

謝辞

本稿は厚労省 CRPS 研究班での議事を元に執筆した。厚労省 CRPS 研究班の先生方に深謝いたします。

文 献

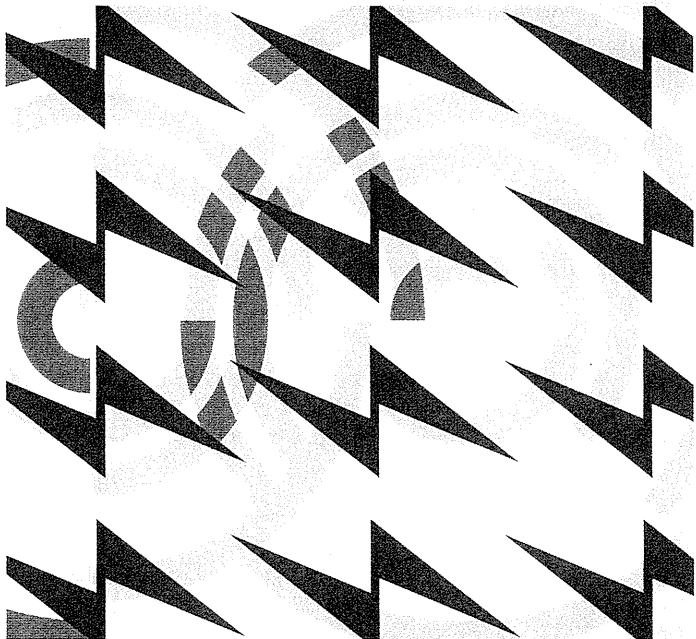
- 1) Frank H, et al. : J Hand Surg 2004 ; 29 : 181-7
- 2) Evans JA: Surg Gynecol Obstet 1946 ; 82 : 36-43
- 3) Drummond PD, et al. : Brain 1991 ; 114:2025-36
- 4) Merskey H, et al. : Classification of chronic pain. IASP Press, Seattle, 1994
- 5) Bruehl S, et al. : Neurology 1998 ; 50(Suppl. 4) : A254
- 6) 中川清隆, 他 : ペインクリニック 2008 ; 29 : 505-9
- 7) Sandroni P, et al. : Pain 2003 ; 103 : 199-207
- 8) de Mos M, et al. Pain 2007 ; 129 : 12-20
- 9) Bruehl S, et al. : Pain 1999 ; 81 : 147-54
- 10) Harden RN, et al. : Pain 1999 ; 83 : 211-9
- 11) 眞下節 厚生労働科学研究こころの健康科学研究成果報告書
- 12) Sumitani M, et al.: Pain , 2010 ; 150 : 243-9
- 13) Harden RN, et al. : CRPS : current diagnosis and therapy. (eds. Wilson PR, Stanton-Hicks M,Harden RN), IASP Press, Seattle, 2005, p45-58
- 14) Escobar PL : Orthopedic Review 1986 ; 10 : 646-51
- 15) Veldman PHJM, et al. : Lancet 1993 ; 342 : 1012-6
- 16) Attal N, et al. : Eur J Neurol 2006 ; 13 : 1153-69
- 17) Dworking RH, et al. : Pain 2007 ; 132 : 237-51
- 18) Gilron I, et al. : CMAJ 2006 ; 175 : 265-75
- 19) Forouzanfar T, et al. : Eur J Pain 2002 ; 6 : 105-22
- 20) Stanton-Hicks MD, et al. : Pain Pract 2002 ; 2 : 1-16
- 21) Kemler MA, et al. : J Neurosurg 2008 ; 108 : 292-8
- 22) Kemler MA, et al. : Ann Neurol 2004 ; 55 : 13-8
- 23) Zuurmond WW, et al. : Acta Anaesthesiol Scand 1996 ; 40 : 364-7
- 24) Gobelet C, et al. : Pain 1992 ; 48 : 171-5
- 25) Zyluk A : Acta Orthop Belg 1998 ; 64 : 452-6
- 26) Grundberg AB : J Hand Surg 1996 ; 21 : 667-70

Edited by Jenny Strong, Anita M. Unruh,
Anthony Wright, G. David Baxter
ジエニー・ストロング他 編

痛み学

臨床のためのテキスト

Takao Kumazawa
熊澤孝朗 監訳



PAIN
A Textbook
for Therapists

名古屋大学出版会

本章の目次

概要 357

学習の目的 358

炎症性疼痛と神経障害性疼痛 358

炎症性疼痛の薬物療法 359

- 末梢組織内炎症反応に作用する薬剤 360
 - 経口投与非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 360
 - NSAIDsの局所投与 361
 - ステロイド (副腎皮質ホルモンと糖質コルチコイド) 362
 - 局所麻酔薬の局所投与 363
 - 経口麻薬 363
 - 麻薬の静脈内投与 364
 - 麻薬の局所投与 364
 - 麻薬使用の副作用 364
- 末梢神経に作用する薬剤 365
 - 局所麻酔薬 365
- 脊髄後角に作用する薬剤 366
 - 麻薬 366
 - 各種薬剤の組み合わせによる鎮痛方法 366
 - NSAIDs 367
- 脊髄よりも上位の中樞神経系に作用する薬剤 368
 - 麻薬 368
 - アセトアミノフェン (パラセタモール) 368
 - 三環系抗うつ剤 368

神経障害性疼痛の薬物療法 369

- 原疾患の治療 370
- 末梢組織に作用する薬剤 370
 - カプサイシン・クリーム 370
 - クロニジン・パッチ (経皮) 371
- 末梢神経に作用する薬剤 371
 - 局所麻酔薬 371
 - 抗てんかん薬 372
 - ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 372
- 脊髄後角と脊髄よりも上位の中樞神経系に作用する薬剤 372
 - 局所麻酔薬 372
 - 三環系抗うつ剤 373
 - 麻薬 373
 - NMDA受容体拮抗薬 374

作業療法士と理学療法士に対する結論とその意義 374

学習問題・復習問題 374

16

痛み治療の薬理学

Anthony Wright, Heather A. E. Benson,
James O'Callaghan

概要

薬物療法は急性痛・慢性痛両方の治療に有用な方法である。多種多様な薬剤がさまざまな鎮痛機構を通じて痛みの緩和に働く (Box 16.1 参照)。これらの薬剤には状況に応じてさまざまな投与方法がある。本章では炎症性疼痛と神経障害性疼痛の相違に着目し、それぞれの痛みに対する薬物療法を概説する。特に、薬剤の分類、作用部位、投与経路、その効果と臨床的な有用性、副作用について注目する。また、臨床的な実例を示し、薬剤の実際の使用方法や理学療法と組み合わせた治療の処方例を示している。

MelzackとWall (1965) によって提唱された「Gate Control Theory (痛みの関門説)」は、脊髄後角レベルにおいて侵害受容性シグナルを制御できることをよく説明している (Melzack & Wall 1965)。この関門機構はある時には開放されており、侵害受容性シグナルは上位中樞神経系へと伝達され、その結果、痛みを知覚する。またある時は関門機構は閉鎖しており、脳に伝達される侵害受容性シグナルは明らかに減少する。つまり、関門機構の閉鎖は中枢性の痛みの抑制系が賦活化されていることを意味する。末梢神経系であれ中樞神経系であれ、神経系の障害の後には、このような痛みの制御機構

Box 16.1 重要用語の定義

鎮痛薬 analgesic drug：痛みを緩和する薬剤のこと。その痛みを緩和する効果にはさまざまなメカニズムがある。

鎮痛補助薬 adjuvant drugs：他の鎮痛薬とともに投与することによってその鎮痛効果を増強する薬剤のこと。

麻薬オピオイド opioids：オピオイド受容体に結合して作用する化学物質で、外因性（体外から投与される）と内因性（生体内でつくられる）のものがある。

内因性オピオイド endogenous opioids：エンケファリン・エンドルフィン・ダイノルフィンの3種類の内因性オピオイドペプチドの総称。

耐性 tolerance：薬剤を繰り返し投与することによって、その薬剤の生理学的効果が減弱すること。

非ステロイド性消炎鎮痛薬 non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs：ステロイドとは異なるが、抗炎症作用をもつ薬剤のこと。

身体依存 physical dependence：投与していた薬剤を突然中断したり、あるいはその薬剤に対する拮抗薬を突然投与したりすることによって、身体に器質的な異常（退薬徴候）が出現すること。

精神依存／中毒 psychological dependence/addiction：医学的な適応以外の状況でも薬剤を執拗に求め、使用することを指す。薬剤を懇願することもこの範疇に入る。

は作用しにくくなっているのかもしれませんが、このことに関しては第18章で詳述する。

慢性痛症に関して、末梢神経系・中枢神経系双方で変化が起こっていることが示されており、その結果、侵害受容システムの感度が高まる（感作 sensitization）と考えられる（詳細は第3章を参照）。

痛みの知覚と痛み制御機構の神経生理を明確に理解することは、さまざまな種類の鎮痛薬の作用を理解する上で必須である。本章では、それぞれの薬剤について、作用機序・作用部位・有効性と副作用・臨床的応用例を示す。

学習の目的

1. 鎮痛薬がどのように分類され、各薬剤がどの群に属するかを理解する。
2. 鎮痛薬の投与方法が複数あることを理解する。

3. 炎症性疼痛と神経障害性疼痛の違いを理解する。
4. 耐性と依存の概念を理解する。
5. 鎮痛薬の作用部位・作用機序を理解する。
6. 鎮痛薬の一般的な副作用を理解する。

炎症性疼痛と神経障害性疼痛

痛みは炎症性疼痛 inflammatory pain と神経障害性疼痛 neuropathic pain に大別されることが多い。炎症性疼痛は、炎症性ケミカルメディエータ（化学伝達物質）によって末梢組織の侵害受容器 nociceptor が賦活化されることによって起こる痛みであり、神経障害性疼痛は神経系そのものの損傷あるいは全身疾患に伴う神経系の障害によって引き起こされる痛みのことである（Woolf 1995）。炎症性疼痛には体性組織（例：筋、関節）と内臓（例：肝臓、消化管）由来のものがある（Fig 16.1）。

炎症性疼痛は末梢神経 A δ 線維と C 線維の自由終末上に存在する侵害受容器の興奮によって起こる（第2章参照）。侵害受容器の興奮は各種ケミカルメディエータの放出や侵害受容器に直接加えられる物理的刺激によって引き起こされる（第3章に詳述）。侵害受容器を感作するケミカルメディエータと、それに関連した分子レベルでの受容体の機能変化は「炎症性変化の温床」と言え、末梢組織に作用する薬剤の治療標的となる（Dray 1995）。中枢性感作の過程で観察される神経系の変化もまた炎症性疼痛に対する各種薬剤の治療標的となる（Yaksh 1988）。

神経系に障害を受けると侵害受容器の興奮とは無関係に痛みが起こる。このような、神経系の障害によって引き起こされる痛みは通常侵害受容性疼痛

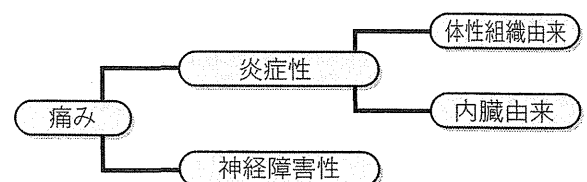


Fig 16.1 痛みの分類

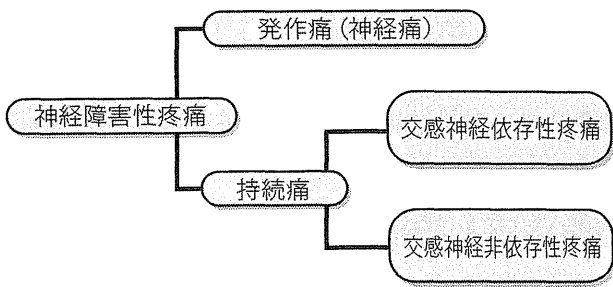


Fig16.2 神経障害性疼痛の分類

とは大きく異なった性質を示し、内因性疼痛抑制機構の修飾を受けにくい。このことは、内因性疼痛抑制機構自体も障害されていることと関連している。末梢神経系と中枢神経系の神経細胞は、炎症性疼痛時よりも神経障害性疼痛時の方がより感受性が高いようである（神経障害性疼痛の病態生理については第18章に譲る）。

臨床的に神経障害性疼痛は少なくとも2種類に表現されることが多い。一つは持続的な痛みであり、しばしば灼熱痛と表現される。もう一つは突き刺すような発作性の痛みであり、neuralgia（神経痛）と呼ばれる（Woolf & Mannion 1999）。神経障害性疼痛には交感神経依存性疼痛 SMP：sympathetically maintained pain という亜分類があり（Fig 16.2 参照）、これは痛みの知覚に交感神経系が関与しているものを指す。SMPは末梢神経の侵害受容器が全身を循環しているノルアドレナリンに対して感受性をもつことによるものと考えられている（Devor 1995, Perl 1999）。

炎症性疼痛の薬物療法

炎症性疼痛は、炎症性ケミカルメディエータによって末梢神経の侵害受容器と、末梢神経から脊髄後角を経由して脳へと続く痛覚伝達経路が刺激されることによって起こる（Fig 16.3）。痛覚伝達経路のより詳細な解剖については、第2章で述べられている。

炎症性疼痛に対する治療薬は以下の4部位に対して作用すると考えられる（Fig 16.4、Fig 16.6～8）。

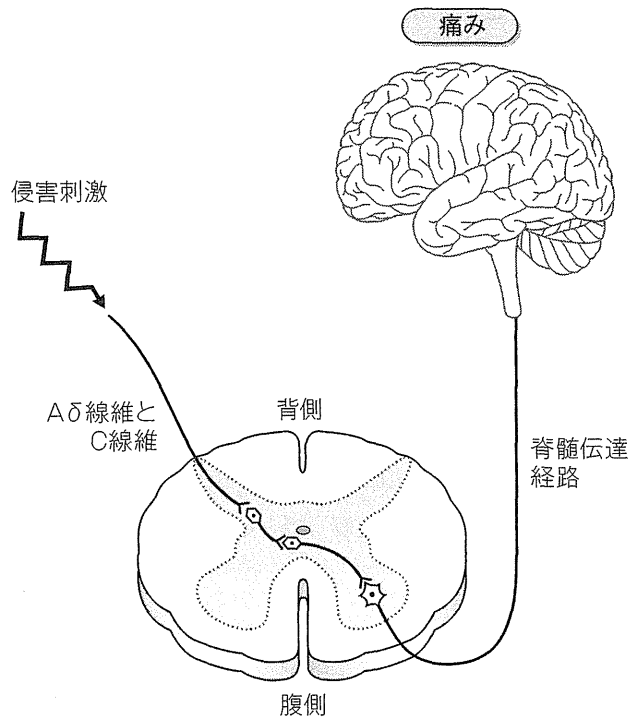


Fig16.3 炎症性疼痛

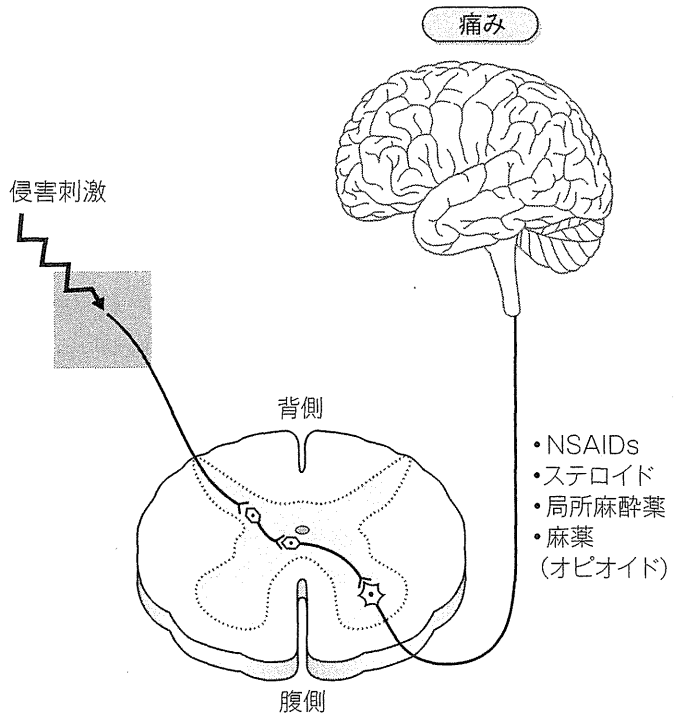


Fig 16.4 末梢組織（陰影部）の炎症に対する薬剤

1. 末梢組織
2. 末梢神経線維
3. 脊髄後角
4. 脊髄よりも上位の中樞神経系

末梢組織内炎症性反応に作用する薬剤

経口投与非ステロイド性抗炎症薬 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は鎮痛・抗炎症・解熱作用をもち、これらの作用はNSAIDsの種類によってそれぞれ異なる (Insel 1996)。たとえば、アセトアミノフェン (パラセタモール) は抗炎症作用は弱い、鎮痛作用・解熱作用は強力である。これらNSAIDsの作用は主に、シクロオキシゲナーゼ cyclooxygenase (COX) 酵素を阻害し、プロスタグランジンの生成を阻害することである (Vane 1971) (Fig 16.5)。しかし、たとえばロイコトリエン leukotrienes のようにプロスタグランジン以外の重要な炎症性メディエータの生成を阻害する

ことはできない。

NSAIDsの末梢組織内炎症反応に対する作用はプロスタグランジン合成阻害以外にも、白血球の付着およびその機能抑制、血小板凝集抑制、リンパ球抗原反応の修飾、サイトカイン産生の抑制、軟骨でのプロテオグリカン産生の抑制、補体による細胞融解の抑制とフリーラジカル産生の抑制などさまざまな作用が知られている (Insel 1996)。しかし、これらの作用がどのように鎮痛に働くかについては明らかにされておらず、末梢神経系での作用のみならず中枢神経系での作用も示唆されている (Gebhart & McCormack 1994)。

アスピリン・アセトアミノフェン (パラセタモール)・イブプロフェン・インドメタシン・ピロキシカム・ジクロフェナック・ケトプロフェン・ケトセラック・ナプロキセンがNSAIDsの代表的なものである。NSAIDsは通常、炎症性変化に伴う軽度~中等度の痛みに対して有効なことが多い。NSAIDsの抗炎症・鎮痛薬としての適応は、リウマチ性骨関節炎 rheumatoid arthritis・強直性脊椎炎 ankylosing

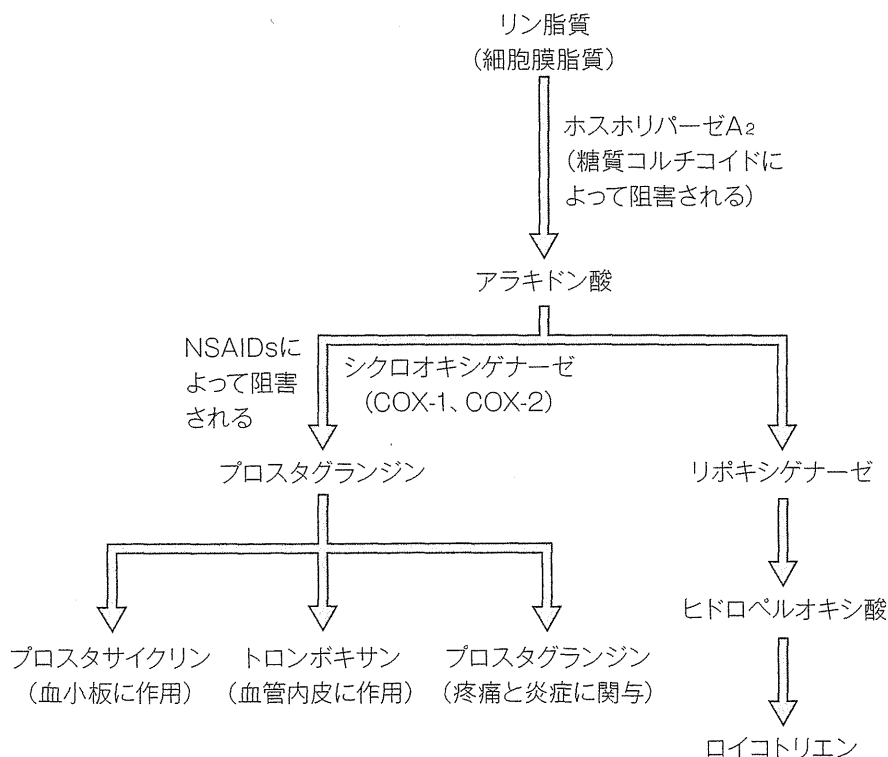


Fig 16.5 炎症の生化学的カスケード

spondylitis・リウマチ性軟部組織炎が挙げられる。これらの疾患に対してNSAIDsは第1選択として用いられるが、NSAIDsは主観的な症状（痛み）緩和をもたらすのみ（対症療法）で疾患の進行そのものを遅らせるわけではないことを覚えておかねばならない。

これらリウマチ性疾患に対する第2選択あるいは疾患の進行そのものを遅らせる抗リウマチ薬としては、アザチオプリン・サイクロスポリン・メソトレキセート・糖質コルチコイド・ペニシラミン・ハイドロキシクロロキン・サルファサラジン・金製剤が知られ、各炎症組織での病態生理学的変化を抑制する。NSAIDsと異なり、これら第2選択の薬剤は急速な症状緩和をもたらさないが、4～6か月間服用を継続することによってその治療効果が現われる。

NSAIDsの抗炎症作用の第1段階は、シクロオキシゲナーゼ活性の抑制である。シクロオキシゲナーゼは、アラキドン酸 arachidonic acid からプロスタグランジン H_2 (PGH_2) がつくられる際の触媒として働き、 PGH_2 は即座に PGD_2 、 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 、プロスタサイクリン (PGI_2) あるいはトロンボキサン A_2 (TxA_2) へと変換される (O'Banion 1999)。最近、シクロオキシゲナーゼにはシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の2種類があることが明らかにされた。COX-1は多くの正常組織内に生理的に含まれ、常に活性化した状態で発現している。その一方、COX-2は炎症反応などある種の条件下のみで発現する (O'Banion 1999)。

NSAIDsによるCOX-1の抑制は多くの副作用を伴う。したがって、COX-2を選択的に抑制する薬剤の開発が進んだ。選択的COX-2抑制はより強力な鎮痛作用・抗炎症作用に加え、副作用が少ないことが期待される。選択的にCOX-2を抑制するNSAIDsはすでに開発されている (例：セレコキシブ celecoxib、ロフェコキシブ rofecoxib、ニメサライド nimesulide が、臨床応用にはまだ副作用が多いようである (O'Banion 1999, Rainsford 1999)。

NSAIDsの副作用としては、胃腸潰瘍、出血時間

の延長、腎機能障害が挙げられる (Jones & Tait 1995, Rainsford 1999)。NSAIDsに対する過敏反応もしばしば起こり、特にアスピリンに多い。各NSAIDsの物理化学的性質によって副作用の重篤度はさまざまであり、長期的な投与は危険である (Insel 1996, Jones & Tait 1995, Rainsford 1999)。特に高齢者への投与の際には注意が必要である。

それぞれのNSAIDsの効果には個人差があり副作用の出現にも個人差がある。また、一人の患者でもその時々によって副作用の出現は一定ではない。よって、より有用かつより副作用の少ないNSAIDsを患者の状態に応じて選択しなければならない。一般に、NSAIDsの長期服用は、胃腸障害・腎機能障害の危険性があるので推奨されないが、アセトアミノフェン (パラセタモール) は胃腸障害・腎機能障害を起こさない。しかし、肝臓代謝の上限が4g/日である。

NSAIDsの局所投与

NSAIDsの局所投与の形態としてクリーム、ゲル、スプレーがあり、それぞれ痛みのある皮膚への局所投与によって鎮痛が得られる。ベンジダミン・イブプロフェン・ジクロフェナック・ケトプロフェン・ピロキシカム・サリチル酸といったNSAIDsの局所投与薬剤が市販されている。皮膚表面に対するNSAIDs局所投与の利点は、炎症組織での有効NSAIDs濃度の達成と全身性NSAIDs吸収を最小限に抑えることである。つまり、NSAIDsの局所投与は全身投与に比して、局所での鎮痛・抗炎症作用が得られるとともに副作用を最小限にすることができる。

NSAIDsがその効果を発揮するためには、末梢炎症組織内での十分な薬物濃度が達成されなければならない。末梢炎症組織への薬剤の到達は、皮膚を経由した浸潤と全身性に吸収されて血液循環によって到達する2経路があり、それぞれが合わさって末梢炎症組織内の薬物濃度が上昇する。NSAIDsが表皮と真皮に浸潤するためには表皮角質層 (表皮細胞の死骸によって形成される表皮最外層で、NSAIDs皮

膚浸潤の妨げとなる)を通過せねばならない。真皮層に浸透したNSAIDsは、真皮内の血管から全身循環に吸収される、あるいは皮下組織へとさらに浸透していく。VaileとDavisら(1998)による最近の総説では、NSAIDsの局所投与はプラシーボ薬や同力価のNSAIDsの経口投与よりも有効であることが示されている。NSAIDsの局所投与は経口投与に比して、局所薬物濃度は明らかに高くかつ血漿中薬物濃度は明らかに低い(Vaile & Davis 1998)。異なるNSAIDsの局所投与についての効果を比較した研究はこれまでほとんど知られていないが、各NSAIDsの生化学的特性と調剤方法が、皮膚角質層の浸潤の程度に影響を及ぼすと考えられる。

関節症に対してNSAIDs局所投与が有用であるとの報告はいまだほとんどなく、NSAIDs局所投与によって関節滑液中のNSAIDs濃度は上昇しないとされる。NSAIDs局所投与は、経口投与に比して血漿中NSAIDs濃度が明らかに低いので全身性の副作用は少ないが、局所投与に伴う副作用の中では皮膚症状(発赤、掻痒、過敏)が最も多い(1~2%) (De Benedittis & Lorenzetti 1996)。

NSAIDsの局所投与部位に超音波を同時に使用すると鎮痛作用を相乗的に増すといわれてきた。実際、超音波はNSAIDsの局所浸潤を強力に促進するとともに、超音波自身が鎮痛効果をもつ。よって、超音波を使用する際の検査用ゲルに、NSAIDsゲルを使用することは理に適っているといえそうである(Benson & McElnay 1994)。しかし、このNSAIDs局所投与と超音波の併用療法のエビデンスを提供するような研究はいまだなく(Meidan et al 1995)、超音波治療を定期的に受ける患者があらかじめNSAIDsの局所投与を併用すると、やや鎮痛効果が増すという程度が報告されているのみである。これは、NSAIDsの皮膚浸潤には通常ある程度時間を要するが、超音波を併用するとその浸潤が促進され、末梢炎症組織内のNSAIDs濃度の上昇が速まり、超音波治療そのものの鎮痛効果とあいまって、結果として鎮痛効果が増したものと考えられる。

ステロイド(副腎皮質ホルモンと糖質コルチコイド)

慢性痛症に対するステロイドの使用は症状を劇的に緩和させるが、その重篤な副作用からステロイドの使用には限界がある。しかしながらステロイドはきわめて強い抗炎症作用をもつので、リウマチ性多発筋痛症のように適応疾患を限れば、高用量経口ステロイドを数日間だけ連用するような使用方法は非常に有用である。このような重篤な炎症性疾患では、高用量ステロイドを治療初期に用いて寛解状態に導入し、その後漸減・中止する。場合によっては、効果発現は遅いが長期的に効果のある治療(例:抗リウマチ薬など)を開始すると同時に、ステロイドのパルス療法(メチルプレドニゾン1g以上を3日連続で静脈内投与する)を行い、非常に活発な炎症性疾患をコントロールすることができる(British National Formulary 1999 p435)。

ステロイドは、好中球とマクロファージからの炎症性メディエータの分泌(脱顆粒)とそれらの毛細血管に対する効果を阻害することによって、抗炎症作用を示す。ステロイドは好中球やマクロファージ以外にもさまざまな生体組織の機能に影響を与え、長期的なステロイドの投与はステロイドの生体内での生理学的・薬理学的作用を過剰に強め、その結果、医原性クッシング症候群(Orth 1995)、不眠と精神障害、筋萎縮、消化性潰瘍、白内障と緑内障、骨粗鬆症、糖尿病、小児の発達成長障害を引き起こす(British National Formulary 1999)。

数か所の関節に限定した症状をもつ患者の場合には、関節腔内ステロイド注入は有用な治療法である。この場合、通常3種類(トリアムシノロン、メチルプレドニゾン、ベタメタゾン)のステロイドのいずれかが鎮痛・関節可動域上昇・関節変形の軽減を目的に関節腔内に注入されることが多い。これらの中でも、トリアムシノロンアセトニドは不可溶性なため、関節腔内で長時間効果が持続するので関節腔内注入の際に選択されることが多い。ステロイド関節腔内注入後は、安静期間を経た後に徐々に関節可動域の拡大と筋力回復が得られる。関節腔内注

入の際には、感染を防ぐために無菌的に操作されなければならない。ステロイドの軟部組織に対する局所注入は腱鞘炎のような場合に施行される (British National Formulary 1999 p436)。

局所麻酔薬の局所投与

局所麻酔薬は、神経内を伝達するインパルスを可逆的に遮断することによってその麻酔作用を示す。非常に多くの種類の局所麻酔薬が知られ、それらの神経遮断作用の強さ、毒性、作用時間は多種多様である。局所麻酔薬の投与経路は皮膚・粘膜浸潤、局所軟部組織内注射、末梢神経ブロック注射、硬膜外注射、脊椎麻酔が挙げられる。局所麻酔薬の皮膚浸潤目的の製剤としては、EMLA [リグノカイン (リドカイン)・プリロカイン共融混合物] クリーム・貼付剤やアメトプ Ametop (アメトカイン) が知られる。EMLA 製剤は小範囲の皮膚麻酔が得られる一方、副作用として皮膚症状が起こるので長期間・頻回の使用には向かない。EMLA 製剤、Ametop とともに静脈穿刺時の皮膚麻酔として用いられる。このような場合には、局所麻酔薬の皮膚浸潤を促進するために密封性シートで表面を覆うことが多く、静脈穿刺の少なくとも30分前 (EMLA) か1時間前 (Ametop) に塗布するのが理想的である。EMLA は皮膚搔爬 (デブリドメント)・皮膚移植の際にも用いられる (British National Formulary 1999 p551)。

経口麻薬

アヘンという言葉は元来ギリシャ語の「果汁」という言葉に由来し、「ケシ (学名: *Papaver somniferum*) の果汁からつくられた薬剤」を意味する。モルヒネなどの麻薬は、エンケファリン enkephalins、エンドルフィン endorphins、ダイノルフィン dynorphins といった内因性オピオイドとよく似た生化学構造をもつ。脊髄後角に存在するエンケファリンと中脳水道周囲灰白質 (PAG) に存在する β -エンドルフィン、「痛みの入力を遮断する閥門」(第3章、痛みの閥門説を参照) 内の

神経伝達物質であり、その結果、侵害入力が高位中枢へ伝達されるのを抑制する。

つい最近まで、麻薬による痛みの抑制機構は中枢神経系のみ存在すると信じられてきた。しかしここ数年の研究により、炎症反応によって末梢神経系に存在するオピオイド受容体 opioid receptor が活性化することや脊髄後根神経節内のオピオイド受容体数が増加することが示されている。これらの研究から、内因性オピオイドが末梢神経系でも作用することが明らかになった (Coggeshall et al 1997, Stein et al 1995)。これら神経系以外にも、麻薬は身体のさまざまな組織中に発現しているオピオイド受容体に結合してその作用を示す。このことが麻薬使用時の副作用の発症と関連している。

現在のところ、オピオイド受容体はミュー (μ)・ kappa (κ)・デルタ (δ) の3種類に分類される (Pleuvry 1983)。この3種類には、それぞれサブタイプがあり、この3種類以外のオピオイド受容体の存在も議論されている (Pleuvry 1983)。 μ 受容体、 δ 受容体ともに末梢神経系に存在するが、特に μ 受容体は末梢性鎮痛機構に大きく関与している (Coggeshall et al 1997)。したがって、麻薬性鎮痛薬は炎症性疼痛に対しても鎮痛効果をもつ。

これらの3種類のオピオイド受容体はそれぞれサブタイプをもち、たとえばモルヒネの場合、主に脊髄よりも上位の中枢神経系で鎮痛効果を示す μ_1 受容体と脊髄で鎮痛効果を示す μ_2 受容体がある。痛覚伝達経路内に発現しているオピオイド受容体に麻薬が結合することによって鎮痛効果が得られる (これが痛みの治療に麻薬を用いる理由である)。しかし、麻薬が痛覚伝達経路外に発現しているオピオイド受容体に結合すると、胃腸障害 (蠕動低下、便秘、嘔吐)、中枢神経機能障害 (多幸感、鎮静)、呼吸抑制、末梢血管拡張と血管圧受容体反射の減弱 (およびそれによる起立性低血圧と失神) などの副作用を引き起こす。

麻薬 (オピオイド) は、弱オピオイドと強オピオイドに大別される。弱オピオイドにはコデイン、デヒドロコデイン、デキストロポポキシフェン dex-

tropoxypheneがあり、これらは単剤で用いられるよりもアセトアミノフェン（パラセタモール）とともに経口投与されることが多い。これらの弱オピオイド製剤は炎症性疼痛に対してNSAIDsの代わりに用いられることもあるが、強オピオイドの代わりに弱オピオイドを単独で用いることはない。

強オピオイドにはモルヒネ、ジヒドロモルフォン、メサドン、ブプレノルフィン、ペチジン（メペリジン）がある。モルヒネは最も頻繁に使われる強オピオイドである。一般的な製剤ではモルヒネは約4時間効果がある。徐放性カプセル製剤や錠剤、水様製剤であればより長時間作用性である（Reisine & Pastarnak 1996）。メタドンには経口薬があり、血漿蛋白質と強力に結合するので、他の麻薬に比して服薬を中止しても退薬症状が出現しにくい。このことから、麻薬の退薬症状（身体依存）の治療の際にはメタドンが第1選択となる（Reisine & Pastarnak 1996）。ブプレノルフィンは舌下錠の剤型が一般的で、口腔粘膜から直接吸収され血液循環に入りその鎮痛作用を示す。経口投与モルヒネよりも作用発現は早い。ブプレノルフィンはモルヒネよりも長時間作用性（6時間）であり、8時間に1回の投与を行う（Reisine & Pastarnak 1996）。

麻薬の静脈内投与

モルヒネは持続静脈内注射や間欠的静脈内注射で投与されることも多い。ペチジンやメペリジンのような他の多くの麻薬も静脈内投与で用いられる。患者自己管理鎮痛 PCA : patient-controlled analgesia とは患者自身が鎮痛薬の投与量、投与間隔などを決めて使用する特別な方法であるが、それに麻薬が用いられることも多くきわめて有用な方法である（Barkas & Duafala 1988）。PCAでは通常、携帯型ポンプを用いることが多く、薬剤の投与速度は患者自身が管理する。PCAは術後急性痛の管理や慢性がん性痛の管理に用いられることが多い（Barkas & Duafala 1988）。

モルヒネの一般的な副作用は、悪心、嘔吐、便秘、意識混濁である。多幸感、麻薬の急速な使用に

よって観察されることもあるが、長期的に投与している場合には起こりにくい。麻薬の高用量投与は呼吸抑制や血圧低下を引き起こす。

麻薬の局所投与

フェンタニルには徐放性経皮吸収貼付製剤がある。これは麻薬の末梢組織への局所投与を目的としているのではなく、緩徐に全身循環に吸収されて鎮痛作用を示す。この貼付製剤は72時間かけてフェンタニルが放出され血漿薬物濃度が一定に保たれるため、3日に1回貼り替えを行う。突発的な痛みが起こった時には短時間作用性の麻薬を頓用して対応する。貼り替えを行って血漿薬物濃度が一定になるまでは、このような短時間作用性の麻薬で補助する。このフェンタニル徐放性経皮吸収貼付製剤は術後急性痛の管理には推奨されないが、がん性痛や慢性痛症の管理には、モルヒネの代わりに用いると有用である（Jeal & Benfield 1997）。患者はこのような徐放性貼付製剤を他の剤型よりも好むことも示されている（Jeal & Benfield 1997）。

麻薬使用の副作用

麻薬の長期的投与は身体依存を起こすことがあるが、精神依存を起こすことはまれである（Porter & Jick 1980）。麻薬を繰り返して投与すると耐性が形成されることもあり、その結果、鎮痛効果が減弱する（Reisine & Pastarnak 1996）。耐性が出現した場合には、麻薬の投与量を増やしたり、投与経路の変更、麻薬の変更などを考慮しなければならない。麻薬の依存症状を示す患者は、退薬症状が現れないように数日間かけて漸減・中止する。この麻薬漸減・中止のプロトコルはすでに作成されており、そのプロトコルにはメタドンや他の補充療法を用いた身体依存に対する処置が含まれている（O'Brien 1996）。

麻薬の副作用はしばしば現れ、時には重篤なものもある。呼吸抑制、悪心、嘔吐、非回転性めまい、意識混濁、不安感、皮膚掻痒、便秘、排尿困難と血圧低下などが挙げられる（Reisine & Pastarnak

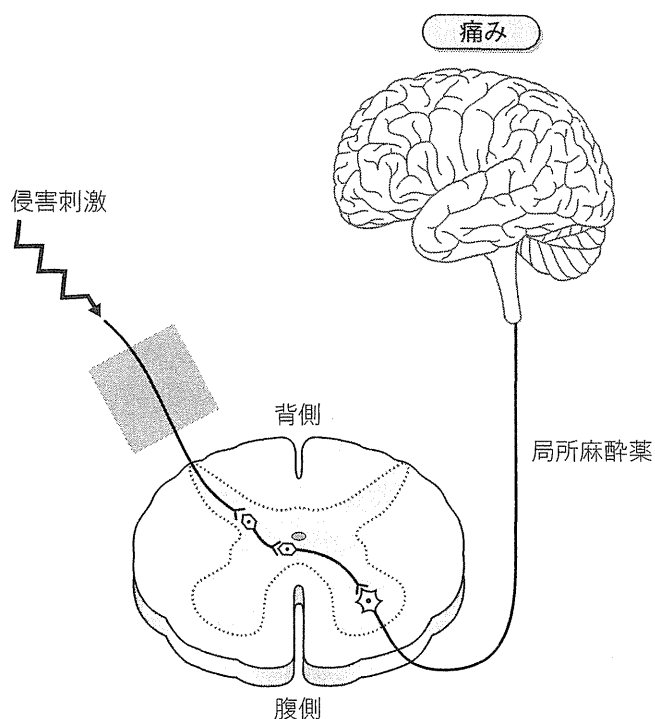


Fig 16.6 末梢神経(陰影部)に作用する薬剤

1996)。

末梢神経に作用する薬剤

局所麻酔薬

局所麻酔薬による末梢神経遮断は、炎症性疼痛を含む多くの痛みの管理に有用である (Fig 16.6)。局所麻酔作用を得るためにはさまざまな方法が知られ、またその麻酔作用の強さ・作用時間によってさまざまな局所麻酔薬が用いられる。最も一般的な局所麻酔薬はプロカイン、リグノカイン (リドカイン)、プリロカイン、メピバカイン、ブピバカイン、エチドカイン、ロピバカインである (Veering 1996)。

ρ -アミノ安息香酸の誘導体であるプロカインは、神経遮断作用の力価は低く効果発現が遅い、短時間作用性の局所麻酔薬である。皮膚浸潤麻酔と、診断目的の末梢神経ブロックの際に用いられる。リグノカイン (リドカイン) は強力価、即効性、中等度作用持続の性質をもつ局所麻酔薬であり、最も頻繁に用いられる (Veering 1996)。しかし、繰り返

し投与すると全身性に吸収され中毒症状をきたすことがあり注意が必要である。プリロカインはリグノカイン (リドカイン) と同様、アミノアミド型局所麻酔薬で、その作用発現は比較的早く、中等度作用持続する。アミノアミド型局所麻酔薬の中では、最も中毒症状を引き起こしにくい。

メピバカインはリグノカイン (リドカイン) に比して長時間作用性であるが、力価は低い。ブピバカインは比較的長時間作用性であり、感覚神経と運動神経の分離麻酔に適している。この特徴は、術後鎮痛や外来手術時の術後痛管理に特に有用で、十分な鎮痛と早期離床を同時に達成することができる。エチドカインはリグノカイン (リドカイン) によく似た特徴をもつが、特に運動神経に対して即効性、長時間作用性を発揮する。ロピバカインはブピバカインの特徴とよく似て比較的長時間作用性であり、分離麻酔に適する。これらの薬剤は患者個々の状況に応じて選択され、そしてその使用状況によっては混合して用いられることもある (Veering 1996)。

手術手技に応じて多種多様な末梢神経ブロック法があり、求められる術後鎮痛の方法や外来手術であるか否かによっても、施行される末梢神経ブロックの方法は異なる (Lubenow 1996)。腕神経叢ブロック、肋間神経ブロック、腸骨峯径神経ブロック、坐骨神経ブロック、脛骨神経ブロックが用いられることが多い (Lubenow 1996, Rogers & Ramamurthy 1996)。末梢神経ブロックは適切に行えば基本的に安全な手技であるが、局所麻酔薬が本来もっている副作用と末梢神経ブロックの技術的な問題による血管内局所麻酔薬注入によって、循環系への影響 (低血圧など)、中枢神経系への中毒症状、神経障害などが起こる (Concepcion 1996)。

末梢神経ブロックは、痛みが強いために触れることや動かすことが困難な場合の理学療法を促進するのに有用である。たとえば、局所麻酔薬の持続投与を行いながら受動的関節可動域拡大装置を用いて、痛みのある関節の可動域拡大を図ることも可能である (Urmey 1996)。同様に、腕神経叢ブロック (斜角筋間アプローチ) を毎日行うことで、有痛性

肩関節硬直を治療することも可能である。胸部脊椎神経ブロック（胸部硬膜外ブロック・胸部傍脊椎ブロック・肋間神経ブロック）は、多発性肋骨骨折の痛みの緩和と呼吸療法を促進させる（Kopacz 1996）。

脊髄後角に作用する薬剤

麻薬

適応疾患は限られるが、モルヒネを硬膜外腔あるいはくも膜下腔内に投与することもある（Foley 1985, Gustafsson & Wiesenfeld-Hallin 1988）。麻薬のくも膜下投与ではモルヒネを用いることが最も多いが、その他の麻薬もくも膜下投与によって鎮痛作用を発揮する（Carr & Cousins 1998, Rawal 1996）。フェンタニル・スフェンタニル・ブプレノルフィン・ペチジン／メペリジンといった麻薬も硬膜外腔あるいはくも膜下腔に投与されることがあるが、これら麻薬は脂溶性なため静脈内投与に比して明確な利点があるとは言えない（Rawal 1996）。その一方、モルヒネは親水性（水溶性）なので、くも膜下投与ではきわめて強力な鎮痛作用を示す（Rawal 1996）。モルヒネの鎮痛作用機序についてはすでに述べているが、脊髄後角のオピオイド受容体に結合することも鎮痛機序の一つである（Fig 16.7）。また、脊髄よりも上位の中樞神経系にもモルヒネは作用している。これら中樞神経系に対するモルヒネの投与は術後鎮痛にも用いられ、ランダム化試験の結果のメタアナリシスでも有用なことが示されている（Carr & Cousins 1998）。

一般に、麻薬は局所麻酔薬と併用して用いられることが多い。麻薬を併用することによって局所麻酔薬を減量することができ、運動神経遮断を最低限にすることで早期の運動再開・機能回復が達成され非常に有益である。特に開腹手術や開胸手術のような大手術後の患者にとっては非常に大きな意味をもつ。

麻薬の硬膜外腔・くも膜下腔投与はがん性痛や良性疾患による慢性痛症に対しても行われ、その有用性が示されている（Carr & Cousins 1998）。これら

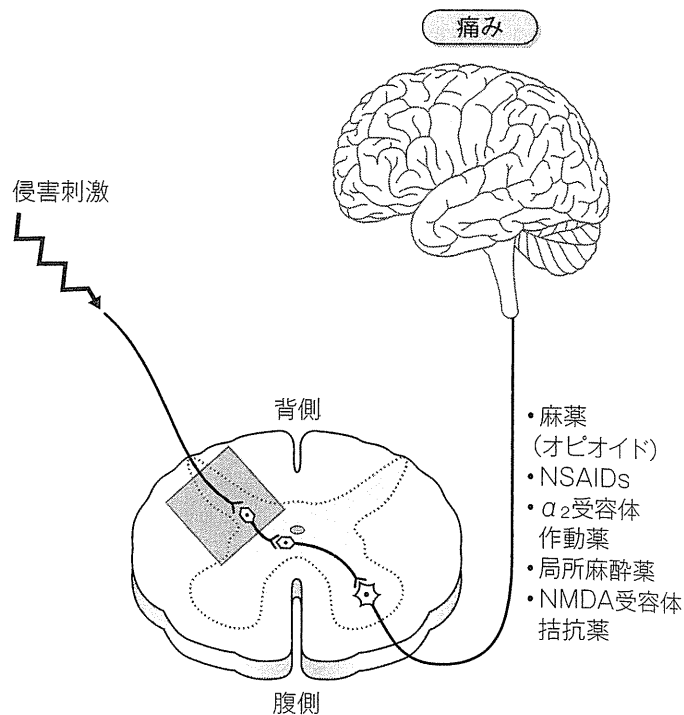


Fig 16.7 脊髄後角（陰影部）に作用する薬剤

の症例では、薬物持続投与のために体内埋め込み式ポンプがしばしば用いられる。このような埋め込み式ポンプは通常、胸壁皮下に埋め込まれ、適宜リザーバーポンプ内に薬液を注入する（Carr & Cousins 1998）。

各種薬剤を組み合わせた鎮痛方法

術後鎮痛や慢性痛症に対して、鎮痛薬のくも膜下腔への投与は一般的に行われつつある。各種鎮痛薬単剤では効果が不十分なことやその副作用を考慮すると、鎮痛薬を各種組み合わせて硬膜外腔やくも膜下腔へ投与することは正しい選択であると言える。このような鎮痛処置の際には、局所麻酔薬・麻薬・ケタミン・クロニジン・NSAIDsを組み合わせて用いられることが多く、相乗作用によって鎮痛効果の増強と、個々の薬剤の投与量を可能な限り少なくすることにより副作用の減少が期待できる。

局所麻酔薬を硬膜外腔に投与する際にも、その目的によって異なる種類の局所麻酔薬を混合して用いることがある。すでに述べたように、各種局所麻酔

薬はそれぞれ異なる運動神経遮断作用・体性感覚遮断作用、異なる作用時間を有している。たとえば、ブピバカイン・リドカイン（リグノカイン）・ロピバカイン・エチドカインを組み合わせることによって、体性感覚遮断はより強力に、運動神経遮断はできるだけ少なくすることが可能である（Cousins & Veering 1998）。局所麻酔薬はモルヒネやペチジン／メペリジン・フェンタニルと併用して投与されることも多く、術後鎮痛でよく用いられている（Carr & Cousins 1998）。

α_2 アドレナリン受容体作動薬であるクロニジンは、局所麻酔薬や麻薬と組み合わせて、くも膜下腔へ投与されることが多い（Brownridge et al 1998, Carr & Cousins 1998）。クロニジン自身は下降性疼痛抑制系のノルアドレナリン受容体に作用することで鎮痛効果をもつとされ、他の鎮痛薬の効果増強・作用時間を延長させ、相乗的に鎮痛効果を高める。

NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬 receptor antagonist であるケタミンは他の薬剤と併用してくも膜下腔投与されることが多い。NMDA受容体を遮断することによって、痛みの中樞性感作機構に影響を与える（第3章参照）。ケタミン単独の投与だけでは十分な鎮痛は得られない（Carr & Cousins 1998）が、ケタミンとモルヒネの組み合わせは鎮痛作用時間の著明な延長をもたらす。術後鎮痛における他の鎮痛薬の必要量を減少させる（Carr & Cousins 1998）。ケタミンを麻薬と組み合わせて用いることは、神経障害性疼痛に対しても有用な可能性がある（Wiesenfeld-Hallin 1998）。

硬膜外腔に投与する局所麻酔薬や麻薬に加えて、NSAIDsを全身性に投与（静脈内投与）することは、さまざまな脊髄鎮痛機構に作用して強力な鎮痛効果を示すと考えられている（Gordh et al 1995, Kehlet 1995）。脊髄痛覚伝達機構とその修飾機構の複雑さが明らかになるにつれて、より複雑な鎮痛薬の組み合わせが考慮されている。

NSAIDs

第3章で概説したように、痛覚伝達経路内の神経

系のアップレギュレーションには中枢神経系でのプロスタノイドの放出が関与している。痛覚伝達経路内の神経系の感作は、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇をもたらす、ホスホリパーゼの活性化とそれに続くアラキドン酸の産生増加を起こす（Malmberg & Yaksh 1992）。続いて、シクロオキシゲナーゼが、アラキドン酸からさまざまなプロスタグランジンを産生するカスケードを活性化させる（Fig 16.5）。その結果、プロスタグランジンが脊髄内に放出され、周囲の神経細胞のさらなる感受性の亢進を引き起こす（Malmberg & Yaksh 1992, Yaksh 1999）。

最近、NSAIDsが中枢神経系でも重要な働きを示すことが知られており、末梢からの侵害受容入力に対する神経系の感受性亢進をNSAIDsが抑制あるいは正常状態へ回復させることが知られている。ラットのフォルマリントレスト（炎症性疼痛のモデル）を用いた研究では、NSAIDsが痛み反応の第1相（侵害刺激の入力に対する痛み反応）には影響を与えないが、第2相を選択的に抑制することが示されている（Dirig et al 1997, Malmberg & Yaksh 1992, Willingale et al 1997）。痛み反応の第2相は脊髄WDR（広作動域）神経細胞の感受性亢進に伴う反応と考えられており、この第2相に対してNSAIDsが鎮痛効果をもつことは、臨床的にNSAIDsの鎮痛効果が抗炎症作用と必ずしも一致しないことの原因かもしれない（McCormack & Brune 1991）。

NSAIDsは鎮痛効果に加え、抗炎症作用を伴うことから、術後鎮痛に広く用いられている。その他、数種類のNSAIDsでは中枢神経系のNOS (nitric oxide synthase) 一酸化窒素合成酵素を抑制することが鎮痛効果発現に関与していることも知られている（Gordh et al 1995）。NOSの抑制とそれに伴う中枢性感作の抑制は、ジクロフェナック・イブプロフェン・アセトアミノフェン（パラセタモール）といったNSAIDsの鎮痛作用において中心的な役割を果たしているのかもしれない（Bjorkman 1995, Bjorkman et al 1996）。このことについては、第3章で脊髄内侵害受容システムにおけるNOSの重要性について概説されている。

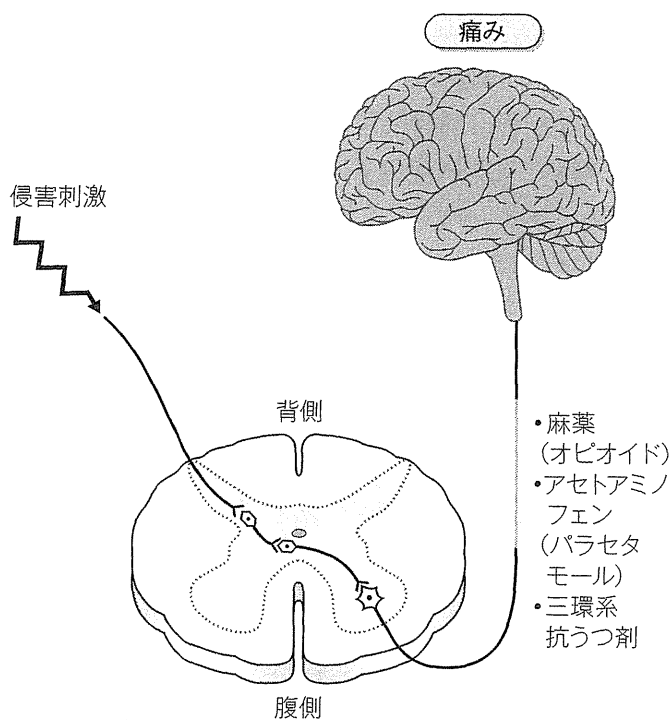


Fig 16.8 脊髄よりも上位の中樞神経系(陰影部)に作用する薬剤

脊髄よりも上位の中樞神経系に作用する薬剤 麻薬

ここまで末梢神経および脊髄後角内での麻薬の鎮痛機構について述べてきた。しかし、麻薬が最も強力に鎮痛効果を示すのは、中脳水道周囲灰白質 periaqueductal gray matter (PAG) とその周辺領域のオピオイド受容体に結合した場合である (Fig 16.8)。内因性疼痛抑制系についてのより詳細な記述は第3章に譲る。

麻薬を投与する方法によって、脊髄よりも上位の中樞神経系内での麻薬濃度は変わる。経口・舌下・経皮・筋肉内投与はそれぞれ末梢組織での麻薬濃度を高めるのには有用であるのに対して、硬膜外腔・くも膜下腔投与は中樞神経系での麻薬濃度を高めるのに適している。最も強力に中樞神経系の麻薬濃度を高める方法は脳室内に直接麻薬を投与する方法で、この方法を用いればPAGのような脊髄よりも上位の中樞神経系での麻薬濃度をきわめて高濃度にすることができる。この投与方法は、がん末期で痛

みが激烈で、これ以外の方法のモルヒネ投与に耐性を示すような場合に行われることもある。このような重篤な症例では、ある程度の副作用の出現も許容され、モルヒネの脳室内投与は有用な方法であるといえる (Karavelis et al 1996)。

アセトアミノフェン (パラセタモール)

アセトアミノフェン (パラセタモール) は一般にNSAIDsに分類されるが、末梢組織での抗炎症作用は非常に弱い。その一方、鎮痛作用と解熱作用は強く、シクロオキシゲナーゼ阻害作用は末梢性というよりもむしろ中枢性と言える。NOSの抑制作用も強く、これがアセトアミノフェン (パラセタモール) の中枢性鎮痛作用の本態かもしれない (Bjorkman 1995)。

三環系抗うつ剤

三環系抗うつ剤 tricyclic antidepressant は主にうつ病に対して用いられる薬剤である。うつ病の治療には新世代の抗うつ剤が使われるようになってきているが、三環系抗うつ剤のような旧世代の抗うつ剤はいまだ慢性痛症の治療薬として重要である。

ノルアドレナリン noradrenalin とセロトニン serotonin の二つの神経伝達物質が、中脳から脊髄へと投射する下降性疼痛抑制系に作用している (第2章、第3章を参照)。三環系抗うつ剤はこれら神経伝達物質の再取り込みを阻害することでノルアドレナリン・セロトニンの濃度を上昇させ、その結果、脊髄レベルでの侵害入力を抑制するとされる (Godfrey 1996)。三環系抗うつ剤の種類によって、ノルアドレナリン・セロトニン・ドパミンの再取り込み阻害作用がそれぞれ異なるとされる (Baldessarini 1996, Godfrey 1996)。

三環系抗うつ剤の中でも、 Amitriptyline は慢性痛症に対する第1選択薬とされている。しかし、他の三環系抗うつ剤も慢性痛症に対して有用であり、 Amitriptyline の副作用が問題となる場合には用いられる (Godfrey 1996)。 Amitriptyline の処方例として、睡眠の2～3時間前に25mgを内

服することが挙げられ (Godfrey 1996)、この方法は睡眠導入を改善する。良好な睡眠の確保は線維筋痛症や他の慢性的に痛みを示す疾患にとっては非常に重要である。この初期量の後に、アミトリプチリンの投与量を数週間から数か月かけて漸増させ、鎮痛効果と副作用のバランスによって投与量を決定する (Godfrey 1996)。

三環系抗うつ剤は臨床の場合において、ベンゾジアゼピンよりも有用と言われている。ベンゾジアゼピンは身体依存・精神依存をともに引き起こし、長期的な投与では耐性が生じるとされる (King & Strain 1990)。三環系抗うつ剤の中ではアミトリプチリン・クロミプラミン・ドリエピン・ドキシペミン・デシプラミン・イミプラミン・ノルトリプチリン・トリミプラミンなどが用いられる。痛みを抑制するのに最も重要と考えられているセロトニンの再取り込み阻害作用の強さは、これら薬剤ごとにそれぞれ異なる (Godfrey 1996)。

三環系抗うつ剤の服薬を開始してもその鎮痛効果がすぐには発揮されず、通常、6週間から3か月後にその効果が起きる (Godfrey 1996)。このことはうつ病に対しても同様である (Baldessarini 1996)。このように、三環系抗うつ剤の効果発現には若干の時間を要することから、その作用機序は単純に神経伝達物質の再取り込み抑制というよりも、もっと複雑な機序によるものが考えられる (Godfrey 1996)。

三環系抗うつ剤の使用に関して最も問題となるのが、副作用とそれに伴って患者の服薬コンプライアンスが悪くなることである。一般的な副作用としては、傾眠・口腔乾燥・視調節障害・便秘・尿閉・発汗である。より重篤な副作用としては、低血圧あるいは高血圧・不整脈・心臓伝導障害・心筋梗塞 (心臓発作) が挙げられる。これらの薬剤の副作用にはさまざまな精神症状も伴う。患者にはこれら副作用について十分に説明し、さらに鎮痛効果は治療開始から数週間後に現われるので服薬の継続が重要であること、またその過程で現われる副作用に対してはある程度慣れてくることを充分教育しなければならない。処方する薬剤の選択およびその服薬量は副作

用との兼ね合いで決める。

三環系抗うつ剤の痛みに対する効果は、線維筋痛症 fibromyalgia・関節リウマチ・腰痛や他の慢性痛疾患に対する臨床研究によってすでに明らかにされている (Frank et al 1988, Godfrey 1996, Tollison & Kriegel 1988, Ward 1986)。三環系抗うつ剤は、痛みを訴える患者のうつ症状の有無にかかわらず有効であり、慢性痛症患者の痛覚過敏に対しても有用である (Frank et al 1988, Ward 1986)。

神経障害性疼痛に対する薬物療法

神経障害性疼痛とは神経系の異常に基づく痛みを指す。一般には、この異常というのは、神経系の疾患や損傷と考えることができる。神経障害性疼痛には、生体が本来有している内因性疼痛抑制系はどちらかというとならぬことが多い。神経障害性疼痛では、帯状疱疹後神経痛 post-herpetic neuralgia (帯状疱疹の再燃による水疱・痂皮形成後や急性帯状疱疹ウイルス感染後に痛みが遷延する状態)・糖尿病などを代表例にさまざまな全身疾患に続発する末梢神経障害 (糖尿病性ニューロパシー diabetic neuropathy)・幻肢痛 phantom limb pain・断端痛 stump pain・三叉神経痛 trigeminal neuralgia・複合性局所疼痛症候群 CRPS: complex regional pain syndrome などが挙げられる。これらの痛みは、鋭く、刺すような、熱い、煮えたぎるような、衝撃を与えられたような、灼けつくようなという言葉で表現され、痛みの知覚時間は、間欠的な (発作的な) 場合もあれば持続的な場合もある。神経障害性疼痛には痛みだけでなく、異常感覚 (しびれ感やちくちくした感じ) を伴うこともある。神経障害性疼痛に関する言語表記については、第18章に詳述している。

神経系に影響を与える全身疾患の進行は患者ごとにさまざまであることや、神経損傷・障害の程度は神経ごとに異なることから、神経障害性疼痛を単一の疾患としておしなべて扱うことはできない。仮に似たような症状を示す患者がいたとしても、一人の患者に有効だった治療を他の患者に行っても有効で

あるとは限らない。このように、痛覚伝達経路における病態生理学的な異常が個々の患者によって異なることが、治療効果がさまざまであることの理由と言える。

神経障害性疼痛の治療には多種多様な方法が試みられている。薬理的な治療としては、原疾患の治療（例：糖尿病の治療）、薬物の局所投与、末梢神経ブロック、あるいはさまざまな鎮痛薬の全身投与が行われている（Belgrade 1999）。神経障害性疼痛に有効性を示す薬物の多くは、古くから知られている鎮痛薬とは異なり、膜安定化作用（細胞間のインパルスの伝導を遮断する作用）をもつ薬剤が多く、これらは臨床的には痛み以外の疾患に用いられることが多い。

原疾患の治療

原疾患を治療することは、神経障害性疼痛の治療としても重要な場合があり、原疾患の治療によって神経障害性疼痛の悪化を防ぐことができる。たとえば、糖尿病性ニューロパシーは、血糖コントロールを厳密に行うことで悪化を防げる（The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993）。神経を圧迫している腫瘍を外科的に、あるいは化学療法などによって治療することは神経障害性疼痛の治療にもなる。

神経障害性疼痛の治療の標的は、侵害受容性疼痛と同様に、以下の4部位が考えられる。

1. 末梢組織
2. 末梢神経線維
3. 脊髄後角
4. 脊髄よりも上位の中樞神経系

末梢組織に作用する薬剤

カプサイシン・クリーム

カプサイシン capsaicin は唐辛子およびその種子から抽出され、末梢神経C線維に含まれるサブスタンスP substance P をはじめとする神経伝達物質を枯渇させる作用をもつ（Fig 16.9）。クリーム状に

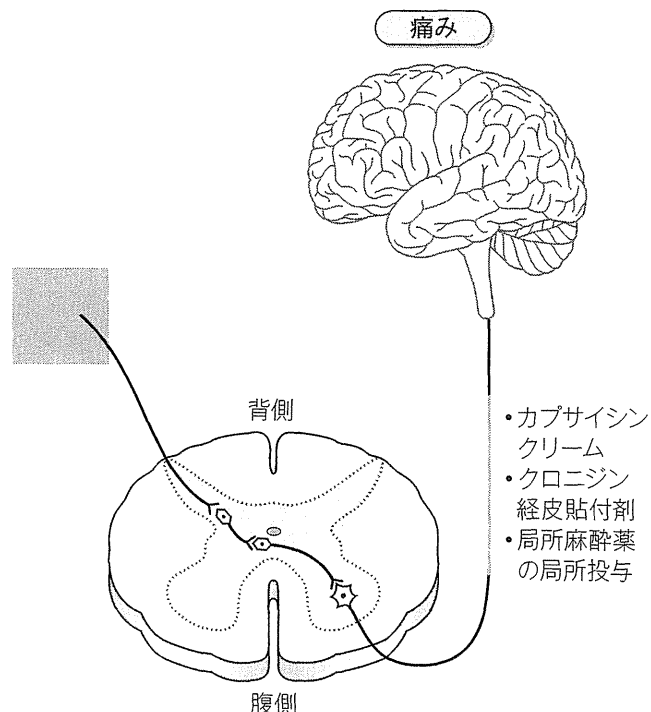


Fig 16.9 末梢組織（陰影部）に投与される神経障害性疼痛の治療薬

調合したカプサイシンを定期的に皮膚に塗布する（治療開始時は1日4回塗布）と、神経障害性疼痛が軽減する場合がある。あまり範囲が広くないアロディニアに対してもこの方法は有用である。帯状疱疹後神経痛・有痛性糖尿病性ニューロパシー・切断後断端部痛・骨関節炎 osteoarthritis・リウマチ関節炎などにこの方法が用いられる。

カプサイシン塗布に対する患者の反応はさまざまであるが、ランダム化臨床試験やメタアナリシスによる検討では、カプサイシンはプラシーボ薬に比べて、帯状疱疹後神経痛と有痛性糖尿病性ニューロパシーに対して明らかに有効なことが示されている（Kingery 1997, Winter et al 1995, Zhang & Li Wan Po 1994）。骨関節炎に対してもカプサイシン・クリームの有用性が示されている（Winter et al 1995, Zhang & Li Wan Po 1994）。カプサイシン塗布による副作用はほとんどないが、治療開始当初には灼けつくような痛みの感覚を伴うので、患者が治療を自己判断で中止しないように注意せねばならない（Chren & Bickers 1991）。カプサイシンは適応疾患

を限れば、非常に（あるいは少なくともある程度は）有効な治療である。

クロニジン・パッチ（経皮）

α_2 アドレナリン受容体作動薬 α_2 -adrenergic receptor agonist であるクロニジンが痛みを抑制することが動物実験によって示されている (Yaksh 1985)。パッチ製剤を用いたクロニジンの経皮的投与は、有痛性糖尿病性ニューロパシーに対しては、明らかに有用というわけではないが25%の患者群にはきわめて有効であることが示されている (Byas-Smith et al 1995, Zeigler et al 1992)。クロニジンがなぜ痛みに対して有効であるかについてはまだ詳細は明らかにされていない。クロニジン・パッチを貼付した部位では痛覚過敏 hyperalgesia も軽減することが、交感神経依存性疼痛患者で示されている (Davis et al 1991)。神経障害性疼痛の一部の患者にクロニジン局所投与が有用なことは間違いないが、多くの患者に有用であるとは言えない。

クロニジンの副作用は、口腔乾燥・鎮静作用・性的不能・徐脈である。パッチを貼付することによる経皮的投与であれば、血漿中のクロニジン濃度の上昇は最小限にすることができるので、このような副作用はほとんど現れない (Hoffman & Lefkowitz 1991)。

末梢神経に作用する薬剤

局所麻酔薬

アロディニア allodynia 部位に局所麻酔薬を局所投与することがあり、帯状疱疹後神経痛に対するリドカイン (リグノカイン) のゲル塗布あるいはパッチ貼付は非常に有用である (Rowbotham et al 1995, 1996)。また、局所麻酔薬を障害神経に投与する (末梢神経ブロック) こともあり、神経障害性疼痛の治療として有用な治療法である (Fig 16.10)。局所麻酔薬は末梢神経細胞膜を安定化させ、神経インパルスの伝導を抑制する。数日間の持続投与あるいは定期的に末梢神経ブロック (例：腕神経叢ブロック) を繰り返すことによって、末梢神経系および

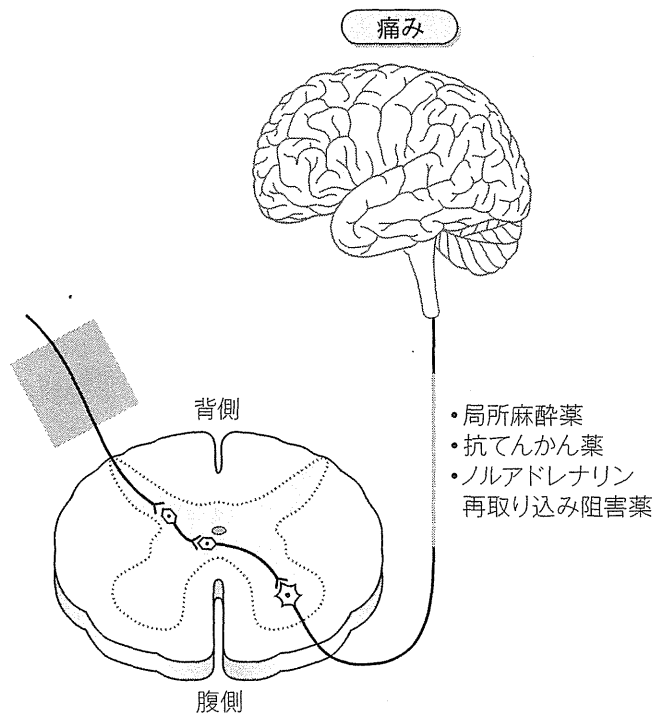


Fig 16.10 末梢神経（陰影部）に作用する神経障害性疼痛の治療薬

中枢神経系の侵害受容に対する脱感作を引き起こし、局所麻酔薬の作用時間よりも長い時間の鎮痛効果を引き起こす (Arner et al 1990, Chabal et al 1992)。局所麻酔薬は神経腫 neuroma の自律性放電を抑制する効果があり、このような自律性放電が神経障害性疼痛に関与している場合には有用である (第18章参照)。

局所麻酔薬の中では、リドカイン (リグノカイン)・ブピバカイン・ロピバカインが使われることが多い。リドカイン (リグノカイン) の静脈内投与が有痛性糖尿病性ニューロパシー (Kastrup et al 1987)、帯状疱疹後神経痛 (Rowbotham et al 1991)、末梢神経損傷後神経障害性疼痛 (Wallace et al 1996) に有用なことが知られている (Kingery 1997)。リドカイン (リグノカイン) を局所投与や静脈内投与以外の他の投与方法 (例：経口投与) で用いても有痛性糖尿病性ニューロパシーに対して有用なことも示されている (Sindrup & Jensen 1999)。興味深いことに、リドカイン (リグノカイン) の鎮痛作用は薬物濃度と正の相関を示すのでは

なく、その至適薬物濃度は非常に狭い (Ferrante et al 1996)。

末梢神経ブロックによる痛みの緩和は、リハビリテーション (理学療法・作業療法) の促進を目的に行われることもある。

抗てんかん薬 anti convulsants

てんかん (痙攣) に対して用いられる抗てんかん薬は、神経障害性疼痛に対して最も効果的な薬剤の一つである。特に、三叉神経痛のように発作的に突き刺すような痛みに対して用いられる (Belgrade 1999)。発作的に突き刺すような痛みは、末梢神経損傷に伴って起こる神経の易興奮性による異所性放電に由来すると考えられている (第18章に三叉神経痛の発症機序についてより詳細に記載されているので、そちらを参照のこと)。

抗てんかん薬は神経細胞膜を安定化させ、痙攣を引き起こすような中枢神経系の異所性放電を抑制する作用がある。これと同様に、抗てんかん薬は末梢神経の膜安定化作用ももつので、神経障害性疼痛も緩和するとされる。一般には、ギャバペンチン・カルバマゼピン・フェニトイン・バルプロ酸が用いられている。ギャバペンチンはさまざまな神経障害性疼痛に対して、急速に用いられるようになってきている (Belgrade 1999)。

ギャバペンチンは上記の膜安定化作用、神経腫の異所性放電抑制作用に加えて、 γ -アミノ酪酸 γ -aminobutylic acid (GABA) の類似構造を示すので中枢神経系での侵害受容伝達を直接的に抑制する作用をもつ (Rosenberg et al 1997, Rosner et al 1996, Rowbotham et al 1998)。

ギャバペンチンは比較的新しい薬であるため、神経障害性疼痛に対する有用性はまだ確立したとはいえない。しかし、帯状疱疹後神経痛・有痛性糖尿病性ニューロパシーに対して有用であるという報告が出てきている。非常に信頼性の高いランダム化試験では、ギャバペンチンが痛み・睡眠障害・生活動作のすべてに対してプラシーボ薬よりも有効であることが示されている (Rowbotham et al 1998)。糖尿

病性ニューロパシーの治療としては、アミトリプチリンと同等の有用性をもち (Morello et al 1999)、アミトリプチリンと組み合わせて用いることでその有用性が増すとされる。ギャバペンチンは比較的服薬しやすい薬剤であるが、傾眠・めまい感・ふらつきといった副作用を示すこともある (Rowbotham et al 1998)。

他の抗てんかん薬 (カルバマゼピン・フェニトイン) は有痛性糖尿病性ニューロパシーと三叉神経痛に対する効果が広く検討されており、その有用性は報告によりさまざまである。現時点では、カルバマゼピンとフェニトインのどちらが有用であるかは明らかになっていない (Kingery 1997)。カルバマゼピンは三叉神経痛に対してはきわめて有用である (Belgrade 1999, McQuay et al 1996, Sindrup & Jensen 1999)。

ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

交感神経節後神経細胞の活動を抑制する薬剤にはさまざまなものが知られ、これらは局所静脈内投与によって用いられることが多い。その中でもグアネチジンは最も一般的に用いられている (Breivik et al 1998)。グアネチジンはまず交感神経終末からのノルアドレナリン放出を促進し、続いてノルアドレナリン放出の酵素活性を抑制すると同時に、神経終末のノルアドレナリン再取り込みを阻害する。その結果、交感神経節後神経細胞内のノルアドレナリンを枯渇させる (Gerber & Nies 1991)。グアネチジンの局所静脈内投与は広く行われているが、CRPS に対するグアネチジンの有用性は確立されていない (Kingery 1997)。他のノルアドレナリン阻害薬としては、ブレチリウム bretylium とレセルピンが知られている。

脊髄後角と脊髄よりも上位の中枢神経系に作用する薬剤

局所麻酔薬

神経障害性疼痛患者に対して、硬膜外腔に局所麻酔薬を投与することもある (Belgrade 1999) (Fig

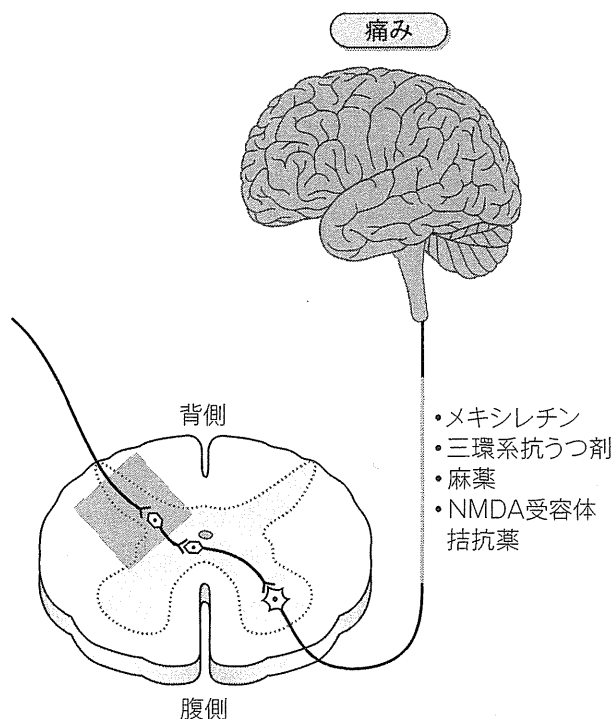


Fig 16.11 脊髄後角(陰影部)と脊髄よりも上位の中樞神経系(陰影部)に作用する神経障害性疼痛の治療薬

16.11)。クロニジンや上記薬剤を局所麻酔薬と組み合わせて投与することも多い。

硬膜外腔投与ではなく、局所麻酔薬の全身投与(静脈内投与)は脊髄後角での侵害受容伝達系に非常に大きな影響を与える。神経障害性疼痛は長期間継続するので、メキシレチンのようなリドカイン(リグノカイン)の類似薬剤を経口投与するののも一つの方法であり、神経障害性疼痛に対する有用性が示されている(Chabal et al 1992, Tanelian & Brose 1991)。メキシレチンは心室性不整脈の治療薬として一般的に用いられており、リドカイン(リグノカイン)と良く似た化学構造をもっている。しかし、その作用時間はリドカイン(リグノカイン)よりも長く、定期的(2~3回/日)にメキシレチンを内服すれば容量依存性に痛みの緩和効果を示す。しかし、同時に副作用(めまい感・ふらつき・悪心・嘔吐など)も現われる。

三環系抗うつ剤

三環系抗うつ剤は神経障害性疼痛にしばしば用い

られる薬剤である。帯状疱疹後神経痛・有痛性糖尿病性ニューロパシーなどに対して多くの臨床試験がすでに行われ、その有用性が明らかになっている(McQuay et al 1996, Sindrup & Jensen 1999)。何人の患者を治療すれば一人の有効(痛みが50%以上軽減)症例が現われるかということを示すNNT(number needed to treat: NNTが少ないほどより有効な治療である指標)を、メタアナリシスによって比較すると、神経障害性疼痛の治療薬の中では三環系抗うつ剤が最も有用なこと(最もNNTが小さい)が示されている(Sindrup & Jensen 1999, McQuay et al 1996)。

三環系抗うつ剤の副作用については、本章すでに述べている。副作用のために投与量を減量すると、神経障害性疼痛に対する有用性も減弱するのはい言うまでもない。副作用があっても三環系抗うつ剤の投与を継続(有効血中濃度を維持)した場合でもNNTは2.4~1.4とほぼ半分の患者にしか効果がないので、理想的な神経障害性疼痛の治療薬というわけではない(Sindrup & Jensen 1999)。しかし、今のところ神経障害性疼痛の薬物療法では中心的な役割を果たしている。

麻薬

神経障害性疼痛に対する麻薬(特にモルヒネ)の有用性は、古くからさまざまな議論がなされている。1980年代の多くの研究は、神経障害性疼痛に対して麻薬は有効ではないという臨床的な見解を支持するものであった(Arner & Meyerson 1988)。神経障害性疼痛患者は確かに麻薬に対する反応性が悪く、高用量の麻薬を用いる必要があるとの見解が一般的であった。しかし、これらの見解は信頼のおける臨床試験によって得られた知見ではなかった(Portenoy et al 1990)。個々の患者によって神経障害性疼痛の発症機序が異なること、また一患者でも麻薬の効果がその病状に応じてさまざまに異なることが、神経障害性疼痛に対する麻薬の効果が一定でない原因であろう(Portenoy et al 1990)。

ある種の神経障害性疼痛に対して麻薬が有効であ

ることが最近では示されている (Sidrup & Jensen 1999)。帯状疱疹後神経痛に対するモルヒネや経口オキシコドンの有用性が明らかにされている (Rowbotham et al 1991, Watson & Babul 1998) し、フェンタニルがさまざまな神経障害性疼痛に有用であることも明らかになった (Dellemijn & Vanneste 1997)。

今後多くの研究が必要ではあるが、麻薬は神経障害性疼痛に有用であると言える。ただし、麻薬に対する個々の患者の反応は異なり、神経障害性疼痛発症機序も異なるので、理想的な薬剤とは言えない。

NMDA 受容体拮抗薬

ケタミンのような NMDA 受容体拮抗薬が神経障害性疼痛に対して有用なことが明らかになっている (Belgrade 1999, Wiesenfeld-Hallin 1998)。ケタミンの副作用は非常に大きな問題である一方、切断肢に伴う断端部痛にケタミンが有用であること (Nikolajsen et al 1996) や他の神経障害性疼痛に対する有用性も報告されている (Sang 2000)。しかし、神経障害性疼痛に対する NMDA 受容体拮抗薬の有用性は今後の検討課題である (Sindrup & Jensen 1999)。

作業療法士および理学療法士に対する結論とその意義

痛みに対する薬物療法は非常に複雑な問題である。すべての患者の、すべての痛みを治療できる薬剤など存在しない。痛みの伝達・認知とその修飾系が複雑な機序をもっていることから、単独ですべての痛みを治療できる薬剤は今後も出現することはないと考えられる。患者の痛みに対して思慮し、そして薬剤を組み合わせる用いることが痛みの治療には欠かせない。痛みの治療は基本的に EBM に基づいて行われなければならない、また臨床的に有用か否かを常に判断しなければいけない。

リハビリテーションに従事する治療者にとって、主な鎮痛薬の効果および副作用を知ることは、鎮痛

薬を服用する患者の状態を把握するために重要であり、また、痛み以外の観点からも患者を評価するために重要である。痛みの問題は、機能回復を進める上で以前にも増して重要な問題となってきた。したがって、理学療法・作業療法とともに適切な薬物療法を組み合わせる行うことによって疼痛をコントロールすることは不可欠である。

作業療法士と理学療法士は、患者の痛みに対する治療を先行させることによって、リハビリテーションプログラムへの参加・機能回復を促進することができるであろう。

学習問題・復習問題

1. NSAIDs の主な特徴を三つ述べよ。
2. 麻薬の副作用を五つ述べよ。
3. 三環系抗うつ剤が鎮痛作用をもつ機序を述べよ。
4. 三環系抗うつ剤の副作用を五つ述べよ。
5. 抗てんかん薬が鎮痛作用をもつ機序を述べよ。
6. 麻薬の投与経路を四つ述べよ。

参考文献

- Arner S, Lindblom U, Meyerson B A, Molander C 1990 Prolonged relief of neuralgia after regional anesthetic blocks. A call for further experimental and systematic clinical studies. *Pain* 43: 287-297
- Arner S, Meyerson B A 1988 Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 33: 11-23
- Baldessarini R J 1996 Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychoses and anxiety. In: Hardman J G, Limbird L E, Molinoff P B, Ruddon R W, Goodman Gilman A (eds) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edn, Vol. 1. McGraw-Hill, New York, pp 383-435
- Barkas G, Duafala M E 1988 Advances in cancer pain management: a review of patient-controlled analgesia. *Journal of Pain and Symptom Management* 3: 150-160
- Belgrade M J 1999 Following the clues to neuropathic pain. *Postgraduate Medicine* 106: 127-140
- Benson H A E, McElnay J C 1994 Topical non-steroidal anti-inflammatory products as ultrasound couplants. *Physiotherapy* 80: 74-76
- Bjorkman R 1995 Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Supplementum* 103: 1-44
- Bjorkman R, Hallman K M, Hedner J, Hedner T, Henning M 1996 Nonsteroidal antiinflammatory drug modulation of behavioral responses to intrathecal N-methyl-D-aspartate, but not to substance P and amino-methyl-isoxazole-propionic acid in the rat. *Journal of Clinical*