

9. オピオイド治療中の諸問題

オピオイド治療中は、治療開始直後から出現する一般的な副作用、長期処方に伴う問題、急性中毒（誤用に伴う深刻な副作用）、退薬症候、乱用・依存など様々な問題に直面するため、処方医はこれらの問題について、適切な対応も含めて熟知しなければならない。

9-1 一般的な副作用

オピオイドの一般的な副作用は、① 嘔気・嘔吐、② 便秘、③ 眠気、④ 掻痒感、⑤ めまい、ふらつき、であるが、他に排尿障害、発汗、せん妄、多幸感などがある。オピオイド治療の開始にあたっては、患者に副作用出現の可能性を説明しておく必要がある。オピオイド治療患者の80%が上記のいずれかの副作用を自覚するといわれている。

1) 嘔気・嘔吐

多くは、オピオイド治療開始時、増量時、オピオイドの変更時に発現する。オピオイドの種類によってその発現率は異なるが、軽微な嘔気から、繰り返される嘔吐、食欲低下などの重篤な症状まで、程度は患者個々で異なる。嘔気・嘔吐は、痛みと同様、患者にとってつらい症状で、オピオイド治療の継続を困難にする可能性もあり、あらかじめ投与する予防的な制吐剤の使用が推奨される（表9）。また、オピオイドによる嘔気・嘔吐の多くは、制吐剤の併用により比較的容易に解決でき、3～7日後には嘔気・嘔吐に対する耐性が形成され、制吐剤の投与が必要でなくなることが多い。

* 制吐剤の不用意な長期投与は静座不能症（アカシジア：akathisia）などの錐体外路症状を引き起こし、患者のQOLを低下させる可能性があり、嘔気・嘔吐が改善された際には速やかに中止する。

2) 便秘

消化管の神経系には非常に数多くのオピオイド受容体が存在するため、オピオイド治療薬は小腸運動と腸液分泌の抑制、大腸蠕動運動の低下、肛門括約筋の緊張によって便秘を引き起こす。オピオイドによる便秘では、耐性の発現は稀であり、オピオイド治療中は排

表9 オピオイドによる嘔気・嘔吐に用いられる制吐薬

	分類	一般名	商品名	剤型
I	抗ドパミン薬	プロクロルペラジン	ノバミン [®]	錠・注
		ハロペリドール	セレネース [®]	錠・注・内服液
		クロルプロマジン	ウインタミン [®]	錠
II	抗ヒスタミン薬	ジフェンヒドラジン/ ジプロフィリン	トラベルミン [®]	錠・注
III	消化管運動亢進薬	メトクロプラミド	プリンペラン [®]	細・錠・注・シロップ
		ドンペリドン	ナウゼリン [®]	細・錠・坐・シロップ
IV	抗ニューロキニン薬	アプレピタント	イメンドカプセル [®]	カプセル

便指導（水分や食物繊維の摂取を増やす，下腹部マッサージ，適度な運動など）や緩下剤の投与などの継続した便秘対策が必要となる（表10）。便秘の持続は，食欲の低下など患者の生活の質（QOL）を低下させる可能性があり，あらゆる対策によっても便秘が改善されない際には，オピオイド鎮痛薬投与量の減量あるいは投与中止を検討する。

3) 眠 気

多くは，オピオイド治療開始時，増量時，オピオイドの変更時に発現する。オピオイドの種類によってその発現率は異なる。オピオイド鎮痛薬が適正使用される限り，患者は何らかの眠気を自覚する可能性があるが，鎮静，昏睡に発展することは稀である。通常は，3～5日程度で眠気に対して耐性が出現するが，増量に伴って改善されないこともある。オピオイド鎮痛薬による眠気は，集中力や認知能力の低下につながり，患者のQOLやADLを低下させるばかりでなく，転倒などの事故に発展する可能性がある。集中力や認知能力の低下や顕著な眠気が持続する場合，患者が継続を望んだ場合でも，減量あるいは中止が必要である。また，すでに述べたように，オピオイド治療を受ける患者では中枢神経系に作用する多くの薬物が既に投与されている場合が多く，薬物の相加・相乗・相互作用の影響が，眠気の増強や持続の原因となりうることを念頭に置かなければならない。オピオイド治療開始前に投与薬物の整理が必須である。

表 10 オピオイドによる便秘に用いられる緩下薬

	分類	一般名	商品名
1	小腸刺激性下剤	ヒマシ油	ヒマシ油
2	大腸刺激性下剤	センナ製剤	プルゼニド [®] 錠/アローゼン [®]
		ダイオウ	大黃末
		ピコスルファート	ラキソベロン [®] 錠
3	浸透圧性下剤(塩類)	酸化マグネシウム	マグラックス [®] 錠
		水酸化マグネシウム	ミルマグ [®]
		クエン酸マグネシウム	マグコロール [®]
	浸透圧性下剤(糖類)	ラクツロース	モニラック [®] /カロリール [®] ゼリー
4	膨張性下剤	カルメロースナトリウム	バルコーゼ [®]
5	浣腸・下剤坐剤	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
6	消化管運動亢進薬	イトプリド塩酸塩	ガナトン [®] 錠
		モサプリドクエン酸塩	ガスモチン [®] 錠

9-2 長期処方に伴う問題

オピオイド鎮痛薬の長期処方が生体に与える影響についての情報は、本邦では皆無であり、国外においても十分とはいえない。しかし、オピオイド鎮痛薬を10年以上継続的に使用している非がん性慢性[疼]痛患者が多く存在する欧米においては、長期処方、特に高用量投与が及ぼす、性腺機能不全、免疫系の障害、腸機能障害、痛覚過敏、睡眠障害などの生体への弊害が明らかになってきている。若年でのオピオイド治療の開始は、これらの問題に直面する可能性があり、これらの弊害を考慮した上でも、さらに、痛みの緩和によるQOLやADLの改善による恩恵がこれら弊害に優先されることを確認し、オピオイド鎮痛薬処方開始時に、患者にこれらの弊害について説明しなければならない。

1) 性腺機能不全

長期のオピオイド鎮痛薬投与が、視床下部-脳下垂体-副腎系、視床下部-脳下垂体-性腺系に影響を及ぼし、内分泌系の異常を

きたすことが知られており，性差を問わず，性腺機能不全による様々な問題に直面する．貧血，脂肪や筋の減衰，抑うつ，勃起障害，易疲労感，顔面紅潮，生理不順，骨粗鬆症，異常発汗などが症状である．

2) 免疫系の異常

オピオイドは，オピオイド受容体を介した作用によって免疫細胞や中枢神経系へ影響を及ぼし，免疫系の異常をきたす可能性が指摘されている．しかし，臨床においては確固たるエビデンスがあるとはいえない．

3) 腸機能障害

消化管系では広範囲にわたってオピオイド受容体が分布しているため，長期のオピオイド治療は，オピオイド誘発性腸機能障害 (opioid-induced bowel dysfunction) を引き起こし，頑固で硬い便，しぶり腹，排便・排ガス障害，腹満感，胃食道反射の亢進，腸閉塞など，患者の QOL や ADL の低下の要因となることがある．

4) 痛覚過敏

オピオイド鎮痛薬投与中にその鎮痛効果が減衰することがある．原因としては，オピオイドの耐性の出現とオピオイド誘発性痛覚過敏 (opioid-induced hyperalgesia) が考えられる．臨床における両者の鑑別診断は非常に困難であるが，オピオイド誘発性痛覚過敏は長期のオピオイド治療中にみられるもので，オピオイド鎮痛薬の急激な減量，中止が契機となって発症し，オピオイド鎮痛薬の追加投与によって痛みが増悪することで診断できる．オピオイド誘発性痛覚過敏の臨床における発生頻度は不明であるが，その存在は知っておかなければならない．急激なオピオイド鎮痛薬の中止や減量を避けることが，オピオイド誘発性痛覚過敏の予防に重要であるとされている．

5) 睡眠障害

眠気はオピオイドの副作用の一つであるが，長期のオピオイド鎮痛薬処方に伴って睡眠障害が問題となることがある．オピオイドの睡眠障害は non-REM 睡眠相の減少によるもので，高用量の長期処方が原因である．

9-3 急性中毒：誤用に伴う深刻な副作用

緩和ケアにおけるがん性[疼]痛に対するオピオイド治療においては、適正に使用している限り、オピオイドの急性中毒といった問題に直面することは稀である。しかし、オピオイド治療が検討される患者では常軌を逸脱した行動や物質乱用に陥る患者がおり、その結果、急性オピオイド中毒を呈する患者がいることも事実である。したがって、処方医や周辺の医療スタッフは、オピオイドの急性中毒の症状や対処法を熟知していなければならない。

1) 症 状

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，低体温などがみられる。

2) 対 処 法

オピオイドの急性中毒と判断した際には，モニターの装着，酸素投与，静脈路の確保を行った上で， μ 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0.2mgを静脈内注射する。効果が不十分な場合，数分間隔で0.2mgを追加投与する。以降は，患者の状態に応じて，適宜，追加投与する。重篤な症状を認めた際にはAdvanced Cardiovascular Life Support（ACLS）を優先する。

9-4 退薬症候

COWS（Clinical Opiate Withdrawal Score）⁸⁾において，オピオイドの退薬症候は，

- ・大量あるいは長期のオピオイド鎮痛薬投与を受けていた患者において，休薬あるいは減量した際に発症，
- ・一定期間のオピオイド鎮痛薬投与後のオピオイド受容体拮抗薬の投与に際して発症，

の上記2つのいずれかの基準を満たした際に診断される。そして，次に示す症状のうち，いずれか3つの症状を，数分から数日間認めることとしている。

- ・不機嫌

- ・嘔気もしくは嘔吐
- ・筋肉痛
- ・流涙もしくは鼻汁
- ・瞳孔散大, 立毛もしくは発汗
- ・下痢
- ・あくび
- ・発熱
- ・不眠

退薬症候は、患者にとって非常に不快な症状であり、痛みを悪化させてしまうこともある。非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド治療での退薬症候は、大幅な減量や突然の休薬によって発症することが考えられるが、各種症状が感冒症状に似ていることから見過ごされてしまうこともあるので注意が必要である。DSM-IVの診断基準⁹⁾に記載されている発熱は臨床的にはみられないことが多く、退薬症候と感冒の鑑別には発熱の有無が重要となる。自律神経失調から生命に危険が及ぶこともあり、患者の自己判断で減量、休薬しないように十分に説明しておかなければならない。

9-5 乱用・依存

非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方における最大の懸案事項は、乱用・依存であり、この問題を避けて通ることはできない。

WHOは、薬物（物質）乱用を「薬物（物質）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（物質）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。耐性は発現することも発現しないこともある。1人の患者が1つ以上の薬物（物質）に依存することもある」と定義している。通常、物質乱用と退薬症候の繰り返しと物質探査行動が加わって物質依存が形成される（図6）。

オピオイドの乱用は、「社会的規範から逸脱した目的（鎮痛目的以外の使用）や方法（処方医の指示を逸脱した使用）によるオピオイドの使用」、オピオイドの依存は、「オピオイド乱用の繰り返しの

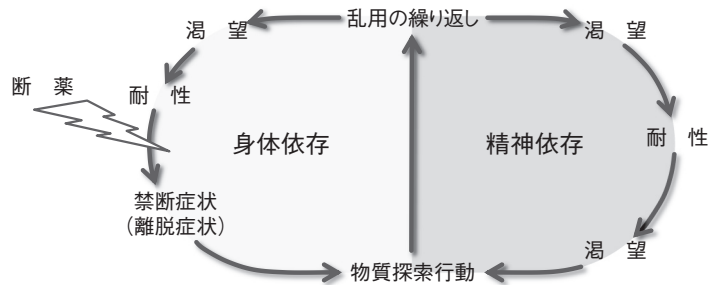


図6 物質依存の形成

物質乱用と退薬症候の繰り返しと物質探索行動が加わって物質依存が形成される。

結果、薬物が欲しくてたまらないという渴望状態となり、止めようと思っても簡単には止められない状態」と定義される。

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¹⁰⁾において、オピオイド依存の4つの特徴(4c)として、オピオイドへの欲求(craving for the drug)、オピオイドの常軌を逸した使用(control over drug use impaired)、オピオイド使用への強迫観念(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、オピオイドへの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。

本邦では、幸いにも現時点では、深刻なオピオイドの乱用・依存問題はほとんど存在しないが、同時に、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処方でもっと重要なことは、オピオイドの乱用・依存患者を創り出さないことである。そのためには、先に記載したオピオイド鎮痛薬処方に先立つ患者の選定と、オピオイド治療中の患者のモニタリングが必須となる。国外では、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、本邦において、そのままの形で使用することには無理がある。国外のエビデンスを基に、表11にオピオイドの乱用・依存の危険因子、表12にオピオイドの乱用・依存の早期発見のための危険兆候をまとめた。

日本ペインクリニック学会の「非がん性慢性[疼]痛に対するオピ

表 11 オピオイドの乱用・依存の危険因子

- ・物質乱用の既往
- ・物質乱用の家族歴
- ・若年者（45歳未満）
- ・若年時の性行為依存
- ・精神疾患
- ・薬物使用の一般化
- ・心理的ストレス
- ・多数の物質の乱用
- ・生活環境が悪い（家族の支援が弱い）
- ・禁煙困難
- ・物質やアルコール依存のリハビリ歴
- ・オピオイドへの関心
- ・痛みによる機能障害
- ・痛みの過度の訴え
- ・原因不明の痛みの訴え

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では、オピオイドの乱用・依存の問題について今後も調査を続け、議論を重ね、危険因子や危険兆候の発見のための調査票の開発を進めるつもりである。

9-6 オピオイド治療中の自動車等運転

本邦では、「道路交通法」の「第四章 運転者及び使用者の義務、第一節 運転者の義務、第六十六条」に「何人も、過労、病気、薬物の影響その他の理由により、正常な運転ができないおそれがある状態で車両等を運転してはならない。」という記載がある。このため、オピオイド治療中の患者の自動車等運転は推奨されるものではない。また、同法には麻薬、大麻、アヘン、覚せい剤、その他法令で定める薬物の影響により、正常な運転ができないおそれがある状態で車両等を運転した場合の罰則が、1カ月以上5年以下の懲役または100万円以下の罰金と記載されている。

9-7 オピオイド治療中の妊娠

欧米では、非がん性慢性[疼]痛患者にオピオイド鎮痛薬が投与さ

表 12 オピオイドの乱用・依存の早期発見のための危険兆候

<p>軽微な兆候</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高用量のオピオイド処方への欲求 ・激しい痛みがないにもかかわらず薬を貯める ・特定の薬物の処方を希望 ・他の医療機関から同様の薬物の入手 ・許容を超える量への増量 ・痛み以外の症状の緩和のための不適正使用 ・処方医の予測に反した薬の精神効果の出現
<p>重篤な兆候</p> <ul style="list-style-type: none"> ・処方薬の転売 ・処方箋の偽造 ・他人からの薬物の入手 ・経口薬の注射のための液状化 ・医療機関以外からの処方薬物の入手 ・紛失のエピソードの多発 ・不法薬物の同時使用 ・指導にもかかわらず、度重なる内服量の増加 ・風貌の変化

れることが定常化しており、妊産婦での報告も散見される。妊娠中のオピオイド鎮痛薬投与の継続では、通常の適正な範囲内の適正な使用であれば催奇形の心配はないとの見解が大半を占めている。しかし、高用量のオピオイド内服中の妊婦から出生した新生児について、オピオイド効果（鎮静、呼吸抑制）および退薬症候出現の報告もあるため、出産に際しては、痛みの治療医、麻酔医、産科医、小児科医が事前に情報交換を行い、細心の注意を払う必要がある。フェンタニル貼付剤の添付文書には、

- ・妊婦または妊娠している可能性のある場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- ・妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。
- ・授乳中の婦人は、本剤投与中は授乳を避けること

という記載があり、妊娠可能な年齢の女性には、同意取得時にこれらの説明が必要である。