

断薬である。これらの薬物をベンゾジアゼピン系薬物と組み合わせて用いると、ベンゾジアゼピン系薬物の使用量を減少させることができ、過鎮静や認知障害を低減させることができる。ただし、アルコール離脱時の痙攣を抑制することはできないので、単剤での使用は推奨されない。

抗痙攣薬のカルバマゼピン（テグレトール[®]）は、アルコール離脱期の痙攣などに有効であるが、その他の離脱症状にも有効であると報告されている。カルバマゼピンは、ベンゾジアゼピン系薬物と違い、乱用の危険性が低い点でも優れている。

アルコール代謝には、サイアミン（ビタミンB₁）などのビタミン類を消費する。したがって、アルコール依存症者ではサイアミン、ニコチン酸（ビタミンB₃）、葉酸などが欠乏している場合が多いので、それらの成分を含む複合ビタミン製剤の投与が望ましい。グルコースはその代謝の過程でサイアミンを消費するので、カロリー補給にグルコースを用いる場合は注意が必要である。このため、アルコール離脱時の点滴には、果糖を用いることが望ましい。

アルコールの離脱症状は通常は1週間以内に消退するが、その後も不安、不眠、焦燥、抑うつ、軽度の振戦と自律神経症状などが、数週間～数か月にわたり持続することがあり、遷延性離脱症状とよばれる。

アルコールの離脱症状を経験させることが行動療法的な見地から回復にとって有益であるとする考え方もある。しかし、アルコール離脱症状は放置すると、Wernicke脳症などを引き起こす危険性があるとともに、振戦せん妄などにより生命の危険にも及ぶことがある。少なくともアルコール離脱期には積極的な薬物療法が必要であると考えられる。

ベンゾジアゼピン系薬物依存

睡眠薬などベンゾジアゼピン系薬物に対する依存の場合、ジアゼパムなどに置換し、漸減する⁴⁾。漸減の仕方は、1～2週間で投与量を1/2として、4～8週間以上かけて治療薬投与を終了させる。自律神経症状が激しい場合はクロニジンなどを用いてノルアドレナリン神経伝達を減弱させる。ベンゾジアゼピン系薬物の離脱期に痙攣発作が現れるときは、カルバマゼピンが有効である。

オピオイド依存

ヘロインやモルヒネなどのオピオイドに対する依存の場合、欧米ではmethadoneによる置換薬物療法が主流であるが、日本では未認可である。methadoneは、 μ オピオイド受容体の作動薬としての作用とNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体チャネルの阻害薬としての作用を持つ（図1）。 μ オピオイド受容体はオピオイドによる強い報酬効果の発現において主要な役割を果たす分子である。methadoneは μ オピオイド受容体に作用することで、ヘロインやモルヒネと同様の効果を発揮するので、離脱症状を抑制することができる。また、NMDA受容体チャネルは神経可塑性に関わる重要な分子であり、このチャネルが働かないと依存形成が抑制されることが動物実験でも明らかになっている。methadoneは、NMDA受容体チャネルの機能を抑制することで依存レベルの進行を抑えながら、 μ オピオイド受容体を活性化させて離脱症状を減弱させることができる。ヘロインなどからmethadoneへの置換は急速に行うことができるが、methadoneからの離脱には十分な期間（米国では最大180日）を必要とする。

一方、ブプレノルフィン（レパタン[®]）は、

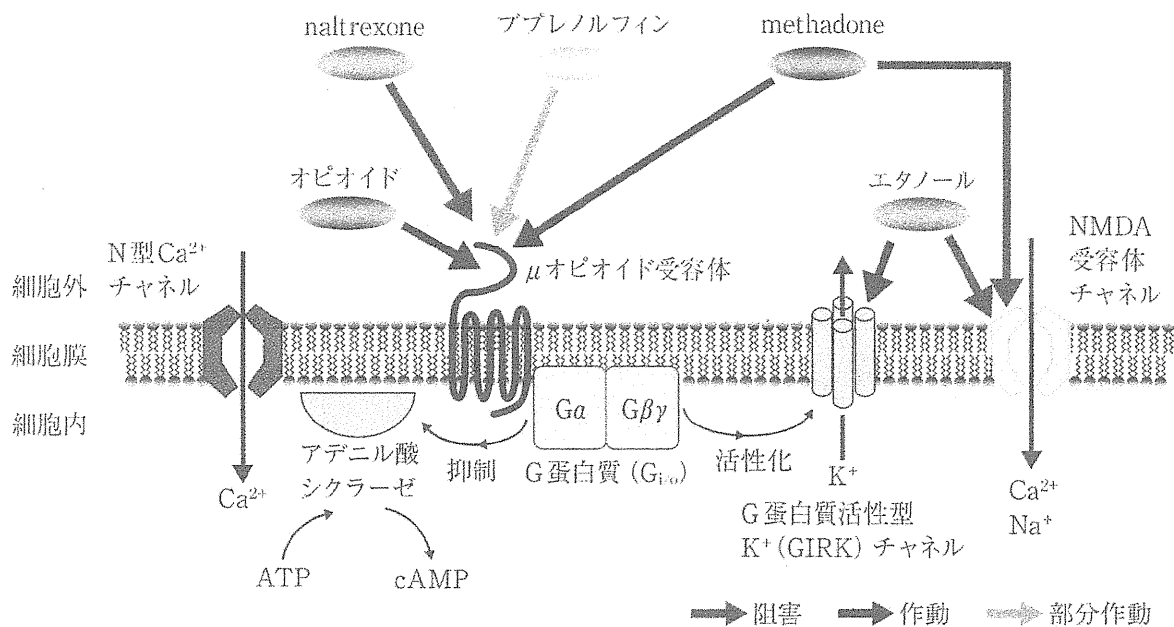


図1 ブプレノルフィンとmethadoneの作用機序

ヘロインやモルヒネなどのオピオイドは、オピオイド受容体、とくに μ オピオイド受容体に作用して強い報酬効果を生み出す。活性化されたオピオイド受容体は、共役しているGi/o型のG蛋白質を活性化し、N型カルシウムイオンチャンネルやアデニル酸シクラーゼを抑制する。また、G蛋白質活性化型カリウムイオン(GIRK)チャンネルを開口させる。GIRKチャンネルはエタノールによっても開口する。naltrexoneは μ オピオイド受容体の拮抗薬である。ブプレノルフィン μ オピオイド受容体の部分作動薬である。methadoneは、 μ オピオイド受容体を活性化するとともに、NMDA受容体チャンネルを阻害する。なお、エタノールはNMDA受容体チャンネルを阻害する作用も持つ。ATP (adenosine triphosphate, アデノシン三リン酸), cAMP (cyclic adenosine monophosphate, サイクリックAMP)。

日本でも使用可能な薬物で、 μ オピオイド受容体の部分作動薬であるとともに κ オピオイド受容体の作動薬であるが、麻薬に指定されていない向精神薬である。ブプレノルフィンは、 μ オピオイド受容体を部分的に活性化するので、ヘロインやモルヒネの離脱症状を軽減するとともに、仮にヘロインやモルヒネを摂取しても μ オピオイド受容体の作用点をブプレノルフィンが占拠しているのでヘロインやモルヒネによる強い報酬効果は得られない。ブプレノルフィンは、methadoneよりも依存性や呼吸抑制作用が弱いので安全性が高いと考えられている。

methadoneやブプレノルフィンなどのオピオイド受容体に作用する薬物のほかに、図1に示すG蛋白質活性化型内向き整流性カリウムイ

オン(G protein-activated inwardly-rectifying potassium: GIRK)チャンネルなどのオピオイドシグナル系分子群を標的とする治療薬が考えられており、基礎研究は進んでいるが、臨床試験はまだなされていない。

オピオイドの離脱期においても自律神経症状が現れるので、激しい場合には交感神経を抑制するクロニジンが用いられる。

その他の物質への依存

上記のアルコール、ベンゾジアゼピン系薬物、オピオイドなどの抑制型の依存性物質の場合は、強い身体依存が形成されるので強い離脱症状が現れる。これに対して、中枢神経刺激薬、

表3 アルコールの精神依存治療薬

治療薬	作用機序	開発状況, 経緯	おもな臨床試験結果
ジスルフィラム	2型アルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害	1948年作用発見 1954年日本で認可	各種臨床試験により有効性は示されているが, 二重盲検試験による断酒との関連は示されていない
シアナミド	2型アルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害	1965年日本で認可	飲酒量を減らす効果が示されているが, プラセボと比べた有意な効果は示されていない
選択的セロトニン再取り込み阻害薬	セロトニン再取り込み阻害	抗うつ薬として認可済	うつ病を合併した症例において飲酒量抑制効果が示されている
acamprosate	NMDA受容体機能抑制	欧米で使用されている 日本では治験中	プラセボと比べた断酒口数の増加と完全断酒率の向上が多くの試験で示されている
naltrexone	μ オピオイド受容体阻害	1994年米国で認可 日本では未認可	プラセボと比べた断酒期間の延長と飲酒再開後の飲酒量の抑制が示されている

有機溶剤, ニコチンなどの場合は, 身体依存は弱い。離脱期は不安や焦燥感が現れることが多いので, ベンゾジアゼピン系薬物が用いられることもあるが, 一般に薬物依存症者は他の薬剤にも依存しやすい傾向があるので, 依存形成のリスクの高い高力価・短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬物などの使用には注意が必要である。有機溶剤依存の場合は, 二次性の身体障害が多く認められるが, 重篤な離脱症状が出現することはまれである。ニコチン依存の場合は, 離脱期に, 不安, 焦燥感, 震え, 眠気, 倦怠感などが生じるが, これらの離脱症状には, ニコチンなどによる作動薬療法が有効である。

精神依存の薬物療法

アルコール依存

アルコールに対する精神依存の治療には, 日本ではジスルフィラム (ノックピン[®]) とシアナミド (シアナマイド[®]) の2つの抗酒薬が用いられている^{15,16)} (表3)。ただし, 抗酒薬は, 飲酒欲求そのものを減弱させるわけで

はない。欧米では, 抗酒薬に加えて, SSRI, acamprosate (Campral[®]), naltrexoneなどが用いられている。

抗酒薬は, いずれもアセトアルデヒドの代謝酵素である2型アルデヒドデヒドロゲナーゼ (aldehyde dehydrogenase type 2: ALDH2) を阻害し, アルコールを摂取すると体内のアセトアルデヒド濃度が高まり不快感 (顔面紅潮, 心悸亢進, 血圧低下, 呼吸困難, 頭痛, 悪心・嘔吐, めまいなど) を誘発させる薬剤である。アルコールの生体内での代謝経路と抗酒薬の作用機序を図2に示す。これらの薬剤は半世紀ほど前から用いられてきたものであり, 有効性を示す結果は多くの臨床試験によって得られているが, 二重盲検試験による断酒率との関連は示されていない¹⁷⁾。ただし, ALDH2がアルコール依存と関連することは遺伝学的な解析により明確である。ALDH2のヘテロ欠損者 (父方と母方からの遺伝子のうち, どちらか一方のみのALDH2遺伝子が欠損型であり, ALDH2の機能が半減している人) では非欠損者と比べてアルコール依存になるリスクが1/10以下と顕著に低いことが示されている。このことは, ALDH2の機能を抗酒薬で抑えることによりアルコール依存のリスクが低下することを示唆している。

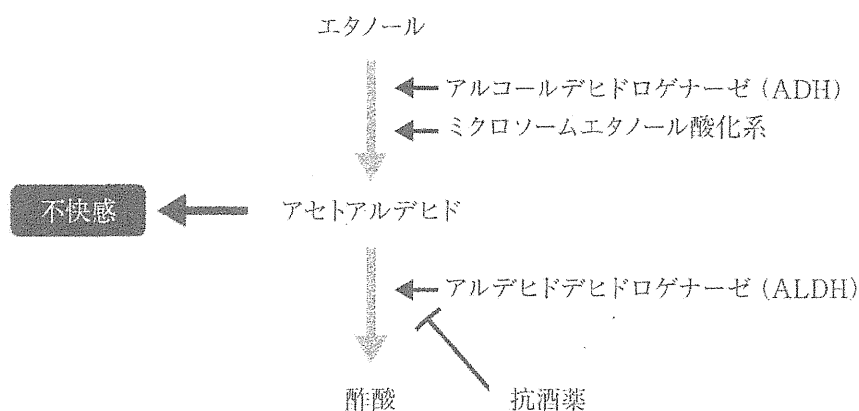


図2 エタノールの代謝経路と抗酒薬の作用機序

エタノールは、アルコールデヒドロゲナーゼ (ADH) やミクロソームエタノール酸化系によってアセトアルデヒドに代謝される。アセトアルデヒドは、二日酔いでの不快感のおもな原因物質であり、ALDHによって酢酸に代謝される。抗酒薬を摂取したうえでアルコールを摂取すると、ALDHが抑制されているためにアセトアルデヒドの量が増加し、不快感を誘発する。

ADH (alcohol dehydrogenase), ALDH (aldehyde dehydrogenase).

ジスルフィラムおよびALDH阻害活性を持つ代謝産物は、その半減期が数時間～十数時間であり比較的長時間作用する。一方、シアナミドは、半減期が1～2時間であり、作用は短期間である。抗酒薬には、患者が定期的に服薬するかどうかのコンプライアンスの問題がある。効果的に断酒に導くためには、単に抗酒薬を処方するだけではなく、服薬のさせ方を工夫したり、精神療法や自助グループへの導入と組み合わせる必要がある。ジスルフィラムの場合は、代謝物が呼気中に排泄され、不快臭を発するのでコンプライアンスの目安となる。

ジスルフィラムは、ALDH阻害のほかに、ドパミンβヒドロキシラーゼを阻害してドパミンレベルを上昇させるので、精神病症状をきたしたり、統合失調症を増悪させることがあるので注意が必要である。また、ジスルフィラムには、ジアゼパムやイミプラミンなどの排泄を遅らせる働きもあるので、服用時には注意が必要である。その他、副作用として、傾眠、多発神経炎、肝障害、血圧上昇などがある。シアナミ

ドによる副作用は、ジスルフィラムと比べると頻度が少ないと考えられているが、肝機能障害の症例などが報告されている。

アルコール依存では高率に気分障害を合併する。うつを合併したアルコール依存症者では、抗うつ薬であるSSRIに飲酒量を減らす効果もあることが示されている。とくに、fluoxetineの臨床試験では、大うつ病を伴うアルコール依存症において、fluoxetineの服用により、飲酒量、飲酒日数、および大量飲酒日数の減少が示されている。

acamprosateは、アミノ酸の一種であるタウリンの誘導体であり、GABAと類似の構造をしているが、NMDA受容体チャネル阻害能を持つ。acamprosateは、NMDA受容体チャネル阻害を介して脳内報酬系を抑制すると考えられているが、詳しい作用機序はまだ明らかではない。臨床研究において、acamprosateによる飲酒欲求の抑制、飲酒頻度の低下、断酒率の向上などが多く報告されている。副作用としては、約10%の服用者に一過性の下痢が認めら

れるほかは、とくに重篤なものに関する報告はない。acamprosate はアルコールとの直接の相互作用はないとされており、再飲酒時の治療にも使用できると考えられている。日本においても治験が進められており、数年のうちに使用できるようになると期待されている。

naltrexone は、 μ オピオイド受容体の拮抗薬であり、アルコールを摂取したときに活性化されるオピオイドシステムを抑制することで、アルコールの報酬効果を減弱させる薬物である。また、飲酒に伴う嘔気などの不快感が増大する。naltrexone は、ナロキソンと比べて作用時間が長く、離脱症状や精神依存の治療に用いやすい。naltrexone には、さらに長時間作用が持続するデポ製剤も開発されている。naltrexone は、米国ではアルコール依存症治療薬として初めて認可された薬物だが、日本ではまだ認可されていない。

ベンゾジアゼピン系薬物依存

ベンゾジアゼピン系薬物への精神依存に対しては、力価の低い長期作用型ベンゾジアゼピン系薬物などで維持する方法があるが、治療薬への依存に注意が必要である。

オピオイド依存

オピオイドへの依存の場合、欧米では methadone の維持療法が行われている。また、オピオイドの身体依存が十分に回復した後は、naltrexone の維持療法が有効である。しかし、naltrexone には報酬効果がなく、内在性オピオイドによる報酬効果も抑制するので、服薬のコンプライアンスが問題となる。日本では、methadone も naltrexone も認可されていない。保険適応はなされていないが、ブプレノルフィ

ンを維持的に用いることは有効であると考えられる。ブプレノルフィンは μ オピオイド受容体の部分作動薬であるだけでなく、嫌悪感を誘発する κ オピオイド受容体の作動薬なので、乱用される危険性は他のオピオイドと比べて低いと考えられる。

中枢神経刺激薬依存

中枢神経刺激薬依存に対しては、おもに拮抗薬療法が用いられている¹⁸⁾。ハロペリドールやリスペリドンはドパミン神経伝達を減弱させるので、中枢神経刺激薬を摂取したときの報酬効果が減弱する。このような抗精神病薬による拮抗薬療法は、薬物誘発性精神障害の寛解にも役立つ。また、少量の抗精神病薬を維持することで、渴望感も抑制されることが考えられている。一方、確立した作動薬療法はまだない。海外では、ドパミントランスポーターやノルアドレナリントランスポーターを標的とするメチルフェニデート（リタリン[®]、コンサータ[®]）やマジンドール（サノレックス[®]）が置換療法として試されているが、これらの薬物に対する依存性も問題になっており、期待された治療効果はあがっていない。飲酒が薬物再使用の契機となることが多いので、抗酒薬の投与が奏効することがある。

有機溶剤依存

有機溶剤への精神依存に対しては、抗精神病薬やカルバマゼピンなどが用いられている。

ニコチン依存

ニコチン依存の場合、ニコチンパッチが 2006 年に保険適応となり、さらに 2008 年から

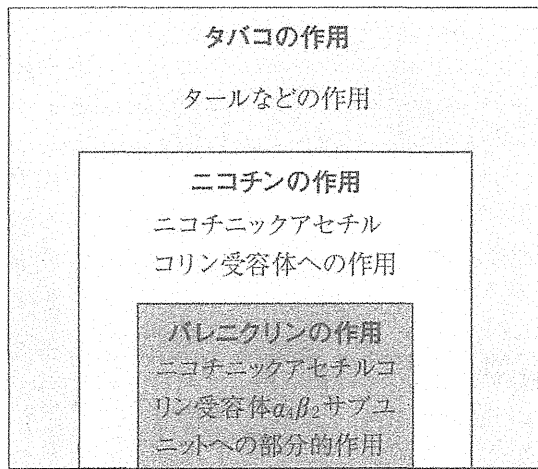


図3 ニコチンとバレニクリンの作用

タバコにはタールなどニコチン以外の生理活性物質が含まれているので、ニコチンのみを摂取すると、ニコチン以外の物質による有害作用を受けなくなる。さらに、バレニクリンは、ニコチンアセチルコリン受容体 $\alpha_4\beta_2$ サブユニットを選択的かつ部分的に活性化するので、ニコチン摂取欲求を下げるとともに、仮に喫煙しても報酬効果が生まれないようにする。

ニコチンガムと同様に一般薬としても市販されるようになった。ニコチンパッチは持続的にニコチンを摂取する場合に用いられ、ニコチンガムは急速にニコチンを摂取する場合に用いられる。タバコに含まれる成分の中で主要な依存性物質はニコチンなので、ニコチンのみを摂取することで喫煙欲求が抑えられ、タールなどの有害物質の摂取を避けることができる(図3)。周囲に対する受動喫煙の影響もなくなる。

また、最近ニコチンアセチルコリン受容体 $\alpha_4\beta_2$ サブユニットに選択的かつ部分的に作用するバレニクリンが登場した。バレニクリン投与により禁煙率がプラセボ投与の場合と比べて約4倍高いとの結果が得られ、米国においては優先審査指定となり、2006年に認可された。日本でも2008年に認可された。ニコチンを摂取したときに、側坐核でドーパミンが放出されるが、この際、 $\alpha_4\beta_2$ サブユニットで構成されるアセチルコリン受容体の活性化が主要な役割を果たしていると考えられている。そこで、この

サブユニットを活性化することで、喫煙による報酬効果と類似の効果を引き起こすことができる。また、部分作動薬であることから、喫煙よりも弱い報酬効果であり、依存になりにくい。さらに、 $\alpha_4\beta_2$ サブユニットをバレニクリンが占拠するので、喫煙によってニコチンを摂取してもニコチンは $\alpha_4\beta_2$ へほとんど作用できないので、喫煙による報酬効果がほとんどなくなる。バレニクリンのおもな副作用は、吐き気、夢の変調、便秘、腹部膨満感、嘔吐であり、希死念慮や自殺も報告されているので注意が必要である。

ニコチン製剤もバレニクリンも禁煙補助薬にすぎず、薬物療法のみで禁煙ができることはない。患者による禁煙の必要性の理解と禁煙の決意が重要である。禁煙補助薬の使用上の特徴を表4に示す。

bupropion は、欧米で用いられているが、日本では認可されていない。bupropion は、ドーパミントランスポーターとノルアドレナリントランスポーターを阻害して、ドーパミン神経伝達とノルアドレナリン神経伝達を亢進させるので、喫煙欲求を低減させると考えられている。

関連精神障害の薬物療法

器質性脳障害

Wernicke 脳症と Korsakoff 脳症は、アルコール代謝でサイアミンが消費されて欠乏することによって生じる¹³⁾。Wernicke 脳症は急性型、Korsakoff 脳症は慢性型の脳症である。アルコール離脱期から現れる Wernicke 脳症には、サイアミンのほか、ビタミン B₂・B₆・B₁₂、葉酸、ニコチン酸なども総合的に補給する。Korsakoff 脳症に移行すると、サイアミンの治

表4 禁煙補助薬の使用上の特徴

	ニコチンパッチ	ニコチンガム	バレニクリン
長所	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用法が簡単（貼り薬） ・ 安定した血中濃度の維持が可能 ・ 食欲抑制効果により体重増加の軽減が期待できる ・ 健康保険が適用される 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 短時間で効果が発現 ・ ニコチン摂取量の自己調節が可能 ・ 口寂しさを補うことが可能 ・ 食欲抑制効果により体重増加の軽減が期待できる ・ 処方箋なしで購入可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用法が簡単（飲み薬） ・ ニコチンを含まない ・ 離脱症状だけでなく、喫煙による満足感も抑制 ・ 循環器疾患患者に使いやすい ・ 健康保険が適用される
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・ 突然の喫煙欲求に対処できない ・ 汗をかく、スポーツをする人は使いにくい ・ 医師の処方箋が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 噛み方の指導が必要 ・ 歯の状態や職業によっては使用しにくい場合がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 突然の喫煙欲求に対処できない ・ 医師の処方箋が必要

(日本循環器学会, ほか, 2008¹⁵⁾より)

療効果は減弱する。

ペラグラ脳症は、アルコール依存症者でのニコチン酸の欠乏により発症する¹³⁾。ペラグラ脳症では、皮膚炎 (Dermatitis)、下痢 (Diarrhea)、認知症 (Dementia) の三主徴 (3D) が知られている。ニコチン酸は胃腸障害や高尿酸血症を起こすことがあるので、ニコチン酸 (ニコチン酸アミド「ゾンネ」[®]) が推奨されている。普通、1～2週間のニコチン酸の投与で改善がみられるが、投与を中止すると再燃しやすいので、その後も半年ほど投与を継続する。

気分障害

アルコール依存症では、気分障害の合併が多い。アルコール依存症では身体合併症を有する場合も多いので、気分障害に対する薬物療法には、副作用の少ない抗うつ薬が用いられる¹⁶⁾。とくに、高度の抑うつがあり、衝動性が高く、判断力が低い患者、あるいは自殺企図の可能性のある患者には、過量服用になっても致死に至る可能性の低いSSRIなどの薬物を用いる。ミアンセリン (テトラミド[®]) はアルコール離脱時のせん妄にも有効との報告がある。トラゾドン (デジレル[®]) は、心毒性や抗コリン作用が

ほとんどないため身体合併症を有するうつ状態に使いやすい薬物である。最近では、フルボキサミン (ルボックス[®]) やパロキセチン (パキシル[®]) など、SSRIが使用されることも多い。離脱時にうつ状態を呈している場合には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬のなかでも抗うつ効果のあるエチゾラム (デパス[®]) やクロキサゾラム (セパゾン[®]) などが有効である。

精神病症状

メタンフェタミンやMDMAなどの中枢神経刺激薬、大麻、有機溶剤などによって、統合失調症と類似した、幻覚や妄想などの精神病症状が現れることがある。このような物質誘発精神病は、問題薬物の摂取を中止しても長期間断続的に現れる。また、アルコールやオピオイドなどでも、せん妄などの意識障害、アルコール幻覚症、アルコール嫉妬妄想などが現れることがある。これらの精神病症状には、ハロペリドールやリスペリドンなどの抗精神病薬が用いられる¹⁹⁾。ただし、ハロペリドールは痙攣閾値を下げるので、アルコール離脱期などでの使用には注意が必要である。

(池田和隆)

[引用文献]

1. 鵜飼 渉, 橋本恵理, 齋藤利和. 物質関連障害の治療. 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会 (編). 臨床精神神経薬理学テキスト, 星和書店, 2006; p.379-85.
2. 日本精神神経学会 (監訳). 米国精神医学会治療ガイドライン, 物質使用障害—アルコール, コカインとオピオイド, 医学書院, 2000.
3. 樋口 進. 精神科プライマリ・ケアにおけるアルコール依存症の診断と治療. 伊豫雅臣 (編). 専門医のための精神科臨床リュミエール7, 精神科プライマリ・ケア, 中山書店, 2008; p.199-211.
4. 鈴木勇一, 井澤志名野, 村崎光邦. ベンゾジアゼピン系薬物の臨床用量依存について. 和田 清 (編). 精神医学レビュー No.34, 薬物依存, ライフ・サイエンス, 2000; p.74-9.
5. Kosten TR, Sofuoglu M. Stimulants. Gabbard GO (editor). Treatments of Psychiatric Disorders, 4th ed, American Psychiatric Publishing, Inc. Washington DC, 2007; p.265-9.
6. 土田英人, 福居顯二. 有機溶媒依存の治療. 上島国利 (編). 精神科臨床ニューアプローチ8, 睡眠障害・物質関連障害, メジカルビュー社, 2006; p.199-202.
7. 里村一成, 中原俊隆. 禁煙に対する薬物療法の展開—禁煙補助薬の現状と今後の発展. 医学のあゆみ 2008; 226: 485-8.
8. 日本循環器学会, 日本肺癌学会, 日本癌学会. 禁煙治療のための標準手順書, 第3版, 2008.
9. 永野 潔. 大麻依存の治療. 上島国利 (編). 精神科臨床ニューアプローチ8, 睡眠障害・物質関連障害, メジカルビュー社, 2006; p.203-6.
10. 松澤信彦. 病的賭博 (pathological gambling). 上島国利 (編). 精神科臨床ニューアプローチ8, 睡眠障害・物質関連障害, メジカルビュー社, 2006; p.212-9.
11. 柳田知司. 薬物依存症の薬物療法. 和田 清 (編). 精神医学レビュー No.34, 薬物依存, ライフ・サイエンス, 2000; p.21-7.
12. 飛鳥井 望. 急性薬物中毒. 風祭 元 (編). 向精神薬療法ハンドブック, 改訂第3版, 南江堂, 1999; p.289-92.
13. 洲脇 寛. 嗜癖精神医学の展開, 新興医学出版社, 2005.
14. 宮里勝政, 金井重人, 大住 誠. アルコール離脱 (退薬症候) に対する薬物療法は? 上島国利, 三村 將, 中込和幸, ほか (編). EBM 精神疾患の治療, 2006-2007, 中外医学社, 2006; p.384-7.
15. 村岡英雄, 石郷岡 純. 抗酒薬. 村崎光邦, 青葉安里, ほか (編). 臨床精神医学講座14, 精神科薬物療法, 中山書店, 1999; p.408-20.
16. 古川愛造, 樋口 進. アルコール依存の治療. 上島国利 (編). 精神科臨床ニューアプローチ8, 睡眠障害・物質関連障害, メジカルビュー社, 2006; p.182-9.
17. 松下幸生, 樋口 進. 抗酒剤の有効性にエビデンスはあるのか? 上島国利, 三村 將, 中込和幸, ほか (編). EBM 精神疾患の治療, 2006-2007, 中外医学社, 2006; p.388-94.
18. 小沼杏坪. 精神科プライマリ・ケアにおける薬物依存症の診断と治療. 伊豫雅臣 (編). 専門医のための精神科臨床リュミエール7, 精神科プライマリ・ケア, 中山書店, 2008; p.224-37.
19. 岸本英爾, 山口哲顕, 遠藤桂子, ほか. 中毒性精神病に対する薬物療法のガイドラインは? 上島国利, 三村 將, 中込和幸, ほか (編). EBM 精神疾患の治療, 2006-2007, 中外医学社, 2006; p.403-8.

長引く・頑固な・ つらい痛みの 薬物療法 2011

運動器編

編集

米延 策雄

独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 院長

菊地 臣一

福島県立医科大学 理事長兼学長、整形外科

柴田 政彦

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学奇附講座 教授

1. 神経障害性疼痛

はじめに

神経障害性疼痛は、“体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛”と定義¹⁾され、それとともにフローチャート式の神経障害性疼痛診断アルゴリズム (図1) も提案されている²⁾。この診断アルゴリズムでは、まず疼痛の訴えに対して疼痛の範囲についての神経解剖学的妥当性と体性感覚系の損傷の既往や神経疾患の有無について評価し、それらが認められればさらに感覚機能の客観的検査を行ったうえで神経障害性疼痛であるか否かを診断するとしている。

具体例として、手根管症候群と神経根症の2例を挙げた (図1) が、神経障害性疼痛の確定的診断は時として困難なことがある。そこで神経障害性疼痛診断アルゴリズムでは、

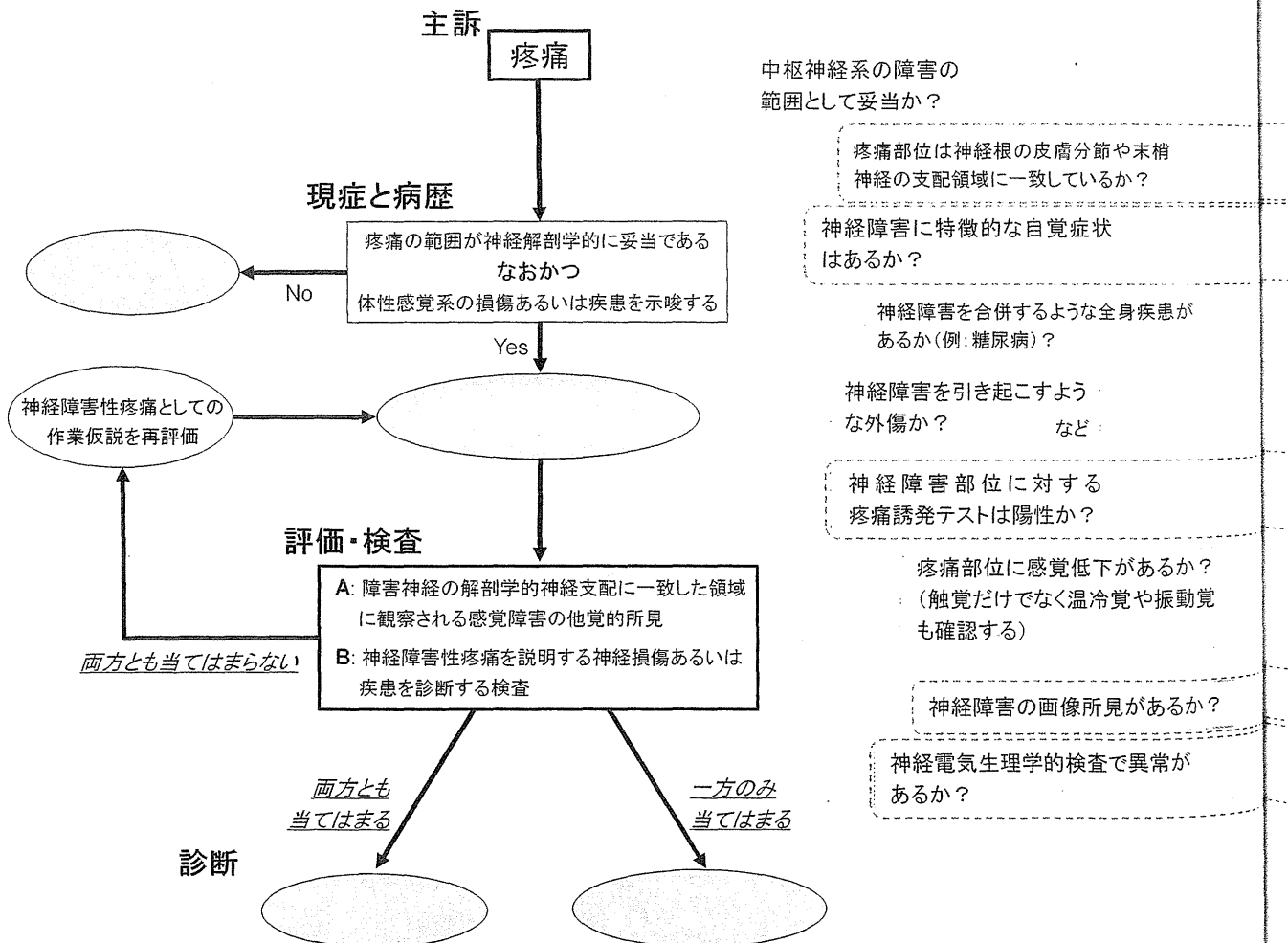


図1 神経障害性疼痛診断アルゴリズムとその解説

- ① 神経障害性疼痛と確定的に診断する (definite)
- ② 神経障害性疼痛の要素が含まれていると考えられる (probable)
- ③ 神経障害性疼痛の可能性はほとんどない (possible)

という3段階で評価することになっている²⁾。このような段階的診断は、② 神経障害性疼痛の要素が含まれている (probable) という診断基準を設けることによって、他覚的所見が明らかでない患者に対しても神経障害性疼痛に準じた治療導入が図られることを期待している。また、筋骨格系の機械的刺激、炎症性刺激が病態とされる腰痛や関節症などにも神経障害性疼痛の要素が含まれていることも明らかにされており³⁾、疼痛疾患の要素としての神経障害性疼痛にも、その病態に応じた治療導入が求められる。

神経障害性疼痛の診察

神経障害性疼痛の診察に際しては、患者の訴える痛みに耳を傾け、それを評価し

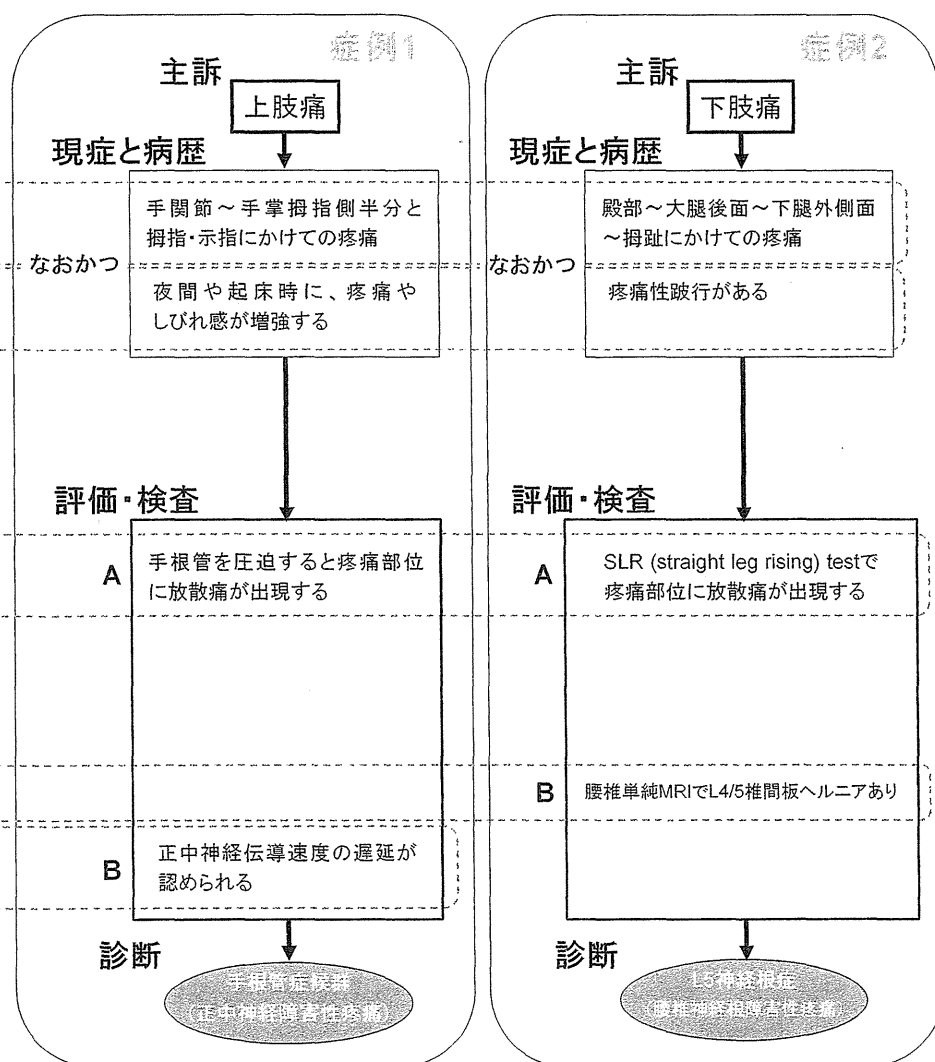


図1 つづき

治療を行うことは当然のことながら重要である。通常の診療と同じく、痛みの発症起点とその経過、現在の痛みの状況と日常生活に対する影響を問診した後に、疼痛の範囲を確認し、痛みに伴って「ピリピリとした」「蟻が這っているようなしびれた」感覚の有無や、痛みは持続的に感じるか、あるいは突発的に感じるか、また突発的に感じる際にはトリガーとなるような現象があるかを確認する。またこのとき、痛みの性質（後述）についても自発的に述べさせる。

続いて、身体所見を評価する。神経障害性疼痛患者は神経脱落症状として感覚低下を伴うことが多い。疼痛部位に対して触覚刺激（A β 神経線維）、振動刺激（A β 神経線維）、pinprick刺激（A δ 神経線維）、冷刺激（A δ 神経線維）、温刺激（C神経線維）を加えて、その感覚低下の有無を評価する。刺激の内容に応じて伝導する神経線維は異なるため、複数の刺激を用いて神経障害を評価することが重要である。さらに、疼痛範囲および感覚低下を認める範囲の解剖学的神経支配領域に一致した筋肉の筋力低下の有無を確認する。神経障害時にはこれらの陰性症状以外に、痛覚過敏やアロディニア、腱反射亢進のような陽性所見を伴うことがある。これらの所見と画像診断や電気生理学的検査を評価し、総合的に神経障害の有無（すなわち神経障害性疼痛）を評価する。

神経障害性疼痛に伴う症状（痛みの悪循環モデルに楔を）

上述した神経障害性疼痛に関する問診や身体所見の評価に加えて、慢性的に継続する神経障害性疼痛に伴った痛み以外の諸症状にも注目しなければならない。

1. 情動障害の有無の評価

抑うつや不安感などの情動障害の有無を評価する。神経障害性疼痛のように遷延する疼痛があれば気分が落ち込み、また将来に対する悲観的な考えや不安が現れることは当然の結果であって、このような症状を呈するからといって疼痛の訴えが心因性であると判断することは誤りである。また、このような情動障害を呈する神経障害性疼痛患者は、医療機関を受診する頻度が増加するなど医療費も増加し、疼痛の訴えも重度であることが多い⁴⁾。この事実を言い換えると、情動障害の治療が疼痛の重症度を軽減させる一つのアプローチであると言える。

2. 睡眠障害の有無の評価

睡眠障害の有無についての評価が必要である。「痛みがあって寝つけない」「痛みのために中途覚醒する」という訴えを、神経障害性疼痛患者からしばしば聴取する。睡眠障害は疼痛の誘発・増強因子である⁵⁾とともに、抑うつ症状や不安・恐怖といった情動障害の誘発因子でもある⁶⁾。したがって、睡眠障害の治療も疼痛の重症度を

軽減させる一つのアプローチである。

3. 痛みへのとらわれの評価

痛みに対する誤った認識も治療対象であることを理解しなければいけない。神経障害性疼痛のような慢性疼痛患者の中には、痛みがあっても有意義に日常生活を送る患者もいれば、痛みにとらわれるあまり日常生活レベルが必要以上に低下している患者もいる。このような痛みにとらわれている患者の思考傾向として、痛みのことを何度も考えてしまう（反復）、痛みを必要以上に強い存在と考える（拡大視）、痛みから逃れる方法はないと考えてしまう（救いのなさ）傾向がしばしば認められる。このような痛みにとらわれた思考傾向を、“痛みの破局的思考 pain catastrophizing”と呼ぶ⁷⁾。痛みに対する破局的思考は疼痛遷延化の危険因子として知られ、神経障害性疼痛患者に限らず線維筋痛症や非特異的腰痛など慢性疼痛疾患患者でその傾向が高いことが知られている⁸⁾。したがって、このような痛みに対する破局的思考は情動障害や睡眠障害と同様に治療対象であると認識されなければならない。

このような神経障害性疼痛に随伴する症状は、痛みへのとらわれ（破局的な思考）を契機として痛みに関連した不眠や不安-恐怖を惹起・増強し、痛みが起きるような日常生活を避け過度に安静を保つようになることから、廃用障害やADL/QOLの低下、抑うつ傾向となり、これらが転じて疼痛認知がより強化される。このように神経障害性疼痛とその随伴症状はループ状に悪影響を与え合う「痛みの悪循環」(neuropathic pain-fear-avoidance model)を形成する(図2)⁹⁾。神経障害性疼痛の薬物療法は、単純に痛みだけを治療対象ととらえるのではなく、この「痛みの悪循環」のそれぞれの因子を治療することを念頭に置かなければ成功しない。

神経障害性疼痛の薬物療法

神経障害性疼痛の範疇に含まれる多様な疼痛疾患に対する多様な治療法を個別に扱うことは困難であるが、神経障害性疼痛全般に対する初期診療として薬物療法は必須である。

海外ではInternational Association for the Study of Pain (IASP) や European Federation of Neurological Societies (EFNS)、National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) などによる日常診療に即した神経障害性疼痛の薬物療法の治療指針が提案されている。しかし、神経障害性疼痛は既存の治療薬に対する反応が不十分なことや、確立された神経障害性疼痛の薬物療法であってもその有効性を予測することはできず、多剤を併用しなければならないことも多い。さらに、治療薬の鎮痛効果の発現が遅く副作用もしばしばある。これらのことを踏まえて、evidence-based medicine (EBM) の考えに則りつつも本邦の医療環境に応じ、わ

安症状の有無とその程度。

⑦ 神経障害性疼痛とは独立して存在する他の全身疾患……心疾患/腎疾患/肝疾患/神経系疾患(歩行障害)の有無(これらは薬物療法の投与量などに影響を与える)。

Step 2. 神経障害性疼痛に対する薬物療法の実践

- ① 神経障害性疼痛の原因となる全身疾患に対する治療の開始。
- ② アルゴリズムに則った薬物療法の実施 (図3)。
- ③ 必要に応じて薬物療法に並行して、非薬物療法について疼痛診療専門医療機関への紹介を検討する。

Step 3. 1種類の治療薬を開始するたびに行う患者の評価

- ① 疼痛とそれに関連した ADL/QOL は服薬開始から1~2週間後に再評価し、頻繁に評価を繰り返す。
- ② 疼痛は軽減したか? ……疼痛が0~10までの11段階のうち3以下になり、副作用が認容できるのであれば処方薬を同用量で最低3ヵ月は継続し、その後、漸減することを考慮する。疼痛が軽減するあるいは副作用が問題とならなければ処方薬を漸増させ再評価する。1種類の治療薬では疼痛が0~10までの11段階のうち4以上にとどまっているのであれば治療薬の追加や変更を考慮する。

神経障害性疼痛に対する薬物療法実施時の注意点

— 痛みの段階に応じた薬物の使い方

1. 痛みの段階が5以下の軽症神経障害性疼痛への薬物療法 (図3⑩参照)

軽症の神経障害性疼痛(例:手根管症候群や神経根症など)ではNSAIDsやCOX-2選択的阻害薬が有効な症例をしばしば経験し、神経障害性疼痛の発症に炎症機転が存在する病態がある。このように0~10までの11段階のうち5以下の軽症(~中等度)であり待機的治療が可能な神経障害性疼痛に対して薬物療法を開始する場合は、一般的な筋骨格系疾患と同様に、副作用が少ないCOX-2阻害薬やNSAIDs、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン[®], p48参照)から治療を開始するのが妥当である。ただし、神経障害性疼痛の薬物療法は長期間にわたって内服が必要なことがあり、NSAIDsよりも消化管出血などの副作用がより少ないCOX-2選択的阻害薬が望ましい。COX-2選択的阻害薬の中では、エトドラクが神経障害性疼痛に対してより有効であることを示す研究が報告されている¹⁰⁾。

いずれの段階でも、頓用薬はノイロトロピン®を使用

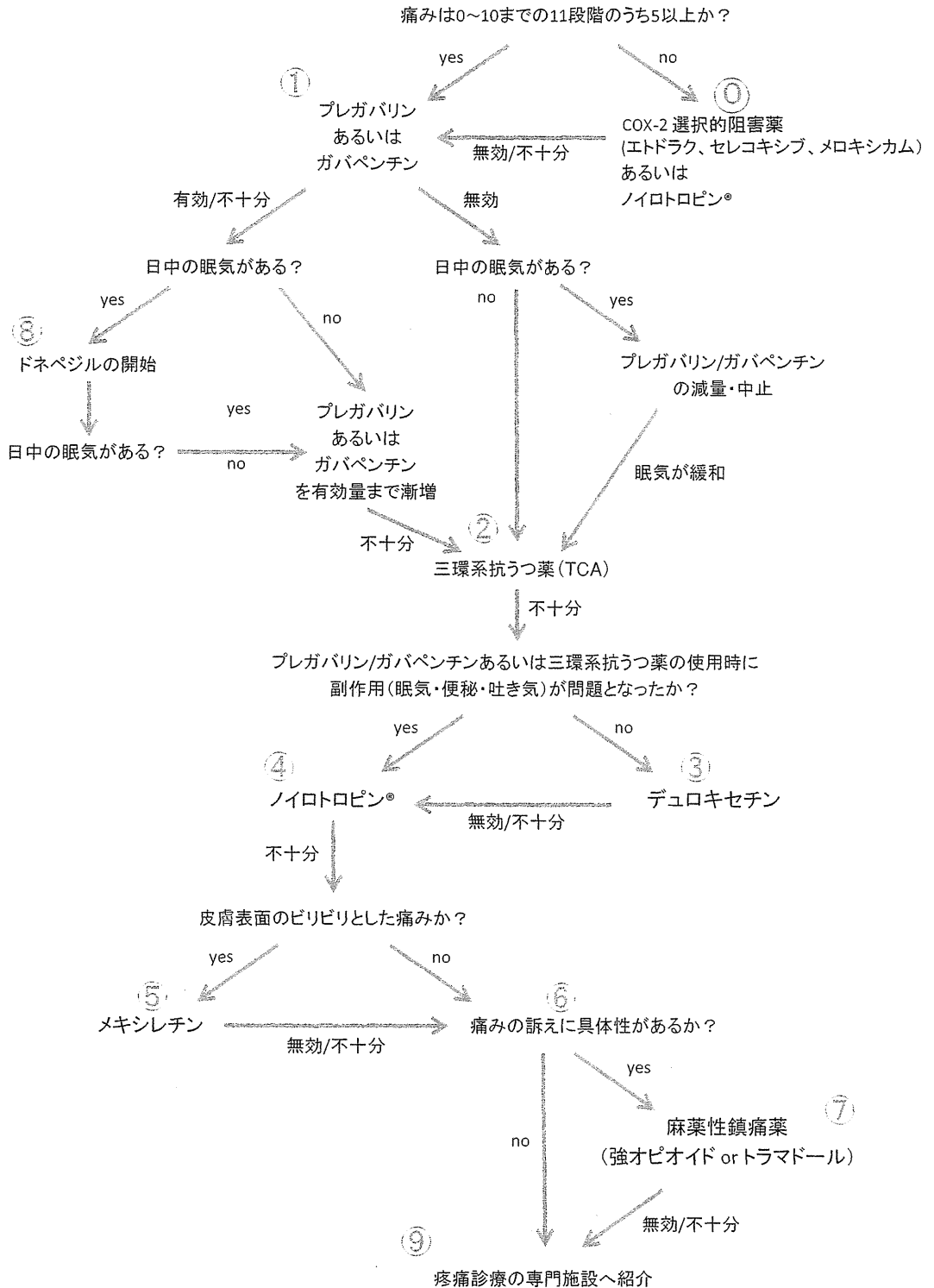


図3 本邦の医療環境に応じた神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム

国際的な神経障害性疼痛薬物療法治療指針に、本邦の医療環境を加味したものである。疼痛医療非専門医を対象としていることを理解されたい。図中の数字は本文中の注意事項を銘記すること。

2. 神経障害性疼痛における第一選択 (図3①参照)

1) プレガバリン (末梢性神経障害性疼痛に対して承認・市販) とガバペンチン (難治性てんかんに対して承認・市販) の臨床薬理

中枢神経系において電位依存性 Ca^{++} チャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合して興

奮性神経伝達物質の遊離を抑制し、化学的に異常な神経伝達を遮断することにより鎮痛作用を発揮する。プレガバリン/ガバペンチンは帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性ニューロパチーだけでなく脊髄神経根症¹¹⁾などの末梢性神経障害性疼痛に加え、脊髄損傷後疼痛を代表例とする中枢性神経障害性疼痛に対する有効性が認められ、神経障害性疼痛のEBMに基づいた薬物療法治療指針では一貫して第1選択薬として取り上げられており、待機的治療を実施する余裕のない中等度～重症患者には速やかにプレガバリン/ガバペンチンの投与を開始する。

2) プレガバリン (ガバペンチン) の導入法

プレガバリンの導入時は、プレガバリン 150 mg/日を朝食後と夕食後に分服させ、1週間後に 300 mg まで漸増する。ただし、プレガバリンの副作用として眠気・ふらつきがあるので、まずはプレガバリン 75 mg 錠 1 錠を就寝時に内服させ、翌朝の眠気・ふらつきの程度に応じて朝食後の服薬を判断するように指導している。もし仮に初回内服時の翌朝の眠気が問題となっても、2～3日就寝時の内服を継続すれば起床時の眠気が徐々に緩和し朝食後の内服を開始できることが多い。それでもなお起床時および日中の眠気が問題となる症例では、就寝時にプレガバリン 75 mg 錠 2 錠を内服させることもある。このように服薬初期に現れる眠気の副作用については初回処方時に十分な説明と教育が必要であり、中途覚醒して排尿などのために歩行する際の転倒に注意するように指導する。眠気に関する副作用は高齢者ほど顕著に現れる傾向があるので、年齢や症状により漸増の速度や観察期間を適宜増減する。われわれは患者の鎮痛効果と副作用に応じて1日最高用量 600 mg (保険適用の上限) まで漸増している。

3) プレガバリンの薬物動態

本邦ではプレガバリンに先行して抗けいれん薬として承認・販売されているガバペンチンを鎮痛薬として用いている症例が多いと考えられるが、プレガバリンの方が服薬用量に応じて線形の血中濃度の上昇が得られ生体利用率が 90% 以上と高い¹²⁾。さらに、鎮痛作用機序として最も重要な Ca^{++} チャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットへの結合親和性はプレガバリンの方がガバペンチンよりも高く、保険適応外使用の問題を解消する観点からもガバペンチンからプレガバリンへの切り替えが妥当であると考えられる。われわれは、ガバペンチンからプレガバリンへの切り替えは、すでに妥当性が検証されている用量変換 (表 1)¹³⁾ に従い、これまでのところ臨床上的問題を経験したことはない。むしろ眠気・ふらつきの副作用に関してはプレガバリンの方が少ない印象を持っている。また、本邦ではガバペンチンの上限は 2,400 mg に設定されているが、北米では 3,600 mg、欧州では 4,800 mg が上限とされており、用量依存性の効果が得られている。本邦での上限であるプレガバリン 600 mg は、ガバペンチン 2,700～3,600 mg に相当し、ガバペンチン 2,400 mg で効果不十分であった症例にもより強力な鎮痛効果が期待できる。

表1 ガバペンチンからプレガバリンへの用量変換

切り替え前の ガバペンチンの投与量 (mg/日)	切り替え後の プレガバリンの投与量 (mg/日) (※1日2回分服)
0~900	150
901~1,500	225 (朝食後 75、夕食後あるいは就寝時 150)
1,501~2,100	300
2,101~2,700	450
2,701~	600

(文献¹³⁾より改変して使用)

4) 副作用対策

プレガバリンの服薬初期には眠気が問題となることがあるが、その一方で睡眠障害の改善効果が顕著であることも示されている¹⁴⁾。プレガバリンはREM睡眠相とnon-REM睡眠相からなる睡眠相の構築に悪影響を与えず生理的に深い睡眠をとることができる¹⁵⁾。プレガバリンは体内でほとんど代謝されることがなく、肝臓でのチトクロム P450 の誘導・阻害作用がなく薬物相互作用を起こしにくい利点があるが、未代謝体として腎から尿中に排泄されるため腎機能障害患者では血中濃度の上昇が危惧される。したがって、クレアチニンクリアランスを参考に投与量や投与間隔、また血液透析時の追加用量について注意を要する(表2:リリカ[®]添付文書より)。末梢性浮腫が約11%の患者で認められ、末梢性浮腫の多くは下肢に現れ、心不全などの全身疾患による浮腫との鑑別が必要である。靴が履けないなどのADL上の支障があればプレガバリンの減量および中止が必要となる。プレガバリンを中止すれば通常、速やかに末梢性浮腫は消退する。その他、体重増加もしばしば現れるので、適宜、食事療法や運動療法などの指導を行う必要がある。

プレガバリンは「痛みの悪循環」モデル(図2)の不眠、不安、破局的思考²³⁾の要因に対する治療効果があり、プレガバリンの神経障害性疼痛に対する高い鎮痛効果およびADL/QOLの向上作用としてわれわれが臨床上実感できる。

3. 三環系抗うつ薬(TCA)の適応と使い方(図3②参照)

1) TCA(抗うつ薬として承認・市販)の臨床薬理

非常に多岐にわたる末梢性/中枢性神経障害性疼痛に対する鎮痛作用を持ち、糖尿病性ニューロパチーによる痛み/しびれ、帯状疱疹後神経痛、脳卒中のようなさまざまな疾患・病態にかかわらず、ほぼ同程度である。TCAの神経障害性疼痛に対する効果は、中枢神経系の前帯状回-扁桃体-中脳水道周囲灰白質-延髄を主体とする下行性疼痛抑制系を賦活することによる鎮痛作用と考えられ、抗うつ作用とは無関係に鎮痛特性を有することも明らかにされており、鎮痛薬としてのTCAの必要量は抗うつ薬としてのTCAの必要量の1/3~1/2程度である。神経障害性疼痛に対

表2 腎機能障害時のプレガバリンの服薬調節

クレアチニン クリアランス (mL/min)	≥60	≥30~<60	≥15~<30	<15	血液透析後 の補充用量
1日投与量	150~600 mg	75~300 mg	25~150 mg	25~75 mg	
初期用量	1回 75 mg 1日 2回	1回 25 mg 1日 3 回、または 1回 75 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1 回もしくは 2回、 または 1回 50 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回	25 または 50 mg
維持量	1回 150 mg 1日 2回	1回 50 mg 1日 3 回、または 1回 75 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 1 回	1回 25 もし くは 50 mg 1日 1回	50 または 75 mg
最高投与量	1回 300 mg 1日 2回	1回 100 mg 1日 3回、または 1回 150 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 2 回、または 1回 150 mg 1日 1回	1回 75 mg 1日 1回	100 または 150 mg

(リリカ[®]添付文書より改変して使用)

する TCA の使用時には、一般的にセロトニンおよびノルアドレナリンの再取込み阻害のバランスが取れたアミトリプチリンが選択されることが多いが、ノルアドレナリン取込みの比較的選択的な阻害を有するノルトリプチリンも鎮痛作用が同等であり、ノルトリプチリンの方が副作用に対する認容性が優れているため、ノルトリプチリンが推奨される。

2) ノルトリプチリンの使い方と副作用対策

ノルトリプチリン（あるいはアミトリプチリン）10 mg 2錠を就寝時に内服させる。服薬初期には翌日の眠気・ふらつきが出現することがあるので、あらかじめ転倒などに注意するように指導しておく。眠気・ふらつきの出現時には、就寝時の服薬量を 10 mg 1錠に減量するように指導する。2週間ごとに 10~20 mg ずつ漸増し、50~100 mg 程度まで増量する。TCA は心毒性から頻脈性不整脈を惹起する可能性があり、虚血性心疾患患者や心不全患者には禁忌であるとともに 1日量 100 mg 以上では心突然死の危険がある¹⁶⁾ため、処方の上限は 100 mg とする。明らかな眠気・ふらつきは服薬の継続とともに軽減してくるが、なんとなく気だるい、体が重いというような不定愁訴はある程度認容されなければならない。

その他の副作用には、便秘・悪心があり、適宜、対症療法が必要である。また、抗コリン症状から尿閉となることがあり、その場合は男女にかかわらず前立腺肥大治療用 α_1 受容体遮断薬を使用する。高齢者の場合は、これら副作用が特に強く現れることが多いので、TCA の使用は低用量から開始し、その漸増は慎重に観察しながら行う。また、ノルトリプチリンでも副作用が認容されない場合は、副作用が軽度なイミプラミンを用いることがあるが、その鎮痛作用はやや弱い印象を持っている。

4. セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (図3③参照)

1) デュロキセチン (抗うつ薬として承認・市販、有痛性糖尿病性ニューロパチーに対して本邦開発中) の臨床薬理

セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (SNRI) の鎮痛機序は TCA と同様に、下行性疼痛抑制系の賦活作用に起因すると考えられている。デュロキセチンは国内および海外で有痛性糖尿病性ニューロパチー患者を対象とする臨床試験でプラセボに比して疼痛軽減効果が確認されているが、他の神経障害性疼痛疾患については検討されておらず、推奨度はプレガバリン/ガバペンチンと TCA よりは低い。ただし、52 週間の国内試験で安全性も確認されており、SNRI は TCA に比して安全に使用しやすく心疾患のある患者ではより良い選択肢である。デュロキセチンは抗うつ薬および抗不安薬でもあり、慢性的に痛みを罹患している患者に対しては「痛みの悪循環」モデルに則って付加的効果があると考えられる。国内で行われた臨床試験では、デュロキセチンの副作用のうち発現率が 5% 以上かつプラセボに比して有意に高かった症状は傾眠と悪心であるが、その程度は軽度または中等度であった。

2) デュロキセチンの使い方と副作用対策

投与初期の副作用の発現を抑制するために 20 mg を就寝時*に服用させることから開始し 1~2 週間後に維持量 40~60 mg/日まで増量する (朝食後 20 mg 1T、夕食後あるいは就寝時に 20 mg 1T ないしは 2T)。この 40~60 mg/日という投与用量により、デュロキセチンは投与開始後 1 週目から疼痛軽減効果が得られる。TCA と SNRI の副作用発現は比較的類似性があるように考えられるため、われわれは TCA で副作用が問題となった患者では SNRI は使用しないようにしている。

(* : 添付文書は朝食後服用と記載。筆者は副作用軽減の面から就寝時処方を採用)

5. 帯状疱疹後神経痛などに対する鎮痛薬 (図3④参照)

1) ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン®) の臨床薬理

帯状疱疹後神経痛に対して国内で臨床試験が行われ、その有用性が認められている。その他の病態では臨床試験が行われていないため推奨度は高くないが、CRPS (complex regional pain syndrome : 従来、反射性交感神経性萎縮症 RSD やカウザルギーと呼ばれた疾患) に対する有効性は以前から報告されている。ノイロトロピンの作用機序は下行性疼痛抑制系の賦活と考えられている。有効性に加え、重篤な副作用がなく忍容性が非常に高いことが特徴である。本邦で 20 年以上の臨床使用の歴史を持ち、安全性も高い。

2) ノイロトロピン®の使い方

帯状疱疹後神経痛に対して、1 日 4 錠を朝夕 2 回に分割投与する。疼痛が 0~10 までの 11 段階のうち 5 以下の軽症神経障害性疼痛患者に対してノイロトロピン®を投与することを上述したが、これはノイロトロピン®の鎮痛効果が弱いことを短絡