

高齢患者の関節痛に対する鎮痛剤の使い方

東京女子医科大学 整形外科学分野 炎症性関節疾患外科部門

猪狩 勝則

(2026年 第25回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) 治療は、生物学的製剤や JAK 阻害薬を含む疾患修飾薬の普及により大きく進歩し、多くの患者で寛解・低疾患活動性の達成が現実的な目標となった。一方で、疾患活動性とは必ずしも並行しない慢性疼痛や疲労、身体機能低下といった症状はなお高頻度に残存し、特に高齢患者において QOL を大きく損なう要因となっている。本章では、高齢 RA 患者の疼痛管理におけるアセトアミノフェンの位置づけに焦点を当て、その薬理学的特徴、国内外エビデンス、安全性、ならびに NSAIDs やオピオイド、トラマドール配合剤との比較を通じて、実臨床で活用しうる合理的な使用戦略を概説する。

1. 高齢 RA 患者における疼痛の特徴と未解決課題

RA の病態理解と治療戦略は、従来の「痛みと機能障害をいかに緩和するか」から、「構造的寛解と長期予後の改善」を志向する方向へと大きく転換した。しかし、関節の炎症所見や疾患活動性指標が改善しても、患者が訴える疼痛は必ずしも消失しない。特に高齢 RA 患者では、長期罹病による関節破壊に加え、加齢性変化を背景とする変形性関節症、脊椎疾患、骨粗鬆症性骨折、筋力低下・サルコペニア、中枢性感作の関与など、疼痛の要因が多層的に絡み合っている¹⁾。

日本の国民生活基礎調査では、男女ともに「腰痛」と「肩こり」が有訴者率の上位を占め、「手足の関節が痛む」を含めると、多くの国民が筋骨格系の痛み悩まされていることが示されている。この疫学的背景を踏まえると、RA 患者では疾患特異的な炎症性疼痛に加え、一般高齢者に共通する筋骨格系疼痛が上乘せされていると考えるべきであり、「疾患活動性のコントロール」と「高齢者特有の疼痛マネジメント」を統合した包括的アプローチが求められる。

2. アセトアミノフェンの薬理学的特徴

アセトアミノフェンは、解熱・鎮痛作用を有する非オピオイド性鎮痛薬であり、古くから広く用いられてきた。作用機序は完全には解明されていないが、中枢神経系におけるシクロオキシゲナーゼ (COX) 活性の抑制や、セロトニン作動性下行性抑制系の賦活、エンドカンナビノイド系への関与などが示唆されている。一方で、末梢での抗炎症作用は乏しく、純粋な抗炎症薬とは位置づけられないことが特徴である²⁾。

薬物動態の観点からは、経口投与後速やかに吸収され、血中濃度は 30~60 分でピークに達する。主な代謝経路は肝臓におけるグルクロン酸抱合および硫酸抱合であり、少量が CYP を介して反応性代謝物 NAPQI へ変換される(図 1)³⁾。NAPQI は通常グルタチオン抱合により速やかに解毒されるが、過量投与や低栄養、アルコール多飲、既存の肝障害などではグルタチオン枯渇を来し、重篤な肝障害の原因となる。このため、アセトアミノフェンは「適正用量の範囲内で用いる限り安全性が高い薬剤」であると同時に、「用量依存性に毒性が顕在化する薬剤」として理解しておく必要がある。

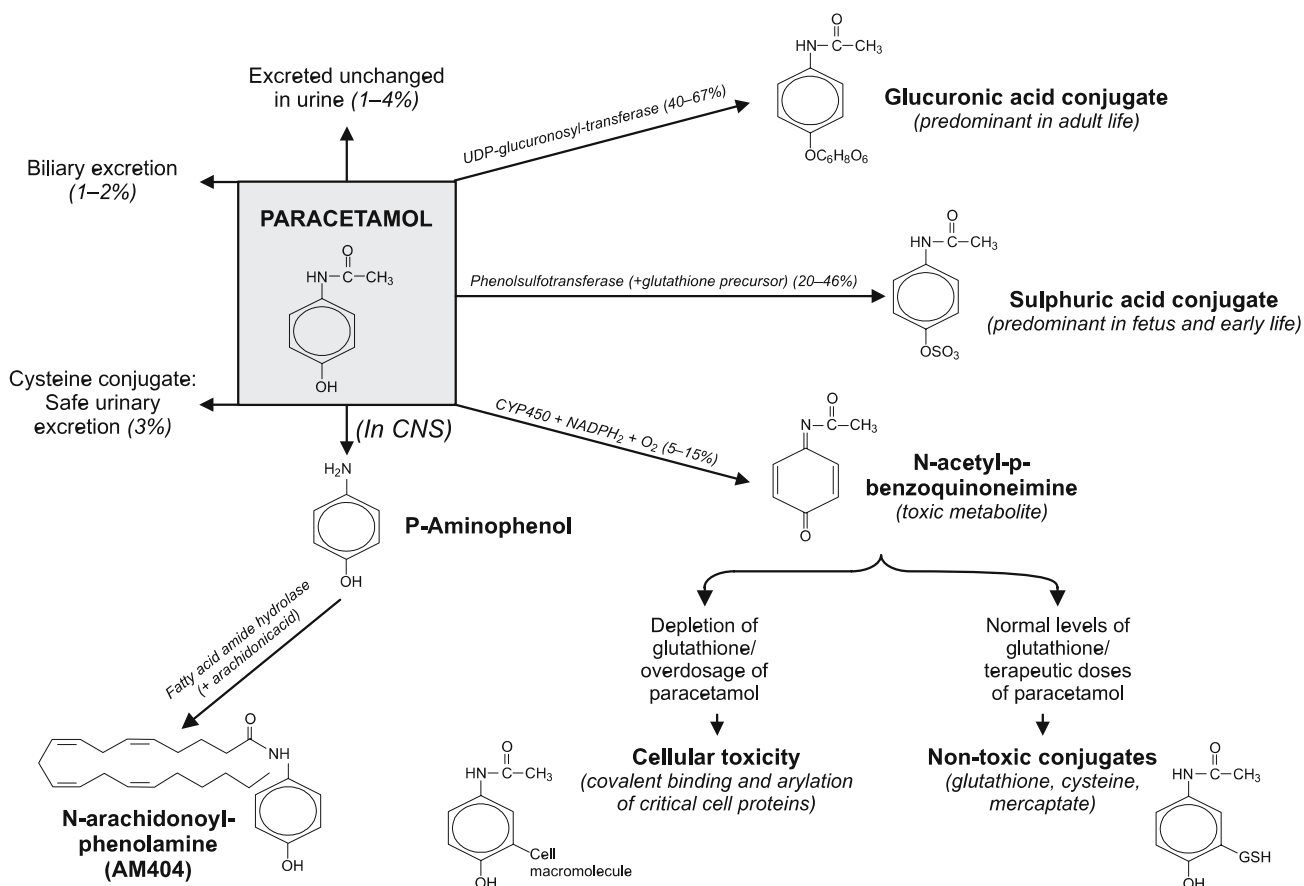


図 1. アセトアミノフェンの代謝経路³⁾

3. 高齢者疼痛管理における国際的推奨と限界

高齢者の慢性筋骨格系疼痛に対する薬物療法では、長年にわたりアセトアミノフェンが第一選択薬として推奨されてきた。American Geriatrics Society (AGS) のガイドラインをはじめ、多くの国際的勧告は、軽度から中等度の慢性疼痛に対してアセトアミノフェンを初期治療薬とし、NSAIDs やオピオイドはリスクとベネフィットを慎重に秤にかけたうえで限定的に用いるべきとする立場を取っている⁴⁾。これは、アセトアミノフェンが腎血行動態や胃粘膜、血小板機能、心血管系への直接的悪影響が少ないことに基づく。

一方で、変形性膝関節症や腰痛などを対象としたランダム化比較試験やメタアナリシスでは、アセトアミノフェン単剤の鎮痛効果はプラセボに対して有意であるものの、効果量は中等度以下であると報告されている⁵⁾。つまり、アセトアミノフェンは「安全性に優れるベースライン鎮痛薬」である反面、「単剤で強い鎮痛を得る薬ではない」という現実的な限界を持つ。この特性を踏まえ、実際の臨床では、非薬物療法や他剤との併用を前提とした位置づけが重要になる。

4. 本邦におけるアセトアミノフェン使用の歴史と用量変遷

日本におけるアセトアミノフェンの位置づけは、長らく国際的推奨と齟齬を来していた。かつて本邦では、成人の用量が「1回最大 300～500 mg、1日最大 1500 mg」とされており、多くの国で用いられている「1回最大 1000 mg、1日最大 4000 mg」と比較して大幅に低かった。このため、臨床現場では「効きが弱い」「NSAIDsの方が確実に効く」という印象が定着し、非オピオイド鎮痛薬の主役はあくまで NSAIDs であった。

2011年に基づく用法・用量の変更が承認され、成人に対して1回最大1000mg、1日最大4000mgの使用が認められたことは、本邦におけるアセトアミノフェンの評価を大きく転換させる契機となった。その後実施された使用成績調査や市販後安全性情報の集積により、この範囲内での投与においては重篤な肝障害の発現率が許容範囲に収まることが示され、適正使用を前提とすれば安全性は概ね担保しうると評価されている。

さらに近年、効能・効果が「各種疾患および症状における鎮痛」へと整理されたことにより、関節リウマチを含む炎症性疾患由来の痛みから、変性疾患、中枢性感作の関与する慢性疼痛、術後痛に至るまで幅広く適応しやすくなった。同時に、一部の禁忌がNSAIDsと同一ではない形で見直されたことで、腎機能障害や消化管リスクを抱える高齢患者にも、より柔軟に処方しやすい鎮痛薬として再位置づけされつつある。

5. 高齢RA患者における安全性と用量設定

高齢者では、薬物動態・薬力学の両面で年齢に伴う変化が生じる。体水分量の減少や体脂肪の増加、肝血流量や肝代謝能の低下、腎機能の緩徐な低下、血漿アルブミン値の低下などは、アセトアミノフェンの分布容積やクリアランスにも影響しうる。また、高齢RA患者では栄養状態不良やサルコペニア、慢性肝疾患、アルコール摂取などNAPQI解毒能力を低下させる要因を抱えていることも多い⁶⁾。

このような背景から、国際的には高齢者に対するアセトアミノフェンの1日最大量を3000mg程度に抑えることが推奨されることが多く、症例によっては2000mg/日程度を上限とする保守的な運用も現実的である。具体的には、1000mgを1日3回もしくは2回といった投与法が、効果と安全性のバランス上妥当な折衷案となる。肝機能障害の既往、アルコール多飲、著明な低栄養、低体重などを認める症例では、さらに減量あるいは投与間隔の延長が必要となる。いずれにせよ、「必要最低限の用量・期間で」「定期的な肝・腎機能モニタリングを行いながら」使用するという基本姿勢が重要となる。

6. NSAIDs・オピオイドとの比較に基づく位置づけ

NSAIDsはRAの炎症性疼痛に対して強力かつ速やかな鎮痛効果を発揮するが、高齢者では消化管潰瘍・出血、腎機能悪化、心不全増悪、心血管イベントなどのリスクが高い。特に高齢RA患者では、慢性腎臓病や心血管疾患、抗血小板薬・抗凝固薬の併用などハイリスク因子を多数抱えていることが多く、長期・定期的なNSAIDs使用は慎重に避けるべき状況がしばしばみられる。この点で、アセトアミノフェンはNSAIDsの「代替」というより、「NSAIDs依存からの脱却を図るための基盤薬」としての役割を担うことができる。

オピオイドおよびトラマドール／アセトアミノフェン配合剤は、中等度から高度の慢性疼痛に対して有効であり、RAを含むリウマチ性疾患の痛みに対しても一定のエビデンスが存在する⁷⁾。しかし、高齢者ではせん妄、転倒、便秘、呼吸抑制、依存などのリスクが高く、長期使用は慎重な適応が求められる。特にフレイルティを有する高齢RA患者では、トラマドール配合剤であっても低用量から開始し、眠気やふらつき、悪心などの副作用を細かくモニタリングしながら、必要最小限の用量・期間に留める必要がある。

以上を踏まえると、高齢 RA 患者の疼痛管理においてアセトアミノフェンは、

- ・腎機能障害・消化管リスク・心血管リスクを考慮した場合の「第一選択非オピオイド鎮痛薬」
- ・NSAIDs の長期定期使用を減量・中止するための「置き換え薬」あるいは「ベースライン鎮痛薬」
- ・オピオイド導入前の「最適用量まで十分に試みるべき薬剤」

として位置づけるのが妥当である。

7. 高齢 RA 患者における実践的な使用戦略

実臨床での運用を想定すると、高齢 RA 患者の疼痛管理は以下のようなステップで考えると整理しやすい。

a) 疾患活動性の評価と最適化

まず、疼痛の背景に RA の活動性亢進が存在しないかを評価し、必要に応じて DMARDs、生物学的製剤、JAK 阻害薬などの調整を優先する。炎症起源の疼痛を薬物療法で十分に抑え込むことが前提となる。

b) 疼痛の性質と併存疾患の評価

疼痛が炎症性か、変性性・機械的か、中枢性感作が関与しているかを把握し、画像検査や身体所見、ADL 評価を含めて全体像を捉える。併存する変形性関節症、脊椎疾患、骨粗鬆症、神経障害性疼痛などの有無を確認し、非薬物療法（運動療法、装具、リハビリテーション）も含めたプランを立てる。

c) アセトアミノフェンのベースライン導入

非薬物療法と並行して、ベースライン鎮痛薬としてアセトアミノフェン 1000mg を 1 日 2～3 回定期投与する。効果と副作用を数週間単位で評価し、不必要な頓用 NSAIDs を整理していく。

d) NSAIDs の限定的併用・段階的減量

炎症性の増悪や短期的な疼痛増強が認められる時期には、PPI や胃粘膜保護薬を併用しつつ、NSAIDs を最小有効用量・最短期間で追加する。アセトアミノフェンによってベースラインの痛みがある程度抑えられていれば、NSAIDs の使用量・頻度を抑制しやすい。腎機能や血圧、浮腫のモニタリングを継続し、可能な限り「必要時のみ」の使用へ移行する。

e) オピオイド／トラマドール配合剤への慎重なステップアップ

アセトアミノフェン＋限定的 NSAIDs、あるいは非薬物療法の強化にもかかわらず疼痛が中等度以上で QOL を著しく損なう場合には、神経障害性疼痛薬や抗うつ薬などアジュバントの追加を検討し、それでも不十分な場合に弱オピオイドやトラマドール／アセトアミノフェン配合剤を選択肢とする。ただし、高齢 RA 患者ではフレイルティ、認知機能、転倒リスクを包括的に評価し、低用量からの導入と短期的な治療評価、減量・中止の検討を組み込んだ処方設計が不可欠である。

8. おわりに

高齢 RA 患者の疼痛管理は、単に鎮痛薬の選択にとどまらず、疾患活動性の制御、変性疾患や骨粗鬆症を含む併存疾患への対応、フレイルティ評価、多剤併用マネジメントなど、複数の要素を統合してはじめて最適化される。アセトアミノフェンは、腎・消化管・心血管リスクを抱える高齢者において安全性の高い非オピオイド鎮痛薬として、従来の「効きが弱い薬」というイメージから、「NSAIDs 依存を減らし、オピオイド使用を遅らせるための基盤薬」へと再評価されるべき段階にある。

文献

- 1) Zhang A, et al. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(5):603-10.
- 2) Ohashi N, et al. Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. *Front Pharmacol.* 2020;11:580289.
- 3) Bertolini A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006;12(3-4):250-75.
- 4) American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older P. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(8):1331-46.
- 5) Machado GC, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1225.
- 6) McGill MR, et al. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res.* 2013;30(9):2174-87.
- 7) Lee EY, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2006;28(12):2052-60.