローム P150の低下
排 泄	腎血流量の低下 糸球体濾過値の低下

5. 米国老年医学会 (AGS) による
高齢者の疼痛治療ガイドライン¹⁸⁾

高齢者は一般に、加齢に伴って各種臓器の機能が低下しているため、薬物の体内動態が若年者と異なる多くの要因を有する(表2)。したがって、高齢者の疼痛疾患での薬物療法では細心の注意が必要である。最近、AGSが目すべきガイドラインを発表しているの、概説す