

薬物相互作用 (30—慢性疼痛治療薬の相互作用)

小川 敦, 北村佳久*, 千堂年昭

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (30. combination with therapeutic drugs for chronic pain)

Atsushi Ogawa, Yoshihisa Kitamura*, Toshiaki Sendo

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

痛みは、大きく急性疼痛と慢性疼痛に分類される。急性疼痛に対しては種々の非ステロイド系消炎鎮痛薬 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) が使用されるが、慢性疼痛には、NSAIDs の効果が少ないばかりか、副作用のみ増強することが多いとされる^{1,2)}。慢性疼痛は、炎症が一定期間以上にわたり断続的に起きている状態、あるいは急性期を過ぎているにもかかわらず痛みが遷延している状態を指す³⁾。慢性疼痛は発生部位および原因により大別される(表1, 2)。発生部位別では、緊張型頭痛、片頭痛および三叉神経痛などに分類される。一方、原因別の分類では、精神病性障害、疼痛性障害および神経障害性疼痛に分類される²⁾。この神経障害性疼痛は国際疼痛学会によって「神経系の一時的損傷あるいは機能的障害によって発生する痛み」と定義されている⁴⁾。松平らが行った慢性疼痛の実態調査によれば、国民の約20%強(約2,000万人)が数値評価スケールである

numerical rating scale 値5以上で3ヵ月以上継続する痛みを有していると報告しており⁵⁾、慢性疼痛は大きな問題となっている。

本稿では、適応拡大で慢性疼痛に対し使用されるようになった非オピオイド系慢性疼痛治療薬の相互作用を中心に概説していく。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

1. デュロキセチン

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチン(サイバルタ[®])は抗うつ薬としては、日本で初めて糖尿病性神経障害に伴う疼痛に適応拡大した⁶⁾。慢性疼痛患者に抗うつ薬が投与される理

由としては、慢性疼痛患者の30~54%の患者にうつ状態が伴うことがこれまでの研究から明らかになっている^{7,8)}。デュロキセチンの作用機序としては、セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用による下行性疼痛抑制系の賦活によるものと考えられている⁹⁾。内服を開始してからの下行性疼痛抑制系賦活等の直接的な鎮痛効果は、内服後数日~1週間で効果が現れるとされている⁸⁾。デュロキセチンは、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤であるセレギリンとの併用で痙攣、異常高熱、昏睡等の症状が報告されており併用禁忌に指定されている。これらの症状を起こす機序としては、MAO阻害剤による神経外アミン量の増加作

表1 慢性疼痛の発生部位別分類(文献2より一部改変)

1. 頭頸部: 緊張型頭痛, 片頭痛, 三叉神経痛
2. 頸部: 三叉神経痛, 顎関節症
3. 口腔: 舌痛症, 非定型歯痛
4. 上肢・躯幹: 肩関節周囲炎, 頸椎症, 肋間神経痛
5. 腰腹部: 機能性胃腸症, 椎間板ヘルニア, 脊柱管狭窄症変形性脊椎症
6. 下肢: 膝関節症, むずむず足症候群
7. 全身: 帯状疱疹後神経痛, 糖尿病神経症, 線維筋痛症

表2 慢性疼痛の原因別分類(文献2より一部改変)

1. 精神病性障害(統合失調などに伴う痛み)
2. 疼痛性障害(ストレスと素因が発症・持続に関係する痛み)
3. 神経障害性疼痛(身体疾患に伴う痛み)

平成26年4月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7641

FAX: 086-235-7974

E-mail: kitamu-y@cc.okayama-u.ac.jp

用に、デュロキセチンによるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害作用が同時に起こることに起因すると考えられている⁶⁾。また、デュロキセチンの血漿蛋白結合率が97～99%と高いため、ワルファリンカリウム等、血漿蛋白との結合率の高い薬剤と併用した場合、血漿蛋白に競合的に作用し血中遊離濃度が上昇すること考えられている⁶⁾。デュロキセチンはCYP2D6の基質であるが、同時に阻害作用を有する。したがって、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリン、デシプラミン等、さらに、抗不整脈薬であるプロパフェノンおよびフレカイニドはCYP2D6の基質であるため、併用することで血中濃度を上昇させるおそれがある。また、トラマドールとの併用では、セロトニン作用を増強することによりセロトニン症候群等の出現の可能性があるので注意が必要である(表3)^{6,10)}。

カルシウムチャンネル- $\alpha_2\delta$ サブユニット結合薬

1. プレガバリン

本邦において2010年6月に上市されたプレガバリン(リリカ[®])は当初は帯状疱疹後神経痛に適応を受けた薬剤で、その作用機序や鎮痛効果により、2010年10月に末梢性神経障害性疼痛に対し適応拡大した薬剤である¹¹⁾。帯状疱疹後の疼痛以外にパクリタキセルあるいはオキサリプラチンの投与による末梢神経障害に対し有用である可能性が示唆されている^{12,13)}。プレガバリンが鎮痛効果を示す作用機序としては、プレガバリンは γ -アミノ酪酸誘導体であり、電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合して神経シナプスのカルシウム流入を抑制することで、グルタミン酸・ノルエピネフリン・サブスタンスPなどの興奮性神経伝達物質の放出抑制につながる。その結果、鎮痛効果を発揮すると考えられている¹⁴⁾。有害事象として、プレガバリンの使用成績調査におけ

る中間解析結果ではプレガバリンの浮動性めまい、傾眠、回転性めまいは、いずれも投与開始後1～7日までの副作用発現率が高く、65歳未満の患者に比べ65歳以上の患者における副作用の発現率が高いと報告されている¹⁵⁾。併用注意薬剤であるオキシコドン、ロラゼパムについては認知機能検査および粗大運動機能において、正答率や反応速度等が単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が確認されている。また、アンジオテンシン変換酵素阻害薬とは発現機序は不明であるが海外において血管浮腫を発症した報告がある。さらに、プレガバリンまたはチアゾリジン系糖尿病治療薬を併用していた患者での末梢性浮腫の発現率はチアゾリジン系薬剤群で3%、プレガバリン群で8%であったのに対し、両剤併用群では19%と有害事象の発現頻度が高まったことが報告されている¹⁶⁾(表4)。

2. ガバペンチン

ガバペンチン(ガバペン[®])についてもカルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブ

表3 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(デュロキセチン)の標準投与開始量と併用注意薬

一般名	商品名	標準投与開始量 ^{1*}	併用禁忌薬	併用注意薬 ^{2*}
デュロキセチン	サインバルタ [®]	30mg 分1	モノアミン酸化酵素阻害剤	三環系抗うつ薬、プロパフェノン、フレカイニド、トラマドール、ロラゼパム、ピモジド、ワルファリンカリウム、セロトニン作用薬、フルボキサミン、パロキセチン、非ステロイド系抗炎症剤、アドレナリン、クロニジン

1*：文献4より抜粋，2*：文献6一部抜粋

表4 カルシウムチャンネル- $\alpha_2\delta$ サブユニット結合薬(プレガバリン、ガバペンチン)の標準投与開始量と併用注意薬

一般名	商品名	標準投与開始量 ^{1*}	併用禁忌薬	併用注意薬 ^{2*}
プレガバリン	リリカ [®]	150mg 分2-3	—	オピオイド系鎮痛剤、オキシコドン、ロラゼパム、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、チアゾリジン系糖尿病治療薬
ガバペンチン	ガバペン [®]	200～300mg 分1 眠前	—	モルヒネ、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム

1*：文献4より抜粋，2*：文献16，20より一部抜粋

ユニットに作用することが知られているがプレガバリンと異なり、抗てんかん薬としての適応も有する。Finnerupらは、ガバペンチンがプレガバリンと比較して、副作用頻度の指標である numbers needed to harm (NNH) はプレガバリンが10.6であるのに対し、ガバペンチンは32.5とガバペンチンの副作用発現頻度が少ないことを報告している^{17,18)}。また、山口らは507人の慢性疼痛患者を対象にガバペンチンの効果を解析している。507人の患者データから1～2週間内服して visual analogue scale (VAS) 値が25%以上の改善を示すことができれば、2～3ヵ月以上内服しても良好な鎮痛効果を得ることができることとし、重篤な副作用も出なかったことを報告している¹⁹⁾。しかしながら単剤では効果が得られないとしており、併用療法において有用である可能性がある。

相互作用としては制酸剤およびモルヒネ以外に臨床的に問題となるような薬物動態の変化はないとされている²⁰⁾。水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウムなどの制酸剤と同時内服することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度が17%および血漿中濃度-時間曲線下面積が20%低下するとされている。これら制酸剤と併用する場合には、制酸剤服用後少なくとも2時間以降に服用することが十分な効果を得る上で重要である²⁰⁾ (表4)。

三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬 tricyclic antidepressant (TCA) は慢性疼痛に対し古くから使用されてきた経緯からエビデンスは蓄積されており、ガイドラインでは第一選択薬に指定されている。現在までに様々な三環系抗うつ薬が開発されているが、いずれも鎮痛作用は大きな差はないとされる⁴⁾。代表的な副作用として眠気、ふらつき等や、抗コリン作用を有するため排尿困難および口渴を発現することがある。したがって、高齢者への適応には認知機能障害や歩行困難を生じることがあり注意が必要である⁴⁾。ノルトリプチリンは虚血性心疾患の既往がある場合、洞性頻脈や心室性不整脈のリスク上昇との関連性も指摘されており、TCA 適応の際には心毒性の発現については注意すべきである²¹⁾。上記のとおり様々な副作用報告があるが、TCAのうち、ノルトリプチリンは抗コリン作用が少ないため比較的使用しやすいとされている。このような背景から、本稿ではノルトリプチリンを取り上げて概説していく⁴⁾。

1. ノルトリプチリン

ノルトリプチリン(ノリトレン[®])はMAO阻害剤とは併用禁忌となっている。併用した場合、発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等を発現する恐れがあることから、ノルトリプチリンとMAO阻害剤が同時に投与されることのないよう、薬

剤の切り替えに必要な期間が指定されている。相互作用として、ワルファリンカリウムの肝代謝を抑制することが報告されている²²⁾。またテルビナフィンとの併用により、血漿中ノルトリプチリン濃度の著明な上昇に伴い、易疲労感や眩暈を発現した報告がある²³⁾ (表5)。

下行性疼痛抑制系賦活型疼痛治療剤

1. ノイロトロピン

ノイロトロピンは、ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚組織から抽出した非蛋白性の生理活性物質である。鎮痛作用機序は、モノアミン作動性下行性疼痛抑制系活性化作用、侵害刺激局所における発痛物質ブラジキニンの遊離抑制作用などが考えられているが²⁴⁾、詳細な鎮痛機序はいまだ特定されていない²⁵⁾。相互作用としては、麻薬性鎮痛薬、三環系抗うつ薬等の作用を増強する可能性があるとする報告もある²⁶⁾。しかし、CYP活性をほとんど阻害しないためCYPで代謝される併用薬物との相互作用が起こる可能性は極めて低いとされる²⁴⁾。したがって、他剤との併用しやすい側面を持つと考える。

抗てんかん薬

1. バルプロ酸ナトリウム

国際疼痛学会による神経障害性疼痛の薬物治療指針によれば、バルプロ酸ナトリウムは第3選択薬に指定されている²¹⁾。現在のところ、バル

表5 三環系抗うつ薬(ノルトリプチリン)の標準投与開始量と併用注意薬

一般名	商品名	標準投与開始量 ^{1*}	併用禁忌薬	併用注意薬 ^{2*}
ノルトリプチリン	ノリトレン [®]	10～25mg 分1眠前	モノアミン酸化酵素阻害剤	フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、ワルファリンカリウム、テルビナフィン、バルビツール酸誘導体、アドレナリン作動薬、グアナチジン、ベタニジン、リファンピシン、血糖降下剤、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、キニジン

1* : 文献4より抜粋, 2* : 文献22より一部抜粋

プロ酸ナトリウムの有効性を示唆する症例が報告がされている程度であり²⁷⁾、有効性に関する統一した見解は成立していないのが現状である。

バルプロ酸ナトリウムは、抗てんかん薬として汎用されており相互作用の報告も多い。最も注意が必要なのはカルババネム系抗生物質であり、併用により血中濃度が低下し、痙攣を誘発したことから併用禁忌に指定されている。その他、バルプロ酸ナトリウムの作用を減弱させる薬剤としては、ワルファリンカリウム、アスピリン、ベンゾジアゼピン系薬剤などが報告されている。一方、フェニトイン、カルバマゼピンとの併用ではバルプロ酸の血中濃度が上昇または低下する恐れがあると明記されており²⁸⁾、どのような臨床経過を辿るか予測できない。したがって、安全な治療を行うためにはバルプロ酸ナトリウムの血中濃度の測定が必

要である(表6)。

おわりに

慢性疼痛患者は、‘疼痛’以外に‘うつ状態’の発症も注意が必要であり(図1)²⁹⁾、治療を遂行するには心理的側面および身体的側面の問題が複雑に絡み合った状態に対処する必要がある。したがって、医師をはじめとして複数の職種が一人の患者に関わり、治療方針を決定していく、いわゆる横断の治療体系が望ましいとされる³⁰⁾。

慢性疼痛治療を目的とする薬剤以外にも糖尿病などの基礎疾患を抱えている患者では糖尿病薬も併用する必要があるため、多くの薬剤を併用している患者が散見される。本稿で取り上げた各薬剤には多くの相互作用が報告されており上述したように、薬剤を多剤併用している患者では相互作用に注意し、薬剤の効果以

外にも有害事象の早期発見に努める必要があると考える。

文 献

- 1) 亀山祐美, 秋下雅弘: 高齢者の安全な薬物療法(第29回) 三環系抗うつ薬で疼痛コントロール, 投薬量減量, ADL・QOL改善を実現した症例. Geriatr Med (2011) 49, 723-725.
- 2) 井上 紳: 慢性疼痛と治療のアルゴリズム. Dental Med Res (2012) 32, 221-225.
- 3) 武田泰子, 井関雅子: 鎮痛補助薬による神経障害性疼痛の治療新情報—抗うつ薬を中心に—. Brain Med (2009) 21, 273-278.
- 4) 辻 貞俊, 牛田享宏, 新井健一, 末富勝敏, 西原真理, 池本竜則, 柿木隆介, 岡田和将, 野寺裕之, 村上正人, 比嘉和夫, 齋藤洋一: 標準的神経治療: 慢性疼痛. 神経治療 (2010) 27, 593-622.
- 5) 松平 浩, 竹下克志, 久野木順一, 山崎隆志, 原 慶宏, 山田浩司, 高木安雄: 日本における慢性疼痛の実態—Pain Associated Cross-sectional Epidemiological (PACE) survey 2009. JP—. ペインクリニック (2011) 32, 1345-1356.
- 6) サインバルタ®カプセル20mg, 30mg医薬品インタビューフォーム(第5版), 塩野義製薬株式会社, 大阪 (2013).
- 7) Sullivan MD, Robinson JP: Antidepressant and Anticonvulsant Medication for Chronic Pain. Phys Med Rehabil Clin N Am (2006) 17, 381-400.
- 8) 飯田宏樹, 松本茂美: 新たな神経障害痛の治療戦略デュロキシチンの臨床. 日臨麻会誌 (2013) 33, 33-40.
- 9) Iyengar S, Webster AA, Hemrick-

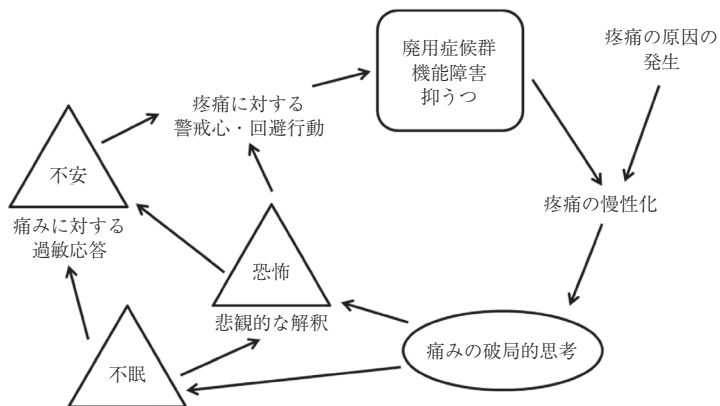


図1 慢性疼痛と患者 QOL 低下までの関連図 (文献29より一部改変)

表6 抗てんかん薬(バルプロ酸ナトリウム)の標準投与開始量と併用注意薬

一般名	商品名	標準投与開始量 ^{1*}	併用禁忌薬	併用注意薬 ^{2*}
バルプロ酸ナトリウム	デパケン®	100~200mg 分1 眠前	カルババネム系 抗生物質	バルビツール酸剤, フェニトイン, カルバマゼピン, エトスクシミド, アミトリプチリン, ノルトリプチリン, ワルファリンカリウム, テルビナフィン, クロバザム, ラモトリギン, サリチル酸系薬剤, ベンゾジアゼピン系薬剤, エリスロマイシン, シメチジン, クロナゼパム

1*: 文献4より抜粋, 2*: 文献30より一部抜粋

- Luecke SK, Xu JY, Simmons RM : Efficacy of Duloxetine, a Potent and Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor in Persistent Pain Models in Rats. *J Pharmacol Exp Ther* (2004) 311, 576-584.
- 10) 春原啓一, 津田喬子 : オピオイド剤の有害事象を頻発した脊髄損傷後疼痛の一例. *日ペインクリニック会誌* (2012) 19, 551-552.
- 11) 高橋俊雅, 長岡由女, 宮岡良卓, 春日崇臣, 麦谷 望, 桑田昇治 : 透析患者の末梢神経障害性に対するプレガバリンの有効性と安全性. *慢性疼痛* (2012) 31, 145-152.
- 12) 永原 央, 野田英児, 前田 清, 井上透, 平川俊基, 長谷川毅, 渋谷雅常, 平川弘聖 : 大腸癌におけるPregabalinのOxaliplatin起因性末梢神経障害に対する効果. *癌と化療* (2013) 40, 1181-1183.
- 13) 中島寿久, 木場崇剛, 小川喜通, 細川敦子, 新谷洋美, 岡田優子, 谷口貴子, 繁田正信, 小澤和博 : Paclitaxel起因性末梢神経障害にPregabalinが有効であった腎盂腎がんの1例. *癌と化療* (2012) 39, 1443-1445.
- 14) Taylor CP, Angelotti T, Fauman E : Pharmacology and mechanism of action of pregabalin : The calcium channel $\alpha 2-\delta$ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* (2007) 73, 137-150.
- 15) 小川節郎, 小松真由美, 大野誠一郎, 山根ひとみ, 早川和宏 : プレガバリン(リリカ[®])使用成績調査 : 中間解析結果報告. *Prog Med* (2013) 33, 2159-2171.
- 16) リリカ[®]カプセル25mg, 75mg, 150mg 医薬品インタビューフォーム (第7版), ファイザー株式会社, 東京(2013).
- 17) 信太賢治, 尾頭希代子, 小林玲音, 樋口比登実, 増田 豊 : ガバペンチンの有用性 — プレガバリンが使用困難な症例に対して —. *慢性疼痛* (2012) 31, 135-138.
- 18) Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS : The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* (2010) 150, 573-581.
- 19) 山口 忍, 宮本真紀, 吉村文貴, 松本茂美, 竹中元康, 飯田安樹 : 疼痛疾患におけるガバペンチンの有効性とその長期効果. *日臨麻会誌* (2012) 32, 366-370.
- 20) ガバペン[®]錠200mg, 300mg, 400mg, ガバペン[®]シロップ5%医薬品インタビューフォーム (第8版), ファイザー株式会社, 東京 (2013).
- 21) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, et al. : Pharmacologic management of neuropathic pain : evidence-based recommendations. *Pain* (2007) 132, 237-251.
- 22) ノリトレン[®]錠10mg, 20mg医薬品インタビューフォーム (第13版), 大日本住友製薬株式会社, 大阪 (2013).
- 23) 堀 里子, 澤田康文 : 徹底理解! 添付文書にある情報・ない情報 添付文書にある情報 — 長期間持続するテルビナフィンとノルトリプチリン, アミトリプチリンとの相互作用 —. *薬局* (2012) 63, 3572-3575.
- 24) ノイロトロピン[®]錠4単位医薬品インタビューフォーム (第7版), 日本臓器製薬株式会社, 大阪 (2013).
- 25) 井上真輔, 牛田享宏 : 神経障害性疼痛の治療. *Brain Med* (2012) 24, 19-26.
- 26) 村川和重, 森山萬秀, 柳本富士雄, 中野 範, 福永智栄, 森田美由紀, 池田和世, 神原政仁 : 【慢性疼痛の薬学的ケア】慢性疼痛の薬物治療 ノイロトロピン. *薬事* (2008) 50, 1909-1915.
- 27) 千葉知史, 伊達 久, 滝口規子, 渡邊秀和 : バルプロ酸Naが有効であった慢性疼痛の2症例. *慢性疼痛* (2010) 29, 103-106.
- 28) デパケン[®]錠100mg, 200mg, デパケン[®]シロップ5%, デパケン[®]細粒20%, 40%, デパケン[®]R錠100mg, 200mg医薬品インタビューフォーム (第20版), 大日本住友製薬株式会社, 大阪(2014).
- 29) 住谷昌彦, 山田芳嗣 : 神経障害性疼痛に対する薬物療法治療指針の考察. *Locomotive Pain Fronti* (2012) 1, 78-82.
- 30) 井上真輔, 牛田享宏 : 神経障害性疼痛の治療. *Brain Med* (2012) 24, 19-26.