

表3 米国老年医学会による高齢者の疼痛治療ガイドラインにおけるアセトアミノフェンの推奨の詳細
NSAIDs：非ステロイド性消炎鎮痛薬

- ◆アセトアミノフェンは変形性関節症や腰痛の症状管理に有効な薬物である。
- ◆長期に高用量で使用した場合においても、消化管出血や腎・心血管への有害作用との有意な関連性はない。
- ◆最大推奨用量を避ければ肝不全や肝機能障害に移行しない。
- ◆一般的なNSAIDsよりはるかに安全であるため、アセトアミノフェンは疼痛における第一選択薬として推奨される。
- ◆アセトアミノフェンを1,000mgまで増量することで疼痛が緩和される場合があり、その場合にはより強い薬物は必要としない。

表4 米国老年医学会による高齢者の疼痛治療ガイドラインにおけるNSAIDsへの警告の詳細
NSAIDs：非ステロイド性消炎鎮痛薬、
COX：シクロオキシゲナーゼ

- ◆NSAIDsおよびCOX-II選択薬は、血圧コントロールや腎機能、心不全の管理に有害な影響を及ぼす可能性がある。
- ◆長期に高用量で使用した場合においても、消化管出血や腎・心血管への有害作用との有意な関連性はない。
- ◆NSAIDsおよびCOX-II選択薬による心血管病リスクは特別な注意を要する。特に、COX-2選択的阻害薬の使用により心筋梗塞のリスクは高くなる。
- ◆アスピリンの抗凝固作用を一部の非ステロイド系消炎鎮痛薬が抑制することが確認されている。アスピリンとイブプロフェンの併用について警告がある。
- ◆これまで、アセトアミノフェンが無効の際のNSAIDsへの変更は、高齢者においては危険度が高いことが示されている。

る。高齢者の鎮痛薬の使用方法にあたって3つの柱を示している。1つ目は、アセトアミノフェンをその実証された有効性と良好な安全性の特徴から、持続痛、特に筋骨格系疼痛の初期および継続的な薬物治療に推奨している。その詳細は表3を参照されたい。2つ目は、非選択的NSAIDsとCOX-2選択的阻害薬の使用は通常考えず、厳選された患者にのみ使用可能で、処方開始後も最大限の注意を払う必要性を指摘している。その理由については、表4を参照されたい。3つ目は、中等度から高度の痛み、機能障害による痛みあるいは痛みによる生活の質の低下がある患者では、オピオイドの投与を考慮するといったものである。オピオイドの使用についての考え方は、本邦では米国とは異なるため、本稿ではその詳細については触れない。

いずれにしても、このAGSのガイドラインは、これまでの報告された多くの文献を考察して、確実な実証の上でアセトアミノフェンを推奨している。

6. アセトアミノフェンに注目

本邦では、いまだ解熱鎮痛薬の主役はNSAIDsであるといっても過言ではなく、アセトアミノフェンは「古くて忘れられてしまった薬」という印象である。しかし、NSAIDsには多くの警告が出されており(表5)、このことは忘れてはならない事実である。本邦では、高齢化社会が進み、医療費が高騰していることを考慮して、NSAIDsとアセトアミノフェンの意義について再考する時期に来ていると考えられる。鈴木²¹⁾は、以前よりこれらの点を指摘し、アセトアミノフェンの使用を推奨している。表6にアセトアミノフェンの長所と短所を示すが、多くの長所を有することがわかる。アセトアミノフェンの長所の特徴は、副作用および使用禁忌の少なさ、豊富な剤形(図4)、未来への展望である。一方、短所は極端に少なく、今後、容易に改善される可能性がある。

A. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 2. アセトアミノフェンの新たなる展開

表5 非ステロイド系消炎鎮痛薬に対する各種警告

1. NSAIDsによる胃粘膜障害
2. NSAIDsによる腎機能障害
3. NSAIDによる血小板機能障害
4. ロキソプロフェンによる消化管穿孔
5. アスピリンによる喘息
6. サリチル酸によるライ症候群
7. メフェナム酸やジクロフェナックによるインフルエンザ脳症
8. フェナセチンの乱用
9. ニューキノロン系抗菌薬との併用による痙攣
10. インドメタシンによる胎児への影響
11. Oxyib系シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬と心血管系疾患(米国食品医薬品局の生命と警告)

表6 アセトアミノフェンの長所と短所

- アセトアミノフェンの長所**
1. 長い歴史のため使用経験が豊富である。
 2. 安全域が広い。
 3. 長期投与可能である。
 4. 空腹時に服用可能であり、むしろ空腹時の服用により効果発音が促進される。
 5. 消化器系に対する副作用が少ない。
 6. 腎機能障害が非常に弱い。
 7. 血小板凝集抑制作用が少ない。
 8. アスピリン喘息の発症がほとんどない。
 9. ライ症候群に対する危険率が低い。
 10. インフルエンザ脳症の予防上、安全に服用できる唯一の薬物である。
 11. ニューキノロン系抗菌薬との併用が可能である。
 12. 新生児から高齢者まで安全に使用できる。
 13. 妊婦に対して比較的安安全に使用できる。
 14. 非常に安価な薬である。
 15. 多くの剤形を有する。
 16. オピオイド鎮痛薬との併用による有用性が指摘されている。
- アセトアミノフェンの短所**
1. 本邦で設定されている用法・用量では、効果が弱い。
 2. 本邦では注射剤がない。
 3. 大量の服用により重篤な肝障害の可能性がある。

7. アセトアミノフェンの投与量

本邦では、多くの医療従事者がアセトアミノフェンはNSAIDsの一つであると考えていたため、NSAIDsと同様に、胃粘膜障害、腎機能

障害、血小板機能障害などの副作用を危惧し、十分な量が処方されていない。また、添付文章上の用量設定による規制が処方医のアセトアミノフェンの増量を躊躇させてきたことも考えられる。さらに、本邦では肝機能障害(後述するアセトアミノフェン中毒)が強いという誤った

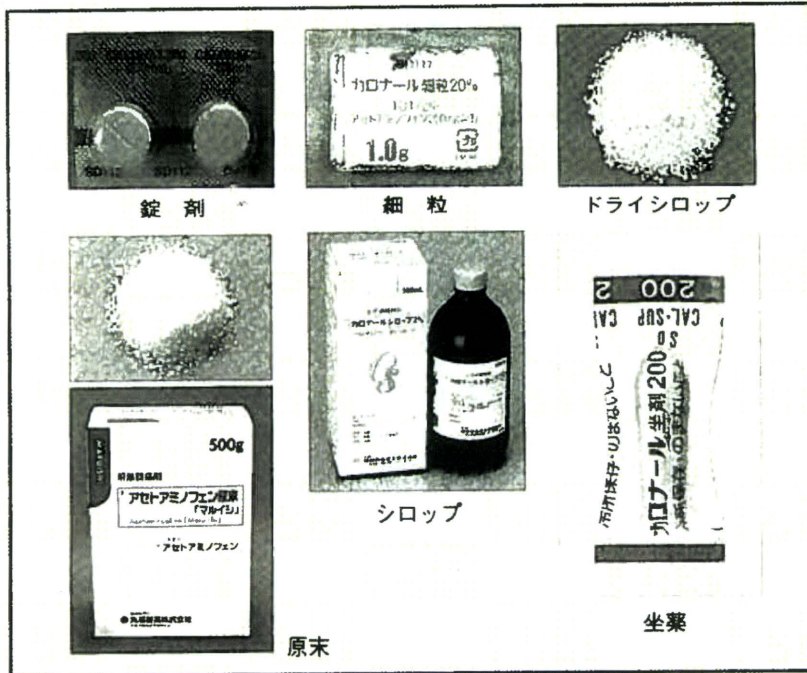


図4 アセトアミノフェンの豊富な剤形

表7 アセトアミノフェンの用量設定の各国の違い

	1回の最大投与量	1日の最大投与量
日本	500 mg	1500 mg
大韓民国	1,000 mg	4,000 mg
米国	975 mg	3,950 mg
英国	1,000 mg	4,000 mg

イメージが定着し、その用量設定が極端に制限されている。表7に各国で定められている用量の比較を示すが、日本ではその設定が極めて低く抑えられている³⁾。そのため、本邦では「効かない薬」というイメージが強く、その使用頻度は他国と比較して極端に低い。本邦における各種疼痛疾患の治療ガイドラインにアセトアミノフェンが記載されているガイドラインはほとんどない。

本邦で設定されている1回最大投与量500mg、1日最大投与量1,500mgでは、解熱

薬としては十分な効果を発揮するが、鎮痛薬としての評価ははなはだ低いのが現状である。同じ東洋人である大韓民国と比較しても、明らかに低い設定である。この問題は、わが国においてアセトアミノフェンによる肝障害の印象が根強く、投与量が1日2gでも重篤な肝機能障害を発症したとの報告があるからかもしれない。しかし、本邦の多くの専門家は1,500mg/日の用量設定では不十分であると指摘している。鈴木²¹⁾は、本邦でも期待する十分な鎮痛効果を得るためには適宜増減すべきで、効果が不十分な場合、倍量(3,000mg/日)までの増量を検討するべきであると述べている。投与量に関しては更なる検討が必要である。

8. アセトアミノフェンの副作用

アセトアミノフェンの添付文書には、消化性

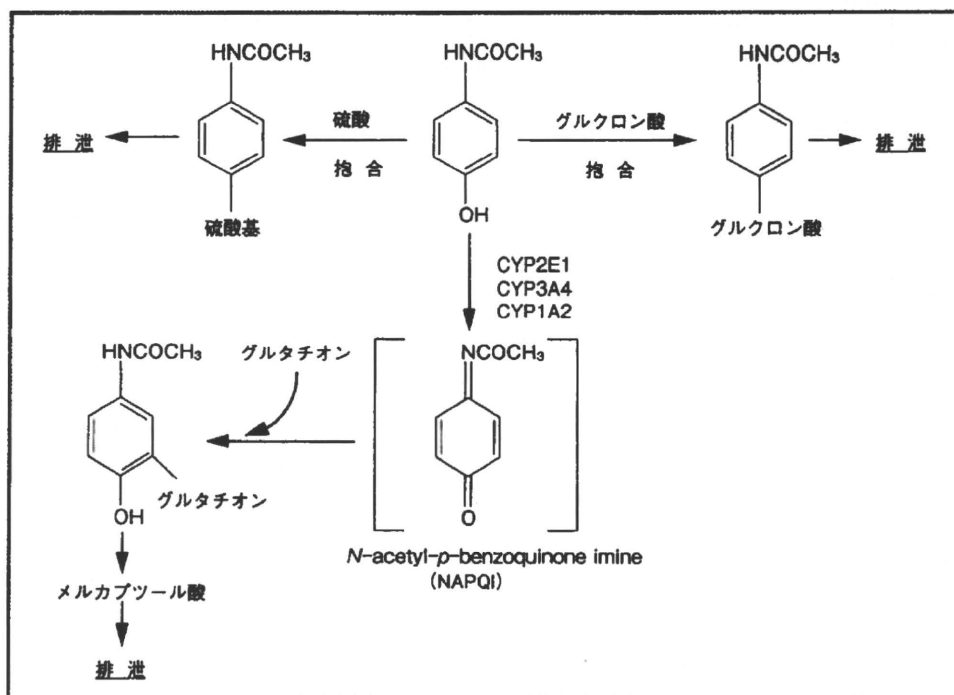


図5 アセトアミノフェンの代謝過程

(疼痛ナビ [http://www.e-paincontrol.com/main/12_point/08/siryou_01.php] から引用)

潰瘍のある患者、心、肝、腎機能の障害のある患者、血液の異常あるいは出血傾向のある患者などでは、アセトアミノフェンは慎重投与すべきであると記載されている。そのため、アセトアミノフェンにも、NSAIDsと同様に、胃粘膜病変、腎機能障害、出血傾向等の副作用を心配する人は多い。しかし、アセトアミノフェンの作用機序から考えても、副作用の発生頻度は極めて少ないと考えられる。

消化性潰瘍の発生のリスクを検討した報告では、アセトアミノフェンはNSAIDsと比較して明らかに低い。Lewisら²¹⁾のメタアナリシスの報告では、上部消化管出血のオッズ比はNSAIDsが1.8から79.0と高いのに対して、アセトアミノフェンでは1.0から1.2と極端に低い結果となっている。本邦においても、上部消化管出血のオッズ比は、NSAIDsが6.1に対し

て、アセトアミノフェンは0.8となっている²³⁾。

腎血流の維持には、腎臓に恒常的に発現しているCOX-1およびCOX-2によってアラキドン酸カスケードを介して産生されるプロスタグランジン (PG) が重要な役割をしている²⁴⁾。したがって、COX-1およびCOX-2の阻害作用の強いNSAIDsの長期投与は腎機能障害を引き起こす可能性が高い。しかし、COX-1およびCOX-2の阻害作用が弱いアセトアミノフェンでは、腎臓への影響は極めて少ないと思われる。

血小板の凝集作用に重要な働きをしているのがトロンボキサンA₂ (TXA₂)である。TXA₂はPG同様、COX-1を介したアラキドン酸カスケードにより産生されるため、NSAIDsの投与により血小板の凝集が抑制される危険がある。Scharbertら²⁵⁾の報告では、代表的なNSAIDs

であるジクロフェナックが血小板の凝固能を有意に抑制したのに対して、アセトアミノフェンは生理食塩水と同様で、有意な抑制作用はみられていない。

その他、ライ症候群や喘息の誘発もアスピリンと比べてかなり少ないと考えられている。

9. アセトアミノフェン中毒

アセトアミノフェンの大量投与時に発症するアセトアミノフェン中毒は無視してはならない。治療の範囲内であれば、NSAIDsと比較してアセトアミノフェンは安全性の高い解熱鎮痛薬である。しかし、アセトアミノフェンの大量摂取時には肝毒性、腎毒性が問題となる^{11,26,27)}。アセトアミノフェンの一部はチクロトーム P-450 (CYP2E1) を介して代謝され、NAPQIを生じる(図5)。通常、NAPQIはグルタチオンの作用で無毒化され尿中に排泄されるが、大量に摂取した際にはグルタチオンが不足してNAPQIが体内に蓄積され、肝細胞の蛋白質や核酸と結合して細胞壊死を引き起こす。また、同様の機序で尿管管細胞障害をも引き起こす。障害の程度はアセトアミノフェンの摂取量によるといわれており、10g以上で中毒を引き起こし、25g以上が致死量とされている。アセトアミノフェン中毒の症状は、初期には嘔気、嘔吐、食欲不振、発汗などの非特異的の症状であるが、摂取後1~3日で肝障害の兆候が認められるようになり、数日で回復する場合もあれば、重篤例では肝不全、腎不全に移行する。

アルコールの多飲患者では、アセトアミノフェン中毒が起こりやすい。その理由は、アセトアミノフェンをNAPQIに変換する酵素であるCYP2E1がアルコールの多飲患者では正常人と比較して誘導されていることが多い(NAPQIへの変換率が高くなる)、アルコールが肝臓のグルタチオン量を減少させてNAPQIのグルタチオン抱合能が減少することなどである。また、

フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピジン、イソニアジドなどがCYP2E1を誘導することが知られており、これらの薬の常用患者では投与量には注意が必要である。絶食、栄養不良、摂食障害などでは、肝臓のグルタチオン量が減少しており、このような状態に陥っている患者では投与量を少なめにすることが望ましい。

本邦におけるアセトアミノフェン中毒の特徴は、他の国と異にすることが多い。10g未満の摂取における発症例が多いこととその死亡例が多いことである。本邦におけるアセトアミノフェンの市販薬の多くが、エテンザミド、プロムワレリル尿素、無水カフェインなどとの合剤であることがその原因であることが推測されている。なお、アセトアミノフェンが処方薬のみならず市販薬の総合感冒薬、解熱鎮痛薬の主成分として広く使用されているため、中毒センターへの問い合わせが最も多い薬物がアセトアミノフェンであることは忘れてはならない。その多くは、成人の自殺目的の大量摂取、小児への誤投与などである。

アセトアミノフェン中毒の診断、治療方法については既に確立されている。アセトアミノフェンによる肝障害の重症度は、アセトアミノフェンの血中濃度に相関していることが知られており、解毒剤としてのアセチルシステインの早期投与が推奨されている。その他の詳細については専門書を参照して欲しい。

10. がん性疼痛とアセトアミノフェン

アセトアミノフェンはWHO方式三段階の除痛ラダーの第一段階の基本薬とされている。また、本邦においては添付文章上のがん性疼痛の適応を有する非オピオイド鎮痛薬は、アセトアミノフェンとわずかなNSAIDsしかないため、アセトアミノフェンのがん性疼痛治療における重要な鎮痛薬であることはいうまでもな

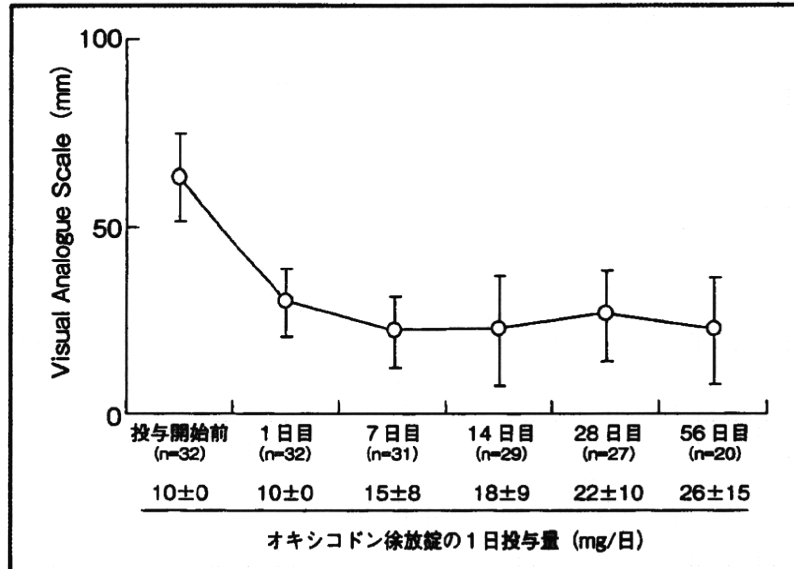


図6 がん性疼痛患者におけるオピオイドへのアセトアミノフェンの併用効果

オキシコドン徐放錠 10mg/日で疼痛緩和が得られていたが、鎮痛効果が減弱し、NSAIDsやアセトアミノフェンが併用されていない患者 32名に、アセトアミノフェン 2,400mg/日の併用投与を開始した。横軸は時間経過を示す。日時の下に示す n の数はアセトアミノフェンが継続投与された患者数を示す。縦軸に visual analogue scale によって評価された疼痛スコアを示す。多くの患者においてアセトアミノフェンの内服が継続された結果、アセトアミノフェンの投与直後より疼痛の軽減が得られ、その後のオキシコドン徐放錠の増量が比較的抑制された。

い。特に、化学療法継続には正常な腎機能が保たれていることが必須の条件であるため、腎機能障害の副作用が稀であるアセトアミノフェンは、安全かつ有用な鎮痛薬であり、がん患者における第一段階の非オピオイド鎮痛薬はアセトアミノフェンを基本として考えるべきである。

しかし、前述したように、本邦での用量設定は低く、がん疼痛治療においても多くの医療従事者が「アセトアミノフェンは効かない」という理由から、その処方のためらっている⁶⁾。最近、第一段階の基本薬としてアセトアミノフェンを選択する場合、本邦の用量設定にこだわらず、WHO方式がん疼痛治療ガイドラインにしたがって用量設定（本邦の用量設定の倍以上である）を行うべきであるとの意見が多く聞かれるようになってきている。的場ら²⁰⁾は、アセトアミ

ノフェンが第一段階の基本薬として使用された患者の多施設の後向き調査を行ったところ、WHO方式がん疼痛治療ガイドラインの推奨量で治療された患者の投与量は、開始量で平均 $2,757 \pm 504$ mg/日、維持量で $2,900 \pm 438$ mg/日であり、有効かつ安全であったと報告している。そして、後明²⁰⁾も、多くの患者が1回の必要量で 900mg、1日の総投与量で 3,600mg/日必要であったと報告している。日本緩和医療学会から出された「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版」²⁰⁾では、「本邦では 2,400~4,000mg/日程度が妥当な鎮痛量であり、肝機能障害に注意しながら 4,000mg/日まで増量が可能だと考えられている。また、投与は1日4回程度に分けて行い、1回投与量が 1,000mg を超えないようにする」と記載されており、今

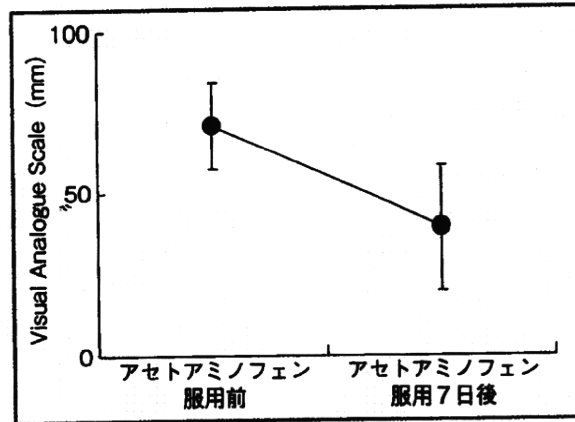


図7 高齢者帯状疱疹患者におけるアセトアミノフェンの効果
 横軸に時間経過、縦軸に visual analogue scale によって評価された疼痛スコアを示す。アセトアミノフェン (65 歳以上 75 歳未満: 2,400mg/日, 75 歳以上: 1,800mg/日) の投与により疼痛は軽減された

後、添付文章上のアセトアミノフェンの投与量の上限が改訂されることを期待したい。

また、がん疼痛患者におけるアセトアミノフェンの役割は多様である。軽度の痛みに対する NSAIDs 処方の際のアセトアミノフェンの併用は有用な手段である。この点についても、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版」³¹⁾に記載されている。アセトアミノフェンを第一段階の鎮痛薬として定期的に投与し、投与量の上限範囲内で NSAIDs をレスキュー薬として使用する方法も考えられる。また、がん性疼痛に対して NSAIDs が投与され、その投与量が上限に達してしまった際に鎮痛効果の増強を望んでアセトアミノフェンを併用する、あるいは突出痛に対してアセトアミノフェンをレスキュー薬として使用するなどの可能性が挙げられる。

オピオイドにアセトアミノフェンを併用することによって、オピオイドの増量を抑える可能性が言われている³²⁾。海外ではオピオイドとアセトアミノフェンの合剤が臨床使用されており、その有用性も報告されている^{33,34)}。著者の施設で、少量のオピオイド (オキシコドン徐放

製剤 10mg/日) 投与中にオピオイドの鎮痛効果が減弱し、NSAIDs やアセトアミノフェンが併用されていない患者に、アセトアミノフェン 2,400mg/日の併用投与を開始し、その後オピオイドの増量の具合を検討したところ、良好な結果が得られている (図 6)。

11. 非がん性疼痛とアセトアミノフェン

本邦におけるアセトアミノフェンの添付文章上の効能・効果は、頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛、筋肉痛、打撲痛、月経痛、分娩痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、急性上気道炎の解熱・鎮痛、小児科領域の解熱とされており、アセトアミノフェンの長い歴史の中でその有効性と安全性が確立されてきたことがわかる。本邦での非がん疼痛におけるアセトアミノフェンの処方の多くは、変形性骨・関節疾患、歯科領域、小児科領域 (解熱薬としての処方が多く、本稿では触れない) などである。変形性骨・関節疾患では、その経過は慢性であり、患者の多くは高齢者であるため、NSAIDs の継続使用は胃粘膜障害、腎機能障害、

出血傾向などの副作用を常に危惧しなければならない。米国リウマチ学会は、軽度から中等度の変形関節症患者への鎮痛薬の第一選択にアセトアミノフェンを薦めているように⁷⁾、本邦においても変形性骨・関節疾患の疼痛治療の第一選択薬もアセトアミノフェンと一言ではない。有効な効果を得るためには、がん疼痛と同様に、その用量設定の検討が必要であろう。高齢者においても、十分な効果が得られない場合には、各種副作用を確認しながら適宜増量していく必要もある。那須³⁵⁾の腰痛症に対するアセトアミノフェンの効果についての報告では、1日の総投与量は最低が900mg/日、最高が2,700mg/日で、多くの患者が1,800mg/日の投与を必要であった。抜歯後の疼痛に対するアセトアミノフェンの効果に関する多くの報告では、本邦における用量設定の範囲内での使用でも十分な効果が確認されており³⁶⁾、ロキソプロフェンナトリウムと同等の効果があるとされている。抜歯後の疼痛は短期間で消失するが、同程度の効果であるのであれば、より副作用の少ないアセトアミノフェンを選択するべきかもしれない。

非がん性疼痛の一つで、強い痛みを訴える疾患として帯状疱疹がある。著者の施設では、65歳以上の抗ウイルス薬が開始された帯状疱疹患者に対しては、アセトアミノフェンを鎮痛薬の第一選択としている。アセトアミノフェンの投与量は、65歳以上75歳未満の患者に対しては2,400mg/日、75歳以上の患者に対しては、1,800mg/日としている。アセトアミノフェンが投与された23名の患者の結果を図7に示すが、投与1週間後のvisual analogue scaleで評価された疼痛スコアにおいて30mm程度の改善が得られている。アセトアミノフェンを選択している理由は、高齢者では正常人と比較して腎機能が低下しており、抗ウイルス薬の副作用である腎障害をNSAIDsが助長する可能性があるためである。アセトアミノフェンの無効な

患者には鎮痛補助薬もしくは弱オピオイドの併用を考慮している。

12. アセトアミノフェンと妊娠

NSAIDsで問題となるPGの合成抑制は、動脈管の収縮を引き起こし、胎児循環持続症の誘引となる³⁷⁾。特に、ジクロフェンナク、インドメタシンなどでは、添付文章に「動脈管の収縮作用が強く、妊娠または任視している可能性のある婦人には投与しないこと」と記載されている。NSAIDsの中で動脈管収縮作用の比較的弱いアスピリンが「催奇形性はないがその薬理作用によってヒト胎児、あるいは新生児に悪影響を及ぼす可能性がある」薬物とされているのに対して、アセトアミノフェンは「その薬物を用いても奇形発生頻度が増加したとする証拠は得られておらず、ヒト胎児に対する直接的、間接的悪影響も証明されていない」薬物とされており、アセトアミノフェンは妊娠中に安全に使用できる薬物と考えてよいと考えられる(なお、アセトアミノフェンの効能・効果には分娩痛、分娩後痛が含まれている)。しかし、その添付文章には、「妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)」と記載されていることは忘れていけない。

13. アセトアミノフェンとオピオイドの併用

アセトアミノフェンがNSAIDsやオピオイドと比較して鎮痛効果が弱いということは、否めない。比較的弱い痛みには有効であり、中等度以上の痛みでは単独での使用では効果が不十分で、他の鎮痛薬との併用が必要となる。アセトアミノフェンは、NSAIDsやオピオイドとは明らかにその作用機序が異なるため、他の鎮

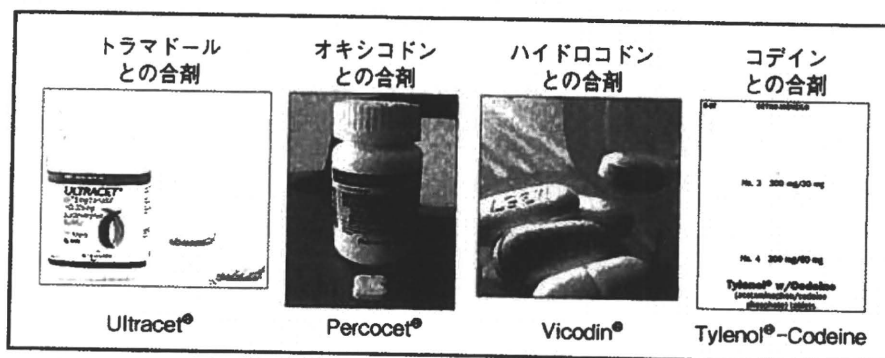


図8 海外で使用されているアセトアミノフェンとオピオイドの各種合剤

痛薬との併用は利にかなっている。

近年、オピオイドにアセトアミノフェンを併用することの有用性として、

①相加・相乗効果、②副作用の軽減、③効果発現時間の短縮、④作用持続時間の延長、⑤筋骨格系疾患疼痛への対応、⑥オピオイドの投与量の増加の抑制、⑦突出痛に対するレスキューとしての役割などが指摘されている³⁸⁻⁴⁰⁾。

鈴木³⁹⁾はアセトアミノフェンの投与量の上限が低いため、アセトアミノフェンの効果が不十分な場合には、1%リン酸コデイン散を2~3g併用するとことよって鎮痛効果がさらに増大すると報告している。オピオイドにアセトアミノフェンを併用することで、Pelso PMら³⁹⁾はオピオイドの鎮痛効果を安定にし、Medveら⁴⁰⁾はオピオイドの作用発現時間を促進し、作用持続時間を延長すると報告している。海外ではアセトアミノフェンとオピオイドの合剤の開発、使用が進められている^{33,34,39-41)}(図8)。

おわりに

本稿では、アセトアミノフェンについて自験例を踏まえた上で文献的考察を行い、NSAIDsと比較しながらその歴史、安全性、有効性、役割などについて述べた。今後、多くの患者がアセ

トアミノフェンの恩恵を受けるには、われわれ医療従事者がアセトアミノフェンを安全性と有用性を理解する必要がある。アセトアミノフェンが「古くてよい薬だが、効かない薬。から脱し、「古くから使用されている安全かつ有効な薬。となるために、われわれ医療従事者にとって重要なことは、①正しい知識を持ち、臨床経験を得る、②本邦における適切な投与量の再検討を行う、③アセトアミノフェンが推奨される疾患、患者を知る、④オピオイドとの併用についても検討する、ことである。

また、アセトアミノフェンの処方を行った際に、効果が不十分であった、効果が現弱してきた際には、考慮すべき点は、①投与量は少ないか、②投与間隔は適切か、③食事後に飲んでいないか、④疼痛の原因が増強していないか、⑤これまでとは異なる痛みが出現もしくは増強していないか、などであり、決して無効な薬と思いつままないことである。

文献

- 1) 服部政治, 竹島直純, 木村信康, 他: 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査. ペインクリニック 25: 1541-1551, 2004
- 2) 山口重樹, 北島敏光, Taylor DR: 非がん性の慢性疼痛患者へのオピオイド処方についての留意点. ペインクリニック 31: 663-666, 2010

- 3) Brodie BB, Axelrod J: The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, N-acetyl-p-aminophenol and p-amino-phenol, free and total conjugated, in biological fluids and tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 94 : 22-28, 1948
- 4) Brodie BB, Axerod J: The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther* 94 : 29-38, 1948
- 5) Flinn FB, Brodie BB: The effect on the pain threshold of N-acetyl-p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J Pharmacol Exp Ther* 94 : 76, 1948
- 6) 山口重樹, 北島敏光: アセトアミノフェン. *ペインクリニック* 29 : 606-613, 2008
- 7) Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic / antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 13926-13931, 2002
- 8) Kis B, Spines JA, Busija DW: Acetaminophen and cyclooxygenase-3 puzzle: Sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 315 : 1-7, 2005
- 9) Hogestatt, E. D., Jonsson, B. A., et al: Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acyl-phenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 280 : 31405-31412, 2005
- 10) 成田 年: アセトアミノフェンの作用機序における最近の知見. *疼痛ナビ*: http://www.e-paincontrol.com/main/1_frontierseminar/dai_15/15.php
- 11) 澤田康文, 佐田宏子, 大谷壽一: 薬と食事の相性, アセトアミノフェンと食事. *医療ジャーナル* 40 : 2788-2791, 2004
- 12) Wessels JC, Koeleman HA, Boneschans B, et al: The influence of different types of breakfast on the absorption of paracetamol among members of an ethnic group. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 30 : 208-213, 1992
- 13) <http://tylenol.jp/why.html>
- 14) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 340 : 1888-1899, 1999
- 15) Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med* 156 : 2433-2439, 1996
- 16) Brophy JM: Cardiovascular risk associated with celecoxib: *N Engl J Med* 352 : 2648-2650, 2005
- 17) Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al: Cyclooxygenase-2 inhibitor versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: A population-based cohort study. *Lancet* 363 : 1751-1756, 2004
- 18) American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons: Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 57 : 1331-1346, 2009
- 19) Schnitzer TJ: Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. *J Pain Symptom Manage* 23 : S24-S30, 2002
- 20) オーストラリア治療ガイドライン委員会: 鎮痛・解熱治療ガイドライン (医薬品・治療研究会編訳), 医療ビジランスセンター, 2000
- 21) 鈴木 勉: アセトアミノフェンを見直す. *痛みと臨床* 6 : 136-139, 2006
- 22) Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, et al: Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 54 : 320-326, 2002
- 23) Sakamoto C, Sugano K, Ota S, et al: Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol* 62 : 765-772, 2006
- 24) Whelton A, Hamilton CW: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 31 : 588-598, 1991
- 25) Scharbert G, Gebhardt K, Sow Z, et al: Point-of-care platelet function tests: detection of platelet inhibition induced by nonopioid analgesic drugs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 18 : 775-780, 2007
- 26) Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al: Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 30 : 1572-1573, 1990
- 27) 川合眞一: アセトアミノフェンによる肝障害の発症メカニズム. *疼痛ナビ*: http://www.e-paincontrol.com/main/12_point/08/siryou_01.

- php
- 28) 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り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 28: 1131-1139, 2007
 - 29) 後明都男: がん疼痛に対するアセトアミノフェンの鎮痛効果. 医学と薬学 57: 343-349, 2007
 - 30) 龍 恵美, 伊東俊雅, 日本緩和医療学会-緩和医療ガイドライン作成委員会: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン: II章 背景的知識, 4.薬理学的知識, (2) 非オピオイド鎮痛薬, 2) アセトアミノフェン. 東京, 金原出版, 64-65, 2010
 - 31) 日本緩和医療学会-緩和医療ガイドライン作成委員会: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン: III章 推奨, 1.共通する疼痛治療, (1) 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるかがん患者. 東京, 金原出版, 104-111, 2010
 - 32) Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al: Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. J Clin Oncol 22: 3389-3394, 2004
 - 33) Rodriguez RF, Castillo JM, Del Pilar Castillo M, et al: Codeine/acetaminophen and hydrocodone / acetaminophen combination tablets for the management of chronic cancer pain in adults: A 23-day, prospective, double-blind, randomized, parallel-group study. Clin Ther 29: 581-587, 2007
 - 34) Rodriguez RF, Castillo JM, Castillo MP, et al: Hydrocodone/acetaminophen and tramadol chlorhydrate combination tablets for the management of chronic cancer pain: a double-blind comparative trial. Clin J Pain 24: 1-4, 2008
 - 35) 那須輝夫: 腰痛症に対するアセトアミノフェン(カロナール)の効果. 診断と治療 92: 2144-2146, 2004
 - 36) 中野みゆき, 山口 晃, 竹本真一郎, 他: 下顎埋伏歯抜歯後の疼痛に対するアセトアミノフェン(カロナール®)の臨床効果. 日口診誌 17: 205-210, 2004
 - 37) 田村正毅: 鎮痛・解熱薬の第1選択薬はアセトアミノフェンであるが, 妊娠時期によっては症状改善を期待したアスピリンの使用を推奨できる? 薬局 57: 2609-2612, 2006
 - 38) 鈴木孝浩: がん性疼痛の薬物療法, リン酸コデインを上手に使う. ペインクリニック 27 (Suppl): S55-S58, 2006
 - 39) Medve RA, Wang J, Karim R: Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog 48: 79-81, 2001
 - 40) Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al: Analgesic efficacy and safety of tramadol / acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: A multi-center, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. J Rheumatol 31: 2454-2463, 2004
 - 41) Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N: Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med 114: 537-545, 2003

* * *

オピオイドの乱用と依存の予防と治療

山口重樹¹⁾

北島敏光¹⁾ Donald R. Taylor²⁾

¹⁾獨協医科大学麻酔科学教室

²⁾Comprehensive Pain Care, P. C., Pain Management, Clinical Research and Office Based Opioid Addiction Treatment

ペインクリニック

Vol.31 No.11 (2010.11) 別刷

真興交易社医学出版部

オピオイドの乱用と依存の予防と治療

山口重樹¹⁾北島敏光¹⁾ Donald R. Taylor²⁾¹⁾獨協医科大学麻酔科学教室²⁾Comprehensive Pain Care, P. C., Pain Management, Clinical Research and Office Based Opioid Addiction Treatment

要 旨

本邦においても非がん性の慢性疼痛へのオピオイド処方公に開始された。慢性疼痛患者へのオピオイド処方の経験が浅い本邦では、オピオイドの乱用や依存を危惧しながら、適切なオピオイド処方を開始、継続し、経験を積む必要がある。本稿では、オピオイドの乱用と依存の予防と治療について述べた。オピオイドの乱用や依存を予防するためには、慢性疼痛に対するオピオイドの意義を十分に議論し、処方医、患者と家族、そして社会に対して教育し、ガイドラインや教育システムなどの施策を確立する必要がある。残念ながら、本邦では、オピオイドの乱用と依存の治療を行うための専門の施設も薬もなく、早急に対策を講じる必要がある。

(ペインクリニック 31: 1459-1476, 2010)

キーワード: 慢性疼痛, オピオイド, 依存

はじめに

オピオイドには「光」と「影」がある。オピオイドの光の部分は、強力な鎮痛作用によって痛みを緩和することである。一方、オピオイドの影の部分は、不適切な使用による乱用や依存の問題である。すでに欧米では、オピオイドが慢性疼痛（ここでは非がん性慢性疼痛を指す）に使用され、多くの成果と問題点が明瞭になってきた。本邦においても、保険上の問題点を抱えながらも一部の施設において慢性疼痛患者へのオピオイド処方が行われ¹⁾、議論されてきた^{1,2)}。北原ら²⁾は、難治性の慢性疼痛の一部に対してオピオイドは有効であるが、オピオイドの慢性疼痛への使用の可否については、正確な知識や情報に基づいて、長期的な視野で議論を

重ねていく必要があると述べている。オピオイドがもたらした臨床における恩恵（光の部分）とともに、オピオイドがもたらした弊害（影の部分）について考える時期にきている。

本稿では、本邦において慢性疼痛に対する適切なオピオイド処方が定着するために、オピオイドの弊害の一番の問題点である乱用と依存の予防について述べる。また、オピオイドの乱用や依存が問題となっている米国でのオピオイド依存の治療の現況についても紹介する。

1. オピオイドの乱用と依存を
予防するには

オピオイドの適応が、がん性疼痛に限られていた以前、モルヒネを中心としたオピオイドへの根強い嫌悪感が存在した本邦では、オピオイ

(Special Article) Pain treatment with and dependence on opioids : Basic and clinical research
Prevention and treatment of opioid abuse and addiction while managing pain in non-cancer patients
Shigeki Yamaguchi, et al
Department of Anesthesiology, Dokkyo Medical University

表1 オピオイドの乱用と依存の予防と治療

■ 論	<ul style="list-style-type: none"> ・オピオイドの役割について考える ・慢性疼痛におけるオピオイドの意義について考える
■ 教 育	<ul style="list-style-type: none"> ・オピオイドの乱用と依存を知る ・乱用と依存を起こしにくいオピオイドを知る ・慢性疼痛患者について知る ・オピオイド適応となる患者を考える ・オピオイド適応とならない患者を知る
■ 対 策	<ul style="list-style-type: none"> ・オピオイドが処方された患者をモニターする ・社会におけるオピオイドの氾濫を防ぐ ・オピオイドの乱用と依存の治療体制を確立する

下の乱用や依存を心配する必要性は少なかった。しかし、がん性疼痛へのオピオイドの積極的使用、一部のオピオイドの慢性疼痛への適応拡大などによって、オピオイドが社会に浸透し、オピオイドへの抵抗感が薄れ、本邦においてもオピオイドの乱用が少なからず危惧される。

米国のオピオイド事情からみると、オピオイドの乱用と依存を防ぐことは容易ではない。幸いにも、米国のようにオピオイドが氾濫する社会には至っておらず、本邦において医療および社会におけるオピオイドのあり方について考えるよい時期にきている。オピオイドの意義や役割を考えることが、その乱用と依存を予防する第一歩である。表1に欧米の事情から学ぶ筆者らが考えるオピオイドの乱用と依存の予防に必要な事項を示す。

1) オピオイドの役割を考える

オピオイドの乱用や依存を考える前に、臨床におけるオピオイドの役割について考える必要がある。オピオイドが優れた鎮痛薬であることは周知の事実である。しかし、オピオイドの役割は、オピオイドが使用される領域ごとに全く異なる。表2に各領域のオピオイドの役割についてまとめた。領域ごとに、そのオピオイドの対象患者、目的、投与期間、副作用とその対策は全く異なる。したがって、オピオイドを日常

処方している周術期を管理する医師（麻酔科医など）、がん医療に携わる医師（緩和ケア医など）、慢性疼痛を診察する医師（ペインクリニック医など）が、オピオイド処方にあたって注意しなければならないことは、領域ごとに全く異なる。本邦においても、長年にわたって麻酔科医や緩和ケア医はそれぞれの領域においてオピオイド使用し、その有用性を理解するとともに問題点にも直面し、多くの知識と経験を得て、オピオイドの恩恵を多くの患者にもたらしてきた。

しかし、慢性疼痛に対するオピオイド治療は慎重に行わなければならない。本邦における慢性疼痛に対するオピオイド処方の歴史は浅く、その知識と経験を有する医師は少ない。また、慢性疼痛以外の領域の医師が有するオピオイドの知識と経験を、そのまま慢性疼痛に対するオピオイド処方に応用することは危険である。また、日常診療において慢性疼痛患者を診察する医師であっても、オピオイド処方の経験の少ない医師による慢性疼痛に対するオピオイド処方が危険であることは無論のことである。

がん性疼痛や術後痛に対するオピオイドの有用性については異論がないと思われるが、慢性疼痛に対するオピオイドの使用は多くの臨床経験を有する欧米においても、安全性についてはいまだ議論が継続しており、国際的な定説もない²⁾。本邦においては、今後もその議論が継続

表2 領域ごとのオピオイドの役割, 問題点とその対策

	対象患者	使用目的	使用期間	副作用	副作用への対応
麻酔	手術を受けるすべての患者	・有害反応(神経内分泌反応)の抑制 ・術後合併症の予防	限られた期間(超短期)	呼吸抑制, 徐脈, 低血圧など	人工呼吸循環作動薬
緩和ケア	がん性疼痛を訴えるすべての患者	・痛みからの解放 ・QOLの改善 ・抗がん意欲の回復	限られた期間(短から中期)	嘔気・嘔吐, 便秘, 眠気	制吐薬, 下剤(消耗性疾患)
慢性疼痛	厳選された一部の慢性疼痛患者	・QOLの改善 ・ADLの改善 ・失っていたものを取り戻す	予測不能な期間(中から長期)	嘔気・嘔吐, 便秘, 眠気, 乱用・依存	制吐薬, 下剤 患者の選定 患者のモニター

QOL: quality of life, ADL: activities of daily living

されるとともに、欧米の事情を注意深く観察していく必要がある。

2) 慢性疼痛におけるオピオイドの意義について考える

慢性疼痛の治療の中心は薬物療法であり、痛みの病態に合わせた薬の選択が重要となる。Bonica³⁾が提唱している慢性疼痛の定義を図1に示すが、慢性疼痛の薬物治療における重要な選択肢の一つがオピオイドである。

しかし、オピオイドを単なる鎮痛薬と考えることは非常に危険である。慢性疼痛の治療において、痛みを取り除くことだけを考えてオピオイド処方を行うと、オピオイドの乱用や依存の危険性を増す。北原ら²⁾が述べているように、慢性疼痛に対するオピオイド使用は、除痛を治療の目標としているがん性疼痛や術後痛のような急性痛へのオピオイド使用とは全く異なっている。オピオイドによる慢性疼痛治療の最終的な目標は、日常生活動作(activities of daily living: ADL)や生活の質(quality of life: QOL)の向上であり、オピオイドを生活改善薬として考えることが重要である。特に、慢性疼痛に対するオピオイド治療では、副作用(嘔気, 便秘, 眠気等)が問題となることが多く、ADLやQOLの変化を注意深く観察しながら適応およ

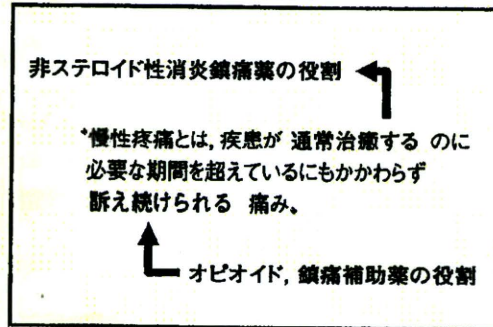


図1 Bonicaの慢性疼痛治療の定義と慢性疼痛の治療(文献3より引用改変)

び継続を判断しなければならない。

3) オピオイドの乱用と依存を知る

痛みを有する状況下では、オピオイドの乱用や依存の発生は稀であることが動物実験では立証されている^{4,5)}。痛みを有する状態では、内因性オピオイド作動性神経が賦活化されることによって、脳内報酬系である側坐核でのドパミン遊離量の増加が抑制され、依存形成が起こりにくいと考えられている。世界保健機関が、「がん疼痛患者にオピオイドを適切に処方した場合、オピオイドの連用による依存性は問題とならない」と述べている⁶⁾ように、臨床においても、痛みの存在下ではオピオイドの乱用や依存は問

題とならないことが証明されている。薬物乱用歴患者を除外して前向きに検討した報告の依存症発現率は0.2%未満であった⁷⁾。しかしながら、海外（特に米国）から頻繁にオピオイドの乱用と依存といった問題が報告され、その問題は無視できない。

オピオイドの乱用と依存の定義は他の薬物の乱用と依存と同様である。オピオイドの乱用は医学的な常識を故意に逸脱した用途あるいは用法下に、オピオイドを大量に摂取する行為と定義される。オピオイドの依存はオピオイドの乱用の繰り返しの結果、オピオイドが欲しくてたまらないという渴望状態となり、止めようと思っても簡単には止められない状態と定義されている。そして、その病態は、原発性で慢性の神経生物学的疾患であり、遺伝的、精神社会的、環境的な影響を受けて発症し、進行していくもので、側坐核の報酬系がその発症に重要な役割をしている⁸⁾。

慢性疼痛患者におけるオピオイドの乱用と依存は、他の薬物の乱用と依存と同様に、一度依存状態に陥ると薬物コントロールは完全に破綻する。しかし、一般の薬物依存ではきっかけが自発的であるのに対して、慢性疼痛におけるオピオイド依存は、医療機関から処方されたオピオイド鎮痛薬がきっかけであることが多い⁹⁾。慢性疼痛におけるオピオイドの乱用や依存の原因は、医師の不用意な処方やその後の管理であるといわれている^{10,11)}。

4) 乱用や依存を起しにくいオピオイドを知る

乱用されやすいオピオイド製剤があることが知られている(表3)¹²⁾。乱用には、特に、オピオイドの速放製剤が好まれている。オピオイドの血中濃度がすみやかに上昇し、血中から消失することで強力な多幸感などの気分の変調を引き起こすためである¹³⁾。乱用や依存の可能性が高いオピオイド製剤は注射薬、吸入薬で、中

間が経口薬、坐薬、低いのは貼付薬である。本邦において、フェンタニルの貼付薬が慢性疼痛患者への適応に追加されたことは幸いかもしれない。オピオイドの種類によって、身体的依存形成の違いがあることが動物実験において立証されている¹⁴⁾。オピオイドの選択にあたっては注意が必要である。

また、将来、がん性疼痛と同様に、慢性疼痛においても、突出痛に対するオピオイドの速放製剤（レスキュー薬として）の使用が検討されるかもしれない¹⁵⁾。しかし、慢性疼痛患者の突出痛に対するフェンタニルの速放製剤を用いた検討において、乱用の危険は少ないものの、11%の患者において常軌を逸脱した使用がみられたとの報告¹⁶⁾があり、注意が必要である。筆者らは、血中濃度の上昇がすみやかな速放性のオピオイド製剤では乱用の危険が高く、後述する慢性疼痛患者の特徴を考えると、乱用と依存を予防する意味で、突出痛への速放性のオピオイドの使用は推奨されないと考えている。

5) 慢性疼痛患者について知る

オピオイドの乱用と依存を考える上で筆者らが最も重要と考えることは、オピオイドの適応が検討される慢性疼痛患者を知ることである。欧米同様に、本邦においても慢性疼痛を有する患者は多い。しかし、慢性疼痛患者がすべて長期間病院に通い続けたり、入院したり、社会における役割（仕事、学校、家事など）を失っているわけではない。多くの患者は何らかの手段により痛みが緩和され、一時的な役割の中断はあっても社会活動を続けることができている。慢性疼痛患者では、何らかの身体的ハンディキャップを有する、社会的問題を抱えている、心理的背景の存在が疑われるなどの問題点を有することが多く、特有の性格、疼痛行動がしばしばみられる。

米国においてオピオイドの医療外使用が社会問題になっているのは周知の事実¹⁷⁾であるが、

表3 乱用に好まれるオピオイド (文献12より引用改変)

商品名	一般名	速放 or 徐放	乱用指数
オキシコンチン [®]	オキシコドン	徐放	12.50
Avinza [®]	モルヒネ	速放+徐放	10.03
Actiq [®]	フェンタニル	速放	8.88
Methadone [®]	メサドン	徐放	8.58
Dilaudid [®]	ハドロモルフォン	速放	8.45
MS コンチン [®]	モルヒネ	徐放	8.31
カディアン [®]	モルヒネ	徐放	7.55
Percocet [®]	オキシコドンとアセト アミノフェンの合剤	—	7.44
Vicodin [®]	ハイドロコドンとアセ トアミノフェンの合剤	—	7.38
デュロテップ MT パッチ [®]	フェンタニル	徐放	6.55
Talwin NX [®]	ペンタゾシンとナロ キソンの合剤	—	6.13
Stadol Nasal Spray [®]	ブトルファノール	速放	5.72
Suboxone [®]	ブプレノルフィン	—	5.45
デュロテップパッチ [®]	フェンタニル	徐放	2.50

乱用指数：メタ解析による乱用に好まれる指数 (0が最小)

慢性疼痛患者のオピオイドの乱用と依存も大きな問題になっている¹⁸⁻²⁰⁾。慢性疼痛患者の特徴を考えずにオピオイドが処方されていたことがその理由の一つとして考えられる。ガイドラインを否定するものではないが、ある鎮痛薬の選択におけるガイドラインでは、長期使用に伴う重篤な副作用を危惧してNSAIDsの使用を制限し、オピオイド鎮痛薬の投与を比較的早期に考えるべきであると示している²⁰⁾。いくつかの報告では、慢性疼痛を有すること自体がオピオイドの乱用や依存の危険因子であることを指摘している¹⁸⁻²⁰⁾。Portenoy²¹⁾は、オピオイドの乱用や依存を経験した慢性疼痛患者では、さらに他の薬物の乱用や依存を引き起こす可能性が高いと述べている。一方、Websterら²²⁾は、慢性疼痛患者であること自体が、必ずしもオピオイド依存の危険因子であるとはいえないが、慢性疼痛患者では常軌を逸した行動を取る患者が多

く、オピオイドの乱用は珍しいものではないと述べている。

「痛いからなあ…」、「また病院に行かなきゃ…」、「こんなはずじゃなかったのに…」、「あの頃に戻りたい…」など、慢性疼痛患者からよく聞かれる訴えである。これらの訴えは、患者が「痛みへのとらわれ」、「病院中心の生活」、「社会への不満」、「マイナス思考」等の特徴を有することを示すものである。Bonicaが慢性疼痛を「疾患が通常治療するのに必要な期間を超えているにもかかわらず訴え続けられる痛み」と定義しているように、慢性疼痛患者では心因性疼痛ではなくても心因的要素が盛りだくさんであることを肝に銘じる必要がある²⁴⁾。

6) オピオイドによって疼痛が緩和され得る疾患を知る

オピオイドが適応となる疼痛疾患は多岐にわ

たる。慢性疼痛を訴える侵害受容性疼痛および神経障害性疼痛ともにオピオイドが有効である²⁵⁾。特に痛みの緩和に苦慮する末梢神経障害に伴う慢性疼痛においては、他の治療薬と比較してもその有効性は高い²⁶⁾。侵害受容性疼痛には筋骨格系の疾患、脊椎疾患などが、神経障害性疼痛には帯状疱疹後神経痛、failed back surgery syndrome、complex regional pain syndromeなどが含まれる。帯状疱疹後神経痛、筋骨格系の疾患などは偽薬効果の少ない疾患でありオピオイドが効く可能性が高いが、糖尿病性末梢神経障害、中枢性疼痛、変形性関節症等では偽薬効果が出しやす²⁶⁾。偽薬効果が出やすい病態では、オピオイドの投与量が多くなり、乱用や依存への危険が高くなる可能性がある。したがって、オピオイドが有効な疾患を知った上で、さらに、各々の患者の臨床所見、臨床経過を参考に、オピオイドの適応を慎重に検討することが重要である。

7) オピオイド適応となる患者を考える

本邦における慢性疼痛の保有率は約23% (約2,200万人)で、その約半数(約1,000万人)が何らかの治療を受けている²⁷⁾。治療を受けている患者の約40% (約390万人)が既存治療で痛みが解消されていない。服部ら²⁸⁾の調査では、本邦における慢性疼痛の有病率は約11%であったが、治療に満足している人の割合は約22%で、ほとんどの患者が何らかの別の治療を望んでいることが示されている。しかし、これらの既存の治療に満足していない患者すべてがオピオイドの適応となるわけではない。慢性疼痛の発症、遷延には、痛みを訴える疾患の存在のみならず、遺伝要因、環境要因が複雑に絡み合っているものと推察され、オピオイドの適応は厳選される必要がある。

先にも述べたが、慢性疼痛におけるオピオイドの意義は生活改善である。そのことは、慢性疼痛患者へのオピオイド処方先進国である米国

表4 オピオイドの適応外患者の特徴

<ul style="list-style-type: none"> ・治療目標がはっきりしていない患者 ・明らかな心因性疼痛を訴えている患者 ・オピオイドの鎮痛効果が不明な患者 ・オピオイドの副作用が認容できない患者 ・過去に薬物あるいはアルコール依存のある患者 ・オピオイド処方を長期に続けるにあたって懸念のある患者
--

やドイツでの調査において立証されている²⁹⁾。適切にオピオイドが処方された患者では、オピオイドが疼痛スコアを減少させるのみでなく、QOLやADLを改善している。慢性疼痛のオピオイド処方にあたっては、QOLやADLが改善される患者を見つけ出すことが重要である。痛みを改善するための目的が明確にされていなければ、オピオイドが生活改善薬となることは難しい。

8) オピオイドの適応外患者を知る

オピオイドの適応外である患者の特徴を表4に示す。慢性疼痛治療におけるオピオイド治療の目的が生活改善であるから、治療目標がはっきりしていない患者はオピオイドの適応外であるといっても過言ではない。なぜなら、慢性疼痛におけるオピオイド治療の目的が生活改善であるからである。オピオイドの処方開始前に患者や家族と時間をかけて、治療目標について話し合う必要がある。患者が疼痛治療に受身である場合も同様である。

心因性疼痛にはオピオイドは無効であり、むしろ、オピオイドの処方禁忌である。疼痛強度に相応した器質的病変が不明瞭な患者、心理・社会的要因が痛みの増強に強く関与している患者では、心因性疼痛を強く疑い、患者がオピオイド治療を望んだとしても、オピオイド治療の適応外であることを患者に適切に説明する必要がある。初診時から心因性疼痛の存在を的確に見極めることも重要である。心因性疼痛にオピオイド処方が行われると、オピオイドの乱用や

依存につながる可能性がある。

オピオイドの鎮痛効果が不明な患者において、むやみにオピオイドを増量することは望ましくない。特に、慢性疼痛患者は常軌を逸した行動をとりやすく、効果のないオピオイド投与を続けることによって乱用や依存が発生する可能性が高くなる。オピオイドの投与開始時に、オピオイドの効果が無効であった場合にはすみやかに中止することを、患者に必ず伝えておく必要がある。低用量のオピオイドでの効果が不十分な際の増量は、慎重かつ緩徐に行うべきである。欧米では、患者の痛みの訴えに呼応して増量した結果、高用量のオピオイド処方になってしまったという事例も少なくない^{10,11)}。

オピオイドが奏効して生活改善が認められた患者においても、オピオイドの長期使用により嘔気・悪心による食欲低下、眠気の出現や集中力の低下により、次第に生活が悪化していく症例を経験する。著者らの施設では、高齢者の帯状疱疹後神経痛の患者にオピオイドを投与し、当初は生活改善が認められたものの、次第に食欲が低下し、体重が減少した患者を多く経験し、オピオイドの中止、鎮痛補助薬の処方により対応している。慢性疼痛に対するオピオイドの役割は生活改善であることをけっして忘れてはならず、QOLやADLの低下が認められるようであってはならない。

慢性非がん性疼痛患者を対象とした大規模な研究報告において、過去に薬物依存（合法、非合法問わず）あるいはアルコール依存のある患者はオピオイドの乱用や依存へのリスクが高いことが報告されており、オピオイドが奏効する疾患であってもこのような患者にオピオイド治療の適応はない²⁰⁾。前述したが、これらの患者では側坐核の報酬系が破綻していることが多く、オピオイドの適切な管理ができない可能性が強い。精神疾患を有する患者においても、オピオイドの乱用や依存へのリスクが高いことが報告されている²⁰⁾。

医師の指導を守ることのできない患者（コンプライアンスやアドヒアランスの低い患者）は、オピオイドの定期的な内服が困難であり、長期処方が必要とするオピオイド処方の適応とはならない。むしろ、オピオイドの乱用や依存のハイリスクの患者となる。初診からある一定期間（著者らの施設では2カ月を設定している）、患者の通院状況、服薬状況を注意深く観察する必要がある。患者や家族との信頼関係の構築が難しい場合や、家族や知人などの支援が得られ難い場合、医療圏外（遠方）の通院患者も長期のオピオイド処方には適していない。

9) オピオイドが処方された患者を教育する

患者や家族がオピオイド治療の意義を理解していなければ、患者の生活改善にはつながらない。生活改善という最大の意義を、オピオイド投与開始から徹底的に教育する必要がある²⁰⁾。

オピオイドの投与開始前には、慢性疼痛によって失っていた社会生活は何かが明確にし、治療の最終的な目標が生活改善であり、患者に何らかの目標設定を促す必要がある。慢性疼痛の罹患によって失っていた社会生活が何かを明白にする必要がある。治療開始によって痛みが緩和された際には、その失っていたものを取り戻すことを最大の目標とするよう、患者と議論することが重要である。もちろん、目標の大小は患者個々の年齢、疾患、病期、社会的背景、心理的背景などによって異なる。小さな目標から次第にその設定を少しずつ上げていくことも重要である。

10) オピオイドが処方された患者をモニターする

生活改善の兆候がみられているかどうかを見極めることが重要である。痛みが緩和されているにもかかわらず、生活改善の兆候が一向にみられない患者においては、オピオイド治療の継続の適否を再検討する必要がある。図2にオピ

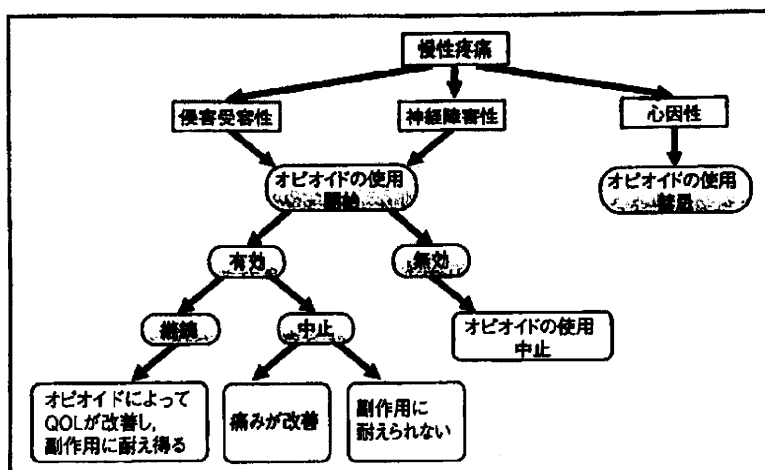


図2 オピオイド治療が検討された慢性疼痛患者のその後の経過 (文献 24 より引用)

オピオイド治療が検討された慢性疼痛患者のその後の経過についてまとめたが、すべての患者でオピオイド処方が開始、継続されるわけではない²⁴⁾。患者が鎮痛薬に期待することは安定した鎮痛効果と少ない副作用であり、この両方を満たされる患者は多くはない。患者にとっては、嘔気・嘔吐、便秘、眠気といったオピオイドの副作用も、慢性疼痛と同様につらい症状である。したがって、オピオイド治療が開始、継続される条件は、「副作用が許容でき、内服によってQOLやADLの改善がみられる患者」ということになる。近年、オピオイドの過量投与が慢性疼痛患者のQOLやADLを低下させているという報告^{10,11)}もみられ、投与量調節は重要な課題である。米国疼痛学会では、慢性疼痛患者にモルヒネ換算量で200mg/日を超えるオピオイドの投与は好ましくないと喚起している²⁵⁾。

オピオイド治療によってADLやQOLが低下する患者では、オピオイド治療を中止しなければならない。ADLやQOLの低下にもかかわらず、オピオイド治療の継続を望む患者では、オピオイド治療の意味を理解できていない、あるいは失っており、オピオイドの乱用、依存へ

移行する可能性が高い²⁶⁾。このような患者では、オピオイドのみならず他の薬物においても自己管理能力が失われており、専門家への相談が必要である。

オピオイドの投与が検討される慢性疼痛患者において、依存に陥る患者の割合は10%程度といわれる一方、依存の危険が全くない患者の割合は数%程度で、残りは乱用や依存の危険を潜在的に保有する患者の集団である。表5に慢性疼痛患者とオピオイド依存患者の特徴の対比を示すが、多くの共通点を有する。このような患者にオピオイド処方を検討しなければならないのであるから、オピオイドの光と影を常に意識し続けなければいけないことになる。

11) 社会におけるオピオイドの氾濫を防ぐ
慢性疼痛患者のみならず、一般社会においてもオピオイドの乱用と依存が一部の国で問題になりつつある¹⁷⁾。いわゆる医療外使用によるオピオイドの乱用と依存である。抑うつ、不安、易疲労感、不眠などの症状に一部のオピオイドが使用されている。その要因の一つとしてオピオイドの氾濫が挙げられる。このことは、医療