1-1 痛みに対する薬 オピオイド総論

ポイント

- がん疼痛の薬物療法の基本的な考え方は，国内外のガイドラインを並べて読むとだいたい一致している（表 1-10 p.28）.
- WHO がん疼痛ガイドラインが 2018 年に大きく変わり，ラダーがなくなった．中程度以上の痛みについては強オピオイドを使用するのが基本である.
- オピオイドの選択は何が何に勝るという決定的な根拠はない．少しの特性の違いで使い分けをしてもよいが，使いやすさと慣れで決めてよい.
- 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．原因の治療，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，ヒドロモルフォンは臨床的な特徴が「だいたい同じ」と考えてよいグループです．構造式も（特にモルヒネとヒドロモルフォンは）そっくりなのがわかります．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，大ざっぱにいって，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，「違う」オピオイドです．タペンタドールはトラマドールの誘導体でぱっとみたところ違う構造

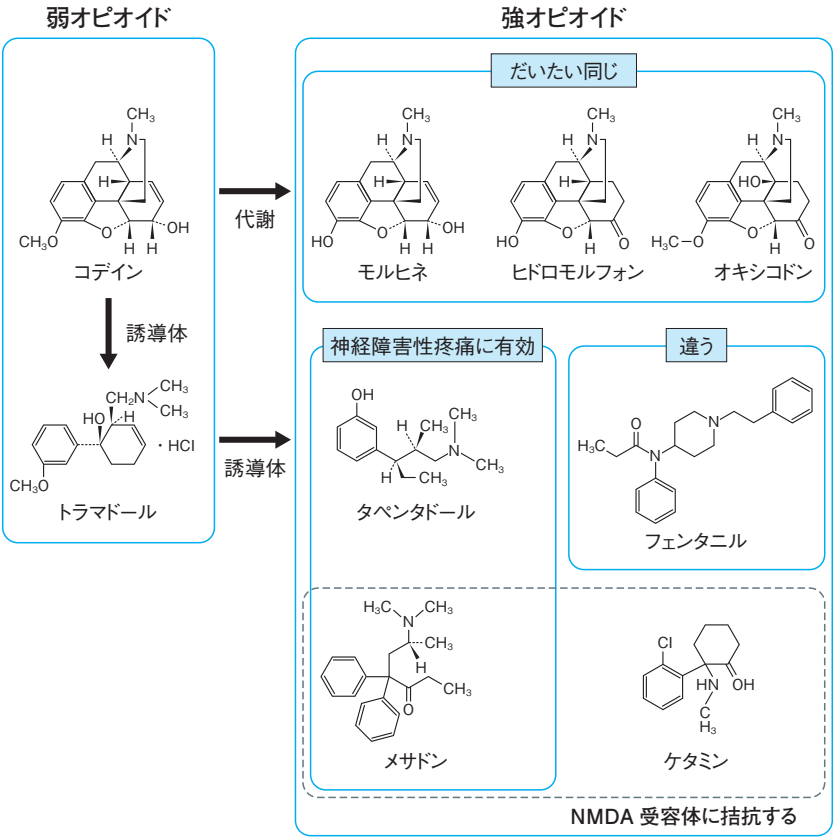

図 1-1　麻薬性鎮痛薬，オピオイドのイメージ

式のようですが，右のベンゼン環のようなところ（シクロヘキサン環というらしい）を開くと似た感じになります．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．タペンタドールとメサドンを神経障害性疼痛に（も）効くオピオイドとくくり，メサドンとケタミンを NMDA 受容体に拮抗するオピオイドとくくってみました．

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よいと思います．

JCOPY 498-11714

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．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．

現代になって，もっと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最初のガイドラインは，2012 年の EAPC（European Association of Palliative Care 国際的に最大規模の緩和ケアの学術団体です）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

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　ヒドロモルフォン
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 30 mg / 日以下のモルヒネ 20 mg / 日以下のオキシコドン 4 mg / 日以下のヒドロモルフォン
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 ヒドロモルフォン（>4 mg / 日）

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，ヒドロモルフォンを含めました．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，オキシコドンを 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います．

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．これに関してもほどほどの質の比較試

JCOPY 498-11714

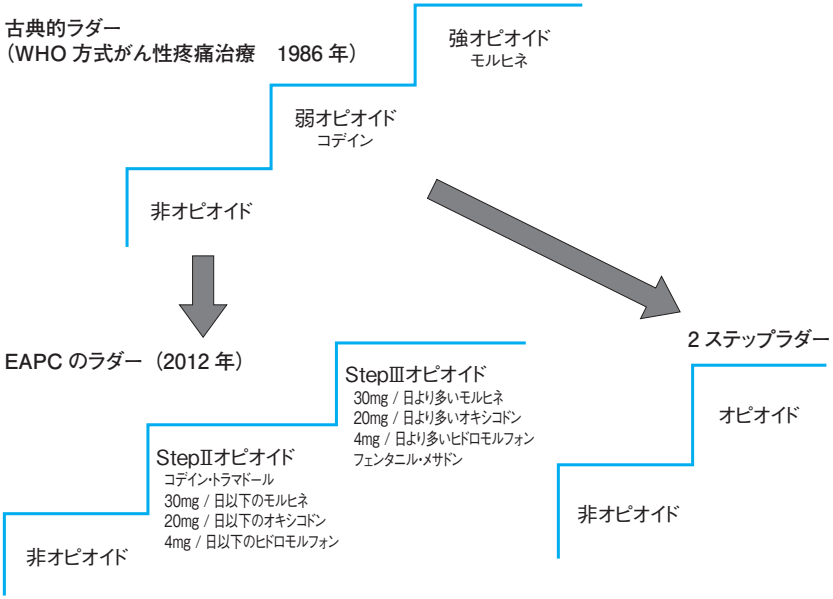

図 1-2　鎮痛のラダーの現代の変化

験が行われて，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たほうが副作用は増えずに効果はよりよいことがわかりました．これを図にすると図 1-2 の右下のようになります．この比較試験では，非オピオイド鎮痛薬で鎮痛できない中程度の疼痛（Numeric Rating Scale: NRS が 4〜6 の人だけ）の患者 240 名を対象として，片群では弱オピオイド（トラマドール / コデイン）を，片群にはモルヒネを割り付けました．その結果，モルヒネから開始したほうが鎮痛もよく，副作用も同等でした（図 1-3）[2,3]．

以上のようなことから 2018 年に改訂された WHO のガイドラインでは慣れ親しんだ 3 段階ラダーが付録に移動し，鎮痛薬は痛みの程度に応じて使用する（弱い痛みならアセトアミノフェンや NSAIDs を，中程度以上の痛みならオピオイドを）というシンプルなものになりました[4]．

C　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，