

薬物療法：オピオイド鎮痛薬の副作用と依存性

- オピオイドには、固有の副作用があり、依存や耐性が生じる可能性もある。

- 嘔気と便秘への対策が処方開始時に必要
- 身体依存-退薬症状 精神依存-適切な処方下で0.2%

モルヒネの鎮痛効果のED50を1：副作用発現に必要用量

(星薬科大学動物実験 鈴木勉提供)

鎮痛	1
便秘	0.02
嘔吐	0.1
行動抑制（鎮静）	2.6
呼吸抑制	10.4
致死量	357.5

薬物療法：オピオイド鎮痛薬の適応

- がん疼痛
 - NSAIDsまたはアセトアミノフェンで効果不十分なら開始する
- 非がん疼痛
 - 検査や麻酔・術後鎮痛
 - 一部の強い急性痛（重度な外傷 心筋梗塞痛など）
 - 慢性痛では、他の治療に抵抗性で、使用の妥当性と安全性が担保されている場合に適応となる

薬物療法：オピオイド鎮痛薬の適応症例提示

- 83歳の女性 腰椎圧迫骨折遷延痛
- 既往歴：5年前から糖尿病で経口薬を服用中。1年前に不整脈・脳梗塞併発し、抗不整脈薬と抗凝固薬を服用中。
- 現病歴：第2腰椎圧迫骨折後に3ヶ月以上遷延する腰痛があり、ロキソプロフェンの内服とジクロフェナックの坐剤を1日2回併用により、自宅内の移動は可能となったが、クレアチニン値が0.8から1.3へ上昇した。
- 整形外科的には、骨形成術なども考慮しているが、既往歴から慎重な対応が必要と判断した。
- NSAIDsから、リン酸コデイン80mg 分4へ制吐剤と緩下剤を併用して変更。副作用に留意しながら、120mg→180 mgまで増量し、杖歩行で近隣に散歩が可能となった。

麻薬処方について

- 各都道府県知事から免許を受けた麻薬施用者(医師、歯科医師、獣医師)のみが麻薬施用のための麻薬を記載した「麻薬処方せん」を交付することができる。
麻薬施用免許は2年ごとの更新手続きが必要で勤務先変更の際には注意が必要
- 記載内容については不備がないように注意する。
 1. 患者の氏名、年齢(または生年月日)
 2. 患者の住所
 3. 麻薬の品名、分量、用法、用量(投薬日数を含む)
 4. 処方せんの使用期間(有効期間)
 5. 処方せん発行年月日
 6. 麻薬施用者の記名押印または署名、免許番号
 7. 麻薬診療施設の名称、所在地(院内処方せんの場合は、2、4、7の記載を省略できる)
- 麻薬小売業者(都道府県知事の免許を受けた薬局等)でなければ麻薬を調剤することはできない。(麻薬診療施設の薬局を除く。)

医療用麻薬適正使用ガイドンス：厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課

医療用麻薬服用中の患者の 海外渡航の際の手続き

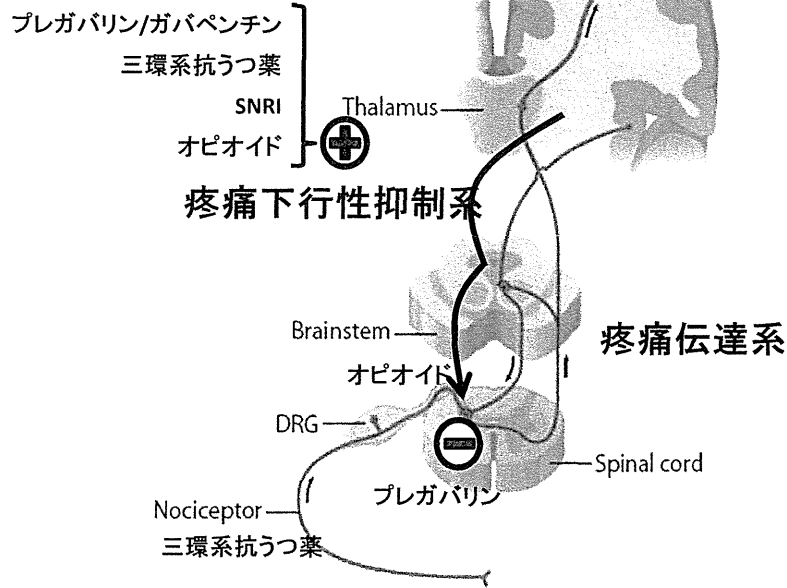
- 自己の疾病の治療目的で医療用麻薬を使用している者が海外へ渡航する場合など、事前に地方厚生局長の許可を受けることで、当該麻薬を携帯して出国あるいは入国することができる。
- 許可を受けるには、麻薬携帯輸出許可申請書または麻薬携帯輸入許可申請書(携帯して出入国する場合は両方)を作成し、医師の診断書を添えて申請者の住所あるいは入港する港や空港を管轄する地方厚生(支)局麻薬取締部に出国日又は入国日の2週間前までに提出する。(短期的に海外渡航した後帰国する場合など、同時に提出可)
- 申請書様式は地方厚生(支)局にて入手可能であり、申請書の作成などの手続きについては、各地区の地方厚生(支)局麻薬取締部で相談を受けている
- 海外に居住している者が日本に入国する場合は、入国(入港)する地区の地方厚生(支)局麻薬取締部にて相談を受けている。

医療用麻薬適正使用ガイダンス：厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課

オピオイド

- オピオイドの種類
- オピオイドの特徴 効果
- オピオイドの副作用と使用上の注意

薬物療法各論 疼痛伝達系と鎮痛機構



127

抗うつ薬

三環系抗うつ薬 (TCAs)

薬剤: ノルトリプチリン、アミトリプチリン、クロミプラミンなど

鎮痛機序: 疼痛下行性抑制系の賦活

特徴

- 非がん性慢性疼痛に対する代表的な治療薬
- 神経障害性疼痛に対する第一選択薬
- 鎮痛効果の発現には数週間～最低2ヶ月程度要することも珍しくない
- 副作用のためコンプライアンスが問題となることがある
 - ・ 口渇、めまい、傾眠、振戦、かすみ目、便秘、尿閉
 - ・ 特に高齢者に多い
 - ・ 心臓疾患には禁忌

(注意) 四環系抗うつ薬は、疼痛疾患に対する鎮痛効果は低く、TCAの代替薬としては用いない

128

抗うつ薬

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)

薬剤: デュロキセチン、ミルナシプラン

鎮痛機序: 疼痛下行性抑制系の賦活

特徴

- デュロキセチンは糖尿病性神経障害性疼痛に対する第一選択薬の一つ
- デュロキセチン、ミルナシプランともに線維筋痛症に対して治療効果を持つ
- 三環系抗うつ薬に比して副作用が少なくコンプライアンスは高い
 - ・服薬初期の嘔気・嘔吐、眠気、口渇、頭痛、便秘、倦怠感など
 - ・不安や焦燥、興奮がごく稀に現れることがあるので注意する

(注意) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は、疼痛疾患に対する鎮痛効果は低く、一般的には鎮痛薬として用いられない

129

抗けいれん薬

プレガバリン/ガバペンチン

鎮痛機序: シナプス前終末のCaチャンネル $\alpha 2 \delta$ サブユニットに対するリガンドとして働き、神経伝達物質の分泌を抑制する。特に末梢神経終末から脊髄後角への侵害情報伝達を遮断すると考えられている。

特徴

- プレガバリン/ガバペンチンともに神経障害性疼痛に対する第一選択薬の一つ
- プレガバリンは本邦で末梢性神経障害性疼痛の適応を持ち、抗けいれん薬としての適応はない
- 副作用は比較的少なくコンプライアンスは高い
 - ・眠気、ふらつき、体重増加、末梢性浮腫など
 - ・服薬初期の眠気が強いことがあるので転倒などに注意が必要

(注意) ガバペンチンは生体内利用率が用量に対して非線形的であり、プレガバリンに比して生体内利用率が低い

130

抗けいれん薬

薬剤: カルバマゼピン

鎮痛機序: Naチャンネル阻害による神経伝達の遮断

特徴

- 三叉神経痛に対する第一選択薬
- 三叉神経痛以外の神経障害性疼痛に対する治療エビデンスは乏しい
- 副作用はやや強くコンプライアンスは高くない
 - ・ 眠気、ふらつき、など
 - ・ 肝機能障害が現れることがあるので定期的に肝機能検査が必要
 - ・ 稀であるが、Stevens-Johnson症候群などの致死的皮疹の報告がある

(注意)フェニトイン、バルプロ酸、バクロフェンなどの抗けいれん薬は鎮痛薬としてのエビデンスは乏しい

131

まとめスライド

抗うつ薬と抗けいれん薬

- ・ 効果の期待できる病態と薬剤
- ・ 作用機序
- ・ 副作用

132

痛みに対する侵襲的治療

- 外科手術
 - 炎症(発痛)組織の搔破・切除
 - 機械的刺激(不安定性)の除去
 - 神経組織の圧迫除去
 - 虚血性疾患に対する血行再建
- 神経ブロック
- ニューロモデュレーション

炎症(発痛)組織の搔破・切除

病態: ✓関節軟骨、滑膜、骨、筋、椎間板などの炎症
✓関節軟骨の破壊

症状: ✓疼痛(安静時・自発痛)

手術: ✓関節・脊椎炎 ⇒ 病巣(組織)搔破・切除術
(滑膜切除術、骨髄搔破術など)
✓関節症 ⇒ 人工関節置換術(膝、股、肩など)

機械的刺激(不安定性)の除去

病態: ✓骨・軟骨・筋・靭帯に代表される支持組織の機能不全
✓変形性関節症・脊椎症における非炎症性病変

症状: ✓疼痛(動作時・運動時痛)

手術: ✓関節症 ⇒ 関節形成術
(臼蓋形成術、骨切りによるalignment矯正)

✓脊椎不安定症 ⇒ 脊椎固定術

✓靭帯機能不全 ⇒ 靭帯再建術
(前十字靭帯再建術など)

神経組織の圧迫・虚血の除去

病態: ✓知覚・運動神経の伝導障害
✓Naチャネルの異常蓄積による機械的刺激に対する過敏(易興奮性)
✓虚血による神経組織の低酸素状態

症状: ✓疼痛、しびれ、知覚障害、筋力低下

手術: ✓椎間板ヘルニア ⇒ 椎間板切除術(症例参照)

✓脊柱管狭窄症 ⇒ 椎弓切除術など

✓三叉神経痛 ⇒ 微小血管減圧術

✓絞扼性神経障害 ⇒ 神経剥離術
(手根管症候群:正中神経)

✓閉塞性動脈硬化⇒ 血行再建術(血管バイパスなど)

例：腰部神経根症に対する手術療法

病態：

- 腰椎椎間板ヘルニアによる神経根の圧迫と炎症

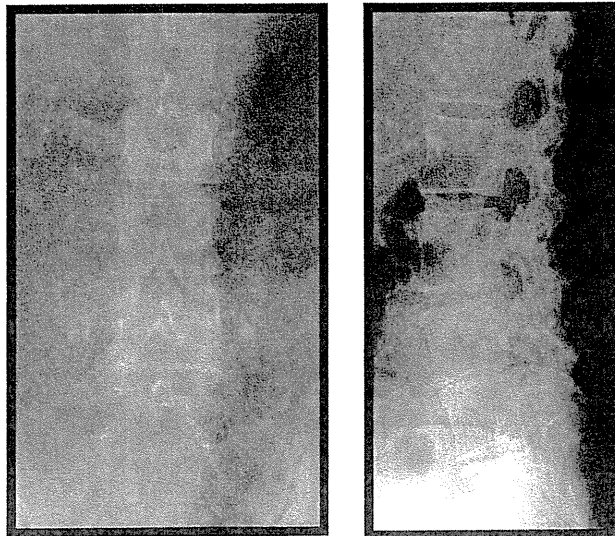
症状：

- 自発痛（下肢痛・坐骨神経痛）
- 知覚障害（しびれを含む）、筋力低下

画像：

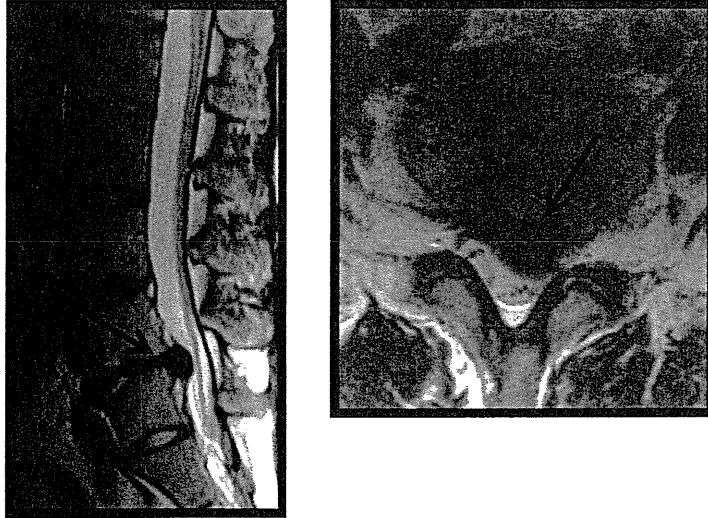
- 単純X線（動態撮像を含む）
- MRI
- CT

単純X線



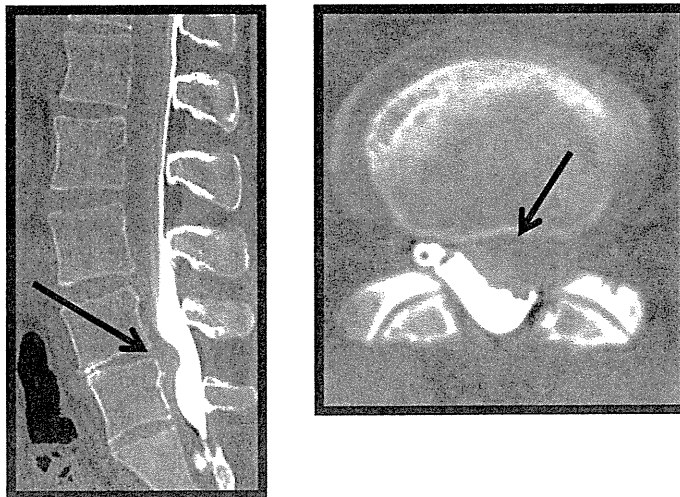
腰椎椎間板ヘルニア（L4/5）

MRI



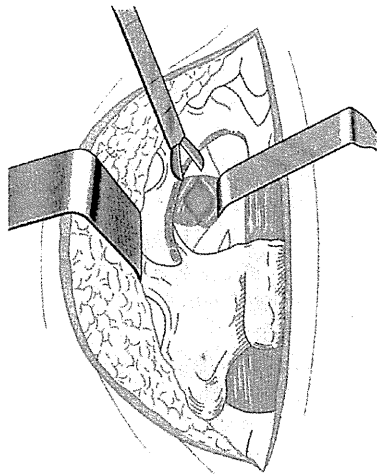
腰椎椎間板ヘルニア(L4/5)

CT(造影)

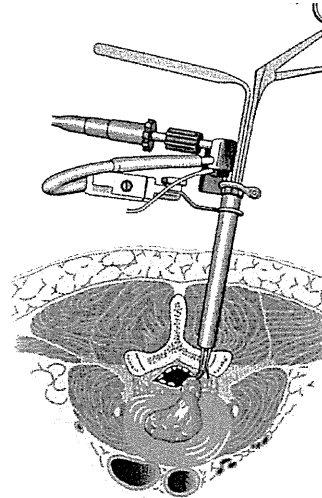


腰椎椎間板ヘルニア(L4/5)

手術方法



Love変法



内視鏡下ヘルニア切除術

手術後に痛みが遷延する場合

- 手術適応や術式選択の問題
 - 痛みの原因の診断の間違い、責任病巣を十分に取
りきれない
- 手術手技の問題
 - 新たな痛みの原因を引き起こす合併症
- 心理社会的問題
 - 手術に対する期待度
 - 精神科疾患の合併
 - 心理的要因(被害者意識、PTSDなど)
 - 補償など疾病利得の関与など

手術や処置の後に痛みが遷延する例

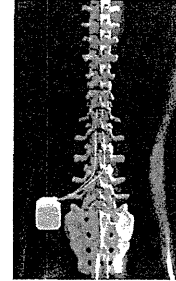
- 開胸術後肋間神経痛
- 脊椎術後
- 乳がん摘出後
- 開心術後
- 抜歯後
- 血管穿刺後
- 神経ブロック後 など

難治性疼痛に対するニューロモデュレーション

治療部位	治療法	適応
末梢神経	末梢神経刺激(経皮的電気神経刺激療法)	比較的局所の慢性疼痛全般.
脊髄	脊髄電気刺激療法 脊髄後根侵入部破壊術 ドラッグポンプによる薬物の持続髄腔内投与*	様々な神経障害性疼痛. 神経叢引き抜き損傷後疼痛で選択されることが多い. 主にがん疼痛に対するオピオイドの投与. *本邦においては疼痛に対する適用が未承認.
間脳	脳深部刺激療法(視床知覚中継核刺激 など)	主に脊髄・末梢性の神経障害性疼痛.
大脳皮質	運動野刺激療法(電気刺激、磁気刺激)	様々な神経障害性疼痛. 特に脳卒中後の中枢性疼痛で選択されることが多い.

脊髄刺激療法とは

- 脊髄背側の硬膜外腔に留置した刺激電極を用いて慢性的な刺激を行う。
- 脊髄後索を刺激して、疼痛のある身体部位に刺激による感覚（パレステジア）を誘発することにより疼痛が軽減される。
- 脊髄刺激療法による除痛メカニズムは、以下のようなメカニズムが考えられている。
 - ゲートコントロール（Melzack & Wall）。
 - 脊髄後角の広域作動ニューロンの異常活動の抑制
 - 下行性痛み抑制系賦活
 - 抑制性の神経伝達物質の放出促進
 - その他



脊髄刺激療法

- 対象疾患：難治性疼痛（頭部・顔面領域を除く）
 - 神経障害性疼痛を主体とする慢性疼痛
 - 末梢血管障害に伴う疼痛 など
- 治療の適応：根治的治療が無い。もしくは根治的治療の適応が無い
- 治療の目標：疼痛の軽減（疼痛が消失することは稀である）
- 他の疼痛治療（薬物療法ほか）との併用が可能である。

症例1 変形性腰椎症に伴う腰部脊柱管狭窄症術後 残存疼痛（神経障害性＋侵害受容性疼痛）

・66歳 男性 腰・下肢痛

6年前から腰痛と間欠性跛行が出現した。100mほど歩くと左下肢がしびれ、数分歩行を止めると改善する。自転車運転時は無症状であった。

薬物療法の効果が乏しく、5年前に腰椎後方除圧術を受けた。手術直後に下肢の痛みは軽減したが、術後3カ月頃より腰痛と間欠性跛行が再び増悪した。今では持続的な腰部痛と、50mほど歩くと両下肢のしびれと疼痛が出現する。鎮痛薬でわずかに腰痛が軽快するが、間欠性跛行は薬物療法に奏効せず。

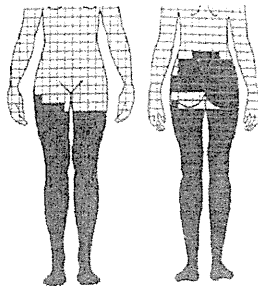
症例1 治療経過

治療

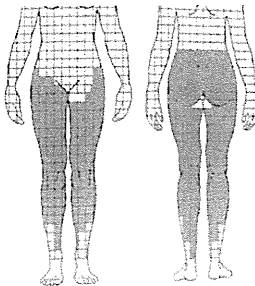
脊髄刺激療法を行い、腰痛は軽快（VASスコア：術前 5.9 → 術後 2.4）した。術後もNSAIDsを併用。

間欠性跛行も刺激 on 時には 500 m以上歩行可能となり、歩行スピードも速くなった。

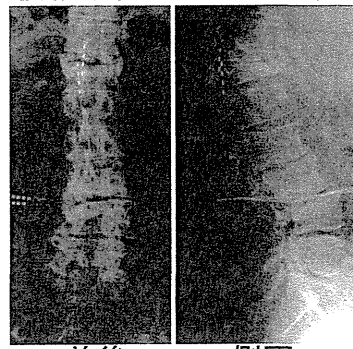
疼痛部位



パレステジア 誘発部位



腰椎単純レントゲン撮影



前後

側面

神経ブロックの定義

脳・脊髄神経や交感神経節の近傍に針を刺入して、局所麻酔薬または神経破壊薬を用いて化学的に、あるいは高周波熱凝固法などによって物理的に、神経機能を一時的または長期的に遮断する方法

日本ペインクリニック学会治療指針第3版

149

神経ブロックの意義

理論的に知覚神経ブロックは一時的あるいは長期にわたり、ブロックした神経領域に無痛状態を生じさせることができる。

従って、知覚神経ブロックは、

- ① 治療的意義として、鎮痛薬などによる除痛が不十分な場合
 - ② 診断的意義として、原因となる神経を特定したい場合
- などに使用する。

交感神経節ブロックは、

- ①交感神経系が関与している痛みの除痛法として、
- ②血流増加を目的とした治療法として用いられる。

150

神経ブロックの種類（その1）

1. 硬膜外ブロック

- 頸部硬膜外ブロック
- 胸部硬膜外ブロック
- 腰部硬膜外ブロック
- 仙骨硬膜外ブロック

2. 交感神経節ブロック

- 星状神経節ブロック
- 腰部交感神経節ブロック
- 胸部交感神経節ブロック

3. 末梢神経ブロック （代表的なもの）

- 三叉神経ブロック
- 後頭神経ブロック
- 頸神経ブロック
- 腕神経叢ブロック
- 肋間神経ブロック
- 大腰筋々溝ブロック
- 傍脊椎神経ブロック
- 大腿神経ブロック
- 坐骨神経ブロック

151

神経ブロックの種類（その2）

- 内臓神経ブロック
 - 腹腔神経叢ブロック
 - 下腸間膜動脈神経叢ブロック
 - 上下腹神経叢ブロック
 - 不対神経節ブロック
- 椎間関節ブロック・後枝内側枝ブロック
 - 頸椎
 - 胸椎
 - 腰椎
- その他
- 神経根ブロック
 - 頸椎
 - 胸椎
 - 腰椎
 - 仙骨神経

152

神経ブロックに使用する薬剤

- 局所麻酔薬
 - リドカイン(0.5-2%)、メピバカイン(0.5-2%)、プリピバカイン(0.125-0.5%)、ロピバカイン(0.2-0.75%)、レボプリピバカイン(0.25-0.75%)
- 神経破壊薬
 - エタノール99.5%、フェノール水5-7%、フェノールグリセリン7-10%
- ステロイド剤
 - 神経の炎症症状や絞扼症状が強い場合に局所麻酔薬に適量添加して用いる

153

神経ブロックの合併症

- 薬液のくも膜下注入、血管内注入、交感神経遮断作用などによって血圧低下、意識消失、呼吸停止、徐脈などをきたしうるため、神経ブロック後には血圧、脈拍、呼吸、意識などの監視を十分に行える体制のもとに実施する。
- ブロック針による物理的な神経損傷および臓器損傷の危険、使用薬剤による神経ならびに臓器毒性の可能性がある
- 更に合併症が生じた場合に迅速に対応するため気道確保、血管確保などの準備が必要
- 感染予防のためには、通常の手術と同様な清潔操作を原則とする。

154

神経ブロックの確実性の向上

X線透視下、CTガイド下、超音波ガイド下などの画像補助下、あるいは神経刺激装置による補助などを使用することで、安全で確実な神経ブロックを施行する確率が高くなる。X線透視下、CTガイド下で試行する場合には、非イオン性水溶性造影剤を使用することがある。

155

症例1：脊椎疾患に伴う神経根症状

【39歳 男性 医師】

主訴：左腰下肢痛

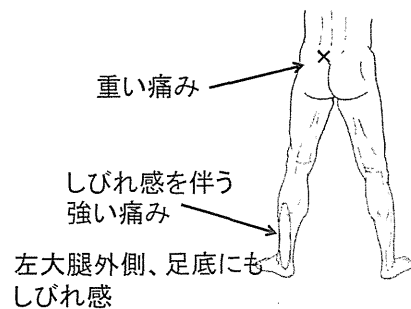
診断：腰椎椎間板ヘルニア

現病歴：

- ・ X-3年より 時に腰痛出現するもNSAIDsの内服で自制的。
- ・ X-1年3月 強い腰痛のため、自宅で動けなくなる。
- ・ 緊急入院し、整形外科を受診し、腰椎椎間板ヘルニアの診断。除痛目的でペインクリニックへ紹介。

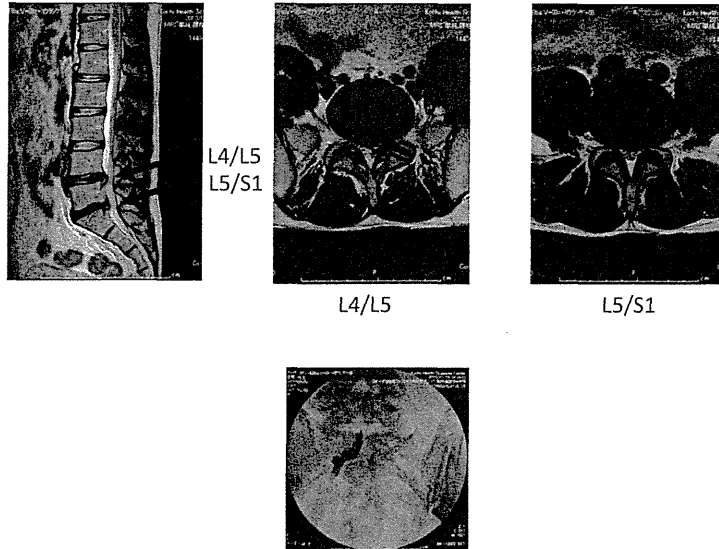
検査所見。

- ・ SLRT 左30度、右60度。
- ・ 筋力 大腿四頭筋 左/右 5/5
長母指伸筋 4/5
長母指屈筋 4/5
脛骨筋 4/5
腓腹筋 4/5



症例1: 続き

• 画像(MRI所見)



157

症例1: 続き

経過:

- X-1年3月 入院後、硬膜外ブロックを3回/2週間施行。
疼痛は入院時の3/10となり、歩行開始し退院。
- X-1年4月 退院後、外来で週に一度の硬膜外ブロック、NSAIDsの内服で対処するも、ブロックの効果は数日間のみ。
仕事に支障が生じる状態が続く
- X-1年7月 S1神経根ブロックを施行。
- S1神経根ブロック後、痛みはほぼ消失。しびれ感は多少残存。
- その後、この一年で一度だけ硬膜外ブロックを施行。
痛みは日常では気にならない。
仕事(手術)もこなせる状態となる。

158

症例2: 三叉神経痛

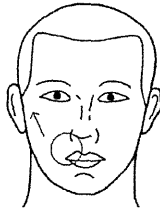
【58歳 女性】

主訴: 右顔面痛

診断: 三叉神経痛(第II枝)

現病歴:

- X-2年9月 右顔面痛出現し、近医を受診。
三叉神経痛の診断でカルバマゼピン100mg頓服処方
の指示を受ける。
- X-2年11月 その後も痛みが続き、紹介。



右鼻翼、右上唇を中心にビリビリと針でさす
様な痛み。

耳介後面にかけて走る痛みがある。

食事、洗面、会話などで痛みは誘発される。¹⁵⁹

症例2: 続き

経過:

- X-2年11月 右眼窩下神経ブロック(2%カルボカイン1ml)で除痛。
初診時より、カルバマゼピンの増量開始(200mg/日)+100mg頓服。
その後、カルバマゼピン400mg/日まで増量して、痛みコントロール良好。
- X-1年8月 三叉神経痛が再燃し、来院。
カルバマゼピン600mg/日でも完全除痛はできず、他剤併用も効果なし。
局所麻酔使用による右眼窩下神経ブロックの効果も数日のみとなる。
- X-1年11月 脳外科に紹介。手術適応またはガンマナイフの説明を受ける。
本人は内服中心の治療を希望。
- X年1月 疼痛が強まり、本人と相談の上、高周波熱凝固法による右眼窩
下神経ブロックを施行。試験的な電気刺激により痛みが誘発されることを確認
後、2%カルボカインで局所麻酔後、90度、90秒で熱凝固施行。
- 徐々にカルバマゼピンを減量し、熱凝固後2週間で内服中止でも痛みなし。
- 熱凝固後続いていた、右鼻翼、上唇のしびれ感は4ヶ月後の時点で、程度も範
囲も減少し、6ヶ月後にはほとんど気にならなくなる。