

抗痙攣薬ガバペンチンの基礎と臨床

Basic and Clinical Aspects of Anticonvulsants “Gabapentin”

広島大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔蘇生学 准教授
濱田 宏
Hiroshi Hamada

近年、本邦で発売された新しい抗痙攣薬であるガバペンチン (Gabapentin) は、従来の抗痙攣薬とは作用機序が異なるため、他の抗痙攣薬で十分な効果が認められないてんかんに対しての効果が期待できる薬物である。副作用も少なく、また他の抗痙攣薬との薬物相互作用も認めないため、安全に併用投与が可能である。

米国では帯状疱疹後神経痛に対してFDAが治療薬として認可しており、種々の神経因性疼痛に対する効果が期待できるが、残念ながら本邦ではいまだに慢性疼痛に対する保険の適応が認められていない。

本稿ではガバペンチンの基礎的背景、臨床での投与方法や副作用など具体的な使用上の注意点、さらに保険適応外ではあるが慢性疼痛に対する効果について、筆者の経験を交えて解説する。

はじめに

てんかん発作の原因としては、神経回路や神経細胞自体の過剰な興奮性、あるいは興奮に対する抑制機能の脱落といった機能的な異常が考えられている¹⁾。このようなたんかん発作に対する治療としては、抗てんかん薬 (抗痙攣薬) と呼ばれる薬物による薬物療法が主体であり、現在国内で十数種類の薬物が使用可能である。

従来、国内で臨床使用されてきた抗痙攣薬の主な作用機序は、①膜電位依存性Na⁺チャネル抑制作用 (フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミドなど)、②膜電位依存性T型Ca²⁺チャネル抑制作用 (エトスク

シミド、バルプロ酸、ゾニサミド)、③GABA作動性抑制性機構を増強する作用 (ジアゼパム、クロナゼパム、フェノバルビタールなど) に大別され、①と②は神経細胞膜の過剰な興奮を抑制することで、一方③は抑制性の神経伝達系を増強することで、興奮性活動を抑制することにより抗痙攣作用を発揮するものと考えられている¹⁾。しかし、これらの薬物では十分にてんかん発作を抑制できない患者も多く、新しい抗痙攣薬の登場が待ち望まれていた。

ガバペンチン (市販名: ガバペン[®]) は、1973年にワーナー・ランバート社 (現ファイザー社) が開発したGABA

(γ -アミノ酪酸)誘導体である(図1)。GABAの構造類似化合物ではあるものの、GABA受容体とは結合せず、またベンゾジアゼピン受容体やグルタミン酸受容体など他の多くの受容体にも作用しない。1993年に米国、英国で「成人における部分発作に対する併用療法」を適応として承認されたのを皮切りに、現在では全世界90カ国以上で広く使用されている抗痙攣薬である。本邦においては、2006年7月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認

められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法」での適応が承認され、2006年9月に販売が開始された。

本稿では、この新しい抗痙攣薬であるガバペンチンの特徴と、本邦では保険適応外であるが、疼痛疾患に対する使用についてわれわれの経験を含めて解説する。

ガバペンチン(ガバペン[®]錠)の特徴

ガバペン[®]錠には、1錠中にガバペンチンとして200mg、300mg、400mgを含有する3つの剤形がある。効能・効果としては上記のように「他の抗てんかん薬との併用療法」のみに適応が承認されており、通常成人にはガバペンチンとして初日600mg/日・分3から開始し、以後徐々に増量し維持量として1,200~1,800mg/日・分3を経口投与し、1日最高投与量は2,400mgまでにとどめることとされている。

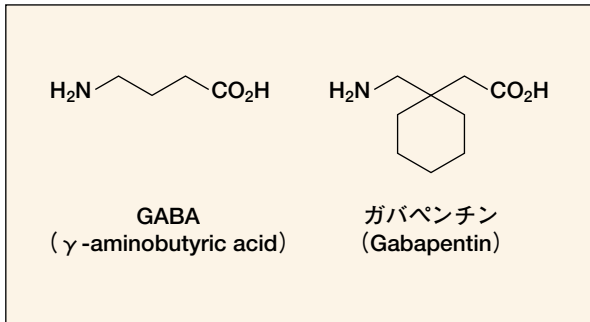


図1 GABAとガバペンチンの化学構造式

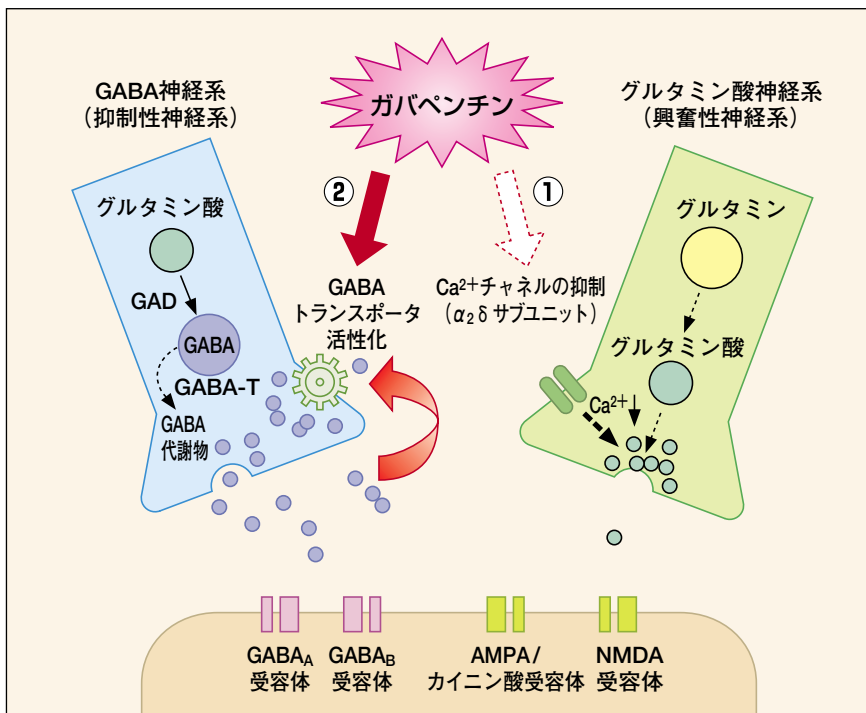


図2 ガバペンチンの作用機序(推定)(ファイザー株式会社「ガバペンチンCTD第2部 資料概要」より引用・改変)

①の作用機序: Ca²⁺チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合することによって、グルタミン酸など興奮性伝達物質の遊離を抑制し興奮性神経系を抑制する。

②の作用機序: 脳内GABA量を増加させ、またGABAトランスポータを活性化することによりGABA遊離量を増加させることで、抑制性神経系であるGABA神経系の機能を維持あるいは増強する。

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, GABA-T: GABA-transaminase, GAD: Glutamic acid decarboxylase, NMDA: N-methyl-D-aspartic acid.

1. 作用機序

その作用機序は未だ十分明らかにはされていないが、現在2つの機序が推定されている(図2)。

①電位依存性Ca²⁺チャネル抑制作用

電位依存性Ca²⁺チャネルのサブユニットのうち $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することで、興奮性神経の前シナプスのCa²⁺の流入を阻害し、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を発揮すると考えられている(図2①)²⁾。バルプロ酸など既存の抗痙攣薬も電位依存性Ca²⁺チャネルの抑制作用を持っているが、これらは弱い脱分極でも活性化されるLVA型(low voltage activated type)チャネルを抑制するのに対し、ガバペンチンは強い脱分極で活性化されるHVA型(high voltage activated type)チャネルを抑制する点で、従来の抗痙攣薬と作用機序が異なる¹⁾。

②脳内GABA量の増加作用

ガバペントンの初回経口投与（1,200mg）後1時間以内に脳内のGABAが著明に増加し、その効果は5時間以上持続したとの報告がある³⁾。さらにガバペントンがGABAトランスポーター（GAT1）の細胞内プールから細胞膜への移動を促進することで、GABAの取込みが促進されることが示唆されている（図2②）⁴⁾。

これらの機序により、ガバペントンはグルタミン酸などを介する興奮性神経を抑制し、一方で抑制性神経であるGABA神経系を亢進することによって抗痙攣作用を発現するものと考えられている。

2. 薬物動態^{5,6)}

日本人健康成人にガバペントン200～800mgを空腹時単回経口投与したところ、投与後約3時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は6～7時間であったという結果がある。1日の臨床使用量である600～2,400mg/日の範囲では、投与量に従って血漿中濃度が増加する。血漿蛋白結合率は3%未満と低く、また体内では代謝されずに未変化体として尿中に排泄される。

薬物代謝酵素の誘導あるいは阻害作用を示さないことから、既存の抗痙攣薬との併用において薬物相互作用を起こしにくいとされている。国内あるいは海外での臨床試験において、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸などとガバペントンを併用しても、これら薬物の血中濃度に変化が認められなかったことから、併用抗痙攣薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆されている。

3. 副作用と使用上の注意点

国内臨床試験の結果、主な副作用として傾眠（33.5%）、浮動性めまい（15.9%）、頭痛（8.6%）、複視（5.0%）、倦怠感（3.8%）などが認められている⁵⁾。筆者の施設においても、内服開始と同時にかなり強い眠気やふらつきを訴える患者が比較的多い印象があり、この副作用のために内服継続を断念した症例も経験している。全くこのような症状を認めない患者もいるが、初回投与量は少なめから開始する方が安全かもしれない。

前述したとおり、ガバペントンは体内で代謝されることなくほとんどが未変化体として腎から尿中に排泄されるため、腎機能障害患者や高齢者では血中濃度の上昇が危惧される。そのため、クレアチニンクリアランスを参考に投与量や投与間隔を調節することが推奨されている。

慢性疼痛と抗痙攣薬

慢性疼痛に対しては非ステロイド性抗炎症薬のような通常の鎮痛薬が無効であることも多く、鎮痛補助薬として抗うつ薬や抗痙攣薬が日常的に使用されている。このうち抗痙攣薬は発作性の痛みや電撃痛に有効なことが多い。抗痙攣薬は前述したような種々の機序により神経の過剰な興奮を抑制する作用があり、痛覚経路全体において神経伝導を妨げることによって痛みを軽減することが推測されている⁷⁾。末梢神経のNa⁺チャネル阻害作用を持つ従来の抗痙攣薬は、侵害刺激に対する末梢性感作に対して効果を発揮することが考えられている⁷⁾。

ガバペントンの慢性疼痛に対する効果

ガバペントンは抗痙攣薬の1つであるため、当然、慢性疼痛に対する効果が期待される。実際、海外においては盛んに使用されているようであるが、残念ながら本邦ではいまだに保険の適応が認められていない。

ガバペントンにはNa⁺チャネル阻害作用はなく、ラットの神経因性疼痛モデルを用いた実験においても、末梢神経での異所性発火を抑制する効果は認められていない⁸⁾。ガバペントンの鎮痛効果は、脊髄レベルでの中枢性感作に対する作用である可能性が動物実験によって示されている^{7,9)}。抗痙攣作用と同様に、電位依存性Ca²⁺チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合することによって鎮痛効果を発揮するようであるが、詳細なメカニズムに関しては今後の研究が待たれるところである¹⁰⁾。

①帯状疱疹後神経痛（PHN）

2つの大規模な無作為試験^{11,12)}の結果から、米国FDAはガバペントンを帯状疱疹後神経痛（Postherpetic Neuralgia：PHN）の治療薬として認可している。至適投与量を決定するにはタイトレーションが必要であるが、副作用を軽減するためにも少量から開始すべきで、100～300mgの眠前あるいは1日3回投与を開始量とし、最大投与量を3,600mg（1,200mgを1日3回投与）としている¹³⁾。

②その他の神経因性疼痛

PHN以外にも糖尿病性ニューロパチー¹⁴⁾、複合性局所疼痛症候群（Complex Regional Pain Syndrome：CRPS）¹⁵⁾、偏頭痛¹⁶⁾、脊髄損傷¹⁷⁾、幻肢痛¹⁸⁾など種々の神経因性疼痛に対する有効性のエビデンスが示されている。

神経因性疼痛に対する治療に関して無作為二重盲検試験を行った105の論文をもとに、メタアナリシスを行っ

て治療アルゴリズムを提唱したFinnerupらによる論文が最近発表されている¹⁹⁾。この論文では、薬物の効果の指標として最近注目されているNNT (Number Needed to Treat) を用いている。NNTは、「ある薬物で1人の患者に50%以上の鎮痛を得るのに、何人の患者にその薬物を

投与しなければならないか」、いい換えると「何人に1人で、その薬が効果を持つか」という指標であり、NNTが2～4、すなわち2～4人に1人の割合で疼痛が半減すればかなり有効な薬物といえる²⁰⁾。図3は末梢性神経因性疼痛に対して有効な薬物をNNTの低い順(有効性が

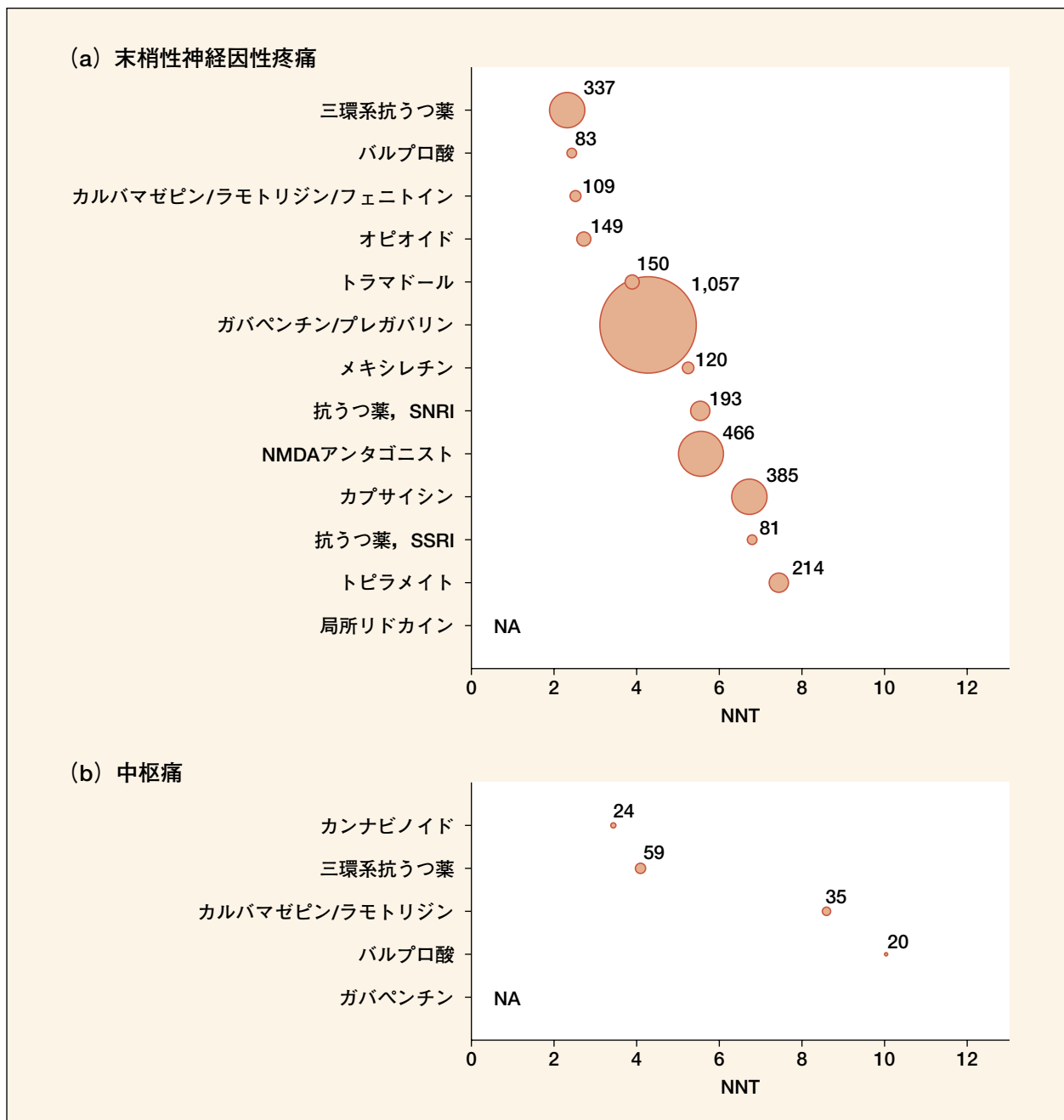


図3 末梢性神経因性疼痛および中枢痛に対する各種薬物のNNT (文献19より引用・改変)

円の大きさと数字は、積極的な治療を受けた患者数を示している。

NNT: Numbers Needed to Treat, ある薬物で1人の患者に50%以上の鎮痛を得るのに、何人の患者にその薬物を投与しなければならないかを示した、ある疾患に対する薬物の効果を表す指標, SNRI: Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors, SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.

高い順) に示したものである。ガバペンチンは、NNT4.7で有効性の高い薬物の1つとなっており、Finnerupらの提唱する末梢性神経因性疼痛の治療アルゴリズムの中でも、ガバペンチンは重要な位置を占めていることがわかる(図4)。

われわれの臨床経験

筆者の施設では、ガバペンチンの使用が可能になった2006年秋から積極的に慢性疼痛に対してガバペンチンを投与している。すでに神経因性疼痛の診断のもと、他の抗痙攣薬が処方されている患者を対象に、当初は1日600mgの3分割投与から開始し、900~1,200mg/日まで増量し、副作用が生じた場合には減量あるいは中止する投与方法とした。4週間の観察期間を設定して効果や副作用について調査したところ、全36症例について表1のような結果が得られた²¹⁾。全症例の5割に効果を認めているが、一方で副作用も5割の症例に認めており、副作用のために処方中止を余儀なくされた症例が36.1%に及んでいる。さらに効果を認めた症例の中にも副作用のために処方を中止した症例が13.9%あった。有効率から見ても慢性疼痛に対してある程度の効果が期待できる薬物であることは確かだが、投与量や副作用への対策など今後の検討課題が残されている。

まとめ

新しい抗痙攣薬ガバペンチンについて、作用機序など基礎的背景、臨床使用の実際と注意点、さらに慢性疼痛に対する効果について自験症例も含めて解説した。麻酔科領域から見れば、慢性疼痛に対する効果に期待が膨らむところであるが、残念ながら本邦ではいまだに保険の適応が認められておらず、諸外国のデータを参考にしているしかない。今後、本邦での慢性疼痛に対するデータが蓄積され、日本人での投与量や効果についての検討が進むことを期待してやまない。

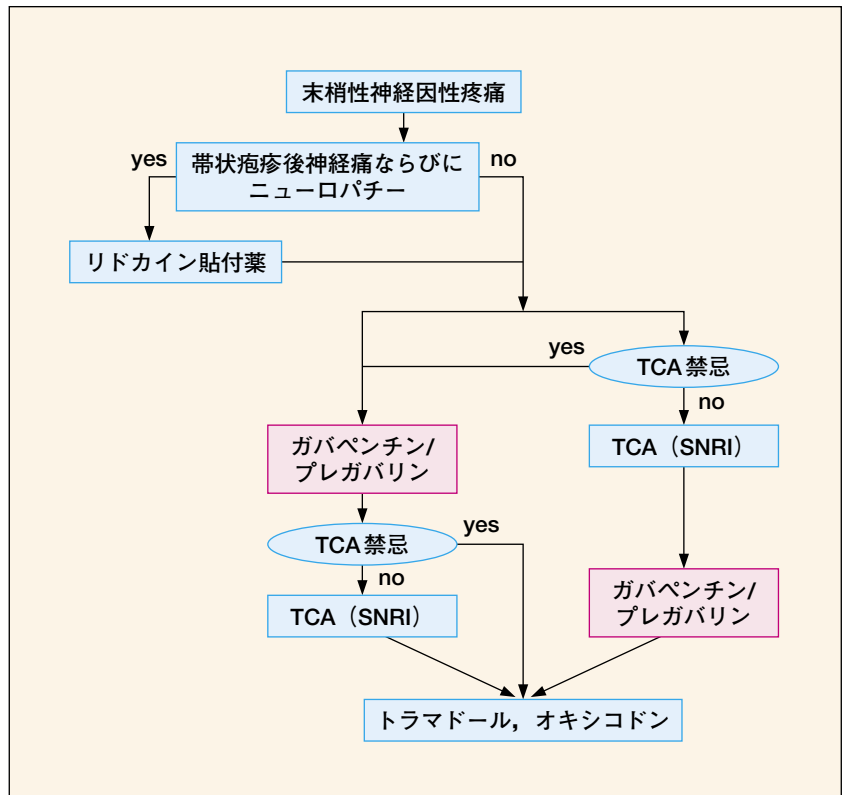


図4 末梢性神経因性疼痛に対する治療アルゴリズム(文献19より引用・改変)
TCA: 三環系抗うつ薬 SNRI: Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors

表1 ガバペンチン投与症例のまとめ

対象症例	36症例(平均年齢60歳)
帯状疱疹後神経痛(PHN)	13症例
複合性局所疼痛症候群(CRPS)	11症例
中枢性疼痛 (視床痛, 脊髄損傷後疼痛)	5症例
脊椎疾患 (Failed back surgery syndrome含む)	4症例
幻肢痛	2症例
非定型顔面痛	1症例

効果	
効果あり	50.0%
効果はあるが副作用のため内服中止	13.9%

副作用(発現率 50.0%) 重複あり	
中枢症状(眠気, ふらつき)	31%
脱力感	14%
嘔気	
倦怠感	
失禁	
下痢	
胸部不快感	

参考文献

- 1) 高沢 彰：抗てんかん薬の概要—種類と作用機序—。医薬ジャーナル 42 : 700-704, 2006
- 2) Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, et al. : The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 271 : 5768-5776, 1996
- 3) Petroff OAC, Hyder F, Rothman DL, et al. : Effects of gabapentin on the brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. *Epilepsia* 41 : 675-680, 2000
- 4) Whitworth TL, Quick MW : Upregulation of γ -aminobutyric acid transporter expression: role of alkylated γ -aminobutyric acid derivatives. *Biochem Soc Trans* 29 : 736-741, 2001
- 5) 山内俊雄：ガバペンチン。日病薬誌 43 : 691-694, 2007
- 6) 国原峯男, 佐瀬真一, 荒川昭雄：新規抗てんかん薬ガバペンチン (ガバペン®)。日薬理誌 129 : 299-307, 2007
- 7) Beydoun A, Backonja M-M : Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Symp Man* 25 : S18-S30, 2003
- 8) Abdi S, Lee DH, Chung JM : The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 87 : 1360-1366, 1998
- 9) Chen J-K, Pan H-L, Eisenach JC : Antiallodynic effect of intrathecal gabapentin and its interaction with clonidine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 92 : 1126-1131, 2000
- 10) Cheng J-K, Chiou L-C : Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J Pharmacol Sci* 100 : 471-486, 2006
- 11) Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. : Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia : A randomized controlled trial. *JAMA* 280 : 1837-1842, 1998
- 12) Rice AS, Maton S : Gabapentin in postherpetic neuralgia : A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pain* 94 : 215-224, 2001
- 13) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. : Advances in neuropathic pain : Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 60 : 1524-1534, 2003
- 14) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. : Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus : A randomized controlled trial. *JAMA* 280 : 1831-1836, 1998
- 15) van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SGM, Kessels AHF, et al. : Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type I. *BMC Neurol* 4 : 13, 2004
- 16) Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. : Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 41 : 119-128, 2001
- 17) Lavendoglu F, Ogün CO, Ozerbil O, et al. : Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 29 : 743-751, 2004
- 18) Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, et al. : Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev* 42 : 645-654, 2005
- 19) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. : Algorithm for neuropathic pain treatment : An evidence based proposal. *Pain* 118 : 289-305, 2005
- 20) 深澤圭太, 廣瀬宗孝, 細川豊史：ニューロバシクペインの治療：薬物療法の実際。LiSA 13 : 910-913, 2006
- 21) 望月さや, 仁井内 浩, 伊藤大真 他：神経因性疼痛に対するガバペンチンの処方状況と副作用の検討。第17回日本ペインクリニック学会中国・四国合同地方会, 高松, 2007年