

薬事 食品衛生審議会医薬品第二部会で承認

---

**アセトアミノフェン:**

1) 用量・用法の変更  
一回量が1,000mgまで  
一日量が4,000mgまで

2) 適応追加  
変形性関節症

告示第13154号 平成22年1月21日

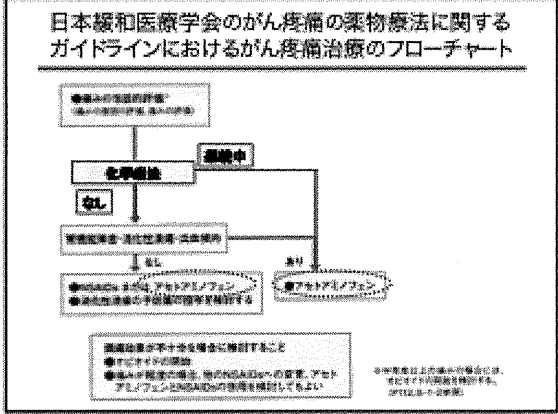
しかし、私たち臨床医の熱意がやっと伝わり、今年1月に、薬事食品衛生審議会医薬品第二部会でアセトアミノフェンの用量用法に関する変更が発表されました。この承認に当たっては新たな臨床試験をしておらず、私たちの切実な訴えや学会からの意見によって決断されました。言い過ぎかもしれませんが、当局が間違いをある程度認めたということになります。用量・用法が韓国や米国と同じになり、今まで適応がなかった変形性関節症にも適応追加となりました。

実は、NSAIDsの適応として、ロピオンという注射剤にはがん性疼痛の適応がありますが、経口剤、ロキソニンやボルタレンにはがん性疼痛の適応はありません。し

かし、アセトアミノフェンにはがん性疼痛の適応があります。今後、改定された用量・用法によってアセトアミノフェンを使用することで多くのがん患者さんが救われるはずで

す。用量・用法が変更になる前に、的場元弘先生たちのグループが実際に臨床試験をしています。WHOが推奨している用量・用法でアセトアミノフェンを投与することで、がん性疼痛においても十分な疼痛緩和が得られています。そして、がん性疼痛におけるアセトアミノフェンの適切な開始量としては2800mg程度、維持量とし

ても2900mg程度と述べています。



そして最近出された日本緩和医療学会のがん疼痛薬物療法のフローチャートには、リスクのある患者さんには、アセトアミノフェンを積極的に使いましょう、またアセトアミノフェンとNSAIDsの併用を検討してもよい、と書かれています。ただし、先ほど言いましたように、NSAIDsのリスクということがあり、腎機能障害や消化管出血、出血傾向が出現してからアセトアミノフェンに変更するという考え方は決してよくないと思います。ですから、軽度の痛みから、特に化学療法を施行中の患者さんでは、化学療法の妨げにならないように、NSAIDsではなくアセトアミノフェンを

積極的に使ったほうがいいのかと思います。アセトアミノフェンで効果がない人は、むしろオピオイドへとステップアップしていく必要が私はあると思います。今後、本邦においてアセトアミノフェンはがん性疼痛治療での重要な鎮痛薬になってくると考えています。

**アセトアミノフェンの豊富な剤形**

錠剤	細粒	ドライシロップ
現末	シロップ	坐薬

アセトアミノフェンには、患者さんの飲みやすさにあわせた剤形がたくさんあります。残念ながら注射剤だけがありませんが、いろいろな剤形が出ていますので、患者さんが好きなものを選択できます。本邦でのアセトアミノフェンはカロナール®が有名ですが、実はカロナール®はジェネリック医薬品で、先行品はピリナジンとなります。このことから、カロナールは非常に安価な設定になっています。このようなことも覚えてほしいものです。

アセトアミノフェンは空腹時に良く効く！

●タイレノールAは、主に胃（中絶時）に作用し、痛みや熱を治します。  
●胃にはもとも、胃酸から胃酸を守るプロスタグランジン(PG)という物質があります。  
●タイレノールAは、このPGを減らすことで、胃酸の分泌を抑え、痛みや熱を治します。ただし、空腹時に飲むと、胃酸の分泌が抑えられ、効果が弱まることがあります。

空腹時に服用する薬

●胃の働きは、胃で消化された食べ物から栄養を吸収します。  
●「空腹に服用する薬」は、胃の働きを抑えることで、胃酸の分泌を抑え、痛みや熱を治します。空腹時に飲むと、胃酸の分泌が抑えられ、効果が弱まることがあります。

そして、皆さんはアセトアミノフェンの内服方法を誤って理解していないでしょうか？実は、アセトアミノフェンは空腹時ほどよく効きます。胃潰瘍のリスクがほとんどありませんので、食事と関係なく内服しても安全ですし、さらに食前に飲むことによって血中濃度の立ち上がりを早くし、鎮痛効果を有効に発揮させてくれます。タイレノール®という一般医薬品の添付文書には、“空腹時に使用できる薬”と書かれています。アセトアミノフェンの吸収部位は小腸であるため、食後の内服によって小腸への移行がおくれることを避けたほうがよいと思われます。

オピオイドとアセトアミノフェンの併用

アセトアミノフェンはオピオイドの作用発現を速め、持続時間を延長する!!

Ultracet®  
トラマドール +  
アセトアミノフェン

Percocet®  
オキシコドン +  
アセトアミノフェン

Vicodin®  
ハイドロコドン +  
アセトアミノフェン

Tylenol®-Codeine  
コデイン +  
アセトアミノフェン

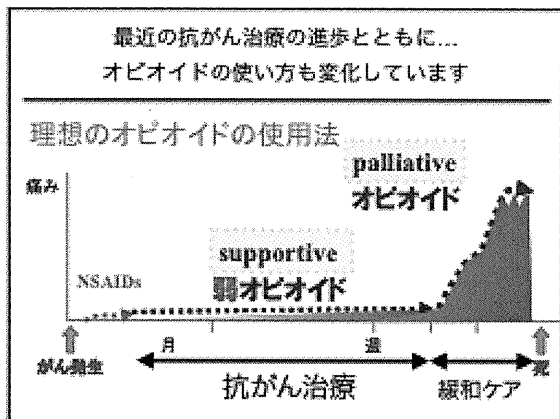
最近では、アセトアミノフェンとオピオイドを併用するという考え方が出てきています。そして、海外ではオピオイドとアセトアミノフェンの配合剤が発売されています。日本でも7月にヤンセン社から、トラマドールとアセトアミノフェンの配合剤であるトラムセツ®トという名前の薬が発売されています。海外ではオキシコドンとアセトアミノフェンの配合剤でPercocet®、ハイドロコドンとアセトアミノフェンの配合剤でVicodin®というものが発売されています。英国ではアセトアミノフェンとコデインの配合剤であるTylenol® with Codeineが一般医薬品として発売されています。

アセトアミノフェンとオピオイドの併用の意味について考えてみると、ひとつ言えることは、アセトアミノフェンはオピオイドの作用発現を早め、作用時間を延長する効果があるということが見えてきています。がん患者さんにおいて、内服できる限りアセトアミノフェンの投与を続けることによって、オピオイドの効果に対して何らかの修飾をしてくれるのではないかと私は考えています。

つまり、アセトアミノフェンは、今まで有効な薬となかなか思えませんでした。実はがん患者に安全な薬であり、適切な用量と用法、つまり国際基準である用量を処方すれば、これからは誰もが有効な薬として認識するようになると思います。

#### 4. オピオイド鎮痛薬

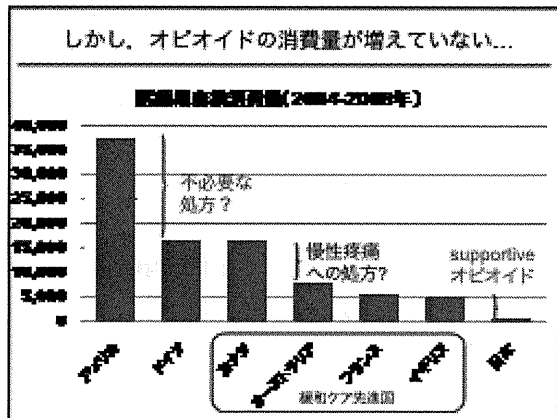
##### 疑問8：なぜオピオイドの使用が躊躇されているのか？



今まで、非オピオイドであるNSAIDsとアセトアミノフェンについて話してきましたが、痛みが強くなってくると、アセトアミノフェン単剤では効果は不十分になるとおもいます。しかし、NSAIDsの長期使用、増量は危険と考え、やはりオピオイドを積極的に使う必要があると思います。ただ、日本においては、オピオイドに対して非常に嫌悪感や罪悪感があり、また死の薬というようなイメージもあります。なぜオピオイドの使用が日本では躊躇されているのかを考えてみます。理想のオピオイドの治療法として、ここに私の考え方

をまとめています。もしかするとオピオイドの使い方もこれから変わってくるのではないかと考えています。

最近の抗がん治療は進歩しており、治療が非常に長く続いたとき、今まではNSAIDsを長期処方することが多かったかもしれませんが、がん治療においてはこのことは決して得策ではありません。私は、抗がん治療期間から積極的にオピオイドの投与を開始することにしていきます。がん治療におけるオピオイドの使用意味は、抗がん治療期間の支持的な使用と、抗がん治療が中止された後の緩和ケア的使用との2種類あってもよいと思います。このうちの支持的なオピオイドの使用が、他の先進国とのオピオイド消費量の差につながっていると思われる。



皆さんはこの表をご存知だと思いますが、日本ではオピオイドの消費量が増えていません。実は、2000年にはドイツと日本は、オピオイドを同じ程度しか消費していませんでした。その数年後、日本は変わりありませんでしたが、ドイツでは努力の結果、他の先進国と方を並べるまでに達しています。

このグラフをどのように見るかは皆さん様々だと思いますが、オーストラリア、カナダ、フランス、イギリスは緩和ケア先進国と誰もが疑わないところだと思います。カナダとドイツは、2000年ごろから積極的にオピオイドを慢性疼痛に使用していますので、他の環わけ先進国と

比べてオピオイドの消費量が増えています。米国の消費量が他国と比較しても多いのは、皆さんご存じのように、米国ではオピオイドの乱用、依存が問題になるほど不必要なオピオイドの処方分が行われているからです。米国のオピオイド処方の多くは非がん性の慢性疼痛に対してです。だと思います。日本が少ないというのは、オピオイドの開始が遅れている、支持的なオピオイドの使い方が行われていない、というところに要因があるかもしれないと私は感じています。日本が、イギリス、フランス、オーストラリアの水準に早く近づくためにも、早めの支持的なオピオイドの使用が望まれます。

「痛み完全に取れた」1割というデータの裏には、オピオイドに対する嫌悪感が社会、医療者、患者や家族に存在し、オピオイド治療が根付いていないことにもあるかもしれません。「みんな麻薬が怖い、嫌い」ということで、医療用麻薬への誤解が、痛みが取れない理由のひとつだと思います。医療用麻薬の安全性をきちんと伝えていくのも、私たち医療者の義務かもしれません。

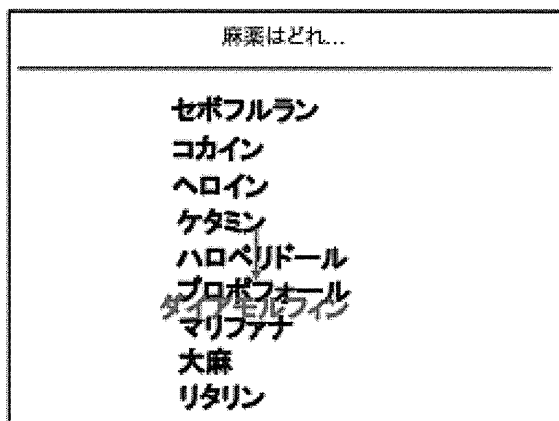
私は慢性疼痛にオピオイドを処方しています。本当に痛いかどうか聞き分けをするときに、モルヒネもひとつの選択肢だと話しますと、3割くらいの患者さん

は次の外来から来なくなります。ということは、そんなに痛くないと思うんですね。あとはオピオイドが怖いのだと思います。それくらい、日本においてはオピオイドの恐怖感があります。そして、多くの患者さんが「私は麻薬を使うほどの痛みではない」「麻薬を使う時期ではない」「麻薬を使うほど病気は悪くない」「麻薬は怖い」と、痛みを過小に訴えます。

日本ではまだまだ麻薬に対する誤解が強く存在しています。オピオイドの使用が遅れてしまっている理由の一つに、社会や患者さんのオピオイドへの嫌悪感があるということです。そして、私たち医療者側のオピオイドへの嫌悪感も、早期の支持的なオピオイドの使用が検討されてないところにつながっていると思います。なぜオピオイドを怖がるのかですが、日本、特にアジアには独特な考え方があります。アヘン戦争の記憶が根強

く残っているため、日本だけではなく、中国、台湾、タイ、韓国、こういった国でもオピオイドの消費量は伸びていません。

#### 疑問9：なぜ、オピオイドを恐がるのか？



社会において、また医療従事者においても、麻薬に対する適切な知識が不足しています。多くの人が麻薬、麻酔薬、覚醒剤、幻覚剤の区別がついていません。

よく学生に聞く質問することですが、「この中で麻薬はどれ?」と聞いても、多くの学生が答えられません。

実はヘロインがオピオイド受容体に作用する薬、麻薬鎮痛薬です。

<ヘロイン>

ヘロインはモルヒネから精製する薬で、ダイアモルフィンが一般名です。昔、僕らが子供の頃見た「西部警察」というドラマでは、ヘロインは焙って注射する

というような覚醒剤のようなイメージだったと思います。医学生に、「大麻、ヘロインとモルヒネの違いが説明できるか」と、聞くと、1割程度しか答えられません。しかし、その大半の学生からはモルヒネが麻薬、ヘロインが覚醒剤という答えが返ってきます。これは、まったくの誤りです。ヘロインはモルヒネを無水酢酸で処理することによって精製でき、精製当初は咳止めや頭痛薬として発売されたいのですが、非常に強い依存性が問題となり、現在では使用されていません。イギリスでは安いということで、ダイアモルフィンを緩和ケア病院のみで使っています。

<麻酔薬>

「麻薬」と「麻酔薬」とは似他言葉ですが、麻酔薬は基本的には意識を取り除く薬です。プロポフォールもセボフルランも、私が毎日のように使用する麻酔薬ですが、意識を取り除くための薬であり、鎮痛効果はありません。最近では、マイケル・ジャクソン氏が死んだ際、最初は麻薬の乱用によって死亡したと報道されましたが、その数日後にすぐ麻酔薬と訂正されました。メディアでも、こういった区別がつかないのが現状だと思います。

<コカイン>

コカインは、コカの葉から作り出します。中枢神経系を興奮させる作用があり、爽快な気分にする薬で、依存形成が非常に強いです。コカインは「麻薬及び向精神薬取締法」によって規制されていますので、社会一般の認識は、コカインとオピオイド、麻薬が同じような認識になってしまいます。

<ケタミン>

ケタミンは、皆さんも最近、鎮痛補助薬で使用する機会をよくみていると思います。ケタミンは麻薬処方箋で処方しますが、これは麻酔薬です。ケタミンは鎮痛効果を持っていますが、オピオイド受容体ではなく、NMDA受容体という特殊な受容体に作用します。ケタミンを少量使うことで幻覚を見て楽しむ遊びが流行し、現在ではケタミンは麻酔薬であるのにもかかわらず、麻薬取締法に分類され、麻薬処方箋にて処方する薬に分類されています。

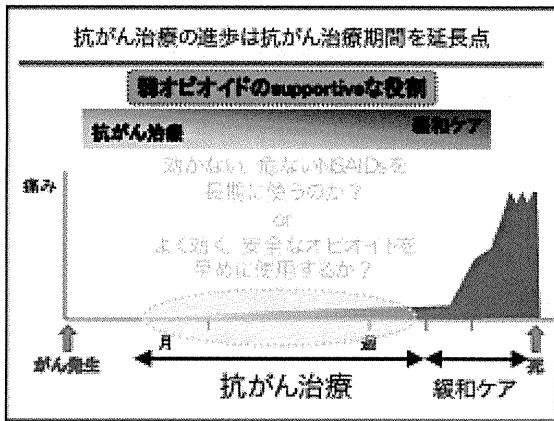
<大麻>

私は栃木県から来ましたが、実は栃木県は唯一、都道府県の中で大麻の栽培が許可されている県のようなので。栃木県では天然の大麻草もたくさん生えていて、那須に行くと大麻博物館というのがあったそう。大麻とマリファナ同じものです。麻の花、茎、種を刻んで乾燥して、陶酔感を得るために使う薬です。大麻を吸引すると陶酔感が得られ、吸引の繰り返しにより強い依存性が生まれます。テトラヒドロカンナビノイドという成分が主な薬理作用を有し、カンナビノイド受容体に作用します。麻薬と大麻の「麻」という漢字が社会における誤解を生んでいるものと思われる。

つまり、なぜオピオイドを怖がるのかということ、やはり日本の社会にストリートドラッグのイメージが残っていることや、オピオイドの誤解が存在するということが、その原因だと思います。

### 疑問 10：弱オピオイドとは？

弱オピオイドについて話をしてみたいと思います。オピオイドの誤解はなかなか取り除けませんが、弱オピオイドには医療用麻薬の指定を受けていないものがありますので、麻薬の誤解の解けない人には、弱オピオイドにてオピオイドを導入するとよいでしょう。



先ほども言いましたように、最近の抗がん治療は、がん治療期間を伸ばしています。このような長い抗がん治療の期間に、NSAIDs を長期に使うか、むしろよく効く安全なオピオイドを早めに使うのか、どのように痛みのマネジメントをしていくかということです。

たぶん今までは、ロキソプロフェンそしてオキシコドンといった流れが多かったのではないのでしょうか。コデインを出す先生はほとんどいなくなったと思います。しかし最近、トラマドールという、第2段階目の弱オピオイドを使えるようになってきました。アセトアミノフェンと同様に、弱オピオイドの使い方について

でも、今こそ考え直す時期に来ていると思います。

支持的なオピオイドの使い方重要になってくるのが、弱オピオイドだと僕は信じています。一般的な教科書に書かれている弱オピオイドは、ペンタゾシン、ブプレノルフィン、コデイン、トラマドールなどです。どの薬が、がん疼痛治療に使いやすいか、ちょっと考えてみたいと思います。

	薬名	向精神薬 指定の有無	禁煙 指定の有無	金庫管理 指定の有無	
1)	拮抗性 オピオイド ブプレノルフィン ペンタゾシン	向精神薬 指定の有無	不要	不要	
	2)	弱オピオイド コデイン1% コデイン10%	-	不要	不要
3)		トラマドール	-	不要	不要
	強オピオイド	フェンタニル	向精神薬 指定の有無	必要	必要
		モルヒネ(水・錠)	向精神薬 指定の有無	必要	必要
		モルヒネ (水・錠)	向精神薬 指定の有無	必要	必要
オキシコドン		向精神薬 指定の有無	必要	必要	

実は、弱オピオイドにも住み分けがあり、3種類に分けられます。一つ目は拮抗性オピオイドと呼ばれる、皆さんよく術後鎮痛みかけるブプレノルフィンやペンタゾシンです。2つ目はアヘンから精製されるコデインです。そして、トラマドールです。トラマドールは、最近ではまたオピオイドとは区別されているガイドラインをみかけます。

拮抗性オピオイドというのは、医療用麻薬ではありませんが、向精神薬に指定されて、金庫管理が必要な薬です。一方、コデインのうち、コデイン1%は従来鎮咳薬でしたので、麻薬処方箋もいりませんし、金庫管

理の必要もありません。コデイン10%になりますと、医療用麻薬になります。

最近、トラマドールが非常に使いやすいと思うのは、医療用麻薬ではなく、規制もないということです。スライドにありますように、この規制区分で向精神薬に規制されているのは、習慣性医薬品です。依存になる危険があるから、向精神薬に規制されているわけです。トラマドールは、欧米では30年近く使われていますが、オピオイドの中ではかなり乱用、依存が少ない薬だといわれています。このことが本邦において医療用麻薬あるいや向精神薬の指定を受けていない理由で、非常に使いやすい薬だと思います。

弱オピオイドの役割を考えてみますと、長期に及びそうな患者さん、抗がん治療中の患者さんは、早くからNSAIDsの代替薬として、弱オピオイドへの移行を考える必要があると思います。そして、支持的なオピオイドとして弱オピオイドが重要になってくると思います。

**疑問 11：拮抗性オピオイドとは？**

拮抗性オピオイドであるブプレノルフィンやペンタゾシンについて考えてみたいと思います。

**ペンタゾシンは、がんの痛みに使いづらい**

- 拮抗薬であり、かつ、作用遅い
- 用量は疼痛に比例した増量が必要
- 精神症状としては、嫌悪感、不快感、興奮、幻覚、妄想、不安、悪夢、異人格などが出現する
- 注射剤での依存が問題となった

ペンタゾシンは、確かに術後疼痛では非常に使いやすい薬です。1回筋肉注射すれば5～6時間もちますので、患者さんは痛みからかなり解放されます。オピオイド受容体には $\mu$ （ミュー）、 $\delta$ （デルタ）、 $\kappa$ （カッパ）がありますが、ペンタゾシンは、モルヒネやフェンタニルには見られないような $\kappa$ 受容体への作用と $\mu$ 受容体へ拮抗作用を併せ持つため、拮抗性オピオイドといわれています。 $\kappa$ 受容体への作用が強いために、他のオピオイドと比較して精神症状が出現しやすいです。術後疼痛で使用するくらいでは、そういった精神症状はないといいますが、術後疼痛に投与されたペンタジンによって患者さん

が嫌な夢を見たなどと不快な思いをしていることが多いといわれています。精神症状としては、嫌悪感、不快感、興奮、幻覚、妄想、不安、悪夢、異人格などで、術後鎮痛への使用において術後せん妄が出現しやすいといわれています。このような副作用が、がん疼痛治療ではとても弊害になります。また、過去における注射剤の依存の問題もあり、がん疼痛で使用されることはなくなりました。

**ブプレノルフィンの使用は多様化している...**

日本では...

- レベタン<sup>®</sup> 経皮貼剤、がん性疼痛
- レベタン<sup>®</sup> 注射剤、がん性疼痛

海外では...

- Transderm<sup>®</sup> 慢性疼痛治療薬
- Suboxone<sup>®</sup> オピオイドの依存の治療薬

ブプレノルフィンの鎮痛薬としての可能性は莫大ですが、がん疼痛治療においては、使いづらい薬であると思っています。今までの薬は、坐薬と注射で、共にがん性疼痛の適応がありました。米国で注目を浴びているのが、オピオイドの依存の治療薬です。そして、ブプレノルフィンの貼付剤がこの夏に出ます。慢性疼痛治療薬として非常に注目を浴びているとされていますが、がん疼痛治療では非常に使いづらい薬と考えています。

**ブプレノルフィンによるオピオイドの追い出し効果**

F : フルアゴニスト(完全作用薬)      P : パーシャルアゴニスト(部分作用薬)

**ラダーのステップアップが困難であり、がんの痛みに使用しづらい...**

フルアゴニストを下げ、パーシャルアゴニストを投与すると...

フルアゴニストが十分に受容体と結合せず、鎮痛効果が減弱する

というのは、モルヒネは、完全に $\mu$ 受容体に結合する完全作用薬が、ブプレノルフィン是一部にのみ結合する部分作用薬で、非常に強い追い出し効果がある特徴です。ブプレノルフィンが体内に入ることによって、最初に受容体に結合していたモルヒネが追い出されてしまいます。鎮痛効果はもちろんモルヒネのほうが強いわけですから、モルヒネを投与していたところにブプレノルフィンを投与するという事は、従来効いていたはずのモルヒネの鎮痛効果が失われてしまう可能性があります。薬理的には、「追い出し効果」と呼ばれています。

また、最初にブプレノルフィンが受容体に結合していた場合、モルヒネが結合しにくいということもあります。このことを考慮すると、ブプレノルフィンは3

段階除痛ラダーでは非常に使いづらい薬というわけです。

**疑問 12：コデインの特徴は？**

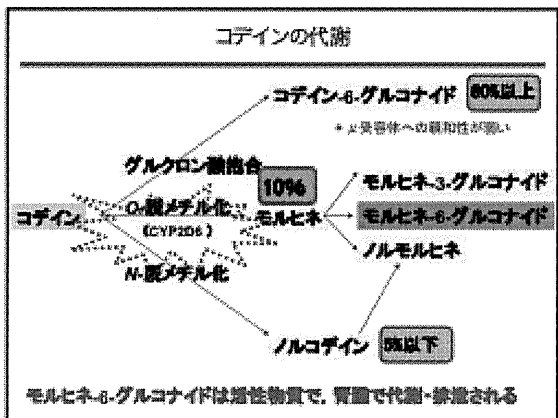
**コデインとトラマドールの取り扱い**

	規制区分	処方方針	処方時注意
精神性オピオイド	アプレノルフィン ペンタゾシン	肉痛神経 管理時処方	不要 不要
弱オピオイド	コデイン1%	—	不要 不要
	コデイン10%	麻薬	必要 必要
トラマドール	—	不要	不要
強オピオイド	フェンタニル	麻薬	必要 必要
	モルヒネ(水・錠)	麻薬	必要 必要
	モルヒネ (水・持続注射)	麻薬	必要 必要
	オキシコドン	麻薬	必要 必要

それではコデインについて考えてみます。まず、コデインには、トラマドールと同様に非常に安い薬であるという特徴があります。なぜ安いかというと、規制区分薬となっていないからです。規制区分の薬では、その流通に際して様々な管理が要求されるため、薬が高くなるのは当然のことです。しかし、コデイン及びトラマドールには、そのような区分がありませんので安いです。

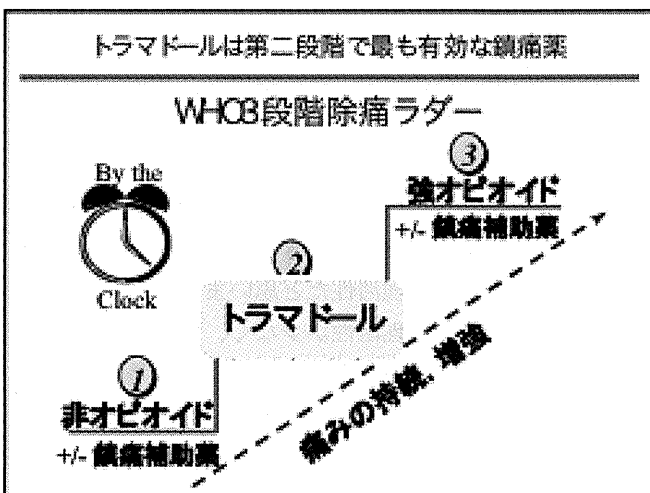
最近まで診ていた、保険未加入の在留外国人の患者さんですが、乳がんの全身の骨転移の痛みに対し、コデインとアセトアミノフェンで包剤を作ってもらいました。ともに安い薬ですので、コデイン 80mgと、アセトアミノフェン 300mgを1包にして、だいたい6時間おきに1日4回内服し、レスキューを2回ぐらい使っていました。これがMSコンチン®でしたらかなりの高額になります。こういった使用方法があってもいいと思います。

最近まで診ていた、保険未加入の在留外国人の患者さんですが、乳がんの全身の骨転移の痛みに対し、コデインとアセトアミノフェンで包剤を作ってもらいま



コデイン使用に際して皆さんに気をつけていただきたいことは、コデインの作用機序についてです。コデイン自体は実は鎮痛効果をほぼもっていません。コデインが肝臓で代謝されると、モルヒネやモルヒネの代謝産物になり、これらが鎮痛効果を発揮するといわれています。ですから、コデインの肝臓での代謝に重要な役割をしている CYP2D6 の働きの個人差によって、鎮痛効果が左右されてしまいます。代謝活性が高い人はモルヒネとしての効果が強く出ます。妊婦さんが咳止めとしてコデインを内服して、子供に移行して問題が起きたというような問題も起きています。ある人種、特にアングロサクソン

系の人種ではコデインからモルヒネへの代謝が活発なようです。反対に、アジア系は代謝が悪い人のほうが多いといわれています。カフカス人ではかなりの割合でコデインからモルヒネへの代謝が行わないということも指摘されていますし、日本人においても数%程度、代謝不全が存在するといわれていますので、コデインが聞かないという人も出てくると思います。

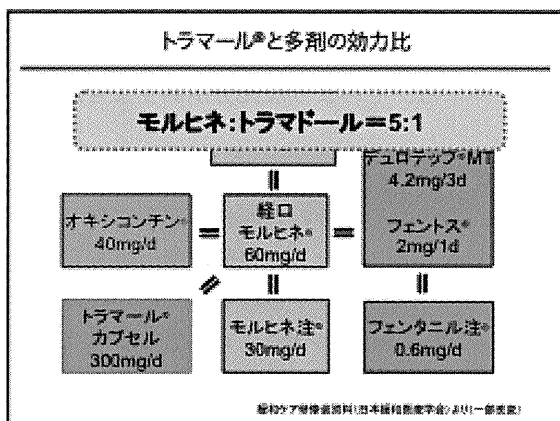


そう考えますと、コデインというのは、効く人もいれば効かない人もおり、効果を認めない人はですぐに強オピオイドに切り替えるべきだと思います。このあたりがコデインの欠点だと思います。それからもうひとつ、副作用はモルヒネと同じと考えてください。第2段階の薬で副作用が少ないと思って処方することは危険で、コデインの処方の際にはモルヒネと同じ副作用を考えて、副作用対策を怠らないことが重要です。

疑問 13：トラマドールの特徴は？



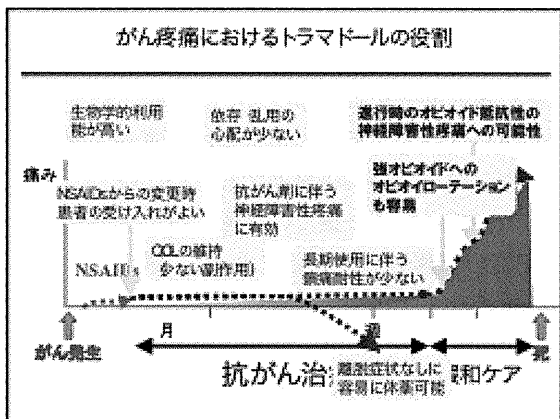
そして、弱オピオイドで脚光を浴びているのがトラマドールです。実は非常に特徴的な薬で、 $\mu$ 受容体の作用だけではなく、鎮痛補助薬に似たような作用を併せ持っています。トラマドールの鎮痛補助薬としての効果とは、はノルアドレナリン、セロトニンの再取り込みを抑制することで内因性下行性抑制系を賦活化する作用です。そしてもうひとつが、 $\mu$ 受容体への作用です。トラマドールは発売当初から数十年経過していますが、最近になってその作用機序の詳細が判明し、非常に可能性が広がっています。



これは緩和ケア研修会の資料を変えたものですが、モルヒネとの力価比は5:1で、トラマールカプセル300mgがモルヒネ60mgに相応します。

トラマドールには鎮痛補助薬的な効果がありますので、最近では、神経障害性疼痛に対して有効である可能性も指摘されています。がんに伴う神経障害性疼痛でのプラセボを用いた二重盲検試験において、トラマドールの有効性が報告されており、神経障害性疼痛の治療薬としても期待されています。化学療法後の末梢神経障害の痛みやしびれにも有用な可能性があります。

ここにトラマールの特徴をまとめましたが、生物学的利用能が高い、NSAIDsからの変更時に患者が受け入れがよい、QOLの維持、少ない副作用、抗がん剤に伴う神経障害性疼痛に有効、そして、鎮痛耐性が少ないということが報告されており、がん療養中のあらゆる場面に有効であると思われます。通常、オピオイドは急に中止することで離脱症状が出現しますが、トラマドールでは突然に休薬しても離脱症状の出現間は稀であるといわれています。また、依存・乱用の心配も少ないといわれ、比較的扱いやすいオピオイドといわれています。



## 5. 強オピオイド鎮痛薬について

疑問 14: どの強オピオイドを使えばよいのか?

日本で使用できる強オピオイドの薬理的違いは...

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
受容体	$\mu$ ( $\mu 1, \mu 2$ ) $\kappa$ $\delta$	$\mu$ ( $\mu 1, \mu 2$ ) $\kappa$	$\mu$ ( $\mu 1$ )
極性	水溶性	水溶性	脂溶性
代謝産物	M6G, M3G → 薬理活性あり	フルオキシコドン → 薬理活性なし	薬理活性なし
排泄	M3G, M6G と して腎臓より排泄	腎臓より排泄	一部が未変化体として腎臓より排泄

ここからは強オピオイドの話です。「どの強オピオイドを使えばよいですか」とよく聞かれますが、薬理学的な特徴が違います。中でも、フェンタニルは非常に特殊な鎮痛薬です。これは、アヘンから作る天然由来のものではなく、化学合成して作られた薬ですので、 $\mu 1$ 受容体への選択性が高く、脂溶性が高い、などの貼付剤が開発されてきました。モルヒネの欠点は、代謝産物の薬理活性だと思えます。オキシコドンの代謝産物には薬理活性が少なく、フェンタニルはほぼないといわれています。しかし、私からしてみたら、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、これらは、

この3つの薬は漫画「サリーちゃん」にでてくる「とん吉、ちん平、かん太」の3つ子の3兄弟のようなもので、主治医が使いやすい薬、患者さんが受け入れやすい薬、病院にある薬を使っていけばよいと思います。



各オピオイドの使い分けは...

腎機能障害があれば	→ オキシコドン フェンタニル
経口摂取できなければ	→ フェンタニル モルヒネも忘れないで (注射、坐剤を活用)
モルヒネのイメージが悪ければ	→ オキシコドン モルヒネ(しっかり誤解を解くこと)
小児では	→ モルヒネ(甘いモルヒネがある)
経済的には	→ モルヒネ (注射剤、末ほどにかく安い)
副作用が残存、効果が不十分	→ オピオイドローテーション

オピオイドの使い分けは、たとえば、腎機能障害患者があればフェンタニル、経口摂取できなければ貼付剤やモルヒネの皮下注や静注ができると思います。またモルヒネのイメージが悪い人であれば、オキシコドンやフェンタニルが重要ですが、やはりその前に、モルヒネの誤解を解く必要があると思います。小児では甘いモルヒネがあります。モルペス細粒というのは非常によくできていて、モルヒネの苦味が甘みで完全にコーティングされていて、非常に甘くて飲みやすい薬です。経済的な問題がある人は、コデインや、強オピオイドであれば注射剤、

皮下注射が安くてすみます。副作用が残存、効果が不十分、というような患者さんには、オピオイドローテーションが必要です。オピオイドの種類にはこだわらない、個々の状態に合わせてオピオイドを選択する。使い慣れたオピオイドを使用する。こういったことが、私は重要だと思います。

### 疑問 15：モルヒネを上手に使いこなすには？

モルヒネは非常に長い歴史があり、製薬会社も力を入れてきましたので、いろいろな製剤を開発されました。経口、静注、皮下注、経直腸と剤形が豊富です。簡単に経路を変更でき、投与経路の換算比が確立されているということで、基本はモルヒネががん疼痛の基本オピオイドであると私自身は思っています。ただ、腎機能障害がある場合は、傾眠や呼吸抑制などが生じやすいと言われており、このあたりが問題点だと思います。

各種オピオイドの可能な投与方法 添付文書上の)

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
経口(速放性)	○	○	×
経口(徐放性)	○	○	×
経直腸	○	×	×
経静脈	○	×	○
経皮下	○	△	×
貼付剤	×	×	○

△：塩化ヒコチン注射剤(オキシコドンと塩化ヒドロコルチンとの混合物)

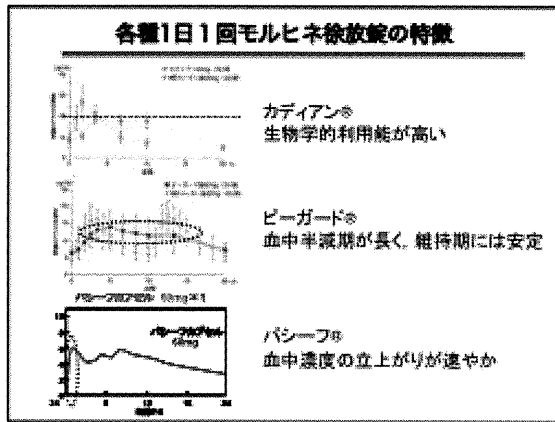
モルヒネは、投与経路が非常に豊富で、貼付剤以外全ての剤形があります。オキシコドンは速放製剤、徐放製剤、経口剤しか現時点ではありません。パピナール®という注射液がありますが、これは配合剤で少し使いつらく、今はほとんどみかけません。ちょっと注目していただきたいのですが、添付文書上、フェンタニルには皮下注の適応がありません。一部の施設で持続皮下注が行われているような気がしますが、私は非常に危ないと思っています。フェンタニルは皮下に長時間停滞する特性を持っているからです。

多彩なモルヒネ製剤

モルヒネの速放製剤	塩化モルヒネ水 塩化モルヒネ坐剤 オプソ
モルヒネの徐放製剤 (1日2回)	MSコンチン モルペス細粒 MSツワイスロン
モルヒネの徐放製剤 (1日1回)	カディアン(カプセル) カディアン(スティック) ピーガード錠 パシーブカプセル
モルヒネの坐剤	アンベック坐剤
モルヒネの注射剤	1%モルヒネ注射液(1mL) 1%モルヒネ注射液(5mL) 4%モルヒネ注射液(5mL)

モルヒネは投与経路が豊富なだけでなく、経口剤だけでも非常に多彩な剤形があります。速放製剤は水液、錠剤や末があります。徐放製剤にも、1日2回と1日1回のものがあります。2回内服するものには、MSコンチン®、モルペス®細粒、MSツワイスロン®があります。MSツワイスロンは、'twice'、つまり2回飲むということでこのような名前になっています。1回用の製剤は、カディアン®、ピーガード®、パシーブ®とあります。ピーガード®はpain guardとかpalliative guard、peace guardという意味だそうです。パシーブ®は、pacific ocean、太平洋のように穏やかな痛みになることを想像して命名したそうです。そのほかに坐薬や注射があり、注射も濃度が違うものがあります。非常に多くの製剤をもっており、やはりモルヒネは使い勝手がよいということです。

そのほかに坐薬や注射があり、注射も濃度が違うものがあります。非常に多くの製剤をもっており、やはりモルヒネは使い勝手がよいということです。



1日1回のモルヒネ徐放製剤、カディアン®、ピーガード®、パシーフ®には、非常に製薬会社の熱意が込められおり、薬物動態が全く異なります。カディアン®は、非常に生物学的利用能が高く、血中濃度が高く維持されます。モルヒネ徐放製剤 60mgを投与したとしても、カディアン®は最高血中濃度が 27ng/mLまで達しますが、ピーガード®では 13 ng/mL程度、パシーフ®では 6 ng/mL程度しか上昇しません。この点は注意しなければなりません。ピーガード®は、血中濃度の安定化をはかるために半減期が長くなるよう設定されています。一方、パシーフ®はカプセル内に速放成分が 2 割、徐放成分が 8 割の割合で配

合されており、徐放性ではあるが血中濃度の立ち上がりの早い製剤となっています。しかし、その影響で、血中濃度の最高値は他の徐放製剤と比較して低くなってしまっています。カディアン®を使用していて入院してきた患者さんが、院内にパシーフ®しかないということで薬を変えてみると、「何となく痛い」と言う、このことは気のせいではなく、モルヒネの血中濃度が下がってしまったからです。また、こういった製剤の特徴を活かせば、患者さんのいろいろな生活スタイルに合わせることもできるかと思えます。パシーフ®は、夜に飲んでいただくと、寝がけか夜にすぐピークがきますから、寝返り時に突出痛が出るような患者さんには非常に使いやすいということをお願いいただければと思います。

#### 疑問 16：なぜ、オキシコドンは好まれるのか？

たぶん皆さんの周りで一番処方されているのは、オキシコドンではないでしょうか。なぜオキシコドンが好まれるのかといいますと、名前によさでしょうか。よく聞く話ですが、外科の先生が「モルヒネではないけど、モルヒネに似た効果を持っている薬」と説明して、患者は「モルヒネではないのですか？」と聞くと、「ええ、モルヒネじゃありません」と外科医が答えている、という話の中で患者がオキシコドンの内服している場合が非常に多いと思います。それもよいかと思います。そして、オキシコドンでは速放製剤が 2.5mg、徐放製剤が 5mg という少量の剤形があるため比較的使いやすく、モルヒネと比べて鎮静やせん妄が少ないこと、代謝産物の薬理活性が少ないことなどがオキシコドンの使いやすさです。しかし、オキシコドンにも欠点があります。現時点では、錠剤しかないということです。現在、注射液の開発が行われています。もう少しで、皆さんのお手元に届くという話も聞いています。オキシコドンの注射剤は、モルヒネとの換算比が経口剤と異なることには注意しなければなりません。オキシコドンのモルヒネとの効力比は経口剤では 3:2 ですが、注射剤になると 0.7:1.0 になってしまうそうです。注射剤が発売された際には、臨床においてに少し混乱が出てくるかもしれません。オキシコドンはモルヒネに比べて消化器の副作用が少ないといわれていますが、私はモルヒネもオキシコドンも同様の頻度で消化器系の副作用が出現すると思っています。オキシコドンはたくさん使われている薬ですが、意外な落とし穴もあるということです。

#### 疑問 17：フェンタニルというオピオイドを理解していますか？

次に、フェンタニルについても考えてみたいと思います。私たち麻酔科医は、50 年も前からフェンタニルを手術中の鎮痛薬として使用し、今なおフェンタニルを術中から術後にかけて使用し、本邦で使用できるオピオイドでフェンタニルが最も優れた鎮痛作用を有していることを実感しています。世界的に見ても、フェンタニルの貼付剤の使用は多いと言われています。フェンタニル貼付剤が頻用されている施設は、緩和ケアの質が低いなどと言われることもありますが、緩和ケア先進国のオーストラリアなどでもフェンタニルは相当量使用されており、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンが、だいたいバランスよく使われています。フェンタニルの特性を理解して上で上手に使用されれば、フェンタニルはがん性疼痛治療にかなり有効な鎮痛薬となりえると私は考えています。

フェンタニルの特徴は、モルヒネと比べて力価が高く、 $\mu$  受容体の選択性が非常に高いです。 $\mu$  受容体の中でも、鎮痛に重要な役割をする受容体である  $\mu$  1 受容体への選択性が高いです。最大の利点はこのフェンタニルが代謝産物の生理活性がほとんどないことです。そして、蛋白結合能が高く、脂溶性が高いなどの特徴を有しています。経口剤がないためにフェンタニルの評価は低いのですが、こういったフェンタニルの特徴ががん性疼痛治療に非常に役立ちます。フェンタニルの有用性についてのエビデンスも沢山出てきています。他のオピオイドと比較して、便秘や嘔気、眠気、せん妄が少ないなどの点は、非常にがん性疼痛治療に有効だと思います。

フェンタニルは  $\mu$ 1 受容体選択性が高い...

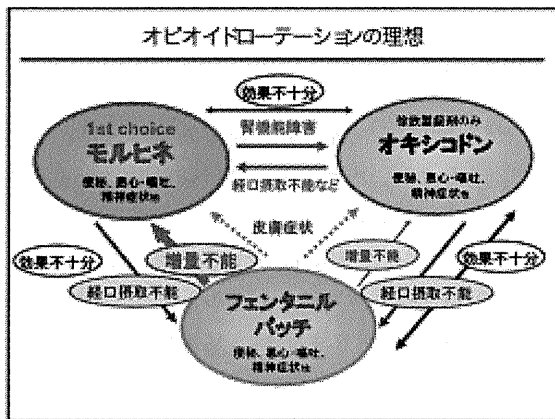
	$\mu$ 1	$\mu$ 2
鎮痛	●	●
鎮静	●	●
縮瞳	●	
多幸感	●	
身体依存		●
呼吸抑制		●
便秘		●
嘔気・嘔吐	●	
尿閉	●	
徐脈	●	
掻痒	●	

図表改題、ペインクリニック 2008, 29: 1497-1498, 2008

フェンタニルの  $\mu$  2 受容体への作用がないということは非常に優れた点です。 $\mu$  2 受容体の薬理作用には鎮静、便秘などがありますから、 $\mu$  1 受容体の選択性が高ければ高いほど、がん性疼痛治療においてはよいということになります。したがって、消化器系の症状や、オピオイドが原因で考えられる眠気・せん妄などの副作用が問題になった場合のオピオイドローテーションには、フェンタニルが非常に有用となります。

そして、優れた鎮痛効果、経皮吸収に適したフェンタニルが貼付剤として開発されていきましたフェンタニルの貼付剤の最大のメリットは、経口摂取できなく

なった患者でも継続使用可能な点です。また、代謝産物に薬理活性がありませんので腎機能障害患者さんにも安全ですし、フェンタニルは蛋白結合能が高いため透析によって血中濃度が下がることがありませんので透析患者さんのがん性疼痛コントロールにもとても有用です。また、貼付剤という特徴から、小児にも使いやすい可能性と思います。「こんなに薬を飲まなければいけないの?」ということで、薬の数を減らす場合には、オピオイドをフェンタニルの貼付剤にするということもあってよいと思います。このように、フェンタニル貼付剤は、多くの場面で活躍できる有能な製剤だと思います。

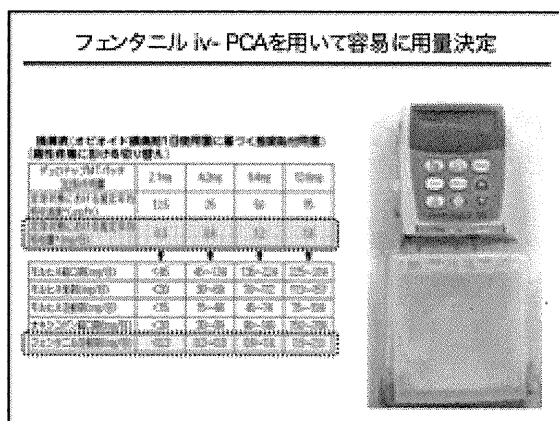


オピオイドローテーションは、日本でフェンタニル貼付剤が採用になった 2003 年から 10 年ぐらしかたっていない概念ですが、海外ではもう 20 年ぐらいたっています。オピオイドローテーションに関しては、多くの患者さんがオピオイドローテーションによって救われています。数回のオピオイドローテーションが必要な場合もあります。しかし、安易なオピオイドローテーションはよくないということも指摘されています。フェンタニル貼付剤はオピオイドローテーションにとっては非常に重要なオピオイド製剤であることは、皆さんが一番よく実感しているのではないのでしょうか。

先ほどお話ししました支持的なオピオイドの使い方としてもフェンタニル貼付剤が役に立ちます。抗がん治療中は吐き気、食欲不振があり、鎮痛薬を飲むのもいやだと患者さんは思うようですが、こういった患者さんには、いつまでも経口剤にこだわる必要はなく、ある程度早めにフェンタニルの貼付剤を考えるべきではないかなと思います。

また、本邦においてフェンタニル貼付剤には大きな問題点があります。先行オピオイドで忍容性と効果を確認してからではないとフェンタニル貼付剤が使用できないことです。いきなりデュロテップ®パッチやフェントス®テープを開始している先生をみかけますが、基本的にはルールを無視した方法です。フェンタニルは優れた鎮痛薬ですが、その反面、安全域の狭い鎮痛薬です。また、フェンタニル貼付剤では用量調節が難しいため、最小用量の貼付剤でも、場合によっては過度の鎮静や呼吸抑制といった問題が出てきたという事実があるため、

他のオピオイドから切り替えるという規則があるわけです。



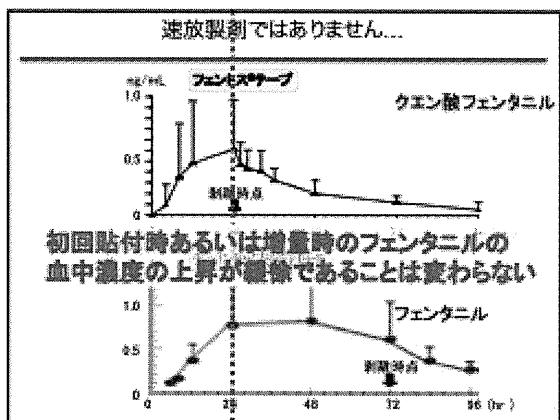
経口摂取ができない患者や他のオピオイド製剤でせん妄をきたしてしまうような高齢者で疼痛管理の依頼がよくありますが、このような患者さんではフェンタニルをオピオイドの第一選択と考え、フェンタニルの持続静注によってタイトレーションしてフェンタニルの貼付剤に移行することを行っています。フェンタニルの注射剤から貼付剤へ切り替える方法は添付文書で許可されています。私たちの施設では、PCAポンプを使って、低用量から徐々に調節していき、1日の量が300 $\mu$ gぐらいになったときに、デュロテップ®MTパッチ2.1mgに切り替えるようにしています。1日量が300 $\mu$ gということは1時間量が12.5 $\mu$ gになりますが、こ

の両はデュロテップ®MTパッチ2.1mgの放出速度である12.5 $\mu$ g/時間と一致します。

小児のことをさきほど少し話しましたが、小児も同様にフェンタニル持続静注から開始して、デュロテップ®MTパッチへと変更しています。確かに徐放性モルヒネの細粒であるモルペス®は甘く小児には受け入れが良くかもしれませんが、内服しなくてよいということは小児にとってははかかなりストレスを解消できるはずですが、ひとつ気をつけていただきたいのは、小児の皮膚は成人と比較して皮膚、皮下の状態がよいため、フェンタニルの血中濃度の上昇が早く、大人よりも高くなるため、通常より効きやすいということです。

### 疑問 18：一日一回貼り替え型フェンタニル貼付剤について — 一日一枚になったための注意点は？

最近の新しい話題ですが、フェントス®テープという1日1枚のフェンタニル貼付剤が発売されました。1日

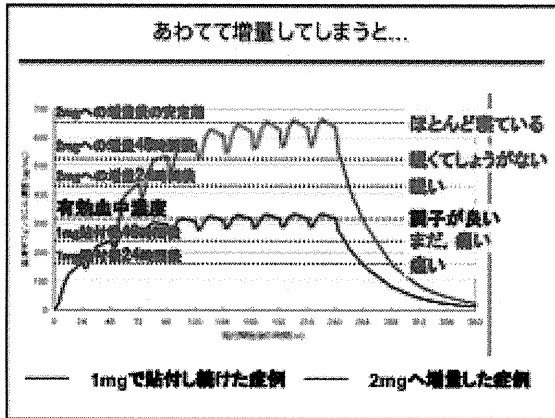


1枚になったから非常に使い勝手が良くなっているだろうといろいろな期待が膨らんでいますが、ピットホールもいくつかありますので、その点について話をします。

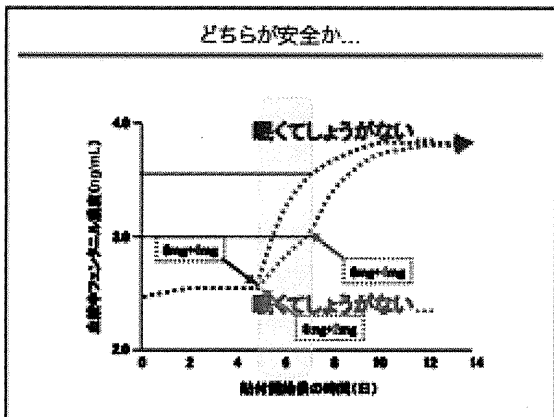
1日1枚になったから、血中濃度の立ち上がりも早くなったのではないかと考えますが、3日用と1日用、初回貼付時の立ち上がりはほぼ一緒です。両方の血中濃度のピークはともに24時間ぐらいですから、貼付開始時には貼付開始翌日にならないとその効果ははっきりしてきません。必要に応じて、先行オピオイドを投与する必要があります。貼付剤に入っている薬が、フェンタニルとクエン酸フェンタニルという若干の違いがありますが、基本的には、薬物動

態は立ち上がりが変わらないということです。やはり1日1枚のフェンタニル貼付剤でも、その貼付開始にあたっては先行オピオイドにより効果と忍容性の確認が必要となります。

また、1日1枚だから容易に増量できるのではないかというような勘違いが起きてしまいましたが、添付文書にも、「初回貼付時や増量時には二日間増量を行わないこと」とあり、その危険性が書かれています。毎日同じテープを貼ったとき、72時間後、つまり3日後には血中濃度が2倍になり、5日から1週間後は、2.5倍に上昇し続けます。ですから、貼った翌日に「先生、痛みが取れて楽だよ」という患者さんは、3日ぐらい経つてくると、眠いとか気持ち悪いとか言い出しますので気をつけなければなりません。私は、1日目に少し痛みが残る程度のほうがよいと思っています。添付文書上では2日間空ければ増量可能とされていますが、血中濃度の推移からみるとやはり慎重に行わなければならないと思います。



左の図は 1mg で貼付し続けたものと、鎮痛不十分と考え 2 日目に 2 mg に増量した場合のフェンタニルの毛中濃度の推移をシミュレーションしたグラフです。例えば、有効血中濃度を 300pg/mL と仮定した場合、1 日目は有効血中濃度の半分程度までにしか達しておらず、患者さんは痛いと訴えるはずですが、2 日目もまだ 4 分の 3 程度ですから、まだ痛いと思えます。そして、このまま 1mg のテープで維持されれば、3~5 日目にはちょうどよい状態になるはずですが、しかし、添付文書上では 3 日目から増量が許可されていますのでこの時点で 2mg に増量した場合、血中濃度が急激に上昇し、以降、日に日に眠い、眠くしょうがない、ほとんど寝ているといったようになってしまいます。1 日 1 枚の製剤になったからといって、タイトレーション (増量) が決して容易になったとは言えないことがわかると思います。1 日 1 枚のフェンタニル貼付剤の使用は世界で初めてですので、私たちがその経験を伝えていかなければいけないと思います。



日本ではフェントス<sup>®</sup>テープのほかに、ヤンセン社がワンデュロ<sup>®</sup>パッチという 1 日 1 枚のフェンタニル貼付剤が発売されていますが、薬物動態は同様と考えてよいと思います。

そして、1 日 1 枚の製剤になったことによって、気をつけなければいけないことがあります。皆さんご存じのように、オピオイドの増量方法は、前日の 1.5 倍が増量の目安でしたが、1 日 1 枚のフェンタニル貼付剤ではそのようなことが言えないかもしれません。フェント<sup>®</sup>ステープの添付文書には、「最少用量である 1mg または 2mg 毎に増量する」と、記載されています。

このことを理解するために、フェント<sup>®</sup>ステープの増量の際の血中濃度の推移をシミュレーションしてみました。たとえば 8mg のフェントスを使っていて、痛んってきたということで、従来の方法の 1.5 倍で 4mg 増やしますと、このような形で急激に血中濃度が上がり、眠くしょうがないという時間ができてしまいます。しかし、フェントスの添付文書にあるように、2 mg ずつ 2 日まで増量していくと、目的の血中濃度にゆっくりいきますので、患者さんの不満はなくなるのではないかと思います。ですから、1 日 1 枚のフェンタニル貼付剤ではオピオイドの増量方法も考えていかなければいけないと思っています。

フェンタニル貼付剤の使用中的患者では、入浴時に皮膚の温度が上昇することによって血中濃度が上昇し、フェンタニルの効果が強く出て事故が起きているという話は聞いたことがあるかと思いますが。1 日 1 枚の製剤であると入浴のタイミングに合わせて入浴が可能となり、フェンタニル貼付剤を剥がしての入浴中が可能となります。このことによって入浴中のフェンタニルの血中濃度の急激な上昇が予防できると勘違いしてしまいがちですが、これは全くの誤解です。確かに入浴中に剥がれる心配はなくなりますが、血中濃度が上昇するシステムにはまったく変わりありません。

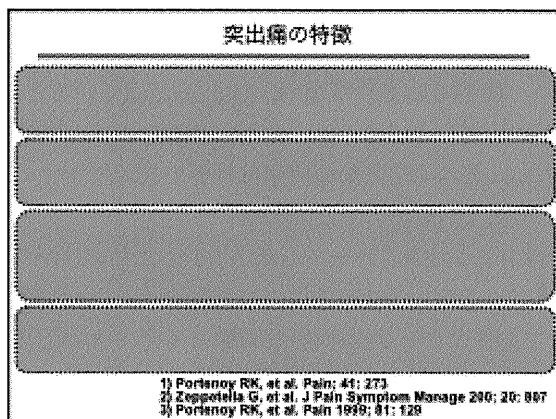
なぜ、フェンタニル貼付剤を使用している患者さんが入浴中にフェンタニルの血中濃度が上昇するかといいますと、入浴に伴って皮下の毛細血管が拡張し、皮下に放出されて貯留していたフェンタニルの血管内への流入が増加するためです。ですので、フェンタニル貼付剤を剥離したとしても、既に皮下には一定のフェンタニルが蓄積してしまっているため、皮下のフェンタニルが問題となるわけではなく、入浴に伴って貼付剤からのフェンタニルの放出が増加するわけではありません。これがフェンタニル貼付剤の入浴時のトラブルの原因です。1

日1枚になっても、入浴や電気毛布のことには気をつけるように、患者さんに言っていただければと思います。

以上の注意点を念頭において使用されれば、1日1枚のフェンタニル貼付製剤は、管理が楽で非常に使いやすいものですから、使い方を間違えずに特徴を知って使えば、必ず世界のグローバルスタンダードになっていくと私は思っています。

### 疑問 19 : 突出痛をどのようにとらえる？

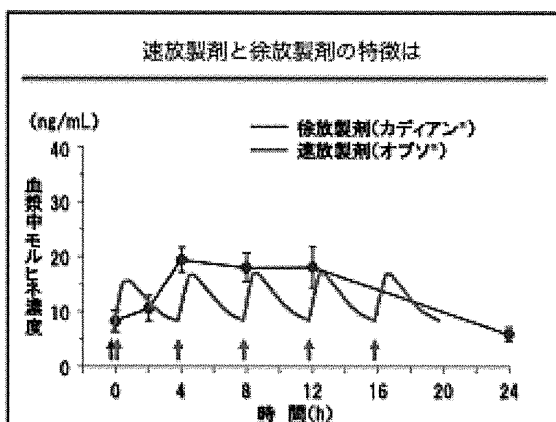
最近のトピックスの突出痛について話したいと思います。突出痛というのは、薬の切れ間際や体動時、寝返りなどの際に一過性に増強する痛みのことをさします。がん性疼痛は、通常、この突出痛と持続痛とが混在している場合がほとんどです。



突出痛の特徴というのは、わずかな時間、通常は3分未満で急激に増強する痛みであり、しばしば、何の前兆もなく突然出現するといわれています。そして、持続時間が短く、狭い意味での突出痛は通常30分程度、長くても120分程度です。そして、多くの患者さんが1日平均4回以上経験すると言われていています。4回というと、相当なものですね。ですので、この突出痛は非常に患者さんのQOLを悪化させます。患者さんの51~89%が突出痛を経験しているといいますが、私自身の経験からは、がん性疼痛を訴える患者さんのほぼ全員が何らかの形で突出痛を自覚しているものと思われるます。

突出痛の種類はいくつかあります。何らかの誘引によるもの、例えば、ベッドから立ちあがろうとすると、背中をひねったときなどのように予測できるものです。そして、何の予兆もなく出現する痛みで、予測することが困難な、患者さんに強い不安を抱かせます。特に、頭頸部のがんの痛みでみられることが多いです。その他、薬の切れ目間際に出現する痛みです。これは狭義の突出痛とは若干異なりますが、ガイドラインを見ますと、朝、薬の切れ目間際に痛いとか、デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチの3日目で、貼り替える直前に痛みが出てくるようなときです。

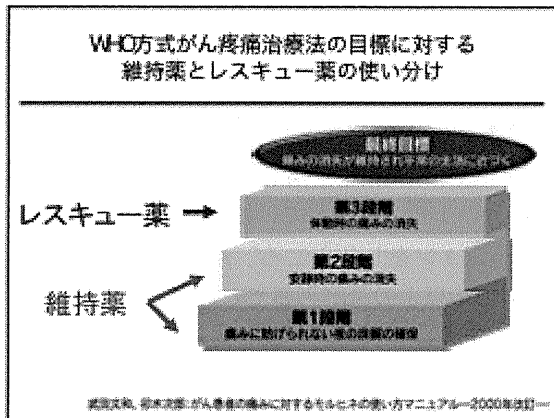
突出痛がある患者さんは、突出痛がない患者さんに比べて、活動性、気分、歩行、仕事、人間関係、睡眠、楽しみ、こういったものすべてが障害されているという報告があります。突出痛のマネジメントは患者のQOLに直結してきます。この突出痛をマネジメントするためには、速放製剤を上手に使うことです。通常、速放性の鎮痛薬は、レスキュー薬と呼ばれています。このレスキュー薬を患者が上手に使えるように、患者や家族にその使い方を教育させることが非常に重要です。



カディアン<sup>®</sup>という1日1回のモルヒネの徐放製剤と、オプソ<sup>®</sup>というモルヒネの速放製剤の血中モルヒネ濃度の推移をここに示します。オプソ<sup>®</sup>の濃度は、グラフのようになり、数十分で効果がピークになり、4時間程度効果が消失してしまいます。したがって、痛みが急激に増強し、その後短時間で軽減する突出痛にはこのオプソ<sup>®</sup>が非常に有効です。一方、カディアン<sup>®</sup>は最高血中濃度に達するまでに4時間を要しますが、持続時間は概ね20時間となります。したがって、突出痛にカディアン<sup>®</sup>は好ましい薬とはいえません。持続痛を考えた場合は、持続時間の長いカディアン<sup>®</sup>は非常に有効ですが、オプソ<sup>®</sup>で持続痛を対応しようということに

なると、1日6回前後の投与が必要となり、決して良い製剤とは言えません。

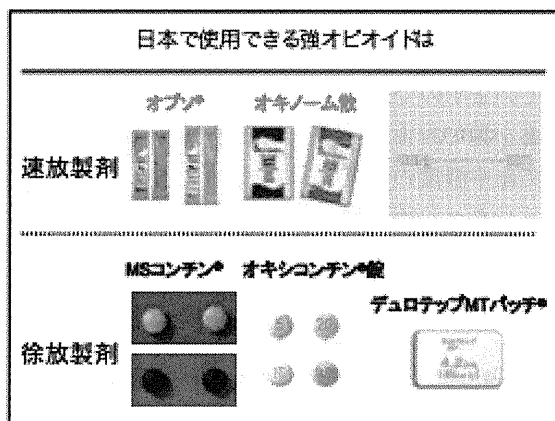
要するに、速放製剤、徐放製剤どちらかの薬だけで痛みをコントロールするというのは不可能に近医ということ。突出痛と持続痛の特徴、速放性剤と徐放製剤の特徴を正確に理解して、2つのタイプの鎮痛薬を適切に処方し、患者さんに使用してもらうことが非常に重要です。このような考え方は、今あたりまえのようになっていると思います。たとえば、MSコンチン®30mgの人が、レスキューで1日5mgのオプソ®を使っている、というのはよくみかける処方ではないかと思えます。



がん疼痛治療法のそれぞれの目標、つまり、まずは夜の良質な睡眠、昼間の安静時の痛み、そして体動しても痛くないという目標に対して、レスキューと維持薬を使い分けることが重要になってくると思います。

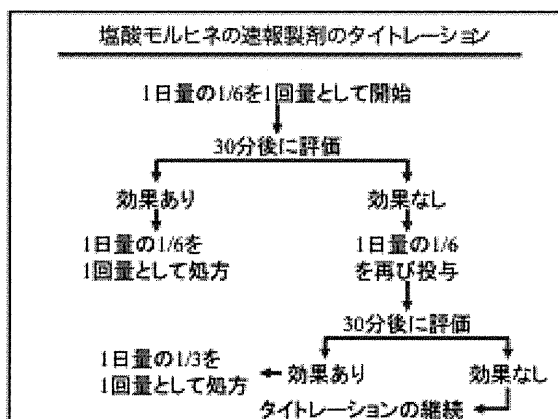
一般的なレスキュー薬の投与量の目安は、持続量の6分の1と言われています。1日にMSコンチン®30mgを内服している人であれば、5mgのオプソ®、オキシコンチン®15mgを内服している人であれば、2.5mgのオキノーム®というような、いわゆる6分の1ルールというのが一般的です。

モルヒネもオキシコドンも、ここ10年で簡単に使用できる速放製剤ができました。モルヒネの速放製剤には、水液がパッケージ化されたオプソ®があり、非常に開けやすく便利な包装になっています。オキシコドンの速放製剤には、比較的水に容易に溶けやすい細粒であるオキノーム®散があります。フェンタニルには現在速放製剤はありませんが、今後アクレブ®という名前のフェンタニルのキャンディが使えるようになります。キャンディですから何味が皆さんよろしいと思いますか？日本人ですから、黒飴でしょうか、塩飴でしょうか。サクマのドロップに入っているような味がいいと思うのですが、残念ながらベリー味という話を聞いております。



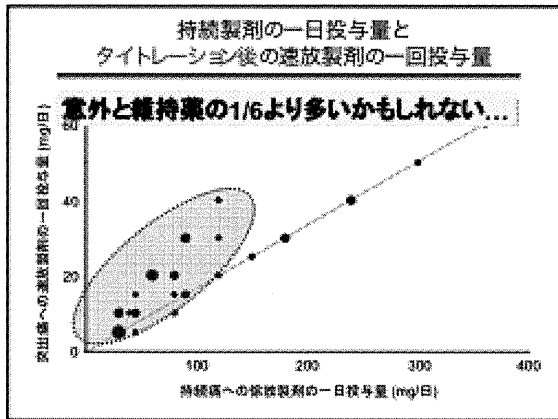
ここで少しレスキュー薬の話をしてみたいと思います。どのようなレスキュー薬が理想かと言いますと、数分でピークに達し、1~2時間程度で落ち着いてくるのが突出痛の特徴ですから、効果発現が早い、作用時間が短い、副作用が少ない、投与経路が簡易、ということになります。先ほどのフェンタニルのキャンディなど、今開発が進んでいる口腔内崩壊錠というのは、非常に理想のレスキュー薬です。ですから、これからフェンタニルのレスキュー薬が使用されていくようになると、時代が変わってきます。

話は飛びますが、「フェンタニルの口腔内崩壊錠が臨床使用可能となりますと、突出痛の考え方が全く変わってくる」と私は考えています。突出痛は、痛みの強さが、その場その場で絶対違うと思います。たぶん多くの患者さんが、軽い痛み、中等度の痛み、強い痛みの突出痛に、同じレスキューの量を使っていると思います。そうすると、強い痛みに対しては痛みが取れず、弱い痛みに対しては効きすぎる、ということになってきます。ですから、患者の満足度を上げるためには、レスキュー薬の投与量については、ある程度患者さん





に判断させても良いと思います。例えば、強い痛みにはオプソ®20mg、中等度の痛みにはオプソ®10mg弱い痛みにはオプソ®5mgといった感じです。このようなレスキュー薬の使い方をフェンタニルの口腔内崩壊錠が可能にしてくれると思います。



また、フェンタニルの口腔内崩壊錠では、徐放製剤とは別に独自のタイトレーションが必要となります。従来オピオイドの速放製剤では1日の徐放製剤の投与量の6分の1を基本としてもいいと思いますが、フェンタニルの口腔内崩壊錠ではこの考え方は通用しません。

左の図は、以前に緩和医療学会で発表した内容です。1日の平均投与量と、レスキュー1回のもルヒネ換算量を示しています。徐放製剤の1日量の6分の1を直線にしていますが、オピオイドの速放製剤のタイトレーションをしたところ、点線で囲んだグループ患者さんでは、6分の1以上の量が必要でした。

ですから、突出痛に対するレスキュー薬の考え方を、今後変えていかなければならないと思います。今日僕がお伝えしたい最新の話は、ここかもしれません。今から変えていけば、フェンタニルの口腔内崩壊錠の使い方にもついていけると思います。

疑問 20 : フェンタニル口腔内崩壊錠によって何が変わる？

海外で臨床使用されているフェンタニルの口腔内崩壊錠剤

- 錠剤 トラッチ剤 (アクレフ®, actiq®)
- 舌下錠 (KW-2246)
- 錠剤 バッカル錠口腔粘膜吸収剤 (Fentora®)
- 口腔内粘膜フィルム剤 (ansolis®)
- 吸入剤 (TAIFUN®)
- その他 鼻内噴霧剤 (Instanyl®)

少しフェンタニルの口腔内崩壊錠について紹介したいと思います。も少しでアクレフ®という薬が出ます。そして、現在治験中のフェンタニル口腔内崩壊錠もたくさんあり、今後が期待されます。

アクレフ®はAqutic®という名前で既に海外で仕様開始されていますので、米国で発売されているAqutic®の添付文書を見ますと、他のオピオイドの速放製剤と比べて血中濃度の上昇が非常に速いことがわかります。フェンタニルの口腔内崩壊錠では速放製剤の「速い」という字から、「即」という字に変えてもよいと思

われます。そうしますと、フェンタニルの口腔内崩壊錠であるアクレフ®は、理想のレスキュー薬と言えます。

本邦で使用できる速放製剤の薬物動態

	Tmax (h)	t1/2 (h)
オプソ® 5mg	0.9±0.1	2.2±0.3
オキノーム® 2.5mg	1.9±1.4	6.0±3.9
オキノーム® 5mg	1.7±1.3	4.5±2.3
Actiq® 200µg	0.6	3.2
Actiq® 400µg	0.4	6.4
Actiq® 800µg	0.4	6.4

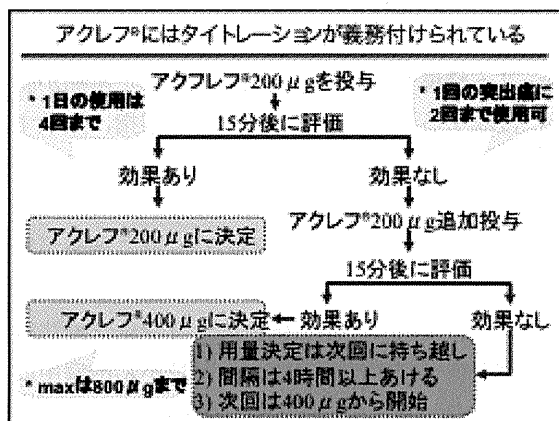
フェンタニル口腔内崩壊錠が推奨される患者とは...

オピオイドの定期投与によりがん疼痛治療が行われ、その認容性が確認されている患者

- 経口モルヒネ > 60mg/日
- フェンタニル貼付剤 > 25µg/時間
- オキシコドン > 30mg/日
- ハイドロモルフォン > 8mg/日
- モルヒネ換算量が同等の他のオピオイド

FENTORA: package insert

最近入手したアクレフの添付文書からフェンタニル口腔内崩壊錠の使い方を想像してみました。血中濃度



の上昇が速いという薬理学的特長から、使用にあつての多くの制限がみえてきました。まずは、フェンタニル貼付剤と同様に一定量のオピオイドを使用してオピオイドによる忍容性の確認が必要であることです。また、その使用回数にもかなりの制限がみられます。一番の制限は、これまでのレスキュー薬の用量設定である6分の1ルールがあてはまらず、フェンタニル口腔内崩壊錠によるタイトレーションが義務付けられていることです。

左の図に簡単にそのタイトレーションのイメージを示します。最小用量の200 µgから始め、効果を見ながら徐々に量を上げていき、効果がない場合は用量決定をもう一度やり直していくということです。

要するにフェンタニル口腔内崩壊錠は素晴らしいレスキュー薬ですが、その使用開始にあたっては私たちが相当勉強し、慣れていく必要があると思います。

## 6. 神経障害性疼痛と鎮痛補助薬について

### 疑問 21：神経障害性疼痛とは？

そして、最後の話題です。たぶん皆さん興味があることだと思いますが、神経障害性疼痛と鎮痛補助薬、特にプレガバリンについて、話しをしたいと思います。

神経障害性疼痛の特徴は...

要素	痛みの訴え	例
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 灼傷感</li> <li>・ 感覚異常</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 焼けつくような(Burning)</li> <li>・ 刺傷 (Tingling)</li> <li>・ 一定した (Constant)</li> <li>・ うずく痛み (Aching)</li> <li>・ 締め付けられるような(Squeezing)</li> <li>・ 痒痒 (Itching)</li> <li>・ アロディニア (Allodynia)</li> <li>・ 痛覚過剰 (Hyperalgesia)</li> <li>・ 激痛 (Sharp pain)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖尿病性神経障害</li> <li>・ 脊髄損傷後神経痛</li> <li>・ 化学療法後</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 過剰感</li> <li>・ 神経痛</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 鋭い痛み (Stabbing)</li> <li>・ 電気が走るような (Shock-like, electric)</li> <li>・ 電撃痛 (Shocking)</li> <li>・ 電撃感 (Electricity)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 三叉神経痛</li> <li>・ 脊髄損傷</li> <li>・ 腫瘍の神経圧迫、浸潤</li> </ul>

神経障害性疼痛とは、「体性感覚系に生じる損傷や疾患の直接的な結果として引き起こされる痛み」と定義されます。基本的には、最初にお話ししたように、電気や火をイメージさせるような修飾語のある痛みです。「うずくような」とか、「焼けつくような」、「電気が走るような」、「ひりひりとする」…、こういったものが神経障害性疼痛の訴え方です。ですから、診断は比較的簡単だと思います。

ここがみなさんに一番重要な情報かと思いますが、神経障害性疼痛の特徴は、病態ごとに異なり、大まかに2種類に分類されます。一つ目は持続性で感覚異常を伴ったもので、タキサン系の抗がん剤などの化学療法後の末梢神経障害による痛みで、ピリピリした痛み、感覚が鈍い、ちょっとさわると痛いなどの訴えがみられます。二つ目は発作性で神経痛様のもので、脊髄への浸潤や転移などでみられ、電気が走るように痛い、四肢に放散するなどの訴えが見られます。

私の経験とアメリカの友人医師の経験からは、火をイメージさせるいわゆる焼けつくようなとか、ひりひりするという痛み、「burning pain」にはどちらかという、抗うつ薬がよく効くような気がします。三環系抗うつ薬である Amitriptyline には、副作用が少しあるので気をつけていただきたいです。それに対して、足に放散するとか、ビリッと手に響くなどといった痛みには、プレガバリンなどの抗けいれん薬が有用だと思います。

私の経験とアメリカの友人医師の経験からは、火をイメージさせるいわゆる焼けつくようなとか、ひりひりするという痛み、「burning pain」にはどちらかという、抗うつ薬がよく効くような気がします。三環系抗うつ薬である Amitriptyline には、副作用が少しあるので気をつけていただきたいです。それに対して、足に放散するとか、ビリッと手に響くなどといった痛みには、プレガバリンなどの抗けいれん薬が有用だと思います。

スライドにある「アロディニア」という言葉は、“痛みをもたらさない微小な刺激が、すべて痛みとして認識される感覚異常のことで、異痛症と呼ばれる”と説明されます。簡単にいうと、タキサン系の化学療法後に、「箸を持つだけで痛い」、「ページをめくるだけで痛い」と、訴えて手袋している患者さんがよくいると思います。「触れると痛い」、つまり触るという感覚がすべて痛みとして伝わってしまう、これがアロディニアであり、

化学療法後の痛みの特徴かなと思います。

がん性疼痛で見られる神経障害性疼痛	
<b>中枢性</b>	1) 脳内転移 2) 脊髄圧迫(脊椎管内への腫瘍の進展, 脊髄神経浸潤) 3) がん性髄膜炎
<b>末梢性</b>	4) 神経浸潤(腕神経叢, 腰・仙骨・陰嚢神経叢, 肋間神経など) 5) 外科手術後(頸部解脲術, 開胸術, 乳房切除, 胃摘出, 四肢切断など) 6) 抗がん剤 7) 放射線治療 8) 抗がん治療中の合併症(帯状疱疹など)

がん治療中には、いろいろな場面で神経障害性疼痛に直面します。がんに伴う有名な神経障害性疼痛は、パンコースト腫瘍ですね。肺尖部に発生した肺癌が腕神経叢に浸潤することで、ピリピリした手指に放散するような痛みを訴えます。腋下リンパ節郭清後の上肢浮腫も、ある意味の神経障害性疼痛です。リンパ浮腫に伴う神経絞扼性の痛みで、組織のむくみに神経が締めつけられてしまい、じんじんと痺れたような重い痛みが続きます。また、手足症候群のような化学療法後の神経障害も神経障害性疼痛ですし、抗がん治療によく見かけるのが帯状疱疹に関連した痛みも神経障害性疼痛であります。

**疑問 22：鎮痛補助薬とは？**

そのような神経障害性疼痛に有効なのが、鎮痛補助薬です。日本ペインクリニック学会の医学生向けのページには、「鎮痛薬とは解熱鎮痛薬とオピオイドのことであり、鎮痛補助薬とは、それ以外の抗うつ薬や、NSAIDs、 $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬、ステロイド、ビスフォスフォネートなどである」と書かれています。

鎮痛補助薬とは...	
<b>第1種鎮痛補助薬</b>	神経障害性疼痛に対して、NSAIDsやオピオイド鎮痛薬の鎮痛効果を高めることを目的とした薬物
<b>第2種鎮痛補助薬</b>	オピオイド等の鎮痛薬の副作用をやわらげ、本来の鎮痛作用を発揮させることを目的とした薬物。

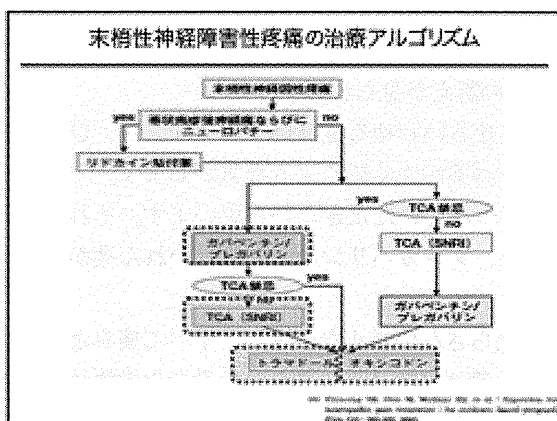
臨床緩和医療学、日本緩和医療学会編

日本緩和医療学会のガイドラインを見ますと、鎮痛補助薬には2種類あり、「鎮痛効果を高めるもの」と、「鎮痛作用を発揮するもの」とがある、と書かれています。

鎮痛補助薬の特徴は、主たる薬理作用が鎮痛作用ではなく、抗うつ作用や抗けいれん作用であること、鎮痛薬と併用することで鎮痛効果を高めること、そして、神経障害性疼痛のような特定の痛みにも効果を発揮するなどです。ですから、神経障害性疼痛と鎮痛補助薬はある意味でペアだと思ってください。

鎮痛補助薬の作用部位は、薬の種類によって変わります。抗うつ薬のアミトリプチリンとかノリトリプチリンは、下行性抑制系、つまりノルアドレナリンやセロトニ

ンの再取り込みを抑制して鎮痛効果を出します。一方、抗けいれん薬は侵害刺激伝達の亢進を抑える作用によって鎮痛効果を発揮します。



末梢神経障害性疼痛の治療の海外のアルゴリズムを示します。鎮痛補助薬としては抗けいれん薬としてガバペンチンやプレガバリン、抗うつ薬としてはアミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬、そしてトラマドール、強オピオイドなどを段階的に使用することが示されています。ここで注目していただきたいのは、オピオイドとトラマドールが区別されて書かれていることです。海外では、オキシコンチンが慢性疼痛に頻用されています。何れの薬を使うかは主治医の感覚になってくるところだと思います。

がん疼痛治療における鎮痛補助薬の原則をまとめてみました。必ずオピオイドなどの鎮痛薬と併用することが原則です。そして、鎮痛補助薬がある程度効いてきた

**がんの痛みにおける鎮痛補助薬使用の原則**

- 1) 必ず鎮痛薬（特にオピオイド）と併用する。  
慢性疼痛と異なり、急性疼痛への単独使用はない。
- 2) 鎮痛補助薬開始後も鎮痛薬を中止しない。  
鎮痛薬の減量の可能性はある。
- 3) 鎮痛補助薬の選択は疼痛機序を推測して行う。
- 4) 多剤併用は避ける。単剤に対し効果判定と副作用の監視を繰り返し行う。
- 5) 保険適応を遵守する。

**保険適応範囲内で使用する!!**

<b>添付文書上適応のある薬</b>	<b>プレガバリン</b>
<b>許認可薬の適応外使用が認められている薬</b>	カルバマゼピン アミトリプチリン イミプラミン
<b>全く認められていない薬</b>	<b>ガバペンチン</b>

からと言って、鎮痛薬を中止するのではなく、両者を併用し続けることが大切だと思います。鎮痛補助薬の多剤併用は、基本的に好ましくありません。何が効いているのか、効いていないのかが判らなくなってしまうからで、1剤ごとに、最低でも1~2週間確認する必要があります。そして、鎮痛補助薬にもめまい、ふらつき、眠気などの忍容できない副作用が非常に多いため、効果がなければ中止することが重要です。特に重要なのは、鎮痛薬の存在があつての鎮痛補助薬です。また、鎮痛補助薬を処方するにあたっては、保険適用を考えるとということが重用だと思っています。

最近では、全ての薬にいえることですが、保険適用の遵守がしきりに言われています。今後は、患者さんがもらう明細書にも病名が書かれてきますので、保険適用のない薬を使ったときに、てんかんでもないのに、ガバペンチンを投与して「てんかん」と書かれたり、うつ病でもないのに、「うつ病」と書かれてしまう可能性があります。それを見て患者さんがびっくりしてしまう場合も出てきますから、必ず鎮痛補助薬を使うときには、保険適用をきちっと考えるべきだと僕は思っています。保険適用がある鎮痛補助薬は、プレガバリン（リリカ®）だけです。

ただ、日本はあいまいな項目がつけられており、許認可薬の適応外使用が認められている薬、つまり保険適応がないにもかかわらず、鎮痛薬としての投与が認められている薬があります。これに相当する薬はカルバマゼピン、アミトリプチリンなどで、適応病名が違っていても概ね処方許可されています。適用がまったくないのが、ガバペンチンです。使いたいのは山々ですが、第一選択で使う薬ではありません。やはり第一選択です。これはルールですから仕方がないことだと思います。

鎮痛補助薬で最も重要なことは、鎮痛補助薬には過信してはいけないということです。最近では、NNT（number needed to treatment）という概念がしきりに使われています。これは、一人の患者さんに有効と判断されるまでに必要な治療患者数、つまり何人に一人の患者さんが有効かということ考えたものです。NNTが低ければ低いほど、有効率が高いということになり、ガバペンチン、プレガバリンのNNTは4となり、4人に1人しか効かないということになります。三環系抗うつ薬のNNTは2ですので、鎮痛補助薬のなかでは比較的奏効率が高い薬になります。しかし、三環系抗うつ薬では副作用も問題となりますので注意が必要です。鎮痛補助薬をミラクルな薬であると信じきってしまうことは非常に問題があります。

**疑問 23：プレガバリンは何が素晴らしいのか？**

**プレガバリンの作用機序**

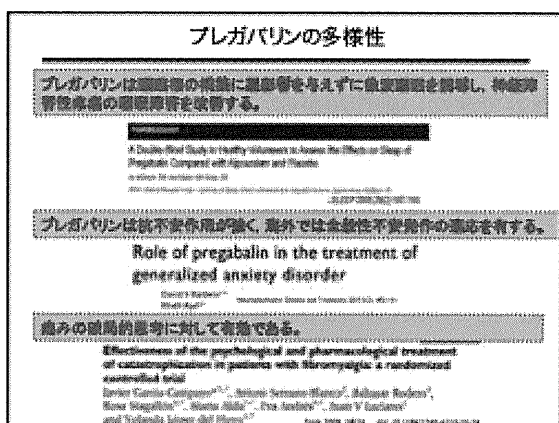
**作用機序は従来の鎮痛薬と異なる！**

＊カルシウムチャンネルα2δサブユニットに結合し、グルタミン酸などの興奮性伝達物質の遊離を抑制して、興奮性神経伝達系を抑制する。

プレガバリンは、日本初の末梢神経障害性疼痛の治療薬です。多くの疼痛性疾患で使用可能であるため、がん性疼痛を含めた神経障害性疼痛の治療を変えたいと思います。

プレガバリンの作用機序は、従来の鎮痛薬とは異なる非常に独特です。オピオイド受容体でもなく、アラキドン酸活性でもなく、カルシウムチャンネルに作用する鎮痛薬であるということだけは知っておいてください。カルシウムチャンネルというのは、全身の神経のあらゆる

ところにあり、そのため副作用も多彩になってきます。カルシウムチャンネルでもちょっと聞き慣れない、 $\alpha 2 \delta$  サブユニットに作用します。したがって、降圧剤であるカルシウム拮抗薬とは作用や薬理学的特長がまったく異なります。



さらに、注目すべきこととしては、鎮痛作用のみならず睡眠障害などの諸症状の改善にも効果が期待できます。また、海外ではプレガバリンが全般性不安障害に適応を有することもあり、がん患者さんの不安にも非常にプラスに働く可能性があるということが注目されています。そして、化学療法後の末梢神経障害にも、有効であるというエビデンスが最近出てきています。

そして、最初にも言いましたが、患者さんが鎮痛薬に期待することというのは、副作用が少ないことと、長期に内服しても安全であるということです。プレガバリンは、実は副作用の多い薬ですが、生体内で代謝を受けず

に排泄されるため、長期に使用しても臓器障害が少ないといわれています。実際にプレガバリンの肝機能障害の報告は、従来使用されていた抗てんかん薬であるカルバマゼピンと比較して、かなり少なくなっています。この点は、抗がん治療中において非常に有用だと思います。

タキサン系抗がん剤治療を続けていけば、末梢神経障害がどんどん悪化していくはずですが、ですから、基本的には、プレガバリンを止めることができないと思います。そういった患者さんに安全に続けられる薬です。

このように、プレガバリンは、神経障害性疼痛に有効な薬で、保険適用があり、痛みを取るだけでなく、睡眠障害や不安の改善など、多彩な薬理作用を示し、臓器障害の危険性が少ないという素晴らしい点を併せ持った薬で、がん性疼痛治療において重要な薬となるはずですが。

#### 疑問 24：プレガバリンに潜む危険とは？



ただし、プレガバリンは3つの危険が潜んでいます。用量依存性にその発生率は増加し、副作用発現率が80%にも達します。プレガバリンの副作用には重篤なものはありませんが、めまい、ふらつき、傾眠など、非常に多くの副作用報告があります。これらの副作用は患者さんのQOLを非常に低下させますので、効果を認めない人にむやみに投与を続けることは問題です。プレガバリンでは副作用に耐性が出現しにくいとも言われています。副作用が忍容できるプレガバリンの用量で痛みが緩和できるかどうかを考えていく必要があります。

もう一つ、プレガバリンを使用中に経験する副作用は浮腫みです。特に高齢者や腎機能障害患者では、浮腫みの

出現率が高いといわれています。プレガバリンで浮腫みを生じた患者さんの写真を紹介します。僅か25mg/日のプレガバリンの投与5日間でこのような顕著な浮腫みが出現してしまいました。

プレガバリンの使用所の注意を話したいと思います。副作用の忍容性を確認しながら少量から少しずつ増量していくことが重要です。特に高齢者や腎機能障害患者は、少量から始めて、まずは効果より副作用が忍容できるかどうかを見極める必要があります。めまい、ふらつき、むくみといった副作用に気をつけながら増量して、ある程度認容できるところで治療を続けていきます。そして、効果が認められない場合は中止します。その目安は150mgだと思います。150mgで効果が認められない場合は、中止の判断をしたほうがいいと思いま