

6 鎮痛補助薬

1 鎮痛補助薬の定義

【定義】 主たる薬理作用には鎮痛作用を有しないが、鎮痛薬と併用することにより鎮痛効果を高め、特定の状況下で鎮痛効果を示す薬物である。

【解説】 鎮痛補助薬「adjuvant analgesic」の定義には広義のものと狭義のものがある。

「co-analgesic」は、鎮痛薬の副作用対策や痛み以外の症状緩和目的で、他の鎮痛薬と併用する薬剤も含む。本ガイドラインでは、Lussier らの Oxford Textbook of Palliative Medicine の記載を参考に、「鎮痛補助薬」として特定の痛みに対して鎮痛効果を有する狭義の定義を用いた。

2 鎮痛補助薬の概要

神経障害性疼痛をはじめとするオピオイド抵抗性の痛みに対して、現在、多くの薬剤が鎮痛補助薬として使用されているが、質の高い臨床試験は少なく、適正な使用方法についてはいまだに確立されていない。帯状疱疹後神経痛、糖尿病性末梢神経障害は、対象の痛みの性質が比較的均一と考えられ、これらの非がん性神経障害性疼痛の試験成績に基づき、NNT^{*1} (number needed to treat) が小さく、NNH^{*2} (number needed to harm) が大きな薬物を選択することが、神経障害性疼痛に対する効果的かつ安全な治療戦略となるが、前述のとおり、十分な臨床試験に基づくデータが少ないうえに、本邦で使用できる薬剤は限られる。また痛みに関連する保険適用を有する薬剤は、ミロガバリン、プレガバリン、アミトリプチリン、デュロキセチン、カルバマゼピン、メキシレチン以外、そのほとんどが保険適用外の使用となる。

これらをふまえたうえで、臨床における「参考」として表 1 に鎮痛補助薬の投与方法の目安を記載した。

3 各鎮痛補助薬の特徴

① 抗うつ薬

【作用機序・特徴】 中枢神経系のセロトニン、ノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、下行性抑制系を賦活することによって鎮痛効果を発揮すると考えられている。鎮痛効果の発現は、通常の抗うつ作用が発現するとされている週単位よりも早く、投与開始 1 週間以内に効果発現し、かつ、うつ病の治療量よりも低用量で抗うつ作用を示さずに鎮痛効果が認められる。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) より、セロトニンとノルアドレナリンの両方の作用をあわせもつ SNRI (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor) の

***1 : NNT (number needed to treat)**

1 例の効果を得るためにその治療を何人の患者に用いなければならないかを示す指標。

***2 : NNH (number needed to harm)**

何人の患者を治療すると 1 例の有害症例が出現するかを示す指標。

表 1 鎮痛補助薬の投与方法の目安 (参考)

薬剤分類		成分名	用法用量		備考 (主な副作用)
抗うつ薬	TCA	アミトリプチリン ノルトリプチリン	開始量：10 mg/日 PO (就寝前)	維持量：10~75 mg/日 PO 1~3 日毎に副作用がなければ 20 mg→30 mg→50 mg と増量	眠気、口渇、便秘、排尿障害、 霧視など
	SNRI	デュロキセチン	開始量：20 mg/日 PO (朝食後)	維持量：40~60 mg/日 PO 7 日毎に増量	悪心 (開始初期に多い)、食欲 不振、頭痛、不眠、不安、興 奮など
ガバベンチノイド (Ca ²⁺ チャネル α ₂ δ リガンド)		ミロガバリン	開始量：10 mg/日 PO (分 2)	維持量：30 mg/日 PO 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて 漸増 (腎機能により投与量調節)	眠気、めまい、浮腫など
		プレガバリン	開始量：50~150 mg/日 PO (就寝前または分 2)	維持量：300~600 mg/日 PO 3~7 日毎に増量 (腎機能により投与量調節)	眠気、めまい、浮腫など
抗痙攣薬		バルプロ酸	開始量：200 mg/日 PO (就寝前)	維持量：400~1,200 mg/日 PO	眠気、悪心、肝機能障害、高 アンモニア血症など
		カルバマゼピン	開始量：200 mg/日 PO (就寝前)	維持量：600 mg/日 PO 1~3 日毎に眠気のない範囲で、 300 mg 就寝前→400 mg タ・就寝 前→600 mg タ・就寝前と増量	ふらつき、眠気、めまい、骨 髄抑制など
		フェニトイン	維持量：150~300 mg/日 PO (分 3)		眠気、運動失調、悪心、肝機 能障害、皮膚症状など
		クロナゼパム	開始量：0.5 mg/日 PO (就寝前)	維持量：1~2 mg/日 PO 1~3 日毎に眠気のない範囲で、 1 mg→1.5 mg 就寝前に増量	ふらつき、眠気、めまい、運 動失調など
局所麻酔薬・ 抗不整脈薬		メキシレチン	開始量：150 mg/日 PO (分 3)	維持量：300 mg/日 PO (分 3)	悪心、食欲不振、腹痛、胃腸 障害など
		リドカイン	開始量：5 mg/kg/日 CIV, CSC	維持量：5~20 mg/kg/日 CIV, CSC 1~3 日毎に副作用のない範囲で、 10→15→20 mg/kg/日まで増量	不整脈、耳鳴、興奮、痙攣、 無感覚など
NMDA 受容体 拮抗薬		ケタミン	開始量：0.5~1 mg/kg/日 CIV, CSC	維持量：100~300 mg/日 CIV, CSC 1 日毎に 0.5~1 mg/kg ずつ精神症 状を観察しながら 0.5~1 mg/kg ず つ増量	眠気、ふらつき、めまい、悪 夢、悪心、せん妄、痙攣 (脳 圧亢進) など
中枢性筋弛緩薬		バクロフェン	開始量：10~15 mg/日 PO (分 2~3)	維持量：15~30 mg/日 PO (分 2~3)	眠気、頭痛、倦怠感、意識障 害など
コルチコ ステロイド		デキサメタゾン ベタメタゾン	①漸減法 開始量：4~8 mg/日 (分 1~2：夕方以降の投与を避ける) 維持量：0.5~4 mg/日 ②漸増法 開始量：0.5 mg/日 維持量：4 mg/日		高血糖、骨粗しょう症、消化 性潰瘍、易感染症など
Bone-modifying agents (BMA)		ゾレドロン酸	4 mg を 15 分以上かけて DIV, 3~4 週毎		顎骨壊死、急性腎不全、うっ 血性心不全、発熱、関節痛な ど
		デノスマブ	120 mg を SC, 4 週毎		低カルシウム血症、顎骨壊 死・顎骨髄炎など
その他		オクトレオチド	0.2~0.3 mg/日 CSC または SC (0.1 mg×3 回)		注射部位の硬結・発赤・刺激 感など
		ブチルスコポラミン	開始量：10~20 mg/日 CSC, CIV		心悸亢進、口渇、眼の調節障 害など

PO：経口，CIV：持続静注，CSC：持続皮下注，DIV：点滴静注，SC：皮下注

TCA：三環系抗うつ薬，SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

ほうが鎮痛補助薬として有用な可能性があることを示唆する知見により、近年の各種ガイドラインではSNRIの選択順位が高いものが多い。

【副作用】 アミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬では、眠気、抗コリン作用（口内乾燥、便秘、排尿障害、霧視など）、起立性低血圧、せん妄がみられる。重篤な副作用としては心毒性があり、鎮痛効果を示す投与量ではまれであるが、用量依存的であり、高齢者や多剤併用の場合にリスクが高まる。

SNRIのデュロキセチンは、投与開始時に悪心、食欲不振の発現頻度が高く、その他の副作用として頭痛、不眠、興奮などがある。また、デュロキセチンはCYP2D6阻害作用を有しているため、CYP2D6で代謝される薬剤との相互作用にも注意を要する。

② ガバペンチノイド（Ca²⁺チャネルα₂δリガンド）

【作用機序・特徴】 シナプス前膜の電位依存性Ca²⁺チャネルのα₂δサブユニットに結合し、神経細胞興奮を抑制する。これにより、神経障害による異常発火が減弱し、興奮性神経伝達物質の遊離が抑制され痛みが緩和される。

ミロガバリン、プレガバリンは肝臓での代謝をほとんど受けないため、薬物相互作用の影響を受けにくいという利点がある。一方、未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能低下患者ならびに高齢者においては、クレアチニンクリアランスに応じた投与量の調節が必要である。近年、ガバペンチノイド（Ca²⁺チャネルα₂δリガンド）の神経障害性疼痛に対する有用性が知られることとなり、国際疼痛学会（IASP）、日本ペインクリニック学会などの多数の神経障害性疼痛に対するガイドラインでは、第一選択薬となっている。

【副作用】 共通の副作用として、眠気、ふらつき、めまいがある。また継続投与により、体重増加、浮腫が出現する。

③ 抗痙攣薬

【作用機序・特徴】 以下のような作用機序が考えられている。

- 神経細胞膜のNa⁺チャネルに作用し、Na⁺チャネルを阻害することにより、神経の興奮を抑制する。
- GABA受容体に作用し、過剰な神経興奮を抑制する。
- 電位依存性Ca²⁺チャネルを遮断し、神経興奮を抑制する。

さらに、ベンゾジアゼピン系で抗痙攣薬としても使用されるクロナゼパムは、GABAニューロンの作用を特異的に増強する。

抗痙攣薬は、薬物相互作用を来す薬剤が多く、多剤併用に注意を要する。

【副作用】 抗痙攣薬に共通する副作用として、眠気、ふらつきがあるが、副作用の発現を抑えるためには低用量から開始することが望ましい。特徴的な副作用としては、以下のものがある。

バルプロ酸では肝機能障害、高アンモニア血症を来すことがあるため、定期的な肝機能検査を行い、意識障害を認めた場合には血中アンモニア値の測定を行う。

カルバマゼピンでは、心刺激伝導の抑制作用があるため、重篤な心障害（第Ⅱ度以上の房室ブロック、高度の徐脈）のある患者は禁忌であるほか、骨髄抑制が認められるため化学療法・放射線治療・全身性骨転移で汎血球減少を来している患者で

は原則として使用しない。

④ 局所麻酔薬・抗不整脈薬

【作用機序・特徴】 リドカイン、メキシレチンは、Vaughan-Williams 抗不整脈薬のクラス I b 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。全身投与されたりドカインは、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。

【副作用】 リドカインは、刺激伝導抑制作用と心筋抑制作用を有するため、重篤な刺激伝導障害のある患者には禁忌である。リドカインの心血管系の副作用としては、血圧低下、徐脈などがある。重大な副作用としては、中枢神経系の症状（不安、興奮、耳鳴、振戦、末梢知覚異常など）があり、高濃度では意識消失、全身痙攣を引き起こすこともある。抗不整脈薬としての有効域は、 $1.5\sim 5.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ とされ、 $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で副作用が出現しやすくなる。これらの副作用は用量依存的であるが、全身状態の低下したがん患者では少量でも生じることがあるので、十分な観察を行う。また本剤はCYP3A4で代謝され、活性を有する代謝物の蓄積が神経毒性を引き起こす。

メキシレチンもまた、重篤な刺激伝導障害のある患者には禁忌である。その他の副作用としては、悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快症状などの消化器症状の出現頻度が高い。

⑤ NMDA 受容体拮抗薬

【作用機序・特徴】 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体は、グルタミン酸受容体のサブタイプの一つで、中枢性感作^{*1}やワインドアップ現象^{*2}の形成など、痛みに関連する侵害情報伝達に重要な役割を果たしている (P25, II-1-1-3 神経障害性疼痛の項参照)。神経障害性疼痛の発生には、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸が遊離され、NMDA 受容体を活性化することも関与している。オピオイドの鎮痛耐性^{*3}に拮抗し、鎮痛効果を増強する。

ケタミンは、従来、麻酔薬として使用されてきたが、帯状疱疹後神経痛、幻肢痛を含むさまざまな神経障害性疼痛を緩和する。

その他、イフェンプロジルや鎮咳薬のデキストロメトルフアンなどがNMDA 受容体拮抗作用を有するが、臨床上の有用性についての知見は限られている。

【副作用】 ケタミンは、血圧上昇ならびに脳圧亢進作用があるため、脳血管障害、高血圧（収縮期圧 $160\ \text{mmHg}$ 以上、拡張期圧 $100\ \text{mmHg}$ 以上）、脳圧亢進症、重症の心代償不全の患者は禁忌である。主な副作用として、眠気、ふらつき、めまい、唾液分泌過多がある。重大な副作用として、急性心不全、呼吸抑制、痙攣などがあり、特徴的な副作用としては、夢、呻吟、幻覚、興奮などが知られる。

*1：中枢性感作

脊髄後角における二次ニューロンの興奮性が上昇し、脳に過剰な感覚情報が与えられる変化。 Ca^{2+} イオンの細胞内流入によるNMDA受容体の活性化が起こり、痛み刺激を強く感じる痛覚過敏や、低刺激でも痛みを感じるアロディニアが発生する。

*2：ワインドアップ現象

繰り返し痛みの刺激が加わると、痛覚神経終末（脊髄後角部）で伝達物質放出が増加し、最初の痛み情報が次に送られてくる痛み情報を増幅し、次第に痛みが増強する現象。

*3：鎮痛耐性

初期に投与されていた薬物の用量で得られていた鎮痛効果が時間経過とともに減退し、同じ鎮痛効果を得るためにより多くの用量が必要になること。

6 中枢性筋弛緩薬

【作用機序・特徴】 バクロフェンは、GABA_B受容体^{*1}の作動薬であり、三叉神経痛、筋痙縮、筋痙性疼痛などに使用される。作用機序としては、シナプス前のカルシウム濃度を低下させ、興奮性アミノ酸の放出を減少させ、後シナプスではカリウムの伝導性を増加させて神経の過分極を起こす。

【副作用】 バクロフェンの主な副作用は、めまい、眠気、消化器症状である。中枢神経系に作用するため、重大な副作用として、意識障害、呼吸抑制などがある。腎排泄型の薬剤であるため腎機能低下時に注意が必要であり、また突然の中止により、離脱症候群（幻覚、興奮、痙攣など）を呈することがあるため、漸減ののち中止する。

7 コルチコステロイド

【作用機序・特徴】 骨転移痛、腫瘍による神経圧迫、関節痛、頭蓋内圧亢進、管腔臓器の閉塞などによる痛みで使用される。作用機序は明確ではないが、痛みを感知する部位の浮腫の軽減、コルチコステロイド反応性の腫瘍の縮小、侵害受容器の活動性低下（プロスタグランジン、ロイコトリエンを主とする炎症物質の軽減）などとされる。

鎮痛補助薬としては、作用時間が長く、電解質作用^{*2}が比較的弱いデキサメタゾン、ベタメタゾンが広く使用されるが、プレドニゾロンを代替薬として使用することもある。

【副作用】 主な副作用として、口腔カンジダ症、高血糖、消化性潰瘍、易感染症、満月様顔貌、骨粗しょう症、精神神経症状（せん妄、抑うつ）などがある。投与が長期に及ぶと、副作用の出現頻度も高くなるため、高齢者や合併症を有するハイリスク患者の場合、生命予後を含めて投与開始時期ならびに継続について十分な検討が必要である。

8 ビスホスホネート、デノスマブなどの bone-modifying agents (BMA)

【作用機序・特徴】 骨転移痛に使用されるビスホスホネート製剤の基本骨格は、無機のピロリン酸塩の誘導体であり、破骨細胞の活動を抑制し、骨吸収を阻害することにより鎮痛効果を得る。効果は用量依存性である。

デノスマブは、RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) と結合し、破骨細胞およびその前駆細胞膜上に発現する RANK への RANKL の結合を特異的に阻害する分子標的薬（ヒト型抗体 RANKL モノクローナル抗体）である。

RANKL 経路を介した破骨細胞の形成、活性、生存を抑制し、骨破壊に起因する病的骨折などの骨関連事象 (skeletal related event ; SRE) の発現を抑制するとされ、鎮痛補助薬に分類するか否かは議論の余地があるが、骨痛改善に関与するという意味で補足的に付記する。

【副作用】 ビスホスホネートの主な副作用は、悪心、めまい、発熱、急性腎不全などであり、重篤な副作用として顎骨壊死・顎骨骨髓炎が出現することがある。報告された症例のほとんどが抜歯などの歯科処置や局所感染に関連して発現しており、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線治療、口腔内の不衛生、歯科処置の既往歴が要因として挙げられる。必要に応じて適切な歯科検査を実施し、

*1：GABA_B受容体

中枢神経系ニューロンや星状細胞に発現している γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体の一つ。GABA_B受容体はG蛋白共役型として機能する。GABA_B受容体を介して作用する薬剤に三環系抗うつ薬などがある。

*2：電解質作用

電解質のバランスを調整する作用。ステロイドは血中のNaを増加させ、Kを減少させる作用がある。Naの増加は血圧の上昇、Kの減少は脱力感や心不全などを引き起こすことがある。作用の強弱はステロイドの種類により異なる。

本剤投与中は、侵襲的な歯科処置はできる限り避け、異常が認められた場合には直ちに歯科・口腔外科を受診するよう患者に十分な説明を行う。また、急速点滴により腎不全が出現することがあるため、投与速度にも注意し、投与開始前に腎機能検査を実施し、腎機能により投与量を調節する。

デノスマブの顎骨壊死・顎骨骨髓炎などは、ビスホスホネート製剤と同様であるが、最も注意すべきことが重篤な低カルシウム血症の出現である。死亡に至った症例が報告されたことにより、定期的に血液検査を行い、血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウムおよびビタミン D の経口補充のもとに投与するよう、警告措置となっている。

⑨ その他

オピオイドなどの鎮痛薬だけでは十分な鎮痛ができない痛みとして、腸閉塞による蠕動痛がある。蠕動痛ではオクトレオチド、プチルスコポラミン臭化物などを併用するなど、痛みの原因に応じた治療を検討する。

【参考文献】

- 1) Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics. Cherny N, Fallon M, Kaasa S, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 5th ed. Oxford University Press, New York, 2015
- 2) 日本ペインクリニック学会編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版. 真興交易医学出版部, 東京, 2016