

6. オピオイド鎮痛薬による治療の適応疾患

CQ34：オピオイド鎮痛薬による治療は慢性腰痛に対して有効か？

オピオイド鎮痛薬は慢性腰痛に対して短期的な鎮痛効果、運動機能改善効果はあるが、長期的な効果と安全性は不明である。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解 説：

慢性腰痛に対するオピオイド鎮痛薬の効果を検討した複数の無作為化比較試験(RCT)では、短期的な有効性は示されているが、長期的な効果と安全性は不明である。したがって、依存・乱用のリスクが高いオピオイド鎮痛薬〔強度〕による治療は、慎重に行うべきである。

12週以上持続する慢性腰痛に対するオピオイド鎮痛薬の有効性を検討した15のRCTについて論じたシステマティックレビュー¹⁾によれば、トラマドール(投与量：150～300 mg/日)は、プラセボに比べて痛みと運動機能の改善効果が優れていた。1つのRCTでは、トラマドール200 mg/日とセレコキシブ400 mg/日の鎮痛効果は同等であり、2つのRCTでは、オピオイド(トラマドール、モルヒネ)と抗うつ薬の鎮痛効果と運動機能改善効果は同等であったと報告されている。ブプレノルフィン貼付剤(投与量：5～40 μg/時間)は、プラセボより痛み改善効果は優れていたが、運動機能についてはプラセボと変わらなかった。オピオイド鎮痛薬〔強度〕(タペンタドール、モルヒネ、オキシモルフォン、オキシコドン、ハイドロモルフォン)は、62～243 mgの経口モルヒネ換算量で、プラセボに比べて痛みと運動機能の改善効果は優れていた。

副作用として、悪心・嘔吐、めまい、便秘、傾眠、口渇があり、プラセボより発現率は高かったが、生命を脅かすほどの副作用はなかった。多くのRCTでの治療脱落率は20%以上であった。また、すべてのRCTの観察期間は15週未満であるため、エビデンスの質は高いとはいえない。

参考文献

- 1) Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al: Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: An update of the Cochrane Review. Spine (Phila Pa 1976) 2014; 39: 556-563

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled
trial

CQ35：オピオイド鎮痛薬による治療は変形性関節症の痛みに対して有効か？

オピオイド鎮痛薬は変形性関節症患者の痛みと運動機能の改善効果を有するが、長期的効果と安全性については、エビデンスがなく不明であるため、漫然とした長期投与は避けることが望ましい。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解 説：

変形性関節症の痛みに対するトラマドールの有効性を検討した11の無作為化比較試験（RCT）について論じたシステマティックレビューがある¹⁾。これによれば、トラマドール（平均投与量：201.4 mg）は、プラセボに比べて有意に痛みを軽減させ（トラマドールの有効率：69%，プラセボの有効率：5%）、運動機能も改善したと報告されている。一方、トラマドールによる軽度の副作用は39%であり、これはプラセボに比べて2.7倍の発生率であった。また、8人に1人は副作用のため内服中止となったが、生命を脅かすほどの副作用ではなかった。問題点として、これらのRCTの観察期間は平均35日と短く、最大でも3カ月であった。したがって、3カ月までの投与期間に限っては、ある程度の痛みの強さの低下や運動機能改善効果のエビデンスがあると述べられている。

トラマドール以外のオピオイド鎮痛薬の有効性を検討したシステマティックレビューでは、22のRCT（コデイン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシモルフォン、オキシコドン、タペンタドール、フェンタニル、ブプレノルフィン）について論じられている²⁾。これらのオピオイド鎮痛薬の投与量の中央値は経口モルヒネ塩酸塩換算量で59 mg/日（13～160 mg/日）、投与期間の中央値は4週間（3日～6カ月）であった。結果として、オピオイド鎮痛薬の投与期間が短い研究（1カ月未満）ほど鎮痛効果が高かった。一方、1カ月以上の投与では、オピオイド鎮痛薬による鎮痛効果は低下していた。また、オピオイド鎮痛薬投与量と痛み軽減や運動機能改善効果には相関関係はなかった。

オピオイド鎮痛薬は、変形性関節症患者の痛み軽減と運動機能改善効果を有するが、投与量を上げても鎮痛効果が強くなるわけではない。長期的な効果と安全性についてはエビデンスがなく、不明である。

参考文献

- 1) Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al: Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD005522
- 2) da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al: Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev 2014; 9:CD003115

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled
trial

CQ36：オピオイド鎮痛薬による治療は脊髄損傷後疼痛に対して有効か？

オピオイド鎮痛薬は脊髄損傷後疼痛に対してある程度有効であるが、三環系抗うつ薬やCa²⁺チャネルα₂δリガンドと比べて有用性は劣る。

推奨度、エビデンス総体の総括：2B

解 説：

トラマドールとモルヒネの脊髄損傷後疼痛に対する鎮痛効果が、無作為化比較試験(RCT)で検証されている。35名の脊髄損傷後疼痛患者を対象としたトラマドールの鎮痛効果を検討したRCTによれば、痛みスコアは、150～400 mg/日の投与量で、プラセボに比べ有意に低下した。一方で、副作用として倦怠感、口渇、めまいなどが91%の患者で起こった¹⁾。15名を対象としたモルヒネでのRCT(注：脳卒中後痛患者6名を含む)では、モルヒネ塩酸塩9～30 mgの静注で、プラセボに比べてアロディニアは有意に軽減したが、持続痛には効果がなかった²⁾。

オピオイド鎮痛薬は脊髄損傷後疼痛にある程度有効であるが、リスク-ベネフィットのバランスを考慮すると、依存をはじめとした多くの副作用があるため、長期的な使用は勧められない。したがって、三環系抗うつ薬やCa²⁺チャネルα₂δリガンドと比べて有用性は劣る^{2,3)}。

参考文献

- 1) Norrbrink C, Lundeberg T: Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin J Pain 2009; 25: 177-184
- 2) Attal N, Guirmand F, Brasseur L, et al: Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. Neurology 2002; 58: 554-563
- 3) Hagen EM, Rekan T: Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury. Pain Ther 2015; 4: 51-65

CQ37：オピオイド鎮痛薬による治療は帯状疱疹後神経痛に対して有効か？

オピオイドは帯状疱疹後神経痛に対して有効であるが、三環系抗うつ薬やCa²⁺チャネルα₂δリガンドと比べて有用性は低い。

推奨度、エビデンス総体の総括：2B

解 説：

トラマドールを用いた無作為化比較試験(RCT)では、帯状疱疹後神経痛(PHN)患者127名を対象とした6週間の試験において、トラマドール内服群は、プラセボ群と比較して、痛みの軽減した患者の割合が高く、レスキュー鎮痛薬の使用率が低いこと、両群間で有害事象に差がないことが報告されている¹⁾。

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled
trial

ベネフィット
益, 利益, 有益性：
benefit
リスク
害, 不利益：
risk

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled
trial

帯状疱疹後神経痛：
PHN：postherpetic neuralgia
数値評価スケール：
NRS：numerical rating scale
痛みを、痛みなしを0、考えられる最大の痛みを10として、11段階の性数値で表す

モルヒネ、オキシコドンについてもRCTが行われている^{2,3)}。モルヒネ塩酸塩では、PHN患者76名を対象とした8週間のRCTにおいて、プラセボ群と比較してNRSが有意に低下した(1.4 vs 0.2)が、モルヒネ塩酸塩投与群では66名中48名で有害事象が生じ(プラセボ群56名中10名)、継続困難数は34名(プラセボ群10名)と報告されている²⁾。

オキシコドンでは、PHN患者50名を対象とした4週間のRCTにおいて、プラセボ群と比較して、痛みとアロディニアの程度が有意に低下した。有害事象発生率は、オキシコドン投与群76%、プラセボ群49%であり、継続困難数はオキシコドン投与群8名(プラセボ群3名)と報告されている³⁾。

神経障害性疼痛に対する薬物療法は長期にわたることも多く、オピオイドの使用については、リスクベネフィットの観点から、結論は明確ではない⁴⁾。PHNに対してオピオイド鎮痛薬を使用する場合、依存や乱用のリスクがあり、長期使用による安全性が確立していないことから、疼痛専門医の助言と厳密な観察が必要である⁵⁾。したがって、オピオイド鎮痛薬は、三環系抗うつ薬やCa²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドと比べて有用性は低いと考えられる。

参考文献

- 1) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2003; 104: 323-331
- 2) Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2002; 59: 1015-1021
- 3) Watson CP, Babul N: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. Neurology 1998; 50: 1837-1841
- 4) McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E: Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2013; Aug 29; 8: CD006146
- 5) Johnson RW, Rice AS: Clinical practice: Postherpetic neuralgia. N Engl J Med 2014; 37: 1526-1533

CQ38：オピオイド鎮痛薬による治療は外傷後末梢神経障害性疼痛（術後遷延痛、幻肢痛）に対して有効か？

オピオイド鎮痛薬は外傷後末梢神経障害性疼痛に対して有用である可能性があるが、効果と副作用の両面で三環系抗うつ薬と比べて有用性は劣る。

推奨度、エビデンス総体の総括：2C

解 説：

四肢切断術後痛患者60名を対象とした無作為化比較試験(RCT)において、モルヒネ塩酸塩(中央値112mg)はNNTが5.6であったが、便秘(34%)や、眠気(18%)などの副作用があり、日常生活動作(ADL)や障害度は改善できなかった¹⁾。幻肢痛患者12名を対象としたRCTにおいて、モルヒネ硫酸塩(70～

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled trial
日常生活動作：
ADL：activity of daily living

300 mg/日) で NNT 2.4 であり、プラセボと比較して有意な痛みの低下がみられた。しかし、副作用として便秘があり、プラセボ群と比較して有意に多かった²⁾。四肢切断後の幻肢痛 94 名を対象とした RCT において、トラマドール (中央値 448 mg/日) を投与し、48 名で VAS 値が 10 以上低下 (レスポnder と定義) したが、アミトリプチリン群とプラセボ群を合わせた 3 群のレスポnder 間での痛みの低下度に有意差はなく、副作用は疲労感 (60%)、頭痛 (44%)、めまい (40%)、便秘 (35%)、嘔気 (33%) などがあった³⁾。

オピオイド鎮痛薬は四肢切断後の幻肢痛患者において有効であるが、他の薬物よりも副作用に注意が必要である。他の薬物が無効であり、かつ短期間の治療に限り使用は許容できるが、有用性は高くない。

参考文献

- 1) Wu C, Agarwal S, Tella PK, et al: Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. 2008; 109: 289-296
- 2) Huse E, Larbig W, Flor H, et al: The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain 2001; 90: 47-55
- 3) Wilder-Smith C, Hill L, Laurent S: Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: Characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. Anesthesiology 2005; 103: 619-628

CQ39 : オピオイド鎮痛薬による治療は有痛性糖尿病性神経障害に対して有効か?

オピオイド鎮痛薬は有痛性糖尿病性神経障害に対して有効であるが、三環系抗うつ薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドと比べて有用性は低い。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2B

解説 :

鎮痛薬を投与する前に、有痛性糖尿病性神経障害の発症原因となっている原疾患 (糖尿病) に対する治療が最優先されるべきであり、日本糖尿病学会・編「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013 年版」を参照されたい¹⁾。

有痛性糖尿病性神経障害は、前述の帯状疱疹後神経痛とともに、神経障害性疼痛の代表的疾患である。有痛性糖尿病性神経障害に対する鎮痛効果を無作為化比較試験 (RCT) で検討されたオピオイド鎮痛薬には、トラマドール^{2,3)}、モルヒネ⁴⁾、オキシコドン⁵⁾、タベンタドール⁶⁾ があり、プラセボに比べて有意な鎮痛効果が示されている。しかしながら、長期的な効果や安全性は不明なままである。

国際疼痛学会 (IASP) の神経障害性疼痛専門家グループによるガイドライン⁷⁾ や本邦の「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」⁸⁾ でも、忍容性や依存の問題

治療必要数 :

NNT : number needed to treat
(望ましい治療効果の患者を 1 人得るために必要な人数)

視覚アナログスケール :

VAS : visual analogue scale
IASP の定義では、痛みを、痛みなしを 0、想像し得る最大の痛みを 100 として表す。100 mm の長さのスケールを用いる

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 :

SNRI : serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

国際疼痛学会 :

IASP : International Association for the Study of Pain

忍容性 :

明白な有害作用 (副作用) が被験者にとってどれだけ耐え得るかの程度

からトラマドールは第二選択薬，その他のオピオイドにおいては第三選択薬となっている。したがって，第一選択薬である三環系抗うつ薬やSNRI，Ca²⁺チャネルα₂δリガンドの投与が優先されるべきであり，トラマドールの長期使用やその他のオピオイド鎮痛薬の使用に際しては疼痛専門医の併診が望ましい。

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病神経障害の治療。（日本糖尿病学会・編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013）。2013；115-128
- 2) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90
- 3) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846
- 4) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334
- 5) Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, et al: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78
- 6) Niesters M, Proto PL, Aarts L, et al: Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth.* 2014; 113: 148-156
- 7) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-731
- 8) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ・編：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版。真興交易医書出版部，東京，2016

CQ40：オピオイド鎮痛薬による治療は複合性局所疼痛症候群（CRPS）の痛みに対して有効か？

CRPSに対するオピオイド鎮痛薬の有効性を示す十分なエビデンスはない。したがって，精神的要因より器質的要因が大きい患者に対してのみ，十分な注意深い患者スクリーニングと管理の下で，短期間のみの投与に止めることが望ましい。

推奨度，エビデンス総体の総括：2D

解説：

CRPSの根本的な病態は不明であるが，その複合的な症状・徴候からその病態は単一の病態ではなく，複数の病態により形成されていると推測される。最近，CRPSは末梢性の障害や交感神経系の機能障害だけではなく，中枢神経系や精神的要因もその成因に大きく関与していると考えられている¹⁾。そのため，治療を効率よく進めるためには，器質的要因と精神的要因を平行して同時にとらえることが重要である²⁾。

複合性局所疼痛症候群：
CRPS：complex regional
pain syndrome

システマティックレビューでは、CRPS に対するオピオイド鎮痛薬の有効性を示す十分なエビデンスはないと述べられている^{3,4)}。CRPS 患者は強い痛みを訴えるため、それに応じて医療者がオピオイド鎮痛薬を投与すると、急速な投与量の増加や長期投与につながり、様々な副作用の出現や依存の形成が懸念される⁵⁾。以上の理由から、精神的要因より器質的要因が大きい患者に対してのみ、十分な注意深い患者スクリーニングと管理の下で、短期間のみの投与に止めることが望ましい。

参考文献

- 1) Bruhl S: An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 113: 713-725, 2010
- 2) Stanton-Hicks M, Burton AW, Bruhl SP, et al: An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: Report of an expert panel. *Pain Pract* 2002; 5: 1-16
- 3) Rowbotham MC: Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006; 22: 425-429
- 4) Bussa M, Guttilla D, Lucia M, et al: Complex regional pain syndrome type I: A comprehensive review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 685-689
- 5) Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al: Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association: Complex regional pain syndrome: Practical diagnostic and treatment guidelines, 4th ed. *Pain Med* 2013; 14: 180-229

CQ41：オピオイド鎮痛薬による治療は中枢性疼痛に有効か？

多発性硬化症の痛みに対して有効である可能性はあるが、質の高いエビデンスが少ないため、中枢性疼痛に対する有効性についての推奨度は低い。

推奨度，エビデンス総体の総括：2D

解 説：

中枢性疼痛患者 15 名（注：脊髄損傷後痛患者 9 名を含む）を対象としたモルヒネ塩酸塩の無作為化比較試験（RCT）では、モルヒネ塩酸塩 9～30 mg の静注でプラセボ群に比べてアロディニアは有意に軽減したが、持続痛には効果がなかった¹⁾。脳卒中後疼痛患者 20 名を対象としたナロキソン塩酸塩静注での RCT では、鎮痛効果についてプラセボ群と有意差はなかった²⁾。

経口オピオイド鎮痛薬の研究として、中枢性疼痛患者 18 名（卒中後疼痛患者 10 名、多発性硬化症患者 8 名）に対するレボルファノールの鎮痛効果を検討した RCT がある。この研究では、対象は、レボルファノール高用量投与群（平均 8.7 mg/日）と低用量投与群（平均 2.7 mg/日）に振り分けられ、投与前と投与 8 週後の VAS が測定された。投与前からの VAS の低下は、脳卒中後疼痛患者では高用量投与群で -16、低用量投与群で -6、多発性硬化症患者では高用量投与群で -63、低用量投与群で -9 であり、多発性硬化症の痛みにおいては有効性

無作為化比較試験
ランダム化比較試験：
RCT：randomized controlled trial

視覚アナログスケール：
VAS：visual analogue scale
IASP の定義では、痛みを、
痛みなしを 0、想像し得る最
大の痛みを 100 として表す。
100 mm の長さのスケールを
用いる

が高かった³⁾。

システマティックレビューでは、中枢性疼痛に対するオピオイドのエビデンスは不十分であるため、ある程度のエビデンスがあるアミトリプチンやラモトリギン、忍容性の高いプレガバリンなどの薬物をまず使用することが推奨されると述べられている⁴⁾。

参考文献

- 1) Attal N, Gaudé V, Brasseur L, et al: Intravenous lidocaine in central pain. *Neurology* 2000; 54: 564-574
- 2) Bainton T, Fox M, Bowsher D, Wells C: A double-blind trial of naloxone in central post-stroke pain. *Pain* 1992; 48: 159-162
- 3) Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al: Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-1232
- 4) Kim JS: Pharmacological management of central post-stroke pain: A practical guide. *CNS Drugs* 2014; 28: 787-797

CQ42: オピオイド鎮痛薬による治療は線維筋痛症の痛みに対して有効か?

トラマドールは線維筋痛症の痛みに対して有用である可能性があるが、患者評価と管理を厳重に行い、長期投与は避けることが望ましい。

推奨度, エビデンス総体の総括: 2C

解説:

海外では、オピオイド鎮痛薬は、多くの線維筋痛症患者に対して使用されているのが現状である。しかし、大規模調査でも、長期間のオピオイド鎮痛薬の投与は、他の治療法に比べて患者の転帰不良であることが示されている^{2,3)}。また、線維筋痛症には精神疾患の合併も多く、このような患者はオピオイド鎮痛薬に対する精神依存を発症するリスクが高い。したがって、線維筋痛症に対してオピオイド鎮痛薬を使用する場合には、①トラマドールにのみに限定する、②短期間でのみ使用する、③精神的要因の少ない患者のみ考慮するなど、薬物の選択や患者評価・管理を厳重にすることが重要である^{2,3)}。

線維筋痛症患者 40 名を対象とした RCT において、トラマドール 37.5 mg/アセトアミノフェン 325 mg 配合錠投与群 (T/A 群) は、プラセボ群と比較して、投与後 91 日の時点で、有意に痛みの程度と圧痛点数が減少した。T/A 群の平均内服量はトラマドール 151 mg, アセトアミノフェン 1,238 mg であり、投与期間中の内服中止率は 19% (プラセボ群は 2%) であった。薬物によると推測される副作用は、悪心 (9%)、めまい (3%)、傾眠 (3%)、便秘 (3%) であった¹⁾。

2016 年に発表されたシステマティックレビュー²⁾ では、トラマドールに関する有効性はある程度認めているが、オピオイド鎮痛薬としての効果ではなく、SNRI としての効果が有効であったと推測しており、オピオイド鎮痛薬の線維筋

痛症に対する有効性と安全性をサポートする臨床研究のエビデンスはないと述べている。また、欧米の各種学会によるガイドラインでは、線維筋痛症に対するオピオイド鎮痛薬の長期投与は、他の治療法に比べて、鎮痛効果や生活の質（QOL）の改善効果が劣っていることから、推奨されないとしている。

参考文献

- 1) Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al: Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-455
- 2) Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, et al: Opioid use in fibromyalgia: A cautionary tale. *Mayo Clin Proc* 2016;91:640-648
- 3) Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO: The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2011;14:6-11