

第8節 脊髄腔内 i.t.PGF₂ 投与モデル

1. PGF₂ 髄腔内投与アロディニアモデル

末梢神経系および中枢神経系の傷害により自発痛、痛覚過敏、アロディニアなどの病的疼痛が惹起される。中でも通常痛みを惹起しない刺激（触刺激など）で痛みが誘発されるアロディニアは非常に不快な症状であり、通常の鎮痛薬では緩和されない難治性疼痛である。アロディニアの発生機序を明らかにし新たな治療法を提示するために各種モデル動物が開発され解析されている。Prostaglandin F₂ (PGF₂) 髄腔内投与モデルは Minami らによって開発されたアロディニアモデルである¹⁾。Prostaglandins (PGs) は疼痛発生機構において末梢での役割が重視されていたが、最近では末梢レベルだけではなく脊髄レベルで痛み伝達を修飾していることが明らかになってきた。すなわち、末梢からの侵害情報により脊髄レベルで PGs が合成され、PGs の合成酵素である cyclooxygenase の阻害薬を髄腔内投与することにより痛覚過敏が抑制される²⁾。本モデルはマウス腰部髄腔内に PGF₂ を投与しその結果起きうる事象を解析し内因性の PGF₂ の機能を推測するモデルである。PGF₂ を投与すると絵の具筆もしくは von Frey フィラメントなどの通常疼痛関連行動を惹起しない非侵害刺激に対して、刺激から逃避する、激しく啼くなど神経障害性疼痛モデルで観察されると同様な疼痛関連行動（アロディニア）が惹起される。

2. PGF₂ 髄腔内投与モデルから明らかになったアロディニアのメカニズム

(1) FP 受容体の活性化

PGF₂ は FP 受容体を活性化して生理機能を発揮する。実際に、FP 受容体欠損マウスでは PGF₂ 誘起アロディニアは消失する³⁾。

(2) 末梢神経の関与

生後まもないマウスにカプサイシンを全身投与すると末梢神経で特異的に C 線維が脱落する。カプサイシン処置マウスでは PGE₂ 髄腔内投与によるアロディニアは消失するが、PGF₂ 髄腔内投与によるアロディニアは影響されない。したがって、PGF₂ は C 線維ではなく A δ 、A β 線維の神経伝達を機能的に修飾し、アロディニアを発症する⁴⁾。

(3) グルタミン酸情報伝達系の関与

グルタミン酸は脊髄神経系の主要な興奮性神経伝達物質である。グルタミン酸受容体はイオンチャンネル型受容体と代謝型受容体に分類される。イオンチャンネル型受容体はさらに non-NMDA

受容体と NMDA 受容体に分類される。PGF_{2α} 誘起アロディニアは non-NMDA (AMPA) 受容体拮抗薬によって抑制される。また、代謝型グルタミン酸受容体拮抗薬によっても抑制される。AMPA 受容体の活性化に引き続き NMDA 受容体が活性化される。NMDA 受容体は NR1 サブユニットと NR2 サブユニットの 4 量体で構成される。NR2 サブユニットには NR2A, 2B, 2C, 2D の 4 種類が存在する。NR2A および NR2D 遺伝子欠損マウスを用いた研究では PGF_{2α} 誘起アロディニアは NR2A 遺伝子欠損マウスで wild type マウスと同様に観察されるが、NR2D 遺伝子欠損マウスでは観察されない⁵⁾。したがって、PGF_{2α} 誘起アロディニアには NR2D を含む NMDA 受容体の活性化が関与している。また、PGF_{2α} の関与は明らかではないが、末梢神経障害による機械的アロディニアは NR2D 遺伝子欠損マウスでは観察されない⁶⁾。以上、PGF_{2α} 誘起アロディニアには non-NMDA 受容体、NR2D を含む NMDA 受容体、代謝型グルタミン酸受容体活性化が関与している。

(4) 一酸化窒素 (nitric oxide, NO) の関与

NMDA 受容体の活性化により細胞外より Ca²⁺ が流入し、種々の Ca²⁺ 依存性の細胞内反応が惹起される。その 1 つに NO 合成経路がある。Ca²⁺ 流入に伴い NO 合成酵素が活性化され NO が産生される。NO は可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する。PGF_{2α} 誘起アロディニアは可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害薬であるメチレンブルーによって抑制される⁷⁾。したがって、PGF_{2α} 誘起アロディニアにはグルタミン酸受容体活性化に引き続く NO が関与している。

以上により、PGF_{2α} は Aδ, Aβ 線維の神経伝達を促進し、non-NMDA 受容体、NR2D 型 NMDA 受容体、代謝型グルタミン酸受容体を活性化するとともに、NMDA 受容体活性化による NO 産生を介してアロディニアを発現するものと推測される。

3. 治療への応用

PGF_{2α} 髄腔内投与モデルから明らかになったアロディニアのメカニズムから、FP 受容体、non-NMDA 受容体、NR2D 型 NMDA 受容体、代謝型グルタミン酸受容体および可溶性グアニル酸シクラーゼの阻害が治療法として期待される。また、PGF_{2α} 誘起アロディニアは α2 アドレナリン受容体作動薬¹⁾、GABAB 受容体作動薬⁸⁾ およびアデノシン A1 受容体作動薬¹⁾ によって抑制される。現在のところ、機械的アロディニアを示す末梢神経障害モデルなどの動物モデルでは脊髄内因性 PGF_{2α} の挙動や脊髄 FP 受容体活性阻害による抗アロディニア作用は確認されていない。これらを明らかにすることにより機械的アロディニア発生における脊髄 PGF_{2α} の重要性が示され、FP 受容体、non-NMDA 受容体、NR2D 型 NMDA 受容体、代謝型グルタミン酸受容体、可溶性グアニル酸シクラーゼ、α2 アドレナリン受容体および GABAB 受容体が治療のターゲッ

トとして提示されるものと思われる。

文 献

- 1) Minami T, Uda R, Horiguchi S, Ito S, Hyodo M, Hayaishi O. Allodynia evoked by intrathecal administration of prostaglandin F2 alpha to conscious mice. *Pain*. 1992 ; 50 : 223-9
- 2) Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med*. 2002 ; 8 : 390-6
- 3) Kunori S, Matsumura S, Mabuchi T, Tatsumi S, Sugimoto Y, Minami T, Ito S. Involvement of prostaglandin F 2 alpha receptor in ATP-induced mechanical allodynia. *Neuroscience*. 2009 ; 163 : 362-71
- 4) Minami T, Okuda-Ashitaka E, Hori Y, Sakuma S, Sugimoto T, Sakimura K, Mishina M, Ito S. Involvement of primary afferent C-fibres in touch-evoked pain (allodynia) induced by prostaglandin E2. *Eur J Neurosci*. 1999 ; 11 : 1849-56
- 5) Minami T, Matsumura S, Okuda-Ashitaka E, Shimamoto K, Sakimura K, Mishina M, Mori H, Ito S. Characterization of the glutamatergic system for induction and maintenance of allodynia. *Brain Res*. 2001 ; 895 : 178-85
- 6) Hizue M, Pang CH, Yokoyama M. Involvement of N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor epsilon1 and epsilon4 subunits in tonic inflammatory pain and neuropathic pain. *Neuroreport* 2005 ; 16 : 1667-70
- 7) Minami T, Nishihara I, Ito S, Sakamoto K, Hyodo M, Hayaishi O. Nitric oxide mediates allodynia induced by intrathecal administration of prostaglandin E2 or prostaglandin F2 alpha in conscious mice. *Pain*. 1995 ; 6 : 285-90
- 8) Minami T, Uda R, Horiguchi S, Ito S, Hyodo M, Hayaishi O. Allodynia evoked by intrathecal administration of prostaglandin E2 to conscious mice. *Pain*. 1994 ; 57 : 217-23

慢性疼痛における薬剤選定と治療薬開発

2010年9月30日 第1版第1刷 発行

定価：89,250円（税込）

企画編集 佐藤章弘

発行人 高橋一弘

発行所 株式会社 技術情報協会

〒141-0031 東京都品川区西五反田2-29-5

日幸五反田ビル8F

TEL.03(5436)7744 FAX.03(5436)7745

<http://www.gjtu.co.jp/>

印刷・製本 倉敷印刷 株式会社

ISBN978-4-86104-334-5 C3047

慢性疼痛における薬剤選定と治療薬開発

技 術 情 報 協 会

目 次

第1部 慢性疼痛の発現機序と薬物療法

第1章 炎症性疼痛

第1節 腰痛	4
[1] 発現機序と薬物治療	4
はじめに	4
1. 腰椎の構造からみた疼痛の発現機序	4
2. 慢性腰痛の治療手段における薬物療法の位置づけ	6
第1節 [2] 症例検討で見る腰痛	8
はじめに	8
1. 症例検討で見る薬剤選択基準	8
2. 有効な鎮痛効果をもたらすアルゴリズム	9
第2節 肩痛	12
[1] 発現機序と薬物治療	12
はじめに	12
1. 肩の痛みの要因分類	12
2. 各要因の病態と治療	13
2.1 侵害受容性疼痛	13
2.1.1 圧上昇	13
2.1.2 関節拘縮	17
2.1.3 滑膜炎	21
2.1.4 衝突・摩擦・牽引・引き込みなどの機械的刺激	23
2.2 神経障害性疼痛（末梢神経の牽引・絞扼）	23
2.2.1 腋窩神経	23
2.2.2 肩甲上神経	25
2.2.3 脊髄反射による筋持続性収縮・筋肉痛	26
2.2.4 関連痛	27

3.6 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (mitogen-activated protein kinase : MAPK).....	268
4. 自然発症型モデルからみた1型と2型糖尿病のニューロパシーの比較	269
5. 疼痛治療への活用	269
第6節 帯状疱疹後神経痛モデル	272
1. 帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛	272
2. 帯状疱疹痛と帯状疱疹後神経痛のマウスモデル	272
2.1 作製法	272
2.2 鎮痛薬と鎮痛補助薬に対する反応性	272
2.3 帯状疱疹後神経痛の要因	273
3. 疼痛治療への活用	275
第7節 抗腫瘍薬による疼痛モデル	277
1. 抗腫瘍薬により生じる疼痛過敏の特徴	277
2. 末梢神経病理	278
3. 疼痛発現に関わる要因	278
4. ガバペンチンの効果	278
5. 疼痛治療への活用	279
おわりに	279
第8節 脊髄腔内 i.t.PGF ₂ 投与モデル	281
1. PGF ₂ α 髄腔内投与アロディニアモデル	281
2. PGF ₂ α 髄腔内投与モデルから明らかになったアロディニアのメカニズム	281
3. 治療への応用	282
第9節 腰部脊柱管狭窄モデル	284
1. 腰部脊柱管狭窄モデル	284
2. 腰部脊柱管狭窄モデルから明らかになった疼痛のメカニズム	285
3. 治療への応用	286

- 野口 隆之 大分大学 医学部 麻酔科学講座 教授 博士・・・・・・(1部5章3節)
- 高谷 純司 大分大学 医学部 麻酔科学講座 助教・・・・・・(1部5章3節)
- 表 圭一 社会医療法人楨心会病院 ペインクリニックセンター 副院長 医学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(1部5章4節)
- 橋口 さおり 慶應義塾大学 医学部 麻酔学教室 専任講師 博士(医学)
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(1部5章5節)
- 野坂 修一 滋賀医科大学 麻酔科 教授 医学博士・・・・・・(1部6章1節)
- 新田 一仁 滋賀医科大学 麻酔科 助教・・・・・・(1部6章1節)
- 井出 康雄 東邦大学医療センター佐倉病院 麻酔科 准教授 医学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(1部6章2節)
- 山口 重樹 獨協医科大学 医学部 麻酔科学教室 准教授・・・・・・(2部1章)
- 倉石 泰 富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学) 応用薬理学 研究室 教授
 薬学博士・・・・・・(2部2章1節～7節)
- 佐々木 淳 富山大学大学院 医学薬学研究部(薬学) 応用薬理学 研究室 助教
 博士(薬学)・・・・・・(2部2章1節～7節)
- 川股 知之 信州大学 医学部 麻酔蘇生学講座 准教授 医学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(2部2章8節～9節)
- 矢吹 省二 福島県立医科大学附属病院 リハビリテーションセンター 病院教授
 医学博士・・・・・・(2部2章10節)
- 砥出 勝雄 持田製薬株式会社 創薬研究所 生物研究室 主席 薬学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(2部3章, 3部2章)
- 岸岡 史郎 和歌山県立医科大学 医学部 薬理学教室 教授 医学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(3部1章1節)
- 前田 武彦 和歌山県立医科大学 医学部 薬理学教室 准教授 薬学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(3部1章1節)
- 長瀬 博 北里大学 薬学部生命薬化学研究室 教授 理学博士
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(3部1章2節)
- 水村 和枝 名古屋大学 環境医学研究所 ストレス受容・応答研究部門 教授
 医学博士・・・・・・(3部1章3節)
- 柳方 哲也 弘前大学 医学部附属病院 麻酔科 講師 博士(医学)
 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・(3部1章5節)

第9節 腰部脊柱管狭窄モデル

1. 腰部脊柱管狭窄モデル

腰部脊柱管狭窄症は加齢に伴う椎間板の変性、椎間関節症、椎体のずれなどが原因となって脊柱管が狭窄し、神経根・馬尾が圧迫され、腰痛や下肢の痛み、しびれ、間欠跛行を呈する。腰部脊柱管狭窄症による疼痛・間欠跛行のメカニズムと治療法を明らかにするために Takenobu らによって腰部脊柱管狭窄動物モデルが開発された¹⁾。全身麻酔下にラットの椎弓を露出し、第4/5および第5/6椎弓間に小さな穴を開け、2つのシリコンラバー（1.25×4mm、厚さ1mm）を第4～6腰部硬膜外腔に挿入留置する（図1）。本モデルでは脊髄血流および神経根血流の低下が観察される。運動機能評価では自発運動が減少するとともに、トレッドミルによる走行距離が短縮する。知覚機能評価では熱性痛覚過敏は生じないが機械性アロディニアが生じる。これらの行動はヒトの腰部脊柱管狭窄症にともなう症状をよく反映していると考えられる。

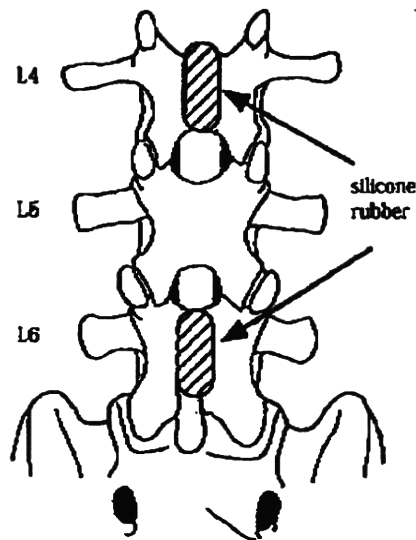


図1 腰部脊柱管狭窄モデル（文献1より引用）

2. 腰部脊柱管狭窄モデルから明らかになった疼痛のメカニズム

(1) 神経根での異所性発火

腰部脊柱管狭窄動物モデルでは第5腰髄神経で異所性発火が観察される。この異所性発火は静脈を人為的にうっ滞することにより発火頻度が増加する。静脈うっ滞による発火頻度の増加は偽手術ラットでは観察されない。したがって、神経根の血流不全が腰部脊柱管狭窄症では血流不全（静脈うっ滞）が神経根異所性発火を増加させ間欠跛行に寄与している可能性がある²⁾。

(2) Rhoの関与

Rhoは低分子量Gタンパク質のサブファミリーの1つであり、主に細胞骨格の制御に関わる。また、神経軸索のワーラー変性に関与することが報告されている。Rhoは偽手術ラットの脊髄・馬尾では発現しないが、腰部脊柱管狭窄ラットでは脊髄前角細胞と馬尾のシュワン細胞・神経軸索に発現する。Rhoの標的タンパクであるRho kinaseの拮抗薬を腰部脊柱管狭窄ラットの脊髄にも膜下投与することにより運動障害、感覚異常を回復することができる³⁾。したがって、腰部脊柱管狭窄症での運動障害、感覚異常には脊髄及び馬尾の発現誘導されるRhoおよびその標的タンパクであるRho kinaseが関与していることが示唆される。しかしながら、Rhoが関与するメカニズムの詳細は不明である。

(3) ERKの関与

Extracellular signal-regulated kinase(ERK)は代表的なMAPキナーゼファミリーに属するシグナル分子である。末梢の侵害刺激により脊髄神経のERKのリン酸化が起こり痛覚過敏に寄与する。また、末梢神経においても侵害刺激の強度に依存して後根神経節の小型神経細胞体でERKのリン酸化が起こる。腰部脊柱管狭窄ラットでは強制走行後、脊髄後角第IおよびII層の神経細胞でERKのリン酸化が誘導される。ERKを活性化するMEK1/2の阻害薬を脊髄にも膜下投与すると短縮した走行距離を延長させる⁴⁾。したがって、脊柱管狭窄により脊髄後角表面層の神経細胞でERKがリン酸化され走行距離の減少（間欠跛行）を引き起こすことが示唆される。

以上により、脊柱管狭窄では脊髄および馬尾神経の圧迫により馬尾神経で異所性発火が生じる。また、脊髄前角細胞および馬尾神経ではRho発現が誘導される。一方、脊髄後角表面層神経細胞ではERKリン酸化が誘導される。これらの機能的変化、分子発現変化には脊柱管狭窄にともなう血流不全が寄与している可能性がある。Rho発現およびERKリン酸化誘導が感覚異常、運動障害に寄与している。

3. 治療への応用

腰部脊柱管狭窄ラットから明らかになった運動障害, 感覚異常のメカニズムから, Rho kinase 拮抗薬, MEK1/2 阻害薬が治療法として期待される。また, 臨床では脊柱管狭窄に伴う症状の改善に Prostaglandin E1 (PGE1) 製剤が使用されるが, 腰部脊柱管狭窄ラットにおいても PGE1 アナログ OP-1206 α -CD の全身投与により脊髄血流が改善するとともに運動障害が改善する⁵⁾。OP-1206 α -CD の全身投与により脊髄神経での ERK リン酸化が抑制されるため, OP-1206 α -CD の効果発現機序には単に血管拡張による血流改善だけではなく ERK シグナル伝達系の抑制が関与している可能性がある⁴⁾。また, 臨床では PGE1 製剤と NSAIDs が併用されるが, 腰部脊柱管狭窄ラットによる検討では OP-1206 α -CD に対する NSAIDs の併用効果はないようである⁴⁾。

文 献

- 1) Takenobu Y, Katsube N, Marsala M, Kondo K. Model of neuropathic intermittent claudication in the rat : methodology and application. *J Neurosci Methods*. 2001 ; 104 : 191-8
- 2) Ikawa M, Atsuta Y, Tsunekawa H. Ectopic firing due to artificial venous stasis in rat lumbar spinal canal stenosis model : a possible pathogenesis of neurogenic intermittent claudication. *Spine*. 2005 ; 30 : 2393-7
- 3) Ito T, Ohtori S, Hata K, Inoue G, Moriya H, Takahashi K, Yamashita T. Rho kinase inhibitor improves motor dysfunction and hypoalgesia in a rat model of lumbar spinal canal stenosis. *Spine*. 2007 ; 32 : 2070-5
- 4) Liu Y, Obata K, Yamanaka H, Dai Y, Fukuoka T, Tokunaga A, Noguchi K. Activation of extracellular signal-regulated protein kinase in dorsal horn neurons in the rat neuropathic intermittent claudication model. *Pain*. 2004 ; 109 : 64-72
- 5) Nakai K, Takenobu Y, Eguchi K, Takimizu H, Honjo K, Akimaru S, Maegawa H, Marsala M, Katsube N. The effects of OP-1206 alpha-CD on walking dysfunction in the rat neuropathic intermittent claudication model. *Anesth Analg*. 2002 ; 94 : 1537-41
- 6) Nakai K, Takenobu Y, Takimizu H, Akimaru S, Ito H, Maegawa H, Marsala M, Katsube N. Effects of orally administered OP-1206 alpha-CD with loxoprofen-Na on walking dysfunction in the rat neuropathic intermittent claudication model. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003 ; 69 : 269-73

慢性疼痛における薬剤選定と治療薬開発

2010年9月30日 第1版第1刷 発行

定価：89,250円（税込）

企画編集 佐藤章弘

発行人 高橋一弘

発行所 株式会社 技術情報協会

〒141-0031 東京都品川区西五反田2-29-5

日幸五反田ビル8F

TEL.03(5436)7744 FAX.03(5436)7745

<http://www.gjtu.co.jp/>

印刷・製本 倉敷印刷 株式会社

ISBN978-4-86104-334-5 C3047

非ステロイド性抗炎症薬を長期に内服している

【結論】非ステロイド性抗炎症薬内服により、消化管潰瘍、腎機能低下および心血管系障害を合併している可能性があり、術前に悪化する可能性がある。特にリスクを有する患者では、問診、検査データから潰瘍の有無、腎機能・心機能を十分に評価する。

■非ステロイド性抗炎症薬の適応症

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の長期内服を必要とする疾患として、抗血小板作用を期待する疾患、炎症性疾患、疼痛疾患があげられる。抗血小板作用を期待する疾患に対しては低用量 aspirin のみが適応を持つ。aspirin 以外の NSAIDs は抗血小板作用が弱く、aspirin とそのほかの NSAIDs では術前の注意点が異なる。そこで、本項では炎症性疾患、疼痛疾患に用いられる aspirin 以外の NSAIDs 長期内服について解説する。

■NSAIDs 内服による副作用

プロスタグランジン合成酵素は cyclooxygenase-1 (COX-1) と cyclooxygenase-2 (COX-2) に分類される。COX-1 は恒常的に発現しており、COX-1 によって合成されるプロスタグランジンは血小板凝集作用、胃粘膜保護、利尿作用を有し、生体機能を維持する。COX-2 は正常な生理的条件下では、発現量は非常に低いレベルであるが、成長因子、サイトカイン、ホルモン、エンドトキシンなどの刺激によって大量のプロスタグランジンを合成する。COX-2 により合成されたプロスタグランジンは炎症反応、血管新生、排卵、骨吸収、創傷治療などに関与する。したがって、NSAIDs の副作用は主に恒常的に生体機能の維持に作用している

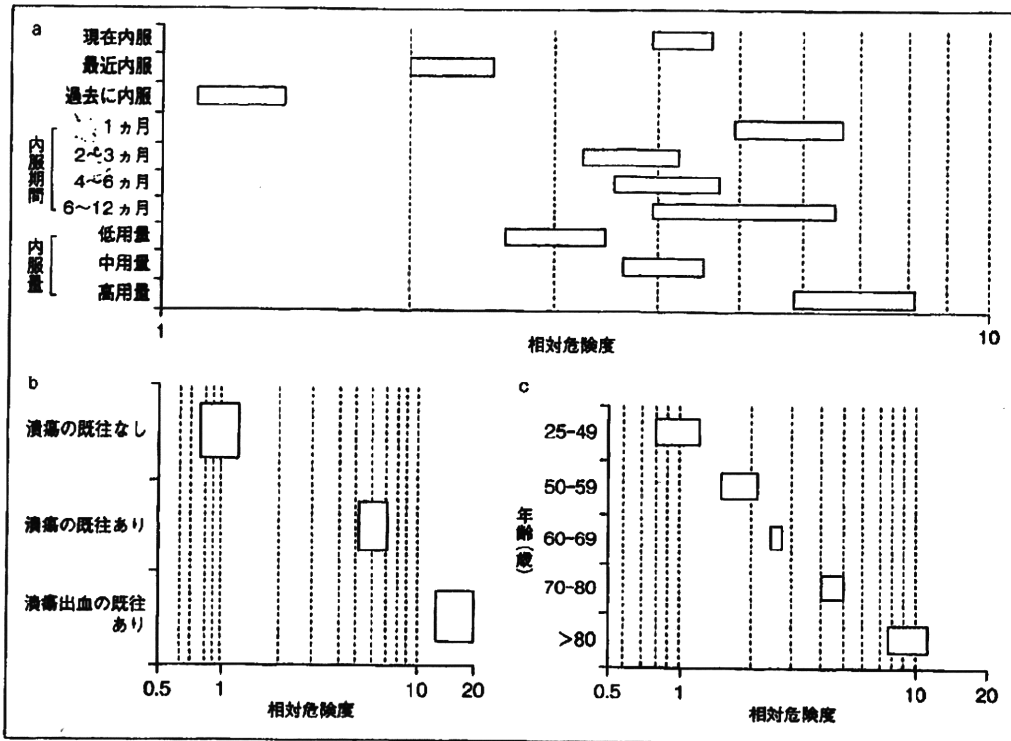
【表 1】NSAIDs の主な副作用

- ・過敏症、ショック
- ・消化器症状 (消化管潰瘍・穿孔・出血)
- ・腎障害
- ・肝障害、肺炎
- ・出血傾向、骨髄障害 (再生不良性貧血、血小板減少症、白血球減少症)、溶血性貧血
- ・インフルエンザ感染症増悪
- ・aspirin 喘息

COX-1 抑制に起因する。NSAIDs の副作用を表 1 に示す。注意が必要な副作用は消化管障害、腎障害、心血管系障害である。

■消化管障害

最も頻度の高い副作用は消化管障害である。COX-2 選択性の高い NSAIDs では COX 非選択性 NSAIDs よりも発現頻度は低い。NSAIDs による消化管出血や穿孔などの重症消化管合併症のリスクは投与量、潰瘍の既往および年齢に関連し、内服期間には関連しない¹⁾ (図 1)。したがって、術前診察では投与量、潰瘍の既往および年齢を把握する。高用量、潰瘍の既往、高齢は重症消化管合併症のハイリスクである。特に、NSAIDs と steroid が併用されている場合には NSAIDs 単独に比べ、消化管潰瘍の発生率が 2~3 倍に増加するため、steroid 併用の有無にも注意する。潰瘍の存在は術前のストレスで増悪する可能性がある。



【図1】NSAIDsによる上部消化管出血・穿孔のリスク
 a 投与期間、投与量、投与時期と相対危険度 (NSAIDs非投与を1とする)、b 潰瘍出血の既往と相対危険度、c 年齢と相対危険度 (文献1)より引用

■腎機能障害

NSAIDsによる腎機能障害の原因は腎血流の低下である。NSAIDsによる腎機能障害の危険因子は心疾患の既往、腎疾患の既往、痛風の既往、高齢、脱水、長時間作用性のNSAIDs内服である。COX-2選択性の高いNSAIDsでもCOX非選択性NSAIDsと比べ腎機能障害発現頻度は変わらない。

■心血管系障害

COX選択性の有無にかかわらず、NSAIDsは心血管系合併症発現リスクを増大させる可能性があり、このリスクはNSAIDs使用期間とともに増大する可能性がある。また、心血管系

疾患またはそのリスク因子を有する患者ではさらに注意が必要である²⁾。したがって、特に心血管系疾患の既往を持つ患者、そのリスク因子を有する患者、および高齢者では術前の心血管系機能のチェックが必要である。

【文献】

- 1) McQuay HJ, et al: A. NSAIDs and Coxibs: clinical use. In: McMahon SB, et al. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, pp471-481, 2006
- 2) FDA News. FDA Announces series of changes to the class of marketed Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). FDA News 2005; April (川股知之)

長期に opioid を内服している

【結論】opioid に起因する合併症に注意するとともに、周術期に離脱症状を起こさぬよう opioid の投与維持に注意する。

■opioid 長期服用の副作用

現在、わが国では非がん疼痛に対して codeine phosphate, fentanyl, morphine, がん疼痛に対して codeine phosphate, fentanyl, morphine, oxycodone が投与される。長期投与では codeine phosphate・morphine・oxycodone では経口剤、fentanyl では貼付剤が用いられる。opioid 投与に伴う発生頻度の高い副作用として便秘、嘔気・嘔吐、眠気があげられる。嘔気・嘔吐、眠気はそれぞれ1～2週間、3～5日間で耐性が形成されるが、便秘は耐性が形成されず opioid 服用期間では便秘が生じる。morphine では内服に伴い便秘が必発であるのに対して、fentanyl では morphine に比べ発生頻度は20～30%低い。したがって、opioid 長期服用患者では消化管機能が低下している。

また、opioid 長期服用では術後痛が強く、術中・術後の opioid 消費量が多い¹⁾。

■opioid 長期投与による身体依存

opioid を鎮痛目的で適正に使用されている場合、精神依存は形成されにくいが身体依存は形成される。したがって、opioid を急に中止するなど opioid の血中濃度が急激に低下した場合には離脱(退薬)症状が生じる可能性がある(表1)。離脱(退薬)症状は早ければ投与中止5～6時間後から出現する。どれくらいの投与量で、どのくらいの投与期間で離脱(退薬)が起き得

【表1】opioid 退薬症状

軽度	あくび、流涙、鼻漏、発汗
中等度	振戦、鳥肌、食欲不振、動悸
強度	落ち着きのなさ、不眠、過高体温、呼吸数増加、血圧上昇
重篤	嘔吐、下痢、体重減少

るのかは明らかではない。したがって、opioid 長期服用患者では中断することなく周術期 opioid 投与を継続する必要がある。

■opioid の維持投与と麻酔計画²⁾

opioid 持続静注もしくは fentanyl 貼付剤が処方されている患者では持続静注継続、貼付継続し手術に臨む。fentanyl 貼付剤の体内吸収は皮膚血流に依存するため術中、貼付部位が過度に加温されないよう注意が必要である。opioid 内服患者では可能であれば手術当日術前も内服を継続する。内服薬の持続時間は通常、短時間作用性製剤(morphine 製剤)で4～6時間、徐放性剤(morphine, oxycodone (オキシコンチン[®])製剤)で12～24時間である。短時間で術後早期に内服可能な手術であれば術前・術後、定期内服を継続する。しかし、長時間手術もしくは術後早期の内服が難しい手術や小腸切除により術後内服 opioid に吸収が障害されるような手術では、術前もしくは術中からの opioid 持続静注もしくは fentanyl 貼付剤への変更を計

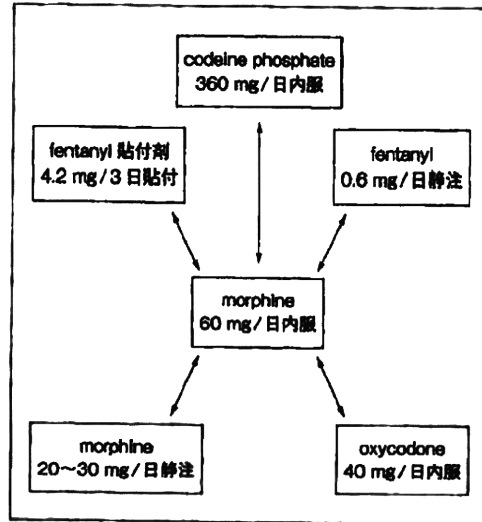
面する (opioid ローテーション)。図 1 に opioid 間での等力価量を示す。opioid ローテーション時には各 opioid 製剤の作用持続時間と作用発現時間に注意する。効果が安定するまでに opioid 持続静注で 2 時間程度, fentanyl 貼付剤で 12 時間程度要するため, タイムラグを考慮に入れたうえで opioid ローテーションを行う (図 2)。fentanyl 貼付剤を使用しているときには, 術中, 貼付部位を過度に加温しないように注意が必要である。fentanyl 貼付剤の皮膚吸収は皮膚温に依存する。術中, 体温維持のために貼付部位を加温したことにより fentanyl 血中濃度が上昇し, 術後, 意識障害が遅延した症例が報告されている³⁾。術中・術後は opioid 維持投与に加え手術侵襲・疼痛に応じて opioid を追加投与・増量する。麻酔法として神経ブロック併用については, 脊髄くも膜下麻酔の施行による完全な疼痛遮断により相対的な opioid 過量と考えられる呼吸抑制が報告されており注意が必要である。

■opioid 耽溺患者

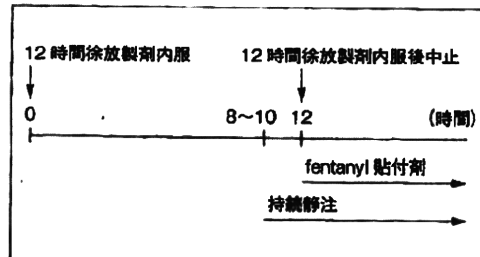
heroin などの opioid 耽溺患者では心肺の問題点, 拘束性肺疾患, 肺胞動脈血酸素分圧較差の増大, 腎疾患, 貧血などに注意が必要である。opioid 耽溺患者においても, 離脱 (退薬) 症状を避けるために適切な opioid の前投薬と維持投与を行うべきである⁴⁾。

【文 献】

- 1) Rapp SE, et al : Acute pain management in patients with prior opioid consumption : a case-controlled retrospective review. *Pain* 61 : 195-201, 1995
- 2) Mitra SM, et al : Perioperative management of



【図 1】opioid 等力価換算



【図 2】12 時間徐放製剤内服から fentanyl 貼付剤もしくは opioid 持続静注に変更する場合

acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology* 101 : 212-227, 2004

- 3) Frolich M, et al : Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket. *Anesth Analg* 93 : 647-648, 2001
- 4) 武田純三監修 : ミラー麻酔科学. *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, pp301-347, 2007

(川股知之)

支持・緩和 薬物療法 マスター

がん治療の副作用対策

編集 江口 研二(帝京大学医学部腫瘍内科教授)
相羽 恵介(東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科教授)
門田 和氣(東京北社会保険病院緩和ケア科長)
高野 利実(虎の門病院臨床腫瘍科部長)

MEDICAL VIEW

【眼】

オキユラーサーフェスおよび涙道の障害 _____ 辻 英貴 93

【全身症状】

倦怠感 _____ 小谷昌広、勝俣範之 98
浮腫・腔水症（胸水・腹水） _____ 堀 明子 103
筋肉痛・関節痛 _____ 杉山勝紀、相羽恵介 105
ほてり・発汗 _____ 矢萩裕一、相羽恵介 108
infusion reaction _____ 高原 忍、相羽恵介 111

【精神】

うつ病（インターフェロン関連中心） _____ 櫻井俊彦、冨田善彦 114
副腎皮質合成ステロイド薬による精神症状 _____ 齋藤 健、相羽恵介 116

【小児】

小児がんに特徴的ながん化学療法に伴う副作用対策（成人後の生殖機能を含む）
_____ 松越康智、牧本 敦 119

Part2 緩和医療

—主としてオピオイドに関連する副作用対策

WHOがん疼痛治療法を検証する _____ 門田和氣 124

【高頻度の症状】

悪心・嘔吐 _____ 岩崎創史、川股知之 127
便秘 _____ 橋爪隆弘 131
眠気 _____ 田島つかさ、中保利通 134

【用量に関係せず出現する症状】

排尿障害 _____ 長山忠雄 138
掻痒感 _____ 大野茂樹、西崎久純 141

【早急に治療を要する症状】

呼吸抑制 _____ 橋口さおり 144
せん妄 _____ 森田達也 146

【モルヒネ大量投与時に出現する症状】

ミオクローヌス _____ 八戸すず、井関雅子 149

在宅緩和ケアとオピオイド治療 _____ 行田泰明 151

表記について

本邦承認薬は仮名表記、本邦未承認薬は欧文表記とし、適応外使用は赤字で示しました。

悪心・嘔吐

*便秘による嘔気・嘔吐は p131 抗がん薬による嘔気・嘔吐は p22 を参照。

処方・処置例 (図 1)

■ 第一選択薬

プロクロルペラジン(ノバミン[®]) 内服 3錠 15mg 分3
 または
 筋注 1回 5mg (持続静注も可)

■ プロクロルペラジン無効時

ハロペリドール(セレネース[®]) 内服 1錠 0.75mg 就寝前 1.5mg まで増量可
 注射 持続静注・皮下注 2.5~5mg

■ 「食後の嘔気」がある場合併用

ドンペリドン(ナウゼリン[®]) 内服 30~60mg 分3 食前
 坐薬 60mg 2個 分2

または

メトクロプラミド(プリンペラン[®]) 内服 20~80mg 分4 食前と眠前
 注射 持続静注・皮下注 20~60mg 180mg まで

■ 「体動時の嘔気」「頭部を動かした時の嘔気」がある場合併用

ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン 内服 3錠 分3
 (トラベルミン[®])

または

ジメンヒドリナート(ドラマミン[®]) 内服 1回 50mg 1日 3~4回

■ 以上の治療で無効な場合

クロルプロマジン(コントミン[®]) 内服 食前または食後 2.5~5mg
 注射 持続静注・皮下注 2.5~10mg

ペルフェナジン(ピーゼットシー[®]) 内服 1回 1~4mg 1日 3回
 注射 1回 2~5mg 筋注

ドロペリドール(ドロレプタン[®]) 注射 持続静注・皮下注 0.05~0.1 mg/kg

制吐作用も強力であるが、鎮静作用も強いいため、少量から投与する。

■ 非定型抗精神病薬 (セロトニン-ドパミン拮抗薬)

■ Serotonin-dopamine antagonist

ベロスピロン(ルーラン[®]) 1回 4~8mg 夕食後または就寝前

リスベリドン(リスバダール[®])液 0.5mg 1包 就寝前 1.5mg まで増量

■ Multi acting receptor targeted antipsychotics (MARTA)

オランザピン(ジプレキサ[®]) 2.5mg 就寝前 10mg まで増量

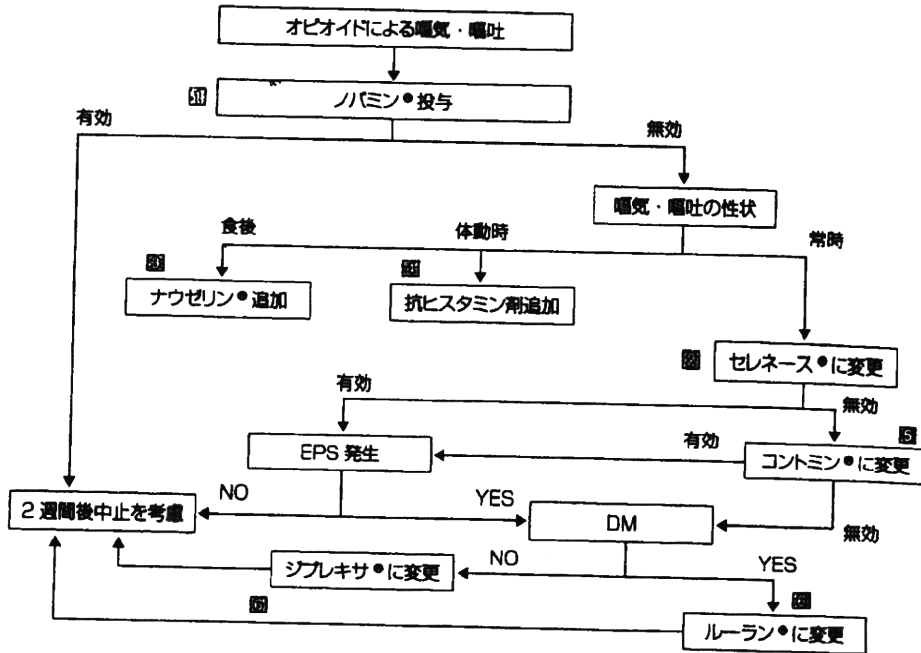
クエチアピン(セロクエル[®]) 25mg 就寝前

悪心・嘔吐

図1 オピオイドによる嘔気・嘔吐の治療フローチャート

がん患者にみられる嘔気・嘔吐はオピオイド以外に、化学療法、放射線療法、消化管の閉塞、高カルシウム血症、頭蓋内圧亢進などによって生じる。オピオイド開始後またはオピオイド増量後、オピオイド内服後の嘔気が薬剤の最高血中濃度到達時間と一致するなどの特徴があれば、オピオイドによる嘔気・嘔吐の可能性が高い。

④～⑧は処置・処方例と一致している。薬剤は代表的な商品名を記した。



● 適応

第一選択薬としてオピオイド開始時に併用し、2週間後に嘔気がなければ中止する。

● 管理目標

嘔気・嘔吐によるオピオイドの中断(拒薬)を防ぎ、円滑に鎮痛を行うことによって患者のQOLを保持する。

● 安全に使用するための注意点

投与の際のポイント

- ①オピオイド導入時に、嘔気・嘔吐の発症頻度、期間、対処法を説明し、不安を取り除く。
- ②痛みが落ち着いており、嘔気がある場合は、オピオイドの減量を考慮する。
- ③投与開始1～2週間でオピオイドの催吐作用に耐性が生じ、大部分の患者で減量または中止が可能であるので長期連用は避ける。

④嘔吐がある場合、薬剤によっては注射、坐薬が選択できる。嘔吐が消失後、内服に切り替える。

⑤嘔気に対する治療の効果判定は1～3日で反復して行い、嘔気が軽減しないときには、制吐薬の変更、増量、またはほかのオピオイドへの変更を考慮する。

● 注意すべき副作用

①アカシジア

【注意が必要な薬剤】ジフェンヒドラミン・シプロフィリン、ジメンヒドリナート以外の制吐剤。
大脳基底核の線条体のD₂受容体拮抗作用により、手が震える、動きが鈍くなる、手足がこわばる、じっとしていられなくなる、などの錐体外路症状(extrapyramidal side effects: EPS)が発現することがある。投与薬剤の中止とアキネトン投与により対応する。