# **薬理学的知識**

## ■ オピオイド

## 1 オピオイドとは何か

## ♠ オピオイドとは

オピオイド (opioid) とは、麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などのアルカロイドおよびモルヒネ様活性を有する内因性または合成ペプチド類の総称である。

紀元前よりケシ未熟果から採取されたアヘン (opium) が鎮痛薬として用いられ、19世紀初頭には、その主成分としてモルヒネが初のアルカロイドとして単離された。1970 年代には、オピオイドの作用点として受容体が存在することが証明され、初めて薬物受容体の概念として導入された。その後、内因性モルヒネ様物質の探索が行われ、エンケファリン、エンドルフィン、ダイノルフィン、最近ではエンドモルフィンなどが単離・同定された。1990 年代には、 $\mu$ ,  $\delta$ および $\kappa$ オピオイド受容体の遺伝子が単離精製(クローニング)され、その構造や機能が分子レベルから明らかにされている。

## 2 本邦で利用可能なオピオイドとその特徴

#### ● 製剤の特徴

2019年12月現在、本邦でがん疼痛に対して利用可能な主なオピオイド製剤の一覧を**表1**に示す。

## 3 投与経路の変更

オピオイドの基本的な投与経路は経口だが、口内炎、嚥下困難、腸閉塞、悪心・嘔吐などの原因から経口投与が継続できず、投与経路の変更が必要となる場合がある。代替経路としては直腸内投与、経皮投与、皮下・静脈内投与がある。注射の場合には一般的に持続投与が行われる。それぞれ使用できる薬物の種類、剤形に限りがあり、また投与経路による特徴も異なるので個々の患者にあわせて選択する。

#### ● 経口投与

侵襲がなく、簡便で経済的であり、オピオイド投与では基本の投与経路とされる。内服した薬剤は腸管から吸収される際、腸管の酵素によってある程度代謝され、さらに肝臓での初回通過効果(肝初回通過効果\*1)を受ける。そのために他の経路と比較すると投与量は多く必要で、モルヒネでは代謝産物 [モルヒネ-6-fルクロニド  $(M6G)^{*2}$ 、モルヒネ-3-fルクロニド  $(M3G)^{*3}$ ] が多くなる。

口内炎, 嚥下障害, 消化管閉塞, 悪心・嘔吐, せん妄などで投与継続が困難な場合は他の投与経路に変更する。

#### \*1:肝初回通過効果

経口投与した薬物は小腸で吸収され、肝臓を経て全身を循環するが、このとき、肝臓に存在する多くの酵素によって薬物が代謝されること。経口剤は肝初回通過効果が大きい。

## \*2: モルヒネ-6-グルクロニ

モルヒネの代謝産物の一つ。 強力な鎮痛作用を有する。脳 移行性がモルヒネよりも低 く、ゆっくりと血液脳関門を 通過するために作用持続時間 が長い。

#### \*3: モルヒネ-3-グルクロニ ド (M3G)

モルヒネが肝臓で代謝されて 生じる産物の一つ。鎮痛活性 はないが、神経毒性を有して いるとの報告もある。

表 1 本邦で利用可能な主なオピオイドとその特徴(1)

一般名	商品名	剤 形	投与経路 (適応内)	投与間隔	放出機構	製剤としての T <sub>max</sub> *1 (hr) (mean±S.D.)	製剤としての 半減期(hr) (mean±S.D.)	特徴
	MS コンチン®	錠	経口	12 時間	徐放性	2.7±0.8	2.58± 0.85	高級アルコールをコーティングしたモルヒネ粒子を圧縮した構造で、これが腸管内の水分により徐々に溶解される。
	MS ツワイスロ ン <sup>®</sup> カプセル		経口	12 時間	徐放性	1.9±1.3	ND	直径 0.6~1 mm の徐放性顆粒をカプセルに充填した製剤で、腸管内の水分により徐々に製剤中のモルヒネが溶解する。
	モルペス <sup>®</sup>	細粒	経口	12 時間	徐放性	2.4~2.8	6.9~8.7	モルヒネを含む素粒子に徐放性皮膜をコーティングし、その上から甘味料をコーティングした構造で、直径約0.5mmの細粒である。
	モルヒネ塩酸塩	末 錠	経口	4 時間 (定時投与) 1 時間 (レスキュー薬)	速放性	0.5~1.3	2.0~3.0	定期投与またはレスキュー薬 として使用する。
モルヒネ	オプソ®	内服液	経口	4 時間 (定時投与) 1 時間 (レスキュー薬)	速放性	0.5±0.2	2.9±1.1	定期投与またはレスキュー薬 として使用する。
	パシーフ <sup>®</sup>	カプセル	経口	24 時間	徐放性	速放部: 0.7~0.9 徐放部: 8.4~9.8	11.3~13.5	速放性細粒と徐放性細粒がカプセルに充填され、1日1回投与で投与後早期から24時間安定した鎮痛効果を維持できるように設計された製剤である。
	アンペック <sup>®</sup>	坐剤	直腸内	6~12 時間 (定時投与) 2 時間 (レスキュー薬)	_	1.3~1.5	4.2~6.0	吸収が速やかで投与後約8時間まで安定した有効血漿中濃度が保たれる。
	プレペノン <sup>®</sup> モルヒネ塩酸 塩 アンペック <sup>®</sup>	注	(プレペノン) 皮下 静脈内 (モルヒネ, アンペック) 皮脈膜内 硬膜外 くも膜下	単回・持続	_	静脈内: <0.5	静脈内: 2.0	プレペノン®はプレフィルドシリンジであり、注射剤調製や投与の簡便性・安全性を向上させた製剤である。輸液剤に配合して投与するか、シリンジポンプまたは携帯型ディスポーザブル注入ボンブを用いて投与する。
	ナルサス <sup>®</sup>	錠	経口	24 時間	徐放性	3.3~5.0	8.9~16.8	原薬と2種類の高分子を含む 製剤により、消化管の広範囲 で薬物を徐々に放出させる。
ヒドロモルフォン	ナルラピド <sup>®</sup>	錠	経口	4~6 時間	速放性	0.5~1.0	5.3~18.3	定期投与またはレスキュー薬と して使用する。
	ナルベイン <sup>®</sup>	注	静脈内 皮下	単回・持続	_	皮下: 0.083~ 0.28	静脈内: 2.5±0.36 皮下: 5.1±3.5	0.2%製剤と1.0%製剤の2規格がある。

(つづく)

<sup>\*1:</sup>T<sub>max</sub> (maximum drug concentration time);最高血中濃度到達時間。薬物投与後,血中濃度が最大〔最高血中濃度(C<sub>max</sub>)〕に到達するまでの時間。

表 1 本邦で利用可能な主なオピオイドとその特徴(2)

一般名	商品名	剤 形	投与経路 (適応内)	投与間隔	放出機構	製剤としての T <sub>max</sub> (hr) (mean±S.D.)	製剤としての 半減期(hr) (mean±S.D.)	特徴
	オキシコンチ ン <sup>®</sup> TR	錠	経口	12 時間	徐放性	3.5±1.1	4.2±0.4	不正使用防止を目的にポリエ チレンオキサイドが使用され た錠剤で、ハンマーでも壊れ ない構造になっている。
オキシコドン	オキノーム <sup>®</sup>	散	経口	6 時間 (定時投与) 1 時間 (レスキュー薬)	速放性	1.7~1.9	4.5~6.0	定期投与またはレスキュー薬と して使用する。
	オキファスト®	注	静脈内 皮下	単回・持続	_	_	3.3±0.8	_
	デュロテップ <sup>®</sup> MT	貼付剤	経皮	72 時間	徐放性	30~36	21~23	マトリックスタイプの経皮吸収型製剤である。他のオピオイド鎮痛薬から切り替えて使用する。含量が異なる5製剤があり $\{2.1\mathrm{mg}\ (12.5\mu\mathrm{g/hr}),\ 4.2\mathrm{mg}\ (25\mu\mathrm{g/hr}),\ 8.4\mathrm{mg}\ (50\mu\mathrm{g/hr}),\ 12.6\mathrm{mg}\ (75\mu\mathrm{g/hr}),\ 16.8\ (100\mu\mathrm{g/hr})],\ 単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。$
	ワンデュロ <sup>®</sup> フェントス <sup>®</sup>	貼付剤	経皮	24 時間	徐放 性	18~26	20~26	72 時間製剤よりも薬物動態の 変動が小さい。
フェンタニル	イーフェン <sup>®</sup>	口腔粘膜吸収 剤 (バッカル錠)	口腔粘膜	4 時間以上あけ て1日4回まで	速放性	0.59~ 0.67	3.37~ 10.5	他の速放性製剤よりも効果発現が速い。モルヒネ経口換算30 mg/日以上の投与を受けている患者を対象とする。初回は50 μg あるいは100 μg とし、その後必要に応じ漸増する。
	アブストラル <sup>®</sup>	口腔粘膜吸収 剤 (舌下錠)	口腔粘膜	2 時間以上あけ て1日4回まで	速放性	0.5~1.0	5.0~13.5	他の速放性製剤よりも効果発現が速い。モルヒネ経口換算60 mg/日以上の投与を受けている患者を対象とする。初回は100 μg とし、その後必要に応じ漸増する。
	フェンタニル	注	静脈内 硬膜外 くも膜下	静・硬:持続くも膜下:単回	_	静脈内: 投与直後 硬膜外: <0.2~0.5	3.65± 0.17	_
タペンタ ドール	タペンタ <sup>®</sup>	錠	経口	12 時間	徐放性	5	5~6	不正使用防止を目的にポリエ チレンオキサイドが使用され た錠剤で、ハンマーでも壊れ ない構造になっている。
コデイン	コデインリン酸塩	散錠	経口	4~6 時間 (定時投与) 1 時間 (レスキュー薬)	速放性	0.8±0.2	2.2±0.2	コデインは体内でモルヒネに 代謝されることにより鎮痛効果 を発揮すると考えられている。 咳嗽中枢に対する抑制効果が 強く、主として鎮咳の目的に使 用される。

(つづく)

表 1 本邦で利用可能な主なオピオイドとその特徴(3)

一般名	商品名	剤 形	投与経路 (適応内)	投与間隔	放出機構	製剤としての T <sub>max</sub> (hr) (mean±S.D.)	製剤としての 半減期(hr) (mean±S.D.)	特徵
	トラマール OD®	錠	経口	4~6 時間	速放性	トラマドー ル: 1.2±0.25 M1: 1.5±0.66	トラマドー ル: 5.7±1.1 M1: 6.9±1.9	オピオイド作用およびモノアミン増強作用により鎮痛効果を示す。CYP2D6 によって代謝される M1 が $\mu$ オピオイド受容体の親和性が高い。モノ
トラマ	ワントラム®	錠	経口	24 時間	徐放 性	9.5±2.8	6.4±1.1	アミン再取り込み抑制作用は M1 よりもトラマドールのほ うが高い。
ドール	トラムセット <sup>®</sup>	錠	経口	4~6 時間	速放性	トラマドー ル: 1~1.8 アセトアミ ノフェン: 0.8~1.0	トラマドー ル: 5.1~-5.6 アセトアミ ノフェン: 2.8~3.3	トラマドール塩酸塩 37.5 mg+アセトアミノフェン325 mg の合剤。
	トラマール®	注	筋肉内	4~5 時間	_	ND	ND	_
メサドン	メサペイン <sup>®</sup>	錠	経口	8 時間	速放性	4.9±2.1	37.2±4.6	換算比は一定のものはない。 所定の手続きを経た医師のみ が処方できる流通管理医薬品。
ブプレノ	レペタン®	坐剤	直腸内	8~12 時間	_	1~2	ND	_
ルフィン	レベタン	注	筋肉内	6~8 時間	-	<0.08	2~3	
ペンタゾシン	ソセゴン <sup>®</sup>	錠	経口	3~5 時間	速放性	2.0	1.6~3.2	麻薬拮抗性鎮痛薬*2 錠剤には,不適切な使用法を 防止するために麻薬拮抗薬で
		注	皮下 筋肉内	3~4 時間	_	筋注: 0.2~0.5	筋注: 1.3~2.0	ある塩酸ナロキソンが添加されている。

<sup>\*2:</sup>麻薬拮抗性鎮痛薬;オピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが,オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗 する作用をもつ鎮痛薬。

#### 2 直腸内投与

比較的簡便に投与できて吸収も速やかであるが、投与に不快感を伴うため、長期 的な使用は適さないことがある。

直腸炎,下痢,肛門・直腸に創部が存在する場合,重度の血小板減少・白血球減少時は投与を避ける。

人工肛門を造設している患者の場合、人工肛門からの投与は、その生体内利用率\*1にばらつきがあることが報告されており、長期的な使用は推奨されない。静脈叢が乏しいため吸収が悪く不安定で、薬剤が便と混じりやすく、排出の調節も困難なことなどが理由と考えられている。

## 公 経皮投与

24時間・72時間作用が持続するフェンタニル貼付剤が使用されている。効果の発現は貼付開始後12~14時間後であり、貼付中止後(剝離後)16~24時間は鎮痛効果が持続するので、投与開始時間や中止時間に注意する。

迅速な投与量の変更が難しいため、原則として疼痛コントロールの安定している場合に使用する。突出痛に対しては他の投与経路でのオピオイド投与が必要となる。 貼付部位の皮膚の状態が悪い場合、発汗が多い場合は、吸収が安定しないため投 与を避ける。また、貼付部位の温度上昇でフェンタニルの放出が増すため、発熱している患者や貼付部位の加温に注意する。

## 4 持続皮下注

持続静注と比べて侵襲が少なく、安全で簡便な投与経路である。投与量の変更が迅速に行えるので、疼痛コントロールの不安定な場合や、急速な用量の調整を必要とする場合に良い適応となる。皮下への投与速度の上限は一般的に 1 mL/h とされている。レスキュー薬\*2 として早送りした場合にも、痛みを生じない流量での使用を考慮し、皮下組織に刺激(痛みや壊死など)がある薬剤は避ける。

#### 5 持続静注

確実・迅速な効果(最大効果は $5\sim15$  分)が得られる。他の経路では困難な大量のオピオイド投与も可能である。

持続皮下注ができない場合(針の刺入部に膿瘍,発赤,硬結ができる),凝固能の 障害がある場合、すでに静脈ラインがある場合に適応となる。

#### 6 筋肉内投与

吸収が不安定で、投与の際に痛みが強いため行わない。皮下投与、持続皮下注・ 持続静注を用いる。

#### **7** 経口腔粘膜投与

経粘膜性フェンタニルが使用されている。本剤は突出痛に対するレスキュー薬として用いられる。経口投与に比べて吸収が速やかなのが特徴である。フェンタニルは経口投与を行うと生体内利用率が低下する。このため嚥下せずに口腔粘膜から吸収させる必要がある。

#### \*1:生体内利用率

投与した薬物の何%が生体内 (血中)に取り込まれ、無駄な く活用されるかという薬物の 利用率(吸収率)。生物学的利 用率、バイオアベイラビリ ティ(bioavailability)ともい う。

\*2: レスキュー薬 疼痛時に臨時に追加する臨時 追加投与薬。

#### 4 オピオイドスイッチング

#### **1** オピオイドスイッチング

[定 義] オピオイドスイッチングとは、オピオイドの副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイドを投与できないときや、鎮痛効果が不十分なときに、投与中のオピオイドから他のオピオイドに変更することをいう。

オピオイドの投与経路の変更をオピオイドスイッチングに含む場合があるが、本 ガイドラインでは薬物の変更のみをオピオイドスイッチングと定義する。

「適 応」 オピオイドスイッチングを行う適応は、下記のとおりである。

- (1)副作用が強くオピオイドの投与の継続や増量が困難な場合
- ②鎮痛効果が不十分な場合

#### (1) 副作用が強くオピオイドの増量・継続が困難な場合

オピオイドスイッチングにより、現在投与中のオピオイドやその代謝物により引き起こされている副作用(せん妄、眠気、幻覚、悪心・嘔吐、便秘など)が改善することが知られている。高度な腎機能障害のある患者で、モルヒネまたはコデインを使用した場合、代謝産物である M6G、M3G の排泄が低下して蓄積し副作用が出現しやすい可能性があり、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニルへの変更が有効な場合がある。

#### (2) 鎮痛効果が不十分な場合

同じオピオイドを投与し続けた場合、耐性が生じて、一定量のオピオイドによって得られる鎮痛効果が減弱し、オピオイドを増量しても鎮痛効果が得られないことがある。オピオイドスイッチングを行うと鎮痛効果が適切に発揮され、疼痛治療に必要なオピオイドの投与量も減らすことができる場合がある。これは、異なるオピオイド間では交差耐性が不完全\*なためと考えられている。

## オピオイドスイッチングの実際

基本的な方法は以下に述べるとおりである。オピオイドスイッチングは患者の状態によって細やかな調整が必要である。

- ①換算するオピオイドの、計算上等力価となる換算量を求める。換算表 (**表 2**) に 従い、現在のオピオイドと新しいオピオイドの1日投与量を計算する。現在のオピオイドの投与が比較的大量である場合は、一度に変更せず数回に分けてオピオイドスイッチングを行う。
- ②患者の状態にあわせて、目標とする換算量を設定する。計算上の換算量は「目安」であり、オピオイド間の不完全な交差耐性や、薬物に対する反応の個体差が大きいことから、実際には換算表どおりにならないことを考慮し、患者個人にあわせた投与量へ調整することが重要である。一般的に、疼痛コントロールは良好だが、副作用のためにオピオイドスイッチングを行う場合は、前述の不完全な交差耐性の存在により、計算上等力価となる量よりも少ない量で鎮痛が維持できる場合があるので注意を要する。また、患者の病状が悪い、高齢であるなどの場合も、少量からの変更が望ましい。
- ③鎮痛効果の発現時間、最大効果の時間、持続時間を考慮して、新しいオピオイドの投与開始時間、投与間隔を決定する。痛みの増強の可能性も考慮して、レス

#### \*:不完全な交差耐性

オピオイド間では, 交差耐性 が不完全である。

そのため、オピオイドスイッチングでは新たなオピオイドが、計算上等力価となる換算量よりも少量で有効なことがある。一方、過量投与となったり、すでに耐性ができていた眠気などの副作用が再出現することもある。

表 2 換算表(目安)

投与経路	静脈内投与・皮下投与	経口投与	直腸内投与	経皮投与
モルヒネ	10∼15 mg	30 mg	20 mg	
コデイン		200 mg		
トラマドール		150 mg		
ヒドロモルフォン	1∼2 mg	6 mg		
オキシコドン	15 mg	20 mg		
フェンタニル	0.2~0.3 mg			0.2~0.3 mg
タペンタドール		100 mg		

モルヒネ経口 30 mg を基準とした場合に、計算上等力価となるオピオイドの換算量を示す。

キュー薬の指示を行う。

④オピオイドスイッチング後の患者の痛みや副作用の増減を注意深く観察し、最適な投与量を決定する。

#### [注 意]

- ・ヒドロモルフォン, オキシコドン, フェンタニルからモルヒネに変更する場合, 腎機能障害のある患者では副作用を生じる場合があるため, 少量から開始して十 分に観察する。
- モルヒネ, ヒドロモルフォン, オキシコドンからフェンタニルへの変更では腸蠕動の亢進が起こることが多いため, 便秘治療薬の減量などが必要なことがある。

## 5 換算表

換算比は、本来、経口剤の生体内利用率\*から決定される。一方、がん患者を対象とした換算比に関しては多くの報告がなされており、その数値にはばらつきがある。ばらつきの理由として、報告ごとに使用されている薬剤の薬物動態が異なること、また痛みの安定している患者とそうでない患者が混在していることなどが挙げられる。多くの報告は痛みの安定している患者での対モルヒネでの単回投与の結果に基づいた換算となっていることに注意が必要である。実際の診療では、痛みの不安定な患者での変更が多く、また代謝能力の個別性もあり、換算表のみに頼った変更はするべきではない。換算表を目安に決定した変更後の投与量から、個々の患者の痛み、副作用を観察したうえできめ細かい調節をすることが必要である。

本ガイドラインでは標準的な換算の目安として、各種ガイドラインなどの換算表をもとに検討し、使用しやすいと思われる数値を示すこととした(**表2**)。

#### 【参考文献】

- 1) National Comprehensive Cancer Network (Version 1, 2009): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult cancer pain.
- Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84: 587–93
- 3) Fine PG, Portenoy RK; Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. J Pain Symptom Manage 2009; 38: 418–25

#### \*:生体内利用率

投与した薬物の何%が生体内 (血中)に取り込まれ、無駄な く活用されるかという薬物の 利用率(吸収率)。生物学的利 用率、バイオアベイラビリ ティ(bioavailability)ともい う。

## 6 各オピオイドの薬理学的特徴(表3)

#### 麻薬性鎮痛薬

#### 1) コデイン

コデインは、WHO の分類では弱オピオイドに分類され、モルヒネの 1/6~1/10 の鎮痛作用を有している。副作用として、主に悪心・嘔吐、便秘および眠気がある。 [作用機序] コデインのオピオイド受容体に対する親和性は低く、その鎮痛効果はコデインの一部が *O*-脱メチル化されたモルヒネによるものである。

[吸収・代謝・排泄] 経口製剤は肝初回通過効果が少なく、約0.8時間で最高血中濃度に到達する。コデインのオピオイド受容体への親和性は低いが、コデインが肝臓で代謝されると、約10%がチトクロムP450\*のCYP2D6によりモルヒネとなり、鎮痛効果をもたらす。日本人の約 $20\sim40\%$ はCYP2D6活性が低く (poor metabolizer もしくは intermediate metabolizer)、モルヒネが生成されにくいため、コデインの鎮痛効果は発揮されにくい (表4)。

## 2) トラマドール

トラマドールはコデイン類似の合成化合物であり、WHOの分類では弱オピオイドに分類されている。トラマドールはその作用機序から神経障害性疼痛に効果的であることが報告されている。主な副作用として悪心・嘔吐および眠気があるが、便秘の発生頻度は低い。痙攣発作やセロトニン症候群を引き起こすことがある。

[作用機序] その鎮痛効果は、 $\mu$ オピオイド受容体に対する弱い親和性とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用をあわせもつことで発揮されると考えられている。トラマドールの活性代謝物であるモノ-O-脱メチル体(M1)は、 $\mu$ オピオイド受容体に対して未変化体よりも高い親和性を有し、トラマドールの数倍の鎮痛効果を発揮する(**表 4**)。

表3 各オピオイドのオピオイド受容体タイプに対す る結合親和性(結合しやすさ)

オピオイド	μ 受容体	δ 受容体	κ 受容体
コデイン	+		
トラマドール	+*		
モルヒネ	+++		+
ヒドロモルフォン	+++		
オキシコドン	+++		
フェンタニル	+++		
メサドン	+++		
タペンタドール	+		
ペンタゾシン	++ (P)	+	++
ブプレノルフィン	+++ (P)	++ (P)	+++ (P)

<sup>(</sup>P) は部分作動薬であることを示す。

※トラマドール自体に結合親和性はなく、代謝物が部分作動薬として作用する。

#### \*: チトクロム P450

ほとんどすべての生物に存在 する酸化酵素。ヒトでは現在 約50種が報告され、CYP3 A4、CYP2D6 (CYP=cytochrome P450) などがある。 肝臓に多く存在し、薬物代謝 の主要な酵素。

表 4 オピオイドの代謝

オピオイド	主な 代謝部位	未変化体尿中排泄率 (腎排泄率)	物質としての 半減期	主な 代謝経路	代謝物 (鎮痛活性の有無)
コデイン	肝臓	約3~16%	約 2.5~3.5 時間	CYP2D6	モルヒネ(有)
トラマドール	肝臓	約 30%	約6時間	CYP2D6	<i>O</i> -デスメチルトラマドール(有)
トノイトール	カT加収	新り 30 %	まり Q 641自]	CYP3A4	N-デスメチルトラマドール(無)
T II I. >	0T 0±5	<b>%</b> 5.0 100/	<b>%</b> ○ 4 □± □□	グルクロン酸抱合	M6G(有)
モルヒネ	肝臓	約 8~10%	約 2~4 時間	グルクロン酸抱合	M3G <sup>*</sup> (無)
ヒドロモルフォン	肝臓	約 7%	約 2.3 時間	グルクロン酸抱合	H3G(無)
オキシコドン	肝臓	約 5.5~19%	約 3.5~4 時間	CYP3A4	ノルオキシコドン(無)
オインコトン	カエ加収	新y 5.5~19%	旅りひ.ひ~4 時間	CYP2D6	オキシモルフォン(有)
フェンタニル	肝臓	約 10%	約4時間	CYP3A4	ノルフェンタニル(無)
メサドン	肝臓	約 21 %	約 30~40 時間	CYP3A4 CYP2B6	EDDP(無)
タペンタドール	肝臓	約 3%	約 4~5 時間	グルクロン酸抱合	タペンタドール-O グルクロニド (無)
ペンタゾシン	肝臓	約 5~8%	約 2~3 時間	グルクロン酸抱合	ペンタゾシングルクロニド(無)
ブプレノルフィン	肝臓	約1%	約2時間	CYP3A4	ノルブプレノルフィン(有)

<sup>※</sup>鎮痛活性はないが神経毒性を有しているとの報告もある。

[吸収・代謝・排泄] 経口製剤の生体内利用率は約68%である。トラマドールは、主に肝臓チトクロム P450 の CYP2D6 により M1 に代謝され、また CYP3A4 により N-デスメチルトラマドール (M2) に代謝される。日本人の約 $20\sim40\%$ は、CYP2D6 活性が低く(poor metabolizer もしくは intermediate metabolizer) M1 が生成され にくいため、トラマドールの鎮痛効果は発揮されにくい。トラマドールおよび代謝物は、主に腎臓から排泄される。

#### 3) モルヒネ

モルヒネは、強オピオイドに分類される。モルヒネは、経口や静脈内、直腸内、皮下、硬膜外、くも膜下腔内へ投与できる。モルヒネの代謝物である M6G は強力な鎮痛作用を有しており、また、脳移行性がモルヒネよりも低く、ゆっくりと血液脳関門を通過するために、作用持続時間が長い。一方、もう一つの代謝物である M3G は、オピオイド受容体に対してほとんど親和性をもたず、鎮痛作用は示さないが、がん疼痛患者へモルヒネを大量投与した際に認められる痛覚過敏\*1やアロディニア\*2の発現に関与している可能性が示唆されている。主な副作用として、悪心・嘔吐、便秘および眠気がある。

[作用機序] モルヒネは、 $\mu$ オピオイド受容体に対する選択性が比較的高く( $\delta$ 、 $\kappa$ オピオイド受容体よりも数倍~数十倍)、その作用のほとんどが $\mu$ オピオイド受容体を介して発現する。

[吸収・代謝・排泄] 経口投与されたモルヒネは、胃腸管から吸収される。速放性 製剤は、約0.5~1.3 時間で最高血中濃度に到達する。また、徐放性製剤は、約1.9~ 7.3 時間で最高血中濃度に到達する。吸収されたモルヒネは肝初回通過効果により

\*1:痛覚過敏 (hyperalgesia) 痛覚に対する感受性が亢進し た状態。通常では痛みを感じ ない程度の痛みの刺激に対し て痛みを感じること。

(参考)痛覚鈍麻(hypoalge-sia)

痛覚に対する感受性が低下した状態。通常では痛みを生じる刺激に対して痛みを感じない・感じにくいこと。

\*2:アロディニア(allodynia) 通常では痛みを起こさない刺激(「触る」など)によって引き起こされる痛み。異痛(症) と訳される場合があるが、本ガイドラインでは、アロディニアと表現した。 代謝され、生体内利用率は  $19\sim47\%$ (平均 25%)である。全身循環に到達したモルヒネは、グルクロン酸抱合により、約  $44\sim55\%$ がモルヒネー3-グルクロニド(M3G)に、約  $9\sim10\%$ がモルヒネー6-グルクロニド(M6G)に代謝され、 $8\sim10\%$ が未変化体(モルヒネ)として尿中から排泄される。M6G および M3G は、ほとんど腎臓から排泄される( $\mathbf{表}\mathbf{4}$ )。

#### 4) ヒドロモルフォン

ヒドロモルフォンは強オピオイドに分類される。ヒドロモルフォンは,経口や静脈内,直腸内,皮下,硬膜外,くも膜下腔内へ投与できる。また,静脈内投与におけるモルヒネとヒドロモルフォンの鎮痛力価の比は,8:1である。主な副作用として、悪心・嘔吐、便秘および眠気がある。

[作用機序] 主に u オピオイド受容体を介して薬理作用を発現する。

[吸収・代謝・排泄] 吸収は速やかであり、 $T_{max}$ (最高血中濃度到達時間)は、徐放性製剤が 4 時間、速放性製剤が 0.8 時間である。経口ヒドロモルフォンの生体内利用率は、24%である。代謝は、主に薬物代謝酵素 UGT2B7 および UGT1A3 で代謝され、H3Gへ変換される。H3G は非活性代謝物である。未変化体尿中排泄率は7%であり、ほとんどが肝臓で代謝されるが、腎機能障害時において血中ヒドロモルフォン濃度が上昇することが報告されている。

#### 5) オキシコドン

オキシコドンは半合成テバイン誘導体であり、強オピオイドに分類される。オキシコドンは、経口、静脈内および皮下へ投与することができる。また、静脈内投与におけるモルヒネとオキシコドンの鎮痛力価の比は約2:3である。経口投与時は、オキシコドンの生体内利用率がモルヒネの約2倍であるため、モルヒネとオキシコドンの鎮痛力価の比は約3:2となる。主な副作用として、悪心・嘔吐、便秘および眠気がある。

[作用機序] 主に μ オピオイド受容体を介して薬理作用を発現する。

[吸収・代謝・排泄] 速放性製剤は約1.7~1.9時間で最高血中濃度に到達する。また、徐放性製剤は約4.0時間で最高血中濃度に到達する。経口オキシコドンの生体内利用率は約60%(50~87%)である。チトクロム P450の CYP2D6 および CYP3A4により、ノルオキシコドンおよびオキシモルフォンに代謝される。そのため、CYP2D6 および CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との相互作用により作用が増強する可能性がある。ノルオキシコドンは、主代謝物であるが、非活性代謝物である。また、オキシモルフォンは鎮痛活性を示すが、その AUC\* 〔薬物血中濃度(時間)曲線下面積〕は、オキシコドン AUC の約1.4%とごく微量である。オキシコドンはほとんどが肝臓で代謝されるが、約5.5~19%が未変化体として尿中から排泄される(表4)。

## \* : AUC (area under the drug concentration time curve)

薬物血中濃度(時間)曲線下面積。薬物血中濃度を経時的に表した曲線グラフと時間軸(横軸)に囲まれた部分の面積。血中に取り込まれた薬の量(吸収率)の指標として用いる。

#### 6) フェンタニル

フェンタニルは、フェニルピペリジン関連の合成オピオイドであり、強オピオイドに分類される。フェンタニルは、麻酔補助薬として使用されてきた。フェンタニルは、経皮、経口腔粘膜、静脈内、皮下、硬膜外、くも膜下腔内へ投与することができる。静脈内投与したフェンタニルが最大鎮痛効果に達する時間は約5分とモルヒ

ネや他のオピオイドと比較して即効性がある。脂溶性が高く比較的分子量が小さいため、皮膚吸収が良好であり、貼付剤としても使用されている。また、口腔粘膜吸収剤はオピオイド速放性製剤より吸収が早いため、より即効性がある。副作用として、モルヒネと同様に、悪心・嘔吐があるが、便秘および眠気は比較的少ない。

[作用機序] μオピオイド受容体に対する選択性が非常に高く、完全作動薬として 作用する。

[吸収・代謝・排泄] 経皮吸収型製剤(フェンタニル貼付剤)の生体内利用率は計算上57~146%(平均92%)である。初回貼付後1~2時間で血中にフェンタニルが検出され、17~48時間で最高血中濃度に到達する。貼付2日目以降に定常状態に到達する。また、経口腔粘膜吸収型製剤(経粘膜性フェンタニル)は、オピオイド速放性製剤に比べ吸収が早い。フェンタニルはほとんどが肝臓で代謝され、主にチトクロムP450のCYP3A4により、ノルフェンタニルに代謝される。そのため、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との相互作用により作用が増強する可能性がある。ノルフェンタニルは非活性代謝物である。フェンタニルは脂溶性が高く、血液脳関門を速やかに移行する(表4)。

#### 7) メサドン\*

メサドンは光学異性体を有し、 $\mu$  受容体の結合親和性はd体よりもl体で約 10 倍高い。NMDA 受容体阻害作用はd体とl体でほぼ同等である。半減期が約 30~40時間と長いため、投与後徐々に血中濃度は上昇し、定常状態に達するまでに約 1 週間を要する。また、アルカリ尿でメサドンの腎排泄が遅延したり、自己酵素誘導を起こすことも報告され、血中濃度を予測することは困難である。使用にあたってはQT 延長および呼吸抑制に十分注意する。

[作用機序] メサドンは、合成ジフェニルヘプタン誘導体であり、その鎮痛効果は、 $\mu$ オピオイド受容体に対する親和性と NMDA 受容体拮抗作用により発揮すると考えられている。

[吸収・代謝・排泄] メサドン経口製剤の生体内利用率は約85%である。薬効発現時間は約30分と比較的早い。また、作用持続時間は単回投与で $4\sim5$ 時間、反復投与で $8\sim12$ 時間程度である。主に肝臓チトクロムP450のCYP3A4およびCYP2B6で代謝され、EDDP(2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine)に変換される。代謝物には活性はない。メサドンはほとんど肝臓で代謝されるが、約21%が未変化体として尿中から排泄される。

#### 8) タペンタドール

タペンタドールは、トラマドールの $\mu$ 受容体活性とノルアドレナリン再取り込み阻害作用を強化し、セロトニン再取り込み阻害作用を減弱させた強オピオイドとして合成された。若干のセロトニン再取り込み阻害作用を有しているため、抗うつ薬などとの併用によりセロトニン症候群を生じる可能性がある。等鎮痛用量比はタペンタドール経口:モルヒネ経口:オキシコドン経口=100:30:20(mg/日)である。副作用として眠気があるが、他のオピオイドに比べ、悪心・嘔吐および便秘は比較的少ない。

[作用機序] タペンタドールの鎮痛作用は、主としてオピオイド μ 受容体作動作用

および脊髄後角におけるノルアドレナリン再取り込み阻害作用に基づくと考えられている。

[吸収・代謝・排泄] 徐放性製剤の生体内利用率は約32%である。血漿蛋白結合率は約20%であり、半減期は約 $4\sim5$ 時間である。肝臓で主にグルクロン酸抱合により代謝され、活性のないタペンタドール-O-グルクロニドとなる。タペンタドールは肝臓で代謝された後、ほとんどが尿中に排泄され、約3%が未変化体である。

## 2 麻薬拮抗性鎮痛薬

オピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが、オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗する作用をもつ鎮痛薬。

#### 1) ペンタゾシン

モルヒネを長期間投与されている患者に対して、ペンタゾシンを投与するとμオピオイド受容体拮抗作用により離脱症候\*1や鎮痛効果低下を引き起こす可能性がある。嘔吐はモルヒネほどみられないが、不安、幻覚などの精神症状が発現することがある。

[作用機序] ペンタゾシンは $\kappa$ オピオイド受容体に対して作動薬として作用し、 $\mu$ オピオイド受容体に対しては拮抗薬 $^{*2}$ もしくは部分作動薬 $^{*3}$ として作用する。ペンタゾシンは鎮痛、鎮静、呼吸抑制を含めモルヒネなどのオピオイドとほぼ類似する作用を示す。その鎮痛作用は主に $\kappa$ オピオイド受容体を介して発現するが、一部 $\mu$ オピオイド受容体も介している。また、鎮痛作用の天井効果を有する。

[吸収・代謝・排泄] 経口製剤は約2.0時間で最高血中濃度に到達する。未変化体で腎より排泄されるペンタゾシンは5~8%であるため、ほとんどが肝臓で代謝され、主な代謝経路はグルクロン酸との抱合である。代謝物には活性は存在しない(**麦4**)。

## 2) ブプレノルフィン

ブプレノルフィンは直腸内,静脈内,皮下へ投与することができる。主な副作用として,悪心・嘔吐,便秘および眠気がある。貼付剤(7日製剤)は,がん疼痛には使用されない。

[作用機序] ブプレノルフィンは $\mu$ オピオイド受容体に対する部分作動薬である。 ブプレノルフィンは、オピオイド受容体に対して親和性が高く、かつ高い脂溶性をもつため、受容体からの解離が緩やかであり、長時間の作用(約6~9時間)を示す。

[吸収・代謝・排泄] 坐剤は約  $1.0\sim2.0$  時間で最高血中濃度に到達する。ブプレノルフィンは主に肝臓で代謝され,チトクロム P450 の CYP3A4 によりノルブプレノルフィンに代謝される(**表 4**)ため,CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用で作用が増強する可能性がある。

## \*1:離脱症候・離脱症候群 臨床では薬物の突然の休薬に よる身体症状を離脱症候群 (withdrawal syndrome)と表 現することが一般的である。 退薬症状、退薬徴候ともいわれるが、本ガイドラインにおいては、ガイドラインを使用 する医療者の混乱を避けるため、本文を通して離脱症候・

離脱症候群に統一して使用す

#### \*2:拮抗薬

る。

受容体に作用して、他の生体 内物質などが受容体に結合す ることを妨げる薬物。拮抗薬 自体は受容体を活性化する作用をもたず、生体応答を起こ さない。遮断薬、アンタゴニ ストともいう。

#### \*3:部分作動薬

受容体と結合して、受容体を 活性状態にする薬剤を作動薬 (アゴニスト)といい、このう ち受容体に結合するが、100% の活性化を引き起こさない薬。

## 7 特殊な病態でのオピオイドの選択

#### **♠** 腎機能障害

[モルヒネ] 肝臓で主にグルクロン酸抱合され、M3Gと M6Gに変換される。M6G

は鎮痛および鎮静作用を示すことが知られている。M3Gと M6G はほとんど腎から排泄されるため、腎機能障害患者にモルヒネを使用すると M3G および M6G が蓄積し、鎮静などの副作用への対処が困難になる。そのため、腎機能障害患者にはモルヒネを使用しないほうが望ましい。使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。特に、高度な腎機能障害を有する患者ではモルヒネを使用すべきではない。

[コデイン] 10%程度がモルヒネに変換され、さらに M3G および M6G に変換されるため、腎機能障害患者にコデインを使用しないことが望ましい。使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。

[トラマドール] 肝臓で代謝され主に M1 に変換される。M1 には、鎮痛活性がある。腎機能障害時において、血中のトラマドールおよび M1 濃度が上昇するため注意する必要がある。

[ヒドロモルフォン] 肝臓で代謝され主に H3G に変換される。H3G には、鎮痛活性はない。ヒドロモルフォンは、ほとんど肝臓で代謝されるが、腎機能障害時において、血中ヒドロモルフォン濃度は上昇するため注意する必要がある。

[オキシコドン] 肝臓で代謝され主にノルオキシコドンおよびオキシモルフォンに変換される。オキシモルフォンは鎮痛活性を有するがごく少量しか生成されない。一方、約5.5~19%が未変化体として尿中から排泄され、腎機能障害時において、血中オキシコドン濃度は上昇するため、注意する必要がある。

[フェンタニル] 肝臓で主に非活性代謝物であるノルフェンタニルに変換される。 臨床経験から比較的安全に腎機能障害患者に使用できる。血中濃度の上昇はほぼないが、呼吸抑制などの副作用に注意する必要があることから、効果および副作用を 注意深く観察する必要がある。

[メサドン] 肝臓で主に非活性代謝物である EDDP に変換される。比較的安全に使用できる。血中濃度の上昇はほぼないが、呼吸抑制などの副作用に注意する必要があることから、効果および副作用を注意深く観察する必要がある。

[タペンタドール] 肝臓で主にグルクロン酸抱合により代謝され、活性のないタペンタドール-O-グルクロニドとなる。血中濃度の上昇はほぼないため、比較的安全に腎機能障害患者に使用できる。長期間に及ぶ際は効果および副作用を注意深く観察する必要がある。

## 2 透 析

モルヒネおよびその代謝物である M3G, M6G は, 血液透析時に血液中から一部除去されるが, 血液透析後に中枢神経系と血漿との間で再び平衡状態となる。そのため, 非透析時には M3G および M6G が蓄積する。したがって, 透析患者にはモルヒネを使用しないほうが望ましい。

同様にコデインは前述の理由で、透析患者にコデインを使用しないほうが望ましいが、使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。

ヒドロモルフォンおよびその代謝物であるH3Gは、血液透析時に血液中から一部除去されるため、一時的な血中濃度低下により、透析中あるいは透析後にオピオイドの追加投与が必要になる可能性がある。

オキシコドンは血液透析時のデータが乏しい。使用する場合は減量あるいは投与 間隔を延長する必要がある。

#### \*:蛋白結合率

血漿蛋白と結合している薬物を結合型薬物、結合していない薬物を遊離型薬物という。 蛋白結合率とは総薬物量に対する結合型の割合のこと。結合型は生体膜を通過できないため、薬効は遊離型の総量により左右される。 フェンタニルは、投与量の調節なしに比較的安全に透析患者に使用できる。蛋白結合率\*が高く透析膜に吸着することがあるため、痛みの緩和が困難になる場合は他のオピオイドへの変更を検討する。また、長期間に及ぶ際は注意深く患者を観察する必要がある。

メサドンは、分布容積が大きく、蛋白結合率が高いため、透析で除去されにくい と考えられる。メサドンは代謝物に活性がなく、透析中もほとんど除去されないの で透析患者にも比較的安全に使用できる。使用する際は十分に注意して慎重な観察 が必要である。

#### 3 肝機能障害

モルヒネ, ヒドロモルフォン, オキシコドン, フェンタニル, コデイン, トラマドール, メサドン, タペンタドールはほとんどが肝臓で代謝されるため, 肝機能障害時には代謝能が減少する。したがって, 肝機能障害時には投与量の減量あるいは投与間隔を延長して, 薬物の蓄積を防止する必要がある。

#### 【参考文献】

- 1) Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage 2004; 28:
- Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, et al. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. J Pain Palliat Care Pharmacother 2007; 21: 5-16
- 3) Frampton JE. Tapentadol immediate release: a review of its use in the treatment of moderate to severe acute pain. Drugs 2010; 70: 1719-43

## 2 オピオイドによる副作用と対策

オピオイドによる副作用は、オピオイドの投与初期に出現するものと、長期連用で出現するもの、特異的に出現するものなどがある。投与初期から出現するものとしては、悪心・嘔吐、便秘、眠気、せん妄、呼吸抑制などがあり、悪心や眠気は通常耐性が生じるといわれている。一方、長期連用により出現するものとしては、性機能異常、免疫系の異常、痛覚過敏などがある。特異的なものとしては、メサドンの心血管系への副作用が知られている。

## 1 悪心・嘔吐

- 悪心・嘔吐は、オピオイド CTZ(chemoreceptor trigger zone;化学受容器引き金帯)に発現している $\mu$ オピオイド受容体を刺激することによりドパミン $^{*1}$  の遊離を引き起こし VC(vomiting center;嘔吐中枢)が刺激されることによる症状である。また、前庭器に発現している $\mu$ 受容体を刺激することにより、ヒスタミンが遊離し、CTZ や VC を刺激することでも引き起こされる。
- オピオイドによる悪心・嘔吐は、持続的な悪心とそれが増悪して起こる嘔吐と、 体動時に突然起こる嘔吐がある。
- オピオイドによる悪心・嘔吐は、オピオイドの投与初期と増量時に発現することが多く、持続する悪心は数日から1週間で耐性\*2が生じ消失することが多い。

#### [対 策]

- 原則として制吐薬の予防投与は行わない。ただし、悪心が生じやすい患者では予 防投与を行ってもよい。
- オピオイドによる悪心・嘔吐が発現した場合には速やかに対応する。
- 可能であればオピオイドスイッチングを行う。
- 第一選択薬は抗ヒスタミン薬(トラベルミン®など)か、ドパミン受容体拮抗薬 を投与し、効果がなければ異なる作用機序のものを投与する。
- ドパミン受容体拮抗薬(プロクロルペラジンなど)を用いる場合には、常に薬剤性錐体外路症状(アカシジア、パーキソニズムなど)に注意し、短期の使用にと どめる。

## 2 便 秘

- オピオイドによる便秘はオピオイド誘発性便秘 (opioid-induced constipation; OIC) といわれている。
- OIC はオピオイド治療開始後に、排便頻度の低下、いきみを伴うようになる/より強いいきみを伴うようになる、残便感、便習慣に苦痛を感じるなどの症状を発現する。

#### [対 策]

- OIC はオピオイドの種類によって程度や頻度が異なる。
- OIC に対しては可能であればオピオイドスイッチングを検討する。
- OIC に対しては従来は大腸刺激性下剤や浸透圧下剤が選択されていた。

#### \*1:ドパミン

脳内に存在する神経伝達物質 の一つで、快の感情、運動調 節、ホルモン調節、学習など に関わる。アドレナリン・ノ ルアドレナリンの前駆体。

#### \*2:耐性

長期間薬物に曝露されること によって生じる生体の生理学 的な適応状態である。

- 近年は OIC に保険適用のあるナルデメジンが選択肢になる。
- •他の新規作用機序をもつ便秘治療薬(ルビプロストン, リナクロチド, エロビキシバットなど)が複数使用できるようになっている。

#### 3 眠 気

- オピオイドによる眠気は、投与開始初期や増量時に出現することが多いが、耐性が生じ、数日以内に自然に軽減ないし消失することが多い。
- 相互作用の原因になる併用薬物や、眠気を生じる他の併用薬(制吐薬としての抗精神病薬、睡眠薬、鎮痛補助薬)などによる眠気を除外する。
- 感染症, 肝・腎機能障害, 中枢神経系の病変, 高カルシウム血症, 電解質異常な ど, 他の原因を除外する必要がある。
- モルヒネの場合は腎機能低下による M6G の蓄積が原因となることがある。

#### [対策

• オピオイドが原因の不快な眠気がある場合は、オピオイドを減量するか、痛みの ためにオピオイドの減量が困難な場合は、オピオイドスイッチングを検討する。

## 4 せん妄・幻覚

- がん患者においては、さまざまな要因でせん妄\*1 などの認知機能障害が出現する といわれており、原因を鑑別する必要がある。
- オピオイドによる幻覚、せん妄は投与開始初期や増量時に出現することが多い。
- オピオイドを含む薬剤性のせん妄は、原因薬剤の投与中止により数日から1週間で改善する場合が多い。
- オピオイド以外の原因薬剤として、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、抗コリン薬\*2 など、非薬剤性の要因として、電解質異常、中枢神経系の病変、感染症、肝・腎 機能障害、低酸素症などが関与していることがある。

#### 「対 策]

- オピオイドが原因薬剤である可能性が疑われる場合は、オピオイドの減量やオピオイドスイッチングを検討する。
- せん妄に対する薬物療法として抗精神病薬やベンゾジアゼピン系薬を検討する。
- せん妄を生じている患者が安心できる環境の調整を行う。

## 5 呼吸抑制

- オピオイドによる呼吸抑制は、用量依存的な延髄の呼吸中枢への直接の作用によるもので、二酸化炭素に対する呼吸中枢の反応が低下し、呼吸回数の減少が認められる。
- 一般的にはがん疼痛の治療を目的としてオピオイドを適切に投与する限り、呼吸数は低下しないか、または呼吸数が低下しても1回換気量が増加するので低酸素血症になることはまれである。ただし、急速静注などの投与法で血中濃度を急激に上昇させた場合や疼痛治療に必要な量を大きく上回る過量投与を行った場合に

#### \*1:せん妄

周囲を認識する意識の清明度 が低下し、記憶力、見当識障 害、言語能力の障害などの認 知機能障害が起こる状態。通 常、数時間から数日の短期間 に発現し、日内変動が大きい。

#### \*2:抗コリン薬

アセチルコリンがアセチルコ リン受容体に結合するのを阻 害する薬剤で、副交感神経を 抑制する。作用が強い薬剤で はせん妄や幻覚などが現れや すい。 は起こりうる副作用である。したがって、過量投与とならないように、効果と副 作用を確認しながら増量を行う必要がある。

- 痛みそのものがオピオイドの呼吸抑制と拮抗するとされており、外科治療や神経 ブロックなどにより痛みが大幅に減少あるいは消失した場合には、相対的にオピ オイドの過量投与の状態が生じ、呼吸抑制が出現する場合がある。
- オピオイドによる呼吸抑制を生じることがあるため、眠気が生じた段階で鎮痛手 段の見直しと評価を行うことが重要である。
- オピオイドは、重篤な呼吸抑制のある患者や、気管支喘息発作中の患者への投与 について、製剤によって禁忌か慎重投与となっている。

#### [対 策]

- 酸素投与、患者の覚醒と呼吸を促す。
- 重篤な場合には、薬物療法としてオピオイド拮抗薬であるナロキソンを使用する。ナロキソンはオピオイドに比べ半減期が短く、作用持続時間は約30分である。そのため、症状の再燃にあわせて30~60分毎に複数回投与する必要がある。ナロキソンにより痛みの悪化、興奮、せん妄を生じることがあるため、少量ずつ(1回量として0.04~0.08 mg)使用する。

## 6 口内乾燥

- オピオイドは、用量依存的に外分泌腺を抑制する。
- 進行がん患者の口内乾燥の発生頻度は30~97%とされる。その背景として,①唾液分泌の減少(頭頸部への放射線照射,三環系抗うつ薬,抗コリン薬など),②口腔粘膜の障害(化学療法や放射線治療による口内炎,口腔カンジダ症),③脱水などが考えられる。

#### [対 策]

- 可能であれば原因薬剤の減量や変更を行う。
- 頻回に水分や氷を摂取する、部屋を加湿するなど水分と湿度の補給を行い、人工 唾液や口腔内保湿剤を使用する。
- 唾液分泌能が残っている場合、キシリトールガムを噛むなど、唾液腺の分泌促進を試みる。

## 7 瘙痒感

オピオイドの硬膜外投与やくも膜下投与では、他の投与経路に比して瘙痒感が高率に認められる。この反応では脊髄後角のオピオイド受容体を介した機序が考えられている。

#### [対 策]

- 可能であれば投与経路の変更を含むオピオイドスイッチングを検討する。
- 外用剤としては亜鉛華軟膏, サリチル酸軟膏や 0.25~2%のメントールの混合製剤が有用とされている。
- 擦過による皮膚障害が強い場合は、弱~中等度のコルチコステロイド外用剤の使用も考慮する。強コルチコステロイド外用剤の長期投与は、皮膚の萎縮や二次感

染を生じることがあるため、短期の使用にとどめるべきである。

## 8 排尿障害

- オピオイドの投与により尿管の緊張や収縮を増加させることがある。
- オピオイドは排尿反射を抑制し、外尿道括約筋の収縮および膀胱容量をともに増加させる。
- 尿閉に至る場合もあるので、排尿障害が出現したときには注意が必要である。

#### [対 策]

• 薬物療法として、括約筋を弛緩させる  $\alpha_1$  受容体遮断薬 $^{*1}$  や、排尿筋の収縮を高めるコリン作動薬の投与が行われることがある。

## 9 ミオクローヌス

- オピオイド投与時にミオクローヌス\*2 が発現することがある。
- ミオクローヌスとは、1 つあるいは複数の筋肉が短時間に不随意に収縮するものである(四肢がピクッとするなど)。
- モルヒネの場合、神経毒性のある代謝物の蓄積が要因の一つと考えられている。

#### [対 策]

- •薬物療法としてはクロナゼパム、ミダゾラムなどが有効な場合がある。
- オピオイドスイッチングを検討する。

## 10 セロトニン症候群

- ・セロトニン再取り込み阻害作用により、錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射亢進、ミオクローヌス、下痢などの症状を生じる。
- トラマドール, タペンタドール, フェンタニル, メサドンは, 三環系抗うつ薬や 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) との併用注意になっている。

#### [対 策]

- オピオイドスイッチングを検討する。
- ベンゾジアゼピン系抗不安薬などを症状に応じて検討する。

## 11 心血管系の副作用

メサドンを使用することにより、QT 延長や心室頻拍(Torsades de pointes を含む)が発現することがある。

#### [対 策]

- メサドンの投与開始前および投与中は定期的に心電図検査および電解質検査を行う。
- 特に、メサドンの1日投与量が100 mg を超える前およびその1週間後、QT 延長を起こしやすい患者では、メサドンの投与量が安定した時点で心電図検査を行うことが望ましい。

#### \*1: a₁受容体遮断薬

3 つに分類されるアドレナリン受容体( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ )のうち、 $\alpha_1$ 受容体のみに遮断作用を示す薬剤。 $\alpha_1$ 受容体は主に血管・尿路などの平滑筋に存在する。高血圧・排尿障害などが主な適応症である。

#### \*2:ミオクローヌス

不随意運動の一種。1 つある いは複数の筋肉が同時に素早 く収縮する。全身あるいは特 定の部位にだけに起こる場合 がある。

## 3 オピオイドに与える影響・薬物相互作用

## 1 薬物相互作用とは

薬物相互作用(以下,相互作用)とは,ある種の薬物の効果が他の薬物を併用することにより大きく変化することをいう。すなわち、2種類以上の薬物を併用することで,薬物の効果が毒性領域まで増強することや,その反対に薬物による治療効果が減弱することをいう。

このため、薬物投与に伴い予想外の反応が出現した場合は、常に相互作用を疑う必要がある。相互作用は、薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用の2種類に大別でき、これらをもとにその機序を理解することで、あらかじめ発現を予測することが可能となる。

#### [薬物動態学的相互作用 pharmacokinetic drug interaction]

薬物 A が薬物 B の吸収,分布,代謝,排泄に影響を与える結果,作用部位での薬物 B の濃度が変化し、その効果が増量または減弱するような場合をいう。

#### [薬力学的相互作用 pharmacodynamic drug interaction]

薬物 A と薬物 B が作用部位で協力あるいは拮抗する場合をいう。協力作用には相加作用(効果が各薬物の効果の和)と相乗作用(効果が各薬物の効果の和以上)がある。

## 2 オピオイド使用時に注意すべき相互作用(表5)

オピオイドは、中枢神経抑制薬(フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン系薬剤など)、吸入麻酔薬、MAO 阻害薬(モノアミン酸化酵素阻害薬)、三環系抗うつ薬、 $\beta$  遮断薬、アルコール、抗ヒスタミン薬との併用により相加的に中枢神経抑制作用を増強するため、併用時は呼吸抑制、めまい、低血圧および鎮静に注意する必要がある。オピオイドは、抗コリン作用を有する薬物と併用することにより麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿閉などを起こす可能性がある。その他、オピオイドは、麻薬拮抗性鎮痛薬\*であるペンタゾシンと併用することでオピオイド受容体への結合が阻害され、鎮痛作用の減弱や離脱症候が発現する可能性がある。そのため、原則として両者を併用すべきではない。

# 3 特にモルヒネ・ヒドロモルフォン・オキシコドン・フェンタニル・タペンタドール・メサドン・トラマドール使用時に注意すべき相互作用

モルヒネ, ヒドロモルフォン, タペンタドールは主にグルクロン酸抱合を受けて代謝される。モルヒネはグルクロン酸抱合を受け,活性がないモルヒネー3-グルクロニドまたは活性があるモルヒネー6-グルクロニドになる。ヒドロモルフォンやタペンタドールはグルクロン酸抱合を受け,ほとんど活性をもたない代謝物に代謝される。また,タペンタドールは薬力学的相互作用として,MAO阻害薬であるセレギリン塩酸塩,ラサギリンメシル酸塩との併用により相加的に作用が増強し,心血管系副作用が増強される可能性があるとされ,併用禁忌となっている。

#### \*:麻薬拮抗性鎮痛薬

オピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが、オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗する作用をもつ鎮痛薬。

表 5 主なオピオイドの相互作用

主なオピオイド併用薬	モルヒネ	オキシコドン	フェンタ ニル	タペンタ ドール	ヒドロモ ルフォン	メサドン	予想される臨床症状
中枢神経抑制薬 (フェノチアジン誘導体, バルビ ツール酸誘導体など)	+	+	+	+	+	+	中枢神経抑制作用の増 強(傾眠,呼吸抑制な ど)
抗コリン作用を有する薬剤	+	+	+	+	+	+	抗コリン作用の増強 (イレウス, 尿閉など)
麻薬拮抗性鎮痛薬 (ブプレノルフィン, ペンタゾシン)	+	+	+	+	+	+	μオピオイド受容体の 部分作動作用によるオ ピオイドの効果減弱
クマリン系抗凝血剤 (ワルファリン)	+	+			+		PT-INR の延長(機序 不明)
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 (ボリコナゾール, イトラコナゾー ル, フルコナゾール, リトナビル, クラリスロマイシンなど)		+	+			+	オピオイド代謝阻害に よるオピオイドの作用 増強
CYP3A4 作動作用を有する薬剤 (リファンピシン, カルバマゼピン, フェニトインなど)		+	+			+	オピオイド代謝阻害に よるオピオイドの作用 滅弱
SSRI, SNRI, MAO 阻害薬			+	+		+	中枢セロトニン濃度の 上昇によるセロトニン 症候群
ジドブジン	+					+	ジドブジンの作用増強
プロベネシド				+			グルクロン酸抱合阻害 作用によるオピオイド の作用増強
QT 延長を起こす薬剤						+	QT を延長させ,不整脈 の誘発
低カリウム血症を起こす薬剤						+	低カリウム血症による 不整脈の誘発
尿アルカリ化を起こす薬剤						+	尿のアルカリ化による 尿排泄率の低下による オピオイドの作用増強

※タペンタドールと MAO 阻害薬のみ併用禁忌,他は併用注意

PT-INR: プロトロンビン時間国際標準比,SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬,SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬,MAO: モノアミン酸化酵素

〔各薬剤の添付文書より作成〕

オキシコドン、フェンタニル、メサドンは主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。CYP3A4 を阻害するリトナビル、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、フルボキサミン、さらに、イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾールなどのトリアゾール系抗真菌薬と併用することにより、オキシコドン、フェンタニルならびにメサドンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇しこれら薬剤の作用を増強する可能性がある。逆に、CYP3A4 を誘導するリファンピシン、カルバマゼピン、フェニトインなどと併用することにより、オキシコドン、フェンタニルならびにメサドンの代謝が誘導され、血中濃度が低下しこれら薬剤の作用を減弱する可能性がある。

コデイン,トラマドール,オキシコドンは肝薬物代謝酵素 CYP2D6 によって,活性がある代謝物になる。CYP2D6 は遺伝子多型があり, CYP 活性の低い PM(poor metabolizer), IM(intermediated metabolizer)があると報告されている。また,オキシコドンとプレガバリンとの併用により,相加的な作用による認知機能障害および粗大運動機能障害が報告されている。

メサドンは主に CYP3A4 と CYP2B6 で代謝され, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 などでも代謝される。そのため、各種薬物代謝酵素が関係する阻害・誘導作用により、メサドンの血中濃度が上昇または低下する可能性がある。抗 HIV 薬との併用により、メサドンの血中濃度が低下、逆に炭酸水素ナトリウムなど尿のアルカリ化により腎尿細管再吸収による尿中排泄率が低下し、血中濃度が上昇したとの報告がある。メサドンは抗不整脈薬、抗精神病薬、アナグレリド、オシメルチニブ、クリゾチニブ、スニチニブ、セリチニブ、ダサチニブ、トレミフェン、ニロチニブ、パノビノスタット、パゾパニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、レンバチニブ、ロミデプシン、ロルラチニブ、三酸化二ヒ素などの QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用により相加的に QT 延長作用を増強させ、不整脈を誘発する可能性がある。また、利尿薬や副腎皮質ステロイドなど低カリウム血症を起こす薬剤との併用によりカリウム値の低下による不整脈の誘発を起こす可能性がある。

トラマドールはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有している。タペンタドールはノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有しているが、弱いながらもセロトニン再取り込み阻害作用も有している。そのため、トラマドールならびにタペンタドールと抗うつ薬を併用することによりセロトニン症候群のリスクが上昇する可能性がある。

## 4 非ステロイド性抗炎症薬使用時に注意すべき 相互作用(表 6)

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の多くは、血液中では大部分が血漿蛋白と結合した状態で存在する。したがって、蛋白結合性が高い薬物が同時に投与された場合、蛋白結合の競合が起こり、血漿蛋白と結合していない遊離型の薬物の割合が増加し、その薬物の作用が増強する可能性がある。NSAIDs は主に肝臓において代謝されるため、同一酵素によって代謝される薬物が併用された場合、代謝過程における薬物動態学的相互作用により、酵素に対して競合的結合が生じる。その結果、薬物の血中濃度が高まり、作用が強く現れる場合がある。多くの NSAIDs はワルファリンや他のクマリンの抗凝固作用を時に増強し、重度の出血を発現することが

表 6 主な非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の相互作用

主な NSAIDs 併用薬	セレコ キシブ	メロキ シカム	ロキソプ ロフェン	イブプロ フェン	フルルビプ ロフェン	ジ ク ロ フェナク	ナプロ キセン	予想される臨床症状
ワルファリン	+	+	+	+	+	+	+	CYP2C9の競合阻害による プロトロンビン時間の延長
メトトレキサート		+	+	+	+	+	+	腎臓におけるプロスタグラ ンジン合成阻害によるメト トレキサートの作用増強
ACE 阻害薬/アンジオテンシンⅡ 受容体拮抗薬	+	+	+	+		+	+	腎臓におけるプロスタグラ ンジン合成阻害による降圧 効果を減弱
ループ利尿薬/サイアザ イド系利尿薬	+	+	+	+	+	+	+	腎臓におけるプロスタグラ ンジン合成阻害による降圧 効果を減弱
ジゴキシン						+		腎臓におけるプロスタグラ ンジン合成阻害によるジゴ キシンの作用増強
SU 薬		+	+	+			+	血中蛋白の結合抑制による 血糖降下作用の増強
ニューキノロン系抗菌薬			+	+	+	+	+	脳内の GABA の受容体結 合の阻害による痙攣誘発
ペメトレキセド	+	+	+	+	+	+	+	腎臓におけるプロスタグラ ンジン合成阻害によるペメ トレキセドの作用増強
抗凝血薬/抗血小板薬	+	+	+	+		+	+	血小板凝集阻害のため出血 の危険性の増大
SSRI	+	+		+		+		血小板凝集阻害のため出血 の危険性の増大
CYP2C9 を阻害する薬剤 (フルコナゾール, ボリコ ナゾール)	+			+	+	+		CYP2C9 の代謝阻害による NSAIDs の作用増強

<sup>※</sup>セレコキシブとパロキセチンとの併用によりセレコキシブの作用減弱,パロキセチンの作用増強

〔各薬剤の添付文書より作成〕

<sup>※</sup>メロキシカムとグリベンクラミドとの併用によりメロキシカムの作用増強

<sup>※</sup>フルルビプロフェンとニューキノロン系抗菌薬のロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンは併用禁忌 ACE:アンジオテンシン変換酵素、SU:スルホニル尿素、GABA:γ-アミノ酪酸、SSRI:選択的セロトニン再取り込み阻害薬

報告されている。そのため、NSAIDs とワルファリンを併用する場合は注意深く凝固能をモニタリングする必要がある。同様に一部の NSAIDs は、フェニトインやスルホニル尿素薬(SU薬)と併用した場合、それらの作用を増強する可能性があることが知られている。また NSAIDs との尿細管分泌の競合により、メトトレキサート、リチウム、ジギタリスの排泄遅延が生じ、それらの作用を増強する。NSAIDs は血管拡張作用やナトリウム利尿作用を有するプロスタグランジンの合成を抑制することから、ACE 阻害薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬)や利尿薬の効果を減弱させる。特に、ACE 阻害薬の併用では、腎機能障害のリスクを上昇させ、まれに高カリウム血症を来すことがある。

NSAIDs とニューキノロン系抗菌薬\*を併用すると、ニューキノロン系抗菌薬の中枢神経作用である $\gamma$ -アミノ酪酸受容体(GABA 受容体)応答抑制作用により閾値を低下させ、痙攣を誘発することがある。特にてんかん患者や素因のある患者では痙攣のリスクが増加する可能性がある。NSAIDs とペメトレキセドとの併用はペメトレキセドの腎排泄を低下させる可能性があるので注意する。抗血小板療法に伴う低用量アスピリンと NSAIDs との併用では、NSAIDs によって血小板の COX-1の活性部位が先に占有されると、アスピリンが血小板の標的部位に結合できないため不可逆的な血小板機能阻害が起こらなくなり、アスピリンの抗血小板作用が発揮されなくなる可能性がある。ダビガトランエテキシラートなどの抗凝固薬やチクロピジン、クロピドグレルなどの抗血小板薬、パロキセチンなど選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)との併用により NSAIDs の血小板機能阻害作用により出血傾向となるため、消化管出血の危険性が増強する可能性がある。また、2種類以上の NSAIDs を併用投与することで消化管障害のリスクが増加することにも注意する。

\*:ニューキノロン系抗菌薬 人工合成された抗菌薬の一大 列。細菌の DNA 複製に必必 の酵素 (DNA ジャイレー系 ど) を阻害し殺菌的に作用ル る。幅広い抗菌スペクトルと 強い抗菌力が特徴 (代表的な 薬剤としてオフロキサシン、 レボフロキサシンなど)。

## 5 精神依存・身体依存・耐性

オピオイドに関する誤解が疼痛治療の障害となっており、精神依存(psychological dependence)、身体依存(physical dependence)、耐性(tolerance)の3つの概念を正しく理解することが重要である。

精神依存、身体依存、耐性に関する定義は国際的にも統一されていない。本ガイドラインでは、米国疼痛学会(American Pain Society)、米国疼痛医学会(American Academy of Pain Medicine)、米国中毒医学会(American Society of Addiction Medicine)、日本緩和医療学会で用いられている定義を用いる(表7)。

## 1 精神依存

#### 1 定義

精神依存は、薬物に対して抑えがたい欲求がある、症状がないにもかかわらず強 迫的に薬物を使用する、有害な影響があるにもかかわらず薬物を持続して使用す る、その薬物を求めるために違法な行為を起こしてしまう状態である。

## 2 薬理学的基盤

オピオイドの精神依存発現(図1)には,腹側被蓋野から側坐核に投射している中脳辺縁ドパミン神経系\*の活性化が重要な役割を果たしている。事実,非疼痛下では中脳辺縁ドパミン神経系の起始核である腹側被蓋野に投射している $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 介在神経上に多く分布している $\mu$ オピオイド受容体がモルヒネにより活性化され,抑制性 GABA 介在神経が抑制される。その結果,脱抑制機構により中脳辺縁ドパミン神経系は活性化され,投射先である前脳辺縁部の側坐核においてドパミン遊離が促進され,精神依存が形成される。一方, $\kappa$ オピオイド受容体は主に側坐核領域に高密度に分布しており,活性化されると側坐核におけるドパミン遊離を抑制するために嫌悪効果を発現する。

慢性炎症性疼痛下におけるモルヒネの精神依存の形成抑制は $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  オピオイ

神経伝達物質としてドバミン を利用するドパミン神経系の 一つ。脳幹の腹側被蓋野から,脳の辺縁系に軸索終末を 投射する。快の情動や薬物依 存などの神経機構などに関与。

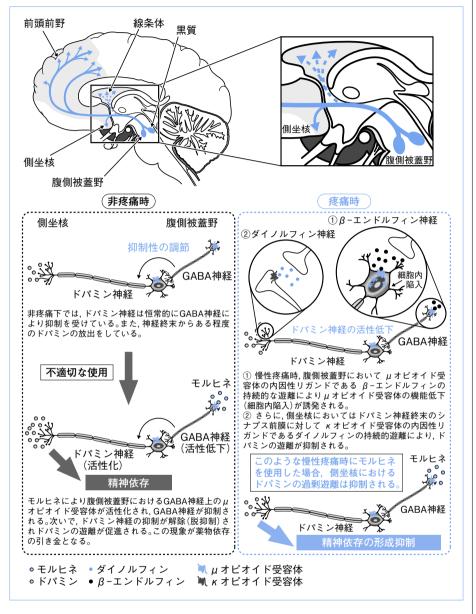
\*:中脳辺縁ドパミン神経系

#### 表7 薬物依存に関する主な定義

衣 / 栄物似仔に関りる土な足我	
用語	定義
精神依存/依存・嗜癖 (psychological dependence/addiction)	・一時性の慢性神経生物的疾患。その発症と進行は、遺伝的要因、心理社会的要因、環境的要因によって影響される・以下のいずれか、または複数の特徴を有する ①自己制御できずに薬物を使用する ②症状(痛み)がないにもかかわらず強迫的に薬物を使用する ③有害な影響があるにもかかわらず持続して使用する ④薬物に対する強度の欲求がある
身体依存 (physical dependence)	オピオイドの投与が突然中止されるか大幅に減量された場合,あるいはオピオイドの拮抗薬が投与された場合に,離脱症候群によって特徴づけられる生理学的な反応
耐性 (tolerance)	薬物の長期的な使用によって効果が弱まり、同じ効果を得るため にその薬物の増量が必要となる生理学的な状態

米国疼痛学会(American Pain Society),米国疼痛医学会(American Academy of Pain Medicine),米国中毒医学会 (American Society of Addiction Medicine),日本緩和医療学会の定義

#### 図 1 慢性疼痛下におけるオピオイドの精神依存不形成機構



ド受容体のそれぞれの拮抗薬のなかで、 $\kappa$  オピオイド受容体拮抗薬の処置によってのみ消失することから、炎症性疼痛下では内因性 $\kappa$  オピオイド神経系の亢進が起きていると考えられる。前述のとおり、モルヒネは側坐核領域でのドパミンの著明な遊離を引き起こして精神依存を誘発するが、慢性炎症性疼痛モデルラットの側坐核におけるモルヒネ誘発ドパミン遊離は、非疼痛下のラットと比較して有意な抑制が認められた。これらの知見から、慢性炎症性疼痛下では、側坐核における $\kappa$  オピオイド神経系の亢進により、モルヒネによる中脳辺縁ドパミン神経系の活性化によるドパミン遊離が抑制され、モルヒネの精神依存形成が抑制されるという機序が想定されている。

表8 オピオイド鎮痛薬の不適切使用の危 険因子

- 薬物乱用の既往
- 薬物乱用の家族歴
- ・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
- ・多数の薬物の乱用
- ・生活環境が悪い(家族等の支援が弱い)
- · 喫煙 (禁煙困難)
- ・薬物やアルコール依存の既往歴
- ・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

[日本ペインクリニック学会 編. 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改訂第2版, 真興交易医書出版部, p59, 2017より引用]

\*:内因性リガンド 受容体や酵素に結合し、生物 活性を引き起こす物質(リガンド)のうち、特に体内で産 生された物質を指す。 一方、神経障害性疼痛モデルにおけるモルヒネの精神依存の形成抑制には、 $\kappa$ オピオイド神経系が部分的にしか関わっていないことが示されている。神経障害性疼痛では、腹側被蓋野に投射している $\mu$ オピオイド受容体の内因性リガンド\*である $\beta$ -エンドルフィン含有神経が活性化され、 $\beta$ -エンドルフィンの遊離が持続的に生じるため、抑制性 GABA 介在神経上に分布している $\mu$ オピオイド受容体の脱感作・機能低下が引き起こされると考えられる。これらの結果から、神経障害性疼痛下では中脳辺縁ドパミン神経系がモルヒネなどのオピオイドで活性化されにくくなり、精神依存の形成が抑制されると想定される。

#### **3** 臨 床

がん患者の痛みに対してオピオイドを長期間使用しても、精神依存はまれである。しかし、がん治療によりがんが寛解したがんサバイバーや非がん性慢性痛を訴えるがん患者に対して、治療目標もなく漫然とオピオイドを使用することにより、気がつかないうちに精神依存に陥っている可能性もあるため注意が必要である。一方、痛みや炎症が長引き、慢性化することによって、下行性疼痛制御システムの活動が変化し、もともとの痛みや炎症の原因が消失しても脳の働きだけで痛みが生じる本態性疼痛あるいは一次性慢性痛が生じている可能性もある。そのため、患者の訴える痛みに耳を傾け、常に痛みの評価を行い、オピオイドの乱用・依存の危険因子(表8)を確認し、オピオイドの乱用・依存の早期発見につながる危険徴候(表9)を見逃さないことが重要である。

#### 2 身体依存

#### 1 定義

身体依存は、オピオイドに限らず長期間薬物に曝露されることによって生じる生体の生理学的な適応状態である。身体依存が生じているかどうかは、薬物を中止し

表 9 オピオイド鎮痛薬の不適切使用の早期発見のための危険徴候

軽微な徴候	重篤な徴候
・高用量のオピオイド鎮痛薬処方への欲求 ・激しい疼痛がないにもかかわらず薬物を貯める ・特定の薬物の処方希望 ・他の医療機関から同様の薬物の入手 ・許容を超える用量へ増量 ・痛み以外の症状の緩和のための不正使用 ・処方医の予測に反した薬物の精神効果の出現	・処方箋の転売 ・処方箋の低造 ・他人からの薬物の入手 ・経口薬の注射のための液状化 ・医療機関以外からの処方薬物の入手 ・紛失のエピソードの多発 ・不法薬物の同時使用 ・指導があるにもかかわらず、度重なる内服量 の増加 ・風貌の変化

[日本ペインクリニック学会 編. 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改訂第2版. 真興交易医書出版部、p59, 2017より引用]

#### 表 10 ヒトにおけるモルヒネの退薬症候

第1度	眠気, あくび, 全身違和, 発汗, 流涙, 流涎, 鼻漏, 倦怠, ふるえ, 不眠, 食欲不振, 不安など
第2度	神経痛様の疼痛,原疾患の疼痛の再現,鳥肌,悪寒戦慄,嘔気,嘔吐,腹痛,下痢,筋 クローヌス,皮膚の違和知覚,苦悶など
第3度	もうろう感,興奮,暴発,失神,痙攣,心臓衰弱,虚脱など

薬物乱用時と異なり、がん疼痛の患者が医療用麻薬の投与を中断しても、違和感、発汗、流涙が第 1度からせいぜい第2度止まりで軽微なものが多い。

〔麻薬中毒者又はその疑いのある者についての精神衛生鑑定医の行なう診断の方法及び基準について. 厚生 省薬務局長通知(薬発第 526 号)、昭和 38 年 10 月 5 日より引用〕

た場合に、薬物に特徴的な離脱症候群が生じることで判断する。すなわち、薬物を中止したときに離脱症候がみられれば身体依存が形成されていることを示す。オピオイドの場合、下痢、鼻漏、発汗、身震いを含む自律神経症状と、中枢神経症状が離脱症候群として起こる(**表 10**)。身体依存を形成する薬物はオピオイドのみではなく、バルビツール酸、アルコールがある。さらに、ニコチンも弱い身体依存を示す。

身体依存はオピオイドの長期投与を受けるがん患者の多くで認められるが、痛みのためにオピオイドが投与されていれば生体に不利益を生じないこと、精神依存とは異なること、オピオイド以外の薬物でも生じる生理的な順応状態であることを理解する必要がある。

#### 2 薬理学的基盤

炎症性疼痛モデル動物でモルヒネの身体依存を検討した研究では、炎症性疼痛下におけるモルヒネの離脱症候が非疼痛下と比較して、有意に抑制されている。さらに、炎症性疼痛下でも急激な休薬では弱い離脱症候が認められるが、モルヒネの投与量を漸減した場合、非疼痛下では弱い離脱症候を示すものの、炎症性疼痛下では全く離脱症候を示さないことが明らかにされている。

このような炎症性疼痛下での身体依存形成抑制機構に関する検討が行われ, κオピオイド受容体の内因性リガンドであるダイノルフィンはモルヒネ依存動物における離脱症候の発現を抑制すること, さらに, κオピオイド受容体拮抗薬がモルヒネの身体依存形成を増強することが報告されている。したがって, 慢性炎症性疼痛下

におけるモルヒネの身体依存の形成抑制には内因性 $\kappa$ オピオイド神経系の活性化が関与していると考えられる。

#### 3 臨床

身体依存はがん疼痛が存在し、オピオイドが継続投与される限りは問題にならない。臨床上問題となるのは、経口摂取ができなくなり経口投与していたオピオイドが内服できなくなるなど急に中断した場合、誤って投与量を極端に減量した場合、オピオイドスイッチングに伴い大量のオピオイドを一度に他のオピオイドに変更した場合に、離脱症候群を生じ得る。例えば、経口モルヒネ徐放性製剤からフェンタニル貼付剤へスイッチングした場合、一時的な下痢症状を呈することがあるが、これはモルヒネ身体依存に伴った離脱症候群の一つと考えられる。オピオイドの離脱症候群は、投与されていたオピオイドを少量投与することで症状は消失する。離脱症候群の発現を予防するためには、急にオピオイドを中断せず、減量が必要な場合には徐々に減量することが必要である。

## 3 耐性

#### 1 定義

耐性は、オピオイドに限らず長期間薬物に曝露されることによって生じる生体の生理学的な適応状態である。耐性が生じているかどうかは、同じ効果が得られることが見込まれるにもかかわらず、薬物を増量しても同じ効果が認められなくなることで判断する。耐性形成は薬物の薬理作用ごとに異なる。オピオイドの場合、悪心・嘔吐、眠気などには耐性を形成するが、便秘や縮瞳には耐性を形成しない。オピオイドの場合、痛みの原因となっている腫瘍の増大がないにもかかわらず鎮痛効果が弱くなること、あるいは、腫瘍の増大に伴った痛みに対してオピオイドを増量してもそれに見合った鎮痛効果が得られないことで判断される。

#### 2 薬理学的基盤

薬理学的研究は、炎症性疼痛モデル動物や神経障害性疼痛モデル動物をがん疼痛の一部を反映したモデルとみなして行われている。

正常動物に対するオピオイドの慢性投与により鎮痛耐性が形成されることはあまりにも有名な現象である。一方、炎症性疼痛や神経障害性疼痛マウスを用いた検討では、オピオイドの鎮痛効果は反復投与でも正常動物に比べて比較的維持されており、鎮痛耐性は弱いと考えられる。各オピオイドによる鎮痛耐性の形成程度には差があるものの、過量投与では明確な鎮痛耐性を形成することから適切な投与量を設定することが重要である。

#### 3 臨床

痛みの評価を十分に行い、適切な量のオピオイドを投与していれば、鎮痛耐性が問題になることは少ない。予防としては、オピオイドの使用量をいたずらに増量しないようにし、必要に応じて痛みに応じた治療を併用する(NSAIDs、放射線治療、神経ブロック、鎮痛補助薬、非薬物的手段など)ことが重要である。増量に見合う

鎮痛効果が認められない場合には、オピオイドスイッチング、オピオイド以外の鎮 痛手段などを検討する。

#### 【参考文献】

- 1) Suzuki T, Kishimoto Y, Misawa M, et al. Role of the kappa-opioid system in the attenuation of the morphine-induced place preference under chronic pain. Life Sci 1999; 64: PL1-7
- 2) Narita M, Kishimoto Y, Ise Y, et al. Direct evidence for the involvement of the mesolimbic kappa-opioid system in the morphine-induced rewarding effect under an inflammatory pain-like state. Neuropsychopharmacology 2005; 30: 111-8
- 3) Ozaki S, Narita M, Narita M, et al. Suppression of the morphine-induced rewarding effect in the rat with neuropathic pain: implication of the reduction in mu-opioid receptor functions in the ventral tegmental area. J Neurochem 2002; 82: 1192–8
- 4) Petraschka M, Li S, Gilbert TL, et al. The absence of endogenous beta-endorphin selectively blocks phosphorylation and desensitization of mu opioid receptors following partial sciatic nerve ligation. Neuroscience 2007; 146: 1795–807
- 5) 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作成ワーキンググループ編. 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. 真興交易医書出版部, 東京, 2012; pp48-9