

も非常にゆっくり解離するため、いったん受容体に結合するとモルヒネやナロキソンは結合することができなくなる。そのため、数日に渡りモルヒネを投与している場合や、大量のモルヒネを使用した後にブプレノルフィンを投与するとモルヒネに拮抗して激しい疼痛を訴えたり、退薬症候（離脱症状）を誘発することがあるので、使用してはならない。またブプレノルフィンにより呼吸抑制が生じた場合にはナロキソンでは確実に拮抗することができない。この場合、ドキサプラムが有効である。

ペントゾシン

ペントゾシンの鎮痛作用は μ オピオイド受容体および κ オピオイド受容体に対して部分作動薬として作用することによる。 δ オピオイド受容体についてはモルヒネと同程度の作動薬活性を持つ。鎮痛作用は中枢神経系の疼痛伝導系を抑制することにより発揮される（構造化抄録 No. 108）。モルヒネやブプレノルフィンに比較して鎮痛作用の強さは弱く、作用持続時間も短い。また、モルヒネの鎮痛作用に対して弱い拮抗作用を示し、その作用は弱くナロルフィンの約 1/50 である。

ペントゾシンには光学異性体が存在するが、医療用には（±）体が使用されている。しかし、 μ および κ オピオイド受容体に結合して鎮痛作用を示すのは（-）ペントゾシンであり、（+）ペントゾシンはオピオイド受容体にほとんど親和性がなく、鎮痛作用を示さない。

コデイン

コデインは WH03 段階徐痛ラダーの第 2 段階に分類される弱オピオイドである。構造的にはモルヒネのフェノール環の水酸基がメチル置換されたメチルモルフィンである。コデインはオピオイド受容体への親和性は低く、その鎮痛作用の大部分はモルヒネの鎮痛作用そのものである。そのため、呼吸抑制、便秘、嘔吐、催眠作用などの副作用はモルヒネと同様であるが、程度は軽いことが多い。

コデインはモルヒネとは対照的に、経口投与時でも非経口投与時（皮下、筋肉内、静脈内投与）の約 60% の鎮痛効果を示す。コデインが高い経口/非経口効力比を持つ理由としては、肝における初回通過効果が少ないことがあげられる。したがって、経口投与時の鎮痛効果はモルヒネの約 1/6 であり、非経口投与時ではモルヒネの約 1/12 である。また、コデイン 30mg の鎮痛効果はアスピリン 600mg に相当し、NSAIDs との併用では相加的以上の相乗的鎮痛効果を示すことが認められている。

トラマドール

トラマドールはコデインと同様 WH03 段階徐痛ラダーの第 2 段階に分類される。 μ オピオイド受容体作動作用とノルアドレナリン・セロトニンの再取り込み阻害作用により鎮痛効果を発現する。しかし、 μ オピオイド受容体に対する親和性はモルヒネの約 1/6000 と非常

に弱い。一方、トラマドールの代謝物である O-desmethy tramadol (M1) は μ オピオイド受容体に対して高親和性を示し、トラマドールの数倍の鎮痛効果を示す(構造化抄録 No. 109)。これらの知見から、トラマドールの鎮痛効果は主として活性代謝物 M1 の μ オピオイド受容体刺激作用によるものであると推察されている。鎮痛効果はモルヒネの 1/5 とされているが、Leppert ら (構造化抄録 No. 41) は 1/10 で開始することを勧めている。Grond S らの報告では、癌性疼痛に対する経口トラマドール高用量と経口モルヒネ低用量の効果と安全性を比較し、トラマドールは、非オピオイド単独投与で効果のみられない癌性疼痛を有する患者に対して使用することができ、トラマドール高用量経口投与はモルヒネ低用量経口投与と同等の効果があり、しかもモルヒネより安全であったと報告している (レベル 4a、構造化抄録 No. 52)。

エプタゾシン

エプタゾシンは日本で開発された麻薬拮抗性鎮痛薬で、 μ オピオイド受容体拮抗作用および κ オピオイド受容体作動作用により鎮痛作用を発現する。鎮痛作用はモルヒネの 1/3、ペンタゾシンの 1~2 倍を示す。また、呼吸抑制作用はモルヒネより弱く、腸管や膀胱運動に及ぼす影響も弱い。

薬物動態的特長

表に各オピオイド薬の薬物動態パラメータを示す。

オピオイドの薬物動態パラメータ (参考文献: DRUGDEX Healthcare Series)

	モルヒネ	フェンタニル	オキシコドン
バイオアベイラビリティ	バツカル錠: 50% 徐放錠: 20~40% ネブライザー: 5%	経皮吸収: 92% 口腔内崩壊錠: 50%	速放錠: 60~87% 徐放錠: 50~87%
蛋白結合率	20~36%	80~86%	45%
分布容積 (Vd)	1~6L/kg	6L/kg or 3.2~4L/kg	2.6L/kg
クリアランス (CL)	1.2~1.8L/hr/kg	4.6L/hr	4.8L/hr
未変化体尿中排泄率	2~12%	10%	19%

モルヒネ

未変化体尿中排泄率は 2~12%であるため、ほとんどが肝臓で代謝され、全身クリアランス (薬が消失する全クリアランス) は肝クリアランス (肝臓で消失するクリアランス) とみなすことが出来る。従って、モルヒネは肝臓の状態により薬物血中動態が変化する。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 倍上昇した報告がある (構造化抄録 No. 87)。また、モルヒ

ネは、肝臓で主にグルクロン酸抱合体として morphine-3-glucuronide(M-3-G) と morphine-6-glucuronide(M-6-G)に変換され、M-6-G には強い鎮痛作用がある。血中 M-6-G 濃度は腎機能の低下により上昇し、眠気の強い患者は、眠気がない患者と比べ血中 M-6-G 濃度は有意に高かったとの報告がある(構造化抄録 No. 110、構造化抄録 No. 111) ことから、特に腎機能の低下した患者にモルヒネを使用する場合は、傾眠等の副作用が起きる可能性が高いので注意する必要がある。また、モルヒネはバイオアベイラビリティが非常に低いいため、経口投与は、静脈内投与よりも M-3-G および M-6-G の産生が多い(構造化抄録 No. 112)。分布容積は非常に大きいため、組織に比べ血液中に存在するモルヒネは非常に少ないと考えられる。従って、血液透析等ではほとんど除去されないことが報告されている(構造化抄録 No. 113)。また、クリアランスは非常に大きいことから、モルヒネのクリアランスは肝血流速度が律速となり、肝臓の代謝活性の変化には影響せず、肝血漿流量の変化にのみ影響すると考えられる。例えば、肝硬変の場合、心不全の場合、腹水や胸水が大量に貯留した時等、循環血液量が減少した場合は、肝血漿流量が減少し、クリアランスが低下してモルヒネ血中濃度が上昇すると考えられる。

フェンタニル

未変化体尿中排泄率が 10%であるため、ほとんどが肝臓で代謝され、全身クリアランス(薬が消失する全クリアランス)は肝クリアランス(肝臓で消失するクリアランス)とみなすことが出来る。従って、フェンタニルは肝臓の状態により薬物血中動態が変化する。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、上昇したとの報告がある。分布容積は非常に大きいことから組織に比べ血液中に存在するフェンタニルは非常に少ないと考えられ、モルヒネ同様に血液透析等では、ほとんど除去されないことが考えられる。また、クリアランスは非常に大きいことから、フェンタニルのクリアランスは、肝臓の代謝活性の変化には影響せず、肝血漿流量の変化にのみ影響すると考えられる。しかし、血液・血漿中濃度比を考慮するとフェンタニルは脂溶性が非常に高値であるため血球への移行があることが推測され、クリアランスを大きめに見積もっている可能性がある。従って、フェンタニルのクリアランスは肝血漿流量の変化に大きく影響すると考えられるが、肝臓の代謝活性の変化に影響する可能性がある。Olkkola K. T. らによると、リトナビルとの併用でフェンタニルの血中濃度が上昇したと報告している(構造化抄録 No. 114)。フェンタニルの代謝は主に肝 Cyp3A4 によりノルフェンタニルに変換される。ノルフェンタニルは、不活性な代謝物であり、一部活性代謝物は存在するが極微量であるため、ほとんど影響しないと考えられている。

オキシコドン

未変化体尿中排泄率からほとんどが肝臓で代謝され、全身クリアランス(薬が消失する全クリアランス)は肝クリアランス(肝臓で消失するクリアランス)とみなすことが出来る。

従って、オキシコドンは、肝臓の状態により薬物血中動態が変化する。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倍上昇したと報告している（構造化抄録No.88）。しかし、腎臓での排泄も20%程度認められることから、腎機能の変動にも多少影響すると考えられる。腎機能障害時においても血中オキシコドン濃度の上昇が報告されている。分布容積は非常に大きいことから組織に比べ血液中に存在するオキシコドンは非常に少ないと考えられ、モルヒネと同様に血液透析等では、ほとんど除去されないことが考えられる。また、クリアランスが非常に大きいことからオキシコドンクリアランスは肝臓の代謝活性の変化には影響せず、肝血漿流量の変化のみ影響すると考えられる。しかし、バイオアベイラビリティが50~87%と高値であることから、報告されているオキシコドンクリアランスは大きめに見積もられている可能性があり、フェンタニルと同様にオキシコドンクリアランスは肝血漿流量の変化と肝臓の代謝活性の変化に影響すると考えられる。肝移植患者において、移植前と移植後でオキシコドンを静注した場合、消失半減期は、平均13.9時間から3.4時間に短縮したとの報告がある（構造化抄録No.115）。オキシコドンの代謝は、主に肝Cyp3A4によりノルオキシコドンに、また極微量であるが肝Cyp2D6によりオキシモルフォンに変換される。ノルオキシコドンは不活性であるが、オキシモルフォンは、オキシコドンの約14倍の鎮痛活性を示すと考えられる。しかし、オキシモルフォンはほとんど産生されないため、オキシコドンの効果および副作用にほとんど影響しないと考えられている（構造化抄録No.116）。また、オキシモルフォンはさらに代謝を受け、不活性化されるため、腎機能が低下した患者においても蓄積することはなく、使用可能である。Tarja Heiskanenらの報告（構造化抄録No.116）によるとCyp2D6阻害薬のキニジンをオキシコドン徐放錠内服前に投与した場合、キニジンを投与しなかった場合に比べ、オキシモルフォンの産生が低下したと報告している。

がん疼痛治療ガイドライン非オピオイド及びオピオイド鎮痛薬の副作用)

目次

NSAIDs の副作用

1. ガイドライン作成のコンセプト
2. クリニカルクエスチョンの作成
3. 文献検索及び文献の選択
4. 構造化抄録の作成
5. 推奨案の作成
6. クリニカルクエスチョン
7. NSAIDs の副作用
8. 参考文献

オピオイドの副作用

1. ガイドライン作成のコンセプト
2. クリニカルクエスチョンの作成
3. 文献検索及び文献の選択
4. 構造化抄録の作成
5. 推奨案の作成
6. クリニカルクエスチョン
7. 麻薬拮抗性鎮痛薬及びリン酸コデインの副作用
8. オピオイドによる副作用と対策
9. 参考文献

NSAIDs の副作用

1. ガイドライン作成のコンセプト

疼痛治療の専門医療者を除くがん治療医，一般科の医師，医療従事者を対象とする。非オピオイド鎮痛薬の項では，がん疼痛治療の初期の段階からオピオイドとの併用治療で用いられる非オピオイド鎮痛薬の副作用についてガイドとなるものを作成する。この項では鎮痛補助薬は除外し、非オピオイド（NSAIDs・アセトアミノフェン）およびオピオイドの副作用と対策について述べる。

NSAIDs の副作用は共通してみられる副作用と、個々の NSAIDs に特異的にみられる副作用がある。副作用の早期発見には、自覚・他覚症状のチェック、尿、便（潜血反応）、血液検査（肝機能、腎機能、造血機能）を定期的に検査する必要がある。

NSAIDs のおもな副作用としては、胃腸管障害、肝障害、腎障害、血液・造血系障害およびアスピリン喘息などがある。また、めまいや頭痛、悪心のような中枢神経系の副作用が

起こることもある。最も発生頻度の高いものは胃腸障害であり、胃部不快感から胃痛、胸やけ、悪心・嘔吐、食欲不振などの軽度のものから消化管出血、胃潰瘍、穿孔などの重篤なものまであるので注意が必要である。NSAIDs 投与中の患者には内視鏡などの定期的な消化管検査をすることが望ましく、予防にはプロトンポンプ阻害薬、H₂受容体阻害薬などの抗潰瘍薬や PGE1 誘導体消化性潰瘍治療薬の併用などを考慮する。長期的な NSAIDs 投与は肝障害を引き起こす恐れがある。また、腎障害は高齢者に現れやすいので投与の際は注意を要する。

2. クリニカルクエスションの作成

- CQ1. NSAIDs の胃腸障害に対し、どのような対策がありますか？
- CQ2. 腎障害のある患者には、どのような非オピオイドを使いますか？
- CQ3. 肝障害のある患者には、どのような非オピオイドを使いますか？
- CQ4. 血液障害のある患者には、どのような非オピオイドを使いますか？
- CQ5. 高齢の患者には、どのような非オピオイドを使いますか？
- CQ6. コキシブ系薬剤を使用する場合に消化管への影響はありますか？
- CQ7. アセトアミノフェンの投与にあたって、肝機能障害のモニタリングは具体的にどのように行うのでしょうか？

3. 文献検索及び文献の選択

データベース (MEDLINE, 2000~2006 年) を用いた系統的な文献検索を行った。同様に本邦におけるエビデンスを検索するために医学中央雑誌を用い、幅広い文献検索を行った。ただし CQ に答えうる範囲まで、検索・選定範囲を広げる必要がありバランスをとりながら行った。また、参考文献においてはこの限りではなく、2000 年以前のものも採用した。

MEDLINE 検索式 (Publication Date from 2000/01/01 to 2006/12/31)

#1	NSAIDs	43692
#2	Limit to #1 (Humans, English, Japanese)	25777
#3	Adverse event	3665
#4	Adverse reaction	1173
#5	side effect	6382
#6	Ulcer	1173
#7	gastrointestinal	54864
#8	Renal	120338
#9	Liver	143711
#10	platelet	40076
#11	#2 AND #3	157

#12	#2 AND #4	63
#13	#2 AND #5	6382
#14	#2 AND #6	1122
#15	#2 AND #7	2158
#16	#2 AND #8	1141
#17	#2 AND #9	849
#18	#2 AND #10	2891
#19	acetaminophen	4056
#20	Limit to #19 (Humans, English, Japanese)	2634
#21	#20 AND #9	503

(医学中央雑誌文献検索結果)

#1	非ステロイド系抗炎症薬/TH or NSAIDs/AL	1087
#2	副作用/TH or 副作用/AL	74753
#3	#1 and #2	587
#4	#3 AND (PT=原著論文、解説、総説)	429

いずれのデータベースからも動物実験に関する報告は除外した。

4. 構造化抄録の作成

構造化抄録のフォーマットを作成し、各班員に配布した。班員により計 11 報の構造化抄録を作成した。構造化抄録は、書誌事項に加え、研究施設、研究デザイン、対象患者、研究方法（介入方法）、効果指標、解析方法、結果、著者らの考察、班員によるコメントおよびエビデンスレベルからなり、批判的吟味が可能なように配慮した。

5. 推奨案の作成

クリニカルクエッションを分類し、班員で分担し、作成した構造化抄録を基に推奨案を作成した。文献のエビデンスレベルは、オックスフォード大学の EBM センターのエビデンスレベルに準じ（表 1）、ガイドラインの推奨レベルはエビデンスの根拠の強さから下表に示すように A, B, C, D の 4 段階で設定した。

表 1. 使用する文献根拠のエビデンスレベル

1a: 均質なランダム化比較試験の系統的レビュー（メタ分析など）
1b: 個々のランダム化比較試験
1c: 全て無かのケースシリーズ
2a: 均質なコホート試験の系統的レビュー
2b: 質の高いコホート試験

2c : アウトカム研究、エコロジー研究
3a : 均質なケースコントロール試験の系統的レビュー
3b : 個々のケースコントロール試験
4a : RCT 以外の介入研究
4b : 質の低いコホート試験
4c : :Cross-sectional study
4d : 質の低いケースコントロール試験、あるいはケースシリーズ
4e : 症例報告
4f : 質的研究
5 : 明確な徹底的な吟味のない専門家の意見

推奨グレード

- A: 有効性（無効性、有害性）を示す十分な根拠があり、十分臨床的合意がある。
- B: 有効性（無効性、有害性）を示すある程度の根拠があり、十分臨床的合意がある。
- C: 有効性（無効性、有害性）を示す根拠はないが、ある程度の臨床的合意がある。
- D: 有効性を示す根拠がなく、臨床的合意も不十分である。

6. クリニカルクエスチョン

C Q. 1 NSAIDs の胃腸障害に対し、どのような対策がありますか？

推奨：NSAIDs 潰瘍の予防・治療には、プロスタグランジン製剤、プロトンポンプ阻害薬、高用量の H2 受容体拮抗薬が推奨される。従来の NSAIDs の代わりに選択的 COX2 阻害薬を使用することは、胃潰瘍のリスクを減少させる。（グレード A）

解説：

（予防）

NSAIDs は予防薬を併用しない場合、高率に胃潰瘍を引き起こす。その頻度は、4～43%である 1)。特に NSAIDs 潰瘍のリスク因子を表に示す。多くのリスク因子に該当する患者では、NSAIDs 投与の必要性について十分検討する必要があるかもしれない。胃腸薬の併用は、ミソプロストールがもっとも多くの検討がされており、NSAIDs によって生じる十二指腸潰瘍や胃潰瘍の形成を防ぐのに有効であり 2-3)、上部消化管障害のリスクを約 40%低下させるが 4)、常用量の 1 日 800 μ g では高頻度で下痢の副作用がある。下痢については、200 μ g を 1 日 2, 3 回でも有意に NSAIDs 潰瘍を予防する 5) ことから減量して対応することもできる。胃酸分泌抑制薬の併用については、常用量の H2 受容体拮抗薬が有用であるという根拠は、海外でのメタアナリシスの結果 6) からはない。高用量のファモチジン 7) または常用量のプロトンポンプ阻害薬の併用は、NSAIDs 潰瘍の予防に有用である 8-10) 。しかし、H2 受容体拮抗薬は、副作用として精神症状が知られており、高用量の使用は十分な注意を

要する。選択的 COX2 阻害薬であるセレコキシブは、炎症の抑制に関しては従来の NSAIDs と同等で胃潰瘍の発生は低率であった（構造化抄録：No. 1）。従来の NSAIDs では、COX-2 選択性が高いほど消化管障害の相対危険度が統計学的に低いことも示されている 12）。なお、胃粘膜保護薬で有用性が明らかな薬剤はない。

（治療）

NSAIDs 潰瘍の治療は、NSAIDs の中止を第一選択とする。臨床的に NSAIDs の継続が必要な場合は、ミソプロストール、プロトンポンプ阻害薬の併用が推奨される 8-10）。国内では、内視鏡で評価された NSAIDs による胃炎（潰瘍を除く）に対してファモチジン（20mg/日）での有用性が報告されている 13）。

表 NSAID 内服に伴う消化性潰瘍発生の危険因子 1)

確実な危険因子	高齢（年齢とともに増加） 潰瘍の既往 糖質ステロイドの併用 高用量あるいは複数の NSAID 内服 抗凝固療法の併用 全身疾患の合併
可能性のある危険因子	H. pylori 感染 喫煙 アルコール摂取

[参考文献]

1. 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班 EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン第 2 版. じほう, 東京, 2006
2. Graham, D. Y., White, R. H., Moreland, L. W., Schumert, T. T. Katz, R., Jaszewski, R., Tindall, E., Triadafilopoulos, G., Stromatt, S. C., and Teoh, L. S. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. Ann Intern. Med 119:257-262, 1993.
3. Koch M, Dezi A, Ferrario E, et al.: Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal mucosal injury. A meta analysis of randomized controlled clinical trials. Arch Intern Med 156:2321-2332. 1996.
4. 佐野統：非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使い方と注意すべき副作用. 治療 89：255-265, 2007
5. Raskin J, White RH, Jackson JE, Weaver AI, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS, Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann

- Intern Med, 123(5):344-350, 1995(1-b)
6. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J, Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. The Cochrane Database of Systematic Review 2002, Issue 4. Art. No.:CD002296.DOI:10.1002/14651858. CD002296 (1-a)
 7. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock RD, Russell RI, Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med, 334(22):1435-1439, 1996(1-b)
 8. Jay L. Goldstein, John F. Johanson et al. : Healing of Gastric Ulcers with Esomeprazole Versus Ranitidine in Patients Who Continued to Receive NSAID Therapy:: A Randomized Trial. Am J Gastroenterol 100 :2650-2657, 2005
 9. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. : A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 338:719-726, 1998.
 10. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L et al. :Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 338:727-734, 1998.
 11. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS, Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. Am J Gastroenterol, 96:1019-1027, 2001(1-b)
 12. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med. 340 :1888-1899, 1999.
 13. Yamao J, Kikuchi E, Matsumoto M, et al. : Assessing the efficacy of famotidine and rebamipide in the treatment of gastric mucosal lesions in patients receiving long-term NSAIDs therapy. Therapeutic Research vol.27 no.6 2006 1211-1217

CQ.2 腎障害のある患者には、どのような非オピオイドを使いますか？

推奨：すべてのNSAIDsには急性腎不全発症リスクがあと考えるべきであり、すべての薬剤を統合して評価した場合、投与開始 30 日以内が最も高く、薬剤別の評価でも COX2 選択性の有無と急性腎不全リスクとの関連は認められない。そして NSAIDs が急性腎不全をひき起こすリスクは高齢者の長期使用でより高くなる。したがって、透析患者を除く重篤な腎障害患者およびハイリスク患者に NSAIDs を使用する際は、減量して使用することを推奨する。また、アセトアミノフェンは腎障害を引き起こすことは稀であるため、アセトアミノフェンの使用を推奨する。（グレード A）

解説：Schneider らの研究（構造化抄録：No. 2）ではすべてのNSAIDsを統合して評価した急性腎不全発症リスクは投与開始 30 日以内が最も高く、COX2 選択性の有無にかかわらず NSAIDs には急性腎不全との関連がみとめられた。この疫学調査は COX2 選択性により腎毒性軽減が期待できないことを証明するものである。また、急性腎不全の発症率は高齢者害で高く、NSAIDs の長期使用例の方がハイリスクであり、慢性腎不全例に限らず NSAIDs の使用は潜在的に腎機能低下を進行させる（構造化抄録：No. 3）。また、ヘルシーボランティア（医師）を対象とした大規模コホートスタディー（構造化抄録：No. 4）では、鎮痛薬と腎機能の間に関連がみいだされていない。

これは OTC 薬の投与を長期観察のデザインで、進行がんの患者に漸増投与する短期観察ではないが、従来 NSAIDs による腎障害がリコールバイアスで過大評価されていることを大規模なコホートで示している。腎血流が安定し、尿量が保たれているがん患者においては NSAIDs 投与によってデータを悪化する頻度が低いことは経験的に知られているがそれを支持するものかもしれない。

また、アセトアミノフェンの有効性と安全性をみた多施設共同研究¹⁾においては、アセトアミノフェン 2g/日以上投与した研究においても腎機能の悪化はみられず、腎障害のある患者においてはアセトアミノフェンの投与が推奨される。

[参考文献]

1. 的場元弘、吉本鉄介、余宮きのみ、他：WHO 方式がん疼痛治療ガイドラインの推奨量によるアセトアミノフェン：日本における有効性と安全性の多施設処方調査。ペインクリニック 2007;28:1131-1139.

CQ.3 肝障害のある患者には、どのような非オピオイドを使いますか？

推奨：NSAIDs 投与による肝障害発症リスクについては、頻度は低いとされるものの、長期使用時や高用量使用時には注意が必要である。長期の投与にあたっては患者のアミノトランスフェラーゼをモニターすることが望ましい。また、肝障害のある患者にはアセトアミノフェンの投与は推奨できない。（グレード C）

解説：NSAIDs の使用によって起こる肝障害は、投与初期よりも比較的長期的に使用した場合に起こりやすいことが報告されている¹⁾。この場合、通常症状はないが、肝細胞酵素の血清量は増加するが、明らかな黄疸はまれである。NSAIDs の使用による肝障害が認められた場合には、使用薬物の中止により可逆的に回復する。関節炎患者に処方された NSAIDs の副作用として、検査値および臨床的な肝毒性を評価した研究（構造化抄録：No. 5）においては、アミノトランスフェラーゼ（AST・ALT）が正常時上限の割合においては、ジクロフ

エナク 3.55%、ロフェコキシブ 1.8%と高く、他の薬剤はプラセボ群 0.29%の以内であった。肝臓に起因する調査の中断はジクロフェナクのみが 2.17%と高かった。系統的レビューにより、関節炎への NSAID s 投与における肝毒性を評価したところ、結論として NSAID s は重篤な副作用がなく、入院や死亡を増加させることはなかったが、ジクロフェナクとロフェコキシブはプラセボや他の NSAID s よりもアミノトランスフェラーゼの上昇が高かった。したがって NSAID s による重篤な肝障害はまれ（構造化抄録 No. 6）であるが 2）、長期使用時や、高用量使用時には注意が必要である。また、アセトアミノフェンを過量投与（4g/day 以上）すると、アセトアミノフェンによる肝毒性が生じる可能性が高いことが報告されているので 3）肝障害のある患者への投与は推奨できない。

[参考文献]

1. Irena NANOV, Helen MOTANIS, Idan FRUMIN, Theodore CIANCU: Hepatotoxicity of anti-inflammatory and analgesic drugs: ultrastructural aspects; Acta Pharmacologica Sinica 2006 Mar; 27(3): 259-272.
2. N. O'connor, P. I. Dargan and A. L. Jones. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. Q J Med 2003; 96: 787-791. (構造化抄録: No. 7)
3. Schiødt F. V., Rochling F. A., Casey D. L., Lee W. M: Acetaminophen Toxicity in an Urban County Hospital. N Engl J Med 1997; 337: 1112-1118.

CQ. 4 血液障害がある患者には、どのような非オピオイドを使いますか？

推奨：NSAIDs はトロンボキササン A2 (TXA2) の血小板形成を防止するので、血小板機能は障害される。そのため血液障害がある患者に NSAIDs を使用することは推奨しない。また、アセトアミノフェンは血小板凝集抑制に影響を与えない薬剤であるため、血液障害がある患者にはアセトアミノフェンの使用を推奨する。（グレード B）

解説：NSAIDs は主にプロスタグランジン (PG) の合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の活性を阻害し、PG の合成を抑制する。PG は血小板に作用して強力な凝集作用を示す TXA2 の産生に関与しているため、血小板機能は障害される 1)。がん患者の出血の際に血小板機能の低下が血小板減少を伴っていないことがあるが、この場合は NSAIDs による血小板機能の障害を疑ってみるとよい 2)。

血小板機能に対する NSAIDs の効果には程度の差があるため、血液障害ある患者には血小板機能に影響しない NSAIDs の使用が望まれるが、今のところ血液凝固系に異常がない NSAIDs は報告されていない。

アセトアミノフェンは血小板凝集抑制に影響を与えない非オピオイド薬である。そのため、化学療法中の患者や他の原因による血球減少症患者および NSAIDs の使用により出血時間の

延長が有害になるような患者においては、アセトアミノフェンの使用を推奨する 4) 5)。

[参考文献]

1. 藤原元治, 他監訳: グッドマン・ギルマン薬理書 第10版 廣川書店 2003.
2. 武田文和, 監訳: トウイクロス先生のがん患者の症状マネジメント
3. Danesh BJ, Saniabadi AR, Russell RI, et al : Therapeutic potential of choline magnesium trisalicylate as an alternative to aspirin for patients with the bleeding tendencies. Scott Med J 1987;32:167-168.
4. Day RO, Furst DE, Graham GG, et al : The clinical pharmacology of aspirin salicylates. Anti-inflammatory agents, non-steroidal (Vol. 16). Drugs for rheumatic diseases. Paulus HE, Furst DE, Dromgoole SH(eds), Churchill Livingstone, New York, 1987:227-254.

CQ5. 高齢の患者には、どのような非オピオイドを使いますか？

推奨: NSAIDs は、高齢者においては少量から開始すべきである。使用量を増やす場合は、徐々に行い、定期的に評価する必要がある。体液の貯留、心不全、腎不全、高血圧のコントロール不良などがいないか監視する。(グレードB)

解説: 高齢者は、一人ひとりに合わせた用量を決定することが重要である。60歳以上の成人は、NSAIDsによる消化性潰瘍、腎障害のハイリスク群である 1)。半減期の短い薬剤の方が、長い薬剤よりもどちらかといえば安全である 2)。

高齢者では体内の総水分量が少なく NSAIDs 投与時の血中濃度および組織内濃度が上昇しやすい。肝臓での薬物代謝経路も遅延傾向にあり、薬物の蓄積傾向や血中濃度の上昇がみられる。また、高齢者ではネフロン数が減少するため腎血流量や糸球体濾過量は減少しているため、腎機能が低下していることが多い。したがって肝臓で代謝を受けたあとの最終代謝産物も蓄積傾向となるため、薬効と副作用の増強に注意が必要である。

[参考文献]

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult cancer pain, <http://www.nccn.org/default.asp>
2. オーストラリア治療ガイドライン委員会 編 (医薬品・治療研究会 編訳) 鎮痛・解熱治療ガイドライン. プリメド社, 大阪, 2000

CQ. 6 コキシブ系薬剤を使用する場合に消化管への影響はありますか？

推奨: コキシブ系薬剤は炎症反応に関与するシクロゲナーゼ 2 (COX-2) を選択的に阻害する薬剤であるため、従来の NSAIDs と比較すると胃腸障害は少ない。しかしながら、消化管潰瘍の既往歴がある患者や、ステロイドを服用している患者への長期投与などでは、消化管への影響があることが考えられる。(グレードB)

解説

コキシブ系薬剤は COX-2 特異的選択性が高い薬剤で、ロフェコシブとナプロキセンとの比較において上部消化管障害の頻度は有意に低い(構造化抄録: No. 8)。セレコキシブを服用していた患者では上部消化管潰瘍合併症と症候性潰瘍を含めた合併症の罹患率はイブプロフェンやジクロフェナクより少なかった(構造化抄録: No. 9)。また、セレコキシブとナプロキセンとの比較においてもセレコキシブは胃・十二指腸潰瘍の発症率は低くかった(構造化抄録: No. 9)。ただし、コキシブ系薬剤でも、消化管障害に影響を与えない訳ではなく、コキシブ系薬剤を服用した群は服用しない群と比べると、消化管障害の頻度が高いという結果が得られている¹⁾。したがって、消化管潰瘍の既往歴がある患者や、ステロイドを服用している患者への長期投与などでは、従来の NSAIDs と同様に消化管障害の副作用を念頭に入れる必要がある。

[参考文献]

1. Joan Claria, Jeffrey D. Kent, Marta Lopez-Parra, et al. Effects of Celecoxib and Naproxen on Renal Function in Nonazotemic Patients with Cirrhosis and Ascites. HEPATOLOGY 2005;41:579-587.

CQ.7 アセトアミノフェンの投与にあたって肝機能障害のモニタリングは具体的にどのように行うのでしょうか?

推奨: アセトアミノフェンの肝機能への影響をモニタリングする際は、過量投与の場合はアセトアミノフェンの血中濃度をモニターする。投与後1週間以内に肝機能 (AST, ALT) をモニターすることが望まれるが、有害事象の決定的なパラメータとはならないことがあるので、肝障害の既往や、アルコールの摂取、食事の摂取状況などの状態も注意することが、重要である。(グレードB)

解説: 1日4gのアセトアミノフェンの投与において肝機能障害が認められたとする報告(構造化抄録: No. 10)もあり、使用にあたっては肝機能の評価とモニターを行うべきである。また1回2g~3gを服用しアセトアミノフェン中毒をきたした例も報告されており¹⁾、投与間隔は4時間以上あけ、誤って複数回分を服薬しないように注意する。さらに、慢性肝障害における投与では肝機能に十分注意し、また肝硬変および活動性慢性

肝炎，アルコール多飲者ではアセトアミノフェンは推奨されない 2)。

アセトアミノフェンを大量に摂取した場合、12 時間～36 時間後に AST, ALT が上昇し始め、3 日目くらいに最高に達する。アセトアミノフェンは内服 4 時間後の血中濃度が 200 μ g/mL 以上のときに重篤な肝障害を引き起こすことがある。したがって、投与後最初の 1 週間以内に肝機能をモニターすることが望まれる。しかし、健常成人において、アセトアミノフェン 4g/日を単独またはオピオイドと併用で投与された健常者における血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇の発現頻度と程度を、プラセボを投与した対照と比較した報告 (構造化抄録 : No. 10) において、アセトアミノフェン投与後に ALT 上昇が最高度であった場合も、血漿アセトアミノフェン濃度は検出可能レベル以下のこともあり、アセトアミノフェン濃度によって ALT 上昇ノパラメータとしてアセトアミノフェン治療によるものかを決定する指標として有用性は低いと考えられた 1)。

アセトアミノフェンを過量投与 (4g/day 以上) すると、アセトアミノフェンによる肝毒性が生じる可能性が高いことが報告されている 3)。グルタチオン貯蔵が枯渇している可能性がある肝障害の既往がある患者で長期間の絶食、1 日 3 杯以上の飲酒および慢性アルコール乱用者にアセトアミノフェンを使用する場合には注意を要する。アセトアミノフェンによる肝障害に影響を与える因子としては、投与量、ミクロゾーム誘発薬およびその他の薬物の併用、基礎疾患、栄養不良、空腹、急性および慢性アルコール摂取、人種および年齢があげられる 4)。

[参考文献]

1. Schiødt F. V., Rochling F. A., Casey D. L., Lee W. M: Acetaminophen Toxicity in an Urban County Hospital . N Engl J Med 1997 ; 337 : 1112-1118.
2. Draganov P, Durrence H, Cox C, Reuben A. Alcohol-acetaminophen syndrome. Even moderate social drinkers are at risk. Postgrad Med 2000 ; 107 : 189-195.
3. Howard S. Smith, 井上哲夫, 鈴木勉, 他監修 : 痛みの治療薬—その基礎から臨床まで—, エゼルビア・ジャパン, 2005. pp. 49
4. Prescott LF : Therapeutic misadventure with paracetamol : Fact or fiction ? Am J Ther 7 : 99-114, 2000.

7. NSAIDs の副作用

1) 胃腸管障害

NSAIDs による胃腸障害の発生機序は、NSAIDs による COX (シクロオキシゲナーゼ) やリポキシゲナーゼの合成阻害によりプロスタグランジン産生抑制や、活性酸素が影響していて、さらに酸が NSAIDs と結びつくことで、脂溶性となり細胞膜を通過して直接障害を起こすと考えられている。最も発生頻度が高く服用者の 20-30%に消化性潰瘍が認められる¹⁻⁴⁾。胃粘膜においてプロスタグランジン E₂ やプロスタグランジン I₂ は粘液の分泌や血流量を増加させたり、胃酸分泌を抑制することにより胃粘膜を保護しているが、NSAIDs によりシクロオキシゲナーゼが阻害されることによりプロスタグランジンの生成が抑制され胃粘膜障

害を引き起こす。PGE1 誘導体消化性潰瘍治療薬やプロトンポンプ阻害薬、H₂ 阻害薬などの抗潰瘍薬を NSAIDs と共に投与すると胃腸管障害の予防に有効である⁵⁻¹⁰⁾。また、NSAIDs による胃粘膜病変は疫学的には服用 1 ヶ月で最も多いという報告もある¹¹⁾。選択的 COX-2 阻害薬は胃腸障害を起こしにくい。

対策：NSAIDs を服用しているがん患者の胃腸障害の予防には H₂ 受容体拮抗薬¹²⁾、プロトンポンプ阻害薬は予防効果が認められている。ミソプロストール (PGE1 誘導体) は NSAIDs の副作用による上部消化管障害のリスクを低下させる薬剤である¹³⁾が下痢などの副作用がある。

2) 腎障害

腎障害は個々の NSAIDs の長期使用とあまり関係しない。正常な腎機能の患者には NSAIDs の投与はほとんど影響を与えないが、うっ血性心不全、腹水を伴う肝硬変、慢性腎疾患、または循環血流量が減少している患者では腎血流量と糸球体ろ過速度が減少し急性腎不全を起こすことがあるので、これらの患者や高齢者に投与する際は、比較的腎障害が起こりにくい NSAIDs を選択する必要があるが、COX-2 選択的阻害薬を含め、腎障害が起こりにくい NSAIDs は現在のところない。重篤な腎障害患者および腎障害ハイリスク患者に NSAIDs を使用する際は減量して使用、もしくはアセトアミノフェンの使用を考慮する。

3) 肝障害

サリチル酸塩は肝障害を引き起こす。血漿サリチル酸濃度が 200 μg/mL 以上になるサリチル酸塩の高用量で治療した患者で起こる。障害は急激に起こるのではなく、発症は数ヶ月の治療後起こるのが特徴である。また、NSAIDs による肝障害は、投与初期よりも比較的長期的 (2 週間から 3 ヶ月) に使用した場合に起こりやすい。

対策：通常症状はないが、肝細胞酵素の血清量は増加するが、明らかな黄疸はまれである。肝障害が認められた場合には使用薬物の中止により可逆的に回復する。

4) 血液・造血系障害

NSAIDs はシクロオキシゲナーゼを阻害し、トロンボキサン A₂ の血小板形成を抑制するため、血小板機能は障害され、出血傾向が現れることがある (選択的 COX-2 阻害薬については NSAIDs 班を参照)。また、まれに好中球減少症、血小板減少症、再生不良性貧血を引き起こす NSAIDs もあるため、止血機能に異常がある患者に投与する場合は考慮する¹²⁾。

5) アスピリン過敏症

皮膚発疹が現れることがあり、Lyell 症候群や Stevens-Johnson 症候群など重篤な皮膚障害が起こることもある。アスピリン過敏症患者は鼻炎、浮腫、蕁麻疹、気管支喘息、血圧低下およびショックに至るまで種々の症状を示す。アスピリン過敏症の患者は他の NSAIDs

においてもこれらの症状を起こすことがあるため、NSAIDsの投与は禁忌である。

6) 中枢神経系

程度の差はあるがめまい、頭痛、耳鳴り、ふらつき感および悪心などの中枢神経系の症状が発生することがあり構造上の理由であると考えられている。

7) 浮腫

NSAIDsは塩類と水の貯留を促進するために、浮腫を引き起こすことがある。

8. 参考文献

1. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. :Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 343 : 1075-1078, 1994.
2. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al: Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: Results of a collaborative meta analysis. BMJ 312:1563-1566, 1996.
3. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C, et al: Risk of serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A meta analysis. Ann Intern Med 115:787-796, 1991.)
4. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 114:257-263, 1991.
5. Graham, D. Y., White, R. H., Moreland, L. W., Schumert, T. T. Katz, R., Jaszewski, R., Tindall, E., Triadafilopoulos, G., Stromatt, S. C., and Teoh, L. S. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. Ann Intern. Med 119:257-262, 1993.
6. Koch M, Dezi A, Ferrario F, et al. :Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal mucosal injury. A meta analysis of randomized controlled clinical trials. Arch Intern Med 156:2321-2332. 1996.
7. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. :Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 334:1435-1439, 1996.
8. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. : A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 338:719-726, 1998.
9. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L et al. :Omeprazole compared with misoprostol

- for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 338:727-734, 1998.
10. Sunshine A, Olson NZ: Non-narcotic analgesics. Textbook of Pain (2nd ed), Wall PD, Melzack R (ed), Churchill Livingstone, New York, 1989, 670-685.
 11. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C, et al: Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammation drugs: a meta-analysis. Ann Intern Med 115 : 787-796, 1991
 12. Yano J et al, ; Assessing the efficacy of famotidine and rebamipide in the treatment of gastric mucosal lesions in patients receiving long-term NSAID therapy (FORCE-famotidine or rebamipide in comparison by endoscopy), Journal of Gastroenterology 41, No. 12, 1178-1185, 2006
 13. Raskin J, White RH, Jackson JE, Weaver AI, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann Intern Med, 123(5):344-350, 1995 (構造化抄録 : No. 11)

オピオイドの副作用

1. ガイドライン作成のコンセプト

疼痛治療の専門医療者を除くがん治療医，一般科の医師，医療従事者を対象とする。

オピオイド鎮痛薬を必要とする強さの痛みに用いられるオピオイド鎮痛薬の副作用とその対策についてガイドとなるものを作成する。ここではおもに麻薬性オピオイドの副作用と対策について述べる。

2. クリニカルクエスチョンの作成

- CQ1. オピオイドの副作用にはどんな症状がありますか？
- CQ2. オピオイド使用による嘔気・嘔吐に対し、どのような対策がありますか？
- CQ3. オピオイド使用による眠気に対し、どのような対策がありますか？
- CQ4. オピオイド使用による便秘に対し、どのような対策がありますか？
- CQ5. オピオイド使用による呼吸抑制に対し、どのような対策がありますか？
- CQ6. オピオイド使用による口渇に対し、どのような対策がありますか？
- CQ7. オピオイド使用によるせん妄に対し、どのような対策がありますか？
- CQ8. オピオイド使用によるミオクローヌスに対し、どのような対策がありますか？
- CQ9. オピオイド使用による排尿障害に対し、どのような対策がありますか？
- CQ10. オピオイド使用により運転への影響はありますか？

3. 文献検索及び文献の選択

データベース (MEDLINE, 2000~2006 年) を用いた系統的な文献検索を行った。同様に本邦におけるエビデンスを検索するために医学中央雑誌を用い、幅広い文献検索を行った。ただし CQ に答える範囲まで、検索・選定範囲を広げる必要がありバランスをとりながら行った。また、参考文献においてはこの限りではなく、2000 年以前のものも採用した。

MEDLINE 検索式 (Publication Date from 2000/01/01 to 2006/12/31)

#1	analgesics opioid	19234
#2	Limits to #1 (Humans, English, Japanese)	11686
#3	adverse effects	371362
#4	#2 AND #3	4079
#5	#4 AND constipation	161
#6	#4 AND somnolence	75
#7	#4 AND nausea	586
#8	#4 AND vomiting	502
#9	#4 AND pruritus	208
#10	#4 AND perspiration	5
#11	#4 AND confusion	81
#12	#4 AND dysuria	0
#13	#4 AND myoclonus	25
#14	#4 AND vertigo	7

(医学中央雑誌文献検索結果)

#1	((麻薬性鎮痛剤/TH or オピオイド/AL) or (麻薬/TH or オピオイド/AL)) and (PT=症例報告除く, 原著論文, 解説, 総説, 会議録除く and RD=メタアナリ シス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドラ イン)	199
#2	(副作用/TH or 副作用/AL)	72296
#3	#1and #2	90
#4	(便秘/TH or 便秘/AL)	2399
#5	(傾眠/TH or 眠気/AL)	1021
#6	(そう痒症/TH or 痒み/AL)	2574
#7	(悪心/TH or 吐き気/AL)	895
#8	(嘔吐/TH or 嘔吐/AL)	6553
#9	(発汗/TH or 発汗/AL)	1484
#10	(錯乱/TH or 錯乱/AL)	1690

#11	排尿障害/TH	5888
#12	ミオクローヌス/TH	424
#13	めまい/TH or めまい感/TH	2366
#14	#3 and #4	5
#15	#3 and #5	7
#16	#3 and #6	4
#17	#3 and #7	29
#18	#3 and #8	35
#19	#3 and #9	0
#20	#3 and #10	2
#21	#3 and #11	1
#22	#3 and #12	0
#23	#3 and #13	0

いずれのデータベースからも動物実験に関する報告は除外した。

4. 構造化抄録の作成

構造化抄録のフォーマットを作成し、各班員に配布した。オピオイド副作用班 10 名の班員により、計 26 報の構造化抄録を作成した。構造化抄録は、書誌事項に加え、研究施設、研究デザイン、対象患者、研究方法（介入方法）、効果指標、解析方法、結果、著者らの考察、班員によるコメントおよびエビデンスレベルからなり、批判的吟味が可能なように配慮した。

5. 推奨案の作成

クリニカルクエッションを表 3 のように分類し、班員で分担し、作成した構造化抄録を基に推奨案を作成した。

6. クリニカルクエスチョン

CQ1. オピオイドの副作用にはどのような症状がありますか？

推奨: 主な副作用は、便秘、嘔気・嘔吐、眠気である。それ以外の副作用として、幻覚・せん妄、鎮静、呼吸抑制、掻痒感、ミオクローヌス、排尿障害、口渇、発汗、めまいなどの副作用を有する。(グレード A)

解説: McNicol E らは、オピオイドによる副作用の管理に関して系統的レビューを報告している(構造化抄録 No. 12、構造化抄録 No. 11、構造化抄録 No. 14.、構造化抄録: No. 15、構造化抄録: No. 16)。この報告では、67 報の論文(28 報のランダム化試験、27 報の非ラン