

# 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 改訂第2版

**Guidelines for Prescribing Opioid Analgesics for  
Chronic Non-cancer Pain  
Second Edition**

日本ペインクリニック学会  
非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方  
ガイドライン作成ワーキンググループ・編

**The Committee for the Guidelines for  
Prescribing Opioid Analgesics for  
Chronic Non-cancer Pain of JSPC**

真興交易(株)医書出版部

# 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 改訂第2版

日本ペインクリニック学会  
非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方  
ガイドライン作成ワーキンググループ・編

## 序

2010年(平成22年)1月、薬事法(平成26年11月25日より薬機法:「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」=「医薬品医療機器等法」に改正された)において、フェンタニル貼付剤の効能・効果が改定され、「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」という項目が追加されました。その結果、オピオイド鎮痛薬であるフェンタニルが非がん性慢性疼痛に処方可能となりました。その後、2011年(平成23年)には、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤とトラマドール/アセトアミノフェン配合錠も、一部の非がん性慢性疼痛に処方可能となったことは周知の通りです。しかし、当時、非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方を認めていた諸外国の深刻なオピオイドの乱用・依存問題の報告が相次いでいたため、慢性疼痛に悩む患者に福音をもたらす可能性があるという期待と同時に、日本社会でも、オピオイドの氾濫による乱用・依存問題が多発するかもしれないという懸念も噴出しました。

これを受けて、2011年に日本ペインクリニック学会では、「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」作成のためのワーキンググループが組織され、ガイドラインの目的を、

1. オピオイド鎮痛薬を適切に用いて、患者の痛みを緩和し、生活の質を改善する、
2. 適正に使用されなかった場合のオピオイドの弊害から患者を守る、
3. 本邦におけるオピオイド鎮痛薬の処方、使用、およびその秩序を維持する、

の3つに定めた「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」(初版)を2012年7月に上梓しました。しかしながら、当時、本邦では、非がん性慢性疼痛に対するオピオイド治療の経験が浅く、国内でのエビデンスがなく、国外で既に発表・活用されている非がん性慢性疼痛に対するオピオイド治療のガイドラインを参考に作成されました。この初版では、エビデンスが明白に示されていない内容も記載されており、ガイドラインというより、日本ペインクリニック学会の痛み治療の専門医による expert consensus あるいは recommendation とした体裁を取っていました。その後約5年が経過し、多くの処方例や経験、トラブルの報告、さらにトラマドール徐放製剤やトラマドール速放製剤も上市されたことなどを受け、「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作成ワーキンググループ」が新たに組織されました。

日本ペインクリニック学会では、これまでに、「ペインクリニック治療指針」初版(2003年)~改訂第5版(2016年)、「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」初版(2011年)、改訂第2版(2016年)、「インターベンショナル痛み治療ガイドライン」初版(2014年)、「がん性痛に対するインターベンショナル治療ガイドライン」初版(2014年)などを上梓してきました。2014年以降に上梓された「インターベンショナル痛み治療ガイドライン」(2014年)および「がん性痛に対するインターベンショナル治療ガイドライン」(2014年)では、エビデンスレベルはMinds(Medical information network distribution system)を用いています。最新の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」改訂第2版(2016年)は、日本医療評価機構、2014年に改訂された「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」やAGREE IIのガイドライン作成原則に則って作成されました。

本ガイドラインも、この原則に則って、CQ（クリニカルクエスチョン）、解説、CQの項目の推奨度、エビデンスレベルをつけることなどとし、CQ形式での作成が基本となっています。その要旨は、本文に記載したように、10点に集約されますが、

1. 本ガイドラインは、本邦における非がん性慢性疼痛治療のオピオイド鎮痛薬による適切な治療法について理解普及するために示した指針である。
2. 非がん性慢性疼痛のオピオイド治療の目的は、有害事象による生活の質の悪化をきたすことなく、患者の痛みを緩和し、痛みのために低下していた生活の質を改善することである。
3. 本邦での非がん性慢性疼痛へのオピオイド鎮痛薬による治療においては、がん性疼痛に対する治療理念とは全く異なる理念に基づくことを認識しなければならない。

の3点を基盤としています。

作成委員の方々の多大な努力により、本ガイドラインは、かなりのレベルのものに出来上がっていると自負しています。初版と同様に、後半には英文全訳が付記されており、英語でのガイドラインが切望されているアジアを中心とした海外の医療者にも十分役立てていただけたと考えています。

初版同様、その他の状況、例えば補償や訴訟などの司法判断に使用するべきものではないことをここに再度明記します。

最後に、本ガイドライン作成にあたり、大所高所から御教示をいただいた学術顧問の鈴木 勉先生に謹んでお礼を申し上げます。また、多くの示唆、協力をいただきました日本ペインクリニック学会会員の皆様、関係学会の皆様、また、日本ペインクリニック学会「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作成ワーキンググループ」委員長の山口重樹先生、副委員長の伊達 久先生、福井 聖先生、メンバーの岩下成人先生、上野博司先生、木村嘉之先生、境 徹也先生にこの場を借りて、感謝の意を表します。

平成29年7月  
日本ペインクリニック学会  
代表理事 細川 豊史

# 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 改訂第2版

## 目 次

序 文	3
目 次	5
はじめに	10
本ガイドラインの要旨	14
本ガイドラインの作成方法	16
<b>I. オピオイドとは</b>	<b>19</b>
CQ1：オピオイドとは？	20
CQ2：オピオイド受容体とは？	20
CQ3：オピオイド鎮痛薬とは？	21
CQ4：強オピオイド鎮痛薬，弱オピオイド鎮痛薬とは？	22
CQ5：医療用麻薬とは？	23
<b>II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療</b>	<b>25</b>
1. 総 論	26
CQ6：本邦において慢性疼痛患者に処方可能なオピオイド鎮痛薬は？	26
CQ7：オピオイド鎮痛薬による治療の目的は？	28
CQ8：非がん性慢性疼痛患者に適したオピオイド鎮痛薬の製剤・剤型とは？	30
CQ9：非がん性慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療の適応症例は？	31
CQ10：オピオイド鎮痛薬による治療を避けるべき慢性疼痛患者の特徴は？	33
CQ11：オピオイド鎮痛薬による治療を開始する際に必要な患者評価は？	34
2. オピオイド鎮痛薬による治療の開始	36
CQ12：オピオイド鎮痛薬による治療を開始する際に確認しなければならないことは？	36

CQ13 : オピオイド鎮痛薬による治療を行うにあたって 同意・契約をどのように考えるか？	38
CQ14 : オピオイド鎮痛薬による治療の開始後に 評価することは？	39
CQ15 : オピオイド鎮痛薬による治療において、開始、維持、 上限の用量をどのように考えるか？	43
CQ16 : オピオイド鎮痛薬による治療中に生じる突然増強する 痛みに、どのように対処するのか？	44
<b>3. オピオイド鎮痛薬による治療の副作用</b>	<b>46</b>
CQ17 : オピオイド鎮痛薬にはどのような副作用があるのか？	46
CQ18 : オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐をどのように 管理するのか？	47
CQ19 : オピオイド鎮痛薬による便秘をどのように 管理するのか？	48
CQ20 : オピオイド鎮痛薬による眠気をどのように 管理するのか？	49
CQ21 : オピオイド鎮痛薬の長期使用で注意しなければならない 副作用は？	50
<b>4. オピオイド鎮痛薬の不適切使用</b>	<b>52</b>
CQ22 : オピオイド鎮痛薬による治療中に注意することは？	52
CQ23 : オピオイド鎮痛薬の乱用とはどのようなものか？	53
CQ24 : オピオイド鎮痛薬の身体依存とはどのようなものか？	54
CQ25 : オピオイド鎮痛薬の精神依存とはどのようなものか？	55
CQ26 : オピオイド鎮痛薬の退薬症候とはどのようなものか？	56
CQ27 : オピオイド治療中の不適切使用（乱用、精神依存）を どのように評価したらよいのか？	57
CQ28 : オピオイド鎮痛薬の不適切使用に陥った患者に対する 対処は？	60
CQ29 : オピオイド鎮痛薬の急性中毒（誤用に伴う深刻な副作用） とは？	62
<b>5. オピオイド鎮痛薬による治療の中止</b>	<b>64</b>
CQ30 : オピオイド鎮痛薬による治療期間はどのように 考えたらよいか？	64
CQ31 : オピオイド鎮痛薬による治療の中止のタイミングは？	65
CQ32 : オピオイド鎮痛薬はどのように減量・中止したら よいか？	66
CQ33 : オピオイド鎮痛薬による治療が長期化、高用量化する 可能性の高い患者の特徴は？	68
<b>6. オピオイド鎮痛薬による治療の適応疾患</b>	<b>69</b>
CQ34 : オピオイド鎮痛薬による治療は慢性腰痛に対して 有効か？	69

<b>CQ35</b> : オピオイド鎮痛薬による治療は変形性関節症の痛みに対して有効か？	70
<b>CQ36</b> : オピオイド鎮痛薬による治療は脊髄損傷後疼痛に対して有効か？	71
<b>CQ37</b> : オピオイド鎮痛薬による治療は带状疱疹後神経痛に対して有効か？	71
<b>CQ38</b> : オピオイド鎮痛薬による治療は外傷後末梢神経障害性疼痛(術後遷延痛, 幻肢痛)に対して有効か？	72
<b>CQ39</b> : オピオイド鎮痛薬による治療は有痛性糖尿病性神経障害に対して有効か？	73
<b>CQ40</b> : オピオイド鎮痛薬による治療は複合性局所疼痛症候群(CRPS)の痛みに対して有効か？	74
<b>CQ41</b> : オピオイド鎮痛薬による治療は中枢性疼痛に有効か？	75
<b>CQ42</b> : オピオイド鎮痛薬による治療は線維筋痛症の痛みに対して有効か？	76
<b>7. オピオイド鎮痛薬各論</b>	<b>78</b>
1) コデイン	
<b>CQ43</b> : コデインはどのようなオピオイド鎮痛薬か？	78
<b>CQ44</b> : コデインの使い方は？	79
<b>CQ45</b> : コデインの使用上の注意点は？	80
2) ترامadol	
<b>CQ46</b> : ترامadolとはどのようなオピオイド鎮痛薬か？	82
<b>CQ47</b> : ترامadolの使い方は？	83
<b>CQ48</b> : ترامadolの使用上の注意点は？	84
3) ブプレノルフィン貼付剤	
<b>CQ49</b> : ブプレノルフィン貼付剤はどのようなオピオイド鎮痛薬か？	86
<b>CQ50</b> : ブプレノルフィン貼付剤の使い方は？	87
<b>CQ51</b> : ブプレノルフィン貼付剤の使用上の注意点は？	88
4) モルヒネ	
<b>CQ52</b> : モルヒネはどのようなオピオイド鎮痛薬か？	90
<b>CQ53</b> : モルヒネの使い方は？	91
<b>CQ54</b> : モルヒネの使用上の注意点は？	93
5) フェンタニル貼付剤	
<b>CQ55</b> : フェンタニル貼付剤はどのようなオピオイド鎮痛薬か？	95
<b>CQ56</b> : フェンタニル貼付剤の使い方は？	96
<b>CQ57</b> : フェンタニル貼付剤の使用上の注意点は？	98
6) オキシコドン乱用防止製剤	
<b>CQ58</b> : オキシコドンの乱用防止製剤は効果があるか？	100

8. その他	101
CQ59 : オピオイド鎮痛薬と鎮痛補助薬の併用は有効か？	101
CQ60 : オピオイド鎮痛薬による治療中の自動車運転は？	102
CQ61 : オピオイド鎮痛薬による治療中の海外渡航は？	104
<b>Ⅲ. がん患者の慢性疼痛</b>	<b>111</b>
CQ62 : がん患者が訴える痛みにはどのようなものがあるか？	112
CQ63 : がんが直接の原因となる痛みに対する オピオイド鎮痛薬による治療は？	113
CQ64 : がん以外の痛みに対する オピオイド鎮痛薬による治療は？	114
CQ65 : がん患者のケミカルコーピングとは？	115
CQ66 : がん患者の術後痛の薬物療法は？	116
<b>Ⅳ. 術後痛</b>	<b>119</b>
CQ67 : オピオイド鎮痛薬による治療は術後痛に有効か？	120
CQ68 : 術後痛のオピオイド鎮痛薬による治療の期間は？	121
CQ69 : 本邦で術後痛に使用可能なオピオイド製剤は？	121
索引	259

「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 改訂第2版」作成・執筆者

#### 学術顧問

細川 豊史〔代表理事〕 京都府立医科大学 疼痛・緩和医療学教室 教授 ※あり（ファイザー(株)）

#### 学術顧問／外部委員

鈴木 勉 星薬科大学 薬物依存研究室 特任教授 ※あり（塩野義製薬(株)）

#### 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作成ワーキンググループ委員

山口 重樹〔委員長〕 獨協医科大学 麻酔科学講座 教授 ※あり（ヤンセンファーマ(株), 久光製薬(株), テルモ(株)）

伊達 久〔副委員長〕 仙台ペインクリニック 院長 ※なし

福井 聖〔副委員長〕 滋賀医科大学附属病院 ペインクリニック科 病院教授 ※なし

岩下 成人〔委員〕 滋賀医科大学附属病院 ペインクリニック科 学内講師 ※なし

上野 博司〔委員〕 京都府立医科大学 疼痛・緩和医療学教室 准教授 ※なし

境 徹也〔委員〕 佐世保共済病院 ペインクリニック麻酔科 部長 ※なし

木村 嘉之〔委員〕 獨協医科大学 麻酔科学講座 准教授 ※なし

※は利益相反の開示

## はじめに

### 本ガイドライン作成の背景：痛み診療の意義

本邦では、社会の高齢化が進み、平均寿命のみならず健康寿命への関心が高まり、生活の質（QOL）や日常生活動作（ADL）の維持の重要性が指摘されるようになってきている。痛みは、患者のQOLやADLを著しく障害するばかりではなく、生産性の喪失や医療費の増加といった社会問題にもつながりかねない。国民が訴える痛みに対して適切に対応すべく、日本ペインクリニック学会はこれまでに各種ガイドラインの整備を進めてきた。その一つが、本ガイドラインである「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」である。オピオイド鎮痛薬は強力な痛みの緩和作用を持つが、その一方で不適切な使用により様々な問題を引き起こす可能性がある。特に、非がん性の慢性疼痛では、不適切なオピオイド鎮痛薬の使用は、痛みによって損なわれた患者のQOLやADLが改善されないだけでなく、悪化させてしまうことがある。本邦では、2011年に一部のオピオイド鎮痛薬に非がん性慢性疼痛への効能効果が追加され、非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方が正式に解禁され、痛みの医療において浸透しつつある。今後も、オピオイド鎮痛薬は非がん性慢性疼痛を抱える患者のQOLやADLの向上のための一つの選択肢として定着していくものと考えられる。それらのことを考慮して、本ガイドラインは2012年に初版が発表されるに至った。

また、慢性疼痛の治療には、オピオイド鎮痛薬による治療のみでなく、個々に応じた他の薬による治療や神経ブロック、リハビリテーション、認知行動療法、集学的治療などを含めた多面的な治療が必要である。その試みが、オピオイド鎮痛薬による治療の安全性と有効性を高め、オピオイド鎮痛薬の減量につながるはずである。そのためにも、本学会が発表している「ペインクリニック治療指針」や「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」などもよく理解する必要があることも強調したい。

### ガイドラインの改訂への経緯

本ガイドラインが発表された2012年の状況と2017年現在の状況とでは、痛み診療の事情は少し異なってきている。ガイドラインの改訂作業の開始にあたって本ワーキンググループで考慮したことは、以下に示す2点である。1点目は、本邦において非がん性慢性疼痛に対して処方可能なオピオイド鎮痛薬の種類が増えたことにより、オピオイド鎮痛薬による治療が身近になっていることである。2点目は、既に非がん性慢性疼痛に対して長年にわたってオピオイド鎮痛薬を処方してきた国々において、処方に伴う様々な問題が明確になり、それらの国におけるオピオイド鎮痛薬の処方が「推奨」から「規制」に変わりつつあることである。

本邦では、2011年当初、非がん性慢性疼痛に対して処方可能なオピオイド鎮痛薬は、一部のフェンタニル経皮吸収型製剤（3日用）、コデインリン酸塩、モルヒネ塩酸塩のみであった。しかしながら、現在、各種トラマドール製剤（アセトアミノフェン配合錠、口腔内崩壊錠、徐放錠）、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤、フェンタニル経皮吸収型製剤（1日用）と、次々と選択肢が増えつつある。また、今後もその選択肢は増えることが予想さ

れている。非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方を選択肢が増えることは、痛みに悩む患者にとって福音になることは間違いない。特に、医療用麻薬性鎮痛薬に指定されていないオピオイド鎮痛薬の非がん性慢性疼痛への効能・効果の追加は、よりオピオイド鎮痛薬による治療を身近な存在にしたはずである。しかし、身近になった反面、オピオイド鎮痛薬が痛みの治療における安易な逃げ場になってしまう可能性もある。このことを含め、本邦の現況を考慮したガイドラインへの改訂の必要性が急務となった。

そして、これまで一定の見解が得られていなかった非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬に関する様々なエビデンスが揃い始めている点もガイドラインの改訂を考慮する後押しになった。これまでに明確にされていることは、非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方で、「わかっていることは長期使用による様々な問題点」、「わかっていないことは長期使用による安全性と有効性」という、医療者のみならず国民全体が期待していたものとは異にするものばかりである。そのことを含めて、諸外国では非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方に関するガイドラインの改訂作業が行われるようになってきている。新しいガイドラインは厳しい内容に改訂されたものばかりである。また、アジアの国々においても、非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方に関するガイドラインの整備や勧告の発信が行われるようになってきている。本学会が2011年に発表したガイドラインに英訳が併記されていたこともあって、一部の国のガイドラインでは、本邦のガイドラインに記載された内容が十分に考慮され、引用もされている。このことは、本邦における非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の処方状況が世界的に注目されていることを意味する。

このような状況を考慮して、日本ペインクリニック学会は「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作成ワーキンググループ」を招集し、改訂版作成に取り掛かることになった。そして、初版で最も重要なメッセージ、「オピオイド鎮痛薬に関する社会の秩序を守る」、「オピオイド鎮痛薬の弊害から患者を守る」、「オピオイド鎮痛薬を用いて患者を救う」という3つの基本原則（[図1](#)）を堅持し、本邦の現状、国外の動向を考慮したガイドラインへ改訂するに至った。

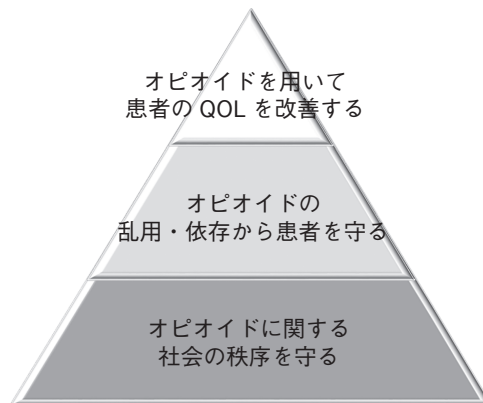


図1 本ガイドラインの骨子

### ガイドラインの改訂点

以下に述べる点を考慮して本ガイドラインの改訂を行った。

#### 1) 本学会が発表している他のガイドラインとの整合性の確認

初版のガイドラインでは調整できなかった他の治療指針やガイドラインとの整合性を図った。例えば、「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」とは多くの内容が重なるため、極力、内容の同一性を保った。

#### 2) Minds 診療ガイドライン作成手引きに則ったガイドラインの作成

本ガイドラインの公益性を高めるために、Mindsの基本方針に準じたガイドラインの作成に努めた。例えば、基本的にはすべての項目をクリニカルクエスト形式の記載とした。

#### 3) 各種用語の理解と整理

本ガイドラインの改訂に際して、本ガイドラインを活用する医療者が理解しやすいように、そして、誤解されないようにするため、以下に示す点について用語の統一を図った。他のガイドラインと若干異なる、違和感を覚えるなどの点もあるかもしれないが、実用的な用語重視とした。

- ①「慢性[疼]痛」は、日本ペインクリニック学会の理事会で、「慢性疼痛」、「慢性痛」のいずれの用語を使用してもよいとの方針が打ち出されたことを受けて、改訂版では薬物の添付文書上の記載である「慢性疼痛」と表記した。
- ②「薬物」と「薬剤」という用語の使い分けについて、薬の作用に言及する場合には「薬物」、剤型に言及する場合には「薬剤」を用いた。「貼付剤」に関しては、剤型により重点が置かれるために、「貼付薬」ではなく「貼付剤」と表記した。
- ③「オピオイド」と「オピオイド鎮痛薬」という用語の差別化を明確にするために、鎮痛作用を有する薬物についてはすべて「オピオイド鎮痛薬」と表記した。
- ④初版では「オピオイド治療」という用語が使用されていたが、「オピオイド治療」にはオピオイド鎮痛薬の精神依存に対する治療も含まれてしまうため、本ガイドラインの趣旨を考慮して、「オピオイド鎮痛薬による治療」と表記した。
- ⑤オピオイド鎮痛薬の分類には、「弱オピオイド鎮痛薬」や「強オピオイド鎮痛薬」という用語が使用されることがある。しかし、本ガイドラインでは、各々のオピオイド鎮痛薬の薬理学的特性を重視し、トラマドールやコデインはオピオイド鎮痛薬〔軽度〕、ブプレノルフィンもオピオイド鎮痛薬〔中等度〕、本邦では医療用麻薬鎮痛薬に指定されているモルヒネ、フェンタニル等はオピオイド鎮痛薬〔強度〕と記載した。
- ⑥オピオイド受容体のサブタイプの一つである $\mu$ 受容体の分類については、薬理学的観点から「 $\mu_1$ 」および「 $\mu_2$ 」受容体と記載した。この分類についての詳細は欄外に記載した。
- ⑦「ケミカルコーピング」は、薬物依存の領域で用いられている用語である。オピオイド鎮痛薬による治療領域では、まだ一般的ではないが、今後、がんによる痛みの治療を必要とする長期サバイバーが増えることを予想すると、非常に重要な用語である。そのため、本ガイドラインではこの用語を採用し、クリニカルクエストでの内容を記載した。

本改訂版では、がん長期サバイバー患者の痛み、術後遷延痛、特殊な患者についても触れている。しかしながら、小児に関しては触れていない。このことは、非がん性慢性疼痛を訴える小児に対するオピオイド鎮痛薬の安全性と有効性が確認されていないからではなく、本ガイドラインが小児を対象としていないためであることを強調したい。

本改訂版では、クリニカルクエスション形式を取り入れたため、初版に比較してかなり臨床に即した内容となっており、より実臨床に役立つ情報が記載されている。また、初版同様、後半に英訳を記載した。これは、初版がアジア系人種を対象とした、初のガイドラインであったこと、本邦での非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方の方の動向やガイドラインの内容が、今、世界的に注目されているからである。

本改訂版は、本稿は日本ペインクリニック学会「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作成ワーキンググループ」の委員が中心となり、度重なる会議と議論を基盤として作成した。また、薬理学的な専門的知識に関しては、鈴木 勉先生（星薬科大学 特任教授：WHO 薬物依存専門委員会 委員）に顧問として参加していただき、適切な助言をいただいた。

最後に本改訂版作成にあたり、多大なご尽力をいただいた日本ペインクリニック学会「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作成ワーキンググループ」の委員、ご指導をいただいた顧問、日本ペインクリニック学会会員、関係学会の皆様にご場を借りて、感謝の意を表す。

山口 重樹  
日本ペインクリニック学会  
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  
作成ワーキンググループ委員長

## 本ガイドラインの要旨

1. 本ガイドラインは、本邦における非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による適切な治療法について、理解・普及するための指針である。
2. 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の目的は、有害事象による生活の質（QOL）の悪化をきたすことなく、患者の痛みを緩和し、痛みのために低下していたQOLを改善することである。
3. 本邦での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は、がん性疼痛に対する治療理念とは全く異なる理念に基づくことを認識しなければならない。
4. 市販の各種オピオイド鎮痛薬の添付文書に記載された内容は遵守されなければならない。
5. 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は、いずれの患者にも適応されるものではなく、以下の基準を満たした患者に限定されるべきである。
  - 1) 持続する痛みの器質的原因が明白である。
  - 2) オピオイド鎮痛薬による治療以外に有効な痛みの緩和手段がない。
  - 3) オピオイド鎮痛薬による治療の目的が理解できている。
  - 4) 薬物のアドヒアランスが良好である（服薬遵守できる）。
  - 5) 物質依存あるいはアルコール依存の既往がない。
  - 6) 痛みの器質的要因が心理社会的要因を上回る症例。
6. 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の開始にあたっては、患者および家族に、オピオイド鎮痛薬処方インフォームド・コンセントを十分にを行い、トラマドール以外は同意書を作成する。
7. オピオイド鎮痛薬処方にあたっては、副作用に対する何らかの対策を検討する。
8. 現時点では、モルヒネ塩酸塩換算量 60 mg/日以下のオピオイド鎮痛薬で治療することを推奨し、上限はモルヒネ塩酸塩換算量で 90 mg/日と考えることを強く推奨する。
9. オピオイド鎮痛薬〔強度〕については、治療期間は3カ月が基本であり、最長でも6カ月で休薬を考慮して減量を検討すべきである。トラマドールはこの限りではないが、常に必要性について検討しながら、不要な長期継続を避ける。
10. 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では、長期治療に伴う様々な問題を回避するために、常に患者評価と薬物管理を徹底する必要がある。

オピオイド鎮痛薬の換算表

経口モルヒネ 塩酸塩 (mg)	経口トラマ ドール (mg)	経口コデイン リン酸塩 (mg)	ノルspan <sup>®</sup> テープ (mg)	フェントス <sup>®</sup> テープ (mg) ※ 4	ワンデュロ <sup>®</sup> パッチ (mg) ※ 5	デュロテップ <sup>®</sup> MTパッチ (mg) ※ 6
30	150	180	20	1	0.84	2.1
60	300	※ 2	※ 3	2	1.7	4.2
90	※ 1			3 (1+2)	2.54 (0.84+1.7)	6.3 (2.1+4.2)

※ 1：トラマドールは 300 mg が臨床有効限界

※ 2：コデインは 300 mg が臨床有効限界

※ 3：ノルspan<sup>®</sup> テープは 20 mg 上限投与量

ノルspan<sup>®</sup> テープ 20 mg は 0.48 mg /日のブプレノルフィンを放出

※ 4：フェントス<sup>®</sup> テープ 1 mg は 0.3 mg /日のフェンタニルクエン酸塩を放出

※ 5：ワンデュロ<sup>®</sup> パッチ 0.84 mg は 0.3 mg /日のフェンタニルを放出

※ 6：デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg は 0.3 mg /日のフェンタニルを放出

## 本ガイドラインの作成方法

### ガイドラインの基本構成

本ガイドラインの構成は医療情報サービス「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に沿った項目立てとし、CQ（クリニカルクエスチョン）、要約、エビデンスレベル、推奨度、解説を示すことを作成の基本とした。オピオイド鎮痛薬の基礎知識を理解するための項目では、解説もしくはエビデンスレベルのみ提示した項目も含まれている。各項目は、本ガイドライン作成ワーキンググループ（WG）メンバーで作成した。

### クリニカルクエスチョン（clinical question：CQ）の作成

クリニカル・クエスチョン（CQ）は、本ガイドライン作成ワーキンググループ（WG）メンバーと各項目執筆担当者が案を作り、CQに対する要約と解説を作成した。

### エビデンスレベル

治療のエビデンスレベルは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に沿って、CQに対して、Q&AのAにあたる部分、アウトカムごとのシステムティックレビューのまとめに、以下の全体的な評価を加えて作成した。

CQに対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」における推奨度作成のためのエビデンス総体の総括を基に

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある
- B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

と規定した。

### 推奨度の決定

推奨度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に沿って、CQに対して、そのアウトカムごとのシステムティックレビューを行い、そのアウトカムごとのエビデンスレベルを総合して、以下のように推奨度を定めることを基本とした。

推奨の強さは、

- 1：強く推奨する、推奨の強さ
- 2：弱く推奨する（提案する）

の2通りで提示した。推奨の強さを決められない場合、明確な推奨ができない場合には、「なし」と表示した。

要約の最後に、上記推奨の強さ「1」にエビデンスの強さ（A, B, C, D）を併記した例を挙げる。

- 1) 患者Pに対して治療Iを行うことを推奨する（1A）  
=（強い推奨，強い根拠に基づく）

- 2) 患者 P に対して治療 C に比べ治療 I を行うことを提案する (2C)  
= (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)
- 3) 患者 P に対して治療 C も治療 I も行わないことを提案する (2D)  
= (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する (1B)  
= (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)

エビデンスレベルが低くても、ベネフィット（益，利益，有益性）とリスク（害，不利益）のバランスが大きな違いならば，強い推奨になり得るし，エビデンスレベルが高くても，リスク-ベネフィットのバランスがわずかな違いならば，弱い推奨になり得ることを考慮して決定した。

推奨度，エビデンスレベルは以下の原則を考慮して総合的に判断した。

1. エビデンスの強さと推奨度は別のもので，推奨度決定の一要素がエビデンスの強さに過ぎない，
2. 推奨度はエビデンスの強さも考慮した上でのコンセンサスである，
3. エビデンスの強さは，アウトカムごとのシステマティックレビューの総合によって示される，
4. エビデンスの強さは，特定のアウトカムの評価だけでなく，害を含め重要なアウトカムはすべて評価して決定する。

推奨の強さの提示は，執筆担当者がまず提示し，本ガイドライン作成 WG メンバーでクロスチェックを 2 回行い，最終的には本ガイドライン作成 WG 全員で決定した。重要な論文をすべてピックアップし，重要なアウトカムをすべて評価し，リスクも含めて，全体のエビデンスが提示して，推奨するかどうかの議論を行った。

### 原稿の推敲

各担当者が作成した記述内容について，本ガイドライン作成 WG メンバーがクロスチェック形式で，2 回，査読と推敲を行い，最終的には各原稿を本ガイドライン作成 WG 全員で査読と推敲を行った。各 CQ に対する推奨度は WG 全員で最終決定した。

### 文献の検索と採用

参考文献として採用する文献は，古い文献しかないものもあり，結果的には年代にこだわらず，最新の文献まで全文を網羅することになった。参考文献の検索は，PubMed，医中誌（会議録を除く），コクランの検索式で検索できる範囲とした。

### 利益相反

利益相反については，本ガイドライン作成に関わった全員を対象とし，本学会利益相反規定に沿って，開示基準額を超える場合には企業名を記載することとした。

### 治療の適応にあたって

医療者は推奨レベルのみを一読するのではなく，本文，まとめ，解説を十分に読み込んだ上で薬物療法の施行を検討するようにお願いしたい。

## 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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。

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<sup>1)</sup>

**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<sup>1)</sup>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、 $\mu$ 、 $\delta$ および $\kappa$ 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	$\mu$ オピオイド受容体		$\kappa$ オピオイド受容体	$\delta$ オピオイド受容体
	$\mu_1$ オピオイド受容体 <sup>注1</sup>	$\mu_2$ オピオイド受容体 <sup>注1</sup>		
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：**  $\mu$  オピオイド受容体の  $\mu_1$ 、 $\mu_2$  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  $\mu_1$ 、拮抗されない便秘などを  $\mu_2$  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<sup>1)</sup>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<sup>1)</sup>は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<sup>注2</sup>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

#### CCQ4：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」<sup>1)</sup>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<sup>1)</sup>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	$\mu$ 受容体	$\delta$ 受容体	$\kappa$ 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體なども含まれる。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」）<sup>注3</sup>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<sup>1)</sup>。

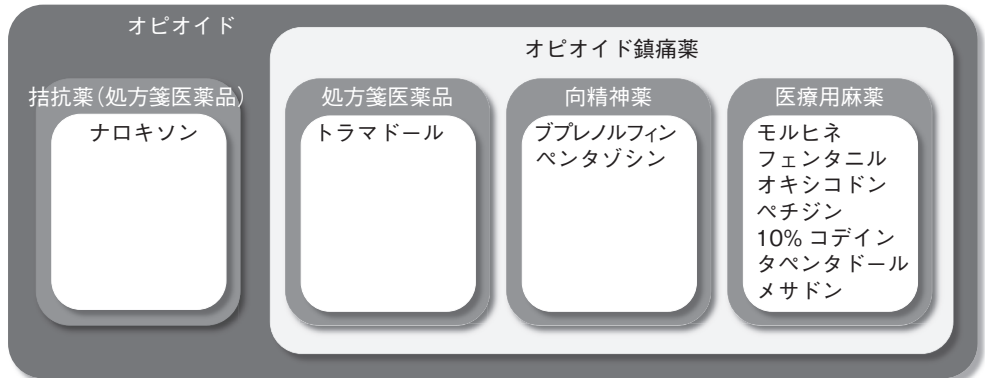


図1 「麻薬及び向精神薬取締法」における医療用麻薬の分類（文献2より引用一部改変）  
本邦では、ほとんどのオピオイドが「麻薬及び向精神薬取締法」で厳しく規制されている。オピオイドの「麻薬及び向精神薬取締法」規制上の分類は上記のとおりである。

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

## 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

# 1. 総論

## CQ6：本邦において慢性疼痛患者に処方可能なオピオイド鎮痛薬は？

注1：「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。

本邦で慢性疼痛患者に処方可能なオピオイド鎮痛薬は、「薬機法」<sup>注1</sup>と、これに基づいて規制された各薬物の添付文書に記載されているように、トラマドール、コデインリン酸塩、ブプレノルフィン貼付剤、モルヒネ、フェンタニル貼付剤などの一部のオピオイドのみに制限されている。

### エビデンス総体の総括：A

#### 解説：

本邦においては、「薬機法」により、薬物の承認にあたって施行された臨床試験の対象によって、添付文書上の効能・効果に違いがある。がん性疼痛に使用可能なオピオイド鎮痛薬と、非がん性慢性疼痛に使用可能なオピオイド鎮痛薬について、適切に理解して使い分ける必要がある。本邦では、この「薬機法」と「麻薬及び向精神薬取締法」の2つの規制により、オピオイド鎮痛薬の不適切処方と社会での氾濫が抑えられているとの見解がある<sup>1)</sup>。非がん性慢性疼痛に対するオ

表3 各種オピオイド鎮痛薬の「非がん性疼痛の適応」と「規制区分」

	薬品名（一般名）	剤型	非がん性疼痛の適応	規制区分
弱オピオイド鎮痛薬	トラマドール	トラマドール速放錠	あり	—
		トラマドール徐放錠	あり	
		トラマドール/アセトアミノフェン合剤	あり	—
	ブプレノルフィン	坐薬	なし	向精神薬
		貼付剤	あり	向精神薬
	ペンタゾシン	錠	なし	向精神薬
コデイン	1% [w/w]（散，錠）	あり	—	
	10% [w/w]（散）	あり	麻薬	
強オピオイド鎮痛薬	モルヒネ	錠，原末	あり	麻薬
		坐剤，内服液剤	なし	麻薬
		徐放剤すべて	なし	麻薬
	オキシコドン	錠，散	なし	麻薬
		徐放剤すべて	なし	麻薬
	フェンタニル	3日用経皮吸収型製剤 <sup>*1</sup>	あり	麻薬
1日用経皮吸収型製剤 <sup>*1</sup>		あり	麻薬	
	口腔粘膜吸収製剤，舌下錠	なし	麻薬	

\*1 現時点で後発品に適応なし

表4 本邦で慢性疼痛に使用可能な各種オピオイドの添付文書に記された効能・効果

薬品名	[商品名]	効能・効果
トラマドール速放錠	トラマール <sup>®</sup> 錠	非オピオイド鎮痛薬で治療困難な非がん性慢性疼痛
トラマドール徐放錠	ワントラム <sup>®</sup> 錠	非オピオイド鎮痛薬で治療困難な非がん性慢性疼痛
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠	トラムセット <sup>®</sup>	非オピオイド鎮痛薬で治療困難な非がん性慢性疼痛, 抜歯後の疼痛における鎮痛
ブプレノルフィン貼付剤	ノルスパン <sup>®</sup> テープ	非オピオイド鎮痛薬で治療困難な変形関節症, 腰痛症に伴う慢性疼痛における鎮痛
コデインリン酸塩	リン酸コデイン錠・散	疼痛時における鎮痛
モルヒネ塩酸塩	塩酸モルヒネ錠・末	激しい疼痛時における鎮痛・鎮静
フェンタニル貼付剤	デュロテップ <sup>®</sup> MT パッチ	非オピオイド鎮痛薬および弱オピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛
フェンタニル貼付剤	ワンデュロ <sup>®</sup> パッチ フェントス <sup>®</sup> テープ	非オピオイド鎮痛薬および弱オピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

ピオイド鎮痛薬による治療の大原則は、各薬物の添付文書上の効能・効果を遵守することである。

本邦ではすべての医療用医薬品の添付文書にその効能・効果が記され、薬物の適正処方が義務づけられている。オピオイド鎮痛薬も例外ではなく、非がん性慢性疼痛の治療では、処方可能なオピオイド鎮痛薬は限られている。表3に各種オピオイド鎮痛薬の「薬機法」, 「麻薬及び向精神薬取締法」上の分類（規制区分）と添付文書上の適応の有無を示す。

添付文書上で非がん性慢性疼痛患者に処方可能なオピオイド鎮痛薬であっても、効能・効果が一部の疾患に限られている薬物も存在する。例えば、ブプレノルフィン貼付剤は、現時点での添付文書上の効能・効果は「慢性腰痛症」と「変形性関節症」に限られている。

表4に本邦で使用可能な各種オピオイドの添付文書に記載された効能・効果を示す。現在は、この記載を遵守した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を行わなければならない。

#### 参考文献

- 1) Greberman SB, Wada K: Social and legal factors related to drug abuse in the United States and Japan. Public Health Rep 1994; 109: 731-737

生活の質：  
QOL：quality of life

### CQ7：オピオイド鎮痛薬による治療の目的は？

非がん性慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療の目的は、有害事象により患者の生活の質（QOL）の悪化をきたすことなく、痛みを緩和し、痛みのために低下していた生活の質（QOL）を改善することである<sup>1)</sup>。

#### 推奨度、エビデンス総体の総括：1A

#### 解説：

オピオイド鎮痛薬は、周術期管理、緩和ケア、非がん性慢性疼痛などの幅広い領域において、痛みの緩和によって患者に多大な恩恵をもたらす。しかし、各領域のオピオイド鎮痛薬による治療の特徴は、表5に示すように、その目的、方法、注意点は領域ごとに全く異なる。各領域のオピオイド鎮痛薬による痛みの治療のイメージを図2 a, b, cに示す。

表5 各領域のオピオイド治療の特徴

	使用目的	投与期間	問題点
周術期管理	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（数日間）	呼吸抑制、徐脈、低血圧など
緩和ケア	痛みの緩和 → QOLの改善、がんの治療の支持	限られた期間（数週間～数カ月間）	悪心・嘔吐、便秘、眠気など
非がん性慢性疼痛	QOLの改善 → 痛みにより損なわれていたQOLを向上させる	不確かな期間（数週間～数年） ただし、3カ月以内に止めることが望ましい	認知機能障害、腸機能障害、性腺機能障害、鎮痛耐性・痛覚過敏、使用傷害（乱用・依存）など

患者自己調節鎮痛：  
PCA：patient controlled analgesia

周術期の疼痛管理において、近年、オピオイド鎮痛薬は術中のみならず術後痛に対しても積極的に使用されるようになってきている。術後痛へのオピオイド鎮痛薬の投与は、患者自己調節鎮痛（PCA）に代表されるように、投与のタイミングは患者中心である。使用に際しての最大の注意点は呼吸抑制である。オピオイド鎮痛薬の投与期間は数日と極めて短期間であるため、乱用や依存（身体依存および精神依存）を生じる危険性は低い。

緩和ケアにおいては、最近の医療従事者並びに患者・家族への積極的な教育によって、多くのがん患者がオピオイド鎮痛薬の投与を受けるようになってきている。がん性疼痛患者におけるオピオイド鎮痛薬による治療の特徴は、「WHO方式三段階鎮痛（除痛）ラダー」にあるように、痛みの強さに応じてオピオイド鎮痛薬の選択、投与の開始、用量が決定されることである。オピオイド鎮痛薬の副作用（忍容性）が問題とならない限り、患者が満足を得られる痛みの緩和を目指して、適切なオピオイド鎮痛薬が選択され、必要に応じて増量される。したがって、がん性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療においては、急激な増量を行わない限り、

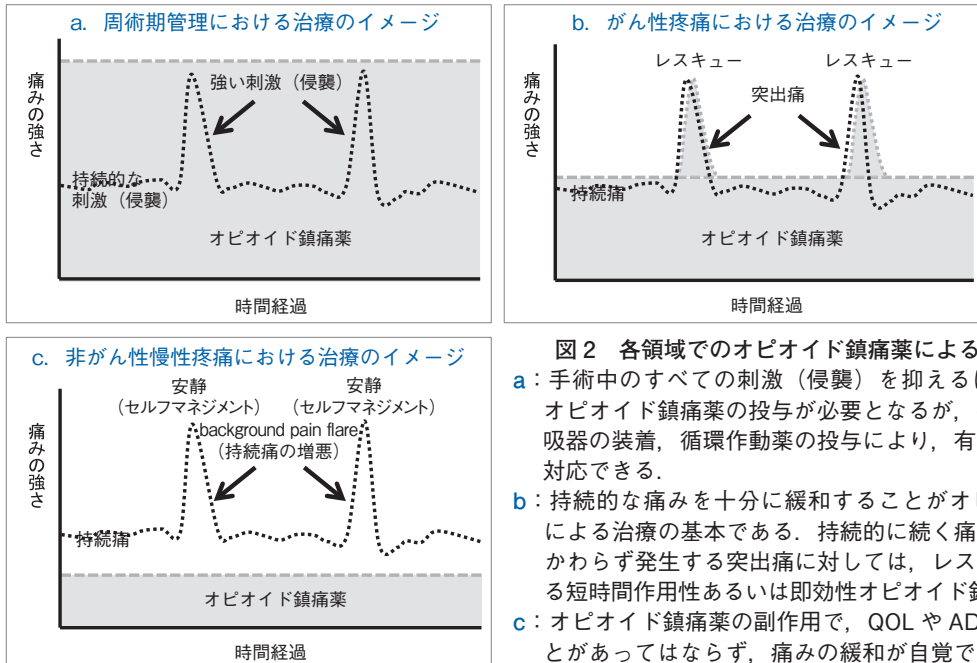


図2 各領域でのオピオイド鎮痛薬による痛みの治療

- a: 手術中のすべての刺激（侵襲）を抑えるほどの高用量のオピオイド鎮痛薬の投与が必要となるが、手術中は人工呼吸器の装着、循環作動薬の投与により、有害事象に容易に対応できる。
- b: 持続的な痛みを十分に緩和することがオピオイド鎮痛薬による治療の基本である。持続的に続く痛みの緩和にもかかわらず発生する突出痛に対しては、レスキューと呼ばれる短時間作用性あるいは即効性オピオイド鎮痛薬を用いる。
- c: オピオイド鎮痛薬の副作用で、QOLやADLが低下することがあってはならず、痛みの緩和が自覚できる最少用量のオピオイド鎮痛薬に止めなければならない。非がん性慢性疼痛においても突出痛に似た痛みの一過性の増強が存在するが、安静（セルフマネジメント）で対応するよう指導する。

呼吸抑制や過鎮静といった深刻な問題は発生しない。また、緩和ケアにおけるオピオイド鎮痛薬による治療の期間は、数週間から数カ月と限定されることが多く、乱用、依存（身体依存および精神依存）といった問題が生じることは少ない。

一方、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<sup>2)</sup>は、術後痛やがん性疼痛とは全く異なる。オピオイド鎮痛薬による治療の対象となる慢性疼痛患者の多くは、生死に直結しない状態であり、その治療目的はQOLの改善である。一方で、オピオイド鎮痛薬の投与期間が不確かで、比較的長期に及ぶ可能性があることなど、オピオイド鎮痛薬による治療の継続にあたって多くの副作用に直面する可能性が高い。その副作用は、悪心、便秘、眠気など、他の鎮痛効果を持つ薬物と類似するものから、高用量あるいは長期使用に伴うオピオイド鎮痛薬誘発性腸機能障害、性腺機能障害、オピオイド鎮痛薬誘発性痛覚過敏、オピオイド鎮痛薬使用障害（乱用、ケミカルコーピング、身体依存および精神依存等）など幅広く、非がん性慢性疼痛に特徴的なものも多い<sup>3)</sup>。したがって、非がん性慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療においては、患者に関わるすべての医療スタッフが、オピオイド鎮痛薬を用いる治療目的について熟知する必要がある。非がん性慢性疼痛においても、オピオイド鎮痛薬を用いる治療目的は痛みの緩和であるが、最終的な目標は非がん性慢性疼痛によって失われた何らかの日常生活を取り戻すこと、すなわちQOLの改善である。非がん性慢性疼痛に対するオピオ

ケミカルコーピング：  
chemical coping  
処方箋医薬品を本来の使用目的とは異なった用途で不適正使用すること。ケミカルコーピングの継続は薬物の耐性形成を早め、服用量を増やし、薬物依存への移行を生じる可能性がある。  
CQ65 参照

イド鎮痛薬による治療のこれまでの臨床報告からは、オピオイド鎮痛薬は痛みを緩和するのみならず、食欲、睡眠、楽しみ、仕事など、様々なQOLを改善することが明らかにされている。その一方で、治療の方向性を誤ると、オピオイド鎮痛薬が患者のQOLを低下させてしまうこともしばしばみられる。特に、痛みの緩和を追及し過ぎて、オピオイド鎮痛薬が高用量になった際に、オピオイド鎮痛薬による弊害が顕著になることが多い。したがって、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では、オピオイド鎮痛薬の処方に関しては、非がん性慢性疼痛治療に精通した経験豊富な医師が行い、処方を受ける患者は一定の基準を満たした患者に限定されるべきである。

#### 参考文献

- 1) Lee TH: Zero pain is not the goal. JAMA 2016; 315: 1575-1577
- 2) 齊藤洋司, 小川節郎, 眞下 節, 他: 慢性疼痛に対する薬物治療を中心とした治療実態調査 - 日本, 米国, ドイツの比較 -. Pharma Medica 2010; 28: 137-148
- 3) Abdel Shaheed C, Maher CG, et al: Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: A systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2016; 176: 958-968

#### CQ8: 非がん性慢性疼痛患者に適したオピオイド鎮痛薬の製剤・剤型とは?

吸収が速やかで、血中濃度が上昇しやすい剤型のオピオイドは乱用されやすい。そのため、非がん性慢性疼痛の治療には徐放製剤のオピオイドが適している。

**推奨度, エビデンス総体の総括: 1A**

#### 解説:

本邦では、慢性疼痛患者に処方できるオピオイド鎮痛薬の種類や剤型は限られており、これらの限定された薬物・剤型により、治療を行わなければならない。慢性疼痛に保険適応があるオピオイド鎮痛薬には、非がん性慢性疼痛治療に推奨される製剤と慎重に継続使用しなければならない製剤とがある。したがって、オピオイド鎮痛薬使用障害（乱用、ケミカルコーピング、精神依存）を引き起こす危険性が低いオピオイド製剤の選択が重要となる。

乱用を起こしやすいオピオイド鎮痛薬は、吸収が速やかで、血中濃度の上昇が速やかな剤型である。最も乱用に好まれる製剤は、注射剤、吸入剤であり、反対に好まれない製剤は貼付剤である（図3）。経口剤においては、速放製剤は乱用に好まれ、徐放製剤は好まれ難いことが指摘されている。経口の徐放剤であっても、破砕などにより容易に速放化が可能なオピオイド製剤では、乱用に使用される可能性があるので注意が必要である。欧米での経験から推察すると、本邦で慢性疼痛に効能・効果を有するオピオイド製剤において、乱用の危険性が低い製剤は、フェンタニル貼付剤とブプレノルフィン貼付剤である。

一方、慢性疼痛に保険適応のあるモルヒネ塩酸塩やコデインリン酸塩の剤型は

ケミカルコーピング:  
chemical coping  
処方箋医薬品を本来の使用目的とは異なった用途で不適正使用すること。ケミカルコーピングの継続は薬物の耐性形成を早め、服用量を増やし、薬物依存への移行を生じる可能性がある。  
CQ65 参照

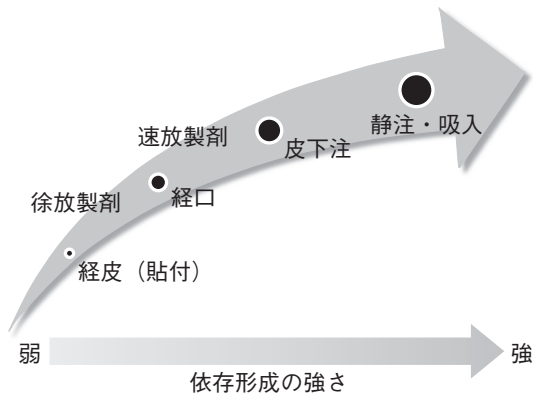


図3 オピオイドの精神依存の形成と剤型の関連について

速放製剤であるため、それらの長期使用、高用量投与にあたっては、オピオイド鎮痛薬の使用障害の発生に注意を要する<sup>1,2)</sup>。

しかし、フェンタニル貼付剤、ブプレノルフィン貼付剤、トラマドール製剤であっても、オピオイド鎮痛薬使用障害をきたさないというわけではなく、常に慎重に投与すべきである<sup>3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Iwanicki JL, Severtson SG, McDaniel H, et al: Abuse and diversion of immediate release opioid analgesics as compared to extended release formulations in the United States. PLoS One 2016; 11: e0167499
- 2) Butler SF, Benoit C, Budman SH, et al: Development and validation of an Opioid Attractiveness Scale: A novel measure of the attractiveness of opioid products to potential abusers. Harm Reduct J 2006; 3: 5
- 3) 鈴木 勉: 第V II章副作用対策: 4. 依存性, 耐性 (精神・身体). (日本緩和医療薬学会・編: 臨床緩和医療薬学). 真興交易医書出版部, 東京, 2008, 167-174

#### CQ9: 非がん性慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療の適応症例は?

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は、痛みの器質的要因が心理社会的要因を上回る症例にのみに限定されるべきである。

**推奨度, エビデンス総体の総括: 1A**

#### 解説:

本邦において、すでに「ペインクリニック治療指針 改訂第5版」や「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第2版」, 「インターベンショナル痛み治療ガイドライン」などの痛み治療の指針, ガイドラインが公開されているが、これらのガイドラインに沿った治療が行われた後に、本ガイドラインを参考として、

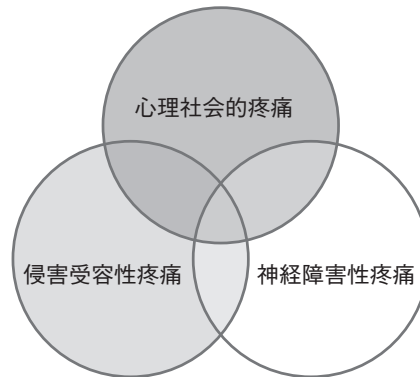


図4 非がん性慢性疼痛の病態

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が、考慮・検討されるべきである。

痛みの持続に器質的要因が関与している非がん性慢性疼痛症例のほぼすべてがオピオイド鎮痛薬による治療の対象となる。非がん性慢性疼痛は病態別に大きく侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心理社会的疼痛の3つに分類される(図4)。それらの痛みが複雑に影響し合っていることが少なくないことが、非がん性慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療を複雑にしている。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が対象となる症例は、痛みの要因を見極め、器質的要因が関与している症例に限定されなければならない。

侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛ともに、オピオイド鎮痛薬によって一定の痛みの緩和が得られることは広く認められており、多くのガイドラインにおいてもオピオイド鎮痛薬が選択肢の一つとして記載されている<sup>1)</sup>。

しかし、決して忘れてはならないことは、ガイドラインに記載されているからといって、非がん性慢性疼痛においてオピオイド鎮痛薬が痛みの緩和手段として第一選択ではないことである。言い換えれば、痛みを緩和する可能性のあるすべての治療法を用いても痛みが緩和されない場合に、初めてオピオイド鎮痛薬の処方「検討」されるべきである。「選択」ではなく、「検討」されるということが強調されるべきである。

#### 参考文献

- 1) O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al: European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain 2017; 21: 3-19

**CQ10：オピオイド鎮痛薬による治療を避けるべき慢性疼痛患者の特徴は？**

痛みの持続に心理社会的要因が大きく関わっていることが推測される患者，物質使用障害や精神疾患の既往を有する患者には，オピオイド鎮痛薬による治療は避ける。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1A****解 説：**

器質的要因が痛みの持続に関与している非がん性慢性疼痛のほぼすべての症例が，オピオイド治療の対象となると述べた。これは言い換えれば，痛みの持続に器質的要因の関与が明確でない場合は，オピオイド鎮痛薬による治療の適応とならないということである。さらに，器質的要因の関与が明らかであっても，痛みの持続に心理社会的要因の存在が推測される場合には，オピオイド鎮痛薬による治療は避ける。痛みそのものに対するオピオイド鎮痛薬の効果が判定できない可能性があるからである。物質使用障害，精神疾患の既往を有する患者においても，オピオイド鎮痛薬による治療は避ける。

心理社会的要因の関与する痛みに対して，オピオイド鎮痛薬による治療は選択してはならない。内因性オピオイドとオピオイド受容体系は，ヒトの認知，精神情動の起伏，性格，気分などをコントロールしており，心理社会的問題を持つ患者はオピオイド鎮痛薬の使用障害を生じる危険性が高い。

薬物乱用歴患者を除外した，オピオイドの依存に関する前向き研究では，精神依存症発現率0.19%程度と報告されているが，継続的にオピオイド治療を行っている患者の精神依存症発現率は予想以上に高いとの報告もある。また，非がん性慢性疼痛患者では，常軌を逸した行動に陥る患者は40%程度，薬物乱用する患者は20%程度，精神依存に陥る患者は2～5%程度あるとの報告もある。

オピオイド鎮痛薬の使用障害のリスクとして，アルコールを含めた物質使用障害，精神疾患の既往が指摘されている。

**参考文献**

- 1) Webster LR, Webster RM: Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Med* 2005; 6: 432-442
- 2) Edlund MJ, Steffick D, Hudson T, et al: Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2007; 129: 355-362
- 3) Fishbain DA, Cole B, Lewis J, et al: What percentage of chronic non-malignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Med* 2008; 9: 444-459
- 4) Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, et al: Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain* 2001; 2: 197-204
- 5) Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, et al: Randomised trial of oral morphine

## II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

- for chronic non-cancer pain. Lancet 1996; 347: 143-147
- 6) Adams EH, Chwiecko P, Ace-Wagoner Y, et al: A study of AVINZA (morphine sulfate extended-release capsules) for chronic moderate-to-severe noncancer pain conducted under real-world treatment conditions: the ACCPT Study. Pain Pract 2006; 6: 254-264
  - 7) <http://americanpainsociety.org/uploads/education/guidelines/chronic-opioid-therapy-cnep.pdf>

### CQ11：オピオイド鎮痛薬による治療を開始する際に必要な患者評価は？

オピオイド鎮痛薬による治療を開始する際には、注意深い問診・診察によって依存・乱用のリスクの高い患者を除外することが最も重要である。また、治療開始後も、定期的にオピオイド鎮痛薬の厳重な使用管理が必要である。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1A**

#### 解 説：

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は、長期に及ぶ可能性があるため、患者選択が最も重要となる。オピオイド鎮痛薬による治療についての説明を患者に行う以前に、オピオイド鎮痛薬処方に対応しい患者かどうか包括的に患者を診察・評価しなければならない。特に、精神疾患やアルコールを含めた物質使用障害の既往の有無、持続する痛みの心理社会的背景などについて、時間をかけて評価する必要がある。

痛みは、患者にとって苦痛で、多大なるストレスを与えている可能性が高いが、非がん性慢性疼痛では緊急に痛みの緩和を必要とする病態は少ない。痛みの病態に心理社会的要因の関与が疑われる際には、時間をかけた診察と長期間の観察によって、まず患者に関する様々な情報を収集し、同時に患者との信頼関係を築き、その上で、オピオイド鎮痛薬による治療の適否が検討されるべきである。心理社会的背景の評価は長期間を要することが多い。

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が検討された患者では、既存の各種心理テスト、調査票（アンケート）を用いて、心理社会的背景を客観的に評価する。もし、オピオイド鎮痛薬による治療中に心理社会的背景が痛みの強さや継続に影響していると判断された場合には、オピオイド鎮痛薬による治療の中止の検討もしくは精神科医等の診察を仰ぐことが望ましい。

欧米においては、各種患者スクリーニングツール（評価票）が発表されているが、本邦では医療環境、文化的背景などが異なるため、現時点で推奨できる評価票はない。そのため、ここでは、米国疼痛学会と米国疼痛医学会がまとめた「非がん性慢性疼痛に対する長期的なオピオイド鎮痛薬による治療」を参考<sup>1)</sup>に、本邦でオピオイド鎮痛薬による治療を開始するにあたって必要な患者評価を下記に記載する。

- ・患者の訴えや画像診断等に捉われることなく、病歴、既往歴、家族歴等の情報を収集し、器質的病変、心理社会的要因の存在を確認するなどの包括的か

つ継続的な診察を行った上で、オピオイド鎮痛薬による治療に適した患者か否かを判断する。

- ・どのような疾患・器質的障害が痛みの原因となっているかを知ることが大切であるが、どのような心理社会的要因が痛みを増悪あるいは遷延させているかを知ることがさらに重要である。
- ・オピオイド鎮痛薬による治療以外に可能なすべての治療が施されているかどうかを確認し、もし痛みを緩和することが可能な選択肢が残されている場合は、その治療を優先してオピオイド鎮痛薬による治療を選択肢から除外する。
- ・オピオイド鎮痛薬による治療の選択前に、患者の薬物アドヒアランスを確認し、それとともに可能な限りオピオイド鎮痛薬以外の処方薬の削減を検討する。オピオイド鎮痛薬による治療が検討される患者では、非オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬、向精神薬等が数多く処方されていることが少なくない。処方薬の整理を行う過程で、患者の薬物アドヒアランスの改善・向上や薬物療法自体への依存度を推測することができる。
- ・非がん性慢性疼痛の治療方針として、がん性疼痛のように、痛みの訴えが強いことだけでオピオイド鎮痛薬による治療の適応がある患者と判断するのではなく、痛みが身体機能、ADLやQOLに悪影響を与えていて、それらがオピオイド鎮痛薬によって改善を示す可能性がある患者のみを選択する。
- ・治療の意義について理解できないほどの重篤な精神疾患あるいは認知機能障害を有する患者は、オピオイド鎮痛薬による治療の適応から除外することが望ましい。
- ・アルコール、ニコチンなどを含む物質使用障害の既往のある患者は、オピオイド鎮痛薬による治療の適応から除外することが望ましい。

#### 参考文献

- 1) <http://americanpainsociety.org/uploads/education/guidelines/chronic-opioid-therapy-cnccp.pdf>

## 2. オピオイド鎮痛薬による治療の開始

**CQ12：オピオイド鎮痛薬による治療を開始する際に確認しなければならないことは？**

非がん性慢性疼痛に対してオピオイド鎮痛薬を使用する目的は、痛みの緩和によって生活の質（QOL）や日常生活動作（ADL）を改善することであり、速やかに痛みを消失させることではない。また、この認識は、医療者－患者間において確実に共有されなければならない。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1A**

### 解 説：

慢性疼痛の治療では、薬物療法、インターベンショナル治療、運動療法、心理療法などを併用した集学的なアプローチが必要であり、オピオイド鎮痛薬による治療は、あくまでも薬物療法の一つである。慢性疼痛の治療目標は、痛みの緩和によってQOLやADLを改善することであり、オピオイド鎮痛薬も、この原則に準拠して使用されるべきである。オピオイド鎮痛薬は、依存・乱用のリスクが潜在する薬物であり、適応となる症例であるのかどうかについて、慎重に検討した上で、使用しなければならない。

欧州疼痛学会（EFIC）は、慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用について、下記の勧告を発表しており、加盟各国のガイドラインにも反映されている<sup>1)</sup>。

- ・ 目的は痛みの原因を究明し症状緩和を図ることである
- ・ 他に有効な痛みの緩和手段が見つからない場合に考慮する
- ・ 目標は痛みを緩和することとQOLを改善することである
- ・ 処方医は患者の心理社会的背景を熟知する必要がある
- ・ 徐放性のオピオイド製剤を規則正しく投与する
- ・ オピオイド鎮痛薬による治療期間中は、QOLの改善について常に評価する
- ・ 治療に関する同意書（契約書）を作成する（中止の可能性についても明記する）
- ・ オピオイド鎮痛薬による治療は、今後も長く続ける治療とは考えない

近年、欧米では、依存や乱用の問題のみならず、オピオイド鎮痛薬の長期使用による弊害が懸念され、リスク－ベネフィットの観点から、オピオイド鎮痛薬による治療の是非が再考されている<sup>2)</sup>。2014年のドイツの「非がん性慢性疼痛に対する長期オピオイド鎮痛薬使用ガイドライン」によると、慢性疼痛患者にオピオイド鎮痛薬を処方する前に以下の7項目を考慮すべきとしている。

1. オピオイド鎮痛薬の使用開始にあたっては患者も含めて話し合いが必要である
2. 薬物の選択にあたってはオピオイド鎮痛薬以外の薬物などを考慮する
3. オピオイド鎮痛薬による治療を単独の治療法とはせず、他の治療法も併用

生活の質：  
QOL：quality of life  
日常生活動作：  
ADL：activity of daily living

欧州疼痛学会：  
EFIC：The European  
Federation of IASP Chapters

する

4. 精神疾患ではないことをスクリーニングする
5. 治療目標は患者と相談しながら決定する
6. 口頭もしくは文書でインフォームド・コンセントをとる
7. 用量導入時や用量増量時における自動車運転等を避けるように指導する

2014年、米国神経学会（AAN）は、線維筋痛症や非特異的慢性腰痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用は、死亡を含む深刻なリスクがベネフィットを上回ると発表した<sup>3)</sup>。また、2016年、米国疾病管理予防センター（CDC）は、12の推奨項目を発表し、オピオイド鎮痛薬は慢性疼痛の治療における第一選択とはならないことを明記している<sup>4)</sup>。

表6に確認事項の一例を示したので、施設に合わせた確認事項を作成し、使用する。

表6 オピオイド鎮痛薬による治療を開始する際に患者について確認しておくべき事項：確認書の例

1. アルコールや薬物等の乱用、依存歴がない
2. 治療の意義について理解できないほどの重篤な精神疾患あるいは認知機能障害がない
3. 他の施設でオピオイド鎮痛薬の処方を受けていない
4. 器質的要因が心理社会的要因を上回る痛みである
5. 痛みの緩和に有効とされるすべての治療手段が試されている
6. 薬物アドヒアランスが保たれている
7. 治療の目的が痛みの緩和とQOLの改善であることを理解している
8. 治療に関する同意書（契約書）を作成した
9. 定期的な受診が可能である
10. 以下のことを理解している
  - ・ 治療に使用される薬物がオピオイド鎮痛薬（一部医療用麻薬）である
  - ・ 医師の指示に反したオピオイド鎮痛薬の用量、用法の変更は重篤な有害事象が発生する可能性がある
  - ・ 治療に使用される薬物は他人に譲渡できない
  - ・ 治療中、自動車運転は避ける
  - ・ 医療用麻薬を携帯した海外渡航には規定書類の作成と携帯が必要である
  - ・ 自宅でのオピオイド鎮痛薬の管理を徹底する

米国神経学会：  
AAN：The American  
Academy of Neurology  
米国疾病管理予防センター：  
CDC：Centers for Disease  
Control and Prevention

## 参考文献

- 1) Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI, et al: Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. Eur J Pain 2003; 7: 381-386
- 2) Häuser W, Bock F, Engeser P, et al: Long-term opioid use in non-cancer pain. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 732-740
- 3) Franklin GM: Opioids for chronic noncancer pain: A position paper of the American Academy of Neurology. Neurology 2014; 83: 1277-1278
- 4) Dowell D, Haegerich TM, Chou R: CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain: United States, 2016. JAMA 2016; 315: 1624-1645

**CQ13: オピオイド鎮痛薬による治療を行うにあたって同意・契約をどのように考えるか?**

中等度以上の痛みに対するオピオイド鎮痛薬による治療（オピオイド鎮痛薬〔軽度〕を除いたオピオイド鎮痛薬）は、漫然と開始するべきではない。オピオイド鎮痛薬による治療に伴うリスク、医療者・患者の責任と遵守事項、治療目標の理解かつ共有を明確にした治療契約（同意書）が必要である。トラマドールなどのオピオイド鎮痛薬〔軽度〕のみを用いたオピオイド鎮痛薬による治療開始にあたっては、これに準じるが、同意書を必ずとる必要はない。

**推奨度, エビデンス総体の総括: 1A**

**解 説:**

オピオイド鎮痛薬による治療は、医療者-患者間の信頼関係ではなく、治療契約に基づいて行われるべきである<sup>1)</sup>。ドイツの「非がん性慢性疼痛に対する長期オピオイド鎮痛薬使用ガイドライン」では、オピオイド鎮痛薬導入時には口頭もしくは文書でインフォームド・コンセントをとらなければならないとしている。また、その際には、自動車運転能力および職業上の考慮事項を、可能であれば患者の家族や関係者なども含めて話し合う必要があるとしている。

本邦において統一した契約（同意書）の書式は存在しないが、以下の確認事項を含む同意書の作成が望ましい<sup>2)</sup>。

- ・オピオイド鎮痛薬による治療の開始, 用量調節, 中止などの決定は医師が行う
- ・オピオイド鎮痛薬による治療の最終的な目標は QOL の改善である
- ・オピオイド鎮痛薬による治療の目的を明らかにする
- ・オピオイド鎮痛薬による治療の目的をはっきりと理解する
- ・オピオイド鎮痛薬による治療中は医師が設定した定期的な診療を受ける
- ・複数の医療機関でのオピオイド鎮痛薬処方を行わない
- ・長期間のオピオイド鎮痛薬処方によって様々な副作用の出現が考えられる
- ・オピオイド鎮痛薬処方, 今後, 患者が生きていく限り継続される治療ではない
- ・オピオイド鎮痛薬を絶対に他人に譲渡しない

- ・患者による剤型の変更，使用法の変更は認められない
- ・オピオイド鎮痛薬による治療が中止されるか，オピオイド鎮痛薬が変更され，不必要となったオピオイド鎮痛薬は，速やかに処方医（医療施設）に返却する

本邦では，医師がe-learningを受講し，受講後に発行される確認書をもって処方可能とする流通管理体制がとられている．それぞれのオピオイドの「薬機法」<sup>注1</sup>上の規制区分が異なり，すべてのオピオイド鎮痛薬を対象としているものではない．また，現在使用されているe-learning受講後に発行される確認書は，上記の項目（確認事項）を網羅していない．

表7に同意書の一例を示したので，施設に合わせた同意書を作成し，使用する．

#### 参考文献

- 1) Häuser W, Bock F, Engeser P, et al: Long-term opioid use in non-cancer pain. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 732-740
- 2) 日本ペインクリニック学会非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ・編: 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. 真興交易医書出版部, 東京, 2012; 32-35

### CQ14: オピオイド鎮痛薬による治療の開始後に評価することは？

痛みの程度のみならず，QOL および ADL の変化を観察する．副作用と同時に，オピオイド鎮痛薬の不適切使用がないか確認し，オピオイド鎮痛薬による治療が適切であるか改めて評価する．

#### 推奨度，エビデンス総体の総括：1A

#### 解説：

慢性疼痛の診療場面では，VAS や NRS などの疼痛尺度で痛みの程度を評価することに限界がある．また，心理社会的要因が痛みの程度に強く影響することも稀ではない．したがって，オピオイド鎮痛薬の導入によって，疼痛尺度に改善がみられない場合でも，安易に増量を行ってはいけない．

日常生活上の変化，社会生活への参加などを確認することで，ADL の程度を，適時，把握しておくことが望ましい．簡易痛み評価票（BPI）や疼痛生活障害尺度（PDAS）など，痛みと生活支障度を評価する質問票も有用である．また，QOL の評価法として，SF-36，EQ-5D などの質問票が挙げられる．

オピオイド鎮痛薬による治療開始時には，十分な対策がなされていても，悪心・嘔吐，便秘の副作用が出現することが稀ではない．オピオイド鎮痛薬に伴う副作用は，その治療目標である QOL の改善に相反するものであり，可能な限り対策を行い，忍容できない場合はオピオイド鎮痛薬の中止を検討する．

オピオイド鎮痛薬の使用法や用量が順守されない，定期的な受診がなされない，他人へ譲渡するなど，治療契約からの逸脱行為がみられる場合，オピオイド鎮痛

注1：「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．

生活の質：  
QOL：quality of life  
日常生活動作：  
ADL：activity of daily living

視覚アナログスケール：  
VAS：visual analogue scale  
数値評価スケール：  
NRS：numerical rating scale

簡易痛み評価票：  
BPI：Brief Pain Inventory  
疼痛生活障害尺度：  
PDAS：Pain Disability Assessment Scale  
SF-36：Short Form 36  
EQ-5D：EuroQol 5 Dimension  
欧州で開発された健康関連 QOL

表7 「非がん性慢性疼痛に対するオピオイド処方に関する同意書」の例

### 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド（医療用麻薬）の 処方に関する同意書

私は、私の担当医師が、私の雇っている\_\_\_\_\_（疾患名）の治療のためにオピオイド（医療用麻薬）を処方することに同意します。私に処方されるオピオイド鎮痛薬（薬剤名）は、「麻薬及び向精神病薬取締法」で使用を規制されているため、処方にあたっては以下に定められた点を必ず守ることに同意します。

#### 【担当医師への正確な情報開示】

\*私は、担当医師が正しく安全にオピオイド鎮痛薬を処方するために、必ず下記の情報を嘘・偽りなく報告します。

- 1) 私は、市販薬を含め、現在服用しているすべての薬物の名前と服薬状況を報告します。
- 2) 私は、私もしくは家族が、アルコールまたは物質への依存症になったことがある場合、そのことを報告します。
- 3) 私は、過去または現在、精神疾患の治療を受けている場合、そのことを報告します。
- 4) 私は、現在、交通事故や労災などに関連するトラブルを抱えている場合、そのことを報告します。
- 5) 私は、妊娠もしくはその可能性がある場合、授乳を行っている場合、そのことを報告します。

#### 【オピオイド鎮痛薬に伴う副作用とリスクに対する理解と合意】

\*私は、私に処方される医療用麻薬には下記のような副作用が起こる可能性があることを理解します。

また、なるべく副作用を起こさないための対策を理解し、実行します。

吐き気・嘔吐、便秘、眠気、依存、呼吸抑制、耐性など

依存：オピオイド鎮痛薬の服用を止めることが困難になること

呼吸抑制：オピオイド鎮痛薬を服用することによって、呼吸が浅く速くなり、呼吸をしにくくなること

耐性：これまでと同じ量を服用しても効果が薄れること

私は、オピオイド鎮痛薬を服用することで、眠気や集中力低下を感じた場合には、車の運転や危険な作業は行わないことに合意します。また、このような症状は、オピオイド鎮痛薬の服用を開始した時、用量を増した時、中枢神経系に影響のある他の薬物やアルコールを服用した時に強くなることを理解します。

#### 【オピオイド鎮痛薬の入手および保管方法に関する合意】

\*私は、必ず下記に定められたことを守り、正しくオピオイド鎮痛薬を入手および管理します。

私は、オピオイド鎮痛薬を私の担当医師から、あるいは担当医師が不在中は代理の医師からのみ入手します。担当医師の知らない間に、担当医師以外の医師、歯科医師にオピオイド鎮痛薬に対する処方箋を求めません。

- 1) 私は、処方されたオピオイド鎮痛薬を家族や友人を含む他の者と共有または譲渡・販売しません。
- 2) 私は、処方されたオピオイド鎮痛薬を紛失や盗難を避けて厳重に管理します。万が一、紛失や盗難が生じた場合は、速やかに処方を受けた薬局に届け出ます。

**【オピオイド鎮痛薬を用いた治療方針に関する合意】**

\*私は、必ず下記に定められたことを守り、正しくオピオイド鎮痛薬を服用します。

- 1) 私は、担当医師により決められた量を正しく服用し、勝手に増量または減量しません。
- 2) 私は、オピオイド鎮痛薬の服用量、痛みおよび副作用の状況を正確に記録し、担当医師に開示します。
- 3) 私は、オピオイド鎮痛薬による治療中に、医師が尿または血液中のオピオイド鎮痛薬の量の検査を求めた場合、応じます。
- 4) 私は、オピオイド鎮痛薬とともにアルコールを過剰に摂取しません。
- 5) 私は、担当医師の判断でオピオイド鎮痛薬の服用を中止する場合、それに従います。また、中止にあたっては担当医師の指示に従い、減量さらには中止します。(オピオイド鎮痛薬を突然中止すると退薬症候：頻脈、高血圧、異常発汗や不穏などが現れます。)

日 付： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

担当医師署名 \_\_\_\_\_ 患者署名 \_\_\_\_\_

**<同意書に入れるべき 11 項目>**

**非がん性の慢性疼痛の患者に対するオピオイド治療の開始にあたっては、以下の事項について患者に説明し、同意書を作成する。**

- 1) オピオイド処方開始、用量調節、中止などの決定は医師が行う。
- 2) オピオイド治療の最終的な目的は生活の質（QOL）の改善である。
- 3) オピオイド治療の目的を明らかにする。
- 4) オピオイド治療の目的をはっきりと理解する。
- 5) オピオイド治療中は医師が設定した定期的な診療を受ける。
- 6) 複数の医療施設でのオピオイド治療を受けない。
- 7) 長期のオピオイド処方によって様々な副作用の出現が考えられる。
- 8) オピオイド処方は、今後、生きている限り継続される治療ではない。
- 9) オピオイドを他人には絶対に譲渡しない。
- 10) 剤型の変更、使用方法の変更は認められない。
- 11) オピオイド治療が中止されるか、オピオイドが変更され不必要となったオピオイドは速やかに処方医（医療施設）に返却する。

薬による治療の適応とならない。乱用や依存などの危険性が潜在するという認識の下、中止に向けた漸減・廃薬の計画を立てなければならない。オピオイド鎮痛薬使用中は、通院の度に「4つのA」をチェックすることが必要である。

オピオイド鎮痛薬による治療のアウトカム評価項目「4つのA」<sup>1)</sup>

Analgesia (鎮痛)

Activity of daily living (日常生活動作)

Adverse events (有害事象)

Aberrant drug-related behaviors (常軌を逸した行動)

ドイツの「非がん性慢性疼痛に対する長期オピオイド鎮痛薬使用ガイドライン」では、オピオイド鎮痛薬投与中は以下の12項目をチェックすることが推奨している<sup>2)</sup>。

1. オピオイド鎮痛薬の選択：患者の病態や、投与方法（経口・貼付）、副作用、禁忌などを考慮して薬物を選択する
2. 徐放剤もしくは長期作用性薬物を選択：速放製剤は望ましくない
3. 投与方法：薬物の効果持続時間を考慮し、頓服ではなく定期投与を推奨する
4. 製剤の変更：オピオイド・スイッチングは注意深く行う
5. オピオイド鎮痛薬の開始量：投与開始量は少量から開始する
6. 治療目標と至適投与量：治療目標を達成し忍容性を超えない最低用量を用いる
7. 最高投与量：モルヒネ塩酸塩換算量 120 mg/日まで
8. 長期間のオピオイド鎮痛薬による治療：長期投与は3カ月以内に止める<sup>とど</sup>
9. 嘔気（悪心）の対策：オピオイド鎮痛薬による治療開始時には制吐薬を併用するが、2～4週で制吐薬を中止することができる
10. 便秘の対策：予防的に緩下薬を投与し、緩下薬はオピオイド鎮痛薬を使用している期間は続ける
11. オピオイド鎮痛薬の中止：たとえ効果があったとしても投与期間が6カ月を超えたら、減量か休薬を考慮すべきで、非薬物療法や集学的治療も考慮する
12. 評価項目：定期的に治療目標の到達度や副作用などをチェックする

このようにオピオイド鎮痛薬による治療中は、ただ漫然と処方継続することではなく、常に患者の状態を把握しながら継続すべきかどうかを考慮する。

#### 参考文献

- 1) Gourlay DL, A. Heit H, Almahrezi A: Universal precautions in pain medicine: A rational approach to the treatment of chronic pain. Pain Med 2005; 6: 107-112
- 2) Häuser W, Bock F, Engeser P, et al: Long-term opioid use in non-cancer pain. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 732-740

忍容性：  
明白な有害作用（副作用）が  
被験者にとってどれだけ耐え  
得るかの程度

**CQ15 : オピオイド鎮痛薬による治療において、開始、維持、上限の用量をどのように考えるか？**

オピオイド鎮痛薬の使用開始（導入）は、少量から開始し、可能な限り最少量の処方<sup>とど</sup>に止める。本ガイドラインは、モルヒネ塩酸塩換算量 60 mg/日以下のオピオイド鎮痛薬で治療することを推奨し、上限はモルヒネ塩酸塩換算量で 90 mg/日と考えることを強く推奨する。

**推奨度、エビデンス総体の総括：1A**

#### 解 説：

慢性疼痛におけるオピオイド鎮痛薬による治療の目的は、速やかに痛みを消失させることではない。ADL、QOL の改善のために増量が必要な場合は、有害象を確認しながら時間をかけて漸増し、処方量は可能な限り最少量<sup>とど</sup>に止める。

オピオイド鎮痛薬の過量投与が死亡率の増加につながるものが指摘され<sup>1)</sup>、投与量に上限を設ける必要があると指摘されている<sup>2)</sup>。さらに、オピオイド鎮痛薬の有用性は短期投与で明らかにされているものの、長期投与では有用性は確立されておらず<sup>3-5)</sup>、むしろ、長期間のオピオイド鎮痛薬による弊害について明らかにされている<sup>6,7)</sup>。

海外のガイドラインに準拠すると、本邦におけるオピオイド鎮痛薬の1日量は、原則としてモルヒネ塩酸塩換算量 60 mg/日以下に抑えることを推奨し、上限はモルヒネ塩酸塩換算量 90 mg/日と考えるべきである。慢性疼痛で、長期間、オピオイド鎮痛薬による治療を受けている患者 9,940 名を対象とした研究では、モルヒネ塩酸塩換算量 100 mg 以上のオピオイド内服患者は、過量使用（乱用/依存）のリスクは 8.9 倍になると報告されている<sup>8)</sup>。そのため、モルヒネ塩酸塩換算量 100 mg 以上のオピオイド鎮痛薬を処方しようとする場合は、複数の疼痛専門医が検討を行うことが必要である。また、長期投与にならないよう、運動療法や心理療法を含む集学的な介入を推進し、オピオイド鎮痛薬による治療からの離脱を目指す。

オピオイド鎮痛薬の減量方法について、明確な指針は確立されていない。今後、検証が必要であるが、具体的な注意点について、退薬症候を避けるために1週間で投与量の 20～50% の減量を目処とすること、長期投与されていた場合には減量速度を抑えること、退薬症候の治療にオピオイド鎮痛薬やベンゾジアゼピン系薬物を使用しないこと、などが提唱されている<sup>9)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Dowell D, Haegerich TM, Chou R: CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain: United States, 2016. JAMA 2016; 315: 1624-1645
- 2) Häuser W, Bock F, Engeser P, et al: Long-term opioid use in non-cancer pain. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 732-740
- 3) Vanderlip ER, Sullivan MD, Edlund MJ: National study of discontinuation of long-term opioid therapy among veterans. Pain 2014; 155: 2673-

2679

- 4) Von Korff MR: Long-term use of opioids for complex chronic pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2013; 27: 663-672
- 5) Franklin GM: Opioids for chronic noncancer pain: A position paper of the American Academy of Neurology. Neurology 2014; 83: 1277-1284
- 6) Holliday S, Hayes C, Dunlop A: Opioid use in chronic non-cancer pain: Part 1: Known knowns and known unknowns. Aust Fam Physician 2013; 42: 98-102
- 7) Holliday S, Hayes C, Dunlop A: Opioid use in chronic non-cancer pain: Part 2: Prescribing issues and alternatives. Aust Fam Physician 2013; 42: 104-111
- 8) Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, et al: Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: A cohort study. Ann Intern Med 2010; 152: 85-92
- 9) de Leon-Casasola OA: Opioids for chronic pain: New evidence, new strategies, safe prescribing. Am J Med 2013; 126: S3-S11

**CQ16: オピオイド鎮痛薬による治療中に生じる突然増強する痛み、どのように対処するのか?**

注1: がん性疼痛で見られる突出痛とは、「持続痛が緩和されているにもかかわらず出現する、自発痛、または、予測可能あるいは不可能な要因による一過性の痛みの増強」と表現されている。一方、非がん性慢性疼痛では、同様の一過性の痛みの増強がみられるが、がん性疼痛とは痛みの管理が異なり、がん性疼痛で使用されている突出痛の表現を使用することには混乱をきたす可能性があり、「突然増強する痛み」と表現することが望ましい。

非がん性慢性疼痛患者に発生する突然増強する痛み<sup>注1</sup>に対し、安易にオピオイド鎮痛薬を使用すべきではない。また、オピオイド鎮痛薬による治療中にレスキューとしてオピオイド鎮痛薬を使用することは、乱用につながる可能性が高く、推奨されない。突然増強する痛み<sup>注1</sup>に対しては、オピオイド鎮痛薬以外の薬物の他、非薬物療法なども併用し、セルフコントロールに努めなければならない。

**推奨度、エビデンス総体の総括: 2C**

**解説:**

慢性疼痛の診療において、突然増強する痛み<sup>注1</sup>への対応に苦慮することは稀ではない。非がん慢性疼痛患者の74%の患者が突然増強する痛みを経験しているとの報告<sup>1)</sup>がある。がん性疼痛では、突出痛に対して、レスキュー使用される速放性オピオイド鎮痛薬の用量を評価し、オピオイド鎮痛薬の基本用量を再検討することが多い。しかし、速やかに痛みを消失させることを目的としない慢性疼痛の治療では、同様の使用方法を適用すべきではない。

突出痛<sup>注1</sup>の定義については、がん性疼痛、非がん性疼痛にかかわらず、明確にされておらず、質の高い研究は行われていない。オピオイド鎮痛薬による治療中の慢性疼痛に、レスキューとしてオピオイド鎮痛薬を適切に使用することは有用であるとする報告<sup>2,3)</sup>があるが、エビデンスの構築には至っておらず、海外のガイドラインにおいても推奨度は明確にされていない。

速放性オピオイド鎮痛薬は、血中濃度の急激な上昇によって速やかに満足感が得られるため、乱用やケミカルコーピングが起りやすく、依存につながるリスクが高い。慢性疼痛における突然増強する痛みの対処方法は解決すべき課題であ

ケミカルコーピング:  
chemical coping  
CQ65 参照

るが、レスキューとしてオピオイド鎮痛薬を使用することは、安全性が低く、推奨されない。

### 参考文献

- 1) Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R: Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain* 2006;7:583-591
- 2) Webster LR, Slevin KA, Narayana A: Fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer and noncancer pain: A randomized, double-blind, crossover study followed by a 12-week open-label phase to evaluate patient outcomes. *Pain Med* 2013;14:1332-1345
- 3) Fine PG, Narayana A, Passik SD: Treatment of breakthrough pain with fentanyl buccal tablet in opioid-tolerant patients with chronic pain: Appropriate patient selection and management. *Pain Med* 2010;11:1024-1036

### 3. オピオイド鎮痛薬による治療の副作用

#### □ CQ17：オピオイド鎮痛薬にはどのような副作用があるのか？

オピオイド鎮痛薬による治療の開始時には、悪心・嘔吐、便秘、眠気が高頻度で出現する。その他に、ふらつき、せん妄、排尿障害などがあり、また、稀ではあるが、過量投与によって呼吸抑制が起こる可能性がある。長期使用に伴って、乱用・依存の問題や退薬症候なども発現する可能性があり、医療者はこれら副作用を熟知し対処していかなければならない。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1A**

#### 解 説：

オピオイド鎮痛薬の治療開始時には、一般的な副作用である悪心・嘔吐、便秘、眠気が生じ、これらは3大合併症といわれている。他にも搔痒感やめまい・ふらつき、排尿障害、発汗、せん妄、多幸感なども高頻度にみられる。オピオイド鎮痛薬による治療の開始にあたっては、患者にこれら副作用の可能性を説明しておく必要がある。使用患者の80%が、上記のいずれかの副作用を経験しているといわれている<sup>1)</sup>。

慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療開始後の副作用についての報告は少ないが、6～18カ月間オピオイド鎮痛薬を処方された患者の44%が治療から脱落し、その原因の32%が副作用であることが報告されている<sup>2)</sup>。オピオイド鎮痛薬開始時だけでなく、継続的に副作用に留意していく必要がある。

オピオイド鎮痛薬による治療が長期化した場合に、急に投与を中止したり、極端に減量したりすると様々な不快な症状が現れるが、これを退薬症候という。退薬症候は、精神症状、自律神経症状、消化器症状などを呈するが、よくみられる症候は、あくび、瞳孔散大、流涙、鼻漏、食欲低下、嘔吐、腹痛、下痢、発汗、心悸高進などである。これら退薬症候を減らすためには、徐々に減量していくこと（漸減）が重要である<sup>3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 日本ペインクリニック学会非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ・編：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。真興交易医書出版部，東京，2012；41
- 2) Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al: Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. Pain Physician 2006；9：1-39
- 3) 深澤圭太：退薬症候とその管理。（慢性疼痛治療～現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識～）。医薬ジャーナル社，大阪，2015；143-147

**CQ18：オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐をどのように管理するのか？**

副作用としての悪心・嘔吐は、オピオイド鎮痛薬の治療開始時に起こりやすく、予防的な制吐薬の使用が推奨される。耐性が形成されるため、1～2週間程度で改善することが多いが、オピオイド鎮痛薬の増量時には改めて対策が必要である。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1C**

**解 説：**

オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐は、非がん性慢性疼痛患者においては14～34%の頻度で見られるため、対処する必要がある<sup>1)</sup>。しかし、この悪心・嘔吐は、耐性の形成によって改善することが多く、一般的には、制吐薬の長期投与は不要である。慢性疼痛の治療では、抗うつ薬が処方されていることも多く、オピオイド鎮痛薬同様、悪心・嘔吐の原因となり得る<sup>2)</sup>。

悪心・嘔吐が引き起こされる原因は多岐にわたるが、延髄第4脳室底の化学受容体引金帯（CTZ）、前庭、消化管に存在するオピオイド $\mu$ 受容体の活性化が関与し、延髄の嘔吐中枢（VC）が刺激されて発症することが多い。CTZでは遊離されたドパミンによるドパミンD<sub>2</sub>受容体の活性化、前庭器ではヒスタミンの遊離、消化管では蠕動運動の抑制による胃内容物の停滞が関与し、これら発生機序に応じた制吐薬の使用（表8）が基本となる<sup>3)</sup>。

化学受容体引金帯：  
CTZ：chemoreceptor trigger zone

嘔吐中枢：  
VC：vomiting center

表8 オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐に用いられる薬物

主な作用部位	使用薬物の分類	一般名	剤型
CTZ	ドパミン受容体拮抗薬	プロクロルペラジン	錠／注
		ハロペリドール	錠／注
		クロルプロマジン	錠／注
前庭器	抗ヒスタミン薬	ジフェンヒドラミン／ジプロフィリン	錠／注
		マレイン酸クロルフェニラミン	錠／注
消化管	消化管運動亢進薬	メトクロプラミド	錠／注
		ドンペリドン	錠／坐剤
CTZ・VC など	非定型抗精神病薬	リスペリドン	錠
		オランザピン	錠／液

ドパミン受容体拮抗薬<sup>1)</sup>は、長期投与によって錐体外路症状を引き起こす可能性があり、悪心・嘔吐が改善したら速やかに休薬すべきである。リスペリドンは、ドパミン受容体だけではなく、セロトニン受容体にも作用し、オランザピンは、ヒスタミン受容体、ドパミン受容体、セロトニン受容体など複数の受容体に作用するが、いずれもこれらの薬物の制吐作用（いずれも、悪心・嘔吐については保険外使用）についての質の高い研究はない<sup>3)</sup>。

## 参考文献

- 1) Michna E, Cheng WY, Korves C, et al: Systematic literature review and meta-analysis of the efficacy and safety of prescription opioids, including abuse-deterrent formulations, in non-cancer pain management. *Pain Med* 2014; 15: 79-92
- 2) 平川奈緒美: 【難治性慢性痛患者への新しい薬物治療】 オピオイドの副作用対策 悪心・嘔吐を中心に. *麻酔* 2013; 62: 829-835
- 3) 橋口さおり: 悪心・嘔吐, 便秘, 眠気. 慢性疼痛治療～現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識～. *医薬ジャーナル*, 大阪, 2015; 148-153
- 4) Critchley P, Plach N, Grantham M, et al: Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: A systematic review. *J Pain Sympt Manage* 2001; 22: 631-634

## CQ19: オピオイド鎮痛薬による便秘をどのように管理するのか?

オピオイド鎮痛薬による治療中には、便秘が高頻度で生ずる。耐性の形成は、ほとんど起こらないため、オピオイド鎮痛薬による治療期間を通して、排便指導や緩下薬の投与など継続的な対策が必要である。平成29年6月からは、末梢 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンも使用できるようになった。あらゆる対策によっても改善されない場合には、オピオイド鎮痛薬の投与中止を検討する。

## 推奨度, エビデンス総体の総括: 1B

## 解説:

オピオイド鎮痛薬による便秘は、悪心・嘔吐と異なり、耐性の形成は稀であり、継続的な対策が必要である。また、オピオイド鎮痛薬以外にも、抗うつ薬や制酸薬などの薬物によっても増悪するため、併用薬物にも注意が必要である。

オピオイド鎮痛薬は、消化管に存在する $\mu$ オピオイド受容体に結合し、アセチルコリンの遊離を抑制する。消化管の蠕動運動が抑制され、腸管での通過遅延と水分吸収の亢進、肛門括約筋の過緊張が起これ、排便が困難となる。

便秘の評価法として、形状などをスコア化する Bristol 便形状スケール<sup>1)</sup> や腹部の張りなどを評価する日本語版便秘評価尺度 (CAS)、患者報告に基づいて QOL 評価を行う PAC-QOL<sup>2)</sup> が挙げられる。

便秘は、食習慣や活動性など個人の生活様式が強く影響し、薬物療法のみならず、水分や食物繊維の摂取、運動などの生活指導を行うことも重要である。薬物療法に用いる緩下薬は、便を軟らかくする浸透圧性下剤 (酸化マグネシウム、ラクツロース<sup>3)</sup>)・腸液分泌促進薬 (ルビプロストン) および腸蠕動運動を促進させる腸管刺激性下剤 (ピコスルファート<sup>4)</sup>、センノシド<sup>3)</sup>、末梢 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬 (ナルデメジン)) に大別される (表9)。また、状態に応じ、浣腸や摘便などを考慮する必要がある。がん性疼痛で行われているような、オピオイド鎮痛薬による治療で行う薬物や剤型の変更 (オピオイド・スイッチング) は、慢性疼痛で使用できる薬物や剤型の選択肢が限られており、難しいことが多い。

Bristol 便形状スケール :  
Bristol Stool Form Scale  
日本語版 便秘評価尺度 :  
CAS : The Japanese Version  
of the Constipation Assessment  
Scale  
PAC-QOL : The Patient  
Assessment of Constipation  
Quality of Life

表9 オピオイド鎮痛薬による便秘に用いられる緩下薬

使用薬物の分類	一般名	商品名	
小腸刺激性下剤	ヒマシ油	ヒマシ油	
大腸刺激性下剤	センナ製剤	ブルゼニド <sup>®</sup> ／アローゼン <sup>®</sup>	
	ダイオウ	大黃末	
	ピコスルファート	ラキソベロン <sup>®</sup>	
浸透圧性下剤	(塩類)	酸化マグネシウム	マグミット <sup>®</sup>
		水酸化マグネシウム	ミルマグ <sup>®</sup>
		クエン酸マグネシウム	マグコロール <sup>®</sup>
	(糖類)	ラクツロース	モニラック <sup>®</sup>
Cl <sup>-</sup> チャンネル作動薬	ルビプロストン	アミティーザ <sup>®</sup>	
膨張性下剤	カルメロースナトリウム	バルコーゼ <sup>®</sup>	
浣腸・下剤坐薬	炭酸水素ナトリウム／無水リン酸二水素ナトリウム	新レシカルボン坐剤	
	ビスコジル	テレミンソフト坐剤	
消化管運動亢進薬	イトプリド塩酸塩	ガナトン <sup>®</sup>	
	モサプリドクエン酸塩	ガスモチン <sup>®</sup>	
末梢 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬	ナルデメジントシル酸塩	スインプロイク <sup>®</sup>	

## 参考文献

- 1) Lewis SJ, Heaton KW: Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 920-924
- 2) Marquis P, De La Loge C, Dubois D, et al: Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. Scand J Gastroenterol. 2005; 40: 540-551
- 3) Agra Y, Sacristán A, González M, et al: Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. J Pain Symptom Manage 1998; 15: 1-7
- 4) Twycross RG, McNamara P, Schuijt C, et al: Sodium picosulfate in opioid-induced constipation: Results of an open-label, prospective, dose-ranging study. Palliat Med 2006; 20: 419-423

## CQ20: オピオイド鎮痛薬による眠気をどのように管理するのか？

オピオイド鎮痛薬による眠気は、投与開始時や増量時に起こりやすいが、通常、耐性が形成されるため、数日で軽減することが多い。まず、眠気の強さと苦痛の有無を評価するが、がん性疼痛とは異なり、眠気の発現に至るまでオピオイド鎮痛薬を増量することは望ましくない。過量投与でなければ昏睡に至ることはないが、睡眠薬など中枢抑制作用のある薬物が投与されている場合には、眠気が増強される可能性があり、注意が必要である。

**推奨度**、**エビデンス総体の総括**: 2C

**解 説：**

オピオイド鎮痛薬による眠気は、オピオイド鎮痛薬の過量投与の可能性があるため、まず、用量が適切かどうかを確認する。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の目的は鎮痛のみならず、QOL や ADL の改善であるため、がん性疼痛に比べて投与量が少なくなることが多い。そのため、適切な使用量であれば臨床上、眠気が問題となることは少ない<sup>1)</sup>。しかし、慢性疼痛の治療では、中枢神経系に作用する薬物が処方されていることも多く、薬物相互作用によって眠気が増強される可能性がある。

副作用としての眠気は、耐性の形成によって改善する可能性が高く、オピオイド鎮痛薬による治療開始時に起こりやすい。その機序は、オピオイド鎮痛薬が、中枢神経系に存在する  $\mu$  オピオイド受容体に作用することで生じると考えられているが、詳細な機序については明らかにされていない。腎機能低下などの代謝機能障害がある場合に、出現しやすいと考えられている。

眠気を評価することは難しく、活動性の低下や認知機能の変化について、家族を含む患者本人以外からの情報提供も重要である。問題となる場合には、オピオイド鎮痛薬の減量<sup>2)</sup> および中枢神経系に対する薬物の用量調整を検討する。がん性疼痛の治療で行われているコリンエステラーゼ阻害薬<sup>3)</sup>、カフェイン<sup>4)</sup>の使用は推奨されない。

**参考文献**

- 1) 松本禎久, 小笠原利枝, 川村三希子, 他: 眠気. (日本緩和医療学会・編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版). 金原出版, 東京, 2014; 196-203
- 2) McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al: Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. *J Pain* 2003; 4: 231-256
- 3) Bruera E, Driver L, Barnes EA, et al: Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: A preliminary report. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4439-4443
- 4) Mercadante S, Serretta R, Casuccio A: Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Sympt Manage* 2001; 21: 369-372

**CQ21：オピオイド鎮痛薬の長期使用で注意しなければならない副作用は？**

高用量のオピオイド鎮痛薬を長期にわたって使用した場合、オピオイド誘発性の痛覚過敏、性腺機能障害が生じる可能性が報告されている。処方量を限定し、長期間の使用を避けることが望ましい。

**推奨度、エビデンス総体の総括：1B**

**解 説：****1) 痛覚過敏**

オピオイド鎮痛薬による治療中に鎮痛効果が減弱することが報告され、薬物耐性によるものと考えられていたが、オピオイド鎮痛薬の増量によって改善されず、むしろ、痛みが増悪するため、薬物耐性とは異なる病態が生じることが認識された。長期間にわたり高用量のオピオイド鎮痛薬による治療において発現することが多く、オピオイド鎮痛薬による奇異性疼痛やオピオイド誘発性痛覚過敏という病態が示唆されている<sup>1,2)</sup>。しかし、基礎研究、健常被験者を対象とした臨床研究が進められているが、詳細については不明な点が多い。オピオイド鎮痛薬の急激な減量や中止によって生じる可能性が指摘されている。

**2) 性腺機能障害**

オピオイド鎮痛薬の使用は、視床下部－脳下垂体系を中心とした内分泌機能に影響し、特に長期使用によって性腺機能低下が起こることが報告されている<sup>3-5)</sup>。しかし、発現の機序は明らかではなく、詳細な研究が必要と考えられる<sup>6)</sup>。性欲低下、更年期障害、意欲低下などの症状が生じるとされているが、自覚症状・他覚症状による診断が難しいことも多く、症例に応じて、各種ホルモン濃度の検査が必要である。

**参考文献**

- 1) Brush DE: Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: The paradox of opioid-induced hyperalgesia. *J Med Toxicol* 2012; 8: 387-392
- 2) Low Y, Clarke CF, Huh BK: Opioid-induced hyperalgesia: A review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J* 2012; 53: 357-360
- 3) Seyfried O, Hester J: Opioids and endocrine dysfunction. *Br J Pain* 2012; 6: 17-24
- 4) Katz N, Mazer NA: The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009; 25: 170-175
- 5) Nathaniel K, Norman M: Opioid endocrinopathy: A clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010; 26: 374-380
- 6) Demarest S, Gill R, Adler R: Opioid endocrinopathy. *Endocr Pract* 2015; 21: 190-198

奇異性疼痛：  
paradoxical pain  
オピオイド誘発性痛覚過敏：  
opioid induced hyperalgesia

## 4. オピオイド鎮痛薬の不適切使用

### CQ22：オピオイド鎮痛薬による治療中に注意することは？

オピオイド鎮痛薬の治療中には、眠気、悪心・嘔吐、便秘といったオピオイド鎮痛薬の一般的な副作用だけでなく、乱用や依存などの患者による薬物関連の不適切使用がないように管理する責任がある。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1A**

#### 解 説：

非がん性慢性疼痛患者のオピオイド鎮痛薬による治療では、治療中の様々な問題を最小限に止める一方で、痛みを適切に緩和し、患者のQOLやADLを高めることが要求される。非がん性慢性疼痛患者にオピオイド鎮痛薬による治療が開始された場合、処方医には、眠気、悪心・嘔吐、便秘といったオピオイド鎮痛薬による一般的な副作用だけでなく、薬物関連の不適切使用がないように管理する責任がある（表10）。非がん性慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療が既に一般的になっている欧米では、医療用オピオイド鎮痛薬の乱用が問題になっている。非がん性慢性疼痛患者において、長期のオピオイド鎮痛薬による治療中の常軌を逸した行動や精神依存の正確な発症率は不明であるが、一定の割合でその問題に直面すると考えなければならない<sup>1,2)</sup>。

表10 オピオイド鎮痛薬による治療中に観察すべき項目  
(文献3より改変引用)

- ・内服（使用）状況の確認
- ・痛みの緩和の程度の確認
- ・副作用の有無・程度の確認
- ・社会生活活動の確認
- ・精神状態の確認
- ・環境変化の確認
- ・治療意義について、患者の認識の再確認

慢性疼痛患者では痛みの持続・増悪に心理社会的要因が複雑に影響していることが多く、抑うつ、不安、睡眠障害などの精神症状が随伴していることも多く、これらの症状をオピオイド鎮痛薬が改善してしまうこともある。オピオイド鎮痛薬が報酬系を賦活するのみならず、内因性のオピオイドーオピオイド受容体系が認知機能、気分、起伏、性格を支配しており、オピオイド鎮痛薬の投与によって慢性疼痛患者のこれらの機能が変調する可能性も考えられる<sup>3)</sup>。

一般集団の患者に比べ、慢性疼痛患者に常軌を逸した行動や精神依存の発現率が高いという確固たるエビデンスがあるわけではないが、慢性疼痛患者とオピオイド鎮痛薬の不適切使用に陥る患者の特徴には、多くの類似点があることも報告

されている<sup>4)</sup>。そのため、痛みの有無にかかわらず、オピオイド鎮痛薬の不適切使用の可能性は常に念頭に置いておく必要がある。

オピオイド鎮痛薬による治療開始後は、患者の痛み緩和の程度、副作用の把握、ADLの評価、オピオイド鎮痛薬を含めたすべての薬物の使用状況、心理社会的な変化について注意深く観察しなければならない<sup>5)</sup>。オピオイド鎮痛薬による治療開始時あるいは増量時には1週間ごとに、投与量が決定して安定期に移行した場合でも、2~4週間ごとの受診が望ましい。

#### 参考文献

- 1) Webster LR, Webster RM: Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Med* 2005; 6: 432-442
- 2) Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al: Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20: CD006605
- 3) Sachy TH: Use of opioids in pain patients with psychiatric disorders. *Pract Pain Manage* 2010; 10: September
- 4) Webster LR, Dove B: III. Patent behavior and opioid abuse. (Webster LR, Dove B: Avoiding opioid abuse while managing pain.) Sunrise River Press, North Branch, 2007; 48-68
- 5) Passik SD, Kirsh KL: The interface between pain and drug abuse and the evolution of strategies to optimize pain management while minimizing drug abuse. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008; 16: 400-404

### CQ23: オピオイド鎮痛薬の乱用とはどのようなものか?

多幸感などの精神効果を体験するために、薬物を強迫的に過剰摂取してしまう行動・状態である。

**推奨度, エビデンス総体の総括: 1A**

#### 解説:

世界保健機関 (WHO) は、オピオイド鎮痛薬を含めた薬物乱用を「薬物依存とは、生体と薬物の相互作用の結果生じる、特定の精神的、時に身体的状態を合わせていう。特定の状態とは、ある薬物の精神効果を体験するため、また、時には退薬による苦痛から逃れるために、その薬物を継続的あるいは周期的に摂取したいという強迫的欲求を常に伴う行動やその他の反応によって特徴づけられる状態をいう。耐性はみられることもみられないこともある。1人の患者が1つ以上の薬物に依存することもある」と定義している<sup>1)</sup>。通常、薬物乱用と退薬症候の繰り返しに薬物探査行動が加わって薬物依存が形成されるという。

一般的に「有害な使用または(および)危険な使用」と理解されている乱用は、通常は健康への影響にのみ関連しており、社会的重大性には関連していない。そのため、オピオイド鎮痛薬の不適切使用では、オピオイド鎮痛薬の乱用は「医学

世界保健機関:  
WHO: World Health  
Organization

的に危険なオピオイド鎮痛薬の使用」と考えることが妥当である。あるいは、オピオイド鎮痛薬の乱用は「重大性にかかわらず、非医学的もしくは承認されていない使用を繰り返す」と考えてもよい。

#### 参考文献

- 1) [http://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/en/](http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/en/)

### CQ24：オピオイド鎮痛薬の身体依存とはどのようなものか？

オピオイド鎮痛薬の身体依存とは、オピオイド鎮痛薬の突然の中止、急速な投与量減少、血中濃度低下、および拮抗薬投与により、その薬物に特有の退薬症候が生じることにより明らかにされる、身体のオピオイド鎮痛薬に対する生理的順応状態である。

#### 推奨度，エビデンス総体の総括：1A

#### 解 説：

オピオイド鎮痛薬の不適切使用について議論するためには、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携わる医療者は、依存を「身体依存」と「精神依存」に分けて理解しなければならない。「身体依存」は「順応」、「精神依存」は「渴望」と理解される。

身体依存は多くの薬物の長期使用により発現する生理学的状態であり、耐性と退薬症候の発現により定義される。身体依存に伴い、身体は当該薬物に順応し、特定の効果を得るための必要量は増大し（耐性）、薬物の使用が突然中止される

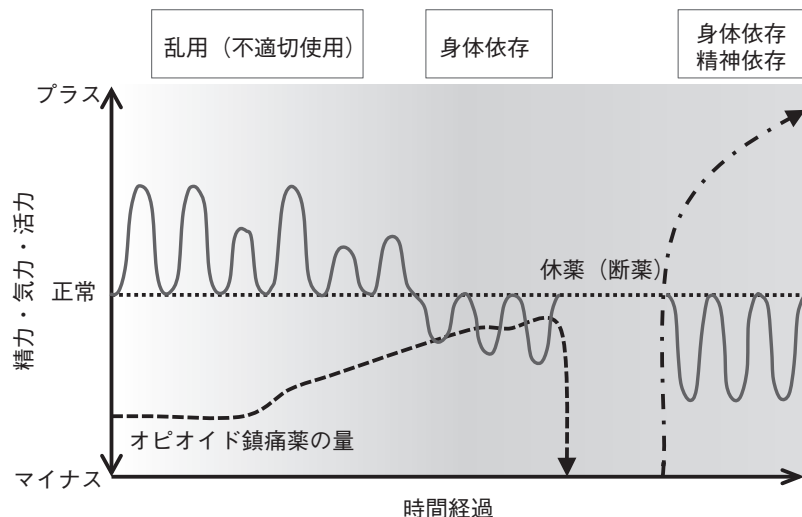


図5 オピオイド鎮痛薬の不適切使用に伴う身体および精神依存形成

と薬物に特有の身体的症状もしくは精神的症状を引き起こす (図5)。身体依存は、精神依存と異なり、生体が薬物にどれくらい曝露されるかにより形成される。オピオイド鎮痛薬の身体依存は、投与用量、投与頻度、投与期間の3因子で決定され、特に投与頻度が重要であることが示されている。したがって、身体依存は徐放剤や貼付剤の方が形成されやすい。

通常、生体は興奮系と抑制系の神経が相互にバランスを保ちながら、生体の恒常性を維持している。このような状況下で、神経系に抑制的に働くオピオイド鎮痛薬を使用すると、その抑制作用に対して興奮性神経が活性化し、恒常性を維持する方向に働く。こうした一連の動きが「身体依存」につながると考えられている。つまり、オピオイド鎮痛薬の身体依存は、比較的長期間にわたるオピオイド鎮痛薬による中枢抑制に対して、生体に興奮性神経の活性化という対償機能が発生して順応した状態と考えられる<sup>1)</sup>。

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では、個人差はあるものの、投与量が増加した場合、投与期間が長期化した場合には身体依存が発生していると考え、対応すべきである。

#### 参考文献

- 1) Principles of drug addiction treatment. February 2008; NIH Publication No. 12-4180. Printed October 1999; Reprinted July 2000; February 2008; Revised April; December 2012

#### CQ25：オピオイド鎮痛薬の精神依存とはどのようなものか？

「精神依存」とは、脳の報酬、意欲、記憶、および関連性の回路網における原発性の慢性疾患である。これらの回路の機能不全は特徴的な生物学的、心理学的、社会的、および精神的な症状を引き起こす。これは薬物使用および他の行動による個別の病理学的追報報酬および（または）安堵に反映されている。

#### 推奨度、エビデンス総体の総括：1A

#### 解説：

精神依存の特徴は、一貫した自制の不能、行動の制御障害、渴望、行動と対人関係に関わる重大な問題の認識低下、機能不全的の情緒反応である。他の慢性疾患と同様に、精神依存は再燃と軽快を繰り返すことが多い。治療や回復リハビリテーションが行われない場合、精神依存は進行性で、障害は進行あるいは死に至る。

最近の研究では、薬物の反復使用、長期間の継続使用が脳機能の変化を引き起こし、自主的制御を弱めることが明らかにされている。また、薬物の精神依存の発症には、環境的、遺伝的および発育上の要因が深く関わっていることも明らかにされている<sup>1)</sup>。そのため、薬物の精神依存は、慢性疾患と考えるべきである。薬物の初回使用は自主的と考えられるが、精神依存が形成されると、疾患が治療

されるまで患者の行動制御はもはや不可能となる<sup>2)</sup>。

米国疼痛学会、米国疼痛医学会と米国依存医学会が合同で提出した合議において、オピオイド鎮痛薬の依存の4つの特徴(4c)を、オピオイド鎮痛薬への欲求(craving for the drug)、オピオイド鎮痛薬の常軌を逸した使用(control over drug use impaired)、オピオイド鎮痛薬使用への強迫観念(compulsive use of a drug)、薬害の存在を知りつつも使用を続けること(continued use of a drug despite harm)であると記載している。これらの4つの特徴を考慮すれば、オピオイド鎮痛薬の精神依存は患者に深刻な問題を引き起こすことがよく理解できる<sup>3,4)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Principles of drug addiction treatment February 2008; NIH Publication No. 12-4180. Printed October 1999; Reprinted July 2000; February 2008; Revised April; December 2012
- 2) Gourlay DL, Heit HA: Pain and addiction: Managing risk through comprehensive care. J Addictive Dis 2008; 27: 23-30
- 3) American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine: Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. WMJ 2001; 100: 28-29

#### CQ26：オピオイド鎮痛薬の退薬症候とはどのようなものか？

突然の減量や休薬によって起こる精神・身体症状であり、発熱や鼻漏などの感冒類似症状などの自律神経症状が多く現れる。また、不安や不眠などの精神症状がある。

#### 推奨度、エビデンス総体の総括：1A

#### 解説：

退薬症候とは、「主に、中枢神経系に作用する薬物を反復的に摂取し、身体依存が形成された時に、その薬物摂取を断つことにより現れる症状」と定義される。オピオイド鎮痛薬の退薬症候には、身体症状と精神症状のいずれも出現することがある。身体症状には、あくび、くしゃみ、めまい、掻痒感、散瞳、異常発汗、鼻漏、流涙、流涎、胃液分泌亢進、鳥肌、悪寒、熱感、発熱、高熱、下痢、腹部痙攣(腹部痛)、胸部苦悶感、食欲不振、嘔吐、頻脈、心悸亢進、不整脈、血圧低下、振戦、ミオクローヌス、全身痛などがある。精神症状には、不安、焦燥、静坐不能、不快感、倦怠感、抑うつ、無気力、違和感(錯感覚)、易刺激性、興奮、不眠、せん妄、意識混濁などがある。

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では、患者にオピオイド鎮痛薬に対する身体依存が形成されていることが少なくなく、オピオイド鎮痛薬の減量、中止に伴って退薬症候が発現する。退薬症候は、大幅な減量、突然の休薬によって発症することが多いが、オピオイド鎮痛薬による治療が長期間に及

んだ際には、少量の減量やオピオイド・スイッチングでも出現することがある。

上記の症状がみられ、オピオイド鎮痛薬の再投与により症状が軽快した場合に、オピオイド鎮痛薬の退薬症候との確定診断に至る。オピオイド鎮痛薬の退薬症候が疑われ、その症状が激しい場合には、投与されていたオピオイド鎮痛薬の速放製剤を投与して対応することが望ましい。フェンタニル貼付剤など、同成分の速放製剤が非がん性慢性疼痛に使用できない場合は、モルヒネ塩酸塩で代用する。

退薬症候は、患者にとって非常に不快な症状であり、痛みの管理を悪化させてしまう可能性がある。オピオイド鎮痛薬の退薬症候を経験した慢性疼痛患者では、その経験からオピオイド鎮痛薬による治療の減量、中止が困難となる可能性が指摘されている。したがって、オピオイド鎮痛薬の減量、中止は、オピオイド鎮痛薬による治療の開始と同様に緩徐に行い、細心の観察が必要である。

オピオイド鎮痛薬の退薬症候の各種症状が感冒症状に似ていることから、その出現を見過ごされてしまうこともある。多くの場合、高熱の有無で感冒症状とオピオイド鎮痛薬の退薬症候とを鑑別することができる。オピオイド鎮痛薬の退薬症候の診断ツールには、COWS、SOWS、OOWS などがある<sup>1,2)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Wesson DR, Ling W: The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). J Psychoactive Drugs 2003; 35: 253-259
- 2) Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, et al: Two new rating scales for opiate withdrawal. Am J Drug Alcohol Abuse 1987; 13: 293-308

臨床的オピオイド退薬尺度：

COWS : Clinical Opiate Withdrawal Scale

SOWS : Subjective Opiate Withdrawal Scale

OOWS : Objective Opiate Withdrawal Scale

### CQ27：オピオイド治療中の不適切使用（乱用，精神依存）をどのように評価したらよいのか？

オピオイド治療中の患者に対しては、①オピオイド鎮痛薬への欲求（渴望）、②オピオイド鎮痛薬の常軌を逸した使用、③オピオイド鎮痛薬使用への強迫観念、④薬害の存在を知りつつも使用を続けること、などの依存・乱用を示唆する徴候が出現していないかどうかを、継続的に注意深く観察することが重要である。

#### 推奨度，エビデンス総体の総括：1A

#### 解説：

現時点では、本邦では幸いにも深刻なオピオイドの乱用・精神依存問題は存在しないが、一方で、オピオイド依存の治療方法、治療を熟知した医師、治療を専門とする施設もほとんど存在しない。したがって、本邦での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で最も重要なことは、オピオイド鎮痛薬の不適切使用を早期発見し、乱用・精神依存といった深刻な問題に発展させないことが重要である。

オピオイド鎮痛薬による治療中の非がん性慢性疼痛患者が、精神依存を発症しているかどうかを判定する最善の方法は、精神依存の4C<sup>注1)</sup>について確認作業

注1：CQ25 参照

を行うことである。

### 1) オピオイド鎮痛薬への欲求（渴望）は<sup>1)</sup>

オピオイド鎮痛薬使用への衝動もしくは欲望の主観的体験として定義される渴望は、精神依存の予測因子として特定されている。渴望とは、神経不安、不安または無快感症（快感喪失）などの退薬症候に由来する否定的感情の回避を目指した心理的反応として捉えるべきである。患者は、退薬症候に伴い発生する悪い予感を未然に防ぐために、薬物を入手せざるを得ないと感じていることが多い。

### 2) オピオイド鎮痛薬の常軌を逸した使用は<sup>2)</sup>

常軌を逸した薬物の使用の根底に、眼窩前頭皮質における異常が指摘されている。当初、薬物の使用は制御下にあり、処方どおりに使用されていたと考えられるが、精神依存が発現すると制御は損なわれ、最終的に患者は薬物使用を制御できなくなる。これは、通常、患者による自己増量として認められ、早期に薬物を使い切ることにつながる。これらの患者は、薬物を使い果たすと、退薬症候を予防するために、早期に再診を希望するようになる。時として、複数の医療機関を受診するようになる。家族が、処方医の診察直後に薬物嗜癖の徴候に気づいたり、次の診察直前に退薬症候に気づくことも少なくない。

### 3) オピオイド鎮痛薬使用への強迫観念は<sup>3)</sup>

精神依存における薬物使用の強迫的側面は、嗜癖薬物による側坐核中のドーパミンの反復的な非適応放出によるものと考えられる。これは、渴望および強迫的な薬物使用につながる「刺激-報酬」および「刺激-応答」といった異常な強化を引き起こす。衝動強迫、常に薬物のことを考えている患者でみられる可能性がある。これらの患者は薬物を使用するしかないと感じていると思われ、そのために止むを得ず薬物を使用し、薬物を入手するためにはあらゆることを行う患者もいる。

### 4) 薬害の存在を知りつつも使用を続けることは<sup>4)</sup>

精神依存に陥る患者は、制御されていない薬物使用による悪影響を何らかの形で必ず経験している。精神依存に陥ると、転倒により負傷する（オピオイド鎮痛薬の投与を受けている慢性疼痛患者が負傷を繰り返す場合は、薬物の乱用を疑うべきである）、家族、友人や同僚との間で対人関係の問題を引き起こす、仕事の能力が低下するなどの様々な悪影響が出現する可能性がある。患者は薬物使用が問題を引き起こしていることを頻繁に認識するが、自分では薬物使用の制御も中止も不可能であることを自覚することになる。有害であるにもかかわらず、精神依存患者は自分には痛みがあり、薬物を使用する必要があると訴えることが少なくない。また、自分に言い聞かせていることもある。家族もしくは医師が患者とこのことについて話し合おうとすると、患者は否定を繰り返すなどの傾向を示す。

海外では、オピオイド乱用・依存を未然に防ぐ、あるいは早期に発見する様々

表 11 オピオイド鎮痛薬の不適切使用の危険因子（文献6より引用）

<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物乱用の既往</li> <li>・薬物乱用の家族歴</li> <li>・若年者（45歳未満）</li> <li>・若年時の性行為依存</li> <li>・精神疾患</li> <li>・薬物使用の一般化</li> <li>・心理的ストレス</li> <li>・多数の薬物の乱用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生活環境が悪い（家族等の支援が弱い）</li> <li>・喫煙（禁煙困難）</li> <li>・薬物やアルコール依存の既往歴</li> <li>・オピオイドへの関心</li> <li>・痛みによる機能障害</li> <li>・痛みの過度の訴え</li> <li>・原因不明の痛みの訴え</li> </ul>
---	---

表 12 オピオイド鎮痛薬の不適切使用の早期発見のための危険徴候（文献7より引用）

軽微な徴候	重篤な徴候
<ul style="list-style-type: none"> <li>・高用量のオピオイド鎮痛薬処方への欲求</li> <li>・激しい疼痛がないにもかかわらず薬物を貯める</li> <li>・特定の薬物の処方希望</li> <li>・他の医療機関からの同様の薬物の入手</li> <li>・許容を超える用量へ増量</li> <li>・痛み以外の症状の緩解のための不正使用</li> <li>・処方医の予測に反した薬物の精神効果の出現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・処方箋の転売</li> <li>・処方箋の偽造</li> <li>・他人からの薬物の入手</li> <li>・経口薬の注射のための液状化</li> <li>・医療機関以外からの処方薬物の入手</li> <li>・紛失のエピソードの多発</li> <li>・不法薬物の同時使用</li> <li>・指導があるにもかかわらず、度重なる内服量の増加</li> <li>・風貌の変化</li> </ul>

な調査票が開発されているが、文化や社会環境が異なるため、そのままの形で本邦において使用することには無理がある。海外のエビデンスを基に、オピオイド鎮痛薬の不適切使用の危険因子を表 11<sup>6)</sup>に、乱用・精神依存の早期発見に役立つ危険徴候を表 12<sup>7)</sup>にまとめた。

#### 参考文献

- 1) Di Chiara G: A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. J Psychopharmacol 1998; 12: 54-67
- 2) Witkiewitz K, Bowen S, Douglas H, et al: Mindfulness-based relapse prevention for substance craving. Addict Behav 2013; 38: 1563-1571
- 3) Weiss F: Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. Current Opin Pharm 2005; 5: 9-19
- 4) Wasan AD, Butler SD, Budman SH, et al: Does report of craving opioid medication predict aberrant drug behavior among chronic pain patients? Clin J Pain 2009; 5: 193-198
- 5) Volkow ND, Li T-K: Drug addiction: The neurobiology of behaviour gone awry: Chapter 1. (Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, et al, eds: Principles of addiction medicine, 4th ed.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, 2009; 3-12
- 6) Webster LR, Dove B: Avoiding opioid abuse while managing pain. Sunrise River Press, U. S. A., 2007

- 7) Passik SD, Kirsh KL, Whitcomb L, et al: Pain clinicians' rankings of aberrant drug-taking behaviors. J Pain Palliat Care Pharmacother 2002; 16: 39-49

### CQ28：オピオイド鎮痛薬の不適切使用に陥った患者に対する対処は？

オピオイド鎮痛薬の不適切使用が疑われる場合には、患者のオピオイド鎮痛薬の不適切使用がどの程度深刻なのか把握し、個々の患者に合わせた対処を開始する。

#### 推奨度、エビデンス総体の総括：1A

#### 解説：

オピオイド鎮痛薬の不適切使用の程度ごとの対処を以下に示す。

#### 1) 患者が不適切使用の初期段階である場合（例えば誤用）

患者を適切な管理状態に戻すためには、患者観察の強化、オピオイド鎮痛薬の適正使用に関する教育（患者のみならず家族に対しても）などを積極的に行う。

#### 2) オピオイド鎮痛薬の乱用が疑われた場合

乱用に好まれにくいオピオイド鎮痛薬への変更、オピオイド鎮痛薬の残余管理、1回の診察でのオピオイド鎮痛薬の処方量の制限、再診までの期間の短縮（1～2週間程度）、場合によっては家族によるオピオイド鎮痛薬の管理、同意書の再確認等を行い、薬物アドヒアランスの改善に努める。特に、同意書の再確認の作業が重要である。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の目的、治療開始時の目標、使用が痛みの緩和およびQOLやADLの向上のみに限定されること、使用方法（投与量、投与方法等）は処方医に決定権があることなどを明確にする。誤用、乱用が続くようであれば、オピオイド鎮痛薬による治療の中止が検討されることも患者に説明する必要もある。

#### 3) オピオイド鎮痛薬の精神依存が疑われた場合

診断に精通した専門家に相談する必要がある。偽依存（単に痛みの緩和が不十分である状態）との鑑別、精神依存の深刻度、精神依存の背景にある心理社会的要因の存在、精神疾患の合併など、様々なことを検討し、包括的な対応をしていかなければならない。単に、オピオイド鎮痛薬による治療から離脱するという考え方で対応すると、医師－患者および家族間の信頼関係が損なわれる可能性がある。また、急激な離脱は退薬症候や痛みの管理の悪化を助長しかねないため、避けなければならない。

いずれの段階にせよ、オピオイド鎮痛薬の不適切使用が疑われた場合には、オピオイド鎮痛薬の使用の適正化を図りながら、オピオイド鎮痛薬による治療以外

表 13 オピオイド鎮痛薬の不適切使用が疑われた患者での体系的なオピオイド鎮痛薬による治療（文献1より引用）

- ・頻繁な処方をする（毎日，隔日，1週間に2回程度）
- ・定期的に尿検査を行う（月に1～4回）\*
- ・錠剤もしくは貼付剤の数を診察ごとに確認する
- ・徐放製剤へ変更する
- ・非経口的使用および短時間作用型製剤の使用を回避する
- ・患者が不適切使用に陥っているオピオイド鎮痛薬の使用は避ける
- ・投与量の漸減を試みる

\*本邦では一般的ではなく，施行も困難である

表 14 薬物依存症に関係する人間関係の6つの問題（文献3より引用）

- ・自己評価が低く，自分に自信を持ってない
- ・人を信じられない
- ・本音を言えない
- ・見捨てられる不安が強い
- ・孤独で寂しい
- ・自分を大切にできない

の治療法を再検討するなど，慢性疼痛の治療も着実に行わなければならない。痛みが悪化することで，不適切使用が一層深刻化することが容易に予想される。したがって，体系的なオピオイド鎮痛薬による治療についても常に考える必要がある。Kahanら<sup>1)</sup>が示している体系的なオピオイド鎮痛薬による治療について表13に示す。

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携わる医療者は，オピオイド鎮痛薬の不適切使用に陥った患者への対応方法についても熟知しなければならない。オピオイド鎮痛薬の使用方法を適正化，あるいは適切に中止するのみならず，オピオイド鎮痛薬の不適切使用に陥った要因，原因についても把握しなければならない。なぜなら，今後の慢性疼痛治療においても，再び同様の問題に患者が直面する可能性があるからである。

このようなことを考慮すると，非がん性慢性疼痛に携わる医療者は，薬物依存にいかに対応すべきか知っておくべきである。成瀬<sup>2)</sup>は，長年の経験から，本邦における薬物の精神依存に陥る患者の特徴を示しているが，人間関係の問題がその根底にあることがわかる（表14）。そのため，オピオイド鎮痛薬の不適切使用に陥った患者では，患者の行動を否定するのではなく，なぜそのような行動に陥ったかを理解することが重要で，より注意深い観察とともに，患者支援を高めていくことが重要である。

また，痛みを訴えるすべての患者について，たとえオピオイド鎮痛薬の使用障害に陥ったとしても，尊厳と敬意をもって治療を受け，質の高い痛みの評価と管理を受ける権利を有することも忘れてはいけないことが強調されるべきである<sup>3)</sup>。

## 文 献

- 1) Kahan M, Srivastava A, Wilson L, et al: Misuse of and dependence on opioids: Study of chronic pain patients. Can Fam Physician 2006; 52: 1081-1087
- 2) 成瀬暢也: 病としての依存と嗜癖. こころの科学 2015; 182: 17-21
- 3) Oliver J, Coggins C, Compton P, et al: American Society for Pain Management nursing position statement: Pain management in patients with substance use disorders. Pain Manag Nurs 2012; 13: 169-183

## CQ29: オピオイド鎮痛薬の急性中毒（誤用に伴う深刻な副作用）とは？

オピオイド鎮痛薬の急性中毒とは、中毒量のオピオイド鎮痛薬を摂取後に短時間にヒトの生体機能が障害され、致死的状态に陥ることで、徴候は、縮瞳、紅潮、鎮静、いびき、呼吸抑制（呼吸数および呼吸の深さの減少）、チアノーゼ、ミオクロヌス、興奮、錯乱、幻覚、悪夢などで、重篤な症状としては、血圧低下、徐脈、昏睡、痙攣、低体温などの症状が出現する。

**推奨度、エビデンス総体の総括：1A**

## 解 説：

通常、非がん性慢性疼痛に対して使用されるオピオイド鎮痛薬では、適正使用していれば急性中毒という問題に直面することは稀である。しかし、オピオイド鎮痛薬による治療が検討される患者では、常軌を逸脱した行動や薬物乱用に陥り、急性中毒を引き起こす可能性がある。

WHO は、オピオイド鎮痛薬の急性中毒による死亡者数が、全世界で6万9千人に達するとの概算を発表している。さらに、オピオイド鎮痛薬の精神依存者は全世界で1,500万人に達すると推測し、医療用オピオイド鎮痛薬の消費量の急激な増加に基づき、過剰摂取に伴うオピオイド鎮痛薬の急性中毒についての警鐘を発している。本邦においても、今後、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が定着していくことが予想され、医療従事者が急性オピオイド鎮痛

世界保健機関：  
WHO：World Health  
Organization

表 15 オピオイド鎮痛薬の急性中毒の三大徴候と危険因子

## オピオイド鎮痛薬の急性中毒の三大徴候

- ・ 縮瞳（針先大瞳孔）
- ・ 意識混濁
- ・ 呼吸抑制

## オピオイド鎮痛薬の過剰摂取の危険因子

- ・ オピオイド鎮痛薬の精神依存に陥っている
- ・ 高用量のオピオイド鎮痛薬の処方を受けている
- ・ 他の鎮静作用を有する薬物を併用している
- ・ 肝疾患、肺疾患、うつ、HIV等を合併している
- ・ 家族がオピオイド鎮痛薬を所持している

薬中毒の知識を習得し、治療を受ける患者や家族への教育が行われる体制を構築していかなければならない。WHO が発表しているオピオイド鎮痛薬の急性中毒の三大徴候と、その危険因子を表 15 に示す<sup>1)</sup>。

オピオイド鎮痛薬の急性中毒と判断した場合には、通常、モニターの装着、酸素投与、静脈路の確保を行った上で、 $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩を投与する。通常成人では1回0.2 mg を静脈内注射する。効果が不十分な場合、数分間隔で0.2 mg を追加投与する。摂取したオピオイド鎮痛薬の効果持続時間を考慮し、オピオイド鎮痛薬の急性中毒に陥った患者を継続的に観察し、必要に応じてナロキソン塩酸塩を適宜追加投与する。重篤な症状を認めた際には、二次心肺蘇生法（ACLS）を優先する。

#### 参考文献

- 1) [http://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/en/](http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/en/)

二次心肺蘇生法：  
ACLS：Advanced Cardiovascular Life Support

## 5. オピオイド鎮痛薬による治療の中止

### CQ30：オピオイド鎮痛薬による治療期間はどのように考えたらよいか？

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では、長期投与に伴う様々な問題を回避するために、患者評価と薬物管理を徹底し、可能な限り短期間に止めることが重要である。オピオイド鎮痛薬〔強度〕については、治療期間は3カ月が基本であり、最長でも6カ月で休薬を考慮して減量を検討する。トラマドールはこの限りではないが、常に必要性について検討しながら、不要な長期投与を避ける。

#### 推奨度，エビデンス総体の総括：1A

#### 解説：

欧州疼痛学会（EFIC）の勧告<sup>1)</sup>が示すように、オピオイド鎮痛薬による治療を患者の生涯にわたる治療と考えてはならない。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の開始時から、処方医はその効果と副作用について患者と話し合い、常にその中止の可能性について検討を続けることが重要である。

最近の海外の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のガイドラインでは、オピオイド鎮痛薬による治療期間を必要最小限に止めることが強調されている。ドイツの勧告<sup>2)</sup>では、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の期間は3カ月に限定されるべきであり、治療期間が6カ月に達してしまった際には、オピオイド鎮痛薬の必要性を再検討するために、必ず休薬すべきであると記載されている。また、EFICの最新の勧告<sup>3)</sup>においても、6カ月で休薬を検討し、他の非薬物療法を再検討すべきであると強調されている。

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ついての海外での長年の経験から、「わかっていること」は長期投与の問題点で、「わかっていないこと」は長期投与の有効性と安全性である。Häuserら<sup>2)</sup>のレビューでは、長期間（3カ月以上）のオピオイド鎮痛薬による治療では、実臨床と現在のエビデンスに矛盾があり、結論は出ていない。Sehgalら<sup>4)</sup>のレビューでは、短期使用での鎮痛効果は中程度まで、長期間（16週以上）では信頼性の高いエビデンスがない。Shaheedら<sup>5)</sup>は、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では、オピオイド鎮痛薬を増量・長期投与しても意味のある有用性は期待できないとの結論を述べている。これらの海外の報告を見る限り、慢性疼痛であるからオピオイド鎮痛薬による治療を長期にわたって継続するという考え方は非常に危険である。

本ガイドラインでは、オピオイド鎮痛薬〔軽度〕については、トラマドール製剤、ブプレノルフィン貼付剤の長期投与に関する安全性（問題点）と有効性についての明確なエビデンスがないため、オピオイド鎮痛薬〔強度〕の投与期間の考え方とは分けて、各論に記載した。

## 参考文献

- 1) Kalso E, Allan L, DelleMijn PL, et al: Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. Eur J Pain 2003; 7: 381-386.
- 2) Häuser W, Bock F, Engeser P, et al: Long-term opioid use in non-cancer pain. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 732-740
- 3) O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al: European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain 2017; 21: 3-19
- 4) Sehgal N, Colson J, Smith HS: Chronic pain treatment with opioid analgesics: Benefits versus harms of long-term therapy. Expert Rev Neurother 2013; 13: 1201-1220
- 5) Shaheed AC, Maher CG, Williams KA, et al: Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: A systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2016; 176: 958-968

## CQ31：オピオイド鎮痛薬による治療の中止のタイミングは？

オピオイド鎮痛薬による治療においては、痛みや生活の質（QOL）が改善した場合以外で、治療によるリスクがベネフィットを上回る場合や依存・乱用が疑われる場合に中止を検討する。

## 推奨度、エビデンス総体の総括：1A

## 解説：

慢性疼痛でのオピオイド鎮痛薬による治療を中止するタイミングを図6に示す。重要なことは、negative sign（患者のQOLが悪化するなど）のみならず positive sign（患者のQOLが改善する）がうかがわれた際にもオピオイド鎮痛薬による治療の中止を患者に提案して議論することである。欧州疼痛学会（EFIC）の勧告<sup>1)</sup>が示すように、オピオイド鎮痛薬による治療を患者の生涯にわ

生活の質：  
QOL：quality of life

欧州疼痛学会：  
EFIC：The European  
Federation of IASP®  
Chapters

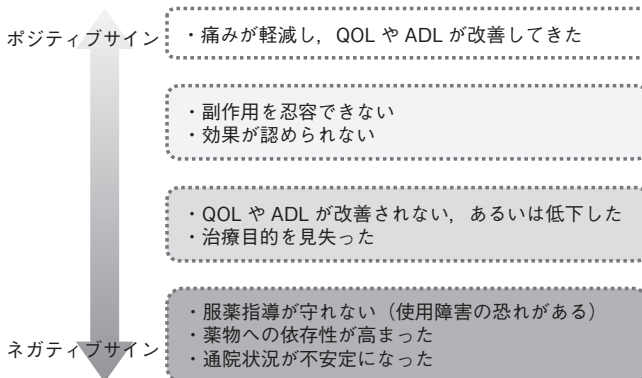


図6 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療の中止のタイミング

たる治療と考えてはならない。前項でも述べたが、オピオイド鎮痛薬による治療の一般的な期間は3カ月が基本であり、最長でも6カ月で休薬・減量を一度検討すべきである。この期間を目安に、オピオイド鎮痛薬による治療の中止のタイミングについては、常に患者と話し合うべきである<sup>2)</sup>。

オピオイド鎮痛薬による治療を中止することの話し合いで最も重要なことは、治療開始時に十分な説明を行い、同意書を交わしておくことである。インフォームド・コンセントの実施および患者との同意書の取り交わしは、治療目標への到達とオピオイド鎮痛薬による治療の問題点に対する患者の理解を確かなものにするために重要な手段である<sup>3)</sup>。患者にオピオイド鎮痛薬による治療の中止を提案すると、患者は中止による痛みの再燃などについて不安を抱くかもしれない。そのため、患者への説明には、言葉の意味に気をつけて提案することが望まれる。

オピオイド鎮痛薬による治療を「止める」という言葉であるが、「終了」、「中断」、「中止」など様々な言葉が使われるが、同意書への記載、診察時に使用する際にはそれらの言葉を使い分ける必要があると思われる。オピオイド鎮痛薬による治療における各々の言葉の意味合いを下記に示すので参考にいただきたい。

**終 了**：治療目的の達成により、医師と患者の同意の下に適切に薬物を減量し、オピオイド鎮痛薬による治療を終える際に使用する。

**中 断**：オピオイド鎮痛薬による治療の継続が必要かどうかを判断する際に使用する。

**中 止**：医師あるいは患者のいずれかの一方的な判断でオピオイド鎮痛薬による治療を終える際に使用する。

QOLやADLの改善が得られ、オピオイド鎮痛薬による治療が不要となった患者では、「終了」という言葉が適切と思われる。「終了」という言葉の裏側にある必要となれば「再開」という保障の意味によって、患者は安心してオピオイド鎮痛薬による治療の「終了」を受け入れることができると思われる。

#### 参考文献

- 1) Kalso E, Allan L, DelleMijn PL, et al; Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7: 381-386
- 2) Häuser W, Bock F, Engeser P, et al: Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 732-740
- 3) Alford DP: Chronic back pain with possible prescription opioid misuse. *JAMA* 2013; 309: 915-925

#### CQ32：オピオイド鎮痛薬はどのように減量・中止したらよいか？

オピオイド鎮痛薬による治療で減量・中止を検討する場合には、時間をかけて減量すること（2～4週間ごとに減量）、減量の際には診察間隔を短くすること（減量中は電話での問診と1週間に1回診察）で、痛みの増悪に伴う生活、精神状態の変化や退薬症候の出現の有無を確認し、無理な減量や中止を行わない。

**推奨度、エビデンス総体の総括：1A**

## 解 説：

オピオイド鎮痛薬の減量・中止もオピオイド鎮痛薬による治療開始時と同様に慎重に行う必要がある。オピオイド鎮痛薬の減量、中止の最大の問題点は前項で示した退薬症候である。多くの患者が依存症に対する恐れよりも、再び痛みが出ることに恐れていて、さらに、オピオイド鎮痛薬の離脱に一度失敗すると、退薬症候のつらさの経験から、再度試みる気になれないといわれており、オピオイド鎮痛薬による治療の減量・中止には細心の注意が必要である<sup>1)</sup>。

オピオイドの退薬症候の確認には、オピオイド鎮痛薬の退薬症候の診断ツールである COWS<sup>2)</sup>、SOWS、OOWS<sup>3)</sup> などを用いる。

本邦で非がん性慢性疼痛に対して適応を有するオピオイド貼付剤（フェンタニルおよびブプレノルフィン）からの減量・中止では、貼付剤の欠点の一つである、用量設定の幅が大きいことに注意が必要である。フェンタニル貼付剤を例に、貼付剤での減量・中止の過程を図7に示した。投与量が減少する度に減量幅が大きくなっていくことがわかる。したがって、貼付剤の減量・中止に際しては、痛みの増悪、退薬症候の出現に注意しなければならない。そして、フェンタニル貼付剤の最小用量（12.5 μg/時間；デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg）からの減量・中止時には、フェンタニル貼付剤使用開始前に投与していた同量のオピオイド鎮痛薬（コデイン塩酸塩もしくはモルヒネ塩酸塩）に変更し、減量を行うことも検討する。

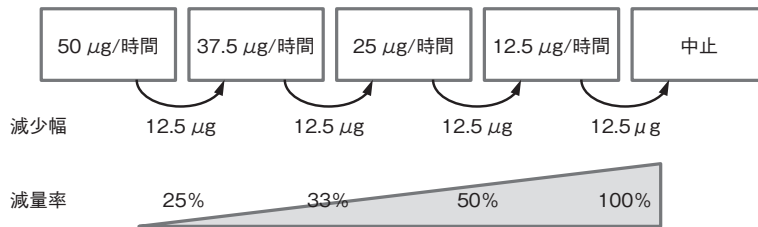


図7 フェンタニル貼付剤での減量・中止の過程

## 参考文献

- 1) Frank JW, Levy C, Matlock DD, et al: Patients' perspectives on tapering of chronic opioid therapy: A qualitative study. Pain Med 2016; 17: 1838-1847
- 2) Wesson DR, Ling W: The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). J Psychoactive Drugs 2003; 35: 253-259
- 3) Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, et al: Two new rating scales for opiate withdrawal. Am J Drug Alcohol Abuse 1987; 13: 293-308

臨床的オピオイド退薬尺度：  
COWS：Clinical Opiate  
Withdrawal Scale  
SOWS：Subjective Opiate  
Withdrawal Scale  
OOWS：Objective Opiate  
Withdrawal Scale

**CQ33：オピオイド鎮痛薬による治療が長期化，高用量化する可能性の高い患者の特徴は？**

痛みの原因が不明瞭，痛みへ固執，治療への過度の期待，びまん性（全身）の痛み，抑うつ・不安などの精神症状の併存などが特徴である。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1A**

**解 説：**

慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療開始後，すべての患者が長期化，高用量化するわけではないが，オピオイド鎮痛薬による治療が検討される患者においては，その高用量化と長期化が潜在的に存在していると考えた方がよいと思われる<sup>1)</sup>。処方医は，慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療が長期化，高用量化する可能性の高い患者の特徴を熟知した上で，患者選択しなければならない。また，オピオイド鎮痛薬による治療が検討される患者においては，治療開始にあたっては痛みの心理社会的要因を十分に考慮しなければならない。

オピオイド鎮痛薬による治療の長期化の最大の予測因子は「1年後もオピオイド鎮痛薬による治療を受けていると思う」という過度の期待感であったという報告があるように，非がん性慢性疼痛を訴えてオピオイド鎮痛薬による治療を望む患者では，治療の長期化への抵抗感がないようである<sup>2)</sup>。そして，多くの患者は，依存症に対する恐れよりも，再び痛みが出ることを恐れている，オピオイド鎮痛薬の中止に一度失敗すると，退薬症候のつらさの経験から，再度，中止を試みる気になれないなどとの報告もある<sup>3)</sup>。オピオイド鎮痛薬の中止あるいは減量の成功の鍵は，家族や友人の支援のほか，同じ経験をしている患者の支援，信頼できる医師の指導であろう。

**参考文献**

- 1) Von Korff MR: Long-term use of opioids for complex chronic pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 663-672
- 2) Thielke S, Shortreed SM, Saunders K, et al: A prospective study of predictors of long-term opioid use among patients with chronic non-cancer pain. *Clin J Pain* 2016; Jul 15. [Epub ahead of print]
- 3) Frank JW, Levy C, Matlock DD, et al: Patients' perspectives on tapering of chronic opioid therapy: A qualitative study. *Pain Med* 2016; 17: 1838-1847

## 6. オピオイド鎮痛薬による治療の適応疾患

### CQ34：オピオイド鎮痛薬による治療は慢性腰痛に対して有効か？

オピオイド鎮痛薬は慢性腰痛に対して短期的な鎮痛効果、運動機能改善効果はあるが、長期的な効果と安全性は不明である。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2B**

#### 解 説：

慢性腰痛に対するオピオイド鎮痛薬の効果を検討した複数の無作為化比較試験(RCT)では、短期的な有効性は示されているが、長期的な効果と安全性は不明である。したがって、依存・乱用のリスクが高いオピオイド鎮痛薬〔強度〕による治療は、慎重に行うべきである。

12週以上持続する慢性腰痛に対するオピオイド鎮痛薬の有効性を検討した15のRCTについて論じたシステマティックレビュー<sup>1)</sup>によれば、トラマドール(投与量：150～300 mg/日)は、プラセボに比べて痛みと運動機能の改善効果が優れていた。1つのRCTでは、トラマドール200 mg/日とセレコキシブ400 mg/日の鎮痛効果は同等であり、2つのRCTでは、オピオイド(トラマドール、モルヒネ)と抗うつ薬の鎮痛効果と運動機能改善効果は同等であったと報告されている。ブプレノルフィン貼付剤(投与量：5～40 μg/時間)は、プラセボより痛み改善効果は優れていたが、運動機能についてはプラセボと変わらなかった。オピオイド鎮痛薬〔強度〕(タペンタドール、モルヒネ、オキシモルフォン、オキシコドン、ハイドロモルフォン)は、62～243 mgの経口モルヒネ換算量で、プラセボに比べて痛みと運動機能の改善効果は優れていた。

副作用として、悪心・嘔吐、めまい、便秘、傾眠、口渇があり、プラセボより発現率は高かったが、生命を脅かすほどの副作用はなかった。多くのRCTでの治療脱落率は20%以上であった。また、すべてのRCTの観察期間は15週未満であるため、エビデンスの質は高いとはいえない。

#### 参考文献

- 1) Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al: Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: An update of the Cochrane Review. Spine (Phila Pa 1976) 2014; 39: 556-563

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

**CQ35：オピオイド鎮痛薬による治療は変形性関節症の痛みに対して有効か？**

オピオイド鎮痛薬は変形性関節症患者の痛みと運動機能の改善効果を有するが、長期的効果と安全性については、エビデンスがなく不明であるため、漫然とした長期投与は避けることが望ましい。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2B**

**解 説：**

変形性関節症の痛みに対するトラマドールの有効性を検討した11の無作為化比較試験（RCT）について論じたシステマティックレビューがある<sup>1)</sup>。これによれば、トラマドール（平均投与量：201.4 mg）は、プラセボに比べて有意に痛みを軽減させ（トラマドールの有効率：69%，プラセボの有効率：5%）、運動機能も改善したと報告されている。一方、トラマドールによる軽度の副作用は39%であり、これはプラセボに比べて2.7倍の発生率であった。また、8人に1人は副作用のため内服中止となったが、生命を脅かすほどの副作用ではなかった。問題点として、これらのRCTの観察期間は平均35日と短く、最大でも3カ月であった。したがって、3カ月までの投与期間に限っては、ある程度の痛みの強さの低下や運動機能改善効果のエビデンスがあると述べられている。

トラマドール以外のオピオイド鎮痛薬の有効性を検討したシステマティックレビューでは、22のRCT（コデイン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシモルフォン、オキシコドン、タペンタドール、フェンタニル、ブプレノルフィン）について論じられている<sup>2)</sup>。これらのオピオイド鎮痛薬の投与量の中央値は経口モルヒネ塩酸塩換算量で59 mg/日（13～160 mg/日）、投与期間の中央値は4週間（3日～6カ月）であった。結果として、オピオイド鎮痛薬の投与期間が短い研究（1カ月未満）ほど鎮痛効果が高かった。一方、1カ月以上の投与では、オピオイド鎮痛薬による鎮痛効果は低下していた。また、オピオイド鎮痛薬投与量と痛み軽減や運動機能改善効果には相関関係はなかった。

オピオイド鎮痛薬は、変形性関節症患者の痛み軽減と運動機能改善効果を有するが、投与量を上げて鎮痛効果が強くなるわけではない。長期的な効果と安全性についてはエビデンスがなく、不明である。

**参考文献**

- 1) Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al: Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD005522
- 2) da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al: Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev 2014; 9:CD003115

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

**CQ36：オピオイド鎮痛薬による治療は脊髄損傷後疼痛に対して有効か？**

オピオイド鎮痛薬は脊髄損傷後疼痛に対してある程度有効であるが、三環系抗うつ薬やCa<sup>2+</sup>チャネルα<sub>2</sub>δリガンドと比べて有用性は劣る。

**推奨度、エビデンス総体の総括：2B**

**解 説：**

トラマドールとモルヒネの脊髄損傷後疼痛に対する鎮痛効果が、無作為化比較試験(RCT)で検証されている。35名の脊髄損傷後疼痛患者を対象としたトラマドールの鎮痛効果を検討したRCTによれば、痛みスコアは、150～400 mg/日の投与量で、プラセボに比べ有意に低下した。一方で、副作用として倦怠感、口渇、めまいなどが91%の患者で起こった<sup>1)</sup>。15名を対象としたモルヒネでのRCT(注：脳卒中後痛患者6名を含む)では、モルヒネ塩酸塩9～30 mgの静注で、プラセボに比べてアロディニアは有意に軽減したが、持続痛には効果がなかった<sup>2)</sup>。

オピオイド鎮痛薬は脊髄損傷後疼痛にある程度有効であるが、リスク-ベネフィットのバランスを考慮すると、依存をはじめとした多くの副作用があるため、長期的な使用は勧められない。したがって、三環系抗うつ薬やCa<sup>2+</sup>チャネルα<sub>2</sub>δリガンドと比べて有用性は劣る<sup>2,3)</sup>。

**参考文献**

- 1) Norrbrink C, Lundeberg T: Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin J Pain 2009; 25: 177-184
- 2) Attal N, Guirmand F, Brasseur L, et al: Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. Neurology 2002; 58: 554-563
- 3) Hagen EM, Rekan T: Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury. Pain Ther 2015; 4: 51-65

**CQ37：オピオイド鎮痛薬による治療は帯状疱疹後神経痛に対して有効か？**

オピオイドは帯状疱疹後神経痛に対して有効であるが、三環系抗うつ薬やCa<sup>2+</sup>チャネルα<sub>2</sub>δリガンドと比べて有用性は低い。

**推奨度、エビデンス総体の総括：2B**

**解 説：**

トラマドールを用いた無作為化比較試験(RCT)では、帯状疱疹後神経痛(PHN)患者127名を対象とした6週間の試験において、トラマドール内服群は、プラセボ群と比較して、痛みの軽減した患者の割合が高く、レスキュー鎮痛薬の使用率が低いこと、両群間で有害事象に差がないことが報告されている<sup>1)</sup>。

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

ベネフィット  
益，利益，有益性：  
benefit  
リスク  
害，不利益：  
risk

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

帯状疱疹後神経痛：  
PHN：postherpetic neuralgia  
数値評価スケール：  
NRS：numerical rating scale  
痛みを、痛みなしを0、考えられる最大の痛みを10として、11段階の性数値で表す

モルヒネ、オキシコドンについても RCT が行われている<sup>2,3)</sup>。モルヒネ塩酸塩では、PHN 患者 76 名を対象とした 8 週間の RCT において、プラセボ群と比較して NRS が有意に低下した (1.4 vs 0.2) が、モルヒネ塩酸塩投与群では 66 名中 48 名で有害事象が生じ (プラセボ群 56 名中 10 名)、継続困難数は 34 名 (プラセボ群 10 名) と報告されている<sup>2)</sup>。

オキシコドンでは、PHN 患者 50 名を対象とした 4 週間の RCT において、プラセボ群と比較して、痛みとアロディニアの程度が有意に低下した。有害事象発生率は、オキシコドン投与群 76%、プラセボ群 49% であり、継続困難数はオキシコドン投与群 8 名 (プラセボ群 3 名) と報告されている<sup>3)</sup>。

神経障害性疼痛に対する薬物療法は長期にわたることも多く、オピオイドの使用については、リスクベネフィットの観点から、結論は明確ではない<sup>4)</sup>。PHN に対してオピオイド鎮痛薬を使用する場合、依存や乱用のリスクがあり、長期使用による安全性が確立していないことから、疼痛専門医の助言と厳密な観察が必要である<sup>5)</sup>。したがって、オピオイド鎮痛薬は、三環系抗うつ薬や Ca<sup>2+</sup>チャネル  $\alpha_2\delta$  リガンドと比べて有用性は低いと考えられる。

#### 参考文献

- 1) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-331
- 2) Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-1021
- 3) Watson CP, Babul N: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841
- 4) McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Aug 29; 8: CD006146
- 5) Johnson RW, Rice AS: Clinical practice: Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014; 37: 1526-1533

#### CQ38：オピオイド鎮痛薬による治療は外傷後末梢神経障害性疼痛（術後遷延痛、幻肢痛）に対して有効か？

オピオイド鎮痛薬は外傷後末梢神経障害性疼痛に対して有用である可能性があるが、効果と副作用の両面で三環系抗うつ薬と比べて有用性は劣る。

**推奨度、エビデンス総体の総括：2C**

#### 解 説：

四肢切断術後痛患者 60 名を対象とした無作為化比較試験 (RCT) において、モルヒネ塩酸塩 (中央値 112 mg) は NNT が 5.6 であったが、便秘 (34%) や、眠気 (18%) などの副作用があり、日常生活動作 (ADL) や障害度は改善できなかった<sup>1)</sup>。幻肢痛患者 12 名を対象とした RCT において、モルヒネ硫酸塩 (70～

無作為化比較試験  
ランダム化比較試験：  
RCT：randomized controlled trial  
日常生活動作：  
ADL：activity of daily living

300 mg/日) で NNT 2.4 であり, プラセボと比較して有意な痛みの低下がみられた。しかし, 副作用として便秘があり, プラセボ群と比較して有意に多かった<sup>2)</sup>。四肢切断後の幻肢痛 94 名を対象とした RCT において, ترامadol (中央値 448 mg/日) を投与し, 48 名で VAS 値が 10 以上低下 (レスポナーと定義) したが, アミトリプチリン群とプラセボ群を合わせた 3 群のレスポナー間での痛みの低下度に有意差はなく, 副作用は疲労感 (60%), 頭痛 (44%), めまい (40%), 便秘 (35%), 嘔気 (33%) などがあった<sup>3)</sup>。

オピオイド鎮痛薬は四肢切断後の幻肢痛患者において有効であるが, 他の薬物よりも副作用に注意が必要である。他の薬物が無効であり, かつ短期間の治療に限り使用は許容できるが, 有用性は高くない。

#### 参考文献

- 1) Wu C, Agarwal S, Tella PK, et al: Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. 2008; 109: 289-296
- 2) Huse E, Larbig W, Flor H, et al: The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain 2001; 90: 47-55
- 3) Wilder-Smith C, Hill L, Laurent S: Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: Characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. Anesthesiology 2005; 103: 619-628

### CQ39: オピオイド鎮痛薬による治療は有痛性糖尿病性神経障害に対して有効か?

オピオイド鎮痛薬は有痛性糖尿病性神経障害に対して有効であるが, 三環系抗うつ薬, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI), Ca<sup>2+</sup>チャネル  $\alpha_2\delta$  リガンドと比べて有用性は低い。

**推奨度, エビデンス総体の総括: 2B**

#### 解説:

鎮痛薬を投与する前に, 有痛性糖尿病性神経障害の発症原因となっている原疾患 (糖尿病) に対する治療が最優先されるべきであり, 日本糖尿病学会・編「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013 年版」を参照されたい<sup>1)</sup>。

有痛性糖尿病性神経障害は, 前述の帯状疱疹後神経痛とともに, 神経障害性疼痛の代表的疾患である。有痛性糖尿病性神経障害に対する鎮痛効果を無作為化比較試験 (RCT) で検討されたオピオイド鎮痛薬には, ترامadol<sup>2,3)</sup>, モルヒネ<sup>4)</sup>, オキシコドン<sup>5)</sup>, タベンタドル<sup>6)</sup> があり, プラセボに比べて有意な鎮痛効果が示されている。しかしながら, 長期的な効果や安全性は不明なままである。

国際疼痛学会 (IASP) の神経障害性疼痛専門家グループによるガイドライン<sup>7)</sup> や本邦の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」<sup>8)</sup> でも, 忍容性や依存の問題

#### 治療必要数:

NNT: number needed to treat  
(望ましい治療効果の患者を 1 人得るために必要な人数)

#### 視覚アナログスケール:

VAS: visual analogue scale  
IASP の定義では, 痛みを, 痛みなしを 0, 想像し得る最大の痛みを 100 として表す。100 mm の長さのスケールを用いる

#### セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬:

SNRI: serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

#### 国際疼痛学会:

IASP: International Association for the Study of Pain

#### 忍容性:

明白な有害作用 (副作用) が被験者にとってどれだけ耐え得るかの程度

からトラマドールは第二選択薬，その他のオピオイドにおいては第三選択薬となっている。したがって，第一選択薬である三環系抗うつ薬やSNRI，Ca<sup>2+</sup>チャネルα<sub>2</sub>δリガンドの投与が優先されるべきであり，トラマドールの長期使用やその他のオピオイド鎮痛薬の使用に際しては疼痛専門医の併診が望ましい。

#### 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病神経障害の治療。（日本糖尿病学会・編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013）。2013；115-128
- 2) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90
- 3) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846
- 4) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334
- 5) Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, et al: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78
- 6) Niesters M, Proto PL, Aarts L, et al: Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth.* 2014; 113: 148-156
- 7) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-731
- 8) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ・編：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版。真興交易医書出版部，東京，2016

#### CQ40：オピオイド鎮痛薬による治療は複合性局所疼痛症候群（CRPS）の痛みに対して有効か？

CRPSに対するオピオイド鎮痛薬の有効性を示す十分なエビデンスはない。したがって，精神的要因より器質的要因が大きい患者に対してのみ，十分な注意深い患者スクリーニングと管理の下で，短期間のみの投与に止めることが望ましい。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2D**

#### 解 説：

CRPSの根本的な病態は不明であるが，その複合的な症状・徴候からその病態は単一の病態ではなく，複数の病態により形成されていると推測される。最近，CRPSは末梢性の障害や交感神経系の機能障害だけではなく，中枢神経系や精神的要因もその成因に大きく関与していると考えられている<sup>1)</sup>。そのため，治療を効率よく進めるためには，器質的要因と精神的要因を平行して同時にとらえることが重要である<sup>2)</sup>。

複合性局所疼痛症候群：  
CRPS：complex regional  
pain syndrome

システマティックレビューでは、CRPS に対するオピオイド鎮痛薬の有効性を示す十分なエビデンスはないと述べられている<sup>3,4)</sup>。CRPS 患者は強い痛みを訴えるため、それに応じて医療者がオピオイド鎮痛薬を投与すると、急速な投与量の増加や長期投与につながり、様々な副作用の出現や依存の形成が懸念される<sup>5)</sup>。以上の理由から、精神的要因より器質的要因が大きい患者に対してのみ、十分な注意深い患者スクリーニングと管理の下で、短期間のみの投与に止めることが望ましい。

#### 参考文献

- 1) Bruhl S: An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 113: 713-725, 2010
- 2) Stanton-Hicks M, Burton AW, Bruhl SP, et al: An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: Report of an expert panel. *Pain Pract* 2002; 5: 1-16
- 3) Rowbotham MC: Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006; 22: 425-429
- 4) Bussa M, Guttilla D, Lucia M, et al: Complex regional pain syndrome type I: A comprehensive review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 685-689
- 5) Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al: Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association: Complex regional pain syndrome: Practical diagnostic and treatment guidelines, 4th ed. *Pain Med* 2013; 14: 180-229

### CQ41：オピオイド鎮痛薬による治療は中枢性疼痛に有効か？

多発性硬化症の痛みに対して有効である可能性はあるが、質の高いエビデンスが少ないため、中枢性疼痛に対する有効性についての推奨度は低い。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2D**

#### 解 説：

中枢性疼痛患者 15 名（注：脊髄損傷後痛患者 9 名を含む）を対象としたモルヒネ塩酸塩の無作為化比較試験（RCT）では、モルヒネ塩酸塩 9～30 mg の静注でプラセボ群に比べてアロディニアは有意に軽減したが、持続痛には効果がなかった<sup>1)</sup>。脳卒中後疼痛患者 20 名を対象としたナロキソン塩酸塩静注での RCT では、鎮痛効果についてプラセボ群と有意差はなかった<sup>2)</sup>。

経口オピオイド鎮痛薬の研究として、中枢性疼痛患者 18 名（卒中後疼痛患者 10 名、多発性硬化症患者 8 名）に対するレボルファノールの鎮痛効果を検討した RCT がある。この研究では、対象は、レボルファノール高用量投与群（平均 8.7 mg/日）と低用量投与群（平均 2.7 mg/日）に振り分けられ、投与前と投与 8 週後の VAS が測定された。投与前からの VAS の低下は、脳卒中後疼痛患者では高用量投与群で -16、低用量投与群で -6、多発性硬化症患者では高用量投与群で -63、低用量投与群で -9 であり、多発性硬化症の痛みにおいては有効性

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

視覚アナログスケール：  
VAS：visual analogue scale  
IASP の定義では、痛みを、  
痛みなしを 0、想像し得る最  
大の痛みを 100 として表す。  
100 mm の長さのスケールを  
用いる

が高かった<sup>3)</sup>。

システマティックレビューでは、中枢性疼痛に対するオピオイドのエビデンスは不十分であるため、ある程度のエビデンスがあるアミトリプチンやラモトリギン、忍容性の高いプレガバリンなどの薬物をまず使用することが推奨されると述べられている<sup>4)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Attal N, Gaudé V, Brasseur L, et al: Intravenous lidocaine in central pain. *Neurology* 2000; 54: 564-574
- 2) Bainton T, Fox M, Bowsher D, Wells C: A double-blind trial of naloxone in central post-stroke pain. *Pain* 1992; 48: 159-162
- 3) Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al: Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-1232
- 4) Kim JS: Pharmacological management of central post-stroke pain: A practical guide. *CNS Drugs* 2014; 28: 787-797

#### CQ42：オピオイド鎮痛薬による治療は線維筋痛症の痛みに対して有効か？

トラマドールは線維筋痛症の痛みに対して有用である可能性があるが、患者評価と管理を厳重に行い、長期投与は避けることが望ましい。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2C**

#### 解 説：

海外では、オピオイド鎮痛薬は、多くの線維筋痛症患者に対して使用されているのが現状である。しかし、大規模調査でも、長期間のオピオイド鎮痛薬の投与は、他の治療法に比べて患者の転帰不良であることが示されている<sup>2,3)</sup>。また、線維筋痛症には精神疾患の合併も多く、このような患者はオピオイド鎮痛薬に対する精神依存を発症するリスクが高い。したがって、線維筋痛症に対してオピオイド鎮痛薬を使用する場合には、①トラマドールにのみに限定する、②短期間でのみ使用する、③精神的要因の少ない患者のみ考慮するなど、薬物の選択や患者評価・管理を厳重にすることが重要である<sup>2,3)</sup>。

線維筋痛症患者 40 名を対象とした RCT において、トラマドール 37.5 mg/アセトアミノフェン 325 mg 配合錠投与群 (T/A 群) は、プラセボ群と比較して、投与後 91 日の時点で、有意に痛みの程度と圧痛点数が減少した。T/A 群の平均内服量はトラマドール 151 mg, アセトアミノフェン 1,238 mg であり、投与期間中の内服中止率は 19% (プラセボ群は 2%) であった。薬物によると推測される副作用は、悪心 (9%)、めまい (3%)、傾眠 (3%)、便秘 (3%) であった<sup>1)</sup>。

2016 年に発表されたシステマティックレビュー<sup>2)</sup> では、トラマドールに関する有効性はある程度認めているが、オピオイド鎮痛薬としての効果ではなく、SNRI としての効果が有効であったと推測しており、オピオイド鎮痛薬の線維筋

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

痛症に対する有効性と安全性をサポートする臨床研究のエビデンスはないと述べている。また、欧米の各種学会によるガイドラインでは、線維筋痛症に対するオピオイド鎮痛薬の長期投与は、他の治療法に比べて、鎮痛効果や生活の質（QOL）の改善効果が劣っていることから、推奨されないとしている。

#### 参考文献

- 1) Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al: Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-455
- 2) Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, et al: Opioid use in fibromyalgia: A cautionary tale. *Mayo Clin Proc* 2016;91:640-648
- 3) Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO: The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2011;14:6-11

## 7. オピオイド鎮痛薬各論

### 1) コデイン

#### CQ43：コデインはどのようなオピオイド鎮痛薬か？

コデインは、肝臓でモルヒネに代謝されて鎮痛効果を発揮する。鎮痛効果はモルヒネの1/6程度であり、非がん性慢性疼痛に対して有効である。モルヒネと同様に、副作用として便秘、悪心、眠気がある。

**推奨度、エビデンス総体の総括：2B**

#### 解説：

コデインは、約10%程度が肝臓で薬物代謝酵素チトクロムP-450の亜型であるCYP2D6によって、O-脱メチル化してモルヒネに代謝され、鎮痛効果を発揮する。そのため、コデインを投与するにあたっては、モルヒネの投与と同様の注意が必要である。CYP2D6の薬物代謝活性は人種によって異なり、日本人を含むアジア系人種においては、活性の低い人が多い<sup>1)</sup>。CYP2D6の活性が低いと、コデインの鎮痛効果が減弱するが、アジア系人種ではこのような人は人口の数%と推定されている。このようなCYP2D6の薬物代謝活性が低い人に対して、有効量のコデインを換算比に基づいてモルヒネに置き換えると、相対的に過量となるため注意が必要である。

コデインは古くから使われているオピオイドであり、最近行われたRCTは少ない。コデイン塩酸塩徐放錠とプラセボ群のRCTは2つある<sup>2,3)</sup>。1つ目は、非がん性慢性疼痛患者30症例を対象とした試験で、コデイン塩酸塩投与群ではプラセボ群に対して、VAS、疼痛障害指数(PDI)、レスキュー使用量とも有意に優れていたが、悪心の発生率も有意に高かった<sup>2)</sup>。もう1つは、股関節および膝関節の変形性関節症におけるコデイン塩酸塩徐放錠のRCT(66症例)であり、WOMACの疼痛評価尺度、こわばり感、身体機能はプラセボ群に比べ有意に優れていた。また、睡眠の質やレスキュー(アセトアミノフェン)の使用量においても有意に優れていた<sup>3)</sup>。コデインは、海外ではアセトアミノフェンとの合剤が多く発売されているため、これらを用いたRCTも2つある。1つ目は、変形性股関節症158症例(対象は高齢者：平均年齢は66~67歳)において、コデイン+アセトアミノフェン群は、アセトアミノフェン単独群に対して、疼痛抑制やレスキュー(イブプロフェン)使用量は有意に優れていた。しかしながら、副作用(悪心・嘔吐、浮動性めまい、便秘)により治療から脱落した患者の割合が、コデイン+アセトアミノフェン群では36%で、アセトアミノフェン群の12%に比べて多かったため、試験は途中で中止され、高齢者では、コデインの長期投与は推奨できない<sup>4)</sup>とされている。もう1つは、関節リウマチ患者60症例を対象とした〔コデイン塩酸塩30mg・アセトアミノフェン500mg配合錠+ジクロフェ

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

視覚アナログスケール：  
VAS：visual analogue scale  
IASPの定義では、痛みを、痛みなしを0、想像し得る最大の痛みを100として表す。100mmの長さのスケールを用いる

疼痛障害指数：  
PDI：pain and distress scale  
WOMAC：Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (膝痛の評価尺度)

ナック 50 mg/日〕投与群とジクロフェナック 100 mg/日投与群の RCT であり、コデイン単独の効果ではないが、この RCT では、VAS、生活障害度、朝のこわばり、夜間の疼痛による覚醒回数など、すべての項目で有意差はみられなかったが、NSAIDs を減量することができるメリットがあるとしている<sup>5)</sup>。

非ステロイド性抗炎症薬：  
NSAIDs：nonsteroidal  
anti-inflammatory drugs

#### 参考文献

- 1) Madadi P, Amstutz U, Rieder M, et al: Clinical practice guideline: CY-P2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20: e369-e396
- 2) Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, et al: Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial. Pain 1995; 62: 169-178
- 3) Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, et al: Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 2000; 27: 764-771
- 4) Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O, et al: Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip: A randomized, double-blind, multi-centre study. Pain 1990; 43: 309-318
- 5) Glowinski J, Boccard E: Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of a paracetamol 500mg/codeine 30mg combination together with low-dose vs high-dose diclofenac in rheumatoid arthritis. Clin Drug Invest 1999; 18: 189-197

#### CQ44：コデインの使い方は？

鎮痛力価は経口モルヒネ塩酸塩の 1/6 程度といわれている。鎮痛効果の有効限界は 500~600 mg/日といわれるが、300 mg/日以上では副作用が強くなるため、臨床では 180 mg/日を超えるコデインが検討される場合には、オピオイド鎮痛薬による治療について再考し、患者が得るベネフィットがリスクを上回っていると判断された場合に、オピオイド鎮痛薬〔強度〕への変更を検討する。オピオイド鎮痛薬〔強度〕へ切り替える時には、代謝酵素 CYP2D6 の活性が低い人では、有効量のコデインを換算比に基づいてモルヒネ等に置き換えると、相対的に過量となり、急激なオピオイド鎮痛薬の血中濃度の上昇がみられることがあるので、換算量の半量程度から切り替えを行い、徐々に増量していくのがよいと思われる。

#### 推奨度、エビデンス総体の総括：2B

#### 解説：

コデインは、肝臓で約 80% 以上がグルクロン酸抱合されてコデイン-6-グルクロニドとなるが、これにはオピオイド受容体作動薬としての活性はない。一方、約 10% はチトクロム P-450 の亜型である CYP2D6 により O-脱メチル化され、モルヒネとなり鎮痛効果を示す。CYP2D6 の活性には人種差、個人差がみられる。北アフリカの人種では活性が高い ultrarapid metabolism が 40% 近く存在し、少

ベネフィット  
益, 利益, 有益性：  
benefit  
リスク  
害, 不利益：  
risk

生体内利用率  
生物学的利用率：  
bioavailability  
(投与した薬物が実際に血中  
移行する割合)

量のコデインでも鎮痛効果が得られることもあるが、アジア系人種では ultrarapid metabolism は 2% 以下であり、活性が低い intermediate metabolism が 30% 程度である<sup>1)</sup> ため、コデインが効きにくい人も少なからず存在する。そのため、コデインを他のオピオイド鎮痛薬にスイッチングする場合には、換算比から求められる用量の半量程度のモルヒネなどから開始することが重要となる。

コデインの生体内利用率は約 50% で、健康成人にコデインリン酸塩水和物を 65 mg 経口投与すると、約 1 時間後に最高血漿濃度 (117 ng/ml) に達し、以後約 3.6 時間の半減期で減少する<sup>2)</sup>。

コデインの作用発現は 15~60 分からで、最大の鎮痛効果が得られるのは、30~120 分、効果持続時間は 3~4 時間である<sup>3)</sup>。

鎮痛の他、鎮咳作用と止痢作用がある。1% [w/w] 粉末 (100 倍散) および 5 mg 錠剤は麻薬指定されていないが、10% [w/w] 粉末 (10 倍散) および 20 mg 錠剤は麻薬指定となっている。なお、本邦においては、一般用医薬品の咳止め成分として含まれているコデイン塩酸塩の乱用が問題となっている。

#### 参考文献

- 1) Madadi P, Amstutz U, Rieder M, et al: Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20: e369-e396
- 2) Findlay JWA, Butz RF, Welch RM: Codeine kinetics as determined by radioimmunoassay. Clin Pharmacol Ther 1977; 22: 439-446
- 3) [財]日本薬剤師研修センター・編: 「日本薬局方医薬品情報 2016」. じほう, 東京, 2016

#### CQ45: コデインの使用上の注意点は?

代謝されてモルヒネとして作用するため、副作用として便秘、悪心、眠気の発生頻度が高い。便秘に関しては耐性が形成されにくいいため、緩下薬の投与が必要となることが多い。個々の患者の CYP2D6 の活性の度合いによって鎮痛効果に差が出るため、期待した効果が得られずモルヒネなどの他のオピオイドに切り替える場合は用量に注意が必要である。また、代謝酵素 CYP2D6 の活性に影響を与える薬物との併用で増強・抑制作用がみられることがある。

**推奨度, エビデンス総体の総括: 2C**

#### 解 説:

CYP2D6 の活性には人種差、個人差がある。海外では、極端に活性が高い ultrarapid metabolism によりモルヒネへの変換率が高く、副作用の発生頻度が高いことが問題となったことがあったが<sup>1)</sup>、本邦では活性が低い intermediate metabolism が多いため、あまり問題となることはなかった。このような CYP2D6 活性が低い疼痛患者に、換算比から同程度と思われるモルヒネに移行すると、過量になってしまう危険性があり、注意が必要である。稀ではあるが、CYP2D6

欠乏の症例では、コデインは全くモルヒネに代謝されなかったとの報告<sup>2)</sup>がある。また、母乳を通して乳児に副作用が出現したこともあり、2007年に、コデイン投与に際してのCYP2D6活性に対して、米国食品医薬品局（FDA）が注意喚起を行っている<sup>3)</sup>。

他薬との併用において相互作用で問題となるのは、①中枢神経抑制作用増強、②抗凝固薬の作用増強、③抗コリン薬の作用増強である<sup>4)</sup>。①に関与する薬物としては、中枢神経抑制薬（フェノチアジン系薬物、バルビツール酸系薬物等）、三環系抗うつ薬、吸入麻酔薬、MAO阻害薬、 $\beta$ 遮断薬（プロプラノロール塩酸塩）、アルコールなどであり、呼吸抑制、低血圧および顕著な鎮静または昏睡が起ることがあるため、併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する必要がある。②に関与する薬物としては、クマリン系抗凝血薬（ワルファリンカリウム）などであり、抗凝血作用が増強することがあるため、頻回の採血でのPT-INRのチェックが必要である。③に関与する薬物としては、抗コリン作用を有する薬物（アトロピン硫酸塩水和物）などであり、麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起るおそれがあるため、臨床症状に注意する必要がある。

腎不全のある患者では、遷延性ナルコーシスを起こす可能性がある<sup>5)</sup>ため、長期間の投与は避ける。

#### 参考文献

- 1) Madadi P, Amstutz U, Rieder M, et al: Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20: e369-e396
- 2) Vree TB, Verwey-van Wissen CP: Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. Biopharm Drug Dispos 1992; 13: 445-460
- 3) Smolina K, Weymann D, Morgan S, et al: Association between regulatory advisories and codeine prescribing to postpartum women. JAMA 2015; 313: 1861-1862
- 4) リン酸コデイン錠 5 mg 「ファイザー」. 医薬品インタビューフォーム, 2013
- 5) Chan GL, Matzke GR: Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 773-783

米国食品医薬品局：  
FDA：Food and Drug  
Administration

モノアミンオキシダーゼ：  
MAO：monoamine oxidase

プロトロンビン時間-国際標準化：  
PT-INR：international  
normalized ratio of  
prothrombin time

## 2) ترامadol

## CQ46： ترامadolとはどのようなオピオイド鎮痛薬か？

ترامadolは $\mu$ オピオイド受容体作動性作用およびモノアミン再取り込み阻害作用を有する薬物である。肝臓で薬物代謝酵素CYP2D6によって代謝されるため、この酵素活性により効果が減弱（増強）する。侵害受容性疼痛および神経障害性疼痛にも効果はみられる。

## 推奨度，エビデンス総体の総括：1B

## 解 説：

ترامadolの $\mu$ オピオイド受容体に対する親和性は、モルヒネにおける親和性の1/6,000と弱いですが、 ترامadolの活性代謝物M1の $\mu$ オピオイド受容体への親和性は、 ترامadolの約175倍であり<sup>1)</sup>、オピオイド鎮痛薬として効果を発揮するのは、主に活性代謝物M1である。 ترامadolのM1への代謝には、主にCYP2D6が関与しているが、CYP2D6の活性には個人差があり<sup>2)</sup>、活性が低い人ではM1が生成されにくく、鎮痛効果が劣ることがある。また、 ترامadolは主にモノアミン再取り込み阻害作用を有しており、SNRI様作用として下行性抑制系を賦活して鎮痛効果を発揮する。

Cochrane Database of Systematic Reviewsでは、変形性関節症（侵害受容性疼痛<sup>3)</sup>、および神経障害性疼痛<sup>4)</sup>についてのレビュー（一部アセトアミノフェン配合剤も含まれる）がある。変形性関節症のレビューでは、 ترامadol投与群とプラセボ群のRCTで、 ترامadol投与群はプラセボ群に比べてVASが12%低下した。NNTは6であり、NNHは8であった。変形性股関節症においては、 ترامadolは痛みの強さを低下させて症状緩和をもたらし、機能を改善させるが、これらのベネフィットは小さいと結論づけている<sup>3)</sup>。

それに対して、神経障害性疼痛のレビュー（一部にがん性疼痛も含まれている）では、 ترامadolはプラセボ群に対し、RCT 5つすべてで有意差を持って鎮痛効果を示した。NNTは3.8で、NNHは8.3であった。神経障害性疼痛においては、 ترامadolは効果的な治療薬として結論づけている<sup>4)</sup>。

## 参考文献

- 1) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al: Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J Pharmacol Exp Ther 1993; 267: 331-340
- 2) Madadi P, Amstutz U, Rieder M, et al: Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20: e369-e396
- 3) Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al: Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 3. Art. No. : CD005522
- 4) Duehmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR: Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 3. Art. No. : CD003726

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

視覚アナログスケール：  
VAS : visual analogue scale

治療必要数：  
NNT : number needed to treat  
(望ましい治療効果の患者を1人得るために必要な人数)

害必要数：  
NNH : number needed to harm

ベネフィット  
益, 利益, 有益性：  
benefit

**CQ47：トラマドールの使い方は？**

非がん性慢性疼痛に対してトラマドールを使用する場合には、患者の体格や年齢などを考慮して副作用が許容できる最少有効用量から開始し、投与初期には効果が認められなくても観察期間を十分に設けて漸増していくことが望ましい。また、投与初期には、悪心・嘔吐などの副作用が出現しやすいため、症例によっては制吐薬を予防的に投与することも考慮する。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1C****解 説：**

本邦のトラマドール製剤には、2016年（平成29年）7月現在、トラマドール単剤の速放性口腔内崩壊（OD）錠（25 mg, 50 mg）および徐放錠（100 mg）、アセトアミノフェン配合錠（トラマドール 37.5 mg/アセトアミノフェン 325 mg）の3種類がある。非がん性慢性疼痛における用法および用量は、各社の添付文書では、トラマドール換算で100～150 mgより開始することになっているが、実際には副作用の発現率が増加し、治療脱落にいたる症例もあるため、少量から漸増していくのが望ましい。国内外でも、漸増する投与方法をとった群が非漸増群と比べて有意に有害事象の発生率が低いと報告されている<sup>1,2)</sup>。

投与開始時には、副作用対策としてプロクラルペラジンやメトクロプラミドなどの制吐薬を数日間併用することも推奨されているが、これらの制吐薬の有用性については明確にされていない<sup>3,4)</sup>。

減量の際には、少量の減量でも退薬症候を起こす可能性があるため、急な中止は行わずに時間をかけて漸減する。一般的には、2～3日ごとに1日投与量の1/4～1/2を減量すると退薬症候は生じないと報告されている<sup>5)</sup>。

**参考文献**

- 1) Choi CB, Song JS, Kang YM, et al: A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. *Clin Ther* 2007; 29: 1381-1389
- 2) 上村幹男, 内山茂晴, 加藤博之: 慢性疼痛に対する新しい鎮痛薬トラムセット配合錠: 漸増投与方法による副作用対策 209例の使用経験からの分析. *Prog Med* 2012; 32: 1671-1676
- 3) 福元銀章, 山元典明: トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠による嘔気と制吐剤の予防効果に関する検討. *J Musculoskelet Pain Res* 2015; 7: 167-172
- 4) 芳野知栄, 河添 仁, 井門敬子, 他: トラマドール/アセトアミノフェン誘発嘔気・嘔吐における予防対策の有用性と関連因子. *日緩和医療誌* 2015; 8: 99-102
- 5) 宮野早苗: がん性疼痛に対するモルヒネ製剤の臨床: 6. 減量と中止. (小川節郎・編: *ペインクリニシヤンのためのオピオイドの基礎と臨床*). 真興交易医書出版部, 東京, 2004; 66-86

## CQ48：トラマドールの使用上の注意点は？

トラマドールには $\mu$ オピオイド受容体作動作用とモノアミン再取り込み阻害作用があるが、問題となるのは、オピオイド鎮痛薬としての副作用である便秘、悪心、眠気である。そのうち便秘に関しては耐性が形成されにくいため、継続的に緩下薬の投与が必要となることもある。トラマドールは、CYP2D6により $\mu$ オピオイド受容体親和性の高いM1に代謝されるため、患者のCYP2D6活性の高低によって鎮痛効果に違いがある。トラマドールで期待した効果が得られず、モルヒネなどの他のオピオイドに切り替える時は注意が必要である。また、セロトニンを増加させる作用のある薬物との併用ではセロトニン症候群の発症に注意が必要である。

## 推奨度，エビデンス総体の総括：1B

## 解 説：

トラマドールは、コデインと同様に、CYP2D6が代謝に関与するが、本邦ではこの酵素活性が低い人の割合が多く<sup>1)</sup>、思ったほどの鎮痛効果が得られないことがある。Cochrane Database of Systematic Reviewsでは、変形性関節症（侵害受容性疼痛）のレビューにおいて、NNTは6であり、NNHは8であった。変形性股関節症においては、トラマドールは痛みの強さの低下や症状緩和、機能改善は期待できるが、これらのベネフィットは小さいと結論づけている。その理由として、悪心・嘔吐、眠気、便秘などの副作用があり、可逆性であり生命を脅かすものではないものの、しばしば投薬を止める原因となり得るためとしている<sup>2)</sup>。しかし、便秘に関しては他のオピオイド鎮痛薬と同様に耐性が形成されにくく、緩下薬を長期に使用することもある。また、神経障害性疼痛についてのレビューでも、副作用は悪心・嘔吐、発汗、口渴、浮動性めまい、眠気などが多いとされているが、すべて可逆的であると報告している<sup>3)</sup>。

また、急激な投与中止は、オピオイド鎮痛薬の退薬症候の他にセロトニン症候群のリスクを増加させる<sup>4)</sup>ため、漸減することが重要としている。

他薬との併用において、相互作用で問題となるのは、①セロトニン症候群を引き起こす可能性のある薬物（モノアミン酸化酵素阻害薬であるセレギリン塩酸塩：禁忌三環系抗うつ薬、セロトニン作用薬・選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、リネゾリド：併用注意）、②呼吸抑制などトラマドールの作用が増強する可能性のある薬物（オピオイド鎮痛薬、フェノチアジン系薬物、催眠鎮静薬、アルコール、キニジン：併用注意）、③トラマドールの鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある薬物（カルバマゼピン、オンダンセトロン、ブプレノルフィン・ペンタゾシン：併用注意）、④併用薬の作用増強を起こす可能性のある薬物（ジゴキシン、ワルファリンなどのクマリン系抗凝血薬：併用注意）である<sup>5)</sup>。

## 治療必要数：

NNT：number needed to treat  
(望ましい治療効果の患者を1人得るために必要な人数)

## 害必要数：

NNH：number needed to harm

## 選択的セロトニン再取り込み

阻害薬：  
SSRI：selective serotonin reuptake inhibitor

## 参考文献

- 1) Vree TB, Verwey-van Wissen CP: Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. *Biopharm Drug Dispos* 1992; 13: 445-460
- 2) Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al: Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue3. Art. No. : CD005522
- 3) Duehmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR: Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3. Art. No. : CD003726
- 4) Miotto K, Cho AK, Khalil MA, et al: Trends in tramadol: Pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg* 2017; 124: 44-51
- 5) ترامール OD錠 25mg・50mg. ファイザー, 医薬品インタビューフォーム, 2014

## 3) ブプレノルフィン貼付剤

## CQ49：ブプレノルフィン貼付剤はどのようなオピオイド鎮痛薬か？

ブプレノルフィンとは、臨床的には完全 $\mu$ オピオイド受容体作動薬であり、他のオピオイド鎮痛薬との併用は問題ないと思われる。また、呼吸抑制などを引き起こす可能性も低く、高齢者にも比較的 안전한オピオイド鎮痛薬である。慢性腰痛症や変形性関節症などの非がん性慢性疼痛患者に対する効果は高く、QOLの改善も見込まれるが、悪心・嘔吐などの副作用により中止となる症例もある。

## 推奨度、エビデンス総体の総括：1A

## 解説：

最近の研究により、ブプレノルフィンは、*in vitro*では受容体部分作動薬ではあるが、ヒトを対象とした放射性標識ブプレノルフィンを用いた研究で、完全鎮痛が $\mu$ オピオイド受容体占拠率100%未満で生じ、臨床的には完全受容体作動薬であることが明らかとなった<sup>1)</sup>。また、臨床で用いる用量では、他のオピオイド鎮痛薬との併用は問題なく<sup>2)</sup>、臨床的には安全に使用できるオピオイド鎮痛薬<sup>3)</sup>である可能性が示された。

プラセボ群を用いたRCT（慢性腰痛症：7つのRCT<sup>4-8)</sup>、非がん性慢性疼痛：2つのRCT<sup>9)</sup>、変形性関節症：1つのRCT<sup>10)</sup>、有痛性糖尿病性神経障害：1つのRCT<sup>11)</sup>）は合計11あり、すべてでプラセボ群に対して有意に鎮痛を得られていた。しかし、投与の途中で治療から脱落する患者も多く、多くの原因は悪心・嘔吐などの副作用が原因であった<sup>11)</sup>。

## 参考文献

- 1) Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE, et al: Effects of buprenorphine maintenance dose on  $\mu$ -opioid receptor availability, plasma concentrations, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28: 2000-2009
- 2) Nemirovsky A, Chen L, Zelman V, et al: The antinociceptive effect of the combination of spinal morphine with systemic morphine or buprenorphine. *Anesth Analg* 2001; 93: 197-203
- 3) Dahan A: Opioid-induced respiratory effects: New data on buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20: S3-S8
- 4) Steiner DJ, Sitar S, Wen W, et al: Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain: An enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 903-917
- 5) Yaras A, Miller K, Wen W, et al: A randomized, placebo-controlled study of the impact of the 7-day buprenorphine transdermal system on health-related quality of life in opioid-naïve patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *J Pain* 2013; 14: 14-23
- 6) Gordon A, Callaghan D, Spink D, et al: Buprenorphine transdermal sys-

- tem in adults with chronic low back pain : A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. Clin Ther 2010 ; 32 : 844-860
- 7) Gordon A, Rashiq S, Moulin DE, et al : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. Pain Res Manag 2010 ; 15 : 169-178
  - 8) Miller K, Yaras A, Wen W, et al : The impact of buprenorphine transdermal delivery system on activities of daily living among patients with chronic low back pain : An application of the international classification of functioning, disability and health. Clin J Pain 2014 ; 30 : 1015-1022
  - 9) Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, et al : Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy : A multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. Clin Ther 2007 ; 29 : 2179-2193
  - 10) Munera C, Drehabl M, Sessler ME, et al : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. J Opioid Manag 2010 ; 6 : 193-202
  - 11) Simpson RW, Wlodarczyk JH : Transdermal buprenorphine relieves neuropathic pain : A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial in diabetic peripheral neuropathic pain. Diabetes Care 2016 ; 39 : 1493-1500

#### CQ50 : ブプレノルフィン貼付剤の使い方は？

ブプレノルフィンとは、臨床において完全 $\mu$ オピオイド受容体作動薬として作用し、鎮痛効果には天井効果がないが、呼吸抑制には天井効果がみられるため、リスクの高い患者にも使いやすい。オピオイド誘発性痛覚過敏も起きにくく、腎機能障害患者でも減量せずに使えるなど、高齢者にも使用しやすいオピオイド鎮痛薬である。

**推奨度、エビデンス総体の総括：1B**

#### 解説：

2008年にエキスパートコンセンサスグループによる会議<sup>1)</sup>で、ブプレノルフィンは臨床で使用する濃度では完全 $\mu$ オピオイド受容体作動薬であり、鎮痛において天井効果はみられないことが明らかにされた<sup>2,3)</sup>。また、以前は他のオピオイド鎮痛薬との併用はできないとされていたが、モルヒネ、オキシコドンなどとの併用で相加的もしくは相乗的な鎮痛効果が得られることが明らかにされた<sup>4)</sup>。また、オピオイド誘発性痛覚過敏も起きにくく、 $\kappa$ オピオイド受容体拮抗作用で痛覚過敏を抑制する可能性も示唆<sup>1)</sup>されている。ブプレノルフィンは臨床で用いる血中濃度であれば、血液透析によって除去されないため、70 $\mu$ g/時間までの投与量であれば、腎機能障害患者でも用量調節は不要<sup>5,6)</sup>であり、高齢者にも使いやすい<sup>1-3,7)</sup>。

## II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

一方で、他薬との併用で眠気やふらつきなどの副作用が起きやすくなるため、注意が必要である。

### 参考文献

- 1) Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, et al: Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; 10: 428-450
- 2) Davis MP: Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J Support Oncol* 2012; 10: 209-219
- 3) Kress HG: Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 219-230
- 4) Kögel B, Christoph T, Straßburger W, et al: Interaction of  $\mu$ -opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur J Pain* 2005; 9: 599-611
- 5) Calderon R, Copenhaver D: Buprenorphine for chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013; 27: 402-405
- 6) Aurilio C, Ceccarelli I, Pota V, et al: Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering woman of different reproductive ages. *Endocr J* 2011; 58: 1071-1078
- 7) Al-Tawil N, Odar-Cederlöf I, Berggren AC, et al: Pharmacokinetics of transdermal buprenorphine patch in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 143-149

### CQ51：ブプレノルフィン貼付剤の使用上の注意点は？

ブプレノルフィン貼付剤は、悪心・嘔吐などの副作用には注意が必要であるが、他のオピオイド鎮痛薬に比べて呼吸抑制などの重篤な副作用が少なく、忍容性は高いと思われる。しかし、アルコールや他薬（ベンゾジアゼピン系薬物、抗うつ薬など）との併用は、呼吸抑制を増強するので注意が必要である。また、貼付剤であるため、使用部位のかぶれや掻痒などが問題となることもある。他のオピオイド鎮痛薬との換算比が明らかでないことにも注意が必要である。

### 推奨度，エビデンス総体の総括：2B

### 解説：

非がん性慢性疼痛患者に対するブプレノルフィン貼付剤の安全性に関しては、オピオイド鎮痛薬による副作用および貼付薬特有の副作用が報告されている。副作用は悪心・嘔吐、頭痛、浮動性めまいおよび傾眠、貼付部位の掻痒・発疹が多くみられたが、これらの発生率にコデインやトラマドールとの差はみられなかった<sup>1-4)</sup>という報告もあり、十分な注意が必要である。しかし、国内における臨床試験において、有害事象の発生率はプラセボ群と有意差はなく<sup>5,6)</sup>、他のオピオイド鎮痛薬よりは軽度である可能性がある。

呼吸抑制に関しては、ベンゾジアゼピン系薬物、筋弛緩薬、アルコールなどとの併用で呼吸抑制が起きる可能性があり、注意が必要である<sup>7)</sup>。高齢者に対するブプレノルフィン貼付剤の安全性については、合計 82 症例の報告では、65 歳以

上の症例（平均年齢74.3歳：30症例）は、65歳未満の症例（平均年齢51歳：51症例）との比較でも、有効性や安全性での有意差は認められなかったという報告がある<sup>8)</sup>。また、別な報告では、65歳未満、65～75歳、75歳以上での比較でも、高齢者で副作用の増加は認められず、用量の調整も必要なかったとの結果が出ている<sup>9,10)</sup>。

他薬との併用において、相互作用で問題となる<sup>11)</sup>薬物は、①呼吸抑制、昏睡、低血圧、めまい、口渇および顕著な鎮静など、ブプレノルフィンの作用を増強する可能性のある薬物、②薬物代謝酵素CYP3A4の誘導作用により、ブプレノルフィンの効果が減弱する可能性がある薬物である。

#### 参考文献

- 1) Karlsson M, Anna-Carin Berggren AC. : Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20  $\mu\text{g}/\text{h}$ ) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain : A 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther* 2009 ; 31 : 503-513
- 2) Plosker GL, Lyseng-Williamson KA : Buprenorphine 5, 10 and 20  $\mu\text{g}/\text{h}$  transdermal patch : A guide to its use in chronic non-malignant pain. *CNS Drugs* 2012 ; 26 : 367-373
- 3) Leng X, Li Z, Lv H, et al : Effectiveness and safety of transdermal buprenorphine versus sustained-release tramadol in patients with moderate to severe musculoskeletal pain : An 8-week, randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, active-controlled, noninferiority study. *Clin J Pain* 2015 ; 31 : 612-620
- 4) Conaghan PG, O'Brien CM, Wilson M, et al : Transdermal buprenorphine plus oral paracetamol vs an oral codeine-paracetamol combination for osteoarthritis of hip and/or knee : A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2011 ; 19 : 930-938
- 5) 西田圭一郎, 小川節郎, 服部政治 : 変形性関節症に対するブプレノルフィン経皮吸収型製剤の有効性と安全性. *J New Rem & Clin* 2015 ; 64 : 243-259
- 6) Ogawa S, Kikuchi S, Yabuki S, et al : Low-dose transdermal buprenorphine for low back pain : An enriched enrollement randomized withdrawal placebo-controlled study. *J New Rem & Clin* 2014 ; 63 : 1276-1291
- 7) Calderon R, Copenhaver D : Buprenorphine for chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013 ; 27 : 402-405
- 8) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al : Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Symptom Manage* 2006 ; 32 : 175-179
- 9) Likar R, Kayser H, Sittl R : Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine : A multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther* 2006 ; 28 : 943-952
- 10) Hand CW, Sear JW, Uppington J, et al : Buprenorphine disposition in patients with renal impairment : Single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth* 1990 ; 64 : 276-282
- 11) ノルスパンテープ 5 mg, 10 mg, 20 mg 久光製薬株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016

## 4) モルヒネ

## CQ52：モルヒネはどのようなオピオイド鎮痛薬か？

モルヒネは、非がん性慢性疼痛に対して有用であるが、患者評価・管理を厳重に行う必要がある。また、長期投与の報告は少なく、長期間使用の安全性については現時点では不明である。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2A**

## 解 説：

モルヒネの非がん性慢性疼痛患者に対する RCT は 4 つある。1 つ目の RCT は、慢性腰痛を主訴とする患者 103 症例を対象とし、モルヒネ徐放製剤投与群は 1 カ月間の投与で、プラセボ群に対して VAS の低下や機能改善は有意であったが、悪心は有意に多く出現した<sup>1)</sup>。2 つ目の RCT は、中等度～重度の変形性股関節症の患者で、NSAIDs やアセトアミノフェンで十分鎮痛が緩和されない患者 295 症例を対象とし、①モルヒネ塩酸塩（1 回/日製剤）の午前中投与群、②モルヒネ塩酸塩（1 回/日製剤）の午後投与群、③モルヒネ塩酸塩（2 回/日製剤）1 日 2 回投与群、④プラセボ 1 日 2 回投与群に分けて、4 週間の RCT を行ったところ、モルヒネ投与の①～③群では、プラセボ群に比べて有意に痛みを軽減した。モルヒネ製剤の種類により鎮痛効果および副作用の出現率には差はみられなかったが、全般的睡眠の質の改善は、①のモルヒネ塩酸塩（1 回/日製剤）の午前中投与群が最も良かった<sup>2)</sup>と報告している。また、帯状疱疹後神経痛などの非がん性慢性疼痛患者 997 症例のうち、オピオイド鎮痛薬の通常投与を行っても効果の得られなかった患者 49 症例を、モルヒネ徐放製剤群とプラセボ群のクロスオーバー RCT を行ったところ、平均の痛み強度は有意に低下し、身体機能の改善もみられた<sup>3)</sup>。また、「Lancet」誌に掲載された RCT は、1996 年と多少古いですが、軟部組織または筋骨格系を起源とする慢性疼痛患者で、コデインや NSAIDs、抗うつ薬に反応しなかった 46 症例をベンズトロピンとモルヒネ徐放製剤を 6 週のクロスオーバー RCT を行った試験で、VAS の減少の程度はモルヒネ投与群が有意に優れていたと報告している<sup>4)</sup>。

また、モルヒネの非がん性慢性疼痛患者に対する臨床研究は 2 つある。1 つは、実臨床におけるモルヒネ徐放製剤（モルヒネ硫酸塩徐放性カプセル）のオープン試験であるが、中等度～重度の非がん性慢性疼痛患者 491 症例（オピオイド鎮痛薬の使用経験のない、もしくは他のオピオイド鎮痛薬が無効で NRS 4 以上）の 3 カ月間の観察試験である。この試験では、平均 1 日疼痛スコアや睡眠評価尺度、身体機能も有意に改善した。有害事象としては、悪心と嘔吐がみられた<sup>5)</sup>。もう 1 つは、モルヒネの徐放製剤のケースコントロール研究である。通常の治療で十分緩和されない中等度～重度の慢性疼痛患者（NRS 4 以上）を無作為に午前投与群と午後投与群に分けて、疼痛評価尺度や睡眠評価尺度、QOL（SF-36）、患者および治療者の満足度を 1 カ月間比較検討した。上記すべての項目でベースラ

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

視覚アナログスケール：  
VAS：visual analogue scale  
IASP の定義では、痛みを、痛みなしを 0、想像し得る最大の痛みを 100 として表す。100 mm の長さのスケールを用いる

非ステロイド性抗炎症薬：  
NSAID：nonsteroidal anti-inflammatory drug

ベンズトロピン：  
（抗コリン薬でパーキンソン病などに用いられている）

数値評価スケール：  
NRS：numerical rating scale  
痛みを、痛みなしを 0、考えられる最大の痛みを 10 として、11 段階の整数値で表す

イン時より有意に改善しているが、投与時刻による差はみられなかった。有害事象は軽度～中等度で便秘と悪心が多かったと報告している<sup>6)</sup>。

長期投与としては、モルヒネとフェンタニル貼付剤の腰痛に対しての13カ月投与のオープン RCT では、両製剤の痛みに対する効果は同等であると報告されている<sup>7)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Chu LF, D'Arcy N, Brady C, et al: Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012; 53: 1583-1592
- 2) Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al: Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: Results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 278-291
- 3) Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, et al: Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain: Results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 2002; 97: 223-233
- 4) Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, et al: Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 143-147
- 5) Adams EH, Chwiecko P, Ace-Wagoner Y, et al: A Study of AVINZA® (morphine sulfate extended-release capsules) for chronic moderate-to-severe noncancer pain conducted under real-world treatment conditions: The ACCPT study. *Pain Pract* 2006; 6: 254-264
- 6) Nicholson B, Ross E, Weil A, et al: Treatment of chronic moderate-to-severe non-malignant pain with polymer-coated extended-release morphine sulfate capsules. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 539-550
- 7) Allan L, Richarz U, Simpson K, et al: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30: 2484-2490

#### CQ53：モルヒネの使い方は？

モルヒネは、錠剤・カプセル（速放性製剤、徐放性製剤）、細粒・末、内服液、注射剤、坐剤など種々の製剤が発売されているが、非がん性慢性疼痛に保険適応があるのは、速放性製剤であるモルヒネ塩酸塩末および錠剤だけである。注射剤の使用は、オピオイド鎮痛薬による治療開始時の効果判定のための使用を除き、いかなる場合にも使用すべきではない。

非がん性慢性疼痛患者にモルヒネを使用する場合は、十分適応を検討してから開始し、用量は90 mg/日以下に抑える。また、定期服用を原則として、レスキューとしての使用は避ける。

**推奨度、エビデンス総体の総括：1B**

**解 説：**

モルヒネは、主に肝臓でグルクロン酸抱合され、morphine-6-glucuronide (M-6-G), morphine-3-glucuronide (M-3-G), morphine-3,6-glucuronide (M-3,6-G) に代謝されるが、そのほとんどはM-6-GとM-3-Gに代謝される。M-6-Gは $\mu$ オピオイド受容体に親和性を持ち、鎮痛作用があるが、M-3-Gはオピオイド受容体に対する親和性はほとんどない。しかし、痛覚過敏やアロディニアに関与するという報告もある。モルヒネ塩酸塩(10 mg)水溶液を4時間ごとに投与した時の最高血中濃度到達時間( $T_{max}$ )は、モルヒネが $0.5 \pm 0.2$ 時間、M-6-Gが $1.1 \pm 0.4$ 時間という報告<sup>1)</sup>がある。

重篤な肝機能障害がある場合は、モルヒネの排泄が50%低下し、排泄半減期は2倍となるが、軽度の肝機能障害では影響は少ない<sup>2)</sup>。モルヒネは大部分がグルクロン酸抱合体として、24時間までに、尿中に約90%、糞中に7~10%が排泄される<sup>3)</sup>ため、腎機能障害ではモルヒネの作用増強および作用持続時間の延長がみられる。

モルヒネの作用発現は20~30分で、効果持続時間は3~4時間であるため、最大1日6回(4時間ごと)服用させることも考慮すべきであるが、頻回の投与は依存乱用につながる危険性があるため注意が必要である。そのため、頓服使用は控え、定日内服を原則とする。

効能・効果は、鎮痛の他、鎮咳作用と止痢作用、術後の腸管蠕動運動抑制作用などがある。

なお、モルヒネは蛋白結合率が約35%<sup>4)</sup>であり、蛋白結合による血中濃度の変動を考慮する必要はあまりない<sup>5)</sup>。

**参考文献**

- 1) 平賀一陽, 横川陽子, 尾熊隆嘉, 他:モルヒネ徐放錠および水溶液投与後の癌患者におけるモルヒネの体内動態. 臨床薬理 1989;20:639-647
- 2) 佐伯 茂:コデイン, モルヒネ. (慢性疼痛治療~現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識~). 医薬ジャーナル社, 大阪, 2015
- 3) モルヒネ塩酸塩水和物「シオノギ」, 医薬品インタビューフォーム, 2014
- 4) Olsen G: Morphine binding to human plasma proteins. Clin Pharmacol Ther 1975;17:31-35
- 5) 国分秀也, 矢後和夫:オピオイドの薬物動態. ターミナルケア 2004;14:464-474

**CQ54 : モルヒネの使用上の注意点は？**

特に治療開始時には、他のオピオイドと同様に、悪心・嘔吐、便秘、眠気などに注意する。便秘に対しては、長期間、耐性ができにくいいため、服用中は緩下薬の併用が勧められる。重篤な肝機能障害や腎機能障害の患者では、モルヒネの作用増強および作用持続時間の延長がみられるため、注意が必要である。他薬との併用での注意点はコデインとほとんど同じではあるが、ジドブジンとの併用にも注意する必要がある。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1A**

**解 説：**

他のオピオイドと同様に、導入時には制吐薬や緩下薬などの併用が必要となることが多い。便秘に関しては、長期間続くこともあり、患者の状態に合わせて緩下薬の調節が必要となる。また、開始時や増量時には眠気が生じる可能性があり、十分注意しなければならない。

他薬との併用による相互作用で問題となるのは、①中枢神経抑制作用増強、②抗凝固薬の作用増強、③抗コリン薬の作用増強、④ジドブジンの代謝阻害作用である<sup>1)</sup>。①に関与する薬物としては、中枢神経抑制薬（フェノチアジン系薬物、バルピツール酸系薬物等）、三環系抗うつ薬、吸入麻酔薬、MAO阻害薬、β遮断薬（プロプラノロール塩酸塩）、アルコールなどであり、作用増強により呼吸抑制、低血圧、顕著な鎮静や昏睡が起こる可能性がある。②に関与する薬物としては、クマリン系抗凝血薬（ワルファリンカリウム）などであり、抗凝血作用が増強する。③に関与する薬物としては、抗コリン作用を有する薬物（アトロピン硫酸塩水和物）などであり、麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある。④モルヒネがジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させるため、ジドブジンの副作用である骨髄抑制を増強する可能性がある。添付文書には記載がないが、シメチジン、メトトレキサート、シスプラチンはグルクロン酸抱合を抑制するため、モルヒネの作用を増強する。一方、リファンピシンはグルクロン酸抱合を亢進させるため、モルヒネの作用を減弱させる。また、キニジンは吸収過程においてモルヒネ経口薬のAUC（薬物血中濃度曲線下面積）や最高血中濃度を上昇させる<sup>2)</sup>。

モルヒネのグルクロン酸抱合体M-6-GおよびM-3-Gは、腎臓から排泄される。M-6-Gは鎮痛活性があり、モルヒネよりも半減期が長く、鎮痛作用も強いといわれている。腎機能が低下している患者では、M-6-Gの蓄積が起こり、呼吸抑制を含めたオピオイド鎮痛薬の副作用が強くなることがある。血液透析でM-6-GおよびM-3-Gは血液から一時除去されるが、血液透析後に中枢神経系において平衡状態となり、再度、M-6-GおよびM-3-Gが蓄積する。このように、血液透析により血中濃度が大きく変動するため、腎機能が低下している患者ではモルヒネは使用すべきではない<sup>3-5)</sup>。

薬物血中濃度曲線下面積：  
AUC：area under the blood  
concentration-time curve  
（一定の時間に薬物が代謝・  
排泄される量を体積に換算し  
たもの）

## Ⅱ. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

### 参考文献

- 1) モルヒネ塩酸塩水和物. 「シオノギ」, 医薬品インタビューフォーム, 2014
- 2) 高瀬久光, 細谷 治, 赤木 徹, 他: オピオイドの与える影響/薬物相互作用. (日本緩和医療薬学会・編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年度版). 金原出版, 東京, 2014; 63-64
- 3) 国分秀也: 各オピオイドの薬理学的特徴. (日本緩和医療薬学会・編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年度版). 金原出版, 東京, 2014; 53
- 4) Dean M: Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage 2004; 28: 497-504
- 5) Chan GL, Matzke GR: Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 773-783

## 5) フェンタニル貼付剤

**CQ55 : フェンタニル貼付剤はどのようなオピオイド鎮痛薬か？**

非がん性慢性疼痛に対するフェンタニル貼付剤は、鎮痛効果は認められるが、副作用もあるため、患者評価を行った上で使用すべきである。また、長期使用について、有用性は明らかにされていない。

**推奨度、エビデンス総体の総括：2B**

**解 説：**

フェンタニルは合成オピオイドであり、鎮痛効果はモルヒネの約100倍といわれている。鎮痛作用の他、鎮静作用や呼吸抑制、徐脈、縮瞳などの作用もある。便秘などの副作用は少ない。肝臓でCYP3A4により代謝され、活性のないノルフェンタニルとして尿中から排泄される<sup>1)</sup>。

非がん性慢性疼痛に対する強オピオイド鎮痛薬の効果についてのエビデンスはあるが、フェンタニルに限ったエビデンスはあまりない。1つ目のRCT<sup>2)</sup>は、神経障害性疼痛（帯状疱疹後神経痛、CRPS、慢性術後痛）の患者に対するもので、プラセボ群に比べ、フェンタニル貼付群では有意に痛みは軽減したが、副作用などにより治療から脱落する症例も多かった。2つ目のRCT<sup>3)</sup>は、変形性関節症（股関節・膝関節）患者に対するもので、プラセボ群とフェンタニル貼付群とに無作為に分けて12週間評価したところ、プラセボ群に比べて有意に鎮痛効果はみられたが、悪心・嘔吐、傾眠などの副作用は頻発した。3つ目のRCT<sup>4)</sup>は、非がん性慢性疼痛患者256症例に対して、フェンタニル貼付剤と徐放性経口モルヒネとの無作為化クロスオーバーRCTで、フェンタニル貼付剤の方が、経口モルヒネよりも有意に鎮痛緩和が得られ、便秘発生率が少なく、QOLが向上するため、フェンタニル貼付剤を好む患者が多かったと報告している。長期投与としては、モルヒネとフェンタニル貼付剤の腰痛に対しての13カ月投与のオープンRCT<sup>5)</sup>では、両剤の痛みに対する効果は同等であるが、便秘などの副作用はフェンタニル貼付剤の方が少ないと報告している。

**参考文献**

- 1) 谷口彩乃：フェンタニル。（慢性疼痛治療～現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識～）。医薬ジャーナル社、大阪、2015
- 2) Arai T, Kashimoto Y, Ukyo Y, et al: Two placebo-controlled, randomized withdrawal studies to evaluate the fentanyl 1 day patch in opioid-naive patients with chronic pain. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31: 2207-2218
- 3) Allan L, Hays H, Jensen NH, et al: Randomized crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322 (7295): 1154-1158
- 4) Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, et al: Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1829-1837

無作為化比較試験  
ランダム化比較試験：  
RCT : randomized controlled trial  
複合性局所疼痛症候群  
CRPS : complex regional pain syndrome

## II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

- 5) Allan L, Richarz U, Simpson K, et al: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. Spine 2005; 30: 2484-2490

### CQ56：フェンタニル貼付剤の使い方は？

フェンタニルは、他のオピオイドから切り替えて（スイッチングして）使用する。初回貼付用量は切り替え前のオピオイドの用量から推定するが、患者の体格や年齢などを考慮して過量投与にならないように注意する。投与初期には、悪心・嘔吐などの副作用が出現しやすいため、症例によっては制吐薬を予防的に投与することも考慮する。

#### 推奨度，エビデンス総体の総括：1B

#### 解説：

切り替え前に、先行するオピオイド鎮痛薬での効果と忍容性を確認してからフェンタニル貼付剤への切り替えを考慮する。フェンタニル貼付剤の用量の表示は、1日（もしくは3日）貼付用量（mg）であり、平均吸収量（ $\mu\text{g}/\text{時}$ や $\text{mg}/\text{日}$ ）ではないため混乱をきたしやすい。本邦で使用できるフェンタニル貼付剤は、フェンタニル（1日製剤：ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ<sup>1)</sup>、3日製剤：デュロテップ<sup>®</sup> MTパッチ<sup>2)</sup>）とフェンタニルクエン酸塩（1日製剤：フェントス<sup>®</sup>テープ<sup>3)</sup>）があり、同じ1日製剤でも用量表示が違う。また、経口モルヒネとの換算比もワンデュロ<sup>®</sup>パッチ、デュロテップ<sup>®</sup> MTパッチでは150：1であるが、フェントス<sup>®</sup>テープでは100：1となっており、注意が必要である（表16）。なお、初回貼付用量としては、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ6.7mg、デュロテップ<sup>®</sup> MTパッチ16.8mg、フェントス<sup>®</sup>テープ8mgは推奨されない<sup>1-3)</sup>。

表 16 経口モルヒネとのフェンタニル貼付剤の換算比（文献1～3を基に作成）

	経口モルヒネ塩酸塩 (mg/日)	30	60	120	180
経皮	デュロテップ <sup>®</sup> MTパッチ (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6
	ワンデュロ <sup>®</sup> パッチ (mg/日)	0.84	1.7	3.4	5
	フェントス <sup>®</sup> テープ (mg/日)	1	2	4	6
	平均吸収速度 ( $\mu\text{g}/\text{時}$ )	12.5	25	50	75
静注	フェンタニル注 (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8

速放製剤として口腔粘膜吸収錠（イーフェンバツカル<sup>®</sup>）、舌下錠（アブストラ<sup>®</sup>）も発売されているが、非がん性慢性疼痛では、依存性を生じる可能性があり、使用すべきではない。効果発現まで12～17時間、血中濃度が安定するまで（製剤によるが）概ね24～48時間かかるといわれている。そのため、フェンタニル貼付剤への切り替え時には、先行するオピオイド鎮痛薬の投与が必要な場合が

表 17 フェンタニル貼付剤切り替え時の以前使用していたオピオイド鎮痛薬の投与方法（文献 1～3 を基に作成）

使用していたオピオイド鎮痛薬の投与回数	オピオイド鎮痛薬の使用法例
1 日 1 回	投与 12 時間後に本薬の貼付を開始
1 日 2～3 回	本薬の貼付開始と同時に 1 回量を投与
1 日 4～6 回	本薬の貼付開始と同時および 4～6 時間後に 1 回量を投与
持続投与	本薬の貼付開始後 6 時間まで継続して持続投与

ある（表 17）. 切り替えに先行するオピオイド鎮痛薬の中止時期に関しては、切り替え時に、副作用対策として、制吐薬や緩下薬なども併用することが望ましい。減量の際には、退薬症候を起こす可能性があるため、急な中止は行わず時間をかけて漸減していく。貼付剤の性質上、減量には時間がかかるが、最小用量まで減量すれば、そのまま中止しても問題が少ない。剤型上、刃物などで分断することや半面貼付などは禁止されているので、減量時に心配な場合は、他のオピオイド鎮痛薬に切り替えていく方法もある。

なお、医師は、慢性疼痛にフェンタニル貼付剤を使用する際には、各製剤の e-ラーニングを受講しなければならない<sup>4,5)</sup>。また、患者への処方の際にも確認書を交付し、患者が薬局で薬物を受け取る際には確認書を提示しなければならない。

#### 参考文献

- 1) ワンデュロパッチ® 0.84 mg, 1.7 mg, 3.4 mg, 5 mg, 6.7 mg. ヤンセンファーマ株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 2) デュロテップ MT® パッチ 2.1 mg, 4.2 mg, 8.4 mg, 12.6 mg, 16.8 mg. ヤンセンファーマ株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 3) フェントス® テープ 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8mg. 久光製薬株式会社 協和発酵キリン株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 4) フェントス® テープ適正使用 WEB サイト, 協和発酵キリン株式会社, <http://www.kksmile.com/script/mayaku.php>
- 5) デュロテップ MT® パッチ・ワンデュロパッチ慢性疼痛に対する確認書を用いた流通管理体制について, ヤンセンファーマ株式会社, [http://www.pref.kochi.lg.jp/soshiki/132101/files/2014011500846/2014011500846\\_www\\_pref\\_kochi\\_lg\\_jp\\_uploaded\\_attachment\\_108416.pdf](http://www.pref.kochi.lg.jp/soshiki/132101/files/2014011500846/2014011500846_www_pref_kochi_lg_jp_uploaded_attachment_108416.pdf)

**CQ57：フェンタニル貼付剤の使用上の注意点は？**

フェンタニル貼付剤において、副作用として問題となるのは、通常のオピオイド鎮痛薬の副作用である便秘、悪心、眠気である。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2C**

**解 説：**

副作用のうち、便秘に関してはモルヒネよりも耐性が形成されにくい<sup>1)</sup>が、症例によっては継続的に緩下薬の投与が必要となることもある。肝で薬物代謝酵素チトクロム P-450 の亜型 CYP3A4 で代謝されるので、この酵素阻害作用がある薬物との併用には注意が必要である<sup>2-4)</sup>。

安全性に関する国内の臨床治験の報告が2つある。これらは疼痛が安定している症例に対してオピオイドをフェンタニル貼付剤に変更して、4週後<sup>5)</sup>および52週後<sup>6)</sup>の有効性と安全性を検討したもので、便秘、傾眠、悪心・嘔吐、浮動性めまいなどの副作用はみられたが、重篤なものではなく、鎮痛効果も安定していた。しかし、経皮吸収剤のため、高い発熱や外部熱源への接触、高温入浴などにより、フェンタニル吸収量が急激に増加し、過量投与になる可能性があるため注意が必要である<sup>7)</sup>。

他薬との併用において相互作用で問題となる<sup>2-4)</sup>薬物は、①呼吸抑制、昏睡、低血圧、めまい、口渇および顕著な鎮静などのフェンタニルの作用が増強する可能性のある薬物（フェノチアジン系薬物・ベンゾジアゼピン系薬物・バルビツール酸系薬物等の中枢神経抑制薬、吸入麻酔薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬、骨格筋弛緩薬、鎮静性抗ヒスタミン薬、アルコール、オピオイド系薬物：併用注意）、②セロトニン症候群を引き起こす可能性のある薬物（選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、モノアミン酸化酵素阻害薬：併用注意）、③CYP3A4阻害作用によりフェンタニルの作用を増強する可能性がある薬物（リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、フルボキサミン：併用注意）、④CYP3A4誘導作用により非活性物質に代謝が誘導され効果が減弱する可能性がある薬物（リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン：併用注意）である。特に④のCYP3A4誘導作用のある薬物の併用を中止した後は、急激に血中濃度が高くなる可能性があるため、注意が必要である<sup>8)</sup>。

**参考文献**

- 1) Allan L, Richarz U, Simpson K, et al: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. Spine 2005; 30: 2484-2490
- 2) ワンデュロパッチ® 0.84 mg, 1.7 mg, 3.4 mg, 5 mg, 6.7 mg. ヤンセンファーマ株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 3) デュロテップ MT® パッチ 2.1 mg, 4.2 mg, 8.4mg, 12.6 mg, 16.8 mg. ヤンセンファーマ株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016

選択的セロトニン再取り込み阻害薬：

SSRI：selective serotonin reuptake inhibitor

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：

SNRI：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

- 4) フェントス<sup>®</sup> テープ 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 久光製薬株式会社協和発酵キリン株式会社, 医薬品インタビューフォーム, 2016
- 5) 宮崎東洋, 花岡一雄, 小川節郎, 他: デュロテップ MT パッチの非癌性慢性疼痛を対象とした臨床試験 II - 多施設共同非盲検非対照試験 -. 新薬と臨床 2010; 59: 181-200
- 6) 宮崎東洋, 花岡一雄, 並木昭義, 他: デュロテップ MT パッチの非癌性慢性疼痛を対象とした臨床試験 I - 4 週および長期 (52 週) 貼付 -. 新薬と臨床 2010; 59: 157-180
- 7) Fentanyl patches: Preventable overdose. Prescrire Int 2010; 19: 22-25
- 8) Dahan A, Overdyk F, Smith T, et al: Pharmacovigilance: A review of opioid-induced respiratory depression in chronic pain patients. Pain Physician 2013; 16: E85-E94

## 6) オキシコドン乱用防止製剤

## CQ58 : オキシコドンの乱用防止製剤は効果があるか？

海外では、オキシコドンの乱用防止製剤への切り替えにより乱用や死亡率が減少している。本邦では慢性疼痛への保険適応はないが（2017年6月現在）、慢性疼痛患者にオキシコドン投与する場合は、オキシコドンの乱用防止製剤を使用する。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1B**

## 解 説：

Savageら<sup>1)</sup>によると、①自己制御できずに薬物を使用する、②症状がないにもかかわらず、脅迫的に薬物を使用する、③有害な影響があるにもかかわらず、持続して使用する、④薬物に対する強度の要求がある、のいずれか1つでも合致すれば精神依存と定義している<sup>1)</sup>。海外（特に米国）では、オキシコドンの乱用が問題となっている。米国食品医薬品局（FDA）によるとオキシコドンの後発品は認可されず、さらに2027年には現在認可されているオキシコドンの乱用防止製剤も特許の有効期限が切れて使用できなくなる予定である<sup>2)</sup>。オキシコドンの乱用防止製剤は1995年に承認されたが、これにより乱用が36%<sup>3)</sup>、38%<sup>4)</sup>、41%<sup>5)</sup>減少し、死亡率は82%減少<sup>6)</sup>したとの報告がある。米国では乱用防止製剤の普及により過量投与は20%減少し、オキシコドンの使用量が11.3 mg減少した<sup>7)</sup>。

## 参考文献

- 1) Savage SS, Joranson DE, Covington EC, et al: Definitions related to the medical use of opioids: Evolution towards universal agreement. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 655-667
- 2) Hwang CS, Chang H-Y, Alexander GC: Impact of abuse-deterrent OxyContin on prescription opioid utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 197-204
- 3) Coplan PM, Kale H, Sandstrom L, et al: Changes in oxycodone and heroin exposures in the National Poison Data System after introduction of extended-release oxycodone with abuse-deterrent characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 1274-1282
- 4) Severtson SG, Bartelson BB, Davis JM, et al: Reduced abuse, therapeutic errors, and diversion following reformulation of extended-release oxycodone in 2010. *J Pain* 2013; 14: 1122-1130
- 5) Butler SF, Cassidy TA, Chilcoat H, et al: Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone: Initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatment. *J Pain* 2013; 14: 351-358
- 6) Sessler NE, Downing JM, Kale H, et al: Reductions in reported deaths following the introduction of extended-release oxycodone (OxyContin) with an abuse-deterrent formulation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1238-1246
- 7) Larochelle MR, Zhang F, Ross-Degnan D, et al: Rates of opioid dispensing and overdose after introduction of abuse-deterrent extended-release oxycodone and withdrawal of propoxyphene. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 978-987

## 8. その他

### CQ59：オピオイド鎮痛薬と鎮痛補助薬の併用は有効か？

オピオイド鎮痛薬と抗うつ薬・抗てんかん薬などの鎮痛補助薬との併用は、鎮痛効果を増加させる可能性があるが、組み合わせによっては副作用が増加する可能性もあり、臨床症状に注意しながら投与すべきである。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2B**

#### 解 説：

オピオイドと鎮痛補助薬との併用は、鎮痛効果を増加させる可能性がある。神経障害性疼痛患者（有痛性糖尿病性神経障害・帯状疱疹後神経痛）57症例にモルヒネ単独投与とガバペンチン単独投与、両者併用のクロスオーバー RCT<sup>1)</sup>を行ったところ、鎮痛効果については併用群が各薬物の単独投与群に比べ、有意に高かった。しかし、便秘の出現率はガバペンチン単独投与群に比べ、併用群の方が有意に多かった。また、口渴に関してはモルヒネ単独投与群に比べ、併用群が有意に多かった。オキシコドンとガバペンチン併用の有痛性糖尿病性神経障害患者に対する RCT<sup>2)</sup>では、併用により鎮痛効果が有意に増加した。オキシコドンとプレガバリン併用の神経障害性疼痛患者の RCT は2つあるが、1つは併用によって有意に改善がみられた<sup>3)</sup>が、もう1つは、併用によってもあまり差がみられなかったという報告<sup>4)</sup>である。オキシコドンとプレガバリンを1年間併用した観察研究<sup>5)</sup>（非がん性慢性疼痛患者1,015症例）では、治療開始時に比べて、どの時点でも有意に高い鎮痛が得られていた。悪心、便秘、傾眠、浮腫の副作用発現率も徐々に低下してきた。また、ブプレノルフィン貼付薬とプレガバリンの併用群では、ブプレノルフィン貼付剤単独群に比べ、有意に高い鎮痛効果がみられ<sup>6)</sup>、オピオイド鎮痛薬とプレガバリンやガバペンチンの併用により、鎮痛効果の増強がみられる可能性が高い。

トラマドールと抗うつ薬（SSRI, SNRI）の併用により、セロトニン症候群を引き起こす可能性が示唆<sup>7)</sup>されている。しかし、非がん性慢性疼痛患者を対象とした研究では、オピオイド単独群（143症例：副作用発現率18%）、オピオイド+ベンゾジアゼピン併用群（159症例：副作用発現率8%）、オピオイド+抗うつ薬併用群（113症例：副作用発現率17%）、オピオイド+ベンゾジアゼピン+抗うつ薬併用群（118症例：副作用発現率14%）では、各群での副作用の発現率には有意差はみられなかったという報告<sup>8)</sup>もあり、併用により副作用が多くなるかどうかは不明である。

#### 参考文献

- 1) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005; 352: 1324-1334

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

選択的セロトニン再取り込み  
阻害薬：  
SSRI：selective serotonin  
reuptake inhibitor  
セロトニン・ノルアドレナリン  
再取り込み阻害薬：  
SNRI：serotonin-noradrena-  
line reuptake inhibitor

## II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

- 2) Hanna M, O'Brien C, Wilson MC: Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; 12: 804-813
- 3) Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, et al: Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: Results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129-37
- 4) Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, et al: A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 2010; 11: 462-471
- 5) Gatti A, Longo G, Sabato E, et al: Long-term controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of non-cancer pain: An observational study. *Eur Neurol* 2011; 65: 317-322
- 6) Pota V, Maisto M, Pace MC, et al: Association of buprenorphine TDS and pregabalin in the treatment of low back pain. *Eur J Pain* 2007; 11 (S1): S83
- 7) Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL: Serotonin syndrome: Is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract* 2014; 27: 71-78
- 8) Manchikanti L, Manchikanti KN, Pampati V, et al: Prevalence of side effects of prolonged low or moderate dose opioid therapy with concomitant benzodiazepine and/or antidepressant therapy in chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2009; 12: 259-267

### CQ60: オピオイド鎮痛薬による治療中の自動車運転は？

オピオイド鎮痛薬使用中の患者の自動車運転は、原則的に禁忌である。しかし、生活環境など個別の要件も考慮して患者の QOL 向上に考慮しなければならない。オピオイド鎮痛薬による治療開始時や増量時には、自動車運転等の高度な機械操作は避けるように患者に指示しなければならない。維持期においても、眠気やふらつき、混乱などがある時は、継続して自動車運転等を禁止する。

**推奨度, エビデンス総体の総括: 1B**

#### 解 説:

医薬品使用中の自動車運転等の制限については、「眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること」（運転等禁止）と、「めまい・立ちくらみ等が現れることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること」（運転等注意）の2種類の注意喚起メッセージがある。厚生労働省は、平成25年3月の総務省からの勧告に従い、意識障害等の副作用報告のある医薬品の添付文書に記載された「使用上の注意」で、自動車運転等の禁止等の記載を改訂し、これらの薬物を処方または調剤する場合は、医師または薬剤師から患者に対する注意喚起の説明を徹底するように周知した<sup>1)</sup>。これによると、トラマドール、コデインを含めて、すべてのオピオイド鎮

痛薬は自動車運転等では禁忌とされている。平成25年5月発布の「自動車運転により人を死傷させる行為等の処罰に関する法律」（通称：自動車運転死傷行為処罰法）では、「酒や薬物、特定の症状を伴う病気の影響で、正常な運転に支障が生じるおそれのある状態で事故を起こした場合」は、より罪の重い危険運転致死傷罪に適応となることになった。

しかし、このような注意喚起を必要とする薬物は、実臨床では多くの患者に処方されている。25歳以上の外来患者56万人余りの処方において、自動車の運転に関して禁止もしくは注意喚起の薬物が処方されていた患者は73%であり、自動車運転禁止の薬物は全体の43%で処方されていたとの報告<sup>2)</sup>もあり、実態にはそぐわない。さらに、慢性疼痛の場合は、オピオイド鎮痛薬だけではなく、抗てんかん薬や抗うつ薬も併用されることがあり、注意が必要である。

オピオイド鎮痛薬使用中の運転能力についての報告が2つある。1つは、6か月以上オピオイドを服用している非がん性慢性疼痛患者16名と脳機能障害患者で運転が可能と判断された群および不能とされた群との運転能力の比較の研究である。これによると、オピオイド鎮痛薬投与群は、鋭敏性や周囲視野の確認、反応時間などに問題はないが、道順の間違いや衝動性に関しては、脳機能障害患者で運転不能とされた群と同等の結果である<sup>3)</sup>としている。もう1つは、スウェーデンからの報告で、中高年（50～80歳）の単独自動車事故は、オピオイドの新規処方（事故前30日以内）および頻回処方（180日以内に3回以上処方）では、非オピオイド投与群に比べ有意に高くなるというもので<sup>4)</sup>、治療開始時および高用量投与の場合は、運転を控えるように指導すべきである。

薬物による運転能力への影響については、運転シミュレータでの反応時間および反応失敗回数で評価すると、コデイン塩酸塩（120～270 mg：平均180 mg）服用患者はコデイン非服用患者と同じ運転技能を有していた<sup>5)</sup>。ただし、慢性疼痛患者群は、健常対照群に比べて有意に低下していた。また、ブプレノルフィン貼付剤の長期使用患者では、対照群と比較して運転能力には有意な影響を及ぼさないが、個人間ではばらつきが見られることから、個々の評価が大切である<sup>6)</sup>としている。モルヒネ製剤投与の運転技術への影響を、がん患者49症例を対象として調べた研究において、モルヒネ服用群（60～1,100 mg/日：平均209 mg/日）は、警戒心を維持する能力や集中能力などは非投与群に比べて有意差はなく、聴力・視力の軽度機能低下と閉眼時のバランス機能低下がみられた<sup>7)</sup>だけで、身体状態が良好で眠気がなく、除痛が十分なされている症例では、モルヒネの運転機能に対する影響は最小限であると報告している。フェンタニル貼付剤使用群の慢性疼痛患者の研究では、対照群に対して、運転能力5項目は特に劣っていることはないと報告<sup>8)</sup>している。

#### 参考文献

- 1) 薬食総発0529第2号。平成25年5月29日。厚生労働省医薬食品局総務課長。医薬品服用中の自動車運転等の禁止等に関する患者への説明について。www.jshp.or.jp/cont/13/0606-1.pdf

## II. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

- 2) 飯原なおみ, 吉田知司, 岡田岳人, 他:わが国のナショナルレセプトデータベースが示した運転等禁止・注意医薬品の使用実態. 医療薬学 2014; 40: 67-77
- 3) Galski T, Williams JB, Ehle HT; Effects of opioids on driving ability. J Pain Symptom Manage 2000; 19: 200-208
- 4) Monárrez-Espino J, Laflamme L, Rausch C: New opioid analgesic use and the risk of injurious single-vehicle crashes in drivers aged 50-80 years: A population-based matched case-control study. Age and Ageing 2012; 45: 628-634
- 5) Nilsen HK, Landrø NI, Kaasa S, et al: Driving functions in a video simulator in chronic non-malignant pain patients using and not using codeine. Eur J Pain 2011; 15: 409-415
- 6) Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Wagner W, et al: Assessing cognitive and psychomotor performance under long-term treatment with transdermal buprenorphine in chronic noncancer pain patients. Anesth Analg. 2007; 105: 1442-1448
- 7) Vainio A, Ollila J, Matikainen E, et al: Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. Lancet 1995; 346: 667-670
- 8) Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, et al: Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. J Pain Symptom Manage 2003; 25: 38-47

### CQ61: オピオイド鎮痛薬による治療中の海外渡航は?

医療用麻薬を治療目的で使用している患者が海外へ渡航する場合は、事前に地方厚生局長の許可を受けることで、当該医療用麻薬を携帯して出入国することができる。

#### 解 説:

医療用麻薬を使用している患者が海外渡航する場合は、当該国への麻薬の携帯輸入および当該国からの日本への携帯輸出となる。当該国への持ち込みで不明な点がある場合は、各国の在日大使館などに問い合わせるのが望ましい。

海外への麻薬の携帯持ち出し（輸出）の許可を受けるためには、「麻薬携帯輸入（輸出）許可申請書」（[参考資料 1-1](#)）の輸入の文字を二重線で消して、海外に麻薬を携帯持ち出し（輸出）の記入例は[参考資料 1-2](#)のように記載する。再度、日本へ持ち込む（輸入）の場合は、輸出の文字を二重線で消して作成（[参考資料 1-3](#)）する。「麻薬携帯輸入（輸出）許可申請書」に医師の診断書（[参考資料 2](#)）を添えて、地方厚生（支）局麻薬取締部（[参考資料 3](#)）に、出国日または入国日の少なくとも2週間前までに提出する。海外旅行などで短期的に海外渡航する場合は同時に提出することができる。申請書様式は地方厚生（支）局で入手できる。また、郵送でも申し込みができるが、その際は申請書類に不備がないことおよび返信用封筒を同封して申し込むことが必要である。なお、申請書の作成などの手続きについて、各地区の地方厚生（支）局麻薬取締部で相談を受け付けている。出国まで時間的余裕がない時や、海外に居住しているオピオイド鎮痛薬

使用者が日本に入国する場合などは、出入国（港）する地区の地方厚生（支）局麻薬取締部に電話などで相談するのがよい。

#### 1) 医師の診断書の記載時の留意点

- ・患者と申請者が同一であること
- ・住所・氏名の記入
- ・医療用麻薬を必要とする理由
- ・1日当たりの医療用麻薬処方量
- ・1日当たりの医療用麻薬服用量
- ・携帯する医療用麻薬の総量

など

#### 2) 許可証明書の交付

- ・申請書類の不備がなく、許可が行われた場合には、「麻薬携帯輸出許可書」または「麻薬携帯輸入許可書」（ともに日本語で記載）および「麻薬携帯輸出許可証明書」または「麻薬携帯輸入許可証明書」（ともに英語で記載）が各1通ずつ交付される。
- ・出国あるいは入国時に、税関でこれらの書類を提示する。

#### 3) 渡航先での注意点

- ・渡航先によっては、主治医の診断書（英語）および本邦の地方厚生（支）局麻薬取締部で発行された「麻薬携帯輸出（輸入）許可証明書」（英語）以外にも書類や事前の許可手続きが必要な場合がある。
- ・どのような手続きが必要か、事前に渡航先の国の在日大使館等で情報を得て準備しておく必要がある。

## Ⅱ. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

## 参考資料 1-1 「麻薬携帯輸入・輸出許可申請書」


## 麻薬携帯 輸入・輸出 許可申請書

	品 名	数 量
携帯して輸入・輸出しようとする麻薬		
入国・出国する理由		
麻薬の施用を必要とする理由		
入国・出国の期間		
入国・出国港名		
<p data-bbox="307 1020 971 1047">上記のとおり、麻薬を携帯して輸入・輸出したいので申請します。</p> <p data-bbox="463 1078 622 1105">年 月 日</p> <p data-bbox="546 1170 595 1197">住所</p> <p data-bbox="546 1263 595 1290">氏名</p> <p data-bbox="307 1441 559 1468">地方厚生（支）局長 殿</p>		

(注意) 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

## 参考資料 1-2 国外に医療用麻薬を持ち出す場合の記入例

## 麻薬携帯 輸入⇄輸出 許可申請書


	品 名	数 量
携帯して輸入⇄輸出 しようとする麻薬	オキシコンチン錠 20 mg	20 錠
入国⇄出国する理由	観光のため	
麻薬の施用を必要とする理由	疾病による疼痛緩和のため	
入国⇄出国の期間	平成 29 年 7 月 7 日	
入国⇄出国港名	新東京国際空港	
<p>上記のとおり、麻薬を携帯して輸入⇄輸出したいので申請します。</p> <p>平成 29 年 6 月 8 日</p> <p>住所 東京都千代田区千代田 1-1</p> <p>氏名 日本 太郎 印 </p> <p>関東信越厚生局長 殿</p>		

(注意) 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

## Ⅱ. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

## 参考資料 1-3 国外から医療用麻薬を持ち込む場合の記入例

## 麻薬携帯 輸入⇄輸出 許可申請書

	品 名	数 量
携帯して輸入⇄輸出 しようとする麻薬	オキシコンチン錠 20 mg	20 錠
入国⇄出国する理由	観光のため	
麻薬の施用を必要とする理由	米国観光旅行からの帰国のため	
入国⇄出国の期間	平成 29 年 7 月 14 日	
入国⇄出国港名	新東京国際空港	
<p>上記のとおり、麻薬を携帯して輸入⇄輸出したいので申請します。</p> <p>平成 29 年 6 月 8 日</p> <p>住所 東京都千代田区千代田 1-1</p> <p>氏名 日本 太郎 印 </p> <p>関東信越厚生局長 殿</p>		

(注意) 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

## 参考資料2 日本から医療用麻薬を持ち出す（持ち込む）場合の英語診断書

## 医師（主治医）の診断書（英語）の文例

Hospital name and address

Example.)

〇〇〇〇 Medical Center

Address : 〇-〇-〇, 〇〇〇, Chiyoda-ku, Tokyo, JAPAN

Tel : 03-〇〇〇〇-〇〇〇〇 Fax : 03-〇〇〇〇-〇〇〇〇

## PATIENT MEDICATION SUMMARY

Date :

Patient Name and Address :

Medications :

Example.)

This letter is to certify that 〇〇〇〇 (Patient's Name) has 〇〇〇 Cancer. I recommended Morphine Sulfate Hydrate (trade name ◇◇◇), one tablet once a day for pain relief of this condition. Therefore she (or he) will require to carry 10 tablets for the duration of her (or his) holiday in Japan from April 〇 th, 2012 to May 〇 th, 2012.

・ Morphine Sulfate Hydrate : ◇◇◇ 〇 mg

Signature

Dr. 〇〇〇〇 〇 . 〇〇〇〇

## Ⅱ. 慢性疼痛のオピオイド鎮痛薬による治療

参考資料3 地方厚生（支）局名，管轄地域，麻薬取締部の連絡先

名称	管轄地区	〒	住所	Tel	Fax
北海道厚生局	北海道	060-0808	札幌市北区北八条西 2-1-1	011-726- 3131	011-709- 8063
東北厚生局	青森県，岩手県，宮城県 秋田県，山形県，福島県	980-0014	仙台市青葉区本町 3-2-23	022-221- 3701	022-221- 3713
関東信越厚生局	茨城県，栃木県，群馬県 埼玉県，千葉県，東京都 神奈川県，山梨県，長野県 新潟県	102-8309	東京都千代田区九段 南 1-2-1	03-3512- 8691	03-3512- 8689
東海北陸厚生局	静岡県，愛知県，三重県 岐阜県，富山県，石川県	460-0001	名古屋市中区三の丸 2-5-1	052-951- 0688	052-951- 6876
近畿厚生局	福井県，滋賀県，京都府 大阪府，兵庫県，奈良県 和歌山県	540-0008	大阪市中央区大手前 4-1-76	06-6949- 6336	06-6949- 6339
中国四国厚生局	鳥取県，島根県，岡山県 広島県，山口県	730-0012	広島市中区上八丁堀 6-30	082-227- 9011	082-227- 9174
四国厚生支局	徳島県，香川県，愛媛県 高知県	760-0019	高松市サンポート 3-33	087-811- 8910	087-823- 8810
九州厚生局	福岡県，佐賀県，長崎県 熊本県，大分県，宮崎県 鹿児島県，沖縄県	812-0013	福岡市博多区博多駅 東 2-10-7	092-472- 2331	092-451- 4539

## 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

**CQ62：がん患者が訴える痛みにはどのようなものがあるか？**

がん患者が訴える痛みには、がんが直接の原因となる痛み、がん治療による痛み、がんやがん治療と直接関連のない痛みがある。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2C**

**解 説：**

がん患者全体での痛みの有病率は、何らかの抗がん治療を受けている患者で59%，進行がん・転移のある患者・終末期患者で64%，すべてのがん患者で53%であると報告されている<sup>1)</sup>。がん患者が訴える痛みは、がんが直接の原因となる痛み、がん治療による痛み、がんやがん治療と直接関連のない痛みに分類される<sup>2-4)</sup>。

がんが直接の原因となる痛みは、痛みの機序からは侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類され、侵害受容性疼痛は部位により「体性痛」と「内臓痛」に分類される。また、痛みのパターンからは、「持続痛」と「突出痛」<sup>注1)</sup>に分類される<sup>2)</sup>。

がん治療による痛みには、化学療法に関連した痛み（CIPN など）、外科手術に関連した痛み（術後創部痛：慢性開胸術後痛と慢性乳房切除後痛など）、放射線治療に関連した痛み、ホルモン療法に関連する痛み、幹細胞移植後の移植片対宿主病（GVHD）による痛みなどがある<sup>5)</sup>。

がんやがん治療と直接関連のない痛みには、もともと併存していた疾患による痛み（脊柱管狭窄症、変形性関節症による腰痛、四肢の痛み、各種頭痛など）、新たに発症した疾患による痛み（帯状疱疹、帯状疱疹後神経痛、尿管結石など）、消耗や衰弱による痛み（長期臥床による褥瘡、筋肉や関節の拘縮による痛みなど）などがある<sup>2)</sup>。

**注1：**がん性疼痛で見られる突出痛とは、「持続痛が緩和されているにもかかわらず出現する、自発痛または予測可能あるいは不可能な要因による一過性の痛みの増強」と表現されている。一方、非がん性慢性疼痛では、同様の一過性の痛みの増強がみられるが、がん性疼痛とは痛みの管理が異なり、がん性疼痛で使用されている突出痛の表現を使用することには混乱をきたす可能性があり、「突然増強する痛み」と表現することが望ましい。

**化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛：**

CIPN：chemotherapy-induced peripheral neuropathy

**移植片対宿主病：**

GVHD：graft versus host disease

**参考文献**

- 1) van den Beuken, van Everdingen MH, de Rijke JM, et al: Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449
- 2) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会・編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 2014; 18-28
- 3) Caraceni A, Weinstein SM: Classification of cancer pain syndromes. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15: 1627-1640, 1642; discussion 1642-163, 1646-1647
- 4) National Comprehensive Cancer Network (Version 2. 2016): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult cancer pain. 2016
- 5) Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al: Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3325-3345

**CQ63 : がんが直接の原因となる痛みに対するオピオイド鎮痛薬による治療は？**

がんが直接の原因となる痛みで、非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない場合、または中等度から高度の痛みに対しては、オピオイド鎮痛薬で痛みを緩和する。個々の患者の痛みと全身状態に応じて、オピオイド鎮痛薬の種類・剤型の選択を行う。

**推奨度、エビデンス総体の総括：1A**

**解 説：**

がんが直接の原因となる痛みに対しては、「WHO 方式がん疼痛治療法」<sup>1)</sup>に従って薬物治療を進める。非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない場合、または中等度から高度の痛みに対しては、オピオイド鎮痛薬の使用が痛みを緩和する。オピオイド鎮痛薬を使用する場合、オピオイド鎮痛薬〔軽度〕から開始し、効果が不十分な場合にオピオイド鎮痛薬〔強度〕に移行する、あるいは、少量のオピオイド鎮痛薬〔強度〕から開始し、増量していく方法があるが、どちらの方法も有効であることがいくつかの RCT で示されている<sup>2-4)</sup>。

オピオイド鎮痛薬〔強度〕の選択については、あるオピオイド鎮痛薬が他のオピオイド鎮痛薬に比して、有意に有効であるという根拠を示す研究はない。がんが直接の原因となる痛みを有する 200 名を対象とした RCT では、モルヒネ塩酸塩とオキシコドンのいずれで開始しても、有効な鎮痛効果が得られ、その効果に有意な差は認めなかった<sup>5)</sup>。各種オピオイド鎮痛薬の特徴については日本緩和医療学会発行の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」の一覧表<sup>6)</sup>などを参照し、個々の患者の痛みと全身状態（腎機能、肝機能など）に応じてオピオイド鎮痛薬の選択を行う。フェンタニル貼布剤は、本邦では保険適応上、他のオピオイド鎮痛薬の忍容性を確認してから、切り替えて（スイッチングで）使用する<sup>7)</sup>。メサドンは、2013 年より本邦でも使用可能となったが、半減期が 8~120 時間と薬物動態の個人差が大きく、QT 延長による致死性不整脈と呼吸抑制の報告が多いなど、投与に注意が必要である。そのため、メサドンの適応は「他の強オピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」であり<sup>8)</sup>、製造販売業者の講習を受けて資格を取得した医師のみが処方可能となっている。また、本邦におけるメサドンの取り扱い、処方の規制のみならず流通も規制されている。さらに、2013 年よりタペンタドール、2017 年 6 月からはヒドロモルフォンが本邦で使用可能となり、その適応は「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」となっている<sup>9-11)</sup>。

**参考文献**

- 1) World Health Organization: Cancer pain relief, 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 1996
- 2) Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al: A validation study of the WHO

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

- analgesic ladder : A two-step vs three-step strategy. Support Care Cancer 2005 ; 13 : 888-894
- 3) Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al : Use of strong opioids in advanced cancer pain : A randomized trial. J Pain Symptom Manage 2004 ; 27 : 409-416
  - 4) Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al : Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. J Clin Oncol 2016 ; 34 : 436-442
  - 5) Riley J, Branford R, Droney J, et al : Morphine or oxycodone for cancer-related pain? : A randomized, open-label, controlled trial. J Pain Symptom Manage 2015 ; 49 : 161-172
  - 6) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会・編 : がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 2014 ; 45-47
  - 7) デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 添付文書. 2016
  - 8) メサベイン<sup>®</sup> 錠 添付文書. 2016
  - 9) タベンタ<sup>®</sup> 錠 添付文書. 2016
  - 10) ナルサス<sup>®</sup> 錠 添付文書. 2017
  - 11) ナルラピド<sup>®</sup> 錠 添付文書. 2017

#### CQ64 : がん以外の痛みに対するオピオイド鎮痛薬による治療は？

がんサバイバーにおいて、がん治療による痛み、がんやがん治療と直接関連のない痛みが長期にわたり持続する場合には、がんが直接の原因となる痛みと区別し、非がん性慢性疼痛として扱い、本ガイドラインが示すオピオイド鎮痛薬による治療を行う。

#### 推奨度、エビデンス総体の総括 : 1B

#### 解 説 :

がんサバイバーにおいて問題となるのは、がん治療による痛みと、がんやがん治療と直接関連のない痛みである慢性疼痛である。

がん治療による痛みには、化学療法に関連した痛み (CIPN など)、外科手術に関連した痛み (術後創部痛 : 慢性開胸術後痛と慢性乳房切除後痛など)、放射線治療に関連した痛み、ホルモン療法に関連する痛み、幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD) による痛みなどがある<sup>1)</sup>。

がんやがん治療と直接関連のない痛みには、もともと併存していた疾患による痛み (脊柱管狭窄症、変形性関節症による腰痛、四肢の痛みなど)、新たに発症した疾患による痛み (帯状疱疹、帯状疱疹後神経痛など)、消耗や衰弱による痛み (長期臥床による褥瘡、筋肉や関節の拘縮による痛みなど) などがある<sup>2)</sup>。これらの多くは非がん性慢性疼痛であり、オピオイド鎮痛薬の適応に際しては、適切な患者選択を行い、適応を十分に吟味して判断し、その上で必要であれば、本ガイドラインに示すオピオイド鎮痛薬による治療を行う。

まず、がんサバイバーに痛みの訴えがある場合は、痛みの原因を精査・診断することが重要である。がんに罹患していない慢性疼痛患者の痛みを診察する場合

化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛 :  
CIPN : chemotherapy-induced peripheral neuropathy  
移植片対宿主病 :  
GVHD : graft versus host disease

と異なり、がんの再発を常に念頭に置くことが重要である。オピオイド鎮痛薬の使用に当たり重要なことは、①治療の目標を日常生活での機能回復に設定すること、②オピオイド鎮痛薬を第一選択薬にしないこと、③期間を限って必要最低限の量を使用すること、④可能であれば鎮痛補助薬を含む非オピオイド鎮痛薬を併用し、オピオイド鎮痛薬の減量を考慮すること、⑤理学療法や神経ブロックなどの非薬物療法を積極的に取り入れること、⑥オピオイド鎮痛薬の長期使用による副作用（性腺機能不全、腸機能不全、不眠、認知機能障害など）に注意して使用すること、⑦乱用や精神依存などにつながる異常行動について十分な観察を行うこと、などである<sup>1,3)</sup>。これらは本ガイドラインが推奨する非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方原則に合致したものである。

また、がんやがん治療と直接関連のない痛みに分類される帯状疱疹後神経痛や変形性関節症による痛みなど、具体的な疾患・病態に関するオピオイド鎮痛薬の使用については、本ガイドラインの「第Ⅱ章6. オピオイド鎮痛薬による治療の適応疾患」を参考にする。

#### 参考文献

- 1) Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al: Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2016; 34: 3325-3345
- 2) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会・編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 2014; 18-28
- 3) National Comprehensive Cancer Network (Version 2. 2016): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Survivorship. 2016

#### CQ65: がん患者のケミカルコーピングとは？

がん患者が、オピオイド鎮痛薬を身体的な痛みを緩和する目的ではなく、精神的苦痛やスピリチュアルな苦痛を緩和する目的で使用することである。

**推奨度, エビデンス総体の総括: 2D**

#### 解説:

ケミカルコーピングという用語は、最初、アルコール依存症のがん患者に対して、身体的な痛みをアルコール飲用で対処することを警告するために使用された<sup>1)</sup>。その後、この用語は、薬物乱用やそれに関わる異常行動などと区別なく使用されるようになり、明確な定義が存在しなかった。2014年に Del Fabbro<sup>2)</sup>は、「ケミカルコーピングとは、オピオイド鎮痛薬を身体的な痛みを緩和する目的ではなく、精神的苦痛やスピリチュアルな苦痛を緩和する目的で使用すること」と定義した。また、2015年に Kwon ら<sup>3)</sup>は、緩和ケアの専門家14名で検討を行い、「ケミカルコーピングとは、感情的苦痛に対処するためにオピオイド鎮痛薬を使用することであり、不適切、過度のオピオイド鎮痛薬の使用が特徴である」と定義した。本ガイドラインでは、現状に照らし合わせ、Del Fabbroによる定義を

ケミカルコーピング:  
chemical coping

採用した。

ケミカルコーピングは、オピオイド鎮痛薬の乱用、依存につながる初期段階であると考えられる。処方医は、慢性疼痛を有するがん患者に対してオピオイド鎮痛薬を処方する場合は、適切な患者選択を行った上で処方し、処方後は注意深い観察を行い、ケミカルコーピングの防止と発見に努める必要がある。

#### 参考文献

- 1) Bruera E, Moyano J, Seifert L, et al: The frequency of alcoholism among patients with pain due to terminal cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 599-603
- 2) Del Fabbro E: Assessment and management of chemical coping in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1734-1738
- 3) Kwon JH, Hui D, Bruera E: A pilot study to define chemical coping in cancer patients using the Delphi method. *J Palliat Med* 2015; 18: 703-706

#### CQ66：がん患者の術後痛の薬物療法は？

がん外科手術後にみられる慢性開胸術後痛と慢性乳房切除後痛などの術後遷延痛を予防するために、マルチモーダルな鎮痛法を用いて、周術期に徹底した疼痛管理を行う。

#### 推奨度，エビデンス総体の総括：1B

#### 解 説：

急性期術後痛管理でのオピオイド鎮痛薬の使用については、本ガイドラインの「第四章 術後痛」に記載されている。本項では、がん患者の術後慢性疼痛で頻度の高い慢性開胸術後痛と慢性乳房切除後痛の薬物療法について述べる。

肺がんなどに対する開胸手術では30～40%、乳がんに対する乳房切除術では20～50%の患者で術後痛が遷延し、慢性疼痛に移行すると報告されている<sup>1)</sup>。

完成した慢性開胸術後痛では、Ca<sup>2+</sup>チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（ガバペンチン、プレガバリン）が、完成した慢性乳房切除後痛には、抗うつ薬（ベンラファキシン）、Ca<sup>2+</sup>チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（ガバペンチン）、リドカインが推奨されている<sup>2)</sup>。しかし、オピオイド鎮痛薬の使用が有効であることを示す比較研究はない。

一方、術後急性期の強い痛みの存在が、開胸術後痛と乳房切除後痛が遷延する危険因子となることが示されている<sup>3,4)</sup>。また、乳がんが乳房切除術を受けた60名を対象としたRCTでは、全身麻酔に0.5% [w/v] プピバカインを用いて胸部傍脊椎神経ブロックを行った群の方が、生理食塩水で同ブロックを行った群よりも、術直後の痛みが有意に軽度であっただけでなく、1年後の術創部の慢性疼痛の程度と頻度も有意に軽度であった<sup>5)</sup>。

以上より、周術期の徹底した疼痛管理を行うことが慢性開胸術後痛と慢性乳房切除後痛の発症を減少させると考えられる。リドカインの使用、周術期にオピオ

イド鎮痛薬を用いて iv-PCA, 硬膜外鎮痛, アセトアミノフェンの併用などを取り入れ, マルチモーダルな鎮痛法を行うことが推奨される.

#### 参考文献

- 1) Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ: Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367 (9522): 1618-1625
- 2) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ・編: 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版. 2016; 116-119
- 3) Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, et al: Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12: 50-55
- 4) Tasmuth T, Estlanderb AM, Kalso E: Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain* 1996; 68: 343-347
- 5) Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, et al: Preincisional para-vertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 703-708

## 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

経静脈的自己調節鎮痛法：  
iv-PCA：intravenous  
patient-controlled analgesia

非ステロイド性抗炎症薬：  
NSAID：nonsteroidal anti-in-  
flammatory drug

### CQ67：オピオイド鎮痛薬による治療は術後痛に有効か？

モルヒネ注射液やフェンタニル注射液を用いた経静脈的自己調節鎮痛法（iv-PCA）の有用性が報告されているが、鎮痛効果は硬膜外鎮痛に劣る。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2B**

#### 解説：

術後痛遷延予防のためにも積極的に鎮痛を行う必要があり、オピオイド鎮痛薬を用いた iv-PCA が推奨されている<sup>1,2)</sup> が、その鎮痛効果は持続硬膜外鎮痛に劣る<sup>3)</sup>。また、悪心、眠気、便秘などの副作用が、離床の遅れ、入院期間の延長につながる<sup>4)</sup>、慢性疼痛治療のために術前よりオピオイド鎮痛薬投与が行われていた場合には、タイトレーションが困難<sup>5)</sup>などの問題がある。また、オピオイド鎮痛薬の iv-PCA は自己調節を行わない経静脈オピオイド鎮痛薬投与よりも鎮痛効果は優れてはいる<sup>6)</sup> が、iv-PCA のみで体動時の痛みを抑えることは、過度の鎮静や消化管機能回復の遅れ、尿閉などを起こすため、難しく、iv-PCA、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、アセトアミノフェン、区域麻酔などを併用したマルチモーダル鎮痛が推奨される<sup>1,2)</sup>。

#### 参考文献

- 1) American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management: Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012; 116: 248-273
- 2) POPS 研究会・編: 術後痛サービス (POPS) マニュアル: ポケット版アップグレードのためのプロトコール集. POPS 研究会, 2015
- 3) Werawatganon T, Charuluxanun S: Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 25: CD004088, 2005
- 4) Cashman JN, Dolin SJ: Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004; 93: 212-223
- 5) The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Sentinel Event Alert: Patient controlled analgesia by proxy. JCAHO, Chicago, 2004
- 6) McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J: Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 2; (6): CD003348. doi: 10.1002/14651858. CD003348. pub3

**CQ68：術後痛のオピオイド鎮痛薬による治療の期間は？**

術式によって異なるが、概ね2日程度に<sup>とど</sup>止めることが望ましい。

**推奨度，エビデンス総体の総括：2C**

**解 説：**

中等度の痛みが持続する期間は術式によって異なるが、術後2日程度の場合が多い<sup>1)</sup>。

アセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）などを用いて、オピオイド鎮痛薬投与を早期に減量し離脱することが推奨される<sup>2,3)</sup>。

非ステロイド性抗炎症薬：  
NSAID：nonsteroidal anti-inflammatory drug

**参考文献**

- 1) Bonica JJ: Postoperative pain. (Bonica JJ, ed: The management of pain, 2nd ed.) Lea & Fibiger, Philadelphia, 1990; 461-480
- 2) American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management: Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology 2012; 116: 248-273
- 3) POPS 研究会・編: 術後痛サービ (POPS) マニュアル: ポケット版アップグレードのためのプロトコル集. POPS 研究会, 2015

**CQ69：本邦で術後痛に使用可能なオピオイド製剤は？**

フェンタニル注射液，ブプレノルフィン注，ペンタゾシン注射液などの注射製剤がある。術後鎮痛に使用可能なオピオイド鎮痛薬の内服薬や貼付薬はない。また、術後鎮痛としてオピオイド鎮痛薬の内服薬や貼付薬を推奨する根拠となる論文はない。

**推奨度，エビデンス総体の総括：1D**

**解 説：**

本邦では術後鎮痛に適応のあるオピオイド製剤は、フェンタニル注射液，レバブプレノルフィン注，ペンタゾシン注射液などの注射製剤のみである。モルヒネ注射液やモルヒネ塩酸塩錠・原末の添付文書には「激しい疼痛時の鎮痛」，コデイン錠・末の添付文書には「疼痛時における鎮痛」という文言はあるが、「術後」の記載はない。その他のオピオイド鎮痛薬の内服製剤や貼付製剤には術後鎮痛の適応はない。

# 索引

## あ行

アセトアミノフェン 21, 26, 27, 76, 78, 82, 83, 90, 116, 118, 119, 120, 121  
 アヘン 20, 23  
 依存 20, 23, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 42, 43, 44, 46, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 75, 76, 92, 96, 100, 115,  
 医療用麻薬 23, 24, 37, 40, 104, 105, 107, 108, 109  
 嘔吐 21, 28, 39, 40, 46, 47, 48, 52, 56, 69, 78, 83, 84, 86, 88, 90, 93, 95, 96, 98  
 悪心 21, 28, 29, 39, 42, 46, 47, 48, 52, 69, 76, 78, 80, 83, 84, 86, 88, 90, 91, 93, 95, 96, 98, 101, 120  
 オピエート 20  
 オピオイド 20  
 オピオイド受容体 20, 21, 22, 33, 48, 49, 50, 52, 63, 79, 82, 84, 86, 87, 92  
 オピオイド誘発性痛覚過敏 50, 51, 87

## か行

開胸術後痛 116  
 患者選択 34, 68, 114, 116  
 がん性疼痛 26, 28, 29, 35, 40, 44, 48, 49, 50, 82, 112  
 緩和ケア 28, 29, 115  
 急性中毒 62, 63  
 休薬 42, 47, 54, 56, 64, 66  
 減量 41, 42, 43, 46, 50, 56, 57, 64, 66, 67, 68, 79, 83, 87, 90, 97, 115, 121  
 減量率 67

向精神薬 23, 24, 26, 27, 35  
 呼吸抑制 21, 28, 29, 40, 46, 62, 81, 84, 86, 87, 88, 89, 93, 95, 98, 113

## さ行

習慣性医薬品 24  
 周術期 28, 29, 116  
 周術期管理 28, 29, 116  
 術後痛 28, 29, 72, 95, 112, 114, 116, 120, 121  
 使用障害 29, 30, 31, 33, 34, 35, 61, 65  
 徐放剤 26, 30, 36, 42, 55, 61, 78, 83, 90, 91, 95  
 心理社会的 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 52, 53, 60, 68  
 心理社会的疼痛 32  
 心理社会的背景 34  
 心理社会的変化 53  
 心理社会的問題 33  
 心理社会的要因 31, 33, 34, 35  
 身体依存 28, 29, 54, 55, 56  
 身体機能 35, 78, 90  
 睡眠障害 52  
 睡眠の質 78  
 生活の質 (QOL) 28, 36, 39, 41, 65, 77, 86  
 精神依存 28, 29, 30, 31, 33, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 76, 100, 115  
 性腺機能障害 28, 29, 50, 51, 115  
 切断術後痛 72  
 早期に薬物を使い切る 58  
 早期発見 (不正使用の) 57, 58, 59  
 増量 (オピオイドの) 28, 37, 39, 41, 43, 47, 49, 51, 53, 58, 59, 64, 79, 93, 102, 113  
 速放剤 26, 27, 30, 31, 42, 44, 57, 83, 91, 96

## た行

耐性 (形成) 23, 28, 29, 30, 40, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 80, 84, 93, 98  
 タイトレーション 120  
 退薬症候 41, 43, 46, 53, 54, 56, 57, 58, 60, 66, 67, 68, 83, 84, 97  
 中止 (オピオイドの) 34, 36, 38, 39, 41, 42, 46, 48, 51, 54, 56, 57, 58, 60, 61, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 76, 78, 80, 84, 86, 97, 98  
 痛覚過敏 51  
 適正処方 27  
 同意書 36, 37, 38, 39, 40, 41, 60, 66  
 突出する痛み (突出痛) 29, 44, 112

## な行

ナロキソン 21, 24, 63, 75

## は行

非がん性慢性疼痛 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 86  
 非合法麻薬 23  
 物質使用障害 33, 34, 35  
 不眠 56, 115  
 便秘 21, 28, 29, 39, 40, 42, 46, 48, 49, 52, 69, 72, 73, 76, 78, 80, 81, 84, 91, 93, 95, 98, 101, 120

## ま行

麻薬 23, 24, 26, 27, 37, 40, 80, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110  
 麻薬及び向精神薬取締法 23, 24  
 麻薬指定 80

慢性術後痛 95  
眠気 28, 29, 40, 46, 49, 50, 52,  
72, 78, 80, 84, 88, 93, 98, 102,  
103, 120

### や行

葉機法 23, 24, 26, 27, 39

輸入（輸出） 104, 105, 106, 107,  
108  
用量調節 38, 41, 87  
抑うつ 56

### ら行

乱用 20, 23, 28, 29, 30, 33, 34,

36, 37, 42, 43, 44, 46, 52, 53,  
54, 57, 58, 59, 60, 62, 65, 69,  
72, 80, 92, 100, 115  
レスキュー 29, 44, 45, 71, 78,  
91

ひ せいまんせいとうつう たい ちんつうやくしよほう  
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 かいていだい はん  
改訂第2版

2012年7月15日 第1版第1刷発行  
2013年11月1日 第1版第2刷発行  
2017年7月20日 第2版第1刷発行

編 集 一般社団法人日本ペインクリニック学会  
非がん性慢性疼痛に対す  
るオピオイド鎮痛薬処方  
ガイドライン作成ワーキング  
グループ

© Japan Society of Pain Clinicians

発 行 者 橋 内 千 一

発 行 所 真 興 交 易 (株)  
医 書 出 版 部

〒106-0047  
東京都港区南麻布 2-8-18  
電 話 03-3798-3315 (代)  
振 替 00170-0-147227

印刷・製本 (株)リーブルテック

ISBN 978-4-88003-916-9 C3047  
Printed in Japan

**JCOPY** < (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。