

# 「痛み」との闘い

## 第1回 鎮痛薬 = pain killer



松本歯科大学名誉教授・特任教授

### 笠原 浩

(かさらは ひろし) 1937年群馬県生まれ。東京医科歯科大学歯学部卒業。代々木病院歯科口腔外科医長を経て、松本歯科大学小児歯科学講座助教授、同障害者歯科学講座教授、同病院長、ロンドン大学(UCL)客員教授、長野県医療審議会会長などを歴任。主な著書に『入れ歯の文化史』(文春新書)、『ピンピンコロリ7つの秘訣』(大月書店)、『歯科医学の歴史』(MDU出版会)、『歯科治療読本』(東京図書出版)、その他専門書多数。

現代の人々にとって最も身近な薬と言え、日常的に経験することが多い症状を緩和する医薬品、具体的には痛み止めや熱冷ましではないだろうか。アスピリンの名を知らない人はいないはずだ。古代からの「痛みとの闘い」の歴史をひもといてみよう。

### 痛み = 悪霊の仕業？

古代の人々もさまざまな痛み苦しんでいた。バビロニア人たちは、痛みを伴う病気は全て罪の報いで、神や悪魔の呪いと見なしていた。古代エジプト人も、悪霊が鼻の穴などから侵入して痛みを生じると考えていた。

痛みが神や悪霊の呪いだと考えられていた時代には、聖職者や魔術師などによる祈祷や悪魔払いの儀式などに頼る他なかったであろう。古代インカ帝国では頭蓋穿孔手術が行われていたことがミイラなどから証明されている。頭の中に巣くった悪霊を追い出すためだったと推測されるが、硬膜外出血などでの頭蓋内圧亢進による頭痛には効果があったのかもしれない。中国の『三国志』には曹操の

頭痛に対して開頭手術を申し出た華佗(世界最初の開腹手術に成功したとされる名医)が害意を疑われて処刑される話がある。

もちろん、現代医学に近い見方もあった。古代ギリシャでは、分子論を唱えた哲学者デモクリトスが、感覚は体の穴や血管に侵入した粒子によって起こり、鋭利な粒子が痛覚を生じるとした。ローマ時代の医学者ガレノスは、すでに末梢神経が感覚の機能を持つことを知っていたから、ある程度以上の強度の刺激で痛みが生じると説明している。

### オピオイド(麻薬性鎮痛薬)

経験の積み重ねによって鎮痛効果のあるいくつかの薬草も見いだされていた。古代エジプトでは、鎮痛や睡眠にケシから採取したア

ヘンが広く用いられていたようで、人類最古の医薬の記録とされる『エーベルト・パピルス』(紀元前1550年ごろ)には、ケシのチンキ(生薬の浸漬液)が嬰兒の夜泣きに効くと記載されている。メソポタミアでもケシが栽培されていた。古代ギリシャではアヘンは不思議な力を持つ薬としてさまざまな物語に登場するし、医聖ヒポクラテスは、アヘンの麻酔、鎮静、収斂作用が病気の治療に有用だと認めていたと言われている。ローマ時代にも地中海地方では痛み止めや下痢止めの薬として使われていた。意外なことに古代中国ではアヘンは知られていない。中国の本草書に登場するのは10世紀以降のことである。

ここで、アヘンについて少し考察してみよう。

地中海東部の小アジア地方を原産地とするケシ(Papaver somniferum)の未熟果実に傷をつけて滲出乳液を乾燥して固めたものを生アヘン(阿片)と呼ぶ。

1805年、ドイツの薬剤師ゼルチュルナー(Freidrich W. Sertüner, 1783-1841)が、アヘンの有効成分を取り出すことに成功した。眠りの女神モルフィウスにちなんで「モルヒネ」(morphine、図1)と名付けられたこの物質は、脳に直接作用して、強力な鎮痛作用を示し、現代でもがん患者の激しい痛みの緩和などに用いられている。生アヘンには、モルヒネ以外にもさまざまなアルカロイドが含まれ、コデイン、パパベリン、ナルコチンなどが医薬として用いられる。

こうした麻薬性鎮痛薬には、強力な鎮痛効果や拮抗薬の存在など臨床上の長所がある半面で、嗜癖と禁断現象の発現が社会的な問題となる。現代では厳し

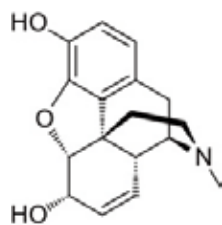


図1 モルヒネ

く規制され、それらのほとんどが麻薬施用者免許を持った医師・歯科医師以外は一切使用できない。

## アスピリンの登場

アヘンの嗜癖や依存性が社会的な問題として認識されるようになる中で、他の鎮痛作用を持つ薬草にも目が向けられていった。

ヤナギの樹皮はヒポクラテスの時代から痛風、神経痛などへの鎮痛や熱冷ましに使われてきた。中国の古い医書にも登場している。17世紀には南米原産のキナの樹皮(有効成分はキニーネ)に解熱・鎮痛の効果があり、マラリアの特効薬として知られるようになった。

1763年、イギリスの田舎牧師ストーン(Edmund Stone, 1702-1768)は、希少で高価なキナ樹皮の代用品を探す中で、シロヤナギの樹皮の抽出エキスが、悪寒、発熱、腫脹などに強い効果があることを発見し、王立協会に報告した。1830年にはミュンヘンの薬学教授ブフネル(Johann A. Buchner, 1783-1852)が、その有効成分として黄色い針状結晶を抽出し、シロヤナギの学名Salix albaにちなみsalicin(サリシン)と名付けた。1838年にはフランスの薬学者ルルー(Henri Leroux)が、サリシンから無色の針状でない結晶を分離精製してサリチル酸と命名した。やがて合成法も開発された。

この物質はリウマチ熱への有効性が認められて臨床応用されたが、苦味が極めて強く、粘膜に対する腐食性もあって、内服では胃腸障害などの副作用が無視できなかった。

ドイツの化学者 Hoffmann (Felix Hoffmann, 1868-1946、図2)は、リウマチを患う父親がサリチル酸の副作用で苦しむのを救おうと研究を進め、アセチルサリチル酸を合成した。Hoffmannが所属していたバイエル社(元々は

合成染料の製造会社であった)はこの化合物をアスピリン®と名付けて商品化し、1899年に商標登録した(図3)。

この薬は優れた鎮痛・解熱・消炎作用を示し、麻薬のように耐性を生じることもなく、陶酔感や依存性もない。まれに過敏症が出るが、毒性も低い。世界中で大量に使用されるようになり、現在まで1世紀以上にわたって、鎮痛解熱薬の王座を占め続けている。近年では、そのアセチル基が血小板シクロオキシゲナーゼを不可逆的に阻害することで血小板の凝集を抑制することが明らかにされ、血栓形成を防ぐ目的での少量の連用も行われている。

副作用として、胃腸障害を生じる可能性があり、胃を保護する薬を配合している市販薬もある。例えば、バファリン®は制酸剤であるダイアルミネート、ケロリン®は和漢薬の桂皮末を配合している。比較的まれではあるが「アスピリン喘息」などの過敏症、小児でのライ症候群の発生なども報告されている。

当初は中枢神経系に作用すると考えられて



図2 Felix Hoffmann, 1868-1946

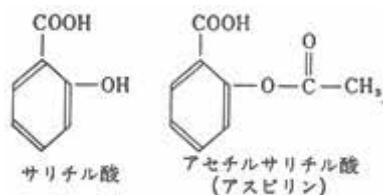


図3 サリチル酸系鎮痛薬

いたが、1971年にイギリスの薬理学者ベン(John R. Vane, 1927-2004)が「アセチルサリチル酸が体内で痛覚や発熱の伝達に関与する」という作用機序を解明し、1982年にノーベル賞を得た。

## アスピリン系以外のNSAIDs

アスピリンなど多くの合成鎮痛解熱薬は抗炎症作用をも有することから、非ステロイド性抗炎症薬(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug: NSAIDs)と総称される。アスピリン系以外のNSAIDsについて、簡単に触れておこう。

### ①ピラゾロン誘導体(いわゆるピリン系)

1883年、ドイツの化学者クノール(Ludwig Knorr, 1859-1921、図4)がキニーネの代用となる薬物を探索して、アンチピリン(図5)を開発した。最初の合成鎮痛解熱薬で、ヘキスト社からフェナゾン®の商品名で売り出された。アンチピリンはサリチル酸のような胃腸障害(消化管潰瘍)の恐れが少ないことで20世紀初頭には広く使われていて、夏目漱石の小説『吾輩は猫である』にも登場している。しかしながら、薬疹の発生頻度が比較的高いことや心臓に対する抑制作用などの毒性があるため、アスピリンの登場とともに次第に使われなくなってしまった。片頭痛の治療などに現在でも使われているミグレニン®は、アンチピリンにカフェインなどが配合されている。

アミノピリン(ピラミドン®)は、アンチピリンを改良したより強力な鎮痛解熱薬であったが、無顆粒球症などの重篤な副作用が出現する可能性があった。1960年前後に多量のアミノピリンとスルピリンを配合したアンブル入り風邪薬によって38人もの死亡例が発生したことなどで、使用禁止となった。

スルピリンも強力な鎮痛解熱薬で、かつては小児の高熱(とりわけ熱性けいれん)時に



図4 Ludwig Knorr, 1859-1921



図5 アンチピリン

対する第一選択薬として筋肉注射(後に四頭筋短縮症の原因として社会問題になった)が多用されていた。

### ②プロピオン酸系消炎鎮痛薬

イブプロフェノン(ブルフェン®)は、1960年代にイギリスのブーツ(Boots)らによって開発された鎮痛解熱薬で、アセトアミノフェン、アスピリンとともにWHO必須医薬品モデル・リストにも収載されている。

ロキソプロフェン(ロキソニンS®など)は、プロスタグランジンの合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することで炎症を鎮め、鎮痛解熱作用を示す。プロドラッグであるために、NSAIDs特有の胃腸障害が少なく、近年の日本では広く用いられており、外用薬もある。

### ③その他のNSAIDs

酢酸系として、座剤があつて即効性が高いジクロフェナク(ボルタレン®など)、貼付薬

として使われることが多いインドメサシン(インダシン®)などが使われている。インダシンは妊婦には禁忌とされている。

フェナム酸誘導体のメフェナム酸(ポンタール®など)も市販されている。

なお、アニリン系(図6)はいわゆる塩基性鎮痛剤であつて、抗炎症作用は弱い。

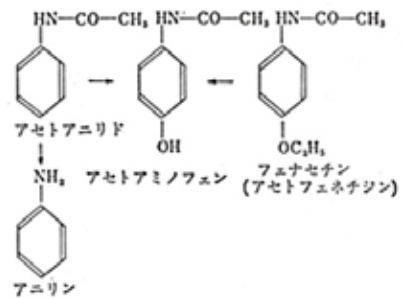


図6 アニリン系鎮痛薬

## アニリン系鎮痛薬

19世紀の半ばにコールタールから分離されるアニリンが合成染料の原料になっていた。アニリンをアセチル化したアセトアニリド(Acetanilid)に鎮痛効果があることが偶然発見された。アンチフェブリン(Antifebrin®)の名で解熱剤として市販されるようになったが、毒性が強く、メトヘモグロビン症の発現などもあり、広くは用いられなかった。

アセトアニリド誘導体から開発されたフェナセチンも、かつては広く使われた解熱・鎮痛薬であったが、腎臓に対する毒性が強いため、現在は日本薬局方からも削除されている。

アミノアセトフェン(カロナール®、アンヒバなど)はフェナセチンと近縁の化合物であるが、前二者とは違って副作用が少なく、これまでに知られた鎮痛解熱薬の中では最も安全性が高いと考えられ、現代では世界で最も利用される鎮痛薬や総合感冒薬の主薬となっている。(つづく)