腎機能障害の疼痛治療

東京慈恵会医科大学麻酔科学講座教授
下　山　直　人
（聞き手　山内俊一）

腎機能障害者の非がん性疼痛治療について。何をどのくらいの量で使い分けるかご教示ください。

＜群馬県開業医＞

山内　下山先生、今回の話題はけっこう深刻な問題かなという気がいたしますが、一般的に痛み止めといいますと、今NSAIDsが一番多く使用されていると思われますが、腎機能悪化の副作用も有名ですので、さあどうするかというところになるかと思われます。まず具体的に痛み止めとなると、現在、NSAIDsが経口薬としては最も強いと見てよろしいでしょうか。

下山　そうですね。一般的には、痛みがあるとすると、多くの場合、炎症性の変化による痛みであることも多いということから、やはりNSAIDsを中心とした痛みの治療が始められると思います。

山内　NSAIDsを用いるときの問題点として、腎機能が悪い方に対して使う場合、２つ考えられます。一つは血中濃度が上がるということと、もう一つは腎機能自体を悪化させるということがあると思われます。血中濃度が上がることに関しては大きな問題はないと見てよろしいのでしょうか。

下山　もともと胃潰瘍とか、それから凝固障害を持つ患者さんにおいては、NSAIDsの血中濃度が上がると、それらの疾患に対する影響は多少あるかもしれませんが、通常は血中濃度の上昇という観点ではあまり気になさらないでいいように思います。

山内　そうしますと、やはり腎機能の悪化ということですね。

下山　はい。

山内　このメカニズムないし、原因というのは何かわかっているのでしょうか。

下山　NSAIDsの作用機序は、体内

にあるサイクロオキシゲナーゼ、いわゆるアラキドンカスケードを介してプロスタグランジンを産生していく過程で働く酵素に関連しています。プロスタグランジンは、発痛物質として作用し痛みを起こします。つまり、NSAIDsはサイクロオキシゲナーゼという酵素の阻害を起こして、プロスタグランジン産生、つまり発痛物質の産生を抑えることが機序と考えられます。

しかし、プロスタグランジンの中には、いわゆる体を維持する作用、例えば腎機能を維持する作用を持ったものがあり、プロスタグランジンのE２とかI２などがこれに該当します。NSAIDsは痛みを取るという点ではよい作用を持っていますが、サイクロオキシゲナーゼをブロックすることによって、血流を維持するためのプロスタグランジンの産生をも抑えてしまい腎機能を悪化させるため、患者さんにとっては負の作用を持っていることになります。痛みを取ろうとすることによって、腎機能を維持する血流を阻害してしまい、痛み止めが腎機能の障害を起こすという結果を引き起こすことになります。

山内　そうしますと、NSAIDsで腎機能が悪化しやすい例、こういったケースもそのあたりに絡みそうですね。

下山　そうですね。いわゆる腎血流への影響の問題と考えられます。ベースに脱水があったり、発熱があることで、高齢者の方とか、もともと循環血液量が減っているような状況のときにNSAIDsが投与されると、腎機能障害を少し加速するような因子になるというようにも思われます。

山内　すでに腎機能が悪いとわかっているようなケースですと、どういったものを使われますか。

下山　もちろん腎機能の程度によりますけれども、まず炎症で起こっている痛みに対しての対策としては、やはりNSAIDsを使うということが必要になる場合が多くみられます。

炎症が強くない痛みに対しては、アセトアミノフェンを使ったりということで対応できると思います。ただ、鎮痛効果が不十分であることも多く、炎症痛に関してはNSAIDsを、検査をして影響を見ながら使っていくということが必要なのではないかと思います。

山内　腎機能の検査になりますが、急速に悪化する急性腎不全のケースもあると思われますので、使い始めてからどのぐらいの頻度、間隔でこういったものを見ていったらよろしいのでしょうか。

下山　NSAIDsの影響としては、数日で腎機能障害が発生するということを考えると、急性期において影響を見るうえでは２～３日に１回、施行するのが好ましいと思いますし、ある程度使い続けた中で、腎機能が安定している場合には１週間に１回でもよいと思います。

山内　それにしても、ある程度の頻度でモニターしていかないと、しばらく経ってから急に悪化するということもあるということですね。

下山　先ほど申し上げた循環血液量の変動によってNSAIDsが及ぼす影響として、腎機能を悪化させるという要素も出てくると思います。そういう意味で使っている間は定期的に測って、腎機能に障害が出現した場合には、減量もしくは中止ということを考えたほうがいいと思います。

山内　クレアチニンクリアランス、腎機能の数値ですが、これの程度によって量を使い分ける、あるいは調節するということはどうなのでしょうか。

下山　一般的にはクレアチニンクリアランス60㎖/minというような値がNSAIDs使用にあたっての検討要素にはなっておりますので、60㎖/min以下のときには量を減量するということが最初の基準として成書に書かれています。ただ、それ以外の細かい基準というのは実際にはありませんので、これは患者さん個々に個人差があるなかで、使った反応によって投与量を調節するということになるのではないかと思います。

山内　そうしますと、特に外来などですと、クレアチニンなり、eGFRなりを見て、それで量を調節というのもなかなか難しいのではないでしょうか。

下山　難しいと思います。そういう意味でいうと、腎機能障害の方にNSAIDsを使うことを避けられる場合には避けるということです。最近は特にサイクロオキシゲナーゼの１、２（COX-１、COX-２）という酵素の中で、COX-１のほうが体の機能の維持に使われるもので、COX-２というものがいわゆる炎症のときに発生するものであることがわかってきましたので、サイクロオキシゲナーゼ２の選択的な阻害剤を使うことによって、NSAIDsの腎機能などに対する悪い影響を考えないでも痛みを取れるような時代にはなってきていると思います。

山内　具体的にはどういった薬を使われていますか。

下山　基本的にはエトドラクという薬、あとセレコキシブですね。セレコキシブが、多分一番質的には選択的サイクロオキシゲナーゼ２のインヒビターとして評価できるのではないかと思います。

山内　このあたり、使用量としては通常量から始めてかまわないのでしょうか。

下山　理論的には、セレコキシブの場合には選択性がかなり高いと思われますので、そういう点では通常量から始めてよいと思いますが、投与した結果としての血液検査は必ずやられたほうがいいと思います。

山内　除痛効果は、NSAIDsと比べていかがですか。

下山　これは経験的な印象ですけれども、セレコキシブ系で鎮痛が不十分なときに、通常のNSAIDsに代えると鎮痛効果が上がったということがありました。その点からいうと少し弱めかなという印象はあります。ただ、腎機能障害に関していうと、副作用としては少ない可能性がありますので、そういう点では腎機能が関連するときにはセレコキシブ系のほうがよいと思います。

山内　質問では、癌性の痛みは除くということですが、実際には癌性の痛みは非常に強いものが多いので、現場としてむしろ困るのはこちらのほうかなという気もいたしますが。

下山　そう思います。癌性疼痛に関しまして、アセトアミノフェンなどで補える部分の痛みでしたらいいのですけれども、癌性痛には、骨転移痛なども多く、骨の痛みは基本的に炎症性の痛みが中心ですので、NSAIDsが必要となります。また、骨転移の痛み、骨の痛みはオピオイドが効きにくいタイプといわれていますので、骨転移痛を取るためにはNSAIDsを何とか使っていきたいというふうに考える場合が多いと思います。

山内　ただし、不幸にしてうまくいかない場合、腎機能が悪化していくようなケースですが、この場合で痛みが強い場合、一般論としては最終的にはどういったものを使うのでしょうか。

下山　強い痛みに対しては、強オピオイドといわれるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルという薬が、もちろん全く効かないわけではありませんし、もともと鎮痛作用としては強いものです。そういう点ではNSAIDsを使わない状態で、強オピオイドに加えて、アセトアミノフェンを加えるというかたちでの対応がその時点では一番いい方法かなと思います。また放射線療法、ビスフォスフォネート製剤も早期に検討すべきと思います。

山内　いずれにしても、腎機能障害のある方に痛み止めを出すときには、実際は風邪薬などでけっこう出されてしまうときも多いのですが、十分注意しましょうということですね。

下山　そうですね。

山内　ありがとうございました。