

謝 辞

厚労省 CRPS 研究班(班長：大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学麻醉集中治療医学講座 眞下節教授)の議事を基に執筆した。CRPS 研究班に感謝する。

参考文献

- 1) Evans, J. A. : Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Gynecol Obstet.* **82** : 36-44, 1946.
- 2) Drummond, P. D., Finch, P. M., Smythe, G. A. : Reflex sympathetic dystrophy : the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain.* **114** : 2025-2036, 1991.
- 3) Baron, R. : Classification and diagnostic tools in complex regional pain syndromes. *Newsletter of the IASP Special Interest Group on Neuro-pathic Pain.* **7** : 3-7, 2006.
- 4) Merskey, H., Bogduk, N.(eds) : Task Force on Taxonomy, 2nd ed. *Classification of chronic pain : Descriptions of Pain Terms.* 40-43, IASP Press, Seattle, 1994.
- 5) Harden, R. N., Bruehl, S., Galer, B. S., et al. : Complex regional pain syndrome : are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain.* **83** : 211-219, 1999.
- 6) Bruehl, S., Harden, R. N., Galer, B. S., et al. : External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain.* **81** : 147-154, 1998.
- 7) Sumitani, M., Shibata, M., Sakaue, G., Mashimo, T. : Japanese CRPS Research Group. Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. *Pain.* **150** : 243-249, 2010.
- 8) Perez, R. S. G. M., Collins, S., Marinus, J., Zuurmond, W. W. A., de Lange, J. J. : Diagnostic criteria for CRPS I : Differences between patient profiles using three different diagnostic sets. *Eur J Pain.* **11** : 895-902, 2007.
- 9) Oaklander, A. L., Rissmiller, J. G., Gelman, L. B., Zheng, L., Chang, Y., Gott, R. : Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-1 (reflex sympathetic dystrophy). *Pain.* **120** : 2355-2343, 2006.
- 10) Blaes, F., Tschernatsch, M., Braeu, M. E., Matz, O., Schmitz, K., Nascimento, D., Kaps, M., Birklein, F. : Autoimmunity in complex regional pain syndrome. *Ann NY Acad Sci.* **1107** : 168-673, 2007.
- 11) Janig, W., Baron, R. : Complex regional pain syndrome : mystery explained? *Lancet Neurol.* **2** : 687-697, 2003.
- 12) Huygen, F. J. P., de Bruijn, A. G. J., de Bruin, M. T., Groeneweg, G., Klein, J., Zijlstra, F. J. : Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type I. *Mediators Inflamm.* **11** : 47-51, 2002.
- 13) Veldman, P. H. J. M., Reynen, H. M., Arntz, I. E., Goris, R. J. A. : Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy : prospective study of 829 patients. *Lancet.* **342** : 1012-1016, 1993.
- 14) Maihofner, C., Handwerker, H. O., Neundorfer, B., Birklein, F. : Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology.* **63** : 693-701, 2004.
- 15) Gieteling, E. W., van Rijn, M. A., de Jong, B. M., Hoogduin, J. M., Renken, R., van Hilten, J. J., Leenders, K. L. : Cerebral activation during motor imagery in complex regional pain syndrome type I with dystonia. *Pain.* **134** : 302-309, 2008.
- 16) Terkelsen, A. J., Bach, F. W., Jensen, T. S. : Experimental forearm immobilization in human induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology.* **109** : 297-307, 2008.
- 17) Singh, H. P., Davis, T. R. C. : The effect of short-term dependency and immobility on skin temperature and color in the hand. *J Hand Surg (Br).* **31** : 611-615, 2006.
- 18) Guo, T. Z., Offley, S. C., Boyd, E. A., Jacobs, C. R., Kingery, W. S. : Substance P signalling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain.* **108** : 95-107, 2004.
- 19) Lissek, S., Wilmzig, C., Stude, P., Pleger, B., Kalisch, T., Maier, C., Peters, S. A., Nicolas, V., Tegenthoff, M., Dinse, H. R. : Immobilization impairs tactile perception and shrinks somatosensory cortical maps. *Curr Biol.* **19** : 837-842, 2009.
- 20) Shibata, M., Abe, K., Jimbo, A., Shimizu, T.,

- Mihara, M., Sadahiro, S., Yoshikawa, H., Mashimo, T. : Complex regional pain syndrome type 1 associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin J Pain*. **19** : 69-70, 2000.
- 21) Geha, P. Y., Baliki, M. N., Harden, R. N., Bauer, W. R., Parrish, T. B., Apkarian, A. V. : The brain in chronic CRPS pain : abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*. **60** : 570-581, 2008.
- 22) Moseley, G. L., Olthof, N., Venema, A., Don, S., Wijers, M., Gallace, A., Spence, C. : Psychologically induced cooling of a specific body part caused by the illusory ownership of an artificial counterpart. *Proc Nat Acad Sci*. **105** : 1368-1372, 2008.
- 23) Sumitani, M., Rossetti, Y., Shibata, M., Matsuda, Y., Sakaue, G., Inoue, T., Mashimo, T., Miyauchi, S. : Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain. *Neurology*. **68** : 128-133, 2007.
- 24) Sumitani, M., Shibata, M., Iwakura, T., Matsuda, Y., Sakaue, G., Inoue, T., Mashimo, T., Miyauchi, S. : Pathologic pain distorts visuospatial perception. *Neurology*. **68** : 152-154, 2007.
- 25) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下 節, 山田芳嗣 : 厚生労働省 CRPS 研究班. CRPS の診断と治療. *Anesthesia 21 Century*. **10** : 1935-1940, 2008.

第17回
日本口腔顔面痛学会
Orofacial Pain



第17回

日本口腔顔面痛学会学術大会

プログラム・抄録集

メインテーマ **患者さんに笑顔を**

会期 ● 平成24年 **11月3日(土・祝)・4日(日)**

会場 ● **慶應義塾大学病院 11階大会議室**

大会長 ● **和嶋 浩一**
慶應義塾大学医学部 歯科口腔外科学教室

痛みの医療における教育と適切な情報普及の重要性

柴田 政彦

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座

平成22年度に厚生労働省慢性の痛みに関する検討会から「今後の痛み対策について」の提言がなされ、医療者の育成において、痛みという症状を横断的に評価し対応するための教育を卒前、卒後の教育プログラムに取り入れること、国民運動やキャンペーン等の普及啓発活動を実施することが求められた。この提言を受けて平成23年度からの「慢性の痛み対策事業」の一環として「痛みに関する教育と情報提供システムの構築に関する研究」が始まった。痛み関連の基礎医学、臨床医学に従事する専門家約20名からなる研究班を組織し、最初の取り組みとして医学部医学科の教育での使用を目的とした講義用スライドを作成した。内容は、痛みの総論、生理的痛みの発生機序、炎症や神経損傷など病的な状態の痛みの機序、種々の痛みの分類、痛みの評価、慢性疼痛の疫学、痛みの心理精神的側面、腰痛、頭痛、神経障害性疼痛、がん疼痛、歯科口腔外科領域の痛み、難治性疼痛、薬物治療、外科的治療、リハビリテーション、心理療法、ニューロモデュレーション、神経ブロック、集学的アプローチ、痛みが社会に及ぼす影響から構成されている。学生の理解を容易にするために随時症例提示を盛り込んだ。学生教育のレベルでさえ痛みのすべての分野に精通している専門家は少数だと思われるので、スライドのみでは不足すると予想される内容に関してはPowerPointのノートに補足するという形をとった。PowerPoint 180枚余りの内容からなり量は膨大であるが、各人が取捨選択して使用することを許可している。(http://plaza.umin.ac.jp/~jaspain/link01.html)今年度は、歯科医師、理学療法士・作業療法士学生用、薬剤師用のものを作成し普及に努める計画である。

〈略 歴〉

昭和60年	大阪大学医学部卒業
昭和60年	大阪大学医学部付属病院麻酔科研修医
昭和61年	大阪警察病院麻酔科医員
平成元年	佐賀医科大学麻酔科助手
平成2年	市立西宮中央病院麻酔科(副)医長
平成5年	大阪大学医学部麻酔科助手、外来医長、病棟医長歴任
平成17年	市立芦屋病院麻酔科部長 大阪大学医学部付属病院臨床助教授 愛知医科大学痛み学講座客員研究員
平成19年4月	大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座 教授
	現在に至る

JPAP® Academic Information

No. 13

第24回 ペインカンファレンス 金沢レポート

座長の言葉

福井県済生会病院

谷 一彦

パネリストによる症例報告

がん性腹膜炎の患者に対する疼痛コントロール

富山市民病院

船木 康二郎

オピオイドの多剤併用症例から考える

敦賀病院

澤田 樹佳

持続的鎮静が全人的苦痛緩和に有効であった乳がんの一例

金沢医療センター

竹川 茂

硬膜外腔へのレスキュー投与を用いて在宅に移行した
胃がん骨盤転移の1症例

金沢大学附属病院

山田 圭輔

日本ペインクリニック学会第46回大会 JPAP® セミナー 「慢性の痛み」へのオピオイド適正使用を考える

座長の言葉

日本大学医学部

小川 節郎

講演

非がん性疼痛に対するオピオイド処方ガイドライン

東京大学医学部

住谷 昌彦

厚生労働省「慢性の痛み対策研究事業」について

大阪大学医学部

柴田 政彦

パネルディスカッション



柴田 政彦 先生

厚生労働省「慢性の痛み対策研究事業」について

2

わが国の慢性の痛みに対する医療体制は、厚生労働省が具体的な対策を講じなかったこともあり、十分に整備されていない。高齢社会を迎えるにあたり、近年、これが社会的・経済的な問題となっている。そこで、厚生労働省は平成21年に「慢性の痛みに対する検討会」を立ち上げ、7つの研究班を中心に「教育・普及・啓発」「情報提供、相談体制」「調査・研究」に関する研究を実施している(図1)。今回、厚生労働省による慢性の痛み治療を理解してもらうための活動内容を説明する。

まず、慢性の痛みの現状を把握する研究がなされている。慶應義塾大学・戸山芳昭先生の研究班では、筋骨格系慢性疼痛の疫学調査を実施している。中間報告をみると、慢性の痛み保有率は15.4%で女性に多く、都市部の特にデスクワーク中心の勤労者に多くみられる。半数以上が頸・肩・腰に痛みを感じており、これまでの治療に対する満足度は低く、治療機関は民間療法(鍼灸・マッサージなど)が医療機関とほぼ同率であった。愛知医科大学・牛田亨宏先生の研究班では難治性疼痛に関する研究として、三叉神経痛の治療に関する調査、有痛性糖尿病神経障害の疫学調査などを実施している。

次に、慢性の痛みの診断・評価に関する研究がある。福島県立医科大学・紺野愼一先生の研究班では、肉体的な痛みと心理的・社会的な痛みが複雑に絡み合う慢性の痛みを、7項目からなる客観的評価を用いた多面的な評価方法について検討している。

難治性神経因性疼痛に関する対策として、大阪大学・齋藤洋一先生の研究班では、新しい治療法として、反復的経頭蓋磁気刺激の有効性と安全性を検討している。信州大学・池田修一先生の研究班では、難治性神経障害性疼痛の重要な原因である治療可能な末梢神経炎の診療実態調査を行うとともに、診断基準・治療ガイドラインの作成を目指している。

一方、基礎研究も行われており、北海道大学・南雅文先生の研究班では、慢性の痛みモデル動物を用いた病態解明や、評価・診断のための「慢性疼痛マーカー」などの開発を行っている。

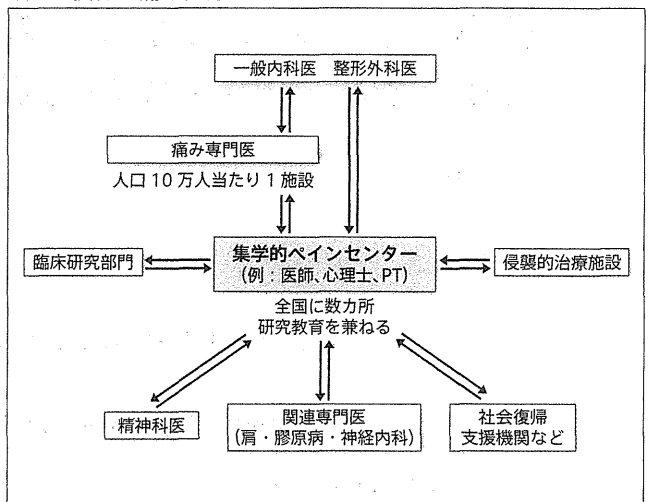
われわれ(大阪大学・柴田政彦研究班)は、痛みに関する正しい情報を提供するために、痛み全般の教育に使用できるパワーポイントスライド(180枚超、ノート付)を作成し、NPO法人「いたみ医学研究情報センター」を介した情報普及システムを構築した。これらの資料は、痛みに関する勉強会などでの使用が可能となっている。

最後に、私が理想と考える慢性の痛み医療システムについて紹介する(図2)。主に慢性の痛み患者は一般内科医や整形外科医が診ており、難治例については痛み専門医に紹介される。欧米には、専門医でも難しい症例に対して、心理面や生活習慣からもアプローチして再評価する集学的ペインセンターがある。日本においても、このようなセンターを開設し、診療の場のみならず、医療教育の場でも機能できるようにしたいと考えている。

図1：厚生労働省における慢性の痛み対策

<p>1. 教育・普及・啓発</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療者育成：卒前・卒後の教育プログラムに痛みを横断的に評価・対応する教育を取り入れる 国民運動やキャンペーン等の普及啓発活動を推進 <p>2. 情報提供、相談体制</p> <ul style="list-style-type: none"> 科学的根拠に基づいた情報および最新の知見の収集および発信 患者、家族の視点を意識した分かりやすい情報提供 行政と患者会・NPO が連携して情報共有した相談体制を整備し、社会全体で痛みに向き合う土壌を形成 <p>3. 調査・研究</p> <ul style="list-style-type: none"> 慢性の痛みに関する現状の把握 多次元・多要素的(多因子的)に痛みを捉え、チーム医療に有用な手法開発 難治性痛みの病態解明 診断方法の開発 新規治療薬や安全で効果的な治療法の開発 治療ガイドライン、フローチャートの策定 教育資料の開発

図2：慢性の痛み医療システム



「慢性の痛み」へのオピオイド適正使用を考える

小川 本日、先生方のご講演をお聞きして、慢性の痛みに関する情報の重要性を痛感しました。そこで、まず医師に対する鎮痛薬の適正使用に関するオピオイド教育は、どのようにお考えでしょうか。

住谷 NSAIDsなどの鎮痛薬が漫然と投与されている症例で、患者満足が得られていなければ、NSAIDsなどを中止して、次の選択肢を考慮する必要があります。オピオイド鎮痛薬も選択肢の1つとなりますから、医学生への適正な医療用麻薬の教育が非常に重要と考えます。講義では、オピオイド鎮痛薬は正しく使えば怖い薬剤ではないこと、また、オピオイド鎮痛薬は、適応の是非を判断するだけでなく、治療の経過をみながら、痛みの推移や副作用を十分に評価し、漫然と投与しないことを指導しています。

柴田 有痛性糖尿病神経症の実態調査で判明したのは、民間療法で治療する患者さんが非常に多いということです。医療者側も患者さんに、「痛みはどうですか?」などと声をかけることが必要で、それが患者さんとの信頼関係を高め、とても重要だと考えています。

小川 慢性の痛みに対してオピオイド鎮痛薬を処方する場合、患者さんへどのように説明されていますか。

住谷 慢性の痛みの患者さんには、まず「痛みがゼロになるのは難しい」という事実をしっかりと説明します。その上で、「われわれは、あなたの日常生活が少しでも楽になるように、痛みとうまく付き合っていくお手伝いをします」と説明しています。

柴田 画一的な患者説明では理解を得るのは難しいと思います。患者さんの考え方や理解度に応じた説明が必要になります。

小川 オピオイド鎮痛薬は、医師主導で処方することが求めら

れています。患者さんから増量を求められた場合はどのようにされていますか。

住谷 オピオイド鎮痛薬で痛みの程度が十分に軽減していると判断した場合には、「われわれにはオピオイド鎮痛薬の副作用から、患者さんを守る義務もあるので、今回は増量せずにごがんばってみましょう」と説明しています。

柴田 痛みは患者本人にしか分からないので、満足な効果が得られているかどうかは本人に確認するしかないと思います。もちろん状況にもよりますが、私は患者さんの希望を聞くようにしています。患者さんが増量を希望する場合、問題が見当たらなければ増量を試し、思ったほど増量効果が得られなかったり、副作用が出現・増悪するような場合には減量するようにしています。

小川 日本ペインクリニック学会の非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドラインでは、オピオイドはモルヒネ換算で120mg/日が上限とされています。この根拠について教えてください。

住谷 欧米ガイドラインでは200mg/日を上限としていますが、薬物濫用を背景にオピオイド処方を制限したワシントン州法では120mg/日とされています。欧米人に比べて体重が少ない日本人は、がん性疼痛の治療で、120mg/日までで約80%の患者さんが除痛を得られるという報告があります。これを根拠に、わが国のガイドラインでは120mg/日が上限とされました。

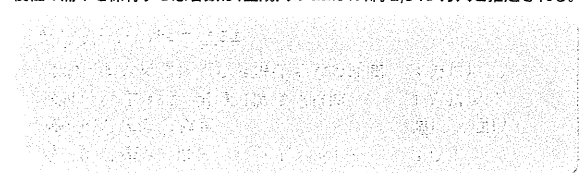
小川 本日は、「慢性の痛み」をテーマにお話しをいただきましたが、JPAP®が行った調査では、日本人の約2割が慢性の痛みを抱えていることがわかりました。このような現状に鑑み、今後JPAP®は、非がん性慢性[疼]痛にも目を向けて、啓発活動を続けていきたいと思えます。

「痛み」に関する大規模調査 Pain in Japan 2010の結果より

日本人成人の22.5%が慢性の痛みを保有し(●)、その約7割が満足できる緩和が得られていないことがわかった。また、医療機関(病院・医院)よりも、医療機関以外(鍼灸、マッサージなど)のほうが治療満足度が高く、慢性疼痛の患者には心理的要因などが影響すると考えられる。このことから、傾聴や体に直接触れる手当がある程度有効であることも示唆される。

●：慢性の痛み保有患者数

慢性の痛みを保有する患者数は、全成人の22.5%、約2,315万人と推定される。



全体：22.5% → 全成人の2,315万人(推計)*

*日本人口における慢性の痛み実態を推計するため、一次調査 n=41,597 サンプルのうち、本人回答に限定した40,000 サンプルに対し、総務省統計 H21 年の成人人口(102,901 千人)の性・年代別構成比を参照し、拡大推計を行った

The Journal of the Japan Society of Pain Clinicians

日本ペインクリニック学会誌

別冊



日本ペインクリニック学会

オピオイドによる内分泌機能異常

田淵優希子*1 安田哲行*1 北村哲宏*1 大月道夫*1 金藤秀明*1 井上隆弥*2
中江 文*2 松田陽一*2 植松弘進*3 真下 節*2 下村伊一郎*1 柴田政彦*4

要旨 近年、非がん性慢性痛に対するオピオイド処方を選択肢が広がったことにより、オピオイドによる内分泌機能異常発症に留意する必要がある。内分泌機能異常としては性腺機能低下症が最も多いが、副腎機能低下症や成人GH（成長ホルモン）分泌不全症の報告例も散見される。これらの内分泌機能異常は単に患者のQOLを低下させるのみならず、さまざまな代謝異常、臓器障害を呈し、時に生命の危機にかかわる病態へと進展することもある。現時点で、これらの内分泌機能異常がどのような患者に惹起されやすいかは明らかではなく、また内分泌異常の診断も必ずしも容易ではない。しかし、これらの内分泌機能異常はオピオイドの減量、中止、あるいは非オピオイド系鎮痛薬への変更、ホルモン補充療法により改善可能な病態であることから、オピオイド投与中の患者において決して見逃してはならない副作用の一つと考えられる。オピオイドによる内分泌機能異常について基礎医学的および臨床医学的見地から解説する。

キーワード オピオイド、慢性痛、内分泌機能異常、性腺機能低下症、副腎機能低下症

(日本ペインクリニック学会誌 Vol.20 No.1, 17~23, 2013)

I はじめに

オピオイドとは、オピオイド受容器に結合して効果を発揮する物質の総称であり、おもに鎮痛目的で使用される。倦怠感、嘔気、便秘、感情障害などの副作用がしばしば問題となる。近年、海外においてはこれらの副作用に加え、オピオイドの長期使用例による内分泌機能異常の報告例がある¹⁻¹⁰⁾。これらの内分泌機能異常は単にホルモン欠落症状を呈するのみならず、QOLの低下やさまざまな代謝異常、臓器障害を呈し、時に生命の危機にかかわる病態に進展することがある⁶⁾。本邦においても2010

年に非がん性慢性痛に対してフェンタニル貼付剤の使用が保険適応になって以降、オピオイドの長期使用例が増加してくることが予想され、今後、オピオイド治療による内分泌機能異常についての知識の普及が重要となる。そこで今回、オピオイド治療による内分泌機能異常について基礎医学的な機序をまとめたうえで、臨床における診断や治療対応方法について解説する。

II オピオイド治療による内分泌機能異常

内分泌臓器はおもに視床下部、下垂体、性腺（精巣、卵巣）、副腎、甲状腺、副甲状腺、膵臓からなり、これらの臓器におけるホルモン産生細胞の機能的、器質的障害により内分泌機能異常が惹起される。オピオイドによる内分泌機能異常は、おもに視床下部－下垂体系を中心に惹起され¹¹⁾、なかでも性腺機能低下症の報告例が最も多いが¹⁻⁴⁾、副腎機能低下症や成人成長ホルモン（growth hormone: GH）分泌不全症の報告例も散見される⁵⁻⁸⁾。まず、オピオイドによる代表的な内分泌機能異常（とくに下垂体機能異常）について概説する。

*1 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学

*2 大阪大学大学院医学系研究科麻酔・集中治療医学講座

*3 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター麻酔科

*4 大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座

(2012年3月29日原稿受理/2012年6月5日掲載承認)

J-STAGE 早期公開論文 (2013年2月26日早期公開)

著者連絡先 柴田政彦

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座

E-mail: mshibata@pain.med.osaka-u.ac.jp

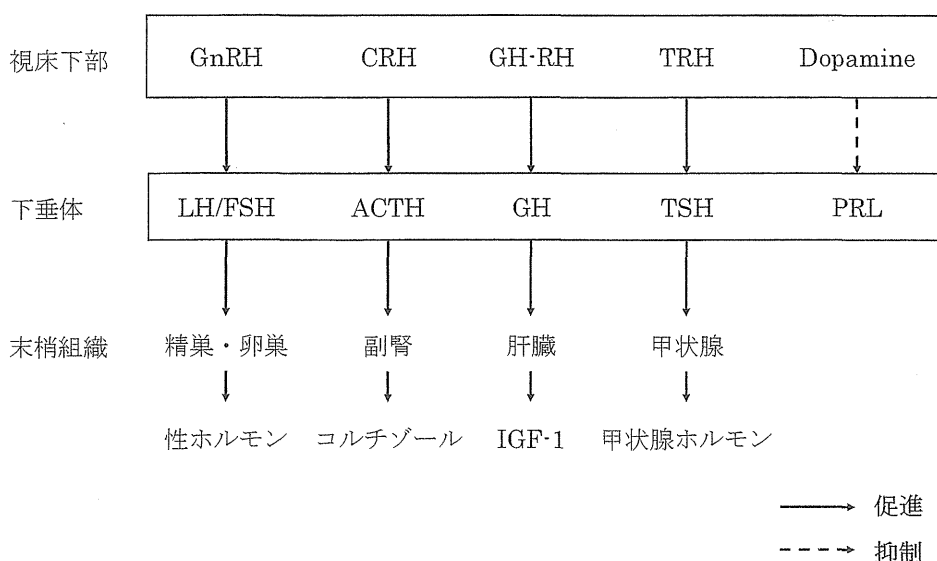


図1 視床下部-下垂体-標的臓器の関係

GnRH: gonadotropin-releasing hormone (性腺刺激ホルモン放出ホルモン), LH: luteinizing hormone (黄体化ホルモン), FSH: follicle-stimulating hormone (卵胞刺激ホルモン), CRH: corticotropin-releasing hormone (副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン), ACTH: adrenocorticotrophic hormone (副腎皮質刺激ホルモン), GH-RH: growth hormone-releasing hormone (成長ホルモン放出ホルモン), IGF-1: insulin-like growth factor 1 (インスリン様成長因子-1), TRH: thyrotropin-releasing hormone (甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン), TSH: thyroid-stimulating hormone (甲状腺刺激ホルモン), PRL: prolactin (プロラクチン).

1. 性腺機能低下症

性腺機能は視床下部, 下垂体での中枢作用と精巣・卵巣での末梢作用により制御されている(図1)¹²⁾. 性ホルモン(テストステロン, エストロゲン)は, 性機能の維持, 骨量の維持, 抗肥満作用, 抗動脈硬化作用, 脂質代謝調節作用などを有し, その欠乏状態である性腺機能低下症では不妊, 性欲低下, 恥毛・腋毛の脱落, 更年期症状, 骨粗鬆症, 肥満, 動脈硬化, 筋力低下, 脂質代謝異常などの多岐にわたる症状・徴候を呈する(表1)¹²⁾.

ジアセチルモルヒネ(ヘロイン)は, 医療用に用いられることはないが, モルヒネから生成されるオピオイドであり, 依存性のきわめて強い麻薬製剤である. ジアセチルモルヒネ(ヘロイン)連用患者など不法にオピオイドを使用した場合に, 勃起不全や脱毛, 月経不順といった性腺機能不全徴候が多く認められることが報告されている¹³⁻¹⁶⁾. また最近では, 医療目的でオピオイドを使用した慢性痛患者において, 黄体化ホルモン(luteinizing hormone: LH)分泌の低下とともにテストステロン, エストロゲンが低下し性腺機能低下症を惹起することが報告されている¹⁻⁴⁾. さらに, これらの性腺機能低下症は不安, うつ症状, QOLの低下と関連し^{17,18)}, ラットを用いた

検討においては痛みの感受性増加にも関連することが明らかとされている¹⁹⁾. オピオイドによる性腺機能低下症の頻度は21~86%と報告によりさまざまであり^{1-3,5,20-22)}, 性差では男性に多いとする報告がある²²⁾. オピオイド投与から性腺機能低下症発症までの期間は, 髄腔内に投与したオピオイドの検討では, 投与1週間で血清テストステロン濃度の低下をきたしたとの報告もある³⁾. さらに, オピオイドによる性腺機能低下症には用量依存性があり²³⁾, オピオイドの減量や中止により性腺機能が改善するとの報告も認められる^{2,20)}. しかし, これらオピオイドによる性腺機能低下症の報告は, 現時点では少数例で, 横断的な検討が中心であり, さらにオピオイドの種類, 投与方法, 投与期間によっても異なるため, その詳細は今後の大規模な前向き試験で明らかにされるべきと考える. 性腺機能低下症の発症機序としてはオピオイドによる中枢(視床下部, 下垂体)および末梢(精巣, 卵巣)への直接作用が示唆されている²⁴⁾. オピオイド受容体は, 視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン(gonadotropin-releasing hormone: GnRH)産生細胞において発現し, オピオイドはGnRHの律動的分泌を抑制するのみならず^{25,26)}, LHの律動的分泌とその頻度を抑制し^{27,28)}, オピオイド拮

表 1 内分泌機能異常別の自覚症状および所見

	代表的な自覚症状
性腺機能低下	月経異常, 性欲低下, 筋力低下, うつ症状, 恥毛・腋毛の脱落, 骨粗鬆症, 脂質代謝異常, 肥満, 動脈硬化
副腎機能低下	全身倦怠感, 易疲労感, 食欲不振, 体重減少, 嘔気, 低血圧, 好酸球増多, リンパ球減少, 低 Na 血症, 高 K 血症, 低血糖
成長ホルモン分泌不全	易疲労感, 気力低下, うつ症状, 筋力低下, 内臓脂肪の増加, 骨粗鬆症, 糖代謝異常, 動脈硬化
高 PRL 血症	乳汁分泌, 月経異常, 性欲低下

抗薬であるナロキソンは LH 分泌を促進させることが明らかとされている²⁹⁾。また, GnRH 拮抗薬はナロキソンによる GnRH の分泌を完全に抑制することも明らかとされている³⁰⁾。これらの結果よりオピオイドは視床下部性-下垂体性に LH 分泌を低下させることが示唆される。さらに, オピオイドは精巣, 卵巣に直接作用することにより性ホルモンの産生低下をきたすことも明らかとされている^{29,31)}。このようにオピオイドは中枢・末梢作用により性腺機能低下症を惹起すると考えられる。

2. 副腎機能低下症

副腎機能は視床下部, 下垂体での中枢作用と副腎での末梢作用により制御されている (図 1)¹²⁾。副腎皮質ホルモンは糖新生, 蛋白異化, 脂肪分解などの代謝作用や電解質の維持など生命の機能維持にきわめて重要な役割を担う。したがってその欠乏状態である副腎機能低下症では全身倦怠感, 易疲労感, 食欲不振, 体重減少, 嘔気, 月経異常, 低血圧などの臨床徴候とともに, 好酸球増多, リンパ球減少, 低 Na 血症, 高 K 血症, 低血糖などの検査異常を呈する (表 1)¹²⁾。また副腎機能低下症は, 感染症, 手術, 外傷などの重度のストレスが負荷された場合には, 致死的な病態である副腎クライゼに至る可能性がある¹²⁾。

オピオイドによる副腎機能低下症の報告としては, オピオイド使用患者は健常者に比べ血清・尿中コルチゾール濃度が低下し, 低血糖に対するコルチゾールの反応性が低下しているとの報告がある⁵⁾。また慢性痛に対するオピオイド使用例において中枢性の副腎機能低下症をきたし, オピオイドの減量により副腎機能が改善することも報告されている^{6,7)}。オピオイドによる副腎機能低下症の機序としては, オピオイドが視床下部, 下垂体での副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone: CRH), 副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) の分泌を抑制し¹¹⁾, オピオイド

拮抗薬であるナロキソンが ACTH の分泌を促進することが明らかとされている^{28,29)}。さらに, ヒトでクエン酸フェンタニルと CRH の静脈注射併用投与群とクエン酸フェンタニル静脈注射単独投与群での血中コルチゾール値を比較した検討においては, 併用投与群が単独群に比べ血中コルチゾール値が高いことなどが報告されており³²⁾, 視床下部-下垂体性に副腎機能低下を惹起する可能性が示唆されている。

3. GH (成長ホルモン) 分泌不全症

GH は視床下部-下垂体での制御を受け, 標的臓器に対する直接作用とインスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor 1: IGF-1) の産生を介した間接作用によりその作用を発揮する (図 1)¹²⁾。これらのホルモンは単に小児期の成長を促す役割のみならず, 成人においても骨量・筋肉の維持, 抗肥満作用, 抗動脈硬化作用, 精神活動の維持などにきわめて重要な役割を担う。したがって GH 分泌不全症では易疲労感, 気力低下, うつ症状, 筋力低下などの自覚症状とともに骨粗鬆症, 肥満, 糖代謝異常, 動脈硬化などのさまざまな臨床徴候を呈する (表 1)¹²⁾。

オピオイドによる GH 分泌不全症の報告としては, ジアセチルモルヒネ (ヘロイン) 常用者や塩酸メタドン投与患者群の約 30% で, 投与量と投薬期間に関係なくインスリン負荷試験による GH 分泌低下を呈した報告がある⁸⁾。また, 長期間オピオイドを髄腔内投与されていた患者の約 15% でインスリン負荷試験による GH 分泌低下を示し, かつ IGF-1 値がコントロール群に比べて低値であったとの報告もある⁹⁾。

4. その他のホルモン異常

その他の下垂体ホルモンとしては, プロラクチン (prolactin: PRL), 甲状腺刺激ホルモン (thyroid-stimulating hormone: TSH), オキシトシン, バソプレッシンがあげられる (図 1)¹²⁾。PRL は乳汁分泌や性機能にかかわるホ

表2 オピオイド投与中に注意すべき自覚症状

全身症状	全身倦怠感, 易疲労感, 体重減少
性機能症状	月経異常, 性欲低下, 恥毛・腋毛の脱落, 乳汁分泌
精神症状	うつ症状, 気力低下
消化器症状	食欲不振, 嘔気
その他の症状	筋力低下, 低血圧, 内臓脂肪の増加

表3 オピオイド投与中に検討すべきホルモン検査

検討すべきホルモン検査	
性腺機能低下	LH, FSH, (遊離) テストステロン, エストラジオール
副腎機能低下	ACTH, DHEA-S, 血清・尿中コルチゾール
成長ホルモン分泌不全	GH, IGF-1
高PRL血症	PRL

ルモンであり, その過剰分泌により乳汁漏出や性腺機能低下を惹起する(表1)¹²⁾. オピオイドによる影響としてはジアセチルモルヒネ(ヘロイン)嗜癖患者で血清PRL濃度の上昇を示した報告があるものの^{9,10)}, 慢性痛患者に対するオピオイド投与では血清PRL濃度の上昇は認めないとする報告もある⁵⁾. TSHは甲状腺に作用し甲状腺ホルモンの産生, 分泌を促すホルモンであるが¹²⁾, オピオイド投与により甲状腺ホルモン結合蛋白の上昇は認められるものの, TSH, 甲状腺ホルモン濃度には影響はないとされる^{5,10,33)}. その他, 下垂体後葉ホルモンであるオキシトシン, バソプレッシンに対するオピオイドの慢性投与による効果は現時点で不明である.

III 内分泌機能異常の診断

上述のように, オピオイド投与中には性腺機能低下症, 副腎皮質機能低下症, GH分泌不全症が惹起される可能性があるため, オピオイド投与患者に対してはこれらの内分泌異常に伴う自覚症状や検査値異常に注意を払い(表1, 2), 適宜ホルモン検査を実施する必要がある^{12,34)}(表3). しかし, オピオイドによる内分泌機能異常の診断は必ずしも容易ではない. なぜなら, オピオイド投与による内分泌機能異常は, いずれも非特異的な自覚症状が多いため, 慢性痛や加齢による影響, あるいは消化器疾患, 悪性疾患, うつ病等の精神疾患との鑑別を要し, 積極的に疑わなければ診断に至らないためである. また, 内分泌機能異常を疑い血液検査を行う場合は, ホルモン検査値

が採血時間, 採血条件, 性周期, 薬剤, 糖代謝状態などのさまざまな因子により影響を受けることを念頭に置く必要がある. このため, 内分泌学的評価は少なくとも午前中に絶食のもと, 安静条件下で行わなければならない. さらにホルモン基礎値だけからの診断が困難な場合は, 内分泌専門医によるホルモン分泌負荷試験によって診断する必要がある.

現時点でオピオイドと内分泌異常に関する大規模無作為化臨床試験は実施されておらず, またオピオイドの種類, 投与方法, 投与量別に内分泌機能異常を検討した研究はほとんどない. このため, どのような患者に内分泌機能異常が惹起されやすいかは明らかではない. しかし, オピオイドを使用している患者では, 内分泌機能異常をきたす可能性があることを念頭に置いて, 自覚症状の問診や定期的(6カ月~1年ごと)な内分泌学的検査を行い, 内分泌専門医との連携のもと注意深く診療に当たることがきわめて重要と考えられる.

IV 内分泌機能異常に対する治療

内分泌機能異常に対する標準的治療法は確立されていないが, いくつかの治療法が提唱されている(表4)³⁴⁾. 一つはオピオイドを中止し, 治療内容を変更する方法である. これには非オピオイド系鎮痛薬への変更, 行動療法, 経皮神経電気刺激法などがあげられる. 第二はオピオイドを減量し上記の治療法を併用する方法である. ある種のオピオイドによる内分泌機能異常は用量依存性を認め²⁹⁾,

表 4 オピオイドによる内分泌機能異常に対する治療

- | |
|-----------------------|
| 1) 治療法の変更 |
| 非オピオイド系鎮痛薬 |
| 経皮神経電気刺激法 |
| 行動療法 |
| 2) オピオイド薬を減量し, 1) を併用 |
| 3) オピオイド薬のローテーション |
| 4) ホルモン補充療法 |

オピオイドの減量により内分泌機能異常が改善する可能性が報告されている^{2,6,7,20)}。第三にオピオイド治療薬のローテーションがある。これは内分泌機能異常の発現には個体差のみならず、オピオイドの種類による相違もあるため³⁵⁾、オピオイドの種類変更により内分泌機能が改善する可能性があるためである。例えばブプレノルフィン(レペタン[®], ノルスパン[®])への変更は一つの候補である。ブプレノルフィン(レペタン[®], ノルスパン[®])はこれまでに性腺機能低下症が生じにくいことが報告されている³⁵⁾。しかし、高用量のオピオイドを使用している患者や複数のオピオイドで治療困難な患者ではこれらの治療法への変更は困難であり、ホルモン補充療法を考慮すべきである。具体的なホルモン補充療法として、男性の中樞性性腺機能低下症患者に対してはテストステロンのデポー剤(エナルモンデポー[®] 125~250 mgを2~4週ごとに筋注)を投与し、血中テストステロン濃度や自覚症状の改善度合いにより投与量を調整する。一方、思春期以降更年期年齢までの女性に対してはエストロゲン製剤とプロゲステロン製剤によるKaufmann療法(最初の10~14日間はプレマリン[®] 0.625 mg/日を投与し、次の7日間はプレマリンとプロベラ[®] 5.0 mg/日を投与、次の7日間は休薬し消退出血を起こさせ、これを1クールとして繰り返す)を行う。続発性副腎機能低下症患者に対してはヒドロコルチゾン(コートリル[®] 10~20 mg/日)の内服投与を行い、体表面積や自覚症状の改善度合いにより投与量を調整する³⁶⁾。これらのホルモン補充療法は、内分泌専門医による定期的なホルモン検査や副作用のモニターのもと行い、オピオイドの減量・中止により内分泌機能の改善が得られればホルモン補充療法の中止を考慮する。

V おわりに

オピオイドによる内分泌機能異常について概説した。オピオイドによる内分泌機能異常は決してまれではない

が、診断も必ずしも容易ではない。本邦においてはオピオイドの長期使用例が欧米に比べ少ないためか、われわれが検索した限りにおいていまだオピオイドによる内分泌機能異常の報告は皆無である。しかし、上述したように内分泌機能異常はオピオイドを処方している医師が積極的に疑い、詳細な内分泌学的評価を行わなければ診断に至らない。このため、本邦においてはオピオイドによる内分泌機能異常が見逃されている可能性もある。実際、われわれはオピオイド投与による内分泌機能異常をすでに2症例経験している^{37,38)}。オピオイドによる内分泌機能異常は、患者のQOLの低下のみならずさまざまな代謝異常や臓器障害を惹起し、時として生命の危機につながる病態へと進展する可能性があり、決して見逃してはならない副作用の一つである。したがって、今回の総説がオピオイドを使用している患者の内分泌機能異常の発見・治療の一助になれば幸いである。

文 献

- 1) Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002; 3: 377-84.
- 2) Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008; 9: 28-36.
- 3) Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, et al. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain* 2002; 18: 144-8.
- 4) Daniell HW, Lentz R, Mazer NA. Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J Pain* 2006; 7: 200-10.
- 5) Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2215-22.
- 6) Oltmanns KM, Fehm HL, Peters A. Chronic fentanyl application induces adrenocortical insufficiency. *J Intern Med* 2005; 257: 478-80.
- 7) Müssig K, Knaus-Dittmann D, Schmidt H, et al. Secondary adrenal failure and secondary amenorrhoea following hydromorphone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 604-5.
- 8) Cushman P Jr. Growth hormone in narcotic addiction. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 352-8.
- 9) Moshtaghi-Kashanian GR, Esmaeili F, Dabiri S. Enhanced prolactin levels in opium smokers. *Addict Biol* 2005; 10: 345-9.
- 10) Chan V, Wang C, Yeung RT. Effects of heroin addiction on thyrotrophin, thyroid hormones and prolactin secretion in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 10: 557-65.
- 11) Grossman A. Brain opiates and neuroendocrine function. *Clin*

- Endocrinol Metab 1983; 12: 725–46.
- 12) Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann–Andermahr I, et al. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369: 1461–70.
 - 13) Facchinetti F, Volpe A, Farci G, et al. Hypothalamus–pituitary–adrenal axis of heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1985; 15: 361–6.
 - 14) Bang–Ping J. Sexual dysfunction in men who abuse illicit drugs: a preliminary report. *J Sex Med* 2009; 6: 1072–80.
 - 15) Malik SA, Khan C, Jabbar A, et al. Heroin addiction and sex hormones in males. *J Pak Med Assoc* 1992; 42: 210–2.
 - 16) Pelosi MA, Sama JC, Caterini H, et al. Galactorrhea–amenorrhea syndrome associated with heroin addiction. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 966–70.
 - 17) Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long–term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010; 26: 374–80.
 - 18) Rajagopal A, Vassilopoulou–Sellin R, Palmer JL, et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004; 100: 851–8.
 - 19) Forman LJ, Tingle V, Estilow S, et al. The response to analgesia testing is affected by gonadal steroids in the rat. *Life Sci* 1989; 45: 447–54.
 - 20) Mendelson JH, Ellingboe J, Judson BA, et al. Plasma testosterone and luteinizing hormone levels during levo–alpha–acetylmethadol maintenance and withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 545–7.
 - 21) Woody G, McLellan AT, O’Brien C, et al. Hormone secretion in methadone–dependent and abstinent patients. *NIDA Res Monogr* 1988; 81: 216–23.
 - 22) Fraser LA, Morrison D, Morley–Forster P, et al. Oral opioids for chronic noncancer pain: higher prevalence of hypogonadism in men than in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 38–43.
 - 23) Mendelson JH, Mendelson JE, Patch VD. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 192: 211–7.
 - 24) Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, et al. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 1975; 292: 882–7.
 - 25) Orstead KM, Spies HG. Inhibition of hypothalamic gonadotropin–releasing hormone release by endogenous opioid peptides in the female rabbit. *Neuroendocrinology* 1987; 46: 14–23.
 - 26) Mehmanesh H, Almeida OF, Nikolarakis KE, et al. Hypothalamic LH–RH release after acute and chronic treatment with morphine studied in a combined in vivo/in vitro model. *Brain Res* 1988; 451: 69–76.
 - 27) Veldhuis JD, Rogol AD, Samojlik E, et al. Role of endogenous opiates in the expression of negative feedback actions of androgen and estrogen on pulsatile properties of luteinizing hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1984; 74: 47–55.
 - 28) Ellingboe J, Veldhuis JD, Mendelson JH, et al. Effect of endogenous opioid blockade on the amplitude and frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 854–7.
 - 29) Graves GR, Kennedy TG, Weick RF, et al. The effect of nalmefene on pulsatile secretion of luteinizing hormone and prolactin in men. *Hum Reprod* 1993; 8: 1598–603.
 - 30) Blank MS, Roberts DL. Antagonist of gonadotropin–releasing hormone blocks naloxone–induced elevations in serum luteinizing hormone. *Neuroendocrinology* 1982; 35: 309–12.
 - 31) Adams ML, Sewing B, Forman JB, et al. Opioid–induced suppression of rat testicular function. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 323–8.
 - 32) Hall GM, Lacoumenta S, Hart GR, et al. Site of action of fentanyl in inhibiting the pituitary–adrenal response to surgery in man. *Br J Anaesth* 1990; 65: 251–3.
 - 33) English TN, Ruxton D, Eastman CJ. Abnormalities in thyroid function associated with chronic therapy with methadone. *Clin Chem* 1988; 34: 2202–4.
 - 34) Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009; 25: 170–5.
 - 35) Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, et al. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 203–6.
 - 36) 栗本真紀子, 高野加寿恵. 下垂体機能低下症. *ホルモンと臨床増刊号* 2006; 54: 63–6.
 - 37) 田淵優希子, 安田哲行, 佐々木周伍, 他. オピオイド使用中に下垂体機能低下症を呈した 2 例. *日本内分泌学会雑誌* 2012; 88: 314.
 - 38) 植松弘進, 柴田政彦, 松田陽一, 他. 長期オピオイド投与中顕著な体重減少を来した非がん性疼痛症例. *日本ペインクリニック学会誌* 2011; 18: 305.

Endocrine dysfunction induced by treatment with opioids

Yukiko TABUCHI ^{*1}, Tetsuyuki YASUDA ^{*1}, Tetsuhiro KITAMURA ^{*1}, Michio OTSUKI ^{*1},
Hideaki KANETO ^{*1}, Takaya INOUE ^{*2}, Aya NAKAE ^{*2}, Youichi MATSUDA ^{*2},
Hironobu UEMATSU ^{*3}, Takashi MASHIMO ^{*2}, Iichiro SHIMOMURA ^{*1}, Masahiko SHIBATA ^{*4}

^{*1}Department of Metabolic Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

^{*2}Department of Anesthesiology and Intensive Care, Osaka University Graduate School of Medicine

^{*3}Department of Anesthesiology, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases

^{*4}Department of Pain Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

Opioids have been widely used for the management of acute and chronic pain, but they present several adverse effects such as fatigue, itching, nausea, and constipation. Recently it has been reported that chronic use of opioids has an influence on the endocrine system in humans. The most common endocrine dysfunction is hypogonadism, leading not only to a decrease in sexual function, but also to impaired physical and psychological conditions such as fatigue, muscle weakness, and depression. On the other hand, it has been reported that adrenal insufficiency and adult growth-hormone deficiency can also occur. These endocrine dysfunctions not only lead to impaired quality of life, metabolic abnormality, and organ damage, but they also may induce lethal conditions. Furthermore, these adverse effects can be avoided by either stopping or decreasing opioid treatment or by undertaking hormone replacement therapy. Taken together, it is very important for pain physicians to consider endocrine dysfunctions during long-term treatment with opioids.

Keywords: opioids, chronic pain, endocrine dysfunction, hypogonadism, adrenal insufficiency

Journal of Japan Society of Pain Clinicians (JJSPC) Vol.20 No.1, 2013

HUMAN SCIENCE

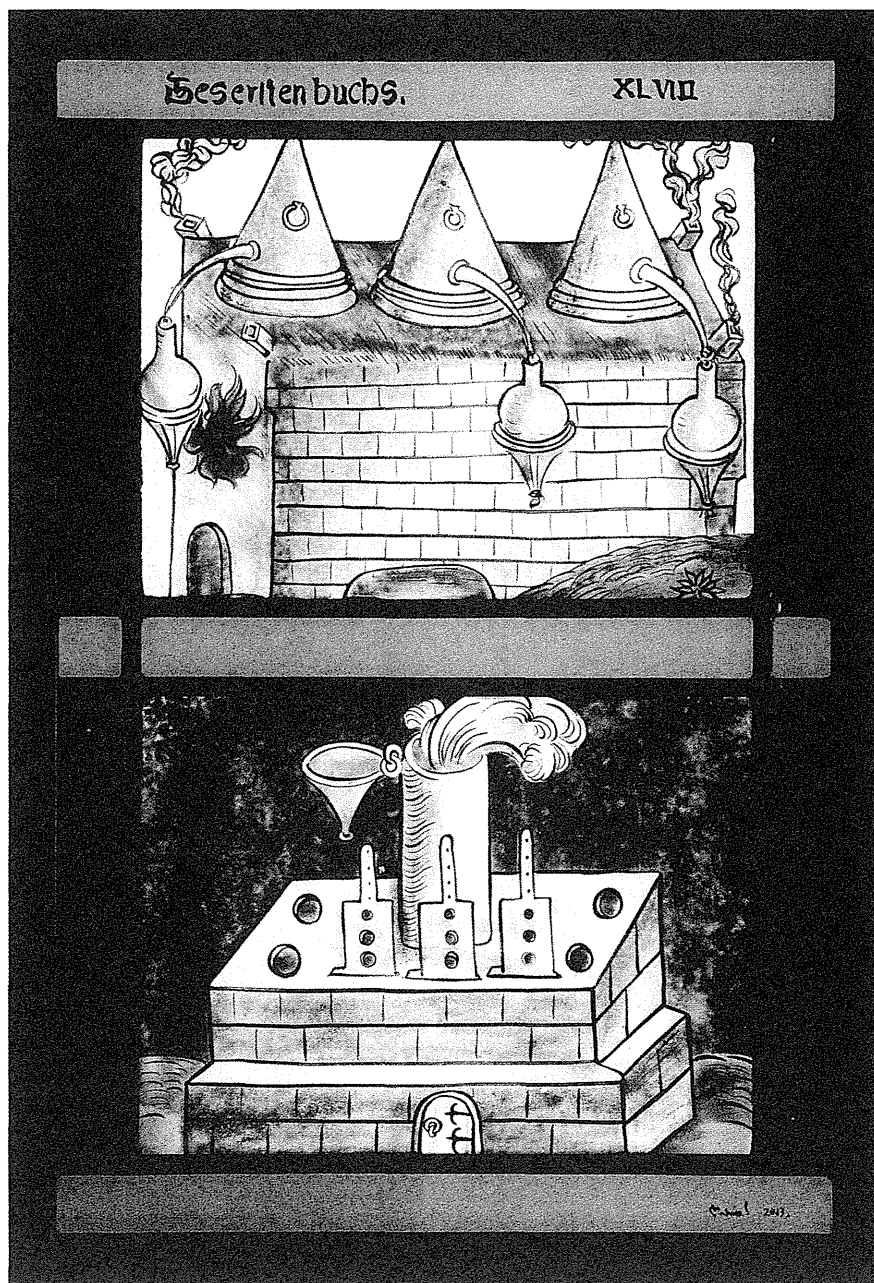
発行 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
東京都千代田区岩本町2-11-1
TEL.03(5823)0361
編集責任 情報委員会
制作協力 株式会社 メジテース
東京都中央区八丁堀3-6-1
TEL.03(3552)9601
印刷 株式会社 成美堂印刷所

JANUARY 2013

ヒューマンサイエンス

Volume 24 / Number 1

しかし、錬金術師自身は、化学者と同じ実験をしても信仰の心、智への探究心に満たされてはいたが、化学の進歩にはいささかの関心も持たなかった。



錬金術師が、発酵酒から蒸留・精製によりアルコールを得た技術は化学の進歩に大きく貢献したばかりでなく社会の発展にも大きな貢献を果たした。

参考/錬金術 おおいなる神秘 ステンドグラス 志田 政人・撮影 戸村 忠孝

痛みに関する教育と情報提供システム



大阪大学大学院 医学系研究科
疼痛医学寄附講座 教授
柴田 政彦

筆者らは平成23年度から3年間の計画で、厚生労働省の「慢性の痛み対策研究事業」の一つとして「痛みに関する教育と情報提供システムの構築に関する研究」に取り組んでいる。この研究事業は、平成22年度9月に厚生労働省健康局から出された「今後の慢性の痛み対策について」という提言をもとに始まったものである。今回研究班を代表し、本研究の背景、理念、内容について解説する。

1-背景と理念

1) 痛みと医療・痛み教育の現況

ヒポクラテスの時代には痛みを緩和することが医療の主な目標だったという。検査法の乏しかったこの時代には、主観的な痛みが病状を示す重要な指標として扱われていたようだ。現代の医療においては検査法が進歩し、診断や治療は患者の主観ではなく、所見や検査結果などの客観的な指標に基づいて行われるようになり、医療の原点である「痛み」という症状はいつしか医療の対象として重視されなくなった。しかし、「死ぬのは仕方がないが痛いだけは何とかしてほしい」と考えている人は多く、3年毎におこなわれる厚生労働省の調査でも、腰痛や肩こりをはじめ頭痛、関節痛など痛み関連の症状を有する人は多く、国民の関心事であることに疑いの余地はない。痛みは単に煩わしいだけでなく、重症例では痛み自体が精神的な負荷となり、人生そのものを大きく損なうことさえある。医療者は、患者から痛みの訴えを聴く機会が当然多いのだが、痛みについて学ぶ機会は意外に少ない。現状の医学教育での痛み関連の講義を列挙すると、解剖学での痛覚伝導路、薬理学で鎮痛薬、内科学での腹痛の鑑別診断、神経内科学で頭痛、麻酔科学でペインクリニック、緩和医療などであろう。このように、痛みについての知識は断片的であり、系統だった講義を実施している教育機関は未だ少ない。がん性痛の教育に関しては、がん対策法の制定とそれに続くPEACEプロジェクト

による緩和医療教育への取り組みによって大きな進歩が見られた。しかし、がん以外の痛みについて取り上げられる機会はほとんどなかった。医療者は資格を取った後も痛みについて学ぶ機会が少なく、患者からの痛みの訴えに対して、個々の判断や属する組織の習慣に従って対応してきたのではないだろうか。痛みに関して系統だった講義を実施するには、まず教材作りから始めなければならない。

2) 米国での医療用麻薬による社会的混乱からの教訓

「痛みの緩和は患者の権利であり、痛みを訴える患者に注意をはらうことは医療者の責務である」という考え方は正しい。しかし1990年代後半から米国を襲った医療用麻薬による社会的混乱は、この言葉の裏側に難しい問題が含まれていることを示している。従来から、「痛みがある患者に医療用麻薬を使っても依存はおきない」と考えられてきたが、長期使用による意欲の低下や認知機能障害、過量服薬による死亡例報告などがあいついだ。アメリカ国内では医療用麻薬の問題は深刻で、事後対策に追われているという。がん患者など、生命存続の危険を意識せざるを得ない状況では、麻薬性鎮痛薬の長期使用が問題になることは非常にまれである。しかし、例え強い痛みがあっても、その原因ががんではなく生命の危険と無縁な患者においては、鎮痛目的で処方された医療用麻薬が依存や嗜癖をまねく例が少なくない。また、親に処方された医療用麻薬を子供が内緒で服用し、薬物依存の引き金になった例も多いという。米国でのこのような悲劇は我々に重要なことを教えてくれた。痛みの医療は例え患者の痛みの緩和のために行われても、正しい情報をもとに適切に実施されない限り重大な問題を引き起こし、被害は本人だけではなく家族や社会に対しても及びかねないのである。痛みの医療が益と害の二面性を有していることは、後述するように麻薬の問題に限られたことではない。我々は、痛みに対する正しい知識や考え方を医療者をはじめとする多くの人々や、社会全体に広く知っ

てもらることが重要だと考えている。

3) 痛みの個人・家族・職場・社会への影響

痛みは本人だけの問題にとどまらず、家族にも負担となる。疫学調査によると、慢性痛は家族内の発生頻度が高いという。言い換えると、家族の中に慢性痛患者がいるとその配偶者や子供たちも慢性痛になる危険が高くなる。このことは、慢性の痛みが器質的な原因だけでおこるのではなく、遺伝的素因や行動の学習など複数の要因が関与していることを示している。2011年に米国商工会議所が日本人を対象に実施した調査によると、痛みによる社会的損失は、精神科疾患に次いで二番目に多く、がんや心臓病以上だったという。痛みによるコストは治療にかかる医療費だけでなく、休業や休職、生産性の低下など、間接的なコストが莫大であることが分かってきた。痛みは、日常の診療においては、医師と患者の1対1の関係の中で扱われているが、社会的な広い視点から「コストの一要因」として考える必要がある。このような視点は重要だが、今まであまり取り上げられたことがなかった。今後、医療界だけではなく産業界や行政も痛みに対する理解を深める必要がある。

4) 痛みに対する正しい理解と適切な対応

実際の診療の場において、痛みは適切に評価され治療されているのだろうか？痛みに対する知識と経験の不足から、不適切な診療が行われている例は多い。個人的な経験から例を挙げる。開胸術後に心窩部の痛みが続き、開胸術後肋間神経痛の診断で他院の胸部外科より長期間消炎鎮痛薬を処方され、痛みが寛解しないため紹介受診された患者さんがいた。痛みについて詳しく聴取すると、食事と関連する深部の痛みで内臓由来の痛みと判断した。診察すると皮膚感覚に異常はなく、肋間神経の損傷を疑わせる所見はなかった。内視鏡検査の結果胃潰瘍が見つかり、その治療とともに痛みも消失した。痛みの原因は神経損傷によるのではなく胃潰瘍だったのである。消炎鎮痛薬によって悪化させていた可能性が高い。この例とは逆に、腎癌術後におこった遷延性の側腹部痛に対してCTや腹部エコーなどさまざま検査を施行されたが異常なく、痛みの原因不明で紹介受診された患者さんがいた。痛みのおこった経過や知覚低下、アロディニア領域の存在から、手術によって肋間神経が損傷されたことによる神経障害性疼痛であると容易に診断できた。これらの例のように、検査を重視するあまり、痛みの原因を知るための問診や理学的所見が十分確認されず、誤った診断から不適切な治療を施されている患者は少なくない。その他、壮年期の非特異的腰痛に対して心理社会的背景を十分に評価せず腰椎固定術を施行し却って痛みへの囚われを強める結果となる例や、痛みの訴えに対して身体的な評価しかなされずにうつ病など精神科疾患を見

逃され、治療の機会を得られずに数年間過ごした例も珍しくない。医療者の痛みに対する正しい知識や情報の不足が好ましくない結果に結びついた事例は、多くの医療機関を受診された後に我々の施設に紹介されてくる典型的な患者像の一つなのである。身体的要因と心理社会的要因に加えて、痛みの難治化の3大要因の一つに「痛みに対する不適切な診療」が挙げられる。我々は、医療者や一般人に対する痛みに対する正しい知識の普及や医療システムの整備によって、慢性痛への移行を抑制できると期待している。

5) 患者からの痛みの訴えに対する状況判断

患者から痛みの訴えがあった場合に、医療者の対応の方向性を決めることは重要である。患者が医療現場で痛みを訴える状況を次の4つの場合に分類できる。それぞれふさわしい対応が異なる。

- ①痛みを手掛かりに診断することが必要な状況
- ②原因は既知で治癒とともに痛みの消失が予想されるが、痛みそのものに対して鎮痛が必要な状況（例：術後急性期の痛みなど）
- ③がんに伴う痛みに対する緩和医療が必要で、月単位（まれに年単位）の鎮痛が必要な状況
- ④非がん性慢性痛で痛みの緩和だけではなく、痛みによる活動への影響を検討し、総合的判断が必要な状況

②の急性痛は大抵の場合、最終的に治癒とともに痛みも消退する。痛みが強い間、薬剤や神経ブロックなどにより積極的に除痛を図るのが基本的な考え方である。③のがんに伴う痛みの場合、生命の存続に不安のある心理状態での痛みであり、麻薬性鎮痛薬を含め手厚く積極的に痛みを緩和することが重要である。④の非がん性慢性痛に該当する病態は多岐にわたる。腰痛、頭痛、関節痛など頻度の高いもの、複合性局所疼痛症候群や線維筋痛症など、比較的まれではあるが原因が解明されおらず治療抵抗性のものなどである。非がん性慢性痛は完全な痛みの消失を期待することが困難な場合が多く、治療方針そのものが医療者、医療機関、診療部門ごとに異なる。腰痛など頻度の高いものは本来、運動療法など自己管理で予防することが望ましい。難治性の痛みの診療は、器質的な身体的側面からだけではなく、神経障害性疼痛の可能性や精神科疾患合併の有無、心理社会的要因による病状の修飾などを総合的に評価したうえで、患者ごとに適切な治療や対応法を提供し、効果を見ながら修正するという念入りで高度な診療を必要とする。

医療者は改めて教育されるまでもなく、たいいていの場合患者の痛みの訴えを適切に判断し対応していると思われるが、状況の判断を誤ったために悲惨な結果に至る例も少なくはない。病態や状況によってふさわし

い治療が異なることを学習できる教育体制づくりが必要である。

2—対象

今まで述べてきたように、痛みに関する教育の対象者は、医師、歯科医師、薬剤師、リハビリ療法士、看護師などの医療者、及びそれぞれの職種 of 学生、患者、一般市民、マスコミ、医療関連企業の職員、医療や教育と関連のある行政、痛み関連の基礎研究者など非常に多岐にわたる。それぞれの背景や役割、知識や目標に差があり、教育の問題は長期的な視点から総合的に考えていく必要がある。平成23年度から厚生労働省の慢性の痛み対策研究事業の一つとして「痛みに関する教育と情報提供システムの構築に関する研究」が始まった。本研究班ではまず、医療系学生の教育プログラムを作成し、広い視野から痛みに対する標準的な考え方をまとめ普及させることを目的とした。平成24年度には「痛みの教育コンテンツ」と題したパワーポイントスライド180枚余りからなる講義用教育資料を作成し、自由にダウンロードできるシステムを構築した。さらに歯学部教育用、リハビリ療法士教育用、薬学部教育用の教材を本年度中に作成する予定である。これらの教育コンテンツは医療系学生に対する教育に用いることを想定して作られたが、院内セミナーでの使用など医療者への教育にも活用できる。

近年、痛みについての教育の重要性が認識されるようになり、各痛み関連学会での教育への取り組みが進

み、地域単位での痛み関連研修会の開催や院内研修会の開催なども少しずつ行われるようになってきている。また一方、市民公開講座の開催、痛み関連の出版物やホームページなど種々の媒体を介した一般人向けの痛み関連情報の発信が増えつつある。しかし、対象に応じた教育内容の策定や使用する教育資料の作成、普及活動など取り組むべき課題は多い。

3—教育用コンテンツの内容およびダウンロード方法

教育用コンテンツの内容は、痛覚の基礎医学的知識に始まり、定義、分類、評価法、代表的疾患、治療法などから構成されている(図1)。痛みに対して幅広い見識を有する各方面の専門家の努力によって完成した。内容の正確さとわかりやすさの両立は困難で、教材作成は容易なことではなかった。既存の出版物ではあまり触れられてこなかったが、今後重要になると予想される項目として以下の項目を取り上げた。「痛みと心理」「プラセボ効果」「治療上の3つの場面」「痛みの疫学」「痛みによる社会的コスト」「非特異的腰痛」「線維筋痛症やCRPSなど疾患概念や治療に関して専門家の中でも意見の集約が未だ困難な病態」「非がん性疼痛とがん疼痛の治療上異なる点」「痛みと精神的問題」「リハビリテーション」「慢性痛に対する集学的アプローチ」などである。細かい知識の集積ではなく、痛みについての適切な考え方を理解できるよう工夫した。講義やセミナーでの使用を想定し、使用にあたっては、個人の責任のもとに一部だけの使用や変更も許可し、ダ

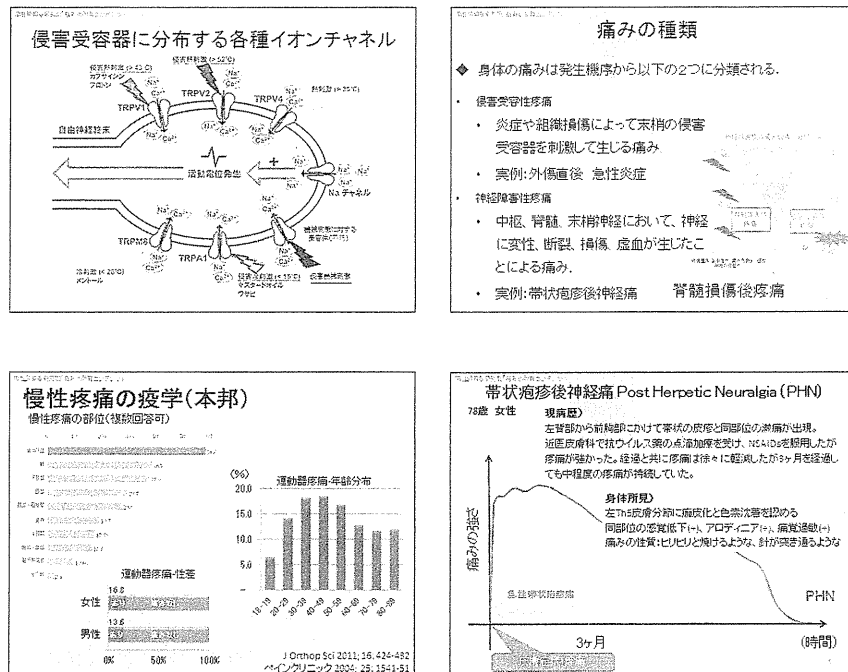


図1 痛みの教育用コンテンツ内容(例)

ダウンロードの権限に制約はない。スライド内容の補足のため、パワーポイントのノート機能を活用し、必要に応じて個々のスライドの内容に解説を加えている。改善すべき点は多数あり、今後システムに内蔵されたアンケート機能によって教育コンテンツ使用者からの批判を受け、改訂する計画である。現在1,000件以上ダウンロードされており、ダウンロードした人の職種は医師をはじめ、リハビリ療法士、薬剤師、看護師、企業研究者、医療系教育機関の教員などである。診療科としては麻酔科、緩和医療に携わる医師、整形外科、神経内科などが多い。リハビリ療法士、緩和医療に携わる医師以外の医療者のダウンロードも多い。

ダウンロード方法は <https://www.itamikyouku.jp/contents.php> にアクセスし (図2)、“公開ID: socgt2” と入力し、利用に関する規定その他に同意すると登録情報入力画面になる。必要事項を入力するとダウンロードできるURLを記載したメールが届く。ダウンロードコンテンツは17.93MB、スライド188枚からなるパワーポイントファイルである。このシステムは、平成21・22・23年度 文部科学省特別経費「医療安全能力向上のための効果的教育・トレーニングプログラム開発事業」により、国立大学法人大阪大学医学部附属病院中央クオリティマネジメント部が、企画設計を行った「医療安全教育用コンテンツ提供システム」を基本に開発した。

4—まとめ

医療において「痛み」への対策は重要であるが十分ではない。今後の発展にとって、痛みに関する知識を医療者をはじめとして多くの人々に普及することが基礎となる。手始めとして医療系学生用教育を目的とした痛みの教育コンテンツを作成したので紹介した。

本教育コンテンツの作成およびシステム構築に尽力いただいた、研究班の研究分担者、大阪大学医学部附属病院中央クオリティマネジメント部 中島和江准教授、

長浜宗敏氏初め関連各位に感謝する。

痛みの教育コンテンツ制作協力者

- | | |
|-------|---|
| 柴田政彦 | (大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座) |
| 池本竜則 | (愛知医科大学運動療育センター) |
| 井関雅子 | (順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座) |
| 井上 玄 | (北里大学医学部整形外科/北里大学東病院) |
| 今村佳樹 | (日本大学歯学部口腔診断学講座) |
| 岩田幸一 | (日本大学歯学部生理学教室) |
| 牛田享宏 | (愛知医科大学学際的痛みセンター) |
| 大島秀規 | (日本大学医学部機能形態学系生体構造医学分野) |
| 沖田 実 | (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学講座運動障害リハビリテーション学分野) |
| 亀田秀人 | (慶応義塾大学医学部リウマチ内科) |
| 川真田樹人 | (信州大学医学部麻酔科蘇生学講座) |
| 小山なつ | (滋賀医科大学生理学講座統合生理学) |
| 住谷昌彦 | (東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター) |
| 竹下克志 | (東京大学医学部附属病院 整形外科) |
| 竹林庸雄 | (札幌医科大学整形外科) |
| 中塚映政 | (関西医療大学保健医療学部 疼痛医学分野) |
| 中村雅也 | (慶応義塾大学医学部整形外科) |
| 平田幸一 | (獨協医科大学神経内科) |
| 細井昌子 | (九州大学病院心療内科) |
| 三木健司 | (尼崎中央病院整形外科) |
| 宮岡 等 | (北里大学医学部精神科) |
| 宮地英雄 | (北里大学医学部精神科) |
| 矢谷博文 | (大阪大学歯学部統合機能口腔科学専攻顎口腔機能再建学講座) |
| 山下敏彦 | (札幌医科大学整形外科) |
| 横山正尚 | (高知大学教育研究部医療学系医学部門麻酔科学 集中治療医学講座) |
| 和佐勝史 | (大阪大学医学科教育センター) |
| 長橋 巧 | (愛媛大学医学部麻酔科蘇生科) |
| 和嶋浩一 | (慶応義塾大学医学部歯科口腔外科学教室) |

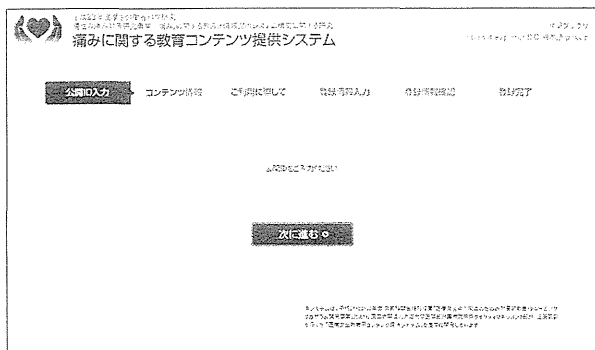


図2 痛みに関する教育コンテンツ提供システムのホームページ

柴田 政彦 しばた・まさひこ
 大阪大学大学院 医学系研究科
 疼痛医学寄附講座 教授
 兵庫県生まれ
 大阪大学大学院 博士課程修了
 医学博士
 専門は麻酔学