

表Ⅳ-15 μ , δ , κ 受容体の特徴

	μ 受容体	δ 受容体	κ 受容体
内因性リガンド	β -エンドルフィンエンド モルフィン (ⅠとⅡ)	[Leu]-エンケファリン	ダイノルフィン
作動薬	モルヒネ, コデイン オキシコドン ベチジン フェンタニル	[Leu]-エンケファリン	ケトシクラゾシン
選択的作動薬	DAMGO	DPDPE	U-50,488H
選択的拮抗薬	β -フナルトレキサミン (β -FNA)	ナルトリンドール (NTI)	ノルビナルトルフィミン (nor-BNI)
非選択的拮抗薬	低用量ナロキソン ナルトレキソン	高用量ナロキソン ナルトレキソン	高用量ナロキソン ナルトレキソン
生理機能 脳内分布	鎮痛, 多幸感, 身体精神依 存, 徐脈, 神経伝達物質の 遊離抑制など	鎮痛, 情動, 身体・精神依 存, 神経伝達物質の制御	鎮痛, 鎮静, 縮瞳, 徐脈, 利尿, 嫌悪感
脳内分布	大脳皮質, 視床, 扁桃核, 青斑核, 孤束核, 黒質など	大脳皮質, 側坐核など	脊髄, 線条体, 側坐核, 孤 束核, 視床下部など

DAMGO : Tyr-D-Ala-Gly-NMe-Phe-Gly-ol, DPDPE : D-Pen2-D-Pen5 エンケファリン, U-50,488H : 3,4-dichloro-N-(2-(1-pyrrolidiny)cyclohexo)benzeneacetamide

δ 受容体は錐体外路に多く存在することが知られ、エンケファリンやエンドルフィンが作用し、情動・神経伝達物質の制御や依存に関与するといわれている⁵⁾が、鎮痛効果はあまり強くないとされている。

κ 受容体は視床下部、脊髄に多く存在し、鎮痛作用や鎮静作用・縮瞳・徐脈・身体違和感や鎮咳作用にも関与している⁶⁾。

それぞれの受容体を、臨床上の作用で大まかにまとめると、鎮痛効果と精神依存、身体依存には μ と δ 受容体が、嫌悪感や鎮静作用には κ 受容体に関与するといえる。オピオイド受容体のタイプと薬理作用を表Ⅳ-16 に示す⁷⁾。

オピオイドの鎮痛作用機序

オピオイドが生体の“痛み”発現のメカニズムのどの部位に働いているかについての研究はモルヒネを中心に1990年以降盛んに行われ、その作用機序は大きく分けると、①脊髄後角における痛覚遮断、②下行性抑制系の賦活化、そして、③高位中枢での痛覚伝達遮断に分けられる。生理的な痛みの発現と調節について理解する必要がある。図Ⅳ-3に痛みの認識および制御システム全体の概念図を示した。

これら痛み伝達経路の遮断と抑制系の賦活によって鎮痛を図るのがオピオイドの鎮痛の機序である。

1 ◆ 脊髄後角における痛覚情報伝達抑制

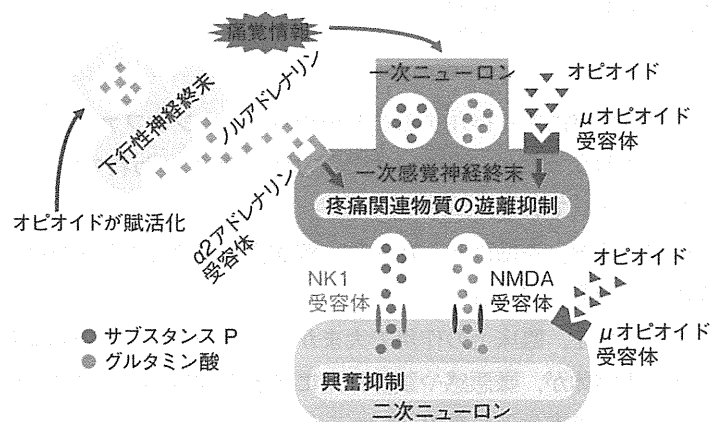
オピオイドは、脊髄後角に分布する μ (ミュー) 受容体を介して一次ニューロンからの痛覚情報の伝達を抑制することで鎮痛効果を発揮する。

表IV-16 オピオイド受容体のタイプとその薬理作用

	オピオイド受容体		
	μ	δ	κ
鎮痛	+	+	+
報酬	+	+	-
嫌悪	-	-	+
鎮静	+		+
悪心・嘔吐	+		
縮腫	+		+
プロラクチン分泌	+		
利尿	-	-	+
呼吸抑制	+	-	-
鎮咳	+		+
便秘	+	+	-
排尿障害	+	+	
かゆみ	+		
体温下降	+	-	-

+：作用発現 -：作用なし

(ペインクリニックのためのオピオイドの基礎と臨床：小川節郎編集，真興交出版より)



図IV-3 オピオイドの鎮痛機序

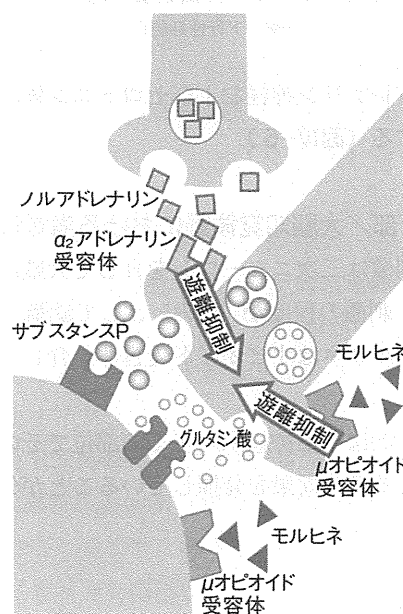
(南雅文：オピオイド，pp.20-32，克誠堂出版，2005. より改変)

- 1) 生体に対する侵害刺激は末梢で化学的・電氣的刺激へと変換され，電氣的に求心性の一次ニューロンを介して，脊髓後角にある二次ニューロンへと伝わり，視床から大脳知覚領野へと伝わり“痛み”として認識される。その一次ニューロンから二次ニューロンへの痛みの伝達部位（脊髓後角）では，図IV-4に示したように遊離されたグルタミン酸，ソマトスタチンやサブスタンスPが痛覚伝達物質として働く。ここで下行性抑制神経系（ノルアドレナリン神経系，セロトニン神経系）から遊離されたノルアドレナリンやセロトニンは，痛覚伝達物質の一次ニューロンからの遊離を抑制する働きがある。
- 2) オピオイド受容体は表IV-16で示した一次ニューロン神経末端に存在し，これが活性化されると痛覚伝達物質（サブスタンスP，ソマトスタチン，グルタミン酸など）の遊離を抑制する（図IV-5）。

また脊髓後角の二次ニューロン側にもオピオイド受容体は存在し，これが活性化さ



図Ⅳ-4 脊髄後角における痛覚伝達機構および抑制機構
 (南雅文：オピオイド, pp.22, 克誠堂出版, 2005. より改変)

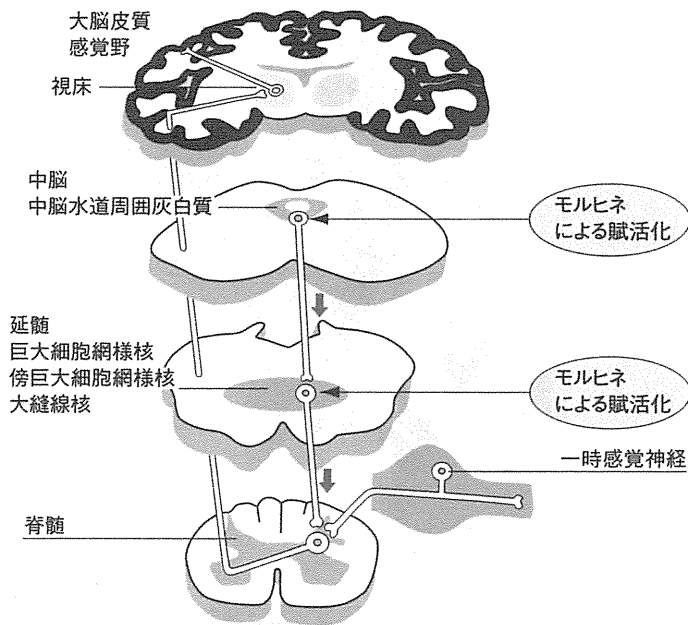


図Ⅳ-5 脊髄後角でのモルヒネの痛覚伝達抑制機序
 (南雅文：オピオイド, pp.22, 克誠堂出版, 2005. より改変)

れると脊髄後角ニューロンの活性が直接抑制され、痛覚伝達が遮断される。モルヒネはオピオイド受容体に作用することで、一次ニューロンと二次ニューロンの両方で痛覚伝達を抑制することで鎮痛効果を発揮する。

2 ◆ 下行性抑制系の賦活化による痛覚情報伝達抑制

中脳の中脳水道周囲灰白質や延髄の巨大細胞網様核、傍巨大細胞網様核、大縫線核に作



図IV-6 脳・脊髄におけるモルヒネの痛覚伝達抑制と下行性抑制系の賦活化
 ⇒：下行性抑制系

用して、下行性ノルアドレナリン神経およびセロトニン神経を賦活化することで、脊髄後角での痛覚伝達を抑制する（図IV-6）。

3◆視床中継核／視床下部／大脳知覚領野における痛覚情報伝達抑制

視床に到達した痛覚刺激は三次ニューロンを介して大脳皮質領野に投射され、初めて痛覚刺激の存在する部位、刺激の程度が“痛み”として認識される。視床中継核、視床下部での痛覚刺激の伝達をモルヒネはオピオイド受容体を介して抑制する（図IV-5）。

このように、オピオイドは中枢神経系の多くの部位でその伝達を直接抑制し、下行性抑制系を賦活化させることで鎮痛効果を発揮していることが分かる。

モルヒネ

作用部位はオピオイド受容体の μ 受容体を介して、脊髄、視床などの求心性痛覚伝導路を抑制するとともに脳幹から脊髄後角に至る下行性痛覚抑制系を賦活化することにより鎮痛作用を示す。

吸収されたモルヒネは肝臓でグルクロン酸抱合を受け、morphine-3-glucuronide (M3G) に、morphine-6-glucuronide (M6G) となる。主代謝産物であるM3Gはヒトでは活性がなく、M6Gは鎮痛作用をもつ活性代謝産物であり副作用に関連しているとされている。排泄経路は主として腎排泄で通常90%は24時間以内に排泄される。

オキシコドン

μ 受容体と κ 受容体に主に作用するとされているが、モルヒネ、フェンタニルと比較して比較的 κ 受容体、特に κ_2 受容体への作用が高いとされている (表Ⅳ-17)⁸⁾。

フェンタニル

フェンタニルは1959年にモルヒネ系薬物とは化学構造の異なる 4-anilidopiperidine 系鎮痛薬として合成され、耐性の形成、身体依存、精神依存がモルヒネと比較して弱く、強力、速効型の麻薬性鎮痛薬として世界で汎用されている。フェンタニルの抗侵害効果はモルヒネに比べ脳室内投与で18.5倍、皮下投与で73.7倍であり、フェンタニルの抗侵害効果が強力であることを報告している。また、モルヒネが μ_1 、 μ_2 オピオイド受容体に作用することで強い鎮痛効果と便秘を引き起こすのに対し、フェンタニルは便秘を引き起こすとされる μ_2 オピオイド受容体よりも μ_1 オピオイド受容体への選択性が非常に高いため、便秘を起こしにくいと報告されている (図Ⅳ-7)。

また、フェンタニルは肝臓で CYP3A4 によって N-脱アルキル化と水酸化によって代謝を受け、ほとんど薬理学的活性のない代謝産物ノルフェンタニルとなり、大部分が尿中に排泄される。活性代謝産物がほとんどないため、腎機能の悪化した患者でも蓄積作用による悪影響を及ぼしにくいとされている。

現在オピオイド受容体の Subtype の研究が進められ、各々のオピオイドが受容体のどこにどのように接合・作用して鎮痛効果を発揮しているかが明らかになってきている。また受容体に関連してオピオイドの耐性の研究、副作用対策の研究も進められている。われわれが使用しているオピオイドがどのようなメカニズムで鎮痛効果を発揮しているのかについての詳細を知ることは、実際に患者に投与する医師の義務であろう。

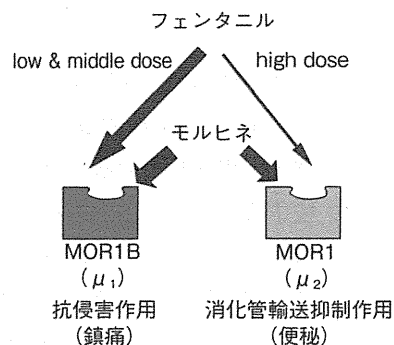
しかしながら、臨床の現場では WHO が提唱した “for the individual”⁹⁾ でもあるように、患者の全身状態が各々で異なるので、必ずしも受容体への作用だけで説明のつかないことも少なくない。どのオピオイドを使用すればいいのかではなく、どのオピオイドがより患者の痛みを軽減しながらも副作用対策が有効であったかが重要であり、理論と経験からより安全な疼痛治療を行うことが最優先される。

受容体を介した副作用発現メカニズムの研究は、今後の副作用対策薬開発の基礎研究のためにも大いに役立つ。副作用対策薬の登場によって、オピオイドを使用した疼痛管理がより容易になることは明白であり、その開発と臨床使用が常に切望されている。

表IV-17 オピオイドのオピオイド受容体およびそのサブタイプへの作用

		モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
μ	μ_1	+++	++	++++
	μ_2	++	+++	++
κ		+ (κ_1)	+ (κ_1) +++ (κ_2)	+ (κ_1)
δ		+	+	+

++++: $K_i < 1\text{nM}$ かつ K_i 比 > 100 倍, +++: $K_i \leq 100\text{nM}$ かつ K_i 比 ≥ 1 倍
 ++: $K_i > 100\text{nM}$ または K_i 比 < 1 倍, +: $K_i > 100\text{nM}$ かつ K_i 比 < 1 倍
 (鍋島: Pain Clinic, Vol.29 No.10, p.1410 より)



図IV-7 M受容体サブタイプの選択性

モルヒネが μ_1 , μ_2 オピオイド受容体の双方に左右して鎮痛効果, 便秘を発現するのに対して, フェンタニルは μ_1 オピオイド受容体への選択性が高いため, 便秘を起しにくいとされている。

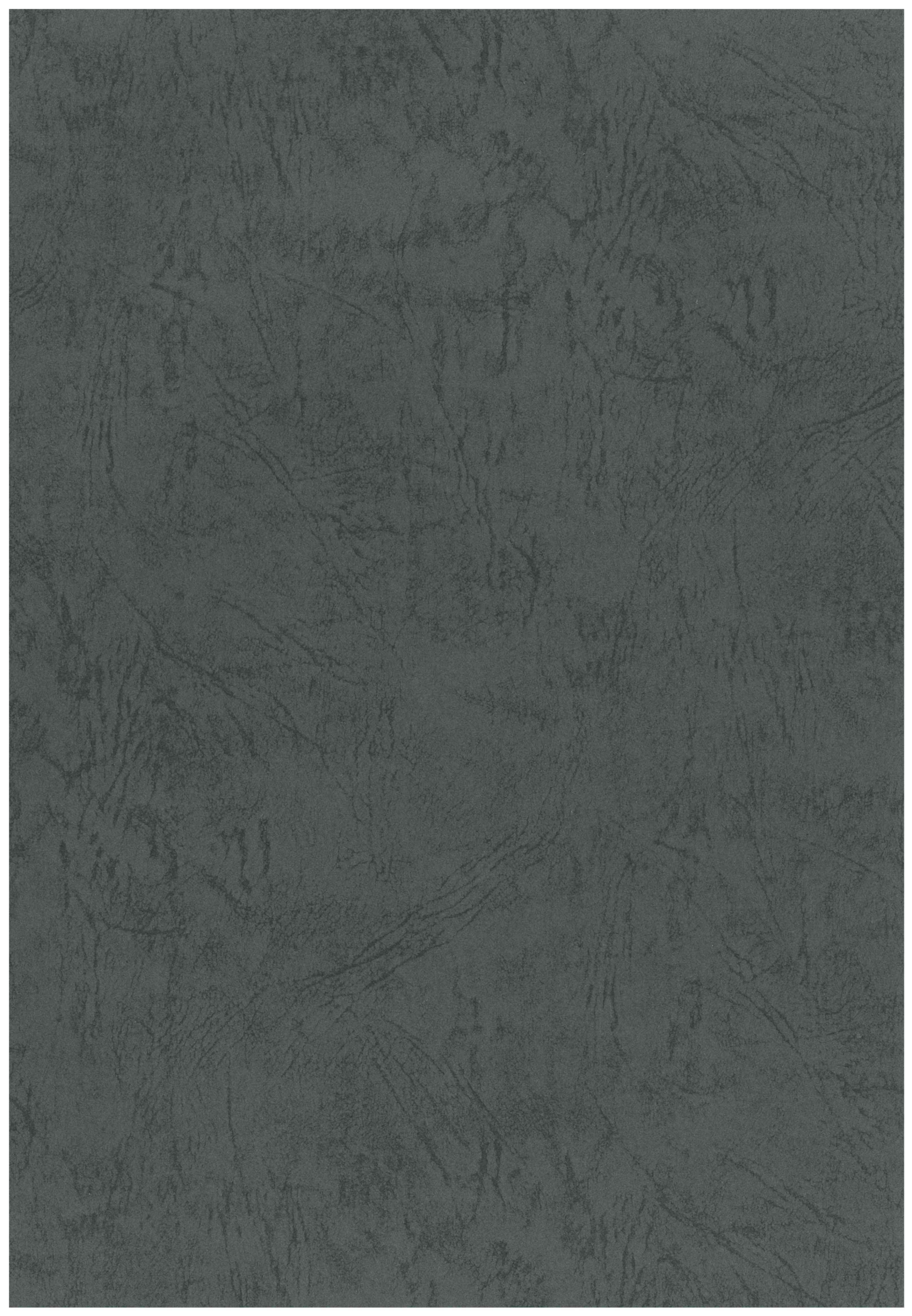
MOR1B, MOR1: オピオイド受容体の分子生物学的分類, μ_1 , μ_2 : オピオイド受容体の薬理学的分類

(鈴木 勉ら: 鎮痛薬・オピオイド研究最前線, p.137 改変)

(服部政治)

◆参考文献◆

- 1) Pert CB, Snyder SH: Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science, 179:1011-1014, 1973.
- 2) Martin WR, Eades CG, Thompson JA, et al.: The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. J Pharmacol Exp Ther, 197: 517-532, 1976.
- 3) Paul D, Pasternak GW: Differential blockade by naloxonazine of two μ -opiate actions: analgesia and inhibition of gastrointestinal transit. Eur J Pharmacol, 149:403-404, 1988.
- 4) Negri L, Lattanzi R, Tabacco F, et al.: Respiratory and cardiovascular effects of the μ -opioid receptor agonist[Lys7] dermorphin in awake rats. Br J Pharmacol, 124:345-355, 1998.
- 5) Suzuki T, Tsuji M, Mori T, et al.: Involvement of $\delta 1$ and $\delta 2$ opioid receptor subtypes in the development of physical dependence of morphine in mice. Pharmacol Biochem, Befav 57:293-299, 1997.
- 6) 佐伯 茂: 中枢性神経鎮痛薬使用に際して必要な知識—オピオイド受容体—. 緩和医療, 1: 68-74, 1999.
- 7) 小川節郎 編集: ペインクリニックのためのオピオイドの基本と臨床. p. 26, 真興交易出版, 2004.
- 8) 鍋島俊隆: フェンタニルの鎮痛作用と鎮静作用の分離. ペインクリニック, 29, No. 10:1407-1413, 2008.
- 9) World Health Organization: Cancer Pain Relief, 2nd edition, Geneva, World Health Organization, 1996.



第3次対がん総合戦略研究事業

「がん性疼痛患者のQOL向上のための橋渡し研究連携拠点の構築」

平成21～23年度

研究成果の刊行物・別冊

難治性疼痛の 薬物療法

昭和大学病院緩和ケアセンター長
樋口比登実 編

南山堂

骨転移痛

基礎知識

がん患者の転移巣の中でも、骨は肺・肝臓に次いで3番目に出現頻度の高い部位であり、30～70%の患者で骨転移が認められるとされ、がん疼痛の中でも骨転移による痛みが最も多いとされている。海外報告では、ホスピス入院患者の28%、cancer pain clinic 通院患者の34%、在宅療養患者の45%が骨転移による痛みを保有するとされている。

悪性腫瘍が骨に転移する場合のほとんどが遠隔転移であり、血行性に転移する。骨転移によって生じる痛みの機序には、骨の組織が破壊されて支持力を失ったことによる動作時または腫瘍の発育による骨膜の張力の上昇によって起こるといふ説と、腫瘍の浸潤によって骨および近傍の関節と軟部組織に発痛物質が遊離されて起こる侵害受容刺激で起こるといふ説がある。

治療方法

骨転移痛をもつ患者の疼痛治療は原則としてWHOのがん性疼痛管理の指針に沿って行うが、概して鎮痛効果が不十分なことが少なくない。骨転移痛に対する治療方法を表1に示す。

放射線治療に関しては適応があるかないかを放射線治療専門医に相談し、可能と判断されれば疼痛の軽減を目的として照射してもらう。

脊髄鎮痛法は、ペインクリニック医師が施行可能な施設で、かつ継続した投与量の管理が可能であることが条件となる（皮下埋め込み型硬膜外カテーテル留置など）。

椎体形成術はまだ行っている施設が少ないが、可能な施設では、適応を相談した上で実施する。椎体への骨転移症例では、うまくすると鎮痛薬がほとんどいらなくなるまで除痛が可能である。

これらの治療法は専門家の技術が必要であるが、どの医師でも可能な治療法および推薦処方について以下に述べる。

私の処方

骨転移による痛みが最初に出現した場合、まずはNSAIDsとアセトアミノフェンを処方する。

- 消化性潰瘍の既往がない患者では、

Rp. ①シクロフェナク（ボルタレン[®]徐放剤）37.5mg 2錠 2×12時間ごと投与
②アセトアミノフェン 300mg 1日4回（1,200mg/日）

- 消化性潰瘍の既往がある患者では、

Rp. ①エトドラク（ハイペン[®]）200mg 4錠 2×12時間ごと投与
注）国内においては1日600mgを超える用量での安全性は確立されていないが、米国では1日800～1,200mgで使用されている。
②アセトアミノフェン 300mg 1日4回（1,200mg/日）
わが国では1,500mg/日が上限であるが、3,000mgまで増量することもある。

表1 骨転移痛患者の治療方法

内服	点滴	その他
NSAIDs アセトアミノフェン オピオイド カルシトニン	ビスフォスフォネート療法	放射線治療 脊髄鎮痛法 神経ブロック療法 椎体形成術 椎体切除術

高カルシウム血症の有無を確認して、やや高値であればビスフォスフォネート療法を併用する。

Rp. ソレドロン酸水和物（ソメタ[®]） 4mg/ 生食 100mL を点滴静注

- ・ 3～4 週間間隔
- ・ 腎機能障害のある患者では、投与量を 3mg に減量する。
- ・ 血清クレアチニン濃度が 4.5mg/dL 以上の患者では投与しない。

これで痛みが取り除けない場合、オピオイドを併用する。

- ・ オピオイドの初期投与開始時処方

Rp. ①エトドラク（ハイペン[®]） 200mg 4錠 2 x 12 時間ごと投与

②アセトアミノフェン 300mg 1日 4回（1,200mg/日）

③オピオイド製剤

- ・ オキシコドン徐放剤（オキシコンチン[®]） 5mg 2T 2 x 12 時間ごと または、
- ・ モルヒネ徐放剤（MS コンチン[®]、パシーフ[®]、ピーガード[®]など） 20mg/日

④疼痛時頓用剤

- ・ オキシコドン速放剤（オキノーム[®]散） 2.5mg/回 2時間空けて追加可 または、
- ・ モルヒネ速放剤（オプゾ[®]内服液） 5mg/回 2時間空けて追加可

⑤プロクロルペラジン（ノバミン[®]） 5mg 3T 3 x 食後

- ・ オキシコドンによる嘔気・嘔吐の副作用対策

- ・ 通常 1～2 週間で中止する

⑥酸化マグネシウム（マグミット[®]錠） 3錠 3 x 食後

- ・ オキシコドンによる便秘の副作用対策

- ・ 便秘の程度をみながら適宜増減

- ・ オキシコドン、モルヒネの使用が副作用のため継続できない場合、

Rp. 経皮吸収型フェンタニル貼付剤（デュロテップ[®] MT パッチ） 4.2mg（25μg/時）を 72 時間毎貼付

注）モルヒネ 60mg/日、オキシコドン 40mg/日以上に患者に適應

突出痛には頓用の NSAIDs が有用なことが多い。

- ・ 疼痛時頓用としてオピオイド以外に、

Rp. シクロフェナク坐剤（ボルタレン[®]坐剤 50mg/回） 1日 3回まで

- ・ 内服が困難な場合、

Rp. フルルピプロフェンアキセチル（ロピオン[®]）50mg ゆっくり静脈内投与

がん末期で内服できないような場合、

- ・オピオイドを使用する場合

Rp. ①モルヒネ注射剤（アンペック[®]注）10mg/mL 0.1mL/時皮下注

- ・患者の痛みに応じて持続投与量は増量していく（タイトレーション）
- ・突出痛発現時のボーナス追加量は持続1時間量（Eq：1mg/時＝1mg/回）
- ・皮下注射の場合、ボーナス投与間隔は20分とし、静脈内投与では10分とする

②フェンタニル注射剤（フェンタニル[®]注）50mcg/mL 0.2mL/時皮下注

- ・患者の痛みに応じて持続投与量は増量していく（タイトレーション）
- ・突出痛発現時のボーナス追加量は持続1時間量（Eq：10 μ g/時＝10 μ g/回）
- ・皮下注射の場合、ボーナス投与間隔は20分とし、静脈内投与では10分とする
- ・注）フェンタニル注は高濃度溶液がないので、皮下注射では高用量を投与することができない

- ・NSAIDsを併用する場合

Rp. ①疼痛時：フルルピプロフェンアキセチル（ロピオン[®]）50mg ゆっくり静脈投与を1日3回まで投与可能

②または、ジクロフェナク坐剤（ボルタレン[®]坐剤 50mg/回）1日3回まで

まとめ

骨転移痛の治療法には、ほかのがん性疼痛には適応されない治療法がある。可能であれば放射線治療、椎体形成術を施行し、残りの痛みを上記の鎮痛薬投与で対処していくのが理想である。“がん”の痛みであり、余命が限られていることも多いため、疼痛治療は急がなくてはならない。

その治療計画を立てる上で、余命がどのくらいあるのか、ADLがどの程度障害されているのか、骨破壊の程度がどの程度進んでいるのかを考慮に入れて疼痛治療を行わなくてはならない。いずれにしても本章で述べた推薦処方、必ず必要になるであろうと考えている。

（服部政治）

4

神経障害性疼痛の発症機序

はじめに

侵害受容性疼痛は末梢神経終末に発現する侵害受容器への刺激が末梢神経→脊髄→脳幹→脳へと伝わって疼痛として認知され、これらは疼痛伝達経路と呼ばれる。このような侵害受容性疼痛が生理的な疼痛であるのに対して、神経系の解剖学的損傷、炎症、虚血、代謝異常、圧迫、神経原性腫瘍、脱髄疾患などによる障害では侵害刺激がなくても異所性の活動電位や過剰な興奮、興奮の異常な持続、興奮伝達の過剰な促進が起こり、これらが疼痛伝達経路を伝わり疼痛として認識される(図1)。このような疼痛を神経障害性疼痛と呼ぶ。

I. 末梢神経系での病態

神経損傷後には、神経再生に伴い神経損傷部(神経腫)、末梢神経線維、後根神経節細胞にNaチャネルの発現が増加し、侵害刺激がなくても異所性活動電位が惹起される(図2)¹⁾。異所性活動電位は神経腫、障害部位の脱髄した神経線維、障害神経の後根神経節細胞のいずれでも観察され、神経線維を順行性に伝播するだけでなく逆行性にも伝播し、末梢神経終末から神経伝達物質*¹〔サブ

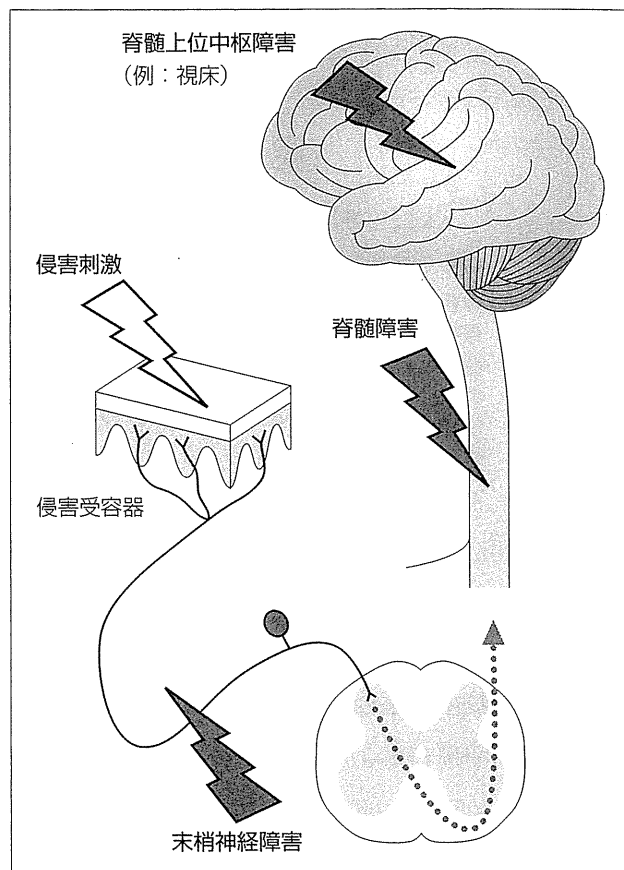


図1 侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛

侵害受容性疼痛は末梢組織内に存在する侵害受容器を刺激(白雷印)されることによって起きる。侵害受容性疼痛は組織損傷とそれに伴う炎症によって起こることがほとんどである。一方、神経障害性疼痛は、末梢神経から脊髄を経て大脳に至るまでの神経系のいかなる部位での障害(灰雷印)によっても起き、侵害受容器の興奮を伴わない点が侵害受容性疼痛と大きく異なる。神経障害性疼痛の原因は損傷、炎症、虚血、代謝異常、圧迫、神経原性腫瘍、脱髄疾患などさまざまである。

* 1 神経伝達物質

神経シナプス間隙に分泌されシグナル伝達を介在する物質のことでアミノ酸、ペプチド類、モノアミン類などさまざまなものがある。興奮性神経伝達物質(例: サブスタンス P, CGRP, グルタミン酸)と抑制性神経伝達物質(例: γ -アミノ酪酸)がある。

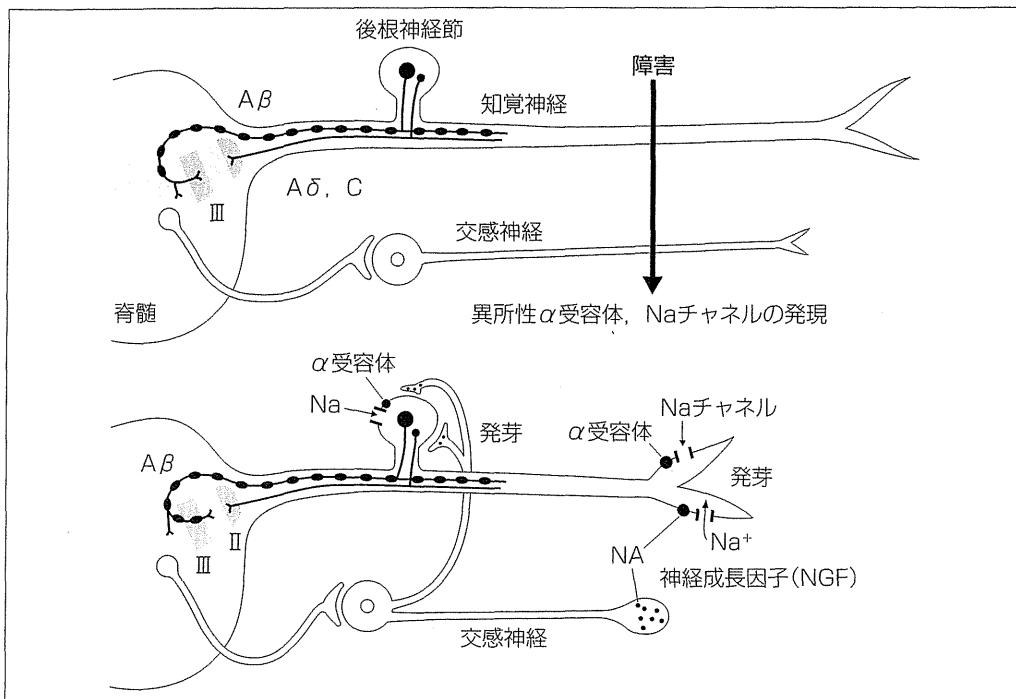


図2 神経障害時における代表的な機能変化の模式図

神経障害に起因して末梢神経上のNaチャンネルが発現増加し異所性興奮の原因となる。神経障害時には末梢神経に α_2 アドレナリン受容体が発現することや交感神経線維が脊髄後根神経節細胞に発芽し、交感神経終末から分泌されたノルアドレナリン (NA) によって末梢神経が興奮すること (機能的短絡) が知られ、これらは交感神経依存性疼痛と呼ばれる。

(小川節郎: 交感神経と痛み, 土肥修司編, 別冊医学のあゆみ 痛みとその制御機構—分子メカニズムと治療の最前線, 医歯薬出版, 東京, 61-65, 2002より)

スタンス P, カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide; CGRP) を放出させる。それにより障害神経終末だけでなく健康末梢神経終末の感作も引き起こし、非損傷末梢神経の興奮閾値の低下、持続性の興奮と過興奮を引き起こす。

神経障害時には本来侵害刺激を伝達しない A β 線維への適刺激 (触刺激) によっても、侵害伝達に関わる神経伝達物質が脊髄後角細胞に分泌され、誤った侵害受容性情報伝達が行われる²⁾。神経障害によって、Naチャンネル以外にも Caチャ

ネルの発現が増加すると神経伝達物質の分泌が促進され、脊髄後角細胞への興奮伝達が過剰に促進される^{3,4)}。また Kチャンネルは神経障害時には発現が低下し、神経系の活動電位発生の抑制機構が破綻し、脊髄後角神経細胞の興奮性が増す。

これらイオンチャンネルや神経伝達物質の変化以外にも、感覚神経に特異的に発現し侵害刺激によって活性化するカプサイシン受容体^{*2)}を含む TRP受容体, ATP受容体などが神経障害時には活性化し、自発痛やアロディニア^{*3)}、痛覚過敏に関与する。

* 2 カプサイシン受容体 (TRPV1 受容体)

カプサイシンは唐辛子の辛味成分として知られ、感覚神経にほぼ特異的に発現するカプサイシン受容体 (TRPV1 受容体) を刺激し侵害受容性疼痛を起こす。カプサイシン受容体は、カプサイシン以外にも侵害熱や酸に反応して神経終末からの神経伝達物質を分泌するが、頻回のカプサイシン受容体の興奮は神経伝達物質を枯渇させ結果的に神経を脱感作状態にする。

* 3 アロディニア

通常では疼痛を惹起しないような体性感覚刺激 (例: 触刺激) によって疼痛が引き起こされること。侵害受容体の興奮閾値の低下や本来であれば疼痛刺激を伝達しない感覚受容体の異常興奮などが発症機序として考えられている。

II. 中枢神経系での病態

▶1. 脊 髄

C線維を低頻度で持続的に刺激すると脊髄後角神経細胞の興奮性が短期間増大する wind up 現象⁵⁾が観察される。さらに刺激を持続すると、この興奮性の異常な増大は時間単位から月単位へと拡大する。これをシナプス結合の長期増強と呼ぶ。

神経障害時には末梢神経系からの異所性興奮の持続入力がこのような脊髄後角の長期増強を引き起こし、脊髄後角神経細胞の興奮閾値の低下、過興奮や自発興奮、受容野の拡大が観察される²⁾。神経損傷によって末梢からの入力を失った脊髄後角細胞は自発的に興奮性の活動を示すようになることも知られている。

このような脊髄後角細胞の感作は自発痛や痛覚過敏、アロディニアの成因となる。神経障害時には興奮性神経伝達物質の分泌により、生理的には興奮しないはずのNMDA受容体の興奮が惹起され、その結果、脊髄後角神経細胞の感作が起こる⁶⁾。加えて、従来、神経細胞の支持組織と考えられていた脊髄や後根神経節でのミクログリアやアストロサイトの活性化が神経障害性疼痛の発症に関与していることも報告されている⁷⁾。

脊髄後角細胞は後根神経節細胞からの興奮性入力だけでなく、抑制性神経伝達物質を介した脳からの下降性抑制性シナプス結合ももつ。下降性抑制性の神経連絡(図3)はアドレナリン作動性受容体、セロトニン作動性受容体、オピオイド受容体での調節を受けているが、神経障害時にはこれら下降性抑制性入力に変性する結果、末梢からの興奮性入力に対する抑制機構が破綻し痛覚過敏を引き起こす。その他、これら下降性抑制系は神経障害時には疼痛の促進系として働くことも知られている⁸⁾。

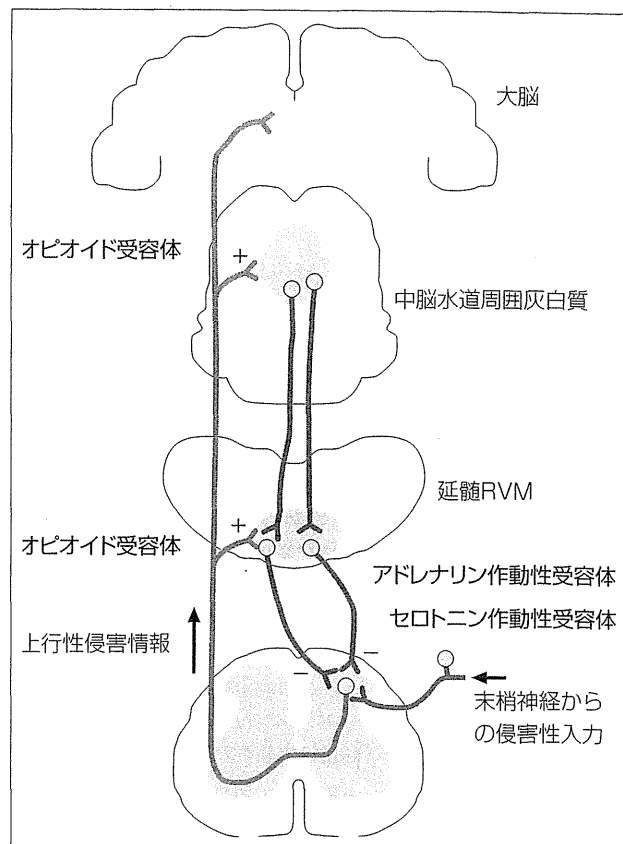


図3 疼痛下降性抑制系

脳内には生理的に脊髄後角レベルでの侵害情報伝達を抑制し、疼痛認知を阻害する系がある。

さらに神経障害時には脊髄後角シナプス結合部のオピオイド受容体の発現量が低下・ダウンレギュレーションし⁹⁾、脊髄後角レベルでの興奮性入力の抑制機能が低下することが、オピオイド抵抗性疼痛の成因となる。

神経傷害後には触刺激などの非侵害性情報を伝える線維(主にAβ線維)が軸索発芽(sprouting)を起こし、その線維を侵害受容性の脊髄後角第II層に伸ばす現象¹⁰⁾が知られており、アロディニアの発症機序の一つとして考えられている。

▶2. 脊髄上位中枢

脊髄後角神経細胞からの軸索は脊髄内を上行し、主に視床で神経細胞の乗り換えが行われ、多くは一次体性感覚野へ投射される。視床後腹側核と一次体性感覚野では体部位局在が認められ神経

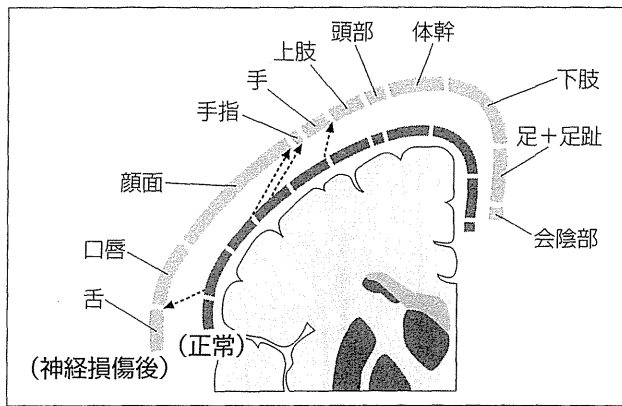


図4 上肢切断に伴う一次体性感覚野体部位局在の機能再構築

一次体性感覚野には体部位局在があることが知られる(濃灰色)。神経損傷にもなって末梢からの体性感覚情報が消失・減少すると、罹患部位の体部位局在が縮小し、隣接体部位局在が拡大する。このような体部位局在の書き換え(機能再構築)が病的疼痛発症機序の一つとして提唱されている。

損傷時にはその体部位局在の再構築が起こる(図4)。特に一次体性感覚野の体部位局在の再構築の程度は自発痛の強さおよび痛覚過敏と正の相関が認められる¹¹⁾ことから、この体部位局在の再構築は神経障害性疼痛の発症機序の一つと考えられる。

実際、神経細胞の感作は視床¹²⁾、一次体性感覚野¹³⁾の神経細胞で観察され、臨床的にも神経障害性疼痛患者の脊髄上位中枢での神経細胞の異常興奮が示されている^{14,15)}。

▶ 3. 交感神経系

交感神経系の活性化に伴って増強する痛みを、交感神経依存性疼痛(sympathetically maintained pain; SMP)と呼ぶ。神経障害時には交感神経線

維の脊髄後根神経節細胞や末梢神経線維への発芽が起こること、損傷神経線維と神経細胞に異所性 α アドレナリン受容体の発現が認められ、交感神経終末から放出されるノルアドレナリンによって末梢神経が興奮すること¹⁶⁾などが交感神経依存性疼痛の発症機序としてあげられる(図2)。神経障害性疼痛患者では交感神経の過緊張状態では疼痛が増悪するという知見¹⁷⁾がある一方で、交感神経系の賦活は必ずしも観察されないことや¹⁸⁾、交感神経節切除に関する無作為化比較試験では対照群と差がないことなどから¹⁹⁾、交感神経系の神経障害性疼痛発症に対する臨床的意義はいまだ議論がある。

おわりに

神経障害が必ず疼痛を伴うわけではなく、神経障害性疼痛はきわめて複合的な要素をもつ病態の上に成り立ち、それらは経時的に変化する。また神経障害の機転が純粹に末梢神経系に起こった変化であっても、その影響は中枢神経系にも観察され、中枢神経系由来の神経障害性疼痛を新たに引き起こす可能性がある。本項で紹介した機序以外にも神経障害性疼痛の発症機序として多くの病態が提唱されているが、神経障害性疼痛の臨床治療を理解するのに有用であると考えられる知見を中心に扱った。

(住谷昌彦, 眞下 節, 山田芳嗣)

参考文献

- 1) 小川節郎: 交感神経と痛み。土肥修司編, 別冊医学のあゆみ痛みとその制御機構—分子メカニズムと治療の最前線。医歯薬出版, 東京, 61-65, 2002
- 2) Woolf CJ, Mannion R: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353: 1959-1964, 1999
- 3) Matthews EA, Dickenson AH: Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channel

antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Pain* 92: 235-246, 2001

- 4) Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al.: Upregulation of dorsal root ganglion $\alpha_2\delta$ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 21: 1868-1875, 2001
- 5) Mendell LM, Wall PD, et al.: Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Na-*

- ture 206 : 97, 1965
- 6) Ji RR, Befort K, Brenner GJ, et al. : ERK MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 22 : 478-485, 2002
 - 7) Watkins LR, Milligan ED, et al. : Spinal cord glia : new players in pain. *Pain* 93 : 201-205, 2001
 - 8) Fields HL, Basbaum AI : Central nervous system mechanisms of pain modulation. Wall PD, et al (eds), *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, London, 309-329, 1999
 - 9) Kohno T, Ji RR, Ito N, et al. : Peripheral axonal injury results in reduced μ opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain* 117 : 77-87, 2005
 - 10) Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE : Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355 : 75-78, 1992
 - 11) Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, et al. : Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 61 : 1707-1715, 2003 (レベルV)
 - 12) Guilbaud G, Peschanski M, Briand A, et al. : The organization of spinal pathways to ventrobasal thalamus in an experimental model of pain : An electrophysiological study. *Pain* 26 : 301-312, 1986
 - 13) Lamour Y, Guilbaud G, Willer C, et al. : Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the SmI cortex of the arthritic rat. *Brain Res Brain Res Rev* 273 : 183, 1983
 - 14) Gorecki J, Hirayama T, Dostrovsky JO, et al. : Thalamic stimulation and recording in patients with deafferentation and central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 52 : 219-226, 1989 (レベルV)
 - 15) Rinaldi PC, Young RF, Albe-fessard D, et al. : Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 74 : 415-421, 1991 (レベルV)
 - 16) Sato J, Perl ER, et al. : Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 251 : 1608-1610, 1991
 - 17) Baron R, Schattschneider J, Binder A, et al. : Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes : a case-control study. *Lancet* 359 : 1655-1660, 2002 (レベルV)
 - 18) Drummond PD, Finch PM, Smythe GA : Reflex sympathetic dystrophy : the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain* 114(Pt5) : 2025-2036, 1991 (レベルV)
 - 19) Kingery WS : A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 73 : 123-139, 1997 (レベルI)

2

薬物療法

はじめに

疼痛に対する各種の治療法のうち、薬物療法は臨床上的エビデンスが確立され神経障害性疼痛治療の中核となる基本的な治療法である。薬物療法の有効性（有効か否か）は無作為化比較試験（randomized controlled trial；RCT）の結果によって判断し、その有効性の度合い（どの程度有効か）は複数のRCTに基づくNNT（number needed to treat：何人の患者を治療すれば1人の患者で50%以上の疼痛軽減が得られるか=1人の患者で疼痛が50%軽減する確率）によって定量化される。

NNTは種々の薬剤の治療効果比較には有用であるが、RCTの研究デザインがさまざまに異なること、ほとんどのRCTの調査期間が短期間であること、痛みに伴う評価項目は痛みの強度だけでなく日常生活の障害度やQOLなど複数の項目があること、NNTの有効性の基準として通常50%の疼痛緩和が用いられているが、患者にとっては30%以上の疼痛緩和でも大きな意義を持つこと¹⁾などから実際の日常臨床に則した絶対的な指標であるとは言い難い。よって、薬物療法の際にどの薬物を使用するか、およびその治療効果を判定するためには、NNTだけでなく神経障害性疼痛を多面的に評価しなければならない。

神経障害性疼痛はこれまでその病因（例：代謝

障害、外傷性、感染性、遺伝性など）や障害部位の解剖（末梢神経性、脊髄性など）によって分類されることが多かったが、これらの分類では疼痛発症の病態については考慮されておらず各々の患者の病態に応じた薬物療法を選択する一助とはなり難い。薬物療法の施行にあたっては、神経障害性疼痛の病態に応じた薬物の選択が重要である。ただし、一つの病態モデルで評価された有効性はその病態に対する有効性を示唆しているにすぎず、ほかの病態モデルでも有効であるとは限らない。したがって、神経障害性疼痛全般に対する有効性を示すためには、複数の病態に対する有効性が評価されていなければならない²⁾。

神経障害性疼痛の薬物療法の治療効果判定には、糖尿病性神経障害と帯状疱疹後神経痛が用いられることが多いが、これらには複数の異なる病態が含まれているため、これらの疾患の両方に対して有効性が認められれば、神経障害性疼痛全般に対する有効性があるとおおむね期待できる³⁾。末梢神経の障害に由来する神経障害性疼痛の発症時には、末梢神経だけでなく脊髄とその上位中枢での神経可塑的变化も病態に含まれている。一方、脊髄損傷や脳卒中後疼痛のように中枢神経系の障害に由来する神経障害性疼痛では末梢神経系には病態がないため、中枢性神経障害性疼痛に対する有効性の評価も注意すべき点であるが、末梢性/中枢神経性神経障害性疼痛の病態には差異がない

ことも示唆されている⁴⁾。

なお、わが国では「神経障害性疼痛」を適応症として承認されている薬剤は少なく、主に海外でのエビデンスに基づき以下を記載した。

I. 薬物療法の実際

薬物療法はプライマリ・ケアでは中心となる治療法であり、神経障害性疼痛に対する治療の第一選択である。薬物療法は、治療者が基本原則を熟知し、その適性を検討したのちに導入されなければならない。

▶ 1. 薬物療法の適性

神経障害性疼痛の薬物療法の開始時には、治療効果の適切な判定と薬剤導入初期の副作用（めまい、眠気、酩酊状態に伴う誤嚥、転倒、排尿障害、便秘、不整脈、服薬間違い、薬疹など）の防止・軽減のために身体機能評価と精神機能評価は必須である。薬物療法を開始・継続する上では、服薬を遵守できることが前提となる。高齢者では、初期診療時に家族や介護者の同伴を促し、薬物療法が継続できるかどうか、適性について情報を集める。

薬物療法の適性評価は、身体精神機能、服薬遵守が可能か否か、薬物濫用のリスクから判断する（表1）。

表1 薬物療法の適性

身体精神機能評価	四肢運動機能、認知機能（転倒のリスク、誤嚥のリスク）、排泄機能（特に排尿障害）
服薬の遵守が得られるか	薬剤の定期内服ができるか 特に高齢者の場合は、服薬に関して家族などの協力が得られるか
薬物濫用のリスク	薬物濫用の既往、精神的問題の評価、生活習慣の調査（飲酒・喫煙） 特に麻薬性鎮痛薬使用時には入念な評価を行わなければならない

▶ 2. 薬物療法の基本原則

1) 鎮痛効果と副作用

薬剤の選択は、得られる鎮痛効果と副作用のバランスを判断し、アルゴリズムにしたがって選択する⁵⁾。神経障害性疼痛で用いられる薬剤は、概して長期間使用しても副作用が軽く認容性に優れるが、個々の患者ごとにその反応は大きく異なり、実際に薬物療法を開始しないと鎮痛効果や副作用が予測できないことが多い^{6,7)}。

2) 滴定増量と至適投与量決定

神経障害性疼痛に対して用いられる薬剤のほとんどは中枢神経系の抑制効果をもつことから、薬物療法の開始時には少量からスタートし漸増させていくべきである。これにより副作用に対する認容性が形成され、副作用によって薬物療法を中止することなく鎮痛効果が現れる至適レベルまで薬剤を増量できる。なお、高齢者では薬物療法の開始にあたっては通常よりも少量から開始し、ゆっくりと漸増させ、滴定期間を長くすることによって中枢神経系の抑制作用を最小に抑え、転倒などの危険を回避するように留意しなければならない。

神経障害性疼痛の治療には滴定期間を設けるために、場合によっては数週間単位の時間を要することを治療導入時に患者にあらかじめ教育しておかなければ薬物療法の維持は困難となることが多い。

3) 多剤併用

神経障害性疼痛の病態の多くは複合的な要素からなるため、薬剤の単独投与だけで疼痛が寛解することは少なく、通常は複数の薬剤の投与が必要となることが多い。鎮痛作用の異なる薬剤を併用することで鎮痛効果が増強し、さらに副作用を軽減することが可能となる^{8,9)}（グレードC）。

しかし、有効性の度合いを示すNNTは単剤に対する効果を表す指標として算出されたものであ

表2 薬剤の相互作用

カルバマゼピン	多剤併用（特に抗てんかん薬）によってまれに再生不良性貧血，無顆粒球症 トラマドール血中濃度↓
三環系抗うつ薬	モルヒネのグルクロン酸抱合抑制，モルヒネ血中濃度↑ トラマドール血中濃度↑（けいれん閾値低下）
モルヒネ methadone	デシプラミン代謝を抑制 効果↓
トラマドール	てんかん患者でけいれん閾値を低下 三環系抗うつ薬+トラマドール+SNRIでけいれんの危険↑
キニン系薬物	コデインからモルヒネへの変換を抑制 効果↓
エリスロマイシン	オピオイド効果↑
リファンピシン	オピオイド効果↓
CYP2D6阻害物質 シメチジン パロキセチン フェノチアジン類 キニジンほか	トラマドール血中濃度↑ コデイン効果↓
CYP2D6基質 タモキシフェン 三環系抗うつ薬	競合的代謝によりトラマドール血中濃度↑ オキシコドン血中濃度↑

（文献10）より

り、複数の薬剤を併用した場合についてのNNTはほとんど明らかにされていない。薬剤の併用投与に対するNNTの検証は今後成されなければならないが、現状では一種類の薬剤で効果が部分的に有効である場合は滴定増量しながら、至適投与量を決定し、続いて次の選択肢の薬剤を追加する。

ただし神経障害性疼痛に対して用いられる薬剤は各種薬剤と相互作用をもつものが多い（表2）¹⁰⁾。神経障害性疼痛に対する薬物療法を開始する際には、患者が投与を受けている薬剤全般を確認し、それらと相互作用のない薬剤を選択しなければならない。患者の薬剤全般をすべて確認することは容易でないため、一般的には相互作用の少ない薬剤を選択する。

▶ 3. 薬物療法の効果判定

薬物療法の効果判定には4つのAs [Analgesia: 鎮痛, Activity: 身体機能・活動性, Adverse effect: 副作用の有無とその強弱, Aberrant behavior: 薬剤の不適切な使用の有無（特に麻薬使

用時)]の確認が勧められている¹¹⁾（グレードA）。

これらのいずれでも治療効果が得られない場合、あるいは主観的な疼痛が改善しても身体機能や活動性・QOLが低下している場合（歩行困難、嚥下障害、褥瘡形成など）には投与量や治療継続の有無についての再検討が必要である。

また薬物療法以外の治療法の見落としがないかも再評価する。薬物療法が有効でないと判断された場合には中止を検討するが、この際は時間をかけて漸減・中止する。

▶ 4. 薬物療法のevidence-based guidelines

薬物療法を安全かつ確実に行う上で必須のエビデンスレベル^{12~14)}が報告され、これらをもとに国際疼痛学会（IASP）、欧州神経学会（EFNS）、カナダ疼痛学会（CPS）から神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン^{15~17)}が提案された。これらのガイドラインは比較的よく似ており、すでに世界中で汎用されている。したがって神経障害性疼痛治療の標準的指針と考えられる。