

IX. 緩和ケアで使われる薬剤の動向と現状

—オピオイド使用量など薬剤に関するデータ—

鈴木 勉 芝崎 由美子

(星薬科大学 薬品毒性学教室)

はじめに

1986年に世界保健機関（WHO）がWHO方式がん疼痛治療法を発表し、本法は広く世界に受け入れられた。わが国においても1989年にモルヒネ徐放錠が導入され、本格的に本法が使用されるようになり、その後、2002年にはフェンタニル貼付剤、2003年にはオキシコドン徐放錠が相次いで発売され、がん疼痛治療に対してオピオイド鎮痛薬（医療用麻薬）が広く使用されるようになった。さらに、2010年にはフェンタニル貼付剤の適応拡大が承認され、慢性疼痛治療に対しても使用が可能になったことから、今後さらに医療用麻薬の使用量は増加するものと考えられる。

オピオイド鎮痛薬のわが国での規制と適応

オピオイド鎮痛薬はその依存性、精神毒性や乱用実態の観点から医療用麻薬、第2種向精神薬、一般医薬品に分類されている（図1）。わが国では医療用麻薬としてモルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、エチルモルヒネ、ペチジン、コデイン、ジヒドロコデインが現在使用されており、2012年には新たな剤型としてフェンタニルクエン酸塩口腔粘膜吸収製剤が販売予定である。第2種向精神薬としてはペンタゾシン、ブプレノルフィンが使用されており、2011年に新たな剤型としてブプレノルフィン経皮吸収型製剤が販売となった。さらに、オピオイド鎮痛薬であるが一般医薬品として扱われているエプタゾシンやブトルファノールも使用されている。また、2010年にトラマドール塩酸塩カプセル、2011年にはトラマドール塩

一般医薬品	第2種向精神薬	医療用麻薬
エプタゾシン ブトルファノール トラマドール ナルフラフィン	ペンタゾシン ブプレノルフィン	モルヒネ フェンタニル オキシコドン エチルモルヒネ ペチジン コデイン ジヒドロコデイン

これらの鎮痛薬はすべてオピオイド受容体（おもに μ 受容体）に結合して鎮痛作用、依存性を示す。しかし、規制は麻薬から一般医薬品まで大きく異なる。

図1 オピオイド鎮痛薬

酸塩/アセトアミノフェン配合錠が一般医薬品として販売されたが、前者はがん性疼痛に、後者は非がん性慢性疼痛および抜歯後の疼痛に対して適応を有している。

このように、わが国で使用できるオピオイド鎮痛薬は種類も剤型も豊富になってきており、その使用量も年々増加してくると考えられる。しかし、これらのオピオイド鎮痛薬はすべてオピオイド受容体に結合して鎮痛作用および依存性を示すものの、規制は医療用麻薬から一般医薬品まで大きく異なる。

オピオイド鎮痛薬の適応拡大と乱用

2010年1月、フェンタニル貼付剤の慢性疼痛に対する適応拡大が承認され、今後フェンタニル貼付剤の使用量の増加が予想される。また、トラマドールはWHO3段階除痛ラダーにおいて第2段階に位置する「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に適応を有し、一方、トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの配合錠は、

「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な非がん性慢性疼痛および抜歯後の疼痛」に適応を有する。ブプレノルフィン製剤は、わが国においては注射剤および坐剤が使用されているが、2011年8月に「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症や腰痛症に伴う慢性疼痛における鎮痛」を適応として、マトリックスタイプのブプレノルフィン経皮吸収型製剤が販売された。このように、オピオイド鎮痛薬は種類が増えているだけでなく、その適応症の拡大により、今後がん性疼痛のみならず非がん性慢性疼痛に対し広く使用されると考えられる。

当教室において、疼痛下では内因性 κ オピオイド神経系や β エンドルフィン含有神経が活性化され、報酬系に対するオピオイド鎮痛薬の作用が減弱するため精神依存が形成され難いことを明らかにしている¹⁾。WHOでは「がん疼痛患者にオピオイド鎮痛薬を適切に処方した場合、オピオイド鎮痛薬の連用による依存性は問題とならない」と述べており、臨床結果からも痛みの存在下ではオピオイド鎮痛薬の乱用や依存は問題とならないことが証明されている。このように、がん性疼痛や術後痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用については推奨されているが、慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬使用による安全性については欧米においても未だ確立されておらず、オピオイド鎮痛薬の乱用や依存の問題が指摘されている²⁾。

一般に乱用とは、薬物を本来の使用目的以外に使用したり、本来の使用量から大きく逸脱して使用したりすることを指し、また、依存とは乱用の繰り返しの結果、薬物がほしくてたまらないという渴望状態となり、やめようと思っても簡単にはやめられない状態である。米国において、慢性疼痛患者にオピオイド鎮痛薬を使用した場合、慢性疼痛患者の約20%にオピオイド鎮痛薬の乱用、2～5%に依存が認められ、その依存形成の可能性が示唆されている³⁾。また、米国各州におけるオピオイド鎮痛薬の乱用状況も報告されており、いずれの州においてもモルヒネをはじめ、フェンタニルやオキシコドンなどのオピオイド鎮痛薬の乱用が報告されている⁴⁾。

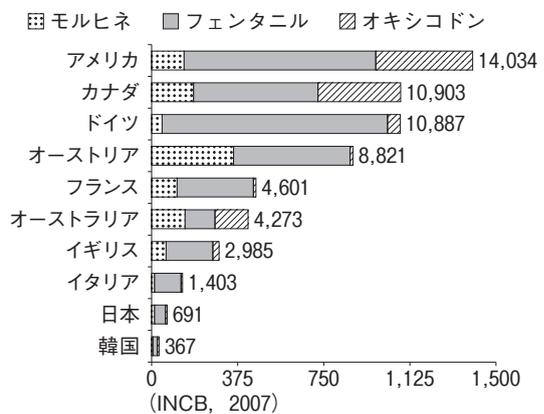


図2 主要各国の医療用麻薬消費量

(国民100万人/1日あたりの消費量 2004～2006年平均)

オピオイド鎮痛薬使用に関する世界の動向

2007年の国際麻薬統制委員会(INCB)レポートでの主要各国の医療用麻薬消費量(図2)では、アメリカが世界的に最も多いオピオイド鎮痛薬の使用量を示しており、次いでカナダ、ドイツ、オーストリア、フランス、オーストラリア、イギリス、イタリアなどの欧州が続いている。一方、わが国の使用量は欧米諸国よりも遙かに少なく、アメリカの1/20程度であった。さらにアジア諸国の中では2009年に韓国へトップの座を譲ることになったことから、わが国におけるがん疼痛治療および緩和ケアのさらなる推進が望まれる。

また、2009年のINCBレポートから主要各国におけるすべての麻薬性鎮痛薬の使用量と、おもにがん性疼痛に使用されている麻薬性鎮痛薬(モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン)の使用量を比較すると(図3)、非がん性疼痛に対しても積極的に麻薬性鎮痛薬を使用しているアメリカ、ドイツ、カナダ、オーストリアにおける麻薬性鎮痛薬全体の使用量は、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンの使用量を上回っていた。特に、アメリカにおいてはモルヒネ、フェンタニル、オキシコドン以外の使用量がこれらの3剤の使用量を大きく上回っていることから、このような麻薬性鎮痛薬の使用は過剰な使用と考えられ、乱用や依存が社会問題になっていることを裏づけていると考えられる。

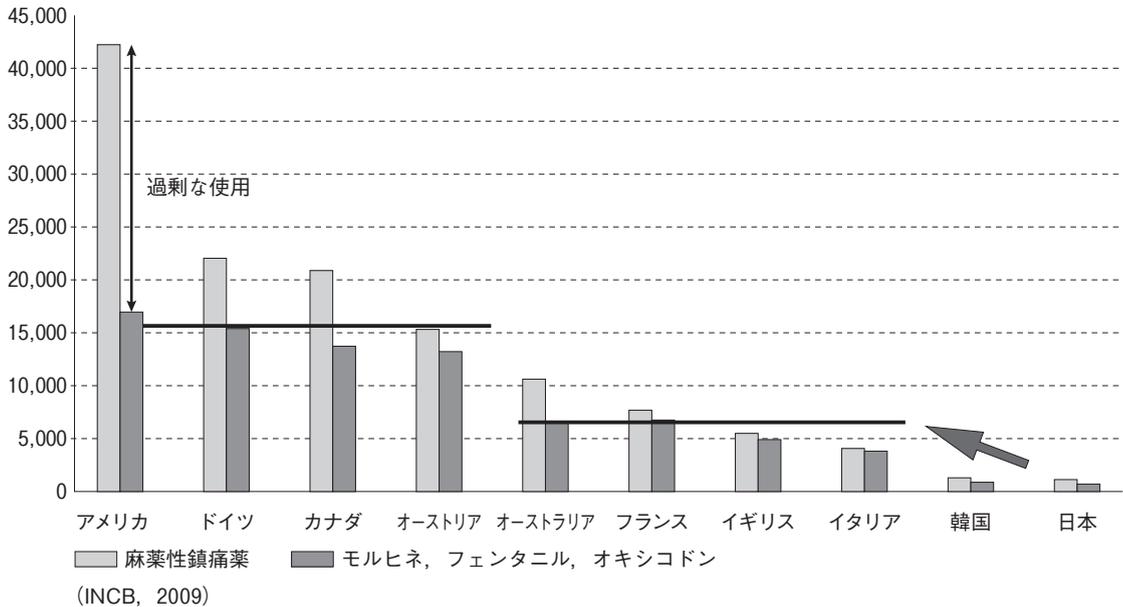


図3 主要各国の麻薬性鎮痛薬の使用量とモルヒネ, フェンタニル, オキシコドンの比率

一方、オーストラリア、フランス、イギリス、イタリアなどでは麻薬性鎮痛薬全体の使用量と、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンの使用量に大きな差はなく、麻薬性鎮痛薬の使用はがん性疼痛が中心で、非がん性疼痛に対しての使用は積極的ではなく、適正かつ安定した使用量を保っていることが示されている。このように、オーストラリア、フランス、イギリス、イタリアでは麻薬性鎮痛薬の乱用や依存の指摘は少ないことから、非がん性疼痛への不適切な使用が麻薬性鎮痛薬の乱用や依存に関連している可能性が示唆される。

事実、アメリカにおいて、慢性疼痛患者におけるオピオイド鎮痛薬に対する依存は、医療機関から処方されたオピオイド鎮痛薬がきっかけであることが多く⁵⁾、慢性疼痛患者におけるオピオイド鎮痛薬の乱用や依存の原因はオピオイド鎮痛薬の不用意な処方やその後の管理に問題があるといわれている^{6,7)}。また、オピオイド鎮痛薬の氾濫がどの程度深刻なものかを知ることでできる興味深い疫学的調査があり、オピオイド鎮痛薬の乱用や依存に陥っている患者の4人に3人がオピオイド鎮痛薬を友人、家族、親戚から入手しているとの報告もある⁸⁾。

一方、欧州では多くの国においてオピオイド鎮

痛薬の社会における氾濫が抑制され、オピオイド鎮痛薬の乱用と依存の発症率が1%未満にとどまっている。また、オピオイド鎮痛薬の中でも乱用されやすい製剤があり、特に速放製剤が好まれている⁹⁾。速放製剤は服用後オピオイド鎮痛薬の血中濃度が速やかに上昇し、そして血中から速やかに消失することで強力な多幸感などの気分変調を引き起こすことから、乱用されやすいと考えられる¹⁰⁾。また、慢性疼痛患者の突出痛に対してフェンタニル速放製剤を用いた患者の11%に常軌を逸脱した使用がみられたとの報告がある¹¹⁾。したがって、2012年に発売予定であるフェンタニルクエン酸塩の口腔粘膜吸収製剤は、慢性疼痛への適応はないが、他者の使用防止のためにも厳密な管理が必要であると考えられる。

オピオイド鎮痛薬使用に関するわが国の動向

緩和ケアを専門的に提供する機関としては、緩和ケアチームやホスピス・緩和ケア病棟などがある。わが国では、このような緩和ケアを専門的に提供する機関を利用しているがん患者は10%以下にすぎない。しかし、イギリスでは70%以上

- complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician* 11 (2 Suppl): S63-88, 2008
- 9) Butler SF, Benoit C, Budman SH: Development and validation of an Opioid Attractiveness Scale: a novel measure of the attractiveness of opioid products to potential abusers. *Harm Reduct J* 3:5, 2006
- 10) 鈴木 勉：Ⅶ章副作用対策－4. 依存症, 耐性(精神・身体). 日本緩和医療薬学会 編：臨床緩和医療薬学. p.167-174, 真興交易医書出版部, 2008
- 11) Passik SD, Messina J, Golsorkhi A, et al: Aberrant Drug-Related Behavior Observed During Clinical Studies Involving Patients Taking Chronic Opioid Therapy for Persistent Pain and Fentanyl Buccal Tablet for Breakthrough Pain. *J Pain Symptom Manage* 2010 [Epub ahead of print]