

3. オピオイド鎮痛薬による治療の副作用

□ CQ17：オピオイド鎮痛薬にはどのような副作用があるのか？

オピオイド鎮痛薬による治療の開始時には、悪心・嘔吐、便秘、眠気が高頻度で出現する。その他に、ふらつき、せん妄、排尿障害などがあり、また、稀ではあるが、過量投与によって呼吸抑制が起こる可能性がある。長期使用に伴って、乱用・依存の問題や退薬症候なども発現する可能性があり、医療者はこれら副作用を熟知し対処していかなければならない。

推奨度，エビデンス総体の総括：1A

解 説：

オピオイド鎮痛薬の治療開始時には、一般的な副作用である悪心・嘔吐、便秘、眠気が生じ、これらは3大合併症といわれている。他にも搔痒感やめまい・ふらつき、排尿障害、発汗、せん妄、多幸感なども高頻度にみられる。オピオイド鎮痛薬による治療の開始にあたっては、患者にこれら副作用の可能性を説明しておく必要がある。使用患者の80%が、上記のいずれかの副作用を経験しているといわれている¹⁾。

慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療開始後の副作用についての報告は少ないが、6～18カ月間オピオイド鎮痛薬を処方された患者の44%が治療から脱落し、その原因の32%が副作用であることが報告されている²⁾。オピオイド鎮痛薬開始時だけでなく、継続的に副作用に留意していく必要がある。

オピオイド鎮痛薬による治療が長期化した場合に、急に投与を中止したり、極端に減量したりすると様々な不快な症状が現れるが、これを退薬症候という。退薬症候は、精神症状、自律神経症状、消化器症状などを呈するが、よくみられる症候は、あくび、瞳孔散大、流涙、鼻漏、食欲低下、嘔吐、腹痛、下痢、発汗、心悸高進などである。これら退薬症候を減らすためには、徐々に減量していくこと（漸減）が重要である³⁾。

参考文献

- 1) 日本ペインクリニック学会非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ・編：非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン。真興交易医書出版部，東京，2012；41
- 2) Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al: Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. Pain Physician 2006; 9:1-39
- 3) 深澤圭太：退薬症候とその管理。（慢性疼痛治療～現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識～）。医薬ジャーナル社，大阪，2015；143-147

CQ18：オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐をどのように管理するのか？

副作用としての悪心・嘔吐は、オピオイド鎮痛薬の治療開始時に起こりやすく、予防的な制吐薬の使用が推奨される。耐性が形成されるため、1～2週間程度で改善することが多いが、オピオイド鎮痛薬の増量時には改めて対策が必要である。

推奨度，エビデンス総体の総括：1C

解説：

オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐は、非がん性慢性疼痛患者においては14～34%の頻度で見られるため、対処する必要がある¹⁾。しかし、この悪心・嘔吐は、耐性の形成によって改善することが多く、一般的には、制吐薬の長期投与は不要である。慢性疼痛の治療では、抗うつ薬が処方されていることも多く、オピオイド鎮痛薬同様、悪心・嘔吐の原因となり得る²⁾。

悪心・嘔吐が引き起こされる原因は多岐にわたるが、延髄第4脳室底の化学受容体引金帯（CTZ）、前庭、消化管に存在するオピオイドμ受容体の活性化が関与し、延髄の嘔吐中枢（VC）が刺激されて発症することが多い。CTZでは遊離されたドパミンによるドパミンD₂受容体の活性化、前庭器ではヒスタミンの遊離、消化管では蠕動運動の抑制による胃内容物の停滞が関与し、これら発生機序に応じた制吐薬の使用（表8）が基本となる³⁾。

化学受容体引金帯：
CTZ：chemoreceptor trigger zone

嘔吐中枢：
VC：vomiting center

表8 オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐に用いられる薬物

主な作用部位	使用薬物の分類	一般名	剤型
CTZ	ドパミン受容体拮抗薬	プロクロルペラジン	錠／注
		ハロペリドール	錠／注
		クロルプロマジン	錠／注
前庭器	抗ヒスタミン薬	ジフェンヒドラミン／ジプロフィリン	錠／注
		マレイン酸クロルフェニラミン	錠／注
消化管	消化管運動亢進薬	メトクロプラミド	錠／注
		ドンペリドン	錠／坐剤
CTZ・VC など	非定型抗精神病薬	リスペリドン	錠
		オランザピン	錠／液

ドパミン受容体拮抗薬¹⁾は、長期投与によって錐体外路症状を引き起こす可能性があり、悪心・嘔吐が改善したら速やかに休薬すべきである。リスペリドンは、ドパミン受容体だけではなく、セロトニン受容体にも作用し、オランザピンは、ヒスタミン受容体、ドパミン受容体、セロトニン受容体など複数の受容体に作用するが、いずれもこれらの薬物の制吐作用（いずれも、悪心・嘔吐については保険外使用）についての質の高い研究はない³⁾。

参考文献

- 1) Michna E, Cheng WY, Korves C, et al: Systematic literature review and meta-analysis of the efficacy and safety of prescription opioids, including abuse-deterrent formulations, in non-cancer pain management. *Pain Med* 2014; 15: 79-92
- 2) 平川奈緒美:【難治性慢性痛患者への新しい薬物治療】オピオイドの副作用対策 悪心・嘔吐を中心に. *麻酔* 2013; 62: 829-835
- 3) 橋口さおり: 悪心・嘔吐, 便秘, 眠気. 慢性疼痛治療～現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識～. *医薬ジャーナル*, 大阪, 2015; 148-153
- 4) Critchley P, Plach N, Grantham M, et al: Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: A systematic review. *J Pain Symp Manage* 2001; 22: 631-634

CQ19: オピオイド鎮痛薬による便秘をどのように管理するのか?

オピオイド鎮痛薬による治療中には、便秘が高頻度で生ずる。耐性の形成は、ほとんど起こらないため、オピオイド鎮痛薬による治療期間を通して、排便指導や緩下薬の投与など継続的な対策が必要である。平成29年6月からは、末梢 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンも使用できるようになった。あらゆる対策によっても改善されない場合には、オピオイド鎮痛薬の投与中止を検討する。

推奨度, エビデンス総体の総括: 1B

解説:

オピオイド鎮痛薬による便秘は、悪心・嘔吐と異なり、耐性の形成は稀であり、継続的な対策が必要である。また、オピオイド鎮痛薬以外にも、抗うつ薬や制酸薬などの薬物によっても増悪するため、併用薬物にも注意が必要である。

オピオイド鎮痛薬は、消化管に存在する μ オピオイド受容体に結合し、アセチルコリンの遊離を抑制する。消化管の蠕動運動が抑制され、腸管での通過遅延と水分吸収の亢進、肛門括約筋の過緊張が起これ、排便が困難となる。

便秘の評価法として、形状などをスコア化する Bristol 便形状スケール¹⁾ や腹部の張りなどを評価する日本語版便秘評価尺度 (CAS)、患者報告に基づいて QOL 評価を行う PAC-QOL²⁾ が挙げられる。

便秘は、食習慣や活動性など個人の生活様式が強く影響し、薬物療法のみならず、水分や食物繊維の摂取、運動などの生活指導を行うことも重要である。薬物療法に用いる緩下薬は、便を軟らかくする浸透圧性下剤 (酸化マグネシウム、ラクツロース³⁾)・腸液分泌促進薬 (ルビプロストン) および腸蠕動運動を促進させる腸管刺激性下剤 (ピコスルファート⁴⁾、センノシド³⁾、末梢 μ オピオイド受容体拮抗薬 (ナルデメジン)) に大別される (表9)。また、状態に応じ、浣腸や摘便などを考慮する必要がある。がん性疼痛で行われているような、オピオイド鎮痛薬による治療で行う薬物や剤型の変更 (オピオイド・スイッチング) は、慢性疼痛で使用できる薬物や剤型の選択肢が限られており、難しいことが多い。

Bristol 便形状スケール :
Bristol Stool Form Scale
日本語版 便秘評価尺度 :
CAS : The Japanese Version
of the Constipation Assessment
Scale

PAC-QOL : The Patient
Assessment of Constipation
Quality of Life

表9 オピオイド鎮痛薬による便秘に用いられる緩下薬

使用薬物の分類	一般名	商品名	
小腸刺激性下剤	ヒマシ油	ヒマシ油	
大腸刺激性下剤	センナ製剤	ブルゼニド [®] ／アローゼン [®]	
	ダイオウ	大黄末	
	ピコスルファート	ラキソベロン [®]	
浸透圧性下剤	(塩類)	酸化マグネシウム	マグミット [®]
		水酸化マグネシウム	ミルマグ [®]
		クエン酸マグネシウム	マグコロール [®]
	(糖類)	ラクツロース	モニラック [®]
Cl ⁻ チャンネル作動薬	ルビプロストン	アミティーザ [®]	
膨張性下剤	カルメロースナトリウム	バルコーゼ [®]	
浣腸・下剤坐薬	炭酸水素ナトリウム／無水リン酸二水素ナトリウム	新レシカルボン坐剤	
	ビスコジル	テレミンソフト坐剤	
消化管運動亢進薬	イトプリド塩酸塩	ガナトン [®]	
	モサブリドクエン酸塩	ガスモチン [®]	
末梢 μ オピオイド受容体拮抗薬	ナルデメジントシル酸塩	スインプロイク [®]	

参考文献

- 1) Lewis SJ, Heaton KW: Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 920-924
- 2) Marquis P, De La Loge C, Dubois D, et al: Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. Scand J Gastroenterol. 2005; 40: 540-551
- 3) Agra Y, Sacristán A, González M, et al: Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. J Pain Symptom Manage 1998; 15: 1-7
- 4) Twycross RG, McNamara P, Schuijt C, et al: Sodium picosulfate in opioid-induced constipation: Results of an open-label, prospective, dose-ranging study. Palliat Med 2006; 20: 419-423

CQ20: オピオイド鎮痛薬による眠気をどのように管理するのか？

オピオイド鎮痛薬による眠気は、投与開始時や増量時に起こりやすいが、通常、耐性が形成されるため、数日で軽減することが多い。まず、眠気の強さと苦痛の有無を評価するが、がん性疼痛とは異なり、眠気の発現に至るまでオピオイド鎮痛薬を増量することは望ましくない。過量投与でなければ昏睡に至ることはないが、睡眠薬など中枢抑制作用のある薬物が投与されている場合には、眠気が増強される可能性があり、注意が必要である。

推奨度、エビデンス総体の総括：2C

解 説：

オピオイド鎮痛薬による眠気は、オピオイド鎮痛薬の過量投与の可能性があるため、まず、用量が適切かどうかを確認する。非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療の目的は鎮痛のみならず、QOLやADLの改善であるため、がん性疼痛に比べて投与量が少なくなることが多い。そのため、適切な使用量であれば臨床上、眠気が問題となることは少ない¹⁾。しかし、慢性疼痛の治療では、中枢神経系に作用する薬物が処方されていることも多く、薬物相互作用によって眠気が増強される可能性がある。

副作用としての眠気は、耐性の形成によって改善する可能性が高く、オピオイド鎮痛薬による治療開始時に起こりやすい。その機序は、オピオイド鎮痛薬が、中枢神経系に存在する μ オピオイド受容体に作用することで生じると考えられているが、詳細な機序については明らかにされていない。腎機能低下などの代謝機能障害がある場合に、出現しやすいと考えられている。

眠気を評価することは難しく、活動性の低下や認知機能の変化について、家族を含む患者本人以外からの情報提供も重要である。問題となる場合には、オピオイド鎮痛薬の減量²⁾および中枢神経系に対する薬物の用量調整を検討する。がん性疼痛の治療で行われているコリンエステラーゼ阻害薬³⁾、カフェイン⁴⁾の使用は推奨されない。

参考文献

- 1) 松本禎久, 小笠原利枝, 川村三希子, 他: 眠気. (日本緩和医療学会・編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版). 金原出版, 東京, 2014; 196-203
- 2) McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al: Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. J Pain 2003; 4: 231-256
- 3) Bruera E, Driver L, Barnes EA, et al: Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: A preliminary report. J Clin Oncol 2003; 21: 4439-4443
- 4) Mercadante S, Serretta R, Casuccio A: Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Pain Sympt Manage 2001; 21: 369-372

CQ21：オピオイド鎮痛薬の長期使用で注意しなければならない副作用は？

高用量のオピオイド鎮痛薬を長期にわたって使用した場合、オピオイド誘発性の痛覚過敏、性腺機能障害が生じる可能性が報告されている。処方量を限定し、長期間の使用を避けることが望ましい。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

1) 痛覚過敏

オピオイド鎮痛薬による治療中に鎮痛効果が減弱することが報告され、薬物耐性によるものと考えられていたが、オピオイド鎮痛薬の増量によって改善されず、むしろ、痛みが増悪するため、薬物耐性とは異なる病態が生じることが認識された。長期間にわたり高用量のオピオイド鎮痛薬による治療において発現することが多く、オピオイド鎮痛薬による奇異性疼痛やオピオイド誘発性痛覚過敏という病態が示唆されている^{1,2)}。しかし、基礎研究、健常被験者を対象とした臨床研究が進められているが、詳細については不明な点が多い。オピオイド鎮痛薬の急激な減量や中止によって生じる可能性が指摘されている。

2) 性腺機能障害

オピオイド鎮痛薬の使用は、視床下部－脳下垂体系を中心とした内分泌機能に影響し、特に長期使用によって性腺機能低下が起こることが報告されている³⁻⁵⁾。しかし、発現の機序は明らかではなく、詳細な研究が必要と考えられる⁶⁾。性欲低下、更年期障害、意欲低下などの症状が生じるとされているが、自覚症状・他覚症状による診断が難しいことも多く、症例に応じて、各種ホルモン濃度の検査が必要である。

参考文献

- 1) Brush DE: Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: The paradox of opioid-induced hyperalgesia. *J Med Toxicol* 2012; 8: 387-392
- 2) Low Y, Clarke CF, Huh BK: Opioid-induced hyperalgesia: A review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J* 2012; 53: 357-360
- 3) Seyfried O, Hester J: Opioids and endocrine dysfunction. *Br J Pain* 2012; 6: 17-24
- 4) Katz N, Mazer NA: The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009; 25: 170-175
- 5) Nathaniel K, Norman M: Opioid endocrinopathy: A clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010; 26: 374-380
- 6) Demarest S, Gill R, Adler R: Opioid endocrinopathy. *Endocr Pract* 2015; 21: 190-198

奇異性疼痛：
paradoxical pain
オピオイド誘発性痛覚過敏：
opioid induced hyperalgesia