

『就実論叢』第52号 抜刷

就実大学・就実短期大学 2023年2月28日 発行

がん性疼痛緩和に用いられる 麻薬性鎮痛薬の理解について

Understanding narcotic analgesics prepared to relieve patients with cancer pain

柴田隆司・吉井圭佑
毎熊隆誉・島田憲一

がん性疼痛緩和に用いられる 麻薬性鎮痛薬の理解について

Understanding narcotic analgesics prepared to relieve patients with cancer pain

柴田 隆 司 (薬学部附属薬局、薬学科医療薬学)

SHIBATA Takashi

吉井 圭 佑 (薬学部附属薬局、薬学科医療薬学)

YOSHII Keisuke

毎熊 隆 誉 (薬学科医療薬学)

MAIGUMA Takayoshi

島田 憲 一 (薬学部附属薬局長、薬学科医療薬学)

SHIMADA Kenichi

キーワード：麻薬性鎮痛薬、オピオイド受容体、がん性疼痛、鎮痛評価、服薬指導

【緒言】

1970年代より、ラットの脳内の一部を電気刺激すると鎮痛反応が誘発されること、選択的なモルヒネ受容体の拮抗薬であるナロキソンを単独で注射するとマウス Tail Flick Test における仮性疼痛反応誘発閾値が低下すること、などから、生体内に疼痛を緩和するシステムが存在することが予想された。モルヒネが示すモルモット回腸運動抑制作用を指標として、このシステムを担うモルヒネと同等なナロキソン感受性の神経伝達物質が探求された。その結果、ブタ脳からエンケファリン、 β エンドルフィンが単離されたのをきっかけに、数々の生体内オピオイドが報告された。同時に、脳内各所の電気刺激、薬物の脳内微量注射の技法により鎮痛誘発部位が特定され、さらに、下降性抑制系の存在が報告され、その抑制系にはノルアドレナリン系とセロトニン系が関与していることが報告された。これにより、三環系抗うつ薬がモルヒネの鎮痛効果を補助する補助薬として利用できる可能性が示された。受容体についても分子レベルでの検討がなされている。

疼痛が主観的判断であるが故に、薬剤師による客観性を持たせた鎮痛評価法も提案されている。

本稿では、以下の順序で、疼痛に関与する神経系の概略と疼痛の種類、オピオイド類の受容体と作用機序、麻薬性鎮痛薬の薬理学的特徴と臨床現場での使い方について、概略を述べる。

【疼痛に関与する神経系】

痛みを伝える系は個体保存のための逃避行動を惹起するためのシステムといってもよいだろう。脊髓レベルでの条件反射と相まって、被害を受ける場所からの逃避行動を形成する。また、個別の感覚であるため、痛みを客観的に評価するには適切な評価方法がない。実験動物では仮性疼痛反応としての行動を評価するしかない。患者個々の痛みを評価するには、患者からの痛みの程度を表現して頂き、痛みに対する身体反応を併せて評価をするしかない。

そして、痛みの系においては現在、下降性抑制系の存在が知られており、以下に疼痛に関与する神経系を紹介する。

解剖生理学から、痛み刺激は、侵害受容器（機械侵害刺激。温度侵害刺激、化学侵害刺激）から末梢の神経終末への刺激が一次感覚神経のA δ 線維（有髄、5-30 m / 秒、機械侵害刺激）

やC線維（無髄、< 2 m / 秒、ポリモーダル）を介して脊髓後根神経節に入り、脊髓後角のRexed層の第I、II、V層に至る（A δ 線維：Rexed層の第I、V層、C線維：Rexed層の第I、II層）。神経伝達を介して反対側の前側索を上行して、脊髓視床路（体性感覚）と脊髓・下部脳幹投射（情動）を介して、大脳皮質体性感覚野に到達して「痛み」として評価される（図1、2）。すなわち、体性感覚と情動に関した認識がなされる。そして、下降性抑制系の稼働が誘発される。この抑制系にはノルアドレナリン系（橋・延髄網様核）とセロトニン系（中脳水道周囲灰白質：PAGから背側縫線核、大縫線核）が関与する¹⁾。

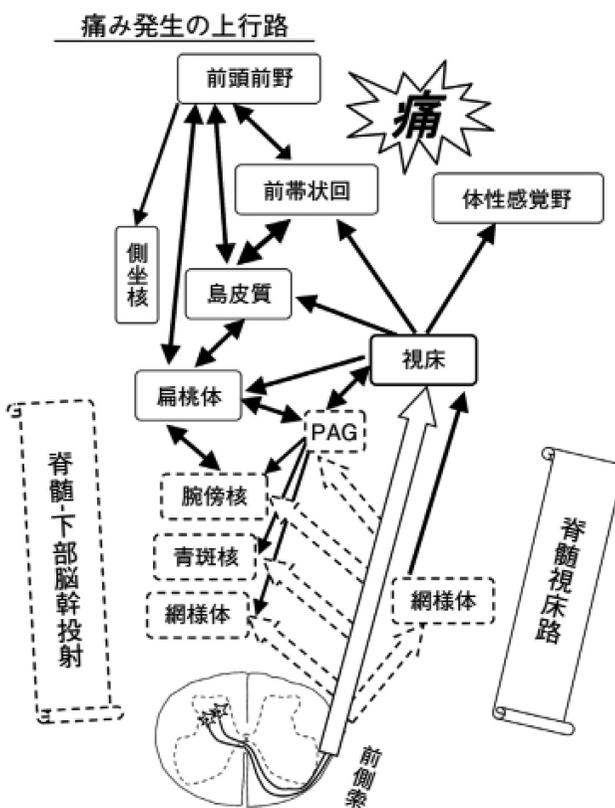


図1 疼痛伝導路と下降性抑制系²⁾

触覚との相違は図2で示される。伝える神経の太さによって伝達速度が異なり、伝達速度からは触覚（A β 線維）が先行し、痛覚が続く。鋭利なもので指を切った際には、当たったという感覚の後に痛みが伝わっていくことは経験されることである。

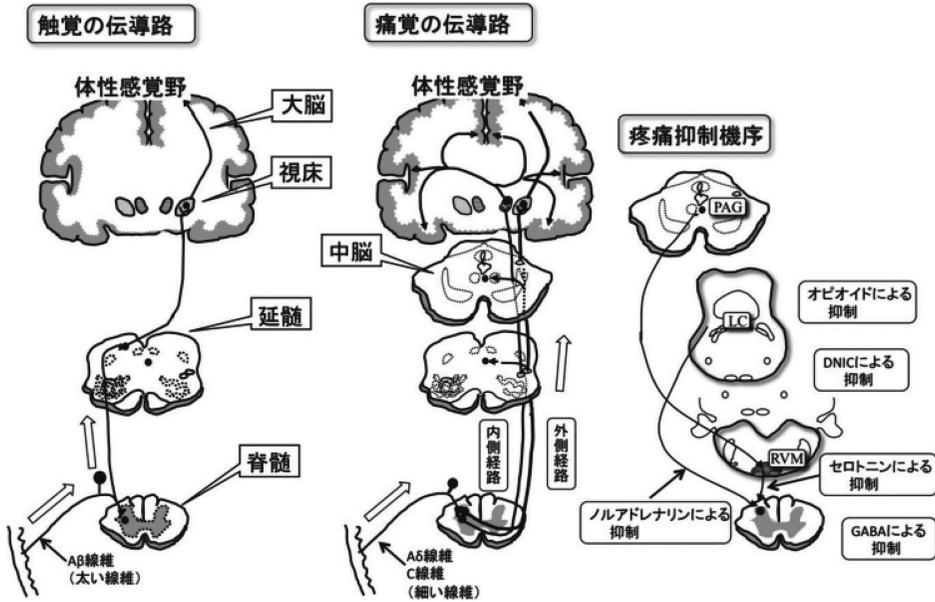


図2 触覚、痛覚刺激を伝える神経系の概略図³⁾

皮膚における受容体の存在⁴⁾、脊髄入力レベルの詳細と基本的な知見⁵⁾は個々の文献を参照していただきたい。

【オピオイド類の作用機序】

モルヒネの作用機序の解明は、古い薬物、強力な作用ということもあり、世界的に行われていた。本邦でも行動薬理学、電気生理学、生化学的薬理、分子生物学的薬理の立場から広範に行われている。これらは佐藤公道氏⁶⁻⁸⁾、南雅文氏⁹⁾の総説が詳しい。

疼痛に関連する脊髄後根神経の電気生理学反応を指標としてモルヒネの作用を確認した後、脊髄上位で離断するとモルヒネの作用が確認されなくなるという事実から、モルヒネの下降性抑制系の存在が推定された。延髄レベル以上の中枢電気刺激で鎮痛がもたらされた事、中脳水道周囲灰白質から延髄の大縫線核にいたる経路、さらに延髄傍巨大細胞網様核、延髄巨大細胞網様核などへのモルヒネ微量注射により鎮痛効果が誘導されたこと、などにより中枢の感受性の高い作用部位が同定された。ほぼ同時期に、ナロキソン単独投与で疼痛感受性が高まることが指摘されことから内在性鎮痛物質の存在が想定された。その同定も行われ5個のアミノ酸で構成されるMet/Leu エンケファリンや31個のアミノ酸で構成されたβエンドルフィンなどが抽出・同定された⁶⁾。

推定される下降性抑制系の経路は、中脳水道周囲灰白質を起点として縫線核、大縫線核を介し脊髄に至るセロトニン系がある。そして、延髄傍巨大細胞網様核などの延髄レベルから青斑核を介し脊髄に至るノルアドレナリン系が想定されている(図3左²⁾)。延髄レベルで

は延髄傍巨大細胞網様核、延髄巨大細胞網様核などが関与してノルアドレナリン系の起始核である青斑核を介してノルアドレナリン系の下降性抑制系が形成されている (図3右⁶⁾)。

下行性の制御経路

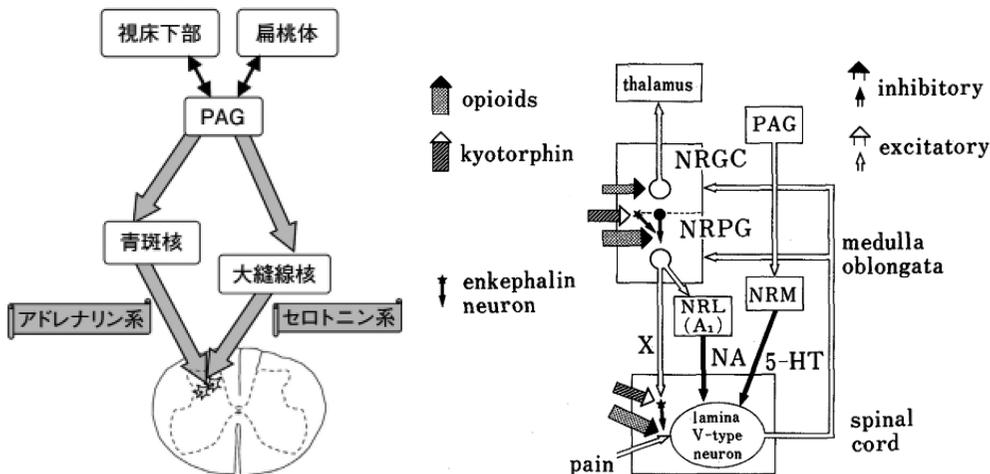


図3 下降性抑制系の概念図

左：ノルアドレナリン系とセロトニン系の経路

右：延髄～脊髄での神経核の連絡図

上記の神経系における薬理学知見はどうか。代表薬物のモルヒネと類似薬の受容体結合の親和性から、麻薬性薬物が結合する受容体は、 μ 受容体、 κ 受容体、 δ 受容体が想定された。それぞれの発現部位と特徴、その生理機能についても推定されている¹⁰⁾ (表1)。いずれも鎮痛作用に関与するが、 μ 受容体への結合が最も強力な鎮痛をもたらすようである。麻薬特有の依存性には μ 受容体が促進的に関与し、 κ 受容体は抑制的に関与している。

表1 各オピオイド受容体の特徴

受容体タイプ	μ 受容体	κ 受容体	δ 受容体
生理機能	鎮痛、鎮咳、多幸福感、身体的・精神的依存、徐脈、消化管運動抑制、搔痒感、尿閉、神経伝達物質の遊離抑制など	鎮痛、鎮静、鎮咳、縮瞳、徐脈、利尿、嫌悪感、呼吸抑制、身体違和感など	鎮痛、情動、身体的・精神的依存、呼吸抑制、神経伝達物質の制御など
主な発現部位	大脳皮質、視床、扁桃核、青斑核、孤束核、黒質、線条体、視床下部、中脳、脊髄、一次感覚神経など	脊髄、線条体、側坐核、孤束核、視床下部、視床、中脳など	大脳皮質、側坐核、線条体、中脳など
主な特徴	脳内に多く存在し、鎮痛作用の大部分を媒介する。また全身の他臓器にも存在するので主要な副作用 (呼吸抑制、多幸福感、鎮静、依存等) も媒介する	視床下部・脊髄に多く存在し、脊髄レベルでの鎮痛効果を担い、鎮静や不快感にも関与するが、依存には関与しない	錐体外路に多く存在し、鎮痛効果にも寄与しているがあまり強くはない。情動・神経伝達物質の抑制や依存に関与する

細胞膜レベルでの作用を図示したものが図4¹¹⁾である。各受容体のアゴニストが同時に示されている。 β エンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィンAはそれぞれの受容体への内在性アゴニストである。各脳部位が刺激されることによりその部位が有する機能を発現することになる。情動系では情動抑制や報酬系を介した依存形成に関与し、下降性抑制系では鎮痛に関与する。呼吸器系では鎮咳作用・呼吸抑制、消化器系では催吐作用と便秘（下痢止め作用）を誘発することになる。

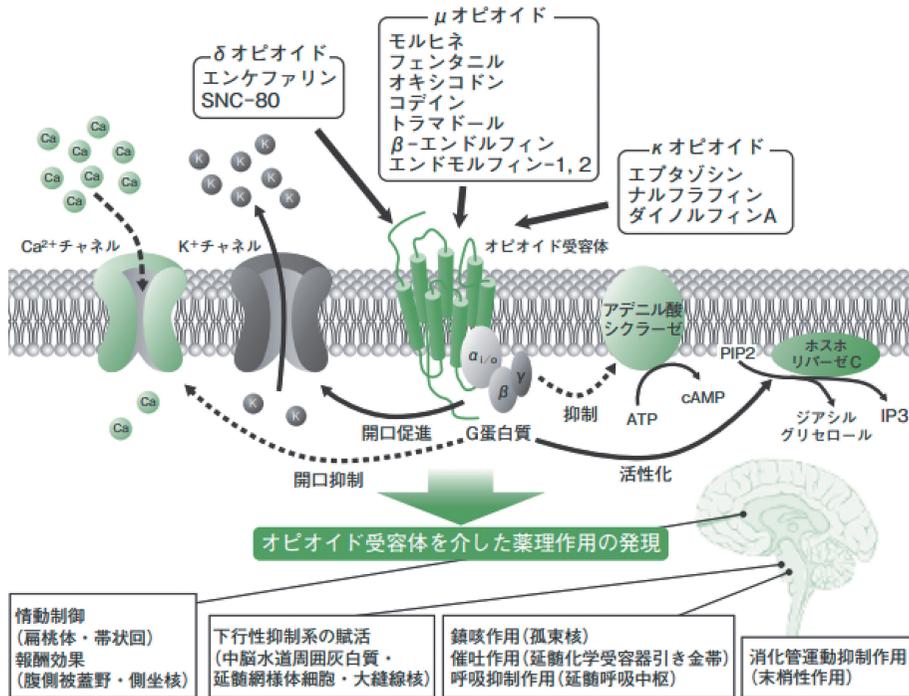


図4 オピオイド_薬理的知識

【がん性疼痛の種類】

まず、痛みの種類から検討してみたい。関与する神経系から、疼痛部位が明確で外傷性の痛みに代表されるような体性痛、疼痛部位が広範囲に及ぶ腹痛に代表される内臓痛、神経痛や痺れに代表される神経障害性疼痛に分類できる¹²⁾ (表2)。関与する神経系や神経への影響から痛みの性質も異なる。特に神経障害性疼痛は腫瘍組織の増大・転移に伴い、脊椎圧迫症候群、腕神経叢浸潤症候群、腰仙部神経叢浸潤症候群・悪性腸腰筋症候群などに起因するものがある。さらに、痛みだけでなく、それに伴う随伴症状が誘発され、いずれも生活の質(QOL)に悪影響を及ぼすことは言うまでもない。また、神経障害性疼痛では有効な治療薬が少ないのが現状である。

表2 痛みの神経学的分類

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、などの管腔臓器 肝臓、腎臓などの被膜を持つ固形臓器	末梢神経、脊髄神経、視床、大脳などの痛みの経路
痛みを起こす刺激	切る、刺す、叩くなどの機械的刺激	管腔臓器の内圧上昇 臓器被膜の急激な伸展 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 機械的刺激 術後早期の創部痛 筋膜や骨格筋の雲霧に伴う痛み	消化管閉塞に伴う腹痛 肝臓内腫瘍内出血に伴う上腹部・側腹部痛 膀胱がんに伴う上腹部・背部痛	がんの腕神経浸潤に伴う上肢のしびれ感を伴う痛み 脊椎転移の硬膜外浸潤、脊髄圧迫症候群に伴う背部痛 化学療法後の手足の痛み
痛みの特徴	局在が明瞭な持続痛が体動に伴って増悪する	深く絞られるような、押されるような痛み 局所が不明瞭	障害神経支配領域のしびれ感を伴う痛み 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関連痛を認める	悪心・嘔吐、発汗などを伴うことがある 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、運動障害を伴う
治療における特徴	突出痛に対するレスキュー薬の使用が重要	オピオイドが有効なことが多い	難治性で鎮痛補助薬が必要になることが多い

そして、鎮痛薬で対処していてもいわゆる薬の切れ目や体動で生じる突出痛にも対応が必要となる。突出痛に対しては即効性の剤型が利用される¹³⁾(表3)。

表3 突出痛のサブタイプ

	体性痛	内臓痛	神経障害性疼痛
1. 予測できる突出痛	歩行、立位、坐位保持などに伴う痛み(体動時痛)	排尿、排便、嚥下など伴う痛み	姿勢の変化による神経圧迫 アロディニアなどの刺激による痛み
2. 予測できない突出痛			
1) 痛みの誘因があるもの 随伴痛	ミオクローヌス、関など不随意的動きに伴う痛み	消化管や膀胱などに伴う痛み(痙攣など)	咳、くしゃみなどに伴う痛み(脳脊髄圧の上昇や不随意的動きによる神経圧迫が誘因となって生じる)
2) 痛みの誘因がないもの	特定できる誘因がなく生じる突出痛		
3. 定期鎮痛薬の切れ目の痛み	定時鎮痛薬の血中濃度の低下によって、定時鎮痛薬の投与前に出現する痛み		

がん患者が体験する痛みはどうか。上記の痛みだけではなく、がん治療による痛み、がん・がん治療と直接関係のないによる痛み、具体的には体力消耗時に発生した帯状疱疹、廃用症候群による筋肉痛なども含まれるべきである¹⁴⁾。(表4)

表4 がん患者にみられる痛み

1 がんによる痛み	内臓痛 体性痛（骨転移、筋膜の圧迫、浸潤、炎症による痛み） 神経障害性疼痛 脊椎圧迫症候群 腕神経叢浸潤症候群 腰仙部神経叢浸潤症候群・悪性腸腰筋症候群
2 がん治療による痛み	術後痛症候群 開胸後疼痛症候群 乳房切除後疼痛症候群 化学療法誘発末梢神経障害性疼痛 放射線照射後疼痛症候群
3 がん・がん治療と直接関係のないによる痛み	もともと患者が有していた疾患による痛み（脊柱管狭窄症など） 新しく合併した疾患による痛み（帯状疱疹など） がんにより二次的に生じた痛み（廃用症候群による筋肉痛など）

腫瘍の神経浸潤においては、侵襲された神経によって、その機能が障害されることになる。浸潤部位によって特徴的な痛みが発生することになるだろう。腫瘍に基づく炎症の拡大が神経圧迫の可能性があるので、ステロイド剤投与で神経圧迫が改善され疼痛緩和が期待できる場合がある¹⁵⁾。(表5)

表5 神経浸潤と痛みの特徴

浸潤部位	原因	痛みの特徴
顎神経叢	頭頸部がん 頸部リンパ節転移	顔面・耳周囲のうずくような痛み ホルネル症候群を伴うことがある
腕神経叢	乳がん、肺尖部肺がん 鎖骨上、腋窩リンパ節転移	腋窩、前胸部、肩関節周囲の痛み 前腕・手指に関連痛、感覚・運動障害を伴うことがある
腰仙部神経叢 (悪性腸腰筋症候群)	骨盤内腫瘍や腰仙椎転移、大動脈周囲の腫大リンパ節による神経叢や腸腰筋刺激・浸潤、腸腰筋転移	腰臀部の持続痛が仰臥位で増強する 腸腰筋浸潤においては股関節屈曲固定が特徴的 下肢痛、下肢筋力低下、下肢浮腫、直腸腫瘍、水腎症を合併することがある
硬膜外脊髄圧迫神経根症状	脊髄腫瘍や転移 脊髄腫瘍や転移、胸膜播種巣や脊髄周囲の腫大リンパ節の浸潤や圧迫	ほとんどの場合、背部痛が先行 神経根の障害の場合は障害神経根の神経支配領域に一致した痛みがあり、感覚・運動障害を伴う 脊髄の障害では障害レベルの帯状の痛みがあり、障害レベル以下の感覚・運動障害、膀胱・直腸障害を伴う
がん性髄膜炎	クモ膜下腔への腫瘍のびまん性浸潤・転移	頭痛が一般的な訴え 悪心・嘔吐、後部硬直、意識障害などを伴う

※ホルネル症候群：脳と眼をつないでいる神経線維が分断されるため、患側の眼瞼下垂、縮瞳、無汗症、および充血などが現れる

また、腫瘍の転移先が骨格の場合、圧迫される神経系の影響が現れるはずだ。患者や患者家族が疼痛部位を疼痛緩和のためにマッサージすることがあるが、骨転移の場合は骨折の可能性が高くなるので避けなければならない。骨転移の場合は放射線治療やビスホスホネート製剤投与で疼痛が緩和される場合がある¹⁶⁾。(表6)

表6 骨転移痛症候群 (脊椎)

腫瘍の部位	痛みの特徴	随伴症状・その他	
脊椎	頸椎	後頸部の痛み、頭頂部に放散する痛み 肩や上肢に放散する痛み、びりびりした痛み	運動による痛みの変化 上肢の進行性の感覚・運動機能障害
	腰椎	腰部正中の痛み、仙腸骨・鼠径部痛 下肢に放散する痛み、びりびりした痛み	運動や重力のかかる体勢で痛みの悪化 上肢の進行性の感覚・運動機能障害
	仙骨	腰部正中の痛み 臀部や下肢に放散する痛み、びりびりした痛み	肛門周囲や下肢の感覚・運動機能低下 膀胱・直腸障害
硬膜外圧迫	背部痛 障害脊椎レベルの神経根領域の締め付ける痛み 障害脊椎レベル以下のびりびりした痛み	進行性麻痺、感覚障害、膀胱・直腸障害 脊椎や神経根が離断する際には非常に強い痛みが生じる	

腫瘍の発現部位が内臓である場合、または内臓に転移した場合には、臓器を支配する神経に影響が及び疼痛と関連痛を誘発する。痛みの特徴¹⁷⁾が表7に示される。

表7 主な内臓痛症候群

症候群名	原因	痛みの特徴
肝拡張症候群	肝被膜の急激な伸展 圧迫による胆管・血管内圧上昇	右季肋部・側腹部・背部痛 右頸部、肩、肩甲骨部の関連痛
正中後腹膜症候群	膵臓がん、後腹膜、腹腔リンパ節転移、 膵・胆管などの脈管閉塞 腹腔神経叢浸潤	上腹部・背部の局在不明な鈍痛 側臥位で増悪、坐位で改善
がん性腹膜炎	腹部・骨盤腫瘍の体腔への広がり 腹膜炎、腹水 腸間膜の癒着	腹部膨満感を伴う痛み 腸閉塞に伴う間欠的痙痛
悪性会陰部痛	大腸・直腸、泌尿生殖器系のがんの骨盤 底浸潤、深部筋層への浸潤	疼くような持続痛が坐位や立位で増強 テネスマス、膀胱痙縮に頻尿を伴うことがある
尿管閉塞	小骨盤、後腹膜内の腫瘍、 リンパ節への圧迫や浸潤	側腹部の鈍痛 鼠径部・性器に関連痛 腎盂腎炎併発で下腹部痛、排尿時痛を伴う
卵巣がんに伴う痛み	卵巣がんの浸潤、転移	中等度以上の下腹部・臀部痛 痛みのみが再発の唯一の兆候のことがある
肺がんに伴う痛み	肺がんの浸潤、転移	上葉のがんは肩に、下葉のがんは下胸部 に関連痛を起こす。副腎転移を起こしやすく、側腹部痛の原因となる

【オピオイド類の受容体と依存性形成】

歴史的にみると、麻薬による依存性形成が社会問題になった事例は多い。アヘン戦争はその代表例であろう。第2次世界大戦後の本邦でも麻薬依存の事例が発生し、国民にその事例が認識されており、麻薬に対する忌避感の小さくはない。がん性疼痛の緩和における医療用麻薬の重要性は高く、患者の忌避感を克服しなければならない。その点で本邦の鈴木 勉氏による基礎的研究^{18~20)}が評価されている。以下に概略する。

図5に示すように、中脳辺縁系ドパミン神経系の起始核である腹側被蓋野では、介在性

GABA 神経系が中脳辺縁多巴ミン神経に投射し、抑制的に調節している。

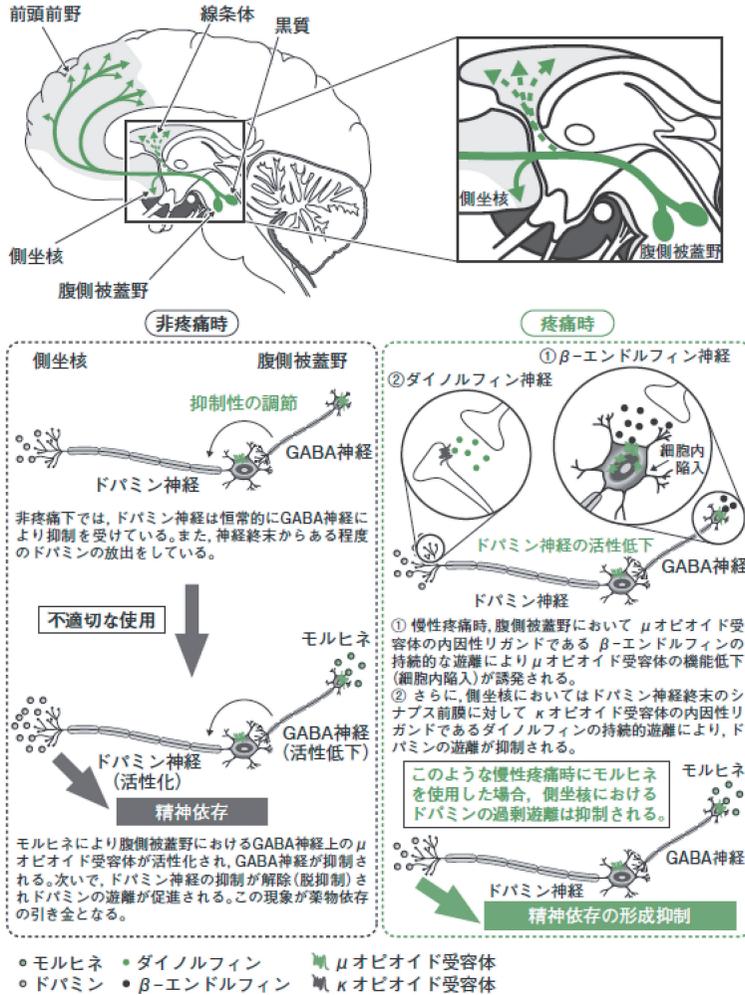


図5 慢性疼痛下におけるオピオイドの精神依存不形成機構²¹⁾

無痛時(乱用時)におけるモルヒネ投与は、このGABA神経上に存在する μ 受容体に作用して介在性GABA神経を抑制し、GABAの遊離を抑制する。その結果、中脳辺縁多巴ミン神経系が活性化され、その投射先である側坐核で多巴ミンが過剰に遊離する。報酬系に關する側坐核の活性化により、精神依存が引き起こされたと考えられる。

一方、 κ 受容体は側坐核に豊富に分布し、ここに投射しているダイノルフィンA含有神経系により、中脳辺縁多巴ミン神経系の活性化を抑制的に調節している。

神経因性疼痛下では腹側被蓋野のGABA神経に投射する β エンドルフィン含有神経系の賦活化により、 μ 受容体の機能低下が引き起こされ、多巴ミン神経系の活性化が引き起こされにくくなり、報酬系に關する側坐核の活性化が減弱され、モルヒネの精神依存が形成さ

れにくくなると考えられる。一方、炎症性疼痛下では、側坐核のダイノルフィンA含有神経系が賦活され、ひいては、ドパミンの遊離が抑制されるため、同様に、精神依存が形成されにくくなると考えられる。

上記の基礎研究は疼痛を有する患者に麻薬使用を躊躇させない根拠となっている。これにより、臨床において疼痛緩和のための医療用麻薬の使用の推進に寄与している。

【臨床現場での用い方と副作用への対処、薬剤師の関与】

モルヒネの用量-反応の相関は図6¹⁹⁾で示される。便秘、嘔気・嘔吐は鎮痛用量以下であり、副作用対策として各対応薬を併用すべきである。呼吸抑制までは10倍程度の用量差があるが、無効時の増量に際しては、眠気の増大や患者の呼吸数を観察する必要がある。患者に適した麻薬の選定にあたっては、各麻薬の特性を配慮しながら行わなければならない。薬物動態への配慮と副作用の有無が選定基準となるであろう。薬剤師としては処方された製剤の妥当性を評価し、必要量が設定されているか検討すべきだろう。

鎮痛用量は個々の患者の状態により設定するのだが、原則、持続性製剤を基本として、突発痛の出現には速効性製剤（通常の製剤）を使用して対処しなければならない。

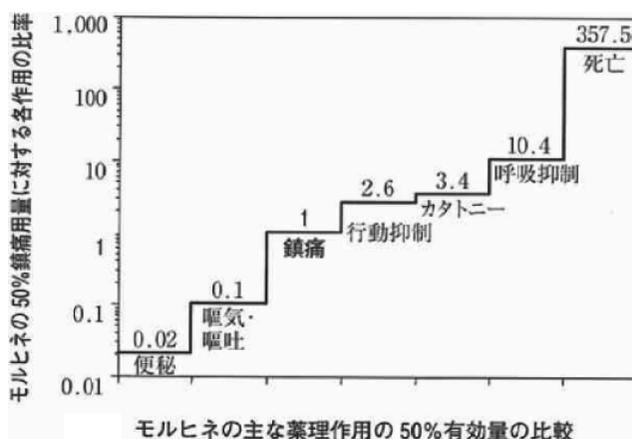


図6 モルヒネの薬理作用とED50値

鎮痛効果が減弱した場合は増量を行うが、増量後には副作用発現に注意すべきである。増量時の副作用の出現においては、出現した副作用を避けるために、麻薬の種類を変更することも配慮しなければならない。各麻薬の特徴を意識して、変更時の投与量設定は各麻薬製剤の用法も含めた換算値を指標に変更していく。

表8には、副作用が出現した場合に併用を考慮する治療薬の一覧表²²⁾を示す。特に鎮痛用量より低値で発現する副作用に対しては麻薬処方時に対処する薬剤を併用すべきであるのは言うまでもない。表には記載されていないが、掻痒感も出現する場合があり、通常の抗ヒスタミン剤で対応が可能である。

表8 副作用への対応

悪心・嘔吐	①抗ドパミン薬 ②抗ヒスタミン薬 ③緩下剤	プロクロルペラジン、メトクロプラミド、 ドンペリドン、オランザピン、ペロスピロンなど ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン複合剤 (トラベルミン® など)、クロルフェニラミンなど 酸化マグネシウムなど
便秘	①大腸刺激性下剤 ②緩下剤 ③経口末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬	センノシド、ピスコルファートなど 酸化マグネシウムなど ナルデメジントシル酸塩錠
眠気		過量投与の可能性を疑い減量を考慮 オピオイドスイッチング オピオイド鎮痛薬以外の原因の可能性（高カルシウム、低ナトリウム、貧血、感染症、脳転移など）に注意する。
呼吸抑制		傾眠がみられる場合は、呼吸抑制の初期症状と考え、オピオイド鎮痛薬の投与量の減量などを考慮 重篤な呼吸抑制の場合は気道を確保したうえ、必要に応じオピオイド拮抗薬（ナロキソン）の投与を考慮
せん妄		せん妄症状を抑制する薬剤にはハロペリドールなど 当該オピオイド鎮痛薬の減量・中止あるいはオピオイドスイッチングを考慮
排尿困難、尿閉		オピオイド鎮痛薬の投与中止を必要とするのではないが、排尿障害は重篤な場合、尿閉に至ることがあることに留意 排尿障害時の治療薬 プラゾシン塩酸塩、ベタネコール塩化物など

医療用麻薬の使用法 _guide2017_03, p.50～53 副作用と対策の文中内容を改編

また、強オピオイドで報告された副作用報告の資料²³⁾では、副作用報告の上位20項目のうち消化器症状、精神症状、呼吸器症状で分類すると、それぞれ、19.53%、19.39%、8.58%を示した。この頻度で注目すべきは消化器症状である。悪心嘔吐・便秘に関しては麻薬処方とともに制吐剤と緩下剤とが併用されている²⁴⁾にも拘らず、このような数値が出されている（表9）。薬効だけでなく副作用についても、患者に寄り添った観察とアドバイスが必要である。

表9 JADER を用いた疼痛緩和領域における強オピオイド*の副作用報告率
上位20項目 *モルヒネ、オキシコドン、およびフェンタニル

副作用	報告件数 (報告率)	副作用	報告件数 (報告率)
せん妄	241 (6.79%)	麻痺性イレウス	54 (1.52%)
呼吸抑制	190 (5.36%)	薬物相互作用	50 (1.41%)
悪心	187 (5.27%)	倦怠感	43 (1.21%)
嘔吐	173 (4.88%)	誤嚥性肺炎	41 (1.16%)
傾眠	149 (4.20%)	間質性肺疾患	38 (1.07%)
意識変容状態	91 (2.57%)	肝機能異常	37 (1.04%)
食欲減退	91 (2.57%)	呼吸困難	35 (0.99%)
便秘	86 (2.42%)	イレウス	34 (0.96%)
意識レベルの低下	65 (1.83%)	離脱症候群	34 (0.96%)
薬剤離脱症候群	65 (1.83%)	腸閉塞	31 (0.87%)

しかしながら、麻薬性鎮痛薬ですべての痛みから患者を解放できるわけではない。単純に考えても、麻薬性鎮痛薬の主な作用機序である下降性抑制系が関与していない神経系からの痛み発現には鎮痛は期待できない。さらには、 μ 受容体が分布しない神経系に対しても同様

である。ここでは、鎮痛補助薬が併用投与される。腫瘍組織周囲の炎症による神経への物理的圧迫を軽減するために抗炎症剤としてのステロイド剤や抗炎症性解熱鎮痛薬（NSAIDs）、神経伝達を遮断する局所麻酔剤などは代表例であろう。

麻薬がその有効性を発揮しづらい痛みは神経障害性疼痛である。がん化学療法の実施において、シスプラチン、オキサリプラチンなどの白金製剤、バクリタキセルなどのタキサン系、ビンクリスチンなどのビンカルカロイド類、ボルテゾミブなどの分子標的薬などが末梢神経障害を誘発することが報告されている。さらに、固形がんの場合は外科的治療が優先されるので腫瘍部位の摘除による神経障害も想定できる。脊髄レベルでの関連痛発現は神経障害誘発の契機となるであろう。これらに対し、プレガバリン、ミロガバリンベシル酸塩などが適応を有している。

以下に、鎮痛補助薬の種類と適応となる痛みの性状（表10²⁵⁾）、神経障害性疼痛 薬物療法アルゴリズム（表11²⁶⁾）を示す。

表10 鎮痛補助薬の種類と適応となる痛みの性状

	鎮 痛 機 序	適応となる痛みの性状
抗うつ薬	シナプスでノルアドレナリンとセロトニン再取り込み阻害による脊髄下降性抑制系の賦活化、オピオイド効果増強、NMDA 受容体遮断	持続的な異常感覚を伴う痛み
抗けいれん薬	末梢／中枢性異所性放電や異常興奮抑制 1) Na チャネル遮断、2) Ca チャネル遮断、3) GABA 作用増強	発作性の刺すような痛み 電撃痛、体動に無関係
抗不整脈薬	Na チャネル遮断薬、神経膜安定 末梢／中枢性異所性放電や異常興奮抑制	持続的な灼熱痛、発作性の刺すような痛み、電撃痛
NMDA 受容体拮抗薬	脊髄後角作動性ニューロンの NMDA 受容体を遮断し中枢性感作を減弱	Allodynia と異常感覚を伴う痛み オピオイド耐性発現時、体表痛
ステロイド	抗炎症、抗浮腫作用、神経幕の安定化 (倦怠感の軽減、食欲増進)	頭蓋内圧亢進、骨転移、 神経・脊髄圧迫痛
ビスホスホネート剤	破骨細胞抑制効果（骨転移の進展予防） 骨転移に伴う高カルシウム血症	骨転移の痛み

表11 神経障害性疼痛 薬物療法アルゴリズム

段 階	薬 剤
第一選択薬※2	プレガバリン ガバペンチン デュロキセチン アミトリプチリン ノリトリプチリン イミプラミン
第二選択薬※3	ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 トラマドール
第三選択薬	オピオイド鎮痛薬（フェンタニル、モルヒネ、オキシコドン、ブプレノルフィンなど）

次に、医療用麻薬の投与期間を検討してみる。がんを発症する人数は2人に1人とされているが、癌で死亡するのは3人に1人とされている。その差ががんに克服できた人数になると思われる。所謂、がんサバイバーである。鎮痛薬が必要な方も居られることになる。

懸念されるのは、長期投与に及ぶ可能性があるため、依存形成や耐性が問題であろう。

表12²⁷⁾には慢性疼痛の原因別分類、表13²⁷⁾には慢性疼痛と治療のアルゴリズムを示す。慢性疼痛の発生部位や慢性疼痛の原因を考慮し、それに対し適切な処置および薬物投与が必要になる。医療用麻薬が必要なのかの判断が求められる。長期に及ぶ薬物投与においては、依存形成に注意すべきである。慢性疼痛治療に対する使用薬物は、慢性疼痛診療ガイドライン²⁸⁾に示されている。

表12 慢性疼痛の原因別分類

慢性疼痛の原因別分類
1. 精神病的障害（統合失調などに伴う痛み＝内因性障害） 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＝心因性障害） 3. 神経障害性障害（身体疾患に伴う痛み＝外因性障害） 4. その他の慢性痛 仮面うつ病（気分障害）、詐病（虚偽性障害）、ヒステリー（転換性障害）、心気症、身体化障害

表13 慢性疼痛の発生部位別分類

慢性疼痛の発生部位別分類
1. 頭頸部：緊張型頭痛、片頭痛、群発発作、三叉神経痛、側頭動脈炎 2. 顎部：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、肋軟骨痛、胸肋関節痛 5. 腰腹部：機能性胃腸症、腰痛、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、変形性脊椎症、骨粗鬆症に伴う圧迫骨折 6. 下肢：膝関節症、むずむず脚症候群 7. 全身：帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経症、癌性疼痛、線維筋痛症

慢性疼痛に適応症を有する医療用麻薬があるので、慢性疼痛で使用されている場合には、表14に示す危険因子を配慮し、危険兆候を見逃さないように患者に接していく必要がある²⁹⁾。

表14 オピオイドの乱用・依存の危険因子と早期発見のための危険徴候

a. 危険因子	b. 軽微な危険徴候
<ul style="list-style-type: none"> ・物質乱用の既往 ・物質乱用の家族歴 ・若年者（45歳未満） ・若年時の性行為依存 ・精神疾患 ・薬物使用の一般化 ・心理的ストレス ・多数の物質の乱用 ・生活環境が不良（家族の支援が弱い） ・禁煙困難 ・物質やアルコール依存のリハビリ歴 ・オピオイドへの関心 ・痛みによる機能障害 ・痛みの過度の訴え ・原因不明の痛みの訴え 	<ul style="list-style-type: none"> ・高用量のオピオイド処方への欲求 ・激しい痛みがないにもかかわらず薬を貯める ・特定の薬物の処方を希望 ・他の医療機関から同様の薬物の入手 ・許容を超える量への増量 ・痛み以外の症状の緩和のための不適正使用 ・処方医の予測に反した薬の精神効果の出現
	c. 重篤な危険徴候

日本ペインクリニック学会、非がん性慢性〔疼〕痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン、9章オピオイド使用中の諸問題、文中内容より表を作成

緩和医療においては、全人医療が求められる³⁰⁾。疼痛は薬物療法で対応しやすい範疇になるので、医療用麻薬や鎮痛補助薬に関する知識は医療者だけでなく、患者の理解が必要である。

がん治療における疼痛緩和の有用性は、患者の体力を温存させることが出来るので、がん治療回数を増加させることが可能となってくる³¹⁾。そのため、腫瘍組織の増殖速度を抑制できることになる。図7では、小細胞性肺癌患者で初期からの緩和ケアを受けた群と標準治療の群との生存者数の経時変化を示す。初期からの緩和ケアを受けた群は生存期間の延長が示されている。それがたとえ数カ月であろうとも、その期間に患者の人生観や家族との関係の見直しが可能となるであろう。単に疼痛管理ができるという事実を超えた効果であると思われる。

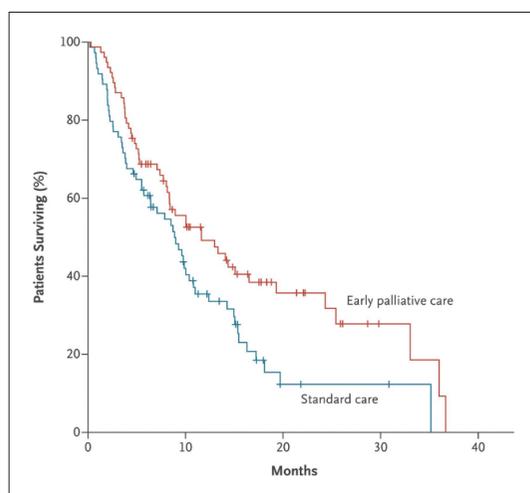


図7 小細胞性肺癌患者で初期からの緩和ケアを受けた群と標準治療の群との生存者数の経時変化

このことは、患者を観察している看護師の立場からも報告³²⁾があり、図8に示すように、患者のがんに対する意識の変化や希望の変化が示されている。これは、存命の期間が延長されることにより、より明確な変化になると予測される。そして、がん患者が穏やかな死を迎えることが期待される。実現可能な希望を求めていくこと、家族とのかかわりを深化させること、そのような機会を提供できることになるのであろう。上記の事実は、緩和ケアを受けらうえで積極的な理由になるであろう。

また、人生経験の少ない薬剤師が、がんで苦しむ患者に対して積極的にアプローチしていくうえでの根拠となると考える。

さらに、がん患者が感じる思いがどのようなものであるか。患者の気持ちの変遷を追跡した報告³³⁾では、希望の変化の仕方が具体的な言葉として表現されている。また、類型化を試みた報告では、医療関係者が患者に対峙していく際の流れを図式化している(図8)。キューブラー・ロスが提唱した死の受容過程(否認、怒り、取引、抑うつ、受容)があるが、個人の変化がどの段階にあるかは他者との会話がなければ判然としない。患者の心情を把握

しつつ、薬剤師として寄り添う態度が必要であろう。

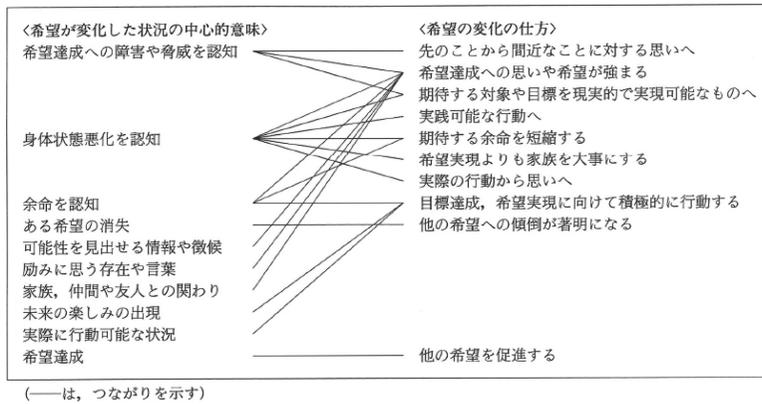
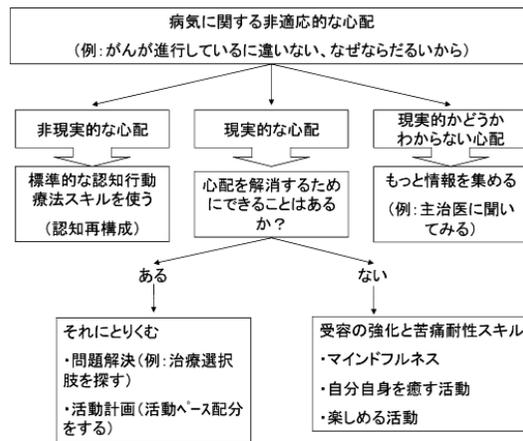


図8 希望が変化した状況の中心的意味と変化の仕方に関する関連図

さらに、患者の意識における変化を類型化した図9³³⁾を下記に示す。そして、それに対する医療者側の対応が示されている。



それでは現場では、患者の麻薬に対する対応は如何であろうか。外来進行がん患者のがん疼痛セルフマネジメントと痛みの関連から、56名の患者から自己記入式質問用紙を用いた調査では以下のことが判明した³⁴⁾。すなわち、医療関係者から麻薬服用について指導されていた点について、「医療用麻薬を自分の判断でやめていない」、「医療用麻薬を決められた時間に使用している」、「痛みがとり切れないとき、医療者に報告・相談している」、「レスキュー薬は痛みが出たとき使用している」、「眠気があるとき、無理な行動はしていない」などの指導内容は、患者の90%以上が順守していたことが判明した。

さらに、「医療用麻薬を決められた時間に使用している」者は、「痛みが及ぼす生活への支障」が有意に低かった事、定時鎮痛薬の切れ目の痛みへの方略では「我慢する」者は「最も

強い痛み」、「平均の痛み」および「痛みが及ぼす生活への支障」が有意に高かった。切れ目の痛みに対して、「レスキュー薬を使用する」者および定時医療用麻薬の「使用時間を早める」者は、「平均の痛み」が有意に低かった事が示された。

このように、患者の緩和ケアに対する行動は医療関係者からの指導に沿ったものであった。これらを踏まえて、薬剤師の立場から患者へのアプローチはどうであろうか。

患者の疼痛を評価する際には、疼痛評価が患者の主観に基づくものであり、医療関係者は患者の申告に対応しなければならない。その手段としては、患者からの自己申告法として、Visual Analog Scale (VAS)、Numeric Rating Scale (NRS) (11段階)、Face scale (小児科用) などが考案されている。意思疎通のできない患者に対しては医療関係者が患者の反応から判断する方法として、Behavioral Pain Scale (BPS) (表情・上肢の動き・人工呼吸器との同調性/発声を指標)、Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) (表情・体の動き・筋緊張・人工呼吸器との同調性/発声を指標) が提案されている。薬剤師が患者の疼痛評価を実施する際にはこれらの方法を採用すればよい。その経時変化を追跡し、副作用発現の有無確認とともに鎮痛薬の増量/減量、服用している鎮痛薬の変更を検討する材料となる。

さらに、患者の発言語から最適なオピオイド鎮痛薬を選択する目的で考案された愛知県薬剤師会の考案した「疼痛評価シート」^{35,36)} やそれに改訂を加えた「疼痛評価シート修正版」(図11)³⁷⁾ が提案されている。特に後者は患者発言の単語を類型化して調査しやすくしたり、発言の内容からどのカテゴリーの鎮痛薬が有効性を示すかを示唆できたりするもの(図10)となっている。鈍痛感・締め付け感、情動的表現の疼痛に対しては医療用麻薬の有効性が高いが、神経障害性疼痛を想起させる表現はその有効性が低いことが示されている。神経障害性疼痛を想起させる表現をされる事例に対しては、神経障害性疼痛に適応を持つ薬剤の使用を検討すべきである³⁷⁾。

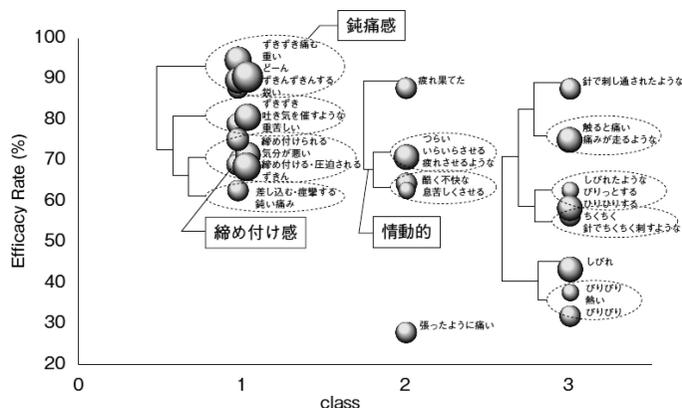


図10 患者の疼痛表現 (class 1~3) と医療用麻薬の効果発現の比較
class 1 鈍痛感・締め付け感、2 情動的発言、3 神経障害性疼痛の発言

薬剤師が医師に提案する薬剤選択においては、医療用麻薬の種類や剤型は多角化しており、その性能における使い分けを理解しなければならない。その意味で、患者状態（腎機能、肝機能）と代謝動態とを指標にした使用ガイドライン³⁸⁾（図12）が提案されている。その際にも薬品相互作用を意識した提案がなされるべきである。そして、鎮痛補助薬の併用を患者の状態を配慮しつつ提案すべきだろう。医療用麻薬の副作用において示したように、譫妄を中心とした精神系の副作用は薬剤変更の契機になることが多い。比較的副作用の少ないアセトアミノフェンなどが考慮の対象になってもよいのでは考える。腎障害時ではモルヒネの代謝産物は蓄積性があり、その副作用からモルヒネ以外の使用が考慮される。脂溶性が高いフェンタニルは中枢性の作用が中心と考えられるため、末梢性の副作用が多い症例では使用が検討されて良いだろう。

疼痛評価シート

患者氏名: _____ 患者ID: _____

記入日時: _____年 _____月 _____日 _____曜日 午前/午後 _____時 _____分

痛みの性質	痛みなし ← → 耐えられないほどの痛み	
ズキズキ 重い	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0. 痛みが全くない 2. わずかな痛みがある 4. 軽度の痛みがあり、少し辛い 6. 中等度の痛みがあり、辛い 8. かなり痛みがあり、とても辛い 10. 耐えられない程の痛みがある
ズキンズキン 締め付けるような	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
どーん 鋭い	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
辛い 疲れ果てた	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
チクチク 刺し通す		
ピリッ 触っただけで痛みを感じる	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
ビリビリ 痛みが走る	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
その他() しびれるような 灼けるような	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

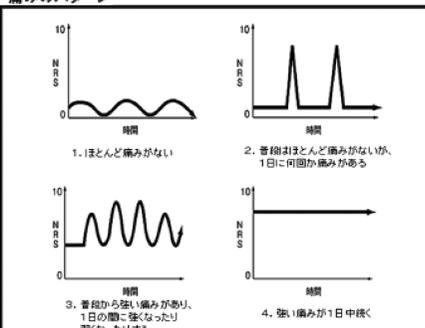
定期鎮痛薬の処方内容

薬名	服用量	服用時間
オピオイド		
NSAIDs		
その他の鎮痛薬		

鎮痛薬(レスキュー)の使用状況

薬名	服用量	服用時間

痛みのパターン



1. ほとんど痛みがない
2. 普段ほとんど痛みがないが、1日に何回か痛みがある
3. 普段から強い痛みがあり、1日の間に強くなったり弱くなったりする
4. 強い痛みが1日中続く

鎮痛薬(レスキュー)使用後の痛みの強さ

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
なし あり

痛みの部位

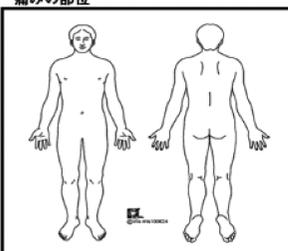


図11 疼痛評価シート（修正版）

図11 疼痛評価シート（修正版）

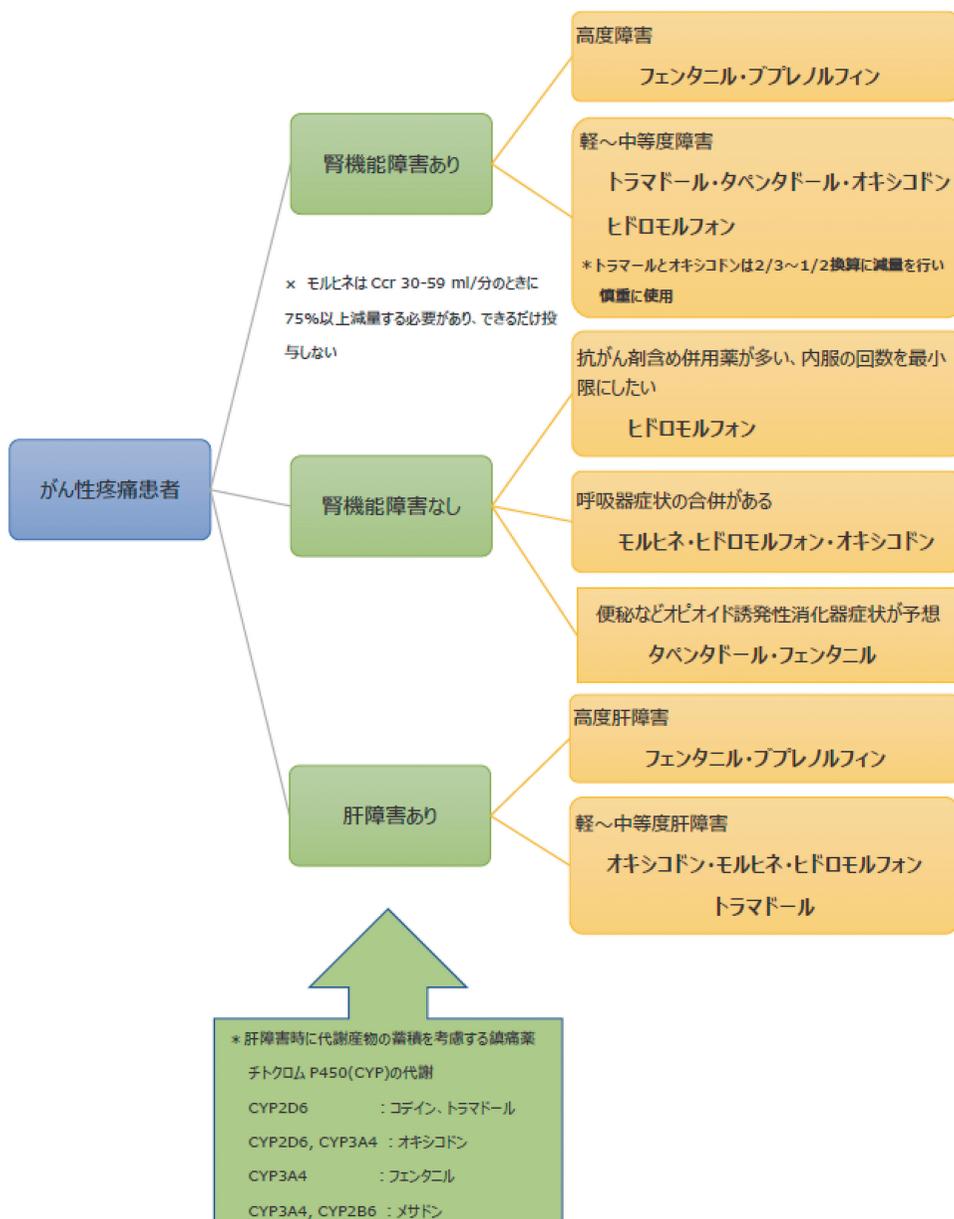


図12 腎障害、肝障害、相互作用を考慮した医療用麻薬の使用アルゴリズム

一方、新しい作用機序を有する鎮痛薬の開発にも期待したい。作用点に関与する物質に注目し、その拮抗物質などの可能性を検討していくものと思われる³⁹⁾。(図13)

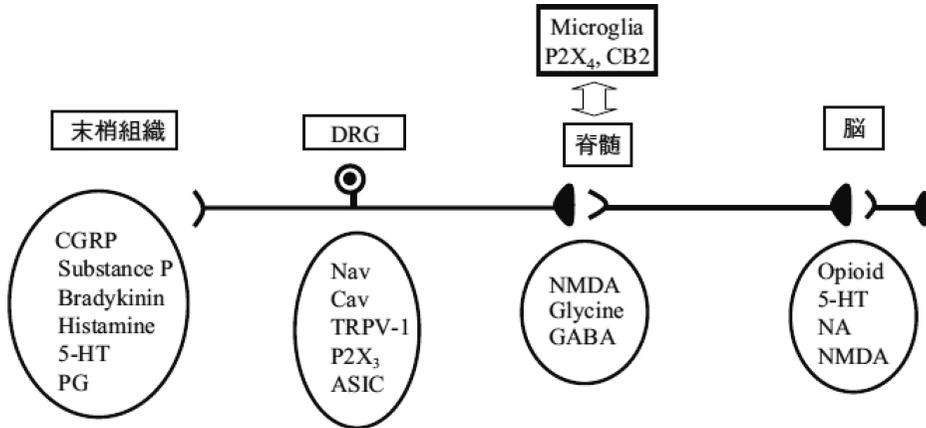


図13 痛みのターゲット分子および存在部位備考：Nav, Cav, TRPV-1, P2X₃, P2X₄, CB2, NMDA, 5-HT および NA は本文参照。CGRP (calcitonine gene - related peptide), Substance P, Bradykinin, Histamine, ATP (adenosinetriphosphate), PG (prostaglandin)：末梢組織で炎症性メディエーターとして産生され、一次感覚ニューロンの感受性を増大させる。ASIC (Acid - sensing ion channel)：プロトンがリガンドとして作用するプロトン感受性カチオンチャンネル。Opioid：morphine を代表として中脳水道周囲灰白質に作用し、痛覚の下行性抑制系を賦活する。Glycine：glycine 作動性シナプスによる抑制性神経伝達あるいは NMDA 受容体の制御が考えられている。GABA (γ -aminobutylic acid)：脊髄では glutamate の遊離抑制作用が報告されている。

【まとめ】

本報では、麻薬の薬理学的内容からその使用に際しての問題点、薬剤師としての対応などについて解説した。分子薬理学での発展とその成果に目を見張るものがある。一方、現場でそれが活かされる日を待たなくてはならない。現在での知識の上に立って現場で応用していく態度を醸成しないと周囲の医療専門職からは評価されなくなるであろう。いくら知識が豊富であろうとも、それを現場で活かさなければ「添付文書の情報を見れば判るよね」の一言で済まされてしまうはずである。薬剤師は新しい知識の修得と現場での応用力が試されるということを意識しなければならない。

【利益相反】 開示すべき利益相反状態はない。

【参考文献】

1. 大島秀規、痛覚に関する伝導路と下降性疼痛抑制系、日大医誌 vol. 69, p.159-163, 2010
2. 小山なつ、等 誠司、痛みの伝導路—歴史から学ぶ—、脊髄外科、vol.29, p.287-292, 2015
3. 小山なつ、痛みと鎮痛の基礎知識—痛みの学説と電気刺激治療の歴史—、理学療法、vol.40, p.726-731, 2013

4. H.P.Rang, S.Bevan, A.Dray, Chemical activation of nociceptive peripheral neurons, British Medical Bulletin vol. 47, p.534-548, 1991
5. 黒澤美枝子、痛みの生理学、理学療法科学、vol.15, p.73-79, 2000
6. 佐藤公道、オピオイドの鎮痛作用機序、薬学雑誌、vol.102, p.1-16, 1982
7. 佐藤公道、痛覚情報伝達機構及びオピオイド受容体に関する神経薬学的研究、薬学雑誌、vol.120, p.1291-1307, 2000
8. Masamichi Satoh, Molecular Pharmacology of Opioid Receptors , Pain Research, vol.15, p.1-8, 2000
9. 南 雅文、オピオイド受容体の分子薬理学的研究、日薬理誌 vol.123, p.95-104, 2004
10. オピオイド鎮痛薬の特徴と種類について <https://municipal-hospital.Ichinomiya.aichi.jp/wp-content/uploads/2018/07/201803.pdf> 2022/9/24 アクセス
11. 日本緩和医療学会・緩和医療ガイドライン委員会、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014年版）p.43 https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/pdf/02_04.pdf 2022/9/24 アクセス
12. 日本緩和医療学会・緩和医療ガイドライン委員会、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014年版）、p.18 https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/pdf/02_01.pdf 2022/9/24 アクセス
13. 日本緩和医療学会・緩和医療ガイドライン委員会、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014年版）p.24 <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/pdf/pain2014.pdf> 2022/9/24 アクセス
14. がん疼痛の分類・機序・症候群—日本緩和医療学会 本文 p.25 <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/pdf/pain2014.pdf> 2022/9/24 アクセス
15. 日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2020年版）本文 p.32 <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2020/pdf/pain2020.pdf> 2022/9/24 アクセス
16. 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（2014年版）本文 p.30 <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/pdf/pain2014.pdf> p.30 2022/9/24 アクセス
17. 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（2014年版）本文 p.31 <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/pdf/pain2014.pdf> p.31 2022/9/24 アクセス
18. 鈴木 勉、医療用麻薬の薬理学的特徴、Drug Delivery System, vol.20, p.505-512, 2005
19. 鈴木 勉、慢性疼痛下におけるモルヒネ依存の修飾とその機序、薬学雑誌、vol.121, p.909-914, 2001

20. 鈴木 勉、矢島義識、成田 年、ペインクリニックと依存性薬物、日本ペインクリニック学会誌 Vol.12, p.365-373, 2005
21. 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 (2014年版)、p.71 オピオイドの薬理学的知識
22. 厚生労働省、医療用麻薬の使用法 guide2017_03 p.50～53 副作用と対策の文中内容を改編 https://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/iryo_tekisei_guide2017_03.pdf 2022/9/24 アクセス
23. 永井純子、植沢芳広、加賀谷 肇、わが国の医薬品副作用データベースに基づく強オピオイドによる副作用の特徴解析、Palliative Care Research、vol.10, p.113-119, 2015
24. 山口重樹、痛みを負けない、がんを負けないために知っておくべきこと～痛みの訴え方から最新の薬物療法について～、四国医誌、vol.73, p.3-10, 2017
25. 井関雅子、鎮痛補助薬の最新ストラテジー、日本緩和医療薬学雑誌、Vol.1, p.75-82, 2008
26. 医療用麻薬—適正使用 ガイダンス—厚生労働省2017 p.7～11
27. 井上 紳、慢性疼痛と治療のアルゴリズム、Dental Medicine Research vol.32, p.221-225, 2012
28. 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ、慢性疼痛診療ガイドライン、第C章 薬物療法 p.47-74, https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001301/4/chronic_pain.pdf 2022/9/24 アクセス
29. 日本ペインクリニック学会、オピオイドガイドライン、9. オピオイド治療中の諸問題 p.49, https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/pdf/shi-guide03_18.pdf 2022/9/24 アクセス
30. 浜 善久、緩和ケアの理念とがん性疼痛の特徴、信州医誌、vol.55, p.233～238, 2007
31. Jennifer S. Temel., Joseph A. Greer, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer, N Engl J Med vol. 363: p.733-742, 2010
32. 濱田由香、佐藤禮子、終末期がん患者の希望に関する研究、日本がん看護学会誌 vol.16 (2) p.15-25, 2002
33. 藤澤大介、がん患者に対する認知行動療法、Jpn J Gen Hosp Psychiatry、vol.23, p.370-377, 2011
34. 千葉詩織、佐藤富美子、佐藤菜保子、医療用麻薬服薬中の外来進行がん患者のがん疼痛セルフマネジメントと痛みの関連、Palliative Care Res vol.14, p.113-126, 2019
35. 稲垣聡美、加藤勝義、福浦久美子、他。がん患者が訴える痛みの表現に基づく痛みの評価 (第1報) — 痛みの評価方法の検討。医療薬学 2006; 32: 776-87.
36. 西田希久代、遠山幸男、他、がん患者が訴える痛みの表現と鎮痛薬の効果、Palliative Care Res vol.4, p.207-213, 2009

37. 正法院友理奈、松村千佳子、他、適切な鎮痛薬選択のためのがん患者が訴える痛みの表現語とオピオイドの効果との相関性評価、Palliative Care Res vol.8, p.368-387, 2013
38. 東北大学大学院 医学系研究科 緩和医療学分野、がん性疼痛 <http://www.kanwa.med.tohoku.ac.jp/student/pdf/manual/2021/01.pdf> 2022/9/24 アクセス
39. 砥出 勝雄、疼痛治療薬の基礎—痛みの基礎および新規疼痛ターゲット、日薬理誌 vol. 128, p.321~325, 2006