

I. オピオイドとは : CQ1~CQ5

II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

1. 総論 : CQ6~CQ11
2. オピオイド鎮痛薬による治療の開始 : CQ12~CQ16
3. オピオイド鎮痛薬による治療の副作用 : CQ17~CQ21
4. オピオイド鎮痛薬の不適切使用 : CQ22~CQ29
5. オピオイド鎮痛薬による治療の中止 : CQ30~CQ33
6. オピオイド鎮痛薬による治療の適応疾患 : CQ34~CQ42
7. オピオイド鎮痛薬各論 : CQ43~CQ58
8. その他 : CQ59~CQ61

III. がん患者の慢性疼痛 : CQ62~CQ66

IV. 術後痛 : CQ67~CQ69

CQ1：オピオイドとは？

オピオイドは、「主に神経系に分布する、アヘンが結合するオピオイド受容体に親和性を有する物質の総称」と簡潔に定義¹⁾される。

エビデンス総体の総括：A**解説：**

「オピオイド」とは、アヘン由来のアルカロイドであるモルヒネやその半合成誘導体を指す「オピエート」から派生した用語である。1970年代にオピオイド受容体が発見され、オピオイド受容体に結合するすべての物質がオピオイドと総称されるようになった。

オピオイドは様々な疾患の痛みを軽減することが多くの無作為化比較試験(RCT)で明らかにされている。しかし、慢性疼痛に対するオピオイドの長期間での有効性と安全性を示したRCTはない。にもかかわらず、多くの国で長期間使用のオピオイド鎮痛薬の処方が増加しており、オピオイドは、鎮痛効果だけではなく多幸感も産出する薬物であることから、疼痛治療の専門家の間でも依存や乱用の懸念が表明されていることを念頭に置くべきである²⁾。

下記にオピオイドに関連した用語の簡単な定義を記載する。

オピオイド：オピオイド受容体に親和性を示す化合物の総称¹⁾

オピオイド受容体：オピオイドと特異的に結合する受容体の総称

オピオイド鎮痛薬：鎮痛を目的として処方され、使用されるオピオイドの総称

医療用オピオイドとしては、トラマドール、フェンタニル、モルヒネ、オキシコドンなどが使用されている

なお、内因性オピオイドとしては、エンケファリン、エンドルフィン、ダイノルフィン、エンドモルフィンなどが単離・同定されている。

参考文献

- 1) Fukuda K: Opioids. (Miller RD, ed: Miller's anesthesia 7th ed.) Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2009; 769-824
- 2) Volkow ND, McLellan AT: Opioid abuse in chronic pain: Misconceptions and mitigation strategies. N Engl J Med 2016; 374: 1253-1263

CQ2：オピオイド受容体とは？

オピオイド受容体¹⁾とは、オピオイドと特異的に結合する受容体の総称である。その活性化により様々な細胞内情報伝達系が影響を受け、侵害受容伝達の抑制や下行性疼痛抑制系の活性化によって、鎮痛効果を含めた様々な作用を発揮する。

エビデンス総体の総括：A

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled
trial

オピオイド：opioid
オピオイド受容体：
opioid receptor
オピオイド鎮痛薬：
opioid analgesics

解 説：

オピオイド受容体は、7回膜貫通型のG蛋白質共役受容体（GPCR）で、3つのサブタイプ、 μ 、 δ および κ オピオイド受容体が存在する。各々の受容体の活性化により引き起こされる薬理学的効果を表1に示す。

表1 各種オピオイド受容体の関与する薬理学的作用

薬理学的作用	μ オピオイド受容体		κ オピオイド受容体	δ オピオイド受容体
	μ_1 オピオイド受容体 ^{注1}	μ_2 オピオイド受容体 ^{注1}		
鎮痛	○	○	○	○
鎮静		○	○	○
便秘		○		
悪心・嘔吐	○		○	
呼吸抑制		○	○	○

G蛋白質共役受容体：
GPCR：G protein-coupled receptor

注1： μ オピオイド受容体の μ_1 、 μ_2 サブタイプは、オピオイド受容体拮抗薬のナロキソナジン（naloxonazine）に対する感受性の相違に基づく薬理学的な分類であり、ナロキソナジンで拮抗される鎮痛などを μ_1 、拮抗されない便秘などを μ_2 に分類したもので、遺伝子や蛋白質レベルでの同定はされていない。

オピオイドは、薬物ごとに各々のオピオイド受容体への親和性が異なり、その結果、作用も異なる。すなわち、その薬理作用は一律ではなく、薬物ごとに薬理作用の違いが存在する。オピオイド鎮痛薬を処方するにあたっては、各種オピオイドのそれぞれのオピオイド受容体への親和性を理解し、各種オピオイドの薬理学的特徴を熟知することが重要である。

参考文献

- 1) Fukuda K: Opioids. (Miller RD, ed: Miller's anesthesia 7th ed.) Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2009; 769-824

CQ3：オピオイド鎮痛薬とは？

慢性疼痛の緩和に使用する薬物には、非オピオイド鎮痛薬（主として非ステロイド性抗炎症薬、アセトアミノフェン）、鎮痛補助薬（主として抗うつ薬、 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンド）、そしてオピオイド鎮痛薬がある。オピオイド鎮痛薬とは、オピオイド受容体に作用して、鎮痛効果を発揮する薬物の総称である。

エビデンス総体の総括：A

解 説：

オピオイドには様々な薬理作用がある¹⁾が、すべてのオピオイドが鎮痛作用を有している訳ではない。天然オピオイドのテバインの構造を基に合成されたオキシコドンやブプレノルフィンがオピオイド鎮痛薬であるが、テバイン、合成オピオイドであるオピオイド受容体拮抗薬のナロキソンなどには鎮痛作用はなく、オピオイド鎮痛薬とは区別しなければならない。また、受容体との関係性に基づいて、オピオイドは、以下に記すように、作動薬、部分作動薬、作動薬-拮抗薬、

オピオイド鎮痛薬：
opioid analgesics

注2：内活性とは、薬物と受容体の相互作用により引き起こされる反応の度合いをいう。0～1で表記される。1に近い内活性は強い反応を引き起こすが、0に近い内活性は反応をほぼ引き起こさない。

拮抗薬に分類することができる。

作動薬：オピオイド受容体に親和性が高く、鎮痛効果を有するオピオイド。

部分作動薬：鎮痛作用は有するが、オピオイド受容体への親和性が低いか、内活性^{注2}の値が小さく、部分的な鎮痛作用を示すオピオイド。

作動薬－拮抗薬：鎮痛作用は有するが、あるオピオイド受容体には作動薬、別のオピオイド受容体には拮抗薬として作用するオピオイド。

拮抗薬：鎮痛作用（薬理活性）を有しないオピオイド。他のオピオイドと競合して受容体に結合し、その薬理作用を抑制する。

参考文献

- 1) Fukuda K: Opioids. (Miller RD, ed: Miller's anesthesia 7th ed.) Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2009; 769-824

EQ4：強オピオイド鎮痛薬、弱オピオイド鎮痛薬とは？

弱オピオイドや強オピオイドなどの分類は一般的ではあるが、現在は、WHOも「軽度から中等度の強さの痛みに用いるオピオイド鎮痛薬」、「中程度から強度の痛みに用いるオピオイド鎮痛薬」と表記するようになっており、日本ペインクリニック学会の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第2版」でも、「オピオイド鎮痛薬〔軽度〕」、「オピオイド鎮痛薬〔中程度〕」、「オピオイド鎮痛薬〔強度〕」に分類して表記しており、本ガイドラインでも同様に3つに分類している。しかし、今後は表記が変わっていく可能性がある。

エビデンス総体の総括：A

解説：

オピオイド鎮痛薬は、一般的に、いわゆる強オピオイド鎮痛薬（中程度から高度の強さの痛みに用いるオピオイド鎮痛薬）と、いわゆる弱オピオイド鎮痛薬（軽度から中等度の強さの痛みに用いるオピオイド鎮痛薬）に分類されるが、厳密な定義はなく、世界保健機関（WHO）が意味することや、各種ガイドラインの区分け、国別の区分は異なる。

各種オピオイドのオピオイド受容体に対する結合親和性を表2に示す。μオピオイド受容体への親和性が高いものがオピオイド鎮痛薬〔強度〕であり、低いものがオピオイド鎮痛薬〔軽度〕であり、その中間がオピオイド鎮痛薬〔中程度〕である。

1986年に発表された「WHO方式がん疼痛治療法の三段階除痛（鎮痛）ラダー」¹⁾では、痛みの強さに応じた鎮痛薬の選択方法を下記のように示している。

軽度の痛み：非オピオイド鎮痛薬。

軽度から中等度の強さの痛み：オピオイド鎮痛薬。

中程度から重度の痛み：オピオイド鎮痛薬。

ブプレノルフィン¹⁾は、薬理的にはμオピオイド受容体に高い親和性を示す

世界保健機関：
WHO：World Health
Organization

オピオイド鎮痛薬〔強度〕：
opioid analgesics〔strong〕

オピオイド鎮痛薬〔軽度〕：
opioid analgesics〔weak〕

表2 各種オピオイド鎮痛薬の受容体への親和性

オピオイド鎮痛薬	μ 受容体	δ 受容体	κ 受容体
モルヒネ	+++		+
フェンタニル	+++		
オキシコドン	+++		
タベンタドール	+		
メサドン	+++		
ペチジン	++		
コデイン	+		
トラマドール	+		
ペンタゾシン	++	+	++
ブプレノルフィン	+++	++	+++

が、オピオイド鎮痛薬〔軽度〕あるいはオピオイド鎮痛薬〔強度〕の定義は、国の規制、ガイドラインの区分によって異なる。本邦では、医療用麻薬の指定を受けていないため、本ガイドラインでは、ブプレノルフィンはオピオイド鎮痛薬〔中等度〕として扱っている。

参考文献

- 1) <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>

Q5：医療用麻薬とは？

「麻薬」とは、精神と行動の著しい変化および依存性と耐性の可能性を伴う強力な鎮痛作用を有し、アヘンやアヘン様化合物から誘導される薬物の総称である。通常、合成あるいは天然の薬物で、メペリジンやフェンタニルとその誘導体なども含まれる。なお、ケタミンは、オピオイドではないが、医療用麻薬である。

エビデンス総体の総括：A

解説：

麻薬には非合法麻薬と医療用麻薬とがある。

非合法麻薬：乱用や依存の危険性が高いために、医療用としての使用も許可されていないオピオイド鎮痛薬。例えば、ジアセチルモルヒネ（ヘロイン）などである。

医療用麻薬：厚生労働省が医療用にのみ使用を許可しているオピオイド鎮痛薬。例えば、モルヒネなどである。医療用麻薬の管理、処方、取り扱いに関しては、「麻薬及び向精神薬取締法」に準じて行わなければならない。

本邦では、オピオイドについて、「麻薬及び向精神薬取締法」と「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（「薬機法」）^{注3} 上の

注3：「薬機法」：「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」。従来の「薬事法」が改正された。

分類として、医療用麻薬、向精神薬、習慣性医薬品、規制の全くない薬という分類が存在する。非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療において、処方医はオピオイド鎮痛薬の「麻薬及び向精神薬取締法」と「薬機法」上の分類（図1）を理解した上でその処方を行わなければならない¹⁾。

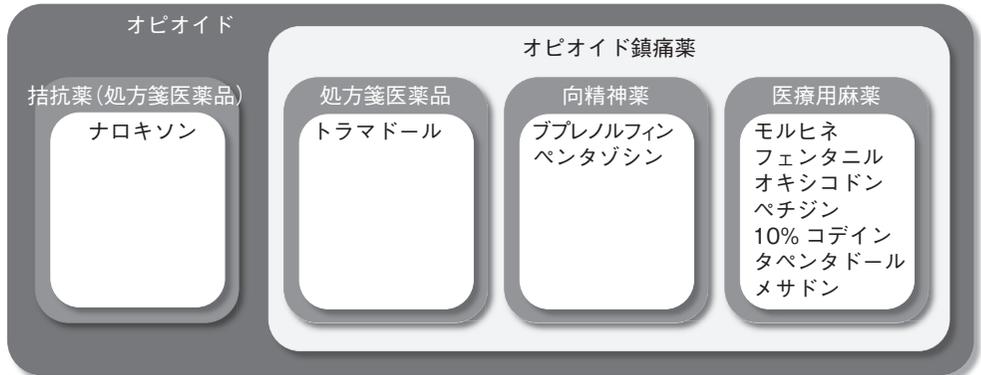


図1 「麻薬及び向精神薬取締法」における医療用麻薬の分類（文献2より引用一部改変）
本邦では、ほとんどのオピオイドが「麻薬及び向精神薬取締法」で厳しく規制されている。オピオイドの「麻薬及び向精神薬取締法」規制上の分類は上記のとおりである。

コデインリン酸塩には1%[w/v]と10%[w/v]製剤が存在し、「WHO方式がん疼痛治療法の三段階除痛（鎮痛）ラダー」ではともにオピオイド鎮痛薬〔軽度〕に分類されるが、本邦の「麻薬及び向精神薬取締法」と「薬機法」上の分類では、1%[w/v]製剤は規制の全くない薬物に、10%[w/v]製剤は医療用麻薬に分類される。

また、トラマドールは、オピオイド鎮痛薬〔軽度〕であるが、全く規制のない薬物に分類される。一方、ブプレノルフィンは「WHO方式がん疼痛治療法の三段階除痛（鎮痛）ラダー」では、オピオイド鎮痛薬〔強度〕であり、本邦のブプレノルフィン貼付剤は一般的にはオピオイド鎮痛薬〔軽度〕であるが、「麻薬及び向精神薬取締法」と「薬機法」により向精神薬に分類されている。

参考文献

- 1) 医療用麻薬適正使用ガイダンス～がん疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイダンス～，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課
- 2) 鈴木 勉：医療用麻薬という用語。痛みと臨床 2011；7：132-133