

め、レスキューを使うタイミングに制約がある。

【カディアン®】

硫酸モルヒネ徐放性製剤。

1日1回投与で鎮痛維持が可能。

直径1.0～1.7mmの徐放性顆粒である。スティックは顆粒を分包した製剤で、カプセルはその顆粒をカプセルに充填した製剤である。カプセルを脱カプセルしても、効果は同じである。顆粒を粉砕すると徐放性が失われるため、粉砕不可である。

【ピーガード®】

硫酸モルヒネ徐放錠。

1日1回投与で鎮痛維持が可能。

硫酸モルヒネに、水溶性微粒子を分散させた水不溶性高分子を、放出制御膜としてコーティングすることにより、経口投与後、消化管内で水溶性微粒子が速やかにとけて多数の細孔を形成し、pH非依存的に徐放性を示す。錠剤を粉砕するとその構造が破壊され、徐放性が失われてしまうため、粉砕不可である。

食事により吸収に影響がでたとの報告があり、用法は食間投与である。

【オキシコンチン®】

塩酸オキシコドン徐放錠。

1日2回投与で鎮痛維持が可能。

アクリル酸系高分子膜と高級アルコール膜の二重構造で、腸管内の水分が浸透し、オキシコドンが徐々に小腸内へ放出され徐放性を示す。錠剤を粉砕するとその構造が破壊され、徐放性が失われてしまうため、粉砕不可である。MSコンチン®の徐放機構を改良した製剤であり、1日2回で良好な鎮痛持続が得られる。

CQ2. モルヒネ経口製剤で副作用が出た時にモルヒネ持続静注・皮下への切り替えは有効か？

推奨：有効である。投与経路による代謝物の生成比およびC<sub>max</sub>に関連する副作用の場合は、持続静注への変更により、若干の軽減が期待できると考えられる（グレードB）。また、変換比は、静注：経口=1:2～3である（グレードA）。

解説：まず、モルヒネ特有の副作用なのか、投与経路（および製剤）由来の副作用なのか、見極める必要がある。経口投与時のモルヒネは、消化管で吸収され、主として肝臓でグルクロン酸抱合を受け、大部分はMorphine-3-glucuronide(M3G)、一部がMorphine-6-glucuronide(M6G)となり、残りが脱メチル化されたノルモルヒネなどに代謝される。代謝物M6Gは、μ受容体に親和性があり、鎮痛・傾眠・呼吸抑制などのモルヒネ様作用に関与するのに対し、M3Gはオピオイド受容体に親和性がないため鎮痛活性がなく、

むしろ神経興奮作用の認知障害・せん妄・ミオクローヌス・痙攣・痛覚過敏などに関与すると考えられている（レベル5、構造化抄録 No.1）。

代謝物 M3G、M6G は、ほとんどが尿中排泄であり、これらのクリアランスはクレアチニンクリアランスに相関するため（構造化抄録 No.79 ; Davies G, Kingswood C, Street M: Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction.; Clin Pharmacokinet, 31(6):410-22, 1996)、腎機能低下患者においては、これらの代謝物の蓄積による有害作用の発現が考えられる。

腎機能低下患者においては、神経毒性(鎮静、幻覚、認知障害、ミオクローヌス、痛覚過敏)および嘔気のリスクが増大することが示されている（構造化抄録 No.80 ; Ripamonti C, Dickerson ED.:Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium;Drugs,1(7):955-77, 2001)。オピオイドの最適な投与経路は経口であるが、M6G と M3G のモルヒネに対する濃度比（血漿および髄液）は静注投与後より経口投与後の方が大きくなる。経口投与例は注射投与例の 3 倍もミオクローヌスの発症率が高い。経口から注射への変更によって代謝産物産生が抑えられ、代謝産物蓄積による毒性が減少する可能性がある（レベル4d、構造化抄録 No.13）。Enting RH らの報告では、経口あるいは経皮オピオイドでは解消されないがん疼痛に対するオピオイド注射治療（皮下注または静注）の有効性、副作用を評価し、注射オピオイドでは鎮痛作用と副作用のバランスが改善し、71%の患者で臨床的に重要な改善がみられたとしている（レベル2b、構造化抄録 No.2）。また、経口投与は血中濃度の変動が大きく、また徐放製剤はさらに個人差が大きいため、一定の血中濃度を保持できる持続注入の方が効果/副作用のコントロールを容易にする場合がある。しかしながら、オピオイド特有の副作用の場合は、軽減不可能な場合も多いため、十分な臨床観察と評価が必要である。

Harris ら（レベル2b、構造化抄録 No.43）は、モルヒネ静注と経口の変換比は、1:2~3 と報告している。また、Takahashi らの報告（レベル2b、構造化抄録 No.56）では、進行癌患者に対するモルヒネの経口、静注投与の等鎮痛効力比を薬物動態学的に検証しており、モルヒネ静注と経口の変換比は、1:2~3 で良い結果としているが、1:3 よりも 1:2 の方がより近いとしている。

CQ3. 腎機能障害患者に対してどのオピオイド製剤が適していますか？

推奨：モルヒネ製剤は、高度の腎機能障害時には使用してはいけない。また、中程度以上の腎機能障害時でも投与しないことが望ましい（グレードA）。オキシコドン製剤は、高度の腎機能障害時には開始用量を減量し、使用する（グレードB）。フェンタニル製剤は、高度の腎機能障害時にも使用可能である（グレードB）。

解説

#### 《モルヒネ》

モルヒネは、肝臓でM-3-G (morphine-3-glucuronide) やM-6-G(morphine-6-glucuronide)等に代謝され、その代謝物は主に腎から排泄される。これら代謝物、特にM-6-Gについては腎機能障害時に代謝物の蓄積により眠気などの副作用が増強しやすくなる(構造化抄録No. 81)。その例としてC. Pauli-Magnusらは、腹膜透析患者においてモルヒネの全身クリアランスは正常腎機能の患者と同等であったが、M-3-G、M-6-Gは正常腎機能患者に比べかなりの蓄積が見られていると報告している(レベル4C、構造化抄録No. 7)。Covington EC.らは、腹膜透析施行患者1例においてモルヒネで鎮痛コントロールした際に重篤な呼吸抑制を生じた(レベル4e、構造化抄録No. 28)、Angst MSらは、末期の腎機能障害患者1例においてモルヒネの使用で意識消失を呈した(レベル4e、構造化抄録No. 33)、さらにSjogren Pらは、腎不全患者にモルヒネ100 mg/hの投与で、ミオクローヌス痙攣発作を誘発した症例を報告している(レベル4e、構造化抄録No. 34)。

このため、腎不全患者では、モルヒネ製剤はその代謝物であるM-3-G、M-6-Gが蓄積し、副作用等起こす危険性があることから使用しない。

#### 《オキシコドン》

オキシコドンは、肝臓でノルオキシコドンと活性代謝物であるオキシモルフォンが生成される。オキシモルフォンは極めて微量で鎮痛効果に影響しないとされ腎機能障害時においても臨床上問題になることはない(構造化抄録No. 64)。しかし、オキシコドンは腎臓から約20%未変化体として排泄され、腎機能障害時に血中オキシコドン濃度の上昇が報告されていることから、高度の腎機能障害時には注意が必要である。

#### 《フェンタニル》

フェンタニルは、静脈内、皮下、経皮投与のいずれにおいても代謝に差はなく、活性代謝物の産生も認められない。代謝産物のノルフェンタニルには薬理活性がなく、腎不全にも使用可能である。また、Mercadante S.らは、腸閉塞および腎不全を伴う患者にフェンタニル持続皮下注射は有効性で安全性であると報告している(レベル4e、構造化抄録No. 39)。

#### CQ4. 肝機能障害患者に対してどのオピオイドが適している？

推奨：オピオイドはほとんど肝臓で代謝されるため肝機能障害患者への投与はどのオピオイドでも血中濃度が上昇する。モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンとも投与量を少なめから開始する。(グレードB)。

#### 解説

モルヒネ徐放錠において、肝硬変患者では健常成人よりも消失半減期は約1.8倍、AUCは約2.4倍、最高血中濃度は約2.7倍上昇した(構造化抄録No. 84)。オキシコドン徐放錠において、肝機能障害患者では健常成人に比べ、AUCは2倍、最高血中濃度は約1.5倍上昇した(構

造化抄録 No. 85)。フェンタニルパッチにおいて、肝硬変患者では健常成人に比べ、AUC は約 1.7 倍、最高血中濃度は約 1.3 倍、消失半減期はほとんど相違が認められなかった（添付文書）。肝機能障害時においては、オピオイドの選択に係わらず投与量を少なめから開始することが望まれる。Kotb HI らの報告（レベル 4 d、構造化抄録 No. 12）では、モルヒネ徐放錠を使用した患者において、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、対照群 (92.5  $\mu$ g/h/L) に比べ、原発性肝がんで約 4 倍、二次性転移肝がんで約 3 倍に増加した (P<0.05) と報告している。Heiskanen T らの報告（レベル 1 b、構造化抄録 No. 64）では、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤を比較した結果、疼痛は 2 群間で差は認められなかったが、肝転移のため肝機能障害が著しく、腎機能が正常な例では、ノルオキシコドン、モルヒネおよび M6G の血中濃度が高く、オキシコドンよりモルヒネで良好な鎮痛効果を示した。

CQ5. オピオイド薬を使用したことがないがん疼痛患者にフェンタニル貼付剤から開始してもいいですか？

推奨：フェンタニル貼付剤は、モルヒネからの切り替えのみ適応が認められている。オピオイド薬未使用のがん疼痛患者へのフェンタニル貼付剤の使用は、腎機能障害等でモルヒネ製剤が使用できない患者のみに限るべきであり、原則として推奨しない(グレード A)。

解説：Kyriaki Mystakidou ら（レベル 4d、構造化抄録 No. 65）は、弱あるいは強オピオイド未使用患者にフェンタニルパッチを使用して安全性と効果を調査している。副作用は、嘔気、嘔吐、便秘は一般的な治療でコントロールでき、呼吸抑制の患者は見られなかったとしており、弱あるいは強オピオイド未使用患者においてもフェンタニルパッチを最初のオピオイド薬として安全に使用できるとしている。また、Kyriaki MYSTAKIDOU らの報告（レベル 4 b、構造化抄録 No. 18）では、オピオイド未投与でフェンタニルパッチを使用した患者と経口モルヒネ製剤からフェンタニルパッチに切り替えた患者を比較した結果、オピオイド未投与患者の副作用発現率および中止割合はオピオイド投与群のものと同等であったと報告している。Laurie Allan らの報告（レベル 2 b、構造化抄録 No. 21）では、慢性的背部痛 (CLBP) を伴って強オピオイドナীবな患者に対して経皮的フェンタニルと徐放性モルヒネの効能と安全性の比較した結果、有効性の面で同等であることを報告している。海外文献においては、オピオイド薬を使用したことがないがん疼痛患者に、フェンタニルパッチから開始しても問題とならない報告が見受けられるが、本邦においては、フェンタニルパッチはモルヒネ使用患者にのみ適応であり（添付文書）、モルヒネの使用量から換算して開始量を決定する。フェンタニルパッチの開始量は、換算表を用いて、経口モルヒネ換算量 45mg/日以上から切り替える。オピオイド薬を使用したことがないがん疼痛患者へのフェンタニルパッチの使用は、腎機能障害等でモルヒネが使用できない患者にのみ限る。Mystakidou K らは、オピオイド投与歴のある患者とない患者の副作用プロフィールや

脱落率は同等であり、全体的には2群ともベースラインとの比較において迅速に除痛され、QOLと満足度スコアも改善したと報告している(レベル2b、構造化抄録No.55)。James Otisらの報告では、フェンタニルパッチ1.2mg製剤の臨床的有用性と安全性を検討しており、1.2mg製剤を開始量としたほうが2.5mg製剤で開始した今までの報告と比較して副作用発現に起因する脱落が少なく、患者評価も良好であったと報告している(レベル4b、構造化抄録No.40)。

フェンタニル貼付剤に限ったことではないが、一般的にオピオイドは中枢神経を抑制する作用があるため、中枢神経を抑制する薬剤との併用は、呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇および顕著な鎮静または昏睡が起こる可能性があるため、患者の状態に注意しながら減量するなど慎重に投与する必要がある。

用法・用量による換算表

フェンタニルパッチ 貼付用量		2.5mg (25 $\mu$ g/hr $\times$ 72hr)	5.0mg (50 $\mu$ g/hr $\times$ 72hr)	7.5mg (75 $\mu$ g/hr $\times$ 72hr)
モルヒネ 1日量	経口薬 (mg/日)	45~134	135~224	225~314
	坐薬 (mg/日)	30~69	70~112	113~157
	注射薬 (mg/日)	15~44	45~74	75~104

CQ6. オピオイド製剤の投与開始量はどれくらいに設定すればよいですか？

推奨：経口徐放性製剤では、モルヒネ；1日20~30mg、オキシコドン；1日10~20mgから開始する。フェンタニル貼付剤は先行した経口モルヒネ量からの換算に従う。低体重、栄養状態不良、肝機能障害または高齢者の場合には少量から開始するのが望ましい。(グレードB)。

#### 解説

中等度から高度の強さの痛みに用いるオピオイドの標準投与開始量は、徐放性製剤の場合、モルヒネ；1日20~30mg、オキシコドン；1日10~20mgとし、フェンタニル貼付剤は先行した経口モルヒネ量からの換算に従う。

加藤らは経口モルヒネとフェンタニル貼付剤の効力比について1:78としているが安全性を考慮し、まず1:150で換算することを推奨している。(構造化抄録 No. 89)。一方 Mercadante Sらは、オピオイドの使用歴のない進行癌患者におけるモルヒネ超低用量からの使用は除痛効果が認められ、4 週後でも強オピオイドとして通常使用される開始用量以下に維持でき、忍容性のある除痛法であると報告している。James Otis らの報告では、フェンタニルパッチ 1.2mg 製剤の臨床的有用性と安全性を検討しており、1.2mg 製剤を開始量としたほうが 2.5mg 製剤で開始した今までの報告と比較して副作用発現に起因する脱落が少なく、患者評価も良好であったと報告している(レベル 4b、構造化抄録 No. 40)。

CQ7. オピオイド薬の投与量は小児、成人、高齢者で差がありますか？

推奨：年齢によりオピオイド投与量に差がある。本邦において小児へのオピオイドの使用は、使用経験が少なく安全性は確立されていないためモニタリングが必要である。一方、高齢者では成人に比べ血中濃度が上昇するとの報告があることから少なめの投与量を設定する(グレードB)。

解説：小児は基本的に WHO 方式がん疼痛治療法に従い、by mouse を除いた、by the ladder、by the clock、by the pleasant route、by the child の 4 原則とされている。高齢者においては、オピオイドの薬物動態が若年者群に比較し血中濃度の上昇、血中濃度消失半減期の延長が示唆されているため慎重に投与する。通常よりも少ない量で投与開始する。

《モルヒネ》

小児モルヒネは、体重当たりの開始量は成人よりやや多め(0.2~0.3mg/kg/回を4時間おき6回/日投与)となっている。その理由として成人に比べて肝臓の占める割合が大きいため薬物代謝が早いことがあげられる。増量は除痛できるまで30~50%増を原則とする。痛みが消失しても眠気が強いときは30~50%減とし、至適な除痛が得られる1日投与量を決める。経口摂取不可の症例では0.03~0.05mg/kg/hrの持続静注から開始し、痛みが取れるまで増量する(構造化抄録 No. 90)(構造化抄録 No. 91)。一方、乳幼児(特に生後6ヶ月未満)では、肝臓のグルクロン酸抱合系の機能が不十分なためモルヒネの半減期延長や血液脳関門が不完全で中枢神経系の副作用が出やすいため小児の4~3分の1に減らし経過観察が必要である。

一般的に高齢者では生理機能が低下しており、患者の状態を経過観察しながら慎重に投与する。

《オキシコドン》

WHO と ISAP が共同編集した小児のがん疼痛ガイドラインでは、体重50kg未満の小児に対するオキシコドン速放製剤は、0.2mg/kg/回、3~4時間ごとの投与で開始することが推奨されているが、本邦では小児に対する安全性は確立していない。

高齢者は非高齢者との薬物動態の比較において差はみられていないが、一般的に高齢者では生理機能が低下しており、患者の状態を経過観察しながら慎重に投与する。

#### 《フェンタニル》

小児のフェンタニル貼付剤では、①体重あたりの投与目標量では過量になることもあり使用できないこともある、②体動や発汗によりパッチが剥がれやすくなる、③痛み自体を正確に評価することが困難、など副作用が出現する可能性があることに注意を要する。Hunt Aらによると年齢 2～18 歳のターミナルケア対象、少なくとも 48 時間以上、経口モルヒネ 30mg/日で安定している患児の 75%で 15 日以内にフェンタニル貼付剤の有効性を報告している(構造化抄録 No. 92)。また、Noyes Mらは、小児への経皮吸収フェンタニル使用は有効である。持続注入と比較して侵襲性が少なく、良好な除痛効果を得ることが出来ると報告している(レベル 4e、構造化抄録 No. 44)。

高齢者のフェンタニル貼付剤では、Bentley JB らはクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ若年者に比べ感受性が高いことが示している。一方、J.Menten らは経皮フェンタニルは年齢に関係なく長期使用しても副作用が少なく使用感も良い使用しやすい薬剤であるが、高齢者に対する投与量はやや少なめの傾向があり、痛みを正確に評価できていない可能性があるとして報告している(レベル 4b、構造化抄録 No. 5)。さらに Levron らは、成人を対象として高齢者における薬物動態を報告している。高齢者において Cmax、AUC0~144 は高値を示し、Tmax の遅延、t 1/2 の延長により高齢者への本剤の投与は慎重に行うべきであると評価している(構造化抄録 No. 94)。その他、Hall S らは、性別とオピオイド量に有意差はなかったが、年齢が上昇するに従いモルヒネを使用する割合が減少し、フェンタニルパッチを使用する割合が増加していたと報告している(レベル 4d、構造化抄録 No. 26)。

CQ8. オピオイド薬を開始して増量する場合、どのようにすればよいか？

推奨：翌日の投与量を現行投与量の 50%増とする。前日に使用したレスキュードーズの 50-100%を翌日に追加しても良いが、患者の状態を十分に観察しながらオピオイド量を調整する(グレード B)。

#### 解説

がん性疼痛には突出痛の存在があり常に一定したものではなく、オピオイド徐放製剤単独の疼痛コントロールは困難である。従って、オピオイド徐放性製剤の投与量調節には、速放性製剤のレスキュードーズによるタイトレーション(至適投与量設定)が欠かせない。通常は現行投与量の 50%増とするが、レスキュードーズの回数を指標として 50%以上の増量も考慮する。

レスキュードーズを翌日からの投与量に反映させる方法は、①定時投与のオピオイドを段

階的に増量していく方法、②レスキューで投与したオピオイドの全量を追加する方法、③レスキューで投与したオピオイドの50%を追加する方法などがあるが、患者の状態を十分に観察し翌日からのオピオイド量を調節する必要がある。

モルヒネは、基本投与されている1日量の1/6がレスキューの1回量の目安となるが、富安らは5mg単位で簡略すること可能としている（構造化抄録No. 98）。

オキシコドン、モルヒネによるタイトレーションにより算出した経口モルヒネの1日投与量の2/3をオキシコドン徐放性製剤の1日投与量とし、オキシコドン塩酸塩などの速放性製剤のレスキュードーズを加えてタイトレーションを行う。また、レスキューはオキシコドンの1日使用量の1/4～1/8がレスキュードーズとなる。増量する目安は5mgから10mgへの増量の場合を除き、使用量の25～50%増とする。フェンタニル貼付剤は、血中濃度が定常状態になるのに約24時間要するため、初回貼付時は切り替え前に用いていたモルヒネ徐放剤を併用投与する。フェンタニル貼付剤は速放性製剤がないためレスキューには速放性モルヒネまたはオキシコドン塩酸塩散が必要となる。フェンタニル貼付剤2.5mg1枚の場合、5～10mgの塩酸モルヒネをレスキュードーズの1回量とする。

塩酸モルヒネ注射やクエン酸フェンタニル注射が持続注射されている場合には、1時間の早送りを15～30分間隔で行うのが一般的である。Scoares LGらは、モルヒネ静注では最大効果が現れるまで10分以上かかるが、フェンタニル静注では最高血中濃度到達時間は5分であり、フェンタニルを用いてモルヒネよりも速く、かつ安全に除痛することは可能であると報告している（レベル4e、構造化抄録No. 45）。

塩酸モルヒネ坐薬をレスキュードーズとして用いた場合には、1日最大投与量の1/10を目安とし、最高血中濃度到達時間（1時間～2時間）から2時間間隔で投与可能とする。

CQ9. オピオイド薬は、どれくらいまで増量して効果を判断するのか？

推奨：オピオイド薬であるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルには天井効果がないので、使用限度量はない。患者の状態を観察しつつ、痛みがあれば痛みの強さに応じて増量することができる（グレードB）。

しかし、オピオイドが効きにくい痛みの場合やオピオイドによる副作用のため増量困難である場合は、痛みの性質をアセスメントし、鎮痛補助剤などの他の鎮痛法の選択、併用あるいはオピオイドローテーション（スイッチング）を考慮する（グレードA）。

解説：オピオイドには天井効果（一定量以上に増量しても副作用のみが増強し、主作用の増強が得られなくなる）がないので、使用限度量はない。患者の状態を観察しつつ、痛みがあれば痛みの強さに応じて増量することができる。

しかし、オピオイドを増量しても十分な除痛が得られない場合は神経障害性疼痛などのオピオイドが効きにくい痛みであると考え、痛みの性質をアセスメントし、鎮痛補助剤の併



用や他の鎮痛法の選択、併用を考慮する。

また、副作用のためこれ以上オピオイドを増量できない場合や除痛は得られているが副作用のためオピオイドの減量が必要な場合なども同様に他の鎮痛法の選択、併用あるいはオピオイドローテーション（スイッチング）を考慮する。

#### ーモルヒネー

WHO による「がんの痛みからの解放」では、「鎮痛に必要なモルヒネ経口投与量は、4時間ごとの1回量として 5mg から 1,000mg 以上と患者ごとに大きな差があるが、多くの患者では 10~30mg/回である」と記載されており、またがんの痛みの鎮痛薬治療マニュアルでは、「モルヒネの投与量は1日量として 30~1000mg 以上にわたるが、85%の患者では 180mg 以下で徐痛が得られる」とされている。適切な投与量は、十分な鎮痛効果をもつ量であり、疼痛時のみの頓用方式としてではなく、時刻を決めて規則正しく反復投与すべきである。Bercovitch M らの報告（レベル 4b、構造化抄録 No. 14）では、在宅におけるモルヒネ高用量（300-599mg/day）または超高用量（600mg/day）の治療は、安全であり、患者の生命予後を短縮させることはない結論づけている。

#### ーオキシコドンー

投与開始後は患者の状況を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。5mg から 10mg への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の 25~50%増とする。

#### ーフェンタニルー

インタビューフォームには「フェンタニルパッチは、鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合には、レスキューされたモルヒネ製剤の1日投与量（経口モルヒネ換算 45mg/日以上）及び疼痛程度を考慮し、3日毎に 2.5mg ずつ増量することができる。なお、1回の貼付用量が 30mg を超える場合は、他のオピオイドの追加投与または他の方法を考慮すること」とある。

フェンタニル貼付剤は受動拡散による経皮吸収のため、吸収量に関して個人差が大きい。また、皮膚の状態によっても吸収量が左右されると考えられるため、これらを十分考慮し、鎮痛効果を判定した上で増量を検討する必要がある。

高用量投与の報告としては、Menahem S ら（レベル 4e、構造化抄録 No. 32）が、フェンタニルパッチ 1000  $\mu$ g/hr に達した患者を紹介し、副作用の発現が特に見られず、良好にコントロールされていたと報告しており、貼付製剤であっても適正に使用していれば増量により有効な鎮痛効果が得られることが考えられる。

CQ10. オピオイド薬は、どのような性質の痛みにも有効か？または無効か？

推奨：痛みは神経学的に分類すると侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類され、侵害受

容性疼痛はさらに体性痛と内臓痛に分類される。骨転移痛に代表される体性痛は、オピオイドが効きにくい痛みであり、NSAIDsの併用が有効である（グレードB）。内臓痛は臓器の損傷、内臓への浸潤・圧迫などにより生じる痛みであり、オピオイドが有効である（グレードB）。神経障害性疼痛はオピオイドが効きにくい痛みであり、鎮痛補助薬の併用や神経ブロックなども考慮する必要がある（グレードB）。

解説：内臓痛に分類される内臓浸潤や軟部組織浸潤による痛みに対してはオピオイドが有効である。一方、骨浸潤や神経圧迫による痛みに対してはオピオイドがある程度有効であるが、NSAIDsの併用や神経ブロックなどの治療法を併用すると除痛の質が高まるため、オピオイドとの併用を考慮する。オピオイドが効きにくい痛みには神経障害性疼痛などがあり、鎮痛補助薬の併用や神経ブロックを考慮する。その他にも交感神経由来の痛みや頭蓋内圧亢進による痛みに対してはオピオイドが効きにくいいため、早急に診断し、オピオイド以外の鎮痛法を選択する必要がある。

#### 【痛みの種類とオピオイドに対する反応性】

1. オピオイドによく反応する痛み：内臓浸潤や軟部組織浸潤による痛み
2. オピオイドにある程度反応する痛み：骨浸潤や神経圧迫による痛み  
骨浸潤：非ステロイド性消炎鎮痛薬やコルチコステロイドの併用、放射線治療の併用  
神経圧迫：コルチコステロイドの併用、放射線治療の併用、神経ブロックの併用
3. オピオイドに反応しにくい痛み  
神経障害性疼痛：鎮痛補助剤の併用  
交感神経由来の痛み：交感神経ブロック  
頭蓋内圧亢進による頭痛：高浸透圧利尿剤、ステロイド投与  
筋の痙攣による痛み：ジアゼパム、マッサージ、トリガーポイントへの局所麻酔薬注入  
帯状疱疹後神経痛  
緊張性頭痛

CQ11. レスキュー（頓用）として、どのような製剤がありますか？

推奨：速放性オピオイドを使用する。モルヒネ製剤として、オプソ®、塩酸モルヒネ錠、塩酸モルヒネ末、オキシコドン製剤として、オキノーム®散がある。各種オピオイド注射薬は頓用使用可。（グレードB）

解説：レスキューとは、徐放性オピオイド鎮痛薬などが定時投与されている場合に、基本処方不足を補うための速放性鎮痛薬のことである。速やかに吸収され鎮痛効果発現が早い速放性の鎮痛薬をレスキューとして使用する。徐放製剤や経皮吸収剤を、レスキューには使用できない。

速放性オピオイドが定時投与されている場合は、同じオピオイドをレスキューに使用する。徐放性オピオイドが定時投与されている場合は、代替できる速放性オピオイドを使用する。可能であれば、定時投与とレスキューのオピオイドは同一の投与経路で使用するべきである。

各オピオイドの鎮痛力価はそれぞれ異なり、また、その投与経路により鎮痛力価は異なる。異なるオピオイドをレスキューで使用した場合や異なる投与経路を併用した場合に、換算比や吸収効率を考慮する必要が生じ、増量の検討が一層複雑になる。

従って、同一成分で同一投与経路のレスキューを使用するほうが、疼痛コントロールが取りやすく、副作用の管理も行いやすい。

フェンタニル経皮吸収剤を徐放製剤としている場合は、これらを一度モルヒネ内服量に換算しその1/6量の塩酸モルヒネをレスキュー1回量として用いることができる。富安らは、内服モルヒネのレスキューは、モルヒネ1日内服量の1/6を目安に5mgの倍数へと切り上げ、または切り下げし、簡略化できると報告した。5の倍数ごとに簡略化したレスキューは、有効、安全かつ簡便な設定であることを示している(レベレ2b、構造化抄録No.98)

。また、モルヒネ坐剤を、内服不能などの理由でレスキューとして使用することもある。しかし、モルヒネ坐剤は下痢や下血・人工肛門を有する患者には適応にならない。使用上の注意点としては、できるだけ排便後に使用する、下血があると直腸粘膜がコーティングされた状態となり、モルヒネの吸収が悪くなる、頑固な便秘のある患者では基剤が溶けにくいことがある、などがあげられる。

#### QC12. レスキュー（頓用）の投与量は、どのようにして決めるか？

推奨：レスキュードーズの設定にはオピオイド製剤の特徴を熟知したうえで速放性オピオイドを用いる。レスキュードーズは、経口モルヒネ製剤の場合では1日モルヒネ量の1/6量を目安に5mg単位で端数を切り上げ、または切り下げて用量設定する。注射では1日量の1/24量を早送りする。オキシコドンの場合、1日オキシコドン量の1/4～1/8量を用いる。フェンタニル貼付剤の場合、経口塩酸モルヒネで、フェンタニル貼付剤の切り替え前に使用していた経口モルヒネ1日量の1/6量を目安とする。パッチサイズを増量した後のレスキュー量については推奨量がない。(グレードB)

解説：レスキューとは、オピオイド製剤の定時処方量の不足を補うための頓用である。すなわち基本薬に徐放製剤を投与し、その不足を補い、総量を翌日の徐放製剤量として上乘せしていくタイトレーション法が普及している。レスキュードーズは定時投与されている徐放製剤と同じ種類の速放製剤を第一選択薬とすることが望ましい。レスキュードーズを翌日からの投与量に反映させる方法は(CQ9)を参照とする。

### 《モルヒネ》

レスキューは1日のモルヒネの全用量の5~10% (構造化抄録 No. 100)、または5~15%、さらに1/6量 (構造化抄録 No. 101) を用いる方法が報告されている。富安らは、内服モルヒネレスキューは、モルヒネ徐放製剤1日量の1/6とされるが、5mg単位で端数を切り上げ、切り下げと簡略化できると報告している(レベル2b、構造化抄録 No. 98)。また一方では、Coluzzi PHらは有効なレスキューの1回量は、定時投与の徐放製剤量と相関がないと報告しており、突出痛に対するレスキューの1回量は、タイトレーション時の1回量を参考に、鎮痛効果が得られて眠気などの副作用が発生しない量を再設定することが望ましいとしている(構造化抄録117)。

注射の場合では、経口投与のように1日の1/6モルヒネ量をレスキューとしてone shot 静注するのは避けるべきである。投与量は1日量の1/24 (1時間分) とし、早送りして効果を判定する。

### 《オキシコドン》

オキシコドンは徐放製剤の1日内服量から同一成分の速放性製剤1/4量~1/8量をレスキューの1回量とする。

### 《フェンタニル》

フェンタニルパッチの場合、初回貼付時には初回貼付24時間までフェンタニルの薬物血中濃度が徐々に上昇し鎮痛効発現まで時間を要するため、至適投与量を決定するまではレスキューがとくに欠かせない。フェンタニル貼付剤は2.5mg規格(0.6mg/日)につき5~10mgの速放性モルヒネ製剤を1回量とする。また症例によっては3日間効果持続せず、24時間または48時間で交換する必要があることも報告されている(レベル4d、構造化抄録 No. 65)(構造化抄録 No. 102)。

CQ13. モルヒネ製剤、オキシコドン製剤、フェンタニル製剤の選択は、どのように考えるか？

推奨：腎機能障害時は、モルヒネ製剤の使用は避け、オキシコドン製剤あるいはフェンタニル製剤を使用する(グレードA)。モルヒネ製剤あるいはオキシコドン製剤を使用して、便秘および眠気でコントロール困難な場合は、フェンタニル製剤を使用することで、解消できる場合がある(グレードA)。フェンタニルパッチは、内服困難な場合に有効である(グレードA)。

### 解説

Sam Ahmedzaiらの報告(レベル1b、構造化抄録 No. 68)では、フェンタニルパッチはモルヒネ徐放錠に比べ有意に便秘が少なく( $p < 0.001$ )、日中の眠気も少ない( $p = 0.015$ )。しかし、モルヒネ徐放錠に比べ睡眠障害( $P = 0.004$ )は大きく、就眠時間( $P = 0.008$ )は短い。また、

WHO パフォーマンスステータスや EORTC グローバル QOL スコアにおいては、フェンタニルパッチ投与群とモルヒネ徐放錠投与群では有意差はみられず、対象患者のうち好みを表現できる患者(n=136)は、フェンタニルパッチをより嗜好したと報告している。Richard Payne らの報告(レベル 4c、構造化抄録 No. 69)では、フェンタニル経皮吸収製剤はモルヒネ徐放錠製剤に比べ有意に副作用の頻度が少なく(P<0.002)疼痛治療の副作用の影響は少なかったとしている(P<0.001)。また、フェンタニル経皮吸収製剤の投与を受けた患者の方が、モルヒネ徐放錠製剤の投与を受けた患者より痛み治療のすべての面で満足度が高かったとしている(P=0.035)。R. van Seventer らの報告(レベル 2c、構造化抄録 No. 17)では、TTS フェンタニルと持続性経口モルヒネを比較した結果、鎮痛効果についての有意差はなく、便秘および眠気については、TTS フェンタニルのほうが明らかに少なかったが、嘔気・嘔吐については、有意な差は認められなかったと報告している。フェンタニルパッチとモルヒネ徐放錠製剤を比較した報告より、鎮痛効果および嘔気・嘔吐は有意な差はなく、便秘および眠気については、フェンタニルパッチのほうが少ない。また、全般的な患者満足度は、フェンタニルパッチのほうが高い結果となっている。

Bruera E らの報告(レベル 1b、構造化抄録 No. 70)では、オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠を比較した結果、鎮痛効果について有意差は認められず、悪心、鎮静についても両群間で有意差は認められなかった。Heiskanen T らの報告(レベル 1b、構造化抄録 No. 71)では、オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠を比較した結果、オキシコドン徐放錠で便秘が有意に多く認められ、モルヒネ徐放錠で嘔吐が有意に多く認められた。Heiskanen T らの報告(レベル 1b、構造化抄録 No. 64)では、オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠を比較した結果、疼痛は 2 群間で差は認められなかったが、肝転移のため肝機能障害が著しく、腎機能が正常な例では、ノルオキシコドン、モルヒネおよび M6G の血中濃度が高く、オキシコドンよりモルヒネで良好な鎮痛効果を示した。

Eija Kalso らの報告(レベル 1b、構造化抄録 No. 72)では、モルヒネとオキシコドンは、PCA を用いた経静脈投与、経口投与のどちらもがん疼痛の緩和に有効であったと報告している。また、モルヒネは、経静脈投与、経口投与の変換比を 0.33 にした群と 0.44 にした群で比較した結果、0.33 にした群のほうが VAS がより低い値であり統計的有意差が得られている。また、オキシコドンは、経静脈投与、経口投与の変換比を 0.66 にした群と 0.5 にした群で比較した結果、0.5 にした群のほうが VAS がより低い傾向を示していた。さらに、モルヒネの経口投与は、他の治療法よと比較して嘔気の訴えが有意に多かった。幻覚はモルヒネの投与のみで見られた。大量の発汗はオキシコドンの経静脈投与でモルヒネより多くみられた。経静脈投与の患者では、不眠の患者が 39%にみられ、経口投与の 16%より多かった。Patricia Mucci-LoRusso らの報告(レベル 1b、構造化抄録 No. 73)では、オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠を比較した結果、鎮痛効果は同等であり、副作用発現頻度も同等であり、両薬剤ともオピオイドに典型的な副作用であったと報告している。また、オキシコドン徐放錠はモルヒネ徐放錠に比べ、掻痒の副作用が有意に少なく、幻覚の

副作用はモルヒネ徐放製剤にのみ発現したと報告している。Bruera E らの報告(レベル 1b、構造化抄録 No. 70) では、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤は同等の効果と安全性を持つと報告している。モルヒネ製剤とオキシコドン製剤は、鎮痛効果については同等との報告で一致しているが、副作用については同一の見解が出されていない。モルヒネ製剤の場合、モルヒネはほとんど肝臓で代謝され、活性代謝物の M6G は、ほとんど腎臓で排泄されることから、肝機能あるいは腎機能障害患者では、副作用の発生頻度に影響することが考えられる。

Colette M. Reid らの報告；オキシコドンとモルヒネの鎮痛効果、副作用について臨床的な違いが認められなかった。メタ解析の対象患者は 160 例であったが、オキシコドンとモルヒネの作用に関する 95%CI が小さかったので両薬剤間での臨床的な違いはないと考える。つまり、有効性と忍容性はモルヒネと同等であり、がん疼痛に使用するオピオイドとして推奨できる。今回は短期間で集めたデータであり長期的な有効性と副作用の発現率を集めたものではないが、がん疼痛管理に関する重要な情報を提供した(レベル 1a、構造化抄録 No. 49)。

Clark AJ らは、癌性疼痛および慢性の非癌性疼痛に対する経皮フェンタニルと経口モルヒネ徐放錠の有効性と安全性を文献の Pooled analysis により評価している。疼痛改善度は経皮フェンタニルの方がモルヒネ経口徐放錠より有意に優れており、副作用、特に便秘と傾眠に関しても経皮フェンタニルの方が忍容性が高いと報告している(レベル不明、系統的レビューだが対象となる試験が均質とはいえない、構造化抄録 No. 60)。

#### CQ14. 副作用の軽減、鎮痛効果が不十分な場合にオピオイドローテーションは有効か？

推奨：オピオイドを増量したいが副作用のために増量できない場合、オピオイドを増量しても除痛ができない場合、オピオイドの投与経路を変更しなくてはならない場合にオピオイドローテーションを行う(グレードA)。

解説：ローテーションを行う具体的な適応(レベル 5、構造化抄録 No. 1)は以下の場合と考える

- ① 使用中のオピオイドを増量したいが副作用のために増量できない場合
- ② 使用中のオピオイドをいくら増量しても除痛ができない場合
- ③ 使用中のオピオイドの投与経路を変更しなくてはならない場合

①では、便秘、嘔気・嘔吐、強い眠気、せん妄などの副作用により鎮痛に十分な用量まで増量することができない場合。この際、副作用がオピオイド以外の原因で出現していないか(脱水のためにオピオイドの代謝物の排泄が停滞していないか、薬物相互作用の影響はないかなど)の検討が必要。そして、十分な副作用対策を行ってもコントロールが不十分なときにローテーションを行う。

②では、がんの進行が早いために実際にオピオイドが不足している場合、神経障害性疼痛などでオピオイドが効きにくい場合、心因性の疼痛では実際にローテーションを行っても効果はあまり期待できない。しかし、オピオイドは耐性が形成されている可能性もあるので、ローテーションを行うと鎮痛効果が得られる場合がある。

③では、経口摂取困難な場合（持続静注・皮下注、パッチ、坐薬）、副作用を軽減するため（経口から持続静注・皮下注）にローテーションを行う。

モルヒネからオキシコドンへの切り替えを行うと、精神状態、悪心、嘔吐の有意な改善がみられたとしている。

また、せん妄、嗜眠、悪心、嘔吐、幻覚、呼吸抑制などモルヒネの不耐な副作用のためにモルヒネ治療を中止せざるをえなかった癌患者でフェンタニル皮下注入への変更を行った結果、フェンタニルのモルヒネに対する力価比約 68 : 1 で、副作用の改善と十分な鎮痛が得られている（レベル 5、構造化抄録 No1）。

Paul McNamara らの報告（レベル 4 d、構造化抄録 No. 37）では、悪性腫瘍による痛みに対して 60mg/日以上モルヒネ治療を受け、モルヒネによる副作用が出た成人末期がん患者を対象とし、フェンタニルパッチへ切り替えることで副作用軽減になるかを検討しており、結果として痛みのスケールに有意差はなかったが、患者による全般的な改善度評価は有意に改善し、全般的な眠気スコアも有意に減少した。また、集中力に有意な改善は見られなかったが、認知能力テストにおいては、短時間の作業や記憶において顕著な改善傾向を示した。さらに、幻覚や妄想は起こさず、うつ状態のレベルは変化しなかった。めまいの頻度は顕著に減少し、ミオクローヌスを起こす患者も減少した。嘔気・嘔吐に有意な差はなかったとしている。

Koshy RC らの報告（レベル 1 b、構造化抄録 No. 54）では、モルヒネ持続皮下注入と持続静脈注入（投与量；3 : 2）を比較し、皮下注は静注と同様の除痛効果があり、静注の代替法となり得るとしている。Riley J らの報告（レベル 4 b、構造化抄録 No. 48）では、がん患者におけるモルヒネ感受性の個人差と他のオピオイドへの変更の必要性について検討しており、その結果、25%がモルヒネに反応し、その内の 20%はオキシコドンへの変更に反応し、2%は 2 回以上のオピオイドに切り替えることで反応した。切り替えに全く反応しなかった 3%については局所神経ブロックが必要と考えられた。また、モルヒネに対する反応性の違いは年齢、肝機能、腎機能、併用薬、痛みの種類などの患者条件に関連している可能性があった。オピオイドを切り替えることの信頼性が今までなかったが、今回の研究により、鎮痛効果と副作用のより良いバランスを得るために強オピオイドを切り替えること（オピオイドローテーションを指す）が、より正確な反応群と切り替え群が特定できたとしている。

Q15. オピオイドローテーション時の切り替え方はどのように行うのか？

推奨：ローテーションできる薬剤をモルヒネ、フェンタニル、オキシコドンとする。その効力比を経口モルヒネとフェンタニルパッチは 1 : 100、経口モルヒネと経口オキシコドンは 1 : 1.5 に従って切り替えを行う（グレード B）。オピオイドを他のオピオイドに切り替える場合、患者の生理機能を十分に把握して、適切なオピオイドおよび投与経路を選択する。その際、先行するオピオイドの中止や切り替えオピオイドを開始するタイミングはオピオイド体内動態を考慮した上で行う。（グレード B）

解説：オピオイドローテーションは換算比に基づき行うが、大量に使用している場合には少量ずつ切り替えを行わないと耐薬症状が出現する場合があるので注意が必要。換算比はあくまで目安であり個人差があるので切り替え時には必ず「レスキュー」を用意しておく。以下に切り替え時の実際のタイミングを示す。

経口徐放製剤⇔経口徐放製剤

モルヒネ⇔オキシコドン

モルヒネとオキシコドンの変換比は 3:2 とする（レベル 5、構造化抄録 No. 86）。つまりモルヒネ 30mg/分 2/日の場合、オキシコドンでは 20mg/分 2/日に変換するのが妥当である。モルヒネからオキシコドンへの変更は腎機能の悪化時、低活動性せん妄時、眠気、嘔気が調節不能なときが適応である。切り替えのタイミングは先行薬剤と同一時間で服用する。

（2）経口徐放製剤⇔フェンタニルパッチ

日本では、モルヒネをフェンタニルパッチに変更する場合にのみ可能である。モルヒネとフェンタニルパッチとの変換比を 1 : 100 とする。つまりモルヒネ 60 mg をパッチ 2.5 mg とする。切り替えのタイミングは 1 日 2 回製剤の場合、パッチ貼付時に先行薬剤の最終投与、1 日 1 回製剤の場合パッチ貼付 12 時間前に先行薬剤の最終投与とする。疼痛時にはモルヒネによるレスキューを併用する。しかし、モルヒネ不耐性の場合にはフェンタニルを皮下注で間歇的に投与を行う。この変更は経口困難な場合や便秘などの副作用が問題となったときが適応である。なおパッチから経口徐放製剤への切り替えのタイミングは、1 日 2 回製剤の場合、パッチ剥離後 12 時間後に投与開始、1 日 1 回製剤の場合、パッチ剥離時に投与を開始する。

（3）持続静注、皮下注⇔持続静注、皮下注

経口摂取が不能な患者におけるオピオイドローテーションは、現状ではモルヒネとフェンタニルの間でのみ可能である。換算の比率は 100:1 から開始し、鎮痛効果をみながら適正量まで増量していく。つまりモルヒネが 1 日に 30mg/日で投与されている場合にはフェンタニルとして 300 μg/日で投与開始する。レスキューは 1 時間量を投与する。

（4）持続静注、皮下注⇔フェンタニルパッチ

経口できない場合で疼痛コントロールが付き、在宅への移行を考慮する場合などに注射薬からパッチへの変更を行う。



換算比はフェンタニル注とフェンタニルパッチは  $600 \mu\text{g}/24\text{hr} : 2.5 \text{mg}/72\text{hr}$  とする。注射薬からパッチへの変更はパッチ貼付後の 6 時間後に注射薬を半量に減量し、12 時間後に注射薬を中止する。またパッチから注射薬への変更の場合は、パッチ剥離時の 6 時間後に半量で開始し 12 時間後に全量にする。

Donner B らの報告(レベル 2b、構造化抄録 No. 4)では、がん疼痛患者において経口モルヒネ徐放剤 (SRM) と経皮吸収型フェンタニル (FTTS) 1 日量比 (100 : 1mg) での直接切り替えを検討しており、最終の平均 SRM/FTTS 比は 70 : 1 となったが、100:1 でも 42% の患者で十分は効果が得られ、FTTS フェーズで患者からの増量の要求がなかったことから、等鎮痛量以下の方が患者の個人差からくる過剰投与が避けられると考察しており、経口モルヒネから経皮吸収型フェンタニルへ 100 : 1 の比で切り替えるのが安全かつ有効であることを示している。

Craig A らの報告 (レベル 4d、構造化抄録 No. 75) では、フェンタニルの静注から経皮吸収剤への安全で有効な変換比は 1:1 で、静注の漸減は経皮吸収剤の貼付から 6 時間後に持続静フェンタニルは 50% に減量し、12 時間後に中止とする方法を推奨している。

Nelson KA らの報告 (レベル 2b、構造化抄録 No. 76) では、モルヒネ持続静注と持続皮下注を比較した結果、40 人のうち 32 人の患者が同じ投与量で持続静注から持続皮下注に変更しても VAS および副作用に有意差は認められなかった。また、レスキュードーズにも有意差は認められなかったとしている。

Morita T らの報告 (レベル 4d、構造化抄録 No. 77) では、モルヒネによるせん妄を示すがん患者のせん妄や痛みの軽減にモルヒネからフェンタニルへ変更することは有効であることを報告している。

Sebastiano Mercadante らの報告 (レベル 4d、構造化抄録 No. 38) ; 迅速なタイトレーション法。Takahashi M らは、進行癌患者に対するモルヒネの経口、静注投与の等鎮痛効力比を薬物動態学的に検証するため、モルヒネとその主な代謝物モルヒネ-3-グルクロニド (M3G) , モルヒネ-6-グルクロニド (M6G) の用量-濃度関係を、経口あるいは静注で慢性的にモルヒネ投与を行っている癌入院患者で比較している。その結果、モルヒネの経口、静注投与の等鎮痛効力比はモルヒネ+M6G で 1.8, モルヒネのみで 2.9 と算出され、癌性疼痛に対しモルヒネの慢性投与を受ける患者において、モルヒネの経口、静注投与の等鎮痛効力比として一般的に用いられている 1 : 2~1 : 3 という数値が本結果によって裏付けられたと報告している (レベル 2b、構造化抄録 No. 56) 。

CQ16. ブプレノルフィンやペンタゾシンはモルヒネ・オキシコドン・フェンタニルと併用してよいか？

推奨：併用しないこと。ただし、ペンタゾシンは単回で使用することがある。(グレード B)

解説：ブプレノルフィンは、オピオイド受容体に親和性が高いため、モルヒネを長期使用している場合や大量に使用している場合は、ブプレノルフィンを使用するとモルヒネに拮抗し退薬症状を誘発する。また、1日量として3～5mgが有効限界（ceiling effect）とされており、モルヒネのように疼痛程度に合わせて増量することができないため、がん疼痛患者には使用しにくい。

ペンタゾシンは、モルヒネに比べ鎮痛作用は弱く作用持続時間も短い。また、副作用として精神症状が多く、有効限界（ceiling effect）が存在するため、がん疼痛患者には使用しにくい。

Jamesらの報告（レベル1b、構造化抄録 No. 59）では、健常ボランティアにおけるペンタゾシンとモルヒネ静注の主観的、精神運動的および生理学的作用の比較をしており、ペンタゾシン30mgとモルヒネ10mgを比較すると、どちらも多くの主観的指標において作用がみられたが、ペンタゾシンはモルヒネより主観的な不快気分を増加させた。また、ペンタゾシンはモルヒネとは異なり、精神運動機能を障害したとしている。

## 8. オピオイド鎮痛薬各論

### 薬理学的特長

#### モルヒネ

モルヒネはアヘンから抽出されたアルカロイドの一種であり、 $\mu$ オピオイド受容体作動薬として作用する。

#### 【鎮痛作用】

モルヒネ様オピオイドによる疼痛の軽減は比較的選択的で、他の体性感覚にほとんど影響を与えない。また、間欠的に起こる鋭疼痛より持続的な鈍痛に対して有効であり、内臓痛にも有効である。 $\mu$ オピオイド受容体を介したモルヒネの鎮痛作用発現には以下の3つの機序が関与していると考えられている。①脊髄後角において、末梢侵害刺激によってシナプス前の一次知覚神経終末から遊離されるサブスタンスP、ソマトスタチンおよびグルタミン酸などの痛覚伝達物質の遊離を抑制し、また脊髄後角神経を直接抑制することにより、痛覚伝達を抑制する。②中脳水道周囲灰白質（PAG）において、抑制性のGABA神経上に存在する $\mu$ オピオイド受容体が活性化されると、GABA神経を抑制しGABAの遊離を抑制する。これによりPAGのGABA受容体が存在する神経が、GABAによる抑制（制御）を受けなくなり活性化する（脱抑制）。脊髄後角に投射している下行性ノルアドレナリン神経やセロトニン神経は、一次知覚神経から痛覚伝達物質の遊離を抑制する。また、これらの神経系は、脊髄後角の後膜を直接抑制して痛覚伝達を抑制する。③大脳皮質知覚領や視床下部などにおける痛覚情報伝達を抑制する。

### 【鎮咳作用】

気道上の知覚神経が刺激されると延髄の孤束核などに情報が入力され咳中枢を活性化し、咳反射が生じる。

### 【呼吸抑制作用】

呼吸抑制作用の一部は、延髄呼吸中枢への直接作用によるもので、血液中の炭酸ガス分圧の増加に対する呼吸中枢の反応性を低下させる。呼吸抑制は意識低下を起こさせるよりも、はるかに少ない用量でも認められ、用量を増やせば増強される。

二酸化炭素に対する感受性を低下させることにより、呼吸数、分時呼吸量、1回呼吸量のすべてを抑制し、チェーンストークス呼吸を起こす。疼痛を有する患者ではモルヒネの増量が段階的に行われるため、呼吸抑制に対する耐性が徐々に形成されること、痛みそのものがモルヒネの呼吸抑制に対する拮抗因子であることから、基礎疾患に呼吸機能障害を有する患者以外ではモルヒネによる呼吸抑制が臨床上問題になることはほとんどないと考えられる。

### 【傾眠作用】

傾眠作用はモルヒネの中樞神経系への作用により発現するとされているが、その詳細は解明されていない。傾眠作用はモルヒネ投与初期や増量時に多く発現するが、耐性が形成されやすい。通常、軽い刺激ですぐに覚醒し会話も可能になる。

### 【催吐作用】

催吐作用の発現には以下のような機序が考えられている。①モルヒネによるドパミン遊離作用により、延髄第四脳室底にある化学受容器引き金帯 (CTZ: chemoreceptor trigger zone) に存在するドパミン受容体を活性化させ、CTZ を直接刺激する。その刺激が延髄にある嘔吐中枢に伝わり、嘔気・嘔吐を起こす。②前庭器を刺激することにより、CTZ を間接的に刺激し嘔吐中枢に伝わることで嘔気・嘔吐を起こす。③モルヒネが胃前庭部の運動性を低下させることにより、胃内容物の停留が起こり、これにより胃内圧増大が求心性神経を介して CTZ、嘔吐中枢を刺激し、嘔気・嘔吐を起こす。

### 【止瀉作用】

止瀉作用は $\mu$ および $\delta$ オピオイド受容体を介して発現し、腸管神経叢でのアセチルコリン遊離抑制による胃腸管の運動抑制と腸管壁でのセロトニン遊離促進作用による腸管平滑筋の緊張亢進によるものである。

### 【縮瞳作用】

$\mu$  および  $\kappa$  オピオイド受容体作動薬は、瞳孔を支配している副交感神経を興奮させることによって、縮瞳を起こす。中毒量の  $\mu$  オピオイド受容体作動薬投与後では、縮瞳が著明であり、点状瞳孔がその特徴である。

#### 【排尿障害】

膀胱の知覚低下、括約筋や排尿筋の緊張の増強、尿管の緊張度と収縮の強さの増大などにより排尿困難が認められる。また、膀胱壁の伸展による刺激を中枢を介して抑制するため、尿閉が認められ膀胱容量は増大する。脳または脊髄における  $\mu$  または  $\delta$  受容体刺激も膀胱に対して同様に作用する。

#### 【搔痒感】

鎮痛用量のモルヒネは皮下血管を拡張させる。この皮膚循環の変化は、一部はヒスタミン遊離によるもので、時に見られる発汗や搔痒感はこのためである。一方、ヒスタミン遊離を起こさないオピオイドによっても搔痒感が誘発され、この搔痒感は少量のナロキソンによって直ちに消失する。

#### フェンタニル

フェンタニルはフェニルピペリジン系の合成オピオイドである。主として  $\mu$  オピオイド受容体作動薬であり、鎮痛作用はモルヒネよりも 50~200 倍強いとされている。モルヒネが水溶性であるのに対し、フェンタニルは脂溶性が高く、分子量は比較的小さい。また、皮膚透過性が高いため経皮投与や口腔粘膜投与に適している。薬理作用はモルヒネとほぼ同様であるが、催眠作用や鎮静作用は少なく、ヒスタミン遊離作用もほとんどない。

#### オキシコドン

オキシコドンは天然アルカロイドであるテバインから半合成された  $\mu$  オピオイド受容体作動薬である。 $\mu$  オピオイド受容体への親和性はモルヒネの 1/10~1/14 程度と考えられている（構造化抄録 No. 107）。

オキシコドンの鎮痛効果は投与経路によって異なり、静脈投与ではモルヒネの約 3/4 であるが、経口投与では生体内利用率が高いことからモルヒネの 1.5~2 倍の鎮痛効果があるとされている。

#### ブプレノルフィン

ブプレノルフィンはテバインから半合成された脂溶性の高いオピオイドである。 $\mu$  オピオイド受容体の部分的作動薬 (partial agonist) であり、また  $\delta$  および  $\kappa$  オピオイド受容体に対しても作動薬として作用する。モルヒネより 25~50 倍強い効力を持ち、鎮痛持続時間はモルヒネより長い。ブプレノルフィンは  $\mu$  オピオイド受容体への親和性が高く、結合後