

- et al. Local subplasma membrane Ca²⁺ signals detected by a tethered Ca²⁺ sensor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:13232–13237.
- 14 Nakai J, Ohkura M, Imoto K. A high signal-to-noise Ca(2+) probe composed of a single green fluorescent protein. *Nat Biotechnol*. 2001;19:137–141.
- 15 Uezono Y, Bradley J, Min C, McCarty NA, Quick M, Riordan JR, et al. Receptors that couple to 2 classes of G proteins increase cAMP and activate CFTR expressed in *Xenopus* oocytes. *Receptors Channels*. 1993;1:233–241.
- 16 Ivanina T, Varon D, Peleg S, Rishal I, Porozov Y, Dessauer CW, et al. Galphai1 and Galphai3 differentially interact with, and regulate, the G protein-activated K⁺ channel. *J Biol Chem*. 2004;279:17260–17268.
- 17 Uezono Y, Akihara M, Kaibara M, Kawano C, Shibuya I, Ueda Y, et al. Activation of inwardly rectifying K⁺ channels by GABA-B receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Neuroreport*. 1998;9:583–587.
- 18 Bodding M, Wissenbach U, Flockerzi V. The recombinant human TRPV6 channel functions as Ca²⁺ sensor in human embryonic kidney and rat basophilic leukemia cells. *J Biol Chem*. 2002;277:36656–36664.
- 19 Bodding M, Fecher-Trost C, Flockerzi V. Store-operated Ca²⁺ current and TRPV6 channels in lymph node poststate cancer cells. *J Biol Chem*. 2003;278:50872–50879.
- 20 Tallini YN, Ohkura M, Choi BR, Ji G, Imoto K, Doran R, et al. Imaging cellular signals in the heart in vivo: cardiac expression of the high-signal Ca²⁺ indicator GCaMP2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:4753–4758.
- 21 Riven I, Kalmanzon E, Segev L, Reuveny E. Conformational rearrangements associated with the gating of the G protein-coupled potassium channel revealed by FRET microscopy. *Neuron*. 2003;38:225–235.
- 22 Dascal N. The use of *Xenopus* oocytes for the study of ion channels. *CRC Crit Rev Biochem*. 1987;22:317–387.
- 23 Peng JB, Chen XZ, Berger UV, Vassilev PM, Brown EM, Hediger MA. A rat kidney-specific calcium transporter in the distal nephron. *J Biol Chem*. 2000;275:28186–28194.
- 24 Miledi R, Parker I. Chloride current induced by injection of calcium into *Xenopus* oocytes. *J Physiol*. 1984;357:173–183.
- 25 Hoenderop JG, Voets T, Hoefs S, Weidema F, Prenen J, Nilius B, et al. Homo- and heterotetrameric architecture of the epithelial Ca²⁺ channels TRPV5 and TRPV6. *Embo J*. 2003;22:776–785.
- 26 Suzuki Y, Pasch A, Bonny O, Mohaupt MG, Hediger MA, Frey FJ. Gain of function haplotype in the epithelial calcium channel TRPV6 is a risk factor for renal calcium stone formation. *Hum Mol Genet*. 2008;17:1613–1618.
- 27 Cui J, Bian JS, Kagan A, McDonald TV. CaT1 contributes to the stores-operated calcium current in Jurkat T-lymphocytes. *J Biol Chem*. 2002;277:47175–47183.
- 28 Na T, Zhang W, Jiang Y, Liang Y, Ma HP, Warnock DG, et al. The A563T variation of the renal epithelial calcium channel TRPV5 among African Americans enhances calcium influx. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F1042–F1051.

鎮痛薬による臓器障害

鈴木雅美 上園保仁

国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究部

要 旨

鎮痛薬が引き起こす副作用は多岐にわたり、時には生命を脅かす臓器障害をもたらすこともある。いわゆる“痛み止めの薬”として頻用されている非ステロイド性鎮痛薬 (NSAIDs) は、胃腸、腎、心血管系などのほとんどの臓器に毒性を示す可能性がある。一方、アセトアミノフェンは、大量投与により肝障害を引き起こすが、適切に用いれば有害作用を生じることは少ない。鎮痛補助薬であるカルバマゼピンは、骨髄抑制を引き起こすため、抗がん剤を使用しているがん性疼痛患者では、汎血球減少症のリスクが高まる。ステロイドは短期投与では安全域の広い薬物であるが、長期投与では骨粗鬆症や感染症、胃腸障害が出現する。本稿では、臨床で比較的頻繁に認められる鎮痛薬による臓器障害について概説する。

(ペインクリニック 31 : 1177-1183, 2010)

キーワード：鎮痛薬、臓器障害、リスクファクター

はじめに

痛みの病態生理に基づいた各種鎮痛薬の選択により、薬物療法の有効性が飛躍的に高まることが期待されている。一方、鎮痛薬が引き起こす副作用は多岐にわたり、時には生命を脅かす臓器障害をもたらすこともある。高齢者やがん性疼痛患者は、多くの疾病を併発していることに加え、多種類の薬物を服用していることから、重篤な副作用が出現しやすい。臨床的に重要なことは、薬物が起こしうる臓器障害とそのハイリスクファクターを常に念頭におき、注意深く対処することである。

本稿では、臨床において比較的頻繁に認められる鎮痛薬ならびに鎮痛補助薬による臓器障害

に焦点をあて、その薬物の鎮痛作用発現機序と臓器障害の発現について紹介する。

1. 非ステロイド性鎮痛薬 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)

NSAIDs は、主に軟部組織の損傷、筋挫傷、捻挫、頭痛および関節炎などの軽度から中等度の痛みに対して有効な薬物である。がん性疼痛では、WHO 方式三段階除痛ラダーの第一段階から第三段階のどの時期においても幅広く使用され、オピオイド鎮痛薬との併用により相乗効果を発揮することから、オピオイド鎮痛薬の用量の節減においても有用性が高い。

NSAIDs の鎮痛作用の発現機序は、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) の活性化を阻害することによるプロスタグランジン (prostaglandin : PG) 類合成抑制である¹⁾。COX は COX-1 と COX-2 の 2 つのサブタイプが知られている。COX-1 は胃粘膜、腎、血小板などほとんどの正常組織に存在する常在型の

〈Review〉

Analgesic agent : Overview of the organ damage
Masami Suzuki, Yasuhito Uezono
Cancer Pathophysiology Division, National Cancer Center Research Institute

酵素であり、PG産生により胃粘膜保護、腎血流の維持、血管拡張などの生理作用を担っている。一方、COX-2は炎症性サイトカインにより、マクロファージや血管内皮細胞などの炎症関連細胞に発現する誘導型の酵素である¹⁾。炎症部において産生されたPGE₂およびPGL₂は、侵害受容性神経線維終末のPG受容体に結合し、神経線維の興奮性を高め、ブラジキニンやヒスタミンなどの発痛・起炎物質による痛み反応を増強させる。したがってNSAIDsは、主に末梢の炎症局所におけるPG作用を抑制することで鎮痛作用を発現する。また近年、病態下においてNSAIDsは、末梢のみならず中枢神経系に作用し、鎮痛効果を発現することが明らかにされている²⁾。

1) NSAIDsによる胃腸障害

NSAIDsは、胃・食道炎、粘膜潰瘍、出血、胃酸による潰瘍、消化管穿孔、閉塞といった幅広い範囲の胃腸障害を引き起こす³⁾。NSAIDsの胃腸粘膜障害の発現機序は、①NSAIDsが直接胃粘膜バリアを破壊し、上皮細胞を傷害する局所作用、②胃腸粘膜保護作用を担うPG産生酵素COX-1阻害による粘膜防御機能の破綻、③NSAIDsによるフリーラジカル産生、などである。胃腸粘膜障害の自覚症状は、上腹部痛、心窩部痛が最も多く、次いで吐下血、嘔気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感であるが、突然の吐下血や穿孔症状を呈するまで無症状のこともある。内視鏡所見では、病変は多発であることが多く、潰瘍、びらん、それらに出血を伴う。NSAIDsの静注や筋注においても、潰瘍が認められることから、NSAIDsの胃腸障害の主な発現機序は、全身投与により吸収された薬物が胃腸粘膜細胞のCOX-1を阻害し、PG産生を抑制することによると考えられている⁴⁾。ほとんどのNSAIDsは、COX-1およびCOX-2ともに阻害し、胃腸粘膜のPG産生を抑制する。セレコキシブやエトドラクなどのCOX-2選択的阻害薬は、胃腸粘膜のPG産生抑制作用は確かに弱い。しかしながら、十分な鎮痛作用が認められるCOX-2選択的阻害薬の臨床用量では、

COX-1も少なからず阻害する。American College of Gastroenterologyは、NSAIDsの胃腸障害発現の最も重要なリスクファクターとして、①60歳以上の高齢者、②潰瘍や出血といった胃腸障害の病歴を持つ患者、③通常よりも2倍以上の高用量の投与、④ステロイドとの併用、⑤抗凝固薬との併用の5つを挙げている⁵⁾。高齢者や胃腸障害の病歴を持つ患者の場合は、吸収された後に肝臓で活性型に代謝されるため、胃腸障害が少ないプロドラッグやCOX-2選択性の高い薬物、副作用発現の比較的少ないプロピオン酸系のNSAIDsを選択する。また、PG製剤であるミソプロストール、十分量のH₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の併用することにより、胃腸障害の発症率を軽減させることが必要である。

2) NSAIDsによる腎機能障害

NSAIDsは、血行動態を介した急性腎不全とネフローゼ症候群を伴った急性間質性腎不全を引き起こす⁶⁾。腎臓のPGは、①腎臓の微小血管を拡張させ、腎血流量や腎糸球体濾過率(glomerular filtration rate: GFR)を上昇させる、②腎髄質の血流量を調節する、③遠位尿細管の緻密斑でレニン分泌を促進し、血管を収縮させ、血圧を上昇させる、④尿細管でNa⁺と水の再吸収を抑制する、⑤抗利尿ホルモンであるバソプレシンの作用に拮抗し、水の再吸収を抑制するといった生理作用を有する。腎臓ではCOX-1は、輸入細動脈、輸出細動脈、髄質に流れる血管、集合管の血管内皮細胞に存在する。一方COX-2は、腎臓では血管平滑筋や緻密斑に常在し、レニン分泌の調節やNa再吸収、腎血流量やGFRを調節している。NSAIDsによる血行動態を介した急性腎不全は、腎血管拡張性のPG産生抑制による腎血流量の低下とGFRの急激な低下により引き起こされる。急性腎不全の主な症状は、浮腫、高血圧やアシドーシスである。一般に血中半減期の長い薬物にこの傾向が強いとされていることから、腎機能障害患者や高齢者、また心不全、肝硬変、脱水状態を有するハイリスク患者には、血中半減

期の短い薬物や、プロドラッグであり腎のPGを抑制しないスリダグ、または副作用発現の比較的少ないプロピオン酸系のNSAIDsを選択し、定期的な腎機能検査を行う必要である⁶⁾。NSAIDsによる急性間質性腎炎は、薬物投与後数カ月を経てから発症することが多く、発熱、発疹、好酸球増加などがみられないのが特徴である。一部の症例ではNSAIDs使用中に突然、ネフローゼ症候群を発症することがあり、大量の蛋白尿のほか、浮腫、高脂血症がみられ、発症後に急に腎機能が悪化するケースが多い。細胞性免疫の異常が糸球体、間質病変に共通した原因として想定されている⁷⁾。このタイプの腎障害にはリスクファクターは存在しない。急性腎障害に加えて、NSAIDsの長期連用は慢性間質性腎障害のリスクがある。長期のPG産生抑制による腎髄質部の慢性的虚血が原因の1つに考えられている。症状所見は多尿、夜間尿、代謝性アシドーシス、尿路結石などの尿細管障害を呈し、進行すると徐々に腎機能の低下がみられる。

3) NSAIDsの心血管系障害

心不全においては、軽微な負荷の増加が悪化を招く。前負荷の増大はうっ血を増悪し、後負荷の増大は心臓の拍出抵抗を増し、心拍出量の低下をもたらす。NSAIDsは、血管拡張作用を持つPG産生を抑制することにより、血管を収縮させ、後負荷を増加させる。また一方で、腎血流量を低下させるため、体液貯留を起こす。さらにNSAIDsは、アンギオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬の効果を減弱させるので、この面からも心不全を悪化させる危険性がある。近年、従来のNSAIDsのCOX-1阻害による副作用の発現を軽減するために開発された選択的COX-2阻害薬が、脳血管系の血栓症のリスクを高めることが指摘されている⁸⁾。これは、非選択的COX阻害薬では、PGI₂(血小板凝集阻害と血管拡張)とトロンボキサンA₂(thromboxane A₂: TXA₂, 血小板凝集促進と血管収縮)の両者を減少させる一方、選択的COX-2阻害薬ではPGI₂の生

成のみを阻害するため、TXA₂による作用(血小板凝集促進と血管収縮)が前面に出るためであると考えられている⁹⁾。2007年に本邦で使用可能となったセレコキシブに関しては、長期投与により心血管系のリスクが高いといった報告¹⁰⁾がある一方、セレコキシブの心不全のリスクは従来の他のNSAIDsと同程度であるといった報告もある¹¹⁾。心疾患を持つ患者では、心血管系血栓症の可能性を考慮して、NSAIDsはなるべく使用しないか、使用する場合は少量かつ短期間の投与にとどめる必要がある。

4) その他NSAIDsによる特有の障害

NSAIDsの投与により血清中トランスアミンナーゼが上昇することは一般的だが、若年リウマチ性関節炎や全身性エリトマトーデスの患者では、肝毒性がより頻繁にみられる¹²⁾。また、フェニルプロピオン酸誘導体は、無菌性髄膜炎を引き起こすことがあり、その発現機序はわかっていないが全身性エリトマトーデスの患者に多くみられるので注意が必要である¹³⁾。

2. アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは軽度から中等度の種々の痛みに有効であり、オピオイド鎮痛薬との併用でその効果は増強する。アスピリン感受性喘息やNSAIDs過敏反応の既往歴がある患者、胃腸粘膜障害や出血のリスクが高い患者、腎障害の危険性が高い患者ではNSAIDsよりもアセトアミノフェンが用いられる。アセトアミノフェンは末梢のCOX-1およびCOX-2阻害作用は極めて弱く、中枢のCOX-3を阻害することにより解熱鎮痛作用を発現する可能性が報告された¹⁴⁾。しかしながら、その後の解析結果から、COX-3はアセトアミノフェンのターゲットとしてうまく説明ができないことが指摘されている¹⁵⁾。現在では、アセトアミノフェンは肝臓で脱アセチル化され、*p*-アミノフェノールとなり、脳および脊髄に移行した後に脂肪酸アミドヒドラーゼ(fatty acid hydrolase: FAAH)によりアラキドン酸と結合することでAM404へと

代謝され、この AM404 が中枢神経系に作用することで鎮痛作用を発現すると考えられている。AM404 は、脳および脊髄内の COX-1/COX-2 阻害作用、エンドカンナビノイドの再取り込み阻害による間接的および直接的な CB1 受容体や TRPV1 受容体の活性化作用を有し、脊髄に投射するセロトニン神経系の活性化を介して鎮痛作用を発現することが報告されている¹⁶⁾。

1) アセトアミノフェンによる肝機能障害

アセトアミノフェンは通常の使用量では、NSAIDs でみられるような胃腸障害、腎機能障害、心血管系障害などの重篤な副作用はほとんど認められず、安全域の高い薬物である。しかし、大量投与もしくは一部の薬物との薬物相互作用により、用量依存的に肝機能障害を生じる。アセトアミノフェンによる肝機能障害のリスクファクターとしては、意図しない高用量の投与、アルコール依存症、肝疾患を有する患者が挙げられる。通常、アセトアミノフェンは肝臓でグルクロン酸抱合や硫酸抱合を受けた後に生体外へと排泄される。しかし、その大量投与により、これら両抱合系が飽和されると、CYP1A2 による *N*-水酸化が起こり、グルタチオン抱合により代謝されるようになる。このグルタチオン抱合系も飽和されると、活性中間体は生体内の高分子と共有結合するようになるため、肝毒性を示すと考えられている。しかし、蛋白質との共有結合量と肝毒性の程度が必ずしも合致しない点もあり、肝ミトコンドリア機能障害が引き金であるとも考えられている。アセトアミノフェンによる肝機能障害の自覚症状は、局所痛、関節痛、嘔気・嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、全身倦怠感である。他覚症状は、黄疸、肝腫大、腹水、浮腫、圧痛などがある。アセトアミノフェンの肝機能障害発現時の解毒薬としては、*N*-アセチルシステインの投与（グルタチオンの補給）が推奨されている。

3. 抗癌薬

抗癌薬は神経の過剰興奮を抑制することに

より、神経痛や神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を発揮する。カルバマゼピン、フェニトインは、非特異的に Na⁺チャネルを遮断して膜安定化作用を示し、侵害受容性の神経細胞の異常発火や損傷神経の過剰興奮を抑制して鎮痛作用を発現する。クロナゼパムは GABA 神経シナプス後膜のベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA と GABA_A 受容体との親和性を高めることにより細胞内への Cl⁻イオン流入を亢進させ、鎮痛作用を示す。また、現在神経障害性疼痛の治療において第一選択薬となっているガバペンチンは、電位依存性 Ca²⁺チャネルの $\alpha_2\delta_1$ サブユニットに結合し、細胞内への Ca²⁺イオン流入を抑制し、鎮痛作用を発現する。ガバペンチンは、蛋白結合が少なく、未変化体で尿中に排泄され、肝臓での代謝は受けない。さらに薬物の相互作用も受けにくい。ガバペンチンには重篤な副作用がないことから多種の薬物を服用しているがん性疼痛患者には比較的安全で有用な薬であるといえる。

1) カルバマゼピンによる骨髄抑制

抗癌薬で留意すべき重篤な副作用は、カルバマゼピンの骨髄抑制である¹⁷⁾。カルバマゼピンは、無顆粒球症や血小板減少症の危険性があり、特に長期投与や抗がん剤治療を行っているがん性疼痛患者に使用する際は注意が必要である。一般に、顆粒球は、好中球、好酸球および好塩基球の総称であるが、薬物により特に好中球が減少した状態を顆粒球減少症といい、さらに症状が進み、好中球がほぼなくなった状態を無顆粒球症という。好中球は骨髄で産生された後、骨髄中に貯蔵されており、必要に応じて循環血に放出され、血管外の組織に入り細菌などの異物を処理する。代謝拮抗薬などの抗がん剤やカルバマゼピンの長期投与による無顆粒球症の原因は、骨髄における好中球の産生抑制に起因する。臨床症状は、倦怠感、疲労感に続いて悪寒や発熱を呈し、口腔粘膜や咽頭に潰瘍を生じるとともに局所リンパ節の腫瘍が認められる。症状が出た場合には薬物の投与を止め、感染症併発時には抗生物質投与などの処置を迅速

に行う。

血小板の数は個人差が大きいものの、平均25万/mlである。血小板数が10万/ml以下になると血小板減少症と診断される。薬物によって起こる血小板減少症は、汎血球減少症の一部として認められる場合と、血小板のみが選択的に減少する場合がある。血小板のみが減少する場合の原因は、骨髄抑制による血小板産生の低下、あるいは末梢血における血小板崩壊の亢進である。血小板崩壊の亢進の機序は、免疫学的機序を介するものが主で、薬物自身、あるいは代謝物が血中の蛋白質と結合することにより抗原化し、それに対する抗体が血小板崩壊に関与していると考えられている。カルバマゼピンは血小板産生の低下ならびに血小板崩壊のどちらも引き起こす。臨床症状は、血小板減少による出血、皮膚に斑状の出血斑が多発する紫斑である。鼻や歯肉からの出血や血尿もみられる。重篤になれば脳内出血や臓器出血を起こす。これらの症状がみられた場合はただちに薬物投与を中止する。また、末梢血の血小板が2万/ml以下になるようであれば血小板輸血、あるいは免疫グロブリンの大量静注を行う。

4. ステロイド性抗炎症薬

ステロイド性抗炎症薬の有する抗炎症作用・鎮痛作用はいくつかの作用の総和による効果であると考えられる。血中に運ばれたステロイド性抗炎症薬は、拡散により細胞内に入り、細胞質内の受容体に結合する。受容体は2分子の熱ショック蛋白質と結合しているが、ステロイド性抗炎症薬が結合することによりこれらが解離し、活性化される。ステロイド-受容体複合体は核内に移行し、ホスホリパーゼA₂の活性阻害蛋白質であるリポコルチンの産生を促進する。その結果、細胞膜リン脂質からのアラキドン酸の遊離ならびにCOX-2の発現が抑制され、PG産生が抑制される。また、リンパ球、単球、マクロファージなどの炎症性細胞で産生される種々のサイトカイン産生・遊離を抑制することにより抗炎症作用と鎮痛作用を発現する。

1) グルコルチコイドによる骨粗鬆症

グルコルチコイドが骨代謝に及ぼす影響や骨粗鬆症を引き起こす機序は多様である¹⁸⁾。骨は、生体の支持組織として、また運動機能の柱として機能するのに加えて、体内の膨大なカルシウムの貯蔵庫として細胞外Ca²⁺濃度の維持にも重要な役割を担っている。骨は骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成を繰り返すことにより、その量と構造を維持している。骨吸収の亢進や骨形成の低下により、骨吸収量に見合うだけの骨形成が起こらない場合に骨量が減少し、骨粗鬆症が惹起される。グルコルチコイドは、腸管Ca²⁺吸収や腎尿管Ca²⁺再吸収を抑制することによりCa²⁺のネガティブバランスをもたらす。次いで、二次性副甲状腺機能亢進症から血中副甲状腺ホルモンの上昇を引き起こす。また、グルコルチコイドは、性腺機能には抑制的に作用する。性ホルモンは主として骨吸収を促進するサイトカインの産生を抑制して、骨吸収に抑制的に作用する。このため、グルコルチコイドによる二次性副甲状腺機能亢進症や性腺機能低下症は、骨吸収を促進し骨量減少の一因となる。一方、グルコルチコイドは骨芽細胞に直接作用し、骨芽細胞機能を抑制するとともに、骨形成に促進的に作用するインスリン様成長因子-I (IGF-1) やPGE₂の産生を低下させる。グルコルチコイドによる骨量の減少は、海綿骨で著しく、グルコルチコイドの長期投与を受ける患者の30~50%に脊椎や肋骨などの病的骨折が認められる。グルコルチコイド骨粗鬆症の予防には、必要最小限のグルコルチコイドを使用することに加え、十分なCa²⁺摂取や活性型ビタミンD製剤、ビスホスホネート製剤の投与などが試みられている。

2) グルコルチコイドによる胃腸障害

グルコルチコイドによる胃腸障害は、①胃液分泌促進(胃酸、胃液、ペプシン)、②内因性PG合成の低下、③粘液分泌の低下、④壁細胞の増加など、攻撃因子の増加と防御因子の低下の両方が関与すると考えられている。実際のところ、グルコルチコイドによる胃腸障害は

単独ではほとんど認められず、NSAIDsとの併用により胃腸障害のリスクは相乗的に増加することが報告されている¹⁹⁾。

5. 抗うつ薬

慢性疼痛患者においてはうつ症状が出現していることも多く、抗うつ薬はその症状改善により疼痛緩和に作用していると考えられていた。しかしながら、抗うつ作用が出現するよりも早期に、しかも少量で鎮痛効果が認められることから、抗うつ作用とは別の鎮痛作用機序が示唆されている。モノアミン再取り込み阻害作用による下行性抑制系の賦活作用やグルタミン酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate : NMDA) 受容体に対する遮断作用、サイトカイン産生抑制作用などが考えられている。三環系抗うつ薬は、慢性疼痛に対し、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors : SSRI) よりも有効性が高いとされているが、三環系抗うつ薬の過量投与による副作用は致命的となることから、そのリスクを十分に注意して使用する必要がある。

1) 抗うつ薬の心血管系障害

三環系抗うつ薬、トラゾドン (セロトニン5-HT₂受容体拮抗作用およびセロトニン再取り込み阻害作用) は、一般的な副作用として α_1 アドレナリン受容体拮抗作用により起立性低血圧を引き起こす可能性がある。また、三環系抗うつ薬、トラゾドンはQT間隔を延長させ、不整脈や伝導障害を悪化させることもあるため、これらの抗うつ薬による治療中は心電図による定期的な管理が必要である²⁰⁾。

おわりに

鎮痛薬による臓器障害を最小限に留めるためには、鎮痛薬による毒性発現機序とリスクを高める要因を熟知し、慎重に薬物を選択することが必要である。また、高齢者や肝不全、腎不全を有する患者は、薬物の血中濃度が高くなり、

重篤な副作用が起こるリスクが上がる。安全で良質な痛みの薬物治療は、痛みの種類や発生機序のみならず、患者の病態、合併症や病歴などを十分に考慮し、臓器障害の予防と治療を適切に行うことが重要である。

文献

- 1) Simon LS: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their effects: The importance of COX selectivity. *J Clin Rheum* 2 : 135-140, 1996
- 2) Flower R: The development of COX-2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2 : 179-191, 2003
- 3) van Oijen MG, Dieleman JP, Laheij RJ, et al: Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6 : 309-313, 2008
- 4) Estes LL, Fuhs DW, Heaton AH, et al: Gastric ulcer perforation associated with the use of injectable ketorolac. *Ann Pharmacother* 27 : 42-43, 1993
- 5) Lanza FL, Chan FK, Quigley EM: Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 104 : 728-738, 2009
- 6) Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, et al: Anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 45 : 531-539, 2005
- 7) Warren GV, Korbet SM, Schwartz MM, et al: Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 13 : 127-130, 1989
- 8) Andersohn F, Suissa S, Garbe E: Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 113 : 1950-1957, 2006
- 9) Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, et al: Roles of cyclooxygenase (COX) -1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: Selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *J Immunol* 167 : 2831-2838, 2001
- 10) Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al: Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: The cross trial safety analysis. *Circulation* 117 : 2104-2113, 2008
- 11) McGetting P, Henry D: Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 296 : 1633-1644, 2006
- 12) Furst DE, Anderson W: Differential effects of

- diclofenac and aspirin on serum glutamic oxaloacetic transaminase elevations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 36 : 804-810, 1993
- 13) Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK: Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med* 151 : 1309-1313, 1991
 - 14) Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic / antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 13926-13931, 2002
 - 15) Kis B, Snipes JA, Busija DW: Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: Sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 315 : 1-7, 2005
 - 16) Anderson BJ: Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 18 : 915-921, 2008
 - 17) Apfelbaum JD, Caravati EM, Kerns WP 2nd, et al: Cardiovascular effects of carbamazepine toxicity. *Ann Emerg Med* 25 : 631-635, 1995
 - 18) Adler RA, Rosen CJ: Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23 : 641-654, 1994
 - 19) Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al: Glucocorticoid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 114 : 735-740, 1991
 - 20) Merigian KS, Hedges JR, Kaplan LA, et al: Plasma catecholamine levels in cyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 29 : 177-190, 1991

※

※

※

オピオイドの薬理学

今井哲司 (星薬科大学薬品毒性学教室職員)
 成田 年 (星薬科大学薬品毒性学教室准教授)
 富安志郎 (長崎県立市民病院麻酔科)
 的場元弘 (独立行政法人国立がん研究センター中央病院緩和ケアチーム、緩和医療科)
 木下浩之 (和歌山県立医科大学麻酔科学教室准教授)
 上園保仁 (独立行政法人国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究部)
 葛巻直子 (星薬科大学薬品毒性学教室助教)
 鈴木 勉 (星薬科大学薬品毒性学教室教授)

Point

- モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンは、同じ μ オピオイド受容体に結合するにもかかわらず、まったく異なる応答を起こす(「ligand-biased efficacy」説)。
- 疼痛下では、フェンタニルの処置によって μ オピオイド受容体の再感作効率の低下を伴った鎮痛耐性が形成されやすいことが示唆された。
- フェンタニル耐性時においても、モルヒネは μ - δ 二量体化オピオイド受容体を介して十分な鎮痛効果を示す可能性があり、オピオイド・ローテーションの有用性が示唆される。
- 神経障害性疼痛下の脊髄においては、 μ オピオイド受容体の β -エンドルフィン/M-6-G結合部位に何らかの機能障害が起き、モルヒネの鎮痛作用減弱の一因となっている可能性があるが、活性代謝物の影響を受けないフェンタニルならびにオキシコドンの鎮痛作用は維持されていると推察される。
- 神経障害性疼痛下では、腹側被蓋野の μ オピオイド受容体の機能低下が引き起こり、これに伴って中脳辺縁ドパミン神経系の活性化が抑制され、モルヒネによる側坐核における細胞外ドパミン遊離が著しく抑制される。このような神経障害性疼痛下におけるドパミン神経の活性変化が、オピオイドによる精神依存不形成の主因であると想定される。

1986年に世界保健機関(world health organization ; WHO)により「WHO3段階除痛ラダー」が公表されて以来、

わが国においてもがん疼痛に対して麻薬性鎮痛薬であるモルヒネを中心としてオピオイドが積極的に使用されるよ

うになり、がん疼痛治療の主軸として位置付けられている。また、2007年4月にがん対策基本法が施行され、わが国において立ち遅れてきた緩和ケアの充実が基本理念のなかに盛り込まれ、がん対策を戦略的に推進することが明示されたことにより、オピオイドを用いた疼痛コントロールは、がん化学療法と平行して早期から試みられるようになっていくと考えられる。このように、オピオイドの選択肢は、そのさまざまな剤型も含め、次第に多様化してきている。周知のとおり、欧米と比較するとその選択肢にはまだまだ限りがあるが、そのバリエーションは、同時に、多くの情報を精査しておく必要性を促している。しかしながら、従来のオピオイドの選択、用量設定、副作用対策も、長期的な緩和医療という今後の体系を鑑みると、実はまだまだ不完全なところが多い。オピオイド・ローテーションも現実的にはまだまだドラッグチャレンジの域を脱していない。

オピオイド・ローテーションをより効果的に行い、質の高い緩和医療に到達するためには、各オピオイドの詳細な薬理効果の情報収集が重要であることはいうまでもない。こうした情報は、基礎研究の成果に依存するところが大きい。個々の薬物を通り一遍の評価法でスクリーニングするやり方にはリスクがある。残念なことに、現在までの各種オピオイドの薬理効果に関する研究は培養細胞や非疼痛性マウスを用いて検討されてきたものがほとんどであり、実はそれらの薬理学的評価が十分な科学的根拠に基づいているとは言い難い。緩和医療領域ではオピオイド

の適正用量の設定(タイトレーション)が患者のQOLを大きく左右するため、非疼痛時での薬効評価では薬物(鎮痛薬)の特性を最適化しにくい。すなわち、重要なのは、がん疼痛という病態を意識したうえでの薬効評価であり、臨床現場を擬似的に想定した条件で薬効を評価することであると考えられる。こうした臨床に近い条件設定を試みることで、病態の把握に対してより注意を払うようになり、説得力のあるモデル動物の確立や、薬物効果の適正化の精度が高まるようになる。

本稿ではそうした背景を考え、なるべく臨床に還元できる形のオピオイドの基礎科学的な最新情報を、著者らの最新のデータを加えて概説する。

モルヒネの鎮痛作用 機序から想定される μオピオイド受容体の 多面的な情報処理機能

1989年に、硫酸モルヒネの徐放性錠(MSコンチン®錠)が、がん疼痛治療薬としてわが国に初めて導入されて以来、現在に至るまでモルヒネはがん疼痛治療の主軸となっている。モルヒネ製剤として、投与後約2時間で鎮痛効果が発現し、12時間持続するMSコンチン®、MSツワイスロン®、モルベス®細粒や24時間効果が持続するカティアン®、ピーガード®などがある。また、塩酸モルヒネ徐放剤として速放性と徐放性を併せもつパシーフ®カプセル(24時間製剤)も発売された。これら薬剤を使用する場合、副作用対策として制吐薬と便秘薬の併用が必要で

ある。活性代謝産物として、M-3-G、M-6-Gがあり、それぞれ腎臓から排泄される。

一般的に、モルヒネが作用するμオピオイド受容体は、その刺激により主として百日咳毒素感受性G蛋白質(Gi/Go)を介して、アデニル酸シクラーゼの抑制、Ca²⁺チャネルの抑制ならびにK⁺チャネルの開口促進などの抑制性神経伝達を誘導する。こうした機序により、一次知覚神経終末では痛覚伝達物質の遊離を抑制し、また、脊髄後角ニューロンにおいては直接、後シナプス抑制を引き起こすことにより、上位中枢への痛覚伝達を遮断する。上位中枢において、モルヒネは、視床中継核、視床下部、大脳知覚領などの神経細胞に存在するμオピオイド受容体を介して脊髄からの痛覚伝達を抑制する。さらに、中脳や延髄領域においては、抑制性の神経であるγ-アミノ酪酸(γ-aminobutyric acid; GABA)神経系上に存在するμオピオイド受容体に作用して、GABA神経系を抑制することにより(脱抑制)、これらの領域から脊髄に投射する下行性のセロトニンやノルアドレナリン神経系(下行性抑制系)を間接的に活性化し、脊髄後角において痛覚伝達を遮断する。

一方、近年、モルヒネによる鎮痛効果の発現における興奮性神経伝達の関与が報告された。筆者らは、こうした研究報告に注目し、モルヒネによる鎮痛効果の発現におけるイノシトールリン脂質代謝経路の関与を検討したところ、PI3-kinase 依存のおよび非依存的なphospholipase Cγ (PLCγ)の活性化に連動したIP₃の産生亢進が、モ