



痛みの薬

工藤浩史[†] 吉野景子 西村富啓 鈴木義彦

IRYO Vol. 67 No. 12 (505-509) 2013

【キーワード】非ステロイド性抗炎症薬，オピオイド，アセトアミノフェン，鎮痛補助薬

痛みとは¹⁾

痛みは、国際疼痛学会において「実際に何らかの組織損傷がおこった時、あるいは組織損傷がおこりそうな時、あるいはそのような損傷の際に表現されるような不快な感覚体験および情動体験」と定義され、身体に生じた異常事態を警告するという大切な役割を持つ。しかし、痛みの原因が明らかとなった後は、痛みは有益な存在から不必要な、さらには有害な存在へと変化する。警告の役割を終えた痛みが長く存在すると、より強い痛みや新しい痛みが生じ、痛みの悪循環となる。痛みが長期化することで生活の質（Quality of life : QOL）を低下させてしまう。

痛みの種類は、本来の痛みの機能に由来する痛み（侵害受容性疼痛）、病的な痛み（神経障害性疼痛）、心情と密接に関係する痛み（心因性疼痛）がある。痛みを生じる病気の種類としては、片頭痛をはじめとする頭痛全般、三叉神経痛、筋骨格系疼痛（筋膜炎疼痛、椎間板ヘルニア、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症、腰椎術後疼痛、肩関節周囲炎、胸郭出口症候群など）、帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛、がん性疼痛、閉塞性動脈硬化症やバージャー病、膠原病などによる難治性潰瘍、術後痛、複合性局所疼痛症候群、幻肢痛、引き抜き損傷後疼痛、などがある。痛みの神経学的分類を表1に示す。

薬物治療

痛みの悪循環を断ち切ることで、それによりQOLを向上させることを目的とし、痛みの原因に応じて薬物療法を行う。

1. NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) (図1)

NSAIDsは、ステロイド構造以外の抗炎症作用、解熱作用、鎮痛作用を有する薬物の総称である。炎症がある局所におけるプロスタグランジン（prostaglandin : PG）の産生阻害により効果を発現する。組織が損傷を受けるとホスホリパーゼA2により、細胞膜のリン脂質からアラキドン酸が遊離される。そのアラキドン酸はシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase : COX）やペルオキシターゼを含むPGH合成酵素複合体の基質となり、PGE₂など種々の化学伝達物質が合成され、損傷組織へ放出される。PGは、それ自体に発痛作用はないが、ブラジキニンなどの発痛物質の疼痛閾値を低下させる。また、局所での血流増加作用や血管透過性の更新、白血球浸潤増加など、炎症を増強させる作用を有する。そのため、NSAIDsは遊離されたアラキドン酸からPGを合成する経路の律速酵素であるCOXの働きを阻害することで、抗炎症・鎮痛作用

国立病院機構東京医療センター 薬剤科 [†]薬剤師

別刷請求先：工藤浩史 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

e-mail : hiroshikudo@ntmc.hosp.go.jp

(平成25年10月10日受付，平成25年12月13日)

Analgesics

Hiroshi Kudo, Keiko Yoshino, Takahiro Nishimura and Yoshihiko Suzuki, Pharmacy of NHO Tokyo Medical Center

(Received Oct. 10, 2013, Accepted Dec. 13, 2013)

Key Words : non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, acetaminophen, adjuvant analgesics

表1 痛みの神経学的分類 (文献1)より引用)

分類	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛
	体性痛	内臓痛	
障害部位	皮膚, 骨, 関節, 筋肉, 結合組織などの体性組織	食道, 胃, 小腸, 大腸などの管空臓器 肝, 腎臓などの被膜を持つ固形臓器	末梢神経, 脊髄神経, 視床, 大脳などの痛みの伝達路
痛みを生じる刺激	切る, 刺す, 叩くなどの機械的刺激	管空臓器の内圧上昇 臓器被膜の急激な進展 臓器局所および周囲組織の炎症	神経の圧迫, 断裂
例	骨転移の痛み 術後創部痛 筋膜や筋骨格の炎症にともなう筋攣縮	消化管閉塞にともなう腹痛 肝腫瘍内出血にともなう上腹部, 側腹部痛 膵癌にともなう上腹部, 背部痛	がんの腕神経叢浸潤にともなう上肢の痺れ感をともなう痛み 脊椎転移の硬膜外浸潤, 脊髄圧迫症候群にともなう背部痛 化学療法後の手足の痛み 帯状疱疹にともなうおよびその後の痺れをともなう痛み
痛みの特徴	局在明らかな持続痛が体動に合わせて増強する	深く絞られるような, 押されるような痛み 局在が不明瞭	障害神経支配領域の痺れをともなう痛み 電気が走るような痛み
随伴症状	頭蓋骨, 脊椎転移では病巣から離れた場所に特徴的な関連痛を認める	嘔気・嘔吐, 発汗をともなうことがある 病巣から離れた場所に関連痛を認める	知覚低下, 知覚異常, 運動障害をともなう
治療における特徴	突出痛に対するレスキューが有用	オピオイドが効きやすい	難治性で鎮痛補助薬が必要になることが多い

を發揮する。

COXには、COX-1とCOX-2という2つのアイソザイムが存在する。COX-1は正常細胞や組織に定常的に発現し、身体機能の維持に関与している。対して、COX-2は、炎症にともないサイトカインや炎症メディエーターによって誘導されるが、腎臓や脳の特定の領域では定常的に発現している。胃粘膜の上皮細胞ではCOX-1が定常的に発現しており、細胞保護効果をもつPGの産生に関わっている。

本邦で使用されているNSAIDsは、非選択的COX阻害薬と、選択的COX-2阻害薬に分類されている。がん性疼痛などで長期にNSAIDsを使用する場合には、COX-2を選択的に阻害する薬を使用することで、胃腸障害などの副作用の発現を抑えることができるという理論的に考えられ、用いられてきた。実際に、非選択的阻害薬と比較して、COX-2阻害薬を用いることで、胃潰瘍の発現を減らすことができたという日本人での報告²⁾も出てきている。

2. オピオイド (図2)

オピオイドとは、麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などのアルカロイド、およびモルヒネ様活性を有する内因性または合成ペプチド類の総称である。

医療用麻薬として指定され、日本にて使用されているものには、モルヒネ、コデイン、オキシコドン、フェンタニル、メサドンが存在する。

オピオイド受容体はGTP結合蛋白質(G蛋白質)と共役する7回膜貫通型受容体である。G蛋白質は三量体となっており、 $\alpha\beta\gamma$ サブユニットから形成されている。その刺激により、G α を介して、アデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase: AC)の活性が抑制され、G $\beta\gamma$ を介してACの活性が促進されることにより、ホスホリパーゼC (phospholipase C: PLC)の活性化を介したプロテインキナーゼC (protein kinase C: PKC)やイノシトール三リン酸(Inositol trisphosphate: IP₃)の産生が増大、細胞内Ca²⁺

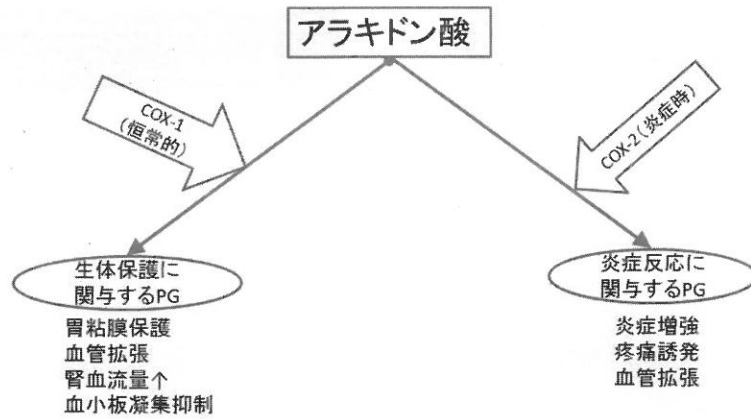


図1 NSAID_sのCOX-1とCOX-2阻害薬の違い

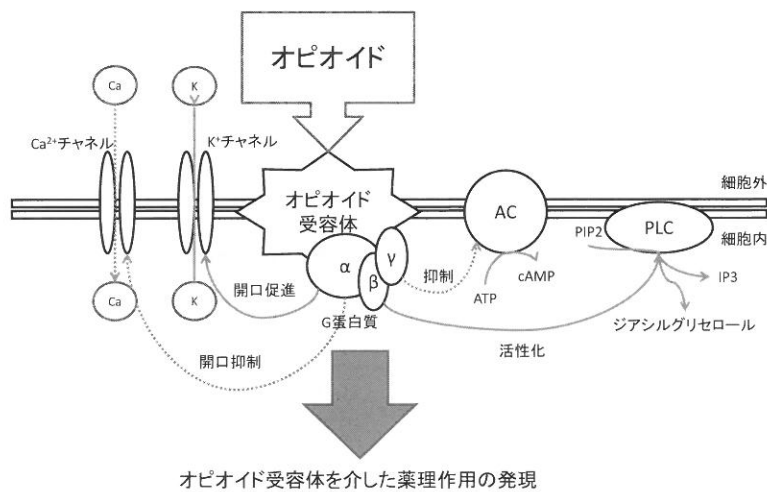


図2 オピオイドの作用機序¹⁾

貯蔵部位からのCa²⁺遊離が増大する。オピオイド受容体の刺激による細胞内伝達としては、ACの抑制、Ca²⁺チャネルの開口抑制、K⁺チャネルの開口促進により過分極を生じ抑制性神経の調節が行われると考えられている。

多くのオピオイドによる鎮痛作用は、主にμオピオイド受容体を介して発現する。μオピオイド受容体を介した鎮痛作用は、脊髄における感覚神経による痛覚伝達（サブスタンスPや、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptid：CGRP）、グルタミン酸などの遊離）の抑制や視床や大脳皮質知覚領域などの脳内痛覚情報伝導経路の興奮抑制といった上行性痛覚情報伝達の抑制に加え、中脳水道周囲灰白質、延髄網様体細胞および大縫線核に作用し、延髄-脊髄下行性ノルアドレナリンおよびセロトニン神経からなる下行性抑制系の賦活化などによる。また、μオピオイド受容体は扁桃体や帯状回、腹側被蓋野、側坐核などの部位に高密度に

存在していることから、情動制御にも深く関わっている。さらに、その他の中枢神経系作用として呼吸抑制作用（延髄呼吸中枢の直接抑制作用）、鎮咳作用（孤束核咳中枢への知覚入力抑制）、催吐作用〔延髄化学受容器引き金帯（chemoreceptor trigger zone：CTZ）への直接作用〕などが、末梢神経系への作用として消化管運動抑制作用（腸管膜神経叢でアセチルコリン遊離抑制）などが知られている。

δおよびκオピオイド受容体の活性化によっても、μオピオイド受容体の活性化と同様に鎮痛作用が認められる。しかし、μオピオイド受容体の活性化は多幸福感が生じるのに対し、κオピオイド受容体では嫌悪感を引き起こし（中脳辺縁ドパミン神経前終末抑制によるドパミン遊離抑制）、モルヒネなどによる精神依存を抑制する。また、δおよびκオピオイド受容体の活性化による呼吸抑制作用は、μオピオイド受容体によるものと比べ弱い。

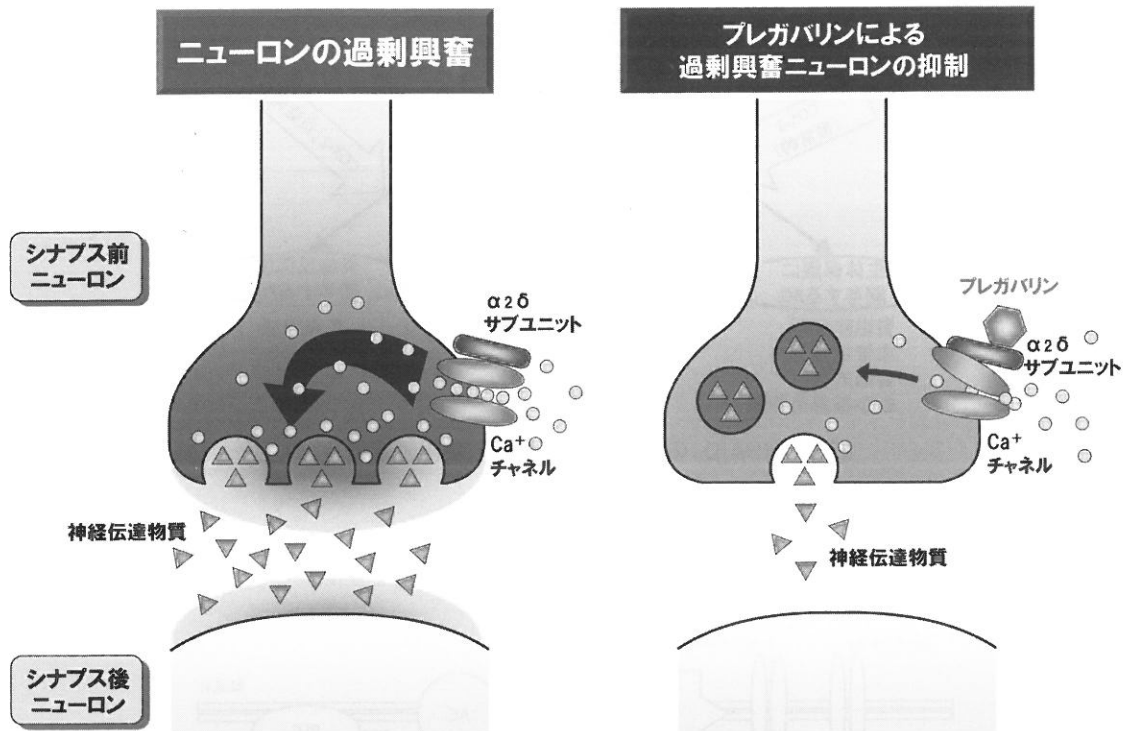


図3 プレガバリンの鎮痛作用機序

3. アセトアミノフェン

アセトアミノフェンの作用機序はいまだに明らかとなっていない。近年、COX-3が同定され、アセトアミノフェンの作用点として注目されたが、鎮痛効果発現メカニズムとの関連を証明するには至らなかった。その後の研究報告の中で、アセトアミノフェンの代謝物である、*p*-アミノフェノールが肝臓で産生され、脳内や脊髄内へ移行し、fatty acid amide hydrolase (FAAH) 依存的にアラキドン酸と結合することで、*N*-acylphenolamine (AM404) へと変換され、このAM404が強力な鎮痛作用を示すことを見出した。このAM404の作用機序として複数の仮説が提唱されている。1つ目は脳内および、脊髄内のCOX-1, 2活性を抑制して解熱・鎮痛効果を示すというもの。2つ目はendocannabinoidの再取り込みを阻害し、cannabinoid受容体の1つであるCB1受容体を活性化させるもの。CB1受容体は、一次求心性神経の興奮を抑制的に調節し、カプサイシン誘発性の炎症性疼痛を抑制的に調節することが報告されている。また、中脳水道周囲灰白質ならびに、吻側延髄腹内側部のCB1受容体を活性化し、介在性GABA神経からのGABA遊離を抑制することで、セロトニン神経系を含む下行性抑制系を賦活する可能性も示唆されている。3つ目は、transient

receptor cation channel, subfamily V, member 1 (TRPV1) を介した機序である。中脳水道周囲灰白質のTRPV1を活性化させることにより、抗侵害作用を示す可能性。ただし、これらは仮説段階であり、今後さらなる検証が期待されている。

4. 鎮痛補助薬

鎮痛補助薬と呼ばれる薬剤の多くは、保険適応に鎮痛作用は謳われておらず、適応外使用となっている。ここでは、補助薬として用いられる薬剤のうち、鎮痛作用を保険適応としてもつもののみを紹介する。

1) プレガバリン (図3)

鎮痛補助薬としてRandomized Controlled Trial (RCT)の多かった、ガバペンチンの誘導体。神経障害性疼痛の適応を有する。

Ca²⁺チャンネルのα₂δサブユニットへの高い結合親和性により、Ca²⁺のシナプス末端への流入を低下させ、サブスタンスP (以下、SP) 興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制することにより、過剰興奮したニューロンを鎮めて鎮痛作用を発揮する。

2) メキシレチン

糖尿病性神経障害性疼痛とし、適応を取得してい

る。

メキシレチンは、Vaughan-Williams 抗不整脈薬のクラス Ib 群に位置づけられており、Na⁺チャネルを遮断するという電気生理学的な作用機序が考えられている。末梢神経の神経障害性疼痛では、損傷した神経において Na⁺チャネルの量、質が変化し、正常ではない Na⁺チャネルが発現し神経が過敏になることが関係している。全身投与されたリドカインは、正常な神経伝達を遮断せずに、これらの Na⁺チャネルを遮断し、神経の過敏反応を抑制する。また、C 線維からの刺激により活性化する脊髄後角のニューロンの活動性を抑え、脊髄後根神経節の発火を抑えることにより、過剰な活動電位を抑制する。

メキシレチンは、肝初回通過効果が小さく、腸管からの吸収が良好であり、生体内利用率が約90%と高いために、経口で効果が期待できる。

3) デュロキセチン

神経障害性疼痛の適応を取得している。

デュロキセチンは、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors: SNRI) に分類され、中枢神経系のセロトニン、ノルアドレナリン再取り込みを阻害し、下行性抑制系を賦活することで鎮痛効果を発揮する。

まとめ

トラマドールが慢性疼痛の適応を取得し、がん性疼痛に対してメサドンやフェンタニルの速放製剤が承認され、Tapentadol (タペンタドール) や Hydro-morphone (ヒドロモルフォン) の臨床試験も進行中である。“痛みの薬”は本邦においても、種類が豊富になってきている。それぞれの薬剤の特徴を把握し、適正な使用により、痛みで苦悩する患者が少なくなることを期待したい。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

[文献]

- 1) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 2010年版, 東京: 金原出版; 2010.
- 2) Sakamoto C, Kawai T, Nakamura S et al. Comparison of gastroduodenal ulcer incidence in healthy Japanese subjects taking celecoxib or loxoprofen evaluated by endoscopy: a placebo-controlled, double-blind 2-week study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 346-54.
- 3) Högestätt ED, Jönsson BA, Ermund A et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acetylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005; 280: 31405-12.
- 4) Calignano A, La Rana G, Beltramo M et al. Potentiation of anandamide hypotension by the transport inhibitor, AM404. *Eur J Pharmacol* 1997; 337(1): R1-2.
- 5) Beltramo M, Stella N, Calignano A et al. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science* 1997; 277 (5329): 1094-7.
- 6) Beltramo M, de Fonseca FR, Navarro M et al. Reversal of dopamine D(2) receptor responses by an anandamide transport inhibitor. *J Neurosci* 2000; 20: 3401-7.
- 7) Mallet C, Daulhac L, Bonfont J et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain* 2008; 139: 190-200.