



痛みに対する薬

1 オピオイド総論

A 普通横計 7mm×30行 30枚

ノ-30MA YOKOKU MADE IN JAPAN

ポイント

- ・ EAPC（ヨーロッパ緩和医療学会）のガイドラインと系統的レビューがあるので、簡単に目を通す。
- ・ EAPC（ヨーロッパ緩和医療学会）のラダーでは Step II オピオイドとしてコデイン、トラマドールと並んで、30 mg 以下のモルヒネ、20 mg 以下のオキシコドンが扱われている。
- ・ オピオイドの副作用対策の要点：服薬と患者の認識を確認，原因，対症療法，オピオイドを変更，オピオイド以外の鎮痛手段。

A ものすごく単純化したオピオイドのイメージ

最近いろいろな薬が出るので専門外の薬は何が何だかわかりません……それはどの医者にとってもそうでしょう。オピオイドも次から次へと出てきますが、簡単に概要を把握するためのイメージ図を最初につけます（図 1-1）。

モルヒネとオキシコドンは臨床的な特徴は「だいたい同じ」と考えてよいグループです。コデインはモルヒネの前駆体でトラマドールはコデインの誘導体ですから、大ざっぱに言って、コデインとトラマドールは、モルヒネ・オキシコドン系列の弱オピオイドだと思っておいてください。で、フェンタニルはというと、モルヒネ・オキシコドン系とはかなり違う特性がある合成されたオピオイドですので、「ちょっと違う」オピオイドです。最近発売されたメサドンは、モルヒネにケタミンを合わせたような作用のあるオピオイドで、これまた、だいぶ違うオピオイドです。

このイメージは薬学的にはあまり正確ではないかもしれませんが、臨床医がオピオイドの概要の特徴をつかむにはいいと思います。

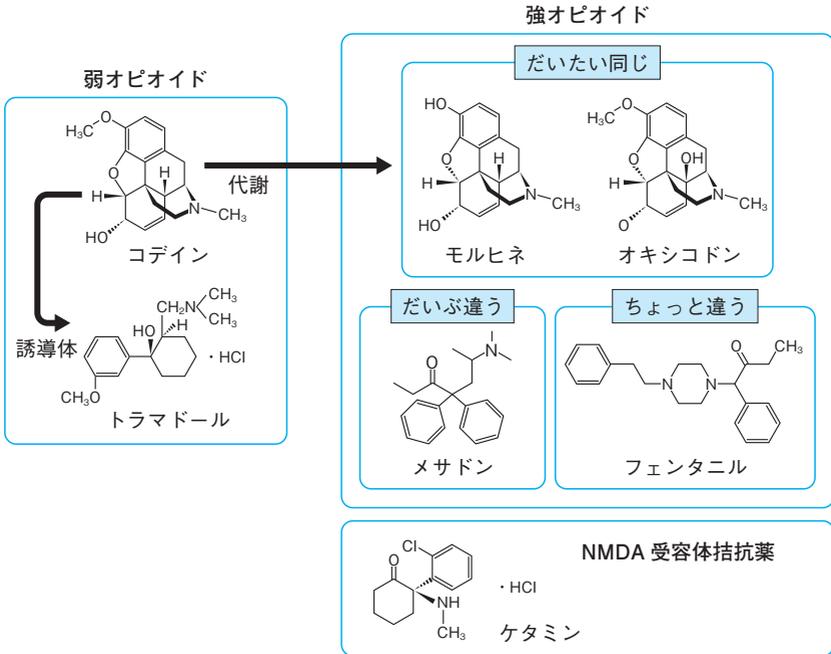


図 1-1 麻薬性鎮痛薬・オピオイドのイメージ

B 古典的 WHO ラダーと現代版ラダー

がんの痛みの治療というと、「WHO 方式がん疼痛治療法」というものがたいていの本で紹介されています。この現代での位置づけを理解するには、これまでの経緯を知る必要があります。

「WHO 方式がん疼痛治療法」はオピオイドがモルヒネしかなかった時代、1980 年代に WHO のチームが「世界中のどの国でもがんの痛みがとれますように」という願いを込めて指針を定めたものです。「世界中のどこの国でも」と WHO がいう場合には、その念頭にあるのは発展途上国であり、実際、発展途上国でみつかるがん患者のほとんどは進行期ですから、がん治療よりも緩和ケアが診療の中心になります。しかも、高額な薬剤を使用することのない戦略が必要です。当時の「エビデンス」の基準と現代の「エビデンス」の基準とは大きく違っていて、1995 年の JAMA に「WHO 方式がん疼痛治療法」の科学的裏づけがないことを指摘する総説が掲載されました¹⁾。

この中では、WHO 方式がん疼痛治療法の効果を評価した研究の系統的レビューが行われていますが、対象となった研究はすべて対照群のないケースシリーズであったためメタ解析が行えない、観察期間が短い・統一されていない、脱落率が高いなどの限界が明確に述べられています。最近になって「WHO 方式がん疼痛治療法」のエビデンス面の乏しさが各方面から問題にあげられるようになってきました。

現在の最もエビデンスベースのがん疼痛におけるオピオイドの使い方に関するガイドラインは、EAPC (European Association of Palliative Care) のガイドラインとそのもとになった systematic review シリーズでしょう。古典的には、WHO では Step I (アセトアミノフェン、NSAIDs といった非オピオイド鎮痛薬)、Step II (弱オピオイド: コデイン)、Step III (強オピオイド: モルヒネ) を代表選手としてきました。1986 年に出版された「WHO 方式がん疼痛治療法」第 1 版では「弱オピオイド」「強オピオイド」とよんでいました。弱オピオイドとは、鎮痛効果に上限があり、「それ以上増やしても鎮痛効果が上がらない投与量がある」オピオイドを指し、コデイン、トラマドールが相当します (表 1-1)。強オピオイドとは、副作用が生じていない範囲で、投与量を痛みにあわせて上限なく増量できるオピオイド

表 1-1 オピオイドの定義

WHO での古典的な呼称	
弱オピオイド	軽度から中等度の痛みに用いられるオピオイド 鎮痛作用に有効限界がある コデイン トラマドール
強オピオイド	中等度から高度の痛みに用いられるオピオイド 鎮痛作用に有効限界がない モルヒネ オキシコドン フェンタニル
EAPC ガイドラインでの呼称	
Step II オピオイド	コデイン トラマドール 20 mg/日以下のオキシコドン 30 mg/日以下のモルヒネ
Step III オピオイド	モルヒネ (>30 mg/日) オキシコドン (>20 mg/日) フェンタニル

を指し、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルが相当します。

しかし、1996年の第2版では「軽度から中等度の痛みに対して使用するオピオイド」「中等度から高度の痛みに対して使用するオピオイド」とよぶようになりました。さらに、EAPCのガイドラインでは、Step II オピオイド、Step III オピオイドという言葉が用いられるようになりました。Step II オピオイドとして、コデイン、トラマドールのほかに、なんと、「低用量の」オキシコドン、モルヒネを含めました。低用量というのはモルヒネ換算で30 mg 以下（モルヒネで30 mg、オキシコドンで20 mg）をいいます。

オピオイドの種別をラダーに表わすと図1-2のようになります。EAPCのラダーは左下のものですが、日本でいうところのオピオイドの開始量がたいていStep IIに入ります。そう考えると、オキシコンチン®を10 mgで始める、というのはStep IIIの鎮痛治療を行っているのではなく、Step IIの鎮痛治療を始めたと考えると、臨床的にも何となく実感にあります。

もう1つの論点として、オピオイドの2段階目、3段階目という区別は必要なの？ という論点があります。これに関してもいくつか比較試験が行

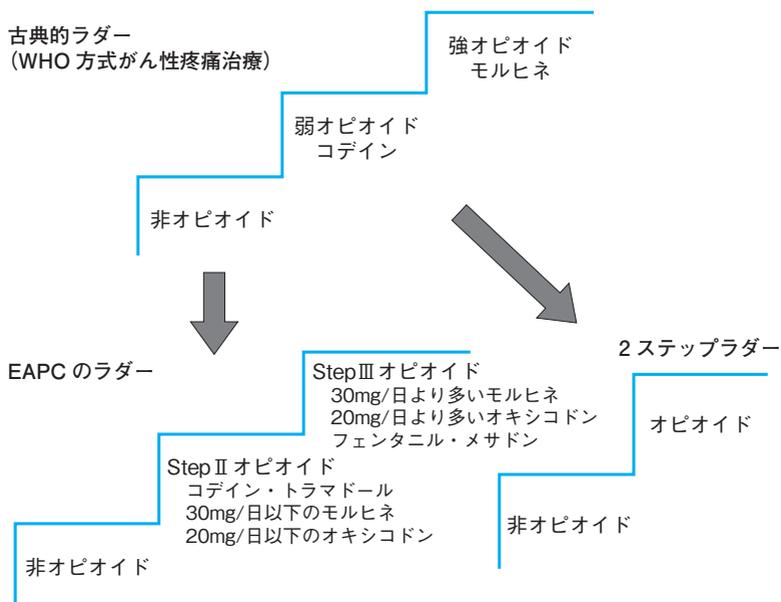


図1-2 鎮痛のラダーの現代の変化

われて、2段階目を省略して（コデインを投与せずに）3段階目から強オピオイドを投与しても、（若干の副作用は増えるものの）効果はよりよいとする結果がいくつかあります。これを図にすると図1-2の右下のようになります。ただし、後者の研究の質は低く、結論に至るレベルのものではありません。

この辺、まだ専門家の中でも整理できていないのですが、「WHO方式がん性疼痛治療」は絶対的なものではないということです。何十年前前に作成されたガイドラインがそのまま無批判的に「通用する」医学領域はありません。今後検証され、ちょっと「みたことがない」ラダーやアルゴリズムが登場する可能性があります。

現実的な使用パターン

概念的整理はこの辺にしておいて、現実からみてみましょう。おそらく、今、日本の医療現場で行われている治療パターンは表1-2のどれかではないかと思います。「エビデンス的」にはそのどれもがそれなりに妥当です。

表1-2 現実的なオピオイドの使用パターン

パターンA ごくごく一般的なパターン
オキシコンチンで導入する。増量。内服できなくなれば、モルヒネ注射かオキファスト注射の使い慣れているほうに変更。注射薬が使いにくければ、フェンタニル貼付剤（疼痛時：アンペック坐薬）に変更
パターンB 肺がん・古典的パターン
（コデインを咳で使っていた患者に）モルヒネで導入する。内服できなくなれば、モルヒネ注射に変更
パターンC 消化器パターン
内服ができないか早晚できなくなってきたら、フェンタニル貼付剤（疼痛時：アンペック坐薬）で導入する。そのまま増量。効果が乏しくなってきた（呼吸困難を合併した）ら、モルヒネを追加
パターンD 間にはさむパターン
トラマドールでとりあえず導入。その後A～Cに。
その他
初回から注射で開始し増量、アンペック坐薬で鎮痛、など