

## 6. 鎮痛補助薬について

痛みの治療に用いられる薬剤は、痛みの発症メカニズムに応じて多様化している。特に慢性の疼痛は、鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド等）だけでは痛みのコントロールが困難なことが多く、いわゆる鎮痛補助薬が多く使用されている（表1）。ただし、その多くは保険適応外であり、使用目的や副作用等について十分な服薬指導が必要である。

### 〔鎮痛補助薬の定義〕

鎮痛補助薬は下記の特徴を有する。

- ・本来の薬理作用は、鎮痛作用ではない。
- ・鎮痛薬との併用により、鎮痛薬の効果を増強する。
- ・特定の状況下で鎮痛作用を発揮する。
- ・鎮痛薬の副作用を軽減する（広義な鎮痛補助薬であり、制吐薬や緩下薬等を含む）。

### 〔慢性疼痛の特徴〕

慢性疼痛は長期間持続する難治性の痛みで、傷害や危害から組織を守る生体防御として発せられる急性疼痛とは異なる（表2）。さまざまな要因が絡み合って発現するが、主なものは臨床面から次のように大別される。

#### （侵害受容性疼痛）

慢性関節リウマチ、慢性腰痛（脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニアなど）、線維筋痛症、慢性隕炎、がんの浸潤による圧迫・臓器の損傷による疼痛等。

炎症や組織損傷により、ブラジキニン、プロスタグランジン、サブスタンスP、セロトニン、ヒスタミンなどの発痛物質が局所に放出され、末梢の痛覚神経である侵害受容器（侵害刺激に特異的に反応する神経性の感覚受容器）が持続的に刺激されて発現する。痛みの発現機序は急性疼痛と同じ。

#### （神経因性疼痛）

糖尿病性神経障害、帶状疱疹後神経痛、脊髄損傷後疼痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、カウザルギー、幻肢痛、脳卒中後の神経痛、術後痛、がんの神経への浸潤や損傷による疼痛等。

末梢神経および脊髄・脳の中権神経のさまざまな部位に損傷（切断、圧迫、炎症、変性）が加わり、疼痛伝達・抑制機構にかかる神経線維の働きが異常をきたして発現する。痛覚過敏やアロディニア（通常は痛みを感じない刺激によって誘発される痛みで、痛み閾値が低下した状態。例えば、衣類等が軽く触れたり風が当たっただけで痛みを感じる）を伴う。

#### （心因性疼痛）

明確な身体（器質）的な異常がなく、恐怖心や劣等感などの心理社会的要因が関与した慢性疼痛。

表2 慢性疼痛と急性疼痛の特徴

慢性疼痛	急性疼痛
生体警告信号としての意義はない	生体警告信号（一般に侵害受容性疼痛）
痛み自体が病気	組織の損傷・障害による症状のひとつ
徐々に発現し、次第に増大	急激に発現
原因疾患の治癒後も持続	原因疾患の治癒により消失
原因疾患の治癒が困難で、痛みが持続	
診断が困難、難治性	診断が容易、既存の鎮痛薬で抑制
自律神経が失調	交感神経系が緊張
抑うつ状態、不眠、食欲不振、活動低下	不安、血圧上昇、発汗、脈拍増加、筋緊張

[痛みの種類による主な鎮痛補助薬の選択例]

(侵害受容性疼痛)

通常は鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド等）や神経ブロックが奏効することが多い。

① 組織の炎症や浮腫による神経や脊髄圧迫を伴う痛み

副腎皮質ステロイド、NMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体拮抗薬、局所麻酔薬、抗不安薬

② 内臓痛（消化管閉塞による痛み）

副腎皮質ステロイド、オクトレオチド

(神経因性疼痛)

侵害受容性疼痛に比較して、病変部位や発現機序が完全には解明されていないため、治癒が困難なことが多い。鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド等）単独ではあまり効果がなく、鎮痛補助薬との併用が有効である。

① 持続的な痛み

灼熱痛（しげれるような痛み・焼けるような痛み）、つっぱった痛み、締め付けるような痛み、ピリピリする痛みなど。

選択例：抗うつ薬 ⇒ 抗不整脈薬の順で選択。その他に副腎皮質ステロイド、NMDA受容体拮抗薬

② 発作性の痛み

刺すような痛み、電撃痛、鋭い痛みなど（三叉神経痛、舌咽神経痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、神経へのがん浸潤）

選択例：抗痙攣薬 ⇒ 抗うつ薬 ⇒ 抗不整脈薬の順で選択。その他に副腎皮質ステロイド、NMDA受容体拮抗薬

表1 鎮痛補助薬として使用される主な薬剤

一般名（主な商品名）	処 方 例	使用目的・作用機序など
抗 痙 攣 薬	カルバマゼピン (テグレトール)  開始量：100～200mg/日 (高齢者50～100mg/日) 1×寝る前または2× 増 量：3～4日毎に100mg/日 または2～3日毎に200mg/日 または1週間毎に200mg/日 最大量：1,200mg/日 (三叉神経痛には保険適応あり)	【共通】 発作性の鋭い放散痛、電撃痛や刺すような痛みに有効。 糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、舌咽神経痛等に使用。 Naチャネル遮断作用による神経細胞膜安定化により、神経の過剰興奮を抑制（損傷神経におけるNaチャネルの増加が興奮性亢進を起こし、痛み発症の一因となっている）。 作用機序が異なるものがあり、無効な場合は他剤に変更すると有効なことがある。 (カルバマゼピン) 三叉神経核の脊髄路核ニューロンの活動性を阻害し、シナプス伝達を抑制。 (バルプロ酸) 神経伝達物質GABAの合成酵素を促進し、分解酵素には抑制的に働き、痛みを抑制。
	フェニトイントイン (アレビアチン)  開始量：100mg/日 1×寝る前 増 量：3～4日毎に25～50mg 最大量：400mg/日	
	バルプロ酸ナトリウム (デパケン)  開始量：400～500mg/日 (高齢者100～200mg/日) 1×寝る前 増 量：3～4日毎または4～5日 毎に300mg/日 最大量：1,000～1,500mg/日	
	ガバペンチン (ガバペン)  開始量：初日300mg 1×、2日目600mg 2×、3日目900mg 3× 最大量：1,800mg/日 (米国では帯状疱疹後神経痛に適応あり)	帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー等に使用。 Caチャネル遮断作用により、神経伝達興奮物質であるグルタミン酸の放出抑制。
	クロナゼパム (ランドセン、 リボトリール)  開始量：1 mg/日 1×寝る前または2× 徐々に增量、1.5mg～9 mg/日	GABA受容体作動薬で、脊髄レベルでの興奮性アミノ酸の分泌抑制、神経の過分極をもたらす。

一般名(主な商品名)		処 方 例	使用目的・作用機序など
GABA受容体作動薬 バクロフェン (ギャバロン, リオレサール)		開始量: 15mg/日 3× 最大量: 50mg~60mg/日	電撃痛に使用。 GABA受容体作動薬で、脊髄レベルでの興奮性アミノ酸の分泌抑制、神経の過分極をもたらす。
抗不整脈薬	メキシレチン (メキシチール)	開始量: 150mg/日 3× 数日毎に增量、または 300~600mg/日 2~4× 最大量: 900mg/日 3× (糖尿病性神経障害に伴う自発痛、しびれ感には保険適応あり)	持続性疼痛、発作性疼痛に有効。 神経因性疼痛、糖尿病性神経障害、帶状疱疹後神経痛に使用。 Naチャネル遮断作用による神経細胞膜安定化により、神経の過剰興奮を抑制(損傷神経におけるNaチャネルの増加が興奮性亢進を起こし、痛み発症の一因となっている)。 痛みが発現してから3ヶ月頃までの時期が特に有効。
抗うつ薬	フレカイニド (タンボコール)	開始量: 100mg/日 2× 維持量: 200~400mg/日 2×	
	リドカイン (キシロカイン)	100~160mg/hr 皮下注 (有効血中濃度は 1.5~5 μg/mL)  2~5 mg/kgを30~60分かけて静注、効果があれば0.5~1.5mg/kg/hrを持続点滴静注あるいは皮下注	
抗不安薬	アミトリピチリン (トリプタノール)	鎮痛作用は抗うつ作用より効果発現が早く(1~2週間)、投与量も少量で有効。	異常感覚を伴う持続性疼痛、しびれ感、灼熱痛に使用。
	イミプラミン (トフラニール)	少量を寝る前または夕食後から開始し、効果不十分な場合は增量。 (アミトリピチリンの例)	帶状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、片頭痛、筋緊張性頭痛、線維筋痛症、がん性疼痛に使用。
	クロミプラミン (アナフラニール)	開始量: 10~25mg 1×寝る前 効果と副作用を見ながら数日毎に增量	モノアミン(ノルアドレナリン、セロトニン)再取り込み阻害による脊髄下行性疼痛抑制系の増強作用や、内因性オピエート賦活作用による持続性疼痛の軽減。
	マプロチリン (ルジオミール)	維持量: 10~100mg/日 3×	
抗うつ薬	塩酸トラゾドン (デジレル、レスリン)	常用量	
	フルボキサミン (デプロメール、ルボックス)		
	パロキセチン (パキシル)		
	ミルナシプラン (トレドミン)		
抗不安薬	ベンゾジアゼピン系 ジアゼパム (セルシン、ホリゾン) エチゾラム (デパス) 等	常用量	顎関節症、筋緊張性頭痛に使用。 GABA受容体刺激による抗侵害作用、抗不安作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用。常用量の最低量を目安に用い、長期投与は避ける(依存の可能性やうつ状態の悪化が懸念される)。
	クエン酸タンドスピロン (セディール)	常用量	セロトニン 5-HT1A受容体を活性化し、痛みの抑制系を活性化。

一般名(主な商品名)		処 方 例	使用目的・作用機序など
NMDA受容体拮抗薬	ケタミン (ケタラール)	鎮痛作用は麻酔量より少量で発現。 (注射) 50~600mg/日 持続静注または持続皮下注 (経口) 25~50mg/回, 1日 2~3回, または1回12.5~50mg, 1日 4回 経口による鎮痛作用は主代謝産物の ノルケタミンが関与。 経口剤は市販品ではなく, シロップや 錠剤等を調製する。	神經や脊髄圧迫を伴う難治性の刺すよ うな(火傷様)疼痛に使用。電撃痛に は無効。 神經興奮性アミノ酸によるNMDA(N- methyl-D-aspartate)受容体の刺激を 抑制。持続性疼痛の除痛効果とモルヒ ネに対する耐性形成を抑制(鎮痛効果 を回復)。  (NMDA受容体について) NMDA受容体は中枢神經系に広く分布 しており, 興奮性神經伝達物質である グルタミン酸の代表的な受容体のひとつ。 グルタミン酸がNMDA受容体に結合す ることにより, 細胞内にCaイオンの流 入が起こり, これが脊髄レベルの疼痛 の感受性増大に関与。
	デキストロメトルファン (メジコン)	少量では鎮痛作用は得られない。 60~120mg/日 4× 1日300mgで効果があった報告が ある。	
	酒石酸イフェンプロジル (セロクラール)	60~180mg/日 3×	
	アマンタジン (シンメトレル)	開始量: 150mg/日 3× 最大量: 300mg/日	
副腎皮質ステロイド	デキサメタゾン (デカドロン)	開始量: 1~2mg/日, 効果を見な がら增量 脊髄圧迫や頭蓋内圧亢進 には, 8~16mg/日	神經・脊髄圧迫による疼痛, 頭蓋内圧 亢進による頭痛, 骨転移による疼痛な どに使用。 抗浮腫作用, 抗炎症作用に基づく鎮痛。 神經の異所性過興奮を長時間抑制。
	ベタメタゾン (リンデロン)	開始量: 1~2mg/日, 効果を見な がら增量 脊髄圧迫や頭蓋内圧亢進, 上大動脈症候群などには, 4~16mg/日, 効果があれ ば, 有効な最少量まで減量	
	プレドニゾロン (プレドニン)	30~60mg/日	
α <sub>2</sub> 受容体作動薬 塩酸クロニジン (カタプレス)	0.225~0.45mg/日 3×	反射性交感神経性ジストロフィー, 脳 卒中後の疼痛, 脊髄損傷の中樞性疼 痛など, 交感神經が関与した痛みを軽減。 脊髄後角のα <sub>2</sub> 受容体に結合して, サブ スタンスPの放出を抑制して神經伝達 を抑制。	
経口PGE <sub>1</sub> 誘導体 (オパルモン, プロレナール)	30μg/日	帶状疱疹後神経痛に使用。 血管拡張による血流改善作用により, 障害部位での内因性発痛物質を減少さ せることで疼痛を軽減。	

一般名(主な商品名)	処 方 例	使用目的・作用機序など
カプサイシン (唐辛子の辛味成分)	クリーム(0.025%, 0.075%), パック剤などの外用。 いずれも市販品はなく、調製する。	糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛等に使用。 サブスタンスPを放出、枯渇させることで皮膚C線維神経終末をブロックし、C求心線維による疼痛を軽減。
ワクシニア接種家兎炎症 皮膚抽出物 (ノイロトロピン)	4錠/日, 2×	帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群等に使用。 脊髄下行疼痛抑制系の賦活化および局所循環障害を改善。
ソマトスタチン類 オクトレオチド (サンドスタチン)	開始量: 200~300μg/日	腸管閉塞に伴う痛み、症状のコントロールに使用。 腸管壁からの電解質や水の分泌を抑制し吸収を促進。またオピオイド受容体に一部結合し、直接的な鎮痛作用を示す。

### [文献]

- 大西 幸: 診断と治療 95(6): 855, 2007.
- 石野裕理ら: 実験と治療 No.681: 93, 2006.
- 森本昌宏: 医薬ジャーナル 37(10): 2940, 2001, 医学のあゆみ 211(5): 535, 2004.
- 堀川恒樹ら: 医薬ジャーナル 41(12): 2955, 2005.
- 岡本禎晃ら: ibid. 39(3): 1091, 2003, ibid. 39(5): 1574, 2003.
- 美根和典: 日本医事新報 No.4203: 90, 2004.
- 竹中元康ら: 医学のあゆみ 211(5): 444, 2004.
- 長櫓 巧ら: ibid. 211(5): 543, 2004.
- 古橋亜沙子ら: ibid. 211(5): 547, 2004.
- 倉石 泰: ibid. 203(1): 3, 2002.
- 土肥修司ら: ibid. 203(1): 33, 2002.
- 柴田政彦ら: ibid. 203(1): 43, 2002.
- 濱口眞輔ら: ibid. 203(1): 59, 2002.
- 国立がんセンター中央病院薬剤部編: オピオイドによるがん疼痛緩和, エルゼビア・ジャパン, 2006.