

医療用麻薬

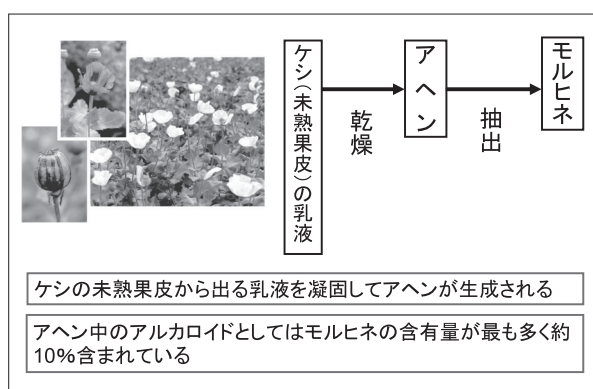
—患者のアドヒアランスを向上するために—

日本赤十字社和歌山医療センター 薬剤部

阪口 勝彦 *Katsubiko Sakaguchi*

はじめに

アヘンは古くから鎮痛薬・催眠薬として利用されていた。既に紀元前 3500 年頃のメソポタミアでアヘンを採取するために、ケシが栽培されていたことが楔形文字からわかっている。1818 年にドイツの薬剤師であるゼルチュルナーは、同じ量の薬を使用しても、その効果に差があることに疑問を持ち、特に重要な薬であったアヘンを使ってその効果を示す成分の単離に成功し、近代薬学の基礎を築いた(図1)。彼は、この成分にギリシャ神話に登場する夢の神であるモルペウスの名から「モルフィウム」と名付けた。これがアルカロイド分離・単離の始まりである。



【図1】アヘンアルカロイドからの分離

その後、1840 年にはアヘンを巡るアヘン戦争が起きている。1853 年に皮下注射針が開発

(平成29年12月1日受付)(平成29年12月15日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
薬剤部

阪口 勝彦

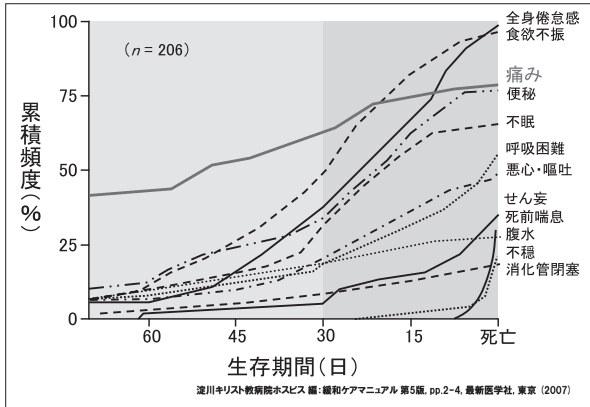
されると、それ以降モルヒネは優れた鎮痛薬として普及した。1986 年には WHO が国際標準のがん疼痛治療法のガイドラインである『Cancer Pain Relief』を公表した¹⁾。そして、その3年後の1989年にがん疼痛治療薬の経口の徐放製剤としてモルヒネが販売されるようになった。

以来、日本でもモルヒネを始めとした医療用麻薬の使用量は増加しているが、欧米に比べれば十分とは言えず使用量はアメリカの約5%にすぎない。これは麻薬という言葉から、「中毒になる」「命が縮む」「最後の手段」などの誤ったイメージや麻薬に対する誤解や偏見を持つ患者が少なくないため、積極的ながん疼痛治療が十分に行われていないことが考えられる。モルヒネは「人類に与えられた最高の鎮痛薬」と言われるほど貴重な薬であるため、がん患者や家族の誤解等を解き、有効に使用されることが望まれる。

緩和医療における疼痛治療の重要性

がん患者が訴える主要な身体症状には、全身倦怠感、食欲不振、痛み、便秘等多くの症状があるが、痛み以外のこれらの症状は死亡する数カ月以前から出現することが多い(図2)。しかし、痛みはがんの診断時に20~50%の患者に存在すると言われており、患者のQOLを改善するためにも痛みの治療が大変重要である。

がんによる痛みとは、内臓や神経の破壊・虚血・圧迫・牽引などがん自体に起因する痛み、がん治療に伴って生じる術後痛、化学療法や放

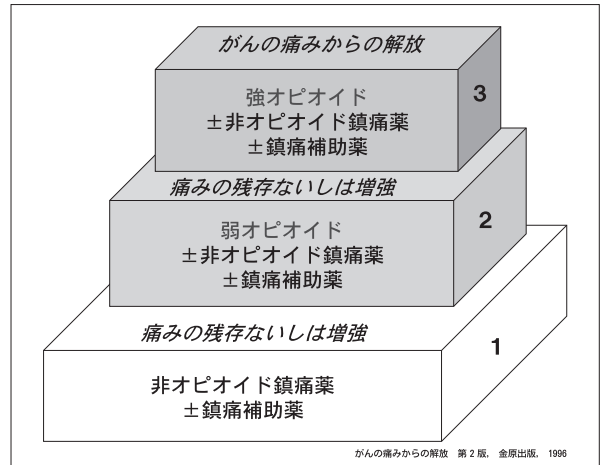


【図2】 主要な身体症状出現からの生存期間

放射線治療の有害事象による痛みがある。また、筋肉や関節の萎縮・拘縮、褥創などの消耗や衰弱によって生じる痛みや、変形性関節症、胃潰瘍や胆石などによる偶発症など、がんとは直接関係のない痛みが考えられる。これらの痛みは、原因によって治療方法は異なるが、がん疼痛はWHO方式のがん疼痛治療法が薬物療法の基本となっており、医療用麻薬が中心に使用されている(表1)。

本邦で使用されている主な医療用麻薬 (オピオイド鎮痛薬)

WHO方式がん疼痛治療ラダーでは、高度な強さの痛みに対し、主にモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルを中心とした強オピオイド鎮痛薬が用いられる(図3)。



【図3】 WHO 三段階除痛ラダー

①by mouth 経口投与を基本とする	<ul style="list-style-type: none"> 患者のQOLを考慮し、できるかぎり簡便な経路で投与する。 食事ができるか否か、また痛みの強さなどによって投与経路が異なる。
②by the clock 時刻を決めて規則正しく投与し、頓用指示にしない	<ul style="list-style-type: none"> 除痛効果の途切れることのない定時投与とする。 痛みが出てから投与する頓用方式は避ける。
③by the ladder 痛みの強さに応じた効力の鎮痛薬を選ぶ	<ul style="list-style-type: none"> WHO 3段階除痛ラダーに準じて選択する。 効果不十分なら、必ず効果が強い鎮痛薬に切り替える。 モルヒネ使用の可否は予測生存期間の長短によらず、痛みの強さで決定する。
④for the individual 患者ごとに適量を求める	<ul style="list-style-type: none"> オピオイドの必要な投与量には個人差があるため、効果判定を繰り返しながら、徐々に増量して求める。 非オピオイド鎮痛薬では有効限界に達し、完全除痛に至らないことがある。 モルヒネには有効限界がない。
⑤with attention to detail 以上の4原則を守った上で、細かい配慮を行う	<ul style="list-style-type: none"> 痛みの原因と鎮痛薬についての正しい情報を提供すること。 患者の状態の変化を監視し、治療効果の判定を頻回に行うこと。 強い痛みから一つずつ対応していくこと。 鎮痛薬の副作用に対する防止策を確実に実施すること。 必要に応じて鎮痛補助薬を併用すること。 禁忌でないかぎり、NSAIDsを併用することなど。 不眠の解消を図ること。 患者の心理面の変化にも配慮すること。

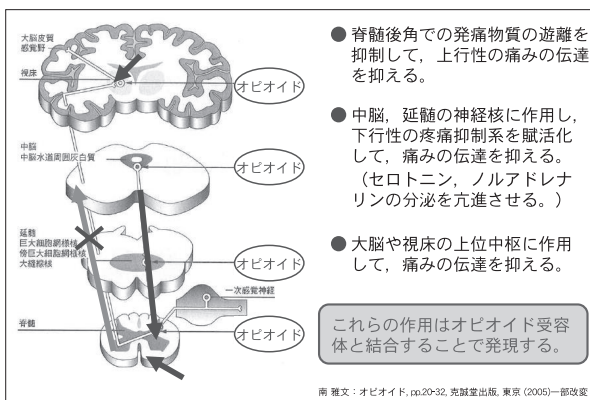
オピオイドによるがん疼痛緩和：エルゼビア・ジャパン P66-67改変

【表1】 WHO方式がん疼痛治療法の五つの基本原則

オピオイドの受容体には μ 受容体以外に δ 、 κ 受容体が存在するが、オピオイド鎮痛薬は主として μ オピオイド受容体に結合し、鎮痛効果を現す。以下に主な強オピオイド薬の鎮痛作用機序と特徴を示す²⁾。

① モルヒネ

モルヒネは中枢や末梢のオピオイド受容体を介して非常に強い鎮痛作用を示し、内臓痛にも有効である。モルヒネの鎮痛作用機序は、脊髄後角に存在する μ 受容体を介して一次知覚神経からの痛覚伝達を直接抑制する。また、中脳や延髄に存在する μ 受容体を介して、下行性抑制系であるセロトニン及びノルアドレナリン神経系などを活性化し、脊髄での痛覚を遮断する。さらに視床中継核、視床下部、大脳知覚領などで痛覚伝達を遮断する(図4)。



【図4】オピオイドの鎮痛作用発現機序

② フェンタニル

フェンタニルの作用機序、薬理作用はモルヒネとほぼ同様であり、 μ 受容体に選択的に作用する。もともとフェンタニルは麻酔補助薬として使用されてきたが、近年モルヒネに比べて便秘や眠気、せん妄が少ないとされているが化学的根拠は乏しい。またフェンタニルは、モルヒネに比べて、ヒスタミン遊離作用が弱いとされている。さらにモルヒネと比較して鎮痛効果の耐性が起こりやすいとの報告があるため、長期に使用する場合は注意が必要である。

③ オキシコドン

オキシコドンの作用機序、薬理作用は、モルヒネと同様であり、 μ 受容体に選択的に作用する。オキシコドンは、アヘンからモルヒネが製造される過程で分離される誘導体である。モルヒネのように代謝物に活性はなく、腎機能が悪い患者に対しても比較的使用しやすく、神経障害性疼痛にも有効性であるといわれている。

④ タペンタドール

タペンタドールの作用機序は、主としてオピオイド μ 受容体作動作用および脊髄後角におけるノルアドレナリン再取り込み阻害作用により鎮痛効果を示すと考えられている。

モルヒネやオキシコドンに比較して消化器系副作用(嘔気、嘔吐、便秘)が軽微である。また、活性代謝産物がなく、腎機能低下例にも使用できる。

⑤ ヒドロモルフィン

ヒドロモルフィン μ オピオイド受容体に高い親和性を示し、鎮痛作用を示す。 μ 受容体を介して、大脳皮質知覚領域の痛覚閾値を上昇させたり、脳幹の下行性疼痛抑制系の賦活や視床及び脊髄後角を抑制するものと考えられている。

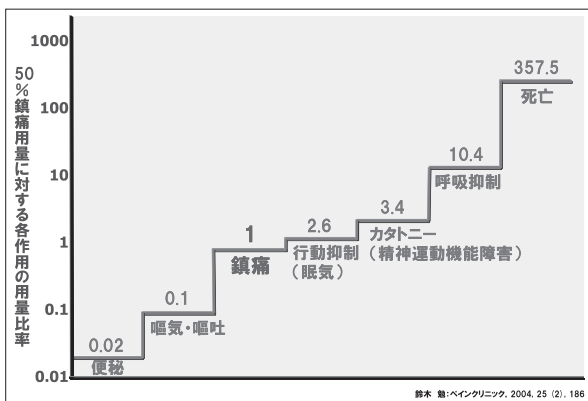
⑥ メサドン

メサドンは他の医療用麻薬に比べ作用時間が長いため、他の麻薬性鎮痛薬よりも依存性が弱い。そのため、他の麻薬性鎮痛薬で鎮痛が減弱している患者に対して鎮痛が期待できる。

メサドンはオピオイド μ 受容体へ親和性が他の医療用麻薬と比較して高く、受容体を強く活性化する。また、NMDA受容体拮抗作用とモノアミントランスポーターの阻害作用を有するため、神経障害疼痛に対しても効果を示す。

主な医療用麻薬の注意すべき副作用

モルヒネの重大な副作用は、依存、呼吸抑制、錯乱、せん妄、無気肺、気管支痙攣、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸、肝障害などがある。また頻度が比較的高い副作用としては、便秘、悪心・嘔吐、眠気、せん妄・幻覚、口内乾燥、搔痒感、排尿障害、ミオクローヌス、痛覚過敏などがある。これらの副作用の多くは、程度の差はあるが強オピオイドであるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルに共通している³⁾。便秘や悪心・嘔吐は、強オピオイドの血中濃度が鎮痛の有効域より低い無効域から発症する。一方、眠気、幻覚・錯乱は投与量が過量時に発症しやすく、明らかな過量投与である中毒域では呼吸抑制を発症するため注意が必要である。過量投与時には、呼吸抑制以外に、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感などを発症することがある(図5)。また、モルヒネは肝硬変末期や心不全などによるクリアランスの低下、経口投与時の肝機能低下によるバイオアベイラビリティの上昇、さらには腎機能低下時に問題となる活性代謝物であるモルヒネ-6-グルクロニド(M-6-G)の蓄積など、病態に応じて過量投与時様の症状が発現することがあるため注意が必要である。



【図5】モルヒネの各種薬理作用発現用量

がん患者の痛みに対するアセスメントの必要性

がん疼痛治療を行う上で重要なのは、痛みのアセスメントである(表2)^{1), 4), 5)}。日本人には昔から痛みを耐えることが善行と考える文化がある。また、がん患者は痛みが増すことにより病状が悪化していると考え、病状の進行を否定したいがために、痛みを実際よりは少なめに申告することがある。さらに、がん患者は、担当医にはあまりうるさく言うと思われられるのではないかという思いがあるため、本来の痛みを伝えることができないこともある。そのため、がん患者と十分なコミュニケーションをとり、医療者と患者の相互の信頼関係を築き上げること、また患者が実際の痛みを伝え易くする環境を構築することが必要である。例えば、医師に伝えることができなくても、看護師や薬剤師等に伝えることができるような環境が必要であり、チーム医療を活かした対応が求められている。

【初期アセスメント】

- 疼痛の性質と強さ(疼痛が複数箇所存在する場合は、各々を評価する)
 - 痛みの部位
 - 痛みの始まりと経時的変化(いつから、頻度、間欠的・持続的、時間経過による痛みの変化)
 - 痛みの性質(どのような感じの痛みか)
 - 痛みの強さ(ペインスケールの利用)
 - 痛みに影響する因子(増強因子・緩和因子、痛みと関連する他の症状)
 - 今までの治療(これまでの治療法とその効果)
 - 生活への影響(身体機能・社会機能・日常生活・精神状態への影響)
- 痛みの原因を診断するために必要な身体所見、画像検査
 - 身体所見
 - 画像検査(X線写真, CT, MRI, 骨シンチなど)
- 心理・社会及びスピリチュアルなアセスメント
 - 患者にとっての痛みの意味、心理的影響
 - 鎮痛薬でコントロールすることについての心配
 - 痛みや疼痛治療の経済的な負担
 - 患者のサポートシステム
- 疼痛コントロールの目標

【継続アセスメント】

- 治療の効果・副作用
- 痛みの変化(強さ、部位、性質など)
- 目標の達成度、満足度

【表2】痛みのアセスメント

日本におけるがん患者の医療用麻薬についての認識調査

次に、医療用麻薬に対するがん患者の認識についての研究報告を紹介する。

- ① Moritaらは一般人 5,000 人を対象に、モルヒネについての認識調査を行った。この調査では約 30%の人が「モルヒネは中毒になる」、「モルヒネは寿命を縮める」といった「誤解」をもっていることが判った⁶⁾。
- ② Moritaらは、緩和ケア病棟に入院中にモルヒネを開始した 50 人のがん患者を対象に認識調査をしたところ、40%に「精神症状の副作用がある」、「寿命を縮める」、「麻薬中毒になる」という心配があり、医療用麻薬を開始するかどうかの意思決定に関係していた⁷⁾。
- ③ Akiyamaらは外来化学療法中のがん患者 833 人を対象に医療用麻薬について質問調査を行った結果、73%の患者が「ほとんどのがんの痛みは医療用麻薬で和らげることができる」と答えている。しかし、30%の患者が「医療用麻薬は中毒になる」、「医療用麻薬は寿命を縮める」と誤解していた。特に、男性の方が誤解しているのが多かった⁸⁾。
- ④ 吉田は、がん疼痛で医療用麻薬を使用している 49 人のがん患者に面接調査を行った結果、患者は「痛みのコントロールに対する不満」をもっていた。また「医療者に何もしてもらえないため痛みを訴えても無駄」と感じており、さらに「依存性及び副作用に対する不安」があると報告している⁹⁾。
- ⑤ Suzukiの報告によると医療用麻薬を処方されたくない理由として、「がんとは関係のない痛みだから (54%)」、「医療用麻薬を使うほどひどい痛みでないから (26%)」、「医療用麻薬は末期の患者に使われるものだから (18%)」、「医療用麻薬を一度使うとやめることができないから (17%)」、「医療用麻薬を使っているうちに効かなくなってしまうから (13%)」、「医療用麻薬を服用すると命を縮め

るかもしれないから (10%)」、「医療用麻薬を使うと抗がん剤の治療ができなくなるかもしれないから (6%)」、その他 (2%) が挙げられている¹⁰⁾。

医療用麻薬に対する誤解を解く臨床的対応

がん患者がもつ医療用麻薬に対する誤解がある場合は、その認識に至った患者の背景などを十分把握し、患者に対して痛みや医療用麻薬についての情報提供が大変重要である。しかし、我々医療者は「どのように薬を説明するか」という情報提供ばかりに目がいきがちで、「患者が何に抵抗を感じているのか」、「どうして躊躇しているのか」について情報を得るためにも、患者と十分なコミュニケーションをとる必要がある。

患者に説明する場合は、表 3 と表 4 に示したような内容で医療用麻薬の誤解を解くと共にがん性疼痛治療法で痛みの治療ができることを理解してもらうことや、精神的なサポートが必要である。

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・モルヒネなどの医療用麻薬は、がん性疼痛の極めて有用性が高い鎮痛薬である。 ・がん疼痛の治療のために医療用麻薬を使用しても“麻薬中毒”にはならない。 ・医療用麻薬の適応は“末期”ではなく、痛みが強い場合であり、病期ではない。 ・医療用麻薬は適切に使用する場合に“命を縮める”という副作用はない。 ・医療用麻薬は痛みの原因がなくなれば減量や中止が可能である。 |
|--|

【表 3】医療用麻薬の誤解を解く

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・WHO ではがん性疼痛を医療用麻薬で治療することを推奨している。 ・がん疼痛治療法は入院・外来・在宅を問わず実施できる。WHO 方式がん性疼痛治療法では 80~90%の痛みが緩和できる。 ・日本のがん性疼痛治療の成績は先進国では最低であり、改善が求められている。 |
|--|

【表 4】医療用麻薬でがん性疼痛は治療できる

さらに、アドヒアランスを向上させるためには疼痛治療に伴う副作用対策も十分に行わなければならない。そのため、投与する前に副作用対策を行うことを患者に説明することがポイントとなる(表5)。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・医療用麻薬の主な副作用は「初期の嘔気・嘔吐」、「便秘」である。 ・嘔気・嘔吐は約半数、便秘はほぼ全例に認められる。 ・医療用麻薬開始と同時に副作用対策も開始する。 ・ほとんどの副作用は十分に予防や治療が可能である。 |
|---|

【表5】予防的な副作用対策の実施

おわりに

当初はモルヒネだけであったが、現在ではフェンタニル、オキシコドン、メサドン、タペントドール、ヒドロモルフィンが加わり、これらをうまく使いこなせば疼痛コントロールの質も向上させることができる。しかし、本稿で述べたように、痛みに耐えるという日本人の文化や医療用麻薬に対する誤解、医療用麻薬に関する教育不足などから、本邦の医療用麻薬使用量は欧米に比べて少ないため、十分な疼痛緩和ができているか疑問が残る。今後は、医療用麻薬の適正使用の本質が正確に理解され、患者のアドヒアランスを高めると共に医療用麻薬を適切かつ積極的に使用して、すべてのがん患者が痛みから1日も早く解放されることを期待する。

参考文献

- 1) World Health Organization : Cancer Pain Relief, 2nd Ed, World Health Organization, Geneva, 1996
- 2) 日本緩和医療薬学会(編): 緩和医療薬学, 南江堂, 東京, 2013 : 35-48
- 3) 各社インタビューフォーム
- 4) Woodruff R : Palliative Medicine, 4th Ed, Oxford University Press, Oxford, 2004
- 5) Hanks G et al (eds) : Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th Ed, Oxford University Press, Oxford, 2010
- 6) Morita T, Miyashita J, shibagaki M, et al. Knowledge and beliefs about end-of-life care and the effects of specialized palliative care : a population-based by cancer. Ann Oncol 2008 ; 19 : 44-48
- 7) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. Concerns of Japanese hospice inpatients about morphine therapy as a factor in pain management;a pilot study. J palliat Care 2000 ; 16 : 54-58
- 8) Akiyama M, Takebayashi T, Morita T, et al. Knowledge, beliefs, and concerns about opioids, palliative care, and homecare of advanced cancer patients : a nationwide survey in Japan. Support Care Cancer 2012 ; 20(5) : 923-931
- 9) 吉田みつ子, 痛みのある癌患者の日常生活の安寧感と痛みのコントロール, 日本看護科学会誌 1997 ; 17(4) : 56-63
- 10) Suzuki E., Pharma Medica, 2014 ; 32 : 115-119